

上部消化管内視鏡的止血術に対する抗血栓剤の影響の検討

市立室蘭総合病院 消化器内科

一 色 裕 之 清 水 晴 夫
 榮 浪 洋 介 我 妻 康 平
 山 本 至 伊 早 坂 舞
 佐 藤 修 司 金 戸 宏 行

要 旨

当院で 2006～2015 年に内視鏡的止血術が施行された消化性潰瘍症例を検討し、抗血栓剤が治療経過に与える影響について検討した。抗血栓剤の非内服、内服群で再出血率に有意差は認めなかったが、食事再開までの日数は内服群で有意に延長が認められた。詳細な検討では、胃潰瘍・十二指腸潰瘍の再出血率、胃潰瘍の部位および改変 Forrest 分類による再出血率、輸血施行率・輸血量に両群で有意差は認められなかったが、露出血管のある胃潰瘍では内服群で再出血率が優位に高値であった。また、前期と後期の年代別に分けた検討では前期のみで抗血栓剤内服群の再出血率の上昇が認められた。抗血栓剤の内服により消化性潰瘍、特に露出血管を伴う胃潰瘍の再出血率が高くなる可能性があるが、近年の止血装置の進歩によりその影響は限定的なものとなってきたことが示唆された。

キーワード

抗血栓剤、消化性潰瘍、内視鏡的止血術

緒 言

低用量アスピリンをはじめとした抗血小板剤・抗凝固剤（以下、抗血栓剤）は脳血管疾患および心血管疾患の予防、血栓症の治療、冠動脈ステント閉塞の予防等に広く用いられている。これらの疾患は高齢者に多く、近年のわが国の高齢化に伴い抗血栓剤を内服している症例が増加している。抗血栓剤の使用は上部消化管出血のリスクを増加させるとされ抗潰瘍薬との併用が推奨されているものの、内視鏡的止血術が行われた消化性潰瘍の治療経過に与える影響については依然はっきりとしていない。今回、当院で内視鏡的止血術が施行された消化性潰瘍症例を検討し、抗血栓剤が治療経過に与える影響について検討した。

対象・方法

2006 年 1 月から 2015 年 12 月までの 10 年間に当院にて内視鏡的止血術を施行された胃・十二指腸潰瘍出血症例のうち、詳細な経過を追えた 225 例（抗血栓剤非内服群 161 例、内服群 64 例）を対象とした。再出血の定義は、止血術後の second look（ほとんどは翌日）の際に止血部位からの持続的出血を認められた症例および胃・十二指腸内に凝血塊が認められた症例、内視鏡的に確認できな

かったが下血や貧血の進行など再出血を強く疑う症例とした。症例の年齢、性別、胃潰瘍の形態・部位、初診時ヘモグロビン濃度、内服薬、*H. pylori* 感染、内視鏡的止血手技、再出血率、輸血率、輸血量、食事再開までの日数について後方視的に検討を行った。

統計解析ソフトは EZR¹⁾（自治医科大学附属さいたま医療センター）を使用し、平均値の比較には t 検定を、比率の比較には Fisher 正確確率検定を用い、有意水準 5 % で検定を行った。

結 果

抗血栓剤非内服群と内服群の特徴を表 1 に記す。抗血栓剤内服群は非内服群と比べ有意に高齢であった ($p = 0.017$)。いずれの群も約 8 割が胃潰瘍であった。胃潰瘍の改変 Forrest 分類では内服群で Ia が多い傾向があるものの有意差は認められず、胃潰瘍の部位では内服群で U 領域に少なく L 領域に多い傾向を認めたがこちらも有意差は認められなかった。NSAIDs の内服はいずれの群も 2 割程度で認められ、*H. pylori* 感染は約半数で認められた。

抗血栓剤の内訳は表 2 のとおりで、抗血小板剤が 57 例、アスピリン 39 例、チエノピリジン誘導体 10 例、その他の抗血栓剤は合計 21 例、抗凝固剤 11 例であった。

