## 【日本血栓止血学会サイト お役立ちリンク集】

日本血栓止血学会サイトに掲載しているおすすめコンテンツのリンクをご紹介します。

- 診療ガイドライン
- ・研修医のお役立ち論文コンテンツ
- ・用語集
- ・1) 血栓止血の臨床-研修のために【第2版】(前編) 2018年29巻6号p.537-764,2018.
  - ・オーバービュー 1編
  - 検査 14編
  - ・血小板・血管の異常による出血性疾患 12編
  - ・凝固・線溶系異常による出血性疾患 17編
  - ・出血性疾患の治療(血液製剤など) 8編
- ・<u>2)血栓止血の臨床-研修のために【第2版】(後編)</u> 2019 年 30 巻 1 号 p. 3-247, 2019.
  - ・血栓性疾患 17編
  - ・血栓性疾患の治療薬 13編
  - ・血小板減少を伴う血栓性疾患 18編

## 脳卒中領域における venous thromboembolism の予防・治療と 課題

## ―当科における治療経験を踏まえて―

鈴木海馬\*, 栗田浩樹

# Clinical significance of venous thromboembolism in stroke patients: our experience

Kaima SUZUKI, Hiroki KURITA

要約:静脈血栓塞栓症(venous thromboembolism: VTE)とは肺血栓塞栓症(pulmonary embolism: PE)と深部静脈血栓症(deep vein thrombosis: DVT)の総称であり、近年発症率が増加している。脳卒中領域における VTE に対する治療・予防に関してはエビデンスも限られており、本邦でも十分に浸透していないのが現状である。また、各国の脳卒中ガイドラインに目を通すと、早期 ROM介入による DVT 予防は European Stroke Organization guidelines やPolish guidelines of stroke treatment and prevention では推奨されているものの、日本脳卒中ガイドライン 2015 や American guidelines, AVERT trial (A Very Early Rehabilitation Trial for Stroke)では言及されておらず、早期リハビリテーション施行による ROM 訓練の重要性について早急に本邦でも評価する必要があると考える。今回、当科における治療経験を踏まえて、脳卒中領域における VTE の予防・治療と課題に関して述べる。

**Key words:** venous thromboembolism, pulmonary embolism, deep vein thrombosis, stroke



鈴木海馬

学歴 2010年

埼玉医科大学医学部 卒業

職歴

2010年4月

埼玉医科大学国際医療センター ジュニアレジデント

2012年4月

同 脳卒中外科 助教

2012年10月

虎の門病院脳神経外科 医員

2013年4月

埼玉医科大学国際医療センター脳卒中外科 助教

2014年1月

埼玉県立小児医療センター脳神経外科 医員

2014年4月

国立循環器病研究センター脳神経外科 医員

2015年4月

埼玉県立循環器呼吸器病センター脳神経外科 医員

2015年7月

東京都立神経病院脳神経外科 医員

2015年10月

埼玉医科大学病院脳神経外科 医員

2016年1月

埼玉医科大学国際医療センター脳脊髄腫瘍科 助教

2016年7月

同 脳卒中外科 病棟医長・研修担当医

#### 1. はじめに

静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism: VTE)とは肺血栓塞栓症 (pulmonary embolism: PE)と深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis: DVT) の総称であり、近年発症率が増加している、時に致命的となる疾患である。海外の報告では急性 PE の急性期死亡率は約

\*責任者連絡先:

埼玉医科大学国際医療センター脳卒中外科 〒 350-1298 埼玉県日高市山根 1397-1 Tel: 042-984-4111, Fax: 042-984-4741 E-mail: ks7121@5931.saitama-med.ac.jp 20~30%とされ、死亡例の約40%が1時間以内に 突然死に至るといわれているが、一方で十分に治療 を行うことにより死亡率を2~8%まで低下させる ことができるとも報告<sup>1)</sup>されていることから、早期発 見、適切な対処、徹底した予防が重要と考えられる。 しかし、脳卒中領域におけるVTEに対する治療・ 予防に関してはエビデンスも限られており、本邦で も十分に浸透していないのが現状である。今回、当 科におけるVTEに対する治療経験を報告するとと もに脳卒中領域におけるVTEの治療と課題に関し て検討した.

