

区域麻酔と抗凝固・抗血小板薬 日本版ガイドライン作成に向けて

脊髄くも膜下麻酔・硬膜外麻酔と抗血栓療法

佐倉伸一*¹ 原 かおる*²

【要旨】抗血栓療法を受けている患者に脊髄くも膜下麻酔や硬膜外麻酔を施行することは、重篤な合併症である血腫を生じるリスクが増す。周術期に抗血栓療法を受ける患者が増加していることにより、これらの麻酔を施行する場合の抗血小板薬や抗凝固薬の休薬の是非と休薬期間への関心が高まっている。それを受けて日本版ガイドラインが作成された。血腫はまれな合併症であるため、その正確な発生頻度や薬物の影響などを前向きに調査することは難しいが、ガイドライン作成にあたっては、血腫の発生頻度やそれに影響する因子などを検討した。

キーワード：脊髄くも膜下麻酔，硬膜外麻酔，抗血栓療法，血腫

はじめに

脊髄くも膜下麻酔・硬膜外麻酔後の脊髄レベルでの血腫は、まれだが起これば重篤な合併症である。1990年代のASA closed claims databaseの分析を見ると、訴訟原因として最も多いのが脊髄損傷であり、その原因の半数がくも膜下血腫や硬膜外血腫であるとされている¹⁾。近年周術期に抗血栓療法を受ける患者が増加するに伴い、抗血栓療法を受けている患者にこれらの麻酔を施行することの是非や、施行する場合の抗血小板薬や抗凝固薬の休薬の是非と休薬期間への関心がさらに高まっている。

しかし、これまで日本版ガイドラインが存在しなかったため、抗血栓療法中の患者に硬膜外麻酔などの区域麻酔を行う場合には、米国など海外の麻酔学会の作成したガイドライン^{2)~4)}をもとにしながら、個々のケースでの必要性やリスクを考慮して区域麻

酔の選択や抗凝固薬・抗血小板薬の休薬期間などが決められてきた。そして、ついに日本ペインクリニック学会、日本麻酔科学会、日本区域麻酔学会合同のガイドライン作成ワーキンググループが立ち上げられ、2016年、抗血栓療法中の区域麻酔・神経ブロックガイドラインの発表に至った⁵⁾。

今後はガイドラインを参照しながら個々の症例に沿って判断して実際の麻酔を行い、さらにガイドラインを改善していく必要がある。本稿では、今回のガイドラインの脊髄くも膜下麻酔・硬膜外麻酔の部分の作成までの考察とともにガイドラインの紹介をする。

I 血腫の発生率

脊髄くも膜下麻酔・硬膜外麻酔後の合併症として脊髄レベルで起こる血腫は、重篤ではあるがまれな合併症である。まれであるために正確な発生率を調

*¹ 島根大学医学部附属病院手術部

*² 松江生協病院麻酔科

著者連絡先 原 かおる
〒690-8522 島根県松江市西津田8-8-8
松江生協病院麻酔科

べることは難しい。これまで硬膜外麻酔後の血腫発生頻度が1:150,000なのに対し、脊髄くも膜下麻酔による頻度は1:220,000という数値がよく引用されてきた⁶⁾。この数値は1952年から1979年に発表されたケースシリーズをもとに1993年にTrybaが発表したものである⁷⁾。850,000例の硬膜外麻酔後に3名に血腫が発生し、650,000例の脊髄くも膜下麻酔後に血腫が発生したと診断された症例が1例もなかったというデータから統計学的に求められた。

脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔後の脊髄血腫の発生率が低いことは、1994年に発表されたVandermeulenのレビューでも示されている⁶⁾。この中でTrybaの計算のもとになったケースシリーズより後の1980年代の報告も含む比較的大きなケースシリーズを合わせた硬膜外麻酔200,000例以上、脊髄くも膜下麻酔70,000例以上で1例の血腫もなかったことが報告された。一方、同じレビューの中で1906年から1994年の間に61例の脊髄レベルでの血腫の症例報告があったことも報告された。内訳は硬膜外麻酔後が46例、脊髄くも膜下麻酔後が15例だった。61例中42例は抗凝固薬を投与中、または凝固能異常のある症例であった。抗凝固薬の多くはヘパリンだった。

