

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）における

血栓症予防および抗凝固療法の診療指針

2022年6月13日版（Version 4.0）

日本静脈学会
肺塞栓症研究会
日本血管外科学会
日本脈管学会
日本循環器学会

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、静脈血栓塞栓症（VTE）を含めた血栓症を高頻度に合併する事が報告され、海外ではその対応を含めて大きな注目が集まっている¹⁾。初期の剖検例では12名中7名に深部静脈血栓症（DVT）、12名中4名に肺塞栓症（PE）を認め、さらにそれらが直接的な死因と判定され、その後も入院患者の4.4%、重症患者で日本の8.3-31%と高い頻度でのVTEが報告された²⁻⁵⁾。42の研究における8,271症例の解析では、VTEの発症率はすべての症例では21%、一般病棟の症例では発症率は5%、ICU症例では31%と報告された⁶⁾。その後のメタアナリシスでは中枢型DVTは6.2%、亜区域単独を除いたPEは5.5%と報告されている⁷⁾。海外では、もともとVTEの頻度が高く、重症呼吸不全、心不全、集中治療患者には予防的に抗凝固療法を実施しており⁸⁾、COVID-19に対しては同様の指針に加え、強度の強い抗凝固療法も議論されている^{1,9,10,11)}。一方で、日本ではもともと呼吸器疾患、重症感染症は血栓症の中等度リスクとされ、積極的に抗凝固療法は施行されておらず、間欠的空気圧迫法や弾性ストッキングなどの理学療法が中心であった¹²⁾。これは、理学療法を中心とした予防方法でも、術後患者のようにVTEが問題となる事が少なく、また日本人などアジア人では、抗凝固療法での出血リスクが高いことが背景にあった¹³⁾。

COVID-19の感染状況、死亡率は海外と日本では大きく異なっており、医療システムなど社会的要因の他に、人種差も議論されている。このため、COVID-19における血栓症も海外と状況が異なっている可能性がある。日本静脈学会・肺塞栓症研究会合同のアンケート調査では、COVID-19症例1,243例中、VTEを発症した症例数7例（0.6%）、PEを発症した症例数5例（0.4%）と海外に比して発症は低かった^{14,15)}。一方で、VTEの発症症例は、全て重症COVID-19症例で、発症例は肥満例が多く、ICU退室後の発症も多いなどいくつかの特徴も示唆された¹⁶⁾。厚生労働省研究班・日本血栓止血学会・日本動脈硬化学会の調査では、全体の5,687症例中、動脈血栓症を含め血栓症は105例で1.9%と低かったが、重症例では13%と高かった。VTEではDVTが41例（全体の0.7%）、PEが29例（全体の

0.5%、ただし重複あり)であり、この調査でも VTE 発症は全体で低く、かつ、重症患者に多いという結果が同様に示された^{17,18)}。また、これらの報告例では画像診断が必須でないため VTE が診断されていない例があると考えられ、造影 CT を撮影した症例の検討が行われたが、造影 CT 施行率は 3.6%とやはり低く、CT 撮影例での検討でも発症例は肥満、人工呼吸器例が多かった。また、PE はすべて非広範型 PE であった¹⁹⁾。さらには、日本の入院患者の 628 例の検討でも、同様に血栓塞栓症の発症は全体で 2.9%と低く (PE は 1.8%)、ICU に入室した重症患者では 14%と比較的高かった²⁰⁾。同研究での血栓症予防のための抗凝固療法の使用率は全体で 10%、重症患者では 32%と低かった。大学病院の入院患者を対象とした 516 名の検討では 32 人の患者に血栓症が発症しており、その内訳は VTE 22 例 (4.3%)、動脈血栓症 20 例 (3.9%) であった。COVID-19 重症例では血栓症は 13%に発生しており、発症には入院時 D-dimer 高値、フェリチン値が関連した。また COVID-19 が発生して以来の血栓症発症率は経時的に減少していた²¹⁾。わが国の最新の COVID-19 と血栓症の調査である CLOT-COVID 研究は 2021 年 4 月から 2021 年 9 月までの日本の 16 施設での COVID-19 の連続入院患者を登録した多施設コホート研究である。COVID-19 の 2894 人の患者のうち、1245 人 (43%) が予防のための抗凝固療法を受け、軽症・中等症 I の COVID-19 では 9.8%、中等症 II の COVID-19 では 61%、重症の COVID-19 では 97%であった。入院中、55 人 (1.9%) が血栓症 (VTE が血栓症中の 71%) を発症し、血栓症の発生率は、COVID-19 の重症度に応じて、軽症・中等症 I の COVID-19 で 0.2%、中等症 II の COVID-19 で 1.4%、重症の COVID-19 で 9.5%と増加した。また入院時 D-dimer 高値、性別が男性であることは血栓症発症のリスクであった^{22,23,24)}。また、日本の COVID-19 の入院患者における抗凝固療法を含めた血栓症予防対応は施設により異なっていることも明らかとなった^{14,17,22)}。VTE と診断された症例の割合は諸外国から報告されている割合と比較すると全体で低率であるが、重症例ではある程度の発症があったものの、死因になる VTE 症例は日本静脈学会・肺塞栓症研究会合同調査、その後の約半数の入院患者に予防的抗凝固療法が行われていた CLOT-COVID 研究ではみられなかった^{14,15,22)}。