低リスク―――							
□関頭術以外の手術	関係以外の手術						
<ul><li>①大量のステロイドを併用する場合</li></ul>	には、さらにリスクが高くなるものと考える。						
障害を招く可能性があるため、手 ③出血の危険性が高い高リスクの手	は、手術後なるべく出血性合併症の危険性が低く 術後の止血をCTなどにより十分確認の後、投与 F術では、間欠的空気圧迫法を用いることができな が基本となるが、出血の危険が高い場合には、止	開始するのが望ましい。 い場合に,弾性ストッキング単独での予防	も許容される。				
②付加リスク】							
スコア:各1点							
□肥満(BMI>25を目安) □エストロゲン療法中							
スコア:各2点 「60歳以上 「48時間以上の安静ស床							
□ 癌化学療法 □ 中心静脈カテーテル留置中 □ 重症感染症 □ うっ血性心不全・呼吸不全 □ 高度の下肢静脈瘤							
スコア:各3点							
□下肢麻痺 □下肢のギブス包帯固定・牽引							
スコア:各9点							
口静脈血栓塞栓症の既往	ロ血栓性素因(先天性素因:アンチトロング) (後天性素因:抗り)脂質抗		点数:				
~1点:不変 2~3点:1ランクup	4~6点:2ランクup 7点以上:3ランクup	付加以及合計点	数:				
予防法選択の最終判断は3 3リスク評価と推奨予防法3 1リスク : 早期離床および 種で中リスク : 間欠的空気圧迫法 高リスク : 抗凝固療法 あるいは	極的な運動リスクを有する全症例に、早期離床、 あるいは弾性ストッキング(膝下) にれる理学的予	積極的運動を勧めること) 防法は併用可)	ください				

図1 入院時静脈血栓塞栓症リスク評価テンプレート(脳神経外科手術症例) 当院では入院患者全員を対象に手術・非手術にかかわらず全例でテンプレートを利用した VTE のリスク評価を行っている.

#### 2. 当科における VTE に関する診断と予防・治療

当科は脳卒中外科と脳卒中内科,脳血管内治療科の3診療科から構成された脳卒中センターに属している。当センターの特徴として、虚血性脳卒中は主に脳卒中内科が治療を行い、脳内出血やくも膜下出血といった出血性脳卒中は脳血管内治療科と脳卒中外科が加療を行う。よって、当科入院患者は基礎疾患として出血性病変を呈した患者であるという特徴がある。これを前提として、当科のVTEに対する取り組みとして、まず入院患者全員に入院時静脈血栓塞栓症リスク評価テンプレートを用いてVTEのリスク評価を行う(図1)。該当項目をテンプレートで評価すると、推奨予防法が自動的に提示される。リスク評価項目としては、非手術症例と手術症例で細部は多少異なるものの、年齢、肥満、下肢麻痺、

悪性腫瘍, 外傷, 骨折, 中心静脈カテーテル留置, うっ血性心不全,慢性肺疾患,抗リン脂質抗体症候 群、経口避妊薬やステロイドなどの薬剤などが項目 として挙げられている. 入院時にリスク評価を行 い. 推奨予防法を施行しているにもかかわらず, 入 院経過中に血中Dダイマー値の上昇を認めた症例 に対して. 下肢静脈エコーもしくは下肢造影 CT を 施行する. その結果, VTE の診断に至った症例に対 しては抗凝固療法を検討する. DVT 予防に関しては、 入院時にリハビリテーションを要するような症例で は、可及的に当院リハビリテーション科の協力のも と、早期離床を心掛けるが、それが難しい状況では、 下腿のマッサージ、自動・他動的に行う足関節運動 (ROM 訓練)を積極的に行っている。また、弾性ス トッキングの装着は皮膚障害が懸念されるが、間欠 的空気圧迫装置は施設内でも数が限られており、ま

