

平成 24 年度戦略的技術開発委託費
医療機器等の開発・実用化促進のためのガイドライン策定事業
(医療機器に関する開発ガイドライン作成のための支援事業)

プラズマ応用技術分野（プラズマ処置機器）
開発WG報告書

平成 25 年 3 月

独立行政法人 産業技術総合研究所

平成 24 年度 プラズマ応用技術分野（プラズマ処置機器）開発 WG 委員名簿

（五十音順、敬称略、※座長）

氏名	所属
※瀬戸 泰之	東京大学 医学部附属病院 胃食道外科 教授 (日本消化器外科学会理事)
有門 経敏	東京エレクトロン株式会社 開発企画室 フェロー
一瀬 雅夫	和歌山県立医科大学 第二内科 教授 (日本消化器内視鏡学会理事)
内村 英一郎	大阪商工会議所 経済産業部 産学連携コーディネーター
金子 俊郎	東北大学大学院 工学研究科 電子工学専攻 教授
栗原 一彰	株式会社東芝 研究開発センター 主任研究員
清水 伸幸	東京大学 医学部附属病院 胃食道外科 准教授 (座長代理)
戸田 敬一	村中医療器株式会社 常務取締役 業務推進本部長
夏井 睦	練馬光が丘病院 傷の治療センター センター長
丹羽 徹	和歌山県立医科大学 第二内科 助教
浜口 智志	大阪大学大学院 工学研究科 原子分子イオン制御理工学センター 教授
堀 勝	名古屋大学大学院 工学研究科 電子情報システム専攻 教授 工学研究科附属プラズマナノ工学研究センター長 兼任
村山 千明	ウシオ電機株式会社 事業本部 新規開拓室 プロジェクトマネージャ
矢作 直久	慶應義塾大学 医学部 腫瘍センター 教授

開発 WG 事務局

榊田 創	産業技術総合研究所 エネルギー技術研究部門 先進プラズマ技術グループ 研究グループ長
池原 譲	産業技術総合研究所 糖鎖医工学研究センター バイオマーカー検出技術研究開発チーム 研究チーム長

プラズマ応用技術分野（プラズマ処置機器）開発 WG 委員会開催日

第 1 回開発 WG 委員会

開催日 平成 24 年 12 月 13 日（木）

第 2 回開発 WG 委員会

開催日 平成 25 年 1 月 28 日（月）

第 3 回開発 WG 委員会

開催日 平成 25 年 2 月 18 日（月）

目 次

1. 平成 24 年度の実施内容について	1
2. ガイドラインの検討過程	2
2.1 開発 WG 委員会概要	
2.1.1 第 1 回開発 WG 委員会 概要	
2.1.2 第 2 回開発 WG 委員会 概要	
2.1.3 第 3 回開発 WG 委員会 概要	
2.2 調査・分析の結果等	
2.2.1 工学的性能の実証試験結果について	
2.2.2 生物学的効能の実証試験結果について	
3. 開腹外科手術用プラズマ止血装置 開発ガイドラインの考え方	13
4. 平成 24 年度の総括と今後の展望	15

参考資料

1. 第 4 回プラズマ医療・健康産業シンポジウム、第 13 回応用物理学会プラズマエレクトロニクス分科会新領域研究会、文部科学省・新学術領域「プラズマ医療科学の創成」東京拠点会議 合同開催（第 1 回委員会 資料 6）
2. 創傷治癒概論（第 2 回委員会資料 4）
3. 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（第 3 回委員会資料 7）
4. 「平成 24 年度次世代医療機器評価指標検討会（厚生労働省）／医療機器開発ガイドライン評価検討委員会（経済産業省）合同検討会」における「プラズマ応用技術分野・プラズマ処置機器開発 WG」平成 24 年度報告「資料 3－9」

1. 平成 24 年度の実施内容について

平成 24 年3 月9 日（金）に開催された「次世代医療機器評価指標検討会（厚生労働省）／医療機器開発ガイドライン評価検討委員会（経済産業省） 合同検討会」の議決事項、及び平成23 年度プラズマ応用技術分野（プラズマ処置機器）開発WG報告書より、プラズマ技術を取り入れた出血制御目的で使用される医療機器は、既存技術（レーザー、高周波凝固等）に対して、「従来法より低侵襲で、止血処置に伴って生じる創傷が軽減される」、「従来法より瘢痕化が抑制されて、良好な創傷治癒が期待できる」、「代替法がない」等の効果、利点、及び市場性があるとして開発が進められている。

今後、プラズマ技術を取り入れた新規もしくは改良医療機器の開発・製造販売承認申請の増加が予想されることから、今後を見据えた開発のガイドラインが必要であることが確認された。日本が優位性を確保している低温プラズマによる低侵襲の止血技術の実用化（承認）について、そのハードルは特に高くはないこと、医療現場のニーズから早急にかつ着実に進めていくべきであることが提言された。このような状況を鑑みると、プラズマ技術を取り入れた止血デバイス開発のガイドラインを策定する事は、喫緊の課題であると言えるため、優先的に取り上げて進めるべきであると結論される。

以上から、平成 24 年度は、プラズマ処置機器として、低侵襲のプラズマ止血機器に関して、特に「開腹外科手術用のプラズマ止血装置」に関する開発ガイドラインを策定するための試験を実施していくこととなった。

そこで、プラズマ処置の効果効能を定義できる標準的な手法の確立をめざし、生物学的効果効能、リスク評価、工学的効能と生体応答との関連を試験し、これらを行うことで、開発のガイドラインとなる項目の設定を進めて行く。

ガイドライン化を進める上での平成 24 年度の具体的な検討項目：

- 1) プラズマ止血後の病理組織学的解析
プラズマ止血後の創傷治癒プロセスを病理組織学的に評価する。
- 2) プラズマ止血後の糖鎖構造変化の解析
プラズマ照射の有効性評価指標の妥当性を検討するために、プラズマ照射後のサンプルについて、糖鎖構造変化を網羅的に評価する。
- 3) プラズマ止血後の遺伝子発現変化の解析
プラズマ照射の有効性評価指標の妥当性を検討するため、プラズマ照射後のサンプルについての遺伝子発現応答を評価する。
- 4) 装置耐久性試験
積算の処置使用時間以上のプラズマ照射装置の構成部材の耐久性を調べるために、電源、誘電体等の放電特性、及び損傷度合いなどを評価する。

2. ガイドラインの検討過程

2.1 開発 WG 委員会概要

2.1.1 第 1 回開発 WG 委員会 概要

(1) 開催日時：平成 24 年 12 月 13 日（木） 18:30～20:00

(2) 開催場所：東京大学医学部附属病院 管理研究棟 2 階 第一会議室

(3) 出席者

委員：有門経敏、内村英一郎、金子俊郎、栗原一彰、清水伸幸、瀬戸泰之、戸田敬一、
夏井睦、村山千明

経済産業省：早川貴之、苗倉力

国立医薬品食品衛生研究所：植松美幸

医薬品医療機器総合機構：川村智一

産業技術総合研究所：千葉靖典、安野理恵

事務局：榊田創、池原譲、本間一弘（産業技術総合研究所）

(4) 配布資料

資料 1 議事次第

資料 2 委員名簿

資料 3 ガイドライン事業の説明

資料 4 平成 23 年度プラズマ応用技術分野(プラズマ処置機器)開発 WG 報告書

資料 5 平成 24 年度の実施内容について

資料 6 第 13 回応用物理学会プラズマエレクトロニクス分科会新領域研究会、
第 4 回プラズマ医療・健康産業シンポジウム、文部科学省・新学術領域「プ
ラズマ医療科学の創成」東京拠点会議 合同開催

(5) 会議概要

- ・ワーキング委員会開催の挨拶(経済産業省、事務局)
- ・委員の自己紹介、座長選出、座長挨拶、座長代理挨拶
- ・事業の経緯、目的、昨年度の事業概要の説明、今年度の実施内容、進め方等についての説明（事務局）
- ・24 年度の実施内容の事務局側説明；
 - － ガイドライン策定事業の位置づけ：
新規医療機器の薬事法に基づく承認プロセスでは、新規医療機器であるが故に、審査項目・承認基準が明確でない。故に、各企業が設定した項目や基準が、必ずしも承認審査における審査項目・基準(評価指標)と一致しないという状況が発生し、これによって速やかな実用化が妨げられる状況が生じる。これに対し、新規医療機器について予想される

審査項目・承認基準の候補パラメータをあらかじめ検討して明文化する作業は、上記問題点への対策になりうると考えられる。ガイドライン策定事業「プラズマ処置機器開発ワーキンググループ」、プラズマ処置機器開発について、上記趣旨を実施するものである。

- ガイドライン策定事業における指標(開発指標)について：
「厚生労働省通知に基づき、審査機関が医療機器審査の際に活用する評価指標」そのものを作成するものではない。しかしながら、おおよその審査項目・評価基準の参考になりうるものを目標に設定する。
- 開発指標と、今後検討が進められる評価指標を整備する：
両者を整備することで、新しい医療機器の製造販売において、設計・開発、薬事承認のための「安全性試験・有効性・非臨床試験」、治験と進む企業の研究開発の活動において、円滑な進展が促される。
- 平成24年3月9日(金)に開催された「次世代医療機器評価指標検討会(厚生労働省)／医療機器開発ガイドライン評価検討委員会(経済産業省)合同検討会」報告：
第1回、第2回の委員会の調査結果をまとめた内容に関して発表を行った。委員会の調査結果は、1) 将来的に各種プラズマ医療機器のガイドライン化が可能であること、2) 外国に先駆けて早急に進めていくべきであること、3) 低侵襲の止血技術を必要とする医療現場のニーズとして、喫緊の課題として、同技術の実用化が望まれること、4) 実用化・承認において設定すべき評価項目・基準等の設定は困難ではないなどである。
医療現場の多様なニーズ、ガイドライン化による迅速な市場への後押しが求められる課題、日本企業等による優位性が課題、経済効果がある課題、等々の視点に基づき、プラズマ医療関連機器等のガイドライン化と国際標準化研究を関連させて、相補的に進めていくべきであると考えられるとの提言も報告した。
- 今年度の方針(前年度の決定)：
医療においてプラズマが利用される状況は、出血制御の局面に限らず、滅菌、医療用部材の機能付加のためのコーティングなど様々なものが考えられている。その中で、経済効果、あるいは研究開発の進展状況を鑑みて検討を進めた結果、「プラズマを利用した止血デバイスの開発ガイドラインを作成する」という結論となった。今年度は、開腹外科手術用での使用が想定される止血デバイスについて検討し、腹腔鏡などの内視鏡下使用が想定されるデバイスについては、次年度以降に、検討することとする。
- 実施内容：
プラズマ処置装置の開発指標を明確にするため、その効果効能を定義できる標準的な手法を確立する。具体的には 1) プラズマを使用することによる生物学的効果効能(評価)の指針、2) リスクの定義と評価指針、3) 工学的効能と生体応答の関連についての実証試験、を実施する。

以下、質疑応答による。

- プラズマ止血デバイスが開発された場合、処置に伴う障害の程度が当初でどのように違うのか、開腹過程でどの程度の開腹遅延が起こるのかということを、生体への効果効能

の評価軸として捉えることになる。その効果効能軸は、機器装置が改良される毎にこのような生体応答を検討することになる。病理学的に、そして外科学的に検討されている三つの項目を進めて行く。

- 一つは病理組織学的評価。病理標本をいかにしてつくり、どのぐらいの枚数を作り、どのような状況であるかを適宜従来法によって評価する。また、創傷治癒の過程で、糖鎖構造の変化を捉える。更に、遺伝子発現の変化により、創傷の治りやすさ、治りにくさを評価する。以上から、形態的に見た非連続変数で良くなった、悪くなったというところを、遺伝子の発現の多い少ないという連続変数をもって捉えることで評価する。
- 技術的な内容としては装置耐久性試験を行う。積算の処置の使用時間以上でプラズマ照射装置の耐久性等を調べるのが重要になる。
- 医療機器の装置自体のガイドラインなのか、その運用のガイドラインなのか、その両方なのか。
- 例えば電気メスだと熱焼灼なので、設定及びその効果を表すのにワットを単位として利用することでほとんどものが言える。プラズマはそういうわけにいかない。例えば、あるプラズマを照射した場合、がん細胞の増殖が盛んになるし、一方で、アポトーシスを誘発する場合があるなど、バラバラである。照射するプラズマもいろいろあれば、効果の定義は、定性的視点が重視されて定量性を欠き、非常に曖昧なところがある。つまり、プラズマの出力、使用ガス、そういうものを定義するのが大事。そういうものを使ったときに実際に生体側の反応がどうなるかというところを、何らかの定量化できる指標を作らないといけない。
- なぜプラズマなのかというのが理解できない。例えば止血したいのであれば、ポリマーを吹き付けるとかではいけないか。半導体業界はプラズマを使っているが、使いたくて使っているわけではなく必要であるから使用している。導入した当時からダメージが問題である。
- あくまで吹き付ける物は異物になる。そこでは必ず異物を排除する応答が起こる。特に腹中など、外科手術用を想定しているので、それを中心とした異物肉芽腫応答が起こる。その結果、癒着という現象が起こって、そのあと2回目、3回目の手術ができなくなる。できるだけ物理科学的に物を残さず、かつ低侵襲な技術ができることが望まれる。そこで、プラズマを候補として取り上げている。
- 止血のスピードが商品売るに際しては効いてくる。
- プラズマコアグレーターの場合は、血液凝固を起こすことによる効果効能を判定する。そうすると、プラズマコアグレーターの性能はいかに凝固応答を早く、そして固いものを作れるかということになるが、今は指標がない。何を以てプラズマの工学的な性能を定義するかという指標を明確にするのが、このガイドラインで必要なこと。
- アルゴンプラズマコアグレーターを含めた広く捉えた指標になると考えられる。アルゴンプラズマコアグレーターが更なる低侵襲化を期待するのであれば、その軸に合った指標を明確にするというのがこの開発のガイドラインの委員会の仕事である。
- リスクに関する情報としては、例えばリウマチの患者の場合、この人はリウマチがひど

い人ですよ、ひどくない人ですよというときに、手の強張り、関節の変形、発熱等々を鑑みる。プラズマに関して、何をもちて障害の程度が強いか、弱いかを議論していければよい。

- プラズマで、どのぐらいの時間で、どのぐらいの流量の血液だったら凝固できるということが言えればいいのかと思われる。そのために、パワーをどうする、どう設定すればどうなるとか、そういうことが分かってくれば、商品化する際にある程度の役立つ指標になる。
- プラズマデバイスの従来と違うところは、非接触型で、従来のその意味では単位がないものとなる。非接触型で実用化されているアルゴンプラズマコアグレーターは、接触型のように意図した場合、部位の瞬間的な止血がまだ達成されていない状況にあらう。むしろ、アクシデントを軽減するために、10秒以上当てないようにという状況もある。
- 装置の操作性、単純性の例として、着火性能は重要。
- 今のところ HFEC は接触型凝固装置となり、50W以下を目標とするという指針が IEC などではある。非接触型の場合はない。なので、クラス3になっていると考えられる。先生方の知識と技術によってガイドラインを作る事で、認証となることを期待したい。
- 同じパワーでもプラズマの密度は、いろいろ条件によって変わる。そういう意味では、単なるワットだけではいけない。それだけではなくてラジカルなどが効いてくるとすると、それがどの程度あるとか、それが何か必要になってくるかもしれない。
- 来年度、生物学的指標として何が適切か。それから、例えば医療機器の審査のガイドラインになったときに、最も鑑みなければならないものは何としていくのかというのを将来的に検討できるような内容を検討していく。
- 「技術で勝って、事業で負ける」とあるが、今のガイドラインの話と特許というのは、どういう扱いになるのか。
- 特許を作るということが、目的ではない。
- ある程度できるというものがあれば装置は作れる。例えば、ラジカルがいっぱいあるほうがいいのか、電磁波は出てこないほうがいいのか、そういうことが分かればそういう放電機器は作れると思う。心配なのは、信頼性。半導体は10年間保証するために、いろいろな加速テストを行う。このプラズマを使ったがゆえに、その患者は10年後に例えばがんの発生率が世の中の平均より高くなりましたとか、そんなデータが出てきて、あのメーカーの作った機械はよろしくないとか、そういうことになるかと困る。
- 一般的に医療機器の障害は急性障害を対象として議論がされる。これはFDAも日本も同じように評価される。晩発障害についての議論は多くない。例えば、CTの検査を何回受けたら、この人は発がんリスクが上がるかということには行っていない。ヘリコバクターを除菌することによって胃がんを止めることのベネフィットと、逆流性食道炎から食道がんが出てくるというリスクが代わりに上がってくる。そのバランスをどう捉えるかは後世で考えることとなっているようである。
- つまり、急性障害を起こすような医療機器に関しては、メーカーの責任が問われるであらう。工学的なものの安全性はガイドラインの範疇か。医療機器の使用後に、長期経過

として発がんが起こることに関しては問われていないであろう。現在使われている高周波凝固装置を用いた外科手術、若しくは超音波止血装置を兼ね備えた超音波メスの手術でも同様であろう。

- 最近では、超音波切開凝固装置は優れていると言われている。しかし、術後癒着のことを考えた場合、電気メスのほうが良い。恐らくは、マイルドプラズマによる止血デバイスができれば、更に良いだろうということは、短期的な癒着を見ただけでも明らかである。
- プラズマによる止血機は、適応をある程度絞るのか、それともジェネラルで進めるのか。
- アルゴンプラズマコアグレーターに関しては、経鼻用、経口用、喉、気管が入ってくるものとの経路が違っていたり、出力が書いてあったり、品ぞろえがされている。そのことを鑑みると、初めは狭い適応で、外科手術でいちばん実用化が近いところにある開腹手術用、腹腔手術用という製品イメージで進めるというのがやりやすいであろう。これが完成した暁には、例えば脳外科手術用、次には循環器手術用、そして子宮等々の手術用、若しくはマンモトーム用の止血デバイスなどとなる。
- まず決めて、バージョンアップという形でも構わない。
- 例えば、GCPにのっとった何々をやったとするか、どこかの論文でしっかり位置付けられているとかというところは求められる。企業のためにできるだけ部位を広げてあげた方がよい。
- どこを対象にするかによって、既存の治療法なりデバイスが存在するのかしないのか。するとしたら、この物が対象となる技術が立ったときに、どのような位置付けになってくるのかによっても、恐らくリスクベネフィットの観点、バランス軸がずれてくる。そうすると、どういう評価方法をしなければいけないのかという話になってくる。例えば、リスクベネフィットのバランスを考える上で、長期予後というところに関しても考慮が必要であるということがもし結論付けられた場合には、そういったことも含めた検討が必要になってくるであろう。

(6) その他

次回ワーキンググループ委員会について

・平成25年1月28日（月） 18:00～19:30

（東京大学医学部附属病院 中央診療棟2 7階小会議室）

2.1.2 第2回開発WG委員会 概要

(1) 開催日時：平成25年1月28日（月） 18:00～19:55

(2) 開催場所：東京大学医学部附属病院 中央診療棟2 7階小会議室

(3) 出席者（五十音順 敬称略）

委員：一瀬雅夫、内村英一郎、清水伸幸、夏井睦、丹羽徹、戸田敬一
前田規子(村山委員代理)

経済産業省：早川貴之、村上一徳、苗倉力
産業技術総合研究所：安野理恵
事務局：榊田創、池原譲（産業技術総合研究所）

(4) 配布資料

- 資料 1 議事次第
- 資料 2 委員名簿
- 資料 3 第 1 回委員会議事録（案）

(5) 会議概要

- ・ワーキング委員会開催の挨拶(座長代理、経済産業省)
- ・委員の自己紹介
- ・第 2 回議事録案について（事務局）
 - ガイドライン事業の意味合いに関する確認。

新規医療機器の薬事法に基づく認証プロセスでは、新規医療機器であるがゆえに、審査項目、認証基準が明確ではない。そのため、各企業が設定した項目や基準が、必ずしも認証審査における審査項目・基準（評価指標）と一致しないという状況が生じる。これに対して、新規医療機器について予想される審査項目・認証基準の候補パラメータを予め検討することで迅速な実用化につなげる。
 - 本事業（プラズマ処置機器；止血装置）においては、例えば、プラズマの出力、使用ガスなどを定義する。「生体応答として捉えられるプラズマの効能」について、指標を作る。工学的にプラズマ性能を定義できる指標を明確にする。
 - どの程度のガス流量であれば凝固可能かという目安を作る。そのために、パワーの設定等をどうするかがわかれば製品開発の指標として有益となる。
 - HFEC（High Frequency Electrical Coagulator）は接触型凝固装置で、50W 以下との指針が IEC で記述されている。非接触かつ、併用物質が効果効能に必須であることから、日本ではクラス 3 医療機器となっていると思われる。当委員会で、ガイドラインを作ることでクラス 2 となるような状況を期待したい。
 - 事業としては、機械装置の性能として幾つかのパラメータを設定する。しかし、臨床の現場で見るときには、二つぐらいのパラメータで実用化されるであろう。
 - 国内的に、一番強みが出るような条件が、必然的にそのパラメータになってくるはずである。
 - 標準サンプルを決め、それに対する凝固能を調べていくことになるであろう。
- ・夏井委員による創傷治癒概論（『湿潤治療—「消毒とガーゼ治療」からの脱却』）
 - 医者の妨害行為は、消毒と乾燥である。毛穴から皮膚が再生する。
 - 細菌などによって傷が、炎症状態にあることが Infection の定義であり、菌が存在しても、炎症の状態を Colonization と定義する。Infection は治療が必要であるが、Colonization に症状がないので、治療の必要がない。

