トピックス

II. 診療の進歩

1. 原因不明消化管出血

藤森 俊二 高橋 陽子 江原 彰仁 小林 剛
瀬尾 継彦 三井 啓吾 米澤 真興 田中 周
辰口 篤志 坂本 長逸

要 旨

原因不明消化管出血（OGIB）は、原因検索追求の程度・再発性の有無により多種の消化管病変を含む。本邦では上下部消化管内視鏡を施行して原因が不明な消化管出血をここに含むことができるが、出血源が上下部内視鏡で検索が困難な小腸に存在するとは限らない。小腸内視鏡の進歩により 50% 近いOGIBの出血源を発見・診断・治療可能になった。同時に非ステロイド性抗炎症薬服用OGIB患者の出血源が高率に小腸潰瘍性病変であることが明らかとなり対策が求められている。

〔日内会誌 100：50～57, 2011〕

Key words 原因不明消化管出血, カプセル内視鏡, バルーン内視鏡, NSAID起因性小腸粘膜傷害

はじめに

消化管出血患者の 10 から 20% 程度は初回の出血源検索で出血源を同定できない。これらの患者の約半数は出血を繰り返すとされ、入院の反復や多量の輸血を必要とする¹⁾。これら出血源が特定できない消化管出血を原因不明消化管出血 (obscure gastrointestinal bleeding : OGIB) と称している。通常検査である上下部内視鏡検査で出血源が特定できない病変が多いことから OGIB の患者には小腸出血が多く含まれている。従来小腸病変の検索には小腸造影を用いなければ

ば全小腸の評価は困難であり、内視鏡検査である術中内視鏡やプッシュ式小腸鏡などは侵襲が大きい上に、小腸全長の評価は極めて難しかった。近年開発され小腸内視鏡に革命をもたらしたカプセル内視鏡やバルーン内視鏡に加えて血管造影の進歩や CT (computed tomography) 精度の向上が、小腸疾患診療に大きな変革をもたらした。新しい内視鏡は開腹手術しか方法がなかった多くの小腸疾患の内視鏡治療を可能とし、小腸診療に新しい道を切り開いてきている。ここでは OGIB の概念や近年の診断・治療について概説する。

日本医科大学消化器内科

Obscure gastrointestinal bleeding (OGIB).

Shunji Fujimori, Yoko Takahashi, Akihito Ehara, Tsuyoshi Kobayashi, Tsuguhiko Seo, Keigo Mitsui, Masaoki Yonezawa, Syu Tanaka, Atsusi Tatsuguchi and Choitsu Sakamoto : Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology, Nippon Medical School, Japan.

1. 原因不明消化管出血（OGIB）とは

本来、原因不明の消化管出血とは、さまざまな検査を施行して原因が不明の消化管出血、という意味であるので、どのような検査をどれくらい施行して原因が不明なのかで意味が大きく異なってくる。最近日本では、上部消化管および下部消化管内視鏡検査で出血源が不明な消化管出血をOGIBと定義した(第5回カプセル内視鏡の臨床応用に関する研究会2010・日本カプセル内視鏡研究会用語委員会)。ここで上部消化管とは十二指腸Vater乳頭部より口側を指し、また下部消化管とは大腸である。米国消化器病学会では2007年に上下部消化管内視鏡検査、小腸X線検査(小腸造影のほかにCTなどによるバーチャル小腸検査を含む)を行っても出血源が不明な消化管出血をOGIBと定義しており、本邦の定義と異なっている。従って文献を読む場合には注意が必要で、常にOGIBをどのように定義しているのかを確認する必要がある。

消化管出血の10から20%程度は初回の出血源検索で出血源が同定できない。これらの患者の約半数は出血を繰り返し、35%~75%の患者が2回目の上部消化管内視鏡を、6%の患者が下部消化管内視鏡を繰り返し行われたと報告されている¹⁾。消化管出血で上下部消化管に出血源がなければ基本的に出血源はその間にある。近年この間、つまりVater乳頭部より回腸末端までの小腸を中部消化管と呼称している。ではOGIBが中部消化管出血(mid gastrointestinal bleeding)と同義であるかといえばそうではない。出血源が上下部消化管に存在するが上下部消化管内視鏡検査では診断が困難な出血源も少なくないため、このOGIBのなかにはそれら同定されなかった上下部消化管出血が含まれるためである。従ってOGIBの出血源として同定された病変には食道静脈瘤・十二指腸潰瘍・大腸憩室出血など

