

パブリックコメントまとめ【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(2017追補版)】

対象箇所	コメント	担当者回答
1 [ 3 ]経口抗凝固薬の	[ 経口抗凝固薬の休薬リスク]の中で抗凝固薬療法→抗凝固療法に変更が	ご指摘の部分を修正しました。
2 [ 4 ]DOAC の薬理学的特徴	消化管出血は25%増加するetc→薬剤種類や用量、人種によって異なるため記載しない方がよいのではないかと。ガイドラインを読む消化器科医がDOACは全て消化管出血を増加させると誤解する可能性がある。具体的には、臨床的に・・・③頭蓋内出血を52%減少する、などの点が特徴であるとするか、臨床的に・・・を全て削除するか、要検討。	DOACは消化管にびらんや炎症があれば出血をきたす可能性があるため、ワルファリン療法と比較して注意する必要がある旨は少し触れさせて頂きました。
3 [ 5 ]DOAC 治療効果の評価	トロンビン阻害薬の抗凝固効果はAPTTに、またXa阻害薬はPTにある程度反映される→トロンビン阻害薬の抗凝固効果はAPTTに、またXa阻害薬はPTにある程度反映されるものの正確な指標にはならない点に留意する必要があるとした方がよいのではと考えます。	処置前の指標として、何らかの出血性の評価検査は入れておくべきと考えます。「ある程度反映される」は「正確な指標にならない」とし、種々の論文などにより推奨されているので、このままをベースにして文章を変更しました。
4 [ 5 ]DOAC 治療効果の評価	また、これらの一般的な凝固検査が基準値内であっても、DOACを服用していない場合がある→また、これらの一般的な凝固検査が基準値内であっても、DOACを服用している場合があるの間違いではないでしょうか。	ご指摘の部分を修正しました。
5 [ 5 ]DOAC 治療効果の評価	DOAC血中濃度の測定が有用である→測定可能な施設に限られる旨記載した方がよいのではないかと判断します。	その通りでした。前に「測定可能な施設に限られるが、」を挿入。
6 「ステートメント2」解説	ただし、弁膜症性心房細動や人工弁設置後ではDOACへの変更はできない→DOACの適応がある心疾患は現時点では非弁膜症性心房細動のみであるため、弁膜症性心房細動や人工弁設置後ではDOACへの変更はできないの方がよいのではないかと。思います。	ご指摘の部分を修正しました。
7 「ステートメント2」「ステートメント3」解説	ワーファリンからDOACへの切り替えについて、ワーファリンはDOACに切り替えてもよい、というコメントがいくつかの箇所で見られますが、PT-INR値が有効域を切つてから変更する、などの具体的な記載はありません。抗血小板薬でシロスタゾールへの変更についての記載と比べて、多少不親切な印象を受けました。	ご指摘を受け、具体的な表記を追加させて頂きました
8 「ステートメント3」「ステートメント7」解説	抗血小板薬中止時のリスクについて、DOACに対するガイドラインだからかもしれませんが、抗血小板薬についての記載が抗凝固薬に比べてやや少ないように感じました。特に、PCI後早期に中断した場合のステント血栓症や、休薬による脳梗塞発症のリスクなどについても触れておいても良いように思います。	今回は抗凝固薬に対する改訂で、あくまで追補版なので、ご指摘の点を原稿内に追記するのは見送らせて頂きました。委員会の見解としては以下の通りです； 虚血性心疾患（急性心筋梗塞、不安定狭心症、安定狭心症）に対する冠動脈ステント留置術後は、アスピリンとP2Y12阻害薬の二剤を一定期間併用（DAPT）することが推奨されており、何らかの理由による挿入から早期での抗血小板薬中断はステント血栓症などの合併症リスクが高値となる（Kimura T, et al. Circulation 2009;119:987-995）。 脳梗塞後の再発は急性期に多いが、早期の抗血小板薬の中断は再発リスクを高めるので注意が必要である（Broderick JP, et al. Stroke 2011;42:2509-2514, Rodríguez LAG, et al. Neurology 2011;76:740-746）。
9 ステートメント2	「非弁膜性心房細動の場合にはDOACの一時的変更で」部分は、その後の文脈を見れば、ステートメント3と同様に「非弁膜性心房細動の場合にはDOACの一時的変更で」が正しいかと思われます。	ご指摘の部分を修正しました。
