

# 上部消化管出血に対する緊急内視鏡治療の必要性の検討

日本大学大学院医学研究科博士課程

病理系病態代謝学専攻

佐々木 善浩

修了年 2022 年

指導教員 榎島 誠

# 目 次

1. 要旨 .....	3
2. 諸言.....	4
3. 方法.....	6
4. 結果.....	8
5. 考察.....	10
6. まとめ.....	14
引用文献.....	14
図 .....	20
表 .....	20
謝辞 .....	33

## 1. 要旨

背景： 上部消化管出血は、消化器疾患の主要な疾患の一つであり、時に致死的になり得る。しかし、実際に緊急内視鏡を施行しても、内視鏡的止血術が必要なものは多くない。上部消化管出血の患者の予後や治療の必要性を評価したスコアは多く報告されているが、緊急内視鏡治療の必要性の有無を的確に判断の基準となるスコアは少ない。

目的： 内視鏡を含む止血処置と関連する因子を抽出し、止血処置とより相関する新たなスコアモデルを作成した。一般的に知られている Glasgow-Blatchford Score (GBS) , AIMS65 スコア, 近年報告された MAP スコア, Modified GBS, 本邦で報告された Iino らのスコアなどの既存のスコアと新スコアとを比較し、緊急内視鏡検査等での止血治療の必要性が予測できるかを検討した。

方法： 2015 年 1 月～2019 年 12 月までで、吐血等の症状にて、国立病院機構災害医療センターを受診し、緊急の上部内視鏡検査を行った症例を後ろ向きに検討した。受診時の GBS と AIMS65, MAP スコア, Modified GBS, Iino らのスコアを評価し、その後の緊急内視鏡検査で止血治療あるいは他の止血治療を要したものをアウトカムとした。上部消化管出血の内視鏡止血治療等に関連する因子についてロジスティック回帰分析を行い、その回帰係数より新たなスコアモデルを作成し、新スコアと既存の各スコアにおける止血治療の予測の評価を行った。また新スコアと既存のスコアで、その後の死亡の予測評価も行った。

結論： 止血治療に関連する因子として、血圧 ( $P = 0.0283$ ) , BUN ( $P < 0.001$ ) , Hb ( $P = 0.0037$ ) , 吐血 ( $P = 0.0030$ ) , 脈拍 ( $P = 0.0137$ ) が挙げられ、それらをもとに新スコアを作成した。GBS は、従来の報告されているスコアの中では、緊急内視鏡検査の止血治

療を予測する上で高い相関性を示したが、新スコアは GBS よりも止血治療等を予測するの  
のに優れていた。

## 2. 緒言

消化管出血は、医療が進んだ先進国でも消化器の主要な疾患の一つである。上部消化  
管出血は、消化管出血および関連する入院の 50%以上を占め<sup>1)</sup>、消化管出血の致死率は  
2~10%とされている<sup>2)</sup>。急性上部消化管出血の最も一般的な原因は、非静脈瘤性上部  
消化管出血 (Non-variceal upper gastrointestinal bleeding: 以下 NVUGIB) であり、  
胃・十二指腸潰瘍、食道・胃・十二指腸の粘膜びらん性疾患、悪性腫瘍、Mallory-  
Weiss 症候群、Dieulafoy 潰瘍、その他などがある<sup>3)</sup>。

消化管出血が疑われる症例に対して、夜間や休日問わず緊急の内視鏡検査が行われる  
が、内視鏡検査時にはすでに自然止血されていることも多く経験する。各種ガイドライ  
ンでは、内視鏡検査の前に早急な治療を必要とする高リスク症例と緊急治療の必要のな  
い低リスク症例を層別化する必要性が指摘されている<sup>4),5)</sup>。層別化により、緊急の内  
視鏡検査等が絞り込めれば、より効率的な医療となり、医師の負担軽減になると思われ  
る。

上部消化管出血に対して内視鏡治療以外にも輸血を含めた総合的な臨床的治療、再出  
血、死亡などをアウトカムとした Glasgow-Blatchford score (以下 GBS) が報告された  
<sup>6)</sup> (表 1)。また上部消化管出血患者の死亡リスク等について、AIMS65 が報告された<sup>7)</sup>  
(表 2)。GBS, AIMS65 はそれぞれ止血治療の必要性を予測・評価したスコアではない。

しかし止血処置を予測するスコアが以前はなかったため、GBS や AIMS65 が代用され、出血に対する治療介入の評価等に用いられ、GBS の有用性が報告されてきた<sup>8),9)10)</sup>。

GBS は 0~23 点からなり<sup>6)</sup>，7 点以上が内視鏡治療の指標に有用との報告<sup>8)</sup>や 1 点以下は低リスクで内視鏡治療等の介入は必要ない等報告され<sup>10),11)</sup>，点数が高いほど治療介入が必要とされるが，何点で治療介入するかの評価が定まっていない。Redondo らは，Glasgow Coma Scale (<15)，American Society of Anesthesiologists (以下 ASA) score (>2)，脈拍 (>100 回/分)，アルブミン (<2.5mg/dl)，収縮期血圧 (<90mmHg)，ヘモグロビン (hemoglobin: 以下 Hb<10g/dl) の 6 つの指標からなる MAP スコアを提唱し，それらが上部消化管出血における内視鏡を含む治療介入と死亡率の予測精度が高いことを報告した<sup>12)</sup> (表 3)。また上部消化管出血における内視鏡を含む治療介入の必要性を予測するために，GBS を修正し，脈拍，収縮期血圧，血中尿素窒素 (blood urea nitrogen: 以下 BUN)，Hb からなる Modified GBS の有用性も報告されている<sup>13),14)</sup> (表 4)。

本邦では Iino らが輸血を除く内視鏡治療の必要性を予測するため，212 人の日本人患者で分析し，年齢，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，失神または吐血，Hb，アルブミン，BUN，推定糸球体濾過量 (以下 eGFR)，Prothrombin time-international normalized ratio (以下 PT-INR)，肝疾患，心不全，腎不全，膠原病，*Helicobacter pylori* 感染の有無，悪性腫瘍の有無，抗血小板薬，抗凝固薬，Proton Pump Inhibitor (以下 PPI) や H2 遮断薬の服用の有無，コルチコステロイド，非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) の使用の有無など多変量解析を行った。消化管出血の治療介入の必要性和

して、収縮期血圧、失神、吐血、Hb、BUN、eGFR、および抗血小板薬が予測因子となり、新しいスコアリングモデルを作成した（以下 Iino スコアとする）<sup>15)</sup>（表 5）。しかし、その後の有用性の検証もなく、また失神や抗血小板薬の内服等、内視鏡前に全ての患者から聴取が難しかったりするなどもあり、本邦の臨床現場に浸透してはいない。

本研究では、緊急内視鏡治療を行った症例を対象に、実際に内視鏡治療や他の止血治療が必要であったかどうか、またその後の死亡の有無を既存のスコア（GBS、AIMS65、MAP スコア、Modified GBS、Iino スコア）を用いて後ろ向きに検証することにした。その上で、消化管出血リスクのスコアリングシステムの有用性を評価し、内視鏡治療に関連する因子を抽出することにより、簡便で有用性がある新しいスコアを検討することにした。

