

研究対象者への通知・公開の手引

「抗凝固薬服用者に対する胃内視鏡的粘膜下層
剥離術後出血のリスク評価と抗血栓薬内服者
に対する消化器内視鏡診療ガイドライン追補版
の妥当性評価: 多施設共同観察研究」

研究責任者

独立行政法人国立病院機構京都医療センター 消化器内科

医師 村田雅樹

研究代表者

東京医科大学 消化器内視鏡学

教授 杉本光繁

2022年8月1日 オプトアウトコンセプト作成

2022年9月1日 オプトアウト ver 1.0 作成

2022年12月19日 臨床研究計画書 ver 1.1 作成

1.課題名

抗凝固薬服用者に対する胃内視鏡的粘膜下層剥離術後出血のリスク評価と抗血栓薬内服者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン追補版の妥当性評価: 多施設共同観察研究

2.研究対象者

抗凝固薬を服用されていて、早期胃癌に対して内視鏡的粘膜下層剥離術を実施された方。

【期間】

2013年11月から2020年10月までに治療を受けられた方

【実施機関】

独立行政法人国立病院機構京都医療センター、あるいは本研究の共同研究施設

以下の適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者さまを登録適格例とさせていただきます。

【適格基準】

1. 年齢が20歳以上の方
2. 日本胃癌学会が編集した『胃癌治療ガイドライン』に準拠して早期胃癌に対してESD治療を受けた方
3. 抗凝固薬(ワーファリンまたはDOAC)を服用している方
4. 日本消化器内視鏡学会が編集した『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』、あるいはその追補版に準拠して早期胃癌に対してESD治療を受けた方

【除外基準】

以下に該当する患者は本研究に組み入れないこととします。

1. ESD中に合併症(出血や穿孔など)あるいは技術的な理由によりESDが完遂されずに中止、あるいは外科的加療を行った方
2. ESD後28日以上経過を追えなかった方
3. ESD後に光線力学的療法(PDT)を追加治療した方
4. 摘出標本の病理組織学的評価で筋層以深に浸潤していた方
5. 他の介入試験に参加している症例
6. 臨床データの使用を拒否された方

研究協力をお願い

独立行政法人国立病院機構京都医療センターおよび共同研究施設において上記課題名の研究を行います。この研究は、対象となる方の京都医療センターおよび共同研究施設で既に保有している臨床情報を調査する研究であり、研究目的や研究方法は以下の通りです。情報等の使用について、直接に説明して同意はいただかずに、このお知らせをもって公開いたします。対象となる方におかれましては、研究の主旨・方法をご理解いただきますようお願い申し上げます。

この研究への参加（試料・情報提供）を希望されない場合、あるいは、研究に関するご質問は下記の問い合わせ先へご連絡ください。

3.研究の概要について

研究課題名

抗凝固薬服用者に対する胃内視鏡的粘膜下層剥離術後出血のリスク評価と抗血栓薬内服者に対する消化器内視鏡診療ガイドライン追補版の妥当性評価：多施設共同観察研究

研究期間

独立行政法人国立病院機構京都医療センター倫理審査委員会承認後～2025年12月31日

登録期間

独立行政法人国立病院機構京都医療センター倫理審査委員会承認後～2023年12月31日

集積患者対象期間

2013年11月～2020年10月

研究機関・実施責任者：

実施責任者：独立行政法人国立病院機構京都医療センター 消化器内科
医師 村田雅樹

共同研究施設

京都医療センター、東京医科大学、東京大学、東北大学、国立がん研究センター中央病院、福島県立医科大学附属病院、筑波大学附属病院、弘前大学、市立豊中病院、慈恵医大附属病院、国立国際医療研究センター国府台病院、浜松医科大学医学部附属病院、東京都立墨東病院、岩手医科大学、聖隷浜松病院、日本大学医学部内科学系消化器肝臓内科学分野、関西労災病院、香川大学医学部附属病院、山口大学大学院医学系研究科、がん研有明病院、仙台厚生病院、大阪公立大学、大阪大学、和歌山県立医科大学、兵庫医科大学、大阪市立総合医療センター、斗南病院、千葉大学、愛媛大学医学部附属病院、石川県立中央病院、静岡がんセンター、群馬大学医学部附属病院(順不同)

4.研究の目的について

早期胃癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)

Helicobacter pylori(*H. pylori*)の感染率が高い日本人における胃癌の死亡数や罹患数は欧米諸国と比較して非常に多いことが知られていますが、現在では *H. pylori* 除菌治療の保険適応拡大や普及、内視鏡検診の受診する機会の増加、内視鏡機器の進歩によって胃癌の発症数は年々減少傾向を示し、同時に内視鏡検査時に進行度が早期の段階で発見される割合が増加してきています。

