

当科において内視鏡的乳頭括約筋切開術を受けられた方およびその ご家族の方へ

—「直接作用型経口抗凝固薬内服者における内視鏡的乳頭括約筋切開術術後出血の薬理学 的予測因子の探索的研究」へご協力のお願—

研究機関名	岡山大学病院		
研究責任者	岡山大学病院 光学医療診療部	准教授	加藤 博也
研究分担者	岡山大学病院 消化器内科	助教	堤 康一郎
	岡山大学学術研究院医歯薬学域 岡山県南西部（笠岡）総合診療医学講座	准教授	堀口 繁
	岡山大学病院 光学医療診療部	助教	松本 和幸
	岡山大学病院 新医療研究開発センター	助教	内田 大輔
	岡山大学学術研究院医歯薬学域 岡山県南西部（笠岡）総合診療医学講座	助教	山崎 辰洋
	岡山大学病院 消化器内科	助教	藤井 佑樹
	岡山大学病院 消化器内科	医員	松三 明宏
	岡山大学病院 消化器内科	医員	森本 光作
	岡山大学病院 消化器内科	医員	宮本 和也
	岡山大学病院 消化器内科	医員	寺澤 裕之
	岡山大学病院 消化器内科	医員	小幡 泰介
	岡山大学病院 消化器内科	医員	佐藤 亮介

1. 研究の概要

1) 研究の背景および目的

<背景>

胆道疾患に対する内視鏡的乳頭括約筋切開術

総胆管結石や胆道癌による閉塞性黄疸に対する処置として内視鏡的乳頭括約筋切開術が多くの施設で一般的に行われています。内視鏡的乳頭括約筋切開術は日本消化器内視鏡学会が作成した診療ガイドラインでも総胆管結石に対する標準的治療として位置付けられ、他に各種胆道内視鏡下の診断や治療に対して適応が認められています。ただし、内視鏡的乳頭括約筋切開術による早期偶発症の発生頻度は一般的には1.23%と報告され、その内訳は急性膵炎0.59%、消化管出血0.35%、消化管穿孔0.20%、胆道炎0.05%と報告されています。内視鏡的乳頭括約筋切開術は、一般診療で行われている処置ではあるものの、偶発症の発症の危険性もあることから、偶発症の発症を十分に注意して行うことが重要です。

抗血栓薬内服薬内服症例の大腸内視鏡検査と治療法

直接経口抗凝固薬を含めた抗血栓薬服用者の場合の内視鏡検査や処置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。そのため、2012年に複数の学会が協議して、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が制定されました。その後には、新たな直接経口抗凝固薬が発売されたため、2017年に改訂されました。このガイドラインでは、直接経口抗凝固薬の服用者で脳梗塞や心筋梗塞など血管イベント発

症の危険性が高い方は、治療前日まで直接経口抗凝固薬の内服を継続し、処置当日の朝から内服を中止して処置を行い、直接経口抗凝固薬の内服は翌日の朝から再開することが推奨されました。本研究では、このガイドラインに準じた対応を行います。

直接作用型経口抗凝固薬内服者

現在の日本には3種類の直接経口抗凝固薬(Xa阻害薬)が発売されています。本薬剤は以前に主流であった抗凝固薬であるワルファリンの弱点を補うことが知られていますが、個々に応じてその作用のばらつきを予想する要因が明らかとなっておりません。我々は、直接経口抗凝固薬の血中濃度が消化管出血の高危険群であると考えています。そこで、我々はこの仮説を証明するために、血中濃度や血中濃度に影響を与える薬物代謝酵素の遺伝子多型(遺伝子の変異の有無で個々の薬剤の代謝する速度が異なり、薬の効果がある人とない人が生まれつき決まっている型)を調査し、内視鏡治療後に消化管出血を引き起こす集団の特徴を明らかにすることを目的としています。

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の追補版に従い経口抗凝固薬を服用している方に内視鏡的乳頭括約筋切開術を施行した場合には8-10%の術後消化管出血が発症することが予想されています。消化管出血をきたしうる予測マーカーが同定できた場合には高危険群に対して個別化治療を行い、消化管出血の予防に寄与できる可能性があります。

<目的>

抗血栓薬服用者に対する消化器診療ガイドライン(2017追補)に準拠して総胆管結石や癌に対して内視鏡的乳頭括約筋切開術を受ける直接経口抗凝固薬を内服されている患者様のなかで、術後消化管出血発症をきたしうる高危険群を抽出する予測マーカーを明らかにすることを目的に本研究を立案しました。

2) 予想される医学上の貢献及び研究の意義

研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性があります。

2. 研究の方法

1) 研究対象者

倫理委員会承認後～2024年12月31日の間に岡山大学病院消化器内科および共同研究機関で、直接作用方経口抗凝固薬内服をしている内視鏡的乳頭括約筋切開術を受けられた方100名、岡山大学病院消化器内科においては治療を受けられた方10名を研究対象とします。

2) 研究期間

倫理委員会承認後～2025年3月31日

3) 研究方法

倫理委員会承認後～2024年12月31日の間に当院において内視鏡的乳頭括約筋切開術を受けられた方で、研究者が診療情報をもとにデータを選び、直接作用方経口抗凝固薬内服者における内視鏡的乳頭括約筋切開術術後出血の薬理的予測因子について調べます。

