

氏 名	上原 健志
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	乙第 879 号
学位授与年月日	令和 7 年 2 月 27 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学 位 論 文 名	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 審 査 委 員	(委員長) 教 授 山 本 博 徳 (委 員) 教 授 堀 江 久 永      教授 間 藤 卓 (学外委員) 教 授 安 田 宏

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

憩室出血は下部消化管出血の主要な原因疾患であり、輸血や緊急手術等が必要となる重症化リスクのある緊急疾患である。緊急内視鏡が患者の重症化予防に有効とされるが、出血源が同定出来ない可能性も高い。緊急内視鏡が患者や医療従事者双方に負担の大きい検査であり、検査施行の是非に迷うことも多い。緊急内視鏡施行時期やその臨床における位置づけには統一した見解はなく、各施設の実情に合わせて経験則による診療を行っているのが現状である。

そこで、今回我々は 2 つの臨床研究を行い、憩室出血の診療における緊急内視鏡の必要性を評価し、効率的かつ効果的な憩室出血診療の在り方の検討を行った。

### 2 研究方法

本研究は 2 つの研究により構成される。

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

2010 年 1 月～2014 年 12 月までの 5 年間に、自治医科大学附属さいたま医療センターを受診し、下部内視鏡検査を受けて憩室出血と診断された患者を対象とした。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）、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、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たスコアリングシステム（自治医科大学憩室出血スコア：JD スコア）を構築した。これは『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、その合計点 3 点をカットオフ値として緊急内視鏡の是非を判断するものである。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 14-133）の承認を得て実施した。

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

研究Ⅰで開発した JD スコアの有用性の検証を目的とし、2018 年 5 月～2020 年 3 月の期間に自治医科大学附属さいたま医療センターと、さいたま市民医療センターを受診した憩室出血患者を対象とした前向き検証研究である。JD スコア 3 点をカットオフ値とし、 $JD \geq 3$  群または  $JD < 3$  群に分類。 $JD \geq 3$  群は 5 時間以内を目標として緊急内視鏡を行い、 $JD < 3$  群は平日日中に前処置を行ったうえで待機的な内視鏡を施行する事とした。両群の比較検証を行い、この JD スコアの有用性を検証した。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）及び、さいたま市民医療センター倫理委員会（2018-18）の承認を得て実施した。

### 3 研究成果

研究Ⅰ： 大腸憩室出血患者 178 例を対象とした。内視鏡検査で出血源が同定されたか否かで患者を 2 群に分け（同定群と非同定群）、得られた患者背景、臨床所見を比較検証した。単変量解析では、『抗凝固薬の内服』、『comorbidity index  $\geq 6$ 』、『CRP  $\geq 1\text{mg/dL}$ 』、『造影 CT 画像における腸管内造影剤漏出像』が、同定群において有意に多くみられた。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』（オッズ比[OR]、10.6）と『抗凝固薬の内服』（OR、4.5）が有意な予測因子として同定された。これらのオッズ比を基に、『造影 CT で腸管内造影剤漏出像』を 3 点、『抗凝固薬の内服』（種類を問わない）を 2 点、『CRP  $\geq 1\text{mg/dL}$ 』を 1 点、『comorbidity index  $\geq 6$ 』を 1 点とする JD スコアを作成した。この JD スコアを用いて、合計 3 点をカットオフ値とすると、出血源の同定成功を感度 80%、特異度 81%で予測可能であった。大腸憩室出血患者に対して緊急内視鏡検査を実施すべきかどうかを判断するため、JD スコアを用いた新しい治療戦略を提唱した。

研究Ⅱ： 研究Ⅰで作成された JD スコアの有用性を、自治医科大学附属さいたま医療センターとさいたま市民医療センター共同で前向きに検証した。JD スコアに基づき大腸憩室出血患者を  $JD \geq 3$  群（35 例）または  $JD < 3$  群（47 例）に分類し緊急内視鏡実施の是非を判断、その結果を検証した。年齢、性別、基礎疾患などの患者背景因子に有意差は認めなかった。出血源同定率は  $JD \geq 3$  群で有意に高く（77% vs 23%、 $P < 0.001$ ）、JD スコアが高いほど出血源同定率は高かった。臨床転帰に関しては、 $JD \geq 3$  群で「1 ヶ月以上経過後の再出血」の発生率が高く（23% vs 2%、 $P = 0.051$ ）、画像下治療 IVR を必要とする患者数が多かった。その他、輸血量や有害事象の発生などは有意差を認めなかった。

