

國立臺灣大學醫學院臨床醫學研究所

碩士論文

Graduate Institute of Clinical Medicine

College of Medicine

National Taiwan University

Master Thesis

高風險出血性潰瘍經內視鏡治療後

再出血之危險因子分析

Risk Factor Analysis for Recurrent Bleeding in
High-risk Bleeding Peptic Ulcers after Endoscopic Therapy

陳介章

Chieh-Chang Chen

指導教授：吳明賢 教授

王秀伯 副教授

Advisor: Ming-Shiang Wu, Professor

Hsiu-Po Wang, Associated Professor

中華民國 一 百 年 七 月

July, 2011


國立臺灣大學碩士學位論文 口試委員會審定書

高風險出血性潰瘍經內視鏡治療後再出血之危險因子分析
Risk Factor Analysis for Recurrent Bleeding in High-risk
Bleeding Peptic Ulcers after Endoscopic Therapy

本論文係陳介章君 (P98421006) 在國立臺灣大學臨床醫學研究所完成之碩士學位論文，於民國 100 年 07 月 13 日承下列考試委員審查通過及口試及格，特此證明

口試委員：

吳明賢

 (簽名)

(指導教授)



成佳寔

系主任、所長

高嘉宏

(簽名)

誌謝

五年前，在接受消化內科的專科訓練之後，承蒙消化內科師長的提拔，有幸留在台大醫院雲林分院內科部服務。我在師長們的鼓勵下決定地報考臨床醫學研究所。回顧兩年來在臨床醫學研究所進修的日子，深深感受到一位臨床醫師想在臨床業務與學業兼顧的重重挑戰。感謝臨床醫學研究所所長及所有師長，提供一個優秀的學習環境，讓我能夠從中學習，進而順利畢業。

這篇論文的完成，必須感謝很多人在各方面的幫助。讓我可以完成研究。其中，最重要及最感謝的是吳明賢和王秀伯兩位老師的指導；吳明賢老師引領我探討這個研究題目，而這個問題自我仍在消化內科受訓期間就困惑著我，同時研究對象也是我在日常臨床工作接觸及服務的病人，這使得我的研究能夠和工作能夠兼顧。執行這個研究讓我學習到基本的臨床研究能力，也希望能夠對上消化道出血的領域有些微貢獻。王秀伯老師指導我研究中相關診斷性及治療性內視鏡所需要的檢查技巧，使我能在茫茫血海中，冷靜且清楚的找到病灶，進行後續的治療，不僅解決了病人的問題，也讓我能夠一點一滴的完成研究工作。

感謝所有曾經及目前在雲林分院消化內科服務過的醫師們，因為這些醫師的幫忙，讓我能夠在一個區域醫院完成這樣一個前瞻性隨機分派的臨床試驗；若沒有曾屏輝醫師、徐士哲醫師、李基裕醫師、韓明倫醫師、方佑仁醫師以及林姿伶醫師不辭辛勞，二十四小時無休地進行緊急內視鏡檢查以及後續的照顧，單靠我個人絕無可能在這兩年內進行一千五百多次的緊急內視鏡。此外，也要感謝劉志銘醫師在研究過程中對我這個研究新手學弟的關心及鼓勵。

謝謝所有收案的病人，因為他們的參與，研究才能夠完成。還要感謝內視鏡護理同仁們在下班時間及假日毫無怨言的配合及幫忙，幫忙整理資料及檢體的衛教師敏秀、研究助理若竹和于蒨，幫忙實驗的珮琳。謝謝胡賦強老師在統計分析上的指點，劉俊人教授及成佳憲教授百忙中抽空指導論文口試。

最後感謝我的家人，太太怡安的照顧與體諒，在這兩年間，她獨自忍受著懷孕的不適及照顧新生兒的辛勞，讓我有最大的空間能夠完成學業。感謝我的父母、我的弟弟妹妹、我的岳母在這段期間的關心及幫忙。倘若通過碩士班考試還算是一點微不足道的成就，謹以這篇論文獻給我最摯愛的家人以及七個月大的雙胞胎兒女。謝謝你們，謝謝。

中文摘要

背景

急性上消化道出血成因大多是急性消化性潰瘍出血。針對高危險性出血潰瘍病兆，內視鏡止血術，已被證實可預防潰瘍再出血、減低需緊急開刀手術的風險、降低住院日數。經內視鏡止血療法後，高劑量輔助性氫離子幫浦抑制劑治療已被證實可降低再出血率，然而氫離子幫浦抑制劑的劑量是否影響再出血率仍有爭議。此外氫離子幫浦抑制劑及內視鏡止血術廣泛的應用下，潰瘍再出血危險因子尚缺乏相關資料。

目的

評估內視鏡止血治療後，氫離子幫浦抑制劑的劑量是否會影響再出血率、手術比率、輸血量、住院日數、三十天死亡率，以及患者的臨床表現、內視鏡表現及既有疾病、非類固醇消炎止痛劑，幽門螺旋桿菌狀況、*CYP2C19* 基因型是否和再出血相關。

方法

針對 201 位高風險出血性潰瘍患者，以內視鏡進行腎上腺素注射及熱探子熱凝止血治療後，依氫離子幫浦抑制劑劑量不同，隨機分派成高劑量組（pantoprazole 八十毫克快速靜脈注射後，以每小時八毫克速率靜脈注射）或標準劑量組（每日 pantoprazole 靜脈注射四十毫克）共七十二小時。七十二小時後給予口服 pantoprazole 每天四十毫克，共二十七天。試驗期間給予必要之輸血及其他治療，並監測是否再出血。

結果

100 位病患進入高劑量組，101 位病患進入標準劑量。高劑量組有 6 位(6.2%, 95% C.I: 1.3% ~ 11.1%)，而標準劑量有 5 位(5.2%, 95% C.I: 0.6% ~ 11.1%) 在內視鏡治療後三十天內再出血 ($p=0.77$)。高劑量組平均輸血量為 2.9 ± 6.2 單位，標準劑量組平均輸血量為 1.6 ± 2.1 單位($P = 0.046$)。住院天數在五天之內的病患，高劑量組的病患有 55 位(56.7%)，標準劑量組有 57 位(59.3%)， $p=0.70$ 。高劑量組

中有一位病患接受血管栓塞術止血 (0 vs. 1, $p=0.32$)。高劑量組中有 3 位(3.1%) 在三十天內死亡，而標準劑量組有 1 位(1%)在三十天內死亡($p=0.32$)。利用逐步 Cox 迴歸分析顯示透析、吐血、慢性阻塞性肺病為再出血的獨立危險因子 (危險比:37.15、10.07、9.12, 95% 信賴區間:6.76~204.14、2.07~49.01、1.66~50.00)。幽門螺旋桿菌感染者較不容易發生再出血 (危險比:0.20, 95% 信賴區間:0.04~0.94)。

結論

出血性潰瘍經合併兩種內視鏡止血術後，標準劑量 pantoprazole 靜脈輸注預防再出血的效果和高劑量 pantoprazole 靜脈輸注相當。透析、慢性阻塞性肺病、吐血以及幽門螺旋桿菌陰性的潰瘍為內視鏡治療後再出血之獨立危險因子。

關鍵字: 消化性潰瘍出血，幽門螺旋桿菌，氫離子幫浦抑制劑，內視鏡止血術，再出血



Abstract

Background

Acute peptic ulcer bleeding remains the most common cause of acute upper gastrointestinal bleeding. Endoscopic hemostasis has been documented to be effective in decreasing rebleeding, need for surgery, and decreasing hospitalization days. Studies showed a high dose intravenous proton pump inhibitor infusion after endoscopic hemostasis reduced recurrent ulcer bleeding. It was controversial whether an adjuvantive use of standard-dose proton pump inhibitor therapy after endoscopic therapy had similar benefit. In addition, few literatures discussed risk factors of recurrent bleeding in the era of endoscopic therapy and proton pump inhibitors

Methods

Patients with actively bleeding ulcers or ulcers with non-bleeding visible vessel were treated with epinephrine injection and thermal coagulation, and randomized to receive intravenous PPIs according to a high-dose regimen (pantoprazole 80 mg bolus followed by 8 mg/h as continuous infusion for 72 h) or a standard-dose regimen (pantoprazole 40 mg bolus daily for 72 h). After 72 hours, all patients were given 40 mg pantoprazole daily orally for 27 days. The primary end point was recurrent bleeding within 30 days after endoscopy.

Results

We enrolled 201 patients, 100 patients in the high-dose group and 101 patients in standard-dose group. Bleeding recurred within 30 days in 6 patients (6.2%, 95% CI 1.3% – 11.1%) in the high-dose group, as compared with 5 patients (5.2%, 95% CI 0.6% – 9.7%) in the standard-dose group ($P=0.77$). Mean units of blood transfused

were 2.9 ± 6.2 in the high-dose and 1.6 ± 2.2 in the standard-dose group ($P = 0.05$). The duration of hospital stay was ≤ 5 days for 55 (56.7%) and 57 patients (59.3%) in the high- and standard-dose groups ($P = 0.70$). There were fewer surgical interventions or transcatheter arterial embolization in the standard- *versus* high-dose group (0 *vs* 1, $P = 0.32$). Three (3.1%) patients in the high-dose group and 1 (1%) patients died within 30 days after endoscopy ($P = 0.32$). The stepwise Cox regression analysis showed dialysis, hematemesis, chronic obstructive pulmonary disease (hazard ratio: 37.15, 10.07, 9.12, 95% confidence interval (CI): 6.76 - 204.14, 2.07 - 49.01, 1.66 - 50.00, respectively) were independent risk factors for recurrent bleeding and *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection was associated with lower risk of recurrent bleeding (hazard ratio: 0.20, 95% CI: 0.04 - 0.94).

Conclusions

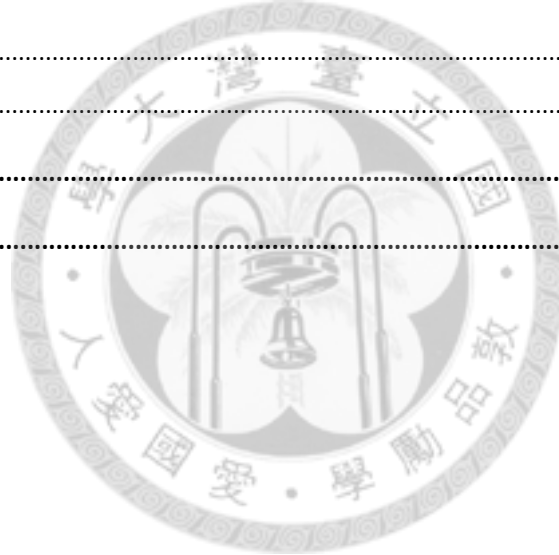
Following combined endoscopic hemostasis of bleeding ulcers, standard-dose pantoprazole infusion is as effective as a high-dose regimen in reducing the risk of recurrent bleeding. Dialysis, hematemesis, chronic obstructive pulmonary disease, and *H. pylori* negative ulcer, but no proton pump inhibitor dosage, are independent factors for recurrent bleeding.

Keywords: Peptic ulcer bleeding, *Helicobacter pylori*, proton pump inhibitor, endoscopic hemostasis, recurrent bleeding

目錄

國立臺灣大學碩士學位論文 口試委員會審定書	I
誌謝.....	II
中文摘要	III
ABSTRACT	V
第一章 緒論	1
一、 消化性潰瘍及消化性潰瘍出血.....	1
二、 消化性潰瘍出血流行病學上的變遷.....	1
三、 消化性潰瘍出血的治療	3
(一) 內視鏡診斷及治療	3
(二) 藥物治療	5
四、 急性消化性潰瘍再出血之危險因子.....	7
五、 研究假說與特定目的	10
第二章 研究方法與材料	12
一、 研究對象與收入研究條件	12
二、 排除條件	12
三、 內視鏡治療止血	13
四、 幽門桿菌感染的判定	13
五、 CYTOCHROME P450 2C19 基因型判定.....	13
(一) 萃取去氧核糖核酸 (DNA)之方式.....	13
(二) <i>CYP2C19</i> 第四及第五個表現序列的基因型 (Genotype) 之測定.....	15
六、 PANTOPRAZOLE 的治療	17
七、 再出血之判定	18
八、 治療意願分析法 (INTENTION-TO-TREAT ANALYSIS) 和計劃性分析法 (PER-PROTOCOL ANALYSIS)	18
九、 統計方法	19
(一) 統計模式設定	19
(二) 樣本數估計	19
(三) 資料分析方法	19
(四) 統計軟體	20
第三章 研究結果.....	21

一、 研究對像.....	21
二、 使用高劑量與低劑量靜脈輸注 PANTOPRAZOLE 對治療結果的影響.....	21
(一) 兩組患者的基本背景資料.....	21
(二) 兩組患者 72 小時內、7 日內、30 日內再 出血率的比較.....	22
(三) 兩組患者接受手術或血管栓塞術率的比較.....	22
(四) 兩組患者輸血量、住院天術的比較.....	22
(五) 兩組患者死亡率的比較.....	23
三、 內視鏡治療合併靜脈輸注 PANTOPRAZOLE 治療後 30 天內再出血之危險因子.....	23
第四章 討論.....	24
一、 討論.....	24
二、 研究限制.....	27
第五章 結論與未來展望.....	29
一、 結論.....	29
二、 展望.....	29
參考文獻.....	32
附錄.....	49



