

周術期における適切な抗血栓薬管理

矢坂 正弘*

はじめに

周術期の抗血栓薬管理は日常臨床でしばしば問題となる。それは周術期に抗血栓薬を休薬すれば血栓・塞栓性疾患のリスクが高くなり、一方、抗血栓薬を継続すれば止血操作が困難になることが危惧されるからである。本稿では各抗血栓薬の作用機序、これまでの研究や各学会のガイドライン、および指針を参照しつつ、各周術期で休薬が必要か否か、必要な場合の休薬期間とその間の血栓・

塞栓症のリスク回避に言及する。

抗血栓薬の作用機序と休薬期間の設定

抗血小板薬の作用機序と休薬期間を図1と表1にまとめる。アスピリンは血小板のシクロオキシゲナーゼを不可逆的に抑制することで、アラキドン酸からトロンボキサン A2 の合成を阻害し、抗血小板作用を呈する。この作用は不可逆的であり、American College of Cardiology と American Heart Association の冠動脈バイパス術に関するガイドライ

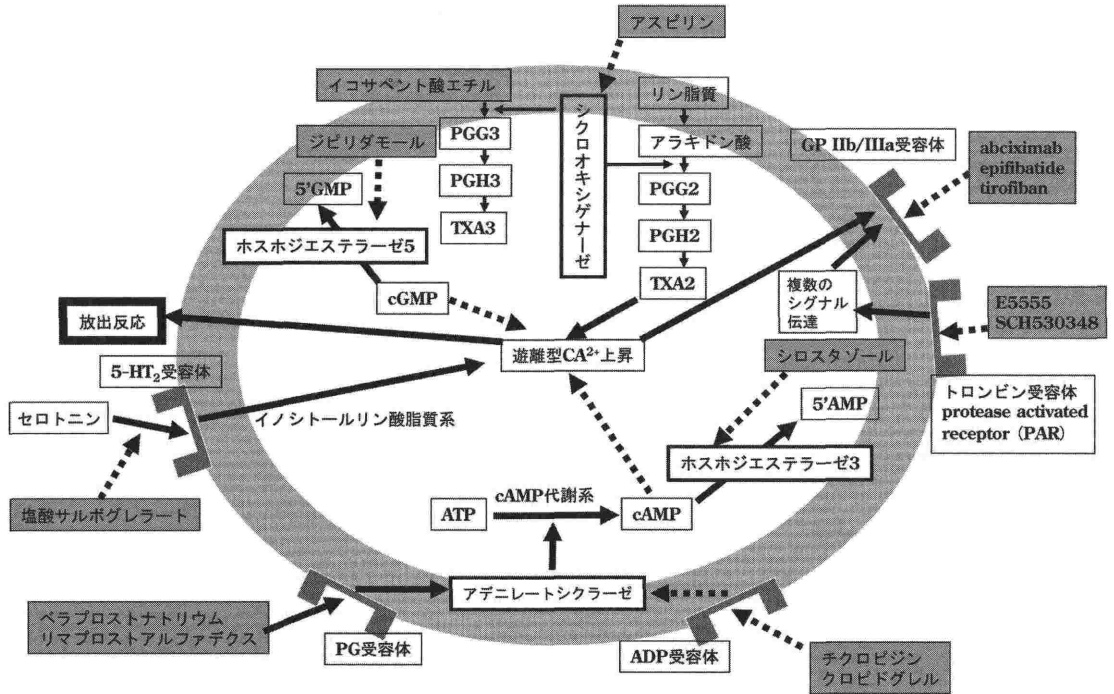


図1 抗血小板薬の作用機序
 実線矢印は促進を、破線矢印は抑制を表わす。

*国立病院機構九州医療センター脳血管センター・臨床研究センター脳血管内科

表1 抗血小板薬の種類とその作用機序, 可逆性, 休薬期間および対象疾患

一般名 商品名(会社名)	作用機序	作用の 可逆性	休薬期間	添付文書記載対象疾患
アスピリン バイアスピリン(バイエル) バファリン 81(エーザイ)	シクロオキシゲナーゼ阻害 による TXA ₂ 合成阻害	不可逆	7 日**	狭心症・心筋梗塞 虚血性脳血管障害 CABG/PTCA 後
チクロピジン パナルジン (サノフィアベンティス) その他多数	アデニールシクラーゼの活 性抑制を阻害による cAMP 増加	不可逆	10~14 日* **	慢性動脈閉塞 虚血性脳血管障害 SAH 後脳血管攣縮による 血流障害
シロスタゾール プレタール(大塚)	phosphodiesterase の活性 阻害による cAMP 増加	可逆	3 日	慢性動脈閉塞 脳梗塞再発予防
クロピドグレル プラビックス (サノフィアベンティス)	アデニールシクラーゼの 活性抑制を阻害による cAMP 増加	不可逆	14 日* **	虚血性脳血管障害(心原性脳 塞栓症を除く)の再発予防 経皮的冠動脈形成術が適応 される急性冠症候群
イコサペント酸エチル(EPA) エパデール(持田) ソルミラン(森下仁丹)	EPA の細胞膜取り込みに よるアラキドン酸 代謝競合阻害による TXA ₂ 合成阻害	不可逆	7 日**	閉塞性動脈硬化症
