



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	内視鏡処置における後出血に関わる因子の検討
Author(s)	松本, 美櫻
Description	配架番号 : 2108
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11236号
Issue Date	2014-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k11236
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/60965
Type	doctoral thesis
File Information	Mio_Matsumoto.pdf



学位論文

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

目次

発表論文目録および学会発表目録	1 頁
緒言	2 頁
略語表	4 頁
方法	5 頁
結果	10 頁
考察	29 頁
総括及び結論	32 頁
謝辞	33 頁
参考文献	34 頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

Mio Matsumoto, Katsuhiro Mabe, Mototsugu Kato, Momoko Tsuda, Masayoshi Ono, Saori Omori, Masakazu Takahashi, Takeshi Yoshida, Shoko Ono, Manabu Nakagawa, Soichi Nakagawa, Yuichi Shimizu, Naoya Sakamoto

Multicenter study about hemorrhagic risk of heparin bridging therapy for periendoscopic thromboprophylaxis

Surgical endoscopy に投稿中

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. Mio Suzuki, Shouko Ono, Mototsugu Kato, Naoya Sakamoto
“ Postoperative hemorrhage after gastric ESD in patients receiving ‘bridging therapy’ with heparin — multicenter survey in Japan — ”
第 10 回世界胃癌学会, 2013 年 6 月 19 日～6 月 22 日、イタリア
2. 鈴木美櫻 大野正芳 石垣沙織 高橋正和 森 康明 山本純司 清水
勇一 小野尚子 中川学 中川宗一 間部克裕 加藤元嗣 坂本直哉
“血液透析下における内視鏡治療の後出血の検討”
第 86 回日本紹介内視鏡学会総会, 2013 年 10 月 9 日—12 日 東京

緒言

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った。一つは抗血栓薬が休薬不可能なためヘパリン置換を施行された患者、もう一つは人工血液透析患者である。

抗血小板薬、抗凝固薬などの抗血栓薬は、心血管障害、脳血管障害の 2 次予防、1 次予防に対して広く用いられるようになり、世界的に服用者が増加している。これまで消化器内視鏡処置の際は、抗血栓薬を一定期間休薬するガイドラインであったが¹、近年は休薬による血栓・塞栓症の予防に重きが置かれ、極力休薬を行わないことが推奨されている^{2,3}。

従来、抗血栓薬の休薬リスクが高い症例に対して休薬を要する場合は、抗凝固剤、抗血小板薬共にヘパリンによる代替療法が行われてきた。最近の消化器内視鏡のガイドラインでは抗血小板薬は低用量アスピリンまたはシロスタゾール継続下での処置が推奨され、ヘパリン置換は推奨されていない^{2,3}。ワルファリン休薬では 0.6%~1.0%に死亡を含む重篤な血栓症が起こることが報告されており⁴⁻⁶、抗凝固薬服用者で休薬高リスク群には抗凝固薬の休薬と同時にヘパリン代替療法が推奨されている^{2,3,7-9}。しかしヘパリン置換は血栓・塞栓症の予防に有効である一方、出血リスクを上げるとの報告も散見されている¹⁰⁻¹²。

今回、検討 1 として内視鏡手技のうち出血高危険手技におけるヘパリン置換の偶発症について明らかにすることを目的として多施設共同の後視的観察研究を行った。

次に人工血液透析患者を対象として検討 2 を行った。現在日本では人工血液透析患者は年々増加しており、2011 年末には 304592 人と遂に 30 万人を突破した¹³。それに伴い、抗血栓薬内服者と同様に人工血液透析患者に対する内視鏡治療の機会も増加している。血液透析患者における処置では出血率が高いことは経験的に知られているが、これまで報告も少なく実態は明らかになっていな

い。さらに、周術期にはヘパリンの代わりにメシル酸ナファモスタットを使用した透析が行われるのが一般的だが、その効果と施行回数についても明らかな規定はされていない。

そこで、ヘパリン置換と同様に、人工血液透析患者における内視鏡手技の出血高危険手技での後出血について明らかにすることを目的として多施設共同の後視的観察研究を行った。

続いて、検討3として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。

現在では大腸ポリープ切除後に出血を認めずとも、後出血の予防として止血クリップをかけることが日常診療で行われているが、全例に対して行われているのではなく、明確な基準のないまま術者の裁量によりクリップ施行の有無は決定されている。一般的に大きなポリープの切除ではクリップが施行される傾向にあり、2 cm以上のポリープについてはクリップの有効性も示されているが¹⁴、2 cm未満のポリープについては判断が分かれるところである。しかし実際にポリープ切除後のクリップが出血予防となるかどうかの検討は500例程度の報告があるのみで¹⁵、その効果については詳細な検討はなされておらず、The American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE)でも明確な指針を出していない¹⁶。一方、施行したクリップの脱落時に出血を来す可能性も指摘されている。また、クリップの施行には時間とコストがかかるため、不要な処置であれば行わない方が患者負担・医療経済の両面から望ましいと考えている。

そこで、多施設での介入試験として、2 cm未満のポリープ切除後にクリップ施行群と非施行群に無作為に分け、後出血の頻度について比較し、クリップの出血予防効果について検討し、後出血を来しやすい因子についても検討を行った。

その結果、抗血栓薬休薬に対するヘパリン代替療法および人工透析患者では内視鏡処置に対する後出血リスクが有意に高く、また、大腸ポリープ切除後のクリップ施行は出血予防に寄与しないことが明らかとなった。

略語表

本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである。

APTT activated partial thromboplastin time

EMR Endoscopic Mucosal Resection

ESD endoscopic submucosal dissection

PT-INR prothrombin time-international normalized ratio

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、全国の多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 I a (噴出性出血)、I b (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。

参加施設

当院と以下16施設が参加した；網走厚生病院、石川県立中央病院、石原消化器内科クリニック、イムス札幌消化器中央総合病院、大阪医療センター、大阪府立成人病センター、岡山大学病院、北見赤十字病院、恵佑会第2病院、KKR 札

幌医療センター、札幌東徳州会病院、札幌北榆病院、仙台市立病院、津山中央病院、福島県立医科大学附属病院、山口大学医学部附属病院（五十音順）。

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¹⁷、2009 年の日本循環器学会のガイドラインに基づいて以下のように適正基準を決定した。

- ①ワルファリンの術前休薬期間：3-5 日
- ②ヘパリン置換時の APTT 値：正常の 1.5-2 倍
- ③ワルファリン再開時期：治療日より 2 日以内
- ④ヘパリン中止時の PT-INR>治療域

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、全国の多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。

参加施設

当院と以下 13 施設が参加した；網走厚生病院、石川県立中央病院、石原消化器内科クリニック、イムス札幌消化器中央総合病院、大阪医療センター、岡山大学病院、北見赤十字病院、恵佑会第 2 病院、KKR 札幌医療センター、札幌東徳州会病院、札幌北楡病院、津山中央病院、福島県立医科大学附属病院（五十音順）。

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 cm 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、十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 cm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、術者が予防止血効果が得られると判断するまで、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。

