

消化器内視鏡における、抗血栓薬 の扱いに関する変遷と最新の状況

2019年7月15日 小金井あおばクリニック

中村 暢和

序説

本邦では超高齢化社会の到来と抗血栓薬の普及によって、抗血栓薬の服用者に対して、消化器内視鏡検査を行う機会が漸増している。従来の内視鏡指針では抗血栓薬の服用下での消化器内視鏡診療に伴う出血予防に重きを置かれていた。しかしながら2012年に発表されたガイドラインではむしろ抗血栓薬の休薬に伴う血栓塞栓症リスクに十分な配慮を払ったものになっている。すなわち消化管出血が生じた場合、内視鏡的止血術により出血のコントロールが可能であることが多いが、血栓塞栓症が生じた場合、しばしば重篤な症状を呈してしまい、時には死に至るなど予後が悪いのが特徴である。従って、消化器内視鏡の実施にあたり出血よりも血栓塞栓症が起こさないことに重点が置かれるようになった。さらに最近相次いでDOAC(直接経口凝固薬)が実臨床に導入されてきたことから増補版として2017年に新たなる指針が出されることに至った。

歴史的にみて、抗血栓薬の事前休薬が遵守されるようになったのは抗血栓薬の事前休薬をしないことが過失であるとされた判決が出てからである。内視鏡医の立場を守るための過度な休薬がなされてきた背景があることは否定できない。しかしながら現在の時流から鑑みて、抗血栓薬の休薬による血栓塞栓症の発症を無視することができなくなった。ガイドライン2012の検証のために日本消化器内視鏡学会では2013年9月～2014年3月にて任意の1週間を選び多施設共同前向き観察研究を行った。解析対象数は23830例であり、偶発症頻度は0.63%。抗血栓薬の事前休薬は出血リスクに影響を与えなかったが、服用者は非服用者よりも出血率は高く、そもそも抗血栓薬の服用者はそれ自体が出血リスクの高い症例と考える必要があることも判明した。

本ガイドライン

本ガイドラインでは抗血栓薬を①抗血小板薬と②抗凝固薬の総称としており、①抗血小板薬は機序の違いから①アスピリン(バイアスピリン®等)②チエノピリジン誘導体(プラビックス® パナルジン® エフィエント®)③チエノピジリン以外の抗血小板薬に分類されている。

②抗凝固薬は①ワルファリン(ワーファリン®)②ヘパリン③DOAC(プラザキサ® リクシアナ® イグザレルド® エリキュース®等)に分類される。さらに出血の危険度により、消化器内視鏡を通常消化器内視鏡、内視鏡的粘膜生検、出血低危険度の消化器内視鏡、出血高危険度の消化器内視鏡に分類して、抗血栓薬休薬による血栓塞栓症の高率発症群を抗血小板薬と抗凝固薬のそれぞれについて定義をしている。

出血危険度による消化器内視鏡の分類

- ① 通常内視鏡: 上部・下部内視鏡観察 超音波内視鏡
カプセル内視鏡 内視鏡的逆行性膵胆管造影
- ② 内視鏡的粘膜生検
- ③ 出血低危険度の内視鏡: バルーン拡張 マーキング
消化管 膵管 胆管ステント留置 EPBD
- ④ 出血高危険度の内視鏡
ポリープ切除術 ESD EST EUS-FNA EISなど

休薬による血栓塞栓症の高率発症群

① 抗血小板関連

- ① 冠動脈ステント留置後2か月
- ② 冠動脈薬剤溶出性ステント留置後12か月
- ③ 脳血行再建術後2か月
- ④ 主幹動脈に50%以上の狭窄を伴う脳梗塞またはTIA
- ⑤ 最近発症した虚血性脳疾患 TIA
- ⑥ 頸動脈エコーや頭部のMRIで抗血栓薬の休薬の危険が高いと判断される
所見を認めた場合

② 抗凝固薬関連

- ① 心原性脳塞栓症の既往
- ② 弁膜症を有するAf
- ③ 弁膜症を合併していないが脳卒中高リスクのAf
- ④ 僧帽弁の機械弁置換術後
- ⑤ 機械弁置換術後の血栓塞栓症の既往
- ⑥ 人工弁設置
- ⑦ 抗リン脂質抗体症候群
- ⑧ 深部静脈血栓症 肺塞栓症

