

201128201A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

原因不明消化管出血のリスク要因探索と  
治療指針作成のための疫学研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 坂本長逸

平成24(2012)年3月



# 目 次

I. 総括研究報告	
原因不明消化管出血リスク要因探索と治療指針作成のための疫学研究	
坂本 長逸	----- 1
II. 分担研究報告	
1. データベース登録及びケースクロスオーバー研究データの解析	
久保田 潔	-----13
2. 原因不明消化管出血症例のデータ収集及びNSAIDと関連した小腸潰瘍症例 臨床像の解析	
大宮 直木	-----21
3. 原因不明消化管出血症例のデータ収集及びアスピリンと関連した小腸潰瘍 症例臨床像の解析	
中島 淳	-----25
4. 原因不明消化管出血症例データ収集及び小腸腫瘍症例臨床像の解析	
松本 主之	-----30
5. 原因不明消化管出血症例のデータ収集及び血管病変症例臨床像の解析	
藤城 光弘	-----32
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----37
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----41

# I . 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括研究報告書

原因不明消化管出血のリスク要因探索と治療指針作成のための疫学研究

研究代表者 坂本 長逸 日本医科大学内科学 教授

研究協力者 藤森 俊二 日本医科大学内科学 講師

研究要旨

消化管出血のうち上部消化管内視鏡検査、下部消化管内視鏡検査を行っても出血源を特定できない出血が約 5%存在し、原因不明消化管出血 (obscure gastrointestinal bleeding; OGIB) と診断される。今日ではその多くが、Vater 乳頭から回腸末端部までの小腸出血であることが明らかにされているが、これら出血例の約半数の出血源は特定されず、かつ再出血を繰り返す症例が多い。そこで OGIB 症例の実態を明らかにするため、小腸疾患診療を専門とする代表的 5 施設で OGIB 症例に対してカプセル内視鏡検査を行った 283 例を集計した。60 例が小腸潰瘍、20 例が小腸腫瘍、42 例が小腸血管性病変、その他の小腸病変 19 例、小腸外病変 16 例、原因不明 126 例であった。全国の実態を明らかにするため、カプセル内視鏡検査を行っている他施設に対して症例登録を呼び掛けたところ 32 施設の参加同意が得られた。12月2日現在倫理委員会審査承認を得た施設が16施設、申請済みで結果待ちの施設が9施設、まだ申請手続きを行っていない施設が7施設となっている。症例集積の増加によって、OGIB 症例の臨床像の詳細を明らかにしうるものと思われる。

研究分担者

久保田 潔

(東京大学大学院 医学系研究科・  
特任教授)

大宮 直木

(名古屋大学大学院 医学系研究科  
消化器内科学・講師)

中島 淳

(横浜市立大学 消化器内科・教授)

松本 主之

(九州大学大学院病態機能内科学  
消化器内科・講師)

藤城 光弘

(東京大学医学部附属病院・准教授)

A. 研究目的

原因不明消化管出血 (obscure gastrointestinal bleeding; OGIB) は上部、下部消化管内視鏡検査によっても原因が特定されず、全消化管出血の約 5% を占めるが、多くが小腸出血であるとされている。約半数で出血源は特定されず、かつ再出血を繰り返す症例が多い。このような OGIB で最も多く見出される病変は小腸潰瘍/びらんであるが、カプセル内視鏡像や、小腸内視鏡で得られる組織像は非特異的であり病態は明らかではない。非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) 服用に伴い一定の頻度で小腸びらんが発症するため NSAID 服用に伴う出血性

小腸潰瘍の可能性も想定されるが、NSAID 服用に伴う小腸潰瘍有病率はもとより、小腸出血リスクを検討した疫学研究は全く行われていない。このため、原因不明消化管出血の主たる原因となっている小腸潰瘍/びらんは多くが病態不明のままであり、その診断、治療指針の確立が急務となっている。本研究では 1)原因不明消化管出血の実態を把握するため、全国の小腸疾患専門家が共同して原因不明消化管出血に関するカプセル内視鏡データベースを作成し、本邦で最初の臨床データ収集を行う。診断された小腸潰瘍、びらん、血管異形成、腫瘍を登録し、症例数の把握と原因疾患の頻度を明らかにする。2) NSAID を含む全ての服用薬剤の小腸潰瘍/びらん、血管異形成例出血リスクに関するケースクロスオーバー研究を行い、服用薬剤の小腸出血リスクを明らかにする。

## B. 研究方法

### 1) データベース作成

まず日本医科大学、東京大学、横浜市立大学、名古屋大学、九州大学の小腸専門家によって原因不明消化管出血データベース作成委員会を形成し、データベース作成を開始する。

カプセル内視鏡あるいはダブルバルーン/シングルバルーン小腸内視鏡検査による診断名、および年齢・身長・体重、小腸疾患歴を含む既往歴、血液生化学データ、6 か月間の薬剤使用歴を入力する。診断名としては、小腸潰瘍、血管病変の局在、数、さらに小腸腫瘍内視鏡診断名および病理診断などを含み、臨床経過や治療転記についても記述する。患者が再出血した場合は再出血例としてデータベースに入力し、再出血

症例の臨床的特徴について解析する。これらデータの集積により原因不明消化管出血をきたす小腸潰瘍、血管病変、腫瘍の臨床的特徴、経過、予後、を明らかにする。疾患に関する情報は病院のカルテから標準的な方法で抽出して得、服薬状況の調査は処方薬のみとし、処方医への問い合わせにより得る。症例は初年度 5 施設で 1000 例を目標としており、1000 例の登録で臨床的な解析が一定程度可能と思われる。

### 2) ケースクロスオーバー研究

原因不明消化管出血として発症した非特異的小腸潰瘍/びらん、血管異形成症の出血に及ぼすリスクに関する世界で最初の疫学研究であり、主に服用薬剤のこれら小腸疾患出血リスクを明らかにする。データベースに登録された疾患のうち、メレナ、血便排泄を伴う相当程度の量の出血を初めて経験し、上部・下部内視鏡検査にて出血源を特定できず、小腸に所見(潰瘍、びらん、血管異形成)を認めた患者、または小腸に所見を認め且つ意味のある貧血症状を認めた患者の基準日からさかのぼる 4 週間をケースピリオドとし、この間の服薬状況を、基準日 16 週前から 24 週前までの 8 週間のコントロールピリオドの服薬状況と比較し、薬剤の相対出血リスクを計算する。データベースに小腸出血対象症例 400 例を登録できた場合、対象症例の NSAID 服用率がこれまで報告されている上部消化管出血患者の NSAID 服用率と同等かまたはそれよりも低いと仮定し、コントロールピリオドにおける NSAID の服用率を 6%、統計学的パワーを 80%と想定すると、1.8 以上の相対リスクが検出可能と思われる。したがって、本ケースクロスオーバー研究では原因不明消化