試験のエンドポイントはポリープ切除後の後出血の有無とした。

登録症例については、以下の項目を集積した。

- ① 患者基本情報：年齢、性別、合併症、抗血栓薬の内服の有無
- ② 切除対象のポリープの情報：部位（遠位結腸・近位結腸）・大きさ・表現型
- ③ 切除の手技：ポリペクトミー・粘膜切除術
- ④ 切除時の凝固焼灼の有無
- ⑤ クリップ群においては施行したクリップの個数
- ⑥ 術者の経験年数（10年以上/未満で区別）
- ⑦ 使用した高周波凝固装置の種別
- ⑧ 病理組織結果

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 Advisor 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。

統計法

検討 1－3 において、統計法としては、chi-square test、t-test、ロジスティック回帰分析を用いた。p 値は 0.05 以下を統計学的に有意とした。上記の統計計算は JMP® 11 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を用いた。

検討 3 においては、主要な解析では、同じ被験者内で複数箇所ポリープが存在すること、また、複数回のエントリーが想定されることから、被験者内相関を考慮した一般化推定方程式に基づいたロジスティック回帰モデルを用い、クリップ群と非クリップ群の出血割合の差を算出した。

その際の相関構造には Compound Symmetry 型の相関構造を用いた。リスク差の 95%信頼区間の上限が 1.5%を含むかどうかを検討し、1.5%を下回った場合、非クリップ施行群のクリップ施行群に対する非劣性が証明されたと判断する。

95%信頼区間の算出には、ロバスト分散を用いた。

結果

検討 1

登録症例

日本国内の 21 施設に調査依頼を行い、当院を含む日本国内の 17 施設から、ヘパリン置換下での上部消化管治療 171 例、下部消化管治療 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。

ヘパリン置換群の平均年齢は 73.4 (±8.5 歳) で、抗血小板薬に対するヘパリン置換が 111 例あった。使用したヘパリンは通常ヘパリンが 239 例、6 例が低分子ヘパリンであった (Table1)。

	上部消化管治療	下部消化管治療	合計
ヘパリン置換例数	171	74	245
平均年齢	74.1±8.6	71.7±8.0	73.4±8.5
男女比	142 : 29	57 : 17	199:46
置換対象薬	抗凝固薬 91 抗血小板薬 80	抗凝固薬 43 抗血小板薬 31	抗凝固薬 134 抗血小板薬 111
抗血栓薬数	単剤 80 多剤 91	単剤 32 多剤 42	単剤 112 多剤 133
抗血栓薬使用の背景疾患 (重複あり)	心房細動 46 虚血性心疾患 53 深部静脈血栓症 7 弁置換 9 閉塞性動脈硬化症 5 脳血管疾患 46	心房細動 22 虚血性心疾患 33 深部静脈血栓症 1 弁置換 8 閉塞性動脈硬化症 4 脳血管疾患 18	心房細動 68 虚血性心疾患 86 深部静脈血栓症 8 弁置換 17 閉塞性動脈硬化症 9 脳血管疾患 64
使用ヘパリン	通常ヘパリン 171 低分子ヘパリン 0	通常ヘパリン 68 低分子ヘパリン 6	通常ヘパリン 239 低分子ヘパリン 6

Table1 : 患者背景

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 (Table2)。

	ヘパリン置換群	コントロール群	P 値
全体	13.5% (33/245)	2.7% (299/11102)	<0.001
上部消化管	14.1 % (25/171)	4.5% (204/4488)	<0.001
下部消化管	10.8% (8/74)	1.4% (95/6614)	<0.001

Table2：後出血率

後出血例に対する輸血はそれぞれ 12.1% (4/33)、コントロール群 10.7% (32/299) で行われており、両群に差を認めなかった。ヘパリン置換群では全例が内視鏡的処置もしくは保存的加療で観察可能であったが、コントロール群では 299 例中 2 例が外科手術となった。死亡例は両群に認めなかった。

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 (Table3)。

	ヘパリン置換例	全体例	p 値
上部消化管	1/171 (0.06%)	1/4488 (0.002%)	NS
下部消化管	0/74 (0%)	0/6614 (0%)	NS

Table3：血栓発症率

ヘパリン置換群での血栓例は、79 歳の男性であり、虚血性心疾患のため低用量アスピリン、クロピドグレルを内服していた。胃 ESD 目的に 2 剤を休薬し、ヘパリン投与開始 2 日後に脳梗塞を発症したが、保存的療法にて軽快し、発症から 10 日後に一度退院している。後日再度入院し、ヘパリン置換下に ESD を行った。

コントロール群の血栓症例は、72 歳男性で、狭心症に対する冠動脈バイパス術後のため低用量アスピリン単剤を内服していた。慢性心房細動も合併していたが、ワルファリンは内服していなかった。低用量休薬後 4 日目に脳梗塞を発

症したが、保存的療法にて軽快し、発症から 24 日目に ESD を施行した。2 例とも二度目の休薬時には血栓症の発症はなかった。

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¹⁹⁻²²、術後 4 日以降の出血が多い傾向を認めた (Figure 1)。

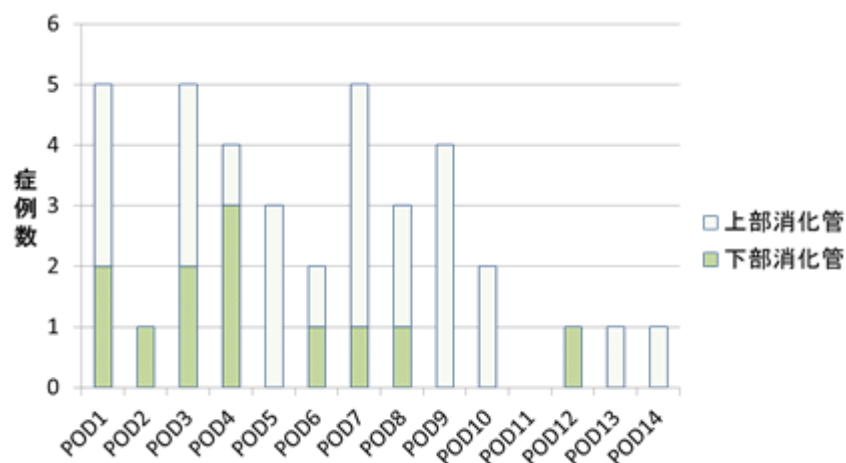


Figure1：初回出血日の分布を示す。

術後 3 日以内の出血を早期出血、4 日以降を晚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%と晚期出血の方が多かった (Figure 2)。

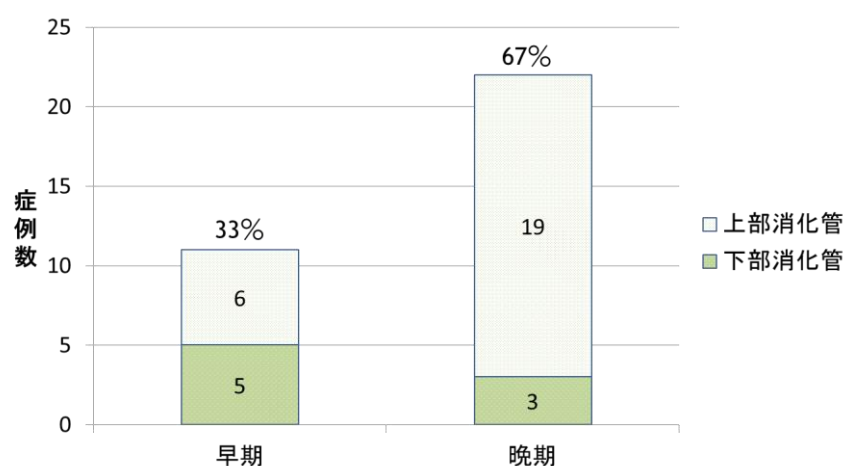


Figure2：後出血日の分布を示す。

早期＝術後 3 日以内の出血

晩期＝術後 4 日以降の出血

抗凝固薬に対してヘパリン置換を行っていた出血例 21 例において、出血の時期を A-E の 5 つのタイミングにわけて検討した (Figure3)。A は治療後ヘパリン再開前、B はヘパリン再開後だが抗血栓薬内服再開前、C はヘパリンと抗凝固薬の併用時期、D はヘパリンと抗凝固薬、抗血小板の 3 剤併用時期、E はヘパリン終了後抗血栓薬内服時期である。

