

Dental management of patients receiving anticoagulation or antiplatelet treatment

Mariele Pototski¹⁾ and José M. Amenábar²⁾

¹⁾School of Dentistry, University of Minnesota, St Paul, MN, USA

²⁾Department of Oral Medicine, Dental School, Federal University of Paraná, Paraná, Brazil

(Received 2 June and accepted 15 October 2007)

Abstract: Antiplatelet and anticoagulant agents have been extensively researched and developed as potential therapies in the prevention and management of arterial and venous thrombosis. On the other hand, antiplatelet and anticoagulant drugs have also been associated with an increase in the bleeding time and risk of postoperative hemorrhage. Because of this, some dentists still recommend the patient to stop the therapy for at least 3 days before any oral surgical procedure. However, stopping the use of these drugs exposes the patient to vascular problems, with the potential for significant morbidity. This article reviews the main antiplatelet and anticoagulant drugs in use today and explains the dental management of patients on these drugs, when subjected to minor oral surgery procedures. It can be concluded that the optimal INR value for dental surgical procedures is 2.5 because it minimizes the risk of either hemorrhage or thromboembolism. Nevertheless, minor oral surgical procedures, such as biopsies, tooth extraction and periodontal surgery, can safely be done with an INR lower than 4.0. (J. Oral Sci. 49, 253-258, 2007)

Keywords: antiplatelet; anticoagulants; INR; oral surgery; dentistry.

Introduction

Thrombotic and thromboembolic occlusions of blood vessels are the main cause of ischaemic events in heart,

lungs and brain (1). Since the observation that thrombi occluding arteries were rich in platelets, antiplatelet agents and anticoagulants have been extensively researched and developed as potential therapies for the prevention and management of arterial thrombosis (1). Platelet activation and aggregation is considered to be central to arterial thrombus production (2). Platelets are the 'major players' in arterial thrombosis and therefore are attractive targets in the prevention and treatment of cardiovascular diseases such as myocardial infarction, cerebral ischemia and peripheral arterial insufficiency (1).

Even though several antiplatelet and anticoagulant agents have been developed in recent years, acetylsalicylic acid (ASA) and warfarin are the standard drugs for preventing vascular diseases (3).

Antiplatelet and anticoagulant therapies have long been associated with an increase in the bleeding time and risk of postoperative hemorrhage. Typically, it is recommended that the patient stops the therapy 3 days before any surgical procedure. This article reviews the main antiplatelet and anticoagulant drugs in use today and explains the dental management of these patients when submitted to oral surgery procedures.

Blood clotting

The blood clotting mechanism is initiated by one of two pathways: intrinsic and extrinsic. In both cases, this is a cascaded reaction sequence in which inactive factors become activated and catalyze the formation of products from precursors, which in turn activate more factors until the final products are formed. The intrinsic pathway is initiated by damage, or alteration, to blood independent of contact with damaged tissue, whereas the extrinsic pathway is initiated by exposure to factors derived from damaged tissue (4).

Correspondence to Dr. José M. Amenábar, Rua Padre Anchieta 2285-103 Bigorriho, Curitiba, PR CEP: 80730-000, Brazil
Tel: +55-41-3013-0054
Fax: +55-41-3013-0054
E-mail: jamenaba@gmail.com

Factor V secreted by the α -granules of activated platelets binds to activated factor X to produce prothrombin activator, which in the presence of calcium, catalyzes the formation of thrombin from prothrombin. Thrombin then catalyzes the production of fibrin monomer from fibrinogen, which in the presence of calcium and fibrin stabilizing factor (factor XIII), forms fibrin threads. Thrombin also binds to platelet surface receptors and activates serum factor VIII, which forms complexes with factor IX on the platelet surface. Activated factors VIII and IX participate in the activation of factor X via the intrinsic pathway (4).

The blood clot consists of a fibrin mesh containing the platelet aggregate, as well as entrapped red and white blood cells. Contraction of the platelet actin myosin fibers is responsible for retraction of the clot, which occurs within 20 min to 1 h, further closing the vessel (4).

Historically bleeding time, prothrombin time (PT) and partial thromboplastin time (PTT), have been the standards by which clinicians evaluate anticoagulation levels. Nevertheless, an international normalized ratio (INR) was introduced in 1983 by the World Health Organization Committee on Biological Standards to assess patients receiving anticoagulation therapy more accurately (5).

The INR is calculated from the ratio of the patient's PT and control PT, raised to the power of the international sensitivity index value (ISI). $INR = (\text{patient PT} / \text{mean normal PT})^{ISI}$. It is a more reliable and sensitive value for determining the level of anticoagulation because it depends on the patient's blood and on the sensitivity of the thromboplastin reagent and the assigned ISI value. Therefore, PT may not be the laboratory value of importance when evaluating the level of anticoagulation (5).

A patient with a normal coagulation profile would have an INR of 1.0. It is recommended that a patient undergoing invasive treatment should have a PT within 1.5 to 2.0 times the normal value, and this corresponds to an INR of 1.5 to 2.5 when the ISI is 1.0 (5).

In patients with anticoagulant therapy, an INR between 2.0 and 3.0 is recommended for most indications. Thus, an INR of 2.5 (range, 2.0 to 3.0) minimizes the risk of either hemorrhage or thromboembolism (6).

Antiplatelet therapy

Since platelets provide the initial haemostatic plug at the site of a vascular injury, they are involved in pathological processes and are an important contributor to arterial thrombosis leading to myocardial infarction and ischaemic stroke (7). The most common antiplatelet drugs are acetylsalicylic acid, clopidogrel and dipyridamole.

Acetylsalicylic acid - ASA

ASA is still the only nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) used in the treatment and prevention of thromboembolic diseases (3). The antithrombotic action of ASA depends on the irreversible inhibition of arachidonate cyclo-oxygenase activity in platelets, thereby reducing the extent of thromboxane A₂ formation that occurs after activation of phospholipase A₂ and release of arachidonic acid (3). Thromboxane A₂ is a strong platelet agonist, which is an effective inducer of platelet granule secretion as well as platelet aggregation (3). Available evidence suggests that a daily ASA dose of 75-150 mg is recommended for long term prevention of serious vascular events in high risk patients (8). In clinical situations where an immediate antithrombotic effect is required (such as acute myocardial infarction, stroke, or unstable angina), a loading dose of 300 mg is recommended (8).

Clopidogrel

The antiplatelet activity of clopidogrel is greater than that of ASA in the secondary prevention of CVA, myocardial infarction and peripheral arterial insufficiency (9). Despite its growing popularity, clopidogrel is very expensive, so it is used only selectively in patients resistant to treatment with ASA. The antiplatelet effect of clopidogrel is irreversible and lasts for the life of the platelet (7 to 10 days) (9).

Dipyridamole

Dipyridamole inhibits adenosine uptake in erythrocytes and endothelial cells. This increases plasma adenosine levels, which means that there is more available for binding to the adenosine receptor on the platelet. Adenosine activates the release of adenylyl cyclase, which converts cyclic adenosine triphosphate (cATP) to cyclic adenosine monophosphate (cAMP). Dipyridamole also blocks the enzyme cyclic guanine monophosphate phosphodiesterase (cGMP), thereby inhibiting the breakdown of cGMP (3). However, the antiplatelet activity of dipyridamole is less than that of ASA and ADP receptor blockers. Moreover, its action on phosphodiesterase is wholly reversible and ceases about 24 h after the drug is discontinued (10).

Antiplatelet therapy and oral surgery

When platelets are inhibited, it takes longer time for free blood flow from a cut to stop and for primary haemostasis to occur, as a consequence, the bleeding time is prolonged (1). However, the effect on primary haemostasis is minimal in patients without additional risk factors for impaired clotting. Antiplatelet medications can double the baseline bleeding time, but this may still be within or just outside

the normal range. It has been reported that only 20% to 25% of patients using ASA have an abnormal bleeding time (1). Patients taking antiplatelet medications will have a prolonged bleeding time, but this may not be clinically relevant because postoperative bleeding after dental procedures can mostly be controlled using local haemostatic measures.

Lockhart et al. (11) suggested that postoperative bleeding is considered to be significant if it conforms to the following four criteria: the bleeding continues beyond 12 hours; it causes the patient to call or return to the dental practice or accident and emergency department; results in the development of a large haematoma or ecchymosis within the oral soft tissues; and requires a blood transfusion.

A study investigating stopping versus continuing low-dose ASA prior to dental extraction was done by Ardekian et al. (12). Thirty-nine patients taking ASA 100mg daily were studied. Nineteen continued ASA as normal, while 20 stopped taking ASA seven days before the planned extractions. A bleeding time test was performed one hour prior to the procedure. The mean bleeding time was longer in patients who continued ASA compared to those who stopped (3.1 min vs 1.8 min, $P = 0.004$). Although the difference was statistically significant, none of the patients who continued ASA had a bleeding time outside the normal range in this study (2-10 min). Intraoperative bleeding was controlled in 33 (85%) patients with gauze packing and sutures. Six patients (2 who stopped ASA and 4 who continued ASA) had tranexamic acid added to the local packing. At the end of the study, it was observed that no patient experienced uncontrolled bleeding immediately after the procedure or in the following week.

There are few published studies on the relative risks of perioperative bleeding with clopidogrel and dipyridamole. The pharmacological mechanisms underlying the antiplatelet action of clopidogrel and dipyridamole suggest that patients taking these medications will be at no greater risk of excessive bleeding than those taking ASA (13).

A review of the implications of antithrombotic medications in dentistry concluded that patients on clopidogrel should not have the dose altered prior to dental procedures (13). Based on these reports, it is suggested that these medications should not be discontinued prior to dental surgical procedures. On the other hand, if patients take both ASA and clopidogrel, they should be referred to a dental hospital or hospital based oral/maxillofacial surgeon.

Anticoagulation therapy

The goal of anticoagulant therapy is to prevent clot formation or expansion and Warfarin is the most common

drug used in this therapy (6).

Warfarin

Warfarin is an antagonist of vitamin K, an element necessary for synthesis of clotting factors II, VII, IX and X, as well as the naturally occurring endogenous anti-coagulant proteins C and S. These factors and proteins are biologically inactive without the carboxylation of certain glutamic acid residues. This carboxylation process requires a reduced vitamin K as a cofactor. Antagonism of vitamin K or a deficiency of this vitamin reduces the rate at which these factors and proteins are produced, thereby creating a state of anticoagulation (6).

Warfarin has two functions: anticoagulant activity and antithrombotic effect. Therapeutic doses of warfarin reduce the production of functional vitamin K dependent clotting factors by approximately 30 to 50 percent. A concomitant reduction in the carboxylation of secreted clotting factors yields a 10 to 40 percent decrease in the biologic activity of the clotting factors. As a result, the coagulation system becomes functionally deficient (6).

Anticoagulation therapy and oral surgery

If warfarin therapy is stopped, it would take about four days for INR to reach 1.5 in almost all patients and with this INR, any surgery can be safely performed (14). After warfarin therapy is restarted, approximately three days will be needed for the INR to reach 2.0. Therefore, if warfarin is withheld for four days before surgery and treatment is restarted as soon as possible after surgery, patients would have a sub-therapeutic INR for approximately two days before surgery, and two days after surgery increasing the risk of thromboembolism (15).

Besides this, independent of the intensity of anticoagulation, the perioperative risk of thromboembolism may be increased due to other factors, in particular a rebound hypercoagulable state caused by the discontinuation of warfarin and the prothrombotic effect of the surgery itself (16). Consequently, for patients whose INR returns to normal shortly after stopping warfarin therapy, it can be assumed that the risk of preoperative arterial thromboembolism, postoperative arterial thromboembolism, and preoperative venous thromboembolism will be similar to that which is expected in the absence of anticoagulation (7).

Wahl (17) studied the impact of stopping the anticoagulation therapy in dentistry by reviewing 542 documented cases involving 493 patients, who had anticoagulation therapy withdrawn prior to a variety of dental procedures. He reported that four patients experienced fatal thromboembolic events (2 cerebral

thromboses, 1 myocardial infarction, 1 embolus - type not specified); one patient experienced two non-fatal thromboembolic complications (1 cerebral embolus, 1 brachial artery embolus) and the majority of patients had no adverse effects. The incidence of serious thromboembolic complications was 1%. These findings have been criticized as the duration that the anticoagulant was stopped was either longer than normal practice (range 5-19 days) or unknown (18). Although, it cannot be assumed that stopping the anticoagulant therapy caused the thromboembolic events, there is a risk associated with the perioperative withdrawal of oral anticoagulants. For minor procedures such as dental surgery, the risk appears to vary from 0.02% to 1%.

In another study, Wahl (19) also estimated the incidence of serious bleeding problems in 950 patients receiving anticoagulation therapy undergoing 2400 individual dental procedures. Only 12 patients (< 1.3%) experienced bleeding uncontrolled by local measures and none of the patients were reported to have experienced serious harm. Of these 12 patients, seven had higher than recommended anticoagulation levels; three were given a course of postoperative antibiotics, which may have interacted with the warfarin and two were using a placebo mouthwash four times a day immediately after the procedure, which is contrary to standard advice to avoid rinsing for the first 24 h.

Bleeding complication vs thromboembolic complication

Even though continuing the antiplatelet or the anticoagulation therapy during dental surgical procedures will increase the risk of postoperative bleeding requiring intervention, stopping them does not guarantee that the risk of postoperative bleeding requiring intervention will be eliminated as serious bleeding can occur in non-anticoagulated patients (19). Most cases of postoperative bleeding can be managed by pressure or repacking and re-suturing the sockets. The incidence of postoperative bleeding which could not be controlled by local measures varied from 0% to 3.5% (19,20).

Bleeding complications, while inconvenient, do not carry the same risks as thromboembolic complications. Patients are more at risk of permanent disability or death if they stop antiplatelet or anticoagulation medications prior to a surgical procedure than if they continue it.

Thromboembolic events, including fatalities, have been reported after antiplatelet or anticoagulation withdrawal. Although the risk is low, the outcome is serious. This must be balanced against the fact that there is no single report of uncontrollable bleeding when dental procedures

have been carried out without stopping antiplatelet or anticoagulation medications (21).

It is important to consider the consequences of venous and arterial thromboembolism, and of bleeding, in addition to the rates at which these outcomes occur. Six percent of recurrent episodes of venous thromboembolism are expected to be fatal (22). A small group of patients with recurrent events, perhaps 2%, will have serious permanent disability, though the majority will recover well. The consequences of arterial thromboembolism are much more serious; approximately 20 percent of these episodes are fatal, and 40 percent result in serious permanent disability (23).

No cases of permanent disability or death, reported as a consequence of postoperative bleeding associated with a dental surgical procedure in which the patient continued oral anticoagulation, were found. The majority of publications that have considered the risks of stopping versus continuing anticoagulation or antiplatelet therapy for dental procedures have concluded that most dental patients can undergo procedures without stopping their therapies provided that local haemostatic measures are used to control bleeding (11,17,21,24,25).

Oral surgery considerations

The activity of anticoagulants is expressed using the international normalized ratio (INR). For an individual not taking anticoagulant or antiplatelet drugs, the normal coagulation profile is an INR of 1.0. The INR must be measured prior to dental procedures, ideally this should be done within 24 h before the procedure (21,25-27), but, for patients who have a stable INR, an INR measured within 72 h before the procedure is acceptable.

Scientific literature has advocated that minor dental surgical procedures can safely be carried out with the INR within the therapeutic range (2.0-4.0) when local haemostatic measures are used to control bleeding (13,17-20,24,26,27). However, patients who have an INR greater than 4.0 should not undergo any form of surgical procedure, including dental, without consultation with the clinician who is responsible for maintaining their anticoagulation.

Minor surgical procedures, such as simple extraction of up to three teeth, gingival surgery, crown and bridge procedures, supragingival scaling and the surgical removal of teeth (11,28), can be safely carried out without altering the anticoagulation or antiplatelet medication dose. If more than 3 teeth need to be extracted then multiple visits will be required and the extractions may be planned to remove 2-3 teeth at a time, by quadrant, or one at a time in separate visits (24). Scaling and gingival surgery should initially be restricted to a limited area to assess if bleeding

is problematic.

Management of bleeding

According to Scully and Wolff (26), oral procedures must be done at the beginning of the day because this allows more time to deal with immediate re-bleeding problems. Also the procedures must be performed early in the week, allowing delayed re-bleeding episodes, usually occurring after 24-48 h, to be dealt with during the working weekdays.

Local anesthetic containing a vasoconstrictor should be administered by infiltration or by intraligamentary injection wherever practical (11,26). Regional nerve blocks should be avoided when possible. However, if there is no alternative, local anesthetic should be administered cautiously using an aspirating syringe (30). Local vasoconstriction may be encouraged by infiltrating a small amount of local anesthetic containing adrenaline (epinephrine) close to the site of surgery.

Sockets should be gently packed with an absorbable haemostatic dressing (11,26) and then carefully sutured. Resorbable sutures are preferable as they attract less plaque (26). If non-resorbable sutures are used they should be removed after 4-7 days (26). Following closure, pressure should be applied to the socket using a gauze pad that the patient bites down on for 15 to 30 min. Efforts should be made to make the procedure as atraumatic as possible and any bleeding should be managed using local measures.

Scully and Cawson (30) also developed the following list of instructions that should be given to the patients for management of the clot in the postoperative period: to look after the initial clot by resting while the local anesthetic wears off and the clot fully forms (2-3 h); to avoid rinsing the mouth for 24 h; not to suck hard or disturb the socket with the tongue or any foreign object; to avoid hot liquids and hard foods for the rest of the day; to avoid chewing on the affected side until it is clear that a stable clot has formed; if bleeding continues or restarts, to apply pressure over the socket using a folded clean handkerchief or gauze pad for 20 min; if bleeding does not stop, the dentist should be contacted.

