

表 題 出血性十二指腸球部潰瘍と比較した球後部潰瘍患者の  
予後予測因子および長期転帰に有用なスコアリングに  
ついての検討

論文の区分 論文博士

著 者 名 関口 裕美

所 属 自治医科大学  
内科学講座消化器内科学部門

2023年10月12日申請の学位論文

紹 介 教 員 地域医療学系専攻 専攻科 消化器内科学  
職名・氏名 教授 大澤 博之

## 目次

1. はじめに	p. 2
2. 研究の背景	p. 3
3. 研究目的	p.20
4. 研究方法	p.20
5. 研究結果	p.23
6. 考察	p.31
7. 結論	p.37
8. 今後の展望と課題	p.38
9. 謝辞	p.46
10. 参考文献	p.48

## 1. はじめに

十二指腸潰瘍は、解剖学的に十二指腸球部潰瘍（以下、球部潰瘍と記載する）と十二指腸球後部潰瘍（以下、球後部潰瘍と記載する）に分類される（図1）。2009年のヨーロッパからの報告では *Helicobacter pylori*（以下、*H. pylori*と記載する）起因性十二指腸潰瘍の割合は、81.2%（95%信頼区間：80.6-81.8%）と推定されており、そのほとんどが球部潰瘍であり、球後部潰瘍の頻度は少ない [1]。わが国でも十二指腸潰瘍の手術を受けた115人の患者のうちわずか8人（7%）が球後部潰瘍を発症しており、その発生頻度は低いと報告されている [2]。しかし、これらの研究は主に1950年代～1980年代に行われ、球後部潰瘍の診断は上部消化管造影検査、外科的所見、剖検に基づいて行われていることから、現状とは乖離している可能性がある。当時はX線透視造影検査によって球後部潰瘍は十二指腸下行脚中心の消化性潰瘍で幽門輪より5cm以上肛門側に発生した消化性十二指腸潰瘍と定義されていた [3, 4]。

最近では *H. pylori* の感染率低下や除菌治療の普及に伴い、十二指腸球部潰瘍の症例は減少傾向にある。一方、球後部潰瘍ではその多くが *H. pylori* は陰性であり [5]、日常診療では出血性十二指腸潰瘍の患者に遭遇する頻度が大きく減少しているという実感は乏しい。また、球後部潰瘍ではこれまで有用な臨床デ

ータが少なく、長期転帰・長期予後・予後予測に関する研究もほとんど報告されてこなかったのが現状である。

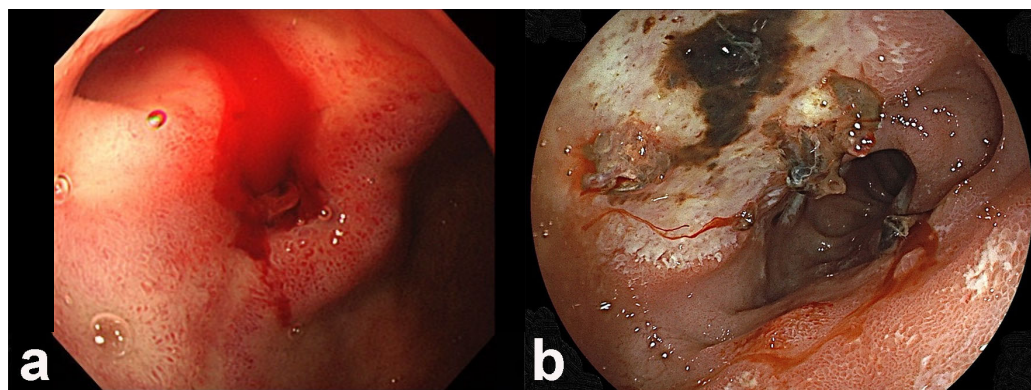


図 1. 十二指腸潰瘍の内視鏡所見 a)球部潰瘍 b)球後部潰瘍

文献[6]より引用・改変

## 2. 研究の背景

### 2-1. 潰瘍の定義と疫学

消化性潰瘍とは、胃潰瘍ならびに十二指腸潰瘍を包括する用語である。組織学的には、粘膜筋板を貫通する良性の上皮欠損を潰瘍と定義されており、粘膜筋板に達しないものはびらんと定義されている。内視鏡診断では、直径 3 mm 以上（もしくは 5 mm 以上）の粘膜欠損が認められた場合を潰瘍と定義している [7, 8]。消化性潰瘍の二大原因は、*H. pylori* 感染と非ステロイド性消炎鎮痛薬 NSAIDs (nonsteroidal anti-inflammatory drugs) である。*H. pylori* はヒトの胃粘膜に感染する微好気性グラム陰性らせん状桿菌であり、1983 年に Warren



と Marshall [9]により報告され、胃・十二指腸潰瘍患者において高率に関連していることが明らかになった。本邦では 2000 年 11 月より *H. pylori* 感染の診断と除菌治療が胃・十二指腸潰瘍に対して保険適応となり、続いて 2013 年 2 月より *H. pylori* 感染性胃炎そのものが保険適応となった。*H. pylori* 除菌治療の普及に伴い胃・十二指腸潰瘍の総数は大きく変化し、厚生労働省の患者調査では総患者数は 1987 年から 2020 年にかけて年々減少傾向である（図 2）[10]。2020 年の総患者数では胃潰瘍は 202000 人、十二指腸潰瘍は 29000 人であり、1987 年と比較してそれぞれ 33.0%、12.2%まで減少している。除菌療法のみならず、H<sub>2</sub>RA (histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist:ヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗薬)、PPI (proton pump inhibitor:プロトンポンプ阻害薬)を代表とする強力な酸分泌抑制薬が開発され、消化性潰瘍の治療成績は著しく改善した。

しかし、消化性潰瘍のうち出血性潰瘍は良性疾患ながらも依然として 5-14% [11-15]と高い死亡率を示しており、その多くは入院を必要とし、日常の臨床において実際に診察することの多い緊急疾患である。

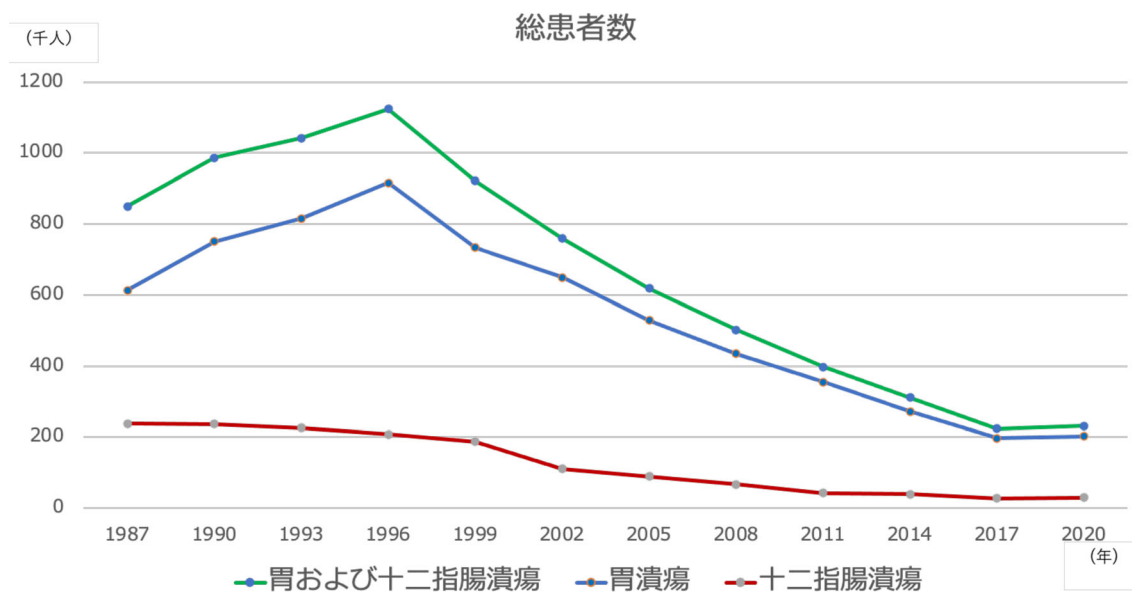


図 2. 消化性潰瘍総患者数の推移 (文献[10]より引用・作成)

## 2-2. 出血性胃十二指腸潰瘍の治療

### ① 内視鏡的止血治療について

出血性胃・十二指腸潰瘍に対する内視鏡的止血治療は、PPI などによる薬物単独療法と比較して、初回止血効果および再出血予防効果が高く、手術移行率や死亡率を減少させるため有用である [16, 17]。そのような内視鏡的止血治療の適応は、活動性出血または露出血管を有する症例 (Forrest I a、I b、II a) とされている (表 1) [18-21]。

内視鏡的止血治療には、機械的止血法のクリップ法、薬剤局注法の純エタノール注入および高張食塩水エピネフリン局注法、凝固法の高周波凝固やアルゴンプラズマ凝固などがある。止血成功後は治療効果向上のために酸分泌抑制剤の投与が有用である [18]。それでも止血困難な出血性潰瘍では血管内治療 (interventional radiology: IVR) や外科的治療を検討する。

表 1. 改変 Forrest 分類 [21]より引用・改変

Active bleeding (活動性出血)	
I a	Spurting hemorrhage (噴出性出血)
I b	Oozing Hemorrhage (湧出性出血)
Recent bleeding (出血の痕跡を認める潰瘍)	
II a	Visible vessel (非出血性露出血管)
II b	Adherent clot (血餅付着)
II c	Hematin-covered lesion (黒色潰瘍底)
No bleeding(出血なし)	
III	No sign of recent hemorrhage (最近の出血なくきれいな潰瘍底)

## ② 非内視鏡的止血治療について

出血や穿孔のない胃十二指腸潰瘍の治療および止血後の追加治療は *H. pylori* 感染および NSAIDs 内服の有無により治療方針が異なる。NSAIDs を内服している場合は、可能ならば中止し、酸分泌抑制薬の投与が推奨される。NSAIDs 中止が不可能な場合は、第一選択として PPI が推奨される [18]。*H. pylori* 感

染陰性かつ NSAIDs 内服のない場合、カリウムイオン競合型アシッドブロッカー（potassium competitive acid blocker: P-CAB）あるいは PPI のいずれかを第一選択とすることが強く推奨されている [18, 22]。 *H. pylori* 感染陽性で NSAIDs 内服がない場合、 *H. pylori* 除菌治療は潰瘍の治癒速度を促進して再発予防にも有用であるため、潰瘍閉鎖前に除菌を開始することも許容される [18, 23]。また、除菌治療が失敗する可能性もあることから、確実な潰瘍閉鎖をするために 1.5 cm 以上の活動期の胃潰瘍には除菌治療に引き続いて酸分泌抑制薬を追加することが望ましいと報告されている [23, 24]。

### 2-3. 上部消化管出血のリスク評価のスコア

上部消化管出血は日常的に見られる緊急性の高い疾患である。上部消化管出血における消化性潰瘍の割合は約 60% と最も多く [25]、胃潰瘍に比較して十二指腸潰瘍の頻度は低い [10]。しかし、良性疾患にも関わらず、入院時の上部消化管出血における死亡率は約 10% と高く [26]、その診断時に患者の転帰を予測することは適切な治療を決定するためにも重要である。上部消化管出血の内視鏡的止血治療の予測精度を評価するため、以前から 4 つの予測スコアが表 2 に示すように報告されている [27-30]。これらの予測モデルは、食道、胃、十

二指腸からの上部消化管出血の患者の転帰に基づいて考案された。以下に4つの予測スコアについて詳細に説明する。

**表2 上部消化管出血に関する既存の4つのリスク評価の特徴**

[27-31] より引用・改変

スコア名	評価項目	有用性
Complete Rockall score	・内視鏡所見	
Glasgow-Blatchford score	・内視鏡所見を含まない ・自覚症状	治療介入の必要性の予測に有用
PNED score	・内視鏡治療成績 ・入院までの時間 ・ASA-PSによる術前状態	30日以内の死亡予測に有用
AIMS65 score	・年齢、バイタル、身体所見、採血結果のみで簡便評価	・30日以内の死亡予測に有用

