

Follow-up endoscopy for bleeding after the gastric endoscopic submucosal dissection in patients with antithrombotic therapy

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/41383

胃 ESD 後出血対策としてのフォローアップ内視鏡の検討

林 智之^{*1}・大和雅敏^{*1}・羽柴智美^{*1}・梶喜一郎^{*1}・矢野正明^{*1}
丸川洋平^{*1}・太田 肇^{*1}

要旨: [目的] 胃 ESD 後出血を予防する目的で、フォローアップ内視鏡を施行している施設は多い。当院では ESD 翌日に second look endoscopy (2LE), ESD 7 日後に third look endoscopy (3LE) を行っている。これらの有用性について検証していくため、当院における抗血栓薬内服患者を含めた 2LE, 3LE と後出血との関連について検討した。[方法] 2LE, 3LE を行った胃 ESD 症例 315 例を対象とし、止血処置や後出血との関連性を抗血栓薬内服の有無で解析した。[成績] 全体の後出血率は 3.2%, 止血処置率は 2LE 30.4%, 3LE 3.6% であった。抗血栓薬内服群の後出血率は 3.4% と、非内服群の 3.1% と比較し有意差を認めなかった ($p=0.92$)。しかし 3LE 後の後出血率は内服群 3.4% と、非内服群 0.4% と比較し有意に高率であった ($p=0.04$)。[結論] 抗血栓薬内服群では 3LE 後の出血が非内服群と比べ高率であった。

Key words: フォローアップ内視鏡, セカンドルック, 内視鏡的粘膜下層剥離術, 後出血 (Follow-up endoscopy, second look, endoscopic submucosal dissection: ESD, postoperative bleeding)

研究費補助機関: なし

[ENDOSCOPIC FORUM for digestive disease Vol. 30 No. 2 pp. 111-117, 2014]

緒 言

内視鏡的粘膜下層剥離術 (endoscopic submucosal dissection: ESD) は、早期胃癌に対して根治切除が得られる治療法として確立されつつある。

胃 ESD の偶発症として、5% 程度の症例で後出血が生じる¹⁻⁴⁾ことが知られている。また、抗血栓薬内服患者は特に後出血率が高いことが知られている⁵⁾。後出血の対策として、術後にフォローアップ内視鏡を経験的に施行している施設も多い。最近、フォローアップ内視鏡については有用性がないとするエビデンス^{6,7)}が散見されるようになったが、これらの検討は、後出血のリスク因子の可能性である抗血栓療法を行っている患者に対しての詳細な検討は行われておらず、後出血リスクの高いこれらの群に対して、フォローアップ内視鏡を行うことの有用性は過去の検討がなく不明である。

当院ではこれまで ESD 後大部分の症例におい

て、ESD 翌日に second look 内視鏡 (second look endoscopy: 2LE), ESD 7 日後に third look 内視鏡 (third look endoscopy: 3LE) を行っており、活動性の出血、露出血管、凝血の付着を発見した場合には止血処置を行ってきた。今回われわれは、今後抗血栓薬内服患者におけるフォローアップ内視鏡の有用性について検証していくため、当院における後出血症例の臨床的特徴をレトロスペクティブに解析するとともに、抗血栓薬内服患者を含めた 2LE, 3LE と後出血との関連について検討した。

I. 対象・方法

2004 年 11 月～2013 年 9 月までの間に当院にて施行した残胃癌を除く胃 ESD 症例のうち、2LE と 3LE の両者を行った 315 病変を対象とした。複数病変が同一標本に含まれるものは 1 病変として検討し、同一症例において時期を異にして複数病変を切除した際は、それぞれ別病変として検討した。後出血群と非後出血群で患者背景 (年齢, 性別, 抗血栓薬内服率), 病変の特徴 (部位, 肉眼型, UL の有無, 腫瘍径, 深達度, 優位な組織型) につい

*1 独立行政法人国立病院機構 金沢医療センター・消化器科

て解析を行った。また、2LE, 3LEで行った止血処置と後出血との関連性、抗血栓薬内服の有無と止血処置、後出血時期との関連性についても解析した。

後出血の定義は、ESD後に吐下血やショックを認めたために上部消化管内視鏡検査を行い、止血術を要したものとした⁵⁾。無症状でヘモグロビン低下を認めない症例において、フォローアップ内視鏡にて偶然に治療後潰瘍からの出血を発見し、止血処置を行った例は後出血と定義しなかった。

