

2022年12月22日

PCLS 884

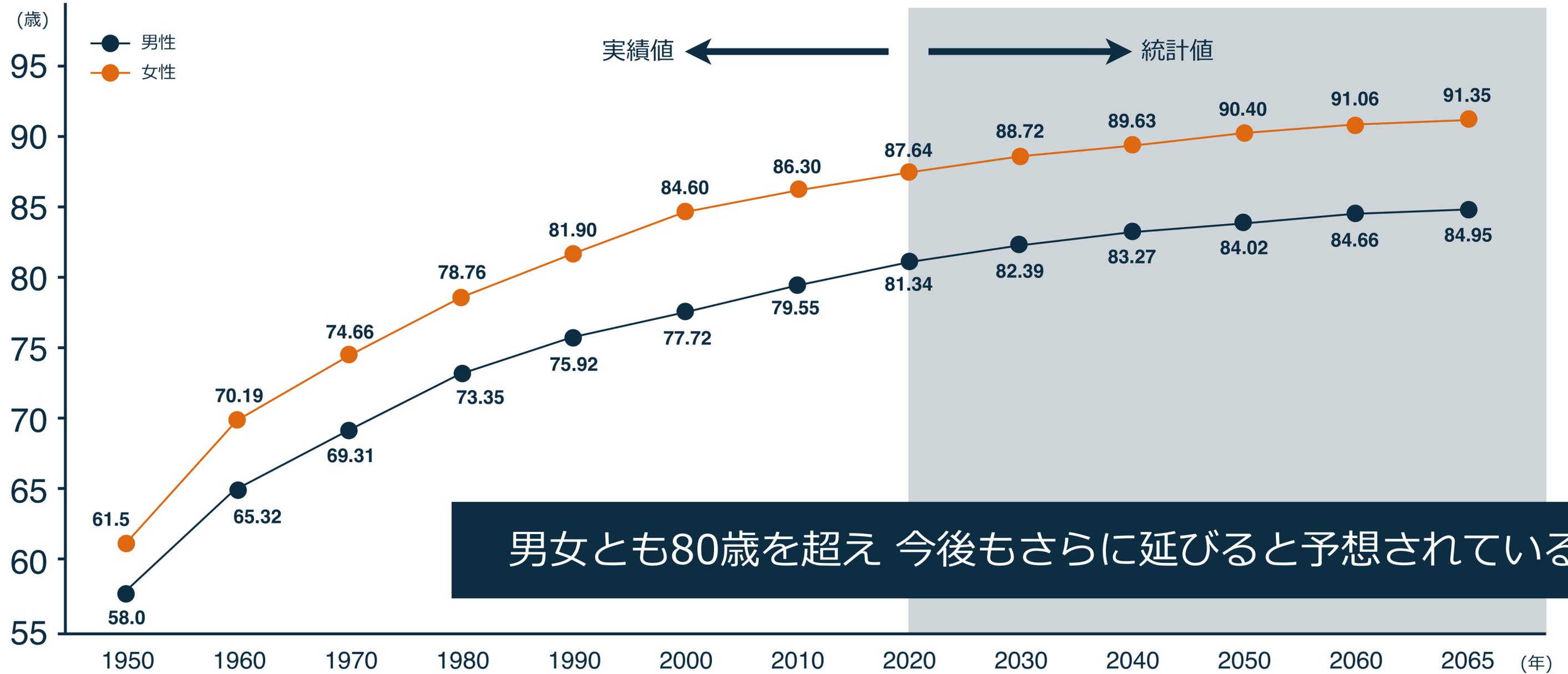
抗血小板薬

～脳神経内科医の立場から、最近の話題も含めて～

医療法人SHIODA 塩田病院 脳神経内科

野村 浩一

平均寿命の推移と将来推計



1950年は 厚生労働省「簡易生命表」、1960年～2015年までは 厚生労働省「完全生命表」、
2020年以降は 国立社会保障・人口問題研究所「日本の将来推計人口(平成29年推計)」
の出生中位・死亡中位仮定による推計結果
(注) 1970年以前は 沖縄県を除く数字

脳卒中診療の パラダイムシフト



脳卒中診療の パラダイムシフト

「失われた 10 年」

1995年

2005年

2015年

t-PAの有用性
NINDS が発表

本邦でも
t-PA の認可

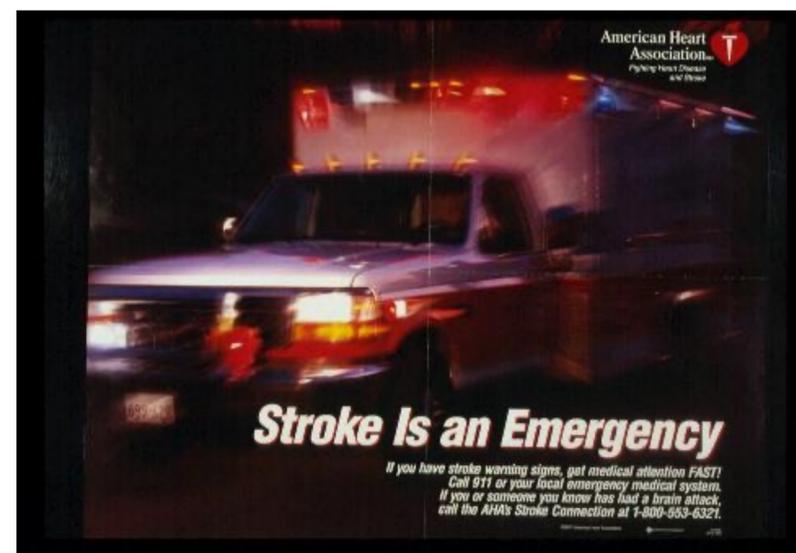
血栓回収療法
のエビデンス

The New England Journal of Medicine
©Copyright, 1995, by the Massachusetts Medical Society
Volume 333 DECEMBER 14, 1995 Number 24

TISSUE PLASMINOGEN ACTIVATOR FOR ACUTE ISCHEMIC STROKE
THE NATIONAL INSTITUTE OF NEUROLOGICAL DISORDERS AND STROKE t-PA STROKE STUDY GROUP*

	Modified Rankin Scale			
	0-1	2-3	4-5	Death
Placebo	26	25	27	21
t-PA	39	21	23	17

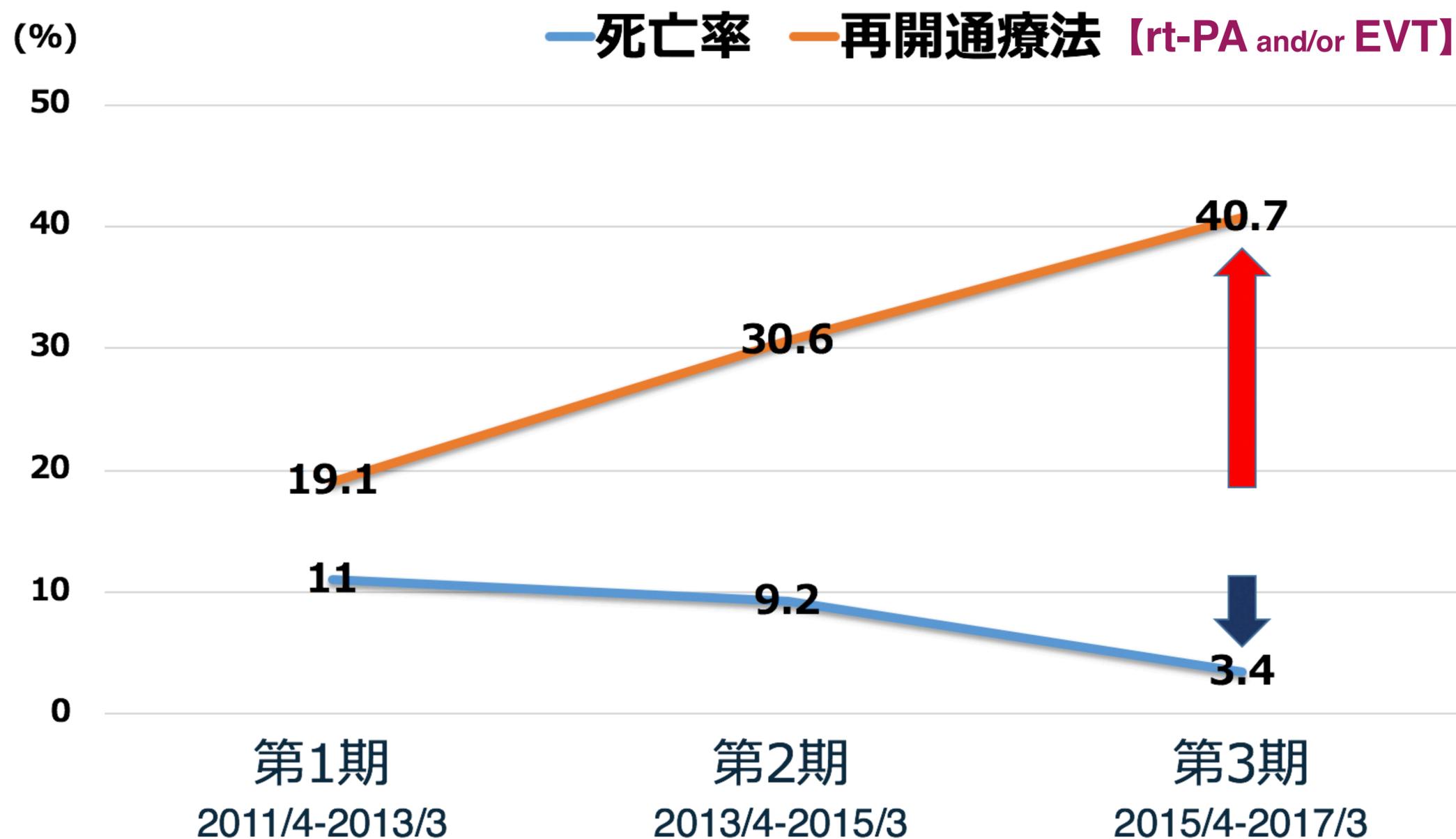
Percentage of Patients



血行再開通療法の効果

非弁膜症性心房細動症例に対する **再開通療法と死亡率** の年次推移

日本医科大学付属病院に 急性期脳梗塞 (+NVAF) で入院した 連続 **546**人



脳卒中診療の パラダイムシフト



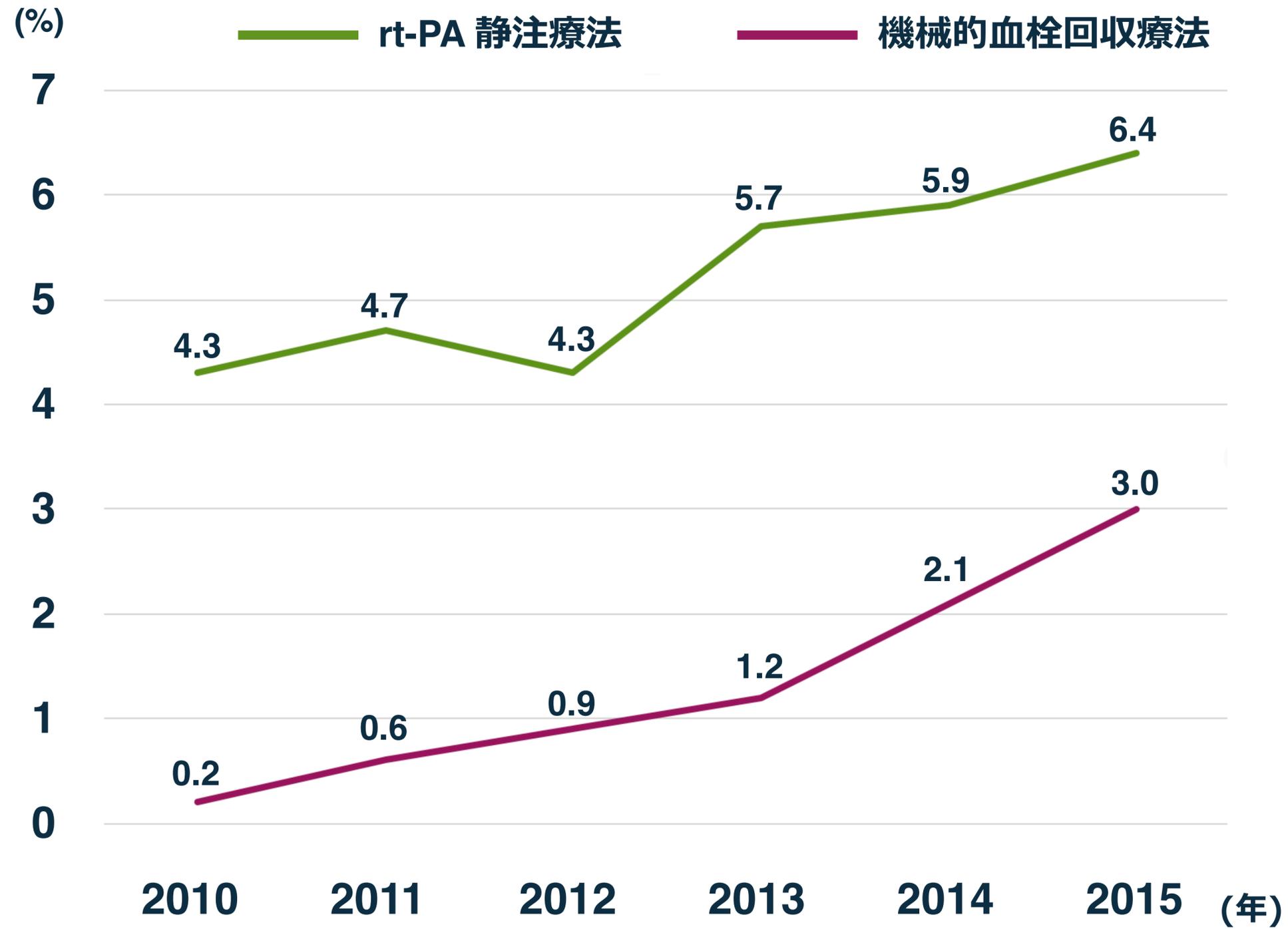
t-PA 実施率

急性期脳梗塞の約 **5-10%** 程度
地域差も大きい

血栓回収療法

t-PA療法 以上に 地域差があり 実施率は低い

急性期治療の施行率



発症予防, 再発予防 の重要性

急性期血行再開通療法 の施行率は依然低い



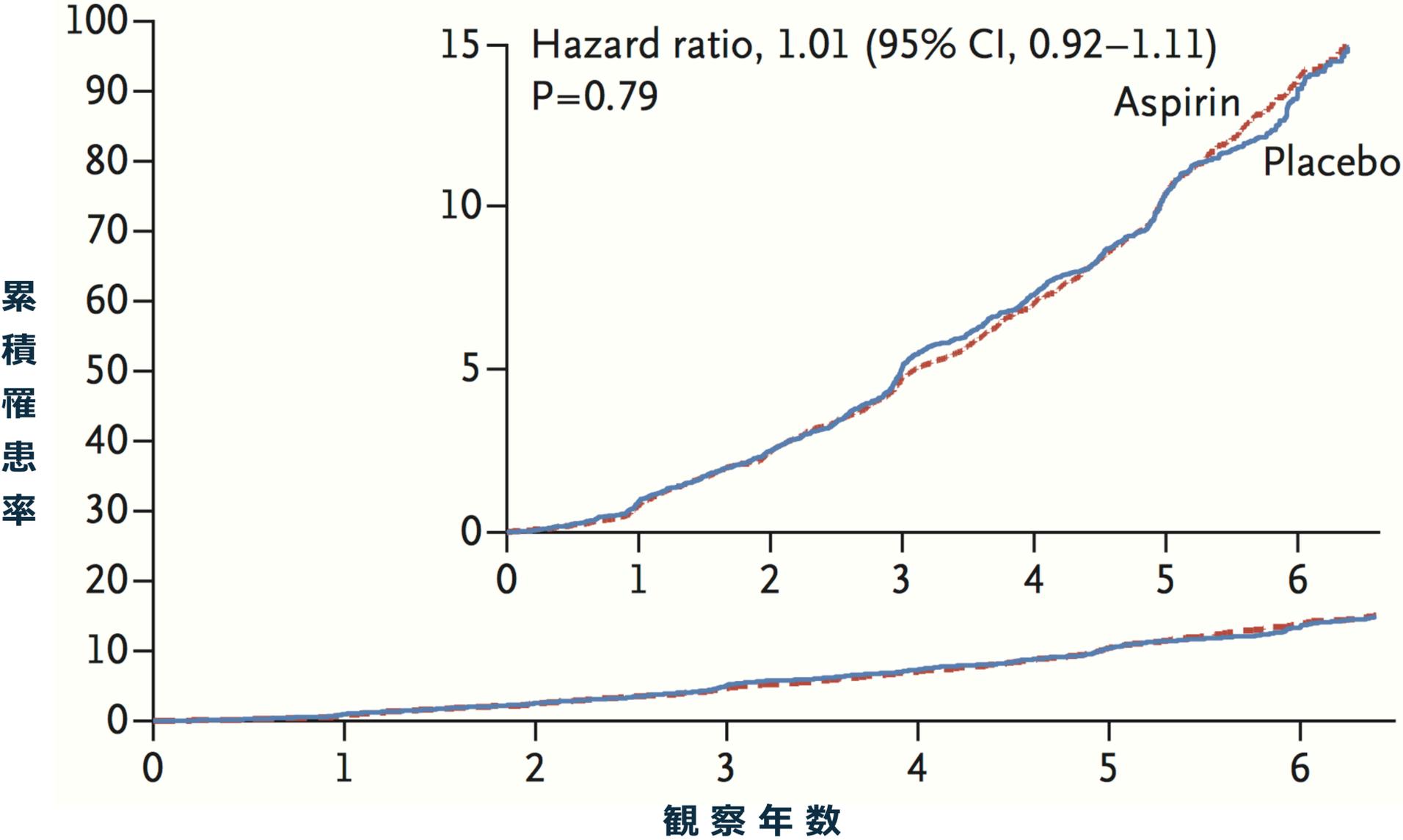
発症予防 (一次予防)

再発予防 (二次予防)

が非常に重要である

アスピリンの功罪

アスピリン100mg群 と プラセボ群 の比較



19,114人 (平均74歳) 女性 56.4%
アメリカ合衆国, オーストラリア に在住の健康高齢者
【除外基準】 心血管疾患, 悪性腫瘍, 心房細動, 出血ハイリスク群, 他の抗血栓薬使用中, 認知機能低下
【Primary end point】 死亡・認知機能低下・身体的障害

一方で 大出血は増加

アスピリン100mg群 と プラセボ群 の比較

Table 2. Composite Primary End Point, Including the Components, and Secondary End Points of Death, Dementia, Persistent Physical Disability, and Major Hemorrhage.*

End Point	Aspirin (N = 9525)		Placebo (N = 9589)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	<i>no. of participants with event</i>	<i>rate per 1000 person-yr</i>	<i>no. of participants with event</i>	<i>rate per 1000 person-yr</i>		
Primary end point†	921	21.5	914	21.2	1.01 (0.92–1.11)	0.79
Death from any cause	480	11.2	431	10.0	—	—
Dementia	274	6.4	275	6.4	—	—
Persistent physical disability	167	3.9	208	4.8	—	—
Secondary end points‡						
Death from any cause	558	12.7	494	11.1	1.14 (1.01–1.29)	—
Dementia	283	6.7	292	6.9	0.98 (0.83–1.15)	—
Persistent physical disability	188	4.9	224	5.8	0.85 (0.70–1.03)	—
Major hemorrhagic event	361	8.6	265	6.2	1.38 (1.18–1.62)	<0.001
Clinically significant bleeding	312	7.4	225	5.3	—	—
Hemorrhagic stroke	49	1.2	40	0.9	—	—

無症候性脳梗塞 に対して抗血小板療法は必要か？

無症候性脳梗塞 (=かくれ梗塞) に対して、**一律での抗血小板療法** は勧められない

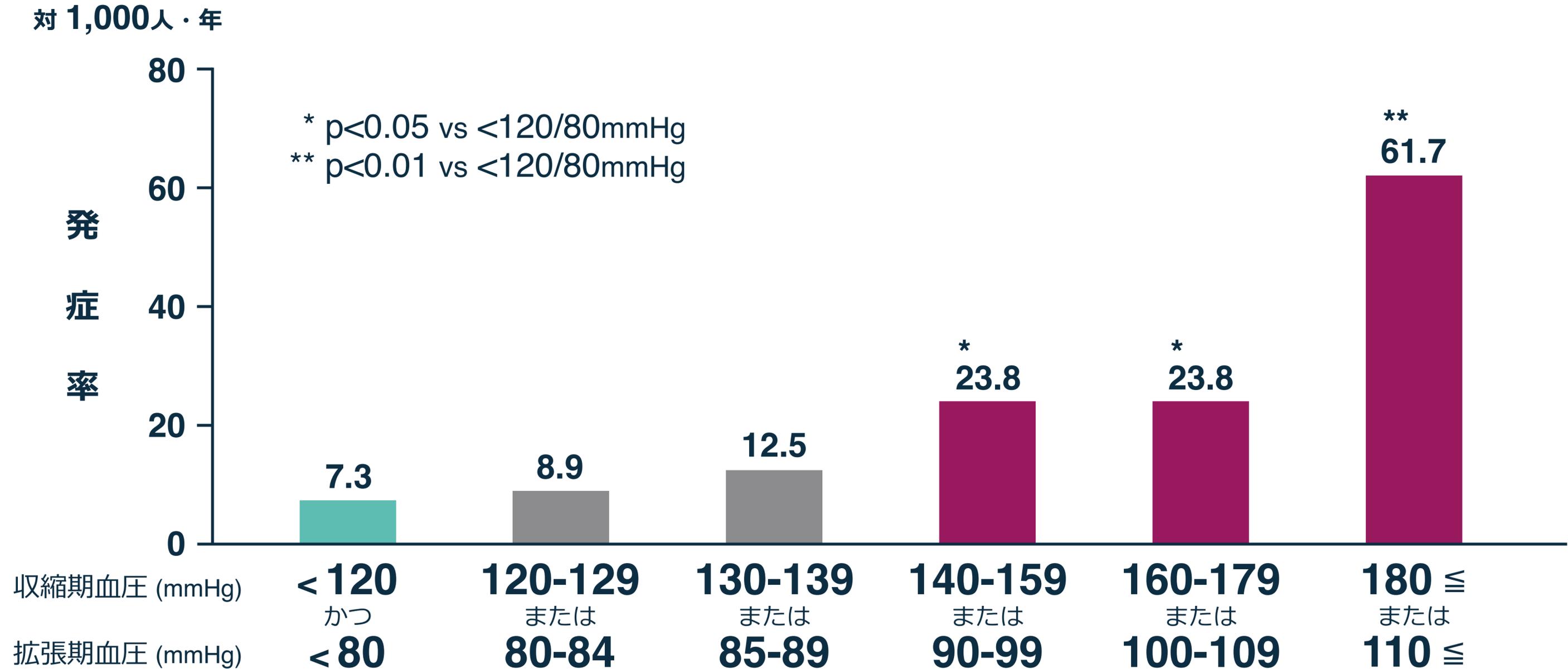
抗血小板薬の投与

リスク因子 (**頸動脈, 頭蓋内主幹動脈 の狭窄** など)があれば 投与も検討
一方で 脳出血をはじめとした **出血性合併症** のリスク

→ 十分な **血圧コントロール** が前提となる

→ **シロスタゾール** は脳梗塞二次予防において 出血性合併症が少ない

【1次予防】 血圧値別にみた脳卒中発症率 (久山町研究)