### ① Complete Rockcall Score

Rockall score [27]には、臨床評価のみの Clinical Rockall score と臨床評価および内視鏡所見による Complete Rockall score がある。表3に Complete Rockall score を示す。

表 3 . The complete Rockall Score [27] より引用・改変

Variable	Score
Age (years)	
<60	0
60-79	1
80≦	2
Shock Index	
No shock (Heart Rate (beats per minute) <100 and Systolic Blood Pressure(mm Hg) ≧ 100)	0
Tachycardia (Heart Rate (beats per minute) >100 and Systolic Blood Pressure(mm Hg) ≧ 100)	1
Hypotension(Systolic Blood Pressure(mm Hg) <100)	2
Co-morbidity	
No major comorbidity	0
Cardiac failure, ischemic heart disease, any major comorbidity	1
Renal failure, liver failure, disseminate malignancy	2
Endoscopic diagnosis	
No lesion identified or Mallory-Weiss tear	0
All other diagnoses	1
Malignancy of upper gastrointestinal tract	2
Stigmata of hemorrhage	
None of dark spot only	0
Blood in upper gastrointestinal tract, adherent clot, visible vessel, bleeding	2

Complete Rockall score は年齢、バイタルサイン（血圧、脈拍）、合併症（虚血性心疾患、鬱血性心不全、腎不全、肝不全、播種性悪性腫瘍）、内視鏡所見（Mallory-Weiss 症候群、上部消化管悪性腫瘍、その他の異常所見）、出血（黒色出血斑、上部消化管出血、血塊、露出血管、活動性出血）で評価される。点

数が高いほど急性上部消化管出血の再出血・死亡リスクが高く、0-2点では死亡率は0.3%であるが、8点以上では41.1%と報告されている。

## ② Glasgow-Blatchford Score

Glasgow-Blatchford score (GBS) [28] (表4)には内視鏡所見は含まれず、年齢、バイタルサイン（血圧、脈拍）、自覚症状（黒色便、失神）、既往歴（肝疾患、心不全）、血液生化学検査所見（Hb、BUN）のみでスコアリングできるため、初療時点でのリスク評価が可能である。GBS 7点以上は入院による加療または内視鏡治療が必要であり、1点以下であれば緊急内視鏡は行わずに外来での加療が可能だと報告されている。

表 4. The Glasgow Blatchford Score [28] より引用・改変

Variable	Score
Heart rate (beats per minute) $\geq 100/\text{min}$	1
Systolic blood pressure (mmHg)	
100-109	1
90-99	2
<90	3
Blood urea nitrogen (mg/dl)	
$18.2 \leq < 22.4$	2
$22.4 \leq < 28.0$	3
$28.0 \leq < 70.0$	4
$70.0 \leq$	6
Hemoglobin (g/dL)	
Male $12.0 \leq < 13.0$	1
$10.0 \leq < 12.0$	3
<10.0	6
Female $10.0 \leq < 12.01$	1
<10.0	6
Other markers	
Presentation with melaena	1
Presentation with syncope	2
Hepatic disease	2
Heart failure	2

### ③ PNED score

PNED (Progetto Nazionale Emorragia Digestiva) score (表 5)は、米国麻酔科学会 (American Society of Anesthesiologist : ASA) による術前の身体状態 (Physical Status : PS) を評価した ASA-PS や内視鏡治療成績が反映されていることが特徴である[29]。年齢、入院までの時間、採血結果 (Hb)、合併症



(腎不全、肝硬変、悪性腫瘍)、ASA-PS $\geq$ 3、内視鏡治療の成績(再出血、内視鏡治療不可能)でスコアリングされている。0-4 点が低リスク、5-8 点が中リスク、9 点以上が高リスクであり、高リスクでは 30 日以内の死亡率が 30%と報告されている。

表 5. The PNED score [29] より引用・改変

Variable	Score
Age $\geq$ 80 years	2
Time from Onset of Symptoms to Hospitalization <8h	1
Hemoglobin (g/dL) $\leq$ 7	2
Co-morbidity	
Renal Failure	2
Neoplasia	3
Liver Cirrhosis	3
ASA classification	
3	1
4	3
Rebleeding	3
Failure of endoscopic treatment	4

#### ④ AIMS65 score

AIMS65 score (表 6)は 上部消化管出血患者の院内死亡率予測ツールである [30]。PNED score とは異なり内視鏡所見や背景疾患は考慮されず、年齢、来院時のバイタル (収縮期血圧)、身体所見(精神・意識障害)、採血検査 (Alb、PT-INR) のみで簡便に評価できる。2 点以上が高リスク群であり、5 点は院内死亡率が 24.5%であると報告されている。

表 6. The AIMS65 score [30] より引用・改変

Visible	Score
Albumin <3 g/dL	1
PT-INR >1.5	1
Systolic Blood Pressure <90mmHg	1
Altered Mental Status (Glasgow coma scale < 14)	1
Age >65yr	1

Stanley らによる上部消化管出血症例の多施設前向きコホート研究では治療介入の必要性について検討し、AUROC (area under receiver operating characteristic: ROC 曲線) は GBS 0.86, complete RS 0.7、PNED score 0.69、AIMS65 score 0.68 を示して全体として有意差認め ( $p<0.001$ )、GBS が最も有用であった [31]。死亡の予測については、PNED score と AIMS65 score がいずれも 0.77 を示し、GBS 0.64 よりも優れていたと報告されている ( $p<0.001$ )

[31]。近年、これらのスコアリングシステムは、主に出血性胃潰瘍の患者に対して効果的に使用されている。

#### 2-4. 特発性消化性潰瘍

特発性消化性潰瘍（idiopathic peptic ulcer disease）とは、*H. pylori*感染と NSAIDs 内服という 2 大成因以外の様々な疾患や考慮すべき原因を除外しても、それでもなお原因が不明である消化性潰瘍である。特発性潰瘍の診断に必要な既知の因子として下記の項目が挙げられている [32]（表 7）。

表 7. 特発性潰瘍の診断に必要な既知の因子 [32] より引用・改変  
(2 大成因の *H. pylori* 感染、NSAIDs 内服を除く)

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>① 薬剤性潰瘍（選択的セロトニン再取り込み阻害薬、抗癌剤、アレンドロン酸、など）</li><li>② 悪性腫瘍（癌、リンパ腫、転移性腫瘍）</li><li>③ 全身性疾患（Crohn 病、Zollinger-Ellison 症候群、好酸球性胃腸炎など）</li><li>④ non-<i>H. pylori</i> <i>Helicobacter</i> species: (<i>Helicobacter heilmannii</i> など)</li><li>⑤ 感染症（サイトメガロウイルス、梅毒など）</li><li>⑥ 重篤な身体的ストレス・心理的ストレス：頭部外傷（Cushing 潰瘍）や全身熱傷（Curling 潰瘍）および Intention Care Unit (ICU)における ICU 潰瘍など</li></ul> |
|--|

さらに、特発性潰瘍診断のフローチャートも示されている(図3) [33]。本邦における特発性潰瘍は1999年～2003年の報告では0.9—2.6%で少なかったが[34-37]、Kannoらの報告によると2012～2013年には12.0% (胃潰瘍 12.2%, 十二指腸潰瘍 11.1%)とその比率が増加している[38]。 *H. pylori*の感染率の低下や除菌治療の普及により、*H. pylori*起因性潰瘍の減少もこの数値に影響していると考えられる。

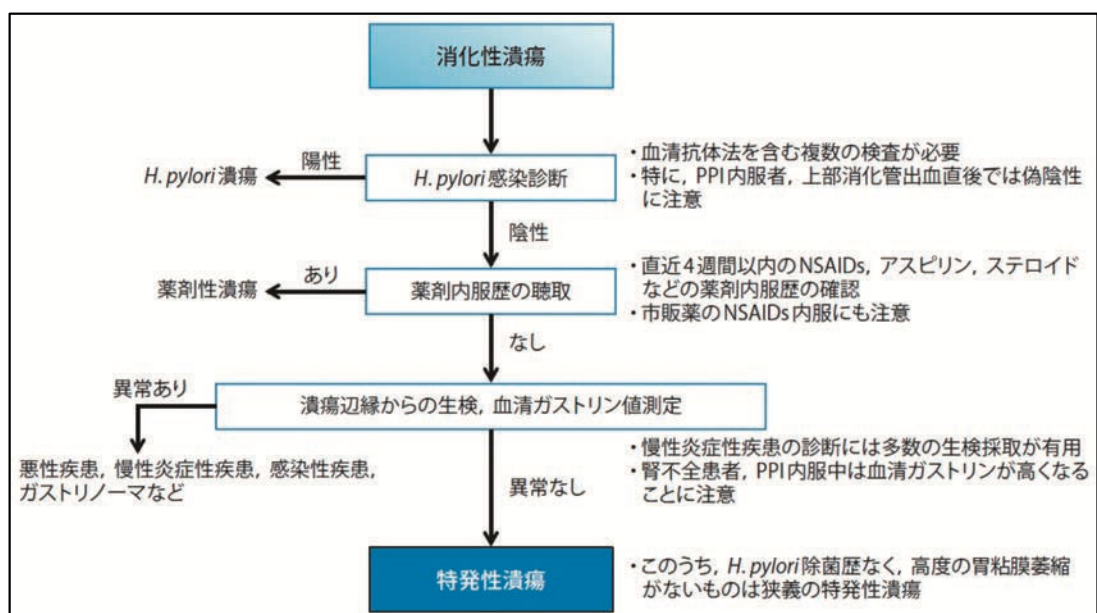


図3. 特発性潰瘍診断のフローチャート [33] より引用

特発性潰瘍の臨床的な特徴として、悪性腫瘍、虚血性心疾患、慢性腎不全、肝硬変、敗血症など重篤な合併症が多い [38-42]。その病態としては、胃酸分泌能亢進、胃排出能亢進、粘膜防御能低下、精神的ストレス、喫煙の関与、遺伝的要素、高ガストリン血症などを背景にしている可能性が示唆されている [43]。発生部位は胃前庭部から十二指腸球部に多く [44]、治療法については一

一般的な消化性潰瘍と同様に P-CAB や PPI が第一選択と提案されているが、潰瘍治癒率が低く難治性であり、再発率や再出血率が高いことが今後の課題となっている [45-47]。

本邦の後ろ向き研究では PPI 投与下の 12 週までの潰瘍治癒率は 77.4%で、*H. pylori*潰瘍 (95.0%) より有意に低く [47]、海外の報告では特発性潰瘍治癒後 12 ヶ月時点での累積再発率は 13.5%で 除菌治療をした *H. pylori*潰瘍における 2.5%と比較すると有意に高い [45]。Wong らの報告では、特発性出血性潰瘍の治癒後に 7 年間無治療で経過観察された症例の累積再発率は 43.2%で、出血性 *H. pylori*潰瘍の 11.2% より高く、再出血率と総死亡率も特発性潰瘍で高かった [42]。

特発性潰瘍の一因として虚血の関与が考えられている。虚血性十二指腸潰瘍は難治性であり、酸分泌抑制薬の効果が不明で標準化された治療法が確立していないため、Future Research Question として消化性潰瘍ガイドライン 2020 に取り上げられ、今後も臨床的に重要な病態である [18]。

## 2-5. 出血性十二指腸潰瘍数の経時的変化

出血性十二指腸潰瘍の頻度は、十二指腸の部位により異なっている可能性がある。そこで我々は自治医科大学における出血性十二指腸潰瘍数の推移を潰瘍部位別（球部と球後部）に調査した（図4）。

