

## 学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 松本 美櫻

### 学 位 論 文 題 名

内視鏡処置における後出血に関わる因子の検討

(The study of factors about post-procedural bleeding in endoscopic interventions )

#### 【背景と目的】

近年内視鏡手技の発展に伴い、内視鏡治療の機会が増加している。内視鏡治療における重要な偶発症のひとつに治療後の出血がある。しかし健常人に対しての検討は多いものの、様々な合併症を持つ患者への治療のリスクは明らかにはなっておらず、また、出血予防として行われている中には明らかなエビデンスのないまま施行されている処置が存在する。

今回我々は経験的に後出血が多いとされるヘパリン置換下及び人工血液透析下の内視鏡治療後の合併症について多施設アンケート調査による観察研究を行った。また、有効性が明らかになっていない大腸ポリープ切除後のクリップ施行の止血予防効果について多施設共同で前向き介入研究を行った。

#### 【対象と方法】

##### 検討 1

2009 年 4 月から 2011 年 3 月の期間、ヘパリン置換下に行った内視鏡治療症例について多施設アンケート調査を行った。ヘパリン置換を行っていない内視鏡治療を対照群とした。休薬開始から内視鏡治療後 2 週間の偶発症（後出血と血栓・塞栓症）の有無と時期、治療の有無、内容を調査し、後出血率、血栓症発生率について検討した。その他の調査項目は、年齢、性別、服用している抗血栓薬（抗凝固薬・抗血小板薬）、抗血栓薬の原疾患、使用したヘパリンの種類、ヘパリン使用量調整の有無、ヘパリン投与前後の凝固能検査の有無と結果、抗血栓薬の再開時期とした。さらに①ワルファリンの術前休薬期間、②ヘパリン置換時の APTT 値、③術後ワルファリンの再開時期④術後ヘパリン中止時の PT-INR、の 4 項目からなるヘパリン置換の遵守スコアを設定し、スコアと後出血の関係について検討した。

##### 検討 2

2009 年 4 月から 2011 年 3 月の期間、人工血液透析下に行った内視鏡治療症例を対象とした。対照群は透析を施行していない内視鏡治療として、検討 1 と同様に多施設アンケート調査を行い、後出血率について調査した。また、性別、年齢、抗血栓薬の有無の患者背景に加え、透析年数や内視鏡治療前後のメシル酸ナファモスタットによる透析状況など、透析に関わる因子についても調査を行い、出血に関わる因子について検討を行った。

##### 検討 3

介入試験として、多施設共同のランダム化非盲検検証的非劣性試験を行った。北海道内の 7 施設において、同意の得られた 2 cm 以下のポリープを切除する者をランダムにクリップ群、非クリップ群に振り分け、クリップ群にはポリープ切除後に全例クリップを施行、非クリップ群では全例にクリップを施行しないこととして、切除後の後出血率を調査した。透析症例、ヘパリン置換症例は除外した。目標症例数は 1 群 1500 ポリープ、全体で 3000 ポリープとした。他に、年齢、性別、抗血栓薬の有無などの患者背景と、ポリープの部位、形態、サイズのポリープ背景も調査し、それぞれの群における出血に関わる因子について検討した。

#### 【結果】

##### 検討 1

日本全国の 17 施設から回答が得られた。検討対象となったのはヘパリン置換下の内視鏡治療 245 例、対照群 11102 例の検討であった。後出血はヘパリン置換群が 13.5% (33/245) であり、コントロール群 2.7% (299/11102) と比較して有意に出血率が高かった ( $p<0.001$ )。血栓症例数は両群ともに 1 例ずつで差はなかった。ヘパリン置換群の後出血は晩期出血が多い傾向にあった。後出血に関わる因子を検討すると、ヘパリン投与量の調整が有意な因子となった。ガイドライン遵守スコアを 4 点満点で計算したところ、満点となったのは出血群で 14%、非出血群で 6% であり、ガイドライン通りに行われていない例が多かった。出血群、非出血群それぞれの平均点数は 1.52 点、0.62 点で、 $p=0.01$  と出血群の方が有意に高得点であった。

#### 検討 2

日本全国の 13 施設が調査に参加した。人工血液透析下の内視鏡治療 113 例、コントロール群 10297 例にて検討を行った。後出血率は、透析施行群全体で 14.2% (16/113) であり、コントロール群は 2.6% (272/10297) で、透析群で有意に出血率が高かった ( $p<0.001$ )。出血に関わる因子としては年齢、透析年数が有意な因子であり、上部消化管のみの検討では術後のメシル酸ナファモスタットを用いた透析の有無が有意な因子となった。出血時期は通常の内視鏡治療に比べ遅発性のものが多い傾向にあった。

#### 検討 3

大腸ポリープ切除時のクリップ施行における検討では、クリップ群 1636 ポリープ、非クリップ群 1729 ポリープが解析対象として登録された。後出血率はクリップ群で 1.10% (18/1636)、非クリップ群で 0.88% (15/1729) であった。その差は -0.22% (95%CI: -0.96, 0.53) で、95%信頼区間上限が非劣性マージン 1.5% を下回り、非クリップ群のクリップ群に対する非劣性が証明された。次いで、クリップ群、非クリップ群それぞれに出血に関わる因子を検討したところ、両群でサイズが有意な因子となった。非クリップ群ではさらに切除後の凝固焼灼の追加も有意なリスク因子であった。

#### 【考察】

近年日本の高齢化に伴い、抗血栓服用者並びに透析患者に対する内視鏡治療の機会が増加している。抗血栓薬に関しては、最近では血栓症予防に重きが置かれているが今回ヘパリン置換において非ヘパリン置換群の 5 倍後出血率が高いことが明らかになった。また、ガイドラインを遵守するほど出血率が高くなることも明らかになったが、遵守例も少ないのが現状であり、今後新規経口抗凝固薬の使用なども含め血栓予防と出血リスク軽減の両側面からの検討が必要である。

透析下の内視鏡治療についてはこれまで経験的に出血率が高いことが知られていたが、実際の出血率についてはこれまで明らかになっていなかった。今回の検討により、透析症例では非透析例の 5.4 倍出血率が高いことが明らかになった。性別や抗血栓薬の使用はリスク因子にはならず、透析そのものがリスク因子である可能性がある。

大腸ポリープ切除時のクリップ施行については、少数例の研究で有効性がないであろうことが示唆されていたものの、大規模なスタディはないままであり、慣例的にクリップが施行されていることが多かった。今回の検討でクリップ非施行の非劣性が示され、2 cm 以下のポリープにはクリップが不要であることが明確になった。今後、2 cm を越えるポリープにはクリップを施行、2 cm 以下のものにはクリップを施行しないといった使い分けを行っていくべきであり、また、不要なクリップ施行をやめることでの医療経済効果も期待できると思われる。また、非クリップ群の出血因子としては切除後の凝固焼灼の追加が挙げられ、高周波による熱が後出血に寄与している可能性が示唆された。

#### 【結論】

ヘパリン置換、人工血液透析下の内視鏡治療においては後出血率が有意に高く、施行に際しては注意を要する。また、2 cm 以下の大腸ポリープ切除時の後出血予防にはクリップ施行は不要であることが明らかになった。