

# 深部静脈血栓症(DVT)・肺血栓塞栓症(PTE) (静脈血栓塞栓症:VTE)

現時点での予防・診断・治療トレンド、脳神経外科病棟管理  
についてのtipsなど

# 疫学1

- DVT、PTE共に我が国の疫学調査では年々増加中。

実際の増加:衣食住の欧米化・肥満人口増加・高齢化・カテーテル検査の増加・経口避妊薬解禁・癌人口増加など

見かけ上の増加:医療従事者の認識向上・診断機器進歩など

- DVTは実数把握が難しいのが現状。
- PTEは2006年時点で8000人/年、そのうち死亡者数1900人/年。2012年で16000人/年と増加傾向だが、比率が重症から軽症～中等症に以降している。

# 疫学2

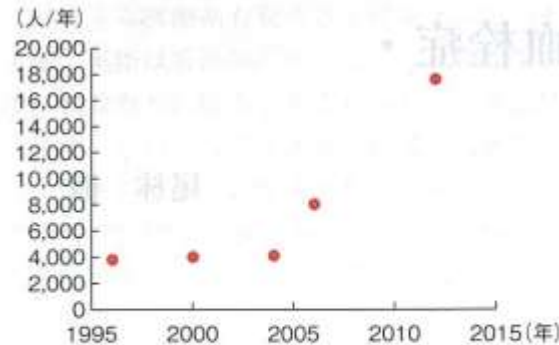


図1 わが国の年間 PTE 診断数の推移

(Nakamura M, et al : J Cardiol 2015 ; 66 : 451-459 より引用、  
改変)

- 台湾/2002年(全人口の99%の疾病データベースアリ)  
VTE発症率:年間10万人あたり16.5人(80歳以上:108人)
- 欧州<sup>1)</sup>  
VTE発症率:年間10万人あたり100-200人。(死亡69.7人)
- 米国<sup>2)</sup>  
VTE発症率:年間10万人あたり117人。(PTE69人・DVT48人)

1)2014年ESC(欧州心臓病学会ガイドライン)

2)Silverstein MD,et al,1998

# VTE発症の危険因子

- 静脈血栓形成の3大誘発因子(Virchowの3徴)

## ①血液の停滞

長期臥床、下肢麻痺、肥満、妊娠、長距離旅行・車中泊など

## ②血管内皮障害

大手術、外傷、骨折、カテーテル検査・治療、静脈炎など

## ③血液凝固能亢進

悪性腫瘍、妊娠、高齢、脱水、高血圧症、脂質異常症、糖尿病、感染症、熱傷、ショック、経口避妊薬、ネフローゼ症候群、高リン脂質交代症候群

先天性血栓性素因

# VTE発症の危険因子

- 静脈血栓形成の3大誘発因子(Virchowの3徴)

