Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2025-04-28

Predicting Inadequate Bowel Preparation When Using Sodium Picosulfate plus Magnesium Citrate for Colonoscopy: Development and Validation of a Prediction Score

岡本，典大

(Degree)
博士（医学）
(Date of Degree)
2024-03-25
(Resource Type)
doctoral thesis
(Report Number)
甲第8890号
(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100490115

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。

（課程博士関係）

学 位 論 文 の 内 容 要 旨

Predicting Inadequate Bowel Preparation When Using Sodium Picosulfate plus Magnesium Citrate for Colonoscopy: Development and Validation of a Prediction Score

大腸内視鏡検査にピコスルファートナトリウム・クエン酸マグネシウムを用いた時の
前処置不良を予測するスコアリングモデルの開発

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
消化器内科学
（指導教員：児玉　裕三　教授）

岡本　典大

【背景】

大腸癌は高生存率の要素である「早期発見が可能、進行が遅い、治療法が確立している」を満たす癌であるにもかかわらず、その死亡率は減少していない。その原因の一つとして大腸内視鏡検査の受診率が低いことがあげられる。健診で便潜血検査が陽性と指摘されても、その後の大腸内視鏡検査の受診率は69.7%に留まる。大腸内視鏡検査では腸管内容物を取り除く必要があるため、腸管洗浄剤による前処置が不可欠である。しかしながら、これまでの洗浄剤は量の多さ、味の悪さなどが大腸内視鏡検査を敬遠する原因の一つとなっていた。近年、ピコスルファートナトリウム＋クエン酸マグネシウム（SP＋MC）という新たな腸管洗浄剤が開発された。SP＋MC はオレンジ味で飲みやすく、薬剤自体の摂取量は格段に少なくなった。また、薬剤に加えて摂取する水分は、透明な液体であればなんでも許容される。従来の洗浄剤であるポリエチレングリコール（PEG）を比較したメタアナリシスによると、SP＋MC は患者受容性は高いが、腸管洗浄効果は PEG にやや劣ることが示された。そこで SP+MC で前処置不良となる因子が明らかになれば、十分な洗浄効果が期待できる患者に選択的に SP+MC を使用することができ、十分な洗浄効果と高い患者受容性を両立した大腸内視鏡検査が実現できると考えた。本研究の目的は大腸内視鏡検査において SP＋MC を使用した際に前処置が不良となる因子を同定し、前処置不良患者を予測するスコアリングモデルを開発することである。

【方法】

2021 年 6 月から 2022 年 4 月の間に神戸大学医学部附属病院と田中内科クリニックにおいて、大腸内視鏡検査を受けた 20 歳以上の症例を前向きに登録し、患者の背景、大腸内視鏡検査の詳細、満足度評価アンケートの結果に関するデータを収集した。除外基準は重度の腎不全、肝不全、心不全の症例、コントロール不良の高血圧の症例、消化管の切除歴のある症例、腸閉塞や消化管穿孔の疑いのある症例とした。腸管洗浄は検査前日の夕食後に SP＋MC1 包を 150mL の水に溶かし内服し、その後水分を 1250mL 以上摂取し、当日は検査 5 時間前に SP+MC1 包を 150mL の水に溶かして内服し、その後、750mL の水分を摂取する方法で行った。前処置の評価は、Boston Bowel Preparation Scale（BBPS）を用いた。BBPS は大腸の 3 つのセグメント（盲腸と上行結腸を含む右側結腸、肝・脾弯曲部を含む横行結腸、下行結腸から直腸を含む左側結腸）を下記の 4 段階で評価する方法である。0：固形便のため粘膜が見えない、1：結腸の粘膜の一部が見えるが、他の部分は染色、残留便、および/または不透明な液体のためによく見えない、2：わずかな残留染色、便の小片および/または不透明な液体が見られるが、大腸の粘膜はよく見える、3：大腸の粘膜全体がよく可視化されており、残留染色、便の小片、または不透明な液体がない。各セグメントを BBPS スコア 0～3 で点数をつけ、合計 0～9 点で評価した。前処置不良は BBPS スコアの合計が 6 未満、または個々のセグメントのスコアが一つでも 2 未満のものと定義した。主要評価項目は大腸内視鏡検査を受けた患者における前処置不良となる因子を同定することとし、副次評価項目は前処置不良の頻度、腺腫発見率、有害事象、盲腸挿管時間、患者満足度とした。

