

静脈血栓塞栓症における発症率と理学的・ 薬物的予防効果の推定

吉田 保子・寺島 健史・小葉 祐子

陳 君・吉井 初美・赤澤 宏平

新潟大学大学院医歯学総合研究科

地域疾病制御医学専攻総合医療評価学講座

情報科学・統計学分野

Estimation of the Effects of Physical and Pharmaceutical Preventions in Venous Thromboembolism

Yasuko YOSHIDA, Kenshi TERAJIMA, Yuko KOGUSURI

Jun CHEN, Hatsumi YOSHII and Kouhei AKAZAWA

Division of Information Science and Biostatistics,

Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

要 旨

静脈血栓塞栓症（VTE）は、発症しても臨床症状に乏しく早期診断が困難であること、また重篤な場合は死に至ることから予防が重要とされている。本研究の目的は、人工股関節置換術（THA）と人工膝関節置換術（TKA）を受けた入院患者を対象とし、予防の実施状況、VTEの発症率、および、理学的・薬物的予防効果を推定することである。

本院において2005年1月から2006年3月までに、THAおよびTKAを受けた97例を対象とした。解析に用いたデータ項目は、診察所見、検査、手術に関するデータの13項目である。

理学的予防、薬物的予防の実施率は、それぞれ100%、19.6%であった。97例におけるVTE発症率は23.7%であったが、VTE既往歴の有無で層別したときの発症率は、それぞれ、42.3%、16.9%であった。ロジスティック回帰分析の結果、VTE発症に関与する危険因子はVTE既往歴のみが選択された。VTEの既往歴で層別したそれぞれの層において、薬物的予防実施群と非実施群のVTE発症率を比較した。その結果、いずれの層でも実施群のVTE発症率が非実施群に比べて低かった。また合併症指標として薬物的予防実施群と非実施群でのヘモグロビン値と血小板数を比較した結果、有意な差は認められなかった（ $P = 0.864$, $P = 0.255$ ）。

本研究において、理学的・薬物的予防がVTEの発症率を下げることを示唆した。これらの予防効果に関する探索的な推定値を使い、確証的な予防効果を得るための臨床試験を行うことが必要である。

キーワード：静脈血栓塞栓症，理学的予防，薬学的予防，人工股関節置換術，人工膝関節置換術

Reprint requests to: Kenshi TERAJIMA
Department of Medical Informatics
Niigata University Medical and Dental Hospital
1-754 Asahimachi - dori Chuo - ku,
Niigata 951-8520 Japan

別刷請求先：〒951-8520 新潟市中央区旭町通1-754
新潟大学医歯学総合病院医療情報部 寺島 健史

はじめに

静脈血栓塞栓症(VTE)は、主に、下肢の深部静脈に血栓が形成される深部静脈血栓症(DVT)と、血栓の移動により肺動脈が塞がれる肺血栓塞栓症(PE)の総称である¹⁾。VTEは、発症しても臨床症状に乏しく、早期診断が困難であること、また特にPEを発症した場合の死亡率が高いことから予防が重要とされている²⁾³⁾。

一方、日本におけるVTEの発症率は欧米に比べて低いと言われていた⁴⁾。しかし、近年、高齢化や食生活の欧米化、各種カテーテル検査、経口避妊薬の使用などによりVTEの発症率は増加の傾向にある⁵⁾。厚生労働省人口動態統計においては、PEの死亡者数が1988年からの1998年の10年で2.8倍になっている。

日本におけるVTEの発症率の増加に伴い、米国胸部疾患学会議(ACCP)や国際脈管学会議の予防ガイドラインを参考として、2004年2月、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(以後、ガイドラインと略す)が発表された⁶⁾。これらのガイドラインに推奨された予防法として、下肢の静脈における血流の停滞防止を目的とした理学的予防法と血液凝固活性の調節を目的とした薬物的予防法がある。理学的予防法としては、早期離床の励行、弾性ストッキング装着、間歇的空気圧装置の施行などがある。薬物的予防法としては低用量未分画ヘパリン投与法、用量調節未分画ヘパリン投与法、用量調節ワーファリン投与法の3方法がある⁷⁾⁸⁾。

