

ない例や、曝露の情報があいまいな例についても、最終的に解析に含めるか否かはデータ取得後に同一尺度をもって決定すべきであり、その症例から正確な情報がとれるか否かによらず、全ての該当例を対象症例に含め、情報を同一の質問票を用いて取得すべきである。

第二に「ケース期間」の曝露の有無に関する情報を正確に取得することが重要である。たとえば診断日と出血につながると考えられる症状の初発日を区別して記載することが重要であろう。また、相当期間同様の症状が続いていたなど、出血の発生日を明確にしえない例については、その事実を明記し、他の例と区別できるようにしておくことが重要である。

第三にケース期間、コントロール期間を問わず、曝露情報が十分正確であると考えられる例を、それほど正確とは考えられない例から区別し、十分正確である例に限った解析を追加的に実施するなどを容易にすることが重要である。曝露情報が最も正確である例には医療機関内の処方など客観的な記録によって曝露情報が正確であることが保証され、かつ、OTC薬を使用していないことが明確である例が含まれる。特定の医療機関内の処方の記録が利用できても、一部他の医療機関における記録が利用できない、またはOTC薬も使用しており、OTC薬に関しては記憶があいまいである場合には正確さは劣る。本人の記憶にのみ頼る場合には、正確さはさらに劣ると考えられる。薬使用の情報の情報源と、客観的な情報に基づいて薬使用の情報が得られているか、また客観的情報が全てについて利用可能であったか一部についてのみ利用可能であっ

たかがデータ解析時において十分明確であることが重要である。

第四に結果の項に記述したように、ケースクロスオーバーデザインを用いた研究におけるデータ解析では、ケース期間とコントロール期間を変更して複数の解析を行う「感動分析」を実施するのが通常であり、特に薬の効果の持続期間が不明である場合には、感度分析の実施の必要性は高い。これに対し、たとえば、アウトカム発生の直前の7日間については、毎日の曝露が記録されているが、それより前の曝露に関する情報が週単位で取得されている場合には、ケース期間とコントロール期間をともに7日間とすることは当然可能である。さらに、ケース期間とコントロール期間を1日とすることも可能であり、この場合には、過去の「曝露あり」の週は7日間全て「曝露あり」とし、「曝露なし」の週は7日間全て「曝露なし」と解釈する。しかし、過去の薬使用が週単位で取得されている場合には、ケース期間とコントロール期間を1日または7日以外に設定することは困難である。すなわち期間を2、3、4日に設定しようとしても7は2、3、4のいずれでも割り切れないため、曖昧性なくコントロール期間を設定することが困難となる。このような問題を避けるためには、調査票を改良し、医療機関における処方の記録など、客観的な記録が利用できる条件下では、コントロール期間における薬の使用について週単位の薬使用を記録するのではなく、処方年月日と処方日数をリストすることを可能とすることが望ましい。

第五に、ケース期間とコントロール期間における曝露の分布に差があるか否かを検

討しておくことは、結果の頑健性を高めることにつながるので、「将来のケース」を利用する解析を可能にするために、ケースが発生した年月日を明確に記載し、ケース期間、コントロール期間を暦上の年月日に変換できるようにしておくことが有用と考えられる。

#### E. 結論

ケースクロスオーバー研究の成立条件を考察した。また、本研究からより価値のある結果を得るための条件は[1]全てのケースを調査対象に含め恣意的選択をしないこと[2]診断日と関連する症状の初発日を区別すること、初発日を明確にしえない例についてはその事実を明記しておくこと[3]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区別できるようにすること、また客観的な情報が一部については得られたが、他の一部については客観的情報が得られないケースについてはその旨を明記しておくこと[4]ケース期間とコントロール期間を変更した複数の解析が可能となるよう調査票を改良し、客観的な薬使用の情報が得られる場合には、過去の薬の使用について、可能な限り正確な処方年月日と処方日数をリストすることを可能とすること[5]アウトカム発生年月日を明確にし、ケース期間とコントロール期間を暦上の年月日に変更できるようにしておくこと、などが重要である。