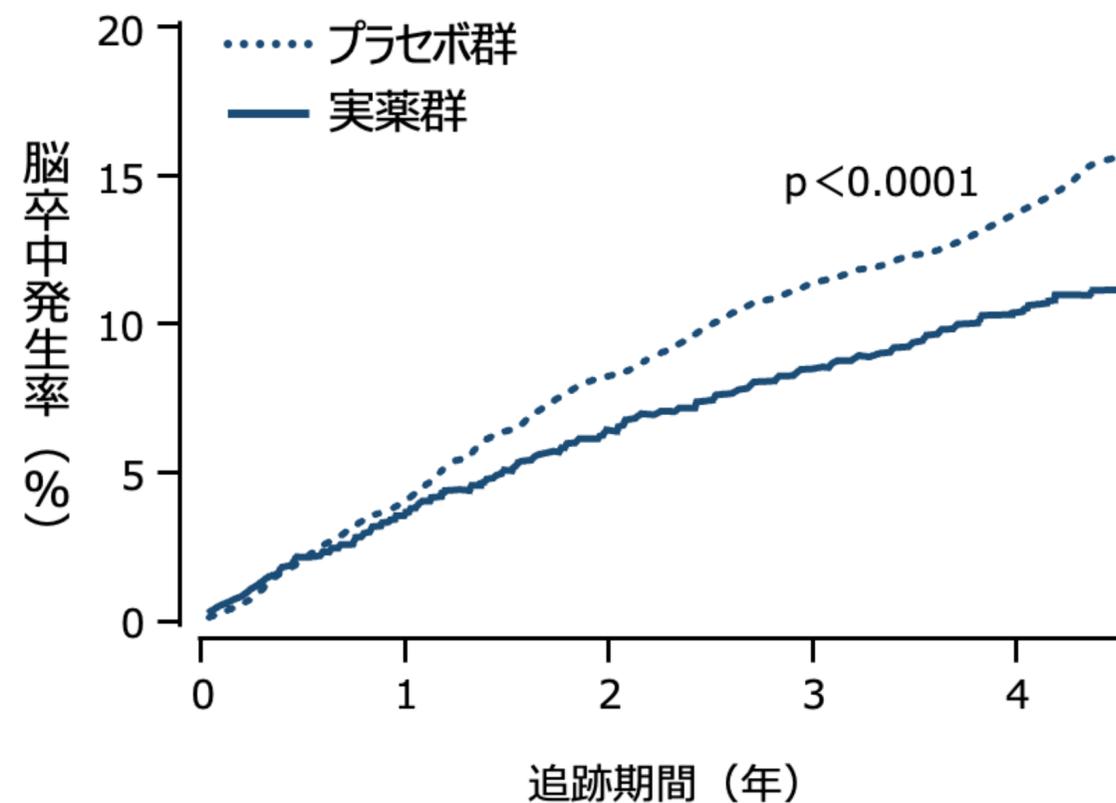
久山町第1集団, 60歳以上の男女, 580名, 追跡32年, 性別・年齢調整

対象: 60歳以上で 心血管疾患のない日本の一般住民588名

方法: 久山町研究のうち 観察期間中(32年間: 1961年11月~1993年10月)に高血圧治療を受けていない人を対象とした
1967,1974,1978,1983,1988年に検診を行い, 発症率は反復観測法であるプール解析で算出した

血圧管理と脳卒中発症率

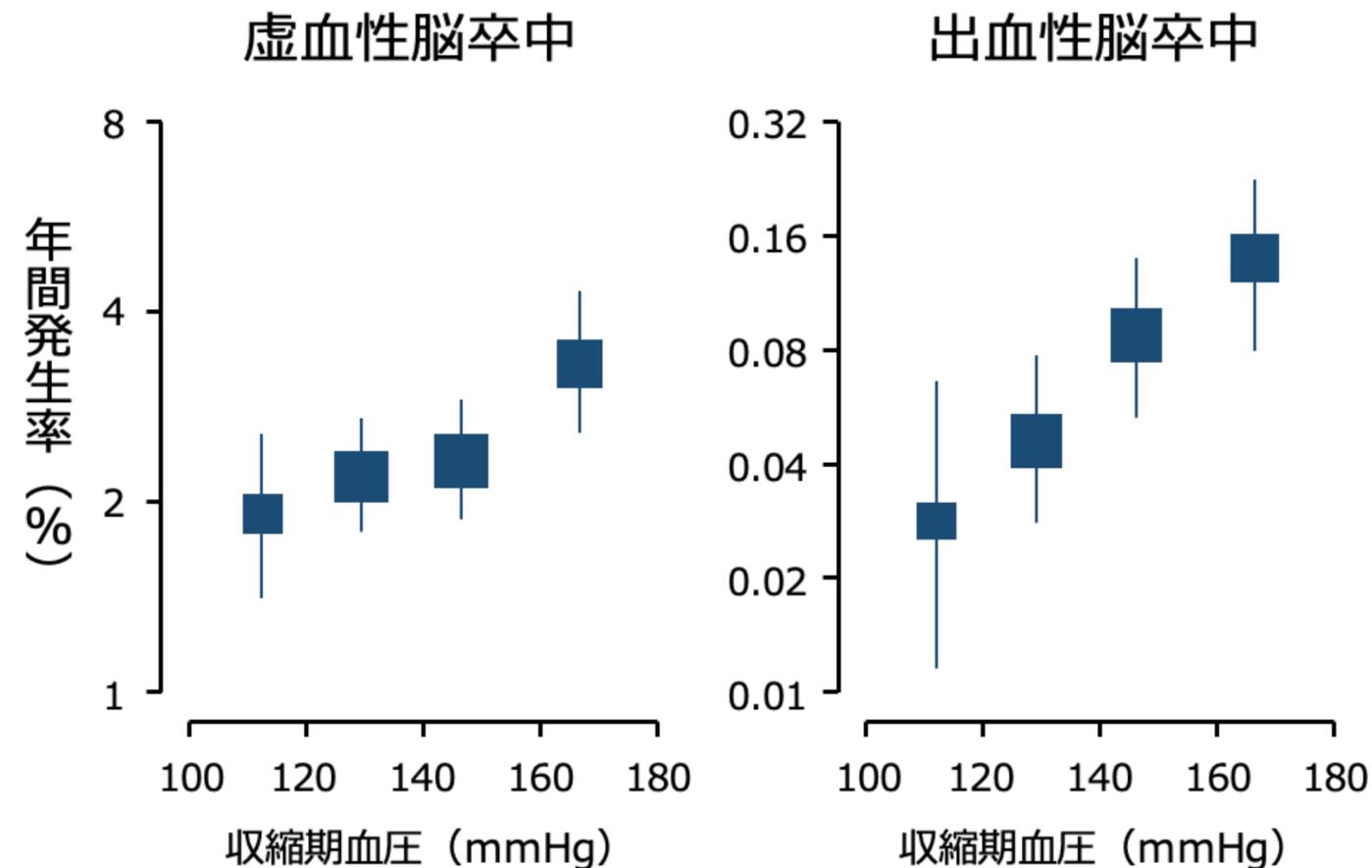
実薬群とプラセボ群の脳卒中発症率 <海外データ>



症例数	0	1	2	3	4
実薬群	3051	2902	2765	2634	1595
プラセボ群	3054	2880	2707	2551	1533

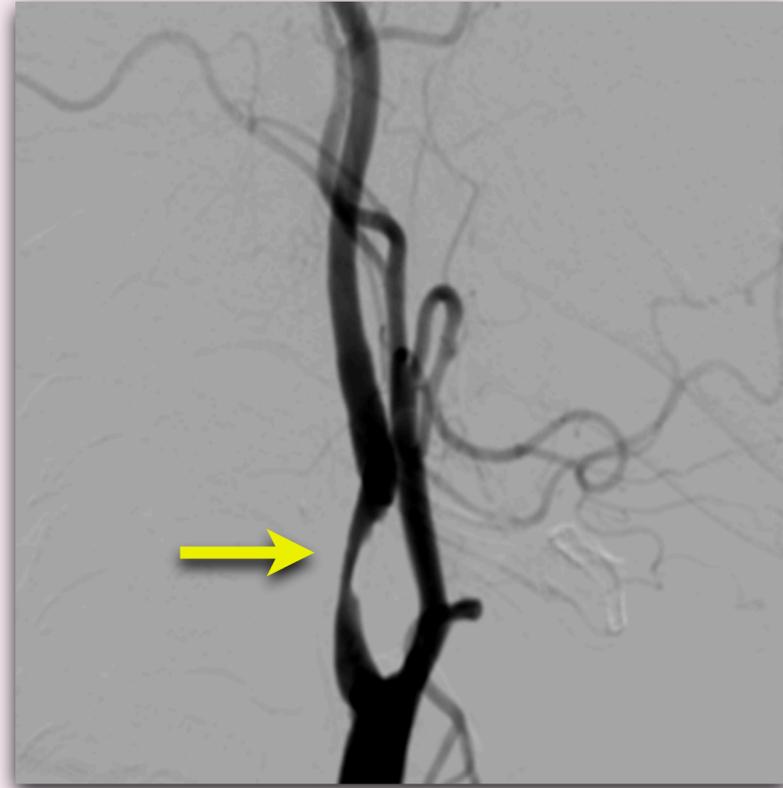
試験デザイン: 国際多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検試験
対象: アジア、オーストラリア、欧州の172施設の受診者で、高血圧の有無を問わず、過去5年間に脳卒中または一過性脳虚血発作の既往のある患者6105例
方法: 対象を実薬群（ACE阻害薬のペリンドプリルを基本とし、医師の判断により利尿薬のインダパミドを追加）とプラセボ群に無作為割付し、脳卒中リスクを比較した。主要評価項目は致死性または非致死性脳卒中、副次評価項目は致死性または後遺症のある脳卒中など。累積イベント発生率をKaplan-Meier法で推定し、イベントリスクをCox比例ハザードモデルを用いて算出した。α=0.05とし、P値は両側検定により算出した。

達成血圧値別の脳卒中発症率



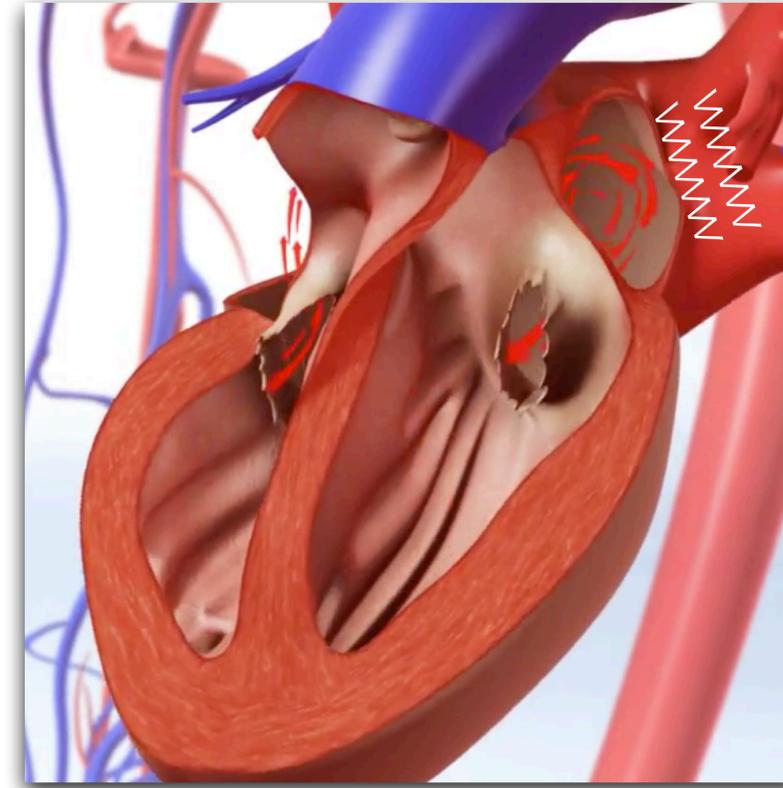
試験デザイン: PROGRESS試験のサブ解析
対象: 高血圧の有無を問わず、過去5年間に脳卒中または一過性脳虚血発作の既往のある患者6105例
方法: 追跡期間中の達成収縮期血圧63,395件を、<120、120-139、140-159、≥160mmHgの4群に層別し、脳卒中発生率を群間で比較した。年間脳卒中発生率はPoisson線形回帰モデルにより推定し、群間の比較は達成血圧の線形項とモデルのフィッティングにより行った。