ジピリダモール ペルサンチン(ベリンガー) アンギナール(アステラス)	phosphodiesterase の活性 阻害による cAMP 増加	可逆	1~2 日	狭心症・心筋梗塞 心臓弁置換術後 (ワルファリンとの併用)
ベラプロストナトリウム ドルナー(アステラス) プロサイリン(科研)	アデニールシクラーゼの活 性増強による cAMP 増加	可逆	1 日	慢性動脈閉塞症 原発性肺高血圧症
塩酸サルボグレラート アンブラグ(田辺三菱)	セロトニンの 5-HT ₂ 受容 体への結合阻害	可逆	1 日	慢性動脈閉塞症
リマプロスアルファデクス オパルモン(小野) プロレナール(大日本住友)	アデニールシクラーゼの活 性増強による cAMP 増加	可逆	1 日	閉塞性血栓血管炎

*、休薬期間が添付文書に記されている。**, 血小板寿命は 10 日前後であるが、血小板は絶えず骨髄で産生されて入れ替わり、それに応じて凝集能は回復するため、不可逆的な抗血小板作用を有する薬剤による抗血小板作用持続時間はおおよそ 7 日程度と推定される。治験時の有害事象すべてを包含すると 7~14 日程度の休薬期間と記述されることになるが、休薬期間を 7 日として実践している施設が多い。SAH, くも膜下出血。

ンには、アスピリンや他の抗血小板薬を手術の 7 日前に中止するようにと記されている¹⁾。アスピリン休薬後に経時的に血小板凝集能を追跡した報告によれば、2 日目まで強く抑制されるという報告や、出血時間と血小板凝集能は 3 日間の中止で正常に復するとの報告がある²⁾。

チクロピジンとクロピドグレルは同じチエノピリジン系として ADP による受容体を介したアデニールシクラーゼの活性抑制を阻害することにより、血小板内の cAMP を増加させる。増加した cAMP は血小板内の遊離カルシウムイオン濃度上昇を抑制して血小板凝集抑制作用を呈する。また細胞膜の GPIIb/IIIa 受容体へのフィブリノーゲンの結合を

抑制することによっても血小板の凝集を抑制する。パナルジンの添付文書や適正使用情報には手術の 10~14 日前に投与を中止する事と記され慎重な対応がなされている。凝集能を測定した研究によれば、チクロピジン休薬後 5 日目まで強く抑制されたとの報告や、14 日目に凝集能が回復したとの報告がある。Komatsu らは出血時間と血小板凝集能が 5 日間の休薬で正常化することを報告している²⁾。クロピドグレルの休薬日数はアメリカで行われた冠動脈ステント試験におけるクロピドグレルの効果持続時間を参照してアメリカの添付文書には 5 日間と指示されている。本邦では国内で行われた治験結果をもとに添付文書には休薬日数が 14 日間

