

論文の内容の要旨

論文題目 抗血栓薬内服症例に対する内視鏡治療における周術期管理の適正化に関する
検討
氏名 齋藤 格

社会全体の高齢化に伴い、心房細動や深部静脈血栓症の既往などの血栓塞栓症の有リスク患者は漸増傾向にある。そのため、血栓塞栓症の予防や再発防止を目的として処方される抗血栓薬は漸増傾向にある。消化器内視鏡を施行された患者の中で 13-15%が抗血栓薬を内服しているとする報告があり、消化器内視鏡の臨床の現場においても抗血栓薬内服者に会うことが多くなっている。

抗血栓薬内服者に対する消化器内視鏡においては、抗血栓薬内服に伴う出血のリスクと、抗血栓薬休薬に伴う血栓塞栓症のリスクの両者を念頭に、抗血栓薬への対応を決める必要がある。抗血栓薬内服者に対する消化器内視鏡については、2012 年に日本消化器内視鏡学会(Japan Gastroenterological Endoscopy Society : JGES)が中心となってガイドライン「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」(以下 JGES2012)が改定された。抗血栓薬休薬の可否については血栓塞栓症のリスクが一つの判断基準となるが、消化器内視鏡に伴う抗血栓薬の休薬は本来血栓塞栓症予防目的に使用していた薬剤を中断するということであり、当然のことながら血栓塞栓症のリスクが問題となる。たとえば血栓症予防目的に抗凝固薬を内服している心房細動の患者において、内視鏡や外科的処置を含む侵襲的な手技の前に抗凝固薬の中断もしくは減量を行った症例では、約 1 %程度で血栓症を発症したとする報告があり、消化器内視鏡に伴う抗血栓薬の休薬は血栓症のリスクを増大させ得ると考えられる。さらに心筋梗塞や脳梗塞などの血栓塞栓症は、ひとたび発症した場合のその死亡リスクを含め、内視鏡による出血と比較してより重篤となる可能性が高いと考えられる。

JGES2012 以前のガイドラインでは抗血栓薬と内視鏡に伴う出血のリスクにやや重点が置かれた内容であったが、JGES2012 では抗血栓薬休薬に伴う血栓症のリスクも重点が置かるようになった。その象徴的な変更点の一つとして、抗血栓薬単剤内服であれば抗血栓薬の種類に関わらず内視鏡的粘膜生検が許容されたという点が挙げられる。日常臨床における消化器内視鏡では、スクリーニングや検診を含めまずは観察を行ったうえで、必要と考えられる病変が見つければ組織生検による確定診断を目指すという流れが一般的であり、抗

血栓薬内服継続下での組織生検が許容されたことにより抗血栓薬内服者への消化器内視鏡検査に対する抵抗が低くなったと言える。そのことは内視鏡検査を受ける患者の血栓塞栓症予防という点で有効であり、JGES2012改訂後に出された報告においても抗血栓薬内服下での組織生検の妥当性については一定の見解が得られている。

本研究では、第II章で東京大学医学部附属病院(当院)での消化管内視鏡における抗血栓薬内服状況について調査を行い、JGES2012改訂前後の2008年と2015年との比較において、2015年では2008年と比較して内視鏡検査を受けた患者の中での抗血栓薬内服者の割合が増加していることが示された(2008年：15.5% vs 2015年：19.9%、 $P<0.001$)。施設による若干の違いはあるが、処方される抗血栓薬の増加を考えると今後もこの潮流は続くものと考えられる。また、2015年では上部、下部ともに消化管内視鏡検査を受けた抗血栓薬内服者の68.6%が抗血栓薬継続、または当日のみの休薬で内視鏡を施行されており、2008年の40.2%と比較して有意に増加していたことも示された($P<0.0001$)。この結果からはJGES2012改定後には、抗血栓薬内服継続下で消化管内視鏡検査を施行することについて、内視鏡医のみならず内視鏡をオーダーする他科の医師の間でも一般的になってきたことの表れとも考えられる。このことは逆に言えば、抗血栓薬内服を継続して内視鏡を施行することの妥当性を示すエビデンスがより一層求められていると考えられる。

