—A TRANSLATION FROM ENGLISH COMMISSIONED BY THE ANESTHESIA PATIENT SAFETY FOUNDATION—

apsf®
www.apsf.org

ニュースレター

The Official Journal of the Anesthesia Patient Safety Foundation

SELECTED ARTICLES FROM THE APSF NEWSLETTER **NOVEMBER 2017**

Anesthesia Patient Safety Foundation（APSF）は、日本麻酔科学会（JSA）と連携し、日本語版APSFニュースレターを作成し、配布することにしました。 JSAの安全委員会がこの企画を担当します。 共通した目標は、周術期の患者の安全教育を改善することです。APSF Newsletterの読者は、12万2千人以上おりますが、各国で25万人までの拡大を目指しています。今後は、さらにスペイン語，中国語，ポルトガル語，アラビア語，ロシア語の5か国語で発行する計画があります。このプロジェクトの日本における第1版をこのたび出版できる運びとなりました。今後も、充実した内容になるように努めてまいりたいと思います。

APSF Newsletter日本語版　編集担当：

飯田宏樹、澤　智博、西川精宣、祖父江和哉

Steven Greenberg, MD, FCCP, FCCM

Hiroki Iida, MD, PhD

APSF Newsletter Japanese Edition Editorial Representatives from Japan:

Hiroki Iida, MD, PhD
Professor and Chair,
Department of Anesthesiology and Pain Medicine
Gifu University Graduate School of Medicine

Tomohiro Sawa, MD, PhD
Professor,
Teikyo University Medical Information and System Research Center
Department of Anesthesia, Teikyo University School of Medicine

Kiyonobu Nishikawa, MD, PhD
Professor and Chair,
Department of Anesthesiology
Osaka City University Graduate School of Medicine

Kazuya Sobue, MD, PhD
Professor and Chair,
Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine
Nagoya City University Graduate School of Medicine

APSF Newsletter Japanese Edition Editorial Representatives from U.S.:

Steven Greenberg, MD, FCCP, FCCM
Editor-in-chief of the APSF Newsletter
Clinical Associate Professor in the Department of Anesthesiology/Critical Care at the University of Chicago, Chicago, IL.
Vice Chairperson, Education in the Department of Anesthesiology at NorthShore University HealthSystem, Evanston, IL.

Edward Bittner, MD, PhD
Associate Editor, APSF Newsletter
Associate Professor, Anaesthesia,
Harvard Medical School
Department of Anesthesiology,
Massachusetts General Hospital, Boston, MA.

Jennifer Banayan, MD
Assistant Editor, APSF Newsletter
Assistant Professor,
Anesthesia and Critical Care
University of Chicago
Pritzker School of Medicine, Chicago, IL.

Please Support Your APSF—
Your Voice in Patient Safety

Please make checks payable to the APSF and mail donations to

Anesthesia Patient Safety Foundation (APSF), 1061 American Lane, Schaumburg, IL 60167-4973

or donate online at www.apsf.org

Donate

Now you can also support us by choosing us on AmazonSmile.

APSF is now registered as an AmazonSmile Charitable Organization

This means that, if you select Anesthesia Patient Safety Foundation as your AmazonSmile designee, every time you make a purchase on AmazonSmile, the AmazonSmile Foundation will donate 0.5% of the purchase price to APSF from your eligible AmazonSmile purchases. As a result, APSF receives a donation while you don't pay any more and your vendor doesn't receive any less than in an ordinary Amazon purchase.

Support Anesthesia Patient Safety Foundation.

When you shop at **smile.amazon.com**, Amazon donates.

Go to smile.amazon.com

amazonsmile

—A TRANSLATION FROM ENGLISH COMMISSIONED BY THE ANESTHESIA PATIENT SAFETY FOUNDATION—

apsf www.apsf.org

ニュースレター

The Official Journal of the Anesthesia Patient Safety Foundation

Stoelting RK. Monitoring of neuromuscular blockade: what would you expect if you were the patient? APSF Newsletter 2016;30:45-47.

編集注：この号では、非脱分極性神経筋遮断薬の安全な使用に関する一連の記事を取り上げます。すべての麻酔科医は、神経筋遮断を適切にモニターして、リバースすることの重要性を理解しなければなりません。今回の記事により認識が高まるとともに、重要な教育的な情報を提供することにより、患者の安全を改善していきたいと考えます。

神経筋遮断のモニタリング

あなたが患者なら、何を期待しますか?

*Robert K. Stoelting, MD*著

Anesthesia Patient Safety Foundation (APSF)は、術後の残留神経筋遮断は医療安全を脅かすと考えています。この問題の一部は、定性的な神経刺激器モニターであるtrain-of-four (TOF)を常に使用することで対処できますが、究極的には定量的なモニタリングである（客観的TOF）の使用がこの問題を完全に解決する方法であると信じています。[1-2] APSFおよび他の麻酔科医は、非脱分極性神経筋遮断薬(neuromuscular blocking drugs:NMBD)を投与されているすべての患者は、少なくとも定性的モニター、望ましくは定量的モニターされるべきであると信じています。 術中に末梢神経刺激装置を用いて神経筋遮断の強度を定量的にモニタリングし、気管挿管の抜管前の神経筋遮断の薬理学的拮抗作用および神経筋機能の妥当性を評価することができます。[1-10]

査読付き文献によって、術後直後の残存神経筋遮断は一般的に発生しているという結論が支持されています。このような筋弛緩によって、患者に有害事象が発生している可能性があります（表1）。[3-9]定量的TOFモニタリングを実施すると、PACUに入床する患者の40%には、神経筋遮断が残存しているという証拠があります。[4,9]

査読付き文献のエビデンスがあり、麻酔科医へのアンケートでも回答者の90%がPACUに移行する前に非脱分極性NMBDsを投与されている患者に対し日常的に定量的TOFモニタリングを使用するべきであるとしているにもかかわらず、薬物誘発性神経筋遮断の程度の測定やリバースが十分であることを確認するために定量的測定は広く活用されませんでした。（図１）。[1] 末梢神経刺激装置を用いて日常的に定性的または定量的モニタリングするという目標の達成は、麻酔科医が日常的な経験に基づいて、他の医療者にケアを委ねた後に起こり得る問題が存在するということを予想できないならば、難しいといえます。[4] 使いやすく信頼できるモニターが限られていることが、定量的モニタリングを一般的に使用することを更にハードルを高いものにしています。多くの麻酔科医は、覚醒している患者だけに適用できる、骨格筋の筋力低下の残存には感度が低い臨床徴候の指標（頭部挙上、握力、吸気力、一回換気量）にいまだに依存しています。同様に、筋弛緩の効果を調整するため、あるいは、非脱分極性NMBDの薬理的リバースの評価のためにTOF（漸移の検出は低感度）の視覚的/触覚型

表1：術直後の残存神経筋遮断による潜在的副作用

気管再挿管の必要
酸素欠乏および換気障害（オピオイドに起因していると誤認される可能性がある）
肺機能障害（努力性肺活量および最大呼気速度の低下）
誤嚥および肺炎のリスクの増加
咽頭機能障害
PACUからの退出の遅延

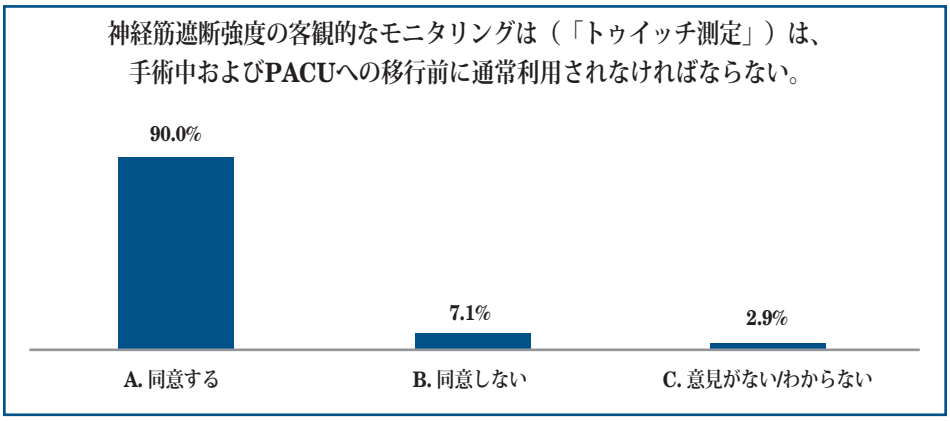


図1: *Stoelting RK APSF survey results: Drug-induced muscle weakness in the postoperative period safety initiative.* APSF Newsletter *Winter 2013-14:28:69-71. http://www.apsf.org/newsletters/pdf/winter2014.pdf*

次頁の「遮断のモニタリング」を参照

APSF NEWSLETTER February 2016

私たちは患者としてより良いケアを期待しています。

表紙の「遮断のモニタリング」より

評価や非脱分極性NMBDの薬理的な逆転の評価に依存することは、感度が低く、信頼性の低いモニタリング手法といえます。ダブルバースト刺激(double-burst stimulation:DBS)および100 Hzのテタヌス刺激によるフェードは、シングルトウイッチやTOFモニタリングや臨床徴候よりも残留神経筋遮断を検知する能力を向上させるものの、加速度計筋運動記録法のような定量的モニタリング様式より劣っているといえます。[10]

「基本的な麻酔モニタリングの標準」の一部として、末梢神経刺激装置を用いた神経筋遮断の定性的または定量的モニタリングを日常的に使用することの推奨は、北米の麻酔科医の協会(American Society of Anesthesiologists, American Association of Nurse Anesthetists, American Academy of Anesthesiologist Assistants, Canadian Anesthesiologists' Society)によって公布されていません。現在まで、これらの麻酔科医の協会は神経筋遮断モニタリングに関して沈黙を保つか、(1)「神経筋反応をモニターする」\［特定の定量的モニターに関する記述がない］、または、(2)「患者に神経筋遮断薬を投与する際には末梢神経刺激装置を準備すべき」という状態でした。

一方で、Anaesthetists of Great Britain and Ireland(AAGBI)が発表した2015年の「Recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery」には「神経遮断薬を投与されるときには常に末梢神経刺激装置を使用する必要がある」と述べられています。[9] この勧告はパルスオキシメータとカプノグラフィーと併せて、「麻酔の最小限のモニタリング」の一環として、末梢神経刺激装置（神経筋遮断薬が使用される場合）も列挙しています。[9] このAAGBIによる義務化は、術後に呼吸器に及ぼす有害事象に対するNMBDsへの認識が高まっていることを表しています。

筆者は、このエビデンスに基づく安全性の問題と術後早期に薬物が誘発する筋力低下を長引かせる潜在的で有害な生理学的影響のリスクを低下させる可能性のある明らかな臨床実践の変化（薬理的なリバースをガイドするための末梢神経刺激装置による定性的、あるいは、望ましくは定量的/客観的なモニタリング）を無視する理由はないと考えています。

「北米」の麻酔科医がこの患者安全リスクの現実を受け入れるために何が必要でしょうか？

末梢神経刺激装置による神経筋機能の定性的または定量的評価を日常的に使用して、非分極NMBDの投与およびリバーサルの両方をガイドすることを「私たち」が「躊躇する」のはなぜでしょうか？

非脱分極性NMBDsによる残存筋力低下に関連する事実に関して私たちが知っているまたは知っているべきことからもし私たちが患者であるなら、少なくとも末梢神経刺激装置による定性的なモニタリングを期待するのではないでしょうか？