管出血患者のうち、400 例の適格症例の登録を目標としている。

### 3) 倫理面への配慮

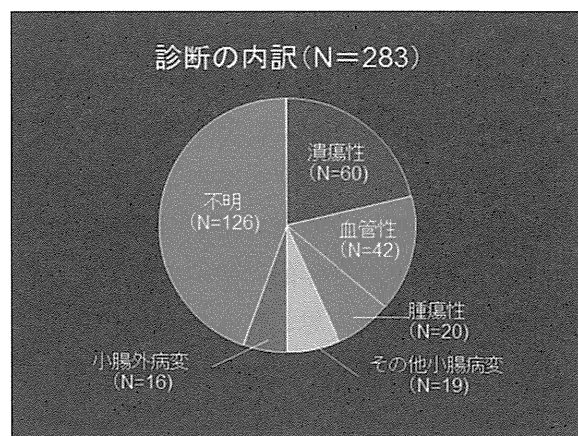
データベースへの症例の登録は各施設の任意の番号で登録し、カルテ番号、氏名などはデータベース上には登録しない。したがってデータベース解析には個人情報に含まれることはない。各施設で行う共同臨床研究としてすでに倫理審査は終了し申請が許可されている。患者の処方内容やカルテに記載されている情報の抽出は該当する患者の診断と治療に関する通常の医療として行うためインフォームドコンセントや謝礼は必要としない。

## C. 研究結果

2010 年 12 月から、2011 年 11 月末までの 1 年間で東京大学 87 例、日本医科大学 48 例、横浜市立大学 54 例、名古屋大学 63 例、九州大学 31 例の合計 283 症例をカプセル内視鏡施行データベースに入力することができた。男性 170 例（平均年齢  $72 \pm 15$  歳）、女性 113 例（平均年齢  $62 \pm 16$  歳）で、若干男性例が多かった。これらのうち顕性出血を認めた症例は 137 例、便潜血もしくは鉄欠乏性貧血を認めた症例は 63 例で、OGIB は計 200 症例であった。283 症例のうち小腸潰瘍、びらん症例が 60 例、血管性病変が 42 例、腫瘍性病変が 20 例、その他小腸病変が 19 例、小腸外病変が 16 例、原因が不明例 126 例であった。潰瘍性病変の内訳をみると、消炎鎮痛薬 (NSAID) 起因性小腸潰瘍、びらんが 18 例、原因不明小腸潰瘍が 14 例、原因不明小腸びらん 10 例、クローン病 2 例、単純潰瘍 2 例、ベーチェット病 2 例、回腸瘻孔 1 例であった。血管性病変は angioectasia 37 例、静脈瘤 2 例、動静

脈奇形 2 例、Osler-Rendu-Weber 病が 1 例であった。腫瘍は癌が 4 例、リンパ腫 6 例、ポリープ 7 例、カルチノイド 2 例、腺筋腫 1 例であった。

OGIB 症例のうち服用薬剤が入力された症例は 42 例で、バイアスピリン服用者が 19 例と最も多かった。続いてロキソニン 5 例、バイアスピリンと NSAID 併用 4 例、バップアリン 3 例、ボルタレン 2 例、ロルカム 1 例、NSAID ではない薬剤 8 例であった。これら薬剤服用者のうち、6 ヶ月間に服用薬剤に変化があったか、もしくは服用量に変化のあった症例は 15 例であり、この 15 例が服用薬剤の OGIB 出血リスクについて解析可能であった。15 例の内訳はバイアスピリン 7 例、バイアスピリンと NSAID 併用 4 例、ロキソニン 2 例、バップアリン 1 例、ボルタレン 1 例であった。出血当日と前日の 2 日間をケース期間とし、コントロールピリオドと比較すると  $OR=2.58$  (95%信頼区間 0.79-8.44)、出血当日を含む 7 日間をケース期間とすると  $OR=5.44$  (1.12-26.5) であった。バイアスピリン、NSAID 服用はカプセル内視鏡で観察した小腸潰瘍、びらん、血管性病変からの出血リスクとなることが示された。



#### D. 考察

5施設におけるOGIB症例のカプセル内視鏡データベース作成によって283例が1年間で症例登録されが、出血や貧血などOGIBと確認できる症例は200例であった。200例のうち小腸潰瘍、びらん症例が最も多く、次いで血管性病変、腫瘍性病変であった。欧米ではOGIBで最も多く観察される病変は血管性病変とされており、この点では今回の結果と異なっていた。潰瘍性病変の内訳ではNSAID起因性病変が18例、原因不明小腸潰瘍、びらんが24例認められ、薬剤起因性小腸病変がOGIB発症に関与する可能性が強く示唆された。

当初1年間の症例登録を1000症例と予測したが、実際には300症例を下回った。このように本邦のOGIB症例の解析には5施設における検討では症例が必ずしも十分とは言えないため、カプセル内視鏡研究会を通じて本邦の代表的施設32施設にOGIB症例のデータベース登録を呼び掛けたところ、現在までのところ32施設すべての施設で参加意思表示があり、すでに9施設で倫理委員会承認を得、9施設で申請済となっており、2012年度には30施設を超える施設が症例登録を開始するものと思われる。当初5施設と合わせるとほぼ本邦の代表的小腸疾患専門施設を網羅することになり、これら施設が加われば本邦におけるOGIB疾患特性とOGIB発症に関するリスク要因の解析が大幅に進展するものと思われる。また、臨床経過や予後に関する解析には同一患者データの経年的な蓄積や症例数の更なる増加が必要と思われるため、来年度以降も5施設に加えてデータベース作成に同意を得た全施設が参加した追加調査が必要といえる。

今回のデータベースではOGIBが200症例あったにもかかわらず、ケースオーバー研究対象症例として服用薬剤が調査されたのはわずか42例であった。しかし、今回の調査により、NSAID服用は小腸潰瘍、びらんを誘導し、ひいてはOGIB発症に有意に関与し、オッズ比5.4のOGIB発症リスクがあることが示された。一方、除外基準、たとえば3週間以内にカプセル内視鏡によって診断された小腸潰瘍、びらん、血管性病変をケースとして調査対象とするという基準によって、おおくのOGIB症例の服薬調査が行われなかった可能性もあり、今後小腸病変が見いだせなかった症例についてもOGIBの疾患概念に相当する場合、ケースとして幅広く服薬調査を行えば、より多くの症例で、かつさまざまな条件における服用薬剤の出血リスクを解析できることが示唆された。

