

モーニングセミナーから

抗血栓薬服用患者における検査・治療について

青山 真吾 足立 哲平 松井 繁長 檜田 博史 工藤 正俊

近畿大学医学部附属病院総合医学教育研修センター 近畿大学医学部附属病院消化器内科

緒 言

抗血栓療法には抗血小板薬と抗凝固薬を用いた方法があり、様々な領域で活用されている。抗血小板薬は種々の機序により血小板凝集を阻害することで血栓形成を抑制し、血小板成分の多い動脈血栓に対して特に有効である。抗凝固薬は凝固因子阻害作用を増強させることや凝固因子の合成を抑制し、主に静脈血栓に対して有効である。

高齢社会において抗血栓薬服用者は増加している。その一方、内視鏡治療の進歩に伴い低侵襲治療であるために、早期胃癌に対する内視鏡的粘膜切除術など観血的な内視鏡治療の件数は増加傾向にある。そのため、抗血栓薬服用者における出血を伴う検査や治療を施行する機会も非常に増加しており、抗血栓薬の取り扱い是非常に重要である。抗血栓薬服用患者において、観血的な検査・治療を施行する場合において、継続あるいは薬剤変更による出血リスクと休薬による血栓塞栓症のリスクの両方を考慮しなければならない。今回、出血を伴う手技（特に内視鏡的治療や手術）における抗血栓薬の取り扱いや治療前後の管理方法について概説する。

はじめに

抗血栓薬には大きく分けて、抗血小板薬と抗凝固薬の2種類が存在する。抗血小板薬は循環血中の血小板を非活性状態に保ち、血小板相互の凝集を生じさせないように使用される。一連の血小板活性化過程のある段階で反応を阻害して最終的な血小板血栓の形成を抑制する薬物である。抗血小板薬でよく用いられる薬剤として①アスピリン、②チエノピリジン誘導体、③シロスタゾール、④プラスグレルといったものがある。抗血小板薬の作用機序について、アスピリンはシクロオキシゲナーゼのアセチル化によりプロスタグランジンの産生を阻害する。低用量でも血小板 COX-1 を非可逆的にアセチル化してトロンボキサン A2 (TXA2) の産生を阻害することに

より血小板凝集抑制作用を示す。81-330 mg/日のアスピリンは、虚血性血管障害や虚血性心疾患などの動脈血栓性疾患の一次・二次予防に使用される。チエノピリジン誘導体は血小板膜上の ADP 受容体群の1つである P2Y₁₂ を特異的に阻害する。ADP は活性化された血小板から放出され、活性化情報を他の血小板に伝達する働きを担う。チエノピリジン誘導体は生体内で代謝されて生じた活性代謝物が ADP を介する伝達と増幅の段階を阻止することで抗血小板作用を発揮する。シロスタゾールは cyclic AMP ホスホジエステラーゼの特異的阻害薬である。血小板活性化の細胞内刺激伝達系は血小板内 cyclic AMP の濃度依存的に抑制されるので、シロスタゾールは細胞内 cyclic AMP を増大させることで、抗血小板作用を発揮する。また、シロスタゾールには内皮機能障害改善作用があり、血管損傷による出血性偶発症を予防する作用が指摘されている。脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）発症後の再発抑制、慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍、疼痛および冷感等の虚血性諸症状の改善に適応がある。イコサペンタエン酸は血小板膜リン脂質中のイコサペンタエン酸含有量を増加させ血小板膜からのアラキドン酸代謝を競合的に阻害して、トロンボキサン A₂ 産生を抑制することにより抗血小板作用を示し、サルボグレラートは 5HT₂ (セロトニン) 受容体拮抗薬で 5HT₂ による血小板への活性化刺激を阻止して抗血小板作用を発揮する。プロスタグランジン製剤には I₂ 誘導体と E₁ 誘導体製剤があり、I₂ 誘導体はアデニレートシクラーゼの活性化により血小板内 cyclic AMP を増加させ抗血小板作用と血管拡張作用を発揮する。E₁ 誘導体製剤もプロスタグランジン I₂ に匹敵する抗血小板作用を有する(図1)。一方、抗凝固薬は血液中の凝固因子の作用を阻害することで強固な血栓が形成されるのを阻害する薬剤をいう。古典的な抗凝固薬としてはワルファリンとヘパリンがある。経口的に投与されたワルファリンは肝臓におけるビタミンKによるカルボキシル化作用に拮抗し、凝固因

