

博士論文

論文題目 下部消化管出血の予後に関する検討

氏名 新倉 量太

目次

要旨	5
はじめに	6
第一章 下部消化管出血患者の予後	7
緒言	7
目的	8
対象と方法	9
1) 研究デザイン	9
2) DPC データベース	9
3) 対象症例	9
4) 下部消化管出血の診断	10
5) アウトカム	10
6) 評価項目	10
7) 統計解析	12
結果	13
1) 患者背景	13
2) 院内死亡率と輸血率	18

3) 院内死亡の危険因子と輸血の危険因子	19
4) 輸血の因子を除いた院内死亡の危険因子	24
5) 出血源不明患者における院内死亡の危険因子と輸血の危険因子	29
考察	33
第二章 原因不明の消化管出血患者の予後	38
緒言	38
目的	40
対象と方法	41
1) 研究デザイン	41
2) 対象症例	41
3) 出血源診断のアルゴリズム	41
4) 止血治療のアルゴリズム	42
5) アウトカム	43
6) 評価項目	43
7) 統計解析	45
結果	46
1) 患者背景	46

2) アウトカム	50
3) 再出血予測モデル	54
4) 再出血予測モデルのアウトカムへの適応	62
考察	67
まとめ	71
おわりに	72
謝辞	73
参考文献	74

要旨

実臨床において、下部消化管出血患者の重篤な予後を予測することは、極めて重要である。本研究の目的は、下部消化管出血患者の予後を検討することである。まず、下部消化管出血患者を対象として、院内死亡率と関連する危険因子の検討を行った。次に、原因不明の消化管出血患者を対象を限って、累積再出血率を調べ、再出血予測のモデルを作成した。

下部消化管出血患者の院内死亡率は 2.5% で、高齢、男性、併存疾患、非大学病院、非ステロイド性抗炎症薬、低 body mass index、輸血、止血治療が院内死亡に関連する危険因子であった。さらに、出血源不明の患者においても、予測モデルを用いることで、再出血を正確に予測することができた。

はじめに

本研究の目的は、下部消化管出血患者の予後を検討することである。下部消化管出血は、広範囲に渡る消化管から出血を来すため、診断や治療が困難な疾患であった。しかしながら、大腸内視鏡検査の普及やカプセル内視鏡検査の開発により、下部消化管出血に対する診断精度は向上し、これまで診断が困難であった小腸においても内視鏡診断が可能になり、止血処置が行えるようになってきた。一方で、下部消化管出血患者の予後に関する知見は限られている。重篤な予後を予測する因子やモデルに関する報告は極めて少ない。また、高度な診断能を持つ検査や、効果的な止血処置が予後にどのような影響を及ぼすのか、検証は十分に行われていない。実臨床において、下部消化管出血患者の重篤な予後を予測することは、極めて重要である。もし患者の重篤な転帰を正確に予測することができれば、危険因子を治療することによって、患者の予後を改善することができる可能性がある。

そこで、本研究では、下部消化管出血患者の死亡や再出血等の重篤な転帰を検討するために、二つの検討を行った。第一章では、下部消化管出血患者全体を対象として、その院内死亡率と関連する危険因子の検討を行った。第二章では、原因不明の消化管出血患者を対象を限って、再出血、輸血、入院期間、死亡の検討を行った。

第一章 下部消化管出血患者の予後

緒言

下部消化管出血は、しばしば重篤な出血をきたし、輸血や入院加療が必要になる重要な疾患である¹。下部消化管出血の罹患率は増加しており、米国においては1年間に10万人あたり20.5人にも及ぶと報告されている¹。

これまでも、下部消化管出血患者の院内死亡率に関する研究が行われているが²⁻¹¹、下部消化管出血の死亡の危険因子に関する検討は限られていた^{3,4,6,10,11}。さらに、これらの報告の多くは院内死亡と関連する複数の危険因子を調べるにはサンプルサイズが小さく、十分でなかった^{4,6,11}。院内死亡と関連する様々な危険因子を調べるには、大規模なサンプルサイズを有するデータベースが必要である。

日本版診断群分類(Diagnosis Procedure Combination, DPC)データベースは、日本全国の医療機関を対象とした統合データベースである。このデータベースは2011年には、約630万人の患者データが登録されていた。これは、日本における急性期病院の45%を占める。そこで本研究は、この大規模データベースを用いて下部消化管出血患者の院内死亡率を調べ、院内死亡の危険因子の検討を行った。

目的

DPC データベース参加施設において、下部消化管出血で入院した患者を対象に以下の検討を行った。

- (1) 下部消化管出血の院内死亡率と輸血率を明らかにする。
- (2) 下部消化管出血の院内死亡の危険因子を明らかにする。
- (3) 下部消化管出血の輸血の危険因子を明らかにする。

対象と方法

1) 研究デザイン

後ろ向きコホート研究

2) DPC データベース

DPCデータベースは、患者番号、病院の種類、患者背景因子、診断病名（入院時主病名、退院時主病名、退院時副病名）、併存疾患名、治療、入院中に合併した疾患名、薬剤の処方歴、院内死亡のデータを含む。病名は日本語ならびに、国際疾病分類第10版(the codes of the tenth revision of the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)¹²で記録され、治療内容は、診療報酬点数表の診療行為のうち、手術・処置の領域に関するコード(Kコード)で記録されている。

3) 対象症例

2010年7月から2012年3月までの期間に、20歳以上で、入院時主病名が日本語で下部消化管出血と登録された患者データをDPCデータベースから抽出した。これらの患者データのうち、悪性腫瘍と診断された患者は、腫瘍が院内死亡に影響すると考えられたため、今回の解析対象から除外した。さらに、退院時の主

病名ならびに副病名で上部消化管出血（食道胃静脈瘤、胃十二指腸潰瘍、マロリーワイス症候群）と診断された患者を除外した。

4) 下部消化管出血の診断

下部消化管出血の原因疾患は、退院時の主病名と副病名を用いて、大腸憩室出血、直腸潰瘍、炎症性腸疾患、感染性腸炎、虚血性腸炎(血管異形成を含む)、腸管穿孔、その他の疾患(大腸ポリープ、痔核、放射性直腸炎、薬剤起因性腸炎、好酸球性腸炎、医原性出血、メッケル憩室、小腸出血、腸管捻転、腸管絞扼)、不明に分類した。

5) アウトカム

アウトカムは院内死亡と輸血(濃厚赤血球製剤の投与)施行とした。

6) 評価項目

(1) 年齢、性別、併存疾患、Body Mass Index(BMI)、病院の種類を調べた。年齢は50歳未満、50-59歳、60-69歳、70-79歳、80-89歳、90歳以上の6群に分類した。併存疾患は、予後予測のスコアであるCharlson comorbidity score^{13,14}にもとづき、虚血性心疾患、慢性心不全、末梢血管疾患、脳血管疾患、認知症、慢性閉塞性

肺疾患、関節リウマチ、糖尿病(合併症あり、なし)、片麻痺、慢性腎不全、慢性肝炎、肝硬変の有無を調べた。BMIは、18.5kg/m²未満、18.5-21.9 kg/m²、22.0-24.9 kg/m²、25.0 kg/m²以上の4群に分類した¹⁵。病院の種類は大学病院と非大学病院に分類した。

(2) 以下の薬剤の使用の有無を調べた。抗血栓薬(低用量アスピリン、クロピドグレル、チクロピジン、シロスタゾール、イコサペント酸エチル、サルポグレラート、ベラプロストナトリウム、リマプロストアルファデクス、トラピジル、ジラゼプ、ジピリダモール、ワルファリン、オザグレルナトリウム、アスピリン・ダイアルミネート、ダナパロイド、ダビガトラン、フォンダパリヌクス、エノキサパリン、ダルテパリン、ヘパリン)、非ステロイド性抗炎症薬(Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, NSAIDs)(メフェナム酸、インドメタシン、アセメタシン、インドメタシンファルネシル、スリンダク、モフェゾラク、エトドラク、ナブメトン、イブプロフェン、フルルビプロフェンアキセチル、ケトプロフェン、プラノプロフェン、チアプロフェン、ピロキシカム、アンピロキシカム、チアラミド、エモルファゾン、セレコキシブ、ナプロキセン、ジクロフェナク、メロキシカム、ロキソプロフェン、ロルノキシカム、フェルビナク)

(3) 下部消化管出血に対する治療を調べた。治療はKコードを用いて、保存的

加療、内視鏡治療(K654、下部消化管止血術)、Interventional Radiology(K615、血管塞栓術)、外科手術(K719、結腸切除術)の4群に分類した。

7) 統計解析

各評価項目間の院内死亡率、または輸血率を比較するためにカイ二乗検定を行った。院内死亡、輸血の危険因子を、ロジスティック回帰分析を用いて同定した。補正オッズ比(患者背景、病院間で補正)は一般化推定方程式を用いて解析した¹⁶。

さらに以下の感度分析を行った。まず、輸血の因子が院内死亡と交絡する可能性を考慮して、輸血の因子を除いたロジスティック回帰分析を行い、院内死亡の危険因子を検討した。さらに、出血源の情報が得られなかった患者の全体に占める割合を考慮し、この患者集団を対象としてサブグループ解析を行い、院内死亡と輸血の危険因子の検討を行った。P値が0.05未満を統計学的に有意と判定した。解析は、IBM SPSS version 20.0を用いて行った。

結果

1) 患者背景

2010年7月から2012年3月までの期間に、DPCデータベースから抽出した入院時に下部消化管出血が疑われる患者は41447人であった。このうち、悪性腫瘍の患者4085人、上部消化管出血患者4600人を除外した。そして複数回入院患者1916人は、最終回の入院のデータを使用し、30846人を検討した。

下部消化管出血患者30846人の年齢構成、性別、併存疾患、出血源、薬剤、BMI、治療、輸血施行を表1に示す。年齢中央値は74歳(四分位63-82歳)、男性が16030人(52.0%)であった。併存疾患を有する患者は18831人(57.5%)、抗血栓薬を使用する患者は4729人(14.3%)、NSAIDsを使用する患者は6297人(18.9%)であった。最も頻度の高い出血源は、大腸憩室出血9212人(27.3%)であった。