- Infection は菌の存在に加えて、増殖できる場・感染巣が必要である。これは、異物、縫合糸、壊死組織などである。好中球(15 ミクロン程度)やマクロファージ (50 ミクロン程度) などが、侵入できない微細空間は、すべからず感染巣となる。
- 細菌は細胞壁 (ペプチドグリカンという糖ペプチド) を有しており、20 気圧ぐらいの圧力をかけても破れない。
- 消毒薬で菌が死んだという実験はたくさんある。しかし、菌が休眠状態になっているだけで、消毒薬を除去すると元に戻る。
- ラッピングと同様で、プラズマ止血デバイスの応用として、比較的近い将来には、創傷治癒に期待ができる。
- 肉芽が正常に伸びてくるために、閉鎖空間として支援する手法と、少しずつ組織液を流していく手法が重要である。
- サイトカインは、いろいろな刺激で発現する。その起点となっている刺激は何かを明らかにする。そして、押さえる手段としてプラズマがあるのであれば、それはすごく有効となる。
- 創傷の臨床的処置において、最終的には止血への対応が難しい。止血さえ何とかできれば、上をカバーするような物があれば自然に、良好な治癒を達成できる。
- やけどなどの重症の皮膚欠損に対して、皮膚移植や、再生医療製品の培養皮膚シートが治療に用いられるが、知覚の回復は期待できない。更に、回復後状態は、非常に硬く、可動性が制約される状況に至る。つまり、創傷治療を専門とする形成外科医の視点からは、再生医療製品の培養表皮がニーズを満たす製品ではないので、市場から無くなっていく方向にあると思う。
- 熱による凝固だと、損傷・壊死物ができ、しかも乾燥してしまう。腹部での電気メスは、傷の治りが悪い。
- 処置器具の不具合を、対処的に補う視点で腹腔手術用癒着防止シートが使用されている。このことを鑑みると、処置器具の問題点を修正して、根本的な課題解決を達成すべきである。したがって、今後、腹腔手術用癒着防止シートの需要が増えるとは思えない。しかも、手術の低侵襲化促進により、腹腔鏡手術が増える。そのことを鑑みると、癒着を軽減する止血の重要性は、今後ますます、高まると思う。
- 議論の内容で、特許をとれそうな内容の帰属についても注意をした方が良いのではないか。
- 次回は、ガイドラインの項目案を出し、項目の具体的な中身の検討を行う。
- プラズマ処置機器のガイドライン策定は、すぐには難しいところであるが、来年につなげて頂きたい。

(6) その他

次回ワーキンググループ委員会について

・平成 25 年 2 月 18 日 (月) 18 : 00 ~ 19 : 30

(東京大学医学部付属病院 入院棟 A 1 階レセプションルーム)

2.1.3 第3回開発WG委員会 概要

(1) 開催日時：平成25年2月18日（月） 18：00～20：00

(2) 開催場所：東京大学医学部附属病院 入院棟A 1階レセプションルーム

(3) 出席者（五十音順 敬称略）

委員：栗原一彰、清水伸幸、瀬戸泰之、戸田敬一、浜口智志、夏井睦、丹羽徹
前田規子（村山委員代理）

経済産業省：早川貴之、村上一徳

国立医薬品食品衛生研究所：葩島由二、植松美幸

事務局：榎田創、池原讓、本間一弘（産業技術総合研究所）

(4) 配布資料

資料1 議事次第

資料2 委員名簿

資料3 第2回委員会議事録（案）

資料4 生物学的効能の実証試験結果について

資料5 工学的性能の実証試験結果について

資料6-1 ナビゲーション医療分野・脳腫瘍焼灼レーザーシステム 開発ガイドライン2008

資料6-2 バイオニック医療機器分野・植込み型神経刺激装置 開発ガイドライン2010

資料7 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

資料8 開腹外科手術用プラズマ止血装置 開発ガイドライン2012（項目案）

(5) 会議概要

- ・ 議事次第確認、及び配付資料の確認。
- ・ 第2回委員会議事録案の確認。
- ・ 生物学的効能の実証試験結果について
 - 夏井委員の創傷治癒概論に準じて、止血・創傷治癒に関する実験系を組み、評価した。
 - 創傷治癒の過程において観察される keratinocyte の増殖は、重症下肢虚血分野審査WGで使用される「上皮化」と呼ばれるフェーズを定性的に表現するもので、その活動性は、BrdU 標識の程度として可視化される。
 - 高周波凝固による止血の際は、処置後5日目以降に、BrdU で標識される keratinocyte が出現するが、プラズマ凝固による止血時には、処置後3日ないし5日の範囲で BrdU で標識される keratinocyte が最も多く観察される。これらのことから、止血処置に伴う組織障害は、BrdU 標識で区別化できる可能が見出された。更に、遺伝子発現のプロファイル等で評価できる可能性もある。

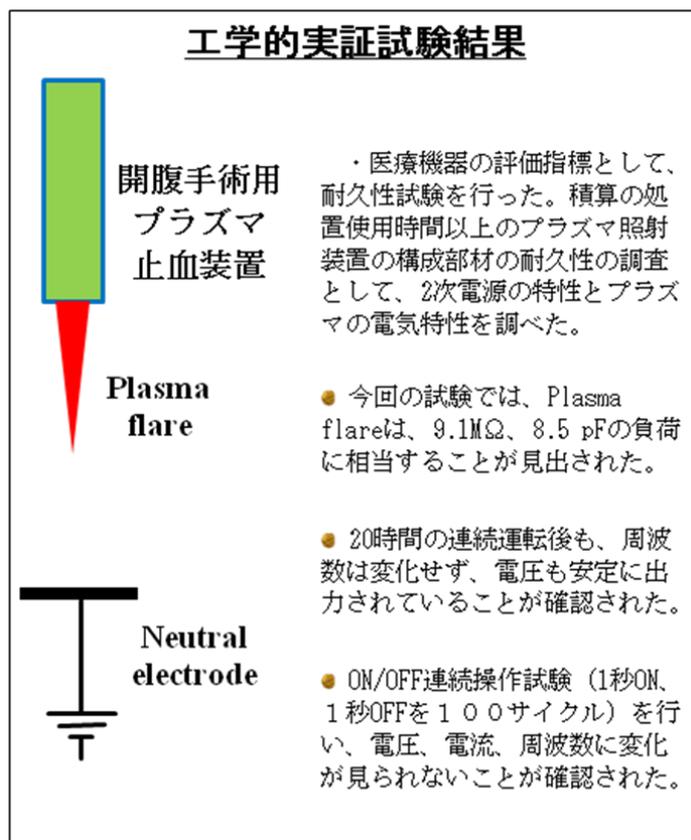
- 評価する際は、皮筋系の皮膚構造の違いから、げっ歯類よりブタで評価をした方が望ましく、定性的な治癒のパターンで評価するよりも、遺伝子発現のプロファイル（炎症の種類の違いを観察）で評価する方が望ましい。
- Growth factor による評価は、いろいろな細胞がお互いに影響し合って分泌し、種類が多いため、全体像は見えづらい。
- プラズマの処置の結果として、増殖因子の分泌が促進したと言う解釈ではなく、物理的に表面の空気を遮断するコーティングがプラズマ処置によりなされると解釈するのが妥当である。これに対して焼灼処置、もしくは無処置の場合は、空気を遮断する層がないため開放創となる。覆っている方が非常に治りが良く、ヒトの創傷治癒のドレッシング材と同様の観察結果となっている。また、処置により組織を殺すか殺さないかの差はすごく大きく、死んでいる組織があると治らない。
- ドレッシングマテリアルを利用した止血処置は、結果的に異物の腹腔内留置となる。これらは、異物に対する炎症反応の原因となると考えられるので、異物留置とならないプラズマ止血は、臨床上有利である。
- 出血した血液は、プラズマの照射によってアモルファスな膜様構造を形成する。結果的にこれは、コーティング層となる。一方、自然に凝固した血液には、赤血球等の血球成分を、その中に確認できる（赤色血栓）。プラズマによる血液凝固の場合は、赤血球の形状がなくなりメンブレン状の構造になるというのが、特徴的である。
- 癒着の原因となるものは炎症であるということが明確にされており、早期フェーズ、術後障害のアーリーフェーズとプロログドフェーズ、レイトフェーズに分けられる。早期の場合は、カテコールアミンの異常分泌による消化管の動作不全。プロログドフェーズの術後障害と言われているものは、炎症を介した神経と消化管の運動不全。その炎症が最終的に持続して癒着の原因となる。焼灼すると炎症が生じる。
- ・工学的性能の実証試験結果について
 - 工学的性能試験として、装置（電源）の耐久性（長時間出力安定性）等を一例として評価。今後は構成部材の耐久性を調べる必要がある。
 - 今回のプラズマは、9.1MΩ、8.5pF という Equivalent load で代替可能であり、Equivalent load を用いて各種試験を工学的安定性の指標として実施可能であることが見出された。
 - 機器の定義が可能となれば、認証用機器となる可能性がある。
- ・抗血栓薬服用者に対する内視鏡診療のガイドラインについて
 - 抗血小板薬、抗凝固剤を飲んでいる患者について、内視鏡下生検など、各種の処置は禁忌とされていたが、今年度、これらの患者に対しても、内視鏡下生検等の処置を実施するためのガイドラインが出た。ただし、出血が遷延した場合又は血がなかなか止まらなかった場合にどのように処置をするかという新しい基準は示されていない。今回開発されているようなプラズマ凝固装置を使うと、抗血小板薬等を飲んでいても、止血能力に変わりがないと予想されるので、臨床的に有用な技術となる可能性が高い。
- ・機器開発ガイドラインの項目案について
 - 今年度は開腹外科手術用のプラズマ止血装置の開発ガイドラインの項目について議論す

る。低侵襲で、熱が出なくて、血液凝固を速やかに行えるプラズマデバイスを念頭に置く。

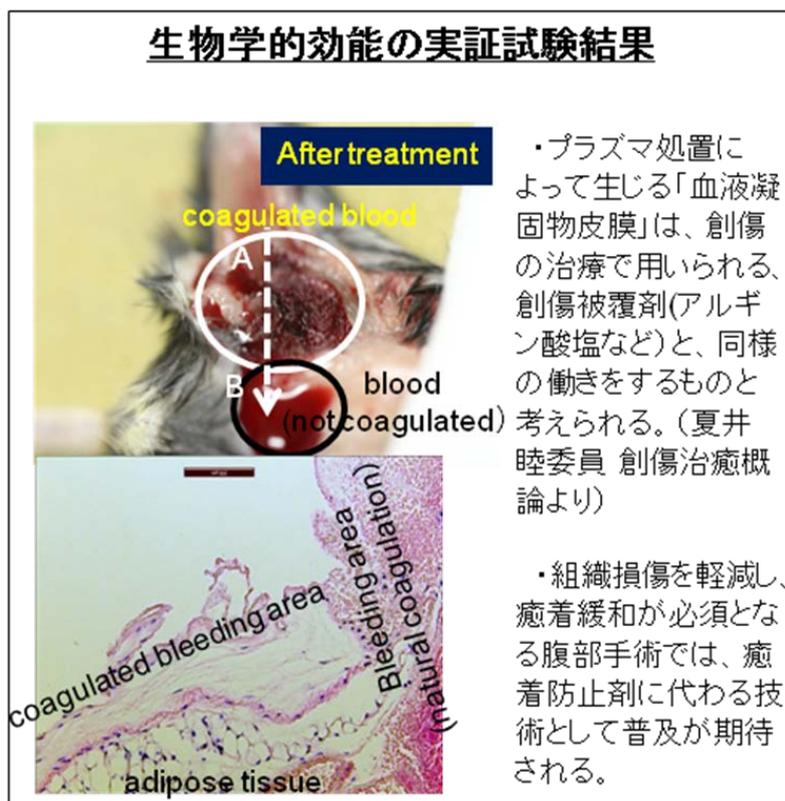
- 企業が機器を製作する上で、安全で性能を担保する上で参考となるような内容を目指す。
 - 医用電気機器であるため、まずは IEC60601-1、60601-2、もしくは ISO-14971 等に準拠する。
 - 医療機器として認定されているものを念頭に置いて議論を進めていく。特に、アルゴン・プラズマ・コアグレーターの臨床の論文は、「フレアー（プラズマ発光のある辺り）」となっている。術中に操作を行う上で、どの程度あたっているのかは、光（フレアー）などによる目視ができないと困難となる。
 - 安全性に関しては、電撃傷、電流、熱量などについて考察をする必要がある。
 - ラジカルによる効能・効果判定、安全性については、医療としてのエビデンス、コンセンサスが取れていないので、現段階では記載は困難である。
 - RF、マイクロ波などのプラズマ装置、もしくは新たな効果・効能に関するところは、必要に応じて改定版や解説などで対応をすることも可能である。
- ・「プラズマの質」を「プラズマの定義（プラズマとは）」と書き直し、一般的な科学的定義を記載する方向が良い。

2.2 調査・分析の結果等

2.2.1 工学的性能の実証試験結果について



2.2.2 生物学的効能の実証試験結果について



3. 開腹外科手術用プラズマ止血装置 開発ガイドラインの考え方

今年度の検討の結果、次の通り、各項目が設定された。(各項目の詳細は、次年度に検討する予定となった。)

1. 序文

1.1 目的

開腹外科手術時の出血制御において生じる焼灼・挫滅などを軽減する目的で使用される低侵襲止血装置に関するガイドライン(以下、本ガイドライン)は、プラズマ応用技術開発分野における医療機器「開腹外科手術用プラズマ止血装置」の品質担保に関する設計・開発指針を示すものである。

【解説】本ガイドラインは万能の正解を示すものではなく、原則的な考え方とその応用の仕方、より詳しい情報の入手の仕方を示すことに重点を置いて作成している。

本ガイドラインは薬事法上の承認基準のように、基準に適合することで承認等を約束するものではない。また、開発した機器が本ガイドラインに適合することで、その機器の有効性や安全性を保証するものではない。逆に、このガイドラインに適合しないことが、ただちにその機器の有効性、安全性、性能、効能効果などを否定するものでもない。

1.2 想定する利用者

本ガイドラインは、開腹外科手術用プラズマ止血装置の製品化を企画する企業技術者、その基礎的研究を行う研究者、及び大学専門課程以上の学生、大学や医療機関において、その前臨床研究を企画する研究者が参考にすることができる。

【解説】本ガイドラインを理解して実施するには、設計者にとっては、リスクマネジメントやデザインレビューなどに関する医療機器の設計・開発の経験があれば有用であろう。基礎研究者や、前臨床研究について、その結果や意義の評価を担当する病理医にとっては、本ガイドラインを理解して、単なる手術時間の短縮や手術操作の簡易性のみを追求する装置開発を行うのではなく、手術をうける患者が望む「ベネフィット=低侵襲」を第一に、外科医のニーズを第二に考えた機器の創案をリードする役割を期待する。また、将来の発展が期待される理工学・薬学・医学をまたぐ新たな複合領域・学際分野での教育に本ガイドラインが活用されることを期待する。

1.3 本ガイドラインの適用される医療機器

「2.1に定義する開腹外科手術用プラズマ止血装置」

1.4 本ガイドラインの適用される開発段階

企画、研究開発、試作、及び製品開発で本ガイドラインを用いることができる。

【解説】このガイドラインは主として開腹外科手術用プラズマ止血装置のリスクマネジメントとデザインレビューで活用されることを期待している。開発プロセスのリスクマネジメントは一回行えば済むものではなく、継続的、反復的に実施されるものであるから、その都度このガイドラインの内容を参考にすることを推奨する。

2. 用語の定義

2.1 プラズマ

2.2 プラズマ照射処置による止血

2.3 プラズマの生物学的効果

2.4 開腹外科手術用プラズマ止血装置

2.5 装置の構成及び性能

3. ガイドラインの適用範囲

4. 装置の構成要素に関する要求事項
 - 4.1 ハンドピースユニット
 - 4.2 コントロールユニット
 - 4.3 ハンドピース用リード
 - 4.4 ニュートラル電極ユニット

5. 一般的要求事項
 - 5.1 形状、外装、ケーシングに関する事項
 - 5.2 電氣的安全性
 - 5.3 電磁環境に関する事項
 - 5.4 機械的安全性に関する事項
 - 5.5 熱的安全性に関する事項
 - 5.6 アラーム
 - 5.7 ソフトウェア

6. リスクマネージメント
 - 6.1 装置の意図しない動作からの保護
 - 6.2 安定性・耐久性、洗浄・滅菌
 - 6.2.1 安定性・耐久性
 - 6.2.2 洗浄・滅菌
 - 6.3 治療目的で放射するエネルギー
 - 6.4 性能試験評価
 - 6.5 非臨床試験 In vivo 評価

Appendix

4. 平成 24 年度の総括と今後の展望

プラズマ技術を取り入れた止血デバイス開発のガイドラインを策定する事は、喫緊の課題であり、優先的に取り上げて進めるべきであることが、改めて確認された。

平成 24 年度は、プラズマ処置機器として、低侵襲のプラズマ止血機器に関して、特に「開腹外科手術用のプラズマ止血装置」に関する開発ガイドラインを進めるための項目を策定していくことになった。

議論を進めていく中で、夏井委員による創傷治癒概論（参考資料 2）が取り上げられ、プラズマによる凝固血液層と創傷治癒の関係性が議論された。

プラズマ処置の効果・効能を定義できる標準的な手法の確立をめざし、生物学的効果効能、リスク評価、工学的効能と生体応答との関連について試験が実施された（2.2 調査・分析の結果等）。

今年度の検討の結果、「3. 開腹外科手術用プラズマ止血装置 開発ガイドラインの考え方」の通り、各項目が設定された。

各項目の詳細は、次年度に検討する予定となった。更に、「腹腔鏡外科手術用プラズマ止血装置の開発ガイドライン」の項目の設定も検討していく予定となった。

参考文献等

- 1) スタンダード病理学 第3版 医学書院、監修 大西俊造（大阪大学名誉教授）他
- 2) 解剖学アトラス 第3版 医学書院、V. W. Kahle, H. Leonhardt, W. Platzer 訳 越智淳三（滋賀医科大学名誉教授）
- 3) 組織学カラーアトラス 医学書院、原著：Finn Geneser 訳：廣澤 一成
- 4) 腹腔鏡下胃切除術
- 5) 実践 婦人科腹腔鏡下手術
- 6) 胸腔鏡下肺癌手術
- 7) 肝胆膵高難度外科手術
- 8) 胃癌外科の歴史
- 9) 腹腔鏡下手術の基本手技 コンプリート DVD
- 10) プラズマの生成と診断、(株)コロナ社 2004年1月発行
- 11) プラズマ理工学、高村秀一著、名古屋大学出版会
- 12) K. E. Grund et al., Endoscope Surgery 2 (1994) 42.
- 13) G. Fridman, G. Friedman, A. Gutsol, A. B. Shekhter, V. N. Vasilets and A. Fridman, Plasma Process. Polym. **5**, 503 (2008).
- 14) M. Laroussi, IEEE Trans. Plasma Sci. **37**, 714 (2009).
- 15) M.G. Kong, G. Kroesen, G. Morfill, T. Nosenko, T. Shimizu, J. van Dijk and J. L. Zimmermann, New J. Phys. **11**, 115012 (2009).
- 16) A. Fridman et al., Plasma Processes and Polymers, Vol.7, No.3-4 (2010) 194.
- 17) Y. Sakiyama, D.B. Graves, J. Jarrige and M. Laroussi, Appl. Phys. Lett. **96**, 041501 (2010).
- 18) K. D. Weltmann, E. Kindel, T. von Woedtke, M. Hähnel, M. Stieber and R. Brandenburg, Pure Appl. Chem. **82**, 1223. (2010)
- 19) H. Sakakita and Y. Ikehara, Plasma and Fusion Research **5**, S2117 (2010) 1-4.
- 20) J. Ehlbeck, U. Schnabel, M. Polak, J. Winter, Th. Von Woedtke, R. Brandenburg, T. von dem Hagen and K.-D. Weltmann, J. Phys. D: Appl. Phys. **44**, 013002 (2011).

