抗凝固薬および血圧降下薬の手術前の適切な 休薬期間設定への取り組み

尾上雅英¹, 谿 有紀¹, 寺田智祐¹, 橋田 亨¹,
矢野育子¹, 角山正博², 乾 賢一^{*1}
京都大学医学部附属病院薬剤部¹, 同手術部²

Establishing Appropriate Withdrawal Periods for Anticoagulants and Antihypertensive Medicines before Surgery

Masahide Onoue¹, Yuki Tani¹, Tomohiro Terada¹, Tohru Hashida¹,
Ikuko Yano¹, Masahiro Kakuyama² and Ken-ichi Inui^{*1}

Department of Pharmacy¹, Kyoto University Hospital, Faculty of Medicine, Kyoto University
Operation Theater Service, Kyoto University Hospital²

[Received December 28, 2007]
[Accepted April 21, 2008]

Patients admitted for surgical procedures have often taken a variety of medicines for heart disease or hypertension in addition to those for their underlying diseases. In this study, we examined the withdrawal periods for anticoagulants and antihypertensive medicines before surgery, and investigated the effect of angiotensin II receptor (ATII) antagonists on blood pressure during surgery.

In July 2005, 300 patients underwent surgical procedures in the Day-Surgery Unit and 314 in the surgical wards (excluding ophthalmology). We prepared a chart of recommended withdrawal periods before surgery, and based on it investigated the withdrawal periods for these patients. Furthermore, patients were assigned to 2 groups: Group I in which ATII antagonists were withdrawn 24 hours prior to surgery or earlier ($n = 10$); and Group II, in which ATII antagonists were administered in the morning of the day of surgery day ($n = 9$), and compared blood pressures between two groups.

Forty-four patients (16.7%) in the Day-Surgery Unit and 47 patients (15.0%) in the surgery wards had been taking anticoagulants, angiotensin converting enzyme inhibitors or ATII antagonists. In the case of 10 patients in the Day-Surgery Unit and 12 patients in the surgery wards, anticoagulants were not discontinued sufficiently long enough before surgery. Further, patients who had been taking ATII antagonists had lower systemic blood pressures and more frequent episodes of hypotension than those not on ATII antagonists, although these differences were not statistically significant.

In conclusion, pharmacists should provide doctors with adequate information regarding times of drug withdrawal to reduce risks while patients are under anesthesia.

Key words drug withdrawal, antihypertensive, anticoagulant, anesthetic

緒 言

手術を受ける患者は原疾患に加えて心疾患や高血圧症に罹患している場合があり、さまざまな薬を服用していることがある。抗血小板薬、血管拡張薬、冠血管拡張薬、脳循環・代謝改善薬および抗凝固薬(以下、抗凝固系薬と略す)や一部の血圧降下薬は、手術を受ける際に注意を要し、一定期間休薬を必要とする場合がある。近

年、高血圧の治療に対しては、レニン - アンジオテンシン系に作用する薬の使用頻度が増加しつつあるが、これらの薬は麻酔薬と併用することによって血圧降下を増強すると報告されており¹⁻³⁾、添付文書上でも手術前には休薬することが望ましいと記載されている^{4,5)}。

薬剤師が手術前に休薬を必要とする抗凝固系薬の休薬基準表を作成し、それを活用することによって、手術の延期件数の減少が認められたという報告がなされている^{6,7)}。このように薬の休薬期間を適正化することは手術

* 京都市左京区聖護院川原町 54 ; 54, Kawahara-cho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto-shi, Kyoto, 606 8507 Japan

のリスクを減らし患者の治療効果をより良い方向性に導くものと考えられる。American Society of Health-System Pharmacists(ASHP)は、抗凝固系薬以外に Angiotensin Converting Enzyme(ACE)阻害薬と Angiotensin II(ATII)受容体拮抗薬など、手術前には休薬することが望ましい薬について報告している⁸⁾。わが国においても抗凝固系薬以外の休薬状況を把握し、薬剤師が医師に情報提供する機会が増加すると、より安全に手術を施行することができると考えられる。また、共通して活用できる休薬基準表を作成することによって、薬剤師の経験年数等に左右されずに一定水準での情報提供が行えると考えられる。

