HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	内視鏡処置における後出血に関わる因子の検討［全文の要約］
Author(s)	松本, 美櫻
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。　配架番号：2108 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11236号
Issue Date	2014-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/55791
Type	doctoral thesis
File Information	Mio_Matsumoto_summary.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文（要約）

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）

2014年3月

北　海　道　大　学

松　本　美　櫻

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。

そこで今回我々は、最近、増加傾向にある出血リスクの高い二つの病態での内視鏡治療後の消化管出血について観察研究を行い、また、内視鏡治療のうちもっとも施行頻度の多い大腸ポリープ切除において出血予防法の検討を行った。

方法

検討１　ヘパリン置換における内視鏡処置による偶発症の検討

出血高危険手技に分類される内視鏡治療に対してヘパリン置換を施行した症例の偶発症について、当院及び全国の 16 施設に記入式調査を行った。

対象

2009 年 4 月から 2011 年 3 月の期間で、ヘパリン置換の上胃または大腸の治療内視鏡を行った症例を調査対象とした。抗凝固薬はワルファリン、ダビガトランのみを対象とした。治療内視鏡とは、胃においては内視鏡的粘膜切除術（EMR）、内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）、大腸においては大腸ポリペクトミー、EMR、ESD とした。

調査項目

ヘパリン置換症例の背景因子として、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を調査した。なお、ヘパリン使用量の調整の有無とは、activated partial thromboplastin time(APTT)の値に応じてヘパリン量を変更したものを調整有り、APTT の値に関わらずヘパリン量を固定したものを調整無しとした。

更に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、内容を調査した。後出血は内視鏡治療後に以下の条件を満たした場合とした。

①処置後明らかな吐血もしくは下血で緊急内視鏡・手術を施行した例

②経過観察内視鏡で Forrest Ⅰa（噴出性出血）、Ⅰb（滲出性出血）の出血を認めた例

③輸血を要した例

各施設の同じ期間におけるヘパリン置換を行っていない治療内視鏡症例の検査数と後出血、血栓症の症例数を対照として調査した。

エンドポイント

ヘパリン置換下における内視鏡治療に関する後出血率・血栓症発症率を primary endpoint とし、出血に関わる因子、出血時期、ヘパリン置換遵守スコアと後出血の関係を secondary endpoint とした。

ヘパリン置換遵守スコアは適正な置換が行われているかを評価するために以下のように設定した。抗凝固薬の休薬に対するヘパリン置換症例を対象として、以下の項目がガイドライン通り適切に行われている場合を 1 点、ガイドライン基準が運用されていない場合は 0 点、異なった運用は−1 点として合計点で示した。

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

各項目は 2002 年の The American Society for Gastrointestinal Endoscopy（ASGE）のガイドライン、2009 年の日本循環器学会のガイドラインに基づいて適正基準を決定した。

検討２　人工血液透析患者における内視鏡治療の偶発症

人工血液透析下に内視鏡治療を行った症例について、当院および全国の 13 施設に記入式調査を行った。

対象

2009 年 4 月から 2011 年 3 月に各施設で、胃、大腸の治療内視鏡(胃 EMR・ESD、大腸ポリペクトミー・EMR・ESD)を行った人工血液透析症例を調査対象とした。

調査内容

透析症例の背景として、年齢、性別、一週間の透析施行回数、透析施行年数、周術期のメシル酸ナファモスタット透析回数、抗血栓薬使用の有無を調査した。

更に内視鏡治療後 2 週間の後出血の有無と時期、治療の有無、内容を調査した。後出血は検討１と同様の定義とした。

各施設の同じ期間における人工血液透析を行っていない治療内視鏡症例の検

査数と後出血、血栓症の症例数を対照として調査した。

エンドポイント

人工血液透析下における内視鏡治療に関する後出血率を primary endpoint とし、出血に関わる因子、出血時期、メシル酸ナファモスタット透析と後出血の関係を secondary endpoint とした。

検討３　大腸ポリープ切除後のクリップの後出血予防効果に対する検討

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。

対象

同意取得時において年齢が 20 歳以上であり、２㎝以下のポリープを切除するものを対象とした。

除外基準は以下の通りに定めた。

①出血傾向のあるもの（出血時間５分以上、血小板５万以下）

②肝硬変、透析患者など重篤な合併症を持つ者

③その他、試験責任医師が被験者として不適当と判断した患者

尚、抗血栓薬に関しては、院内の抗血栓薬の休薬基準に従い休薬している限りにおいては、除外としなかったが、ヘパリン置換を施行されたものについては除外とした。

適応基準に該当すると判断され、充分なインフォームドコンセントを行った上で本試験に承諾の得られた症例を登録した。症例は単純無作為化によりクリップ群、非クリップ群に振り分けた。