## ①血液の停滞

長期臥床、下肢麻痺、肥満、妊娠、長距離旅行・車中泊など

## ②血管内皮障害

大手術、外傷、骨折、カテーテル検査・治療、静脈炎など

## ③血液凝固能亢進

悪性腫瘍、妊娠、高齢、脱水、高血圧症、脂質異常症、糖尿病、感染症、熱傷、ショック、ネフローゼ症候群、高リン脂質交代症候群

先天性血栓性素因

薬剤：経口避妊薬、ベバシズマブ他

# VTE発症の危険因子

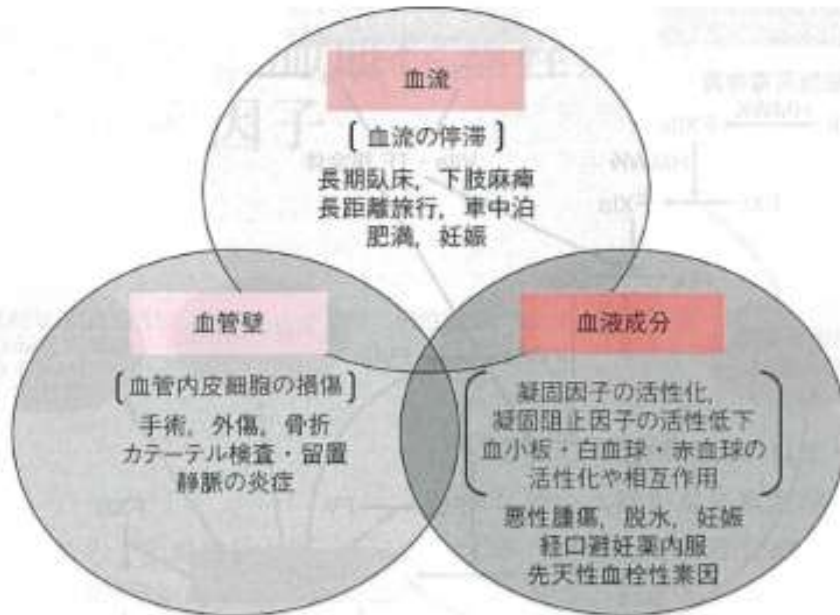


図2 血栓を起こしやすい要因—Virchowの3徴

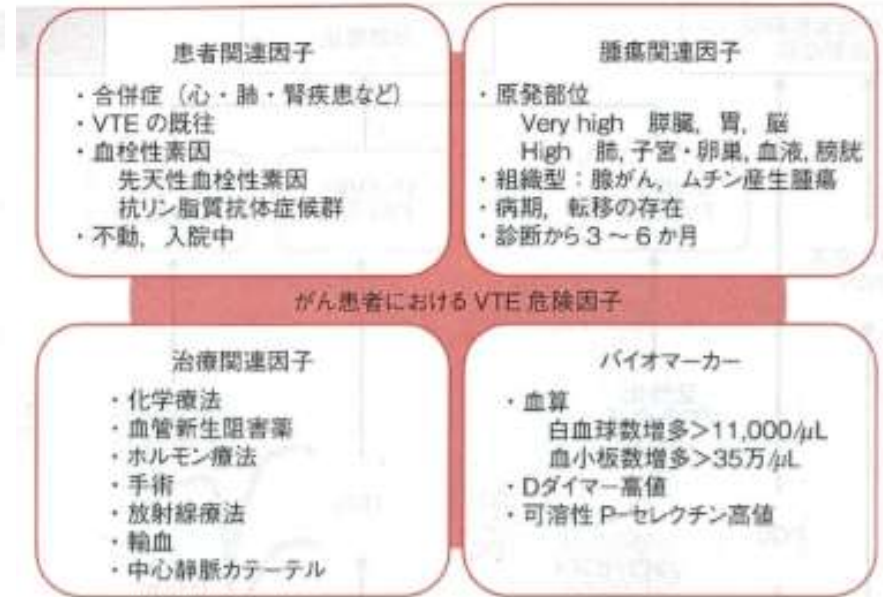


図4 がん患者におけるVTEの危険因子

(Ay C, et al : Thromb Haemost 2017 ; 117 : 219-230 より一部引用, 改変)

- ・原因として悪性腫瘍が27%と最多<sup>1)</sup>。
- ・がん患者の18%がVTEを発症し<sup>2)</sup>、がん患者の死因としてVTEは原疾患に次ぐ2位<sup>3)</sup>。

1)Konstantinides SV,et al;2014

2)Nakamura M,et al;2014

# 診断1

表1 深部静脈血栓症の可能性予測—Wellsスコア  
(深部静脈血栓症版)

患者背景・症状所見	スコア
担がん	+1
直近3日以上の上安静, 4週間以内の大手術	+1
3cm以上の下腿直径差	+1
患肢の表在静脈拡張	+1
下肢全体の腫脹	+1
深部静脈触診で疼痛	+1
患肢の圧痕を伴う浮腫	+1
麻痺, 不全麻痺, 最近の下肢のギプス固定	+1
深部静脈血栓症の既往	+1
他の鑑別疾患がより疑われる場合	-2

(Wells PS, et al: Lancet 1995; 345: 1326-1330より引用, 改変)

