

氏名・(本籍)	福田 翔 (秋田県)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博甲第 1024 号
学位授与の日付	令和 2 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	<b>Risks for Rebleeding and In-Hospital Mortality after Gastrointestinal Bleeding in a Tertiary Referral Center in Japan</b> (消化管出血における再出血・院内死亡率に関するリスク因子の検討)

論文審査委員	(主査) 柴田 浩行 教授
	(副査) 橋本 学 教授      本山 悟 教授

## 学 位 論 文 内 容 要 旨

### Risks for Rebleeding and In-Hospital Mortality after Gastrointestinal Bleeding in a Tertiary Referral Center in Japan (消化管出血における再出血・院内死亡率に関するリスク因子の検討)

申請者氏名 福田 翔

#### 研 究 目 的

消化管出血は緊急治療を要する救急疾患の一つである。日本は、内視鏡治療の発達により、消化管出血の多くが内視鏡的に治療可能となっている。それでも依然死亡症例は存在しており、死亡例に関する検討は少ない。消化管出血は上部消化管出血（以下 UGIB）、下部消化管出血（以下 LGIB）に大別され、現在まで多くの検討がなされている。しかし、両者における再出血例・死亡例の比較検討はあまりなされていない。本検討は消化管出血のさらなる治療成績向上を目的として、UGIB と LGIB との違いを明らかにするとともに、UGIB・LGIB における再出血危険因子・予後不良因子を検討した。

#### 研 究 方 法

2010 年 1 月から 2018 年 12 月にかけて、当院において内視鏡的止血処置を要した消化管出血症例 190 例を対象とし、後方視的に検討した。胃食道静脈瘤破裂、腫瘍出血、内視鏡治療後出血は除外した。UGIB と LGIB の成績を比較検討した。また、止血処置を行った入院期間中にみられた再出血症例、さらに、院内死亡症例におけるリスク因子をそれぞれ検討した。年齢、性別、出血部位（上部消化管、下部消化管）、再出血の有無、Hb、Alb、APTT、PT-INR、performance status（以下 PS）、収縮期血圧、心拍数（以下 HR）、抗血栓薬内服歴を検討項目とした。PS は中央値（interquartile range[IQR]）で表し、他の項目に関しては平均値（SD）で表した。統計検定には、 $\chi^2$  二乗検定、Mann-Whitney U 検定、Student *t* 検定、多重ロジスティック回帰分析を用いた。

#### 研 究 成 績

全症例の平均年齢は 68.8 歳、男性 137 例、女性 53 例であった。UGIB 131 例、LGIB 59 例であった。出血源は、胃潰瘍(41.1%)、急性出血性直腸潰瘍(16.3%)、十二指腸潰瘍(11.1%)、大腸憩室出血 (7.4%)、マロリー・ワイス症候群 (6.3%)、吻合部潰瘍 (4.7%)、胃前庭部毛細血管拡張症 (3.2%)、その他 (9.0%) であった。UGIB と LGIB での比較では、LGIB において明らかに PS が不良であった (3[IQR0-4]vs.0[IQR0-3],  $p < 0.01$ )。また、Hb 値は UGIB が有意に LGIB よりも低値であった (8.2[SD2.4]vs.9.5[SD2.8] g/dL,  $p < 0.01$ )。再出血例は 43 例でみられ、UGIB20 例 (15.3%)、LGIB23 例 (39%) であり、有意に LGIB において再出血率が高かった ( $p < 0.01$ )。死亡症例は 15 例であった。消化管出血が直接死因となった症例はなかった。UGIB 6 例 (4.6%)、LGIB 9 例 (15.2%) であり、有意に LGIB において院内死亡率が高かった ( $p < 0.05$ )。死因は、癌死 6 例、肺炎 4 例、敗血症 2 例、心疾患 2 例、大動脈解離 1 例であった。UGIB における再出血のリスク因子は単変量解析、多変量解析ともに高齢 (>65 歳) (OR 6.08, 95%CI 1.27-29.1) であった。一方、LGIB では PS 不良 (score 3-4) (OR 1.66, 95%CI 1.66-83.8) であった。また単変量解析において、PS 不良が UGIB・LGIB の両群でリスク因子として抽出された (UGIB:OR 5.8, 95%CI 1.0-33.3, LGIB:OR 9.4, 95%CI 1.1-808)。同様に頻脈 (>100/min) もリスク因子であった (UGIB:OR 9.6, 95%CI 1.1-87.6, LGIB:OR 5.0, 95%CI 1.1-22.8)。LGIB では低アルブミン血症もリスク因子として抽出された (OR 9.5, 95%CI 1.1-81.6)。