その結果、A の時期の出血が 9.5% (2/21)、B が 28.6% (6/21)、C が 23.8% (5/21)、D が 14.3% (3/21)、E が 19.0% (4/21) であった。1 例 (4.8%) はヘパリンを再開しないまま抗凝固薬の内服を再開し、出血していた。ヘパリンを使用していた B、C、D の時期を合わせると 66.7%と、ヘパリンと抗凝固薬併用中の出血がもっとも多かった。

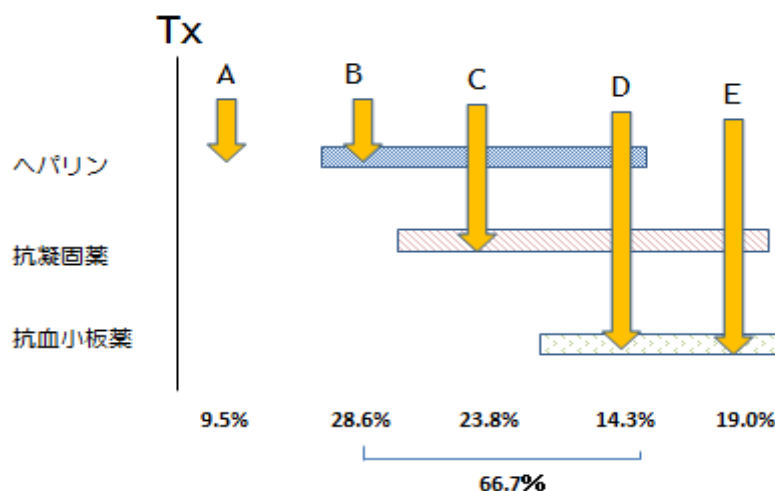


Figure3 : 出血のタイミングと抗血栓薬使用の関係。

A＝治療後ヘパリン再開前

B＝ヘパリン再開後だが抗血栓薬内服再開前

C＝ヘパリンと抗凝固薬の併用時期

D＝ヘパリンと抗凝固薬、抗血小板の 3 剤併用時期

E＝ヘパリン終了後抗血栓薬内服時期

下段の数字は、A～E の各時期に出血した症例の割合を示す。

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 (Table4)。

	出血あり	出血なし	単変量解析 (p 値)	多変量解析 (p 値)
年齢	72.2±8.6	73.6±8.5	0.40	0.49
性別(男性：女性)	29：4	170：42	0.71	
抗凝固薬置換： 抗血小板薬置換	21：12	114：98	0.28	0.87
抗血栓薬数 (単剤：多剤)	12：21	100：112	0.25	0.16
ヘパリン種 (通常：低分子)	32：1	207：5	0.81	
ヘパリン置換法 (固定：調整)	16：17	176：36	<0.001	<0.001
抗血栓薬再開時期 (適：不適)	16：17	119：93	0.51	

Table4：出血に関わる因子の検討。

ヘパリンの調整の有無が有意な因子となった。

治療後に再開したヘパリンの影響を見るため、ワルファリン症例のみで同様の検討を行ったが同様にヘパリンの調整の有無が有意な因子であった。

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 (Figure4)。

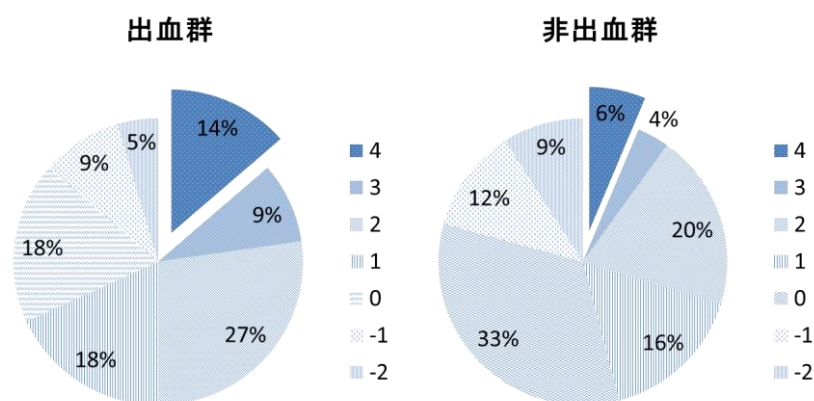


Figure4：出血群・非出血群のガイドライン遵守スコアの比較。

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 (Table5)、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。

	出血群	非出血群	p 値
遵守スコア平均点	1.52±1.53	0.62±1.55	0.01

Table5：出血群・非出血群のガイドライン遵守スコア平均点の比較

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。

人工血液透析群の年齢中央値は 68 歳 (33-89)、男女比は 83 : 30 であり、週の透析回数中央値は 3 回、透析年数の中央値は 4 年であった (Table6)。

透析群	上部消化管治療	下部消化管治療	合計
人工透析施行例数	46	67	113
男女比	31 : 15	52 : 15	83 : 30
年齢中央値	72 歳 (43-83)	65 歳 (33-89)	68 歳 (33-89)
週の透析回数中央値	3 回 (2-3)	3 回 (1-3)	3 回 (1-3)
透析施行年数中央値	5 年 (1 年未満-22 年)	4 年 (1 年未満-29 年)	4 年 (1 年未満-29 年)
併存疾患	糖尿病 19 例 脳梗塞 4 例 虚血性心疾患 9 例	糖尿病 29 例 脳梗塞 3 例 虚血性心疾患 8 例	糖尿病 48 例 脳梗塞 7 例 虚血性心疾患 17 例
抗血栓薬数	単剤 15 例 多剤 4 例	単剤 22 例 多剤 9 例	単剤 37 例 多剤 13 例

Table6：透析群の患者背景

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 ($p<0.001$, Figure5)。

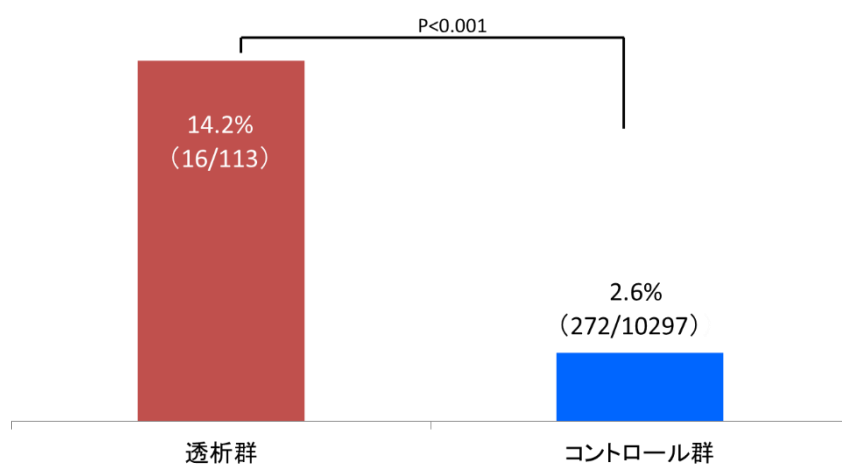


Figure5：全体の後出血頻度

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 ($p<0.001$)。後出血に対する輸血は、透析群で 31.2% (5/16)、コントロール群で 13.2% (36/272) であり、透析群にて輸血率が高かった ($p=0.04$)。外科的処置は透析群、コントロール群で 1 例ずつ認めた。

