

静脈血栓塞栓症予防のマネジメント

小林 隆夫

要 旨： 静脈血栓塞栓症(VTE)はわが国においては発症頻度が低いと考えられていたが、生活習慣の欧米化や高齢化社会の到来などの理由により、近年発症数は急激に増加している。2004年2月にわが国でもようやくVTE予防ガイドラインが策定されたが、その後4年間にわが国の予防に対する取り組みは著しく進歩し、それに伴いエビデンスたる情報も多く集積されてきた。さらに、欧米で予防の中心となるXa阻害薬や低分子量ヘパリンなどの新しい抗凝固薬も一部疾患で使用可能となった。また、日本麻酔科学会の調査結果から、理学的予防法の限界、抗凝固療法の積極的導入の有用性が示唆されているため、今まさにわが国の予防ガイドラインは改訂の時期にきたといえよう。今後は適切な抗凝固療法の導入によりさらなるVTEの減少が期待される。

(J Jpn Coll Angiol, 2009, 49: 353-358)

Key words: venous thromboembolism, pulmonary thromboembolism, mechanical prophylaxis, anticoagulant therapy

はじめに

肺塞栓症(pulmonary embolism: PE)は、静脈系で形成された塞栓子(血栓, 脂肪, 腫瘍, 空気, 羊水中の胎児成分など)が血流に乗って肺動脈を閉塞し、急性および慢性の肺循環障害を招く病態であるが、その多くは深部静脈血栓症(deep vein thrombosis: DVT)からの血栓遊離によるため肺血栓塞栓症(pulmonary thromboembolism: PTE)をさす場合が多い。これらは合併することも多いので総称して静脈血栓塞栓症(venous thromboembolism: VTE)または静脈血栓症(venous thrombosis: VT)と呼ばれている¹⁾。

VTEはこれまで本邦では比較的稀であるとされていたが、生活習慣の欧米化などに伴い近年急速に増加している。VTEで臨床的に問題となるのは、DVTとそれに起因するPTEである。米国では1年間にDVTは200万人以上、PTEは約60万人発症しているとみられているが、死亡はそのうち約6万人である¹⁾。PTEはDVTの一部に発症する疾患であるが、一度発症するとその症状は重篤であり致命的となるので、早急な対処が必要となる。本稿ではVTE予防のマネジメントを解説する。

静脈血栓塞栓症予防のマネジメント

(1) 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²⁾

VTE, 特にPTEは、欧米では3大循環器疾患に数えられる非常に頻度の高い疾患であり、特に手術後や出産後、骨折後、あるいは急性内科疾患の入院患者に多発して不幸な転帰をとる。一方、わが国においては発生頻度の低い疾患としてこれまで重要視されてこなかったが、生活習慣の欧米化による肥満・糖尿病などの増加や高齢化社会、さらには近年の手術方法の変化や血管カテーテル治療の増加などに伴い、その発生数は急激に増加している。この結果、本症は入院患者の突然死の原因として、医療界ばかりでなく社会的にも非常に注目を集める疾患となっている。DVTはPTEの原因となる疾患であるため、周産期や周術期においては特に注意が必要である。欧米から20年以上遅れて、2004年2月(本編は6月)にわが国でもようやくVTEの予防ガイドラインが策定され、さらに同年4月から「肺血栓塞栓症予防管理料」305点が新設されるに至った。

Table 1 Guidelines for Prophylaxis of Venous Thromboembolism

	Japanese (1st, 2004)	American College of Chest Physicians (ACCP 6th, 2001)
Low Risk	Early mobilization	Early mobilization
Moderate Risk	ES (elastic stocking) or IPC (intermittent pneumatic compression)	ES, IPC, LDH (low-dose unfractionated heparin), or LMWH (low-molecular-weight heparin)
High Risk	IPC or LDH	IPC, LDH, or LMWH
Highest Risk	ES + LDH or IPC + LDH	LMWH, ES + LDH, Vitamin K antagonists, or IPC + LDH