表2 肺血栓塞栓症の可能性予測

Wellsスコア (肺血栓塞栓症版)	
PEあるいはDVTの既往	+1.5
心拍数>100/分	+1.5
最近の手術あるいは長期臥床	+1.5
DVTの臨床的徴候	+3
PE以外の可能性が低い	+3
血痰	+1
がん	+1
臨床的可能性	
低い	0~1
中等度	2~6
高い	7以上

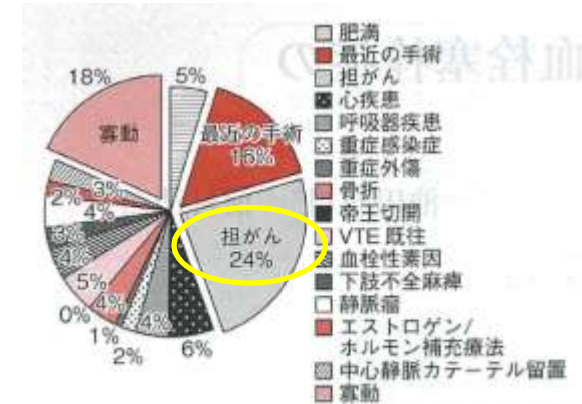


図1 本邦における静脈血栓症の危険因子  
(Nakamura M, et al: Circ J 2014; 78: 708-717より作成)