予想では、私たちの臨床実践の一環として、神経筋遮断の定性的、さらに定量的なモニタリングを期待します！

私がいつも実践していることではなく、私が期待されていることを実践するときが来たのではないでしょうか！

Robert K. Stoelting, MD
President, APSF

参考文献

1. Stoelting RK. APSF survey results: Drug-induced muscle weakness in the postoperative period safety initiative. *APSF Newsletter* Winter 2013-14;28:69-71. Available at: http://www.apsf.org/newsletters/pdf/winter2014.pdf.
2. Stoelting RK. Residual drug-induced muscle weakness in the postoperative period—a patient safety issue. *ASA Newsletter* 2015;79:64-65. Available at: http://www.asahq.org/search?q=February%202015%20ASA%20Newsletter.
3. Brull SJ, Naguib M. What we know: Precise measurement leads to patient comfort and safety. *Anesthesiology* 2011;115:918–920.
4. Todd MM, Hindman BJ, King BJ. The implementation of quantitative electromyographic neuromuscular monitoring in an academic anesthesia department. *Anesth Analg* 2014;119:323–331.
5. Viby-Mogensen J, Claudius C. Evidence-based management of neuromuscular block. *Anesth Analg* 2010;111:1–2.
6. Donati F. Neuromuscular monitoring: what evidence do we need to be convinced? *Anesth Analg* 2010;111:6–8.
7. Kopman AF. Managing neuromuscular block: where are the guidelines? *Anesth Analg* 2010;111:9–10.
8. Gopalaiah VK, Nair AP, Murthy HS, et al. Residual neuromuscular blockade affects postoperative pulmonary function. *Anesthesiology* 2012;117:1234-44.
9. Checketts MR, Alladi R, Ferguson K, et al. Recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery 2015: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Anaesthesia* 2015; Available at https://www.aagbi.org/sites/default/files/Standards%20of%20monitoring%2020150812.pdf
10. Capron F, Fortier LP, Racine S, Donati F. Tactile fade detection with hand or wrist stimulation using train-of-four, double-burst stimulation, 50-hertz tetanus, 100-hertz tetanus, and acceleromyography. *Anesth Analg* 2006 May;102:1578–84.

—A TRANSLATION FROM ENGLISH COMMISSIONED BY THE ANESTHESIA PATIENT SAFETY FOUNDATION—

apsf www.apsf.org

ニュースレター

The Official Journal of the Anesthesia Patient Safety Foundation

Levy JH, Albaladejo P, Samama CM, et al. Perioperative management of the new anticoagulants: novel drugs and concepts APSF Newsletter 2017;32:1-6.

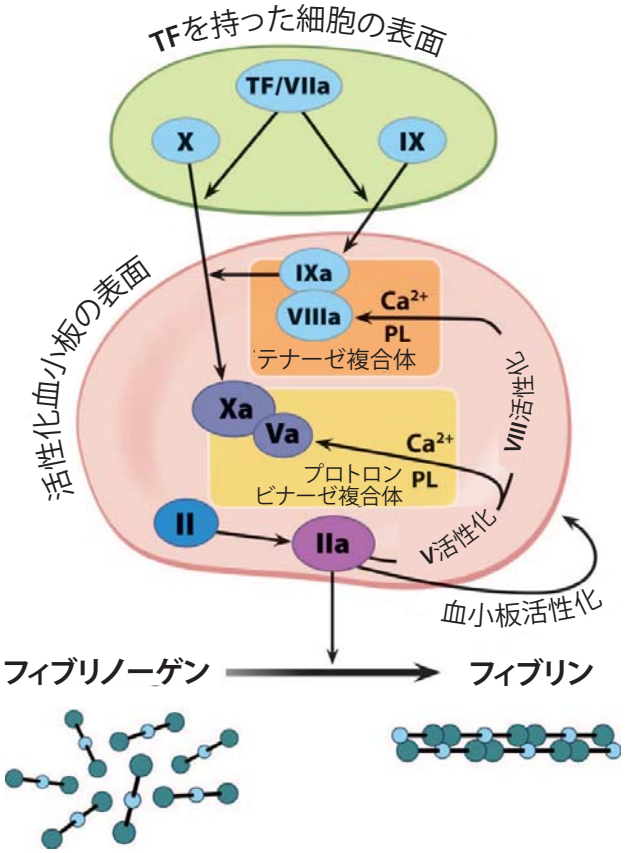
All figures are reprinted in Japanese with the permission of Wolter Kluwers.

新抗凝固薬の周術期管理：新薬と概念

Jerrold H. Levy, MD, FAHA, FCCM; Pierre Albaladejo, MD; Charles-Marc Samama MD, PhD; Beverley Hunt, MD; Alex C Spyropoulos, MD; James Douketis, MD, FRCPC 著

序論

直接経口抗凝固薬(direct oral anti-coagulants:DOACs)の利用が増加しており、臨床医や患者の静脈血栓塞栓症(venous thromboembolism:VTE)の治療用ワルファリンの利用に代わる代替薬となり、心房細動患者の脳血管塞栓性脳卒中の予防、手術を受ける患者の血栓症予防にも有効です。4種類のDOACsが現在ほとんどの国で承認されており、抗凝固薬管理の新薬概念に追加されています。しかし、供給者は待機、緊急手術の両方においてこれらの薬剤を服用している患者に関する周術期管理戦略を認識する必要があります。特定の拮抗薬であるイダルシズマブはダビガトランに有効であり、現在アピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバンの拮抗薬の臨床試験が行われています。このレビューでは国際的な専門家グループが待機的手術及び侵襲的処置において、いつこれらの薬物を投与停止するべきか、またこれらの抗凝血作用を評価、モニタリングする方法、DOAC治療の一時停止に関する現在の手順や、特定のDOAC拮抗薬の使用などの周術期管理の戦略を再検討します。



許可の下、再制作。Levy JH, Key NS, Azran MS.Novel oral anticoagulants: implications in the perioperative setting. *Anesthesiology* 2010; 113:728.

図*1.* 凝固カスケード　TF = 組織因子; PL =リン脂質

現在利用可能な直接経口抗凝固薬

現在利用可能な非ビタミンK DOACsには直接トロンビン阻害剤であるダビガトランエテキシラート（プラザキサ®、Boehringer-Ingelheim Pharma）、直接第Xa因子阻害剤であるリバーロキサバン（イグザレルト®、Johnson and Johnson/Bayer HealthCare）、アピキサバン（エリキュース®、Bristol Myers Squibb/Pfizer）、エドキサバン（サベイサ®、第一三共）などがあります。DOACsの利点には作用発現が早く経口投与後2～4時間で最高効果が得られる、また予測可能な抗凝固剤/薬力学的効果、最小の薬物相互効果、日常的な検査室のモニタリングが不要であるなどが挙げられます。各薬剤の個別使用は、現時点での承認状況、薬剤の表示、利用可能であるか、その国で承認されている投与計画などの複数の要因に依ります。注目すべき点は、これらの薬剤に関するレビューが複数存在し、文献数も増加していることです。[1-3]

次頁の「抗凝固剤」を参照

APSF NEWSLETTER June 2017

国際的専門家が周術期のDOAC管理を評価

表紙の「抗凝固剤」から

複数の文献の中でも一貫して重要な点の一つがワルファリンと比較してDOACsは頭蓋内出血リスクが低く、またその他の種類の出血リスクも低いということです。[4] ビタミンK拮抗薬であるワルファリンは凝固因子II, VII, IX, Xの循環レベルを下げることで抗凝固効果を発揮します。[5] ビタミンKは論理上拮抗物質ですが`この作用は即時的ではなく、INRを戻すのには時間がかかります。十分なレベルの機能的凝固因子を回復させるには、24～72時間かかります。一方でDOACsは、トロンビン及び第Xa因子、または低分子量ヘパリン (low-molecular-weight heparin:LMWH)、ヘパリン、及び他の直接トロンビン阻害剤（例：ビバリルジン、アルガトロバン）のような一般的に使用される他の非経口凝固剤と同様の薬理学的効果を持つ止血カスケード内の2つの重要なターゲットに作用する可逆的直接薬理学的阻害剤です。[3]

一般にDOACsは出血リスクが低いですが、[6-8] 周術期の抗凝固剤管理は困難です。それは全ての抗凝固剤が出血を引き起こす可能性があるからです。[9] ワルファリンと比較して安全ではありますが、DOACsを服薬する患者の周術期管理の戦略には特別な配慮が必要です。最近の国際的な調査によると、DOACsで治療を受けた患者の周術期管理に関する医師の知識が限られていることがわかりました。[10] DOACを投与された患者の治療介入評価には、最新のDOAC投与タイミング、排泄時間に影響を及ぼす腎機能、中断タイミングに影響を及ぼす治療に関連した出血リスクの記録が含まれるべきです。標準的な凝固スクリーニング検査（リバーロキサバンのプロトロンビン時間[prothrombin time, PT]、ダビガトランの活性化部分トロンボプラスチン時間[activated partial thromboplastin time: aPTT]）はDOACsの抗凝固効果が残留している場合に、定性的評価をもたらす可能性がありますが、DOACsは抗凝固レベルを正確に測定するためには特定の凝固検査（例：ダビガトランの希釈トロンビン時間、経口Xa阻害剤の抗Xaレベル）を行う必要があります。

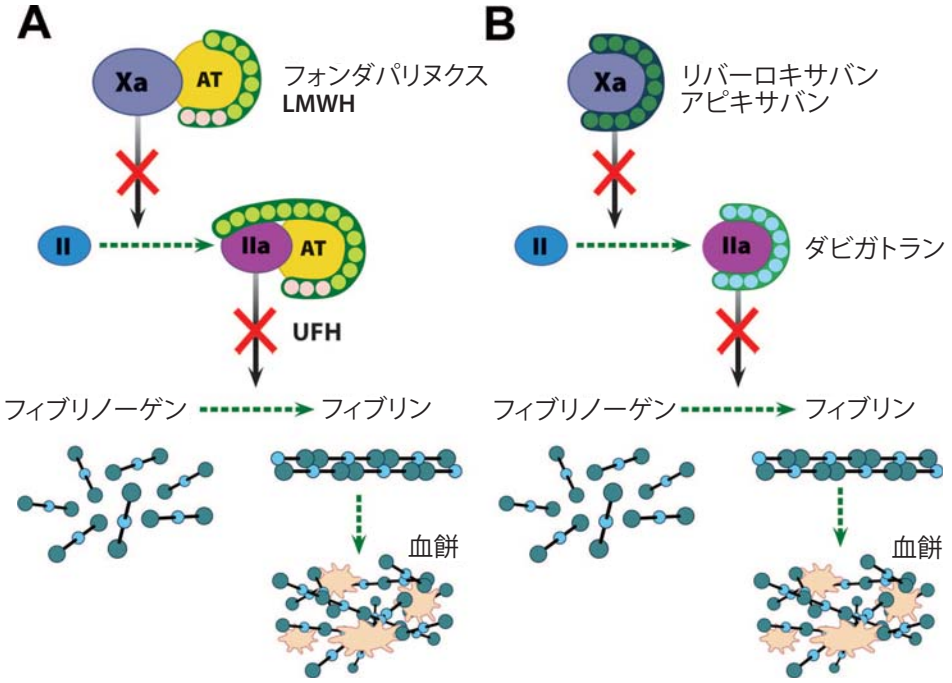
専門学会は手術及びその他の侵襲的治療を必要とする抗凝固処置を受けた患者の止血を促進するために、患者管理に関する一般的な推奨事項を挙げています。これには待機的治療に関する一般的な投薬中止規則（低出血リスク治療の場合は24時間以上、正常腎機能患者における高出血リスク手術では48時間以上）などが該当します。一般的にLMWHへの変更は、DOACの効果減衰と発現が迅速であるため周術期のDOAC中断中には必要ありません。

