

【9】

氏 名	北 川 智 之 <small>きた がわ とも ゆき</small>
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第747号
学位授与の日付	令和2年3月4日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (先端内科学)
学位論文題目	Predictors of 90-day colonic diverticular recurrent bleeding and readmission (大腸憩室出血における90日以内の再出血・再入院に関するリスク因子の検討)
論文審査委員	(主査) 教授 大 矢 雅 敏 (副査) 教授 伴 慎 一 教授 入 澤 篤 志

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

大腸憩室出血は日常診療でしばしば遭遇する疾患であり、近年、人口の高齢化と食生活の欧米化に伴い増加傾向にある。大腸憩室出血の多くは自然止血し、侵襲的治療を必要としないが、ときに大量出血し輸血や内視鏡治療による止血が必要となる場合もある。また、頻回に出血を繰り返したり、入退院を繰り返したりする症例も経験される。

【目 的】

大腸憩室出血の臨床的特徴と90日以内の再出血、再入院のリスク因子を明らかにすることを目的として検討を行った。

【対象と方法】

本研究は単施設での後ろ向き観察研究である。2012年1月から2017年6月までの期間に当院で大腸憩室出血と診断され、入院加療を行った144症例を対象とし、臨床的特徴を後方視的に比較検討した。さらに、退院後3か月以内に再出血し再入院が必要となった群と、再出血がなかった群の2群に分けて比較検討した。検討項目は年齢、性別、身長、体重、body mass index (BMI)、大腸憩室出血の既往の有無、入院時のヘモグロビン値、輸血の有無、循環血液量減少性ショックの有無、入院期間、併存基礎疾患（高血圧、糖尿病、高脂血症、慢性腎不全、虚血性心疾患、脳血管障害）、内服薬（非ステロイド性消炎鎮痛薬（non-steroidal anti-inflammatory drug：NSAID）、抗血小板薬、アスピリン、抗凝固薬、ステロイド）、内視鏡所見とした。

大腸憩室出血は大腸憩室からの活動性出血あるいは凝血塊を認める場合、大腸内に血液を認めかつ終末部小腸には血液を認めない症例で大腸憩室以外に出血を来たす病変を認めない場合と定義した。循環血液量減少性ショックは収縮期血圧が90mmHg以下あるいはShock Indexが1以上と定義した。内視鏡施行時に活動性の出血を認めた場合、クリップを用いた縫縮法により止血術を行った。

2群間の連続変数の比較にはMann-Whitney U検定を、非連続変数の比較には χ^2 検定あるいはFisherの直接確率検定を用いた。無再発期間の比較には、Kaplan-Meier法によるlog-rank検定を用いた。統計学的解析にはSPSS version 24 softwareを使用し、 $p < 0.05$ を統計学的有意差ありと判定した。

【結 果】

144例中男性が87例（60.4%）、女性が57例（39.6%）で平均年齢は73.8±10.5歳であった。輸血をした症例が34例（23.6%）、入院時にショックを呈していた症例が13例（9.0%）であった。144例中退院後90日以内に再出血した症例が17例（11.8%）、再出血がなかった症例が127例（88.2%）であった。両群間で比較検討したところ輸血を要した症例（47.1% vs. 20.5%, $p=0.029$ ）と入院時のショック症例（29.4% vs. 6.3%, $p=0.009$ ）で有意に再出血が多かった。

併存基礎疾患については高脂血症を認めた症例で有意に再出血が多く（41.2% vs. 15.7%, $p=0.020$ ）、その他の疾患では有意差は認めなかった。

内服薬ではNSAIDが7例（4.9%）、抗血小板薬が61例（42.4%）、アスピリンが44例（31.4%）、ステロイドが4例（2.8%）であり、比較検討ではそれぞれで有意差は認めなかった。また、内視鏡所見では活動性の出血を認めた症例が14例（9.7%）であり、有意差は認めなかったが再出血が多い傾向にあった（ $p=0.064$ ）。

多変量解析では入院時のショックが独立した危険因子であった（odds ratio 5.118、95% confidence interval 1.168-22.426、 $p=0.030$ ）。

止血術を施行した14症例を除き、保存的加療をおこなった130例で比較したところショック症例で有意に再出血が多く、同様の結果が得られた。

Kaplan-Meier曲線ではショック症例で有意に再出血が多く比較的早期に再出血していることが示唆された。

【考 察】

入院時のショック、輸血が必要であった症例、高脂血症が90日以内の再出血および再入院のリスク因子であることが示された。多変量解析では、入院時のショックが独立したリスク因子であった。

