

JHOSPITALIST network

大腸憩室出血の再出血予防に 高濃度バリウム充填法は有用か

High-Dose Barium Impaction Therapy for the Recurrence
of Colonic Diverticular Bleeding
A Randomized Controlled Trial

Nagata N, et al. Ann Surg. 2015.
PMID : 25569028

東京ベイ浦安市川医療センター

2016年 6月

総合内科

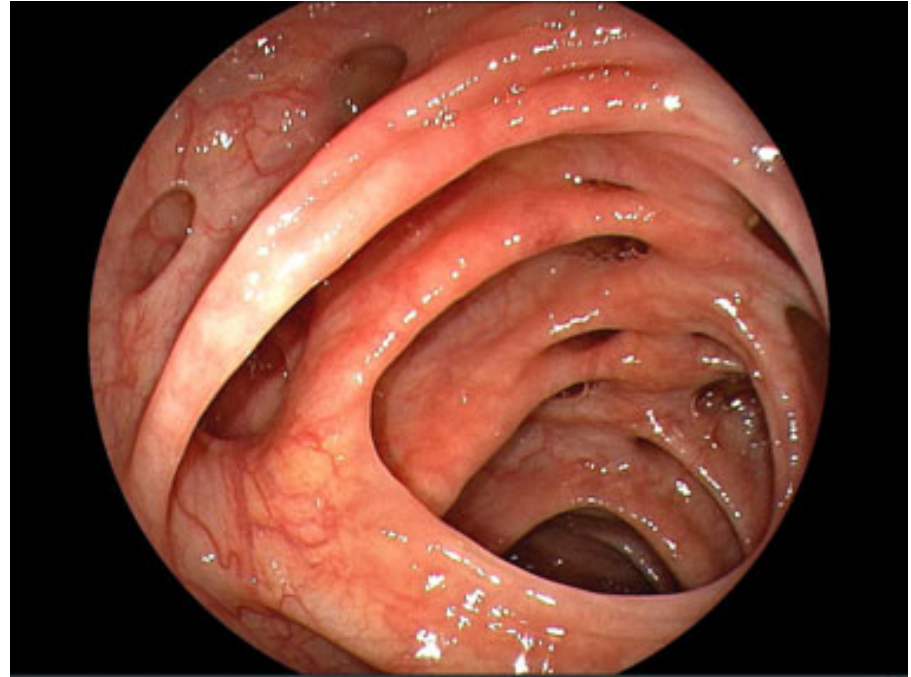
作成 吉野 かえで

監修 江原 淳

症例 46歳女性

- 繰り返す憩室出血の既往あり
- 来院当日からの腹痛のない血便で来院
- 憩室出血の疑いで入院
- 絶食・補液で経過観察も血便が持続

下部消化管 内視鏡



- S状結腸・上行結腸に多発する憩室
- 観察時には出血なし
- 出血源の同定不可

夫が怒っています・・・

これまで血便の度に内視鏡をしている

「検査時には止まっていた」

「憩室がありすぎて出血源がわからなかった」

と毎回言われる

お金もかかるし、毎回内視鏡はしないで欲しい

そもそも予防法はないんですか？

症例の疑問

憩室出血に再出血のリスクは
つきものだと思っていたけれど、
予防法はあるのだろうか？

バリウム充填を行っている
施設があると聞いたことがある・・

その効果は？

憩室出血

- 下部消化管出血の原因で最多 (17-40%)

Am J Gastroenterol.1998;93(8):1202-1208.

- 有病率 20.5人 / 10万人

Am J Gastroenterol. 1997;92:419-424.

- 憩室症患者の
5-15%が出血し, 3.1%で生命に関わる出血

Text of surgery, 14th. Ann Surg.1972;175(6):847-855.

- 76-92%が腸管安静と輸血で軽快するが,
14-43%で再出血する

Nagata N, et al. Ann Surg. 2015.

