

## 33. 産科麻酔と抗凝固・抗血栓療法

CQ35：妊娠中の抗血栓療法の適応は？

## 回 答

1. 表 14 の第 1 群に対して，妊娠期間中に予防的抗凝固療法を行う。 [B]
2. 表 14 の第 2 群に対して，妊娠期間中（あるいは一時期）の予防的抗凝固療法を検討する。 [B]
3. 表 14 の第 3 群に対して，妊娠期間中（あるいは一時期）の予防的抗凝固療法を検討する。 [C]
4. 表 14 の第 2 群に対して，妊娠期間中の手術後には予防的抗凝固療法を行う。 [B]
5. 表 14 に示すリスク因子を有する妊娠女性には発症リスクを説明し，下肢挙上，膝の屈伸，足の背屈運動，弾性ストッキング着用などを勧める。 [C]
6. 妊娠中の抗凝固療法には未分画ヘパリンを用いる（外科手術後には低分子量ヘパリン使用可能）。 [C]
7. 手術後以外に低分子量ヘパリンを用いる場合には文書による同意を得る。 [B]
8. 分娩・手術前には，未分画ヘパリンを 3～6 時間前までに中断する。 [B]
9. ヘパリン（未分画，低分子量）投与時には有害事象に注意し以下を行う。
  - ① PT, aPTT, 血小板数, 肝機能などを，適宜，測定・評価する。 [B]
  - ② 重篤な有害事象として HIT があるので，血小板数推移に注意する。 [B]
  - ③ 硬膜外麻酔などの刺入操作/カテーテル抜去には適切な時間間隔を設ける。 [B]
10. 妊娠前からワルファリンが投与されている場合はすみやかに未分画ヘパリンに切り替える。 [A]

## 解 説：

妊娠・分娩・産褥は，静脈血栓塞栓症（VTE）のリスク因子で，帝王切開〔特に緊急帝王切開〕はさらにリスクを増加させる。欧米人では，妊娠中・産褥期の妊婦 1,000 人あたりの深部静脈血栓症（DVT），肺血栓塞栓症（PTE）頻度は，35 歳未満では 0.6/0.3, 35 歳以上では 1.2/0.7 と報告されている<sup>1</sup>。本邦では，1991 年から 2000 年の妊婦・褥婦の DVT 発症率（経膈後 0.008%，帝王切開後 0.04%），PTE 発症率（経膈分娩後は 0.003%，帝王切開後は 0.06%），PTE による死亡率 14.5% という報告がある<sup>2</sup>。

日本産科婦人科学会は，米国胸部医学会（ACCP）によるガイドライン<sup>9</sup>，および英国産科婦人科学会（RCOG）によるガイドライン<sup>10</sup>を参考にして，妊娠中の抗凝固療法検討対象となる女性を分類した上で抗凝固療法の適応を定めている<sup>11</sup>。ただし，個々の妊娠女性が有するリスクの程度を勘案して，妊娠中の予防的抗凝固療法採用の是非を判断することは困難なので，可能な限り複数名の医師が協議し判断することを推奨している。

ヘパリン起因性血小板減少症：  
HIT：heparin-induced thrombocytopenia

静脈血栓塞栓症：  
VTE：venous thromboembolism  
深部静脈血栓症：  
DVT：deep vein thrombosis  
肺血栓塞栓症：  
PTE：pulmonary thromboembolism

米国胸部医学会：  
ACCP：American College of Chest Physicians  
英国産科婦人科学会：  
RCOG：Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

表 14 妊娠中の抗血栓療法の適応

第 1 群：妊娠中に抗凝固療法が必要な女性

- 1) 妊娠成立前より VTE 治療（予防）のための抗凝固療法が行われている
- 2) VTE 既往 2 回以上
- 3) VTE 既往は 1 回、かつ以下のいずれかがあてはまる
  - a) 血栓性素因<sup>†</sup>がある
  - b) 既往 VTE は i) 安静・脱水・外科手術と無関係、ii) 妊娠中、あるいは iii) エストロゲン服用中
  - c) 両親のいずれかに VTE 既往がある

