

筑波大学

博士（医学）学位論文

大腸憩室出血に対する
留置スネアを用いた新規内視鏡的止血術
の有用性の研究

2 0 1 7

筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科

坏 大 輔

略語

NSAIDs	Non-steroidal anti-inflammatory drugs
SRH	Stigmata of recent hemorrhage
EBL	Endoscopic band ligation
EDSL	Endoscopic detachable snare ligation
IQR	Interquartile range
PT-INR	Prothrombin time-international normalized ratio
APTT	Activated partial thromboplastin time
DIC	Disseminated intravascular coagulation
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events

目次

略語一覧	3
第 1 章 研究の背景	6
1.1 大腸憩室出血の疫学	
1.2 大腸憩室と大腸憩室出血の発症機序	
1.3 大腸憩室出血の診断と標準的治療	
1.3.1 大腸憩室出血の診断	
1.3.2 大腸憩室出血に対する治療方針	
1.3.3 大腸憩室出血に対する内視鏡的治療	
1.4 留置スネアを用いた新規内視鏡的止血術の開発	
1.4.1 EDSL (Endoscopic detachable snare ligation) の考案	
1.4.2 探索的予備研究	
第 2 章 目的	11
2.1 EDSL の有効性の検討	
2.2 安全性、合併症、その他の関連事項の検討	
第 3 章 対象と方法	11
3.1 試験デザイン	
3.2 対象患者	
3.3 目標症例数	
3.4 治療医師の基準	
3.5 EDSL の方法	
3.6 大腸憩室出血の定義	
3.7 再出血の定義と治療	
3.8 各検査時間の定義	
3.9 内視鏡による経過観察	
3.10 統計解析	
第 4 章 結果	15
4.1 憩室出血患者の背景	
4.2 EDSL 治療成績	
4.3 有害事象	

4.4 再出血リスク因子の検討	
第5章 考察	17
5.1 本研究で明らかにしたこと	
5.2 EDSLの有効性	
5.3 再出血症例の特徴	
5.4 有害事象の考察	
5.5 EDSLの限界	
5.6 課題と展望	
第6章 結論	20
利益相反	
引用文献	22
図	27
表	34
謝辞	39
参考論文	40

第1章 研究の背景

1.1 大腸憩室出血の疫学

近年、ピロリ菌感染の減少や除菌治療の普及により消化性潰瘍による上部消化管出血は減少傾向にあるが、一方で下部消化管出血は高齢化や抗血栓薬内服患者の増加に伴い増加傾向にある[1-3]。大腸憩室出血は下部消化管出血のうち 20-42%[4-7]で認められ、最も頻度の高い疾患である。その多くは自然止血を来たすが再発しやすく、中には大腸切除が必要となる重症例や死亡例もあり、臨床上重要な疾患である。従来欧米で多く報告されてきたが、食生活の欧米化による食物繊維の摂取不足や高齢化により、近年本邦においても大腸憩室の保有率が上昇し、大腸憩室症が増加している[7, 8]。本邦での 50 歳未満の大腸憩室保有者では、75%近くの憩室が右側結腸に認められ、加齢とともに左側結腸の割合が増加するとされている[9-11]。さらに大腸憩室出血は高齢者に多く、併存疾患を有することが多いため、抗血栓薬や非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs: Non-steroidal anti-inflammatory drugs) の内服患者も増加しており、出血をきたす患者数も増加している[12-15]。

1.2 大腸憩室と大腸憩室出血の発症機序

大腸憩室は大腸壁の抵抗減弱部分である大腸紐の間から粘膜および粘膜下層が漿膜側に嚢状に突出した状態で、腸管内圧の上昇により生じる固有筋層を欠いた仮性憩室である。食物繊維の摂取低下や便秘等による内圧亢進により結腸紐近傍の直動脈の貫通部位に一致して憩室が発生するとされている (図 1) [16]。憩室内の血管は憩室頸部からドーム部を走行し、腸管内腔とは粘膜のみにより隔てられているため障害を受けやすく、時間の経過とともに血管内膜の肥厚や中膜の菲薄化を来す。これらの変化が血管の部分的な脆弱化を来し、憩室の底部または頸部の直動脈が破綻し、腸管内腔へ動脈性出血をき

たすと考えられている。出血部位は、憩室の底部及び頸部からであり、その頻度は 3:1 と憩室底部からの出血が多いとされている[16, 17]。本邦を含むアジアでは、右半結腸からの出血が多いと報告されている[18]。憩室出血のリスク因子としては、NSAIDs や抗血栓薬、高血圧、動脈硬化症、憩室炎などが報告されている[12-16]。

1.3 大腸憩室出血の診断と標準的治療

1.3.1 大腸憩室出血の診断

大腸憩室出血の診断には、下部消化管内視鏡検査、CT、腹部超音波、シンチグラフィ、血管造影が用いられる。その中でも下部消化管内視鏡検査は診断率が高く、最も推奨されている[19-21]。造影 CT は被曝、造影剤腎症の問題はあるが、血管外漏出 (extravasation) による出血部位の同定のため初回診断法の選択肢の一つとされている[22]。

下部消化管内視鏡において、Stigmata of recent hemorrhage (SRH) と呼ばれる活動性出血、露出血管や血餅の所見 (図 2) を憩室内に認めれば、その憩室が責任憩室であると診断できる[4, 17]。SRH を有する大腸憩室出血は、その後の再出血の危険性も高いため、SRH を同定し、内視鏡的止血術を行うことが重要とされている[4, 17]。SRH の同定には、24 時間以内の内視鏡検査の施行、術者が内視鏡専門医であること、経口洗浄剤による前処置、内視鏡先端フードや water-jet scope の使用が同定率の改善に有用とされているが[23-25]、大腸憩室は多発している例が大多数で、憩室出血は自然止血も多いことから、検査を行っても出血点の同定率は 30-40%程度と低いことが課題とされている。

1.3.2 大腸憩室出血に対する治療方針

大腸憩室出血に対する治療としては、内視鏡検査が可能であれば、まず内視鏡的止血術が推奨されている[4]。特に SRH を有する憩室出血では 30 日以内の再出血率が高いと

されており、内視鏡治療が推奨されている[17]。出血性ショック等で全身状態が悪く、CT 検査や血管造影検査などにより出血点が明らかな場合や、内視鏡的止血術による止血困難例には血管塞栓術や外科的手術を行う[26, 27]。緊急での大腸切除術は死亡率も比較的高いため、他の止血手段で止血できなかった場合の選択肢として推奨されている[26, 28, 29]。

出血源が不明であった大腸憩室出血に対して、再出血予防目的でバリウム充填療法が用いられることもある[30-34]。しかし、止血効果そのものや再出血予防のエビデンスに乏しく、X 線透視が必要であること、バリウムを全ての憩室に補填するために頻回の体位変換を要すること、再出血例に対してはバリウムの残存によりその後の内視鏡治療や動脈塞栓術が困難になることなどの問題がある。

1.3.3 大腸憩室出血に対する内視鏡的治療

大腸憩室出血に対する内視鏡的止血術としてクリップ法、Endoscopic band ligation (EBL) 法、ヒータープローブなどによる焼灼・凝固法、高張食塩水エピネフリン (hypertonic saline epinephrine: HSE) 局注法などの報告がある[4, 35-39]。大腸憩室は仮性憩室で固有筋層を欠くため、凝固法は穿孔が危惧される[35]。また局注法での止血効果は一時的であり、再出血の危険性があるため他の治療モダリティとの併用が望まれている[4, 36]。クリップ法は組織障害性が少なく、現在多くの施設で施行されている方法である。クリップ法には直接血管を把持する直達法と憩室口を塞ぐ縫縮法の 2 種類がある。縫縮法では直動脈は把持できておらず、再出血率が高いことが報告されており、直達法を可能な限り用いるべきであるとされている[36, 38, 39]。しかし、大腸憩室出血では憩室底部から出血することが多く、直達法で止血できる機会が少ないため再出血率が少なくない。そこで近年、ゴムバンドを用いた結紮法 (EBL 法) の有用性が報告されている[37, 39, 40]。EBL 法では憩室そのものを結紮して止血するため、出血部位に

