

## 【15】

氏 名	田 <sup>た</sup> 中 <sup>なか</sup> 孝 <sup>たか</sup> 尚 <sup>なお</sup>
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第846号
学位授与の日付	令和5年3月3日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (内科学（消化器）)
学位論文題目	<b>Making hematochezia of unknown origin known: A retrospective analysis</b> <b>(出血源不明の血便を明らかにする：後方視的解析)</b>
論文審査委員	(主査) 教授 玉野正也 (副査) 教授 志水太郎 教授 中村隆俊

### 論文内容の要旨

#### 【背景】

日常診療において、血便は頻繁に観察される。しかし、自然止血により観察期間中に出血源が特定できないことも多い。これまでに、血便の原因が明らかな症例における再出血や、死亡のリスク因子、さらには適切な経過観察についての報告は多いが、血便の原因があきらかでない症例に対してそれらを解析した報告は少ない。

#### 【目的】

出血源が特定できなかった血便症例の適切なマネジメントを構築することを目的に、再出血率、再出血または出血死に関連するリスク因子について検討した。

#### 【対象と方法】

本研究は、獨協医科大学病院において実施され、施設倫理委員会の承認（承認番号R-20-4J）を得たレトロスペクティブな観察研究である。本研究は、ヘルシンキ宣言に関連する倫理原則に則って実施され、大学病院医療ネットワーク臨床試験登録[UMIN000045955]に登録された。インフォームドコンセントを省略する代わりにオプトアウトの手段を用意し、研究対象者への通知やホームページでの研究情報公開の機会を保障した。本研究は、2009年4月1日から2015年3月31日の間に、獨協医科大学病院に入院した16歳～99歳の血便を主訴とする患者460人のうち、除外基準に抵触しない患者を抽出し、159人を対象とした。除外基準は、1. 来院後に血便を確認できなかった者、2. 来院前1ヶ月以内に内視鏡治療を行った者、3. 大腸内視鏡検査を行い、回腸末端まで観察できなかった者、4.

初回の大腸内視鏡検査で血便の原因が明らかになった者、5. 退院後一度も経過観察の受診がない者（観察期間0日）、6. 過去に血便の既往がある者とした。この研究の主要評価項目は、出血源が特定できなかった血便患者の再出血率と再出血までの期間（複数回の再出血がある場合は初回の再出血までの期間）とした。副次評価項目は、再出血回数、再出血時の出血源およびその同定率、出血関連死亡率、再出血のリスク因子とした。統計解析はカテゴリー変数については $\chi^2$ 検定、連続変数についてはマンホイットニーU検定を用いた。再出血の危険因子の解析については、単変量および多変量ロジスティック回帰分析を用いた。統計解析にはSPSS version（IBM SPSS Statistics 27, IBM JAPAN, Ltd.）を使用した。

## 【結 果】

対象患者の年齢の平均値は69.5歳、男性の割合は56.0%であった。初回出血後の平均観察期間は1314日 $\pm$ 1340（2～4325日）であった。内服に関しては、48.4%の患者が抗血栓薬を内服していた。血便の精査として、上部消化内視鏡検査を受けた患者は22.9%、小腸カプセル内視鏡検査を受けた患者は5.9%であった。再出血は159例中46例（28.9%）に認められた。初回再出血までの期間の中央値は166日（2-3046日）であった。再出血の回数は1～5回であった。再出血が発生した患者のうち出血源が特定できたのは7例（15.2%）であった。7例の内訳は、憩室出血5例、小腸潰瘍1例、直腸癌1例であった。観察期間中の死亡例は18例（11.3%）であった。18例の内訳は肺炎4例、出血関連死2例、原因不明3例、腸閉塞、肺癌が各2例ずつ、敗血症、脳出血、中枢神経悪性リンパ腫、自殺、老衰が各1例ずつであった。単変量解析では、再出血の危険因子として、男性（ $p=0.029$ ）、高齢（ $p=0.023$ ）、抗血栓薬（ $p=0.047$ ）、入院時ヘモグロビン濃度の低下（ $p=0.024$ ）、憩室の存在（ $p=0.002$ ）が示された。多変量解析では、再出血の危険因子として、男性（ $p=0.043$ ）および憩室の存在（ $p=0.023$ ）が示された。