EBMの実践 5 steps

Step 1 疑問の定式化 (PICO)

Step 2 論文の検索

Step 3 論文の批判的吟味

Step 4 症例への適用

Step 5 Step 1-4の見直し

EBMの実践 5 steps

Step 1 疑問の定式化 (PICO)

Step 2 論文の検索

Step 3 論文の批判的吟味

Step 4 症例への適用

Step 5 Step 1-4の見直し

Step1 疑問の定式化 (PICO)

Patients	憩室出血の患者
Intervention	バリウム充填を行うと
Comparison	保存的治療と比較し
Outcome	再発が減るか

「治療」の論文を検索

Step2 論文の検索

PubMed 「憩室出血・バリウム・再発」で検索

	All Fields	colonic diverticular bleeding
AND	All Fields	barium
AND	All Fields	recurrence
AND	All Fields	



- ☐ High-dose **barium** impaction therapy is a practical option for reducing **recurrence** of **colonic diverticular bleeding**.

Fujiya M.

Evid Based Med. 2015 Aug;20(4):131. doi: 10.1136/ebmed-2015-110192. Epub 2015 Jun 16. No abstract available.

PMID: 26081804

[Similar articles](#)

- ☐ Effectiveness of therapeutic **barium** enema for **diverticular hemorrhage**.

2. Matsuura M, Inamori M, Nakajima A, Komiya Y, Inoh Y, Kawasima K, Naitoh M, Fujita Y, Eduka A, Kanazawa N, Uchiyama S, Tani R, Kawana K, Ohtani S, Nagase H.

World J Gastroenterol. 2015 May 14;21(18):5555-9. doi: 10.3748/wjg.v21.i18.5555.

PMID: 25987779 **Free PMC Article**

[Similar articles](#)

- ☐ High-dose **barium** impaction therapy for the **recurrence** of **colonic diverticular bleeding**: a randomized controlled trial.

3.

Nagata N, Niikura R, Shimbo T, Ishizuka N, Yamano K, Mizuguchi K, Akiyama J, Yanase M, Mizokami M, Uemura N.

Ann Surg. 2015 Feb;261(2):269-75. doi: 10.1097/SLA.0000000000000658.

PMID: 25569028

[Similar articles](#)

RCT

High-Dose Barium Impaction Therapy for the Recurrence of Colonic Diverticular Bleeding

A Randomized Controlled Trial

Naoyoshi Nagata, MD, Ryota Niikura, MD,* Takuro Shimbo, PhD,† Naoki Ishizuka, PhD,† Kazuyoshi Yamano, MT,‡ Kyoko Mizuguchi, MSN,§ Junichi Akiyama, MD,* Mikio Yanase, MD,* Masashi Mizokami, PhD,|| and Naomi Uemura, PhD||*

Nagata N, et al. Ann Surg. 2015.

PMID : 25569028

単施設

ランダム化比較試験（RCT）

オープンラベル

自然止血した大腸憩室出血患者54人を対象

高濃度バリウム充填法の再出血予防効果を検証した論文

EBMの実践 5 steps

Step 1 疑問の定式化 (PICO)

Step 2 論文の検索

Step 3 論文の批判的吟味

Step 4 症例への適用

Step 5 Step 1-4の見直し

論文の背景 ① 高い再発率

- 76-92%が腸管安静と輸血で軽快する
 - 再出血の頻度は14-43%と高い
 - 30日以内の再出血が多く,
手技による止血後でも高頻度で出血
- 内視鏡治療：11-38%, IVR：30%

論文の背景 ②

高濃度バリウム充填による
一次止血, 再出血予防効果が報告されているが,
長期再発予防効果を示した研究は存在しない

憩室出血の再発により,

- ✓ 頻回の検査, 長期入院, 輸血が必要
- ✓ QOLの低下, 経済的損失

→ 有効な予防法の確立が求められる

高濃度バリウム充填法による長期再発予防効果に
関して初のランダム化比較試験を行った

論文のPICO

Patients

憩室出血で入院し
自然止血した患者

Intervention

高濃度バリウム充填
を行うと

Comparison

保存的治療と比較し

Outcome

再出血率が減るか

方法

- 研究デザイン

単施設, open-label, ランダム化比較試験

- 期間・対象

単施設（急性期病院）の消化器内科

2009年12月-2011年12月の期間に

腹痛のない血便を主訴に新規に入院した患者

最後の患者登録から1年の追跡（中央値584.5日）

組み入れ基準 Inclusion criteria

- (1) 20歳-90歳
- (2) 日本国籍
- (3) 入院後に自然止血が得られた
- (4) 憩室出血 (*次頁)