当院の2007年～2017年の出血性十二指腸潰瘍の総数は横ばいであったが、球後部潰瘍の割合が15%から41%に上昇していることが明らかとなった。

2000年以前の報告では球後部潰瘍は稀とされていたが、最近では症例数自体が増加していることが示唆された。

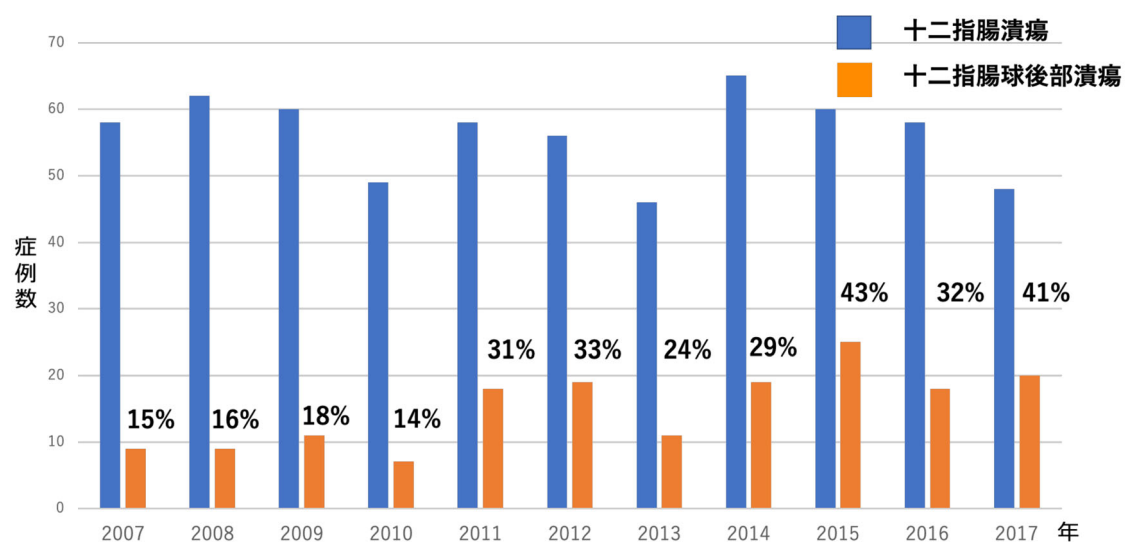


図4. 当院における出血性十二指腸潰瘍および球後部潰瘍の症例数

## 2-6. 十二指腸球後部潰瘍の成因

球後部潰瘍は、球部潰瘍と比較して出血、狭窄、穿孔を合併する頻度が高く [48, 49]、好発部位は上十二指腸角から十二指腸乳頭部の内側と報告されているが [50]、その病因はいまだ不明な点が多い。

1993 年の松村らの報告では、糖尿病性腎症で維持透析中の出血性球後部潰瘍を発症した 1 例の原因として、局所粘膜の循環障害が関与している可能性を指摘している [51]。1999 年の岸野らは、心血管術後に発症した出血性球後部潰瘍の 4 症例について支配血管の虚血性変化の関与を病因として考察している [52]。2021 年阿部らは、重症拡張型心筋症に対する定常流型左室補助人工心臓術後の 4 年目に十二指腸球後部潰瘍から穿孔をきたした 1 例を報告し、背景に多臓器不全、播種性血管内凝固が存在し、さらに画像診断で門脈ガス像や胃壁内気腫が認められていることから、複数の背景疾患による腸管虚血を病因として考察している [53]。

十二指腸は、腹腔動脈系と上腸間膜動脈系の両者から複雑な側副血行路の血流を受けている。そのため基礎疾患による虚血に起因した粘膜血流の低下が、球後部潰瘍の原因となる可能性が示唆されている。このような虚血性の十二指腸潰瘍の自覚症状として急性発症の腹痛や出血、慢性的な腹痛や体重減少が報告

されており、内視鏡所見では縦走潰瘍や周辺粘膜の浮腫・発赤性病変が虚血を疑う根拠とされている。慢性症状を訴える虚血性十二指腸潰瘍では、動脈硬化の強い腹腔動脈や上腸間膜動脈の狭窄・閉塞・塞栓を認める症例が報告されている[54-56]。

周囲臓器からの影響としては十二指腸球後部から下行脚は胆汁や膵液の暴露を受ける領域であり、潰瘍治癒が遷延することは容易に予想される。また虚血性十二指腸潰瘍の背景疾患は、その原因として重篤あるいは複数のリスク因子をもつ症例が多いため治療に難渋し予後が悪いと考えられている。しかし、虚血性十二指腸潰瘍そのものの治療に関しては症例報告の14例のみにとどまっており、randomized-controlled trial (RCT)、コホート研究、症例対象研究はいずれも報告されていない。症例報告では内服や保存治療のみでの改善は約半数程度であり、酸分泌抑制薬の有効性も明らかではない。しばしば治療に難渋し、死亡例も報告されている。

以上より、球後部潰瘍には虚血が要因として最も有力ではあるが、多様な背景因子の複合的な影響も考えられる。過去には球後部潰瘍の頻度は比較的稀とされてきたが、医療の進歩に伴い多くの併存症を抱えている患者を集学的に治療する機会が増えており、前述の当院の集計からも増加傾向がうかがえる。一方、重症で治療に難渋するケースが多いにもかかわらず、患者の特徴やリスク



因子、予後について大規模な報告は皆無であった。また、長期転帰・長期予後・予後予測に関する研究も報告されてなかったのが現状である。本研究ではこれらの問題点を明らかにすることを目的にした。

### 3. 研究目的

本研究の目的は、以下の3つを明らかにすることである。

- ① 十二指腸球部潰瘍と比較した球後部潰瘍の背景疾患の特徴、治療転帰
- ② 十二指腸潰瘍の死亡予測因子の割り出しおよび長期予後
- ③ 十二指腸球後部潰瘍に対する最適な死亡予測モデル

### 4. 研究方法

#### 4-1. 研究対象者

研究対象基準は、2007年1月から2018年12月の間に当院の上部消化管内視鏡で出血性十二指腸潰瘍と診断され、かつ入院治療を要した症例を対象とした。研究期間中に、自治医科大学附属病院で上部消化管内視鏡により十二指腸潰瘍と診断された480名の患者のうち、消化管出血を示唆する症状や血中ヘモグロ

ビン濃度の低下がなく、十二指腸潰瘍が出血原因ではない入院患者 63 名を除外した。さらに、入院せずに外来治療を受けた 145 名の患者を除外した。最終的には 272 名が解析の対象となった。このうち、十二指腸球部にのみ潰瘍を認めた症例（以下、球部潰瘍群）が 182 例、球後部を含んで潰瘍を認めた症例（以下、球後部潰瘍群）が 90 例だった(図 5)。

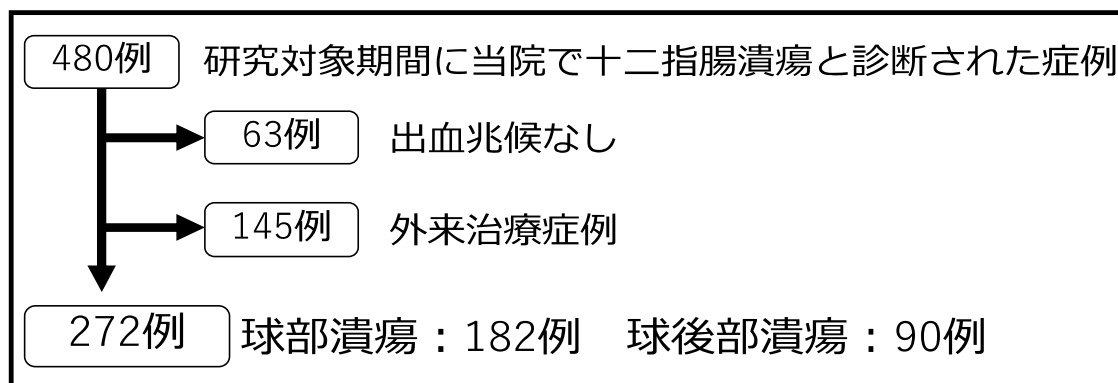


図 5. 研究対象者の症例数

上記の患者の診療録を後ろ向きにレビューし、必要なデータを抜粋した。

*H. pylori* の感染状態は、血清 *H. pylori* IgG 抗体（栄研ラテックスキット：栄研化学株式会社、東京、日本）、便中 *H. pylori* 抗原簡易迅速テスト（ImmunoCard STAT!：メリディアンバイオサイエンス社、シンシナティ、オハイオ州、米国）、<sup>13</sup>C-尿素呼吸試験（UBIT：大塚製薬株式会社、東京、日本）、病理組織学診断によって判定した。全体的な経過観察期間は上部消化管内視鏡による出血性十二

指腸潰瘍の診断日から、最後の診察日または死亡日までの期間とした。上部消化管出血のリスク評価については、2-3 で前述したスコアリングを球後部潰瘍へ応用することを試みた。本研究では、プロトロンビン時間や血清アルブミンのデータが全例では得られなかったため、AIMS65 score は使用できなかった。そのためこの2項目を必要としないGBS、Complete Rockall score、PNED score の3つを比較検討し、最適な出血性十二指腸潰瘍の予測モデルを模索することにした[6]。この研究は、自治医科大学附属病院の施設審査委員会の承認を得て行われた（臨 A20-085）。

#### 4-2. 統計解析

球部潰瘍群および球後部潰瘍群の連続データは Student の t 検定で比較し、カテゴリーデータは  $\chi^2$  検定または期待値が 5 未満の場合は Fisher の正確確率検定で比較した。30 日以内の死亡率の予測性能の評価には、Receiver Operating Characteristic curve (ROC 曲線)を使用した。生存期間は Kaplan-Meier 法で解析し、差は log-rank 検定で評価した。死亡の予測因子は、Cox 比例ハザードモデルで評価した。多変量解析で用いる因子は、ステップワイズ法で選択した。差は  $p < 0.05$  のときに有意とみなした。これらの解析には、Statflex version 7.0

software (Artech Co., Ltd., Osaka, Japan)を使用した。

## 5. 研究結果

### 5-1. 球部潰瘍と球後部潰瘍のベースライン比較

球部潰瘍群と球後部潰瘍群の2群間の診断時の年齢、性別、*H. pylori*感染状況、自覚症状、背景疾患、内服薬、内視鏡所見、各リスク評価などを比較した(表8)。

*H. pylori*感染症は、球部潰瘍群で有意に頻度が高く ( $p < 0.001$ )、球後部潰瘍群では高齢者や糖尿病、心・脳血管障害の合併頻度が有意に高かった

( $p < 0.001$ )。また、球後部潰瘍群では担癌患者、高血圧、透析を必要とする慢性腎臓病などの併存疾患が多く認められた。初回上部消化管内視鏡の前に輸血を受けている症例も球後部潰瘍群で多かった。Forrest分類では、球後部潰瘍群のForrest IIaの割合は、球部潰瘍群に比べ低かった。

