

資料 1 1 薬物療法マニュアル

1. 適用
2. 実施方法（手順）
3. 実施上の注意点
4. チェック項目
5. 合併症とその対策

1. 適用

- (1) 入院中の周術期患者のうち、各施設で適用とされた患者（わが国の「肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症 予防ガイドライン」では、高リスクおよび最高リスク患者）
- (2) 現在、静脈血栓塞栓症 (VTE) の予防に保険適用の上使用できる薬剤は、注射薬では未分画ヘパリン (UFH)、低分子量ヘパリン (LMWH)、Xa 阻害薬、経口薬ではワーファリンがある。
- (3) 新しく保険適用となった薬剤は今のところ適用疾患に制限がある。たとえば、Xa 阻害薬は下肢整形外科手術と開腹手術、低分子量ヘパリンでは下肢整形外科手術（人工股関節、人工膝関節置換術と股関節骨折手術）に限定されている。これらの薬剤の投与時期、投与方法などについては添付文書を遵守することを薦める。
- (4) 悪性腫瘍患者が VTE（いわゆる Trousseau 症候群）を発症することが多くなっていることから、術前での急性 VTE や慢性 VTE および VTE の既往などを有する患者への対応、すなわち、2 次予防におけるスクリーニングと薬物療法についてはチャレンジとして概説する。
- (5) 各種薬剤の作用機序と特徴を理解して用いる。
 - ① ワーファリン：肝での凝固因子の合成を阻害することにより抗凝固作用を発揮する。そのため、効果発現に時間を要し、また急性肝障害時の使用は禁忌である。
 - ② 未分画ヘパリン、低分子量ヘパリン：ブタ小腸粘膜から作成される。未分画ヘパリンの代謝排泄はよく分かっていないが、低分子量ヘパリンは腎排泄なので腎機能低下例では投薬量を調節するなど注意が必要である。未分画ヘパリンは血液凝固第 IIa 因子（トロンビン）と第 X 因子を阻害し抗凝固作用を発揮する。未分画ヘパリンより短鎖である低分子量ヘパリンは凝固第 II 因子への作用は弱いので、出血性合併症は少ない。
 - ③ Xa 阻害薬：ヘパリン類とは異なり、100%合成された製剤である。凝固第 II 因子への抑制作用はなく、凝固 Xa 因子を選択的に抑制する。腎排泄なので腎機能低下例では投薬量を調節する

2. 実施方法（手順）

(1) 投与方法（表 11-1）

① 皮下投与（未分画ヘパリン、低分子量ヘパリン、Xa 阻害薬）

本邦での臨床投与の経験がある添付文書の用法に従った投薬方法を示す



出血リスクが想定される場合は1日総量を半量程度から開始し24時間経過観察し、出血などの異常がないか確認してから増量し通常の予防量とするのも一つの方法である。

②持続静脈内投与法（未分画ヘパリン）

欧米での使用方法を参考に、一般に臨床現場で使用されている方法を示す。薬剤を中止すると急激に効果が減弱するため、抗凝固作用の遷延効果がないようにしたいときにこの方法を使用する。VTE予防に使われる用量では、通常中止後2～3時間で効果はなくなる。ベッドサイドで効果判定可能な活性化凝固時間（ACT）を測定し、通常150秒～200秒で管理する。

③ワーファリン経口投与法

第1日目から3mg/dayを連日投与とし、第3日目から連日あるいは2日に1回PT(INR)を測定し、至適用量を設定する。体重40kg未満と出血リスクの考えられる場合は2mg/日より開始する。周術期における治療域のPTINRは1.5～2.5である。出血リスクの高いときと術後早期（2週間以内）は1.5～2.0で管理する。治療域に入るまでに時間がかかるので、PT-INRが1.5を超えるまでヘパリンなどの抗凝固薬を3～5日間併用する。

