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

APSF.ORG

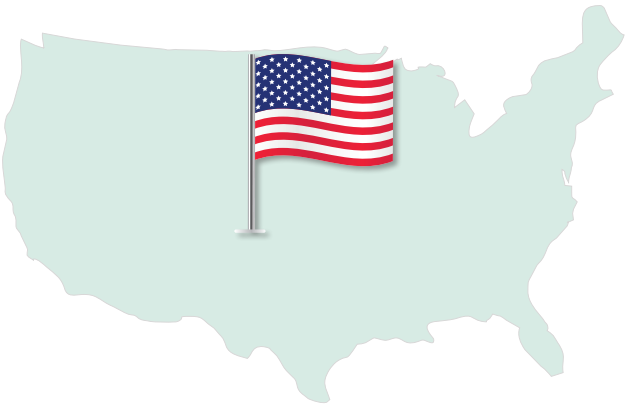
ニュースレター

THE OFFICIAL JOURNAL OF THE ANESTHESIA PATIENT SAFETY FOUNDATION

世界中で年間 1,000,000 人以上の購読者

Vol. 4 No. 1 Japanese Edition FEBRUARY 2021

Anesthesia Patient Safety Foundation（APSF）は、日本麻酔科学会（JSA）と提携し、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、周術期の患者安全に対する教育を改善することです。麻酔患者の安全に対する国際的な意見交換を歓迎します。



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

Assistant Editors:

Kumiko Tanabe, MD, PhD
Department of Anesthesiology and Pain Medicine
Gifu University Graduate School of Medicine

Atsushi Yasuda, MD
Department of Anesthesiology
Teikyo University School of Medicine

Yohei Fujimoto, MD, PhD
Department of Anesthesiology
Osaka City University Graduate School of Medicine

Yoshiki Sento, MD
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, APSF Newsletter
Clinical Professor
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.

Jennifer Banayan, MD
Associate Editor, APSF Newsletter
Associate Professor,
Department of Anesthesiology, Northwestern University
Feinberg School of Medicine, Chicago, IL.

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

Anesthesia Patient Safety Foundation

創設後援者 ($360,000)

American Society of Anesthesiologists (asahq.org)

2021 Corporate Advisory Council Members （2020年12月21日現在）

プラチナ ($50,000)

Acacia Pharma (acaciapharma.com)

GE Healthcare (gehealthcare.com)

Fresenius Kabi (fresenius-kabi.us)

Masimo (masimo.com)

ゴールド ($30,000)

ICU Medical (icumedical.com)

Merck (merck.com)

Medtronic (medtronic.com)

Preferred Physicians Medical Risk Retention Group (ppmrrg.com)

シルバー ($10,000)

Senzime

ブロンズ ($5,000)

Ambu　Codonics　Dräger

Medasense　Respiratory Motion, Inc.　Smiths Medical

APSF / Medtronic Patient Safety Research Grant ($ 150,000)とAPSF Patient Safety Prototype Development Project（$ 100,000）のサポートと資金提供、MedtronicとDoctor's Company Foundation、Merckの教育助成金に特別に感謝の意を表します。

所属組織からの APSF ミッションの支援方法と 2021 Corporate Advisory Council への参加方法の詳細は、 apsf.org にアクセスまたは Sara Moser までご連絡ください：moser@apsf.org.

団体資金供与者（専門機関、麻酔グループ、ASA State Component Societies、個人を含む）

専門機関

$5,000〜$14,999

American Academy of Anesthesiologist Assistants

$2,000〜$4,999

Society of Academic Associations of Anesthesiology and Perioperative Medicine

The Academy of Anesthesiology

$750〜$1,999

American Society of Dentist Anesthesiologists

Society for Airway Management

Society for Pediatric Anesthesia

$200〜$749

Florida Academy of Anesthesiologist Assistants

Anesthesia Groups

$15,000以上

US Anesthesia Partners

$5,000〜$14,999

Associated Anesthesiologists, PA

North American Partners in Anesthesia

NorthStar Anesthesia

$2,000〜$4,999

Madison Anesthesiology Consultants, LLP

TeamHealth

$200〜$749

Anesthesia Associates of Columbus, GA

Children's of Alabama（Jennifer Dollar, MDに敬意を表して）

Hawkeye Anesthesia, PLLC

Perfect Office Solutions, Inc.

UNC Student College of Clinical Pharmacy

Wichita Anesthesiology Chartered

ASA State Component Societies

$5,000〜$14,999

Indiana Society of Anesthesiologists

Minnesota Society of Anesthesiologists

Tennessee Society of Anesthesiologists

$2,000〜$4,999

Massachusetts Society of Anesthesiologists

North Carolina Society of Anesthesiologists

Wisconsin Society of Anesthesiologists

$750〜$1,999

Arizona Society of Anesthesiologists

District of Columbia Society of Anesthesiologists

Florida Society of Anesthesiologists

Georgia Society of Anesthesioloigsts

Illinois Society of Anesthesiologists

Iowa Society of Anesthesiologists

Missouri Society of Anesthesiologists

Nebraska Society of Anesthesiologists, Inc.

Ohio Society of Anesthesiologists

Oregon Society of Anesthesiologists

South Carolina Society of Anesthesiologists

Texas Society of Anesthesiologists（Sigurdur S. Sigurdsson, MDを追悼して）

Washington State Society of Anesthesiologists

$200〜$749

Arkansas Society of Anesthesiologists

Colorado Society of Anesthesiologists

Hawaii Society of Anesthesiolgists

Maine Society of Anesthesiologists

New Mexico Society of Anesthesiologists

Rhode Island Society of Anesthesiologists

Virginia Society of Anesthesiologists

個人

$15,000以上

Steven J. Barker, MD, PhD

$5,000〜$14,999

Mrs. Isabel Arnone（Lawrence J. Arnone, MD, FACAを追悼して）

Mary Ellen and Mark A. Warner（Alan D. Sessler, MDに敬意を表して）

$2,000〜$4,999

Robert Caplan, MD

Susan E. Dorsch, MD

Steven Greenberg, MD

Dr. EricとDr. Marjorie Ho

James J. Lamberg, DO

Patty Mullen Reilly, CRNA

James M. Pepple, M.D.

Joyce Wahr, MD（Mark Warnerに敬意を表して）

$750〜$1,999

Donald E. Arnold, MD, FASA

Douglas A. Bartlett（Diana Davidson, CRNAを追悼して）

Allison Bechtel

Casey D. Blitt, MD

Fred Cheney, MD

Daniel J. Cole, MD

Jeffrey B. Cooper, PhD

Jeanne and Robert A. Cordes, MD

Karen B. Domino, MD

Kenneth Elmassian, DO, FASA（Dr. Archie Attarianを追悼して）

David M. Gaba, MD および Deanna Mann

James D. Grant, MD, MBA

Bev and Marty Greenberg（Steven Greenberg, MDに敬意を表して）

Allen Hyman, MD（Robert Epstein, MDに敬意を表して）

Catherine Kuhn, MD

Meghan Lane-Fall, MD, MSHP

Lorri A. Lee, MD

David P. Maguire, MD

Mark C. Norris, MD

Parag Pandya, MD

Gianna Pino Casini

Elizabeth Rebello, MD（Dr. Mark WarnerとDr. Jerome Adamsに敬意を表して）

Lynn Reede, CRNA

Dr. XimenaとDr. Daniel Sessler

Ty Slatton, MD

Robert K. Stoelting, MD

Brian J. Thomas, JD（Matthew B. Weinger, MDに敬意を表して）

Lynn and Laurence Torsher

Stephanie Wolfe Heindel

$200〜$749

Arnoley Abcejo, MD

Aalok Agarwala, MD, MBA

Shane Angus, AA-C

Douglas R. Bacon, MD, MA（Mark Warnerに敬意を表して）

Marilyn L. Barton（Darrell Bartonを追悼して）

William A. Beck, MD

David and Samantha Bernstein（Jeff Cooperに敬意を表して）

K. Page Branam, MD（Donna M Holder, MDを追悼して）

Graham W. Bullard

Matthew W. Caldwell

Marlene V. Chua, MD

Jerry A. Cohen, MD

Jeremy Cook, MD

Christian David Cunningham

John K. DesMarteau, MD

Andrew E. Dick, MD

Richard P. Dutton, MD, MBA

Thomas Ebert, MD

Steven B. Edelstein, MD, FASA

Mary AnnとJan Ehrenwerth, MD

Bola Faloye, MD

Thomas R. Farrell, MD

Steven Frank

Anthony Frasca, MD

Ronald George, MD

Ian J. Gilmour, MD

Linda K. Groah

Allen N. Gustin, MD

Alexander Hannenberg, MD（Mark A. Warnerに敬意を表して）

Gary Haynes, MD, PhD, FASAとDebra Haynes

John F. Heath, MD

Thomas Hennig, MD（R. K. Stoelting, MDに敬意を表して）

Michael Hofkamp

Steven K. Howard, MD

Jeffrey Huang, MD

Rebecca L. Johnson, MD

Robert E. Johnstone, MD

Mark C. Kendall, MD（Joseph W. Szokol, MDに敬意を表して）

Kevin King, DO

Ann Kinsey, CRNA

Gopal Krishna, MD

Laurence A. Lang, MD

Joshua Lea, CRNA

Michael C. Lewis, MD, FASA（David Birnbach, MDに敬意を表して）

Della M. Lin, MD

Dr. Martin London

Michael Loushin

Fredric Matlin, MD

Edwin Mathews, MD

Stacey Maxwell

Gregory McComas, MD

Sharon Merker, MD

Emily Methangkool, MD（Dr. Mark Warner、Dr. Marjorie Stiegler、Dr. Amy Pearsonに敬意を表して）

Jonathan Metry

Tricia Meyer, PharmD

Michael D. Miller, MD

Sara Moser（Matthew B. Weinger, MDに敬意を表して）

David Murray, MD

Robert F. Olszewski, Jr., MD, FASA

Ducu Onisei MD

Dr. Fredrick Orkin

Frank Overdyk, MD

Lee S. Perrin, MD

Aaron N. Primm, MD

Sheila Riazi

Drew Emory Rodgers, MD（Fred Spies, MDに敬意を表して）

David Rotberg, MD

Brad and Allison Schneider（Dr. Steven Greenbergに敬意を表して）

Scott Segal

Adam Setren, MD

Emily Sharpe, MD

Ms. Sandra KniessとDavid Solosko, MD

Marjorie A. Stiegler, MD

Steven L. Sween, MD（Dr. Mary EllenとDr. Mark Warnerに敬意を表して）

Joseph W. Szokol, MD（Steven Greenberg, MDに敬意を表して）

Paul Terna, MD

Ellen and Butch Thomas

Benjamin D. Unger, MD

Gregory Unruh

Richard D. Urman, MD, MBA（Jeffrey Cooper, PhDに敬意を表して）

Bruce Van Dop

Andrea Vannucci, MD

Siva Sai Voora

Matthew B. Weinger, MD

Andrew Weisinger

James M. West, MD

Richard N. Wissler（Jerry Modellを追悼して）

Jennifer Woodbury

Arpad Zolyomi

Legacy Society

https://www.apsf.org/donate/legacy-society/

Dan and Cristine Cole

Karma and Jeffrey Cooper

Dr. John H.とMrs. Marsha Eichhorn

Burton A. Dole, Jr.

David and Deanna Gaba

Dr. AlexとDr. Carol Hannenberg

Dr. Joy L. HawkinsとDr. Randall M. Clark

Dr. EricとDr. Marjorie Ho

Dr. MichaelとDr. Georgia Olympio

Dr. Ephraim S. (Rick)とEileen Siker

Robert K. Stoelting, MD

Mary EllenとMark Warner

Matthew B. Weinger, MD, and Lisa Price

注：ご寄付はいつでも歓迎します。寄付方法 :オンライン（https://www.apsf.org/donate/）または APSF, P.O. Box 6668, Rochester, MN 55903まで郵送（資金供与者一覧 2019年12月1日〜2020年11月30日現在）

目次

記事：

セボフルランとデスフルランの使用におけるファーマコビジランス: 約30年の有害事象報告.....4ページ
周術期の過敏症:患者安全のための認識と評価.....8ページ
周術期の薬物誘発性MH類似症候群.....11ページ
術後前頸部血腫：迅速な介入が不可欠.....14ページ

APSF のお知らせ：

APSF 寄付ページ.....2ページ
投稿規定.....3ページ
APSFニュースレターポッドキャスト：オンラインで利用可能@APSF.org/podcast.....4ページ
特別会員.....18ページ
2020年理事会メンバーおよび委員会メンバー: https://www.apsf.org/about-apsf/board-committees/

APSF ニュースレター 投稿規定

APSF ニュースレターは麻酔患者安全財団の公報です。さまざまな麻酔専門家、周術期医療提供者、主要な業界の代表者、リスク管理者へ幅広く配布されています。したがって、私たちは、患者の安全に対する集学的で専門的なアプローチを強調し、それらを含む記事の出版を強く推奨しています。年に3回（2月、6月、10月）発行されます。**各号の締め切りは次のとおりです。1）2月号：11月15日、2）6月号：3月15日、3）10月号：7月15日。**ニュースレターの内容は通常、麻酔に関連した周術期の患者の安全性に焦点を当てています。内容に関する決定および投稿原稿の出版の査読は、編集者の責任となります。締め切りに間に合っても、一部の原稿は次の号で掲載される可能性があります。編集者の裁量により、原稿は APSF ウェブサイトおよびソーシャルメディアページでの公開を検討される場合があります。