第 2 群：「妊娠中の抗凝固療法」を検討すべき女性

- 1) VTE 既往が 1 回あり、安静、脱水、手術などの一時的危険因子によるもの
- 2) VTE 既往はないがアンチトロンビン欠損症（あるいは欠乏症）、抗リン脂質抗体中高力価持続陽性（CQ204 抗リン脂質抗体症候群診断基準参照）があるもの
- 3) VTE 既往はないが血栓性素因<sup>†</sup>（プロテイン C 欠損症〔欠乏症〕、プロテイン S 欠損症〔欠乏症〕）があるもの
- 4) 以下のような疾患（状態）の存在（妊娠期間中、あるいは一時期）
  - 心疾患、肺疾患、SLE（免疫抑制剤服用中）、悪性腫瘍、炎症性消化器疾患、多発関節症、ネフローゼ症候群、鎌状赤血球症（日本人には稀）

第 3 群：以下の危険因子を 3 つ以上有している女性（妊娠期間中、あるいは一時期）

>35 歳、BMI>25kg/m<sup>2</sup>、喫煙者、表在性静脈瘤が顕著、全身感染症、四肢麻痺・片麻痺等、妊娠高血圧腎症、脱水、妊娠悪阻、卵巣過剰刺激症候群、多胎妊娠、両親に VTE 既往歴、安静臥床

血栓性素因<sup>†</sup>：アンチトロンビン欠損症（欠乏症）、プロテイン C 欠損症（欠乏症）、プロテイン S 欠損症（欠乏症）（プロテイン S 活性は妊娠中低下するため非妊時に評価する。本邦女性では欧米女性に比し、プロテイン S 欠損症（欠乏症）が高頻度で認められる）。ならびに抗リン脂質抗体（aPTT と RVVT によるループスアンチコアグulant 陽性、抗カルジオリピン抗体か抗β<sub>2</sub>-GPI 抗体中高力価陽性が 12 週間以上持続する）の 4 つ。

VTE 既往のない女性を対象としての血栓性素因スクリーニングを行うことに関してはその臨床的有用性に疑義が示されており、妊娠中/産褥期 VTE 予防のための血栓性素因スクリーニング実施の必要性は低い。

**1) 第 1 群女性に対する対応：**VTE 既往女性 125 名の妊娠中 VTE 再発率は 2.4% との報告があり<sup>3</sup>、VTE の既往歴は最も強い VTE の危険因子である。ACCP は第 1 群については抗凝固療法を勧めている。RCOG も VTE の既往歴のある女性〔安静、脱水、手術など一時的な危険因子による場合を除く〕には妊娠中の予防的抗凝固療法を勧めている。米国、英国いずれでも妊娠中の抗凝固療法には低分子量ヘパリンの使用を推奨している。

**2) 第 2 群女性に対する対応：**第 2 群女性に関して、RCOG は予防的抗凝固療法の検討対象としているが、ACCP は「注意深い観察」を推奨している。ただし、血栓性素因の有無や過去の VTE の原因により、再発リスクが異なることが指摘されているので<sup>3,4</sup>、ACCP も RCOG も複数名の医師で検討することを推奨している。

**3) 第 3 群女性に対する対応：**第 3 群女性に関しては、RCOG は危険因子が 3 つ以上あれば、抗凝固療法の検討対象としている。ACCP では「厳密な 1 週間以上の安静」は第 2 群に相当する危険因子としている。

4) **第2群女性の妊娠中の手術後の対応**：外科侵襲は妊娠とともに代表的 VTE 危険因子である。RCOG は妊娠中の外科的侵襲単独でも予防的抗凝固療法の検討対象としている。日本産科婦人科学会は、第2群女性が妊娠中に手術〔帝王切開を含む〕を受けた場合は、術後に一時的な予防的抗凝固療法を行うことを勧めている。

5) **リスク因子を持つ女性に対する対応**：下肢挙上、膝の屈伸、足の背屈運動、弾性ストッキング着用などは、下半身からの静脈血還流に好影響を与え、DVT 予防に有効である可能性がある。

