

2013年11月27日

138回 函館動脈硬化懇談会

当院における周術期静脈血栓塞栓症 の前向き研究の成果

市立函館病院 VTEチーム

丹羽 潤, 平方奈津子, 渡辺裕介

小田悟史, 棟方 聡, 山下辰志

2012年1月25日

第116回 函館動脈硬化懇談会

静脈血栓塞栓症 (VTE)

Venous thromboembolism

～概論および当院における前向き研究～

～下肢静脈エコーの実際～

市立函館病院

脳神経外科 丹羽 潤

中央検査部 佐藤正幸

静脈血栓塞栓症とは

(Venous thromboembolism: VTE)

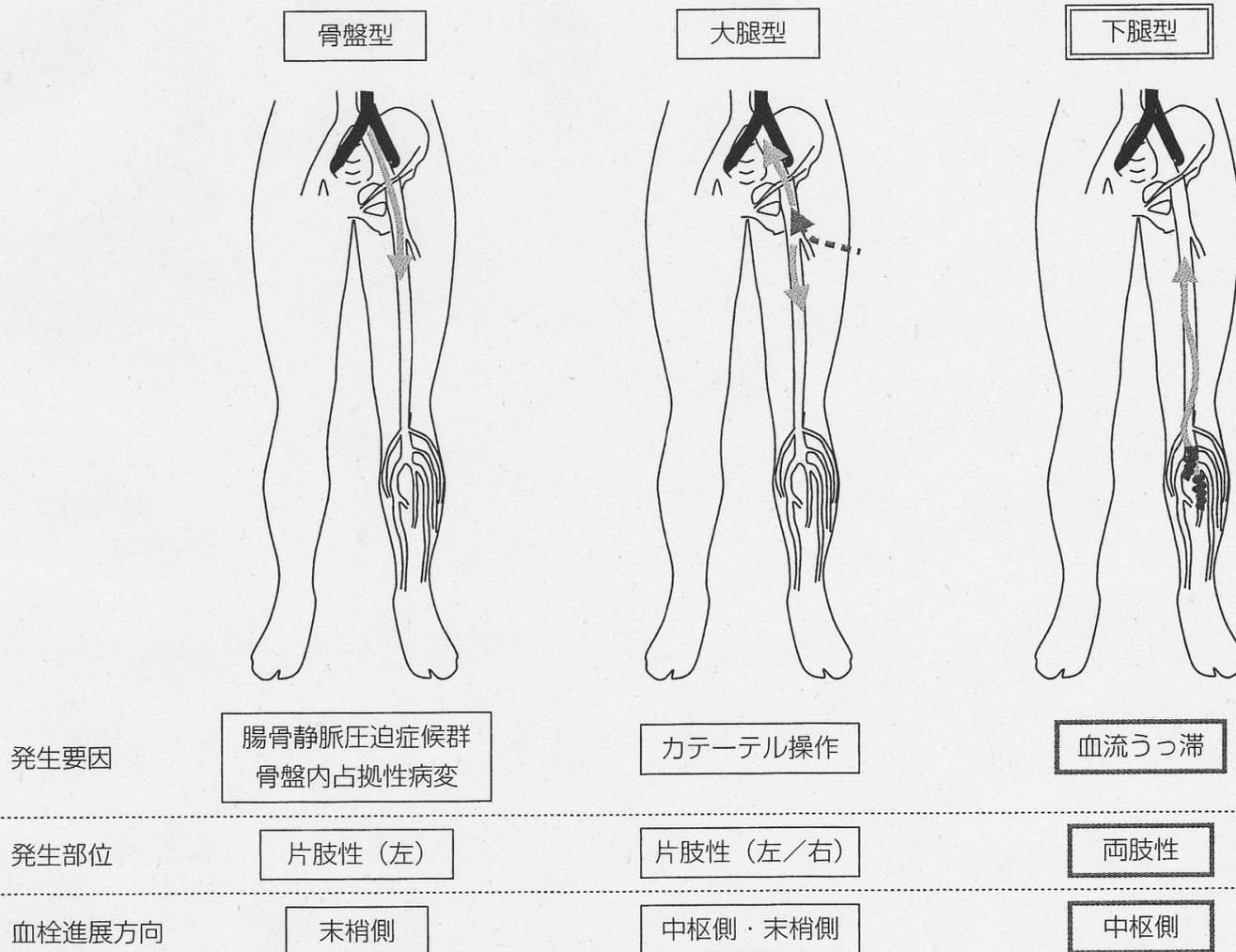
肺塞栓症 (Pulmonary embolism: PTE)

深部静脈血栓症 (Deep vein thrombosis: DVT)

DVTの病態

- ・70%以上に無症状の肺塞栓症が見つかる。
- ・逆にPTE患者の60%以上にDVTが見つかる。
- ・近位型（骨盤型，大腿型）：総腸骨静脈、浅大腿静脈，
遠位型（下腿型）：下腿のヒラメ筋静脈、腓骨静脈、後脛骨静脈。
- ・DVTはほとんどがヒラメ筋静脈から発生。**20%が近位に進展し重症化する。**致死的PEの塞栓源のほとんどがヒラメ筋静脈。
- ・院内発症では中心静脈カテーテル、血管造影による静脈損傷が原因で近位部に限局して血栓が生じる。