#### 参考文献

1. Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Amer J Epidemiol* 1991;133:144-531.
2. Mittleman MA, Maclure M, Tofler GH, et al. Triggering of acute myocardial infarction by heavy physical exertion -- protection against triggering by regular exertion. *N Engl J Med* 1993; 329:1677-1683.
3. Farrington CP. Relative incidence estimation from case series for vaccine safety evaluation. *Biometrics* 1995; 51: 228-35.
4. Hallas J. Evidence of depression provoked by cardiovascular medication: A prescription sequence symmetry analysis. *Epidemiology* 1996; 7:478-484.
5. Neas LM, Schwartz J, Dockery D. A case-crossover analysis of air pollution and mortality in Philadelphia. *Environ Health Perspect* 1999; 107:629-631.
6. Suissa S. The case-time-control design. *Epidemiology* 1995;6:248-253.
7. Wang S, Linkletter C, Maclure M, Dore D, Mor V, Buka S, Wellenius GA. Future cases as present controls to adjust for exposure trend bias in case-only studies. *Epidemiology* 2011; 22: 568-574.
8. Rothman KJ: *Epidemiology An introduction*. Oxford University Press, New York, 2002, p87-89.
9. 久保田潔 セルフ・コントロールド・デザイン. In 景山茂,久保田潔編 薬剤

疫学の基礎と実践. 医薬ジャーナル社,  
東京, 2010, pp166-173.

9. Maclure M, Mittleman MA. Should we use a case-crossover design? *Annu Rev Public Health.* 2000; 21:193-221.
10. Sakamoto C, Sugano K, Ota S, et al. Case-control study on the association of upper gastrointestinal bleeding and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Japan. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006; 62: 765–772.
11. Etienney I, Beaugerie L, Viboud C, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a risk factor for acute diarrhoea: a case crossover study. *Gut.* 2003; 52:260–263.

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

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

研究分担者 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

研究要旨

目的：原因不明消化管出血の消化管出血のうち、小腸に出血源がある場合の小腸病変の内訳、リスク要因を明らかにする。方法：2010年9月29日～2012年1月31日に名古屋大学医学部消化器内科でカプセル内視鏡を施行した94例を対象とした。対象の内訳は男性61名、女性33名、年齢中央値（範囲）：63歳（15～89歳）。結果：小腸病変の内訳は血管性病変（21人）、医原性病変（16名）、潰瘍性病変（13人）、腫瘍性病変（10人）であった。薬剤内服歴はアスピリンが18人、NSAIDが20人であった。考察：小腸出血性病変の内訳は既報の報告に一致する。カプセル内視鏡の小腸病変診断能の高さが改めて示された。また、原因不明の消化管出血と薬剤のケースクロスオーバー研究において薬剤に変化がある場合が37%認められた。結論：腸出血を来す病変において、アスピリン並びに NSAID の関与は大きく、薬剤の追加、服薬回数が増加等が出血誘因になる場合もある。

A. 研究目的

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。出血原因は小腸潰瘍/びらんが最も多く、次いで小腸血管異形成、小腸腫瘍があげられるが、多くの小腸潰瘍/びらんは非特異的で病態が明らかではない。一部の小腸潰瘍/びらん症例で非ステロイド性抗炎症薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drug: NSAID) の関与が示唆されており、原因不明消化管出血ではNSAID服用がリスクとなる可能性が想定されるが、NSAID服用と小腸出血リスクに関する疫学研究はこれまで全く行われていない。このように非特異的な小腸潰瘍/びらん形

成のリスク要因を明らかにし、治療指針を確立することが、今や原因不明消化管出血の診断と治療には急務となっている。そこで、小腸疾患の専門家が共同して本邦の原因不明消化管出血に関するデータベース作成し、本邦で最初の臨床データ収集を行う。今回のデータベースを元に、服薬歴や様々な要因を出血イベント直前と出血発症6カ月前で比較するケースクロスオーバー研究を行い、小腸潰瘍/びらんの成因および出血リスク要因を明らかにする。原因不明消化管出血に関する疫学研究は世界でも全く行われておらず、今回の研究は世界で最初の小腸出血のリスク要因を明らかにする疫学研究と言える。

