

博士論文

急性下部消化管出血のマネージメント
(初期評価・出血源検索)に関する検討

青木 智則

論文のタイトル 急性下部消化管出血のマネジメント（初期評価・出血源検索）

に関する検討

所属 東京大学大学院医学系研究科 医学博士課程 内科学専攻

指導教員 小池 和彦 教授

申請者 青木 智則

目次

要旨.....	6
はじめに.....	7
第一章 急性下部消化管出血の重症化予測モデルの構築	10
緒言.....	10
目的.....	11
対象と方法.....	12
1) 研究デザイン	12
2) 対象症例	12
3) 急性下部消化管出血の診断	13
4) 調査項目	14
5) 評価項目	15
6) 統計解析	15
結果.....	17
1) 患者背景	17
2) 重症化危険因子・重症化予測モデル	20
3) 重症化予測モデルのアウトカムへの適応	25

4) 妥当性の検証.....	27
考察.....	37
第二章 急性下部消化管出血の出血源の追究	45
緒言.....	45
目的.....	47
【検討1】	48
対象と方法.....	48
1) 研究デザイン.....	48
2) 対象症例.....	48
3) 出血源診断のアルゴリズム.....	50
4) 調査項目.....	50
5) 評価項目.....	51
6) 統計解析.....	52
結果.....	53
1) 患者背景.....	53
2) 追加内視鏡の有所見率および止血治療移行率.....	59
3) 30日以内の再出血率.....	63

4) 「追加内視鏡で所見ありとなること」を予測する因子.....	63
【検討 2】	70
対象と方法.....	70
1) 研究デザイン.....	70
2) 対象症例.....	70
3) 出血源診断のアルゴリズム.....	70
4) 調査項目.....	71
5) 評価項目.....	71
結果.....	72
1) 患者背景.....	72
2) 小腸カプセル内視鏡の有所見率.....	72
考察.....	78
まとめ.....	83
おわりに.....	84
謝辞.....	85
参考文献.....	86

要旨

急性下部消化管出血患者の出血の程度や出血源は多様であり、そのマネジメントは時に判断が難しい。本研究の目的は、急性下部消化管出血患者のマネジメント（初期評価・出血源検索）を検討することである。まず、急性下部消化管出血患者を対象に、出血重症化の危険因子を抽出し重症化予測モデルを構築した。次に、出血源検索のストラテジーを検討した。

来院時の 8 因子から出血重症化を予測するモデル（NOBLADS）を作成し、validation 研究でその汎用性を確認した。また、大腸内視鏡で出血源が確定出来なかった際に、大腸憩室の有無や出血の重症度をふまえて、出血源検索追加の必要性や追加内視鏡の種類を判断することを提唱した。

はじめに

急性消化管出血を上部消化管出血と下部消化管出血の 2 つに大別すると、トライツ靭帯より上部の食道・胃・十二指腸は上部消化管に、トライツ靭帯より下部の小腸・大腸は下部消化管に分類される。急性上部消化管出血は主に黒色便症状で、急性下部消化管出血は主に血便症状で発症する。急性下部消化管出血の出血源は、大腸憩室出血、放射線性直腸炎、虚血性大腸炎、直腸潰瘍、血管拡張症、大腸癌など、様々である (図 1)。

急性上部消化管出血にはプロトンポンプインヒビターやピロリ菌除菌療法といった予防策があるのに対し、急性下部消化管出血には有効な予防策が無いいためその発症および再発は増え続けている。超高齢化社会に突入したわが国の医療現場において、急性下部消化管出血のマネジメント及びその予防策は喫緊の課題となっている。今回、東京大学医学部附属病院及び関連施設のデータを調査し、急性下部消化管出血のマネジメント向上を目指す研究を行った。

本研究の目的は、急性下部消化管出血患者のマネジメント (初期評価・出血源検索) を検討することである。急性下部消化管出血患者の出血の程度は、軽度の貧血進行しか認めないものから、重症化して持続出血や短期再出血により輸血使用や緊急での止血処置を要するものまで、多様である。緊急入院や重症管理の必要性について来院時に予測できれば、患者のトリアージに有用であ

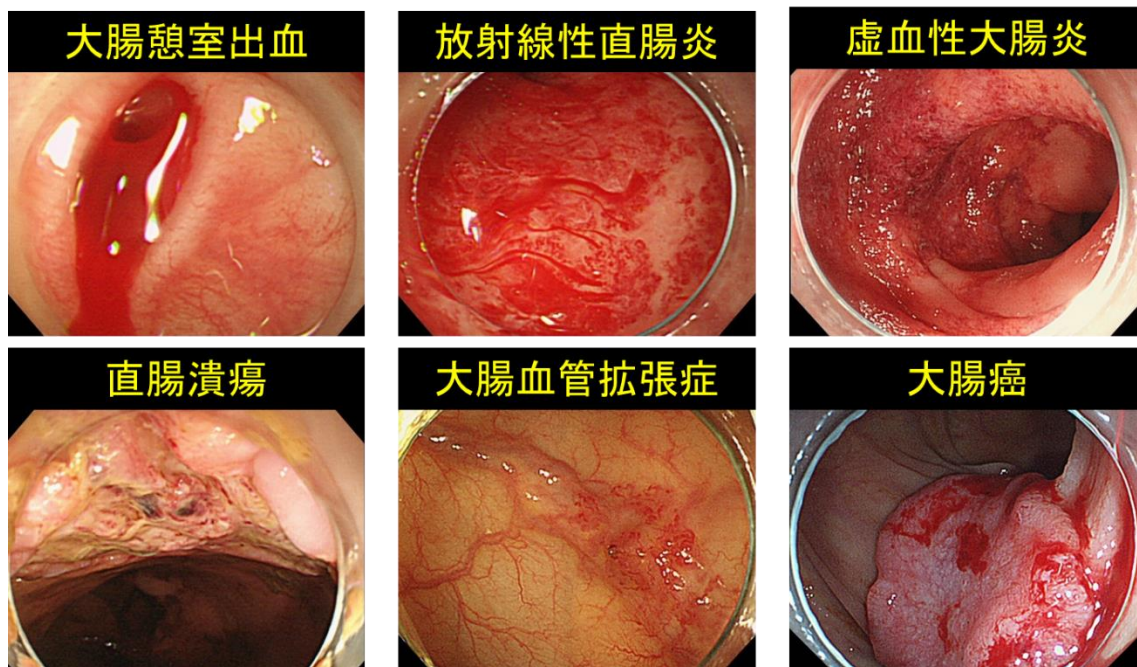
る。

また、急性下部消化管出血を疑う血便症状患者であっても、その出血源は大腸のみならず胃・十二指腸・小腸の可能性があり、多様である。急性発症の血便患者に対する検査は、出血源同定と止血処置が可能な大腸内視鏡が第一選択であるが、自然止血をしている場合や出血源が大腸ではない場合など、大腸内視鏡で出血源確定に至らないことも多い。出血源検索のために、大腸内視鏡後に上部内視鏡や小腸カプセル内視鏡を追加で施行する必要があるのか、実臨床において時に判断が難しい。

このように急性下部消化管出血患者の出血の程度や出血源は様々であるが、緊急入院や重症管理は必要なのか、出血源検索のために大腸内視鏡後に追加内視鏡が必要なのか、それらの方針決定に直結する知見は限られている。もしこれらの必要性を早い段階で判断できれば、患者の病態に見合った医療を提供できる。

そこで本研究では、急性下部消化管出血患者の適切なマネージメントを検討するために、急性下部消化管出血患者を対象として2つの検討を行った。第一章では、出血重症化と関連する危険因子の抽出と重症化予測モデルの構築を行った。第二章では、大腸内視鏡で出血源が確定できなかった際の出血源検索のストラテジーを検討した。

図1 急性下部消化管出血の多様な出血源



第一章 急性下部消化管出血の重症化予測モデルの構築

緒言

急性下部消化管出血は、しばしば持続出血や短期再出血といった重篤な出血をきたし、輸血や入院加療・止血処置が必要になる重要な疾患である^{1,2}。緊急入院や早期の止血処置を要する患者を来院時に適切に選別するために、医療者は重症出血化の危険因子を理解しておくべきである。急性上部消化管出血においては、Glasgow-Blatchford スコア³など、来院時に簡便に得られる臨床因子（随伴症状、来院時バイタルサイン、来院時血液検査所見、並存疾患）から出血の重症化を予測するモデルが確立されている。しかし、急性下部消化管出血の重症化予測モデルは十分に検討されていない。

これまでにも、急性下部消化管出血の重症化予測に関する研究が行われているが^{4,6}、一部の症例にしか内視鏡による評価がされていないこと、サンプルサイズが小さいこと、多様化している抗血栓薬の評価が不十分なこと、外的妥当性の検証がされている研究が少ないことなどから、十分な検討がされてきたとは言えない。

そこで第一章では、大腸内視鏡で精査された多くの急性下部消化管出血患者の入院時の臨床因子を調査した。まず、【検討1】急性下部消化管出血で緊急入院した患者を後ろ向きに調査し、重症化の予測モデルを作成した。次に、【検討

2】同施設別期間の急性下部消化管出血患者を対象に内的妥当性を、他施設の急性下部消化管出血患者を対象に外的妥当性を検証した。

目的

急性下部消化管出血で緊急入院した患者を対象に以下の検討を行った。

- (1) 急性下部消化管出血の重症化予測モデルを作成する。
- (2) 「同施設別期間」および「他施設」の症例を用いてモデルの妥当性を検証する。

対象と方法

1) 研究デザイン

【検討1】 後ろ向き観察研究

【検討2】 前向き観察研究、後ろ向き観察研究

2) 対象症例

【検討1】 2009年1月から2013年12月までの期間に国立国際医療研究センターに急性下部消化管出血で緊急入院し、消化器内科または大腸・肛門外科による大腸内視鏡を施行された患者を後ろ向きに調査し、重症化予測モデル作成の対象とした（倫理委員会承認番号：国立国際医療研究センター1579）。1) 非顕性出血患者、2) 入院中発症の出血患者、3) 慢性経過の出血患者、および4) 上部消化管出血患者は、除外した。

【検討2】 2014年4月から2015年5月までの期間に国立国際医療研究センターに急性下部消化管出血で緊急入院した患者を前向きに調査し、内的妥当性検証の対象とした（internal validation群）（倫理委員会承認番号：国立国際医療研究センター1580）。さらに、2009年1月から2016年8月までの期間に東京大学医学部附属病院に急性下部消化管出血で緊急入院した患者を後ろ向きに調査し、外的妥当性検証の対象とした（external validation群）（倫理委員会承認番号：東京大学大学

院医学系研究科11528)。いずれの群も大腸内視鏡は消化器内科または大腸・肛門外科が担当した。

3) 急性下部消化管出血の診断

急性下部消化管出血の診断は、大腸内視鏡 (CF-H260、PCF-240I、PCF-Q260AI、またはPCF-Q260JI、オリンパス社製) を用いて行った。大腸出血の原因疾患は、大腸憩室出血、虚血性大腸炎、感染性腸炎、炎症性腸疾患、大腸癌、ポリープ切除後出血、痔核、血管拡張症、放射線性直腸炎、直腸潰瘍、薬剤性潰瘍、非特異性腸炎、非特異性潰瘍、その他の疾患 (大腸ポリープ、生検後出血) に分類した。大腸憩室出血は「確定」と「推定」に分けた^{7,8}。活動性出血、露出血管、凝血塊付着により責任憩室を同定できた場合は大腸憩室出血「確定」とし、責任憩室を同定できなかつたが大腸憩室以外に出血源となりうる所見を大腸に認めなかつた場合は大腸憩室出血「推定」と診断した。大腸内視鏡で出血源を同定できなかつた症例には、上部消化管内視鏡 (オリンパス社製)、小腸カプセル内視鏡 (Covidien社製)、ダブルバルーン[®] 内視鏡 (富士フイルム社製)、CT検査による上部消化管および小腸の出血源検索を行い、出血源診断に至らなかつた場合は出血源不明とした。

4) 調査項目

(1) 年齢、性別、Body Mass Index (BMI)、喫煙、飲酒、併存疾患、随伴症状、来院時バイタルサイン（収縮期血圧、脈拍数）、来院時血液検査所見（血小板数、プロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）、クレアチニン値、アルブミン値）を調べた。併存疾患は、予後予測のスコアであるCharlson comorbidity index（以下、併存疾患指数）⁹にもとづき、虚血性心疾患、慢性心不全、末梢血管疾患、認知症、慢性閉塞性肺疾患、膠原病、消化性潰瘍、糖尿病、脳血管疾患、慢性腎不全、肝硬変、悪性疾患、後天性免疫不全症候群の有無を調べた。連続変数は、臨床的に意義のあるカットオフ値または統計学的な代表値（中央値、平均値）を基準として2群に分類した。

(2) 以下の薬剤の使用の有無を調べた。非ステロイド性抗炎症薬

（non-steroidal anti-inflammatory drugs、NSAIDs）、低用量アスピリン、その他の抗血小板薬（クロピドグレル、チクロピジン、ジピリダモール、シロスタゾール、サルポグレラート、イコサペント酸エチル、ジラゼプ、リマプロストアルファデクス、ベラプロストナトリウム）、抗凝固薬（ワルファリン、ダビガトラン、リバーロキサバン）、アセトアミノフェン、ステロイド薬

5) 評価項目

主要評価項目は重症出血（持続出血または入院中再出血）とした。持続出血は、入院後24時間以内の「輸血使用またはヘマトクリット値2割以上低下」とし、入院中再出血は、出血源診断後に生じた「輸血使用またはヘマトクリット値2割以上低下を伴う出血症状」とした⁴。

副次評価項目は輸血使用、止血処置、入院中死亡とした。

6) 統計解析

【検討1】単変量解析では、重症出血の危険因子をカイ二乗検定またはフィッシャーの正確確率検定を用いて抽出した。オッズ比（odds ratio, OR）はロジスティック回帰分析を用いて計算した。単変量解析でp値が0.1以下の因子を選択して、ステップワイズ変数選択法、ロジスティック回帰分析を用いて補正オッズ比（adjusted OR）を計算し、多変量解析でp値が0.05未満の因子を重症化予測モデルに含むこととした。各危険因子の重みづけは回帰係数に基づいて決定し、重症化予測モデルを作成した。重症化予測モデルの識別精度をReceiver operating characteristics（ROC）曲線下面積（AUC）で、適合度をHosmer-Lemeshow検定で評価した。

