

特集

大腸内視鏡治療と抗血栓薬—新ガイドラインの妥当性

V ガイドライン改訂後の現状 — 消化器専門クリニックの本音

藤井 隆広*

要 旨 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」が新たに示され、従来の内視鏡治療による後出血の予防よりも、血栓塞栓症を回避する方向性に改められた。その新ガイドラインに対する問題点・疑問点など、クリニックの立場で意見を述べてみた。

Key words: 抗血栓薬, 抗凝固薬, 抗血小板薬, 大腸内視鏡

はじめに

2006 年までの日本消化器内視鏡学会のガイドラインは、血栓症発症リスクを考慮せずに、抗血栓薬の休薬による消化器内視鏡後の出血予防を重視したものであった。2012 年の日本消化器内視鏡学会誌には、「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」¹⁾(以下、新ガイドラインとする)として、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したものとして、大きく改変されるに至った。

当院では、新ガイドラインに示されている「休薬による血栓塞栓症の高発症群」(表 1)に記載されている病態に加え、虚血性心疾患(狭心症・心筋梗塞)や虚血性脳疾患の既往歴を有する症例には、休薬なしでの内視鏡治療を行ってきた。一方、

休薬可能と判断する症例や血栓塞栓症と関係なく、高脂血症改善薬として処方されているイコサペント酸エチル(エパデール® など)や、血栓塞栓症の既往や危険性がなく単なる予防薬として服用されているような症例群には内視鏡治療前 3 日間の休薬をすすめてきた。抗凝固薬については、休薬は原則的に行わず、服用継続下での内視鏡治療を行ってきた。

そこで、本誌では新ガイドラインの文章より認識すべき、または妥当性のある内容について抜粋し(抜粋箇所は『』枠内)、クリニックで行う内視鏡医の立場から妥当でない、または重要と判断した内容は「青字」で示した。『』枠外の「➡」以降の文章は、当院での診療経験をもとにクリニックの立場から新ガイドラインに対する意見を述べたものである。

*藤井隆広クリニック(〒104-0061 東京都中央区銀座 4-13-11)

表 1 休薬による血栓塞栓症の高発症群

抗血小板薬関連

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
脳血管再建術(頸動脈内膜剝離術, ステント留置)後 2 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
最近発症した虚血性脳卒中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

抗凝固薬関連*

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

*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, 高危険群として対応することが望ましい

[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 2012; 54: 2075-2102¹⁾より引用]

I

消化器専門クリニックの立場からの
意見

1. 抗血栓薬について

『抗血栓薬とは抗血小板薬と抗凝固薬を合わせた総称とする。

抗血小板薬: 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ために使用される。動脈硬化性病変では粥腫破綻などを契機に(中略)トロンビンなどの生理活性物質による刺激を受けて血小板の活性化が進行し, 血小板凝集によって血管腔内で血栓が形成され, 管腔の狭窄や閉塞をもたらす。この一連の血小板活性化過程のある段階で, その反応を阻害することで最終的な血小板血栓の形成を抑制する薬物が抗血小板薬である。

抗凝固薬: 血液凝固系の阻害作用を有する薬剤をいう。古典的な抗凝固薬としてはワルファリン

とヘパリンがあげられる。経口的に投与されたワルファリンは, (中略)肝臓における凝固因子の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。ワルファリンのモニタリングは, II, VII, X 因子により影響を受けるプロトロンビン(PT) 時間を国際正常化指数(international normalized ratio; INR)で表現した **PT-INR 値を用いて通常行われている**。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, 高危険群として対応することが望ましい**。

ワルファリン休薬 100 回につき 1 回の割合で血栓塞栓症が発症するとされ, **発症すれば重篤で予後不良である場合が多い**。』

➡抗血栓薬に比べワルファリンなどの抗凝固薬は, 休薬せずに内服継続下での内視鏡治療が望ましいと考えている。そのため当院では, ワルファリンなどの抗凝固薬服用者は, 血栓塞栓症

