

当院における内視鏡検査・治療における抗血栓薬の取り扱い ～直接経口抗凝固薬を含めた抗凝固薬に関する追補 (2017) を踏まえて～

山 川 司¹⁾ 大和田 紗 恵¹⁾
谷 元 博²⁾ 伊早坂 舞¹⁾
小野寺 馨¹⁾ 佐 藤 修 司¹⁾
清 水 晴 夫¹⁾ 金 戸 宏 行¹⁾

緒 言

これまで当科では生検以上の内視鏡検査・治療時における抗血栓薬の取り扱いに関して、院内の“手術時抗血栓薬休薬期間”に準じた休薬、代替療法を採用し内視鏡診療を行っていたが、2012 年に日本消化器内視鏡学会、日本循環器学会、日本神経学会、日本脳卒中学会、日本血栓止血学会、日本糖尿病学会から合同で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提言され、内視鏡診療における抗血栓薬の取り扱いが示された¹⁾。

従来は出血性偶発症を避けるため抗血栓薬の休薬が推奨されていたのに対し、2012 年の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では休薬による血栓塞栓症のリスクをより重視する傾向となり、出血高危険度群に相当する治療では一部の抗血栓薬を継続のまま処置を行うことも許容されることとなった。また近年ではより作用発現・半減期の短い直接経口抗凝固薬 (Direct Oral AntiCoagulants、以下 DOAC) が普及し、2017 年には DOAC を含めた追補版²⁾ が策定され抗血栓薬の対応が変わりつつある。

当院でも内視鏡診療ガイドラインに準じ、院内の内視鏡検査・治療における抗血栓薬の取り扱いマニュアルを新たに作成した。

抗血栓薬の種類

抗血栓薬は一般に抗血小板薬、抗凝固薬に分類され、さらに抗血小板薬は作用機序によってアスピリン、チエノピリジン誘導体、その他の抗血小板薬に分けられる。

アスピリンは、血小板のシクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase: 以下 COX) に作用し非可逆的にトロンボキサン A2 (thromboxane 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。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では休薬期間

は 3～5 日間である。(以下、同ガイドライン¹⁾ に準じた休薬期間を記載)

チエノピリジン誘導体 (チクロピジン、クロピドグレル) 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。休薬期間は 5～7 日間である。

その他の抗血小板薬に関しては多岐に渡るため詳細は割愛するが、一般に休薬期間は 1 日間である。(一部例外あり)

古典的な抗凝固薬はワルファリンとヘパリンであるが、近年では非弁膜症性心房細動等に DOAC の使用例が増加しつつある。

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子 (Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ) の産生を抑制する。肝臓における凝固因子の生合成を介して作用するため、効果発現、消失には数日を要し、休薬期間は 3～5 日間である。

ヘパリン (未分画ヘパリン) は、皮下注もしくは持続静注で投与され、アンチトロンビンⅢ (ATⅢ) と結合することにより、Xa、Ⅶa、Ⅸa、Ⅹ因子を不活化させ抗凝固効果を発揮する。ヘパリンは治療の 3～6 時間前に中止し、治療後止血が確認された段階で再開とする。

DOAC はトロンビンまたは Xa 因子を阻害し抗凝固効果を発揮する薬剤で、非弁膜症性心房細動の虚血性脳卒中および全身塞栓症の発症抑制に適用承認されている。投与後 0.5～5 時間で血中濃度がピークに到達し効果発現が早く、半減期も約 12 時間と短く休薬により早期に抗凝固活性が消失する。通常治療当日の朝に中止し、出血がなければ翌日朝から再開とする²⁾。

抗血栓薬休薬の実際の運用に関して

当院の従来のマニュアル (手術時抗血栓薬休薬期間) ではバイアスピリンは 7 日間、クロピドグレルは 14 日間、シロスタゾールは 3 日間、ワーファリンは 7 日間の休薬としていたのに対し、2012 年内視鏡診療ガイドラインではそれぞれ順に 3～5 日間、5～7 日間、1 日、そして 3～5 日の休薬¹⁾ であり、従来の当院規定より休薬