【検討2】 internal validation群と external validation群を用いて、重症化予測モデ

ルの内的・外的妥当性をROC-AUCで評価した。2施設間の症例分布の差異を確認するため、検討1の予測モデル作成群と検討2のexternal validation群の患者背景の違いを、カイ二乗検定、フィッシャーの正確確率検定、またはウィルコクソンの順位和検定を用いて検討した。

さらに【検討1、2】の3群において、重症化予測モデルが副次評価項目を予測するかをROC-AUCで評価した。入院中死亡に関しては各群でのイベントが少なかったため、3群合わせて検討した。

P値が0.05未満を統計学的に有意と判定した。解析は、STATA version 13.0を用いて行った。

結果

【検討1】重症化予測モデル作成

1) 患者背景

2009年1月から2013年12月までの期間に、急性下部消化管出血疑いで入院中に大腸内視鏡を施行された患者は711人であった。このうち、非顕性出血患者186人、入院中発症の出血患者31人、慢性経過の出血患者45人、上部消化管出血患者10人を今回の検討から除外し、439人（平均年齢67歳、男性55%）を解析対象とした。入院から大腸内視鏡までの平均日数は2.9日であった。

急性下部消化管出血の出血源を表1に示す。出血源として大腸憩室出血が最も多く（46%）、大腸憩室出血と診断された患者のうち責任憩室が同定できたのは22%であった。全体439人の中で、重症出血を来したのは128人（29%）であった。99人（23%）が内視鏡的な、12人（3%）が外科手術による、止血処置を要した。Interventional Radiologyによる止血処置を要した患者はいなかった。3人（0.7%）が入院中に死亡した。

表1 急性下部消化管出血の出血源

出血源	患者数 n=439	重症出血 n=128
大腸憩室出血	202 (46.0)	79 (61.7)
[確定診断]	45 (10.3)	26 (20.3)
[推定診断]	157 (35.8)	53 (41.4)
虚血性大腸炎	84 (19.1)	0 (0.0)
炎症性腸疾患	24 (5.5)	4 (3.1)
感染性腸炎	17 (3.9)	2 (1.6)
大腸癌	17 (3.9)	4 (3.1)
ポリープ切除後出血	17 (3.9)	4 (3.1)
痔核	14 (3.2)	7 (5.5)
血管拡張症	14 (3.2)	7 (5.5)
放射線性直腸炎	8 (1.8)	2 (1.6)
小腸出血	7 (1.6)	5 (3.9)
直腸潰瘍	6 (1.4)	4 (3.1)
薬剤性潰瘍	5 (1.1)	1 (0.8)
非特異性腸炎	4 (0.9)	0 (0.0)
非特異性潰瘍	2 (0.5)	1 (0.8)

表1 (続) 急性下部消化管出血の出血源

その他	8 (1.8)	3 (2.3)
不明	10 (2.3)	5 (3.9)

()内は%を表示

2) 重症化危険因子・重症化予測モデル

重症出血危険因子の単変量解析では、65歳以上、併存疾患指数 ≥ 2 、NSAIDs使用、低用量アスピリン使用、アスピリン以外の抗血小板薬使用、失神・意識障害あり、下痢症状なし、腹痛症状なし、脈拍数 ≥ 100 回/分、収縮期血圧 ≤ 100 mmHg、クレアチニン ≥ 1.5 mg/dL、アルブミン < 3.0 g/dLが有意な重症出血危険因子であった(表2)。多変量解析から、重症出血の独立した予測因子は、NSAIDs使用(NSAIDs)、下痢症状なし(no diarrhea)、腹痛症状なし(no abdominal tenderness)、収縮期血圧 ≤ 100 mmHg(blood pressure)、アスピリン以外の抗血小板薬使用(antiplatelet drugs)、アルブミン < 3.0 g/dL(albumin)、併存疾患指数 ≥ 2 (disease score)、失神・意識障害あり(syncope)、であった(表3)。各因子の回帰係数は同等であったため各因子1点で最高8点のスコアを作成し、頭文字をとって「NOBLADSスコア」とした。予測モデルのAUC値は0.77(95%信頼区間[CI] 0.73-0.82)で、Hosmer-Lemeshow検定でのP値は0.13(> 0.05)であった。

表 2 重症出血の危険因子：単変量解析

因子	重症出血 (n=128)	非重症出血 (n=311)	オッズ比	P 値
65 歳以上	90 (70.3)	183 (58.8)	1.66 (1.07-2.58)	0.024
男性	70 (54.7)	171 (55.0)	0.99 (0.65-1.49)	0.955
BMI \geq 25 kg/m ²	39 (30.5)	78 (25.1)	1.31 (0.83-2.06)	0.246
飲酒者	53 (41.4)	148 (47.6)	0.78 (0.51-1.20)	0.262
喫煙者	26 (20.2)	65 (20.9)	0.95 (0.57-1.59)	0.855
併存疾患指数 ⁹				
平均併存疾患指数	2.3 \pm 2.1	1.5 \pm 1.9		
併存疾患指数 \geq 2	74 (57.8)	109 (35.1)	2.54 (1.67-3.87)	<0.001
随伴症状				
失神・意識障害	20 (15.6)	15 (4.8)	3.65 (1.81-7.39)	<0.001
発熱	2 (1.6)	15 (4.8)	0.31 (0.71-1.39)	0.171 [‡]
下痢症状なし	113 (88.3)	205 (65.9)	3.90 (2.16-7.00)	<0.001
腹痛症状なし	111 (86.7)	178 (57.2)	4.88 (2.79-8.52)	<0.001
内服薬				
NSAIDs	23 (18.0)	33 (10.6)	1.85 (1.04-3.29)	0.036

表 2 (続) 重症出血の危険因子：単変量解析

低用量アスピリン	37 (28.9)	53 (17.0)	1.98 (1.22-3.21)	0.005
アスピリン以外の	31 (24.2)	33 (10.6)	2.69 (1.57-4.63)	<0.001
抗血小板薬				
抗凝固薬	9 (7.0)	16 (5.1)	1.39 (0.60-3.24)	0.438
アセトアミノフェン	0 (0.0)	4 (1.3)	0.46 (0-3.68) [§]	0.327 [‡]
ステロイド薬	9 (7.0)	14 (4.5)	1.60 (0.68-3.81)	0.280
来院時バイタルサイン				
平均脈拍数、分	87.5 ± 16.0	82.6 ± 15.8		
平均収縮期血圧、	122.3 ± 27.1	128.6 ± 22.9		
mmHg				
脈拍数≥100 回/分	28 (21.9)	39 (12.5)	1.95 (1.14-3.34)	0.013
収縮期血圧≤100	33 (25.8)	30 (9.7)	3.25 (1.88-5.62)	<0.001
mmHg				
来院時血液検査				
血小板 ≤ 150 ×	26 (20.3)	47 (15.1)	1.43 (0.84-2.43)	0.184
10 ³ /μL				
PT-INR ≥ 1.5	10 (7.8)	41 (13.2)	0.56 (0.27-1.15)	0.110

表 2 (続) 重症出血の危険因子：単変量解析

クレアチニン ≥ 1.5	19 (14.8)	17 (5.5)	3.01 (1.51-6.01)	0.001
mg/dL				
アルブミン < 3.0	37 (28.9)	31 (10.0)	3.67 (2.16-6.26)	< 0.001
g/dL				

患者数の右()内は%を表示

オッズ比の右()内は 95%信頼区間を表示

±は標準偏差を表示

‡フィッシャーの正確確率検定

§精確ロジスティック回帰推定法

NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs ; BMI, body mass index ; PT-INR, prothrombin time-international normalized ratio.

表3 重症出血の危険因子：多変量解析

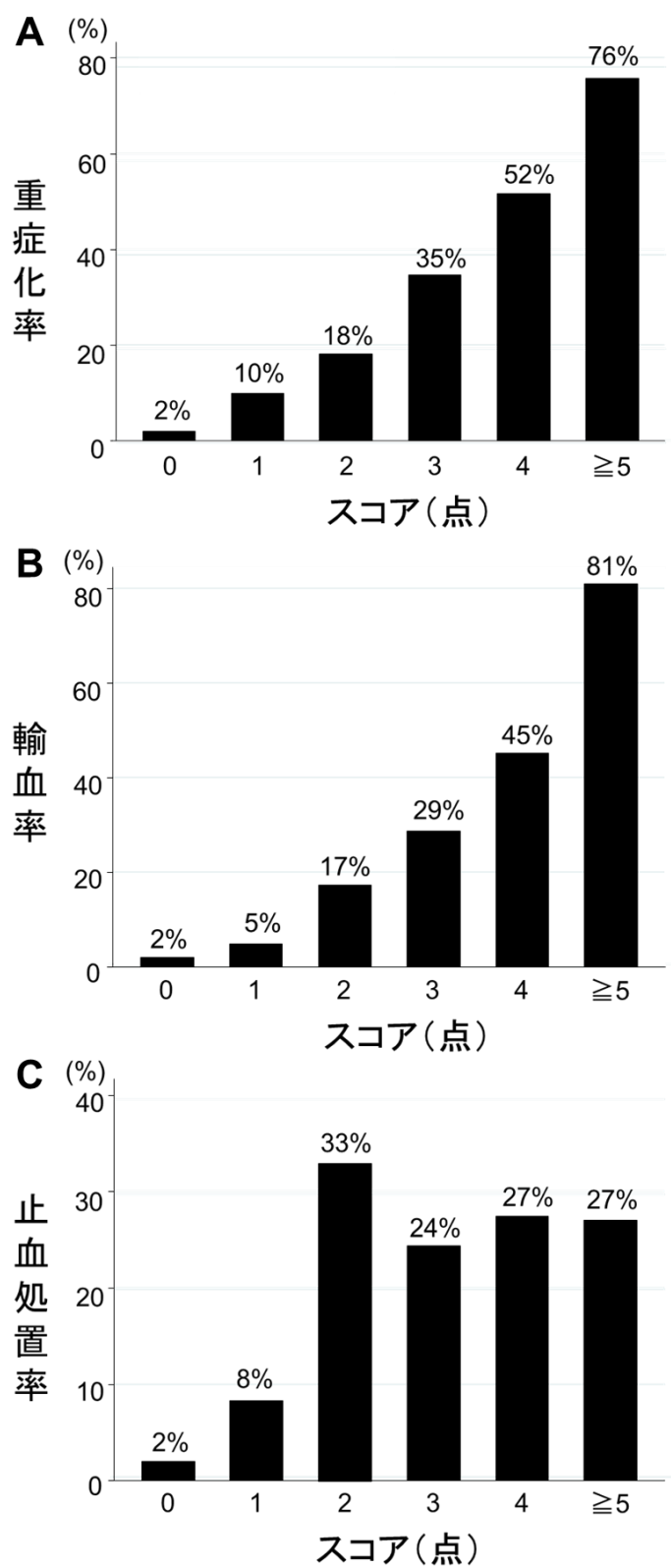
因子	補正オッズ比	回帰係数	P 値
NSAIDs	2.50 (1.28-4.90)	0.92 (0.24-1.59)	0.008
No diarrhea (下痢症状なし)	2.24 (1.13-4.42)	0.81 (0.12-1.49)	0.020
No abdominal tenderness (腹痛症状なし)	2.97 (1.55-5.67)	1.09 (0.44-1.74)	0.001
Blood pressure \leq 100 mmHg (収縮期血圧)	2.34 (1.26-4.35)	0.85 (0.23-1.47)	0.007
Antiplatelet drugs (non-aspirin) (アスピリン以外の抗血小板薬)	1.97 (1.06-3.66)	0.68 (0.06-1.30)	0.032
Albumin $<$ 3.0 g/dL (アルブミン)	2.94 (1.57-5.49)	1.08 (0.45-1.70)	0.001
Disease score \geq 2 (併存疾患指数 ⁹)	1.70 (1.04-2.78)	0.53 (0.04-1.02)	0.034
Syncope (失神・意識障害)	2.49 (1.11-5.56)	0.91 (0.11-1.72)	0.026

補正オッズ比、回帰係数の右()内は 95%信頼区間を表示
NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

3) 重症化予測モデルのアウトカムへの適応

重症化率は、スコア0点で2%、1点で10%、2点で18%、3点で35%、4点で52%、5点以上で76%であった（図1A）。輸血使用率は、スコア0点で2%、1点で5%、2点で17%、3点で29%、4点で45%、5点以上で81%であった（AUC, 0.79; 95%信頼区間, 0.74-0.83）（図1B）。止血処置率は、スコア0点で2%、1点で8%、2点で33%、3点で24%、4点で27%、5点以上で27%であった（AUC, 0.60; 95%信頼区間, 0.55-0.66）（図1C）。

図1 NOBLADSスコアと重症化率・輸血率・止血処置率



【検討2】重症化予測モデルの内的・外的妥当性の検証

4) 妥当性の検証

2014年4月から2015年5月までの期間に、国立国際医療研究センターに急性下部消化管出血で緊急入院した患者は161人（平均年齢68歳、男性48%）であった（internal validation群）。2009年1月から2016年8月までの期間に東京大学医学部附属病院に急性下部消化管出血で緊急入院した患者は511人（平均年齢69歳、男性66%）であった（external validation群）。いずれの群も大腸内視鏡は消化器内科または大腸・肛門外科が担当した。表4に示すように、external validation群と検討1のモデル作成群を比較すると前者の方が有意に、男性の割合が高く、併存疾患指数が高く、来院時ヘマトクリット値が低く、輸血使用率が高く、NOBLADSスコアが高く、大腸憩室出血と診断された割合が高かった。

Internal validation群では、重症出血を56人（35%）に認めた。35人（22%）が内視鏡的な、3人（2%）がInterventional Radiologyによる、2人（1%）が外科手術による、止血処置を要した。入院中死亡は認めなかった。External validation群では、重症出血を225人（44%）に認めた。135人（26%）が内視鏡的な、1人（0.2%）がInterventional Radiologyによる、8人（2%）が外科手術による、止血処置を要した。4人（0.8%）が入院中に死亡した。

Internal validation群において、重症化率は、スコア0点で0%、1点で20%、2点で25%、3点で40%、4点で50%、5点以上で93%であった（AUC, 0.76; 95%信頼区