Anticoagulants and antiplatelet drugs used in the prevention of thromboembolic diseases can cause intra-operative and postoperative hemorrhagic complications. However, stopping these drugs before a procedure exposes the patient to vascular problems with the potential for significant morbidity.

The optimal INR value for dental surgical procedures is 2.5 because it minimizes the risk of either hemorrhage or thromboembolism. Nevertheless, minor dental surgical procedures can safely be done with the INR between 2.0 and 4.0, being aware that local haemostatic measures may

be needed to control bleeding.

Patients who have an INR greater than 4.0 should not undergo dental surgical procedures, and they must be referred to the clinician who is responsible for maintaining their anticoagulation.

References

- Owens CD, Belkin M (2005) Thrombosis and coagulation: operative management of the anticoagulated patient. *Surg Clin North Am* 85, 1179-1189
- Monroe DM, Hoffman M, Roberts HR (2002) Platelets and thrombin generation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22, 1381-1389
- Dogné J-M, de Leval X, Benoit P, Delarge J, Masereel B, David JL (2002) Recent advances in antiplatelet agents. *Curr Med Chem* 9, 577-589
- Conley CL (2004) Hemostasis. In *Medical physiology*, Mountcastle VB ed, Mosby, St Louis, 1137-1146
- Hirsh J, Poller L (1994) The international normalized ratio: a guide to understanding and correcting its problems. *Arch Intern Med* 154, 282-288
- Hirsh J, Dalen J, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, Deykin D (2001) Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 119, suppl, 8S-21S
- Merritt JC, Bhatt DL (2002) The efficacy and safety of perioperative antiplatelet therapy. *J Thromb Thrombolysis* 13, 97-103
- Antithrombotic Trialists' Collaboration (2002) Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 324, 71-86
- CAPRIE Steering Committee (1996) A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 348, 1329-1339
- Lenz TL, Hilleman DE (2000) Aggrenox: a fixed-dose combination of aspirin and dipyridamole. *Ann Pharmacother* 34, 1283-1290
- Lockhart PB, Gibson J, Pond SH, Leitch J (2003) Dental management considerations for the patient with an acquired coagulopathy. Part 1: coagulopathies from systemic disease. *Br Dent J* 195, 439-445
- Ardekian L, Gasper R, Peled M, Brenner B, Laufer D (2000) Does low-dose aspirin therapy complicate oral surgical procedures? *J Am Dent Assoc* 131, 331-335

13. Little JW, Miller CS, Henry RG, McIntosh BA (2002) Antithrombotic agents: implications in dentistry. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 93, 544-551
14. White RH, McKittrick T, Hutchinson R, Twitchell J (1995) Temporary discontinuation of warfarin therapy: changes in the international normalized ratio. *Ann Intern Med* 122, 40-42
15. Grip L, Blombäck M, Schulman S (1991) Hypercoagulable state and thromboembolism following warfarin withdrawal in post-myocardial-infarction patients. *Eur Heart J* 12, 1225-1233
16. Genewein U, Haeberli A, Straub PW, Beer JH (1996) Rebound after cessation of oral anticoagulant therapy: the biochemical evidence. *Br J Haematol* 92, 479-485
17. Wahl MJ (1998) Dental surgery in anticoagulated patients. *Arch Intern Med* 158, 1610-1616
18. Todd DW (2003) Anticoagulated patients and oral surgery. *Arch Intern Med* 163, 1242
19. Wahl MJ (2000) Myths of dental surgery in patients receiving anticoagulant therapy. *J Am Dent Assoc* 131, 77-81
20. Beirne OR (2005) Evidence to continue oral anticoagulant therapy for ambulatory oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 63, 540-545
21. Evans IL, Sayers MS, Gibbons AJ, Price G, Snooks H, Sugar AW (2002) Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial. *Br J Oral Maxillofac Surg* 40, 248-252
22. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Larfars G, Nicol P, Loogna E, Svensson E, Ljungberg B, Walter H (1995) A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 332, 1661-1665
23. Anderson CS, Jamrozik KD, Broadhurst RJ, Stewart-Wynne EG (1994) Predicting survival for 1 year among different subtypes of stroke. Results from the Perth Community Stroke Study. *Stroke* 25, 1935-1944
24. Dodson TB (2002) Strategies for managing anticoagulated patients requiring dental extractions: an exercise in evidence-based clinical practice. *J Mass Dent Soc* 50, 44-50
25. Zanon E, Martinelli F, Bacci C, Cordioli G, Girolami A (2003) Safety of dental extraction among consecutive patients on oral anticoagulant treatment managed using a specific dental management protocol. *Blood Coagul Fibrinolysis* 14, 27-30
26. Scully C, Wolff A (2002) Oral surgery in patients on anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 94, 57-64
27. Lockhart PB, Gibson J, Pond SH, Leitch J (2003) Dental management considerations for the patient with an acquired coagulopathy. Part 2: coagulopathies from drugs. *Br Dent J* 195, 495-501
28. Madan GA, Madan SG, Madan G, Madan AD (2005) Minor oral surgery without stopping daily low-dose aspirin therapy: a study of 51 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 63, 1262-1265
29. Daniel NG, Goulet J, Bergeron M, Paquin R, Landry PE (2002) Antiplatelet drugs: is there a surgical risk? *J Can Dent Assoc* 68, 683-687
30. Scully C, Cawson RA (1998) Medical problems in dentistry. 4th ed, Wright Butterworth-Heinemann, Oxford, 49-100

多摩抄読会資料

Title	Dental management of patients receiving anticoagulation or antiplatelet treatment 抗凝固療法あるいは抗血小板療法を受けている患者の歯科的管理
出典	Journal of Oral Science, Vol.49, No.4, 253-258, 2007
著者	Mariele pototski and Jose M. Amenabar
Key Words	Antiplatelet; anticoagulation; INR; oral surgery; dentistry
報告者	富澤 誠

Abstract

抗血小板薬と抗凝固薬については、動静脈の血栓症の予防管理における潜在的療法として広く研究され、発展してきた。一方で抗血小板薬と抗凝固薬は出血時間の増加と術後出血の危険と関係があるとされてきた。このため、一部の歯科医は、口腔外科処置を行う場合、最低3日はこの治療を中断する事を推奨してきた。この論文は今日用いられている主な抗血小板薬と抗凝固薬を評価し、これらの薬を用いている患者に小口腔外科処置を行う際の歯科的管理について説明するものである。その結果、次のことが結論付けられた。歯科外科処置における最良のINR値は、2.5である。なぜならばその値が、出血と血栓症の危険を最小にすることができるからである。しかしながら生検、抜歯、歯周外科などの小口腔外科処置はINRが4.0以下であれば安全に施行することが可能である。

緒言

血栓と血栓塞栓性の閉塞は心臓、肺、脳の虚血症の主たる原因となる。こうした血栓においては血小板が重要な役割を果たしている。したがって血小板は、心筋梗塞などの心血管疾患、脳虚や血抹消動脈不全などの治療と予防の重要な対象となる。抗血小板薬と抗凝固薬の研究の結果、アセチルサリチル酸(ASA)とワーファリンは血管疾患の予防のための標準的薬となっている。これらの薬は術後出血の危険を高めるので、外科処置に先立ち、3日間中止する事が従来より推奨されてきた。この論文は、今日使われている主な抗血小板薬と抗凝固薬を評価し、患者が口腔外科処置を受ける際の歯科的管理について述べるものである。

血液凝固

血液凝固は、内因子と外因子のよって引き起こされる。それは一連のカスケード配列となっている。内因機序は損傷あるいは変質によって引き起こされる。それは血液とは非依存性に損傷組織への接触によるものである。それに対し、外因機序は損傷組織由来の因子にさらされることによるものである。

第V因子はプロトロンビンアクチベーターを産生するために、活性化した第X因子に結合した顆粒状活性化血小板により分泌される。それはカルシウム存在下、プロトロンビンからトロンビン形成を触媒する。トロンビンはフィブリノーゲンからフィブリンモノマーを産生するのを触媒する。それはカルシウムとフィブリン安定化因子(第XIII因子)の存在下でフィブリンスレッドを形成する。トロンビンはまた血小板表面レセプターに結合して血漿第VIII因子を活性化する。そして血小板表面に第IX因子との複合体を形成する。活性化第VIII因子と第IX因子は内因性機序を通して第X因子の活性化に参加する。

血餅は血小板の凝集塊を含むフィブリンメッシュでできている。

クロピドグレル

クロピドグレルはASAより抗血小板作用がASAより強力だが、高価である。その作用は不可逆的で血小板の寿命(7-10日)の間続いている。

ジピリダモール製剤(ペルサンチン)

ジピリダモール製剤は赤血球や内皮細胞へのアデノシンの取り込みを抑制する。それにより血漿中のアデノシンのレベルが上がり、血小板のアデノシンレセプターに結合しやすくなることを意味する。抗血小板作用はASAやADPより弱いとされている。フォスフォディエステラーゼに対する作用は可逆的で、24時間で切れてしまい続かない。

抗血小板治療と口腔外科

抗血小板薬治療は単に出血時間を延ばしているだけである。ASA服用患者で出血時間の異常をきたすものは20%から25%に過ぎない。抗血小板薬を用いている患者では出血時間の延長がみられるが臨床上重要な問題ではない。なぜならば歯科処置後の術後出血の大部分は局所止血で管理可能だからである。

ある研究では、抜歯に先立ってASAを継続した場合、中止した場合に比べ、術前1時間前の出血時間は有意に長くなるものの、正常域を超えるものではない。しかも術中出血はガーゼパッキングと縫合により止められる。一部でトランサミンを含ませたガーゼを用いた。いずれにしても処置後、あるいは、その1週間後に出血を止められなかった症例はなかった。

クロピドグレルやジピリダモールの方がASAに比べて出血の危険が大きいといった研究はない。

結論として、歯科治療に先立ってこれらの薬剤を止める必要はない。一方、患者がASAとクロピドグレルの併用療法を行っている場合は、歯科病院や口腔外科をもつ病院に紹介すべきである。

抗凝固療法

抗凝固療法の目標は血餅の形成と広がりを予防することである。ワルファリンが最も一般的薬剤である。

ワルファリン

ワルファリンはビタミンK拮抗薬である。ビタミンKは凝固因子のII、VII、IX、Xの合成に必要な因子である。このビタミンの拮抗薬や、不足によってこれらの凝固因子やタンパクの合成の割合が落ち込み、抗凝固の状態が作り出される。

ワルファリンには2つの作用がある。一つは抗凝固作用と抗血栓作用である。

抗凝固療法と口腔外科

ワルファリンを中止した場合4日でINRは1.5となる。この数値はどんな外科処置も安全行える。ワルファリン治療を再開すると、INRが2.0に戻るのに3日かかる。

これとは別に、周術期の血栓リスクは他の要因により上がることになる。とりわけワルファリン中断による凝固性亢進と外科処置そのもののプロトロンビン効果によるものである。

Wahlの研究では抗凝固療法を受けている歯科患者493人542例を調べた。これらの症例では様々な歯科処置に先立って抗凝固療法を中断していた。そのうち4例で致命的な血栓性イベントが起こった(脳血栓2例、心筋梗塞1例、特異的でない塞栓1例)。1例は致命的ではない血栓性障害であった。結果、重篤な血栓性障害の起こる確率は1%となった。

それに対し、抗凝固療法を受けている950人の患者において、2400回の歯科処置を調べたところ、12名(<1.3%)で局所療法では止まらない出血を経験したが、重篤な障害を経験したものはなかった。この12名のうち7

名は推奨された抗凝固レベルを超えたものであった。3人は術後抗生剤を服用しワルファリンと相互作用を及ぼしあったものであった。2人はプラセボのうがい薬を日に4回用いたものであった。

出血合併症対血栓合併症

抗血小板療法や抗凝固療法を続けたまま歯科処置を行えば術後出血の危険は高まるが、やめたからといってそのリスクが回避されるわけではなく、抗凝固療法を行っていない患者同様に重篤な出血が起きる可能性がある。大部分の術後出血は圧迫止血や縫合で止める事ができるが、0%~3.5%で局所療法では困難とされている。

出血合併症は、不都合であるが、血栓症ほどの重篤な合併症を伴うものではない。

抗血小板療法や抗凝固療法を中断した場合、血栓合併症がおきる事が報告されている。その確立は低いものの結果は重篤なものである。このことは抗血小板薬や抗凝固薬を止めずに歯科処置を行った場合に起こる制御不能な出血が1例も報告されていない事実と対比しなくてはならない。

問題が起こる比率に加え、その結果が重要である。静脈血栓のうち反復性におこるものの6%が致命的なものである。2%は永久的な障害だが、大部分はかなり回復する。動脈に起こるものはさらに深刻で20%が致命的で、40%が永久的な障害となる。

経口抗凝固薬を服用中の患者で、歯科処置よっておこる術後出血で永久的な障害や死に至る症例は見つかっていない。こうしたリスクを考慮のうえ、ほとんどの文献では、大部分の歯科患者は局所止血により、抗凝固療法を中断することなく処置を行う事ができると、結論付けている。

口腔外科的配慮

抗凝固の活性はINRによって計られる。INRは歯科処置に先立って、理想的には24時間以内に計らなくてはならない。しかし安定していれば72時間前でもかまわない。

科学的文献ではINRが治療範囲(2.0-4.0)にあれば局所止血で小歯科外科処置は安全に行えるとされている。しかしながらINRが4.0を越えるようであれば、抗凝固療法を行っている医師に相談なく、歯科を含めたいかなる外科処置も行うべきではない。

3歯以下の簡単な抜歯、歯肉外科、クラウンブリッジ処置、縁上歯石除去、外科的な歯の除去、などの小外科は、抗凝固薬や抗血小板薬の量を変えることなく行う事ができる。

出血の管理

歯科処置は1日の初めに行うべきである。また週の初めに行うべきである。

血管収縮剤入りの麻酔薬で局所麻酔を行う。伝麻は可能なら避けるべきである。

抜歯窩は吸収性の包帯剤で丁寧にパックし注意深く縫合する。

Scullyらによれば術後の凝固の管理は以下のように行う。麻酔が切れて凝固が完全におこるまで(2-3h)観察を行う。24時間ゆすがない。強く吸ったり、舌で抜歯窩をいじったりしない。当日は熱い飲み物や、硬い食べ物を避ける。凝固がしっかり起きるまで患側では咬まない。再び出血が起きたらガーゼなどで20分間圧迫する。止まらなければ歯科行く。

歯科外科処置に最適なINRは2.5である。なぜならその数値において出血と血栓症のリスクが最小となるからである。しかしながら、小歯科外科処置は2.0から4.0の間であれば、局所止血に配慮して、安全に行う事ができる。

INRが4.0以上では歯科外科処置は行うべきではなく、抗凝固療法に責任を持つ医師へ照会すべきである。

休薬に伴う血栓塞栓症再発；頻度は低いが症状は重篤

矢坂 よく知られているように脳梗塞はラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症の主要3病型に分けられます。ラクナ梗塞やアテローム血栓性脳梗塞ではアスピリンなどの抗血小板薬、心原性脳塞栓症ではワルファリンの再発予防効果が確立しており、各種ガイドラインで推奨されています。ところが、こうした抗血栓療法施行中に観血的治療を行う場合、出血性合併症をおそれ休薬する例が少なくありません。これは本当に必要なのでしょうか。本シリーズでは、抗血栓療法中断のリスクとベネフィットを問い、各科の観血的手技に即して休薬の必要性や再開のタイミングといった問題を考えていきたいと思います。第1回は、抜歯や歯周手術時の休薬をテーマに討論していきます。



矢坂氏

抜歯時のワルファリン休薬は、血栓塞栓症のリスクを増加させると指摘されています。米国のWahlの文献調査では、ワルファリンを中止した493例・542回の抜歯のうち、5例(約1%)で血栓塞栓症が起り、うち4例(80%)が死亡したとのことです。国立循環器病センターでの検討ですが、抗凝固療法例で脳梗塞を発症した23例中、抗凝固薬を意図的に中止していた例が8例(うち4例は抜歯による)ありました。中止例は退院時要介護(mRS:3以上)が71%と、非中止例の21%に比べ予後が著明に悪くなっていました(表1)。

抗血小板薬については、Maulazらがアスピリン療法中に脳梗塞/TIAを発症した群と非発症群を比較し、休薬例の割合は発症群4.2%、非発症群1.3%で、休薬の脳梗塞発症へのオッズ比は3.4と報告しています。

このように、ワルファリンとアスピリンのいずれにおいても、抜歯時の休薬によって起こる血栓塞栓症の頻度は1~4.2%程度と高くないのですが、発症

血栓薬服用患者は数百万人に上りますから、1%でもかなりの発症数になります。こうした点から、日本循環器学会の抗凝固・抗血小板療法ガイドラインでは「抜歯時には抗血栓薬の継続が望ましい」と明記されています。

日本の現状；ワルファリンも抗血小板薬も休薬例が半数超

矢坂 では、日本の現状はどうか。矢郷先生は、抗血栓療法時の抜歯について調査をされましたね。

矢郷 抗血栓療法患者の抜歯がどう認識されているのか、医師116人と歯科医師102人を対象に調査を行いました。医師での調査では、抜歯時にワルファリンを中止・減量する医師が70%、抗血小板薬を中止する医師は86%に上りました(図1)。その理由は、「歯科医師が出血で困ると思う」が最も多く、次が「歯科医師の指示で」でした。半面、医師の10%が抜歯のためワルファリンを中止した結果、脳梗塞などを起こした例を経験していました。そして、61%の医師は、ワルファリン継続下で抜歯する歯科医師がいること