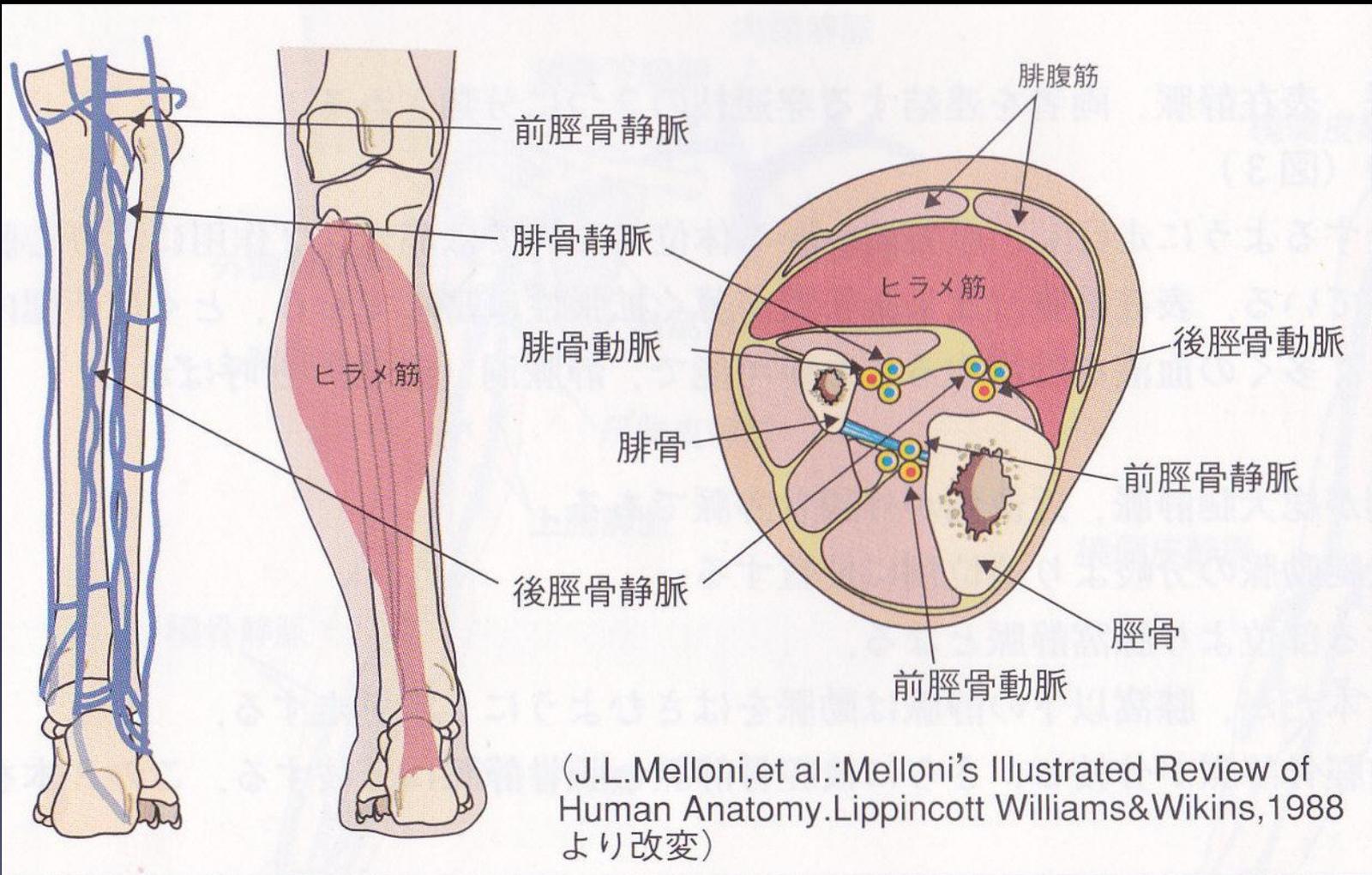
VTEからみたDVTの病態



図⑤ 下肢・骨盤部静脈血栓の病態分類

下肢静脈の解剖

～下肢内静脈の解剖～



ヒラメ筋静脈模式図

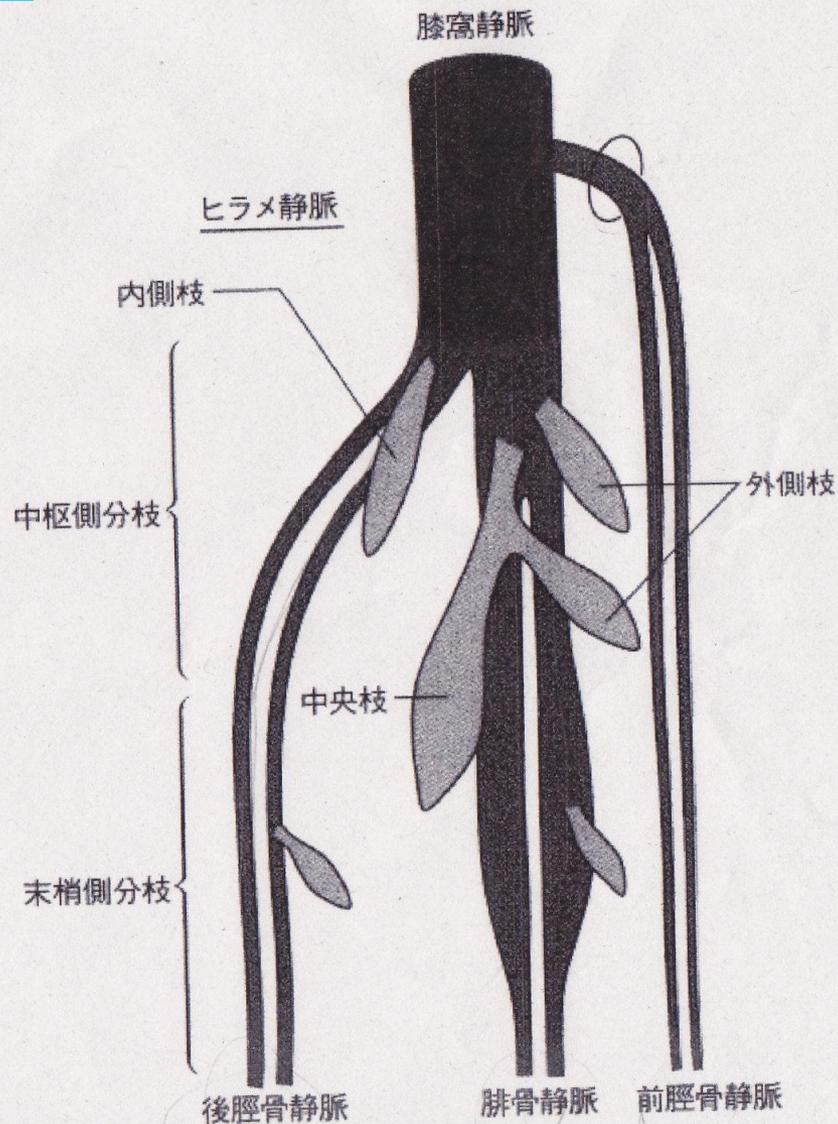


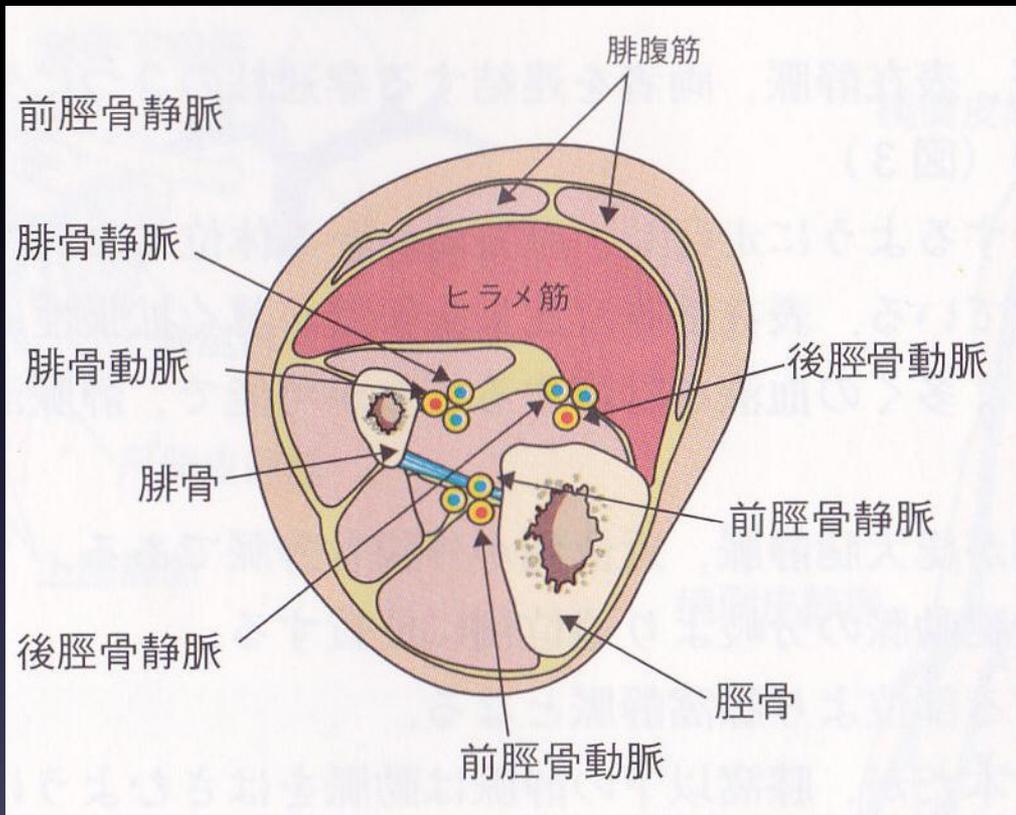
図 10 ヒラメ静脈の模式図

(応儀成二. 静脈学 1998 ; 9 : 263-70. ⁵⁾ より改変)

DVTの診断

- 1.症状**: 下肢や上肢の腫脹や疼痛。側副血行が豊富な場合は症状がない。Homan's徴候(患側足関節の背屈痛)、Lowenberg徴候(腓腹筋の圧迫痛)など
- 2.超音波検査**: 下腿静脈の描出に優れる。圧迫法による静脈の潰れが決め手
- 3.造影CT**: 下腿静脈の血栓描出可能。外腸骨動脈や総腸骨動脈の血栓も検出可能

造影CT上でのヒラメ筋静脈



PTEの病態

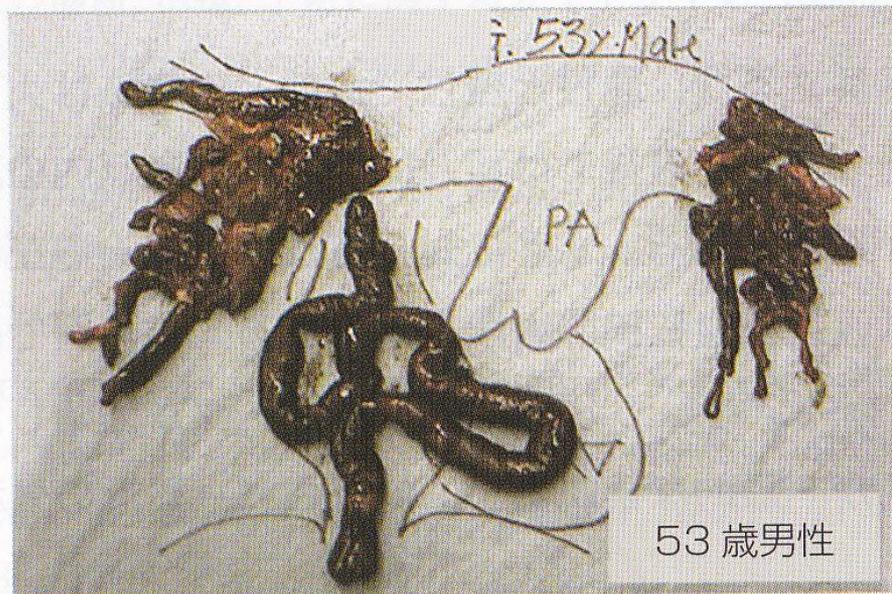
- ・ 静脈内に形成された血栓が遊離して肺動脈を閉塞（塞栓化）。急性広範性PTEの大部分は、下肢の深部静脈が塞栓源である。
- ・ 肺静脈は末梢に行くほど細くなり、静脈血栓は肺静脈で捕捉される。肺がフィルターの機能を担っている。健常者においても多少のVTEが生じても、無症状のうちに線溶される。

- Massive PTEは右室の容量負荷による**急性肺性心**から**ショックを引き起こす**。多くは急性発症。直ちに**ショック状態となり、短時間で死亡。死亡率は30%、うち40%が発症後1時間以内に死亡。**
- 重症例の救命には**補助循環を用いた右心機能の維持が重要。**