- ・Wellsスコア(深部静脈血栓症)
- 0点以下: リスク程度
- 1-2点: リスク中等度
- 3点以上: 高度に臨床的可能性がある

# 診断2

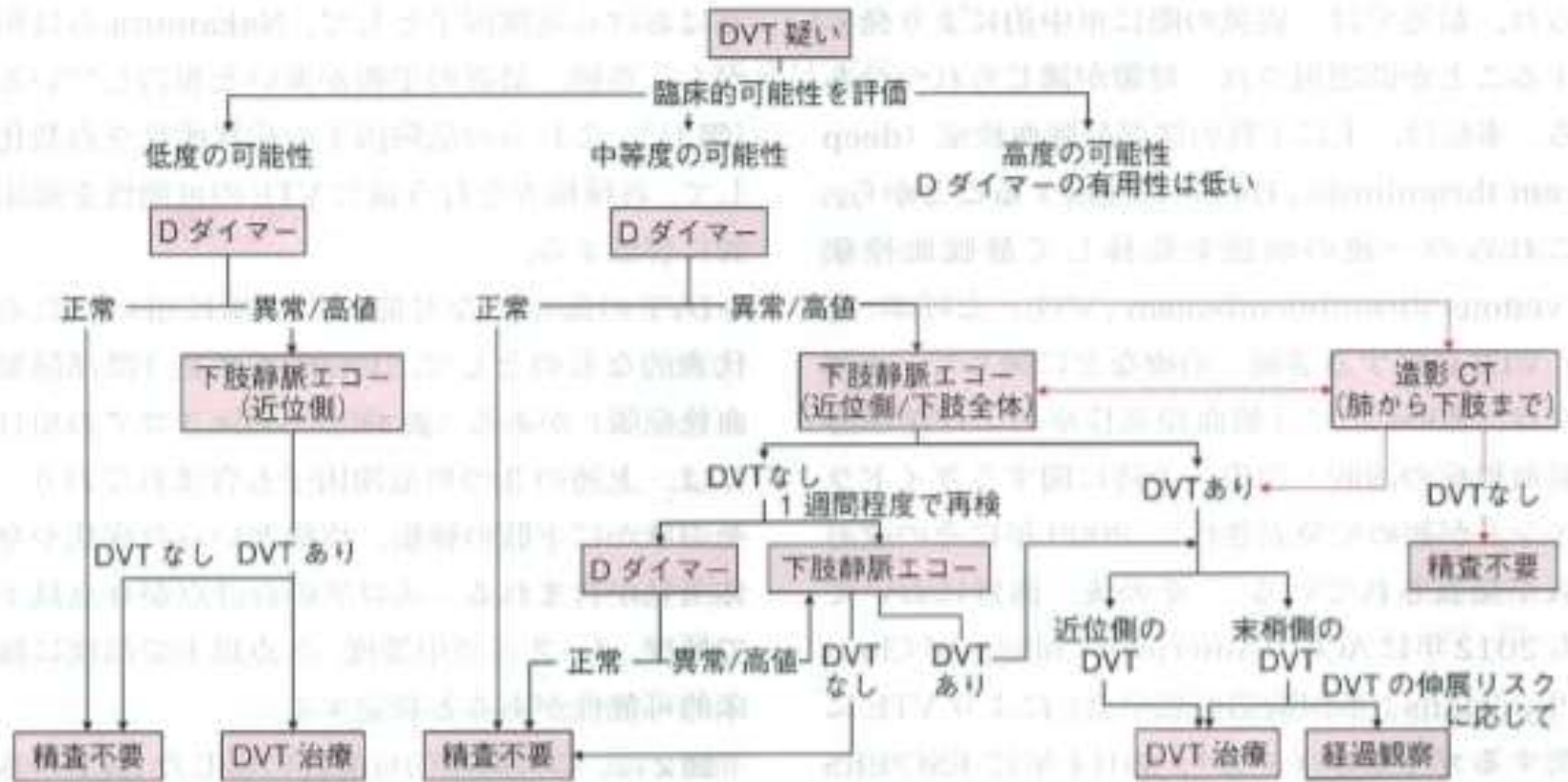


図2 下肢の深部静脈血栓症の診断アルゴリズム

[Guyatt GH, et al : Chest 2012 : 141 (2 Suppl) : 7S-47S より作成]

