

氏名	きんじょう けん 金城 健		
学位の種類	博士（医学）		
報告番号	甲第 1623 号		
学位授与の日付	平成 28 年 9 月 13 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当（課程博士）		
学位論文題目	Increase in colonic diverticular hemorrhage and confounding factors (大腸憩室出血の経年的増加とその要因)		
論文審査委員	(主査) 福岡大学	教授	松井 敏幸
	(副査) 福岡大学	教授	山下 裕一
	福岡大学	教授	有馬 久富
	福岡大学	講師	二村 聡

## 内容の要旨

### 【目的】

現在、日本の人口の高齢化社会に伴い、抗血栓薬やNSAIDs内服の割合が増え、下部消化管出血を有する患者が増加傾向にある。そのため、下部消化管出血の原因疾患が時代とともに変化していることが予想され、特に大腸憩室出血の増加が著しい状況である。しかし、下部消化管出血の原因疾患について時代とともに変化している長期間の検討は、本邦報告例は少ない。我々の研究の目的は、19年間の長期にわたり、下部消化管出血の原因疾患の時代変遷を検討し、急増しているといわれている大腸憩室出血に着目して、臨床的特徴を検討した。

### 【対象と方法】

1995年から2012年の19年間に当院で顕出血を契機に下部消化管内視鏡検査が施行された1803症例を対象とし、後ろ向きに検討した。なお、炎症性腸疾患や内視鏡治療処置後の出血症例、小腸出血症例、カルテ詳細不明症例は対象から除外した。対象症例数が約半分となるような期間に区分し、前期群828症例（1995-2006年）、後期群975症例（2007-2013年）に分け、下部消化管出血の原因疾患の比較を行った。また、高齢者率、性別、肥満率、抗血栓薬やNSAIDsの内服、喫煙、飲酒、基礎疾患、輸血の使用頻度の項目に関して大腸憩室出血とその他の下部消化管出血疾患と比較した。

大腸憩室出血に関して以下の様に定義した。確定した大腸憩室出血：憩室から活動的な出血があるか、憩室近傍に凝血塊やびらん、露出血管の存在（①②のうちどちらかがあてはまり、かつ下部内視鏡検査にて出血の他なる明白な原因がないこと）。大腸憩室出血の疑い：腸管洗浄後の全大腸内視鏡観察で、回腸末端の血液の存在はなく、出血の原因となりえる病変が憩室しかない場合、とした。

## 【結果】

1803症例のうち大腸憩室出血の診断を満たしたのは、273症例であった。

下部消化管出血の原因疾患を前期群と後期群で比較すると、前期群では下部消化管出血に対する大腸憩室出血の割合は5.9%であったが、それに対して後期群では23.0%と有意な増加を認めた ( $P<0.01$ )。痔核や虚血性腸炎、進行癌など憩室出血以外の他疾患に関しては、前期群と後期群を比較して有意差はなかった。また、70歳以上の高齢者の割合について検討すると、前期群では、下部消化管出血の高齢者の割合は23.7%に対して、後期群では39.6%と有意差をもって増加していることが分かった。

次に大腸憩室出血と憩室出血以外の他疾患の下部消化管出血の背景因子や輸血使用頻度に関して比較した。その結果、憩室出血には、70歳以上の高齢者の割合、男性の割合、肥満、抗血栓薬やNSAIDsの内服、飲酒、喫煙、高血圧、高脂血症、糖尿病の割合が有意に高かった。また、輸血使用頻度も他疾患と比較して、憩室出血は有意に高かった。

## 【結論】

Jo'hannらは下部消化管出血の一般人の発生率は87/10万人/年と年々増加傾向であった。また、高齢者における下部消化管出血の発生率は690/10万人/年であり、一般人の約8倍と高い数値であったことを報告している。このことから、高齢化社会が進んでいる日本では、下部消化管出血が増加していくことが推測される。実際、本研究ではその傾向と一致する結果を得た。そして、1990年代まで稀であった大腸憩室出血は、近年急増しており、現在では憩室出血が下部消化管出血の原因として最も高頻度な疾患となった。