疫学共同研究報告：肺血栓塞症および肺動脈

の病理学



疫学共同研究報告：肺血栓塞症および肺動脈

PTEの診断

- ・突発的または順次増強する**呼吸困難・胸痛や失神発作**

→急性PTEを念頭に置く

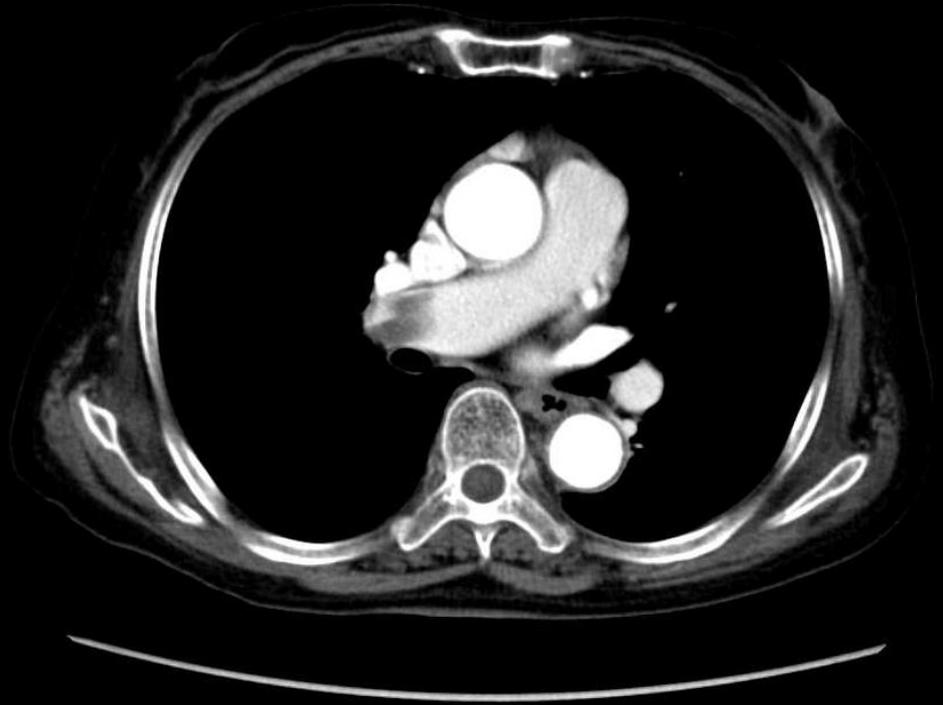
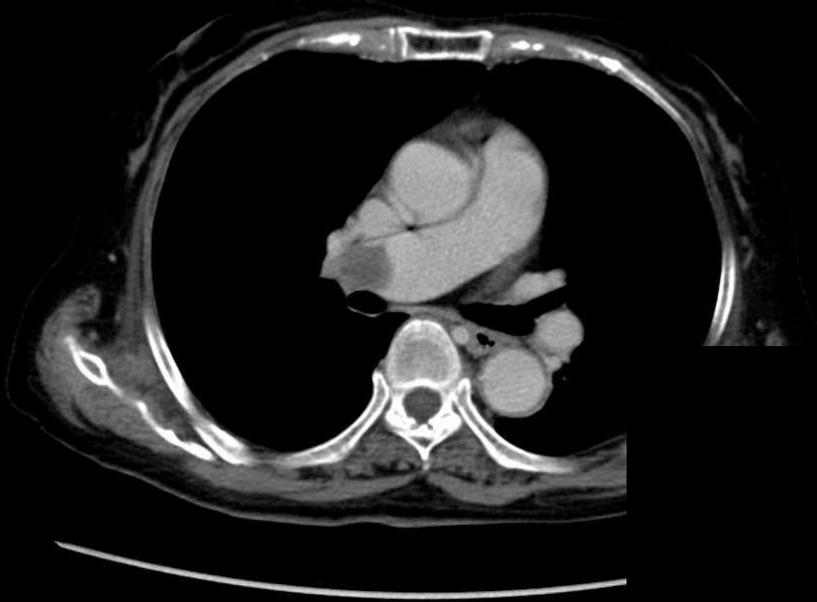
- ・**パルスオキシメーターでSpO₂の低下/動脈血ガス分析:低O₂血症**