ポリープ切除施行法

試験開始は、２㎝以下のポリープを切除する日とし、クリップ群では、切除範囲のサイズに関わらず切除したすべてのポリープにクリップを施行し、非クリップ群ではクリップをかけずに終了した。クリップ群におけるクリップの数は、本数は問わないものとした。ただしポリープ切除直後に動脈性出血が見られたものはクリップによる止血を行い、解析対象からは除外した。ポリープ切除直後の静脈性出血の場合には、高周波凝固を追加して止血が確認できた後、クリップ群はクリップ施行、非クリップ群ではクリップをかけずに終了とした。また、切除後の部位に露出血管を認めた場合も、高周波凝固を追加した後にクリップ群はクリップを施行、非クリップ群ではクリップをかけずに終了とした。

後出血

ポリープ切除後は、慎重な経過観察を行い、顕出血やヘモグロビン２以上の低下があった場合には緊急内視鏡を行い、切除後潰瘍からの出血かどうかの確認を行った。複数のポリープの切除が行われていた場合は、可能な限りどのポリープ切除部位からの出血かを同定した。およそ２週間後の外来にても顕出血のエピソードの有無を確認し、エピソードがあった場合には採血を行いヘモグロビンの値を確認した。

症例数

目標症例数は 1 群 500 例、合計 1000 例とした。その根拠であるが、まず、本研究では、1 人に対し複数個ポリープが存在している場合が多いため、クラスタランダム化を行うこととした。当科の検討では、1 人当たり平均で約 3 個のポリープ切除が行われているため、被験者一人あたりのポリープ数を 3 個と設定すると、クラスタランダム化を行う際の Inflation Factor は $1+(3-1)\rho$ となる[18]。ここで級内相関係数にあたる $\rho=0.05$ とすると、Inflation Factor は 1.1 となる。本研究での、非劣性のマージンを 1.5%とすると、後出血率 2.5%、片側有意水準 5%、検出力 80%の下で 2 群の割合の非劣性を検討するためには、1 群 1340 個必要となる（nQuery Advisore R7）。従って、Inflation Factor を考慮した 1,474 個が 1 群に必要なポリープ数となる。ポリープ数が平均 3 個であるため、1 群 492 名が必要症例数となり、多少の脱落・評価不能例を考慮し、1 群 500 例を目標症例数として設定した。

エンドポイント

非クリップ群のクリップ群に対する非劣性の証明を primary endpoint とした。secondary endpoint として、各群の出血に関わる因子を検討した。

結果

検討１

登録症例

ヘパリン置換下での上部消化管治療 171 例、下部消消化管治療 74 例、合計 245 症例が登録された。また、コントロール群は上部消化管治療 4488 例、下部消化管治療 6614 例であった。

後出血率

後出血率は、ヘパリン置換群全体で 13.5%（33/245）、コントロール群で 2.7%

（299/11102）とヘパリン置換群で有意に出血率が高く（p＜0.001)、治療部位別に検討すると上部ではヘパリン置換群で 14.1（25/171）%、コントロール群で 4.5%（204/4488)、下部ではヘパリン置換群で 10.8%（8/74)、コントロール群で 1.4%（95/6614）と同様の結果（p＜0.001）であった。

血栓症発生率

血栓症は上部消化管治療例でヘパリン置換群、コントロール群でそれぞれ 1 例に認め、両群に有意な差を認めなかった。

出血日

後出血の起こった時期は、これまで報告されている治療内視鏡の出血時期の分布に比較し、術後 4 日以降の出血が多い傾向を認めた。

術後 3 日以内の出血を早期出血、4 日以降を晩期出血として比較したところ、全体では 3 日以内の出血が 33%、4 日以降の出血が 67%と晩期出血の方が多かった。

出血に関わる因子

出血に関わる因子を検討したところ、単変量解析・多変量解析ともにヘパリン置換の際に APTT を測定してヘパリン使用量を調節した場合に後出血が有意に多い結果であった。

