

り、新規抗凝固薬の有用性が示唆される(図3)。

おわりに

わが国におけるVTEの最近の動向を欧米諸国と比較してきたが、わが国では2004年のVTE予防ガイドラインの発刊および肺血栓塞栓症予防管理料の保険収載の結果、医療従事者のみならず患者の間でもVTEという疾患が周知され、現在ではどの施設に入院しても高リスク患者にはVTE予防が行われるようになった。この10年間では周術期VTEは減少してきたが、非周術期患者に発症するVTEはむしろ増加している。しかし、欧米に比しわが国でのVTE発症数はまだまだ低いのが現状であるが、今後さらなる高齢化と食生活の欧米化によりVTE増加が予測されているため、今後は適切にリスク評価に基づいた予防の普及によりVTE発症数増加を抑制することが重要である。

●文献

- 小林隆夫：静脈血栓塞栓症ガイドブック改訂2版。小林隆夫(編)。中外医学社、2010；pp1-252。
- Goldhaber SZ, et al : Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet* 2012 ; 379 : 1835-1846.
- Naess IA, et al : Incidence and mortality of venous thrombosis : a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007 ; 5 : 692-699.
- Nordstrom M, et al : A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992 ; 232 : 155-160.
- Anderson FA Jr, et al : A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991 ; 151 : 933-938.
- Silverstein MD, et al : Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism : a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998 ; 158 : 585-593.
- Heit JA, et al : Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs community residents. *Mayo Clin Proc* 2001 ; 76 : 1102-1110.
- Goldhaber SZ, et al : Acute pulmonary embolism : clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999 ; 353 : 1386-1389.
- Laporte S, et al : Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism : findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008 ; 117 : 1711-1716.
- Ng AC, et al : Long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality of 1023 patients with confirmed acute pulmonary embolism. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011 ; 4 : 122-128.
- Cohen AT, et al : Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007 ; 98 : 756-764.
- Venous thromboembolism : reducing the risk. NICE clinical guideline 2010 ; 92 : 1-50. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG92>
- Nakamura M, et al : Clinical characteristics of acute pulmonary thromboembolism in Japan : results of a multicenter registry in the Japanese Society of Pulmonary Embolism Research. *Clin Cardiol* 2001 ; 24 : 132-138.
- Sakuma M, et al : Venous thromboembolism : deep vein thrombosis with pulmonary embolism, deep vein thrombosis alone, and pulmonary embolism alone. *Circ J* 2009 ; 73 : 305-309.
- Sakon M, et al : Incidence of venous thromboembolism following major abdominal surgery : a multi-center, prospective epidemiological study in Japan. *J Thromb Haemost* 2006 ; 4 : 581-586.
- 藤田 悟：整形外科周術期の肺塞栓症。 *Therapeutic Research* 2003 ; 24 : 616-617.
- Fuji T, et al : Fondaparinux prevents venous thromboembolism after joint replacement surgery in Japanese patients. *Int Orthop* 2008 ; 32 : 443-451.
- Fuji T, et al : Prevention of postoperative venous thromboembolism in Japanese patients undergoing total hip or knee arthroplasty : two randomized, double-blind, placebo-controlled studies with three dosage regimens of enoxaparin. *J Orthop Sci* 2008 ; 13 : 442-451.
- 小林隆夫, 他：産婦人科領域における深部静脈血栓症/肺血栓塞栓症—1991年から2000年までの調査成績。 *日産婦新生児血会誌* 2005 ; 14 : 1-24.
- 小林隆夫, 他：産婦人科血栓症調査結果2001-2005。 *日産婦新生児血会誌* 2008 ; 18 : S3-S4.
- 小林隆夫：研修コーナー。妊産婦死亡報告からみた母体安全への提言4)肺血栓塞栓症。 *日産婦会誌* 2012 ; 64 : N418-N424.
- Sakuma M, et al : Cancer and pulmonary embolism—thrombotic embolism, tumor embolism, and tumor invasion into a large vein. *Circ J* 2006 ; 70 : 744-749.
- 黒岩政之, 他：2009-2011年周術期肺塞栓症調査結果から見た本邦における周術期肺血栓塞栓症の特徴。 *麻酔* 2013 ; 62 : 629-638.

著者連絡先

〒432-8580

静岡県浜松市中区富塚町 328 番地

浜松医療センター

小林隆夫

癌関連血栓症患者の血栓予防に関するガイダンス (再発血栓症と出血を含む) ISTH (国際血栓止血学会) のSSC版

出典

Carrier M, et al. Management of challenging cases of patients with cancer-associated thrombosis including recurrent thrombosis and bleeding: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 1760-5.

解説

小林隆夫

Takao Kobayashi

浜松医療センター 院長

ABSTRACT

このガイダンスには、癌関連血栓症 (CAT) 患者に対する抗凝固療法管理が示されている。CATは症候性近位型下肢深部静脈血栓症 (膝窩静脈もしくはそれより近位の血管) または肺塞栓症 (区域枝もしくはそれより近位の肺動脈) と定義されている。内容は、①抗凝固療法を施行したにもかかわらず再発したCATの管理、②血小板減少を来した患者におけるCATの管理、③出血を来した患者におけるCATの管理、④下大静脈 (IVC) フィルターの役割、⑤CAT管理における新規経口抗凝固薬 (NOACs) の役割、である。

はじめに

このガイダンスには、癌関連血栓症 (CAT) 患者に対する抗凝固療法管理が示されているが、特に、①再発静脈血栓塞栓症 (VTE) 治療における低分子量ヘパリン (LMWH) の増量、②血小板減少患者の管理、③出血患者の管理、④下大静脈 (IVC) フィルターの役割について解説されている。さらに深部静脈血栓症 (DVT) と肺塞栓症 (PE) 治療に対する新規経口抗凝固薬 (NOACs) 使用についても述べられている^{1,2}。以下、それぞれについて解説する。

用語の解説

このガイダンスで使用される用語の定義は以下のごとくである。

CAT: 症候性近位型下肢 DVT (膝窩静脈もしくはそれより近位の血管) または PE (区域枝もしくはそれより近位の肺動

脈)。ガイダンスでは、内臓や脳または上肢の静脈血栓症など一般的でない部位の VTE、さらには動脈血栓症の治療に関しては言及していない。

急性 CAT: 過去 1 ヶ月以内に診断された DVT または PE。

亜急性 CAT: 過去 1 ~ 3 ヶ月の間に診断された DVT または PE。

慢性 CAT: 過去 3 ヶ月以上前に診断された DVT または PE。

①抗凝固療法を施行したにもかかわらず再発したCATの管理

癌患者においては適切な抗凝固療法を施行したにもかかわらず VTE を再発することがままある。性別、腫瘍の種類、癌進行度 (TNM 分類) および VTE 既往歴などが癌患者における再発 VTE を予知するうえで重要である³。CAT 患者では、ビタミン K 拮抗薬 (VKA) 治療中に 10 ~ 17%、

LMWH治療中に6～9%の頻度で経過観察中にVTEを再発する^{7,9}。以下にガイドランスを示す。

- 1) VKAs治療中にもかかわらず症候性のVTEを再発した癌患者には、用量調節LMWHを推奨する。
- 2) LMWH治療中にもかかわらず症候性のVTEを再発した癌患者には、現在の使用量の25%まで増量したより高用量のLMWHを続行する、もしくは治療域に達していない場合は用量調節LMWHを治療域に達するように増量することを提案する。
- 3) 抗凝固療法中にもかかわらずVTEを再発したすべての癌患者に対しては、用量を増量した5～7日後に再評価することを推奨する。症状が改善した患者には同量のLMWHを続行し、通常の経過観察を再開すべきである。しかし、症状が改善しない患者に対しては、抗Xa活性の最高値を参照しながらさらなる増量を図ることを提案する。