圖目錄

圖一、消化性潰瘍出血徵兆的內視鏡分類及再出血機率.....	37
圖二、血小板凝集與酸鹼值關係.....	38
圖三、不同氫離子幫浦抑制劑劑量對胃內酸鹼值的影響.....	39
圖四、STUDY FLOW DIAGRAM.....	40
圖五、 <i>CYP2C19</i> GENOTYPING.....	41
圖六、. KAPLAN-MEIER ESTIMATE OF THE CUMULATIVE PERCENTAGE OF PATIENTS FREE FROM RECURRENT BLEEDING WITHIN 30 DAYS AFTER ENDOSCOPIC TREATMENT.....	42



表目錄

TABLE 1. BASELINE DEMOGRAPHIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE INTENTION-TO-TREAT GROUPS.....	43
TABLE 2. ENDOSCOPIC FINDINGS AT BASELINE IN THE INTENTION-TO-TREAT GROUPS.....	45
TABLE 3. OUTCOMES AFTER ENDOSCOPIC THERAPY.....	46
TABLE 4. SUMMARY OF CASES WITH RECURRENT BLEEDING	47
TABLE 5. INDEPENDENT RISK FACTORS FOR 30-DAY RECURRENT BLEEDING IN PATIENTS WITH HIGH RISK BLEEDING PEPTIC ULCER, DETERMINED BY STEPWISE COX REGRESSION ANALYSIS.....	48



第一章 緒論

一、消化性潰瘍及消化性潰瘍出血

上消化道出血是臨床上常見的疾病，據估計每年有超過 500,000 人次的住院，每 100,000 人口中約有 170 人會發生上消化道出血(Lewis, Bilker et al. 2002)。急性消化性潰瘍出血是上消化道出血最常見的原因，也是急性非靜脈曲張上消化道出血患者中最常見的住院原因(Rockall, Logan et al. 1995; Hearnshaw, Logan et al. 2011)。上消化道出血中約有 47.4%是與消化性潰瘍有關，包括十二指腸潰瘍、胃潰瘍和接口邊緣性潰瘍(Silverstein, Gilbert et al. 1981)。消化性潰瘍是胃、十二指腸等之粘膜，受到胃液侵蝕形成之深入組織的消化道壁良性破損，當潰瘍侵蝕到血管造成破裂出血，即急性消化性潰瘍出血(Swain, Storey et al. 1986)。約八成的急性消化性潰瘍出血會自行停止，約二成的人會再度出血。急性消化性潰瘍出血可能會造成嚴重併發症，甚至是死亡，同時也造成可觀的醫療花費(Viviane and Alan 2008)。

二、消化性潰瘍出血流行病學上的變遷

根據消化性潰瘍出血的流行病學相關資料作系統性的分析顯示，消化性潰瘍出血的發生率在歐洲每十萬人／年有 19.4-79 個案例發生，大約有 31% 的消化性潰瘍出血有再出血的情形；29%的病患可能產生穿孔的情況。90% 病患的再出血發生在前 7 天。消化性潰瘍出血可能導致死亡，30 天內的病患致死率高達 8.7%。消化性潰瘍出血耗費相當的醫療資源，在美國，每年必須要花費 57 億美金來支付消化性潰瘍病患的處置費用(Sonnenberg and Everhart 1997)。

隨著消化性潰瘍病態生理學的了解、幽門螺旋桿菌的發現與制酸劑的發展，消化性潰瘍的發生率已逐年下降。根據美國出院調查的研究 1992 到 1999 年間，消化性潰瘍的住院率自每年 205/100,000 下降百分之二十至每年 165/100,000(Lewis, Bilker et al. 2002)。根據 Canadian Institute of Health information database，1993 至 2003 十年間，急性非靜脈曲張性上消化道出血盛行率由 77/100,000 下降 31% 至 53/100,000(Targownik and Nabalamba 2006)。許多文獻顯示近十多年來消化性潰瘍出血發生率在年輕族群有下降的趨勢，但在老年族群，消化性潰瘍出血發生率隨著患者年齡而增加，其中 68% 的患者年齡超過六十歲，有 27% 的患者年紀超過 80 歲(Ohmann, Imhof et al. 2005)。此外，消化性潰瘍出血患者中罹患有其他既有疾病的比例也增加(Ohmann, Imhof et al. 2005; Loperfido, Baldo et al. 2009)。世代性研究發現，近十多年來消化性潰瘍出血患者中，阿斯匹林與非類固醇消炎藥 (NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drugs) 的使用也隨著年齡而增加(Ohmann, Imhof et al. 2005; Loperfido, Baldo et al. 2009)。其中原因可能是因為醫療的進步與人口的老化，人們使用阿斯匹林預防心血管疾病的機會增加，以及因神經關節退化方面的疾病，大量使用非類固醇消炎藥，使上消化道出血的發生率隨著年齡的增加而大為提高。

相較於二十年前，消化性潰瘍出血患者的再出血率高達 20-30%，手術率 15-20%，消化性潰瘍的預後反映了藥物治療以及內視鏡治療方面的進展。美國出院調查的研究發現 1992 到 1999 年間，近年來急性非靜脈曲張性上消化道出血死亡率自每年 7.7/100,000 下降百分之二十二至每年 6/100,000 人(Lewis, Bilker et al. 2002)。根據學者 Loperfido 的研究發現 1983-85 年間非靜脈曲張性上消化道出血的死亡率自 17.1/100,000 下降至 2002-4 年間的 8.2/100,000，經年齡校正後，死亡率

下降 60.8%。但根據加拿大 Statistics Canada's Health Person Oriented Information Database，1993 至 2003 年間，因非靜脈曲張性上消化道出血需要手術的比例逐年下降，自 7.1% 下降至 4.5%，但死亡率約為 3.5% (Targownik and Nabalamba 2006)。1993 年英國上消化道出血調查消化性潰瘍出血患者中，再出血率 16%，手術率 6.7%，總死亡率為 11.7%，因消化性潰瘍出血住院患者死亡率 8.8%，住院中消化性潰瘍出血死亡率 30%。2007 年消化性潰瘍出血患者中，再出血率 13%，手術率 1.9%，總死亡率為 8.9%，因消化性潰瘍出血住院患者死亡率 5.8%，住院中消化性潰瘍出血死亡率 22% (Rockall, Logan et al. 1995; Hearnshaw, Logan et al. 2011)。

雖然消化性潰瘍出血的手術治療率顯著的下降，但近十年來依舊有 7-16% 的患者再出血，約 5-10% 的患者死亡。值得注意的是，因其他既有疾病住院的消化性潰瘍出血患者的再出血率及死亡率高居不下，減少消化性潰瘍再出血甚至死亡率，是一個重要的課題。

三、消化性潰瘍出血的治療

隨著內視鏡技術的進步與強力制酸藥物的使用，急性消化性潰瘍出血的處置已經從過去的輸液治療、冷生理鹽水洗胃、亞全胃切除手術進步到目前的內視鏡診斷及治療。

(一) 內視鏡診斷及治療

上消化道出血的處置中，上消化道內視鏡檢查扮演革命性的角色。上消化道出血患者經初步的處置後，上消化道內視鏡檢查能夠找出出血的原因，並進行內視鏡止血治療。針對急性消化性潰瘍出血患者，內視鏡檢查能夠將病灶進一步分類。目前佛瑞斯

特分類(Forrest classification)在臨床上被廣泛地使用，佛瑞斯特分類將潰瘍分成下列幾類：佛瑞斯特分類 Ia (Forrest Ia) - 噴射狀出血 (active spurting)、佛瑞斯特分類 Ib (Forrest Ib) - 滲出狀出血 (active oozing)、佛瑞斯特分類 IIa (Forrest IIa) - 非出血之可見血管 (non-bleeding visible vessel)、佛瑞斯特分類 IIb (Forrest IIb) - 血塊附著 (adherent clot)、佛瑞斯特分類 IIc (Forrest IIc) - 潰瘍底部有平坦的點(flat spot)、佛瑞斯特分類 III (Forrest III) - 白色的潰瘍底部。佛瑞斯特分類 Ia、Ib、IIa 代表著新近出血徵兆(Stigmata of recent hemorrhage)。圖一顯示消化性潰瘍的新近出血徵兆，以及各個出血徵兆的再出血機率。若未經過內視鏡止血治療，佛瑞斯特分類 Ia 及 Ib、IIa 的潰瘍再出血的機會分別為 55% 及 43%，需要手術治療的機會是 35%及 34%，是為高風險出血性潰瘍(high risk bleeding ulcer) (Laine and Peterson 1994)。過去研究發現，針對佛瑞斯特分類 Ia、Ib、IIa 的潰瘍，內視鏡止血治療能夠有效的降低再出血、輸血量、手術率及死亡率。

內視鏡止血術經多年發展，目前常用的可分為注射止血法：如注射腎上腺素(epinephrine)、蒸餾水、生理食鹽水、3%生理食鹽水、或 50% 葡萄糖水等物質，熱凝固止血(thermocoagulation)法：如電熱能治療、熱探針(heater probe)治療、與氬氣電漿治療(argon plasma coagulation)以及機械性止血法(mechanical hemostasis)，如內視鏡止血夾(hemoclip)。許多前瞻性隨機分派試驗一致顯示這些內視鏡止血術有效的減少再出血率、輸血量、手術率。內視鏡腎上腺素注射或腎上腺素注射合併其他止血法能夠有效且安全的治療消化性潰瘍出血，許多整合分析(Meta-analysis)顯示內視鏡腎上腺素注射合併熱凝固止血治

療比單純使用腎上腺素注射更能夠有效止血(Marmo, Rotondano et al. 2007; Vergara, Calvet et al. 2007)。

(二) 藥物治療

在止血技術外，研究者在體外測定血小板凝集功能，發現當 pH 等於 6.7 至 7.0 的中性環境下，血小板和血液中的凝血因子會有正常的功能；當 pH 等於 6.4 時，血小板的凝血功能只達正常的一半；當 pH 達到於 5.4 時，血小板和凝血因子的功能，會開始被胃酸抑制而逐漸消失；當 pH 等於 5.0 時，胃蛋白酶消化凝血塊的活性會降低至 40%；當 pH 等於 4.0 時，胃蛋白酶消化凝血塊的活性會進一步降低至 70%，如圖二 (Green et al., 1978)。由此可知，在 pH 很酸的環境下，胃蛋白酶活性高，會溶解凝血塊，血小板會沒有凝集功能，而當 pH 大於 5.4 時，血小板和血液中的凝血因子的功能將會恢復。因此維持胃中酸鹼值大於 7 有助於血小板的穩定，可以促進血小板的凝集。

組織胺 H_2 受體拮抗劑(Histamine H_2 antagonist)與氫離子幫浦抑制劑(Proton pump inhibitor)皆廣泛地使用於抑制胃酸分泌。氫離子幫浦抑制劑為 H^+/K^+ -ATPase 抑制劑，包括治潰樂 (pantoprazole) 等藥物。氫離子幫浦抑制劑可以通過細胞膜，進入胃之壁細胞(Parietal cell)，之後被分泌到分泌小管 (Secretory canaliculus)，在分泌小管的酸性環境下，會被質子化(Protonated)形成 Sulfenamid 的中間活性體，此中間活性體會和氫離子幫浦的半胱氨酸殘基 (Cysteine residues) 上面的 Sulfhydryl groups 形成共價鍵之結合，進而抑制胃酸 HCl 的分泌。

體外實驗發現高劑量的氫離子幫浦抑制劑可以讓胃中酸鹼值維持在接近中性(Labenz, Peitz et al. 1997)，而且比組織胺 H_2 受

體拮抗劑更能夠有效地抑制胃酸。因此，氫離子幫浦抑制劑在預防潰瘍出血上，應該比組織胺H₂受體拮抗劑有更好的效果。臨床隨機分派試驗證實高劑量氫離子幫浦抑制劑比安慰劑及H₂受體拮抗劑有效的降低再出血率。因此臨床診療共識(consensus)建議出血性潰瘍在內視鏡止血後，使用高劑量氫離子幫浦抑制劑預防再出血(2002; Barkun, Bardou et al. 2010)。

雖然內視鏡止血治療後使用氫離子幫浦抑制劑預防潰瘍再出血已廣為醫界接受，但氫離子幫浦抑制劑的使用劑量卻沒有共識。有兩個前瞻性臨床試驗及一個回顧性研究認為高劑量氫離子幫浦抑制劑比低劑量氫離子幫浦抑制劑更能夠有效的預防潰瘍再出血(Lin, Lo et al. 2006; Simon-Rudler, Massard et al. 2007; Wang, Ma et al. 2010)。然而，韓國研究顯示低劑量的氫離子幫浦抑制劑一樣能夠有效的抑制胃酸，提高胃內酸鹼值，如圖三(Choi, Kim et al. 2009)。此外，有五個前瞻性研究及一個整合分析探討不同劑量的氫離子幫浦抑制劑在預防出血性潰瘍再出血的效用(Udd, Miettinen et al. 2001; Hung, Li et al. 2007; Andriulli, Loperfido et al. 2008; Yuksel, Ataseven et al. 2008; Cheng, Chang et al. 2009)，研究者認為高劑量或低劑量氫離子幫浦抑制劑降低再出血的效果並無明顯差異。