観察のみや内視鏡的粘膜生検では抗血栓薬内服継続下での施行が受け入れられてきている一方で、JGES2012では内視鏡的粘膜切除(Endoscopic mucosal resection：EMR)やポリペクトミー、内視鏡的粘膜下層剥離術(Endoscopic submucosal dissection：ESD)などの出血高危険度消化器内視鏡については、アスピリンまたはシロスタゾールについては内服継続下での施行が許容されているが、その他の抗血栓薬については内服継続下での施行は推奨されていない。特にワルファリンについては周術期のヘパリン置換が推奨されているが、ヘパリン置換については大腸ポリペクトミーでは20.0%(9/45)で術後出血を起こしたとする報告や、胃ESDでも有意な術後出血リスク因子であったとする報告があり、その妥当性について疑問視する意見がある。

本研究の第III章では、まず2009年から2015年の7年間に当院で施行された大腸ポリペクトミー/EMRにおいてヘパリン置換を行った症例の術後出血リスクについて後ろ向き解析を行い、ヘパリン置換症例の術後出血率は13.3%(10/75)であったことが示された。この当院の過去のヘパリン置換での術後出血率、および既報の他施設のヘパリン置換の術後出血率との比較を目的として、第III章で30症例を対象にワルファリン内服継続下での大腸ポリペクトミー/EMRの安全性を検討する多施設共同前向き探索的臨床試験を行った。ワルフ

ァリン内服継続下での大腸 EMR の安全性に関する既報はこれまでなく、世界で初めての検討である。結果はワルファリン内服継続下での術後出血率は 13.3%(4/30)であり、当院の過去のヘパリン置換、および既報のヘパリン置換の術後出血率と比較して有意差がないことが示された。さらに本試験の術後出血症例においては輸血を要するような大出血は認めず、いずれも内視鏡的に止血し得たか、または内視鏡挿入時既に自然止血されており、ヘパリン置換と比較して危険ではない可能性があることが示された。

ヘパリン置換については、出血リスクの他にも、治療前後にヘパリンの投与も中断されるためその間の血栓症リスクが上昇すること避け得ないという問題点がある。一方、ワルファリン内服継続下で治療では抗血栓療法が中断される期間がなく、血栓症予防の点においてヘパリン置換より有用である可能性が考えられる。そのため、ワルファリン内服継続下での大腸ポリペクトミー/EMR は、今後ヘパリン置換に代わる選択肢として許容され得る可能性があると考えられる。

他の出血高危険度消化器内視鏡である ESD に目を向けると、第 II 章での結果からも今後抗血栓薬内服者に対する ESD 症例は増加していくと考えられ、ESD においても抗血栓薬の対応についての適正化が求められる。JGES2012 ではワルファリン内服者に対する ESD では、ポリペクトミー/EMR と同様に周術期のヘパリン置換が推奨されている。既報ではヘパリン置換での胃 ESD では 38%の術後出血率であったと報告されており、出血リスクという観点から胃 ESD においてもヘパリン置換は安全ではない可能性がある。第 IV 章では当院において 2009 年から 2015 年の 7 年間に施行された胃 ESD 症例を対象に、胃 ESD 後出血リスクに関する後ろ向きの解析を行った。胃 ESD においては対象のうち 21.1%の症例が何らかの抗血栓薬を内服しており、第 II 章で示した内視鏡被検者に対する抗血栓薬内服者の割合 (19.9%)とほぼ同等であった。このうち、ヘパリン置換は 22.5%で行われており、ヘパリン置換の術後出血率は抗血栓薬を内服していない群と比較して有意に高いことが示された(ヘパリン置換 16.7% vs 抗血栓薬非内服 4.5%, $P=0.0002$, OR4.24, 95%CI 1.85-9.72)。さらにヘパリン置換の術後出血リスク因子は、抗血栓薬多剤内服と術後のヘパリン投与再開の組み合わせであることが示された。ESD 後に投与が再開されたヘパリンと、内服が再開された多剤抗血栓薬が重複している期間の術後出血率は 57.1%であり、既報と比較しても有意に高いことも示された。術後のヘパリン投与再開の有無で後出血リスクを比較した既報はこれまでなく、これも世界で初めての報告である。

ヘパリン置換に代わる方法として胃 ESD においてもワルファリン内服継続下での施行という選択肢が考えられるが、既報では外科手術を含む侵襲的な処置においてワルファリン

内服継続は、血清 PT-INR 値を 1.5-2.0 に調整すれば血栓症予防効果および安全性の点においても有効であると報告されている。この点を踏まえて、現在我々は、ワルファリン内服継続下での胃 ESD の安全性に関する前向き探索的臨床試験を開始し症例集積を行っており、出血高危険度消化器内視鏡における抗血栓薬の周術期管理についてさらなる適正化を目的とした研究を継続していく予定である。