

表 題 大腸憩室出血に対し、スコアリングシステムを用いた新しい治療戦略と、その有効性の検証

論文の区分 論文博士

著 者 名 上原 健志

所 属 自治医科大学附属さいたま医療センター  
消化器内科

2024年 10月 15日申請の学位論文

紹 介 教 員 地域医療学系 専攻 内科系総合医学  
職名・氏名 教授 眞嶋 浩聡

# 目次

第1章	はじめに.....	2
第2章	研究Ⅰ：大腸憩室出血に対して下部内視鏡による出血部位同定を予測するスコアリングシステムの構築....	4
	1. 背景	
	2. 方法	
	3. 結果	
	4. 小括	
第3章	研究Ⅱ：緊急・待機的な内視鏡による憩室出血の臨床管理における、自治医科大学憩室出血スコアの有効性の検証..	13
	1. 背景	
	2. 方法	
	3. 結果	
	4. 小括	
第4章	考察 .....	26
第5章	終わりに.....	33
	謝辞.....	33
	参考文献.....	34

## 第1章 はじめに

大腸憩室症は歴史的に欧米人に多い疾患であったが、近年、高齢化や食生活の欧米化もあり、日本でも増加傾向にある[1-3]。大腸憩室症の増加に伴い、憩室関連疾患の有病率も増加している[2, 4]。その中でも大腸憩室出血は憩室関連疾患の約 23%を占め[4]、下部消化管出血の約 30~50%を占める主要な原因疾患である[4-7]。

日本消化管学会 [8]、欧州消化器内視鏡学会 [9]、米国消化器病学会[10]などのガイドラインでは、下部消化管出血を認めた場合、24 時間以内の緊急内視鏡検査を推奨している。しかし、この推奨の臨床的根拠はあまり明確ではなく、エビデンスレベルも低い[8-10]。憩室出血は他の下部消化管出血と比較して、輸血、画像下治療 (Interventional Radiology : IIR)、外科的止血が必要となるなど、重症化のリスクが高い疾患である[11, 12]。したがって、重症化を可能な限り回避するために、大腸憩室出血症例の最適な管理・治療方法を検討することが临床上非常に重要である。

当院ではこれまで、積極的な内視鏡検査が患者の転帰に寄与すると考え、下部消化管出血に対して積極的な内視鏡的介入を行ってきた。緊急内視鏡検査の利点は、出血の原因を早期に特定できること、活動性出血の有無を直接判断できること、出血源の同定後直ちに止血治療が行えることである [13]。これらの利点は、在院日数の短縮、緊急手術や輸血の回避、患者の全身管理の最適化、医療費の削減に役立つと考えられている [13-16]。しかし、出血源の同定率が低いこと、憩室出血症例の大半が自然止血すること[17-20]、止血処置後の再出血の発生率が高いことなどから、緊急内視鏡検査の治療効果に疑問を呈する報告も多い[14, 21-23]。緊急大腸内視鏡検査が患者、医療者双方に負担の大きな検査であり、憩室出血に関する知見が蓄積されてきたことなどから、治療戦

略を見直す必要性があると考えた。

出血源の同定率に影響を与える要因としては、内視鏡の操作性や内視鏡手技に関するもの、例えば患者到着後 24 時間以内の内視鏡検査の実施、内視鏡検査医の技量、ウォータージェットスコープや内視鏡先端フードの使用、経口洗浄剤の使用などが挙げられる[14, 24-26]。また、いくつかの研究では、「憩室出血の発症リスク因子」として、憩室炎などの局所的要因、高血圧、動脈硬化関連疾患、内臓脂肪の増加などの全身的要因[27, 28]、アルコール摂取、喫煙 (Brinkman Index  $\geq 400$ )、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)、低用量アスピリン、非アスピリン系抗血小板薬の内服、その他の要因が影響することが報告されている[29-31]。しかし、「出血源の同定の予測因子」に関する研究報告はない。出血部位が特定できれば、直ちに止血処置を行うことができ、患者の臨床経過を改善する可能性がある[13, 32]。したがって、我々は出血源の同定の予測に焦点を当て、その特徴を解析することで、「出血源の同定を予測する」ためのスコアリングシステムの構築を目的とし、その有効性の検証を行う事を目標とした。

大腸憩室出血に対して緊急内視鏡検査を行うべきかどうか、スコアリングシステムを用いてより効率的に患者の選別が可能となれば、消化器内科医の判断に頼ることなく効果的な憩室出血の臨床管理を行うことが可能となり、患者・医療者双方の負担軽減に貢献できると考えた。

## 第2章 研究Ⅰ：大腸憩室出血に対して下部内視鏡による出血部位同定を予測するスコアリングシステムの構築

### 1. 背景

大腸憩室症は近年、食物繊維の摂取量の減少など食生活の変化に伴い、世界各地で有病率の増加が報告されている[33]。日本でも食物繊維の摂取量が減少し[34]、大腸憩室症の発生率は今後も増加すると予想されている。この傾向に伴い、憩室関連疾患の有病率も増加している[34, 35]。憩室関連疾患の一つである大腸憩室出血は、血便の原因疾患の約40%を占めており、下部消化管出血を呈する患者の中で最も多い基礎疾患である[1, 35]。高齢化社会の進展や経口抗血栓薬服用患者の増加に伴い、大腸憩室出血の発生率も今後とも増加することが予想されている[36]。

緊急内視鏡検査は、下部消化管出血を呈した患者に対して、外科的治療を回避し、再出血を予防するために有用である[13, 37]。しかし、緊急内視鏡では出血源を同定できないことが多く、日常診療では夜間や休日に対応できる医療スタッフ数が少ないなど様々な制約があるため、緊急内視鏡検査の必要性を的確に判断することが重要である。

当院では24時間オンコール体制で緊急内視鏡検査を行う体制をとっており、救急搬送患者のみならず、他医療機関からの転院患者も多く受け入れている。できるだけ早期に緊急内視鏡検査を行う事を原則とはしているが、緊急内視鏡検査は夜間に要請されることも多く、医療スタッフの負担が大きいことが問題となっていた。また、実際の内視鏡施行のタイミングは、患者のバイタルサイン、併存疾患、薬剤服用歴などを考慮したうえで、担当医が経験的に判断をし

ていたため、担当医毎に判断のばらつきもみられていた。

本研究では、大腸憩室出血患者を初回内視鏡検査で、出血源が同定できた群（同定群）と同定できなかった群（非同定群）の2群に分けてデータを解析した。それぞれの臨床的特徴を分析し、出血源が同定される可能性が高い患者、すなわち緊急内視鏡検査が有益であったといえる患者の臨床的特徴を明らかにすることを目標とした。

## 2. 方法

2010年1月から2014年12月までの5年間に、当院で血便のために大腸内視鏡検査を受けた患者を対象とした。組み入れ基準は以下の通りである：

- 1) 20歳以上の入院患者
- 2) 血便発生後1週間以内に来院した患者
- 3) 当院来院前1ヶ月以内に血便の治療歴のない患者
- 4) 精密検査により大腸憩室出血と診断された患者

除外基準は、大腸憩室出血以外の原因が疑われる患者とした。

最終的に、これらの基準を満たした178人の患者（男性143人、女性35人、平均年齢63±13歳）のデータを本研究で分析した。

患者の医療記録から以下のデータを収集した：年齢、性別、既往歴、常用薬、来院時の身体所見、Charlson comorbidity index（以下 comorbidity index[38, 39]）、検査所見（血液検査、内視鏡検査、CT など）。初回の内視鏡検査時に出血源が同定されたか否かで患者を同定群と非同定群の2群に分け、2群の臨床所見と検査所見をレトロスペクティブに比較分析した。そして、この解析結果に基づいて、初回内視鏡検査時の出血源の同定確率の予測に有用な因子を同定し、その因子を数値化してスコアリングシステムを構築した。

## 大腸憩室出血症の診断

大腸憩室出血の出血源の同定は、大腸内視鏡検査で憩室から活動性の出血が確認された場合、もしくは憩室内に血栓や露出血管など出血の痕跡を示す所見が確認された場合に、「同定できた」と判断した[13, 40]。血便の原因が大腸憩室出血かどうかの判断は、大腸内視鏡検査で前述の所見を認めた場合、もしくは憩室出血以外の出血源を認めず、上部消化管や小腸出血を示唆する所見がない場合において、大腸憩室出血による出血と診断した[13, 40]。大腸内視鏡検査は、消化器内視鏡学会専門医と消化器内科レジデントの2名体制で行った。内視鏡は通常、CF-Q260JまたはPCF-260J（オリンパス社製）のウォータージェットシステム付き1チャンネル内視鏡とアタッチメントフード（オリンパス）を使用した。

## 倫理的配慮

本研究は、自治医科大学附属さいたま医療センター倫理審査委員会の承認（臨 14-133）を得て実施した。匿名化されたデータを取得・利用したため、さいたま医療センターのホームページに示すオプトアウトによる包括同意とし、個々の被験者へのインフォームド・コンセントは不要とした。

## 統計解析

データは平均値±SD または百分率で表した。統計解析は Student の t 検定および Fisher の正確検定を用いて行った。出血源の位置はカイ二乗検定で比較した。単変量解析で有意と同定された因子 ( $P < 0.15$ ) は、後方ステップワイズ選択法を用いて多変量ロジスティック回帰分析モデルに入力した。Receiver Operating Characteristic (ROC) 曲線を参考に、大腸憩室出血患者における出血源の同定成功を予測する因子の適切なカットオフ値を決定した。統計解析はすべて R (The R Foundation for Statistical Computing, version 2.13.0) の

グラフィックユーザーインターフェース GUI である EZR (自治医科大学附属さいたま医療センター) を用いた [41]。P 値が 0.05 未満の差を有意とみなした。

### 3. 結果

#### 同定群と非同定群の比較

178 例中 47 例 (26.4%) で、内視鏡検査で出血源が同定された。同定群、非同定群の患者背景を表 1 に示す。同定群の出血源は盲腸 4 例 (9%)、上行結腸 30 例 (64%)、横行結腸 3 例 (6%)、下行結腸 1 例 (2%)、S 状結腸 9 例 (19%) であった。男女比、発症時年齢、肥満度、喫煙・飲酒歴などでは両群間に有意差は認めなかったが、comorbidity index は同定群 ( $5.4 \pm 2.5$ ) が非同定群 ( $4.5 \pm 2.2$ ) より有意に高かった ( $P=0.0220$ )。しかし、comorbidity index を構成する虚血性心疾患、脳血管疾患、高血圧、糖尿病、腎不全といった疾患別の有病率では有意差は認めなかった。抗血小板薬の内服率には両群間に有意差は認めなかったが、ワルファリンなど抗凝固薬の内服率は、同定群 17%、非同定群 5%で、有意差を認めた ( $P=0.0271$ )。来院時の身体所見については、収縮期/拡張期血圧、脈拍数ともに有意差は認めなかった。来院時の血液検査結果についても、有意差は認めなかった。造影 CT は全体で 47 例 (26%) に施行され、その内訳は同定群 10 例 (21%)、非同定群 38 例 (29%) であり、造影 CT 施行率では有意差は認めなかった。しかし、造影 CT 画像で腸管内造影剤漏出像が確認された患者の割合は同定群 80%で、非同定群の 8%より有意に高かった ( $P=0.0012$ )。内視鏡検査前の経口下剤による前処置施行率、発症から内視鏡検査までの時間、来院から内視鏡検査までの時間では、有意差は認めなかった。手術を必要とした患者もしくは輸血を必要とした患者の割合は、同定群が有意に高かった (それぞれ  $P=0.0083$  および  $P=0.0150$ )。

