

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 18 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2015

課題番号：24790679

研究課題名(和文) 消化管内視鏡における抗血栓薬の適正使用に関する研究

研究課題名(英文) Management of antithrombotics during perioscopic period.

研究代表者

小野 敏嗣 (Satoshi, Ono)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：40611934

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：抗血栓薬内服者における消化器内視鏡の周術期管理として、内視鏡下の組織生検については抗血栓薬の休薬が不要であることを明らかにし、また出血高危険度の内視鏡手技においてもアスピリン単剤継続であれば安全に手技を施行できることを明らかにした。また成果を元に、チエノピリジン単剤継続下での出血高危険度内視鏡手技、ワルファリン単剤継続下での出血高危険度内視鏡手技の安全性を検討する臨床試験を開始することができた。

研究成果の概要(英文)：Concerning the management of antithrombotics during perioscopic period, we revealed the safety of endoscopic biopsy on all kinds of antithrombotics and the safety of high-risk endoscopic procedures on aspirin alone. Additionally, we could start new clinical trials about the feasibilities of high-risk endoscopic procedures on thienopyridines or warfarin considering results obtained from these previous studies.

研究分野：消化器内科学

キーワード：消化器内視鏡 抗凝固薬 抗血小板薬

1. 研究開始当初の背景

心血管イベント・脳血管イベントの予防効果についてのエビデンスの蓄積に伴い、抗凝固薬・抗血小板薬を処方されている患者は漸増傾向にあり、内視鏡検査を受ける患者の約15%は抗凝固薬・抗血小板薬を内服しているという現状がある。抗凝固薬・抗血小板薬内服中の患者に対する内視鏡検査においては休薬の要否が問題となり、「休薬に伴う血栓塞栓症のリスク」と「処置に伴う出血のリスク」との両者を考慮しながら適切な休薬期間を設定することとなる。

出血などの偶発症を回避するために内視鏡検査においては血小板の寿命(7~10日)や薬剤の作用時間(ワルファリン:3~5日、アスピリン:10日、チクロピジン:3~7日)を参考にして検査前の休薬をすることが従来から一般的に行われてきたが明確な基準は存在しなかった。2004年に日本循環器学会などの合同研究班によってガイドラインが発表され、その中では低侵襲な組織生検を伴う内視鏡検査を「大手術に準じる」として分類し、大手術に際してアスピリンは術前7日前、チクロピジンは術前10~14日前、シロスタゾールは術前3日前の休薬が推奨するとされた。

その後、2005年に日本消化器内視鏡学会(JGES: Japan gastroenterological endoscopy society)により「内視鏡治療時の抗凝固薬・抗血小板薬使用に関する指針」としてガイドライン(以下JGESガイドライン)が発表された。JGESガイドラインではASGE(American Society for Gastrointestinal Endoscopy)のガイドライン(以下ASGEガイドライン)に準じて、「休薬に伴う血栓塞栓症のリスク」と「処置に伴う出血のリスク」をそれぞれ高リスクと低リスクに分類し、その組み合わせに応じた対応を推奨し、抗凝固薬としてワルファリンは3~4日、抗血小板薬としてアスピリンは3日間、チクロピジンは5日間、アスピリン・チクロピジン併用は7日間の休薬を推奨している。しかし、このようにASGEガイドラインを参考に作成されたJGESガイドラインにおいては、ASGEガイドラインを始めとした多くの海外のガイドラインでは低侵襲処置として休薬不要とされている組織生検についても十分な根拠なく休薬を推奨している点、また上記以外の薬剤についても休薬を推奨しながらも具体的な休薬期間が提示されていない点などの問題点が指摘されている。

休薬期間そのものについても各学会のガイドラインの間で大きな乖離があるため、結果として多くの医師は各々の判断により各薬剤の休薬期間を設定することとなった。東大病院光学医療診療部における2008年の調査でも1383名の抗凝固薬・抗血小板薬内服者のほとんどは休薬なし(556名(40%))または6-7日間の休薬(527名(38%))を行った上で内視鏡を施行されており、また国内13施設を