		透析群	コントロール群	P 値
上部消化管	後出血	23.9% (11/46)	4.8% (160/3340)	<0.001
	輸血	27.2% (3/11)	18.1% (29/160)	0.45
	複数回出血	9.0% (1/11)		
下部消化管	後出血	7.4% (5/67)	1.6% (112/6957)	<0.001
	輸血	40.0% (2/5)	6.2% (7/112)	0.75
	複数回出血	60.0% (3/5)		

Table7: 上下部消化管別の後出血・処置

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。検討した因子は、年齢、性別、透析導入となった基礎疾患、週の透析回数、透析年数、抗血栓薬の使用の有無、術前術後のメシル酸ナファモスタットによる透析施行の有無である。透析導入となった基礎疾患は 18 例で不明であった。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。ひきつづき、 $p<0.5$ となった、年齢、透析年数、抗血栓薬の有無、術前のメシル酸ナファモスタット透析の有無において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 (Table8)

	出血群	非出血群	単変量解析	多変量解析
年齢	71.93±9.61	67.63±9.72	0.09	0.04
男：女	10：6	72：24	0.53	
基礎疾患	全身疾患 7 腎疾患 4 (不明 5 例)	全身疾患 47 腎疾患 37 (不明 13 例)	0.62	
週の透析回数	2.94±0.25	2.91±0.33	0.70	
透析年数	9.87±9.22	6.33±6.35	0.08	0.01
抗血栓薬数	あり 11 なし 5	あり 39 なし 58	0.03	0.08
術前透析 メシル酸ナファ モスタット：ヘ パリン	9：7	20：77	0.002	0.06
術後透析 メシル酸ナファ モスタット：ヘ パリン	10：6	55：42	0.66	

Table8：後出血に関わる因子の検討

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（Table9,10）。

	出血群	非出血群	単変量解析	多変量解析
年齢	74.18±8.40	69.14±9.77	0.10	0.64
男性：女性	7：4	24：11	0.76	
基礎疾患	全身疾患 6 腎疾患 1 (不明 4 例)	全身疾患 15 腎疾患 14 (不明 6 例)	0.10	0.10
週の透析回数	3.00±0.00	2.97±0.17	0.45	
透析年数	6.90±6.52	7.27±7.40	0.88	
抗血栓薬	なし 3 あり 8	なし 24 あり 11	0.01	0.15
術前透析 メシル酸ナファモス タット：ヘパリン	6：5	12：23	0.29	0.38
術後透析 メシル酸ナファモス タット：ヘパリン	7：4	30：5	0.18	0.01

Table9：上部消化管における後出血に関わる因子の検討

	出血群	非出血群	単変量解析	多変量解析
年齢	67.0±11.20	66.77±9.68	0.95	
男性：女性	3：2	49：13	0.33	0.89
基礎疾患	全身疾患 1 腎疾患 3 (不明 1 例)	全身疾患 32 腎疾患 23 (不明 7 例)	0.19	0.52
週の透析回数	2.80±0.45	2.87±0.38	0.70	
透析年数	15.80±11.65	5.86±5.76	0.006	0.03

抗血栓薬数	なし 2 あり 3	なし 34 あり 28	0.52	
術前透析 メシル酸ナファモスタット：ヘパリン	3 : 2	9 : 53	0.03	0.10
術後透析 メシル酸ナファモスタット：ヘパリン	3 : 2	25 : 37	0.64	0.87

Table10：下部消化管における後出血に関わる因子の検討

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（Figure 6）。

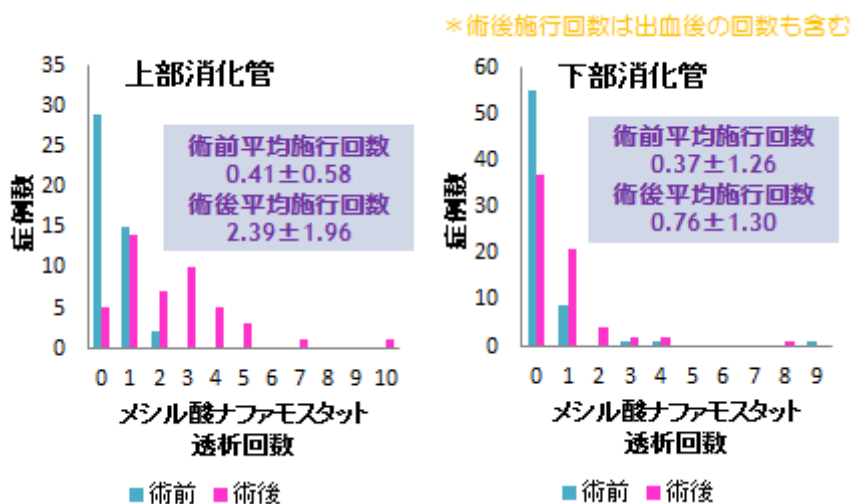


Figure6：上下部別のメシル酸ナファモスタット透析回数

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が後出血に関わる因子であったため、メシル酸ナファモスタット透析を何回行うべきかにつき

検討を行った。

2 回未満・以上では $p=0.16$ 、3 回未満・以上では $p=0.24$ 、4 回未満・以上では $p=0.51$ であり、いずれの回数で検討を行っても有意差は得られず、施行すべきメシル酸ナファモスタット透析の回数については明らかにならなかった。

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¹⁹⁾、遅発性の出血が多い傾向にあった (Figure7)。

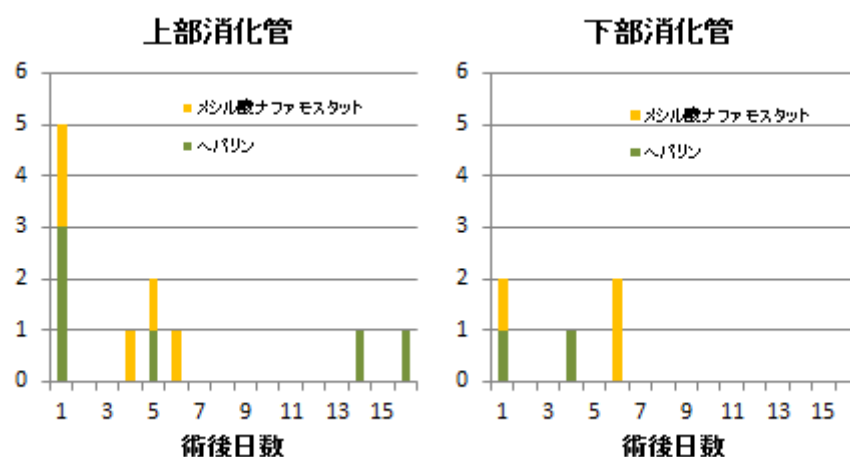


Figure7：出血日の分布と出血日に透析に使用していた抗凝固剤

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った。

クリップあり群では 107 個のポリープが除外となった。その内訳は切除時の出血が 17 例、露出血管が 1 例、クリップ施行により出血を来したものが 1 例、サイズによる除外が 25 例、クリップを施行されなかったものが他 63 例あった。クリップを施行されなかった理由としては、留置スネアを使用したものが 1 例、肛門近傍にて施行しなかったものが 1 例、技術的に施行できなかったものが 2

