

報告

2021 年度 Lehmann プログラム成果報告

抗血栓薬服用中の患者における 消化管出血時の薬剤選択に関わった症例

横井裕一^{1,2}, 古田 巧^{3*}, 村木優一⁴

¹ マルゼン薬局株式会社

² 京都薬科大学 Lehmann プログラム修了生

³ 京都薬科大学 薬化学分野

⁴ 京都薬科大学 臨床薬剤疫学分野

問題点 (P) : 冠動脈ステント留置術を受けた患者に対し, 抗血小板薬二剤併用療法 (DAPT) が 3 年間続けられていた. その後, 血便を認め, 出血が 3 日間続いた. そのため, 抗血小板薬二剤併用療法の継続の必要性, 休薬期間を医師より相談された.

評価 (A) : 日本版高出血リスクと DAPT スコアで評価し, 継続することは出血のリスクが高く, 抗血小板薬単剤治療 (SAPT) への変更が妥当と考えた. また, 手術前休薬期間の目安を参考にして 1 週間の休薬が必要であると考えた.

実施内容 (P) : 抗血栓薬を 1 週間休薬し, 再開時には DAPT から SAPT へ変更するよう医師に提案し, 受け入れられた.

成果 (O) : 血便は休薬後 1 週間で改善した. SAPT に変更後, 血便等の消化管出血を認めず, 安定して治療を継続できている. 漫然と処方されていた DAPT を医師と協議することで SAPT への変更を行うことができた.

キーワード : 抗血栓薬, 消化管出血, 抗血小板薬二剤併用療法

受付日 : 2022 年 3 月 15 日, 受理日 : 2022 年 3 月 25 日

症例の背景

患者 : 80 歳代男性, 要介護 3, 在宅患者
現病歴 : 高血圧症, 高尿酸血症, 骨粗鬆症

既往歴 : 非弁膜症心房細動 (8 年前), ペースメーカー留置術 (6 年前), 安定冠動脈疾患 (4 年前), 経皮的冠動脈形成術 (percutaneous coronary intervention: PCI) (3 年前)

内服薬 :

アスピリン・ランソプラゾール配合錠

1 錠 (1 日 1 錠)

クロピドグレル硫酸塩錠 75 mg

* 連絡先 :

〒 607-8414 京都市山科区御陵中内町 5
京都薬科大学 薬化学分野

1錠 (1日1錠)
 ワルファリンカリウム錠 1mg
 2錠 (1日2錠)
 アゾセמיד錠 30mg
 1錠 (1日1錠)
 エプレノン錠 25mg
 1錠 (1日1錠)
 フェブキソスタット錠 20mg
 1錠 (1日1錠)
 ニフェジピン徐放錠 10mg
 1錠 (1日1錠)
 1日1回 朝食後
 アレンドロン酸ナトリウム水和物経口ゼリー
 剤
 35mg 1包 (1日1包)
 1週間に1回 起床時

3年以上経過していた。6か月前に薬が多いと患者から薬剤師に相談があり、医師にSAPTへの変更を提案したが経過観察となっていた。今回、血便を認め、3日間出血も続いているため、医師より出血時の抗血小板薬および抗凝固薬の休薬期間と本患者の投与薬剤で中止できるものはないかとの相談を受けた。そのため、医師にアスピリン・ランソプラゾール配合錠、クロピドグレル硫酸塩錠 75mg、ワルファリンカリウム錠 1mgを1週間程度休薬することを提案し、経過観察することとなった。

血便は休薬後1週間で改善し、SAPTに変更するため、アスピリン・ランソプラゾール配合錠の中止を提案し、ランソプラゾール腸溶性口腔内崩壊錠 15mgに変更となった。また、クロピドグレル硫酸塩錠 75mg、ワルファリンカリウム錠 1mgは再開となり、血便等の消化管出血を認めず、安定している。