そこで今回われわれは、まず、手術前の休薬基準表を作成した。そして、京都大学医学部附属病院(以下、本院と略す)第一外科医師を対象に手術前の休薬に関する意識についてアンケート調査を実施した。また、手術前

の適切な休薬について評価するために、抗凝固系薬、ACE阻害薬と ATII 受容体拮抗薬の休薬状況を調査し、さらに ATII 受容体拮抗薬の服用による手術時血圧推移への影響について解析したので報告する。

方 法

1. 休薬基準表の作成

添付文書、インタビューフォーム、各種文献、本院麻酔科医師と心臓血管外科医師からの意見および以前に薬剤部で作成した資料「術前に休薬が必要と考えられる血小板凝集抑制剤とワルファリン」⁹⁾などを参考に、本院で推奨する手術前の休薬基準表を薬剤部で新たに作成した。作成した表は2005年9月に『知って得する薬の情報(No.75)』として、病院内への情報提供を行った(表1)。

表1. 術前の推奨休薬基準表

	商品名	一般名	休薬期間
抗血小板薬	バファリン81錠 ハイアスピリン錠	アスピリン	7日前 ¹⁾
	パナジン錠	塩酸チクロピジン	7日前 ²⁾
	プレタール錠	シロスタゾール	通常2日前 ^{3,4)}
	エバデルカプセル	イコサペント酸エチル	7日前 ²⁾
	ドルナー錠	ペラプロストナトリウム	通常2～3日前。大出血を伴う手術であれば7日前 ²⁾
	アンブラグ錠	塩酸サルボグレラート	通常1～2日前 ⁵⁾
血管拡張薬	プロレナール錠	リマプロストアルファデクス	1日前 ⁶⁾
冠血管拡張薬	ベルサンチン錠 ベルサンチンLカプセル	ジピリダモール	通常2日前、ただし休薬せず使用される場合もある ⁷⁾
	コメリアン錠	塩酸ジラゼブ	3日前、アスピリン併用時は7日前 ⁸⁾
	ロコルナール錠	トラビジル	休薬の必要なし、ただし2日前に休薬することもある ^{7,9)}
脳循環・代謝改善薬	セロクール錠	酒石酸イフェンプロジル	1日前 ⁷⁾
	サアミオン錠	ニセルゴリン	3日前 ⁷⁾
	ケタスカプセル	イブジラスト	3日前 ⁷⁾
抗凝固剤	ワーファリン錠	ワルファリンカリウム	3日前 ²⁾ PT値参照 必要であればビタミンK投与
強心剤	ジゴシン錠 ハーフジゴキシンKY錠	ジゴキシン	休薬の必要なし ²⁾ TDMにて治療域を確認
	ジギトキシン錠	ジギトキシン	
β 遮断剤			休薬の必要なし ²⁾
ACE阻害剤 ¹⁰⁾	レニベース錠	マレイン酸エナラプリル	1日前 ¹⁾
	タナトリル錠	塩酸イミダプリル	
	エースコール錠	塩酸デモカプリル	
	プレラン錠	トランドラプリル	
	ロンゲス錠	リシノプリル	
AT II 受容体拮抗剤 ¹¹⁾	ニューロタン錠	ロサルタンカリウム	1日前 ¹⁾
	プロプレス錠	カンデサルタンシレキセテル	
	ディオバン錠	バルサルタン	
	ミカルディス錠	テルミサルタン	
	オルメテック錠	オルメサルタンメドキシミル	
MAO阻害剤	エフピー錠	塩酸セレギリン	休薬必要なし。(ただし併用注意・禁忌薬と服用している場合は、2～3日前に休薬することが望ましい) ⁷⁾
抗躁剤	リーマス錠	炭酸リチウム	2週間前 ¹²⁾ 術前2～3回の服用中止 ¹³⁾
抗アレルギー剤	バイナス錠	ラマトロバン	12～24時間前 ¹⁴⁾

