

## 論文の内容の要旨

論文題目 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  
氏名 青木 智則

**【背景】** 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。

**【目的】** 本研究の目的は、急性下部消化管出血患者のマネージメント（初期評価・出血源検索）を検討することである。

### **第1章：急性下部消化管出血の重症化予測モデルの構築**

**【方法】** まず、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。重症出血（持続出血または入院中再出血）と関連する来院時の臨床因子を抽出し、各危険因子に回帰係数から重み付けをした上で重症化予測モデルを作成した。

次に、2014年4月から2015年5月までの期間の国立国際医療研究センターにおける急性下部消化管出血患者（前向き調査、internal validation 群）、および2009年1月から2016年8月までの期間の東京大学医学部附属病院における急性下部消化管出血患者（後ろ向き調査、external validation 群）を用いて、重症化予測モデルの内的・外的妥当性をReceiver operating characteristics (ROC) 曲線下面積 (AUC) で評価した。

**【結果】** モデル作成時は、439人を解析対象とした。重症出血を来したのは128人(29%)で、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 $\leq 100$  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 $\geq 2$ (disease score)、失神・意識障害あり(syncope)、であった。各因子1点で最高8点のスコアを作成し(NOBLADSスコア)、スコアのAUC値は0.77であった。

妥当性検証時は、internal validation群161人とexternal validation群511人を解析対象とした。Internal validation群では重症出血を56人(35%)に認め、スコアのAUC値は0.76であった。External validation群では重症出血を225人(44%)に認め、スコアのAUC値は0.74であった。

**【考察】** 重症化予測モデルを作成した国立国際医療研究センターと外的妥当性の検証を行った東京大学医学部附属病院の2施設間で、出血源診断やNOBLADSスコアの分布に違いがみられた。しかしNOBLADSスコアの有用性は同等であったことから、スコアの汎用性の高さが示唆された。

## **第2章：急性下部消化管出血の出血源の追究**

**【方法】** まず、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。大腸内視鏡(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の次に上部内視鏡(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。3群間で追加内視鏡の有所見率、治療移行率、30日以内の再出血率に違いがあるかを検証した。また、「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の抽出も行った。

次に、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、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。CS後24時間以内に小腸カプセル内視鏡を行い、小腸カプセル内視鏡の有所見率を調査した。

**【結果】** 後ろ向き研究では401人を解析対象とし、CSのみ群333人、CS-EGD群50人、CS-カプセル群18人の3群に分けられた。CS-EGD群とCS-カプセル群の比較において、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( $p=0.025$ )、治療移行率は有意差がなかった(16% vs. 28%,  $p=0.306$ )。大腸憩室有無によるサブ解析において、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。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。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 $\leq 100$  mmHg、BUN/Cr $\geq 30$ 、アルブミン $< 3.0$  g/dL、大腸憩室なしであった。一方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。

前向き研究では、40人を解析対象とした。小腸カプセル内視鏡の有所見率は25%であり、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(5%)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。

**【考察】**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は、出血源診断やその後の治療に有用なことがあると分かった。ただし、大腸憩室がある場合には積極的な適応とはならないことが、前向き研究からも強く支持された。追加内視鏡の選択として、BUN/Cr比高値や重症出血患者では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。

**【本論文の結論】**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られる。