② 血小板減少を来した患者におけるCATの管理

血栓症は癌や血小板減少を来した患者でよくみられるが、その文献や管理法に関する記載はほとんどない。治療戦略を立てるために臨床医は、i)血小板減少の考え得る原因、ii)重症度、iii)血小板減少が一時的なのか恒久的なのか、現在が最低値なのか今後さらに低下するか、iv)いずれ改善するような可逆的な原因かどうか、v)高齢や腎不全など他に出血のリスク因子があるか、などを評価しなければならない。血小板減少の患者に抗凝固療法を施行する場合は、リスクとベネフィットを評価したうえで個々の患者に対応すべきである。以下にガイドランスを示す。

- 1) 血小板数が5万/ μ L以上のCAT患者に対しては、血小板輸血をすることなく治療量で抗凝固療法を行うことを推奨する。
- 2) 急性CATで血小板数が5万/ μ L未満の場合
 - i. 血小板数が5万/ μ L以上を維持するように血小板輸血を行いながら治療量で抗凝固療法を行うことを推奨する。
 - ii. もし、血小板輸血ができなかったり禁忌だったりした場

合は、回収可能なIVCフィルターを挿入し、血小板数が回復して抗凝固療法ができるようになった後にフィルターを抜去することを提案する。

- 3) 亜急性または慢性CATで血小板数が5万/ μ L未満の場合
 - i. 血小板数が2.5～5万/ μ Lの患者に対しては、LMWHの量を50%まで減量するか、もしくは予防量のLMWHを使用することを提案する。
 - ii. 血小板数が2.5万/ μ L未満の患者に対しては、抗凝固療法を中止することを提案する。

③ 出血を来した患者におけるCATの管理

CAT患者の抗凝固療法施行中に大出血または重篤な出血を来す頻度は～7%程度である^{7,9}。癌特異性要因(癌腫、部位、転移など)、治療特異性要因(血小板減少を来す化学療法など)、低栄養状態、腎機能低下、頻回なる浸襲的手技の必要性など、すべての要因は癌患者の出血リスクを増加させる¹⁰。以下にガイドランスを示す。

- 1) それぞれの出血事象に対し、出血源の特定、重症度もしくは影響、回復可能かどうかなどを含めた注意深い、かつ、徹底的な評価を行うことを推奨する。
- 2) 輸血などの支持療法や外科的止血処置は、適応があり可能であればいつでも行うことを推奨する。
- 3) 大出血や生命危機的な出血の場合は、抗凝固療法を保留することを推奨する。
- 4) 大出血や生命危機的な出血を来した急性もしくは亜急性CATの場合は、IVCフィルターを挿入することを提案する。
- 5) 慢性CATの場合は、IVCフィルターを挿入しないことを推奨する。
出血が軽快した場合には、抗凝固療法の開始もしくは再開、さらには回収可能なIVCフィルターを挿入していた場合はその抜去を推奨する。

④ IVCフィルターの役割

IVCフィルター挿入の理論的根拠は、骨盤内や下肢の静脈血栓に起因する巨大な塞栓から致死性的もしくは重篤

なPEを予防したり、そのリスクを軽減することである。その結果、フィルター挿入は、抗凝固療法施行中の再発PEやDVTが進展する患者、もしくは抗凝固療法が禁忌の急性PEやDVT患者に一般的に行われている。しかし、致命的PEを減少させるというIVCフィルターの効果に関する大規模な観察研究^{11, 12}や無作為化比較試験¹³⁻¹⁵のエビデンスは不足している。以下にガイダンスを示す。

- 1) 抗凝固療法が禁忌でない患者に対しては、IVCフィルターを挿入しないことを推奨する。
- 2) 抗凝固療法が禁忌および致命的PEの可能性が高い癌患者に対しては、IVCフィルターを挿入することを提案する。
- 3) 抗凝固療法が禁忌でなくなった癌患者に対しては、LMWHによる抗凝固療法の再開および回収可能なフィルターの抜去を推奨する。

⑤ CAT 管理における NOACs の役割

近年、直接Xa阻害薬(リバーロキサバン, アピキサバン, エドキサバン)や直接トロンビン阻害薬(ダビガトラン)が開発され、いくつかの薬剤は急性期もしくは長期にわたるVTE治療薬として認可されている¹⁶⁻²⁰。NOACsは凝固モニタリングの必要がなく一定量の経口投与が可能のため、CATの治療法として魅力的な選択肢である。しかし残念ながら、CAT管理におけるNOACsの有効性および安全性に関する論文はまだ発表されていない。以下にガイダンスを示す。

- 1) CAT患者に対しては、初期治療としても長期治療としてもNOACsを使用しないことを推奨する。
- 2) NOACsの有効性および安全性を調査するために、抗腫瘍薬との相互作用に重点を置いて、VTE合併癌患者に対する無作為化比較試験を行うことを推奨する。

おわりに

CAT患者に対する抗凝固療法管理のガイダンスを解説した。この分野ではいまだに質の高いエビデンスが欠如しているが、ガイダンスに示された情報を患者に提供し、リスクとベネフィットを説明したうえで、適切な治療にあたってい

ただきたい。

REFERENCES

1. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141: e419S-94S.
2. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology Venous Thromboembolic Disease version 2. 2013. 3. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#supportive. Accessed 10 January 2012. National Comprehensive Cancer Network. 2013.
3. Mandala M, Falanga A, Roila F. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011; 22: vi85-92.
4. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2189-204.
5. Farge D, Deboudeau P, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013; 11: 56-70.
6. Louzada ML, Carrier M, Lazo-Langner A, et al. Development of a clinical prediction rule for risk stratification of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer-associated venous thromboembolism. *Circulation* 2012; 126: 448-54.
7. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006; 119: 1062-72.
8. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumadin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 146-53.
9. Meyer G, Marjanovic Z, Valcke J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1729-35.
10. Lee AY. Treatment of established thrombotic events in patients with cancer. *Thromb Res* 2012; 129: S146-53.
11. White RH, Zhou H, Kim J, et al. A population-based study of the effectiveness of inferior vena cava filter use among patients with venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2033-41.
12. Elting LS, Escalante CP, Cooksley C, et al. Outcomes and cost of deep venous thrombosis among patients with cancer. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1653-61.
13. PREPIC Investigators. Eight-year follow-up of patients with permanent vena cava filters in the prevention of pulmonary

- embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005; 112: 416-22.
14. Barginear MF, Gralla RJ, Bradley TP, et al. Investigating the benefit of adding a vena cava filter to anticoagulation with fondaparinux sodium in patients with cancer and venous thromboembolism in a prospective randomized clinical trial. *Support Care Cancer* 2012; 20: 2865-72.
 15. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 409-15.
 16. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363: 2499-510.
 17. Buller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366: 1287-97.
 18. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361: 2342-52.
 19. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 699-708.
 20. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368: 709-18.

V. 臨床研究の進歩

静脈血栓塞栓症(肺血栓塞栓症 / 深部静脈血栓症)

静脈血栓塞栓症の予防対策

小林 隆夫

Thromboprophylaxis of venous thromboembolism

Takao Kobayashi

Hamamatsu Medical Center

Abstract

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. 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 4.76 per 10,000 operations in 2003. As we expected, it significantly decreased after the guidelines for thromboprophylaxis were issued and the management fee for PTE prophylaxis was covered by health insurance in April 2004. However, mechanical prophylaxis is not sufficient to prevent mortality rates, and advanced prophylaxis by anticoagulants, such as low-molecular-weight heparin/Xa inhibitors along with unfractionated heparin/vitamin K antagonists will be essential. As a result of use of anticoagulants, mortality rates have been significantly decreased recently.