参考文献

- 1) 各医薬品添付文書
- 2) 京大病院麻酔科医、心臓血管外科医の指標
- 3) Arzheim.-Forch./Drug Res. 35, 7 a, 1189 1192 (1985)
- 4) 日本臨床麻酔学会誌 13, 325 330 (1993)
- 5) 臨床医薬 7, 1177 1192 (1991)
- 6) 血管と脈管 13, 142 145 (1982)
- 7) 各製薬メーカーの回答
- 8) 臨床薬理 19, 453 460 (1988)
- 9) 臨床と研究 59, 3409 3416 (1982)
- 10) Anesthesiology 81, 299 307 (1994)
- 11) Anesth. Analg. 92, 26 30 (2001)
- 12) 臨床外科 54, 164 165 (1999)
- 13) 臨床麻酔 11, 878 879 (1990)
- 14) 臨床医薬 12, 2523 2539 (1996)

2. 第一外科医師の休薬に対する認識調査

2005年9月、本院第一外科医師14名を助手、医員、研修医に分類し、表1に示した抗凝固系薬、ACE阻害薬とATII受容体拮抗薬について、手術前の休薬日数に関するアンケート調査を実施した。なお、ACE阻害薬とATII受容体拮抗薬については、手術時の影響などを考慮して循環器内科に他科受診する場合もあるので、他科受診依頼についての項目も設定した。

3. 全診療科を対象とした手術前の休薬状況

2005年7月の1カ月間、デイサージャリー部(DSU)で手術を受けた患者300名と手術部で手術を受けた患者314名(眼科を除く)を対象とし、表1の休薬基準表を参考に抗凝固系薬、ACE阻害薬とATII受容体拮抗薬の休薬状況について調査した。そのうち、DSUの36例は、内服薬などの服用状況を詳細に確認することができなかったために対象外とした。

DSU患者の休薬状況は、DSU手術申込票、DSUデータベース、麻酔手術前記録、手術中麻酔記録および看護記録を参考にした。手術部患者の休薬状況は、本院病棟担当薬剤師から入手した内服指示簿、手術中麻酔記録および電子カルテを参考にした。なお、入院患者がDSUにて手術を受けた場合は入院時内服指示簿も参考にした。

4. ATII受容体拮抗薬服用による手術時血圧推移への影響

2005年7月にDSUと手術部、2005年8月から11月に手術部(第一外科患者のみ)において、ATII受容体拮抗薬を服用していた全身麻酔下手術施行患者19名を対象とした。24時間以上ATII受容体拮抗薬を休薬した群10名と手術日当日までATII受容体拮抗薬を服用していた群9名に分類し、麻酔記録を参考にして0~30分と30~60分のそれぞれの期間内で両群間での血圧推移の相違について比較した。手術中の低血圧の定義は、Comfereらの報告¹⁰⁾を参考に、収縮期血圧(SBP) 65 mmHgを重度低血圧、SBP 85 mmHgを中等度低血圧とした。また、手術前に前室で測定された血圧をbaseとし、手術後に回復室で測定された血圧をfinalとした。なお、ATII受容体拮抗薬服用群の心臓手術施行患者2名と麻酔時間が1時間半以内の患者2名は対象外とした。ACE阻害剤を休薬した群の患者数は4名で、そのうち1名は局所麻酔、1名は心臓手術施行のため除外し、対象患者が2名となったためにACE阻害剤については解析対象外とした。

5. 統計解析

平均値は、 $\pm$ 標準偏差で示し、2群間での比較で群間に等分散が仮定できる場合にはStudent's *t*-testを、不等分散の場合にはMann-Whitney's *U*検定を用いた。また、

2群間の比率の比較にはFisher's exact probability testを用いた。危険率5%で有意と判定した。

結 果

1. 休薬基準表の作成

表1に作成した推奨休薬基準表を示す。アスピリンの休薬期間は、添付文書に従って7日間とした。塩酸チクロピジンに関しては、本院麻酔科医師の意見を参考にアスピリンと同様に7日間とした。遮断薬とジギタリス製剤に関しては、本院麻酔科では手術前でも休薬していないために、休薬の必要なしとした。