例、術者の施行忘れや術者判断で施行しなかったものが 59 例であった。

クリップなし群では 97 個が除外となった。その内訳は、切除時の出血が 20 例、露出血管が 6 例、穿孔が 2 例、サイズによる除外が 11 例、抗血栓薬の休薬期間が適正ではなかったために除外したものが 3 例、患者より同意の撤回があったものが 2 例であり、他、術者判断でクリップが施行されたのが 53 例であった。クリップを施行された理由は、断面が広がったため：14 例、深く切れたため：3 例、生切れとなったため：2 例、挿入困難例：2 例、術者判断：32 例であった。

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 (Figure8)。

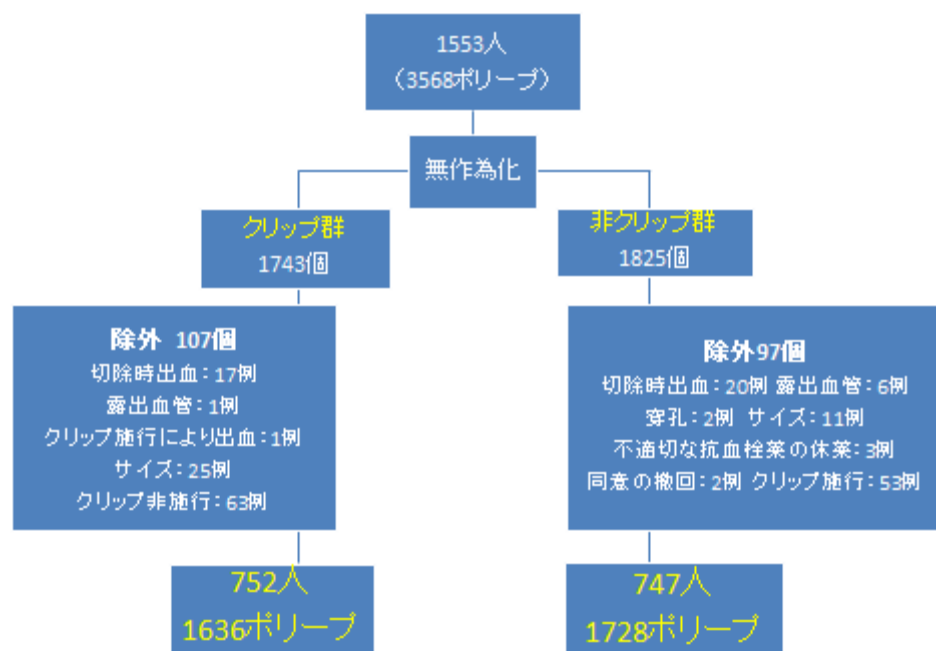


Figure8 : Flow of Chart

各群の男女比はクリップ群で 534:218、非クリップ群で 513:234 ($p=0.32$)、年齢中央値はクリップ群で 65 (25-87) 歳、非クリップ群で 66 (25-88) 歳であり、両群に差はなかった ($p=0.37$ 、0.09, Table11)。

	クリップ群	非クリップ群	p 値
患者数	752 人	747 人	
男女比	534 : 218	513 : 234	0.32
年齢中央値	65 歳 (25-87)	66 歳 (25-88)	0.09

Table11 ; クリップ群・非クリップ群の患者背景

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 mm、非クリップ群で 6.38 ± 3.29 mmであり、クリップ群にてサイズが大きい傾向にあった ($p < 0.001$)。ポリープの部位はクリップ群では近位大腸 823 個 (50.3%)、遠位大腸 813 個 (49.7%)、非クリップ群では近位大腸 845 個 (48.9%)、遠位大腸 883 個 (51.1%) であり、両群に差はなかった ($p = 0.41$)。形態は隆起型、平坦型に分けて評価した。クリップ群では隆起型 1467 個 (89.7%)、平坦型 169 個 (10.3%)、非クリップ群では隆起型 1595 個 (92.3%)、平坦型 133 個 (7.7%) であった ($p = 0.008$)。抗血栓薬を使用していたのはクリップ群で 407 個 (24.9%)、非クリップ群で 410 個 (23.7%) であり、差はなかった ($p = 0.43$)。

高周波装置は、ICC-200 (ERBE)、VIO-200D (ERBE)、ESG-100 (Olympus)、PSD-60 (Olympus) が使用されていたが、両群でその使用頻度に差はなかった (Table12)。

	クリップ群 (1636 個)	非クリップ群 (1728 個)	p 値
ポリープ平均径	6.97 ± 4.04 mm	6.38 ± 3.29 mm	< 0.001
部位	近位大腸 823 個 遠位大腸 813 個	近位大腸 845 個 遠位大腸 883 個	0.41
形態	隆起型 1467 個 平坦型 169 個	隆起型 1595 個 平坦型 133 個	0.008
抗血栓薬	あり 407 個 なし 1229 個	あり 410 個 なし 1318 個	0.43

高周波	ICC-200	1291 個	ICC-200	1376 個	0.42
	VIO-200D	168 個	VIO-200D	163 個	
	ESG-100	51 個	ESG-100	49 個	
	PSD-60	10 個	PSD-60	5 個	
	不明	116 個	不明	135 個	

Table12：ポリープ背景の比較

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 (Figure9)。

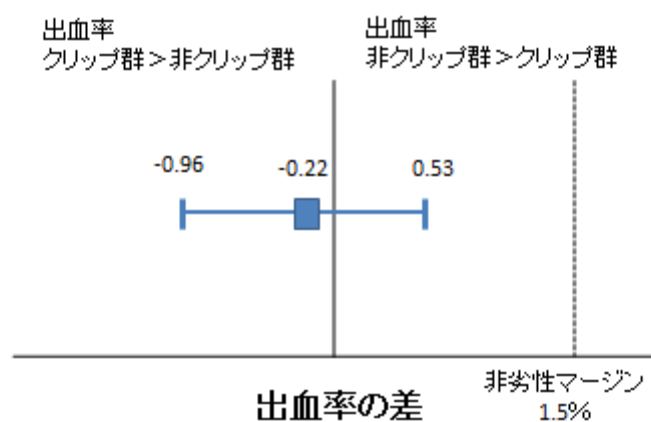


Figure9：後出血率の検定

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 (Table13)。

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 ($p=0.05$)。

部位はクリップ群で近位大腸が 61.1% (11 個)、遠位大腸が 38.9% (7 個)、

非クリップ群で近位大腸が 5 個 (33.3%)、遠位大腸が 10 個 (66.7%) であり、形態はクリップ群で隆起型が 17 個 (94.4%)、平坦型が 1 個 (5.6%)、非クリップ群では隆起型が 13 個 (86.7%)、平坦型が 2 個 (13.3%) であり、両群ともに差はなかった ($p=0.11$ 、 0.43)。

