



抗血栓薬服用者に対する 上部消化管内視鏡診療の現状

荒 誠之†

IRYO Vol. 76 No. 1 (60-65) 2022

【キーワード】抗血栓薬，上部消化管内視鏡，粘膜傷害，胃酸分泌抑制薬，内視鏡治療

はじめに

近年高齢化にともない脳・心血管系疾患の患者数が増加してきており，最近の日本人の死因別統計では，脳・心血管をあわせた血管系疾患は，死因第一位の悪性腫瘍に匹敵する数として報告されている（図1）．このような血管系の疾患の治療・予防に用いられる抗血栓薬に関してもその服用者数は年々増加してきている．

抗血栓薬は血小板の凝集を抑える抗血小板薬と，血液の凝固を抑える抗凝固薬に大別される．抗血小板薬は代表的なものとしてアスピリン，チクロピジン，クロピドグレル，プラスグレルが挙げられ，動脈硬化性の粥腫破綻ともなう血小板凝集を抑制して一次止血を阻害する薬剤である．一方で抗凝固薬は古くからあるワルファリンのほか，新規の経口抗凝固薬（Direct oral anti-coagulants：DOAC）として，ダビガトラン，リバーロキサバン，アピキサバン，エドキサバンが挙げられ，血液の乱流やうっ滞ともなう凝血塊形成を抑制して二次止血を阻害する薬剤である．

上部消化管内視鏡診療においてこれらの抗血栓薬が問題となるのは，一つは抗血栓薬そのものによる

消化管出血，もう一つは内視鏡処置を行う際の抗血栓薬休薬による血栓塞栓性合併症と抗血栓薬継続による出血性合併症である．今回，これらの抗血栓薬に関連した上部消化管内視鏡診療の現状について概説する．

抗血栓薬服用者における消化管出血に関して

抗血栓薬服用者において，ある一定の確率で出血性の合併症をきたすことは以前から知られていた．過去の前向き検討でも抗血栓薬服用者で年率約0.5%の重篤な出血性合併症（頭蓋内出血・消化管出血）をきたすことが報告されている¹⁾．出血性合併症をきたした場合，出血自体が死亡リスクとなるばかりでなく，抗血栓薬を一時的にでも中断せざるをえないことで，心血管・脳血管系の血栓塞栓症での死亡率も高くなることが知られている²⁾．抗血栓薬服用者の消化管出血に注意を払わなければならない理由がここにある．

抗血小板療法の中で中核をなす薬剤としてアスピリンが挙げられる．もともとアスピリンは狭心症や心筋梗塞などの冠動脈疾患において心血管イベント

国立病院機構仙台医療センター †医師
 著者連絡先：荒 誠之 国立病院機構仙台医療センター 消化器内科
 〒983-8520 宮城県仙台市宮城野区宮城野2-11-12

e-mail：nobufuara@med.tohoku.ac.jp

(2021年11月2日受付，2021年12月10日受理)

Current Status for Upper-gastrointestinal Endoscopic Management in Patients Taking Antithrombotic Drugs

Nobuyuki Ara, NHO Sendai Medical Center

(Received Nov. 2, 2021, Accepted Dec. 10, 2021)

Key Words：antithrombotic drugs, upper-gastrointestinal endoscopy, mucosal injury, gastric acid secretion inhibitor, endoscopic treatment