現在、厚生労働省より「新型コロナウイルス感染症 診療の手引き」が発表され、「重症感染症および呼吸不全は、深部静脈血栓症の中等度リスク因子である。さらに、COVID-19 患者においては、サイトカインストームや血管内皮障害などにより凝固亢進および線溶抑制が合併していると推定される。」、「肺塞栓症や急性期脳卒中などの血栓塞栓症が報告され、高い致死率との関連が指摘されている。」、「肥満、不動、D ダイマーが正常上限の 3~4 倍以上を超えるような場合には、ヘパリン (低分子ヘパリンは適応外使用) などによる抗凝固療法が推奨される。未分画ヘパリンの予防投与量は確立していないが、低用量 (10,000 単位/日程度) が用いられる。適宜、APTT や血小板数を測定する。」と記載されている²⁵⁾。

抗凝固療法の用量には予防用量と治療用量があり、高用量の治療用量抗凝固療法の有用性のエビデンスがなく以前は各ガイドラインも治療用量の使用を推奨してないため、Ver2.0

以降では治療用量抗凝固療法の記載をしなかった^{1,26,27)}。ただし、ヘパリン投与は血栓症予防だけでなく幅広い抗炎症作用、微小血栓症の予防で重症化を抑制するという側面も指摘され、最近では死亡リスク、重症化リスクの点からも検討されている。当初より観察研究では予防用量ヘパリンに対してより強度の強い治療用量のヘパリンが予後を改善するとの報告があったが²⁸⁾、2021年以降続々と RCT の結果が報告されてきている。まず、重症 COVID-19 で中間量のヘパリンは予防用量のヘパリンを上回る利益はない²⁹⁾、中等症から重症 COVID-19 にリバーロキサバンを含んだ治療用量の抗凝固療法は予防用量のヘパリンを上回る利益はない³⁰⁾とより強度の強い抗凝固療法に否定的な報告が続いた。その後、治療用量ヘパリンを用いた RCT を統合した大規模研究では、非重症者（中等症）の入院患者に治療用量ヘパリンを用いると、予防用量のヘパリンと比べて重症化がなく退院する患者数を増加させる事ができたと有用性を示唆する報告がされた³¹⁾。一方で、同研究の中で重症患者を対象とした解析では、治療用量のヘパリンは予防用量のヘパリンを上回る利益を認めなかったという重症度に応じて相反する結果が報告された³²⁾。しかしながら、本研究では出血合併症の多いアジア人は少数しか登録されておらず、同研究で使用された薬剤の大半は日本では保険上認可されていない治療量低分子ヘパリンによる検討であった。さらに、ほぼ中等症 II に該当する患者で D-dimer 上昇がある患者の 2 つの RCT (RAPID trial, HEP-COVID) が施行され、治療用量ヘパリンが死亡を少なくすることが示された^{33,34)}。ただし、これらの研究では D-dimer 高値患者が対象であり、また出血高リスク患者は除外されており、一部の患者での結果であった。例えば HEP-COVID 研究では、11649 名の COVID-19 患者で治療用量の RCT に組み込まれたのは僅か 257 名であった。また同様のプロトコルで有意差が出なかった研究も発表されている³⁵⁾。

