

13. 抗血栓療法中の観血的処置(手術, 抜歯など)時の対応

抗血栓療法で、抗凝血薬ワルファリンや抗血小板薬（アスピリン、塩酸チクロピジン、硫酸クロピドグレル等）の血液凝固阻止薬を服用中の患者が、手術や抜歯、内視鏡治療・検査等の出血を伴う可能性がある処置を受ける場合、出血量の増加や止血までの時間が延長したり、いったん止血しても再び出血することがある。したがって場合によっては、事前に薬の服用を一定期間中止する必要がある。

表1 血液凝固阻止薬の休薬期間の目安

一般名	主な商品名(メーカー)	休薬期間	作用機序	
ワルファリン	ワーファリン (エーザイ)	小手術・抜歯 4～5日前より 若干減量 大手術 5日前	肝臓におけるビタミンK依存性血液凝固因子の第Ⅱ(プロトロンビン), Ⅶ, Ⅸ, X因子の産生を抑制	
アスピリン	バイアスピリン (バイエル) バファリン81mg (ライオン, ブリストル・マイヤーズ)	7～10日	血小板COX-1 活性を阻害し, TXA ₂ 産生を抑制	不可逆的な作用
塩酸チクロピジン	パナルジン (サノフィ・アベンティス, 第一三共)	10～14日	血小板ADP受容体を阻害し, アデニルシクラーゼ活性を 増強	
硫酸クロピドグレル	プラビックス (サノフィ・アベンティス)	14日以上		
イコサペント酸エチル (EPA)	エパデル (持田)	7～10日	血小板膜リン脂質のEPA含 量を増加し, 血小板膜から のアラキドン酸代謝を競合 的に阻害して, TXA ₂ 産生 を抑制	
ジピリダモール	ペルサンチン (日本ベーリンガー)	2日	血小板PDE-5 活性を阻害し, TXA ₂ 産生を抑制, PGI ₂ 放 出を促進	可逆的な作用
シロスタゾール	プレタール (大塚)	2～4日	血小板PDE-3 活性を阻害し, TXA ₂ 産生を抑制	
トラピジル	ロコルナール (持田)	2日	TXA ₂ 産生を抑制, PGI ₂ 産 生を促進	
塩酸オザグレール	ドメナン (キッセイ) ベガ (小野)	1～2日	TXA ₂ 合成酵素を阻害し, TXA ₂ 産生を抑制	
塩酸サルボグレラート	アンブラーグ (田辺三菱)	1～2日	血小板5-HT ₂ 受容体を阻害	
ベラプロストナトリウム (PGI ₂ 誘導体)	ドルナー, ケアロードLA (東レ, アステラス) プロサイリン, ベラサスLA (科研)	1日 (4日という文献 あり)	血小板PGI ₂ 受容体を介して, アデニルシクラーゼ活性を 増強	
リマプロストアルファデ クス (PGE ₁ 誘導体)	オパルモン (小野) プロレナール (大日本住友)	1日	血小板PGI ₂ 受容体を介して, アデニルシクラーゼ活性を 増強	
塩酸ジラゼブ	コメリアンコーワ (興和)	2日	血小板ホスホリパーゼA ₂ 活 性を阻害	
酒石酸イフェンプロジ ル	セロクラール (サノフィ・アベンティス)	1～2日	血小板α ₂ 受容体を介した作 用	
イブジラスト	ケタス (杏林)	3日	血小板PDE-5 活性を阻害	

※COX-1：シクロオキシゲナーゼ-1 TXA₂：トロンボキサンA₂ ADP：アデノシン二リン酸
PDE：ホスホジエステラーゼ PG：プロスタグランジン 5-HT₂：セロトニン-2

〔休薬期間の目安〕

休薬期間の目安は、服用中止後どのくらい経過したら薬の作用が消失するかに依存するが、これはあくまでも目安である（表1）。

手術等の大小、患者の病態や血液凝固能等を参考に、個々の症例に応じて対処方法は異なり、休薬による虚血性血管イベント（脳梗塞、心筋梗塞など）の発症・再発のリスク増加を指摘する報告もある。抜歯、白内障の手術、体表の小手術（皮膚疾患、ペースメーカー植え込み等）あるいは内視鏡による観察などの場合には、必ずしも休薬を必要とせず、減量または維持量を継続投与しながら適切な止血処置をすることで十分に対処できることも多い。日本循環器学会や日本消化器内視鏡学会では、学会独自のガイドラインを作成している。

（抗凝血薬：ワルファリン）

1回の服用で抗凝血作用が2～3日持続するので、4～5日前から減量または休薬することが望ましい。ただし、抗血小板薬よりも減量・休薬による血栓・塞栓リスクの増大が懸念されるので、慎重に対処する。