症例の臨床経過

本症例は、PCI後にDAPTが開始されており、

項目	結果	項目	結果	項目	結果
AST (U/L)	37	総chol (mg/dL)	175	MCV (fL)	102 ↓
ALT (U/L)	19	HDL (mg/dL)	36 ↓	MCH (pg)	31.7
ALP (U/L)	441 ↑	eGFRcreat (mL/min)	45.4	MCHC (%)	31.1 ↓
ChE (U/L)	163 ↓	WBC (×10 ³ /μL)	5.6	PLT (×10 ⁴ /μL)	15.7
総蛋白 (g/dL)	8.8 ↑	RBC (×10 ⁶ /μL)	3.9 ↓	PT-INR	1.75
アルブミン (g/dL)	3.7 ↓	Hb (g/dL)	12.4 ↓		※↑:基準値より上
TG (mg/dL)	98	Ht (%)	39.8		※↓:基準値より下

図1 出血時における採血結果

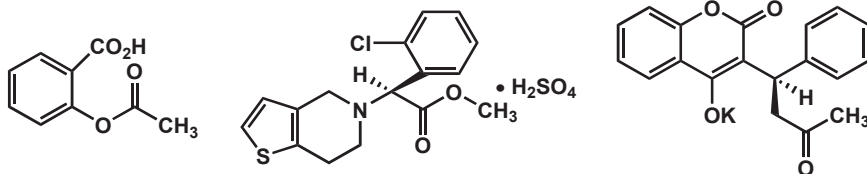


図2 アスピリン (左), クロピドグレル硫酸塩 (中央), ワルファリンカリウム (右) の構造式

考察

急性冠症候群 (acute coronary syndrome: ACS) は、動脈硬化により冠動脈に形成された冠動脈粥腫 (プラーク) の表面を覆っている内膜が破綻し、血栓が形成されることで冠動脈が閉塞し、急性心筋虚血を呈する病態である。ACS の治療では、冠動脈閉塞による心筋梗塞を回避するため、早急に PCI が行われ、DAPT が開始される。アスピリンと P2Y₁₂ 受容体拮抗薬による DAPT は STARS 試験においてステント血栓症の予防に有効性を示した¹⁾ ため、PCI 後の標準治療となっている。一方、DAPT の継続期間については多くの検討が行われてきた。

DAPT の投与期間は、日本版高出血リスク (high bleeding risk: HBR)²⁾ や DAPT スコア³⁾ などで推奨期間が示されている。また、過去の臨床試験のメタ解析において、長期間の DAPT は短期間の DAPT に比較して出血リスクの増

主要項目

低体重・フレイル男性 (< 55 kg, 女性 < 50 kg)
CKD (eGFR 高度低下、透析、eGFR < 30 mL/分/1.73 m ²)
貧血 (ヘモグロビン値 < 11 g/dL)
抗凝固薬の長期服用
末梢血管疾患 (PVD)
非外傷性出血の既往
脳血管障害 (6ヶ月以内の中等度または重度の虚血性脳卒中など)
血小板数減少症 (血小板数 < 100 × 10 ⁹ L)
活動性悪性腫瘍
門脈圧亢進症を伴う肝硬変
慢性的出血性素因
DAPT 期間中の延期不可能な大手術
PCI 施工前 30 日以内の大手術または大きな外傷

副次項目

年齢 (75 歳以上、特に 80 歳以上)
CKD (eGFR 中等度以下 eGFR 30~59 mL/分/1.73 m ²)
軽度貧血 (ヘモグロビン値 11~12.9 g/dL)
NSAIDs、ステロイド服用
脳血管障害 (主要項目に該当しない虚血性脳卒中の既往)