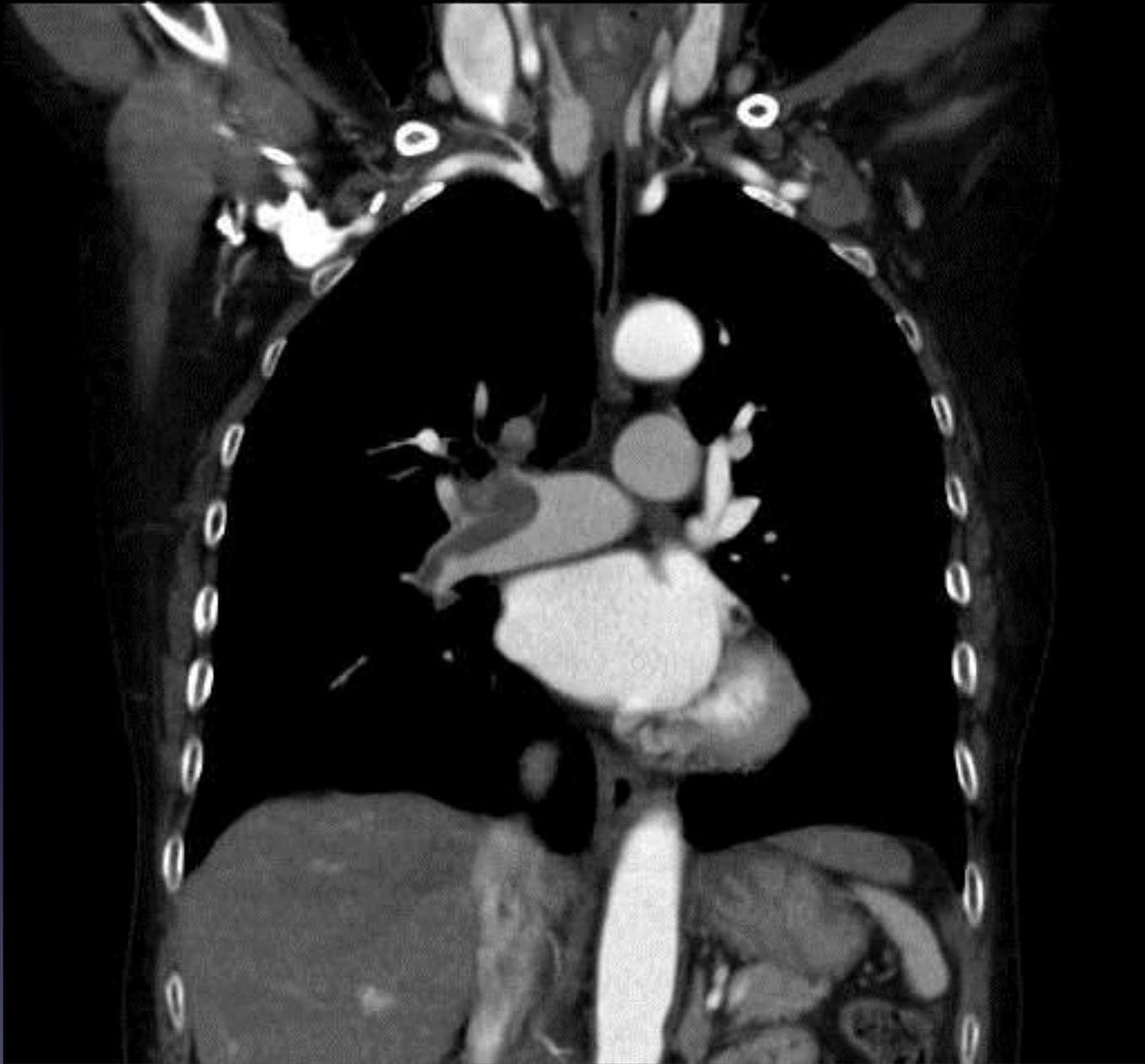
- ・心電図:特異的な所見なし

- ・血液生化学検査:D-dimerの増加

- ・**造影CT:肺動脈主幹部や血栓,下腿静脈の血栓描出可能**

肺動脈CT





PTEの危険因子

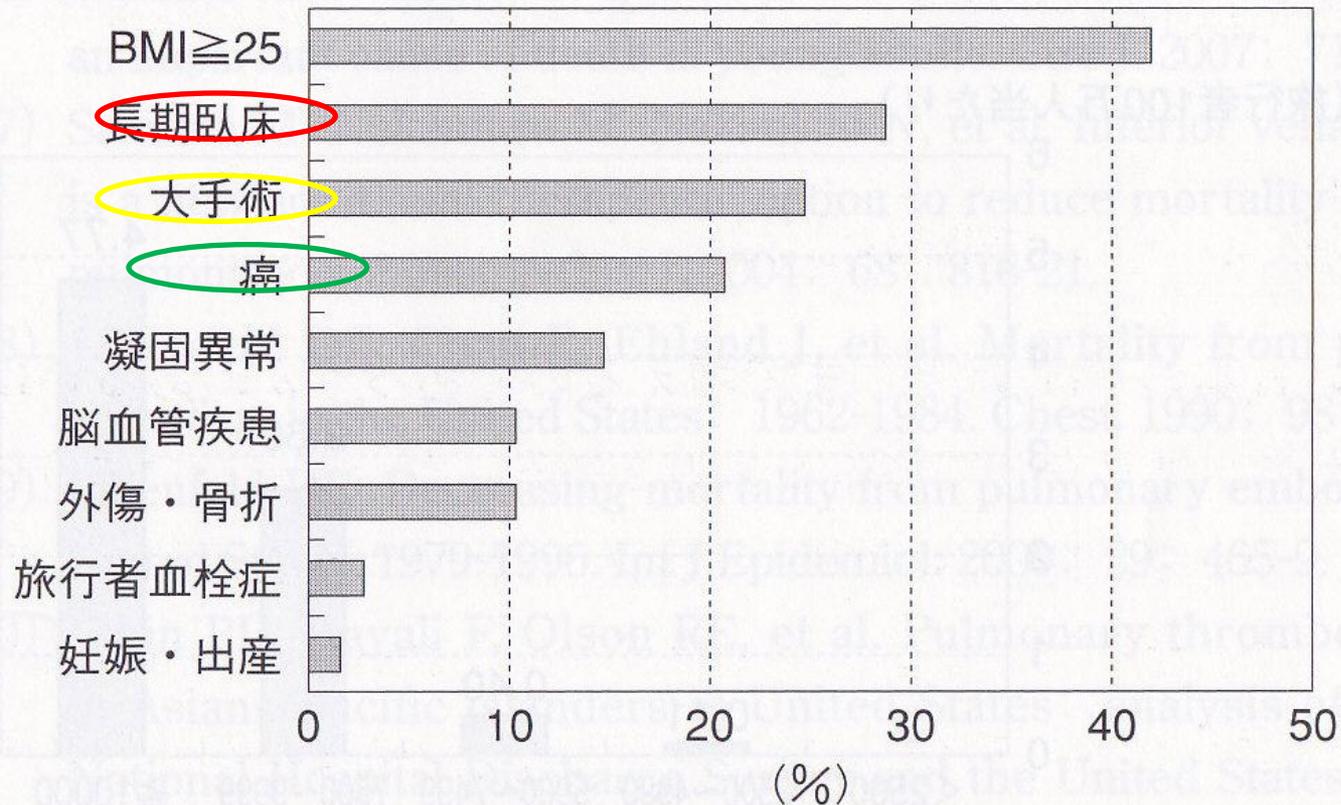
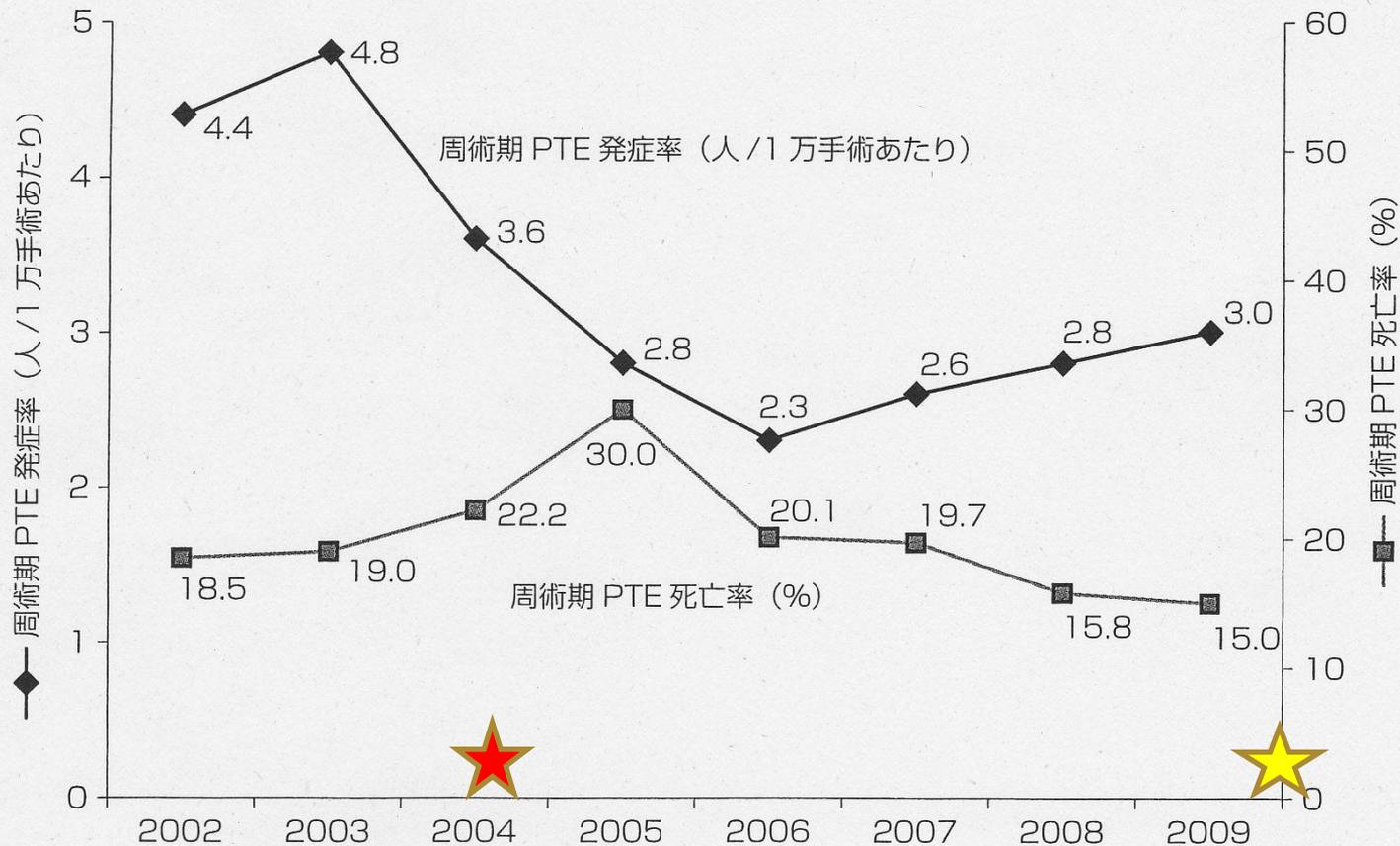


図3 PTE患者の危険因子所有率

BMI = body mass index

周術期PTE発症の年次変化



図② 周術期 PTE 発症率と死亡率の経年的変化

(黒岩政之ほか, 2012⁴⁾ より引用)

- 2009～2011年の3年間， 2511施設， 麻酔科管理の手術4,432,538例
- 1, 300例でPTE (2.93/10, 000件) *DPCでは5/10, 000件
- 死亡率183例 (14.1%)， 以前に比較して有意に減少。
抗凝固薬の予防の普及， 高齢者大腿骨骨折の手術の早期化による長期臥床の減少

(日本麻酔科学会安全委員会 周術期肺塞栓症調査報告 麻酔2013;62:620-638)

手術部位からみたPTE

| 手術部位 | 発症率* ³ (人) | 相対危険度* ⁴ |
|----------------------|-----------------------|---------------------|
| 頭頸部・咽喉頭 | 0.6 | 1.0 |
| 胸壁・腹壁・会陰 | 0.6 | 1.0 |
| 心臓・大血管 | 1.2 | 1.9 |
| 帝王切開 | 1.7 | 2.8 |
| 開胸・縦隔 | 3.1 | 5.0 |
| 開胸＋開腹 | 3.2 | 5.2 |
| 開頭 | 3.2 | 5.2 |
| 脊椎 | 3.7 | 5.9 |
| 開腹* ¹ | 3.8 | 6.1 |
| 股関節・四肢* ² | 6.0 | 9.6 |



VTE予防の取り組み

- 現況調査とガイドライン作成(2009年～2010年)
- 予防実施状況に関する調査
(2011年1月～2011年2月)
- 前向き研究(I群)(2011年12月～2012年6月)
- 前向き研究(II群)(2012年9月～2013年8月)