の高発症群がほとんどであり、ワルファリン・プラザキサ®・イグザレト®などの抗凝固薬服用者の場合には休薬せずにポリープ切除術または内視鏡的粘膜切除術(EMR)を行っている。5mm以下の微小病変の場合には、生検鉗子によるcold forceps polypectomy(CFP)を行っており、EMRを含めたすべての切除治療においては、切除面を十分に水洗し、止血用クリップで切除面を隙間なく完全に縫合する。縫合後には、切除部位に対し出血の負荷試験として水洗し、止血されていることを確認する。そのあと、トロンビン散布も行っている。内視鏡治療のタイミングは、挿入中に発見された場合にはその時点で内視鏡治療を行い、上記手技をすべて行ったあと盲腸へ挿入し、抜去観察時に止血状態を確認することなども行っている。

2. 内視鏡の前処置による脱水の回避

『内視鏡の前処置による脱水も関与するので、補液にも注意する必要がある。』

→血栓塞栓症の高発症群については腸管洗浄液服用後の脱水状態を回避する目的として、大腸内視鏡検査の開始時点より電解質輸液250mLの点滴注射を行っている。2013年6月より市販されているモビプレップ®腸管洗浄液は従来のニフレック®に比べ高張液であるため、脱水をきたしやすく十分な水分補給が勧められている。その点でも、血栓塞栓症の高発症群は高齢者が多いことから点滴による補液の意義は高いものと思われる。

3. PT-INR 測定

『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して生検する。』

大腸については、アスピリン継続がポリペクトミーの後出血の原因にならないとの症例対照研究が報告されている。ワルファリン内服者でPT-INRが治療域内に留まっている場合には、生検後

出血の増加はないとの成績がある。しかし、PT-INRが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から、検査1週間以内に測定したPT-INRが3.0を超えている場合には、生検は避けた方がよい。

抗血栓薬の継続時での生検においては、注意深い対応が求められる。必要最小限の生検に留めること、止血が得られていることを確認して内視鏡を抜去すること、止血が得られない場合には鉗子による圧迫、アルギン酸ナトリウム製剤、トロンビン製剤などの薬剤散布、クリッピングなどの止血処置を実施する。』

→PT-INRの測定について；この測定は1週間以内とされているが、クリニックでの診療上、内視鏡検査を行う事前診察を、全例1週間以内に行うことは難しい。1週間前に測定したPT-INR値と、検査当日の測定値とを比べれば、検査当日が正確であると考ええる。最近ではコンパクトなPT-INR測定器があり、このような器械導入によって、当日の測定値から後出血の危険度を把握したうえで内視鏡治療を行うことも大切なリスクマネジメントである。

PT-INR値が3.0以上である場合には、内視鏡治療後の後出血を含めた十分なinformed consentを行ったうえで慎重な内視鏡治療と完全縫合を行う。2cmを超える大きな病変では、無理せずに入院措置可能な病院を紹介し内視鏡治療を依頼することも考慮すべきである。

4. 処方医への休薬の確認

『2cm以上の大腸腫瘍322病変に対する粘膜切除術における前向き研究では、切除前7日以内にアスピリン内服があった症例(休薬が切除前平均5.4日であった症例)は、アスピリンを含む抗血栓薬の内服が切除前7日間になかった症例に比べ、オッズ比6.3倍(95%CI 1.8~22.5)で後出血が認められたことが報告されている。』

アスピリン継続下での処置をしてもよいとしたが、アスピリン単独の場合、休薬出来ない病態は決して多くはないと考えられることから、処方医に休薬の可否を確認の上、休薬が可能な場合には

2005年に作成された日本消化器内視鏡学会ガイドラインに準じた3～5日間の休薬を行うことを推奨した。

抗血小板薬の変更は内視鏡に伴う一時的なものにとどめ、(中略)薬剤の変更を行う場合は、必ず処方医との連携を密にする必要がある。』

➡処方医に休薬の可否を確認すること：

大病院とは異なりクリニックの現場では、抗血栓薬を処方している医師と内視鏡実施医との、緻密な医療連携は難しい。当院では、診療情報提供書を用いて休薬の可否を確認してきたが、処方医の返信のなかにも信頼性に欠けることがあることや、処方医に責任を委ねる手段にすぎないとの考えから、新ガイドラインが公表される時期と同じくして、血栓塞栓症の高発症群では休薬せずに内視鏡治療を行う方針に切り替えてきた。