よらず機械的な止血が可能であり再出血率が低いと報告されている。しかし、バンド結紮法後の遅発穿孔や大腸憩室炎の症例が報告[41, 42]され、創傷治癒遅延が認められる場合には穿孔を生じる危険性があるとされている。

1.4 留置スネアを用いた新規内視鏡的止血術の開発

1.4.1 EDSL(endoscopic detachable snare ligation)の考案

内視鏡止血術として EBL 法の再出血は約 11%程度と、クリップ法の再出血率の約 33%よりも低く、近年、国内外で普及してきている[39]。しかしながら、EBL 法では静脈瘤結紮術 (EVL) 用のデバイスを内視鏡先端に装着するため視野が狭まり、出血源を同定する事が困難となる。そのため、あらかじめ通常の内視鏡で出血点を確認した後、一旦、内視鏡を抜去し EVL デバイスを装着し内視鏡を再挿入する必要がある[37-40]、手技に時間がかかり患者と術者への負担が増す。そこで内視鏡的ポリープ切除 (ポリペクトミー) 後の出血予防目的に古くから使用されている留置スネア (図 3-③: 内視鏡用ループ結紮器) を EVL デバイス (ゴムバンド) の代わりに用いることを検討した。留置スネアは内視鏡鉗子孔からの出し入れが可能で、内視鏡抜去の必要がない。留置スネアは EVL デバイスと同様の原理の結紮器で、熟練した技術を要さず、より低コストである。安全性については、動物 (豚) の大腸の粘膜を吸引し留置スネアで結紮して 2 週間後に穿孔はなく癒痕化したと報告され、さらに 2 チャンネルスコープを用いたものであったが、ヒトの大腸憩室に使用した症例報告も認められている [43]。そこで我々は、通常の内視鏡で生体豚の大腸粘膜を透明フード内に吸引し留置スネアで結紮できることを技術的に確認し、新しい内視鏡的止血術として留置スネア法 (Endoscopic detachable snare ligation : EDSL) を考案した。

1.4.2 探索的予備研究

筑波大学附属病院と小山記念病院で大腸憩室出血の疑いのある患者に対して informed consent を行い、同意の上で EDSL を実施した症例を retrospective に検討した。2013 年 11 月から 2014 年 9 月までに同施設で治療された大腸憩室出血患者 19 例のうち、EDSL による止血術は 8 例に行われた。治療は内視鏡の経験豊富な 2 人の医師によって行われた。その特徴および臨床転帰を表 1 に示す。男性患者は 7 人で、平均年齢は 69 ± 7.4 歳であった。4 人の患者は、憩室出血の既往歴があり、2 人の患者は抗血栓薬の内服中であった。内視鏡検査前に 7 人の患者がポリエチレングリコールによる前処置を受け、1 人の患者は緊急のために前処置なしで内視鏡検査を行った。出血源は上行結腸に 6 例、S 状結腸に 2 例認めた。平均観察時間は 34 ± 22 分であった。出血源の責任憩室の同定後に止血にかかった止血処置時間は、 5 ± 2 分であった。全例において有害事象はなく、止血を確認し手技を終了した。

1 症例で 4 日後に再出血をきたしクリップ法で止血したが、残りの 7 例では、3 ヶ月以上、再出血は認められず、1 ヶ月後に内視鏡的に治療部位の癒痕が確認された (図 4)。再出血をきたした 1 例は、出血部位に対する内視鏡の操作性が、消化管の屈曲等により不良であり、吸引が不十分のため出血点を含んだ結紮がなされなかったものと考えられた。穿孔を含む重篤な合併症は発生しなかった。4 人の患者において、止血後 1~2 か月後にフォローアップ目的の下部消化管内視鏡検査を行い、各憩室において癒痕形成が観察された。以上から、EDSL は短時間で効率よく止血効果が得られる可能性が高いと報告した[参考論文 : Akutsu D, et al. Endoscopy 2015;47:1039-1042]。少数例の検討ではあったが、再出血率もクリップ法より低いことが予想され、EDSL は安全で再出血率の低い治療法である可能性が示唆された。

第2章 目的

2.1 EDSLの有効性の検討

我々は予備研究において EDSL は安全で再出血率の低い治療法である可能性を示した。そこで患者負担を軽減させるより良い治療法として、憩室出血患者のより大きな集団における EDSL の有効性と安全性を評価することを目的に多施設共同の前向き臨床試験で検証することとした。

2.2 安全性、合併症、その他の関連事項の検討

また、研究の第2の目的として、EDSL の成功率、偶発症の割合、止血処置に要した時間、不成功の要因、出血源の同定率について評価することとした。そして、総合的に EDSL が今後の治療法の選択肢としてなりうるかについて検討した。

第3章 対象と方法

3.1 試験デザイン

多施設共同単群臨床第Ⅱ相試験として、試験プロトコールは我が国の臨床研究に関するガイドラインに基づいて作成し、試験は全ての参加施設の倫理審査委員会の承認を受けて実施した。本臨床試験の概要は University Hospital Medical Information Network (No. UMIN000001858)に臨床試験登録してある。

3.2 対象患者

血便を主訴に受診し、病歴や既往歴、CT 検査等により大腸憩室出血が疑われた患者で、

下部消化管内視鏡検査が受けられる全身状態の 20 歳以上の患者を対象とした。全例文書により患者本人から本試験への参加の同意を得た。重篤な基礎疾患を有する患者（高度の心不全(NIHA 分類 III度以上)、透析が必要な高度の腎不全、高度の肝硬変 (Child-Pugh 分類 C 以上)、高度の肺疾患（酸素飽和度<90% (room air))、敗血症などの重度な感染症、高用量のステロイド使用患者（プレドニゾロン $\geq 10\text{mg}$ ）など）、高度の出血傾向を有する患者（血小板<5 万/ μl 、治療基準外の PT-INR (>3.0), APTT >50 秒, DIC, その他の凝固異常) は除外した。

3.3 目標症例数

既存の止血術における再出血率を historical control として、EDSL によって再出血率が減少するとの仮説を立てた。EDSL を施行し再出血が起こる患者割合を 12%、過去の文献・報告から従来のクリップ法での再出血率を 33%[38]、有意水準を 5%、検出力を 80%として、必要な憩室出血症例数を 103 例と見積もった。憩室出血以外の出血や出血源が同定されない不適格症例を考慮し 120 例の登録を予定とした。

3.4 治療医師の基準

大腸憩室出血に対して一般的な内視鏡止血術の経験があり、筑波大学消化器内科・光学医療診療部で作成した動画による EDSL の講習を受けた消化器内科の医師とした。参加施設は筑波大学消化器内科の関連病院で、日本消化器内視鏡学会指導施設である 12 病院で行った。実際の EDSL の施行に際しては、日本消化器内視鏡学会指導医あるいは専門医指導の下で治療を行い、施行医の内視鏡専門医の取得の有無や内視鏡経験数は問わないものとした。