表1 下部消化管出血患者の患者背景

	患者数 N=30846	院内死亡 N=782	P値	輸血 N=8060	P値
年齢、歳			<0.001		<0.001
49歳以下	3006	11 (0.4)		443 (14.7)	
50-59歳	2920	17 (0.6)		570 (19.5)	
60-69歳	5935	56 (0.9)		1257 (21.2)	
70-79歳	8931	175 (2.0)		2422 (27.1)	
80-89歳	8114	348 (4.3)		2653 (32.7)	
90歳以上	1940	175 (9.0)		715 (36.9)	
性別			0.042		0.775
男	16030	378 (2.4)		4200 (26.2)	
女	14816	404 (2.7)		3860 (26.1)	
併存疾患					
虚血性心疾患	593	19 (3.2)	0.290	234 (39.5)	<0.001
慢性心不全	1963	128 (6.5)	<0.001	759 (38.7)	<0.001
末梢血管疾患	1031	41 (4.0)	0.003	254 (24.6)	0.280
脳血管疾患	2078	73 (3.5)	0.004	638 (30.7)	<0.001

認知症	857	41 (4.8)	<0.001	304 (35.5)	<0.001
慢性閉塞性肺疾患	757	24 (3.2)	0.242	194 (25.6)	0.767
関節リウマチ	399	15 (3.8)	0.145	146 (36.6)	<0.001
糖尿病合併症なし	2996	69 (2.3)	0.425	928 (31.0)	<0.001
糖尿病合併症あり	751	28 (3.7)	0.039	313 (41.7)	<0.001
片麻痺	38	3 (7.9)	0.071	11 (28.9)	0.712
慢性腎不全	1619	110 (6.8)	<0.001	914 (56.5)	<0.001
慢性肝炎	1208	59 (4.9)	<0.001	423 (35.0)	<0.001
肝硬変	226	21 (9.3)	<0.001	125 (55.3)	<0.001
出血源			<0.001		<0.001
大腸憩室出血	8422	62 (0.7)		2451 (29.1)	
直腸潰瘍	1159	57 (4.9)		405 (34.9)	
炎症性腸疾患	486	10 (2.1)		120 (24.7)	
感染性腸炎	1185	35 (3.0)		141 (11.9)	
虚血性腸炎	3558	56 (1.6)		181 (5.1)	
腸管穿孔	68	13 (19.1)		41 (60.3)	
その他	4760	44 (0.9)		965 (20.3)	
不明	11208	505 (4.5)		3756 (33.5)	

病院の種類			0.234	<0.001
非大学病院	27306	703 (2.6)		6853 (25.1)
大学病院	3540	79 (2.2)		1207 (34.1)
抗血栓薬			<0.001	<0.001
なし	26434	589 (2.2)		5921 (22.4)
あり	4412	193 (4.4)		2139 (48.5)
NSAIDs			<0.001	<0.001
なし	25014	536 (2.1)		5648 (22.6)
あり	5832	246 (4.2)		2412 (41.4)
BMI、kg/m ²			<0.001	<0.001
18.5-21.9	11609	239 (2.1)		3035 (26.1)
<18.5	3864	211 (5.5)		1364 (35.3)
22.0-24.9	5201	48 (0.9)		1074 (20.6)
≥25.0	6144	54 (0.9)		1248 (20.3)
治療			<0.001	<0.001
保存的加療	29932	745 (2.5)		7532 (25.2)
内視鏡	502	8 (1.6)		197 (39.2)
IVR	192	12 (6.3)		164 (85.4)

外科手術	220	17 (7.7)	167 (75.9)
輸血			<0.001
なし	22786	324 (1.4)	
あり	8060	458 (5.7)	

()内は%を表示

NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs ; BMI, body mass index ; IVR, interventional radiology

2) 院内死亡率と輸血率

院内死亡は782人(2.5%)であった。院内死亡率は出血源によって異なっていた(大腸憩室出血0.7%、直腸潰瘍4.9%、炎症性腸疾患2.1%、感染性腸炎3.0%、虚血性腸炎1.6%、腸管穿孔19.1%)。また、院内死亡率は、年齢構成、性別、併存疾患、抗血栓薬、NSAIDs、BMI、輸血、治療によっても大きく異なっていた。

輸血を施行した患者は8060人(26.1%)であった。輸血率も出血源によって異なっていた(大腸憩室出血29.1%、直腸潰瘍34.9%、炎症性腸疾患24.7%、感染性腸炎11.9%、虚血性腸炎5.1%、腸管穿孔60.3%)。輸血率は、年齢構成、併存疾患、病院の種類、抗血栓薬、NSAIDs、BMI、治療によっても異なっていた。

大腸憩室出血患者において、輸血率は感染性腸炎患者($p < 0.001$)や虚血性腸炎患者($p < 0.001$)と比較して高いが、院内死亡率は感染性腸炎患者($p < 0.001$)や虚血性腸炎患者($p < 0.001$)と比較して低かった。腸管穿孔患者においては、輸血率と死亡率は共に大腸憩室出血より高かった。

3) 院内死亡の危険因子と輸血の危険因子

院内死亡の危険因子と輸血の危険因子を表2に示す。院内死亡率は、高齢、男性、併存疾患(慢性心不全、慢性腎不全、肝硬変)、非大学病院、NSAIDsあり、低BMI、輸血、IVR、外科手術患者が有意に高率であった。出血源別においては、直腸潰瘍、炎症性腸疾患、感染性腸炎、虚血性腸炎、腸管穿孔、出血源不明の院内死亡率は大腸憩室出血よりも有意に高率であった。

輸血率は、高齢、併存疾患(末梢血管疾患、関節リウマチ、糖尿病、慢性腎不全、肝硬変)、大学病院、抗血栓薬あり、NSAIDsあり、低BMI、内視鏡治療、IVR、外科手術患者で有意に高率であった。出血源別においては、感染性腸炎、虚血性腸炎、その他の疾患の輸血率は、大腸憩室出血と比べて有意に低率であった。男性は、女性と比べ院内死亡率と輸血率が有意に高率であった。大学病院の輸血率は非大学病院よりも有意に高率であったが、院内死亡率は両群間に有意差はなかった。抗血栓薬使用者は非使用者と比べ輸血率が有意に高率であったが、院内死亡率は両群間で有意差はなかった。一方で、NSAIDs使用者は非使用者と比べて輸血率と院内死亡率ともに有意に高率であった。

表2 院内死亡の危険因子と輸血の危険因子：多変量解析

	院内死亡		輸血	
	補正オッズ比	P値	補正オッズ比	P値
年齢、歳				
49歳以下	1		1	
50-59歳	1.86(0.76-4.58)	0.177	1.22(1.04-1.44)	0.015
60-69歳	2.60(1.20-5.62)	0.015	1.20(1.04-1.38)	0.014
70-79歳	4.40(2.08-9.28)	<0.001	1.44(1.24-1.66)	<0.001
80-89歳	8.28(3.98-17.22)	<0.001	1.85(1.58-2.16)	<0.001
90歳以上	18.78(8.76-40.24)	<0.001	2.48(2.05-2.99)	<0.001
性別				
男	1		1	
女	0.62(0.52-0.75)	<0.001	0.94(0.88-1.00)	0.041
併存疾患				
虚血性心疾患	0.99(0.56-1.74)	0.973	1.21(0.98-1.48)	0.071
慢性心不全	1.53(1.19-1.97)	0.001	1.12(0.99-1.27)	0.070
末梢血管疾患	1.29(0.81-2.05)	0.283	1.32(1.08-1.61)	0.006
脳血管疾患	1.16(0.85-1.58)	0.359	1.00(0.88-1.14)	0.957

認知症	0.85(0.54-1.35)	0.491	1.07(0.89-1.27)	0.491
慢性閉塞性肺疾患	1.02(0.60-1.74)	0.929	0.80(0.65-0.98)	0.034
関節リウマチ	1.20(0.61-2.37)	0.599	1.35(1.04-1.75)	0.023
糖尿病合併症なし	1.03(0.77-1.37)	0.870	1.24(1.12-1.37)	<0.001
糖尿病合併症あり	1.21(0.78-1.89)	0.390	1.43(1.20-1.71)	<0.001
片麻痺	1.83(0.35-9.49)	0.472	1.25(0.52-2.96)	0.618
慢性腎不全	1.76(1.34-2.32)	<0.001	3.09(2.71-3.54)	<0.001
慢性肝炎	1.94(1.36-2.76)	<0.001	1.39(1.19-1.63)	<0.001
肝硬変	3.10(1.66-5.78)	<0.001	3.16(2.30-4.34)	<0.001

出血源

大腸憩室出血	1		1	
直腸潰瘍	4.52(2.92-7.01)	<0.001	0.89(0.76-1.04)	0.145
炎症性腸疾患	4.82(2.16-70.78)	<0.001	0.86(0.67-1.10)	0.232
感染性腸炎	5.15(3.02-8.78)	<0.001	0.31(0.25-0.38)	<0.001
虚血性腸炎	2.95(1.87-4.64)	<0.001	0.12(0.10-0.14)	<0.001
腸管穿孔	12.95(4.71-35.63)	<0.001	1.21(0.67-2.16)	0.527
その他	1.36(0.86-2.16)	0.190	0.60(0.53-0.69)	<0.001
不明	4.62(3.37-6.32)	<0.001	1.03(0.94-1.13)	0.510

病院の種類

非大学病院	1		1	
大学病院	0.66(0.48-0.91)	0.012	1.37(1.20-1.57)	<0.001

抗血栓薬

なし	1		1	
あり	1.11(0.87-1.42)	0.40	2.15(1.95-2.37)	<0.001

NSAIDs

なし	1		1	
あり	1.52 (1.25-1.84)	<0.001	2.10(1.93-2.28)	<0.001

BMI、kg/m²

18.5-21.9	1		1	
<18.5	1.96(1.59-2.41)	<0.001	1.41(1.29-1.54)	<0.001
22.0-24.9	0.59(0.43-0.79)	0.001	0.75(0.68-0.82)	<0.001
≥25.0	0.63(0.46-0.87)	0.005	0.75(0.69-0.81)	<0.001

治療

保存的加療	1		1	
内視鏡	0.55(0.22-1.38)	0.202	1.78(1.43-2.22)	<0.001
IVR	2.29(1.09-4.79)	0.029	10.55(6.52-17.08)	<0.001

外科手術	2.37(1.21-4.66)	0.012	4.11(2.85-5.92)	<0.001
輸血				
なし	1			
あり	2.79(2.27-3.44)	<0.001		