わが国の予防ガイドラインは、欧米の予防ガイドライン³⁾を参考としつつ、日本人の疫学的データもできるだけ多く収集して、その時点で日本人に最も妥当と考えられる予防法が提言された。それによれば、疾患や手術(処置)のリスクレベルを低リスク、中リスク、高リスク、最高リスクの4段階に分類し、おのおのに対応する予防法は**Table 1**²⁾のように推奨された。対象患者の最終的なリスクレベルは、疾患や手術(処置)そのもののリスクの強さに付加的な危険因子(**Table 2**)²⁾を加味して、総合的にリスクの程度を決定する。予防ガイドラインには、一般外科手術、泌尿器科手術、婦人科手術、産科領域、整形外科手術、脳神経外科手術、重度外傷、脊髄損傷、および内科領域に関する予防方法が提唱されている。

1) 早期歩行および積極的な運動

予防の基本となる。臥床を余儀なくされる状況下においては、早期から下肢の自動他動運動やマッサージを行い、早期離床を目指す。

2) 弾性ストッキング (elastic stocking: ES)

中リスクの患者では有意な予防効果を認めるが、高リスク以上の患者では単独使用での効果は弱い。弾性ストッキングが足の形に合わない場合や下肢の手術や病変のためにストッキングが使用できない場合には、弾性包帯の使用を考慮する。入院中は、術前術後はもちろん、リスクが続く限り終日着用する。

3) 間欠的空気圧迫法 (intermittent pneumatic compression: IPC)

高リスクにも有効であり、特に出血のリスクが高い場合に有用である。原則として、周術期では手術前あるいは手術中より装着開始、また外傷や内科疾患では臥床初期より装着を開始し、少なくとも十分な歩行が可能となるまで終日装着する。使用開始時にDVTの存在を否定で

Table 2 Intensity of Additional Risk Factors for Venous Thromboembolism

Degree	Risk factors
Weak	Obesity
	Hormone therapy
	Varicose vein
Moderate	Advanced age
	Prolonged immobilization
	Congestive heart failure
	Respiratory failure
	Malignant disease
	Central venous line
Strong	Chemotherapy
	Sepsis
	History of VTE
	Inherited thrombophilia
	Antiphospholipid syndrome
	Leg paralysis
Leg in a cast	

きない場合、すなわち手術後や長期臥床後から装着する場合には、DVTの有無に配慮し、十分なインフォームド・コンセントの下に使用して、PTEの発生に注意を払う。

4) 低用量未分画ヘパリン (low dose unfractionated heparin: LDH)

8時間もしくは12時間ごとにLDH5,000単位を皮下注射する。高リスクでは単独で有効であり、最高リスクでは理学的予防法と併用して使用する。脊椎麻酔や硬膜外麻酔の前後に使用する場合には、LDH2,500単位皮下注射(8時間ないし12時間ごと)に減量することも選択肢に入れる。開始時期は危険因子の種類や強さによって異なるが、出血の合併症に十分注意し、必要ならば手術後なるべく出血性合併症の危険性が低くなってから開始する。

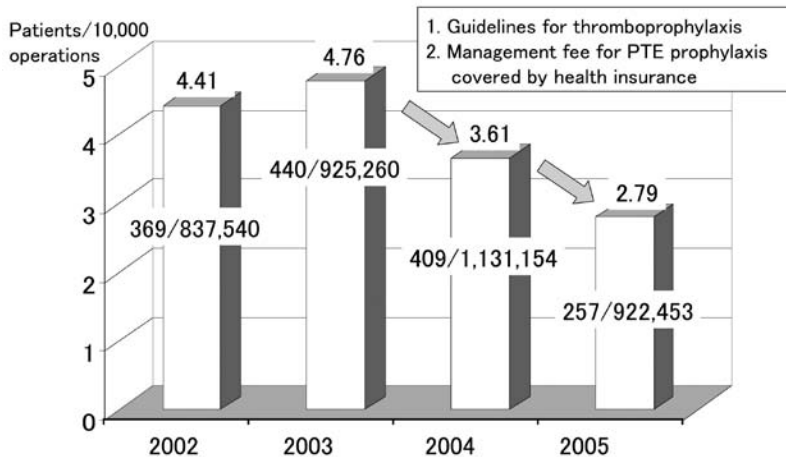


Figure 1 Changes in the Incidences of Perioperative Pulmonary Thromboembolism (PTE) in Japan (2002–2005).