### VTEの診断に至った症例

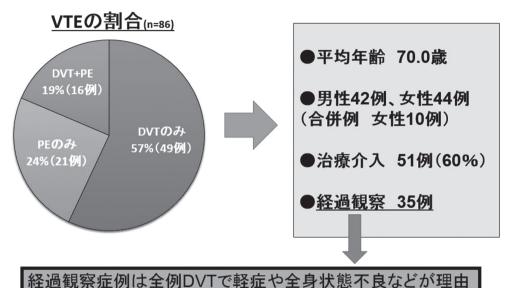


図2 VTEの診断に至った症例

入院後に血中 D ダイマー値の上昇を認め、下肢静脈エコー検査か下肢造影 CT 検査を施行した症例は 138 例 (3.0%)であった。そのうち、VTE の診断に至った症例は 86 例 (62.3%)であり、当科における VTE の発生率は 1.9%であった。平均年齢は 70.0 歳、性差は男性 42 例、女性 44 例であり、うち 51 例に治療介入を行った。治療介入に至らなかった症例は全例で DVT 症 例であり、DVT が軽度か全身状態不良にて抗凝固療法導入が困難であった症例であった.

た皮膚損傷の危険性や下肢虚血、下肢皮膚炎、著しい下肢浮腫を有する患者には施行困難なため、間欠的空気圧迫装置を装着できない患者に対しては、弾性ストッキングを装着することで VTE 予防に努めている.

VTEに対する従来の抗凝固療法は急性期にヘパリンを使用し、頻回な APTT の測定を行いながら投与量を調整する必要があった。また維持療法に関してもワルファリンをブリッジングし、APTT と PT を測定しながらワルファリンに切り替えていくのが通常であった。これは検査結果の確認、細かい投与量の調整を要するという意味では病棟医にとって多大なる時間と労力を要することであった。しかし、現在では初期治療から直接作用型経口抗凝固薬(direct oral anticoagulant: DOAC)を使用できる環境が整い、VTEに対する抗凝固療法のパラダイムシフトが近年生じたことから、当科でも治療の第一選択は DOAC を使用している。

#### 3. 当科における治療実態

当施設が開院した 2007 年 4 月から 2016 年 10 月までに当科に入院した延べ 4,551 例を対象とした. 性別,年齢,発生部位,入退院時 Glasgow Coma Scale (GCS),観察日数,入院時体重(kg),CCr(mL/min),既往歴,肺血栓塞栓症との合併の有無,心エコーによる右心負荷所見,臨床症状,治療介入の有無,初期治療,診断時 D ダイマー値(1 週目,2 週目,退院前).VTE 発症の有無について後方視的に調査した.

結果として、入院後に血中 D ダイマー値の上昇を認め、下肢静脈エコー検査か下肢造影 CT 検査を施行した症例は 138 例(3.0%) であった。そのうち、VTE の診断に至った症例は 86 例(62.3%) であり、当科における VTE の発生率は 1.9% であった。VTE 発症症例の平均年齢は 70.0 歳、性差は男性 42 例、女性 44 例であり、うち 51 例に治療介入を行った(図2). 最終的にワルファリン内服で退院もしくは転院となった症例は 43 例(84.3%)、DOAC 内服で退院

## VTEに対する維持療法

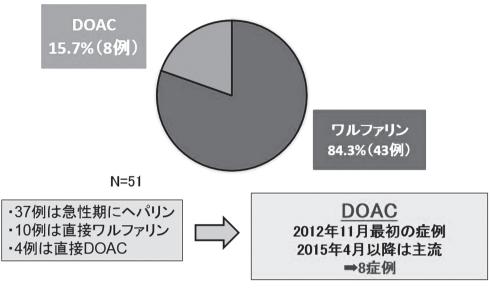


図3 VTE に対する維持療法

維持療法として、最終的にワルファリン内服で退院もしくは転院となった症例は 43 例(84.3%), DOAC 内服で退院もしくは転院となった症例は 8 例(15.7%)であった. 当科では 2015 年以降 急性期から DOAC を first choice で選択している.