()内は95%信頼区間を表示

NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs ; BMI, body mass index ; IVR, interventional radiology

4) 輸血の因子を除いた院内死亡の危険因子

輸血の因子を除いた院内死亡の危険因子を表 3 に示す。院内死亡率は、高齢、男性、併存疾患(慢性心不全、慢性腎不全、慢性肝炎、肝硬変)、非大学病院、NSAIDs あり、低 BMI、IVR、外科手術患者が有意に高率であった。出血源別においては、直腸潰瘍、炎症性腸疾患、感染性腸炎、腸管穿孔、出血源不明の院内死亡率は大腸憩室出血患者よりも有意に高率であった。

表 3 輸血の因子を除いた院内死亡の危険因子：多変量解析

	補正オッズ比	95%信頼区間	P 値
年齢、歳			
49 歳以下	1		
50-59 歳	1.94	0.79-4.78	0.148
60-69 歳	2.72	1.26-5.86	0.011
70-79 歳	4.82	2.29-10.15	<0.001
80-89 歳	9.29	4.48-19.25	<0.001
90 歳以上	21.90	10.31-46.50	<0.001
性別			
男	1		
女	0.62	0.52-0.75	<0.001
併存疾患			
虚血性心疾患	1.02	0.58-1.78	0.949
慢性心不全	1.55	1.21-1.99	0.001
末梢血管疾患	1.36	0.86-2.15	0.185
脳血管疾患	1.13	0.83-1.53	0.457
認知症	0.86	0.55-1.34	0.502

慢性閉塞性肺疾患	0.94	0.54-1.61	0.810
関節リウマチ	1.27	0.65-2.45	0.485
糖尿病合併症なし	1.06	0.79-1.41	0.717
糖尿病合併症あり	1.26	0.81-1.96	0.304
片麻痺	1.98	0.40-9.78	0.402
慢性腎不全	2.15	1.64-2.82	<0.001
慢性肝炎	1.98	1.38-2.82	<0.001
肝硬変	3.75	2.01-7.02	<0.001
出血源			
大腸憩室出血	1		
直腸潰瘍	4.33	2.79-6.72	<0.001
炎症性腸疾患	4.48	1.98-10.12	<0.001
感染性腸炎	4.09	2.40-6.97	<0.001
虚血性腸炎	2.08	1.34-3.23	0.001
腸管穿孔	13.46	4.99-36.32	<0.001
その他	1.23	0.78-1.95	0.373
不明	4.67	3.42-6.38	<0.001
病院の種類			

非大学病院	1		
大学病院	0.70	0.51-0.97	0.032
抗血栓薬			
なし	1		
あり	1.27	1.00-1.62	0.050
NSAIDs			
なし	1		
あり	1.75	1.44-2.12	<0.001
BMI、kg/m ²			
18.5-21.9	1		
<18.5	2.02	1.65-2.48	<0.001
22.0-24.9	0.55	0.41-0.74	<0.001
≥25.0	0.60	0.44-0.81	0.001
治療			
保存的加療	1		
内視鏡	0.65	0.26-1.64	0.361
IVR	3.15	1.47-6.74	0.003
外科手術	3.03	1.54-5.95	0.001

NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; BMI, body mass index; IVR, interventional radiology

5) 出血源不明患者における院内死亡の危険因子と輸血の危険因子

出血源不明患者における院内死亡と輸血の危険因子を表 4 に示す。院内死亡率は、高齢、男性、併存疾患(慢性心不全、慢性腎不全、慢性肝炎、肝硬変)、低 BMI、輸血患者が有意に高率であった。

輸血率は、高齢、併存疾患(虚血性心疾患、慢性心不全、関節リウマチ、糖尿病、慢性腎不全、慢性肝炎、肝硬変)、大学病院、抗血栓薬あり、NSAIDs あり、低 BMI、内視鏡治療もしくは IVR、外科手術で有意に高率であった。

表 4 出血源不明患者における院内死亡と輸血の危険因子：多変量解析

	院内死亡		輸血	
	補正オッズ比	P 値	補正オッズ比	P 値
年齢、歳				
49 歳以下	1		1	
50-59 歳	1.61(0.54-4.85)	0.395	1.18(0.92-1.51)	0.186
60-69 歳	2.02(0.77-5.28)	0.154	1.18(0.94-1.48)	0.152
70-79 歳	3.40(1.40-8.28)	0.007	1.57(1.23-2.01)	<0.001
80-89 歳	6.89(2.85-16.67)	<0.001	1.97(1.53-2.53)	<0.001
90 歳以上	16.69(6.70-41.54)	<0.001	2.58(1.92-3.48)	<0.001
性別				
男	1		1	
女	0.61(0.49-0.77)	<0.001	0.96(0.87-1.05)	0.353
併存疾患				
虚血性心疾患	0.69(0.33-1.44)	0.322	1.37(1.02-1.83)	0.035
慢性心不全	1.39(1.02-1.90)	0.037	1.20(1.02-1.52)	0.030
末梢血管疾患	1.38(0.72-2.64)	0.328	1.11(0.79-1.54)	0.552
脳血管疾患	0.98(0.66-1.47)	0.925	0.93(0.78-1.12)	0.454

認知症	0.75(0.39-1.41)	0.368	1.04(0.80-1.36)	0.75
慢性閉塞性肺疾患	1.04(0.53-2.03)	0.917	0.80(0.60-1.08)	0.151
関節リウマチ	0.97(0.38-2.51)	0.955	1.56(1.10-2.21)	0.014
糖尿病合併症なし	0.96(0.66-1.40)	0.835	1.30(1.11-1.51)	0.001
糖尿病合併症あり	1.32(0.78-2.24)	0.307	1.38(1.07-1.79)	0.013
片麻痺	2.82(0.51-15.66)	0.234	0.97(0.36-2.64)	0.958
慢性腎不全	1.43(1.01-2.02)	0.041	2.67(2.24-3.19)	<0.001
慢性肝炎	1.84(1.17-2.88)	0.008	1.40(1.14-1.73)	0.002
肝硬変	2.96(1.44-6.06)	0.003	3.33(2.30-4.82)	<0.001
病院の種類				
非大学病院	1		1	
大学病院	0.75(0.51-1.08)	0.124	1.23(1.03-1.46)	0.020
抗血栓薬				
なし	1		1	
あり	1.05(0.77-1.42)	0.773	2.21(1.92-2.55)	<0.001
NSAIDs				
なし	1		1	
あり	1.28(0.99-1.65)	0.056	1.95(1.73-2.20)	<0.001

BMI、kg/m ²				
18.5-21.9	1		1	
<18.5	1.75(1.36-2.26)	<0.001	1.26(1.11-1.43)	0.001
22.0-24.9	0.68(0.48-0.97)	0.033	0.77(0.67-0.88)	<0.001
≥25.0	0.53(0.35-0.80)	0.002	0.79(0.70-0.90)	<0.001
治療				
保存的加療	1		1	
内視鏡もしくは	0.74(0.18-2.97)	0.665	12.54(5.06-31.06)	<0.001
IVR¶				
外科手術	2.75(0.63-12.01)	0.178	7.52(1.78-31.84)	0.006
輸血				
なし	1			
あり	2.13(1.67-2.72)	<0.001		

NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; BMI, body mass index; IVR, interventional radiology

¶内視鏡治療を受けた患者数が少なく、多変量解析を行うことができなかったため、内視鏡治療と IVR を受けた患者を組み合わせた。

考察

今回の検討は、日本の全国データベースを用いて、下部消化管出血で入院した患者の院内死亡率と輸血率を明らかにし、これらのアウトカムの危険因子を同定した。下部消化管出血患者の院内死亡率と輸血率は出血源によって異なること、様々な因子が関連していることが明らかになった。

先行研究は2-20%に及ぶ幅広い院内死亡率を報告している^{1,3,5-10}。サンプルサイズが小さい研究は、解析患者の偏りが生じやすく、高い死亡率を報告している可能性がある。一方、**population-based** データベースを用いた研究は、より標準的な院内死亡率(3.9-8.8%)を報告している^{2,3,10}。本研究結果は、**population-based** データベースの研究結果と一致していたが、その中でも最も低い院内死亡率であった。これは、悪性腫瘍の患者を除外したことが影響していると推察される。

いくつかの研究が下部消化管出血患者の死亡の危険因子を報告している^{1,3,4,8,10,11,17}。中でも最大規模の研究において、**Strate** らは、高齢、男性、併存疾患、凝固異常、入院中の出血、低血圧、輸血と腸管虚血が院内死亡の危険因子と報告している¹⁰。高齢、男性、そして併存疾患^{3,10}は先行研究と本研究の間で共通した危険因子であった。

本研究において、非大学病院は、院内死亡の危険因子であった。心臓血管疾患や悪性腫瘍の外科手術において、非大学病院は、大学病院と比べて術後の死

亡リスクが高いことが報告されている¹⁸。本研究において、輸血率は、非大学病院患者で有意に低率であった。大学病院では、輸血のアクセスが良く、その結果低い院内死亡率をもたらしているのかもしれない。

Strateらによって、凝固異常は院内死亡の危険因子であることが指摘されているが¹⁰、本研究においては、抗血栓薬使用患者は非使用患者と比べて、輸血率が有意に高率であったが、院内死亡率に有意差は認めなかった。一方、本研究においても、輸血は院内死亡の危険因子であった。また、輸血の因子を除いた多変量解析において、抗血栓薬と院内死亡率の間に関連性が示唆された(表3)。本研究の患者集団においては、輸血の因子は、抗血栓薬患者の死亡における交絡因子になっていることが推察される。

本研究において、NSAIDs使用者は非使用者と比べて、輸血率と院内死亡率が共に有意に高率であった。これまでも、NSAIDsは、上部消化管と同様に、下部消化管においても粘膜障害を来たして、下部消化管出血の危険因子になることが報告されている^{2,19}。しかしながら、NSAIDsが下部消化管出血患者において、出血源に関係なく院内死亡を助長することはこれまでに報告されていない。唯一サンプルサイズの小さな研究において、下部消化管出血患者の院内死亡におけるNSAIDsの影響を調べた報告があるが、この研究においては、院内死亡率はNSAIDs使用と非使用の間で統計学的な有意差を認めなかった¹¹。本研究は、