【結果】

1. 患者背景

対象期間内で合計 350 名の症例を登録した。性別は男性、女性ともに 175 例であり、平均年齢は 59.9 歳、American Society of Anesthesiologists physical status（以下 ASA-PS）は class1 が 190 例（54.3%）、class2 が 157 例（44.9%）、class3 が 3 例（0.9%）であった。併存疾患は神経疾患が 3 例（0.9%）、糖尿病が 28 例（8.0%）、炎症性腸疾患が 25 例（7.1%）であった。下剤に関しては、服用していないが 295 例（84.3%）、1 種類の服用が 45 例（12.9%）、2 種類以上の服用が 10 例（2.9%）であった。排便習慣に関しては毎日が 265 例（75.7%）、2-3 日に 1 回が 70 例（20.0%）、3 日以上排便がないは 5 例（4.3%）であった。また精神疾患の薬剤は 24 例（6.9%）で使用されていた。

2. 大腸内視鏡検査と腸管洗浄効果、患者満足度アンケート

大腸内視鏡検査の平均盲腸挿管時間は 5.4 分で、腺腫発見率は 54.9％であった。大腸癌は 19 例（5.4％）で発見された。腸管洗浄剤関連の偶発症としては吐き気が 10 例（2.9%）、腹痛が 5 例（1.4%）、めまいが 1 例（0.3%）、動悸が 1 例（0.3%）であった。BBPS に基づく全大腸における腸管洗浄効果の平均は 7.4 点であった。良好な前処置が得られた症例は 295 例（84.3％）で右側結腸の BBPS スコアが 2.2 で他のセグメントと比べて最も低かった。患者満足度アンケートでは 344 例（98.5％）が指示通りに SP+MC を服用することができ、335 例（95.7%）の患者が苦痛なく SP+MC を服用することができ、305 例（87.1%）の患者が今後の大腸内視鏡検査でもこの洗浄剤を希望すると回答した。

3. 前処置不良のリスク因子と前処置不良を予測するスコアリングシステムの開発

前処置が良好な症例と不良な症例を比較すると、前処置不良例では ASA-PS が class3（p=0.05）糖尿病の併存（p < 0.0001)、下剤の使用（p < 0.0001)、排便習慣が毎日ない（p = 0.0065)、精神疾患の薬物の使用（p < 0.0001)の割合が多かった。多変量解析では前処置不良のリスク因子として、ASA-PSclass3（OR、1.34；95％CI、0.75-40.51；p＝0.84)、糖尿病の併存（OR、4.42；95％CI、1.64-11.42；p＝0.0024)、下剤の使用（OR、6.14；95％CI、1.73-7.62；p＝0. 00058)、排便習慣が毎日ない（OR, 1.64; 95% CI, 0.61-3.22; p = 0.16)、精神疾患の薬物の使用（OR, 6.14; 95% CI, 2.30-16.19; p = 0.0023）が同定された。OR を基にして各因子の重みづけを行うと、ASA-PSclass3（1 点)、糖尿病合併（5 点)、下剤の使用（4 点)、排便習慣が毎日ない（2 点)、精神疾患の薬剤の使用（6 点）となり、合計 0～15 点のリスクスコアリングモデルを作成することができた。このスコアリングモデルを bootstrap 法にて内部検証を行うと、ROC curve は 0.75（95% CI, 0.68-0.82)、slope は 1.03(95% CI, 0.71-1.40)であり十分な識別能と判別能を有していた。

【考察】

本研究は SP+MC を使用した際に前処置不良を予測するスコアリングモデルを開発した初めての臨床研究である。今回の結果では SP+MC は 95.7%と高い受容性を示した。また同定された 5 つの前処置不良のリスク因子に基づき、開発した前処置不良を予測するスコアリングモデルは十分な識別能と判別能を有していた。そのため、このモデルを使用することで、高い受容性のある SP+MC を十分な洗浄効果が期待できる患者に選択的に使用できると考える。