以下の指示に従わず投稿された原稿は、査読前に著者に返却される場合があります。

1. 投稿原稿のタイトル、著者の氏名、所属、各著者の利益相反、およびインデックス作成に適した 3 ～ 5 個のキーワードをタイトルページに含めてください。タイトルページに単語数を明記してください（参考文献は含みません）。
2. 投稿内容の要約（3 ～ 5 文）を含めてください。これは、記事の紹介としてAPSF ウェブ サイト上で使用されます。
3. すべての投稿は、Microsoft Word で Times New Roman、ダブルスペース、文字サイズ 12 で作成してください。
4. 原稿にページ番号を記載してください。
5. 参考文献は、米国医師会の引用スタイルに従ってください。
例:Prielipp R, Birnbach D. HCA-Infections:Can the anesthesia provider be at fault?APSF Newsletter.2018; 32:64–65. https://www.apsf.org/article/hca-infections-can-the-anesthesia provider-be-at-fault/ Accessed August 13, 2019.
6. 参考文献は、原稿テキスト内に上付き数字として記載してください。
7. 原稿の参考文献用に Endnote または別のソフトウェアツールを使用する場合は、タイトルページに記載してください。

記事の種類には、(1) 総説、Pro/Conディベート、エディトリアル、(2) Q&A、(3) Letter to the Editor、(4) Rapid Response および (5) 会議レポートが含まれます。

1. 総説、Pro/Conディベート、エディトリアルは原著です。患者の安全性の問題に焦点を合わせ、適切な参考文献を引用する必要があります（**http://www.apsf.org/authorguide**を参照）。記事は 2,000 words 以内とし、参考文献数は 25 以下にしてください。図や表を含めることを強く推奨します。
2. 読者からの Q&A 記事は、麻酔患者の安全性に関する質問に関して豊富な知識を持つ専門家や指定コンサルタントに提出され、回答が提供されます。記事は 750 wordsまでに収まるようにしてください。
3. Letters to the editorは受け付けていますが、500 words以内に収まるようにして下さい。必要に応じて参考文献を含めてください。
4. 「読者からの質問」に対する Rapid Response は、以前は「安全情報対応システム」であった「Dear SIRS」として知られており、読者が提起した技術関連の安全性懸念事項をメーカーや業界の代表者のインプットおよび対応と共に迅速に伝達するコラムです。APSF 技術委員会の現委員長である Dr. Jeffrey Feldman がコラムを監督し、読者からの問い合わせや業界からの回答を調整しています。
5. 指定された会議レポートは、それぞれの会議の議論に基づいて、臨床に関連する麻酔患者の安全性のトピックを要約します。単語数は 1000 words 以内にしてください。

商用製品は APSF ニュースレターでは宣伝・承認されません。ただし、編集者からの特別な理由により、特定の新規かつ重要な安全関連の技術進歩に関する記事は公開される場合があります。著者は技術や商用製品との商業的関係や経済的利害関係を持ってはいけません。

掲載が承認された場合、承認された記事の著作権は APSF に移ります。著作権を除き、特許、手技、またはプロセスなどの他のすべての権利は著者が保持します。APSF ニュースレターの記事、図、表、またはコンテンツの複製は、APSF の許可を得てください。

追記:

1. 可能な限りメートル単位を使用してください。
2. すべての略語を定義してください。
3. 薬剤は一般名を使用してください。
4. HIPAA（Health Insurance Portability and Accountability Act）法に注意し、患者名や個人を特定できる内容を使用しないでください。
5.盗作は固く禁じられています。

記事の投稿に関心のある個人および/または団体の方々は、編集長に直接 greenberg@apsf.org から連絡してください。論文投稿の特定要件に関する詳細情報を提供する APSF ニュースレターのリンク: http://www.apsf.org/authorguide を参照してください。

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

APSF.ORG

ニュースレター

THE OFFICIAL JOURNAL OF THE ANESTHESIA PATIENT SAFETY FOUNDATION

Ebert T, Ritchay A, Sandock BA, Dugan S.セボフルランとデスフルラン使用におけるファーマコビジランス：約30年の有害事象報告。APSF Newsletter. 2021;36:8–10.

セボフルランとデスフルランの使用における ファーマコビジランス:約30年の有害事象報告

Thomas Ebert, MD, PhD; Alex Ritchay, MD; Aaron Sandock, BA; Shannon Dugan, BS 著

要約

セボフルランとデスフルランは1990年代初頭に米国市場に導入され、それぞれの安全性に懸念があった。セボフルランは、コンパウンドAの形成とそれに関連したラットにおける腎尿細管細胞壊死の懸念により、新鮮ガス流量に関する制限があった。[1]デスフルランは気道刺激性があり、喉頭痙攣、交感神経活性化、頻脈、および高血圧に関連していることが示された。[2–6]我々はアメリカ食品医薬品局（Food and Drug Administration, FDA）の有害事象報告システムをレビューすることによって、これらの初期に懸念された事項がセボフルランとデスフルランの25年間の臨床使用後に妥当なものであるかを検証した。

序論

このレポートでは、セボフルランとデスフルランのFDA有害事象報告システム（FDA Adverse Events Reporting System, FAERS）データベースにおけるこれら2つの揮発性麻酔薬の臨床使用中の有害事象の有無を調査した。現代の揮発性麻酔薬の安全性は一般的に受容されているが、それらの安全性に関する懸念は、臨床使用への導入時に議論されたのみであり、さらなる評価に値する。昔の揮発性麻酔薬と神経筋遮断薬の使用による有害事象が臨床診療への導入後に明らかになった過去があり、今回のFAERSデータベースを使用した調査は意味深いと思われる。[7, 8] 多様な患者集団と複数の併存疾患を伴う臨床現場での幅広い使用のために新薬が承認された場合、ファーマコビジランスと呼ばれる実績のあるプロセスにより、新たな安全性の懸念が明らかになる可能性がある。[9] 例として、ハロタン肝炎とエンフルランによって誘発された腎濃縮障害は、これらの麻酔薬が臨床使用されるようになった後に初めて特定された。

背景として、セボフルランは1995年に米国で臨床診療のために発売された。[10] セボフルランに関する最も重要な初期の安全上の懸念は、ペンタフルオロイソプロペニルフルオロメチルエーテル（コンパウンドA）の発生であった。これはセボフルランと二酸化炭素吸収剤の相互作用により発生する分解生成物であった。コンパウンドAの影響は、FDAの第1-3相試験の患者では全く調査されていない。

これにより、フレッシュガスフロー（Fresh Gas Flow, FGF）2リットル/分（lpm）を制限することにより、コンパウンドAのヒトへの曝露を減少させようとする動きが生じた。ラットでの研究では、114パーツパーミリオン（ppm）という低い吸入濃度で、コンパウンドAが近位尿細管壊死を特徴とする腎障害を用量依存性に引き起こす可能性があることが示された。[1]

その後、セボフルラン麻酔を長期間受けているボランティアと患者を対象に第IV相試験を実施し、コンパウンドAへの曝露レベルと臨床マーカーに基づいた腎機能への有害な影響を調査した。1 lpm のFGFでの長期セボフルラン曝露を調べるための研究において、最大コンパウンドA濃度は34±6ppmに達したが、腎機能障害の生化学的マーカーに臨床的に有意な変化は見られなかった。[11] その後の研究により、ラットにおいてコンパウンドAから毒性のある腎チオールへの生分解にかかわる重要な酵素である腎ベータリアーゼと呼ばれる酵素がヒトにはほとんど存在しないことが明らかになった。[12]

APSFニュースレターポッドキャスト
オンラインで利用可能 @ APSF.org/podcast

ポッドキャスト

APSFは、麻酔患者安全ポッドキャストを使用して、絶えず麻酔患者の安全性について学ぶ機会を提供している。APSFポッドキャストは、周術期の患者の安全性に対して関心のある全ての人を対象としている。患者の安全上の懸念、医療機器、テクノロジーに関連する読者からの質問への回答に焦点を当てた、著者からの専門的な寄稿とエピソードを含む最新のAPSF ニュースレターの記事の詳細をご覧ください。特に気道管理、人工呼吸器、個人用保護具、薬剤情報、および予定手術の推奨事項に関する重要なCOVID-19情報を強調しています。APSFの使命には、世界中の麻酔患者の安全のための主導的代弁者であることが含まれます。追加情報は、APSF.orgの各エピソードに付随するショーノートをご覧ください。今後のエピソードについてのご意見は、podcast@APSF.orgまでメールでご連絡ください。また、Apple PodcastsやSpotify、ポッドキャストを聞けるどこからでも麻酔患者安全ポッドキャストをみつけられます。APSF.org/podcast、およびTwitter、Facebook、Instagramの@APSForgにアクセスしてください。

Allison Beckel, MD
APSF Podcast Director

セボフルランまたはデスフルランを四半世紀以上使用した後の有害事象を特定するために使用されるFAERSデータベース

デスフルランは1992年に臨床導入されたが、血液への溶解度の低さから、他の揮発性麻酔薬と比較して、迅速な導入と覚醒、および潜在的に望ましい麻酔深度へのより迅速なタイトレーションが可能という臨床上の利点があった。しかしデスフルランの発売後、デスフルランはその極端な刺激性のために気道反射を活性化する懸念が示された。[2]

デスフルランを用いた臨床前の試験でも、原因不明の頻脈と高血圧が報告され、小児集団では気管支痙攣が報告されている。デスフルランは力価が低いため、臨床的有効性を達成するためにより高い濃度を必要とし、それによってその刺激性からの気道への悪影響が明らかとなった。気道への悪影響は、麻酔導入後の最初の気道曝露並びに濃度を上昇させている間における交感神経の活性化と関連していた。[2,3] 私たちの研究は、麻酔導入後のデスフルランの開始時の交感神経活動の2.5倍の増加、高血圧、頻脈を実証し、1.0から1.5MACへの濃度上昇により神経・循環の活性化をもたらした。[4] その後の研究によりリドカインの噴霧で気道反射は抑制されなかったが、オピオイドは用量依存性に神経・循環の活性化を減少させることが判明している。[13,14]

本レポートでは、数百万人の患者への四半世紀にわたる臨床使用におけるセボフルランとデスフルランの有害事象に関するFAERSデータベースを調査した。

このレポートの目的としてはFDAへの有害事象の自己申告制度が、セボフルランとデスフルランの安全性に関する最初の懸念を検証したかどうか、および幅広い患者集団での臨床使用中に新たな安全性の懸念が明らかになったのかどうかを検討することにある。

方法

臨床診療における医薬品の安全性を監視するために、食品医薬品局（Food and Drug Administration, FDA）はFDA有害事象報告システム（FDA Adverse Event Reporting System, FAERS）を開発した。[15] FAERSは、揮発性麻酔薬を含む新薬における量的、深刻度的、および総合的なアウトカムを評価することにより、承認されたすべての医薬品と治療用生物学的製剤を監視するためにFDAが使用するオンラインデータ

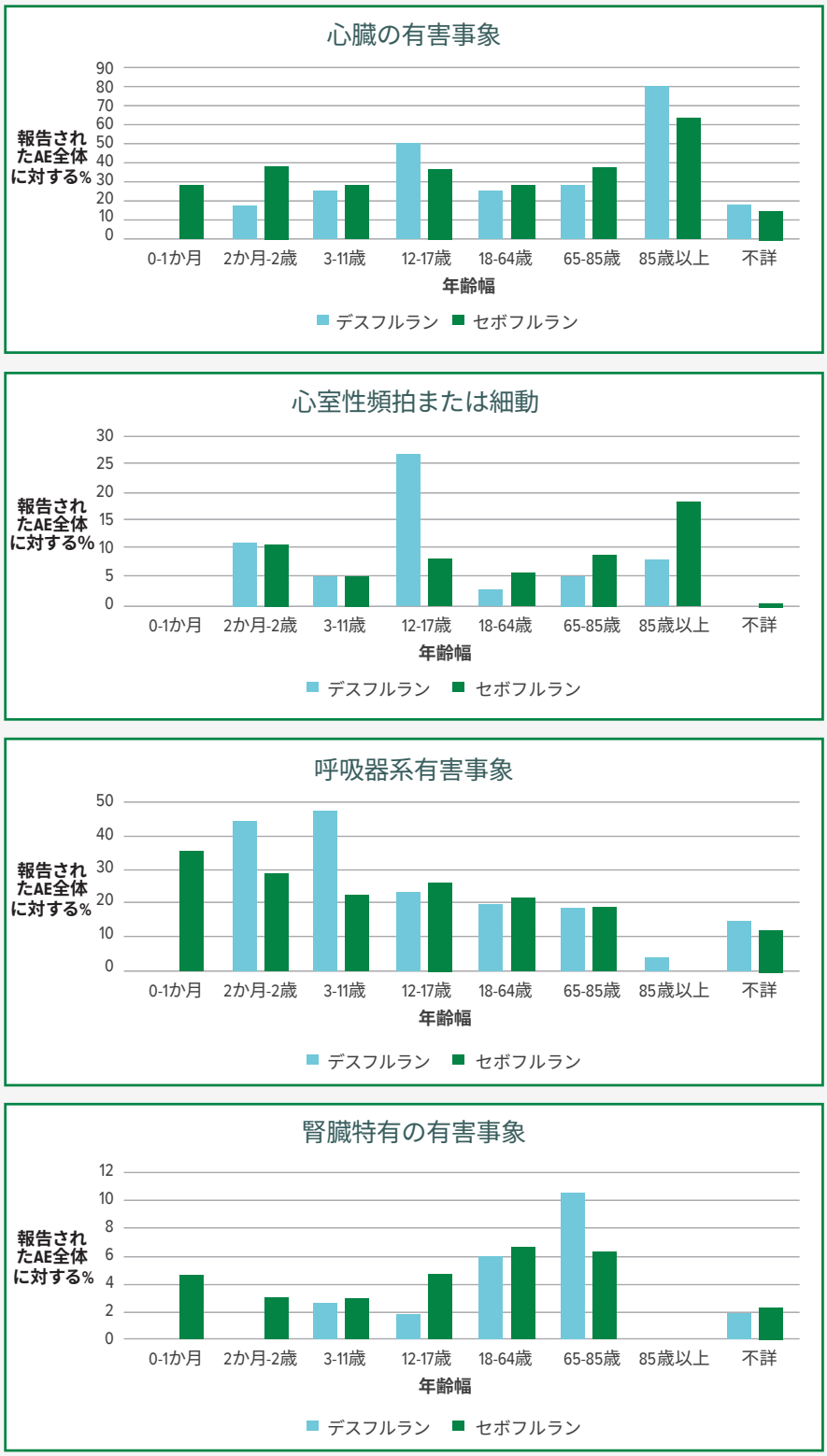


図1：年齢範囲別のデスフルランとセボフルランの有害事象（Adverse Events, AE）

セボフルランとデスフルランの両方で、傷害、中毒、および合併症が最も一般的なカテゴリーである

ベースである。我々はFAERSデータベースにおける、1996年から2019年12月の間のセボフルランとデスフルランの両方で報告された有害事象（Adverse Events, AE）について照会した。人口統計フィルターを用い、2つの揮発性麻酔薬について次の各年齢層においてAEを分析した。0-1か月、2か月-2歳、3-11歳、12-17歳、18-64歳、65-85歳、85歳以上、および年齢不明。AEはそれぞれのReaction Groupに分類された。たとえば、心障害のReaction Groupは、心停止、PEA、心室性頻脈などを含んでいる。本記事では、心室性頻脈性不整脈（心室性頻脈、心室細動、torsades de pointes）のような特定の有害事象に加えて、より一般的な心臓障害、腎および尿障害、呼吸器、胸部、および縦隔障害を対象としている。腎特異的障害（乏尿、無尿、急性腎障害、腎機能障害、腎尿細管障害/機能不全、および急性尿細管壊死）を合計することにより、重要でない泌尿器合併症、例えば尿閉の結果への影響を減らした。すべてのAEは、各年齢グループ内のその麻酔薬の総反応グループ数のパーセンテージとしてまとめた。