6) **ヘパリンの選択**：低分子量ヘパリンの血栓予防に対する本邦の保険適用は手術後に限られているので、日本産科婦人科学会は低用量未分画ヘパリン (5,000 U を 12 時間ごとに皮下注射) を推奨している。血栓傾向が強い場合には、中用量・用量調節未分画ヘパリンも考慮されるが、投与量の調節に専門的な知識を必要とし、有害事象発現頻度増加も懸念されるため、専門施設での治療を推奨する。ACCP で勧められている投与法を下記に示す。

① **予防的未分画ヘパリン**：未分画ヘパリン 5,000 U を 12 時間ごとに皮下注射。

② **中用量未分画ヘパリン**：抗 Xa 活性が 0.1~0.3 U/ml となるように用量を調節して 12 時間ごとに皮下注射。

③ **用量調節未分画ヘパリン**：aPTT が治療範囲となるように用量を調節して 12 時間ごとに皮下投与。

7) **未分画ヘパリン使用時の同意**：未分画ヘパリンによる有害事象等のために、例外的に低分子量ヘパリンが妊娠中に用いられる場合がある（欧米では低分子量ヘパリンが標準的治療）。この場合には、あらかじめ文書による同意を得る。

8) **ヘパリンの中止時期**：ヘパリンの副作用である出血を少なくするため、陣痛発来後、一旦ヘパリンを中止する（中止しなくてよいという報告もある）。低分子量ヘパリンを用いている時には分娩の 24 時間以上前に中断する。

9) **ヘパリン投与中の注意事項**：未分画ヘパリン投与患者の 2.7% に副作用としてヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) が出現したとの報告がある<sup>5</sup>。通常、投与開始 5~14 日経ってから血小板減少が始まり、HIT 患者の 89% に血栓症が認められたとしている<sup>12</sup>。HIT は死亡例や下肢切断例の報告もある重篤な副作用であり、血小板数の 50% 以上の低下や血栓症状に十分注意する<sup>13</sup>。また、肝機能（凝固因子は肝臓で産生、有害事象として肝機能異常）や腎機能（ヘパリンは腎から排泄される）についても注意が必要である。脊椎麻酔や硬膜外麻酔時には硬膜外血腫形成の危険が、非投与時に比し 3 倍となり、血腫による圧迫のため不可逆的神経障害を残す場合があるので、刺入操作等時には十分な注意が必要である<sup>14</sup>。[CQ2 参照]

10) **ワルファリン内服女性への対応**：ワルファリンは第1三半期では催奇形性、第2三半期では神経系に対する影響の可能性から、妊娠と判明したらヘパリンに変更する<sup>6,7</sup>。母体の心弁置換術例であって、血栓傾向が極めて強い場合、あるいはそれ以外であっても、血栓傾向が極めて強く、ヘパリンでの調節が困難と判断された場合には、ワルファリン使用を例外的に継続する（ワルファリンは抗

血栓性が強い)<sup>8</sup>。

#### 参考文献

##### <原著論文>

1. Macklon NS, Greer IA: Venous thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology: The Scottish experience. *Scott Med J* 1996; 41: 83-86 [II]
2. 小林隆夫, 中林正雄, 石川睦男, 他: 産婦人科領域における深部静脈血栓症肺血栓塞栓症-1991年から2000年までの調査成績. *日産婦新生児血液会誌* 2005; 14: 1-24 [II]
3. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Gent M, et al: Safety of withholding heparin in pregnant women with a history of venous thromboembolism. Recurrence of Clot in This Pregnancy Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1439-1444 [II]
4. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, et al: Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: Incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 1311-1315 [II]
5. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al: Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332: 1330-1335 [II]
6. Hall JG, Pauli RM, Wilson KM: Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980; 68: 122-140 [II]
7. Wesseling J, Van Driel D, Heymans HS, et al: Coumarins during pregnancy: Long term effects on growth and development in school age children. *Thromb Haemost* 2001; 85: 609-613 [II]
8. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, et al: Use of antithrombotic agents during pregnancy: The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 627S-644S [I]

