

## 抗凝固薬内服例の胃腫瘍に対する内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)における ダビガトラン置換の有効性を検証する多施設前向き試験研究に対するご協力をお願い

研究責任者 加藤 元彦  
慶應義塾大学医学部 消化器内科

本研究は、慶應義塾大学医学部および国立がん研究センター中央病院、がん研有明病院、斗南病院、国立病院機構函館病院、弘前大学医学部附属病院、東北大学病院、仙台厚生病院、群馬大学、大阪市立総合医療センター、国立国際医療研究センター国府台病院、名古屋大学医学部附属病院、石川県立中央病院、金沢大学附属病院、福井県立病院、滋賀医科大学附属病院、市立豊中病院、JCHO 大阪病院、大阪府立急性期・総合医療センター、関西労災病院、和歌山県立医科大学附属病院、山口大学医学部附属病院、愛媛大学医学部附属病院、愛媛県立中央病院、京都府立医科大学にて行う臨床研究です。本研究は慶應義塾大学医学部の承認を受けた後に行われています。今回、あなたの診療上、胃腫瘍に対する内視鏡治療が必要であり、内視鏡治療を行う胃腫瘍の方にご協力いただく臨床試験のため、依頼させていただきます。臨床試験とは患者さんに参加・協力して頂いて、治療法や診断法の有効性、安全性を調べる研究のことを言います。高次医療機関では臨床試験を行って、より良い診断法や治療法を確立しようと努力しており、現在行われている治療法や診断法も臨床試験によって進歩してきました。これらは患者さんのご協力があって成し遂げることができるものです。また“前向き試験”とは試験を開始してから起こることについて調査する試験のことです。今回参加をお願いする研究は“自主臨床試験”と呼ばれるもので、実際の診療に携わる医師が必要と考えて、立案・計画しています。製薬会社が厚生労働省から新薬の承認を得るために行う治験ではなく、保険適応され実際に使われている薬を用いた試験です。

### 1 研究目的

近年高齢化に伴い、心房細動という不整脈をもつ方が増えています。心房細動が起こると、心房の中の血液の流れに“淀み”が生じ、結果として血栓と呼ばれる血液の塊ができやすくなります。この血栓が血流によって他の部位に運ばれ血管を詰まらせることがあり、脳の血管が詰まると脳梗塞が起こり手足のまひなど種々の症状を起こします。こうしたことを予防するために、抗凝固薬であるワーファリンやダビガトランなどの薬剤を服用することが推奨されています。

早期胃腫瘍に対する ESD は本邦で開発された治療法で、外科的胃切除よりも身体への負担が少なく、胃の機能を温存する有用な治療法です。この治療では内視鏡を用いて腫瘍を切除しますが、腫

瘍の切除後には潰瘍が形成され、そこから約 5%の頻度で後出血が起こります。抗凝固薬を内服している方は、その後出血頻度が 20-30%まで増加します。ESD 前後の数週間の間、抗凝固薬を全く中止すれば出血の危険性は減るのですが、脳梗塞が起こる危険性が増加するため、そうはいきません。頻度は低いものの、脳梗塞は万が一発生すると身体麻痺や意識障害、稀には死亡につながることもある重篤な疾患です。そのため抗凝固療法は可能な限り継続した状態で、出血を減らす工夫をする必要があります。

我々が全国多施設で行った検討では、抗凝固薬の中でダビガトランを服用している方が最も ESD 後の出血が少ないという結果が得られました。具体的にいうと、2017 年 3 月より全国 25 施設 728 例で、抗凝固薬(ワルファリン 467 例、直接経口抗凝固薬(DOAC) 261 例)を服用している方を対象にした多施設後ろ向き研究を行ったところ、後出血率はダビガトラン内服例 8%(7/67)に対して、ワルファリン内服へパリン置換例が 20%(55/280)、リバーロキサバン内服例 15%(15/103)、アピキサバン内服例は 27%(12/45)であり、ダビガトラン服用例は他の薬剤服用例と比べ後出血率が低いという結果でした。また、周術期を通してワルファリン内服を継続する選択肢もありますが、その場合の後出血率は 24%(5/21)とダビガトラン内服例の後出血率と比べると低くありませんでした。さらに、ダビガトランには中和剤であるイダルシズマブ(商品名：プリズバインド)があるため、止血困難な出血時にはその中和剤の使用を検討することが可能です。以上から、抗凝固薬を服用しなければならぬ患者さんは、ESD 後の一定期間だけ抗凝固薬をダビガトランに変更することで、出血する危険性を減らすことができると考えられます。こうした方法はガイドラインでも治療選択肢として示されていますが実際の治療成績は示されていません。そこで、今回全国の主要な高次医療機関である 25 施設で協力して本研究を行うこととなりました。なお、ダビガトランへの薬剤の切り替えによる脳梗塞のリスクがあり得ますが、治療後早期にダビガトラン内服を再開するため、抗凝固療法がされない期間は通常診療と変わらず、脳梗塞のリスクは既存治療と比較しても同等と考えられます。