と明記されている。

イコサペント酸エチル(EPA)は細胞膜に取り込まれ、アラキドン酸代謝と競合し細胞質のカルシウムイオン濃度上昇作用を有さないトロンボキサンA3を産生することによって競合的に抗血小板作用を呈する。細胞膜に取り込まれたEPAが減少しアラキドン酸主体の代謝が回復されるまでに相当日数を要するため、抗血小板作用は不可逆的と考え、休止期間は7日程度が必要である。

上述のアスピリン、チクロピジン、クロピドグレル、およびイコサペント酸エチルの抗血小板作用は不可逆的である。血小板寿命は10日前後であるが、血小板は絶えず骨髄で産生されて入れ替わり、それに応じて凝集能は回復するため、これらの薬剤による抗血小板作用の持続時間はおよそ7日程度と推定される。治験時の有害事象すべてを包含して設定された10日や14日を勘案すると7~14日程度の休薬期間と記述されることになるが、多くの施設では7日程度の休薬を実践している。

シロスタゾールはphosphodiesterase活性を阻害することによって抗血小板作用を呈するが、その作用は濃度に依存し可逆性であり、通常48時間以内には体外へ排出される。出血量が多いと予測される手術ではシロスタゾールを3日前に中止する。

ベラプロストナトリウムとリマプロスアルファデクスは血小板膜のプロスタグランジン受容体を刺激することによってアデニールシクラーゼ活性を増強し、cAMP濃度を高めることによって抗血小板作用を呈する。抗血小板作用は可逆的で半減期が短いことから休止期間は1日で十分と考えられる。

ジピリダモールはphosphodiesteraseの活性阻害によるcGMP濃度上昇によって、塩酸サルボグレラートはセロトニンの5-HT₂受容体への結合阻害によって、抗血小板作用を示す。これらの薬剤の抗血小板作用も可逆的で半減期が短いことから休止期間は1~2日で十分と考えられる。

フィブリノーゲンやvon Willebrand因子の受容体で凝集反応に主要な役割を担う血小板細胞膜のGP IIb/IIIaの抗体(abciximab)や阻害薬(epifibatide, tirofiban)は本邦では認可されていない。Abciximabは24~48時間で体内から消失し、epifibatideとtirofibanの半減期はそれぞれ2.5時間と2時間と短い。

新たな抗血小板薬としてトロンビン受容体拮抗薬(シェリングプラウ社: SCH530348, エーザイ社: E5555)が開発中である。本薬は抗血小板薬でしばしば問題となる出血性合併症が起りにくいことが期待されている。

ワルファリンカリウム(Warfarin Potassium)は半減期が40時間程度と非常に長いため、休薬には3~5日を要する。ワルファリンはエポキシド型ビタミンKを還元型ビタミンKへ変化させる酵素を阻害して還元型ビタミンK量を減少させ、還元型ビタミンを必要とするカルボキシラーゼの効果を減弱させることによって抗凝固作用を発揮する。

抗血栓薬中止に伴うリスク

抗凝固薬は静脈内や心腔内に形成されるフィブリン血栓(赤色血栓)の形成予防に用いられる。代表的対象疾患は深部静脈血栓症、機械弁置換術後、僧帽弁狭窄症、非弁膜性心房細動、心原性脳塞栓症などである。