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

2010年9月29日～2012年1月31日に名古屋大学医学部消化器内科でカプセル内視鏡を施行した94例を対象とした。対象の内訳は男性61名、女性33名、年齢中央値(範囲):63歳(15-89歳)。検査契機(人)は下表の如くである。

顕性出血*	51
顕性出血なし(便潜血陽性)	8
鉄欠乏性貧血	16
腫瘍疑い	10
腹痛精査	2
下痢精査	4
蛋白漏出性腸症	2
クローン病疑い	1

## C. 研究結果

検査前最低ヘモグロビン値は

93人(1例はカプセル内視鏡検査前の採血なし)

8.4±3.2g/dL(平均±標準偏差)

77人(出血例:顕性出血、便潜血、鉄欠乏性貧血)

7.5±2.5g/dL(平均±標準偏差)

薬剤内服歴は

(1) アスピリン 18人

腸溶錠 15例、緩衝剤 3例:

いずれも4週以上内服

(2) NSAID 20人

ロキソプロフェン 14人、ジクロフェナク 4人、

ロルノキシカム 1例、モフェゾラク 1例:

2週間未満時々内服 5人、2週間以上連日内服 1

人、4週以上連日内服 11人。

最終診断は

(1) 小腸病変あり(62人;66%)

1. 血管性病変 (21人)

angiodysplasia 10人、Rendu-Osler-Weber病 1人、Dieulafoy病変 3人、AVM 2人、虚血性小腸炎 2人、門脈圧亢進症性腸症 2人、静脈瘤 1人

2. 医原性病変(16名)

薬剤性小腸炎 15人(NSAID 10人、アスピリン 4人、抗癌剤 1人)

放射線性小腸炎 1人

3. 潰瘍性病変(13人)

腸結核 2人、単純性潰瘍 2人、吻合部潰瘍 2人、GVHD 1人、CMV腸炎 1人等

4. 腫瘍性病変(10人)

Peutz-Jeghers症候群 5人、Peutz-Jeghersポリープ 1人、濾胞性リンパ腫 1人、カルチノイド 1人、GIST 1人、海綿状血管腫 1人

5. その他(2人)

メッケル憩室合併潰瘍 1人、糸虫感染症 1人

(2) 小腸外病変 11人

食道静脈瘤 1人、逆流性食道炎 2人

胃 angiodysplasia 1人、胃 Dieulafoy病変 1人、胃潰瘍 1人、十二指腸幽門輪ポリープ出血 1人、

大腸 angiodysplasia 1人、大腸憩室出血疑い 1人

(3) 異常なし 21人

カプセル内視鏡診断能:小腸病変検出能 94%(58/62)

原因不明の消化管出血と薬剤のケースクロスオーバー研究:エントリー 27人。

薬剤に変化なし:17人

薬剤に変化あり:10人

## D. 考察

小腸出血性病変の内訳は既報の報告に一致する。カプセル内視鏡の小腸病変診断能の高さが改めて示された。また、原因不明の消化管出血と薬剤のケースクロスオーバー研究において薬剤に変化がある場合が37%認められた。

## E. 結論

小腸出血を来す病変において、アスピリン並びに NSAID の関与は大きく、特に上記薬剤の追加、服薬回数の増加等が出血の誘因になる場合もある。

## F. 健康危険情報

なし

## G . 研究発表

### 1. 論文発表

#### 1 . 論文発表 :

- (1) Ohmiya N, Nakamura M, Goto H. Venous varicosities in the jejunum. *Gastroenterology*.140(2):406, 738. 2011
- (2) 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, Moriawaki 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
- (3) 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-HT4 receptor agonist mosapride. *Hepatology*. 58(106):453-8, 2011
- (4) 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).

- (5) 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).

