

令和 6 年度厚生労働行政推進調査事業補助金
政策科学総合研究事業(政策科学推進事業)

「DPCデータを用いた入院医療の評価・検証及びDPCデータベースの利活用に資する研究」
分担研究報告書

大腸内視鏡的粘膜下層剥離術後における直接経口抗凝固薬の適切な再開タイミングに関する検討

研究協力者 清水 沙友里 横浜市立大学 ヘルスデータサイエンス専攻 講師
市田 親正 横浜市立大学 ヘルスデータサイエンス専攻 博士後期課程
研究代表者 伏見 清秀 東京科学大学大学院 医療政策情報学分野 教授

研究要旨：

○研究目的

大腸内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD）施行患者において、直接経口抗凝固薬（DOAC）の使用頻度が増加しているが、術後に DOAC を再開する最適なタイミングについては十分なエビデンスが存在しない。日本では術翌日の再開が推奨されている一方、欧州では 2～3 日後の再開が推奨されており、国際的にも推奨に乖離がみられる。本研究では、大腸 ESD 後の DOAC 再開タイミングと、術後出血および血栓塞栓症リスクとの関連を明らかにすることを目的とする。

○研究方法

DPC データベースから、大腸 ESD 施行例のうち、DOAC を使用し、術後 1～3 日以内に再開した患者を抽出した。ワルファリンやヘパリン使用、複数種類の DOAC 併用、再開日不明、4 日目以降再開は除外した。DOAC 再開日を基に、術後翌日再開群（早期再開群）と術後 2～3 日目再開群（晚期再開群）に分類し、逆確率重み付け（IPTW）を用いて交絡調整後、一般化推定方程式によりオッズ比を推定した。主要アウトカムは術後 30 日以内の出血、副次アウトカムは血栓塞栓症とした。早期再開群に限定した DOAC 種類別の術後出血リスク比較も行った。

○研究結果

解析対象は3,550例、早期再開群が2,698例（76%）、晚期再開群が852例（24%）であった。IPTW で調整後、術後出血の発生率は両群ではほぼ同等で（調整オッズ比1.05、95%信頼区間：0.78-1.42、 $p=0.73$ ）、有意差は認めなかった。一方、血栓塞栓症発生率は早期再開群で有意に低下しており（調整オッズ比0.45、95%信頼区間：0.25-0.82、 $p<0.01$ ）、早期再開の有益性が示された。DOAC 種類別解析では、ダビガトラン使用者に比べ、エドキサバン、リバーロキサバン、アピキサバン使用者はいずれも術後出血リスクが低い傾向を示したが、統計学的有意差には達しなかった。

○結論

大腸 ESD 後に DOAC を術翌日に再開することは、術後出血リスクを有意に増加させることなく、血栓塞栓症リスクを有意に低下させる可能性が示された。また、使用する DOAC の種類により術後出血リスクに違いがある可能性も示唆された。今後は、本研究結果を踏まえた個別化された DOAC 管理戦略の検討が求められる。

A. 背景

直接経口抗凝固薬の使用頻度は近年急速に増加しており、大腸内視鏡的粘膜下層剥離術施行患者においても無視できない割合を占めるようになった。

一方で、ESD後にDOACを再開する最適なタイミングに関しては十分なエビデンスが存在せず、各国のガイドライン間でも推奨が一致していない。日本では術翌日の再開が推奨されている一方、欧州では2～3日後の再開が推奨されている。

こうした背景には、DOAC使用患者が全大腸ESD症例のわずか2～3%にとどまり、さらに血栓塞栓症発生率が1%未満と稀であるため、大規模比較研究の困難さがある。本研究では、このギャップを埋めるため、全国規模のデータを用いた実態検討を行った。

B. 研究方法

研究デザインおよびデータソース

DPCデータベースを用いた後ろ向き観察研究である。本研究ではDPC研究班が収集するDPCデータベースを用いた。DPCデータベースは、年齢、性別、病名（主傷病名、医療資源病名、入院時併存症、入院後続発症）、退院時転帰、退院先等の入退院情報に加え、当該入院期間中に提供されたレセプト請求可能な提供診療情報（手術、処置、投薬、リハビリ等）が含まれている。病名は国際標準であるICD-10に基づき収集されている。

対象患者

2012年4月1日から2023年3月31日までに退院した患者のうち、大腸ESD（K721-4）を施行された症例を対象とした。このうち、入院中に直接経口抗凝固薬を使用し、かつ術後1～3日以内にDOACを再開した患者を解析対象とした。

対象としたDOACは、ダビガトラン、エドキサバン、リバーロキサバン、アピキサバンの4種類であった。ワルファリンやヘパリンを使用していた症例、単一入院中に複数種類のDOACを併用していた症例、DOACの再開日が不明な症例、ならびに術後4日目以降に再開した症例は除外した。

解析においては、DOACの再開タイミングに基づき、曝露群を以下の2群に分類した。すなわち、術後翌日にDOACを再開した症例を早期再開群、術後2日目または3日目にDOACを再開した症例を晚期再開群と定義した。

収集変数

年齢、性別、体表面積、Barthel Index、Charlson Comorbidity Index（CCI）、重症肝疾患、腎疾患、透析施行、心房細動、過去の血栓塞栓症既往、ならびに併用薬剤（アスピリン、P2Y12阻害薬、ステロイド、NSAIDs）を収集した。腫瘍特性としては、直腸病変、深部粘膜下浸潤、神経内分泌腫瘍の有無を収集した。