図 3 日本版 HBR 評価基準における主要項目および副次項目

大と死亡率が有意に増大することが報告されている⁴⁾。そのため、本症例における 3 年以上の DAPT の妥当性を日本版 HBR と DAPT スコアを用いて検討した。日本版 HBR では、PCI 後 1 年以内の大出血のリスクが 4% 以上、もしくは頭蓋内出血が 1% 以上となる場合を「高出血リスク」(HBR) と定義し、リスク因子が列挙された判定基準の主要項目が 1 つ以上、または副次項目が 2 つ以上該当すれば、HBR と判定する (図 3)。本症例は、主要項目の「抗凝固薬の長期服用」の 1 つに該当し、副次項目の「年齢、慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD)、軽度貧血」の 3 つに該当するため、HBR と判定される。HBR と判定した場合、経口抗凝固薬 (oral anticoagulant: OAC) を服用している患者では、PCI 後の 2 週間以内に OAC と DAPT を開始し、退院後は OAC と P2Y₁₂ 受容体拮抗薬による治療を 12 か月実施した後、OAC 単独による治療が推奨されている²⁾ (図 4)。一方、DAPT スコアでは、図 5 に示す 9 種類の項目で評価し、2 点以上で長期間、2 点未満で標準な治療期間 (12 か月) 投与する。本症例では、年齢 75 歳以上 (-2 点)、PCI または心筋梗塞の既往 (1 点) が該当し、合計 -1 点であり、12 か月の治療期間が推奨される。以上のことから、本症例では出血の有無に関わらず、DAPT から SAPT への薬剤師による処方変更の提案は妥当であると考えられる。

本症例では、SAPT に変更する際、アスピリンを中止し、クロピトグレルのみとした。SAPT に変更する際の薬剤の選択は、多くの臨床試験で検討されており現在も議論が続いている^{5,6)}。低用量アスピリンは、禁忌がないかぎり無期限に経口投与可能とされている²⁾ 一方で、出血などのリスクが増加することも報告されている⁷⁾。そのため、最近では低用量アスピリンによる消化管出血のリスクを軽減し、血栓イベントリスク抑制効果を維持するために DAPT

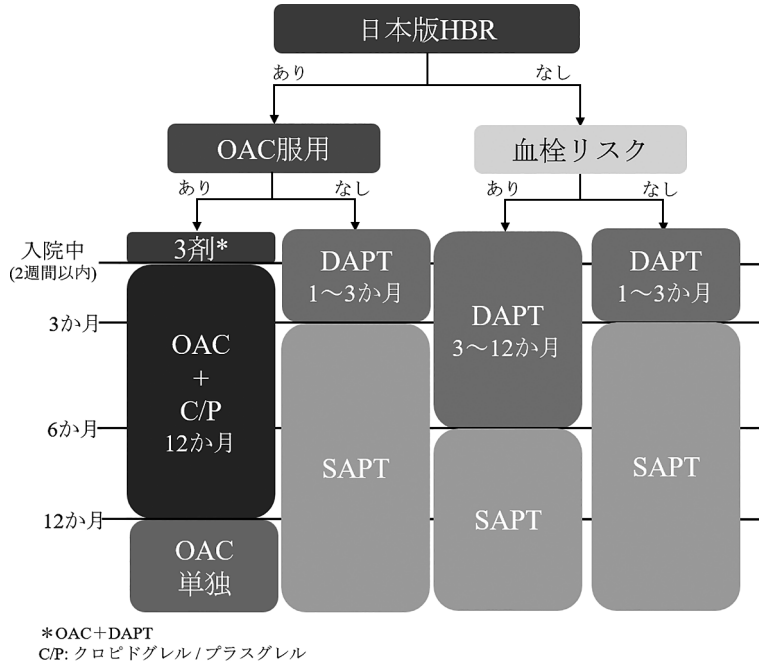


図4 HBRを考慮したPCI施行後の抗血栓療法

年齢 ≥ 75	-2点
年齢 65~<75	-1点
年齢 < 65	0点
喫煙	1点
糖尿病	1点
心筋梗塞	1点
PCIまたは心筋梗塞の既往	1点
パクリタキセル溶出性ステント	1点
ステント径3 mm未満	1点
心不全またはLVEF30%未満	2点
静脈グラフトステント	2点

図5 DAPTスコア

心不全	1点
高血圧	1点
年齢 ≥ 75歳	1点
糖尿病	1点
脳梗塞やTIAの既往	2点

図6 CHADS₂スコア

終了後にアスピリンではなく、P2Y₁₂受容体拮抗薬を継続するSTOPDAPT-2試験などの臨床試験が報告されている⁶⁾。また、P2Y₁₂受容体拮抗薬であるクロピドグレルは、アスピリンに比べて出血リスクが低いことが報告されている⁸⁾。以上を踏まえて、クロピドグレルへの変更は薬剤師による介入として妥当であると考えられる。