間, 0.68-0.83) (図2A, 3)。輸血使用率は、スコア0点で0%、1点で15%、2点で19%、3点で29%、4点で58%、5点以上で79%であった (AUC, 0.77; 95%信頼区間, 0.69-0.85) (図2B)。止血処置率は、スコア0点で0%、1点で15%、2点で27%、3点で20%、4点で38%、5点以上で50%であった (AUC, 0.66; 95%信頼区間, 0.56-0.75) (図2C)。

External validation群において、重症化率は、スコア0点で0%、1点で10%、2点で27%、3点で39%、4点で60%、5点以上で94%であった (AUC, 0.74; 95%信頼区間, 0.70-0.78) (図2A, 3)。輸血使用率は、スコア0点で0%、1点で7%、2点で27%、3点で41%、4点で51%、5点以上で87%であった (AUC, 0.71; 95%信頼区間, 0.67-0.75) (図2B)。止血処置率は、スコア0点で0%、1点で16%、2点で30%、3点で28%、4点で30%、5点以上で35%であった (AUC, 0.54; 95%信頼区間, 0.49-0.60) (図2C)。

検討1, 2の3群を合わせた1,111人において、入院死亡は9人 (0.8%) にみられた。入院中死亡率は、スコア0点で0%、1点で0%、2点で0.3%、3点で0.3%、4点で0%、5点以上で7%であった (AUC, 0.84; 95%信頼区間, 0.69-1.00) (図4)。消化管出血関連死は2人で、いずれもスコア5点以上であった。スコア 5点以上のその他の患者の死因は、大腸癌2人、心不全1人、後腹膜血腫1人、悪性リンパ腫1人であった。スコア3点の患者の死因は急性骨髄性白血病1人、スコア2点の患者の死因

は骨髄腫1人であった。

表 4 予測モデル作成群と external validation 群の患者背景

因子	予測モデル作成群 (n=439)	External validation 群 (n=511)	P 値
平均年齢	66.8 ± 16.8	68.7 ± 14.4	0.387
男性	241 (54.9)	338 (66.1)	< 0.001
平均併存疾患指数*	1.7 ± 2.0	2.3 ± 2.2	< 0.001
平均脈拍数、分	84.0 ± 16.0	85.3 ± 17.4	0.544
平均収縮期血圧、mmHg	126.7 ± 24.3	124.6 ± 23.4	0.164
輸血使用	115 (26.2)	212 (41.5)	< 0.001
平均輸血単位数	2.1 ± 4.6	3.5 ± 10.1	< 0.001
平均ヘマトクリット、%	33.7 ± 8.2	32.8 ± 7.8	0.027
NOBLADS 因子			
NSAIDs 使用	56 (12.8)	53 (10.4)	0.250
下痢症状なし	289 (65.8)	471 (92.2)	< 0.001
腹痛症状なし	318 (72.4)	449 (87.9)	< 0.001
収縮期血圧 ≤ 100 mmHg	63 (14.4)	78 (15.3)	0.693

表4（続）予測モデル作成群と external validation 群の患者背景

アスピリン以外の 抗血小板薬	64 (14.6)	113 (22.1)	0.003
アルブミン <3.0 g/dL	68 (15.5)	61 (11.9)	0.111
失神・意識障害	35 (8.0)	35 (6.9)	0.509
併存疾患指数 ⁹ ≥2	183 (41.7)	286 (56.0)	< 0.001
糖尿病	71 (16.2)	123 (24.1)	0.003
脳血管疾患	66 (15.0)	74 (14.5)	0.811
慢性閉塞性肺疾患	10 (2.3)	16 (3.1)	0.422
膠原病	17 (3.9)	26 (5.1)	0.369
虚血性心疾患	69 (15.7)	132 (25.8)	< 0.001
消化性潰瘍	44 (10.0)	54 (10.6)	0.783
慢性腎不全	99 (22.6)	114 (22.3)	0.929
肝硬変	24 (5.5)	30 (5.9)	0.789
悪性疾患	72 (16.4)	115 (22.5)	0.018
NOBLADS スコア			< 0.001
0	50 (11.4)	11 (2.2)	
1	60 (13.7)	31 (6.1)	

表4（続）予測モデル作成群と external validation 群の患者背景

2	115 (26.2)	136 (26.6)	
3	115 (26.2)	145 (28.4)	
4	62 (14.1)	142 (27.8)	
≥ 5	37 (8.4)	46 (9.0)	
平均スコア	2.5 ± 1.5	3.0 ± 1.2	
<hr/>			
出血源			
大腸憩室出血	202 (46.0)	310 (60.7)	< 0.001
[確定診断]	45 (10.3)	76 (14.9)	0.033
[推定診断]	157 (35.8)	234 (45.8)	0.002
虚血性大腸炎	84 (19.1)	24 (4.7)	< 0.001
炎症性腸疾患	24 (5.5)	12 (2.4)	0.012
感染性腸炎	17 (3.9)	10 (2.0)	0.077
大腸癌	17 (3.9)	6 (1.2)	0.007
ポリープ切除後出血	17 (3.9)	46 (9.0)	0.002
痔核	14 (3.2)	5 (1.0)	0.015
血管拡張症	14 (3.2)	10 (2.0)	0.228
放射線性直腸炎	8 (1.8)	6 (1.2)	0.408

表4（続）予測モデル作成群と external validation 群の患者背景

小腸出血	7 (1.6)	20 (3.9)	0.032
直腸潰瘍	6 (1.4)	8 (1.6)	0.800
薬剤性潰瘍	5 (1.1)	4 (0.8)	0.572
非特異性腸炎	4 (0.9)	8 (1.6)	0.368
非特異性潰瘍	2 (0.5)	5 (1.0)	0.347
その他	8 (1.8)	12 (2.4)	0.451
不明	10 (2.3)	24 (4.7)	0.045

()内は%を表示

±は標準偏差を表示

NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

図 2 NOBLADS スコアと重症化率・輸血率・止血処置率 (validation 群を含む)

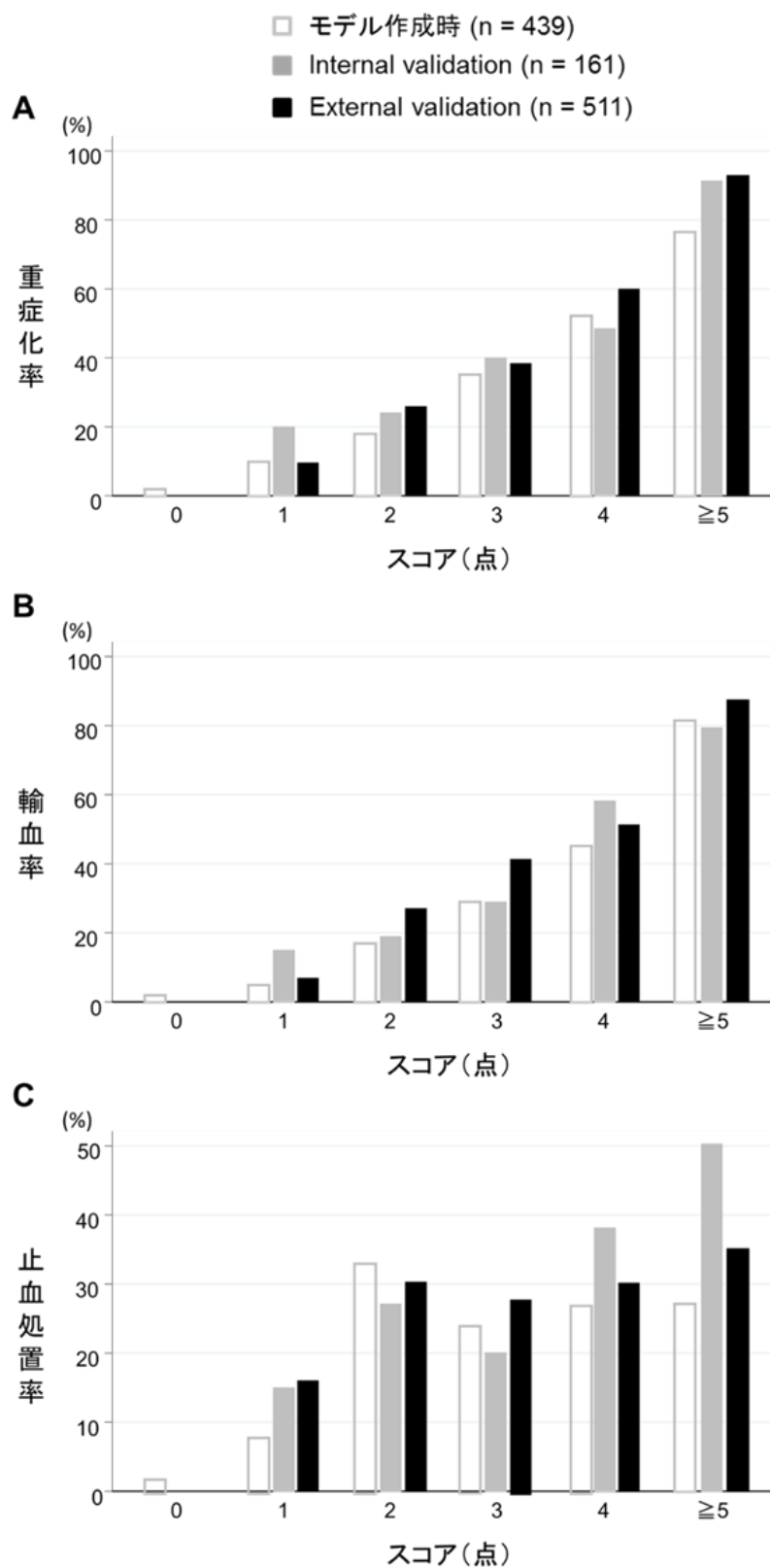


図 3 NOBLADS スコアの重症化予測に関する ROC 曲線

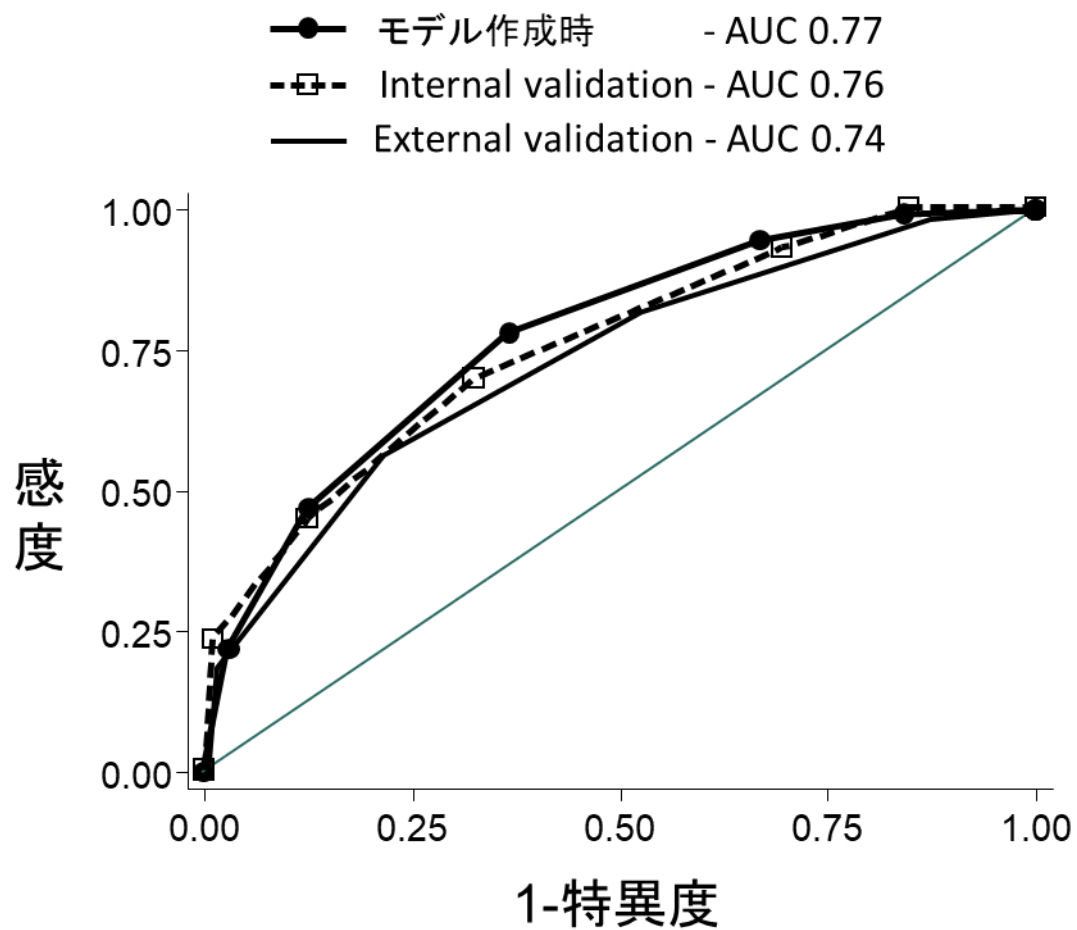
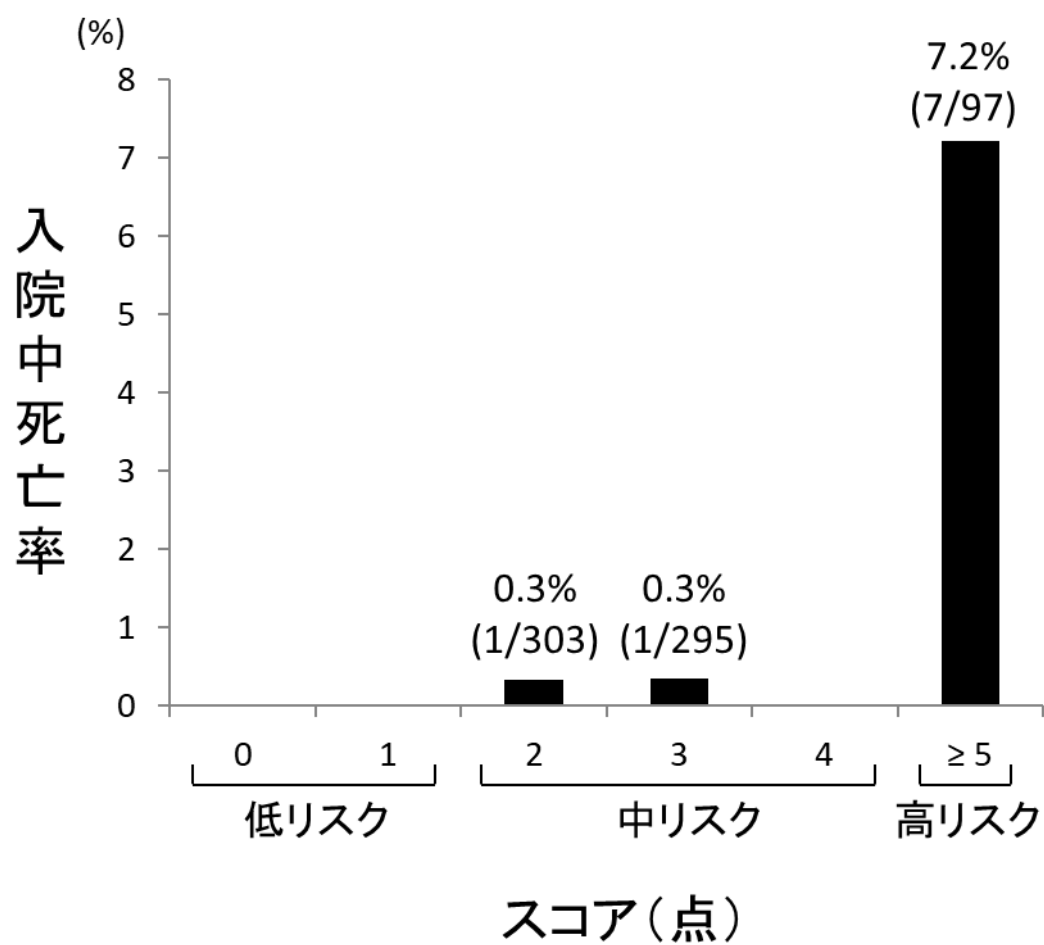