ワーファリン等の抗凝固薬治療中の休薬に伴う血栓・塞栓症のリスクは様々であるが、一度発症すると重篤であることが多いことから、抗凝固薬療法中の症例は全例、高危険度群として対応することが望ましい。

抗血栓薬の休薬：1剤投与の場合

◎休薬不要 ○休薬不要で可能

	観察	生検	出血低危険度	出血高危険度
アスピリン(バイアスピリン®)	◎	○	○	○or3～5日の休薬
チエノピリジン(プラビックス® パナルジン® エフィエント®)	◎	○	○	バイアスピリン プレ タールへの変更 or5～7日の休薬
チエノピリジン以外の抗血小板薬(プレ タール® エパデール®など)	◎	○	○	1日の休薬
ワルファリン(ワーファリン®)	◎	○(治療域 内であれば)	○(治療域内 であれば)	ヘパリン置換
ダビガトラン(プラザキサ®)	◎	○	○	ヘパリン置換

抗血栓薬：2剤以上の場合

生検や低危険度の内視鏡→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延期が好ましい

⇒2剤以上では原則検査を避けることが望ましい

アスピリン

バイアスピリン®などの製剤を指す。出血高危険度の消化器内視鏡に関しては、血栓塞栓症の発症のリスクが高いアスピリン単剤服用者では休薬なく施行してもよい。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。

アスピリン以外の抗血小板薬（チエノピリジン誘導体）

- 通常消化器内視鏡および出血低危険度の消化器内視鏡の際にはアスピリンと同様に休薬なく施行可能である。
- 血栓塞栓症低リスクの場合は5～7日間の休薬を行うことが推奨される。
- 休薬期間はチエノピリジン誘導体（プラビックス® パナルジン® エフィエント®）は5～7日間とする。
- 血栓塞栓症リスクにてチエノピリジン誘導体（プラビックス®）の休薬が困難である場合は、より出血リスクの低いアスピリン（バイアスピリン®）やシロスタゾール（プレタール®）の置換が推奨されている。

アスピリン以外の抗血小板薬（チエノピリジン誘導体 以外の抗血小板薬）

- 通常消化器内視鏡および出血低危険度の消化器内視鏡の際にはアスピリンと同様に休薬なく施行可能である。
- 血栓塞栓症低リスクの場合は1日間の休薬を行うことが推奨される。
- 休薬期間はチエノピリジン誘導体（プラビックス® パナルジン® エフィエント®）以外の抗血小板薬は1日間とする。

ワルファリン(ワーファリン®)

- 通常内視鏡検査および出血低危険度の消化器内視鏡を行う場合はプロトロンビン時間(PT-INR)が治療域内であれば休薬なしで施行することが可能とされた。
- 出血高危険度の消化器内視鏡においてワルファリンの単独投与の場合はヘパリンと置換する。

DOAC(直接経口抗凝固薬 プラザキサ[®] リクシアナ[®] イグザレルド[®] エリキュース[®])

- ワルファリンと同様に抗凝固作用を有する薬である。ワーファリンがビタミンKを阻害することでビタミンK依存性凝固因子の生成を抑制するのに対して、DOACは第Xa因子やトロンビンといった凝固因子を直接阻害することで抗凝固作用を発揮する。
- 通常内視鏡検査や出血低危険度消化器内視鏡に関しては休薬なく施行してよいと考えられる。ただ、服薬時間からの推定した血中濃度のピーク期を極力回避して、行うことが好ましい。DOACは投与後30分～5時間で血中濃度がピークに達して効果発現が極めて速く半減期は12時間程度と短い。DOACの休薬なく生検や出血低危険度の消化器内視鏡手技を施行するならば、血中濃度のピーク期を避けて抗凝固活性が低下した血中濃度のトラフ期(服用から2～4時間)に行うことが望ましい。具体的には朝に内服している場合は午後に処置を行うことなどと考えられる。
- 出血高危険度の内視鏡に対しては前日まで内服を継続して処置当日の朝から内服を中止する。内服は翌日の朝から再開とする。
- 全てのDOAC薬の抗凝固作用効果は、腎機能の影響を受けるため、腎機能の低下により抗凝固効果が遷延していないかという可能性を把握する必要がある。