#### E. 結論

5施設においてカプセル内視鏡検査を行ったOGIB症例を1年間にわたって登録したところ、小腸潰瘍、びらん性病変が最も多く、次いで血管性病変が多かった。小腸潰瘍、びらん性病変では原因不明病変が最も多く、ついでNSAID起因性病変が多かった。服用薬剤の調査から、バイアスピリンを含むNSAIDがOGIB発症リスク要因となる可能性が示された。

#### F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Narahara Y, Kanazawa H, Sakamoto C, Maruyama H, Yokosuka O, Mochida S, Uemura M, Fukui H, Sumino Y, Matsuzaki Y, Masaki N, Kokubu S, Okita K. The efficacy and safety of terlipressin and albumin in patients with type 1 hepatorenal syndrome: a multicenter, open-label, explorative study. *J Gastroenterol*. 2011 [Epub ahead of print]
2. Shimpuku M, Futagami S, Kawagoe T, Nagoya H, Shindo T, Horie A, Kodaka Y, Itoh T, Sakamoto C. G-protein  $\beta 3$  subunit 825CC genotype is associated with postprandial distress syndrome with impaired gastric emptying and with the feeling of hunger in Japanese. *Neurogastroenterol Motil*. 23(12):1073-80, 2011
3. Atsukawa M, Nakatsuka K, Kobayashi T, Shimizu M, Tamura H, Harimoto H, Takahashi H, Sakamoto C. Ribavirin down-modulates ICOS on CD4(+) T-cells and their interleukin-10 secretion to assist clearance of hepatitis C virus. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011 [Epub ahead of print]
4. Kusunoki M, Miyake K, Shindo T, Ueki N, Kawagoe T, Gudis K, Futagami S, Tsukui T, Takagi I, Hosaka J, Sakamoto C. The incidence of deep vein thrombosis in Japanese patients undergoing endoscopic submucosal dissection. *Gastrointest Endosc*. 75(4):798-804, 2011
5. Fujimori S, Gudis K, Takahashi Y, Kotoyori M, Tatsuguchi A, Ohaki Y, Sakamoto C. Determination of the minimal essential serum folate concentration for reduced risk of colorectal adenoma. *Clin Nutr*. 30(5):653-8, 2011
6. Takata K, Okada H, Ohmiya N, Nakamura S, Kitadai Y, Tari A, Akamatsu T, Kawai H, Tanaka S, Araki H, Yoshida T, Okumura H, Nishisaki H, Sagawa T, Watanabe N, Arima N, Takatsu N, Nakamura M, Yanai S, Kaya H, Morito T, Sato Y, Moriwaki H, Sakamoto C, Niwa Y, Goto H, Chiba T, Matsumoto T, Ennishi D, Kinoshita T, Yoshino T. Primary gastrointestinal follicular lymphoma involving the duodenal second portion is a distinct entity: a multicenter, retrospective analysis in Japan. *Cancer Sci*. 102(8):1532-6, 2011
7. 藤森俊二、高橋陽子、江原彰仁、小林剛、瀬尾継彦、三井啓吾、米澤真興、田中周、辰口篤志、坂本長逸. 原因不明消化管出血. *日本内科学会雑誌* 100:50-7, 2011
8. Takahashi Y, Fujimori S, Toyoda M, Yamada Y, Seo T, Ehara A, Kobayashi T, Mitsui K, Yonezawa M, Tanaka S, Tatsuguchi A, Gudis K, Sakamoto C. The blind spot of an EGD: capsule endoscopy pinpointed the source of obscure GI bleeding on the dark side of the pylorus. *Gastrointest Endosc*. 73(3): 607-8, 2011
9. Sakamoto C, Soen S. Efficacy and safety of the selective cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib in the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis in Japan. *Digestion*. 83(1-2): 108-23, 2011
10. Fujimori S, Takahashi Y, Gudis K, Seo T,



- Ehara A, Kobayashi T, Mitsui K, Yonezawa M, Tanaka S, Tatsuguchi A, Sakamoto C. Rebamipide has the potential to reduce the intensity of NSAID-induced small intestinal injury: a double-blind, randomized, controlled trial evaluated by capsule endoscopy. *J Gastroenterol.* 46(1):57-64, 2011
11. Narahara Y, Kanazawa H, Fukuda T, Matsushita Y, Harimoto H, Kidokoro H, Katakura T, Atsukawa M, Taki Y, Kimura Y, Nakatsuka K, Sakamoto C. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis plus albumin in patients with refractory ascites who have good hepatic and renal function: a prospective randomized trial. *J Gastroenterol.* 46(1):78-85, 2011
  12. Ohmiya N, Nakamura M, Goto H. Venous varicosities in the jejunum. *Gastroenterology.* 140(2):406, 738, 2011
  13. Takata K, Okada H, Ohmiya N, Nakamura S, Kitadai Y, Tari A, Akamatsu T, Kawai H, Tanaka S, Araki H, Yoshida T, Okumura H, Nishisaki H, Sagawa T, Watanabe N, Arima N, Takatsu N, Nakamura M, Yanai S, Kaya H, Morito T, Sato Y, Moriwaki H, Sakamoto C, Niwa Y, Goto H, Chiba T, Matsumoto T, Ennishi D, Kinoshita T, Yoshino T. Primary gastrointestinal follicular lymphoma involving the duodenal second portion is a distinct entity: a multicenter, retrospective analysis in Japan. *Cancer Sci.* 102(8):1532-6, 2011
  14. Nakamura M, Ohmiya N, Miyahara R, Ando T, Watanabe O, Kawashima H, Itoh A, Hirooka Y, Niwa Y, Goto H. Are symptomatic changes in irritable bowel syndrome correlated with the capsule endoscopy transit time? A pilot study using the 5-HT<sub>4</sub> receptor agonist mosapride. *Hepatogastroenterology.* 58(106):453-8, 2011
  15. Takenaka H, Ohmiya N, Hirooka Y, Nakamura M, Ohno E, Miyahara R, Kawashima H, Itoh A, Watanabe O, Ando T, Goto H. Endoscopic and Imaging Findings in Protein-losing Enteropathy. *J Clin Gastroenterol.* (in press)
  16. Kakugawa Y, Saito Y, Saito S, Watanabe K, Omiya N, Murano J, Oka S, Arakawa T, Goto H, Higuchi K, Tanaka S, Ishikawa H, Tajiri H Evaluation of newly modified bowel preparation method as a less invasive procedure in conducting colon capsule endoscopy. *World J Gastroenterol.* (in press)
  17. Higurashi T, Endo H, Sakai E, Nakajima A, et al. Capsule-endoscopic findings of ulcerative colitis patients. *Digestion.* 84(4): 306-14, 2011
  18. Endo H, Higurashi T, Sakai E, Nakajima A, et al. Efficacy of lactobacillus casei treatment on small bowel injury in chronic low-dose aspirin users: a pilot randomized controlled study. *J Gastroenterol.* 47(7): 894-905, 2011
  19. Hosono K, Endo H, Sakai E, Nakajima A, et al. Optimal approach for small bowel endoscopy using polyethylene glycol and metoclopramide with the assistant of a real-time viewer. *Digestion,* 84(2): 119-25, 2011