5. 休薬の要否

『出血高危険度の消化器内視鏡において、アスピリン以外の抗血小板薬単独内服の場合には休薬を原則とする。血栓塞栓症の発症リスクが高い症例で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。』

アスピリンを除く抗血小板薬は、チエノピリジン誘導体とその他の抗血小板薬に分けられる。チエノピリジン誘導体単独の継続下では、出血高危険度の消化器内視鏡(大腸ポリペクトミー)による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し、米国消化器内視鏡学会のガイドラインではチエノピリジン誘導体休薬下での処置が推奨されている。

本ガイドラインでは5～7日間の休薬を推奨する。』

➡血栓塞栓症の高発症群での内視鏡治療において、抗血小板薬単独内服の場合では、休薬せずに内視鏡治療し、完全縫合術を基本としている。むしろ、抗血小板薬単独内服の場合では、生検が容認されるのであれば、完全縫合術を原則とした内視鏡治療も同様と考える。

ただし、完全縫合術ができないと判断される

大きな病変や、内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)症例においてはアスピリンなどに変更することを考慮すべきであろう。アスピリン以外の抗血小板薬単独内服群でも服薬継続下においても完全縫合術による内視鏡治療が可能と考えている。

6. ワルファリン投与中の場合

『出血高危険度の消化器内視鏡において、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と置換する。』

ワルファリンは半減期が40時間前後と非常に長くPT-INR 2.0～3.0の場合、PT-INRが1.5まで低下するには約4日を要する。内視鏡治療の3～5日前でのワルファリン中止、ヘパリン置換が推奨されている。ヘパリン投与法には様々な方法があるが(中略)、いずれの方法でも早期に目的のAPTTに達するように投与量を調節する。ヘパリン起因性血小板減少症にも注意を払う必要がある。

ワルファリン投与中の患者に出血高危険度の消化器内視鏡検査・治療を行う際には出血性偶発症予防のために一定期間中止する必要がある。

抗凝固療法が必要な症例では、ワルファリン中断により一定の頻度で重篤な血栓塞栓症を誘発する。非弁膜症性心房細動患者ではPT-INRが2.0を切ると脳梗塞の発症率が上昇し、PT-INRが1.6を切ると大梗塞の発症率が上昇する。血栓塞栓症のリスクが高い患者ではワルファリンを休薬し、ヘパリン置換の上で内視鏡治療を行う方法が有用である。』

➡ワルファリンからヘパリンへの置換：ヘパリン投与はさまざまな方法があるが、いずれもクリニックで行うには煩雑な感がある。ワルファリン継続下で行えない後出血の危険性の高い大きな腫瘍性病変については、ヘパリン置換ではなく、当該病院を紹介することが妥当と考える。

7. アスピリンと他の薬剤併用の場合

『出血高危険度の消化器内視鏡において、アスピリンとアスピリン以外の抗血小板薬併用の場合には、抗血小板薬の休薬が可能となるまで内視鏡の延期が好ましい。内視鏡の延期が困難な場合には、

アスピリンまたはシロスタゾールの単独投与とする。』

- ➡抗血小板薬の休薬が可能となるまでの検査延期は、実臨床において現実的ではない。2 剤投与ではアスピリンのみの単独投与に変更することは容易であり、クリニックでも対応可能と考える。

8. 2 剤以上併用の場合

『抗血小板薬を 2 剤以上内服していた群では薬剤再開後に出血をきたす危険性が非常に高い。』

抗血小板薬を 2 剤内服されている患者は、基本的に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る。

抗血小板薬の休薬が可能となるまで内視鏡の延期を推奨したが、一般診療では、癌の治療など、出血高危険度の内視鏡を血栓塞栓症のリスクを押してまで行わないといけないことがあることも事実であり、その場合は、アスピリンまたはシロスタゾール継続下での治療は許容した。』

- ➡前述したようにアスピリン以外の抗血小板薬を 2 剤以上内服している場合には、休薬するのではなく、アスピリンまたはシロスタゾールのいずれか 1 剤に変更して行うのが妥当と考える。

9. 服薬再開について

『抗血栓薬休薬後の服薬開始は内視鏡的に止血が確認できた時点からとする。再開は、それまでに投与していた抗血栓薬とする。再開後に出血することもあるので、出血に対する対応は継続する。』

