

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)
分担研究報告書

急性期脊椎・脊髄損傷患者における静脈血栓塞栓症発症に関連する研究

研究分担者 石橋恭之 弘前大学整形外科教授

研究要旨 急性期脊椎脊髄損傷患者における静脈血栓塞栓症(VTE)の発生を前向きに調査した。VTEは麻痺の重症な例、靭帯骨化症を有する症例に多く、これらの症例では特に注意を要する必要があると考えられた。

A．研究目的

本研究の目的は急性期の脊椎脊髄損傷患者に対して静脈血栓塞栓症(VTE)スクリーニングを行い、無症候性を含めたVTEを早期に検出し、VTE発生に関連する因子を前向きに検討することである。

B．研究方法

対象は2011年1月以降に当科で入院治療を行った脊椎・脊髄損傷患者82例である。男性58例、女性24例、平均年齢は61(4-89)歳であった。手術を施行した症例は43例であり、保存療法を施行した症例は39例であった。AIS(American Spinal Injury Association Impairment Scale)のAが7例、Bが6例、Cが23例、Dが14例、Eが32例であった。損傷高位は頸椎が48例、胸椎が8例、腰椎が18例、同時損傷が8例であり、非骨傷性頸髄損傷は18例であった。頸胸腰椎に骨折や脱臼などの骨傷があったのは17例で、後縦靭帯骨化症(OPLL)やびまん性特発性骨増殖症などの脊柱靭帯骨化症を12例で認めた。頭部、胸部、四肢外傷など合併損傷をみとめた症例は13例であった。

VTEの予防、スクリーニング・精密検査、

治療までのプロトコールは以下の通りである。予防法は、入院直後から弾性ストッキングとフットポンプを併用した機械的血栓予防と早期のリハビリテーションである。D-dimer値によりスクリーニングを行った。D-dimer(ライアテストD-dimer、STAGO社製、正常値0-0.4 μ g/ml)は、入院時および入院(手術)後1、3、5、7、14日目に測定し、経時的に低下した後で再上昇(10 μ g/ml以上)した症例に造影CTを施行した。放射線科医によりVTEの判定が行われた。VTEを認めた場合は、血管外科にコンサルトし、必要と判断されれば抗凝固療法を開始した。

検討項目は、(1)VTE発生率(深部静脈血栓症:DVT、肺動脈血栓塞栓症:PE)(2)D-dimerの経時的变化とVTE発生の関係、(3)VTE(+)群とVTE(-)群間における患者背景、損傷高位、合併損傷、手術の有無の比較である。統計解析はコンピューターソフトSPSS®(IBM社製)を用い、*t*-test、²検定を行い、危険率5%未満を有意差ありとした。

C．研究結果

(1)VTE発生率:VTEの発生率は14.6%(12名)で、全て無症候性であった。VTE

症例は、全例血管外科にコンサルトし、PEや器質化していないDVTを認めた6例で抗凝固療法を行った。

(2) D-dimerの経時的変化とVTE発生の関係:入院時のD-dimerは平均13.0 μ g/mlであった。82例中58例では、入院時のD-dimerが最も高値で、その後、経時的に低下した。損傷後D-dimerが10 μ g/ml以上に再上昇した症例は82人中19人(23.2%)であった。その19人の中でVTEを認めたのは12人(63.1%)であった。D-dimerが10 μ g/ml以上に再上昇しなかった63人は退院までにVTEの臨床徴候を認めなかった。D-dimer値はVTE(+)群とVTE(-)群で入院時はそれぞれ14.2 μ g/mlと12.2 μ g/mlで、入院後あるいは術後1日でいずれの群も減少した。VTE(+)群は3日目から再上昇し、3日目と5日目ではVTE(-)群と比較して有意にD-dimerが高値を示した($P<0.05$)。

(3) VTE(+)群とVTE(-)群間における患者背景、損傷高位、合併損傷、手術の有無の比較: VTE(+)群はVTE(-)群と比較して有意にAIS Aの症例が多かった($P=0.011$ 、表1)。VTE(+)群はVTE(-)群と比較して靭帯骨化症を合併している症例が有意に多かった($P=0.002$ 、表1)。年齢、性別、損傷高位、骨折・合併損傷・手術の有無については有意差を認めなかった。

D. 考察、

本研究におけるVTEの発生率は14.6%(12名)であり、過去の報告とほぼ同じ発生率であった。VTEは脊髄損傷患者における重大な合併症の一つとして知られており、その発症率は12-64%、発症した場合の死亡率は9.7%に上ると報告されている。発生原

因として、Virchowの3徴が古くから知られており、血流の障害、血管壁の障害、血液凝固能の亢進のいずれかがあるとVTEが発生すると言われている[7]。脊髄損傷患者では麻痺によって下肢の運動が減少し、下肢の血流の停滞が生じることなどがVTE発生に関与していると考えられている。さらに、脊髄損傷患者では痛覚障害があるため無症候性となりやすく、発見が遅れて重症化しやすいため、予防と早期発見が重要となる。

