

市立奈良病院を受診された患者様へ

当院では下記の臨床試験を実施しております。

本研究の対象者に該当する可能性のある方で診療情報等を研究目的に利用又は提供されることを希望されない場合は、下記の問い合わせ先にお問い合わせください。

<p>研究課題名</p>	<p>上部消化管出血に対する適切な内視鏡タイミングの 多施設ランダム化比較試験 Hemostasis by Endoscopy based on Appropriate Timing for Upper gi bleeding (HEAT UP) study</p>
<p>当院の研究責任者</p>	<p>所 属：消化器肝臓病センター 消化器内科 責任者：北村陽子</p>
<p>他の研究機関および 各施設の研究責任者</p>	<p>【研究代表者】 研究責任者 加藤 元彦（慶應義塾大学医学部内視鏡センター） 〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35 TEL: 3-5363-3790 / FAX: 03-3353-6247</p> <p>【研究事務局】 堀部 昌靖（慶應義塾大学医学部内科学（消化器）） 〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35 TEL: 3-5363-3790 / FAX: 03-3353-6247</p> <p>研究組織 統括管理者 加藤 元彦（慶應義塾大学医学部内視鏡センター） 〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35 TEL: 03-5363-3790 / FAX: 03-3353-6247</p> <p>研究責任者 加藤 元彦（慶應義塾大学医学部内視鏡センター） 〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35 TEL: 03-5363-3790 / FAX: 03-3353-6247</p> <p>実務責任者 堀部 昌靖（慶應義塾大学医学部内科学（消化器）） 〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35 TEL: 03-5363-3790 / FAX: 03-3353-6247</p> <p>臨床疫学担当 石川秀樹（京都府立医科大学 分子標的予防医学 大阪研究室） 〒541-0042 大阪市中央区今橋 3-2-17 緒方ビル 2 階 TEL: 06-6202-5444 14</p>

統計責任者

佐藤泰憲(慶應義塾大学医学 衛生学公衆衛生学)

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL: 03-5363-3790 / FAX: 03-3353-6247

実務責任補助

森 英毅(慶應義塾大学医学部内科学(消化器))

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL: 03-5363-3790 / FAX: 03-3353-6247

個人情報管理者(慶應義塾大学医学部附属病院担当)各施設は、各施設で担当者を設定する。

中本 伸宏(慶應義塾大学医学部内科学(消化器))

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

TEL: 3-5363-3790 / FAX: 03-3353-6247

効果安全性評価委員会

八田 和久(東北大学 消化器内科)

〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町 1-1

山崎泰史(岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 消化器・肝臓内科学(第一内科))

〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町 2-5-1

廣瀬 崇(名古屋大学医学系研究科 消化器内科学)

〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65 番地

【共同研究機関】

東京都立墨東病院

日本赤十字社和歌山医療センター

大阪医療センター

香川大学医学部

市立豊中病院

大阪国際がんセンター

高知赤十字病院

岡山済生会総合病院

東邦大学医療センター大森病院

関西労災病院

呉医療センター

信州大学

大阪労災病院

東京医療センター

東京大学医学部附属病院

愛媛大学医学部附属病院

金沢医療センター

和歌山県立医科大学
 岡山医療センター
 福山医療センター
 香川県済生会病院
 市立池田病院
 聖マリアンナ医科大学
 東京都立多摩総合医療センター
 新潟大学医歯学総合病院
 さいたま市立病院
 埼玉病院
 湘南鎌倉総合病院
 横浜市立市民病院
 鹿児島大学病院
 三重中央医療センター
 浜松医科大学附属病院
 京都府立医科大学
 佐野厚生総合病院
 鈴鹿中央総合病院
 愛知医科大学病院
 埼玉医科大学病院
 静岡県立総合病院
 自治医科大学
 大阪医科薬科大学病院
 深谷赤十字病院
 奈良県立医科大学
 登米市立登米市民病院
 宮崎大学医学部
 市立奈良病院
 姫路赤十字病院
 横浜市立大学附属市民総合医療センター
 順天堂大学医学部
 北里大学医学部
 国際医療福祉大学市川病院
 済生会松阪総合病院
 Changi General Hospital (Singapore)
 Phramongkutklao Hospital (Thailand)
 Rajavithi Hospital (Thailand)
 Far Eastern Memorial Hospital (Taiwan)