- ➡抗血栓薬休薬後の服用再開時期を、内視鏡的止血確認によって決定するという必要性は了解し難い。内視鏡的止血確認が、患者へのさまざまな(身体的・精神的・金銭的など)負担に比べ、患者への利益が上回るかどうかは疑問である。われわれは、休薬可能症例は、血栓塞栓症の高発症群を除く症例に限定しており、抗血栓薬は検査前後 3 日、検査当日を含めて 1 週間の休薬としている。

10. クリップによる後出血予防対策

『日本からの術後 1 週間の抗血栓薬休薬を原則とした大腸ポリペクトミー 3,138 例の後ろ向き研究では、1.2%に後出血が認められ、後出血時期は平均 5.1 日(1~14 日)と報告している。』

- ➡一般的に大腸ポリペクトミーの後出血率は、0.5%程度であり、1.2%は約 2 倍の危険性があると考えられる。したがって 1 週間休薬によっても後出血率が抑制できないのであれば、抗血栓薬服用患者については、休薬の有無にかかわらず内視鏡治療後には後出血予防対策が必要である。その予防として、止血用クリップによる切除面の縫合術が標準的な方法であるが、現在まで、この縫合術の止血予防対策としての有効性は明らかとされていない。しかしながら、抗血栓薬服用患者においては、現時点の最善策としては止血用クリップによる縫合術に頼らざるをえないのが現状である。

II 当院の成績

当院では、2012 年 8 月より血栓塞栓症の高発症群については抗血栓薬(抗凝固薬、抗血小板薬)のすべてを休薬せずに、服用継続下での内視鏡治療を行ってきた。対象は 40 例(男性 30 例、女性 10 例)、平均年齢 73.4 歳、基礎疾患の内訳(疾患の重複を含む)は、不整脈 9 例(心房細動 11 例、不整脈 2 例、ペースメーカー装着 2 例)、虚血性心疾患の既往 6 例(狭心症 8 例、心筋梗塞 3 例)、心臓弁膜症 4 例、頸動脈狭窄症 2 例、脳梗塞既往 11 例、高脂血症予防 1 例である。全病変は 79 病変で、平均径は 6.2mm(1~20mm)、隆起型(Ip, Isp, Is)21 病変、表面型(IIa, IIa+IIc, LST)57 病変、SMT(submucosal tumor)1 病変であった。内視鏡治療の内訳は、CFP 28, polypectomy(PO) 38, EMR 13 病変であり、後出血は抗血小板薬 2 剤(バイアスピリンとブラビックス)を服用中であった 1 病変に認めた(表 2)。

表2 抗血栓薬服用継続下での内視鏡治療

	症例数	病変数	肉眼型	大きさ mm	治療法	後出血
抗血小板薬	19	32	Ip:1, Isp:2, Is:5, IIa:15, LST:8(G:1, NG:7), SMT:1	≤5:12 <10:14 ≥10:6	CFP:12 PO:12 EMR:8	
抗血小板薬 2種以上	4	12	Isp:1, Is:4, IIa:7	≤5:7 <10:4 ≥10:1	CFP:4 PO:7 EMR:1	1例
抗凝固薬	14	30	Is:8, IIa:20, LST-NG:2	≤5:16 <10:9 ≥10:5	CFP:10 PO:17 EMR:3	
抗血小板薬 + 抗凝固薬	3	5	IIa:2, IIa+IIc:2, LST-NG:1	≤5:4 ≥10:1	CFP:2 PO:2 EMR:1	
合 計	40	79	Ip:1, Isp:3, Is:17, IIa:44, IIa+IIc:2, LST:11(G:1, NG: 10), SMT:1	≤5:39 <10:28 ≥10:12	CFP:28 PO:38 EMR:13	1/79 (1.3%)