### 3. 方法

#### 1) 患者管理

2015 年 1 月から 2019 年 12 月にかけて、吐血や黒色便、失神、貧血など、上部消化管出血が疑われる症状で、国立病院機構災害医療センターへの救急搬送あるいは外来を受診され、症状や血液検査等から上部消化管出血が疑われ、受診後 6 時間内に上部内視鏡検査を受けた患者を後ろ向きに検証した。対象症例は 702 人で、食道・胃静脈瘤のある患者を除外した非静脈瘤性の上部消化管出血が疑われた 675 人を対象とした。緊急内視鏡検査とは受診後 6 時間内におこなわれたものと定義した。内視鏡的止血術とは、内視

鏡時に何らかの止血を行ったものとした。GBS, AMIS65, Modified GBS , Iino スコアで用いられている項目が止血治療と関連があるかを検討するため, 受診後直ぐに採血検査を行い, 受診時あるいは治療前に臨床症状の聴取を行った。GBS, AIMS65, MAP スコア, Modified GBS , Iino スコアを算定し, その後の緊急内視鏡検査で止血治療または他の止血治療が必要であったか, またその後の死亡の有無を検証した。内視鏡的止血術は, 日本消化器内視鏡学会のガイドラインに従って実施された<sup>11)</sup>。潰瘍性病変の止血治療は, Forrest の改変分類に従い, Active bleeding (Ia 噴出性出血, Ib: 湧出性出血), Recent bleeding の中でⅡa (露出血管を有する) を原則対象とした<sup>16)</sup> (図説1)。

本研究(後ろ向きコホート研究)は, 2020年12月に災害医療センターでの病院倫理審査委員会(国立災害医療センター: 番号2020-17)及び2021年2月に日本大学医学附属板橋病院臨床研究倫理審査委員会(日本大学医学部附属板橋病院: 番号RK-210209-9)で承認された。行われた検査・治療は, 現在の標準治療の一部であり, 患者データは匿名化された。

## 2) データの収集

著者と専任の研究クラークで患者データを収集した。収集されたデータには, 各スコアを計算するために必要な患者の特徴, 臨床症状, 血液検査, 治療行為などが含まれていた。内視鏡治療, Interventional Radiology, 手術, 死亡などを記録した。

## 3) 統計分析

2015年から2019年間に上部消化管出血が疑われ, 緊急内視鏡を行ったNVUGIBの675人を分析した。止血治療を必要としない低リスクの患者を予測するための最適なス

コアのしきい値を，95%以上の感度に基づいて特定した．各項目と内視鏡治療との関係を，二項ロジスティック分析を用い，各項目の中でどの項目が止血治療と関連するかを評価した．有意な関連因子を抽出し，各々の偏回帰係数から，傾斜配分し，新スコア（HB スコアとする）を作成した（偏回帰係数を2倍し，小数点以下を四捨五入とした）．次に，既存の5つの消化管出血リスクスコアシステム（GBS，AIMS65，MAP スコア，Modified GBS，Iino スコア）と新スコア（HB スコア）でそれぞれのリスクスコアシステムに従って，止血治療を受けたかどうかの患者数を層別化した．

また area under the receiver operating characteristic curves (AUROC) を用いて，内視鏡治療の必要性を予測する既存の5つの各スコアと新スコアとの能力を比較した．また新スコアのカットオフ値を検証するとともに，AUROC を用いて既存の各スコアと新スコアとで，その後の死亡を予測できるかを比較した．

## 4. 結果

### 1) 患者の特徴とベースラインスコア

675 人の患者が本研究に含まれた．平均年齢は 72.3 歳で，男女比は約 6 : 4 であった．24%に心疾患，6%は肝疾患の病歴を認めた．症状としては 57%で下血・黒色便，25%で吐血が，7%で意識障害を示した．内視鏡を行った症例のうち，内視鏡的止血治療を要したものは 223 人であり，そのなかで内視鏡治療に追加して Interventional Radiology が行われたのが 2 人，外科的加療が 3 人であった．受診後から入院中までに亡くなったのは 19 人であった（表 6）．

## 2) 消化管出血に関連する要因

GBS は BUN, Hb, 収縮期血圧, 脈拍, 下血・黒色便, 失神, 心疾患および心血管疾患の項目からなる<sup>7)</sup>。AIMS65 は, アルブミン, PT-INR, 精神・意識障害, 収縮期血圧, 年齢の項目からなる<sup>8)</sup>。Iino スコアは, 収縮期血圧, 失神, 吐血, ヘモグロビン, BUN, eGFR, および抗血小板薬の項目からなる<sup>10)</sup>。消化管出血症例に対して, 上記の 3 つのリスクスコアリングシステムを構成する個々の要因が, 内視鏡的止血治療に関連しているかどうかを評価するため, ロジスティック分析を行った。止血治療と関係している因子は, 血圧 ( $P = 0.0283$ ), BUN ( $P < 0.001$ ), Hb ( $P = 0.0037$ ), 吐血 ( $P = 0.0030$ ), 脈拍 ( $P = 0.0137$ ) が, 緊急内視鏡検査で止血治療に直接関連した因子であった (表 7)。それらがすべて含まれる既存のスコアはないため, 新たなスコアモデルを作成した (表 8)。

各スコア群の点数別の止血治療患者数の層別化を表 9 に示した。

## 3) 緊急内視鏡検査等における止血治療の必要性和その後の死亡についての予測能力に関して, 既存のスコアと新スコアとによる比較

既存のスコアと新スコアの HB スコアとの有用性の評価を ROC 曲線を用いて行った。既存モデルでは, GBS および Modified GBS が既存の他のスコアと比較し, 緊急内視鏡検査における止血治療の予測において高い識別能力 (それぞれ, AUROC : 0.721 および 0.713;  $P < 0.001$ ) を示し, 新スコアの HB スコアは更に高い識別能力であった (AUROC : 0.732;  $P < 0.001$ ) (表 10)。HB スコアの最適なカットオフ値は 3 点であった (表 11)。HB ス

コアは、その後死亡についても AIMS65 (AUROC : 0.707; P <0.001) には劣るが、高い予測精度を示した (AUROC : 0.686; P <0.001) (表 12) .

## 5. 考察

緊急内視鏡検査での止血術は、器具の進歩とともに以前と比べて容易となり、高い成功率を保持している<sup>17,18)</sup> . しかし緊急内視鏡検査時に自然止血したりして、内視鏡的止血術は、全ての症例に必要なではない<sup>19)</sup> .