前処置不良のリスク因子は過去の先行研究にていくつか報告されている。大きく分けて、消化管蠕動低下に関与する因子と服薬コンプライアンスに関与する因子に分けられる。今回、実臨床で使用しやすい前処置不良を予測するモデルの開発が目的であるため、後者の因子については検討していない。本研究で得られた 5 つのリスク因子は既報でも前処置不良のリスク因子として報告されており、いずれも消化管蠕動の低下と関連していた。ASA-PS は患者の臨床状態を反映していることから、前処置不良のリスク因子であることが報告されている。糖尿病患者では消化管蠕動が低下し、通過時間の遅延や便秘症状を引き起こすことが報告されている。精神疾患に対する治療薬は抗コリン作用を有しているものがあり、蠕動障害と関与していることが報告されている。

PEG 製剤を含む既存の腸管洗浄剤で良好な前処置が得られる頻度は 71.3-93.5%と報告されており、85%以上の洗浄効果が期待できれば十分な腸管洗浄方法であると考えた。我々のスコアリングモデルではリスクスコアが 3 点を超えると、前処置不良の推定リスクも 15.7 %を超えることから、2 点以下の患者には SP+MC を、3 点以上の患者には SP+MC 以外の腸管洗浄剤を優先することを提案する。2 点以下症例は本研究では 255 例（72.9%）を占めていることから、実臨床に応用しても多くの患者に SP＋MC が使用できると考える。

【結語】

SP+MC を使用した腸管洗浄の際に、洗浄効果不良となる症例を事前に予測できるスコアリングモデルを開発した。

神戸大学大学院医学(系)研究科（博士課程）

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲　第3385号	氏　　名	岡本　典大
論文題目 Title of Dissertation	大腸内視鏡検査にピコスルファートナトリウム・クエン酸マグネシウムを用いた時の前処置不良を予測するスコアリングモデルの開発 Predicting Inadequate Bowel Preparation When Using Sodium Picosulfate plus Magnesium Citrate for Colonoscopy: Development and Validation of a Prediction Score		
審査委員 Examiner	主　　査 Chief Examiner 掛地吾弘 副　　査 Vice-examiner 矢野育子 副　　査 Vice-examiner 坂口一彦		

（要旨は１，０００字～２，０００字程度）

【背景】

大腸癌は高生存率の要素である「早期発見が可能、進行が遅い、治療法が確立している」を満たす癌であるにもかかわらず、その死亡率は減少していない。健診で便潜血検査が陽性と指摘されても、その後の大腸内視鏡検査の受診率は69.7%に留まる。大腸内視鏡検査では腸管洗浄剤による前処置が不可欠である。近年、ピコスルファートナトリウム＋クエン酸マグネシウム（SP＋MC）という新たな腸管洗浄剤が開発された。本研究の目的は大腸内視鏡検査においてSP＋MCを使用した際に前処置が不良となる因子を同定し、前処置不良患者を予測するスコアリングモデルを開発することである。

【方法】

2021年6月から2022年4月の間に神戸大学医学部附属病院と田中内科クリニックにおいて、大腸内視鏡検査を受けた20歳以上の症例を前向きに登録し、患者の背景、大腸内視鏡検査の詳細、満足度評価アンケートの結果に関するデータを収集した。腸管洗浄は検査前日の夕食後にSP＋MC1包を150mLの水に溶かし内服し、その後水分を1250mL以上摂取し、当日は検査5時間前にSP+MC1包を150mLの水に溶かして内服し、その後、750mLの水分を摂取する方法で行った。前処置の評価は、Boston Bowel Preparation Scale（BBPS）を用いた。BBPSは大腸の3つのセグメント（盲腸と上行結腸を含む右側結腸、肝・脾弯曲部を含む横行結腸、下行結腸から直腸を含む左側結腸）を下記の4段階で評価する方法である。0：固形便のため粘膜が見えない、1：結腸の粘膜の一部が見えるが、他の部分は染色、残留便、および/または不透明な液体のためによく見えない、2：わずかな残留染色、便の小片および/または不透明な液体が見られるが、大腸の粘膜はよく見える、3：大腸の粘膜全体がよく可視化されており、残留染色、便の小片、または不透明な液体がない。各セグメントをBBPSスコア0～3で点数をつけ、合計0～9点で評価した。前処置不良はBBPSスコアの合計が6未満、または個々のセグメントのスコアが一つでも2未満のものと定義した。主要評価項目は大腸内視鏡検査を受けた患者における前処置不良となる因子を同定することとし、副次評価項目は前処置不良の頻度、腺腫発見率、有害事象、盲腸挿管時間、患者満足度とした。