当院共同担当者

金政和之	消化器肝臓病センター	消化器内科	部長/副院長
市野翔一	消化器肝臓病センター	消化器内科	医師
澤貴幸	消化器肝臓病センター	消化器内科	医師
岡本直樹	消化器肝臓病センター	消化器内科	医長

	<p>岸埜高明 消化器肝臓病センター 消化器内科 医長 奥田隆史 消化器肝臓病センター 消化器内科 医長 森康二郎 消化器肝臓病センター 消化器内科 医長 田中齊祐 消化器肝臓病センター 消化器内科 部長</p>
<p>本研究の目的</p>	<p>背景</p> <p>上部消化管出血は世界での有病率が人口 10 万人当たり 61-78 人と頻度が高い疾患である。米国において、消化器の疾患の中で主要な入院原因の一つであり、医療費が占める割合も大きく、入院数 50 万人以上、入院日数 220 万日、直接的な費用として 50 億ドルかかっている。出血性消化性潰瘍に対する内視鏡的止血は薬物療法単独に比べ初回止血、再出血の予防成績が良好であり、手術移行や死亡率を有意に減少させる標準的な治療法である。そのため複数のガイドラインにおいて 24 時間以内に内視鏡を行うことが推奨されている。しかし、上部消化管出血が疑われる患者の中に、内視鏡所見において内視鏡処置が必要な High risk stigmata(HRS)を有する患者と、内視鏡処置が不要な HRS がない患者が存在する。これまでは内視鏡を実施する前に HRS を予測する方法はなかったが、我々は HRS を予測するための簡便なスコア「Horibe gAstRoIntestinal BleedINg prEdIction scoRe (HARBINGER)」を開発し、その妥当性を多施設で検証した 17,18。 HARBINGER は、診察時に 1 週間にプロトンポンプ阻害剤 (PPI) を毎日使用していない (+1 点)、ショック指数 (心拍数/収縮期血圧) ≥ 1 (+1 点)、及び BUN/Cr≥ 30 (+1 点) のわずか 3 つの項目から成り立つ変数からなるスコアである。 HARBINGER を 2 とカットオフとした場合の HRS を予測する性能として感度は 83.3%、特異度は 67.6%であり、 HARBINGER が 2 もしくは 3 の症例は内視鏡的処置が必要な可能性が高く、24 時間以内の内視鏡が勧められる。しかし緊急内視鏡を行う最適なタイミングについては現時点で議論があり一定の見解が定まってははいない。出血が病態の主であることを考えれば一刻も早い止血がその後の患者の予後を改善する可能性があり、我々も含めた複数のグループによる後ろ向きコホート研究により、6 時間以内の緊急内視鏡群がそれ以後に行う群に比べて有意に死亡率が低いことを報告している。一方、最近香港で行われた単施設ランダム化比較試験において、死亡率は消化器内科へコンサルトから 6 時間以内に内視鏡を行う緊急群は 8.9%、6-24 時間に行う待機群は 6.6%とむしろ緊急群の方が高く、止血後の再出血に関しても緊急群は 10.9%、待機群は 7.8%と同様の結果であった。本研究では統計学的には有意差は認めなかったものの、従来の予測に反して緊急で内視鏡を行うことがむしろ予後を悪くするという驚くべき結果であった。緊急内視鏡群の方が予後不良になる仮説として、来院直後に PPI を静脈投与し PPI の強力な酸分泌抑制作用により胃内 pH を上昇させ、血液凝固の起こりやす</p>