下部消化管出血患者において、NSAIDs使用者の院内死亡率が高率であることを示した最初の報告である。NSAIDsが院内死亡に及ぼす影響について、いくつかの機序が考えられる。第一にNSAIDsは輸血との関連も認められており、多量出血を助長している可能性がある。NSAIDsはミトコンドリアを障害し、消化管粘膜バリアを破綻させ、粘膜の透過性を亢進させて、消化管粘膜障害を引き起こす²⁰。NSAIDsは正常な下部消化管粘膜の障害を引き起こすだけでなく、大腸憩室症や炎症性腸疾患の異常を来した下部消化管粘膜に対して、より一層の粘膜障害を引き起こしている可能性がある^{21,22}。特に高齢者や低BMI患者は、よりNSAIDsによる障害を受けやすい事が報告されている¹⁹。第二に、NSAIDsを使用している患者は全身状態が悪く、出血源を調べる検査が十分に行うことができず、有効な止血処置が行えていない可能性がある^{23,24}。第三に、測定できていない交絡因子が、NSAIDsと院内死亡の関連に影響を与えている可能性もある。

本研究において、下部消化管出血患者を起した低BMI患者の院内死亡率は高率であることが明らかになった、これは先行研究では得られていない新たな知見である^{1,3,4,8,10,11,17}。一般的に、低体重患者は、死亡率が高いことが報告されていて²⁵、この結果は下部消化管出血患者においても同様であった。低BMIが高死亡率と関連することは、obesity paradoxの事象として報告されている²⁶。心血管疾患を有する低BMI患者においては、以下の機序が推察されている。低BMI

患者は、心筋障害作用を有するtumor necrosis factor (TNF)や他の炎症性サイトカインが高BMI患者と比べて増加していることが報告されている²⁷。また、脂肪組織は、心筋障害作用のあるTNF α を中和する可溶性腫瘍壊死因子レセプターを産生し心筋保護作用をもたらして、死亡率が低くなる可能性が示唆されている^{28, 29}。下部消化管出血患者におけるobesity paradoxの機序は明らかではないが、低BMI患者は心筋保護の予備能が低く、出血による影響を受けやすく、生存に不利な可能性が推察される。

本研究には、いくつかの欠点がある。第一に、多くの患者において出血源のデータを得ることができなかった。しかしながら、本研究における各出血源別の院内死亡率の範囲は0.7-19.1%で、この範囲は先行研究の結果と一致していた¹⁰。出血源のデータが十分に得られなかった理由は、出血源の鑑別診断が困難であったか、ただデータの入力が十分でなかったことが考えられる。しかしながら、院内死亡の危険因子は、全下部消化管出血患者の解析においても(表2)、出血源不明患者のサブグループ解析においても、ほぼ同様であった(表4)。第二に、直接の死因のデータを得ることができなかった。DPCデータベースは、全国規模の大規模データベースではあるが、各患者の臨床経過に関する詳細なデータが含まれていない。出血多量によって死亡したのか、出血後に起きたその他の有害事象で死亡したのか判別することはできなかった。第三に、本研究結果はDPC非参加病院の患者に対して一般化することはできない。

本検討は、日本の全国規模の大規模データベースを用いて、下部消化管出血患者の院内死亡率と死亡の危険因子を解析した。院内死亡率は2.5%で、年齢、性別、併存疾患、出血源、病院の種類、NSAIDs、BMI、輸血と治療が院内死亡の危険因子であった。

第二章 原因不明の消化管出血患者の予後

緒言

本研究の第一章の検討において、出血源の詳細なデータが得られない患者は3割を占めた。そこで、第二章においては、この患者集団を対象として、予後の検討を行った。

一般的に、原因不明の消化管出血(obscure gastrointestinal bleeding, OGIB)は、消化管出血の約5%を占め、小腸から出血することが多い³⁰。2000年に臨床応用されたカプセル内視鏡は、従来の内視鏡では診断することが困難であった、小腸を観察することができる³¹。

最近、欧州消化器内視鏡学会からOGIBの治療方針の決定に関するガイドラインが出版された³²。ガイドラインは、カプセル内視鏡の検査所見に基づいて治療方針を決定することを推奨している。例えば、カプセル内視鏡検査において、小腸血管異形成、潰瘍、腫瘍、静脈瘤などの所見が見られた場合には、さらなる検査もしくは治療を行い、出血を示唆する所見が見られない場合には、経過観察を行うことである。しかしながら、これらの提言は、十分なデータに基づいて行われていない。どのくらいの頻度でOGIB患者は再出血するのか？OGIB患者は初回出血後に経過観察を必要とするのか？様々な課題が解決されていない。韓国で行われた305人のOGIB患者を対象としたコホート研究において、

再出血率は36カ月で約20%であったこと報告されている³³。しかしながら、この研究においては、再出血の危険因子について十分な検討が行われておらず、再出血を予測するモデルは確立されていない。再出血を起こすリスクが高い患者を予測するモデルを確立することは重要な課題である。そこで、本検討では、OGIB患者を対象として、再出血を予測するモデルの確立を行った。

目的

東京大学消化器内科および関連施設において、カプセル内視鏡検査を行った OGIB 患者を対象にして以下の検討を行った。

- (1) OGIB の再出血率を明らかにする。
- (2) OGIB の再出血を予測するモデルを確立する。
- (3) 予測モデルがアウトカム(再出血、輸血、入院期間、死亡)に適応することができるか評価する。

対象と方法

1) 研究デザイン

後ろ向きコホート研究

2) 対象症例

2009年1月から2014年7月までの期間に、東京大学医学部附属病院消化器内科およびJR東京総合病院消化器内科、日本赤十字医療センター消化器内科、東京警察病院消化器内科においてカプセル内視鏡検査を施行した検査の重複を除いたOGIB患者を対象とした。OGIBは、3カ月以内に施行された上部消化管内視鏡検査もしくは下部消化管内視鏡検査で明らかな出血源の診断がつかない消化管出血と定義した。これらの症例のうち、上部消化管内視鏡検査、下部消化管内視鏡検査によって出血源の診断がついた症例は除外した。

3) 出血源診断のアルゴリズム

カプセル内視鏡検査は、PillCam[®] SB または SB2 カプセル (Covidien 社製)を用いて行った。患者は、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。カプセル内視鏡検査を行うタイミングは、各主治医によって決定された。カプセル内視鏡検査の読影は、東京大学医学部附属病院、JR東京総

合病院、日赤医療センターの各施設において、読影経験を3-7年有する7人の消化器内科医によって行われた。さらに、カプセル内視鏡検査所見は、過去の報告に基づいた分類を用いて再評価された³³。

カプセル内視鏡検査にて、小腸に出血源が同定された場合は、シングルバルーン[®] (オリンパス社製)もしくはダブルバルーン[®] 内視鏡検査(富士フイルム社製)(バルーン内視鏡検査)を施行した。検査の3~5時間前に経口腸管洗腸液(ポリエチレングリコール液)を飲用させて、洗腸を行った。バルーン内視鏡検査は、東京大学医学部附属病院もしくはJR 東京総合病院にて施行した。バルーン内視鏡検査は、カプセル内視鏡検査所見に基づいて、病変に近い経口もしくは経肛門法にて施行した。初回のバルーン内視鏡検査で病変まで到達できなかった場合は、最深部にて点墨によるマーキングを行い、数日以内に2回目のバルーン内視鏡を反対側から施行した。

4) 止血治療のアルゴリズム

(1)血管異形成、潰瘍病変に対しては、内視鏡的止血術(アルゴンプラズマ焼灼、クリッピング、もしくはポリドカノール局所注入療法)を行った。(2)ポリープ病変に対しては、内視鏡的粘膜切除術を行った。(3)腫瘍病変に対しては、外科手術を行った。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。

5) アウトカム

アウトカムは、再出血、輸血施行、入院期間、死亡である。再出血は、血便、下血、吐血などの顕性出血(overt bleeding)もしくは、血液ヘモグロビン値が 2 g/dL 以上低下する貧血の進行などの非顕性出血(occult bleeding)と定義した。

再出血源は、カプセル内視鏡検査、上下部消化管内視鏡検査、バルーン内視鏡検査によって同定した。再出血源は、小腸再出血、小腸外再出血、出血源不明の 3 群に分類した。輸血は、ヘモグロビン値 8 g/dL 未満の場合に施行した。死因は、剖検、病理診断、画像診断に基づいて診断した。

6) 評価項目

(1) 年齢、性別、併存疾患、喫煙、飲酒、overt bleeding の有無、カプセル内視鏡検査時の血液ヘモグロビン値を調べた。年齢は中央値から 65 歳未満、65 歳以上の 2 群に分類した。

(2) 併存疾患は高血圧、脂質異常、糖尿病³⁵、虚血性心疾患、脳血管疾患、慢性心不全、慢性腎不全³⁶、慢性閉塞性肺疾患³⁷、肝硬変の有無を調べた。高血圧は、安静時収縮期血圧が 140mmHg を超える患者と定義した。脂質異常は、脂質

異常に対して内服加療を行っている患者と定義した。虚血性心疾患は、心筋梗塞もしくは狭心症の既往がある患者と定義した。脳血管疾患は、脳梗塞もしくは脳出血の既往がある患者と定義した。肝硬変は Child-Pugh 分類の Grade B もしくは C と定義した³⁸。

(3) 以下の薬剤の処方の有無を調べた。低用量アスピリン、チエノピリジン、ワルファリン、非ステロイド性抗炎症薬(non-steroidal anti-inflammatory drugs、NSAIDs) (メフェナム酸、インドメタシン、アセメタシン、インドメタシンフェルネシル、スリンダク、モフェゾラク、エトドラク、ナブメトン、イブプロフェン、フルルビプロフェンアキセチル、ケトプロフェン、プラノプロフェン、チアプロフェン、ピロキシカム、アンピロキシカム、チアラミド、エモルファゾン、セレコキシブ、ナプロキセン、ジクロフェナク、メロキシカム、ロキソプロフェン、ロルノキシカム、フェルビナク)

(4) カプセル内視鏡所見は有意所見と非有意所見の 2 群に分類した。有意所見は、血管異形成、潰瘍、びらん、腫瘍、静脈瘤、活動性の出血と定義した³⁹。非有意所見は、静脈拡張、憩室、結節、粘膜発赤と定義した³⁹。