当院での抗血栓薬術前休薬期間については、ESD導入時より「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン」⁸⁾や「脳卒中治療ガイドライン」⁹⁾を参考にし、原則として抗血小板療法中の患者は、低用量アスピリンは7日間、チエノピリジン誘導体(チクロピジンあるいはクロピドグレル)は10~14日間、その他の抗血小板薬は内服薬によって1~3日間休薬する方針とし、ワルファリンについては3~5日前までに中止し、半減期の短いヘパリンに置換して術前の抗凝固療法を行った。2012年7月からの45病変は、日本消化器内視鏡学会より「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」¹⁰⁾として発表されたガイドラインを参考にし、原則として低用量アスピリンは3日間、チエノピリジン誘導体は5日間、両者の併用は7日間の休薬とし、その他の抗血小板薬については前日から休薬する方針とした。ワルファリンについては、3, 4日前から休薬の上、基礎疾患担当医と相談しヘパリンによる置換を行い、治療当日には原則PT-INR<1.5を確認し、PT-INR>1.5の際にはビタミンKの静注を行って治療を行った。

ESD終了直後、スコープを抜去する前に、後出血予防目的に潰瘍全周の粘膜下層に対するsoft coagulationに加え、潰瘍面に残存する血管を認めた場合は同部にクリッピングやsoft coagulationによる止血術を施行した。ヘパリン置換例は、基礎疾患担当医と相談の上、症例によってESD施行日夜あるいは翌日朝より再開とした。

2LEはESD翌日、3LEはESD7日後に施行し、活動性の出血、露出血管、凝血塊の付着を認めた場合は同部に止血術を施した。止血術の有無にか

かわらず、ESD後翌日の2LE終了後に飲水を許可し、ESD後翌々日より食事を許可した。休薬した抗血栓薬は、原則として3LEの翌日より再開した。

後出血の発症時期については、2LE前を初期出血、2LEから3LEの間を中期出血、3LE以降を後期出血と定義し、分類した。少なくともESD当日から術後2か月まで、常用量のプロトンポンプ阻害薬を使用し、特に絶食中のESD当日と翌日は経静脈投与を行った。

統計解析は、2群の母比率の差の検定にはカイ2乗検定、独立した2群の差の検定にはt検定で解析を行い、 $p < 0.05$ を統計学的に有意差ありとした。

II. 成績

1. 後出血群と非後出血群の比較 (Table 1)

全体の後出血率は3.2% (10/315病変)であり、そのうち抗血栓薬内服患者の後出血率は3.4% (2/59病変)であった。患者背景は、後出血群: 非後出血群として、年齢は後出血群 70.6 ± 11.1 歳に対し、非後出血群 73.0 ± 8.8 歳と有意差を認めなかった ($p = 0.40$)。性別 (男性: 女性) は、後出血群 8病変 (80.0%): 2病変 (20.0%) に対し、非後出血群 201病変 (65.9%): 104病変 (34.1%) と有意差を認めなかった ($p = 0.35$)。抗血栓薬内服率は後出血群 20.0% (2/10病変) に対し、非後出血群 18.7% (57/305病変) と有意差を認めなかった ($p = 0.92$)。低用量アスピリン、チエノピリジン系、その他の抗血小板薬、抗凝固薬と抗血栓薬別に検討を行ったが、すべての群で有意差を認めなかった。抗血栓薬休薬例を含め、治療前後の血栓塞栓症例は認めなかった。

病変の特徴は、部位 (U: M: L) は、後出血群 1病変 (10.0%): 4病変 (40.0%): 5病変 (50.0%) に対し、非後出血群 23病変 (7.5%): 158病変 (51.8%): 124病変 (40.7%) と有意差を認めなかった ($p = 0.76$)。肉眼型 (隆起型: 平坦型/陥凹型) は後出血群 7病変 (70.0%): 3病変 (30.0%) に対し、非後出血群 166病変 (54.4%): 139病変 (45.6%) と有意差を認めなかった ($p = 0.33$)。UL合併例は後出血群 1病変 (10.0%) に対し、非後出血群 21病変 (6.9%)