図 4 NOBLADS スコアと入院中死亡率



考察

今回の検討では、消化管出血の重症化を予測するリスクスコアリングシステムの作成と妥当性検証を行った。NOBLADSスコアは、NSAIDs使用 (NSAIDs)、下痢症状なし (no diarrhea)、腹痛症状なし (no abdominal tenderness)、収縮期血圧 ≤ 100 mmHg (blood pressure)、アスピリン以外の抗血小板薬使用 (antiplatelet drugs)、アルブミン < 3.0 g/dL (albumin)、併存疾患指数 ≥ 2 (disease score)、失神・意識障害あり (syncope) の8因子から成り、予測精度はモデル作成時 (AUC, 0.77)、internal validation時 (AUC, 0.76)、external validation時 (AUC, 0.74) のいずれにおいても高かった。NOBLADSスコアは輸血使用や入院中死亡も予測できたが、止血処置予測は不十分であった。

3群を合わせると、スコア1点以下の重症化率は7%であり、緊急入院の適応は低いと考えられる (低リスク群)。一方、スコア5点以上の重症化率は87%であり、緊急入院後のモニタリングや集中治療が考慮される (高リスク群)。またスコア5点以上の入院中死亡率は7%であり、4点以下の0.2%と比較して有意に高く注意を要する。

これまでにいくつかの研究が^{4-6, 10-14}、急性下部消化管出血重症化の危険因子を報告している (表 5)。腹痛症状なし、血圧低値、併存疾患指数高値、アルブミン低値、そして失神・意識障害ありは、先行研究と本研究の間で共通した危

陰因子であった。一方、NSAIDs 使用、下痢症状なし、アスピリン以外の抗血小板薬使用が今回新たな危険因子として同定された。NSAIDs 使用やアスピリン以外の抗血小板薬使用は、急性下部消化管出血発症やその長期再出血の危険因子であると報告されており^{15,16}、その情報収集は初期評価として重要である。下痢症状や腹痛症状が出血症状に伴うのは、腸炎（虚血性、感染性、炎症性腸疾患）において高頻度にみられ、一方その他の原因（大腸憩室出血、血管拡張症、痔核、直腸潰瘍、癌）では稀である。本研究結果は、虚血性大腸炎が他の急性下部消化管出血より重症出血化しにくいという既報¹⁷に合致する。抗凝固薬は抗血小板薬と同様に出血を助長するが、本検討では重症出血化の危険因子とならなかった。これは急性下部消化管出血の既報において^{4,15}抗凝固薬は抗血小板薬と異なり、急性下部消化管出血の発症および重症出血化の危険因子として抽出されていないことと合致する。入院後の抗血小板薬や抗凝固薬の休薬が重症出血化に影響を与えている可能性はあるが、本研究では検証出来ていない。

本研究において、NOBLADS スコアは入院中死亡予測にも有用であることが示唆された。急性下部消化管出血の入院中死亡は低率であるとされるが^{18,19}、本研究結果からは NOBLADS スコア 5 点以上の場合入院中死亡の可能性も考慮して集中治療にあたるべきである。NSAIDs 使用^{18,19}、アルブミン低値^{20,21}、併存疾患指数^{9,21}といった予後不良因子としてこれまでに確立されてきた因子を

NOBLADS スコアが含むことから、このスコアは急性下部消化管出血の入院中死亡を予測しうる事が推察される。消化管出血関連死の2人は、いずれも出血源同定に至らず短期間に死亡した。1人は大腸憩室出血（推定診断）により入院後4日で死亡した。慢性閉塞性肺疾患、慢性腎不全、認知症等の並存疾患を持つ84歳男性で、大腸内視鏡で出血源同定に至らなかったが出血源検索目的のその他の精査を施行出来なかった。もう1人は41歳男性で、大腸内視鏡、上部消化管内視鏡、CT検査で出血源を同定できず、78単位の赤血球輸血にも関わらず入院後2日で死亡した。小腸出血が鑑別に挙げられたが、全身状態不良のため小腸内視鏡は施行不可能であった。本研究結果からは、下部消化管出血関連死亡率は低いですが、NOBLADS スコア5点以上で出血源が同定出来ない患者は、持続出血や短期再出血による重症化を特に念頭に置いて診療にあたるべきと示唆された。

一方NOBLADSスコアは、止血処置予測精度はいずれの群でもAUC 0.7以下であり、十分に予測できなかった。最近報告された急性下部消化管出血の初期評価に関する研究では¹⁴、NOBLADSスコアを含めた消化管出血の重症化予測モデルの7つ全てが、急性下部消化管出血の止血処置予測には不十分であったとの結果であり、今後さらなる検討が求められる。

重症化予測因子を検討した先行研究の中で、妥当性の検証が十分でその結果

が良好であったモデルは少ない。BLEEDスコア¹¹は、外的妥当性が良好ではないという結果であった (AUC, 0.60)⁶。Strateらによるスコアは、妥当性検証の研究においてvalidation群の半数以上がスコア作成時と同病院の患者であったため、汎用性の評価が十分とは言えない⁵。Dasらは人工ニューラルネットワークによるモデルの妥当性を検証し結果も良好であったが、そのモデルは煩雑であり26もの因子を要した¹²。これら外的妥当性検証研究のサンプルサイズは最大288人であった。また、Velayosら¹⁰、Newmanら⁶、Chongら¹³によるスコアは外的妥当性の検証がされていない。

急性下部消化管出血患者に対する初期検査として、大腸内視鏡での出血源同定率を上げるために、内視鏡前に造影CT検査で血管外漏出像を検索することが有用との報告がある²³。ただし、その大腸憩室出血症例の前向き観察研究において、造影CT検査での血管外漏出像陽性率は25%と高くないため、造影CT検査は全例に推奨されているわけではない。同既報の結果より、最終血便から4時間以内にCT検査を施行すれば感度が上昇すると示唆されている。本研究結果からは、NOBLADSスコアが高い患者は持続出血のリスクが高く、造影CT検査の積極的な適応になる可能性がある。しかし、本研究の患者集団では造影CT検査を全例に施行しているわけではないことや、最終血便からCT検査までの時間の情報収集が困難であることから、NOBLADSスコアと造影CT検査の有用性に関連があ

るかの検証は出来なかった。

本研究の利点は、前向き調査による内的妥当性検証に加え、511人ものサンプルサイズで外的妥当性を検証できた点である。表4のように、external validation群は予測モデル作成群と比較し、脳心血管疾患のリスクが高く、より出血重症度が高かった。また、出血の主要な原因疾患の割合やNOBLADSスコアの分布も異なっていた。このような背景因子が異なる集団においてもNOBLADSスコアの有用性が同等であったことから(図2, 3)、スコアの汎用性の高さが示唆された。

本研究にはいくつかの欠点がある。第一に、モデル作成群やvalidation群のいずれも、外来発症緊急入院患者のみであり入院中発症の急性下部消化管出血患者を含まない。入院中発症患者へのスコアの適応は不明である。第二に、外的妥当性の検証では様々な面で背景因子が異なった群で検証できたが、同地域の同規模の病院での検証であった。今後、都心部ではない中小規模病院での検証も必要であろう。第三に、モデル作成群とexternal validation群が後ろ向き調査であったため、既報で指摘されている重症化危険因子の一部の情報は得られなかった。例えば直腸診所見や来院4時間以内の出血状況といった情報の収集は不可能であったため、本研究の集団を用いて既報のスコアの妥当性検証をすることが出来なかった。

本検討で作成した、来院時の臨床因子から急性下部消化管出血の重症化を予

測するモデルは、入院適応や入院後重点管理の必要性を検討する際に一助となると考える。NOBLADSスコアは、期間を分けた検討及び他施設での検討からその汎用性が認められた。このスコアを用いた初期トリアージは、早期の方針決定に有用であると考えられる。

表5 急性下部消化管出血重症化の危険因子（既報との比較）

因子	Strate ら ⁴	Velayos ら ¹⁰	Newman ら ⁶	Chong ら ¹³	Oakland ら ¹⁴	本研究
高齢			●		●	
男性					●	
並存疾患指数 ⁹ 高値	●					●
下部消化管出血入院 の既往					●	
失神・意識障害	●			●		●
下痢症状なし						●
腹痛症状なし	●					●
直腸診で血液		●	●		●	
1時間後バイタルサイ ン異常		●				
4時間以内の出血	●					
NSAIDs 使用						●
アスピリン使用	●				●	
アスピリン以外の抗 血小板薬使用						●

表5 (続) 急性下部消化管出血重症化の危険因子 (既報との比較)

脈拍数上昇	●			●	
収縮期血圧低下	●			●	●
ヘモグロビン低値				●	●
ヘマトクリット低値		●	●		
アルブミン低値				●	●

NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

第二章 急性下部消化管出血の出血源の追究

緒言

急性下部消化管出血を疑う急性発症の血便患者に対する検査は、出血源同定と止血処置が可能な大腸内視鏡が第一選択であるが^{24,25}、自然止血をしている場合や出血源が大腸ではない場合など、大腸内視鏡で出血源確定に至らないことも多い。

実際、本研究の第一章の検討において、大腸内視鏡で出血源が確定できなかった急性下部消化管出血患者は4割以上を占めた。1) 大腸内視鏡で大腸憩室を認めたものの責任憩室の同定に至らず「大腸憩室出血推定診断」となった患者が36%、2) 血便症状で急性下部消化管出血を強く疑われて大腸内視鏡を施行したものの大腸に出血源を認めず、上部消化管内視鏡や小腸カプセル内視鏡を追加することで胃・十二指腸・小腸出血と診断できた患者が4%、そして3) 最終的に出血源不明であった患者が2%であった。これは特に、出血源として最も頻度の高かった大腸憩室出血(46%)の診断の内訳として、活動性出血、露出血管、凝血塊付着により責任憩室を同定できた「確定診断(10%)」ではなく、責任憩室を同定できなかったが大腸憩室以外に出血源となりうる所見を大腸に認めなかった「推定診断(36%)」が大部分を占めていたことが大きい。

既報においても、上部消化管出血の出血源は上部消化管内視鏡（Esophagogastroduodenoscopy, EGD）で 77%が同定された一方²⁶、急性下部消化管出血の出血源が大腸内視鏡で確定できるのは 33%~47%と少なく^{27,28}、特に大腸憩室出血で出血源確定に至るのは 1/3 以下しかいない²⁹⁻³⁴。

大腸内視鏡で出血源が確定出来れば、出血源検索目的の追加検査は不要である。一方、確定出来なかった場合（大腸憩室出血の推定診断を含む）、1) 追加検査無く経過観察をする、2) EGD を追加する、3) 小腸カプセル内視鏡を追加する、といった選択肢がある。また従来、小腸カプセル内視鏡は大腸内視鏡と EGD 施行後に行われることが多かったが、小腸カプセル内視鏡を EGD の前に施行することで小腸出血を早急に効率的に診断出来るかもしれない。

このように、急性発症の血便患者の出血源検索に関する課題として、大腸憩室出血「推定診断」の割合が多いこと、胃・十二指腸・小腸出血の可能性が、追加内視鏡として EGD と小腸カプセル内視鏡の 2 つの選択肢があること、が挙げられる。

大腸内視鏡で出血源確定に至らなかった血便患者すべてに追加内視鏡を施行するのは現実的ではないため、1) 他の内視鏡で出血源検索を追加するべきか、また 2) 追加するなら次は EGD と小腸カプセル内視鏡のどちらか、を判断する必要がある。

そこで、第二章においては、この患者集団を対象として、追加内視鏡の必要性と意義に関する検討を行った。まず、【検討1】急性発症の血便症状で緊急入院した患者を後ろ向きに調査し、大腸内視鏡で出血源が確定できなかった患者にEGDまたは小腸カプセル内視鏡を追加した場合の有用性を検討した。次に、【検討2】大腸内視鏡で出血源が確定できなかった患者を前向きに症例集積して全例に小腸カプセル内視鏡を施行することで、検討1での後ろ向き研究デザインに伴う選択バイアスを減じて、追加内視鏡の意義を追究した。