表 8. 出血性十二指腸潰瘍との診断時の特徴の比較 [6] より引用・改変

	球部潰瘍 (n=182)	球後部潰瘍 (n=90)	p-value
年齢 (平均値 ± SD)	58.4 ± 16.5	69.9 ± 12.6	<0.001
性別,男性, n (%)	146 (80)	69 (77)	0.498
喫煙者, n (%)	60 (32)	20 (22)	0.067
悪性腫瘍, n (%)	23 (12)	24 (27)	0.003
<i>H. pylori</i> 感染, n (%)			
陽性	108 (59)	4 (4)	<0.001
陰性	40 (22)	44 (49)	<0.001
不明	34 (18)	42 (47)	<0.001
糖尿病, n (%)	24 (13)	40 (44)	<0.001
高血圧症, n (%)	60 (33)	43 (48)	0.017
心・脳血管障害, n (%)	53 (29)	47 (52)	<0.001
肝硬変, n (%)	9 (5)	8 (9)	0.206
血液透析 n (%)	12 (7)	16 (18)	0.004
抗血栓薬 n (%)*	33 (18)	22 (24)	0.222
NSAIDs, n (%)	13 (7)	11 (12)	0.164
プロトンポンプ阻害薬, n (%)	9 (5)	15 (17)	0.001
輸血, n (%)	87 (48)	59 (66)	0.015
臨床症状, n (%) **			
ショック状態***	21 (12)	7 (8)	0.336
吐血	60 (33)	16 (18)	0.008
下血	108 (59)	58 (64)	0.416
血便	5 (3)	5 (6)	0.246
吐血を伴わない貧血****	29 (16)	13 (14)	0.749
Forrest 分類, n (%)			
Ia (Spurting arterial hemorrhage)	18 (10)	10 (11)	0.755
Ib (Oozing hemorrhage)	44 (24)	29 (32)	0.158
IIa (Non-bleeding visible vessel)	53 (29)	14 (16)	0.014
IIb (adherent clot)	23 (13)	17 (19)	0.170
IIc (Black spot in ulcer base)	3 (2)	4 (4)	0.166*****
III (clean ulcer base)	41 (23)	16 (18)	0.365
PNED score, 平均値 ± SD	3.4 ± 3.0	6.8 ± 3.8	<0.001
Complete Rockall score, 平均値 ± SD	4.5 ± 1.9	4.8 ± 1.5	0.239
Glasgow-Blatchford score, 平均値 ± SD	10.5 ± 4.0	10.7 ± 3.7	0.842

SD: 標準偏差, *H. pylori*: *Helicobacter pylori*, NSAIDs: 非ステロイド性消炎鎮痛剤, PNED: Progetto Nazionale Emorragie Digestiva

\*抗血栓薬：低容量アスピリン、ヘパリン、ワルファリン、直接型経口抗凝固薬 (ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン)、抗血小板薬 (クロピドグレル、チクロピジン、シロスタゾール)

\*\*重複している症状あり

\*\*\*ショックの診断：血圧低下 (収縮期血圧 90mmHg 以下) と小項目 (①心拍数 100 回/分以上、②微弱な脈拍、③爪床の毛細血管の refilling 遅延、④意識障害・不穏・興奮状態、⑤乏尿・無尿 ⑥皮膚蒼白と冷汗) の 3 項目以上 [57]

\*\*\*\* 貧血の基準：成人男子 13g/dL 以下、成人女子 12g/dL 以下、高齢者 11.0mg/dL 以下

\*\*\*\*\* フィッシャーの正確確率検定

## 5-2. 治療転帰

2 群の患者の長期転帰を比較した (表 9)。

表 9. 出血性十二指腸潰瘍と診断された患者の転帰 [6] より引用・改変

	球部潰瘍 (n=182)	球後部潰瘍 (n=90)	p-value
初回治療, n (%)			
保存的治療のみ	71 (39)	44 (49)	0.120
内視鏡的止血治療	104 (57)	40 (44)	0.048
外科的治療	1 (1)	1 (1)	0.553**
血管内治療	0 (0)	1 (1)	0.330**
複合的治療*	6 (3)	4 (4)	0.734**
入院中の使用薬剤, n (%)***			
ボノプラザン	31 (17)	14 (16)	0.757
プロトンポンプ阻害薬	149 (82)	75 (83)	0.765
ヒスタミン H2 受容体拮抗薬	2 (1)	1 (1)	0.792**
ミソプロストール	0 (0)	8 (9)	<0.001**
ポラプレジンク	3 (2)	0 (0)	0.297**
30 日以内の死亡, n (%)	1 (1)	12 (13)	<0.001**
全体の追跡調査日数, 平均 ± SD	1011 ± 1217	584 ± 907	0.147
追跡調査中の死亡, n (%)	14 (8)	32 (36)	<0.001
初回 EGD から死亡までの日数, 平均 ± SD	883 ± 1068 (n=14)	246 ± 405 (n=32)	0.008

SD: 標準偏差, EGD: 上部消化管内視鏡検査

\*複合的治療: 初回治療時に内視鏡的止血治療・外科的治療・血管内治療のいずれかを組み合わせた治療を行なった症例

\*\* フィッシャーの正確確率検定, \*\*\* 重複している内服薬あり

内視鏡的止血治療の実施頻度は、球後部潰瘍群で低かった ( $p = 0.048$ )。プロスタグランジン製剤であるミソプロストールは、球後部潰瘍群で使用頻度が高かった ( $p < 0.001$ )。初回の上部消化管内視鏡検査から 30 日以内の死亡率は、

球部潰瘍 1 例 (8%) よりも球後部潰瘍 12 例 (13%) で高かった ( $p < 0.001$ )。患者の平均追跡調査期間は 2.6 年で、追跡調査中の死亡率は球部潰瘍 14 例 (8%)、球後部潰瘍 32 例 (36%) で球後部潰瘍群の方が有意に高かった ( $p < 0.001$ )。

### 5-3. 死亡率の予測因子

出血性十二指腸潰瘍における死亡率の予測因子は、交絡変数を減少させるために多変量解析が可能な Cox 比例ハザード回帰モデルを用いて評価した(表 10)。

全ての因子は、初回の上部消化管内視鏡時の状態に基づいて検討した。単変量解析では、高齢 (60 歳以上)、球後部潰瘍、悪性腫瘍、糖尿病、肝硬変、心・脳血管障害、抗血小板薬・抗凝固薬の使用、輸血が死亡率の有意な予測因子として特定された。多変量解析では、球後部潰瘍、悪性腫瘍の併発、肝硬変、抗血小板薬・抗凝固薬の使用、輸血の 5 因子が死亡の有意な予測因子として同定され、球後部潰瘍が最も高いハザード比を示した。1 年後の生存率は球部潰瘍患者で 95%、球後部潰瘍で 65% であった。球後部潰瘍群では、球部潰瘍群に比べて生存率が有意に低かった ( $p < 0.001$ , log-rank test) (図 6)



表 10. 死亡率の予測因子 (Cox proportional hazards model)

[6] より引用・改変

危険因子	単変量解析			多変量解析		
	ハザード比	95% 信頼区間	p 値	ハザード比	95% 信頼区間	p 値
年齢, $\geq 60$ 歳	2.144	1.109-4.144	0.023			
男性	1.022	0.507-2.060	0.95			
球後部潰瘍	6.198	3.295-11.656	<0.001	4.656	2.319-9.349	<0.001
喫煙者	0.668	0.322-1.384	0.277			
悪性腫瘍	4.894	2.718-8.810	<0.001	4.059	2.173-7.582	<0.001
糖尿病	2.553	1.418-4.598	0.002	1.672	0.884-3.165	0.114
肝硬変	4.091	1.819-9.199	<0.001	2.935	1.235-6.972	0.015
高血圧症	0.961	0.529-1.748	0.961			
心・脳血管障害	2.134	1.187-3.835	0.011			
血液透析	1.563	0.698-3.502	0.277			
抗血栓薬*	2.068	1.113-3.845	0.022	2.241	1.169-4.295	0.015
NSAIDs	0.510	0.123-2.109	0.353			
プロトンポンプ阻害薬	1.481	0.627-3.498	0.371	0.471	0.191-1.162	0.102
輸血	2.592	1.341-5.354	0.005	2.081	1.051-4.122	0.036

NSAIDs: 非ステロイド性消炎鎮痛剤,

\*抗血栓薬: 低容量アスピリン、ヘパリン、ワルファリン、直接型経口抗凝固薬 (ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン)、抗血小板薬 (クロピドグレル、チクロピジン、シロスタゾール)

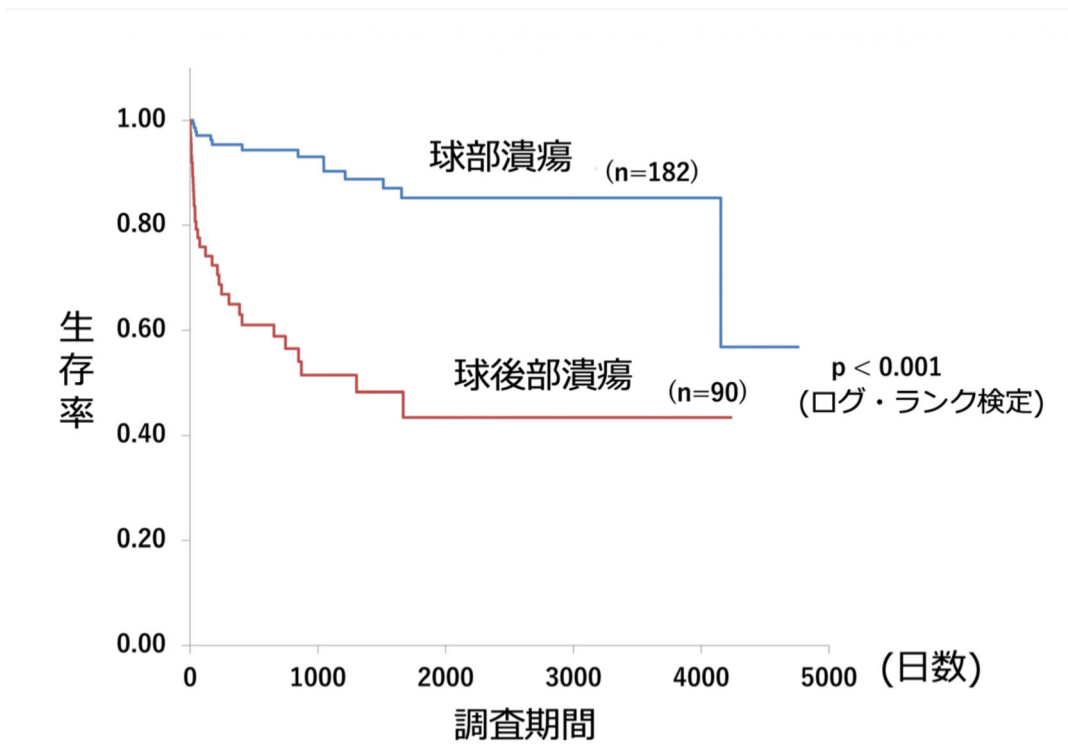


図 6. 長期調査期間中の球部潰瘍と球後部潰瘍の生存率

[6] より引用・改変

#### 5-4. 球後部潰瘍に対する 30 日以内の死亡率の予測モデルの解析

初回内視鏡検査から 30 日以内の死亡率の予測モデルは、球後部潰瘍の患者を対象に評価した。球部潰瘍の患者については死亡率が低いため、正式な評価は行わなかった。球後部潰瘍では PNED score、Complete Rockall score および GBS の ROC 曲線下面積はそれぞれ 0.89、0.78 および 0.62 であった(図 7)。Complete Rockall score および GBS と比較して PNED score は、30 日以内の死亡率を有

意に予測し（それぞれ  $p = 0.034$  および  $p = 0.005$ ）、最良の予測モデルと考えられた。さらに、球後部潰瘍を有する患者の死亡リスクは、PNED score の増加に比例しており、9 点以上では 35%以上と高かった（図 8）。