我々の研究において、憩室出血のリスク因子は、高齢者、男性、肥満、抗血栓薬やNSAIDsの内服、飲酒、喫煙、高血圧、高脂血症、糖尿病と推計した。また、憩室出血は動脈性の出血のため、輸血を要することも多い。よって、下部消化管出血患者において、これらの要因を考慮した診療が求められる。

我々の研究は、19年間の長期間における下部消化管出血の原因疾患を経年的に追うことが出来、また1803症例という多くの症例を検討することが出来た。本研究のように憩室出血が時代とともに急増している検討の論文は少なく、今回はすべての詳細なデータが残っていたため、下部消化管出血や憩室出血における長期間の検討が可能であった。

## 審査の結果の要旨

本論文は、19年間という長期間にわたり、下部消化管出血 (lower gastro-intestinal bleeding: LGIB) の原因疾患の時代変遷や高齢者 (70歳以上) の占める割合を検討した。特に、大腸憩室出血は増加傾向であるといわれ、憩室出血に着目してリスク因子を選出する目的とした後ろ向きの臨床研究である。1993~2013年の19年間のうち、顕出血を契機に内視鏡検査を施行したLGIB症例を抽出した1803症例を対象とした。

LGIB1803 症例を前期群（1995-2006 年）と後期群（2007-2013 年）の 2 群間に分け、LGIB の原因疾患を 2 群間比較で検討したところ、大腸憩室出血が有意差をもって増加したことが分かった。次に憩室出血（n=273）と憩室出血以外の出血（n=1530）における臨床的特徴を比較した結果、男性、高齢者（70 歳以上）、抗血栓薬、NSAIDs、飲酒、喫煙、肥満（BMI25 以上）、高血圧、高脂血症、糖尿病が憩室出血に多く認められた。本研究の結果より、大腸憩室は急増しており、男性、高齢者（70 歳以上）、抗血栓薬、NSAIDs、飲酒、喫煙、肥満（BMI25 以上）、高血圧、高脂血症、糖尿病が背景にあると考えられた。

### 1. 斬新さ

LGIB の原因疾患に関して色々報告はあるが、時代とともに変化している長期間の検討は、本邦報告例において極めて少ない。本研究は 19 年間における LGIB の原因疾患を経年的に追うことができ、症例数も 1803 症例と、他報告論文より圧倒的な症例数である。前期群と後期群の 2 群間に分けて検討し、LGIB の原因疾患が変化していることが証明できたことは、きわめて斬新である。

### 2. 重要性

本研究は、すべての詳細なデータが残っていたため、LGIB や憩室出血における長期間の検討が可能であった。憩室出血が急増している検討論文は少なく本研究のように時代別に 2 群間に分けて検討し、明らかに憩室出血が増加していることが証明できたことは、重要と考えられる。

### 3. 研究方法の正確性

後ろ向きに紙カルテ、電子カルテをもとに、内視鏡依頼内容や内視鏡レポートを参照した。そこから顕出血を契機に内視鏡検査を施行した LGIB 症例を抽出した。問診票など詳細なデータをもとに基礎疾患や内服薬などの必要な項目内容を調べて、解析し、データが不十分な症例に関しては、除外とした。以上の点から検討の正確性には、後ろ向きではあるが、配慮がなされていると考える。

### 4. 表現の明瞭性

本論文は英語論文であり、World journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics 誌に受理され掲載されている。研究目的、対象と方法、結論およびに考察において国際的認知が得られたものと考えられる。

### 5. 主な質疑応答

Q1：憩室出血の原因として NSAIDs の内服が挙げられているがどういった機序なのでしょう  
うか。

A1: NSAIDs はプロスタグランジン合成を阻害するため、微小循環を弱め、血管を脆弱化し、憩室脈管損傷に影響があると考えられているためです。

Q2: そもそも大腸憩室症が増えているのはなぜでしょうか?