さらに、本症例では、既往歴に非弁膜症心房細動があり、OACであるワルファリンカリウム

を服用していたため、妥当性を評価した。非弁膜症心房細動における国際標準比 (international normalized ratio: INR) の目標値は、CHADS₂スコアにより評価される⁹⁾ (図6)。本症例では、高血圧1点、年齢 ≥ 75歳1点の合計2点となった。この時の目標値は1.6 ~ 2.6であり、消化管出血時に直近のINRは1.75であったことから目標値範囲内に収まっているため、ワルファリンカリウムが消化管出血の要因となる可能性は少ないと考える。

本症例における休薬期間は、抗血小板薬・抗凝固薬の手術前休薬期間の目安 (出血リスクが高い手術等)を確認した¹⁰⁾。アスピリン腸溶錠は7~14日、クロピドグレル硫酸塩は7~14日、

ワルファリンカリウムは3～5日が目安とされ、血便時の休薬期間の記載はなく、1週間の休薬を提案したが、改善したため問題ないとする。

本症例の成果

漫然と処方されていたDAPTを医師と協議することでSAPTへの変更を行うことができた。今後は、出血などの副作用を未然に防ぐため、出血リスクなどを薬剤師として正しく評価し、適切なタイミングで医師と協議し、処方提案を積極的に行うことが必要である。

Lehmannプログラムを振り返って

これからの薬局薬剤師は、各学会の認定・専門薬剤師を取得することが求められている。そのなかで一番のハードルとなるのは、症例報告書の作成である。症例報告書の作成方法を学びたいと考え、本プログラムを受講することにした。

最初に苦労したのはジャーナルクラブだった。いままで、大学などで開催されていた論文抄読会には多く参加してきたが、論文の選定、内容、発表スライドの検討などを全て最初から最後まで行うのは初めての経験だった。また、チームのメンバーとのオンライン上でのミーティングが行われ、慣れていないこともあり、非常に苦労した。しかし、私の質問に対して親身に対応してくれたメンバーには大変感謝している。

症例検討会に向けた準備では、殆どを三次資料に頼っていたため、一次資料の検索にとっても苦労した。予め用意された論文を読むことは、ジャーナルクラブで学んだが、実際に自らが検索して見つかった論文が必要としている内容な

のかを判断することにとっても苦労した。

ジャーナルクラブ、症例検討会に向けた準備の何れにおいても、何もない状態から作成することの難しさを学んだ。今回の経験を今後の薬剤師人生や後輩の指導に生かして行きたいと考えている。

【引用文献】

- 1) Martin B. Leon, Donald S. Baim, Jeffrey J. Popma, Paul C. Gordon, Donald E. Cutlip, Kalon K.L. Ho, Alex Giambartolomei, Daniel J. Diver, David M. Lasorda, David O. Williams, Stuart J. Pocock, Richard E. Kuntz for the Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. stent anticoagulation restenosis study investigators. *N. Engl. J. Med.* **1998**, 339(23), 1665–1671.
- 2) 日本循環器学会. 2020年JCSガイドライン フォーカスアップデート版 冠動脈疾患患者における抗血栓療法 https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/04/JCS2020_Kimura_Nakamura.pdf (閲覧日 2022年1月3日).
- 3) Robert W. Yeh, Eric A. Secemsky, Dean J. Kereiakes, Sharon-Lise T. Normand, Anthony H. Gershlick, David J. Cohen, John A. Spertus, Philippe Gabriel Steg, Donald E. Cutlip, Michael J. Rinaldi, Edoardo Camenzind, William Wijns, Patricia K. Apruzzese, Yang Song, Joseph M. Massaro, Laura Mauri, DAPT Study Investigators. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA.* **2016**, 315(16), 1735–1749.
- 4) Tullio Palmerini, Umberto Benedetto, Letizia Bacchi-Reggiani, Diego Della Riva, Giuseppe Biondi-Zoccai, Fausto Feres, Alexandre Abizaid, Myeong-Ki Hong, Byeong-Keuk Kim, Yangsoo Jang, Hyo-Soo Kim, Kyung Woo Park, Philippe Genereux, Deepak L Bhatt, Carlotta Orlandi, Stefano De Servi, Mario Petrou, Claudio Rapezzi, Gregg W. Stone. Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* **2015**, 385(9985), 2371–2382.
- 5) Joo-Yong Hahn, Young Bin Song, Ju-Hyeon Oh, Deok-