近年、内視鏡技術の進歩と手技の確立に伴い早期消化管癌(食道、胃、大腸など)に対して内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)が多くの消化器専門施設で行われるようになり、消化器内視鏡分野で一般的な治療内視鏡手技となっています。早期胃癌は日本胃癌学会のガイドラインに準じて ESD の適応症例が選択され、2006 年の ESD の保険適用後は良好な臨床成績が報告されています。ESD は低侵襲で腫瘍の摘出が可能ですので、非常に有用な治療方法ですが、術中・術後合併症として消化管出血や消化管穿孔が知られ、術後の消化管出血は 4-10%と報告されています。近年報告された報告では胃 ESD 後出血のリスク因子は、男性、虚血性心疾患、抗血栓薬、肝硬変、慢性腎疾患、腫瘍径>20mm、切除径>30mm、小彎側病変、平坦/陥凹性病変、癌病変、潰瘍瘢痕、治療時間>60 分が候補因子として挙げられています。また、我々は 10,000 人以上を登録して先行研究として行われた多施設共同研究にて、胃 ESD 後出血の予測モデル(BEST-J スコア)を作成しました。BEST-J スコアは 10 種類のリスク要因(ワルファリン、Direct oral anticoagulation(DOAC)、血液透析、チエノピリジン系抗血小板薬、低用量アスピリン、シロスタゾール、腫瘍径>30mm、腫瘍が肛門側 1/3 に局在、複数病変、抗血栓薬中止)に対してリスクの重み付けを多変量解析のデータを基に設定し、胃 ESD 後出血のリスクの層別化を図るスコアリングシステムとなっています。そのなかでも、抗凝固薬であるワルファリンと DOAC は胃 ESD 後の出血合併症の最たるリスク因子であることが示されています。胃 ESD 施行症例の中で抗凝固薬を服用されている患者さまは全体の 10%弱ではありますが、その対応については十分な配慮が必要となってきます。

抗血栓薬内服薬内服症例の治療の問題点とガイドライン

近年の高齢化社会に伴って増加の一途をたどる抗血栓薬を服用されておられる患者さまに対する内視鏡検査や治療内視鏡時には、術後の消化管出血の危険性が高いことが危惧されています。日本消化器内視鏡学会は、2012 年度に抗血栓薬を服用されている方に対する消化器内視鏡診療ガイドラインを制定し、抗血栓薬服用者に対する内視鏡診療は当ガイドラインに準拠して行うことを推奨しました。BEST-J スコアは 2012 年ガイドラインに準拠して胃 ESD を施行した症例を対象として作成したスコアリングシステムであるが、2011 年

以降トロンビン阻害薬のダビガトラン(プラザキサ®)、Xa 阻害薬のリバーロキサバン(イグザレルト®)、アピキサバン(エリキュース®)、エドキサバン(リクシアナ®)の4種類の直接経口抗凝固薬(DOAC)が発売され、抗血栓薬を服用されている方々を巡る現状も変化しつつあります。そのため、本ガイドラインは2017年7月に追補版が発刊され、心血管血栓イベントの発症リスクが高い抗凝固薬の内服されている方々は、従来のヘパリン置換とともに、ワルファリン内服例は治療域(PT-INR: 2-3)の場合にはワルファリン内服継続のまま、あるいはDOACに変更、DOAC内服例は治療当日朝のみ中止を行うことで対応することが推奨されています。ガイドライン追補版発刊後5年が経過し、抗血栓薬服用者への対応の変更に伴ってESD後の出血率や各因子のリスクの重みづけも変化していることも予想される中で、ガイドライン追補版に準拠した対応が施された抗凝固薬を服用されておられる方のESD後の出血率を評価することが不可欠であると考えられました。

抗血栓薬を服用されている方に対する消化器内視鏡診療ガイドラインの追補版に従いDOAC服用者に胃ESDを施行した場合には8-15%の術後消化管出血が発症することが予想されます。しかし、大規模な多施設共同研究で追補版の妥当性を検証した報告はなく、抗凝固薬を服用されている方に対してガイドライン追補版に準拠した対応を行うことへの安全性やガイドラインの妥当性を評価することは非常に重要な課題であると考えています。今回、我々は、日本胃癌学会のガイドラインに準じてESDを施行した抗凝固薬を服用されている方々を対象とし、“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(追補2017)”発刊前後における術後出血率を比較すること、および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に準拠した対応の妥当性を評価することを目的として本研究を立案いたしました。