10 ステートメント5	ただし血中濃度のピークを避けて処置することが望ましい。』の表現がわかりにくいと思います。具体的にはDOAC最終内服から12時間以上経過してから処置することが望ましい という表現のほうが良いと思います。朝処置するなら 朝の内服を止めて処置後に再開。午後処置するなら 朝の内服から12時間以上たったころ（夕方になります）に処置といった表現があると一般臨床医の方は扱いやすいと思いました。	ご指摘を受け、具体的な表記を解説に追加させて頂きました
11 ステートメント2, 3	非弁膜性心房細動 とありますが 非弁膜症性心房細動 に修正必要とします。	ご指摘の部分を修正しました。
12 [ 4 ]DOAC の薬理学的特徴	DOACの薬理学的特徴の項でリバロキサパン→リバーロキサパン、アピキサパン→アピキサパンと修正が必要と思われます。	ご指摘の部分を修正しました。
13 「ステートメント3」解説	解説が分かりづらいかもしれません。『既報の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に準じて、アスピリンやチエノピリジンの抗血小板薬を単独で服用あるいは併用している場合にはアスピリンを継続するか、またはアスピリンならば3-5日前より、チエノピリジンならば5-7日前より、シロスタゾールに置換をして、アスピリンかシロスタゾールの単剤内服とする1)2)。』アスピリンからシロスタゾールに変更すべきか、またはアスピリンで良いのか、判断に苦慮する文脈であるので、もう少し単純な文章にさせて頂ければと思います。	前回のガイドラインの記載に準じています。今回は抗凝固薬の追補版ですので、同じ記載にしました。次回改訂の時に考慮します。
14 「ステートメント2」解説	心房細動例に対するPerioperative Bridging Anticoagulationに関するRCTとしては低分子ヘパリンとの比較ですが、内容からして引用すべきだと思います。Douketis JD,~(添付ファイル参照)	引用漏れでした。
15	特になし	

対象箇所	コメント	担当者回答
16 [ 4 ]DOAC の薬理学的特徴	<p>「DOACは投与後0.5～5時間で血中濃度がピーク期に到達し(表2), 効果発現が極めて早い(図1)。また, 半減期は約12時間前後と短いため(表2), 投与中止後, 抗凝固効果は速やか(48時間以内)に減弱する(図1)。」の文言を証明するだけならば, 全DOACの単回投与データの抜粋, もしくは表2のみからでも裏付け可能であり, 敢えて図1のグラフをガイドラインに掲載する必要はないと考えます。</p> <p>抗Xa活性が発現する血中濃度は薬剤によって異なり, また薬剤血中濃度と抗Xa活性は同等のものではない為, 非専門医が誤解を受け得る図1グラフの掲載は不適切であると考えます。非専門医は血中濃度のピークが高い1日1回の薬剤の方が出血が多くなると誤解を受ける可能性があります。Edoxabanでの研究では, 薬剤血中濃度と抗Xa活性は同等のものではないこと, また1回投与と2回投与では, Cmaxは1回投与が高いにも関わらず, 出血は2回投与の方が多いと記載されています(Thromb Haemost 2010; 104: 633-641)。(図1文献の資金提供はPfizerが行っています。)</p>	全くその通りです。図1は削除。
17 [ 4 ]DOAC の薬理学的特徴(旧文献No.5)	この文献は『健常人におけるアピキサバンの安全性, 忍容性, 薬物動態(PK)および薬力学(PD)』を見た文献であり, この文献から1日1回投与DOACの消失時間を断定するのは難しいと思います。また薬剤によって, 効果を裏付ける阻害定数や, 効果を発現する最低血中濃度が異なる為, アピキサバンを使用した本文献のみを用いて効果の持続時間を推定するのは不適切であると考えます。「1日2回投与薬で36時間で消失すると報告されている。」という記載は, 図1とも整合性がとれていません。	失礼致しました、文献を追加します。
18 Table2	リバーロキサバンの血中濃度ピーク期が2～4時間, 生物学的利用率が80～100%との記載ですが, インタビューフォームを確認すると血中濃度ピーク期は0.5～4時間, 生物学的利用率はほぼ100%と記載されています。	ほぼ100%という表現を避けようと思いましたが, ご指摘でそちらに変更します。日本のインタビューフォームに合わせて変更しました。