2. 第一外科医師の休薬に対する認識調査

アンケート調査の結果を図1に示す。アスピリン、塩酸チクロピジンおよびワルファリンカリウムに関しては、休薬日数には違いがあるものの、14名の医師全員が手術前に休薬するとの回答であった。アスピリン、塩酸チクロピジンについては、助手の回答は休薬基準表の結果とほぼ一致していたが、研修医の回答は休薬基準表より長い傾向であった。なお、図1には結果を示していないが、他の抗凝固系薬については休薬しないかあるいはその都度調べるとの回答であった。また、ACE阻害薬とATII受容体拮抗薬については、ほぼ全員が基本的に休薬しないか事前に他科受診すると回答した。

3. 全診療科を対象とした手術前の休薬状況

表2は、内服薬の服用状況と麻酔の種類についての結果を示す。内服薬服用患者はDSUでは264名中138名(52.2%)、手術部では314名中205名(65.3%)であり、服用薬剤数の平均は、DSU患者では4.1剤、手術部では4.7剤であった。このうち、抗凝固系薬やACE阻害薬・ATII受容体拮抗薬を服用していた患者は、DSUでは264名中44名(16.7%)で、薬剤数は53剤(抗凝固系薬:26剤、ACE阻害薬・ATII受容体拮抗薬:27剤)であった。同様に、手術部では314名中47名(15.0%)で、薬剤数は76剤(抗凝固系薬:45剤、ACE阻害薬・ATII受容体拮抗薬:31剤)であった。麻酔方法は、DSUでは170名(64.4%)が局所麻酔であったのに対し、手術部では275名(87.6%)が全身麻酔、または全身麻酔と硬膜外麻酔との併用であった。

DSUと手術部の患者をそれぞれ抗凝固系薬群とACE阻害薬・ATII受容体拮抗薬群の二つに分類した。抗凝固系薬の休薬状況を図2Aに、ACE阻害薬とATII受容体拮抗薬の休薬状況を図2Bに示す。抗凝固系薬に関しては、DSUでは26剤中12剤(46.2%)が休薬不十分でそのうち10剤が局所麻酔、2剤が全身麻酔であった。一方、手術部の場合、45剤中15剤(33.3%)が休薬不十分

図1. 第一外科医師を対象とした休薬に対する認識調査

: 助手(n=7), : 医員(n=2), : 研修医(n=5)

表2. DSU と手術部における手術患者の内服薬の服用状況と麻酔方法

	DSU (264名)	手術部 (314名)
内服薬		
内服薬服用患者(名)	138	205
休薬対象薬剤を服用していた患者(名)*	44	47
休薬対象薬剤数(剤)*	53	76
(抗凝固系薬:ACE阻害薬・AT II 受容体拮抗薬)(剤)	(26:27)	(45:31)
麻酔方法		
全身麻酔	90	198
全身麻酔+硬膜外麻酔	0	77
局所麻酔	170	22
その他(硬膜外麻酔, 腰椎麻酔, 脊椎麻酔)	4	17

*休薬対象薬剤:表1で休薬期間が設定されている薬剤

分で, そのうち 12 剤が全身麻酔あるいは全身麻酔と硬膜外麻酔の併用であった. ACE 阻害薬と ATII 受容体拮抗薬に関しては, DSU では 27 剤中 23 剤(85.2%)が休薬不十分で, 6 剤(22.2%)が全身麻酔であった. 手術部では 31 剤中 20 剤(64.5%)が休薬不十分で, 14 剤(45.2%)が全身麻酔あるいは全身麻酔と硬膜外麻酔の併用であった. 抗凝固系薬の休薬が不十分と考えられる症例の詳細を表3に示す. DSU 症例では, 全身麻酔手術は症例 10 の子宮鏡検査であった. 症例 3 を除いてはいずれもカテーテル入替等出血をほとんど認めない処置であった.

図2. 休薬対象薬剤の休薬状況

□: 休薬十分, ...: 休薬不十分(局所麻酔),
 〰: 休薬不十分(全身麻酔, 全身麻酔+硬膜外麻酔)