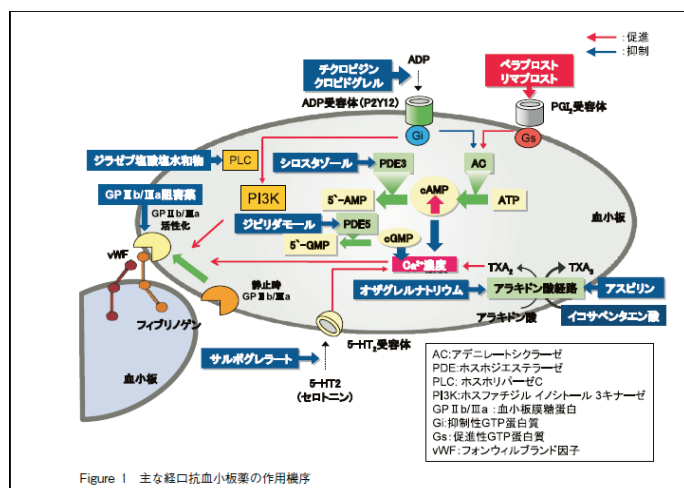


図 1

子 (II, VII, IX, X) の産生を抑制する。肝臓における生合成を介して作用することから、効果発現・消失には数日を要す。モニタリングにはプロトロンビン時間 (PT) を国際正常化指数で表現した PT-INR 値を用いて通常行われている。ヘパリン (未分画ヘパリン) は皮下注および持続静注で投与され、アンチトロンビン III (AT III) に結合することで、Xa, VIIa, XI, IX 因子を不活化させ、抗凝固効果を発揮する。モニタリングには活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) を用いて通常行われている。

また、近年新規経口抗凝固薬である Novel Oral AntiCoagulants (NOAC) の出現も抗血栓療法の大きな話題となっている。NOAC に属する薬剤として、凝固因子 Xa を特異的に阻害するエンドキサパンは下肢整形外科手術などの静脈血栓症抑制に適応がある。また、2011年1月に直接トロンビン阻害薬であるダビガトランが非弁膜性心房細動患者の虚血性脳卒中および全身血栓症の発症抑制に適応承認された。ダビガトランはトロンビン分子に直接結合して、その作用を阻害する分子標的薬であり、用量反応性に優れ抗凝固活性の個人差が少なく、ビタミン K 摂取の影響や薬剤相互作用がほとんどなく、血液凝固モニターも必要としないという点が以前の抗凝固薬との違いであり利点でもある。2012年4月には、新たな Xa 阻害薬のリバーロキサパンがダビガトラン同様の適用で上市された¹⁾。

抗血小板薬・抗凝固薬の特徴と管理について

抗血小板薬の特徴として薬剤が結合してから血小板の寿命が尽きるまで (約10日間) は効力が持続する。また、休薬してもすぐには抗血小板効果が消失せず、休薬後には抑制されていない血小板の出現が増加し、アスピリンでは休薬後3日/チエノピリジン系では5日程度で出血の危険性はなくなるとされる。アスピリンでは再開後速やかに効力が発現し、

チエノピリジン系では服用後24時間くらいで抗血小板作用が発現する。(第三世代のプラスグレルでは30分後には抗血小板作用が発現すると考えられている。)次に、抗凝固薬の特徴として、まずヘパリンの注意すべき重大な副作用の1つにヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) があり、投与中は血小板数のモニタリングが重要である。ヘパリン静注の半減期は40~90分であり、短時間で効果発現および消失がみられることから、治療前後の休薬に関しては投与中止後3~6時間で治療開始し、止血確認後投与を再開する。それぞれの薬剤効果をより短時間で中和する必要があるときはワルファリンについてはビタミン K で、ヘパリンでは硫酸プロタミンを静注して中和する。抗凝固薬は複数の血液凝固段階に作用して徐々に抗凝固作用を有するため、内服開始後の作用発現と中止後作用消失のいずれも数日の時間を必要とする。また、納豆などの食品や他の薬剤の影響を受けやすく、抗凝固作用のコントロールがやや難しいのが難点である。一般的に PT-INR 値: 2.0~3.0程度でコントロールされることが多く、内視鏡治療前などは PT-INR: 1.5未満になることが望ましいとされており、処置前にはワルファリンの中止と半減期の短いヘパリンによる抗凝固療法への変更を行う。こうした抗凝固薬の処置前の管理について、循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2008年) 中の“抜歯や手術時の対応”でのヘパリンの置換については、