ワーファリンの至適用量は患者の状態によりかなり変化する。PT-INRの値で適時増減する。周術期に投薬するときは少量から徐々に修正する方法が最も推奨される。

ワーファリンの中止は手術の前3-5日に行う。中止できず緊急手術となるとき、ワーファリンの無効化が必要なときはビタミンK（ケイツー）を20mg/回を単回投与する。

(2) 術前VTEへの対応（チャレンジ）

・D-Dimerスクリーニング:以前に比べ手術を前にしてVTEを併発している頻度は高くなってきている。骨折、麻痺などによる長期臥床や婦人科悪性疾患、骨盤腔手術など術前VTEが疑われる場合、術前D-Dimerによるスクリーニングが推奨される。D-Dimerスクリーニングは2006年10月からVTEの診断に対する測定が保険適用となっている。D-Dimerは血管内で血栓が溶解される2次線溶のときに上昇する。基準値以下では急性のVTEはほぼ否定される。しかし、基準値を超え上昇しているときでもVTEが必ず存在するとは限らない（炎症や腫瘍、消化管出血、臓器出血、リンパうっ滞などでも上昇する）。

参照：

「近畿大学方式による術前VTEへの対応（表11-2）」

D-Dimerスクリーニングにて基準値を超える場合、静脈エコーを行い、4段階に分ける。出血リスクをありとなしに分けそれぞれの推奨予防方法を記載した。

Grade 4 ; VTE症状を伴う急性VTE

Grade 3 : VTE症状は明らかではないが、凝固機能検査で活動性のある慢性VTE

Grade 2 : 過去の既往症例で最近抗凝固薬が投薬されておらず、画像検査（MRI, CT, 静脈造影, 超音波など）で血栓が証明されるVTE



Gradel : VTE 既往症例で凝固データが完全に正常化、画像でも急性血栓が捉えられない症例。

あるいはワーファリン投薬中で症状も検査データも両方とも改善している症例。

「近畿大学方式による術中・術後 VTE への対応」(表 11-3)

本邦の VTE 予防ガイドラインとは異なり、出血のリスクも考慮した対応にしている、本邦 VTE 予防ガイドラインでは、高リスク患者への予防法は、間欠的空気圧迫法 (IPC) あるいは低用量未分画ヘパリンとなっている。高リスク患者は一般外科手術でも約 1 週間、整形外科人工関節手術では 2 週間程度、VTE のリスクが高い時期が続く。出血の恐れがある症例では術直後は抗凝固療法より IPC を選択する機会が多い、しかし、IPC を術後 1 週間以上装着することは現実的ではない。そのような症例では、歩行開始に伴い、弾性ストッキング着用のみへ変更となっているのが多い。しかし弾性ストッキングの効果は IPC と比べると低いので弾性ストッキング単独は高リスク患者では不十分である。したがって、出血のおそれがあるため術直後は IPC を選択した高リスク患者の場合、歩行開始後は弾性ストッキングと抗凝固療法を併用し血栓症リスクがなくなるまで継続する。

3. 実施上の注意点

(1) VTE 予防においてもっとも重要なことは、VTE 予防を行いつつ、合併症を併発しないようにすることである。

(2) 予防法は固定されたものではなく、個々の症例で時期に応じて、VTE リスクは変化することを理解する。

(3) 定期的に VTE のリスクと出血性合併症のリスクを勘案し、柔軟に対応する。

(4) 薬物療法の副作用について理解する。

・出血性合併症：薬物療法における副作用のうち最も危険性が高い。手術創部や注射部位だけでなく、消化管や脊髄硬膜外にも出血する。

・血栓症の増悪や皮膚壊死；ワーファリンには効果が発現する前に過凝固状態となることで投薬の最初にこれらがみられることがある。

・ヘパリン起因性血小板減少性症 (HIT) の誘発：Xa 阻害薬を含めたヘパリン類に発症することがある。ヘパリン類は体内にある血小板第 4 因子 (PF4) と複合体を形成する。この複合体に対する抗体が体内で産生される (HIT 抗体) と、新たに投与されたヘパリン類に対して抗原抗体反応が惹起される。この反応は血小板を活性化し血小板凝集が起こり、急激な血小板の消費により HIT が発生する。HIT では、血小板は減少するが、血小板凝集によりトロンビンが活性化され、血栓過形成 (動脈血栓、静脈血栓) 状態となる。