以上の結果から米国の National Institutes of Health は RCT の結果を基に出血リスクのない中等症の患者に治療用量ヘパリンの短期治療を慎重に弱く推奨している。この理由は、有用性があるとの結果が出た RCT は中等症患者の全例でなく、D-dimer 高値例かつ出血リスクの高い患者を除外しており、治療用量はごく一部の患者にしか使用されていないこと、対象となる患者条件、有用性を示すエンドポイントが研究によって異なっていたことによる。また COVID-19 重症患者に治療用量は推奨していない¹⁰⁾。アメリカ血液学会は中等症患者に、出血リスク、血栓リスクの個別評価のうえ、治療的抗凝固療法を同様に弱く推奨している¹¹⁾。日本集中治療医学会では日本版敗血症診療ガイドライン 2020 (J-SSCG2020) 特別編 COVID-19 薬物療法に関する Rapid/Living recommendations 第 4.3 版にて抗凝固療法についての海外のエビデンスのまとめを行い、「酸素投与／入院加療を必要とする中等症患者に治療投与量の抗凝固療法を行うことを弱く推奨する (GRADE 2C)」としている³⁶⁾。

今回、COVID-19 中等症 II での抗凝固療法の推奨は、Ver.3.0 に引き続き予防用量ヘパリンの推奨のままとした。これは、抗凝固剤の用量、種類については、依然として相反するデータが出ていること、日本人は血栓症リスクの低い出血合併症が多いこと、日本で認可されている未分画ヘパリンの治療用量での使用は頻回の採血、ヘパリン量調節が必要となり

医療者に負担が極めて大きいことを考慮した結果である。一方では、COVID-19 感染が流行し始めた初期は抗凝固療法の使用は血栓症予防に焦点が当たっていたが、現在では血栓症抑制だけでなく COVID-19 の予後改善の視点からも投与されている。COVID-19 中等症 II 患者、D-dimer 高値患者、病状が悪化して重症化リスクが高い症例でかつ低出血リスク患者には、治療用量の未分画ヘパリンを担当医師の臨床判断にて個々の症例で使用する事を否定するものではない。ただし、COVID-19 において治療用量の抗凝固療法は予防用量の治療に比較し出血性合併症が多いとの報告も海外であり本邦でも同様である可能性が高く、最終的にはリスクとベネフィットのバランスで臨床上に治療方針を決定すべきと考えられる³⁷⁾。

また、VTE 予防の基本は理学療法であるものの、抗凝固療法実施中の弾性ストッキング・間欠的空気圧迫法の有用性には否定的な知見もある^{38,39,40)}。理学療法を施行するための医療関係者の感染リスク上昇の危惧があるため、Ver2.0 から抗凝固療法使用下の理学療法は必須としないこととしている。なお、軽症者、中等症 I 患者に対する弾性ストッキングの着用法のビデオを日本静脈学会ホームページに掲載している⁴¹⁾。また、増加している自宅療養や宿泊療養の軽症、中等症患者の治療に対応するため、下肢の運動と脱水の防止の啓発を行っており、その内容が追加されている。DVT 予防のための簡便な下肢運動の方法もホームページ上で、図・ビデオで解説している⁴²⁾。

以上から、診療現場により理解しやすい具体的な参考指針として改訂された「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）における血栓症予防の診療指針 Version 4.0 版」を提案する。また、今後エビデンスの追加により改訂を行うので、常に最新版を参考にしていきたい (<https://js-phlebology.jp/?cat=35>、<http://www.ja-sper.org/ja/>)。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）における

血栓症予防および抗凝固療法の診療指針

2022年6月13日版（Version 4.0）

「軽症」

抗凝固療法は不要とし、脱水の予防、理学療法（離床、下肢運動、弾性ストッキング）を中心とする治療を推奨する。なお、理学療法は「軽症」「中等症 I」「中等症 II」「重症」を問わず、VTE 予防の基本である。

- * 静脈血栓塞栓症の既往、先天性凝固異常症など他のリスクがある患者には別途検討する。
- * 弾性ストッキング着用施行は、医師や看護師による適正な指導のもとに行う。
- * 自宅療養、宿泊療養の場合には脱水の予防と下肢運動を推奨する。
- * なお重症化した場合は以下の重症度に準じて管理する。

「中等症 I」（呼吸困難、肺炎所見）

抗凝固療法は不要とし、脱水の予防、理学療法（離床、下肢運動、弾性ストッキング、間欠的空気圧迫法）を中心とする治療を推奨する。中等症 I で入院し、行動が制限されている場合は、間欠的空気圧迫法も考慮する。