Key words: thromboprophylaxis, venous thromboembolism, mechanical prophylaxis, anticoagulants

はじめに

静脈血栓塞栓症(venous thromboembolism: VTE)はこれまで我が国では比較的まれであるとされていたが、生活習慣の欧米化や高齢化社会の到来などに伴い近年急速に増加している¹⁾。血栓症で臨床的に問題となるのは、深部静脈血栓症(deep vein thrombosis: DVT)とそれに起因する肺血栓塞栓症(pulmonary thromboem-

bolism: PTE)である。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、急速な対処が必要となる。VTE危険因子としては、65歳以上、手術後、肥満、静脈血栓症合併/既往、長期臥床、悪性腫瘍、外傷・骨折後など、診療科別では、整形外科が最も多く、ついで一般外科、産婦人科などに多い。また、PTE発症の誘因としては、排便・排尿、ベッド上体位変換、初回歩

行などが指摘されている¹⁾。VTEは診断・治療もさることながら、何といっても予防が大切である。院外発症例はさておき、院内発症VTEはpreventableであるので、患者のもつVTEリスクを評価し、適切な予防方法を心がけて欲しい。

1. 我が国の現況

1) 厚生労働省班研究血液凝固異常症に関する研究班のVTE調査

静脈血栓症/肺塞栓症グループでは、全国医療機関への前向きアンケート調査を実施し、2006年8-9月の2カ月間の新規PTE症例およびDVT症例を調査した²⁾。その結果、精神科以外の推定した年間推定PTE症例数は7,864例、DVTは14,674例と予測され、1996年に行った同様な調査に比し、PTEは10年で2.25倍に増加した。また、DVT単独群はPTE合併群に比し、左側の静脈に有意に多く、症状を有する比率も有意に高かった。DVT症例において、DVTの症状なし、右側のDVT、膝窩静脈より近位部のDVTがPTEを有するリスクを有意に高くした。なお、2011年にも同様な全国調査を行ったが、年間推定PTE症例数は16,096例、DVTは24,538例と予測され、2006年に比し、更に増加している(未発表)。

2) 日本麻酔科学会による周術期PTEの調査

周術期PTEの増加を受けて2003年、我が国で初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開始され現在まで続いているが、この調査は我が国の動向を如実に示しているので2011年までの結果を紹介する³⁾。

2009-11年の3年間で回答が得られた調査対象施設の麻酔科管理症例数は4,432,538例で、PTE症例は1,300例(10,000手術あたり2.93)であった。手術部位別では開腹手術が30.2%、股関節・四肢(末梢血管を含む)が20.2%を占めていたが、PTEの発症では股関節・四肢が40.9%、開腹手術が37.8%となり、この両者でPTE全体の77.8%を占めている。この傾向は調査開始以降も同様な結果であった。周術期PTE発症率を2002-11年の10年間でみると、PTEは11,786,489麻酔科管理症例のうち3,667例発症

し、10,000手術あたり年間平均3.1となる。PTE発症率は、肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症予防ガイドラインの発刊および肺血栓塞栓症予防管理料算定が可能になった2004年以前の10,000手術あたり4.76(2003年)に比し、2004年以降は有意に低下しているが、2007年以降に新規抗凝固薬が予防に保険適用されたにもかかわらず、2006年の2.25を最低としてそれ以上の減少はみられていない。次に周術期PTE死亡率の推移をみると、2002-11年の10年間で発症したPTE 3,667例のうち658例が死亡しており、年間平均死亡率は17.9%となる。しかし、死亡率は発症率の推移と異なり、新規抗凝固薬が予防に保険適用されてからは、2004年以前に比し有意に低下しており、新規抗凝固薬の有用性が示唆される。

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

我が国のVTEの増加に鑑み、欧米に遅れること数十年ではあるが、欧米の予防ガイドライン⁴⁾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ガイドラインが2004年2月(本編は6月)に提言された⁵⁾。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、各々に対応する予防法が推奨されたが、‘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改訂版^{6,7)}’では、リスクの階層化および推奨される予防法は表1、2のように変更された。なお、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(表3)を加味して、総合的にリスクの程度を決定する。

1) 早期歩行および積極的な運動

VTE予防の基本である。早期離床が困難な患者では、下肢の挙上やマッサージ、自動的および他動的な足関節運動を実施する。

2) 弾性ストッキング

入院中は、術前術後を問わず、リスクが続く

表1 リスクの階層化と静脈血栓塞栓症の発生率, および推奨される予防法(文献⁶⁾より引用して作成)

リスクレベル	下腿 DVT(%)	中枢型 DVT(%)	症候性 PTE(%)	致死性 PTE(%)	推奨される予防方法
低リスク	2	0.4	0.2	0.002	早期離床および積極的な運動
中リスク	10-20	2-4	1-2	0.1-0.4	弾性ストッキング あるいは間欠的空気圧迫法
高リスク	20-40	4-8	2-4	0.4-1.0	間欠的空気圧迫法 あるいは抗凝固療法*
最高リスク	40-80	10-20	4-10	0.2-5	(抗凝固療法*と間欠的空気圧迫法の併用) あるいは (抗凝固療法*と弾性ストッキングの併用)

*整形外科手術および腹部手術施行患者では, エノキサパリン, フォンダパリヌクス, あるいは低用量未分画ヘパリンを使用, その他の患者では, 低用量未分画ヘパリンを使用。

最高リスクにおいては, 必要ならば, 用量調節未分画ヘパリン(単独), 用量調節ワルファリン(単独)を選択する。エノキサパリン使用法: 2,000単位を1日2回皮下注, 術後24時間経過後投与開始(参考: 我が国では15日間以上投与した場合の有効性・安全性は検討されていない)。フォンダパリヌクス使用法: 2.5mg(腎機能低下例は1.5mg)を1日1回皮下注, 術後24時間経過後投与開始(参考: 我が国では, 整形外科手術では15日間以上, 腹部手術では9日間以上投与した場合の有効性・安全性は検討されていない)。

DVT: deep vein thrombosis, PTE: pulmonary thromboembolism.

※追記: エドキサパン使用法: 膝関節全置換術, 股関節全置換術, 股関節骨折手術後に30mgを1日1回経口投与, 術後12時間経過後投与開始(参考: 我が国では15日間以上投与した場合の有効性・安全性は検討されていない)。

かぎり終日装着する。出血などの合併症がなく, 簡易で, 値段も比較的安いという利点がある。

3) 間欠的空気圧迫法

高リスクで, 特に出血の危険が高い場合に有用となる。原則として, 手術前あるいは手術中より装着を開始する。使用開始時にDVTの存在を否定できない場合には, 十分なインフォームドコンセントを取得して使用し, PTEの発生に注意を払う。安静臥床中は終日装着し, 離床してからも十分な歩行が可能となるまでは臥床時の装着を続ける。

4) 低用量未分画ヘパリン

8時間もしくは12時間ごとに未分画ヘパリン5,000単位を皮下注射する方法である。少なくとも十分な歩行が可能となるまで続ける。血栓形成の危険性が継続し長期予防が必要な場合には, ワルファリンに切り替えることを考慮する。出血のリスクを十分評価して使用する。特に, 脊椎麻酔や硬膜外麻酔の前後は十分注意して使用し, 抗凝固療法の減量も考慮する。

5) 用量調節未分画ヘパリン

活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)

を正常値上限に調節してより効果を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

ワルファリンを内服し, プロトロンビン時間の国際標準化比(PT-INR)が目標値となるように調節する方法である。我が国ではPT-INR 1.5-2.5でのコントロールを推奨する。

7) 低分子量ヘパリンおよびXa阻害薬

作用に個人差が少なく1日1-2回の皮下投与で済み, モニタリングが必要ないため簡便に使用可能である。また, 血小板減少や骨減少といった副作用の頻度も低い。我が国では, 低分子量ヘパリンとしてはエノキサパリンが股関節全置換術後, 膝関節全置換術後, 股関節骨折手術後, ならびにVTEの発現リスクの高い腹部手術後での使用に保険適用されており, また, Xa阻害薬としてはフォンダパリヌクスが, VTEの発現リスクの高い下肢整形外科手術後ならびに腹部手術後での使用に保険適用されている。更に, 本ガイドライン発刊後の2011年7月からは膝関節全置換術・股関節全置換術・股関節骨