アンケート方式で調べられたスウェーデンの1990年から1999年の抗凝固療法中の患者も含むデータの解析では、硬膜外麻酔(脊髄くも膜下麻酔併用を含む)後と脊髄くも膜下麻酔後の血腫発生頻度はそれぞれ1:18,000と1:160,000だった⁸⁾。

フィンランドでの2000年から2009年のclosed claims studyでは、硬膜外麻酔後の血腫発生率が1:26,000に対し、脊髄くも膜下麻酔後では1:775,000であった⁹⁾。どちらも発生率が低く、脊髄くも膜下麻酔より硬膜外麻酔後の方が多傾向は同じであるが、以前のデータと比較して近年のもので硬膜外麻酔と脊髄くも膜下麻酔での頻度の差が大きくなっていく傾向がある。

アジア人を対象とした研究としては、中国で1954

年から2008年までのデータを後ろ向きに調査したもの¹⁰⁾がある。その結果によると、硬膜外麻酔または硬膜外麻酔併用脊髄くも膜下麻酔が施行された125,821人の患者の中で血腫が発生した者は3名いたが、脊髄くも膜下麻酔だけを施行された14,400人の患者では血腫形成が認められなかった。

II 血腫発生に影響する因子

これまでの報告では脊髄くも膜下麻酔より硬膜外麻酔で血腫発生率が高い。では、血腫の発生率には何が影響しているのだろうか？

まず硬膜外麻酔と脊髄くも膜下麻酔に使う針の太さの違いが影響を及ぼしている可能性がある。太い針が血腫の危険因子になっているという報告もあり¹¹⁾、針が太い方が血管を損傷した際に損傷の程度が大きくなり、血腫が起りやすいと考えられる。また、脊髄くも膜下麻酔に使用される針が細くなっている近年の報告の方が血腫の発生率が低くなっていることの説明にもなるかもしれない。

また脊髄くも膜下麻酔と硬膜外麻酔では穿刺部位が異なる。硬膜外麻酔では頸椎から仙骨までの広い範囲が穿刺の対象になるのに対して、脊髄くも膜下麻酔の穿刺部位は通常第2腰椎より尾側である。したがって、症状が出現するほどの血腫が形成される頻度の差にこの穿刺部位の違いが影響している可能性も考えられる。脊髄くも膜下麻酔後の血腫の症例報告の中には穿刺部位と離れた頸椎領域に硬膜外血腫が見つかったという報告もあるが¹²⁾、血腫の多くは穿刺部位の近くに生じる。血腫の形成レベルが低位であるということは、硬膜外腔の容量が腰部で大きいことや、影響を受ける脊髄も下位レベルになることから麻痺の重症度も軽度になると推定される。腰椎レベルでもLitzらの報告¹³⁾のように大きな血腫を形成すれば明らかな症状が出現するので、後遺症を残さないためにも早期発見が重要であり、脊髄くも膜下麻酔後も患者の麻酔からの回復状況などを適切に監視することは必要である。

また、脊髄くも膜下麻酔と硬膜外麻酔の血腫の発生率の差には、カテーテルの有無も影響していると考えられる。前述のVandermeulenらによる症例報告のレビューでは硬膜外麻酔後に血腫の生じた46例中カテーテル挿入例が32例であった⁶⁾。そしてその32例中15例がカテーテルの抜去後に血腫を生じていた。カテーテルは挿入時だけでなく抜去時にも血腫を生じる可能性があるため、血腫の危険因子となると考えられる¹¹⁾。

一方、血腫の発生リスクの差には麻酔を受ける患者側の要因も大きい。その一つが、産科患者とそれ以外の患者との間の違いである。前述したスウェーデンでの血腫の発生率の報告では⁸⁾、永久的な神経損傷の発生率は硬膜外麻酔後で高いが、これは産科以外の場合で、産科の場合は硬膜外麻酔でも脊髄くも膜下麻酔後の神経障害の発生率と変わらない。血腫の発生率だけに注目した場合も産科患者では1:200,000、非産科患者のうちでも女性の人工膝関節置換術を受ける患者では1:3,600と大きく異なる。高齢者では脊椎の変形が生じ、穿刺が困難になりやすい。穿刺回数の増加や穿刺困難も血腫の危険因子とされている¹¹⁾。