- ・Dダイマーの特異度は低いが、陰性的中率は100%に近い。



# 診断3

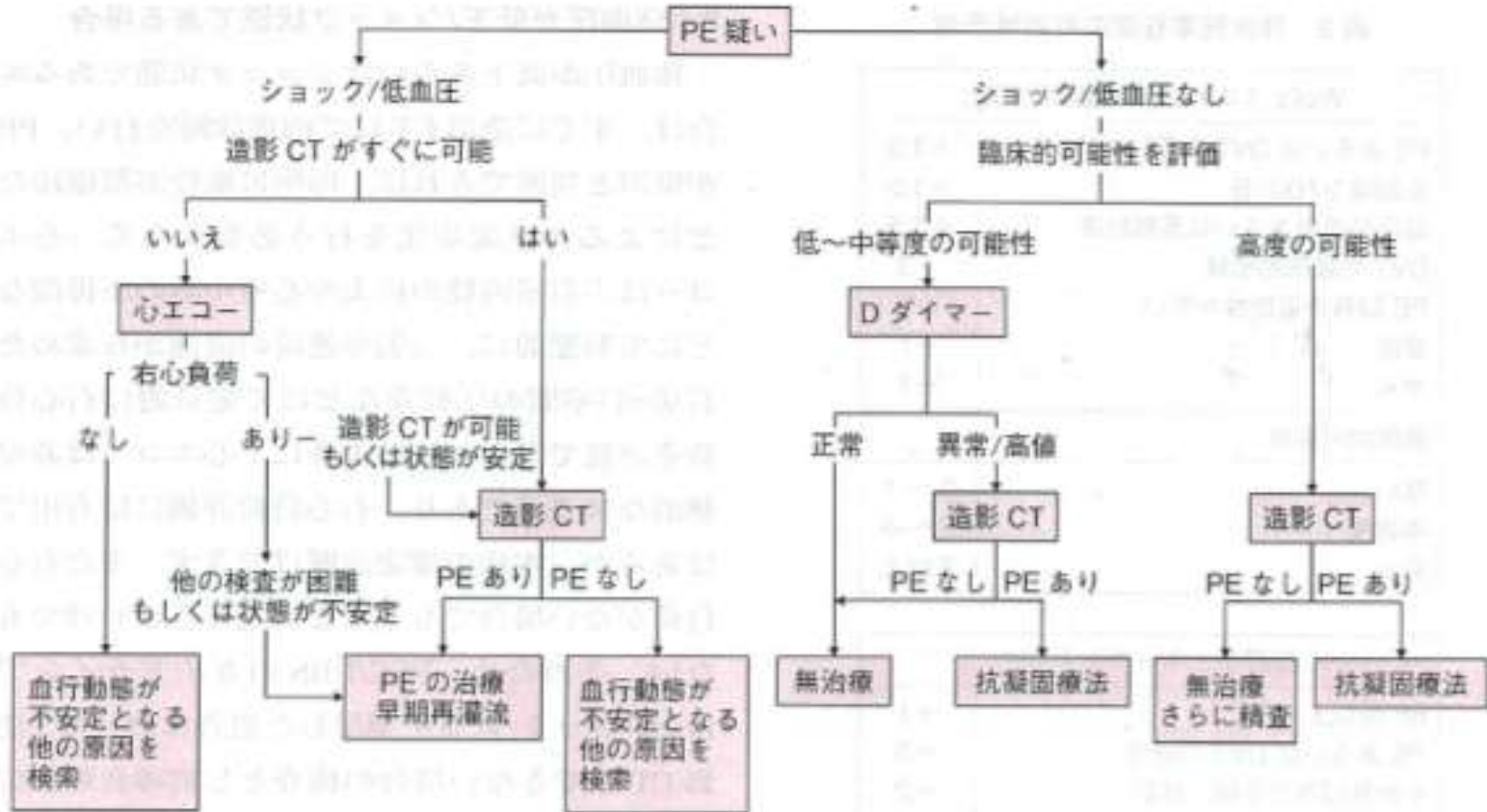


図3 急性肺血栓塞栓症の診断アルゴリズム

(Konstantinides SV, et al : Eur Heart J 2014 ; 35 : 3033-3069, 3069a-3069k より引用, 改変)

- ・緊急性がない場合、Dダイマー計測、高リスクであれば造影CT、緊急性がある場合は循環器内科コンサルトとなる。

# 治療1

## • DVT、PTE治療の中核は抗凝固療法

従来: 未分画ヘパリン→ワルファリン長期投与

最近: フォンダパリヌクス(アリクストラ/第Xa因子阻害薬)、DOAC

表1 各学会のガイドラインにおける抗凝固療法の推奨継続期間

危険因子の種類	JCS 2009	ESC 2014	ACCP 2016
一過性	3か月間	3か月間	3か月間
特発性 (明らかな危険因子を有さない)	少なくとも3か月間 (リスクとベネフィットを勘案)	少なくとも3か月間 出血低リスクの場合 延長治療を考慮	出血低～中リスク 延長治療を提案 出血高リスク 3か月間を推奨
活動性がん	より長期間	少なくとも3～6か月間 永続あるいはがんが治癒するまで継続を考慮	出血非高リスク 延長治療を推奨 出血高リスク 延長治療を提案
再発性	より長期間	特発性の再発 永続治療を推奨	特発性の再発 出血低リスク 延長治療を推奨 出血中リスク 延長治療を提案 出血高リスク 3か月間を提案

JCS: 日本循環器学会, ESC: 欧州心臓病学会, ACCP: 米国胸部疾患学会  
 [循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2008年度合同研究班報告) 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)/Konstantinides SV, et al: Eur Heart J 2014; 35: 3033-3069/Kearon C, et al: Chest 2016; 149: 315-352 より引用]