5.研究の方法について

独立行政法人国立病院機構京都医療センター倫理審査委員会承認後から2025年12月31日までに独立行政法人国立病院機構京都医療センター並びに共同施設で行う多施設の後ろ向きの観察研究です。

2013年11月から2020年10月の間に独立行政法人国立病院機構京都医療センター並びに共同施設にて、日本胃癌学会が編集した『胃癌治療ガイドライン』に準拠して早期胃癌に対してESD治療を受けた抗凝固薬を服用されている患者さまが、本研究の対象者となります。以下の適格基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない方を登録させていただきます。

【適格基準】

1. 年齢が 20 歳以上の方
2. 日本胃癌学会が編集した『胃癌治療ガイドライン』に準拠して早期胃癌に対して ESD 治療を受けた方
3. 抗凝固薬(ワルファリンまたは DOAC)を服用している方
4. 日本消化器内視鏡学会が編集した『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』、あるいはその追補版に準拠して早期胃癌に対して ESD 治療を受けた方

【除外基準】

1. ESD 中に合併症(出血や穿孔など)あるいは技術的な理由により ESD が完遂されずに中止、あるいは外科的加療を行った方
2. ESD 後 28 日以上の経過を追えなかった方
3. ESD 後に光線力学的療法(PDT)を追加治療した方
4. 摘出標本の病理組織学的評価で筋層以深に浸潤していた方
5. 他の介入試験に参加している症例
6. 臨床データの使用を拒否された方

【利用する資料や情報】

患者基礎情報:

施設名、施設症例番号、年齢、性別、ESD 施行日

基礎疾患:

虚血性心疾患、脳梗塞、肝硬変(Child-Pugh 分類)、人工透析、血清 Cr 値、H. pylori 感染の有無、除菌歴の有無、内視鏡的萎縮度(木村竹本分類)、胃切除の既往歴と手術術式

抗血栓薬の内服歴:

ワルファリン、DOAC

アスピリン、チエノピリジン系抗血小板薬、シロスタゾール、他抗血小板薬

抗血栓薬の休薬情報: 休薬の有無と種類、期間、ヘパリン置換の有無、ワルファリンから DOAC への置換の有無

病変因子:

切除検体数、切除病変数、切除長径、主病変の部位、周在性、肉眼形態、組織型、深達度、潰瘍や潰瘍瘢痕の有無、切除形態(一括切除、分割切除)、切除長径、腫瘍長径

治療関連因子:

治療時間、治療前酸分泌抑制薬の継続投与の有無や種類、治療後の酸分泌抑制薬投与の有無や種類、second-look endoscopy の有無、予防止血の有無

合併症:

穿孔(術中、術後)、血栓塞栓症、血栓塞栓症臓器、血栓塞栓症発症日、後出血、後出血発症日、対応方法、後出血の回数、輸血の有無

他: 術後の在院日数、施設 ESD 施行数
CHADs2 スコア

以上の医療情報を集積し、統計解析を用いて解析することで、抗凝固薬服用症例の胃 ESD 時の抗血栓薬内服者におけるガイドライン追補版前後の術後出血率の評価および抗凝固薬服用症例の胃 ESD 時の抗血栓薬内服者におけるガイドライン追補版のガイドライン追補版の妥当性評価を行わせていただきます。

2017 年に上記のようにガイドライン追補版が発刊され、抗凝固薬服用者に対する高危険度内視鏡処置時の対応について一定のステートメントが定められたものの、ガイドライン発刊後の抗凝固薬服用者に対する内視鏡治療の合併症を検討した報告は少ない現状がございます。今回のガイドラインにおいては推奨されているステートメントは血栓塞栓症のリスクに配慮した対応となっており、実際の出血合併症への影響は明らかとなっていないことが現状です。そして、ガイドラインの各ステートメントの根拠となった検討はランダム化比較試験や大規模での検討は少なく、エビデンスレベルは決して高いものではない問題点があります。

ESD を実施された方々の中で抗凝固薬を服用されている方は全体の 5~8%ですが、抗凝固薬内服は消化管出血の最たるリスク因子であるとともに、血栓塞栓症の高リスクであるといった相反するリスクを有した方々でもあります。その中で、発刊されたガイドラインに準拠した対応が実臨床において真に有益な対応かどうかを検証することは、リスクマネジメントの観点から非常に有益な研究となることが考えられます。また、本検討の結果によっては、ガイドライン自体のエビデンスレベルを上げることのできる可能性、もしくはガイドラインの変更の必要可否を評価するエビデンスを提示できる可能性があると考えており、非常に有益な検討となると考えています。