#### 結 論

UGIB と LGIB とでは再出血リスク因子が異なっていた。このことは、互いに異なった予後予測スコアを要することを示唆する。また、内視鏡的止血術成功症例においても、死亡例が一定数存在することが明らかとなった。止血が確認された後であっても、基礎疾患治療を含めた全身管理が重要であり、予後を左右すると考えられる。

## 学位（博士—甲）論文審査結果の要旨

主 査：柴田 浩行

申請者：福田 翔

論文題名：Risks for rebleeding and in-hospital mortality after

Gastrointestinal bleeding in a tertiary center in Japan

（消化管出血における再出血・院内死亡率に関するリスク因子の検討）

## 要旨

消化管出血は救急医療の現場で最もありふれた病態の一つである。申請者は秋田大学医学部付属病院における、消化管出血後の死亡率について調べ、上部消化管出血と下部消化管出血のそれぞれにおいてリスク因子を解析した。2010年1月から2018年12月までに秋田大学医学部付属病院で消化管出血と診断された191名を後方視的に解析した。診療録の記録と様々な検査データを収集し、再出血のリスク因子と院内死亡率をロジスティック回帰分析で評価した。再出血の頻度は22.6%で、院内死亡率は7.6%であった。しかし、消化管出血が直接の死因となったものは一例もなかった。65歳以上の高齢者は上部消化管再出血のリスクが高く、オッズ比は6.1（95%信頼区間：1.3・29.1）だった。また、下部消化管再出血はperformance status（PS）が3以上の人のリスクが高く、オッズ比は11.8（95%信頼区間：1.7－38.3）だった。PS不良や心拍数100/分以上の頻脈は上部消化管出血、下部消化管出血のいずれにおいても院内死亡率と有意に関連していた。一方、3.0 g/dL以下の低アルブミン血症は下部消化管出血の院内死亡率と関連していた。上部消化管出血と下部消化管出血では再出血や院内死亡率のリスク因子に違いが見られた。消化管出血後の院内死亡率は7.9%で、内視鏡的止血の成功後に全身性の合併症によって死亡する割合が少ない。消化管出血には全身的な治療が必要で、特に日本のような高齢者大国では重要となる。

## 1) 斬新さ

消化管出血には緊急内視鏡による止血と、その後の内科的な集中治療の良し悪しが患者の治癒にとって極めて必要である。消化器内視鏡医には優れた内視鏡的止血技術に加えて、全身的な治療を行うことのできる能力が必要とされる。

しかし、特に日本では内視鏡的な止血技術にのみ力点が置かれ、消化管出血による最終的なアウトカム、すなわち制御不能な出血による死亡だけでなく、消化管出血に伴う様々な合併症による死亡について焦点を当てることはなかった。本研究では再出血の有無に加えて、消化管出血の総合評価に死亡の有無を加えて解析を行った点は斬新性が高いと評価される。

## 2) 重要性

消化管出血後の再出血と院内死亡率のリスク因子を消化管の部位別に解析し、上部消化管再出血は65歳以上の高齢者が、下部消化管再出血はPSがリスク因子であることを示した。PS不良や心拍数100/分以上の頻脈は部位を問わず、消化管出血後の院内死亡率と有意に関連していた。消化管出血後の院内死亡率は7.9%で、全身性の合併症によって死亡する割合が少ない。内視鏡的止血が得られても全身管理が重要であることを示唆した。

## 3) 研究方法の正確性

秋田大学医学部付属病院の191名の消化管出血の診療録の記録と様々な検査データを収集解析するという膨大な作業がなされた。再出血のリスク因子と院内死亡率はロジスティック回帰分析で適切に統計学的処理がなされ、正確性をもって結論が導き出されたと評価される。

## 4) 表現の明瞭さ

研究の背景、目的、方法、結果、考察について簡潔、明瞭、正確に記載されている。また、研究資金源についても言及されており、経済的中立性も担保されている。

以上述べたように、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判断された。