論文中の憩室出血の定義

確定診断

内視鏡所見で憩室＋以下の何れか

- ①活動性出血 ②血餅 ③露出血管

推定診断

- 憩室に局限した新鮮血
- 新鮮血＋内視鏡で憩室以外の出血源が存在しない
- CTで憩室に一致したextravasation
＋内視鏡で同部位に出血の痕跡

内視鏡は入院後4日以内, CTは症状出現後12時間以内に施行

除外基準 Exclusion criteria

- (1) 入院後4日以内の自然止血
- (2) 集中治療を必要としたショック
- (3) 造影剤アレルギー
- (4) 腸閉塞
- (5) 6ヶ月以内のバリウム検査
- (6) 体位交換困難
- (7) 妊娠
- (8) 腸管切除後
- (9) 大腸癌, 炎症性腸疾患
- (10) 進行癌の合併

介入 Intervention / 比較 Comparison

絶食・補液で自然止血が得られた後,
以下の2群にランダム化割付け

介入群（バリウム群）

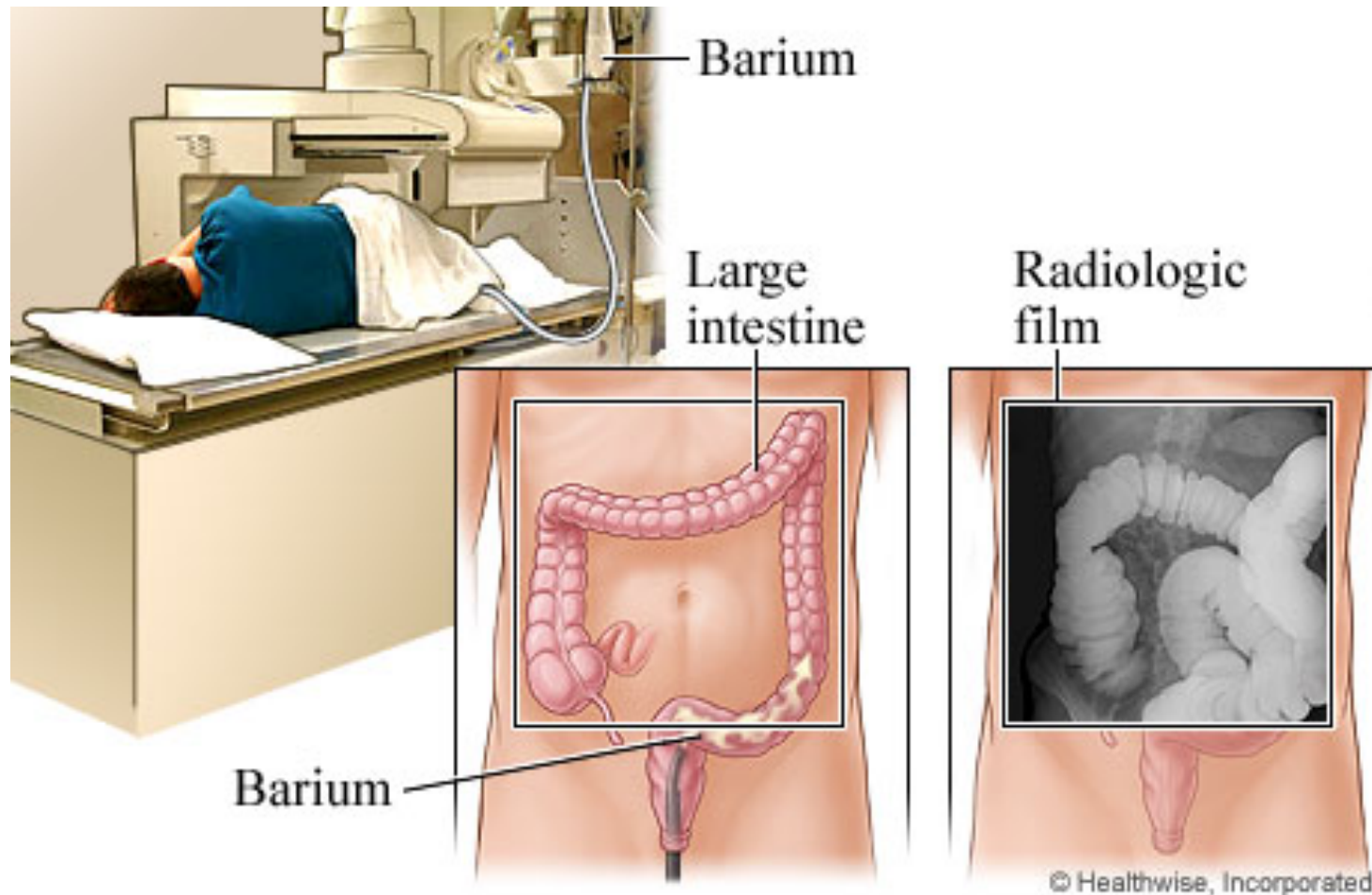
割付け後, 高濃度バリウム充填
その後経口摂取再開

比較群（従来治療群）

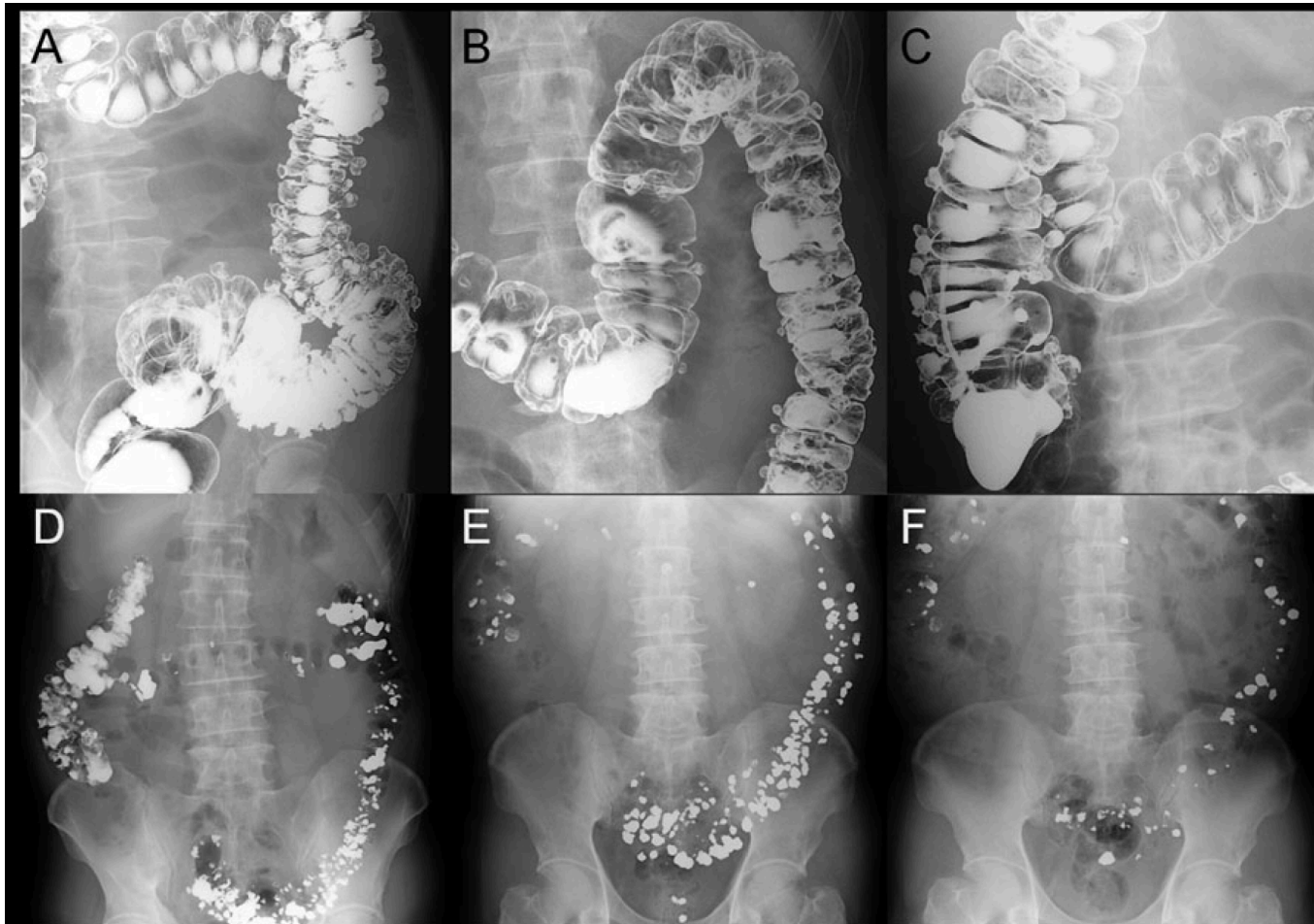
割付け後, 経口摂取再開

バリウム充填

前処置後に
バリウム(200g/100ml)
400mlを注腸



- ①バリウムが憩室を満たしていることを確認
- ②チューブをクランプ
- ③頻回に体位交換
(腹臥位 → 左側臥位 → 仰臥位 → 右側臥位)



