

急性上部消化管出血の 患者には当直中に 緊急内視鏡を施行すべきか

手稲溪仁会病院 総合内科

作成者：松村 凱 (PGY4)

監修：清水 拓

[症例] 46歳/女性, 主訴：ふらつき

【経 過】

3日前からふらつきを自覚しており、食事摂取もままならない状態となっていた。
来院当日の昼に黒色便をみとめ、体動困難となったため救急搬送となった。

【既 往/内 服】

特記すべき既往なし、サプリメント含め常用薬なし。

【現 症】

意識清明、
BP 96/56 mmHg、HR 124 回/分、RR 24 回/分、SpO₂ 100 %、BT 36.8 度。
眼瞼結膜蒼白、直腸診で黒色便の付着をみとめる。

[症例] 46歳/女性, 主訴：ふらつき

《血算》

WBC	15.75	$10^3/\mu\text{L}$
RBC	161	$10^4/\mu\text{L}$
Hb	4.3	g/dL
Htc	14.5	%
MCV	90	fl
Plt	50.8	$10^4/\mu\text{L}$

《生化学》

TP	5.7	g/dL
Alb	3.8	g/dL
T-bil	0.7	mg/dL
AST	15	U/L
ALT	31	U/L
LD	122	U/L
BUN	80.4	mg/dL
Cre	0.63	mg/dL
Na	148	mEq/L
K	3.6	mEq/L
Cl	108	mEq/L
CRP	0.04	mg/dL

《凝固》

PT-INR	1.13	
APTT	25.5	秒
FDP	3>	$\mu\text{g/mL}$
D-dimer	0.5>	$\mu\text{g/mL}$
Fibrinogen	216	mg/dL

《静脈血液ガス》

pH	7.418	
pCO ₂	35.5	mmHg
HCO ₃ ⁻	21.2	mEq/L
Lac	19	mg/dL

経過

- 17時に救急搬送となり、血液検査の結果が判明したのは18時だった。
- 急性上部消化管出血が疑われたため、赤血球輸血とPPI※を投与した。黒色便については昼以降みとめておらず、持続性の出血は否定的であった。
- 輸血後にバイタルサインは改善し、BP 105/62 mmHg、HR 98 回/分、RR 19 回/分、SpO₂ 100 %、BT 36.8 度となった。Hbについても血液ガス分析上でHb 7.9 g/dLまで改善した。
- 原因検索の造影CTで胃墳門部付近に粘膜下腫瘍をみとめ、悪性腫瘍による上部消化管出血が疑われた。

※PPI：Proton Pump Inhibitor

上部消化管出血が疑われるけど、黒色便の持続や吐血も見られず、持続性の出血はないと思える。

輸血を含めた初期蘇生でバイタルサインも改善している。

この状況でこの患者には緊急内視鏡治療が必要な状況なのか??

それを評価する方法はあるのだろうか??



上部消化管出血のリスク分類スコアリング

Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline Recommendations From the International Consensus Group

Ann Intern Med. 2019 Dec 3; 171(11): 805–822.

ACPガイドラインでは以下の3つのスコアリングが記載されていた

Rockall score

- ・再出血と死亡のリスク

Glasgow Blatchford Score(GBS)

- ・緊急内視鏡の必要度、再出血と死亡のリスク

AIMS65

- ・死亡のリスク

Glasgow Blatchford Score(GBS) とは

- 内視鏡所見を加味しないため、初療でのリスク評価が可能である。
- Hb、BUN、収縮期血圧、メレナ、失神、併存疾患から計算する。
- スコアは0から23点の範囲内で規定され、点数が高いほど内視鏡治療が必要となる。
- 逆にGBSが1点以下であれば低リスクと判断できる。

Glasgow Blatchford Score(GBS)

来院時評価	点数
収縮期血圧(mmHg)	
100 - 109	1
90 - 99	2
< 90	3
Hb(g/dL)	男性 女性
≧ 12 or < 13	1 0
≧ 10 or < 12	3 1
< 10	6 6

来院時評価	点数
BUN(mg/dL)	
≧ 18.2 or < 22.4	2
≧ 22.4 or < 28.0	3
≧ 28.0 or < 70.0	4
≧ 70.0	6
その他	
脈拍 ≧ 100/分	1
黒色便あり	1
失神発作あり	2
肝疾患	2
心疾患	2

0 - 23点で評価
本症例では14点と判断した

二次文献でのGBSによる治療選択の推奨

UpToDate

GBS ≤ 1 の患者は、病院へのアクセスが良好で外来患者の消化管精査を迅速に行えるシステムさえあれば、帰宅し3日以内の内視鏡検査を推奨する。

UpToDate : Approach to acute upper gastrointestinal bleeding in adults

国内ガイドライン

GBS ≤ 1 の患者は緊急内視鏡を行わずに外来診療が可能である。

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

ACPガイドライン

GBS ≤ 1 の患者は、再出血リスクが極めて低く入院や、入院中の内視鏡は不要かもしれない。

Ann Intern Med. 2019 Dec 3; 171(11): 805–822.

