

(第7号様式)

学位論文審査結果の要旨

氏名	富田 英臣
審査委員	主査 渡部 祐司 副査 泉谷 裕則 副査 太田 雅明 副査 越智 博文 副査 濱口 直彦

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

学位論文要旨

【背景】内視鏡的粘膜下層剥離術 (endoscopic submucosal dissection: ESD) は広く行われているが、胃 ESD 施行後に潰瘍出血する確率は 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。一方、心・脳血管疾患予防薬として抗血栓薬の使用は増加しており、抗血栓治療継続下に胃 ESD を受ける患者も増加傾向にある。ワルファリン・直接経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulant: DOAC) などの抗凝固薬は胃 ESD 後出血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 (heparin bridging therapy: 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、DOAC 剤の臨床効果を説明するに十分ではなかった。また、胃 ESD 後出血についての前向き臨床試験は困難であることから、全国多施設による後ろ向き研究により、ワルファリンおよび DOAC 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目的とした。

【対象と方法】全国 25 施設で 2011 年 11 月から 2016 年 10 月に胃 ESD が実施された抗凝固薬連続服用症例を登録した。ESD 非完遂例、術後 30 日以内に別の内視鏡治療や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「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」(2014)に準じて管理された。胃 ESD 後の出血は、吐・下血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。さらに症例背景、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。本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 例では男性の割合が多く、心房細動を有する例が多かったが、虚血性心疾患例は少なかった。**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。しかし、DOAC 中ダビガトラン服用例ではワルファリン例 (8% vs 18%, $p=0.018$)、他の DOAC 例 (8% vs 17%, $p=0.033$) よりも有意に後出血が少なかった。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 ($P<0.01$)。

4. 後出血の危険因子 単変量解析では、後出血リスク増加因子は、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、2 群間に症例や病変の特徴に差はなかったが、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。

本学位論文の審査会は令和 3 年 1 月 25 日に開催された。英語での発表後、以下の質疑応答がなされた。1) 対象除外基準の根拠、2) ダビガトランと他の DOAC 薬との薬理学的作用の違い、3) 後出血時期の設定、4) 抗血栓薬投与の背景疾患の違い、5) 施設間の抗血栓薬マネジメントの差、6) 本研究で用いた GL による影響、7) 人種や臓器 (食道や大腸) による差、8) 止血法や ESD 使用デバイスの影響、9) DOAC 拮抗薬の有無の影響、10) 栄養などの他の因子の影響などの多くの質問がなされ、申請者はこれらに的確に回答した。

申請者は、本論文関連領域に対して学位授与に値する十分な見識および能力があることを審査員全員一致で確認し、本論文が学位授与に値すると判定した。