

5. ガイドラインにおける、抗血栓薬 取り扱いの問題点と考え方

区域麻酔，神経ブロックを必要とする患者が抗血栓療法中である場合には，いくつかの議論を必要とするポイントがある。

第一に，休薬による血栓性リスクと抗血栓薬の残存による出血リスク，これらから決定される休薬と再開のタイミングである。穿刺手技による出血が自然止血されず血腫が拡大するのは，薬物の種類，血小板数および機能，凝固機能，腎機能，肝機能，血管壁や軟部組織の脆弱性，神経ブロックの種類とアプローチ，穿刺針の口径，施術者の技術といった多くの要因が複合的に作用するためであり，一律にこれらの基準を設定することには限界がある。また，脊髄幹麻酔（neuraxial block）後の硬膜外血腫が永続的な神経障害をきたす可能性があるが，一方で，体表面の末梢神経ブロック手技などは圧迫止血による対応が可能であることから，同様に取り扱うことにも議論の余地はある。血腫による永続的な神経学的合併症の発生率は極端に低く，休薬期間や検査数値の違いが及ぼす安全性への検討は，いわゆる EBM とはほど遠いことは不可避なことである。そこで，本ガイドラインでは，各種神経ブロック手技の出血リスク層別を行い，それに基づいた抗血栓薬の取り扱いを提唱した（表5）。周術期における抗血栓療法中患者の区域麻酔に関する管理と対応は，2016年現在，諸外国や関連学会間でも異なっている。例えば，米国区域麻酔学会（ASRA）¹や英国麻酔科学会のガイドライン²では，アスピリンを含む非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）の単独投与は神経ブロックの休薬対象としていないが，オーストリア麻酔集中治療学会のガイドライン³では48時間の休薬期間を設定している。スカンジナビア麻酔集中治療学会のガイドライン⁴では，休薬により発生し得る有害事象を考慮して，アスピリンの投薬理由を鎮痛，脳梗塞や心筋梗塞の一次予防，二次予防といった目的別に分類し，それぞれ7日，3日，0日の休薬期間を設定している。また，同ガイドラインでは，アスピリン以外のNSAIDsに関しても，詳細な休薬期間を提案している。アスピリンやADP受容体遮断薬の休薬は，手技のリスク層別と患者個人の血栓性リスクから総合的に判断する必要があると考えられる。さらには，本邦では心血管リスクが高い抗血小板療法患者に対してヘパリンを用いた抗凝固ブリッジング（置換）療法が経験的に行われてきた経緯があるが，エビデンスは認められておらず，同治療法はヘパリン起因性血小板減少症といった強い血小板活性化病態を引き起こす可能性を有していることを考慮する必要がある。

次に，直接作用型抗凝固薬（DOAC）[または，新規経口抗凝固薬（NOAC），非ビタミンK拮抗経口抗凝固薬（NOAC）とも称される⁵]の取り扱いである。現在，本邦でも，抗トロンビン薬のダビガトラン，抗活性化第X因子薬のリバロキサバン，アピキサバン，エドキサバンの4薬が，諸外国と同様に使用されている。DOACではワルファリンのように遺伝子多型に伴った民族間較差は小さいが，本邦ではワルファリン抗凝固療法では，欧米人に比較してPT-INRを低

脊髄幹麻酔／脊髄神経ブロック：
neuraxial block

エビデンスベースドメディスン：
EBM：evidence based medicine

米国区域麻酔学会：
ASRA：American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine
非ステロイド性抗炎症薬：
NSAIDs：nonsteroidal anti-inflammatory drugs

直接作用型抗凝固薬：
DOAC：direct oral anticoagulant
新規経口抗凝固薬：
NOAC：novel oral anticoagulants
非ビタミンK拮抗経口抗凝固薬：
non-vitamin K antagonist oral anticoagulant

表5 区域麻酔、神経ブロック手技に際する、出血リスク分類

高リスク群	中リスク群	低リスク群
血小板数低下時における硬膜外麻酔 ^a	硬膜外麻酔	体表面の神経ブロック
出血性素因を有する患者 ^b への硬膜外麻酔	脊髄くも膜下麻酔	
血小板数低下時における脊髄くも膜下麻酔 ^a	深部神経ブロック ^c	
出血性素因を有する患者 ^b への脊髄くも膜下麻酔	血小板数低下時における体表面の神経ブロック	
出血性素因を有する患者 ^b への深部神経ブロック	出血性素因を有する患者 ^b への体表面の神経ブロック	