##### <ガイドライン>

9. Royal College of Obstet Gynecol: Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. *RCOG Green-top Guideline* 2009
10. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, et al: Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy. *American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines* (9th Edition). *Chest* 2012; 141: 691-736
11. 産婦人科診療ガイドライン産科編. 2014
12. Samama CM, Albaladejo P, Benhamou D, et al: Venous thromboembolism prevention in surgery and obstetrics: Clinical practice guidelines. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23: 95-116
13. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, et al: American College of Chest Physicians. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines, 8th ed. *Chest* 2008; 133 (6 Suppl): 340S-380S
14. 肺血栓塞栓症・深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン作成委員会・編: 肺血栓塞栓症! 深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン. 東京, メディカルフロントインターナショナルリミテッド, 2004 [II]

**CQ36 : 抗血栓療法中の妊婦に対して脊髄幹ブロックは避けるべきか？**

抗血栓療法中の妊婦に対して、症例を選んで脊髄幹ブロック (neuraxial block) を施行することは可能である。しかし、妊娠高血圧腎症や HELLP 症候群など血小板数減少や血小板機能障害を伴い得る病態では、抗凝固療法併用による (硬膜外血腫などの) 脊柱管内血腫の危険性が高まる可能性に留意する。抗血小板薬と抗凝固薬を併用している場合は、脊柱管内血腫の危険性が著増すると考えられるため、脊髄幹ブロックは原則として避ける。

**推奨度：1B**

**解 説：**

帝王切開術の麻酔や分娩中の疼痛緩和 (無痛分娩) において、母体の安全と児への影響の少なさから、脊髄幹ブロックが頻用されている<sup>1,6</sup>。予防的抗凝固療法

脊髄幹麻酔／脊髄幹ブロック：  
neuraxial block  
HELLP 症候群：  
HELLP syndrome

**表 15 抗凝固療法中の妊婦における脊髄幹ブロック (neuraxial block) 施行ガイドライン**

薬 物	投 与 量	推 奨
NSAIDs		区域麻酔は禁忌ではない
チクロピジン		14 日前に中止
GP IIb/IIIa 阻害薬		8～48 時間前に中止
ワルファリン	経口	<ul style="list-style-type: none"> <li>・妊娠 36 週までに低分子量ヘパリンか未分画ヘパリンに切り替える</li> <li>・INR 正常なら区域麻酔可能</li> <li>・カテーテル抜去は INR ≤ 1.5 で可能 (投与開始後)</li> </ul>
未分画ヘパリン	1 万単位/日 皮下注 12 時間ごと	<ul style="list-style-type: none"> <li>・区域麻酔は禁忌ではない</li> <li>・区域麻酔困難が予想される場合はヘパリン投与は区域麻酔後とする</li> <li>・それ以上の投与量での区域麻酔の安全性は確立していない</li> <li>・区域麻酔か帝王切開から 12 時間経過してから再開</li> </ul>
未分画ヘパリン	静注	<ul style="list-style-type: none"> <li>・分娩予定時刻の 4～6 時間前に中止</li> <li>・区域麻酔の 1 時間後にヘパリン投与</li> <li>・カテーテル抜去は最終投与の 2～4 時間後</li> </ul>
低分子量ヘパリン		<ul style="list-style-type: none"> <li>・分娩誘発もしくは帝王切開の 36 時間前には中止して、必要なら未分画ヘパリン静注もしくは皮下注に切り替える</li> <li>・1 日 2 回投与では 24 時間後に再開</li> <li>・術後初回投与の 2 時間前にカテーテル抜去</li> <li>・治療量投与中は、ブロックまで 24 時間空ける</li> </ul>
フォンダパリヌクス		<ul style="list-style-type: none"> <li>・一回で穿刺に成功し、カテーテル留置なしなら区域麻酔可能。それ以外では他の抗凝固療法を選択すべき</li> </ul>
アルガトロバン		区域麻酔の施行は禁忌
トロンビン阻害薬		区域麻酔の施行は禁忌
血栓溶解薬		区域麻酔の絶対的禁忌

中の妊婦において、投与薬物の用量と最終投与から脊髄幹ブロック施行までのタイミングによっては、米国区域麻酔学会（ASRA）によるガイドラインを参考にした以下の表 15 に準拠して区域麻酔を行うことは、適切と考えられる<sup>7</sup>。