消化器内科Drにコンサルトした

- GBS ≥ 2 点から消化器内科Drに消化管内視鏡施行のコンサルトを行った。
- 消化器内科Dr「ちょっと別の緊急検査が立て込んでてすぐにできなさそうなんだけど、**内視鏡は明日の午前中でも大丈夫そう？**」



GBSが1点以下ではないので、24時間以内に上部消化管内視鏡が必要であるのは確かだ。

ただこの人に「今すぐ」内視鏡をするべきなのか、「24時間以内」であれば翌朝まで待って内視鏡を施行するべきなのかはわからない・・・

GBSが高ければ内視鏡の必要度は増すということだが、高ければ高いほど緊急度も増すのだろうか。この患者さんはGBS14点だけど、内視鏡の緊急度が増すとしたら、そのカットオフはどこなのだろう・・・



臨床の疑問

上部消化管出血が疑われる患者において、状態が安定しており持続出血も疑われない場合、当直中（緊急）に内視鏡を施行した場合と待機的に消化管内視鏡を施行した場合では患者の予後に差はでるのか。



EBMの 5 STEPS

STEP 1 : 疑問の定式化 (PICO)

STEP 2 : 論文の検索

STEP 3 : 論文の批判的吟味

STEP 4 : 症例への適応

STEP 5 : STEP 1 ~ 4の見直し

STEP 1：疑問の定式化

P：状態が安定した急性上部消化管出血の患者のうち

I：当直中に緊急内視鏡を施行した場合

C：翌日に内視鏡治療を施行した場合と比較して

O：予後に差があるか？

国内のガイドラインから調べてみた

ガイドライン

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

上部消化管出血の高リスク患者に対するに24時間以内の内視鏡検査が死亡や手術のリスクを減らすことが報告されており^{(69)~(71)}、各種のガイドラインでも推奨されている⁽⁷²⁾。一方、数時間~12時間以内のより早期の緊急内視鏡については、24時間以内の内視鏡との間に予後の差がないとする報告が多い^{(71), (73)~(75)}。以上から、上部消化管出血の疑われる患者に対する緊急内視鏡は24時間以内に行う (evidence level III, 推奨度 B)。

上部消化管出血疑いの患者に対しては24時間以内の内視鏡施行が推奨されている。

しかし数時間内（当直中）に施行するべきかについては記載がない。

海外（ACP）のガイドラインでは

Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline Recommendations From the International Consensus Group

Ann Intern Med. 2019 Dec 3; 171(11): 805–822.

Statement B3

For patients admitted with acute UGIB, we suggest performing early endoscopy (within 24 hours of presentation).

(GRADE: conditional recommendation, very low-quality evidence)

No Recommendation B

For patients with acute UGIB at high risk for re-bleeding or mortality, the consensus group could not make a recommendation for or against performing endoscopy within 12 hours versus performing endoscopy later.

(GRADE for PICO: very low-quality evidence)

上部消化管出血で入院となった患者に対して24時間以内の内視鏡施行を推奨している。

一方で、12時間以内（さらに早期）に内視鏡を施行するべきかどうかについては、推奨とも非推奨とも提言できないとしている。

Up To Dateも調べてみた

Approach to acute upper gastrointestinal bleeding in adults

Upper endoscopy — Upper endoscopy is the diagnostic modality of choice for acute upper GI bleeding ([algorithm 1](#)) [54,55]. Endoscopy has a high sensitivity and specificity for locating and identifying bleeding lesions in the upper GI tract. In addition, once a bleeding lesion has been identified, therapeutic endoscopy can achieve acute hemostasis and prevent recurrent bleeding in most patients. Early endoscopy (within 24 hours) is recommended for most patients with acute upper GI bleeding, though whether early endoscopy affects outcomes and resource utilization is unsettled. For patients with suspected variceal bleeding, endoscopy should be performed within 12 hours of presentation. (See '[Early endoscopy](#)' below and '[Methods to achieve hemostasis in patients with acute variceal hemorrhage](#)', section on 'Initial management' and '[Overview of the treatment of bleeding peptic ulcers](#)', section on 'Endoscopic therapy' and '[Methods to achieve hemostasis in patients with acute variceal hemorrhage](#)', section on 'Management of esophageal varices'.)

同様に上部消化管出血疑いの患者に対しては24時間以内の内視鏡施行が推奨されている。

加えて静脈瘤出血が疑われる患者では12時間以内の内視鏡施行が推奨されている。

しかし、それ以上の早期内視鏡施行については記載がない。

EBMの 5 STEPS

STEP 1 : 疑問の定式化 (PICO)

STEP 2 : 論文の検索

STEP 3 : 論文の批判的吟味

STEP 4 : 症例への適応

STEP 5 : STEP 1 ~ 4の見直し

STEP2：論文の検索

- Pubmedで [acute upper gastrointestinal bleeding, endoscopy, timing] をキーワードに検索を行った。
- 2020年4月に発表されたNew England Journalの論文を見つけた。



Timing of Endoscopy for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding

James Y.W. Lau, M.D., Yuanyuan Yu, Ph.D., Raymond S.Y. Tang, M.D., Heyson C.H. Chan, M.B., Ch.B.,
Hon-Chi Yip, M.B., Ch.B., Shannon M. Chan, M.B., Ch.B., Sally W.Y. Luk, M.B., Ch.B., Sunny H. Wong, Ph.D.,
Louis H.S. Lau, M.B., Ch.B., Rashid N. Lui, M.B., Ch.B., Ting T. Chan, M.B., Ch.B., Joyce W.Y. Mak, M.B., Ch.B.,
Francis K.L. Chan, M.D., and Joseph J.Y. Sung, M.D.