深部神経ブロック：深頸神経神経叢ブロック、頸部神経根ブロック、頸部椎間関節ブロック、三叉神経節ブロック、舌咽神経ブロック、翼口蓋神経ブロック、上顎神経ブロック、下顎神経ブロック、星状神経節ブロック、傍脊椎ブロック、腕神経叢ブロック [斜角筋間法、鎖骨上法、鎖骨下法]、内臓神経ブロック、腰部交感神経節ブロック、腰神経叢ブロック、閉鎖神経ブロック、坐骨神経ブロック。

体表面の神経ブロック：浅頸神経叢ブロック、眼窩上神経ブロック、後頭神経ブロック、腕神経叢ブロック [腋窩法]、前腕の神経ブロック、肩甲上神経ブロック、肋間神経ブロック、腹直筋鞘ブロック、腹横筋膜面ブロック、大腿神経ブロック、外側大腿皮神経ブロック、伏在神経ブロック、下腿の神経ブロック。

a：硬膜外および脊髄くも膜下穿刺では、血小板数が $10.0 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 以上であることが望ましい、 $8.0 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 未満での硬膜外穿刺、 $5.0 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 未満での脊髄くも膜下穿刺は推奨されない。

b：出血傾向のエピソード、重度の肝機能障害、肝硬変、慢性腎臓病、重症の大動脈弁狭窄症などを有する患者は、高出血リスク群であることから出血素因として取り扱う。また、先天性または後天性の凝固異常が疑われ、APTT (activated partial thromboplastin time) や PT (prothrombin time) 等の凝固検査に異常値を認める場合には、高リスク群や中リスク群へのブロック手技を行わないことが推奨される。

c：深部神経ブロックは血小板数が $10.0 \times 10^4 / \mu\text{l}$ 以上で施行されることが推奨されるが、血小板数低下時における穿刺手技の安全性は不明である。

めに（いわゆる‘ゆるく’）設定する傾向が認められる。一方、ワルファリンと比較して、DOACでは凝血的モニタリングによる投薬量の調整を必要としない。一部薬物には低体重という減量基準があるものの、出血性合併症に関する欧米での安全性やエビデンスを体格の小さな日本人にそのまま適用できるかどうかは不明である。穿刺手技に際してのDOACの休薬期間設定には、Rosencherらにより最終服用から薬物半減期 ($t_{1/2}$) の2倍 ($2 \times t_{1/2}$) 時間を設ける方法が紹介された⁶。 ($2 \times t_{1/2}$) 時間が経過すると理論上の薬物血中濃度は25%まで低下し、それ以降における血中濃度の低下は緩やかである。休薬に伴う血栓性リスクと残存する抗凝固効果に伴う出血リスクのバランスを考慮したアプローチであり、欧州⁷やブラジル⁸などのいくつかのガイドラインでもこの考え方を参考にしている。一方で、2015年にASRA、ESRAなどの6学会が合同で発表したペインクリニック領域の手技に関するガイドライン⁹では、薬物が十分に排泄されるまでの時間に相当する ($5 \times t_{1/2}$) 時間 [最高血中濃度の約3%まで低下] の休薬期間を設けることを推奨した [ダビガトラン：4~5日 (腎機能障害患者は6日)、リ

米国区域麻酔学会：
ASRA：American Society of
Regional Anesthesia and Pain
Medicine
欧州区域麻酔学会：
ESRA：European Society of
Regional Anaesthesia and
Pain Therapy

バーロキサバン：3日，アピキサバン：3～5日]．同ガイドラインは，脊髄刺激療法や経皮的椎体形成術といった侵襲度の高いペインクリニック領域の手技を対象として，厳格に休薬期間の設定を行っているように見受けられる．一方で，本ガイドラインでは，ペインクリニック外来から外科周術期に及ぶ幅広い臨床状況を想定しているため，これらの差異が休薬期間決定に与える潜在的な影響を的確にガイドラインに反映させることは必ずしも容易ではなかった．しかしながら，ASRAによる「抗血栓および血栓溶解療法を受ける患者の区域麻酔に関するガイドライン」の「第3版中間改訂」¹⁰においても，DOACに関して6学会合同ガイドラインと同程度の推奨休薬期間を設定した経緯がある．そのため，DOACの休薬期間設定に関しては現状で十分なエビデンスがないことと安全性の観点から，本ガイドラインでも添付文書で設定される最低の休薬期間よりも安全域を設けた休薬期間を設定することとした（表7）．

ガイドラインは，各医師が実地診療において治療法を選択する上での現状の指針であり，世界的な変化の流れの中，継続的に改訂され得るものである．最終的に，各症例の病態と利害得失を個別に把握した上で決定されるものであることを強調したい．