20. Endo H, Sakai E, Nakajima A, et al. Lpcin acts as a growth factor for colorectal tumors at stages subsequent to tumour initiation in murine colon carcinogenesis. *Gut*. 60(10): 1363-71, 2011
21. Endo H, Sakai E, Nakajima A, et al. Quantitative analysis of low-dose aspirin-associated small bowel injury using a capsule endoscopy scoring index. *Dig Endosc*. 23(1): 56-61, 2011
22. Maehata Y, Esaki M, Morishita T, Kochi S, Endo S, Shikata K, Kobayashi H, Matsumoto T. Small bowel injury induced by selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a prospective, double-blind, randomized clinical trial comparing celecoxib and meloxicam. *J Gastroenterol*. 2011 (in press)
23. Matsumoto T, Kubokura N, Matsui T, Iida M, Yao T. Chronic nonspecific multiple ulcer of the small intestine segregates in offspring from consanguinity. *J Crohns Colitis*. 5(6):559-65, 2011
24. Matsumoto T, Esaki M, Kurahara K, Hirai F, Fuchigami T, Matsui T, Iida M. Double-contrast barium enteroclysis as a patency tool for nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *Dig Dis Sci*. 56(11):3247-53, 2011
25. Umeno J, Asano K, Matsushita T, Matsumoto T, Kiyohara Y, Iida M, Nakamura Y, Kamatani N, Kubo M. Meta-analysis of published studies identified eight additional common susceptibility loci for Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 17(12):2407-15, 2011
26. Yamada A, Watabe H, Yamaji Y, Yoshida H, Omata M, Koike K. Incidence of small intestinal lesions in patients with iron deficiency anemia. *Hepatogastroenterology*. 58(109):1240-3, 2011.
27. Kobayashi Y, Watabe H, Yamada A, Hirata Y, Yamaji Y, Yoshida H, Koike K. Diagnostic yield of capsule endoscopy for gastric diseases. *Abdom Imaging*. 37(1): 29-34, 2012
28. Sakitani K, Hirata Y, Watabe H, Yamada A, Sugimoto T, Yamaji Y, Yoshida H, Maeda S, Omata M, Koike K. Gastric cancer risk according to the distribution of intestinal metaplasia and neutrophil infiltration. *J Gastroenterol Hepatol*. 26(10):1570-5, 2011
29. Yamada A, Watabe H, Obi S, Sugimoto T, Kondo S, Ohta M, Togo G, Ogura K, Yamaji Y, Okamoto M, Yoshida H, Kawabe T, Koike K, Omata M. Surveillance of small intestinal abnormalities in patients with hepatocellular carcinoma: a prospective capsule endoscopy study. *Dig Endosc*. 23(2):124-9, 2011.
30. Takano N, Yamada A, Watabe H, Togo G, Yamaji Y, Yoshida H, Kawabe T, Omata M, Koike K. Single-balloon versus double-balloon endoscopy for achieving total enteroscopy: a randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc*. 73(4): 734-9, 2011.

31. Kogure H, Watabe H, Yamada A, Isayama H, Yamaji Y, Itoi T, Koike K. Spiral enteroscopy for therapeutic ERCP in patients with surgically altered anatomy: actual technique and review of the literature. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 8(3):375-9, 2011
  32. Kajiwarara H, Yamaji Y, Sugimoto T, Yamada A, Watabe H, Yoshida H, Omata M, Koike K. Withdrawal Times Affects Polyp and Diverticulum Detection on the Right-Side Colon. *Hepatogastroenterology.* 59: 113, 2011 [Epub ahead of print]
  33. Ono S, Fujishiro M, Kanzaki H, Uedo N, Yokoi C, Akiyama J, Sugawara M, Oda I, Suzuki S, Fujita Y, Tsubata S, Hirano M, Fukuzawa M, Kataoka M, Kamoshida T, Hirai S, Sumiyoshi T, Kondo H, Yamamoto Y, Okada K, Morita Y, Fujiwara S, Morishita S, Matsumoto M, Koike K. Conflicting clinical environment about the management of antithrombotic agents during the periendoscopic period in Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 26: 1434–40, 2011
  34. Goto O, Fujishiro M, Oda I, Kakushima N, Yamamoto Y, Tsuji Y, Ohata K, Fujiwara T, Fujiwara J, Ishii N, Yokoi C, Miyamoto S, Itoh T, Morishita S, Gotoda T, Koike K. A Multicenter Survey of the Management After Gastric Endoscopic Submucosal Dissection Related to Postoperative Bleeding. *Dig Dis Sci.* 57;435-9, 2012
  35. Hotta K, Saito Y, Fujishiro M, Ikehara H, Ikematsu H, Kobayashi N, Sakamoto N, Takeuchi Y, Uraoka T, Yamaguchi Y. The Impact of Endoscopic Submucosal Dissection for the Therapeutic Strategy of Large Colorectal Tumors. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011 [Epub ahead of print]
  36. Ishizaka N, Sakamoto A, Fujishiro M, Nagai R, Koike K. Gastrointestinal malignancies and cardiovascular diseases-Non-negligible comorbidity in an era of multi-antithrombotic drug use. *J Cardiol.* 2011 [Epub ahead of print]
  37. Tsuji Y, Ohata K, Sekiguchi M, Ito T, Chiba H, Gunji T, Yamamichi N, Fujishiro M, Matsuhashi N, Koike K. An effective training system for endoscopic submucosal dissection of gastric neoplasm. *Endoscopy* 43:1033-8, 2011.
2. 学会発表
1. Miyake K, Kusunoki M, Ueki N, Shindo T, Kawagoe T, Gudis K, Futagami S, Tsukui T, Sakamoto C. Impact pf antithrombotic agents on potential bleeding from endoscopically-determined peptic ulcers in rheumatoid arthritis patients(RA) treated with long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs) therapy. AGA, DDW, 2011
  2. Tatsuguchi A, Mitsui K, Yonezawa M, Gudis K, Takahashi Y, Ehara A, Tanaka S, Fujimori S, Sakamoto C. Clinical significance of heregulin and phosphorylated ERBB receptor family expression in colorectal cancer. AGA, DDW, 2011
  3. Fujimori S, Toyoda M, Ensaka Y, Maki K, Mitsui K, Yonezawa M, Tanaka S, Tatsuguchi A, Gudis K, Sakamoto C.