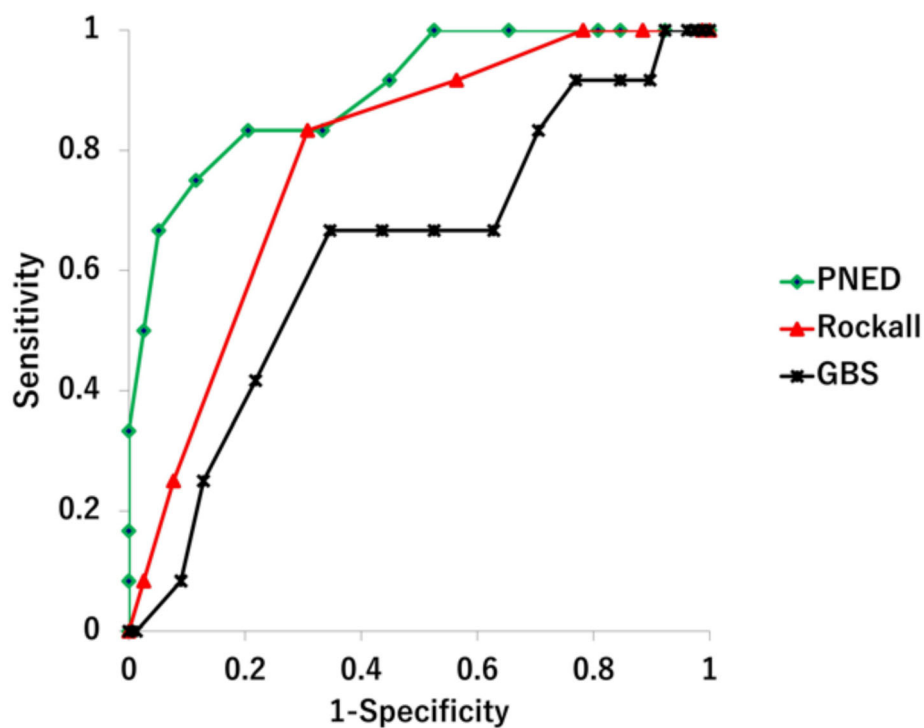


図 7. 球後部潰瘍の 30 日後死亡率予測に関する各スコアの ROC 曲線

[6] より引用・改変

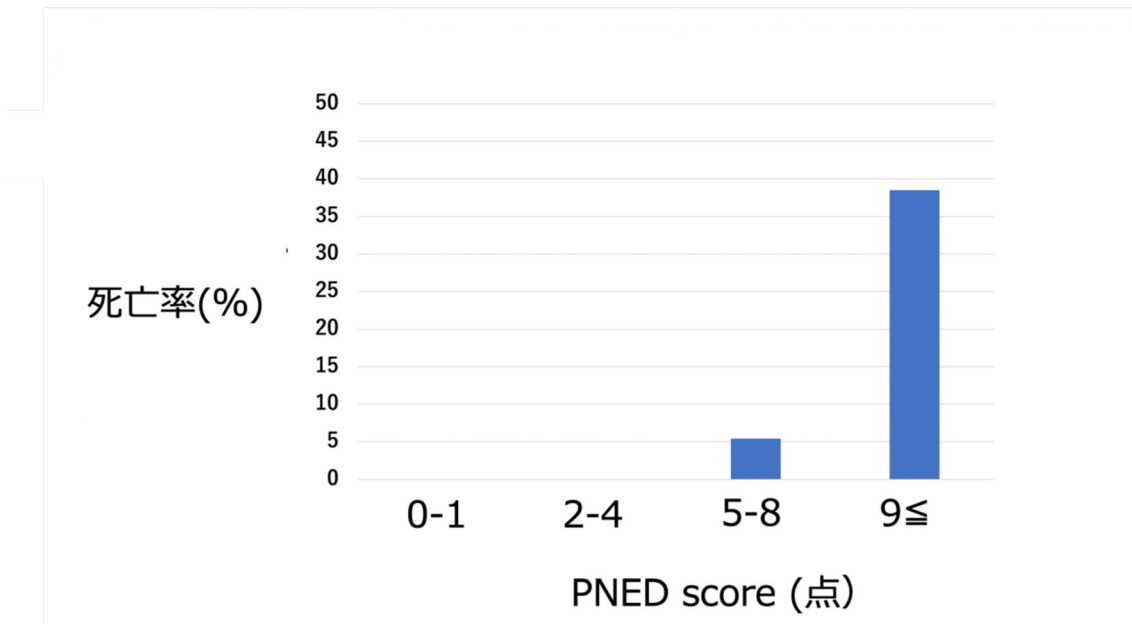


図 8. 球後部潰瘍における PNED score と 30 日以内の死亡率

[6] より引用・改変

## 6. 考察

本研究は、十二指腸の球部潰瘍と比較した球後部潰瘍患者の長期転帰に関する初めての後方視的コホートと因子解析である。まず重要な点として球後部潰瘍患者は、球部潰瘍の患者に比べ予後が悪いことが明らかになった。そして既存の上部消化管出血のリスク評価スコアでは、PNED score が球後部潰瘍患者の 30 日以内の死亡率の最良の予測スコアであることが明らかとなった。

球後部潰瘍の患者は、球部潰瘍の患者に比べて高齢者に多く、糖尿病、心・脳血管障害、高血圧、肝硬変、透析を必要とする慢性腎臓病、悪性腫瘍など併存疾

患が多く認められた。これらは特発性潰瘍の臨床的な特徴と共通している。今回のデータ解析には全症例で CT が撮像されたわけではなかったため、腹腔動脈や上腸間膜動脈の石灰化や狭窄の有無は評価に入れられなかったが、CT を確認できた症例を検討してみると明らかな血流障害を呈するような腸管虚血の所見はなかった。しかし、重篤な背景疾患による組織還流血の局所的な臓器血流低下や、加齢に伴う動脈硬化性変化の影響が血栓リスクを高め、末梢血管の微小循環不全をきたすなど、複合的な要因で球後部潰瘍を呈した可能性があり、球後部潰瘍の一因として虚血性潰瘍の可能性は否定できないと考えられた。

30 日以内に死亡した 12 症例の内訳は、出血性十二指腸球後部潰瘍が 4 例、悪性腫瘍が 4 例、心不全が 2 例、肺炎が 1 例、敗血症が 1 例であった（表 11）。これら 12 例は全例で内視鏡検査前に輸血が行われていた。

表 11 の No.3 の症例は 85 歳男性で十二指腸球部潰瘍穿孔に対して大網充填術後に汎発性腹膜炎を呈し ICU に入室していた。貧血進行と黒色便のため内視鏡検査を施行し、穿孔部である球部よりも肛門側の球後部に Forrest Ia の出血性潰瘍を認めたためクリップ法で止血を試みたが再出血し、IVR を行うも止血に至らず、20 日後に死亡した。この症例は、重篤な全身状態に加え、ICU 入室

表 11. 初回内視鏡検査日から 30 日以内に死亡した球後部潰瘍症例の一覧

No.	年齢	性別	死因	背景疾患	Forrest 分類	止血方法	再出血
1	65	男性	出血性 球後部 潰瘍	高血圧症 糖尿病 心房細動	Ia	クリップ法 HSE 法 IVR	あり
2	80	男性	出血性 球後部 潰瘍	高血圧症、糖尿病 心房細動 蜂窩織炎	Ib	クリップ法 凝固法	あり
3	85	男性	出血性 球後部 潰瘍	球部潰瘍穿孔術後 反発性腹膜炎	Ia	クリップ法 IVR	あり
4	71	男性	出血性 球後部 潰瘍	高血圧症、糖尿病 肝硬変、心房細動 肝膿瘍、敗血症	IIb	—	—
5	73	女性	転移性 卵巣癌	肺血栓塞栓症	IIb	—	—
6	67	男性	転移性 腎臓癌	糖尿病	Ia	クリップ法	あり
7	80	男性	肺癌	高血圧症、糖尿病 陳旧性心筋梗塞	Ib	クリップ法	—
8	69	男性	肝細胞 癌	高血圧症、糖尿病 肝硬変	IIb	—	—
9	82	男性	致死性 不整脈	高血圧症、糖尿病 慢性腎不全 心房細動 陳旧性心筋梗塞 敗血症	IIb	—	—
10	79	女性	心不全	糖尿病	Ib	クリップ法	—
11	79	女性	敗血症	感染性心内膜炎	Ib	クリップ法	あり
12	68	男性	肺炎	DIC 脳膿瘍	IIa	クリップ法	—

という急性ストレスも潰瘍形成に影響したと考えられる。また、No.4 の症例は、背景に高血圧症、糖尿病、心房細動、Child-Pugh 10 点 grade C の肝硬変があり、敗血症を伴う肝膿瘍で入院中であった。吐血のため緊急内視鏡をおこない、球後部に血餅が付着する多発潰瘍を確認するも止血処置が必要な活動性出血や露出血管は同定されなかった。背景に肝硬変はあるものの、食道胃静脈瘤は認めなかった。その後に全身状態が悪化し侵襲的な処置は行わない方針となり、9 日後に再度吐血およびショックバイタルになり死亡し、経過からは球後部潰瘍からの再出血が疑われた。表 11 のいずれの症例にも背景疾患があり、ASA-PS のスコアが高い。また、本研究における輸血を受けた患者の比率は球部潰瘍よりも球後部潰瘍で多く、その原因として内視鏡的止血術に難渋したことが挙げられる。

内視鏡的止血という観点から球部潰瘍と球後部潰瘍を比較してみると球部潰瘍には患者の予後を改善できる 2 つの大きな特長がある。

- |  |
|--|
| <p>① 露出血管など内視鏡治療で止血できる出血源を視認できることが多いため、内視鏡による止血が成功すれば再出血を防ぐことができる。</p> <p>② 薬物治療として P-CAB や PPI 内服治療が確立している。</p> |
|--|

一方、球後部潰瘍では止血困難になりやすい3つの特徴が挙げられる。

- ① 広範囲にわたる潰瘍で漏出性出血を認めることが多い。
- ② 縦走潰瘍を形成しやすく、潰瘍の一部が腸管の屈曲部にかかるため全体の把握が難しく、出血源の同定が困難なることが多い。
- ③ 出血源を同定できても管腔が狭いためスコープの操作性が悪く、機械的止血術に難渋して再出血するリスクが高い。

表 11 の球後部潰瘍の 4 症例では輸血を必要とする消化管出血があっても、潰瘍底の所見が Forrest II b で止血処置を行えなかった。また、球後部潰瘍では、胆汁や膵臓の分泌物による慢性的な刺激によって潰瘍の治癒が遅れ、再出血、穿孔、穿通を起こす可能性も示唆される。内視鏡的止血に抵抗する出血性球後部潰瘍に対して胆汁や膵臓からの消化液からの暴露を防ぐために、内視鏡的経鼻胆道・膵管ドレナージの有用性も報告されている[58]。

本研究では球後部潰瘍において内視鏡治療に難渋し、IVR を追加した症例が 2 例、外科治療を追加した症例が 2 例、止血できず死亡した症例が 4 例であった。球後部潰瘍に対する保存的治療として絶食と酸分泌抑制薬またはミソプロストール投与が行われているが、特定の治療戦略は確立されていない。難治性の場合、血管内治療や外科的加療および内視鏡的経鼻胆道・膵管ドレナージチュ



ープの挿入が有効な選択肢となる可能性がある。

*H. pylori* 現感染は球部潰瘍群で有意に比率が高かった。球後部潰瘍では *H. pylori* 感染の関連性は低いと考えられているが、*H. pylori* の感染状況は一部不明な症例があり、潰瘍成因に影響を与えた可能性は否定できない。しかし、Arakawa らは、*H. pylori* 現感染でも潰瘍再発を繰り返さない症例や、除菌成功後も潰瘍再発を繰り返す症例は、*H. pylori* 起因性潰瘍ではなく by-stander として存在するだけの可能性に言及している（図 9） [59]。すなわち、球後部潰瘍においては *H. pylori* 感染は潰瘍形成の直接的要因ではない可能性も示唆される。