参考資料

1. 第4回プラズマ医療・健康産業シンポジウム、第13回応用物理学会プラズマエレクトロニクス分科会新領域研究会、文部科学省・新学術領域「プラズマ医療科学の創成」東京拠点会議合同開催（第1回委員会 資料6）
2. 創傷治癒概論（第2回委員会資料4）
3. 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（第3回委員会資料7）
4. 「平成24年度次世代医療機器評価指標検討会（厚生労働省）／医療機器開発ガイドライン評価検討委員会（経済産業省）合同検討会」における「プラズマ応用技術分野・プラズマ処置機器開発WG」平成24年度報告「資料3-9」

参考資料 1

第4回 プラズマ医療・健康産業シンポジウム、 第13回 (公社) 応用物理学会・プラズマエレクトロニクス 分科会・新領域研究会、 文部科学省・新学術領域研究「プラズマ医療科学の創成」 東京拠点会議 合同開催

日時	2012年12月21日(金) 13:00~18:00	
場所	(独) 産業技術総合研究所・臨海副都心センター 別館11階 〒135-0064 東京都江東区青海2丁目4番7号 ゆりかもめ・テレコムセンター駅前 TEL: 03-3599-8001	
主催	プラズマ医療・健康産業フォーラム 独立行政法人 産業技術総合研究所 (公社) 応用物理学会・プラズマエレクトロニクス分科会	定員 80名程度 参加費 無料
協賛	国立大学法人大阪大学、国立大学法人名古屋大学、(社) プラズマ・核融合学会、(社) 電気学会、 バイオテクノロジー開発技術研究組合 経済産業省・国際標準化推進事業委託費(戦略的国際標準化加速事業(国際標準共同研究開発事業: 医療用 プラズマ装置等に関する国際標準化フィジビリティスタディ)、経済産業省・戦略的技術開発委託費 (医療機器等の開発・実用化促進のためのガイドライン策定事業: プラズマ応用技術分野(プラズマ処置機器) 開発ワーキンググループ)	

今後の医療機器産業の競争力強化には、半導体等の超微細加工技術や、安価で信頼性の高い大量生産技術を、医用部材加工や診断・治療機器生産の共通基盤技術として展開するとともに、使い捨て消費を原則とする医療活動を環境にも配慮した形態への変換が必要であろうと考えられる。そこで我々は、大学、医療機関、製造メーカー、政府機関の有志が集まる場としてプラズマ医療・健康産業フォーラムを立ち上げ、環境調和型医療の実現に向けた研究開発体制の構築を進めている。

第3回シンポジウムでは、医療機器開発の動向と医工連携の状況を明確化し、今後の課題と方向性を議論した。更に、検査・診断技術の現状を通して、日本が優位性を保持してきた技術の更なる可能性を議論した。第13回応用物理学会・プラズマエレクトロニクス分科会・新領域研究会、及び第4回シンポジウムでは、日本の医療機器産業政策、国際標準化政策に関する事業紹介のほか、日本の医療機器開発の動向と実用化戦略、及び米国における実用化事例を紹介いただく予定である。これらをたたき台に、医工連携研究開発のプラットフォームや、具体的な医療イノベーションとその戦略のあり方を議論し、プラズマ医療・健康産業フォーラムとして、関連のメッセージを社会へ発信できれば幸いと思う。中でも今回は、低侵襲治療推進に向けた技術開発への期待と、プラズマ医療の科学的な側面について、各界の専門家と今後の可能性をより深く議論できればと考えている。

プログラム

13:00-13:10 「開催にあたって」 プラズマ医療・健康産業フォーラム 事務局 司会 産総研 研究チーム長 池原 謙	15:05-15:35 「医療イノベーション実現のための糖鎖およびバイオイメージング技術の研究開発」 産業技術総合研究所・糖鎖工学研究センター 研究チーム長 池原 謙
13:10-13:40 「経済産業省の医療機器産業政策について」 経済産業省 商務情報政策局 ヘルスケア産業課 医療・福祉機器産業室 室長 筑道 崇文	15:35-16:00 「医療用途のプラズマ装置に関わる国際標準化活動」 産業技術総合研究所・エネルギー技術研究部門 研究グループ長 榎田 創
13:40-14:20 「イノベーションを求め続けて60年」 SRI インターナショナル日本支社・ライフサイエンス部門 部長 染原 俊朗	休憩 16:00-16:15
休憩 14:20-14:35	司会 産総研 研究グループ長 榎田 創
司会 大阪大学 教授 浜口 智志	16:15-16:45 「半導体技術者から見たプラズマの医療応用」 東京エレクトロニクス株式会社 コーポレート開発部門 フェロー 有門 経敏
14:35-15:05 「事業戦略と国際標準化」 経済産業省 産業技術環境局 環境生活標準化推進室 室長 坂元 耕三	16:45-17:20 「プラズマ医療科学の推進」 国立大学法人 名古屋大学大学院 工学研究科・プラズマナノ工学研究センター長 教授 堀 勝
	17:20-17:30 「閉会」 17:30- 名刺交換会(希望者)

問い合わせ・申込先

独立行政法人 産業技術総合研究所内シンポジウム事務局

TEL: 029-861-2742 FAX: 029-861-3252

E-mail: plasma-med-ml@aist.go.jp

URL: http://unit.aist.go.jp/rcmg/rcmg-ga/ci/99_blank001034.html

アクセス



参考資料2

第2回委員会 資料4

創傷治癒概論

湿潤治療

—「消毒とガーゼ治療」からの脱却—

練馬光が丘病院 傷の治療センター

夏井 睦

湿潤治療の効果



70代男性：顔面挫創



4日後

- ✓ 傷を消毒しない
- ✓ 創面を乾燥させない・ガーゼで覆わない

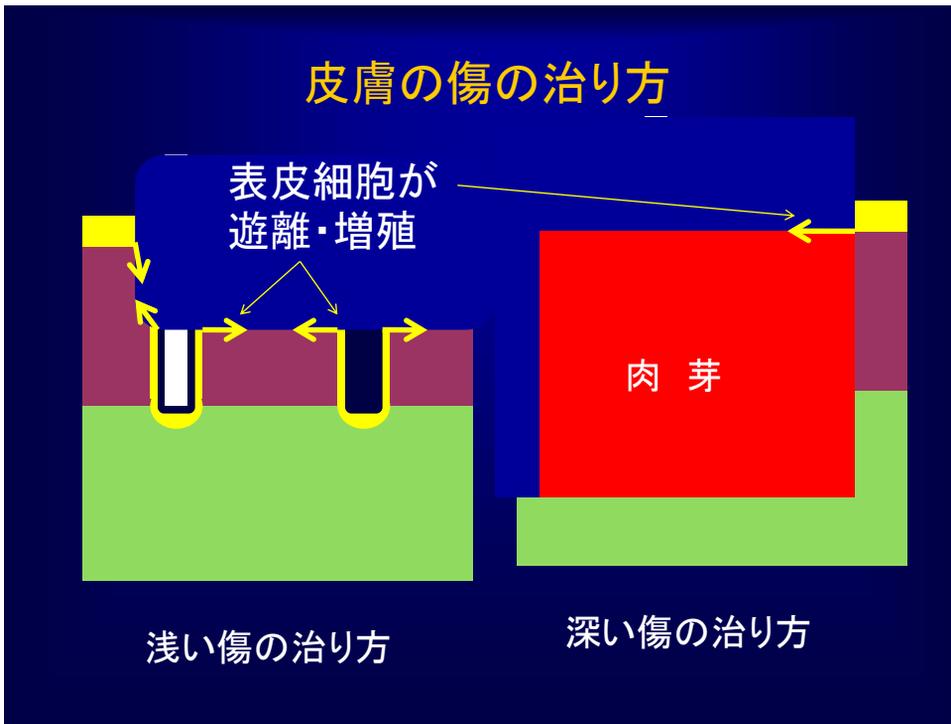
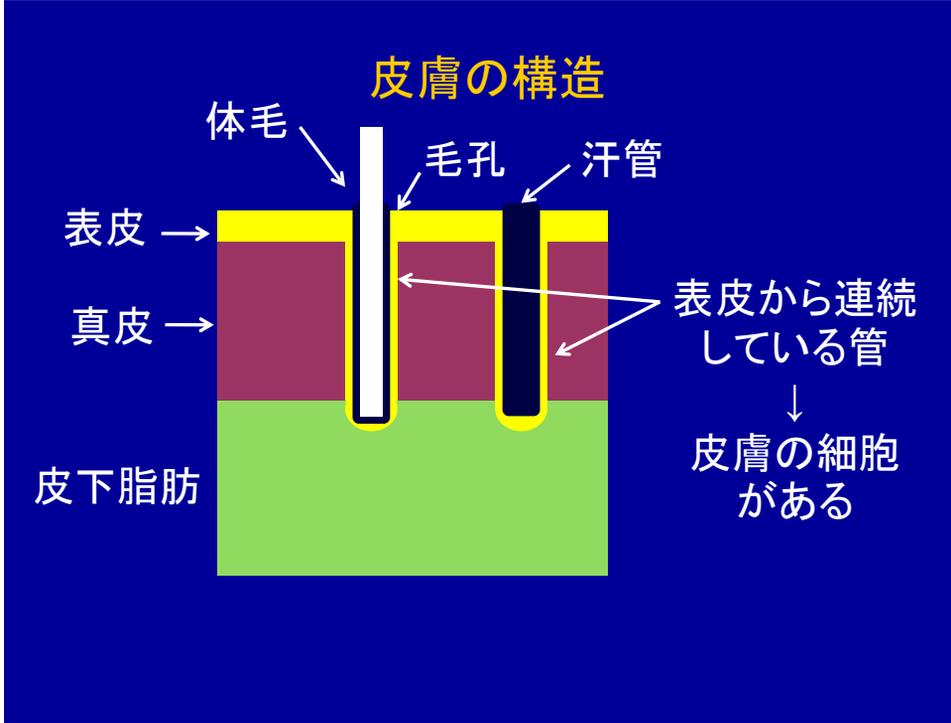


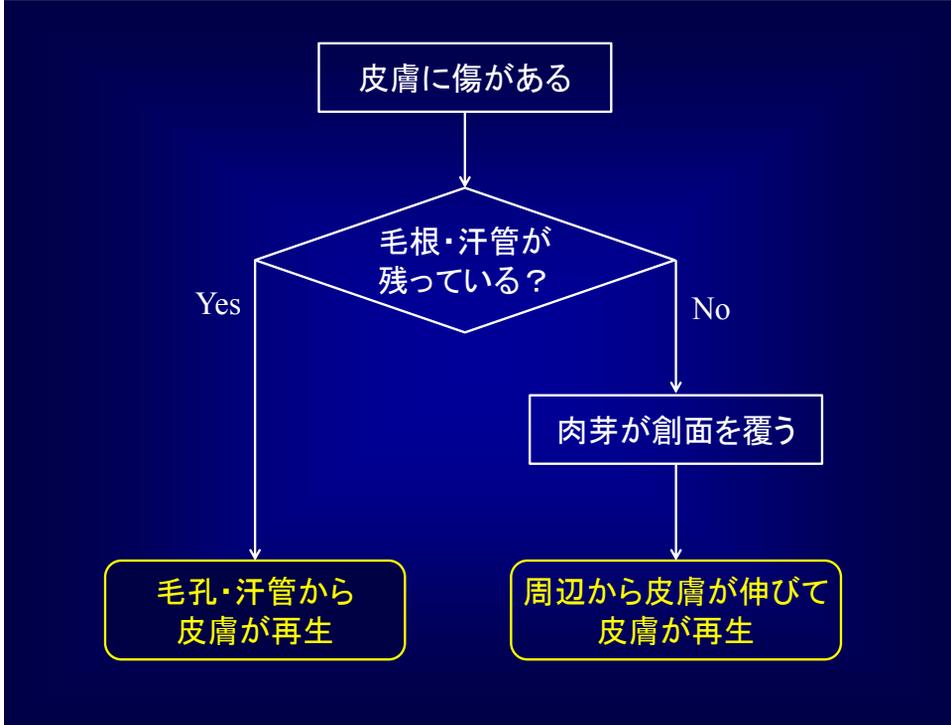
この2つの原則を
守るだけで

- すりむき傷も熱傷も深い組織欠損も治る
- 素人が治療をしても同じ結果が得られる
- 治療材料は極めて安価／家庭にあるものでも治療できる
- 薬剤はほとんど不要

なぜ、素人でも治せるのか？

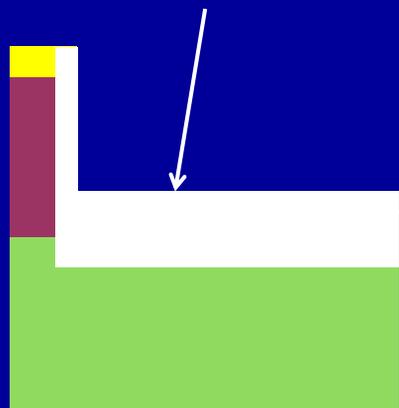
- 湿潤治療は、創傷治癒(傷が治るメカニズム)にのっとった科学的治療である
- 創傷治癒の過程を医者が妨害しなければ、傷は速やかに治る
- 医者の妨害行為＝[消毒 & 乾燥]
- これまでの医学は、創傷治癒の妨害を治療行為と勘違いしていた





傷を乾かすとどうなるか？

皮膚細胞は乾燥状態では
遊走・増殖できない



真皮・肉芽組織は
乾燥すると壊死する

毛根まで壊死すると
皮膚細胞がなくなる

創面は乾かしてはいけない
傷を乾かすと治らない！

傷のジュクジュクは何？

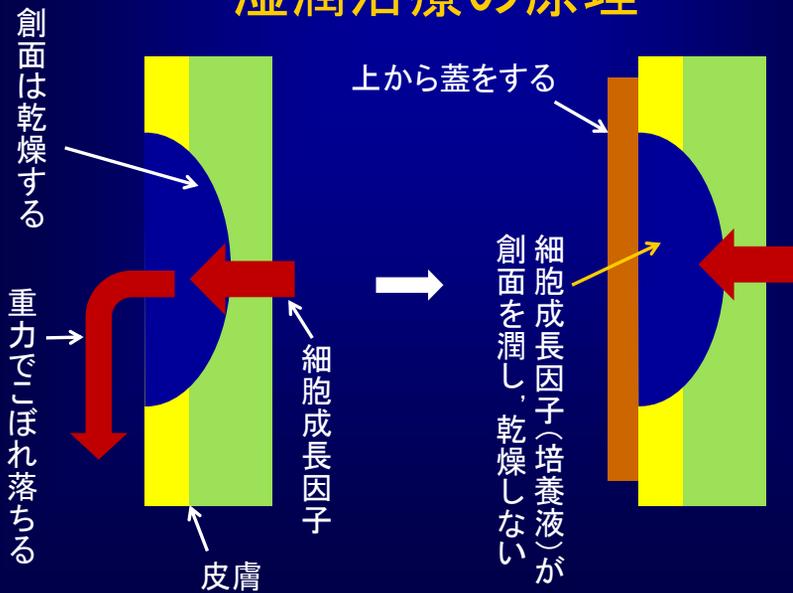
細胞成長因子 (Growth Factor, サイトカイン)

さまざまな細胞が
産生している

種々の細胞の
分裂を促進し、
活性化する。

最強の細胞培養液！

湿潤治療の原理



治療材料：創傷被覆材など

創面を乾燥させない
滲出液(細胞成長因子)を創面に保持する



2条件を満たすものなら、全て同等の治療効果を発揮する
その条件を満たす治療材料が「創傷被覆材」である

治療材料

- ハイドロコロイド被覆材
 - キズパワーパッド^(R)、ハイドロ救急パッド^(R)などがドラッグストアで販売されている
- アルギン酸塩被覆材
- プラスモイスト^(R)
 - ドラッグストア、インターネットで販売
- 食品包装用ラップ
 - …ラップだけでも重症熱傷治療可能

治療例



翌日



11日後



10代女性
交通事故



小児の手・指裂傷



2歳女兒。傘の金具で手掌裂傷。



アルギン酸塩被覆材とフィルム材を貼付。



翌日



45日後

ハイドロコロイド貼付

- 33歳男性
- 作業中にローラーに右示指を巻き込まれる
- 救急外来受診し、アルギン酸塩被覆材で被覆
- 翌日からはプラスモイストで被覆



翌日の状態



3日後



13日後



24日後



84歳：手背犬咬傷



手背の皮膚欠損
伸筋腱が露出



プラスモイスト



翌日の状態



6日後

18日後

42日後



受傷時

63日後



- 開心術後，胸骨固定のワイヤーが露出し，骨髓炎を反復
- 全麻下にワイヤーを抜去，胸骨も一部除去



アルギン酸塩被覆材で創内を充填



翌日の状態
ラップの被覆にする



6日後

20日後

29日後



56日後

11ヶ月男児：手指熱傷



当科初診時

- 9月1日, 味噌汁の鍋に右手を入れて受傷。
- 直ちに当院救急外来受診。
- 9月3日, 当科外来初診。
- プラスモイストで被覆。



9月3日



17日後



翌



4日後



7日後

11ヶ月男児：胸背部・顔面熱傷



- 自宅でテーブルの上のマグカップに入った熱いコーヒーを顔面・上半身に浴びた。
- 直ちに当科に救急搬送される。
- 顔面はハイドロコロイド被覆材，体幹はプラスチックモイストで被覆。



翌日



6日後



12日後

22日後





翌日



36日後

創感染とは何か？

なぜ傷は化膿するのか？

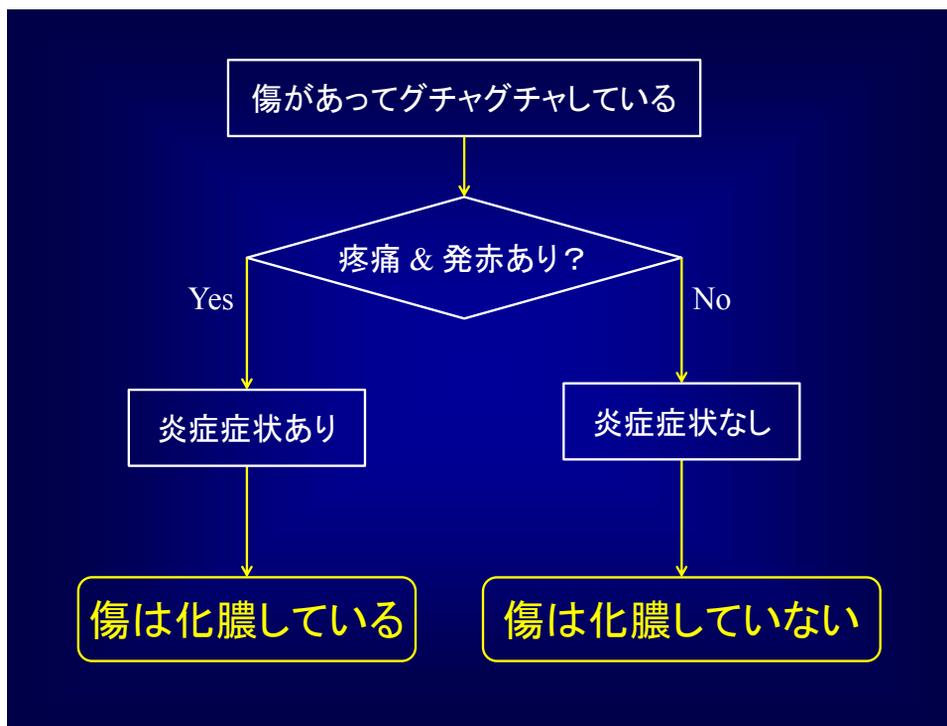
この傷は化膿している？



真っ赤に腫れて痛い
⇒化膿している



赤くもないし痛くもない
⇒化膿していない



創が
感染している
(=*Infection*)

≠

創面に
細菌はいても
炎症なし
(=*Colonization*)