- Clinical course of patients with aspirin-induced small intestinal ulcers detected by capsule endoscopy. AGA, DDW, 2011
4. 藤森俊二, 高橋陽子, 坂本長逸. 当院におけるアスピリン起因性小腸潰瘍症の治療経過. 第97回日本消化器病学会総会. 2011
  5. 江原彰仁, 三井啓吾, 田中周, 豊田将大, 馬來康太郎, 遠坂由紀子, 春日裕介, 玉木祐希江, 高橋陽子, 小林剛, 瀬尾継彦, 米澤正興, 辰口篤志, 藤森俊二, 坂本長逸. ダブルバルーン内視鏡で病変範囲をマーキング後、カプセル内視鏡で経過観察している回腸リンパ管腫の一例. 第81回日本消化器内視鏡学会総会. 2011
  6. 三井啓吾, 田中周, 坂本長逸. 原因不明の消化管出血において、カプセル内視鏡の後、早期にダブルバルーン内視鏡を施行することの有用性. 第81回日本消化器内視鏡学会総会. 2011
  7. 三宅一昌, 楠正典, 坂本長逸. 長期低用量アスピリン服用者における出血性消化性潰瘍の検討. 第53回日本消化器病学会大会. 2011
  8. 藤森俊二, 高橋陽子, 坂本長逸. カプセル内視鏡による小腸浮腫所見から肝静脈圧較差を推定する試み. 第53回日本消化器病学会総会. 2011
  9. Mitsui K, Fujimori S, Ehara A, Maki K, Toyoda M, Kosugi Y, Ensaka Y, Kasuga Y, Tamaki Y, Takahashi Y, Kobayashi T, Yonezawa M, Tanaka S, Tatsuguchi A, Sakamoto C. The Characteristics of Patients Who Diagnose by Double Balloon Endoscopy But Missed by Prior Capsule Endoscopy in Obscure Gastrointestinal Bleeding. UEGW, 2011
  10. 三井啓吾, 豊田将大, 小杉友紀, 馬來康太郎, 遠坂由紀子, 春日祐介, 玉木祐希江, 高橋陽子, 江原彰仁, 小林剛, 米澤真興, 田中周, 辰口篤志, 藤森俊二, 坂本長逸. 貧血を契機に発見された原因不明の回腸潰瘍の一例. 第49回小腸研究会. 2011
  11. 三井啓吾, 田中周, 小林剛, 小杉友紀, 鈴木将大, 馬來康太郎, 遠坂由紀子, 春日祐介, 玉木祐希江, 高橋陽子, 江原彰仁, 米澤真興, 辰口篤志, 藤森俊二, 坂本長逸. ダブルバルーン内視鏡による小腸腫瘍診療の現況. 第93回日本消化器内視鏡学会関東地方会. 2011
  12. Ohmiya N, Takenaka H, Nakamura M, Morishima K, Ishihara M, Miyahara R, Kawashima H, Itoh A, Hirooka Y, Watanabe O, Ando T, and Goto H. Protein-losing enteropathy: differential diagnosis, treatment, and prognosis. DDW. 2011
  13. 大宮直木, 中村正直, 竹中宏之, 石原誠, 宮原良二, 川嶋啓揮, 伊藤彰浩, 廣岡芳樹, 渡辺 修, 安藤貴文, 後藤秀実. 主題: 今や常識、カプセル内視鏡: さらなる普及に向けて 演題: 小腸カプセル内視鏡(VCE)の適応拡大に向けて: Agile Patency Capsule の臨床試験成績. 第4回日本カプセル内視鏡研究会. 2011
  14. 大宮直木, 中村正直, 後藤秀実. ダブルバルーン内視鏡 (DBE) を用いた小腸疾患の診断と治療の有効性. 第81回日本消化器内視鏡病学会総会. 2011



15. 大宮直木, 中村正直, 後藤秀実. 小腸カプセル内視鏡(VCE)の原因不明消化管出血以外への適応拡大および FICE 診断の有用性. 第 81 回日本消化器内視鏡病学会総会. 2011
16. 大宮直木, 中村正直, 後藤秀実. 附置研究会 第 6 回カプセル内視鏡の臨床応用に関する研究会「カプセル内視鏡関連用語の統一を目指して」  
Angiectasia と Angiodysplasia をめぐって. 第 81 回日本消化器内視鏡学会総会. 2011
17. Ohmiya N, Hirooka Y, Ohno E, Miyahara R, Kawashima H, Itoh A, Watanabe O, Ando T, and Goto H. Clinical characteristics and detection rates of small-bowel tumors. APDW. 2011
18. 大宮直木, 小原 圭, 後藤秀実. 小腸疾患の診断と治療 小腸腫瘍・腫瘍性疾患(SBT)の臨床的特徴、病変検出能、治療・予後の検討. JDDW. 2011
19. 大宮直木, 中村正直, 後藤秀実. 小腸カプセル内視鏡(VCE)の適応拡大に向けて: Agile-J patency capsule (AJP)の有用性と安全性. JDDW. 2011
20. 細野邦弘, 遠藤宏樹, 中島淳. カプセル内視鏡による絨毛萎縮の評価 HIV 症例を対象に. 第 7 回消化管学会. 2011
21. 遠藤宏樹, 日暮琢磨, 中島淳. 低容量アスピリンによる小腸障害の評価: カプセル内視鏡所見から障害発生機序に迫る. 第 97 回日本消化器病学会. 2011
22. 酒井英嗣, 遠藤宏樹, 中島淳. 新しい画像強調システム FICE はカプセル内視鏡初学者の読影支援に有用か?. 第 4 回カプセル内視鏡研究会. 2011
23. 遠藤宏樹, 酒井英嗣, 中島淳. ルイススコアとその意義: 小腸粘膜炎症変化をいかに評価するか?. 第 6 回カプセル内視鏡の臨床応用に関する研究会. 2011
24. 遠藤宏樹, 日暮琢磨, 中島淳. カプセル内視鏡を用いた低用量アスピリン関連小腸傷害の評価: 剤型の違いとカプセル通過時間から傷害発生機序を考える. JDDW. 2011
25. 遠藤宏樹, 日暮琢磨, 中島淳. 低用量アスピリン関連小腸粘膜傷害に対する Lactobacillus casei の有用性: カプセル内視鏡を用いた前向きランダム化比較試験. JDDW. 2011
26. 日暮琢磨, 中島淳. 潰瘍性大腸炎の小腸病変 カプセル内視鏡による検討. JDDW. 2011
27. 酒井英嗣, 遠藤宏樹, 中島淳. 血便を主訴に診断された Kaposiform hemangioendothelioma の 1 例. 第 93 回 日本消化器内視鏡学会 関東地方会. 2011
28. 前島裕司, 江崎幹宏, 松本主之. COX-2 選択的阻害薬による小腸粘膜病変: セレコキシブとメロキシカムの前向き無作為化二重盲検試験. 第 19 回日本消化器関連学会週間. 2011
29. 江崎幹宏, 松本主之. 抗血栓療法施行患者における小腸粘膜病変-低用量アスピリンの位置づけとカプセル内視鏡所見の特徴-第 19 回日本消化器関連学会週間. 2011.
30. 前島裕司, 中村昌太郎, 平野敦士, 浅野光一, 江崎幹宏, 熊谷好晃, 平橋美奈子, 松本主之, 北園孝成. 小腸粘膜下腫瘍の内視鏡および X 線所見第 92