6.個人情報の取扱いについて

研究にあたっては、個人を容易に同定できる情報は削除したり関わりのない記述等に置き換えたりして使用します。また、研究を学会や論文などで発表する時にも、個人を特定できないようにして公表します。

7.研究成果の公表について

この研究成果は学会発表、学術雑誌およびデータベースなどで公表します。

8.研究計画書等の入手または閲覧について

本研究の対象となる方は、希望される場合には、他の研究対象者等の個人情報及び知的財産の保護等に支障がない範囲内で本研究に関する研究計画書等の資料を入手・閲覧することができます。

9.利用または提供の停止について

研究対象者又はその代理人の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用（又は他の研究への提供を）停止することができます。停止を求められる場合には、（2025年12月31日までに）下記（10）にご連絡ください。

10.問い合わせ等の連絡先

群馬大学医学部附属病院 消化器・肝臓内科

助教 栗林志行

〒371-8511 群馬県前橋市昭和町 3-39-15

TEL： 027-220-8137

FAX： 027-220-8137

・研究の対象となられる方

群馬大学医学部附属病院において2013年11月～2020年10月の間に日本胃癌学会が編集した『胃癌治療ガイドライン』に準拠して早期胃癌に対してESD治療を受けた抗凝固薬を服用されている方です。

研究組織全体で1720人、当院ではおよそ50人の患者さんが対象となります。対象となることを希望されない方は、相談窓口(連絡先)へご連絡ください。希望されなかった方の情報は、研究には使用しません。

ただし、対象となることを希望されないご連絡が、論文等に公表される以降になった場合には、ご希望に添えない可能性をご了承ください。

なお、対象となる患者さんが死亡している、または意志を表示できない状況である場合には、代諾者からの拒否の申し出を受け付けます。代諾者とは、研究対象者の配偶者、父母、兄弟姉妹、子・孫、祖父母、同居の親族またはそれら近親者に準ずると考えられる方、または研究対象者の代理人(代理権を付与された任意後見人を含む)です。

・利益相反に関する事項について

研究グループが公的資金以外に製薬企業などからの資金提供を受けている場合に、臨床研究が企業の利益のために行われているのではないか、あるいは臨床研究の結果の公表が公正に行われぬのではないか(企業に有利な結果しか公表されないのではないか)などといった疑問が生じることがあります。これを利益相反(患者さんの利益と研究グループや製薬企業などの利益が相反している状態)と呼びます。この研究の利害関係については、群馬大学利益相反マネジメント委員会の承認を得ております。また、この研究過程を定期的に群馬大学利益相反マネジメント委員会へ報告などを行うことにより、この研究の利害関係について公正性を保ちます。

・研究対象者の権利に関して情報が欲しい場合あるいは健康被害が生じたときに連絡をとるべき相談窓口について

研究対象者がこの研究および研究対象者の権利に関してさらに情報が欲しい場合、または研究対象者に健康被害が発生した場合に、研究対象者が連絡をとる担当者は下記のとおりです。何かお聞きになりたいことがありましたら、どうぞ遠慮なくいつでもご連絡ください。

試料・情報を研究に用いることについて、対象者となることを希望されない方は、下記連絡先までご連絡下さい。研究対象者とならない場合でも不利益が生じることはありません。

【問合せ・苦情等の相談窓口（連絡先）】

所属・職名：群馬大学医学部附属病院消化器・肝臓内科 教授

氏名：浦岡 俊夫

連絡先：〒371 8511

群馬県前橋市昭和町 3-39-15

Tel：027-220-8137

担当：栗林 志行

上記の窓口では、問合せ・苦情等の他、次の事柄について受け付けています。

- (1) 研究計画書および研究の方法に関する資料の閲覧（又は入手）ならびにその方法 他の研究対象者の個人情報および知的財産の保護等に支障がない範囲内に限られます。
- (2) 研究対象者の個人情報についての開示およびその手続（手数料の額も含まれます。）
- (3) 研究対象者の個人情報の開示、訂正等、利用停止等について、請求に応じられない場合にはその理由の説明
- (4) 研究対象者から提供された試料・情報の利用に関する通知
試料・情報の利用目的および利用方法（他の機関へ提供される場合はその方法を含む。）
利用し、または提供する試料・情報の項目
利用する者の範囲
試料・情報の管理について責任を有する者の氏名または名称
研究対象者またはその代理人の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用または他の研究機関への提供を停止すること、およびその求めを受け付ける方法