

公益財団法人

がん研究事業団理事長 殿

研究者 (職名)	氏名	所属施設					
	岩田 英里 ④ (臨床講師)	施設名	東京医科大学病院 内視鏡センター	所在地	東京度新宿区 西新宿6-7-1	電話	03-3342-6111
研究課題	抗凝固薬内服者における消化管腫瘍に対する処置内視鏡後出血に関わる薬理的予測因子の同定						
研究目的	高齢化に伴う脳循環器疾患の罹患率増加により、本邦では抗血栓薬の内服者が急増している。抗血栓薬は脳循環器疾患の予防や治療の第一選択薬であるが、出血リスクが臨床では問題となる。薬物療法は薬効のモニタリングや必要最低用量での調整が必要だが、直接経口抗凝固薬(DOAC)には投与量を規定する基準はない。近年、DOACの薬物動態や薬効の個人差が抗凝固作用や出血に影響を及ぼす可能性に注目が集まっている。個人差を生じる原因として薬物投与量、年齢、腎機能、薬物代謝酵素やトランスポーターの遺伝子多型、腸内細菌叢プロファイル、胃酸度、薬物種などが考えられている。DOACの薬理的な側面に関して、内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)後出血のリスクを調査した報告はない。本研究は、DOAC使用時の出血リスクの層別化スコアリング法の確立を目指し、DOAC内服患者のESD後出血の発生率を評価すること薬理的パラメータと出血の関連を明らかにすることを目的とした。						
研究方法	2018年4月から2022年5月の間に日本の21施設で早期消化管腫瘍(食道、胃、大腸)に対してESD施行予定のDOACを内服している115人の患者を前向きに登録した。ESDは一般的な手順にそって行われ、DOAC内服は日本内視鏡学会の抗血栓薬ガイドラインにそって行われた。血漿DOAC濃度・FXa活性測定のための血液サンプルはESD処置当日の朝にトラフサンプリングとして、また治療前日にDOACを服用してから2時間後にTmaxサンプリングとして採取した。DOACを服用している患者は、ESDの前日までDOACを経口投与し続け、ESD当日の朝に中止した。ESD後出血は、臨床症状を伴い、ESD後28日以内に緊急内視鏡で確認された出血と定義し、ESD後出血の発生率と、出血と血漿DOAC濃度・FXa活性の関連に関して検討を行った。						
研究成果	21施設から115人が登録されたが、6人が血液サンプルが採取できず脱落し、解析対象は109人だった。 <b>患者背景</b> 平均年齢は76.8±6.6歳。抗血小板薬併用は12.8%(14/109)。DOAC内服の内訳は、アピキサバン35.8%、エドキサバン31.2%、リバロキサバン33.0%だった。腫瘍の局在は、食道9.2%、胃56.0%、大腸34.9%。ESD後合併症に関しては、後出血12.8%、穿孔0%、血栓塞栓症0.9%だった。ESDから出血までの時間は平均6.1±3.7日だった。ESD後出血の発生率は、高齢、抗血栓薬併用(アスピリン、チエノピリジン)で有意に高かった。後出血の頻度は、食道0%、胃18.0%、大腸7.9%で、アピキサバン15.4%、エドキサバン17.6%、リバロキサバン5.6%で、腫瘍の局在やDOACの種類では有意差はなかった。 <b>DOACの薬理的パラメータ</b> DOACのトラフやTmaxでの血漿濃度や血漿濃度/dose(C/D) ratioはDOAC間で有意差を認めた。すべての患者のトラフやTmaxでのFXa活性は75.3±24.3%、44.8±25.4%と有意差						