表 2 各領域の静脈血栓塞栓症のリスクの階層化(文献⁶⁾より引用)

リスクレベル	一般外科・泌尿器科・ 婦人科手術	整形外科手術	産科領域
低リスク	60歳未満の非大手術 40歳未満の大手術	上肢の手術	正常分娩
中リスク	60歳以上, あるいは 危険因子のある非大手術 40歳以上, あるいは 危険因子がある大手術	腸骨からの採骨や下肢からの神経や 皮膚の採取を伴う上肢手術 脊椎手術 脊椎・脊髄損傷 下肢手術 大腿骨遠位部以下の単独外傷	帝王切開術(高リスク以外)
高リスク	40歳以上の癌の大手術	人工股関節置換術・人工膝関節置換術・ 股関節骨折手術(大腿骨骨幹部を含む) 骨盤骨切り術(キアリ骨盤骨切り術や 寛骨臼回転骨切り術など) 下肢手術に静脈血栓塞栓症の付加的 な危険因子が合併する場合 下肢悪性腫瘍手術 重度外傷(多発外傷)・骨盤骨折	高齢・肥満妊婦の帝王切開術 静脈血栓塞栓症の既往 あるいは 血栓性素因の経陰分娩
最高リスク	静脈血栓塞栓症の既往 あるいは 血栓性素因のある大手術	‘高リスク’の手術を受ける患者に静脈血 栓塞栓症の既往あるいは血栓性素因の存 在がある場合	静脈血栓塞栓症の既往 あるいは 血栓性素因の帝王切開術

総合的なリスクレベルは、予防の対象となる処置や疾患のリスクに、付加的な危険因子を加味して決定される。例えば、強い付加的な危険因子をもつ場合にはリスクレベルを1段階上げるべきであり、弱い付加的な危険因子の場合でも複数個重なればリスクレベルを上げることを考慮する。

リスクを高める付加的な危険因子：血栓性素因、静脈血栓塞栓症の既往、悪性疾患、癌化学療法、重症感染症、中心静脈カテーテル留置、長期臥床、下肢麻痺、下肢ギプス固定、ホルモン療法、肥満、静脈瘤など(血栓性素因：主にアンチトロンビン欠乏症、プロテインC欠乏症、プロテインS欠乏症、抗リン脂質抗体症候群を示す)。

大手術の厳密な定義はないが、すべての腹部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、麻酔法、出血量、輸血量、手術時間などを参考として総合的に評価する。

折手術患者に経口Xa阻害薬のエドキサバンが保険適用されている。

8) ガイドライン使用上の注意

予防ガイドラインにおいては、すべての患者に対する予防選択を画一的に簡素化することは困難である。個々の患者に対する予防方法は、担当医師と患者の双方の合意により総合的に決定され、最終的には、担当医師の責任と判断の下に各施設の実情に応じて施行されるべきものである。また、高リスク患者では、入院時または手術前にVTEの評価を行うことを忘れてはならない。なお、2004年4月から‘肺血栓塞栓症予防管理料’305点が新設されている。

3. VTE リスク評価

VTE 予防にとって重要なことは、術前スクリーニングおよびリスク評価である。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もまれにみられるし、また術前にDVTがあった場合、間欠的空気圧迫法を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。高リスク症例に対する術前VTE評価としては、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などである。VTEが強く疑われる症例に対しては、Dダイマー測定に加え、超音波検査や造影CTなどが有用な検査である。D

表3 付加的な危険因子の強度
(文献^{5,6)}より引用)

危険因子の強度	危険因子
弱い	肥満 エストロゲン治療 下肢静脈瘤
中等度	高齢 長期臥床 うっ血性心不全 呼吸不全 悪性疾患 中心静脈カテーテル 癌化学療法 重症感染症
強い	静脈血栓塞栓症の既往 先天性血栓性素因 抗リン脂質抗体症候群 下肢麻痺 下肢ギプス包帯固定

ダイマーの陰性適中率は極めて高いが、陽性の場合には診断に苦慮することがある。特に、妊婦、悪性疾患、骨折患者などは術前からDダイマーが高値を示すことが多く、そのカットオフ値の設定が難しいからである。もし、術前から症候性VTEを合併している場合には、手術までに行えるだけ治療を行い、一時的な下大静脈フィルターを留置したうえで手術に臨むことも考慮する。

このように、常に入院時や術前にVTEのリスク評価を行い、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が起こりうることを、更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。

なお、抗凝固薬を使用する際に最も注意することは出血リスクである。抗凝固薬には出血の副作用が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。すなわち、患者が入院した場合、まずVTEリスク評価を行い、ついで出血リスク評価を行う。出血リスクが高いと判断される場合は、たとえVTEの最高リスクであっても抗凝固療法は選択しない。ただし、出血リスクは時間とともに減少する可能性もあるので、常に再評価を行い、出血リスクがVTEリスクを下回った場合には、抗凝固薬投与を考慮する⁸⁾。

おわりに

我が国では2004年のVTE予防ガイドラインの発刊および肺血栓塞栓症予防管理料の保険収載の結果、医療従事者のみならず患者の間でもVTEという疾患が周知され、現在ではどの施設に入院しても高リスク患者にはVTE予防が行われるようになった。この10年間では周術期VTEは減少してきたが、非周術期患者に発症するVTEはむしろ増加している。悪性疾患、脳梗塞(下肢麻痺)、心不全、呼吸不全、腎疾患、感染症患者で長期臥床(寝たきりを含む)をきたす場合はVTEリスクが高くなるので、今後は適切なリスク評価に基づいた予防の普及によりVTE発症数増加を抑制することが重要である。

文献

- 1) 小林隆夫：静脈血栓塞栓症ガイドブック改訂2版(小林隆夫編)，p1-252，中外医学社，2010。
- 2) Sakuma M, et al: Venous thromboembolism: deep vein thrombosis with pulmonary embolism, deep vein thrombosis alone, and pulmonary embolism alone. *Circ J* 73(2): 305-309, 2009.
- 3) 黒岩政之ほか：2009-2011年周術期肺塞栓症調査結果から見た本邦における周術期肺血栓塞栓症の

特徴. 麻酔 62: 629-638, 2013.

- 4) Geerts WH, et al: Prevention of venous thromboembolism. Chest 119(1 Suppl): 132S-175S, 2001.
- 5) 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, p1-96, メディカルフロントインターナショナルリミテッド, 2004.
- 6) 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). 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). [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_andoh_h.pdf]
- 7) JCS Joint Working Group: Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of pulmonary thromboembolism and deep vein thrombosis(JCS 2009)—Digest Version—. Circ J 75(5): 1258-1281, 2011.
- 8) Venous thromboembolism—reducing the risk(CG92). NICE clinical guideline 92: 1-50, 2010. [<http://www.nice.org.uk/guidance/CG92>]

妊婦血栓塞栓症

小林 隆夫

はじめに

静脈血栓塞栓症(venous thromboembolism : VTE)はこれまで我が国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2000年以降急速に増加し、その発症頻度は欧米に近づいている。肺血栓塞栓症(pulmonary thromboembolism : PTE)は深部静脈血栓症(deep vein thrombosis : 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、急速な対処が必要となる^{1,2)}。PTEは、特に手術後や分娩後、あるいは急性内科疾患での入院中などに多く発症し、我が国では急性PTEの死亡率は20~30%とされている。本稿では2000年を基準にVTEの管理法の変遷を、PTEを中心に解説する。

成因・疫学

妊娠中は以下の理由で、VTEが生じやすくなっている。すなわち、①血液凝固能亢進、線溶能低下、血小板活性化、プロテインS活性低下、②女性ホルモンの静脈平滑筋弛緩作用、③増大した妊娠子宮による腸骨静脈・下大静脈の圧迫、④帝王切開などの手術操作による総腸骨静脈領域の血管(特に内皮)障害および術後の臥床による血液うっ滞、などである^{1,2)}。