- * 静脈血栓塞栓症の既往、先天性凝固異常症など他のリスクある患者には別途検討する。
- * 弾性ストッキング着用や間欠的空気圧迫法施行は、医師や看護師による適正な指導のもとに行う。
- * 自宅療養、宿泊療養の場合には脱水の予防と下肢運動を推奨する。

「中等症 II」（酸素投与が必要）

未分画ヘパリンの使用を推奨する。基本的には予防用量である低用量未分画ヘパリンを使用する（APTT 測定による用量調節は必要としない）。抗凝固療法実施中の理学療法併用は必須ではない。特に D ダイマー高値例（正常上限の 3~4 倍以上、必要に応じて継続的に測定）、男性などはハイリスクで、また不動や肥満もリスクとなる。

- * 持続点滴症例では、行動が制限され不動となっている可能性が高く疼痛を考慮し、ヘパリンナトリウム（10,000 単位/日あるいは 200 単位/kg/日）の持続点滴静注を推奨する。それ以外の患者には、不動にならないように配慮し、ヘパリンカルシウム（5,000 単位）皮下注射 1 日 2 回（10,000 単位/日）を推奨する。
- * 予防用量による未分画ヘパリン投与は APTT 測定による用量調節を必要としないが、APTT の過剰延長がないか、血小板減少がないか適宜採血検査が必要である。
- * COVID-19 中等症 II 患者、D-dimer 高値患者、病状が悪化して重症化リスクが高い症例でかつ低出血リスク患者には、治療量の未分画ヘパリンを担当医師の臨床判断にて個々の症例で使用する事を否定するものではない。出血リスクが予防用量より高いことに留意する。

*治療用量の高用量である用量調節未分画ヘパリン投与では連日採血を行い、APTT を延長させ正常の1.5-2.5 倍とする。通常は持続点滴静注を推奨する。

*出血リスクが高い場合は、理学療法（弾性ストッキング、間欠的空気圧迫法）のみを行う。

「重症」(ICU 管理あるいは人工呼吸器)

未分画ヘパリンの使用を推奨する。投与量は基本的には治療用量の抗凝固療法は推奨せず、予防用量である低用量未分画ヘパリンとする。抗凝固療法使用中の理学療法併用は必須ではない。特に D ダイマー高値例（正常上限の3~4 倍以上、必要に応じて継続的に測定）、男性などはハイリスクで、また不動や肥満もリスクとなる。

*予防用量である低用量未分画ヘパリン投与では APTT 測定による用量調節を必要としないが、APTT の過剰延長がないか、血小板減少がないか適宜採血検査が必要である。

*出血リスクが高い場合は、理学療法（弾性ストッキング、間欠的空気圧迫法）のみを行う。

1. 重症度分類（医療従事者が評価する基準）

重症度	酸素飽和度	臨床状態	診療のポイント
軽 症	SpO ₂ ≥ 96%	呼吸器症状なし or 咳のみで呼吸困難なし いずれの場合であっても肺炎所見を認めない	<ul style="list-style-type: none">・多くが自然軽快するが、急速に病状が進行することもある・リスク因子のある患者は原則として入院勧告の対象となる
中等症Ⅰ 呼吸不全なし	93% < SpO ₂ < 96%	呼吸困難, 肺炎所見	<ul style="list-style-type: none">・入院の上で慎重に観察・低酸素血症があっても呼吸困難を訴えないことがある・患者の不安に対処することも重要
中等症Ⅱ 呼吸不全あり	SpO ₂ ≤ 93%	酸素投与が必要	<ul style="list-style-type: none">・呼吸不全の原因を推定・高度な医療を行える施設へ転院を検討
重 症		ICU に入室 or 人工呼吸器が必要	<ul style="list-style-type: none">・人工呼吸器管理に基づく重症肺炎の2分類（L型, H型）が提唱・L型：肺はやわらかく、換気量が増加・H型：肺水腫で、ECMOの導入を検討・L型からH型への移行は判定が困難

(文献 25 より抜粋)