- 回日本消化器内視鏡学会九州支部例会. 2011
31. Yamada A, Watabe H, Kobayashi Y, Yamaji Y, Yoshida H, Koike K. Timing of capsule endoscopy influences the diagnosis and outcome in obscure overt gastrointestinal bleeding. UEGW. 2011
32. 山田篤生, 渡部宏嗣, 小池和彦. ダブルバルーン内視鏡およびシングルバルーン内視鏡の有用性に関する無作為化比較試験. 第 81 回日本消化器内視鏡学会総会
33. 山田篤生, 岡志郎, 小池和彦. スパイラル内視鏡検査の安全性及び有用性に関する多施設共同試. 第 82 回日本消化器内視鏡学会総会. 2011.
34. Kobayashi Y, Watabe H, Yamada A, Isomura Y, Hirata Y, Yamaji Y, Yoshida H, Koike K. Efficacy of flexible spectral imaging color enhancement on the diagnosis of small intestinal diseases by capsule endoscopy. DDW. 2011.
35. 小林由佳, 渡部宏嗣, 鈴木裕史, 山田篤生, 磯村好洋, 平田喜裕, 山地裕, 吉田晴彦, 小池和彦. カプセル内視鏡検査における FICE の有用性に関する検討. 第 4 回日本カプセル内視鏡研究会学術集会. 2011.
36. 小林由佳, 渡部宏嗣, 猪原千春, 芹澤多佳子, 浅岡良成, 山田篤生, 平田喜裕, 山地裕, 吉田晴彦, 森和彦, 中塚拓馬, 戸田信夫, 瀬戸泰之, 小池和彦. 若年発症の小腸癌の一例. 第 81 回日本消化器内視鏡学会総会. 2011.
37. 小林由佳, 渡部宏嗣, 鈴木裕史, 山田篤生, 磯村好洋, 平田喜裕, 山地裕, 吉田晴彦, 小池和彦. カプセル内視鏡検査における FICE の有用性に関する検討. 第 82 回日本消化器内視鏡学会総会. 2011.
38. Kobayashi Y, Watabe H, Yamada A, Isomura Y, Hirata Y, Yamaji Y, Yoshida H, Koike K. Efficacy of flexible spectral imaging color enhancement on the diagnosis of small intestinal diseases by capsule endoscopy. UEGW. 2011.
- H. 知的財産権の出願・登録状況**
1. 特許取得  
該当なし
  2. 実用新案登録  
該当なし
  3. その他  
該当なし

## Ⅱ. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

原因不明消化管出血のリスク要因探索と治療指針作成のための疫学研究

データベース登録及びケースクロスオーバー研究データ解析

分担研究者 久保田 潔 東京大学大学院医学系研究科薬剤疫学講座 特任教授

## 研究要旨

本分担研究は、厚生労働科学研究「原因不明消化管出血のリスク要因探索と治療指針作成のための疫学研究」における分担研究である。本分担研究はケースクロスオーバーデザインを用いる本研究から質の高い研究結果を得るために重要な事項を明確にするものである。

本分担研究では、まずケースクロスオーバー研究の方法を概説し、アウトカムが発生する直前のケース期間と、それに先立つコントロール期間の情報から、曝露有の期間における発生率の曝露無の期間における発生率の比である発生率比がいかに推定されるかを解説した。また、ケース期間とコントロール期間における曝露の状態が同一である concordant pairs/sets が発生率比の推定に寄与し得ない理由を説明した。また、時間とともに曝露の分布が変化する時、それが発生率比の推定に与える影響とその補正方法について記述した。

概要の解説に引き続き、ケースクロスオーバーデザインによる研究が成立する条件とその条件が本研究に該当するかを検討した。第一の条件「曝露の状態が時間とともに変化する」については、本研究を含む曝露が薬の場合には一般的に該当する条件であると判断された。第二の「アウトカムが急性である」という条件は、曝露との時間的前後関係を明確化するためには重要な条件であり、原因不明の消化管出血に関してはおおむね該当すると考えられた。第三の「曝露の効果が短時間のみ持続する」については、非ステロイド系消炎鎮痛剤（NSAIDs）と上部消化管出血における知見からの類推が許されるのなら該当するが、その他の部位の出血に関して、またそれ以外の薬との関係で成立するかについては不明な点が残し、曝露の効果の持続期間自体を研究の中で検討すべきであると考えられた。

これらケースクロスオーバー研究が成立する条件に関する考察に基づき、本研究からより価値のある結果を得るためには以下の5つの事項に留意すべきであると結論された。第一に全てのケースを調査対象に含め、恣意的な取捨選択をしないこと。第二に診断日と症状の初発日を区別して記録すること、初発日を明確にしえない例についてはその旨を明記すること。第三に客観的記録から曝露情報を確定しえた例を、本人の記憶に頼って曝露情報を得た例から峻別しておくこと、また一部については客観的記録が利用できるが、一部については客観的記録が利用できなかった場合にはその旨を明記しておくこと。第四にケース期間とコントロール期間の設定を変更した複数の解析が可能となるよう、特に客観的情報が得られる例については、過去の薬の使用について、処方年月日と処方日数に関する情報を取得し、記載すること。第五にアウトカムの暦上の発生時期を明確にし、曝露の分布の時間経過に伴う変化に関する補正を可能とするべきこと、以上の五つである。