抗血栓薬の内服している患者様への説明書

- 上部・下部内視鏡検査 内視鏡治療を予定している患者様で抗血栓薬を内服している患者様へ
- 【方法 目的】内視鏡検査は上部では喉頭 食道 胃 十二指腸の病気を下部では大腸の病気を発見して診断することが目的で行います。内視鏡検査で観察し診断を要する際に生検という検査を行い、内視鏡からかん子と呼ばれる器具を用いて組織をとって採取して病理検査にその組織が良性か悪性かなどを委ねます。下部の検査の際にはポリープと呼ばれるものがあればその場で内視鏡的切除という治療に移行することがあります。当院では2012年の日本消化器内視鏡ガイドラインに準拠した検査を施行しており特に抗血栓薬の内服をされている患者様には下記のように行っております。

抗血栓薬について

- 心臓や血管や脳の疾患の予防や治療目的で、血液を固まりづらくする薬 血液をサラサラにする薬を内服されている場合は、原則として内服したまま内視鏡検査を受けて頂きますが、処置（生検 ポリプ切除 拡張術など）を行うと出血の危険性が高まりますので状況によっては観察のみとさせていただくことがあります。その場合は、後日改めて再検査となります。
- 事前に抗血栓薬を処方して頂いている主治医師に確認させていただいて、抗血栓薬の内服が中止可能であればあらかじめ中止をして検査を行うことができますが、その場合は血栓塞栓症の可能性が高まります。血栓塞栓症のリスクが高いために、抗血栓薬の休薬ができないにもかかわらず生検を要する場合は、他の薬に切り替える（ヘパリン置換など）対策なども必要になるため基幹病院へご紹介させていただくこともあります。

- 抗血栓薬の種類や組み合わせによって内服を休薬する期間や中止に伴う血栓塞栓症のリスクが異なります。**2種類以上の抗血栓薬を内服をされている場合は原則として生検などの処置はできません。**
- ワーファリンという抗血栓薬を内服している方はそれ1剤であっても、事前に血液検査を行い凝固脳の程度を確認させていただきます(原則、検査前日に行います)。
- 行う処置の内容によって(生検 ポリプ切除 拡張術など)によって出血の危険性が異なります。**抗血栓薬を内服していると、下部内視鏡においてポリプ切除は原則としてできません。**
- 生検は抗血栓薬の内服が1剤であればほぼ施行可能となります。生検でを施行した場合は、抗血栓薬の内服の有無にかかわらず、胃で0.0015%、大腸で0.1%の確率で出血が起こりうると報告されております。現在までに抗血栓薬と生検後出血に関する大規模な調査の報告はありません。

抗血栓薬一覧

①抗血小板薬：バイアスピリン パナルジン プラビックス エフィエント
プレタール エパデール アンプラーグ ドルナー ケアロードLA
プロレナール ロコルナール コメリアン プロサイリン オパルモン
ペルサンチン キサンボンなど

②抗凝固薬：ワーファリン リクシアナ プラザキサ イグザレルト
エリキュース

といったものが主たる該当薬ですので内服されている方・内服しているかもしれないと思われる方は必ずお申し出ください。

参考文献

- ① 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
- ② 同上 直接経口凝固薬(DOAC)を含めた抗凝固薬に関する追補2017年
- ③ 消化器内視鏡ハンドブック(日本消化器内視鏡学会)
- ④ 消化器内視鏡 2018年10月(東京医学社)

結語

本ガイドラインが発表されて以来、抗血栓薬を内服を継続したままの生検や処置を施行することが許容されることとなり、患者と医療者の双方の診療上の利便性は向上したと考えられる。しかしながら血栓塞栓症のリスクが低い症例に関しては従来どおり抗血栓薬の休薬が推奨されている。一方で休薬に際しては内視鏡医が独断で行うのではなく処方医と連携をとって相談し休薬の可否を検討することと明記されている。

すなわち、本ガイドラインを運用するにあたっては機械的 硬直的な運用ではなく各症例毎の出血リスクと血栓塞栓リスクに応じた柔軟で臨機応変な対応が求められるといえる。