3.5 EDSLの方法

- ① 送水機能を有する下部消化管内視鏡の先端に透明キャップ (MAJ663、オリンパスメディカルシステムズ社)を装着して内視鏡を挿入し、出血点の検索を行う。
- ② 多数の憩室がある場合には、それぞれの憩室を透明キャップ内に軽く吸引、内翻しながら、出血源である責任憩室を確認する。
- ③ 責任憩室を確認後 (図 5a)、予期せぬ出血等により責任憩室を見失わないようにするため憩室近傍にマーキングクリップを置く (図 5b)。
- ④ 責任憩室が透明キャップ内に吸引・内翻できるか確認する (図 5c)
- ⑤ 20mm 径の留置スネア (HX-20Q-1、オリンパスメディカルシステムズ社)を透明キャップ外径と同じ大きさに調節する。
- ⑥ 留置スネアを鉗子口から挿入し、透明キャップの先端に留置スネアを展開する (図 5d)。
- ⑦ 透明キャップの先端を責任憩室の開口部が中心となるように腸管壁に密着させる。
- ⑧ 憩室を透明キャップ内に吸引、内翻し憩室底部をスネアで結紮する (図 5e)。
- ⑨ 結紮留置したスネアのワイヤ切断部分による周辺腸管粘膜の障害や腸管蠕動や便通による結紮ワイアの脱落の防止を目的に、余分なワイアを切除し、さらに止血を確認して終了する (図 5f)。

3.6 大腸憩室出血の定義

下部消化管内視鏡検査で憩室を確認し、憩室から活動性出血 (active bleeding)を認める症例、またはフード内に憩室を吸引・翻転し、憩室内に露出血管 (nonbleeding visible vessel)や血餅 (adherent clot)、びらん (erosion または flat spot)などの責任病巣を認める症例を大腸憩室出血と定義し、止血術を行うこととした。

内視鏡検査で憩室は認められたが明らかな上記の所見はなく、さらに他の検査でも出血源が同定できず、憩室出血の可能性が疑わしい症例については、出血源となる責任憩室が同定できないため、本研究では出血源同定不能と判断し治療は行わないものとした。

3.7 再出血の定義と治療

大腸憩室出血に対して内視鏡的止血術後に血便を認めたものを再出血と定義した。内視鏡的止血術後1ヶ月以内を早期再出血、1ヶ月以降を後期再出血と定義した（protocol上は治療後1ヶ月以内に血便を認め、内視鏡検査でEDSLの初回治療部位からの出血を認めたものを再出血と定義していたが、他の論文の定義と合わせ上記に修正した）。

再出血の治療は、治療担当医の判断で行うこととした。推奨として、内視鏡ができる状態であれば内視鏡で出血点を確認し、止血治療部位からの出血か別の部位からの出血かの確認を行うこととした。内視鏡ができない場合には適切な検査を行い、血管塞栓術や手術などによる最善の医療を提供することとした。止血治療部位とは別の部位からの出血の場合は、再出血とは定義せず、再度登録の上、EDSLを行ってもよいものとした。

再出血の症状がない症例については、内視鏡止血術から1ヶ月後に外来または電話で再出血の有無を確認することとした。

3.8 各検査時間の定義

受診までの時間：最初の血便発症から外来受診または担当医師の診察までの時間

検査までの時間：最初の血便発症から下部消化管内視鏡検査開始までの時間

総処置時間：内視鏡の挿入開始から留置スネアの余分なワイア切除までの時間

止血時間：留置スネアを鉗子口より挿入してから余分なワイア切除までの時間

3.9 内視鏡による経過観察

内視鏡による経過観察は、再出血や偶発症が疑われる場合以外は必須とはしないこととした。患者の同意が得られた場合には、可能な限り約 1 ヶ月後に内視鏡検査を行い、治療部位の癒痕の有無などを評価した。

3.10 統計解析

結果のパラメーターは平均値と標準偏差、中央値と範囲、%と信頼区間などを用いて示した。群間のカテゴリーデータの比較は、Chi-squared test またはフィッシャー正確検定を用いて行った。多変量解析にはロジスティック回帰分析を行った。p 値 0.05 未満を有意とした。解析には統計解析ソフトウェア SPSS statistics 21.0 (IBM Japan, Tokyo) を用いた。

第 4 章 結果

4.1 憩室出血患者の背景

2015 年 6 月から 2017 年 3 月までに 205 人の憩室出血疑い患者が本試験に登録された (図 6)。そのうち 184 例 (90%) に大腸憩室を認め、定義した憩室出血と診断されたのは 123 人であった (検出率 60%)。他の出血源と診断されたのは 18 例 (8.8%)、同定不能が 3 例 (1%)であった。

憩室出血患者の臨床的背景を表 2 に示す。男性患者は 99 例 (80%) で、平均年齢は 68 ± 13 歳であり、患者の 63% が併存疾患を有していた。患者の 18% が輸血された。66 例 (54%) の患者に憩室出血の既往歴があった。経口抗血栓薬の内服は 42 例 (34%)、そのうち抗血小板薬は 28%、抗凝固薬は 8% で非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) は 7% であった。経口ステロイド内服は 1.6% であった。87 例が造影 CT を実施し、extravasation

は 42 例 (37%) で認められた。75 例 (60%) は検査前に腸管洗浄液および/または浣腸による前処置を受けた。入院から大腸内視鏡検査までの中央値は 6.5 時間であった。出血源のほとんどが上行結腸に認められ (50%)、SRH の最も多いタイプは活動性出血 (53%) であった。

4.2 EDSL 治療成績

EDSL は 101 例 (82%) で行われた (図 7)。EDSL の施行不能例は 2 例で、そのほとんどは憩室が吸引不能で、クリップ法で止血された (18/22)。2 例の患者は EDSL を行ったが、スネアの結紮部位が出血点からはずれ、追加のクリッピングによって止血された。また 2 例は minor SRH の症例であり、観察中に自然に出血が止まったため治療を受けなかった。総観察時間および EDSL 処置時間の中央値は、それぞれ 40 (IQR 15-71) および 4 (IQR 1-7) 分であった。51 例の患者で、EDSL から 30 日後に下部消化管内視鏡検査を行い、88% (45/51) で治療部位の癒痕形成が確認された。

EDSL での早期再出血率は 7.9% (95% confidence interval: 2.6-13.2%, n= 8/101) であり、他の治療を含めた憩室出血患者全体での早期再出血率は 8.9% (95% confidence interval: 3.8-15%, n=11/123) であった。EDSL 実施患者における再出血の中央日は 5.5 日 (IQR 2~12 日) であった。EDSL の初期治療部位からの再出血は 5 例の患者で確認され、クリッピングで止血された。EDSL 治療部位とは異なる別の憩室からの出血が 1 例の患者で観察された。内視鏡による詳細な観察にもかかわらず、2 例の患者の再出血部位は不明であった。EDSL で治療することができず、クリップ法を施行した 20 例の患者のうち、3 例 (15%) で早期再出血が起こった。1 例の患者で同じ憩室からの再出血がみられクリップを追加して止血され、2 例の患者では再出血点は不明であった。

4.3 有害事象

有害事象は2例の患者で認めるのみで、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0のG4、G5は認めなかった。1例はEDSL後にCTCAE：G3の結腸憩室炎を起こした。患者は軽度の腹痛および発熱を呈したが、CTスキャンでは明らかなfree airはなく、憩室炎を疑って抗生物質を数日間投与し治癒した。もう1例は、EDSL中に数分間一時的な腹痛（CTCAE：G2）があったがすぐに自然軽快した。

4.4 再出血リスク因子の検討

EDSL症例のうち再出血した8例と再出血のなかった93例とを比較検討した(表3)。合併症の併存、抗血栓薬の定期的使用、活動性出血は再出血群で非再出血群よりも多い傾向が認められた。単変量解析で $p<0.2$ であった年齢、合併症、抗血栓薬の定期使用、CTでのextravasation、活動性出血の5項目を多変量解析した結果、抗血栓薬の使用が有意なリスク因子（adjusted OR, 20; 95%CI 2.26–177; $P<0.01$ ）であった。