表 3. 抗凝固系薬の手術前休薬期間が不十分と考えられる症例

(A) DSU 症例

症例	年齢	性別	診療科	麻酔方法	薬剤	術前休薬
1	63歳	男性	歯科口腔外科	局所麻酔	アスピリン	なし
2	65歳	男性	皮膚科	局所麻酔	リマプロスト	なし
3	73歳	男性	形成外科	局所麻酔	塩酸チクロピジン	なし
				局所麻酔	ペラプロストナトリウム	なし
4	76歳	男性	麻酔科	局所麻酔	シロスタゾール	なし
5	52歳	女性	麻酔科	局所麻酔	アスピリン	なし
6	81歳	男性	歯科口腔外科	局所麻酔	イコサベント酸エチル	なし
7	57歳	男性	腎臓内科	局所麻酔	アスピリン	5日間
8	65歳	女性	形成外科	局所麻酔	アスピリン	6日間
9	68歳	女性	整形外科	局所麻酔	ワルファリンカリウム	2日間
10	57歳	女性	産科婦人科	全身麻酔	ワルファリンカリウム	2日間
					アスピリン	2日間

(B) 手術部症例

症例	年齢	性別	診療科	麻酔方法	薬剤	術前休薬
1	56歳	女性	形成外科	全身麻酔	イコサベント酸エチル	なし
2	70歳	男性	第二外科	全身、硬麻*	ニセルゴリン	なし
3	75歳	男性	脳神経外科	全身麻酔	酒石酸イフェンプロジル	なし
4	1歳	女性	移植外科	全身麻酔	ジピリダモール(緊急手術)	なし
5	71歳	女性	心臓血管外科	全身麻酔	アスピリン	5日間
6	66歳	男性	整形外科	全身麻酔	アスピリン	6日間
7	78歳	女性	循環器内科	局所麻酔	ワルファリンカリウム	1日間
					ジピリダモール	なし
					ペラプロストナトリウム	なし
8	61歳	男性	心臓血管外科	全身麻酔	アスピリン	5日間
9	77歳	女性	整形外科	全身麻酔	アスピリン	6日間
10	67歳	男性	呼吸器外科	全身、硬麻*	塩酸チクロピジン	6日間
					ニセルゴリン	なし
11	29歳	男性	脳神経外科	全身麻酔	アスピリン(緊急手術)	1日間
12	53歳	男性	移植外科	全身麻酔	アスピリン(緊急手術)	1日間

*全身、硬麻:全身麻酔+硬膜外麻酔

症例 3 は、糖尿病性壊疽による左足切断という出血が見込まれる手術であったが、狭心症と慢性閉塞性動脈硬化症の既往があり、塩酸チクロピジンとペラプロストナトリウムは継続された(表 3 A)。一方、手術部では 1 症例の局所麻酔手術を除き、11 症例が全身麻酔であった。12 症例のうち 3 症例は緊急手術であり、残りは休薬されなかったり、休薬期間が休薬基準表より短かった(表 3 B)。

4. ATII 受容体拮抗薬服用による手術時血圧推移への影響

患者背景を表 4 に示す。ATII 受容体拮抗薬継続服用群と休薬群の両群間では、麻酔時間(5.4 ± 3.6 hr vs 7.6 ± 5.6 hr)、手術時間(4.1 ± 3.4 hr vs 6.2 ± 5.2 hr)に有意な差はなかった。図 3 は、手術時の血圧推移の結果を示す。麻酔導入後 15 分から 60 分の収縮期圧は、ATII 受容体拮抗薬継続服用群が ATII 受容体拮抗薬休薬群に比べて、有意差はないものの低下している傾向を示した。一方、拡張期圧は両群間ではほとんど差は認められなかった。表 5 は、手術時の低血圧発生患者数を示す。ATII 受容体拮抗薬継続服用群が ATII 受容体拮抗薬休薬群に比べて、有意差は認められないもののいずれの麻酔導入後時間においても低血圧の発生率が高く、また、1 名の患者は長時間にわたって血圧が重度に低下していた。

考 察

わが国において、手術前に休薬を必要とする薬剤に関する薬剤師による情報提供は、抗凝固薬に関して報告はあるものの^{6,7,9)}、それ以外の薬剤に関する報告は乏しい。一方、米国では手術前に休薬を要する薬剤についての情報が整備されており、わが国でもこれらの情報に関する基盤整備が必要と考えられた⁸⁾。