もしくは転院となった症例は8例(15.7%)であった(図3). 2015年以降 first choice で用いている DOAC を投与した8例中,1例で上部消化管出血の合併症を来したが,上部内視鏡検査にて活動性の出血なく,経過観察で改善した.血中Dダイマー値が改善した症例では全例で下肢静脈エコー上の血栓の消褪が確認されており,Dダイマーの推移が治療効果のよい指標となることが確認された(表1).

#### 4. 代表症例(表 1 の Case ④, ⑤)

Case ④:63歳男性. 突然の意識障害で救急要請され当院搬送となった. 当院初診時の意識レベルはGlasgow Coma Scale (GCS) E1V1M3の5点,身体所見としてはManual Muscle Testing (MMT) 2/5程度の右半身不全片麻痺が認められた. 頭部単純CT検査にて左被殻を中心とした脳内出血の診断に至った.同日開頭血腫除去術を施行. 術後意識レベルは改善傾向が認められたが、MMT2/5程度の右半身重度片麻痺が残存した. 入院経過としては第8病日にDダイマーが37μg/mLまで上昇した. 同日下肢静脈エ

コー検査を施行した結果、右膝下領域の DVT の診断に至った。可動性のある血栓であったため、直ちにヘパリン加療を開始し、第 15 病日に D ダイマーが 11  $\mu$ g/mL まで低下したため、DOAC に移行した。その後の入院経過は DVT の消失を確認。最終的には D ダイマーは 1  $\mu$ g/mL 以下まで改善、第 43 病日に回復期リハビリテーション病院に転院となった。(図 4.5)

Case ⑤:83 歳男性. 突然の構音障害, 意識障害で救急要請され当院搬送となった. 数年前に左側頭葉皮質下出血で保存的加療の既往歴があり, もともと MMT 4/5 の右半身不全片麻痺があった. 当院初診時の意識レベルは GCS E4V3M5 の 12 点,右側片麻痺 MMT 4/5, 構音障害が認められた. 頭部単純CT にて左側頭後頭葉皮質下出血の診断に至り,血腫量から保存的加療の方針となった. 入院経過としては第11 病日に D ダイマーが 24 μg/mL まで上昇,同日下肢静脈エコー検査を施行した結果,右ひらめ静脈の DVT の診断に至った. 可動性がある血栓であったため.同日 DOAC での加療を開始した. 第

<b>XI</b> DONC 旧水正パ 先																
Case 性			年齢 部位 G		発症	観察	体重	CCr (mL/ PE min) 合併	DE	右心		初期	D ダイマー (μg/mL)			
	性別	性別 年齢		GCS	光症 (day)	日数 (day)	(kg)			症状	治療	診断 時	1W	2W	退院 前	
1	女	90	SoV	14	10	5	40	88	+	+	浮腫	ヘパリン	22	20		20
2	女	71	FV	11	14	30	59	111	_	_	なし	ヘパリン	15	19	20	3
3	男	78	FV	15	19	25	35	49	+	_	浮腫	ヘパリン	12	15		14
4	男	63	FV	4	15	120	77	88	_	_	浮腫	ヘパリン	37	31	5	1
(5)	男	83	SoV	12	11	27	56	72	_	_	浮腫	DOAC	24	6	4	7
<b>6</b>	女	80	SoV	14	6	5	45	97	_	_	なし	DOAC	31			26
7	男	74	SoV	12	12	36	52	108	+	_	浮腫	DOAC	16	4	3	2
8	男	60	PtV	12	16	21	46	115	_	_	浮腫	DOAC	14	2	1	1

表 1 DOAC 治療症例一覧

ひらめ静脈 (soleal vein: SoV),大腿静脈 (femoral vein: FV),後脛骨静脈 (posterior tibial vein: PtV) Glasgow Coma Scale: GCS,クレアチニンクリアランス:CCr,pulmonary embolism: PE

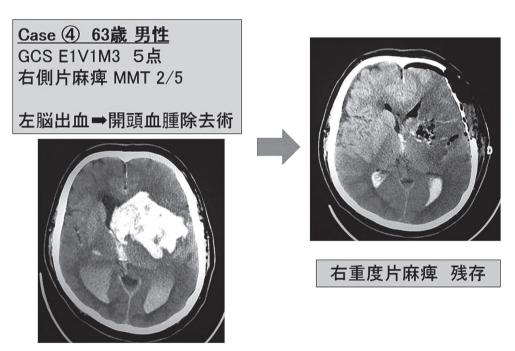


図4 外科的介入を要した症例

16 病日の D ダイマーが  $7 \mu g/mL$  まで改善,下肢静脈エコー検査にて DVT の消失を確認した.その後第 21 病日にタール便が認められ,上部内視鏡検査を施行した結果,胃潰瘍の診断となった.しかし,活動性出血なく,経過観察となった.DOAC は中止されたが,その後の D ダイマーの上昇なく,DVT の再発は認めず,第 54 病日に回復期リハビリテーション病院に転院となった.(図 6.7)

#### 5. 考察

2004年にVTE予防ガイドラインが作成されたが、各診療科に特化したガイドラインではない. 意識障害や麻痺を有する症例が多い脳卒中領域では DVTが高率に生じていることが知られているが、VTEに対する治療・予防に関してはエビデンスも限られており、本邦でも十分に浸透していないのが現状である. 2009年には CLOT 試験では従来有効性が期待さ