### 2. 学会発表

- (1) 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
- (2) 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.  
主題演題: 今や常識, カプセル内視鏡:さらなる普及に向けて 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
- (3) 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
- (4) 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
- (5) 大宮直木, 中村正直, 後藤秀実  
Angiectasia と Angiodysplasia をめぐって.  
第81回日本消化器内視鏡学会総会. 2011
- (6) 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

- (7) 大宮直木, 小原 圭, 後藤秀実. 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
- (8) 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

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1 特許取得

なし

##### 2 実用新案登録

なし

##### 3 その他

なし

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

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  
小腸潰瘍の症例臨床像の解析

研究分担者 中島 淳 横浜市立大学消化器内科 教授

研究協力者 遠藤 宏樹 横浜市立大学付属病院 内視鏡センター 助教

研究要旨

カプセル内視鏡は非侵襲的かつ簡便な検査であり、原因不明の消化管出血（obscure gastrointestinal bleeding; OGIB）に対する第一選択となっている。カプセル内視鏡の普及に伴い、OGIB の出血源の多くが小腸であることが明らかにされてきたが、約半数の症例は出血源が特定できず、再出血を繰り返す症例も多い。

古くから低用量アスピリンが胃や十二指腸にびらん・潰瘍といった粘膜傷害を引き起こすことが知られていたが、近年の研究により小腸にも同様の粘膜傷害を引き起こすことが明らかとなってきた。しかし、その有病率や出血リスクなど臨床像はいまだ不明な点が多い。我々はアスピリンと関連した小腸潰瘍の実態を明らかにするため、OGIB 症例のうち低用量アスピリン内服患者を前向きに集積し、有病率と出血リスクに関して解析をおこなった。低用量アスピリン内服症例では顕性出血例が少ないにも関わらず、潰瘍性病変の有所見率は 46.2%と高かった。また、内服期間は幅広く、今回の検討では内服期間と出血リスクに相関関係は認めなかった。

A. 研究目的

全消化管出血のうち約 5%を上下部内視鏡検査によっても出血源が同定されない原因不明の消化管出血（obscure gastrointestinal bleeding; OGIB）が占める。近年のカプセル内視鏡やパルーン内視鏡技術の進歩により、その多くが小腸の血管異形成やびらんを含む潰瘍性病変によるものであることが明らかになってきた。Grahamら<sup>1)</sup>により、低用量アスピリンを含む非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）内服に伴い、一定の頻度で小腸に潰瘍性病変が発症する

ことが報告された。しかし、服用に伴う小腸潰瘍性病変の有所見率や出血リスクを検討した疫学研究はまだ行われていない。近年の高齢化に伴い、低用量アスピリン常用を必要とする基礎疾患を持った患者が増加しており、その診断、治療指針の確立は急務である。

本研究では全国の小腸疾患専門家が共同して OGIB に関するデータベースを作成することで、多くの症例を集積し、OGIB 患者における血管性病変、潰瘍性病変、腫瘍性病変の有所



見率および原因疾患の頻度を明らかにする。さらに我々の施設では特に低用量アスピリン内服症例における小腸病変の有所見率、出血リスクおよび治療経過を中心とした臨床像を明らかにする。

## B. 研究方法

### 1) データベース作成

横浜市立大学、日本医科大学、東京大学、名古屋大学、九州大学も小腸専門家によってOGIB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ヶ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も含み、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に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。これらのデータの集積によりOGIB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箋のみとし、処方医への問い合わせにより得る。

### 2) 低用量アスピリン内服患者の小腸病変

横浜市立大学にて研究期間内にカプセル内視鏡検査を施行し、データベースに登録されたOGIB症例のうち、低用量アスピリン内服症例を抽出し、小腸潰瘍性病変の有所見率、出血リスクを評価し、低用量アスピリン非内服症例のそれと比較検討をおこ