表 1 憩室出血 178 症例の患者背景

	同定群 (n=47)	非同定群 (n=131)	P 値
<b>患者背景</b>			
男/女	39 / 8	104 / 27	0.6733
年齢	70±13	69±13	0.5529
Body-mass index (BMI)	24.5±3.4	24.0±3.2	0.3705
喫煙歴	26 (58%)	83 (64%)	0.3836
Brinksman index	446±589	513±566	0.4996
常用飲酒	16 (35%)	52 (41%)	0.5935
Comorbidity index	5.4±2.5	4.5±2.2	<b>0.0220</b>
<b>既往歴</b>			
憩室出血の既往	19 (40%)	47 (36%)	0.6008
血液透析	2 (4%)	12 (9%)	0.3604
生活習慣病 (高血圧, 糖尿, 脂質異常症)	30 (64%)	83 (63%)	1
脳血管疾患	5 (11%)	15 (11%)	1
狭心症	16 (34%)	30 (23%)	0.1734
<b>内服薬</b>			
抗血小板薬	18 (38%)	42 (32%)	0.4743
抗凝固薬	8 (17%)	7 (5%)	<b>0.0271</b>
非ステロイド性抗炎症剤 (NSAIDs)	22 (47%)	51 (39%)	0.3892
<b>身体所見</b>			
収縮期血圧, mmHg	131±26	132±25	0.3631
拡張期血圧, mmHg	75±18	77±19	0.5990
心拍数 bpm	82±20	84±17	0.5960
<b>採血所見</b>			
白血球, / $\mu$ L	8022±2496	7883±4098	0.8264
ヘモグロビン, g/dL	11.3±2.4	11±2.7	0.4872
血小板, $\times 10^4$ / $\mu$ L	21.5±6.7	23.3±6.9	0.1271
CRP, mg/dL	1.4±2.9	0.7±2.7	0.1799
アルブミン, g/dL	3.8±0.5	3.8±0.5	0.7856
クレアチニン, mg/dL	1.2±1.1	1.4±2.0	0.4435
<b>検査所見</b>			
造影 CT	10 (21%)	38 (29%)	0.4416
造影 CT で腸管内造影剤漏出像	8 (80%)	3 (8%)	<b>0.0012</b>
発症から下部内視鏡までの時間 (時間)	28.8±41.3	32.6±18.6	0.5797
来院から下部内視鏡までの時間 (時間)	8.3±13.1	12.5±15.5	0.0968
経口腸管洗浄剤の有無	21 (45%)	63 (48%)	0.8657
<b>内視鏡以外の追加治療</b>			
手術	7 (15%)	4 (3%)	<b>0.0083</b>
画像下治療 IVR	2 (4%)	0	0.0686
輸血を受けた患者数	26 (55%)	45 (34%)	<b>0.0150</b>
輸血量, 単位	3.6±4.7	2.3±4.3	0.0731

## カットオフ値の設定

出血源の同定成功を予測するための全パラメータの最適カットオフ値を決定するため、ROC 解析なども参考にして設定値を変更し、『comorbidity index』、『血清 CRP 値』、『来院から緊急内視鏡検査実施までの時間』について有意なカットオフ値を探った。『comorbidity index』のカットオフ値を 6 に設定した結果、comorbidity index  $\geq 6$  の患者の割合が同定群 51%で、非同定群 33%より有意に高かった ( $P=0.0350$ )。血清 CRP 値のカットオフ値を 1.0mg/dL に設定した結果、血清 CRP 値  $\geq 1.0$ mg/dL の患者割合が同定群 34%で、非同定群 19%よりも有意に高かった ( $P=0.0444$ )。『来院から緊急内視鏡検査実施までの間隔』でカットオフ値を 5 時間とした結果、5 時間以内の患者の割合が同定群 64%で、非同定群 41%より有意に高かった ( $P=0.0104$ )。

## 大腸憩室出血患者における出血源の同定成功を予測するスコアシステムの確立

単変量解析により、初回内視鏡検査における出血源の同定成功の有意な予測因子として以下の 4 つのパラメータを同定した。

- ①造影 CT 画像における腸管内造影剤漏出像
- ②抗凝固薬の内服
- ③comorbidity index  $\geq 6$
- ④CRP  $\geq 1$ mg/dL

オッズ比 (odds ratio : OR) は、『造影 CT 画像における腸管内造影剤漏出像』で 9.8 (95%信頼区間[CI]、2.2-34.6)、『抗凝固薬の内服』で 3.6 (95%CI、1.2-10.7)、『comorbidity index  $\geq 6$ 』で 2.1 (95%CI、1.1-4.2)、『CRP  $\geq 1$  mg/dL』で 2.2 (95%CI、1.0-4.6) であった。多変量解析では、『造影 CT 画像における腸管内造影剤漏出像』と『抗凝固薬の内服』の 2 つのパラメータが有意な予測因子として同定され、OR はそれぞれ 10.4 (95%CI、2.6-41.6) と 4.5

(95%CI、1.5-13.2)であった(表2)。

表2 出血源同定の予測因子と、そのオッズ比

	単変量解析			多変量解析		
	オッズ比	95%CI	P値	オッズ比	95%CI	P値
造影CTにおける腸管内造影剤漏出像	9.8	2.2-34.6	0.0012	10.4	2.6-41.6	0.0009
抗凝固薬の内服	3.6	1.2-10.7	0.0271	4.5	1.5-13.2	0.0071
Comorbidity index $\geq 6$	2.1	1.1-4.2	0.0350			
CRP $\geq 1$ mg/dL	2.2	1.0-4.6	0.0444			

これらのORをもとに、単純な数値による近似を用いたスコアリングシステムの開発を試みた。『造影CT画像における腸管内造影剤漏出像』を3点、『抗凝固薬の内服』を2点、『comorbidity index  $\geq 6$ 』および『CRP  $\geq 1$ mg/dL』を各1点とした。このスコアリングシステムを、本研究で造影CTを受けた47人の患者に適用した(表3)。カットオフスコア3を用いることで、初回の内視鏡検査で出血源の同定に成功するかどうかを、感度80%、特異度81%で予測することができた(図1)。

表3 造影CTを施行している47症例にスコアを用いて点数化した合計点

Point	同定群 (n=10)	非同定群 (n=37)
0	0	19
1	2	11
2	0	0
3	4	4
4	2	2
5	2	1

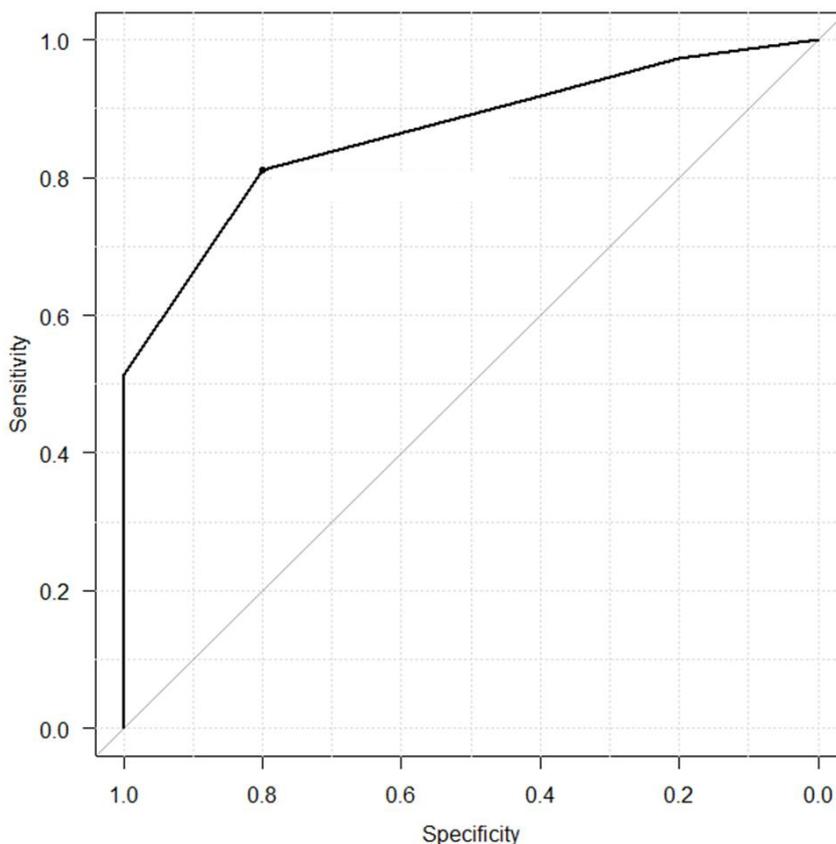


図1 出血源を同定できるかどうかを予測するスコアリングシステムのROC曲線

#### 4. 小括

本研究で行った解析に基づき、『造影 CT 画像における腸管内造影剤漏出像』を3点、『抗凝固薬の内服』を2点、『comorbidity index  $\geq 6$ 』および『CRP  $\geq 1\text{mg/dL}$ 』をそれぞれ1点とするスコアリングシステムを開発し、自治医科大学憩室出血スコア (Jichi Medical University Diverticular Score: JDスコア) と命名した。血便を呈する患者では、可能であればまず造影CTを行う。そして、このJDスコアを大腸憩室出血が疑われる患者に適用する。スコアの合計が3以上の患者にはできるだけ早期(5時間以内)の緊急内視鏡検査を行うことが推奨されるが、スコアが3未満の患者では病状が許せば待機的な内視鏡検

査を提案する（図 2）。この JD スコアは、大腸憩室出血が疑われる個々の患者において、緊急内視鏡検査を行うべきか否かの判断に有用であると期待される。しかし、より高い信頼性を確保するためにはさらなる症例の蓄積が必要であり、前向き検証試験を行う必要がある。