しかし、日本人妊婦における予防的抗凝固療法（ヘパリンカルシウム 5,000 単位を 12 時間ごと皮下注）が凝固機能検査に及ぼす影響を調べた研究によれば、aPTT が術前の 1.5 倍以上に延長した患者を 7.7% に認め、基準値上限の 1.5 倍以上の延長も 1.1% にみられた<sup>2</sup>。未分画ヘパリンの効果には個人差が大きいことを考慮すると、予防的抗凝固療法を受けている日本人妊婦に脊髄幹ブロックを施行する前には、aPTT を測定するのが適切なのかもしれない。日本産科婦人科学会の発行する「産婦人科診療ガイドライン産科編 2014」では以下の推奨がなされている<sup>8</sup>。低分子量ヘパリン使用時には特に注意し、添付文書等の指示に従う。刺入操作は未分画ヘパリン投与から 4 時間以上空ける。未分画ヘパリン投与は、刺入操作から 1 時間以上空ける。カテーテル抜去は未分画ヘパリン静注では最終投与から 2~4 時間以上、皮下注射では効果が十分減弱してから（最終投与から、通常、6~10 時間程度）行う。

一般には、凝固能と血小板機能が亢進するとされる妊娠高血圧腎症であっても、重症症例での血小板数低下や、血小板機能枯渇による凝集能低下<sup>3,4</sup>が報告されている。HELLP 症候群のように著明な血小板数減少を伴う病態も存在する。そのような患者（病態）では、抗凝固療法併用により脊柱管内血腫の危険性が著明に高まることに留意する必要がある。実際に、日本妊娠高血圧学会の調査によれば、2010 年と 2011 年の 2 年間に於いて、PIH 患者の抗凝固療法に起因もしくは関連した可能性のある、一過性もしくは永久的合併症を、17% の施設で経験した<sup>5</sup>。抗凝固療法中の硬膜外カテーテル抜去に起因した例もあった。ASRA のガイドラインは、術後抗凝固療法に際しては、抗凝固薬の開始もしくは再開のタイミングと硬膜外カテーテル抜去の時期について推奨を出している<sup>7</sup>。

さらに、抗凝固療法と抗血小板薬を併用している場合の脊髄幹ブロック（neuraxial block）による脊柱管内血腫の危険性がどこまで高まるかは評価できていないため、併用例での脊髄幹ブロックは原則として禁忌と考えるべきである<sup>7</sup>。

#### 参考文献

##### <原著論文>

1. Hawkins JL, Chang J, Palmer SK, et al: Anesthesia-related maternal mortality in the United States: 1979-2002. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 69-74
2. 高野友美子, 平林由広, 井上莊一郎, 他: 静脈血栓塞栓症に対する予防的ヘパリンの凝固機能への影響-硬膜外麻酔併用脊髄くも膜下麻酔における検討-. *麻酔* 2008; 57: 959-962
3. Schindler M, Gatt S, Isert P, et al: Thrombocytopenia and platelet functional defects in pre-eclampsia: Implications for regional anaesthesia. *Anaesth Intensive Care* 1990; 18: 169-174
4. Sharma SK, Philip J, Whitten CW, et al: Assessment of changes in coagulation in parturients with preeclampsia using thromboelastography. *Anesthesiology* 1999; 90: 385-390

米国区域麻酔学会：  
ASRA: American Society of  
Regional Anesthesia and Pain  
Medicine

活性化部分トロンボプラスチ  
ン時間：  
aPTT: activated partial  
thromboplastin time

妊婦高血圧症候群：  
PIH: pregnancy induced  
hypertension

5. Sugiura M, Matsubara S, Watanabe T, et al: Survey of the use of anticoagulation and anesthesia during cesarean section in patients with severe pregnancy induced hypertension (PIH) between 2010 and 2011 in Japan. *Hypertens Res Pregnancy* 2013; 1; 13-22
- <総説・ガイドライン>
6. 照井克生, 上山博史, 大西佳彦, 他: 全国の分娩取り扱い施設における麻酔科診療実態調査 (厚生労働科学研究補助金. 主任研究者: 池田智明 (<http://www.aiiku.or.jp/~doc/houkoku/h21/23018A180.pdf>, 最終アクセス 2015年10月15日))
  7. 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, 3rd ed. *Reg Anesth Pain Med* 2010; 35: 64-101
  8. 産婦人科診療ガイドライン産科編 2014