## 【考 察】

今回我々の解析では、再出血した患者は対象156人中46人で再出血率は28.9%、初回再出血までの期間の中央値は166日（2～3046日）であった。今回の検討では再出血者の63%（29例）が1年以内に再出血しており、最低でも1年程度は再出血に注意が払う必要がある。しかし、初回の出血から3046日後に再出血した症例もあり、長期間出血を認めない場合でも再出血する可能性があることを念頭におくことが重要である。再出血のリスク因子について解析すると、単変量解析では、性別、年齢、抗血栓薬、入院時ヘモグロビン値、憩室を有することが抽出されたが、多変量解析では男性と憩室を有することのみが再出血のリスク因子であった。既報では憩室出血において男性を一つのリスクファクターとして報告しており、その理由として男性における動脈硬化症の有病率が関連している可能性を指摘している。本検討では、男性に高血圧、脂質異常症、喫煙、肥満など動脈硬化のリスクファクターが多い傾向が認められており（データ未提示）、結果として男性がリスクファクターとして抽出された可能性がある。

## 【結 論】

今回の検討から出血源が特定できない血便患者に遭遇した場合には自然止血後も再出血する可能性

があることを念頭に置くべきである。中でも、憩室を有している患者、性別が男性の患者では再出血のリスクが高いため、注意が必要である。

## 論文審査の結果の要旨

### 【論文概要】

血便は、日常診療において頻回に経験する病態である。しかし、その出血源に関しては経過中に自然止血または上部消化管あるいは小腸からの出血でも血便を呈することからも、出血源の特定に難渋することも多い。血便の原因が明らかな症例における報告はこれまでも多く散見されてきたが、出血源不明の血便症例に対する報告は少ない。本研究では、出血源が特定できなかった血便症例の適切なマネジメントを構築することを目的に、再出血率、再出血または出血死に関連するリスク因子について検討している。本研究は、獨協医科大学病院において実施され、施設倫理委員会の承認を得た後方視的な観察研究である。インフォームドコンセントを省略する代わりにオプトアウトの手段を用意し、研究対象者への通知やホームページでの研究情報公開の機会を保障している。対象患者は2009年4月1日から2015年3月31日の間に、獨協医科大学病院に入院した16歳～99歳の血便を主訴とする患者460人のうち、除外基準に抵触しない患者を抽出し、最終的に159人を対象としている。主要評価項目は、出血源不明の血便患者の再出血率と再出血までの期間としている。副次評価項目は、再出血回数、再出血時の出血源およびその同定率、再出血のリスク因子、出血関連死亡率としている。結果として、出血源不明の血便患者の再出血率は28.9%（46例）で、初回再出血までの期間の中央値は166日（2～3046日）であった。また、再出血回数は1～5回で、再出血時の出血源の同定率は15.2%（7例）であった。再出血のリスク因子は男性であることと、憩室を有することであった。再出血の出血関連死亡は3例（1.3%）で見られた。今回の検討から、出血源不明の血便患者では自然止血後もおおむね半年間は特に再出血が多いこと、特に憩室を有している患者、性別が男性の患者では再出血のリスクが高いため、該当する患者では特に注意を払うことが示されている。

### 【研究方法の妥当性】

申請論文は施設倫理委員会の承認を得た後方視的な観察研究である。多数の症例を十分な観察期間を持って情報収集し、多くの検討項目を用いながら統計解析している。またその統計解析には統計学者の評価も加わっており、本研究方法は妥当なものであると考える。

### 【研究結果の新奇性・独創性】

血便の原因が明らかな症例の報告はいままでも多く散見されている。また、出血源不明の血便症例に対する出血源の特定に関する検索方法などについても各国ガイドラインなどでその方針が示されてきた。しかし、出血源不明の血便症例の再出血率や、出血関連死亡率など自然史に関する報告は少ない。本検討では、出血源が特定できなかった血便症例の適切なマネジメントを構築することを目的に、再出血率、再出血または出血死に関連するリスク因子について検討しており、これらの点において本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

### **【結論の妥当性】**

申請論文では、多数の症例を統計学者の評価も交えながら適切な統計解析を行なっている。そこから導き出された結論は論理的に矛盾するものではなく、極めて妥当なものと判断できる。

### **【当該分野における位置付け】**

申請論文では、日常診療において直面する出血源不明の血便患者の、再出血率と再出血のリスクファクターなどを明らかにしている。実際に出血源が特定できない血便患者は毎年一定数おり、その後の経過についての知見は大変意義深い研究と考える。また具体的なリスクファクターや、再出血率を明らかにすることで患者自身への病識を上げることにも貢献しており、本論文の内容は、十分評価に値するものである。

### **【申請者の研究能力】**

申請者は、消化管疾患の豊富な知識を背景に臨床の間でもその知識を活かして日常診療にあたっている。そうした実臨床の中で生まれた疑問から、臨床研究を立案し、適切に本研究を遂行して貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌に掲載されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

### **【学位授与の可否】**

本論文は新規性ならびに独創性があり、その研究成果は当該分野の発展に寄与する可能性も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

### **（主論文公表誌）**

Digestion

(103 : 404-410, 2022)