[N Engl J Med . 2020 Jul 23;383\(4\):e19.\(PMID : 32706541\)](#)

本論文のPICO

P：状態が安定して持続出血のない上部消化管出血の患者
(Glasgow-Blatchford score12点以上) に対して

I：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

C：6～24時間以内の早期内視鏡と比較して

O：30日後の全死亡率を改善させるか

Patients -inclusion criteria- (本文p2-3)

急性上部消化管出血の明白な症状（吐血、メレナ、その両方）

救急外来もしくは内科入院となった患者

他の内科的疾患で入院中の患者

Glasgow-Blatchford scoreが12点以上

GBSのカットオフはなぜ12点？

-Protocol-

Protocol p16

- GBS ≥ 12 は院内死亡を予測するのに90%の特異度を有している。
内視鏡検査の遅れがGBS ≥ 12 の患者の死亡数を有意に増加させる
ことも示されている。

Endoscopy 2011;43:300-6.

この研究はより早期の内視鏡検査（6時間以内）がGBS ≥ 12 のハイリスク患者に利益をもたらすかどうかを検証する試験デザインとしている。

Patients -exclusion criteria- (本文p2-3)

18歳未満

インフォームドコンセントを取得できない

妊婦

他疾患の末期で瀕死の状態

ショック状態※もしくは初期蘇生で状態が安定しない

※：収縮期血圧が90mmHg以下もしくは脈拍が110回/分以上で定義

Methods

- デザイン
 - オープンラベルの前向きランダム化比較試験
- 期間/施設
 - 2012年7月～2018年10月
 - 香港の単施設研究（香港中華大学）
 - 誘致人口130万人の大学付属の三次医療機関

倫理への配慮（本文p2）

- 全患者から書面でのインフォームドコンセントを取得している。
- 倫理委員会の承認を得ており、試験期間中倫理的・科学的監督が行われている。

Intervention/Comparison

急性上部消化管出血の明白な徴候を有し、GBS $\geq$ 12点と判断



消化器内科コンサルト



入院時にPPI（エソメプラゾール）の大量・持続投与を行う
（80mg bolus後に8mg/hで持続投与）



静脈瘤出血が疑われる患者には血管作動薬と抗菌薬投与※
（肝疾患の既往、肝硬変の所見、食道静脈瘤の出血歴）



※ 血管作動薬と抗菌薬の薬剤名は記載なし

コンサルト後6時間以内に
緊急内視鏡を行う
（Urgent-endoscopy group）

コンサルト後6-24時間以内に
早期内視鏡を行う
（Early-endoscopy group）

Early endoscopy groupの内視鏡のタイミング

Early endoscopy groupの内視鏡治療のタイミングについて

①0時～8時に消化器内科コンサルト

同日の午前中の内視鏡検査を施行する（コンサルトから6時間空ける）

②8時～23時59分に消化器内科コンサルト

翌日の午前中の内視鏡検査を施行する

※ただし経過観察中に再出血の徴候（鮮血の吐血や血便、ショック）がみられた場合には緊急内視鏡を施行した

Intervention/Comparison

内視鏡治療について

①活動性出血や露出血管を有する胃十二指腸潰瘍

クリッピングもしくは熱凝固法で治療を行う

②胃静脈瘤もしくは食道静脈瘤による出血

バンド結紮もしくはシアノアクリレート注入での硬化療法を行う

→これらの治療を行なった後、72時間でPPIの持続投与を終了する

Outcomes (本文p3)

Primary Endpoint

- ① 無作為化後の30日以内のあらゆる原因による死亡

Secondary Endpoint

- ① 初回内視鏡検査での治療の有無
- ② 再出血
- ③ 入院もしくはICU滞在期間
- ④ 追加での内視鏡治療
- ⑤ 止血のための緊急手術またはIVR
- ⑥ 輸血
- ⑦ 無作為化後30日以内の有害事象

Statistical analysis (本文p3-4)

- 全例でIntention-to-treat解析が行われた。
- 必要サンプルサイズは、1群あたり258人と計算した。
- 検出力80%、 $\alpha=0.05$ (5%)
- 対象群の30日死亡率を16%、死亡率の差を8%と想定した。
- 相対死亡率50%以上を有意とした。

死亡率16%の設定について Protocol p20

本グループは20年以上にわたって上部消化管出血の患者のデータをプロスペクティブに登録してきた。GBS ≥ 12 の患者は全体の21%であり、これらの患者は全員入院後24時間以内に内視鏡検査を施行されている。これらの患者の30日以内の再出血率は16.1%で死亡率も同様に16.1%であった。緊急内視鏡治療により再出血率、死亡率が50%減ると仮定し、必要とされるサンプルサイズを258人に設定した。