抗血栓薬の原則的な考え方



アテローム硬化

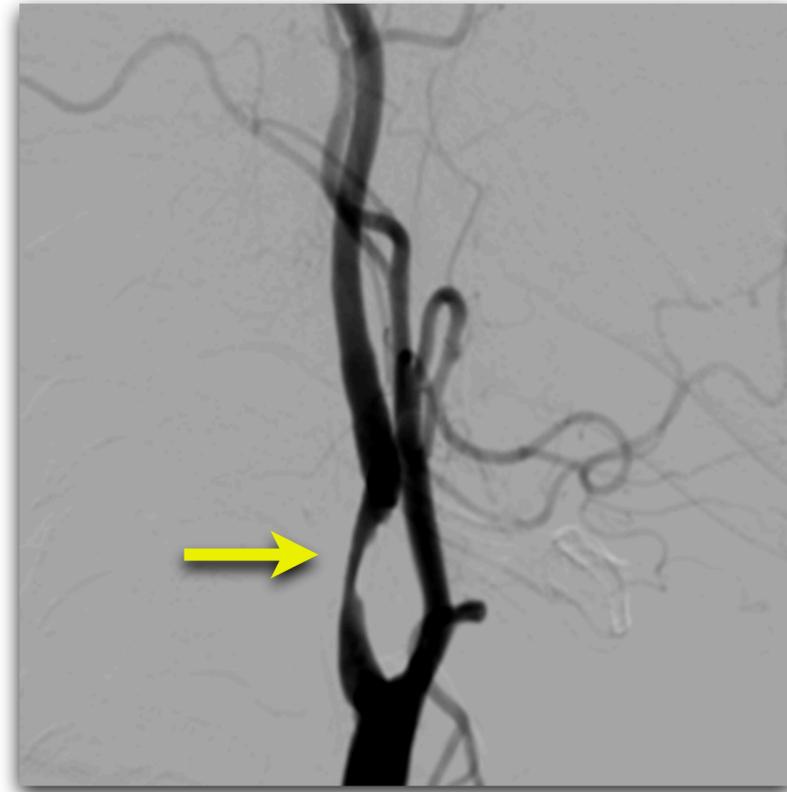
- 非心原性脳梗塞
- (予防薬) **抗血小板薬**



心房細動

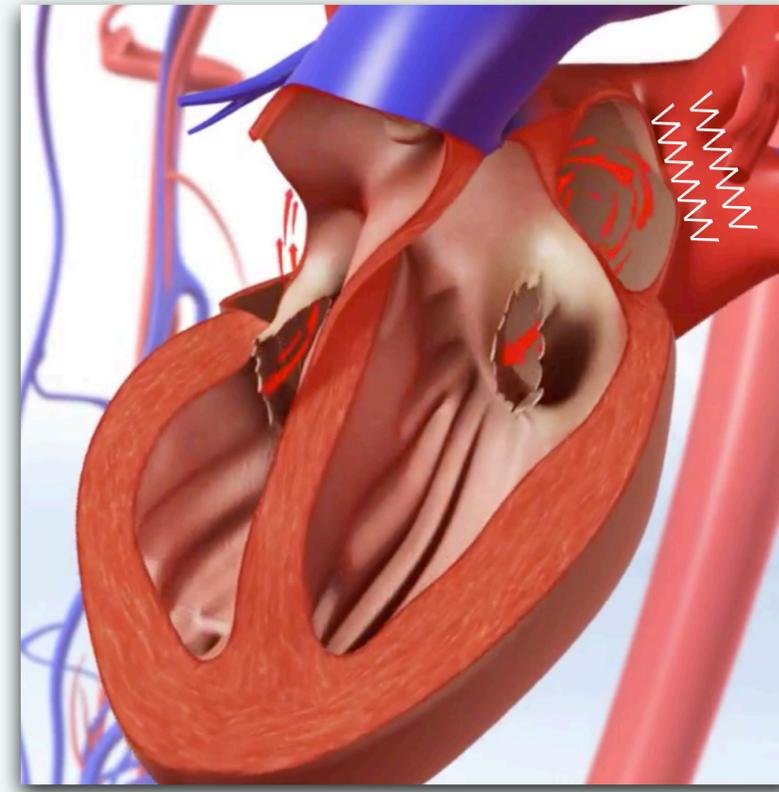
- 心原性脳塞栓症
- (予防薬) **抗凝固薬**

抗血栓薬の原則的な考え方



アテローム硬化

- 非心原性脳梗塞
- (予防薬) **抗血小板薬**



心房細動

- 心原性脳塞栓症
- (予防薬) **抗凝固薬**

アスピリン 160~300mg/日 の経口投与

発症早期(48時間以内) の脳梗塞患者の治療法

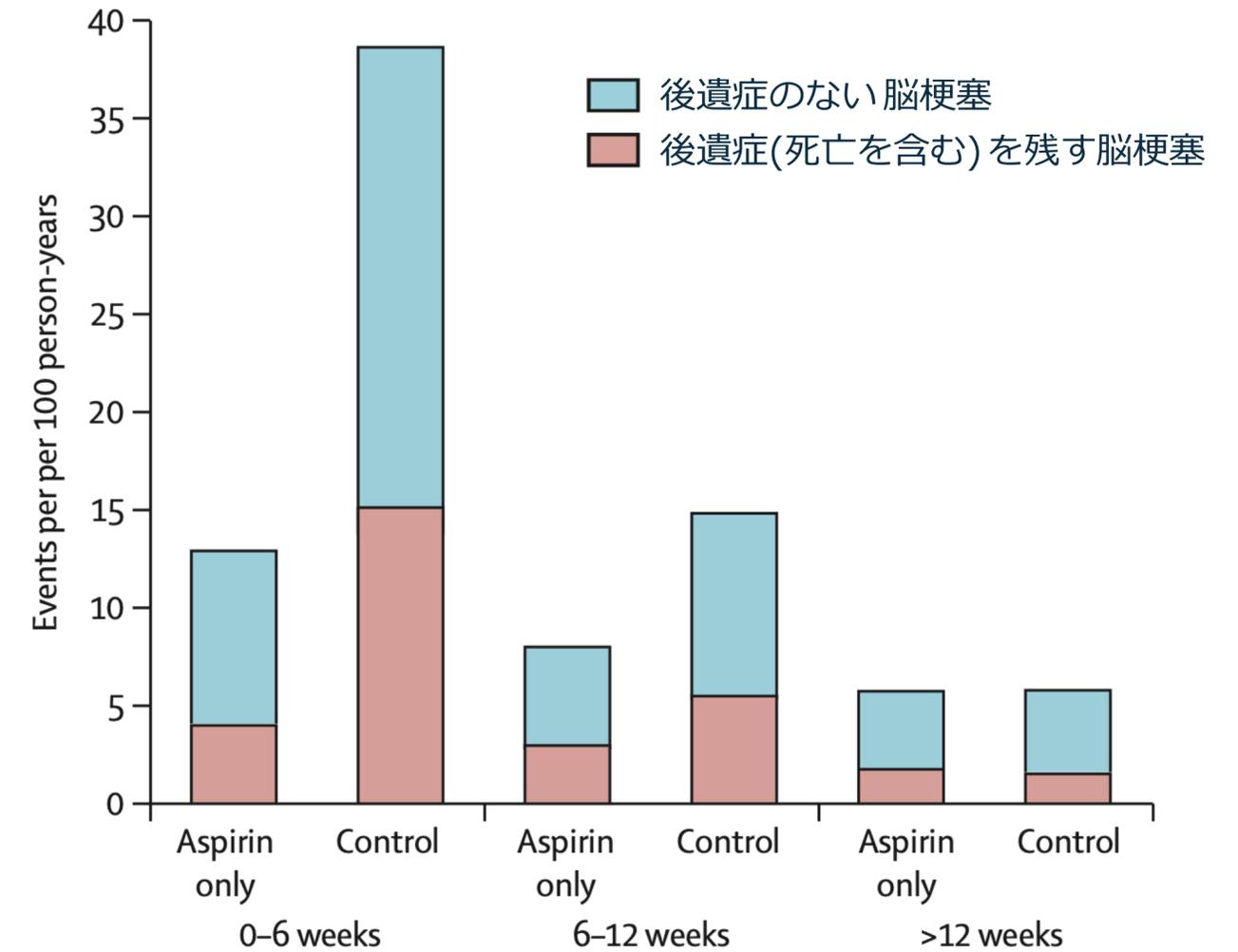
12週間までは 脳梗塞発症を抑制し

早期ほどその傾向が強い

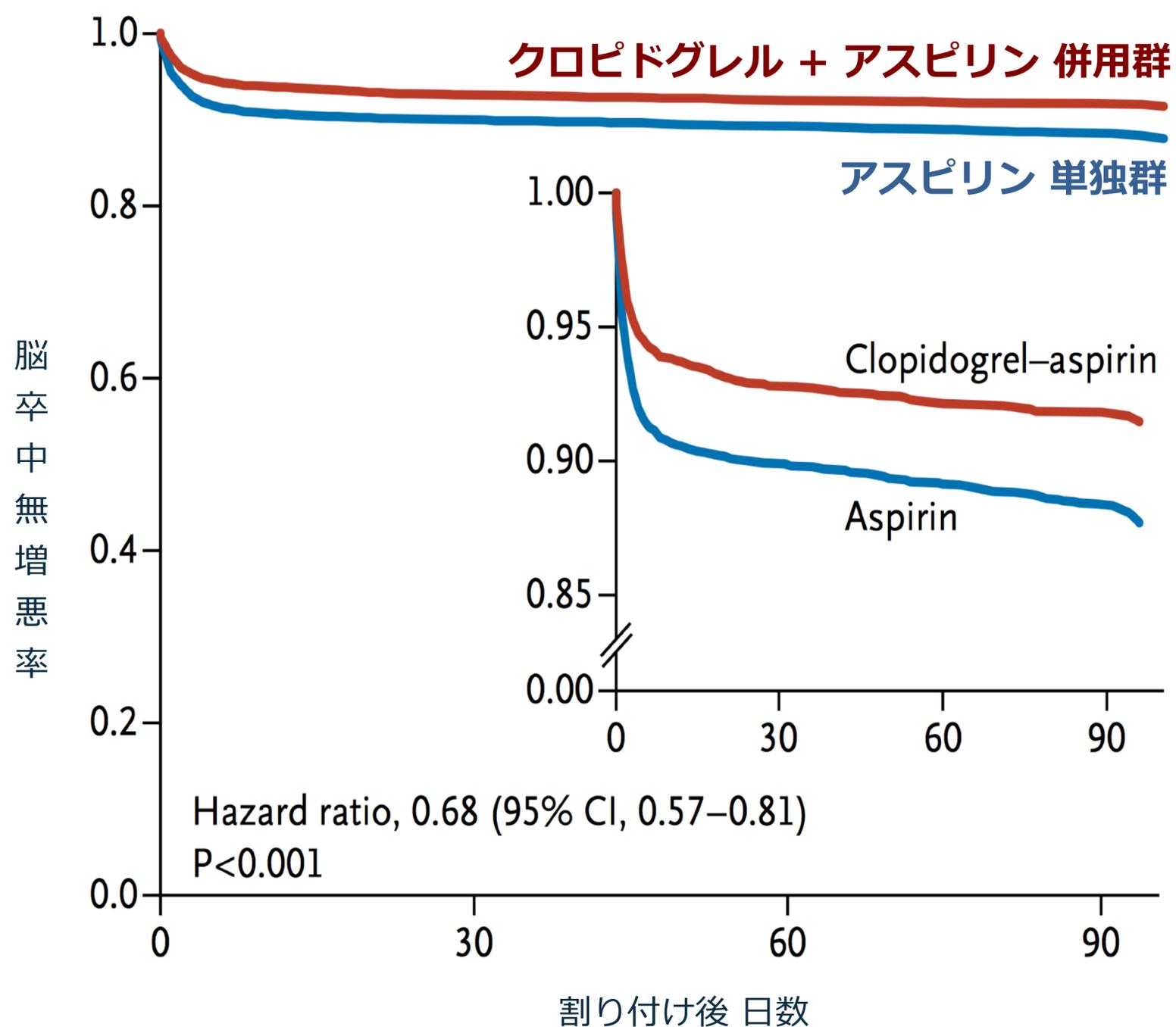
シロスタゾール 200mg/日 の経口投与

発症早期(48時間以内) の非心原性脳梗塞患者への投与は アスピリンと同等

アスピリンとの併用：発症半年後の機能予後改善に関連, 安全性も確認されている



短期間の DAPT は有効



発症後 24 時間以内 の **TIA** または **軽症脳梗塞**

SAPT(単剤) 群：
アスピリン

DAPT(2剤併用) 群：
クロピドグレル + アスピリン

21日後より, クロピドグレル単剤

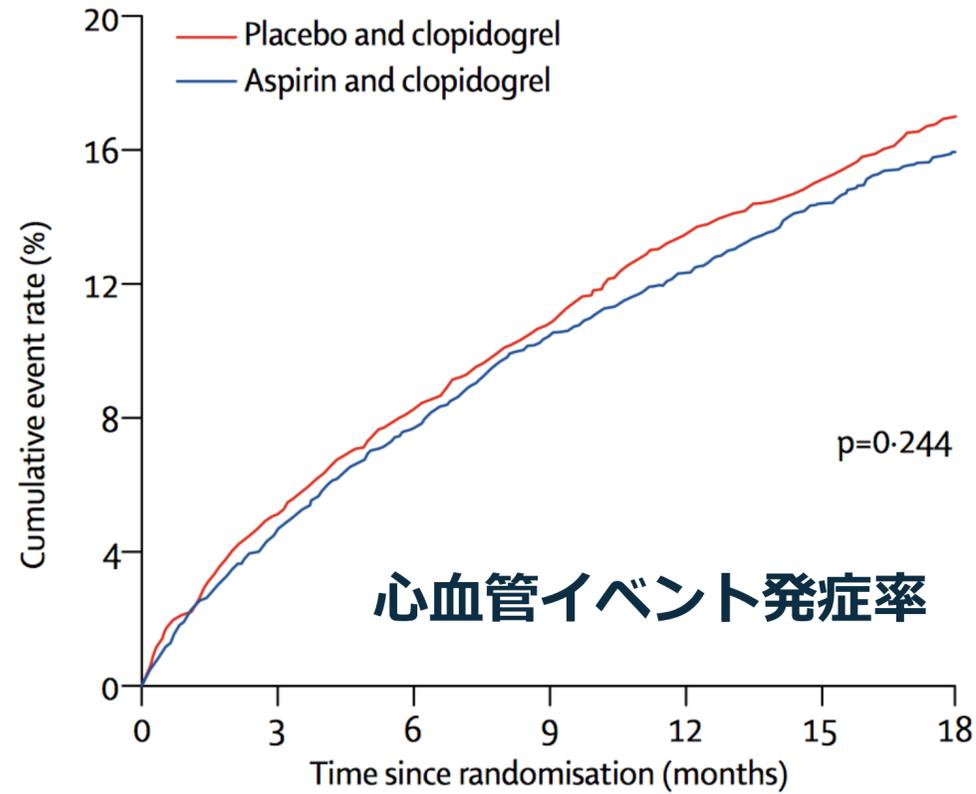
主要評価項目(90日間の脳卒中発症)

DAPT群で **32%**減少

脳出血の発症率

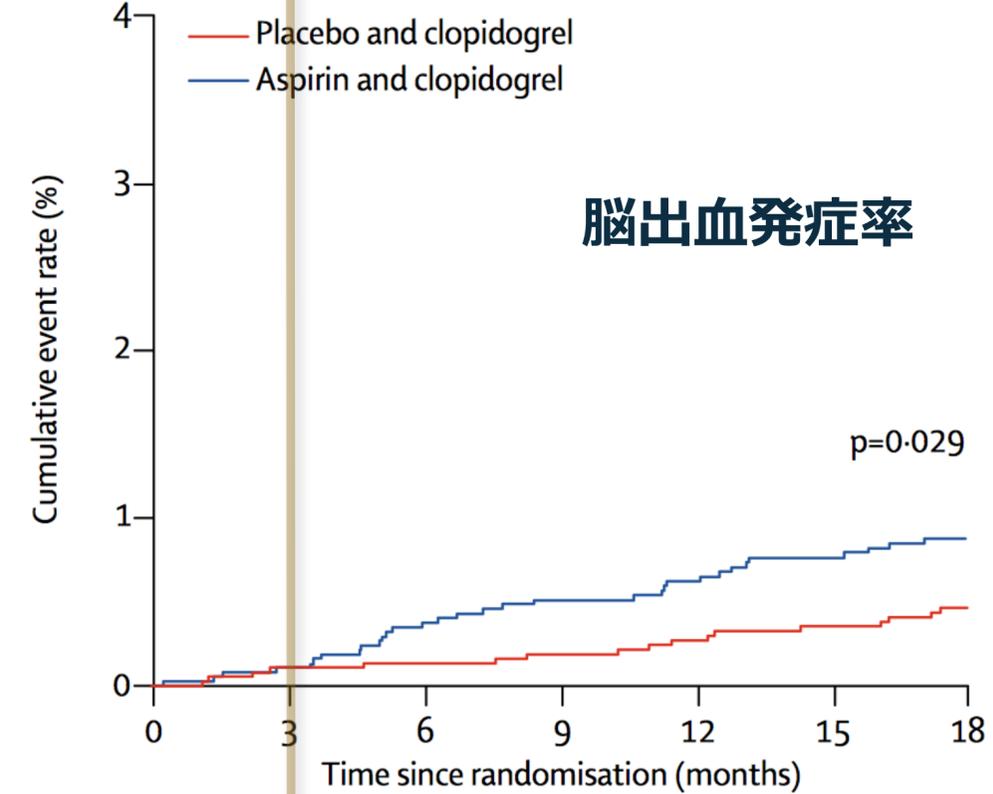
共に 0.3% で同率であった

MATCH 研究



Patients at risk

Aspirin and clopidogrel	3797	3576	3440	3321	3229	3130	2441
Placebo and clopidogrel	3802	3576	3439	3326	3200	3119	2446

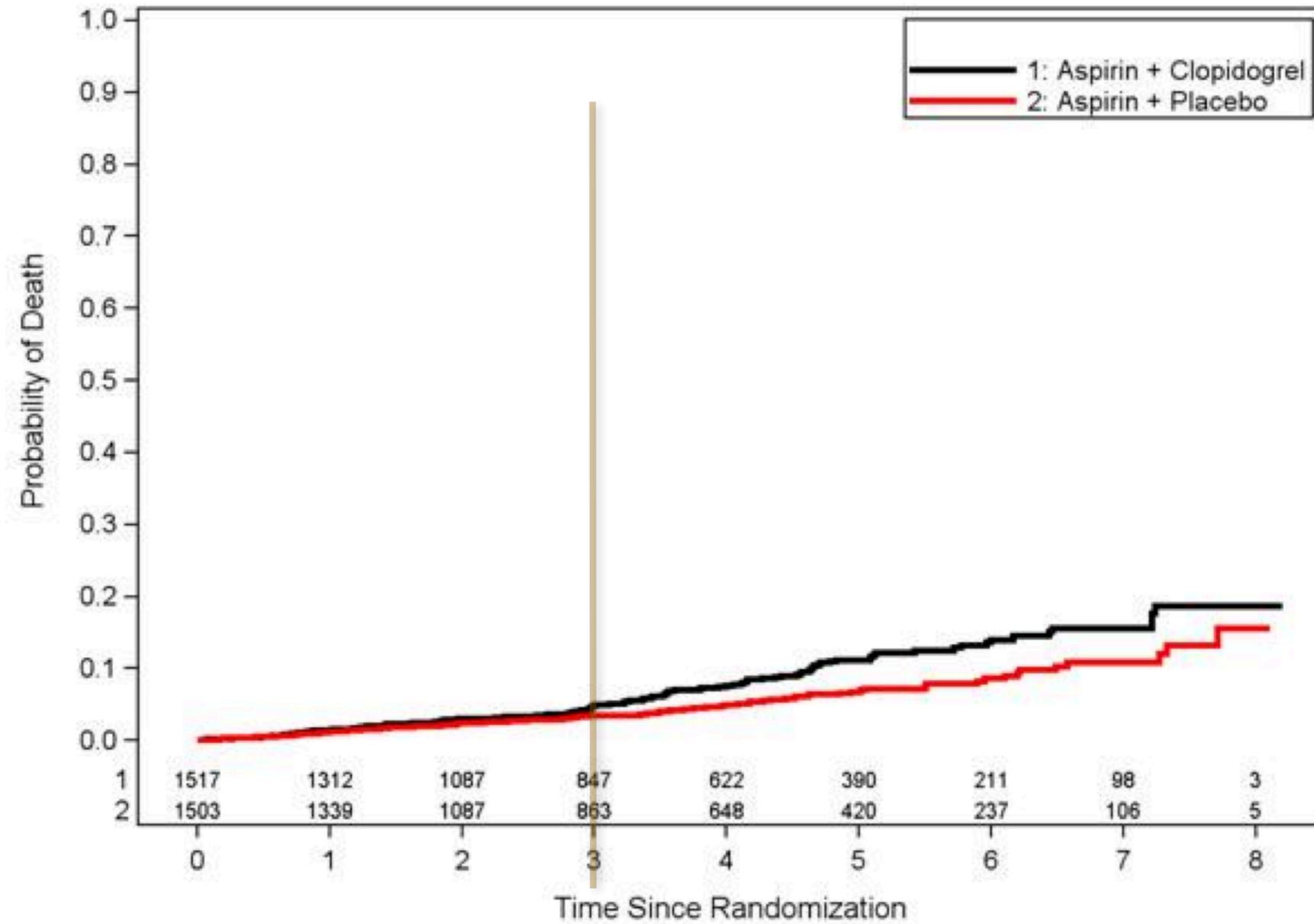


Patients at risk

Aspirin and clopidogrel	3724	3691	3643	3601	3552	3508	2756
Placebo and clopidogrel	3781	3576	3686	3638	3582	3544	2823

3ヶ月を過ぎると 出血のリスクが増加

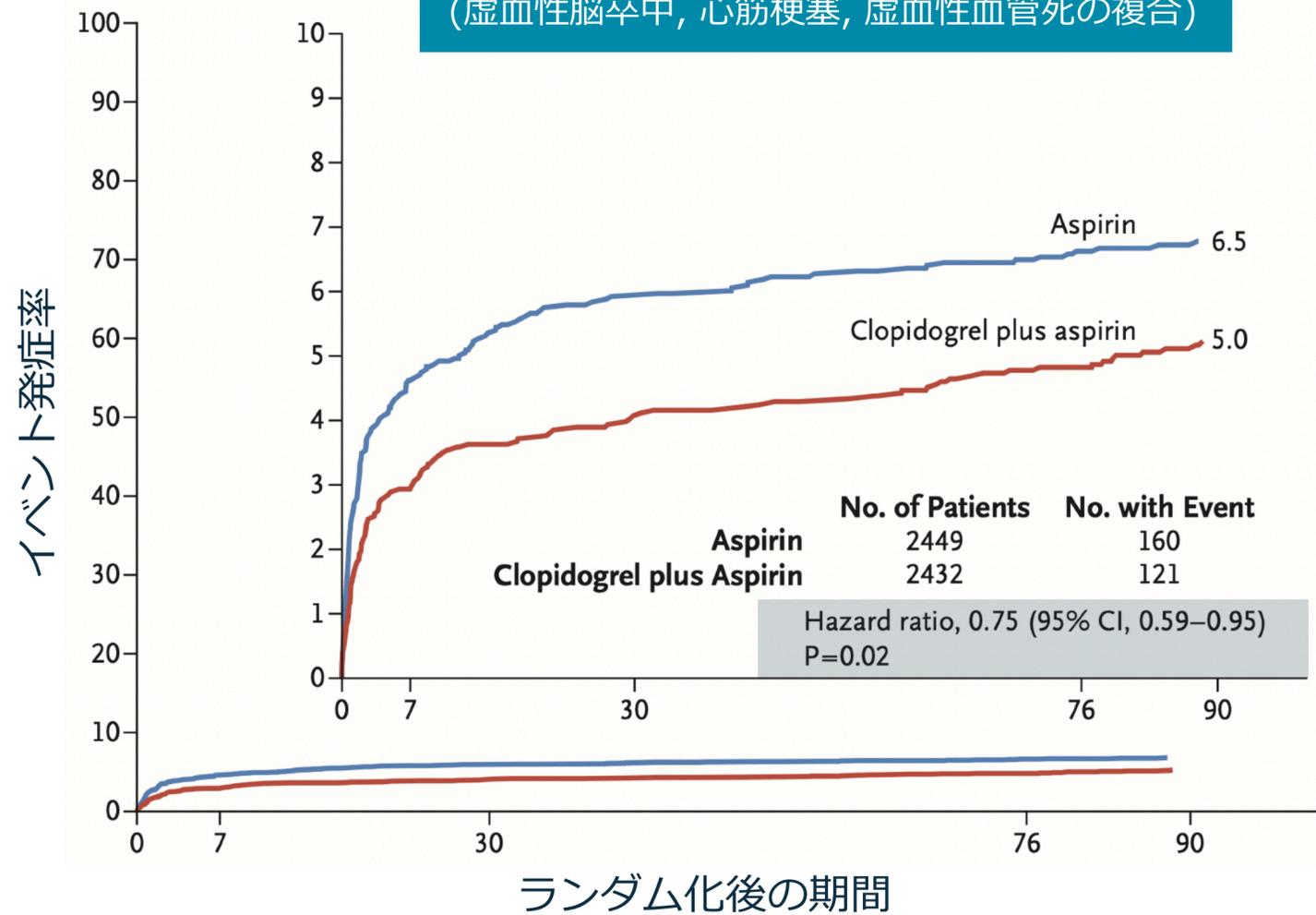
SPS3 研究



3年を過ぎると 全死亡のリスクが増加

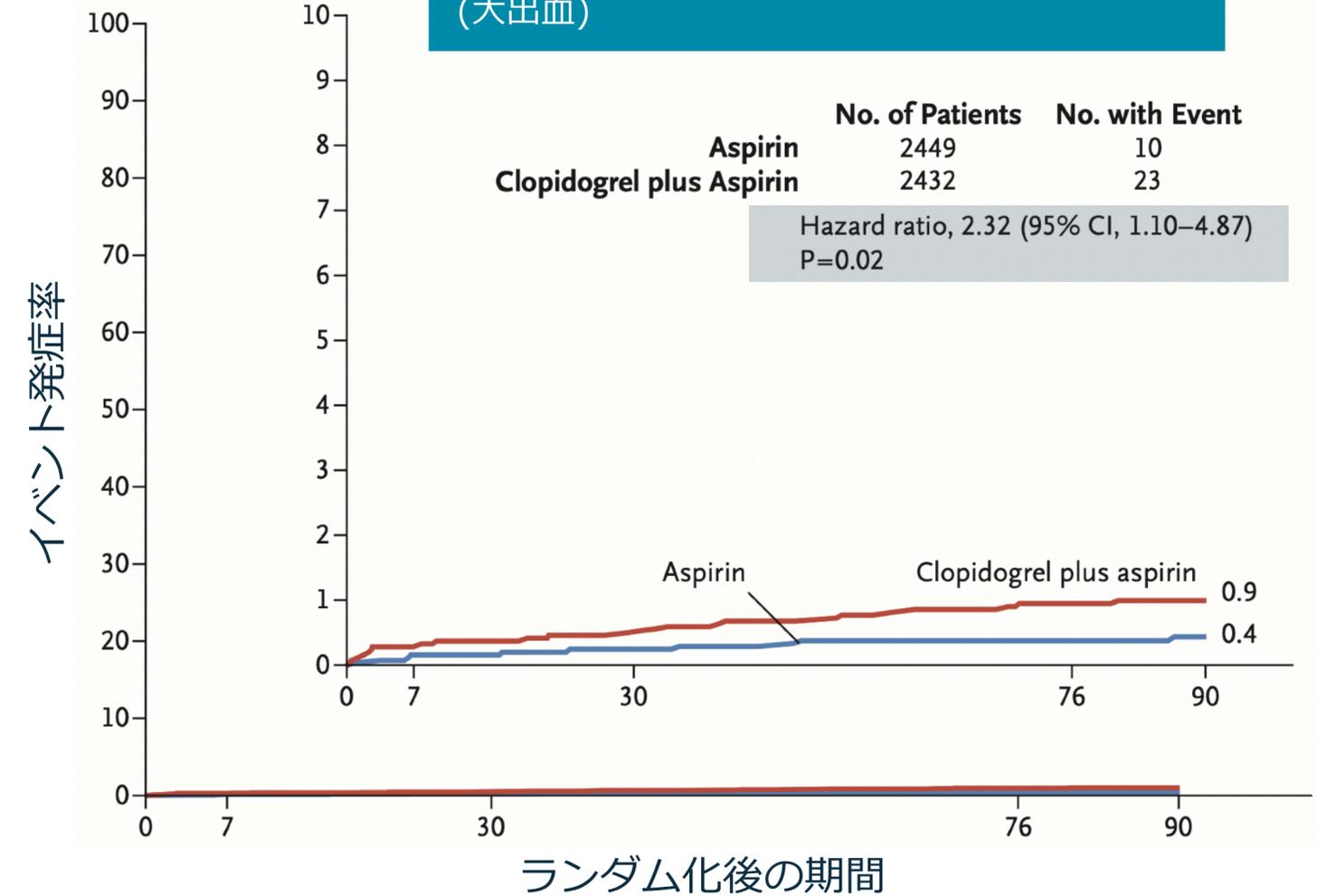
有効性 主要評価項目

(虚血性脳卒中, 心筋梗塞, 虚血性血管死の複合)



安全性 主要評価項目

(大出血)



対象 : 発症12時間以内の 軽症虚血性脳卒中(NIHSS \leq 3) または 高リスクTIA(ABCD2スコア \geq 4) **4,881**人
年齢中央値 65.0歳(併用群), 65.0歳(単独群), 女性 45.1%(併用群), 44.8%(単独群)

方法 : 多施設共同(北米, 欧州, オーストラリア, ニュージーランドの10カ国), 二重盲検ランダム化プラセボ対照試験, intention-to-treat 解析
併用群(アスピリン50~325mg + クロピドグレル負荷容量600mg, 2日目より75mg)
単独群(アスピリン50~325mg + プラセボ) ただし, アスピリン: 162mg/日 x5日間, その後81mg/日を推奨

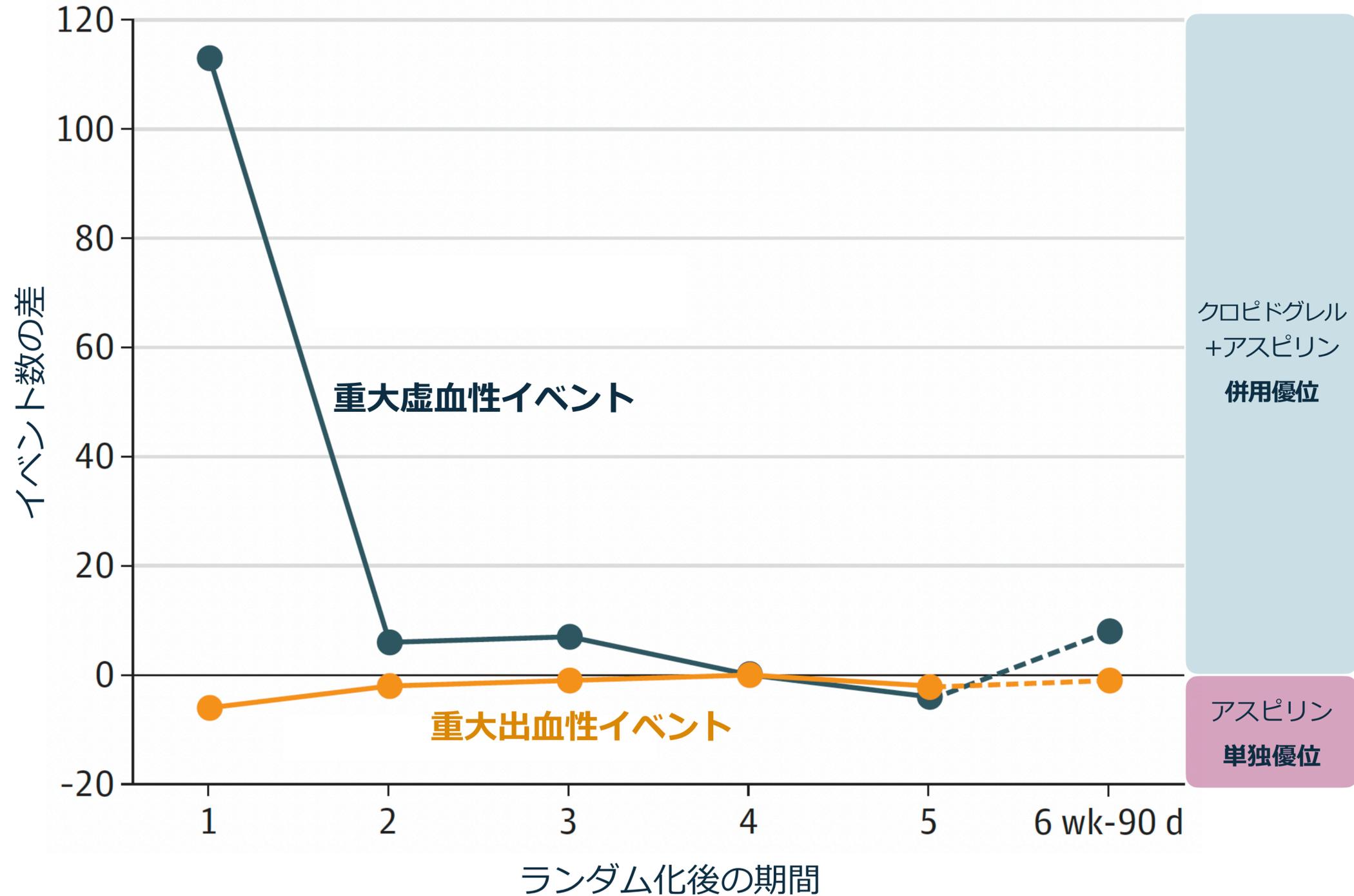
期間 : 2010年5月28日~2017年12月19日, 追跡期間 **90**日間