日本産婦人科・新生児血液学会が行った1991年から2005年までの2回の全国調査(第1回調査:1991~2000年³⁾、第2回調査:2001~2005年⁴⁾)によると、妊産婦の場合、妊娠初期・妊娠後期・

産褥期と3相性のピークがみられたが、第1回調査ではDVTは妊娠中発症と産褥期発症はほぼ同数、PTEは80%弱が産褥期発症だったのに対し、第2回調査ではDVTの約80%が妊娠中発症、PTEは産褥期発症が多いものの妊娠中発症も増加し、21世紀になってからは欧米と同様に妊娠中発症が激増していることが判明した。中でも妊娠初期の発症が際立っている。妊娠初期の発症が多い理由は、①エストロゲンによる血液凝固因子の増加、②重症妊娠悪阻による脱水と安静臥床、③先天性凝固制御因子異常の顕性化、さらには④妊娠初期からのプロテインS(PS)活性の低下などが考えられる。日本人に最も多い先天性凝固制御因子異常はPS欠乏症であるが、特にPS徳島変異のヘテロは、日本人の約55人に1人の保因者がいると推定されている⁵⁾。

日本病理剖検輯報に記載された平成元年から平成16年までの剖検例468,015例から妊産婦死亡を抽出すると193例あり、死因別ではPTEは25例(13.0%)と羊水塞栓症、DICについて第3位であった⁶⁾。また、日本産婦人科医会では平成16年より偶発事例報告事業を行ってきたが、平成21年までの6年間で報告された111例の妊産婦死亡事例のうち、PTEは14例(12.6%)であり羊水塞栓症(含疑い)、出血について第3位であった⁶⁾。さらに平成22年からは妊産婦死亡報告事業を単独で行っているが、平成22年の妊産婦死亡51例のうち、PTEは6例(11.8%)で羊水塞栓症、出血について多かった。このうち産褥期発症の5例は全例が帝王切開分娩で、2例がPTEによる死亡であった²⁾。これらの報告をまとめると、日本での妊産婦死亡に占めるPTEの割合は12~13%前後と推察され

こばやし たかお 浜松医療センター
〒432-8580 静岡県浜松市中区富塚町 328
E-mail address : tkoba@hmedc.or.jp

表1 妊産婦における静脈血栓塞栓症のリスク因子

1. 静脈血栓塞栓症の既往
2. 血栓性素因
3. 高齢妊娠(35歳以上)
4. 肥満妊婦(妊娠後半期のBMI 27 kg/m ² 以上)* ¹
5. 長期ベッド上安静(重症妊娠悪阻・切迫流産・切迫早産・妊娠高血圧症候群重症・多胎妊娠・前置胎盤など)* ²
6. 産褥期, 特に帝王切開術後* ³
7. 習慣流産(不育症)・子宮内胎児死亡・子宮内胎児発育不全・常位胎盤早期剥離などの既往(抗リン脂質抗体症候群や先天性血栓性素因の可能性)
8. 血液濃縮(妊娠後半期のヘマトクリット37%以上)
9. 卵巣過剰刺激症候群
10. 著明な下肢静脈瘤
11. 救命救急への入院
12. 内科的疾患合併(心疾患, 腎疾患, 代謝疾患, 内分泌疾患, 呼吸器疾患, 炎症性疾患, 急性感染症など)
13. 悪性疾患合併 など

注:表は文献1), 2), 7), 8)より引用したものに文献9), 10)の欧米のガイドラインに記載されている一般的なリスク因子1., 2., 11., 12., 13.を追加して作成
 *¹BMI (body mass index)は, 欧米では妊娠前または妊娠初期30 kg/m²以上, *²欧米では安静期間は3日以上, *³欧米では出血多量および輸血例も記載

る。なお, 最近では妊娠初期発症, とりわけ重症妊娠悪阻で脱水と安静臥床を余儀なくされる場合のPTE死亡例も散見されるので是非注意を喚起して欲しい。

なお, 表1に欧米のガイドラインに記載されているリスク因子も含めて妊産婦のVTEリスク因子をまとめた^{1,2,7-10)}。

治療の手順

VTEの治療の要点は, 急性期を乗り切れば予後は良好であるため, 早期診断治療が最も重要となること, および循環動態が安定したPTE症例では再発に注意し, DVTへの迅速な対応が必要となること, である¹¹⁾。治療の中心は薬物的抗血栓療法であり, 重症度により抗凝固療法と血栓溶解療法とを使い分ける。出血リスクが高い場合には非永久留置型下大静脈フィルターやカテーテル治療により薬物治療の効果を補い, 重症例では経皮的

肺補助や外科的血栓摘除術も選択する。また, 状態が許す限り早急に残存するDVTの状態を評価して, 下大静脈フィルターの適応を判断する。図に「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)」¹¹⁾に掲載された急性PTEの治療アルゴリズムの1例を示す。あくまでも基本的な考え方であり, 個々の症例の病態や施設の状況に合わせて, 柔軟に治療法を選択すればよい。

なお, 血栓溶解療法は, 妊娠中は出血や常位胎盤早期剥離の危険があるため, DVTのみの場合は原則として行わない。しかし, PTEを合併している場合は, その重症度に応じて使用する。

VTE治療後の妊娠中の予防

抗凝固療法により急性期の治療に成功した場合でも, アンチトロンビン欠乏症, プロテインC欠乏症, プロテインS欠乏症, 抗リン脂質抗体症候群など明らかな血栓性素因が存在する場合は, 妊娠中に再発することが多いので, ヘパリンカルシウム5,000単位, 1日2回の皮下注射(低用量未分画ヘパリン)に切り替え, 分娩時, さらには分娩後まで続行する。皮下注射は, 入院して行う場合, 通院して行う場合(近医も含む), および自宅にて自己注射する場合がある。在宅ヘパリン自己注射は2012年1月1日より保険適用されたが, 日本産科婦人科学会をはじめ4学会で作成した「ヘパリン在宅自己注射療法の適応と指針」¹²⁾を参照し, ヘパリン自己注射の正しい知識や使用方法さらには副作用などに関して十分に教育指導した上で使用を勧めていただきたい。なお, DVTが軽快した後に弾性ストッキング着用, 十分な水分補給, 下肢運動を励行し, 下肢の血流うっ滞を防止することは基本的な再発予防法である。また, 下肢超音波検査, D-ダイマーなどの血液凝固線溶系検査, CRP, 血算などは定期的に施行し, DVTを評価する。