III 症例提示

【症例 1】

心房細動のためワルファリン服用中の60歳代、男性。他院で外科的手術を勧められ、当院にてsecond look opinionで大腸内視鏡検査を施行。横行結腸に20mmのIIa+IIc(LST-NG(non-granular type))を認め、crystal violet染色下拡大観察ではVi軽度不整、領域性も不明瞭でありnon-invasive patternと診断し、深達度はM~SM1の総合診断のもとEMRを施行した。切除面からのわずかな出血は認めたものの、クリップによる縫合術を行い帰宅(図1)。ワルファリン服用継続下のEMRでも後出血は認めなかった。病理結果(図2)は、一部に低分化腺癌を伴う中分化管状腺癌で、デスミン染色では粘膜筋板消失が確認され、粘膜表層から浸潤距離の測定値はpSM 1,500μmと判定された。明らかな脈管内侵襲は認めなかったが、低分化腺癌を伴うことから外科的手術を行った。外科的追加手術の結果は、切除標本上、腫瘍の遺残はなく、リンパ節転移も認めなかった。

【症例 2】

心筋梗塞発症後の再発予防としてバイアスピリン服用中の70歳代、男性。大腸ポリープ切除後のサーベイランスとして定期的検診目的に大腸内視鏡検査を施行。横行結腸に20mmのIIa+IIc(LST-NG)を発見し、EMRにて完全切除を行った(図3)。切除面からの明らかな出血はなく、止血用クリップにて縫合術を施行し帰宅。バイアスピリン服用継続のなか、後出血は認めなかった。切除標本の病理結果は、中等度異型腺腫であった。

【症例 3】

抗血小板薬服用継続下での内視鏡治療79病変中、後出血を認めた1病変(1.3%)を提示する。脳梗塞発症後の再発予防としてバイアスピリンとプラビックスの抗血小板薬2剤を服用中の50歳代、男性。大腸ポリープ切除後のサーベイランスとして大腸内視鏡検査を施行。S状結腸に7mmのIsポリープを認め、polypectomyを施行(図4a, b)。直腸(Rb)にも大きさ4mmのIsポリープを認め、拡大観察からは過形成ポリープと診断しpolypectomyを施行(図4c, d)。



1a 1b 1c
1d

図1 症例1：ワルファリン服用継続下での内視鏡治療

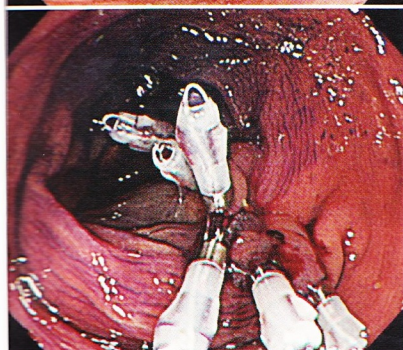
クリップ縫合により後出血なし。

a：横行結腸に認められた20mmのⅡa+Ⅱc(LST-NG)。

b：インジゴカルミン散布下内視鏡像。

c：EMR後、わずかな出血を認める。

d：止血用クリップによる縫合術。



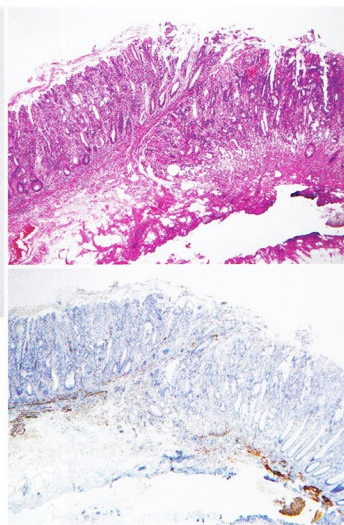
2a 2b
2c

図2 症例1：内視鏡切除標本

a：組織ルーベ像(HE染色)。

b：中分化管状腺癌から、一部低分化腺癌を認める。

c：デスミン染色では粘膜筋板消失を認め、pSM
癌(SM浸潤距離1,500μm)と診断された。



内視鏡切除後、10日目に下血があり、緊急内視鏡を行った。出血源は直腸の切除面から認められ、クリップによる止血術を施行した。後出血の予防止血のためのクリップ2本中1本は脱落していたことと、切除後の生活制限指導を順守されていたことが、後出血の要因に挙げられた。