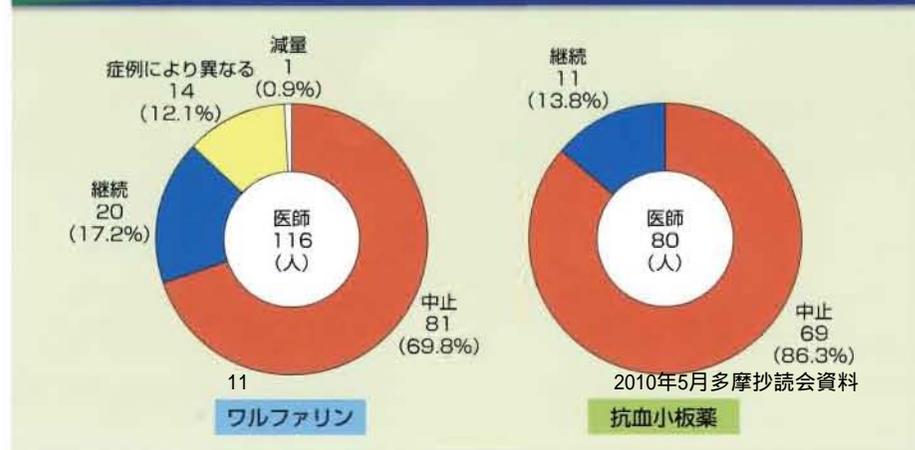
表1. 抗凝固療法中に脳梗塞を発症した23例の検討(国立循環器病センター, 2002)

	中止例(8例)*	非中止例(15例)
INR**	1.20(0.94~2.50)	1.50(1.09~2.38)
NIHSS***	19(1~22)	3.5(0~22)
心原性脳塞栓症	100%	46.7%
要介護****	71.4%	21.4%

*中止8例中、抜歯時が4例(50%)、他の理由4例。休薬期間4.5日、休薬から発症まで7.5日(中央値)
プロトロンビン時間国際標準比、*NIH Stroke Scale、****mRS(modified Rankin Scale) ≥ 3

(Yasaka M. et al: Thromb Res 118: 290-293, 2006)

図1. 医師116人に対するアンケート結果「抜歯時、ワルファリンや抗血小板薬をどうしますか？」



を知らないと答えました。ほとんどの医師は、歯科医師がワルファリン継続下で抜歯可能と判断すればその指示に従うということですので、歯科の側からのアピールが求められていると言えます。

歯科医における調査では、医師から抗血栓療法を理由に抜歯を禁止された患者に遭遇したことがある人が66%に見られました。これは、休薬なしで抜歯が可能との認識が、医師側でも弱いことを示しています。また、休薬の判断を医師に一任する歯科医師が多く見られました。

また、ワルファリンの至適治療域について尋ねたところ、INR：1.6～2.5とした医師が大半ですが、抜歯時の望ましいINR値に関しては1.5以下と回答した医師が79%を占めました。すなわち、かなりの医師がINR：1.6以上では抜歯時の止血が困難と考えているわけです。一方、歯科医師でINRを知っていると回答したのは23%に過ぎず、医師との連携に支障を来すと思われました。

矢坂 私たちも同様の調査を行いました。対象はJ-MUSIC*参加施設の医師(主に脳卒中専門医)、国立病院機構の医師と歯科医師です。抗凝固療法の継続率は、J-MUSIC医師58%、国立病院機構医師35%、同歯科医師53%。抗血小板療法の継続率は、それぞれ69%、38%、60%でした(図2)。医師も歯科医師も、抗血栓薬継続下の抜歯に対する認識はまだ低く、脳卒中専門医でも十分でない、という結果だと言えるでしょう。

*脳梗塞急性期医療の実態に関する研究

欧米の認識；

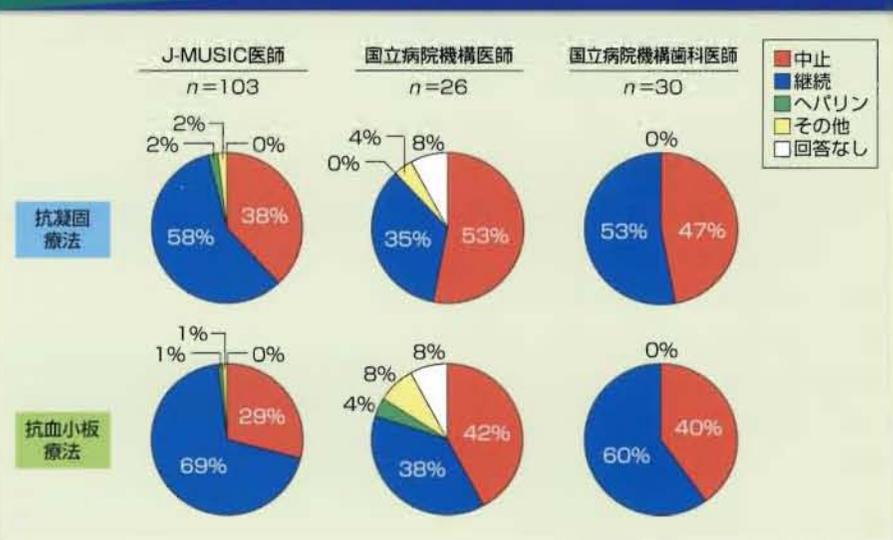
抗血栓療法は大多数の例では中止してはならない

矢坂 次に、抗血栓療法継続下の抜歯は本当に可能なのか、その根拠についてうかがいます。

森本 最近、この問題に関係する2つの論文が発表されました。1つは、Perry

固薬服用患者が抜歯などの処置を受けるときの管理ガイドラインです。INR：2～4の治療域にあれば重篤な出血のリスクは非常に小さく、逆に休薬により血栓症リスクが増大することを踏まえ、「外来の歯科外科処置を行う大多数の患者では抗凝固薬を中止してはならない」と述べています。また、INRが治療域で安定している患者では、感染性心内膜炎の予防のため抗菌薬を1回投与しても、抗凝固薬を調整する必要はないとのこと。出血リスクを小さくする方法としては、酸化セルロースまたはゼラチンスポンジ+縫合の併用、5%トラネキサム酸による洗口を推奨して

図2. J-MUSIC参加施設、国立病院機構に対するアンケート結果「抜歯時の抗血栓療法への対応」



(矢坂正弘ら: Brain and Nerve 59: 871-876, 2007)

表2. 歯科処置を受ける経口抗血栓薬服用患者の管理/メタ解析

1. ワルファリン服用患者でINRが治療域(3.5以下)にあれば、1本の単純抜歯ではワルファリン療法は中止してはならない。血栓症を予防する利益は重篤な出血リスクを明らかに上回る(Class I, Level of Evidence A/multiple RCTs)。 (INR：3.5以上で侵襲的な処置を行う場合は、内科医と協議して投与量を調整する。)
2. 4.8%トラネキサム酸溶液による洗口(1日4回、2日間)により、適切な止血が得られる(Class I, Level of Evidence A/multiple RCTs)。酸化セルロース、ゼラチンスポンジ、フィブリン糊、epsilon-amino caproic acid(EACA)洗口も有効である(Class I, Level of Evidence B/single RCT)。
3. 歯科処置のために、低用量アスピリン(100mg/日以下)を中止してはならない。局所止血処置が効果的である(Class I, Level of Evidence B/single RCT and nonrandomized study)。

専門家の意見

4. ワルファリンによる抗凝固療法患者では、感染性心内膜炎の予防として抗菌薬を1回投与しても、抗凝固状態を変動させない。しかし、長期投与は腸管内細菌に影響を与え、ビタミンKの欠乏をまねき、出血が増加する可能性がある。
5. ワルファリンによる抗凝固療法患者では、歯科処置の24時間前までにINR値を測定する。
6. 外科処置は、低侵襲的に行う。
7. 抗血栓薬患者では出血の観点から、鎮痛薬としてアスピリンを使用することは禁忌である。また、他のNSAIDsをはじめ、抗菌薬、抗真菌薬、他の抗血小板薬の使用も要注意である。

います。

もう1つはAframianらによるメタ解析で、内容はよく似ています。ワルファリン服用例でINRが治療域にあれば、1本の単純抜歯では休薬してはならないこと、トラネキサム酸溶液による洗口などが有効であること、歯科処置のために低用量アスピリン(100mg/日以下)を中止すべきではないことが、いずれもハイレベルのエビデンスとして示されています(表2)。これらの文献から、欧米での休薬問題の最新の考え方がうかがえます。抗血栓療法継続下の抜歯が可能かというより、抜歯に際しては基本的に休薬してはならない、というのが主流になっているのです。

抜歯時の止血：ワルファリン、抗血小板薬服用中も難しくない

矢坂 とても明快ですね。では、日本での成績はどうなのでしょう。

矢郷 現在、私たちは慶應病院においてワルファリン、抗血小板薬とも継続下で抜歯を行っています。ワルファリン単独58例、抗血小板薬単独27例、両者併用23例で抜歯を行ったところ、後出血を見たのはワルファリン服用の2例のみ、止血シーネで容易に止血できました。ワルファリンの治療域は日本人では1.6~2.8に設定されています。この範囲では確実な止血処置を行えば、抜歯時の止血にまったく問題はありません。

止血処置は、ワルファリン服用例では、ゼラチンスポンジと縫合、圧迫止血を組み合わせで行います。抗血小板薬の場合は、縫合と圧迫止血のみです(表3)。ほとんどの症例はこれで止血できますが、それでも止血しないときには止血シーネやパックを使用します。いずれにせよ局所止血処置だけで止血可能で、全身的止血処置が必要になった例はありません。抜歯後の出血の原因は、

局所の炎症、抜歯時の器械操作による周囲組織の損傷、不適切な局所止血処置などが問題となります。

森本 私たちも、日常的に抗血栓薬継続下で抜歯を行っています。国立循環器病センター歯科と共同で実施した観察研究の成績を紹介します。抗血栓療法中の270例において計306回の抜歯を行ったところ、後出血を来したものは11回、3.6%でした。ワルファリン単独群で4.4%、ワルファリン+抗血小板薬併用群では3.9%で、両群間に有意差はありません。抗血小板薬単独群では2.2%でした(表4)。後出血例を解析した結果、INR値より抜歯部位の歯槽膿瘍や歯肉膿瘍などの活動性炎症が影響すると考えられました。



森本氏

表3. 慶應義塾大学病院歯科口腔外科における抗血栓薬服用患者の抜歯

- 抜歯当日PT-INRの測定(ワルファリンの場合)
- PT-INRが3程度なら普通抜歯可能
- 外来抜歯が基本
基礎疾患の程度、高齢者、遠方からの来院、抜歯の侵襲程度などを考慮し、入院の場合もある。
- 止血療法：
ワルファリン 吸収性ゼラチンスポンジ+縫合+圧迫止血
抗血小板薬 縫合+圧迫止血

(矢郷香による)

表4. 抗血栓薬服用患者における抜歯と後出血(国立循環器病センター歯科・大阪大学歯学部附属病院)

ワルファリン単独投与症例							
症例数(人)	年齢(歳)	INR	抜歯回数(回)	平均抜歯数(本)	後出血(率)		
134	59.0	中央値2.1(1.5~3.6)	161	1.75	7(4.4%)		
ワルファリンと抗血小板薬併用症例							
症例数(人)	年齢(歳)	併用抗血小板薬			抜歯回数(回)	後出血(率)	
		アスピリン(人)	チクロピジン(人)	シロスタゾール(人)			
49	62.9	47	4	4	52	2(3.9%)	
↑ ワルファリン単独投与患者と有意差なし							
抗血小板薬のみ投与症例							
症例数(人)	年齢(歳)	アスピリン(mg)	チクロピジン(mg)	シロスタゾール(mg)	抜歯回数(回)	平均抜歯数(本)	後出血(率)
87	61.4	13 115.4 (78人)	218.2 (8人)	135.7 (8人)	93	1.57	2(2.2%)

2010年5月多摩抄読会資料

この研究では、全例に酸化セルロース綿を入れて縫合し、ガーゼで圧迫する局所止血処置を施しています。処置中の止血困難例は減多になく、出血例の大半が後出血例で、必要であれば電気メスによる凝固止血や止血シーネで対処しています。

以上より、日本人のワルファリン服用例(INR:3.0未満)、抗血小板薬服用例では、維持量を継続して拔牙を行っても止血はほぼ可能であることが分かりました。後出血には局所止血処置、INR値延長例ではその適正化で対応できると考えています。

歯周治療；縫合など適切な局所止血処置がより重要に

矢坂 森本先生は、歯周治療についても検討されているそうですね。

森本 歯周病は炎症巣ですので出血しやすく、しばしば止血に苦労します。抗血栓療法例での歯周治療のエビデンスは乏しいのですが、INR値は拔牙時より0.5~1.0程度低めが妥当とされます。急性歯肉炎や歯周炎があると止血が難しいため、まず急性炎症を治療しなければなりません。また、拔牙に比べ創の形態が複雑なため単純にガーゼを咬んでも圧迫できない例が多く、工夫が必要です。出血部位が深い場合、酸化セルロース綿や止血シーネを使います。

歯周治療についても、私たちは国立循環器病センター歯科と共同で観察研究を行っています。対象は抗血栓療法継続中の115例です。局所止血処置は、大半の例で酸化セルロース綿挿入やガーゼによる圧迫を、歯肉剝離搔爬手術では縫合を行いました。止血困難例では電気メスによる凝固止血や止血シーネを採用。その結果、ワルファリン服用患者ではプロービングや歯石除去など低侵襲処置はINR:3未満で、ルートプレーニング、歯周ポケット搔爬、歯肉剝離搔爬手術などの歯周外科処置は、INR:2.5未満で施行可能でした。抗血小板薬単独服用患者では、すべての歯周治療を問題なく施行できました。ただ、歯周治療では処置中の止血が困難なケースが多いため、適切な局所止血処置がより重要になることを強調しておきたいと思います。

矢坂 適切な局所止血処置が重要とのことですが、そうした止血処置は一般の歯科医でも行えるのですか。

矢郷 テクニック自体は、歯科口腔外科の医師でしたら問

ず口腔外科でガイドラインを作っておく必要がありますね。

森本 最近、ワルファリン継続下で拔牙する一般歯科医も徐々に増えています。しかし、なかには局所止血が十分になされていないため、後出血で来院される例があります。休薬の危険性だけが独り歩きし、抗血栓療法継続下の正しい歯科治療が浸透していないのが現状です。休薬の危険性と同時に、局所止血の重要性を訴えていくことが大切でしょう。

今後の方向性；医師と歯科医、共通のガイドライン作成が急務

矢坂 今後、抗血栓療法継続下での拔牙を広めていくためには、どんな取り組みが必要だとお考えですか。

矢郷 すでに循環器学会のガイドラインでは抗血栓療法継続の必要性が取り上げられていますが、やはり医師と歯科医の共通のガイドラインが必要です。抗血栓薬休薬による脳梗塞リスクの増大は医師から歯科医に伝えられたわけですが、歯科医から医師に対して



矢郷氏

「INR:3程度までなら局所止血処置により拔牙が可能」という情報を伝えていくことが求められています。現在、私たちはガイドライン作成へ向け、慶應義塾大学循環器内科(小川聡教授)にもご協力いただき「ワルファリン維持量の継続投与下における拔牙の安全性に関する多施設共同研究」を進めています。日本有病者歯科医療学会(白川正順理事長)でもガイドラインを作り、一般の歯科医に伝えようと取り組んでいます。

森本 やはり、医師と歯科医の連携が重要になってきます。抗血栓療法を受けている患者の場合、血栓症のリスク評価が知りたいですし、抗菌薬やNSAIDsの使い方などについても情報がもらえれば、円滑な連携が可能になると思います。

矢坂 私は2004年の日本循環器学会のガイドライン作成に関わりましたが、現在はその改訂作業が進行中です。そうした作業のなかで、歯科領域でのガイドライン作成の動きとの整合性にも配慮すべきですね。ガイドラインを普及させるには関連学会が共通認識を持つことが不可欠です。

14本座談会が、医師と歯科医師の2010年5月多摩抄議合資料療法継続下の安全な拔牙と歯周手術を普及させる一助となる

循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2008年度合同研究班報告）

【ダイジェスト版】

循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン（2009年改訂版）

Guidelines for management of anticoagulant and antiplatelet therapy in cardiovascular disease (JCS 2009)

合同研究班参加学会：日本循環器学会，日本冠疾患学会，日本胸部外科学会，日本血栓止血学会，
日本小児循環器学会，日本神経学会，日本心血管インターベンション学会，日本人工臓器学会，
日本心臓血管外科学会，日本心臓病学会，日本脳卒中学会，日本脈管学会，日本臨床血液学会

班 長	堀 正 二	大阪府立成人病センター	協力員	岩 出 和 徳	国立病院機構横浜医療センター循環器科
班 員	池 田 康 夫	早稲田大学工学部		上 塚 芳 郎	東京女子医科大学循環器内科
	石 丸 新	戸田中央総合病院血管内治療センター		海 北 幸 一	熊本大学循環器病態学
	井 上 博	富山大学第二内科		後 藤 信 哉	東海大学内科学系（循環器内科）
	内 山 真一郎	東京女子医科大学神経内科		坂 田 泰 彦	大阪大学循環器内科
	小 川 久 雄	熊本大学循環器病態学		坂 本 知 浩	済生会熊本病院循環器科
	川 副 浩 平	聖路加国際病院ハートセンター		佐 藤 直 樹	日本医科大学集中治療室
	米 田 正 始	豊橋ハートセンター		篠 原 徳 子	東京女子医科大学循環器小児科
	住 吉 徹 哉	榊原記念病院循環器内科		中 居 賢 司	岩手医科大学歯学部歯科内科学科
	中 澤 誠	脳神経疾患研究所附属総合南東北病 院小児科		宮 田 茂 樹	国立循環器病センター輸血管室
	中 谷 武 嗣	国立循環器病センター臓器移植部		村 崎 かがり	東京女子医科大学循環器内科
	野々木 宏	国立循環器病センター心臓血管内科		矢 坂 正 弘	国立病院機構九州医療センター脳血管内科
協力員	浅 野 竜 太	榊原記念病院循環器内科		山 内 孝	大阪大学心臓血管外科