ガイドライン遵守スコア

抗凝固薬置換例を対象に 4 点満点でガイドライン遵守スコアを計算した。その結果、すべての項目においてガイドラインを遵守できていたのは、出血群では 14%であったのに対し、非出血群は 6 %と少なかった。

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り、ヘパリン置換においてガイドラインを遵守した場合に、より出血が多かった。

検討２

登録症例

当院を含む日本国内の 14 施設から、人工血液透析施行下の上部消化管内視鏡治療 46 例、下部消化管内視鏡治療 67 例、合計 113 例の回答を得た。コントロール群は上部消化管内視鏡治療 3386 例、下部消化管内視鏡治療 6957 例、合計 10297 例であった。

後出血率

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）。

治療部位別に検討すると（Table7）、上部消化管では透析群で 23.9%（11/46）、コントロール群で 4.8%（160/3340）、下部消化管では透析群で 7.4%（5/67）、コントロール群で 1.6%（112/6957）であり、ともに透析群で有意に出血率が高かった（p＜0.001）。

後出血に関わる因子

出血群・非出血群を比較し、後出血に関わる因子を検討した。それぞれの項目に対し単変量解析を施行したところ、抗血栓薬使用の有無で p=0.03、術前のメシル酸ナファモスタット透析の有無で p=0.002 と有意な因子となった。ロジスティック回帰分析にて多変量解析を行ったところ、透析年数が p＝0.001 と有意な因子として挙げられた。

上部消化管、下部消化管別にも同様の検討を行ったところ、上部消化管では術後のメシル酸ナファモスタット透析の有無（p=0.01）、下部消化管では透析年数（p=0.03）が多変量解析にて有意な因子として挙げられた。

メシル酸ナファモスタット透析

そこで、術前術後のメシル酸ナファモスタット透析の回数について検討した。上部消化管においては術前平均施行回数が 0.41（±0.58）回、術後平均施行回数が 2.39（±1.69）回、下部消化管では術前が 0.37（±1.26）回、術後が 0.76（±1.30）回であり、上部消化管の方がより長く行われる傾向にあったが、その回数は施設によって様々であった。

出血時期

出血日の分布を検討すると、上部消化管において 2 週間後以降の出血が 2 例あり、通常の後出血の時期に比べ、遅発性の出血が多い傾向にあった。

検討３

登録症例

当院を含む北海道内の 7 施設が研究に参加した。同意が得られ割り付けが行われたのは 1553 人、3568 ポリープであった。そのうち 204 個のポリープが除外となり、最終的に 1499 人、3365 ポリープが解析対象となった。割り付けの内訳は、クリップ群 752 人 1636 ポリープ、非クリップ群 747 人、1729 ポリープであった。

各群の男女比・年齢中央値には両群に差はなかった（p＝0.37、0.09）。

対象となったポリープの内訳は、ポリープ平均径はクリップ群で 6.97±4.04 ㎜、非クリップ群で 6.38±3.29 ㎜であり、クリップ群にてサイズが大きい傾向にあった（p<0.001）。

後出血率

後出血は、全体で 33 例に見られた。その内訳は、クリップ群で 1636 ポリープ中 18 ポリープ（1.10%）、非クリップ群で 1729 ポリープ中 15 ポリープ（0.88%）との結果であった。クリップなし群に対するクリップあり群の出血率の差は－0.22%（95%CI：-0.96,0.53）であり、95%信頼区間上限が非劣性マージン 1.5%を下回った。

出血例の比較

クリップ群、非クリップ群の出血例の比較を行った。

出血したポリープの平均径はクリップ群で 10.7（±5.5）、非クリップ群で 9.6（±5.2）であり、両群に差はなかった（p＝0.05）。

後出血日は、クリップ群で平均術後 3.89±+2.49 日、非クリップ群で平均術後 3.20±3.10 であり、p＝0.48 と差はなかった。

クリップ群における出血に関わる因子の検討

クリップ群において、出血群・非出血群に分けて検討を行った。

ポリープ平均径は出血群で 10.72±5.54 ㎜、非出血群で 6.93±4.00 ㎜であり、p＜0.001 と有意に出血群にてサイズが大きい傾向にあった。

クリップの平均施行数は、出血群で 1.56±0.97、非出血群で 1.83±1.04 であり、p＝0.23 と有意な差は認めなかった。

また、切除後の追加焼灼の有無について検討したが、出血群で焼灼が追加されたのは 1 個（5.6%）、非出血群で追加されたのは 41 個（2.5%）であり、p＝0.42 と差を認めなかった。