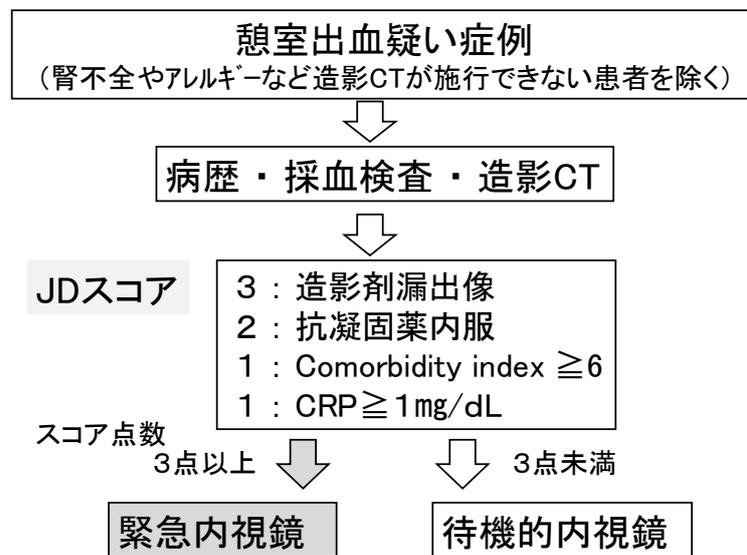


図 2. 憩室出血が疑われる患者管理に提唱する臨床管理フローチャート

### 第 3 章 研究Ⅱ：緊急・待機的内視鏡による憩室出血の臨床管理

#### における、自治医科大学憩室出血スコアの有効性の検証

##### 1. 背景

憩室出血は他の下部消化管出血と比較して、輸血、画像下治療 (Interventional Radiology : IVR)、外科的止血が必要となるなど、重症化のリスクが高い疾患である [11, 12]。したがって、重症化を可能な限り回避するために、大腸憩室出血症例の最適な管理・治療方法を検討することが臨床上非常に重要である。

当院ではこれまで、積極的な内視鏡検査が患者の転帰に寄与すると考え、下部消化管出血に対して積極的な内視鏡的介入を行ってきた。しかし、出血源の同定率が低いこと、憩室出血症例の大半が自然止血すること [17-20]、止血処置後の再出血の発生率が高いことなどから、緊急内視鏡検査の治療効果に疑問を呈する報告も多い [14, 21-23]。緊急大腸内視鏡検査が患者にとっても医療者にとっても負担の大きい手技であること、憩室出血に関する知見が蓄積されてきたことなどから、治療戦略を見直す必要があると考えた。

我々は研究Ⅰにおいて、出血源の同定の予測に焦点を当て、その特徴を解析することで、「出血源の同定を予測する」ためのスコアリングシステム (JD スコア) を構築した。本研究ではその有効性を確認するための前向き研究を行う事で、JD スコアの有効性を明らかにし、大腸憩室出血に対して緊急内視鏡検査を行うべきかどうか、JD スコアを用いた患者の選別絞り込みが可能となれば、消化器内科医の判断に頼ることなく効果的な憩室出血管理を行うことが可能となり、患者・医療者双方の負担軽減に貢献できると考えた。

## 2. 方法

### 対象患者患の選択（選択基準および除外基準）

本研究は 2018 年 5 月～2020 年 3 月の期間に血便を主訴に自治医科大学附属さいたま医療センターもしくはさいたま市民医療センターを受診した患者を対象とした、前向き多施設共同研究である。自治医科大学附属さいたま医療センターは内視鏡専門医 20 名を擁する 3 次医療機関であり、さいたま市民医療センターは内視鏡専門医 4 名を擁する 2 次医療機関である。

組み入れ基準は大腸憩室出血が疑われる患者とし、以下の患者は除外した。

- 1) 20 歳未満で本人および代理人の同意がない
- 2) 憩室出血以外の出血が疑われる
- 3) 腎機能障害や造影剤アレルギーのため造影 CT 検査が受けられない
- 4) スコアによる分類で定められた期間中に内視鏡検査が施行されていない
- 5) 発症から 30 日以内に血便のエピソードがある（再出血の可能性を排除するため）。

### 倫理的配慮

本研究は自治医科大学附属さいたま医療センター倫理審査委員会（臨 S17-034）およびさいたま市民医療センター倫理委員会（2018-18）の承認を得た。また、個々の被験者からインフォームド・コンセントを取得し、研究を行った。

### JD スコア

研究 I で、『造影 CT 画像における腸管内造影剤漏出像』を 3 点、『抗凝固薬の内服』を 2 点、『comorbidity index  $\geq 6$ 』 および 『CRP  $\geq 1\text{mg/dL}$ 』を各 1 点とする JD スコアを開発した。JD スコアのカットオフ値 3 で、感度 80%、特異度 81%で出血源の特定を予測が可能であると報告した[42]。

## JD スコアによる患者の割り付け

下部消化管出血患者が救急部に搬送または来院した場合、救急部の医師が造影CTおよび治療を含む初療を行う。患者は本試験への参加資格について評価され、除外基準を満たした患者を除外した後、インフォームド・コンセントを行って同意を得た患者を JD スコアに従って分類。JD スコアが 3 点以上の患者については、消化器内科の当番医に連絡し、適切な全身状態の管理を行いながら、速やかに緊急内視鏡検査を実施する。JD スコア<3 の患者については、適切な全身管理をまず行い、内視鏡検査は平日の勤務時間内に行うこととした。主治医が患者への優先順位や安全確保の観点、あるいは患者の臨床経過からプロトコルから逸脱する判断をした場合は、その判断を優先し、解析対象から除外した。また、内視鏡検査で憩室出血以外の出血原因と判断された患者も除外した。最終的に、JD スコアに従って緊急内視鏡検査または待機的な内視鏡検査を受けた憩室出血患者を、それぞれ「JD $\geq$ 3 群」または「JD<3 群」と呼称、分類した。

## 患者の医療

補液や輸血などの全身管理は両群で同様に行い、患者のヘモグロビン値が 7g/dL を下回りそうな場合には、ヘモグロビン値を 7~9g/dL に維持するのに十分な量の輸血が行われた [43, 44]。

ポリエチレングリコール (PEG) 溶液による腸管の前処置は、可能であれば内視鏡検査当日に実施した。JD スコアが 3 以上の患者では、来院から 5 時間以内に内視鏡検査を行うことを目指したため、腸管前処置はあまり行われなかった。また、絶食期間や入院後の排便頻度から残便が少ないと予想される場合など、腸管前処置が行われないこともあった。そのような腸管前処置を実施しない場合は、PEG 溶液によるウォータージェット腸管洗浄を代替手段として用い

ることが多かった [45]。

大腸内視鏡検査は、消化器内視鏡学会専門医と消化器内科レジデントの 2 名体制で行った。内視鏡は通常 PCF-260J もしくは PCF-H290ZI (オリンパス社製) のウォータージェットシステム付き 1 チャンネル内視鏡とアタッチメントフード (オリンパス) を使用した。

出血源の同定の定義には、活動性出血の同定に加えて、露出血管や血餅の付着などの最近の出血の痕跡の同定が含まれた [13]。出血源が内視鏡的に同定された場合、クリッピングや内視鏡的バンド結紮 (Endoscopic Band Ligation: EBL) を含む内視鏡的止血処置が適用され、内視鏡医の裁量で選択された。内視鏡的に止血が達成されない場合は、IVR または手術が考慮された。再出血は、止血が確認された内視鏡検査後の新鮮な血便、または Hb が 2g/dL 以上低下した血便と定義した。止血が確認された時点で患者の食事は許可された。抗血小板薬、抗凝固薬の休薬、再開は各患者の状態に応じて担当医が判断した。

## 主要評価項目

『出血源を同定できる可能性が高い患者には緊急内視鏡検査を実施するべきだが、可能性が低い患者には待機的に内視鏡検査を行っても臨床上的不利益はない』という仮説を立てた。止血処置は患者の臨床経過を改善する可能性があり [13, 32]、出血源が同定されさえすれば、止血処置を試みる事が可能となる。したがって、憩室出血では、「出血源の同定」が診断確定と止血処置の要と言える。そのため、本研究では出血源の同定率を主要評価項目とした。副次的評価項目は、在院日数、輸血を必要とした患者の割合、輸血量、再出血率、有害事象とした。さらに、止血治療の有益性を評価するために、実際に出血源が同定できた群 (同定群) と同定できなかった群 (未同定群) に患者を分け、サブ

グループ解析を行った。

## 統計解析

目標サンプル数を設定した根拠は以下の通りである。研究 I における、緊急下部消化管内視鏡検査を受けた出血性大腸憩室患者の出血源同定率は 26%であった。一方、我々のスコアリングシステムを適用した結果、JD スコア  $\geq 3$  の患者群における出血源同定率は 67%であった[42]。これらの既知のデータに基づいて、検出力 80%、アルファ誤差 5%で緊急内視鏡検査群における有意差を検出するために必要なサンプルサイズを決定するために対応のある t 検定を使用し、27 人の患者数と算出した。本研究では、JD スコア 3 以上の患者を緊急内視鏡検査群、JD スコア 3 未満の患者を待機的な内視鏡検査群として割り付けた。前回の研究でスコア 3 以上の患者とスコア 3 未満の患者の比率が 1 : 2 であったことから、必要なサンプルサイズは合計 81 と計算した。脱落の可能性と憩室出血以外の出血原因の患者が含まれる可能性を考慮し、本研究に最低限必要なサンプルサイズは 90 人とした。

データは中央値（最小値-最大値）または百分率で表した。統計解析は Mann-Whitney U（ノンパラメトリック検定）およびカイ二乗検定を用いた。すべての統計解析は、R（The R Foundation for Statistical Computing version 2.13.0）の GUI である EZR（自治医科大学さいたま医療センター）を用いて行った[41]。有意差は P 値が 0.05 未満の場合に有意とみなした。

## 3. 結果

### JD $\geq 3$ 群と JD $< 3$ 群

研究期間中に下部消化管出血を呈して来院した患者は 126 例であった。このうち、病歴や CT 所見から大腸憩室出血以外の出血原因が疑われた患者は 29 例

であった。腎機能障害その他の理由で造影 CT を受けられなかった患者は 4 例であった。2 例は臨床試験への参加を拒否した。残り的大腸憩室出血が疑われた 91 例を試験に組み入れた。このうち JD スコアが 3 以上であった患者は 39 例、3 未満であった患者は 52 例であった。JD スコア 3 以上の 39 例のうち 2 例は、認知機能などの問題で検査中の協力や安静が確保できない状態であった、もしくはバイタルが不安定であった等の理由で、医師の判断で緊急内視鏡検査を受けずに保存的治療を受けた。2 例はその後の内視鏡検査で大腸憩室出血の可能性は低いと判断され除外された。JD スコア < 3 の 52 例のうち、3 例は多量の血便やバイタルサインが不安定であったため、医師の判断で休日や夜間に緊急内視鏡検査を受けた。その他 2 例はその後の内視鏡検査で大腸憩室出血の可能性は低いと判断され除外された。最終的に、JD スコア  $\geq 3$  の 4 例 (10%、4/39) と JD スコア < 3 の 5 例 (10%、5/52) を除外した、JD スコア  $\geq 3$  の 35 例と JD スコア < 3 の 47 例を解析対象とした (図 3)。