(5) 原因不明の消化管出血に対する止血治療を調べた。止血治療は、内視鏡治療、Interventional Radiology、外科手術の 3 群に分類した。

7) 統計解析

再出血を **primary outcome** とし、最終受診日を打ち切りとした。 Kaplan-Meier 法を用いて累積再出血率を算出した。危険因子の単変量解析では、コックス比例ハザードモデルを用いて **hazard ratio (HR)** を抽出した。さらに、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、コックス比例ハザードモデルを用いて補正ハザード比(**adjusted HR**)を抽出し、**p 値** が 0.05 未満の各危険因子を用いて再出血予測モデルを確立した。各危険因子の重みづけは、回帰係数に基づいて決定した。再出血予測モデルの精度は、**Harrell's method** を用いて **C 統計量(c-statistic)**によって評価した⁴⁰。

輸血施行、入院期間、死亡を **secondary outcome** とした。再出血予測モデルとアウトカム(再出血、輸血施行、入院期間、死亡)の関連は **Cochran–Armitage test** を用いて評価した。**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2014年7月までの期間にカプセル内視鏡検査が施行された患者は567人であった。このうち、消化管出血を来していない患者171人、上部消化管もしくは下部消化管に出血源を同定することができた患者76人は今回の検討から除外し、320人を検討した。

OGIB患者320人の年齢、性別、併存疾患、喫煙・飲酒歴、薬剤、血液ヘモグロビン値、カプセル内視鏡所見、出血源、治療を表1に示す。年齢平均値は65歳、女性が141人(44.0%)であった。Overt bleedingは、148人(46%)に認められた。出血からカプセル内視鏡検査を施行するまでの期間の中央値は13日間であった。カプセル内視鏡、バルーン内視鏡検査による全小腸観察率は84%(269/320人)であった。最も頻度の高い出血源は、小腸潰瘍・びらん71人(22.2%)であった。

表 1 OGIB 患者の患者背景

平均年齢、歳	65.0 ± 14.9
性別、女	141 (44)
病院の種類	
非大学病院	115 (36)
大学病院	205 (64)
併存疾患	
高血圧症	127 (40)
脂質異常症	48 (15)
糖尿病	62 (19)
虚血性心疾患	48 (15)
脳血管疾患	27 (8)
慢性心不全	20 (6)
慢性腎不全	56 (17)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.3)
肝硬変	53 (17)
喫煙者	57 (20)
飲酒者	139 (48)

入院中発症	16 (5)
血行動態不安定*	8 (3)
内服薬	
低用量アスピリン	76 (24)
チエノピリジン	19 (7)
ワルファリン	47 (15)
NSAIDs	36 (11)
Overt bleeding**	172 (54)
平均血液ヘモグロビン値、g/dL	10.1 ± 2.4
血液ヘモグロビン値 10 g/dL 未満の低下	152 (48)
出血からカプセル内視鏡施行までの期間の中央値、日	13 [5–38]
カプセル内視鏡有意所見†	92 (29)
出血源	
小腸潰瘍・びらん	71 (22.2)
小腸腫瘤	14 (4.4)
小腸血管異形成	20 (6.3)
その他‡	10 (3.1)
出血源不明	205 (64.0)

止血治療あり	24 (7.5)
内視鏡	17 (71)
IVR	1 (4)
外科手術	6 (25)

()内は%を表示

±は標準偏差を表示

[]内は四分位を表示

* 血行動態不安定は収縮期血圧 115mmHg 未満かつ心拍数 100回/分を超える場合と定義した⁴¹

** 血便、下血、吐血の顕性消化管出血

† 小腸血管異形成 (n = 24)、小腸潰瘍 (n = 30)、小腸腫瘍 (n = 14)、小腸静脈瘤 (n = 2)、小腸活動性出血 (n = 22)

†† 小腸静脈瘤 (n = 2)、門脈圧亢進症性小腸症 (n = 1)、吻合部病変 (n = 2)、放射線小腸炎 (n = 1)、動静脈奇形 (n = 1)、メッケル憩室 (n = 1)、小腸憩室出血 (n = 2)

NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs; IVR, interventional radiology

2) アウトカム

平均観察期間 18.3 カ月中、43 人(13.4%)に再出血を認め、うち overt bleeding は、39 人であった。再出血患者の再出血源を表 2 に示す。再出血源は、小腸 17 人(40%)、小腸外 13 人(30%)、出血源不明 13 人(30%)であった。再出血源が小腸出血と同等できた患者 17 人において、12 人(70.6%)は再出血源が初回出血源と一致していた(表 3)。

累積再出血率は、12 カ月で 11.0%、36 カ月で 18.5%、60 カ月で 35.3%であった(図 1)。再出血した 43 人中、9 人は止血治療を要し(8 人内視鏡治療、1 人 IVR)、34 人は自然止血が得られた。

輸血を行った患者は 33 人(10.3%)、平均入院期間は 9.8 日であった。死亡した患者は 19 人(5.9%)であった。19 人の死因は、1 人が出血関連死、18 人が出血に関連しない死亡であった(悪性腫瘍 10 人、肝硬変 1 人、脳血管疾患 2 人、肺炎 1 人、膠原病 2 人、肺血栓塞栓症 1 人、自殺 1 人)。

表 2 再出血源 (n = 43)

小腸	
潰瘍	5 (12)
びらん	3 (7)
血管異形成	7 (16)
静脈瘤	1 (2)
門脈圧亢進症性小腸症	1 (2)
小腸外	
胃十二指腸潰瘍	3 (7)
血管異形成	2 (5)
食道胃静脈瘤	3 (7)
大腸潰瘍	3 (7)
大腸びらん	1 (2)
痔核出血	1 (2)
出血源不明	13 (30)

()内は%を表示

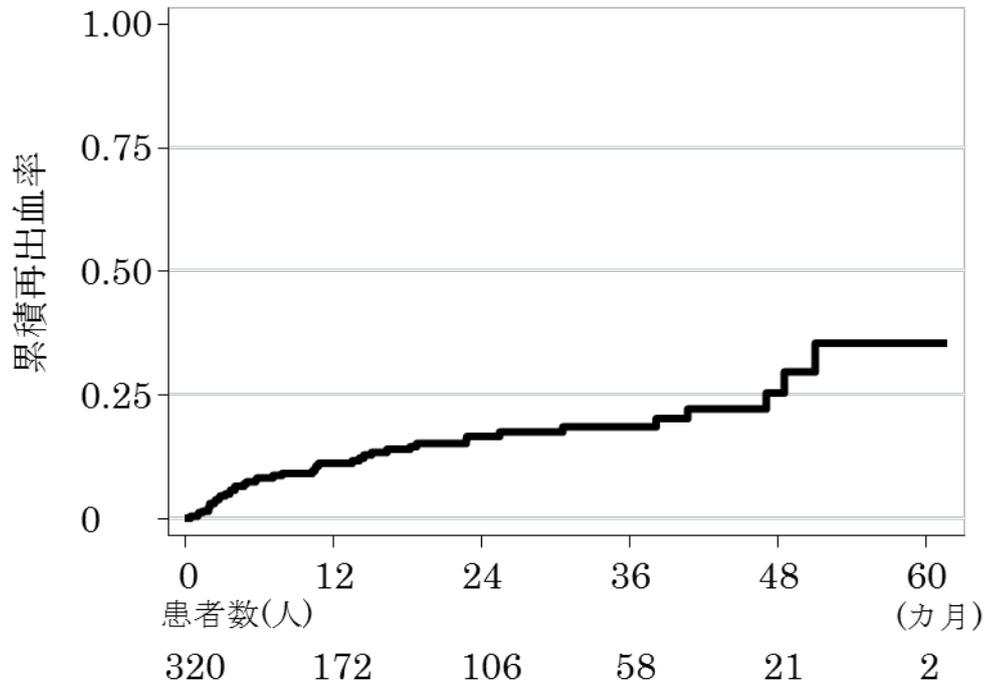
表 3 再出血源が小腸出血と同定できた患者における初回出血源と再出血源の

一致 (n = 17)

再出血源	再出血患者数	初回出血源が一致	
		した患者数	しない患者数
潰瘍	5	3 (60)	2 (40)
びらん	3	2 (67)	1 (33)
血管異形成	7	5 (71)	2 (29)
静脈瘤	1	1 (100)	0
門脈圧亢進症性小腸症	1	1 (100)	0

()内は各再出血源における%を表示

图1 累积再出血率



3) 再出血予測モデル

再出血危険因子の単変量解析の結果を表 4 に示す。再出血は、女性、肝硬変、ワルファリン使用、overt bleeding、血液ヘモグロビン値低下、カプセル内視鏡有意所見のある患者が有意に高率であった。

再出血危険因子の多変量解析の結果を表 5 に示す。女性、肝硬変、ワルファリン使用、overt bleeding、カプセル内視鏡有意所見の因子は、独立した再出血の危険因子であった。これらの危険因子を用いて、予測モデルを確立した。各危険因子の回帰係数は同等であり、各因子の重みづけは同等とした。予測モデルの c-statistic は、0.733 (95%信頼区間 0.648–0.818)であった。

表 4 OGIB 患者における再出血危険因子：単変量解析

因子	患者数	再出血 患者数	ハザード比	P 値
年齢				
65 歳未満	132	15	1	
65 歳以上	188	28	1.3 (0.70–2.45)	0.399
性別				
男	179	18	1	
女	141	25	2.0 (1.09–3.67)	0.023
病院の種類				
非大学病院	115	15	1	
大学病院	205	28	0.8 (0.42–1.48)	0.451
併存疾患				
高血圧症				
なし	193	24	1	
あり	127	19	1.0 (0.57–1.89)	0.907
脂質異常症				
なし	272	36	1	

あり	48	7	1.1 (0.50–2.52)	0.785
糖尿病				
なし	258	34	1	
あり	62	9	1.0 (0.49–2.15)	0.936
虚血性心疾患				
なし	272	34	1	
あり	48	9	1.4 (0.68–2.99)	0.338
脳血管疾患				
なし	293	40	1	
あり	27	3	0.8 (0.26–2.70)	0.759
慢性心不全				
なし	300	41	1	
あり	20	2	0.7 (0.18–3.00)	0.657
慢性腎不全				
なし	264	33	1	
あり	56	10	1.7 (0.85–3.53)	0.105
慢性閉塞性肺疾患				
なし	319	43	1	