Wahlは抜歯時にワルファリンの内服を中止した場合の血栓症や塞栓症の発症率を過去の文献調査から算出している。それによると、ワルファリンを中断しての抜歯が493例に542回行われ、5例に5回(約1%)の頻度で塞栓性合併症が起り、全例重篤で4例(8割)は死亡したという³⁾。これは、抜歯時にワルファリンの内服を中止した場合、血栓症や塞栓症の発症率は1%であるが、一度発症すれば重篤であることを意味している。本邦のワルファリン内服者は100万人を超えている。その全員がワルファリンを中止して抜歯を受けると仮定すると、約1万人に血栓症や塞栓症が起り、そのうち約8千人が死亡することを意味する数字なので、1%だから発症率は「低い」などと考えるべきでない。

我々は2002年にワルファリンの中止に伴う脳梗塞を8例を経験し、うち4例(50%)が抜歯に伴うものであった⁴⁾。全8例の脳梗塞病型は心原性脳塞栓症であり、退院時に70%の症例で介護が必要であった。休薬期間の中央値は4.5日、休薬から発症までの期間は中央値で7.5日であったことから、一旦中止後は再開しても数日間はINRが早急には上昇せずに脳梗塞発症の危険性が残ると考えられ

る。ワルファリンを突然中止すると凝固能が著しく亢進するというリバウンド現象に関しては異論もあるが、少なくともワルファリンを中断すれば、ワルファリン導入前の凝固亢進状態が再現される可能性は高い。非弁膜性心房細動患者では INR が 2.0 を切ると脳梗塞の発症率が上昇し、INR が 1.6 を切ると、大梗塞の発症率が急に上昇する⁵⁾。

抗血小板薬は様々な血栓性疾患の予防に広く使用されている。血栓性疾患の予防に抗血小板薬が必須と考えられる冠動脈ヘーステントを挿入した直後や脳梗塞急性期に内頸動脈高度狭窄や潰瘍性プラークが検出された症例もあれば、脳ドックで総頸動脈に小プラークが認められたために抗血小板薬を内服している症例もある。抗血小板薬による血栓性疾患予防効果の意義が高い疾患から低い状態まで様々である。添付文書に記されている適応疾患名を含めて抗血小板薬の適応疾患の状態を個々の症例で考慮して、抗血小板薬中止の可否を判断せざるを得ない(表1)。脳梗塞再発予防にアスピリン内服中の症例がアスピリンを休薬すると脳梗塞発症のオッズ比が 3.4 倍に上昇するとの報告がある⁶⁾。

各観血的処置における周術期の対応

A. 抜 歯

ワルファリンを休薬すると血栓性・塞栓性疾患発症のリスクが上昇し、一度発症すれば病態は重篤で予後不良である場合が多い^{3,4)}。過去の報告をまとめた研究によれば、ワルファリン休薬 100 回につき約 1 回の割合で血栓塞栓症が発症する³⁾。一方、少なくとも多くの血栓性疾患の至適治療域である INR 2.0~3.0 でコントロールされるなら、ワルファリン継続下でも重篤な出血性合併症を伴わずに抜歯できることがランダム化比較試験で示されている。英国から 2007 年秋に発表された歯科医師向けのガイドラインでは、抗凝固療法中の抜歯では、抗凝固薬を中止すべきではないと強い調子で記されている⁷⁾。また、局所止血の重要性が強調され、術前 72 時間以内の INR 測定が勧められている。

Ardekian らはアスピリン 100mg 内服中に抜歯処置が必要となった 39 例を任意に、アスピリン継続下での抜歯を行う群(継続群)と 1 週間内服を中止

して抜歯する群(中止群)に振り分けて、手術直前の出血時間測定と抜歯時の出血状況を比較するランダム化比較試験を行った。その結果、出血時間は継続群で延長していたが正常範囲内であった。また対処できないような出血や後出血は両群ともに見られなかったという。

本邦では抗血栓薬療法中の抜歯に関するランダム化比較試験は行われていないが、複数の観察研究が行われている⁸⁾。それらによれば、INR 3.0 未満であればワルファリン療法継続下での抜歯が可能であり、抗血小板薬も継続下での抜歯が可能であると報告され、日本循環器学会「抗血小板、抗凝固療法に関するガイドライン」や「心房細動治療(薬物)ガイドライン」で抗血栓薬継続下での抜歯が勧められている(表2)^{9,10)}。現在、日本有病者歯科医療学会が中心となって歯科領域におけるガイドラインが作成されつつある。