表1 抗血栓剤非内服群および内服群の特徴

| | | | 非内服 n (%) | 内服 n (%) | p 値 |
|---------------------|---------------|------|-----------|----------|-------|
| 症例数 | | | 161 | 64 | |
| 平均年齢 (歳) | | | 69.5 | 74.9 | 0.017 |
| 性別 | 男性 | | 117 (73) | 46 (72) | N. S. |
| | 女性 | | 44 (27) | 18 (28) | |
| 診断 | 胃潰瘍 | | 125 (78) | 54 (84) | N. S. |
| | 十二指腸潰瘍 | | 37 (22) | 10 (16) | |
| 胃潰瘍 | 改変 Forrest 分類 | I a | 8 (6) | 11 (20) | N. S. |
| | | I b | 44 (35) | 13 (24) | |
| | | II a | 73 (58) | 30 (56) | |
| | 露出血管 | あり | 64 (51) | 25 (50) | N. S. |
| | | なし | 61 (49) | 26 (50) | |
| | 潰瘍部位 | U | 32 (26) | 13 (22) | N. S. |
| | | M | 60 (49) | 22 (41) | |
| | | L | 32 (25) | 20 (37) | |
| 初診時ヘモグロビン濃度 (g/dL) | | | 8.5 | 8.6 | N. S. |
| NSAIDs 内服 (アスピリン以外) | | | 31 (19) | 14 (22) | N. S. |
| ピロリ菌感染率 | | | 54% | 50% | N. S. |

表2 抗血栓剤の内訳

| | 症例数 n |
|---------------|-------|
| 抗血小板剤 | 57 |
| アスピリン | 39 |
| チエノピリジン誘導体内服 | 10 |
| シロスタゾール | 10 |
| リマプロストアルファデクス | 6 |
| 塩酸サルボグレラート | 2 |
| イコサペンタエン酸 | 2 |
| ジピリダモール | 1 |
| 抗凝固剤 | 11 |
| ヘパリン | 3 |
| ワーファリン | 8 |

17 例で抗血栓剤が2 種類以上併用されていた。

内視鏡的止血手技としては HSE (高張ナトリウム・エピネフリン) 局注が最も多く施行され、次いで止血鉗子、クリップ、APC (アルゴンプラズマ凝固法) が多く、両群に有意差は認められなかった (表3)。また、いずれの群も半数程度で複数の止血手技が併用されていた。

再出血率は非内服群で 8.7%、内服群で 14.1% と内服群で再出血率が高い傾向が認められたが有意差は認められなかった (図1)。胃潰瘍の再出血率は非内服群 4.9%、内服群 13%、十二指腸潰瘍では非内服群 22%、内服群 20% であった (図2)。胃潰瘍の中では改変 Forrest 分類、部位別では再出血率に差は認めなかったが、露出血管のある潰瘍では抗血栓剤内服中の群で有意に再出血率が高かった ($p=0.047$, 図3)。また、抗血栓剤を抗血小板剤、アスピリン、チエノピリジン誘導体、抗凝固剤に分けて再出血率の検討を行ったが有意差は認

表3 止血手技の内訳

| | | 非内服 n (%) | 内服 n (%) | p 値 |
|---------|----------|-----------|----------|-------|
| 止血手技 | HSE | 113 (42) | 45 (67) | N. S. |
| | クリップ法 | 67 (70) | 34 (51) | |
| | 高周波止血鉗子 | 50 (31) | 17 (25) | |
| | APC | 23 (14) | 10 (15) | |
| | エタノール局注法 | 5 (3.1) | 1 (1.5) | |
| 止血手技の併用 | | 85 (53) | 35 (52) | N. S. |