あり	1	0	N/A	0.651
肝硬変				
なし	267	28	1	
あり	53	15	2.4 (1.26–4.46)	0.006
喫煙				
なし	233	36	1	
あり	57	4	0.5 (0.17–1.32)	0.143
飲酒				
なし	153	20	1	
あり	139	20	1.1 (0.58–2.00)	0.809
入院中発症				
なし	304	42	1	
あり	16	1	0.4 (0.06–2.95)	0.355
血行動態不安定*				
なし	312	42	1	
あり	8	1	1.5 (0.20–11.0)	0.689
内服薬				
低用量アスピリン				

なし	244	35	1	
あり	76	8	0.6 (0.29–1.34)	0.217
チエノピリジン				
なし	301	42	1	
あり	19	1	0.3 (0.03–1.84)	0.142
ワルファリン				
なし	273	32	1	
あり	47	11	2.0 (1.00–3.94)	0.047
NSAIDs				
なし	284	38	1	
あり	36	5	1.1 (0.43–2.79)	0.845
Overt bleeding**				
なし	148	16	1	
あり	172	27	2.0 (1.06–3.66)	0.029
血液ヘモグロビン値 10 g/dL				
未満の低下				
なし	168	15	1	
あり	152	28	2.1 (1.13–3.95)	0.017

カプセル内視鏡有意所見

なし	228	24	1	
あり	92	19	2.0 (1.08–3.60)	0.024
止血治療				
なし	296	37	1	
あり	24	6	1.9 (0.81–4.61)	0.130

()内は 95%信頼区間を表示

* 血行動態不安定は収縮期血圧 115mmHg 未満かつ心拍数 100回/分を超える場合と定義した⁴¹

** 血便、下血、吐血の顕性消化管出血

N/A : Not applicable

表 5 OGIB 患者における再出血危険因子：多変量解析

因子	補正ハザード比	95%信頼区間	P 値
性別			
男	1		
女	2.0	1.11–3.78	0.021
併存疾患			
肝硬変			
なし	1		
あり	2.6	1.37–4.86	0.003
内服薬			
ワルファリン			
なし	1		
あり	2.4	1.20–4.85	0.013
Overt bleeding			
なし	1		
あり	1.9	1.02–3.55	0.044
カプセル内視鏡有意所見			
なし	1		

あり

2.2

1.20–4.11

0.011

4) 再出血予測モデルのアウトカムへの適応

再出血率は、予測モデルが 0 点で 0% (0/41 人)、1 点で 8.7% (10/115 人)、2 点で 14.7% (16/109 人)、3 点で 30.2% (13/43 人)、4 点で 40.0% (4/10 人)であった。予測モデルと再出血の間には、統計学的に有意な関連を認めた(図 2)。輸血率は、予測モデルが 0 点で 2.4% (1/41 人)、1 点で 7.8% (9/115 人)、2 点で 11.0% (12/109 人)、3 点で 18.6% (8/43 人)、4 点で 30.0% (3/10 人)であった。予測モデルと輸血率の間には有意な関連を認めた(図 3)。入院期間は、予測モデルが 0 点で平均 3.7 日、1 点で平均 5.4 日、2 点で平均 9.9 日、3 点で平均 19.9 日、4 点で平均 31.7 日であり、予測モデルと入院期間の間には有意な関連を認めた(図 4)。死亡率は、予測モデルが 0 点で 0% (0/41 人)、1 点で 3.5% (4/115 人)、2 点で 8.3% (9/109 人)、3 点で 7.0% (3/43 人)、4 点で 30.0% (3/10 人)であり、予測モデルと死亡率の間には有意な関連を認めた(図 5)。