過去關於高劑量或低劑量氫離子幫浦抑制劑預防潰瘍再出血的研究有其缺陷；有的研究是回顧性研究(Simon-Rudler, Massard et al. 2007)，有許多可能的干擾因子(confounding factor)會影響結果。有些前瞻性研究有方法學上的缺陷，如：有的前瞻性研究將非高風險出血性潰瘍(如佛瑞斯特分類IIb、IIc及III)納入研究(Udd, Miettinen et al. 2001; Hung, Ching et al. 2005; Andriulli,

Loperfido et al. 2008; Cheng, Chang et al. 2009)，這些再出血機率較低的潰瘍患者可能稀釋了高劑量氫離子幫浦抑制劑的療效。此外，有些前瞻性研究使用單一內視鏡治療方法或使用的氫離子幫浦抑制劑、內視鏡治療方法不一致。這些都有可能造成研究結果的分歧。

四、急性消化性潰瘍再出血之危險因子

文獻發現，因消化性潰瘍出血而死亡的患者，其中的 98.3%都合併有一種或一種以上的器官疾病。其中 72.3%的患者是因為死於患者本身所合併的多重器官疾病因出血而惡化(Yavorski, Wong et al. 1995)。學者 Sung 也發現 79.7%的出血性潰瘍患者因其他既有疾病死亡，而死亡的患者和存活的患者相較之下，有較少的既有疾病種類(Sung, Tsoi et al. 2010)。此外，潰瘍的再出血亦是另一個增加死亡率的因素(Yavorski, Wong et al. 1995; Chiu, Ng et al. 2009)。為了降低消化性潰瘍出血的死亡率，除了應穩定和避免原有的器官合併症因為出血而惡化外，應該要進一步降低潰瘍出血的再出血率。

過去的研究發現影響再出血率與死亡的因素除了年紀，是否出血至休克，潰瘍的出血徵兆 (Stigmata of recent hemorrhage, SRH) 的有無，是消化性潰瘍出血還是胃腸惡性腫瘤出血，是否合併有其他器官疾患亦是一個重要因素(Rockall, Logan et al. 1996; Chiu, Ng et al. 2009)。文獻尚有報告許多可能的危險因子和潰瘍再出血相關，大致可以分成臨床狀況、實驗室檢查結果、出血時的表現、內視鏡檢查的表現等，總結如下 (Barkun, Bardou et al. 2003)：

(1)年紀，超過六十五歲或七十歲的患者，再出血的危險增加1.3~2.3倍。

- (2)血壓，休克(收縮壓小於一百毫米汞柱者)，再出血機會增加1.2~3.65倍。
- (3)本身的健康狀況：若以美國麻醉科醫學會分類(ASA)，ASA第一級比二至五級的患者多1.94~7.63倍。
- (4)既有疾病：罹有其他疾病者，再出血機會增加1.6~7.63倍。
- (5)實驗室檢查：血紅素小於10者，再出血機會增加0.8~2.99倍。
- (6)出血時的表現：黑便、肛門指診有血、鼻胃管或胃中有血、吐血者，再出血機會增加1.1~11.5倍。
- (7)內視鏡的表現：內視鏡檢查發現正在出血、高風險病灶或血塊者，再出血機會增加1.72~6.48倍；潰瘍超過兩公分者，再出血機會增加2.29~3.54倍；潰瘍位於胃小彎、胃後壁、胃上壁者，再出血機會增加2.79~13.9倍。

最近的研究發現幽門螺旋桿菌感染狀態亦可能影響出血性潰瘍的預後。研究顯示幽門螺旋桿菌感染者使用氫離子幫浦抑制劑時，比沒有幽門螺旋桿菌感染者有更好的抑制胃酸效果(Choi, Kim et al. 2009)。Philp等學者發現無幽門螺旋桿菌感染的潰瘍出血者死亡率及再出血率較高(Chiu, Ng et al. 2009; Wong, Wong et al. 2009)，有學者認為亞洲人在使用氫離子幫浦抑制劑治療出血性潰瘍的效果及預後較高加索人種好，可能和亞洲人的幽門螺旋桿菌盛行率較高相關(Leontiadis, McIntyre et al. 2004)。

除了前述的臨床狀況、實驗室檢查結果、出血時的表現、內視鏡檢查的表現、幽門螺旋桿菌感染狀態、甚至氫離子幫浦抑制劑的劑量可能影響再出血外，患者本身的Cytochrome P450 2C19的基因型也可能藉由影響氫離子幫浦抑制劑對胃酸pH值的控制，造成臨床效果的不同。氫離子幫浦抑制劑主要經由肝內(S)-mephenytoin 4'-hydroxylase

(Cytochrome P450 2C19) 酵素酶所代謝(Klotz, Schwab et al. 2004)。根據宿主 CYP2C19 酵素對藥物的代謝速率，可區分為快代謝者 (Extensive metabolizer; EM) 或是慢代謝者 (Poor metabolizer; PM) 兩種表現型 (Phenotypes) (Kupfer and Preisig 1984)。在CYP2C19 共曾發現10 種異常的對偶基因，其中兩種是造成poor metabolizer的主要原因。m1 (也可表示為 CYP2C19*2)是 exon 5的第681個核苷酸發生 G→A 轉位，造成接合處異常(Aberrant splice site)；東方人和高加索人的poor metabolizer 中有75%-83% 是因此突變導致對偶基因(Allele)異常。m2 (也可表示為 CYP2C19*3)是 exon 4的第636個核苷酸發生 G→A轉位，使蛋白質縮短 (Truncated protein)；這種突變在東方人發生的比例高於高加索人(de Morais, Goldstein et al. 1995)。由於此單一核苷酸的多型性變異，宿主的CYP2C19 基因型若對偶基因都正常，即為wild type，以wt/wt 表示，因其代謝藥物的能力最強，稱之為 Homozygous extensive metabolizer (HomoEM)；若其一突變為m1或m2，以wt/m1，wt/m2 表示，稱之為 Heterozygous，extensive metabolizer (HetEM)；兩對偶基因都突變之 Compound heterozygous，可能是 m1/m1，m1/m2 或 m2/m2，因其代謝藥物的能力最弱，稱之為Poor metabolizer (PM) (de Morais, Goldstein et al. 1995)。過去我們的團隊針對台灣的族群進行分析，發現有38.9~39.9%的人屬於HomoEM，40.9~47.5%屬於 HetEM，而 12.7~20.1%屬於PM (Lee, Lin et al. 2007; Tseng, Lee et al. 2009)，這結果顯示在國人肝內 CYP2C19基因的多型性，PM的比例遠高於歐美高加索人種和非洲人種 (約 2%~4%)。Cytochrome P-450 2C19酵素酶在宿主基因上的多型性會影響氫離子幫浦抑制劑對胃酸 pH 值的控制 (Li, Zhan et al. 2007)。因此，國人對氫離子幫浦抑制劑的代謝速率會低於歐美高加索人種和非洲人種(Andersson, Regardh et al. 1992)。過去

Furuta等人曾分析不同的CYP2C19基因型對幽門螺旋桿菌根除治療成功率的影响，結果顯示PM的成功率最高，達97.8%；hetEM次之，HomoEM的成功率最差。同時，HomoEM的失敗率遠高於成功者。這應證CYP2C19的基因型與氫離子幫浦抑制劑的臨床功效相關(Furuta, Ohashi et al. 1998)。過去的整合分析發現，消化性潰瘍出血的患者利用氫離子幫浦抑制劑輔助治療的研究中，東方人的預後較高加索人種的預後好。有人推測和東方人具有較多的PM相關。因此CYP2C19的基因型是否和氫離子幫浦抑制劑在預防急性消化性潰瘍再出血的療效有關，是一個值得探討的問題。

早期消化性潰瘍再出血相關危險因子的研究大多發表在內視鏡治療的萌芽階段，有些研究未使用內視鏡治療，有些研究的年代無氫離子幫浦抑制劑可供使用。在內視鏡治療及氫離子幫浦抑制劑廣泛使用的現在，這些研究結果不一定適用。因為近年來發現，即使藥物或內視鏡治療的進步，消化性潰瘍出血依然有7-16%的患者再出血，約5-10%的患者死亡。找出出血性潰瘍再出血的相關危險因子患者是一個重要的課題，因為臨床醫師是否可以藉由改變這些危險因子，降低這些病人的再出血率？

五、研究假說與特定目的

急性出血性潰瘍的治療的目的在於降低再出血率與死亡率，過去的研究對於高劑量與標準劑量氫離子幫浦抑制劑在預防再出血的角色證據並不充足。因此，我們進行一個前瞻性隨機分派臨床試驗。本研究的特定目的為：

- (1) 研究急性高風險性出血性潰瘍患者經內視鏡腎上腺素注射及熱探止血治療後，使用高劑量與標準劑量氫離子幫浦抑制劑輔助治療後72小時、7天以及30天之再出血率。
- (2) 研究急性高風險性出血性潰瘍患者經內視鏡腎上腺素注射及熱探止血治療後，使用高劑量與標準劑量氫離子幫浦抑制劑輔助治療，因再出血需手術或經動脈栓塞術(Transcatheter arterial embolization)治療的比例。
- (3) 研究急性高風險性出血性潰瘍患者經內視鏡腎上腺素注射及熱探止血治療，使用高劑量與標準劑量氫離子幫浦抑制劑輔助治療後三十天內輸血量。
- (4) 研究急性高風險性出血性潰瘍患者經內視鏡腎上腺素注射及熱探止血治療後，使用高劑量與標準劑量氫離子幫浦抑制劑輔助治療後三十天內的死亡率。
- (5) 研究急性高風險性出血性潰瘍患者經內視鏡腎上腺素注射及熱探止血治療後，使用氫離子幫浦抑制劑輔助治療，哪些是再出血的獨立危險因子？

第二章 研究方法與材料

一、研究對象與收入研究條件

我們在 2008 年 1 月至 2010 年 6 月止於台大醫院雲林分院，進行前瞻性、隨機分派臨床試驗，台大醫院研究倫理委員會審查並核准這個臨床研究。我們篩選所以十六歲以上因上消化道出血徵兆（吐血、黑便、血便）至急診求診的患者，由消化系專科醫師於二十四小時內執行上消化道內視鏡檢查。若患者有血行動力學不穩定的情形，先進行必要之急救，待血行動力學穩定後，再進行評估。

上消化道內視鏡檢查中若發現消化性潰瘍，則將潰瘍依佛瑞斯特分類(Forrest classification)進行分類，若患者的潰瘍具有近期出血徵兆(Stigmata of recent hemorrhage)，如：佛瑞斯特分類 Ia (Forrest Ia)、佛瑞斯特分類 Ib (Forrest Ib)、佛瑞斯特分類 IIa (Forrest IIa)，則進行臨床試驗收案。若潰瘍有血塊附著(adherent clot) – 佛瑞斯特分類 IIb (Forrest IIb)，則將血塊移除後依內視鏡特徵重新分類為佛瑞斯特分類 Ia、佛瑞斯特分類 Ib、佛瑞斯特分類 IIa，或排除於臨床試驗。

二、排除條件

若患者有下列條件之一，則不納入臨床試驗：

- (1) 懷孕
- (2) 一週內發生急性心肌梗塞或急性缺血性中風
- (3) 出血傾向，如血小板小於 $50 \times 10^9/L$ 、凝血原時間國際標準化 (PT-INR) 大於 1.5 倍、服用抗凝血劑
- (4) 止血失敗

- (5) 二十四小時內使用超過四十毫克靜脈注射氫離子幫浦抑制劑。
- (6) 接受亞全胃切除患者

三、內視鏡治療止血

符合收案的條件的受試者，將接受內視鏡腎上腺素注射（1:10000 稀釋後，每次注射 1-2 毫升；受試者約會接受 4 至 20 毫升注射），並配合熱探子（Heater probe, model CD-120U; Heater probe unit, HPU-20, Olympus, Tokyo）進行熱凝固止血。內視鏡治療後，若出血停止且先前出血的血管處出現變平或是凹陷情形，則視為止血成功。止血失敗的受試者則不進入臨床試驗，患者將接受手術或是動脈血管栓塞術。在內視鏡檢查的過程中，潰瘍出血的徵兆、止血的過程及結果皆以數位影像記錄。

四、幽門桿菌感染的判定

內視鏡止血治療後，受試者將接受胃竇部及胃體部的切片進行組織病理學檢查及快速尿素測試（rapid urea test, HelicotecUT; Strong Biotechnology, Taiwan），任一種檢查呈現幽門螺旋桿菌陽性者將視為幽門螺旋桿菌感染。