Table 1 Characteristics between Postoperative Bleeding Group and Non-Postoperative Bleeding Group

	Postoperative bleeding rate: 3.2% (10/315)		p value
	Postoperative bleeding (+) (n = 10)	Postoperative bleeding (-) (n = 305)	
Age (years)	70.6 ± 11.1	73.0 ± 8.8	0.40
Gender (male : female)	8 : 2	201 : 104	0.35
Antithrombotic therapy*	20.0% (2/10)	18.7% (57/305)	0.92
Location (upper : middle : lower)	1 : 4 : 5	23 : 158 : 124	0.76
Macroscopic type (elevated : flat or depressed)	7 : 3	166 : 139	0.33
Tumor size (mm)	17.5 ± 11.5	16.6 ± 12.2	0.82
Pathological ulceration	10.0% (1/10)	6.9% (21/305)	0.70
Pathological depth of tumor invasion (~SM1 : SM2~)	10 : 0	288 : 17	0.44
Dominant histological type (adenoma or differentiated : undifferentiated)	10 : 0	298 : 7	0.63

*: no significant difference among drugs

と有意差を認めなかった ($p=0.70$)。腫瘍径は後出血群 17.5 ± 11.5 mm に対し、非後出血群 16.6 ± 12.2 mm と有意差を認めなかった ($p=0.82$)。病理学的深達度 (pM/pSM1 : pSM2 以深) は、後出血群は 10 病変すべてが pM/pSM1 であったのに対し、非後出血群は 288 病変 (94.4%) : 17 病変 (5.6%) と有意差を認めなかった ($p=0.44$)。優位な組織型 (腺腫 / 分化型腺癌 : 未分化型腺癌) は 10 病変すべてが非癌 / 分化型腺癌であったのに対し、非後出血群は 298 病変 (97.7%) : 7 病変 (2.3%) と有意差を認めなかった ($p=0.63$)。

2. 2LE, 3LE で行った止血処置と後出血との関連性

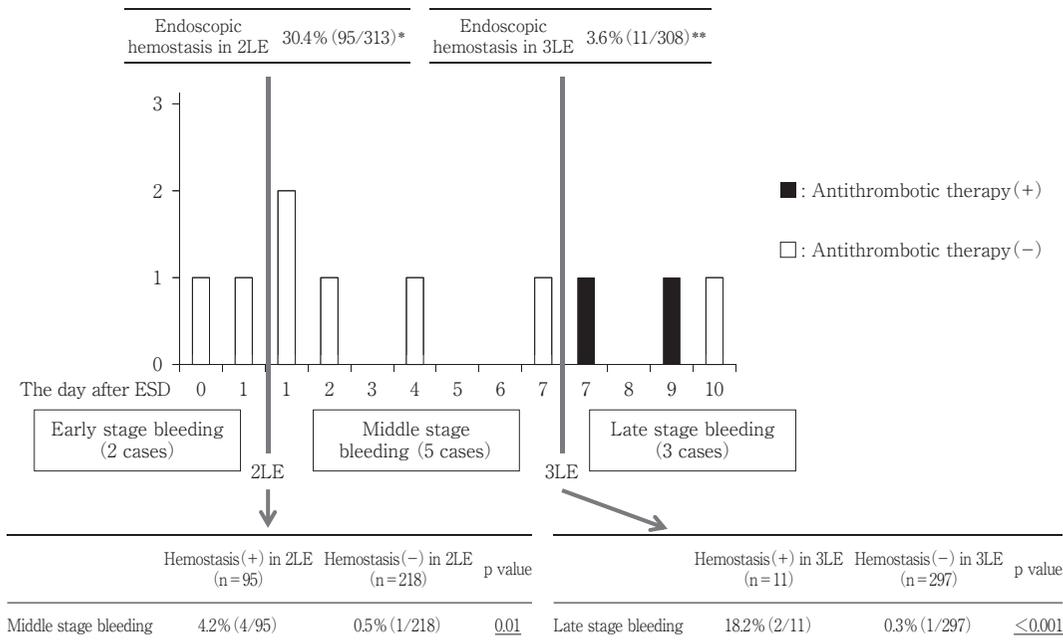
後出血 10 例の発症時期の内訳は、初期出血 2 例、中期出血 5 例、後期出血 3 例であった (Fig 1)。止血処置を行った割合は 2LE で 30.4% (95/313 病変、初期出血例を除く)、3LE で 3.6% (11/308 病変、初期・中期出血例を除く) であった。止血処置対象の内訳として、活動性出血における止血処置は 2LE で 2 病変、3LE で 1 病変であり、その他はいずれも露出血管あるいは凝血塊の付着に対しての止血処置であった。止血処置内容は、2LE ではクリッピング単独 10 病変、凝固止血単独 81 病変、両者の併用が 4 病変、3LE においてはクリッピング単独 6 病変、凝固止血単独 4 病変、両者の