図2 予測モデルと再出血率

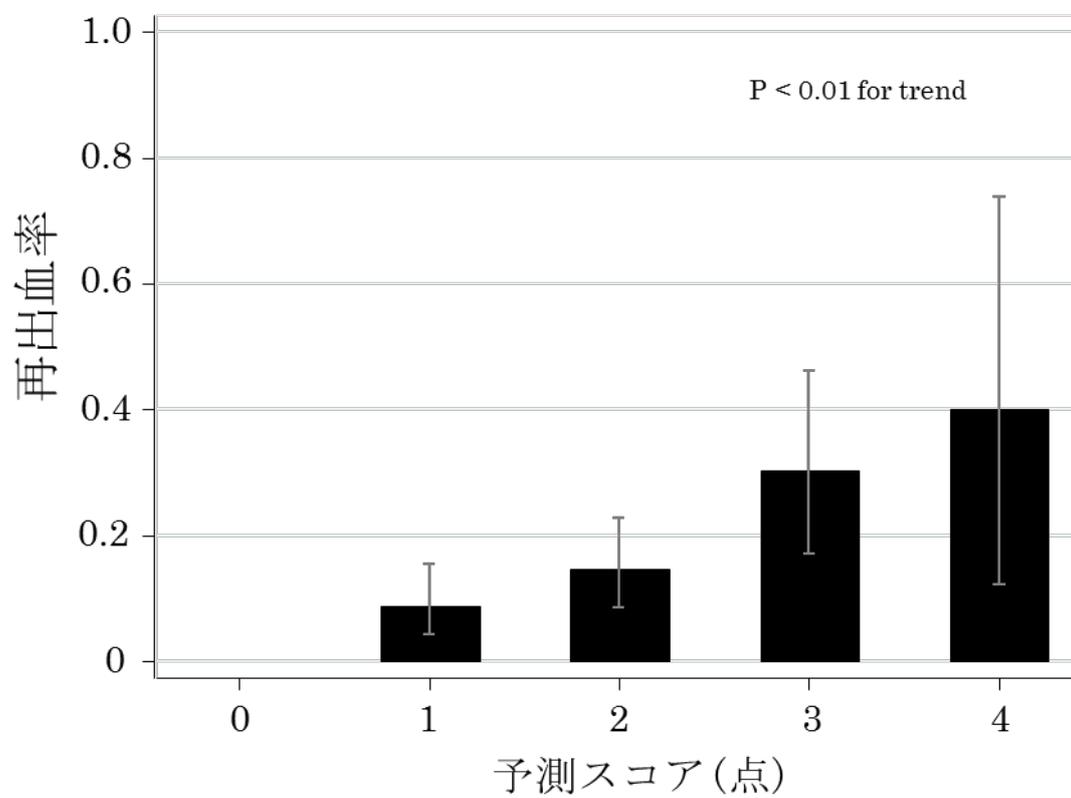


図3 予測モデルと輸血率

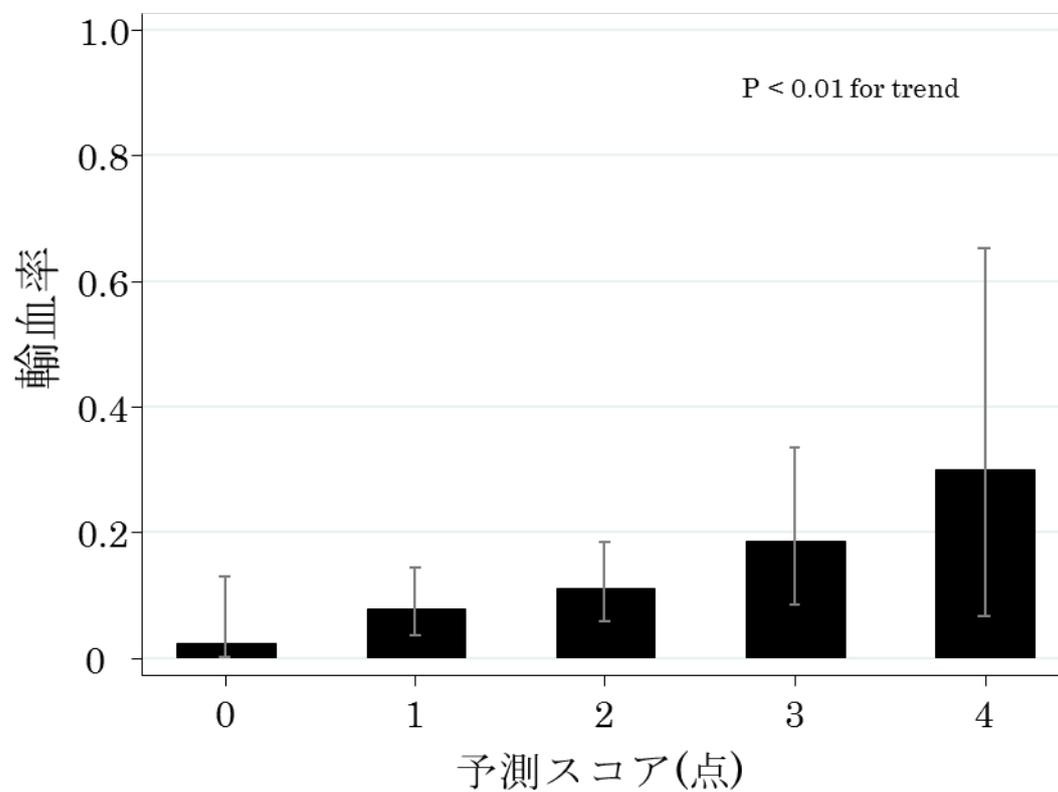


図4 予測モデルと入院期間

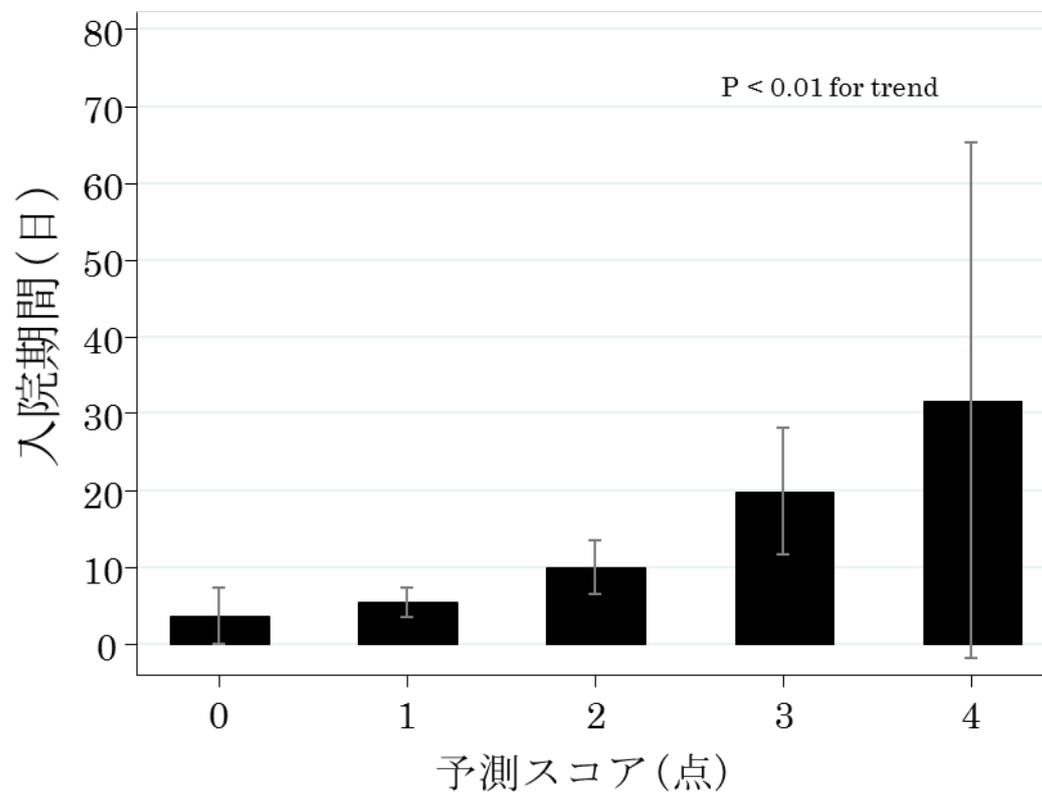
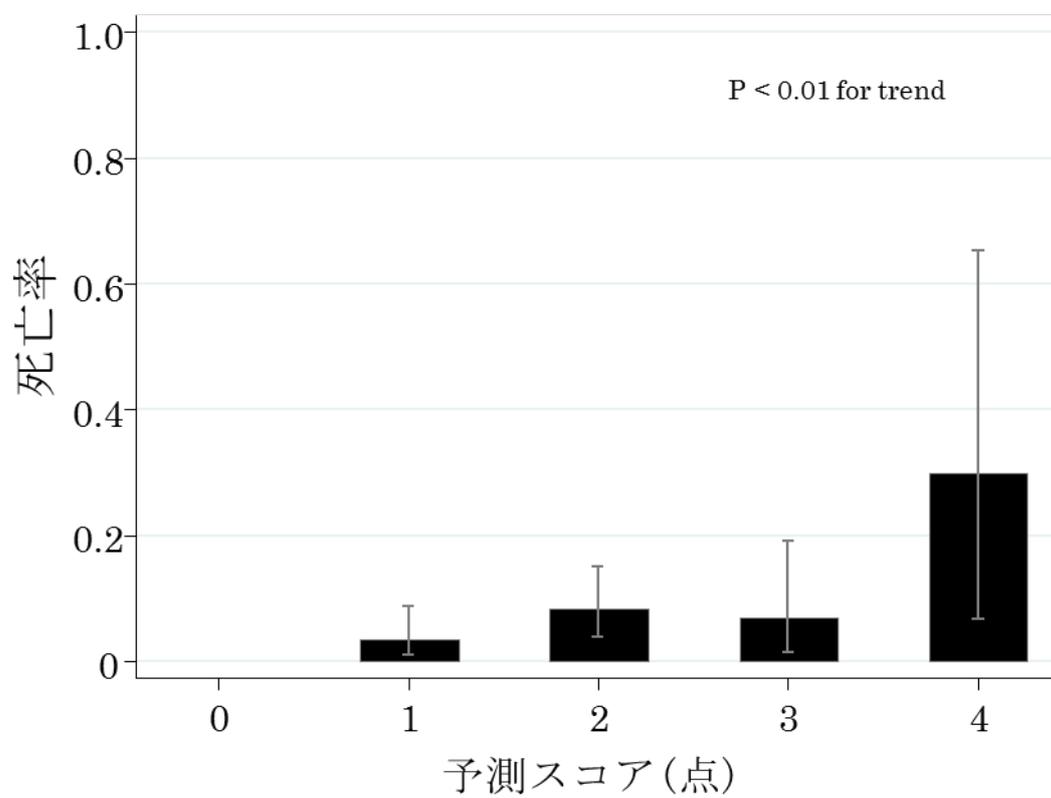


図5 予測モデルと死亡率



考察

いくつかのコホート研究が OGIB の再出血率は、11-58 カ月で 20-37% と報告している^{33,42,43}。本研究結果は、これらの研究結果と一致していた。また、出血源の小腸潰瘍、小腸腫瘍、小腸血管異形成の割合も本研究結果は先行研究の結果と一致していた^{33,42,43}。OGIB の原因となる小腸疾患は複数あるが、カプセル内視鏡検査はこれらの出血源を十分に鑑別できることが示唆された。

本研究において、再出血源が小腸出血と同定できた患者の 7 割は、再出血源と初回出血源が一致していた。小腸血管異形成の患者を対象とした先行研究においても、再出血患者の 8 割は、初回出血源と同じ小腸血管異形成から再出血したことが報告されており^{33,42,43}、この結果は本研究の結果を支持するものであった。

OGIB の再出血率は、上部消化管出血や下部消化管出血の再出血率よりも低かった^{44,45}。OGIB 患者においては、再出血の危険が高い患者に限って、その後の経過に注意を払う必要があると考える。

では、どのような患者が再出血の危険が高いのか？これまでの研究においては、overt bleeding やカプセル内視鏡有意所見が再出血の危険因子と報告されているが³³、再出血の予測モデルは確立されていなかった。そこで、本研究は、多数の OGIB 患者を調査し、再出血を予測することができる予測モデルを確立した。

本研究において、カプセル内視鏡有意所見の再出血率は、非有意所見よりも有意に高率であった。本研究結果は、欧州消化器内視鏡学会のガイドラインで述べられている、カプセル内視鏡の検査所見に基づいて治療方針を決定する提言³²を支持している。さらに本研究によって、女性、肝硬変、ワーファリン使用、**overt bleeding** も再出血の有意な危険因子であることが明らかになった。Arakawaらは、カプセル内視鏡検査が行われた OGIB 患者を後ろ向きに調査し、肝硬変を含む併存疾患を有する患者の再出血率が有意に高率であったと報告している⁴⁶。Samahaらは、バルーン内視鏡検査が行われた OGIB 患者を後ろ向きに調査し、ワーファリン使用の再出血率が有意に高率であったと報告している⁴⁷。また、Minらは、カプセル内視鏡検査が行われた OGIB 患者を前向きに調査し、**overt bleeding** の再出血率が有意に高率であったと報告している³³。これらの因子は、再出血の危険因子として妥当性があり、先行研究の結果は、本研究結果を支持するものであった。肝硬変とワーファリン使用は、出血傾向と関連しており、再出血の危険因子になったと推察される。

本研究の再出血予測モデルの精度は高く、さらにモデルは、他のアウトカム(輸血、入院期間、死亡)とも有意に関連することが明らかになった。この結果は、日常診療において、患者の治療方針を決定する際や、その後の経過観察を行う場合に、有用な情報を提供することができる。本研究結果から、以下の経過観

察の期間を推奨する。①危険因子を持たない患者は、経過観察は不要である、②1つ以上の危険因子を有する患者は、1年以内の再出血率が20%近くに及ぶため、1年間は経過観察を行う、③4つ以上の危険因子を有する患者は、1年半での再出血率が40%に及ぶため、1年以上経過観察を行う。

本研究において、出血関連死は1人のみで、その他の死因の全ては、出血に関連しない、悪性腫瘍や心血管疾患によるものであった。Rockallらは、上部消化管出血患者における、出血関連死は14.0%であることを報告している⁴⁴、Aokiらは、下部消化管出血患者における、出血関連死は0.6%であることを報告している⁴⁵。OGIBと上部消化管出血患者の出血関連死の割合の違いは、出血の重症度であると推察する。上部消化管出血は多量出血を来し、一方で、OGIBは多量出血を来していない可能性がある。本研究における、血行動態不安定率は3%で、上部消化管の27%⁴⁴よりも低率であった。

本研究の利点は、多施設において、多数のOGIB患者の長期に渡る詳細なデータを調査したことである。しかしながら、いくつかの欠点もある。第一に、研究デザインが後ろ向きコホート研究であるため、転居等の理由により、観察が打ち切りとなり、再出血や死亡のイベントを見逃している患者がいる可能性がある。第二に、今回確立した予測モデルを、他のコホート集団に適応できるかどうか、検証研究を行っていない点である。

本検討は、OGIB の累積再出血率が 12 カ月で 11.0%、60 カ月で 35.3%になることを明らかにした。5 つの危険因子を用いた再出血の予測モデルは、再出血のみでなく、輸血、入院期間、死亡も予測することができた。

まとめ

- (1) 日本全国規模の入院データベースを用いて、下部消化管出血患者の院内死亡率は2.5%であることを明らかにした。
- (2) 年齢、性別、併存疾患、病院の種類、NSAIDs、BMI、輸血と止血治療が院内死亡の危険因子であった。
- (3) OGIB の累積再出血率は12 カ月で11.0%、60 カ月で35.3%であった。
- (4) OGIB 患者において、5つの危険因子(女性、肝硬変、ワーファリン使用、overt bleeding、カプセル内視鏡有意所見)を用いた再出血の予測モデルは、再出血のみでなく、輸血、入院期間、死亡も予測することができた。

おわりに

本研究によって、下部消化管出血患者の院内死亡率や輸血率、それに関連する危険因子が明らかになった。本研究で明らかになった院内死亡率は、患者や主治医に対して、死亡の危険に関する正確な情報を提供することができると思う。また、出血源不明の患者においても、カプセル内視鏡検査所見と患者因子を組み合わせた再出血予測モデルを作成したことで、再出血を予測し、リスクを層別化することが可能であった。再出血のリスクが低い患者においては、受診回数や内視鏡検査回数を減らすことができ、再出血のリスクが高い患者においては、内視鏡検査回数を増やすことで、再出血率を減らすことができる可能性がある。実臨床においては、リスクに応じた適切な診療を行い、可能であれば危険因子を取り除くことが重要であると考えます。