全国国立病院機構を対象に 2006 年に行われたアンケート調査によれば、抗血栓薬継続下での抜歯を支持する医師は 4 割未満、歯科医師も 5~6 割に留まっていることから、今後も医師と歯科医師の医療連携を含めて抗血栓療法継続下での抜歯を啓発する必要がある。

B. 白 内 障

抗血小板療法継続下での白内障の手術時や手術後に出血を合併したとの症例報告もあるが、抗血栓薬を術前に休薬すると血栓症や塞栓症を発症するおそれがあることと、角膜と水晶体には血管がないため通常の内視鏡術では出血しないことから、休薬せずに出血の少ない方法で手術の方が安全であるとの意見が強い¹⁰⁾。国立病院機構の眼科医師を対象とした 2007 年のアンケート調査によれば、抗凝固療法や抗血小板療法継続下での白内障手術をそれぞれ眼科医師の 87%と 84%が支持していた¹¹⁾。一方、脳卒中診療医師の抗血栓療法継続下での抜歯支持率は十分には高くないことから、眼科医が抗血栓薬継続下での白内障手術を受け入れている状況を他科の医師が十分には認識していないものと推察され、他科の医師への啓発活動が必要である。

C. 内 視 鏡

日本消化器内視鏡学会の指針には、内視鏡による観察のみの場合は抗血栓療法を中止する必要はないものの、生検やポリープ切除等の観血的処置

表2 日本循環器学会「心房細動治療(薬物)ガイドラインの抜歯や手術時の抗血栓療法」より

<p>クラス I(手技, 治療が有効, 有用であるというエビデンスがあるか, あるいは見解が広く一致している.)</p> <ul style="list-style-type: none"> なし
<p>クラス IIa(手技, 治療の有効性, 有用性に関するエビデンスあるいは見解が一致していないが, エビデンス, 見解から有用, 有効である可能性が高い.)</p> <ul style="list-style-type: none"> 至適治療域に INR をコントロールした上での, ワルファリン内服継続下での抜歯(エビデンスレベル B)
<p>クラス IIa'(エビデンスは不十分であるが, 手技, 治療が有効, 有用であることに本邦の専門医の意見が一致している.)</p> <ul style="list-style-type: none"> 抗血小板薬の内服継続下での抜歯(エビデンスレベル B) 術後出血への対応が容易な場合のワルファリンや抗血小板薬内服継続下での体表の小手術(エビデンスレベル C) 出血性合併症が起こった場合の対処が困難な体表の小手術, ペースメーカー植込み術及び内視鏡による生検や切除術での大手術に準じた対処(エビデンスレベル C) 大手術の術前 3~5 日までのワルファリン中止と半減期の短いヘパリンによる術前の抗凝固療法への変更(エビデンスレベル C): APTT が正常対照値の 1.5~2.5 倍に延長するようにヘパリン投与量を調整する. 術前 4~6 時間からヘパリンを中止するか, 手術直前に硫酸プロタミンでヘパリンの効果を中和する. いずれの場合も手術直前に APTT を確認して手術に臨む. 術後は可及的速やかにヘパリンを再開する. 病態が安定したらワルファリン療法を再開し, INR が治療域に入ったらヘパリンを中止する. 大手術の術前 10~14 日前からのアスピリンやチクロピジンの中止, 3 日前からのシロスタゾール中止及び 14 日前からのクロピドグレル中止(エビデンスレベル C): その間の血栓症や塞栓症のリスクが高い症例では, 脱水の回避, 輸液, ヘパリンの投与などを考慮する. 緊急手術時の出血性合併症時に準じた対処(エビデンスレベル C)
<p>クラス IIb(エビデンス, 見解から有用性, 有効性がそれほど確立されていない.)</p> <ul style="list-style-type: none"> なし
<p>クラス III(手技, 治療が有効, 有用でなく, ときに有害であるというエビデンスがあるか, あるいは見解が広く一致している.)</p> <ul style="list-style-type: none"> 抗血栓療法の中断(エビデンスレベル C): 抗血栓療法の中断が避けられない場合は, ヘパリン, 脱水の回避, 輸液などの代替療法を考慮する.