五、Cytochrome P450 2C19 基因型判定

（一）萃取去氧核糖核酸（DNA）之方式

1. 將 9ml RBC Lysis solution 加入 15ml 離心管，將 3ml whole blood sample 混合，均勻搖晃數次。

2. 以 3000rpm 離心 15 分鐘後倒掉上清液，加入 6 ml RBC Lysis solution 均勻搖晃，以 3000rpm 離心 15 分鐘。
3. 倒掉上清液後，加入 Proteinase K 20 μ l 與 3 ml Cell Lysis solution，上下劇烈混合約 20 秒。
4. 置於 37 $^{\circ}$ C 水浴槽，靜置整個晚上(overnight)。
5. 加入 RNase 15 μ l，稍稍震盪後，置於 37 $^{\circ}$ C 水浴槽 15 分鐘，然後在室溫冷卻。
6. 加入 1ml Protein Precipitation solution，均勻搖晃，置於 4 $^{\circ}$ C 冷卻 30 分鐘，使其作用完全。
7. 以 3000rpm 離心 25 分鐘。在沒有污染的前提下，把上清液吸取至新的 15ml 離心管，加入 3ml isopropanol 均勻搖晃，等待核酸盡可能聚集。
8. 可看見棉絮般懸浮時，以 3000rpm 離心 25 分鐘。倒掉上清液，加入 1ml 70% ethanol。
9. 把 DNA pellet 吸到新的 1.5ml eppendorf tubes。以 12000rpm 離心 10 分鐘。之後小心地倒掉上清液，以 12000rpm 離心 5 分鐘。
10. 小心地吸除殘餘上清液，風乾 15min，再加入 DNA Rehydration solution，置於 37 $^{\circ}$ C 水浴槽，靜置整個晚上(overnight)。
11. 以分光光度計 (Spectrophotometer) 測量於 260 nm 紫外光波長之比值，以判斷所萃取出之 DNA 的品質。

(二) CYP2C19 第四及第五個表現序列的基因型

(Genotype) 之測定

1. 患者將於內視鏡治療後的第一天接受抽血檢查並留取 Genomic DNA。

2. 聚合酶鍊鎖反應(Polymerase chain reaction, PCR)材料

Genomic DNA	100 ng
VAS Taq 10X buffer	2.5 μ l
VAS Taq polymerase	0.3 μ l
dNTP (2.5mM)	2.5 μ l
Forward primer (10 μ M)	0.5 μ l
Reverse primer (10 μ M)	0.5 μ l
蒸餾水	16.7 μ l
<hr/>	
Total	25 μ l

3. Primers

Exon 4

Forward primer	5'-TATTATTATCTGTAACTAATATGA-3'
----------------	--------------------------------

Reverse primer	5'-ACTTCAGGGCTTGGTCAATA-3'
----------------	----------------------------

Exon 5

Forward primer	5'-AATTACAACCAGAGCTTGGC-3'
----------------	----------------------------

Reverse primer	5'-TATCACTTTCCATAAAAGCAAG-3'
----------------	------------------------------

4. PCR 反應環境

1 cycle	94°C	7 min
35 cycles	94°C	45 sec
35 cycles	46°C	45 sec
35 cycles	72°C	1 min
1 cycles	72°C	10 min

PCR 儀器：PTC-100 Programmable Thermal Controller (MJ Research Inc, MA, USA)

5. 限制酶截切片段長多樣性分析(Restriction Fragment Length Polymorphism, RFLP)材料

PCR 產物	2.0 µl
VAS Taq 10X buffer	2.0 µl
<i>Bam</i> HI (10U/µl)	1.0 µl
<i>Sma</i> I (10U/µl)	1.0 µl

- 利用萃取得到的DNA依上述條件進行聚合酶鏈鎖反應。
- 聚合酶鏈鎖反應的產物分別以*Bam* HI及*Sma* I在25°C作用3小時，將產物在3%的洋菜膠，100 伏特電壓，30 分鐘，進行洋菜膠體電泳分析。
- 取出洋菜膠體，以EtBr 將洋菜膠體染色及去染色後，於紫外燈光下觀察經PCR-RFLP 後之banding types，藉此判定檢體為何種基因型。
- 依PCR-RFLP的產物進行判讀，exon 4若只有一條未切的329 bp (Base pair)片段，則為A/A 同型合子(AAllele)，即mutation type，基因型以m2/m2 表示；若同時出現329 bp 及被切的

239 bp 和90 bp 三個片段，則為G/A 異型合子，基因型以m2/wt表示；若只出現239 bp 及90 bp 兩個片段，便是G/G 同型合子，即wild type，基因型以wt/wt 表示。

10. 依PCR-RFLP的產物進行判讀，exon 5若只有一條未切的169 bp片段，則為A/A 同型合子(Allele)，即mutation type，基因型以m1/m1 表示；若同時出現169 bp 及被切的120 bp 和90 bp 三個片段，則為G/A 異型合子，基因型以m2/wt表示；若只出現120 bp 及49 bp 兩個片段，便是G/G 同型合子，即wild type，基因型以wt/wt 表示。

11. CYP2C19 的基因型須綜合第四及第五表現序列的基因型來判定；故可得6 個基因型: wt/wt (wt/wt 和wt/wt)，wt/m1 (wt/m1 和wt/wt)，wt/m2(wt/wt 和wt/m2)，m1/m2 (wt/m1 和wt/m2 或m1/m1 和m2/m2 或m1/m1和wt/m2 或wt/m1 和m2/m2)，m1/m1 (m1/m1 和wt/wt)及m2/m2 (wt/wt和m2/m2)。其中wt/wt 歸類為homozygous extensive metabolizer (以下簡稱 homEM)； wt/m1 和 wt/m2 歸類為 heterozygous extensive metabolizer (以下簡稱hetEM)；m1/m2、m1/m1 及 m2/m2 則歸類為poor metabolizer。(如圖五)

六、Pantoprazole 的治療

內視鏡檢查與處置後，受試者將安排住院追蹤並隨機分配接受高劑量或標準劑量之氫離子幫浦抑制劑——pantoprazole (Pantoloc, ALTANA PHARMA AG, Germany)。高劑量組將在 Pantoloc 八十毫克快速靜脈注射後，給予每小時八毫克的 Pantoloc 靜脈注射；標準劑量組則接受每二十四小時四十毫克之 Pantoloc 靜脈注射，兩組受試者皆接受七

十二小時靜脈注射氫離子幫浦抑制劑。七十二小時後，受試者每天口服四十毫克 Pantoloc 並追蹤三十天。追蹤結束後，若患者的快速尿素測試或組織病理檢查呈陽性者將視為幽門螺旋桿菌感染，他們將接受為期七天之幽門螺旋桿菌根除治療。

七、再出血之判定

若患者有下列條件則視為臨床上有意義的再出血（Clinical significant rebleeding）：

- (1) 收縮壓小於九十毫米汞柱或心跳每分鐘超過一百一十次，同時合併黑便
- (2) 排便顏色正常後再度解黑便或吐血
- (3) 二十四小時內血紅素下降超過 2g/dL。

臨床上懷疑再出血的患者將接受內視鏡檢查，若內視鏡檢查發現出血，將再次進行內視鏡止血。

八、治療意願分析法 (Intention-to-treat analysis) 和計劃性分析法 (Per-protocol analysis)

患者進入本研究後，不論是否完成 30 日的追蹤，根據其是否在 30 日內發生再出血，皆進行治療意願分析法。而接受治療的患者，如果因為中斷追蹤以致停用實驗藥物，不能完成 30 日的追蹤，這些患者將被排除於計劃性分析法，計劃性分析法只分析完成 30 日追蹤，遵守治療計畫之患者。

九、 統計方法

(一) 統計模式設定

95%信賴區間，第一型誤差 α 為0.05，第二型誤差 β 為0.2，統計檢力為0.8。分析結果若 p 值小於0.05則具有統計上的意義。

(二) 樣本數估計

我們估計高劑量氫離子幫浦抑制劑組三十天內再出血率為5%，標準劑量組三十天內再出血率為18%。在統計上若兩組間能夠表現出13%的差異，同時假定有5%無法進入評估，兩組各需至少97位受試者。

(三) 資料分析方法

1. 兩組病患之間的背景資料，以百分比、平均值 \pm 標準差 (Mean \pm SE) 呈現。屬於連續變項者，如年紀，潰瘍大小，血色素等利用 Student's t -test 來計算。而屬於類型變項如性別、CYP2C19基因型等項目，利用皮爾森卡方檢定 (Pearson's chi-square test)，但若是 2×2 的分析表格中，若任一格數字期望值小於5時，則改用費雪檢定 (Fisher's exact test)。
2. 兩組病患的再出血率分別依以皮爾森卡方檢定或費雪檢定，並以 Kaplan-Meier curves 來估算30日內累積的不再出血比率，並以 Log-rank test 檢定。
3. 獨立危險因子分析以逐步Cox迴歸分析 (stepwise Cox regression analysis) 進行，利用向後淘汰法 (backward) 選出最佳的迴歸模型及最能預測再出血之獨立危險因子。
4. 所有的統計皆是雙邊檢定， P 值 <0.05 是為有統計上的意義。

(四) 統計軟體

使用套裝軟體STATA v11.0 (StataCorp LP, College Station, Texas, USA).



第三章 研究結果

一、研究對像

在 2008 年 1 月至 2010 年 6 月間，台大醫院雲林分院共有 1516 位病患因疑似上消化道出血接受上消化道內視鏡檢查，其中有 842 位診斷為消化性潰瘍出血，611 位不符合收案條件（535 位患者的潰瘍屬於佛瑞斯特分類 IIc、IIb 或 III，32 位患者僅接受單一內視鏡止血治療，44 位患者拒絕加入臨床試驗），30 位患者被排除（7 位正在使用抗凝血劑、15 位內視鏡治療失敗、8 位到院至接受內視鏡時間超過 24 小時），最後共 201 位患者接受隨機分派。其中高劑量 pantoprazole 組有 100 位，標準劑量 pantoprazole 組有 101 位。兩組共有八位患者因中途撤回同意或未遵循治療計畫，因此未納入分析。收案流程如圖四。

二、使用高劑量與低劑量靜脈輸注 *pantoprazole* 對治療結果的影響

（一）兩組患者的基本背景資料

高劑量及低劑量靜脈輸注 *pantoprazole* 兩組患者的背景資料、既有疾病(Co-morbidity)、收案時的嚴重程度、*CYP2C19* 基因型大致相同（表一）。患者以男性為主（超過 70%），約有一半的患者年紀超過 65 歲。患者使用的藥物兩組也是相似：37% 的患者服用非類固醇類消炎止痛藥，19% 的患者住院前服用阿斯匹林。收案的患者有 64% 為幽門螺旋桿菌陽性；關於 *CYP2C19* 的基因型，41% 的患者為 HomoEM，43% 的患者為 HetEM，15% 的患者為 PM。受試者詳細的基本資料列在表一。表二為受試者內視鏡

檢查的發現，超過 90% 的患者收案時為佛瑞斯 Ib 及 IIa，兩組間平均潰瘍大小及潰瘍分布位置並無統計上的差異，但高劑量組有較多的潰瘍分布在十二指腸後壁 (6.0% vs. 2.9%, $P = 0.30$)。

(二) 兩組患者 72 小時內、7 日內、30 日內再出血率的比較

表三顯示在 72 小時內、7 日內及 30 日內，以治療意願分析法，高劑量組分別有 5%、7%、7% 的患者再出血，而標準劑量組分別有 5.9%、5.9%、6.9% 的患者發生再出血。以計劃性分析法，高劑量組分別有 4.1%、6.2%、6.2% 的患者再出血，而標準劑量組分別有 4.2%、4.2%、5.2% 的患者發生再出血；不論是治療意願分析法或計劃性分析法，兩組再出血率並沒有顯著的差異。再出血主要發生在靜脈輸注 pantoprazole 的期間（即內視鏡治療後 72 小時內）。圖六為 Kaplan-Meier 分析發現兩組三十日內累積未再出血的比率未達統計上顯著的意義 (log-rank test: 0.96)。

(三) 兩組患者接受手術或血管栓塞術率的比較

兩組在內視鏡治療 30 日內都沒有接受手術止血的病人，高劑量組有一位病人在內視鏡治療 30 日內，因再出血而接受血管栓塞術治療，兩組未達到統計學上的差異 (1.0% vs. 0%, $p=0.32$)

(四) 兩組患者輸血量、住院天數的比較

高劑量組在內視鏡治療 30 日內的平均輸血量較標準劑量組高 (2.9 ± 6.2 vs. 1.6 ± 2.2 units, $P = 0.05$)。高劑量組平均住院天數為 7.1 天，標準劑量組平均住院天數為 5.9 天，兩者未達統計學中的差異 (7.1 ± 7.8 vs. 5.9 ± 3.3 units, $P=0.16$)；高劑量組中住院天數五天內的病人有 55 位，占全組的 56.7%，標準劑量組中住院

天數五天內的病人有 57 位，占全組的 59.3%，兩者差異亦未達統計學上的差異。

(五) 兩組患者死亡率的比較

高劑量組在內視鏡治療 30 日內有 3 位病人死亡，標準劑量組在內視鏡治療 30 日內有 1 位病人死亡，兩組間未達統計學上的差異(3.1% vs. 1.0%, $P = 0.32$)。死亡的病人中，高劑量組及標準劑量組各有 1 位病人因再出血造成死亡(1.0% vs. 1.0%, $P = 0.99$)，其餘兩位的死亡原因和其既有疾病相關，分別為慢性阻塞性肺病合併肺炎及呼吸衰竭及肝硬化合併自發性腹膜炎。