結果

デスフルラン使用時のAEとして、最も一般的なカテゴリー（反応グループ）に分類されるものが1140件報告された。これは、傷害、中毒、および手術に関連する合併症（24.9%）であった。このグループ内の上位4つのサブカテゴリーには、術後合併症、妊娠中の胎児への曝露、麻酔神経学的合併症、および覚醒が含まれていた。心障害のAEは23.9%で2番目であり、徐脈、心停止、頻脈、心室性頻脈などが最も一般的なサブカテゴリーであった。呼吸器/胸部AEは19.4%を占め、上位のサブカテゴリーである気管支痙攣はすべてのデスフルラン関連AEの2.9%を占めていた。続いて低酸素症、呼吸困難、喉頭痙攣であった。

セボフルランには4977件のAEが報告されており、最も一般的なカテゴリーは傷害、中毒、および手術に関連する合併症（30.4%）であった。上位4つのサブカテゴリーには、麻酔合併症、術後合併症、麻酔神経学的合併症、および覚醒が含まれた。デスフルランと同様に、セボフルランの2番目に一般的なAEも心障害で24.4%であった。最も一般的なサブカテゴリーには、心停止、徐脈、頻脈、および心室細動が含まれていた。呼吸器/胸部イベントは18.7%を占め、デスフルランと同様の範囲であった。4つのサブカテゴリーには、肺水腫、低酸素症、無呼吸、および気管支痙攣（全セボフルランAEの1.6%）が含まれた。喉頭けいれんは、呼吸器/胸部合併症の中で6番目であった。腎特異的障害は、デスフルランの5.3%に対して、セボフルランについて報告されたすべてのAEの4.4%しか占めていないことは注目に値する。

図1は、この報告の対象となるAEを示している。デスフルランとセボフルランの両方で、85歳以上のグループで報告された心臓AEの割合が高かった（80%と63.6%）。心室性頻脈性不整脈は、12〜17歳でセボフルランの8.2%に対しデスフルランで26.8%と不釣り合いに高い発生率を示した。デスフルランの新生児年齢層での有害事象の報告はほとんどなかったが、販売業者の推奨により2歳未満では使用されない傾向がある。デスフルランの総AEに占める呼吸イベントの割合は、2か月-2歳および3-11歳のグループでセボフルランと比較して顕著に高かった。

考察

FAERSデータベースには、デスフルランで報告された1140件の有害事象と、セボフルランで報告された4977件の有害事象が含まれていた。AE報告の頻度は、臨床診療で投与される各麻酔薬の総数に影響を受けている。しかしAE報告によって、臨床使用における各麻酔薬のAE発生率やいくつかの潜在的な懸念が判明したといえる。心臓AEは、両方の麻酔薬で2番目に多く報告された「反応グループ」であった。心室性頻脈性不整脈の割合は、年少ではデスフルランでより高かったが、高齢者ではセボフルランでより高いことが認められた。デスフルランを投与された年少者では、他の有害イベントと比べて呼吸器イベントが多く発生していた。傷害、中毒、および手術関連合併症のグループにおけるAEの最大の原因は、覚醒と神経学的AEであり、これは術後の興奮と認知機能の低下を捉えているのではないだろうか。

FAERSデータベースと各麻酔薬の臨床科学の間には多くの関連性が認められる。

不整脈と揮発性麻酔薬：In vitroの研究では、デスフルランが心筋内のカテコラミン放出を増加させる可能性があることが示されており[16]、これにより不整脈が発生する可能性がある。また、セボフルランと比較しデスフルランはオフポンプ冠動脈バイパス術後の不整脈の発症率、およびオンポンプ心臓手術後の術後心房細動の発生率が高いことに関連している。[17,18] QT分散（QT dispersion, QTd）と呼ばれるQT間隔のリード間変動は、心室再分極の部位間の違いのマーカーであり、QT間隔自体よりも不整脈のリスクとの相関性が高い。[19]健康な成人の非心臓手術において、デスフルランのみ（前投薬なし）での麻酔導入はQTdを有意に増加させたが、セボフルランのみで導入した場合はQTdは変化せず、一方で挿管前にミダゾラムとベクロニウムを使用

セボフルランおよびデスフルランを使用するためのFAERSデータベースには、新しいまたは予期しない有害事象は見られない

した場合にはデスフルラン・セボフルランともQTdを延長させ、2つの間に有意な差を認めなかった。[20] QTdの延長時には様々な不整脈が発生する可能性があるが、交感神経の活性化との関係性、特にデスフルランとの関連は不明である。[21]

呼吸器疾患と揮発性麻酔薬：呼吸器AEの割合は若い年齢層で高かった。先に述べたように、デスフルランが臨床的に利用可能になってからしばらくの間その刺激性と気道への影響についての懸念があった。最近の研究に見られるように、成人と小児の間にはデスフルランの呼吸器への影響に関して明らかな違いがある。14,000人の子供たちを対象とした大規模なコホート研究で、デスフルランの使用があらゆる種類の術中呼吸有害事象、特に喉頭痙攣の危険因子であることが発見された。[5] デスフルランまたはイソフルランのいずれかをランダムに投与された400人の健康な子供を対象とした臨床試験では、デスフルラン投与群においてあらゆる重症度の気道系有害事象、喉頭痙攣、および咳嗽の発症頻度が有意に高かった。[6]しかし、成人においては結果はかなり異なる。13のランダム化比較試験の1つのメタアナリシスでは、セボフルランとデスフルランの間に上気道イベント、喉頭痙攣、さらには覚醒時の咳嗽の発生率に差は見られなかった。[22] 7つのランダム化比較試験をまとめた別のメタアナリシスにおいても、成人の咳嗽または咽頭痙攣全体の発生率にセボフルランとデスフルランの間に差は見られなかった。[23]

リミテーション

FAERSは、医療専門職および米国の消費者による自発的な有害事象の報告に依存しており、このため、データベースには重要なリミテーションが存在する。第一に、FDAは因果関係を証明することを要求していないため、報告された有害事象が問題の薬物によって引き起こされたという確実性はない。第二に、FDAは、すべての薬剤で発生するすべての有害事象を受け取るわけではない。事象の重大度や公共性など、報告が受け付けられるかどうかを決定する多くの要因がある。不整脈のようなより重篤な副作用は、術後悪心嘔吐などの重篤性の低い事象よりも頻繁に報告されるだろう。このため、データベースを使用して、母集団における特定の有害事象の発生率を計算することはできない。セボフルランの使用頻度は、小児および成人の患者でデスフルランよりも高い。[24] したがって、分母が正確にわかっていない限り、1つの揮発性麻酔薬の有害事象の総数は意味をなさない。

結論:ハロタン肝炎やラパクロニウムによるアナフィラキシーといった、臨床使用によって新しいまたは予期しない安全上の懸念が明らかになった他の麻酔薬とは異なり、30年近くの使用によってもデスフルランとセボフルランでは新しいまたは予期しない有害事象は見られない。デスフルランの気道刺激作用による神経循環の変化の研究やセボフルランによる腎障害が起こらないことを調査する研究は、FAERSの自己報告データの結果を契機に進められてきた。デスフルランは、年少者において気道イベントの発生率が高かったが年齢を重ねるとこの効果はなくなる。不整脈は両方の麻酔薬で認められ、デスフルランでは心室性頻脈が年少者に起こりやすい。

Thomas Ebert, MD, PhDは、ウィスコンシン州ミルウォーキーのMedical College of Wisconsinの麻酔科教授であり、ウィスコンシン州ミルウォーキーのClement J. Zablocki Veterans Affairs Medical Centerの麻酔科長である。

Alex Ritchay, MDは、ウィスコンシン州ミルウォーキーのMedical College of Wisconsinの麻酔科レジデントである。

Aaron Sandock, BAは、ウィスコンシン州ミルウォーキーのMedical College of Wisconsinの医学生である。

Shannon Dugan, BSは、ウィスコンシン州ミルウォーキーのMedical College of Wisconsinの研究助手である。

著者らに開示すべき利益相反はない。

参考文献

1. Gonsowski C, Laster M, Eger E, et al. Toxicity of compound A in rats. *Anesthesiology.* 1994;80:566–573.
2. Muzi M, Lopatka C, Ebert T. Desflurane-mediated neurocirculatory activation in humans: effects of concentration and rate of change on responses. *Anesthesiology.* 1996;84: 1035–1042.
3. Welskopf R, Moore M, Eger E, et al. Rapid increase in desflurane concentration is associated with greater transient cardiovascular stimulation than with rapid increase in isoflurane concentration in humans. *Anesthesiology.* 1994;80:1035–1045.
4. Ebert T, Muzi M. Sympathetic hyperactivity during desflurane anesthesia in healthy volunteers. *Anesthesiology.* 1993;79:444–453.
5. Oofuvong M, Geater A, Chongsuvivatwong V, et al. Risk over time and risk factors of intraoperative respiratory events: a historical cohort study of 14,153 children. *BMC Anesthesiology*. 2014;14:13.
6. Lerman J, Hammer, G. Response to: Airway responses to desflurane during maintenance of anesthesia and recovery in children with laryngeal mask airways. *Paediatr Anaesth*. 2010;20:962–963.
7. Habibollahi P, Mahboobi N, Esmaeili S, et al. Halothane-induced hepatitis: a forgotten issue in developing countries. *Hepat Mon.* 2011;11:3–6.
8. Sosis MB. Further comments on the withdrawal of rapacuronium. *Anesthesia & Analgesia*. 2002;95:1126–1127.
9. Sloane R, Osanlou O, Lewis D, et al. Social media and pharmacovigilance: a review of the opportunities and challenges. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 80:910–920.
10. Smith I, Nathanson M, White P. Sevoflurane-a long-awaited volatile anaesthetic. *Br J Anaesth*. 1996;76:435–445.
11. Ebert T, Frink E, Kharasch E. Absence of biochemical evidence for renal and hepatic dysfunction after 8 hours of 1.25 minimum alveolar concentration sevoflurane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology*. 1998;88:601–610.
12. Kharasch E, Jubert C. Compound A uptake and metabolism to mercapturic acids and 3,3,3-trifluoro-2-fluoromethoxy-propanoic acid during low-flow sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology*. 1999;91:1267–1278.
13. Bunting H, Kelly M, Milligan K. Effect of nebulized lignocaine on airway irritation and haemodynamic changes during induction of anaesthesia with desflurane. *Br J Anaesth*. 1995;75:631–633.
14. Pacentine G, Muzi M, Ebert T. Effects of fentanyl on sympathetic activation associated with the administration of desflurane. *Anesthesiology*. 1995;82:823–831.
15. U.S. Food and Drug Administration. 2020. Potential signals of serious risks by FAERS. [online] Available at: https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm565425.htm Accessed March 9, 2020.
16. Park WK, Kim MH, Ahn DS, et al. Myocardial depressant effects of desflurane: mechanical and electrophysiologic actions *in vitro*. *Anesthesiology.* 2007;106:956–966.
17. Hemmerling T, Minardi C, Zaouter C, et al. Sevoflurane causes less arrhythmias than desflurane after off-pump coronary artery bypass grafting: a pilot study. *Ann Card Anaesth*. 2010;13:116.
18. Cromheecke S, ten Broecke PW, Hendrickx E, et al. Incidence of atrial fibrillation early after cardiac surgery: can choice of the anesthetic regimen influence the incidence? *Acta Anaesthesiol Belg*. 2005;56:147–54.
19. Day C, McComb J, Campbell R. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Heart.* 1990;63:342–344.
20. Yildirim H, Adanir T, Atay A, et al. The effects of sevoflurane, isoflurane and desflurane on QT interval of the ECG. *Eur J Anaesthesiol*. 2004; 21: 566-570.
21. Kazanci D, Unver S, Karadeniz U, et al. A comparison of the effects of desflurane, sevoflurane and propofol on QT, QTc, and P dispersion on ECG. *Ann Card Anaesth.* 2009;12:107.
22. Stevanovic A, Rossaint R, Fritz H, et al. Airway reactions and emergence times in general laryngeal mask airway anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*. 2015;32:106–116.
23. de Oliveira G, Girao W, Fitzgerald P, et al. The effect of sevoflurane versus desflurane on the incidence of upper respiratory morbidity in patients undergoing general anesthesia with a Laryngeal Mask Airway: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Anesth*. 2013;25:452–458.
24. Nasr G, Davis M. Anesthetic use in newborn infants: the urgent need for rigorous evaluation. *Pediatr Res*. 2015;78: 2–6.