外部評価委員

島 田 和 幸	自治医科大学循環器内科	友 池 仁 暢	国立循環器病センター
高 本 眞 一	三井記念病院	永 井 良 三	東京大学循環器科

（構成員の所属は2010年1月現在）

目 次

改訂にあたって	2	3. 虚血性心疾患	13
I. 序文	2	4. 心不全	14
II. 総論 血栓形成と抗血栓薬	4	5. 末梢動脈疾患	14
1. 血栓形成機序	4	6. 心房細動	15
2. 抗血栓薬の作用機序と薬物選択	6	7. 心房細動以外の不整脈	15
III. 各疾患における抗凝固・抗血小板療法	12	8. 脳梗塞および一過性脳虚血発作 （心原性脳塞栓症を除く）	16
1. 弁膜症	12	9. 心原性脳塞栓症（一過性脳虚血発作を含む）	16
2. 心臓外科手術	12		

10. 小児領域	17	2. 抜歯や手術時の対応	18
11. 心血管疾患高リスク症例の一次予防	17	3. 妊娠時の抗血栓療法	18
IV. 補足	18	4. 抗血小板療法と消化管合併症	19
1. 出血性合併症への対応	18		

（無断転載を禁ずる）

改訂にあたって

日本循環器学会「循環器病の診断と治療に関するガイドライン」として、循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2002 - 2003年度合同研究班報告）〈循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン2004年度版〉が出版されてから早や5年が経過した。その間に循環器医療におけるエビデンスの集積は著しく、前ガイドラインに記した循環器領域における抗血栓療法の知見もその一部が改訂の必要性を迫られている。そのため今回、新しい知見に沿って循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン2009年度改訂版を作成した。今回の改訂における主な改訂・変更点は、以下に集約される。

- ① 我が国の新たなエビデンスの集積の記載（REACH, J-PAD, JELIS, JAST 試験など）

- ② クロピドグレルなど新薬の保険収載に関する記載
- ③ 薬物溶出性ステントの普及に伴う諸問題の記載
- ④ アスピリン投与量およびワルファリン投与時に目標とするPT-INR値の我が国の実情に合わせた一部修正
- ⑤ 一次予防におけるアスピリンの位置付けの相対的低下に関する記載
- ⑥ ヘパリン起因性血小板減少症、消化管出血など抗血栓薬による副作用に関する記載

本改訂版ではこれらの変化に留意して改訂を進めるとともに、この5年間に改訂された他のガイドラインとの整合性についても留意した。本改訂版が循環器領域における抗血栓治療の新たな一助となることを願ってやまない。

I 序文

血液は常に流動性を維持し血管内を流れて決して凝固することはない。しかしある病的状態では血栓を形成し血流を途絶させ重大な臓器障害を惹起する。その血栓症は循環器疾患においては心筋梗塞や脳梗塞などを惹起し致死的になりうる。

これまで日本循環器学会の主導により多くのガイドラインが作成され、その対象には各循環器疾患に対する治

療選択肢の1つとしての抗凝固・抗血小板療法が含まれている。そこで本ガイドラインでは血栓形成に対する抗血栓療法という観点から各種疾患（急性心筋梗塞、肺梗塞、血栓性静脈炎を除く）におけるその適応指針を作成することを目的とした。

血栓症発症の概念は血管壁の性状の変化、血液成分の変化および血流の変化が互いに密接に影響を与えるという19世紀のVirchow Triadに始まり、それは分子生物学、細胞生物学が導入された現代においてもなお変わらない。最近の循環器領域における血栓症に関する基礎研究の進歩は著しく、また創薬とその臨床適用も急速な進歩を遂げ、欧米では多くの大規模試験が行われ高レベルの

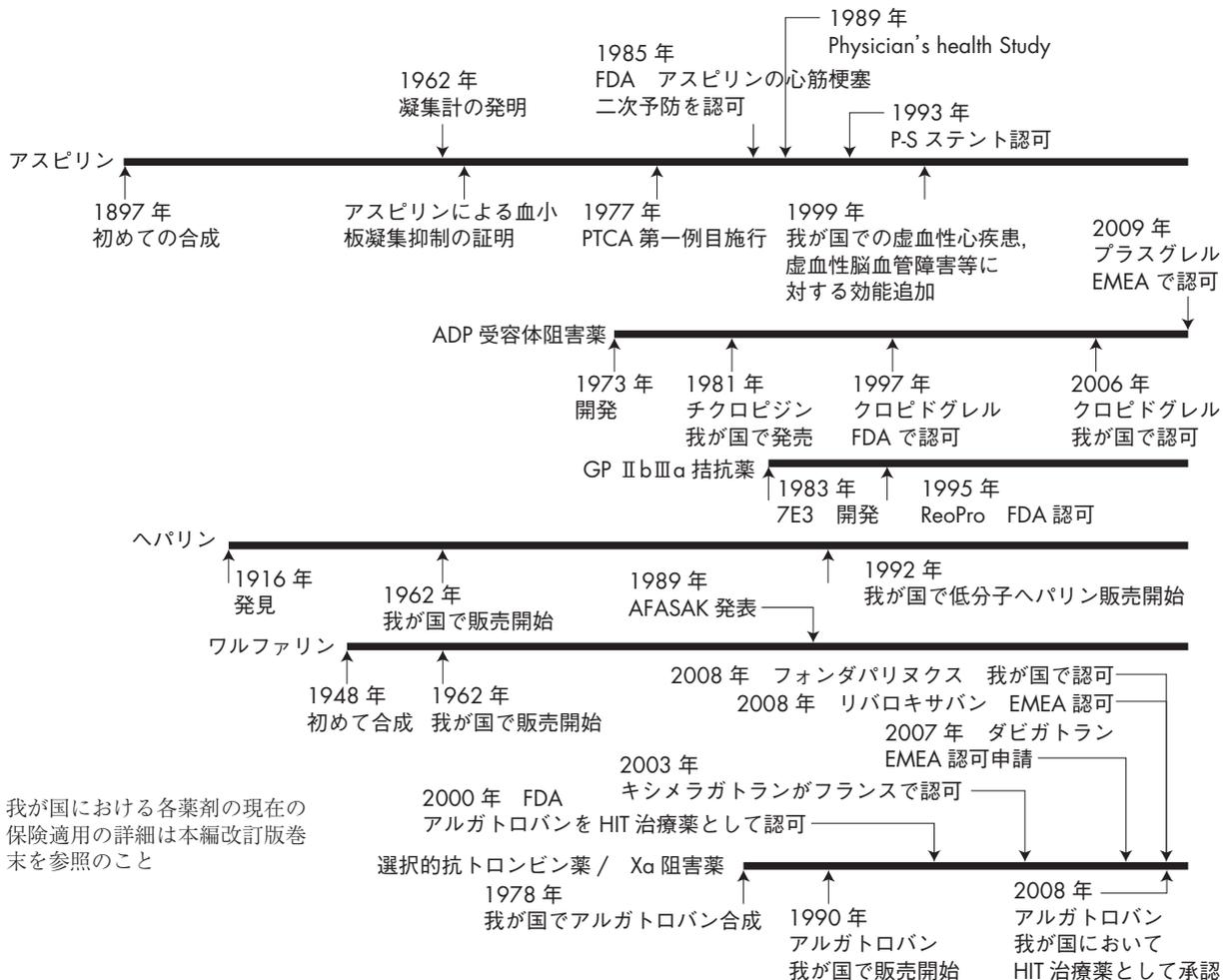
エビデンスが存在する。しかしながら我が国では循環器疾患における抗凝固/抗血小板薬に関するエビデンスの蓄積が欧米に比較して少ないことに加えて、我が国における開発治験の質の高い臨床データは医薬品医療機器総合機構（PMDA）から公開されてはいるものの英文化されていないため欧米人と同一の基盤において日本人の特色を論じることが困難な場合が多い。また薬剤効果における人種差の問題も指摘されており、事実日本人を対象として施行した臨床試験の結果は既に公開されている欧米人中心の試験結果とは必ずしも一致していない。図1に世界および日本における抗凝固薬、および主要な抗血小板薬の開発の歴史を示すが、ヘパリン、ワルファリン、アスピリンの如く歴史の古い薬剤とは異なり、1980年代以降に開発された薬剤には血小板GP II b/III a拮抗薬、選択的抗トロンビン薬など欧米諸国では実臨床にて使用されているが我が国では使用できない薬剤が数多く存在する。本ガイドラインではこうした我が国の実情も考

慮して改訂を行った。

以下に本ガイドラインの基本的考え方と作成にあたっての問題点と今後の課題を述べる。

1. 抗血栓療法において病態生理学的薬剤選択の考え方を導入した。従来のフィブリン血栓に対する抗凝固薬および血小板血栓に対する抗血小板薬という選択から、最新の血栓形成の考え方を基盤とした各薬剤の病態生理学的薬剤選択への転換を試みた。
2. ガイドライン作成という目的から可能な限りACC/AHAガイドラインのクラス（クラスI、II a、II b、III）にならひ分類した。ガイドラインはエビデンスに基づく基準作成であるが、我が国における抗血栓療法に関するエビデンスは欧米に比較して少ないため、まず欧米におけるエビデンスに基づいた資料を調査し、ついでエビデンスの水準を批判的に吟味し、さらに日本における情報

図1 抗血栓薬開発の歴史



を収集し、それらをエキスパートの経験と意見に基づき以下のクラス分類を行った。

- クラスⅠ： 有益/有効であるという根拠があり，適応であることが一般に同意されている
- クラスⅡa： 有益/有効であるという意見が多いもの
- クラスⅡb： 有益/有効であるという意見が少ないもの
- クラスⅢ： 有益/有効でないないし有害であり，適応でないことで意見が一致している

また，活動性出血の存在，投与しようとしている薬剤に対し過敏性等を持つ症例に対する抗血小板・抗凝固療法もクラスⅢである。なお，欧米人と日本人の出血/血栓リスクは同一ではないため，海外と比較して日本人に最適な介入手法，用量・用法の選択を如何に行うかは今後の課題である。

3. 日本の専門家のコンセンサスを可能な限り反映した。
4. 前回のガイドライン（2004年度版）では，心血管イベントの二次予防としての抗血栓療法に加えて一次予防の観点を導入し，冠動脈疾患の一次予防としてのアスピリンを取り上げた。しかしながらその後，日米欧においてアスピリンの意義は限局的というエビデンスが得られつつあり，記載を一部修正した。
5. 凝固能，線溶系，血小板機能に関する人種差，地域差に留意した記載を行った。例えばワルファリンのコントロール時の至適PT-INR値は日本では欧米に比べて低いと考えられている。そのため，ワルファリン投与時の至適PT-INR値に関しては米国のエビデンスを参考としつつも我が国のこれまでのガイドラインおよび治療の実情との整合性を考慮してその値を呈示した。
6. 疾患ではないが臨床現場において重要な事項（出血性合併症への対応，抜歯や手術時の対応，補助循環時と妊娠時の抗血栓療法，PT-INRに関連する問題点，ヘパリン起因性血小板減少症，抗血小板療法と消化管合併症）については補足として取り上げた。
7. 循環器疾患に対する抗血栓療法として欧米で有用性が十分検証されている薬剤が日本では未販売である，あるいは販売されていても循環器疾患への保険適用が認められていない場合が少なくない。これらの事実は我が国のガイドラインと欧米のガイドラインの整合を困難にしている。本ガイドラインではこうした事実にも配慮して記載を行った。
8. ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）
近年，ヘパリン起因性血小板減少症（heparin-induced thrombocytopenia：HIT）に対する関心が高まっている。

HITは，ヘパリンの重大な副作用であり，時に致命的となることから，本ガイドライン改訂版においても新たに項目を作成し，記載を行った。

最後に，循環器疾患（急性心筋梗塞，肺梗塞，血栓性静脈炎を除く）における抗凝固・抗血小板療法に関する本ガイドラインは日米欧のエビデンスに加えて日本人エキスパートのコンセンサスが重要視されたという観点からは欧米とは異なる位置づけになると考えられる。近い将来，我が国においても高レベルのエビデンスが数多く創出され，日本人のエビデンスと経験の蓄積に基づいたガイドラインの改訂がなされることを期待するものである。

Ⅱ 総論 血栓形成と抗血栓薬

1 血栓形成機序

Rudolf C Virchowは19世紀における偉大な病理学者であり，多くの優れた業績を残した。Virchow Triadと呼ばれる血栓症発症の三大要因の重要性は現在も変わらない。すなわち，血管壁の性状の変化，血液成分の変化，血流の変化が互いに密接に影響を与えあい，血栓症を発症するという概念である。

血液は通常，流動性を維持して血管内を流れており，決して凝固することはないが，ある病的状態では血栓を形成して血流を途絶させ重大な臓器障害を惹起する。どのような引き金により生体内で病的血栓が形成されるのかは血栓症の病態を考える上で非常に重要でありその理解に基づいて予防，治療の対策を検討せねばならない。

血栓症，あるいは塞栓症は最終的には血栓形成により血管の閉塞が発生することによって引き起こされる病態であるが，血栓症は多くの場合，閉塞した血管そのものに問題があると考えられる。すなわちこのような場合では動脈内の速い血流内で血栓が形成されることとなるが，速い血流内での血栓形成には血小板が血管壁に粘着し血栓形成の足場を作ることが必要である。一方，塞栓症の場合，多くの場合血栓は閉塞した血管とは異なる場所で形成される。例えば，心房内，静脈内等での血液のうっ滞によって血栓が形成され，それらが脳血管，肺動脈に流れて閉塞することにより発症する。このような血栓症には血流うっ滞により血液凝固が一次的に亢進し，

そこにフィブリンが作られ、血小板、赤血球等の血球成分が絡み合って血栓が大きく成長して塞栓症を発生させる。

血栓形成にかかわる主要な因子として、フィブリン産生にかかわる凝固系と血小板がある。しかしながら、生体内には血小板のみでできた血栓、フィブリンのみでできた血栓は存在せず、凝固カスケードと血小板は連動して血栓を形成している。

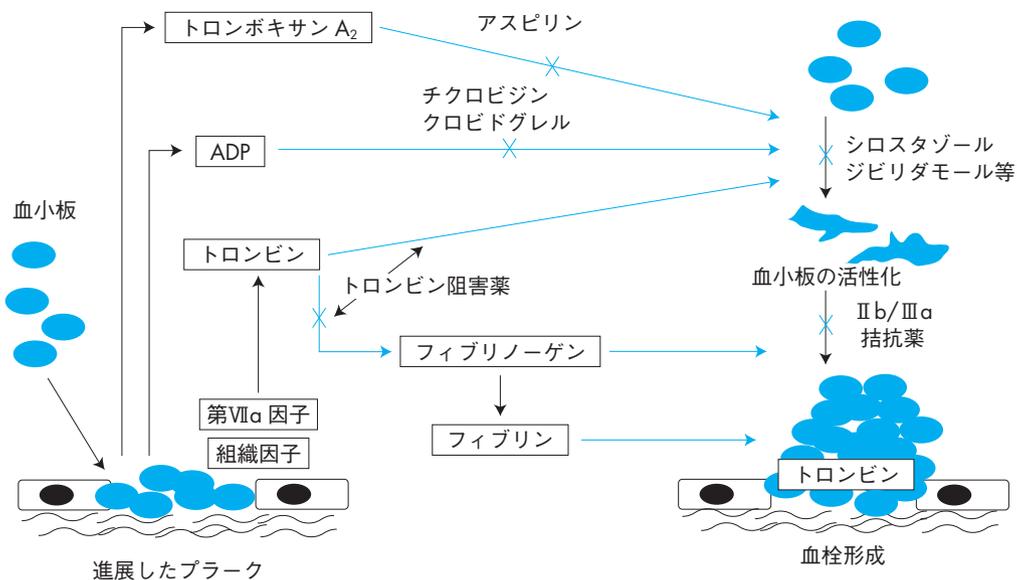
進展したプラークでは多数の泡沫化マクロファージが集積し、凝固系の組織因子を過剰に発現して、強大な組織因子のプールをもたらす。いったんプラークが破綻して、組織因子が循環血液に曝露されると、組織因子は血液中の凝固第Ⅶ因子と作用して組織因子-Ⅶa複合体が形成され、強力な凝固カスケードが始動され、トロンビンの産生をもたらす。動脈硬化巣破綻部位に集積した血小板も局所の凝固系活性化に寄与し血小板、凝固系の活性化positive feedbackに寄与する(図2)。

プラークの破綻後は速やかにトロンビンが形成される。循環血中の抗トロンビン因子では急性冠症候群時の大量のトロンビンを処理し得ない。プラークの破綻部位では、コラーゲン、von Willebrand因子、フィブロネクチンなどの血栓性マトリックスが血流に曝露される。血管壁と擦れ合いなが全身を循環している血小板は、これらのマトリックスに接着、停止して活性化される。動脈血流により惹起される高ずり速度の条件における血小板

の活性化、血栓形成にはvon Willebrand因子(VWF)と、血小板の受容体であるGPIIb/IIIaの相互作用が必須の役割を演じる。VWF依存性に活性化された血小板は、血小板血栓の形成に寄与するのみならず、細胞表面にて凝固系の活性化に寄与し、またP-selectin、CD40 ligandに代表される炎症調節物質を局所放出して局所の炎症調節にも関与する。心筋梗塞急性期症例より採取した冠動脈閉塞血栓中には大量の血小板、フィブリンとともに炎症性細胞の存在が確認されている。血小板、凝固系、炎症は閉塞血栓の形成において一定の役割を演じると理解されている。