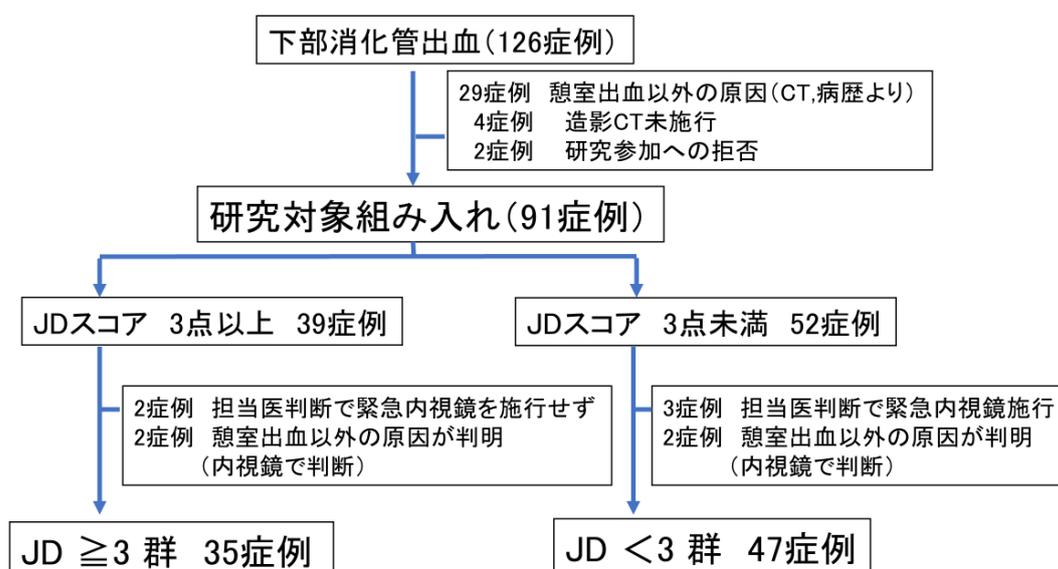


図 3. 患者の適格性評価、JD スコアによる分類、除外

## 患者背景・特徴

年齢、性別、基礎疾患などの患者背景因子については、両群間に有意差は認められなかった（表 4）。来院前の血便エピソード数は、JD $\geq$ 3 群で有意に少なかった。

JD $\geq$ 3 群に分類された主な要因は、『造影 CT における腸管内造影剤漏出像』の有無であり、JD $\geq$ 3 群の 91% で陽性であった ( $P < 0.001$ )。JD $\geq$ 3 群で『造影 CT における腸管内造影剤漏出像』が陰性であったのは 3 例のみで、その全 3 症例において『抗凝固薬の内服』(2 点) を認め、加えて『CRP  $\geq$  1mg/dL』が 1 例、『comorbidity index  $\geq$  6』が 2 例であった。これら 3 例のうち、出血源を特定できたのは 1 例のみであった。『造影 CT 画像における腸管内造影剤漏出像』を除き、JD スコアの構成要素のいずれの項目も出血源同定の成否とは有意な関連を示さなかった。

表 4. 患者背景

	JD ≥3 群 (n = 35)	JD <3 群 (n = 47)	P 値
年齢	73 (22-94)	76 (40-91)	0.343
性別 (男:人数)	25 (71%)	35 (74%)	0.956
喫煙 (Brinksman index>100)	18 (51%)	21 (45%)	0.703
飲酒 アルコール>14g/day *	12 (34%)	11 (23%)	0.403
既往			
高血圧	20 (57%)	29 (62%)	0.85
糖尿病	6 (17%)	16 (34%)	0.145
脂質異常症	13 (37%)	25 (53%)	0.223
透析	3 (9%)	1 (2%)	0.411
脳血管疾患	5 (14%)	4 (9%)	0.638
虚血性心疾患	5 (14%)	10 (21%)	0.602
Comorbidity index	5 (0-9)	5 (0-9)	0.996
憩室出血の既往	18 (51%)	18 (38%)	0.337
抗凝固薬	6 (17%)	3 (6%)	0.236
抗血小板薬	7 (20%)	13 (28%)	0.59
来院前までの血便回数	3 (1-10)	4 (1-15)	<b>0.002</b>
検査所見			
白血球数 ( $10^3/\mu\text{L}$ )	7.4 (4.7-15.7)	7.4 (1.0-15.0)	0.743
ヘモグロビン値 (Hb) (g/dL)	12.8 (5.6-15.9)	10.9 (6.0-14.8)	0.052
血小板数 ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	24.6 (12.4-46.8)	19.8 (7.8-36.2)	0.060
アルブミン (g/dL)	3.9 (2.6-4.8)	3.6 (2.3-4.7)	0.089
CRP (mg/dL)	0.1 (0.0-2.8)	0.1 (0.0-0.8)	0.217
クレアチニン(mg/dL)	0.8 (0.5-13.3)	0.9 (0.4-8.2)	0.268
PT-INR	1.0 (0.9-1.6)	1.0 (0.9-1.9)	0.368
身体所見			
収縮期血圧 (mmHg)	135 (89-181)	121 (88-204)	0.174
拡張期血圧 (mmHg)	80 (40-129)	76 (47-117)	0.072
心拍数 (bpm)	88 (53-120)	82 (42-117)	0.247
Shock index	0.65 (0.38-1.02)	0.67 (0.21-1.07)	0.978
Shock index>1	1 (3%)	2 (4%)	1
造影CTの腸管内造影剤漏出像	32 (91%)	0	<b>&lt;0.001</b>

\*アルコール >14 g/day ≒ ビール 350 mL 缶 1 本相当

データは患者数もしくは割合もしくは中央値 (最小-最大) で示した

P 値は 0.05 未満を有意とした

## 臨床経過

患者の臨床経過を表5に示す。初回内視鏡検査時の出血源同定率は、JD $\geq$ 3群 (77%) が JD<3 群 (23%) より有意に高かった (P<0.001)。JD スコアが高いほど出血源の同定率は高かった (P<0.001) (図4)。

表 5. JD  $\geq$ 3 群と JD <3 群の臨床成績の違い

	JD $\geq$ 3 群 (n = 35)	JD <3 群 (n = 47)	P 値
スコアリング点数	3 (3-6)	0 (0-2)	<0.001
出血源同定数	27 (77%)	11 (23%)	<0.001
出血部位 ; C/A/T/D/S/R *	2/15/2/1/7/0	0/9/0/0/2/0	
内視鏡的止血処置方法 ; クリッピング法	27	11	1
その他	0	0	1
出血源同定後の内視鏡的止血成功率	96% (26/27)	100% (11/11)	1
来院から検査開始までの時間 (時間)	2.2 (1.2-8.0)	18.2(1.8-77.0)	<0.001
内視鏡検査の所要時間 (分)	70 (25-169)	45 (19-112)	<0.001
腸管前処置	2 (5%)	40 (85%)	<0.001
抗凝固薬内服患者	6 (17%)	3 (6%)	0.236
抗凝固薬の拮抗薬投与	0 (0%)	1 (33%)	0.708
輸血を必要とした患者数	11 (31%)	19 (39%)	0.545
輸血量 (unit)	0 (0-36)	0 (0-12)	0.568
10 単位以上の輸血を要した患者数	4 (11%)	1 (2%)	0.203
発症後 1 か月以内の再出血	9 (26%)	13 (28%)	1
発症後 1 か月以降の再出血	8 (23%)	2 (4%)	<b>0.028</b>
入院中に IVR に至った症例	5 (14%)	0	<b>0.027</b>
ICU 入室患者	1 (3%)	0	0.882
入院日数	6 (4-15)	7 (3-17)	0.579

\*出血部位 盲腸/上行結腸/横行結腸/下降結腸/S 状結腸/直腸

データは 数 (もしくは%) もしくは中央値 (最低-最大) で表記

P 値は 0.05 未満を有意差ありとした

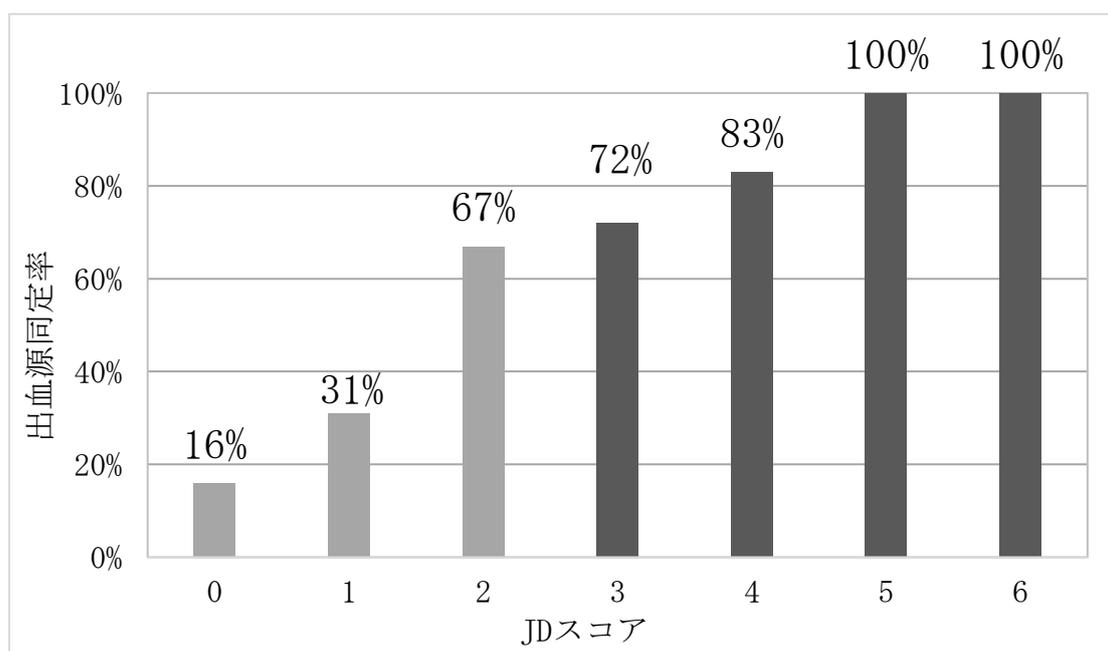


図4 JDスコア毎の出血源同定率

内視鏡的止血処置は、出血源が同定できた全症例においてクリップ法で行った。内視鏡的処置を受けた患者の止血成功率は、JD $\geq$ 3群で96% (26/27例)、JD<3群で100% (11/11例)であった。JD $\geq$ 3群のクリップによる止血に失敗した1例は、IVRを追加して止血に成功した。病院到着から内視鏡検査開始までの時間が、JD $\geq$ 3群で2.2時間 (1.2-8.0時間)、JD<3群で18.2時間 (1.8-77.0時間)であった ( $P<0.01$ )。内視鏡手技時間は、JD $\geq$ 3群で70分 (25-169分)、JD<3群で45分 (19-112分)と有意に長かった ( $P<0.01$ )。内視鏡検査前に腸管前処置 (PEG内服)を受けた患者の割合は、JD $\geq$ 3群で5%、JD<3群で85%であり、JD $\geq$ 3群では前処置がほとんど行われていなかった ( $P<0.01$ )。輸血を受けた患者の割合と輸血量に有意差は認められなかった。10単位以上の輸血を必要とした重症患者数は、JD $\geq$ 3群でJD<3群より多かったが、有意差は認められなかった。さらにその中で、20単位以上の輸血を受けていたのはJD $\geq$ 3群の2例のみであった (それぞれ36単位と22単位)。36単位の輸血を必