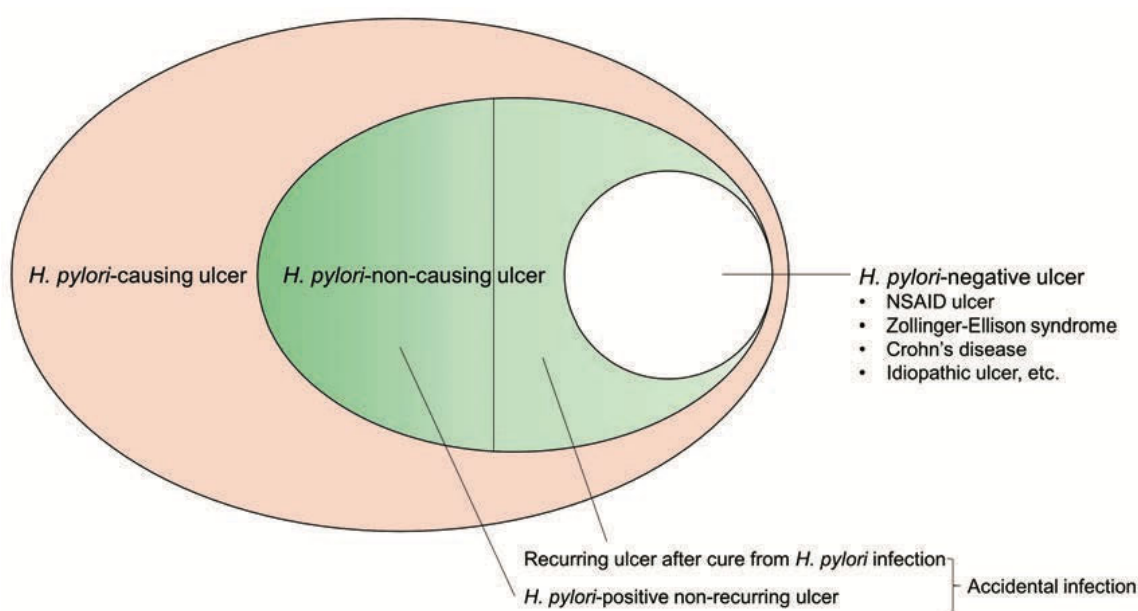


図 9. *H. pylori* 陽性潰瘍と陰性潰瘍、*H. pylori* 起因性潰瘍と非起因性潰瘍  
[59] より引用

以上より、併存症がみられ全身状態が不良な患者に多い球後部潰瘍は、球部潰

瘍よりも保存的加療および内視鏡治療に難渋するという特徴を有しており、このような特徴はリスク評価予測スコアの加点因子となるために30日以内の死亡率上昇として反映される。また、球後部潰瘍は出血性十二指腸潰瘍死亡の独立したリスク因子であり診断後は慎重な経過観察を要する。

上部消化管出血のリスク評価の予測スコアは患者管理に有用と考えられる。近年では出血性十二指腸球後部潰瘍患者が増加しているにもかかわらず、予後予測スコアが球後部潰瘍で検討されたことがなかった。本研究では、球後部潰瘍後患者の30日以内の死亡率とPNED scoreは、球部潰瘍患者と比較して有意に高い値を示した。また、本研究では、評価した3つのリスク評価の予測スコアのうち、PNED scoreが球後部潰瘍患者において30日以内の死亡率の予測に最も有用なスコアであることを実証した。

## 7. 結論

球後部潰瘍は球部潰瘍よりも高齢者で併存疾患の多い患者に多く、出血性十二指腸潰瘍による死亡の独立したリスク因子であり、診断後は慎重な経過観察を要する。また、球後部潰瘍において30日以内の死亡率の予測にはPNED scoreが有用である。

## 8. 今後の展望と課題

### 8-1. 球後部潰瘍に関する多施設共同研究

我々の報告後、いくつか球後部潰瘍に関連する重要なデータが報告されてきている。2022 年の Matsushashi らの報告 [60]によると、2011 年から 2018 年に国内 12 の多施設共同研究機関で収集された出血性十二指腸潰瘍患者の 468 例のうち、球後部潰瘍は 96 例（20.5%）を占めていたとされる。球後部潰瘍は球部潰瘍と比較すると、我々の報告同様に全身状態不良な患者に多くみられ、再出血率（29.2% vs. 10.2%,  $P < 0.0001$ ）と院内死亡率（14.6% vs. 5.1%,  $P = 0.0029$ ）は約 3 倍高かった。また、球後部潰瘍そのものが再出血のリスクとなっていた。その原因として解剖学的構造（胆汁・膵液が分泌される Vater 乳頭近傍、膵十二指腸動脈等の支配動脈など）、十二指腸球後部の内視鏡観察の困難さ（出血点の視認性や操作性）に伴う影響、そして胆汁や膵液の存在によって治癒が遅れ再出血のリスクが高まる可能性が論じられている [61]。Mille らは、球後部潰瘍の再出血率の高い症例のリスク評価を行ない、内視鏡治療が困難と判断した場合は速やかに外科的治療や IVR を念頭に置く必要があると改めて強調している [62]。また、全身状態を改善するための体系的な管理が出血性十二指腸球後部潰瘍患者の死亡率を低下させるために重要であり、前述した

Matsuhashi らの報告では止血後のアルブミン投与が有用であるとも報告されている [60]。

## 8-2. 新規の上部消化管出血のリスク評価の予測スコアについて

上部消化管出血のリスク評価の予測スコアについて、最近、新たに ABC score (表 12) と CHAMPS score (表 13) が発表された。

### ① ABC score について

ABC score は 2021 年に Laursen らが発表した消化管出血患者の短期死亡率を予測するスコアである [63]。年齢、血液検査、合併症 (Comorbidities) の 3 つのカテゴリーから構成され、9 つの項目の合計点で評価する。合計が 0-3 点は低リスク、4-7 点は中リスク、8 点以上は高リスクであり、上部消化管出血において、30 日以内の死亡率はそれぞれ 1%、7%、25%と報告されている。また、30 日以内の死亡率の AUROC について、ABC score (0.81-84) は、AIMS65 (0.65-0.75) よりも有意に高い ( $p \leq 0.02$ ) と報告されている。

表 12. The ABC score [63] より引用・改変

Variable	Score
Age	
60-74 years	1
75 years $\leq$	2
Blood tests	
Urea >10 mmol/L	1
Albumin <30g/L	2
Creatinine	
100-150 $\mu$ mol/L	1
50 $\mu$ mol/L <	2
Comorbidity	
Altered mental status	2
Liver cirrhosis	2
Disseminated malignancy	4
ASA score	
3	1
4 $\leq$	3

## ② CHAMPS score について

CHAMPS score は 2021 年に Matsushashi らにより発表された、上部消化管出血後の入院中死亡リスクスコアリングシステムである [64]。入院中発症、Alb<2.5mg/dL、意識変容、Performance Status(ECOG)、ステロイド使用、チャールソン依存疾患指数 [65]が 2 点以上をそれぞれ 1 点、合計で 0 点が低リスク、1-2 点を中リスク、3 点以上が高リスクで入院中死亡率はそれぞれ 0.2%、2.3%、26.5%である。この報告では入院中死亡リスク評価についてコホ

ート研究をおこない、既存の予測スコアと比較している。入院中死亡リスク評価について AUROC は、CHAMPS score 0.91、Glasgow Blatchford score 0.60、clinical Rockall score 0.62、AIMS65 score 0.74、ABC score 0.77 で CHAMPS score が最も有用と報告されている ( $p < 0.001$ ) [64]。

表 13. The CHAMPS score [64] より引用・改変

Visible	Score
Charlson Comorbidity Index ( $\geq 2$ )	1
In-hospital onset (Yes)	1
Albumin ( $< 2.5\text{g/dL}$ )	1
Altered Mental Status (Yes)	1
Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status ( $\geq 2$ )	1
Steroids (Yes)	1

これら 2 つの新規予測スコアには発症時の血清アルブミン値が評価項目に入っており、低アルブミン血症は創傷治癒を妨げ、再出血リスクが上昇することで死亡リスクに繋がると考えられる。また、いずれの予測スコアにも ASA-PS やチャールソン併存疾患指数を利用しており、併存疾患の重症度が死亡率上昇に繋がることを示している。また、内視鏡治療前にスコアリングができるため、高リスク群にはより慎重な治療介入を意識的に行うことができる。

### ③ PNED score と新規予測スコアの比較

今回の解析で検討した PNED score は ASA-PS で背景疾患の重症度も含めてスコアリングされ、かつ内視鏡治療後の再出血や内視鏡治療が不可能かどうか評価されるため、30 日以内の死亡率の予測に有用と考えられた。新規の ABC score と CHAMPS score には内視鏡治療成績の項目がなく、残念ながら PNED score とは比較することはできない。今後、内視鏡治療前の死亡リスク評価として有用な ABC score や CHAMPS score に内視鏡治療項目が含まれるような新たなスコアリングが考案されるのが理想である。しかし、内視鏡治療の成績は施設の設備や施行医などによって左右されるため、客観的な指標にするにはある程度の限界があると思われる。

### 8-3. 保存的治療について

本邦の診療ガイドラインでは、消化性潰瘍の非除菌治療において、第一選択は P-CAB か PPI である。第一選択薬としてこれらを選択できない場合、H<sub>2</sub>RA が推奨される。また、プロスタグランジン誘導体であるミソプロストールがプラセボとの比較で有意に潰瘍治癒率が高いという報告がある [66]。また、球後部潰瘍でしばしば原因となる虚血性十二指腸潰瘍では、保存的治療として絶食と酸

分泌抑制薬の投与が行われている。血流改善の観点からミソプロストールも候補として挙げられるが、まとまった報告はされていないのが現状で、有効な内服薬については今後の検討課題である。

#### 8-4. 内視鏡的止血治療における新規止血剤の Pura Stat<sup>®</sup>について

内視鏡的止血治療について、新しく吸収性局所止血剤として Pura Stat<sup>®</sup> (3D Matrix Europe SAS, Caluire et Cuire, France) が開発され、漏出性出血に対して 2021 年 12 月に保険適応になった。自己組織化ペプチド技術を用いた透明な局所止血剤であり、血液などの体液との接触によりペプチド分子がハイドロゲルを形成し出血点を被覆することで血管浅部が閉塞され血液凝固を生じることで止血する [67]。止血方法は専用のカテーテルを使用して出血部位に直接止血剤を塗布する。使用方法が簡便であり、透明で視野を妨げず、出血点が同定出来ずとも止血が可能である。以下にその有用性を 4 つにまとめて示す。



- ① 漏出性出血に対して良い適応である [68]。
- ② 創傷治癒効果として内視鏡的粘膜剥離術後の粘膜再生と潰瘍治癒促進に有用で後出血率低下に寄与する [69]。
- ③ 上部消化管出血において、一次止血および再出血後の二次止血でも合併症なく使用できる。
- ④ 内視鏡止血術が困難例に対しても一時的な止血が得られるため、止血目的の緊急手術が避けられて時間確保には有用である [70]。

本邦では Murakami ら [71] が十二指腸潰瘍においては6例使用し、再出血は1例のみだったと報告している。止血困難な球後部潰瘍として露出血管が同定できない、あるいは潰瘍底が深く機械的止血で穿孔するリスクがあることなどが挙げられる。Pura Stat<sup>®</sup>を使用することで止血効果および創傷治癒効果が得られることから、既存の方法で止血に難渋する球後部潰瘍にも有用だと考えられる。わが国ではPura Stat<sup>®</sup>使用の報告症例がまだ少ないため、今後の報告が待たれる。

#### 8-5. 内視鏡的止血術において視野確保に有用な Gel Immersion 法について

Yano らが 2016 年に初めて報告した Gel immersion 法は、粘性のある gel を注入することで内視鏡先端に透明な空間を作り出し、出血時などに内視鏡の良好な視野を確保するための新たな内視鏡観察方法である。特に出血点を同定するのが困難な消化管出血の内視鏡的止血術に有用である [72]。2020 年 10 月に発売されたビスコクリア®（大塚製薬工場）は、適度な粘調度を持つことで視野確保能と注入性の両方に優れた内視鏡的視野確保専用 gel である。最大の特徴はその低導電性であり、gel 内での高周波処置具による凝固処置が確実に行えるようになったことであり Gel immersion 法に最適化した gel である