なった。また、観察期間は短い、治療経過についても評価した。

### 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、個人情報データベース上には登録しない。本研究は横浜市大病院の倫理委員会にて審議され、申請が許可されている。患者の診断と治療に関する通常の診療をおこなうため、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10月から、2011年11月末までの約1年間で横浜市立大学にて54例のOGIB症例をカプセル内視鏡データベースに登録した。性別は男性27例、女性27名と同数であった。これらのうち全小腸が観察可能であったのは51例(96.2%)であった。また、カプセル内視鏡の滞留など合併症は1例も認めなかった。全症例のうち顕性出血を認めた症例は32例、便潜血陽性もしくは鉄欠乏性貧血を認めた症例は22例であった。OGIB症例54例のうち、19例(35.2%)に血管性病変を、23例(42.6%)に潰瘍性病変を、2例(3.7%)に腫瘍性病変を認め、26例(48.1%)で出血源が同定可能であった。バルーン内視鏡で最終診断を行った症例は9例で、血管異形成が4例、アスピリン小腸粘膜傷害が2例、腸管ペーチェット症が1例、濾胞リンパ腫が1例、消化管間質腫瘍(Gastrointestinal stromal tumor; GIST)が1例であった。

54例のOGIB症例のうち、低用量アスピリン内服症例は13例で、腸溶剤内服症例が11例、緩衝剤内服症例が2例であった。また、そのうち顕性出血をきたした症例は3

例であった。低用量アスピリン内服症例では 6 例 (46.2%) に潰瘍性病変を認め、非内服症例の有所見率よりやや高い傾向にあった (46.2 vs 41.5%)。データベースに登録したすべての低用量アスピリン内服症例は心疾患や脳血管障害などの基礎疾患のため半年以上前から低用量アスピリンを内服しており、内服期間は幅広く、最短で 9 ヶ月、最長で 10 年であり、内服期間と出血リスクに関して相関関係は認めなかった。潰瘍性病変を認めた 6 例のうち 5 例は基礎疾患の治療のために、検査後も低用量アスピリンを継続的に内服しており、現在まで再出血は認めていない。中止可能であった残り 1 例は半年後のフォローアップカプセル内視鏡で小腸潰瘍の改善を確認している。

#### D. 考察

横浜市立大学のデータベースでは低用量アスピリン内服症例の約 8 割に顕性出血を認めなかったにも関わらず、小腸潰瘍性病変の有所見率は 46.2% と非内服症例と比し、高い傾向にあった。また、潰瘍性病変による小腸出血の発症時期は内服期間と相関を示さず、なかには内服開始 10 年後に顕性出血をきたした症例もあった。これまでカプセル内視鏡検査が高度医療施設を除き、まだ十分に普及していなかったこともあり、低用量アスピリン内服症例で慢性的な鉄欠乏性貧血を認める場合でも、顕性出血がなければ放置されるケースが多かった。今回の研究により、このような症例では小腸潰瘍の発症を疑い、積極的に精査・加療する必要があると考えられた。

我々はこれまでに、少数例の検討ではあるが、低用量アスピリン起因性小腸粘膜傷

害は比較的軽微な傷害であっても出血する傾向が強く、中止が困難で内服を継続した場合には再発リスクが高いことを報告してきた<sup>2)</sup>。低用量アスピリンによる小腸出血に対する治療として最も有効であると考えられるものは原因薬剤の中止である。しかし、基礎疾患の治療上、中止困難なケースが多い。治療薬剤としていまだ確立されたものはないが、ミソプロストール、レバミピド、スルファピリジン、プロバイオティック療法の有用性が報告されている。本研究は始まったばかりであり、治療経過に関する評価は不十分だが、症例数および観察期間を積み上げることが、低用量アスピリンによる小腸潰瘍の診断・治療指針を確立するうえで重要となる。

#### E. 結論

低用量アスピリン内服症例では顕性出血は認めなくとも、潰瘍性病変を有する可能性が高い。また、内服期間に関わらず小腸出血を発症する可能性があり、フォロー期間中に原因不明の鉄欠乏性貧血の進行があった場合にはアスピリン小腸粘膜傷害を疑う必要がある。基礎疾患の治療上、薬剤中止が困難なケースが多く、診断、治療指針の確立は急務であり、今後も更なる症例の集積が必要である。

#### 参考文献

- 1) Graham DY, Opekun AR, Willingham FF et al. Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAIDs users. Clin Gastroenterol Hepatol 3: 55-59, 2005.
- 2) Endo H, Hosono K, Imanori M, et al. Characteristics of small bowel injury in

symptomatic chronic low-dose aspirin users: the experience of two medical centers in capsule endoscopy. *J Gastroenterol.* 44: 544-49, 2009.