A2: 高齢になればなるほど憩室の保有率があがります。つまり、高齢者が増え、高齢者率が上がれば、大腸憩室症は増え続けつと思われます。また、憩室症の増加として、食事の欧米化が原因との報告がありますが、これに関しては論議中で、はっきりとした答えはできていません。

Q3: 憩室出血のリスクとして、高齢者、抗血栓薬、NSAIDs の内服、動脈硬化疾患などが挙げられていますが、憩室出血の予防や減少のためには、今後何が必要と考えられますか。

A3: 高齢になれば、膝や腰痛のために痛み止めとして NSAIDs の内服の需要が増えていくことが予想されるが、内服で対応するのではなく外用（湿布や塗布剤など）で代用すべきと思われる。また、抗血栓薬など今後内服されると思われる患者様には、スクリーニングとして大腸内視鏡を施行し、事前に憩室の存在有無を知ることによって、迅速な対応ができると考えられる。

Q4: 大腸憩室症における憩室の存在場所は、時代とともにどうなっていますか。

A4: 今後の課題と検討項目でもあります。日本人は上行結腸や横行結腸に憩室が存在する右側 type が多いとされ、欧米では下行結腸や S 状結腸に存在する左側 type が多いと報告されています。本邦の報告例でも以前までは右側 type が 70%前後でしたが、徐々に減少し、最近では、右側 type は 50%です。その反面、左側 type や左側と右側結腸に存在する両側 type の憩室症が増加してきています。また、年齢によって type の比率が違ってきます。

たとえば 50-60 歳では右側 type が圧倒的に多いが、70 歳以上になると両側 type の割合が多くなっているなど、今後の検討が必要と思われます。

Q5: 透析患者は、低繊維食・低たんぱく食を摂取しており、大腸の手術をすると高い確率で憩室も認めているが、食事による関係があるのではないか。

A5: 透析患者は、原因は分かりませんが、正常な人と比較すると腸管壁が菲薄化しており、確かに憩室ができやすい状況とは思われますが、これが、食事による影響なのか、透析による影響なのかは、はっきりとわかっておりません。

Q6: 憩室出血が 2004 年前後で急激に増加しているのはあり得るのか。何か病院の体制が変わったからではないのか。

A6: 今回前期群と後期群で LGIB における憩室出血の占める割合に関して、他報告の同時期の割合と比較して、ほぼ同等の数字でした。そのことから、やはり急激に増加してき

ているのではないかと考えられます。

**Q7:** 憩室症に関して、60歳代、70歳代、80歳代で増加傾向なのか。それとも70歳代をピークに80歳代は横ばいとなるのかどうか。

**A7:** 本研究ではこのことに関して検討していませんが、他論文を拝見しますと、60歳よりは70歳代、70歳代よりは80歳代の方が憩室の保有率は高くなってきていると報告があり、年をとればとるほど、憩室ができやすいと思われま

**Q8:** 憩室の出血しやすい部位はどこでしょうか。

**A8:** 上行結腸の憩室から出血しやすい報告が多く、本研究でも約43%が右側結腸の憩室から出血を認め、30%前後が左側結腸の憩室から出血認めました。残りは不明の結果でした。

右側結腸が出血しやすい理由として、憩室そのものが左側より大きく、壁が薄いことが原因ではないかと報告されています。

**Q9:** 憩室炎と憩室出血は関連ありますか。

**A9:** 関連はないかと思われま

す。そもそも憩室症は、75-90%が無症状で、5%前後が憩室出血を来します。憩室炎は2%前後と報告されています。つまり、大腸憩室症で最も多い合併症は憩室出血です。憩室出血した症例の内視鏡を見ても、憩室炎の所見は認めていませんので、直接関係はないかと思われま

以上の内容の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確さ、および質疑応答の結果を踏まえ、審査員で討議の結果、本論文は学位に値すると評価された。