[73]。視野確保困難になりやすい球後部潰瘍の内視鏡的止血術において、Gel immersion 法は出血源同定に有用と考えられ、良好な視野を保ったまま出血点に対してピンポイントに止血処置を可能とした。Kakizaki らは球後部潰瘍に対して Gel immersion 法で出血源を同定し止血に至った症例について報告をしている [74]。現在は球後部潰瘍に対する Gel immersion 法の有用性の報告は少数例の症例報告とどまっており、今後多くの有用性の報告が待たれる。

## 8-6. 今後の展望について

*H. pylori*除菌が普及し、高齢化が進む現代においては併存疾患を多数有する患者は増えており、球後部潰瘍の症例はさらに増加していくと考えられる。球後部潰瘍は治療に難渋して死亡率の高い疾患にも関わらず、病態は不明な点が多く治療法については未だに確立していない。今後の展望として、1施設での症例数確保には限界があるため、多施設前向き研究も行ない、病態の解明および適切な治療について研究を進めていく必要がある。

## 9. 謝辞

この学位論文を完成させるにあたり、臨床現場での多大なるご指導、そして論文作成に多くのご指導、ご鞭撻をいただきました自治医科大学富士フイルムメディカル国際光学医療講座の大澤博之教授に深く御礼申し上げます。本学位論文作成におきまして多くの助言とご指導をいただきました、三浦義正先生、竹澤敬人先生、篠崎聡先生（篠崎内科クリニック）、そして自治医科大学医学教育センター医療人キャリア教育開発部門の菅野武教授に深謝致します。また、論文投稿にあたりご協力、ご指導いただきました山本博徳教授、大澤博之教授、三浦義正先生、竹澤敬人先生、篠崎聡先生、アラン・カワライ・レフォー先生にも深謝致します。さらに、多大な時間と労力を費やし、様々な場にお

いて常に協力してくださいました消化器内科医局員、内視鏡スタッフ、病棟看護師等関係者各位の皆様には心より御礼申し上げます。

## 10. 参考文献

1. Gisbert JP, Calvet X. Review article: Helicobacter pylori-negative duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 30(8): 791-815, 2009.
2. 浦一秀, 伊藤俊哉, 水町信之, 加藤尚志, 朝永良介, 井沢邦英, 宮城直泰. 十二指腸球後部潰瘍の臨床. *日本臨床外科医学会雑誌*.40(3): 490-496, 1979.
3. Lonergan WM, Kahn A Jr. Postbulbar duodenal ulceration. *Gastroenterology.* 17(4): 494-503, 1951.
4. Hines JR, Geurkink RE, Gordon RT. Postbulbar peptic ulceration of the duodenum. *Surg Gynecol Obstet.* 142(1): 13-5, 1976.
5. 木村聖路. 高齢者に発症した十二指腸球後部潰瘍の検討-特に H. pylori との関連性について. *青森中病医誌*. 46: 147-157, 2001.
6. Sekiguchi H, Shinozaki S, Takezawa T, Osawa H, Miura Y, Lefor AK, Yamamoto H. Long-Term Outcomes in Patients with Post-Bulbar Ulcer Bleeding Compared to Bulbar Ulcer Bleeding in the Duodenum. *Digestion* . Vol. 103 Issue 2 : 126-132, 2022
7. 伊藤公訓, 佐藤貴一. エビデンスに基づく消化性潰瘍の治療戦略. *日本消化器内視鏡学会雑誌*. 63(12): 2433-2440, 2021.

8. Yeomans ND, Naesdal J. Systematic review: ulcer definition in NSAID ulcer prevention trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 27(6): 465-72. 2008.
9. Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet.* 1(8336): 1273-5, 1983.
10. 厚生労働省: 患者調査. Available at:  
[https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syoubyo/dl/r02syoby\\_o.pdf](https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syoubyo/dl/r02syoby_o.pdf). Accessed December 2023.
11. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB , Northfield TC. Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. Steering Committee and members of the National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. *Bmj.* 311(6999): 222-6, 1995.
12. Van Leerdam ME , Vreeburg EM, Rauws EAJ, Geraedts AAM, Tijssen JGP , ReitsmaJB, Tytgat GNJ. Acute upper GI bleeding: did anything change? Time trend analysis of incidence and outcome of acute upper GI bleeding between 1993/1994 and 2000. *Am J Gastroenterol.* 98(7): 1494-9, 2003.
13. Lanas A, García-Rodríguez LA, Polo-Tomás M, Ponce M, Alonso-Abreu I,

- Perez-Aisa MA, Perez-Gisbert J, Bujanda L, Castro M, Muñoz M, Rodrigo L, Calvet X, Del-Pino D, Garcia S. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol*. 104(7): 1633-41, 2009.
14. Magnus Halland, Melissa Young, Michael N Fitzgerald, Kerry Inder, John M Duggan and Anne Duggan. Characteristics and outcomes of upper gastrointestinal hemorrhage in a tertiary referral hospital. *Dig Dis Sci*. 55(12): 3430-5, 2010.
  15. Loperfido S, Baldo V, Piovesana E, Bellina L, Rossi K, Groppo M, Caroli A, Dal Bo N, Monica F, Fabris L, Salvat HH, Bassi N, Okolicanyi L. Changing trends in acute upper-GI bleeding: a population-based study. *Gastrointest Endosc*. 70(2): 212-24, 2009.
  16. Henry S. Sacks, Thomas S Chalmers, Andre L. Blum, Jayne Berrier and Daniel Pagano. Endoscopic hemostasis. An effective therapy for bleeding peptic ulcers. *Jama*. 264(4): 494-9. 1990.
  17. Barkun AN, Martel M, Toubouti Y, Rahme E, Bardou M. Endoscopic hemostasis in peptic ulcer bleeding for patients with high-risk lesions: a series of meta-analyses. *Gastrointest Endosc*. 69(4): 786-99, 2009.

18. Kamada T, Satoh K, Itoh T, Ito M, Iwamoto J, Okimoto T, Kanno T, Sugimoto M, Chiba T, Nomura S, Mieda M, Hiraishi H, Yoshino J, Takagi A, Watanabe S, Koike K. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2020. *J Gastroenterol*. 56(4): 303-322, 2021.
19. Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol*. 107(3): 345-60; quiz 361, 2012.
20. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, Lanas A, Sanders DS, Kurien M, Rotondano G, Hucl T, Dinis-Ribeiro M, Marmo R, Racs I, Aewzzo A, Hoffmann RT, Lesur G, de Franchis R, Aabakken L, Veitch A, o Radaelli F, Salgueiro P, Cardoso R, Maia L, Zullo A, Cipolletta L, Hassan C .  
  
Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 47(10): a1-46, 2015.
21. Heldwein W, Schreiner J, pedrazzoli J, Lehnert P. Is the Forrest classification a useful tool for planning endoscopic therapy of bleeding peptic ulcers? . *Endoscopy*. 21(6): 258-62,1989.
22. Miwa H, Uedo N, Watari J, Mori Y, Sakurai Y, Takanami Y, Nishimura A, Tatsumi T, Sakaki N. Randomised clinical trial: efficacy and safety of



vonoprazan vs. lansoprazole in patients with gastric or duodenal ulcers - results from two phase 3, non-inferiority randomised controlled trials.

*Aliment Pharmacol Ther.* 45(2): 240-252, 2017.

23. Ford AC, Gurusamy KS, Delaney B, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori*-positive people. *Cochrane Database Syst Rev.* 4(4): Cd003840, 2016.
24. Higuchi K, Fujiwara Y, Tominaga K, Watanabe T, Shiba M, Nakamura S, Oshitani N, Matsumoto T, Arakawa T. Is eradication sufficient to heal gastric ulcers in patients infected with *Helicobacter pylori*? A randomized, controlled, prospective study. *Aliment Pharmacol Ther.* 17(1): 111-7, 2003.
25. Lau JYW, Yu Y, Tang RSY, Chan HCH, Yip HC, Chan SM, Luk SWY, Wong SH, Lau LHS, Lui RN, Chan TT, Mak JWY, Chan FKL, Sung JJY. Timing of Endoscopy for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *N Engl J Med.* Vol. 382 Issue 14, 1299-1308, 2020.
26. Hearnshaw SA, Logan RFA, Lowe D, Travis SPL, Murph MF, Palmer KR. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. *Gut.* 60(10): 1327-35 ,

2011

27. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut*. 38(3): 316-21, 1996
28. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet*. 356(9238): 1318-21, 2000
29. Marmo R, Koch M, Cipolletta L, Capurso L, Grossi E, Renzo Cestari R, Bianco MA, Pandolfo N, Dezi A, Casetti T, Lorenzini I, Germani U, Imperiali G, Stroppa I, Barberani F, Boschetto S, Gigliozzi A, Gatto G, Peri V, Buzzi A, Della Casa D, Di Cicco M, Proietti M, Aragona G, Giangregorio F, Allegretta L, Tronci S, Michetti P, Romagnoli P, Piubello W, Ferri B, Fornari F, Del Piano M, Pagliarulo M, Di Mitri R, Trallori G, Bagnoli S, Frosini G, Macchiarelli R, Sorrentini I, Pietrini L, De Stefano S, Ceglia T, Chiozzini G, Salvagnini M, Di Muzio D, Rotondano G. Predicting mortality in non-variceal upper gastrointestinal bleeders: validation of the Italian PNED Score and Prospective Comparison with the Rockall Score. *Am J Gastroenterol*. 105(6): 1284-91 , 2010
30. Saltzman JR, Tabak YP, Hyett BH, Sun X, Travis AC, Johannes RS. A

- simple risk score accurately predicts in-hospital mortality, length of stay, and cost in acute upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc.* 74(6): 1215-24, 2011.
31. Stanley AJ, Laine L, Dalton HR, Ngu JH, Schultz M, Abazi R, Zakko L, Thornton S, Wilkinson K, Khor CJL, Murray IA, Lausen SB. Comparison of risk scoring systems for patients presenting with upper gastrointestinal bleeding: international multicentre prospective study. *Bmj.* 356: i6432 , 2017
  32. 藤原靖弘, 荒川哲男, 小林絢三. 特発性胃潰瘍の診断と治療. *日本消化器内視鏡学会雑誌.* 64(6): 1201-1210, 2022
  33. 飯島克則. Helicobacter pylori 感染陰性時代の消化管疾患：胃・十二指腸潰瘍はどう変わる. *日本内科学会雑誌.* 106(1): 33-38 , 2017
  34. Tsuji H, Kohli Y, Fukumitsu S, Morita K, Kaneko H, Ohkawara T, Minami M, Ueda K, Sawa Y, Matsuzaki H, Morinaga O, Ohkawara Y. Helicobacter pylori-negative gastric and duodenal ulcers. *J Gastroenterol.* 34(4): 455-60, 1999
  35. Higuchi K, Arakawa T, Fujiwara Y, Uchida T, Tominaga K, Watanabe T, Kuroki T. Is Helicobacter pylori-negative duodenal ulcer masked by the

- high prevalence of *H. pylori* infection in the general population? . *Am J Gastroenterol*. 94(10): 3083-4 , 1999.
36. Nishikawa K, Sugiyama T, Kato M, Ishizuka J, Komatsu Y, Kagaya H, Katagiri M, Nishikawa S, Hokari K, Takeda H, Asaka M. Non-*Helicobacter pylori* and non-NSAID peptic ulcer disease in the Japanese population. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 12(6): 635-40, 2000
  37. Kamada T, Haruma K, Kusunoki H, Miyamoto M, Ito M, Kitadai Y, Yoshihara M, Chayama K, Tahara K, Kawamura Y. Significance of an exaggerated meal-stimulated gastrin response in pathogenesis of *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer. *Dig Dis Sci*. 48(4): 644-51, 2003.
  38. Kanno T, Iijima K, Abe Y, Yagi M, Asonuma S, Ohyauchi M, Ito H, Koike T, Shimosegawa T. A multicenter prospective study on the prevalence of *Helicobacter pylori*-negative and nonsteroidal anti-inflammatory drugs-negative idiopathic peptic ulcers in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 30(5): 842-8, 2015.
  39. Chu KM, Kwok KF, Law S, Wong KH. Patients with *Helicobacter pylori* positive and negative duodenal ulcers have distinct clinical characteristics.

