

(第 12 号様式)

学 位 論 文 の 要 約 (研 究 成 果 の ま と め)

氏 名 富田 英臣

学位論文名 胃内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) の後出血リスクにおよぼす抗凝固薬の影響

【背景】リンパ節転移を伴わない早期胃癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) は外科治療と同等の治療成績を有し広く行われる治療となったが、胃 ESD を施行後に切除後潰瘍から出血する確率は 3.1-6.5%と報告されており、未だに解決されない問題である。抗血栓薬は胃 ESD 後の出血のリスクを高めるとされている。抗血栓薬のうちワルファリン・直接経口抗凝固薬 (DOAC) を含む抗凝固薬は、胃 ESD 後の出血の危険因子であるとともに、休薬により血栓症の頻度が高まり、また発症すると重篤となるため周術期の管理が難しい。過去には抗凝固薬は周術期にヘパリン置換 (HBT) が行われていたが、HBT は血栓塞栓症を減少させず、周術期の出血が増加することが報告されている。申請者は以前、ダビガトラン服用例ではリバーロキサバン服用例よりも胃 ESD 後の出血が低頻度であることを報告したが、症例数が少なく、薬剤の偏りがあるため、DOAC の臨床効果を説明するに十分ではなかった [Yoshio T, Tomida H, 2017 : 参考論文]。胃 ESD 後の出血についての臨床試験は、休薬に伴う血栓症の発生頻度が低いこと、血栓症により重篤な状態となる可能性があることから、前向きな検討は難しい。そのため、全国多施設による後ろ向き研究により、抗凝固薬が胃 ESD 後の出血に与える影響について質の高いエビデンスを構築することを意図した。

【対象と方法】全国 25 施設において 2011 年 11 月から 2016 年 10 月に胃 ESD が実施された抗凝固薬服用の連続症例を登録した。ESD が完遂されなかった症例、術後 30 日以内に別の内視鏡治療および追加外科切除が実施された症例は除外した。抗凝固薬および抗血小板薬は 2014 年に日本消化器内視鏡学会より発表された「抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン」に準じて管理された。胃 ESD 後の出血は、吐血または下血の症状を有し内視鏡的止血術を要する出血、ヘモグロビン 2g/dl 以上の低下と定義した。胃 ESD 後の出血と関連する症例背景、疾患因子について検討し、抽出された後出血の危険因子についてロジスティック回帰モデルを用いた多変量解析により検討した。また DOAC 例において傾向スコアによるマッチング法による出血リスクの検討を行った [Tomida H, Yoshio T, 2020 : 主論文]。なおこの研究は研究開始時に在職していた愛媛県立中央病院倫理委員会 (28-79) により承認されている。

【結果】

1. 症例および病変の特徴 728例 849病変に対して胃ESDが実施された。ワルファリン467例、DOAC261例であり、DOACの内訳はダビガトラン92例、リバーロキサバン103例、アピキサバン45例、エドキサバン21例であった。DOAC例では男性、心房細動例が多かったが、虚血性心疾患例は少なかった。そのため抗血小板薬併用例はワルファリン例に比して少なかったが、CHADS2 score・CHA2DS2-VASCs scoreに差はなかった。

2. ESD周術期の抗血栓薬管理 HBTはワルファリン例の60%、DOAC例の16%で実施されていた。ワルファリン例の36%は中止、4%は内服継続で胃ESDが実施されていた。ワルファリン例の30%、DOAC例の26%で胃ESD当日の抗血小板薬内服が継続されていた。

3. 抗凝固薬別の出血率と抗血小板薬の影響 DOAC例の14%に後出血がみられ、ワルファリン例の18%と比して差はなかった。DOAC各薬剤での後出血率は異なり、ダビガトラン服用例ではワルファリン例(8% vs 18%)、他のDOAC例(8% vs 17%)よりも有意に少なかった。ワルファリン・DOACの両群においてHBTのない休薬例よりもHBT例の後出血率が高く、継続例ではさらに高かった。抗血小板薬併用例では、0, 1剤, 2剤の後出血率が12%, 27%, 50%と抗血小板薬の数が増加するにつれて上昇した。

4. 後出血の危険因子 単変量解析では、後出血リスクを増加させる因子は、65歳以上、男性、ESD後のHBT、抗血小板薬の併用、複数病変、病変径20mm以上であり、ダビガトラン服用、抗凝固薬休薬(HBTなし)は後出血リスクを減少させる因子であった。多変量解析では、65歳以上、抗血小板併用、男性、病変径20mm以上が後出血の独立リスク因子であったが、HBTのない抗凝固薬の休薬は後出血リスクを減らす独立した因子であった。DOAC例に限定した解析では、ダビガトラン服用とDOACの休薬が、後出血率を低下させる独立した因子であった。ダビガトラン例と他のDOAC例において傾向スコアマッチングを行い、91例のマッチしたダビガトラン・他DOACのペアを作成した解析では、ダビガトラン例の後出血率は他のDOAC例よりも有意に低かった。

【考察】胃ESD後の出血に対するDOACの影響は薬剤間で異なり、ダビガトランは後出血リスクを低減した。胃ESD後の出血リスクを避けるために周術期に経口抗凝固薬をダビガトランに切り替えることは合理的な選択肢となると考えられる。

主論文：Tomida H, Yoshio T, Igarashi K, Morita Y, Oda I, Inoue T, Hikichi T, Sumiyoshi T, Doyama H, Tsuji Y, Nishikawa J, Hatta W, Mikami T, Iguchi M, Sumiyama K, Yamamoto K, Kitamura K, Kuribayashi S, Yanagitani A, Uraoka T, Yada T, Hasatani K, Kawaguchi K, Fujita T, Nishida T, Hiasa Y, Fujishiro M; FIGHT-Japan Study Group. Influence of anticoagulants on the risk of delayed bleeding after gastric endoscopic submucosal dissection: a multicenter retrospective study. *Gastric Cancer*. 2020 Jul 18.

doi: 10.1007/s10120-020-01105-0. Epub ahead of print.

参考論文：Yoshio T, Tomida H, Iwasaki R, Horiuchi Y, Omae M, Ishiyama A, Hirasawa T, Yamamoto Y, Tsuchida T, Fujisaki J, Yamada T, Mita E, Ninomiya T, Michitaka K, Igarashi M. Effect of direct oral anticoagulants on the risk of delayed bleeding after gastric endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc*. 2017 Sep;29(6):686-694. doi: 10.1111/den.12859.