ご意見、お問い合わせ先

日本での新型コロナウイルス感染症（COVID-19）とVTEの実態調査タスクフォース

(日本静脈学会, 肺塞栓症研究会)

ispsecretary@gmail.com

京都大学 山下 侑吾

横浜南共済病院 孟 真

桑名市総合医療センター 山田 典一

浜松医療センター 小林隆夫

文献

1. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, et al. Subcommittee on Perioperative, Critical Care Thrombosis, Haemostasis of the Scientific, Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Aug;18(8):1859-1865.
2. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al. Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020 Jul;191:9-14.
3. Cui S, Chen S, Li X, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020 Jun;18(6):1421-1424.
4. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020 Jul;191:145-147.
5. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020;173:268-277.
6. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, et al. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2020 Dec;29:100639.
7. Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, et al. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2021;159(3):1182-1196.
8. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e195S-e226S.
9. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, et al. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol*. 2020 Jun;189(5):846-847.
10. NIH Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/section/section_100.pdf?msckid=e7046af8ceb911ecb34656ef2a13b711
11. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, Angchaisuksiri P, Blair C, Dane K, DeSancho MT, Diuguid DL, Griffin DO, Kahn SR, Klok FA, Lee AI, Neumann I, Pai A, Righini M,

Sanfilippo K, Siegal DM, Skara M, Terrell DR, Touri K, Akl EA, Al Jabiri RN, Al Jabiri YN, Barbara AM, Bognanni A, Boulos M, Brignardello-Petersen R, Charide R, Colunga-Lozano LE, Dearness KL, Darzi AJ, Hussein H, Karam SG, Mansour R, Morgano GP, Morsi RZ, Muti-Schünemann G, Nadim MK, Philip BA, Qiu Y, Benitez YR, Stevens A, Solo K, Wiercioch W, Mustafa RA, Schünemann HJ. American Society of Hematology living guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19: January 2022 update on the use of therapeutic-intensity anticoagulation in acutely ill patients. *Blood Adv.* 2022 May 3: bloodadvances.2022007561. doi: 10.1182/bloodadvances.2022007561. Epub ahead of print. PMID: 35503027; PMCID: PMC9068240.

12. 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（2017年改訂版） https://j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2017_ito_h.pdf
13. Chiang CE, Wang KL, Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation: an Asian perspective. *Thromb Haemost.* 2014;111:789-797.
- 14 「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）と静脈血栓塞栓症」の緊急のアンケート結果について - 日本静脈学会 <https://js-phlebology.jp/?cat=35>
- 15 Yamashita Y, Yamada N, Mo M. The Primary Prevention of Venous Thromboembolism in Patients with COVID-19 in Japan: Current Status and Future Perspective. *Ann Vasc Dis.* 2021 Mar 25;14(1):1-4.
- 16 Yamashita Y, Hara N, Obana M, Ikeda S, Furuichi M, Ishiguro S, Iwai T, Kobayashi T, Mo M, Yamada N. Clinical Features of Venous Thromboembolism in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Japan - A Case Series Study. *Circ J.* 2021 Feb 25;85(3):309-313.
- 17 COVID-19 関連血栓症アンケート調査結果報告、厚生労働省難治性疾患政策研究事業「血液凝固異常症等に関する研究」班 <http://www.jsth.org/wordpress/wp-content/uploads/2020/12/COVID-19%E9%96%A2%E9%80%A3%E8%A1%80%E6%A0%93%E7%97%87%E3%82%A2%E3%83%B3%E3%82%B1%E3%83%BC%E3%83%88%E5%A0%B1%E5%91%8A%E6%9B%B8%E3%83%9B%E3%83%BC%E3%83%A0%E3%83%9A%E3%83%BC%E3%82%B8%E6%8E%B2%E8%BC%89%E7%89%88.pdf>
- 18 Horiuchi H, Morishita E, Urano T, Yokoyama K; Questionnaire-survey Joint Team on The COVID-19-related thrombosis. COVID-19-Related Thrombosis in Japan: Final Report of a Questionnaire-Based Survey in 2020. *J Atheroscler Thromb.* 2021;28(4):406-416.
- 19 Yamashita Y, Maruyama Y, Satokawa H, et al. Incidence and Clinical Features of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019