共通の治療

- 全ての患者を絶食とし, 補液を行った
- 流動食から開始し3日かけて食上げ
- 輸血基準
 - Hb $\leq$ 7.0g/dL
 - Hb $\leq$ 8.0g/dL (循環動態不安定)

介入以外の治療は同等

結果 Outcome

Primary outcome

憩室出血再発

Secondary outcome

- ✓ 観察期間中の入院, 輸血, 内視鏡の施行回数
- ✓ 総入院日数
- ✓ バリウム充填関連合併症 (大腸穿孔, 直腸潰瘍)
- ✓ その他, 望ましくない健康上の変化
(循環・呼吸状態の悪化, 臨床症状の悪化, 採血異常)

倫理的配慮

- 倫理委員会の承認を得た
- 書面を用いたインフォームドコンセントを行った

(ClinicalTrials.gov number, UMIN number: 000002832). The study protocol was approved by the clinical research ethics committee of the National Center for Global Health and Medicine (no. 765). All patients provided written informed consent for participation in the trial.

治療に関する論文のユーザーズガイド

1. 結果は妥当か

2. 結果は何か

1. 結果は妥当か

■ 介入群と対照群は同じ予後で開始したか

- ✓ 患者はランダム割付けされていたか
- ✓ ランダム割付けは隠蔽化（concealment）されていたか
- ✓ 既知の予後因子は群間で似ていたか
= baselineは同等か

■ 研究の進行とともに、予後のバランスは維持されたか

- ✓ 研究はどの程度盲検化されていたか

■ 研究完了時点で両群の予後のバランスはとれていたか

- ✓ 追跡は完了しているか=追跡率, 脱落率はどうか
- ✓ 患者はIntention to treat解析されたか
- ✓ 試験は早期中止されたか

介入群と対照群は同じ予後で開始したか

- ✓ 高血圧の有無（既知のリスク因子）により層別化したうえでランダム割付けされていた
- ✓ ランダム割付けは隠蔽化(concealment)されていた

Randomization and Masking

After hospitalization, all patients underwent fasting and rest with drip infusion. Eligible patients were then assigned to one of 2 treatments: barium impaction therapy or conservative treatment after spontaneous cessation of bleeding. Randomization was stratified according to whether or not patients had a history of hypertension, which is reportedly a common risk factor of CDB.^{22,23} A random allocation sequence was then generated using a computer-generated list of random numbers in blocks. To ensure concealed allocation, investigators were informed of the assignment only after identification of an eligible patient. These procedures ensured that investigators were blinded to the allocation sequence.

介入群と対照群は同じ予後で開始したか

- ✓ 既知の予後因子は群間で似ていた
= baselineは同等

TABLE 1. Clinical Characteristics on Admission and at Follow-up*

Baseline Characteristic	Conservative Therapy Group (n = 27)	Barium Therapy Group (n = 27)
Male, n	19	21
Age, yr	70 ± 11	71 ± 13
BMI, kg	24 ± 3	23 ± 4
Waist circumference, cm	87 ± 8	84 ± 11
Smokers (never/occasional/daily), n	14/8/5	11/9/7
Smoking index†	806 ± 614	890 ± 424
Alcohol (non/light/ moderate/ heavy), n‡	14/3/2/8	16/1/3/7
Previous colonic diverticular bleeding, n	12	13
Distribution of colonic diverticula (right/left/bilateral colon), n§	9/5/13	7/5/15
Colonic diverticula (2–9/≥10 diverticula), n	7/20	10/17
Urgent colonoscopy, n¶	4	2
Identification of bleeding on colonoscopy, n¶	2	1
Units of blood transfused before randomization per patient, n	1.0 ± 1.9	0.8 ± 1.9
Length of spontaneous cessation of bleeding, d	3.1 ± 1.1	3.0 ± 0.9

薬剤（NSAIDs, 抗血小板薬）についても同等と本文中に記載あり

研究の進行とともに 予後のバランスは維持されたか

× 研究は盲検化されていない

介入の性質上, 盲検化されていないが
primary outcome (再出血) への影響はないと考えられる
(本文中のDiscussionに記載あり)