アウトカム

主要アウトカムは、術後30日以内の術後出血（止血内視鏡または輸血を要した症例）とし、副次アウトカムとして全血栓塞栓症（脳梗塞、心筋梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓症の発症）とした。

統計手法

解析は逆確率重み付け（Inverse Probability of Treatment Weighting: IPTW）を用いて群間の交絡因子を調整し、重み付け後に一般化推定方程式（Generalized Estimating Equations: GEE）を用いてオッズ比を算出した。

さらに、DOACの種類別に出血リスクを評価

するため、早期再開群に限定し、ダビガトラン、エドキサバン、リバーロキサバン、アピキサバンの4種類について比較解析を行った。ダビガトラン使用患者を基準群とし、他のDOACとの間で術後出血リスクの差異を多変量ロジスティック回帰分析により検討した。この解析においても施設間クラスタリングを考慮し、GEEを用いて推定を行った。統計解析はすべてR version 4.2.2 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) を用いて実施し、両側検定で $p < 0.05$ を有意と判断した。

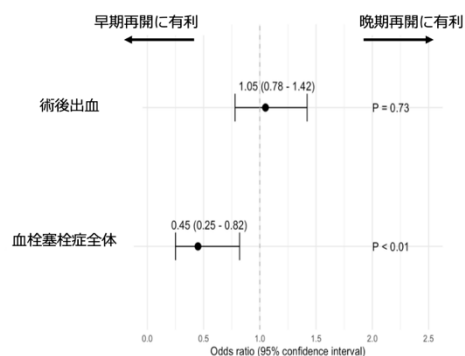
C. 研究結果

対象となった3,550例のうち、早期再開群は2,698例 (76%)、晚期再開群は852例 (24%) であった。ベースライン背景は、IPTW調整後、両群間で十分に均衡していた。晚期出血の発生率は、早期再開群で7.2%、晚期再開群で7.4%とほぼ同等であり、IPTW調整後のオッズ比は1.05 (95%信頼区間: 0.78-1.42、 $p=0.73$) と有意差は認められなかった。一方、全血栓塞栓症の発生率は、早期再開群で1.1%、晚期再開群で2.3%であり、IPTW調整後ではオッズ比0.45 (95%信頼区間: 0.25-0.82、 $p < 0.01$) と、早期再開群において有意なリスク低下が認められた (図1)。

さらに、DOACの種類別に術後出血リスクを検討したところ、早期再開群2,698例のうち、ダビガトラン使用例は197例 (7.3%)、エドキサバン使用例は1,067例 (39.5%)、リバーロキサバン使用例は636例 (23.6%)、アピキサバン使用例は798例 (29.6%) であった。ダビガトラン使用者を基準としたDOACの種類による術後出血の比較では、エドキサバン使用者の調整オッズ比は0.64 (95%信頼区間: 0.37-1.08)、リバーロキサバン使用者では0.61 (95%信頼区間: 0.35-1.07)、アピキサバン使用者

では0.58 (95%信頼区間: 0.33-1.02) であった。いずれのDOACも、ダビガトランに比べ術後出血リスクが低い傾向を示していたが、統計学的有意差には達しなかった。

図 1



D. 考察

本研究は、全国規模のデータベースを用いて大腸ESD後のDOAC再開タイミングと予後の関連を検討した初めての報告である。本研究の結果、術翌日にDOACを再開して術後出血リスクは有意に増加せず、むしろ血栓塞栓症リスクを有意に低下させることが示された。

出血に対しては止血内視鏡や輸血といった介入が可能である一方、血栓塞栓症は脳梗塞など不可逆的な後遺症を残す可能性が高いため、リスク回避の観点からはDOACの早期再開が合理的であると考えられる。さらに、DOAC使用による出血リスクは術直後よりも術後3日以降に高まる可能性が示唆され、術翌日の再開と2～3日後の再開では、出血リスクに本質的な差が生じにくい可能性が示された。

また、追加解析により、DOACの種類によって出血リスクに差異があることも明らかとなった。ダビガトランは他のDOAC (エドキサバン、リバーロキサバン、アピキサバン) に比べ有意差はなかったものの術後出血リスクが高く、特に注意が必要である。ダビガト

ランは腎機能依存性が高く、腎機能低下患者において蓄積しやすいこと、また消化管直接障害を引き起こしやすい特性があることが要因として考えられた。

本研究には、後ろ向き観察研究であることによる交絡因子や未収集データ（病変サイズ、潰瘍閉鎖の有無など）の影響、データベース上の服薬遵守状況の不確実性といった限界が存在するが、それらを考慮しても、本研究は臨床現場における重要なエビデンスを提供するものである。

E. 結論

大腸ESD後にDOACを術翌日に再開することは、術後出血リスクを有意に増加させることなく、血栓塞栓症リスクを有意に低下させる可能性が示された。また、使用するDOACの種類により出血リスクが異なることも明らかとなった。今後は、本結果を踏まえたDOAC管理戦略の最適化が求められる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

Ichita, Chikamasa MD, MHDS; Goto, Tadahiro MD, MPH, PhD; Fushimi, Kiyohide MD, PhD; Shimizu, Sayuri PhD. Timing of Direct Oral Anticoagulants Resumption Following Colorectal Endoscopic Submucosal Dissection: A Nationwide Study in Japan. The American Journal of Gastroenterology 120(3):p 623-631, March 2025.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし