

総説

深部静脈血栓症の予防と治療

一 関 一 行 高 谷 俊 一 福 田 幾 夫

抄録 肺塞栓症は欧米では3大血管疾患のひとつとされる。その9割以上が下肢の深部静脈血栓症に起因するとされ、積極的な予防が行われているのに対し、本邦では従来比較的稀な疾患とされ、周術期の深部静脈血栓症予防も積極的に行われて来なかった。近年いくつかの報告により、本邦においても肺塞栓症は稀な疾患ではないことが明らかとなり、積極的な予防が必要と考えられる。術前に各症例のリスクファクターから危険度をグレード分けすることにより、術後の発症頻度をある程度予測することができる。深部静脈血栓症の予防に効果のある手段として、ヘパリン、アスピリン、ワーファリン、間欠的空気圧迫法、弾性ストッキングなどが挙げられるが、危険度に応じて効果があるとされる予防手段を組み合わせることにより、深部静脈血栓症および肺塞栓症の発症を低減させることができる。深部静脈血栓症に対する医療としては、まず予防を行うことが最も重要と考えられる。

弘前医学 55: 35-42, 2004

キーワード: 深部静脈血栓症; 肺塞栓; 予防; 治療.

REVIEW

PREVENTION AND MANAGEMENT OF VENOUS THROMBOEMBOLISM

Ikkoh Ichinoseki, Syunichi Takaya, and Ikuo Fukuda

Abstract Pulmonary embolism (PE) is a major disease in Europe and America. Deep venous thrombosis (DVT) is a common cause of PE, and its prophylaxis is performed actively. However, in our country, the prophylaxis of peri-surgical DVT has not been a subject of attention because of the rare incidence of PE. Recently, several articles in the literature indicated PE is a common disease in our country also and active prophylaxis is necessary. A classification of risk of DVT predicts the incidence of postoperative DVT and PE. A combination of the following modalities is effective for prophylaxis and can reduce the incidence of DVT: Heparin; aspirin, warfarin, intermittent pneumatic compression and graduated compression stockings. Prophylaxis is most important in the management of DVT.

Hirosaki Med. J. 55: 35-42, 2004

Key words: Deep venous thrombosis; Pulmonary embolism; Prophylaxis; Management.

はじめに

肺塞栓症 (Pulmonary embolism: PE) は欧米では虚血性心疾患、脳血管疾患と並んで3大血管疾患のひとつとされ、剖検における肺動脈内血栓は52~64%に認められる¹⁾。入院患者

での致死性肺塞栓症の発生率は欧米では0.3~0.5%、本邦では0.26%²⁾とされ、ひとたび発症すれば致死性となることもある。一方、肺塞栓症の90%以上が下肢の深部静脈血栓症 (Deep Vein Thrombosis: DVT) により生ずる^{3,4)}ため、DVTを予防することは、すなわちPEの予防と

弘前大学医学部第一外科
別刷請求先: 一関一行
平成15年6月19日受付
平成15年8月26日受理

First Department of Surgery, Hirosaki University
School of Medicine, Hirosaki, Japan
Correspondence: I. Ichinoseki
Received for publication, June 19, 2003
Accepted for publication, August 26, 2003

なる。

DVTの発生原因としては、1840年にVirchowによって提唱された3徴が現在でも支持されている。すなわち①血流の停滞②静脈壁の損傷③血液凝固能の亢進であるが、術後DVTの発症要因としても、これらの3徴があてはまる。Smithら⁵⁾は術中から術後にかけて下腿、とくに腓腹筋近位レベルの深部静脈が拡張することを示しており、静脈の拡張による血流の停滞と血管内膜の損傷、そして術後生体反応としての血液凝固能の亢進がDVTの引き金になっていると予想される。

これらを念頭においた上で、周術期にはDVTに対する予防が行われるべきであり、欧米でのサーベイランスでは回答が得られたうち、86%の施設で何らかのDVT予防法を講じている⁶⁾。

血管内膜の損傷に対しては大腿静脈にカテーテルを留置しないこと、或いは早期抜去を心がけるなど、基本的な注意が必要であり、血液凝固能の亢進に対しては抗凝固療法にて対処することとなる。そして、血流の停滞に対しては早期離床による下肢の運動の他、弾性ストッキングや間欠的空気式圧迫法が挙げられる。

本邦では肺塞栓症は比較的稀な疾患とされ、周術期のDVT予防も積極的に行われて来なかったのが現状であるが、中野ら⁷⁾は剖検の方法を見直すことにより、225例中54例(24%)にPEを認めている。本邦においてもPEは稀な疾患ではないことを認識した上で、DVTおよびPEの予防と治療を講じていく必要があると考

えられる。本稿では深部静脈血栓症の予防と治療について文献的考察を加えて記載する。

各科領域におけるDVTの頻度

一般外科手術においては術後DVTの頻度は19～25%とされる⁸⁾。その他各科領域手術においては、整形外科領域(股関節および膝関節等の手術)で47～51%、脳神経外科領域では22%、婦人科領域では14～22%と報告されている⁸⁾(表1)。各科領域の手術部位、体位、術後経過などにより頻度に差がでるものと推測されるが、総じて術後のDVTの頻度は決して稀なものではない。

DVTの予防

血流の停滞は静脈の拡張を引き起こし、血液と静脈壁との接触時間が長くなり、これにより凝固反応が増強され、血栓形成の原因となる。また、静脈の拡張により内皮に亀裂を生じ、凝固因子活性化の原因となりうる⁹⁾。

1. 弾性ストッキング

弾性ストッキングの目的は静脈うっ滞を軽減させることと、うっ滞および静脈拡張の結果生ずる内皮の損傷を減少させることにある。すなわちVirchowの3徴のうち、血流の停滞と静脈壁の損傷を予防することを目的としている。

一般的に医療に使われる弾性ストッキングは段階的圧迫法をとっている。すなわち、足関節部の圧が最も高く、中枢に向かうにしたがって

表1 各科領域におけるDVTの頻度(文献8より抜粋)

Author	Patients no.	DVT incidence
一般外科 Clagett and Reisch	4310	1084(25%)
産婦人科 Clark-Pearson et al.	103	19(18.4%)
股関節置換術 Hull et al.	158	77(48.7%)
膝関節置換術 Kim	244	80(32.8%)
脳神経外科 Turpie et al.	81	16(19.8%)

圧迫圧が低くなっている。Sigel¹⁰⁾らは、足関節、下腿、膝部、大腿遠位部、大腿近位部において各々 18, 14, 8, 10, 8 mmHg の圧をかけることにより、大腿静脈流速を 138.4% に増加させることができるとしている。現在市販されている弾性ストッキングで、静脈疾患の予防に用いられるものは足関節部で 16-20 mmHg の圧になっている。先に述べた術中下肢静脈の拡張に対し、Smith ら¹¹⁾は弾性ストッキングを使用した群では、使用しなかった群に対して手術終了時の膝窩静脈の径を有意に減少させ得るとしている。

実際の臨床的トライアルでは、Nicolaidis ら⁸⁾の総括 (n=909) によれば、弾性ストッキングを使用した場合、術後 DVT の発生頻度を 29% から 11% に減少させることができるとされる。

周術期以外の使用では、近年しばしば話題となるエコノミークラス症候群も本態は DVT であるが、Scurr ら¹²⁾の検討によれば、エコノミークラス症候群の予防としても弾性ストッキングは有効であったとされる。

2. 間欠的空気圧迫法

間欠的空気圧迫法は DVT の発生頻度を 24% から 7.7% に減少させるとされる (n=1611)⁸⁾。ただし、弾性ストッキングもそうであるが、症例数が少ないため、正確に評価できないとする考えもある⁸⁾。間欠的空気圧迫法には腓腹部から大腿までを圧迫する方法と足底静脈のみを圧迫する方法 (foot pump) とがある。Elliot ら¹³⁾の重度外傷患者 124 例での検討によれば、DVT の発症は前者で 6.5%、後者で 21.0% であり、腓腹部から大腿までを圧迫する方がより効果的であるとされる。手術部位などにより、腓腹部から大腿までを圧迫することができない場合は foot pump の使用が考慮される。

3. ヘパリン

低用量の未分画ヘパリンは術後 DVT と致死性肺塞栓症の発生を低減させるとされる。Nicolaidis ら⁸⁾の総括 (n=6851) によれば、

DVT の発生頻度はコントロール群 25.9% に対し、ヘパリン投与群では 8.6% である。使用法としては 5000 units を 8 時間もしくは 12 時間毎に皮下注する。また、低分子ヘパリンも同様に DVT および致死性肺塞栓症の発生を低減させる。未分画ヘパリンに比べ、出血性副作用の発現が少ないとされるが、本邦では保険適用はない。

4. デキストラン

Bergqvist ら¹⁴⁾の総括 (n=5945) によれば、致死性肺塞栓症の発生頻度はコントロール群で 1.5%、デキストラン投与群で 0.34% と、効果があるように見受けられるが、DVT 予防への有効性は小さいと考えられている⁸⁾。架橋構造を有さないため、生体内で容易に分解されるためと考えられている。その他、心負荷のかかる恐れがあることなどが問題と考えられる。

5. 抗血小板薬

一般にアスピリン 1000 ~ 1500 mg/day の経口投与が行われるが、Antiplatelet Trialists' Collaboration¹⁵⁾によれば、DVT および致死性肺塞栓症の発症予防に効果があるように見受けられる。コントロール群での DVT 発生率は 34% であるのに対し、アスピリン投与群では 25% とされる。致死性肺塞栓症については、コントロール群 2.7%、アスピリン投与群 1.0% である。腹部手術後の患者などでは、術後早期の経口薬投与は難しいと考えられる。

DVT の危険因子とグレード分け

DVT の危険因子としては年齢、DVT の既往、悪性疾患、性ホルモン薬の服用、妊娠、先天性血栓性素因などが挙げられるが、一般的にこれら危険因子の有無により、術後 DVT 発症の危険性は三段階に分類される⁸⁾ (表 2)。このようにして分類された群ごとに DVT の発生頻度をみると、低リスク群では下腿静脈で 2%、大腿部で 0.4% であるのに対し、高リスク群で

表2 DVT のリスクカテゴリーおよび予防法

	低リスク群	中リスク群
リスク ファクター	1. 大手術を受ける40歳未満 2. 小手術を受ける40歳以上60歳未満	1. 小手術を受ける60歳以上 2. 大手術を受ける40歳以上60歳未満 3. 小手術を受ける60歳以上 4. 小手術を受ける40歳以上60歳未満 DVT, PE の既往 ホルモン療法施行中 5. 40歳以上の妊娠・出産 6. 動けない患者, 心不全
予防法	弾性ストッキング 早期離床	低用量ヘパリン・低分子ヘパリン・抗血小板剤の 投与または間欠的空気圧迫法・弾性ストッキング

はそれぞれ40～80%、10～20%と頻度が高くなることから、危険因子による分類により術後のDVT発生をある程度予測できることになる¹⁶⁾。

手術症例では、各症例毎に危険性を評価し、予防策を講じていく必要がある。すなわち、弾性ストッキングの他、いくつかのDVT予防に有効とされる方法との組み合わせが考えられるが、Nicolaidesら⁸⁾の総括によれば、弾性ストッキング単独では術後DVTの発生頻度は22%、低用量ヘパリン単独では18%であるのに対し、両者の併用群では8～9.5%に減少させることができる。

これらの結果をふまえ、低リスク群では弾性ストッキング、間欠的空気圧迫法、低用量ヘパリンのうちのいずれか単独療法、中リスク群では上記のうち二つの併用療法を、高リスク群では3者併用療法などが推奨されている^{17,18)} (表2)。

予防療法の注意点

弾性ストッキングの絶対的禁忌は無いと考えられるが、相対的禁忌としては閉塞性動脈硬化症などにより下肢の動脈血流障害の著しい症例では使用すべきでない¹⁹⁾。足関節・体血圧比(Ankle Brachial Pressure Index)が0.7未満の症例では圧迫療法を行わない方がよ

いとのもある。

その他、下肢に急性の炎症を認める症例、血栓性静脈炎の急性期には使用できない。

また、静脈還流量が増加することから、うっ血性心不全症例では心負荷が増大する可能性がある⁹⁾。

間欠的空気圧迫法でもほぼ同様の注意が必要となり、ヘパリンの使用においては症例により出血の危険性を考慮する必要がある。

個々の症例により、術後DVTのリスクカテゴリーに応じた予防法も調節が必要となる。

PEおよびDVTの治療

PEの治療に関しては、「肺高血圧症治療ガイドライン²⁰⁾」に詳述されている。急性肺血栓塞栓症(Acute Pulmonary Thrombo-Embolism: APTE)の臨床像としては、安静解除後の初めての歩行、とりわけ排尿、排便に関連して発症することが多く、突然の頻呼吸を伴う呼吸困難、深吸気で増強する胸痛などを主訴とする。確定診断には従来肺動脈造影が行われてきたが、現在では造影CTによる肺動脈内血栓の存在と、心エコーによる右室の拡大、右室壁運動異常などにより診断可能である。

肺高血圧症治療ガイドラインではCollapse群、Massive APTE群、Non-massive APTE群の3段階に分類し、治療のstrategyを推奨して

高リスク群
1. 大手術を受ける60歳以上 2. 大手術を受ける40歳以上60歳未満 DVT, PE の既往 悪性腫瘍, 3. 血液凝固異常症 4. 脳血管障害および70歳以上の心不全 5. ショック状態 6. DVT, PE の既往を有する妊娠・出産
低用量ヘパリン・低分子ヘパリン・抗血小板剤の 投与と間欠的空気圧迫法・弾性ストッキング

いる (図1).

1. Collapse 群 :

心肺停止あるいはそれに近い状態
 心肺蘇生, PCPS にて循環補助しつつ肺動脈
 血栓摘除あるいは経カテーテル的血栓摘除

2. Massive APTE (急性肺血栓塞栓症) 群 :

ショック, 失神, 低血圧, 右室拡大あるいは
 右室壁運動異常をきたしたもの
 ヘパリン投与: APTT 比 1.5-2.5 を目標 (出
 血高リスク群では 1.5)
 血行動態が安定しない場合: 血栓溶解療法
 あるいは肺動脈血栓摘除
 肺動脈血栓摘除: 血栓溶解療法禁忌例, 無
 効例, Collapse 群に移行しそうな症例

3. Non-massive APTE 群 :

血行動態正常かつ右室拡大, 右室壁運動異
 常のないもの
 ヘパリン投与

いずれの群でも後療法として10日間程度の
 ヘパリン投与を行い, 可及的速やかにIVC フィ
 ルター留置. ヘパリン中止の3-4日前よりワー
 ファリンへ切り替え, International Normalized
 Ratio(INR) 2-3 を目標とする. ただし, ヘパリ
 ンの適応禁忌 (絶対的禁忌: 出血性潰瘍, 脳出
 血急性期, 出血傾向) がある場合にはヘパリン
 は使用できない.

DVT の治療

DVT の治療戦略案を図2に示した.

1. 初期治療

適応禁忌がなければ, ヘパリンの投与を開始
 する. 従来, DVT の急性期治療としては, PE
 の危険性を考慮し, ベッド上下肢挙上安静が基
 本とされてきた. Partsch ら²¹⁾ はベッド上下肢
 挙上安静群と弾性ストッキング着用して歩行さ
 せた群とを比較し, 下肢の痛み, 周径, 歩行距
 離すべてにおいて後者で有意に改善していたと
 している. スタディに際しては全症例に低分子
 ヘパリンの皮下注とワーファリンの投与を行っ
 ており, PE の発生率に有意差は見られなかつ
 たとしている. 今後DVTの初期治療として,

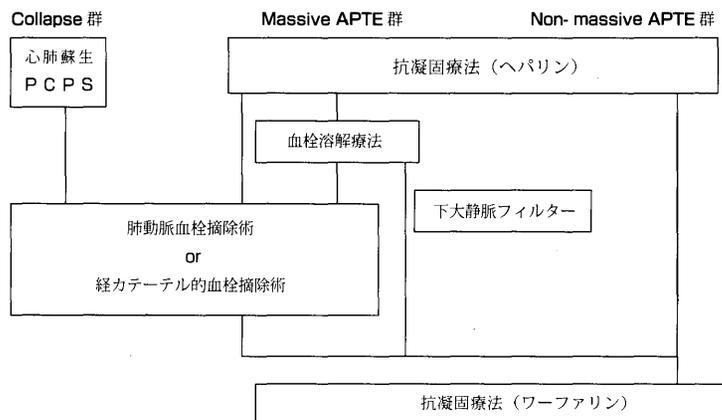


図1 急性肺血栓塞栓症の治療戦略 (肺高血圧症ガイドラインより 一部改).

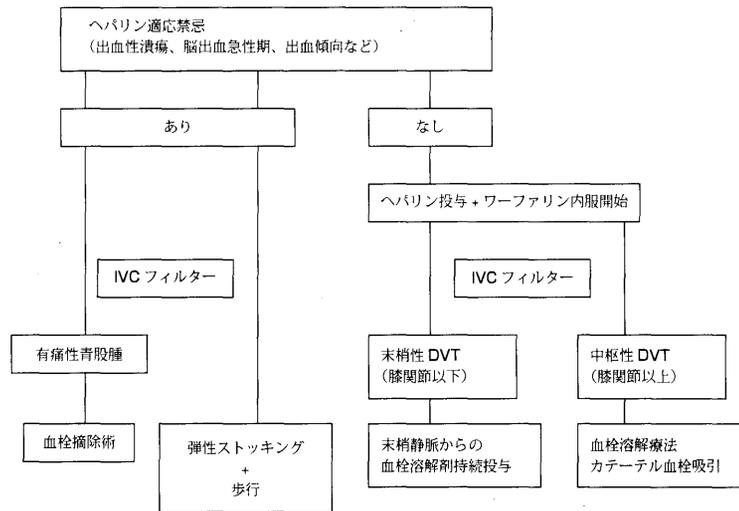


図2 DVTの治療戦略.

抗凝固療法下の弾性ストッキング着用による歩行が治療の主流となる可能性がある。

2. DVTの外科治療および血栓溶解療法

外科的治療は大腿静脈からの血栓摘除であるが、絶対的適応としては有痛性青股腫があげられる。激しい痛みを伴う下肢のチアノーゼがみられる。外科的治療の適応期間は発症後1週間前後とされ、血栓溶解療法と同様である。下肢静脈からのアプローチによる血栓溶解療法は外科的治療に比べ低侵襲であり、治療の主流としては血栓溶解療法にある。出血性合併症などの適応禁忌がある症例では外科的治療の適応となる。いずれの治療においても治療操作に伴うPE予防のため、下大静脈フィルター (Inferior vena caval filter: IVC filter) を留置すべきと考えられる。

3. IVC filter

肺動脈は他の血管に比して線溶系が発達しているとされ、フィルターの機序としては血行動体に影響を及ぼす程度の大きな血栓を捕捉することにある。しかしながら、IVC filter使用の是非については現在のところ議論の余地がある。否定的な意見としては、フィルター部位への血栓形成、フィルター留置後のDVTの再発などがあげられる。フィルターに関するプ

ロスペクティブスタディは現在まで Decousus ら²²⁾によるものだけであるが、フィルター使用群200例と非使用群200例との比較において、DVT発症後12日目のPE発生頻度は使用群で1.1%、非使用群で4.8%とされる。2年後のDVT再発率は使用群20.8%に対し、非使用群11.6%。また12日目におけるフィルター部位への血栓形成は16例にみられている。さらに両群間で死亡率に有意差はみられていない。両群ともに急性期には抗凝固療法の投与を受けているが、発症初期でのフィルターの有効性は認められるものの、長期的合併症はむしろ増加する可能性があり、死亡率に関してはフィルターの有効性は認められていない。現段階では急性期に一時留置型や回収可能型のフィルターを用いる方法が望ましいと考えられる。また、悪性疾患ではフィルターの有効性と生存期間との検討からフィルターの使用を疑問視する意見もみられる。

肺高血圧症ガイドライン²⁰⁾では永久型フィルターの適応として、適切な抗凝固療法にもかかわらず再発をきたすもの、抗凝固療法禁忌例とされている。

おわりに

整形外科領域での検討では、ヘパリン、弾性ストッキング、間欠的空気圧迫法など、いくつ

かの組み合わせによる予防療法を施行した群では術後 DVT の発生頻度は低く、結果的に予防療法を施行しなかった群に対して、患者 1 例あたり 19.4 ドル経費が削減されたと報告されている²³⁾。DVT の予防は患者にとって利益をもたらすだけでなく、医療費の削減にも寄与することが推察される。

結 語

深部静脈血栓症に対する医療としては、まず予防を講じることが、患者の利益のみならず、コスト削減にもつながるものと考えられる。

文 献

- 1) Freiman DG, Suyemoto J, Wessler S. Frequency of pulmonary thromboembolism in man. *N Engl J Med* 1965;272:1278-81.
- 2) 前田 肇編. 静脈およびリンパ管疾患と外科. 東京: 日本アクセル・シュプリンガー出版; 1997. p.163-7.
- 3) Borow M, Goldson HJ. Prevention of postoperative deep venous thrombosis and pulmonary emboli with combined modalities. *Am Surg* 1983; 49:599-605.
- 4) Colman RW, Rubin RN. Update on pulmonary embolism: Modern management. *DM* 1982; Year book Medical Publishers, Inc.
- 5) Coleridge-Smith PD, Hasty JH, Scurr JH. Venous stasis and vein lumen changes during surgery. *Br J Surg* 1990;77:1055-9.
- 6) Caprini JA, Arcelus JI, Hoffman K, Mattern T, Laubach M, Size GP, Traverso CI, Coats R. Prevention of venous thromboembolism in North America: Results of a survey among general surgeons. *J Vasc Surg* 1994;20:751-8.
- 7) 中野 越, 伊東早苗, 竹沢英郎. 肺塞栓症の疫学. *日医新報* 1980;2949:43-7.
- 8) Nicolaides AN, Breddin HK, Fareed J, Goldhaber S, Haas S, Hull R, Kalodiki E, et al. A. Prevention of venous thromboembolism. *Int Angiol* 2001;20:1-37.
- 9) 平井正文. 深部静脈血栓症・肺塞栓症予防における弾力ストッキング, 間欠的空気圧迫法の応用性. *静脈学* 2003;14:49-61.
- 10) Sigel B, Edelstein AL, Savitch L, Hasty JH, Felix WR. Type of compression for reducing venous stasis. A study of lower extremities during inactive recumbency. *Arch Surg* 1975;110:171-6.
- 11) Coleridge-Smith PD, Hasty JH, Scurr JH. Deep vein thrombosis: effect of graduated compression stockings on distension of the deep veins of the calf. *Br J Surg* 1991;78:724-6.
- 12) Scurr JH, Machin SJ, Bailey-King S, Mackie IJ, McDonald S, Smith PDC. Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomised trial. *Lancet* 2001;357:1485-9.
- 13) Elliott CG, Dudney TM, Egger M, Orme JF, Clemmer TP, Horn SD, Weaver L, et al. Calf-thigh sequential pneumatic compression compared with plantar venous pneumatic compression to prevent deep-vein thrombosis after non-lower extremity trauma. *J Trauma* 1999;47:25-32.
- 14) Berqvist D. Dextran. In: Berqvist D, Comerota A, Nicolaides A, Scurr J, editors. Prevention of venous thromboembolism. London: Med- Orion, 1994. p.181-98.
- 15) Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy, III, reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *Br Med J* 1994;308:235-46.
- 16) Salzman EW, Hirsh J. Prevention of venous thromboembolism. In: Colman RW, Hirsh J, Marder V, Salzman EW, editors. Hemostasis and thrombosis, basic principles and clinical practice. New York: Lippincott; 1982. p.986-99.
- 17) Caprini JA, Scurr JH, Hasty JH. Role of compression modalities in a prophylactic program for deep vein thrombosis. *Seminars Thromb Hemost Sp* 1988;14 Suppl:77-87.
- 18) Clagett GP, Anderson FA, Geerts W, Heit JA, Knudson M, Lieberman JR, Merli GJ, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1998;114(5 Suppl):531s-560s.
- 19) Agu O, Hamilton G, Baker D. Graduated compression stockings in the prevention of venous thromboembolism. *Br J Surg* 1999;86:992-1004.
- 20) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (1999-2000 年度合同研究班報告)・肺高血圧症治療ガイドライン (班長:三重大学第一内科 中野越). *Jpn Circ J* 2001;65(Suppl V):1077-118.

- 21) Partsch H, Blattler W. Compression and walking versus bed rest in the treatment of proximal deep venous thrombosis with low molecular weight heparin. *J Vasc Surg* 2000;32:861-9.
- 22) Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, Laporte S, Faivre R, Charbonneier B, Barral F-G, Huet Y, Simonneau G. 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.
- 23) Oster G, Tuden RL, Colditz GA. A cost-effectiveness analysis of prophylaxis against deep-vein thrombosis in major orthopedic surgery. *JAMA* 1987;257:203-8.