#### 入院経過に伴う血中Dダイマー値の推移

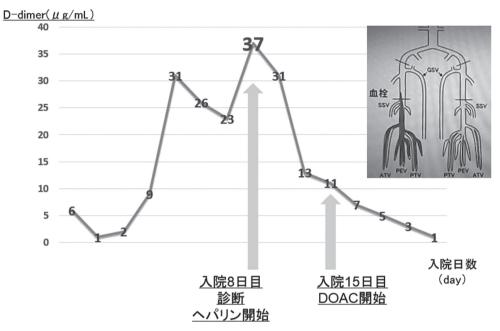


図5 入院経過に伴う血中 D ダイマー値の推移

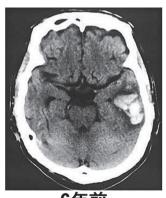
## Case ⑤ 83歳 男性

GCS E4V3M5 12点 右側片麻痺 MMT 4/5

6年前 左側頭葉皮質下出血:保存的加療

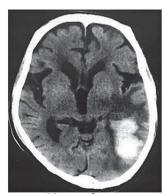
今回 左側頭後頭葉皮質下出血

## 頭部CT



6年前





第14病日

図6 内科的加療を行った症例

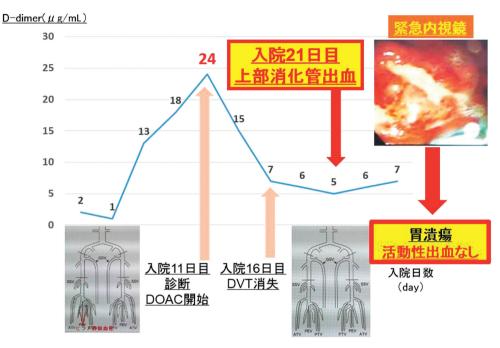


図7 入院経過に伴う血中 D ダイマー値の推移

れていた弾性ストッキングは DVT 発生率に有意差 はなく. 合併症として皮膚障害の報告が増加する結 果となった $^{2)}$ . この結果を踏まえて 2015 年に改訂さ れた脳卒中ガイドラインでは、間欠的空気圧迫法に より深部静脈血栓症および肺塞栓症を予防すること が勧められ(グレードB). 弾性ストッキング単独の 深部静脈血栓予防効果はないため、行わないよう勧 められている(グレード D)3). しかし, 臨床現場では 間欠的空気圧迫装置の台数に限りがあり、理想的な VTE 予防環境が常に整っているとは言い難い. また 同ガイドラインでは脳出血患者に対しての抗凝固療 法に関して「抗血栓療法中に合併した脳出血症例に おいて、血栓症および寒栓症発症の危険性が高い場 合には止血完了後に抗血栓療法の再開を考慮しても よいが、再開のタイミングについては十分な科学的 根拠がない(グレード C1)」とされているため、再出 血の危惧から、施行には慎重を要するのが現状であ る。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にもあるように $^{4}$ , 1856 年に Rudolf C. Virchow が提唱した VTE の危険 因子は①血流の停滞、②血管内皮障害、③血液凝固 能の亢進であり、血栓形成の3大要因として、その 重要性は現在でも論を俟たない. さらに. 先天性危 険因子として、プロテイン C 欠乏症、プロテイン S 欠乏症, アンチトロンビン欠乏症, 高ホモシステイン 血症などが考えられており、後天性危険因子として、 手術, 肥満, 安静臥床, 悪性腫瘍, 外傷, 骨折, 中 心静脈カテーテル留置、うっ血性心不全、慢性肺疾 患,脳血管障害,抗リン脂質抗体症候群,経口避妊 薬やステロイドなどの薬剤、長距離旅行などが挙げ られている. 欧米人の間では、静脈血栓の重要な先 天性危険因子とされる活性化プロテインC抵抗性の 原因の一つである第 V 因子 Leiden 変異やプロトロン ビン遺伝子変異(prothrombin G20210A)は、日本人で は見つかっておらず、日本人と欧米人との間の発生 頻度差に大きく影響していると考えられている. D ダイマー値は急性期 DVT や PE 除外に感度 95%以 上との報告があり、VTE スクリーニング検査として 非常に有用である1). 一方, 加齢や手術, 感染症, 心血管疾患, 担癌状態など様々な要因で D ダイマー 値は上昇する可能性があり、特異度としては低いと されている<sup>5)</sup> 本調査でも D ダイマー値上昇症例で 実際に VTE の診断に至った症例は 62%であった. しかし、われわれは DOAC 内服加療症例のうち、退 院・転院前に下肢静脈エコーによって DVT の消失 もしくは改善傾向が得られた症例の全例で血中 D ダ

イマー値の正常化や改善傾向が得られたことから. 血中 D ダイマー値の推移を確認することによって. 下肢静脈エコーや下肢造影 CT 検査を行う前に VTE 加療に対する一定の治療評価が可能であると考えて いる. DOAC 治療に関しては. 1 例で加療中に上部 消化管出血を発症したが、ワルファリンに認められ るような大出血には至らず、当科の入院患者の特徴 である出血性脳卒中患者による VTE の加療に対し ても有用である可能性がある.しかし. 現時点で適 応となっている DOAC は第 Xa 因子阻害剤のみであ るため、中和剤の早期開発が望まれる。DOACの 適応に関しては、静脈学会サーベイ 2011 における 深部静脈血栓症例の部位別割合では中枢型 567 肢 (52.2%)、末梢型 519 肢(47.8%)であり、末梢型では、 ひらめ筋静脈が84%と最も頻度が高く、その約30% が数週以内に中枢側に進展するといわれているた め6, 当科では全身状態を考慮した上でひらめ筋静 脈の DVT に対しても DOAC を用いて積極的に内科 的加療を考慮している.