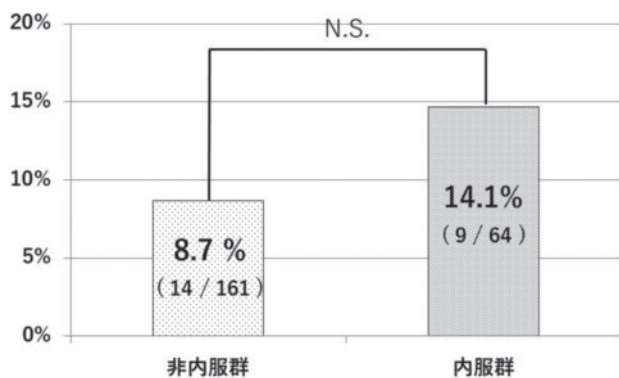


図1 内視鏡的止血術後の再出血率

められなかった (図4)。

初診時ヘモグロビン濃度、輸血率および輸血量は両群で差は認められなかったが (図5)、食事再開までの日数は非内服群で6.0日、内服群で8.1日と優位に内服群で延長していた ($p=0.002$ 、図6)。

また、今回検討を行った期間を、前期 (2006年～2010年) と後期 (2011年～2016年) に分けて再出血率を検討すると、後期では再出血率に差は認められなかったが、前期では内服群で優位に再出血率が高かった ($p=$

0.033、図7)。

考 察

近年、低用量アスピリンを含めた抗血栓剤内服患者が増加しているが、わが国で施行された前向き登録研究 (MAGIC 研究) によると、循環器疾患または脳血管障害を伴うアスピリン服用者のうち29.2%に胃・十二指腸粘膜のびらん、6.5%に潰瘍病変が認められたとされる²⁾。わが国は高齢化に伴いこれらの疾患に対する抗血栓剤内服患者が増加しており、出血性潰瘍治療に与える影響について十分に検討する必要がある。

消化性潰瘍を含めた上部消化管出血による多量出血は時に致命的になることがあり、上部消化管出血による致死率は10-14%と報告され、特に心不全や虚血性心疾患、腎不全などの併存疾患の存在は死亡率を増加させると報告されている³⁻⁵⁾。抗血栓剤内服患者では基礎疾患として心疾患や脳血管疾患を有する場合が多く、出血後の管理にはより注意が必要である⁵⁾。

2012年、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発刊され、内視鏡処置にあたっての抗血栓剤の継続、中止について一定の基準が示された⁶⁾。この