4) 使用する試料

この研究に使用する試料として、入院時の他の採血と同時に、血液を5-10cc採取させていただき、使用させていただきますが、氏名、生年月日などのあなたを直ちに特定できる情報は削除し使用します。また、あなたの情報が漏洩しないようプライバシーの保護には細心の注意を払います。

5) 使用する情報

この研究に使用する情報として、カルテから以下の情報を抽出し使用させていただきますが、氏名、生年月日などのあなたを直ちに特定できる情報は削除し使用します。また、あなたの情報などが漏洩しないようプライバシーの保護には細心の注意を払います。

- (1) 臨床データ：年齢、性別、既往歴、家族歴、内服歴、飲酒歴、喫煙歴、身長、体重、透析歴
- (2) 直接経口抗凝固薬内服疾患の有無：非弁膜症性心房細動、肺血栓塞栓症、以下適応外疾患
- (3) 胸部X線：胸郭心臓比(%)、心電図
- (4) 一般的な血液検査のデータ：貧血程度、肝機能(GOT、GPT、GGTP、LDH、T-Bil)、腎機能(BUN、Cre)、HbA1c
- (5) 血液血栓マーカー：PT、APTT、FIB、D-dimer
- (6) 内視鏡治療切除時情報：
 - 胆管挿入方法
 - 切開範囲：小、中、大切開
 - 切除器具(ナイフの種類、高周波装置の種類、設定)
 - 全処置時間、胆管挿入までに要した時間、内視鏡的乳頭括約筋切開術に要した時間
 - 乳頭挿入回数
 - 切除施行医情報
 - 切除時の活動性出血の有無、処置時間
 - 内視鏡的乳頭括約筋切開術施行の原因疾患：総胆管結石/癌/他
 - 内視鏡的乳頭括約筋切開術施行後の追加処置
 - 内視鏡的バルーン拡張術追加有無
 - ステント挿入有無、種類
- (7) 有害事象出現(消化管出血、穿孔、膵炎、胆管炎、対処方法)
- (8) 後出血の有無と止血方法(重症度評価、貧血の進行度など)
- (9) 血栓塞栓症の発症の有無
- (10) 血液検体から収集する臨床データ(研究用)；
 - (1) 薬物血中濃度(トラフ)
 - (2) 抗Xa活性
 - (3) 薬物代謝酵素遺伝子多型(ABCB1(1236C>T、2677 G>T/A、3435 C>T)、ABCG2(421C>A)、CYP3A5(*3))

6) 外部への試料・情報の提供

この研究に使用する試料・情報は、以下の共同研究機関に提供させていただきます。提供の際、氏名、生年月日などのあなたを直ちに特定できる情報は削除し、提供させていただきます。

東京医科大学消化器内科

測定時には検体を滋賀医科大学薬剤部あるいは立命館大学薬学部へ搬送

7) 試料・情報の保存、二次利用

この研究に使用した試料・情報は、研究の中止または研究終了後10年が経過した日までの間、東京医科大学病院消化器内視鏡学内で保存させていただきます。本研究の結果や今後の研究報告により新たなマーカーの検索が必要となった際には、冷凍保存していた余った血清やDNAを使用して、検体倫理審査委員会の承認を得た研究に二次利用として用いられる場合があります。ただし、研究許可日より10年後が経過した段階で、オートクレーブにより分解され破棄されます。

8) 研究計画書および個人情報の開示

あなたのご希望があれば、個人情報の保護や研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、この研究計画の資料等を閲覧または入手することができますので、お申し出ください。

また、この研究における個人情報の開示は、あなたが希望される場合にのみ行います。あなたの同意により、ご家族等（父母（親権者）、配偶者、成人の子又は兄弟姉妹等、後見人、保佐人）を交えてお知らせすることもできます。内容についておわかりになりにくい点がありましたら、遠慮なく担当者にお尋ねください。

この研究は氏名、生年月日などのあなたを直ちに特定できるデータをわからない形にして、学会や論文で発表しますので、ご了解ください。

この研究にご質問等がありましたら下記の連絡先までお問い合わせ下さい。また、あなたの情報が研究に使用されることについて、あなたにご了承いただけない場合には研究対象としませんので、下記の連絡先までお申し出ください。この場合も診療など病院サービスにおいて患者の皆様に不利益が生じることはありません。

<問い合わせ・連絡先>

岡山大学病院 消化器内科

相談責任者氏名：藤井 佑樹

職名：助教

連絡先

〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町 2-5-1

TEL①：086-235-7219（岡山大学病院消化器内科医局：平日 8 時 30 分～17 時 15 分）

TEL②：086-235-6741（岡山大学病院西 6 病棟：平日夜間、祝祭日）

F A X：086-225-5991（岡山大学病院消化器内科医局：平日昼間、平日夜間、祝祭日）

<研究組織>

<研究機関名>

東京医科大学

宮崎大学

京都医療センター

手稲溪仁会病院

仙台市医療センター 仙台オープン病院

東京大学

山梨大学

近畿大学

岡山大学

湘南鎌倉総合病院

東京医科大学 八王子医療センター

<研究責任者氏名>

消化器内科 糸井 隆夫

杉本 光繁

土屋 貴愛

消化器内科 河上 洋

消化器内科 村田 雅樹

消化器病センター 金 俊文

消化器内科 菅野 良秀

消化器内科 木暮 宏史

消化器内科 深澤 光晴

消化器内科 竹中 完

消化器内科 加藤 博也

消化器内科 小泉 一也

消化器内科 北村 勝哉