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Higurashi T, Endo H, Sakai E, Nakajima A, et al. Capsule-endoscopic findings of ulcerative colitis patients. *Digestion.* 84(4): 306-14, 2011
2. 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
3. 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
4. Endo H, Sakai E, Nakajima A, et al. Leptin acts as a growth factor for colorectal tumors at stages subsequent to tumour initiation in murine colon carcinogenesis. *Gut.* 60(10): 1363-71, 2011
5. 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

##### 2. 学会発表

1. 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回消化管学会総会. 2011
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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

8. 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. 2011

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1 特許取得

なし

##### 2 実用新案登録

なし

##### 3 その他

なし

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

研究分担者 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  
研究協力者 江崎 幹宏 九州大学大学院病態機能内科学 消化器内科 助教

研究要旨

本分担研究では、当院で実施されたカプセル内視鏡症例のデータベースへの登録と登録完了後の小腸腫瘍例における臨床病理学的特徴の解析を予定している。平成 23 年 12 月に行われた第 2 回班会議では、平成 22 年 11 月に当院倫理審査委員会承認後に実施されたカプセル内視鏡症例のデータベース登録状況を報告した。今後、更にカプセル内視鏡実施例のデータベース登録を推進し、登録完了後は原因不明消化管出血における小腸腫瘍例の詳細な臨床病理学的特徴の解析を実施予定である。

A. 研究目的

本邦における原因不明消化管出血の原因疾患の頻度を明らかにし、その中でも主な要因の一つと考えられる小腸腫瘍の臨床的病理学的特徴を明らかにする。

B. 研究方法

1) 小腸カプセル内視鏡を実施している全国多施設より、非匿名化した小腸カプセル内視鏡実施例の臨床情報を収集し、原因不明消化管出血データベース作成を行う。

2) 収集されたデータをもとに原因不明消化管出血に占める小腸腫瘍の頻度を算出し、さらに小腸腫瘍例の臨床病理学的特徴を詳細に検討する。

C. 研究結果/ D. 考察

平成 22 年 11 月に本研究計画が当院倫理審査委員会に承認された後、登録期間中に当科で 40 件のカプセル内視鏡が実施されデータベースに登録された。40 件中 1 件でカプセル滞留をきたしたが、36 件で全小腸観察が可能であった。40 件中カプセル内視鏡で病変が検出されたのは 24 件（60%）で、

その内訳は潰瘍性病変が 10 件（25%）、血管性病変と腫瘍性病変がそれぞれ 7 件（17.5%）であった。病変が検出された 24 件全件でダブルバルーン内視鏡検査が行われ、18 件で生検を中心とした内視鏡処置が行われていた。各病変の内訳は以下の通りであった。潰瘍性病変は NSAID 潰瘍とクローン病が各 3 件ずつで、単純性潰瘍、サイトメガロウイルス腸炎、腸結核疑い、原因不明小腸炎を 1 件ずつ認めた。血管性病変は全 7 件とも angiodysplasia であり、腫瘍性病変では悪性リンパ腫が 4 件と最も多く、家族性大腸腺腫症 1 件を含む 2 件で小腸腺腫が確認された。残る 1 件は Cronkhite Canada 症候群であった。

E. 結論

今後、参加全施設からのデータベースへの症例登録が完了後、担当解析部門となっている原因不明消化管出血に占める小腸腫瘍の頻度、さらには小腸腫瘍例の臨床病理学的特徴を明らかにしていきたい。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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)
2. 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
3. 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
4. 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

### 2. 学会発表

1. 前嶋裕司, 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. *JDDW*. 2011
2. 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—. *JDDW*. 2011