#### 一VTE 予防に関するリハビリテーションの役割一

リハビリテーションを筆頭とする理学療法の重要 性は、過去の国内外の報告でも周知の事実である. 欧米の DVT 発生率は、脳卒中急性期患者でリハビ リテーションを行った患者で DVT の有病率は 11~ 33%, PE は 2% との報告がある<sup>7-8)</sup>. 全身状態による DVT を起こしやすい症例に関して、ベッド上で寝た きりの状態の患者は車椅子に乗車可能なレベルの患 者と比較して 17.6 倍の DVT 発生リスクがあるとの 報告がある<sup>7)</sup>.よって、当科では可能な限り早期にリ ハビリテーション介入による ROM 訓練を行うこと で DVT 予防を行っており、その結果として当科の DVT 有病率は欧米と比較して低い傾向にあると考 えている. しかし. 各国の脳卒中ガイドラインに目 を通すと、早期 ROM 介入による DVT 予防は European Stroke Organization guidelines や Polish guidelines of stroke treatment and prevention では推奨されている ものの、日本脳卒中ガイドライン 2015 や American guidelines, AVERT trial (A Very Early Rehabilitation Trial for Stroke)では言及されておらず、早期リハビ リテーション施行による ROM 訓練の重要性につい て早急に本邦でも評価する必要があろう.

#### 6. Limitation

本調査ではDダイマー値上昇や臨床症状をもって下肢静脈エコーや造影CTを施行し、後方視的に観察しており、選択的バイアスの影響は否めない。また、当院の特徴として、急性期加療終了後には早期リハビリテーション病院や他施設への転院となるため、早期転院例に関して十分なフォローアップがなされていない。さらにDOAC治療経験症例は限られた症例数であり、症例を重ねるにつれて新たな傾向が観察される可能性がある。

#### 7. 結語

当科における VTE の治療と予防経験をもとに脳卒中医療が VTE に対して直面している現状について報告した. 血中 D ダイマー値は VTE 加療に対する一定の治療評価が可能となることが示唆された. 早期リハビリテーション介入による ROM 訓練は DVT 予防に対して有効であると考える. 当科で経験した DOAC 関連出血性合併症は重篤な状態には至らずに経過されたことから DOAC は安全性・有効性ともに優れた薬剤であると考えられたが, 一刻も早い中和剤の開発が待たれる. また脳卒中領域における VTE に対する治療・予防についてはエビデンスも限られているため, 当科ではさらに症例の検討を重ね, VTE に対する治療アルゴリズムの作成を検討している.

著者全員の利益相反(COI)の開示:

本論文発表内容に関連して開示すべき企業との利益 相反なし

#### 文献

- Goldhaber SZ, Bounameaux H: Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. Lancet 379: 1835–1846, 2012.
- CLOTS Trials Collaboration, Dennis M, Sandercock PA, Reid J, Graham C, Murray G, Venables G, Rudd A, Bowler G: Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet 373: 1958–1965, 2009.
- 3) 脳卒中治療ガイドライン 2015, 日本脳卒中学会脳卒中 ガイドライン委員会(編), 東京, 協和企画, 2015.

- 4) 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(2002-2003 年度合同研究班報告) Circ J 68: 1079-1134, 2004.
- 5) Harvey RL, Roth EJ, Yarnold PR, Durham JR, Green D: Deep vein thrombosis in stroke. The use of plasma D-dimer level as a screening test in the rehabilitation setting. Stroke **27**: 1516–1520, 1996.
- 6) 佐戸川弘之,八巻隆,岩田博英,坂田雅宏,菅野範英, 西部俊哉,孟真,山田典一:深部静脈血栓症症例と静脈 血栓塞栓症の予防についてのアンケート調査—本邦にお
- ける静脈疾患に関するサーベイ XIII--日本静脈学会静脈 疾患サーベイ委員会報告,静脈学 **23**: 271-281, 2012.
- Oczkowski WJ, Ginsberg JS, Shin A, Panju A: Venous thromboembolism in patients undergoing rehabilitation for stroke. Arch Phys Med Rehabil 73: 712–716, 1992.
- Sioson ER, Crowe WE, Dawson NV: Ocult proximal deep vein thrombosis: its prevalence among patients admitted to a rehabilitation hospital Arch Phys Med Rehabil 69: 183–185, 1988.