DOACS治療を受けている患者の術前管理

DOACで治療を受けている患者の術前管理における具体的な考慮事項には、特定薬物の薬物動態、腎機能、手術が救急的介入を必要とするか、またはその手術が待機的であるかに関する特定の考慮事項、また個々の手術治療による血栓症や出血の特定のリスクなどがあります。ダビガトランの特定解毒剤としてのイダルシズマブの利用可能性に基づいて、緊急及び早急な手術的もしくは治療的介入を患者が必要とする場合にも容易に管理することが可能です。経口Xa阻害剤に対するその他の拮抗戦略は研究中ですが、そのうちのいずれに関しても緊急治療介入が必要な患者を対象とする研究は現在行われていません。その他の可能性のある適応外治療が評価され、その後検討されます。

ダビガトラン エテキシラートは唯一の経口直接トロンビン阻害剤です。ダビガトランは腸内での吸収を可能にするためにカプセル化されたプロドラッグであり、その主要代謝機構は腎排泄(~80%)です。アピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバンは直接第Xa因子阻害剤であり、主に肝代謝されます(~65–70%)。臨床医は患者の腎機能が低下していない限り、ほとんどの患者におけるDOACs半減期はおおよそ12時間であるとみなすべきです。ダビガトランの排泄は腎機能に最

次頁の「抗凝固剤」を参照



許可の下、再制作。Levy JH, Key NS, Azran MS. Novel oral anticoagulants: implications in the perioperative setting. *Anesthesiology* 2010;113:728.

図2.アンチトロンビン依存性結合*(A)*を介した確立された抗凝固剤（未分画ヘパリン*[UFH]*、低分子量ヘパリン*[LMWH]*、フォンダパリヌクス）とアンチトロンビン非依存性結合*(B)*を介した新抗凝固剤（リバーロキサバン、アピキサバン、ダビガトラン エテキシラート）の作用の主要メカニズム。*UFH*はアンチトロンビンを介して*Xa*、*IXa*、*XIa*、および*XII*因子も不活性化しますが、トロンビンの不活性化よりも程度は低いです。*LMWH*はまたアンチトロンビンを介してトロンビンを不活性化しますが、第*Xa*因子の不活性化よりも程度は低いです。*AT* = アンチトロンビン

通常の凝固試験では残存DOACの影響を除外しません。

前頁の「抗凝固剤」から

も依存しており、また術前の投与中止はCockcroft-Gault式により計算されたクレアチンクリアランス(CrCl)に基づいて行われるべきです。[11,12] 重度の腎不全がない限り、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンにおいて腎機能はあまり問題ではありません。[13]

DOACで治療を受けている患者の周術期管理に関しては複数の推奨事項がありますが、そのような事項は計画的に標準化された管理手順が未だに開発中であり、また特定の薬物推奨に基づいていることを考慮すると、治療ガイダンスステートメント的なものとみなされるべきです。[2,14,15] これらの推奨事項は国際的な医師団体によるものですが、その多くが本稿の著者です。局所麻酔前の抗凝固剤中断に関しては米国区域麻酔学会(the American Society for Regional Anesthesia:ASRA)ガイドラインを是非参照してください。(https://www.asra.com/advisory-guidelines/article/1/anticoagulation-3rd-edition)

一般的に管理は治療に関連した出血リスクに基づいています。前向き検証試験が必要ではありますが、待機的で出血リスクが最小である治療はDOAC中断（例、軽度の歯科治療、白内障手術、ペースメーカー移植、皮膚生検）なしに安全に行われる傾向にあります。他の治療は低出血リスク（例、腹腔鏡下胆嚢摘出術、ヘルニア修復術）及び高出血リスク（例、心血管、頭蓋内及び脊椎手術、癌の大手術、脊椎麻酔及び硬膜外麻酔を伴う手術）に分類されます。

欧州麻酔科学会議と周術期の止血に関するフランスワーキンググループ(the French Working Group on Perioperative Haemostasis:GIHP)は、待機的低出血リスク手術（非局所麻酔関連）の前には24時間内（2～3半減期）のDOAC治療の中断を、また中程度及び高出血リスク治療前には5日間の中断を推奨しています。これらの推奨事項はまた、患者の腎機能も考慮されています。[16,17] 欧州不整脈学会の待機的手術におけるDOAC使用ガイドラインでは、低リスク治療で24時間以上、また高リスク手術では48時間以上の薬物投与中断が示唆されています。しかし、ダビガトランのCrCl <80 mL/minまた経口第Xa因子阻害剤のCrCl 15 to 30 mL/minの患者にはより長期間の薬物投与中断間隔が必要であると示唆されています。[2,18] 他の専門家による合意文書では特定のDOAC、腎機能、治療上の出血リスクに基づいて、24～48時間の薬物投与中断間隔が推奨されています。[19,20] しかし、やはり最近の勧告や臨床試験にて指摘されているようにLMWHと経口抗凝固剤の術前のブリッジングについては注意が必要であると考えられます。[20,21]

DOAC治療を受けている患者における、標準化された周術期管理手順評価について更なる研究が行われています。[19,22] DOACs治療を受けており、外傷や他の緊急事態により緊急手術及びその他の治療介入が必要である患者の管理は、引き続き議論される管理戦略の更なる発展に伴い進化し続けています。

DOACsの抗凝固測定

DOACの主な利点の一つは、予測可能な薬力学的特性、薬物動態学的特性のため日常的な抗凝固モニタリングが現在必要でないということです。しかし、緊急の外傷後、及び緊急手術や緊急治療介入を必要とする患者においては抗凝固モニタリングが有効である場合があります。[23,24] 臨床医が結果に対して可能性のある解釈や管理を導き出す際に得るべきその他の重要な情報には、抗凝固剤の最終投与日、患者の腎機能、潜在的な抗血小板療法を含む他の考えられる併用薬剤投与の履歴が挙げられます。[23]

ダビガトランで治療を受けている患者に対し、潜在的な影響を測定するために標準的凝固検査を行う可能性もあります。aPTT検査はダビガトランによる潜在的な抗凝固作用を測定するのに有効なスクリーニング検査であり、報告されているようにaPTT の延長は抗凝固効果と一致しています。(http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1502000/suppl_file/nejmoa1502000_appendix.pdf)。しかし、aPTTが正常であっても残留抗凝固効果は除外できません。トロンビン時間あるいは希釈トロンビン時間が正常であればダビガトランの抗凝固作用を除外できます。また、希釈トロンビン時間ではダビガトランの抗凝固作用に関してより信頼性がある正確な測定値が得られます。この検査は現在FDAにより明確にはされていませんが、専門の医療機関でのみ受ける事が

表1. 直接経口抗凝固剤活性のモニタリングのための検査[1,2]

薬剤	定量的検査 （抗凝固剤レベルの推定値を測定）	定性的検査 (薬物影響の有無を調査)	非推奨事項
直接第Xa因子阻害剤 (アピキサバン/リバーロキサバン/エドキサバン)	特定の較正抗第Xa因子検査	現在利用不可	プロトロンビン時間(用量関連性の延長の可能性があるリバーロキサバンを除く)、活性化部分トロンボプラスチン時間、希釈トロンビン時間、トロンビン時間検査、活性化凝固時間評価のようなヘパリン特異的検査
直接トロンビン阻害剤（ダビガトラン）	希釈トロンビン時間検査(米国の一部の専門医療機関で利用可能)、エカリン凝固時間(米国では利用不可)	活性化部分トロンボプラスチン時間、トロンビン時間	発色性抗第Xa因子検査、活性化凝固時間検査のようなヘパリン特異評価

次頁の「抗凝固剤」を参照

DOAC抗凝固剤に対する中和剤が登場

前頁の「抗凝固剤」から

可能です。[25,26] 欧州ではダビガトラン治療を受けている患者の抗凝固作用の評価方法としてHemoclot® thrombin inhibitor assay(Hyphen BioMed, Neuville-sur-Oise, France)が推奨されています。[27] また欧州ではダビガトラン治療を受けている患者の抗凝固作用の評価に、専門の医療機関にてエカリン凝固時間(ECT)検査が一般的に行われています。[28]

DOAC療法の主流としての使用が増加しているにも関わらず、抗第Xa因子「キサバン」薬剤のモニタリングや効果の評価はより複雑です。INRはビタミンK拮抗物質による抗凝固作用をモニターするために日常的に使用されていますが、信頼性に乏しくDOACsの抗凝固作用を評価するための特効的な検査ではありません。[25] 外傷及び大手術後は、複数の理由により患者は日常的にPTが延長していますので、PTは特にアピキサバンのような第Xa阻害剤の抗凝固作用の非感受性検査です。[29-31]濃度値が必要であれば、低分子ヘパリン濃度測定に使用されるものと同様の特定薬物測定第Xa因子検査が一部の医療機関で利用可能です。「キサバン」系薬物のこれらの定量的となりうる測定は抗第Xa因子ユニットで校正され、リバーロキサバンやアピキサバン[32,33] エドキサバン[34] で報告が上がっています。しかし、これらの検査は広域で利用可能というわけではなく、各薬剤に対し特定の校正が必要であり専門機関外においては緊急で利用可能であることは稀です。[25,31]各DOACに対し現在利用可能である様々な抗凝固検査は表1に掲載されています。

経口抗凝固剤の中断と抗凝固剤間のブリッジング/切り替え

ワルファリン抗凝固療法を受けている患者の周術期及び術前管理に関する以前に報告されたガイドラインには、ワルファリン投与の中断、また血栓塞栓症リスクの高い心房細動患者へのブリッジングとしてLWMH及び未分画ヘパリン使用をもっての投薬続行についてなどがあります。[35,36] 治療介入と侵襲的治療を続行可能にする抗凝固のブリッジングに関するより最新のデータは疑問視されています。[37,38]米国神経学会のガイドラインでは、ヘパリンブリッジング療法はワルファリン投与中断と比較して出血リスクの上昇と関連していると報告されています。[39] 心房細動患者に関する大規模、無作為化された研究はDouketis 医学士 とその他の研究者によって報告されています。2015年にはブリッジ研究者によると、待機的手術及びその他の待機的及び侵襲的治療によりワルファリン治療が中断された場合、LMWHブリッジングなしでのワルファリン投与中断は動脈血栓塞栓症のブリッジング療法に対して非劣勢であり、また治療後の重度及び軽度の出血の大幅な減少と関連していることがわかりました。[21]