急性の消化管出血が疑われる症例では、いかにリスクの高い患者を特定する早期のリスク層別化が重要で、その後の内視鏡検査の時期と必要性に関連する . 一般的に使用され検証されているリスク層別化には、GBS, AIMS65 スコアがあり<sup>4), 5)</sup> , 近年もそれらの指標の評価が行われている . 3000 人以上の患者を対象とした国際的な多施設前向き研究では、GBS は病院ベースの介入または死亡の必要性を予測する際に最も良い指標であり<sup>8)</sup> , GBS が 7 点以上で内視鏡的治療介入が必要とされた . また別の報告では、GBS が 12 点以上は院内死亡を予測するのに 90%の特異度を有し、内視鏡検査の遅れが GBS12 点以上の患者の死亡数を有意に増加させることが報告されている<sup>20)</sup> . また欧州からの報告でも、従来のスコアの中で GBS が内視鏡的介入での有用性<sup>21)</sup> や止血治療等に有用<sup>22)</sup> であったと報告されている . 上記の各報告のように GBS は点数が上がるにつれ、治療介入や致死率と相関することが多く報告されているが、実際に何点で治療介入すべきか定まっておらず、本邦のガイドラインでも 1 点以下は治療介入が乏しいとされているが、そうなるとほぼ全例で内視鏡治療をすべきことになる . 16 の報告をまとめたシステマティックレビューでは、GBS は、他のカットオフポイントやリスクスコアよりも低リス

クの患者を識別するのに優れていたが、特異性は非常に低いことが確認された<sup>10)</sup>。そのため、したがって、どんな症例を早急に内視鏡検査・治療をすべきか、上部消化管出血の患者のリスクを正確に評価することは難しい<sup>23)</sup>。

そこで本研究を行い、各既存のスコアと内視鏡等の止血治療を要したものの関連を調べた。止血治療の予測には、従来報告と同様に GBS が最も有用性が高いことが再確認された。しかし GBS の項目は多く、失神など主観的要素を含んだり、心疾患や肝疾患の有無など、救急医療の現場では正確な評価が難しく、また心疾患、肝疾患の定義が難しく、軽微なものまで含むのか、悩ましい問題である。そのため緊急を要する医療現場で、より簡便で、客観性を持つ指標による評価が必要と考えた。

今回の我々の研究から内視鏡治療等と関連した因子は、吐血 (Hematemesis)、脈拍 (Heart rate : 100 回/分以上)、Hb (Hemoglobin : 10.0 g/dl 以下)、血圧 (Blood pressure : 100 mm Hg 以下)、BUN (Blood urea nitrogen : 22.4 mg/dl 以上) の5つであった。吐血は、周囲からも観察可能であり、また口腔内や口唇周囲の診察からも容易に、客観的に評価し得る。そのため、上記5つの因子は、すべて客観的指標である。各臨床指標の測定は、簡便で救急を要する実際の臨床でも、検査できうる。上記予測因子を用い、偏回帰係数から、BUN のみを2点、他の因子は各1点として、合計6点となる新しいスコアを提唱し、それぞれの頭文字を取り、本スコアを HB スコアと名付けた。HB スコアと既存のスコアとの比較 (表 10) から、GBS、Modified GBS と同等以上であり、有用な指標として活用できうる。HB スコアは、Modified GBS と脈拍、Hb、血圧、BUN の4項目が一致しているが、それ以外に吐血が含まれている。吐血は Iino スコアに、意識障害や

失神は GBS や AIMS, MAP スコア, Iino スコアにある. 出血量が多い場合は, 意識障害・失神や吐血等が起こると思われる. しかし, 意識障害・失神は主観的な要素が多く, 正確に聴取できてない, あるいは症状を自覚でき得ていない可能性がある. 吐血は下血や黒色便等と違い, 早急に症状として発現するため, 出血の兆候を捉えることができ, 口腔内や周囲の状況からも客観的に診断し得る. 上記から本研究では, 客観的な要素である吐血も新規に関連因子として抽出されたと考えた. GBS や Modified GBS では BUN や Hb 値が細分化されて更に点数が傾斜配分され, 結果としてスコアの中での比重が重くなっている. HB スコアでは, BUN の点数配分は高いが, 相対的に各因子同等な比重であり, 本研究の結果としては AUC にて差が生じたと考える. HB スコアでの BUN の基準値は, GBS など報告されている一番軽度な異常値を用い, 既存のスコアとの比較検証を行った. 今後, HB スコアでの BUN の基準値を再検証し, 再設定することで, HB スコアの予測精度の向上が可能かを検討したい. またさらに症例を増やして解析し新規因子の抽出や, 現在の HB スコア因子のよりよい傾斜配分等を提唱していく. HB スコアからは, 止血治療を行う目安としてのカットオフ値は 3 点であり (表 11), AIMS65 には劣るものの, その後の死亡の予測にも優れていた (表 12).

この研究にはいくつかの制限がある. まず, 単一の施設での症例の解析であった. また, 食道・胃静脈瘤の患者は分析されなかったため, 上部消化管出血が疑われるすべての患者に, 今回の結論を適用することはできない. しかし, 静脈瘤出血の患者におけるスコアリングシステムの使用に関するデータはほとんどなく, 予測力が低い<sup>8)</sup>. 本研究では, PPI の定期内服している症例では, 定期内服されているが, 当院受診後から

内視鏡治療介入まで間には、一律に PPI の投与を行っていない。北米およびヨーロッパのガイドラインは、消化性潰瘍の発生率を低下させるための基礎療法として内視鏡前の高用量 PPI の使用を示唆している<sup>24), 25), 26)</sup>。内視鏡介入前に PPI 投与を受けている患者は、受けていない患者と比較し、有害な転帰を発症する可能性が有意に低く、再出血、上部消化管手術、死亡率、入院期間も有意に少なかったとの報告<sup>27)</sup>もあるが、一方、内視鏡治療前に高用量の PPI 投与が有用性を示さなかった報告<sup>28)</sup>や治療前に PPI 投与を推奨しない報告もある<sup>4)</sup>。2015 年に本邦で世界に先駆けイオン競合型アシッドブロッカー (Potassium-Competitive Acid Blocker : P-CAB) が、認められた。酸による活性化を必要とせず、酸性環境下において安定で分泌細管に高密度に集積するなどの性質により、速やかで有用な胃酸分泌抑制作用をあらわすため、上部消化管出血が疑われる患者に対して、P-CAB の投与を行うことで、内視鏡治療介入を抑制できる可能性があり、今後の検討課題と思われる。

本研究では、受診後 6 時間以内に緊急内視鏡検査を行った症例での、止血治療の有無を主要評価項目としている。デンマークのデータベースを元にした後ろ向きコホート研究では、出血性潰瘍で入院した患者での内視鏡の施行時間(入院時、救急外来受診時から内視鏡施行までの時間)を同定し、院内死亡率を検討し、入院から 6-24 時間で内視鏡を施行した群で院内死亡率、30 日死亡率ともに減少したと報告した<sup>29)</sup>。一方韓国で行われた前向き観察研究では、GBS 7 点以上の NVUGIB で内視鏡を施行された成人患者を対象に、救急外来受診から 6 時間以内に内視鏡施行した群と、6-48 時間以内に内視鏡施行した群で死亡率と入院後 28 日後の再出血率を評価した。死亡率は 6 時間以内で行った群が有