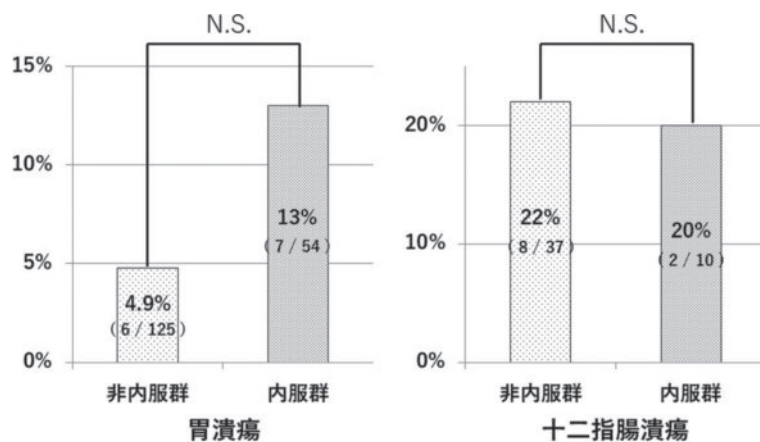


図2 部位別再出血率

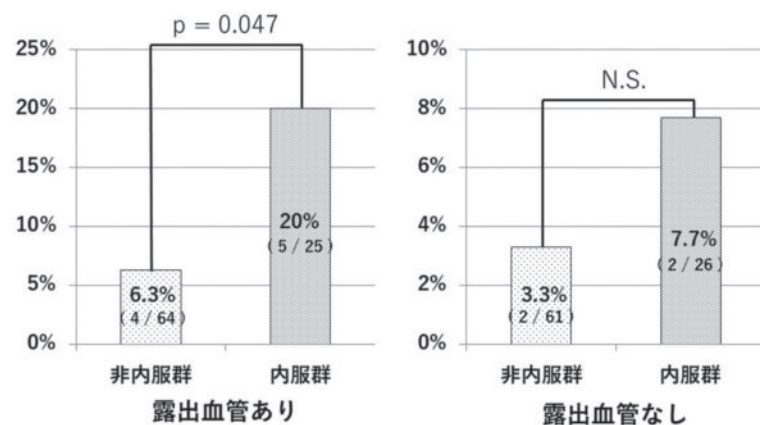


図3 露出血管の有無と再出血率

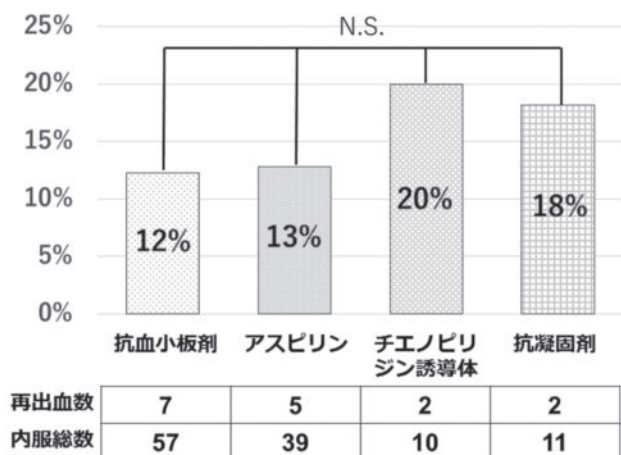


図4 抗血栓剤別再出血率

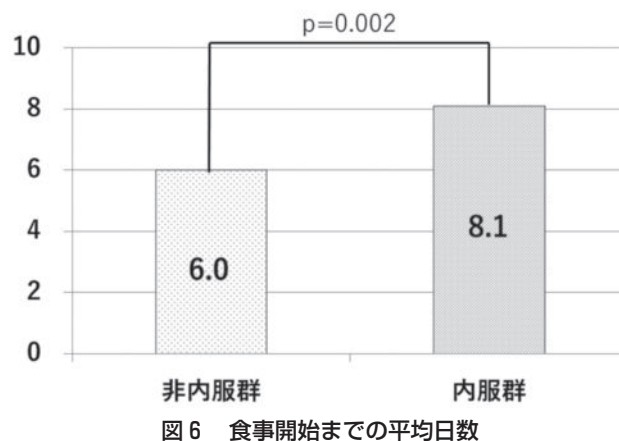


図6 食事開始までの平均日数

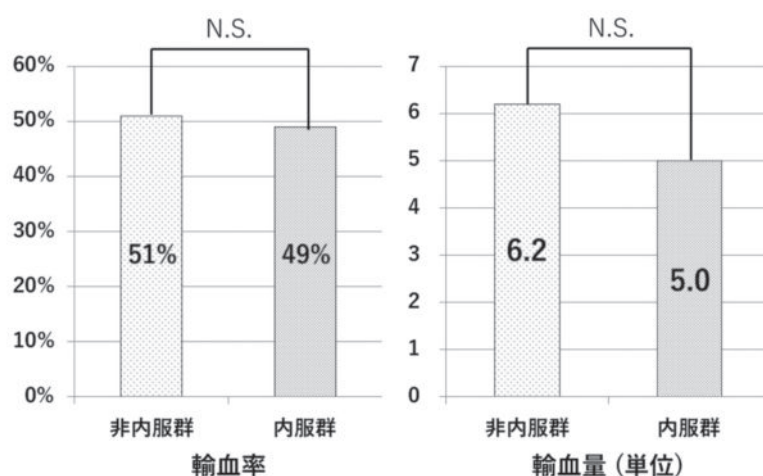


図5 輸血施行率および平均輸血量

中で抗血栓剤は抗血小板剤と抗凝固剤に分類され、抗血小板剤はさらにアスピリン、チエノピリジン誘導体、その他の抗血小板剤に分類され、各々について中止の基準が規定されている。粘膜切除術やポリペクトミーなどの出血高危険度の内視鏡処置では抗血小板剤の休薬あるいはヘパリン置換が推奨されており、これは、抗血栓剤の内服が粘膜等からの出血を助長する可能性が高いためである。

このことから、消化性潰瘍においては抗血栓剤内服症例では再出血をきたすリスクが高いと推測されるが、Shimizu らの報告では胃・十二指腸潰瘍出血での抗血栓療法および NSAIDs 内服患者における再出血率は4.7%、非内服群では10.1%と有意差は認められず⁷⁾、山本らの報告でも胃・十二指腸潰瘍の内視鏡的止血後の再出血率の検討でアスピリン内服群、その他の NSAIDs 内服群、非内服群で有意差は認められていない⁸⁾。

当院でも以前、上部消化管内視鏡的止血術に対する抗血栓剤の影響を検討し報告した⁹⁾が、その際には抗血栓剤内服群で再出血率が高い傾向が認められたものの、有