様々な中部消化管出血以外の病変が含まれる。原因不明とは限らないが、中部消化管出血は全消化管出血の5%程度と考えられている¹⁾。

2. 顕在性出血と潜在性出血

OGIBは顕在性出血と潜在性出血に大きく分けられている。顕在性出血(overt bleeding)とは下血や血便などの可視的出血で、出血が持続している(on going)と出血の既往(previous)に分けられている。下血(melena)は通常上部消化管出血でみられる黒色便を、血便(hematochezia)は通常下部消化管で認められる赤色便(鮮血便)を指すものとして用語が定義されていることに留意して欲しい。潜在性消化管出血とは再発または持続する鉄欠乏性貧血および/または便潜血陽性患者と定義される。便潜血陰性の患者を消化管出血とすることに違和感を覚えるが、便潜血検査は、ヘモグロビン法、グアヤック法などで測定する対象が異なること、感度は人為的に設定されたものであること、間欠的出血では検出が困難な場合があることなどの理由により便潜血陰性でも消化管出血を否定することはできない。この潜在性消化管出血の定義は消化管出血であることが前提であるので、消化管出血以外である尿路出血や性器出血などの消化管出血以外の出血は除外されており、消化管出血による鉄欠乏性貧血だが出血が捕らえられていない症例をここに分類している。定義にこだわる理由は、消化管出血以外の出血源を精査することなく、鉄欠乏性貧血をOGIBと安易に診断することに警鐘するためである。

3. 原因不明消化管出血（OGIB）の診断

小腸検査には現在カプセル内視鏡、バルーン内視鏡、小腸造影、血管造影が主力となり、CTや体外式超音波も試みられている。さまざまな

トピックス

表 1. 各種小腸検査法の特徴

	利点	欠点	得意な分野	苦手な分野
カプセル内視鏡検査	侵襲が少なく安全性が高い 微小病変でも高診断能 検査に技術が不用	1.5% 程度に滞留 画像読影に時間が必要 治療・生検ができない	血管性病変(小型を含む) 潰瘍性病変 濾胞性リンパ腫	粘膜に異常のない病変 粘膜下腫瘍, 憩室
バルーン内視鏡検査	生検・治療・点墨が可能 選択的挿入が可能 大型病変を見落とさない	穿孔・脾炎などの合併症 麻酔などが必要 癒着などで挿入困難	腫瘍性病変 狭窄病変精査 出血している病変	止血小型血管性病変 高度癒着後方病変
小腸造影検査	狭窄・瘻孔も描出可能 小腸全長の評価可能	凹凸がないと描出困難 良好な画像には技術が必要	狭窄を有する病変 Crohn病	血管性病変
血管造影検査	出血性病変の精査・治療 腫瘍性病変の診断	止血時出血源診断困難	出血病変 腫瘍性病変	止血病変 潰瘍性病変
造影CT検査	侵襲が少なく安全性が高い 短時間で検査可能	小型病変の診断困難	腫瘍性病変 出血有無の評価	潰瘍性病変 小型血管性病変
CTバーチャル小腸検査	侵襲が少なく安全性が高い	手技の確立が不十分 施行できる施設はわずか	腫瘍・狭窄の評価 大型病変	小型病変
体外式超音波検査	侵襲がなく安全性が高い	小腸全長の評価困難 手技の確立が不十分	腸閉塞原因検索 Crohn病の狭窄精査	小型病変

小腸検査法の詳細については今号の特集における他稿の参照をお願いするが、概略を表1に示した。近年急速に世界に広まっている小腸検査法がカプセル内視鏡とバルーン内視鏡である。カプセル内視鏡は、患者に対する身体的な負担が少なく、偶発症も嚥下困難のない患者ではカプセルの滞留以外に重篤なものがないため、スクリーニング検査には最適である。カプセル内視鏡は病変を観察、指摘することに主な有用性があり、患者負担の少ないことから経過観察にも優れている。しかし、生検して組織学的に確定診断することや、内視鏡治療に用いることはできない。一方バルーン内視鏡は通常内視鏡のほぼすべての処置が可能で、経口的・経肛門的に2回検査を施行すれば癒着のない小腸であれば90%以上で全小腸のいずれの部位にも到達が可能である。バルーン内視鏡はこのような全小腸の検査が可能であり、術中内視鏡検査の需要を激減させた。しかし、バルーン内視鏡は小腸内に長く挿入するため疼痛が強く、セデーション