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

APSF.ORG

ニュースレター

THE OFFICIAL JOURNAL OF THE ANESTHESIA PATIENT SAFETY FOUNDATION

Khan DA, Blumenthal KG, Phillips EJ.周術期の過敏症：患者安全のための認識と評価。APSF Newsletter.2021; 36:36–38.

周術期の過敏症:患者安全のための認識と評価

David A. Khan, MD; Kimberly G. Blumenthal, MD, MPH; Elizabeth J. Phillips, MD 著

要約

セファゾリンは現在、米国で最も多く特定されているアナフィラキシーの原因であり、10,000手術あたり1回の頻度で発生しているが、見落とされていることも多い。[1] アナフィラキシーを疑う場合は、2時間以内の検体で測定した血清トリプターゼ値が、原因の特定や他の要因との区別に役立つ可能性がある。セファゾリンは、他のベータラクタム系薬とは異なりR1およびR2側鎖基を持つ第1世代のセファロスポリンで、セファゾリンアレルギー患者のほとんどにはペニシリン系薬あるいは他のセファロスポリン系薬を投与することができる。

セファゾリンアナフィラキシーはどのようなものか？ 実際の事例

他院で予定された右人工股関節置換術の前に、アナフィラキシーが疑われるイベントが2回みられたとして、50歳のアフリカ系アメリカ人女性がアレルギー免疫科の外来に来院した。患者には他の明らかな既往歴はなく、投薬歴はロスバスタチン20mgの長期にわたる内服とアセトアミノフェン500mgの頓用内服だった。初回は、予定された関節置換術の前にバンコマイシン2gとセファゾリン1gが投与された。鎮静薬や麻酔薬は投与されていなかった。セファゾリン投与から数分以内に、皮膚の紅潮、顔面および口唇の腫脹、低血圧が認められた。エピネフリン0.3mgが筋注され、ジフェンヒドラミン50mgとヒドロコルチゾン125mgが静注され、集中治療室で1日経過観察された。10日後、右人工股関節置換術が再び準備され、このときはセファゾリン2g（バンコマイシンなし）が投与されたが、数分以内に顔面の腫脹と紅潮が認められた。エピネフリン0.3mgが筋注され、ジフェンヒドラミン50mgが静注され、数時間経過観察されたが再発はしなかった。2か月後、患者はアレルギー外来を受診し、セファゾリンのプリックテストのあと、ペニシリン、セファゾリン、セフトリアキソンの皮内テストが実施された（図1）。セファゾリンのプリックテストが弱陽性、セファゾリンの皮内テストが強陽性、他の薬物は陰性だった。アモキシシリン250mgとセファレキシン250mgの経口チャレンジテストは問題なかった。これらのデータに基づいて、患者はセファゾリンアナフィラキシーと診断され、セファゾリン以外のペニシリン系薬とセファロスポリン系薬を服用しても安全であり、バンコマイシンを服用しても安全であることが説明された。患者のすべての電子カルテと薬局記録にセファゾリンで重篤な反応（アナフィラキシー）をきたすことを明確に記録しておくべきことと、医療用警告ブレスレットを身に着けておく必要があることが説明された。

図1：セファゾリンに関連したアナフィラキシーが2回起きた2か月後に実施し、セファゾリン（Cp）に対して陽性だった、プリックテストと皮内テストの写真。ヒスタミン（H）に対するプリックテストは陽性対照になっている。生理食塩水に対するプリックテストおよび皮内テストは陰性対照になっている。アンピシリン25mg/ml、ベンジルペニシリン1,000 IU/mlおよび10,000 IU/ml、minor determinant mixture (MDM)、major determinant (Pre-pen)など他の薬物に対する皮内テストは陰性だった。

周術期の過敏症を特定する方法は？

周術期の過敏症（Perioperative Hypersensitivity, POH）による反応は、予兆なしに突然現れる予測不可能なイベントである。軽度の反応から重度のアナフィラキシーまで程度はさまざまであり、致命的となることもある。POHの発生率は国によっても大きく異なるが、最近の研究では10,000人に1人の割合で発症すると言われている。[2] POHの大部分の症例は、IgEを介したマスト細胞の活性化によって引き起こされるアレルギーによるものだと考えられている。しかし周術期に投与される多くの薬物と関連して、IgEを介さずにマスト細胞が活性化されるメカニズムもありうる。最近では、Mas関連Gタンパク質共役受容体X2（Mas-related G-proten-coupled receptor X2, MRGPRX2）が、神経筋遮断薬、バンコマイシン、フルオロキノロン、オピオイドなど特定の薬物に対する反応の原因であることが示されている。造影剤もまた、IgEを介さないマスト細胞の活性化を引き起こす可能性がある。

POHによる反応は通常、低血圧、頻脈、気管支痙攣、心停止といった心血管系および/または呼吸器系の症状を伴う。紅斑、蕁麻疹、血管性浮腫などの皮膚粘膜反応も発生しうるが、患者にドレープがかかっていて見落とされる可能性がある。心肺症状はPOHに固有のものではなく、投薬、循環血液量減少、呼吸器系の併存疾患、気管挿管の複数回試行など、他のさまざまな理由でも認められる可能性がある。最近、麻酔専門医とアレルギー専門医からなる専門家パネルが、POHによる反応の可能性を判断するのに役立つ臨床スコアリングシステムを開発した（表1）。[3]臨床徴候をPOHに肯定的な点数と否定的な点数別に重みづけしたスケールが表になっており、即時型過敏反応の可能性を判別できる。このスコアリングシステムは、内容、基準、識別の妥当性は確認されているものの、独立した外部組織からの検証は受けていない。[3]

即時型過敏反応かどうかを確認するために最も有用な臨床検査は、血清トリプターゼ値である。トリプターゼは、アナフィラキシーが起こるとマスト細胞から放出されるタンパク分解酵素であり、マスト細胞の活性化の証拠として特異的である。トリプターゼ値は、過敏反応から2時間以内の検体で測定するのが理想的で、そうすれば過敏反応を治療するのに使用した薬物の影響は受けない。トリプターゼ値の上昇は、周術期の過敏反応を疑った場合にアナフィラキシーに対して高い陽性適中率（82～99%）を示す。[4] しかしながら、アナフィラキシーであってもトリプターゼ値の上昇（> 11.4ng/ml）がみられない場合もある。重篤な循環虚脱または心停止をきたした患者では、トリプターゼ値>7.35ng/mlはPOHに対して99%の陽性適中率を示す。急性期血清トリプターゼ値が、([1.2xベースラインの血清トリプターゼ値] + 2)より大きいことは、（特に急性期トリプターゼ値が正常値の患者で）アナフィラキシーの確認に役立ち、POHに対して94%の陽性適中率を示す。バンコマイシンを急速に注入した場合など、IgEを介さないマスト細胞の活性化でも、重篤な反応が起きることがある。[5] このようなIgEを介さないマスト細胞の活性化による場合でも、約10%の症例では血清トリプターゼ値が上昇することがある。

国際的なコンセンサス勧告では、周術期にアレルギー反応がみられた患者に対する包括的なアレルギー評価を推奨している

POHには多くの原因があるが、抗菌薬、神経筋遮断薬、消毒薬は、世界中から報告されている最も一般的な原因である。[2] そして米国では、POHの特定されている原因のうち最も多いのはセファゾリンであり、 POH症例の50%超に関連している。初回の曝露でも発症する可能性があるが、[6] セファゾリンの感作経路は特定されていない。現在、セファロスポリン系薬のアナフィラキシーのほとんどは、R1側鎖に関連していると考えられていることを認識しておくことは重要である。セファゾリンにはR1およびR2側鎖があるが、これらは独特であり、北米で使用されている他のどのベータラクタム系薬とも共通していない。この事実に沿うと、セファゾリンにアレルギーのある患者は通常、ペニシリン系薬や他のセファロスポリン系薬にアレルギーはない。[6]

周術期の過敏症で検査が重要なのはなぜか？

周術期にアレルギー反応が疑われた場合には、原因となった薬物を特定するためにあらゆる診断法を用いて検査を行うことが重要である。アレルギー反応が手術前に発生して手術が中止された場合でも、検査は必要であり推奨される。アレルギー反応が発生したもののその手術は完了した場合も、多くの患者は将来的にまた麻酔を必要とする機会があるので検査が必要である。麻酔専門医とアレルギー専門医からなる専門家パネルによる国際的なコンセンサス勧告では、周術期にアレルギー反応がみられたすべての患者に対して、理想的には麻酔専門医とアレルギー専門医が協働する包括的なアレルギー評価を行うことを推奨している。[7] アレルギー評価の理想的な時期

表 1:周術期の過敏症が疑われる場合の臨床スコアリングシステム。*

心血管系（必要に応じて、まず低血圧・重度の低血圧・心停止を選択し、次に該当するその他の項目を選択する。）	点数
重度の低血圧	6
低血圧	4
心停止	9
頻脈	2
麻酔中の低血圧を薬理学的に治療する標準用量の交感神経刺激薬（エフェドリン、フェニレフリン、メタラミノールなど）に対する反応が不良または持続しない低血圧	2
ポイントオブケア心エコー検査で、心臓がハイパーダイナミックで充満が不十分	2
最初のイベントの前に投与した薬物を、追加投与したあとの低血圧の再発または増悪	1
心血管系の交絡因子（該当するものを選択する）	
1つまたは複数の麻酔薬の過剰投与	-2
手術による循環血液量減少または長期の絶食/脱水による相対的な循環血液量減少	-1
低血圧の原因となる急性疾患	-1
麻酔中の心血管反応に影響を与える薬物	-2
脊髄幹に作用する区域麻酔（硬膜外麻酔/脊髄くも膜下麻酔）	-1
機械的人工呼吸中に最大気道内圧を上げたあとに発症した低血圧	-2

呼吸器系（必要に応じて、まず気管支痙攣・重度の気管支痙攣を選択し、次に該当するその他の項目を選択する。）	
気管支痙攣	2
重度の気管支痙攣	4
最初のイベントの前に投与した薬物を、追加投与したあとの気管支痙攣の再発または増悪	1
気道器具の使用前に発生した気管支痙攣（気道閉塞を除外した場合）	2
呼吸器系の交絡因子	
気道過敏に関連する呼吸器疾患	-1
長時間かかったまたは複数回試行した気管挿管	-1
気道器具の留置前に投与した気道反射を抑制する薬物の量が不十分	-1

皮膚/粘膜（該当する項目を選択する。）	点数
一般的な蕁麻疹	4
血管性浮腫	3
全身性紅斑	3
硬膜外オピオイド/脊髄くも膜下オピオイドが投与されていない患者の、痒みを伴う発疹	1
皮膚/粘膜の交絡因子	
ACE阻害薬を服用している患者の血管性浮腫	-3

組み合わせ（最大となるいずれか1つを選択する。）**	
心血管系>2点と呼吸器系>2点	5
心血管系>2点と皮膚/粘膜>2点	5
呼吸器系>2点と皮膚/粘膜>2点	5
心血管系>2点と呼吸器系>2点と皮膚/粘膜>2点	8

タイミング（最大となるいずれか1つを選択する。）	
疑われている静注から5分以内の心血管系または呼吸器系の症状の発症	7
疑われている静注から15分以内の心血管系または呼吸器系の症状の発症	3
静注以外の曝露から60分以内の心血管系または呼吸器系の症状の発症	2
静注以外の曝露から60分以降の心血管系または呼吸器系の症状の発症	-1

即時型過敏反応の可能性	総（合計）スコア
ほぼ確実	>21
可能性がかなり高い	15~21
可能性が高い	8~14
可能性が低い	<8

*表は、Hopkins PM, Cooke PJ, Clarke RC, et al. Consensus clinical scoring for suspected perioperative immediate hypersensitivity reactions. Br J Anaesth. 2019;123(1):e29–e37 より引用改変。

** 3つの臓器系(心血管系, 呼吸器系, 皮膚/粘膜)のいずれかを組み合わせてスコアに反映させるには、その臓器系の合計スコアが2より大きくなければならない。合計スコアとは、肯定的な症状スコアから、否定的な症状スコアを引いたものである。

リスクが低いアレルギー歴の患者には、手術時の感染予防のためのセファゾリンは安全に投与できる

は、イベントから約4週間後とされている。ただしこれはエビデンスに基づくものではない。イベントから少なくとも6か月後までの検査は依然有用である。[8] 一方で、セファロスポリン系薬にアレルギーのある患者の約60〜80%は、アナフィラキシーの5年後には皮膚テストの反応性を失う。[9]

薬物投与のタイミングや、消毒薬、ラテックス、潤滑剤、造影剤、色素剤、止血に用いられるゼラチンスポンジ、インプラント、局所麻酔薬などへの曝露に関する詳細およびアレルギーが疑われているイベントとのタイミングの関連についての情報を含む、すべての麻酔記録と手術記録を、アレルギー専門医が参照できることは重要であり、適切な評価を行うために役立つ。皮膚テストが陰性であれば、原因となりうるすべての薬物に対して、観察下に薬物の全用量を1または2段階で患者に投与するチャレンジテストが行われる。これは外来診療で実施可能である。アレルギー診療では静脈内投与のチャレンジテストはほとんど行われない。オピオイド、ベンゾジアゼピン系薬、神経筋遮断薬、プロポフォールに対するチャレンジテストも外来診療では安全に行えない。このため、皮膚テストは陰性であるもののアレルギー専門医がチャレンジテストを実施していない薬物については、次の麻酔の直前に「テストドーズ」を投与する必要がある。米国から報告された、これまでで最良のエビデンスでは、皮膚テスト陽性によって、少なくとも3分の1の原因は特定できるとされている。[8] そして、アレルギー専門医が評価した患者の約10人中9人は、皮膚テストの結果に関係なく、次の麻酔時にはアレルギー反応を繰り返さない。[8]