推奨：抗血栓薬投薬中の患者に区域麻酔，神経ブロックを施行するにあたっては，手技ごとの出血リスクに応じて（表5），薬物動態に基づいた抗血栓薬の休薬期間を設定することが望ましい（表6，表7）．各種休薬期間の設定は，患者の病態と利害得失を考慮して個別に判断する．また，末梢神経ブロック手技の多くは超音波ガイド下で行うことができるため，積極的に併用することが推奨される．

推奨グレード：2，エビデンスレベル：D

推奨：抗血小板薬は，可逆的または不可逆的に血小板機能を障害し，神経ブロック施行時の出血リスクを上昇させる．高リスク群の手技では，不可逆的な抗血小板作用を有するアスピリン，チクロピジン，クロピドグレル，プラスグレル，イコベント酸エチルは，血小板の平均的な寿命に相当する7～10日間の休薬期間を設定することが望ましい（表6）．抗血小板薬が脳梗塞や虚血性心疾患の二次予防を目的に投与され，休薬による血栓性リスクが高い患者の場合では，5日間の休薬期間も許容されるかもしれない．

推奨グレード：2，エビデンスレベル：D

推奨：アスピリンを除くNSAIDsや，ホスホジエステラーゼ阻害薬，抗うつ薬などの薬物では，可逆性の抗血小板作用を示す．高リスク群では，これらの薬物を単薬投与されている場合には，薬物動態に基づいた休薬期間を設けて行うことが推奨される（表6）．

推奨グレード：2，エビデンスレベル：D

表 6 抗血小板薬または抗血小板効果を有する薬物の取り扱い

薬物名	商品名	血小板機能の抑制機序	半減期	休薬期間			カテーテル抜去から薬物再開までの時間
				高リスク群	中リスク群	低リスク群	
アスピリン	バイアスピリン [®] , アスピリン [®]	TXA ₂ 阻害	2 時間 ^a	7 日 (5 日) ^b	TBD ^c	なし	術後早期より
ジクロフェナク	ボルタレン [®]	COX 阻害	1~2 時間	1 日	なし	なし	抜去 2 時間後より
インドメタシン	インドメタシン [®]	COX 阻害	5~10 時間	2 日	なし	なし	抜去 2 時間後より
イブプロフェン	イブプロフェン [®]	COX 阻害	2~4 時間	1 日	なし	なし	抜去 2 時間後より
フルビプロフェン	ロピオン [®]	COX 阻害	6 時間	1 日	なし	なし	抜去 2 時間後より
セレコキシブ	セレコックス [®]	COX-2 選択的阻害	5~9 時間	なし ^d	なし ^d	なし ^c	抜去 2 時間後より 休薬の必要なし
クロピドグレル	プラビックス [®]	P2Y ₁₂ 受容体遮断	0.5~3.0 時間 ^a	7 日 (5 日) ^b	7 日 (5 日) ^b	なし	抜去後より
チクロピジン	パナルジン [®]	AC 活性化, P2Y ₁₂ 受容体遮断	1.5 時間 ^a	7~10 日 (5 日) ^b	7~10 日 (5 日) ^b	なし	抜去後より
prasugrel	エフィエント [®]	P2Y ₁₂ 受容体遮断	5 時間 ^a	7~10 日 (5 日) ^b	7~10 日 (5 日) ^b	なし	抜去後より
シロスタゾール	プレタール [®]	PDE 活性阻害	11~13 時間	2 日 ^e	なし ^e	なし	抜去後より
ジピリダモール	ペルサンチン [®]	PDE 活性阻害	10 時間	2 日 ^e	なし ^e	なし	抜去後より
イコサベント酸エチル	エパデール [®]	TXA ₂ 阻害	60~65 時間 ^a	7~10 日	7~10 日	なし	抜去後より
サルボクレラート	アンプララグ [®]	5-HT ₂ 受容体遮断	0.8 時間	1 日	なし	なし	抜去後より
ベラプロスト	ドルナー [®] , プロサイリン [®]	AC 活性化	0.5~0.7 時間	1 日	なし	なし	抜去後より
クロミプラミン	アナフラニール [®]	セロトニン抑制 (TCA)	24 時間	5 日 ^f	なし	なし	抜去後より
セルトラリン	ジェイゾロフト [®]	セロトニン抑制 (SSRI)	24 時間	5 日 ^f	なし	なし	抜去後より
パロキセチン	パキシル [®]	セロトニン抑制 (SSRI)	21 時間	5 日 ^f	なし	なし	抜去後より
フロボキサミン	ルボックス [®] , デプロメール [®]	セロトニン抑制 (SSRI)	16~26 時間	5 日 ^f	なし	なし	抜去後より