1) 市立室蘭総合病院 消化器内科

2) 同 内科

期間は短い（表1）。もちろんこの休薬期間は内視鏡診療に関するものであり、外科的手術における休薬期間とは別個のものである。

内視鏡検査・処置は出血のリスクに応じて、通常内視鏡、出血低危険度処置（内視鏡的粘膜生検を含む）、出血高危険度処置に分類される（表2）。これに加え血栓塞栓症の低危険度群が高危険度群かによって抗血栓薬の対応が異なり、血栓症高危険度群は表3の通りである。血栓症低危険度群は高危険度群に該当しないものである。

通常内視鏡検査は抗血栓薬の休薬なしに施行可能である。

出血低危険度の内視鏡処置（内視鏡的粘膜生検を含む）では抗血小板薬（アスピリン、チエノピリジン誘導体、その他の抗血小板薬）、抗凝固薬（ワルファリン、DOAC）の単剤であれば休薬なしに施行可能である。ただしワルファリンはPT-INRが治療域内であることを確認すること、DOACは血中濃度のピーク期を避け、抗凝固活性が低下したトラフ期（服用から2-4時間）となるよう内服、処置の時間を調整することが必要である。なお当院では内視鏡検査前に抗血栓薬内服の有無を問診で確認し、ワルファリン内服中の患者で検査当日にPT-INRが測定されていない場合、簡易測定器（図1）でPT-INR値を確認している。

抗血小板薬を2、3剤併用または抗血小板薬と抗凝固薬を併用している場合、出血高リスクの消化器内視鏡の出血性合併症がどれくらい増加するかについての明確なエビデンスは証明されていない。その場合は内視鏡医と抗血栓薬処方医とが協議し休薬による血栓塞栓症の危険度（表3）を踏まえ個々の症例に応じて判断する必要がある。一般に抗血小板薬を複数種類内服されている患者は血栓塞栓症の発症リスクが高い患者であり、抗血小板薬の休薬は極力避ける必要があり、血栓塞栓症の発症リスクが軽減し抗血小板薬の休薬が可能となるまで内視鏡は延期することが推奨される。また抗凝固薬療法中の休薬に伴う血栓・塞栓症のリスクは様々であるが、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は全例高危険群として対応することが望ましいとされている^{3,4)}。

抗血栓薬の多剤内服、血栓症高危険度群では症例に応じて慎重に対応するとなっているが、それぞれの休薬期間に応じて休薬を行うか、一部抗血小板薬は継続のまま処置を行う。

出血高危険度処置（大腸ポリペクトミー等）でアスピリンを継続した群でも休薬群に比べ出血リスクを増加させなかったとする報告⁵⁾があり、血栓症高危険度群ではアスピリン継続下での処置が許容されたためアスピリン

表1 当院の手術時抗血栓薬休薬期間との比較

当院における 手術時抗血栓薬休薬期間	薬剤	消化器内視鏡診療 ガイドライン
7日	バイアスピリン	3～5日
14日	ブラビックス	5～7日
14日	エフィエント	14日
3日	プレタール	1日
2日	アンプラーグ	1日
7日	ワーファリン	3～5日
1日	リクシアナ	当日休薬

表2 出血危険度別の内視鏡の分類

通常内視鏡	出血高危険度処置
<ul style="list-style-type: none"> ・上部消化管内視鏡検査 ・下部消化管内視鏡検査 ・超音波内視鏡検査 ・カプセル内視鏡 ・内視鏡的逆行性胆管膵管造影 	<ul style="list-style-type: none"> ・ポリペクトミー/内視鏡的粘膜切除術（EMR） ・内視鏡的粘膜下層剥離術（ESD） ・内視鏡的乳頭括約筋切開術（EST） ・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（EUS-FNA） ・経皮内視鏡的胃瘻造設術（PEG） ・内視鏡的食道・胃静脈瘤治療（EVL・EIS） ・内視鏡的消化管拡張術/内視鏡的粘膜焼灼術
出血低危険度処置（含生検）	
<ul style="list-style-type: none"> ・バルーン内視鏡 ・マーキング（クリップ、高周波、点墨 etc） ・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 	