意に低かったが、再出血には両群で差はなかった<sup>30)</sup>。また別の報告では、状態が安定して持続出血のない上部消化管出血の患者（GBS 12 点以上）に対して、6 時間以内に緊急の上部消化管内視鏡を施行することは、6～24 時間以内の早期内視鏡と比較して 30 日後の全死亡率を改善させるか検討されたが、両群間で全死因死亡率に有意差を認めなかったとの報告もある<sup>19)</sup>。急性の上部消化管出血が疑われる患者に内視鏡検査をいつ実施すべきかについては議論がある<sup>31)</sup>。新スコアを用いることで内視鏡治療等の止血治療の予測や死亡率の予測はでき得たとしても、いつ治療介入をすれば、死亡等の重要な臨床的帰結を改善させるかは、今後の検討課題である。

Dennis らは、上部消化管出血患者での入院が必要な止血治療と 30 日間の死亡に関して、人口統計、併存症、内服、臨床特徴、採血結果など 24 項目からなる指標を用いて、機械学習モデルの検証を行った。従来の GBS や AIMS65 らのスコアと比べて、より高い AUC と感度、特異度を示した<sup>32)</sup>。しかし、項目が多く、詳細な問診が必要であり、内服や併存疾患等は、患者自身も正確に覚えていないことも多く、現時点では緊急を要する現場では馴染まないと思われる。しかし、今後 AI の発展やデジタル化の進展で、他の医療機関との医療情報の共有が進み、より多くの指標を早急に収集できれば、より多くの指標を用いてより感度、特異度が高い Dennis らのスコアが必要とされる時代になるかもしれない。

## 6. まとめ

上部消化管出血患者が疑われる症例において、緊急内視鏡を含む止血治療が早急に必要な高リスクの患者かどうかの識別に、新スコアのHBスコアは簡便で有用であった。

## 7. 参考文献

1. Angel Lanas , Luis A García-Rodríguez, Mónica Polo-Tomás, et al. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol*, 2009. 104(7): p. 1633-41.
2. Laine, Loren, Yang, Huiying , Chang Shih-Chen, 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(8): p. 1190-5; quiz 1196.
3. Oakland K. Changing epidemiology and etiology of upper and lower gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2019; 42/43: 1-6
4. Joseph Jy Sung, Philip Wy Chiu , Francis K L Chan, et al. Asia-Pacific working group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding: an update 2018. *Gut* 2018;67:1757-1768.
5. Ian M Gralnek, Adrian J Stanley, A John Morris, et al. Endoscopic diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage (NVUGIH): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2021. *Endoscopy* 2021;53:300-332.

6. Blatchford, O, W.R. Murray, M. Blatchford, et al. A risk score to predict need for treatment for upper-gastrointestinal haemorrhage. *Lancet*, 2000. 356(9238): p. 1318-21.
7. John R. Saltzman, Ying P. Tabak, Brian H. Hyett, et al: A simple risk score accurately predicts in-hospital mortality, length of stay, and cost in acute upper GI bleeding. *Gastrointest Endosc*. 2011, 74:1215-24
8. Stanley AJ, Laine L, Dalton HR, et al. Comparison of risk scoring systems for patients presenting with upper gastrointestinal bleeding: international multicentre prospective study. *BMJ* 2017;356:i6432.
9. Robertson M, Majumdar A, Boyapati R, et al. Risk stratification in acute upper GI bleeding: comparison of the AIMS65 score with the Glasgow-Blatchford and Rockall scoring systems. *Gastrointest Endosc* 2016;83:1151-60.
10. Ramaekers R, Mukarram M, Smith CA, et al. The predictive value of preendoscopic risk scores to predict adverse outcomes in emergency department patients with upper gastrointestinal bleeding: a systematic review. *Acad Emerg Med* 2016;23:1218-27.
11. 藤城 光弘, 井口 幹崇, 角嶋 直美, 等 : 非静脈瘤性上部消化管出血における内視鏡診療ガイドライン. *Gastroenterological Endoscopy*. 2015 ; 57 : 1648-66
12. Eduardo Redondo-Cerezo , Francisco Vadillo-Calles, Adrian J Stanley, et al. MAP (ASH): a new scoring system for the prediction of intervention and

mortality in upper gastrointestinal bleeding. J Gastroenterol Hepatol  
2020;35:82-8

13. Cheng DW, Lu YW, Teller T, et al. A modified Glasgow Blatchford Score improves risk stratification in upper gastrointestinal bleed: a prospective comparison of scoring systems. Aliment Pharmacol Ther 2012;36:782-789

14. Quach DT, Dao NH, Dinh MC, et al. The Performance of a Modified Glasgow Blatchford Score in Predicting Clinical Interventions in Patients with Acute Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding : A Vietnamese Prospective Multicenter Cohort Study. Gut Liver. Published online Date : 27 Nov 2015 ; DOI :  
10.5009/gnl.15254

15. Chikara Iino , Tatsuya Mikami, Takasato Igarashi, et al. Evaluation of scoring models for identifying the need for therapeutic intervention of upper gastrointestinal bleeding: A new prediction score model for Japanese patients. Dig Endosc, 2016. 28: 714-721.

16. Heldwein W; Schreiner J; Pedrazzoli J; Lehnert P et al. "Is the Forrest classification a useful tool for planning endoscopic therapy of bleeding peptic ulcers?". Endoscopy. 1989, 21 (6): 258-62.

17. Alexander F Hagel, Heinz Albrecht, Andreas Nägel Hagel, et al. The Application of Hemospray in Gastrointestinal Bleeding during Emergency Endoscopy. Gastroenterol Res Pract, 2017. 2017: p. 3083481.

18. J Jacques, R Legros, S Chaussade, et al. Endoscopic haemostasis: an overview of procedures and clinical scenarios. *Dig Liver Dis*, 2014. 46(9): p. 766-76.
19. James Y.W. Lau, Yuanyuan Yu, Raymond S.Y. Tang, et al. Timing of Endoscopy for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *N Engl J Med*, 2020. 382(14): p. 1299-1308.
20. Mujtaba, S, S. Chawla, J.F. Massaad, et al. Diagnosis and Management of Non-Variceal Gastrointestinal Hemorrhage: A Review of Current Guidelines and Future Perspectives. *J Clin Med*, 2020. 9(2).
21. Martínez-Cara JG, Jiménez-Rosales R, Úbeda-Muñoz M, et al. Comparison of AIMS65, Glasgow-Blatchford score, and Rockall score in a European series of patients with upper gastrointestinal bleeding: performance when predicting in-hospital and delayed mortality. *United European Gastroenterol J* 2016;4:371-9.
22. Laursen SB, Hansen JM, Schaffalitzky de Muckadell OB. The Glasgow Blatchford score is the most accurate assessment of patients with upper gastrointestinal hemorrhage. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:1130-5.
23. Sengupta, N. : Challenges to Risk Determination for Patients With Upper Gastrointestinal Bleeding. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019. 17(6): p. 1037-1039.