抗凝固療法による予防は、少なくとも十分な歩行が可能となるまで継続する。

5) 用量調節未分画ヘパリン

APTT(活性化部分トロンボプラスチン時間)の正常値上限を目標として未分画ヘパリンの投与量を調節して、抗凝固作用の効果をより確実にする方法である。煩雑な方法ではあるが、最高リスクでは単独使用でも効果がある。

6) 用量調節ワルファリン

初めからワルファリン 5~6mgを毎日1回服用し、数日間かけて治療域に入れ、以後PT-INR(プロトロンビン時間の国際標準化比)が1.5~2.5となるように調節して維持量を服用する方法である。PT-INRのモニタリングを必要とする欠点はあるが、最高リスクにも単独で効果があり、安価で経口薬という利点を有する。

(2) 予防ガイドラインの改訂

周術期PTEの増加を受けて2003年、わが国ではじめて全国的に大規模な周術期PTEの調査が日本麻酔科学会によって行われた。その結果、2002年の対象症例837,540件中369例の症候性PTEが発症し、死亡66例(17.9%)であった。これは手術1万件当たり4.41件の発症(0.044%)となる。なお、発症数が多いのは、整形外科、消化器外科、産婦人科の順であった⁴⁾。この調査は毎年継続されているが、2003年には925,260件中440例(手術1万件当たり4.76件)の発症と増加したものの、2004年には

1,131,154件中409例(手術1万件当たり3.61件)の発症と減少し、そして2005年には922,453件中257例(手術1万件当たり2.79件)とさらに減少した(Fig. 1)^{4~7)}。すなわち、2005年には、2002年および2003年に比し、相対危険度0.62と有意に減少したことになる。この理由は、前述の予防ガイドラインおよび肺血栓栓塞症予防管理料の導入が大きく影響しているものと思われる。

さらに、2002年から2004年の経年的変化のなかで注目すべき点は、周術期PTE症例に実施された予防方法である。すなわち、2002年に比べ「予防なし」は減少し、予防法として「弾性ストッキング」や「IPC」などの理学的予防法は有意に増加した。これは周術期PTE予防対策として理学的予防法が多く取り入れられたことを示唆しているが、むしろ理学的予防法を導入したにもかかわらず依然として周術期PTEを発症している症例が少なくないことを示している。一方、抗凝固療法が実施されていたPTE症例は8%程度に留まり、明らかな増加を認めなかった(Fig. 2)^{4~6)}。以上の結果は、さらなるPTE削減策の一つが抗凝固療法の積極的な導入にあることを示唆している。

VTE予防薬は未分画ヘパリンとワルファリンしかわが国では保険適用されていなかったため、前述の予防ガイドラインではこの2剤が推奨されたが、これら薬剤の至適投与量はきちんとした臨床治験に基づいたものではない。しかし、整形外科下肢手術に対して選択的Xa阻害薬であるフォンダパリヌクスと低分子量ヘパリンである

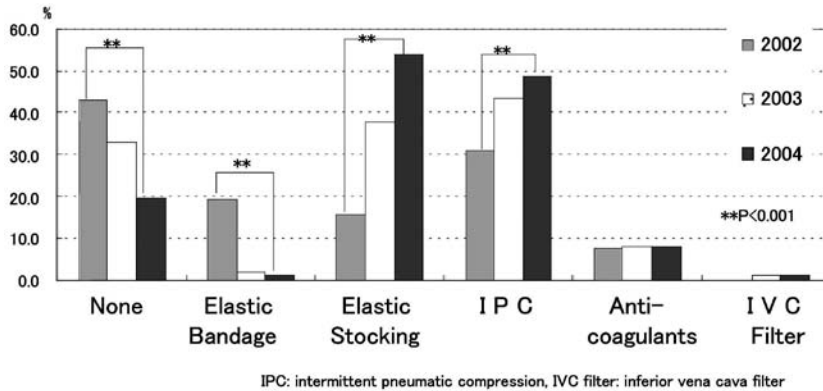


Figure 2 Annual Changes in the Rates of Each Prophylaxis in Cases of Pulmonary Thromboembolism (2002-2004).

