

氏 名	箱田 明俊
(ふりがな)	(はこだ あきとし)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲博医第26号
学位審査年月日	令和4年1月26日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Risk factors and prediction of bleeding after gastric endoscopic submucosal dissection in patients on antithrombotic therapy: newly developed bleeding prediction application software, SAMURAI model (抗血栓薬服用患者における胃 ESD 後出血のリスク因子研究-出血率予測アプリの作成: SAMURAI model-)
論文審査委員	(主) 教授 星賀 正明 教授 田中 慶太郎 教授 中村 志郎

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《背 景》

胃内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) は、早期胃癌や胃腺腫の治療として世界的に広く普及している内視鏡処置である。一方で、ESD に伴い病変の切除部位に人工的な胃潰瘍が形成され、その潰瘍からの後出血が臨床的な問題となっている。また、近年高齢化の進行に伴い、何らかの理由で抗血栓療法を行っている症例に対して ESD を行う機会が増加している。抗血栓療法中の患者に対する ESD 後出血は、20%を超える (抗血栓薬非内服症例では4~8%) とも報告されており、より慎重な対応が求められている。このような背景の中、抗血栓療法中の症例に対する内視鏡治療の周術期管理を厳重に行うことを目的として、日

本消化器内視鏡学会より抗血栓薬の取り扱いガイドラインが発表された。このガイドラインでは、抗血栓薬中止に伴い血栓塞栓症が発生した場合、致命的となる可能性が高いことから、抗血栓薬を継続しながら ESD を行うことが許容されている。しかし、どのような症例が、あるいはいずれの抗血栓薬が、どの程度の後出血を来すのか明らかではなく、十分なエビデンスがあるとは言えない。抗血栓薬療法中の患者において、個別に後出血率を事前に予測することは、より安全に ESD を実施のするための重要な臨床的課題である。

《目的》

第一に、抗血栓療法がどの程度 ESD 後出血のリスクを上昇させるのか、について各抗血栓療法別に評価を行い、比較検討することを目的とした。次いで年齢、性別などの患者背景や内視鏡的所見と後出血との関連についても検討を行い、後出血に関係する臨床的因子の解明を目的とした。最終的には、抽出された臨床的因子から、症例別の ESD 後出血率を計算する予測モデルを作成し、その精度についても検証することを目的とした。

《対象と方法》

大阪医科薬科大学病院、及び国内 18 の共同研究施設において、抗血栓療法を併用しながら胃 ESD を施行した患者を対象とした。ESD 後に進行する貧血に対して、緊急内視鏡を行い、ESD 後の潰瘍からの出血に対して止血術が必要となった症例を ESD 後出血ありと定義した。はじめに、後出血の有無に対する背景因子のリスクを単変量解析にて評価した。さらに、多変量解析を用いて抗血栓療法ごとのリスクを評価した。その後、データセットをランダムに 2 群に分け、モデル作成用データセットを用いて予測モデルを作成し、検証用データセットを用いてモデルの検証を行なった。

《結果》

1207 例の対象症例のうち、後出血は 142 例（11.8%）に認めた。単変量解析では、若年の症例、BMI が低い症例、人工透析患者、腫瘍径が大きいもの、複数の抗血栓療法の併用

が有意差をもって後出血群に多くみられた。多変量解析の結果、オッズ比は、アスピリンが 2.33、P2Y12 受容体拮抗薬が 4.90、シロスタゾールが 1.79、その他の抗血小板薬が 0.95、ワルファリンが 6.53、ダビガトランが 5.65、アビキサバンが 7.84、エドキサバンが 10.45、リバロキサバンが 6.02、ヘパリン置換が 1.46 であった。作成したモデル (safe ESD management using the risk analysis of post-bleeding in patients with antithrombotic therapy, SAMURAI model) は検証用データセットで検証したところ C 統計量 0.77 と高い精度で予測できることが証明された。

《考 察》

本研究は抗血栓療法中に胃病変に対する ESD を施行した症例のリスク評価を行なった。既報では抗血栓薬併用症例の ESD 後出血率は 23.3%であるが、本研究では 11.8%と改善が見られた。これは日本消化管内視鏡学会より発表されている抗血栓薬取り扱い新ガイドラインの適正な使用に加えて、術者の技術向上やデバイスの改良の結果であると考えられる。単変量解析のリスク因子に関しては人工透析患者、腫瘍径が大きいもの、複数の抗血栓療法の併用がリスク因子となっており、これらは既報を支持するものであった。その他のリスク因子では若年の症例や BMI が低い症例で出血しやすいという結果が出ており、これらは本研究で初めての報告となる。SAMURAI model を用いることで個々の症例の出血リスクを評価し、後出血のリスクが高率な場合には、多変量解析の結果を参考に出血リスクの低い抗血栓療法への変更や休薬を検討しうる可能性が示された。抗血栓療法が広く行われている昨今、患者背景因子や後出血リスクに関連する因子を入力することで、出血リスクを評価できる SAMURAI model は臨床的に有用であると考えられる。

本研究の限界として以下の 2 点を考える。第一に、レトロスペクティブなデータを用いた研究であることである。第二に、検証用データセットを外部で用意できなかったことである。内部の分割したデータで検証したことから予測精度が高くなったことが予想される。

《結 論》

本研究にて各血栓療法の後出血リスクの評価と SAMURAI model を用いることで、症例個々の後出血リスクを正確に予想することが可能となった。

(様式 甲 6)

論文審査結果の要旨

消化器内視鏡診療の中で、抗血栓療法を受けている症例や透析患者などの ESD 後出血のハイリスク患者に対して早期胃癌や腺腫への胃 ESD を行う機会は増加傾向にある。ESD 後出血を防ぐためには抗血栓療法の終了を待って治療をすることが望ましいと考えるが、腫瘍の進展を考えると早期の治療が必要となる場合も多い。こうした症例に対して、胃 ESD を施行する際の ESD 後出血の予測は重要であり、正確な評価が必要となる。本邦では内視鏡処置の際の抗血栓薬取り扱いガイドラインが消化器内視鏡学会より提唱されているが、患者背景を含めた出血リスク因子を総合的に評価できていない点が問題である。実際、多くの施設においてガイドライン通りに抗血栓薬を継続・休薬しても ESD 後出血率がコントロールできていない現状がある。また、一度 ESD 後出血が生じた場合、輸血を要する症例や入院期間が長期となる症例が多いことから、正確にリスクを評価し、リスクを回避しつつ処置を行うことが望ましい。

本研究において、胃 ESD における抗血栓療法ごとのリスク評価が可能となり、個々の症例において後出血確率を予測することが可能となった。作成した予測モデル (SAMURAI model) の検証を行なったところ、C 統計量 0.77 と精度の高い出血予測ができています。

胃 ESD における ESD 後出血予防法については今後さらなる検討が必要であるが、本研究の予測モデル (SAMURAI model) を用いることにより、後出血のリスクを正しく評価し、リスクが高い場合は出血リスクの低い薬剤に置換することが、安全に胃 ESD を行うための一翼を担うものと期待される。

以上により、本論文は本学大学院学則第 13 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition 70(1), 2022 Jan in press

doi: 10.3164/jcbn.21-136