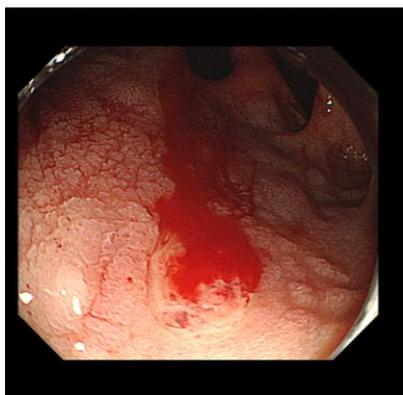
24. Barkun AN , Bardou M , Kuipers EJ, et al. International Consensus Upper Gastrointestinal Bleeding Conference Group. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2010;152:101-13 .
25. Laine L , Jensen DM . Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2012;107:345-60 .
26. Gralnek IM , Dumonceau JM , Kuipers EJ , et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: european Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015;47:1-46 .
27. L. Keyvani, S. Murthy, S. Leeson, et al : Pre-endoscopic proton pump inhibitor therapy reduces recurrent adverse gastrointestinal outcomes in patients with acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 ; 24, 1247-1255.
28. Riccardo Marmo a , Marco Soncini b , Cristina Bucci a, et al: Pre-endoscopic intravenous proton pump inhibitors therapy for upper gastrointestinal bleeding: A prospective, multicentre study. *Digestive and Liver Disease*, 2021;53:102-106
29. Stig B Laursen , Grigorios I Leontiadis , Adrian J Stanley , et al: Relationship between timing of endoscopy and mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a nationwide cohort study. *Gastrointest Endosc.* 2017;85:936-944.

30. Soo-Han Cho, Yoon-Seon Lee, Youn-Jung Kim, et al: Outcomes and role of urgent endoscopy in high-risk patients. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16:370-377

31. Jung, K. and W. Moon, Role of endoscopy in acute gastrointestinal bleeding in real clinical practice: An evidence-based review. World J Gastrointest Endosc, 2019. 11(2): p. 68-83.

32. Dennis L. Shung, Benjamin Au, Richard Andrew Taylor et al: Validation of a Machine Learning Model That Outperforms Clinical Risk Scoring Systems for Upper Gastrointestinal Bleeding. Gastroenterology 2020 ; 158, 160-167

#### 図説1 内視鏡所見 (Forrestの改変分類)



a. Active bleeding

(Ib : 湧出性出血)



b. Recent bleeding

(IIa : 露出血管を有する)

Active bleeding (Ia: 噴出性出血, Ib: 湧出性出血) と Recent bleeding の IIa (露出血管を有する) を止血対象とした。

表1 Glasgow - Blatchford score

項目	基準	点数
BUN, (mmol/L) (mg/dl での数値)	<6.5 ( <18.2 )	0
	6.5-7.9 (18.2-22.4)	2
	8.0-9.9 (22.5-28.0)	3
	10.0-24.9 (28.1-69.0)	4
	≥25.0 ( ≥70 )	6
ヘモグロビン, 男性 (g/dl)	12-12.9	1
	10-11.9	3
	<10	6
ヘモグロビン, 女性 (g/dl)	10-11.9	1
	<10	6
収縮期血圧 (mm Hg)	100-109	1
	90-99	2
	<90	3
他の指標	脈拍 ≥100	1
	下血	1
	失神	2
	肝疾患	2

	心疾患	2
--	-----	---

上部消化管出血に対する治療の必要性を BUN、Hb、血圧、その他の指標を用いて層別化し、0-23 点で評価する。

表 2 AIMS 65

項目	基準	点数
アルブミン (mg/dl)	< 3.0	1
PT-INR	>1.5	1
意識障害		1
収縮期血圧 (mm Hg)	<90	1
年齢 (歳)	>65	1

上部消化管出血の予後を簡便に予測するため、アルブミン、PT-INR、意識障害、血圧、年齢の5つの指標を用いて、0-5点で評価する。

表 3 MAP スコア

項目	基準	点数
意識障害	Glasgow Coma Scale < 15	1
American Society of Anesthesiologists (ASA) score	>2	1
脈拍 (回/分)	> 100	1
アルブミン (mg/dl)	<2.5	2
収縮期血圧 (mmHg)	<90	2

ヘモグロビン (g/dl)	<10	2
---------------	-----	---

上部消化管出血における内視鏡を含む治療介入と死亡率を予測するため、上記の項目を用いて、

0-9 点で評価を行う

表4 Modified Glasgow - Blatchford score

各項目	基準	点数
BUN, (mmol/L) (mg/dl での数値)	<6.5 (<18.2)	0
	6.5-7.9 (18.2-22.4)	2
	8.0-9.9 (22.5-28.0)	3
	10.0-24.9 (28.1-69.0)	4
	≥25.0 (≥70 )	6
ヘモグロビン, 男性 (g/dl)	12-12.9	1
	10-11.9	3
	<10	6
ヘモグロビン, 女性 (g/dl)	10-11.9	1
	<10	6
収縮期血圧 (mm Hg)	100-109	1
	90-99	2
	<90	3
脈拍 (回/分)	≥100	1

Glasgow - Blatchford score の中で、BUN, Hb, 収縮期血圧, 脈拍のみ 5 つの指標のみを用いて 0-16 点で評価する

表5 Iino スコア

各項目	基準	点数
収縮期血圧 (mm Hg)	<100	2
失神		2
吐血		3
ヘモグロビン (g/dl)	<10	1
BUN (mmol/L)	$\geq 22.4$	2
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	$\geq 60$	-2
抗血小板薬内服		-2

上部消化管出血における内視鏡治療の適応を予測するため、上記の項目を用いて、-4~10 点で評価を行う

表6 症例の特徴

各項目	
平均年齢 (歳)	72.3 ±14.5
男性/女性	414(61%)/261(39%)
収縮期血圧/拡張期血圧	123.3±23.7/68.2±13.4
脈拍	84.1±18.8
既往 (心疾患/肝疾患)	164(24%)/43(6%)
抗血小板薬/抗凝固薬	133(20%)/124 (18%)
ヘモグロビン (Hb)	9.1±2.7
尿素窒素 (BUN)	36.4±28.5

アルブミン	2.8±1.4
eGFR	59.7±31.7
PT-INR	1.0±0.8
意識障害	47 (7.0%)
黒色便	383 (56.7%)
失神	28 (4.1%)
吐血	167 (24.7%)
ピロリ菌陽性者	107 (15.9%)
NSAIDs の服用者	61 (9.0%)
ステロイドの服用者	16 (2.4%)
PPI の内服者	187 (27.7%)
除菌治療歴有	6 (0.9%)
内視鏡止血治療者（不成功も含む）	223 (33.0%)
Interventional Radiology	2 (0.3%)
外科的加療	3 (0.4%)
死亡	19 (2.8%)

表 7.