第5章 考察

5.1 本研究で明らかにしたこと

我々は、本臨床研究においてEDSLが安全で再出血率の低い有効な治療であることを明らかにし、新たな治療選択肢の一つとなることを示した。

5.2 EDSLの有効性

EDSLの早期再出血率は7.9%であった。これまでクリップ法の再出血率は20-30%[36, 38, 39, 44-46]、熱焼灼や凝固療法では15-40%[4, 27, 47]、EBL法では11-16%[37, 40, 48]と報告されており、従来の内視鏡的止血術の再出血率の中で、最も低い結果であった(表

4)。

また Jensen らは、活動性出血に対する止血術後の早期再出血率が 57.9%、major SRH に対する止血術後の再出血率が 52.9%であったと報告している[17]。これに対して EDSL では、再出血率はそれぞれ 13% (8/62) と 7.9% (8/87) であり、これらの結果は、従来の止血方法と比較して十分満足できるものであった。

EDSL の止血の機序は結紮するという点で EBL 法と同一である。しかし、EDSL では EBL 法で必要なバンド装着のための内視鏡の抜去および再挿入が不要であるため、その分、止血処置時間は EBL 法より短い。EDSL は、常にスコープを挿入した状態で迅速に止血処置を行うことができ、内視鏡抜去に伴う出血部位を見失う危険性もない。また従来のクリップ法などの非結紮法では止血が難しい憩室の頸部または底部からの出血でも効果的に止血することができる。さらに、エキスパートと非エキスパートの内視鏡医の間で再出血率の差はなく、EDSL は臨床診療に容易に適用可能であることが示唆された。

また EDSL での止血術から 30 日後の内視鏡では、治療部位を確認できた全ての患者で癒痕形成が観察された。本研究では、長期の再出血を追跡しなかったが、治療部位の癒痕化は憩室自体の消失であり、同部位からの出血のリスクはないと考える。

5.3 再出血症例の特徴

EDSL 後の早期再出血に関する患者背景因子の多変量解析では、抗血栓薬の定期使用がその危険因子であった。さらに exact logistic regression 解析を行なったが、オッズ比は 18.03 (2.115-153.880), $p < 0.01$ であり、抗血栓薬の定期使用は有意であることが確認された。ただし、信頼区間の幅が広く、event 数の少なさによる Limitation と考えられ、正確なオッズ比を知るには、さらなる症例の検討が必要である。また、抗血小板薬または非ステロイド系抗炎症剤、高血圧、および動脈硬化症は大腸憩室出血の危険因子であることが報告されている。EBL 法では、早期再出血の危険因子として活動性出血が

報告されている。これらの因子は、本研究の再出血群において、やや多い傾向は見られたが有意差は認めなかった。本臨床試験においては再出血症例が少なく、EDSL 後の再出血リスクを明確にするためには、さらに症例を増やして検討する必要がある。

5.4 有害事象の考察

有害事象は 2 例に認められたが、いずれも軽度なものであった。1 例は EDSL 後の憩室炎であり、抗生物質投与で治癒した。もう 1 例は、留置スネアで結紮中の一時的な腹痛であった。穿孔や過度な絞扼による切開などの結紮関連の重大事象は経験しなかった。同じ結紮法である EBL 法では、止血術後の遅延性穿孔および結腸憩室炎が報告されている。今回の我々の臨床試験では、高用量のステロイド患者や透析患者は除外したが、これら感染や創傷治癒遅延をきたしやすい症例においては、EDSL においても、これらの合併症に十分な注意を払う必要があると思われる。

5.5 EDSL の限界

本研究では、出血性憩室の検出率は 60% であった。SRH は再出血の有用な予測可能なマーカーであり、その同定が重要である[17, 49-51]。憩室をフード内に反転させることにより、SRH を有する責任ある憩室を容易に視覚化して検出することができる[25]。手技を成功させるためには、まず憩室が吸引でフード内に十分反転しているかどうかを確認することが重要である。本研究では、初回治療時の結紮憩室の完全結紮は 82% (101/123) であった。EBL 法では、憩室の不十分な吸引により憩室の一部が結紮リングより逸脱することが失敗の主要な原因であると報告されている[40]。本研究でもフードの内腔よりも開口の大きな憩室や、瘢痕化を伴う小憩室、虫垂開口部や複数の小憩室に隣接した憩室は吸引が困難であった。このような場合、通常、クリッピングによる止血が用いられる。また、憩室の部位によりスコープ保持が難しい場合やスネアの展開が

困難な場合は、EDSL が不成功となる原因と考えられる。

5.6 課題と展望

本研究は無作為比較試験ではなく、患者の選択バイアスが否定できず、結果の解釈には注意を要する。また長期の再出血率については不明である。しかし、多くの症例で EDSL 治療部位の癒痕形成が認められ、これらは憩室そのものが治癒したことを示している。本研究から EDSL は大腸憩室出血の止血術として有効かつ安全な治療法であり、新たな治療選択肢の一つと考えられた。

本研究では、これまでの内視鏡的止血術の報告と比較し再出血率は低かったが、EBL 法と比較して、真に EDSL が同一の臨床転帰を有し、より簡便であることを示すためには、質の高い多数例での前向き観察研究や無作為化比較試験による、さらなる検討が必要である。

第 6 章 結論

EDSL は大腸憩室出血の止血術として有効かつ安全な治療法である。

利益相反

本研究に関わる利益相反はない

引用文献

1. Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Polo-Tomas M, et al. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1633-41.
2. Laine L, Yang H, Chang SC, et al. Trends for incidence of hospitalization and death due to GI complications in the United States from 2001 to 2009. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1190-6.
3. Lau JYW, Barkun A, Fan D-m, et al. Challenges in the management of acute peptic ulcer bleeding. *Lancet* 2013;381:2033-2043.
4. Jensen DM, Machicado GA, Jutabha R, et al. Urgent colonoscopy for the diagnosis and treatment of severe diverticular hemorrhage. *N Engl J Med* 2000;342:78-82.
5. Sugihara Y, Kudo SE, Miyachi H, et al. Analysis of Risk Factors for Colonic Diverticular Bleeding: A Matched Case-Control Study. *Gut Liver* 2016;10:244-9.
6. Oakland K, Guy R, Uberoi R, et al. Acute lower GI bleeding in the UK: patient characteristics, interventions and outcomes in the first nationwide audit. *Gut* 2017; gutjnl-2016-313428..
7. Kinjo K, Matsui T, Hisabe T, et al. Increase in colonic diverticular hemorrhage and confounding factors. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016;7:440-6.
8. Nagata N, Niikura R, Aoki T, et al. Increase in colonic diverticulosis and diverticular hemorrhage in an aging society: lessons from a 9-year colonoscopic study of 28,192 patients in Japan. *Int J Colorectal Dis* 2014;29:379-85.
9. Niikura R, Nagata N, Shimbo T, et al. Natural history of bleeding risk in colonic diverticulosis patients: a long-term colonoscopy-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:888-94.
10. Nagata N, Niikura R, Shimbo T, et al. Alcohol and smoking affect risk of uncomplicated colonic diverticulosis in Japan. *PLoS One* 2013;8:e81137.
11. Yamamichi N, Shimamoto T, Takahashi Y, et al. Trend and risk factors of diverticulosis in Japan: age, gender, and lifestyle/metabolic-related factors may cooperatively affect on the colorectal diverticula formation. *PLoS One* 2015;10:e0123688.
12. Strate LL, Liu YL, Huang ES, et al. Use of aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs increases risk for diverticulitis and diverticular