なしには検査が困難である。また、誤嚥・腸管穿孔や脾臓の圧迫などで脾炎になる合併症が報告され、患者に対する侵襲はカプセル内視鏡と比較してはるかに大きい。そこで、狭窄が認められない小腸では、カプセル内視鏡をスクリーニングに用いて病変を指摘し、バルーン内視鏡を用いて指摘された病変に対して精査、治療を行うというのが両内視鏡をもちいた基本的戦略である²⁾。

当院におけるOGIBに対するカプセル内視鏡による出血源検出率は40%程度であるが、これはOGIB患者に1回だけカプセル内視鏡を施行した場合の診断率で、患者の出血直後に施行した場合では診断率は増加する。特に出血中の患者であれば出血を同定することにより出血部位を診断できる。この場合腸管内血液のために出血源をカプセル内視鏡で診断できないが、カプセル内視鏡による病変位置の検出により、臨床的診断・治療のプロセスは大きく進歩する³⁾。2010年8月に行われた第1回カプセル内視鏡・ダブ

ルバルーン内視鏡合同国際会議(1st International Conference on Capsule Endoscopy and Double Balloon Endoscopy : ICCD 2010)において、鉄欠乏性貧血に長期間便潜血陽性を認めるOGIB患者におけるカプセル内視鏡の病変検出率は80%近いと報告された。カプセル内視鏡の第一目標は病変の診断よりも病変の検出なのである。カプセル内視鏡で病変の位置や性格を推定できれば、バルーン内視鏡での精査、治療時の患者の負担、検査時の人的、時間的負担が減少し、より適切なものとなる。内視鏡診断では、バルーン内視鏡と比較してカプセル内視鏡は微小血管性病変の検出を得意とするが、粘膜に異常を認めない粘膜下腫瘍や憩室などでは病変を指摘できないことが少なくない。粗大病変を確実に指摘できるバルーン内視鏡と診断面においても良い補完関係にある。

OGIBはカプセル内視鏡やバルーン内視鏡の一番の適応と考えられている。われわれの施設では、持続的に出血している場合は一期的に診断・治療を完結しうるダブルバルーン内視鏡を可能な限り積極的に行っている。この場合、血液残渣の影響を受けず、また病変部位に近づくと腸液が赤味を帯びてくることで出血部位の同定の助けになることから、前処置を施行しない経口的挿入としている。しかし、バルーン内視鏡は1人では困難なので緊急内視鏡ができないことが少なくない。その場合は直ちにカプセル内視鏡を行う。また、出血が既に止まっている症例、または鉄欠乏性貧血に便潜血検査陽性を伴う症例のように非顕性出血症例では、カプセル内視鏡で病変の存在診断を行い、後日バルーン内視鏡で質的診断や治療を行うようにしている。カプセル内視鏡では硬いカプセルが病変に接触して出血を誘発し、待期的な検査で責任病変が解ることも多い。われわれの施設では、検査後追跡調査を行った108例のOGIB患者のうち52例で出血源を同定できたことを報告し⁴⁾、OGIB患者

の約半数の症例の出血源を特定することができるようになったが、この割合は本邦における他施設とほぼ同様な割合である。

4. 原因不明消化管出血(OGIB)の出血源

中部消化管が出血源の場合は通常の上下部消化管内視鏡検査では同定できないためOGIBとなる。この中部消化管出血の出血病変には地域差が認められていて、西欧では約70%が血管性病変、アジアでは45%が潰瘍性病変と報告されている¹⁾。当施設では確定診断したOGIBの出血源は現在、腫瘍性病変25%、血管性病変35%、潰瘍性病変30%、小腸外病変10%程度であるが、この割合は変化傾向にある。カプセル内視鏡・バルーン内視鏡登場当初は繰り返す消化管出血や鉄欠乏性貧血で長年悩まされた患者が優先検査対象で、比較的高頻度に良性の腫瘍性病変を診断した。図1はリンパ管腫であるがこの腫瘍の成長は遅く、良性腫瘍であるため輸血していれば致死的ではない。このような長年患者を悩ませた腫瘍の検出は減少傾向で、近年は非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)起因性小腸粘膜傷害による小腸潰瘍の検出が急増している。カプセル内視鏡保険適応において、カプセル内視鏡の使用はNSAID起因性小腸傷害に対しては慎重であることが求められていた。NSAID起因性小腸傷害ではまれに膜様狭窄(図2)という狭窄病変が出現し、その狭窄にカプセルが滞留と呼ばれる詰まりを起こすことが危惧されたためである。近年、このNSAID起因性小腸傷害でのカプセル滞留の頻度は少ないこと、もし滞留しても膜様狭窄は狭窄が薄いためバルーン内視鏡で拡張してカプセルの摘出が可能なが多かった。このため多くの施設においてOGIB精査目的でNSAID服用者にカプセル内視鏡を施行するようになり、当施設でも近年使用頻度が増加したため、NSAID起因性潰瘍性病変の検出