DOACsで抗凝固療法を受けている患者の場合、現在入手可能なデータは限られているためDOAC中断中の周術期LMWHブリッジングは治療上の利益をもたらさず、重大な出血リスクを増大させる可能性もあります。最近のRE-LY試験データのサブ解析によると、ブリッジング療法を受けていない患者と比較して、待機的治療のため治療中断を受けたダビガトラン治療患者にはブリッジング療法を受けることでより大きな出血がみられ、また動脈血栓塞栓症に対し効果はあまりみられませんでした。[40] その結果、侵襲的及び外科的治療が行われる約24～48時間前の短期間の抗凝固療法中断におけるブリッジング療法は意味を成しません。[28] アピキサバンに関しても同様のガイダンスと推奨がなされています。[41,42]アピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバンでの治療は侵襲的及び低リスクの外科治療の場合には少なくとも24時間前には中断されるべきですが、出血リスクが中～高レベルの治療の場合にはより長期間の中断が必要となる可能性があります。特にペースメーカーや除細動器移植などの特定の治療が、DOACの投薬中断なしに行うことが可能であるかどうかという点に対し継続的な関心が寄せられています。BRUISE CONTROL-2のような現在行われている無作為化比較試験では、そのような患者にとって最適な治療の発見が期待されています。[43]

特定薬剤を用いたDOAC誘発性抗凝固作用に対する拮抗

抗凝固療法を受けた患者が緊急手術及び外傷を受けた場合、DOAC及びワルファリンで治療を受けていた患者において出血が予想され、またこれは周術期の医療提供者間でも恐れられているリスクでもあります。そのため全てのDOACsに対し、特定の中和剤の開発が進められています。

ダビガトラン治療を受けている患者用に特定の中和剤であるイダルシズマブが、重篤な出血や緊急手術/治療にダビガトランの中和剤として現在多くの国で承認されています。イダルシズマブはダビガトランに選択的に結合し、ダビガトラン誘発性の抗凝固作用に拮抗するヒト化モノクローナル抗体です。REVERSE-AD試験において、イダルシズマブは重大な出血が起こった患者及び緊急の侵襲的治療（8時間以内）の必要があった患者におけるダビガトランの抗凝固作用を拮抗しました。[44,45] 静注投与でイダルシズマブによる拮抗は即効性で少なくとも24時間は継続します。イダルシズマブは緊急手術や緊急治療が必要である場合、または生命を脅かす、コントロール不可の出血時のためにダビガトラン関連抗凝固作用の拮抗を目的に米国食品医薬品局(Food and Drug Administration:FDA)により2015年に承認されました。[46] 米国心臓協会によると5gのイダルシズマブ投与が生命を脅かす緊急事態に陥ったダビガトランを服薬している重篤な高齢者の82～99%において、ダビガトランの作用を素早く完璧に拮抗したことが報告され、また術中の止血に関しては外科医により93%の外科的/治療を受けた患者において「正常」であったと判断されました。この試験には高リスク患者集団における多数の整形外科、外科、またその他の治療を受けている複雑で重篤な患者がおおよそ200人含まれています。[47]

アンデキサネットアルファはアピキサバン、エドキサバン、リバーロキサバン、フォンダパリヌクス、そしてエノキサパリンのような低分子量ヘパリンの緊

「抗凝固剤」は次頁参照

DOAC中和剤のプロトロンビン複合体濃縮製剤：データには限りがあります！

前頁の「抗凝固剤」から

急中和用の特定中和剤として第Ⅲ相臨床試験中です。[48,49] これまで外科患者における抗凝固作用の中和についてアンデキサネットアルファの試験は行われていないということを認識しておくことは重要です。アンデキサネットアルファは遺伝子組換えヒト第Xa因子デコイタンパク質です。アンデキサネットアルファは循環第Xa因子阻害剤に結合することによって、内因性第Xa因子が凝固カスケードに寄与することを可能にします。[49,50] またシラパランタグは第Xa因子阻害剤と低分子量ヘパリンに対する中和剤として早期評価における別薬剤でしたが現在は利用できません。[51,52]

現在DOAC治療を受けている患者が第Xa因子阻害剤を受け緊急手術及び治療介入を受ける場合には管理戦略が必要です。症例報告、インビトロ試験、ボランティアから得られたデータの増加は、プロトロンビン複合体濃縮製剤(prothrombin complex concentrates:PCCs)がDOACsを阻害する能力の有効性について示唆しています。[51-53] DOACsでの治療を受けている出血患者あるいは緊急治療を要する患者をPCCsあるいは可能性のある薬剤で中和した時の予後を評価するため、少なくとも一つの登録研究が行われています。先述した通り、患者が出血し第Xa因子阻害剤を服用した緊急事態において、第Xa因子阻害剤の治療効果及び薬物濃度の測定を迅速に行う能力にえるのには限りがあります。

注目すべき研究の一つに、60mgのエドキサバンの単回投与を受けた健康な被験者における5mmパンチ生検があります。著者らは4因子プロトロンビナーゼ複合体製剤(four factor-prothrombinanse complex concentrate, 4F-PCC)が、4F-PCCを用量50IU/kgで投与した場合に出血時間、出血量、トロンビン生成、抗凝固療法前の基準値レベルに対する正規化値に対してエドキサバンの作用に用量依存型拮抗を示すことを指摘しました。[53] しかし、PTは部分的にしか中和されておらず、またこれは第Xa因子阻害剤のPCCによる中和全てにおいて一貫した所見でもあります。[53] 抗凝固剤の中和試験を受けたボランティアでは安全性の問題、血栓症の発現はありませんでした。注目すべきは、これが4因子PCCを用いたDOAC拮抗に関連した特定の出血パラメータを評価する唯一の試験だということです。[53]

概要

DOACsは患者の抗凝固療法に対し更なる重要な治療アプローチを提供しています。前述の通り、利点には予測可能な薬物動態、日常的なモニタリングが必要でない点、出血リスクが全体的に低い点、また FDAの承認を得た複数の試験において指摘されているように結果が改善された点などがあります。全ての抗凝固剤について言えることですが、出血リスクの高い患者における高リスク外科治療の際には薬剤投与を中断すべきであり、また全ての薬剤に関して腎機能を考慮する必要があります。待機的外科介入においてモニタリングが使用されることがありますが、緊急時には緊急手術の利用可能性と必要性が重要な考慮事項となります。ダビガトランに対し特定の中和剤であるイダルシズマブは多数の外科的患者において研究が行われています。「キサバン」系薬剤に関しては現在特定の中和に利用可能な承認薬剤はなく、アンデキサネットの外科的患者における試験はまだ行われていません。そのため医師は代替の治療アプローチを必要としており、またプロトロンビン複合体濃縮製剤の保険適応外使用も報告されていますが全ての凝血促進剤は血栓リスクをもたらします。とはいえ、医師達は外科的患者における緊急処置、または出血に対処する際の治療アプローチを必要としているのです。出血している患者の管理に対して行われる止血、血流動態サポート、また生命を脅かすほどの出血時には大量輸血手順を使用するなどの標準的アプローチが常に考慮される必要があります。

Jerrold H. Levy is Professor in the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Duke University School of Medicine, Durham, NC.

Pierre Albaladejo is Professor in the Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Grenoble University Hospital, Grenoble, France.

Charles-Marc Samama is Professor in the Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Cochin University Hospital, Paris, France.

Beverley Hunt is Professor at the Thrombosis & Haemophilia Centre, Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust, London, England.

Alex C Spyropoulos is Professor in the Department of Medicine, Northwell Health Systems at Lenox Hill Hospital, New York, NY, US.

James Douketis is Professor in the Department of Medicine, McMaster University, Canada.

Disclosures:

J Levy: Scientific Advisory Boards: Bayer, Boehringer-Ingelheim, CSL Behring, Grifols, Instrumentation Laboratories, Jiangsu Singchn, Janssen, Leading Biosciences, and Pfizer.

P Abaladejo: Scientific Advisory Boards: Octapharma, CSL Behring, LFB, Bayer, Boehringer-Ingelheim, CSL Behring, Sanofi, BMS-Pfizer, Daichii-Sankyo. Research support Boehringer-Ingelheim and Portola.

CM Samama: Scientific Advisory Boards: AstraZeneca, Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, Daichii-Sankyo, Fresenius-Kabi, GSK, Haemonetics, Lilly, Pfizer, Roche, Sanofi; Research support: Bayer, BMS, Boehringer-Ingelheim, LFB, GSK, Haemonetics, Sanofi.

B Hunt: none

A Spyropoulos: Scientific Advisory Boards: Bayer, Janssen, Pfizer, Daiichi-Sankyo, Boehringer Ingelheim, Sanofi, Consultant: Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Pfizer, Janssen, and Daiichi Sankyo.

J Douketis: Scientific Advisory Boards/Education: Astra-Zeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers-Squibb, Leo Pharma, Pfizer, Sanofi. Consultant: Janssen.

この記事は編集者及びAPSFの意見は反映していません。提供している情報は安全関連の教育目的であり、医学的、法的助言を構成するものではありません。この内容は教育及び討議目的のため提供されており、APSFの助言、意見は含まれていません。特定の医学的及び法的助言の提供、または特定の見解や勧告の推奨はAPSFの意図ではありません。APSFは情報の信頼性に起因する、またはそれに関して生じたと考えられる損害について、いかなる場合にも直接的及び間接的に責任を負わないものとします。

参考文献

1. Raval AN, Cigarroa JE, Chung MK, Diaz-Sandoval LJ, Diercks D, Piccini JP, et al. Management of patients on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the acute care and periprocedural setting: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2017;135: e604–e33.
2. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17:1467–507.
3. Levy JH, Spyropoulos AC, Samama CM, Douketis J. Direct oral anticoagulants: new drugs and new concepts. *JACC Cardiovascular Interventions* 2014;7:1333–51.
4. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new

oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955–62.