目的

急性発症の血便症状で緊急入院し、大腸内視鏡で出血源確定に至らなかった患者を対象に、以下の検討を行った。

- (1) 出血源検索目的の追加内視鏡の適応を明らかにする。
- (2) 追加内視鏡の種類を選択基準を明らかにする。

【検討1】

対象と方法

1) 研究デザイン

後ろ向き観察研究

2) 対象症例

2009年1月から2016年8月までの期間に、東京大学医学部附属病院および国立国際医療研究センターに急性発症の血便で緊急入院した患者を後ろ向きに調査した（消化器内科または大腸・肛門外科により大腸内視鏡施行）。これらの症例のうち、1) 大腸内視鏡（colonoscopy, CS）施行が出血から48時間以降の症例、2) 大腸内視鏡前に上部消化管内視鏡（EGD）を施行した症例、3) CSで出血源を確定できた症例、および4) CSの次の内視鏡が出血から72時間以降の症例、は除外した。出血から時間が経ってから各種内視鏡を施行した症例を除外したのは、有所見率は内視鏡を早期に施行することで有意に高くなることが報告されており^{27,35}、2つの追加内視鏡の有所見率を比較するにあたって条件を統一する必要があるためである。このようにして抽出された、急性発症の血便で緊急入院しCSで出血源確定に至らなかった症例を、1) 追加内視鏡を施行せずCSのみで経過観察した群（CSのみ群）、2) CSの次にEGDを追加した群（CS-EGD

群)、3) CS の次に小腸カプセル内視鏡を追加した群 (CS-カプセル群)、の3群に分けた (倫理委員会承認番号: 国立国際医療研究センター2163、東京大学大学院医学系研究科 11528)。

3) 出血源診断のアルゴリズム

CS において、活動性出血、露出血管、凝血塊付着、易出血性の隆起性病変、大腸炎、潰瘍性病変を認めた場合に、出血源確定とした³⁰。追加内視鏡は、上部消化管内視鏡（GIF-H260、GIF-Q260J、または GIF-H260Z、オリンパス社製）または小腸カプセル内視鏡（PillCam[®] SB、SB2、または SB3、Covidien 社製）を用いて行った。小腸カプセル内視鏡前には、検査 12 時間前から絶食とし、検査直前にジメチコン 40mg を内服させた³⁶。CS 後に経過観察をするか、EGD を追加するか、小腸カプセル内視鏡を追加するかの判断は、各主治医によって決定された。小腸カプセル内視鏡の読影は、東京大学医学部附属病院、国立国際医療研究センターの各施設において、読影経験を 5 年以上有する医師 1 名を含む計 2 名以上の消化器内科医によって行われた。

4) 調査項目

(1) 年齢、性別、Body Mass Index (BMI)、喫煙、飲酒、併存疾患、随伴症状、来院時バイタルサイン（収縮期血圧、脈拍数）、来院時血液検査所見（ヘモグロビン値、血小板数、PT-INR 値、尿素窒素/クレアチニン (BUN/Cr) 比、アルブミン値)、入院 24 時間以内の輸血使用、CS 時の大腸憩室有無、を調べた。併存疾患は、予後予測のスコアである並存疾患指数⁹にもとづき、虚血性心疾患、慢性心

不全、末梢血管疾患、認知症、慢性閉塞性肺疾患、膠原病、消化性潰瘍、糖尿病、脳血管疾患、慢性腎不全、肝硬変、悪性疾患、後天性免疫不全症候群の有無を調べた。連続変数は、臨床的に意義のあるカットオフ値または統計学的な代表値（中央値、平均値）を基準として2群に分類した。

(2) 以下の薬剤の使用の有無を調べた。非ステロイド性抗炎症薬

(non-steroidal anti-inflammatory drugs、NSAIDs)、低用量アスピリン、その他の抗血小板薬（クロピドグレル、チクロピジン、ジピリダモール、シロスタゾール、サルポグレラート、イコサペント酸エチル、ジラゼプ、リマプロストアルファデクス、ベラプロストナトリウム）、抗凝固薬（ワルファリン、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）、ステロイド薬、アセトアミノフェン、プロトンポンプインヒビター（PPI）

5) 評価項目

評価項目は、追加内視鏡の有所見率、止血治療移行率、30日以内の再出血率、とした。追加内視鏡の有所見とは、出血源（腫瘍、潰瘍、静脈瘤、メッケル憩室、治療を要する血管拡張症）または消化管内血液貯留と定義した^{26,37}。消化管内血液貯留を認めた症例では、出血源検索目的にさらに小腸ダブルバルーン®内

視鏡（富士フイルム社製）（バルーン内視鏡）またはメッケル憩室シンチグラフィを追加した。止血治療は、内視鏡治療、Interventional Radiology、外科手術の3つに分類した。EGDまたはバルーン内視鏡による内視鏡的止血術を第一選択とし、出血源が腫瘍性病変やメッケル憩室である場合あるいは内視鏡的止血術が成功しない場合には、Interventional Radiology、もしくは外科手術を行った。再出血は、止血後の「輸血使用またはヘマトクリット値2割以上低下を伴う出血症状」と定義した³⁸。

6) 統計解析

CSのみ群、CS-EGD群、CS-カプセル群の3群間の患者背景および評価項目を、カイ二乗検定またはフィッシャーの正確確率検定を用いて比較した。さらに、「追加内視鏡（EGD または小腸カプセル内視鏡）で所見ありとなること」を予測する患者背景因子を、カイ二乗検定またはフィッシャーの正確確率検定を用いて抽出した。オッズ比（OR）はロジスティック回帰分析を用いて計算した。

P値が0.05未満を統計学的に有意と判定した。解析は、STATA version 13.0を用いて行った。

結果

1) 患者背景

2009年1月から2016年8月までの期間に、東京大学医学部附属病院および国立国際医療研究センターに急性発症の血便で緊急入院した患者は1,511人であった（消化器内科または大腸・肛門外科によりCS施行）。このうち、CS施行が出血から48時間以降の患者406人、CS前にEGDを施行した患者43人、CSで出血源を確定できた患者629人、CSの次の内視鏡が出血72時間以降の患者32人を除外し、401人（平均年齢70歳、男性68%）を解析対象とした。CSのみ群333人、CS-EGD群50人、CS-カプセル群18人の3群に分けた（図1）。

対象患者401人の年齢、性別、BMI、喫煙、飲酒、随伴症状、内服薬、来院時バイタルサイン、来院時血液検査所見、併存疾患、入院24時間以内の輸血使用、CS時の大腸憩室有無を表1に示す。これら37項目を3群間で比較した。CSのみ群と比較し、CS-EGD群およびCS-カプセル群はいずれも、「血圧低値、ヘモグロビン値低値、アルブミン値低値、輸血使用」の割合が高く、「BMI高値、大腸憩室の存在」の割合が低かった。一方、CS-EGD群とCS-カプセル群の比較では、アスピリン以外の抗血小板薬内服率に有意な差はあったが（CS-EGD群22% vs. CS-カプセル群0%）、その他36項目については有意差がなかった。

図1 【検討1】フローチャート

CS, colonoscopy; EGD, esophagogastroduodenoscopy.

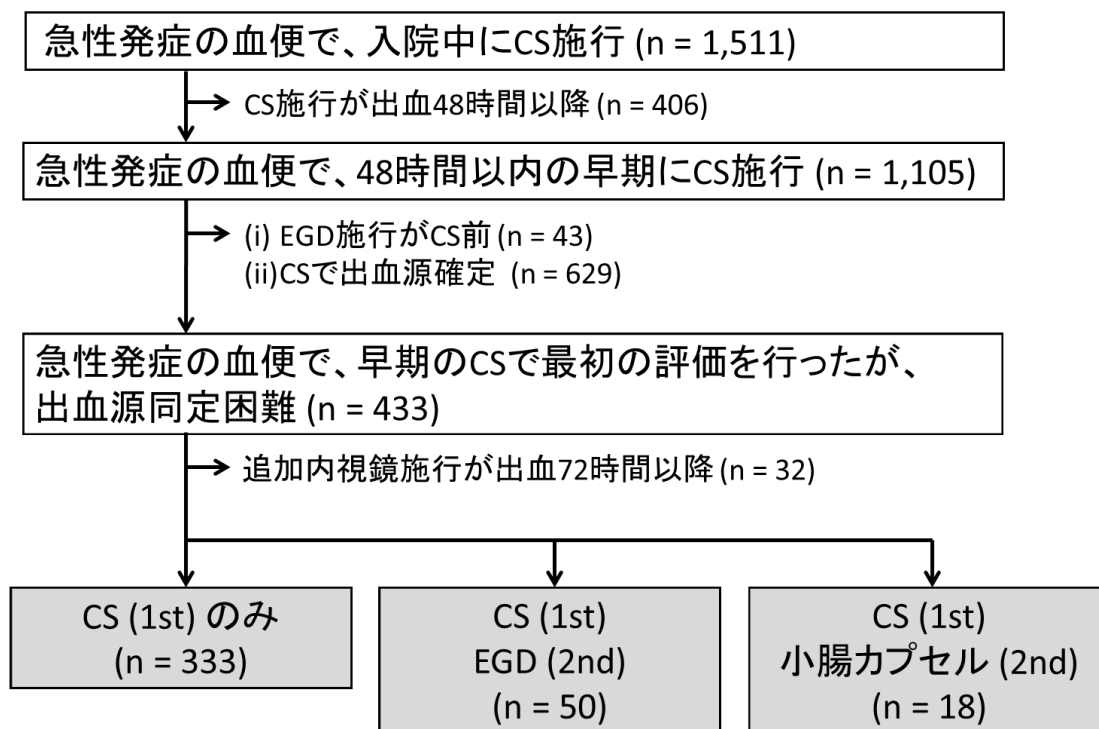


表 1 【検討 1】 3 群の患者背景

因子	CS のみ (n=128)	CS-EGD (n=50)	CS-カプセル (n=18)	P 値*	P 値**	P 値***
65 歳以上	236 (70.9)	27 (54.0)	9 (50.0)	0.016	0.060	0.771
男性	226 (67.9)	34 (68.0)	14 (77.8)	0.985	0.447	0.435
BMI \geq 25 kg/m ²	99 (29.7)	7 (14.0)	1 (5.6)	0.020	0.030‡	0.671‡
飲酒者	147 (44.1)	23 (46.0)	7 (38.9)	0.805	0.662	0.602
喫煙者	54 (16.5)	5 (10.6)	0 (0.0)	0.394‡	0.088‡	0.311‡
失神・意識障害	38 (11.4)	7 (14.0)	4 (22.2)	0.596	0.250‡	0.464‡
下痢症状	12 (3.6)	4 (8.0)	0 (0.0)	0.142‡	1.000‡	0.567‡
腹痛症状	24 (7.2)	3 (6.0)	1 (5.6)	1.000‡	1.000‡	0.945‡
NSAIDs	41 (12.3)	7 (14.0)	4 (22.2)	0.737	0.266‡	0.464‡
低用量アスピリン	96 (28.8)	12 (24.0)	5 (27.8)	0.479	1.000‡	0.758
アスピリン以外の抗血小板薬	71 (21.3)	11 (22.0)	0 (0.0)	0.913	0.030‡	0.030‡
抗凝固薬	34 (10.2)	8 (16.0)	4 (22.2)	0.222	0.117‡	0.719‡

表1 (続) 【検討1】 3群の患者背景

アセトアミノフ エン	7 (2.1)	1 (2.0)	0 (0.0)	1.000‡	1.000‡	1.000‡
ステロイド薬	13 (3.9)	7 (14.0)	0 (0.0)	0.003	1.000‡	0.177‡
PPI	121 (36.3)	17 (34.0)	5 (27.8)	0.748	0.616‡	0.772
脈拍数 \geq 100 回/ 分	62 (18.6)	12 (24.0)	5 (27.8)	0.369	0.355‡	0.758‡
収縮期血圧 \leq 100 mmHg	48 (14.4)	15 (30.0)	8 (44.4)	0.006	0.001	0.267
ヘモグロビン値 < 8.0 g/L	34 (10.2)	20 (40.0)	11 (61.1)	<0.001	<0.001	0.123
血小板 \leq 150 \times $10^3/\mu$ L	45 (13.5)	12 (24.0)	4 (22.2)	0.052	0.295‡	1.000‡
PT-INR \geq 1.5	26 (7.8)	7 (14.0)	4 (22.2)	0.146	0.057‡	0.464‡
BUN/Cr 比 \geq 30	61 (18.3)	13 (26.0)	2 (11.1)	0.200	0.751‡	0.321‡
アルブミン < 3.0 g/dL	42 (12.6)	16 (32.0)	7 (38.9)	<0.001	0.002	0.596
糖尿病	79 (23.7)	12 (24.0)	2 (11.1)	0.966	0.265‡	0.323‡

表1 (続) 【検討1】 3群の患者背景

脳血管疾患	42 (12.6)	8 (16.0)	1 (5.6)	0.507	0.710‡	0.427‡
慢性閉塞性肺疾患	14 (4.2)	1 (2.0)	0 (0.0)	0.704‡	1.000‡	1.000‡
認知症	20 (6.0)	3 (6.0)	0 (0.0)	1.000‡	0.612‡	0.560‡
膠原病	11 (3.3)	3 (6.0)	0 (0.0)	0.407‡	1.000‡	1.000‡
虚血性心疾患	80 (24.0)	10 (20.0)	2 (11.1)	0.531	0.264‡	0.494‡
慢性心不全	18 (5.4)	1 (2.0)	0 (0.0)	0.489‡	0.612‡	1.000‡
消化性潰瘍	34 (10.2)	5 (10.0)	4 (22.2)	1.000‡	0.117‡	0.231‡
慢性腎不全	83 (24.9)	16 (32.0)	5 (27.8)	0.287	0.783‡	1.000‡
末梢血管疾患	13 (3.9)	2 (4.0)	0 (0.0)	1.000‡	1.000‡	1.000‡
後天性免疫不全症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA	NA
肝硬変	11 (3.3)	8 (16.0)	3 (16.7)	<0.001	0.029‡	1.000‡
悪性疾患	57 (17.1)	18 (36.0)	6 (33.3)	0.002	0.081	0.839
入院 24 時間以内 の輸血使用	97 (29.1)	27 (54.0)	10 (55.6)	<0.001	0.018	0.910

表1 (続) 【検討1】 3群の患者背景

CS時に大腸憩室	306 (91.9)	29 (58.0)	9 (50.0)	<0.001	<0.001	0.558
----------	------------	-----------	----------	--------	--------	-------

あり

()内は%を表示

* CSのみ群 vs. CS-EGD群

** CSのみ群 vs. CS-カプセル群

*** CS-EGD群 vs. CS-カプセル群

‡フィッシャーの正確確率検定

CS, colonoscopy; EGD, esophagogastroduodenoscopy; BMI, body mass index; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PPI, proton pump inhibitor; PT-INR, prothrombin time–international normalized ratio; BUN, blood urea nitrogen; Cr, creatinine; NA, not available.