表3 血栓塞栓症の高危険度群

抗血小板薬関連	抗凝固薬関連
<ul style="list-style-type: none"> ・最近発症した虚血性脳卒中または一過性脳虚血発作 ・脳血管再建術（頸動脈内膜剥離術、ステント留置）後2カ月 ・冠動脈ステント留置後2カ月 ・冠動脈薬剤溶出性ステント留置後12カ月 ・主幹動脈に50%以上の狭窄を伴う脳梗塞または一過性脳虚血発作 ・閉塞性動脈硬化症でFontaine 3度（安静時疼痛）以上 ・頸動脈超音波検査、頭頸部磁気共鳴血管画像で休薬の危険が高いと判断される所見を有する場合 	<ul style="list-style-type: none"> ・心原性脳塞栓症の既往 ・弁膜症を合併する心房細動 ・弁膜症を合併していないが脳卒中高リスクの心房細動 ・僧帽弁の機械弁置換術後 ・機械弁置換術後の血栓塞栓症の既往 ・人工弁設置 ・抗リン脂質抗体症候群 ・深部静脈血栓症・肺塞栓症



図1 血液凝固分析装置 エクスプレシアストライド®

は休薬せず継続のまま施行できる。チエノピリジン誘導体はアスピリンあるいはシロスタゾールに置換し継続する。その他の抗血小板薬は出血高危険度処置では休薬する。

抗凝固薬の取り扱いに関して、2012年の日本消化器内視鏡学会の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では、出血高危険度の消化器内視鏡の際にワルファリン単独投与の場合はヘパリン置換が推奨されていたが、その後ヘパリン置換によって後出血リスクが有意に高まることが症例対照研究やメタ解析、ランダム化試験で示された^{6,7)}。そのため2017年のDOACに関する追補版では、ヘパリン置換の代わりにPT-INRが治療域であればワルファリン継続のまま、またDOACへの一時的変更（弁膜症性心房細動を除く）で内視鏡的処置を行うことも考慮されることとなった。以上より抗凝固薬（ワルファリン、DOAC）に関してはPT-INRが治療域内であることが確認されれば出血低危険度の内視鏡処置では休薬なく施行可能である。出血高危険度の内視鏡処置ではワルファリンは休薬なし、ヘパリン置換、また

は一時的なDOAC置換を行い、DOACは当日休薬またはヘパリン置換を行うことが推奨された²⁾。

これらの結果を踏まえ内視鏡検査・治療時における抗血栓薬の休薬期間を設定した院内マニュアルを作成した（図2：47-48頁）。当院では病院の特性から循環器疾患や脳外科疾患等の既往のある患者が多く、抗血栓薬を複数種類内服されている場合が少なくない。原則抗血栓薬休薬が必要な場合は当該診療科へコンサルトを行い、抗血栓薬を複数内服している場合には各科と連携し治療方針を決定する。また内視鏡検査・治療における抗血栓薬の取り扱いに関して、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で示された休薬期間あるいは継続の対応を準拠することにより治療までの休薬期間が短縮されるため、血栓塞栓症リスクの低減とともに在院日数の短縮が期待される。

結 語

内視鏡検査・治療における抗血栓薬の取り扱いに関して、消化器内視鏡ガイドラインに基づいた休薬期間で院内マニュアルを作成した。ガイドラインで示された休薬期間あるいは継続の対応を準拠することにより、血栓塞栓症リスクの低減とともに在院日数短縮が期待される。

文 献

- 1) 藤本一眞, 藤城光弘, 加藤元嗣, 樋口和秀, 岩切龍一, 坂本長逸, 内山真一郎, 柏木厚典, 小川久雄, 村上和成, 峯 徹哉, 芳野純治, 木下芳一, 一瀬雅夫, 松井敏幸: 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. Gastroenterol Endosc 54: 2073-2102, 2012.
- 2) 加藤元嗣, 上堂文也, 掃本誠治, 家子正裕, 樋口和秀, 村上和成, 藤本一眞: 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 直接経口抗凝固薬(DOAC)を含めた抗凝固薬に関する追補 2017. Gastroenterol Endosc 59: 1547-1558, 2017.