内視鏡止血治療者（不成功も含む）	223 (33.0%)
Interventional Radiology	2 (0.3%)
外科的加療	3 (0.4%)

死亡	19 (2.8%)
----	-----------

表7 各項目と緊急内視鏡検査等で止血治療治療を要したもののとの関連性

(二項ロジスティックス分析)

変数	偏回帰係数	標準誤差	標準偏回帰係数	偏回帰係数の95%信頼区間			オッズ比の95%信頼区間		偏回帰係数の有意性検定			*: P<0.05 **: P<0.01
				下限値	上限値	オッズ比	下限値	上限値	Wald	自由度	P値	
肝疾患	-0.3078	0.3954	-0.0752	-1.0828	0.4673	0.7351	0.3386	1.5956	0.6058	1	0.4364	
心不全	-0.1034	0.2442	-0.0444	-0.5821	0.3752	0.9017	0.5587	1.4553	0.1794	1	0.6719	
抗血小板内服	0.0382	0.2322	0.0152	-0.4170	0.4934	1.0389	0.6590	1.6379	0.0270	1	0.8694	
抗凝固薬	0.1142	0.2555	0.0442	-0.3866	0.6150	1.1209	0.6793	1.8496	0.1996	1	0.6550	
精神、意識障害	0.1122	0.3422	0.0285	-0.5586	0.7829	1.1187	0.5720	2.1878	0.1074	1	0.7431	
黒色便、	0.3794	0.1947	0.1880	-0.0022	0.7610	1.4614	0.9978	2.1403	3.7970	1	0.0513	
失神	0.7034	0.4236	0.1402	-0.1268	1.5335	2.0205	0.8809	4.6346	2.7573	1	0.0968	
吐血	0.6682	0.2254	0.2883	0.2265	1.1098	1.9506	1.2542	3.0339	8.7908	1	0.0030	**
脈拍	0.5729	0.2324	0.2124	0.1173	1.0285	1.7734	1.1245	2.7968	6.0746	1	0.0137	*
アルブミン (3.0以下)	-0.0054	0.1892	-0.0026	-0.3762	0.3654	0.9946	0.6865	1.4411	0.0008	1	0.9773	
PT-INR (1.5以上)	-0.0233	0.1948	-0.0110	-0.4051	0.3584	0.9769	0.6669	1.4310	0.0144	1	0.9046	

血圧 (90以下)	0.6954	0.4924	0.1478	-0.2698	1.6605	2.0044	0.7635	5.2620	1.9941	1	0.1579	
年齢 (65歳以上)	0.0089	0.2279	0.0039	-0.4377	0.4555	1.0090	0.6455	1.5770	0.0015	1	0.9688	
血圧 (100以下)	0.6599	0.3008	0.2233	0.0703	1.2495	1.9345	1.0728	3.4885	4.8116	1	0.0283	*
Hb (10.0以下)	0.5902	0.2035	0.2848	0.1914	0.9890	1.8043	1.2110	2.6885	8.4148	1	0.0037	**
BUN (22.4以上)	1.0484	0.2057	0.5133	0.6453	1.4515	2.8530	1.9065	4.2694	25.9843	1	P < 0.001	**
eGFR (60以上)	0.0091	0.2003	0.0045	-0.3835	0.4017	1.0091	0.6815	1.4944	0.0021	1	0.9637	

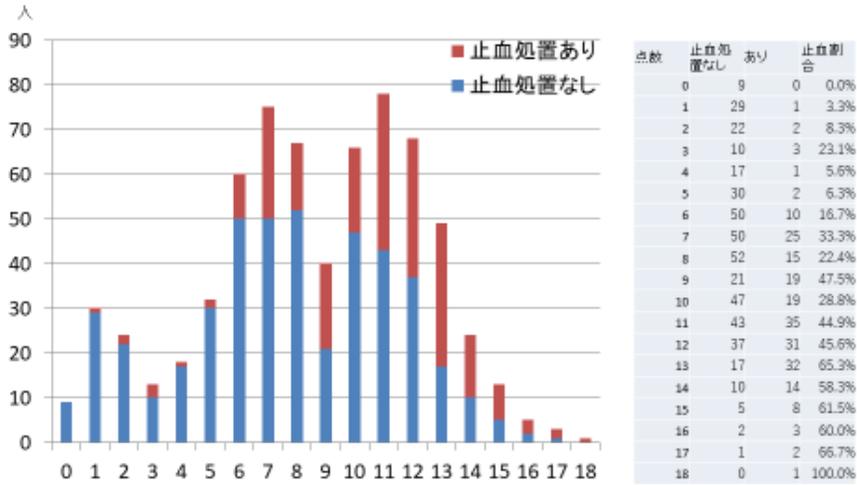
表 8 新スコア (HB スコア)

各項目	基準	点数
吐血 (hematemesis)	<100	1
脈拍 (heart rate, 回/分)	≥100	1
血圧 (blood pressure, mm Hg 以下)	≤100	1
Hb (g/dl 以下)	≤10	1
BUN (mg/dl 以上)	≥22.4	2

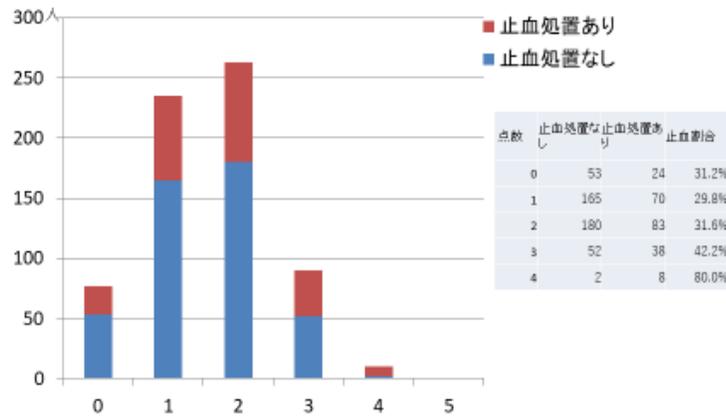
上部消化管出血における内視鏡治療を含む止血治療の適応を予測するため、上記の項目を用いて、0-6点で評価を行う