日本人の主な死因別死亡率の年次推移

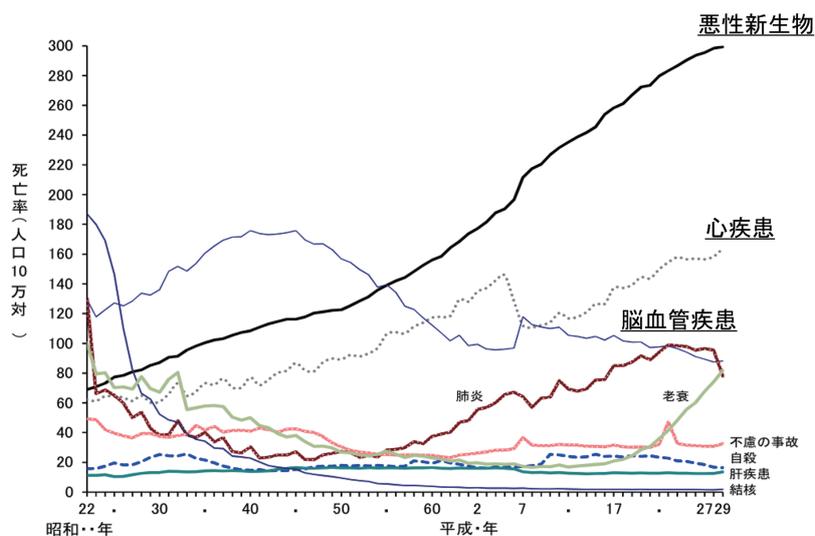


図 1 平成29年厚生労働省人口動態統計 主な死因別にみた死亡率の年次推移

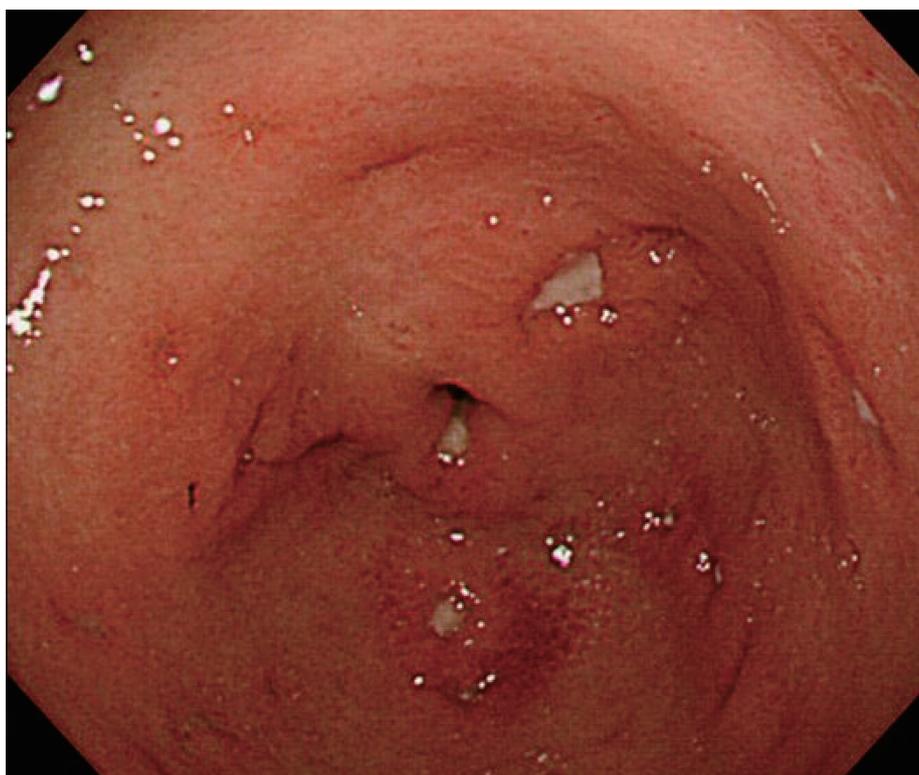


図 2 アスピリンによる胃粘膜傷害の典型例 (胃前庭部の多発するびらん・潰瘍)

を抑制する明確なエビデンスがあり，国内外のガイドラインで第一選択薬として位置づけられているものである³⁾。一方で，これまでアスピリン服用者においては上部消化管内視鏡検査で約10%近くに潰瘍が，約50%近くにびらんが認められるとする報告もあり，無症状であってもアスピリンが潜在的に消化

管粘膜傷害をきたしていることが報告されている⁴⁾。実際のアスピリンによる消化管粘膜傷害(潰瘍)の特徴としては，胃前庭部に多く，浅くて多発し，自覚症状に乏しく，出血性合併症をともしやすい，などが挙げられる(図2)。