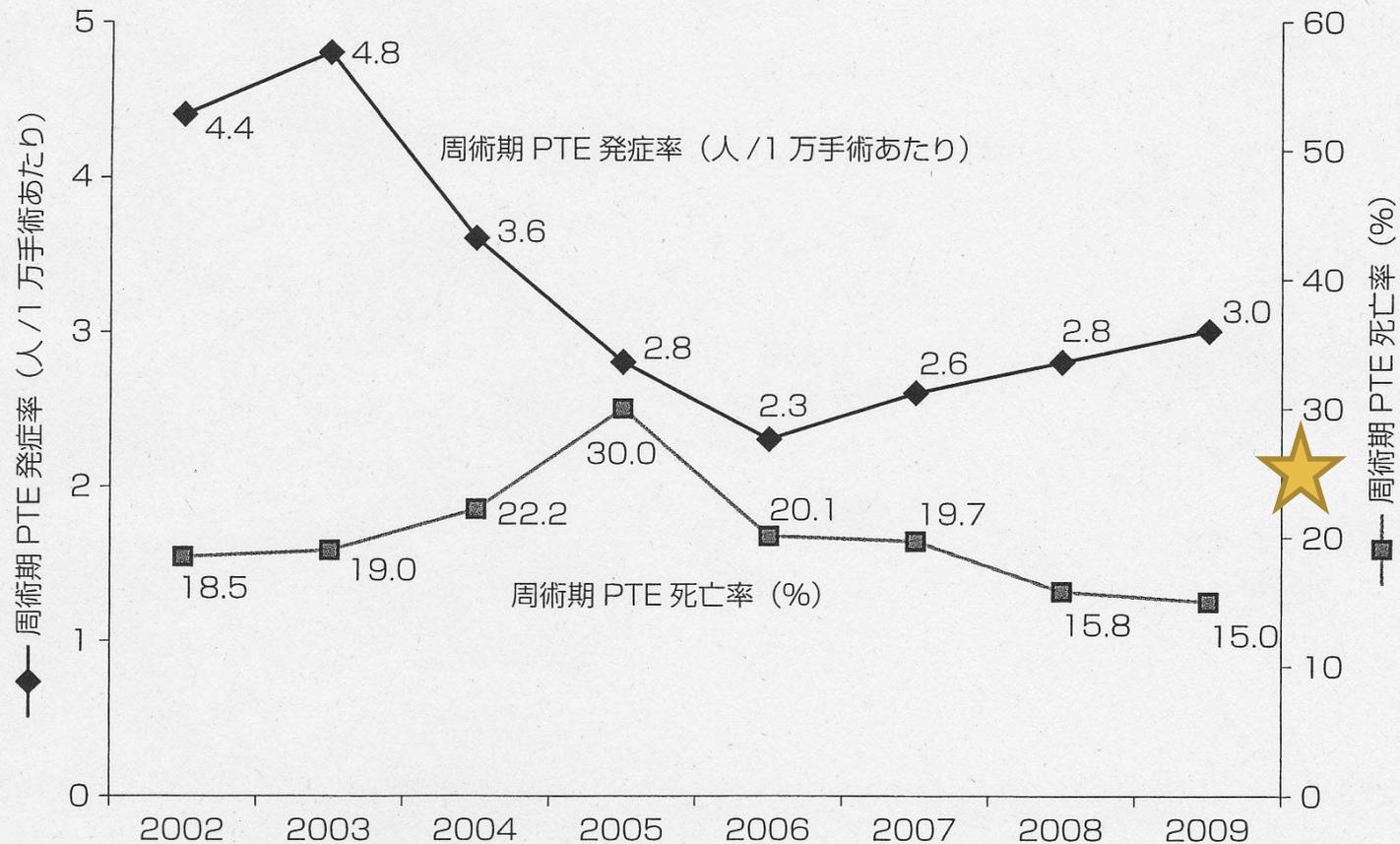
現状調査とガイドライン作成①

当院入院中に発症したPTE患者
(2009年4月～2010年3月)

| 診療科 | PTE | 予防の実施 | 発症時のADL | 転帰 |
|-----|-----|-------|---------------------------|------|
| 外科系 | 4人 | 全例無し | 車椅子1名 起立のみ1名 その他全介助 | 1人死亡 |
| 内科系 | 3人 | 全例無し | 1名歩行可能 その他全介助 | 2人死亡 |
| 計 | 7人 | | | 3人死亡 |

⇒12人/手術10000件，死亡率25%

周術期PTE発症の年次変化



図② 周術期 PTE 発症率と死亡率の経年的変化

(黒岩政之ほか, 2012⁴⁾ より引用)

現状調査とガイドライン作成①

- ・調査期間：2009年4月～2010年3月
- ・入院患者数：10,672名
- ・**PTE**：7人（外科系4人，内科系3人）

肺塞栓症発症の7名のうち3名が死亡



早急にガイドラインの作成が必要

市立函館病院 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症（静脈血栓塞栓症） 予防ガイドライン

静脈血栓塞栓症(Venous thromboembolism: VTE)とは肺血栓塞栓症(Pulmonary embolism: PE)と 深部静脈血栓症(Deep venous thrombosis: DVT)を合わせた疾患概念である。

【はじめに】

本ガイドラインは、日本循環器学会、日本医学放射線学会、日本胸部外科学会、日本血管外科学会、日本血栓止血学会、日本呼吸器学会、日本静脈学会、日本心臓外科学会、日本心臓病学会で構成された合同研究班が報告した肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（2009年改訂版）およびアメリカ胸部疾患学会(ACCP)の第8回ガイドライン(2008年)を基にしている。①個々の症例に対するリスク評価や予防法は、本ガイドラインを参考にして、最終的には主治医がその責任において決定すべきである。②各種疾患や手術・処置においては静脈血栓塞栓症が発症する可能性が十分にあること、適切な予防法を行っても完全に発症を予防することは困難であることを理解し、患者へ十分に説明を行うべきである。③高リスクおよび最高リスク（以下のリスク分類を参照）については術前にDダイマー測定および下肢静脈超音波などで深部静脈血栓症の有無を評価することが望ましい。④また経過中に静脈血栓塞栓症が発症した場合には、循環器内科に相談して、適切な対応を迅速に行うべきである。⑤抗凝固療法の開始の時期および継続期間については諸説あるが、周術期については出血リスクが低くなった時点（術後3日目・4日目でも可）から開始して、歩行可能になるまでの期間継続する（下肢手術10～14日間、腹部手術10日間など）。また内科的疾患の抗凝固療法についても出血リスクが低くなった時点で開始すべきである。

【予防実施までの流れとリスク分類】

入院時、患者の疾患・手術（処置）内容からリスクレベルを評価する。「静脈血栓塞栓症（肺血栓塞栓症+深部静脈血栓症）予防チェックシート」を使用し、低リスク、中リスク、高リスク、最高リスクの4段階に分類する。さらに付加的な危険因子の数から総合的に予防方法を判断し決定する。経過中においても、患者の状態の変化に応じてリスクレベルの評価も柔軟に変更する。

さらに、①静脈血栓塞栓症が強く疑われる患者（PE/DVTの既往・疑い例、血液凝固疾患、長期寝たきり症例）では、Dダイマー測定・下肢静脈超音波・造影CT検査（肺動脈～大腿静脈）などを行い、十分に評価することが必要である。この時点で静脈血栓塞栓症などが見つかった場合には循環器内科に相談する。②また、抗凝固療法を受けている患者は、抗凝固薬を処方している診療科を受診して、周術期の抗凝固療法に関する指示を仰ぐ必要がある。

【予防実施についての説明】

決定した予防方法を実施する際は特に、抗凝固療法を行う場合はインフォームドコンセントを得ることが望ましい。

2010年11月 院内HPに収載

リスクレベルと予防法

| リスクレベル | 予防方法 |
|--------|---|
| 低リスク | 早期離床 積極的な運動 |
| 中リスク | 弾性ストッキング または 間欠的空気圧迫法 |
| 高リスク | 間欠的圧迫法 または 抗凝固療法 |
| 最高リスク | 抗凝固療法と間欠的圧迫法の併用 または 抗凝固療法と弾性ストッキングの併用 * 予防は原則的に十分な歩が可能となるまで継続 |

整形外科手術におけるVTEの予防

| リスクレベル | 整形外科手術 | 予防法 |
|--------|--|--|
| 低リスク | 上肢の手術 | 早期離床および積極的な運動 |
| 中リスク | 脊椎手術、骨盤・下肢手術、 (股関節全置換術、膝関節全置換術、股関節骨折手術を除く) | 弾性ストッキング あるいは 間欠的空気圧迫法 |
| 高リスク | 人工股関節置換術 人工膝関節置換術 股関節骨折手術(大腿骨骨幹部含む) 骨盤骨切り術 下肢悪性腫瘍手術 下肢麻痺のある脊椎手術 | 間欠的空気圧迫法 あるいは 低用量未分画ヘパリン |
| 最高リスク | 「高」リスクの手術を受ける患者に、静脈血栓塞栓症の既往、血栓性素因が存在する場合 | (低用量未分画ヘパリンと間欠的空気圧迫法の併用)あるいは (低用量未分画ヘパリンと弾性ストッキングの併用) |

PTEに対する抗凝固療法

表② VTE に関する抗凝固薬のまとめ

| 種類 | VTE 治療適応 | VTE 予防適応 | 使用法 | 中和剤 |
|---------------------|----------|--------------------|-----------------------------------|-------------------|
| 注射薬 | | | | |
| ヘパリン | あり | あり | 5,000 単位静注, 1,400 単位/時 で持続静注開始 | プロタミン |
| エノキサパリン クレキサソ | なし | 整形外科・腹部外科術後 | 2,000 単位 1 日 2 回皮下注 | プロタミン (60%の効果) |
| アルガトロバン | なし | なし | 点滴静注 (投与量は適応症により異なる) | なし |
| フォンダパリヌクス アリクストラ | あり | 整形外科・腹部外科術後 | 2.5mg 1 日 1 回皮下注 | なし |
| 経口薬 | | | | |
| ワルファリン | あり | あり | PT-INR で投与量を調整 (通常 2~5mg) | ビタミン K 製剤 |
| ダビガトラン | なし | なし | 110mg 1 日 2 回内服 | なし |
| リバーロキサバン | なし | なし (海外では整形外科術後) | 15mg 1 日 1 回内服 | なし |
| エドキサバン リクシアナ | なし | 整形外科術後 | 30mg 1 日 1 回内服 | なし |