今回われわれは、まず、本院で推奨する手術前の休薬基準表を作成した。塩酸チクロピジンの休薬期間は本院麻酔科医師の意見を参考にして 7 日間としたが、添付文書上では、「手術の場合には、出血を増強するおそれがあるので、10～14 日前に投与を中止すること。ただし、血小板機能の抑制が求められる場合を除く。」と記載されている¹¹⁾。この理由として、塩酸チクロピジンは血小板と不可逆的に作用するために、血小板の寿命を考慮した休薬日数に設定していると考えられる。われわれは手術経験が豊富な麻酔科医師の意見を取り入れ、血小板と不可逆的に作用するアスピリンの休薬期間は 7 日間であることを考慮したうえで、休薬期間を 7 日間と設定するに到った。また、遮断薬に関しては、休薬必要なしとしたが、添付文書上では「手術前 24 または 48 時間は投与しないことが望ましい。」と記載されている¹²⁾。しかし、

表 4. 患者背景

(A) ATII 受容体拮抗薬継続服用群

診療科	施行手術	麻酔時間 (hr)	手術時間 (hr)
1 整形外科	右下腿切断術	2.0	1.2
2 整形外科	左肩関節鏡下肩峰下除圧術	3.4	2.2
3 泌尿器科	生体腎移植術	12.2	9.6
4 整形外科	病巣搔爬, ポリエチレンプレート交換	3.0	1.5
5 整形外科	腫瘍切除術	3.0	1.4
6 脳神経外科	左前頭側頭開頭術	4.3	3.2
7 耳鼻咽喉科	頸部郭清術, 縦隔郭清	3.2	2.2
8 脳神経外科	右頭頂開頭術	7.1	6.2
9 第一外科	肝右葉切除, 胆道再建	10.2	9.2
		平均 5.4	4.1
		標準偏差 3.6	3.4

(B) ATII 受容体拮抗薬休薬群

診療科	施行手術	麻酔時間 (hr)	手術時間 (hr)
1 第一外科	膵頭十二指腸切除術	9.6	8.3
2 第一外科	腹腔鏡下病理診断	2.5	1.4
3 第一外科	膵頭十二指腸切除術	12.4	10.5
4 第一外科	幽門側胃切除, 小腸部分切除, 術中内視鏡	8.1	6.3
5 第一外科	食道亜全摘術, 結腸再建	20.5	18.1
6 第二外科	ヘルニア根治術	2.3	1.5
7 整形外科	THR revision	3.5	2.5
8 泌尿器科	後腹膜鏡補助下左腎採取術	8.3	7.2
9 整形外科	頸椎後方固定術	4.6	2.5
10 脳神経外科	ハーディ手術	4.4	3.1
		平均 7.6	6.2
		標準偏差 5.6	5.2

図 3. ATII 受容体拮抗薬の休薬の有無による手術時の血圧推移

- : 収縮期圧(ATII 受容体拮抗薬休薬群)
- : 拡張期圧(ATII 受容体拮抗薬休薬群)
- : 収縮期圧(ATII 受容体拮抗薬継続群)
- : 拡張期圧(ATII 受容体拮抗薬継続群)

平均値 ± 標準偏差. * $p < 0.05$,
(Mann-Whitney's U test).

遮断薬は突然の中止により連続治療していた心筋梗塞や心房細動などの危険性が増すことから, 手術に先立って降圧療法を中止する必要はないという報告や¹³⁾, 心臓への反射刺激や麻酔薬への反応性を高めるため 遮断剤を手術の 24~48 時間前に徐々に中止することを考えるべきであるという報告がある¹⁴⁾. 今回, 麻酔科医師の意見を中心に休薬基準表を作成したが, 今後, エビデンス

表 5. ATII 受容体拮抗薬の休薬の有無による手術時の低血圧発生頻度

低血圧の分類	中等度		重度	
	0 ~ 30	30 ~ 60	0 ~ 30	30 ~ 60
麻酔導入後時間(分)				
継続服用群(名)	4/9 (44.4%)	5/9 (55.6%)	1/9 (11.1%)	1/9 (11.1%)
休薬群(名)	3/10 (30.0%)	2/10 (20.0%)	0/10 (0%)	0/10 (0%)

を含めて詳細に検討していく必要があると考えられる.