実際に抗血栓薬が消化管出血をきたす機序に関し

- ① 胃酸(高酸分泌)
- ② *H.pylori* 感染
- ③ 高齢(70歳以上)
- ④ 消化性潰瘍や消化管出血の既往
- ⑤ 他の抗血栓薬との併用
- ⑥ NSAIDsとの併用
- ⑦ ステロイドとの併用
(プレドニゾン換算で10mg以上)

図3 アスピリン胃粘膜傷害のリスク因子

て、アスピリンとそれ以外の抗血栓薬では異なることが知られている。アスピリンは唯一はっきりした消化管粘膜傷害機序を有する抗血栓薬であり、大きく二つの傷害機序がある。一つは間接作用といわれるcyclooxygenase (COX) を阻害して粘膜防御機構を破綻させ、本来なら傷害を受けないレベルの胃酸や胆汁酸などの攻撃因子に対して脆弱にさせる機序、もう一つは直接作用といわれるアスピリン分子が直接消化管粘膜の細胞膜を透過して蓄積することで、浸透圧性ショックやミトコンドリア機能異常による細胞傷害を引き起こす機序である。一方アスピリン以外の抗血栓薬に関してはこのようなはっきりした消化管粘膜傷害機序はなく、消化管にさまざまな要因で生じるびらんや小出血などからの出血を助長することで消化管出血をきたすと考えられている。

実臨床におけるアスピリンによる消化管粘膜傷害のリスク因子に関してこれまで報告されているものを挙げると(図3), ①胃酸(高酸分泌)⁵⁾, ②*H.pylori* 感染⁶⁾, ③高齢(70歳以上), ④消化性潰瘍や消化管出血の既往⁷⁾, ⑤他の抗血栓薬との併用⁸⁾, ⑥NSAIDsとの併用⁸⁾, ⑦ステロイドとの併用(プレドニゾン換算で10mg以上)⁹⁾ などがある。またアスピリンは高用量の服用や内服開始早期(とくに3カ月以内)¹⁰⁾ で粘膜傷害をきたす可能性が高いことも知られている。これらのリスク因子の中で、現実的に対応可能なものは①の胃酸に関してであり、最新の消化性潰瘍診療ガイドライン2020でも、アスピリンによる消化管粘膜傷害には胃酸分泌抑制剤の投与を推奨している¹¹⁾。しかしながら現在本邦で汎用されているPPI (proton pump inhibitor) やPCAB (potassium competitive acid blocker) の低

用量アスピリン服用者における保険適応は「胃十二指腸潰瘍の再発予防」、つまりは2次予防のみであることに留意する必要がある。

近年の小腸カプセル内視鏡の普及により、胃・十二指腸だけではなく小腸でも抗血栓薬による消化管粘膜傷害・出血例の報告が多くなってきている。抗血栓薬服用者において、胃・十二指腸などの上部消化管であれば胃酸分泌抑制による粘膜傷害の予防・治療が可能であるが、小腸・大腸などの下部消化管に関しては本来酸の影響を受けていないため胃酸分泌抑制は無意味であり、その対応に関して今後の課題となっている。

内視鏡処置の際の抗血栓薬休薬・継続に関して

内視鏡処置に関連して、抗血栓薬を休薬すれば血栓塞栓性の合併症のリスクが上がり、逆に抗血栓薬を継続すれば出血性の合併症のリスクが上がることは以前から知られていた。この内視鏡処置のジレンマに関して、以前の抗血栓薬服用者に対する内視鏡診療ガイドライン¹²⁾ では、出血性偶発症予防を重視し、抗血栓薬の一定期間の休薬を推奨してきた。しかし近年、抗血栓薬休薬による重篤かつ永続的な血栓塞栓症の報告が散見されるようになり、その対応の変更が検討されるようになった。2012年に改訂されたガイドライン¹³⁾ では、血栓塞栓症予防を重視して抗血栓薬継続を基本とするようになり、さらに2017年の追補版¹⁴⁾ ではDOAC服用者に関する記載や、後述する抗凝固薬のヘパリン置換の非推奨が明記されるようになった。