- (COVID-19) in Japan [published online ahead of print, 2021 May 20]. *Circ J*. 2021;10.1253/circj.CJ-21-0169. doi:10.1253/circj.CJ-21-0169
- 20 Fujiwara S, Nakajima M, Kaszynski RH, et al. Prevalence of thromboembolic events and status of prophylactic anticoagulant therapy in hospitalized patients with COVID-19 in Japan. *J Infect Chemother*. 2021;27(6):869-875.
- 21 Oba S, Hosoya T, Amamiya M, Mitsumura T, Kawata D, Sasaki H, Kamiya M, Yamamoto A, Ando T, Shimada S, Shirai T, Okamoto T, Tateishi T, Endo A, Aiboshi J, Nosaka N, Yamanouchi H, Ugawa T, Nagaoka E, Oi K, Tao S, Maejima Y, Tanaka Y, Tanimoto K, Takeuchi H, Tohda S, Hirakawa A, Sasano T, Arai H, Otomo Y, Miyazaki Y, Yasuda S. Arterial and Venous Thrombosis Complicated in COVID-19: A Retrospective Single Center Analysis in Japan. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Nov 19;8:767074. doi: 10.3389/fcvm.2021.767074. PMID: 34869681; PMCID: PMC8639692.
- 22 Nishimoto Y, Yachi S, Takeyama M, Tsujino I, Nakamura J, Yamamoto N, Nakata H, Ikeda S, Umetsu M, Aikawa S, Hayashi H, Satokawa H, Okuno Y, Iwata E, Ogihara Y, Ikeda N, Kondo A, Iwai T, Yamada N, Ogawa T, Kobayashi T, Mo M, Yamashita Y; CLOT-COVID Study Investigators. The current status of thrombosis and anticoagulation therapy in patients with COVID-19 in Japan: From the CLOT-COVID study. *J Cardiol*. 2022 Apr 5:S0914-5087(22)00075-2. doi: 10.1016/j.jjcc.2022.03.015. Epub ahead of print. PMID: 35430141; PMCID: PMC8979768.
- 23 Yamashita Y, Yachi S, Takeyama M, Nishimoto Y, Tsujino I, Nakamura J, Yamamoto N, Nakata H, Ikeda S, Umetsu M, Aikawa S, Hayashi H, Satokawa H, Okuno Y, Iwata E, Ogihara Y, Ikeda N, Kondo A, Iwai T, Yamada N, Ogawa T, Kobayashi T, Mo M; CLOT-COVID Study Investigators. Influence of sex on development of thrombosis in patients with COVID-19: From the CLOT-COVID study. *Thromb Res*. 2022 May;213:173-178. doi: 10.1016/j.thromres.2022.03.023. Epub 2022 Mar 31. PMID: 35390553; PMCID: PMC8970622.
- 24 Ikeda N, Yachi S, Takeyama M, Nishimoto Y, Tsujino I, Nakamura J, Yamamoto N, Nakata H, Ikeda S, Umetsu M, Aikawa S, Hayashi H, Satokawa H, Okuno Y, Iwata E, Ogihara Y, Kondo A, Iwai T, Yamada N, Ogawa T, Kobayashi T, Mo M, Yamashita Y, D-Dimer Values and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19 in Japan – From the CLOT-COVID Study –, *Circulation Reports*, advpub 2022/03/31, https://www.jstage.jst.go.jp/article/circrep/advpub/0/advpub_CR-22-0022/_pdf/char/ja
- 25 厚生労働省「新型コロナウイルス感染症 診療の手引き 第 7.2 版」

<https://www.mhlw.go.jp/content/000936655.pdf>

- 26 Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2020 Sep;158(3):1143-1163.
- 27 Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, et al. American Society of Hematology living guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19: May 2021 update on the use of intermediate intensity anticoagulation in critically ill patients [published online ahead of print, 2021 Sep 2]. *Blood Adv*. 2021;bloodadvances.2021005493.
- 28 Lavinio A, Ercole A, Battaglini D, et al. Safety profile of enhanced thromboprophylaxis strategies for critically ill COVID-19 patients during the first wave of the pandemic: observational report from 28 European intensive care units. *Crit Care*. 2021;25(1):155.
- 29 INSPIRATION Investigators, Sadeghipour P, Talasaz AH, et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(16):1620-1630.
- 30 Lopes RD, de Barros E Silva PGM, Furtado RHM, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10291):2253-2263.
- 31 ATTACC Investigators; ACTIV-4a Investigators; REMAP-CAP Investigators, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385(9):790-802.
- 32 REMAP-CAP Investigators; ACTIV-4a Investigators; ATTACC Investigators, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;385(9):777-789.
- 33 Sholzberg M, Tang GH, Rahhal H, et al. Effectiveness of therapeutic heparin versus prophylactic heparin on death, mechanical ventilation, or intensive care unit admission in moderately ill patients with covid-19 admitted to hospital: RAPID randomised clinical trial. *BMJ*. 2021;375:n2400.
- 34 Spyropoulos AC, Goldin M, Giannis D, et al. Efficacy and safety of therapeutic-dose heparin vs standard prophylactic or intermediate-dose heparins for thromboprophylaxis in high-risk hospitalized patients with COVID-19: the HEP-COVID randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2021;181(12):1612-1620.