90日間のDAPT (アスピリン+クロピドグレル)
アスピリン単独に比べて

主要虚血イベントを抑制
一方で 大出血リスクが上昇

DAPTの効果

CHANCE研究とPOINT研究の統合解析



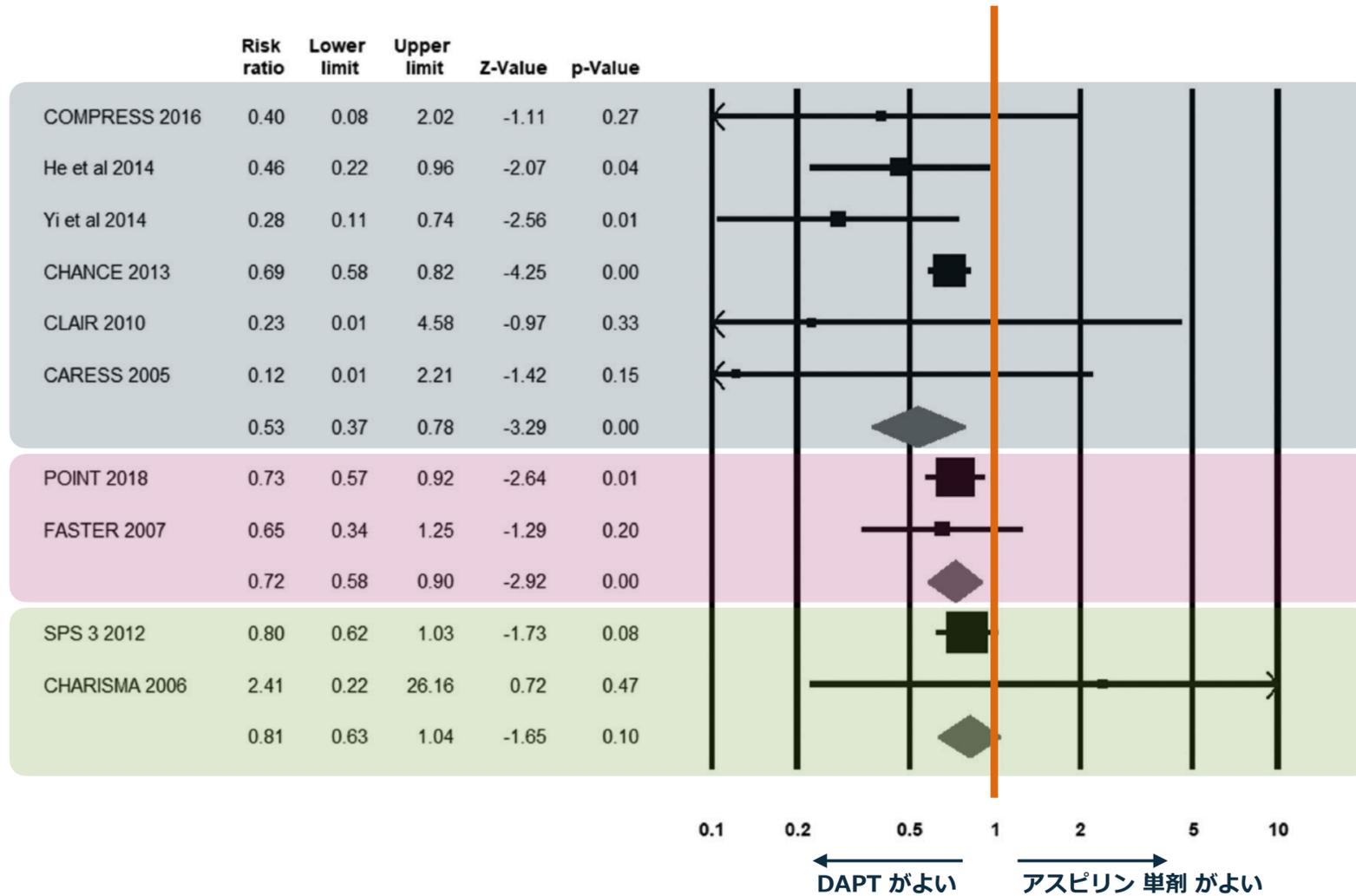
急性期のDAPT

発症後 **1~2** 週間は虚血性イベントの抑制効果が非常に高い

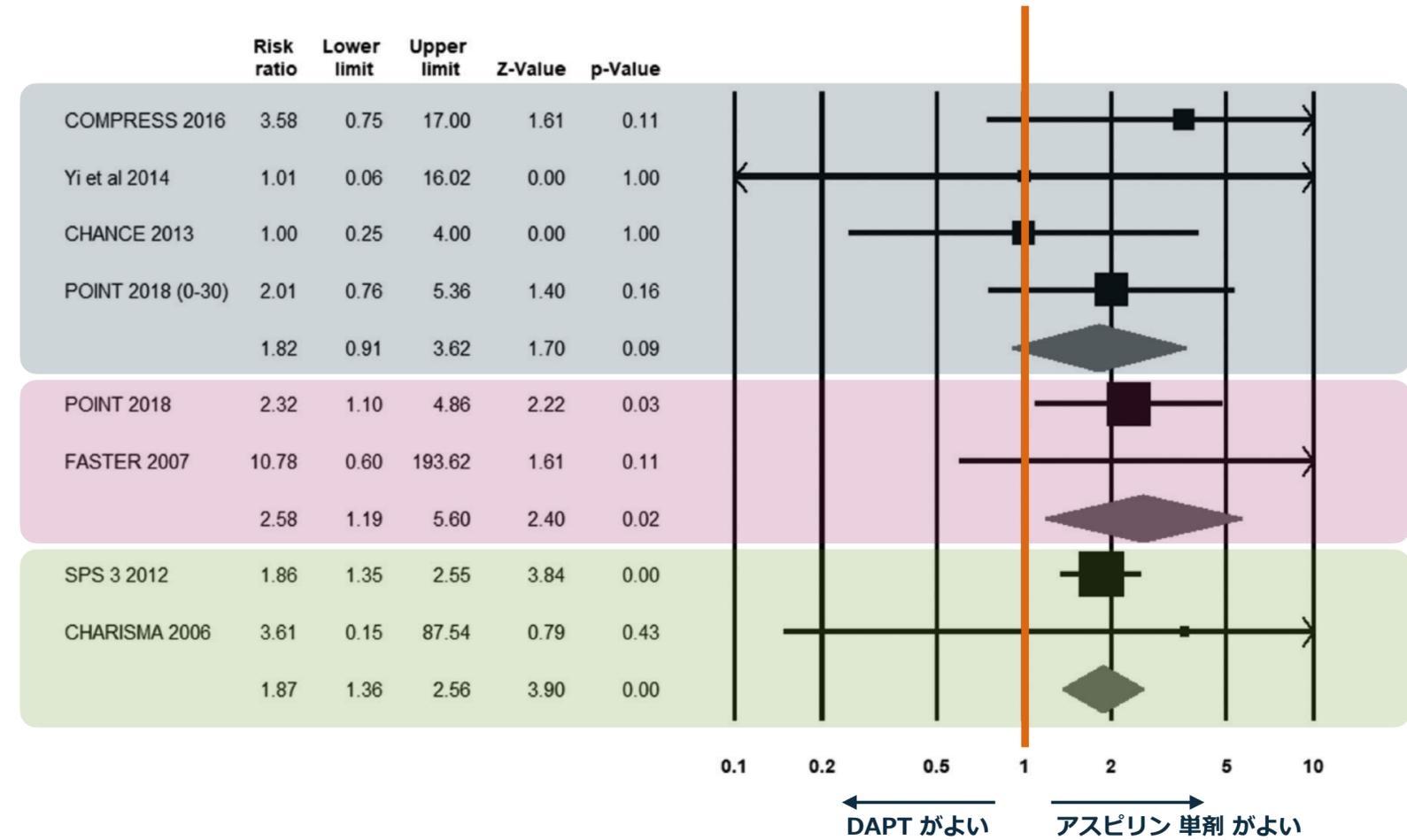
その後は急速に低下する

DAPT併用期間の比較

脳梗塞再発のリスク



脳出血のリスク



- 1ヶ月未満
- 1~3ヶ月
- 3ヶ月以上

アスピリン + クロピドグレル の併用

発症早期 **1ヶ月未満** の投与は有用である【軽症非心原性脳梗塞 または TIA症例 に対して】

長期のDAPTは 有意な脳梗塞再発予防効果は実証されておらず, むしろ **出血性合併症を増加させる**

各抗血小板薬の特徴

アスピリン

低用量(75～325mg) で使用する場合に 血小板凝集抑制効果が主となる
安価で多くのエビデンスを有する

NSAIDs不耐症では **喘息発作やじんましん** を呈するので 注意を要する

チエノピリジン系

ADP受容体を阻害し, cAMP濃度を上昇させ, 血小板凝集抑制作用を発揮
チクロピジン は 顆粒球減少や重篤な肝障害 などの副作用が知られている

クロピドグレルは **プロドラッグ**であり, 複数段階の代謝をうけて薬効を発揮

シロスタゾール

PDE3を阻害し, cAMP濃度を上昇させ, 血小板凝集抑制作用を発揮
血管内皮細胞, 血管平滑筋にも作用し, **血管拡張や血流量増加作用** も有する
頭痛, 頻脈 などの副作用にも関連

PDE3阻害作用は可逆的であり, **休薬が必要な場合でも 2～3日で可能**
出血性脳卒中の発症が少ない利点があるが, 1日2回内服を要する

クロピドグレルのローディング

再発リスクの高い **急性期に限れば** 強力な抗血栓療法が有効

クロピドグレル

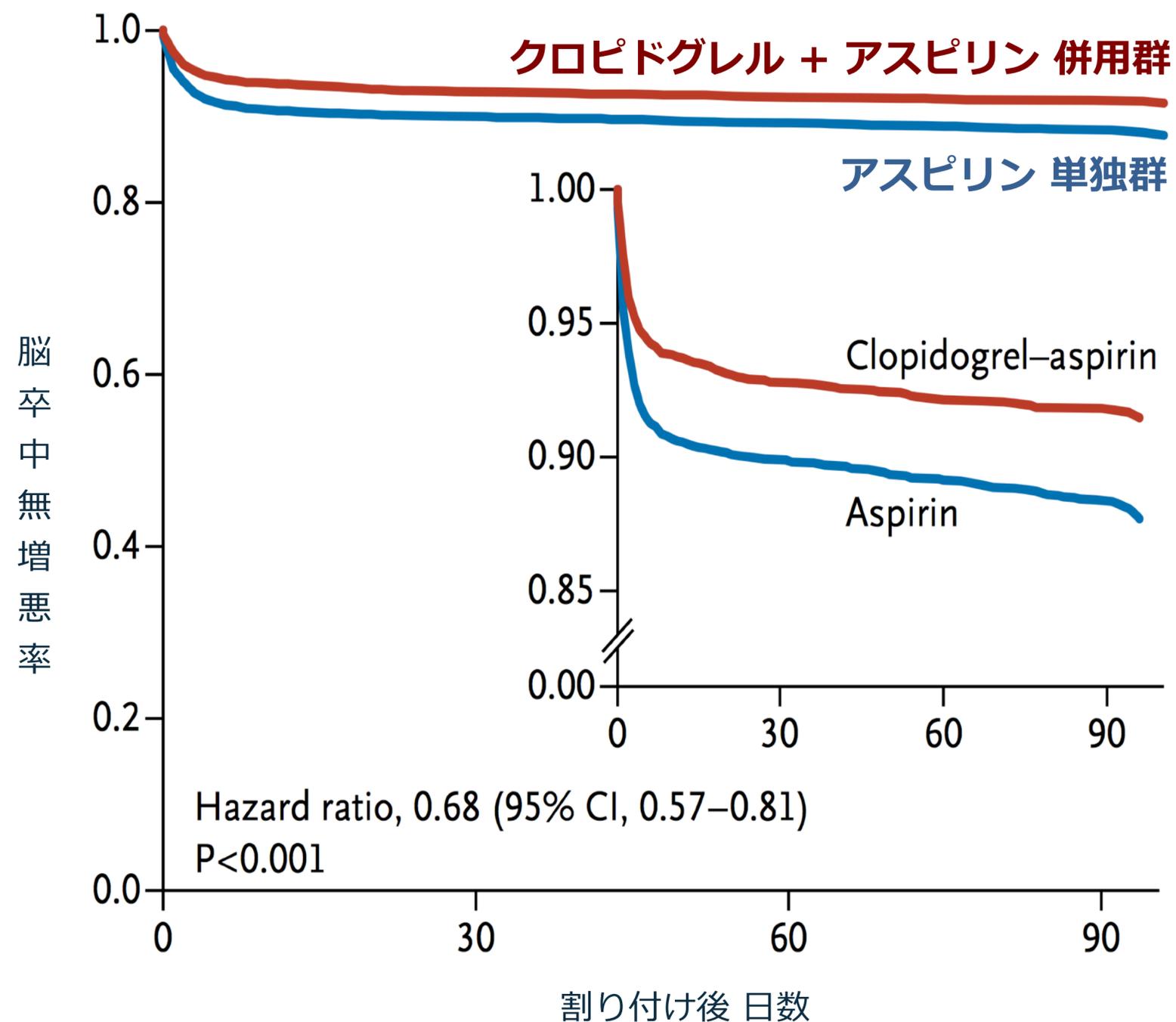
プロドラッグであるため 急速に効果発現させるためには ローディング(**300mg**)が必要

従来は 脳梗塞に対する ローディングの保険適応がなく 初期の期間をカバーするため オザグレル や アルガトロバン などの点滴薬の併用も余儀なくされていた

2018年2月26日～ ローディングが 支払基金より認められた

「原則として、「クロピドグレル硫酸塩【内服薬】」を「非心原性脳梗塞急性期」、「一過性脳虚血発作急性期」の再発抑制に対して「通常、成人には、投与開始日にクロピドグレルとして 300mg を 1 日 1 回経口投与し、その後、維持量として 1 日 1 回 75mg を経口投与」した場合、当該使用事例を審査上認める。」

CHANCE 試験 (再掲)



発症後 24 時間以内 の **TIA** または **軽症脳梗塞**

SAPT(単剤) 群：
アスピリン

DAPT(2剤併用) 群：
クロピドグレル + アスピリン

21日後より, クロピドグレル単剤

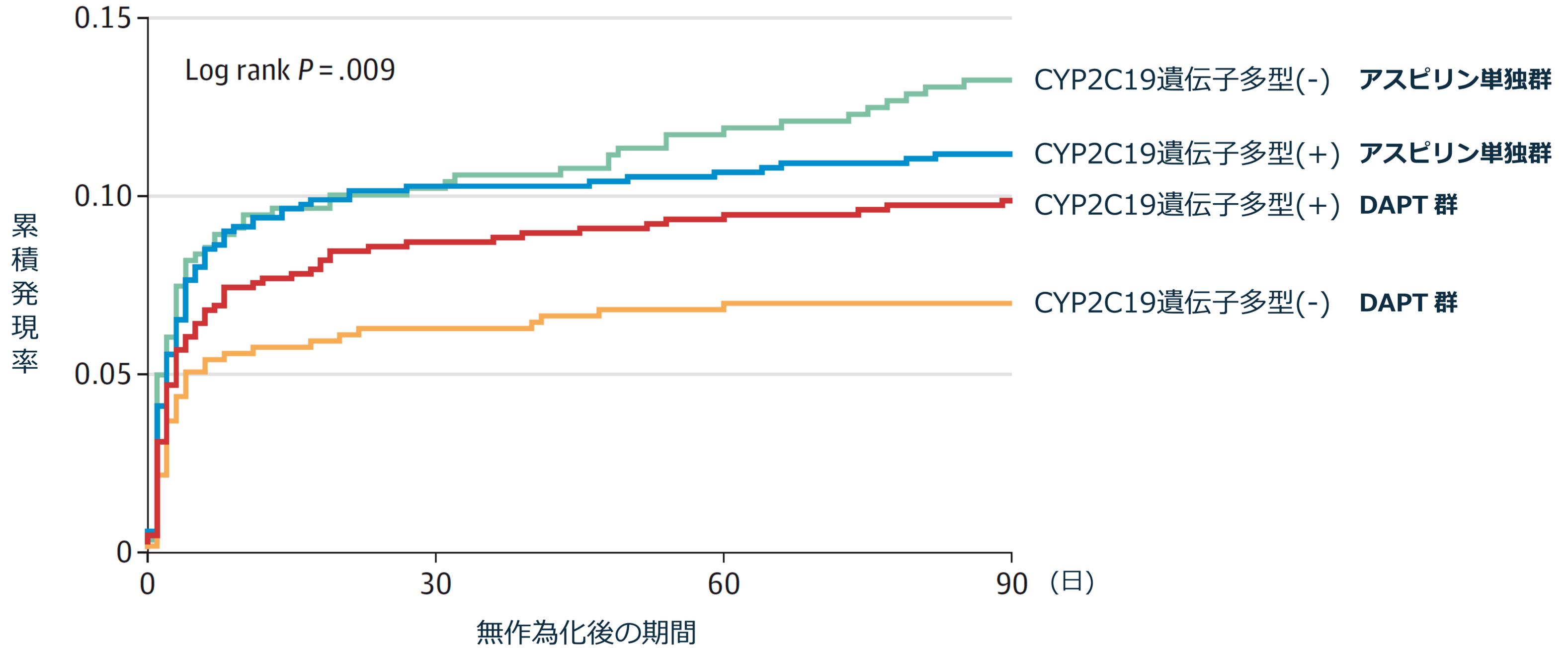
主要評価項目(90日間の脳卒中発症)

DAPT群で **32%**減少

脳出血の発症率

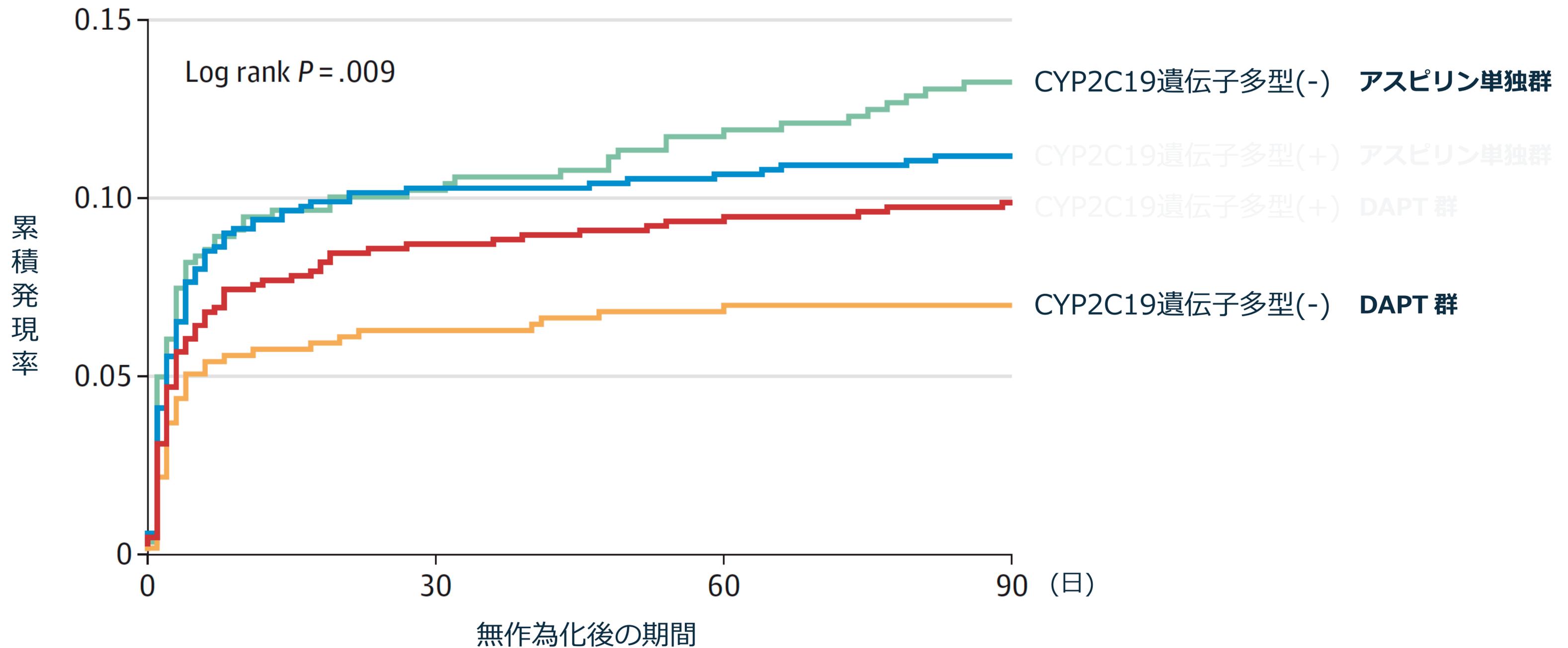
共に 0.3% で同率であった

CYP2C19 遺伝子多型の有無と脳卒中再発率



CHANCE 試験のサブ解析

CYP2C19 遺伝子多型の有無と脳卒中再発率

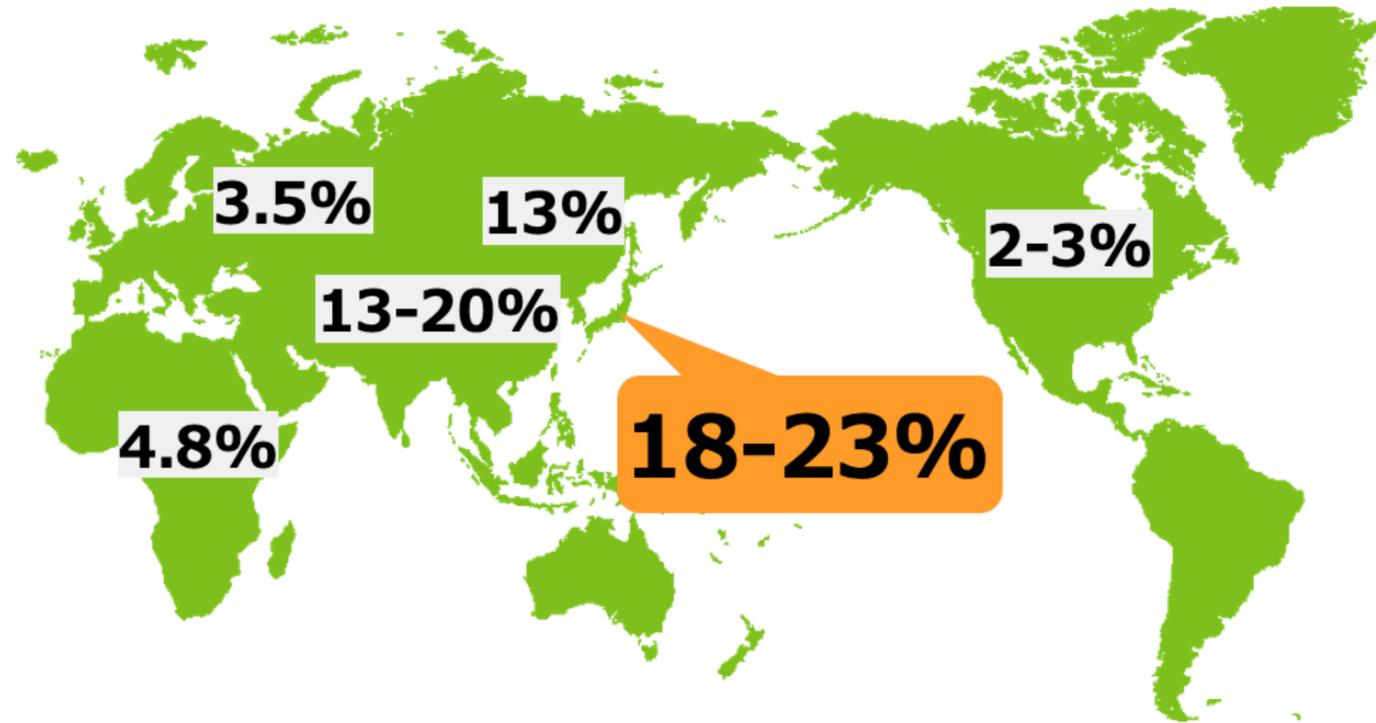


CHANCE 試験のサブ解析

CYP2C19遺伝子多型を保有しない患者の中で、DAPT群はアスピリン群と比較して脳卒中再発率が有意に低いことが示唆された

CYP2C19遺伝子多型

全世界におけるCYP2C19のPMの割合

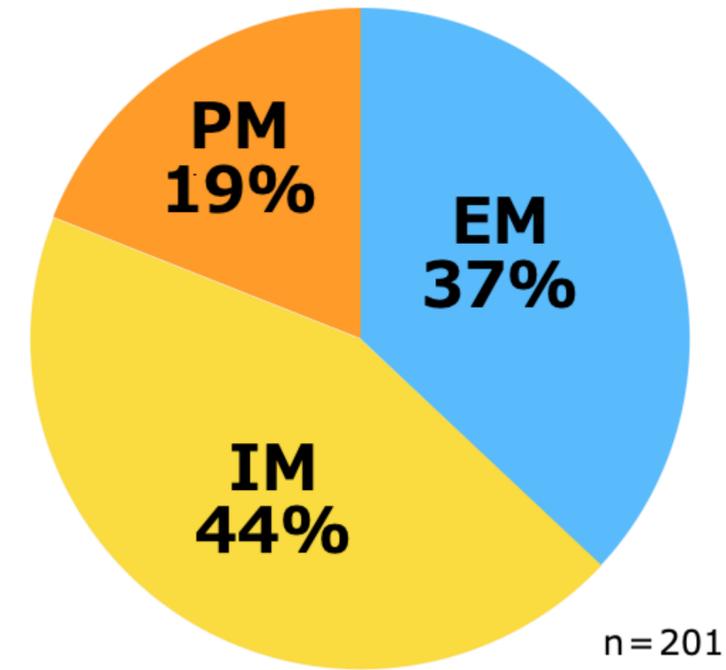


アジアにおけるCYP2C19のPMの割合は高い

目的：各種CYP遺伝子多型の分布割合の検討
対象：日本人:186名、韓国人:103名、中国人:303名、黒人アメリカ人:100名、
アフリカ人:922名、白人アメリカ人：183名、白人ヨーロッパ人：174名
方法：CYP遺伝子型の測定
評価項目：CYP遺伝子多型
解析計画：CYP遺伝子多型別の頻度をパーセンテージにて算出