	<p>い環境にするが、その薬効発現には一定の時間を要すること、血行動態が不安定な状態での内視鏡的止血は危険を伴うこと、激しく出血している出血直後での処置は困難であること、PPI の投与のみで止血が見込める血管断端へ不必要な処置による組織の挫滅に伴う再出血の誘発などが考えられる。これらを踏まえて、HARBINGER が 2 もしくは 3 の症例に対して、待機的(6-24 時間)に内視鏡を行う群の方が緊急(6 時間以内)に行うよりも予後がよい可能性を多施設で検証する。</p> <p>目的</p> <p>本研究の目的は内視鏡的処置が必要な可能性が高い上部消化管出血疑いの患者において待機的 (6 24 時間以内) 内視鏡を行う群が緊急 (6 時間以内) 内視鏡を行う群と比較して複合アウトカム (Further bleeding、全死亡率、内視鏡までに起きたショック) が有意に少ないことを検証するのが目的である。これが検証されることで、これまで慣習的に緊急で行われてきた上部消化管出血は緊急ではなく、待機的に内視鏡を行う方針へ転換し、患者の予後改善だけでなく、限られた医療資源の有効利用ができると考えられる。</p>
<p>調査データの該当期間</p>	<p>各機関での研究許可日 ~</p> <p>研究実施許可日より西暦 2029 年 3 月 31 日まで 確定した参加施設から予測同意取得数は年間 550 例であり、約 2 年で集積可能であるが、症例集積 が順調にいかない場合、データ収集期間、論文投稿期間も考慮し、研究期間は 5 年と設定する</p>
<p>本研究の対象及び方法 (使用する試料等)</p>	<p>対象集団</p> <p>本研究登録前に選択基準を満たし、かつ除外基準に抵触しない上部消化管出血が疑われた患者を対象とする。</p> <p>適格基準</p> <p>1) 上部消化管出血が疑われる患者：22 診察時から前後 24 時間以内に吐血、コーヒー残渣様嘔吐、経鼻胃管により血液またはコーヒー残渣 様物、直腸診または病歴によりメレナ (タール便、黒色便) のいずれかを認める患者 (外来、入院患者を問わない)</p> <p>2) 内視鏡的処置が必要な可能性が高い患者 HARBINGER が 2 もしくは 3 の患者</p>

HARBINGER

項目	Point
定期的なPPIの不使用 ^a	+1
Shock index ≥ 1 ^b (脈拍/収縮期血圧 ≥ 1)	+1
BUN/Cr ≥ 30	+1

Total 0-3 points

^a定期的とは、診療時から過去一週間にかけて継続した使用を意味する。

^b内視鏡前の一番低い収縮期血圧とその時の脈拍を用いる。

[Dig Liver Dis](#) 2016 Oct;48(10):1180-6.

3) 年齢 18 歳以上

除外基準

- ① 消化器内科へコンサルト後に新鮮な吐血、血便が持続する
- ② 試験参加時に血圧が 90mmHg 未満の患者（参加前に 90mmHg 未満であっても輸液などによって回復した場合は除外しない）
- ③ 本人の同意が取れない（意識障害や認知症など）
- ④ 医原性の出血（ESD 後、EMR 後、生検後の出血など）
- ⑤ 妊婦
- ⑥ 生命予後が 3 か月以内と想定される終末期のがん患者（がん腫は問わない）
- ⑦ 担当医が不適と判断した患者（理由の記載が必要） 例：輸血拒否例、患者理解が難しい場合など

試料・情報の
他の機関への提供

収集データ

症状（吐血、コーヒー残渣様嘔吐、経鼻胃管により血液またはコーヒー残渣様物、直腸診または病歴によりメレナ）

メレナ（タール便、黒色便）の有無、

失神の有無

肝疾患（慢性肝炎、肝硬変など）の有無

心疾患（慢性心不全、虚血性心疾患など）の有無

意識障害の有無

透析の有無

症状が最初に起きた日時

来院した（入院患者の場合は上部消化管出血が疑われる症状が医師に伝わった日時）日時(病院の営業日、非営業日)