VTE: 静脈血栓塞栓症

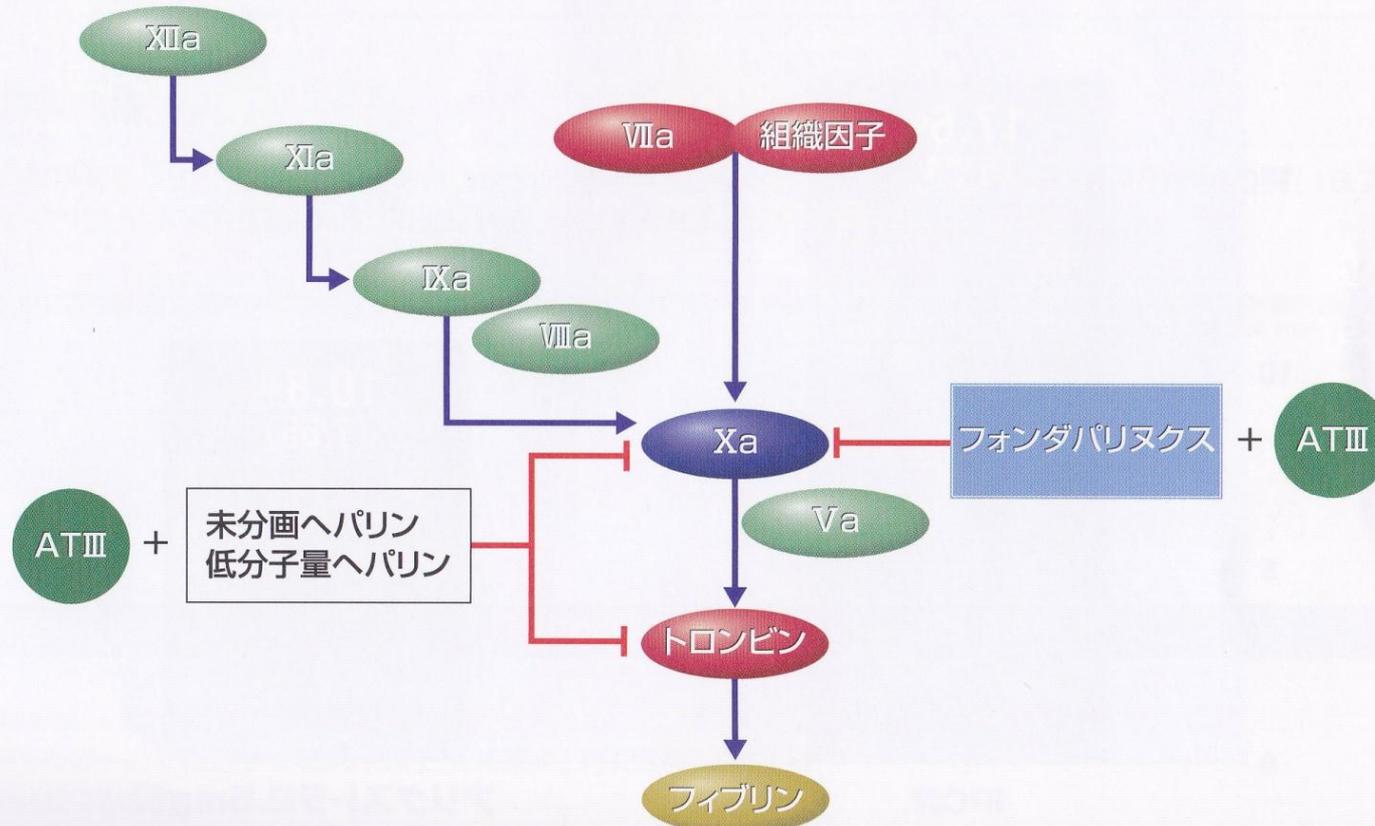
●作用機序

静脈血栓には、フィブリン形成が中心的役割を果たすと考えられています。活性化した第X因子(Xa因子)はトロンビンの産生を増大させ、トロンビンはフィブリン形成の促進に働くと考えられています。

フォンダパリヌクスナトリウム(アリクストラ)は、アンチトロンビンⅢ(ATⅢ)に高親和性に結合し、ATⅢの抗Xa因子活性を顕著に増強させることが報告されています。

フォンダパリヌクスナトリウムは、Xa因子の作用を選択的に阻害し、トロンビン産生を阻害することにより、血栓形成を抑制すると考えられています。フォンダパリヌクスナトリウムの阻害作用はXa因子に対して選択的であり、ヘパリンと異なり、ATⅢの抗トロンビン活性はほとんど増強しません。

抗凝固薬の作用点



VTE予防の取り組み②

- 現況調査とガイドライン作成(2009年～2010年)
- **予防実施状況に関する調査**
(2011年1月～2011年2月)
- 前向き研究(I群)(2011年12月～2012年6月)
- 前向き研究(II群)(2012年9月～2013年8月)

予防実施状況に関する調査

- ・ 調査期間: 2011年1月～2月
- ・ 対象: 定期手術を受けた患者326例

| | 患者数 | ガイドラインで推奨した 予防方法を実施した症例 | 割合 |
|------|------|----------------------------|-------|
| 中リスク | 169例 | 130例 | 76.9% |
| 高リスク | 85例 | 16例 | 18.8% |
| 合計 | 326例 | 146例 | 44.8% |

対策

①ガイドラインの再周知

- ガイドラインを院内ホームページで紹介
- 全スタッフへメールでガイドラインを紹介

②DVT予防アセスメントシートの作成・運用

- リスク判定結果別の推奨予防方法が組み込まれ、
予防指示書と一体化したシートを作成・運用

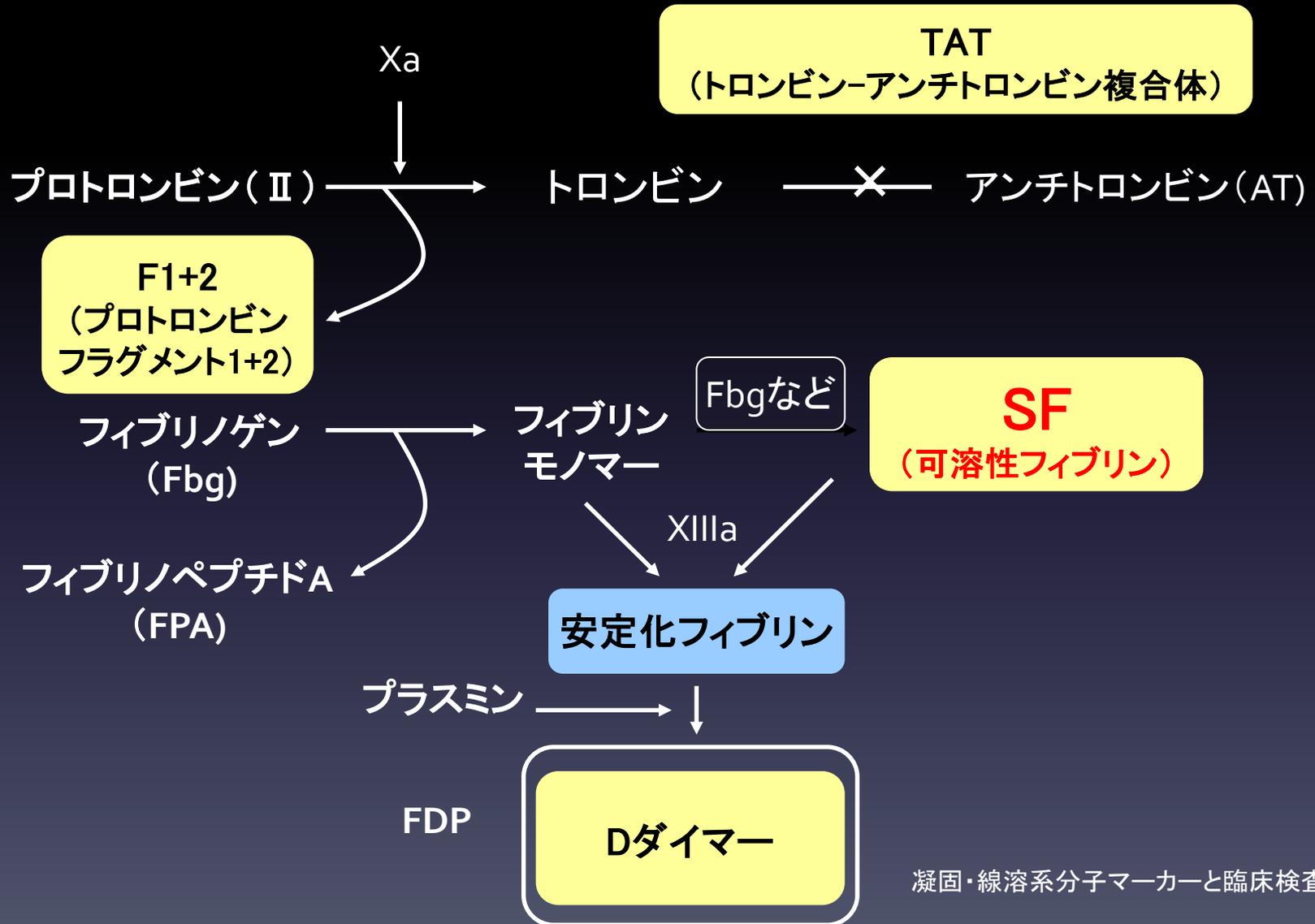
③予防環境の整備(フットポンプの補充)

- 院内フットポンプを8台から15台へ増加し、
一括管理

VTE予防の取り組み③

- 現況調査とガイドライン作成(2009年～2010年)
- 予防実施状況に関する調査
(2011年1月～2011年2月)
- 前向き研究(I群)(2011年12月～2012年6月)
- 前向き研究(II群)(2012年9月～2013年8月)