TXA₂ : thromboxane A₂, COX : cyclooxygenase, AC : adenylyate cyclase, PDE : phosphodiesterase, 5-HT : 5-hydroxytryptamine

TCA : tricyclic antidepressant (三環系抗うつ薬), SSRI : selective serotonin reuptake inhibitor (選択的セロトニン再取り込み阻害薬).

a : 不可逆的な血小板阻害であるため、薬物濃度半減期は薬理効果時間とは直接的に関係しない。

b : 冠動脈ステント留置患者や血栓塞栓症の 2 次予防などの理由で服用している場合には、5 日間程度の短い休薬期間も考慮される。

c : TBD (to be discussed) : 中リスク群の出血リスクに分類されるブロック手技では、アスピリンの休薬設定に関しては施行ブロック手技により異なるため、症例毎に決定する。詳細については、各論を参照のこと。

d : 血小板凝集を直接的に阻害する効果はない。

e : PDE 阻害薬とアスピリンを併用している患者では、PDE 阻害薬はアスピリンの休薬期間に従う。

f : 周術期における抗うつ薬の休薬については、病態の悪化をきたす可能性があるため、患者の利害得失 (リスクベネフィット) から慎重に判断する。

推奨：術前に、にんにく、イチヨウ葉、チョウセンニンジンのハーブ類を摂取している患者で高リスク群の手技を施行する場合には、血小板凝集阻害が生じることがあることから、それぞれ、7日、2日、1日の服用中止を設けることが望ましい。

推奨グレード：2，エビデンスレベル：D

推奨：脊髄くも膜下麻酔，硬膜外麻酔施行時の血小板数は $10.0 \times 10^4 / \mu l$ 以上が望ましい。 $5.0 \times 10^4 / \mu l$ 未満における脊髄くも膜下穿刺， $8.0 \times 10^4 / \mu l$ 未満における硬膜外穿刺は出血性合併症の危険性が高く，推奨されない。硬膜外・脊髄内血腫のリスクを軽減するために，より小さい口径の穿刺針を用いることが望ましい。

推奨グレード：2，エビデンスレベル：C

推奨：高リスク群の手技を施行する場合には，未分画ヘパリン：4時間（静脈内投与）/8～10時間（皮下投与），エノキサパリン：12時間，フォンダパリヌクス：4日間，ワルファリン：5日間，ダビガトラン：4～5日間，リバーロキサバン：2日間，アピキサバン：3日間，エドキサバン：2日間の休薬期間を設けることが推奨される（表3）。

推奨グレード：2，エビデンスレベル：D

推奨：ワルファリンやDOACなどの経口抗凝固薬を，未分画ヘパリンまたは低分子ヘパリンで置換するブリッジング療法は，機械弁挿入患者，心房細動および深部静脈血栓症といった血栓症の高リスク群を除き，リスクの低い患者には行わない。

推奨グレード：2，エビデンスレベル：C

推奨：硬膜外カテーテルを留置中の患者では，背部痛，下肢筋力低下（対麻痺），膀胱直腸障害などの硬膜外または脊髄内血腫に伴う神経学的徴候の出現に留意する。特に下肢筋力低下は，4時間ごとに継続的な観察を行い，これをカテーテル抜去後24時間まで継続する。止血凝固異常や脊髄圧迫徴候がある際には，出血のリスクが高いためカテーテルの抜去を行わない。仮に血腫形成の徴候が出現した場合には，早急にMRIによる画像診断を行い，整形外科または脳神経外科とともに外科手術適応を検討する。症状出現から12時間以内に椎弓切除による除圧が速やかに行われるべきである。