年齢 性別

上部消化管出血の既往（潰瘍、静脈瘤、上部消化管出血による入院加療）

併存疾患（Charlson Comorbidity Index）

薬剤歴（低用量アスピリン、低用量アスピリン以外の NSAIDs、COX-2 選択制 NSAIDs、低用量アスピリン 以外の抗血小板薬、ワーファリン、DOAC、PPI または P-CAB、一週間以内に開始された場合はその日数）

来院時の血液検査（白血球、ヘモグロビン、RDW、血小板、BUN、Cre、Alb、

	<p>PT-INR)</p> <p>来院時ピロリ感染（不明[除菌後未判定、未検査]、感染なし、除菌成功後、感染ありで未除菌）</p> <p>消化器内科（内視鏡医）へコンサルトされた日時(病院の営業日、非営業日)</p> <p>ランダム化された日時 無作為化前にされた輸血量（単位）</p> <p>内視鏡を行った日時(病院の営業日、非営業日)</p> <p>PPI 静脈注射を行った日時、</p> <p>投与量 PPI または P-CAB を内服に切り替えた日にち、</p> <p>投与量 PPI または P-CAB を終了した日にち</p> <p>上部消化管内視鏡診断（静脈瘤、潰瘍、腫瘍、マロリーワイス、びらん性疾患、異常所見なし、その他）</p> <p>上部消化管内視鏡治療内容（クリップ、凝固、EVL、EIS、エピネフリン、APC、その他）</p> <p>出血源が上部消化管でない場合の出血源（小腸出血、大腸出血、その他）</p> <p>静脈瘤性出血の場合、</p> <p>予防的抗菌薬の投与の有無</p>
<p>個人情報の取り扱い</p>	<p>倫理的事項</p> <p>研究対象者の保護 本研究はヘルシンキ宣言（2013年フォルタレザ総会[ブラジル]で修正）、人を対象とする生命 科学・医学系研究に関する倫理指針（本文）（令和5年3月27日一部改正）に従って実施する。</p> <p>インフォームド・コンセント</p> <p>研究責任者および研究分担者は必ず研究対象者に対して、本研究の背景、目的、予想される利益と危険性について十分な情報を口頭および文書で知らせる。さらに、研究対象者はいつでも自由に本研究への参加を撤回できることを研究対象者に知らせておく必要がある。研究責任者および研究分担者は研究対象者を本研究に組み入れる前に必ずその研究対象者から文書による同意を得る必要がある。他の機関にても同様に行う。</p> <p>プライバシーの保護と研究対象者識別</p> <p>提供者には研究対象者識別番号をつけることでコード化を行う。また、データシートなどには、名前、住所、電話番号、患者番号など個人を容易に特定できる情報は記載せず、研究対象者識別番号のみで対応させる。</p>
<p>本研究の資金源 (利益相反)</p>	<p>本研究に用いる資金源は公益財団法人 武田科学振興財団 2023年度医学系研究助成（臨床）から提供されるが、本研究結果との直接的な利害関係はない。本研究の実施にあたり、共同研究者（石川秀樹）が一人株主である有限会社メディカル・リサーチ・サポートにデータ管理を委託しており、利益相反がある。データ改ざんの防止、その他データ信頼性保証のため、データ入力、クエリ、修正などは、データマネジャーが担当し、石川秀樹は一切担当しない。データのすべての修正履歴は、データマネジャーが記録を残し、データ固定作業は、研究代表者および複数の共同研究者の立ち会いによりデータ固定の作業を実施する。また、有限会社メディカル・リ</p>

	<p>サーチ・サポートの業務については、同社において外部監査委員を指名して監査を実施し、石川秀樹がデータを改変、ねつ造していないことを確認する体制を維持する。なお、本研究における研究者の利益相反については、各研究機関の利益相反マネジメント委員会等において、適切に管理され、公正な研究を行うことができると判断を受けたうえで実施する。また、学会発表や論文公表に際しても、利益相反に関して公表し、透明化を図る。</p>
お問い合わせ先	<p>TEL : 0742-24-1251 担当者：消化器肝臓病センター 消化器内科 副部長 北村陽子</p>
備考	