★ *Infection* →患者に有害な状態

★ *Colonization* →患者に無害な状態

傷に細菌がいれば化膿するのか？

- 裂肛患者に敗血症は発生しているか？
- 口腔内熱傷で化膿した患者はいるか？



細菌が創面にいるのに
感染していない！

起炎菌

+

感染源*

=

創感染

*血腫, 溜まったリンパ液, 壊死組織, 縫合糸, 異物

良い子

+

悪い連中
と付き合う

=

グレた

創感染を防ぐには・・・？

創面から感染源
を除去する。

細菌はいても構
わない。

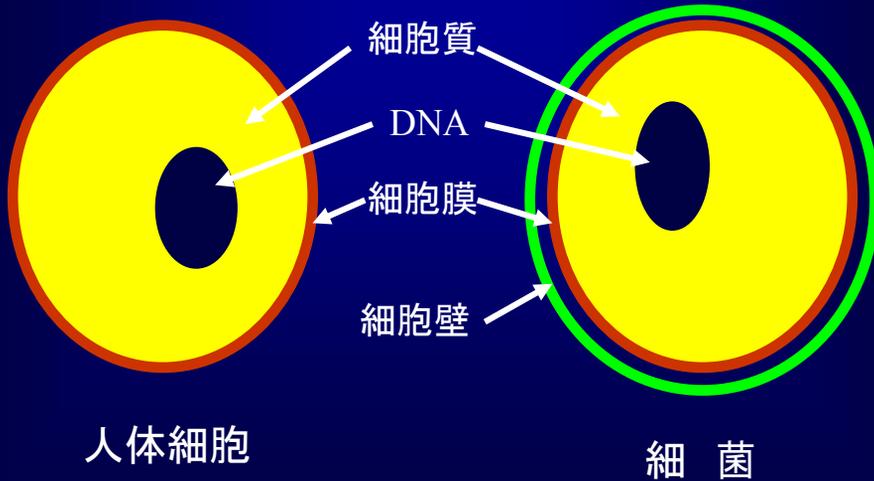


デブリードマン
&
ドレナージ

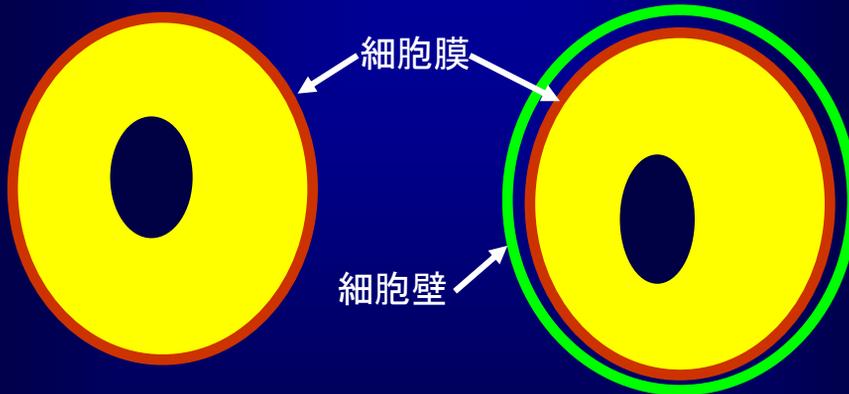
消毒しても感染源は除去されない

→消毒に感染予防効果はない

消毒で細菌は死んでいない？

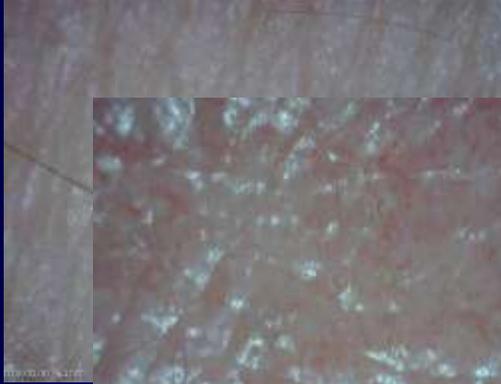


消毒薬のターゲットは細胞膜

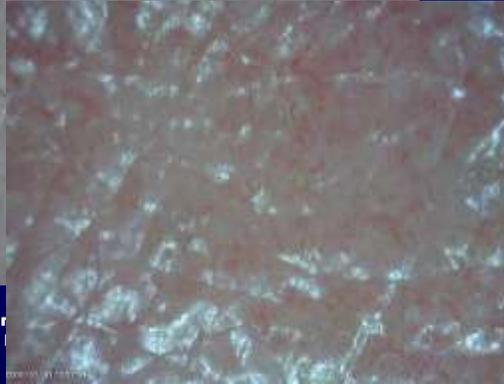


- ◆人間：直接細胞膜が破壊される
- ◆細菌：細胞壁が細胞膜を守っている

絆創膏で皮膚破壊⇒消毒



正



絆創膏を30回張って剥がす



5日間イソジン消毒
⇒潰瘍になった

消毒しない部分
⇒治癒している

創消毒に対する疑問点(1)

- 実験的に人体細胞が速やかに破壊されることが証明されている
- ポビドンヨード(イソジン^(R))を分解する細菌 *Brukhoderia cepacial* によるポビドンヨード製剤汚染がたびたび起きている
- 消毒薬中の細菌は「生きているが培養できない状態: *Viable But NonCulturable*」に変化し、単に培養できないだけと考えられる

創消毒に対する疑問点(2)

- 細菌のみでは創感染は起こらず、感染源がないと感染は起こらないことは証明されている。つまり、創感染の治療で細菌除去は本質的対策ではない。
- 「感染源」が除去できれば細菌を除去しなくても創感染症状は速やかに消退する。
- 創面に細菌が生着するのは自然現象であって病的ではない。

創消毒に対する疑問点(3)

- 個人的観察では、他院で「創感染」と診断された症例の多くは感染していない“*colonization*”の状態だった。多くの医師が*colonization*と*infection*の区別ができていないと思われる。そして、正しい診断をせずに、消毒や抗生剤投与などの「創感染の治療」が行われている。

参考資料 3

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

日本消化器内視鏡学会

注)本ガイドラインは個人および院内資料としてなど、
非商用でのご利用に限り印刷可能です。
企業の方などが、配布用に大量印刷されるような場合は、
事前に必ず学会事務局までご相談くださるよう
お願い致します。

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

目次

[1] 日本消化器内視鏡学会ガイドラインの刊行にあたって	1
上西紀夫	
[2] 日本消化器内視鏡学会ガイドライン作成の基本理念	2
松井敏幸	
[3] ガイドライン作成の経過	2
[4] ガイドラインの評価	4
[5] 対象患者とガイドライン利用者	4
[6] 消化器内視鏡検査・治療を出血の危険度から分類（緊急内視鏡は除く）	4
[7] 薬剤の定義（抗血栓薬，抗血小板薬，抗凝固薬）	5
[8] 休薬による血栓塞栓症の高発症群	10
[9] ステートメント 1-12（消化器内視鏡）	11
[10] フローチャート	20
[11] 利益相反	25
[12] 資金	25
文献	25

ガイドライン

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

藤本一眞¹⁾ 藤城光弘¹⁾ 加藤元嗣¹⁾ 樋口和秀¹⁾ 岩切龍一¹⁾
 坂本長逸¹⁾ 内山真一郎^{2),3),4)} 柏木厚典⁵⁾ 小川久雄⁶⁾ 村上和成¹⁾
 峯 徹哉¹⁾ 芳野純治¹⁾ 木下芳一¹⁾ 一瀬雅夫¹⁾ 松井敏幸¹⁾

1) 日本消化器内視鏡学会, 2) 日本神経学会, 3) 日本脳卒中学会,
 4) 日本血栓止血学会, 5) 日本糖尿病学会, 6) 日本循環器学会

要 旨

日本消化器内視鏡学会は、日本循環器学会、日本神経学会、日本脳卒中学会、日本血栓止血学会、日本糖尿病学会と合同で“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”を作成した。従来の日本消化器内視鏡学会のガイドラインは、血栓症発症リスクを考慮せずに、抗血栓薬の休薬による消化器内視鏡後の出血予防を重視したものであった。今回は抗血栓薬を持続することによる消化管出血だけでなく、抗血栓薬の休薬による血栓塞栓症の誘発にも配慮してガイドラインを作成した。各ステートメントに関してはエビデンスレベルが低く推奨度が低いもの、エビデンスレベルと推奨度が食い違うものがあるのが現状である。

Key words 抗血栓薬／抗血小板薬／抗凝固薬／消化器内視鏡検査・治療／消化管出血／血栓塞栓症

【1】日本消化器内視鏡学会ガイドラインの刊行にあたって

医学、医療の進歩、発展は日進月歩であり、その中でもわが国で開発し、世界に普及した消化器内視鏡はそれ以上の速さで進んでいます。その歴史を振り返ってみると、機器の発展と共に内視鏡診断から内視鏡治療の最近の進歩、発展には目覚ましいものがあり、それに対応する内視鏡診療とそれを担う内視鏡医の質の向上が不可欠となっています。

そこで、これまで発刊されてきた「消化器内視鏡ガイドライン」や学会誌に掲載された各種の「ガイドライン」を根本的に見直し、わが国での消化器内視鏡の長い歴史の中で培ってきた経験的ではあるがほぼ確立した内容については、「消化器内視鏡ハンドブック」としてまとめ、急速に進歩している内視鏡治療を中心とした内容については、EBM やコンセンサスに基づいた正統的な「ガイドライン」としてまとめることに致しました。

そして、いよいよ最初のガイドラインとして今回の「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」を作成、発行することができました。作成に携わった委員長藤本一眞先生をはじめとして委員の皆様、評価委員長の木下芳一先生と評価委員の皆様の大変なご努力に対して心より御礼と感謝を申し上げます。とくに、東京女子医科大学神経内科内山真一郎教授、滋賀医大柏木厚典病院長、熊本大学循環器内科小川久雄教授には、それぞれのご専門の立場から貴重なご意見をいただき厚く御礼を申し上げます。

今後も引き続いて食道、胃、大腸のEMR/ESD、麻酔薬/鎮静薬、さらには教育などに関するガイドラインの作成が計画、ならびに進行しています。このように、「ガイドライン」は、その時々標準的な医療内容を指し示すと同時に、先進的な内容も含まれることから、定期的に評価、検証し、必要に応じ

て改訂がなされることとなります。一方、「消化器内視鏡ハンドブック」は、言わば消化器内視鏡診療における土台に相当します。従って、この2つは別々にあるものではなく、言わば基礎と応用であり、両者の内容を十分理解し、修得することによって初めて質の高い消化器内視鏡診療が可能となります。このことを是非、肝に銘じていただきたいと思います。

最後に、ガイドラインの作成に当たって指導的な力を発揮していただいている一瀬雅夫担当理事、松井敏幸委員長に改めて感謝を申し上げます。

上西紀夫
日本消化器内視鏡学会理事長

[2] 日本消化器内視鏡学会ガイドライン作成の基本理念

内視鏡診療も普及し複雑化するため、多くの診療内容の標準化が求められる。その目的が達成されると内視鏡診療が向上し、より多くの患者が専門家レベルの質の高い医療を享受できるはずである。この目的で、内視鏡学会は1992年よりガイドラインを3版にわたり出版してきた。しかし、これまでの作成方法は、技術論を中心に数名の専門家の討議により導かれた指針であったが、厳密な evidence based medicine (EBM) に基づくものではなかった。そこで、内視鏡学会では、2010年1月ガイドライン委員会を結成して、比較的緊急性の高いテーマ(胃ESD/EMR, 食道ESD/EMR, 抗血栓薬服用者に対する内視鏡診療, 内視鏡診療における麻酔薬/鎮静薬)を取り上げ、学会が主体となってガイドラインをEBMに沿って作成することを決定した。

今回作成するガイドラインの基本理念は以下のごとくである。①科学的根拠に基づいたガイドラインである。②内視鏡の手技的なことなど十分なエビデンスがなければコンセンサスで補填する。③推奨が具体的で、治療選択肢が明確で、重要な推奨を容易に見分けられる。さらに基本的にエビデンスレベルと推奨グレードを記載する。④文献検索の範囲はテーマにより異なることを考慮し、各ワーキング委員会で決め、文献検索の方法論と範囲、採用基準を明記する。⑤日本人のためのガイドラインなので英文と同時に和文の論文を参照することを原則とする。⑥原則として総説形式の論文にする。このなかでコンセンサスとは、科学的手法による合意形成であり、文献エビデンスレベルが低い場合に推奨度の決定に用いた。作成手法としては、多分野の専門家よりなる作成委員と評価委員がおかれ、さらに外部委員より意見を求めた。さらに、学会員よりパブリックコメントとして意見を聴取し万全を期した。

本ガイドライン作成の基本的な過程は、本邦の医療情報サービス(Minds)のガイドライン作成手法に則り、さらにガイドラインの研究・評価手法であるAGREEにより評価し、社会的要請をも満たすべく努力した。現時点での最高の文献エビデンスと専門家のコンセンサスを統合して各項目の推奨度を決めた。もちろん、関連する多方面のガイドラインとの整合性も考慮された。作成に際し時間を要するため、エビデンスの採用範囲に制約がある。そのため作成過程を明示した。大きく変化する時代背景を考慮すれば、診療の内容が大きく変化することもありうるので本論文の内容も数年で改訂しなければならない。本ガイドラインの内容は、一般論として診療現場の意思決定を支援する目的で作成され、委員会が責任を負う。したがって日常臨床で活用されてこそ本ガイドラインの意義が高まる。ちなみに本ガイドラインの内容は、医療訴訟の根拠となるものではない。したがって、実際の診療行為の結果については各診療担当者が責任を負うものである。

松井敏幸
日本消化器内視鏡学会ガイドライン委員長

[3] ガイドライン作成の経過

日本消化器内視鏡学会では、2010年より消化器内視鏡に関連する幾つかの項目のガイドラインの作

Table 1 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作成委員会構成メンバー.

日本消化器内視鏡学会		ガイドライン委員会	
担当理事	一瀬 雅夫 (和歌山県立医科大学第二内科)		
委員長	松井 敏幸 (福岡大学筑紫病院消化器内科)		
ワーキング委員会			
委員長	藤本 一真 (日本消化器内視鏡学会：佐賀大学内科)		
作成委員長	藤本 一真		
委員	坂本 長逸 (日本消化器内視鏡学会：日本医科大学消化器内科)		
	樋口 和秀 (日本消化器内視鏡学会：大阪医科大学第二内科)		
	加藤 元嗣 (日本消化器内視鏡学会：北海道大学光学医療診療部)		
	岩切 龍一 (日本消化器内視鏡学会：佐賀大学光学医療診療部)		
	藤城 光弘 (日本消化器内視鏡学会：東京大学光学医療診療部)		
	内山真一郎 (日本神経学会，日本脳卒中学会，日本血栓止血学会：東京女子医科大学神経内科)		
	柏木 厚典 (日本糖尿病学会：滋賀大学付属病院)		
	小川 久雄 (日本循環器学会：熊本大学循環器内科)		
評価委員長			
委員	木下 芳一 (日本消化器内視鏡学会：島根大学第二内科)		
	芳野 純治 (日本消化器内視鏡学会：藤田保健衛生大学坂文種報徳會病院内科)		
	峯 徹哉 (日本消化器内視鏡学会：東海大学内科)		
	村上 和成 (日本消化器内視鏡学会：大分大学消化器内科)		
外部評価委員			
	吉田 雅博 (日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部 (Minds) ：国際医療福祉大学臨床医学研究センター)		
	矢坂 正弘 (日本神経学会，日本脳卒中学会，日本血栓止血学会 ：国立病院機構 九州医療センター脳血管内科)		
	掃本 誠治 (日本循環器学会：熊本大学循環器内科)		
	荒川 哲男 (日本消化器内視鏡学会：大阪市立大学消化器内科)		

成・更新を決定した。日本では抗血栓薬服用者に対する消化器内視鏡に関するガイドラインは、1999年に発刊された消化器内視鏡ガイドライン¹⁾に記載されている。その後、2005年に「内視鏡治療時の抗凝固薬，抗血小板薬使用に関する指針²⁾」が作成され，それを基盤に2006年に消化器内視鏡ガイドライン第3版が出版されている³⁾。日本の他学会から出版された“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)”⁴⁾，“脳卒中治療ガイドライン2009”⁵⁾等のガイドラインに，抗血栓薬服用中の消化器内視鏡について記載されているが，いずれも日本消化器内視鏡学会の2006年のガイドラインに準ずるものである。

2006年にガイドラインが出版されて以後，日本における消化器内視鏡検査や治療は著しい進歩をみせており，今回のガイドラインの更新となった。抗血栓薬服用者に関しては，米国^{6)~8)}，欧州^{9),10)}，等でガイドラインが示されており，日本のガイドライン改訂版の作成においても一部を参考にした。

今回のガイドラインの作成については，2010年7月に日本消化器内視鏡学会の理事会でガイドライン作成委員，評価委員を決定後，2010年10月4日に最初の委員会を開催した。その後，他学会と合同で作成することについて日本消化器内視鏡学会と他学会の両者で承認を受け，ガイドライン作成に着手した。参考文献に関しては，1983年から2011年までの文献をPubMedと医中誌で以下のkey wordsで検索し，検索された論文でエビデンスレベル (Table 2) の高い論文を中心に抽出した。PubMedはEndoscopyとanticoagulant, antiplatelet, antithromboticで検索し，医中誌は内視鏡と抗血小板 (薬)，抗凝固 (薬)，抗血栓 (薬)で検索した。動物実験データは除外した。ステートメントに関しては最終案に近い第5次案を作成した。第5次案についてはTable 1に挙げた外部評価委員の意見をもとに修正し最終案に近い案とした。2011年6月12日に作成委員9名，評価委員4名，担当理事2名でコンセンサス会議を開いて最終案を決定し，その後委員15名によりアンサーパッド方式を用いたDelphi法^{11)~13)}で同

意度（コンセンサス）を確認した。コンセンサスが十分に得られないステートメントに関しては修正を加え、最終的にDelphi法による評価を本ガイドラインに記載した。同様のDelphi法による評価は2011年10月23日の第82回日本消化器内視鏡学会総会のシンポジウムで行ったが、コンセンサス会議とほぼ同様の結果を得た。その後、各コンセンサスに対する解説の最終案を記載し、評価委員が各ステートメントの対エビデンスレベルと推奨度をMindsの推奨グレードを用いて行った¹⁴⁾。各ステートメントにそれぞれに対する評価を記載した。各ステートメントに対するエビデンスレベルは高いものではなく、推奨度はC1にとどまるものが多い。したがって、今回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を日本消化器内視鏡学会が中心になって検証していく必要がある。

[4] ガイドラインの評価

今回、提唱したステートメントに対しては、Table 1に示す作成委員、評価委員、日本消化器内視鏡学会の担当理事の合計15名によりDelphi法^{11)~13)}による投票をアンサーパッドで行った。Delphi法は、1-3：非合意、4-6：不満、7-9：合意、として中央値と範囲を記載した。投票は2011年6月12日（日）に日本消化器内視鏡学会の事務局でコンセンサス会議を開催して行った。コンセンサス会議では予め作成されていたステートメントを最終的に確認修正し、予備投票を行った。十分に議論した後に最終ステートメントを作成し、その結果を本ガイドラインに記載した。

エビデンスレベルと推奨度の評価は評価委員が行った。Table 2に示すようなMindsの推奨グレード¹⁴⁾を採用して評価した。その結果を本ガイドラインに記載した。

Table 2 エビデンスレベルと推奨度：Mindsの推奨グレード。

エビデンスレベル

- I：システマチックレビュー/メタアナリシス
- II：1つ以上のランダム化比較試験による
- III：非ランダム化比較試験による
- IVa：分析疫学的研究：コホート研究
- IVb：分析疫学的研究：症例対照研究，横断研究
- V：記述研究（症例報告やケースシリーズ）
- VI：患者データに基づかない，専門委員会や専門家個人の意見

推奨度

- A：強い科学的根拠があり，行うよう強く勧められる
- B：科学的根拠があり，行うよう勧められる
- C1：科学的根拠はないが，行うよう勧められる
- C2：科学的根拠がなく，行わないよう勧められる
- D：無効性あるいは害を示す科学的根拠があり，行わないよう勧められる

[5] 対象患者とガイドライン利用者

本ガイドラインの対象は、抗血栓薬服用中で消化器内視鏡検査・治療を受ける患者である。重篤な合併症がある場合は個々の状態に応じて慎重に対応する必要がある。消化管出血等の緊急内視鏡には適用しない。

本ガイドラインの利用者は、消化器内視鏡を施行する臨床医およびその指導者である。

[6] 消化器内視鏡検査・治療を出血の危険度から分類（Table 3）

（緊急内視鏡は除く）

消化器内視鏡検査・治療を、Table 3のように通常消化器内視鏡，内視鏡的粘膜生検，出血低危険度

Table 3 出血危険度による消化器内視鏡の分類。

1. 通常消化器内視鏡
上部消化管内視鏡（経鼻内視鏡を含む）
下部消化管内視鏡
超音波内視鏡
カプセル内視鏡
内視鏡的逆行性膵胆管造影
2. 内視鏡的粘膜生検（超音波内視鏡下穿刺吸引術を除く）
3. 出血低危険度の消化器内視鏡
バルーン内視鏡
マーキング（クリップ、高周波、点墨、など）
消化管、膵管、胆管ステント留置法（事前の切開手技を伴わない）
内視鏡的乳頭バルーン拡張術
4. 出血高危険度の消化器内視鏡
ポリペクトミー（ポリープ切除術）
内視鏡的粘膜切除術
内視鏡的粘膜下層剝離術
内視鏡的乳頭括約筋切開術
内視鏡的十二指腸乳頭切除術
超音波内視鏡下穿刺吸引術
経皮内視鏡的胃瘻造設術
内視鏡的食道・胃静脈瘤治療
内視鏡的消化管拡張術
内視鏡的粘膜焼灼術
その他

の消化器内視鏡，出血高危険度の消化器内視鏡に分類する．出血高危険度は，様々な手技を，便宜上，一括りとしたが，内視鏡的粘膜焼灼術や小範囲を切除する内視鏡的粘膜切除術と広範囲を切除する内視鏡的粘膜下層剝離術では出血性偶発症のリスクが異なること，同じ手技であっても食道，胃，小腸，大腸では出血性偶発症のリスクが異なることが予想され，今後のエビデンスにより，高危険度，超高危険度など，更なる細分化が行われる可能性がある．

[7] 薬剤の定義（抗血栓薬，抗血小板薬，抗凝固薬）

抗血栓薬

本ガイドラインにおける抗血栓薬とは抗血小板薬（アスピリン，チエノピリジン誘導体等）と抗凝固薬（ワルファリン，ヘパリン，ダビガトラン等）を合わせた総称とする．ただし，今回のガイドラインでは，血栓溶解薬，低分子ヘパリン，ヘパリノイド，静注用抗トロンビン薬，血液凝固阻止薬，等の取扱いについては規定しない．

抗血小板薬（主な抗血小板薬の薬剤名：Table 4）

循環血中の血小板を非活性状態に保ち，血小板相互の凝集を生じさせないために使用される．動脈硬化性病変では粥腫破綻などを契機にアデノシン二リン酸（ADP），トロンボキサン，トロンビンなどの生理活性物質による刺激を受けて血小板の活性化が進行し，血小板凝集によって血管腔内で血栓が形成され，管腔の狭窄や閉塞をもたらす．この一連の血小板活性化過程のある段階で，その反応を阻害する

Table 4 主な抗血小板薬の薬剤名.