2) 追加内視鏡の有所見率および止血治療移行率

a) CS-EGD 群

CS-EGD 群の EGD 有所見率は 22%であり (図 2A)、胃潰瘍 (8%)、胃癌 (4%)、胃血管拡張症 (2%)、十二指腸潰瘍 (6%)、十二指腸癌 (2%) を認めた (表 2)。止血治療移行率は 16%で、内訳は内視鏡治療 14%、Interventional Radiology 2%、外科手術 0%であった。

b) CS-カプセル群

CS-カプセル群のカプセル有所見率は 50%であり (図 2A)、小腸潰瘍 (16%)、小腸血管拡張症 (6%)、小腸内血液貯留 (28%) を認めた (表 2)。胃十二指腸に異常所見は認めず、大腸内血液貯留を 5 人 (28%) に認めた。止血治療移行率は 28%で、内訳は内視鏡治療 11%、Interventional Radiology 0%、外科手術 17%であった。

c) CS-EGD 群と CS-カプセル群の比較

内視鏡有所見率は CS-EGD 群 (22%) が CS-カプセル群 (50%) より有意に低く ($p=0.025$)、止血治療移行率は有意差がなかった (16% vs. 28%, $p=0.306$) (図 2A)。

d) 大腸憩室有無によるサブグループ解析

内視鏡有所見率は、CS-EGD 群および CS-カプセル群のいずれの群でも、大腸憩室なし患者では大腸憩室あり患者より有意に高かった (図 2B)。止血治療移行率は、CS-EGD 群および CS-カプセル群のいずれの群でも大腸憩室なし患者では大腸憩室あり患者より有意に高かったが、CS-カプセル群では有意な差はなかった。

図2 大腸内視鏡で出血源未確定の患者の、その後のアウトカム

(A) 追加内視鏡の有所見率、止血治療移行率、30日以内の再出血率

(B) 大腸憩室有無によるサブグループ解析

‡フィッシャーの正確確率検定

CS, colonoscopy; EGD, esophagogastroduodenoscopy.

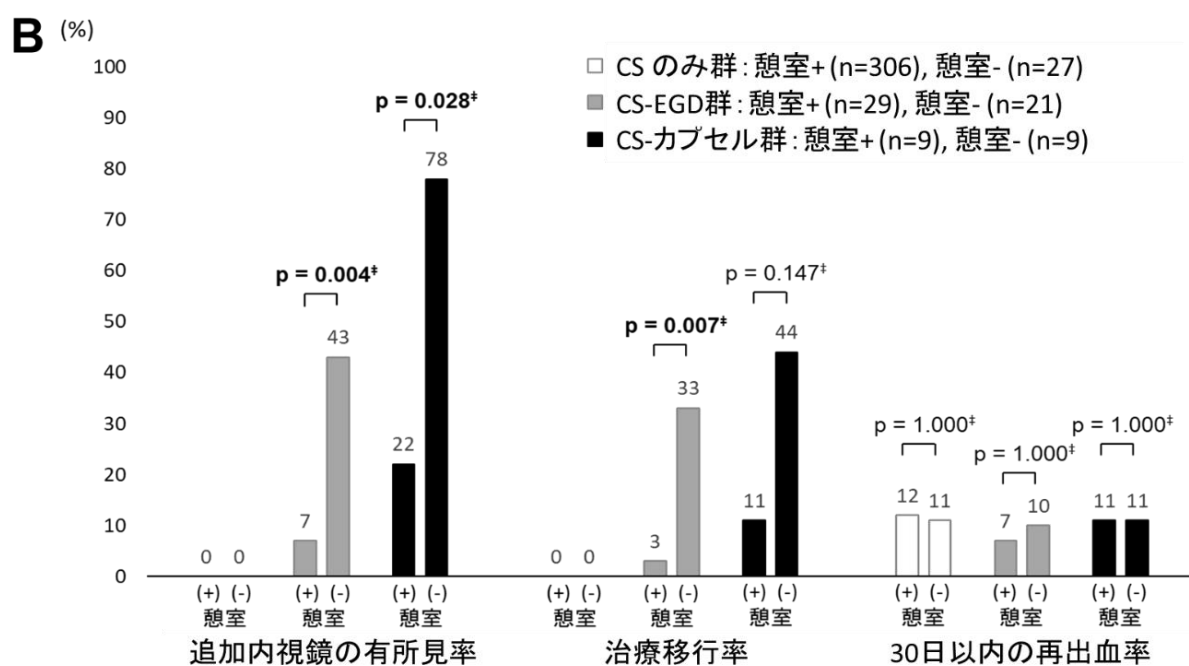
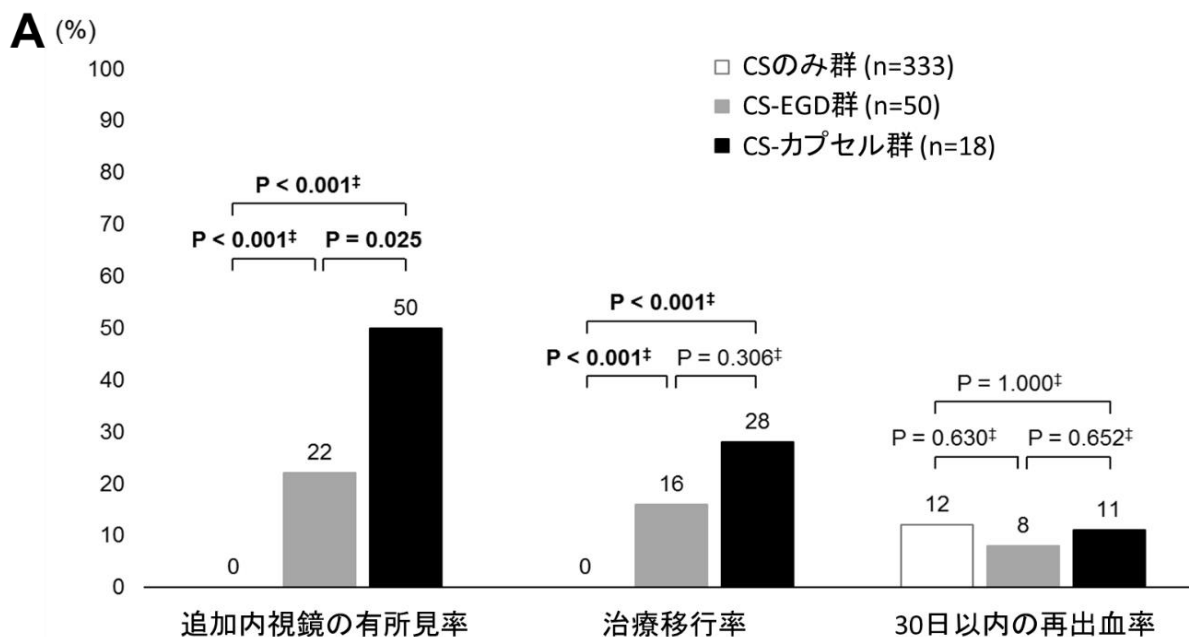


表 2 【検討 1】 CS 後の追加内視鏡における有所見

EGD 有所見 CS-EGD 群 (n=50)	
胃	
潰瘍	4 (8.0)
癌	2 (4.0)
血管拡張症	1 (2.0)
十二指腸	
潰瘍	3 (6.0)
癌	1 (2.0)
小腸カプセル内視鏡有所見 CS-カプセル群 (n=18)	
小腸	
潰瘍	3 (16.6)
血管拡張症	1 (5.6)
血液貯留 (出血源同定不能) *	5 (27.8)

()内は%を表示

*小腸カプセル内視鏡後、小腸ダブルバルーン内視鏡 (n=4) またはメッケル憩室シンチグラフィ (n=1) を施行。出血源は、小腸血管拡張症 (n=1)、メッケル憩室 (n=1)、不明 (n=3)。

CS, colonoscopy; EGD, esophagogastroduodenoscopy.

3) 30 日以内の再出血率

30 日以内の再出血率は、CS のみ群（12%）と比較し、CS-EGD 群（8%）および CS-カプセル群（11%）のいずれの群でも有意な低下は見られなかった（図 2A）。サブグループ解析では、30 日以内の再出血率は、3 群いずれにおいても憩室の有無による有意な差はなかった（図 2B）。

4) 「追加内視鏡で所見ありとなること」を予測する因子

CS-EGD 群において EGD で有所見であることと関連していた因子は、失神・意識障害あり、収縮期血圧 ≤ 100 mmHg、BUN/Cr ≥ 30 、アルブミン < 3.0 g/dL、大腸憩室なしであった（表 3）。CS-カプセル群においてカプセルで有所見であることと関連していた因子は、大腸憩室なしであった（表 4）。

表 3 EGD 有所見の予測因子 (CS-EGD 群 n=50)

因子	EGD 有所見 (n=11)	EGD 所見なし (n=39)	オッズ比	P 値
65 歳以上	5 (45.5)	22 (56.4)	0.64 (0.17–2.47)	0.733‡
男性	9 (81.8)	25 (64.1)	2.52 (0.48–13.3)	0.266
BMI \geq 25 kg/m ²	2 (18.2)	5 (12.8)	1.51 (0.25–9.11)	0.641‡
飲酒者	5 (45.5)	18 (46.2)	0.97 (0.25–3.73)	1.000‡
喫煙者	2 (20.0)	3 (8.1)	2.83 (0.40–19.9)	0.285‡
失神・意識障害	4 (36.4)	3 (7.7)	6.86 (1.25–37.6)	0.034‡
下痢症状	1 (9.1)	3 (7.7)	1.2 (0.11–12.8)	1.000‡
腹痛症状	2 (18.2)	1 (2.6)	8.44 (0.69–104)	0.118‡
NSAIDs	2 (18.2)	5 (12.8)	1.51 (0.25–9.11)	0.641‡
低用量アスピリン	2 (18.2)	10 (25.6)	0.64 (0.12–3.50)	1.000‡
アスピリン以外の抗 血小板薬	2 (18.2)	9 (23.1)	0.74 (0.13–4.07)	1.000‡
抗凝固薬	1 (9.1)	7 (18.0)	0.46 (0.05–4.18)	0.666‡
アセトアミノフェン	0 (0.0)	1 (2.6)	3.55 (0–138) [§]	1.000‡
ステロイド薬	3 (27.3)	4 (10.3)	3.28 (0.61–17.6)	0.170‡

表3 (続) EGD有所見の予測因子 (CS-EGD群 n=50)

PPI	5 (45.5)	12 (30.8)	1.88 (0.48–7.36)	0.475‡
脈拍数≥100 回/分	4 (36.4)	8 (20.5)	2.21 (0.52–9.47)	0.424‡
収縮期血圧≤100 mmHg	9 (81.8)	6 (15.4)	24.8 (4.25–144)	<0.001‡
ヘモグロビン値 < 8.0 g/L	7 (63.6)	13 (33.3)	3.5 (0.87–14.2)	0.090
血小板 ≤ 150 × 10 ³ /μL	3 (27.3)	9 (23.1)	1.25 (0.27–5.72)	1.000‡
PT-INR ≥ 1.5	2 (18.2)	5 (12.8)	1.51 (0.25–9.11)	0.641‡
BUN/Cr 比 ≥ 30	7 (63.6)	6 (15.4)	9.63 (2.14–43.4)	0.003‡
アルブミン < 3.0 g/dL	9 (81.8)	7 (18.0)	20.6 (3.62–117)	<0.001
糖尿病	2 (18.2)	10 (25.6)	0.64 (0.12–3.50)	1.000‡
脳血管疾患	2 (18.2)	6 (15.4)	1.22 (0.21–7.12)	1.000‡
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	1 (2.6)	3.55 (0–138) [§]	1.000‡
認知症	1 (9.1)	2 (5.1)	1.85 (0.15–22.5)	0.534‡
膠原病	0 (0.0)	3 (7.7)	0.90 (0–8.87) [§]	1.000‡

表3 (続) EGD有所見の予測因子 (CS-EGD群 n=50)

虚血性心疾患	2 (18.2)	8 (20.5)	0.86 (0.15–4.80)	1.000‡
慢性心不全	0 (0.0)	1 (2.6)	3.55 (0–138) [§]	1.000‡
消化性潰瘍	3 (27.3)	2 (5.1)	6.94 (0.99–48.5)	0.064‡
慢性腎不全	4 (36.4)	12 (30.8)	1.29 (0.32–5.24)	0.728‡
末梢血管疾患	1 (9.1)	1 (2.6)	3.8 (0.22–66.2)	0.395‡
後天性免疫不全症候	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA
群				
肝硬変	4 (36.4)	4 (10.3)	5 (1.00–24.9)	0.059‡
悪性疾患	5 (45.6)	13 (33.3)	1.67 (0.43–6.50)	0.494‡
入院 24 時間以内の	9 (81.8)	18 (46.2)	5.25 (1.00–27.5)	0.046‡
輸血使用				
CS 時に大腸憩室あ	2 (18.2)	27 (69.2)	0.10 (0.02–0.53)	0.004‡
り				

患者数の右()内は%を表示

オッズ比の右()内は95%信頼区間を表示

‡フィッシャーの正確確率検定

§精確ロジスティック回帰推定法

CS, colonoscopy; EGD, esophagogastroduodenoscopy; BMI, body mass index; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PPI, proton pump inhibitor; PT-INR, prothrombin time–international normalized ratio; BUN, blood urea nitrogen; Cr, creatinine; NA, not available.