5. Gulati G, Hevelow M, George M, Behling E, Siegel J. International normalized ratio versus plasma levels of coagulation factors in patients on vitamin K antagonist therapy. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135:490–4.
6. Beyer-Westendorf J, Forster K, Pannach S, Ebertz F, Gelbricht V, Thieme C, et al. Rates, management and outcome of bleeding complications during rivaroxaban therapy in daily care: results from the Dresden NOAC registry. *Blood* 2014; 124:955–962.
7. Healey JS, Eikelboom J, Douketis J, Wallentin L, Oldgren J, Yang S, et al. Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation* 2012;126:343–8.
8. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Förster K, Ebertz F, Köhler C, Werth S, et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J* 2014;35:1888–1896.
9. Levy JH. Role of coagulation factor concentrates for reversing dabigatran-related anticoagulation. *Anesthesiology* 2014;120: 1316–1318.
10. Faraoni D, Samama CM, Ranucci M, Dietrich W, Levy JH. Perioperative management of new oral anticoagulants: an international survey. *Clinics Lab Med* 2014; 34:637–654.
11. Stangier J, Rathgen K, Stähle H, Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clinical Pharmacokinetics* 2010;49:259–68.
12. Reilly PA, Lehr T, Haertter S, Connolly SJ, Yusuf S, Eikelboom JW, et al. The effect of dabigatran plasma concentrations and patient characteristics on the frequency of ischemic stroke and major bleeding in atrial fibrillation patients: the RE-LY Trial (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:321–8.
13. Kubitza D, Becka M, Mueck W, Halabi A, Maatouk H, Klause N, et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:703–12.
14. Albaladejo P, Bonhomme F, Blais N, Collet JP, Faraoni D, Fontana P, et al. Management of direct oral anticoagulants in patients undergoing elective surgeries and invasive procedures: updated guidelines from the French Working Group on Perioperative Hemostasis (GIHP) - September 2015. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2017;36:73–6.
15. Faraoni D, Levy JH, Albaladejo P, Samama CM, Groupe d'Interet en Hemostase P. Updates in the perioperative and emergency management of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Crit Care* 2015;19:203.
16. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Llau JV, Samama CM. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:999–1015.
17. Sié P, Samama CM, Godier A, Rosencher N, Steib A, Llau JV, et al. Surgery and invasive procedures in patients on long-term treatment with direct oral anticoagulants: thrombin or Factor-Xa inhibitors. Recommendations of the Working Group on Perioperative Haemostasis and the French Study Group on Thrombosis and Haemostasis. *Arch Cardiovasc Dis* 2011;104:669–76.
18. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al. EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. *Eur Heart J* 2013;34:2094–106.
19. Spyropoulos AC, Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood* 2012;120:2954–62.
20. Spyropoulos AC, Al-Badri A, Sherwood MW, Douketis JD. Periprocedural management of patients receiving a vitamin K antagonist or a direct oral anticoagulant requiring an elective procedure or surgery. *J Thromb Haemost* 2016;14:875–85.
21. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Caprini JA, Dunn AS, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373:823–33.
22. Schulman S, Carrier M, Lee AY, Shivakumar S, Blostein M, Spencer FA, et al. Perioperative management of dabigatran: a prospective cohort study. *Circulation* 2015;132:167–73.
23. Levy JH, Faraoni D, Spring JL, Douketis JD, Samama CM. Managing new oral anticoagulants in the perioperative and intensive care unit setting. *Anesthesiology* 2013;118:1466–74.
24. Samama MM, Guinet C. Laboratory assessment of new anticoagulants. Clinical chemistry and laboratory medicine. *CCLM/FESCC* 2011;49:761–72.
25. Lippi G, Favaloro EJ. Recent guidelines and recommendations for laboratory assessment of the direct oral anticoagulants (DOACs): is there consensus? *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2015;53:185–97.
26. Stangier J, Feuring M. Using the HEMOCLOT direct thrombin inhibitor assay to determine plasma concentrations of dabigatran. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012;23:138–43.
27. Boehringer Ingelheim Pharma GmBH. Pradaxa® (dabigatran etexilate) prescriber guide for stroke prevention in atrial fibrilation. 2015 Available at: https://www.pradaxa.co.uk/assets/downloads/spaf-prescriber-guide.pdf.
28. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals Inc. Pradaxa prescribing information. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc; 2015 [updated September 2015]. Available at: http://bit.ly/1r26yMg.
29. Douxfils J, Chatelain C, Chatelain B, Dogne JM, Mullier F. Impact of apixaban on routine and specific coagulation assays: a practical laboratory guide. *Thrombosis and Haemostasis* 2013;110:283–94.
30. Cuker A. Laboratory measurement of the non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: selecting the optimal assay based on drug, assay availability, and clinical indication. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2015;41:1282–7.
31. Konigsbrugge O, Quehenberger P, Belik S, Weigel G, Seger C, Griesmacher A, et al. Anti-coagulation assessment with prothrombin time and anti-Xa assays in real-world patients on treatment with rivaroxaban. *Annals of Hematology* 2015;94:1463–71.
32. Barrett YC, Wang Z, Frost C, Shenker A. Clinical laboratory measurement of direct Factor Xa inhibitors: Anti-Xa assay is preferable to prothrombin time assay. *Thromb Haemost* 2010;104:1263–71.
33. Lindhoff-Last E, Ansell J, Spiro T, Samama MM. Laboratory testing of rivaroxaban in routine clinical practice: When, how, and which assays. *AnnMed* 2013;45:423–9.
34. Daiichi Sankyo Inc. Savaysa® prescribing information. Parsippany, NJ 07054 USA. 2015 [updated September 2015]. Available from: http://dsi.com/prescribing-information-portlet/getPIContent?productName=Savaysa&inline=true.
35. du Breuil AL, Umland EM. Outpatient management of anticoagulation therapy. *American Family Physician* 2007;75:1031–42.
36. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Schunemann HJ. Proceedings of the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: evidence-based guidelines. *Chest* 2004;126:172S–696S.
37. Steinberg BA, Peterson ED, Kim S, Thomas L, Gersh BJ, Fonarow GC, et al. Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circulation* 2015;131:488–94.
38. Shaikh AY, McManus DD. A bridge too far? Findings of bridging anticoagulation use and outcomes in the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circulation* 2015;131:448–50.
39. Armstrong MJ, Gronseth G, Anderson DC, Biller J, Cucchiara B, Dafer R, et al. Summary of evidence-based guideline: periprocedural management of antithrombotic medications in patients with ischemic cerebrovascular disease: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2013;80:2065–9.
40. Douketis JD, Healey JS, Brueckmann M, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Fraessdorf M, et al. Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. Substudy of the RE-LY trial. *Thrombosis and Haemostasis* 2015;113:625–32.
41. Bristol-Myers Squibb Inc. Eliquis® prescribing information. Bristol-Myers Squibb Company; 2015 [updated September 2015]. Available at: http://packageinserts.bms.com/pi/pi_eliquis.pdf.
42. Janssen Pharmaceuticals Inc. Xarelto® prescribing information. Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals, Inc; 2015 [updated September 2015]. Available at: http://bit.ly/1Iq2OcA.
43. Essebag V, Healey JS, Ayala-Paredes F, Kalfon E, Coutu B, Nery P, et al. Strategy of continued vs. interrupted novel oral anticoagulant at time of device surgery in patients with moderate to high risk of arterial thromboembolic events: The BRUISE CONTROL-2 trial. *American Heart Journal* 2016;173:102–7.
44. Pollack CV, Jr., Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* 2015;373:511–20.
45. Levy JH, Verhamme P, Sellke FW, Reilly. PA, Dubiel R, Eikelboom J, et al. Initial experience with idarucizumab in dabigatran-treated patients requiring emergency surgery or intervention: interim results from the RE-VERSE AD™ Study. European Society of Cardiology Congress 29 August–2 September 2015; London, UK2015.
46. Inc BIP. Praxbind® prescribing information. Ridgefield, CT 06877 USA: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.; 2015. p. 10.
47. http://www.abstractsonline.com/pp8/#!/4096/presentation/58477)
48. Siegal DM, Curnutte JT, Connolly SJ, Lu G, Conley PB, Wiens BL, et al. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med* 2015;373: 2413-2424.
49. Lu G, DeGuzman FR, Hollenbach SJ, Karbarz MJ, Abe K, Lee G, et al. A specific antidote for reversal of anticoagulation by direct and indirect inhibitors of coagulation factor Xa. *Nature Medicine* 2013;19:446–51.
50. Connolly SJ, Milling TJ, Jr., Eikelboom JW, Gibson CM, Curnutte JT, Gold A, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016;375:1131–41.
51. Levy JH. Discontinuation and management of direct-acting anticoagulants for emergency procedures. *Am J Emerg Med* 2016;34:14–8.
52. Brown KS, Zahir H, Grosso MA, Lanz HJ, Mercuri MF, Levy JH. Nonvitamin K antagonist oral anticoagulant activity: challenges in measurement and reversal. *Crit Care* 2016;20:273.
53. Zahir H, Brown KS, Vandell AG, Desai M, Maa JF, Dishy V, et al. Edoxaban effects on bleeding following punch biopsy and reversal by a 4-factor prothrombin complex concentrate. *Circulation* 2015;131:82–90.

—A TRANSLATION FROM ENGLISH COMMISSIONED BY THE ANESTHESIA PATIENT SAFETY FOUNDATION—

apsf www.apsf.org

ニュースレター

The Official Journal of the Anesthesia Patient Safety Foundation

Banayan JM, Scavone BM. National partnership for maternal safety—maternal safety bundles APSF Newsletter 2016;31:31-35.

All figures are reprinted in Japanese with the permission of ACOG.

妊産婦安全のための全国パートナーシップ — 妊産婦安全バンドル

*Jennifer M. Banayan, MD, and Barbara M. Scavone, MD*著

米国は1990年以降妊産婦死亡率が上昇した8カ国の中の一つであり、その中で唯一の先進国です。[1]英国、ドイツ、日本と比較して、米国の妊婦は妊娠合併症で死亡する確率が3倍も高いのです。[1]これらの調査結果は衝撃的なものであり、1982年以前の米国の妊産婦死亡率は、20世紀には劇的に改善されてきていたことを考えれば、この衝撃は一層大きなものです。[2]生存率が向上してきたことは、医療の進歩や、トレーニングを受けたスタッフのもとで病院で出産することが多くなってきたこと、より無菌的な技術が進んだことによるものと考えられます。[3]

従来、妊婦死亡の最も多い原因は、出血、高血圧、血栓塞栓症、感染症でした。[4,5] これらの原因による死亡率は、次第に低下していますが、それに代わって、心血管疾患やその他の並存する内科疾患に起因する死亡率が上昇しています。[5,6] 興味深いことに、麻酔による致死的合併症は、次第にまれなものとなっています。この変化は、麻酔科専門医が無痛分娩や帝王切開に安全な麻酔の提供を求められるだけでなく、安全な妊娠・出産への支援にまで関心を持つよう求められていることを強調するものです。

妊産婦死亡率が上昇しただけでなく、21世紀には妊産婦の重篤疾患罹病率が2倍以上に増加しており、毎年5万人の女性が罹患しています。[7] このように変化の原因は明確ではありませんが、以下のようないくつかの可能性が考えられます。第一に、米国では高齢出産の件数が増加しています。[8] しかし、この傾向は死亡率が増加していない国でも観察されています。第2には、他の先進諸国と比較して帝王切開による出産率が非常に高く、[9] 合併率が高まるなど様々な合併症を招いています。[10] さらに、最も説得力のある原因として、肥満、高血圧、糖尿病、慢性心疾患などの慢性疾患を抱えた妊産婦の割合が急速に増加してきたことが挙げられます。[6,7,11,12]

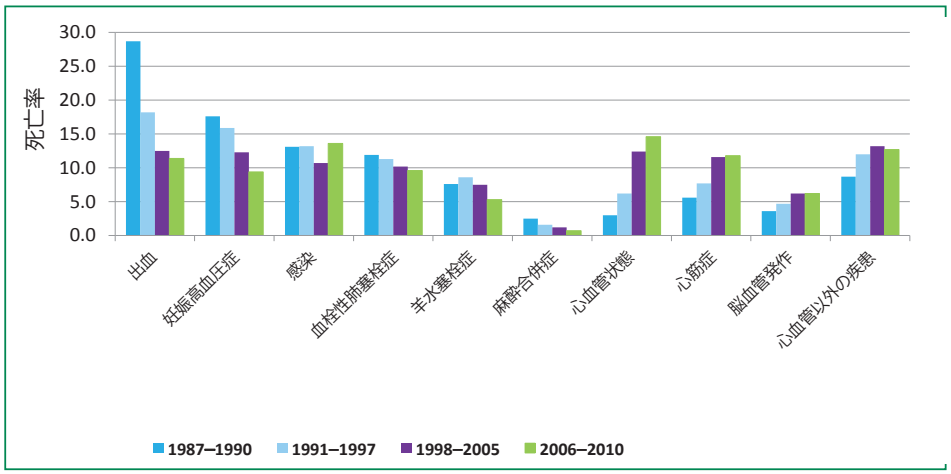


図1 原因別の妊娠関連死亡率：米国、1987–2010。

米国の妊産婦死亡率と罹患率の上昇に対処するため、これらの死亡の原因を特定し、評価し、さらには、予防可能な要因を特定することが、国家的急務です。米国における出生数の10%以上を占めるカリフォルニア州では、目覚ましい進歩が見られました。2002年から2004年にカリフォルニア州の妊婦死亡に関するデータによると、死亡者は207名であり、そのうちの約40％は予防できた可能性があることが分かっています。[13] 出産時出血、深部静脈血栓と子癇前症/子癇という3つの状態が、予防できる可能性が最も高いことがわかりました。これらの知見をもとに、California Maternal Quality Care Collaborative (CPQCC)は、誰でも利用できる無料オンライン「ツールキット」を作成しました。ツールキットは、妊産婦死亡を防ぐことを目標とした様々な論文やガイドライン、実施ガイド、教育ドキュメントが含まれています。最初に出されたツールキットは、出産時出血に関するものでした。カリフォルニアの多くの病院が、母体の出血、それに起因する罹患率と死亡率を積極的に低減させるため、このツールキットを活用しました。その後の5年間で、カリフォルニア州の妊産婦死亡率は、2008年から2013年まで上昇を続けていた米国の妊産婦死亡率と比較して、劇的な低下を見ました。