単変量解析にて有意であったサイズと、既報において出血のリスク因子として挙げられている部位・形態・抗血栓薬の有無の項目について、多変量解析を行った。

その結果、ポリープのサイズで p＝0.0002 と有意な値が得られ、クリップ群においてはサイズが出血リスク因子として考えられた。

非クリップ群における出血に関わる因子の検討

続いて、非クリップ群において出血・非出血群の比較を行った。

ポリープ平均径は出血群で 9.6±5.25 ㎜、非出血群で 6.35±3.26 ㎜と、やはり出血群において有意に径が大きいという結果になった（p＜0.001）。

追加凝固の有無について検討すると、出血群では凝固が 26.7%（4 個）に施行されていたのに対し、非出血群では 5.7%（98 個）の施行となっており、p＝0.006 と出血群において凝固が多く行われていたことが明らかになった。

ここまでの単変量解析で有意差が得られた項目に加え、クリップ群と同様に既報で挙げられている項目の部位、形態、抗血栓薬の項目を加え、多変量解析を行った。その結果、サイズと凝固の施行が有意な因子となった（p＝0.04, 0.03）。

考察

近年抗血栓薬の内服者が増加し、内視鏡治療においても抗血栓薬のマネジメントが重要な問題である。

出血リスクの高い治療内視鏡では一定期間の休薬とヘパリン置換が推奨されているが、ヘパリン置換を行った場合の出血に関するエビデンスは少ない。今回、ヘパリン置換下の内視鏡治療においては後出血率が有意に高いことが明らかになった。また、ヘパリン置換は施設によって様々な方法で行われており、ガイドライン通りに正確に行われている症例は 8%と低いことが明らかになった。

一方、ヘパリン置換を適切に行うほど出血率が高いことが今回の検討で明らかになった。今後、抗凝固薬の休薬については新規経口抗凝固薬の使用や、治療域でのワルファリン継続などについて、血栓・塞栓症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。

透析症例についてであるが、尿毒素物質の蓄積による血小板機能不全から、透析患者は出血傾向が高くなるとされていたが、今回我々は多施設における検討により、透析症例では 14.2%と、非透析症例の 5.4 倍出血率が高いことを明らかにした。その出血の要因となるものとしては、やはり年齢、性別や抗血栓薬などは有意なリスク因子にはならず、透析そのものがリスクファクターである可能性がある。

また、透析患者の合併症は重篤になりやすいとされており、さらに出血リスクが通常より長く続くことが今回の検討でｈ示唆され、長期間にわたる慎重な

観察と処置が必要であると考えられる。

一般的に出血への対策としては、透析時の抗凝固薬としてヘパリンの代わりにメシル酸ナファモスタットを用いることが推奨される。今回の検討では、適切な回数までは明らかにならなかったが、リスクが軽減するまでのメシル酸ナファモスタットを用いた透析が望ましいと考えられる。

大腸ポリープ切除後のクリップについては、これまでに有意差がないことを証明したデータはあっても、非劣性を証明した研究はなかった。今回我々は3365個のポリープを集積し、非劣性を証明することができた。この結果より、大腸ポリープ切除後のクリップの施行は後出血に関わらず、必ずしも必要な処置ではないことが明らかになった。

クリップは1個あたりおよそ787.5円のコストがかかる。今回の検討において試算すると、クリップを施行しないことで当院では1年で614000円の医療費削減につながると思われる。

また、近年、小ポリープに対しては熱を加えないcold polypectomyの後出血率が低いことが報告され、見直されつつある。後出血が少ない理由としては高周波装置による熱の関与が考えられている。今回の検討では非クリップ群において凝固焼灼の追加が後出血のリスク因子として抽出されていることから、高周波が出血に及ぼす影響を裏付けられると思われる。

結論

今回の研究において、

・ヘパリン置換下の内視鏡治療では後出血がヘパリン置換を行わない例に対し５倍多く、ガイドラインに準じた適正なヘパリン置換を行うほど出血リスクは高まる

・人工血液透析下の内視鏡治療では後出血が非透析患者に比べ5.4倍多い

・2㎝以下の大腸ポリープ切除の際のクリップ施行は後出血を予防し得ず必ずしも必要な処置ではない

以上のことが明らかとなった。