三、內視鏡治療合併靜脈輸注 pantoprazole 治療後 30 天內再出血之危險因子

我們利用 stepwise Cox regression 分析試圖找出內視鏡治療合併靜脈輸注 pantoprazole 治療 30 天內發生再出血的獨立危險因子，如表 4。我們發現內視鏡治療合併靜脈輸注 pantoprazole 治療 30 天內發生再出血的獨立危險因子分別為：洗腎病人 (hazard ratio: 37.15, 95% CI: 6.76 – 204.14)、吐血的病人 (hazard ratio: 10.07, 95% CI: 2.1 – 49.0)、慢性阻塞性肺病 (hazard ratio: 9.12, 95% CI: 1.66 – 50.00)，及幽門螺旋桿菌感染(hazard ratio: 0.20, 95% CI: 0.042 – 0.94)。其中以洗腎病人發生再出血的危險性最高 (hazard ratio = 37.15 $P < 0.001$)；相反的，幽門螺旋桿菌感染的病人發生再出血的危險性較低 (hazard ratio: 0.20, $P = 0.042$)。

第四章 討論

一、討論

過去的整合分析發現，高風險出血性潰瘍經內視鏡止血後，使用氫離子幫浦抑制劑比安慰劑或組織胺 H2 受體拮抗劑更能夠降低再出血率及手術率。目前內視鏡止血治療後使用氫離子幫浦抑制劑預防潰瘍再出血已廣為醫界接受，但氫離子幫浦抑制劑的使用劑量並無共識。主要的原因在於過去比較高劑量或低劑量氫離子幫浦抑制劑預防潰瘍再出血的研究有其缺陷；有的研究是回顧性研究，有許多可能的干擾因子 (confounding factor) 會影響結果。有的前瞻性研究將非高風險出血性潰瘍 (如佛瑞斯特分類 IIb、IIc 及 III) 納入研究，這些再出血機率較低的潰瘍患者可能稀釋了高劑量氫離子幫浦抑制劑的療效。此外，有些前瞻性研究僅使用單一內視鏡治療方法或所使用的內視鏡治療方法不一致。過去研究顯示合併兩種或兩種以上內視鏡治療的效果優於單一內視鏡治療，因此內視鏡治療方法的不一致可能是療效評估的干擾因子。我們的研究為前瞻性隨機分派研究，所有病患都是高風險出血性潰瘍 (Forrest Ia, Ib, IIa)，且所有患者都接受統一的內視鏡治療 (腎上腺素注射及熱探子熱凝止血)，我們相信這樣的研究設計最能夠排除可能的干擾因子，進而回答我們所問的問題。

根據我們前瞻性隨機分派研究，Table 3 顯示高風險出血性潰瘍，在合併兩種內視鏡止血治療後，使用標準劑量或高劑量靜脈輸注 pantoprazole 輔助治療，在 72 小時內、7 天內及 30 天內再出血率、三十天累積未出血風險、住院天數、總死亡率及再出血相關之死亡率等指標上，並沒有統計上的差異。高劑量組的輸血量較多，但未達統計上的意義 ($P = 0.05$)。這樣的結果可能和高劑量組的病患有較多的腎功能

不全、較多的病患初始的血紅素濃度較低，及較多病人有正在噴血 (spurting) 的潰瘍。這樣的結果支持先前國內外 Udd、Andriulli、Yuksel、Cheng、Hung 等學者的臨床試驗結果(Udd, Miettinen et al. 2001; Cheng, Kao et al. 2005; Hung, Li et al. 2007; Andriulli, Loperfido et al. 2008; Yuksel, Ataseven et al. 2008; Chan, Khin et al. 2011)，但和 Lin、Chan 及 Simon-Rulder 等學者的結果不同(Lin, Lo et al. 2006; Simon-Rudler, Massard et al. 2007; Chan, Khin et al. 2011)。

造成我們的結果和 Lin 等學者結果不同的原因可能是：學者 Lin 的研究僅使用一種內視鏡止血治療術，學者 Chan 的研究多數受試者 (68.8%) 接受單一內視鏡止血治療，從文獻回顧發現合併兩種或兩種以上內視鏡治療的效果優於單一內視鏡治療，因此在較不理想的止血效果下，使用高劑量的氫離子幫浦抑制劑可能有較明顯的效果。學者 Simon-Rulder 的研究中所有病人僅接受單一內視鏡止血治療，而且此研究為回顧性的研究，可能有許多干擾因子影響結果。

我們的結果顯示標準劑量和高劑量靜脈輸注 pantoprazole 的治療效果相當，有幾個可能的原因。過去以十二指腸潰瘍的患者研究中發現，壁細胞分泌胃酸的能力，不論是中國人男性或是女性病人，每小時之最大胃酸分泌量，或是每公斤每小時之最大胃酸分泌量，都比蘇格蘭人的男性或是女性病人還低 (中國人男性病人 vs. 蘇格蘭人男性病人的每小時之最大胃酸分泌量 mmol/kg : 21.8 ± 10.1 vs. 34.4 ± 12.5 , $P < 0.001$; 每公斤每小時之最大胃酸分泌量 mmol/h/kg : 0.43 ± 0.21 vs. 0.51 ± 0.18 , $P < 0.001$)。而在對照組的研究發現，同樣也發現不論是華人男性或是女性，每小時之最大胃酸分泌量，或是每公斤每小時之最大胃酸分泌量，都比蘇格蘭人的男性或是女性還低 (華人男性對照組 vs. 蘇格蘭人男性對照組的每小時之最大胃酸分泌量 mmol/kg : 12.9 ± 5.4 vs. 23.3 ± 9.6 ,

$P < 0.001$ ；每公斤每小時之最大胃酸分泌量 mmol/h/kg ： 0.25 ± 0.10 vs. 0.30 ± 0.10 ， $P < 0.001$ ）。這結果顯示東方民族比起高加索民族的胃內壁細胞較少，而胃酸分泌量也較少(Lam, Hasan et al. 1980)。或許因為這個因素，高劑量或標準劑量的氫離子幫浦抑制劑都能夠達到控制胃酸的目的。除此之外，過去以健康自願者與幽門螺旋桿菌感染者為對像的試驗發現，給予八天氫離子幫浦抑制劑後，發現幽門螺旋桿菌感染者其 24 小時胃內酸鹼值較未感染者高(van Herwaarden, Samsom et al. 1999)。這代表幽門螺旋桿菌感染與未感染的病患對氫離子幫浦抑制劑的反應不同。韓國學者 Choi 針對消化性潰瘍患者分別給予不同劑量的氫離子幫浦抑制劑，發現在使用相同劑量氫離子幫浦抑制劑下，幽門螺旋桿菌感染者的胃酸抑制效果較未感染者的效果強(Choi, Kim et al. 2009)。我們的研究發現沒有幽門螺旋桿菌感染是再出血的獨立危險因子，這樣的結果印証了過去胃內酸鹼值研究的結果。

早年的研究發現既有疾病與消化性潰瘍的復發或癒合相關。研究發現肝硬化患者不僅胃潰瘍的盛行率較高，在使用組織胺 H_2 受體拮抗劑治療之下，胃潰瘍的復發率也會高於沒有肝硬化的患者，分別為 54.4% vs. 20% (Siringo, Burroughs et al. 1995)。慢性阻塞性肺病的患者胃潰瘍發生後是否會正常地癒合則與肺功能的好壞呈正相關(Kellow, Tao et al. 1986)。心血管疾病的病人發生十二指腸潰瘍的盛行率為 8.5%，風險為一般人的 1.7 倍 (Monson 1970)。腎衰竭的病人發生消化性潰瘍的機會也異常地高於一般沒有腎衰竭的病人(Shepherd, Stewart et al. 1973)。因此，合併多重器官疾病的患者不僅有比較高的消化性潰瘍盛行率，同時發生消化性潰瘍出血後，會比沒有合併多重器官疾病的患者有較高的再出血率，同時也有較高的死亡率。

近年的研究也指出消化性潰瘍的患者，會因為合併有肝硬化或是腎衰竭，而有 5.1 倍和 4.9 倍的機會，會發生再出血、需要內視鏡或外科治療，甚至死亡等併發症的危險 (Zaragoza, Tenias et al. 2008)。我們的研究結果發現透析、慢性阻塞性肺病為再出血的獨立危險因子 (危險比：37.15、10.07、9.12，95% 信賴區間：6.76~204.14、2.07~49.01、1.66~50.00)。這樣的發現和早年的研究是相符合的。此外，我們的團隊利用健保資料庫發現消化性潰瘍出血的透析患者比沒有接受透析的患者有較高的再出血風險(Wu, Wu et al. 2011)。學者 Cheung 及 Tseng 亦發現透析的患者具有較高的消化性潰瘍再出血的風險(Cheung, Yu et al. 2010; Tseng and Lin 2010)。

過去實驗室及預後相關的研究顯示幽門螺旋桿菌感染者使用氫離子幫浦抑制劑時，比沒有幽門螺旋桿菌感染者有更好的抑制胃酸效果 (Choi, Kim et al. 2009)。Chiu 等學者發現無幽門螺旋桿菌感染的潰瘍者死亡率及再出血率較高(Chiu, Ng et al. 2009; Wong, Wong et al. 2009)，有學者認為亞洲人在使用氫離子幫浦抑制劑治療出血性潰瘍的效果及預後較高加索人種好，推測和亞洲人的幽門螺旋桿菌盛行率較高相關 (Leontiadis, McIntyre et al. 2004)。我們的研究是第一個研究發現出血性潰瘍的患者經過內視鏡止血及氫離子幫浦抑制劑輔助治療後，幽門螺旋桿菌感染狀態是 30 天內再出血的獨立危險因子 (危險比：0.20，95% 信賴區間：0.04~0.94)。

二、研究限制

本研究有幾項限制。本研究並未納入住院中出血的患者，因此本研究結果不適合外推適用於這些患者。根據過去的研究顯示，住院中出血的患者通常有較多的 Co-morbidity，預後較差且死亡率較高，這類的患者可能需要更積極的治療。使用高劑量的氫離子幫浦抑制劑也許有助於

改善這些患者的預後。此外，本研究的研究個案數只有兩百零一位，因此各項既有疾病的個案數相對較少。雖然本研究已顯示洗腎患者及慢性阻塞性肺病的患者具有較高的再出血率，但因既有疾病的個案數偏少，可能會低估其他既有疾病(如肝硬化、心血管疾病)與再出血的相關性。本研究收案數只有兩百零一位，兩組的差距可能因為收案數不足而看不出統計上的差異。但本研究治療意願分析法或計劃性分析法，兩組的再出血率都非常相近 (ITT: 7.0% vs. 6.9%, PP: 6.2% vs. 5.2%)，Kaplan-Meier 分析同樣發現兩組 30 天內累積未出血風險沒有統計上的差異 (logrank test : 0.96)。同時逐步迴歸分析中，氫離子幫浦抑制劑的劑量並非患者再出血的危險因子。因此我們認為在本研究中，氫離子幫浦抑制劑的劑量高低不影響患者再出血的風險。

過去文獻顯示合併兩種內視鏡止血治療的效果較單一內視鏡止血治療佳，因此本研究的受試者統一接受兩種內視鏡止血治療。然而在現實生活上，有時受限於止血的器材設備、內視鏡醫師的技術以及出血病灶的位置，並非每一位患者皆能夠接受兩種內視鏡止血術，這些患者給予標準劑量氫離子幫浦抑制劑是否和高劑量氫離子幫浦抑制劑同樣有效，仍有待進一步研究。

第五章 結論與未來展望

一、結論

總結來說，我們的研究發現高風險出血性潰瘍經內視鏡合併治療後，高劑量的 pantorprazole 靜脈輸注輔助治療在預防潰瘍再出血、手術或血管栓塞術、住院天數方面、輸血量、死亡率方面，並未優於標準劑量 pantorprazole 靜脈注射。我們利用逐步 Cox 迴歸分析發現透析、慢性阻塞性肺病、吐血以及幽門螺旋桿菌陰性為經內視鏡治療及氫離子幫浦輔助治療後再出血之獨立危險因子。

我們的結果暗示著高風險出血性潰瘍患者經內視鏡合併治療後再出血和病患的既有疾病如透析、慢性阻塞性肺病，臨床表現如吐血以及幽門螺旋桿菌感染與否相關，和輔助性氫離子幫浦抑制劑的劑量高低無關。考量標準劑量氫離子幫浦抑制劑使用的方便性以及標準劑量氫離子幫浦抑制劑價格較低，高風險出血性潰瘍患者經內視鏡合併治療後應考慮使用標準劑量氫離子幫浦抑制劑。

二、展望

雖然醫療不斷地進步，內視鏡及內視鏡止血術日新月異，消化性潰瘍的發生率及住院率逐年下降，然而如前所述，在人類壽命不斷延長以及非類固醇類消炎止痛藥使用增加的情況下，消化性潰瘍出血的發生率並沒有隨之降低。消化性潰瘍出血仍有 7 - 16 % 的再出血率及 5 - 10 % 的死亡率，這些患者同時也造成高額的醫療資源耗用。目前消化性潰瘍出血治療的方向，除了內視鏡治療外，減少內視鏡治療後再出血、找出