Furuta T. et al: Drug Metab. Pharmacokinet. 20(3), 153-167, 2005より作図

日本人のCYP2C19遺伝子多型による表現型の割合



日本人の2人に1人はCYP2C19代謝異常がある

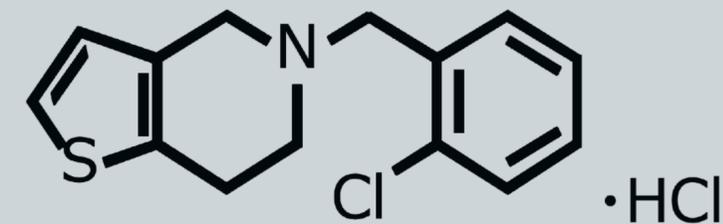
目的：抗血小板療法中の日本人冠動脈疾患（CHD）患者の残存血小板反応性に対するCYP2C19遺伝子型の影響の検討
対象：安定冠動脈疾患患者 201人
方法：CYP2C19遺伝子型と血小板凝集の測定。ステントが留置された患者におけるCYP2C19多型別の心血管イベント発現の関係を調査する
評価項目：CYP2C19遺伝子多型、投与24時間後血小板凝集能、主要心血管イベント（心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳梗塞）
解析計画：連続変数は平均±SDにて算出。カテゴリ変数は頻度とパーセンテージにて算出。

Yamamoto K. et al: J. cardiol. 57(2), 194-201, 2011一部改変

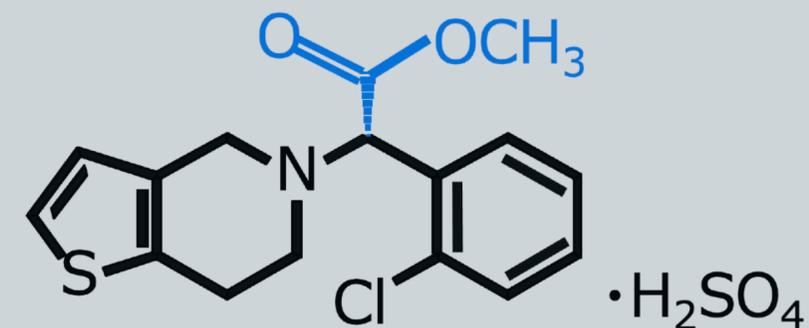
EM(extensive metabolizer) : CYP2C19代謝正常型、IM(intermediate metabolizer) : CYP2C19代謝中間型、PM(poor metabolizer) : CYP2C19代謝不全型

チエノピリジン系抗血小板薬 開発の変遷

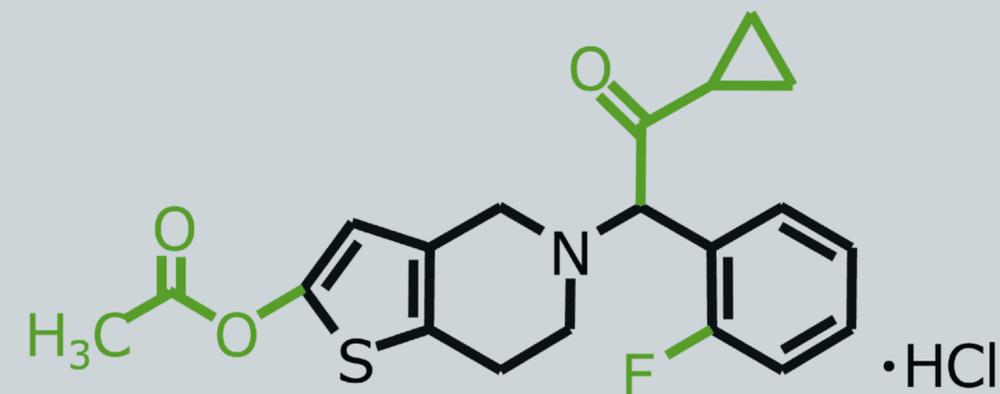
1981年 チクロピジン 塩酸塩



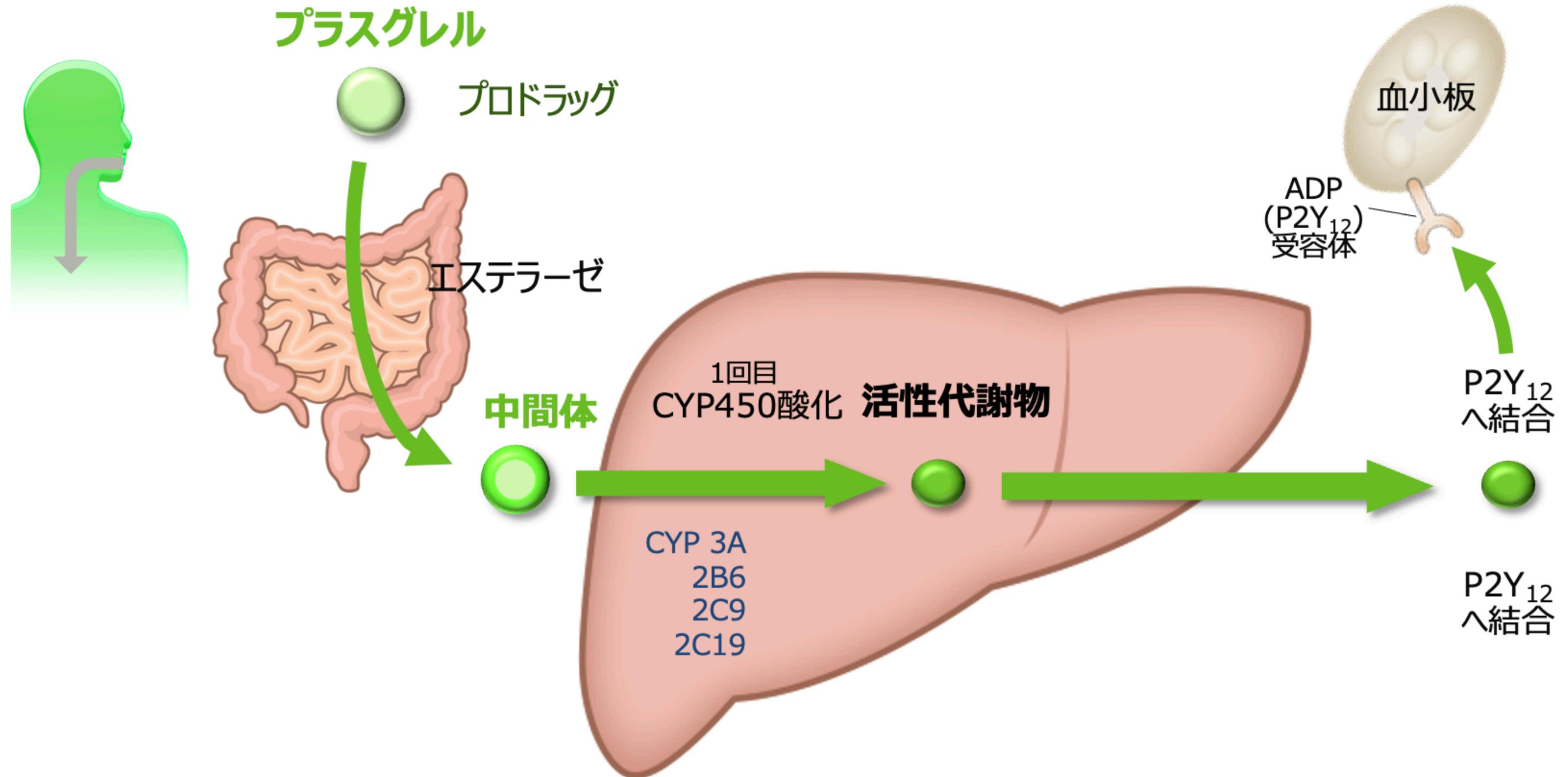
2006年 クロピドグレル 硫酸塩



2014年 プラスグレル 塩酸塩



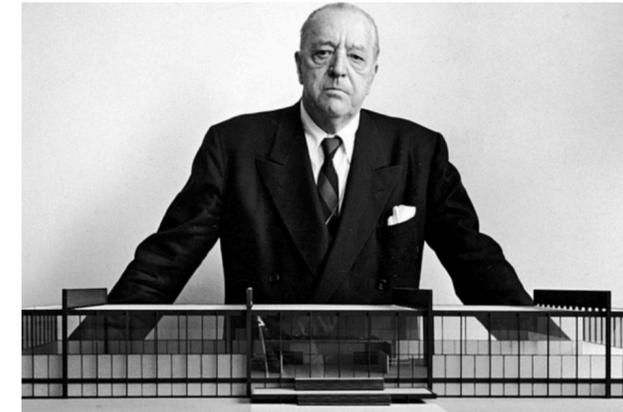
CYP2C19遺伝子多型



POINT研究から考慮する 急性期～慢性期の抗血小板療法 (私見)

- 90日の併用で 重篤な出血合併症が有意に増加
 - より早期の **単剤への切り替え** を考慮することが望まれる
- POINT研究では 頭蓋内脳動脈の狭窄や閉塞の評価がない
 - その点も踏まえて臨床試験を理解し,実臨床では **病態に応じた配慮** も必要となる
- 単剤を使用する際は アスピリン, クロピドグレル, プラスグレル, シロスタゾール から選択
 - 再発リスクが高い場合 **プラスグレルの単剤療法** にスイッチする選択肢も可能 (CYP2C19 の遺伝子多型がわからない場合 クロピドグレルの効果減弱も想定される)

“Less is More”



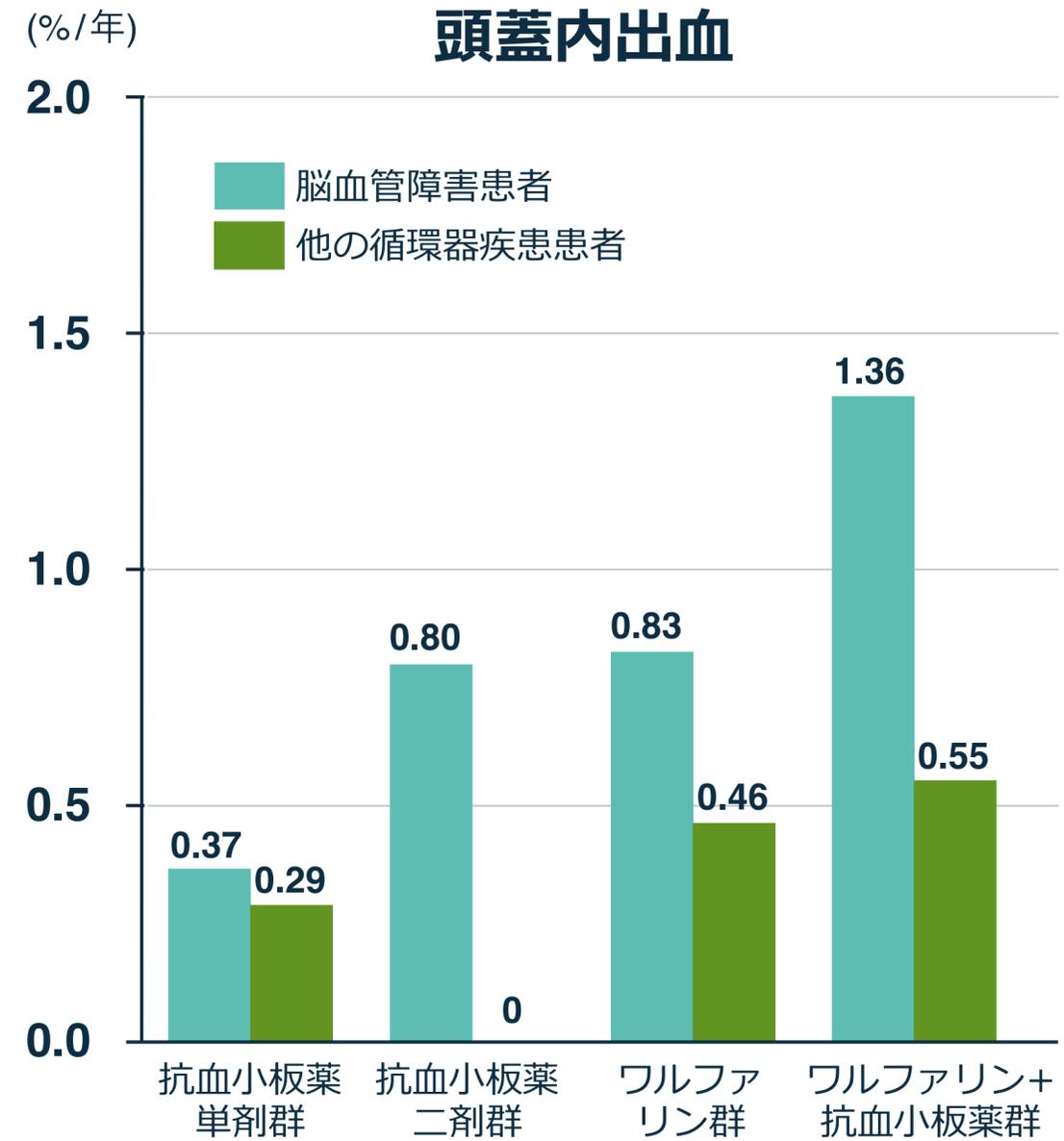
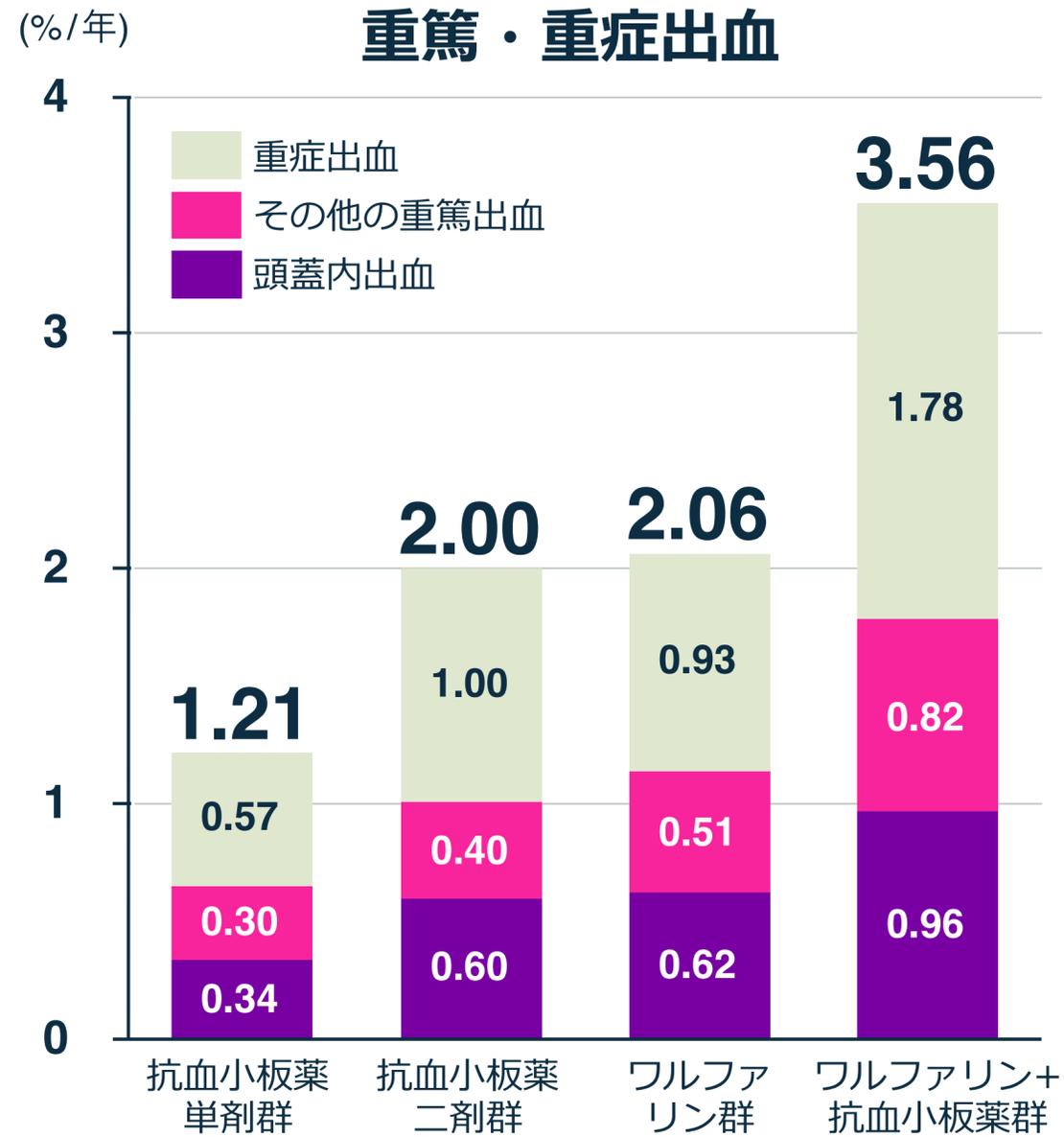
Ludwig Mies van der Rohe (1886 - 1969)