一般名	先発品名	後発品名
アスピリン・ダイアルミネート配合錠 A81mg		アスファネート, ニトギス, バッサミン, バフ アリン, ファモター
アスピリン (腸溶錠 100mg)		バイアスピリン, ゼンアスピリン, アスピリン, ニチアスピリン, アスピリン腸溶錠
チクロピジン (チエノピリジン誘導体)	パナルジン	ジルベンダー, ソーパー, ソロゾリン, チクロ ピジン塩酸塩, チクピロン, ニチステート, パ チュナ, パナピジン, パラクロジン, ピエテネ ール, ビクロジン, ヒシミドソ, ビーチロン, ファルロジン, マイトジン
クロピドグレル (チエノピリジン誘導体)	ブラビックス	
シロスタゾール	プレタール	アイタント, エクバール, エジェンヌ, グロン ト, コートリズム, シロシナミン, シロスタゾ ール, シロステート, ファンテゾール, プラテ ミール, プレスタゾール, プレトモール, フレ ニード, プレラジン, ホルダゾール, ラノミン
イコサペンタエン酸	エパデール エパデール S	アテロバン, アンサチュール, イコサペント, イコサペント酸エチル, エバキャップ, エパフ イール, エバラ, エパロース, エバンド, エメ ラドール, クレスエパ, シスレコン, ナサチー ム, ノンソル, メタパス, メルブラール, ヤト リップ, ソルミラン
塩酸サルボグレラート	アンブラーグ	サルボグレラート塩酸塩
ベラプロストナトリウム (プロスタグランジン I ₂ 誘導体制剤)	ドルナー プロサイリン ケアロード LA ベラサス LA	セナプロスト, ドルナリン, プロスタリン, プ ロスナー, プロドナー, プロルナー, ベストル ナー, ベラストリン, ベラドルリン, ベラプロ ストナトリウム, ベルナール, ベルラー
リマプロストアルファデスク (プロスタグランジン E ₁ 誘導体制剤)	オバルモン プロレナール	オバプロスモン, オプチラン, ゼフロプロト, リ マプロストアルファデクス, リマルモン
トラピジル	ロコルナール	アングクロメン, カルナコール, セオアミン, トラピジル, ベルカラート, エステリノール
ジラセブ塩酸塩水和物	コメリアン	コロンメン, ジラセブ塩酸塩, スプラン, スミ ドルミン, タンタリック, トルクシール
ジピリダモール	ベルサンチン ベルサンチン L	アジリース, グリオスチン, コロナモール, サ ンベル, ジピリダモール, シフノス, トーモル, ニチリダモール, パムゼン, ピロアン, ヘルス サイド, ベルチスタン, ベルミルチン, ベンセ リン, メトロポリン, ヨウリダモール, アンギ ナール
オザグレルナトリウム	注射用カタクロット キサンボン キサンボン S	オグザロット, オザグロン, オザベン, オザグ レルナトリウム, オザグレル Na, アトロンボ ン, オグザロット, オサグレン, オザマリン, カタクロン, キサクロット, デアセロン, オザ グレル Na 「MEEK」, オキリコン

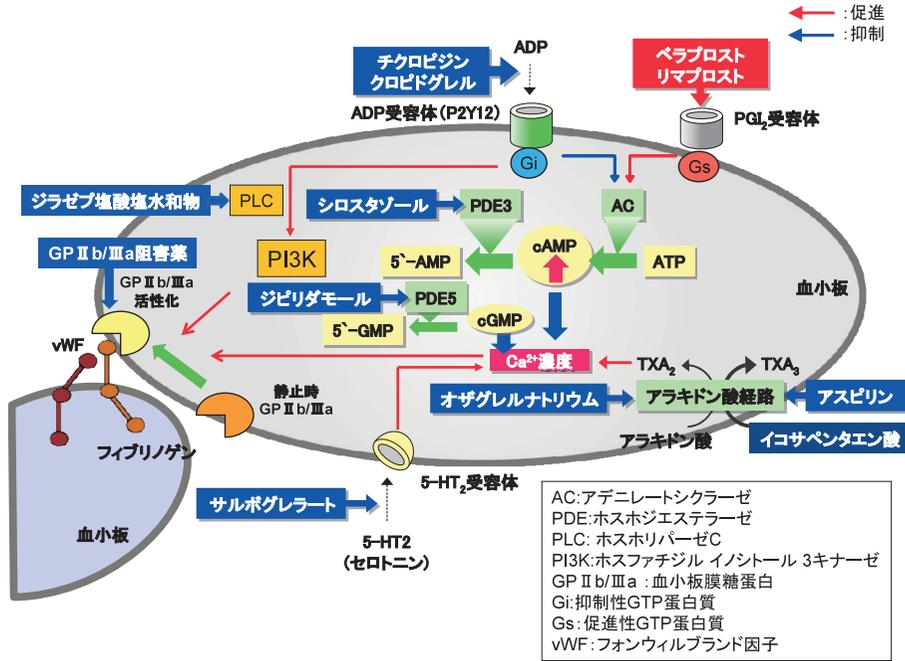


Figure 1 主な経口抗血小板薬の作用機序

ことで最終的な血小板血栓の形成を抑制する薬物が抗血小板薬である。抗血小板薬は作用機序によって分類される。その分類を Figure 1 に示す。

アスピリン

アセチルサリチル酸 (acetylsalicylic acid) (アスピリン) は、シクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase : COX) のアセチル化によりプロスタグランジン (prostaglandin) の産生を阻害するが、低用量でも血小板 COX-1 を非可逆的にアセチル化してトロンボキサン A2 (thromboxane A2 : TXA2) の産生を阻害することにより血小板凝集抑制作用を示す。81~330mg/日のアスピリンは、虚血性脳血管障害や虚血性心疾患などの動脈血栓性疾患の一次および二次予防に使用される。

チエノピリジン誘導体

チエノピリジン誘導体 (チクロピジン, クロピドグレル) は、血小板膜上の ADP 受容体群の一つである P2Y12 を特異的に阻害する。ADP は活性化された血小板から放出され、活性化情報を他の血小板に伝達する働きを担う。チエノピリジン誘導体は生体内で代謝されて生じた活性代謝物が ADP を介する伝達と増幅の段階を阻止することで抗血小板作用を発揮する。

その他の抗血小板薬

シロスタゾールは cyclic AMP ホスホジエステラーゼの特異的阻害薬である。血小板活性化の細胞内刺激伝達は血小板内 cyclic AMP の濃度依存的に抑制されるので、シロスタゾールは細胞内 cyclic AMP を増大させることで、抗血小板作用を発揮する。また、シロスタゾールには内皮機能障害改善作用があり、血管損傷による出血性偶発症を予防する作用が指摘されている。脳梗塞 (心原性脳塞栓症を除く)

発症後の再発抑制, 慢性動脈閉塞症に基づく潰瘍, 疼痛及び冷感等の虚血性諸症状の改善に適用がある。鬱血性心不全では禁忌とされている。投与後早期の頭痛, 頰脈等の副作用があり, 内視鏡治療前の抗血小板薬の置換に使用する場合は, 十分留意する必要がある。

イコサペンタエン酸は血小板膜リン脂質中のイコサペンタエン酸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して, トロンボキサン A_2 産生を抑制することにより抗血小板作用を発揮する。閉塞性動脈硬化症に伴う潰瘍, 疼痛及び冷感の改善に適用がある。

サルボグレラートは $5HT_2$ (セロトニン) 受容体拮抗薬で, $5HT_2$ による血小板への活性化刺激を阻止する。慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍, 疼痛および冷感等の虚血性諸症状の改善に適用を有している。

プロスタグランジン I_2 誘導体制剤 (ベラプロストナトリウム) はアデニレートシクラーゼの活性化により, 血小板内 cyclic AMP を増加させ抗血小板作用と血管拡張作用を発揮する。慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍, 疼痛及び冷感の改善, 原発性肺高血圧症に適用がある。

プロスタグランジン E_1 誘導体制剤 (リマプロストアルファデスク) は, プロスタグランジン I_2 に匹敵する抗血小板作用を有する。閉塞性血栓血管炎に伴う潰瘍, 疼痛及び冷感などの虚血性諸症状の改善と後天性腰部脊柱管狭窄症に伴う自覚症状及び歩行能力の改善に適用がある。

トラピジルはトロンボキサン A_2 の合成及び作用を抑制し, プロスタサイクリンの産生を促進して抗血小板作用を示すと考えられている。狭心症に適用がある。

GPIIb/IIIa 阻害薬はフィブリノゲンと結合する血小板膜糖蛋白 GPIIb/IIIa 受容体を阻害する。活性型の構造に変化した GPIIb/IIIa にフィブリノゲンが接着して血小板相互接着を抑制して, 血小板凝集を阻害する。Abciximab は欧米で用いられているが, わが国では認可されていない。

ジラセブ塩酸塩水和物はホスホリパーゼ C を阻害することにより, ホスファチジル イノシトール 3キナーゼの産生を抑制して抗血小板作用を示すと考えられている。虚血性心疾患や IgA 腎症に適用がある。

ジピリダモールはホスホジエステラーゼ 5 阻害により主に血小板内 cyclic GMP を増加させることによって, 血小板の凝集を抑制するとされており, 海外ではアスピリンとの配合剤が脳梗塞の再発予防に用いられている。日本で行われたアスピリン単剤との比較試験では, 脳梗塞再発予防効果は非劣性が証明されなかった。

オザグレルナトリウムはトロンボキサン A_2 合成酵素の選択的阻害薬で, 臨床的には脳血栓症急性期 (特にラクナ梗塞) における運動障害 (片麻痺) の改善と, くも膜下出血後の脳血管攣縮及びこれに伴う脳虚血症状の改善効果が認められている。

抗凝固薬 (主な抗凝固薬の薬剤名: Table 5)

血液凝固系の阻害作用を有する薬剤をいう。古典的な抗凝固薬としては, ワルファリンとヘパリンがあげられる。経口的に投与されたワルファリンは, 肝臓におけるビタミン K によるカルボキシル化作用に拮抗し, 凝固因子 (II (プロトロンビン), VII, IX, X) の産生を抑制する。肝臓における凝固因子の生合成を介して作用することから, 効果発現, 消失には数日を要す。ワルファリンのモニタリングは, II, VII, X 因子 (ビタミン K 依存性凝固因子) により影響を受けるプロトロンビン (PT) 時間を国際正常化指数 (international normalized ratio: INR) で表現した PT-INR 値を用いて通常行われている。ヘパリン (未分画ヘパリン) は, 皮下注もしくは持続静注で投与され, アンチトロンビン III (ATIII) と結合することにより, Xa, VIIa, XIa, IX 因子を不活化させ, 抗凝固効果を発揮する。ヘパリンのモニタリングは, 活性化部分トロンボプラスチン時間 (activated partial thromboplastin time (aPTT)) を用いて通常行われている。ヘパリンの注意すべき重大な副作用にヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) があり, 投与中は血小板数のモニタリングが重要である。ヘパリン静注の半減期は 40~90 分であり, 短時間で効果発現および消失がみられることから, 治療前後の休薬に関しては, 投与中止後 3~6 時間で治療

Table 5 主な抗凝固薬の薬剤名.

一般名	先発品名	後発品名
ワルファリンカリウム	ワーファリン ワルファリンカリウム ワルファリン K	アレファリン, ワーリン
ヘパリンナトリウム	ノボ・ヘパリン ヘパリンナトリウム 透析用ヘパリン Na	
ヘパリンカルシウム	カプロシン ヘパリンカルシウム	
ダルテパリンナトリウム	フラグミン ダルテパリン Na	ヘパグミン, ヘパクロン, ダルテパン, ダルテパリンナトリウム, フルゼパミン, フレスバル, ラルテパリン Na 静注, リザルミン
パルナパリンナトリウム	ローヘパ透析用	ミニヘパ透析用
レビパリンナトリウム	クリパリン	
エノキサパリンナトリウム	クレキサ	
ダナバロイドナトリウム	オルガラン	
アルガトロバン水和物	スロンノン ノバスタン	スロバスタン, ガルトバン, アルガロン, アルガトロバン
フォンダパリヌクスナトリウム	アリクストラ	
エドキサバン	リクシアナ	
バトロキサピン	デフィブラーゼ	
ダビガトラン エテキシラートメタン スルホン酸製剤	プラザキサ	
リバーロキサバン	イグザレルト	

を開始し、止血確認後投与を再開する。それぞれの薬剤効果をより短時間で中和する必要があるときは、ワルファリンではビタミン K を、ヘパリンでは硫酸プロタミンを静注する。後者の場合、ヘパリン・プロタミン複合体が数時間後に解離することによるリバウンド現象による出血傾向の増悪に注意を払う必要がある。重篤な出血や PT-INR 異常高値、ワルファリン過量投与などでは、ビタミン K 投与に加え新鮮凍結血漿や乾燥ヒト血液凝固第 IX 因子複合体製剤（有効性高いが保険適用外）の投与を考慮するが、補正に伴う血栓塞栓症発症には十分な注意が必要である。

ヘパリン様薬剤としては、低分子ヘパリンとヘパリノイドがある。低分子ヘパリンは未分画ヘパリンと比較して出血を起こしにくく、用量反応性に優れているので凝固モニターを必要としない。選択的 Xa 阻害薬（フォンダパリヌクス）や選択的トロンビン阻害薬（アルガトロバン）もモニタリングを必要としない。低分子ヘパリン、ヘパリノイド、選択的 Xa 阻害薬は未分画ヘパリンより副作用の少ない抗凝固薬であるが、適用が限定されている。低分子ヘパリンのうち、ダルテパリンナトリウムは、血液体外循環時の灌流血液の凝固防止と播種性血管内凝固症候群（DIC）、パルナパリンナトリウム、レビパリン

Table 6 休薬による血栓塞栓症の高発症群.

抗血小板薬関連

冠動脈ステント留置後2カ月
 冠動脈薬剤溶出性ステント留置後12カ月
 脳血管再建術（頸動脈内膜剥離術，ステント留置）後2カ月
 主幹動脈に50%以上の狭窄を伴う脳梗塞または一過性脳虚血発作
 最近発症した虚血性脳卒中または一過性脳虚血発作
 閉塞性動脈硬化症でFontaine 3度（安静時疼痛）以上
 頸動脈超音波検査，頸動脈磁気共鳴血管画像で休薬の危険が高いと判断される所見を有する場合

抗凝固薬関連*

心原性脳塞栓症の既往
 弁膜症を合併する心房細動
 弁膜症を合併していないが脳卒中高リスクの心房細動
 僧帽弁の機械弁置換術後
 機械弁置換術後の血栓塞栓症の既往
 人工弁設置
 抗リン脂質抗体症候群
 深部静脈血栓症・肺塞栓症

*ワルファリン等抗凝固薬療法中の休薬に伴う血栓・塞栓症のリスクは様々であるが，一度発症すると重篤であることが多いことから，抗凝固薬療法中の症例は全例，高危険群として対応することが望ましい

ナトリウムは，血液体外循環時の灌流血液の凝固防止に適用がある．さらに，低分子ヘパリンのエノキサパリンは股関節全置換術・膝関節全置換術・股関節骨折手術患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制，静脈血栓塞栓症の発症リスクの高い腹部手術患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制に適用がある．ヘパリノイドのダナパロイドはDICに適用がある．トロンビン阻害薬のアルガトロバンは発症後48時間以内のアテローム血栓性脳梗塞に適用がある．Xa阻害薬のフォンダパリヌクス，エドキサバンは下肢整形外科手術や腹部手術施行患者（後者はフォンダパリヌクスのみ）の静脈血栓症抑制に適用がある．バトロキサピンはフィブリノゲン低下作用があり，末梢動脈疾患に適用がある．

2011年1月に直接的トロンビン阻害薬であるダビガトランが非弁膜症性心房細動患者の虚血性脳卒中および全身塞栓症の発症抑制に適用承認された．ダビガトランはトロンビン分子に直接結合して，その作用を阻害する分子標的薬であり，用量反応性に優れ抗凝固活性の個人差が少なく，ビタミンK摂取の影響がなく，薬物相互作用がほとんどなく，血液凝固モニターを必要としない．治療前後の休薬が必要な場合，24～48時間前に休薬し，止血確認後投与を再開する．休薬が困難な場合はワルファリンに準じてヘパリン置換する．ワルファリンと同等の消化管出血リスクがある．特に1) 70歳以上の高齢者，2) 腎機能低下症例（ C_{Cr} 50ml/min以下），3) 消化管出血既往症例，4) マクロライド系抗生剤などのP糖蛋白阻害薬併用症例では十分に注意する必要がある．2012年4月，新たなXa阻害薬のリバーロキサバンがダビガトランと同様の適用で上市された．

〔8〕休薬による血栓塞栓症の高発症群

休薬による血栓塞栓症の高発症群に関しては，Table 6に示した．ワルファリン等抗凝固薬療法中の休薬に伴う血栓・塞栓症のリスクは様々であるが，一度発症すると重篤であることが多いことから，抗凝固薬療法中の症例は全例，高危険群として対応することが望ましい．

[9] ステートメント (消化器内視鏡)

ステートメント 1

消化器内視鏡検査・治療において、アスピリン、アスピリン以外の抗血小板薬、抗凝固薬のいずれかを休薬する可能性がある場合には、事前に処方医と相談し休薬の可否を検討する。原則として患者本人に検査・治療を行うことの必要性・利益と出血などの不利益を説明し、明確な同意の下に消化器内視鏡を行うことを徹底する。

Delphi 法による評価；中央値：9，最低値：8，最高値：9
Evidence level VI，推奨度 B

低いレベルの科学的根拠がありその有益性は害に勝り、臨床的に有用と考えられる。処方医と相談するかしないか、十分に説明をした方がよいかどうかに関して比較をしたエビデンスがあるわけではなくあげられている文献は参考となるものではあるがエビデンスとなるものではないのでEvidence Levelは低くなる。

解説：

抗血栓薬使用者に対する消化器内視鏡検査・治療では、抗血栓薬による出血リスクと休薬による血栓塞栓症発症のリスクの両方に配慮しなければいけない^{8), 15)}。内視鏡の手技によって出血リスクが異なるのと同様に、患者の病態によって血栓塞栓症発症のリスクが異なるため、内視鏡医と抗血栓薬の処方医とで個々の患者における最良の方法を選択することが重要である。内視鏡医の判断だけで抗血栓薬の休薬を行うことは避けなければならない。

アスピリンの中止により心血管イベント、脳梗塞が約3倍に増加するとされ、脳梗塞の発症はア

スピリンの休薬10日以内が70%を占める^{16)~17)}。冠動脈に対する薬剤放出性ステント挿入後1年以内など抗血小板薬の休薬が危険な状況も知られている。

ワルファリンの中止によって、患者が本来有している凝固亢進状態に戻る。ワルファリン休薬100回につき1回の割合で血栓塞栓症が発症するとされ、発症すれば重篤で予後不良である場合が多い^{18)~20)}。血栓塞栓症のリスクは休薬だけではなく、内視鏡の前処置による脱水も関与するので、補液にも注意する必要がある。