- ① 大手術の術前3~5日前までのワルファリン中止および半減期の短いヘパリンによる術前抗凝固療法への変更
- ② ヘパリン (1.0~2.5万単位/日程度) を静注もしくは皮下注し、血栓リスクの高い症例は aPTT が正常対照例の1.5~2.5倍に延長するようにヘパリン投与量を調節する。

- ③ 術前 4～6 時間前にヘパリンを中止もしくは直前に硫酸プロタミンでヘパリン効果を中和する。
- ④ 術後は可及的速やかにヘパリンを再開する。病態が安定したらワルファリン療法を再開し、PT-INR が治療域に入ったらヘパリンを中止する。上記の管理方法で処置前の管理を行うとされている²。

また、NOAC の治療前後の管理に関しては、治療前後に休薬が必要な場合、24～48 時間前に休薬し、止血確認後に投与を再開する。休薬が困難な場合にはワルファリンに準じてヘパリン置換を行う。ワルファリンと同等の消化管出血リスクがあり、特に 1) 70 歳以上の高齢者、2) 腎機能低下症例 (Ccr: 50 ml/min 以下)、3) 消化管出血既往症例、4) マクロライド系抗生剤などの P 蛋白阻害薬併用症例では十分に注意する必要がある。

内視鏡診療ガイドラインについて

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 2012 年に刊行されており、それに基づく検査前の抗血栓薬の取り扱いについて記載されている。まず、内視鏡検査のなかでも出血危険度による内視鏡検査・治療の分類がなされており、①通常消化管内視鏡 ②内視鏡的粘膜生検 ③出血低危険度の消化管内視鏡 ④出血高危険度の消化管内視鏡の 4 種類に大きく分類される (図 2)。

この 4 種類の検査における検査前の抗血栓薬の取り扱いに関しては、まず通常の観察のみの内視鏡検査を施行する場合には、アスピリン・アスピリン以外の抗血小板薬・抗凝固薬いずれも休薬なく実施可能となっている。次に、内視鏡的粘膜生検を施行する場合は、アスピリン・アスピリン以外の抗血小板

薬・抗凝固薬のいずれか 1 剤のみを使用している場合では、休薬なく施行してもよいとなっており、2 剤以上を用いている場合には症例に応じて慎重に対応する。生検では抗血栓薬の有無に関わらず一定の頻度で出血を合併するため、生検後には止血できていることを確認してから内視鏡を抜去し、止血が得られないときは止血処置を行う必要がある。ワルファリン内服者で PT-INR が治療域内である場合には、生検後出血のリスクは少ないとの報告があるが³、PT-INR: 3.0 以上では消化管出血のコントロールが不良になるとの報告もあるため、検査 1 週間以内に測定した PT-INR が 3.0 を超える場合には、生検は避けた方がよいと考えられる⁴。次に、出血低危険度の内視鏡検査に関しては、アスピリン・アスピリン以外の抗血小板薬・抗凝固薬いずれも休薬なく施行可能である。ただし、ワルファリンに関しては生検と同じく PT-INR が通常の治療域であることをできるだけ直前に確認した後に施行する必要がある。最後に、出血高危険度の検査については、アスピリン単独服用者は休薬なく施行可能であり、血栓塞栓症の発症リスクが低い場合は 3～5 日間の休薬を考慮するとなっている。大腸ポリペクトミーにおいて、約 30000 人の症例対象研究でアスピリン内服者は出血性偶発症のリスクが増加しなかったという報告⁵や胃粘膜下層剥離術 219 例の後ろ向き研究でアスピリン単剤を投与されている患者において、内服継続した場合と一定期間休薬した場合とで後出血の発生頻度に差がなかったという報告もある⁶。アスピリン単独の場合、休薬できない病態は決して多くないと考えられるため、処方医に休薬の可否を確認した上で休薬が可能な場合に 3～5 日間の休薬を行