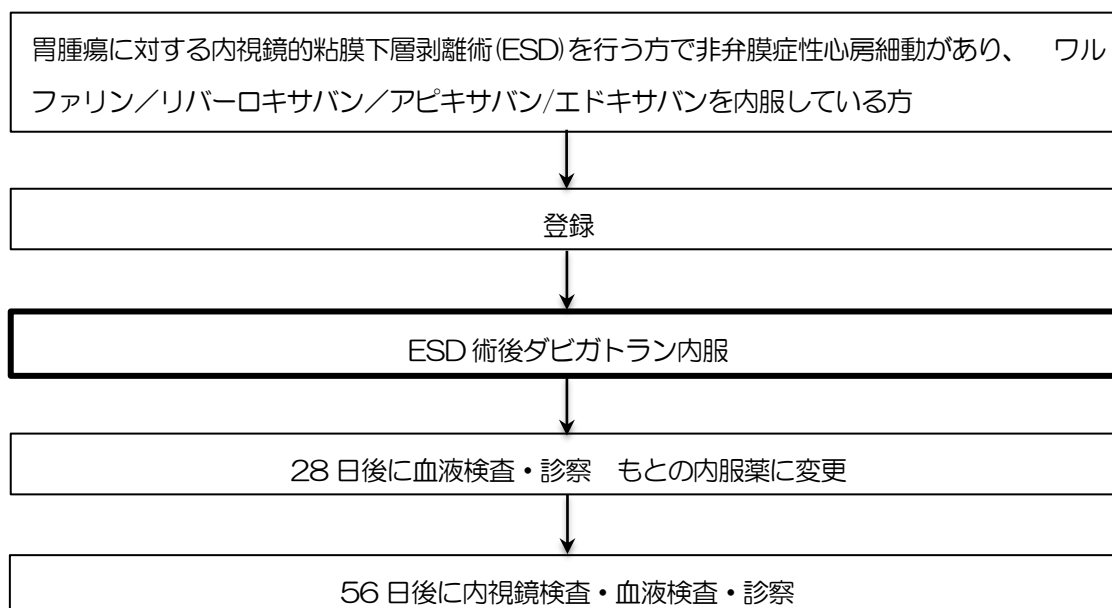
実際の試験では、抗凝固薬(ワルファリン、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン)内服者の胃腫瘍に対する ESD 周術期に、ダビガトランを服用したときの治療成績と後出血などの有害事象の頻度を評価します。

#### 研究の概要：

本研究では、抗凝固薬のうちワルファリン(商品名：ワーファリンなど)・リバーロキサバン(商品名：イグザレルト)・アピキサバン(商品名：エリキュース)・エドキサバン(商品名：リクシアナ)を心房細動のために服用していて、胃腫瘍の治療のために内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)を受ける患者さんを対象に行います。ESD 後の 1 か月間だけ今まで内服していた薬ではなく、ダビガトラン(商品名：プラザキサ)を内服していただき、ESD 後の出血の頻度を調査します。

ワルファリン・リバーロキサバン・アピキサバン・エドキサバンは抗凝固薬としてはダビガトラン同様に効果の高い薬ですので、ESD 後の出血リスクがほとんどなくなる 1 か月後に元の薬に戻して頂きます。2 か月後に ESD 後の潰瘍が治ったことを確認して研究が終了となります。

## 研究の手順



### 2 研究協力の任意性と撤回の自由

この研究に参加するかどうかは、あなたの自由意思によるものです。また、参加されない場合でも不利益を受けることは一切ありません。一旦同意した場合でも不利益を被ることなく、いつでも同意を取り消すことができます。参加を取りやめる前に公表された研究結果については同意撤回の効力は実質上ありません。