エノキサパリンの臨床治験が行われた結果、2007年4月にわが国で初めて日本人のエビデンスに基づいた予防薬剤、フォンダパリクス(アリクストラ®)が「静脈血栓塞栓症の発現リスクの高い下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」の適応で承認され、同年6月に発売された。術後24時間以降に2.5mg(低体重、腎機能低下、高齢、抗凝固薬や消炎鎮痛剤との併用、出血リスクなどにより1.5mgに減少)を1日1回皮下注射する。また、エノキサパリン(クレキサン®)も2008年1月に「股関節全置換術、膝関節全置換術、股関節骨折手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」の適応で承認され、同年4月発売となった。術後24時間以降に2000IUを1日2回皮下注射する(出血リスクなどにより1日1回に減少)。さらに、これら両剤は腹部外科領域悪性腫瘍に対しても臨床治験が行われ、2008年から2009年にかけて両剤とも「静脈血栓塞栓症の発現リスクの高い腹部手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」で適応が拡大された。この適応拡大は悪性腫瘍のみならず、良性疾患や帝王切開でも「高リスク」と判断された場合は適応となる。したがって、今後は予防ガイドラインで推奨されている薬剤以外にフォンダパリクスやエノキサパリンが、高リスク以上の腹部手術後のVTE予防に普及するものと思われる。投与期間としては臨床治験期間の1~2週間程度が推奨されよう。ただし、出血の副作用も報告されているので、リスクとベネフィットを十分に勘案したうえで使用を決定し、投与中の出血の評価および止血対策にも心がけていただきたい。

以上述べてきたように初回予防ガイドラインが公表されてからの4年間にわが国の予防に対する取り組みは著しく進歩し、それに伴いエビデンスたる情報も多く集積されてきた。さらに、欧米で予防の中心となるXa阻害薬や低分子量ヘパリンなど⁸⁾の新しい抗凝固薬も一部疾患で使用可能となった。また、日本麻酔科学会の調査結果から、理学的予防法の限界、抗凝固療法 of 積極的導入の有用性が示唆されているため、今まさにわが国の予防ガイドラインは改訂の時期に來たといえよう。今後は適切な抗凝固療法の導入によりさらなるVTEの減少が期待される。

(3)術前のVTEリスク評価

周術期のVTE予防にとって極めて重要なことは、まず術前スクリーニングである。もし、術前にVTEが発症していることを知らずに手術した場合、PTEが術中に悪化し、術中死亡に至ることが稀にみられるからである。また、術前にDVTがあった場合、IPCをVTE予防として施行する際に血栓を遊離させてPTEを誘発するおそれがあるからである。注意深い臨床症状の観察、パルスオキシメータによる酸素飽和度の測定、超音波検査に加え術前の造影CTが有用であり、D-ダイマー値とともに必要な検査と考えられる。もし、術前からVTEを合併している場合には、手術までできるだけ治療を行い、一時的な大静脈フィルターを留置したうえで手術に臨むべきである。

入院時や術前にVTEのリスク評価を常に行い、医療従事者はもとより手術を受ける患者自身に自らのVTEリスクを認識してもらい、手術に際してはエコノミークラス

症候群と同様なVTEが起りうること、さらにその予防および初発症状とはどのようなものであるかを患者に十分説明することが大切である。そして、十分に納得したうえで適切な予防方法を実施するが、どんなに予防しても現在の予防方法ではPTEの発症をゼロにすることはできない。仮にPTEが発症したとしても、早期発見・早期治療に努めれば救命可能であるため、院内リスクマネジメント体制を日頃から整えておくことも重要である。