- bleeding. *Gastroenterology* 2011;140:1427-33.
13. Niikura R, Nagata N, Akiyama J, et al. Hypertension and concomitant arteriosclerotic diseases are risk factors for colonic diverticular bleeding: a case-control study. *Int J Colorectal Dis* 2012;27:1137-43.
 14. Okamoto T, Watabe H, Yamada A, et al. The association between arteriosclerosis related diseases and diverticular bleeding. *Int J Colorectal Dis* 2012;27:1161-6.
 15. Nagata N, Niikura R, Aoki T, et al. Lower GI bleeding risk of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and antiplatelet drug use alone and the effect of combined therapy. *Gastrointest Endosc* 2014;80:1124-31.
 16. Meyers MA, Alonso DR, Baer JW. Pathogenesis of massively bleeding colonic diverticulosis: new observations. *Am J Roentgenol* 1976;127:901-8.
 17. Jensen DM, Ohning GV, Kovacs TO, et al. Natural history of definitive diverticular hemorrhage based on stigmata of recent hemorrhage and colonoscopic Doppler blood flow monitoring for risk stratification and definitive hemostasis. *Gastrointest Endosc* 2016;83:416-23.
 18. Kang JY, Melville D, Maxwell JD. Epidemiology and management of diverticular disease of the colon. *Drugs Aging* 2004;21:211-28.
 19. Chaudhry V, Hyser MJ, Gracias VH, et al. Colonoscopy: the initial test for acute lower gastrointestinal bleeding. *Am Surg* 1998;64:723-8.
 20. Strate LL, Syngal S. Predictors of utilization of early colonoscopy vs. radiography for severe lower intestinal bleeding. *Gastrointest Endosc* 2005;61:46-52.
 21. Frattaroli FM, Casciani E, Spoletini D, et al. Prospective study comparing multi-detector row CT and endoscopy in acute gastrointestinal bleeding. *World J Surg* 2009;33:2209-17.
 22. Garcia-Blazquez V, Vicente-Bartulos A, Olavarria-Delgado A, et al. Accuracy of CT angiography in the diagnosis of acute gastrointestinal bleeding: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2013;23:1181-90.
 23. Niikura R, Nagata N, Aoki T, et al. Predictors for identification of stigmata of recent hemorrhage on colonic diverticula in lower gastrointestinal bleeding. *J Clin Gastroenterol* 2015;49:e24-30.
 24. Nagata N, Niikura R, Sakurai T, et al. Safety and Effectiveness of Early Colonoscopy in Management of Acute Lower Gastrointestinal Bleeding on the Basis of Propensity Score Matching Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:558-64.

25. Shibata S, Shigeno T, Fujimori K, et al. Colonic diverticular hemorrhage: the hood method for detecting responsible diverticula and endoscopic band ligation for hemostasis. *Endoscopy* 2014;46:66-9.
26. Strate LL, Gralnek IM. ACG Clinical Guideline: Management of Patients With Acute Lower Gastrointestinal Bleeding. *Am J Gastroenterol* 2016;111:459-74.
27. Strate LL, Naumann CR. The role of colonoscopy and radiological procedures in the management of acute lower intestinal bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:333-44.
28. Plummer JM, Gibson TN, Mitchell DI, et al. Emergency subtotal colectomy for lower gastrointestinal haemorrhage: over-utilised or under-estimated? *Int J Clin Pract* 2009;63:865-8.
29. Cirocchi R, Grassi V, Cavaliere D, et al. New Trends in Acute Management of Colonic Diverticular Bleeding: A Systematic Review. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1710.
30. Nagata N, Niikura R, Shimbo T, et al. High-dose barium impaction therapy for the recurrence of colonic diverticular bleeding: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2015;261:269-75.
31. Niikura R, Nagata N, Yamano K, et al. High-dose barium impaction therapy is useful for the initial hemostasis and for preventing the recurrence of colonic diverticular bleeding unresponsive to endoscopic clipping. *Case Rep Gastrointest Med* 2013;2013:365954.
32. Koga M, Kusano C, Gotoda T, et al. Barium impaction therapy with balloon occlusion for deep colonic diverticular bleeding: a three-case series. *Endosc Int Open* 2016;4:E560-3.
33. Koperna T, Kissner M, Reiner G, et al. Diagnosis and treatment of bleeding colonic diverticula. *Hepatogastroenterology* 2001;48:702-5.
34. Fujimoto A, Sato S, Kurakata H, et al. Effectiveness of high-dose barium enema filling for colonic diverticular bleeding. *Colorectal Dis* 2011;13:896-8.
35. Green BT, Rockey DC, Portwood G, et al. Urgent colonoscopy for evaluation and management of acute lower gastrointestinal hemorrhage: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2395-402.
36. Kaltenbach T, Watson R, Shah J, et al. Colonoscopy with clipping is useful in the diagnosis and treatment of diverticular bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:131-7.
37. Ishii N, Setoyama T, Deshpande GA, et al. Endoscopic band ligation for

- colonic diverticular hemorrhage. *Gastrointest Endosc* 2012;75:382-7.
38. Ishii N, Hirata N, Omata F, et al. Location in the ascending colon is a predictor of refractory colonic diverticular hemorrhage after endoscopic clipping. *Gastrointest Endosc* 2012;76:1175-81.
 39. Setoyama T, Ishii N, Fujita Y. Endoscopic band ligation (EBL) is superior to endoscopic clipping for the treatment of colonic diverticular hemorrhage. *Surg Endosc* 2011;25:3574-8.
 40. Ikeya T, Ishii N, Nakano K, et al. Risk factors for early rebleeding after endoscopic band ligation for colonic diverticular hemorrhage. *Endosc Int Open* 2015;3:E523-8.
 41. Takahashi S, Inaba T, Tanaka N. Delayed perforation after endoscopic band ligation for treatment of colonic diverticular bleeding. *Dig Endosc* 2016;28:484.
 42. Ishii N, Fujita Y. Colonic Diverticulitis After Endoscopic Band Ligation Performed for Colonic Diverticular Hemorrhage. *ACG Case Rep J* 2015;2:218-20.
 43. Akimaru K, Suzuki H, Tsuruta H, et al. Eversion and ligation of a diverticulum: report of an inspirational case and subsequent animal study. *J Nippon Med Sch* 2008;75:157-61.
 44. Simpson PW, Nguyen MH, Lim JK, et al. Use of endoclips in the treatment of massive colonic diverticular bleeding. *Gastrointest Endosc* 2004;59:433-7.
 45. Hokama A, Kishimoto K, Kinjo F, et al. Endoscopic clipping in the lower gastrointestinal tract. *World J Gastrointest Endosc* 2009;1:7-11.
 46. Yamada A, Niikura R, Yoshida S, et al. Endoscopic management of colonic diverticular bleeding. *Dig Endosc* 2015;27:720-5.
 47. Bloomfeld RS, Rockey DC, Shetzline MA. Endoscopic therapy of acute diverticular hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2367-72.
 48. Shimamura Y, Ishii N, Omata F, et al. Endoscopic band ligation for colonic diverticular bleeding: possibility of standardization. *Endosc Int Open* 2016;4:E233-7.
 49. Jansen A. Risk factors for colonic diverticular bleeding: A Westernized community based hospital study. *World J of Gastroenterol* 2009;15:457-61.
 50. Jensen DM. The ins and outs of diverticular bleeding. *Gastrointest Endosc* 2012;75:388-91.
 51. Jensen DM, Kovacs TOG, Ohning GV, et al. Doppler Endoscopic Probe Monitoring of Blood Flow Improves Risk Stratification and Outcomes of

Patients With Severe Nonvariceal Upper Gastrointestinal Hemorrhage.
Gastroenterology 2017;152:1310-1318.