要とした患者は、最初の内視鏡検査では出血源を特定できなかったが、再出血を繰り返したことにより、最終的に IVR による止血治療が行われた。この患者は 7 日間の集中治療室 (ICU) を含む 15 日間の入院を要し、本研究で唯一 ICU に入室した患者であった。22 単位の輸血を必要とした患者は、最初の内視鏡検査で出血源が同定されクリッピング止血が成功していたが、その後も再出血を繰り返し、最終的に IVR による止血が必要となった。入院中に IVR を施行した患者は計 5 例で、いずれも JD $\geq$ 3 群であった (P=0.027)。入院期間に明らかな差はなかったが、最も入院期間が長かったのは JD<3 群の 17 日間入院した患者であった。この患者は憩室炎を起こしていた患者で、再出血を繰り返し、8 単位の輸血を必要とした。1 ヶ月以内の大腸憩室出血の再発率は JD $\geq$ 3 群 26%、JD<3 群 28%であり、有意差は認めなかった (P=1)。しかし、退院から 1 ヶ月後の再出血の発生率は JD $\geq$ 3 群で高かった (23% vs JD<3 群 4% ; P = 0.028)。再出血以外の有害事象の発生率と入院期間に有意差は認めなかった。スコアリングに伴う有害事象は、JD  $\geq$ 3 群の造影剤使用後に蕁麻疹が出現した 1 例のみであり、無治療で軽快する程度の軽症であった。その他の重篤な合併症や死亡例は認めなかった。

#### サブグループ解析 (同定群 vs 非同定群)

出血源を同定して止血処置を行った事の臨床的価値を評価するため、サブグループ解析を行った (表 6)。この解析には、緊急または待機的に内視鏡検査を受けた 87 例の患者 (JD $\geq$ 3 群 35 例、JD<3 群 47 例、および指示されたプロトコールによる日程とは異なるタイミングで内視鏡検査を受けた患者 5 例) を対象に行った。出血源が同定された 41 例を「同定群」、出血源が同定されなかった 46 症例を「非同定群」として分類した。同定群には JD $\geq$ 3 群の患者が多く含ま

表 6. 出血源を同定できた群と、同定できなかった群の比較

	同定群 (n = 41)	非同定群 (n = 46)	P 値
<b>患者背景</b>			
年齢	74 (22-94)	74 (40-91)	0.515
性別 (男性)	28 (68%)	35 (76%)	0.568
喫煙 (Brinksmen index>100)	19 (46%)	22 (48%)	1
飲酒 アルコール 14 g/day 以上*	10 (24%)	14 (30%)	0.697
<b>既往歴</b>			
高血圧	23 (56%)	30 (65%)	0.516
糖尿病	11 (27%)	13 (28%)	1
脂質異常症	16 (39%)	24 (52%)	0.311
透析	4 (10%)	0	0.098
脳血管障害	5 (12%)	4 (9%)	0.855
虚血性心疾患	7 (17%)	8 (17%)	1
Comorbidity index	5 (0-9)	5 (0-9)	0.31
抗凝固薬	6 (15%)	4 (9%)	0.596
抗血小板薬	8 (20%)	12 (26%)	0.637
来院前までの血便回数	3 (1-15)	4 (1-10)	<b>0.013</b>
<b>臨床検査所見</b>			
白血球数 ( $10^3/\mu\text{L}$ )	7.6 (3.9-13.6)	7.4 (1.0-15.7)	0.465
ヘモグロビン値 (g/dL)	10.9 (5.6-15.3)	11.5 (6.0-15.9)	0.822
血小板数 ( $10^4/\mu\text{L}$ )	23.6 (9.3-41.3)	22.1 (7.8-46.8)	0.878
アルブミン (g/dL)	3.7 (2.7-4.6)	3.7 (2.3-4.8)	0.768
CRP (mg/dL)	0.11 (0.02-2.81)	0.10 (0.01-2.14)	0.261
クレアチニン (mg/dL)	0.8 (0.5-13.3)	0.8 (0.4-1.3)	0.832
PT-INR	1.0 (0.9-1.9)	1.0 (0.9-2.3)	0.526
<b>身体所見</b>			
収縮期血圧 (mmHg)	133 (94-182)	128 (88-204)	0.677
拡張期血圧 (mmHg)	78 (40-120)	78 (47-129)	0.792
心拍数 (bpm)	86 (53-120)	82 (42-114)	0.763
造影CTで腸管内造影剤漏出像	26 (63%)	6 (13%)	<b>&lt;0.001</b>
<b>臨床経過</b>			
スコアリング点数	3 (0-6)	0 (0-4)	<b>&lt;0.001</b>
来院から内視鏡検査までの時間 (hr)	2.6 (1.2-48.2)	16.1 (0.5-76.9)	<b>&lt;0.001</b>
内視鏡検査時間 (min)	62 (25-169)	45 (19-141)	<b>0.008</b>
腸管前処置あり	13 (32%)	31 (67%)	<b>0.002</b>
抗凝固薬の拮抗薬使用	0	1 (25%)	0.83
内視鏡的止血処置	41 (100%)	0	<b>&lt;0.001</b>
内視鏡的止血処置成功率	40 (98%)	0	<b>&lt;0.001</b>
輸血した患者数	16 (39%)	18 (39%)	1
輸血量 (単位)	0 (0-22)	0 (0-36)	0.782
10単位以上の輸血をした患者数	3 (7%)	2 (4%)	0.895
1か月以内の再出血	10 (24%)	14 (30%)	0.633
1か月以降の再出血	6 (15%)	6 (13%)	1
入院中にIVRを行った患者数	4 (10%)	1 (2%)	0.291
ICU入室患者数	0	1 (2%)	1
入院日数	6 (3-15)	7 (4-17)	<b>0.018</b>

\*アルコール 14g/day ≒ ビール 350mL 缶相当

データ表記 患者数 (%) もしくは中央値 (最小-最大値) . P 値 0.05 未満で有意差ありとした

れ、非同定群には JD<3 群の患者が多く含まれていた。同定群の患者は JD スコアが高く、前処置なしで来院後早期に内視鏡検査を受ける事が多かった。また、同定群は全例が内視鏡的止血術を受け、止血成功率は 98%と高かった。入院期間は、非同定群 7 日（4-17 日）に比べ、同定群は 6 日（3-15 日）と有意に短かった（P = 0.018）。

#### 4. 小括

JD スコアの導入により、大腸憩室出血における緊急内視鏡の出血源同定率と止血処置実施率は向上した。出血源の同定と止血の成功は入院期間の短縮に寄与した。出血源を同定できる可能性が高い患者（JD $\geq$ 3）を選択することは、臨床において有用である。JD スコア<3 の患者では、臨床的不利益を被ることなく緊急内視鏡検査を回避することができ、患者と医療者双方の負担を軽減することが可能となる。JD スコアは、医師（非専門医を含む）が実際の現場で大腸憩室出血を安全かつ効率的に管理するために、緊急内視鏡検査の必要性を検討する客観的手段として有用である。

## 第4章 考 察

### JD スコアの開発

大腸憩室出血の臨床経過に関する研究は数多く報告されているが[46, 47]、その多くは輸血を必要とする大腸憩室出血の危険因子、再出血の危険因子、およびその他の臨床経過に影響を及ぼす因子に主眼が置かれている。研究 I のような初回内視鏡検査における『出血源の同定』に焦点を当てた類似の臨床研究報告はない。100 人以上の患者を対象としたいくつかの研究報告では、緊急内視鏡検査による大腸憩室出血の出血源同定成功率は 10% から 42% と幅が広い。これは医療施設の診療能力の差が、この成功率の差に影響していると考えられる[14, 17, 24, 48-50]。

大腸憩室出血の出血源の同定は様々な要因に影響され、主に治療関連要因と患者関連要因に分けられる。治療関連因子としては、検査者の熟練度、緊急内視鏡検査の実施時期、スコープのレンズフード装着の有無、ウォータージェットシステム付き内視鏡の使用の有無などが挙げられる[24]。救急医療の実臨床においては、医療機関の状況や専門医の有無や熟練度など、医療水準を一定にすることは現実的に困難である。

研究 I では施設ごとに埋められない差が出てしまう治療関連因子ではなく、主に初診時の臨床所見、併存疾患、服薬状況など、患者関連因子に焦点を当てて解析を行った。単変量解析と多変量解析によって出されたオッズ比に基づいて、『造影 CT 画像における腸管内造影剤漏出像』を 3 点、『抗凝固薬の内服』を 2 点、『comorbidity index  $\geq 6$ 』および『CRP  $\geq 1\text{mg/dL}$ 』を各 1 点とした。カットオフスコア 3 を用いて、大腸憩室出血患者の初回内視鏡検査における出血源の同定成功を予測するスコアリングシステム (JD スコア) を開発した。

造影 CT は JD スコアを評価するうえで重要な検査である。下部消化管出血患

者における造影 CT の臨床的意義については議論があるところではあるが[51]、その有用性はいくつかの研究でも報告されている [52-54]。『造影 CT 画像における腸管内造影剤漏出像』は、活動性の出血を示唆するものであり、この所見は初回内視鏡検査の観察範囲を縮小し、出血源の同定に寄与すると考えられる。また、本研究の対象外とはなっているが、造影 CT により虚血性腸炎など他疾患の鑑別が可能であったため、不必要な内視鏡検査を回避できた症例もあった。造影剤を使用する事リスクはあるが、研究 I と研究 II において重篤な有害事象もなく、安全に検査が実施されていた。したがって、禁忌がなければ造影 CT は安全で有用な検査と考えられる。

研究 I で『抗凝固薬の内服』が出血源の同定確率の上昇に有意に関連することが示されたが、抗血小板薬の使用には有意な関連を認めなかった。ワルファリンは消化管出血を促進し[55]、大腸憩室出血における輸血の必要性を高める可能性が報告されている[28]。一方、抗血小板薬も大腸憩室出血の発症に関する危険因子とされているが [28, 55]、ワルファリンと異なり出血量や再出血率を増加させるとする報告はない。大腸憩室出血症例の 70~80%で自然止血が得られ、22~38%で再出血をきたす [40, 56, 57]とされているが、仮に抗血小板薬に比べて抗凝固薬の方が自然止血を遅延させるとすると、その効果が出血源同定率に影響した可能性が考えられる。

大腸憩室症の有病率は高齢者で高く、その有病率は 80 歳以上で 50~66%であるのに対し、40 歳未満では 10%未満である[58-60]。研究 I では、65 歳以上の高齢患者が全体の 68.5%を占め、80 歳以上は 23.6%であった。高齢者は若年者よりも併存疾患の有病率が高いため、研究 I では comorbidity index を検証項目とした。この指数は 10 年後の生存率を予測するために広く用いられており、年齢や特定の併存疾患の有無などの患者の特徴に数値を割り当てて算出

される[38, 39]。comorbidity index が 2 点以上の患者では憩室出血が疾患としては重症化しやすいとする報告もあるが[61]、本研究では、単変量解析で『comorbidity index  $\geq 6$ 』が出血源の同定に成功する有意な予測因子であることが示された。