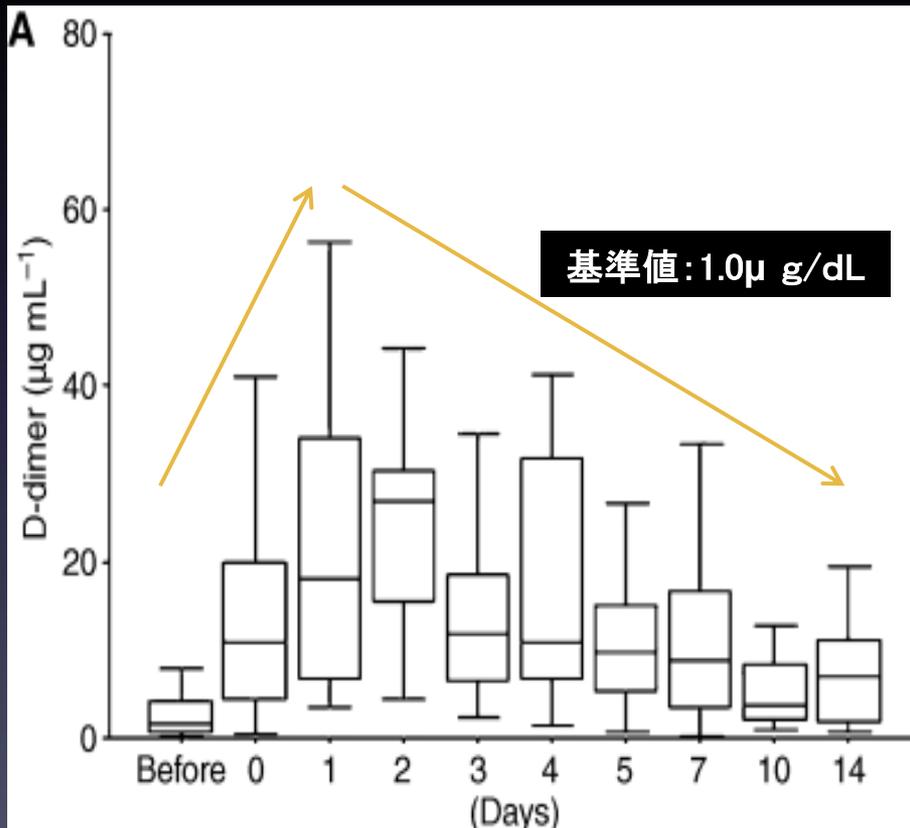
凝固活性化の指標となる分子マーカー



Dダイマー

* DVTの除外診断に有用(血栓否

定) 血栓形成後の二次線溶を反映



有用性

◆DVTの除外診断

欠点

- ・血栓形成直後には十分に増加しない
- ・急性期DVTを見逃す恐れあり
- ・治療後も増加期間が1~2週間と長い

VTE調査の概要（I群臨床研究）

研究目的

- ・当院の**外科手術患者**における静脈血栓塞栓症状況の把握
 - ・ガイドラインに沿った予防介入による効果の検証

調査対象

- ・全身麻酔下管理で**定期・臨時**手術を受ける患者
- ・DVT予防アセスメントシートを記入されている患者
 - ・**高リスク・最高リスク**と評価された患者

VTE調査の概要（I群臨床研究）

研究方法

- ・手術前・術後3日目・5日目のDダイマーの測定
- ・手術3日目のDダイマーが $1.0 = <$ で下肢静脈エコー検査施行
 - ・エコー検査で血栓がある患者をDVT(+)と診断
 - ・入院中に肺塞栓を発症した場合、PTE(+)と診断

結果(I群臨床研究)

| 患者区分 | 症例数 |
|---------------------|-------|
| A:全手術患者 | 1790例 |
| B:定期・臨時手術患者 | 1585例 |
| C:調査対象患者(全身麻酔下) | 1082例 |
| D:最高・高リスク患者 | 299例 |
| E:調査実施患者 | 234例 |
| F:エコー実施患者 | 189例 |
| G:DVT発症数 (全例ヒラメ筋静脈) | 26例 |
| H:DVT発生率 | 13.8% |
| I:PTE発症患者数 | 0例 |

I 群臨床研究からの考察

①DダイマーはDVTの除外診断としかかなりえない。

⇒他の何かをDVT確定診断のマーカーにできないか？

②下肢静脈エコー検査で急性期血栓と慢性期血栓は鑑別可能

⇒術前のエコー検査から手術との関連性を正確に知る。

③VTE発症患者に対する治療方針が不明快

⇒治療指針を確立させるべき。

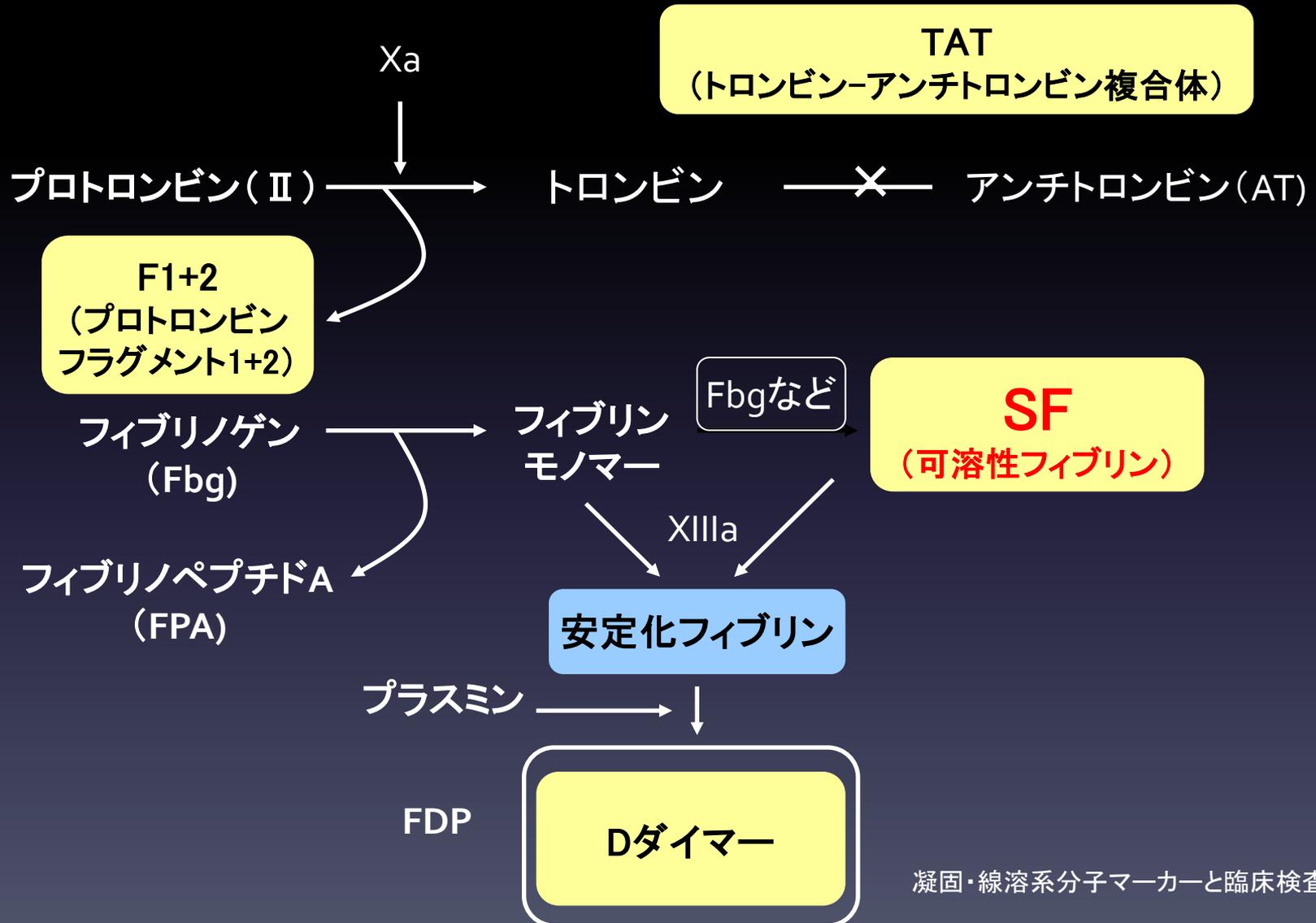


← ハリス
← 日船

VTE予防の取り組み④

- 現況調査とガイドライン作成(2009年～2010年)
- 予防実施状況に関する調査
(2011年1月～2011年2月)
- 前向き研究(I群)(2011年12月～2012年6月)
- 前向き研究(II群)(2012年9月～2013年8月:1年間)

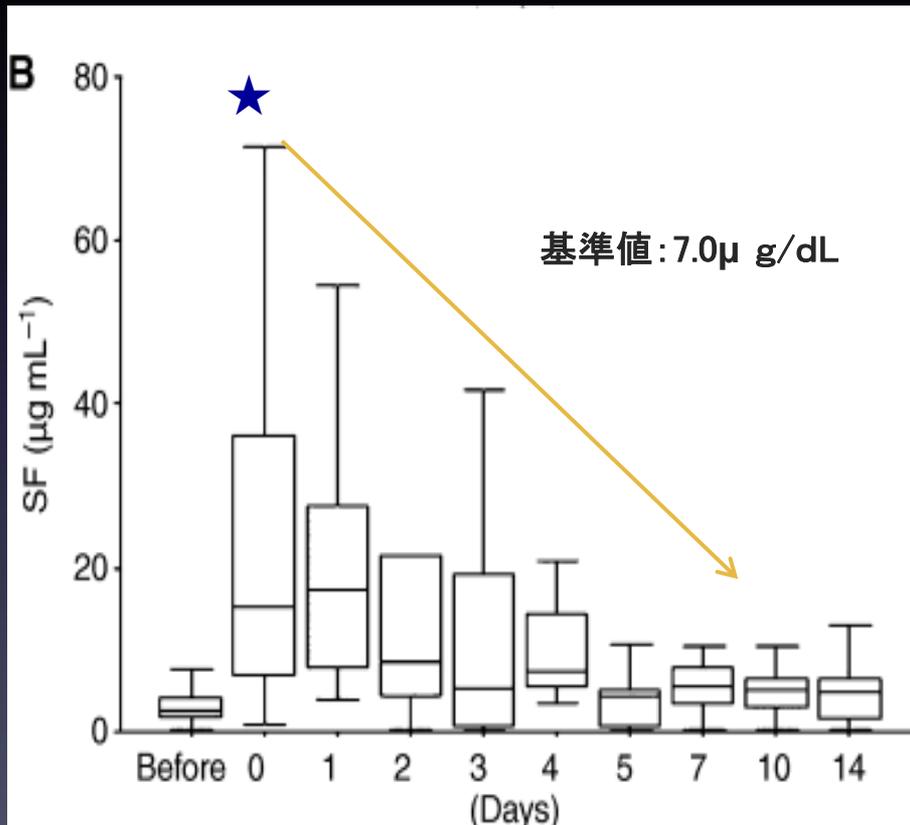
凝固活性化の指標となる分子マーカー



SF(可溶性フィブリン)

* 血栓塞栓症の早期発見・予測・除外

血栓準備状態(凝固亢進状態)を反映



有用性

- ◆急性期血栓症の病態把握
- ◆術後血栓症のモニタリング
- ◆抗凝固療法効果のモニタリング

欠点

- ・血栓形成の1日目がピーク
- ・採血タイミングがポイント!