図 1. 大腸憩室の発症機序 (16 より引用)

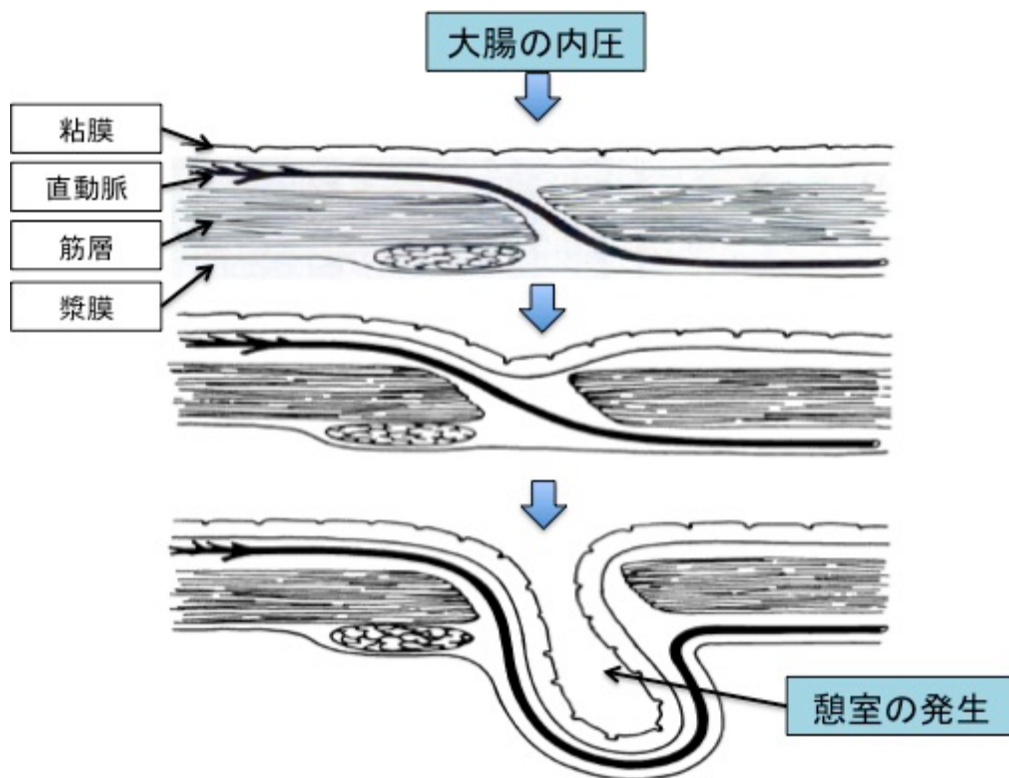


図 2. 下部消化管内視鏡における SRH の所見 (14 より引用)

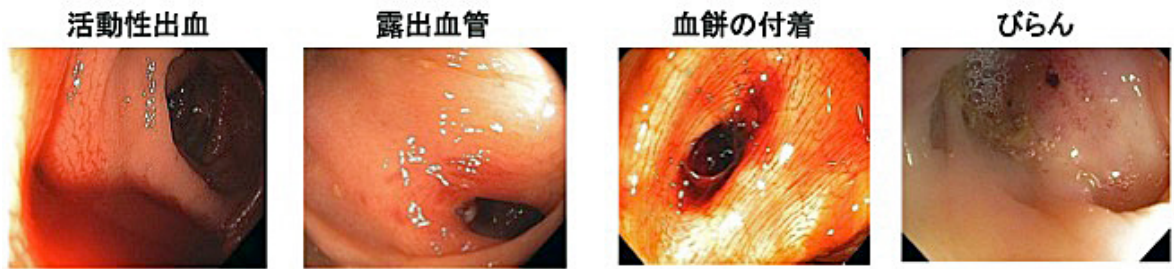
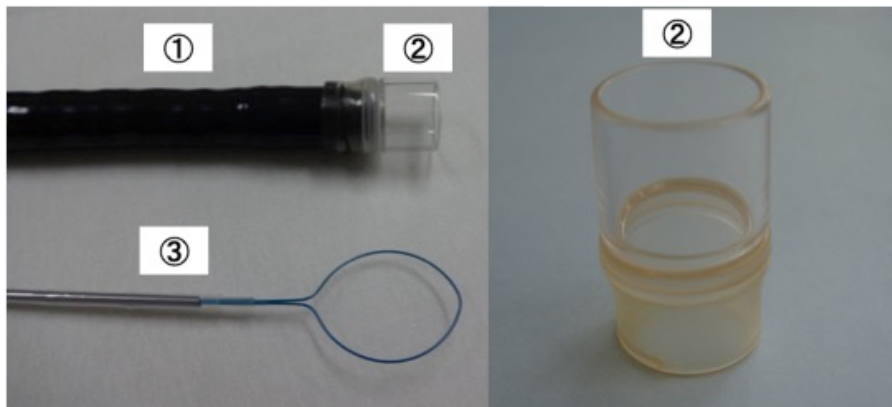
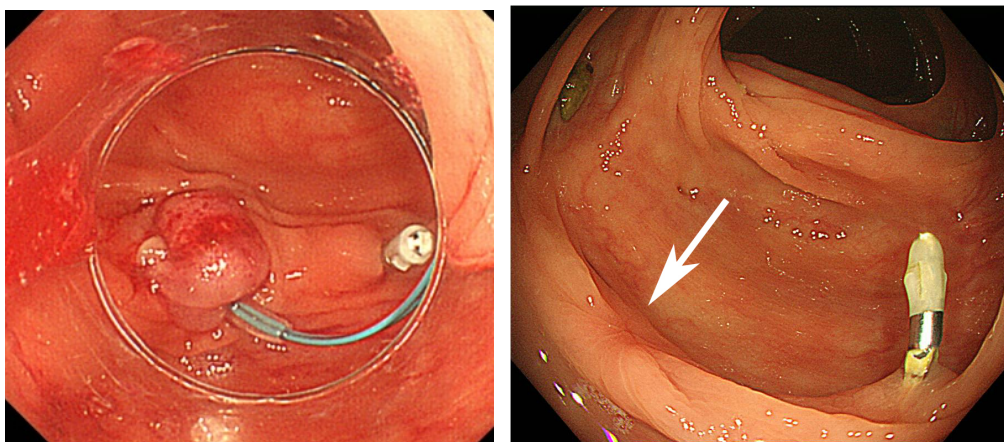