可能再出血或死亡的高危險群並改善其預後一直是臨床醫師關注的焦點。

本研究發現高劑量氫離子幫浦抑制劑靜脈輸注輔助治療並未優於標準劑量氫離子幫浦抑制劑靜脈注射輔助治療，這對於日常診療有很大的意義。雖然國外的臨床診療指引建議出血性潰瘍在內視鏡治療後使用高劑量氫離子幫浦抑制劑，但國內醫師根據其個人經驗，對此議題一直缺乏共識。本研究以前瞻性隨機分派臨床試驗回答了這個問題，雖然沒有找到更有效的藥物治療方法，但本研究的結果讓臨床醫師可以使用更簡便、更符合成本效益的方法治療病人。此外，本研究發現透析、慢性阻塞性肺病，吐血的病患是再出血的高危險群，臨床醫師可以針對高危險群進行更積極的處置，日後的藥物或技術研發也許會朝向改善高危險群的預後而努力。

除了本研究發現的再出血高危險群外，過去尚有報告其他再出血或影響預後的危險因子如：住院中潰瘍出血的患者、凝血功能異常、使用抗凝血劑、肝硬化、心血管疾病的患者、*CYP2C19* 基因的 extensive metabolizer 等。受限於本研究的設計（排除住院中潰瘍出血、凝血功能異常、使用抗凝血劑的患者），這些患者利用高劑量氫離子幫浦抑制劑靜脈輸注輔助治療是否有更好的效果，日後值得進一步的研究。此外，肝硬化、心血管等疾病及 *CYP2C19* 基因多型性的影響，可能受限於收案人數較少，可能低估這些因子的影響，我們預計進行更大規模的世代性研究，希望能夠提供進一步的解答。

學者 Laine (Laine, Shah et al. 2008) 發現口服高劑量的氫離子幫浦抑制劑和高劑量氫離子幫浦抑制劑靜脈輸注同樣能夠達到相當的胃酸控制。既然本研究發現標準劑量 pantorprazole 靜脈注射具有和高劑量的 pantorprazole 靜脈輸注輔助治療相當的療效。那麼更簡便、更便宜的口

服氫離子幫浦抑制劑是否能夠在特定的出血性潰瘍族群達到同樣的效果，甚至進而取代靜脈注射、減少住院天數，將是另一個進一步研究探討的課題。



參考文獻

- (2002). "Non-variceal upper gastrointestinal haemorrhage: guidelines." Gut **51 Suppl 4**: iv1-6.
- Andersson, T., C. G. Regardh, et al. (1992). "Polymorphic hydroxylation of S-mephenytoin and omeprazole metabolism in Caucasian and Chinese subjects." Pharmacogenetics **2**(1): 25-31.
- Andriulli, A., S. Loperfido, et al. (2008). "High- versus low-dose proton pump inhibitors after endoscopic hemostasis in patients with peptic ulcer bleeding: a multicentre, randomized study." Am J Gastroenterol **103**(12): 3011-3018.
- Barkun, A., M. Bardou, et al. (2003). "Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding." Ann Intern Med **139**(10): 843-857.
- Barkun, A. N., M. Bardou, et al. (2010). "International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding." Ann Intern Med **152**(2): 101-113.
- Chan, W. H., L. W. Khin, et al. (2011). "Randomized controlled trial of standard versus high-dose intravenous omeprazole after endoscopic therapy in high-risk patients with acute peptic ulcer bleeding." Br J Surg **98**(5): 640-644.
- Cheng, H. C., W. L. Chang, et al. (2009). "Seven-day intravenous low-dose omeprazole infusion reduces peptic ulcer rebleeding for patients with comorbidities." Gastrointest Endosc **70**(3): 433-439.
- Cheng, H. C., A. W. Kao, et al. (2005). "The efficacy of high- and low-dose intravenous omeprazole in preventing rebleeding for patients with bleeding peptic ulcers and comorbid illnesses." Dig Dis Sci **50**(7): 1194-1201.
- Cheung, J., A. Yu, et al. (2010). "Peptic ulcer bleeding outcomes adversely affected by end-stage renal disease." Gastrointest Endosc **71**(1): 44-49.
- Chiu, P. W., E. K. Ng, et al. (2009). "Predicting mortality in patients with bleeding peptic ulcers after therapeutic endoscopy." Clin Gastroenterol Hepatol **7**(3): 311-316; quiz 253.
- Choi, K. D., N. Kim, et al. (2009). "Optimal dose of intravenous pantoprazole in patients with peptic ulcer bleeding requiring endoscopic hemostasis in Korea." J Gastroenterol Hepatol **24**(10): 1617-1624.
- de Morais, S. M., J. A. Goldstein, et al. (1995). "Genetic analysis of the S-mephenytoin polymorphism in a Chinese population." Clin Pharmacol Ther **58**(4): 404-411.

- Furuta, T., K. Ohashi, et al. (1998). "Effect of genetic differences in omeprazole metabolism on cure rates for Helicobacter pylori infection and peptic ulcer." Ann Intern Med **129**(12): 1027-1030.
- Hearnshaw, S. A., R. F. Logan, et al. (2011). "Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit." Gut.
- Hung, L. C., J. Y. Ching, et al. (2005). "Long-term outcome of Helicobacter pylori-negative idiopathic bleeding ulcers: a prospective cohort study." Gastroenterology **128**(7): 1845-1850.
- Hung, W. K., V. K. Li, et al. (2007). "Randomized trial comparing pantoprazole infusion, bolus and no treatment on gastric pH and recurrent bleeding in peptic ulcers." ANZ J Surg **77**(8): 677-681.
- Kellow, J. E., Z. Tao, et al. (1986). "Ventilatory function in chronic peptic ulcer. A controlled study of ventilatory function in patients with gastric and duodenal ulcer." Gastroenterology **91**(3): 590-595.
- Klotz, U., M. Schwab, et al. (2004). "CYP2C19 polymorphism and proton pump inhibitors." Basic Clin Pharmacol Toxicol **95**(1): 2-8.
- Kupfer, A. and R. Preisig (1984). "Pharmacogenetics of mephenytoin: a new drug hydroxylation polymorphism in man." Eur J Clin Pharmacol **26**(6): 753-759.
- Labenz, J., U. Peitz, et al. (1997). "Efficacy of primed infusions with high dose ranitidine and omeprazole to maintain high intragastric pH in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective randomised controlled study." Gut **40**(1): 36-41.
- Laine, L. and W. L. Peterson (1994). "Bleeding peptic ulcer." N Engl J Med **331**(11): 717-727.
- Laine, L., A. Shah, et al. (2008). "Intragastric pH with oral vs intravenous bolus plus infusion proton-pump inhibitor therapy in patients with bleeding ulcers." Gastroenterology **134**(7): 1836-1841.
- Lam, S. K., M. Hasan, et al. (1980). "Comparison of maximal acid output and gastrin response to meals in Chinese and Scottish normal and duodenal ulcer subjects." Gut **21**(4): 324-328.
- Lee, Y. C., J. T. Lin, et al. (2007). "Influence of cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism and dosage of rabeprazole on accuracy of proton-pump inhibitor testing in Chinese patients with gastroesophageal reflux disease." J Gastroenterol Hepatol **22**(8): 1286-1292.
- Leontiadis, G. I., L. McIntyre, et al. (2004). "Proton pump inhibitor treatment for acute peptic ulcer bleeding." Cochrane Database Syst Rev(3): CD002094.


- Lewis, J. D., W. B. Bilker, et al. (2002). "Hospitalization and mortality rates from peptic ulcer disease and GI bleeding in the 1990s: relationship to sales of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acid suppression medications." Am J Gastroenterol **97**(10): 2540-2549.
- Li, Z. S., X. B. Zhan, et al. (2007). "Effect of esomeprazole and rabeprazole on intragastric pH in healthy Chinese: an open, randomized crossover trial." J Gastroenterol Hepatol **22**(6): 815-820.
- Lin, H. J., W. C. Lo, et al. (2006). "Role of intravenous omeprazole in patients with high-risk peptic ulcer bleeding after successful endoscopic epinephrine injection: a prospective randomized comparative trial." Am J Gastroenterol **101**(3): 500-505.
- Loperfido, S., V. Baldo, et al. (2009). "Changing trends in acute upper-GI bleeding: a population-based study." Gastrointest Endosc **70**(2): 212-224.
- Marmo, R., G. Rotondano, et al. (2007). "Dual therapy versus monotherapy in the endoscopic treatment of high-risk bleeding ulcers: a meta-analysis of controlled trials." Am J Gastroenterol **102**(2): 279-289; quiz 469.
- Monson, R. R. (1970). "Duodenal ulcer as a second disease." Gastroenterology **59**(5): 712-716.
- Ohmann, C., M. Imhof, et al. (2005). "Time-trends in the epidemiology of peptic ulcer bleeding." Scand J Gastroenterol **40**(8): 914-920.
- Rockall, T. A., R. F. Logan, et al. (1995). "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): 222-226.
- Rockall, T. A., R. F. Logan, et al. (1996). "Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage." Gut **38**(3): 316-321.
- Shepherd, A. M., W. K. Stewart, et al. (1973). "Peptic ulceration in chronic renal failure." Lancet **1**(7816): 1357-1359.
- Silverstein, F. E., D. A. Gilbert, et al. (1981). "The national ASGE survey on upper gastrointestinal bleeding. I. Study design and baseline data." Gastrointest Endosc **27**(2): 73-79.
- Simon-Rudler, M., J. Massard, et al. (2007). "Continuous infusion of high-dose omeprazole is more effective than standard-dose omeprazole in patients with high-risk peptic ulcer bleeding: a retrospective study." Aliment Pharmacol Ther **25**(8): 949-954.
- Siringo, S., A. K. Burroughs, et al. (1995). "Peptic ulcer and its course in cirrhosis: an endoscopic and clinical prospective study." J Hepatol **22**(6): 633-641.

- Sonnenberg, A. and J. E. Everhart (1997). "Health impact of peptic ulcer in the United States." Am J Gastroenterol **92**(4): 614-620.
- Sung, J. J., K. K. Tsoi, et al. (2010). "Causes of mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective cohort study of 10,428 cases." Am J Gastroenterol **105**(1): 84-89.
- Swain, C. P., D. W. Storey, et al. (1986). "Nature of the bleeding vessel in recurrently bleeding gastric ulcers." Gastroenterology **90**(3): 595-608.
- Targownik, L. E. and A. Nabalamba (2006). "Trends in management and outcomes of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: 1993-2003." Clin Gastroenterol Hepatol **4**(12): 1459-1466.
- Tseng, G. Y. and H. J. Lin (2010). "Peptic ulcer bleeding outcomes adversely affected by end-stage renal disease." Gastrointest Endosc **71**(7): 1333-1334; author reply 1334.
- Tseng, P. H., Y. C. Lee, et al. (2009). "A comparative study of proton-pump inhibitor tests for Chinese reflux patients in relation to the CYP2C19 genotypes." J Clin Gastroenterol **43**(10): 920-925.
- Udd, M., P. Miettinen, et al. (2001). "Regular-dose versus high-dose omeprazole in peptic ulcer bleeding - A prospective randomized double-blind study." Scandinavian Journal of Gastroenterology **36**(12): 1332-1338.
- van Herwaarden, M. A., M. Samsom, et al. (1999). "The effect of Helicobacter pylori eradication on intragastric pH during dosing with lansoprazole or ranitidine." Aliment Pharmacol Ther **13**(6): 731-740.
- Vergara, M., X. Calvet, et al. (2007). "Epinephrine injection versus epinephrine injection and a second endoscopic method in high risk bleeding ulcers." Cochrane Database Syst Rev(2): CD005584.
- Viviane, A. and B. N. Alan (2008). "Estimates of costs of hospital stay for variceal and nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in the United States." Value Health **11**(1): 1-3.
- Wang, C. H., M. H. Ma, et al. (2010). "High-dose vs non-high-dose proton pump inhibitors after endoscopic treatment in patients with bleeding peptic ulcer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." Arch Intern Med **170**(9): 751-758.
- Wong, G. L., V. W. Wong, et al. (2009). "High incidence of mortality and recurrent bleeding in patients with Helicobacter pylori-negative idiopathic bleeding ulcers." Gastroenterology **137**(2): 525-531.
- Wu, C. Y., M. S. Wu, et al. (2011). "Long-term peptic ulcer rebleeding risk estimation in patients undergoing haemodialysis: a 10-year nationwide cohort study." Gut **60**(8): 1038-1042.

- Yavorski, R. T., R. K. Wong, et al. (1995). "Analysis of 3,294 cases of upper gastrointestinal bleeding in military medical facilities." Am J Gastroenterol **90**(4): 568-573.
- Yuksel, I., H. Ataseven, et al. (2008). "Intermittent versus continuous pantoprazole infusion in peptic ulcer bleeding: a prospective randomized study." Digestion **78**(1): 39-43.
- Zaragoza, A. M., J. M. Tenias, et al. (2008). "Prognostic factors in gastrointestinal bleeding due to peptic ulcer: construction of a predictive model." J Clin Gastroenterol **42**(7): 786-790.