おわりに

VTEはこれまで本邦では比較的稀であるとされていたが、生活習慣の欧米化などに伴い近年急速に増加し、その発症頻度は欧米に近づいている。そしてわが国でもさまざまな領域においてエビデンスが集積してきたが、ますます理学的予防法の限界、抗凝固療法の積極的導入の必要性が重要な案件となってきた。この流れのなかで2007年から2009年にかけて選択的Xa阻害薬であるフォンダパリヌクスと低分子量ヘパリンであるエノキサパリンが整形外科領域と腹部手術で認可された。今まさにわが国の予防ガイドラインは改訂の時期に来たといえよう。今後新薬が予防ガイドラインに盛り込まれ、わが国のVTE予防対策も欧米に匹敵するものになると期待されるが、どんなに予防してもVTEの発症をゼロにすることはできない。仮にPTEが発症したとしても、早期発見・早期治療に努めれば救命可能であるため、院内リスクマネジメント体制を日頃から整えておくことも大切である。

文 献

- 1) 小林隆夫 編著：静脈血栓塞栓症ガイドブック。中外医学社，東京，2006。
- 2) 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：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。メディカルフロントインターナショナルリミテッド，東京，2004，1-96。
- 3) Geerts WH, Heit JA, Clagett GP et al: Prevention of venous thromboembolism. *Chest*, 2001, **119** (1 Suppl): 132S-175S.
- 4) 黒岩政之，古家 仁，瀬尾憲正 他：本邦における周術期肺塞栓症の発症頻度とその特徴 -2002年度周術期肺血栓塞栓症発症調査報告-(社)日本麻酔科学会肺塞栓症研究ワーキンググループ報告-。麻酔，2004; **53**: 454-463。
- 5) 黒岩政之，古家 仁，瀬尾憲正 他：2003年周術期肺血栓塞栓症発症アンケート調査結果からみた本邦における発症頻度とその特徴-(社)日本麻酔科学会肺塞栓症研究ワーキンググループ報告-。麻酔，2005, **54**: 822-828。
- 6) 黒岩政之，古家 仁，瀬尾憲正 他：2004年周術期肺塞栓症発症調査結果からみた本邦における周術期肺血栓塞栓症発症頻度とその特徴-(社)日本麻酔科学会肺塞栓症研究ワーキンググループ報告-。麻酔，2006, **55**: 1031-1038。
- 7) 黒岩政之：日本麻酔科学会周術期肺血栓塞栓症調査結果からの知見・教訓。麻酔，2007, **56**: 760-768。
- 8) Geerts WH, Pineo GF, Heit JA et al: Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004, **126** (3 Suppl): 338S-400S.

Management of Thromboprophylaxis for Venous Thromboembolism

Takao Kobayashi

Hamamatsu Medical Center, Shizuoka, Japan

Key words: venous thromboembolism, pulmonary thromboembolism, mechanical prophylaxis, anticoagulant therapy

Recently in Japan, venous thromboembolism (VTE) [deep vein thrombosis (DVT)/pulmonary thromboembolism (PTE)] has increased with the Westernization of eating habits and the aging of society. In the West, prophylactic guidelines have been discussed for many years, and, unfortunately, Japan falls far behind the West in this area. Therefore, the necessity of thromboprophylaxis in the Japanese population should be emphasized based on reliable VTE studies in Japan. We developed Japanese Guidelines for VTE prophylaxis based on the 6th ACCP guidelines in 2004. The incidence of perioperative PTE in Japan has been investigated by the Japanese Society of Anesthesiologists since 2002. The rate of perioperative PTE was estimated to be 4.41 per 10,000 operations in 2002, and 4.76 in 2003. However, it decreased to 3.61 immediately after the guidelines for thromboprophylaxis were issued and the management fee for PTE prophylaxis was covered by health insurance in April 2004. Furthermore, it decreased markedly in 2005. However, mechanical prophylaxis is not sufficient to prevent PTE, and advanced prophylaxis by anticoagulants, such as low-molecular-weight heparin/selective Xa inhibitor along with unfractionated heparin (UFH)/vitamin K antagonists (VKA) will be essential. The advanced revised guidelines for VTE prophylaxis based on our clinical evidence will be established in the near future.

(J Jpn Coll Angiol, 2009, **49**: 353–358)