Ⅲ 抗血栓療法と血腫

そして患者側の要因として重要性を増しているのが抗血栓療法の有無である。

抗血栓療法には抗血小板療法、抗凝固療法、血栓溶解療法が含まれる。ウロキナーゼや組織プラスミノゲンアクチベータなどを使用する血栓溶解療法中の脊髄くも膜下麻酔や硬膜外麻酔は禁忌であり、安全な薬剤休止時期やブロック施行時期についてもほとんどわかっていない。したがって血栓溶解療法中の患者は硬膜外麻酔や脊髄くも膜下麻酔の対象とならない。虚血性心疾患で冠動脈のインターベンション治療を受けた患者や脳梗塞の既往のある患者は、術前から抗血小板療法中であることが多く、心房細動などの不整脈のある患者や人工弁による弁置換術

後の患者などでは抗凝固療法中であることが多い。また、近年では周術期の血栓の予防として抗凝固療法を術前や術後早期から行うことも多くなった。したがって、硬膜外麻酔、脊髄くも膜下麻酔の対象となる患者が抗血小板療法、抗凝固療法を受けていることが多くなり、これらの患者に硬膜外麻酔や脊髄くも膜下麻酔を行うことの是非や、行う場合の抗血小板薬、抗凝固薬の休薬の是非や期間などが重要になった。

1995年のHorlockerら¹¹⁾が発表した抗血小板療法と脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔後の血腫に関する論文では、調査の対象となった924例の患者のうち39%の患者がアスピリンをはじめとする抗血小板薬を使用していたが、麻酔後血腫を生じた症例はなかった。またこの論文では、穿刺時の硬膜外腔付近での出血、カテーテル先端の血液の検出をマイナーな出血事象として、その出血を生じる危険因子を検討したところ、患者側の因子としては女性、高齢者、股関節手術、紫斑などの出血傾向の既往が、手技的な因子としてはカテーテルの挿入、太い穿刺針、穿刺回数、穿刺困難が危険因子であるとされた。これらの因子が血腫を生じる危険因子であると明らかになったわけではないが、マイナーな出血が生じた後、止血できずに血腫を形成すると考えられるので、これらが血腫の危険因子である可能性はある。そしてこの研究では抗血小板薬の使用は危険因子ではなかった。

Schroederは¹⁴⁾、1993年から1997年に硬膜外麻酔または脊髄くも膜下麻酔下で膝関節または股関節置換術を受け低分子ヘパリン投与後に血腫を生じた症例報告から、統計学的に血腫の予測発生頻度を導き出した。それによると、低分子ヘパリン投与を受けた患者の血腫発生の確率は脊髄くも膜下麻酔後は1:40,800で、硬膜外麻酔後は1:6,600、さらにカテーテルの挿入例では1:3,100であった。

経口抗凝固薬に関する情報はさらに少ない。膝または股関節手術で硬膜外麻酔または脊髄くも膜下麻

表1 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	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		
出血性素因を有する患者への脊髄くも膜下麻酔		

〔文献5)より引用・改変〕

表2 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	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	
アスピリン	7日(5日)	TBD	術後早期より
ジクロフェナク	1日	なし	抜去2時間後より
インドメタシン	2日	なし	抜去2時間後より
イブプロフェン	1日	なし	抜去2時間後より
フルルビプロフェン	1日	なし	抜去2時間後より
セレコキシブ	なし	なし	休薬の必要なし
クロピドグレル	7日(5日)	7日(5日)	抜去後より
チクロピジン	7~10日(5日)	7~10日(5日)	抜去後より
プラスグレル	7~10日(5日)	7~10日(5日)	抜去後より
シロスタゾール	2日	なし	抜去後より
ジピリダモール	2日	なし	抜去後より
イコサペント酸エチル	7~10日	7~10日	抜去後より
サルボクレラート	1日	なし	抜去後より
ベラプロスト	1日	なし	抜去後より
クロミプラミン	5日	なし	抜去後より
セルトラリン	5日	なし	抜去後より
パロキセチン	5日	なし	抜去後より
フロボキサミン	5日	なし	抜去後より

TBD: to be discussed; 施行ブロック手法により異なるため, 症例ごとに決定する.