## A. 研究目的

本厚生労働科学研究「原因不明消化管出血のリスク要因探索と治療指針作成のための疫学研究」（以下本研究と呼ぶ）において本分担研究者は「データベース登録およびケースクロスオーバー研究のデータ解析」を担当する。

本年度の分担研究では、本研究がケースクロスオーバーデザインが適切である条件を満たしているかを検討するとともに、妥当な結果を得るために留意すべき点について考察する。

## B. 研究方法

ケースクロスオーバーデザインに関する概要を示し、またケースクロスオーバーデザインに関する教科書、総説、研究報告などから、本研究においてケースクロスオーバーデザインが適切である条件を満たしているかを検討し、本研究において留意すべき点を明らかにした。

## C. 研究結果

### I. ケースクロスオーバーデザインの概要

ケースクロスオーバーデザインは、1991年に Maclure によって、短時間の曝露(brief exposure)がもたらすまれな急性イベント（疾患）のリスクの一過性の変化（a transient change in risk of a rare acute-onset disease）を評価するための方法として提唱され<sup>1)</sup>、1993年に発表された”determinants of myocardial infarction onset study”（“onset study”）に用いられた<sup>2)</sup>。ケースクロスオーバー研究では研究対象のアウトカムを発生したケースだけを

用いて特定の曝露とアウトカムとの関係を検討する。アウトカムを発生したケースだけを用いる同様の方法として、Self-controlled case series<sup>3)</sup>、Prescription Sequence Symmetry Analysis (PSSR)<sup>4)</sup>の方法が知られている。

ケースクロスオーバーデザインでは、ケース発生時またはその直前の特定の時間を「ケース期間」と定義し、ケース期間において当該アウトカムの原因となりうる曝露の有無を調べるとともに、「ケース期間」とは異なる時期における「ケース期間」と比較可能な「ケース期間」と同一の長さの一つまたはそれ以上の「コントロール期間」における曝露の有無を調べる。大気汚染と健康上のアウトカムの検討などでは、「コントロール期間」を「ケース期間」後に設定することもあるが<sup>5)</sup>、ケースの発生がその後の薬の使用に影響することが多い薬と薬に関係するアウトカムの研究においては、「コントロール期間」は「ケース期間」の前に設定されることが通常である。

研究対象の曝露（薬の使用）がない非曝露の状態におけるアウトカムの単位時間あたりの発生率を  $r_0$ 、曝露を受けている時のアウトカムの単位時間あたりの発生率を  $r_1$  とすると、曝露有の期間における発生率の曝露無の期間における発生率の比である発生率比 RR は  $RR = r_1/r_0$  とあらわすことができる。ケース期間およびコントロール期間の時間間隔を  $a$  日（または時間、月など）とする。曝露を受けていないケース期間またはコントロール期間におけるアウトカムの発生割合を  $P_0$ 、曝露を受けている時のケース期間またはコントロール期間におけるアウトカムの発生割合を  $P_1$  とすると、

$P_0=ar_0$ 、 $P_1=ar_1$ 、リスク比  $RR=ar_1/ar_0=r_1/r_0$  となり、同一の時間間隔のケース期間とコントロール期間 (a) を用いる限り、リスク比は発生率比に等しい。アウトカムの発生のリスクのアウトカム非発生のリスクに対する比をオッズ(odds)と定義すると曝露無と有の場合のアウトカム発生のオッズ  $odds_0$ 、 $odds_1$  はそれぞれ  $odds_0=P_0/(1-P_0)$ 、 $odds_1=P_1/(1-P_1)$ と書き表すことができる。発生割合が低ければオッズは発生割合に近似する ( $odds_0 \doteq P_0$ 、 $odds_1 \doteq P_1$ )。曝露有におけるアウトカム発生有対無のオッズ  $odds_1$  の曝露無におけるアウトカム発生有対無の  $odds_0$  の比をオッズ比 (odds ratio, OR) と定義すると  $OR=odds_1/odds_0$  または  $odds_1 = OR \cdot odds_0$  または  $\log(odds_1) = \log(OR) + \log(odds_0)$  の関係が成立する。 $\log(odds_0)$  を  $\alpha$  であらわし、 $\log(OR)$  を  $\beta$  であらわすと  $\log(odds_x) = \beta X + \alpha$  (曝露無の時  $X=0$ 、曝露有の時  $X=1$ ) と書き表すことができる。OR は  $P_0$  または  $P_1$  が 1 小さいとき  $RR$  に近似する ( $OR \doteq RR$ )。

$P_0$  と  $P_1$  はそれぞれ  $P_0=odds_0/(1+odds_0)$ 、 $P_1=odds_1/(1+odds_1)$  と書き表すことができる。曝露有と無におけるイベント非発生の確率はそれぞれ  $(1-P_0)=1/(1+odds_0)$ 、 $(1-P_1)=1/(1+odds_1)$  である。

ここで、コントロール期間を各ケース期間に対して 1 つだけ設定する (例: イベント発生直前の 2 日間をケース期間、イベント発生の 1 週間前の直前 2 日間をコントロール期間とするなど) 1 対 1 マッチングの場合を考える。

実際にケースが発生するのはケース期間においてであるが、仮想的に、コントロール期間にケースが発生する可能性があった

と考え、コントロール期間とケース期間のいずれか一方のみにアウトカムが発生する (したがって他方は発生しない) 確率を求める。この確率は、コントロール期間におけるアウトカムの発生確率を  $P_{cont}$  (コントロール期間において曝露無なら  $P_{cont}=P_0$ 、曝露有なら  $P_{cont}=P_1$ )、ケース期間におけるアウトカムの発生確率を  $P_{case}$  (ケース期間において曝露無なら  $P_{case}=P_0$ 、曝露有なら  $P_{case}=P_1$ ) と書き表すと、 $P_{cont} (1-P_{case}) + (1-P_{cont})P_{case}$  として与えられる。この条件下においてケース期間においてイベントが発生したという「条件付き」確率 (尤度)  $L$  は

$$L = \frac{(1 - P_{cont})P_{case}}{P_{cont}(1 - P_{case}) + (1 - P_{cont})P_{case}}$$