抗血栓薬使用下であったポリープはクリップ群で 6 個 (33.3%)、非クリップ群で 4 個 (26.7%) であり、こちらも差はなかった ($p=0.67$)。

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 (18 個)		非クリップ群 (15 個)	p 値
ポリープ平均径 (mm)	10.7 (± 5.5)		9.6 (± 5.2)	0.55
部位	遠位大腸 7 個 近位大腸 11 個		遠位大腸 10 個 近位大腸 5 個	0.11
形態	隆起型 17 個 平坦型 1 個		隆起型 13 個 平坦型 2 個	0.43
出血までの日数	3.89 ± 2.49		3.20 ± 3.10	0.48
抗血栓薬の使用状況	抗血栓薬なし 12 個 抗血栓薬 1 種 6 個		抗血栓薬 11 個 抗血栓薬 1 種 4 個	0.67
転帰	1 人のみ輸血 (Hb9.8) 全例内視鏡的処置可能		輸血例なし 全例内視鏡的処置可能	

Table13：出血例におけるクリップ群、非クリップ群の比較

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 (Table14)。

ポリープ平均径は出血群で 10.72 ± 5.54 mm、非出血群で 6.93 ± 4.00 mm 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。

部位、形態については出血群で近位大腸 61.1% (11 個)、遠位大腸 38.9% (7 個)、隆起型 94.4% (17 個)、平坦型 5.6% (1 個) であり、非出血群では近位大

腸 50.2% (812 個)、遠位大腸 49.8% (806 個)、隆起型 89.6% (1450 個)、平坦型 10.4% (168 個) で、両群に差は認めなかった ($p=0.35$ 、 0.50)。

抗血栓薬は出血群で 6 個 (33.3%)、非出血群で 401 個 (24.8%) のポリープに対し使われており、 $p=0.40$ と有意差はなかった。使用薬剤数別に比較しても、 $p=0.69$ と差はなかった。

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。

術者の経験年数については、非出血群で 47 個が不明であった。よって、出血群 18 個、非出血群 1570 個で検討したところ、10 年未満の術者に切除されたポリープが出血群では 11 個 (61.1%)、非出血群では 786 個 (50.1%) であり、有意差はなかった ($p=0.35$)。

以上の単変量解析にて有意であったサイズと、既報²³⁻²⁶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。

サイズの検討については ROC 曲線を作成し、出血に関わるカットオフ値を 10 mm と設定し、10 mm 以上、10 mm 未満の 2 群で解析を行った。

その結果、ポリープのサイズ 10 mm 以上にて $p=0.0002$ 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。

	出血群 (18 個)	非出血群 (1618 個)	p 値 (単変量)	p 値 (多変量)
年齢中央値	63 歳 (35-79)	66 歳 (25-87)	0.12	
男女比	13 : 5	1225 : 393	0.73	
抗血栓薬 有 : 無	6 : 12	401 : 1217	0.40	0.35
サイズ	10.72 ± 5.54 mm	6.93 ± 4.00 mm	< 0.01	0.0002*

部位	遠位大腸 7 個 近位大腸 11 個	遠位大腸 806 個 近位大腸 812 個	0.35	0.20
形態	隆起 17 個 平坦型 1 個	隆起型 1450 個 平坦型 168 個	0.50	0.22
施行クリップ数	1.56±0.97	1.83±1.04	0.23	
凝固焼灼	焼灼あり 1 個 焼灼なし 17 個	焼灼あり 41 個 焼灼なし 1577 個	0.42	
術者内視鏡経験	10 年未満 11 個 10 年以上 7 個	10 年未満 786 個 10 年以上 784 個 (不明 47 個)	0.35	

Table14：クリップ群における出血に関わる因子の検討

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 (Table15)。

ポリープ平均径は出血群で 9.6 ± 5.25 mm、非出血群で 6.35 ± 3.26 mm 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 ($p < 0.001$)。

部位、形態については、出血群で近位大腸が 5 個 (33.3%)、平坦型が 2 個 (13.3%)、非出血群で近位大腸が 840 個 (49.0%)、平坦型が 131 個 (7.6%) でありそれぞれ $p = 0.22$ 、 0.45 と有意差はなかった。

抗血栓療法は出血群で 4 例 (26.7%)、非出血群で 406 例 (23.7%) に対して行われており、 $p = 0.78$ と有意差はなかった。血栓薬数別に見ても、 $p = 0.98$ と差はなかった。

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。

次に術者について検討した。術者は出血群において 1 例、非出血群について 74 例が不明であったため、不明例を除いた出血群 14 個、非出血群 1639 個について検討した。その結果、経験年数 10 年未満の術者に施行された例が、出血群では 85.7% (12 個)、非出血群では 53.1% (870 個) であり、出血群において若手の施行例が多いとの結果となった ($p = 0.01$)。

ここまでの単変量解析で有意差が得られた項目 (サイズ、凝固、術者) 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。サイズについてはクリップ群と同様に ROC 曲線よりカットオフ値を 7 mm と設定し、7 mm 以上、未満の 2 群に分けて検討した。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)。

	出血群 (15 個)	非出血群 (1713 個)	p 値 (単変量)	p 値 (多変量)
年齢中央値	61 歳 (50-88)	68 歳 (25-88)	0.16	
男性:女性	10 : 5	1268 : 445	0.51	
抗血栓薬 有:無	4 : 11	406 : 1307	0.78	0.40
サイズ	9.6±5.25 mm	6.35±3.26 mm	<0.001	0.04
部位	遠位大腸 10 個 近位大腸 5 個	遠位大腸 873 個 近位大腸 840 個	0.22	0.27
形態	隆起型 13 個 平坦型 2 個	隆起型 1581 個 平坦型 131 個	0.45	0.56
凝固焼灼	焼灼あり 4 個 焼灼なし 11 個	焼灼あり 98 個 焼灼なし 1615 個	0.0006	0.03
術者内視 鏡経験	10 年未満 12 個 10 年以上 2 個 (不明 1 個)	10 年未満 870 個 10 年以上 769 個 (不明 74 個)	0.01	0.07

Table15 : 非クリップ群の出血に関わる因子の検討

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。最近では血栓症予防が重要視され、内視鏡検査や生検などの出血低リスク手技では全ての抗血栓薬は中止せずに施行するガイドラインが多い^{2,3}。アジア人は欧米人にくらべ出血が多いと考えられており、東洋では西洋諸国に比較し休薬時間が長い傾向が報告されているが²⁷、日本消化器内視鏡学会は2012年に抗血栓薬の休薬ガイドラインを改訂し²⁸、欧米と同様の内容になった。

抗凝固薬は抗血小板薬に比較して出血リスクも休薬による血栓症リスクも高く²⁹⁻³²、ワルファリンでは凝固能（PT-INR）を測定し、治療域であることを確認する必要がある。一方、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。Yoshioらはヘパリン置換下の胃粘膜下層剥離術（ESD）では遅発性の出血が多いとの結果を報告しているが¹⁰、今回、下部消化管の治療内視鏡を含めた検討でも後出血率が有意に高いことが明らかになった。さらに、抗血栓薬服用者では晩期の後出血が多いといわれており³³、今回調査したヘパリン置換群においても同様の結果であった。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。今回、ヘパリン置換例における血栓症の報告は一例のみであったが、内視鏡処置に対する休薬で死亡例も報告されており³⁴、血栓症予防の観点からは適切なヘパリン置換のガイドライン遵守が望まれる。