「より少ないことはより豊かなこと」

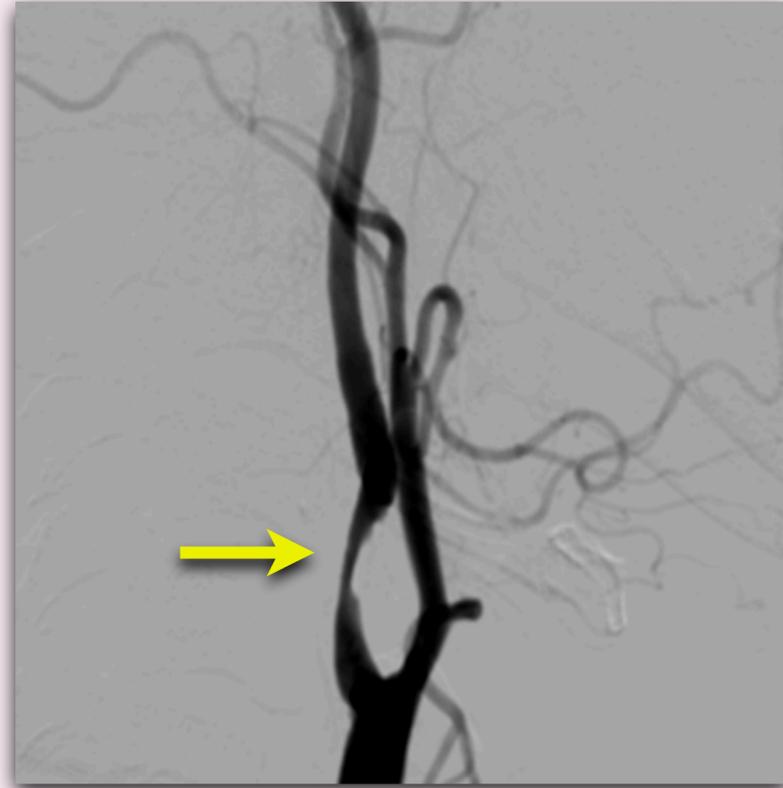
引き算の美学

抗血栓療法による出血合併症

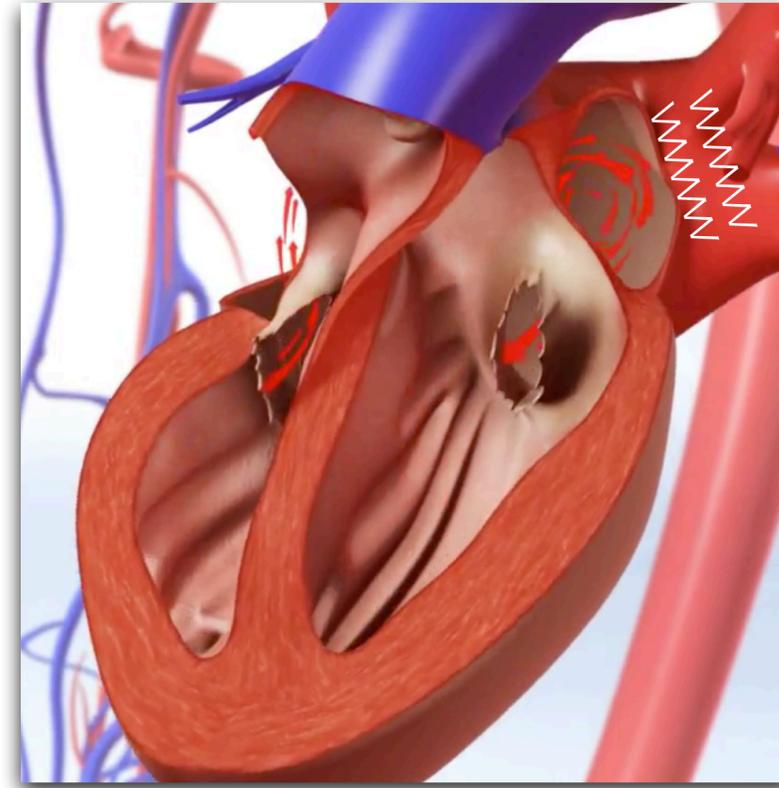
BAT 前向き研究：出血合併症の年間発症率



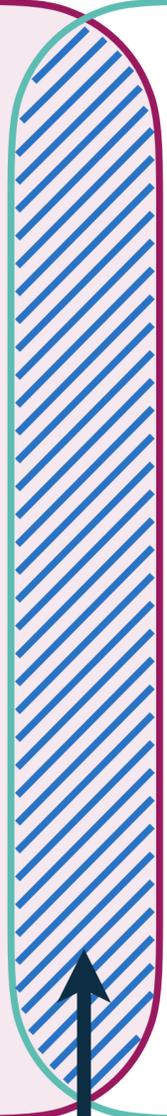
合併したら 併用するのか？



アテローム硬化

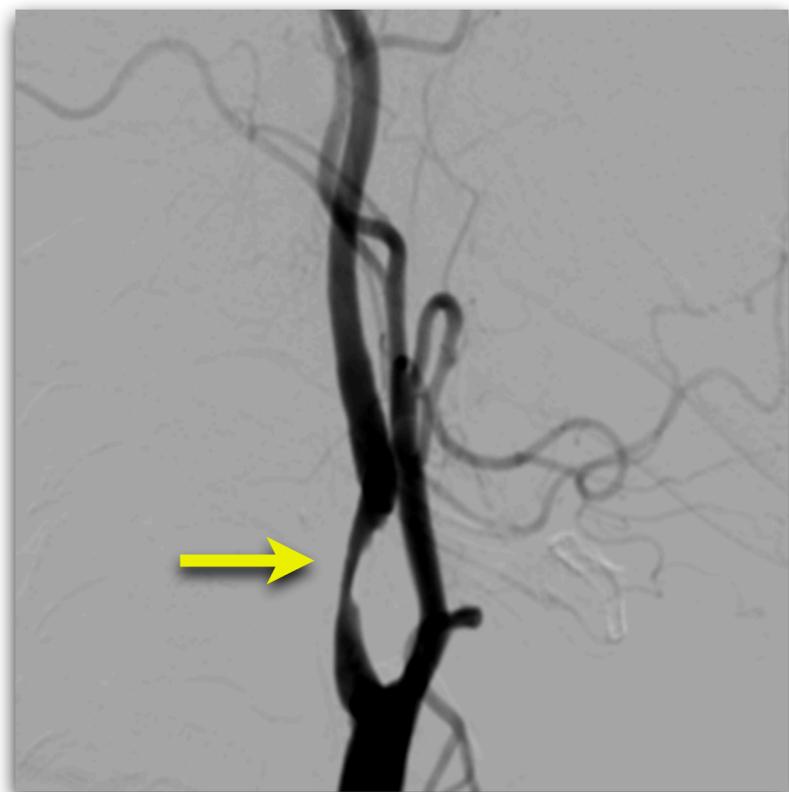


心房細動

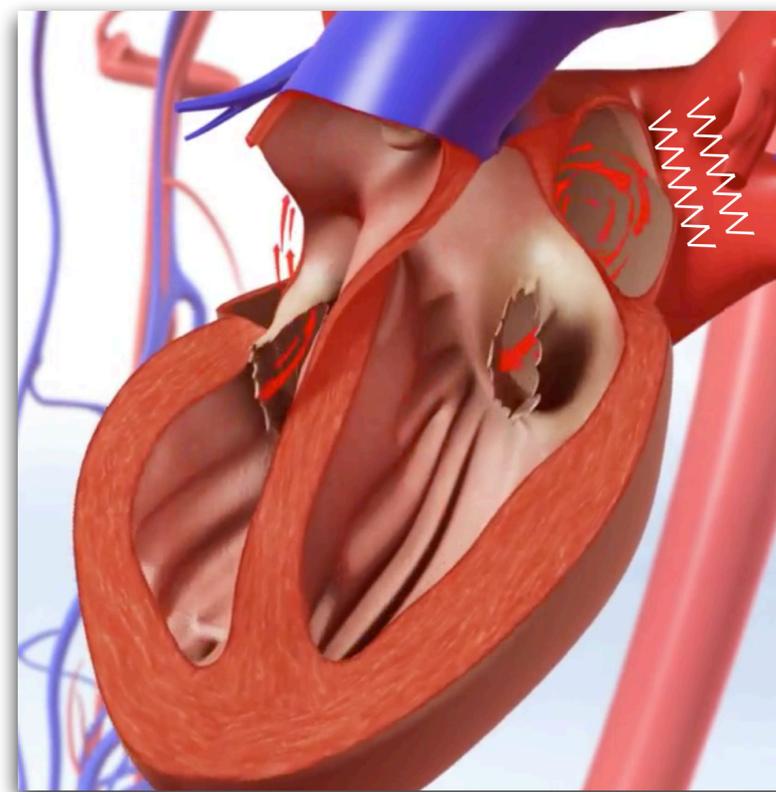


Dual Pathway Inhibition
抗血小板薬 + 抗凝固薬 を併用するのか？

合併したら 併用するのか？



アテローム硬化



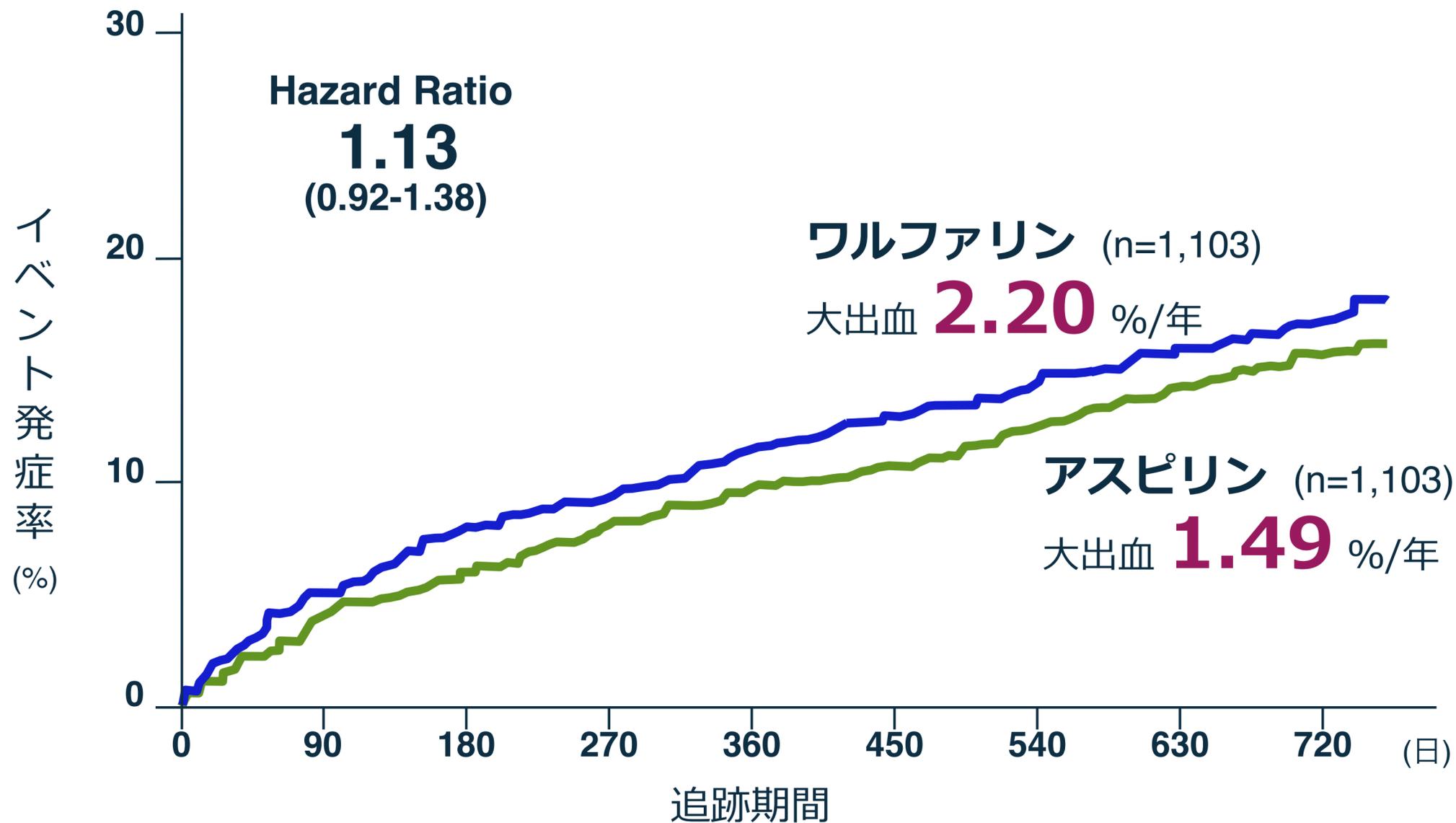
心房細動

Dual Pathway Inhibition

ワルファリン であれば 1剤でカバーできる

非心原性脳梗塞への抗血栓療法 (WARSS)

Warfarin - Aspirin Recurrent Stroke Study



非心原性脳梗塞の再発予防

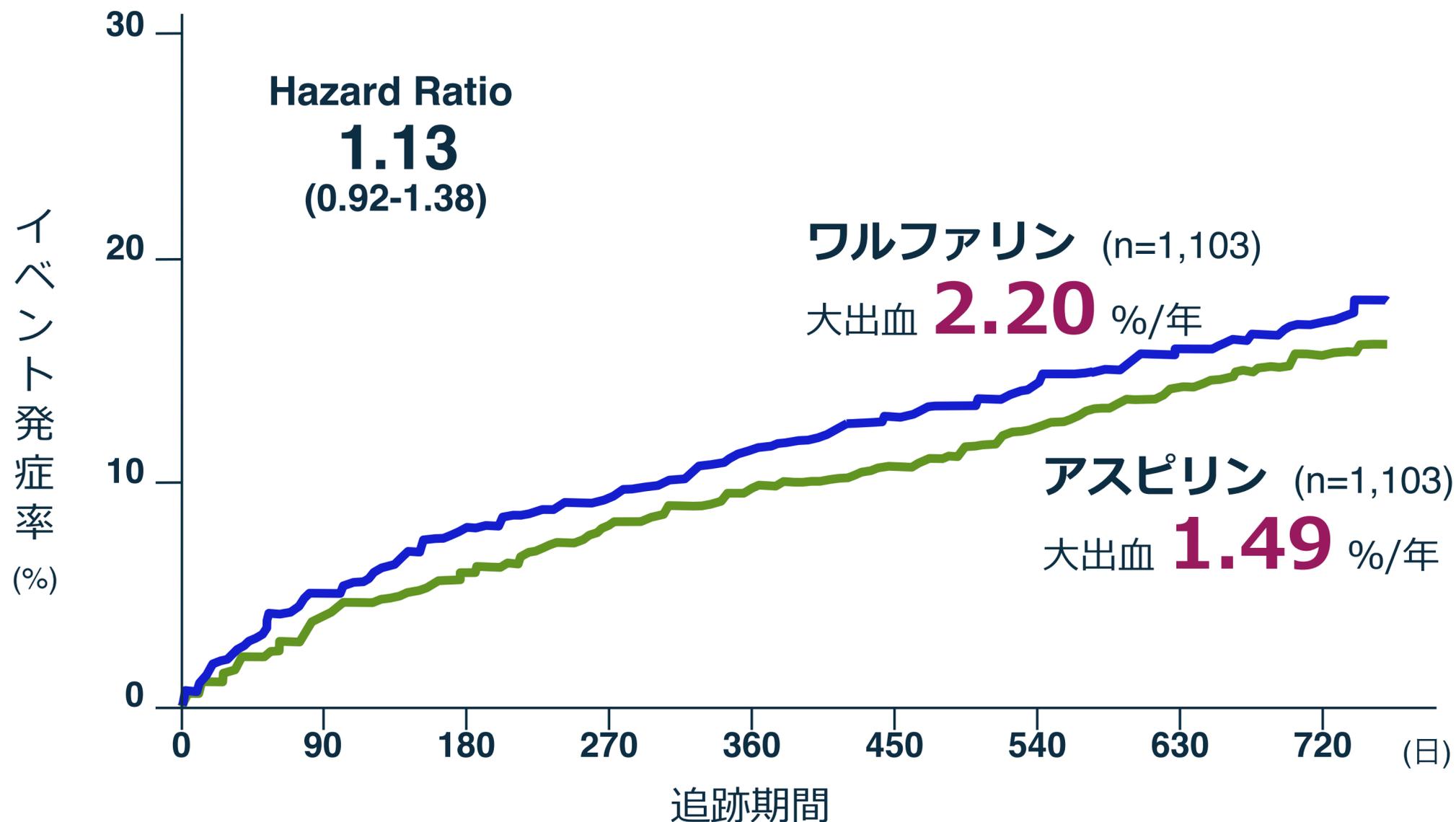
多施設共同ランダム化二重盲検比較試験 (米国)

アスピリン **325mg** vs ワルファリン **PT-INR 1.4-2.8** (中央値 1.9)

1次エンドポイント: 2年以内の脳梗塞再発 + 全死亡

非心原性脳梗塞への抗血栓療法 (WARSS)

Warfarin - Aspirin Recurrent Stroke Study



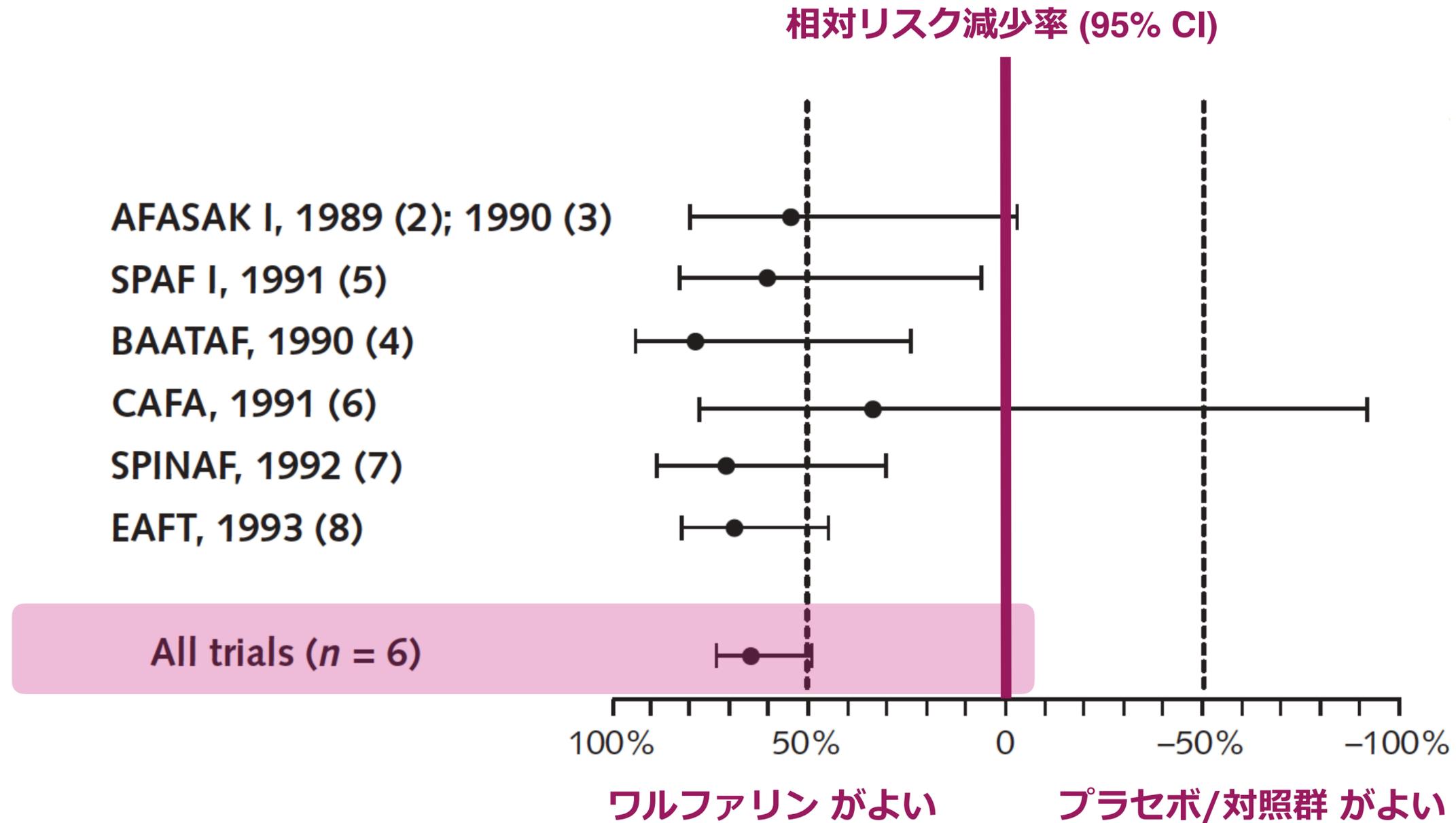
再発予防効果は **同等**

出血合併症は **ワルファリンで多い傾向** ($p=0.10$)

→ 非心原性脳梗塞の再発予防には **抗血小板薬の投与が推奨** される

心原性脳塞栓症に対する 抗凝固療法

脳卒中予防効果：ワルファリン vs. プラセボ(対照群)



ワルファリンの“絶大”な効果

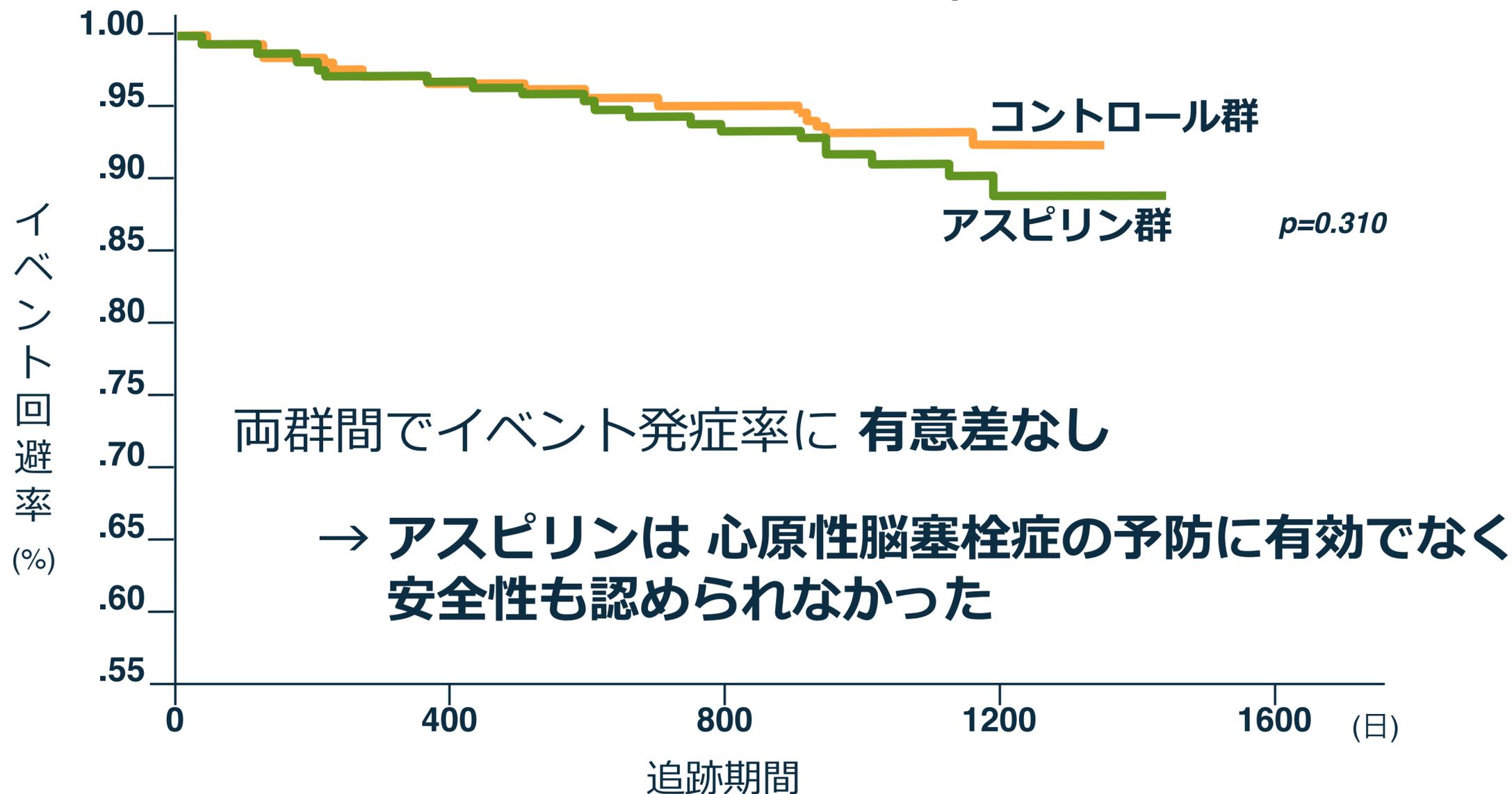
相対リスク減少率 (RRR) : **64%**

治療必要数 (NNT) :
【一次予防】 **37**
【二次予防】 **12**

ワルファリンの脳卒中予防効果は 絶大で確固たるもの

アスピリンは 心原性脳塞栓症を減少させない (JAST study)

Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial



JAST Study

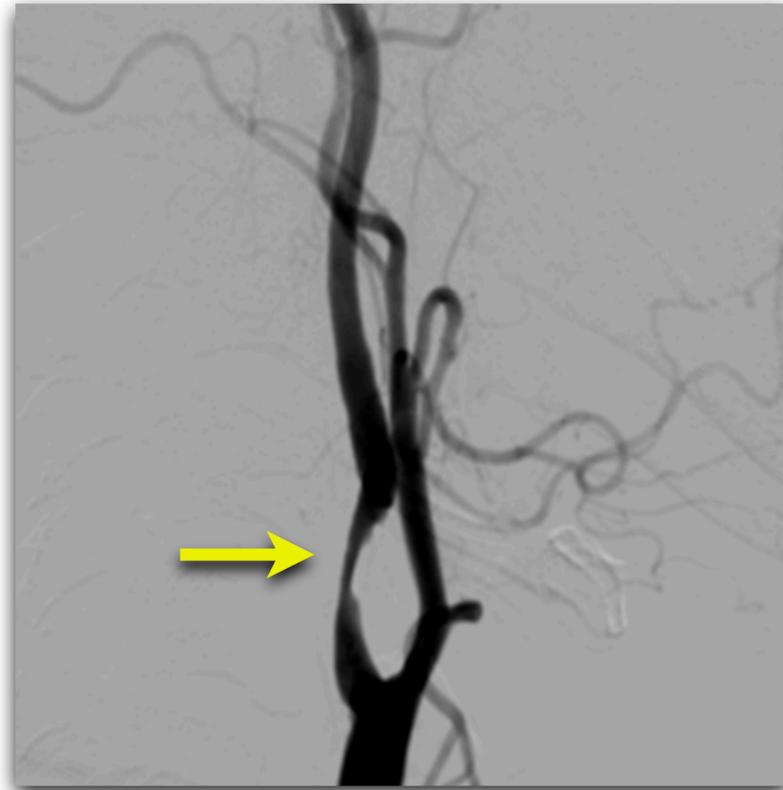
低リスクの 非弁膜症性心房細動患者 日本人 871例

アスピリン(150-200mg /日)投与群 vs 無投薬群

追跡期間: 810日(中央値)

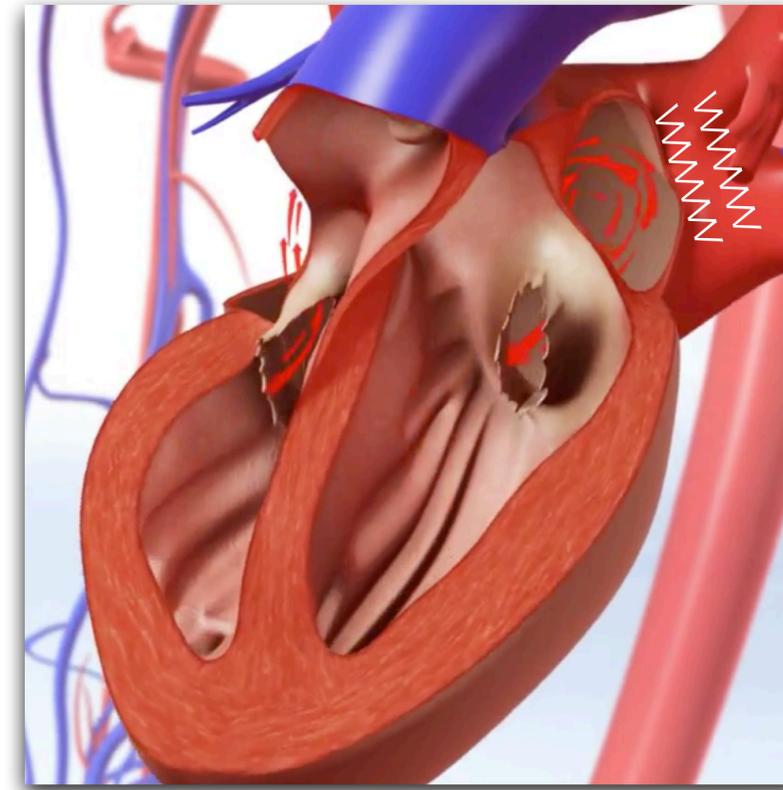
1次エンドポイント: 心血管死, 症候性の脳梗塞, 一過性脳虚血発作

合併したら 併用するのか？



アテローム硬化

- 非心原性脳梗塞
- **ワルファリンでも有効**

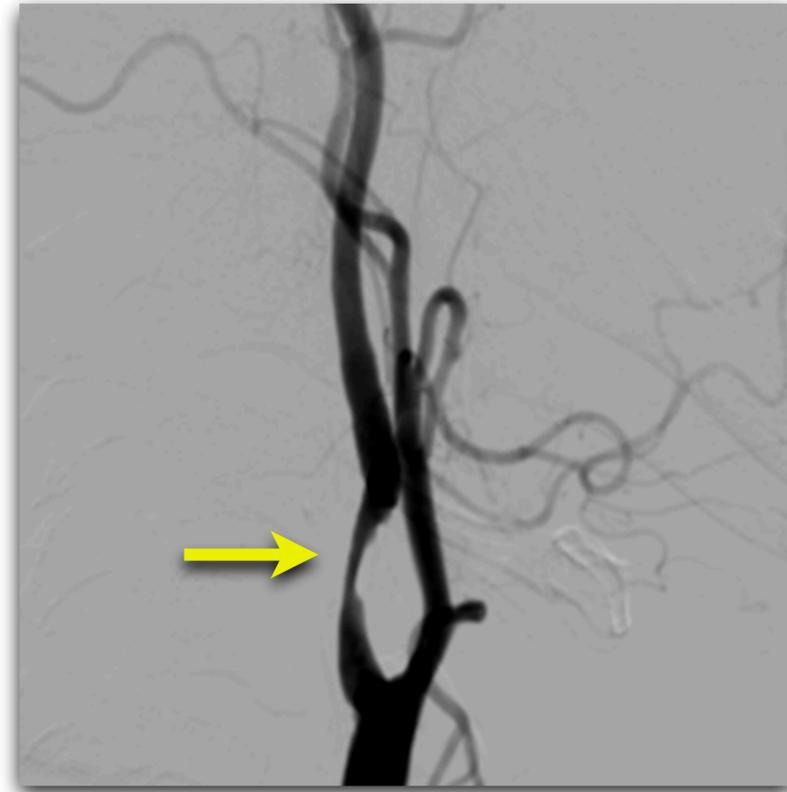


心房細動

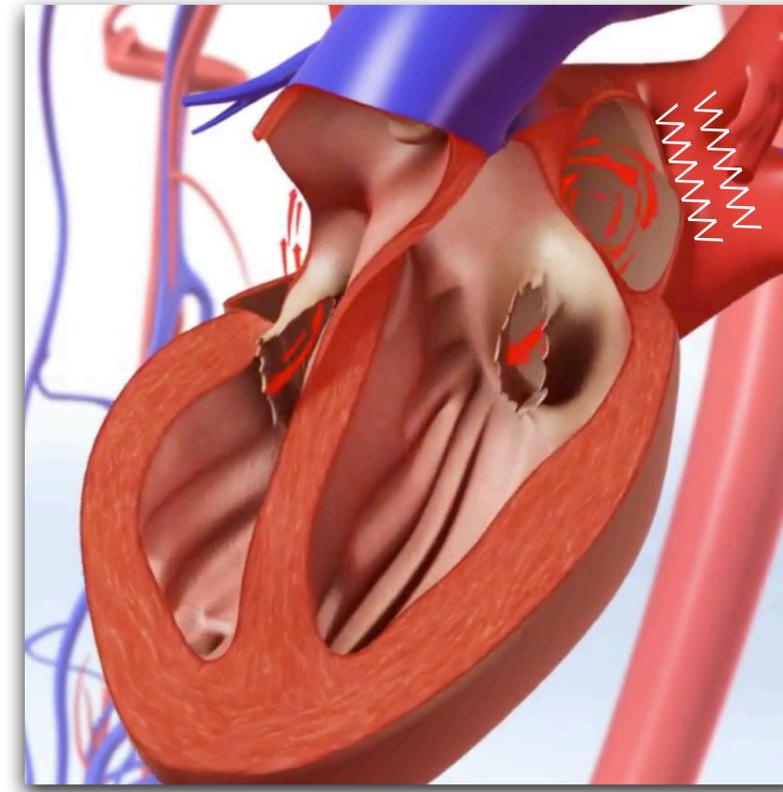
- 心原性脳塞栓症
- **抗血小板薬は 効果ない**

単剤とするなら ワルファリン を選択する

疑問点



アテローム硬化



心房細動

Dual Pathway Inhibition

~~ワルファリン~~ DOAC でも同じことが言えるのか？

虚血性心疾患合併心房細動 に対する抗血栓療法



O : 経口抗凝固薬 P : P2Y₁₂ 受容体拮抗薬 A : アスピリン

*1 : 出血リスクが非常に高い患者は、2 剤併用療法の期間を 6 ヵ月に短縮することを考慮

*2 : 血栓リスクが非常に高い患者は、12 ヵ月以上の抗凝固薬とアスピリンあるいは P2Y₁₂ 受容体拮抗薬の 2 剤併用療法の継続を考慮



ESC
European Society
of Cardiology
European Heart Journal (2018) 39, 213–254
doi:10.1093/eurheartj/ehx419

ESC GUIDELINES

2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS

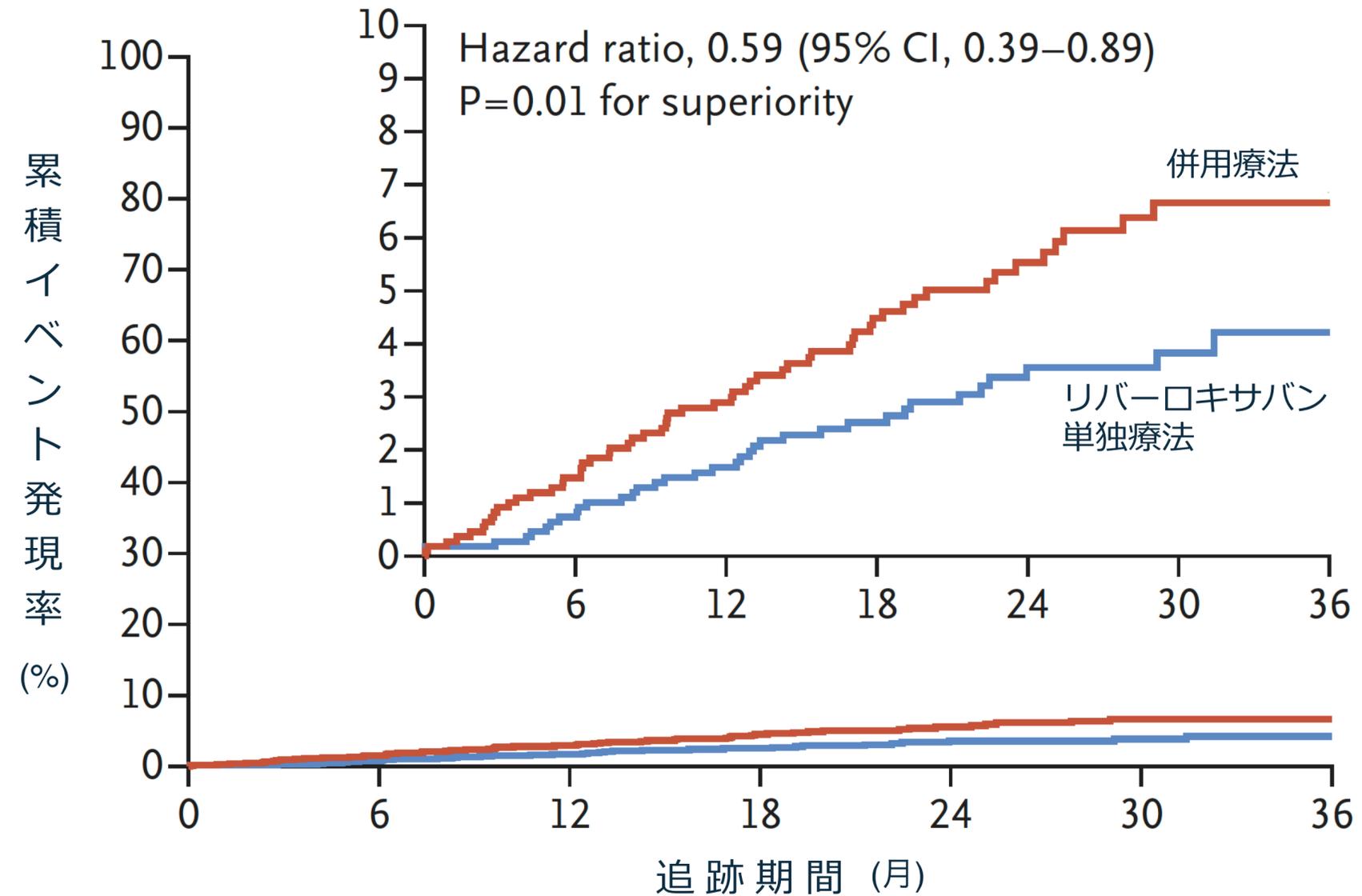
虚血リスクと出血リスクを評価しつつ
抗血小板薬をなるべく早期に減量

いずれにしても **12**ヶ月以降 抗凝固療法
単独が推奨されている

単独療法は 安全性に優れる (AFIRE)

【安全性 主要評価項目】

(ISTH基準による) **大出血**



AFIRE

安定型冠動脈疾患を合併したNVAF症例の抗血栓療法
リバーロキサバン単独 vs リバーロキサバン + 抗血小板薬併用
無作為化症例 **2,236**例, mITT **2,215**例, 安全性解析 **2,198**例
1次エンドポイント: 心血管イベント, 総死亡の複合, ISTH基準による大出血

有効性は 併用療法と非劣性 (AFIRE)

【有効性 主要評価項目】

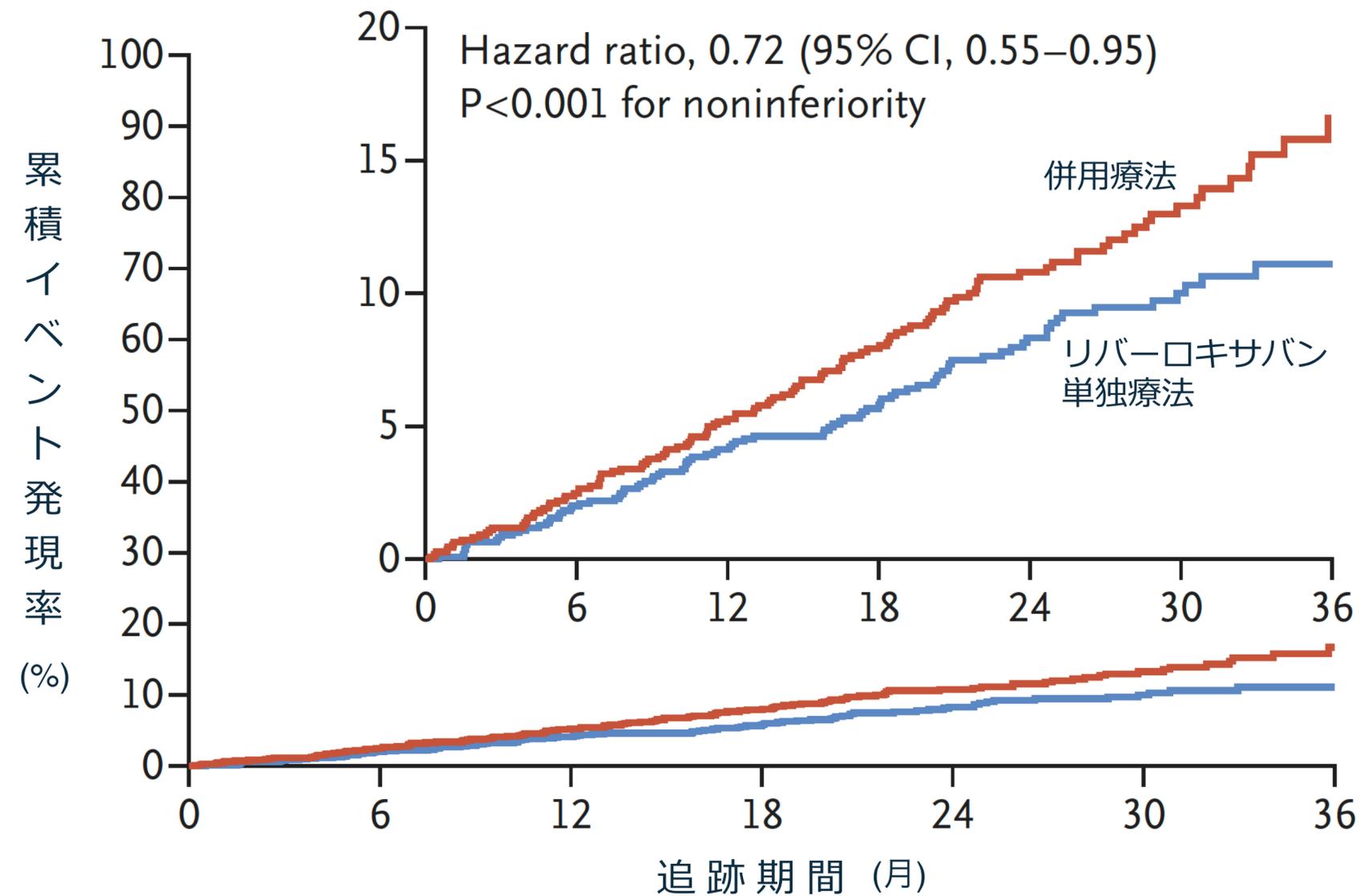
脳卒中

全身性塞栓症

心筋梗塞

(PCIを要する)不安定狭心症

心血管死



AFIRE

安定型冠動脈疾患を合併したNVAF症例の抗血栓療法

リバーロキサバン単独 vs リバーロキサバン + 抗血小板薬併用

無作為化症例 2,236例, mITT 2,215例, 安全性解析 2,198例

1次エンドポイント: 心血管イベント, 総死亡の複合, ISTH基準による大出血

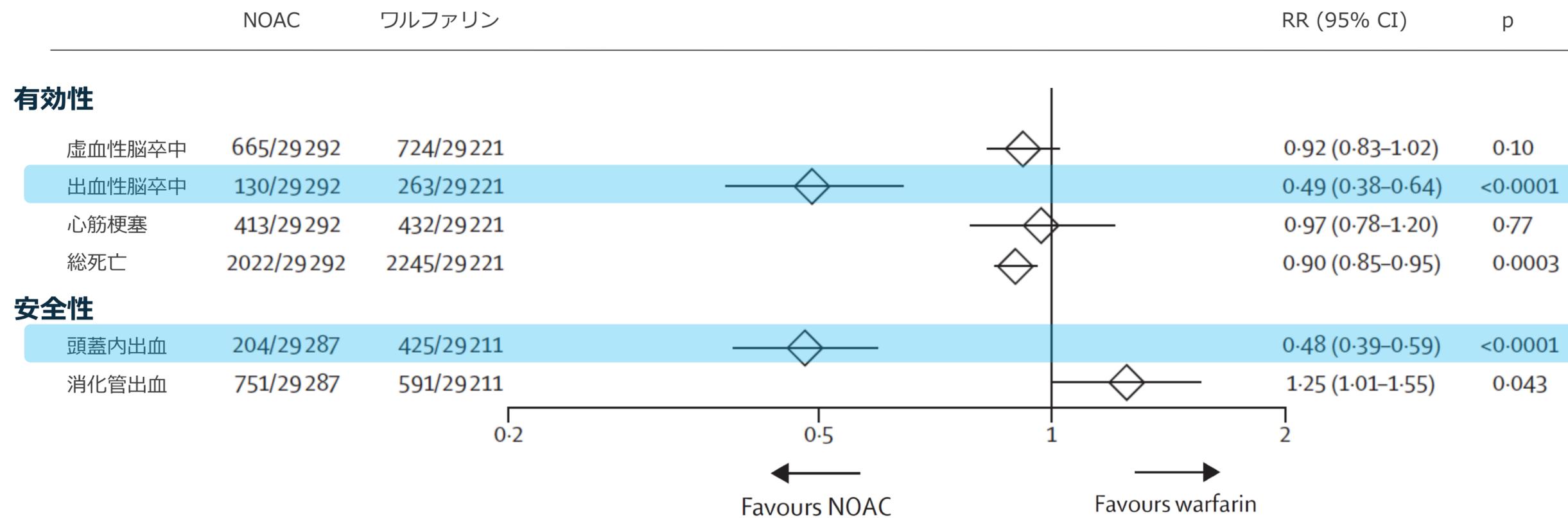
脳梗塞既往例では どうか・・・

非弁膜症性心房細動 と アテローム血栓症 を合併する
脳梗塞既往例の二次予防 における最適な抗血栓療法 を検討



- ✓ 多施設共同非盲検ランダム化比較試験 (日本全国から 41施設が参加)
- ✓ 抗凝固薬 **単剤群**(200例) vs 抗凝固薬+抗血小板薬 **併用群**(200例)
- ✓ **【主要評価項目】** 2年間における**虚血性イベント**(脳梗塞, 心筋梗塞, 全身性塞栓症, 虚血による予定外の血行再建術, 心血管死の複合評価) または **大出血**(ISTH出血基準) の複合エンドポイント発現までの期間

DOAC 有効性と安全性



DOAC 有効性と安全性

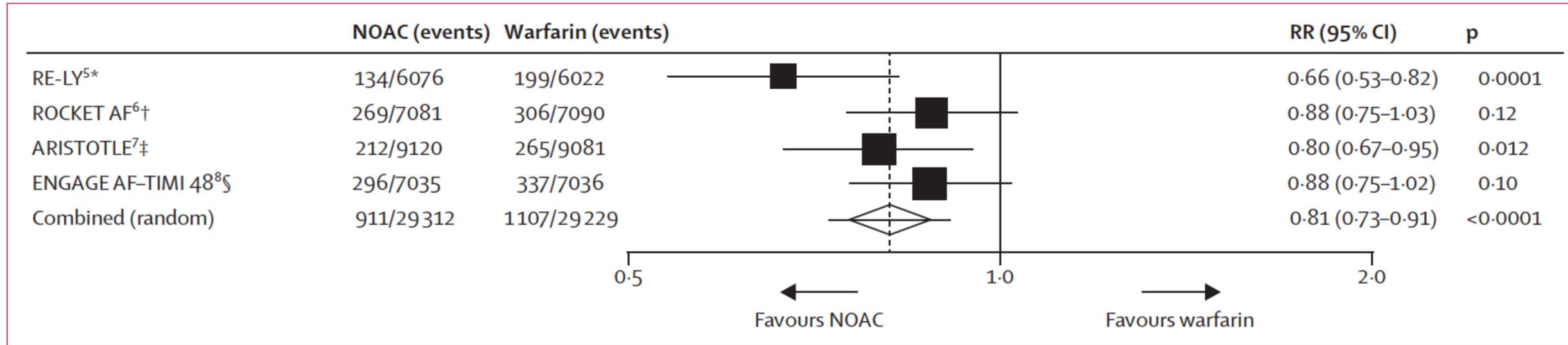


Figure 1: Stroke or systemic embolic events

Data are n/N, unless otherwise indicated. Heterogeneity: $I^2=47\%$; $p=0.13$. NOAC=new oral anticoagulant. RR=risk ratio. *Dabigatran 150 mg twice daily. †Rivaroxaban 20 mg once daily. ‡Apixaban 5 mg twice daily. §Edoxaban 60 mg once daily.