と与えられる。

$P_0=odds_0/(1+odds_0)$ 、 $P_1=odds_1/(1+odds_1)$ 、 $(1-P_0)=1/(1+odds_0)$ 、 $(1-P_1)=1/(1+odds_1)$  であり、 $odds_1 = OR \cdot odds_0$  であるので、 $L$  はケース期間とコントロール期間の曝露の組み合わせによって [1] ケース期間曝露有・コントロール期間曝露無:  $L=OR/(1+OR)$  [2] ケース期間曝露無・コントロール期間曝露有:  $L=1/(1+OR)$  [3] ケース期間もコントロール期間も曝露有の場合:  $L=1/2$  [4] ケース期間もコントロール期間も曝露無の場合:  $L=1/2$  である。対象患者のうち [1][2][3][4] に該当するものがそれぞれ a 人、b 人、c 人、d 人観察された場合には、全体の確率 (尤度)  $L$  は

$$L = \left(\frac{OR}{1+OR}\right)^a \left(\frac{1}{1+OR}\right)^b \left(\frac{1}{2}\right)^c \left(\frac{1}{2}\right)^d$$

とあらわされる。この  $L$  を最大にする  $OR$  は  $OR=b/a$  の時であり、この推定値が  $OR$  の尤度を最大にする推定値 (最尤推定値)

である。上式からもわかるように、OR の推定に c と d は全く寄与しない。つまり、ケース期間とコントロール期間が両方とも曝露有または曝露無の concordant pairs は OR ( $\equiv$ RR) の推定に寄与せず、ケース期間とコントロール期間の曝露の状態が異なる discordant pairs のみがオッズ比の推定に寄与する。

詳細は省略するが、コントロール期間を各ケースに対して複数設定する 1 対多マッチングに関しても同様に議論することが可能であり、各人における尤度は一つのケース期間と複数のコントロール期間のいずれか 1 つでアウトカムが起こるという条件下で、実際にはケース期間でアウトカムが起こる「条件付き確率」として表すことができる。1 対多マッチングの場合も、ケース期間と全てのコントロール期間が曝露有、または曝露無 (concordant sets) の場合には、その情報はオッズ比の推定に寄与しない。推定値は統計パッケージ (条件付きロジスティック回帰) を用いて求めることができる。また、各人のケース期間とコントロールの pair または set を一つの層と考え、全ての層に共通の OR を求める Mantel-Haenszel 法によって求めることもできる。

上述の説明では、ケース期間における曝露の分布とコントロール期間における曝露の分布は同一であることが前提とされている。ケース期間からケースの情報を求め、コントロール期間からコントロールの情報を求めるが、コントロール期間における曝露の分布がケース期間における曝露の分布が異なる場合には、結果にバイアスが生ずることが知られている。このバイアスへの

対処として、ケースのケース期間と同一時期に観察された非ケースを選択し、ケースのケース期間とコントロール期間に該当する期間における曝露の情報を用いて補正する方法が知られている<sup>6)</sup>。さらに、ケースのみに関するデータしか利用できない場合でも、あるケースにおけるアウトカム発生時点においてはまだケースではない「将来のケース」から「将来のケース」よりも前にイベントが発生したケースの「ケース期間」と「コントロール期間」に相当する期間に関する曝露の情報を用いて補正すること方法も提唱されている<sup>7)</sup>。

## II. ケースクロスオーバーデザインが成立する条件

一般にケースクロスオーバーデザインが利用可能であるために満たされるべき条件がいくつか知られている<sup>8,9)</sup>。第一に I において concordant pairs/sets がオッズ比の推定に寄与しないことを説明したが、時間とともに曝露が変化して、ケース期間とコントロール期間で曝露の状態が異なる例がえられなければならない。第二にアウトカムは急性のものであること、すなわち、発生時点が明確であり、曝露との前後関係が十分明確にできることが条件である。第三に曝露の効果が長時間続く場合には、ケース期間にしてもコントロール期間にしても過去の曝露の影響を受けていることを否定できなくなるので、曝露による効果の持続期間が短期間であることが条件である。

ただし、Maclure らが強調している通り、第二の条件の「急性」、第三の条件の「短時間」は相対的な基準である<sup>10)</sup>。ケース期間またはコントロール期間を長く設定すれば、

それほど急性なイベントでなくても、曝露との前後関係については正しく評価が可能である。また曝露の効果の持続期間は、曝露と曝露の間隔が長く、次の曝露までに前回の曝露の影響が消失していることが确实であれば「短時間である」としてよい。

薬と原因不明の消化管出血の研究においては、薬に関しては曝露の状態は変化するのが通常であり、第一の条件は満たされている。また、消化管出血の発生時点を十分明確にしえない例も存在するが、通常消化管出血の発生は比較的急性と考えられ、第二の条件については、おおむね満たされると考えられる。いずれにしてもイベントの発生と曝露の時間的前後関係の明確化は、本研究において重要な事項である。曝露の効果の持続時間については、薬によって異なりうることも予測される。非ステロイド消炎鎮痛薬（NSAIDs）と上部消化管出血に関しては、これまで、何等かの NSAID 使用中止後 7 日をすぎると原因にはならないとの前提が成立することが認められてきた（たとえば、症例対照研究ではイベント発生の前 7 日間の曝露を明確化することに焦点があてられてきた）<sup>11)</sup>。原因不明の消化管出血の場合にも同様の前提が成立するかどうかは十分明らかではない。また NSAIDs 以外の薬については、薬の曝露による出血を引き起こす薬の効果の持続期間が NSAIDs と異なることも予想されるさらに効果の持続期間とともに、効果が発現するまでの“lag-time”が短時間であることもケースクロスオーバーデザインを用いる上で重要である<sup>10)</sup>。薬の効果の持続期間、“lag-time”の期間については、ケース期間、コントロール期間の長さの異なる複数

の（たとえば長さを 1、2、3、4、7 日の 5 通りで行う）解析を実施して結果を比較することが有用である。ケースクロスオーバーデザインを用いた研究では、このような「感度分析」の手法が採用されることが多い<sup>12)</sup>。

ただし、NSAIDs と上部消化管出血に関する経験から、少なくとも NSAIDs については、効果の持続期間が短時間である可能性は高く、本研究でケースクロスオーバーデザインが採用されたことは適切であったと判断できる。

最後にあまりに常識的なことであり、教科書などには記載されていないが、研究対象集団を「特定の医療機関である一定期間内に発生したアウトカム」などと定義した場合には、その定義に合致する対象集団からは例外なく、データを取得することが適切な結果を得る上で必須条件である。また、曝露に関する情報が正確に取得できることもケースクロスオーバーデザインによる研究が成立するための条件である。

#### D. 考察

本研究から質の高い研究結果を得るための留意点

第一にケースクロスオーバー研究の対象とする患者を恣意的な基準で選択しないことが最も重要である。たとえばイベント発生直前のケース期間において NSAID などアウトカムの原因となる可能性がある薬を使っている症例を好んで選択して調査対象にすれば、正しい結果が得られないことは明らかである。このような極端な恣意的選択は論外としても、以下に挙げるケースの発生時点が明確で