### 3 研究方法・研究協力事項

研究実施期間：この研究は当院倫理委員会の研究実施許可日（通知書発行日）より西暦 2024 年 4 月 26 日まで行われます。

#### 研究の方法：

##### 方法 1 ESD までの薬の扱い

- ① リバーロキサバン・アピキサバン・エドキサバンを服用されている方は ESD 当日朝から服用を中止して頂き、ESD で胃腫瘍を切除します。ESD 翌日からは元の薬でなく、ダビガトランの内服を開始していただきます。
- ② ワルファリンを内服されている方は 2通りの方法の内いずれかを担当医と決めて頂きます。一つ目の方法は ESD 前日のワルファリン内服前の血液検査の結果によって、ESD 前日または当日よりワルファリン服用を中止していただきます。血液検査でワルファリンの効果が軽減したことを確認して、ESD で胃腫瘍を切除します。ESD 翌日からワルファリンでなくダビガトランの内服を開始して頂きます。ワルファリンの効果が軽減しない際はビタミン K の使用、ESD の延期やダビガトラン内服開始の延期を考慮します。もう一つの方法は ESD の 4 日前にワルファリンを中止し、ヘパリンという点滴の薬に変更します。ESD の 4-8 時間前にヘパリンを中止し ESD で胃腫瘍を切除します。ESD 翌日からワルファリンやヘパリンでなくダビガトランの内服を開始して頂きます。

##### 方法 2 ESD 後の予定

ESD 後は潰瘍を治し、後出血を予防する効果のある胃酸分泌抑制薬を内服して頂きます。

す。ESD から 4 週間後に診察と血液検査を行い、経過が良いことを確認して抗凝固薬をダビガトランから元の内服薬（ワルファリン・リバーロキサバン・アピキサバン・エドキサバン）へ変更致します。ダビガトランの服用をつづけて希望される患者さんにはひきつづき内服していただいても構いません。ESD から 8 週後に内視鏡検査を行い、治療後の潰瘍が治癒していることを確認します。

本研究に参加しない場合は各施設の規準に基づいて ESD が行われます。当院の場合、リバーロキサバン、アピキサバンまたはエドキサバンを内服されている患者さんは、ESD の当日のみ内服を中止していただき、ESD を行います。ワーファリンを内服している患者さんは、その効果を血液検査で確認し、一定の基準値以下であれば内服は中止せず ESD を行います。基準値を上回っている場合は、患者さんの主治医に確認の上、一定の基準値以下になるまで休薬していただきます。ESD 翌日の診察、血液検査、レントゲン検査が問題なければ、その日から内服を再開していただきます。また、出血や貧血などの症状がない場合は、本研究で行う ESD から 4 週後の血液検査と ESD から 8 週後の内視鏡検査は実施しません。

#### 研究協力事項：

抗凝固薬の効果の確認、ESD や潰瘍治癒の確認を目的とした血液検査や内視鏡検査などについては通常診療で一般的に行われていることです。したがって、今回の研究のために通常診療を超えた特別な検査が必要となることはありません。

#### 4 研究対象者にもたらされる利益および不利益

ESD 後の出血率が減ればそれに伴う入院期間の延長、輸血が必要となるリスク、出血に続いて起こることがある脳梗塞などの危険性も減ることになります。抗凝固薬を内服している方は一定の血栓症のリスクが常にあります。薬を変更することにより血栓症のリスクが高まることも考え得ますが、ダビガトランにも抗凝固作用があるため、その違いは非常に少ないと考えられます。また、ダビガトランの重大な副作用(頻度不明)としては、出血、間質性肺炎、アナフィラキシー、肝障害があり、その他に頻度 1%以上の副作用としては、鼻出血、胃腸障害(消化不良、胃食道炎など)、皮下出血などがあります。これらの副作用はすでに患者さんが服用されているダビガトラン以外の抗凝固薬でも発生しうる副作用ではありますが、ダビガトランに変更することによって出現する可能性があります。