トピックス

図 1. 小腸リンパ管腫
ダブルバルーン内視鏡像

図 2. 膜様狭窄
ダブルバルーン内視鏡像

が増加した。結果として腫瘍性病変の検出割合が減少し潰瘍性病変の割合が増加する傾向にある。表 2 に OGIB の出血源となる主な病変を列挙したが、以下に病変について概略を示す。各項目の詳細については今号の特集を参考に願いたい。

1) 中部消化管腫瘍性病変

ダブルバルーン内視鏡を用いて 1,035 例を分析した本邦の多施設共同研究で OGIB の出血源として 39 例の小腸腫瘍を診断・分析し、44% が gas-

表 2. 原因不明消化管出血の主な出血源

Main source of obscure gastrointestinal bleeding
Mid Gastrointestinal Tract
Neoplastic lesion
Adenocarcinoma
Gastrointestinal stromal tumor : GIST
Lymphoma
Carcinoid
Polyp (inflammatory polyp, adenoma, etc)
Metastases (lung cancer, etc)
Hemangioma
Lymphangioma
Vascular lesion
Angioectasia (Angiodysplasia)
Dieulafoy lesion
Arteriovenous malformation (AVM)
Varicess
Radiation enteritis
Inflammatory lesion
Inflammatory bowel disease (Crohn's disease, etc)
NSAIDs-induced enteropathy
Infection (tuberculosis, cytomegalovirus, etc)
Other lesion
Diverticulum (Meckel diverticulum, etc)
Henoch-Schönlein purpura
Extra Mid Gastrointestinal Tract
Esophagus
Varicess
Esophagitis
Stomach
Ulcer
Gastric antral vascular ectasia (GAVE)
Varicess
Duodenum
Ulcer
Diverticulum
Colon
Diverticulum
Angioectasia
Hemorrhoid

trointestinal stromal tumor (GIST), 13% が転移性もしくは多臓器癌の直接浸潤, 原発小腸癌 8%, カルチノイド 8% と報告された⁵⁾. 2010 年の ICCD で小腸悪性腫瘍の 70% から 90% は出血し, OGIB の病態になると報告された. 現在広まっている OGIB の精査で小腸悪性腫瘍の術前診断率は増加すると推定される. さらに, FDG-PET (fluorodeoxyglucose-positron emission tomography) で小腸腫瘍の中でも癌, リンパ腫, GIST は高頻度に描出できるため, FDG-PET を用いた健診で小腸悪性腫瘍が多く発見されるものと考えられる⁶⁾. どのくらいの割合, 大きさの小腸腫瘍が PET で指摘できるのかは今後の検討課題であるが, 今後小腸腫瘍の比較的早期発見が増加し, 病態や治療法の進歩が期待される.

2) 中部消化管血管性病変

国内外で OGIB の出血源の半数近くを占める主要な出血源が血管性病変である. 血管性病変は図 3 の angioectasia のように小型の病変が多く出血源として同定するのが困難な場合が少なくない. この血管性病変の中には, 小さいにもかかわらず大量出血を引き起こす潜在力を有した病変がある. これら微少病変は止血すると発見が困難となる^{1~4)}. しかも, angioectasia は複数同時に生じる場合があり, 止血時には出血源かどうか確定できないばかりか, 数カ所治療しても他の angioectasia から出血する場合があります. 治療の容易でない病変である. 特に肝硬変, 慢性腎不全, Osler-Rendu-Weber 症候群で病変は多発し, 根治が困難である. 血管性病変から出血している場合には, バルーン内視鏡検査が有用で angioectasia のような小病変から出血していることが確認できればそのまま内視鏡治療を行うことができる. また, 血管造影検査も非常に有用で出血部位を確認できれば, 内視鏡治療が難しい arteriovenous malformation (AVM) でさえ治療が可能な場合がある. 血管性病変では再出血を伴うことが少なくない. OGIB の再出血では, 出血

図 3. angioectasia
カプセル内視鏡像

早期に検査を施行することが重要で, 出血時には 100% 近い診断率であるが, 出血 2 日後には 50% 程に低下し以後診断率はさらに低下する.