予防法

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⁷⁾

2004年に本予防ガイドラインが刊行される前は, 血栓性素因もしくは血栓症既往妊婦等の極め

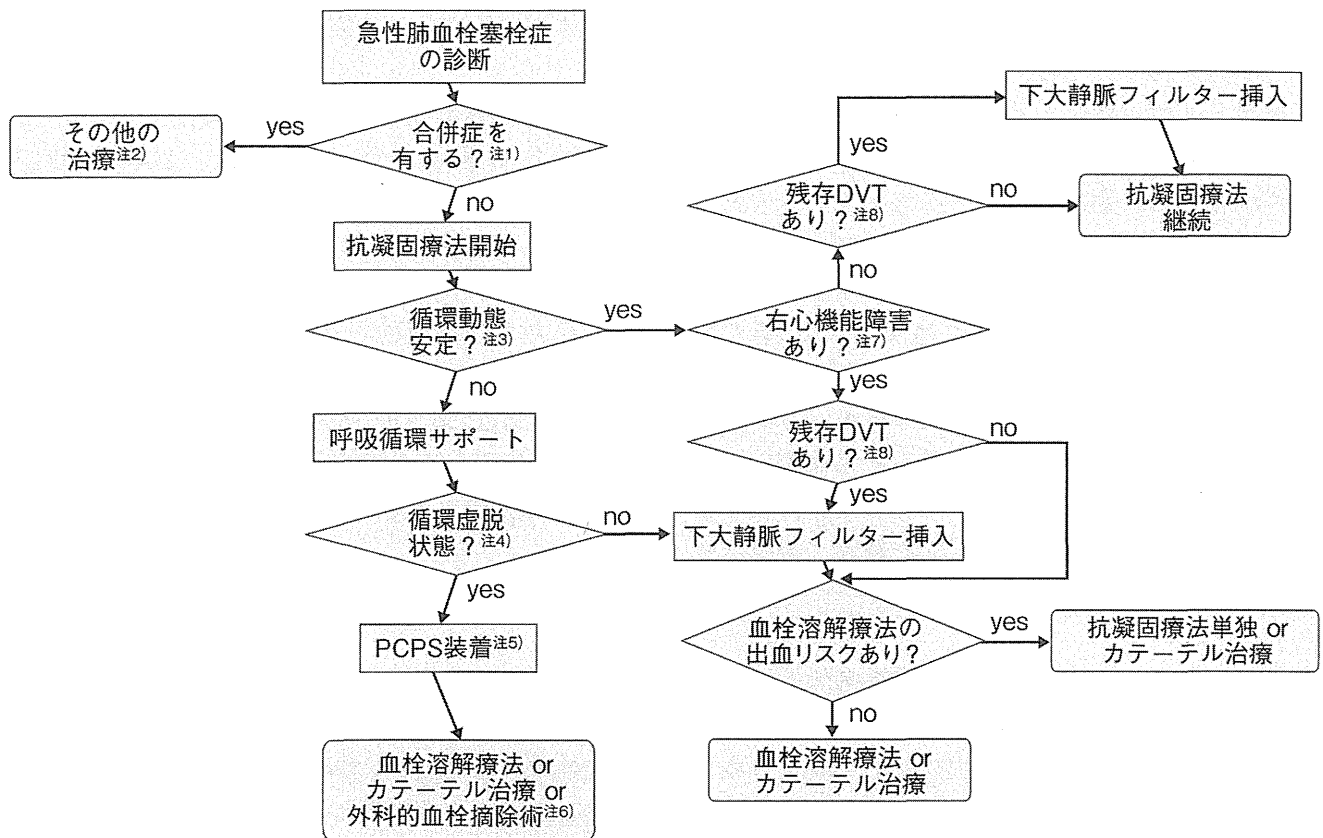


図1 急性肺血栓塞栓症の治療アルゴリズムの一例（肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断・治療・予防に関するガイドライン/循環器病の診断と治療に関するガイドライン）¹¹⁾

治療のアルゴリズムを示すが、あくまでも一例であり、最終的な治療選択は各施設の医療資源に応じて決定することを妨げるものではない。

DVT：深部静脈血栓症，PCPS：経皮的心肺補助

注1) 高度な出血のリスクがある場合、注2) 病態に応じた施行可能な治療を行う、注3) 循環動態不安定とは、ショックあるいは遷延する低血圧状態を示す、注4) 心肺蘇生を要する状態、あるいは高度なショックが遷延する状態、注5) 施設の設備や患者の状態により、装着するか否かを検討する、注6) 施設の状況や患者の状態により、治療法を選択する、注7) 心エコーによる右室拡大や肺高血圧の存在により評価、注8) 遊離して再塞栓をきたした場合、重篤化する危険性のある深部静脈血栓

てリスクの高い妊婦を除けば、おそらくほとんどの施設で積極的なVTE予防対策は取られていなかったと思われる。この当時は、日本人でのVTE発症に関するエビデンスは乏しかったが、欧米の予防ガイドライン¹³⁾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ガイドラインが2004年2月(本編は6月)に策定された⁷⁾。本予防ガイドラインはVTEという疾患の周知・啓発と理学的予防法を主体としたものであったが、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り、一気に全国に予防対策が浸透した。

予防ガイドラインでは、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、各々に対応する予防法は、低リスクに対しては早期離床および積極的な運動、中リスクに対しては弾性ストッキングあるいは間欠的空気圧迫法、高リスクに対しては間欠的空気圧迫法あるいは低用量未分画ヘパリン、最高リスクに対しては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が推奨された。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リスク因子を加味して、総合的にリスクの程度を決定す

る。

理学的予防としては、早期離床、ベッド上での下肢挙上・膝の屈伸・足の背屈運動、弾性ストッキング着用、間欠的空気圧迫法、脱水予防等が推奨されている。薬剤による予防方法は、未分画ヘパリン5,000単位を術後6～12時間以内に(止血を確認できたら術直後からでも可)1日2回皮下注(または静注)、3～5日投与が推奨される(低用量未分画ヘパリン)。なお、妊娠中よりヘパリンを使用していた妊婦では、分娩時に一旦ヘパリン投与を中止し、分娩後に止血を確認したら早期にヘパリン投与を再開、その後、ワルファリンに切り替える。また、手術体位は碎石位を避け、仰臥位または開脚位で行ったほうが良い。

2. 予防ガイドライン公表後に保険適用となった抗凝固薬

VTE予防薬は未分画ヘパリンとワルファリンしか我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エノキサパリンの臨床治験が行われた結果、2007年以降に我が国で初めて日本人のエビデンスに基づいた予防薬剤が認可された。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年以降に「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、現在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ヌクス2.5 mgの1日1回およびエノキサパリン2,000 IU 1日2回の皮下注射が、高リスク以上の産婦人科手術後のVTE予防に使用可能である。投与期間としては、リスクの程度や入院期間によって異なるが、帝王切開後では3～5日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上で使用を決定し、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。

「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)」¹¹⁾では初回予防ガイドラインから若干変更されたが、産科領域におけるリスクの階層化および推奨される予防法を表2にまとめて示した。早期歩行および積極的な運動を基本的な予防法とし、中リスクには弾性ストッキングもしくは間欠的空気圧迫法(理学的予防法)を、高リスクには理学的予防法もしくは抗凝固療法を、最高リスクには抗凝固療法と理学的予防法の併用が推奨された。

おわりに

妊婦血栓塞栓症の管理法の変遷は、下記に要約される。

- 1) 2004年に「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」⁷⁾、2009年に「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)」¹¹⁾が刊行され、さらに産婦人科診療ガイドライン—産科編⁸⁾にも管理法が記載されるようになり、広く周知されるようになった。
- 2) 妊婦のVTEは、妊娠初期と後半期および産褥期に3相性のピークを示すが、最近では妊娠初期の発症が増加している。特に重症妊娠悪阻妊婦には注意する。
- 3) 妊娠中にVTEが発症した場合は積極的に抗凝固療法を行い、軽快した後は再発予防に努める。
- 4) 妊娠中の予防的抗凝固療法としては、ヘパリンカルシウムによるヘパリン自己注射が推奨される。在宅ヘパリン自己注射は2012年に保険適用された。
- 5) 産褥期VTE予防の基本は理学的予防法であるが、高リスク妊婦には抗凝固薬を使用する。従来の未分画ヘパリンとワルファリンに加え、帝王切開後の予防薬として2008年にフォンダパリヌクスが、2009年にエノキサパリンが保険適用されている。

表2 産科領域の静脈血栓塞栓症リスクの階層化と予防法 (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/循環器病の診断と治療に関するガイドラインより引用作成)¹¹⁾

リスクレベル	産科領域	予防法
低リスク	正常分娩	早期離床および積極的な運動
中リスク	帝王切開術(高リスク以外)	弾性ストッキング, あるいは 間欠的空気圧迫法
高リスク	高齢・肥満妊婦の帝王切開術, 静脈血栓塞栓症の既往あるいは 血栓性素因の経産分娩	間欠的空気圧迫法, あるいは 抗凝固療法*
最高リスク	静脈血栓塞栓症の既往あるいは 血栓性素因の帝王切開術	(抗凝固療法*と間欠的空気圧迫法の併用) あるいは (抗凝固療法*と弾性ストッキングの併用)