STEP3：論文の批判的吟味①

①介入群と対照群は同じ予後で開始したか

- a)患者の割付はランダムだったか
- b)割付結果は隠蔽化されていたか
- c)既知の予後因子は群間で似ていたか

②研究の進行とともに予後のバランスは維持されたか

- a)研究進行中の盲検化はどの程度だったか

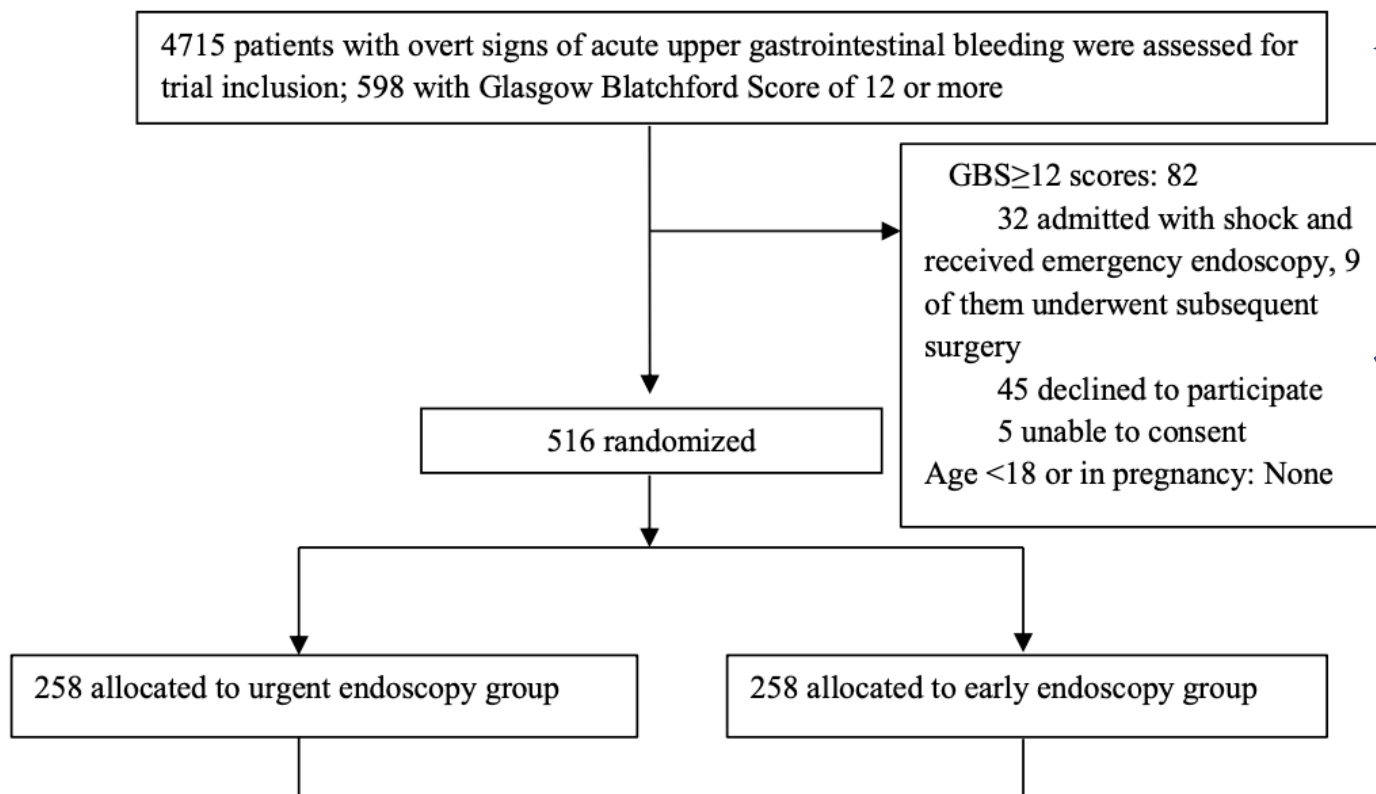
③研究完了時点で、両軍の予後のバランスは取れていたか

- a)追跡は完了しているか
- b)患者は割付けられた集団で解析されたか
- c)試験は早期中止されたか

④サンプルサイズは十分か

①介入群と対照群は同じ予後で開始したか

- a) 患者の割付はランダムだったか
- b) 割付結果は隠蔽化されていたか



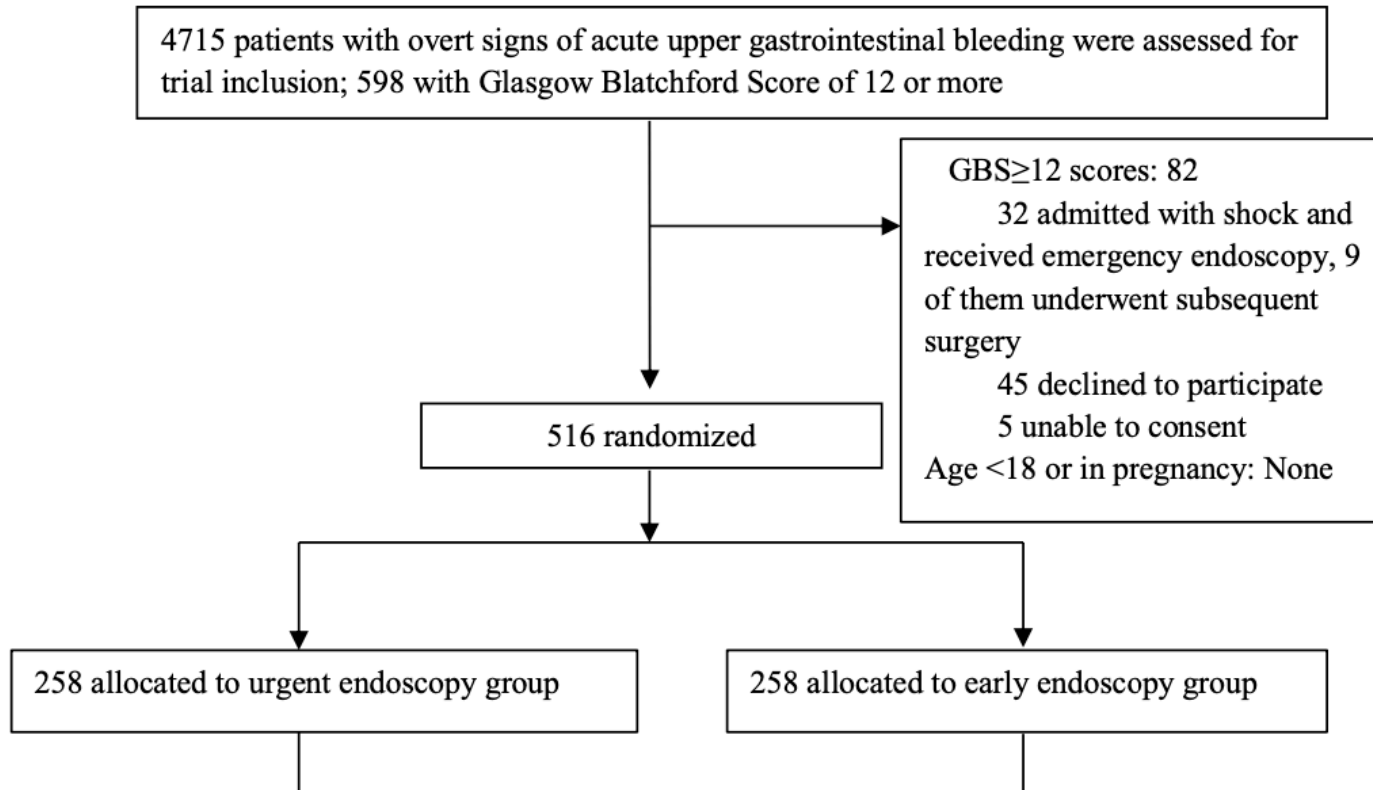
上部消化管出血を疑う4715人のうち
598人がGBS ≥ 12 を満たした

GBS ≥ 12 を満たす患者のうち82人が
除外された

- ・ショックのため緊急内視鏡を施行
：32人（そのうち9人が手術施行）
- ・参加拒否：45人
- ・インフォームドコンセントが
得られなかった：5人
- ・18歳未満および妊婦はいなかった

①介入群と対照群は同じ予後で開始したか

- a) 患者の割付はランダムだったか
- b) 割付結果は隠蔽化されていたか



患者の割付はランダムだったか

- コンピューターで作成した無作為化シーケンスを用いて患者を1 : 1の比率でランダムに振り分けた
- 患者からインフォームドコンセントが得られ次第webベースのプログラムにレジデントがログオン
- 患者毎に番号を作成し治療法を割り付けた

割付結果は隠蔽化されていたか

- 治療内容が緊急もしくは早期内視鏡のため、医師と患者は盲検化されていなかった

①介入群と対照群は同じ予後で開始したか

c)既知の予後因子は群間で似ていたか