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。ヘパリンと抗血栓薬を併用した時期の出血例も多い。心臓ペースメーカーなどの循環器分野での機器挿入・交換においてはワルファリン継続がヘパリン置換よりも出血が少ないとの報告がなされており^{11,12}、ヘパリン置換における出血リスクに関して再考の余地がある。ダビガトランやリバーロキサバンなどの新規経口抗凝固薬の場合にはヘパリン置換が不要との報告もあり³⁵、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。

今回の検討では過去の症例であるために抗血小板薬に対する置換例も多かったが、抗血小板薬に対するヘパリン置換群でも出血率は高かった。最近のガイドラインではアスピリンまたはシロスタゾール継続のままでの治療が推奨されており、抗血小板薬に対するヘパリン置換は推奨されていない。しかし、抗凝固薬と抗血小板薬を合わせて服用している場合の対処としてヘパリン置換を行うか、行う場合には抗血小板剤を併用するかなど検討が必要である。

透析症例については、もともと血液透析患者での内視鏡治療においては経験的に出血率が高いことは知られていたが、その報告は内視鏡的胃粘膜下層剥離術(ESD)についての少数例しかなく^{36,37}、上下部消化管で実際のどの程度出血率が高いかはこれまで明らかになっていなかった。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おり³⁸、胃のESDにおいても透析が出血のリスクファクターであるとの報告もある³⁹が、今回我々は多施設における検討により、実際に透析症例では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⁴⁰、死亡例の報告もある³⁶。今回の検討でも死亡例はなかったものの出血を繰り返し外科的処置を要した症例もあり、さらに出血リスクが通常より長く続くことが示唆され、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^{41,42}。これは、メシル酸ナファモスタットの半減期が短く、抗凝固作用が体外循環回路に限られるためである⁴³。

しかし内視鏡治療に際していつまでメシル酸ナファモスタットによる透析を行うべきかのコンセンサスはこれまでなく、施設によって様々であることが今回明らかになった。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^{15,44,45}、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。今回の検討では、クリップ群では1ポリープにつき平均1.56(±0.97)個のクリップが施行されており、クリップを施行しないことで1個のポリープにつき、1228円の医療費を削減できることになる。当院では20mm以下のポリープは年間で500個程度切除されているため、1年で614000円の医療費削減につながると思われる。

Katsinelos P⁴⁶やN.D. Parikh⁴⁷らは抗血栓薬服用者は後出血が多くその後の処置を要するため、クリップを施行した方が結果として医療経済効果が高いと報告しているが、今回の検討では抗血栓薬服用による出血の影響は見られなかった。しかし今回対象からはヘパリン置換例は除いているため、今後ヘパリンや新規の経口抗血栓薬については引き続き検討が必要である。

また、これまではポリープ切除の際には高周波装置を用いることが一般的であり、切除時の出血や露出血管に対しても慣例的な予防的凝固焼灼が行われていた。しかし近年、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⁴⁸、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⁴⁹。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。

総括及び結論

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 cm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。

ヘパリン置換ならびに人工血液透析下例の後出血率の高さはこれまでは経験的にしか知られていなかったことであり、また、ポリープ切除後のクリップはエビデンスのないまま慣習的に行われていた手技である。今回はこの研究を通し、内視鏡治療後の出血に関して新たなエビデンスを加えることができた。

今後は、後出血の多いヘパリン置換に替わる、新規経口抗凝固薬などを用いた代替療法の提案、透析患者におけるメシル酸ナファモスタットの施行回数に関する前向き検討が期待される。また、ポリープ切除の際は2 cmを越えるものにはクリップを施行し、2 cm以下のものにはクリップを施行しないという使い分けを行っていくべきである。

謝辞

本稿を終えるにあたり、本研究の機会を与えて下さるとともに終始、ご指導、ご鞭撻を賜りました北海道大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野 坂本直哉教授に深く感謝申し上げます。また、懇切に本研究についての直接の御指導を賜りました、北海道大学病院光学医療診療部 加藤元嗣診療教授に心より感謝申し上げます。本研究の遂行にあたり終始御助言御指導を賜りました光学医療診療部 間部克裕助教に深甚なる謝意を表します。研究計画、統計計算に関し数々の御協力御指導を頂きました北海道大学病院 高度先進医療支援センター大庭幸治講師に深謝申し上げます。

参考文献

- 1 Hittelet, A. & Devière, J. Management of anticoagulants before and after endoscopy. *Can. J. Gastroenterol.* 17, 329-332 (2003).
- 2 Boustière, C. et al. Endoscopy and antiplatelet agents. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy.* 43, 445-461, doi:10.1055/s-0030-1256317 (2011).
- 3 Anderson, M. A. et al. Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointest. Endosc.* 70, 1060-1070, doi:10.1016/j.gie.2009.09.040 (2009).
- 4 Wahl, M. J. Dental surgery in anticoagulated patients. *Arch. Intern. Med.* 158, 1610-1616 (1998).
- 5 Garcia, D. A. et al. Risk of thromboembolism with short-term interruption of warfarin therapy. *Arch. Intern. Med.* 168, 63-69, doi:10.1001/archinternmed.2007.23 (2008).
- 6 Blacker, D. J., Wijdicks, E. F. & McClelland, R. L. Stroke risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation undergoing endoscopy. *Neurology.* 61, 964-968 (2003).
- 7 Hirsh, J., Fuster, V., Ansell, J., Halperin, J. L. & Foundation, A. H. A. A. C. o. C. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation guide to warfarin therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 41, 1633-1652 (2003).
- 8 Kearon, C. & Hirsh, J. Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N. Engl. J. Med.* 336, 1506-1511, doi:10.1056/NEJM199705223362107 (1997).
- 9 Hirsh, J., Anand, S. S., Halperin, J. L., Fuster, V. & Association, A. H. Guide

to anticoagulant therapy: Heparin : a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 103, 2994-3018 (2001).

10 Yoshio, T. et al. Gastric ESD under Heparin Replacement at High-Risk Patients of Thromboembolism Is Technically Feasible but Has a High Risk of Delayed Bleeding: Osaka University ESD Study Group. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2013, 365830, doi:10.1155/2013/365830 (2013).

11 Tompkins, C. et al. Dual antiplatelet therapy and heparin "bridging" significantly increase the risk of bleeding complications after pacemaker or implantable cardioverter-defibrillator device implantation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 55, 2376-2382, doi:10.1016/j.jacc.2009.12.056 (2010).

12 Li, H. K. et al. No increased bleeding events with continuation of oral anticoagulation therapy for patients undergoing cardiac device procedure. *Pacing.Clin.Electrophysiol.* 34, 868-874, doi:10.1111/j.1540-8159.2011.03049.x (2011).