〔文献5)より引用・改変〕

酔を受ける12,500人の患者を対象にした調査で, 経口抗凝固薬のリバロキサバンと低分子ヘパリンであるエノキサパリンの投与患者がそれぞれ約4,000例あり, この中で血腫を発症したのはエノキサパリン投与12時間後に硬膜外カテーテル抜去された1例のみであった¹⁵⁾.

一方, 抗血栓療法なしで, 凝固能が正常でも26Gの穿刺針による脊髄くも膜下麻酔後に血腫を生じた

症例報告もあれば¹⁶⁾, 抗血小板薬使用中の患者で, 硬膜外麻酔などの穿刺なしで脊髄に血腫が生じることもある¹⁷⁾. これらの症例は, 血腫自体の頻度が少ないことに加えて, ガイドライン作成を困難にする.

IV ガイドライン

今回のガイドラインでは各種区域麻酔の出血リスクの階層化を行い, それに基づいて各種薬物の取り

表3 抗凝固薬の取り扱い

薬物名	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	
未分画ヘパリン	4時間(静注), 8~10時間(皮下)	4時間(静注), 8~10時間(皮下)	2時間
エノキサパリン	12時間	12時間	2時間
ダルテパリン	12時間	12時間	2時間
フォンダパリヌクス	4日	4日	6時間
ワルファリン	5日	5日	抜去後に再開
ダビガトラン	4日(CrCl \geq 60), 5日(30<CrCl<60)	4日(CrCl \geq 60), 5日(30<CrCl<60)	6時間
リバーロキサバン	2日	2日	6時間
アピキサバン	3日	3日	6時間
エドキサバン	2日	2日	6時間

CrCl: クレアチニンクリアランス(ml/min)

〔文献5〕より引用・改変

扱いが提唱された⁵⁾。ここには脊髄くも膜下麻酔・硬膜外麻酔に関する部分を抜粋した表を示した(表1~表3)。各階層の分け方、および各層に対応する薬物の休薬期間とその考え方の詳細については、ガイドライン本文を参照してもらいたい。各薬物のうちでも多くの経口抗凝固薬についてはほとんどエビデンスがない。各国のガイドライン間でもこれらの薬物の休薬期間に関してはまちまちである。以前は半減期 \times 2としているものがあつたが、一番最近に発行された疼痛治療領域で使用されるガイドライン¹⁸⁾では半減期 \times 5と薬物が十分排泄されるまでの時間が採用されている。休薬に伴う血栓性リスクも考慮して休薬期間を決める考え方もある中、現時点では、これらの薬物については安全性の観点を重視した考え方が優先される傾向にある。

V 代替鎮痛法と硬膜外麻酔の役割の変化

時代の移り変わりとともに脊髄くも膜下麻酔や硬膜外麻酔の役割に変化が起きている。手術侵襲が小さくなり、入院期間が短縮されるようになるとともに、大きな合併症のリスクを伴うこれらの麻酔方法が敬遠され、調節性に優れた短時間作用性の麻薬の使用による麻酔や、超音波ガイド法の導入により

進歩と普及のめざましい末梢神経ブロックによる術後鎮痛が多くの手術で中心となるようになった。しかし、産科麻酔領域では、帝王切開術の麻酔としては現在でも脊髄くも膜下麻酔が第一選択であり、無痛分娩では硬膜外鎮痛が第一選択である。また、内視鏡手術ではない開胸、開腹を必要とする手術では硬膜外鎮痛の鎮痛の質は末梢神経ブロックの及ばない領域である。今後も適切に脊髄くも膜下麻酔や硬膜外麻酔・鎮痛を施行するために、このガイドラインを有効に活用できるものにしていくことが重要である。

参考文献

- 1) Cheney FW, Domino KB, Caplan RA, et al.: Nerve injury associated with anesthesia: a closed claims analysis. *Anesthesiology* 90: 1062-1069, 1999
- 2) Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, et al.: Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines(Third Edition). *Reg Anesth Pain Med* 35: 64-101, 2010
- 3) Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, et al.: Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 27: 999-1015, 2010