VTE予防方法として、本研究では入院直後から弾性ストッキングとフットポンプを使用して機械的予防を行い、早期にリハビリテーションを開始した。ACCPガイドラインでは低分子量ヘパリンなど抗凝固薬の投与と、弾性ストッキングやフットポンプなどの機械的予防が推奨されている。我々と同様に、脊椎・脊髄損傷患者に弾性ストッキングとフットポンプによるVTE予防を行った過去の研究では、VTE発生率は41.4%と報告されており、これら機械的予防法に加えて低分子ヘパリンを使用した研究のVTE発生率は17.5%と報告されている。今回我々のVTE発生率は14.6%であった。これらの報告は、それぞれスクリーニング方法が異なるため一概に比較はできないが、簡便さおよび抗凝固薬による副作用出現の可能性などを考えると、弾性ストッキングやフットポンプによる機械的予防法は、どの施設でも行うことができ、なおかつ、本研究のVTE発生率と、抗凝固薬を使用した過去の報告のVTE発生率を比較しても機械的予防法のみで十分に効果的であると考えられた。

また、脊髄損傷急性期におけるVTEのス

クリーニングには、D-dimer の測定、下肢静脈エコー、MRI や CT による静脈造影が有用であると報告されてい。これらの中で感度や特異度、侵襲、技術および費用の点から、最も低侵襲かつ簡便に無症候性の VTE をスクリーニングできるのは D-dimer である。しかしながら、D-dimer を用いた VTE スクリーニングの時期および測定頻度については、コンセンサスの得られたプロトコールは存在しない。今回、我々は入院時の D-dimer 値を基準として、経時的に D-dimer 値を測定してその推移を見ることで VTE のスクリーニングを行い、VTE を発症した 12 例の全例を無症候性で発見することができた。VTE 発症時の D-dimer 値は症例ごとの差が大きいため、ある一時点での cut-off 値を一律に定めることは難しい。入院時および入院後 1, 3, 7, 14, 28 日に経時的な D-dimer 測定を行い、これをスクリーニング法として脊椎・脊髄損傷患者の VTE 発症率を調査した過去の研究では、VTE を発症したときの D-dimer の値は $14.6 \pm 13.5 \mu\text{g/ml}$ ($2.78\text{-}44.3 \mu\text{g/ml}$) であり、VTE を発症した群と発症しなかった群で全ての計測時点で D-dimer 値に有意差を認めなかったと報告している。本研究でも入院時の D-dimer が $125.4 \mu\text{g/ml}$ と非常に高値であったが、その後は経時的に低下し、VTE を発症しなかった症例があった一方で、入院時の D-dimer が $0.9 \mu\text{g/ml}$ と低値であったにも関わらず、その後に上昇を認め、VTE を発症した症例もあった。しかし、VTE を発症した全例で、D-dimer 値が経時的に低下した後の再上昇を認めたことから、経時的な測定が早期発見に有効であると考えられた。脊椎・脊髄損傷患者における VTE 発生に

関連する因子に関して、VTE(+)群と VTE(-)群に分けて比較したところ、本研究では重症麻痺症例と脊柱靭帯骨化症例で有意に VTE 発症が多く、過去に危険因子として報告されている年齢、性別、損傷高位、骨傷の有無、合併症および手術の有無に関しては有意差を認めなかった。これまでの報告では年齢、性別、肥満、損傷高位、外科的介入の有無、合併損傷の有無、受傷起点などが VTE 発生に関連する因子として挙げられている。Green らは胸腰椎レベルの損傷例に比べて頸椎レベルの損傷例で VTE 頻度が高いと報告したが、一方で、Yelnik らは脊椎・脊髄損傷後の無症候性 DVT と損傷高位に関連は認めなかったと報告している。Jones らは VTE の危険因子として男性、高齢者、対麻痺などを挙げており、性別については Yelnik、Green らも男性において女性より有意に多く VTE を発症したと述べている。

本研究でも、過去の報告と同様に重症麻痺症例で有意に VTE 発生が多いという結果ではあったが、AIS C,D,E の 7 症例でも VTE を発症していた。前述した Virchow の 3 徴を考えると、麻痺が重症な症例ほど下肢の血流が停滞し、VTE が発症しやすくなることが予想される。AIS C,D,E の症例で VTE が発生していた理由としては、安静を要する合併損傷がある症例が 7 例中 3 例 (42.8%) と多かったことが考えられる。

本研究結果において脊柱靭帯骨化症で VTE 発生が有意に多かったことについて、過去に同様の報告はない。OPLL では周術期の出血量が多いことが経験的に知られており、Kishiya らは頸椎症性脊髄症例と OPLL 症例で周術期の出血量や血液凝固能を比較

し、術後出血量は OPLL 群で有意に多かったが、血液凝固能は両群間で有意差を認めなかったと報告している。このことから、OPLL 患者では微小血管の異常がある可能性を指摘しており、この仮説が正しければ今回の VTE 発生に関与する因子となりうる。今後は脊柱靭帯骨化症患者と VTE の関係について更なる検討を行う必要がある。本研究の限界として D-dimer 値 10 $\mu\text{g/ml}$ 以下で血栓が生じている可能性を否定できないこと、麻痺の重症度を統一していないことが挙げられる。

E . 結論

脊髄損傷急性期における VTE は重症麻痺例、骨化症を有する症例に多く、これらの症例では VTE の発生に特に注意する必要がある。

F . 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記載

G . 研究発表

1.論文発表

投稿中

2.学会発表

第 113 回東北整形災害外科学会、平成 28 年 6 月 17-18 日、仙台

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1.特許取得

特になし

2.実用新案登録

特になし

3.その他