

【要約】

Observable Score for Bleeding after Colorectal
Endoscopic Mucosal Resection

(大腸内視鏡的粘膜切除術後出血に対する経過観察

可能スコア)

千葉大学医学薬学府

先端医学薬学専攻

(主任：加藤直也教授)

仲澤隼人

2020年のデータによると大腸癌（CRC）の新規罹患者数は190万人で、世界で3番目に多い癌である。CRCによる死亡率は全ての癌の中で第2位である。大腸の腺腫病変を発見し切除することでCRCの発生率と死亡率は53%減少する。

大腸内視鏡的切除術のうち、内視鏡的粘膜切除術(EMR)は世界中で広く行われている。欧米のガイドラインでは病変径や組織型によってEMRが推奨されるか決める。日本消化器内視鏡学会(JGES)のガイドラインでは大きさでEMRの適応は規定されず様々な大きさの病変に対して行われている。大腸EMR後出血（DB）は内視鏡的止血を行わなくても安全に管理できる場合もある。経過観察可能な症例を適切に評価することは不必要な侵襲や過剰な医療費を回避するのに役立つ。本研究の目的はDBについて観察可能なスコアを構築することである。

2018年1月から2023年12月までの当院を含む3施設で大腸EMRのみを受けた患者を抽出した。同時に他のER処置を受けた患者、粘膜下腫瘍でEMRを受けた患者は除外した。DBはEMR後28日まで評価した。「止血群（H）」は内視鏡的止血術を受けた患者（EMR後の潰瘍に血管露出または活発な出血がみられた）とし「非止血群(Non-H)」は、止血を行わずに内視鏡検査を受けた患者、予防的止血を受けた患者（EMR後の潰瘍に血管の露出や活発な出血がなかった）、緊急内視鏡検査を受けなかった患者とした。血便を含む患者および病変の特徴は、各病院のデータベースおよびカルテから抽出した。

全ての施設において血便が観察された場合に患者は主治医に連絡するよう指示された。患者はEMR後28日以内に病理結果説明のために再来院することになっており、その間の血便の有無も評価された。血便が発生した場合に主治医は血便の詳細を評価し、緊急内視鏡を行うか決定する。止血を行った場合は、止血日まで持続する血便の継続日数をカウントした。本研究では、止血の試行回数ではなく止血が必要であったかどうかを焦点を当てたため、止血後の再出血はカウントしなかった。

治療中に病変の位置、形態、直径、および患者一人当たりのEMR治療病変数を評価した。盲腸から横行結腸までを右半結腸、それ以外を左半結腸とした。Paris分類のIsまたはIp腫瘍は polypoid 型に分類し、その他は non-polypoid 型と分類した。EMRでは生理食塩水および/または10%グリセロール溶液にインジゴカルミンを混ぜたものを粘膜下層に注入した。病変は視覚的に検出可能な残存物がなくなるまでスネアで切除した。術前および術後の抗血栓薬の投与はJGESガイドラインに従った。

内視鏡医はEMR後潰瘍に露出血管があるか出血がある場合に止血を行った。止血は全ての症例でクリップを用いて行われた。

大腸EMR後のDBと関連する可能性のある因子は主に大腸EMRに関する既存の文献に基

づいて決定した。

単変量解析では p 値 < 0.05 を有意差ありとし、EMR 後の血便出現時期が不明であった症例は 2 例であった。血便の回数が不明であった症例が 9 例あった。多変量解析モデルには p 値が 0.1 以下の共変量を解析した。本研究では出血が起こる前に存在する因子を分析することに主眼を置いており、輸血は血便の発生後に行われたため単変量解析より除外した。DB は全例内視鏡検査を受けていないため出血の原因となった病変を完全に特定することはできないため、部位、形態、直径などの病変因子は単変量解析には含めなかった。多変量解析は、欠測のない 167 例を対象に行った。