ステートメント 2

通常の消化器内視鏡は、アスピリン、アスピリン以外の抗血小板薬、抗凝固薬のいずれも休薬なく施行可能である。

Delphi 法による評価；中央値：9，最低値：8，最高値：9
Evidence level VI，推奨度 B

低いレベルの根拠のみであるが、臨床現場ではすでに定着し、その有用性が明らかである。介入臨床試験や無作為比較試験が行なわれにくい状況にある。

解説：

観血的処置を行わない通常消化器内視鏡では、抗血栓薬休薬による血栓塞栓症発症のリスクを回避するために、休薬しないことが原則である。通常消化器内視鏡であっても、粘膜裂傷、マロリーワイス症候群などの出血性偶発症も稀ながら見ら

れることから、抗血栓薬服用者は、慎重で無理のない内視鏡操作を心がける。過送気をしない、短時間で検査を終えるなど、基本に忠実な検査を施行する。

ステートメント 3

内視鏡の粘膜生検は、アスピリン、アスピリン以外の抗血小板薬、抗凝固薬のいずれか1剤を服用している場合には休薬なく施行してもよい。ワルファリンの場合は、PT-INRが通常の治療域であることを確認して生検する。2剤以上を服用している場合には症例に応じて慎重に対応する。生検では、抗血栓薬服用の有無にかかわらず一定の頻度で出血を合併する。生検を行った場合には、止血を確認して内視鏡を抜去する。止血が得られない場合には、止血処置を行う。

Delphi 法による評価；中央値：8，最低値：7，最高値：9
Evidence level V, 推奨度 C1

科学的根拠は低いレベルの根拠のみであるが、その有益性は害に勝り、臨床的には有用と考えられる。本ステートメントは5つの文章で構成されておりこれらに対して十分なエビデンスは示されていない。IIとされるエビデンスの論文も直接にこのステートメントを支持するものではない。

解説：

従来は生検を行う際には、出血性偶発症の予防のため抗血栓薬の一定期間の休薬を推奨していた²¹⁾。2005年の日本消化器内視鏡学会の指針では、生検などの低危険手技の場合には、ワルファリンは3~4日間、アスピリンは3日間、チクロピジン²⁾は5日間の休薬が推奨されていた²⁾。

最近では重篤度の面から出血リスクより血栓塞栓症発症リスクの方が重要視されてきている。2006年の消化器内視鏡ガイドライン第3版では、生検などの止血操作が比較的容易な場合には、休薬期間の更なる短縮の可能性について言及している³⁾。米国、英国、欧州の消化器内視鏡学会ガイドラインでは出血低危険度の生検では、抗血栓薬(アスピリン、チエノピリジン誘導体、ワルファリン)は継続可能と記載されている^{6), 9), 10), 22)}。今回のガイドラインでは、抗血栓薬の休薬により血栓塞栓症発症リスクが高い症例などに対しては、抗血栓薬の継続下での生検の施行について言及した。その適応や方法については出血を最小限に抑える

よう慎重な対応が必要である。抗血栓薬の休薬により血栓塞栓症発症リスクが低い症例に対しては、従来どおりのアスピリンは3~5日間、チエノピリジン誘導体は5~7日間の休薬による生検とする。ワルファリンの内服者は基本的には休薬リスクの高い症例と考えられる。

生検では抗血栓薬服用の有無に関わらず、胃では0.002%、大腸では0.09%に出血が合併するとの報告がある^{23), 24)}。抗血栓薬と生検後の出血に関する大規模な無作為化試験の報告はない。健常人を対象とした無作為化試験では、胃・十二指腸において、アスピリンもしくはクロピドグレル内服直後の生検、もしくは継続服用下(プロトンポンプ阻害薬の併用)の生検によって出血は増加しなかった²⁵⁾。後ろ向きの臨床成績ではアスピリンを含んだ非ステロイド性抗炎症薬の継続が生検後出血を増加させないとの欧米での成績²⁶⁾、アスピリンを含んだ抗血栓薬継続が生検後出血を増加させないとの日本での成績^{27), 28)}がある。日本の多施

設の前向き研究では症例数は少ないものの抗血栓薬の継続が生検による出血を増加させるとの成績は示されていない²⁹⁾。大腸については、アスピリン継続がポリペクトミーの後出血の原因にならないとの症例対照研究が報告されている³⁰⁾。ワルファリン内服者でPT-INRが治療域内に留まっている場合には、生検後出血の増加はないとの成績がある^{31), 32)}。しかし、PT-INRが3.0以上では消化管出血のコントロールが不良になるとの報告から、検査1週間以内に測定したPT-INRが3.0を超えている場合には、生検は避けた方がよい³³⁾。

実験的にアスピリン、チエノピリジン誘導体は

胃生検後の出血時間を延長させ、シロスタゾールやイコサペンタエン酸は延長させないとの報告がされている^{34)~37)}。抗血栓薬の継続時での生検においては、注意深い対応が求められる。必要最小限の生検に留めること、止血が得られていることを確認して内視鏡を抜去すること、止血が得られない場合には鉗子による圧迫、アルギン酸ナトリウム製剤、トロンビン製剤などの薬剤散布、クリッピングなどの止血処置を実施する³⁸⁾。血小板の凝固機能を保ち適切な止血機序を得るために胃内pHのコントロールを考慮し、生検前または生検後に酸分泌抑制薬を数日間投与する場合もある³⁹⁾。

ステートメント 4

出血低危険度の消化器内視鏡は、アスピリン、アスピリン以外の抗血小板薬、抗凝固薬のいずれも休薬なく施行してもよい。ワルファリンの場合は、PT-INRが通常の治療域であることを確認する。

Delphi 法による評価；中央値：9，最低値：7，最高値：9
Evidence level VI, 推奨度 C1

科学的根拠は低いレベルの根拠のみであるが、その有益性は害に勝り、臨床的には有用と考えられる。参考としてあげられている文献は直接にステートメントをサポートするものではない。直接ステートメントのエビデンスとなる文献はないと判断する。

解説：

低危険度の消化器内視鏡において、抗血栓薬内服者の出血性偶発症のリスクを算定した報告はみられない。出血低危険度の内視鏡的十二指腸乳頭バルーン拡張術と出血高危険度の内視鏡的十二指腸乳頭括約筋切開術のメタアナリシスの成績では、出血性偶発症の頻度が、前者が0%に対して後者が2%と報告されており⁴⁰⁾、この治療成績を参照に、出血低危険度の内視鏡は、抗血栓薬内服継続においても出血性偶発症発症リスクが極めて

低いと判断した。

米国消化器内視鏡学会のガイドラインにおいても、出血低危険度の消化器内視鏡では、抗血栓薬の休薬を必要としない⁶⁾。明確な根拠はないとしながら、事前の切開と拡張を伴わない、消化管ステント留置法については、出血性偶発症の頻度は極めて低いと判断されるものの、欧州消化器内視鏡学会のガイドラインでは、クロピドグレルの休薬を推奨していることを付記しておく¹⁰⁾。

ステートメント 5

出血高危険度の消化器内視鏡において、血栓塞栓症の発症リスクが高いアスピリン単独服用者では休薬なく施行してもよい。血栓塞栓症の発症リスクが低い場合は3~5日間の休薬を考慮する。

Delphi 法による評価；中央値：8，最低値：7，最高値：9
Evidence level IVb, 推奨度 C1

科学的根拠は低いレベルの根拠のみであるが、その有益性は害に勝り、臨床的には有用と考えられる。対立するデータが示されているがデータのエビデンスレベルから考えてEvidence Level IV bとするのが妥当と考える。

解説：

出血高危険度の内視鏡に分類される手技の種類によっても、それぞれ出血性偶発症の頻度が大きく異なることから、本ステートメントには詳細を記載しないが、元来出血性偶発症の頻度が高い手技（特に粘膜下層剝離術）については、より慎重な対応が求められるべきである。そのなかで、大腸ポリペクトミーにおいては、約30,000人の症例対象研究でアスピリン内服者は出血性偶発症のリスクが増加しなかった¹⁰。同様に、十二指腸乳頭切開術においても、126例の症例対象研究でアスピリンがその大多数を占める抗血栓薬内服者は、出血性偶発症のリスクが増加しなかった⁴¹。胃粘膜下層剝離術においては、いずれも後ろ向きの検討ではあるが、1週間の休薬において出血性偶発症は増加しなかったという報告がみられる一方^{42~44}、2005年に作成された日本消化器内視鏡学会ガイドラインに基づいて抗血栓薬を取り扱った場合、抗血栓薬内服者（もしくは、ステロイド製剤、非ステロイド抗炎症薬内服者）の後出血のオッズ比2.76倍（95% CI1.09-6.98）であったとも報告されている⁴⁵。

2cm以上の大腸腫瘍322病変に対する粘膜切除術における前向き研究では、切除前7日以内にアスピリン内服があった症例（休薬が切除前平均5.4日であった症例）は、アスピリンを含む抗血栓薬の内服が切除前7日間になかった症例に比べ、オッズ比6.3倍（95% CI1.8-22.5）で後出血が認められたことが報告されている⁴⁶。一方で、胃・十二指腸粘膜下層剝離術219例の後ろ向き研究で、ア

スピリンが単剤で投与されている場合、アスピリンの内服を継続した場合と一定期間休薬した場合で後出血の発生頻度に違いはなく（0.0%（0/7）vs. 12.1%（4/33））、休薬した場合においても非内服者（6.6%（10/152））に比べ高い後出血率であったという報告もある⁴⁷。

海外のガイドラインによると、2009年に発表された米国消化器内視鏡学会のガイドラインでは、出血高危険度の消化器内視鏡においてもアスピリン継続下での処置が推奨されている⁶。一方、2011年に発表された欧州消化器内視鏡学会のガイドラインでは、基本的に、アスピリン継続下での処置が推奨されているが、特に出血性偶発症頻度が高い、粘膜切除術、粘膜下層剝離術、十二指腸乳頭切開術、十二指腸乳頭括約筋切開術に引き続く大口径バルーンによる乳頭拡張術、のう胞病変に対する超音波内視鏡下穿刺吸引術については、血栓塞栓症の発症リスクが低い場合には5日間の休薬を勧めている¹⁰。本ガイドラインでは、出血高危険度の消化器内視鏡を細分類することなく、米国消化器内視鏡学会のガイドラインに準じて、アスピリン継続下での処置をしてもよいとしたが、アスピリン単独の場合、休薬できない病態は決して多くはないと考えられることから、処方医に休薬の可否を確認の上、休薬が可能な場合には2005年に作成された日本消化器内視鏡学会ガイドラインに準じた3-5日間の休薬を行うことを推奨した²。

内視鏡抜去前には、生検や出血低危険度の手技

と同様、止血が得られている事を確認し、出血が継続する場合は、クリップ止血などの適切な止血処置を施す必要がある。今回のステートメントの解説は、粘膜下層剝離術を除き海外の研究に基づ

いており、内視鏡技術レベルが高いと信じられている日本におけるガイドラインは日本のデータに基づいて作成されるべきであることから、今後の研究を期待したい。

ステートメント 6

出血高危険度の消化器内視鏡において、アスピリン以外の抗血小板薬単独内服の場合には休薬を原則とする。休薬期間はチエノピリジン誘導体が5~7日間とし、チエノピリジン誘導体以外の抗血小板薬は1日間の休薬とする。血栓塞栓症の発症リスクが高い症例ではアスピリンまたはシロスタゾールへの置換を考慮する。

Delphi 法による評価；中央値：8，最低値：8，最高値：9
Evidence level VI, 推奨度 C1

科学的根拠は低いレベルの根拠のみであるが、その有益性は害に勝り、臨床的には有用と考えられる。このステートメントの直接根拠となるデータは示されていないためVIとするしかないと考ええる。

解説：

アスピリンを除く抗血小板薬は、チエノピリジン誘導体とその他の抗血小板薬に分けられる。チエノピリジン誘導体単独の継続下では、出血高危険度の消化器内視鏡（大腸ポリペクトミー）による出血性偶発症が増加するというエビデンスが海外に存在し⁴⁸⁾、米国消化器内視鏡学会のガイドラインではチエノピリジン誘導体休薬下での処置が推奨されている⁶⁾。

米国消化器内視鏡学会のガイドラインでは、7-10日の休薬を推奨しているが⁶⁾、2005年に作成された日本消化器内視鏡学会ガイドライン^{2),3)}に則った5日間の休薬でも出血性偶発症が増加したという報告は見られていない。本ガイドラインでは5~7日間の休薬を推奨する。

チエノピリジン誘導体単独の休薬が困難な状況では、処方医師と相談の上、米国消化器内視鏡学会、欧州消化器内視鏡学会のガイドラインに準拠しアスピリンへの変更を考慮する^{6),10)}。札幌市近郊の病院で得られたコンセンサス“札幌コンセンサス”では、シロスタゾールによる代替療法が提案されており³⁸⁾、シロスタゾールへの変更につい

ても言及した。抗血小板薬の変更は内視鏡に伴う一時的なものにとどめ、いずれも適応症に基づいた安全性、有効性の検証が必要と思われる。薬剤の変更を行う場合は、必ず処方医との連携を密にする必要がある。シロスタゾールは、鬱血性心不全では禁忌とされており、投与後早期の頭痛、頻脈等の副作用がある。抗血小板薬の置換に使用する場合、十分留意する必要がある。

チエノピリジン誘導体以外の抗血小板薬（アスピリンを除く）については、明確なエビデンスが存在しない。半減期の長いイコサペント酸エチルについては、出血時間を延長させないとの基礎的検討がある³⁷⁾。血小板凝集に与える影響も軽度であり、継続下でも出血性偶発症が増加する可能性は低い⁴⁹⁾。半減期も短いものが多く1日の休薬を原則とした。

いずれの場合も、内視鏡抜去前には止血が得られている事を確認し、出血が継続する場合は、クリップ止血などの適切な止血処置を施すことが求められる。

ステートメント 7

出血高危険度の消化器内視鏡において、ワルファリン単独投与またはダビガトラン単独投与の場合はヘパリンと置換する。

Delphi 法による評価；中央値：9，最低値：8，最高値：9
Evidence level V, 推奨度 推奨度 B

科学的根拠は低いレベルの根拠のみであるが、その有益性は害に勝り、臨床的に有用と考えられる。ヘパリンに変更することを示すエビデンスとしてはVのものしか示されていない。

ヘパリン置換法

ワルファリンは半減期が40時間前後と非常に長くPT-INR2.0~3.0の場合、PT-INRが1.5まで低下するには約4日を要する⁵⁰⁾。内視鏡治療3~5日前でのワルファリン中止、ヘパリン置換が推奨されている^{2),3)}。ヘパリン投与方法には様々な方法があるが、静注用未分画ヘパリン1日10,000~20,000単位の持続静注もしくは皮下注用未分画ヘパリン10,000~15,000単位の12時間毎皮下注での開始が簡便である^{51),52)}。いずれの方法でも早期に目的のAPTTに達するように投与量を調節する。ヘパリン起因性血小板減少症にも注意を払う必要がある。静注未分画ヘパリンは術前3時間までに中止、皮下注用未分画ヘパリンは術前6時間までに中止する。内視鏡治療後止血が確認された後にヘパリンは再開する。経口摂取開始と同時にワルファリンの再開は可能である。内視鏡治療後止血が確認されればワルファリンの再開は可能である。ワルファリンを休薬前と同用量で再開した後、PT-INRが治療域に達したことを確認して、ヘパリンを中止する⁵³⁾。ダビガトラン投与の場合は、24~48時間前までに投与を中止し、中止後12時間後からワルファリンの場合と同様のヘパリン置換を行う。内視鏡治療後止血が確認された後にヘパリンまたはダビガトランを再開する。

解説：

日本の心原性脳塞栓症の第一原因である非弁膜性心房細動患者における脳梗塞発症の最重要リスクは脳梗塞の既往や一過性脳虚血発作の既往である。それらを有する症例に対して抗凝固療法を行わないと、年間約12%の頻度で脳梗塞を起こすことが知られている⁵⁴⁾。予防的かつ再発防止目的でのワルファリンの投与は有効である⁵⁵⁾。

日本循環器学会が示している「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」では脳梗塞やTIA（一過性脳虚血発作）の既往のある非弁膜症性心房細動及びうっ血性心不全、高血圧、年齢75歳以上、糖尿病の中で2個以上の因子を有している場合にはPT-INR2.0~3.0でのワルファリン療法が根拠をもって有効であるとして勧められている⁴⁾。

ワルファリンの偶発症としては出血が最も重要で、その中でも消化管出血が出血性偶発症の中で

最も頻度が高く重篤な経過をたどる例も多く⁵⁶⁾、ポリペクトミーなど消化器内視鏡の処置の際の出血の危険性も高いことが知られている^{57),58)}。

ワルファリン投与中の患者に出血高危険度の消化器内視鏡検査・治療を行う際には出血性偶発症予防のために一定期間中止する必要がある。

出血防止のため出血高危険度の内視鏡治療前にワルファリンを休薬しPT-INR<1.5を確認する必要がある。米国内視鏡学会のガイドラインや2005年の日本消化器内視鏡学会ガイドラインでもワルファリン休薬を推奨している^{2),6)}。

抗凝固療法が必要な症例では、ワルファリン中断により一定の頻度で重篤な血栓塞栓症を誘発する^{19),59)}。非弁膜症性心房細動患者ではPT-INRが2.0を切ると脳梗塞の発症率が上昇し、PT-INRが1.6を切ると大梗塞の発症率が上昇する⁶⁰⁾。血栓

塞栓症のリスクが高い患者ではワルファリンを休薬し、ヘパリン置換の上で内視鏡治療を行う方法が有用である⁶¹⁾。

ダビガトランは、2011年3月に「非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中および全身性塞栓症の発症抑制」を適応症として発売された経口投与可能な直接トロンピン阻害薬で、血液凝固系において中心的な役割を担うトロンピンの酵素活

性を直接かつ選択的に阻害することで抗凝固作用を発揮する⁶²⁾。本剤では食事指導やPT-INRの定期測定が不要で、半減期も短いがワルファリンと同等の消化管出血リスクがある^{63), 64)}。特に1) 70歳以上の高齢者、2) 腎機能低下症例 (C_{cr} 50ml/min 以下)、3) 消化管出血既往症例、4) マクロライド系抗生剤などのP糖蛋白阻害薬併用症例では十分に注意する必要がある。

ステートメント 8

出血高危険度の消化器内視鏡において、アスピリンとアスピリン以外の抗血小板薬併用の場合には、抗血小板薬の休薬が可能となるまで内視鏡の延期が好ましい。内視鏡の延期が困難な場合には、アスピリンまたはシロスタゾールの単独投与とする。休薬期間はチエノピリジン誘導体が5~7日間、チエノピリジン誘導体以外の抗血小板薬が1日間を原則とし、個々の状態に応じて適時変更する。

Delphi 法による評価；中央値：9，最低値：7，最高値：9
Evidence level V, 推奨度 推奨度 C1

科学的根拠は低いレベルの根拠のみであるが、その有益性は害に勝り、臨床的には有用と考えられる。ステートメントは3つの文章から構成されている。この3つの文章の内容をすべてサポートするエビデンスはない。一部をサポートするのみである。

解説：

アスピリンとアスピリン以外の抗血小板薬を併用した場合、出血高危険度の消化器内視鏡の出血性偶発症がどれくらい増加するかについての明確なエビデンスは存在しない。アスピリンについては継続する方針で行われた大腸ポリペクトミー1,385例の後ろ向き研究において、クロピドグレル内服者では後出血率が有意に増加すること(35% vs. 1.0%)、クロピドグレルに加えアスピリンや他のNSAIDを併用している場合、後出血のオッズ比が3.69 (95% CI 1.60-8.52) となることが報告されているのみである⁴⁸⁾。このことから類推すると、大腸ポリペクトミーは言うに及ばず、さらに出血性偶発症の頻度が高い手技(特に粘膜下層剥離術)については、より慎重な対応が求められるべきである。胃・十二指腸粘膜下層剥離術を施行した219例の後ろ向き検討において、後出血率は、抗血栓薬内服なし群6.6% (10/152)、単剤内服・施行時中止群12.1% (4/33)、2剤以上内

服・施行時中止群9.1% (1/12)、単剤内服・アスピリン継続群0.0% (0/7)、2剤以上内服・アスピリン継続群46.7% (7/15)であったとの報告があり、2剤以上内服していた群では薬剤再開後に出血をきたす危険性が非常に高い⁴⁷⁾。