上部消化管出血の予後因子についてACPガイドラインを参照した

Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline Recommendations From the International Consensus Group

Ann Intern Med. 2019 Dec 3; 171(11): 805–822.

Glasgow Blatchford Score(GBS)

- ・ 緊急内視鏡の必要度、再出血と死亡のリスク

Rockall score

- ・ 再出血と死亡のリスク

AIMS65

- ・ 死亡のリスク

- ・ 予後因子に関しては記載はないが、予後予測として左記のスコアリングが明記されている。
- ・ それぞれのスコアの評価項目が今回二群間で比較されているか調べた。

①介入群と対照群は同じ予後で開始したか

c)既知の予後因子は群間で似ていたか

上部消化管出血 各スコアリングの評価項目

	GBS	Rockall score	AIMS65
評価項目	収縮期血圧	年齢	年齢
	血色素量	ショック	収縮期血圧
	尿素窒素	合併疾患	血清アルブミン
	心拍数	内視鏡所見	PT-INR
	メレナ	内視鏡での出血徴候	精神発達遅滞
	合併疾患		
評価	2点以上で24時間以内の内視鏡検査	2点以下で再出血・死亡の低リスク	院内死亡率の予測値

①介入群と対照群は同じ予後で開始したか

c)既知の予後因子は群間で似ていたか

上部消化管出血 各スコアリングの評価項目

	GBS	Rockall score	AIMS65
評価項目	収縮期血圧	年齢	0点：病変なし マロリーワイス 1点：消化性潰瘍 びまん性病変 食道炎 2点：上部消化管悪性所見
	血色素量	ショック	
	尿素窒素	合併疾患	
	心拍数	内視鏡所見	
	メレナ	内視鏡での出血徴候	
	合併疾患		
評価	2点以上で24時間 以内の内視鏡検査	2点以下で再出血・ 死亡の低リスク	予測値