2017年の最新のガイドラインでは出血危険度で内

| |
|--|
| <p>1.通常消化器内視鏡: 上部消化管内視鏡（経鼻内視鏡を含む）、下部消化管内視鏡、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</p> |
| <p>2.内視鏡的粘膜生検: 超音波内視鏡下穿刺吸引術を除く</p> |
| <p>3.低危険手技: バルーン内視鏡、マーキング（クリップ、高周波、点墨、など） 消化管、膵管、胆管ステント留置法（事前の切開手技をとまなわない） 内視鏡的乳頭バルーン拡張術</p> |
| <p>4.高危険手技: ポリペクトミー、内視鏡的粘膜切除術、内視鏡的粘膜下層剝離術 内視鏡的乳頭括約筋切開術、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、経皮内視鏡的胃瘻造設術 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</p> |

図 4 出血危険度による消化器内視鏡手技の分類
 (抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療がガイドライン 2012年より)

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
- 脳血行再建術（頸動脈内膜剝離術、ステント留置術）後2カ月
- 主幹動脈に50%以上の狭窄をとまなう脳梗塞または一過性脳虚血発作
- 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MRIで休薬の危険が高いと判断される場合

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リスクの高い心房細動
- 僧房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

* 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

図 5 休薬による血栓塞栓症の高危険度群
 (抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡診療がガイドライン 2012年より)

視鏡手技を分類しており（図 4），出血高危険度手技以外は基本的に抗血栓薬継続下で行うこと，また出血高危険度手技に関しても可能な限りの抗血栓薬継続を推奨している。また，抗血栓薬休薬による血栓塞栓症の高危険度群（図 5）も提示され，抗血小板薬ではステント挿入後や血行再建術後の一定期間，抗凝固薬では全例が抗血栓薬継続を推奨されている。また，抗血栓薬の継続・休薬に関して，内視

鏡を施行する消化器内視鏡医だけでなく循環器科や脳外科などの抗血栓薬処方医の判断も重視すること，さらに患者本人および家族にリスク・ベネフィットを含めたIC（Informed consent）を徹底することを求めている。

具体的な方針としては（図 6），内視鏡生検では抗血栓薬を多剤服用していても休薬なしで可能としているものの，ワルファリンに関しては事前にPT-

| 内視鏡検査 単独投与 | 観察 | 生検 | 出血 低危険度 | 出血 高危険度 |
|---------------------|----|--------------|--------------|-------------------------------|
| アスピリン | ◎ | ○ | ○ | ○ /3~5日休薬 |
| チエノピリジン | ◎ | ○ | ○ | ASA, CLZ 置換 /5~7日休薬 |
| チエノピリジン以外の 抗血小板薬 | ◎ | ○ | ○ | 1日休薬 |
| ワルファリン | ◎ | ○ 治療域 | ○ 治療域 | ○治療域/ ヘパリン置換/ 一時的DOAC変更 |
| DOAC | ◎ | ○ ピーク期避ける | ○ ピーク期避ける | 当日休薬/ ヘパリン置換 |

◎:休薬不要 ○:休薬不要で可能 /:または ASA:アスピリン CLZ:シロスタゾール
DOAC: 直接経口抗凝固薬 投薬の変更は内視鏡にともなう一時的なものにとどめる。

図6 ガイドラインに準じた抗血栓薬の継続・休薬に関して（単剤）
（抗血栓薬服用者に対する消火器内視鏡診療ガイドライン 2017年追補版より）

INRプロトロンビン時間国際標準化をチェックして治療域の3.0以下であることを確認することが推奨されている¹⁵⁾。内視鏡治療では、原則アスピリンは継続で、アスピリン以外の抗血小板薬はアスピリンもしくはシロスタゾールへの置換を考慮することとされている。また抗凝固薬は2012年のガイドラインでは治療前後のヘパリン化が推奨されたが、追補版ではヘパリン化により処置後の後出血のリスクが上がることを示されたため¹⁶⁾、ヘパリン化は推奨しない方針に変更となっている。