13 日本透析医学会 統計調査委員会 図説 わが国の慢性透析療法の現況 2012 年 12 月 31 日現在

14 Liaquat, H., Rohn, E. & Rex, D. K. Prophylactic clip closure reduced the risk of delayed postpolypectomy hemorrhage: experience in 277 clipped large sessile or flat colorectal lesions and 247 control lesions. *Gastrointest. Endosc.* 77, 401-407, doi:10.1016/j.gie.2012.10.024 (2013).

15 Shioji, K. et al. Prophylactic clip application does not decrease delayed bleeding after colonoscopic polypectomy. *Gastrointest. Endosc.* 57, 691-694, doi:10.1067/mge.2003.193 (2003).

16 Fisher, D. A. et al. Complications of colonoscopy. *Gastrointest. Endosc.* 74, 745-752, doi:10.1016/j.gie.2011.07.025 (2011).

- 17 Eisen, G. M. et al. Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. *Gastrointest. Endosc.* 55, 775-779 (2002).
- 18 Donner A & Klar N. *Design and Analysis of Cluster Randomization Trials in Health Research*. Wiley, , NY, 2000.
- 19 Mukai, S. et al. Analysis of delayed bleeding after endoscopic submucosal dissection for gastric epithelial neoplasms. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2012, 875323, doi:10.1155/2012/875323 (2012).
- 20 Kim, J. H. et al. Risk factors for delayed post-polypectomy hemorrhage: a case-control study. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 28, 645-649, doi:10.1111/jgh.12132 (2013).
- 21 Goto, O. et al. A second-look endoscopy after endoscopic submucosal dissection for gastric epithelial neoplasm may be unnecessary: a retrospective analysis of postendoscopic submucosal dissection bleeding. *Gastrointest. Endosc.* 71, 241-248, doi:10.1016/j.gie.2009.08.030 (2010).
- 22 Yousfi, M. et al. Postpolypectomy lower gastrointestinal bleeding: potential role of aspirin. *Am. J. Gastroenterol.* 99, 1785-1789, doi:10.1111/j.1572-0241.2004.30368.x (2004).
- 23 Borodyansky, L. & Saltzman, J. R. Fat polyp, thin blood: think clip! *Clin Gastroenterol. Hepatol.* 11, 1333-1334, doi:10.1016/j.cgh.2013.05.032 (2013).
- 24 Consolo, P. et al. Efficacy, risk factors and complications of endoscopic polypectomy: ten year experience at a single center. *World. J. Gastroenterol.* 14, 2364-2369 (2008).
- 25 Sawhney, M. S., Salfiti, N., Nelson, D. B., Lederle, F. A. & Bond, J. H. Risk factors for severe delayed postpolypectomy bleeding. *Endoscopy.* 40, 115-119,

doi:10.1055/s-2007-966959 (2008).

26 Lee, S. Y. et al. Managing anticoagulation and antiplatelet medications in GI endoscopy: a survey comparing the East and the West. *Gastrointest. Endosc.* 67, 1076-1081, doi:10.1016/j.gie.2007.11.037 (2008).

27 Fujimoto, K. et al. Guidelines for gastroenterological endoscopy in patients undergoing antithrombotic treatment. *Dig. Endosc.* doi:10.1111/den.12183 (2013).

28 Ko, C. W. et al. Serious complications within 30 days of screening and surveillance colonoscopy are uncommon. *Clin. Gastroenterol. Hepatol* 8, 166-173, doi:10.1016/j.cgh.2009.10.007 (2010).

29 Hui, A. J. et al. Risk of colonoscopic polypectomy bleeding with anticoagulants and antiplatelet agents: analysis of 1657 cases. *Gastrointest. Endosc.* 59, 44-48 (2004).

30 Makar, G. A. & Ginsberg, G. G. Therapy insight: approaching endoscopy in anticoagulated patients. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 3, 43-52, doi:10.1038/ncpgasthep0387 (2006).

31 Melissa, G. M. & Michael, F. J. Managing Anti-Coagulation for Endoscopic Procedures. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy* 9, 68-73 (2007).

32 Pan, A., Schlup, M., Lubcke, R., Chou, A. & Schultz, M. The role of aspirin in post-polypectomy bleeding--a retrospective survey. *BMC Gastroenterol.* 12, 138, doi:10.1186/1471-230X-12-138 (2012).

33 Gerson, L. B., Michaels, L., Ullah, N., Gage, B. & Williams, L. Adverse events associated with anticoagulation therapy in the periendoscopic period. *Gastrointest. Endosc.* 71, 1211-1217.e1212, doi:10.1016/j.gie.2009.12.054 (2010).

34 Wysokinski, W. E. & McBane, R. D. Periprocedural bridging management of anticoagulation. *Circulation*. 126, 486-490, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.092833 (2012).

35 Numata, N. et al. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in patients with chronic kidney disease. *J. Gastroenterol. Hepatol.* doi:10.1111/jgh.12320 (2013).

36 Goto, O. et al. Feasibility of endoscopic submucosal dissection for patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Dig. Endosc.* 22, 45-48, doi:10.1111/j.1443-1661.2009.00927.x (2010).

37 Escolar, G. et al. Uremic platelets have a functional defect affecting the interaction of von Willebrand factor with glycoprotein IIb-IIIa. *Blood*. 76, 1336-1340 (1990).

38 Higashiyama, M. et al. Risk factors for bleeding after endoscopic submucosal dissection of gastric epithelial neoplasm. *Dig. Endosc.* 23, 290-295, doi:10.1111/j.1443-1661.2011.01151.x (2011).

39 Akizawa, T. et al. Nafamostat mesilate: a regional anticoagulant for hemodialysis in patients at high risk for bleeding. *Nephron*. 64, 376-381 (1993).

40 Tsuchida, M. et al. Complications associated with pulmonary resection in lung cancer patients on dialysis. *Ann. Thorac. Surg.* 71, 435-438 (2001).

41 衣笠 えり子, 秋沢 忠男& 越川 昭三. 血漿交換療法用局所抗凝固薬としての FUT-175 の有用性 High bleeding risk 症例における検討. *腎と透析* 24 683-690(1988)

42 Sobrino-Faya, M. et al. Clips for the prevention and treatment of

postpolypectomy bleeding (hemoclips in polypectomy). *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 94, 457-462 (2002).

43 Nagri, S. & Anand, S. Prophylactic clip application should be the standard of care to prevent postpolypectomy bleeding. *Gastrointest. Endosc.* 65, 182; author reply 183, doi:10.1016/j.gie.2006.07.018 (2007).

44 Katsinelos, P. et al. Prophylactic clip application before endoscopic resection of large pedunculated colorectal polyps in patients receiving anticoagulation or antiplatelet medications. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* 22, e254-258, doi:10.1097/SLE.0b013e31825af5a2 (2012).

45 Parikh, N. D., Zanocco, K., Keswani, R. N. & Gawron, A. J. A cost-efficacy decision analysis of prophylactic clip placement after endoscopic removal of large polyps. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 11, 1319-1324, doi:10.1016/j.cgh.2012.12.044 (2013).

46 Repici, A. et al. Safety of cold polypectomy for <10mm polyps at colonoscopy: a prospective multicenter study. *Endoscopy.* 44, 27-31, doi:10.1055/s-0031-1291387 (2012).

47 Horiuchi, A. et al. Removal of small colorectal polyps in anticoagulated patients: a prospective randomized comparison of cold snare and conventional polypectomy. *Gastrointest. Endosc.* doi:10.1016/j.gie.2013.08.040 (2013).