併用が 1 病変であった。また、2LE にて止血処置を行った群の中期出血率は 4.2% (4/95 病変)、3LE にて止血処置を行った群の後期出血率は 18.2% (2/11 病変) であった。それぞれの処置と後出血率の関連性は、2LE 後の中期出血ではクリッピング単独後 10.0% (1/10 病変)、凝固止血単独後で 3.7% (3/81 病変)、3LE 後の後期出血ではクリッピング単独後で 16.7% (1/6 病変)、凝固止血単独後で 25.0% (1/4 病変) であった。

また、2LE にて止血処置を行いながらも中期出血を来した 4 病変のうち 2 病変、3LE にて止血処置を行いながらも後期出血を来した 2 病変のうち 1 病変が、止血処置を施行した部位とは別の部位からの出血であった。

3. 抗血栓薬内服の有無と止血処置、後出血時期との関連性 (Table 2)

抗血栓薬内服患者 (内服群): 非内服患者 (非内服群) として、後出血率は 3.4% (2/59 病変) : 3.1% (8/256 病変) と有意差を認めなかった ($p=0.92$)。内服群における後出血例 2 病変の内服薬は、①チクロピジン単剤、②低用量アスピリン + ワルファリンの 2 剤であった。内服群: 非内服群で止血処置を行った割合は、2LE で 32.2% (19/59 病変) : 29.9% (76/254 病変) と有意差を認めなかったが ($p=0.73$)、3LE では 8.5% (5/59 病変) : 2.4% (6/249 病



*: except the case of early stage bleeding. **: except the case of early stage and middle stage bleeding

Fig. 1 Relevance between the timing of postoperative bleeding after ESD and antithrombotic therapy.

Table 2 Relevance between Hemostasis Treatment and Postoperative Bleeding in 2LE and 3LE

	Antithrombotic therapy (+)*** (n = 59)	Antithrombotic therapy (-) (n = 256)	p value
Hemostasis treatment in 2LE*	32.2% (19/59)	29.9% (76/254)	0.73
Hemostasis treatment in 3LE**	8.5% (5/59)	2.4% (6/249)	0.02
Postoperative bleeding	3.4% (2/59)	3.1% (8/256)	0.92
Postoperative bleeding before 3LE	0% (0/59)	2.7% (7/256)	0.35
Postoperative bleeding after 3LE**	3.4% (2/59)	0.4% (1/249)	0.04

*: except the early stage bleeding. **: except the early and middle stage bleeding, ***: no significant difference among drugs

変)と内服群で有意に高率であった (p=0.02)。しかし、後期出血率は初期・中期出血例を除いて内服群 3.4% (2/59 病変), 非内服群 0.4% (1/249 病変)と内服群において有意に高率であった (p=0.04)。一方、3LE 前の出血率については、内服群 0% (0/59 病変), 非内服群 2.7% (7/256 病変)と有意差を認めなかった (p=0.35)。

III. 考 按

胃 ESD 後出血予防の対策の一つとして、術後にフォローアップ内視鏡を経験的に施行している施設も多い。消化性潰瘍に対するフォローアップ内視鏡についてはその有用性が認められており^{11,12)}, ESD 後に施行する根拠もその点にあると思われるが、有用性がないとするエビデンス^{6,7)}が散見され