①介入群と対照群は同じ予後で開始したか(本文p5)

c)既知の予後因子は群間で似ていたか

論文中に記載がない予後因子はあるか

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients.*		
Characteristics	Urgent-Endoscopy Group (N=258)	Early-Endoscopy Group (N=258)
Age — yr	69.6±16.0	71.4±14.9
Male sex — no. (%)	157 (60.9)	168 (65.1)
Hemoglobin level on admission — g/dl	7.4±1.8	7.2±1.6
Systolic blood pressure — mm Hg	109.6±22.1	107.8±20.8
Systolic blood pressure <90 mm Hg — no. (%)	46 (17.8)	37 (14.3)
Heart rate >100 beats/min — no. (%)	85 (32.9)	92 (35.7)
Glasgow-Blatchford score†	13.7±1.5	13.7±1.6
Glasgow-Blatchford score category — no. (%)		
12 to 14	193 (74.8)	183 (70.9)
15 to 23	65 (25.2)	75 (29.1)
Bleeding during hospitalization — no. (%)‡	22 (8.5)	20 (7.8)
Coexisting diseases — no. (%)		
Ischemic heart disease	33 (12.8)	29 (11.2)
Cancer	31 (12.0)	25 (9.7)
Renal disease	25 (9.7)	21 (8.1)
Liver cirrhosis	11 (4.3)	10 (3.9)
History of bleeding peptic ulcers — no. (%)	49 (19.0)	41 (15.9)
Risk factors for peptic ulcer disease — no. (%)		
NSAID use	42 (16.3)	45 (17.4)
Aspirin use	77 (29.8)	65 (25.2)
Clopidogrel use	3 (1.2)	4 (1.6)
Warfarin or direct oral anticoagulant use	7 (2.7)	10 (3.9)

Endoscopic findings		
Peptic ulcer — no. (%)	158 (61.2)	159 (61.6)
Gastric ulcer	69	77
Duodenal ulcer	81	74
Anastomotic ulcer or jejunal ulcer	4	4
Esophageal ulcer	4	4
Esophageal or gastric varices — no. (%)	25 (9.7)	19 (7.4)
Other findings on endoscopy — no. (%)§	72 (27.9)	75 (29.1)
No abnormality detected — no.	3	12

- 性別、心拍数、併存症、GBS、消化管潰瘍の既往、抗血栓薬内服、内視鏡所見は記載されており、記載の限りでの集団特性は同等と判断している。
- 一方でRockall scoreの評価項目である、内視鏡での出血徴候に関しては記載がなく、またAIMS65の評価項目でのアルブミンやPT-INR、精神発達についても患者特性に記載がない。
- 悪性腫瘍による出血はother findingsと他の原因と一括に記載され、両群間での比較はなされていない。

内視鏡施行のタイミングについて（本文p6）

Table 2. Timing of Endoscopy.*

Measure	Urgent-Endoscopy Group (N=258)	Early-Endoscopy Group (N=258)
Time from presentation to gastroenterologic consultation — hr†	7.4±6.2	8.0±7.1
Time from gastroenterologic consultation to endoscopy — hr	2.5±1.7	16.8±6.8
Time from presentation to endoscopy — hr‡	9.9±6.1	24.7±9.0
Distribution of time from gastroenterologic consultation to endoscopy — no./total no. (%)‡		
≤6 hr	249/255 (97.6)	15/253 (5.9)
>6–12 hr	5/255 (2.0)	44/253 (17.4)
>12–18 hr	0/255	60/253 (23.7)
>18–24 hr	0/255	131/253 (51.8)
>24 hr	1/255 (0.4)	3/253 (1.2)
Time of gastroenterologic consultation — no. (%)		
6 a.m. to 11:59 a.m.	70 (27.1)	49 (19.0)
Noon to 5:59 p.m.	140 (54.3)	135 (52.3)
6 p.m. to 11:59 p.m.	35 (13.6)	48 (18.6)
Midnight to 5:59 a.m.	13 (5.0)	26 (10.1)
Time of endoscopy — no. (%)‡		
6 a.m. to 11:59 a.m.	31/255 (12.2)	152/253 (60.1)
Noon to 5:59 p.m.	128/255 (50.2)	84/253 (33.2)
6 p.m. to 11:59 p.m.	83/255 (32.5)	13/253 (5.1)
Midnight to 5:59 a.m.	13/255 (5.1)	4/253 (1.6)
Endoscopy not performed — no. (%)	3/255 (1.2)	5/253 (2.0)

消化器内科コンサルトから内視鏡施行まで
 ・ Urgent群 **2.5時間** vs. Early群 **16.8時間**

来院から内視鏡施行まで
 ・ Urgent群 **9.9時間** vs. Early群 **24.7時間**

コンサルトから内視鏡までの時間分布
 ・ Urgent群は**97.6%**が6時間以内に施行
 ・ Early群は**92.9%**が6-24時間以内に施行

消化器内科コンサルトの時間帯
 ・ 両群ともに**12-18時までが50%以上**

Urgent Endoscopy-group

Early Endoscopy-group

254 completed assigned intervention
3 did not receive endoscopy
1 died before endoscopy probably from ongoing bleeding
1 with acute pulmonary edema and no sign of active bleeding after admission
1 declined endoscopy
Six had endoscopy > 6 hours (between 6-12 hours in 5 and one on day 3).