Table 3 出血危険度による消化器内視鏡の分類

1. 通常消化器内視鏡
 - 上部消化管内視鏡 (経鼻内視鏡を含む)
 - 下部消化管内視鏡
 - 超音波内視鏡
 - カプセル内視鏡
 - 内視鏡的逆行性胆管造影
2. 内視鏡的粘膜生検 (超音波内視鏡下穿刺吸引術を除く)
3. 出血低危険度の消化器内視鏡
 - バルーン内視鏡
 - マーキング (クリップ、高周波、点墨、など)
 - 消化管、膵管、胆管ステント留置法 (事前の切開手技を伴わない)
 - 内視鏡的乳頭バルーン拡張術
4. 出血高危険度の消化器内視鏡
 - ポリペクトミー (ポリープ切除術)
 - 内視鏡的粘膜切除術
 - 内視鏡的粘膜下層剥離術
 - 内視鏡的乳頭括約筋切開術
 - 内視鏡的十二指腸乳頭切除術
 - 超音波内視鏡下穿刺吸引術
 - 経皮内視鏡的胃瘻造設術
 - 内視鏡的食道・胃静脈瘤治療
 - 内視鏡的消化管拡張術
 - 内視鏡的粘膜焼灼術
 - その他

図 2

うことが推奨されている。また、アスピリン以外の抗血小板薬の単独内服において、チエノピリジン誘導体単独の継続では出血高危険度の内視鏡検査で出血性偶発症が増加するというエビデンスが海外に存在すること⁷や2005年の日本消化器内視鏡学会ガイドラインに則った5日間の休薬で出血性偶発症の増加を認めなかったことから5～7日間の休薬を推奨している。しかし、チエノピリジン誘導体の中止が困難な場合には、米国もしくは欧州消化器内視鏡学会ガイドラインに準じてアスピリンへの変更を考慮するか^{4,8}、シロスタゾールへの代替療法を考慮する。そして、ワルファリンやダビガトランなどの抗凝固薬の単独投与の場合は、ヘパリン置換を行うことが推奨されている。ワルファリン投与中の患者で出血高危険度の内視鏡検査・治療を行う際には、出血性偶発症予防を目的として一定期間中止する必要がある。また、ダビガトラン（直接トロンビン阻害薬）もワルファリンと同等の出血リスクがあるため、血栓塞栓症リスクの高い患者ではヘパリン置換の上で内視鏡治療を行うことが有用とされている⁹。

最後に、出血高危険度検査施行時の抗血栓薬2剤以上併用時の管理について説明する。アスピリンとアスピリン以外の抗血小板薬併用では、抗血小板薬が休薬可能となるまで検査・治療の延長が好ましい。延期困難な場合には、アスピリンもしくはシロスタゾールの単独投与で対応する。一般的に抗血小板薬を2剤内服されているような患者は基本的に血栓塞栓症の発症リスクが高く、抗血小板薬の休薬は極力避ける必要がある。そのため、抗血小板薬が休薬可能となるまでの内視鏡延期が推奨されているが、癌の治療など血栓塞栓症のリスクを押してでも行わないといけない場合もあるため、その場合にはアスピリンもしくはシロスタゾール継続下での治療が許容されている。次に、アスピリンと抗凝固薬（ワルファリンやダビガトラン）の併用の場合には、先ほどと同じく抗血栓薬の休薬が可能となるまで検査・治療の延期が好ましいが、困難な場合にはアスピリンの関しては継続もしくはシロスタゾールに置換し、ワルファリン・ダビガトランはヘパリン置換して行う。同様に、アスピリン以外の抗血小板薬と抗凝固薬（ワルファリン・ダビガトラン）の併用では、抗血小板薬をアスピリンまたはシロスタゾールに変更することを考慮し、ワルファリン・ダビガトランはヘパリン置換で対応するのが良いとされている。そして、全ての種類の検査後において抗血栓薬の内服開始・再開は内視鏡的に止血が確認できた時点か