推奨グレード：2，エビデンスレベル：D

参考文献：

<ガイドライン・総説>

1. Horlocker TT, Wedel DJ, Rowingson JC, et al: Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American

MRI : magnetic resonance imaging

表7 抗凝固薬の取り扱い

薬物名	商品名	阻害する凝固因子	投与経路	排泄経路	半減期	休薬期間			カテーテル抜去から投薬再開までの時間
						高リスク群	中リスク群	低リスク群	
未分画ヘパリン	ヘパリン [®] , カプロシン [®]	トロンビン, FXa	静注, 皮下注	網内系, 腎臓	0.7~2時間 (静注), 2~4時間 (皮下)	4時間 ^a (静注), 8~10時間 ^a (皮下)	4時間 ^a (静注), 8~10時間 ^a (皮下)	4時間 ^a (静注), 8~10時間 ^a (皮下)	2時間
エノキサパリン	クレキサラン [®]	FXa>トロンビン	皮下注	腎臓	3~6時間 (皮下)	12時間	12時間	12時間	2時間
ダルテパリン	フラグミン [®]	FXa>トロンビン	皮下注	腎臓	2~4時間 (静注)	12時間 ^b	12時間 ^b	12時間 ^b	2時間
フォンダパリヌクス	アリクストラ [®]	FXa	皮下注	腎臓	17~20時間 (皮下)	4日	4日	TBD ^c	6時間
ウルファリン	ワーファリン [®]	Vit K 依存性凝固因子	経口	肝臓 [CYP2C9]	4~5日 ^d	5日 ^e	5日 ^e	TBD ^c	抜去後に再開
ダビガトラン	プラザキサ [®]	トロンビン	経口	腎臓 (80%) ^f	CrCl≥60: 14時間, 30<CrCl<60: 18時間	4日 (CrCl≥60), 5日 (30<CrCl<60)	4日 (CrCl≥60), 5日 (30<CrCl<60)	TBD ^c	6時間
リバーロキサバン	イザレルト [®]	FXa	経口	腎臓 (36%: 活性体) ^f	5~9時間	2日	2日	TBD ^c	6時間
アピキサバン	エリキュース [®]	FXa	経口	腎臓 (27%) ^f	8~15時間	3日	3日	TBD ^c	6時間
エドキサバン	リクシアナ [®]	FXa	経口	腎臓 (50%) ^f	6~11時間	2日	2日	TBD ^c	6時間

FXa: 活性型第 X 因子, TBD: to be discussed. CrCl: クレアチニンクリアランス (ml/min).

a: 穿刺手技前に, APTT (activated partial thromboplastin time) および血小板数が基準値内であることを確認する.

b: 本邦では, 静脈血栓症の予防に適用はなく, DIC (disseminated intravascular coagulation syndrome) または体外循環回路の凝血防止である. ブロック手技を目的として, DIC を診断された患者への抗凝固治療中断は現実的ではない.

c: TBD (to be discussed): 低リスク群に分類される手技における薬剤中断の判断は, ブロック手技による出血と休薬に伴う血栓症を考慮して, 患者の利益得失に応じたリスク層別のもとに個別に決定する. 出血時には圧迫による止血対応が可能であることから, 仮に休薬する場合には, 休薬期間を半減期の2倍程度 (2×t_{1/2}時間) に留めることが合理的である.

d: ワルファリンの半減期は投与量により大きく異なっている. 薬剤半減期は薬理効果時間とは直接的に関係しない.

e: 穿刺手技前に, PT-INR (prothrombin time-international normalized ratio) ≤1.2 を確認する.

f: 腎排泄率を示す.

- Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines 3rd ed. *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35: 64-101
2. Working Party; Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland; Obstetric Anaesthetists' Association; Regional Anaesthesia UK: Regional anaesthesia and patients with abnormalities of coagulation: the Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland The Obstetric Anaesthetists'. *Anaesthesia* 2013; 68: 966-972
 3. Kozek-Langenecker SA, Fries D, Gütl M, et al: Locoregional anesthesia and coagulation inhibitors. Recommendations of the Task Force on Perioperative Coagulation of the Austrian Society for Anesthesiology and Intensive Care Medicine. *Anaesthesist* 2005; 54: 476-484
 4. Breivik H, Bang U, Jalonen J, et al: Nordic guidelines for neuraxial blocks in disturbed haemostasis from the Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54: 16-41
 5. Barnes GD, Ageno W, Ansell J, et al: Subcommittee on the Control of Anticoagulation of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Recommendation on the nomenclature for oral anticoagulants: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 1154-1156
 6. Rosencher N, Bonnet MP, Sessler DI: Selected new antithrombotic agents and neuraxial anaesthesia for major orthopaedic surgery: Management strategies. *Anaesthesia* 2007; 62: 1154-1160
 7. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, et al: Regional anaesthesia and antithrombotic agents: Recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 999-1015
 8. Fonseca NM, Alves RR, Pontes JP: Sociedade Brasileira de Anesthesiologia: SBA recommendations for regional anesthesia safety in patients taking anticoagulants. *Braz J Anesthesiol* 2014; 64: 1-15
 9. Narouze S, Benzon HT, Provenzano DA, et al: Interventional spine and pain procedures in patients on antiplatelet and anticoagulant medications: Guidelines from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the American Academy of Pain Medicine, the International Neuromodulation Society, the North American Neuromodulation Society, and the World Institute of Pain. *Reg Anesth Pain Med* 2015; 40: 182-212
 10. The American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Anticoagulation 3rd ed; interim update. <https://www.asra.com/advisory-guidelines/article/1/anticoagulation-3rd-edition>