対象とした調査でも各薬剤に対する休薬期間にはばらつきがあり、臨床の現場において上記のようないずれのガイドライン中の休薬期間も遵守されているとは言い難い状況が明らかになっている。これは様々な診療科の処方医が休薬期間を決定していることも一因となっていると考えられる。

そのような混乱した状況の中で日常臨床の現場では血栓塞栓症の高リスク症例については内服継続のままで一旦内視鏡を施行し、組織生検を必要とするような所見を認めた場合には改めて休薬を行ったうえで内視鏡を施行することも多い。しかし、通常の内視鏡検査による偶発症発生率が0.175%(出血・穿孔・麻酔薬アレルギーなど)であることから、診断を得るために二度も内視鏡を受けること自体が患者の負担になるばかりか、診断が遅れることによって患者の利益を損なう可能性もある。また、改めて休薬して内視鏡を施行することとなれば結局その時点で血栓塞栓症のリスクを負うことになるため、日本国内においても休薬を行わずに内視鏡検査を施行し組織生検を行う施設も増加してきており、その報告の中では内服継続との関連が疑われる偶発症は認めていない。しかし、休薬をせずに組織生検を行うことの妥当性については支持するだけの十分なデータはまだ国内に不足しているのが現状である。

ASGEガイドラインおよびJGESガイドラインでは「休薬に伴う血栓塞栓症の高リスク状態」として僧帽弁機械弁置換後、機械弁置換後の血栓塞栓症既往、人工弁置換設置、弁膜症を合併する慢性心房細動を挙げている。実際、心臓弁膜症(弁置換後)の症例では抗凝固薬・抗血小板薬の中断により致死的なものも含めた血栓塞栓症のリスクが4倍(年率約1%約4%)になると報告されている。また抗凝固薬・抗血小板薬治療を行っていない心房細動の症例での脳梗塞の発症率は年率4.5%になるとも報告されている。低侵襲処置とされる組織生検であっても休薬するとなれば患者はこのような血栓塞栓症のリスクに曝されることとなる。

そのような中で我々はこれまでの研究の中で、内視鏡処置による出血よりも抗血栓薬休薬中の血栓塞栓症が臨床的に重篤な経過を辿りえることを明らかにしてきた(J Gastroenterol Hepatol. 2009;24(2):p.214-8. Dig Endosc, 2011. 23(1): p. 1-4. J Gastroenterol Hepatol, 2011. 26(9): p. 1434-1440)。すなわち、抗血栓薬休薬中の血栓塞栓症よりも内視鏡処置による出血の方が臨床的に許容されうる可能性が示唆されたと考えると、このような高リスク状態とされる症例に対して内服を継続したままで内視鏡的処置を行うことの安全性を検討することで、国内におけるこの問題に対するエビデンスを築き、日常臨床の中で患者を不必要なリスクに晒すことのないようより安全性の高い消化管内視鏡検査を提供できるよう

になると考えられる。

2. 研究の目的

本研究においては、抗血栓薬内服中の消化管内視鏡検査における内視鏡処置の安全性を検討する。本研究は「抗血栓薬休薬中の血栓塞栓症よりも内視鏡処置による出血の方が臨床的に許容されうる」という仮説のもとに行われるものであり、初期段階は低侵襲内視鏡処置とされる組織生検を対象としてから開始するが、より高侵襲内視鏡処置まで許容可能であると考えられれば対象を内視鏡的粘膜切除などまで引き上げての安全性の検討を行い、「抗血栓薬内服中に臨床的に許容されうる内視鏡処置の侵襲レベル」を明らかにすることが本研究の最終目的である。