おわりに

大腸内視鏡治療における抗血栓薬の対応：

① 新ガイドラインでは、抗凝固薬ではヘパリン置換、抗血小板薬単独ではチエノピリジン誘導体(パナルジン、プラビックスなど)では約1週間



3a 3b 3c
3d

図3 症例2：バイアスピリン服用継続下での内視鏡治療

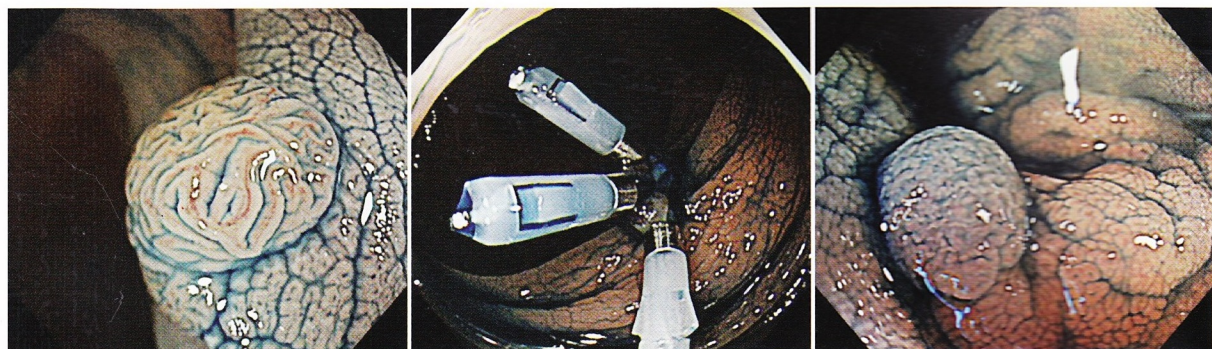
クリップ縫合により後出血なし。

a：インジゴカルミン散布下内視鏡像。横行結腸に認められた20mmのⅡa+Ⅱc(LST-NG)。

b：EMRを施行。

c：切除面からの出血なし。

d：完全縫合を施行。



4a 4b 4c
4d

図4 症例3：抗血小板薬2剤(バイアスピリンとプラビックス)服用継続下での内視鏡治療

クリップ縫合後10日目に後出血。

a：S状結腸の大きさ7mmの腺腫性ポリープを polypectomy。

b：クリップによる縫合術。

c：直腸(Rb)の大きさ4mmの過形成ポリープを polypectomy。

d：クリップによる縫合術を施行したが、この部分より10日目に後出血。

の休薬，アスピリン単独では休薬せずに内服継続下での内視鏡治療としている．われわれは，血栓塞栓症の高発症群においては，抗血栓薬すべてを休薬せずに，内服継続下での止血用クリップによる完全縫合術を基本としている．

②ワルファリン投薬中の場合には，1週間以内または検査当日にPT-INRを測定し，測定値が2.6～3.0以上では，より慎重な内視鏡治療と完全な縫合術が求められる．

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. Gastroenterol Endosc 2012 ; 54 : 2075-2102

Summary

Colonoscopic treatment with antithrombotic agents : Validity of new guidelines after revision of the guidelines : A clinic-based gastroenterologist's perspective

Takahiro Fujii*

The "Guidelines for Colonoscopic Procedures in Patients Receiving Antithrombotic Therapy" were revised in 2012, with a shift in focus from prevention of post-procedural hemorrhaging to avoidance of periprocedural thromboembolisms. Issues related to the revised Guidelines are explored from the standpoint of clinic-based gastroenterologists.

*Takahiro Fujii Clinic, 4-13-11 Ginza, Chuo-ku, Tokyo 104-0061, Japan

Key words : antithrombotic, anticoagulant, antiplatelet, colonoscopy

Legends to Figures and Tables

- Fig. 1 Colonoscopic treatment in a patient continuing anticoagulant therapy with warfarin. No post-procedural hemorrhage occurred with the use of endoscopic suturing and clips.
- Fig. 2 Histological specimen in case 1
- Fig. 3 Colonoscopic treatment in a patient continuing antiplatelet therapy with aspirin (Bayaspirin). No post-procedural hemorrhage occurred with the use of endoscopic suturing and clips.

- Fig. 4 Colonoscopic treatment in a patient continuing dual antiplatelet therapy (DAT) with aspirin/clopidogrel (Bayaspirin/Plavix). Post-procedural hemorrhage occurred 10 days after the use of endoscopic suturing and clips.
- Table 1 Thromboembolic diseases likely to occur after discontinuation of antithrombotic therapy
- Table 2 Colonoscopic treatment in a patient continuing antithrombotic agent