表9 各スコア群の点数別の止血治療患者数

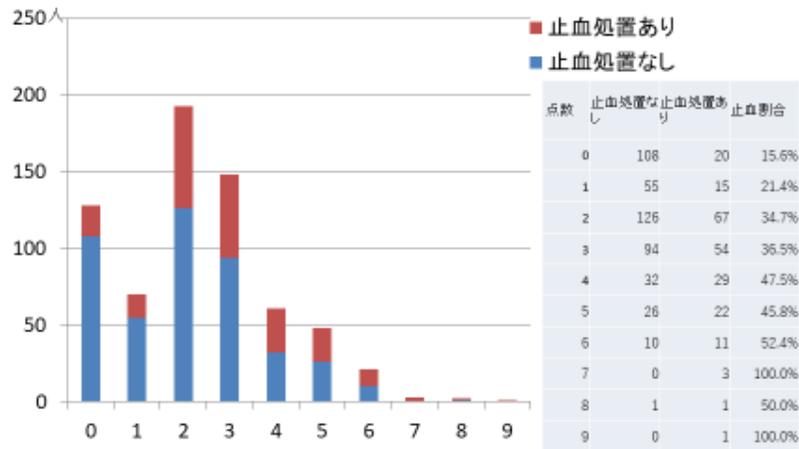
Glasgow - Blatchford スコアの点数別の止血治療患者数



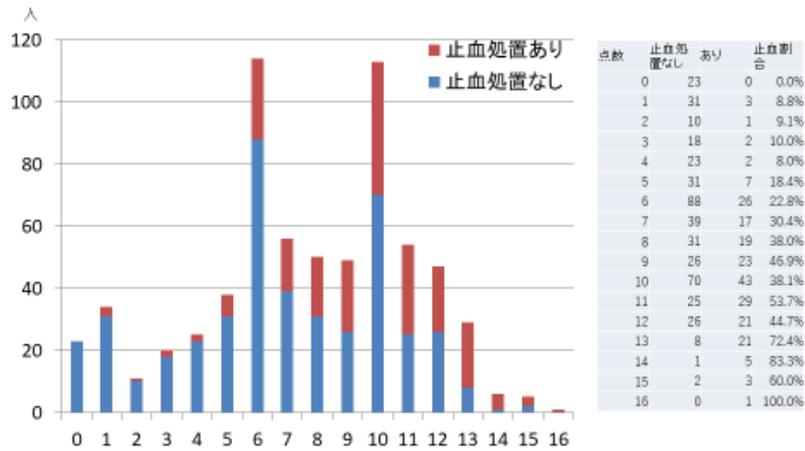
AIMS 65 スコアの点数別の止血治療患者数



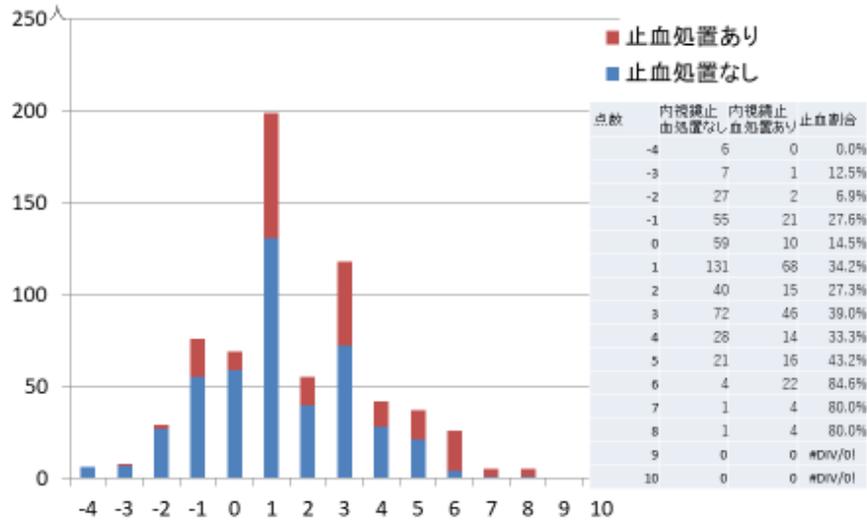
### MAPスコアの点数別の止血治療患者数



### 修正Glasgow - Blatchford スコアの点数別の止血治療患者数



### Iino らのスコアの点数別の止血治療患者数



### HBのスコアの点数別の止血治療患者数

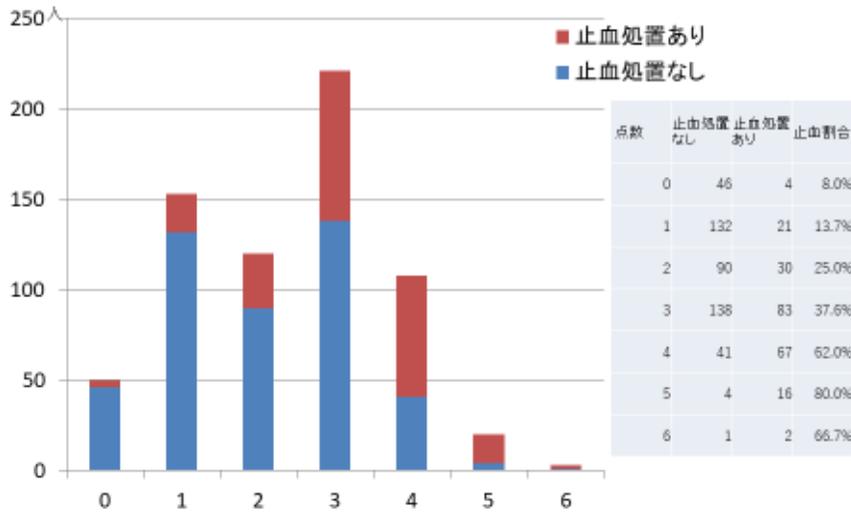
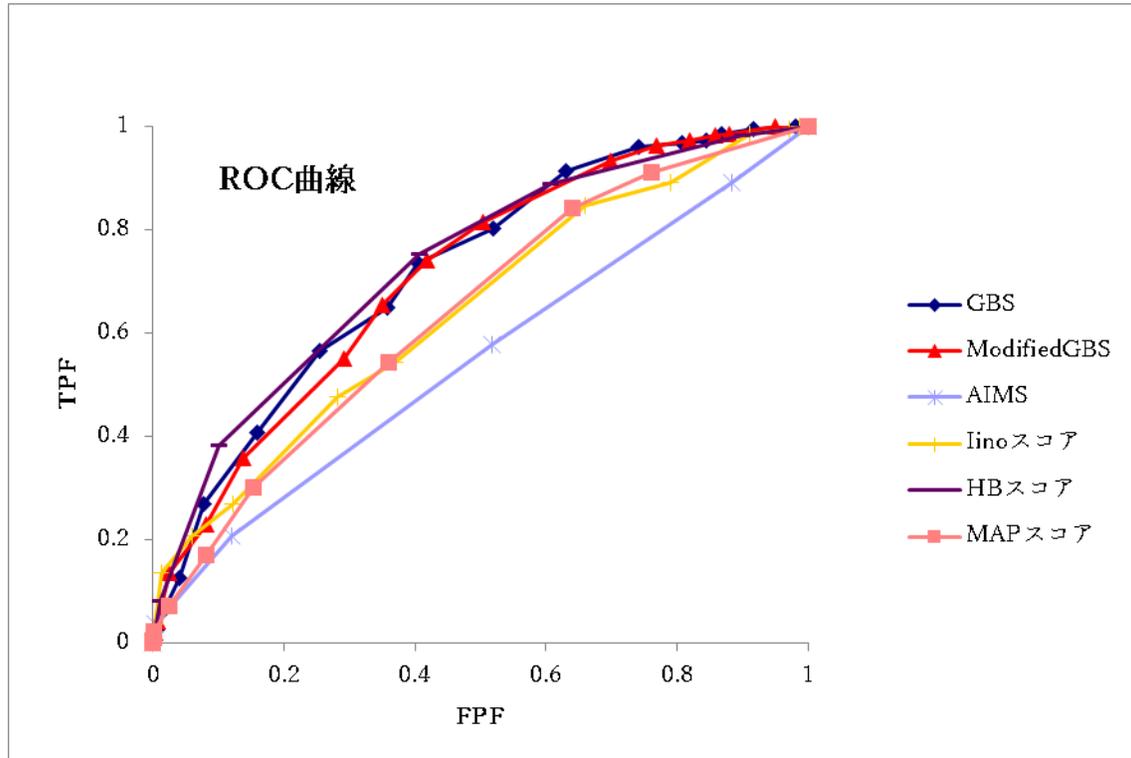