19 「ステートメント6解説」	<p>参考文献10)はDIC等の病態の際, マーカーがどのように推移するのか示したものであり, 抗Xa活性や抗トロンビン活性の時間の記載はありません。適切な引用論文では無いと考えます。</p> <p>「抗血栓療法中の区域麻酔・神経ブロックガイドライン」でも安全を優先したDOACの中止基準が考慮されています。この中で2つの考え方が紹介されています。</p> <p>一つは, (Rosencher N, Bonnet MP, Sessler DI : Selected new antithrombotic agents and neuraxial anaesthesia for major orthopaedic surgery : Management strategies. Anaesthesia 2007 ; 62 : 1154-1160)からの引用で, DOAC の休薬期間設定には, 最終服用から薬物半減期(<math>t_{1/2}</math>)の2倍(<math>2 \times t_{1/2}</math>)時間をあけると, 理論上の薬物血中濃度は25%まで低下するとするものです。これは休薬に伴う血栓性リスクと残存する抗凝固効果に伴う出血リスクのバランスを考慮したアプローチです。</p> <p>さらに(Narouze S, Benzon HT, Provenzano DA, et al : Interventional spine and pain procedures in patients on antiplatelet and anticoagulant medications : Guidelines from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the American Academy of Pain Medicine, the International Neuromodulation Society, the North American Neuromodulation Society, and the World Institute of Pain. Reg Anesth Pain Med 2015 ; 40 : 182-212)の考え方も紹介されています。薬物が十分に排泄されるまでの時間に相当する(<math>5 \times t_{1/2}</math>)時間[最高血中濃度の約3%まで低下]の休薬期間を設ける方法で, DOACの休薬期間設定に関しては現状で十分なエビデンスがないことと安全性の観点から, 添付文書で設定される最低の休薬期間よりも安全域を設けた休薬期間を設定する方法です。</p> <p>Rosencher の考え方で, 血栓リスクと出血リスクの血中濃度カットオフを25%とした場合リバーロキサバンは, 当日服薬中止することにより, 午前中の施術が可能となります。アピキサバンは, 当日服薬を中止することにより夕方以降の施術が可能となります。もちろんNOACの排泄が腎機能に依存しますので, 腎機能のモニタリングは必要不可欠です。</p>	文献が間違っておりました。追加訂正しました。また, ご指摘頂きました文献も大変参考になりますので, 追加させて頂きました。
20 [ 5 ]DOAC 治療効果の評価	「可能であれば処置前にはAPTTならびにPTを測定することが望ましい。」と記載されていますが, APTT, PTがDOACの効果判定に役立たないことは明らかです。2016年ESGEガイドラインでも, 「PTまたはAPTTのような定性的検査結果は, 抗凝固療法が効果があるか, 有効か, 有効でないかについて, 薬物血漿濃度を決定するために使用することはできない。」(Endoscopy 2016; 48: 385-402)と記載されています。ガイドラインの記載内容は非専門医に誤解を与える可能性があります。	薬物血中濃度を反映するためのAPTT, PT検査ではなく, 該当患者が出血性リスクがあるかどうかを確認する1つの手段として行っておいた方が良いという意味です。3 page「DOAC治療効果の評価」にその旨は追加されています。
21	他の項目に関しても2016年ESGEガイドラインは, より客観的, 公平に記載されています。	ESGEガイドラインにも多くの問題があり, このガイドラインはさらに進んだものと思っています。

対象箇所	コメント	担当者回答
22 序章～ステートメント2	<p>序章で”消化管出血リスクよりも休薬に伴う血栓・塞栓症リスクに重点を置く消化器内視鏡診療に変化した”との記載があるにもかかわらず、そのすぐ後に”経口抗凝固薬(ワルファリン・DOAC)休薬の代替療法として施行されるヘパリン置換についても出血リスクの上昇が明らかとなってきた。”として問題提起しています。また、ステートメント2にもそのように記載があります。</p> <p>根本的なスタンスとして、血栓・塞栓症リスクに重点を置くのであれば、出血リスクの上昇は重視されるべきでなく、ヘパリン置換により血栓・塞栓症リスクの低減が担保できるかどうか、ということをもまず第一に強調されるべきだと思います。