トロンビンは凝固系同様、血小板活性化惹起物質として重要性である。ヒトの血小板表面にはProtease-activated receptors(PAR)と命名された一群のトロンビン受容体が発現している。複数のPAR-1阻害薬が臨床開発の途上であり、例えば急性冠症候群に対してアスピリン/クロピドグレルの標準治療にPAR-1阻害薬を追加すると、心筋逸脱酵素の上昇により示される血栓イベントは減少するが、出血性合併症は増加しないことが我が国から先行的に発表され注目された。諸外国でも安定した冠動脈疾患の症例を対象としてphase II試験が施行されPAR-1阻害薬の安全性が確認されている。トロンビンは血小板を活性化させ、ADPとトロンボキサンA₂を介し、さらに血小板の活性化を増幅させる。最終的には血小板とフィブリンは重合し血栓を形成する。

図2 破綻したプラークにおける血栓形成過程



Harker L and Mann KG Cardiovascular Thrombosis: Thrombocardiology and Thromboneurology, Second Edition, Lipincott-Raven, Philadelphia, 1998 P5を改変

血栓形成には、血小板と凝固過程の活性化の両方が寄与する。しかし、どちらが主たる役割を果たすのかは、各々の病態により異なっている。各種病態における血小板、凝固系の活性化の原因も多様である。

2 抗血栓薬の作用機序と薬物選択

1 抗血栓薬の介入におけるリスク/ベネフィットの評価と地域差

①抗血栓薬介入のリスク/ベネフィットの評価

止血機能を阻害する抗血栓薬はいずれも出血性合併症を増加させる。血栓イベントを重視した欧米では、薬剤介入前後の血栓性イベント発現率 X 、 X' として、 $X > X'$ を目指した抗血栓薬の開発が行われた。その結果、血栓イベント発症率の低減とともに出血イベントの増加が問題となった。すなわち、強力な抗血小板薬を用いて急性期に出血が起こると、多くの抗血小板薬を中止するためその後の血栓イベントも増加してしまう。そのため出血イベントの増加を考慮して抗血栓薬の介入の前後の出血性合併症の発症率を Y 、 Y' とした場合、 $(X + Y) - (X' + Y')$ を血栓イベントの低減効果としてとらえる必要がある。個別の症例に対して抗血栓介入を施行するか否かは、本ガイドラインの推奨の有無にかかわらず十分なインフォームドコンセントのもとに個別に決定されるべきであり、ガイドラインの推奨を一律に全ての症例に適用すべきではない。

②地域差の評価の重要性

Framingham研究と久山町研究など一次予防コホートの研究成果を比較すると、欧米人と日本人の出血/血栓イベント発症率には大きな差異がある。そのため、一次予防の症例群に対しては欧米データベースを用いて日本人症例における抗血栓介入の適応を決定することは困難であると理解すべきであろう。近年、日本人と欧米人を同一の登録基準、同一のプロトコールにて比較する介入研究も近年積極的に施行されるようになった。また介入研究以外にも前向きコホート研究としては、冠動脈疾患、脳血管疾患、末梢血管疾患およびそのhigh risk症例を対象とする国際共同前向き調査研究REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registryが施行され、基礎疾患、リスク因子、薬剤介入、1年間の観察期間における心血管イベント発症リスクの

地域差に関する情報が公開されるなど、日本と世界各地との相違が徐々に明らかになりつつあり、今後抗血栓薬の介入における地域差の概念を積極的にガイドラインに取り入れていく必要がある。

2 抗凝固薬

①ワルファリン

1) ワルファリンの作用機序

ワルファリンなどビタミンK依存性凝固因子はその生物活性を得るためにビタミンKによるカルボキシル化を必要とする。クマリン誘導体であるワルファリンはビタミンKの変換周期を阻害することにより肝で部分的に脱カルボキシル化されて凝固活性が低下した凝固因子（PIVKA-Protein Induced by Vitamin K Absence or antagonist）を産生させ、プロテインCとSのカルボキシル化も阻害する。つまり、ワルファリンは循環血液中の血液凝固因子を直接抑制して効果を示す薬剤ではなく、ビタミンKの代謝サイクルを阻害し、ビタミンKの肝における再利用を止めることによって効果を発揮する薬剤である。そのため、効果発現が遅く、かつin vivoでしか効果を発揮しない。

2) ワルファリンの薬物動態と薬力学

ワルファリンは2つの活性型光学異性体（R体とS体）がほぼ等しい割合で存在するラセミ混合物である。内服後速やかに消化管より吸収され、血中では主としてアルブミンと結合し、肝臓ではこれら2つの光学異性体は異なる経路で代謝される。ワルファリン代謝の遺伝的因子、薬剤、食事および様々な合併する疾患の状態が個体のワルファリンに対する反応を変化させる。長期療法の患者のほとんどは安定した用量反応を維持するが、一部はワルファリンの必要量に予期せぬ変動がみられる。その原因は、食事内容の変化、併用薬剤の影響、患者のコンプライアンス不良、不正な自己投薬、断続的なアルコール摂取、血液疾患などである。そのためワルファリン投与中の症例においては安定期であっても月1回程度のモニタリングが必要である。

一般的に、長期ワルファリン療法を受けている患者では、食事に含まれるビタミンK量の変化によってかなり左右される。緑野菜の豊富な食事を取っている患者およびビタミンK含有量の多い経静脈栄養を受けている患者では、食事性ビタミンKの増加によりワルファリンの抗凝固反応を低下させる。日本人の食事（特に納豆、海藻類）とビタミンKについての指導が重要である。

3) ワルファリンのモニタリング

経口抗凝固薬のモニタリングにはプロトロンビン (PT) 時間の測定が多用される。プロトロンビン時間は II, VII, IX, X の4つのビタミン K 依存性凝固因子のうち、II, VII, X の低下により延長するからである。プロトロンビン時間の測定にはトロンボプラスチンを用いるが、トロンボプラスチンはその原材料となる動物種、組織または調整法により反応性が大きく異なるため、WHO が標準品としたヒト脳トロンボプラスチンを基準とし、国際感度指標 (ISI) に変換することで標準化する。これが PT-INR 値である。一方、我が国ではトロンボテストをワルファリン治療のモニタリングとして長く使用してきた歴史がある。トロンボテストは PT が IX 因子を反映しない欠点を補って、ビタミン K 依存性凝固因子すべての活性を総合的に判断するために開発された検査法である。トロンボテスト、プロトロンビン時間ともに利点、欠点があるが、国際的に標準化の努力が進んでおり、今後 PT-INR 値でのモニタリングが広く行われるようになるため本ガイドラインでは PT-INR での表記に統一した。

4) 日本人とワルファリン

従来、日本人の抗凝固療法の強度は欧米のものよりも弱いレベルで行われることが多かった。その理由は、その強度で十分な効果が得られていたため、あるいは同等の強度での出血事故の頻度が経験的に日本人に高いためとされ、日本人と欧米人の間に治療域の差があるのではないかと考えられて来たためである。近年、ワルファリンの代謝にチトクローム P450 2C9 (CYP2C9) および標的分子であるビタミン K エポキシド還元酵素複合体 1 (VKORC1) の遺伝子多型存在が大きく影響していることが明らかにされた。日本人におけるワルファリンの開始量および維持量についてもこれらの遺伝子多型と関連させた検討も進んでおり、遺伝子型に基づいた個別医療は近未来の重要な課題であろう。

②ヘパリン

1) ヘパリンの作用機序

ヘパリンは 1916 年に McLean らにより発見された。ヘパリンはアンチトロンビン III (AT III) と結合することにより Xa, VIIa, XIa, IX 因子を不活性化させ、抗凝固効果を発揮する。ヘパリンはグルクロン酸、あるいはイズロン酸とグルコサミンからなる 2 糖類が単位となって重合した枝分かれのない直線上の分子である。構造上、2~6 番目の 5 糖が AT III との結合に必要な場所である。AT III と結合するのはヘパリンのおよそ 1/3 であり、抗凝

固効果の大半はこの分画から生じる。また、凝固過程のうちヘパリンは、トロンビンによる V 因子、VIII 因子の活性化を阻害する。ヘパリンがトロンビンを阻害するためには、ヘパリンと AT III の両方がトロンビンに結合しなくてはならないが、Xa 因子の阻害にはヘパリンと AT III との結合は必須であるが、必ずしも Xa 自体と結合する必要はない。このため、ヘパリンがトロンビンを阻害するためには 18 糖以上の構造が必要であるが、Xa 因子の阻害には最低 6 糖あれば阻害することが可能である。分子量 5,000 前後の低分子ヘパリンはトロンビンに対する阻害作用が軽微であるのはこれらの理由による。

2) ヘパリンの薬物動態と薬力学

ヘパリンは分子量、抗凝固活性、薬物動態が不均一である。ヘパリンの抗凝固活性が不均一であるのは AT III と結合する部分が約 1/3 であること、また、ヘパリンのクリアランスは高分子のものの方が速く、低分子のものは緩やかであるためである。ヘパリンが血流内に入るとヘパリン結合タンパク、内皮細胞、マクロファージ、von Willebrand 因子、AT III などと結合する。ヘパリンの低用量での低い生物学的利用能や、一定用量に対する抗凝固効果の変動性、ヘパリン抵抗性はこれらが関係していると考えられる。一方、低分子のヘパリンは、血漿タンパク、内皮細胞などとの結合は少ない。高用量のヘパリンは主に腎からの非飽和性クリアランスにより排出される。また、皮下投与と持続静注投与ではヘパリンの生物学的利用能の著しい差はみられ、皮下投与では生物学的利用能が劣る。

3) ヘパリンのモニタリング

ヘパリンの抗凝固効果のモニタリングは通常 APTT (Activated Partial Thromboplastin Time) を用いる。多くは正常対照との APTT 比が 1.5~2.5 倍程度となることを治療域とするが、市販の APTT 試薬は感受性が様々に異なっており、高感度の APTT 試薬では治療域が 1.5~2.5 倍よりも高く、感度の低い APTT 試薬では低くなることに留意する必要がある。低分子ヘパリンは APTT を延長させないため、APTT をモニタリングには使用しない。人工心肺下、カテーテルインターベンション中などヘパリンを大量に使用する時には APTT では測定可能域を超えるため、ACT (Activated Coagulation Time) を用いてモニタリングする。ACT は測定手技、測定に使用した機器により得られる値に大きな差があることに注意する必要がある。

③その他の薬剤による抗凝固療法

我が国よりアルガトロバンが抗トロンビン薬という新

たなカテゴリーの薬剤として世界に先駆けて開発された。最近では、経口抗トロンビン薬、皮下注/経口Xa阻害薬が次々と開発され、これらはワルファリンとは異なり、モニタリングを施行しなくても一定の抗凝固効果が得られるとされている。最近、経口トロンビン阻害薬ダビガトランが非弁膜症例心房細動症例の心原性脳塞栓症抑制に優れた効果を示したが、今後Xa阻害薬の臨床応用にも期待が持たれる。

3 抗血小板薬

急性冠症候群（ACS）などの動脈硬化における血栓性疾患の基本病態は、プラークの破綻、血小板凝集塊を主成分とする血栓が形成、血管内腔の狭窄/閉塞である。したがって血小板の凝集を阻止すれば、血栓の形成/拡大を阻止することになり治療法として役立つことが期待された。しかしながら我が国においても血小板凝集を完全に阻害する経口GP II b/III a受容体阻害薬が効率的に血栓イベントを予防できないことが示され、症候性閉塞性血栓の形成における血小板凝集の意義の限界が示された。症候性の血栓形成における血小板の役割には不明の点が多い。

①血小板の集積、活性化過程

循環血中の血小板の多くは非活性化状態にある。動脈硬化巣が破綻し、コラーゲンなどの血栓性マトリックスが血流に曝露されると、血小板はマトリックス上に結合したvon Willebrand因子（VWF）を介して血管壁損傷部位に接着する。高ずり速度下のVWFとの相互作用により血小板には一過性にカルシウムイオンが流入し活性化反応が開始する。VWFと血小板の相互作用は瞬時に起

こる反応で持続性がない。血小板表面上の α_2 -カテコラミン受容体、ADP受容体、トロンビン受容体、その他の受容体刺激を同時に受けることにより継続的な活性化反応が起こることになる。直径2 μm に過ぎない血小板の集積のみで、直径2 mm以上の冠動脈を閉塞することは極めて困難である。集積した血小板は、凝固系活性化、微血管収縮、炎症調節など、閉塞血栓の形成にかかわる数多くの生理活性物質を局所放出しつつ血栓形成の中心として働く。動脈硬化巣に蓄積され閉塞血栓にも含まれる組織因子、組織因子の作用により局所産生されたトロンビンは閉塞血栓の形成において必須の役割を演じることになる。

1) 集積と活性化の初期段階

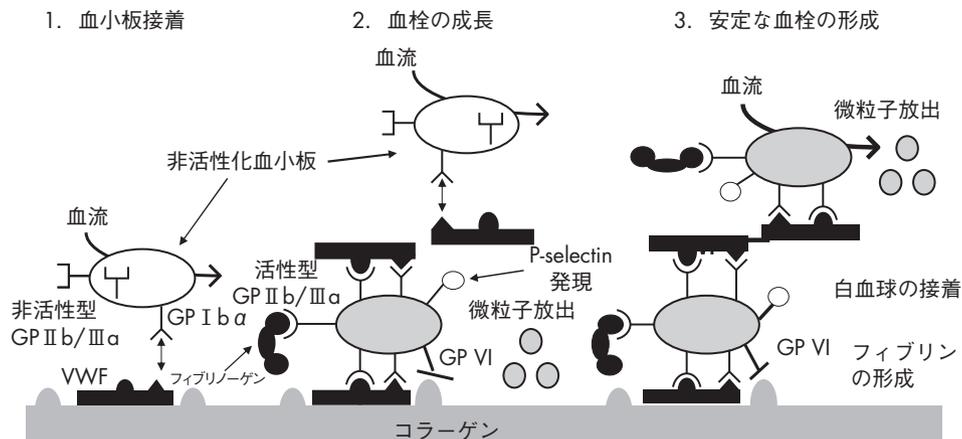
①動脈硬化巣破綻部位への血小板の集積

プラークの破綻部位では血流に曝露されたマトリックスに血小板が接着、停止するが、高速で流れる血小板を停止させるためには強力な接着力が必要である。この力はVWFと、その血小板の受容体であるGPIIb/IIIaの相互作用により惹起される（図3）。GPIIb/IIIaはVWFとの接着において瞬時に強力な接着力を発揮する。その後、GP II b/III aの高次構造変化により安定的に接着する。高ずり応力下では血小板同士の接着（いわゆる血小板凝集）においてもVWFとGPIIb/IIIaの相互作用が必須の役割を演じる。VWFとGPIIb/IIIaの接着による血小板の活性化反応は、VWFと局在を一にするコラーゲンからのGPVIを介するシグナルによっても増強されることとなる。

②トロンビンとの相互作用

プラークが破綻すると、速やかにトロンビンが形成される。血管内皮細胞を含む血管生物学におけるトロンビンの重要性はますます増大しつつあるが、急性冠症候群

図3 動脈硬化プラーク破綻部位における血小板集積と血栓形成の基本メカニズム



(modified from Goto S. Clinical Laboratory, 2002)

でも血小板凝集を惹起させるアゴニストとしてはこのトロンビンが重要である。

トロンビンは、フィブリノゲンをフィブリンに転換させるよりも低い濃度で、血小板を活性化させる。トロンビンは血小板膜表面上のトロンビン受容体に結合する。本受容体はG蛋白結合性の7回膜貫通の膜蛋白で、トロンビンにより細胞外部分の41個のアミノ酸残基からなるN末部分が切断され、新たなN末部分が活性を有するに至り、これがこの受容体分子の別の部分に作用すると、血小板を活性化する有効なsignalingを生じさせる。

2) 集積した血小板細胞内での反応

各種受容体刺激から生じた活性化シグナルは複合的に血小板の活性化に関与する。その過程にて細胞内情報としてはphospholipase-C γ (PL-C γ)の活性化による細胞膜phosphoinositide turnoverの発動、細胞外からの取り込みと細胞内貯蔵小器官からの動員による細胞内Ca²⁺の上昇、PL-A2によるアラキドン酸の遊離とcyclooxygenase-1 (COX-1)を介するトロンボキサンA₂ (TXA₂)産生、protein kinase等の活性化に伴う各種蛋白(細胞内伝達系の種々の伝達分子)のリン酸化などが関与する。各種シグナル蛋白のリン酸化が血小板の活性化反応において必須の役割を演じると想定されるが血栓形成の過程における直視は困難である。細胞内カルシウムイオン濃度はビデオレートでのイメージングが可能である。細胞内カルシウムイオン濃度の経時的イメージングにより血小板活性化反応は継続的、持続的反応であることが理解できる。古典的な抗血小板薬であるアスピリンは細胞内シグナルにかかわるCOX-1の阻害薬として知られる。細胞内のcyclic AMP (cAMP)も血小板活性化に関与する。

3) 血小板の活性化

刺激伝達系の複雑なsignalingを受けとった血小板は以下のような活性化反応を起こす

①凝集と血小板膜糖蛋白GP II b/III a (インテグリン α II b β 3)

血小板表面には数万分子のGP II b/III aが存在する。本蛋白はインテグリンと総称される一群の接着性受容体の代表的である。

インテグリンは生体内に広く分布し、細胞-細胞またはsubstrateの間の接着と情報伝達を仲介する接着性受容体群である。GP II b/III aは血小板が非活性の時は血液中のフィブリノゲンに対する親和性は極めて低いので結合しない。ところが血小板が活性化されGP II b/III aの細胞外ドメインの不活性な構造が活性型の構造に変化す

るとフィブリノゲン、VWFへの親和性が劇的に増大する。細胞内からもGP II b/III aの細胞表面への移動が起こり、血小板表面に発現したGP II b/III a分子数も増加することになる。フィブリノゲン、VWFを挟んで血小板同士が結合して血小板血栓を形成する。