を伴う場合, ワルファリン療法時は INR を 1.5 未満に調整し, 抗血小板薬は中止するように記されており¹²⁾, 多くの消化器科診療医師はそれに従っている¹³⁾. 抗血小板薬の休薬日数に関して同指針では, 過去の研究を引用し, 内視鏡下の生検時にはアスピリンなら 3 日間, チクロピジンなら 5 日間, 両者の併用で 7 日間を, 内視鏡下手術ではアスピリンを 7 日間, チクロピジンを 10~14 日間を目安とし症例毎に各施設で検討するように記されている¹²⁾. 欧米の指針は抗血栓薬の減量や中止基準が日本ほど厳格ではない.

D. 大手術

大手術の場合, アスピリンは手術の 7 日前に, チクロピジンは手術の 10~14 日前に, クロピドグレルは 14 日前に, シロスタゾールは 3 日前に中止する. その間の血栓症や塞栓症のリスクが高い症例では, 脱水の回避, 輸液, ヘパリンの投与など

を考慮する. ワルファリンの休薬期間は 3~5 日で, その詳細を表 2 に示す. チクロピジンやクロピドグレルもアスピリンと同様に血小板へ不可逆的変化を起こす薬剤として, 前述の理由(抗血栓薬の作用機序と休薬期間)から 7 日程度の休薬期間を設定し実践している施設も多い.

E. その他

その他の体表の小手術で圧迫止血が可能な場合は抗血栓薬の中止を必要としない事もあるが, 担当医と十分な情報交換を行って決定すべきである.

経口抗血栓薬中止時の代替療法と抗血栓薬中止に関する同意書

抗血栓薬中止が極めて危険にも拘らず, 中止せざるを得ない場合は, 血栓性疾患を助長する脱水を回避するために十分な輸液を行ったり, 半減期が短く中止後 4~6 時間で効果が失効するヘパリン

表3 九州医療センターで実践されている抗血栓薬中止時の同意書

同意書		
九州医療センター		
病院長 殿		
患者氏名	性別	生年月日
診療行為 () に際しての抗血栓薬 () の中断		
平成 年 月 日に実施される予定の上記の診療行為にあたり、現在服用中の抗血栓薬を中止することについて十分な説明を受け理解しましたので、上記の抗血栓薬を中止したうえでの実施を希望致します。		
平成 年 月 日		
患者署名		
保護義務者(近親者)署名		
住所 〒		
続柄 (患者の)		
説明内容：		
<p>脳梗塞や心筋梗塞など、血栓(血管内での血液の固まり)によって起こる病気を予防するために、抗血栓薬が使われます。すべての抗血栓薬は血を固まらせ難くする作用を持っており、一度出血すると止まりにくい性質を持っています。そのため、出血を伴うことが予想される手術・処置・検査を受ける場合には、現在内服中の抗血栓薬を中止する必要があります。しかし、抗血栓薬を中断すると脳梗塞や心筋梗塞などの血栓性疾患を発症する可能性があります。</p> <p>抗血栓薬には、抗凝固薬(ワーファリン)と抗血小板薬(バイアスピリン、プラビックス、プレタール、パナルジンなど)の2種類があります。たとえば、ワーファリンを中断すると約1%の頻度で脳梗塞や他の血栓性疾患を起こし、多くは重症であることが複数の研究で報告されています。また、脳梗塞の患者さんが抗血小板薬を中断すると脳梗塞再発の危険性が3.4倍に上昇するとの報告もあります。抗血栓薬中止による血栓性疾患発症のリスクを低減させる方法としては、飲水・点滴などで水分を補う、あるいは作用時間の短い抗血栓薬(ヘパリン、カプロシン)の注射に切り替えるなどの方法があります。患者の状況に応じて最善と思われる対応を行います。血栓性疾患の発症を完全に抑える事を保証するものではありません。</p> <p>抗血栓薬を中止することと継続することの両方の危険性を十分にご理解していただきたいと思います。抗血栓薬中止に伴う血栓性疾患発症の危険性を理解された上で、今回の手術・処置・検査を受けることを希望される場合には、この同意書に署名をお願い申し上げます。</p>		
説明者署名		
記載者署名		

