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

Key words

消化器内視鏡検査・治療, 出血, 血栓塞栓症

〔日内会誌 105: 2206~2209, 2016〕

藤本 一真¹⁾, 坂田 資尚¹⁾, 岩切 龍一²⁾

1) 佐賀大学内科学

2) 佐賀大学附属病院光学医療診療部

Kazuma Fujimoto¹⁾, Yasuhisa Sakata¹⁾ and Ryuichi Iwakiri²⁾

1) Department of Internal Medicine, Saga Medical School, Japan.

2) Department of Gastrointestinal Endoscopy, Saga Medical School, Japan.

はじめに

日本では1999年に「抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡に関するガイドライン」が記載され、2005年に「内視鏡治療時の抗凝固薬、抗血小板薬使用に関する指針」が作成され、それを基盤に2006年に消化器内視鏡ガイドライン第3版が出版された¹⁾。従来のガイドラインは、抗血栓薬による消化器内視鏡の出血予防を重視していた。2012年に作成されたガイドラインは、抗血栓薬による消化管出血だけでなく、抗血栓薬の休薬による血栓塞栓症の誘発にも配慮したものであった^{2,3)}。ガイドライン改訂のポイントを概説する。

1. ガイドライン改訂の経緯

日本で示された手術や内視鏡施行時の抗血栓薬の取り扱い薬理学的動態に基づき、処置時に非投薬の状態まで戻す休薬期間の設定が原則であり、長めに設定されていた。今回の2012年日本消化器内視鏡学会ガイドライン²⁾は、米国や欧州などのガイドラインの一部を参考にし、抗血栓薬による出血リスクと休薬による血栓塞栓症発症のリスクの両方に配慮して更新された。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、日本糖尿病学会の理事会から推薦された作成委員と共同でガイドラインの作成にあたった。さらにガイドラインをより広く普及させる目的で、日本語（日本消化器内視鏡学会雑誌）と英語（Digestive Endoscopy）で学会誌に掲載した^{2,3)}。

2. ガイドラインの評価

今回、提唱したステートメントに対するエビデンスが少ないために、Mindsの推奨グレードでは推奨度が低くなったため、作成委員、評価委員、日本消化器内視鏡学会の担当理事の合計

15名によるDelphi法を採用した。Delphi法では、1～3：非合意，4～6：不満，7～9：合意として中央値と範囲を記載し，全員が7以上となり，合意するまでステートメントの修正を行い，その結果を記載した。

3. 出血危険度による 消化器内視鏡の分類

消化器内視鏡検査・治療を，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た。内視鏡的粘膜生検は，日本では大規模な病院からクリニックまで施行される最も頻度の高い手技なので，低危険手技から独立させて抗血栓薬服用時の対処を記載した。低危険手技と高危険手技の分類は，明確なエビデンスに基づくものではなく，今後は再分類される可能性が高い。

4. 血栓塞栓症の危険度

今回のガイドラインでは，他学会の作成委員の協力を得て，抗血小板薬関連，抗凝固薬関連それぞれの血栓塞栓高危険疾患を記載した。「ワルファリン等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，一度発症すると重篤であるので，抗凝固薬療法中の症例は全例，高危険群として対応することが望ましい」と付記している。

5. 内視鏡的粘膜生検と 出血危険度の低い消化器内視鏡処置

図にまとめたように，上記の処置はアスピリン，アスピリン以外の抗血小板薬，抗凝固薬のいずれか1剤を服用している場合には，原則として休薬なく施行可能とした。ワルファリンの場合は，PT-INRが通常の治療域であることを確認することを必須とした。さらに，抗血栓薬多

剤併用の場合には休薬を含めて慎重な対応が必要であると記載した。従来のガイドラインでは，生検であっても一定期間の休薬が求められていたが，出血リスクだけでなく，血栓塞栓症発症リスクが重要視されるようになり，このような記載となった。エビデンスレベルは高くはなく，ガイドライン発表後に日本消化器内視鏡学会などで検証する臨床試験が施行されている。

6. 出血危険度の高い消化器内視鏡処置

アスピリン単独服用者では，出血危険度の高い消化器内視鏡処置も休薬なく施行を原則とした(図)。アスピリン以外の抗血小板薬は休薬を原則とした。休薬期間はチエノピリジン誘導体が5～7日間とし，チエノピリジン誘導体以外の抗血小板薬は1日間の休薬とし，休薬時にはアスピリンまたはシロスタゾールへの置換を考慮すると記載した。休薬時の置換は海外ではアスピリンが原則であるが，「札幌コンセンサス」で，シロスタゾールによる代替療法が提案されており⁴⁾，ガイドラインに日本独自の案として加えた。