今回の研究によりそれぞれの抗凝固薬と出血の危険性との関連性が明らかとなれば、胃 ESD の際に、後出血の発生と血栓症の危険性のそれぞれに配慮した、適切な抗凝固薬の取り扱い方法が確立されることとなります。ESD に関連して、ESD 施行中もしくは ESD 終了後に出血、消化管穿孔、血圧低下、酸素分圧低下、心筋虚血/心筋梗塞、不整脈、血栓症/血栓塞栓症、発熱、誤嚥性肺炎、腹膜炎、消化管狭窄、腹腔内膿瘍、疼痛、食欲不振、嚥下障害、胸やけ、悪心、嘔吐などが起こり得ます。ESD 施行時の使用する薬剤により、アレルギー反応(発疹、気分不快、血圧低下)、鎮痙剤による動悸、気分不快、意識障害、鎮静剤、鎮痛剤による不穏、気分不快、悪心、嘔吐、血圧低下、酸素分圧低下などが起こり得ます。

本研究の手順では、治療 28 日後に血液検査および診察、治療 56 日後に血液検査および内視鏡検査を行います。一方、当院の通常診療では、治療 28 日後に診察、治療半年から 1 年後の間に内視鏡

検査を実施しております。そのため、上記に記載した分の検査が通常診療と比べて多くなります。しかしながら、抗凝固薬を服用している患者さんは出血のリスクが高いため、安全を期して本研究の手順を通常診療として実施している施設もあります。したがって、これらの診療費用には保険が適用されますが、患者さんの負担となります。

## 5 個人情報の保護

画像を含めてあなたの診療録および病院記録の内容は守秘されます。本研究の記録の際にはイニシャル、性別、年齢など、他の患者さんと識別するための必要最小限の個人情報が用いられますが、その情報は守秘されるとともに第三者があなたの名前や個人を特定することはできません。

各施設の責任者およびデータセンター（京都府立医科大学 分子標的がん予防医学 有限会社メディカル・リサーチ・サポート、代表者：大谷透）が本研究で発生する資料を管理致しますが、その資料は鍵のかかるキャビネットに厳重に保管します。

## 6 研究計画書等の開示・研究に関する情報公開の方法

開示を希望される方にはお知らせします。ご希望の方はこの文書の最後にあります「12. お問い合わせ先」までお電話もしくは電子メールでご連絡下さい。

## 7 協力者本人の結果の開示

この研究の結果の解析の中途段階で協力者へ開示することはいたしません。すべての解析が終了した段階で、開示を希望される方にはお知らせします。

## 8 研究成果の公表

研究結果の公表の際は個人が特定されない集団として扱います。研究終了後に学会報告および学術誌の投稿による公表を予定しております。

## 9 研究から生じる知的財産権の帰属

この研究の成果により知的財産権等が生み出される可能性があります。しかしその際は、それらの知的財産権等は試験参加施設に帰属し、貢献度に応じて配分されます。研究に協力していただく患者さんには帰属致しません。

## 10 研究終了後の試料取扱の方針

本研究では過去に行った採血検体などを用いて診療録にない検査や分析を行うなどの操作はありません。診療録より紙媒体として抽出した医療情報は、個人情報匿名化された状態でデータセンターに送付され、厳重に保管されます。原本の紙媒体は当部門にて施錠管理されたキャビネット内に保管します。当部門およびデータセンターにおいて、保管の必要性が無くなった時点で速やかに廃棄（裁断または焼却）します。電子情報についても同様に廃棄（削除）します。研究で使用された記録は研究終了後5年保管します。保管されたデータが新たな研究に使用したり、他機関へ提供することはありません。協力拒否の連絡を頂いた場合は、リストから削除して再解析を行います。ただし、すでに研究結果が公表されている場合は、研究結果については破棄いたしません。

## 11 費用負担および利益相反に関する事項

上記の診療は現在の医療保険制度で適応が認められており、診療にかかる費用は保険制度に則ったあなたの自己負担になります。

本研究に関する事務局経費(登録、データマネージメントなど)については平成 29 年度内視鏡医学研究振興財団の多施設共同研究助成金より支出されます。

## 12 問い合わせ先

実務担当者 増永 哲平

住所:東京都新宿区信濃町 35

慶應義塾大学医学部 腫瘍センター 低侵襲療法研究開発部門

電話 : 03-5363-3437 (直通) (10 時から 16 時)

FAX : 03-5363-3895

E メール : [teppei9027ww@keio.jp](mailto:teppei9027ww@keio.jp)