3) 中部消化管潰瘍性病変

小腸潰瘍性病変には, 結核などの感染症の他に, Crohn 病・単純性潰瘍・Behçet 病など原因が十分解明されていない疾患が多く含まれている. 小腸に病変が限局する場合は OGIB の病態になりやすい. 潰瘍性病変は本邦健康者においても 10% 近くにびらん・潰瘍が認められるなどまだ未解明の多い分野である⁷⁾. 内科を専門とする今号の特集にあたり, NSAID 起因性小腸傷害について少し詳細に述べたい.

OGIB の原因として 10% を超える割合を呈しているものに NSAID 起因性小腸粘膜傷害がある. NSAID による消化管副作用は患者を死に至らしめることがあり, 米国では 1998 年に NSAID による消化管傷害で 16,500 人が死亡し, これは同年の AIDS (acquired immunodeficiency syndrome) による死亡者とほぼ同数であった⁸⁾. 1990 年代に NSAID を投与しているリウマチ患者が合併した重大な消化管傷害の約 40% は下部消化管に起こったことが報告されたが, 今世紀に入って急速に進歩したカプセル内視鏡やバルーン内

トピックス

視鏡はアスピリンを含むNSAIDによって小腸にびらん、潰瘍、膜様狭窄などのさまざまな病変が高頻度にかかることを証明した⁹⁾。ダブルバルーン内視鏡を用いた本邦多施設共同研究で、小腸粘膜障害 (mucosal break) はNSAID非服用者では5%にしか指摘されなかったのに対して、NSAID服用者では51%の患者に指摘された¹⁰⁾。また、通常型NSAIDを健常者に2週間投与する複数の試験で50%以上の服用者に小腸粘膜障害が生じ、NSAIDによる小腸粘膜傷害の発生頻度は高いことが明らかとなった⁹⁾。

死亡例が胃・十二指腸潰瘍を発症したものに多く検査も容易であったことから、NSAID起因性消化管傷害の研究は近年まで上部消化管に重点がおかれてきた。これらの研究から、NSAID起因性の上部消化管潰瘍性病変を予防する方法としてプロトンポンプ阻害薬 (PPI) やプロスタグランディン製剤 (PG) を使用する方法が確立された¹¹⁾。NSAIDによる上部消化管傷害は防御法が確立したため、重大な上部消化管副作用は減少傾向にある。スペインではNSAIDによる下部消化管傷害に対する上部消化管傷害の頻度は1996年度は4.1倍であったが2005年には1.4倍となり、上部消化管傷害は減少し、下部消化管傷害とほぼ等しくなってきたと報告され、今後は下部消化管の防御法の確立が急務となっている¹¹⁾。NSAID小腸粘膜傷害はcyclooxygenase-1 (COX-1) 阻害や薬剤の直接作用による小腸粘膜の透過性の亢進に始まり、粘膜下に腸内細菌や消化液などの腸管内容が侵入することで、炎症が惹起するものと考えられている。薬剤濃度、消化液濃度、腸内細菌の分布は長い小腸内で異なることから、小腸潰瘍は小腸肛門側に多いなど病変の分布が部位で異なる傾向がある¹²⁾。

治療法は残念ながら確立していない。通常型NSAIDの代わりにCOX-2 選択的阻害薬の投与が理論上有効と考えられるが、COX-2 選択的阻害薬の2週間投与は通常型NSAIDより小腸粘膜傷

図 4. dark-side of the pylorus
カプセル内視鏡像

害が少ないとする報告がある一方、3カ月投与では発生頻度は変わらないとする報告があり、COX-2 選択的阻害薬の評価はまだ不十分である⁹⁾。われわれはPG製剤が有意に短期間のNSAID投与における小腸粘膜傷害を抑制することを報告し⁷⁾、他施設でも低容量アスピリンの小腸粘膜傷害を改善することが報告されたため¹³⁾、PG製剤は予防薬の候補として有望と考えている。そのほかにもレバミピド、メトロニダゾール、サルファサラジンの同時投与が有効である可能性が報告されている^{9,14)}。いずれにせよ十分な規模の臨床試験による有効性評価の確立が望まれる。