258 finished 30-day follow-up

258 were included in the intention-to-treat analysis

230 completed assigned intervention
4 died before scheduled endoscopy
2 died after sudden cardiac arrest probably from ongoing bleeding
1 died from acute coronary syndrome
1 died from ruptured thoracic aortic aneurysm
One declined endoscopy
20 received emergency endoscopy
11 shock
6 hematemesis
2 fresh melena
1 with significant drop in hemoglobin
3 postponed endoscopy
1 warfarin overdose with INR too high
1 with sepsis
1 with diagnosis of small bowel obstruction

258 finished 30-day follow-up

258 were included in the intention-to-treat analysis

割付された全員が30日間のフォローアップを受け、
全例にITT解析がなされた

230人が介入完遂

5人が内視鏡施行されず
うち4人が内視鏡施行前に死亡

- ・ 2人が進行性出血で心停止
- ・ 1人が心筋梗塞
- ・ 1人が大動脈瘤破裂

- ・ 1人が内視鏡検査の拒否

20人に緊急内視鏡施行

- ・ 11人がショック
- ・ 6人が吐血
- ・ 2人が下血
- ・ 1人が血色素量低下

3人が内視鏡延期となった

- ・ ワーファリン過量
- ・ 敗血症
- ・ 小腸閉塞

254人が介入完遂

- 3人が内視鏡施行せず
- ・ 進行性出血による死亡
 - ・ 急性肺水腫で入院し活動性出血の所見なし
 - ・ 内視鏡検査の拒否

6人が6時間以上経過後に内視鏡を施行された

- ・ 6-12時間以内に5人
- ・ 3日目に1人

②研究進行中の盲検化について

a)研究進行中の盲検化はどの程度だったか

- ・ 割付はコンピューターによるランダム化が行われ、盲検化されていた。
- ・ 治療内容が6時間以内の内視鏡施行と6－24時間以内の内視鏡施行であったため、医師と患者は盲検化はなされていなかった。

③研究完了時点で、両群の予後のバランスは取れていたか

a)追跡は完了しているか

b)患者は割付けられた集団で解析されたか

c)試験は早期中止されたか

- ・ 両群とも30日間のフォローアップを受けている。
- ・ ランダム割付された集団においてITT解析された。
- ・ 試験は中止されておらず、完了している。

STEP3：論文の批判的吟味②

①治療効果の大きさはどれくらいか

a)RRR、ARR、NNTはどれくらいか

②治療効果の推定値はどれくらい正確か

a)上記それぞれの95%信頼区間の範囲は適切か；広すぎないか

結果：Primary Endpoint（本文p8）

Table 3. Primary and Secondary End Points.*				
Outcome	Urgent-Endoscopy Group (N=258)	Early-Endoscopy Group (N=258)	Relative Risk or Hazard Ratio (95% CI) [†]	P Value
Primary end point				
Death from any cause within 30 days — no. (%)	23 (8.9)	17 (6.6)	1.35 (0.72–2.54)	0.34

- 全死因による死亡率：
Urgent-Endoscopy Group 8.9% vs Early-Endoscopy Group 6.6%
- HR 1.35 95%CI [0.72 - 2.54] ; P = 0.34 > 0.05
- 群間差は2.3% 95% CI [-2.9 - 6.9]

両群間で全死因死亡率に有意差を認めなかった

治療効果の大きさはどれくらいか

	死亡	生存	合計
Urgent Endoscopy	23	235	258
Early Endoscopy	17	241	258

- ・ RRR (相対リスク増加) : 35.3%
- ・ ARR (絶対リスク増加) : 2.23%
- ・ NNH (number needed to harm) : 44.8

Secondary Endpoint (本文p8)

Table 3. Primary and Secondary End Points.*

Outcome	Urgent-Endoscopy Group (N=258)	Early-Endoscopy Group (N=258)	Relative Risk or Hazard Ratio (95% CI) [†]	P Value
Primary end point				
Death from any cause within 30 days — no. (%)	23 (8.9)	17 (6.6)	1.35 (0.72–2.54)	0.34
Secondary end points				
Further bleeding — no. (%) [‡]				
Within 7 days	15 (5.8)	14 (5.4)	1.07 (0.53–2.17)	
Within 30 days	28 (10.9)	20 (7.8)	1.46 (0.83–2.58)	
Source of further bleeding — no.				
Bleeding peptic ulcers	19	12		
Bleeding esophagogastric varices	4	3		
Other	5	5		
Treatment for bleeding				
Endoscopic treatment administered during initial endoscopy — no. (%)	155 (60.1)	125 (48.4)	1.24 (1.06–1.46)	
Endoscopic treatment for bleeding ulcers — no. of patients/total no. with ulcers	109/158	81/159	1.35 (1.13–1.63)	
Endoscopic treatment for varices — no. of patients/total no. with varices	20/25	17/19	0.89 (0.70–1.15)	
Endoscopic treatment for other conditions — no. of patients/total no. of patients	26/72	27/75	1.02 (0.66–1.56)	
Surgical treatment — no. (%)	2 (0.8)	1 (0.4)	2.00 (0.18–21.92)	
Angiographic embolization — no. (%)	3 (1.2)	2 (0.8)	1.50 (0.25–8.90)	
Median duration of hospitalization after randomization (range) — days [§]	5 (4–9)	5 (3–8)		
ICU admission — no. (%)	4 (1.6)	3 (1.2)	1.33 (0.30–5.90)	
Red-cell transfusion — no. (%)	231 (89.5)	234 (90.7)	0.99 (0.93–1.05)	
Units of red cells received by transfusion	2.4±2.3	2.4±2.1		