手術を受ける患者のなかには、アレルギー専門医による正式な検査なしに、ペニシリンまたはセファゾリンにアレルギーがあるとされている患者もいる。そしてそのために、周術期の医療者がこの患者に投与する代替の予防的抗菌薬を探すということがよくある。しかし、手術部位感染予防として周術期に代替の抗菌薬を用いることは、感染のリスクをあげる可能性がある。[10] そして、周術期のクリンダマイシン投与とバンコマイシン投与は、クロストリジウムディフィシル腸炎と急性腎障害のリスク増高と関連している。さらに、アレルギー専門医の評価なしに電子カルテにセファゾリンアレルギーと記録されている患者には、あらゆるベータラクタム系薬の投与が避けられる可能性があり、将来的にはさらなる臨床的影響を与えるかもしれない。[11] セファゾリンが原因薬物だと特定された場合、他のベータラクタム系薬を使用できるかどうかは、専門のアレルギー検査で確認できる。

ペニシリンにアレルギーがあるとされる米国の患者のほとんどは、過去にみられた、良性の発疹、関連のない反応、原因不明の反応をアレルギーと報告している。このようなリスクが低いアレルギー歴の患者には、手術時の感染予防のためのセファゾリンは安全に投与できる。[6] 最近、Emory Univeristyの学際的グループが、ペニシリンアレルギー歴をもつ患者に周術期の予防的抗菌薬としてセファゾリンまたはセフロキシムを投与するためのシンプルなアルゴリズムを開発した。[12] スティーブンス・ジョンソン症候群や中毒性表皮壊死症などの重篤な薬物反応の病歴がない場合は、ペニシリン系薬の投与後に、好酸球増加症と全身症状を伴う薬物反応、肝障害または腎障害、貧血、発熱、関節炎があったとしても、セファゾリンとセフロキシムの投与は許容される。このシンプルなアルゴリズムの運用後、セファロスポリン系薬の使用はペニシリンアレルギー患者でほぼ4倍に増加し、セファロスポリン系薬が投与された551人のペニシリンアレルギー患者のうち誰も即時型アレルギー反応を示さなかった。別の研究では、ペニシリンのアナフィラキシーが確定している患者でも、セファゾリンアレルギーのリスクは1%未満であることが明らかになった。[13]

POH患者に対しては、患者安全を最適化し、麻酔科医がアレルギー専門医/免疫学者と協働して原因を特定したり、抗菌薬による感染予防の重要性を考慮しながら、以降の麻酔のためにアレルギーのリスクを最小限に抑える論理的な計画を作成するといった標準的なアプローチが推奨される。[1]もし協働できるアレルギー専門医がいない場合、麻酔専門医はアレルギー専門医学会のリンク（https://allergist.aaaai.org/find/）からアレルギー専門医を探すことができる。さらに、COVID-19のパンデミックによる遠隔医療の拡張に伴って、このような患者を日常的に評価している主たる学術医療センターのアレルギー専門医によるバーチャル診察も可能になっており、専門的な検査に先立って正しいトリアージとリスクの層別化が可能になっている。

まとめると、POHによる反応は、稀なイベントであり、数多のものが原因となりうるが、米国ではセファゾリンによるものが最も多い。麻酔専門医とアレルギー専門医の協働によって、原因を特定し、将来にわたる安全な麻酔管理計画を立てることが可能となる。ペニシリンアレルギーとされている患者のほとんどは真のアレルギーではなく、未確定のペニシリンアレルギー患者の大多数には、アレルギー反応のリスクをあげることなく、手術時の感染予防のためにセファゾリンを投与できる。

David A. Khan, MDは、テキサス州ダラスにあるUniversity of Texas Southwestern Medical Centerのアレルギー免疫学部門の医学部教授である。

Kimberly G. Blumenthal, MD, MPHは、マサチューセッツ州ボストンのMassachusesttsGeneral Hospitalのリウマチ学・アレルギー・免疫学部門、Harvard Medical School医学部の助教である。

Elizabeth J. Phillips, MDは医学部教授であり、テネシー州ナッシュビルのVanderbilt University Medical Centerの医学部臨床研究John A. Oatesk科長である。

著者らに開示すべき利益相反はない。

参考文献

1. Saager L, Turan A, Egan C, et al. Incidence of intraoperative hypersensitivity reactions: a registry analysis. *Anesthesiology.* 2015;122:551–559.
2. Mertes PM, Ebo DG, Garcez T, et al. Comparative epidemiology of suspected perioperative hypersensitivity reactions. *Br J Anaesth.* 2019;123:e16–e28.
3. Hopkins PM, Cooke PJ, Clarke RC, et al. Consensus clinical scoring for suspected perioperative immediate hypersensitivity reactions. *Br J Anaesth.* 2019;123:e29–e37.
4. Volcheck GW, Hepner DL. Identification and management of perioperative anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:2134–2142.
5. Alvarez-Arango S, Yerneni S, Tang O, et al. Vancomycin hypersensitivity reactions documented in electronic health records. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020.
6. Khan DA, Banerji A, Bernstein JA, et al. Cephalosporin allergy: current understanding and future challenges. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7:2105–2114.
7. Garvey LH, Dewachter P, Hepner DL, et al. Management of suspected immediate perioperative allergic reactions: an international overview and consensus recommendations. *Br J Anaesth.* 2019;123:e50–e64.
8. Banerji A, Bhattacharya G, Huebner E, et al. Perioperative allergic reactions: allergy assessment and subsequent anesthesia. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;S2213–2198.
9. Romano A, Gaeta F, Valluzzi RL, et al. Natural evolution of skin-test sensitivity in patients with IgE-mediated hypersensitivity to cephalosporins. *Allergy.* 2014;69:806–809.
10. Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW, et al. Centers for Disease Control and prevention guideline for the prevention of surgical site infection, 2017. *JAMA Surg.* 2017;152:784–791.
11. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. *Lancet.* 2019;393:183–198.
12. Kuruvilla M, Sexton M, Wiley Z, et al. A streamlined approach to optimize perioperative antibiotic prophylaxis in the setting of penicillin allergy labels. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8:1316–1322.
13. Romano A, Valluzzi RL, Caruso C, et al. Tolerability of cefazolin and ceftibuten in patients with IgE-mediated aminopenicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8:1989–1993.e1982.

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

11ページ

APSF.ORG

ニュースレター

THE OFFICIAL JOURNAL OF THE ANESTHESIA PATIENT SAFETY FOUNDATION

Watson C, Caroff SN, Rosenberg H. 周術期の薬物誘発性MH類似症候群APSF Newsletter.2021;36:41–44.

周術期の薬物誘発性MH類似症候群

Charles Watson, MD; Stanley N. Caroff, MD; Henry Rosenberg, MD 著

悪性高熱症と薬物誘発性MH類似症候群

麻酔専門職は周術期の悪性高熱症（malignant hyperthermia, MH）を、吸入麻酔薬やサクシニルコリンによって遺伝的に影響を受けやすい個人の筋肉内で引き起こされる急速に進行し生命を脅かす代謝亢進症候群として認識している。MHクライシスは、迅速に認識して誘発剤の中止、ダントロレンナトリウムの静脈内投与、その他の対症療法によって治療しないと、高い合併症率と死亡率を示す。MHの進展する兆候には急激な体温、心拍数（heart rate, HR）、CO_2産生、呼気終末CO_2、呼吸数（respiratory rate, RR）、自発的または必要な分時換気量の上昇、硬直を伴う筋肉緊張亢進、および多臓器不全（multiple organ system failure, MOSF）が含まれる。MHクライシスを効果的に治療したとしても、筋肉損傷によって腎不全を引き起こす可能性がある。心臓および微小循環障害を伴う代謝需要が満たされていない発熱は、凝固障害、肝機能障害、その他のMOSF、および死亡につながる可能性がある。[1,2]

MHは麻酔薬によって引き起こされるため、麻酔専門職が最もよく知っている。麻酔介入によってMHクライシスが引き起こされるため、麻酔関連の問題となっている。しかし異常な中枢神経系（central nervous system , CNS）活動によって引き起こされるMHクライシスに似た兆候を示す他の薬物誘発性代謝亢進状態がある（表1参照）。[3] さらに、麻酔薬または麻酔介入が薬物誘発性代謝亢進状態に寄与またはこれらを促進するかもしれない。このようなCNSクライシスは広範な周術期にMHのような代謝亢進の兆候（HR、RR、体温、二酸化炭素産生の上昇）、異常な運動活動、異常な精神状態、進行性の心肺機能不全として現れる可能性がある。これらの薬物誘発性クライシスは内科的救急として救急医療、神経学、精神医学、集中治療提供者によって一般的に診られているが、手術の前後に現れることもある。中枢性薬物関連の代謝亢進状態は周術期に見られ、MHに類似するがMHではなく、合併症と死亡を回避するために異なる管理を必要とする可能性があるため、麻酔専門職にとって重要である。これらは麻酔薬が主な原因ではないが、周術期に一般的に投与または中止される薬によって促進されるものもある。MHクライシスとこれらの中枢性代謝亢進状態に関連する発熱は解熱薬への反応が不十分である。抗コリン作用薬と抗コリン作用のある抗精神病薬は熱の放散と発汗を抑制するため相対的禁忌である。[4] ダントロレンナトリウムは筋肉に直接作用するためMHクライシスに対する特定の解毒剤となっているが、これらの中枢神経系やその他の問題が原因の筋肉の活動亢進や熱産生によって引き起こされる発熱を制御するのにも役立つ可能性がある。[5-8]

米国の悪性高熱症協会[MHAUS: Malignant Hyperthermia Association of the United States]及び寄付によって活動しているボランティアMHホットラインは、麻酔科、外科、周術期看護スタッフ等からMHクライシスの認識と管理、クライシス後の管理、MHに似たその他の状態について質問を電話で受けている。（https://www.mhaus.org）MHホットライン電話のレビューはこれらの電話のいくつかが薬物または毒素誘発性であるMH類似の状態に関連していることを示している-（未発表のデータ-MHAUSホットラインデータベースとの著者の個人的なコミュニケーション）。

薬物誘発性MH類似症候群には抗精神病薬悪性症候群（Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS）、パーキンソニズム/高熱性症候群（Parkinsonism/Hyperthermia Syndrome, PHS）、セロトニン症候群（Serotonin Syndrome, SS）、バクロフェン離脱、アンフェタミン、MDMA、コカインなどの興奮剤による中毒、フェンシクリジン（PCP、「エンジェルダスト」）やリゼルギン酸ジエチルアミド（lysergic acid diethylamide, LSD）などの向精神薬が含まれる（表2参照）。これらの臨床経過はほとんどの場合周術期ではなく、症状は古典的なMHほど劇症的ではないこともあるが、これらの状態もまた生命を脅かす医学的問題を引き起こす可能性があり、麻酔科と外科チームは術中術後に対処する必要がある。そしてもちろん、これらの薬物誘発性の問題は、脳炎、敗血症、CNS膿瘍、腫瘍、頭部外傷、いくつかの脳卒中などの器質的状態の炎症性および中枢神経学的影響とは区別されるべきである。また、甲状腺中毒症、熱射病、未治療の致死性緊張病でも代謝亢進とともに混乱状態が見られる。

抗精神病薬-悪性症候群（NEUROLEPTIC-MALIGNANT SYNDROME, NMS）

NMSは脳内のドーパミン作動性活動をブロックする抗精神病薬の慢性的投与または増量に関連する比較的まれな状態である。抗精神病薬は鎮静、行動制御、精神病性障害の管理のために投与される。術後では覚醒時せん妄中の行動制御、制吐特性、または手術後のICUで使用される場合がある。これらの薬を服用していて病気、脱水症、興奮、緊張病の人はNMSになりやすくなる。プロクロルペラジンのような「潜在的な」抗精神病薬もNMSを引き起こす可能性がある。これらは周術期に吐気または吐気予防のために投与されることがよくある。発熱、異常な筋肉活動（硬直を含む）、異常な精神状態を伴う代謝亢進兆候の発症は抗精神病薬が開始されてから数時間以内または最大1〜2週間で見られる。これらの兆候の進行は通常、原因物質が中止されると時間の経過とともに抑えられるが、NMSが認識されないと筋肉損傷、心肺機能不全、死亡に進展する可能性がある。一次治療には早期診断、抗精神病薬の中止、対症療法が必要である。ランダム化比較試験がないなかでベンゾジアゼピン、ブロモクリプチンやアマンタジンなどのドーパミン作動薬、ダントロレン、ECT（電気けいれん療法）が使われているが、効果はさまざまである。臨床検査も現れている症状もNMSの診断にはならない。診断には他の器質的または薬物誘発性の状態の除外とともに、徹底的な病歴と診察が必要である。[9,10] NMSが疑われる場合、MHAUSが後援する抗精神病薬悪性症候群情報サービス（Neuroleptic Malignant Syndrome Information Service, NMSIS）が文献と Webサイト（www.NMSIS.org）を介した電子メールと電話によるサポートを提供している。