抗血小板薬・抗凝固薬の休薬：単独投与の場合

投薬の変更は内視鏡に伴う一時的なものにとどめる。

内視鏡検査 単独投与	観察	生検	出血 低危険度	出血高危険度
アスピリン	◎	○	○	○/ 3-5日休薬
チエノピリジン	◎	○	○	ASA, CLZ置換 / 5-7日休薬
チエノピリジン以外の抗 血小板薬	◎	○	○	1日休薬
ワルファリン	◎	○ 治療域	○ 治療域	ヘパリン置換
ダビガトラン	◎	○	○	ヘパリン置換

◎：休薬不要 ○：休薬不要で可能 /：または ASA：アスピリン CLZ：シロスタゾール

抗血小板薬・抗凝固薬の休薬：多剤併用の場合

生検・低危険度の内視鏡：症例に応じて慎重に対応する

出血高危険度の内視鏡：休薬が可能となるまでは延期が好ましい。投薬の変更は内視鏡に伴う一時的なものにとどめる。

	アスピリン	チエノピリジン	チエノピリジン以外の 抗血小板薬	ワルファリン ダビガトラン
2剤併用	○/CLZ置換	5-7日休薬		
	○/CLZ置換		1日休薬	
	○/CLZ置換			ヘパリン置換
		ASA置換/CLZ置換	1日休薬	
3剤併用		ASA置換/CLZ置換		ヘパリン置換
			CLZ継続/1日休薬	ヘパリン置換
	○/CLZ置換	5-7日休薬		ヘパリン置換
	○/CLZ置換		1日休薬	ヘパリン置換
		ASA置換/CLZ置換	1日休薬	ヘパリン置換

○：休薬不要 /：または ASA：アスピリン CLZ：シロスタゾール

図3

らとなっており、再開はそれまでに投与していた抗血栓薬とすると定めている（図3）。

ヘパリン置換に関する最新の研究と展望

ヘパリン置換についての最新の論文について紹介する。手術や他の侵襲的手技を行うためにワーファリン治療を中断する必要がある患者において、ヘパリン置換が必要かどうかは明確になっていない。この研究では、ヘパリン置換しないことは周術期の動脈血栓塞栓症の予防で低分子量ヘパリンを用いて置換する場合と非劣性である。そして、大出血の点でヘパリン置換より優位であるという仮説を立てて検討を行った。まず、方法として心房細動を罹患している周術期患者において、手術5日前にワルファリン内服を中止してもらい、3日前からヘパリン群およびプラセボ群の2群に分けて投与を開始して手術前日に内服を中止した。そして、術後よりワルファリンを再開しながら出血の低リスク患者では24時間以内に、高リスク患者では48～72時間以内にヘパリンおよびプラセボを再開してヘパリン群とプラセボ群の出血リスクや血栓症発症リスクについて検討している（図4a）。患者は2009年7月から2014年11月の期間でアメリカおよびカナダの104施設から集めた1884人である。そのうち、950人がプラセボ群で残り934人がヘパリン群に割り当てられ、プラセボ群で