4) そのほかの病変

中部消化管では他にも憩室が出血源となることがある。Meckel憩室は若年男性のOGIBの原因として中部消化管ではCrohn病の次に可能性が高い。高齢者では主に空腸に大型の憩室が多発することがある。また、前記したようにOGIBは中部消化管出血と同義ではない。胃や大腸に血管性病変を認めるが、止血しているために出血源が不明な場合が含まれている。また大腸憩室は出血が捉えられない場合、出血源として疑わしいが確信できないことが少なくない。さらに、当院でOGIBとして精査を受けた患者の約2%が

十二指腸潰瘍であった。潰瘍が通常内視鏡で観察困難な幽門輪の肛門側 (dark-side of pylorus) に生じる症例があり、われわれもこの部位にNSAID潰瘍を認めた (図4)¹⁵⁾。他にも十二指腸潰瘍治療後で、強く変形した十二指腸の死角に潰瘍が生じた場合にもOGIBとなることがある。このように、OGIBの出血源として上下部消化管病変が10%近く認められるため注意したい。

おわりに

カプセル内視鏡・バルーン内視鏡やそのほかの検査法の進歩は、今まで指摘できなかった多くの出血性病変を診断可能とした。頻回の出血や消化管出血による高度の貧血で悩む患者がいなくなるように、さらなる検査技術の進歩に加えて技術の習得が広まることを期待したい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：藤森俊二：旅費・贈答品 (ギブン・イメージング)，坂本長逸：講演料 (アステラス製薬，エーザイ，大塚製薬，日本新薬)，寄付金 (アステラス製薬，エーザイ，シェリングプラウ)，旅費・贈答品 (ギブン・イメージング)

文 献

- 1) Pasha SF, et al: Diagnostic evaluation and management of obscure gastrointestinal bleeding: a changing paradigm. *Gastroenterol Hepatol* 5: 839-850, 2009.
- 2) 藤森俊二, 他: カプセル内視鏡とダブルバルーン内視鏡を併用した小腸内視鏡診断, 治療の現況と将来. *医学のあゆみ* 220: 243-247, 2007.
- 3) Fujimori S, et al: Diagnosis and treatment of obscure gastrointestinal bleeding using combined capsule endoscopy and double balloon endoscopy: 1-year follow-up study. *Endoscopy* 39: 1053-1058, 2007.
- 4) Tanaka S, et al: Diagnostic yield of double-balloon endoscopy in patients with obscure GI bleeding. *Gastrointest Endosc* 68: 683-691, 2008.
- 5) Mitsui K, et al: Role of double-balloon endoscopy in the diagnosis of small-bowel tumors: the first Japanese multicenter study. *Gastrointest Endosc* 70: 498-504, 2009.
- 6) 藤森俊二, 他: 原発性小腸悪性腫瘍. *日本臨床* 66: 1286-1296, 2008.
- 7) Fujimori S, et al: Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced small-intestinal injury by prostaglandin: a pilot randomized controlled trial evaluated by capsule endoscopy. *Gastrointest Endosc* 69: 1339-1346, 2009.
- 8) Wolfe MM, et al: Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 340: 1888-1899, 1999.
- 9) Fujimori S, et al: Prevention of traditional NSAID-induced small intestinal injury: recent preliminary studies using capsule endoscopy. *Digestion* 82: 167-172, 2010.
- 10) Matsumoto T, et al: Prevalence of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy determined by double-balloon endoscopy: a japanese multicenter study. *Scand J Gastroenterol* 43: 490-496, 2008.
- 11) Lanis A: Nonsteroidal antiinflammatory drugs and cyclooxygenase inhibition in the gastrointestinal tract: a trip from peptic ulcer to colon cancer. *Am J Med Sci* 338: 96-106, 2009.
- 12) Fujimori S, et al: Distribution of small intestinal mucosal injuries as a result of NSAID administration. *Eur J Clin Invest* 40: 504-510, 2010.
- 13) Watanabe T, et al: Small bowel injury by low-dose enteric-coated aspirin and treatment with misoprostol: a pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 6: 1279-1282, 2008.
- 14) Higuchi K, et al: Present status and strategy of NSAIDs-induced small bowel injury. *J Gastroenterol* 44: 879-888, 2009.
- 15) Takahashi Y, et al: The blind spot of an EGD: capsule endoscopy pinpointed the source of obscure gastrointestinal bleeding on the dark-side of the pylorus. *Gastrointest Endosc* in press.