表 10 止血治療における新スコア（HB スコア）と既存のスコアとの比較（ROC 曲線）



ROC 曲線下の面積								
各スコア	面積	標準誤差	95%信頼区間		検定（帰無仮説：面積=0.5）			*: P<0.05 **: P<0.01
			下限値	上限値	カイ二乗値	自由度	P 値	
GBS	0.7210	0.0200	0.6818	0.7602	121.9856	1	P < 0.001	**
Modified GBS	0.7128	0.0201	0.6734	0.7522	112.1940	1	P < 0.001	**
AIMS65	0.5497	0.0229	0.5049	0.5945	4.7198	1	0.0298	*
Iino スコア	0.6450	0.0220	0.6018	0.6883	43.2912	1	P < 0.001	**
MAP スコア	0.6404	0.0217	0.5979	0.6829	41.9752	1	P < 0.001	**
HB スコア	0.7318	0.0196	0.6935	0.7702	140.2348	1	P < 0.001	**

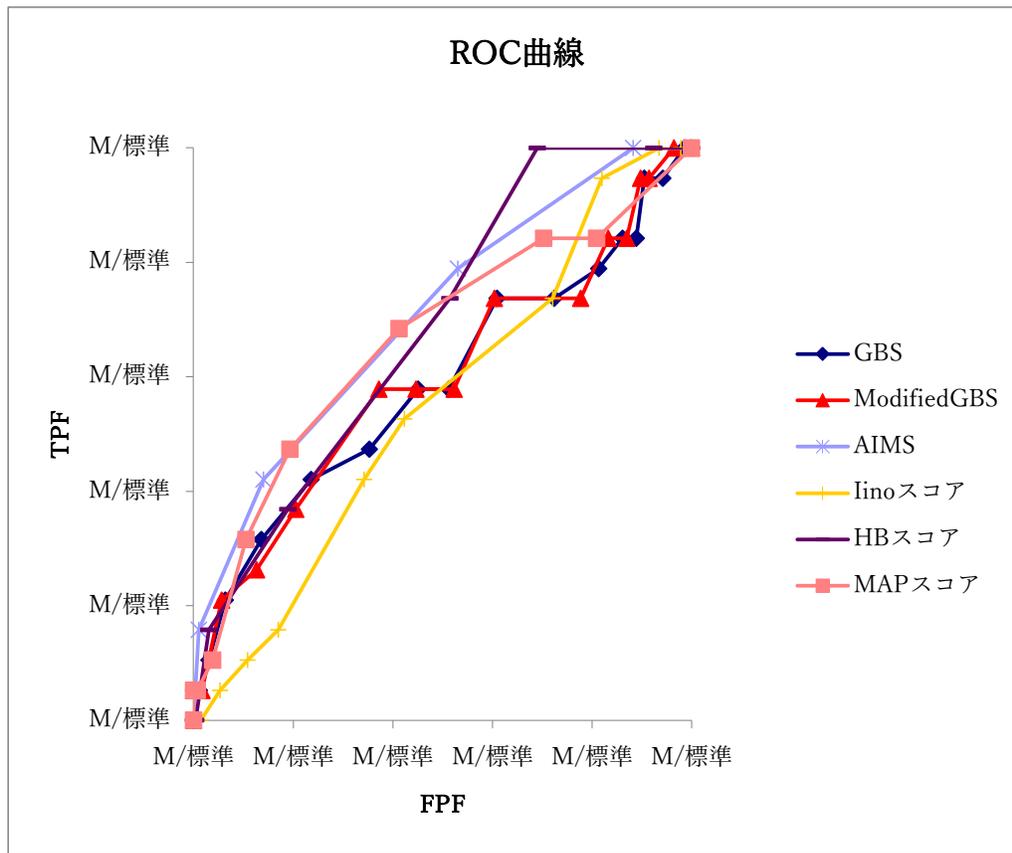
HB スコアは、既存のスコアと比べて、止血治療を予測するのに優れていた。

表 11 ROC 曲線データ (HB スコア)

基準点	TPF (True Positive Fraction) : 感度	FPF (false positive Fraction) : 偽陽性率	オッズ比	特異度
0	1.0000	1.0000	-	0
1	0.9821	0.8982	6.2032	0.1018
2	0.8879	0.6062	5.1451	0.3938
3	0.7534	0.4071	4.4490	0.5929
4	0.3812	0.1018	5.4364	0.8982
5	0.0807	0.0111	7.8498	0.9889
6	0.0090	0.0022	4.0814	0.9978

HB スコアの最適なカットオフ値は、3 点であった

表 12. 死亡予測における HB スコアと各スコアでの比較 (ROC 曲線)



ROC 曲線下の面積								
検 査	面 積	標準誤差	95%信頼区間		検定 (帰無仮説 : 面積=0.5)			
			下限値	上限値	カイ二乗 値	自由度	P 値	* : P<0.05 ** : P<0.01
GBS	0.5876	0.0780	0.4348	0.7404	1.2629	1	0.2611	
Modified GBS	0.5949	0.0766	0.4448	0.7451	1.5348	1	0.2154	
<b>AIMS65</b>	<b>0.7070</b>	<b>0.0595</b>	<b>0.5904</b>	<b>0.8235</b>	<b>12.1167</b>	<b>1</b>	<b>P &lt; 0.001</b>	<b>**</b>
Iino スコア	0.5497	0.0617	0.4287	0.6708	0.6490	1	0.4205	
MAP スコア	0.6653	0.0714	0.5253	0.8053	5.3550	1	0.0207	*
<b>HB スコア</b>	<b>0.6857</b>	<b>0.0513</b>	<b>0.5851</b>	<b>0.7863</b>	<b>13.0953</b>	<b>1</b>	<b>P &lt; 0.001</b>	<b>**</b>

死亡予測は, AIMS65 が最も優れていたが, HB スコアも高い予測精度を示した.

## 謝辞

本研究を遂行するにあたり、榎島誠教授（日本大学医学部 生体機能医学系生化学分野）に多大なるご指導，ご教授をいただきましたことに厚く御礼申し上げます。

またこれらの症例の治療を行って頂いた，災害医療センター救急救命部，消化器内科，消化器外科，放射線科の各先生方に厚く御礼申し上げます。

社会人大学院生として職務と学業を両立することを許可し，ご支援いただきました災害医療センター 前病院長の宗田大先生，現病院長の土井庄三郎先生，消化器内科部長の小野圭一先生に心より感謝いたします。

日常業務からデータ収集，研究にいたるまで様々な面でご指導・ご支援いただきました，日本大学医学部 生体機能医学系生化学分野の皆様，災害医療センター消化器内科の医療事務 阿部 朋子様には深く感謝申し上げます。

最後に今まで自分を育てて，この研究に対して強く応援してくれ，その途中で亡くなった父 佐々木程基，そしていつも明るく応援してくれた母 佐々木紀子に心から感謝します。また臨床研究を行う環境と時間を整えてくれた妻 知子，そして元気を与えてくれた子の勝基，智規に深く感謝いたします。ありがとう。