- Kyu Cho, Jin Bae Lee, Joon-Hyung Doh, Sang-Hyun Kim, Jin-Ok Jeong, Jang-Ho Bae, Byung-Ok Kim, Jang Hyun Cho, Il-Woo Suh, Doo-Il Kim, Hoon-Ki Park, Jong-Seon Park, Woong Gil Choi, Wang Soo Lee, Jihoon Kim, Ki Hong Choi, Taek Kyu Park, Joo Myung Lee, Jeong Hoon Yang, Jin-Ho Choi, Seung-Hyuk Choi, Hyeon-Cheol Gwon, SMART-DATE investigators SMART-DATE investigators. 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. **2018**, 391(10127), 1274–1284.
- 6) Hirotooshi Watanabe, Takenori Domei, Takeshi Morimoto, Masahiro Natsuaki, Hiroki Shiomi, Toshiaki Toyota, Masanobu Ohya, Satoru Suwa, Kensuke Takagi, Mamoru Nanasato, Yoshiki Hata, Masahiro Yagi, Nobuhiro Suematsu, Takafumi Yokomatsu, Itaru Takamisawa, Masayuki Doi, Toshiyuki Noda, Hideki Okayama, Yoshitane Seino, Tomohisa Tada, Hiroki Sakamoto, Kiyoshi Hibi, Mitsuru Abe, Kazuya Kawai, Koichi Nakao, Kenji Ando, Kengo Tanabe, Yuji Ikari, Keiichi Igarashi Hanaoka, Yoshihiro Morino, Ken Kozuma, Kazushige Kadota, Yutaka Furukawa, Yoshihisa Nakagawa, Takeshi Kimura, STOPDAPT-2 Investigators. Effect of 1-month dual antiplatelet therapy followed by clopidogrel vs 12-month dual antiplatelet therapy on cardiovascular and bleeding events in patients receiving PCI: The STOPDAPT-2 randomized clinical trial. *JAMA*. **2019**, 21(24), 2414–2427.
- 7) Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration; Colin Baigent, Lisa Blackwell, Rory Collins, Jonathan Emberson, Jon Godwin, Richard Peto, Julie Buring, Charles Hennekens, Patricia Kearney, Tom Meade, Carlo Patrono, Maria Carla Roncaglioni, Alberto Zanchetti. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. **2009**, 373(9678), 1849–1860.
- 8) Bon-Kwon Koo, Jeehoon Kang, Kyung Woo Park, Tae-Min Rhee, Han-Mo Yang, Ki-Bum Won, Seung-Woon Rha, Jang-Whan Bae, Nam Ho Lee, Seung-Ho Hur, Junghan Yoon, Tae-Ho Park, Bum Soo Kim, Sang Wook Lim, Yoon Haeng Cho, Dong Woon Jeon, Sang-Hyun Kim, Jung-Kyu Han, Eun-Seok Shin, Hyo-Soo Kim, HOST-EXAM investigators. Aspirin versus clopidogrel for chronic maintenance monotherapy after percutaneous coronary intervention (HOST-EXAM): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet*. **2021**, 397(10293), 2487–2496.
- 9) 日本循環器学会. 2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020_Ono.pdf (閲覧日 2022年1月3日).
- 10) 日本循環器学会. 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 2015/10 更新版 https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2009_hori_h.pdf (閲覧日 2022年1月3日).