次に, 手術前の休薬に関する外科医師の考えを知る目的でアンケート調査を実施した. その結果, アスピリン, ワルファリンカリウム, 塩酸チクロピジンなどの特に注意を要する薬剤については休薬に対する認識度が高く, 他の抗凝固系薬に対しては認識度は低い傾向であった. また, ACE 阻害薬と ATII 受容体拮抗薬については, 添付文書上でも記載されているにもかかわらず, 休薬に関する認識は低い傾向にあった. さらに, 助手の休薬日数の回答は休薬基準表とほぼ一致していたことから, 休薬に関する認識は医師の経験年数が高いほど向上する可能性が考えられた. 以前, われわれは本院第一外科における抗凝固系薬の休薬状況について調査し, 1 例の緊急手術を除いて全患者の抗凝固系薬が, 手術前には適切に休薬されていたことを報告した¹⁵⁾. これは病棟担当薬剤師が事前に情報提供を行ったり, 主治医が薬剤師に相談したことが要因として考えられる. 現在, 第一外

科では電子カルテ上に直接持参薬の内容に加えて、手術前に注意を要する薬剤の情報についても記載し注意喚起している。今後もこれらの薬剤については、病棟担当薬剤師が手術前に注意深くチェックすることによって、手術時のリスク軽減に貢献できると考えられる。

次に、全診療科を対象に実際の手術前の休薬状況について調査した。本院 DSU では、麻酔の種類にかかわらず、手術患者全員に抗凝固系薬の服用の有無と休薬開始日を手術前にチェックする仕組みになっている。さらに高血圧症患者の場合、術前チェックシートの余白の欄に HT(Hypertension)と記載され、特に注意喚起されている。しかしながら、今回の調査結果から、大きな問題はなかったが休薬されていない症例も認められた。この原因として大部分が局所麻酔手術であり、患者の既往歴と麻酔方法・麻酔時間等を考慮して休薬されていなかった可能性が推察された。岡村らは外来患者に対する手術前服用調査を行っており⁷⁾、今後本院 DSU においても外来患者に対する薬剤師による確認方法を新たに構築し、可能な限り休薬を行う体制を整える必要があると考えられる。一方、手術部では、全身麻酔手術でも抗凝固薬の休薬期間が短期間であったり、休薬されなかった症例があった。ACE 阻害薬・ATII 受容体拮抗薬に関しては、全身麻酔手術の半数の症例で休薬されていなかった。手術施行前には麻酔科受診があるものの、受診は手術予定日の直前に行われることが多い。したがって、休薬期間が短時間であった一つの原因として、手術直前になって主治医が内服薬の服用状況を確認するために、休薬指示が遅れることが推察された。また、先程のアンケート調査結果を考慮すると、主治医の認識不足も一つの原因として考えられた。今後薬剤師が事前に患者の手術状況を把握し、積極的に介入して改善していく必要があると考えられる。

Bertrand ら²⁾は、手術前に ATII 受容体拮抗薬を服用していると手術時の収縮期圧は有意に減少すると報告している。このメカニズムは、ACE 阻害薬や ATII 受容体拮抗薬服用患者は麻酔中に血圧が低下した際、レニン-アンジオテンシン系が抑制されるために、血管抵抗の減少と心臓の血液充填量減少を生じ、さらに低血圧を起こしやすいと考えられている。また、レニン-アンジオテンシン系やバソプレシン系の賦活といった代償性の昇圧機構が作働しにくいことから 24 時間の休薬が薦められている¹⁶⁾。今回の調査結果では、ATII 受容体拮抗薬服用患者の収縮期圧は、減少傾向を示したものの有意な差は認められなかった。また、低血圧の発生率についても同様であった。これは、麻酔科医師は高血圧を罹患した患者に麻酔導入を行う場合、麻酔の濃度・導入時間等を通常より慎重に実施することが一因と考えられた。さらに、対象患者の疾患・手術方式等の違いも一つの原因と考え