- 35 Marcos-Jubilar M, Carmona-Torre F, Vidal R, et al. Therapeutic versus prophylactic bemiparin in hospitalized patients with nonsevere COVID-19 pneumonia (BEMICOP study): an open-label, multicenter, randomized, controlled trial. *Thromb Haemost.* 2021 Oct 12.
- 36 日本集中治療医学会 日本版敗血症診療ガイドライン 2020 (J-SSCG2020) 特別編 COVID-19 薬物療法に関する Rapid/Living recommendations 第 4.3 版 https://www.jsicm.org/news/upload/J-SSCG2020_COVID-19_1_ver.4.3.0.pdf
- 37 Musoke N, Lo KB, Albano J, Peterson E, Bhargav R, Gul F, DeJoy R 3rd, Salacup G, Pelayo J, Tipparaju P, Azmaiparashvili Z, Patarroyo-Aponte G, Rangaswami J. Anticoagulation and bleeding risk in patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020 Dec;196:227-230. doi: 10.1016/j.thromres.2020.08.035. Epub 2020 Aug 24. PMID: 32916565; PMCID: PMC7444469.
- 38 Shalhoub J, Lawton R, Hudson J, et al. GAPS trial investigators. Graduated compression stockings as adjuvant to pharmaco-thromboprophylaxis in elective surgical patients (GAPS study): randomised controlled trial. *BMJ.* 2020 May 13;369:m1309.
- 39 Suna K, Herrmann E, Kröger K, et al. Graduated compression stockings in the prevention of postoperative pulmonary embolism. A propensity-matched retrospective case-control study of 24 273 patients. *Ann Med Surg (Lond).* 2020 Jun 30;56:203-210.
- 40 Arabi YM, Al-Hameed F, Burns KEA, et al.; Saudi Critical Care Trials Group. Adjunctive Intermittent Pneumatic Compression for Venous Thromboprophylaxis. *N Engl J Med.* 2019 Apr 4;380(14):1305-1315
- 41 <https://js-phlebology.jp/movie/es.mp4> (日本静脈学会)
- 42 <https://js-phlebology.jp/?p=3897> (日本静脈学会)

謝辞

「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）における血栓塞栓症予防および抗凝固療法の診療指針」の検討・作成に関しては、日本のエビデンスの収集に御尽力頂いている「日本での新型コロナウイルス感染症（COVID-19）とVTEの実態調査タスクフォース」の先生方の御協力の下に成り立っております。ここに厚く御礼を申し上げます。

日本での新型コロナウイルス感染症（COVID-19）とVTEの実態調査タスクフォース (順不同・敬称略)

愛知医科大学病院：丸山優貴
福島県立医科大学：佐戸川弘之（現、福島赤十字病院）
兵庫県立尼崎総合医療センター：西本裕二
北海道大学病院：辻野 一三、中村順一
関西医科大学総合医療センター：坂下英樹
横須賀市立うわまち病院：中田弘子
京都大学医学部附属病院：奥野善教、山下侑吾
三重大学医学部附属病院：荻原義人
JCHO 東京新宿メディカルセンター：谷地織、竹山誠
横浜南共済病院：孟 真、軽部義久
東京慈恵会医科大学附属柏病院：戸谷直樹
市立函館病院：新垣正美
長崎大学病院：池田聡司
浜松医療センター：山本尚人、小林隆夫
筑波メディカルセンター病院：相川志都
桑名市総合医療センター：山田典一
東邦大学医療センター大橋病院：池田長生
大阪公立大学医学部附属病院：林浩也
松江赤十字病院：石黒眞吾
JCHO 南海医療センター：岩田英理子
東北大学病院：梅津道久
四国こどもとおとなの医療センター：近藤朱音
福島第一病院 小川智弘