その観点から言えば、ステートメント2でも引用している”ペースメーカー埋め込み術や心房細動アブレーション術においては、ヘパリン置換とワルファリン継続を比較した試験では、血栓症の発症は変わらない”とありますので、ヘパリン置換はワルファリン継続と比べても血栓・塞栓症リスクの低減に寄与する選択肢と考えられます。確かに、同試験では出血のイベントの発生割合でワルファリン継続の方が少なかったとされていますが、Horiuchiらの報告では10mm未満の大腸ポリープに対して通電を伴うポリペクトミーがされた際に、14%も出血があったとされています。10mm未満のみの対象で14%というのはかなり高いように感じます。つまり、ワルファリン継続下でも出血のリスクが高くなる可能性はあるわけです。</p> <p>さらにヘパリン置換が出血のリスクが高いという報告として引用している文献(14, 18)～(22)については、比較の対象が 14)ヘパリン置換なしの症例(抗凝固薬継続の有無は不明)、18)抗凝固薬をもともと服用していない症例、もしくは休薬群、19)ヘパリン置換がない症例(抗凝固薬継続の有無は不明) 20)休薬群 21)ワルファリン継続(循環器系のデータ) 22)総説のようなもので休薬かヘパリン置換を検討すべきとしておりワルファリン継続を推奨する内容ではない。であり、ヘパリン置換の出血リスクをワルファリン継続と比較したものがあまりに少ないと思います。少なくとも、内視鏡治療に関連したものはないと思います。にもかかわらず、ヘパリン置換の出血リスクを強調しワルファリン継続を勧めるのは、根拠が乏しいように思います。</p> <p>つまり、ワルファリン継続下での治療による出血リスクの上昇がどれほどかわかっていない状況で、ヘパリン置換のリスクのみが強調されるステートメントには些か違和感を感じます。ヘパリン置換はワルファリン継続と同程度の血栓予防効果があることが強調されるべきであり、出血のことをことさらステートメントとして強調する必要があるので、解説の中に記載する程度でいいのでは、と思います。</p>	<p>血栓塞栓症の重視するスタンスには変わりありません。だからといって出血リスクを放置する訳にはいきません。出血イベントが血栓症リスクを高めることが明らかになっているからです。ヘパリン置換については、循環器領域でも見直されて、出血リスクを考慮してワルファリン継続を支持する論文や発表が出てきています。内視鏡治療におけるワルファリン継続下での内視鏡治療の成績は、まだ限られていますが、ヘパリン置換の危険性に言及することは必要と考えます。(14)はワルファリン継続が含まれています)解説を一部修正しました。</p>
23 ステートメント3	<p>ワルファリン継続またはヘパリン置換を考慮すると記載しています。これはステートメント2の表現と若干温度差があるように思います。</p>	<p>ヘパリン置換、ワルファリン継続、DOAC置換の選択肢は同じです。</p>
24 ステートメント6	<p>DOACの取り扱いについて内服を中止する、とありますが、”消化管出血リスクよりも休薬に伴う血栓・塞栓症リスクに重点を置く消化器内視鏡診療に変化した”という大原則に立ち戻れば、DOACに関しても継続、もしくは効果持続時間が短いからこそ治療終了直後のヘパリン投与を考えるべきではないでしょうか。DOACについてはエビデンスが乏しいと言われればそうかもしれませんが、ワルファリン継続での内視鏡治療についてもエビデンスが乏しいと思われるので、同様と思われる。</p>	<p>解説の中には血栓症の高リスクの場合には、治療後にヘパリンをDOAC再開まで代替えすることが記載されています。</p>
25 全体として	<p>ということで、”消化管出血リスクよりも休薬に伴う血栓・塞栓症リスクに重点を置く消化器内視鏡診療に変化した”という大原則に基づいて、ヘパリン置換における出血リスクの上昇が何と比較してなのか、さらにDOACの取り扱いとの整合性、が一貫して理解できるようなガイドラインでの表現にさせていただけると理解しやすくなると思います。</p> <p>個人的にはワルファリン/DOAC継続は選択肢としてありうと考えていますが、エビデンスの乏しい現状でことさらヘパリン置換に対する否定的な表現を強調するのは違和感を感じる次第です。</p> <p>長々と自分の意見を申し上げて大変申し訳なく思いますが、ご検討のほどよろしくおねがいいたします。</p>	<p>血栓塞栓症の重視するスタンスには変わりありません。出血イベントが血栓症リスクを高めることも考慮すべきで、血栓リストとともに出血リスクが低い方法を模索し続けます。</p>

注) 文献については指摘後の追加修正等により番号が変わっている場合がありますのでご了承下さい。