図 3 EDSL で用いる器具



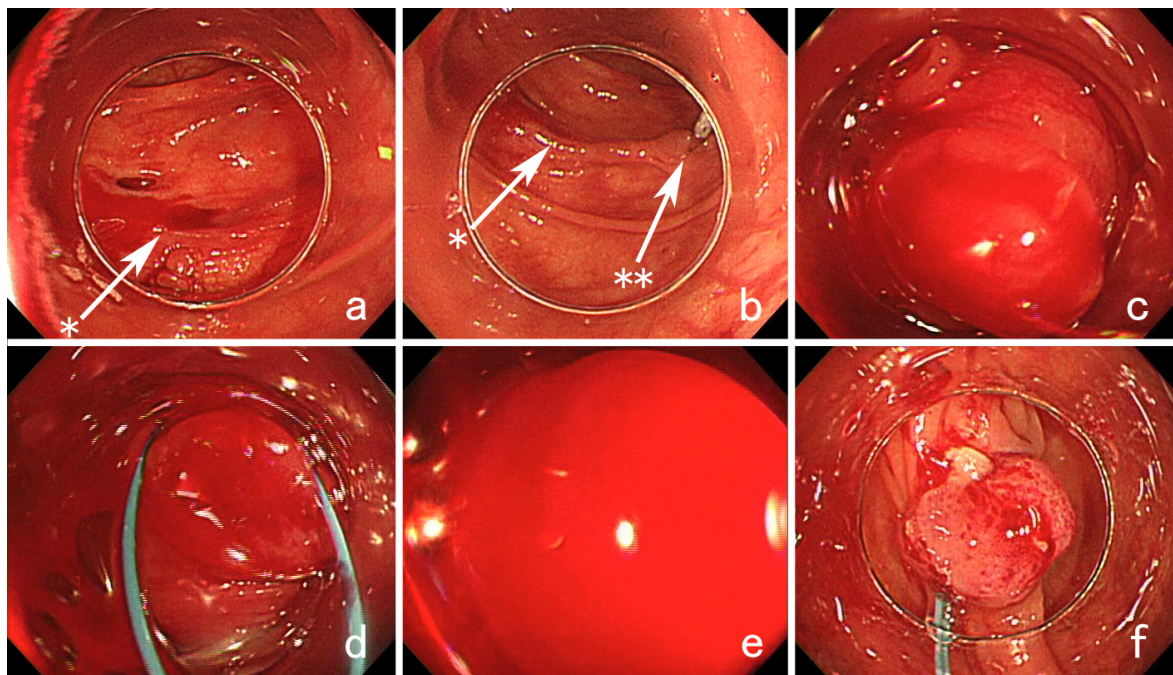
- ①送水機能をもつ下部消化管内視鏡 (PCF-Q260AZI; Olympus Optical Co., Ltd.)
- ②先端フード (MAJ663; Olympus Optical Co., Ltd.) Diameter 15.8mm
- ③留置スネア (Endoloop[®]: HX-20Q-1; Olympus Optical Co., Ltd., Tokyo, Japan)

図 4 EDSL による結紮直後と 1 ヶ月後の内視鏡所見



矢印：癒痕化を確認した。

図 5 : EDSL の方法 (参考論文:1 より引用)



- a) 責任憩室を確認する。
- b) 予期せぬ出血等により責任憩室を見失わないようにするため憩室近傍にマーキングクリップを置く。
- c) 責任憩室が透明キャップ内に吸引・内翻できるか確認する。
- d) 留置スネアを鉗子口から挿入し、留置スネアを展開する。
- e) 憩室を透明キャップ内に吸引、内翻し憩室底部をスネアで結紮する。
- f) 止血を確認して終了する。