抜歯や体表の小手術時は4～5日前より若干減量して、凝固能の抑制を一般に治療域の下限近くまで緩和して行い、大手術時は5日前より休薬し、凝固能が正常化したことを確認して行う。日本消化器内視鏡学会のガイドラインでは、内視鏡治療の安全域をINR 1.5としている。

抗凝血作用を中和する時は、ビタミンK製剤を用い、抗凝血薬が必要な時はヘパリンを用いる（ヘパリンの中和には硫酸プロタミンを使用）。ワルファリン療法で使用される血液凝固能の検査は表2のとおり。

表2 ワルファリン療法で使用される血液凝固能検査

検査	トロンボテスト(TT) Thrombo Test	プロトロンビン時間(PT) Prothrombin Time	INR(国際標準比) International Normalized Ratio
基準値	70～130%	PT：11～13秒 プロトロンビン比 (PR)： 0.85～1.15 (1 ± 0.15) (患者血漿のPT/正常血漿のPT) プロトロンビン活性 (濃度)： 80～120% (正常対照値を100%とし、検量線を作り、患者血漿のPTをこれに当てはめ、%を求める)	0.9～1.1
治療域	8～15% 十分な抗凝血作用を必要とする症例では15%以下が必要だが、少なくとも5%以下にはならないようにする。	投与前値または正常値の約2倍 活性値で15～30%	2.0～3.0 (機械弁置換例のハイリスク群および心筋梗塞の二次予防は2.5～3.5)
異常値	低値：ワルファリンの投与、ビタミンK欠乏症、肝硬変、DIC等	延長：ワルファリンの投与、ビタミンK欠乏症、肝硬変、DIC等	
臨床的意義	ワルファリンに代表される抗凝血薬のモニターとして開発されたもの。ビタミンK依存性凝固因子である第II (プロトロンビン)、VII、X因子を反映するよう工夫された凝固時間。試薬に添付されている検量線によりトロンボテスト値 (%) を求める。	血漿に組織トロンボプラスチンとCa ²⁺ を加えて、外因性凝固系を活性化してトロンビンを生成し、トロンビンによりフィブリノゲンがフィブリンとなって析出するまでの時間。これに関連する因子は第I (フィブリノゲン)、II (プロトロンビン)、V、VII、X因子で、この5つの因子の総体としての凝固時間。	PT測定標準化のため、WHOの一次標準品である組織トロンボプラスチンを基準に、各試薬の感度ISI (International Sensitivity Index) を設定。 INRはプロトロンビン比 (PR) のISI乗で求められる。 $INR = \frac{\text{患者血漿のPT (秒)}}{\text{正常血漿のPT (秒)}}^{ISI}$ $= [PR]^{ISI}$

(抗血小板薬, 抗血小板作用を有する薬剤)

抗血小板薬 (アスピリン, 塩酸チクロピジン, 硫酸クロピドグレル等) の他に, トロンボキサンA₂ (TXA₂) 阻害薬やプロスタグランジン (PG) 誘導体等も抗血小板作用を有し, 出血傾向を示すので注意が必要である。しかし, 血小板機能検査には血小板凝集能, 血小板粘着能 (停滞率) などがあるが, 抗血小板薬などはワルファリンと異なり, 何を治療のコントロールの指標とするかは確立されていないため, 減量・休薬の調整が難しいのが現状である。

休薬期間の目安は, これらの薬の抗血小板作用が「不可逆的」あるいは「可逆的」かどうかにより異なる。不可逆的な抗血小板作用のアスピリン, 塩酸チクロピジン, 硫酸クロピドグレルおよびイコサペント酸エチルは, 血小板の寿命である7~10日間は作用が持続するので, その期間の中止が必要となる。可逆的な抗血小板作用のシロスタゾールや塩酸サルポグレラート等は, 薬物の体内動態 (半減期, 作用持続時間等) により, その作用が消失する時間が目安となる。

[文献]

- 澤田康文ら : 月刊薬事 45 (3) : 567, 2003.
二宮佐好 : 治療学 40 (3) : 343, 2006.
森本佳成 : 日本医事新報 No.4229 : 95, 2005.
棚橋紀夫 : ibid. No.4259 : 91, 2005.
矢坂正弘 : 日本病院薬剤師会雑誌 43 (5) : 619, 2007.
小代正隆 : THROMBOSIS and Circulation 13 (2) : 317, 2005.
小越和栄 : 最新医学 61 (8) : 1643, 2006, CLINICIAN No.564 : 1253, 2007.
佐藤美佳ら : 最新医学 58 (4) : 872, 2003.
青崎正彦ら監 : Warfarin適正使用情報 第3版, エーザイ(株), 2006.
金井正光編 : 臨床検査法提要 改訂第30版, 金原出版, 1993.
高久史磨監 : 臨床検査データブック 2003 - 2004, 医学書院, 2003.
日本消化器内視鏡学会リスクマネジメント委員会 : Gastroenterol. Endosc. 47 (12) : 2691, 2005.