抗血小板薬を2剤内服されている患者は基本的に血栓塞栓症の発症リスクが高い患者であり、抗血小板薬の休薬は極力避ける必要がある。本ステートメントでは、血栓塞栓症の発症リスクが軽減し抗血小板薬の休薬が可能となるまで内視鏡の延期を推奨したが、一般診療では、癌の治療など、出血高危険度の内視鏡を血栓塞栓症のリスクを押してまで行わないといけないことがあることも事実であり、その場合は、アスピリンまたはシロスタゾール継続下での治療は許容した。アスピリン継続下での治療については、2011年に発表された欧州消化器内視鏡学会のガイドラインでは、アスピリン単剤での出血高危険度の手技は許容してい

るが、特に出血性偶発症頻度が高い内視鏡的粘膜切除術、内視鏡的粘膜下層剝離術、内視鏡的十二指腸乳頭切除術、内視鏡的十二指腸乳頭括約筋切開術後の大口徑バルーン乳頭拡張術、のう胞病変に対する超音波内視鏡下穿刺吸引術については、血栓塞栓症発症の低危険群においては、アスピリン単剤においても5日間の休薬を勧めている¹⁰⁾。シロスタゾール継続下での治療については、安全性を検証した試験は存在しないが、“札幌コンセンサス”では、抗血小板薬が休薬できない血栓塞栓症発症の高危険群においては、シロスタゾールによる代替療法が提案されていることからシロスタ

ゾールの継続投与下での治療も併記した³⁸⁾。シロスタゾールは鬱血性心不全の患者では禁忌とされている。投与後早期の頭痛、頻脈等の副作用があり、十分留意する必要がある。

チエノピリジン誘導体の休薬期間については、2005年に作成された日本消化器内視鏡学会ガイドライン²⁾に則った5~7日間の休薬期間(単剤5日、アスピリンとの併用7日)を参照に5~7日間の休薬を推奨し、その他の抗血小板薬は血小板凝集に与える影響も軽度であり、半減期も短いものが多く1日の休薬を推奨した。本ステートメントの内容については、今後十分な検証が必要である。

ステートメント 9

出血高危険度の消化器内視鏡において、アスピリンとワルファリンまたはダビガトラン併用の場合には、抗血栓薬の休薬が可能となるまで内視鏡の延期が好ましい。内視鏡の延期が困難な場合には、アスピリンは継続またはシロスタゾールに置換し、ワルファリンまたはダビガトランはヘパリンに置換する。

Delphi 法による評価；中央値：9，最低値：7，最高値：9
Evidence level VI, 推奨度 推奨度 C1

科学的根拠は低いレベルの根拠のみであるが、その有益性は害に勝り、臨床的に有用と考えられる。エビデンスはポリペクトミーに関するものしかなく、限定的でステートメントを十分にサポートするエビデンスと言えない。薬剤を変更することでリスクを下げることができるとするエビデンスはないと判断する。

解説：

アスピリンと抗凝固薬を併用した場合、出血高危険度の消化器内視鏡の出血性偶発症がどれくらい増加するかについての明確なエビデンスは存在しない。5,593例の大腸ポリペクトミー症例の後ろ向き研究において、アスピリン内服者は後出血が増加しなかったが、ワルファリン内服者は後出血が有意に増加したことが報告されている⁵⁷⁾。このことから類推すると、大腸ポリペクトミーは言うに及ばず、さらに出血性偶発症の頻度が高い手技(特に粘膜下層剝離術)については、ワルファリンは休薬しヘパリン置換を行うことが推奨される。

抗血小板薬と抗凝固薬を併用内服されている患者は基本的に血栓塞栓症の発症リスクが高い患者であり、抗血栓薬の休薬は極力避ける必要がある。本ステートメントでは、血栓塞栓症の発症リスクが軽減し抗血栓薬の休薬が可能となるまで内視鏡の延期を推奨したが、一般診療では癌の治療など、出血高危険度の内視鏡を血栓塞栓症のリスクを押してまで行わないといけないことがあることも事実でありその対応についても併記した。本ステートメントの内容については、今後十分な検証が必要である。

ステートメント 10

出血高危険度の消化器内視鏡において、アスピリン以外の抗血小板薬とワルファリンまたはダビガトラン併用の場合には、抗血栓薬の休薬が可能となるまで内視鏡の延期が好ましい。内視鏡の延期が困難な場合には、アスピリン以外の抗血小板薬からアスピリンまたはシロスタゾールへの変更を考慮する。ワルファリンまたはダビガトランはヘパリンに置換する。

Delphi 法による評価；中央値：9，最低値：7，最高値：9
Evidence level VI, 推奨度 推奨度 C1

科学的根拠は低いレベルの根拠のみであるが、その有益性は害に勝り、臨床的には有用と考えられる。ステートメントをサポートするエビデンスは示されていない。

解説：

アスピリン以外の抗血小板薬と抗凝固薬を併用した場合、出血高危険度の消化器内視鏡の出血性偶発症がどれくらい増加するかについての明確なエビデンスは存在しない。アスピリン以外の抗血小板薬の代表的な薬剤であるクロピドグレルと抗凝固剤の併用について言及した文献も検索した限り存在しなかった。これは、海外のガイドラインにおいて、いずれの薬剤も休薬する、つまり、クロピドグレルはアスピリンへ、ワルファリンはヘパリンへ置換することが推奨されているためと考えられる^{6),10)}。

抗血小板薬と抗凝固薬を併用内服されている患者は基本的に血栓塞栓症の発症リスクが高い患者であり、抗血栓薬の休薬は極力避ける必要がある。本ステートメントでは、血栓塞栓症の発症リスクが軽減し抗血栓薬の休薬が可能となるまで内視鏡の延期を推奨したが、一般診療では癌の治療など、出血高危険度の内視鏡を血栓塞栓症のリスクを押してまで行わないといけないことがあることも事実であり、その場合は、アスピリンまたはシロスタゾール継続下での治療は許容した。

ステートメント 11

出血高危険度の消化器内視鏡において、アスピリン、アスピリン以外の抗血小板薬、ワルファリンまたはダビガトランの3剤併用の場合には、抗血栓薬の休薬が可能となるまで内視鏡の延期が好ましい。内視鏡の延期が困難な場合には、アスピリンまたはシロスタゾール投与にして、その他の抗血小板薬は休薬する。ワルファリンまたはダビガトランはヘパリンと置換する。

Delphi 法による評価；中央値：8，最低値：7，最高値：9
Evidence level VI, 推奨度 推奨度 C1

科学的根拠は低いレベルの根拠のみであるが、その有益性は害に勝り、臨床的には有用と考えられる。

解説：

アスピリン、アスピリン以外の抗血小板薬、抗凝固薬を3剤併用した場合、出血高危険度の消化器内視鏡の出血性偶発症がどれくらい増加するか

についての明確なエビデンスは存在しない。これらを併用内服されている患者は基本的に血栓塞栓症の発症リスクが極めて高い患者であり、抗血栓

薬の休薬は極力避ける必要があるし、出血高危険度の消化器内視鏡を行うべきであるかどうか十分な検討が必要である。本ステートメントでは、血栓塞栓症の発症リスクが軽減し抗血栓薬の休薬が可能となるまで内視鏡の延期を推奨したが、一般

診療では癌の治療など、出血高危険度の内視鏡を血栓塞栓症のリスクを押してまで行わないといけないことがあることも事実であり、その場合は、アスピリンまたはシロスタゾール継続下での治療は許容した。

ステートメント 12

抗血栓薬休薬後の服薬開始は内視鏡的に止血が確認できた時点からとする。再開は、それまでに投与していた抗血栓薬とする。再開後に出血することもあるので、出血に対する対応は継続する。

Delphi 法による評価；中央値：9，最低値：8，最高値：9
Evidence level V, 推奨度 B

低いレベルの根拠のみであるが、臨床現場ではすでに定着し、その有用性が明らかである。介入臨床試験や無作為比較試験が行われにくい状況にある。それぞれの手技において、頻度の違いこそ見られるものの、後出血の報告がある。

解説：

アスピリン、アスピリン以外の抗血小板薬は、内視鏡治療後止血が確認できれば、速やかに内服を開始する²⁾。抗凝固薬の再開も同様である。ヘパリン置換がされている症例では、ヘパリンを再開する。経口摂取開始と同時にワルファリン、ダビガトランの再開は可能である。ワルファリンを休薬前と同用量で再開した後、PT-INR が治療域に達したことを確認して、ヘパリンを中止する⁵³⁾。ダビガトランの場合は、半減期も短く休薬前と同用量で再開すると同時にヘパリンを中止する⁶³⁾。

抗血栓薬再開後に出血することもあるので、出血に対する対応は継続する。日本からの術後1週間の抗血栓薬休薬を原則とした大腸ポリペクトミー3,138例の後ろ向き研究では、1.2%に後出血が認められ、後出血時期は平均5.1日(1-14日)と報告している⁶⁵⁾。日本からの術後1週間の抗血栓

薬休薬を原則とした胃粘膜下層剝離術454例の後ろ向き研究では、後出血は5.7%で、後出血時期は中央値2日(0-14日)であった⁶⁶⁾。胃・十二指腸粘膜下層剝離術を施行した219例の後ろ向き研究において、後出血率は、抗血栓薬内服なし群6.6%(10/152)、単剤内服・施行時中止群12.1%(4/33)、2剤以上内服・施行時中止群9.1%(1/12)、単剤内服・アスピリン継続群0.0%(0/7)、2剤以上内服・アスピリン継続群46.7%(7/15)であったとの報告があり、2剤以上内服していた群では薬剤再開後に出血をきたす危険性が非常に高いことを考慮する必要がある⁴⁷⁾。

抗血栓薬が早期に再開されている場合は、より高頻度の後出血がおこることが予想され、2週間以後も後出血がある可能性を認識し、十分なインフォームドコンセントの下で慎重な対応が重要である。

[10] フローチャート

ステートメントに記載した内容については、その概略を9個のフローチャートにまとめ、本ガイドラインに掲載した。

抗血小板薬・抗凝固薬の休薬：単独投与の場合

投薬の変更は内視鏡に伴う一時的なものにとどめる。

内視鏡検査 単独投与	観察	生検	出血 低危険度	出血高危険度
アスピリン	◎	○	○	○/ 3-5日休薬
チエノピリジン	◎	○	○	ASA, CLZ置換 / 5-7日休薬
チエノピリジン以外の抗血 小板薬	◎	○	○	1日休薬
ワルファリン	◎	○ 治療域	○ 治療域	ヘパリン置換
ダビガトラン	◎	○	○	ヘパリン置換

◎：休薬不要 ○：休薬不要で可能 /：または ASA:アスピリン CLZ:シロスタゾール

抗血小板薬・抗凝固薬の休薬：多剤併用の場合

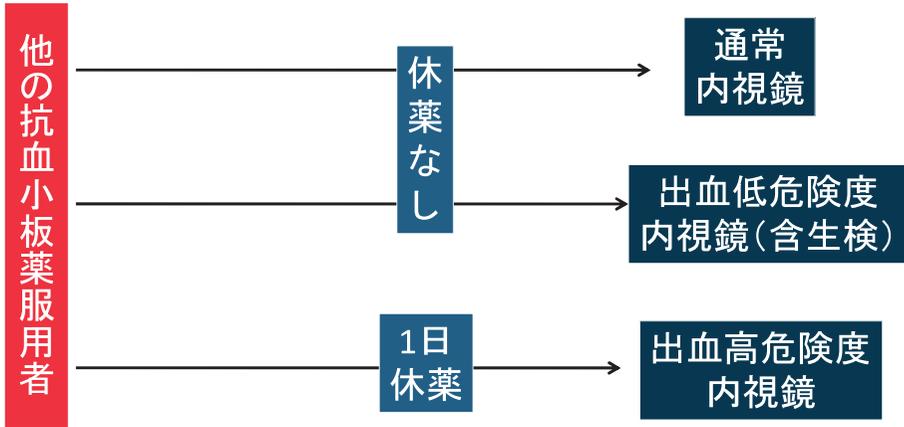
生検・低危険度の内視鏡：症例に応じて慎重に対応する

出血高危険度の内視鏡：休薬が可能となるまでは延期が好ましい。投薬の変更は内視鏡に伴う一時的なものにとどめる。

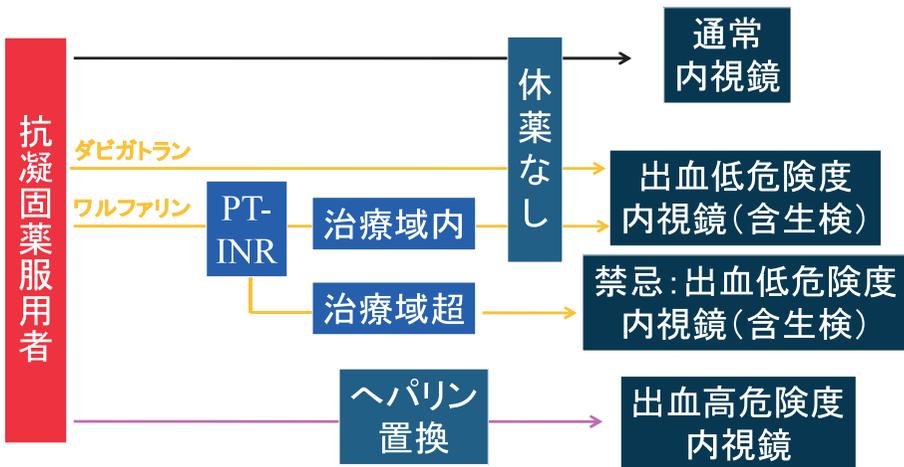
	アスピリン	チエノピリジン	チエノピリジン以外 の抗血小板薬	ワルファリン ダビガトラン
2剤併用	○/CLZ置換	5-7日休薬		
	○/CLZ置換		1日休薬	
	○/CLZ置換			ヘパリン置換
		ASA置換/CLZ置換	1日休薬	
		ASA置換/CLZ置換		ヘパリン置換
			CLZ継続/1日休薬	ヘパリン置換
3剤併用	○/CLZ置換	5-7日休薬		ヘパリン置換
	○/CLZ置換		1日休薬	ヘパリン置換
		ASA置換/CLZ置換	1日休薬	ヘパリン置換

○：休薬不要 /：または ASA:アスピリン CLZ:シロスタゾール

フローチャート (チエノピリジン以外の抗血小板薬)



フローチャート (ワルファリン、ダビガトラン)

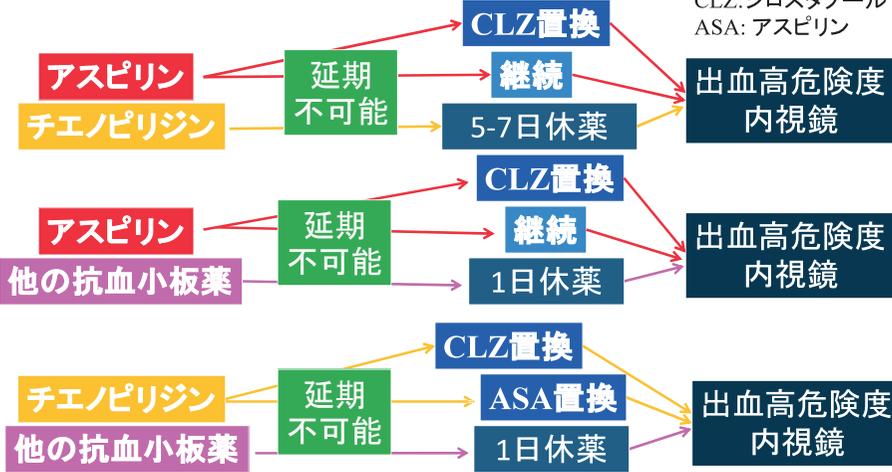


投薬の変更は内視鏡に伴う一時的なものにとどめる。

フローチャート (抗血小板薬の2剤併用)

投薬の変更は内視鏡に伴う一時的なものにとどめる。

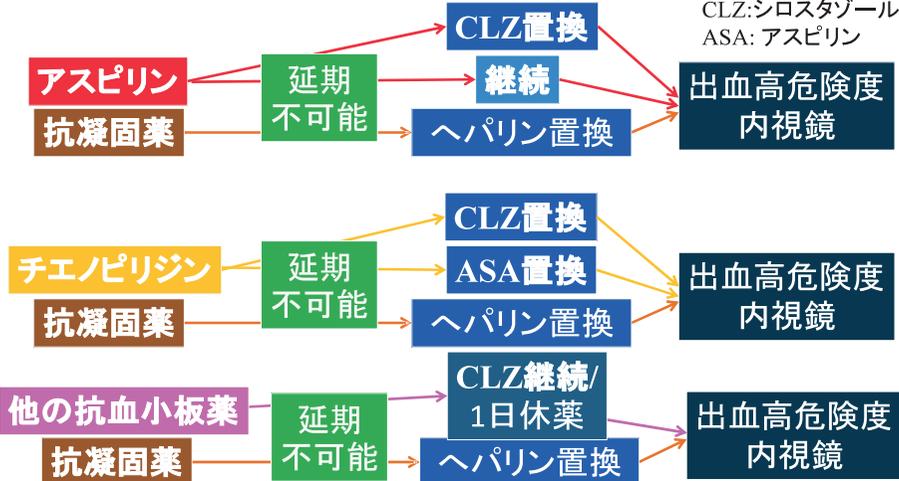
CLZ:シロスタゾール
ASA: アスピリン



フローチャート (抗血小板薬と抗凝固薬の2剤併用)

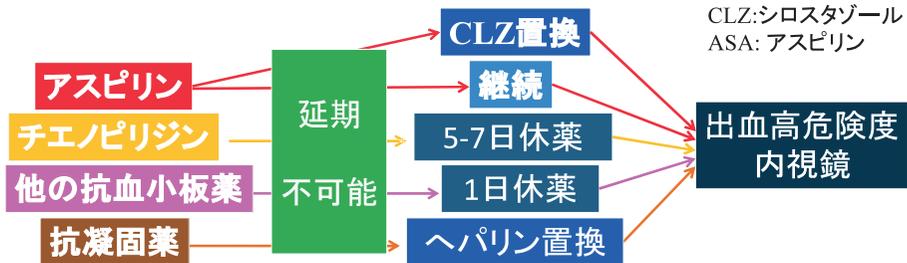
投薬の変更は内視鏡に伴う一時的なものにとどめる。

CLZ:シロスタゾール
ASA: アスピリン



フローチャート (抗血小板薬と抗凝固薬の3剤併用)

投薬の変更は内視鏡に伴う一時的なものにとどめる。



[11] 利益相反

本ガイドライン作成委員，評価委員，査読委員の利益相反に関して各委員には下記の内容で申告を求めた。

1. 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関係し，委員または委員と生計を一にする扶養家族が個人として何らかの報酬を得た企業・団体（50音順）

役員・顧問職（100万円以上），株（100万円以上），特許等使用料（100万円以上），講演料等（100万円以上），原稿料等（100万円以上），研究費（個人名義200万円以上），その他の報酬（100万円以上）

アステラス製薬株式会社，アストラゼネカ株式会社，エーザイ株式会社，大塚製薬株式会社，株式会社CCI，株式会社ツムラ，サノフィ・アベンティス株式会社，第一三共株式会社，武田薬品工業株式会社，田辺三菱製薬株式会社，日本新薬株式会社，日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社，ファイザー株式会社，MSD株式会社

2. 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関係し，委員の所属部門と産業連携活動（治験は除く）を行っている企業・団体

寄付講座（200万以上），共同研究・受託費（200万以上），実施許諾・権利譲渡（200万以上），奨学寄附金（200万以上）

アステラス製薬株式会社，アストラゼネカ株式会社，エーザイ株式会社，大塚製薬株式会社，サノフィ・アベンティス株式会社，センチュリーメディカル株式会社，第一三共株式会社，大日本住友製薬株式会社，武田薬品工業株式会社，中外製薬株式会社，日本新薬株式会社，日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社，ファイザー株式会社，MSD株式会社

[12] 資金

本ガイドライン作成に関係した費用は，日本消化器内視鏡学会によるものである。

文 献

1. 日本消化器内視鏡学会卒後教育委員会. 消化器内視鏡ガイドライン. 日本消化器内視鏡学会 監修. 医学書院, 1999 (Evidence level: VI).
2. 小越和栄, 金子榮藏, 多田正大 ほか. 日本消化器内視鏡学会リスクマネジメント委員会: 内視鏡治療時の抗凝固薬, 抗血小板薬使用に関する指針. Gastroenterol Endosc 2005; 47: 2691-5 (VI).
3. 日本消化器内視鏡学会卒後教育委員会. 消化器内視鏡ガイドライン第3版. 日本消化器内視鏡学会 監修.