図 6 対象患者のフローチャート

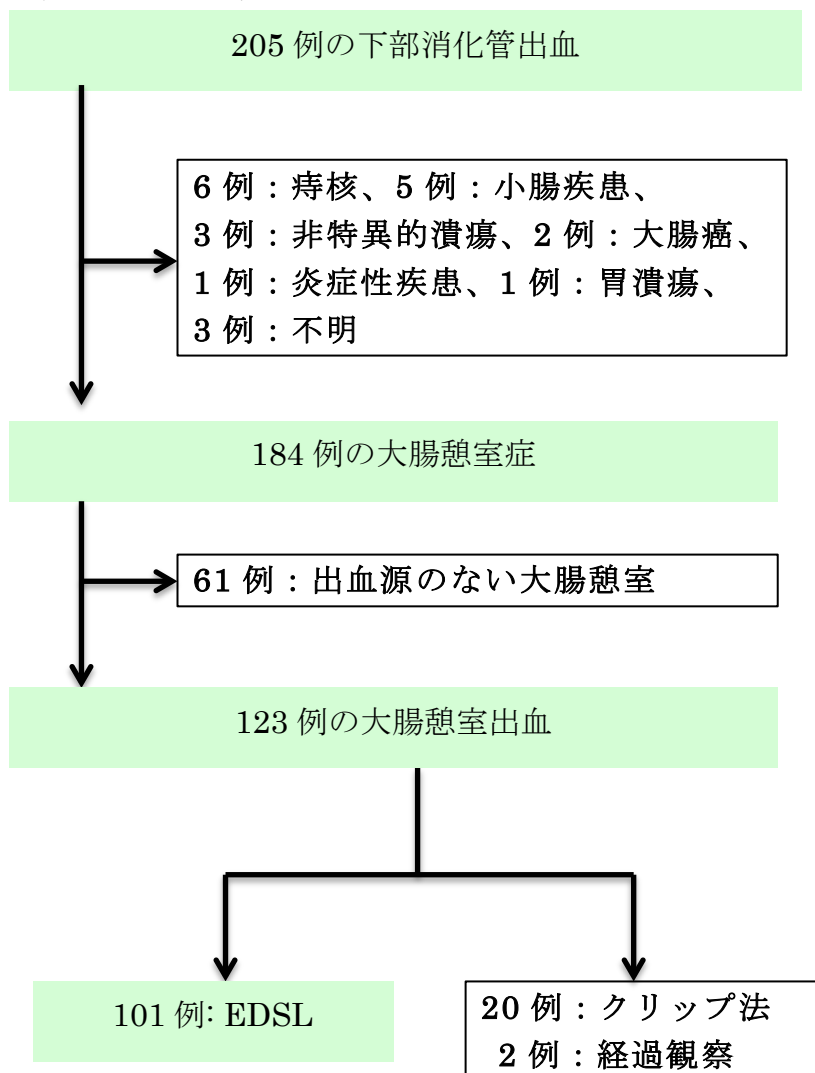


図 7 憩室出血患者の治療結果

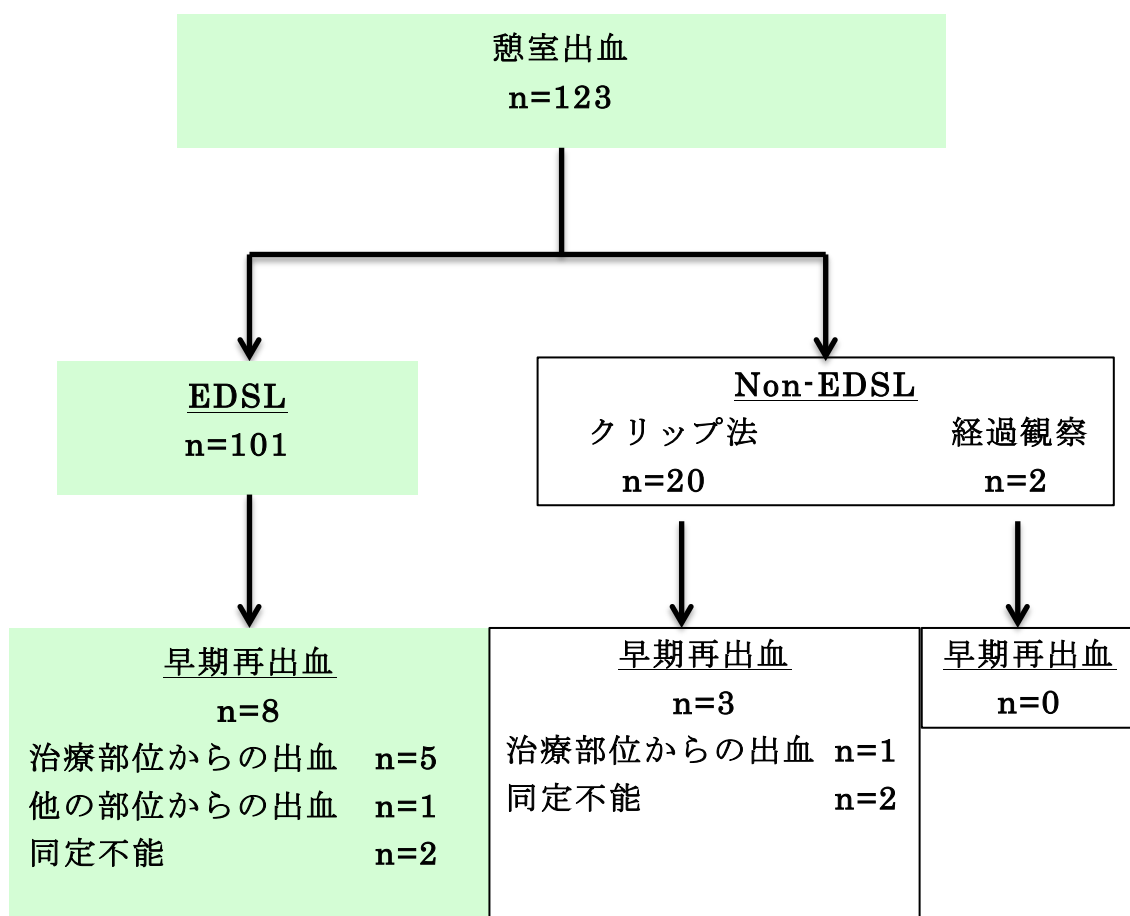


表 1 予備研究における EDSL 施行例のまとめ

症 例	年齢 (歳)	性 別	出血 部位	前処置	憩室出血の 往歴	抗血栓薬 の内服	総検査 時間 (分)	EDSL 処置時間 (分)	再出血
1	68	男	上行結腸	+	-	-	17	3.6	+
2	68	男	上行結腸	+	+	-	19	7.3	-
3	61	男	上行結腸	+	-	-	27	2.5	-
4	85	男	S 状結腸	+	-	-	16	3.6	-
5	64	男	上行結腸	-	+	-	79	6.5	-
6	65	男	上行結腸	+	-	クロピドグレ ル	57	7.3	-
7	77	男	S 状結腸	+	+	-	33	2.3	-
8	66	女	上行結腸	+	+	ワーファリン	24	3.6	-

表 2 憩室出血患者 123 例の臨床的背景

	症例数 (%)
年齢, 歳, 平均±標準偏差	68±12
男性	99 (80)
BMI, kg/m ² , 平均±標準偏差	24±4.6
腹痛	7 (6)
ショック	8 (7)
HR, / bpm, 平均 ± 標準偏差	90 ± 17
輸血	23 (19)
憩室出血の既往歴	66 (54)
併存疾患	77 (63)
高血圧/ 心疾患/ 脳血管疾患	63/ 35/ 15
糖尿病/ 慢性腎障害	24/ 9
内服薬	
抗血栓薬	42 (34)
抗血小板薬/ 抗凝固薬/ NSAIDs	35/ 10/ 9
ステロイド	2 (1.6)
血液検査所見	
Hb <8.0 g/dl	4 (3)
血小板, x10 ⁴ /ul, 平均 ± 標準偏差	21 ± 5.6
CT 検査, 単純/ 造影	114 / 87
extravasation	42
憩室炎	3
内視鏡検査	
前処置; 腸管洗浄液 / 浣腸	68/ 7 (55/ 6)
血便から入院までの時間, 時間, 中央値 (IQR)	7 (0-24)
入院から内視鏡検査までの時間, 時間, 中央値 (IQR)	6.5 (0.5-26)
出血部位	
盲腸/ 上行結腸/ 横行結腸/ 下行結腸/S 状結腸	6/ 65/ 20/ 7/ 25
出血のタイプ	
活動性出血 / 露出血管 / 血餅の付着 / びらん	69/ 20/ 17/ 17
内視鏡専門医の施行	37 (30)

表 3 EDSL 施行例における再出血例と非再出血例の臨床的背景の比較

EDSL 施行症例	非再出血群 (n=93)	再出血群 (n=8)
年齢, 歳, 中央値 (IQR)	68 (51-85)	82 (64-90)
男性	76	6
併存疾患	54	8
抗血栓薬の定期内服	26	7
NSAIDs の内服	8	0
CT での extravasation	26	5
入院から検査までの時間, 時間, 中央値 (IQR)	5.7 (0.5-22)	4.3 (2-17)
総検査時間, 分, 中央値 (IQR)	40 (15-70)	32 (15-56)
EDSL 処置時間, 分, 中央値 (IQR)	4 (1-7)	4 (1-11)
出血部位		
盲腸/上行結腸/横行結腸/下行結腸/S 状結腸	5 / 44 / 18 / 5 / 21	0 / 4 / 1 / 1 / 2
出血のタイプ (活動性出血/ その他)	54 / 39	8 / 0
内視鏡専門医の施行	25	2

表4 既報の各種憩室出血治療法とEDSLの再出血率の比較

止血法/ 著者	発表年	止血数	早期再出血数
クリップ法			
Setoyama et al. [39]	2011	48	16 (33%)
Ishi et al. [38]	2012	87	30 (34%)
Kaltenbach T et al. [36]	2012	24	83(13%)
EBL法			
Ishii et al. [37]	2012	27	3 (11%)
Ikeya et al. [40]	2015	101	15 (15%)
Shimamura et al. [48]	2016	95	15 (16%)
局注法			
Bloomfeld et al. [47]	2001	8	3 (38%)
Strate & Naumann. [27]	2010	20	3 (15%)
凝固法			
Bloomfeld et al. [47]	2001	5	2 (40%)
Srate & Naumann. [27]	2010	42	8 (19%)
バリウム充填法			
Koperna et al. [33]	2001	53	10 (19%)
Fujimoto et al. [34]	2011	11	6 (55%)
Nagata et al. [30]	2015	27	5 (19%)
EDSL (本試験)	2017	101	8 (7.9%)

参考論文

- Akutsu D, Narasaka T, Wakayama M, Terasaki M, Kaneko T, Matsui H, Suzuki H, Hyodo I, Mizokami Y. Endoscopic detachable snare ligation: a new treatment method for colonic diverticular hemorrhage. *Endoscopy*. 2015; 47(11): 1039-42.
- Akutsu D, Suzuki H, Narasaka T, Terasaki M, Kaneko T, Matsui H, Mizokami Y, Hyodo I. Waterjet submucosal dissection of porcine esophagus with the HybridKnife and ERBEJET 2 system: a pilot study. *Endosc Int Open*. 2017; 5(1): E30-E34.
- Akutsu D, Mizokami Y, Suzuki H, Terasaki M, Narasaka T, Kaneko T, Matsui H, Enomoto T, Sato T, Hyodo I. A Rare Case of Colonic Leiomyosarcoma in Association with Ulcerative Colitis. *Intern Med*. 2016; 55(19): 2799-2803.

謝辞

本研究は、私が筑波大学大学院人間総合科学類疾患制御医学専攻博士課程に在学中に行った研究を纏めたものである。本研究を進めるにあたり、素晴らしい研究環境を与え、多大なるご指導、ご助言を賜りました兵頭一之介教授に感謝をいたします。また、先行研究、研究発表、論文作成のすべてにおいて多大なるご指導を賜った溝上裕士病院教授に感謝の辞を述べます。本研究の発案、並びに多くのご助言、ご指導を頂いた奈良坂俊明先生に感謝の辞を述べます。論文作成並びに多くのご助言、ご指導を頂いた鈴木英雄先生に感謝の辞を述べます。臨床試験の計画並びに実施について多くのご助言、ご指導を頂いた山田武史先生に感謝の辞を述べます。臨床試験の統計解析についてご助言、ご指導を頂いた横浜市立大臨床統計の山中竹春教授に感謝の辞を述べます。また、本研究に含まれる患者さんのデータ収集にご協力頂いた臨床試験参加病院の先生方、その他、内視鏡室で技術的・事務的にサポートを頂いた看護師、内視鏡技師の方々に厚く御礼申し上げます。

最後に、私を常に支えて励ましてくれた妻と子供に心から感謝している。本研究が未来の治療のために、わずかでも役に立つことがあれば幸いである。