・その他の副作用：肝機能障害、アナフィラキシー様症状、過敏症 (蕁麻疹、掻痒感、発熱、悪寒、気管支喘息など) がみられることがある。

(5) 脊髄硬膜外血腫：出血性合併症の一つであるが、迅速かつ適切な対応を行わないと不可逆的脊髄損傷を来すため、出血性合併症とは別に説明する。



- ・脊髄硬膜外血腫は硬膜外針の刺入操作や硬膜外チューブ挿入時だけでなく、硬膜外チューブ抜去時にも発生する。
- ・また、極めて稀であるが、何の誘因もなく発生することもある。
- ・硬膜外麻酔および硬膜外鎮痛を行っている期間は脊髄神経系の神経学的評価を定期的に行う（運動障害、感覚障害）。
- ・術後に硬膜外鎮痛が行われている症例では、脊髄神経系の神経学的なチェックを定期的に行う。
- ・特に硬膜外チューブ抜去直後は、背部痛、下肢のしびれ、運動障害などの発生の有無について調べる。

4. チェック項目

(1) 薬剤投与におけるチェック項目

- 注射薬剤の名称をダブルチェックして開封
- 投薬前に再度患者名と処方箋に間違いがないかチェックする
- 投薬前に患者と施行者の間で名前、生年月日を確認する
- インフュージョンポンプの設置（電源供給、チューブ設置）確認ダブルチェック
- 静注の場合は点滴漏れが生じていないかチェックする（効果が減弱する）
- 皮下注射の場合は大腿前面、腹部の皮下に注入する（なるべく接種部位は左右や別部位など連日同じ部位に注射しないようにする）

(2) 患者病態観察項目

- 入院時の酸素飽和度 SAT のチェック
- 術後 1 日 2 回の定時 SAT チェック
- 臥床から座位時、座位から立位時、立位から歩行時に、SAT 低下を伴った呼吸困難、胸痛、動悸、咳嗽、意識消失などがないか。
- バイタルサインのチェック
- 心電図モニターが装着されている場合は術前なかった不整脈（脚ブロックなど）、陰性 T が出現していないかチェック
- 出血リスクを再確認
- 留置中のドレーンや尿道バルーンカテーテルから出血がないか
- 消化管への留置チューブがあるときは出血がみられないかチェックする

5. 関連病態および合併症への対策

(1) 出血性合併症

- ・出血性合併症の確認
- ・バイタルサインをチェックし静脈ルートを確保する。



- ・抗凝固薬の投与中止
- ・血算，凝固機能検査など外科的出血か抗凝固薬による出血か鑑別診断する．
- ・抗凝固薬による出血であれば，それぞれの薬剤に対応した中和薬を投与する（表 11-4）．
- ・出血性ショックを伴うときは輸液・輸血（赤血球濃厚液 MAP 血）を行う．
- ・血液凝固能の急激な回復が望めないときは，MAP 血と併せて新鮮凍結血漿（FFP）を使用する．
- ・中和薬，輸血（MAP 血，FFP）などで止血が得られないときは，外科的止血術を考慮する．
- ・血液・血腫などで重要臓器を圧迫する可能性のある場合（甲状腺手術後，副甲状腺手術後，脊髄硬膜外血腫，頭蓋内血腫など）は，迅速に血腫除去手術を行う．

(2)ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)

- ・定期的に血小板数をチェックする．
- ・HIT が発症した疑いのあるときは速やかにヘパリン類の投与を中止する．
- ・HIT 抗体の有無を検索し，HIT 抗体が陽性であれば，血液専門家にコンサルトし，抗凝固薬として抗トロンビン剤（アルガトロバン）の投与等を考慮する．

(2)脊髄硬膜外血腫

①以下のような症状が出現する場合，脊髄硬膜外血腫によるものかどうかの鑑別診断を開始する．

a. 脊髄くも膜下麻酔，硬膜外麻酔の単独および併用麻酔後で，体幹または四肢の運動および感覚麻痺が通常よりも持続する場合，

- ・投与している局所麻酔薬を一時中止する．
- ・局所麻酔薬を中止しても，運動または感覚障害が改善せず，却って進行する場合は，脊髄硬膜外血腫を疑う．
- ・CT または MRI で脊髄硬膜外血腫を検索する．

b. 硬膜外チューブ抜去後，背部痛，体幹・四肢の運動または感覚麻痺が進行する場合，

- ・CT または MRI で脊髄硬膜外血腫を検索する．

②治療のゴールデンタイムは 6-8 時間以内であるので，脊髄硬膜外血腫の診断・治療は迅速に行う．