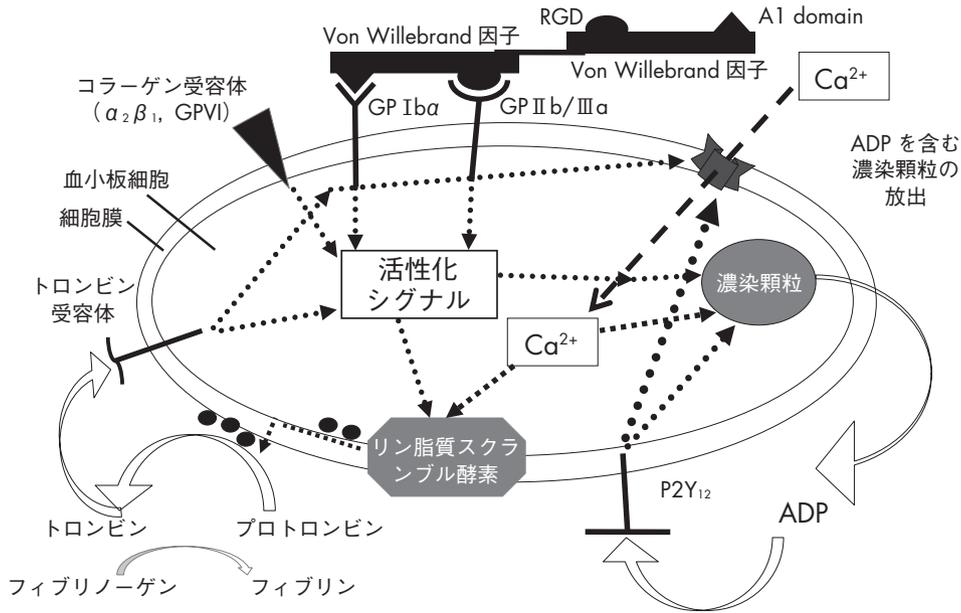
②血小板の分泌反応

活性化の刺激により血小板内の濃染顆粒・ α 顆粒などの分泌顆粒から分泌反応が生じる。顆粒分泌に至る血小板活性化反応はVWFと血小板膜糖蛋白GPIIb α , GPIIb/IIIaの相互作用から始まる。VWFにはGPIIb α とA1 domainと、活性化GPIIb/IIIを認識するRGDサイトがある。コラーゲン受容体刺激も血小板活性化に寄与する。分泌される内容物には血小板へのアゴニスト(ADP, セロトニン)なども含まれるので、活性化の刺激伝達のみならず増幅も行われる。活性化血小板と血管内皮細胞から分泌されるVWFにも同様の血栓増幅作用がある。CD40 ligandに代表される炎症調節蛋白の分泌も極めて重要である。血漿中のCD40 ligand濃度は急性冠症候群発症の予測因子であるとも報告されている。また、未知の炎症調節蛋白の存在も知られている。放出反応には血小板膜の一部が切り出されてmicroparticleとして放出も含まれる。Microparticleは、血小板活性化に伴い細胞内に流入するカルシウムイオンにより調節されるリン脂質スクランブル酵素による陰性荷電したリン脂質の血小板膜への発現とともに活性化血小板由来凝固系活性化にも寄与する。また、活性化血小板上にて産生されたトロンビンはトロンビン受容体刺激を介してさらに血小板の活性化に寄与する(図4)。

4) 血小板活性化過程の阻害と抗血小板薬

血小板の機能を阻害すれば冠動脈閉塞血栓の成長阻害が期待できる。しかし、抗血栓効果に相応した出血性合併症の問題もある。GP II b/III aは出血と血栓のバランスをとるためには適切な標的とは必ずしも言えない。アスピリンについては、欧米人ではリスク/ベネフィットの評価に十分な臨床データベースの蓄積がある。我が国におけるデータベースも整備されつつある。チエノピリジン誘導体チクロピジンとクロピドグレル、プラスグレルおよびATPと構造の類似したAZD化合物、AR-C69931MXなどの薬物は、血小板膜上のADP受容体群の1つであるP2Y₁₂を特異的に阻害する。分泌されたADPを介する伝達と増幅の段階を阻害すれば、凝集を抑制し、血栓形成を抑制しうる。クロピドグレルは、欧米を中心に75 mgの投与量にてアスピリンよりも出血/血栓バランスがよいとされた。急性冠症候群の症例においてアスピリンにクロピドグレルを追加すれば、血栓イ

図4 血小板における活性化シグナル伝達の調節機構



(Tamura N, et al. Circ J 2009より引用改変)

ベントリスクを20%程度減少させることができるが、出血性合併症のリスクは1.5倍程度に増加する。さて、チエノピリジン系抗血小板薬に伴う日本人の特徴として肝障害の問題がある。クロピドグレルも日本人の臨床試験における肝機能傷害が報告されている。また、ステント留置例では欧米では500 mgのチクロピジンと比較して75 mgのクロピドグレルは300 mgのローディングの施行の有無にかかわらず同等の有効性と安全性が確認された。我が国では800例以上の症例を対象とした急性冠症候群に対する日本人の試験では、1か月の観察期間内ではクロピドグレルの使用によってもチクロピジンと比較して有意な安全性は示されなかった（独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）ホームページ <http://www.pmda.go.jp/>）。プラスグレルはクロピドグレルよりも用量反応性の優れた薬剤とされたが、血栓イベントの減少と同時に出血性合併症が増加する点では同様の性質があった。特に、死亡に至る出血イベントが増加する点は、欧米にて施行された第三相試験の用量設定の実臨床への適応に注意が必要である。P2Y₁₂受容体阻害も、出血イベント増加というコストに応じて抗血栓効果を発揮する薬効標的であることが経験の蓄積により明らかになった。今後、トロンビン受容体阻害について経験の蓄積が期待される。

②アスピリン

1) アスピリンの薬理学

アスピリンは抗炎症薬として1899年に市場に出てから100年以上を経ているが、約50年前には抗血栓作用も示唆され始めた。現在では抗血小板薬の中ではアスピリンの費用対効果が最も安価で100年以上の試練に耐えてきた薬剤である。

このため、アスピリン以外の抗血小板薬は常にアスピリンと比較してより高い有用性が求められるようになっている。

アスピリンは血小板のcyclooxygenase-1 (COX-1) の529番 (COX-2では516番) のセリン残基を不可逆的にアセチル化して酵素活性を減じ、もってTXA₂の産生を抑制する。作用は急速であるので、急性冠症候群の治療にも適する。血小板は無核であるので、新しいCOX-1の蛋白合成はなく、いったんアセチル化されたCOX-1を持つ血小板はその細胞寿命 (8~10日間) の間そのままである。逆に服用を中止してもその薬効は新たに産生された血小板が大勢を占めるまで数日以上続く。アスピリンによりTXA₂の産生がほぼ完全に阻害されてもトロンビンはもちろんその他の凝集惹起剤 (ADPやコラーゲンなど) による血小板の凝集が (若干低下しながらも) 生じることは忘れてはならない。TXA₂の産生は血小板内の多数の刺激伝達経路のなかのあくまでも1つに過ぎない。また当然ながら凝集能の抑制と臨床効果とは平行

するとは限らないことに留意すべきである。

2) アスピリンの臨床効果

1988年ISIS-2 (the second international study of infarct survival) 試験の成績が発表され、急性心筋梗塞症例におけるアスピリン (162mg/日) の投与が死亡率を改善することが示された。最近のメタ解析の成績もほぼ同様で、中等量 (75~325 mg/日) アスピリンの2年間の服用によって、患者の心臓血管イベントの発生を相対リスク減少として19%下げるといったものであった。

かくしてアスピリンはヘパリンとともに、現在の冠動脈疾患の内科的薬物療法やインターベンション療法においては必須の基本的な薬物とみなされている。海外におけるGP II b/III a阻害薬の使用の場合も、原則としてアスピリンとヘパリンの併用を前提としている。

3) アスピリンの用量に関する問題

我が国における実質的な通常使用量は81~330 mg/日である。血管内皮細胞では強力な血小板凝集阻害能を持つプロスタサイクリンがCOX-2を介して産生されるが、アスピリンの大量投与 (500 mg以上/日) によってその産生が阻害され血小板凝集の抑制がなくなるとされ、かつてはアスピリンの低用量 (75 mg以下/日) が勧められたことがあった。しかし最近では単球/マクロファージのCOX-2を介して産生されたプロスタグランジン_{H2} (PGH₂) を血小板が取り込んでTXA₂を産生する経路も考えられるに至り、COX-2をも抑制しうる大量のアスピリンを薦める考えもでてきた。最近のメタ解析の成績を勘案しても、アスピリンの用量の問題は次項のアスピリン抵抗性とも関連して未解決である部分がある。

4) アスピリン抵抗性

アスピリンのin vitroおよびex vivoの血小板への抑制的影響が期待されるほどには見られない場合をアスピリン抵抗性と考えられ、多くの検討がなされてきた。一方、最近報告されたメタ解析の結果では血小板機能検査によりアスピリン抵抗性とされた症例は、アスピリン以外の薬物を追加投与しても血栓リスクが低下しないことが示されており、アスピリン抵抗性概念が臨床的に意味を持つ概念であるか一種のノイズであるかの判定は今後の課題である。

③アスピリン以外の刺激伝達系の阻害薬

抗血小板薬として最も早くから注目されてきたものにジピリダモールがある。cAMPの分解酵素を阻害して細胞内cAMPの減少を阻止するとされた。しかし最近の臨床成績のメタ解析では本剤自体の臨床的効果は否定されているが、欧米人を中心に施行された大規模臨床試験に

おける有用性の否定が日本人症例にも適応できるか否かは議論が必要である。

その他に、我が国で開発されたシロスタゾールがある。シロスタゾールはcyclic AMP phosphodiesteraseの特異的阻害薬であり、血小板の細胞内cAMP濃度を上昇させることにより血小板凝集を抑制する。末梢動脈疾患ではメタ解析で虚血症状の改善効果が既に確認されている。また、我が国では脳梗塞再発予防における有効性も日本人症例を対象としたランダム化比較試験により確認されている。最近、アジア諸国から冠動脈疾患における本剤の有用性を示唆するランダム化比較試験の成果が報告されており、日本人の脳梗塞、末梢血管疾患以外の冠動脈疾患における有用性の検証が期待される。

また、プロスタグランジン_{I2} (PGI₂) は、adenyl cyclaseの活性化により、血小板内のcAMPを増加させ、抗血小板効果と血管拡張効果を発現する。ベラプロストは我が国で開発されたPGI₂類似物質である。

アスピリン以外にTXA₂の合成阻害を目的とした薬剤にオザグレルナトリウムがある。TXA₂合成酵素選択的阻害薬として、これもやはり我が国で開発された薬剤である。心臓疾患に対する適応はないが、脳血管攣縮による虚血症状の改善、脳血栓症急性期に適応がある。

④その他の抗血小板薬

1975年、Dyerbergらは海棲類を主食とする人々の間では虚血性心疾患等の血栓性疾患の罹患率が極めて低く、血清脂質も低値であるとの報告をした。Bangらはこれらの事実と、血中の不飽和脂肪酸であるエイコサペンタエン酸 (EPA) 高濃度に存在し、逆にアラキドン酸は極めて低値であることが、深い関連を持つのではないかと推察した。

その後我が国で世界に先駆けて薬剤としてEPAが開発された。抗血小板効果は、血小板膜リン脂質中のEPA含有量を増加させ血小板膜からのアラキドン酸代謝を競合的に阻害することによりTXA₂産生を抑制し血小板凝集を抑制すると考えられている。我が国では、閉塞性動脈硬化症と高脂血症に対し適応を有している。また、2重盲検ではないものの日本人症例に対するランダム化比較試験が行われ、心血管イベントリスク低減効果が確認された。

その他に、トラピジルがあるが、これはTXA₂の合成および作用を抑制し、更にプロスタサイクリンの産生を促進し抗血小板効果を有すると考えられている。古くからある薬剤であり、我が国では狭心症に対し適応を有している。最近、open-labelではあるが、我が国での多施

設研究が行われ、冠患症例での心事故抑制効果が確認されている。また同様に、我が国で急性心筋梗塞症例について再梗塞等の心事故抑制効果が認められた。

4

海外で導入されている抗凝固・抗血小板薬の有効性と安全性

欧米では既に効果は立証されているにもかかわらず、我が国への導入がなされていない、あるいは、我が国ではその治療に保険適用がない薬剤は多数存在する。日本人と欧米人の出血/血栓リスクの差異、医療供給システムの差異を考慮すれば、欧米で認可承認されているからと言って日本人に有効、安全であるとは言い切れない。最近の抗血栓薬の臨床開発は欧米のみならず、日本、アジアを含む国際共同開発が選択されることが多く、そのため対象症例の血栓リスク、出血リスクのばらつきが大きくなっている。このような臨床試験は試験対象薬剤が「代表的な人類」に対して有効、安全かを検証する役には立つが、日本人症例における有効性、安全性を保証するものでない。「日本人患者」における有効性と安全性を個別の薬剤について丁寧に検証する仕組みが必要である。

Ⅲ

各疾患における抗凝固・抗血小板療法

1

弁膜症

1

僧帽弁膜症

僧帽弁狭窄症

クラス I

- 1 心房細動を伴う症例、あるいは血栓塞栓症の既往のある症例に対するワルファリン投与。

クラス II a

- 1 適切なワルファリン療法が行われていたにもかかわらず、血栓塞栓症を生じたか、左房内血栓を生じた心房細動症例に対するアスピリンの併用。
- 2 適切なワルファリン療法が行われていたにもかかわらず、血栓塞栓症を生じた症例に対するより高用量でのワルファリン投与。ただし出血のリスクに注意する。

- 3 経食道エコーで左房内血栓が明らかなPTMC予定症例におけるワルファリン投与。ただしワルファリン投与にても血栓が消失しない場合はPTMCは施行しない。

クラス II b

- 1 洞調律の僧帽弁狭窄症例で左房径が55mm以下の症例に対するワルファリン投与。

クラス III

- 1 すべての僧帽弁狭窄症例に対するワルファリン投与。

僧帽弁閉鎖不全症と僧帽弁逸脱症

クラス I

- 1 TIAの既往のある僧帽弁逸脱症例に対するアスピリン50～100 mg/日の投与。
- 2 心不全を合併する65歳以上の僧帽弁閉鎖不全症に対するPT-INR2.0～2.5でのワルファリン投与。
- 3 血栓塞栓症の既往のある症例に対するワルファリン投与。

クラス II a

- 1 血栓塞栓症や、原因不明のTIAの既往がなく、心房細動もない僧帽弁逸脱症例に対しては、いかなる抗血栓療法も行うべきではない。

僧帽弁輪部石灰化(mitral annular calcification, MAC)

クラス I

- 1 血栓塞栓症や、原因不明のTIAを生じた心房細動のない僧帽弁輪部石灰化症例に対する抗血小板療法。

クラス II b

- 1 抗血小板薬投与にもかかわらず、血栓塞栓症や、原因不明のTIAの再発のみられた僧帽弁輪部石灰化症例に対するワルファリン療法。

2

大動脈弁膜症

クラス II a

- 1 虚血性脳卒中の既往のある動脈硬化性の大動脈弁病変例に対するアスピリン50～100 mg/日の投与

2

心臓外科手術

1

人工弁置換術、弁形成術

クラス I

- 1 人工弁置換術術後（3か月未満）の症例に対するPT-INR 2.0～3.0でのワルファリン療法。

2 僧帽弁形成術後（3か月未満）の症例に対するPT-INR 2.0～2.5でのワルファリン療法.

3 以下の症例（術後3か月以降）に対するワルファリン療法.

1) 機械弁

・AVR+低リスク*

二葉弁またはMedtronic Hall弁

PT-INR 2.0～2.5

他のディスク弁またはStarr-Edwards弁

PT-INR 2.0～3.0

・AVR+高リスク*

PT-INR 2.0～3.0

・MVR

PT-INR 2.0～3.0

2) 生体弁

・AVR+高リスク

PT-INR 2.0～2.5

・MVR+高リスク

PT-INR 2.0～2.5

3) 弁形成術

・僧帽弁形成術+高リスク PT-INR 2.0～2.5

クラスII

1 適切なワルファリン療法を行っていたにもかかわらず、血栓塞栓症を発症した症例に対するPT-INR 2.0～3.0でのワルファリン投与.

2 適切なワルファリン療法を行っていたにもかかわらず、血栓塞栓症を発症した症例に対するアスピリン、またはジピリダモールの併用.

クラスIII

1 機械弁症例にワルファリンを投与しない.

2 機械弁症例にアスピリンのみ投与する.

3 生体弁症例にワルファリン、アスピリンいずれも投与しない.

*高リスクとは心房細動、血栓塞栓症の既往、左心機能の低下、凝固亢進状態のいずれかを有する場合、また低リスクはいずれも有しない場合

2 冠動脈バイパス術

クラスI

1 アスピリン81～162mg/日の投与（術後48時間以内の投与開始が推奨される）.

クラスII a

1 アスピリン禁忌症例でのチクロピジン、クロピドグレル投与.

クラスII b

1 ワルファリンの投与.

3 虚血性心疾患

1 不安定狭心症

クラスI

1 可及的速やかなアスピリン162～330 mg/日の投与、およびその後の81～162 mg/日の長期継続投与.

2 アスピリンの使用が困難な場合のチクロピジンあるいはクロピドグレルの投与.

3 ステント治療時のアスピリンとクロピドグレル（あるいはチクロピジン）の併用.

4 中等度以上のリスクを有する症例における抗血小板薬に加えたヘパリン静脈内投与.

クラスII

1 アスピリンやチクロピジン（あるいはクロピドグレル）が使用できない場合のシロスタゾール、トラピジルの投与.

クラスIII

1 ジピリダモールの投与.

2 虚血性心疾患慢性期

①安定労作狭心症

クラスI

1 アスピリン81～162 mg/日の投与.