を代替薬として持続点滴し、手術前にヘパリンを中止して手術に臨むことができる(表3)。代替療法を行っても術中は抗血栓薬が投与されないため虚血性疾患の発症を完全に抑制することはできない。したがって、十分な説明に基づく同意を得て抗血栓薬の中止と観血処置を行うべきである。当院の抗血栓薬中止の同意書を表3に紹介する。

おわりに

抗血栓療法継続下で対応すべき観血手技は、抜歯と白内障手術であり、抗血栓療法を中止して行

われるのは、大手術や内視鏡下での生検や手術である。その他の小手術や観血処置に関しては明確な指針はなく、血栓・塞栓症と出血のリスクを考慮して、代替療法を含めて抗血栓薬中止の可否を個々の症例で判断せざるを得ない。

文 献

- 1) Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al: ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft surgery: executive summary and recommendations: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee

- to revise the 1991 guidelines for coronary artery bypass graft surgery). *Circulation* 1999; 100: 1464-80.
- 2) Komatsu T, Tamai Y, Takami H, et al: Study for determination of the optimal cessation period of therapy with anti-platelet agents prior to invasive endoscopic procedures. *J Gastroenterol* 2005; 40:698-707.
 - 3) Wahl MJ: Dental surgery in anticoagulated patients. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1610-6.
 - 4) Yasaka M, Naritomi H, Minematsu K: Ischemic stroke associated with brief cessation of warfarin *Thromb Res* 2006; 118: 290-3.
 - 5) Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T: Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Internal Med* 2001; 40: 1183-8.
 - 6) Maulaz AB, Bezerra DC, Michel P, et al: Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. *Arch Neurol* 2005; 62: 1217-20.
 - 7) Perry DJ, Noakes TJ, Helliwell PS, et al: Guidelines for the management of patients on oral anticoagulants requiring dental surgery. *Br Dent J* 2007; 203: 389-93.
 - 8) 森本佳成, 丹羽 均, 米田卓平, 他: 抗血栓療法施行患者の歯科治療における出血管理に関する研究. *日歯医誌* 2006; 25: 93-8.
 - 9) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン研究班: 循環器疾患における抗凝固・抗血小板薬療法に関するガイドライン (Suppl IV). *Circ J* 2004; 68: 1153-219.
 - 10) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン研究班: 心房細動治療 (薬物) ガイドライン (Suppl IV). *Circ J* 2008; 72: 1581-638.
 - 11) 矢坂正弘, 岡田 靖, 江内田寛, 他: 白内障手術時の抗血栓療法管理に関するアンケート調査. *日本医事新報* 2008; 4382: 74-5.
 - 12) 小越和栄, 金子榮藏, 多田正大, 他: 内視鏡治療時の抗凝固薬, 抗血小板薬使用に関する指針. *日本消化器内視鏡学会誌* 2005; 47: 2691-5.
 - 13) 矢坂正弘, 岡田 靖, 原田直彦, 他: 内視鏡下生検・ポリープ切除術時の抗血栓療法の管理に関するアンケート調査. *医学のあゆみ* 2008; 225: 179-81.