内視鏡治療における抗血小板薬、抗凝固薬休薬・取扱い (2018年9月作成)

抗血栓薬と休薬期間				
種類		一般名	代表的な商品名	休薬期間
抗血小板薬	アスピリン	アスピリン	バイアスピリン、バファリン	3～5日
	チエノピリジン系	チクロピジン	パナルジン	5～7日
		クロピドグレル	プラビックス	
		プラスグレル	エフィエント	14日
	その他の抗血小板薬	シロスタゾール	プレタール	1日
		イコサペンタエン酸エチル	エパデール	7日
		オメガ-3 脂肪酸エチル	ロトリガ	
		塩酸サルボグレラート	アンブラーグ	1日
		ベラプロストナトリウム	ドルナー、プロサイリン	
		リマプロストアルファデクス	オパルモン、プロレナール	
		トラピジル	ロコルナール	
		イブジラスト	ケタスカプセル	
		ジラセブ塩酸塩水和物	コメリアン	
		イフェンプロジル酒石酸塩	セロクラール	
		ジピリダモール	ベルサンチン	
	合剤	クロピドグレル+アスピリン配合錠	コンプラビン	7日
抗凝固薬	ワルファリン	ワルファリン	ワーファリン	3～5日
	DOAC	ダビガトラン	プラザキサ	当日朝休薬* ¹
		アピキサバン	エリキュース	
		リバーロキサバン	イグザレルト	
		エドキサバン	リクシアナ	

*¹腎機能低下例では、抗凝固効果増強や中止後遷延の可能性に注意し、再開のタイミングは適宜判断する。

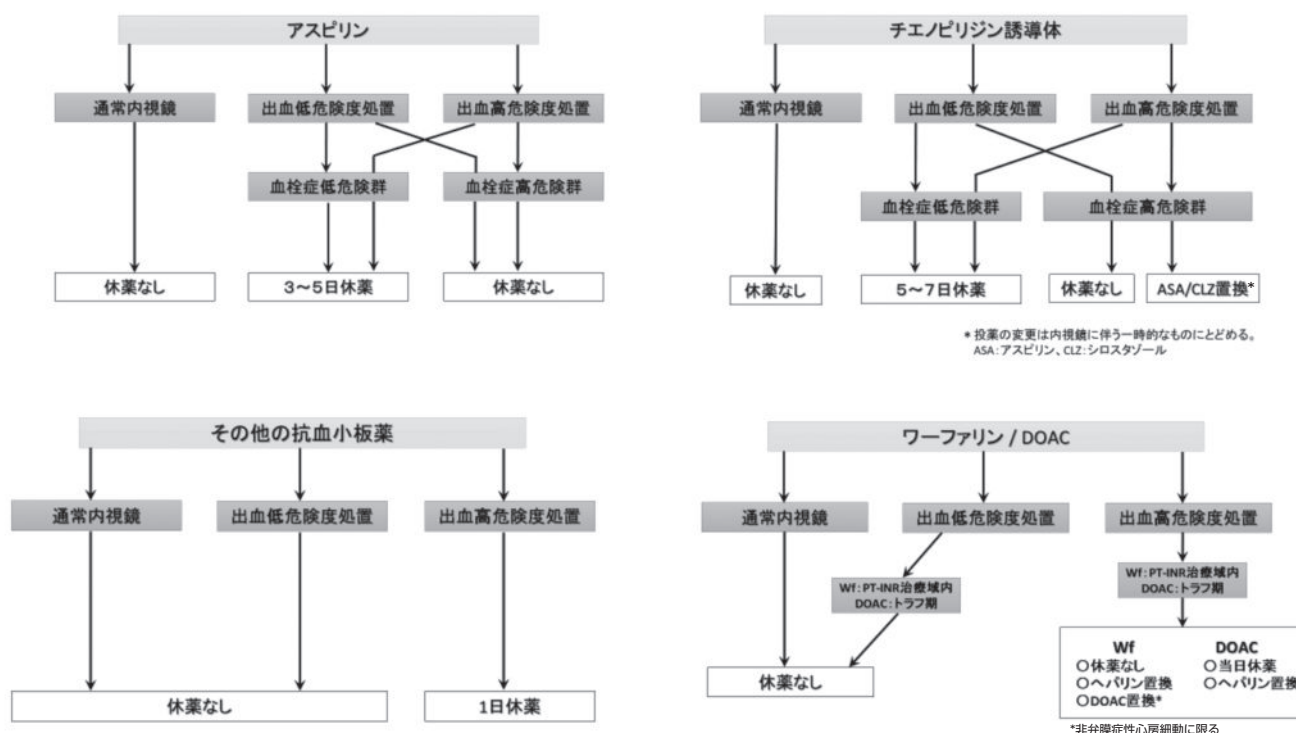
出血低危険度手技	出血高危険度手技
<ul style="list-style-type: none"> ・通常消化器内視鏡 ・内視鏡的粘膜生検 ・EUS (FNA を行わない) ・ERCP ・カプセル内視鏡 ・バルーン内視鏡検査 ・マーキング (クリップ、高周波、点墨、等) ・消化管ステント留置 ・膵管/胆管ステント留置 (乳頭切開を伴わないもの) ・内視鏡的乳頭バルーン拡張術 	<ul style="list-style-type: none"> ・ポリペクトミー ・EMR ・ESD ・EST ・EUS-FNA ・内視鏡的十二指腸乳頭切除術 ・経皮内視鏡的胃瘻造設術 (PEG)*交換では休薬なし ・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