2012年のガイドライン改訂後、抗血栓薬継続による生検および内視鏡治療の合併症に関する報告が複数なされているが、抗血栓薬継続でも出血性の合併症の明らかな増加は認めないとするものが多い¹⁷⁾。しかしまだ検討症例数が少ない報告が多く、今後の大規模でかつ前向きな症例の蓄積が期待される。

まとめ・展望

もともと抗血栓薬服用者はすでに血管系の疾患をかかえていることで、消化管出血や内視鏡処置などの臨床的ストレスに対して高リスクな状態であると判断できる。効果の高い胃酸分泌抑制薬や内視鏡手技の発達により、抗血栓薬服用者における消化器内視鏡診療上の種々の問題に対してある程度対応可能とはなってきたが、今後もより安全な内視鏡診療を

目指してさらに慎重に検証を重ねる必要がある。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

[文献]

- 1) Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, et al. Dual Antithrombotic Therapy Increases Severe Bleeding Events in Patients With Stroke and Cardiovascular Disease. *Stroke* 2008 ; **39** : 1740-5.
- 2) Nikolsky E, Stone GW, Kirtane AJ, et al. Gastrointestinal bleeding in patients with acute coronary syndromes: incidence, predictors, and clinical implications: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Col Cardiol* 2009 ; **54** : 1293-302.
- 3) 佐野統編. NSAIDsの選び方・使い方ハンドブック. 東京: 羊土社; 2010 : p265.
- 4) Yeomans ND, Lanas AI, Talley NJ, et al. Prevalence and incidence of gastroduodenal ulcers during treatment with vascular protective doses of aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 ; **22** : 795-801.
- 5) Iijima K, Ara N, Abe Y, et al. Biphase effects of H. pylori infection on low-dose aspirin-induced

- gastropathy depending on the gastric acid secretion level. *J Gastroenterol* 2012 ; **47** : 1290-7.
- 6) Udd M, Miettinen P, Palmu A, et al. Analysis of the risk factors and their combinations in acute gastroduodenal ulcer bleeding: a case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2007 ; **42** : 1395-403.
- 7) Lanas A, Bajador E, Serrano P, et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2000 ; **343** : 834-9.
- 8) Garcia Rodriguez LA, Lin KJ, Hernández-Díaz S, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding with low-dose acetylsalicylic acid alone and in combination with clopidogrel and other medications. *Circulation* 2011 ; **123** : 108-15.
- 9) Almadi MA , Barkun A , Brophy J. Antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with gastrointestinal bleeding: an 86-year-old woman with peptic ulcer disease. *JAMA* 2011 ; **306** : 2367-74.
- 10) Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006 ; **55** : 1731-8.
- 11) 日本消化器病学会. 消化性潰瘍診療ガイドライン. 改訂第3版. 2020. <https://www.jsge.or.jp/guideline/guideline/kaiyou.html>
- 12) 日本消化器内視鏡学会卒後教育委員会編, 日本消化器内視鏡学会監修. 消化器内視鏡ガイドライン. 第3版. 東京: 医学書院; 2006.
- 13) 藤本一真, 藤城光弘, 加藤元嗣ほか. 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** : 2073-102.
- 14) 加藤元嗣, 上堂文也, 掃本誠治ほか. 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* 2017 ; **59** : 1549-58.
- 15) Choudari CP, Rajgopal C, Palmer KR. Acute gastrointestinal haemorrhage in anticoagulated patients: diagnoses and response to endoscopic treatment. *Gut* 1994 ; **35** : 464-6.
- 16) Mabe K, Kato M, Oba K, et al. A prospective, multicenter survey on the validity of shorter periendoscopic cessation of antithrombotic agents in Japan. *J Gastroenterol* 2017 ; **52** : 50-60.
- 17) Ono S, Fujishiro M, Ikeda Y, et al. Recent clinical management of antithrombotic agents for gastrointestinal endoscopy after revision of guidelines in Japan. *Dig Endosc* 2015 ; **27** : 649-56.