2 発作性および慢性心房細動、肺動脈血栓塞栓症を合併する症例、人工弁の症例に対するワルファリンの併用.

クラスII a

1 アスピリン禁忌例でのクロピドグレルの投与.

2 アスピリンとPT-INR 2.0以下でのワルファリンの併用投与.

クラスII b

1 アスピリン禁忌例でのチクロピジンの投与.

2 アスピリンおよびチクロピジン禁忌例でのシロスタゾール、サルボグレラートの投与.

3 アスピリン禁忌例でのPT-INR 2.0以下でのワルファリン単独投与.

クラスIII

1 ジピリダモールの単独投与.

②心筋梗塞（非急性期）

クラスI

1 禁忌がない場合のアスピリン81～162 mg/日の永続

的投与。

- 2 アスピリンが禁忌の場合のトラピジル300 mg/日の投与。
- 3 左室、左房内血栓を有する心筋梗塞、重症心不全、左室瘤、発作性および慢性心房細動、肺動脈血栓塞栓症を合併する症例、人工弁の症例に対するワルファリンの併用。

クラスⅡ a

- 1 低用量アスピリン（81 mg/日）とジピリダモール（150mg/日）またはチクロピジン（200 mg/日）との併用。
- 2 閉塞性動脈硬化症または脳梗塞を合併する場合のクロピドグレルの単独投与。
- 3 出血性の合併症のリスクが低いと考えられる場合のアスピリンとPT-INR 2.0～2.5でのワルファリンの併用投与。

クラスⅡ b

- 1 アスピリンが禁忌の場合のチクロピジンの投与。
- 2 アスピリンとクロピドグレルの併用
- 3 アスピリンおよびチクロピジン禁忌例でのシロスタゾール、サルポグレラートの投与。
- 4 アスピリン投与が禁忌あるいは困難である症例におけるPT-INR 2.0～3.0でのワルファリン投与。

クラスⅢ

- 1 ジピリダモールの単独投与。

3 | カテーテルインターベンション

クラスⅠ

- 1 PCIに際し活性化凝固時間（ACT）250秒以上を目標としたヘパリン（未分画）の静脈内投与。
- 2 禁忌のない症例に対するアスピリン（81～330 mg）投与。
- 3 スtent留置例に対するチクロピジンもしくはクロピドグレルの、アスピリンとの併用投与。

ただし副作用（白血球減少、血小板減少、肝障害）に十分注意する。投与期間については海外では出血リスクが高い場合を除き、薬剤溶出性stent留置例では最低12か月間、ベアメタルstent留置例では最低1か月間の併用投与が推奨されているが我が国におけるエビデンスは十分ではない。なおクロピドグレルは2010年3月現在、PCIを前提とした急性冠症候群〔不安定狭心症・非ST上昇型心筋梗塞〕に対してのみ保険適用である。

- 4 ヘパリン起因性血小板減少症の症例に対するアルガトロバン投与。

クラスⅡ b

- 1 スtent留置例に対するワルファリンの、アスピリ

ンとの併用投与。

- 2 スtent留置例に対するシロスタゾールの、アスピリンとの併用投与。
- 3 アスピリンおよびチエノピリジン系抗血小板薬の使用不能例に対するシロスタゾールの投与。

4 | 心不全

クラスⅠ

- 1 虚血性心疾患を有する症例に対するアスピリンの投与。
- 2 心房細動、あるいは血栓塞栓既往のある症例に対するワルファリンの投与。

クラスⅡ a

- 1 虚血性心疾患症例でアスピリン禁忌症例に対する、チクロピジン（クロピドグレル）の投与。
- 2 虚血性心疾患で抗血小板療法禁忌例に対するワルファリン投与。
- 3 心房細動を有するがワルファリン禁忌である場合のアスピリンまたはアスピリン禁忌症例に対するチクロピジン（クロピドグレル）の投与。

クラスⅡ b

- 1 洞調律で血栓塞栓症の既往がなく、非虚血性心不全症例に対する抗血小板療法および抗凝固療法。

5 | 末梢動脈疾患

1 | 慢性末梢動脈疾患

クラスⅠ

- 1 心血管事故発生リスクの低減を目的としたアスピリン81～162 mg/日の投与。
- 2 心不全のない間欠性跛行症例に対するシロスタゾールの投与
- 3 高コレステロール血症を合併する患者における冠動脈事故発生リスクの低減を目的としたイコサペント酸エチル（EPA）投与の考慮。

クラスⅡ a

- 1 アスピリン投与禁忌例でのチクロピジン（クロピドグレル）の投与。
- 2 シロスタゾールの投与が困難な間欠性跛行症例に対する血管拡張作用を有する他の抗血小板薬の投与

2 | 血行再建術後

クラスⅠ

1 アスピリン81～162 mg/日の投与による補助療法の継続。

クラス II a

- 1 アスピリン投与禁忌例でのチクロピジン（クロピドグレル）の投与による補助療法。
- 2 ワルファリン投与による抗凝固療法。

3 急性下肢虚血

クラス I

- 1 ヘパリンの投与。
- 2 急性期（発症14日以内）の経カテーテル的血栓溶解療法。

クラス II a

- 1 急性期～亜急性期の血栓溶解療法。

4 重症下肢虚血

クラス II b

- 1 プロスタグランジンE₁あるいはアイロプロストの静脈内投与。

6 心房細動

クラス I

- 1 脳梗塞や出血のリスク評価に基づいた抗凝固療法の実施：
 - 1-1 高リスク患者へのPT-INR2.0～3.0でのワルファリン療法。
 - 1-2 中等度リスクを2個以上有する患者へのPT-INR2.0～3.0でのワルファリン療法。

クラス II a

- 1 中等度リスクを1個有する患者へのPT-INR2.0～3.0でのワルファリン療法。
- 2 心筋症患者へのPT-INR2.0～3.0でのワルファリン療法。
- 3 リスクとしての評価が一定していない65歳～74歳、女性、もしくは冠動脈疾患、甲状腺中毒患者へのPT-INR2.0～3.0でのワルファリン療法。
- 4 ワルファリン療法の適応がある70歳以上の非弁膜症性心房細動患者でのPT-INR1.6～2.6でのコントロール。
- 5 抗凝固療法の適応に関する定期的再評価。
- 6 心房粗動患者への心房細動に準じた抗凝固療法。

クラス II b

- 1 冠動脈疾患患者に対する経皮的冠動脈形成術や外科的血行再建術の際の抗血小板療法と抗凝固療法の併

用。

- 2 経皮的冠動脈形成術で穿刺部位の出血を避けるための、ワルファリン療法の中断。
- 3 60歳未満の孤立性心房細動患者への抗血栓療法。
- 4 PT-INR2.0～3.0で治療中に虚血性脳血管障害や全身塞栓症を発症した場合の抗血小板薬の追加やPT-INR2.5～3.5でのコントロール。
- 5 ワルファリンを投与できない場合の抗血小板薬の投与。

本ガイドラインでは非弁膜症性心房細動における中等度のリスク評価にCHADS₂スコアを取り入れ（表1）、合計点2点以上のリスクに該当する場合は、ワルファリン療法を薦め、1点の場合は、同療法を考慮、リスクの程度が十分検討されていない5つの項目（心筋症、65～74歳の年齢、女性、冠動脈疾患もしくは甲状腺中毒）に関しては、該当する場合は、同療法を考慮してもよいとした。なお、ここで言う非弁膜症性心房細動とはリウマチ性僧帽弁疾患、人工弁および僧帽弁修復術の既往を有さない心房細動である。

7 心房細動以外の不整脈

1 心房粗動

クラス I

- 1 心房細動合併例に対する抗血栓療法（心房細動に準じて行う）。

クラス II a

- 1 心房粗動のみの例でも、塞栓症リスクに応じた抗血栓療法。
- 2 洞調律化前3週間と後2週間のワルファリン投与。

2 洞不全症候群

クラス I

- 1 心房細動のある症例に対するワルファリンの投与（心房細動に準じて行う）。

クラス III

- 1 心房細動を合併しない例に対する抗凝固療法。

表1 CHADS₂スコアにおけるリスクと配点

うっ血性心不全	1点
高血圧	1点
年齢75歳以上	1点
糖尿病	1点
脳梗塞・一過性脳虚血発作の既往	2点

3 ペースメーカ

クラス III

- 1 心房細動のないペースメーカ植込み例に対する抗凝固療法.

4 各種不整脈に対する高周波カテーターアブレーション

クラス I

- 1 左心系のアブレーション術中のヘパリン投与.
- 2 心房細動根治のための肺静脈へのアブレーションにおける、術中および術後24時間のヘパリン投与、およびその後1~3か月のワルファリン投与.

クラス III

- 1 右心系のアブレーション術後のヘパリン投与.

8 脳梗塞および一過性脳虚血発作（心原性脳塞栓症を除く）

1 発症予防（心疾患や心房細動は他項を参照）

クラス I

- 1 45歳以上の女性で、脳出血の危険因子を有さず、消化管の認容性が良好な症例における低用量アスピリン投与。しかし、その効果は非常に小さい。
- 2 心筋梗塞の既往を有する症例における抗血小板薬の投与。
- 3 心筋梗塞の既往に加えて、心房細動、左室内血栓、もしくは左室機能低下を有する症例におけるPT-INR値2.0~3.0でのワルファリン投与（非弁膜性心房細動で70歳以上はPT-INR値1.6~2.6を目標とする）。

クラス II a

無症候性内頸動脈中等度もしくは高度狭窄を有する症例における血管イベント抑制のための低用量アスピリン投与。

2 脳梗塞および一過性脳虚血発作急性期

クラス I

- 1 発症早期（48時間以内）の脳梗塞症および一過性脳虚血発作例に対するアスピリン162~330 mg/日の経口投与。

クラス II a

- 1 発症48時間以内のアテローム血栓性脳梗塞に対する

選択的トロンビン阻害薬アルガトロバンの投与。

- 2 急性期（発症5日以内）脳血栓症（心原性脳塞栓症を除く脳梗塞）に対するオザグレール160 mg/日の点滴投与。

クラス II b

- 1 発症48時間以内の脳梗塞に対するヘパリン投与。
- 2 脳梗塞急性期の低分子ヘパリン（保険適用外）、ヘパリンノイド（保険未承認）の投与。
- 3 塩酸サルボクレラート（保険適用外）の投与。

クラス III

- 1 tPA投与後24時間以内の抗血栓薬の投与。

3 脳梗塞および一過性脳虚血発作慢性期

クラス I

- 1 非心原性脳梗塞および一過性脳虚血発作の再発予防を目的としたアスピリン81~162mg/日、クロピドグレール75mg/日（75歳以上、もしくは体重50kg未満では50mg/日）、もしくはシロスタゾール200mg/日の投与。
- 2 頸動脈内膜剥離術前後における抗血小板療法の継続。

クラス II a

- 1 ラクナ梗塞における二次予防目的のシロスタゾールの投与。
- 2 非心原性脳梗塞および一過性脳虚血発作の再発予防を目的としたチクロピジンの投与。

ただし、重篤な肝機能障害、血栓性血小板減少性紫斑病、および白血球減少症などの重篤な合併症に注意が必要である。チエノピリジン系抗血小板薬を開始する場合は、抗血栓効果が同等で安全性の高いクロピドグレールが勧められる。

クラス II b

- 1 非心原性脳梗塞の再発予防を目的とした抗凝固療法。
- 2 抗リン脂質抗体陽性者の脳梗塞の再発予防を目的とした第一選択としてのワルファリン投与。

9 心原性脳塞栓症（一過性脳虚血発作を含む）

クラス I

- 1 心房細動、左室血栓症、急性心筋梗塞を合併した、あるいは人工弁置換術後の心原性脳塞栓症例に対するワルファリン投与。

2 卵円孔開存を有し、深部静脈血栓症または血液凝固異常症を合併した心原性脳塞栓症例に対するワルファリン投与。

3 卵円孔開存を有し、深部静脈血栓症または血液凝固異常症を合併していない心原性脳塞栓症例に対する抗血小板薬投与。

クラス II b

1 心房細動、左室血栓、急性心筋梗塞、人工弁置換術後などの明らかな心内塞栓源となる病態を有しない心原性脳塞栓症例に対するワルファリン投与。

2 卵円孔開存を有し、深部静脈血栓症または血液凝固異常症を合併した心原性脳塞栓症例に対する抗血小板薬投与。

3 卵円孔開存を有し、深部静脈血栓症または血液凝固異常症を合併していない心原性脳塞栓症例に対する抗凝固薬投与。

クラス III

1 感染性心内膜炎を合併した心原性脳塞栓症、および出血性梗塞または大脳半球大梗塞を生じた心原性脳塞栓症に対する発症後早期のヘパリン療法。

心原性脳塞栓症は全脳梗塞の25～35%を占めるが、他の病型より再発率が高く、予後不良の傾向があり、再発予防のための抗血栓療法は極めて重要である。

10 小児領域

1 弁疾患

クラス I

1 弁位にかかわらず、人工弁置換術後は成人と同様のワルファリンによる抗凝固療法。

クラス II a

1 人工弁置換術後のワルファリンとアスピリンの併用。

2 Ross手術後約3か月～1年間のワルファリン投与。

3 大動脈弁、僧帽弁位の生体弁置換術後半年以降の症例でのアスピリン投与。

クラス II b

1 年長児までの大動脈弁人工弁置換術後症例におけるワルファリン投与。

2 心房細動、心房粗動

クラス I

1 血栓塞栓症の既往のある症例に対するワルファリン

投与。

2 Fontan術後心房細動を伴い、Fontan回路内に血栓が認められた禁忌のない症例に対する線溶療法。

クラス II b

1 Fontan術後の症例に対するワルファリン投与。

2 Fontan術後の症例に対するアスピリン投与。

3 Eisenmenger症候群

クラス III

1 治療すべき血栓症、不整脈、心不全あるいは重症感染症を併発していないEisenmenger症例に対する抗凝固・抗血小板療法。

4 スtent留置、経皮的心房中隔欠損孔閉鎖術

クラス II b

1 Stent留置後のアスピリンあるいはその他の抗血小板薬の投与。

2 経皮的心房中隔欠損孔閉鎖術前後のアスピリンあるいはクロピドグレルの投与。

5 川崎病

クラス I

1 有熱時30～50 mg/kg/日のアスピリン投与。

2 解熱後5～10 mg/kg/日のアスピリン投与。

3 急性期を過ぎた症例での3か月間の5～10 mg/kg/日のアスピリン投与。

4 冠動脈病変の存在する症例に対する5～10 mg/kg/日のアスピリン投与継続。

クラス II a

1 高度狭窄病変および閉塞病変のある病変に対するアスピリンとワルファリンの併用。

2 アスピリン禁忌症例に対する急性期のフルビプロフェンの投与。

11 心血管疾患高リスク症例の一次予防

クラス I

1 高リスクの脂質異常症におけるイコサペント酸エチル (EPA) 投与の考慮。

クラス II

1 複数の冠危険因子を持つ高齢者に対するアスピリン投与。

クラス III

1 若年者に対するアスピリン投与.

IV 補足

1 出血性合併症への対応

クラス I

- 1 出血性合併症に対する一般の救急処置.
- 2 ワルファリン投与中の出血性合併症の重症度に応じたワルファリン減量または中止（重症度が中等度か重度）と必要に応じたビタミンK投与.
- 3 ヘパリン投与中の出血性合併症の重症度に応じたヘパリン減量や中止，および硫酸プロタミンによる中和.

クラス II a

- 1 早急にワルファリンの効果を是正する必要がある場合の新鮮凍結血漿や乾燥ヒト血液凝固第Ⅸ因子複合体製剤の投与.

是正効果は乾燥ヒト血液凝固第Ⅸ因子複合体製剤の方がはるかに優れているが，保険適用外である.

- 2 乾燥人血液凝固第Ⅸ因子複合体製剤（保険適用外）によっては正されたPT-INRの再上昇を避けるための，乾燥ヒト血液凝固第Ⅸ因子複合体製剤とビタミンK併用投与.

クラス II b

- 1 早急にワルファリンの効果を是正する必要がある場合の，遺伝子組み換え第Ⅶ因子製剤（保険適用外）の投与.

2 抜歯や手術時の対応

クラス I

なし

クラス II a

- 1 至適治療域にPT-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.
- 2 抗血小板薬の内服継続下での抜歯.
- 3 至適治療域にPT-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白内障手術.
- 4 抗血小板療法継続下での白内障手術.

クラス II a'

- 1 消化管内視鏡による観察時の抗凝固療法や抗血小板

療法の継続（エビデンスレベルC）. 生検などの低危険手技時もポリペクトミーなどの高危険手技時もワルファリンを中止ないし減量しPT-INRを1.5以下に調整（エビデンスレベルC）. 低危険手技時の抗血小板薬の休薬期間はアスピリンで3日間，チクロピジンで5日間，両者の併用で7日間，高危険手技時の抗血小板薬休薬期間はアスピリンで7日間，チクロピジンで10～14日間（エビデンスレベルC）. 血栓症や塞栓症のリスクの高い症例ではヘパリンによる代替療法を考慮.

- 2 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.
- 3 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やペースメーカー植込み術での大手術に準じた対処.
- 4 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. ヘパリン（1.0～2.5万単位/日程度）を静注もしくは皮下注射し，リスクの高い症例では活性化部分トロンボ時間（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，PT-INRが治療域に入ったらヘパリンを中止する.
- 5 大手術の術前7～14日からのアスピリン，チクロピジンおよびクロピドグレルの中止，3日前からのシロスタゾール中止.
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.
- 6 緊急手術時の出血性合併症時に準じた対処.

クラス III

- 1 抗血栓療法の中断.
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.

3 妊娠時の抗血栓療法

クラス I

- 1 リスクファクターのない，深部静脈血栓症の既往のある妊娠症例における，出産までの経過観察と産後4～6週間のワルファリン投与.