母体の出血を減らすためにプロトコールを導入したことの有効性については、評価がなされました。ある研究グループが、出血予防プロトコールの導入前と導入後の期間に行われた32,000件以上の分娩を調査し、輸血量の有意な減少と有意ではないが出産後の子宮摘出術の減少を観察しました。[14] これらの知見は、教育の機会を増やし、リソースを充実させ、ツールキットを提供することで、アウトカムにインパクトを与える可能性があることを示すエビデンスを提供するものです。

「妊産婦の安全」（32項）を参照

APSF NEWSLETTER October 2016

妊婦の安全を改善する：米国がイニシアティブ

表紙の「妊産婦の安全」から

ニューヨークでは妊産婦死亡率を低下させるための独自の取り組みを行っています。2013年臨床医のグループがニューヨークをカバーする American Congress of Obstetricians and Gynecologists（ACOG）第2地区のリーダーと会合を持ち、Safe Motherhood Initiative（SMI)を立ち上げました。彼らは、他の地域で死亡率の低下につながった組織的な教育的介入の成功事例に刺激を受けました。たとえば、英国では妊娠中に肺塞栓症の発生率を低下さえるために国家的努力をはらい、塞栓症が原因の死亡率は徐々に低下しました。[15] そのため、SMIには標準化されたリスクアセスメント表や、プロトコール、チェックリスト、実地臨床の内容のばらつきを抑えるためのアルゴリズムを検討しました。最終的に、出血、高血圧、静脈血栓塞栓症（VTE）に関する３つのバンドルを作成しました。さらに、SMIのウェブサイト上にバンドルボックスを作成し、さらには、臨床医がこのウェブサイトを閲覧 するように医師生涯教育も提供しました。バンドルボックスには、ポスター、パンフレット、チェックリスト、アルゴリズム、テーブルなどの実施要綱はさんだバインダが入 っています。また、学習を支援するために、様々なパワーポイント素材やオーディオ素材もこのウェブサイトで提供しています。バンドルを開発し構築した人々は、導入に役立つアドバイスをしています。

表1. Voting Membership Council for Patient Safety in Women's Health Care

- American Academy of Family Physicians (AAFP)
- American Association of Nurse Anesthetists (AANA)
- American Board of Obstetrics and Gynecology (ABO+G)
- American College of Nurse-Midwives (ACNM)
- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)
- American College of Osteopathic Obstetricians and Gynecologists (ACOOG)
- American Society of Anesthesiologists (ASA)
- American Society for Reproductive Medicine (ASRM)
- American Urogynecologic Society (AUGS)
- Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses (AWHONN)
- Committee on Patient Safety and Quality Improvement (ACOG)
- Junior Fellow (ACOG)
- National Association of Nurse Practitioners in Women's Health (NPWH)
- Patient Advocate (2 seats)
- Preeclampsia Foundation
- Society for Academic Specialists in General Obstetrics and Gynecology (SASGOG)
- Society of Gynecologic Oncology (SGO)
- Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM)
- Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology (SOAP)
- Society of OB/Gyn Hospitalists (SOGH)
- Society for Reproductive Endocrinology and Infertility (SREI)

Dr. Eliot Main博士は、カリフォルニアで4年間の活動の後、同様のリソースとインフラを国家規模で展開するための行動を開始しました。妊産婦の健康とケアを向上させるため、様々な団体の代表者が2012 年にアトランタに集まりました。このグループは、分娩時の安全性に焦点を絞った取り組みの実施と展開を優先課題としました。これらの会合によりCouncil on Patient Safety in Women's Healthcareの下部組織として、National Partnership for Maternal Safety (NPMS)が創設されました。その使命は「文化的変容をもたらす集学的協調による、女性のヘルスケアにおける患者安全の継続的改善」です。NPMS の重要な点は、この連合体に様々な専門組織が参加していることです（表１）。

NPMSが掲げている目標は、米国における妊産婦の罹病率と死亡率を50％低減させることです。この目標を達成するための１つの手段は、カリフォルニア州と同様のバンドルを作成することです。つまり、アウトカム向上に関するエビデン

「妊産婦の安全」（次頁）を参照

カリフォルニア州と米国全体 の妊産婦死亡率（1999–2013）

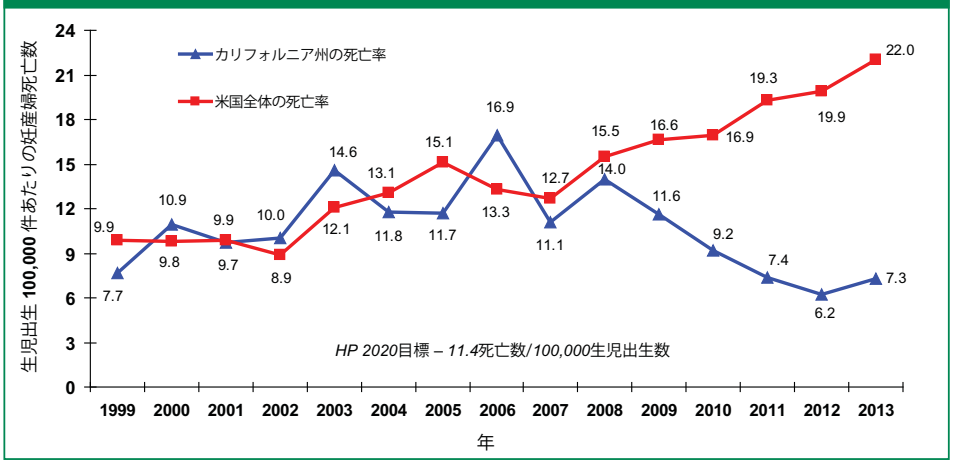


図2 出典：*State of California, Department of Public Health, California Birth and Death Statistical Master Files (1999–2013)*。カリフォルニ州の妊産婦死亡率（分娩後43日以内の死亡と定義）は、ICD-10死因分類（コードA34、O00 -O95 -O99）を使用して計算。米国全体のデータとHP2020年目標は同じ分類コードを使用。米国の妊産婦死亡率データは、*2007*年1年間に関してNational Center for Health Statistics (NCHS)が公表\したもの。*2008*年から*2013*年末までの米国の妊産婦死亡率は、CDC保健・医療統合データベース「ワ ンダー」を用いて計算。2015年3月11日にhttp://wonder.cdc.govでアクセスしてデータ入手。*2015*年*5*月にカリフォルニア州保険局、家族保健センター、母親、子供、青少年保険部門が作成。（*https://www.cdph.ca.gov/data/statistics/Documents/2013MaternalMortalityRates-SlideSet%20for%20MCAH%20Website.pdf*— 最後にアクセスされた日付*08/09/2016*）

バンドルは妊産婦の合併症を管理する医療従事者を補助する

前頁の「妊産婦の安全」から

スのある様々な介入法をすべて行うバンドルです[16]。NPMS は、まず出血、妊娠中の高血圧、VTEの３つのトピックスに関する素材の作成を開始し、ウェブサイト上にその知見を発表しました(http://www.safehealthcareforeverywoman.org/)。ウェブサイト上のすべての情報は無料で一般公開されていますが、NPMSが 情報を利用する人を認識するため、サイトへのアクセスにはログイン 名とパスワードを必要としています。

一般公開するバンドルの作成過程は、段階的に行われています。最初に、オンラインで1ページの文書が公開されます。そこには重要な情報な情報と実施ガイダンスへのリンク情報を掲載しています。その後、正式な詳細論文を インパクトファクターの高い論文誌に掲載します。NPMSの中核は、集学的グループであるよう努力することです。麻酔科、産科、看護、助産を含む様々な論文誌にバンドルが掲載されていることが、このような努力を行っている証です。

ACOGは長期間にわたり臨床ガイドラインや見解を発表してきましたが、集学的な性質のものではありませんでした。バンドルは、ACGCプラクティカルガイドラインなどの既存の様々なエビテンスに基づく推奨を、構造的かつアクセス可能な形式で提供する一つの方法です。加えて、個々の施設がそれぞれのニーズに合わせてバンドルを修正し、調整できるということに力点が置かれています。バンドルは、妊婦の罹患率や死亡率を高める合併症を管理し対処するための様々な方法の実例を示しています。それぞれのバンドルは以下の4つのセクションで構成されています：準備、認知と防止、対処、ならびに報告/システム学習。

最初のバンドルである出産時出血に関する患者安全バンドルが、ウェブサイト上にまず掲載されました。その後、より詳細な文書が、2015年にインパクトファクターの高い論文誌4誌に同時掲載されました：*Anesthesia & Analgesia*、[17] *Obstetrics and Gynecology*、[18] *Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing*、[19] and *Journal of Midwifery and Women's Health*。[20] 出産時出血は、出産の最も一般的な合併症ですが、出血関連の罹患と死亡は予防可能であると考えられています。[21,22] 改善すべき点としては、失血をより正確に認知し定量的評価を行うこと、出血の臨床的徴候へ注意を払うこと、血液量を迅速に回復させること、速やかな介入を重視することなどが挙げられます。[23] 出血バンドルの目標は、重症化する出血症例を減らし、輸血の必要性を減らし、凝固障害を減らすことです。

図3 出産時出血管理のためのリソースを事前に確立する ための妊産婦安全バンドル

出血バンドルの「準備」のセクションには、出血対処カートや出血対処薬などの出血に対応するために必要な消耗品やシステムのリストが含まれています。「認知と防止」セクションは、累積失血の正確な測定など、すべての患者に対して実施すべきアセスメントを含んでいます。「対処」のセクションには、ステージに応じた出産時出血 の緊急時管理プランが含まれます。最後に、「報告/システム学習」のセクションには、デブリブリーフィングのこつや周産期品質向 上委員会など、大量出血のエピソード後の集学的レビューに関する推奨事項が含まれています（図3）。

2番目に出されたバンドルである妊娠中の重症高血圧症は、最近上記のウェブサイトで提供が開始されました。血圧の適切なコントロールができなかったこと、あるいは溶血や血小板減少、肝酵素値上昇、肺水腫などの子癇前症の兆候を認知できなかったことが、重大な合併症を引き起こす原因です。[23] さらに、子癇前症患者の収縮期血圧は、脳卒中の重要な指標となります。[24] そのため、高血圧治療薬を