圖 一、消化性潰瘍出血徵兆的內視鏡分類及再出血機率



消化性潰瘍出血徵兆的內視鏡分類可以分成佛瑞斯特分類 Ia (Forrest Ia) - 噴射狀出血 (active spurting)、佛瑞斯特分類 Ib (Forrest Ib) - 滲出狀出血 (active oozing)、佛瑞斯特分類 IIa (Forrest IIa) - 非出血之可見血管 (non-bleeding visible vessel)、佛瑞斯特分類 IIb (Forrest IIb) - 血塊附著 (adherent clot)、佛瑞斯特分類 IIc (Forrest IIc) - 潰瘍底部有平坦的點 (flat spot)、佛瑞斯特分類 III (Forrest III) - 白色的潰瘍底部。佛瑞斯特分類 Ia 及 Ib、IIa 代表著新近出血徵兆 (Stigmata of recent hemorrhage)。若未經過內視鏡止血治療，佛瑞斯特分類 Ia 及 Ib、IIa 的潰瘍再出血的機會分別為 55% 及 43%，佛瑞斯特分類 IIb、IIc 及 III 再出血機會低，分別為 22%、10% 及 5%。

Laine, N Engl J Med. 1994 Sep 15;331(11):717-27

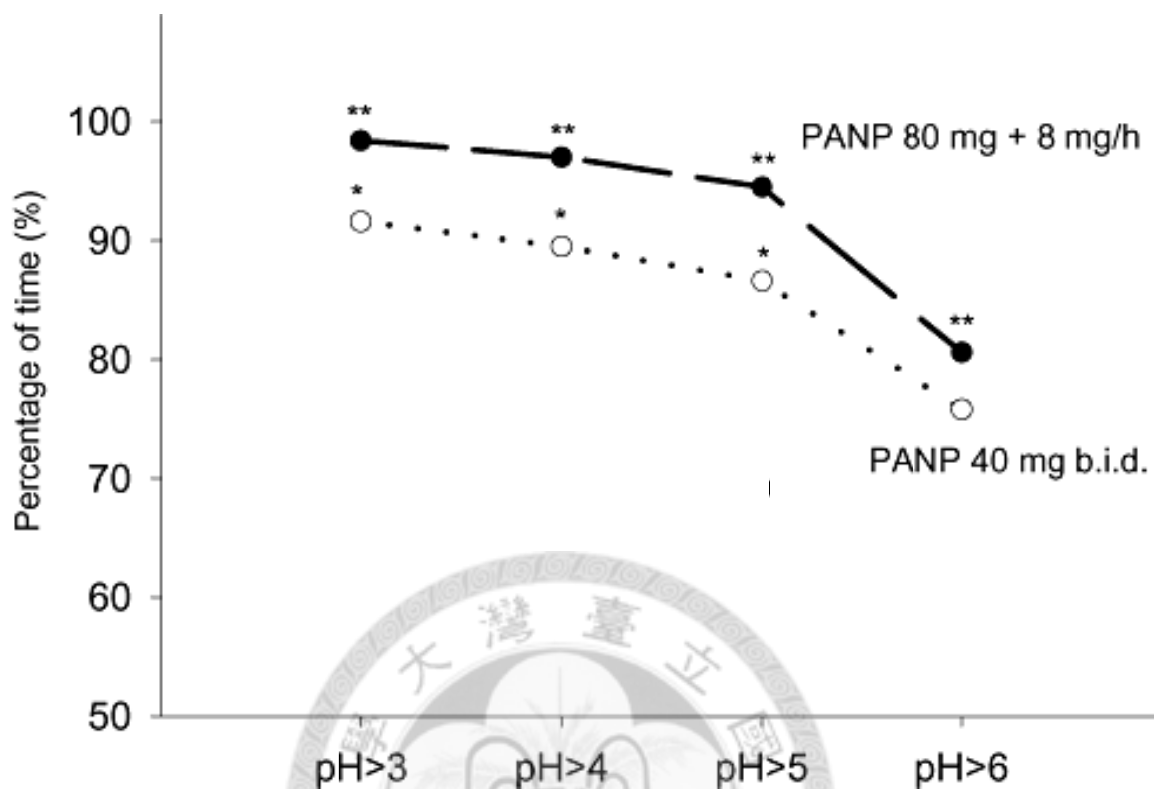
圖 二、血小板凝集與酸鹼值關係

修補上消化道血管損傷的第一步是形成血小板團塊 (plug)，這些血小板團塊可以達到初步的止血效果並維持幾個小時，但若沒有進一步的凝血團塊強化下，仍然會被瓦解。而在體外的 (in vitro) 研究中顯示，酸鹼值對於維持凝血團塊的穩定度，扮演相當重要的角色。在這個體外的 (in vitro) 研究中，血小板凝集是藉由 ADP 來促成，再加入 buffer solution 來模擬胃酸的刺激，在 pH=6 的時候，血小板有 77% 不凝集。

所以，能夠有效地將胃內 pH 值提昇至 6 以上，維持血小板凝集的安定性，是治療消化性潰瘍出血的關鍵。

Green FW, et al. Gastroenterology 1978;74:38-43

圖三、不同氫離子幫浦抑制劑劑量對胃內酸鹼值的影響



針對消化性潰瘍出血患者分別給予每小時8mg或每小時4mg的靜脈氫離子幫浦抑制劑，每小時8mg與每小時4mg兩組間，胃內酸鹼值沒有統計上的差異。

Choi KD et al. J Gastroenterol Hepatol. 2009 Oct;24(10):1617-24

圖 四、STUDY FLOW DIAGRAM

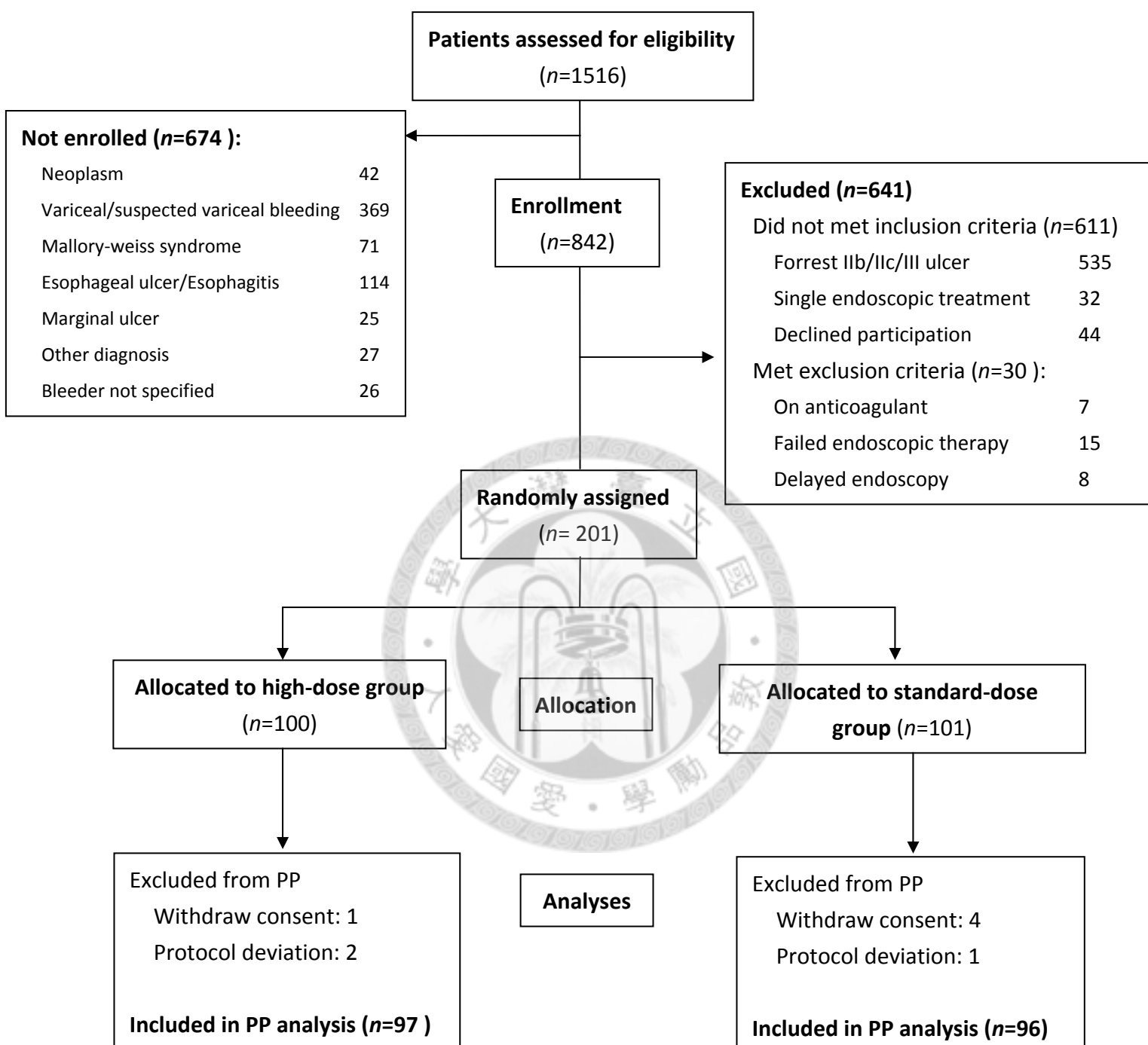
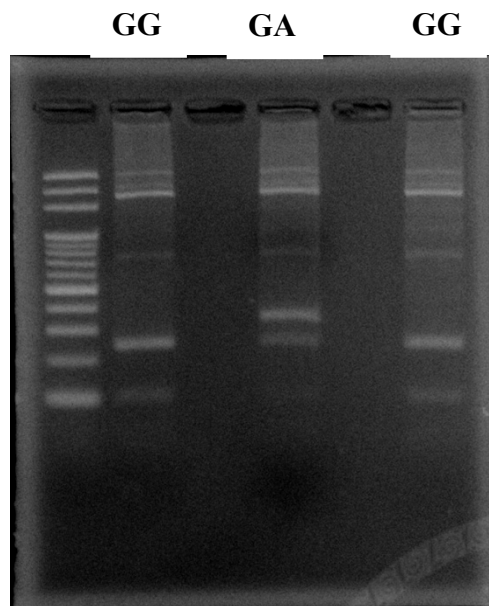
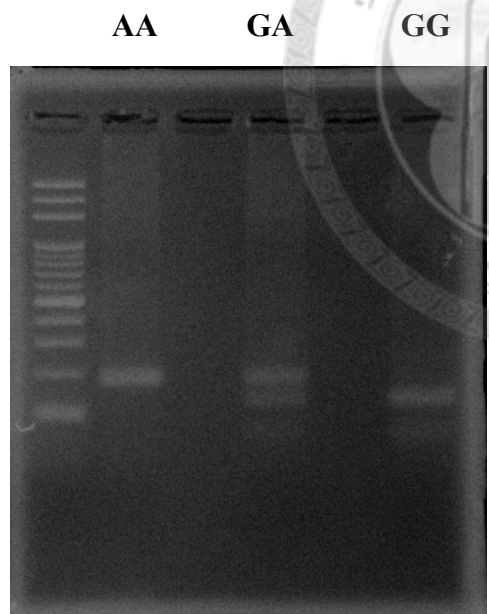


圖 五、CYP2C19 GENOTYPING



Exon 4若只有一條未切的329 bp (Base pair)片段，則為A/A 同型合子(Allele)，即mutation type，基因型以m2/m2 表示；若同時出現329 bp 及被切的239 bp 和90 bp 三個片段，則為G/A 異型合子，基因型以m2/wt表示；若只出現239 bp 及90 bp 兩個片段，便是G/G 同型合子，即wild type，基因型以wt/wt 表示。



Exon 5 若只有一條未切的 169 bp 片段，則為 A/A 同型合子(Allele)，即 mutation type，基因型以 m1/m1 表示；若同時出現 169 bp 及被切的 120 bp 和 90 bp 三個片段，則為 G/A 異型合子，基因型以 m2/wt 表示；若只出現 120 bp 及 49 bp 兩個片段，便是 G/G 同型合子，即 wild type，基因型以 wt/wt 表示。

圖中可以直接從 ethidium bromide 染色後的片斷大小來判斷 CYP2C19 的基因型。

圖 六、. KAPLAN-MEIER ESTIMATE OF THE CUMULATIVE PERCENTAGE OF PATIENTS FREE FROM RECURRENT BLEEDING WITHIN 30 DAYS AFTER ENDOSCOPIC TREATMENT.