意差は認められなかった。今回はさらに症例数を追加するとともに胃潰瘍の形態・性状について新たに詳細な検討を行ったところ、両群で再出血率に有意差は認めなかったものの、露出血管を伴う胃潰瘍では内服群で有意に再出血率が高いという新たな知見が得られた。露出血管を伴う胃潰瘍に関しては second look を必ず施行しより慎重に経過を見ていく必要があると考えられた。

また今回、年代別の検討を行ったところ、前期（2006年～2010年）において抗血栓剤内服群で有意に再出血率の上昇が認められた。これに関し前期と後期で背景因子の検討を行ったところ、止血手技に関し両群で有意差が認められた（ $p<0.001$ ）。前期ではクリップ法による止血術が多く施行され、エタノール局注による止血術も施行されていたが、後期では止血鉗子による止血術が多くなり、エタノールの使用は認められなかった（表4）。当院では2009年に新たな高周波止血装置（VIO®-300D、ERBE 株式会社）および止血鉗子が導入されており、これにより同装置・器具を利用した止血術が多くなり止血手技の選択やその治療成績に影響を与えた可能性が考え

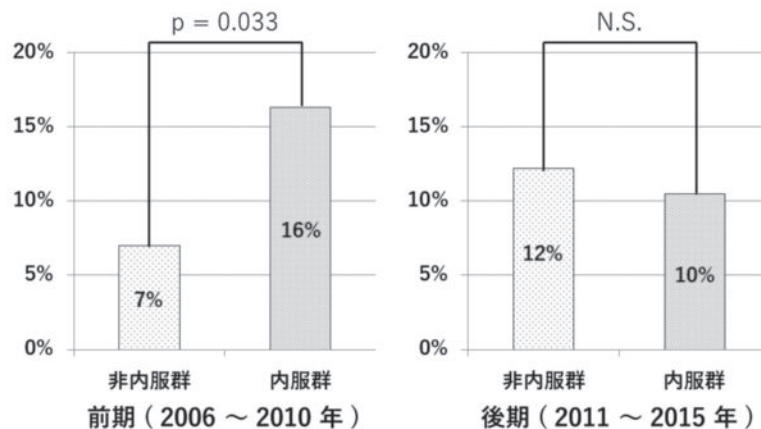


図7 年代別再出血率

表4 年代別止血手技

| | | 前期 n (%) | 後期 n (%) | p 値 |
|---------|----------|----------|----------|--------|
| 止血手技 | HSE | 102 (71) | 56 (66) | <0.001 |
| | クリップ法 | 81 (57) | 20 (24) | |
| | 高周波止血鉗子 | 23 (16) | 44 (52) | |
| | APC | 21 (15) | 12 (14) | |
| | エタノール局注法 | 6 (4.2) | 0 (0) | |
| 止血手技の併用 | | 76 (53) | 44 (52) | N. S. |