CRP は炎症と組織損傷の非常に感度の高い全身マーカーである[62]。研究 I における CRP 高値は、憩室出血の原因としての憩室炎の存在、もしくは憩室炎以外の炎症（他臓器の感染や膠原病のような慢性炎症）の存在を示唆していると思われる。憩室炎であれば、その局所的な炎症の存在が出血源同定に影響したと推測されるが、憩室炎以外の炎症の存在と、出血源同定の因果関係は明確ではない。しかし、CRP 高値とアテローム血栓性イベント(冠状動脈イベント、脳卒中、末梢動脈疾患の進行など)との関連が報告[63, 64]されており、また、CRP そのものが補体の活性化を誘発することで組織損傷を悪化させ、疾患をより重症化させる可能性も指摘されている[62]。体内の炎症状態が、血管の状態や止血機構に何らかの影響を与え、出血源同定率の差につながった可能性が考えられる。

下部消化管出血患者における緊急内視鏡検査のタイミングは、出血源の同定に大きく影響することが報告されており[52]、極めて重要である。緊急大腸内視鏡検査が入院後 12 時間以内に実施された患者では、予後が改善したことが報告されている[13, 16, 65]。研究 I では、来院後 5 時間以内に大腸内視鏡検査を受けた患者の方が、5 時間以降に検査を受けた患者よりも、出血源の同定に成功した割合が高かった。JD スコアを用いて出血源の同定の可能性を評価した後、その可能性が高い患者にはできるだけ早期に緊急内視鏡検査を実施することが望ましい。ただし、バイタルサインが不安定な患者では、内視鏡検査は血行動態が安定してから行うべきであり、血行動態が安定しない場合は、内視

鏡検査よりも IVR または手術の検討も必要となる[66]。

研究 I の限界としては、後方視的な単一施設での研究デザインであること、造影 CT を施行した患者数が少ないこと（約 30%）などが挙げられる。そこで JD スコアの有効性を確認すべく、実臨床において大腸憩室出血患者を前向きに「緊急」か「待機的」な内視鏡検査に振り分ける、多施設共同の前向き試験（研究 II）を行った。

### 出血源同定率

研究 II において、初回内視鏡検査時の出血源同定率は JD $\geq$ 3 群の方が JD $<$ 3 群よりも有意に高く、スコアが高いほど同定率は高かった。この出血源同定率（77%）は、研究 I で報告したもの（67%）と同等であり、他の研究で報告されている同定率（22~40%）と比較してもはるかに高かった[24]。JD $\geq$ 3 群と JD $<$ 3 群の両方を含めた全体の出血源同定率は 46%（38/82）であり、これは他の報告と同程度であることを考慮すると、出血源が同定される可能性の高い患者を効率的に選択できたと言える。そして、出血源が同定されたすべての患者に対して止血処置が行われ、1 例を除くすべての症例で内視鏡的止血に成功した。1 例の止血処置不成功例は、早期に IVR を施行され、止血に成功している。

### JD スコアによる緊急/待機の内視鏡検査と臨床転帰

研究 II では、JD $<$ 3 群は待機の内視鏡で内視鏡検査までの時間が長くなっても臨床的不利益は生じないことが示された。その一方で、緊急内視鏡検査を行ったにもかかわらず、JD $\geq$ 3 群は JD $<$ 3 群と比較して臨床転帰の改善は示せなかった。しかし、JD $\geq$ 3 群の方が IVR による止血を必要とした患者が多かった事、退院 1 ヶ月後の再出血の発生率が高かった事を考慮すると、JD $<$ 3 群よりも JD $\geq$ 3 群の方がより重症化リスクの高い患者が多く選別されていた可能性はある。また、JD $\geq$ 3 群のほとんどの患者は『造影 CT における腸管内造影剤漏出

像』を認めているが、この所見はある程度太い血管の破綻による活動性の出血を示しており、さらなる Hb の低下やバイタルの不安定化が危惧される状態である。そのような重症化リスクの高い患者を選別し治療介入を行ったことで、JD <3 群と同等の臨床転機に落ち着けることが出来た可能性がある。

緊急内視鏡検査により止血処置が行えれば、患者の病状のさらなる悪化は防げるかもしれないが、異時性異所性の再出血は予防できない。JD $\geq$ 3 群では退院 1 ヶ月以降の異時性の再出血が多くみられたが、出血源を同定出来た症例では責任憩室の位置や肛門縁からのスコープ長の違い、治療後瘢痕との位置関係などから、異所性出血と考えられる症例が多かった。JD スコアは出血リスクの再発予測因子となりうる可能性もあり、憩室出血患者に再出血の危険性を警告するための有用な手段となりうる可能性がある。

サブグループ解析では、出血源を同定して止血処置を行った群では入院期間が有意に短かった。止血処置により、重症化の回避と入院期間短縮に寄与したものと思われる。したがって、この JD スコアを用いて出血源同定の検査前確率を高め、効率的に緊急内視鏡検査を行うことは有意義である。

下部消化管出血患者において緊急内視鏡検査が有用でないことを示唆する報告はいくつかあるが[14, 21-23]、これらの研究は、研究対象が広義（憩室性出血に限定されない）の下部消化管出血であること、出血源の同定率が本研究よりも低いこと、緊急内視鏡検査が来院後 24 時間以内に実施されるものと定義されていることなど、本研究とは異なる条件下で実施されている[14, 21, 25, 26, 67] ため、同列には論じることは出来ない。

我々の研究 I では、来院後 5 時間以内に大腸内視鏡検査を施行することで出血源同定率が高まる事を示しており[42]、研究 II でも「5 時間以内」を実施目標とした。患者や医療従事者の過度の負担を避けるために、この目標は必ずし

も厳格に実施されたわけではないが、JD $\geq$ 3 群は来院から 2.6 時間で検査を行っていた。一方で JD $<$ 3 群は 16.1 時間と有意に長く、待機的に前処置を行ったうえで、安全に検査が施行できた。

JD $\geq$ 3 群は JD $<$ 3 群より内視鏡検査時間が長かったが、これには腸管の前処置の有無が影響した可能性がある。他の研究[21, 68, 69]と比較すると、研究Ⅱの内視鏡検査時間はわずかに長く、出血源同定率は高かった。この検査時間の長さが出血源同定率の改善に影響した可能性はあるが、検査時間と出血源同定率の関連を比較した報告はないため、明確には結論づけられない。

研究Ⅱでは IVR や手術など、内視鏡的止血法以外の止血法との成績を比較出来ていない。IVR は効率的な止血法であるが、IVR を行う医師の技量が重要となり、合併症として腸管虚血が 0~10%に起こると報告されているなど、比較的重篤な有害事象も報告されている[70-73]。したがって、IVR の適応となるのは、内視鏡的治療が不可能な患者や急速に出血が進行してバイタルが不安定な患者に限られるべきである [9]。研究Ⅱでは、5 症例が最終的に IVR を行ったがいずれも JD $\geq$ 3 群であり、リスクの高い症例が JD スコアで選別された可能性がある。1 症例はクリップで止血困難であった動脈性出血の症例で、内視鏡直後に IVR が行われた。残りの 4 症例は初回内視鏡で止血成功もしくは止血状態を確認されたが、その後再出血を繰り返し、最終的に IVR を施行されている。研究Ⅱの対象患者には最初から内視鏡検査が実施できないほど全身状態が悪い患者はいなかった。

内視鏡的止血処置の有用性は示されており[13, 32]、憩室出血が疑われる場合に、第一選択である内視鏡検査を行うべきかどうかを検討することは臨床的に意義がある。今回のように JD スコアで導かれる高い出血源同定率と止血処置率を考慮すると、出血源を同定する検査前確率を高めるために JD スコアを用い

ることは有効かつ効率的である。JD スコアが低く、バイタルサインが安定している場合には、臨床的な不利益なく、待機的に内視鏡検査を実施することが可能となる。

## 研究の限界

この研究の限界として、研究参加施設少なさとサンプルサイズの小ささがあげられる。サンプルサイズは研究前の分析に基づくもので、統計上最低限必要な患者数は満たしているが、より多くの症例の蓄積が望ましい。

造影 CT は JD スコアの主要な構成要素であるが、腎機能障害やアレルギーなど、造影剤が使用できない患者にはこのスコアリングは適用できない。また、微細な『造影剤の漏出像』は救急医によって見落とされる可能性がある。

本研究には多くの内視鏡医が内視鏡検査に関わっているが、その技量は均一ではなく、出血源の同定に影響を与えた可能性がある。本研究における止血処置のほとんどはクリッピングであったが、EBL を用いた止血は再出血のリスクが低いことが報告されており [74, 75]、異なる内視鏡的止血法の使用が、本研究の患者の臨床経過に影響を与えた可能性はある。

急性大腸憩室出血患者における JD スコアを用いたこの臨床管理システムの有効性を明らかにするためには、さらなる検証研究が必要である。我々は、内視鏡的評価を踏まえて憩室出血と診断した症例のみを解析対象としたが、実際の臨床現場では、憩室出血を含む全ての急性下部消化管出血に対して緊急内視鏡検査を行うべきかの判断することが重要である。したがって、他の急性下部消化管出血疾患や造影 CT を施行できない症例に適応できるような普遍的なスコアリングを目指し、研究の対象疾患の領域を拡大していく必要がある。

## 第5章 終わりに

大腸憩室出血に対して下部内視鏡による出血部位同定を予測するためのスコアリングシステム（JDスコア）を考案した。このスコアにおいては『造影CTにおける腸管内造影剤漏出像』を3点、『抗凝固薬の内服』を2点、『CRP  $\geq 1\text{mg/dL}$ 』を1点、『comorbidity index  $\geq 6$ 』を1点とし、その合計点数と緊急内視鏡による出血源同定率が相関する。点数が高いほど出血源を同定できる可能性が高く、緊急内視鏡を必要とする患者を効果的に抽出することが可能となる。

JDスコア3点以上の症例を緊急内視鏡適応とすることで、大腸憩室出血における出血源同定と止血処置の実施率は向上し、止血の成功により入院期間の短縮に寄与した。JDスコア3点未満の症例は待機的に内視鏡検査を行っても、臨床的な不利益は受けなかった。JDスコアを用いることで、熟練した消化器内科医の判断によらず、出血源を同定できる可能性が高い患者を抽出することが容易になり、患者と医療者双方の負担を軽減につながった。JDスコアは大腸憩室出血症例の実臨床において、非専門医でも緊急内視鏡検査の必要性を客観的に判断でき、安全かつ効率的な患者管理を可能とする、有用な指標である。

## 謝 辞

本研究にご協力頂いた自治医科大学附属さいたま医療センター消化器内科ならびに救急部、さいたま市民医療センターの諸先生方に多大なるご協力を賜りましたことを深く感謝申し上げます。