表 4 小腸カプセル内視鏡有所見の予測因子 (CS-カプセル群 n=18)

因子	カプセル有	カプセル所見	オッズ比	P 値
	所見 (n=9)	なし (n=9)		
65 歳以上	5 (55.6)	4 (44.4)	1.56 (0.24–10.0)	1.000‡
男性	6 (66.7)	8 (88.9)	0.25 (0.02–3.04)	0.576‡
BMI ≥ 25 kg/m ²	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (0-39) [§]	1.000‡
飲酒者	4 (44.4)	3 (33.3)	1.6 (0.24–10.8)	1.000‡
喫煙者	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA
失神・意識障害	2 (22.2)	2 (22.2)	1 (0.11–9.23)	1.000‡
下痢症状	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA
腹痛症状	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (0.03–Infinity) [§]	1.000‡
NSAIDs	1 (11.1)	3 (33.3)	0.25 (0.02–3.04)	0.576‡
低用量アスピリン	2 (22.2)	3 (33.3)	0.57 (0.07–4.64)	1.000‡
アスピリン以外の抗 血小板薬	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA
抗凝固薬	2 (22.2)	2 (22.2)	1 (0.11–9.23)	1.000‡
アセトアミノフェン	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA
ステロイド薬	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA

表4（続）小腸カプセル内視鏡有所見の予測因子（CS-カプセル群 n=18）

PPI	1 (11.1)	4 (44.4)	0.16 (0.01–1.83)	0.294‡
脈拍数≥100 回/分	3 (33.3)	2 (22.2)	1.75 (0.22–14.2)	1.000‡
収縮期血圧≤100 mmHg	5 (55.6)	3 (33.3)	2.5 (0.37–16.9)	0.637‡
ヘモグロビン値 < 8.0 g/L	6 (66.7)	5 (55.6)	1.6 (0.24–10.8)	1.000‡
血小板 ≤ 150 × 10 ³ /μL	2 (22.2)	2 (22.2)	1 (0.11–9.23)	1.000‡
PT-INR ≥ 1.5	2 (22.2)	2 (22.2)	1 (0.11–9.23)	1.000‡
BUN/Cr 比 ≥ 30	2 (22.2)	0 (0.0)	2.6 (0.19–∞) [§]	0.471‡
アルブミン < 3.0 g/dL	4 (44.4)	3 (33.3)	1.6 (0.24–10.8)	1.000‡
糖尿病	1 (11.1)	1 (11.1)	1 (0.05–18.9)	1.000‡
脳血管疾患	1 (11.1)	0 (0.0)	1 (0.03–∞) [§]	1.000‡
慢性閉塞性肺疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA
認知症	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA
膠原病	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA

表4 (続) 小腸カプセル内視鏡有所見の予測因子 (CS-カプセル群 n=18)

虚血性心疾患	0 (0.0)	2 (22.2)	0.38 (0–5.22) [§]	0.471 [‡]
慢性心不全	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA
消化性潰瘍	3 (33.3)	1 (11.1)	4 (0.33–48.7)	0.576 [‡]
慢性腎不全	2 (22.2)	3 (33.3)	0.57 (0.07–4.64)	1.000 [‡]
末梢血管疾患	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA
後天性免疫不全症候	0 (0.0)	0 (0.0)	NA	NA
群				
肝硬変	2 (22.2)	1 (11.1)	2.29 (0.17–31.0)	1.000 [‡]
悪性疾患	4 (44.4)	2 (22.2)	2.8 (0.36–21.7)	0.620 [‡]
入院 24 時間以内の	5 (55.6)	5 (55.6)	1 (0.16–6.42)	1.000 [‡]
輸血使用				
CS 時に大腸憩室あ	2 (22.2)	7 (77.8)	0.08 (0.01–0.75)	0.028 [‡]
り				

患者数の右()内は%を表示

オッズ比の右()内は95%信頼区間を表示

[‡]フィッシャーの正確確率検定

[§]精確ロジスティック回帰推定法

CS, colonoscopy; BMI, body mass index; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PPI, proton pump inhibitor; PT-INR, prothrombin time–international normalized ratio; BUN, blood urea nitrogen; Cr, creatinine; NA, not available.

【検討 2】

対象と方法

1) 研究デザイン

前向き観察研究

2) 対象症例

2017年3月から2018年6月までの期間に東京大学医学部附属病院に急性発症の血便で緊急入院し、消化器内科または大腸・肛門外科によるCSで出血源確定に至らなかった患者を前向きに症例集積した。ただし、臨床的に上部消化管出血が疑われる場合にはCS前にEGDで確認し、上部消化管出血患者を除外した。

CS後、早期の小腸カプセル内視鏡施行と本研究への参加に同意された患者を研究対象とした。さらに、有所見率を評価するため上記と同様の理由で、解析対象は小腸カプセル内視鏡を出血から72時間以内に施行した症例に限定した（倫理委員会承認番号：東京大学大学院医学系研究科 11478）。

3) 出血源診断のアルゴリズム

検討1と同様の定義でCSにおいて出血源確定に至らなかった患者のうち同意を取得した全例に、CS後24時間以内に小腸カプセル内視鏡を行った。

4) 調査項目

【検討1】と同様の項目を調査した。

5) 評価項目

評価項目は、小腸カプセル内視鏡の有所見率とした。有所見とは、出血源（腫瘍、潰瘍、静脈瘤、メッケル憩室、治療を要する血管拡張症）または消化管内血液貯留と定義した³⁷。

結果

1) 患者背景

2017年3月から2018年6月までの期間に、急性発症の血便で緊急入院しCSで出血源確定に至らなかった患者で、CS後の小腸カプセル内視鏡施行と本研究への参加に同意された患者は42人であった。このうち、同意撤回者1人、小腸カプセル内視鏡を出血から72時間以降に施行した1人を今回の検討から除外し、40人（平均年齢70歳、男性60%）を解析対象とした。

対象患者40人の年齢、性別、BMI、喫煙、飲酒、随伴症状、内服薬、来院時バイタルサイン、来院時血液検査所見、併存疾患、カプセル施行前の輸血使用、CS時の大腸憩室有無を表5に示す。NSAIDsまたは低用量アスピリン内服者は27人（68%）、CSで大腸憩室を認めたのは36人（90%）、小腸カプセル内視鏡で全小腸を観察できたのは33人（83%）であった。

2) 小腸カプセル内視鏡の有所見率

小腸カプセル内視鏡の有所見者は10人（25%）であり、小腸潰瘍を2人（5%）に、小腸びらんを6人（15%）に、小腸血管拡張症を1人（3%）に、小腸憩室を1人（3%）に認めた（表6）。胃ポリープを1人（3%）に、大腸内血液貯留を10人（25%）に認めた。出血源が小腸疾患であると確定診断できたのは、小腸潰瘍の

みであった。大腸憩室あり患者36人のうち小腸出血診断となったのは2人（6%）であり、結果として残りの34人（94%）は大腸憩室出血であったと判断した。

小腸潰瘍2人のうち1人は、NSAIDs起因性の小腸潰瘍と判断しNSAIDsを中止した。以後9か月間のフォローアップ中に再出血や死亡は無かった。もう1人はNSAIDsと低用量アスピリンの併用者であり、NSAIDsのみ中止した。しかし、2か月後に再出血を来し、8か月後に肺炎で死亡した。小腸カプセル内視鏡で胃ポリープを認めた患者は、その後の上部消化管内視鏡で15mm大以下の胃ポリープが多発していた。内視鏡上は過形成性ポリープが疑われたが、出血源を示唆する所見はなく、組織検査を含めた精査は施行しなかった。12か月間のフォローアップ中に再出血を認めなかった。

表 5 【検討 2】患者背景

因子	患者数 n=40
65 歳以上	30 (75.0)
男性	24 (60.0)
BMI \geq 25 kg/m ²	14 (35.0)
飲酒者	21 (52.5)
喫煙者	4 (10.0)
失神・意識障害	6 (15.0)
下痢症状	0 (0.0)
腹痛症状	5 (12.5)
NSAIDs	14 (35.0)
低用量アスピリン	13 (32.5)
アスピリン以外の抗血小板薬	4 (10.0)
抗凝固薬	2 (5.0)
ステロイド薬	6 (15.0)
PPI	16 (40.0)
脈拍数 \geq 100 回/分	6 (15.0)
収縮期血圧 \leq 100 mmHg	3 (7.5)

表5 (続) 【検討2】 患者背景

ヘモグロビン値 < 8.0 g/L	3 (7.5)
血小板 $\leq 150 \times 10^3/\mu\text{L}$	8 (20.0)
PT-INR ≥ 1.5	2 (5.0)
BUN/Cr 比 ≥ 30	4 (10.0)
糖尿病	7 (17.5)
脳血管疾患	9 (22.5)
慢性閉塞性肺疾患	3 (7.5)
認知症	2 (5.0)
膠原病	5 (12.5)
虚血性心疾患	7 (17.5)
慢性心不全	1 (2.5)
消化性潰瘍	4 (10.0)
慢性腎不全	8 (20.0)
末梢血管疾患	1 (2.5)
後天性免疫不全症候群	0 (0.0)
肝硬変	1 (2.5)
悪性疾患	8 (20.0)

表5 (続) 【検討2】 患者背景

カプセル施行前の輸血使用	13 (22.5)
大腸内視鏡時の大腸憩室あり	36 (90.0)
カプセル内視鏡で全小腸観察	33 (82.5)

()内は%を表示

BMI, body mass index; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; PPI, proton pump inhibitor; PT-INR, prothrombin time–international normalized ratio; BUN, blood urea nitrogen; Cr, creatinine.

表 6 【検討 2】小腸カプセル内視鏡における有所見

小腸	n=40
全体	10 (25.0)
潰瘍	2 (5.0)
びらん	6 (15.0)
血管拡張症	1 (2.5)
憩室	1 (2.5)

()内は%を表示

考察

本研究の1つ目の clinical question は、大腸内視鏡 (CS) で出血源確定に至らなかった急性発症の血便患者に対し追加内視鏡を施行すべきか、である。【検討1】の結果では、上部消化管内視鏡 (EGD) で同定された出血源には癌が含まれ、CS-カプセル群の1/4以上が止血処置を要したことから、追加内視鏡にはある程度意義があると考えられた。そこで次に、追加内視鏡をどのような患者に施行すべきかを検討した。CSで大腸憩室が無かった場合は大腸憩室を認めた場合と比較して追加内視鏡での有所見率が有意に高かったという【検討1】の結果から、大腸憩室なしが追加内視鏡の積極的な適応と考えられた (図3)。これまで実臨床において、CSで大腸憩室出血「推定」と判断された症例のマネージメントに悩まされることがしばしばあったが、このような症例で止血処置を要したのはCS-EGD群の4%のみとCS-カプセル群の11%のみであったため、今後は大腸憩室出血「推定」であれば追加内視鏡は必ずしも必要ないと考えられた。

【検討1】は後ろ向き研究であり、追加内視鏡施行の有無やその種類は主治医次第であるため、有所見率の正確性には疑問が残った。しかし、そのほとんどが大腸憩室出血「推定」であった前向き研究の【検討2】の結果として、CSで大腸憩室を認めた患者のうち小腸カプセル内視鏡で小腸出血と診断されたのは6%と少なかったことから、CS後の出血源検索追加の必要性は大腸憩室の有無で

判断するというストラテジーは強く支持された。

本研究の2つ目の clinical question は、追加するならば EGD と小腸カプセル内視鏡のどちらか、である。本研究で「EGD で有所見」と関連していた因子は、失神・意識障害あり、血圧低値、BUN/Cr 比高値、アルブミン低値、大腸憩室なし、であった。このうち失神・意識障害あり、血圧低値、アルブミン低値は、第1章で作成した急性下部消化管出血の重症化予測モデルである NOBLADS スコアに含まれる因子であるため、重症出血患者では小腸カプセル内視鏡前に EGD が勧められると考える (図3)。CS-EGD 群の NOBLADS スコアを評価してみると、スコアが4以上と高い患者の割合は、EGD で有所見であった患者では100%であり、EGD で所見がなかった患者では35%であった ($p<0.001$)。このように、救急初療室において NOBLADS スコアを用いて初期評価をすることは、緊急入院や集中治療の必要性判断のみならず、EGD の適応判断にも有用であることが示唆された。さらに、EGD で診断した悪性疾患 (胃癌・十二指腸癌) の3人に共通する因子として、血圧低値とアルブミン低値があり、両因子を持つ患者は EGD の積極的な適応と言えるだろう。特に、アルブミンは3人とも 2.0 g/dL 未満と著名低値であった。

これまでのガイドラインでは、小腸カプセル内視鏡は EGD と CS の両方を施行した後に考慮されている³⁹。しかし、本研究結果では、CS-EGD 群と CS-カプ

セル群の背景因子がほぼ同等にも関わらず、CS-カプセル群ではEGDよりも有所見率や止血治療移行率が高かった。この結果より、EGDを優先すべき上記のような因子を認めない場合にはEGDより小腸カプセル内視鏡を先行する、という新たなストラテジーを選択肢に挙げることが出来るかもしれない(図3)。既報では、上部消化管出血や大腸出血と比較し、小腸出血は輸血施行や診断までの検査数が多く入院期間が長かったと報告されている⁴⁰。本研究結果をもって、上部消化管出血を疑わない血便患者に対して小腸カプセル内視鏡をEGDの前に施行することは、早期診断やこれらのアウトカムの低減につながる可能性がある。

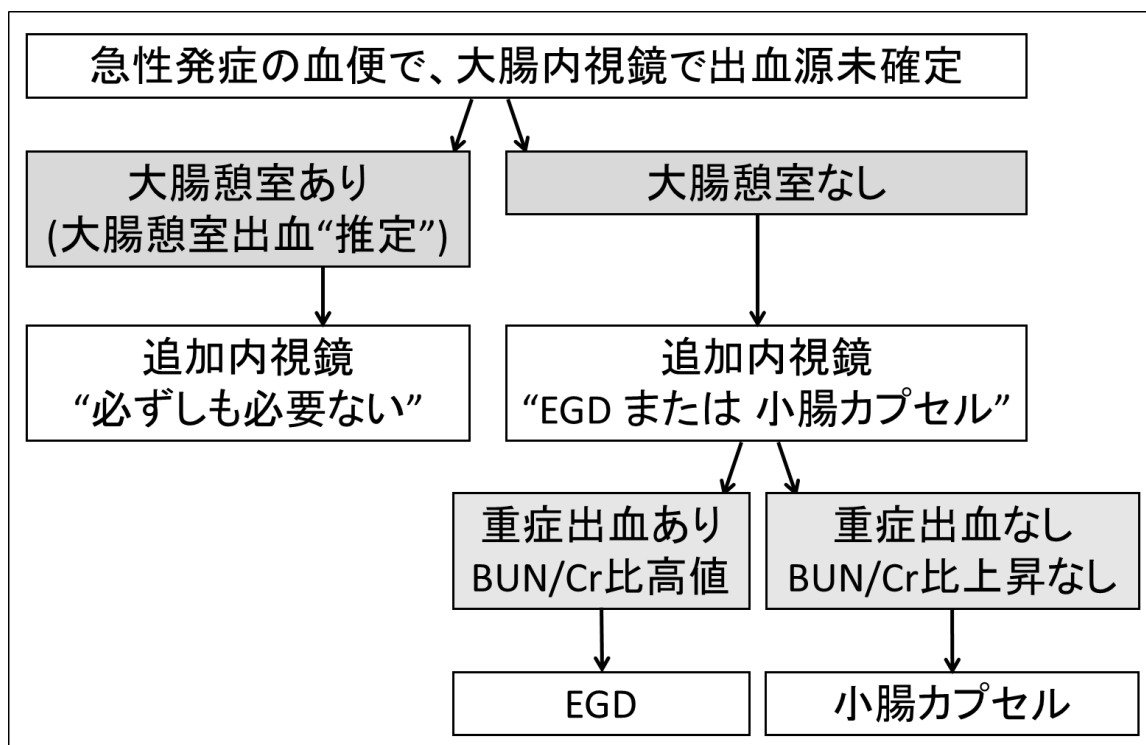
日常臨床において特に出血量が多い血便患者に対し、造影CT検査で血管外漏出像を検索したり、小腸カプセル内視鏡施行の時間的余裕がなく小腸ダブルバルーン[®]内視鏡を施行したりすることがある。しかし、造影CT検査での血管外漏出像検索は感度が低いこと、また小腸ダブルバルーン[®]内視鏡はカプセル内視鏡と比較して侵襲性が高いことから、これらの検査は血便緊急入院患者の全員に適応があるとは言えない。このように血便患者の出血源検索には、CS、EGD、小腸カプセル内視鏡、小腸ダブルバルーン[®]内視鏡、CT検査等が有用だが、広く適応があるのはCS、EGD、小腸カプセル内視鏡であり、臨床現場でも内視鏡の選択に迷うことが多いため今回はこの3検査に焦点を当てた。