総合的なリスクレベルは、予防の対象となる処置や疾患のリスクに、付加的な危険因子を加味して決定される。例えば、強い付加的な危険因子を持つ場合にはリスクレベルを1段階上げるべきであり、弱い付加的な危険因子の場合でも複数個重なればリスクレベルを上げることが考慮する

*腹部手術(帝王切開を含む)施行患者では、エノキサパリン、フォンダパリナクス、あるいは低用量未分画ヘパリンを使用

エノキサパリン使用法：2,000単位を1日2回皮下注、術後24時間経過後投与開始(参考：我が国では15日間以上投与した場合の有効性・安全性は検討されていない)。フォンダパリナクス使用法：2.5 mg(腎機能低下例は1.5 mg)を1日1回皮下注、術後24時間経過後投与開始(参考：我が国では、腹部手術では9日間以上投与した場合の有効性・安全性は検討されていない)

文献

- 小林隆夫：静脈血栓塞栓症ガイドブック改訂2版。小林隆夫編，中外医学社，東京，pp1-252，2010
- 小林隆夫：研修コーナー。妊産婦死亡報告からみた母体安全への提言 4)肺血栓塞栓症。日産婦誌64(9)別冊：N418-424，2012
- 小林隆夫，中林正雄，石川睦男，他：産婦人科領域における深部静脈血栓症/肺血栓塞栓症—1991年から2000年までの調査成績—。日産婦新生児血会誌14(2)：1-24，2005
- 小林隆夫，中林正雄，石川睦男，他：産婦人科血栓症調査結果2001-2005。日産婦新生児血会誌18(1)：S3-4，2008
- Kimura R, Honda S, Kawasaki T, et al : Protein S-K196E mutation as a genetic risk factor for deep vein thrombosis in Japanese patients. Blood 107 : 1737-1738, 2006
- 社団法人日本産婦人科医会編：妊産褥婦死亡時の初期対応(平成23年3月)，pp1-22，2011
- 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編：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，pp1-96，2004
- 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会編；監修：産婦人科診療ガイドライン—産科編2011。CQ004妊婦肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症のハイリスク群の抽出と予防は？ pp12-15，2011
- Bates SM, Greer IA, Pabinger I, et al: Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy : American College of Chest Physicians Evidence-based clinical practice guidelines, 8th ed. Chest 133 : 844S-886, 2008
- Venous thromboembolism : reducing the risk. NICE clinical guideline 92:1-50, 2010 (<http://www.nice.org.uk/guidance/CG92>)
- 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)。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)(http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_andoh_h.pdf)
- 公益社団法人日本産科婦人科学会，公益社団法人日本産婦人科医会，日本産婦人科・新生児血液学会，一般社団法人日本血栓止血学会：ヘパリン在宅自己注射療法の適応と指針(http://www.jsoghn.jp/common/files/society/demanding_paper_07.pdf)
- Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al : Prevention of venous thromboembolism. Chest 119 (1 Suppl) : 132S-175, 2001

* * *

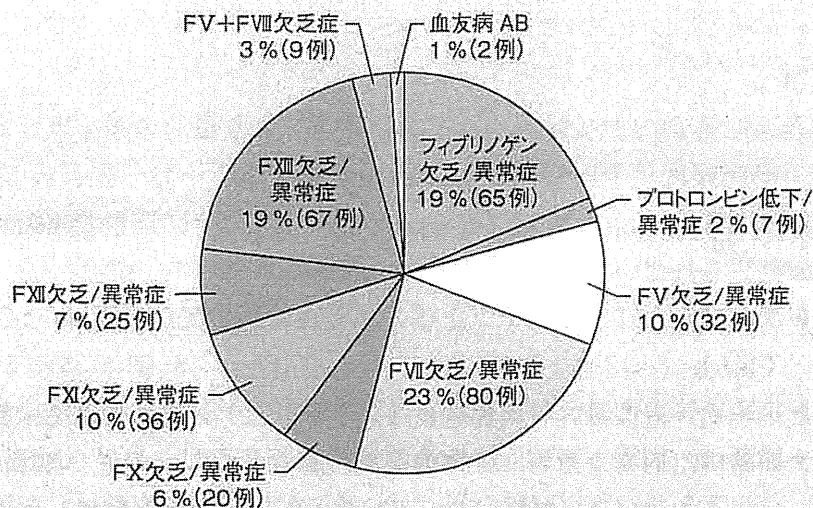
まれな凝固因子異常症

Point

- ▶まれな先天性凝固因子欠乏症のホモ接合体の発症頻度は、50万～200万人に1人ときわめて低い。
- ▶常染色体劣性遺伝形式をとる（フィブリノゲン異常症は常染色体優性遺伝）。
- ▶診断は、病歴・家族歴、出血症状、凝固スクリーニング検査、各種凝固因子活性を測定し、クロスミキシング試験などにより後天的低下要因を除外した後に行う。
- ▶活性・抗原量ともに低下する欠乏症と、抗原量は正常であるが活性が低下する異常症に分類される。
- ▶臨床症状は、欠乏する凝固因子によってさまざまであり、出血症状と凝固活性値が関連しない場合もある。
- ▶血液製剤の投与量や投与間隔は、出血の既往や重症度、出血の程度、それぞれの凝固因子の必要な止血レベル、生体内回収率・半減期などを考慮し決定する。

先天性出血性疾患の代表は血友病と von Willebrand 病 (VWD) であり、2013 (平成25) 年度血液凝固異常症全国調査¹⁾によると、両者合わせて 95 % (血友病 A 65 %, 血友病 B 13 %, VWD 17 %) を占め、残りの 5 % 程度がまれな凝固因子欠乏症 (rare bleeding disorders : RBDs) である。RBD として、フィブリノゲン (Fbg) 欠乏症、プロトロンビン欠乏症、第 V 因子 (FV)・第 VII 因子 (FVII)・第 X 因子 (FX)・第 XI 因子 (FXI)・第 XII 因子 (FXII)・第 XIII 因子 (FXIII) 欠乏症、第 V・VIII 因子複合欠乏症がある。わが国では、FVII 欠乏症の頻度が RBD の 23 % と最も多く、次いで FXIII 欠乏症 (19 %)、Fbg 欠乏症 (19 %) と続く (①)¹⁾。RBD は常染色体劣性遺伝形式をとり (Fbg 異常症は常染色体優性遺伝)、ホモ接合体の発症頻度は 50 万～200 万人に 1 人ときわめてまれである (②)²⁻⁴⁾。活性・抗原量ともに低下する欠乏症と、抗原量は正常であるが活性が低下する異常症に分類される (ここでは異常症を含めて広義に欠乏症と表記する)。

本項では、Fbg、プロトロンビン、FV、FVII、FX、FXI、FXII、FXIII の先天性欠乏症について概説する。



① わが国におけるまれな先天性凝固因子欠乏/異常症の割合

(瀧 正志ほか. 血液凝固異常症全国調査 平成 25 年度報告書. 2014¹⁾ をもとに作成)

② 各種先天性欠乏/異常症の特徴ならびにわが国で推奨される製剤

欠乏因子	発症頻度	止血レベル	血漿中半減期	主な臨床症状	推奨する製剤	商品名
フィブリノゲン	1 : 100 万	50 mg/dL	2~4 日	臍出血, 関節内出血, 筋肉内出血, 習慣性流産, まれに血栓症	乾燥ヒト Fbg 製剤 FFP	フィブリノゲン HT
プロトロンビン	1 : 200 万	20~30 %	3~4 日	臍出血, 関節内出血, 筋肉内出血	血漿由来 FIX 複合体製剤	PPSB [®] -HT 「ニチヤク」
第 V 因子	1 : 100 万	15~20 %	36 時間	粘膜出血 まれに血栓症	FFP	
第 VII 因子	1 : 10 万 ~ 50 万	15~20 %	4~6 時間	粘膜出血, 関節内出血, 筋肉内出血	rFVIIa 血漿由来 FIX 複合体製剤	ノボセブ [®] HI PPSB [®] -HT 「ニチヤク」
第 X 因子	1 : 100 万	15~20 %	40~60 時間	臍出血, 関節内出血, 筋肉内出血	血漿由来 FIX 複合体製剤	PPSB [®] -HT 「ニチヤク」
第 XI 因子	1 : 100 万	15~20 %	40~70 時間	術後・外傷後出血	FFP	
第 XII 因子	—	—	50~70 時間	出血・血栓傾向なし	治療の必要なし	
第 XIII 因子	1 : 200 万	2~5 %	11~14 日	臍出血, 頭蓋内出血, 関節内出血, 習慣性流産, 創傷治癒遅延	血漿由来 FXIII 濃縮製剤	フィプロガミン [®] P