パーキンソニズム-高熱性症候群（PARKINSONISM-HYPERTHERMIA SYNDROME, PHS）

PHSはパーキンソン病の筋肉硬直、運動遅滞、およびその他の症状を制御する中枢作用性ドーパミン作動薬の離脱によって引き起こされる。患者はドーパミン作動薬に対して比較的耐性になる可能性があるため、症状はしばしば変動し、薬剤の投与量が変わる場合がある。自律神経系の副作用を最小限に抑えるために、内科的または外科的状態のための急性期入院中または術前にドーパミン作動薬は中止されることがある。NMSやMHに似た半急性状態であるPHSはパーキンソン症候群の薬物療法の突然の中止に続いて起こる可能性がある。ドーパミン作動薬が急激に中止された患者の最大4%で報告されており、症候群を発症した患者の約3分の1が長期の続発症を示す。[11] 発熱、異常な筋肉活動、その他の自律神経不安定性に伴う代謝亢進兆候が見られる。PHSは脱水症、感染症、その他の全身ストレスによって、またはドロペリドールのような中枢ドーパミン遮断薬やハロペ

MH類似症候群（続き）

リドールのような抗精神病薬の投与後に促進される可能性がある。PHSはまた、パーキンソン病の脳深部刺激療法（DBS: deep brain stimulation）による刺激が突然失われた後、またはDBSの電極が埋め込まれた後、パーキンソン病の患者に誘発されることもある。[12,13] NMSは中枢ドーパミンを遮断する薬物によって、PHSはドーパミン作動性療法の中止によって引き起こされる。このため、周術期にドーパミン作動性治療を完全に中止することは可能な限り避けるべきである。また、周術期にパーキンソン症候群の薬を中止した患者はできるだけ早く治療を再開するべきである。[14]

セロトニン症候群（SEROTONIN SYNDROME, SS）

SSは通常、中枢セロトニンレベルを上昇させるいくつかの薬剤が同時に投与された場合に見られるが、1つまたは複数のセロトニン作動薬の単回投与または過剰投与後にも発生する可能性がある。トリプトファンに由来するモノアミンであるセロトニンまたは5-ヒドロキシトリプタミンは脳、腸、血小板の神経伝達物質である。セロトニンは気分、食欲、睡眠、いくつかの認知機能、血小板凝集、子宮、気管支、小血管の平滑筋収縮の調節を含む幅広い中枢および末梢作用を調節する。[15] したがってCNSセロトニンレベルを操作する多くの抗うつ薬が設計されてきた。これらには選択的セロトニン再取り込み阻害薬（Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, SSRI）、選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害薬（Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitors, SNRI）、三環系抗うつ薬、モノアミン酸化酵素阻害薬（monoamine oxidase inhibitors, MAOI）が含まれる。SSの発生率は慢性治療を受けている患者の0.9～2%、過剰摂取後は14～16%と報告されている。[16] SSRIとSNRIが最も一般的にSSと関連している。一般的に使用される麻酔補助薬と他の主要なクラスの薬（処方箋なしで販売されているものを含む）はSSに寄与するかSSを促進する可能性がある（表3参照）。[17-20]

SSは精神状態の変化、自律神経機能障害、低血圧、神経筋硬直、興奮、眼球と末梢クローヌス、発汗、発熱を呈する場合がある。

表 1: MHに類似する兆候と症状

体温上昇
頻脈
頻呼吸
高炭酸ガス血症の増加—特に固定された強制換気の場合
混乱、興奮、精神状態の変化
筋肉の硬直、こむら返り、震え、けいれん
高血圧/低血圧
心不整脈

表 2:薬物誘発性のMHに類似した状態

シンドローム薬	推定原因	関与する薬物	要因	発症	兆候と症状
NMS	CNSドーパミン欠乏	ハロペリドールのような抗精神病薬。メトクロプラミドやプロクロルペラジンなどのドーパミン遮断制吐薬	脱水症、過剰摂取、薬物投与量の増加または混合	1-2週間	発熱、代謝亢進、硬直、震え、中枢神経系の異常、血圧不安定、クレアチニンキナーゼの上昇、MOSF
PHS	ドーパミン欠乏	パーキンソン症候群のドーパミン作動薬離脱	突然の中止、脱水症、ストレス	数時間から数日	上記
SS	CNSおよび末梢セロトニン過剰	SSRI、SNRI、トリプタン、MAOI、TCA、いくつかの麻酔補助剤、メチレンブルー、ロペラミドやデキストロメトルファンなどのいくつかのOTC薬	過剰摂取または増量、多剤相互作用	1～24時間	上記症状・兆候とミオクローヌス、興奮、混乱、瞳孔散大、消化管症状、進行するMOSF
バクロフェン	離脱	バクロフェン	ポンプの故障、処方停止	数時間から数日	高血圧、硬直、自律神経失調症、中枢神経系の抑制、凝固障害、MOSF
アンフェタミンとCNS刺激剤	直接的CNSと末梢効果	アンフェタミン、デキサンフェタミン、MDMA、コカイン	脱水症、ストレス、その他の病気	時間	ハイパーダイナミック循環、発熱、発汗、瞳孔散大、心肺、MOSF
PCP	直接CNSと末梢効果	PCPまたは「エンジェルダスト」	脱水症、ストレス、その他の病気	時間	不明瞭な発話、異常な歩行、硬直、発汗、唾液分泌過多、けいれん、昏睡、MOSF
LSD	直接CNSと末梢効果	LSDとLSDの準備	脱水症、大きなストレス、併発疾患	時間	幻覚、硬直、精神病、中枢神経系抑制、呼吸停止、凝固障害、MOSF

表の略語：NMS（neuroleptic malignant syndrome抗精神病薬悪性症候群）、CNS（Central Nervous System中枢神経系）、MOSF（multiple organ system failure多臓器不全）、PHS（Parkinsonism-Hyperpyrexia Syndromeパーキンソニズム-高熱性症候群）、SS（Serotonin Syndromeセロトニン症候群）、SSRI（selective serotonin reuptake inhibitor選択的セロトニン再取り込み阻害薬）、SNRI（(selective norepinephrine reuptake inhibitor選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害薬）、トリプタン（片頭痛と群発頭痛を止めるために使用されるトリプタミンベースの薬剤クラス）、TCA（tricyclic antidepressants三環系抗うつ薬）、MAOI（Monoamine Oxidase Inhibitorモノアミン酸化酵素阻害薬）、OTC（over the counter「店頭で」処方箋なしで販売）、GI（gastrointestinal胃腸）、MDMA（3,4-methylenedioxy-methamphetamine 3,4-メチレンジオキシ-メタンフェタミンまたは「エクスタシー」）、PCP（(phencyclidineフェンシクリジンまたは「エンジェルダスト」）、LSD（lysergic acid diethylamideリゼルギン酸ジエチルアミド）

薬物誘発性代謝亢進症候群が周術期の状況で現れる可能性がある

発症は薬物投与または過剰摂取後に突然起こる可能性がある。SSはNMS、PHS、MHと区別するのが難しい高熱の代謝亢進症候群として現れる可能性がある。NMSやPHSと同様に症状の進行は心肺機能不全、筋肉損傷、多臓器不全、そして死につながる可能性がある。見過ごされている軽度の症例のため、またはより深刻な症状が他の原因を模倣する可能性があるため、SSの発生率はおそらく過小評価されている懸念がある。したがって、SSは私たちが知っているよりも一般的に周術期に起きている可能性がある。麻酔施行者にとって、私たちが一般的に使用する多くの麻酔補助薬がSSのリスクを促進または増加させる可能性があることを覚えておくことが重要である。治療には対症療法とともにセロトニン過剰に寄与するすべての薬物の中止が必要である。[15,16] 証明されていないが、一部の当局は、5ヒドロキシトリプタミン2a受容体がSSにおける高熱の主要な中枢活性化因子の1つであると考えられるため、中枢性5-ヒドロキシトリプタミン2a受容体遮断薬であるシプロヘプタジンの使用を推奨している。[16,21,22]

バクロフェン離脱

NMSおよびMHのような反応はバクロフェン離脱後にも報告されている。バクロフェンは抑制性中枢神経系（central nervous system, CNS）神経伝達物質であるガンマアミノ酪酸（gamma-aminobutyric acid, GABA）の中枢作用を強化する。バクロフェンは通常、脳性麻痺、脊髄損傷、ジストニアなどの中枢神経系の損傷後に見られる痙縮を制御するために、麻酔科や他の痛みの専門家による経口投与または脳脊髄液への直接注射/注入によって投与される。麻酔科の痛みの専門家がバクロフェンを使用するため、他の麻酔施行者がポンプの補充、バクロフェンポンプの故障の評価、または同僚のためのバクロフェン処方に関与することは珍しくない。したがって、麻酔ケアチームのメンバーは相対的なCNSのGABA欠乏を伴う急性バクロフェン離脱後のMH類似症候群が発熱、異常な精神状態、自律神経活動亢進、呼吸困難、横紋筋融解症、凝固障害を伴う劇的なものになる可能性があることを知っておくことが重要である。治療には対症療法とバクロフェン療法の再開が含まれる。[23]

レクリエーショナルドラッグ

「レクリエーション」に使用されるまたは過剰摂取の選択的CNS刺激剤は直接的な末梢とCNSの影響を通じてMHクライシスに似る可能性のある代謝亢進状態を引き起こす。これらにはアンフェタミン、デキストロアンフェタミン、メタンフェタミン、MDMA（メチレン-ジオキシ-メタンフェタミン）、コカイン、PCPやLSD等の向精神薬が含まれる。薬歴および毒物スクリーニングは通常、外傷または他の急性状態の緊急手術前にそのような問題を特定するが、待機的手術が予定されている患者では「レクリエーション的」使用に遭遇する可能性がある。一部の患者が不安を制御するために手術前にアルコールまたは「医療用」マリファナで前投薬するのと同じように、これらの向精神薬の常習的な使用者も同じことをする可能性がある。これらの薬剤のそれぞれが効果を発揮する際の初期の自覚症状は異なるが、すべてが周術期に交感神経活動亢進、異常な運動活動、発熱、心肺とMOSFを伴う代謝亢進の兆候を示す可能性がある。精神状態異常、交感神経活動亢進の兆候、主たる医学的問題によって引き起こされてはいないその他の異常な症状を手術時に呈する患者は可能であれば毒物スクリーニングを受けるべきである。

結語

麻酔専門職はMHを周術期のクライシスとして知っているが、周術期の状況で見られる可能性のある他の薬物誘発性代謝亢進症候群にも注意することが重要である。実際、一般的に使用される麻酔補助薬は薬物誘発性代謝亢進症候群のいくつかに寄与するかこれらを促進する可能性がある。ダントロレンナトリウムはMHクライシスの治療に重要な薬剤だが、他の状態の代謝亢進兆候のいくつかを改善する可能性があるという点で非特異的である。これらはMHクライシスを密接に模倣し、ダントロレンがいくつかの症状を制御する可能性があるため、MHとして誤診し、他の効果的な治療を遅らせる、または妨げる可能性がある。

Charles Watson, MDはニューヨーク州シャーバンにある米国悪性高熱症協会（Malignant Hyperthermia Association of the United States /MHAUS）のボランティアMHホットラインコンサルタントである。

Stanley Caroff, MDはthe University of Pennsylvania School of Medicineの精神医学教授であり、抗精神病薬悪性症候群情報サービス（Neuroleptic Malignant Syndrome Information Service /NMSIS）のディレクターで、MHAUSの役員である。

Henry Rosenberg, MDはMHAUSの社長である。

Drs. WatsonとRosenbergには利益相反はない。

Dr. CaroffはTeva PharmaceuticalsのNeurocrine Biosciencesのコンサルタントである。また、Neurocrine Biosciences、Osmotica Pharmaceuticals、Eagle Pharmaceuticalsから研究助成金を受けている。

表 3.セロトニン症候群を引き起こすまたは増強する薬

抗うつ薬	トリプタン	麻酔補助薬	その他
SSRI シタロプラム フルオキセチン フルボキサミン パロキセチン トラゾドン **SNRI** デュロキセチン シブトラミン ベンラファキシン 三環系抗うつ薬 **MAOI** フェネルジン トラニルシプロミン	アルモトリプタン エレトリプタン フロバトリプタン ナラトリプタン リザトリプタン スマトリプタン ゾルミトリプタン	コカイン メペリジン メサドン オンダンセトロン トラマドール フェンタニル	ブスピロンシクロベンザプリン デキストロメトルファン麦角 5-ヒドロキシトリプトファンリネゾリド ロペラミド メチレンブルー セントジョンズワート

略語：SSRI（selective serotonin reuptake inhibitor選択的セロトニン再取り込み阻害薬）、SNRI（selective norepinephrine reuptake inhibitor選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害薬）、MAOI（monoamine oxidase inhibitor モノアミン酸化酵素阻害薬）