※ESC, ACCPのガイドラインではいずれも活動期の担がん患者を除いて、抗凝固役の継続期間は3か月であり、それ以上の継続は原則として推奨していない。

# 治療2

表2 DVT 治療に用いられる経口抗凝固薬の特徴

	エドキサバン	リバーロキサバン	アピキサバン	ワルファリン
作用機序	直接抗 Xa	直接抗 Xa	直接抗 Xa	II, VII, IX, X 因子合成阻害
投与量 投与回数	60mg 1日1回	15mg 1日2回3週間 ⇒15mg 1日1回	10mg 1日2回1週間 ⇒5mg 1日2回	1日1回
初期治療での 非経口薬併用	必要	不要(重症 PTE 合併 など症例によっては 必要な場合もある)	不要(重症 PTE 合併 など症例によっては 必要な場合もある)	必要
減量基準	以下の患者は 30mg 1日1回 ・Cr 15 ~ 50mL/分 ・体重 60kg 以下 ・P 糖タンパク阻害作用を有 する薬剤(キノジン、ペラバ ミルなど)の併用	なし	なし	PT-INR による調整
T <sub>max</sub>	1 ~ 3 時間	0.5 ~ 4 時間	3 ~ 3.5 時間	0.5 ~ 1.0 時間(最高抗凝固 効果: 36 ~ 48 時間)
生物学的利用率	62%	66 ~ 100%	50%	100%
消失半減期	10 ~ 14 時間	5 ~ 13 時間	6 ~ 8 時間	55 ~ 133 時間
排泄	35% 腎排泄	36% 腎排泄	25% 腎排泄	30% 腎排泄
中和法	なし(開発中)	なし(開発中)	なし(開発中)	ビタミン K で中和可
食事の影響	受けにくい	受けにくい	受けにくい	あり(ビタミン K 含有量の 多い食物で作用減弱)

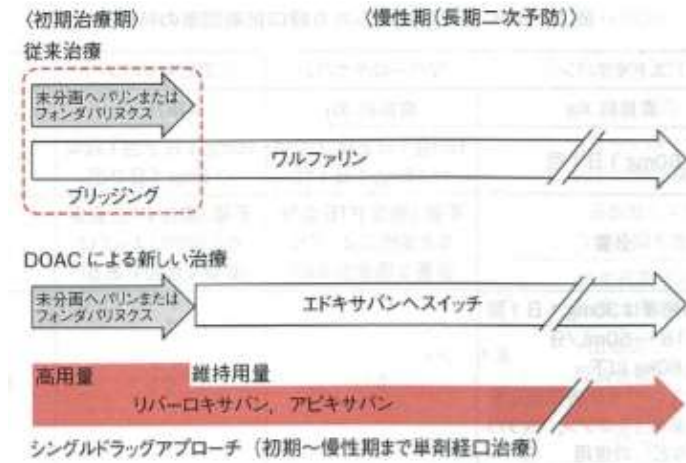


図1 DVT に対する抗凝固療法の変化

- ・エドキサバンは減量基準があり、減量投与が可能。ただし添付文書上はヘパリンなどによる初期治療が推奨されている。
- ・リバーロキサバン、アピキサバンは高用量投与での初期治療が推奨されている。

# 治療2-2

表1 静脈血栓塞栓症の治療における DOAC の大規模臨床試験の比較

	Hokusai-VTE	EINSTEIN-DVT	EINSTEIN-PE	AMPLIFY
製品名 (一般名)	リクシアナ® (エドキサバン)	イグザレルト® (リバーロキサバン)		エリキュース® (アビキサバン)
試験方法	二重盲検	オープンラベル		二重盲検
投与方法	60mg 1回/日 減量基準該当時 30mg 1回/日	15mg×2回/日・3週間 その後 15mg×1回/日		10mg×2回/日・7日間 その後 5mg×2回/日
減量基準	体重: ≤60kg クレアチニンクリアランス: 30 ~ 50mL/分 P糖タンパク阻害薬併用	なし	なし	なし
初期ヘパリン	5 ~ 12日	72%	92%	87%
症例数	8,292	3,449	4,832	4,816
WF TTR (%)	63.5	57.7	62.7	60.9
治療期間	3 ~ 12 か月 (フレキシブル)	3, 6, 12 か月		6 か月
日本人の参加	あり (209 例)	なし	なし	なし
有効性 (主要評価項目)	非劣性 (VTE 再発)	非劣性 (VTE 再発)	非劣性 (VTE 再発)	非劣性 (VTE 再発または VTE 死)
安全性 (主要評価項目)	優越性 (大出血 + 臨床的に重要な出血)	非劣性 (大出血 + 臨床的に重要な 出血)	非劣性 (大出血 + 臨床的に重要な 出血)	優越性 (大出血)