3. 前嶋裕司, 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

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

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

原因不明の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

原因不明の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

研究分担者 東京大学医学部附属病院 光学医療診療部 藤城 光弘 准教授  
研究協力者 東京大学医学部附属病院 消化器内科 山田 篤生、渡部 宏嗣

### 研究要旨

東京大学医学部附属病院消化器内科において、研究課題「原因不明の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」の症例登録を行うため、当院でカプセル内視鏡検査を施行した患者の検査、治療成績および偶発症、日常診療で得られた採血結果や画像検査をカルテから収集しデータベースを作成した。本学倫理委員会にて承認された2010年12月以降、カプセル内視鏡検査を施行した全症例登録を行い、2011年10月末時点で86例の症例登録が得られ、うち原因不明の消化管出血は73例であった。

### A. 研究目的

上下部内視鏡検査を行っても原因不明である消化管出血（OGIB）の一因に小腸疾患があげられるが、従来その検査法も限られていたこと及び疾病頻度の低いことから、その病態解明は困難であった。2000年に小腸全体を観察可能な内視鏡としてカプセル内視鏡(CE)が発表された。本邦では2007年に保険収載された研究課題「原因不明の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」（以後、主研究）に研究分担施設として参加するに当たり、当施設においてCEを受けた患者を主研究に効率的に組み入れるためのデータベースを作成し、症例数の把握と原因疾患の頻度を明らかにし検査・治療手技の有効性、安全性（偶発症）を評価することを本研究の目的とした。

### B. 研究方法

本学倫理委員会承認後2010年12月以降にOGIBを含む小腸疾患を疑いCEを施行した全症例の検

査、治療成績および偶発症、日常診療で得られた採血結果や画像検査、等をデータベースに登録した。データベースに登録した症例のうち、主研究で対象となるOGIB症例に対して行なったCE検査成績および治療成績について検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は本学倫理委員会にて承認された後、研究の実施に当たってはホームページに掲示したうえ、説明同意を得た。当施設で得られたすべての情報は連結不可能匿名化した後日本カプセル内視鏡研究会データベース作成委員会へ提供した。

### C. 研究結果

2010年12月から2011年10月までに86例のCEを施行しデータベースへ症例登録を行った。そのうちOGIB症例は73例（年齢 $64.6\pm 13.0$ 歳、男性46例(男性比63%))であった。CEの偶発症は認めなかった。OGIB症例の症状は、39例(73%)が顕性出血あり、26例(21%)が鉄欠乏性貧血あり、

8例(6%)が便潜血陽性のみであった。4例(6%)が非アスピリン NSAIDs を、14例(19%)がアスピリンを内服していた。40例(54%)に有意病変を認め、その内訳は小腸びらん・潰瘍 13例(33%)、小腸血管異形成 10例(25%)、小腸ポリープ 3例(4%)、門脈圧亢進症性小腸症 2例(5%)、小腸癌 2例(5%)、小腸悪性リンパ腫 1例(3%)、出血源不明小腸出血 2例、小腸外病変 7例(18%)であった。CEの結果、内視鏡治療を12例(16%)、投薬変更を8例(11%)、外科切除を1例(1%)に施行した。

#### D. 考察

当施設は専門施設でもあるため紹介患者が多く、主研究対象症例である OGIB 症例を多数登録することができた。また、CEにより多数の小腸疾患が発見され、治療につながり CEの有用性が示された。OGIBのリスク要因探索と、治療指針作成のためには更なる症例の蓄積と臨床経過の解析が必要になる。

#### E. 結論

CEデータベースを1年間にわたって登録した。OGIB症例において、CEで発見された小腸病変はびらん・潰瘍が最も多く、血管異形成、腫瘍と続いた。CEの結果、内視鏡治療を12例(16%)、投薬変更を8例(11%)、外科切除を1例(1%)に施行しCEの有用性が示唆された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 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.

2. 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
3. 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
4. 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.
5. 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.
6. 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
7. Kajiwarra 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, 2012
8. 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
9. 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
10. 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]
11. 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]
12. Tsuji Y, Ohata K, Sekiguchi M, Ito T, Chiba H, Gunji T, Yamamichi N, Fujishiro M, Matsushashi 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. 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
2. 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. 2011
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	798-804	2011
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	1532-6	2011
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
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	607-8	2011