Fbg : フィブリノゲン, FFP : 新鮮凍結血漿, rFVIIa : 遺伝子組換え活性化型第 VII 因子製剤 (Mannucci PM, et al. Blood 2004²⁾ / Peyvandi F, et al. Haemophilia 2012³⁾ / Bolton-Maggs PH, et al. Haemophilia 2004⁴⁾ より作成)

先天性フィブリノゲン (Fbg) 欠乏症

疫学

先天性無 Fbg 血症は、Fbg の合成障害により量的欠損をきたす出血性疾患で、発症頻度は 100 万人に 1 人と推定される。一方、先天性 Fbg 異常症は Fbg 構造異常により機能障害をきたし、これまでに世界で 400 症例以上の家系が報告されている。

病態^{2,3)}

無 Fbg 血症の出血症状は、新生児期の臍出血から始まり、成長すると鼻出血、口腔内出血、過多月経、関節内出血などがしばしば認められる。重篤な出血として頭蓋内出血をきたし、致命的となる場合もある。また、自然流産の原因となる。低 Fbg 血症における出血傾向は、無 Fbg 血症と類似しているが、より穏やかである。

Fbg 異常症の約半数は無症候であり、約 25 % に出血傾向、約 20 % に血栓傾向を認め、一部には両者の合併例もある。まれに、出血・血栓・創傷治癒不全を示す症例もある。出血症状は軽度であり、鼻出血、過多月経、術後出血がみられる。

診断

無 Fbg 血症では、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、トロンビン時間 (TT) はすべて著明に延長し (④)、血小板粘着能や ADP 惹起血小板凝集も障害される。無 Fbg 血症では血漿 Fbg 量は 10 mg/dL 未満となる。

治療²⁻⁴⁾

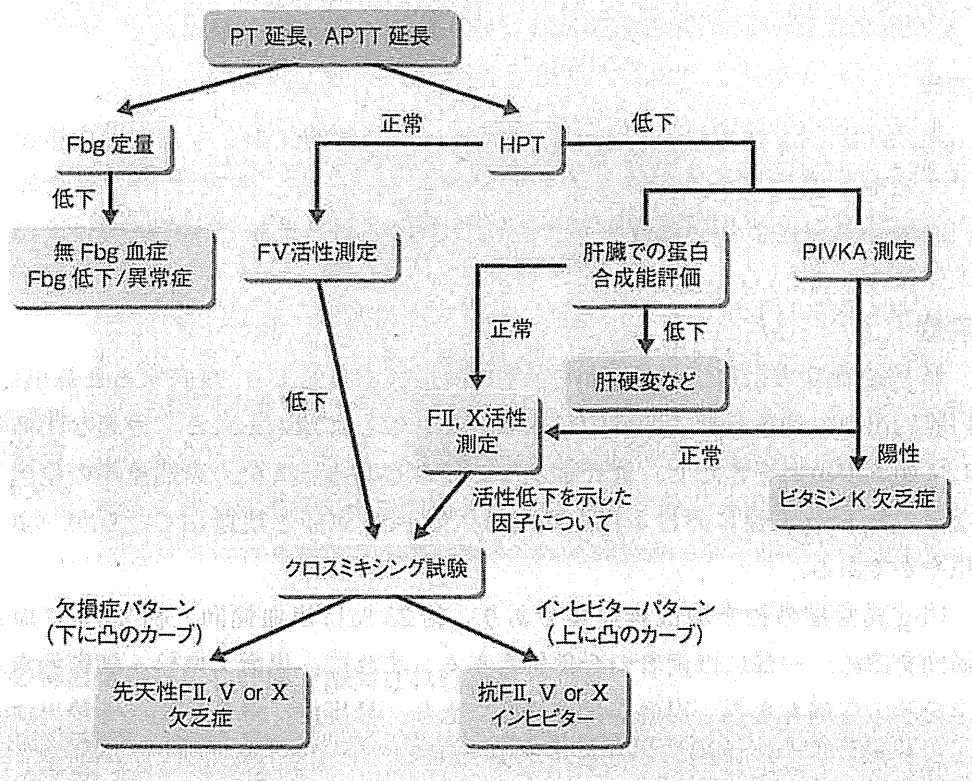
止血治療には、Fbg 製剤を用いる (②)。通常 Fbg の止血レベルは 50 mg/dL 以上であるが、安全に手術を行うために、100 mg/dL 以上を止血・創傷治癒が完了するまで維持する。Fbg 製剤の半減期は 2~4 日であるが、手術時や出血時には消費により半減期が短縮することを考慮する必要がある。また、妊婦や頭蓋内出血の既往がある患者には、Fbg 製剤の定期的補充投与が推奨される。しかし、Fbg 製剤の投与は血液由来感染症、血栓傾向、反復投与による抗体産生、アナフィラキシーショックなどの危険性があり、十分注意が必要である。

Fbg 異常症で血栓症を発症した症例では、半永続的な経口抗凝固療法を行う。

先天性プロトロンビン欠乏症

疫学

ホモ接合体あるいは複合ヘテロ接合体の発症頻度は、200 万人に 1 人と推定されてきた (②)。活性および抗原を完全に欠失する無プロトロンビン血症はいまだに報告がなく、致命的と考えられている。活性・抗原量が低下して



④ 凝固スクリーニング検査—PT 延長, APTT 延長の場合の鑑別診断の進め方

Fbg: フィブリノゲン, HPT: ヘパラスチンテスト, PIVKA: ビタミンK 欠乏性蛋白, FII: プロトロンビン

いるものを低プロトロンビン血症、抗原量は正常であるが活性が低下しているものをプロトロンビン異常症と分類する。わが国では低下症は2家系 (prothrombin Saitama)、異常症は prothrombin Tokushima, Obihiro, Himi, Kawaguchi, Yukuhashi⁵⁾ などの報告がある。

病態²⁾

一般的にプロトロンビン低下症は、乳幼児期から皮下出血、筋肉内出血、関節内出血、頭蓋内出血、尿路出血などを認め、外傷や抜歯、手術後には止血困難を示す。新生児期に臍出血、頭蓋内出血を呈する場合もある。プロトロンビン異常症では低下症と同様の出血症状を示すが、prothrombin Himiは無症状で出血の既往はない。

一方、アンチプロトロンビン (AT) との結合部位に異常を有する prothrombin Yukuhashi⁵⁾ は著しい血栓傾向を示し、「AT 抵抗性」を示す血栓性素因として最近注目されている。

診断

ホモ接合体や複合ヘテロ接合体例では、PT, APTT が著しく延長し、プロトロンビン活性はきわめて低い場合が多い (④)。後天性に、肝機能障害、ビタミンK 欠乏、ワルファリン服用などによりプロトロンビン活性は低下するので、鑑別の際に注意が必要である。たとえば、新生児や乳幼児期に PT・

MEMO

先天性プロトロンビン欠乏症の分類

フェノタイプは、①低プロトロンビン血症 (ホモおよび複合ヘテロ接合体)、②プロトロンビン異常症 (ホモおよびヘテロ接合体)、③低プロトロンビン/プロトロンビン異常症あるいは異なる2種類のプロトロンビン異常症の複合ヘテロ接合体、④プロトロンビンと他の γ -カルボキシル化凝固因子(第VII因子など)との複合欠損、の4つに分類される。