- 医学書院, 2006 (VI).
4. 2008年合同研究班報告. 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(2009年改定版) http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_hori_d.pdf (VI).
 5. 脳卒中合同ガイドライン委員会. 脳卒中治療ガイドライン2009. 篠原幸人, 小川 彰, 鈴木則宏, 片山泰朗, 木村彰男 編集, 協和企画, 2009 (VI).
 6. Anderson MA, Ben-Menachem, T, TGan SI et al. Guideline: Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 1060-70 (VI).
 7. Becker R, Scheiman J, Dauerman HL et al. Management of platelet-directed pharmacotherapy in patients with atherosclerotic coronary artery disease undergoing elective endoscopic gastrointestinal procedures. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2903-17 (VI).
 8. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American college of cardiology foundation task force on clinical expert consensus documents. *Circulation* 2008; 118: 1894-1909 (VI).
 9. Veitch AM, Baglin TP, Gershlick AH et al. Guideline for the management of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients undergoing endoscopic procedure. *Gut* 2008; 57: 1322-9 (VI).
 10. Boustière C, Veitch A, Vanbiervliet G et al. Endoscopy and antiplatelet agents. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy* 2011; 43: 445-58 (VI).
 11. Eddy DM: Designing a practice policy: Standards, guideline and options. *JAMA* 1990; 263: 3077-82.
 12. Fink A, Kosecoff J, Chassin M, eBrook RH. Consensus methods: characteristics and guidelines for use. *Am J Public Health* 1984; 74: 979-83.
 13. Naylor CD. What is appropriate care? *N Engl J Med* 1998; 338: 1918-20.
 14. 福井次矢, 吉田雅博, 山口直人 編: Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007. 医学書院, 東京, 2007.
 15. Becker RC, Scheiman J, Dauerman HL et al. American College of Cardiology & American College of Gastroenterology: management of platelet-directed pharmacotherapy in patients with atherosclerotic coronary artery disease undergoing elective endoscopic gastrointestinal procedures. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2261-76 (VI).
 16. Sibon I, Orgogozo JM. Antiplatelet drug discontinuation is a risk factor for ischemic stroke. *Neurology* 2004; 62: 1187-9 (VI).
 17. Maulaz AB, Bezerra DC, Michel P, et al. Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. *Arch Neurol* 2005; 62: 1217-20 (IVb).
 18. Wahl MJ. Dental surgery in anticoagulated patients. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1610-6 (V).
 19. Blacker DJ, Wijdicks EF, McClelland RL. Stroke risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation undergoing endoscopy. *Neurology* 2003; 61: 964-8 (IVb).
 20. Palareti G, Legnani C, Guazzaloca G et al. Activation of blood coagulation after abrupt or stepwise withdrawal of oral anticoagulants—a prospective study. *Thromb Haemost* 1994; 72: 222-6 (II).
 21. 金子榮藏, 棟方昭博, 岩男 泰 ほか. 大腸内視鏡検査の偶発症防止のための指針. *Gastroenterol Endosc* 2003; 45: 1939-45 (VI).
 22. Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy: guideline on the management of antithrombotic and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 775-9 (VI).
 23. Sieg A, Hachmoeller-Eisenbach U, Eisenbach T. Prospective evaluation of complications in outpatients GI endoscopy: a survey among German gastroendoscopists. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 37-41 (IVa).
 24. Parra-Blanco A, Kaminaga N, Kojima T et al. Hemoclipping for postpolypectomy and postbiopsy colonic bleeding. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 37-41 (V).
 25. Whitson MJ, Dikman AE, von Althann C et al. Is gastroduodenal biopsy safe in patients receiving aspirin and clopidogrel? *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 228-33 (II).
 26. Shiffman ML, Farrel MT, Yee YS. Risk of bleeding after endoscopic biopsy or polypectomy in patients taking aspirin or other NSAIDs. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 458-62 (IVb).
 27. Ono S, Fujishiro M, Hirano K et al. Retrospective analysis on the management of anticoagulants and antiplatelet agents for scheduled endoscopy. *J Gastroenterol* 2009; 44: 1185-9 (V).
 28. 東納重隆, 森田 靖, 三浦美貴 ほか. 抗血小板薬継続下での内視鏡下生検の安全性. *Gastroenterol Endosc* 2011; 53: 3317-25 (V).
 29. Ono S, Fujishiro M, Kanzaki H et al. Conflicting clinical environment about the management of antithrombotic agents during the periendoscopic period in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1434-40 (IVa).
 30. Yousfi M, Gostout CJ, Baron TH et al. Postpolypectomy lower gastrointestinal bleeding: potential role of aspirin. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99: 1785-9 (IVb).
 31. Gerson LB, Triadafilopoulos G, Gage BF. The management of anticoagulants in the periendoscopic period for patients with atrial fibrillation: a decision analysis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1717-24 (IVb).

32. Gerson LB, Michaels L, Ullah N et al. Adverse events associated with anticoagulation therapy in the peridndoscopic period. *Gastrointest Endosc* 2010 ; 71 : 1211-7 (IVa).
33. Choudari CP, Rajgopal C, Palmer KR. Acute gastrointestinal haemorrhage in anticoagulated patients : diagnoses and response to endoscopic treatment. *Gut* 1994 ; 35 : 464-6 (IVb).
34. Yamamoto T, Kuyama Y, Kozuma K et al. Low-dose aspirin prolongs bleeding after gastric biopsy in Japanese patients. *Thromb Res* 2008 ; 122 : 722-3 (V).
35. Yamamoto T, Kuyama Y, Kozuma K et al. Antiplatelet agents and bleeding time after endoscopic biopsy of the gastric antrum in Japanese patients. *Dig Endosc* 2010 ; 22 : 250 (V).
36. Kim JS, Lee KS, Kim YI et al. A randomized cross-over comparative study of aspirin, cilostazol and clopidogrel in normal controls : analysis with quantitative bleeding time and platelet aggregation test. *J Clin Neurosci* 2004 ; 11 : 600-2 (II).
37. 柳沢厚生, 坂田好美, 宮川雅仁ほか. イコサペント酸エチルとチクロピジンの併用投与における出血時間と血小板凝集能に及ぼす影響. *基礎と臨床* 1992 ; 26 : 3193-8 (V).
38. 間部克裕, 平山眞章, 加藤元嗣. 内視鏡治療における抗凝固薬, 抗血小板薬の休薬方法. *Gastroenterol Endosc* 2010 ; 52 : 2976-84 (VI).
39. Li Y, Sha W, Nie Y et al. Effect of intragastric pH on control of peptic ulcer bleeding. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000 ; 15 : 148-54 (IVb).
40. Baron TH, Harewood GC. Endoscopic balloon dilation of the biliary sphincter compared to endoscopic biliary sphincterotomy for removal of common bile duct stones during ERCP : a metaanalysis of randomized, controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2004 ; 99 : 1455-60 (I).
41. Hussain N, Alsulaiman R, Burtin P et al. The safety of endoscopic sphincterotomy in patients receiving antiplatelet agents : a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 ; 25 : 579-84 (IVb).
42. Mannen K, Tsunada S, Hara M et al. Risk factors for complications of endoscopic submucosal dissection in gastric tumors : analysis of 478 lesions. *J Gastroenterol* 2010 ; 45 : 30-6 (IVb).
43. Okada K, Yamamoto Y, Kasuga A et al. Risk factors for delayed bleeding after endoscopic submucosal dissection for gastric neoplasm. *Surg Endosc* 2011 ; 25 : 98-107 (IVb).
44. Ono S, Fujishiro M, Niimi K et al. Technical feasibility of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in patients taking anti-coagulants or anti-platelet agents. *Dig Liver Dis* 2009 ; 41 : 725-8(V).
45. Tsuji Y, Ohata K, Ito T et al. Risk factors for bleeding after endoscopic submucosal dissection for gastric lesions. *World J Gastroenterol* 2010 ; 16 : 2913-7 (IVb).
46. Metz AJ, Bourke MJ, Moss A et al. Factors that predict bleeding following endoscopic mucosal resection of large colonic lesions. *Endoscopy* 2011 ; 43 : 506-11 (IVb).
47. 東納重隆, 森田 靖. 低用量アスピリン継続下での胃・十二指腸ESDの安全性の検討. *Gastroenterol Endosc* 2011 ; 53 : 3326-35 (V).
48. Singh M, Mehta N, Murthy UK et al. Postpolypectomy bleeding in patients undergoing colonoscopy on uninterrupted clopidogrel therapy. *Gastrointest Endosc* 2010 ; 71 : 998-1005 (IVb).
49. Uchiyama S, Demaerschalk BM, Goto S et al. Stroke prevention by cilostazol in patients with atherothrombosis : meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2009 ; 18 : 482-90 (I).
50. White RH, McKittrick T, Hutchinson R et al. Temporary discontinuation of warfarin therapy : changes in the international normalized ratio. *Ann Intern Med* 1995 ; 1 : 40-2 (IVa).
51. 辻 肇. 血栓止血の臨床—研修医のためにⅢ. ヘパリン類の適正使用. *血栓止血誌* 2008 ; 19 : 187-90 (VI).
52. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG et al. Heparin and low-molecular-weight heparin : mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001 ; 119(1 Suppl) : 64S-94S (VI).
53. Harrison L, Johnston M, Massicotte MP et al. Comparison of 5-mg and 10-mg loading doses in initiation of warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1997 ; 15 : 133-6 (II).
54. Atrial fibrillation investigators : Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994 ; 154 : 1449-57 (I).
55. The European Atrial Fibrillation Trial Study Group : The optimal anticoagulation therapy in patients with non-rheumatic atrial fibrillation and recent cerebral ischemia. *N Engl J Med* 1995 ; 333 : 5-10 (IVa).
56. Guerrouij M, Uppal CS, Alklabi A et al. The clinical impact of bleeding during oral anticoagulant therapy : Assessment of morbidity, mortality and post-bleed anticoagulant management. *J Thromb Thrombolysis* 2011 ; 31 : 419-23 (V).
57. Hui AJ, Wong RM, Ching JY et al. Risk of colonoscopic polypectomy bleeding with anticoagulants and antiplatelet agents : analysis of 1657 cases. *Gastrointest Endosc* 2004 ; 59 : 44-8 (IVb).
58. Witt DM, Delate T, McCool KH et al. Incidence and predictors of bleeding or thrombosis after polypectomy in patients receiving and not receiving anticoagu-

- lation therapy. *J Thromb Haemost* 2009 ; 7 : 1982-9 (IVb).
59. Garcia DA, Regan S, Henault LE, et al. Risk of thromboembolism with short-term interruption of warfarin therapy. *Arch Intern Med* 2008 ; 14 : 63-9 (IVa).
 60. Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T. Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 2001 ; 40 : 1183-8 (IVb).
 61. Constans M, Santamaria A, Mateo J et al. Low-molecular-weight heparin as bridging therapy during interruption of oral anticoagulation in patients undergoing colonoscopy or gastroscopy. *Int J Clin Pract* 2007 ; 61 : 212-7 (V).
 62. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 1139-51 (II).
 63. Stangier J, Eriksson BI, Dahl OE et al. Pharmacokinetic profile of the oral direct thrombin inhibitor dabigatran etexilate in healthy volunteers and patients undergoing total hip replacement. *J Clin Pharmacol* 2005 ; 45 : 555-63 (III).
 64. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ et al. Risk of Bleeding With 2 Doses of Dabigatran Compared With Warfarin in Older and Younger Patients With Atrial Fibrillation : An Analysis of the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation* 2011 ; 123 : 2363-72 (II).
 65. Watabe H, Yamaji Y, Okamoto M et al. Risk assessment for delayed hemorrhagic complication of colonic polypectomy : polyp-related factors and patient-related factors. *Gastrointest Endosc* 2006 ; 64 : 73-8 (IVb).
 66. Goto O, Fujishiro M, Kodashima S et al. A second-look endoscopy after endoscopic submucosal dissection for gastric epithelial neoplasm may be unnecessary : a retrospective analysis of postendoscopic submucosal dissection bleeding. *Gastrointest Endosc* 2010 ; 71 : 241-8 (IVb).

別刷請求先 : 〒 101-0052 東京都千代田区神田小川町
3丁目22番地タイムイビル
日本消化器内視鏡学会
info@jges.or.jp

次世代医療機器評価指標検討会（厚生労働省）／医療機器開発ガイドライン評価検討委員会（経済産業省）合同検討会
プラズマ応用技術分野・プラズマ処置機器開発WG 平成24年度報告

WGメンバー：14名 ※

座長	※ 瀬戸 泰之	東京大学 医学部附属病院 胃食道・乳腺内分泌外科 教授（日本消化器外科学会理事）
	清水 伸幸	東京大学 医学部附属病院 胃食道外科 准教授（座長代理）
	一瀬 雅夫	和歌山県立医科大学 第二内科 教授（日本消化器内視鏡学会理事）
	矢作 直久	慶応義塾大学病院 腫瘍センター・低侵襲性療法研究開発部門長 教授
	夏井 睦	練馬光が丘病院 傷の治療センター センター長
	丹羽 徹	和歌山県立医科大学 第二内科 助教
	内村 英一郎	大阪商工会議所 経済産業部 産学連携コーディネーター
	堀 勝	名古屋大学大学院 工学研究科 電子情報システム専攻 教授 工学研究科附属プラズマナノ工学研究センター長 兼任
	浜口 智志	大阪大学大学院 工学研究科 原子分子イオン制御理工学センター 教授
	金子 俊郎	東北大学大学院 工学研究科 電子工学専攻 教授
	有門 経敏	東京エレクトロン株式会社 コーポレート開発部 フェロー
	栗原 一彰	株式会社東芝 研究開発センター 主任研究員
	戸田 敬一	村中医療器株式会社 常務取締役 業務推進本部長
	村山 千明	ウシオ電機株式会社 事業本部新規開拓室 上級調査役

プラズマ応用技術分野 事務局

榎田 創	産業技術総合研究所 エネルギー技術研究部門 先進プラズマ技術グループ 研究グループ長
池原 謙	産業技術総合研究所 糖鎖医工学研究センター バイオマーカー検出技術研究開発チーム 研究チーム長

平成24年度の実施内容について

・プラズマ技術を取り入れた出血制御目的で使用される医療機器は、既存技術（レーザー、高周波凝固等）に対して、「従来法より低侵襲で、止血処置に伴う瘢痕化が軽減される」、「従来法より良好な創傷治癒」、「従来より簡便な取り扱い」、「代替法がない」等の効果、利点、及び市場性があるとして開発が進められている。

・このような状況を鑑みて、今後、プラズマ技術を取り入れた新規もしくは改良医療機器の開発・製造販売承認申請の増加が予想されることから、今後を見据えた開発のガイドラインが必要であることが確認され、喫緊の課題であるため、優先的に取り上げて進めるべきであると結論された。

・以上から、プラズマ処置機器として、低侵襲のプラズマ止血機器に関してガイドライン化を進めるための開発を実施していくこととなった。

特に、平成24年度は、「**開腹手術用プラズマ止血装置**」に関わる開発ガイドラインの項目を決めていくこととなった。

平成24年度の活動状況と検討内容

平成24年度 プラズマ応用技術分野・プラズマ処置機器開発ワーキンググループ委員会（第1回）

開催日時:平成24年12月13日(火) 18:30~20:00

開催場所:東京大学医学部附属病院 管理研究棟2階 第2会議室

議事次第:

- (1) 第1回全体委員会開催の挨拶
- (2) 配布資料の確認
- (3) 委員の自己紹介、座長選出
- (4) ガイドライン事業について
- (5) 平成23年度の事業報告
- (6) 平成24年度の実施内容についての具体的討議

平成24年度 プラズマ応用技術分野・プラズマ処置機器開発ワーキンググループ委員会（第2回）

開催日時:平成25年1月28日(月) 18:00~19:30

開催場所:東京大学医学部附属病院 中央診療棟2期7階 小会議室

議事次第:

- (1) 第2回WG委員会開催の挨拶
- (2) 配布資料の確認
- (3) 第1回委員会議事録(案)について
- (4) 創傷治癒概論、及び具体的討議

平成24年度 プラズマ応用技術分野・プラズマ処置機器開発ワーキンググループ委員会（第3回）

開催日時:平成25年2月18日(月) 18:00~19:30

開催場所:東京大学医学部附属病院 入院棟A1階レセプションルーム

議事次第:

- (1) 第3回WG委員会開催の挨拶
- (2) 配布資料の確認
- (3) 第2回委員会議事録(案)について
- (4) 生物学的効能、及び工学的性能の実証試験結果について
- (5) ガイドラインの項目について

3

「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」を通じた議論より:

(日本消化器内視鏡学会雑誌 Vol.54(7), Jul 2012, 2073-2102. 一瀬雅夫委員等編)

・抗血小板薬、及び抗凝固薬による治療中の患者について、内視鏡検査・治療が必要となった場合の止血処置の際、焼灼等の組織損傷を生じるリスクが低いと考えられる「プラズマ止血」は、よい適応になると予想される。

実証試験

工学的実証試験結果



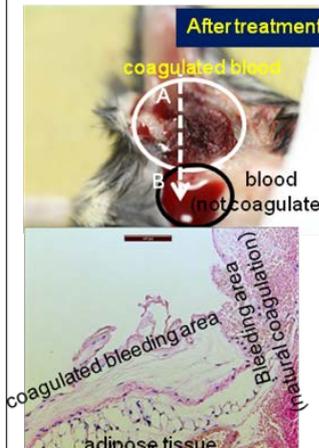
開腹手術用
プラズマ
止血装置

Plasma
flare

Neutral
electrode

- ・医療機器の評価指標として、耐久性試験を行った。積算の処置使用時間以上のプラズマ照射装置の構成部材の耐久性の調査として、2次電源の特性とプラズマの電気特性を調べた。
- 今回の試験では、Plasma flareは、9.1MΩ、8.5 pFの負荷に相当することが見出された。
- 20時間の連続運転後も、周波数は変化せず、電圧も安定に出力されていることが確認された。
- ON/OFF連続操作試験（1秒ON、1秒OFFを100サイクル）を行い、電圧、電流、周波数に変化が見られないことが確認された。

生物学的効能の実証試験結果



After treatment

coagulated blood

blood

not coagulated

coagulated bleeding area

lipoleptin-bleeding area

adipose tissue

- ・プラズマ処置によって生じる「血液凝固物皮膜」は、創傷の治療で用いられる、創傷被覆剤(アルギン酸塩など)と同様の働きをするものと考えられる。(夏井睦委員 創傷治癒概論より)
- ・組織損傷を軽減し、癒着緩和が必須となる腹部手術では、癒着防止剤に代わる技術として普及が期待される。

4

プラズマ応用技術分野(プラズマ処置機器)
開腹外科手術用プラズマ止血装置 開発ガイドライン の考え方

- 1. 序文
 - 1.1 目的
 - 1.2 想定する利用者
 - 1.3 本ガイドラインの適用される医療機器
 - 1.4 本ガイドラインの適用される開発段階
- 2. 用語の定義
 - 2.1 プラズマ
 - 2.2 プラズマ照射処置による止血
 - 2.3 プラズマの生物学的効果
 - 2.4 開腹外科手術用プラズマ止血装置
 - 2.5 装置の構成及び性能
- 3. ガイドラインの適用範囲
- 4. 装置の構成要素に関する要求事項
 - 4.1 ハンドピースユニット
 - 4.2 コントロールユニット
 - 4.3 ハンドピース用リード
 - 4.4 ニュートラル電極ユニット

- 5. 一般的要求事項
 - 5.1 形状、外装、ケーシングに関する事項
 - 5.2 電気的安全性
 - 5.3 電磁環境に関する事項
 - 5.4 機械的安全性に関する事項
 - 5.5 熱的安全性に関する事項
 - 5.6 アラーム
 - 5.7 ソフトウェア
- 6. リスクマネジメント
 - 6.1 装置の意図しない動作からの保護
 - 6.2 安定性・耐久性、洗浄・滅菌
 - 6.2.1 安定性・耐久性
 - 6.2.2 洗浄・滅菌
 - 6.3 治療目的で放射するエネルギー
 - 6.4 性能試験評価
 - 6.5 非臨床試験In vivo 評価

Appendix

この報告書は、平成 24 年度に独立行政法人 産業技術総合研究所が、経済産業省からの委託を受けて実施した成果を取りまとめたものです。

－ 禁無断転載 －

平成 24 年度 戦略的技術開発委託費
医療機器等の開発・実用化促進のためのガイドライン策定事業
(医療機器に関する開発ガイドライン作成のための支援事業)
プラズマ応用技術分野・プラズマ処置機器
開発 WG 報告書

連絡先

〒100-8901
東京都千代田区霞が関 1-3-1
経済産業省商務情報政策局 ヘルスケア産業課
医療・福祉機器産業室
TEL : 03-3501-1562
FAX : 03-3501-0315
URL : <http://www.meti.go.jp/>

発行

〒305-8564
茨城県つくば市東 1-1-1
独立行政法人 産業技術総合研究所ヒューマンライフテクノロジー研究部門
医療機器開発ガイドライン検討実務委員会
TEL/FAX : 029-861-7840
E-Mail : human-ws-ml@aist.go.jp