各 DOAC の薬理学的な特性には大差はないが、投与方法は異なる。

WF TTR : Warfarin Time in Therapeutic Range

# 治療3(集学的治療・手術療法)

- DVT

膝窩動脈より抹消の血栓→再発防止

大腿静脈・腸骨静脈～中枢まで進展した静脈血栓→集学的治療の適応あり

- PTE

無症候性、広範囲でないPTE→抗凝固療法

亜広範・広範型肺血栓塞栓症(MPE)→集学的治療の適応あり



# 治療5(下肢静脈フィルター適応)

表2 永久留置型下大静脈フィルターの適応

Class I (検査・治療が有効、有用であることについて証明されているか、あるいは見解が広く一致しているもの)  
急性肺血栓塞栓症や深部静脈血栓症を有する症例のうち、

- ・抗凝固療法の禁忌例
- ・抗凝固療法の合併症ないし副作用発現例
- ・十分な抗凝固療法中のVTE再発例
- ・抗凝固療法の維持不能例

\*数週間経過後フィルターが不要になると考えられる場合は、非永久留置型を使用することが望ましい。

Class IIa (検査・治療が有効性、有用性に関するデータまたは見解が一致していない場合があるが、有用・有効である可能性が高い)

VTEを有する症例のうち、

- ・骨盤腔内静脈・下大静脈領域の静脈血栓
- ・近位部の大きな浮遊静脈血栓
- ・血栓溶解療法ないし血栓摘除を行う重症な急性肺血栓塞栓症例
- ・心肺機能予備能のないVTE
- ・フィルター留置後の急性肺血栓塞栓症再発
- ・抗凝固薬の合併症ハイリスク例(運動失調、頻繁な転倒など)
- ・血栓内膜摘除術を行う慢性肺血栓塞栓症例、など

Class IIb (データ・見解により有用性・有効性がそれほど確立されていない)

VTEを有しない症例であっても、

- ・VTE発症ハイリスクの外傷例や手術例
- ・VTEを発症するリスクが高い病態を有する症例

【循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2008年度合同研究班報告)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)より引用]

表3 非永久留置型下大静脈フィルターの適応

Class IIa  
永久留置型下大静脈フィルターの適応のうち、数週間の間、急性肺血栓塞栓症が予防できればよい病態

Class IIb  
回収可能型フィルターの永久留置

Class III (検査・治療が有用でなく、時に有害であるという可能性が証明されている、あるいは有害との見解が広く一致している)

- (1) 右心不全および深部静脈血栓がない抗凝固療法施行中の急性肺血栓塞栓症
- (2) 抗凝固療法施行中の末梢性深部静脈血栓症

\* フィルターの永久留置は静脈血栓症を増加するため、回収可能型下大静脈フィルターは極力抜去することが勧められる。  
【循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2008年度合同研究班報告)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)より引用]

・再発防止策としてはDOACなど薬物療法が中心となり、徐々に適応は減っている。

# 再発予防1

表2 外科系診療科におけるVTEのリスクレベルと予防

リスクレベル	低	中	高	最高
下肢DVT (%)	2	10~20	20~40	40~80
症候性PTE (%)	0.2	1~2	2~4	4~10
致死性PTE (%)	0.002	0.1~0.4	0.4~1.0	0.2~5
一般外科・泌尿器科	60歳未満の若大手術 40歳未満の大手術	60歳以上、あるいは危険因子のある若大手術 40歳以上、あるいは危険因子がある大手術	40歳以上のがんの大手術	VTEの既往あるいは血栓性素因のある大手術
婦人科	30分以内の小手術	良性疾患手術（開腹、経腹、腹腔鏡） 悪性疾患で良性疾患に準じる手術 ホルモン療法中の患者に対する手術	骨盤内悪性腫瘍摘出術 VTEの既往あるいは血栓性素因のある悪性疾患手術	VTEの既往あるいは血栓性素因のある大手術
産科	正常分娩	帝王切開術（高リスク以外）	高副総経路の帝王切開術 VTEの既往あるいは血栓性素因のある経産分娩	VTEの既往あるいは血栓性素因のある帝王切開術
整形外科	上肢の手術	骨髄手術 骨盤・下肢手術（股関節全置換術、膝関節全置換術、股関節鏡手術を含む）	股関節全置換術 膝関節全置換術 股関節鏡手術	「高」リスクの手術を受ける患者に、VTEの既往、血栓性素因が存在する場合
脳神経外科	開頭術以外の脳神経外科手術	脳腫瘍以外の開頭術	脳腫瘍の開頭術	VTEの既往や血栓性素因のある脳腫瘍の開頭術
重症外傷 骨髄損傷			重症外傷、運動麻痺を伴う完全または不完全骨髄損傷	
再発予防法	早期離床および積極的な運動	弾性ストッキング（ES）、あるいは間欠的空気圧迫法（IPC）	IPC、あるいは抗凝薬療法	抗凝薬療法とIPCの併用、あるいは抗凝薬療法とESの併用