MH類似症候群（続き-参考文献）

参考文献

1. Rosenberg H, Davis M, James D, et al. Malignant hyperthermia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2007:2:21.
2. Rosenberg H, Hall D, Rosenbaum H. Malignant hyperthermia. In: Brendt J, ed. Critical Care Toxicology. Elsevier-Mosby; 2005:291–304.
3. Parness J, Rosenberg H, Caroff SN. Malignant hyperthermia and related conditions. In: Kellum JA, Fortenberry JD, Fuchs BD & Shaw A, eds. Clinical Decision Support: Critical Care Medicine. Wilmington, Delaware: Decision Support in Medicine, LLC: 1913.
4. Mann SC. Thermoregulatory mechanisms and antipsychotic drug-related heatstroke. In: Mann SC, Caroff SN, Keck PE, Lazarus A, eds. Neuroleptic Malignant Syndrome and Related Conditions. 2nd Ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2003:45–74.
5. Goulon M, de Rohan-Chabot P, Elkharrat D, et al. Beneficial effects of dantrolene in the treatment of neuroleptic malignant syndrome: a report of two cases. *Neurology*. 1983;33:516–518.
6. Pawat SC, Rosenberg H, Adamson R, et al. Dantrolene in the treatment of refractory hyperthermic conditions in critical care: a multicenter retrospective study. *Open Journal of Anesthesiology*. 2015;5:63–71.
7. Hadad E, Cohen-Sivan Y, Heled Y, et al. Clinical review: treatment of heat stroke: should dantrolene be considered? *Crit Care*. 2005;9:86–91.
8. Shih TH, Chen KH, Pao SC, et al. Low dose dantrolene is effective in treating hyperthermia and hypercapnea, and seems not to affect recovery of the allograft after liver transplantation: case report. *Transplantation Proceedings*. 2010; 42:858–860.
9. Caroff SN, Rosenberg H, Mann SC, et al. Neuroleptic malignant syndrome in the perioperative setting. *Am J Anesthesiology.* 2001; 28: 387–393.
10. Caroff SN. Neuroleptic malignant syndrome. In: Mann SC, Caroff SN, Keck PE, Lazarus A, eds. Neuroleptic Malignant Syndrome and Related Conditions. 2nd Ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2003:1–44.
11. Newman EJ, Grosset DG, Kennedy, PGE. The parkinsonism-hyperpyrexia syndrome. *Neurocrit Care* 2009;10:136–140.
12. Artusi CA, Merola A, Espay AJ, et al. Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome and deep brain stimulation. *J Neurol*. 2015; 262:2780–2782.
13. Caroff SN. Parkinsonism-hyperthermia syndrome and deep brain stimulation. *Can J Anaesth*. 2017;64:675–676.
14. Newman EJ, Grossett DG, Kennedy PG. The parkinsonism-hyperpyrexia syndrome. *Neurocrit Care.* 2009;10:136–140.
15. Frazer A, Hensler JG. Serotonin involvement in physiological function and behavior. In: Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, et al., editors. Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects. 6th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27940/ Accessed December 12, 2020.
16. Francescangeli J, Karamchandani K, Powell M, et al. The serotonin syndrome: from molecular mechanisms to clinical practice. *Int J Mol Sci.* 2019;20:2288.
17. Nguyen H, Pan A, Smollin C, et al. An 11-year retrospective review of cyproheptadine. *J Clin Pharm Ther.* 2019;44:327–334. doi: 10.1111/jcpt.12796
18. Basta MN. Postoperative serotonin syndrome following methylene blue administration for vasoplegia after cardiac surgery: a case report and review of the literature. *Semin Cardiothoracic Vasc Anes*. 2020: 1089253220960255. (pre-pub)
19. Orlova Y, Rizzoli P, Loder E. Association of coprescription of triptan antimigraine drugs and selective serotonin reuptake inhibitor or selective norepinephrine reuptake inhibitor antidepressants with serotonin syndrome. *JAMA Neurol*. 2018;75:566–572.
20. Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352:1112–1120.
21. Simon L, Kennaghan M. Serotonin syndrome [review]. StatPearls. NCBI Bookshelf. 2020:5. Published Jan 2020, Accessed October 2020.
22. Nguyen H, Pan A, Smollin C, et al. An 11-year retrospective review of cyproheptadine use in serotonin syndrome cases reported to the California Poison Control System. *J Clin Pharm Ther*. 2019:44;327–334.
23. Coffey RJ, Edgar TS, Francisco GE, et al. Abrupt withdrawal from intrathecal baclofen: recognition and management of a potentially life-threatening syndrome. *Arch Phys Med Rehabil*. 2002;83:735–741.

術後前頸部血腫（Anterior Neck Hematoma, ANH）：迅速な介入が不可欠

Gerasimov M, Lee B, Bittner EA.術後前頸部血腫（anterior neck hematoma, ANH）：迅速な介入が不可欠。APSF Newsletter.2021;36:44–47.

Madina Gerasimov, MD, MS; Brent Lee, MD, MPH, FASA; Edward A. Bittner, MD, PhD 著

序論

前頸部血腫（ANH）は、頸部への外科的介入後いつでも発生する可能性がある気道閉塞へと急速に進行する可能性がある。通常、ほとんどの患者は最初の手術から24時間以内に来院する。[1] ANHの患者は、生命を脅かす緊急事態を緩和するために迅速な介入が必要である。この重要な外科的合併症とそれに関連するANHの特定の症例に関する課題を解説する。

症例

49歳の男性が甲状腺癌と診断され甲状腺全摘術を受けた。併存症として、一過性脳虚血発作、高血圧、慢性閉塞性肺疾患/喘息があった。患者はヘビースモーカーであり、アスピリン（81mg）と頓用のアルブテロール吸入が術前投与薬であった。検査結果はすべて正常範囲内であった。順調に手術を終えた後、患者は麻酔後ケアユニットで5時間の観察後に退室し、外科病棟に移送された。翌日、彼は、痛み、嚥下障害、嚥下痛を伴う頸部の腫れを訴えた。声の変化と呼吸困難症状の訴えはなかった。

最初の検査では、急迫症状はなく、流涎や喘鳴はなく、意識晴明で、見当識があっ

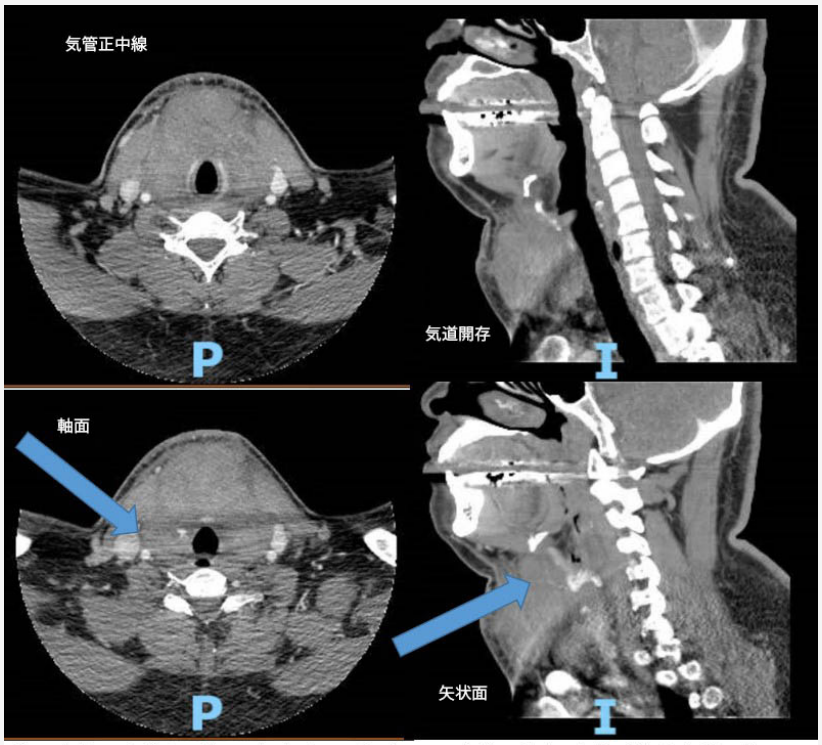


図 1：矢印は、上甲状腺動脈から輪状軟骨の右側へのアクティブな造影剤漏出を示し、気管の前方に血腫が形成されている。（PとIはこの図とは無関係である）

麻酔科専門家は、前頸部血腫の徴候と症状を理解する必要がある

た。患者は体重123 kg、肥満度指数36でバイタルサインは、室内空気呼吸下で経皮的酸素飽和度98%、血圧167/97、心拍数70、呼吸数18、体温37.2°Cであった。被覆を外した後、前頸部コンパートメントに直径約8cmの波動する腫脹が確認された。身体所見では、痛み、巨舌、および気道確保評価がマランパティ分類クラス4のため、術前と比較して開口が制限されていた。

これらにより、気道確保困難のためのカートがベッドサイドに用意された。緊急対応の麻酔科医師が呼び出され、患者は、出血源を評価するために、頸部のコンピューター断層撮影血管造影のために放射線科に搬送された。画像診断によって、前頸部の著しい腫れ、気管正中線、気道の開存、輪状軟骨右側のアクティブな造影剤漏出が明らかになった（図1）。

気道確保のために手術室に直ちに搬送することが決定された。気道の局所麻酔には、4%のリドカインをネブライザーを介して5分間投与した。投与後まもなく、患者は不安状態になり、興奮し、協力的でなくなった。経口ファイバー挿管が何度か試みられたが、脆弱な浮腫状粘膜と出血が視野を妨げ、失敗した。

外傷外科医との電話相談の後、麻酔専門家によって創傷に沿って縫合糸が開かれ、全身麻酔がプロポフォールで導入された。Iゲルラリンゲアルマスクを挿入して、直ちに換気を行った。広頸筋の縫合は、外科医の指示に従って鈍的切開によって開かれ、気管が露出した。血腫と凝血塊が一部押し出された。6.0mmの気管チューブをラリンゲアルマスクを通して気管に進め、正しい位置を気管の直接触診と呼気終末CO_2の検出によってまず確認した。全体を通して血行動態は安定していた。外傷外科医が挿管後に到着し残りの血腫を除去した。患者は気道浮腫の懸念のために術後は挿管されたままであり、翌日問題なく抜管された。

考察

麻酔専門家は、麻酔後ケアユニット、手術室、集中治療室、救急科、病棟などさまざまな臨床現場でANHの患者に遭遇する可能性がある。ANHの実際の発生率は、これらの症例が現在の文献で過少報告されている可能性があるため、推定するのは難しい。[2] 医療過誤保険会社から得られたクローズドクレームデータは有益だが、あらゆる臨床的に重要な症例のほんの一部にすぎない。ANHに関与する予測要因は、手術、患者背景、または基礎疾患に関連している可能性がある（表1）。

病態生理学

出血源を検討する場合、静脈出血は分布がより複雑であり、発生部位を特定するのがより困難であることが多いことを覚えておく必要がある。逆に、動脈出血はより明白であり、塞栓術を含むさまざまな介入適応となる。最近の症例シリーズとレビューでは、上甲状腺動脈からの動脈出血は術後16日まで発症する可能性があることが指摘されている。[3,4]

一般に考えられているのとは異なり、気道障害と気道確保困難につながるANHの病態生理は、気管偏移、咽頭気道閉塞、骨による支持がない後部の気管圧迫をもたらす血腫による圧迫の直接的な影響に部分的にしか関連していない。

気道障害の主な原因は、血腫による静脈血とリンパ液の排出障害である。[5] これらの低圧容量血管は、拡大する血腫によって容易に圧迫されるが、動脈は喉頭軟部組織、舌、および咽頭後部に血液を送り続ける。背圧が上昇すると、血漿がこれらの血管から漏れて周囲の組織に拡散し、急速に悪化するフィードバックループで静脈とリンパ管の圧迫をさらに加速させる。浮腫の程度は必ずしも体表の腫脹の程度と相関しているわけではなく、凝血塊の排出直後に軽減されない可能性があるため、診断と治療がより困難になることに注意することが重要である。[5]

最後に、組織面に沿った血管系の解剖に続発して、首の間隙を伝って出血の拡大が促進され更に浮腫が増強する。[5] したがって、ANHの患者を評価するときは、突然の致死的な気道障害が警告なしに発生する可能性を念頭に置くことが重要である。したがって、気道確保困難、縫合糸の除去、気管切開の機器を準備することが最も重要である。提示された症例の患者は評価のためにCTスキャンに送られたが、スキャナー内で患者の綿密なモニタリングができないこと、および搬送と撮像時間のための遅延を考えるとこの方法は推奨できない。

表 1:手術特有の危険因子

手術特有の危険因子
前椎間板切除術[10]
• 3椎体以上の露出
• 過度の牽引
• 300ml 以上の出血
• 上位頸椎レベルの露出
• 5時間以上の手術時間
甲状腺切除術/副甲状腺摘出術[11-15]*
• 回復中の空嘔吐、嘔吐
• 術後高血圧
• 便秘
• 両側性/全切除（片側/部分切除と比較して）*
頸動脈内膜剥離術[16]
• ヘパリンの不完全拮抗
• 術中低血圧
• 全身麻酔
• 術前の抗血小板薬使用
• 止血不十分
• 頸動脈シャント留置
頸部郭清術（根治的または部分的）
• 過度の組織牽引[17]
中心静脈ライン留置[18,19]
• 複数回の穿刺
• 解剖学的ランドマークの使用（超音波ガイドと比較）
神経ブロック[20]
患者に関連する危険因子[2]
• 凝固障害
• 男性
• 黒色人種
• 4つ以上の併存疾患（例：腎不全、糖尿病、冠動脈疾患、高血圧）

*両側性/甲状腺全摘術と片側性/部分的切除を比較した発症率に関するデータはまだ一貫していない。しかし、放射線療法、切除範囲の拡大、および切開範囲は関係している。

ベッドサイド超音波の使用は、血腫のサイズと位置、組織浮腫の程度、および気道の開存性について頸部の内部構造を評価するために、良い代替手段となる可能性があり、麻酔科専門家は使い慣れている。[17]

発生中のANHのタイムリーな認識と介入によって救命できる可能性がある。したがって、そのような患者をケアするすべて

麻酔科専門家は、前頸部血腫の徴候と症状を理解する必要がある

の医療提供者は、気道閉塞につながるANHの兆候と症状を理解することに精通し（表2）、迅速に介入できるように訓練されるべきである。診断の遅れに関与する可能性があるいくつかの要因には、不透明な被覆、頸椎カラー、検査不足、全体的な警戒あるいは認識の欠如が含まれる。

処置

ANH患者の迅速な臨床管理を支援するために、我々はANH患者のケア経路を提案するアルゴリズムを開発した（図2）。このアルゴリズムはまだ公開されておらず、臨床的に検証されていない。

ANHが疑われた場合は直ちに、素早い連絡と外科チームによる評価の必要がある。より侵襲的な介入の前に、頭部の挙上、100%酸素またはヘリオックスの投与、静脈内ステロイド、ラセミ体エピネフリンの吸入などの支持策が有益である可能性がある。[5]