休薬による血栓塞栓症の高危険度群

抗血小板薬関連	抗凝固薬関連
<ul style="list-style-type: none"> ・冠動脈ステント留置後2か月 ・冠動脈薬剤溶出性ステント留置後12か月 ・脳血管再建術（頸動脈内膜剥離術、ステント留置術）後2か月 ・主幹動脈に50%以上の狭窄を伴う脳梗塞またはTIA ・最近発症した虚血性脳卒中またはTIA ・閉塞性動脈硬化症でFontaine3度（安静時疼痛）以上 ・頸動脈超音波検査、頭頸部磁気共鳴血管画像で休薬の危険が高いと判断される所見を有する場合 	<ul style="list-style-type: none"> ・心原生脳塞栓症の既往 ・弁膜症を合併する心房細動 ・弁膜症を合併していないが脳卒中高リスクの心房細動 ・僧帽弁の機械弁置換術後 ・機械弁置換術後の血栓塞栓症の既往 ・人工弁設置 ・抗リン脂質抗体症候群 ・深部静脈血栓症、肺塞栓症

*ワーファリン/DOAC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、抗凝固療法中の症例は全例、血栓塞栓症高危険群として対応することが望ましい。

*抗血小板薬を2剤以上内服されている患者は基本的に血栓塞栓症の高リスク群として対応し、抗血小板薬の休薬は極力避ける必要がある。



◎抗血小板薬、抗凝固薬を複数内服している場合は、原則処方している科へ相談し対応を確認する

〈参考文献〉

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 2012 日本消化器内視鏡学会

同上 直接経口抗凝固薬（DOAC）を含めた抗凝固薬に関する追補 2017 日本消化器内視鏡学会

図2 院内マニュアル

-
- 3) Wahl MJ: Dental surgery in anticoagulated patients. *Arch Intern Med* 158: 1610-1616, 1998
 - 4) Blacker DJ, Wijdicks EF, McClelland RL: Stroke risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation undergoing endoscopy. *Neurology* 61: 964-968, 2003. (IVb)
 - 5) Yousfi M, Gostout CJ, Baron TH, Hernandez JL, Keate R, Fleischer DE, Sorbi D: Postpolypectomy lower gastrointestinal bleeding: potential role of aspirin. *Am J Gastroenterol.* 99: 1785-1789, 2004. (IVb).
 - 6) Mabe K, Kato M, Oba K, Nakagawa S, Seki H, Katsuki S, Yamashita K, Ono S, Shimizu Y, Sakamoto N; Sapporo Consensus Study Group: A prospective, multicenter survey on the validity of shorter periendoscopic cessation of antithrombotic agents in Japan. *J Gastroenterol* 52: 50-60, 2017.
 - 7) Matsumoto M, Mabe K, Tsuda M, Ono M, Omori S, Takahashi M, Yoshida T, Ono S, Nakagawa M, Nakagawa S, Shimizu Y, Kudo T, Sakamoto N, Kato M: Multicenter study on hemorrhagic risk of heparin bridging therapy for periendoscopic thromboprophylaxis. *BMC Gastroenterol* 15: 89, 2015.