サブグループ解析として出血源が同定された 41 例を「同定群」、同定されなかった 46 症例を「非同定群」に分類し、比較検証を行った。入院期間は非同定群に比べ同定群で短く（7 日 vs 6 日、 $P = 0.018$ ）、出血源の同定と止血を行う事が入院期間の短縮に寄与する事が示された。

### 4 考察

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。研究Ⅰでは設備やスタッフなどで施設間の差が出てしまう治療関連因子ではなく、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き、JD スコアを開発した。JD スコアは 4 つの因子で構成されるが、中でも、『造影 CT 画像における腸管内造影剤漏出像』は重要な因子であり、内視鏡検査の観察範囲を縮小させ、出血源の同定に寄与した。また、憩室出血以外の疾患の

鑑別にも有用で、禁忌がなければ造影 CT は安全で有用な検査と言える。

研究Ⅱは JD スコアの有用性を確認するための、多施設共同の前向き試験である。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、スコアが高いほど出血源同定率が高かったことから、出血源を同定し易い患者を効率的に選択可能であった。また、JD $<$ 3 群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であった。その一方で JD $\geq$ 3 群は JD $<$ 3 群と比較して臨床転機の改善効果が明確に示せなかったが、JD $\geq$ 3 群の方が「IVR を必要とした症例」や「1 ヶ月以降の再出血症例」が多い事などを考慮すると、重症化リスクの高い患者を効果的に選別できていた可能性がある。つまり、重症化リスクの高い JD $\geq$ 3 群を JD $<$ 3 群と同等の臨床転機に管理できた可能性が考えられる。

サブグループ解析では、出血源同定群は入院期間が有意に短かった。止血処置を行うことが重症化の回避と入院期間短縮に寄与したと考えられる。したがって、出血源を同定しやすい症例を効果的に選別する JD スコアには、臨床的に意義がある。

研究の限界として、研究参加施設の少なさとサンプルサイズの小ささ、腎障害やアレルギーなどで造影 CT が施行できない患者に対してはスコアリングを適用できない事などがあげられる。また、本研究に関わった医師の技量に結果が左右された可能性や、今回はクリップ法に偏った止血法であったがそれ以外の止血法（Endoscopic Band Ligation : EBL など）と臨床経過への影響が検証出来ていない事などがあげられる。

## 5 結論

JD スコアの点数と憩室出血の出血源同定率に正の相関性が示され、JD スコアを用いることで出血源同定・止血処置率が向上した。出血源を同定し易い患者の選別が容易となった事で、患者と医療者双方の負担が軽減した。出血源の同定と止血の成功は入院期間の短縮に寄与することが示された。JD スコア 3 点未満の症例は臨床的な不利益なく待機的検査が可能であった。JD スコアは、医師（非専門医を含む）が実臨床で安全かつ効率的に憩室出血の臨床管理を可能とし、緊急内視鏡検査の必要性を判断する客観的手段として有効である。

## 論文審査の結果の要旨

大腸憩室出血に対する緊急内視鏡の必要性という臨床的に頻度が高く、重要な問題に対して指針を示す有用な研究内容である。

研究の方法としてもまず、研究Ⅰとして 5 年間に経験した大腸憩室出血患者のデータから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を構築し、そのスコアリングシステムの有効性を検討するための後ろ向き群間比較試験を研究Ⅱとして行っている。いずれの研究内容も既に英文論文にまとめられ、医学雑誌に受理され掲載されている。

本研究で明らかにされた JD スコア 3 以上の患者は緊急大腸内視鏡で出血源を同定できる可能性が高いが、3 未満の患者はその可能性が十分でなく、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という結果は実臨床でも有用性が高いと考えられる。

審査で指摘された修正点は誤記や表現の明確化といった軽微な内容であり、それらに関しても適切な修正がなされたため、審査委員全員一致で学位論文にふさわしいものと判断し、合格の判定を下した。

## 試問の結果の要旨

申請者によって着想の切っ掛け、研究の発展のさせ方、論文としてのまとめと、それに基づいた適切なプレゼンテーションが行われた。

質疑応答に関しても適切な回答がなされた。

学位論文に関する研究内容、論文構成に関しても大きい問題はなく、誤字の修正や表現の明確化など軽微な修正のみ必要ということで審査員の意見も一致した。