6mm（成人）か1.99mm（小児）のフレキシブルファイバー鼻咽頭ビデオ喉頭鏡は、喉頭の変位、喉頭浮腫の程度、位置、腫瘤のサイズを特定するのに役立つ。

ただし喉頭蓋炎の患者と同様に、これらの患者に何らかの処置を行う場合は注意が必要である。ANH患者は、気道が完全に閉塞する可能性がある。[18] 気道内腔が非常に狭く空気抵抗が高い（狭くなった開口部から呼吸するため）これらの患者では、呼吸の仕事が大幅に増加し、低換気となり、二酸化炭素レベルが上昇する可能性がある。その結果、痛みや不安を増大させ、血圧、心拍数、または酸素消費量を上昇させる行動は、呼吸停止を起こす可能性がある。

ここに提示された症例の患者が示したように、不安と興奮の新たな発症は、高二酸化炭素血症、低酸素血症の兆候である可能性があり、差し迫った気道障害である可能性がある。外科医がすぐに対応できない場合は、外科医が到着するのを待つ間、麻酔専門家が血腫排出と気道確保を依頼されるかもしれない。外科医が不在の場合、縫合線を開いて血腫を排出することが、完全気道閉塞を予防、緩和する唯一の手段となる可能性がある。

さらに、気道が完全に閉塞した場合、解剖学的歪みのために、経皮的（針）輪状甲状靭帯切開術では気道の再確保に十分では

表 2:前頸部血腫（Anterior Neck Hematoma）—徴候と症状

初期	後期
頸部痛の増強	嚥下困難または嚥下痛／流涎
頸部非対称	顔面浮腫
頸囲の変化	舌の肥大
排水力の変化	気管偏位
頸部の締め付け感	頸部の弓隆
声の変化、高血圧	息切れ/頻呼吸
頸部の変色	喘鳴
	興奮
	頻脈

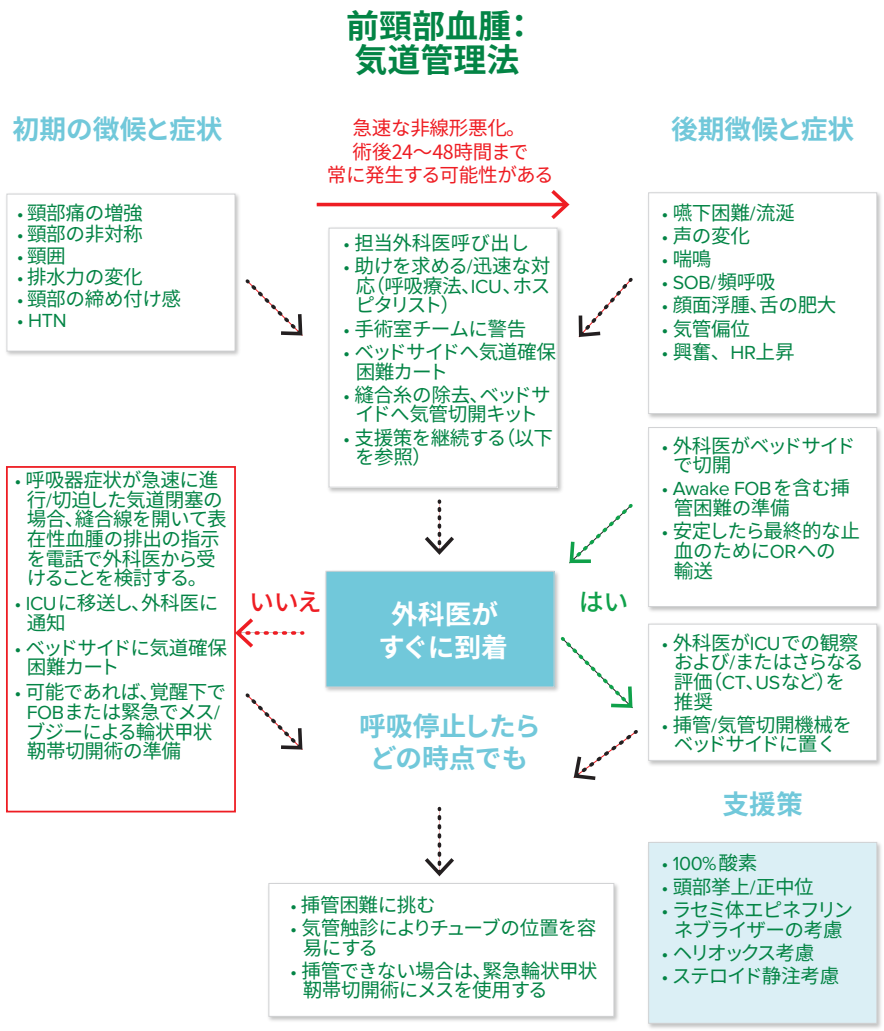


図 2：前頸部血腫：気道確保経路

略語： CT（コンピューター断層撮影）、FOB（ファイバー気管支鏡）、ICU（集中治療室）、IV（静脈内）、HTN（高血圧）、HR（心拍数）、OR（手術室）、SOB（息切れ）、US（超音波）

ANHによる気道閉塞は、警告なく急速に起こりうる

ない場合がある。このような状況では、頸部がすっかり腫脹して目印が偏移しているため、外科的輪状甲状靭帯切開術が気道を再確保するための唯一の効果的な手段である可能性がある。[1,4,8]

麻酔科専門家はこれらの侵襲的外科的処置を行うことに不安を感じる可能性があるため、シミュレーション訓練やその他のハンズオンによる教育を事前に行うことが推奨される。我々の経験に基づくと、このような緊急事態では不作為バイアスが障害となり、ケアが遅れる可能性がある。[9] 次の2つの提案は、麻酔科専門医がこれらの救命措置を取るための自信を高め、不作為バイアスを克服し支援するものである。

a）院内の医師、できれば気道の専門知識を持っている人に助けを求める。

b）一人が処置を行っている間、指導と支援のために外科医に電話をかけてもらう。

患者の臨床症状に応じて、侵襲的介入が直ちに必要かどうか、観察する、あるいは外科医が到着して評価するのを待つ時間があるかどうかを決定する必要がある。

次の問題が提起されるべきである。

1. 縫合線を開いたり、より積極的に血腫の排出を行う必要があるか？
2. 気管チューブなど、より確実な気道確保が必要か？もしその場合、患者は覚醒下か鎮静下か？

気道全体の閉塞は常に起こる可能性があるため、常に外科的気道確保の準備をする必要がある。[8] 計画を慎重に検討し、関係者全員に伝達する必要がある（表3）。

結論

ANHによる完全な気道閉塞は、非線形で予測不可能に進行し、警告なしに急激に進行する可能性がある。安全な患者ケアを提供するために、頸部の手術を受けている患者をケアするすべての医療従事者によるANHの病態生理学の正確な理解は、この潜行性で死に至る可能性のある臨床合併症の迅速かつ適切な管理の鍵となる。麻酔専門家は、外科医がすぐに対処できない場合に介入する準備をしておく必要がある。したがって通常のスキルセットから外れる外科手技に精通し、それを実行するためのトレーニングを行う必要がある。

表 3.

質問	オプション
何を？	• 縫合線を開く • 血腫除去 • 挿管 • 覚醒のままでファイバー気管支鏡による気道の評価
いつ？	• 外科医の到着を待つ • 遅延なく実施する
どこで？	• 手術室 • ICU • 救急部 • 病棟ベットサイド
どのように？	• 覚醒下 か全身麻酔下か？ 非覚醒時： • 静脈麻酔薬による導入か、吸入麻酔薬による導入か

Madina Gerasimov, MD, MSは、Hofstra/NorthwellにあるDonald and Barbara Zucker School of Medicineの助教授 (日本の講師・助教に相当)、ニューヨーク州マンハセットのNorth Shore University Hospitalの品質保証サイトディレクターである。

Brent Lee, MD, MPH, FASAは、North American Partners in Anesthesia（NAPA）のClinical Excellence and PerformanceImprovementのディレクターである。

Edward A. Bittner, MD, PhD は、マサチューセッツ州ボストンのMassachusetts General HospitalのHarvard Medical Schoolの麻酔科准教授であり、APSFニュースレターの副編集長である。

著者らに開示すべき利益相反はない。

参考文献

1. Hung O, Murphy, M. Airway management of the patient with a neck hematoma. In: Hung's Difficult and Failed Airway Management. [online] New York: McGraw Hill, 3rd ed. 2018.
2. Shah-Becker S, Greenleaf EK, Boltz MM, et al. Neck hematoma after major head and neck surgery: risk factors, costs, and resource utilization. *Head Neck.* 2018;40:1219–1227.
3. Zhang X, Du W, Fang Q. Risk factors for postoperative haemorrhage after total thyroidectomy: clinical results based on 2,678 patients. *Sci Rep.* 2017;1:7075.
4. Bittner EA. Silent pain in the neck. [online] USDOH Patient Safety Network. https://psnet.ahrq.gov/webmm/case/235/Silent-Pain-in-the-Neck. Accessed December 12, 2020.
5. Law J. Chapter 55. Management of the patient with a neck hematoma. In: Hung O, Murphy MF. Eds. Management of the Difficult and Failed Airway, 2e. McGraw-Hill; https://accessanesthesiology.mhmedical.com/content.aspx?bookid=519&sectionid=41048448 Accessed November 17, 2020.
6. Baribeau Y, Sharkey A, Chaudhary O, et al. Handheld point-of-care ultrasound probes: the new generation of POCUS. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2020;34:3139–3145.
7. Lichtor JL, Rodriguez M0R, Aaronson NL, et al. Epiglottitis: it hasn't gone away. *Anesthesiology.* 2016;124:1404–1407.
8. Heymans F, Feigl G, Graber S, et al. Emergency cricothyrotomy performed by surgical airway–naive medical personnel. *Anesthesiology.* 2016;125:295–303.
9. Stiegler MP, Neelankavil JP, Canales C, et al. Cognitive errors detected in anesthesiology: a literature review and pilot study. *Br J Anaesth.* 2012;108:229.
10. Sagi HC, Beutler W, Carroll E, et al. Airway complications associated with surgery on the anterior cervical spine. *Spine.* 2002;27:949–953.
11. Bononi M, Amore Bonapasta S, Vari A, et al. Incidence and circumstances of cervical hematoma complicating thyroidectomy and its relationship to postoperative vomiting. *Head Neck.* 2010;32:1173–1177.
12. Shun-Yu C, Kun-Chou H, Shyr-Ming S-C, et al. A prospective randomized comparison of bilateral subtotal thyroidectomy versus unilateral total and contralateral subtotal thyroidectomy for Graves' Disease. *World Journal of Surgery.* 2005;29:160–163.
13. Yu NH, Jahng TA, Kim CH, Chung CK. Life-threatening late hemorrhage due to superior thyroid artery dissection after anterior cervical discectomy and fusion. *Spine* (Phila Pa 1976). 2010;35:E739–742.
14. Dehal A, Abbas A, Hussain F, et al. Risk factors for neck hematoma after thyroid or parathyroid surgery: ten-year analysis of the nationwide inpatient sample database. *Perm J.* 2015 Winter;19:22–28.
15. Rosenbaum M A, Haridas, M, McHenry CR, Life-threatening neck hematoma complicating thyroid and parathyroid surgery. *Am J Surg*. 2008;195:339–343.
16. Self DD, Bryson GL, Sullivan PJ. Risk factors for post-carotid endarterectomy hematoma formation. *Can J Anaesth.* 1999;46:635–640.
17. Kua JS, Tan IK. Airway obstruction following internal jugular vein cannulation. *Anaesthesia.* 1997;52:776–780.
18. Yu NH, Jahng TA, Kim CH, Chung CK. Life-threatening late hemorrhage due to superior thyroid artery dissection after anterior cervical discectomy and fusion. *Spine* (Phila Pa 1976). 2010;35:E739–742.
19. Pei-Ju W, Siu-Wah C, I-Cheng L et al. Delayed airway obstruction after internal jugular venous catheterization in a patient with anticoagulant therapy. *Case Rep Anesthesiol.* 2011;2011:359867.
20. Mishio M, Matsumoto T, Okuda Y, et al. Delayed severe airway obstruction due to hematoma following stellate ganglion block. *Reg Anesth Pain Med.* 1998;23:516–519.

あなたの寄付は重要なプログラムに資金を提供します。

1,350万ドル以上
の研究助成金の授与

19
これまでに実施された
APSF コンセンサス会議
（登録料なし）

➤apsf.org
一年間あたり
100万人以上の訪問者

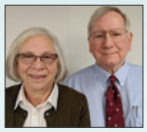
APSF Newsletterは中国語、フランス語、日本語、
ポルトガル語、スペイン語に翻訳されています。

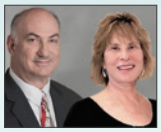
この人達に共通するものとは？

Dan and Cristine Cole

Karma and Jeffrey Cooper

Burton A. Dole, Jr.


Dr. John H.とMrs. Marsha Eichhorn


David Gaba, MDと Deanna Mann

Dr. AlexとDr. Carol Hannenberg

Dr. Joy L. HawkinsとDr. Randall M. Clark

Dr. EricとDr. Marjorie Ho

Dr. MichaelとDr. Georgia Olympio

Dr. Ephraim S. (Rick)と Eileen Siker

Robert K. Stoelting, MD

Mary EllenとMark Warner

Matthew B. Weinger, MDとLisa Price

ご参加ください！
www.apsf.org/donate/legacy-society/

麻酔学の未来を守るという普遍の信念。2019年に設立された**APSF Legacy Society**は、我々が深く情熱を注ぐ専門職を代表して患者安全の研究と教育が継続できるよう財産、遺言、または信託を通じて財団にご寄付される方に敬意を表します。

APSF は、財産または遺産を通じて APSF を惜しみなく支援してきた初代メンバーに感謝いたします。

プランド・ギビング (Planned giving) の詳細については、APSF 開発ディレクターの Sara Moser: moser@apsf.org へお問い合わせください。