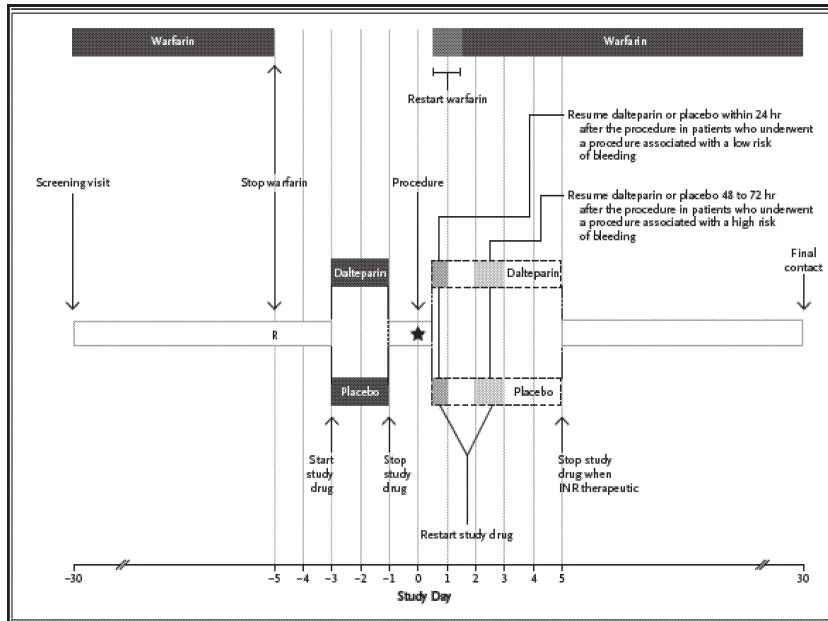


図 4 a

Outcome	No Bridging (N=918) number of patients (percent)	Bridging (N=895) number of patients (percent)	P Value
Primary			
Arterial thromboembolism	4 (0.4)	3 (0.3)	0.01*, 0.73†
Stroke	2 (0.2)	3 (0.3)	
Transient ischemic attack	2 (0.2)	0	
Systemic embolism	0	0	
Major bleeding	12 (1.3)	29 (3.2)	0.005†
Secondary			
Death	5 (0.5)	4 (0.4)	0.88†
Myocardial infarction	7 (0.8)	14 (1.6)	0.10†
Deep-vein thrombosis	0	1 (0.1)	0.25†
Pulmonary embolism	0	1 (0.1)	0.25†
Minor bleeding	110 (12.0)	187 (20.9)	<0.001†

* P value for noninferiority.
† P value for superiority.

図 4 b

は32人・ヘパリン群では39人の研究中止例を除く913人（プラセボ群）と895人（ヘパリン群）で比較検討が行われた。結果として、血栓症発症リスクについてはヘパリン群では3例で認められ、一方プラセボ群では4例となっており、これらの結果より両群間で血栓塞栓症のリスクに有意差はなく、プラセボ群の非劣性を認めた。また有害事象の1つである大出血に関してはヘパリン群では29例（3.2%）で認められていたのに対し、プラセボ群では12例（1.3%）であり両群間で有意差を認めたことから、ヘパリン群では出血のリスクは高い結果となった。これらの結果から、血栓症のリスクはプラセボ群と有意差がなく出血のリスクはヘパリン群で高く、周術期や出血

を伴う手技を行う際にはヘパリン置換を行わない方がメリットであるとの結論であった¹⁰（図4b）。

これまで慣習的にされていたヘパリン置換についてこのような結果が出たことは、非常にインパクトがあり今後はこのようなデータの蓄積によって、ヘパリン置換についてのガイドラインが変更される可能性もある。

おわりに

抗血栓薬内服中の観血的治療について、研修医として医療を行う上で日々最新の治療や疾患について情報をアップデートしながら、より多くの患者に一人一人に合った医療を提供できるようにしていく必要がある。

参考文献

1. 藤本一眞, 藤城光弘, 加藤元嗣 他. 抗血栓薬内服者に対する消化器内視鏡ガイドライン. 日本消化器内視鏡学会雑誌 2012; Vol 54(7): 2075-2102
2. 堀 正二 他. 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2009年改訂版 55-56
3. Gerson LB, Michaels L, Ullah N et al. Adverse events associated with anticoagulation therapy in the peridoscopic period. Gastrointest Endosc 2010; 71: 1211-1217 (IVa)
4. Choudari CP, Rajgopal C, Palmer KR. Acute gastrointestinal haemorrhage in anticoagulated patients: diagnoses and response to endoscopic treatment. Gut 1994; 35: 464-466 (IVb)
5. Boustiere C, Veitch A, Vanbiervliet G et al. Endoscopy and antiplatelet agents. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. Endos-

copy 2011; 43: 445-448(VI)

6. 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(V)
7. Singh M, Mehta N, Murthy UK et al. Postpolypectomy bleeding in patients undergoing colonoscopy on uninterrupted clopidogrel therapy. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 998-1005(IVb)
8. Anderson MA, Ben-Menachem, T, TGan SI et al. Guideline: Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2009; 70:

1060-1070(VI)

9. Constans M, Santamaria A, Mateo J et al. Low-molecular-weight heparin as bridging therapy during interruption of oral anticoagulation in patients undergoing colonoscopy or gastroscopy. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 212-217(V)
10. James D. Douketis, Alex C. Spyropoulos, Scott Kaatz et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2015; 373: 823-833