【検討1】の欠点は、後ろ向き研究であるため、追加内視鏡施行の有無やその種類は主治医次第という選択バイアスを生じることである。しかし、【検討2】の前向き症例集積により、CS後の小腸カプセル内視鏡における信頼性の高い有所見率を得ることができた。【検討2】の欠点としては大腸憩室無しの症例が10%と少ないことが挙げられ、さらなる症例集積が必要と考える。

本検討は、大腸内視鏡で出血源確定に至らなかった急性発症の血便患者に対する、追加内視鏡の意義・適応・選択基準を明らかにした。追加内視鏡は出血源診断やその後の治療に有用なことがあるが、大腸憩室がある場合には積極的な適応とはならない。BUN/Cr比高値や重症出血ではEGDを、そうでなければ小腸カプセル内視鏡を先行するというストラテジーを提唱する。

図3 大腸内視鏡後の追加内視鏡の判断

EGD, esophagogastroduodenoscopy; BUN, blood urea nitrogen; Cr, creatinine.



まとめ

- (1) 来院時の臨床因子から急性下部消化管出血の重症化を予測するモデル（NOBLADS）を構築した。
- (2) 急性下部消化管出血の初期診療において、随伴症状・バイタルサイン・併存疾患・内服薬・血液検査所見の評価が重要である。
- (3) 大腸内視鏡で出血源確定に至らなかった急性発症の血便患者に対する、追加内視鏡の意義・適応・選択基準を明らかにした。
- (4) 追加内視鏡は、大腸憩室の有無・重症出血の有無・BUN/Cr 比で判断することが有用である。

おわりに

本研究によって、急性下部消化管出血患者の臨床因子の初期評価が、重症化の予測や内視鏡選択に有用であることが明らかになった。実臨床においては、緊急入院、重症管理、さらに追加内視鏡の必要性を早期に簡便に判断することが、患者マネジメント向上に重要であると考ええる。

今後の研究の展望として、NOBLADS スコアでは十分でなかった止血処置の必要性の予測について、さらなる検討が望まれる。また、大腸内視鏡で出血源が確定できなかった場合の内視鏡ストラテジーに関して、前向き研究で有用性を検証する必要がある。前向き研究の際には、内視鏡ストラテジーの変化による医療資源的な有用性も検証すべきであろう。

謝辞

今回の研究を遂行する機会および御指導、御鞭撻を賜りました、東京大学消化器内科 小池和彦教授に厚く御礼申し上げます。

今回の研究を遂行するにあたり、有意義な助言、御指導を頂いた東京大学消化器内科 山田篤生先生、吉田俊太郎先生、平田喜裕先生、国立国際医療研究センター 永田尚義先生に深く感謝いたします。

参考文献

1. Nagata N, Niikura R, Sakurai T, Shimbo T, Aoki T, Moriyasu S, Sekine K, Okubo H, Imbe K, Watanabe K, Yokoi C, Yanase M, Akiyama J, Uemura N. Safety and Effectiveness of Early Colonoscopy in Management of Acute Lower Gastrointestinal Bleeding on the Basis of Propensity Score Matching Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*;14: 558-564, 2016.
2. Strate LL, Gralnek IM. ACG Clinical Guideline: Management of Patients With Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *Am J Gastroenterol*;111: 459-474, 2016.
3. Blatchford O, Murray WR, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet*;356: 1318-1321, 2000.
4. Strate LL, Orav EJ, Syngal S. Early predictors of severity in acute lower intestinal tract bleeding. *Arch Intern Med*;163: 838-843, 2003.
5. Strate LL, Saltzman JR, Ookubo R, Mutinga ML, Syngal S. Validation of a clinical prediction rule for severe acute lower intestinal bleeding. *Am J Gastroenterol*;100: 1821-1827, 2005.

6. Newman J, Fitzgerald JE, Gupta S, von Roon AC, Sigurdsson HH, Allen-Mersh TG. Outcome predictors in acute surgical admissions for lower gastrointestinal bleeding. *Colorectal Dis*;14: 1020-1026, 2012.
7. Jensen DM, Machicado GA, Jutabha R, Kovacs TO. Urgent colonoscopy for the diagnosis and treatment of severe diverticular hemorrhage. *N Engl J Med*;342: 78-82, 2000.
8. Nagata N, Niikura R, Aoki T, Moriyasu S, Sakurai T, Shimbo T, Shinozaki M, Sekine K, Okubo H, Watanabe K, Yokoi C, Yanase M, Akiyama J, Uemura N. Role of urgent contrast-enhanced multidetector computed tomography for acute lower gastrointestinal bleeding in patients undergoing early colonoscopy. *J Gastroenterol*;50: 1162-1172, 2015.
9. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*;47: 1245-1251, 1994.
10. Velayos FS, Williamson A, Sousa KH, Lung E, Bostrom A, Weber EJ, Ostroff JW, Terdiman JP. Early predictors of severe lower gastrointestinal bleeding and adverse outcomes: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol*;2: 485-490, 2004.

11. Kollef MH, O'Brien JD, Zuckerman GR, Shannon W. BLEED: a classification tool to predict outcomes in patients with acute upper and lower gastrointestinal hemorrhage. *Crit Care Med*;25: 1125-1132, 1997.

12. Das A, Ben-Menachem T, Cooper GS, Chak A, Sivak MV, Jr, Gonet JA, Wong RC. Prediction of outcome in acute lower-gastrointestinal haemorrhage based on an artificial neural network: internal and external validation of a predictive model. *Lancet*;362: 1261-1266, 2003.

13. Chong V, Hill AG, MacCormick AD. Accurate triage of lower gastrointestinal bleed (LGIB) - A cohort study. *Int J Surg*;25: 19-23, 2016.

14. Oakland K, Jairath V, Uberoi R, Guy R, Ayaru L, Mortensen N, Murphy MF, Collins GS. Derivation and validation of a novel risk score for safe discharge after acute lower gastrointestinal bleeding: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*;2: 635-643, 2017.

15. Nagata N, Niikura R, Aoki T, Shimbo T, Kishida Y, Sekine K, Tanaka S, Okubo H, Watanabe K, Sakurai T, Yokoi C, Akiyama J, Yanase M, Mizokami M, Uemura N. Lower GI bleeding risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antiplatelet drug use alone and the effect of combined therapy. *Gastrointest Endosc*;80: 1124-1131, 2014.

16. Aoki T, Nagata N, Niikura R, Shimbo T, Tanaka S, Sekine K, Kishida Y, Watanabe K, Sakurai T, Yokoi C, Akiyama J, Yanase M, Mizokami M, Uemura N. Recurrence and mortality among patients hospitalized for acute lower gastrointestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol*;13: 488-494.e1, 2015.

17. Nagata N, Niikura R, Aoki T, Shimbo T, Kishida Y, Sekine K, Tanaka S, Okubo H, Watanabe K, Sakurai T, Yokoi C, Akiyama J, Yanase M, Mizokami M, Uemura N. Natural history of outpatient-onset ischemic colitis compared with other lower gastrointestinal bleeding: a long-term cohort study. *Int J Colorectal Dis*;30: 243-249, 2015.

18. Niikura R, Yasunaga H, Yamaji Y, Horiguchi H, Fushimi K, Yamada A, Hirata Y, Koike K. Factors affecting in-hospital mortality in patients with lower gastrointestinal tract bleeding: a retrospective study using a national database in Japan. *J Gastroenterol*;50: 533-540, 2015.

19. Strate LL, Ayanian JZ, Kotler G, Syngal S. Risk factors for mortality in lower intestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol*;6: 1004-10; quiz 955-, 2008.

20. Goldwasser P, Feldman J. Association of serum albumin and mortality risk. *J Clin Epidemiol*;50: 693-703, 1997.

21. Sengupta N, Tapper EB. Derivation and Internal Validation of a Clinical Prediction Tool for 30-Day Mortality in Lower Gastrointestinal Bleeding. *Am J Med*;130: 601.e1-601.e8, 2017.
22. 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: 373-383, 1987.
23. Obana T, Fujita N, Sugita R, Hirasawa D, Sugawara T, Harada Y, Oohira T, Maeda Y, Koike Y, Suzuki K, Yamagata T, Kusaka J, Masu K. Prospective evaluation of contrast-enhanced computed tomography for the detection of colonic diverticular bleeding. *Digestive diseases and sciences*;58: 1985-1990, 2013.
24. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, Lanas A, Sanders DS, Kurien M, Rotondano G, Huck T, Dinis-Ribeiro M, Marmo R, Racz I, Arezzo A, Hoffmann RT, Lesur G, de Franchis R, Aabakken L, Veitch A, 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: a1-46, 2015.

25. Strate LL, Gralnek IM. ACG Clinical Guideline: Management of Patients With Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *Am J Gastroenterol*;111: 459-474, 2016.
26. Schlag C, Menzel C, Nennstiel S, Neu B, Phillip V, Schuster T, Schmid RM, von Delius S. Emergency video capsule endoscopy in patients with acute severe GI bleeding and negative upper endoscopy results. *Gastrointest Endosc*;81: 889-895, 2015.
27. Green BT, Rockey DC, Portwood G, Tarnasky PR, Guarisco S, Branch MS, Leung J, Jowell P. Urgent colonoscopy for evaluation and management of acute lower gastrointestinal hemorrhage: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*;100: 2395-2402, 2005.
28. Laine L, Shah A. Randomized trial of urgent vs. elective colonoscopy in patients hospitalized with lower GI bleeding. *Am J Gastroenterol*;105: 2636-41; quiz 2642, 2010.
29. Jansen A, Harenberg S, Grenda U, Elsing C. Risk factors for colonic diverticular bleeding: a Westernized community based hospital study. *World J Gastroenterol*;15: 457-461, 2009.

30. Strate LL, Syngal S. Timing of colonoscopy: impact on length of hospital stay in patients with acute lower intestinal bleeding. *Am J Gastroenterol*;98: 317-322, 2003.
31. Smoot RL, Gostout CJ, Rajan E, Pardi DS, Schleck CD, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Nolte T, Melton LJ. Is early colonoscopy after admission for acute diverticular bleeding needed? *Am J Gastroenterol*;98: 1996-1999, 2003.
32. Suzuki K, Uchiyama S, Imajyo K, Tomeno W, Sakai E, Yamada E, Tanida E, Akiyama T, Watanabe S, Endo H, Fujita K, Yoneda M, Takanashi H, Koide T, Tokoro C, Abe Y, Kawaguchi M, Gotoh E, Maeda S, Nakajima A, Inamori M. Risk factors for colonic diverticular hemorrhage: Japanese multicenter study. *Digestion*;85: 261-265, 2012.
33. Yamada A, Sugimoto T, Kondo S, Ohta M, Watabe H, Maeda S, Togo G, Yamaji Y, Ogura K, Okamoto M, Yoshida H, Kawabe T, Kawase T, Omata M. Assessment of the risk factors for colonic diverticular hemorrhage. *Dis Colon Rectum*;51: 116-120, 2008.
34. Tanaka Y, Motomura Y, Akahoshi K, Iwao R, Komori K, Nakama N, Osoegawa T, Itaba S, Kubokawa M, Hisano T, Ihara E, Nakamura K, Takayanagi R. Predictive factors for colonic diverticular rebleeding: a retrospective analysis of the clinical and colonoscopic features of 111 patients. *Gut Liver*;6: 334-338, 2012.

35. Singh A, Marshall C, Chaudhuri B, Okoli C, Foley A, Person SD, Bhattacharya K, Cave DR. Timing of video capsule endoscopy relative to overt obscure GI bleeding: implications from a retrospective study. *Gastrointest Endosc*;77: 761-766, 2013.
36. Albert J, Gobel CM, Lesske J, Lotterer E, Nietsch H, Fleig WE. Simethicone for small bowel preparation for capsule endoscopy: a systematic, single-blinded, controlled study. *Gastrointest Endosc*;59: 487-491, 2004.
37. Yamada A, Watabe H, Kobayashi Y, Yamaji Y, Yoshida H, Koike K. Timing of capsule endoscopy influences the diagnosis and outcome in obscure-overt gastrointestinal bleeding. *Hepatogastroenterology*;59: 676-679, 2012.
38. Aoki T, Nagata N, Shimbo T, Niikura R, Sakurai T, Moriyasu S, Okubo H, Sekine K, Watanabe K, Yokoi C, Yanase M, Akiyama J, Mizokami M, Uemura N. Development and Validation of a Risk Scoring System for Severe Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol*;14: 1562-1570.e2, 2016.
39. Gerson LB, Fidler JL, Cave DR, Leighton JA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Small Bowel Bleeding. *Am J Gastroenterol*;110: 1265-87; quiz 1288, 2015.

40. Prakash C, Zuckerman GR. Acute small bowel bleeding: a distinct entity with significantly different economic implications compared with GI bleeding from other locations. *Gastrointest Endosc*;58: 330-335, 2003.