30日以内の再出血率：

Urgent 10.9% vs. Early 7.8%

HR 1.46 95%CI [0.83 – 2.58]

群間差3.1% 95%CI [-1.9 – 8.1]

→再出血率に群間差は認めなかった

出血に対する内視鏡治療：

Urgent 60.1% vs. Early 48.4%

HR 1.24 95%CI [1.06-1.46]

群間差11.6% 95%CI [0.3 – 20.0]

→Urgent群に内視鏡治療を多く要した

入院期間、ICU入室率、
輸血を受けた患者数、
赤血球輸血のパック数は
両群で同程度だった

論文中のLimitation（本文p9）

- 初期蘇生に反応しないショック例を除外しているため、緊急の介入が必要とされる出血とショックの患者には一般化できない。
- 24時間体制で内視鏡検査を実施している施設での研究であり、同様のサポートを行っていない患者では適用できない。
- 静脈瘤出血患者の割合は少なかったため、食道・胃静脈瘤の有病率の高い地域には適用できないかもしれない。

そのほか考えられるLimitation（私見）

- GBS 12点以上という基準はGBS 2点以上で緊急内視鏡を行うという一般的な基準と一致しない。
- Early群において、想定された死亡率よりも実際の死亡率が低く、サンプルサイズの出力不足が懸念される。
- 受診から内視鏡検査施行までの平均時間がUrgent群で 9.9 ± 6.1 時間と非常に長い点も死亡率に差が出にくい要因と思われる。
- Early群では内視鏡治療を要した患者の割合が少なかったが、これは本邦で保険適応のないPPIの大量投与と持続投与が寄与した可能性が考慮される。

結果を言葉にする

状態の安定した上部消化管出血で入院した患者において、
消化器内科へコンサルテーション後、6時間以内に緊急
内視鏡検査を施行することは6～24時間以内での早期検
査と比較して30日死亡を改善させない。

STEP4：症例への適応

-論文結果の症例への適用妥当性-

- ①研究対象は自身の診療における患者に似ていたか
- ②患者にとって重要な結果は全て考慮されたか
- ③見込まれる治療の利益は、考えられる害やコストに見合うか

STEP4：症例への適応

研究対象は自身の診療における患者に似ていたか

- 本患者の輸血（初期蘇生）後のGBSは14点であり他のinclusion criteriaも満たしていた。ショックを始めexclusion criteriaを満たさない。
- 本研究では受診から内視鏡検査施行までの平均時間がUrgent群で 9.9 ± 6.1 時間と非常に長く、“当直中”の内視鏡施行の判断根拠になりにくい。
- 本症例では出血の原因として悪性腫瘍が疑われており、Rockall scoreでも悪性腫瘍による出血はハイリスクとなるが、本研究ではそれは考慮されていない。
- PPIの大量投与、持続投与は本邦では保険適応がない。

STEP4：症例への適応

患者にとって重要な結果は全て考慮されたか
見込まれる治療の利益は、考えられる害やコストに見合うか

- Urgent群とEarly群では30日死亡率と再出血率では有意差を認めなかった。
- 内視鏡治療を要した患者の割合はEarly群で低かったため、翌日に内視鏡を施行することで止血術のコストを削減できる可能性がある。
- 夜間、消化器内科医が常駐していない病院においては夜間の呼び出しによる消化器内科スタッフの負担を減少させることができる。
- 想定よりもEarly群の死亡率が低く、サンプルサイズの出力不足は懸念される。

STEP 5 : Step 1 ～ 4の見直し

STEP 1 : 疑問の定式化 (PICO)

STEP 2 : 論文の検索

STEP 3 : 論文の批判的吟味

STEP 4 : 症例への適応

STEP 5 : Step 1 ～ 4の見直し

STEP 1 : PICOに従って論文を検索した

STEP 2 : Pubmedで検索したRCTを選択した

STEP 5 : Step 1 ～ 4の見直し

STEP 3 :

- 単一施設での試験であり、患者の割付はランダムであった。
- 患者特性で予後因子も概ねカバーされており、群間差を認めなかった。
- 予後不良因子である悪性腫瘍による出血に関しては比較がなされていない。
- PPIの大量投与・持続投与は本邦で保険適応がない。

STEP 4 :

- 患者の条件は論文の患者群に相当しない。

実臨床でのマネジメント

- PPIの大量・持続投与が不可能な点や、研究自体にサンプルサイズ不足や内視鏡施行時間の点からも本症例で内視鏡検査を緊急で施行するか、翌朝施行するかの判断の根拠には本研究はないと考えた。
- また事前の造影CTで悪性腫瘍による出血が疑われ、再出血・死亡率の予後不良因子と考えた。
- 当院では消化器内科の夜間常駐医が存在する点からコンサルト6時間後まで内視鏡検査を待つメリットは乏しいと考えた。
- 入院後、消化器内科コンサルトから6時間以内に内視鏡治療を施行した。粘膜下腫瘍をみとめたが持続性の出血はみとめなかった。後日生検結果からGISTの診断となり、手術目的に外科紹介となった。