3. 研究の方法

(1) 抗血栓薬内服下の組織生検の安全性に関する単施設研究

抗血栓薬休薬による血栓塞栓症の高リスク群とされる症例(心臓弁膜症弁置換後、虚血性心疾患薬剤溶出性ステント留置後1年未満、血栓塞栓症の既往のある慢性心房細動)に対して、抗血栓薬内服を継続したまま消化管内視鏡検査を行い、組織生検を行った場合にはその後の症状や二週間後の血液データから有害事象の有無を確認する。

(2) アスピリン単剤継続下の出血高危険度の消化管内視鏡手技の安全性に関する多施設研究

国内6施設において、上記同様の抗血栓薬休薬による血栓塞栓症の高リスク群とされる症例に対して、アスピリン単剤の内服を継続したまま出血高危険度の消化器内視鏡手技を行い、その後の症状や二週間後の血液データから有害事象の有無を確認する。

(3) ワルファリン単剤継続下の大腸粘膜切除術・ポリペクトミーの安全性に関する多施設研究

上記同様の抗血栓薬休薬による血栓塞栓症の高リスク群とされる症例に対して、ワルファリン単剤の内服を継続したまま大腸粘膜切除術・ポリペクトミーを行い、その後の症状や二週間後の血液データから有害事象の有無を確認する。

4. 研究成果

(1) 抗血栓薬内服下の組織生検の安全性に関する単施設研究

抗血栓薬を内服中の症例においても出血などの偶発症なく内視鏡的な組織生検を実施可能であることを明らかにし、組織生検後の出血も、内服薬剤数や抗凝固薬の有無に関わらず2分程度で収まることを明らかにした(J Gastroenterol. 2012;47(7):770-4.)。

(2) アスピリン単剤継続下の出血高危険度の消化管内視鏡手技の安全性に関する多施設研究

アスピリン単剤継続での胃内視鏡的粘膜

下層剥離術で出血頻度が非内服者と比較して高率であること、出血症例の全例がチエノピリジン系薬剤併用症例で術後にチエノピリジン系薬剤内服を再開してからの出血であったことを明らかにした(Endoscopy. 2015 Jul;47(7):632-7.)。

(3) ワルファリン単剤継続下の大腸粘膜切除術・ポリペクトミーの安全性に関する多施設研究

目標症例数30症例に対して2016年3月31日時点で20症例の症例集積が得られており、現時点まで出血などによる重篤な有害事象認めていない。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計4件)

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 May 28. doi: 10.1111/den.12498. [Epub ahead of print]

Ono S, Fujishiro M, Yoshida N, et al. Thienopyridine derivatives as risk factors for bleeding following high risk endoscopic treatments: Safe Treatment on Antiplatelets (STRAP) study. Endoscopy. 2015 Jul;47(7):632-7.

Ono S, and Koike K. Continuation or discontinuation of antithrombotics in clinical daily practice of gastrointestinal endoscopy: Has a paradigm shift occurred in Japan? ;Digestive Endoscopy 27.1 (2015): 16-17.

Ono S, Fujishiro M, Kodashima S, et al. Evaluation of safety of endoscopic biopsy without cessation of antithrombotic agents in Japan. J Gastroenterol. 2012 Jul;47(7):770-4.

[学会発表](計3件)

小野敏嗣、「消化管内視鏡検査医における抗血栓薬内服下生検の安全例の検討」、第83回日本消化器病学会、2012年東京

小野敏嗣、「アスピリン単剤継続下での出血高危険度消化器内視鏡の安全性の検討(多施設共同研究 STRAP 試験)」、JDDW2014、2014年神戸

Naohisa Yoshida, "Thienopyridine derivatives as risk factors for bleeding following high risk endoscopic treatments: Safe Treatment on Antiplatelets (STRAP) study." UEGW2014, Wien.

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕
なし

〔その他〕
ホームページ等
東京大学医学部附属病院消化器内科
<http://gastro.m.u-tokyo.ac.jp/>
東京大学消化器内科消化管グループ
<http://www.todai-shoukakan.com/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小野 敏嗣 (ONO, SATOSHI)
東京大学 医学部附属病院 助教
研究者番号: 40611934