「妊産婦の安全」（次頁）を参照

麻酔科専門医は妊産婦の安全の改善に力を発揮できます

COUNCIL ON PATIENT SAFETY IN WOMEN'S HEALTH CARE
全ての女性に安全な医療を

準備

全てのユニット
- 重篤な子癇前症/子癇症の初期警告兆候、診断基準、モニタリング及び治療のための基準（オーダーセットやアルゴリズムを含む）
- プロトコルに関するユニット教育、ユニットベース演習（演習後デブリーフィングも含む）
- 救急診療部門や外来における高血圧妊婦、産後女性に対するタイムリーな重症度判定（トリアージ）及び評価プロセス
- 重篤な高血圧/子癇症に使用される薬剤への迅速なアクセス：産科病棟や患者が治療を受ける可能性のある病棟では、必要な医薬品をストックし、即時使用可能な状態にしておく。投与や量に関するブリーフガイドを包括する。
- 必要に応じて、エスカレーション、適切なコンサルテーション、母体搬送に関するシステム計画

認知と予防

全ての患者
- 全ての妊婦及び産後女性における血圧と尿タンパクの測定と評価のための標準プロトコル
- 患者からの症状の聴取と調査、臨床検査（例えば、血小板数を含めた血球数測定、ASTおよびALT）のアセスメントなど、母体の初期警告兆候に対する 標準的な対処法
- 高血圧や子癇前症の兆候と症状を示す妊婦と産後女性への教育に関する施設全体の基準

COUNCIL ON PATIENT SAFETY IN WOMEN'S HEALTH CARE
全ての女性に安全な医療を

対処

重篤な高血圧/子癇前症に関する全ての症例
- 以下の病状の管理と治療に対するチェックリストとエスカレーション方針を備えた施設全体の標準プロトコル：
  - 重篤な高血圧
  - 子癇発作、発作予防、そしてマグネシウム過剰投与
  - 重篤な高血圧/子癇前症の出産後発現
- プロトコルの最小要件：
  - 15分以内に2回の測定で収縮期が160以上あるいは拡張期BP110以上であれば、医師及びプライマリケアプロバイダーに通知
  - 2回目血圧上昇があれば、治療を可及的速やかに実施（状態確認から60 分以内が好ましい）
  - 硫酸マグネシウム療法の開始と投与期間に関するプロトコールを含む
  - 標準的治療で対応しきれない患者についてのエスカレーション措置を含む
  - 産後14～7日内のフォローアップの実施法と確認法について記述
  - 子癇前症の女性に対する産後の患者教育について記述
- 重篤な高血圧によるICU入院と重度の合併症に関する患者、家族、スタッフのための援助計画

報告/システム学習

全てのユニット
- 高リスク患者についての情報を協議し、成功した点や改善余地を見出すために、事例後のデブリーフィングを行う文化を確立
- システムの問題について、ICUに入院した重症高血圧/子癇症例に関する集学的レビューの実施
- アウトカムとプロセス評価項目についてモニターする

留意点：「施設全体」とは妊婦、産後女性が治療を受ける全ての領域を指す。
(例：産科病棟、産後集中治療、救急)診療部、関連するその他の部門）

患者安全バンドル
高血圧

図4 高血圧/子癇前症の管理のためにプロトコールとリソースを確立するための妊産婦安全バンドル

表紙の「妊産婦の安全」から

適切に投与することは重要であり、救命の可能性を高めることができます。ACOGは妊娠中の急性の重度高血圧の初期管理のためのラベタロールとヒドララジンの投薬レジメンを発表しました。このガイダンスは妊娠中の重度高血圧症に関するバンドルに組み込まれています。

出血バンドルと同様に、文書は以下の4つのサブグループに分けられています：準備、認知と防止、対処、ならびに報告/システム学習。「準備」のセクションには、診断基準、用法・容量を含む降圧薬に関するガイダンスが含まれています。「認知と防止」のセクションは、血圧の測定と評価に関するプロトコールが含まれます。「対処」のセクションには、重度の高血圧と子癇患者の管理プランが含まれています。「報告/システム学習」のセクションには、デブリーフィングなどの集学的レビューに関する推奨が含まれています（図4）。

VTEドラフトについては、ウェブサイト上に掲載されています。より詳細なバージョンを現在作成中で、まもなく公開の予定です。VTEは妊婦死亡や重度合併症を引き起こす原因の1つですが、事前に予防できると考えられています。[4] 十分量の抗凝固薬を投与する際に注意を払うことは、きわめて重要です。英国で得られた有力なデータによれば、より積極的にVTE予防処置を行うと妊産婦死亡が減少することが明らかになりました。[15] 合同委員会では、帝王、切開時に肺塞栓症の危険がある妊婦には、圧迫装置を使用することを求めています。高リスクの妊産婦の産前や産後には、抗凝固療法を行うことが求められています。NPMS VTEバンドルには、どのような患者が高リスクであり、VTE予防処置を受ける必要があるかを示す予定です。また、早期離

「妊産婦の安全」（次頁）を参照

COUNCIL ON PATIENT SAFETY IN WOMEN'S HEALTH CARE
全ての女性に安全な医療を

準備

全てのユニット
- 以下の状況で、VTEの標準化された血栓塞栓症リスク評価ツールを使用する
  - 出産前外来ケア
  - 分娩前の入院
  - 帝王切開あるいは経腟分娩後の入院
  - 産後（出産後6週まで）

認知と予防

全ての患者
- 全ての患者に対し標準化されたツールを適用し、「準備」のセクションで指定された時点でのVTEリスクを評価する
- 血栓予防が必要な患者を特定する標準化されたツールを適用する
- 患者教育を実施
- 全ての医療従事者にリスク評価ツール及び血栓予防指針に関する教育を提供する

対処

全てのユニット
- 機械的血栓予防処置に関する標準化された推奨事項を使用する
- 予防的及び治療的抗凝固薬の投与に関する標準化された指針を使用する
- 神経麻酔による薬理学的予防の適切なタイミングに関し標準化された推奨事項を使用する

報告/システム学習

全てのユニット
- システムの問題とプロトコル遵守について、全ての血栓塞栓事象に関するレビューの実施
- 標準化された方法を使ってプロセス評価項目とアウトカムについてモニターする
- 薬理学的血栓症予防法に関する合併症の評価

ケアのアウトカムや質を改善するために、医療プロセスやバリエーション減少についての標準化。
Council on Patient Safety in Women's Health Careは、プロセスの標準化を促進するために患者安全バンドルを配布している。このバンドル発表時点での最新の臨床、科学、および患者安全の進歩を反映しているものであり、適宜変更されるものである。ここに示した情報は、従うべき治療や処置の唯一の方法を示したものと解釈してはならない。特定のバンドルのコンポーネントを、それぞれの施設の状況に応じて改変しても良いが、施設内では標準化しておくことを 強く推奨する。

Council on Patient Safety in Women's Health Careは、すべての女 性に対する安全な医療を 推進するための、女性の健康に関する活動組織のコンソーシアムである。

2015年10月

患者安全バンドル
母体静脈血栓塞栓症の予防

図5 妊婦の静脈血栓塞栓症を予防するための妊産婦安全バンドル

妊産婦の合併症や死亡を低減させるための積極的な関与

前頁の「妊産婦の安全」から

床や圧迫装置の使用も推奨する予定です（図5）。

妊産婦死亡率や合併症の多くが予防可能なものであることを認識することが、米国でのアウトカムを改善させるキーポイントです。生命に関わる緊急事態にある患者の管理には、蘇生法や集中治療を専門とする医師が必要です。そのため、麻酔科専門医は周産期チームの中で重要な役割を果たしており、妊産婦の死亡や合併症を低減させるよう積極的に関与必要があります。今や、麻酔科医は以前にも増して周産期医師としての役割を果たし、他の介護者と共に周産期医療に参加し、妊産婦の安全性を高め、合併症や死亡を低減させる必要があります。

Jill Mhyre医学博士には、本論文の作成にあたって支援していただいたことに感謝します。

Jennifer Banayan医学博士は、University of Chicago Medical Centerの麻酔・集中治療科の准教授です。

Banayan医学博士には、利益相反に関して開示すべき点はありません。

Barbara Scavone医学博士は、University of Chicago Medical Centerの麻酔・集中治療科の教授であり、産科麻酔部門の責任者です。

Scavone医学博士には、利益相反に関して開示すべき点はありません。

参考文献

1. Kassebaum NJ, Bertozzi-Villa A, Coggeshall MS, Shackelford KA, Steiner C, Heuton KR, et al. Global, regional, and national levels and causes of maternal mortality during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014;384:980–1004.
2. From the Centers for Disease Control and Prevention. Healthier mothers and babies—1900-1999. *JAMA* 1999;282:1807–1810.
3. Goldenberg RL, McClure EM. Maternal mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:293–295.
4. Creanga AA, Berg CJ, Syverson C, Seed K, Bruce FC, Callaghan WM. Pregnancy-related mortality in the United States, 2006-2010. *Obstet Gynecol* 2015;125: 5–12.
5. Berg CJ, Callaghan WM, Syverson C, Henderson Z. Pregnancy-related mortality in the United States, 1998 to 2005. *Obstet Gynecol* 2010;116:1302–1309.
6. Kuklina E, Callaghan W. Chronic heart disease and severe obstetric morbidity among hospitalisations for pregnancy in the USA: 1995-2006. *BJOG* 2011; 118:345–352.
7. Callaghan WM, Creanga AA, Kuklina EV. Severe maternal morbidity among delivery and postpartum hospitalizations in the United States. *Obstet Gynecol* 2012;120:1029–1036.
8. Mathews TJ, Hamilton BE. Mean age of mothers is on the rise: United States, 2000-2014. *NCHS Data Brief* 2016:1–8.
9. Betran AP, Merialdi M, Lauer JA, Bing-Shun W, Thomas J, Van Look P, et al. Rates of caesarean section: analysis of global, regional and national estimates. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007;21:98–113.
10. Blanchette H. The rising cesarean delivery rate in America: what are the consequences? *Obstet Gynecol* 2011;118:687–690.
11. Albrecht SS, Kuklina EV, Bansil P, Jamieson DJ, Whiteman MK, Kourtis AP, et al. Diabetes trends among delivery hospitalizations in the U.S., 1994-2004. *Diabetes Care* 2010;33:768–773.
12. Kuklina EV, Ayala C, Callaghan WM. Hypertensive disorders and severe obstetric morbidity in the United States. *Obstet Gynecol* 2009;113:1299–1306.
13. Main EK, McCain CL, Morton CH, Holtby S, Lawton ES. Pregnancy-related mortality in California: causes, characteristics, and improvement opportunities. *Obstet Gynecol* 2015;125:938–947.
14. Shields LE, Wiesner S, Fulton J, Pelletreau B. Comprehensive maternal hemorrhage protocols reduce the use of blood products and improve patient safety. Am *J Obstet Gynecol* 2015;212:272–280.
15. Lewis G. Saving mothers' lives: the continuing benefits for maternal health from the United Kingdom (UK) Confidential Enquires into Maternal Deaths. *Semin Perinatol* 2012;36:19–26.
16. Arora KS, Shields LE, Grobman WA, D'Alton ME, Lappen JR, Mercer BM. Triggers, bundles, protocols, and checklists—what every maternal care provider needs to know. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:444–451.
17. Main EK, Goffman D, Scavone BM, Low LK, Bingham D, Fontaine PL, et al. National Partnership for Maternal Safety: Consensus Bundle on Obstetric Hemorrhage. *Anesth Analg* 2015;121:142–148.
18. Main EK, Goffman D, Scavone BM, Low LK, Bingham D, Fontaine PL, et al. National Partnership for Maternal Safety: consensus bundle on obstetric hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2015;126:155–162.
19. Main EK, Goffman D, Scavone BM, Low LK, Bingham D, Fontaine PL, et al. National Partnership for Maternal Safety: consensus bundle on obstetric hemorrhage. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2015;44:462–470.
20. Main EK, Goffman D, Scavone BM, Low LK, Bingham D, Fontaine PL, et al. National Partnership for Maternal Safety consensus bundle on obstetric hemorrhage. *J Midwifery Womens Health* 2015; 60:458–464.
21. Berg CJ, Harper MA, Atkinson SM, Bell EA, Brown HL, Hage ML, et al. Preventability of pregnancy-related deaths: results of a state-wide review. *Obstet Gynecol* 2005;106:1228–1234.
22. Grobman WA, Bailit JL, Rice MM, Wapner RJ, Reddy UM, Varner MW, et al. Frequency of and factors associated with severe maternal morbidity. *Obstet Gynecol* 2014;123:804–810.
23. D'Alton ME, Main EK, Menard MK, Levy BS. The National Partnership for Maternal Safety. *Obstet Gynecol* 2014;123:973–977.
24. Committee Opinion No. 623: Emergent therapy for acute-onset, severe hypertension during pregnancy and the postpartum period. *Obstet Gynecol* 2015; 125:521–525.