られた。また、前期のみで再出血率に有意差が認められたことは、新たな止血装置・器具の導入により抗血栓剤内服の影響が限定的になってきている可能性が示唆された。

食事の開始時期に関し、消化性潰瘍治療ガイドラインでは急性期（48時間以内）は絶食が推奨され、食事は止血確認後に開始することが推奨されている¹⁰⁾。抗血栓剤内服群で食事開始までの日数が有意に延長していたことは、内服群で再出血しやすい傾向にあったことにくわえ、内服が主治医の判断に心理的影響を与え慎重な対応を促した可能性が考えられた。

結 語

今回の検討により、抗血栓剤の内服により消化性潰瘍、特に露出血管を伴う胃潰瘍の再出血率が高くなる可能性が新たに示されたが、止血装置・器具の進歩によりその影響は限定的なものとなってきている可能性が示唆された。しかし、抗血栓剤内服患者は高齢で脳血管疾患や心疾患などの併存疾患を有することが多く、止血後の管理には十分留意する必要がある。

文 献

- 1) Kanda Y: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. Bone Marrow Transplant 48: 452-458, 2013.
- 2) Uemura N, Sugano K, Hiraishi H, Shimada K, Goto S, Uchiyama S, Okada Y, Origasa H, Ikeda Y; MAGIC Study Group: Risk factor profiles, drug usage, and prevalence of aspirin-associated gastroduodenal injuries among high-risk cardiovascular Japanese patients: the results from the MAGIC study. J Gastroenterol 49: 814-824, 2014.
- 3) Sacks HS, Chalmers TC, Blum AL, Berrier J, Pagano D: Endoscopic hemostasis. An effective therapy for bleeding peptic ulcers. JAMA 264: 494-499, 1990.
- 4) Ohmann C, Imhof M, Ruppert C, Janzik U, Vogt C, Frieling T, Becker K, Neumann F, Faust S, Heiler K, Haas K, Jurisch R, Wenzel EG, Normann S, Bachmann O, Delgadillo J, Seidel F, Franke C, Lüthen R, Yang Q, Reinhold C: Time-trends in the epidemiology of peptic ulcer bleeding. Scand J Gastroenterol 40: 914-920, 2005.
- 5) Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, Northfield TC: Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. Gut 38: 316-321, 1996.
- 6) 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.
- 7) Shimizu S, Nakamura S, Kishino M, Konishi H, Shiratori K: Role of antithrombotic therapy and nonsteroidal anti-inflammatory drug use in bleeding gastroduodenal ulcers. *Intern Med* 48: 631-637, 2009.
- 8) 山本泰漢, 金子和弘, 小西一男, 倉橋利徳, 伊藤絃朗, 片桐 敦, 桑川陽祐, 桑原芽衣子, 久保田祐太郎, 村元 喬, 嶋田 顕, 衣笠えり子: 胃・十二指腸潰瘍の原因と内視鏡的止血後の再出血率の比較検討. *Prog Dig Endosc* 83: 56-59, 2013.
- 9) 山本 至, 一色裕之, 石上敬介, 伊東文子, 那須野正尚, 中垣 卓, 佐藤修司, 清水晴夫, 金戸宏行: 抗血栓薬の緊急消化管出血止血術に対する影響について. *室蘭病医誌* 38: 10-13, 2013.
- 10) 日本消化器病学会編: 消化性潰瘍診療ガイドライン 2015. 改訂第2版. p17, 南江堂, 東京, 2015.