表3 ACCPガイドライン（第9版）におけるVTEと大出血のリスク別推奨予防法

症候性VTEのリスク	大出血のリスクと転帰	
	平均的リスク（1%未満）	高リスク（~2%）、重大な転帰
超低リスク	予防なし	
低リスク	理学的予防法、特にIPC	
中リスク	[未分画ヘパリン、低分子量ヘパリン] または [ES または IPC による理学的予防]	理学的予防法、特にIPC
高リスク	[未分画ヘパリン、低分子量ヘパリン] と [ES または IPC による理学的予防] の併用	理学的予防法、特にIPC、出血リスクがなくなった時点で薬物的予防法を追加
高リスクのがん患者	高リスクの予防法に加え、退院後の低分子量ヘパリンの延長	
高リスクかつ、未分画ヘパリン、低分子量ヘパリンが禁忌または入手困難	[フォンダパリヌクスまたは低用量アスピリン（160mg）] と [理学的予防法、特にIPC] の併用	

（森 正樹他監修：エキスパートによる消化器外科静脈血栓症診療指針。南江堂、東京、2014：66-68より引用）

ES:elastic stocking  
IPC:intermittent pneumatic compression

臨床的リスクレベルは、手術の対象となる疾患や手術・処置中疾患のリスクに、付加的危険因子を加味して決定される。たとえば、強い付加的危険因子を持つ場合や、弱い付加的危険因子の場合でも併発頻度なればリスクレベルを上げることが考慮される。  
付加的危険因子：血栓性素因、VTEの既往、悪性疾患、pH化学療法、重症感染症、中心静脈カテーテル留置、長期臥床、下肢麻痺、下肢ギプス加療固定、ホルモン療法、肥満、下肢静脈瘤など。  
血栓性素因：先天性素因としてアンチトロンピン欠損症、プロテインC欠損症、プロテインS欠損症など、後天性素因として抗リン脂質抗体症候群など。  
大手術：厳密に定義はないが、すべての患者手術あるいはその他の45分以上要する手術を大手術の基本とし、開腹法、出血量、手術時間などを参考として総合的に評価する。  
重症外傷：多発外傷、頭部外傷（頭蓋性脳損傷を有する）、重症骨髄損傷、多発性（複雑）下肢骨折など。  
抗凝薬療法：低用量未分画ヘパリン、エネキサパリン、フォンダパリヌクス、エドキサパン\*（\*整形外科手術のみ使用可能）  
[血栓性素因]（深部静脈血栓症）[静脈血栓症] 予防ガイドライン作成委員会。血栓性素因症/深部静脈血栓症（静脈血栓症）予防ガイドライン—ダイジェスト版。第2版。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より引用。改定。



# 再発予防2(理学療法)

- 下肢挙上、足関節運動

- 弾性ストッキング

DVTに対する弾性ストッキング着用でのPTS(血栓後症候群)発症予防効果は示されなかった。ACCPガイドラインでもDVTへの画一的な着用は推奨されなくなった。

急性期・慢性期の下肢のむくみを除去する効果はあり？ 膝窩静脈の血流速度改善、血管径縮小の効果は報告されている。

- 間欠的空気圧迫法