<p>研 究 成 果</p>	<p>を認めた。トラフとTmaxでの血漿濃度に有意な関連はなかったが、トラフとTmaxでのC/D ratioには有意な相関を認めた。また、アピキサバン・エドキサバン・リバロキサバンで、トラフとTmaxでの血漿DOAC濃度に有意な相関を認めた。全ての患者で、トラフとTmaxでのFXa活性に有意差を認めなかった。</p> <p><b>ESD後出血とDOAC薬理学的パラメータ</b> ESD後出血を起こした患者と起こさなかった患者を比較すると、トラフとTmaxでのDOAC血漿濃度とC/D ratioにおいて有意差を認めなかった。また、FXa活性においても有意差を認めなかった。ESD後出血を起こした患者においては、FXa活性がトラフで&lt;80%かつTmaxで&lt;60%の割合が、トラフ&gt;80%かつTmax&lt;60%、トラフ&lt;80%かつTmax&gt;60%、トラフ&gt;80%かつTmax&gt;60%の比べて有意に高かった。</p> <p><b>ESD後出血の予測因子</b> 抗凝固能に関連するESD後出血リスクに関しては、トラフとTmaxにおけるFxa活性からROC分析で計算した高ESD後出血リスクとして定義した。単変量解析では、予測因子は高齢（OR1.123）、アスピリンの併用（OR7.200）、高ESD後出血リスク（OR5.125）だった。多変量解析では、高齢（OR1.192）、高ESD後出血リスク（OR6.056）が有意な予測因子だった。血漿 DOAC 濃度、C/D 比、FXa 活性には個人間で大きなばらつきが見られた。また、DOAC 服用患者の ESD 後出血の危険因子は、高齢と高い薬理学的抗凝固作用であった。したがって、高齢患者および DOAC 服用後に高い抗凝固作用を示す患者では、ESD 後出血の可能性に特に注意する必要がある。</p>
<p>今 後 の 予 定</p>	<p>今回の研究結果からはESD後出血リスクを評価するために患者個人の抗凝固能を評価することが重要と考えられたが、現在DOACの薬理学的モニタリングに関して、実臨床の場で使用されている指標はない。本研究内容からは、FXa 活性を容易に測定できる DOAC の抗凝固作用モニタリングシステムの重要性が示唆され、今後の課題といえる。将来的には、DOAC の薬理学的パラメータを含むスコアリングシステムは、ESD 後出血だけでなく、臨床現場での他の内視鏡的および外科的治療出血のリスク、また脳出血や消化管出血などの重篤な出血の発生リスクを層別化するのに役立つ可能性がある。</p> <p>また、DOAC内服者の薬理学的パラメータと腸内細菌叢プロファイルに対して評価については、現在便検体の各種解析結果が既に出ている状況であり、今後統計解析を行っていく予定である。腸内細菌叢とDOACの薬理学的パラメータの関連、出血アウトカムとの関連に関して解析、検討を進めていく。その結果を踏まえて、DOACの薬物動態と腸内細菌叢プロファイルデータを用いた出血イベントの層別化スコアリング法の開発と、その有用性・妥当性の検討を行う予定である。</p>

様式第3号

公益財団法人 東京医科大学がん研究事業団 がん研究助成金収支決算報告書

令和 6年 6月 28日

公益財団法人

がん研究事業団理事長 殿

研究者所属施設名

氏 名 岩田 英里 ㊞

収 支 決 算 書

(単位 円)

交付を受けた助成金額		金 2,000,000 円			
支 出 内 訳	費 目	明 細	単 価 及 金 額	計 額	
	設備、備品費		コンピューター	893,300	1,649,870
			タブレット	220,200	
			アクセサリ	63,300	
			ハードディスク	206,380	
		ソフトウェア	131,700		
		PC用パーツ	87,000		
		シュレッター 椅子	38,000 9,990		
消 耗 品 費		論文掲載料	339,086	351,576	
		ゴミ袋	7,900		
		消費税	4,590		
	計			2,001,446	
過 △ 不足額					
備 考					

## 支 出 費 内 訳

区 分	金 額	根 拠
設備、備品費	282,800	PC(データ解析用)
	195,000	PC(データ解析用)
	415,500	PC(データ解析用)
	220,200	タブレット(患者問診用)
	63,300	PCアクセサリ
	206,380	データ保存用ハードディスク
	131,700	ソフトウェア
	87,000	デスクトップPC用パーツ(増設メモリ)
	38,000	シュレッター
	9,990	椅子
消耗品費	339,086	論文掲載料
	7,900	ゴミ袋
	4,590	消費税

※注意：旅費（出張費、宿泊費、交通費）は研究経費に入りません。