【結果】

1.患者背景：対象期間内で合計350名の症例を登録した。併存疾患は神経疾患が3例（0.9%）、糖尿病が28例（8.0%）、炎症性腸疾患が25例（7.1%）であった。

2.大腸内視鏡検査と腸管洗浄効果、患者満足度アンケート：大腸内視鏡検査の平均盲腸挿管時間は5.4分で、腺腫発見率は54.9%であった。大腸癌は19例（5.4%）で発見された。腸管洗浄剤関連の偶発症としては吐き気が10例（2.9%）、腹痛が5例（1.4%）、めまいが1例（0.3%）、動悸が1例（0.3%）であった。BBPSに基づく全大腸における腸管洗浄効果の平均は7.4点であった。良好な前処置が得られた症例は295例（84.3%）で右側結腸のBBPSスコアが2.2で他のセグメントと比べて最も低かった。

患者満足度アンケートでは344例（98.5%）が指示通りにSP+MCを服用することができ、335例（95.7%）の患者が苦痛なくSP+MCを服用することができ、305例（87.1%）の患者が今後の大腸内視鏡検査でもこの洗浄剤を希望すると回答した。

3.前処置不良のリスク因子と前処置不良を予測するスコアリングシステムの開発：前処置が良好な症例と不良な症例を比較すると、前処置不良例ではASA-PSがclass3、糖尿病の併存、下剤の使用、排便習慣が毎日ない、精神疾患の薬物の使用の割合が有意に多かった。多変量解析では前処置不良のリスク因子として、ASA-PSclass3、糖尿病の併存、下剤の使用、排便習慣が毎日ない、精神疾患の薬物の使用が同定された。ORを基にして各因子の重みづけを行うと、ASA-PSclass3（1点）、糖尿病合併（5点）、下剤の使用（4点）、排便習慣が毎日ない（2点）、精神疾患の薬剤の使用（6点）となり、合計0～15点のリスクスコアリングモデルを作成することができた。このスコアリングモデルをbootstrap法にて内部検証を行うと、ROC curveは0.75、slopeは1.03であり十分な識別能と判別能を有していた。

【考察】

SP+MCは95.7%と高い受容性を示した。前処置不良のリスク因子は、消化管蠕動低下に関与する因子と服薬コンプライアンスに関与する因子に分けられる。本研究で得られた5つのリスク因子は既報でも前処置不良のリスク因子として報告されており、いずれも消化管蠕動の低下と関連していた。ASA-PSは患者の臨床状態を反映していることから、前処置不良のリスク因子であることが報告されている。糖尿病患者では消化管蠕動が低下し、通過時間の遅延や便秘症状を引き起こすことが報告されている。精神疾患に対する治療薬は抗コリン作用を有しているものがあり、蠕動障害と関与していることが報告されている。

我々のスコアリングモデルではリスクスコアが3点を超えると、前処置不良の推定リスクも15.7 %を超えることから、2点以下の患者にはSP+MCを、3点以上の患者にはSP+MC以外の腸管洗浄剤を優先することを提案する。2点以下症例は本研究では255例（72.9%）を占めていることから、実臨床に応用しても多くの患者にSP＋MCが使用できると考える。

【結語】

SP+MCを使用した腸管洗浄の際に、洗浄効果不良となる症例を事前に予測できるスコアリングモデルを開発した。

以上、本研究は新たな腸管洗浄剤であるSP+MCを使用した際に前処置不良を予測するスコアリングモデルを開発した初めての臨床研究である。このモデルを使用することで、高い受容性のあるSP+MCを十分な洗浄効果が期待できる患者に選択的に使用できるなど重要な知見を得ており、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。