今後の研究の展望について、本研究で確立した OGIB の再出血予測モデルの検証研究を行い、本モデルが他の患者集団に適用することができるのか、外的妥当性を調べる予定である。下部消化管出血患者の予後を改善するために、さらなる研究を行う必要があると考えます。

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、山地裕先生、吉田俊太郎先生、平田喜裕先生、東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻臨床疫学・経済学 康永秀生先生、日本赤十字医療センター消化器内科 光野雄三先生、東京警察病院消化器内科 小椋啓司先生、JR 東京総合病院消化器内科 岡本真先生に深く感謝いたします。

参考文献

1. Longstreth GF. Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage: A population-based study. *Am J Gastroenterol*;92:419-24 1997.
2. Lanas A, Perez-Aisa M.A, Feu F, Ponce J, Saperas E, Santolaria S, Rodrigo L, Balanzo J, Bajador E, Almela P, Navarro JM, Carballo F, Castro M, Quintero E. A nationwide study of mortality associated with hospital admission due to severe gastrointestinal events and those associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. *Am J Gastroenterol*;100:1685-93 2005.
3. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Polo-Tomas M, Ponce M, Alonso-Abreu I, Perez-Aisa MA, Perez-Gisbert J, Bujanda L, Castro M, Munoz M, Rodrigo L, Calvet X, Del-Pino D, Garcia S. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol*;104:1633-41 2009.
4. Arroja B, Cremers I, Ramos R, Cardoso C, Rego AC, Caldeira A, Eliseu L, Silva JD, Gloria L, Rosa I, Pedrosa J. Acute lower gastrointestinal bleeding management in portugal: A multicentric prospective 1-year survey. *Eur J Gastroenterol Hepatol*;23:317-22 2011.

5. Angtuaco TL, Reddy SK, Drapkin S, Harrell LE, Howden CW. The utility of urgent colonoscopy in the evaluation of acute lower gastrointestinal tract bleeding: A 2-year experience from a single center. *Am J Gastroenterol*;96:1782-5 2001.
6. Browder W, Cerise EJ, Litwin MS. Impact of emergency angiography in massive lower gastrointestinal bleeding. *Ann Surg*;204:530-6 1986.
7. Chaudhry V, Hyser MJ, Gracias VH, Gau FC. Colonoscopy: The initial test for acute lower gastrointestinal bleeding. *Am Surg*;64:723-8 1998.
8. Leitman IM, Paull DE, Shires GT,3rd. Evaluation and management of massive lower gastrointestinal hemorrhage. *Ann Surg*;209:175-80 1989.
9. Richter JM, Christensen MR, Kaplan LM, Nishioka NS. Effectiveness of current technology in the diagnosis and management of lower gastrointestinal hemorrhage. *Gastrointest Endosc*;41:93-8 1995.
10. Strate LL, Ayanian JZ, Kotler G, Syngal S. Risk factors for mortality in lower intestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol*;6:1004-10 2008.

11. Wilcox CM, Alexander LN, Cotsonis GA, Clark WS. Nonsteroidal antiinflammatory drugs are associated with both upper and lower gastrointestinal bleeding. *Dig Dis Sci*;42:990-7 1997.
12. Bramer GR. International statistical classification of diseases and related health problems. tenth revision. *World Health Stat Q*;41:32-6 1988.
13. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*;40:373-83 1987.
14. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, Luthi JC, Saunders LD, Beck CA, Feasby TE, Ghali WA. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care*;43:1130-9 2005.
15. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*;894:1-253 2000.
16. Hubbard AE, Ahern J, Fleischer NL, Van der Laan M, Lippman SA, Jewell N, Bruckner T, Satariano WA. To GEE or not to GEE: Comparing population average and

mixed models for estimating the associations between neighborhood risk factors and health. *Epidemiology*;21:467-74 2010.

17. Comay D, Marshall JK. Resource utilization for acute lower gastrointestinal hemorrhage: The ontario GI bleed study. *Can J Gastroenterol*;16:677-82 2002.

18. Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, Stukel TA, Lucas FL, Batista I, Welch HG, Wennberg DE. Hospital volume and surgical mortality in the united states. *N Engl J Med*;346:1128-37 2002.

19. Laine L, Smith R, Min K, Chen C, Dubois RW. Systematic review: The lower gastrointestinal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther*;24:751-67 2006.

20. Bjarnason I, Hayllar J, MacPherson AJ, Russell AS. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology*;104:1832-47 1993.

21. Singh S, Graff LA, Bernstein CN. Do NSAIDs, antibiotics, infections, or stress trigger flares in IBD? *Am J Gastroenterol*;104:1298-313 2009.

22. 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*;51:116-20 2008.
23. Graham DY, Opekun AR, Willingham FF, Qureshi WA. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users. *Clin Gastroenterol Hepatol*;3:55-9 2005.
24. Isomura Y, Yamaji Y, Yamada A, Watanabe Y, Suzuki H, Kobayashi Y, Yoshida S, Watabe H, Hirata Y, Yoshida H, Koike K. Irsogladine improves small-intestinal injuries in regular users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastrointest Endosc*;80:118-25 2014.
25. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, Moore SC, Tobias GS, Anton-Culver H, Freeman LB, Beeson WL, Clipp SL, English DR, Folsom AR, Freedman DM, Giles G, Hakansson N, Henderson KD, Hoffman-Bolton J, Hoppin JA, Koenig KL, Lee IM, Linet MS, Park Y, Pocobelli G, Schatzkin A, Sesso HD, Weiderpass E, Willcox BJ, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Willett WC, Thun MJ. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*;363:2211-9 2010.

26. Uretsky S, Messerli FH, Bangalore S, Champion A, Cooper-Dehoff RM, Zhou Q, Pepine CJ. Obesity paradox in patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Med*;120:863-70 2007.
27. Feldman AM, Combes A, Wagner D, Kadakomi T, Kubota T, Li YY, McTiernan C. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol*;35:537-44 2000.
28. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*;38:789-95 2001.
29. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Bulmer K, Holly JM, Yudkin JS, Coppack SW. Production of soluble tumor necrosis factor receptors by human subcutaneous adipose tissue in vivo. *Am J Physiol*;277:E971-5 1999.
30. Pennazio M, Eisen G, Goldfarb N, ICCE. ICCE consensus for obscure gastrointestinal bleeding. *Endoscopy*;37:1046-50 2005.

31. Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E, Abbiati C, Beccari G, Rossini FP, De Franchis R. Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: Report of 100 consecutive cases. *Gastroenterology*;126:643-53 2004.
32. Pennazio M, Spada C, Eliakim R, Keuchel M, May A, Mulder CJ, Rondonotti E, Adler SN, Albert J, Baltés P, Barbaro F, Cellier C, Charton JP, Delvaux M, Despott EJ, Domagk D, Klein A, McAlindon M, Rosa B, Rowse G, Sanders DS, Saurin JC, Sidhu R, Dumonceau JM, Hassan C, Gralnek IM. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European society of gastrointestinal endoscopy (ESGE) clinical guideline. *Endoscopy*;47:352-86 2015.
33. Min YW, Kim JS, Jeon SW, Jeon YT, Im JP, Cheung DY, Choi MG, Kim JO, Lee KJ, Ye BD, Shim KN, Moon JS, Kim JH, Hong SP, Chang DK. Long-term outcome of capsule endoscopy in obscure gastrointestinal bleeding: A nationwide analysis. *Endoscopy*;46:59-65 2014.
34. Saurin JC, Delvaux M, Gaudin JL, Fassler I, Villarejo J, Vahedi K, Bitoun A, Canard JM, Souquet JC, Ponchon T, Florent C, Gay G. Diagnostic value of endoscopic

capsule in patients with obscure digestive bleeding: Blinded comparison with video push-enteroscopy. *Endoscopy*;35:576-84 2003.

35. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*;20:1183-97 1997.

36. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*;39:S1-266 2002.

37. Viegi G, Pistelli F, Sherrill DL, Maio S, Baldacci S, Carrozzi L. Definition, epidemiology and natural history of COPD. *Eur Respir J*;30:993-1013 2007.

38. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*;60:646-9 1973.

39. Raju GS, Gerson L, Das A, Lewis B, American Gastroenterological Association. American gastroenterological association (AGA) institute technical review on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*;133:1697-717 2007.

40. Harrell FE, Jr, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: Issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med*;15:361-87 1996.
41. Strate LL, Orav EJ, Syngal S. Early predictors of severity in acute lower intestinal tract bleeding. *Arch Intern Med*;163:838-43 2003.
42. Endo H, Matsubashi N, Inamori M, Akimoto K, Ohya T, Yanagawa T, Asayama M, Hisatomi K, Teratani T, Fujita K, Yoneda M, Nakajima A. Rebleeding rate after interventional therapy directed by capsule endoscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding. *BMC Gastroenterol*;8:12 2008.
43. Shinozaki S, Yamamoto H, Yano T, Sunada K, Hayashi Y, Shinhata H, Sato H, Despott EJ, Sugano K. Favorable long-term outcomes of repeat endotherapy for small-intestine vascular lesions by double-balloon endoscopy. *Gastrointest Endosc*;80:112-7 2014.
44. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut*;38:316-21 1996.

45. 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 2015.
46. Arakawa D, Ohmiya N, Nakamura M, Honda W, Shirai O, Itoh A, Hirooka Y, Niwa Y, Maeda O, Ando T, Goto H. Outcome after enteroscopy for patients with obscure GI bleeding: Diagnostic comparison between double-balloon endoscopy and videocapsule endoscopy. *Gastrointest Endosc*;69:866-74 2009.
47. Samaha E, Rahmi G, Landi B, Lorenceau-Savale C, Malamut G, Canard JM, Bloch F, Jian R, Chatellier G, Cellier C. Long-term outcome of patients treated with double balloon enteroscopy for small bowel vascular lesions. *Am J Gastroenterol*;107:240-6 2012.
48. Leung WK, Ho SS, Suen BY, Lai LH, Yu S, Ng EK, Ng SS, Chiu PW, Sung JJ, Chan FK, Lau JY. Capsule endoscopy or angiography in patients with acute overt obscure gastrointestinal bleeding: a prospective randomized study with long-term follow-up. *Am J Gastroenterol*;107:1370-6 2012.