また、研究・統計解析・論文執筆において、自治医科大学附属さいたま医療センター消化器内科眞嶋浩聡教授、松本吏弘准教授にご指導賜りましたことを深く感謝申し上げます。

## 参考文献

- [1] Longstreth, G. F. 'Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage: a population-based study', *Am J Gastroenterol*, 92(3), pp. 419-24. (1997)
- [2] Nagata, N., Niikura, R., Aoki, T., Shimbo, T., Itoh, T., Goda, Y., Suda, R., Yano, H., Akiyama, J., Yanase, M., Mizokami, M. and Uemura, N. 'Increase in colonic diverticulosis and diverticular hemorrhage in an aging society: lessons from a 9-year colonoscopic study of 28,192 patients in Japan', *Int J Colorectal Dis*, 29(3), pp. 379-85. (2014)
- [3] Yamamichi, N., Shimamoto, T., Takahashi, Y., Sakaguchi, Y., Kakimoto, H., Matsuda, R., Kataoka, Y., Saito, I., Tsuji, Y., Yakabi, S., Takeuchi, C., Minatsuki, C., Niimi, K., Asada-Hirayama, I., Nakayama, C., Ono, S., Kodashima, S., Yamaguchi, D., Fujishiro, M., Yamaji, Y., Wada, R., Mitsushima, T. and Koike, K. 'Trend and risk factors of diverticulosis in Japan: age, gender, and lifestyle/metabolic-related factors may cooperatively affect on the colorectal diverticula formation', *PLoS One*, 10(4), pp. e0123688. (2015)
- [4] Kinjo, K., Matsui, T., Hisabe, T., Ishihara, H., Maki, S., Chuman, K., Koga, A., Ohtsu, K., Takatsu, N., Hirai, F., Yao, K. and Washio, M. 'Increase in colonic diverticular hemorrhage and confounding factors', *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 7(3), pp. 440-6. (2016)
- [5] Gostout, C. J., Wang, K. K., Ahlquist, D. A., Clain, J. E., Hughes, R. W., Larson, M. V., Petersen, B. T., Schroeder, K. W., Tremaine, W. J. and Viggiano, T. R. 'Acute gastrointestinal bleeding. Experience of a specialized management team', *J Clin Gastroenterol*, 14(3), pp. 260-7. (1992)
- [6] Browder, W., Cerise, E. J. and Litwin, M. S. (1986) 'Impact of emergency angiography in massive lower gastrointestinal bleeding', *Ann Surg*, 204(5), pp. 530-6.
- [7] Gayer, C., Chino, A., Lucas, C., Tokioka, S., Yamasaki, T., Edelman, D. A. and Sugawa, C. 'Acute lower gastrointestinal bleeding in 1,112 patients admitted to an urban emergency medical center', *Surgery*, 146(4), pp. 600-6; discussion 606-7. (2009)
- [8] Nagata, N., Ishii, N., Manabe, N., Tomizawa, K., Urita, Y., Funabiki, T., Fujimori, S. and Kaise, M. 'Guidelines for Colonic Diverticular Bleeding and Colonic Diverticulitis: Japan Gastroenterological Association', *Digestion*, 99 Suppl 1, pp. 1-26. (2019)
- [9] Triantafyllou, K., Gkolfakis, P., Gralnek, I. M., Oakland, K., Manes, G., Radaelli,

- F., Awadie, H., Camus Duboc, M., Christodoulou, D., Fedorov, E., Guy, R. J., Hollenbach, M., Ibrahim, M., Neeman, Z., Regge, D., Rodriguez de Santiago, E., Tham, T. C., Thelin-Schmidt, P. and van Hooft, J. E. 'Correction: Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline', *Endoscopy*, 53(8), pp. C10. (2021)
- [10] Strate, L. L. and Gralnek, I. M. 'ACG Clinical Guideline: Management of Patients With Acute Lower Gastrointestinal Bleeding', *Am J Gastroenterol*, 111(5), pp. 755. (2016)
- [11] 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. and Uemura, N. 'Development and Validation of a Risk Scoring System for Severe Acute Lower Gastrointestinal Bleeding', *Clin Gastroenterol Hepatol*, 14(11), pp. 1562-1570.e2. (2016)
- [12] Strate, L. L., Saltzman, J. R., Ookubo, R., Mutinga, M. L. and Syngal, S. 'Validation of a clinical prediction rule for severe acute lower intestinal bleeding', *Am J Gastroenterol*, 100(8), pp. 1821-7. (2005)
- [13] Jensen, D. M., Machicado, G. A., Jutabha, R. and Kovacs, T. O. 'Urgent colonoscopy for the diagnosis and treatment of severe diverticular hemorrhage', *N Engl J Med*, 342(2), pp. 78-82. (2000)
- [14] Green, B. T., Rockey, D. C., Portwood, G., Tarnasky, P. R., Guarisco, S., Branch, M. S., Leung, J. and Jowell, P. 'Urgent colonoscopy for evaluation and management of acute lower gastrointestinal hemorrhage: a randomized controlled trial', *Am J Gastroenterol*, 100(11), pp. 2395-402. (2005)
- [15] Strate, L. L. and Naumann, C. R. 'The role of colonoscopy and radiological procedures in the management of acute lower intestinal bleeding', *Clin Gastroenterol Hepatol*, 8(4), pp. 333-43; quiz e44. (2010)
- [16] Jensen, D. M. and Machicado, G. A. 'Colonoscopy for diagnosis and treatment of severe lower gastrointestinal bleeding. Routine outcomes and cost analysis', *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 7(3), pp. 477-98. (1997)
- [17] Tanaka, Y., Motomura, Y., Akahoshi, K., Iwao, R., Komori, K., Nakama, N., Osoegawa, T., Itaba, S., Kubokawa, M., Hisano, T., Ihara, E., Nakamura, K. and Takayanagi, R. 'Predictive factors for colonic diverticular rebleeding: a retrospective analysis of the clinical and colonoscopic features of 111 patients', *Gut Liver*, 6(3), pp. 334-8. (2012)
- [18] Niikura, R., Nagata, N., Yamada, A., Akiyama, J., Shimbo, T. and Uemura, N. 'Recurrence of colonic diverticular bleeding and associated risk factors',

- Colorectal Dis*, 14(3), pp. 302-5. (2012b)
- [19] Aytac, E., Stocchi, L., Gorgun, E. and Ozuner, G. 'Risk of recurrence and long-term outcomes after colonic diverticular bleeding', *Int J Colorectal Dis*, 29(3), pp. 373-8. (2014)
- [20] Lewis, M. and NDSG 'Bleeding colonic diverticula', *J Clin Gastroenterol*, 42(10), pp. 1156-8. (2008)
- [21] Niikura, R., Nagata, N., Yamada, A., Honda, T., Hasatani, K., Ishii, N., Shiratori, Y., Doyama, H., Nishida, T., Sumiyoshi, T., Fujita, T., Kiyotoki, S., Yada, T., Yamamoto, K., Shinozaki, T., Takata, M., Mikami, T., Mabe, K., Hara, K., Fujishiro, M. and Koike, K. 'Efficacy and Safety of Early vs Elective Colonoscopy for Acute Lower Gastrointestinal Bleeding', *Gastroenterology*, 158(1), pp. 168-175.e6. (2020)
- [22] Laine, L. and Shah, A. 'Randomized trial of urgent vs. elective colonoscopy in patients hospitalized with lower GI bleeding', *Am J Gastroenterol*, 105(12), pp. 2636-41; quiz 2642. (2010)
- [23] van Rongen, I., Thomassen, B. J. W. and Perk, L. E. 'Early Versus Standard Colonoscopy: A Randomized Controlled Trial in Patients With Acute Lower Gastrointestinal Bleeding: Results of the BLEED Study', *J Clin Gastroenterol*, 53(8), pp. 591-598. (2019)
- [24] Niikura, R., Nagata, N., Aoki, T., Shimbo, T., Tanaka, S., Sekine, K., Kishida, Y., Watanabe, K., Sakurai, T., Yokoi, C., Yanase, M., Akiyama, J., Mizokami, M. and Uemura, N. 'Predictors for identification of stigmata of recent hemorrhage on colonic diverticula in lower gastrointestinal bleeding', *J Clin Gastroenterol*, 49(3), pp. e24-30. (2015)
- [25] Sengupta, N., Tapper, E. B. and Feuerstein, J. D. 'Early Versus Delayed Colonoscopy in Hospitalized Patients With Lower Gastrointestinal Bleeding: A Meta-Analysis', *J Clin Gastroenterol*, 51(4), pp. 352-359. (2017)
- [26] 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. and 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(4), pp. 558-64. (2016)
- [27] Niikura, R., Nagata, N., Akiyama, J., Shimbo, T. and Uemura, N. 'Hypertension and concomitant arteriosclerotic diseases are risk factors for colonic diverticular bleeding: a case-control study', *Int J Colorectal Dis*, 27(9), pp. 1137-43. (2012a)
- [28] Nagata, N., Sakamoto, K., Arai, T., Niikura, R., Shimbo, T., Shinozaki, M., Aoki, T., Sekine, K., Okubo, H., Watanabe, K., Sakurai, T., Yokoi, C., Yanase, M.,

- Akiyama, J., Noda, M. and Uemura, N. 'Visceral fat accumulation affects risk of colonic diverticular hemorrhage', *Int J Colorectal Dis*, 30(10), pp. 1399-406. (2015c)
- [29] Taki, M., Oshima, T., Tozawa, K., Taniguchi, Y., Tomita, T., Ohda, Y., Fukui, H., Watari, J. and Miwa, H. 'Analysis of risk factors for colonic diverticular bleeding and recurrence', *Medicine (Baltimore)*, 96(38), pp. e8090. (2017)
- [30] Yuhara, H., Corley, D. A., Nakahara, F., Nakajima, T., Koike, J., Igarashi, M., Suauki, T. and Mine, T. 'Aspirin and non-aspirin NSAIDs increase risk of colonic diverticular bleeding: a systematic review and meta-analysis', *J Gastroenterol*, 49(6), pp. 992-1000. (2014)
- [31] Cea Soriano, L., Lanas, A., Soriano-Gabarró, M. and García Rodríguez, L. A. 'Incidence of Upper and Lower Gastrointestinal Bleeding in New Users of Low-Dose Aspirin', *Clin Gastroenterol Hepatol*, 17(5), pp. 887-895.e6. (2019)
- [32] Jensen, D. M., Ohning, G. V., Kovacs, T. O., Jutabha, R., Ghassemi, K., Dulai, G. S. and Machicado, G. A. 'Natural history of definitive diverticular hemorrhage based on stigmata of recent hemorrhage and colonoscopic Doppler blood flow monitoring for risk stratification and definitive hemostasis', *Gastrointest Endosc*, 83(2), pp. 416-23. (2016)
- [33] Stollman, N. and Raskin, J. B. 'Diverticular disease of the colon', *Lancet*, 363(9409), pp. 631-9. (2004)
- [34] Nakaji, S., Sugawara, K., Saito, D., Yoshioka, Y., MacAuley, D., Bradley, T., Kernohan, G. and Baxter, D. 'Trends in dietary fiber intake in Japan over the last century', *Eur J Nutr*, 41(5), pp. 222-7. (2002)
- [35] Peura, D. A., Lanza, F. L., Gostout, C. J. and Foutch, P. G. 'The American College of Gastroenterology Bleeding Registry: preliminary findings', *Am J Gastroenterol*, 92(6), pp. 924-8. (1997)
- [36] Bloomfeld, R. S., Rockey, D. C. and Shetzline, M. A. 'Endoscopic therapy of acute diverticular hemorrhage', *Am J Gastroenterol*, 96(8), pp. 2367-72. (2001)
- [37] Pilichos, C. and Bobotis, E. 'Role of endoscopy in the management of acute diverticular bleeding', *World J Gastroenterol*, 14(13), pp. 1981-3. (2008)
- [38] Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L. and MacKenzie, C. R. 'A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation', *J Chronic Dis*, 40(5), pp. 373-83. (1987)
- [39] Charlson, M., Szatrowski, T. P., Peterson, J. and Gold, J. (1994) 'Validation of a combined comorbidity index', *J Clin Epidemiol*, 47(11), pp. 1245-51.
- [40] Zuckerman, G. R. and Prakash, C. 'Acute lower intestinal bleeding. Part II:

- etiology, therapy, and outcomes', *Gastrointest Endosc*, 49(2), pp. 228-38. (1999)
- [41] Kanda, Y. 'Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics', *Bone Marrow Transplant*, 48(3), pp. 452-8. (2013)
- [42] Uehara, T., Matsumoto, S., Miyatani, H. and Mashima, H. 'Should Emergency Endoscopy be Performed in All Patients With Suspected Colonic Diverticular Hemorrhage?', *Clin Med Insights Gastroenterol*, 10, pp. 1179552217728906. (2017)
- [43] Villanueva, C., Colomo, A., Bosch, A., Concepción, M., Hernandez-Gea, V., Aracil, C., Graupera, I., Poca, M., Alvarez-Urturi, C., Gordillo, J., Guarner-Argente, C., Santaló, M., Muñoz, E. and Guarner, C. 'Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding', *N Engl J Med*, 368(1), pp. 11-21. (2013)
- [44] Hébert, P. C., Wells, G., Blajchman, M. A., Marshall, J., Martin, C., Pagliarello, G., Tweeddale, M., Schweitzer, I. and Yetisir, E. 'A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group', *N Engl J Med*, 340(6), pp. 409-17. (1999)
- [45] Gül Utku, Ö. and Karatay, E. 'Immediate unprepared polyethylene glycol-flush colonoscopy in elderly patients with severe lower gastrointestinal bleeding', *Geriatr Gerontol Int*, 20(6), pp. 559-563. (2020)
- [46] Nagata, N., Niikura, R., Aoki, T., Moriyasu, S., Sakurai, T., Shimbo, T., Sekine, K., Okubo, H., Watanabe, K., Yokoi, C., Akiyama, J., Yanase, M., Mizokami, M., Fujimoto, K. and Uemura, N. 'Risk factors for adverse in-hospital outcomes in acute colonic diverticular hemorrhage', *World J Gastroenterol*, 21(37), pp. 10697-703. (2015a)
- [47] Watanabe, S., Kodera, S. and Shimura, H. 'Investigation of risk factors predicting recurrence of colonic diverticular hemorrhage and development of a recurrence risk score', *Acta Gastroenterol Belg*, 77(4), pp. 408-12. (2014)
- [48] Suzuki, K., Uchiyama, S., Imajyo, K., Tomeno, W., Sakai, E., Yamada, E., Tanida, E., Akiyama, T., Watanabe, S., Endo, H., Fujita, K., Yoneda, M., Takahashi, H., Koide, T., Tokoro, C., Abe, Y., Kawaguchi, M., Gotoh, E., Maeda, S., Nakajima, A. and Inamori, M. 'Risk factors for colonic diverticular hemorrhage: Japanese multicenter study', *Digestion*, 85(4), pp. 261-5. (2012)
- [49] 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. and Omata, M. 'Assessment of the risk factors for colonic diverticular hemorrhage', *Dis Colon Rectum*, 51(1), pp. 116-20. (2008)

- [50] Jansen, A., Harenberg, S., Grenda, U. and Elsing, C. 'Risk factors for colonic diverticular bleeding: a Westernized community based hospital study', *World J Gastroenterol*, 15(4), pp. 457-61. (2009)
- [51] Oakland, K., Chadwick, G., East, J. E., Guy, R., Humphries, A., Jairath, V., McPherson, S., Metzner, M., Morris, A. J., Murphy, M. F., Tham, T., Uberoi, R., Veitch, A. M., Wheeler, J., Regan, C. and Hoare, J. 'Diagnosis and management of acute lower gastrointestinal bleeding: guidelines from the British Society of Gastroenterology', *Gut*, 68(5), pp. 776-789. (2019)
- [52] 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. and Uemura, N. 'Role of urgent contrast-enhanced multidetector computed tomography for acute lower gastrointestinal bleeding in patients undergoing early colonoscopy', *J Gastroenterol*, 50(12), pp. 1162-72. (2015b)
- [53] Nakatsu, S., Yasuda, H., Maehata, T., Nomoto, M., Ohinata, N., Hosoya, K., Ishigooka, S., Ozawa, S., Ikeda, Y., Sato, Y., Suzuki, M., Kiyokawa, H., Yamamoto, H. and Itoh, F. 'Urgent computed tomography for determining the optimal timing of colonoscopy in patients with acute lower gastrointestinal bleeding', *Intern Med*, 54(6), pp. 553-8. (2015)
- [54] Jacovides, C. L., Nadolski, G., Allen, S. R., Martin, N. D., Holena, D. N., Reilly, P. M., Trerotola, S., Braslow, B. M., Kaplan, L. J. and Pascual, J. L. 'Arteriography for Lower Gastrointestinal Hemorrhage: Role of Preceding Abdominal Computed Tomographic Angiogram in Diagnosis and Localization', *JAMA Surg*, 150(7), pp. 650-6. (2015)
- [55] Sugihara, Y., Kudo, S. E., Miyachi, H., Misawa, M., Okoshi, S., Okada, H. and Yamamoto, K. 'Analysis of Risk Factors for Colonic Diverticular Bleeding: A Matched Case-Control Study', *Gut Liver*, 10(2), pp. 244-9. (2016)
- [56] McGuire, H. H. and Haynes, B. W. 'Massive hemorrhage for diverticulosis of the colon: guidelines for therapy based on bleeding patterns observed in fifty cases', *Ann Surg*, 175(6), pp. 847-55. (1972)
- [57] McGuire, H. H. 'Bleeding colonic diverticula. A reappraisal of natural history and management', *Ann Surg*, 220(5), pp. 653-6. (1994)
- [58] Painter, N. S. and Burkitt, D. P. 'Diverticular disease of the colon, a 20th century problem', *Clin Gastroenterol*, 4(1), pp. 3-21. (1975)
- [59] Painter, N. S. and Burkitt, D. P. 'Diverticular disease of the colon: a deficiency disease of Western civilization', *Br Med J*, 2(5759), pp. 450-4. (1971)
- [60] Parks, T. G. 'Natural history of diverticular disease of the colon', *Clin*

- Gastroenterol*, 4(1), pp. 53-69. (1975)
- [61] Strate, L. L., Orav, E. J. and Syngal, S. 'Early predictors of severity in acute lower intestinal tract bleeding', *Arch Intern Med*, 163(7), pp. 838-43. (2003)
- [62] Pepys, M. B. and Baltz, M. L. 'Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein', *Adv Immunol*, 34, pp. 141-212. (1983)
- [63] Koenig, W., Sund, M., Fröhlich, M., Fischer, H. G., Löwel, H., Döring, A., Hutchinson, W. L. and Pepys, M. B. 'C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992', *Circulation*, 99(2), pp. 237-42. (1999)
- [64] Ridker, P. M., Hennekens, C. H., Buring, J. E. and Rifai, N. 'C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women', *N Engl J Med*, 342(12), pp. 836-43. (2000)
- [65] Richter, J. M., Christensen, M. R., Kaplan, L. M. and Nishioka, N. S. 'Effectiveness of current technology in the diagnosis and management of lower gastrointestinal hemorrhage', *Gastrointest Endosc*, 41(2), pp. 93-8. (1995)
- [66] Strate, L. L. and Syngal, S. 'Predictors of utilization of early colonoscopy vs. radiography for severe lower intestinal bleeding', *Gastrointest Endosc*, 61(1), pp. 46-52. (2005)
- [67] Navaneethan, U., Njei, B., Venkatesh, P. G. and Sanaka, M. R. 'Timing of colonoscopy and outcomes in patients with lower GI bleeding: a nationwide population-based study', *Gastrointest Endosc*, 79(2), pp. 297-306.e12. (2014)
- [68] Farrell, J. J., Graeme-Cook, F. and Kelsey, P. B. 'Treatment of bleeding colonic diverticula by endoscopic band ligation: an in-vivo and ex-vivo pilot study', *Endoscopy*, 35(10), pp. 823-9. (2003)
- [69] Repaka, A., Atkinson, M. R., Faulx, A. L., Isenberg, G. A., Cooper, G. S., Chak, A. and Wong, R. C. 'Immediate unprepared hydroflush colonoscopy for severe lower GI bleeding: a feasibility study', *Gastrointest Endosc*, 76(2), pp. 367-73. (2012)
- [70] Hur, S., Jae, H. J., Lee, M., Kim, H. C. and Chung, J. W. 'Safety and efficacy of transcatheter arterial embolization for lower gastrointestinal bleeding: a single-center experience with 112 patients', *J Vasc Interv Radiol*, 25(1), pp. 10-9. (2014)
- [71] Adusumilli, S., Gosselink, M. P., Ctercteko, G., Pathmanathan, N., El-Khoury, T., Dutton, P., Makin, G. B. and Wallace, M. H. 'The efficacy of selective arterial embolization in the management of colonic bleeding', *Tech Coloproctol*, 18(6), pp.

529-33. (2014)

- [72] Maleux, G., Roeflaer, F., Heye, S., Vandersmissen, J., Vliegen, A. S., Demedts, I. and Wilmer, A. 'Long-term outcome of transcatheter embolotherapy for acute lower gastrointestinal hemorrhage', *Am J Gastroenterol*, 104(8), pp. 2042-6. (2009)
- [73] Lipof, T., Sardella, W. V., Bartus, C. M., Johnson, K. H., Vignati, P. V. and Cohen, J. L. 'The efficacy and durability of super-selective embolization in the treatment of lower gastrointestinal bleeding', *Dis Colon Rectum*, 51(3), pp. 301-5. (2008)
- [74] Setoyama, T., Ishii, N. and Fujita, Y. 'Endoscopic band ligation (EBL) is superior to endoscopic clipping for the treatment of colonic diverticular hemorrhage', *Surg Endosc*, 25(11), pp. 3574-8. (2011)
- [75] Ishii, N., Setoyama, T., Deshpande, G. A., Omata, F., Matsuda, M., Suzuki, S., Uemura, M., Iizuka, Y., Fukuda, K., Suzuki, K. and Fujita, Y. 'Endoscopic band ligation for colonic diverticular hemorrhage', *Gastrointest Endosc*, 75(2), pp. 382-7. (2012)