- 4) Harrop-Griffiths W, Cook T, Gill H, et al. : 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' Association Regional Anaesthesia UK. *Anaesthesia* 68 : 966-972, 2013
- 5) 日本ペインクリニック学会・日本麻酔科学会・日本区域麻酔学会合同 抗血栓療法中の区域麻酔・神経ブロックガイドライン作成ワーキンググループ：抗血栓療法中の区域麻酔・神経ブロックガイドライン (http://www.anesth.or.jp/guide/pdf/guideline_kouketsusen.pdf)
- 6) Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermylen J : Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesth Analg* 79 : 1165-1177, 1994
- 7) Tryba M, Dietrich GV : Rückenmarksnähe Regionalanästhesie und niedermolekulare Heparine : Pro und Kontra. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 28 : 179-181, 1993
- 8) Moen V, Dahlgren N, Irestedt L : Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990-1999. *Anesthesiology* 101 : 950-959, 2004
- 9) Pitkänen MT, Aromaa U, Cozaniotis DA, et al. : Serious complications associated with spinal and epidural anaesthesia in Finland from 2000 to 2009. *Acta Anaesthesiol Scand* 57 : 553-564, 2013
- 10) Li SL, Wang DX, Ma D : Epidural hematoma after neuraxial blockade : a retrospective report from China. *Anesth Analg* 111 : 1322-1324, 2010
- 11) Horlocker TT, Wedel DJ, Schroeder DR, et al. : Preoperative antiplatelet therapy does not increase the risk of spinal hematoma associated with regional anesthesia. *Anesth Analg* 80 : 303-309, 1995
- 12) Makris A, Gkliatis E, Diakomi M, et al. : Delayed spinal epidural hematoma following spinal anesthesia, far from needle puncture site. *Spinal Cord* 52(Suppl) : S14-S16, 2014
- 13) Litz RJ, Gottschlich B, Stehr SN : Spinal epidural hematoma after spinal anesthesia in a patient treated with clopidogrel and enoxaparin. *Anesthesiology* 101 : 1467-1470, 2004
- 14) Schroeder DR : Statistics : detecting a rare adverse drug reaction using spontaneous reports. *Reg Anesth Pain Med* 23(Suppl 2) : 183-189, 1998
- 15) Rosencher N, Llau JV, Mueck W, et al. : Incidence of neuraxial haematoma after total hip or knee surgery : RECORD programme (rivaroxaban vs. enoxaparin). *Acta Anaesthesiol Scand* 57 : 565-572, 2013
- 16) Park JH, Shin KM, Hong SJ, et al. : Subacute spinal subarachnoid hematoma after spinal anesthesia that causes mild neurologic deterioration. *Anesthesiology* 107 : 846-848, 2007
- 17) Lim SH, Hong BY, Cho YR, et al. : Relapsed spontaneous spinal epidural hematoma associated with aspirin and clopidogrel. *Neurol Sci* 32 : 687-689, 2011
- 18) 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 Anesthesia 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* 40 : 182-212, 2015

Neuraxial Anesthesia and Antithrombotic Treatment

Shinichi SAKURA^{*1}, Kaoru HARA^{*2}

^{*1}Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Shimane University

^{*2}Department of Anesthesiology, Matsue Seikyo General Hospital

Spinal hematoma after neuraxial anesthesia is an uncommon but devastating complication. Since perioperative use of anticoagulants and antiplatelet drugs has recently increased, there is a growing concern regarding the safety of neuraxial anesthesia in patients receiving antithrombotic treatment. To improve patient safety, a guideline for performing regional anesthesia in those patients was recently published in Japan. The actual incidence of hematoma associated with neuraxial anesthesia is difficult to measure. In addition, since no prospective randomized study has been conducted to assess the relative risk of spinal hematoma associated with anticoagulants and antiplatelet drugs after neuraxial anesthesia, the guideline is based on previous reviews, case series, case reports, and guidelines published abroad.

Key Words : Spinal anesthesia, Epidural anesthesia, Spinal hematoma, Antithrombotic treatment

The Journal of Japan Society for Clinical Anesthesia Vol.37 No.5, 2017