This study has several limitations. First, it was conducted in a non-double-blinded manner because of the difficulty in producing a suitable barium replacement. Although this might have biased the secondary outcomes, it is unlikely to have influenced re-bleeding. Second, although we adjusted the multivariate analysis

研究完了時点で両群の 予後のバランスはとれていたか

- ✓ 追跡は完了している
- ✓ 脱落なし = 追跡率100%
- ✓ Intention-to-treat解析されている

Study Sample

Of the 71 patients admitted during the study period with painless LGIB, 61 were found to have CDB. After excluding 7 patients, impaction therapy and 27 conservative therapy. **No patients were excluded from the intention-to-treat analysis.**

研究完了時点で両群の
予後のバランスはとれていたか

✓ 試験は早期中止されていない

症例数は十分か

Statistical Analysis

Sample size was calculated under the assumption that 43.4% of the conservative group and 15.9% of the barium impaction therapy group would experience recurrent bleeding.⁹ To detect a difference

✓ サンプル数は計算されている

2. 結果は何か

- 治療効果の大きさはどれくらいか
 - ✓ RRR・ARR・NNTはそれぞれいくらか
- 治療効果の推定値はどれくらい精確か
 - ✓ 95%信頼区間の範囲は適切か

治療効果の大きさはどれくらいか

《 Primary outcome 再出血率 》

日	全体	バリウム群	従来治療群	p
30日	3.7%	記載なし		
180日	14.8%	記載なし		
1年	28.4%	14.8%	42.5%	0.04
2年	32.4%	記載なし		

ARR 42.5-14.8 =27.7

NNT 100/27.7 =3.6

RR 14.8/42.5 =0.35

RRR 1-0.35 =0.65

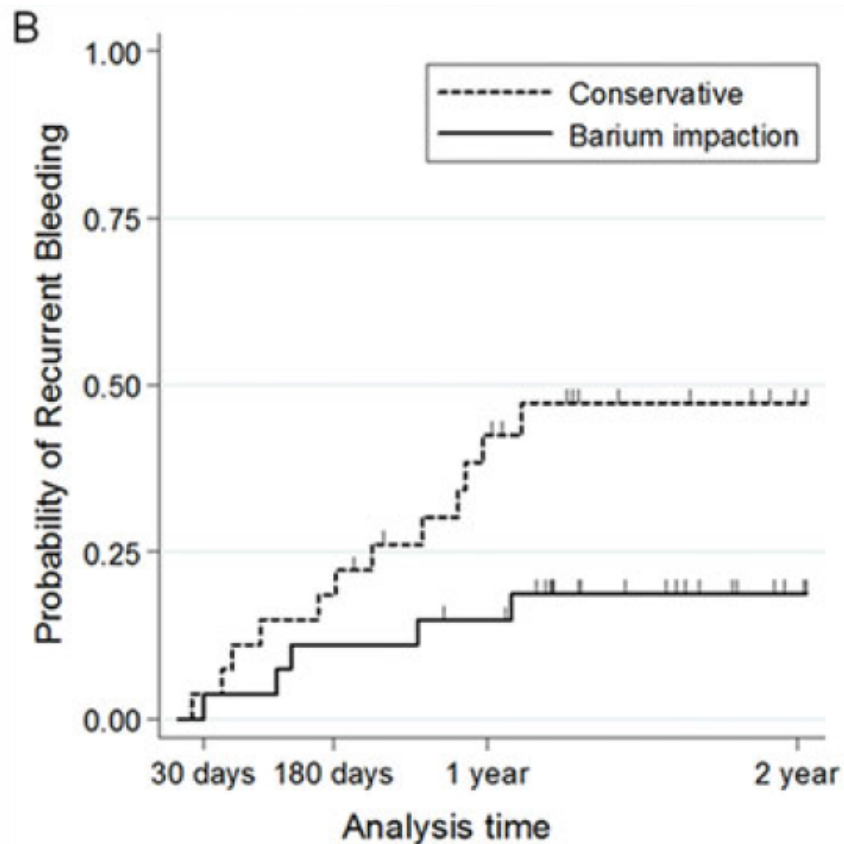
結果を言葉にする

自然止血した大腸憩室患者に
高濃度バリウム充填を行うと

3.6人 治療すると1人憩室出血再発が減る

65% 憩室出血再発が減少する

《 Primary outcome 再出血率 》



高血圧, NSAIDs使用歴,
慢性腎臓病の有無により補正

バリウム治療による再出血率
Adjusted hazard ratio 0.34
[95%信頼区間 0.12-0.97]