Anesthesia Patient Safety Foundation Newsletter に掲載された記事"National Partnership for Maternal Safety-Maternal Safety Bundles" (ASPF 2016;31:30-35) 対するコメント：防ぐことができる母体死亡原因と母体安全バンドルについて

埼玉医科大学総合医療センター産科麻酔科
照井克生

日本語コメントの目的

APSFニュースレターの本記事では、母体安全のための全米を挙げての取り組みであるNational Partnership for Maternal Safety（NPMS）の活動を紹介している。NPMSは多数のコンセンサス・バンドル（各種ガイドライン推奨から抽出した一連の推奨セットであり、実施により各施設の目標達成に役立つと期待されるもの）を発表している。本ニュースレターでは、NPMSがこの2年間に発表してきた、回避可能性が高い母体死亡原因である産科出血、静脈血栓塞栓症、妊娠高血圧症候群の3つのバンドルについて、バンドル2つの共著者でもある麻酔科医Barbara Scavoneが記事を執筆し、バンドルを紹介・概説している。

日本では分娩の約半数が小規模産科施設で取り扱われるなど、集約化が進んでおらず、米国の産科医療提供体制とは大きな違いがある。最近の硬膜外無痛分娩における高位脊髄くも膜下麻酔による妊産婦死亡発生は極めて残念であり、、日本における麻酔科医のマンパワー不足や、麻酔科subspecialtyとしての産科麻酔の量的・質的遅れ（1960年に発足した日本産科麻酔学会（旧無痛分娩研究会）の会員の半数は産科医であり、会長も産科医であるなど）も背景にあるだろう。このような日米の医療事情の違いを考慮して、本記事で紹介された３つのバンドルをどう考えるか、なぜこのバンドルが重要かを以下に解説する。

産科出血バンドル

日本の母体死亡率は世界でも最低水準だが（出生10万対3.71））、産科出血が死亡原因の第1位である（2010年に開始された妊産婦死亡症例検討会による過去7年間の母体死亡中の23％）2)。そのため日本産科婦人科学会、日本輸血細胞治療学会、日本麻酔科学会は2010年に「産科危機的出血への対応ガイドライン」を作成し、2017年に「産科危機的出血への対応指針2017」として改訂した3)。この指針は、ハイリスク患者を妊娠中に高次医療機関へ紹介、出血発生時にはバイタルサインと出血量に基づく重症度に応じた段階的対応、フィブリノゲン濃度測定、赤血球製剤と新鮮凍結血漿の比率など、米国の産科出血バンドルと共通する項目も多い。日本の指針の特徴は、出血量評価に加えてショックインデックスを重視していることであり、輸血療法や止血治療の内容もフローチャートに書き込んでいる。

日本の分娩施設のうち周産期センター以外の8割は輸血用血液製剤を常備していない現状だが、米国でも輸血用血液製剤が院内に十分ある施設ばかりとは限らない。バンドルでは、そのような施設は地域や州の救急システムとの間で緊急血液供給プランを検討すべきとしており、日本の妊産婦死亡症例検討会による「母体安全への提言2011」と共通する。出血対応シミュレーションは日本の指針でも推奨されている。

このように米国の出血バンドルは、日本の指針と矛盾する項目はなく、施設の準備態勢やイベント後対応など具体的かつ包括的であり、日本の医療施設でも等しく追求すべきものと言える。そして指針やバンドルを各施設が実際に行えるように、バンドル解説論文4)で引用されているtoolkitを日本でも活用できるように翻訳・改変することが急務である。

静脈血栓塞栓症(VTE)バンドル

最新の「日本産科婦人科学会診療ガイドライン産科編2017」5)では、推奨内容が最も厳しかった英国のガイドラインをしばしば引用し、それにかなり近づいた。英国ガイドラインは、米国の現在の臨床よりも抗凝固療法に積極的なガイドラインであり、たとえば、「全ての帝王切開術後患者は、低分子量ヘパリンによる抗凝固療法を術後10日間継続することを考慮すべきである。ただし、予定帝王切開術後患者では、追加のリスク因子がある場合には低分子量ヘパリン術後10日間を考慮すべきである」6) と推奨されている。しかし日本のガイドラインでは、抗凝固療法の期間は明記せず、低分子量ヘパリンの添付文書上の適応には経腟分娩は含まれていない。英国では最初の2004年版ガイドラインを実践した後に肺塞栓による母体死亡が有意に減少した。そこで今回の米国バンドルでも、ルーチンに静脈血栓塞栓症リスク評価を行い、それに基づきより広範に予防的抗凝固療法を考慮することが推奨されるなど、英国ガイドラインに近づいてきた。従って、この米国バンドルを日本でも同様に採用できる。

妊産婦ではもともとVTEのリスクが高く抗凝固療法必要例が増える一方で、帝王切開でも無痛分娩でも区域麻酔が推奨されるため、産科患者での抗凝固療法と区域麻酔との兼ね合いは大きな問題である。日本の3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」でも妊婦の項目を別に立てている7)。VTEバンドル解説論文8)では、現行の2010年版ASRA(American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine)ガイドラインでは区域麻酔可能とされているヘパリン1日１万単位皮下注による予防的抗凝固療法について、次の改訂では厳しくなる可能性を示唆している。日本の3学会合同ガイドラインでは既に、ヘパリン1日1万単位皮下注でもaPTTが延長する患者が存在するため、区域麻酔施行による脊柱内血腫の危険性に注意を促している。

妊娠高血圧症候群バンドル

日本の母体死亡症例検討において、HELLP症候群での脳出血は高率に母体死亡に至ることが明らかとなった。すなわち、脳出血患者がHELLP症候群を合併している場合の死亡率は80％であったのに対して、脳出血患者が妊娠高血圧症候群や脳動静脈奇形を合併していた場合の死亡率はそれぞれ、40％と15％だった9)。従って脳出血予防のために収縮期血圧管理の重要性を強調した今回のバンドルは、日本においても普及させる意義は高い。米国では妊娠高血圧症候群患者での静注用降圧薬としてヒドララジンとラベタロールが頻用されるが、日本ではニカルジピン静注が頻用される。ヒドララジンは作用発現が遅く作用持続時間が長いために、目標血圧を目指しての調節性に乏しいことから、日本での使用経験が激減した。ラベタロール静注製剤は日本にはないため、妊娠高血圧症候群患者での使用が広がらない。子癇発作予防として効果の高い硫酸マグネシウムを、米国バンドルでは重症例において積極的に推奨している。日本では周産期センター等で硫酸マグネシウムの重要性が良く理解されているものの、小規模施設では使用が広がりつつある現状である。硫酸マグネシウム過量投与による心肺停止が日本でも発生していることからも、マグネシウム過量投与の対処法も含まれているこのバンドルは、日本の女性にとっても役立つ臨床目標を提示している。なお、

日本は伝統的に独自の妊娠高血圧症候群診断基準を用いてきたが、今年になり国際的な診断基準とほぼ同一になったため、このバンドルや教育素材を日本でも活用しやすくなるだろう。

麻酔科医の役割を強調

APSFニュースレター本記事の末尾で強調しているように、蘇生と全身管理の専門家である麻酔科医が母体死亡を減らすために果たせる役割は大きい。日本の麻酔科医も手術室での帝王切開の麻酔にとどまらず、分娩室や救急初療室、産科病棟での急変対応に積極的に関与していくことの重要性を、本記事と３つのバンドルが示している。
日本麻酔科学会が母体の1つである「日本母体救命システム普及協議会J-CIMELS」では、母体急変対応ドリルとして「ベーシックコース」と「アドバンスコース」を提供している。アドバンスコースのシナリオには、まさにバンドルが取り上げている出血、肺塞栓、子癇も含まれている。2018年度の日本麻酔科学会学術集会でもコースを開催する予定であり、それが麻酔科医が産科医や救急医と連携を強化して母体救命に貢献する契機なることを期待したい。

文献

1. 人口動態統計2016年版(http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei16/dl/11_h7.pdf, 最終アクセス2017年11月1日)
2. 池田智明他、母体安全への提言2016（http://www.jaog.or.jp/sep2012/diagram/notes/botai_201http://www.jaog.or.jp/wp/wp-content/uploads/2017/08/botai_2016.pdf0.pdf（最終アクセス2017年11月1日）
3. 竹田省他、産科危機的出血への対応指針2017（J Obstet Gynaecol Res. 2017 ;43:1517-1521.に英語版あり、日本語版は（http://www.jaog.or.jp/all/letter_161222.pdf、最終アクセス2017年11月1日））
4. Main EK, Goffman D, Scavone BM, Low LK, Bingham D, Fontaine PL, Gorlin JB, Lagrew DC, Levy BS; National Parternship for Maternal Safety; Council for Patient Safety in Women's Health Care. National Partnership for Maternal Safety: consensus bundle on obstetric hemorrhage. Anesth Analg 2015;121:142-8.
5. 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会編集・監修、産婦人科診療ガイドライン産科編2017
6. Royal College of Obstetricians and Gynaegologists. Green-top Guideline No. 37a. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. April, 2015 (https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf, last accessed on November 1, 2017.)
7. 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, 2016年9月.
8. D'Alton ME, Friedman AM, Smiley RM, Montgomery DM, Paidas MJ, D'Oria R, Frost JL, Hameed AB, Karsnitz D, Levy BS, Clark SL. National Partnership for Maternal Safety: Consensus Bundle on Venous Thromboembolism. Anesth Analg 2016;123:942-9.
9. 池田智明他、母体安全への提言2011 (http://www.jaog.or.jp/sep2012/diagram/notes/botai_2010.pdf,　最終アクセス2017年11月1日)
10. Bernstein PS, Martin JN Jr, Barton JR, Shields LE, Druzin ML, Scavone BM, Frost J, Morton CH, Ruhl C, Slager J, Tsigas EZ, Jaffer S, Menard MK. National Partership for Maternal Safety: Consensus Bundle on Severe Hypertension During Pregnancy and the Postpartum Period. Anesth Analg 2017;125:540-547.
11. 日本母体救命システム普及協議会(https://www.j-cimels.jp/)

ニュースレター

The Official Journal of the Anesthesia Patient Safety Foundation

Anesthesia Patient Safety Foundation (APSF)
1061 American Lane
Schaumburg, IL 60167-4973