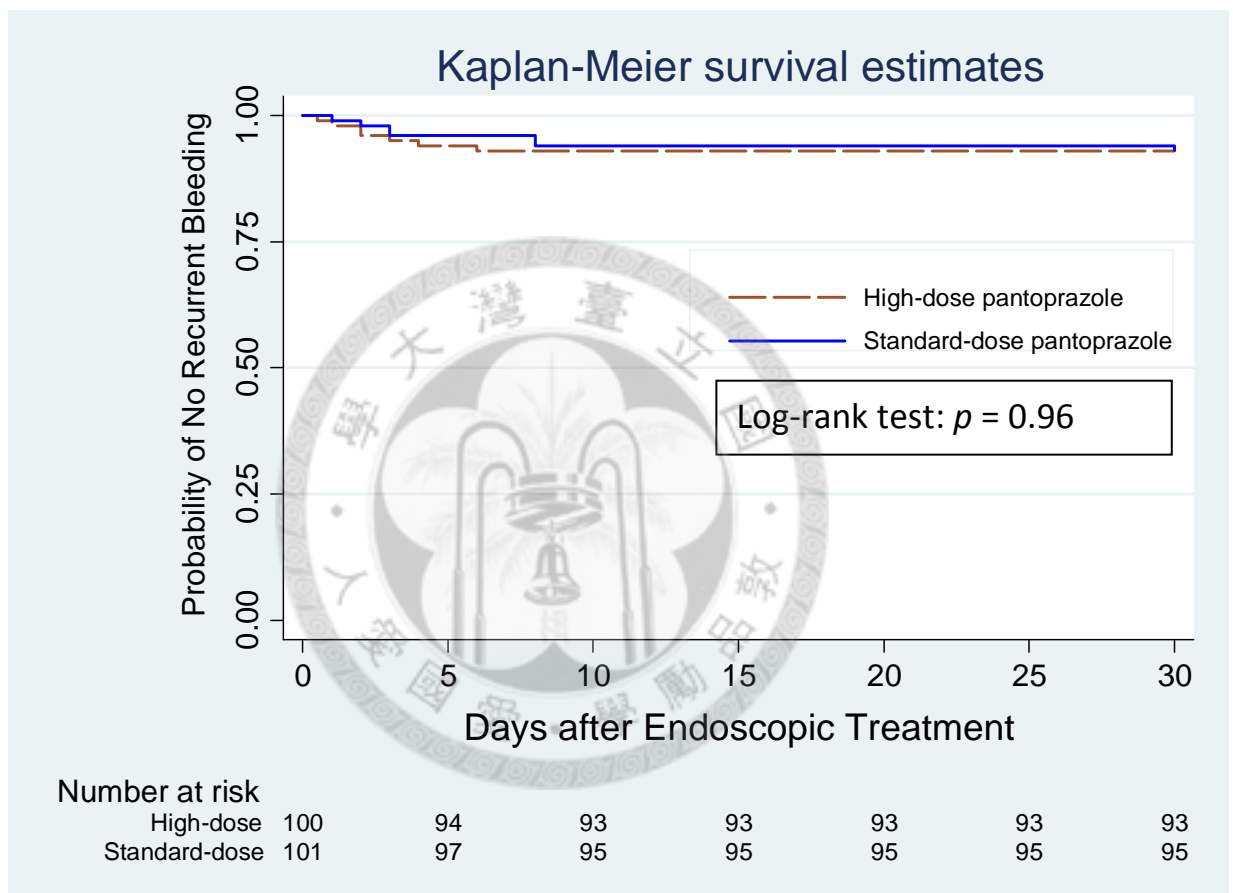


TABLE 1. BASELINE DEMOGRAPHIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF THE INTENTION-TO-TREAT GROUPS

Characteristic	High-dose Group (n=100)	Standard-dose Group (n=101)	P value
Mean age (SD), y	65.5 (15.1)	64.9 (12.2)	0.76
Age \geq 65 y, n (%)	60 (60.0)	57 (56.4)	0.61
Men, n (%)	79 (79.0)	71 (70.3)	0.16
BMI (SD)	23.8 (4.4)	24.9 (4.3)	0.09
Smoker, n (%)	29 (29.0)	28 (27.7)	0.84
Initial presentation			
Hemodynamic shock, n (%)	28 (28.0)	35 (34.7)	0.31
Tarry stool, n (%)	94 (94.0)	92 (91.1)	0.43
Hematemesis, n (%)	10 (10.0)	15 (14.9)	0.30
Hemoglobin – g/dL	9.7 (2.5)	10.0 (2.3)	0.41
Patient with Hb < 10g/dL, n (%)	53 (53.0)	45 (44.6)	0.23
Time from bleeding to endoscopy			
\leq 6hr	46 (46.0)	40 (39.6)	0.36
Between 6 and 12 hr	34 (34.0)	43 (42.6)	0.21
Between 12 and 24 hr	20 (20.0)	18 (17.8)	0.70
ASA score, n (%)			
1 or 2	65 (65.0)	65 (64.3)	0.92
3	26 (26.0)	29 (28.7)	0.67
4	8 (8.0)	7(6.9)	0.77
Rockall score, n (%)			
Mean (SD)	5.4 (1.7)	5.6 (1.6)	0.46
\geq 6 points, n (%)	41 (41.0)	46 (45.5)	0.52
Previous ulcer disease, n (%)	54 (54.0)	49 (48.5)	0.44
Previous ulcer bleeding, n (%)	35 (35.0)	33 (32.7)	0.73
Risk factors for bleeding peptic ulcer, n (%)			
<i>Helicobacter pylori</i> infection	62 (62.0)	68 (67.3)	0.43
Use of NSAIDs	39 (39.0)	36 (35.6)	0.62
Use of aspirin	17 (17.0)	22 (21.8)	0.39
Use of clopidogrel	3 (3.0)	5 (4.9)	0.48

Coexisting illness, n (%)			
Cerebrovascular disease	11 (11.0)	9 (8.9)	0.62
Renal failure	14 (14.0)	17 (16.8)	0.58
Dialysis	3	1	0.31
Cardiovascular disease	4 (4.0)	7 (6.9)	0.36
Liver cirrhosis	12 (12.0)	8 (7.9)	0.33
COPD	5 (5.0)	6 (5.9)	0.77
Cancer	6 (6.0)	5 (5.0)	0.74
<i>CYP2C19</i> genotype			
No. of patients with data	97	96	0.25
HomoEM	47 (48.4)	36 (37.5)	
HetEM	35 (36.0)	45 (46.8)	
PM	15 (15.4)	15 (15.6)	

Hemodynamic shock: SBP \leq 90mmHg, HR \geq 120/min

ASA: American Society of Anesthesiologists

NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs

COPD: chronic obstructive pulmonary disease

HomoEM: homogeneous extensive metabolizer

HetEM: heterogeneous extensive metabolizer

PM: poor metabolizer

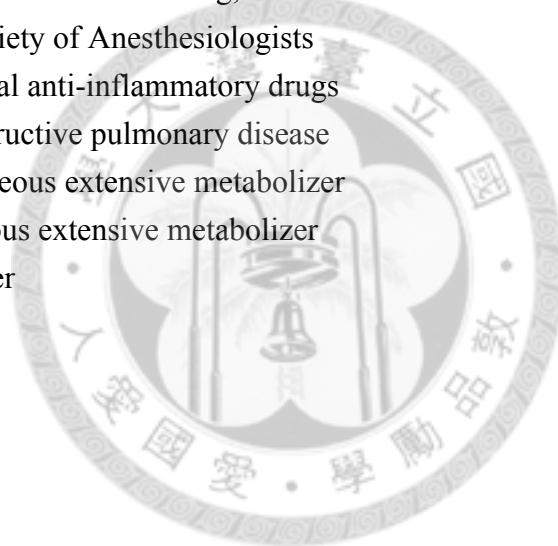


TABLE 2. ENDOSCOPIC FINDINGS AT BASELINE IN THE INTENTION-TO-TREAT GROUPS

Characteristic	High-dose Group (n=100)	Standard-dose Group (n=101)	P value
Forrest class, n (%)			
Ia	9 (9.0)	3(3.0)	0.07
Ib	32 (32.9)	39 (38.6)	0.33
IIa	59(59.0)	58 (59)	0.93
Ulcer size, mm			
Mean (SD)	10.9 (5.4)	10.2 (6.2)	0.41
Range	2 ~ 30	3 ~ 40	
≥ 20mm, n (%)	10 (10.0)	11 (10.9)	0.84
Ulcer location, n (%)			
Stomach	53 (53.0)	58 (57.4)	0.53
Duodenum	47 (47.0)	42 (41.6)	0.44
High-risk ulcer, n (%)			
Posterior duodenal ulcer	6 (6.0)	3 (2.9)	0.30
High Lesser-curvature gastric ulcer	1 (1.0)	2 (2.0)	0.57
Angular incisura ulcer	8 (8.0)	6 (5.9)	0.57

TABLE 3 OUTCOMES AFTER ENDOSCOPIC THERAPY

Variable	High-dose Group	Standard-dose Group	P Value
Recurrent bleeding, n (%)			
Within 72 hr			
ITT analysis	5 (5.0)	6 (5.9)	0.77
PP analysis	4 (4.1)	4 (4.1)	0.99
Within 7 day			
ITT analysis	7 (7.0)	6 (5.9)	0.76
PP analysis	6 (6.2)	4 (4.2)	0.53
Within 30 day			
ITT analysis	7 (7.0)	7 (6.9)	0.98
PP analysis	6 (6.2)	5 (5.2)	0.77
Blood transfused within 30 day			
Mean units (SD)	2.9 (6.2)	1.6 (2.2)	0.05
Hospital stay, days			
Mean \pm SD	7.1 (7.8)	5.9 (3.3)	0.16
\leq 5 days, n (%)	55 (56.7)	57 (59.3)	0.70
Surgery within 30 day, n (%)	0 (0)	0 (0)	1
TAE within 30 day, n (%)	1 (1.0)	0 (0)	0.32
Death within 30 days, n (%)			
All-cause mortality	3 (3.1)	1 (1.0)	0.32
Bleeding-related mortality	1 (1.0)	1 (1.0)	0.99

High-dose group: IIT sample, $n = 100$; PP sample, $n = 97$

Standard-dose group: IIT sample, $n = 101$; PP sample, $n = 96$

TABLE 4. SUMMARY OF CASES WITH RECURRENT BLEEDING

	Age	Gender	Shock	Presentation	Co-morbidity	ASA/NSAIDs	Size	Location	Forrest	Treatment	H.p	<i>CYP2C19</i>
1	64	Male	Y	Hematemesis	CKD	Y	15	GU, angle	Ia	High-dose	Y	HetEM
2	71	Male	N	Hematemesis	Liver cirrhosis HCC	N	10	GU, prepyloric	IIa	Standard-dose	N	HomoEM
3	73	Male	N	Melana	Osteoarthritis	Y	20	DU, bulb	IIa	High-dose	N	HomoEM
4	63	Male	N	Melana	Osteoarthritis	Y	15	DU, bulb	IIa	High-dose	N	PM
5	66	Male	Y	Hematemesis	COPD	N	8	GU, antrum	Ib	Standard-dose	Y	HomoEM
6	92	Male	Y	Hematemesis	COPD	N	3	GU, angle	Ib	High-dose	N	HetEM
7	83	Male	N	Hematemesis	ESRD, Osteoarthritis	Y	10	DU, second portion	IIa	High-dose	N	HomoEM
8	72	Male	N	Melana	ESRD	N	10	DU, bulb	Ib	Standard-dose	N	HetEM
9	56	Male	N	Hematemesis	N/A	N	5	DU, second portion	Ib	Standard-dose	N	HomoEM
10	64	Male	N	Hematemesis	CAD	Y	8	DU, bulb	IIa	Standard-dose	Y	HetEM
11	72	Male	N	Hematemesis	Liver cirrhosis, ESRD	N	8	DU, bulb	IIa	High-dose	N	HomoEM

ESRD: end-stage renal disease

CKD: chronic kidney disease

HCC: hepatocellular carcinoma

CAD: coronary artery disease

COPD: chronic obstructive pulmonary disease

TABLE 5. INDEPENDENT RISK FACTORS FOR 30-DAY RECURRENT BLEEDING IN PATIENTS WITH HIGH RISK BLEEDING PEPTIC ULCER, DETERMINED BY STEPWISE COX REGRESSION ANALYSIS

Variable	Hazard Ratio (95% C.I)	P value
Dialysis	37.15 (6.76 ~ 204.14)	<0.001
Hematemesis	10.07 (2.06 ~49.01)	0.004
COPD	9.12 (1.66 ~ 50.00)	0.011
<i>Helicobacter pylori</i>	0.20 (0.04 ~ 0.94)	0.042

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease

附錄

1. Hsu YC, **Chen CC**, Wang HP. Endoscopy Timing in Acute Variceal Hemorrhage: Perhaps not the sooner the better, but delay not justified. *Am J Gastroenterol* 2009 Oct; 104(5) 2629-2630 (SCI)
2. Hsu YC, Chung CS, Tseng CH, Lin TL, Liou JM, **Chen CC**, Wu MS, Wang HP. Early Risk Stratification with Simple Clinical Parameters for Cirrhotic Patients with Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *Am J Emerg Med* 2010 Oct 29(8): 884-90
3. **Chen CC**, Chen BB, Wang HP. Upper Gastrointestinal Bleeding due to Right Hepatic Artery Pseudoaneurysm following Laparoscopic Cholecystectomy. *Gastroenterology* 2009 Nov; 137(5): e5-6
4. **Chen CC**, Liou JM, Hsu YC, Tseng PH, Fang JY, Wang HP, Wu MS. Rabeprazole therapeutic trial in patients with uninvestigated dyspepsia. APDW 2009 Poster.
5. **Chen CC**, Standard- versus. High-Dose Proton Pump Inhibitor In Peptic Ulcer Bleeding after Combined Endoscopic Hemoostasis. APDW 2010 YIA Awards.
6. Liou JM, **Chen CC**, Chen MJ, Chang CY, Fang YJ, Lee JY, Sheng WH, Wang HP, Wu MS, Lin JT. Empirical modified sequential therapy containing levofloxacin and high-dose esomeprazole in second-line therapy for *Helicobacter pylori* infection: a multicentre clinical trial. *J Antimicrob Chemother.* 2011 May 31.