- World J Gastroenterol.* 11(23): 3518-22, 2005.
40. Xia HH, Wond BC, Wond KW, Wong SY, Wong WM, Lai KC, Hu WH, Chan CK, Lam SK. Clinical and endoscopic characteristics of non-*Helicobacter pylori*, non-NSAID duodenal ulcers: a long-term prospective study. *Aliment Pharmacol Ther.* 15(12): 1875-82, 2001.
41. Ootani H, Iwakiri R, Shimoda R, Nakahara S, Amemori S, Fujise T, Kikkawa A, Tsunada S, Sakata H, Fujimoto K. Role of *Helicobacter pylori* infection and nonsteroidal anti-inflammatory drug use in bleeding peptic ulcers in Japan. *J Gastroenterol.* 41(1): 41-6, 2006.
42. Wong GLH, Au KW, Lo AO, Tse YK, Ching JY, To KF, Chan FK. Gastroprotective therapy does not improve outcomes of patients with *Helicobacter pylori*-negative idiopathic bleeding ulcers. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 10(10): 1124-9, 2012.
43. McColl KE, el-Nujumi AM, Chittajallu RS, Dahill SW, Dorrian CA, el-Omar E, Penman I, Fitzsimons EJ, Drain J, Graham H, Ardill JES, Bessent R. A study of the pathogenesis of *Helicobacter pylori* negative chronic duodenal ulceration. *Gut.* 34(6): 762-8, 1993.
44. Iijima K, Kanno T, Abe Y, Yagi M, Asonuma S, Ohyauchi M, Ito H, Koike

- T, Shimosegawa T. Preferential location of idiopathic peptic ulcers. *Scand J Gastroenterol.* 51(7): 782-7, 2016.
45. Hung LCT, Ching JYL, Sung JJY, To KF, Hui AJ, Wong VWS, Leong RWL, Chan HLY, Wu JCY, Leung WK, Lee YT, Chung SCS, Chan FKL. Long-term outcome of Helicobacter pylori-negative idiopathic bleeding ulcers: a prospective cohort study. *Gastroenterology.* 128(7): 1845-50, 2005.
46. Yoon H, Kim SG, Jung HC, Song IS. High Recurrence Rate of Idiopathic Peptic Ulcers in Long-Term Follow-up. *Gut Liver.* 7(2): 175-81, 2013.
47. Kanno T, Iijima K, Abe Y, Yagi M, Asonuma S, Ohyauchi M, Ito H, Koike T, Shimosegawa T. Helicobacter pylori-negative and non-steroidal anti-inflammatory drugs-negative idiopathic peptic ulcers show refractoriness and high recurrence incidence: Multicenter follow-up study of peptic ulcers in Japan. *Dig Endosc.* 28(5): 556-63, 2016.
48. Bilbao MK, Frische LH, Rosh J, Benson JA Jr, Dotter CT. Postbulbar duodenal ulcer and ring-stricture. Cause and effect. *Radiology.* 100(1): 27-35, 1971.
49. Yamane T, Uchiyama K, Ishii T, Omura M, Fujise K, Tajiri H. Two cases

- of refractory post-bulbar duodenal ulcer. *Intern Med.* 46(17): 1413-7, 2007.
50. 屋嘉比康治, 川島淳一, 高林英日己. 十二指腸球後部潰瘍. *日本臨牀 (別冊) 消化管症候群 上* : 572-575, 2009.
  51. 松村修志, 石井俊也, 中島俊一, 井上博和, 石塚俊一郎, 小沢政成, 坂井謙一, 岸秀幸, 長谷川毅, 前谷容, 五十嵐良典, 酒井義浩. 出血性多発性球後部潰瘍の 1 例. *消化器内視鏡の進歩 : Progress of Digestive Endoscopy.* 43: 188-191, 1993.
  52. 岸野真衣子, 光永篤, 中村真一, 内山めぐみ, 飯塚雄介, 村田洋子, 鈴木茂, 林直諒. 心血管術後に発症した球後部潰瘍 4 症例の検討. *消化器内視鏡の進歩 : Progress of Digestive Endoscopy.* 53: 170-171, 1999.
  53. Abe H, Uno K, Tanaka N, Mizuma M, Hatta W, Asano N, Koike T, Imatani A, Unno M, Masamune A. A rare case of penetration related to ischemic duodenitis after ventricular assist device implantation for dilated cardiomyopathy. *Clin J Gastroenterol.* 14(4): 1186-1190, 2021.
  54. Gómez-Rubio M, Opio V, Acin F, Guilleuma J, Moyano E, Garcia J. Chronic mesenteric ischemia: a cause of refractory duodenal ulcer. *Am J Med.* 98(3): 308-10, 1995.

55. Bakker RC, Brandjes DP, Snel P, Lawson JA, Lindeman J, Batchelor D.  
Malabsorption syndrome associated with ulceration of the stomach and  
small bowel caused by chronic intestinal ischemia in a patient with  
hyperhomocysteinemia. *Mayo Clin Proc.* 72(6): 546-50, 1997.
56. 佐藤伸悟, 松永久幸, 都築義和, 吉満信一郎, 田島一美, 竹林晃一, 小野  
寺大吾, 吉村昇, 岩井淳浩, 川口淳, 永尾重昭, 伊藤和郎, 藤田真敬, 志水  
正史, 前原正明, 三浦総一郎. 上腸間膜動脈狭窄部へのバルーン拡張が有  
効であった虚血性十二指腸炎の 1 例. *日本消化器病学会雑誌*. 102(5):  
578-582, 2005.
57. 鈴木昌. ショック. *日本内科学会雑誌*. Vol. 100 Issue 4 : 1084-1088, 2011.
58. Shoji A, Shichijo S, Fukutake N. Endoscopic naso-biliary and -pancreatic  
duct drainage for refractory post-bulbar duodenal ulcer bleeding. *Dig  
Endosc* . Vol. 32 Issue 6 : 999, 2020.
59. Arakawa T, Higuchi K, Fujiwara Y, Tominaga K, Watanabe T, Shiba M,  
Uchida T, Kuroki T. Helicobacter pylori: criminal or innocent  
bystander? . *J Gastroenterol*. 35 Suppl 12: 42-6, 2000.
60. Matsushashi T, Fukuda S, Abe Y, Mikami T, atsuta T, Hikichi T, Nakamura  
J, Onozato Y, Hatta W, Masamune A, Ohyauchi M, Ito H, Hanabata N,



- Araki Y, Yanagita T, Imamura H, Tsuji T, Sugawara K, Horikawa Y, Ohara S, Kondo Y, Dohmen T. Nature and treatment outcomes of bleeding post-bulbar duodenal ulcers. *Dig Endosc*. 34(5): 984-993, 2022.
61. Kobayashi A, Kishino M, Misumi Y, Nakamura S, Nonaka K, Tokushige K. Characteristics, Outcomes, and Risk Factors for Upper Gastrointestinal Bleeding in Inpatients - A Comparison with Outpatients. *Intern Med*. 62(10): 1395-1404, 2023.
  62. Mille M, Engelhardt T, Stier A. Bleeding Duodenal Ulcer: Strategies in High-Risk Ulcers. *Visc Med*. 37(1): 52-62, 2021.
  63. Laursen SB, Oakland K, Laine L, Bieber V, Marmo R, Redondo-Cerezo E, Dalton HR, Ngu J, Schultz M, Soncini M, Gralnek I, Jairath V, Murray IA, Stanley AJ. ABC score: a new risk score that accurately predicts mortality in acute upper and lower gastrointestinal bleeding: an international multicentre study. *Gut*. 70(4): 707-716, 2021.
  64. Matsushashi T, Hatta W, Hikichi T, Fukuda S, Mikami T, Tatsuta T, Nakamura J, Abe Y, Onozato Y, Ogata Y, Masamune A, Ohyauchi M, Ito H, Hanabata N, Araki Y, Yanagita T, Imamura H, Tsuji T, Sugawara K, Horikawa Y, Ohara S, Kondo Y, Dohmen T, Kakuta Y, Nakamura T, Iijima

- K. A simple prediction score for in-hospital mortality in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *J Gastroenterol*. 56(8): 758-768, 2021.
65. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 40(5): 373-83, 1987.
66. Bright-Asare P, Sontag SJ, Gould RJ, Brand DL, Roufail WM. Efficacy of misoprostol (twice daily dosage) in acute healing of duodenal ulcer. A multicenter double-blind controlled trial. *Dig Dis Sci*. Vol. 31 Issue 2 Suppl : 63s-67s, 1986.
67. Subramaniam S, Kandiah K, Thayalasekaran S, Longcroft-Wheaton G, Bhandari P. Haemostasis and prevention of bleeding related to ER: The role of a novel self-assembling peptide. *United European Gastroenterol J*. 7(1): 155-162, 2019.
68. 久保公利, 早坂秀平, 田中一光. 当院における吸収性局所止血剤「ピュアスタット®」の使用経験. *道南医学会ジャーナル*. 6(1): 29-33, 2023.
69. Uraoka T, Ochiai Y, Fujimoto A, Goto O, Kawahara Y, Kobayashi N, Kanai T, Matsuda S, Kitagawa Y, Yahagi N. A novel fully synthetic and

- self-assembled peptide solution for endoscopic submucosal dissection-induced ulcer in the stomach. *Gastrointest Endosc.* 83(6): 1259-64, 2016.
70. Branchi F, Klingenberg-Noftz R, Friedrich K, Bürgel N, Daum S, Buchkremer J, Sonnenberg E, Schumann M, Treese C, Tröger H, Lissner D, Epple HJ, Siegmund B, Stroux A, Adle A, Veltzke-Schlieker W, Autenrieth D, Leonhardt S, Fischer A, Jürgensen C, Pape UF, Wiedenmann B, Möschler O, Schreiner M, Strowski MZ, Hempel V, Huber Y, Neumann H, Bojarski C. PuraStat in gastrointestinal bleeding: results of a prospective multicentre observational pilot study. *Surg Endosc.* 36(5): 2954-2961, 2022.
71. Murakami T, Kamba E, Haga K, Akazawa Y, Ueyama H, Shibuya T, Hojo M, Nagahara A. Emergency Endoscopic Hemostasis for Gastrointestinal Bleeding Using a Self-Assembling Peptide: A Case Series. *Medicina (Kaunas)*. 59(5) :931, 2023.
72. Yano T, Nemoto D, Ono K, Miyata Y, Numao N, Iwashita C, Nagayama M, Takahashi H, Lefor AK, Yamamoto H. Gel immersion endoscopy: a novel method to secure the visual field during endoscopy in bleeding patients (with videos) . *Gastrointestinal Endoscopy* . 83(4): 809-11, 2016

73. 矢野智則, 高岡良成, 中澤克幸. Gel immersion 法を応用した様々な内視鏡手技. *日本消化器内視鏡学会雑誌*. 65(9) : 1393-1404, 2023.
74. Kakizaki F, Iwamoto J, Kobanawa S, Nakagawa S, Moriyama Y, Tamamushi M, Ueda H, Monma T, Konishi N, Yara S, Hirayama T, Honda A, Kobayashi D, Ikegami T. A case of refractory bleeding post duodenal ulcer in a Lemierre's syndrome patient treated with gel immersion endoscopy. *Progress of Digestive Endoscopy*. 102(1): 90-91, 2023