VTE調査の概要（Ⅱ群臨床研究）

研究目的

- ・可溶性フィブリン(SF)をマーカーとしたDVT確定診断の検討
- ・急性期DVTからPTE発症予防に向けた治療介入の把握

調査対象

- ・全身麻酔下管理で**定期・臨時**手術を受ける患者
- ・消化器外科・整形外科・婦人科・乳腺外科・呼吸器外科の患者
- ・高リスク・最高リスクと評価された患者

VTE調査の概要（Ⅱ群臨床研究）

研究方法

- ・手術前・術後1日目・3日目にDダイマー・SFの採血を実施
 - ・手術前・術後3日目に下肢エコー検査を実施
- ・下肢静脈エコー検査の所見から急性期・慢性期DVTを判断
 - ・DVTの発症を確認した場合、主治医へ報告し治療を推奨
(ヘパリン・ワーファリンを使用した治療方法は事前に院内に周知)
- ・入院期間内でのPTE発症のみをPTE(+)と評価

結果(II群)

| 患者区分 | 症例数 |
|---|--------------------------|
| 全手術患者数 | 2967 |
| 調査対象患者数 | 1686 |
| 最高・高リスク患者数 | 453 (26.9%) |
| 中リスク/低リスク患者数 | 484/749 |
| 調査実施患者数 | 362 |
| DVT発症数 | 62 (17.1%) |
| 急性期DVT (32例:ヒラメ筋静脈, 2例膝窩静脈) | 34 (9.4%) |
| 慢性期DVT | 28 (7.7%) |
| 急性期治療介入 ① ワルファリン (34例中) ② ワルファリン+リクシアナ | 24 (70.6%) 29 (85.2%) |
| 急性期PTE | 1 |
| 同時期の非手術患者のPTE発症数 | 6 |

PTE発症例

- ①80歳，女性，胃体部癌，高リスク。
- ②術前：DVT(+)，術後：DVT(+)，**膝窩静脈**に新たに血栓を認める。
- ③術前：DD 1.4，SF 4.0以下，術後：DD 10.1，SF 19.3，
PTE発症時：DD 28.7。
- ④術前からDVT(+)なので，術後2日目から未分画ヘパリン1万単位/日開始した。6日目からワルファリン開始したが，同日歩行時に右**肺塞栓**が併発した。
- ⑤ヘパリン2万単位/日に増量し，IVCフィルターは留置せず。術後14日目(発症8日目)下肢静脈エコーでわずかのDVTを認めるのみ。ワルファリンのみ継続とした。

結果(I群およびII群)

| 患者区分 | I群 (No.) | II群 (No.) | I+II群 (No.) |
|------------------|-------------|--------------|----------------|
| 全手術患者 | 1790 | 2967 | 4757 |
| 調査対象患者 | 1082 | 1686 | 2768 |
| 最高・高リスク患者 | 299 | 453 | 752 (27.2%) |
| 調査実施患者 | 234 | 362 | 596 |
| DVT発症数 | 26 | 62 | 88 (14.8%) |
| ①急性期(%) | 17 | 34 | 51 (8.6%) |
| ②慢性期(%) | 9 | 28 | 37 (6.2%) |
| 急性期治療介入(51例中) | | | |
| ① ワルファリン | 11 | 24 | 35 (68.6%) |
| ② ワルファリン+リクシアナ | 13 | 29 | 42 (84.0%) |
| 急性期PTE | 0 | 1 | 1 |
| 同時期の非手術患者のPTE発症数 | 1 | 6 | 7 |

DダイマーとSFを使用した除外基準

| | 当初 | 検討後 |
|--------|-------|-------|
| Dダイマー | <1.0 | <3.0 |
| SF | — | <6.0 |
| エコー実施率 | 95.9% | 77.1% |
| 感度 | 100% | 98.4% |
| 特異度 | 5.0% | 27.3% |
| 陽性的中率 | 17.9% | 21.9% |
| 陰性的中率 | 100% | 98.8% |

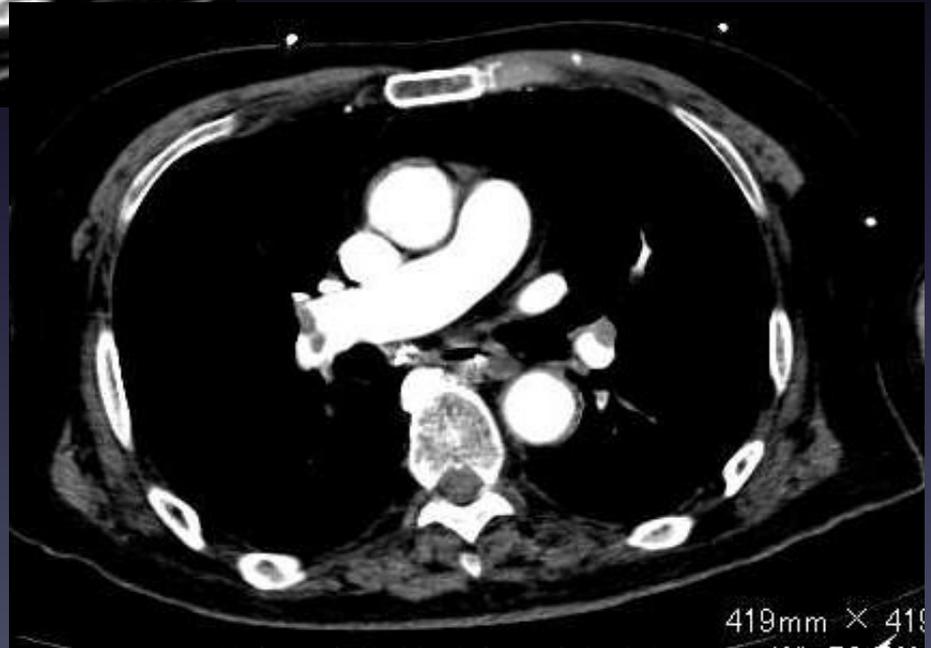
まとめ

- VTEガイドラインを作成し、リスク判定と治療指針を提示した。
- Dダイマー，SF検査および下肢静脈エコー検査の介入により，**早期にDVTを検出**できた。
- DVT陽性症例に対して抗凝固療法を施行し，**PTEの発症を最小限**に抑えることができた。



- 72歳男性
- 2013年8月28日くも膜下出血で発症。
- 当院に搬入され，右中大脳動脈瘤破裂の診断で同日根治術を施行。その後血管れん縮による左片麻痺が出現。リハビリり施行。9月11日水頭症に対してV-Pシャント術施行。

- 9月18日17時, リハビリで歩行訓練の終わり際に, 突然に胸の苦しみを訴え, 立てなくなった。ベッドに戻って血圧を測定したが測定不能であった。脈拍も触れなくなっていた。その後, 心肺停止の状態となりコードブルーが要請された。
- ERに搬送後に挿管施行。血液検査でDダイマーが高値であり, 体幹部造影CTを施行したところ, 肺動脈に血栓を認め, 肺塞栓と診断されとICU管理となった。



肺塞栓症の危険因子

【内科領域における静脈血栓塞栓症の予防】

内科領域における危険因子の強度

| | 基本リスク | 急性リスク |
|---|---|--|
| 低 | 肥満、喫煙歴、下肢静脈留 脱水、ホルモン補充療法 | 人工呼吸器が不要な慢性閉塞性肺疾患の 急性増悪 |
| 中 | 70歳以上の高齢、長期臥床 進行癌、中心静脈カテーテル留置 妊娠、経口避妊薬服用 ネフローゼ症候群 炎症性腸疾患、骨髄増殖性症候群 | 感染症（安静臥床を要する） 人工呼吸器が必要な慢性閉塞性肺疾患 敗血症 心筋梗塞 うっ血性心不全（NYHAⅢ,Ⅳ度） |
| 高 | 静脈塞栓血栓症の既往 血栓性素因 下肢麻痺 | 麻痺を伴う脳卒中 |

血栓性素因：アンチトロンビン欠損症、プロテインC欠損症、プロテインS欠損症、抗リン脂質抗体症候群など

結語

- 2010年にVTEガイドラインを作成し、リスク判定と治療指針を提示した。
- 周術期症例におけるPTEの発症を最小限に抑えることができた。
- 今後は内科領域におけるPTEの発症予防に努めなければならない。

138回 函館動脈硬化懇談会

当院における周術期静脈血栓塞栓症
の前向き研究の成果

ご清聴ありがとうございました