BMI高値や慢性腎不全が再出血のリスク因子であるとする報告もあるが、本検討では有意差は認めなかった。これは過去の報告より症例数が少ないためと推測される。高脂血症は過去の報告と同様に再出血のリスクであることが示され、動脈硬化が大腸憩室出血と関連していると考えられた。

抗血小板薬、NSAIDが再出血のリスク因子とする報告があるが、本検討では内服薬では有意差は認められなかった。これは、抗血小板薬が入院後に休薬されることが多いためと推測される。また、NSAIDは近年、消化管障害が問題となり、本検討でも投与される症例が5%程度と減少していることが影響していると思われる。

ショック症例、輸血が必要な症例、高脂血症、内視鏡検査で活動性の出血を認めた症例ではより確実な止血術が必要であると思われる。本検討では止血の有無にかかわらず、ショック症例では再出血が有意に多い結果であった。また、本検討では止血方法に全例でクリップを用いた縫縮法を用いており、止血効果が不十分であった可能性がある。特にショック症例では再出血予防のために出血源を同定した上でEndoscopic variceal ligation (EVL)などの止血効果の高い手技を用いることが望まれる。

【結 論】

出血性ショックを呈していた症例では再出血による再入院をきたす可能性があり、入院時にShock Indexを用いて患者の状態を評価することは重要と思われる。ショック症例では入院後の嚴重な経過観察と確実な止血術が必要である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

大腸憩室出血は日常診療でしばしば遭遇する疾患であり、近年、人口の高齢化と食生活の欧米化に伴い増加傾向にある。大腸憩室出血の多くは自然止血するが、頻回に出血を繰り返したり、入退院を繰り返す症例も経験する。申請論文では、大腸憩室出血の臨床的特徴と90日以内の再出血・再入院のリスク因子を明らかにすることを目的とし、144症例の臨床像を検討、解析している。再出血・再入院の有無について2群に分けて臨床像を詳細に比較検討し、入院時の出血性ショックの評価にはshock index (SI) を用いている。その結果、輸血を要した症例、入院時にショックを有した症例、高脂血症のある症例で有意に再出血が多いことを明らかにしている。また、多変量解析では入院時にショックを有することが独立した危険因子であることも明らかにしている。保存的加療をおこなった130例のみでも同様の比較検討を行っており、ショックを有する症例で再出血が多く、本研究で施行したクリップを使用した縫縮法による止血術では止血効果が不十分であった可能性があることにも言及している。さらにKaplan-Meier曲線ではショックを有する症例で有意に再出血が多く、比較的早期の再出血が多いことを明らかにしている。これらの結果から入院時に出血性ショックを有していた症例では再出血による再入院をきたす可能性が高く、入院後の嚴重な経過観察と確実な止血術が必要であると結論づけている。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、2012年1月から2017年6月までの期間で、大腸憩室出血の診断基準を明確にした上で144例という豊富な症例を対象とし、その臨床像について詳細に検討している。適切な対象群の設定と客観的な統計解析を行っており、本研究方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

大腸憩室出血における再出血についての報告はあるが、1か月以内の再出血、あるいは1年以内の再出血を検討した報告が多く、90日以内での再出血・再入院を検討した報告は少ない。また、再出血のリスク因子を検討した過去の報告では、内服薬や併存基礎疾患を検討した報告がほとんどであり、SIと大腸憩室出血の関係を検討した報告はない。90日以内での再出血・再入院のリスク因子を明らか

にすることは臨床上非常に重要であり、こ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、適切な対象群の設定の下、確立された統計解析を用いて、大腸憩室出血の再出血・再入院のリスク因子を検討し、入院時に出血性ショックを有した症例では再出血による再入院をきたす可能性が高いと結論している。これは論理的に矛盾するものではなく、消化管病学、消化器内視鏡学における知見を踏まえても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

大腸憩室の保有率は上昇し、大腸憩室出血を診療する機会は増えている。大腸憩室出血は再出血を繰り返し、治療に難渋する場合がある。申請論文では、大腸憩室出血の再出血・再入院について検討し、入院時にショックを有した症例で再出血が多いことを明らかにするとともに、内視鏡的止血術の止血方法の選択についても言及している。これまで再出血を繰り返していた症例や治療に難渋していた症例への対応について新たな指針となるものである。大腸憩室出血が疑われる患者への初期対応、大腸憩室出血に対する内視鏡的止血術の止血方法の選択、入院後の管理について、今後の診療に役立つ興味深い研究であると評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、消化器病学、消化器内視鏡学における理論を学び実践した上で、研究仮説を立て、研究計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、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への掲載が承認されており、申請者の研究能力は博士（医学）に相応しいと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判断した。

（主論文公表誌）

Internal Medicine

(58 : 2277-2282, 2019)