《 Secondary outcome 》

バリウム群における合併症の評価

- バリウム充填に伴う合併症なし
(大腸穿孔, 憩室炎, 浣腸チューブによる直腸潰瘍)
- 血行動態・呼吸状態の悪化なし
- 嘔気(3/27), 嘔吐(1/27), 腹部膨満(4/27), 便秘(5/27)
→軽微な症状でいずれも3日以内に軽快
- 血液検査の異常なし
(炎症反応, 電解質, 腎機能)

バリウム充填による有害事象なし

《 Secondary outcome 》

TABLE 2. Outcomes After Randomization*

Outcome	Conservative Therapy Group (n = 27)	Barium Therapy Group (n = 27)	P
During initial hospitalization			
Further bleeding	4	0	0.11
Units of blood transfused after randomization per patient, n†	1.1 ± 1.9	0.4 ± 1.0	0.23
Length of hospital stay per patient, d	9.9 ± 4.2	8.7 ± 2.8	0.38
Angiographic embolization or surgery, n	0	0	
Follow-up period after discharge‡			
Rebleeding episodes, n§	17	8	
Episodes per patient, n†	0.6 ± 0.8	0.3 ± 0.7	0.06
Hospitalizations per patient, n	1.7 ± 0.7	1.2 ± 0.6	<0.01
Units of blood transfused per patient, n	1.9 ± 2.4	0.7 ± 1.2	0.03
Length of hospital stay per patient, d	15 ± 8	11 ± 6	0.03
Colonoscopies per patient, n	1.4 ± 0.6	1.1 ± 0.3	<0.01
Angiographic embolization or surgery, n	0	0	

初回入院中

輸血量はバリウム群で少ない傾向（統計学的有意差なし）

入院日数は2群間で同等

観察期間中

- ①総入院回数, ②輸血単位数, ③内視鏡回数,
- ④総入院日数はバリウム群で有意に低下

EBMの実践 5 steps

Step 1 疑問の定式化 (PICO)

Step 2 論文の検索

Step 3 論文の批判的吟味

Step 4 症例への適用

Step 5 Step 1-4の見直し

結果を症例に適応できるか

■ 患者にとって重要なアウトカムは全て考慮されたか

- ✓ 再出血のみでなく, 入院日数, 輸血, 内視鏡回数など臨床的に重症なアウトカムが吟味されている

■ 研究患者は自身の診療における患者と似ていたか

- ✓ 組み入れ基準と一致する

■ 見込まれる治療の利益は, 考えられる害やコストに見合うか

- ✓ 本研究内で明らかな有害事象は報告されていない
- ✓ 再出血予防の恩恵を受けることができそうである
- ✓ 再出血による入院, 輸血, 内視鏡の負担を考えると経済的にも恩恵を受けることが予想される

△現時点では保険適応外治療（一部施設でのみ施行可能）

EBMの実践 5 steps

Step 1 疑問の定式化 (PICO)

Step 2 論文の検索

Step 3 論文の批判的吟味

Step 4 症例への適用

Step 5 Step 1-4の見直し

Step5 Step 1-4の見直し

Step 1 疑問の定式化 (PICO)

問題なし

Step 2 論文の検索

Pubmedを用いて短時間で検索可能であった

Step 3 論文の批判的吟味

有害事象も少なく、有効な治療法である可能性がある

Step 4 症例への適用

現時点では保険適応外治療であり、
適応を慎重に考慮すべきであるとする

症例の経過

- 第5病日に自然止血した
- 繰り返す憩室出血によるQOLの低下あり
- バリウム充填に関する情報提供を行ったところ希望されたため、保険適応外であることを説明のうえで高次医療機関へ紹介
- バリウム充填術を施行され、現時点まで再出血なく経過している

まとめ

- 大腸憩室出血患者に対して高濃度バリウム充填術を行うことで再出血の予防が期待できる
- 現時点では保険適応外で施行可能な施設も限られるが、有害事象の報告も少なく、憩室出血を繰り返す患者では選択肢の一つとしても良いかもしれない