られ、今後、対象患者の疾患・施行手術等の背景をそろえて、再度詳細に検討していく必要があると考える。

近年、医療費の抑制、入院期間の短縮などを目的に、外来診察時にさまざまな検査を行い、入院直後または日帰りで手術が行われるケースが増加しつつある。今後このような状況下で手術が増加することを考慮すると、外来診察時に薬剤師が患者の内服薬の服用状況について調査し、医師への情報提供や患者への服薬指導を行うことも必要になる可能性がある。また、電子カルテを導入している医療機関も増えており、処方オーダ時に薬物相互作用、薬剤の過量投与などのチェックができるようになってきている。今後これらの電子媒体を有効に活用して、手術予定情報と内服薬の服用情報を事前に照合し休薬状況を医師に通知できるシステムを開発することも有用であると考えられる。

以上、抗凝固系薬や ATII 受容体拮抗薬の手術に及ぼす影響を最小限に抑えるために、休薬基準表に定められた休薬指示を徹底するような情報提供を行い手術施行時の医薬品適正使用を推進する必要があると考えられる。

引用文献

- 1) S.M. Brabant, M. Bertrand, D. Eyraud, P-L. Darmon, P. Coriat, The hemodynamic effects of anesthetic induction in vascular surgical patients chronically treated with angiotensin II receptor antagonists, *Anesth. Analg.*, **88**, 1388-1392 (1999).
- 2) M. Bertrand, G. Godet, K. Meersschaert, L. Brun, E. Salcedo, P. Coriat, Should the angiotensin II antagonists be discontinued before surgery?, *Anesth. Analg.*, **92**, 26-30 (2001).
- 3) F. Ryckwaert, P. Colson, Hemodynamic effects of anesthesia in patients with ischemic heart failure chronically treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors, *Anesth. Analg.*, **84**, 945-949 (1997).
- 4) レニベース錠添付文書, 萬有製薬株式会社, 2007 年 7 月改訂(第 11 版)。
- 5) プロプレス錠添付文書, 武田薬品工業株式会社, 2007 年 11 月改訂(第 15 版)。
- 6) 岩下佳敬, 佐多照正, 中尾承司, 本田香奈恵, 山下カオリ, 石田和久, 田辺元, 本屋敏郎, 山田勝士, 「手術前に服用中止を考慮すべき薬剤一覧表」の作成とその評価 - 抗凝固薬(抗血小板薬を含む)を中心に -, 医薬ジャーナル, **38**, 1344-1349 (2002).
- 7) 岡村智文, 宮野直之, 外来における手術前服用薬調査業務の構築とその評価, 医療薬学, **31**, 892-899 (2005).
- 8) S.E. Pass, R.W. Simpson, Discontinuation and reinstitution of medications during the perioperative period, *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, **61**, 899-912 (2004).
- 9) 京都大学医学部附属病院薬剤部, 「薬剤師が変える薬物治療病院薬剤部から - 医薬品適正使用症例集

- ” 乾賢一監修 , じほう , 東京 , 2002, p.194.
- 10) T. Comfere, J. Sprung, M.M. Kumar, M. Draper, D.P. Wilson, B.A. Williams, D.R. Danielson, L. Liedl, D.O. Warner, Angiotensin system inhibitors in a general surgical population, *Anesth. Analg.*, **100**, 636 644 (2005).
- 11) パナルジン錠添付文書, 第一三共株式会社, 2007年10月改訂(第13版) .
- 12) アーチスト錠添付文書, 第一三共株式会社, 2007年4月改訂(第11版) .
- 13) A. Wallace, B. Layug, I. Tateo, J. Li, M. Hollenberg, W. Browner, D. Miller, D.T. Mangano, Prophylactic atenolol reduces postoperative myocardial ischemia, *Anesthesiology*, **88**, 7 17 (1998).
- 14) J.F. Viljoen, F.G. Estafanous, G.A. Kellner, Propranolol and cardiac surgery, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **64**, 826 830 (1972).
- 15) 尾上雅英, 赤澤麻衣子, 寺田智祐, 若杉博子, 石津雅弘, 乾賢一, 腫瘍外科病棟における持参薬チェックとその評価 - 薬剤師による患者面談から内服指示簿までの照合を通して - , 医療薬学, **32**, 424 428 (2006).
- 16) P. Coriat, C. Richer, T. Douraki, C. Gomez, K. Hendricks, J-F. Giudicelli, P. Viars, Influence of chronic angiotensin-converting enzyme inhibition on anesthetic induction, *Anesthesiology*, **81**, 299 307 (1994).