該当期間に 3 施設で 3,989 人 11,414 病変の大腸 EMR が行われた。このうち DB は 169 例 512 病変で起きた。H 群は 47 例 150 病変、Non-H 群は 122 例 362 病変であった。1 日以上の間隔をあけて血便が再度出現した症例はなかった。ほとんどの症例で予防的クリップが使用された。クリップが使用された症例では全病変がクリップされた。一方、非止血群の 1 例は予防的クリップを使用しておらず、この患者の病変はクリップされなかった。止血群では、EMR 後の血便で 2 人が輸血を必要とし、うち 1 人はショック状態であった。患者背景因子では男性であること、ASA-PS、血液透析、2 種類の抗血小板薬内服、DOAC 内服、EMR 後の血便出現時期において有意差が認められた。病変関連因子については H 群では右結腸病変の有病率が有意に高かった

多変量モデルには上記の 6 つの予測因子候補を含めた。多変量モデルでは男性、ASA-PS3、DOAC 内服の 3 項目が有意であった。それぞれ 1 点ずつで 3 点満点のスコアを作成した。観察スコアは ROC 曲線上で 0.71 の c 統計量を示し、全体的に良好な識別能力を示した。感度と特異度は 82.5%、特異度は 53.2%であった。総スコアを観察可能性が高い群（0 点または 1 点）、観察可能性が低い群（2 点または 3 点）に分類した。各リスクカテゴリーにおける観察可能症例の割合は、それぞれ 81.8%と 45.7%であった。

各リスクカテゴリーにおける観察可能症例の割合は、それぞれ 81.8%と 45.7%であった。

この予測モデルは特異度が比較的低いため実際に適用する際には留意すべきである。

実際、下部消化管出血(LGIB)による死亡率は 3.4%と報告されている。止血群における輸血症例の少なさ(2/47、4.3%)を比較すると、大腸 EMR 後の DB は一般的に典型的な LGIB よりも軽度である可能性が示唆される。ショックバイタルサインを呈した症例など緊急内視鏡検査が必要となった症例もあった。こういった明らかに重大な出血が疑われる症例では迅速な介入が必要である。

この研究で同定された 3 つの因子について考察を行う。まず本研究では、ASA-PS 3 が観察に適さない因子として同定された。全身状態の悪い患者の場合は小ポリープでも止血介

入が必要と考えるとこれは妥当であり、既報でも因子として報告されている。

本研究では男性であることも観察に適さない因子として同定された。大腸内視鏡的切除術および胃内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）における術後出血の危険因子として、男性であることが同定されている。因子として同定された理由は不明であるが、本研究は大腸 EMR の DB の観察に適さないリスク因子として男性性別を同定した最初の研究であろう。

本研究では抗血栓薬の中で唯一 DOAC 内服が観察に適さない因子として同定されている。抗血栓薬に関してはワルファリンや抗血小板薬の使用と比較して、DOAC の使用は大腸 EMR 後の DB 発生率の高さに関連することが以前の報告で示されている。DOAC 投与患者は DB 発生時に内視鏡的止血を必要とする可能性があることを示している。DOAC 投与に伴う消化管出血(GI)のリスクは、ワルファリン投与と比較してさまざまな結果が示された。ダビガトラン、エドキサバン、リバーロキサバンは、ワルファリンと比較して非手術関連消化管出血のリスクを増加させることが既報で示されている。一方でアピキサバンは GI 出血のリスクを増加させないと報告されている。大腸 ESD に関する最近の研究ではダビガトランは他の DOAC と比較して DB の発生率が高く、その割合は 18.3%であったと報告されている。本研究では DOAC を内服している患者数が少なく種類別のリスクを解析できておらず今後の課題である。

この研究にはいくつかの limitation がある。まず緊急内視鏡検査のタイミングが標準化されていない。次に複数の病変を有する症例では全例内視鏡検査を受けていないので、どの病変が出血の原因であるかを特定することはできない。そのため位置、形態、病変の大きさ、組織型などの病変因子の評価は多変量解析には組み込まなかった。第 3 にリスク因子と分かっているものが少なく注意が必要である。第 4 に検証コホートが未施行である。

本研究では大腸 EMR の DB の観察可能性についてスコアを作成した。

このスコアの有用性を検証するためにはさらなる前向き研究が必要であるが、臨床の場では有用であろう。