るようになった。しかし、後出血のリスク因子の可能性である抗血栓療法を行っている患者に対しての詳細な検討は行われていない。

抗血栓薬内服患者は、施行時に中止していても ESD 後出血が高くなるという報告も散見され、特にチエノピリジン誘導体の内服患者や 2 剤以上の内服患者においては、薬剤再開後の遅い時期に出血を来す危険性が非常に高いと報告されている^{13,14)}。

止血処置を行った部位とは違う部位からの後出血例も散見された。この原因は不明だが、止血処置を行うことで内視鏡操作のために胃壁を伸展させる時間が長くなること、内視鏡の接触や暖気が多くなることで ESD 術後潰瘍の脆弱さに影響するものと考えられた。

抗血栓薬内服患者での後出血率は 3.4% で、3LE 終了後のみで経験した。この原因については 3LE 後に抗血栓薬を開始する当施設において、抗血栓効果が発揮されるタイミングで退院となり食習慣が変化し ADL が拡大するため、何らかの原因で破綻した潰瘍内血管が自然止血されずに後出血となる可能性が示唆された。

他施設の検討にはなるが、2LE、3LE を施行していない施設での後出血率は、抗血栓薬内服患者で 6.9% という報告もあり⁵⁾、本検討と比較すると、特に抗血栓薬内服患者において後出血率が高い結果であった。東納らは、抗血栓薬内服中の症例において治療後 7 日目にフォローアップ内視鏡検査を行った例では後出血率が 3% 低かったことを示した¹⁵⁾。この検討は後ろ向きかつ症例数は少ないが、抗血栓薬内服患者の後出血を 2LE、3LE が許容範囲内にまで低減させている可能性は否定できないものである。今後、2LE や 3LE 非施行群を設定してより多くの症例で前向き検討を行えば、抗血栓薬内服例におけるフォローアップ内視鏡の必要性についてエビデンスを示すことが可能と考えられる。一方、2LE、3LE を施行していない施設での後出血率は、抗血栓薬非内服患者で 3.0%⁵⁾ であり、今回の頻度と同等であったため、抗血栓薬非内服患者での 2LE、3LE の有用性は乏しいと考えられた。

本検討は症例数が少ないこともあり、抗血栓薬ごとの検討で後出血率の違いは認めなかったが、

抗血栓薬ごとにも後出血率の違いがみられることから、内服薬ごとにも検討していくことが必要である。

抗血栓薬非内服患者でのみ 3LE 前に後出血を来している点については、非内服患者は内服患者と比べ症例数が圧倒的に多いため、内服患者と非内服患者で後出血率に有意差を認めず、現時点では偶然と考えざるを得ない。

以上、胃 ESD 後に 2LE、3LE を行っている当施設での後出血率について示した。本検討では有用性については証明できなかったが、今後は 2LE や 3LE 非施行群を設定してより多くの症例で前向き検討を行えば、抗血栓薬内服例におけるフォローアップ内視鏡の必要性についてエビデンスを示すことが可能と考えられる。また、抗血栓薬ごとにも検討を行う必要がある。

(本論文の要旨は第 87 回日本消化器内視鏡学会総会において発表した。)