クラス II b

- 1 リスクファクターを持ち（先天性、後天性の血液異常など）、深部静脈血栓症の既往のある女性が妊娠した場合の妊娠中から低分子ヘパリンまたは中等度に調節した未分画ヘパリンの予防的投与と、産後4～6週間のワルファリン投与。
- 2 深部静脈血栓症の既往のあるすべての症例における産前・産後の弾性ストッキングの着用。
- 3 長期間のワルファリン療法が必要な患者が妊娠を希望する場合の、ワルファリン療法から用量調節したヘパリン療法に変更しての計画的妊娠。あるいは、妊娠反応の頻回検査による妊娠の早期把握による速やかなワルファリンから用量調節したヘパリン療法

への変更。

4 抗血小板療法と消化管合併症

クラスI

- 1 アスピリン投与を必要とする高リスク症例*では、消化管合併症の予防を検討する。

*高リスク：消化管潰瘍の既往、高齢、アスピリン以外の抗血小板薬、あるいは抗凝固療法を併用する場合、ステロイド、非ステロイド性消炎鎮痛薬（non-steroidal anti-inflammatory drug）投与を必要とする場合。



血液凝固モニタリング検査 コアグチェック XS



経口抗凝固療法モニタリングの新しいスタンダード

コアグチェック XSを用いることにより、検査室を持たない開業医、診療施設、在宅医療の現場で、PT-INR測定をその場で、迅速に測定することができます。このことにより、PT-INR検査が、より身近になりました。

- 迅速測定**
 測定時間は、約1分です。
 診療前、診療中に測定結果が得られます。
- 簡単操作**
 試験紙タイプの試薬で簡単測定
 どなたでも測定が可能です。
- 少量の血液で測定可能**
 指先の穿刺から得られた全血(>10 μ L)で測定が可能です。
 抗凝固剤入りの試験管に採血する必要がありません。

承認番号: コアグチェック XS 13B1X00201000038
 ロシュ PT テストストリップ 21900AMX00266000

コアグチェック XS | [取り扱い](#) | [製品仕様](#)

取り扱い



コアグチェック XS測定手順
コアグチェック XSは簡単・迅速測定ができます。

はじめに、コアグチェック XS、試験紙容器、穿刺器具を手元に用意します。
 試験紙と同じロットのコードチップが本体に挿入されていることを確認します。

Step 1



電源をいれ、試験紙を容器から取り出し挿入します。

Step 2



指先を穿刺し、試験紙の滴下部に直接指先から滴下します。(10 μ L以上)

Step 3



十分な血液が滴下されると測定が開始されます。自動精度管理チェックの正常な結果が出た後に実際の測定が開始されます。

Step 4



測定終了後、結果が表示されます。(INR、%、秒を表示可能)

製品仕様

コアグチェック XS 製品仕様

温度範囲	18℃ ~ 32℃
------	-----------

相対湿度と標高	10 - 85% (結露なきこと) - 4300m
位置	平らで振動のない面か、ほぼ水平になるよう持って測定
測定範囲	INR : 0.8 - 8.0
メモリー	100件 日付・時刻付きデータ
測定時間	約1分
電源	単四形 アルカリ乾電池 4本
大きさ	138 x 78 x 28 mm
重さ	127g(電池をのぞく)

検体

検体種別	新鮮な毛細血管または、血液凝固未阻止の静脈血
検体量	10µl 以上

ロシュ PT テストストリップ 製品仕様

ISI	約1.0
ヘパリン感受性	未分画ヘパリン:1 I.U/ml、低分子ヘパリン:2axa.U/ml まで影響なし
精度管理	それぞれの試験上で検体測定と同時に実施(OS2C)

製品名	包装規格	貯法
コアグチェック XS	1台	室温
ロシュ・PTテストストリップ 2 X 24	2 X 24枚	室温
コアグチェック XS PTコントロール	4本	2 - 8℃
ソフトクリックス プロ	1本	室温
ソフトクリックス プロ用ランセット	200本	室温

札幌厚生病院循環器科

抗凝固作用、抗血小板作用を持つ各抗血栓薬の術前休薬期間について

血小板の寿命期間は約10日間を考慮

抗血栓薬	作用機序	休薬期間
アスピリン (バイアスピリン、 パファリン81)	COX-1阻害によりTXA2の合成を阻害、阻害作用が不可逆的で、効果は血小板の寿命期間を通じて持続。	7日間(～10日間)
塩酸チクロピジン (パナルジン) 硫酸クロピドグレル (プラビックス)	ADPによる受容体を介したアデニレートシクラーゼの活性抑制を阻害し、血小板内のcAMPを増加させ、その為遊離Ca ²⁺ 濃度が抑制され各種血小板凝集惹起因子による凝集反応の抑制。阻害作用が不可逆的で、効果は血小板の寿命期間を通じて持続。	7日間(～10日間、 米国における添付文書は10～14日間)
イコサペント酸エチル(EPA) (エパデール)	血小板膜リン脂質のEPA含量を増加させ、血小板膜からのアラキドン酸代謝を競合的に阻害し、TXA2産生を抑制。血小板膜中の脂質含量の変化に1～2週間かかる為、効果は血小板の寿命期間を通じて持続。	7日間(～10日間)
ジピリダモール (ペルサンチン、 アンギナール)	PGI2(プロスタサイクリン)の放出促進、作用増強及びTXA2の合成抑制、また血小板内cAMPホスホジエステラーゼ、cGMPホスホジエステラーゼ活性を抑制等。阻害作用は可逆的であり、血中半減期は約1.7時間。	1日(～2日間、徐放錠に関しては成分が 残存する可能性あり)
シロスタゾール (プレタール)	血小板のPDE III活性を選択的阻害によるcAMPの増加。阻害作用は可逆的であり、血中半減期は18時間(β相)。	2日間
ベラプロストナトリウム (プロサイリン、ドルナー)	PG受容体を介した、アデニレートシクラーゼ活性化によるcAMPの増加。受容体作動薬で、血中半減期は1.11時間また反復投与による蓄積性は認められない。	1日
塩酸サルボグレラート (アンプラーグ)	5-HT ₂ (セロトニン-2)受容体の拮抗的阻害。拮抗的受容体阻害で、投与12.5時間後には抗血小板作用が消失。	1日
リマプロストα-デクス (オパールモン、プロレナール)	PG受容体を介した、アデニレートシクラーゼ活性化によるcAMPの増加。血中半減期は7時間(ラット)。	1日
ワーファリン	ビタミンK作用に拮抗し肝臓におけるビタミンK依存性血液凝固因子(プロトロンビン、第VII、	3～5日間、PT-INR やトロンボテストで確

ワーファリン・メモ へ	第IX、第X因子)の生合成を抑制、また本薬によって血中に遊離するPIVKAが増加する事により、抗凝血作用及び抗血栓形成作用を持つ。血中半減期は約36時間で抗凝血効果は投与後12～24時間目に発現し、48～72時間目迄持続する。	認のこと
----------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------

札幌厚生病院循環器科ホームページ <http://www.gik.gr.jp/~skj/>

以下に示す抗凝固薬・抗血小板薬の休薬(薬を飲まない)期間は、種々の関連ガイドラインを参考に当施設で設定したものです。この休薬期間は検査当日までに必要な休薬日数です。

当施設では、休薬期間が短い場合、出血のリスクが高まるため原則として生検(組織検査)いたしません。生検が必要となった場合、休薬した上で後日再検査となることがあります。

薬名の横に記載のないものは4日間(検査当日含む)、それ以外は記載のとおり休薬日数(検査当日含む)です。検査後、生検を行った場合は、検査翌日まで休薬を続けていただきます。(主治医の指示がある場合や検査の状況によっては変更する場合があります。)また、生検を行わなかった場合は、検査当日より服薬再開となります。

※但し、パナルジン[®]を内服している方で、他の抗凝固薬・抗血小板薬を併せて内服している場合は、両方のお薬について8日間(検査当日含む)の休薬が必要となります。

ア アイタント	オ オールパールン	ス スプラン
アジリース	オトゼニン	スミドルミン
アストプレン	オパプロスモン	
アスピリン	オパルモン	セ セオアニン
アスファネート	オプチラン	セナプロスト
アテロバン	オペタール	ゼフロプト
アトランチン		セルボン
アルファトン	カ ガイダジン	ゼンアスピリン
アレファリン	カルコラ	
アンアンギ	カルナコール	ソ ソーパー 6日間
アンギクロメン	カルミオジン	ソラブリン
アンギナール		ソルミラン
アンサチュール	ク グリオスチン	ソロゾリン 6日間
アンプラーグ	クレスエパ	
アンプレート 6日間	グロント	タ タンタリック
		ダイアルミネート
イ イコサエート	ケ ケタス	
イコペント		チ チアスマリン
イコサペント酸エチル	コ コートリズム	チクピロン 6日間
イスキア	コメリアン	
イセファン	コロナモール	テ テンサール
イパラジン 6日間	コロンメン	
イブジラスト	コンゼップ	ト トーモル
イルテップ		トラバス
イワペント	サ サポテラA	トラピィ
EPAエチル	サモファロン	トラピジャスト
E. A. C	サリチゾン	トラピジル
	サルボグレラート	トラピロイド
エ エクパール	サンスポミン	トルクシール
エジェンヌ	サンペル	ドルナー
エステルノール		ドルナリン
エナゼック	シ シーレーン	トレッター
エパキャップソフト	シスレコン	ドロビット
エパデール	ジピラモール	
エパデールS	ジピリダモール	ナ ナサチーム
エパフィール	ジピリダン	ナルコルト
エパラ	シフノス	
エパロース	ジラゼアン	ニ ニチアスピリン
エバンド	ジラゼミン	ニチステート 6日間
エメラドール	ジルベンダー 6日間	ニチリダモール
エラミント	シロシナミン	ニトギス
エルモダン	シロスタゾール	
	シロステート	ネ ネオピジン 6日間
	シロスメルク	
	シロスレット	ノ ノンソル
	シンセロール	

ハ	バイアスピリン		ヘ	ペオナール		ラ	ラナカート	
	パチュナ	6日間		ベストルナー			ラノミン	
	パッサミン			ベプラリード		リ	リサチリン	
	パナピジン	6日間		ベラストリン			リポネス	
	パナルジン	6日間		ベラドルリン			リマブロスアルファデックス	
	パージェリー			ベラプロストナトリウム			リマルモン	
	パファリン81			ペルカラート			リリット	
	パムゼン			ペルサンチン		ル	ルペノール	
	パラクロジン	6日間		ペルサンチンL			ルーカス	
	パンジール			ヘルスサイド		ロ	ロコクリン	
ヒ	ピエテネール	6日間		ヘルスチスタン			ロコジル	
	ピオエパン			ヘルツドル			ロコルナール	
	ピクロジン	6日間		ベルナーク			ロタゾナ	
	ピクロナジン	6日間		ベルナール			ロベタール	6日間
	ピシミドン	6日間		ペルパリン			ロンドリン	6日間
	ピジミドール			ペルミルチン		ワ	ワルファリンK	
	ピナデール			ペルラー			ワルファリンカリウム	
	ピーチロン	6日間		ペンセリン			ワーファリン	
	ヒポス		ホ	ホルダゾール			ワーリン	
	ピリダモチン		マ	マイトジン	6日間			
	ピロアン		ミ	ミニマックス				
フ	ファモター		メ	メタパス				
	ファルロジン	6日間		メトロポリン				
	ファンテゾール			メルブラール				
	プゼラン		モ	モメントール				
	プラテミール		ヤ	ヤトリップ				
	プラビックス		ヨ	ヨウリダモール				
	プレスタゾール							
	プレタゾール							
	プレタール							
	プレタミラン							
	プレトモール							
	フレニード							
	プレラジン							
	プロサイリン							
	プロジックス							
	プロシテル							
	プロスタリン							
	プロスナー							
	プロドナー							
	プロバコール	6日間						
	プロルナー							
	プロレナール							

平成21年3月13日更新

総合検査報告書

003-13(021) (最終報告) P. 顧客コード
 2-01(2) 013527
 国分寺 診療所 様
 氏名 579
 カルテ No. 年齢 外来
 採取日 10年 1月21日 科名 内科
 採取時間 病棟
 受付日 10年 1月21日 階数
 報告日 10年 1月21日 検体No. 01402450
 検体材料 S E PR ml/
 検体情報 乳ビ 溶血 食事 後180分

項目名	測定値	単位	基準値
総蛋白	7.3	g/dl	6.7~8.3
アルブミン	4.1	g/dl	3.8~5.3
A/G			1.1~2.0
蛋白分画			
アルブミン		%	62.0~72.0
α ₁ グロブリン		%	2.0~3.0
α ₂ グロブリン		%	5.0~9.0
βグロブリン		%	7.0~11.0
γグロブリン		%	11.0~20.0
TTT		U	4.0以下
ZTT		U	2.0~12.0
AST(GOT)	28	IU/l/37°C	10~40
ALT(GPT)	16	IU/l/37°C	5~45
LD(LDH)	268	IU/l/37°C	120~240
総ビリルビン	0.7	mg/dl	0.2~1.2
直接ビリルビン		mg/dl	0.0~0.2
間接ビリルビン		mg/dl	0.2~1.0
ALP	298	IU/l/37°C	100~325
γ-GT(γ-GTP)	56	IU/l/37°C	M 80以下 F 30以下
LAP		IU/l/37°C	M 45~81 F 37~81
コリンエステラーゼ		IU/l/37°C	M 234~493 F 200~452
CK(CPK)	72	IU/l/37°C	M 60~279 F 40~150
血清アミラーゼ	105	IU/l/37°C	40~122
尿アミラーゼ		IU/l/37°C	65~840
尿素窒素(UN)	20.4	mg/dl	8.0~20.0
クレアチニン	1.07	mg/dl	M 0.61~1.04 F 0.47~0.79
尿酸(UA)	5.5	mg/dl	M 3.8~7.0 F 2.5~7.0
ナトリウム(Na)	143	mEq/l	137~147
クロール(Cl)	107	mEq/l	98~108
カリウム(K)	4.6	mEq/l	3.5~5.0
カルシウム(Ca)		mg/dl	8.4~10.4
無機リン		mg/dl	2.5~4.5
マグネシウム		mg/dl	1.9~2.5
血清鉄		μg/dl	M 50~200 F 40~180
TIBC		μg/dl	M 270~425 F 270~440
UIBC		μg/dl	M 140~330 F 150~385
総コレステロール	182	mg/dl	120~219
LDL-コレステロール	114	mg/dl	65~139
HDL-コレステロール	40	mg/dl	M 40~85 F 40~95
TG(中性脂肪)	95	mg/dl	30~149
リン脂質		mg/dl	150~280
遊離脂肪酸		mEq/l	0.10~0.90
β-リポ蛋白		mg/dl	230~650
グルコース		mg/dl	70~109
HbA1c		%	4.3~5.8
グリコアルブミン		%	12.3~16.5
CRP定性			(-)
CRP定量	0.88	mg/dl	0.30以下
RA			(-)
ASO		IU/ml	200以下
RAPA(RAHA)		倍	40倍未満
HBs抗原(凝集法)		倍	8倍未満
HBs抗体(凝集法)		倍	8倍未満
RPR法定性			(-)
T.P抗体法定性			(-)

保点情報 実施料 182点

検査責任者 検査センター長 上遠野 延行
 三菱化学メディエンス
 多摩 サービス・オフィス
 医療機関用 03-5994-2111

総合検査報告書

003-13(021) (最終報告) P. 顧客コード
 2-01(2) 0135
 国分寺 診療所 様
 氏名 579
 カルテ No. 年齢 内科
 採取日 10年 1月21日 病棟
 採取時間 階数
 受付日 10年 1月21日 検体No. 0140245
 報告日 10年 1月21日 ID
 検体材料 S E PR ml/
 検体情報 乳ビ 溶血 食事 後180分

項目名	測定値	単位	基準値
白血球数	7900	/μl	3300~9000
赤血球数	441	×10 ¹² /μl	M 430~470 F 380~420
ヘモグロビン	13.3	g/dl	M 13.5~16.5 F 11.5~15.5
ヘマトクリット	42.6	%	M 39.7~47.7 F 34.8~44.8
血小板数	26.9	×10 ⁹ /μl	14.0~34.0
MCV	97	fl	85~110
MCH	30.2	pg	28.0~34.0
MCHC	31.2	%	30.2~35.0
網状赤血球		%	4~15
NEUT		%	40.0~75.0
STAB		%	1.0~7.0
SEG		%	34.0~70.0
LYMPH		%	18.0~45.0
MONO		%	2.0~10.0
EOSINO		%	0.0~8.0
BASO		%	0.0~2.0
A-Lymph		%	0.0
MBL		%	0.0
PRO		%	0.0
MYELO		%	0.0
META		%	0.0
EBL		個	0
プロトロンビン時間(P.T)	24#	秒	70~110
活性	34.1	秒	9.9~12.0
コントロール	12.1	秒	
INR	2.44		0.85~1.1
APTT		秒	25.0~35.0
コントロール		秒	
トロンボテスト		TT	% 70以上
フィブリノーゲン		FIB	mg/dl 155~410
蛋白定量		部分尿	mg/dl 10以下(参考)
糖定量		部分尿	mg/day 20~120
蛋白定性		蛋白	(-)
糖定性		糖	(-)
ウロビリノーゲン定性		ウロゲ	(±)
ビリルビン定性		ビリル	(-)
ウロビリニン定性		ウロビ	(-)
pH		pH	4.5~8.0
比重		比重	1.006~1.030
尿中ケトン体		ケトン	(-)
潜血反応		潜血	(-)
赤血球			
白血球			
尿 扁平上皮			
粘液			
沈 細菌			
渣 酵母			
便中Hb(ラテックス)			(-)

検査責任者 検査センター長 上遠野 延行
 三菱化学メディエンス
 多摩 サービス・オフィス
 医療機関用 03-5994-2111

22.3.20