抗凝固薬であるワルファリン単独投与またはダビガトラン単独投与の場合はヘパリンへ置換するとしたが，根拠とされたものの科学的根拠は低く，ガイドライン発表後の検証試験では，ヘパリン置換により内視鏡処置による出血のリスクが増大する，血栓塞栓症の予防効果に疑問があるなどの結果が得られており⁵⁾，今後の改訂を検討する必要がある。

2剤以上の抗血小板薬，抗凝固薬を併用している場合，血栓塞栓症の発症リスクが高い患者であり，抗血栓薬の休薬は極力避けて内視鏡を延期すべきとした。延期が困難な場合には抗血小板薬併用の場合，アスピリンまたはシロスタゾールの単独投与とし，アスピリンとワルファリンまたはダビガトラン併用の場合には，アスピリンは継続またはシロスタゾールに置換し，

図 服薬中の抗血栓薬の取り扱いについての考え方の概略（文献2より改変して引用）

ワルファリンまたはダビガトランはヘパリンに置換とした。

ラインの作成に入る予定である。

7. 今後の課題

今回のガイドラインはエビデンスレベルが低く、Delphi法による専門家の意見を中心に作成した。作成後4年が経ち、ガイドラインを検証するために多くの臨床研究がなされている。アスピリン投与下での生検の安全性を示す発表^{6,7)}、出血危険度の高い消化器内視鏡処置における休薬法の妥当性を示す報告⁸⁾、ガイドライン遵守による血栓塞栓症の併発の減少⁹⁾など英文論文だけでも40編近くの報告があり、これらの論文を基盤にガイドラインの改訂が可能になるであろう。今回のガイドライン作成後に使用可能になった新規の抗凝固薬(DOAC or NOAC: direct/novel oral anticoagulants)、問題が指摘されているヘパリン置換などについては、2016年度中にも日本消化器内視鏡学会から追補版を出す予定であり、その後に本格的な改訂版ガイド

おわりに

2012年に日本消化器内視鏡学会で改訂された「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」のポイントを概説した。今回の改訂では、抗血栓薬を持続することによる消化管出血だけでなく、抗血栓薬の休薬による血栓塞栓症の誘発にも配慮されている。根拠となるエビデンスレベルは低く、今後、エビデンス構築を目指して、臨床の場での本ガイドラインの検証が必要である。すでに多くの臨床研究が施行され、今後のエビデンスの蓄積が待たれる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：藤本一真；講演料（アステラス製薬、アストラゼネカ、エーザイ、第一三共、武田薬品工業、ツムラ）、寄附金（アステラス製薬、アストラゼネカ、エーザイ、JIMRO、第一三共、武田薬品工業、ツムラ）、岩切龍一；寄附金（アステラス製薬、アストラゼネカ、エーザイ、JIMRO、第一三共、武田薬品工業、ツムラ）

文献

- 1) 日本消化器内視鏡学会卒後教育委員会編：消化器内視鏡ガイドライン 第3版. 医学書院, 2006.
- 2) 藤本一眞, 他：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 (日消内誌) 54 : 2074-2102, 2012.
- 3) Fujimoto K, et al : Guidelines for gastroenterological endoscopy in patients undergoing antithrombotic treatment. Dig Endosc 26 : 1-14, 2014.
- 4) 間部克裕, 他：内視鏡治療における抗凝固薬, 抗血小板薬の休薬方法. Gastroenterol Endosc (日消内誌) 52 : 2976-2984, 2010.
- 5) Matsumoto M, et al : Multicenter study on hemorrhagic risk of heparin bridging therapy for periendoscopic thromboprophylaxis. BMC Gastroenterol 15 : 89, 2015.
- 6) Fujita M, et al : Safety of gastrointestinal endoscopic biopsy in patients taking antithrombotics. Dig Endosc 27 : 25-29, 2015.
- 7) Ara N, et al : Prospective analysis of risk for bleeding after endoscopic biopsy without cessation of antithrombotics in Japan. Dig Endosc 27 : 458-464, 2015.
- 8) Sanomura Y, et al : Continued use of low-dose aspirin does not increase the risk of bleeding during or after endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. Gastric Cancer 17 : 480-496, 2014.
- 9) Yamaguchi D, et al : Characteristics of patients with non-variceal upper gastrointestinal bleeding taking anti-thrombotic agents. Dig Endosc 27 : 30-36, 2015.