文 献

- 1) Oda I, Gotoda T, Hamanaka H, et al: Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: technical feasibility, operation time and complications from a large consecutive series. *Dig Endosc* 2005; **17**: 54-58.
- 2) Watanabe K, Ogata S, Kawazoe S, et al: Clinical outcomes of EMR for gastric tumors: historical pilot evaluation between endoscopic submucosal dissection and conventional mucosal resection. *Gastrointest Endosc* 2006; **63**: 776-782.
- 3) Oka S, Tanaka S, Kaneko I, et al: Advantage of endoscopic submucosal dissection compared with EMR for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2006; **64**: 877-883.
- 4) Takizawa K, Oda I, Gotoda T, et al: Routine coagulation of visible vessels may prevent delayed bleeding after endoscopic submucosal dissection—an analysis of risk factors. *Endoscopy* 2008; **40**: 179-183.
- 5) 竹田康人, 林 智之, 土山寿志ほか: 抗血小板療法・抗凝固療法の胃内視鏡的粘膜下層剥離術における後出血リスク. *石川中病医誌* 2013; **35**: 13-16.
- 6) Goto O, Fujishiro M, Kodashima S, 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* 2010; **71**: 241–248.
- 7) Ryu HY, Kim JW, Kim HS, et al: Second-look endoscopy is not associated with better clinical outcomes after gastric endoscopic submucosal dissection: a prospective, randomized, clinical trial analyzed on an as-treated basis. *Gastrointest Endosc* 2013; **78**: 285–294.
 - 8) 2002–2003 年度合同研究班報告: 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン. *Circulation J* 2004; **64** (Suppl IV): 1153–1219.
 - 9) 脳卒中合同ガイドライン委員会: 脳卒中治療ガイドライン 2004. 東京, 協和企画, 2004. (<http://www.jsts.gr.jp/jss08.html>)
 - 10) 藤本一眞, 藤城光弘, 加藤元嗣ほか: 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. *Gastroenterol Endosc* 2012; **54**: 2073–2102.
 - 11) Saeed ZA, Cole RA, Ramirez FC, et al: Endoscopic retreatment after successful initial hemostasis prevents ulcer rebleeding: a prospective randomized trial. *Endoscopy* 1996; **28**: 288–294.
 - 12) Chiu PW, Lam CY, Lee SW, et al: Effect of scheduled second therapeutic endoscopy on peptic ulcer rebleeding: a prospective randomised trial. *Gut* 2003; **52**: 1403–1407.
 - 13) 東納重隆, 森田 靖: 低用量アスピリン継続下での胃・十二指腸 ESD の安全性の検討. *Gastroenterol Endosc* 2011; **53**: 3326–3335.
 - 14) 林 智之, 土山寿志, 竹村健一ほか: 抗血栓療法内服薬別における胃 ESD 後出血のリスクおよび時期についての検討. *Gastroenterol Endosc* 2013; **55**: 1806–1811.
 - 15) 東納重隆, 森田 靖, 三浦美貴: 抗血栓薬内服中の症例における胃, 十二指腸 ESD では遅発性後出血予防目的の third look が必要か? *Gastroenterol Endosc* 2011; **53** (Suppl 2): 2538.

FOLLOW-UP ENDOSCOPY FOR BLEEDING AFTER THE GASTRIC ENDOSCOPIC SUBMUCOSAL DISSECTION IN PATIENTS WITH ANTITHROMBOTIC THERAPY.

Tomoyuki Hayashi^{*1}, Masatoshi Yamato^{*1}, Tomomi Hashiba^{*1}, Kiichirou Kajii^{*1}, Masaaki Yano^{*1}, Youhei Marukawa^{*1}, Hajime Ohta^{*1}

^{*1}*Department of Gastroenterology, National Hospital Organization Kanazawa Medical Center*

Patients who received antithrombotic therapy are at a high risk of bleeding after gastric endoscopic submucosal dissection (ESD). We performed second look endoscopy (2LE) one day after ESD, and third look endoscopy (3LE) seven days after ESD. We analyzed retrospectively the clinicopathological features of the bleeding cases after ESD and validity of the follow-up endoscopy for prevention of postoperative bleeding. 315 lesions in the patients were resected via gastric ESD and 2LE and 3LE performed. The postoperative bleeding rate was 3.2%. There was no significant difference in patient characteristics and pathological characteristics between postoperative bleeding group and non-postoperative bleeding group. In 2LE and 3LE, the patients who underwent hemostasis were 30.4% and 3.6%, respectively. The patients on antithrombotic therapy had a significantly higher rate of hemostasis performed at 3LE. But postoperative bleeding rate of the patients receiving antithrombotic therapy was significantly higher. The rate of hemostasis treatment at follow-up endoscopy was significantly higher in the patients who received antithrombotic therapy. However, the postoperative bleeding rate was significantly higher after 3LE in them. We have shown the postoperative

bleeding rate in the cases undergoing follow-up endoscopy. In order to give a clear result, it is necessary to investigate prospectively and to set the group that does not undergo follow-up endoscopy.

(Received July 23, 2014. Revised and Accepted October 14, 2014)

Address request for reprints to: Dr. Tomoyuki Hayashi, Department of Gastroenterology, Kanazawa University Hospital, 13-1 Takaramachi, Kanazawa-city, Ishikawa, 920-8641 Japan.

別刷請求先: 〒 920-8641 石川県金沢市宝町 13-1 金沢大学附属病院・消化器内科
林 智之