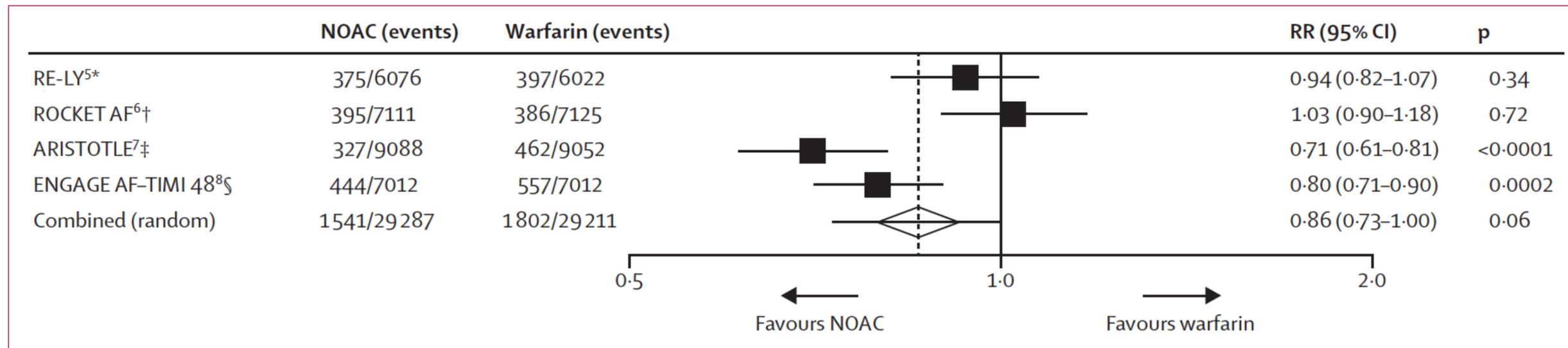
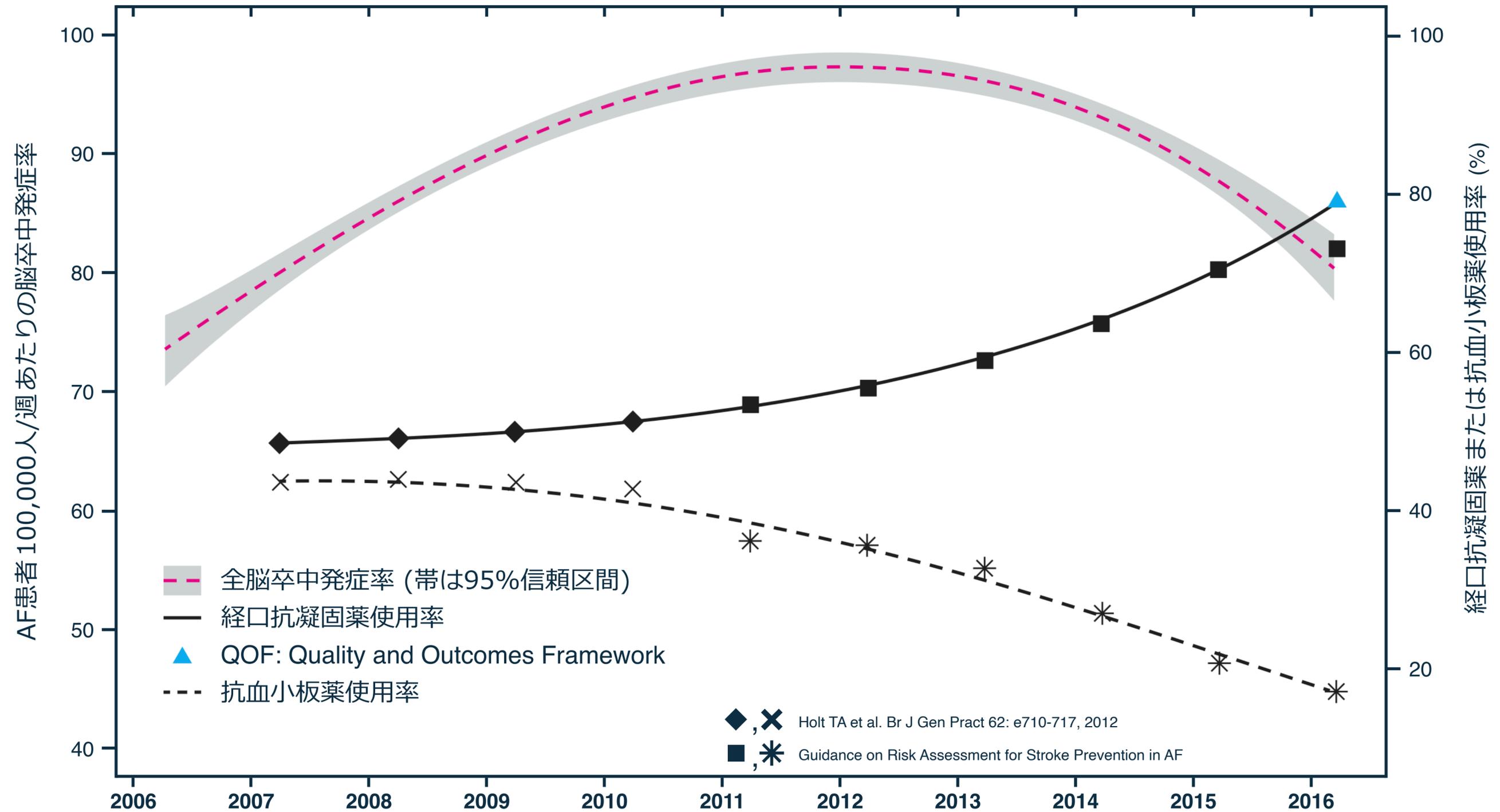


Figure 3: Major bleeding

Data are n/N, unless otherwise indicated. Heterogeneity: $I^2=83\%$; $p=0.001$. NOAC=new oral anticoagulant. RR=risk ratio. *Dabigatran 150 mg twice daily. †Rivaroxaban 20 mg once daily. ‡Apixaban 5 mg twice daily. §Edoxaban 60 mg once daily.

心房細動関連脳卒中発症率と 経口抗凝固薬,抗血小板薬使用率の推移 (英国データ)



Clinical Inertia (=臨床的な惰性)

治療目標が達成されていない



適切に治療強化されていない

その背景にあるもの

患者 薬剤の増量 や 新しい薬剤導入 に抵抗がある

医師 外来診療時間の制約により「**継続処方**」が増える

両者 今後起こりうる **合併症に対する認識の欠如**



手術・処置の出血リスク

出血リスク	低	中	高
一般外科領域	ヘルニア形成術, 癒痕ヘルニア形成外科手術, 胆嚢摘出術, 虫垂・結腸切除術, 胃・小腸部分切除術, 乳房手術, 体表手術 (膿瘍切開, 皮膚小切開 手術)	痔核切除術, 脾臓摘出術, 胃切除術, 肥満手術, 直腸切除術, 甲状腺切除術	肝切除術, 臍頭十二指腸切除術
血管外科領域	頸動脈内膜剥離術, 下肢動脈バイパス術, 下肢動脈内剥離術, 胸部・腹部ステントグラフト内挿術 (TEVAR・EVAR), 四肢切断術	開腹による腹部大動脈手術	開胸による胸部・胸腹部手術
整形外科領域	手の手術, 肩・膝の関節鏡, 軽度の脊椎手術	人工肩関節手術, 主要な脊椎手術, 膝手術 (前十字靭帯, 骨切り術), 足の手術	主要な人工関節手術 (股関節, 膝関節), 主要な外傷手術 (骨盤, 長骨), 高齢者の近位大腿骨骨折手術
泌尿器科領域	膀胱鏡, 尿管カテーテル, 尿管鏡	前立腺生検, 精巣摘除術, 包皮環状切除術	根治的腎摘除, 腎部分切除, 経皮的腎瘻増設術, 経皮的碎石術, 膀胱切除術, 根治的前立腺切除術, 経尿道的前立腺切除術 (TURP), 経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT), 陰茎切除術, 部分精巣摘除術
胸部外科領域	肺楔状切除術, 診断目的の胸腔鏡, 胸壁切除術	肺葉切除術, 肺全摘術, 縦隔鏡検査, 胸骨切開, 縦隔腫瘍切除術	食道切除術, 胸膜肺切除術, 肺剥皮術
消化管内視鏡	上部消化管内視鏡, 下部消化管内視鏡, 生検を伴わない超音波内視鏡, カプセル内視鏡, 内視鏡的逆行性胆管膵管造影 (ERCP), 内視鏡的粘膜生検 (超音波内視鏡下穿刺吸引術を除く), 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 (事前の切開手技を伴わない), 内視鏡的乳頭バルーン拡張術	ポリペクトミー (ポリープ切除術), 充実性病変に対する超音波内視鏡下穿刺吸引術, 内視鏡的消化管拡張術, 内視鏡的粘膜焼灼術, 経皮内視鏡的胃瘻造設術, 内視鏡的食道・胃静脈瘤治療	アカラシアにおける内視鏡的消化管拡張術, 内視鏡的粘膜切除術, 内視鏡的粘膜下層剥離術, 内視鏡的乳頭括約筋切開術, 膵嚢胞病変に対する超音波内視鏡下穿刺吸引術
その他	歯科処置 (抜歯, 歯周外科手術, 膿瘍切開, インプラント挿入), 白内障手術, 気管支鏡など	気管支生検, 経気管支的針吸引など	脊椎または硬膜外麻酔, 腰椎穿刺, 脊髄手術, 頭蓋内手術, 後眼房手術など

■ 閉鎖された場所における手術
(脊柱管, 頭蓋内, 後眼房 など)

■ 胸部外科領域の出血リスクの高い手術

→ 出血が致命的となる

手術・処置の出血リスク

出血リスク	低	中	高
一般外科領域	ヘルニア形成術, 癒痕ヘルニア形成外科手術, 胆嚢摘出術, 虫垂・結腸切除術, 胃・小腸部分切除術, 乳房手術, 体表手術 (膿瘍切開, 皮膚小切開手術)	痔核切除術, 脾臓摘出術, 胃切除術, 肥満手術, 直腸切除術, 甲状腺切除術	肝切除術, 臍頭十二指腸切除術
血管外科領域	頸動脈内膜剥離術, 下肢動脈バイパス術, 下肢動脈内剥離術, 胸部・腹部ステントグラフト内挿術 (TEVAR・EVAR), 四肢切断術	開腹による腹部大動脈手術	開胸による胸部・胸腹部手術
整形外科領域	手の手術, 肩・膝の関節鏡, 軽度の脊椎手術	人工肩関節手術, 主要な脊椎手術, 膝手術 (前十字靭帯, 骨切り術), 足の手術	主要な人工関節手術 (股関節, 膝関節), 主要な外傷手術 (骨盤, 長骨), 高齢者の近位大腿骨骨折手術
泌尿器科領域	膀胱鏡, 尿管カテーテル, 尿管鏡	前立腺生検, 精巣摘除術, 包皮環状切除術	根治的腎摘除, 腎部分切除, 経皮的腎瘻増設術, 経皮的碎石術, 膀胱切除術, 根治的前立腺切除術, 経尿道的前立腺切除術 (TURP), 経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT), 陰茎切除術, 部分精巣摘除術
胸部外科領域	肺楔状切除術, 診断目的の胸腔鏡, 胸壁切除術	肺葉切除術, 肺全摘術, 縦隔鏡検査, 胸骨切開, 縦隔腫瘍切除術	食道切除術, 胸膜肺切除術, 肺剥皮術
消化管内視鏡	上部消化管内視鏡, 下部消化管内視鏡, 生検を伴わない超音波内視鏡, カプセル内視鏡, 内視鏡的逆行性胆管膵管造影 (ERCP), 内視鏡的粘膜生検 (超音波内視鏡下穿刺吸引術を除く), 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 (事前の切開手技を伴わない), 内視鏡的乳頭バルーン拡張術	ポリペクトミー (ポリープ切除術), 充実性病変に対する超音波内視鏡下穿刺吸引術, 内視鏡的消化管拡張術, 内視鏡的粘膜焼灼術, 経皮内視鏡的胃瘻造設術, 内視鏡的食道・胃静脈瘤治療	アカラシアにおける内視鏡的消化管拡張術, 内視鏡的粘膜切除術, 内視鏡的粘膜下層剥離術, 内視鏡的乳頭括約筋切開術, 膵嚢胞病変に対する超音波内視鏡下穿刺吸引術
その他	歯科処置 (抜歯, 歯周外科手術, 膿瘍切開, インプラント挿入), 白内障手術, 気管支鏡など	気管支生検, 経気管支的針吸引など	脊椎または硬膜外麻酔, 腰椎穿刺, 脊髄手術, 頭蓋内手術, 後眼房手術など

原疾患が十分コントロールされていれば
外来において **抗血小板薬継続下に抜歯可能**

埋伏智歯 (=親知らず)
多数歯の抜歯

→ 術後の出血リスクが一般に高い

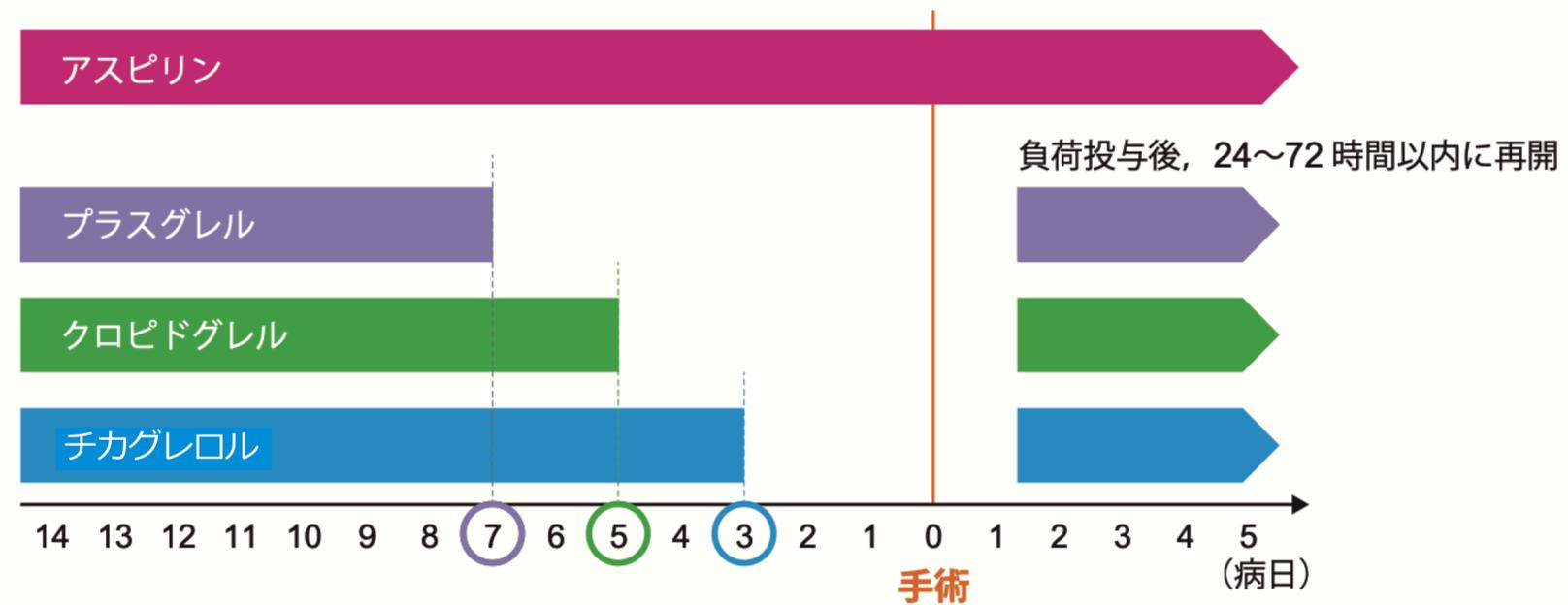
→ 専門医療機関で抜歯するのが望ましい

【抜歯の定義】

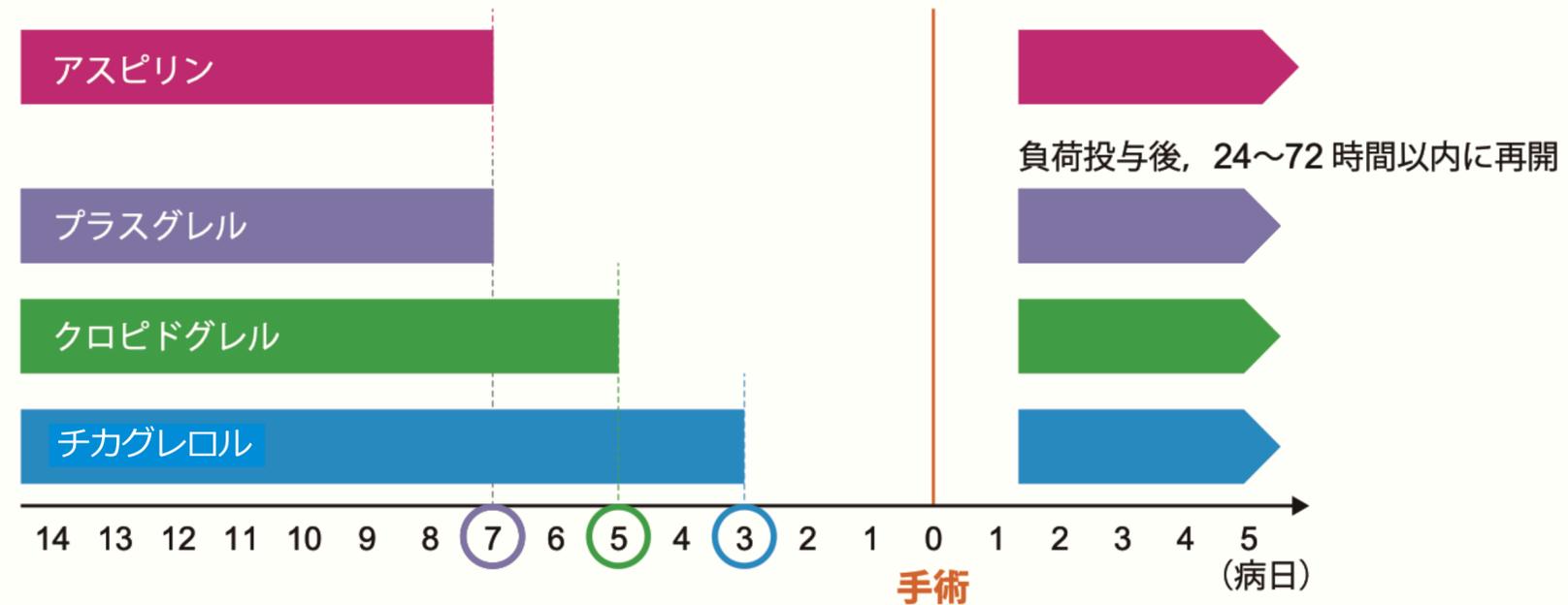
- **普通抜歯** : 粘膜骨膜弁を剥離翻転することなく
歯槽骨の削除も必要ない処置
- **難抜歯** : 粘膜骨膜弁を剥離, 翻転し, 歯槽骨を
削除する処置 (**埋伏智歯** も含まれる)

抗血小板薬の休薬時期と再開時期（待期的手術）

A. アスピリンを継続する場合

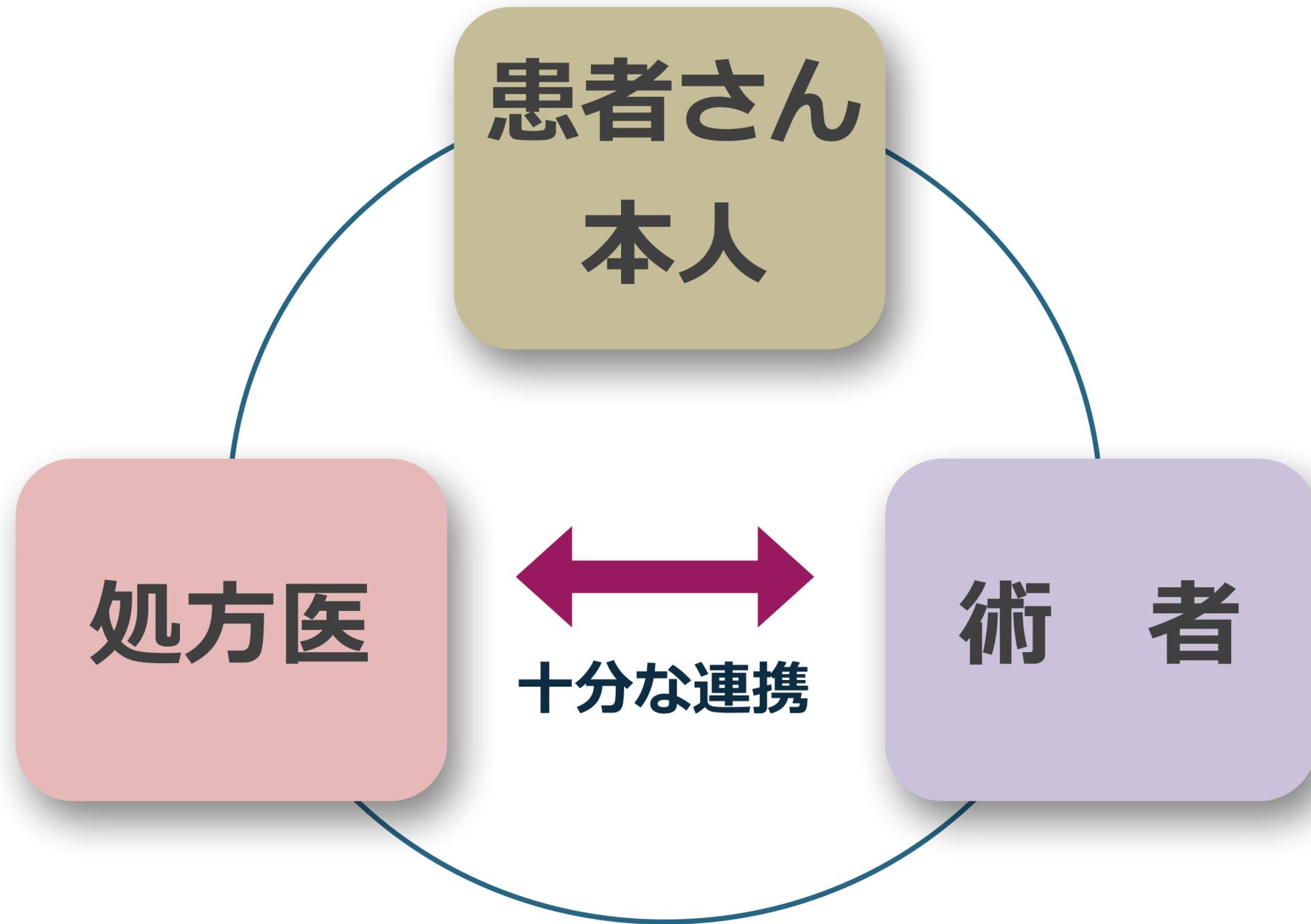


B. アスピリンを休薬する場合



アスピリンは継続を基本とするが、出血リスクが高い手術において、周術期血栓リスクが低い患者や出血が重篤な状態を引き起こしうる患者などでは、手術の7日前からのアスピリン休薬を考慮する。

抗血小板薬の休薬



Take Home Messages

① 抗血栓薬の使用はエビデンスに基づいて必要最小限にする

有効性と安全性のバランスを考慮した薬剤選択が重要であり、脳梗塞の病型や病期に応じた抗血栓薬の使用が必要となってくる

② 日本人の2人に1人はCYP2C19代謝異常がある

通常診療においてCYP2C19遺伝子多型の検査施行は難しいため、薬物代謝におけるCYP2C19の関与が少ない**プラスグレル**は有用な選択肢である

③ 高齢者における抗血栓薬の使用

実臨床においては、各症例の背景も十分に勘案して薬剤選択することも重要であり、超高齢者においては、随時**抗血栓薬の必要性の再検討**も必要である