欧米では、積極的に薬物的予防法を行うことにより、VTEに対する予防効果をあげている報告が多々ある²⁾⁶⁾。一方、日本では、使用薬剤が制限されていることもあり、周術期での薬物的予防法実施率は8.1%という低い数値である⁹⁾。

本研究では、人工股関節置換術(THA)と人工膝関節置換術(TKA)を受けた症例を対象として、VTE予防の実施状況、VTE発症率、および、理学的・薬物的予防効果を統計的に解析した。

対象と方法

対象

対象は、新潟大学医歯学総合病院で2005年1月から2006年3月までに、VTEの高リスクに分類される⁴⁾THA及びTKAを受けた全症例110例の中から、術後に下肢静脈エコー検査を実施した入院患者97例(THA57例、TKA40例)とした。

方法

1) VTEの定義

VTE発症例とは、術後5日から7日に実施した下肢静脈エコー検査にて診断結果がVTE陽性であった症例、もしくは臨床・検査所見上PEを発症したと考えられる症例とした。

2) 解析に用いたデータ

本研究に必要なデータは、入院診療記録(経過記録、退院時サマリー、手術記録、看護記録、看護手術記録、注射箋、処方箋、検査報告書)から収集された。解析に用いた因子は、年齢、性別、手術法、BMI、VTEの既往歴、癌治療歴、喫煙歴、ネフローゼ症候群、不整脈・心不全、呼吸不全、静脈瘤、手術時間、そして離床までの日数の13因子³⁾⁸⁾である。これらの因子のうち、年齢、BMI、手術時間、離床までの日数の連続データは、カットオフ値を、それぞれ、40歳、25、4時間、4日として2値データに変換した⁶⁾。薬物的予防法のデータは、上述の経過記録、看護記録、注射箋、処方箋から収集した。また、薬物的予防実施における合併症に関しては、出血合併症の指標としてヘモグロビン値、ヘパリン起因性血小板減少症の指標として血小板数を、それぞれ術後1日目と術後7日目の値の差を使用した。

3) VTEの予防法

理学的予防法としては、手術前から退院までの弾性ストッキングの装着、手術後から離床までの間歇的空気圧装置の使用、薬物的予防法として低用量未分画ヘパリン投与法、用量調節ワーファリ

ン投与法, さらに観血的予防法として下腿フィルタの設置が行おこなわれた. これらのデータは, 経過記録, 看護記録, 注射箋, 処方箋および退院時サマリーから収集した.

4) 統計学的な解析方法

前節の 13 因子が VTE 発症に有意に関与しているか否かを統計学的に解析した. 比率の有意差検定は, Yates の連続補正を行った上での χ^2 検定, Fisher の直接確率法, Mantel-Haenszel 検定を用いた. また, 2 群の連続量分布の有意差検定は Wilcoxon の順位和検定により行った. 13 因子の内部相関を補正した上で独立した危険因子を抽出するために, 逐次変数増加法における各因子による多重ロジスティック回帰分析を行なった. 逐次変数増加法による多重ロジスティック回帰分析は, Wald 検定に基づいて, VTE 発症に有意に関与する因子の組み合わせを選択する方法である. モデルに因子を入れるための有意水準を 0.05, モデルから因子を除外するときの有意水準を 0.10 とした¹⁰⁾. すべての解析は, Windows XP 上で SPSS 15.0 を使い, 有意水準は両側検定 5 % ($P=0.05$) とした.

5) 倫理委員会の承認

本研究は, 新潟大学医学部倫理委員会の承認を得たうえで実施した.

結 果

1. VTE 予防の実施率とその内訳

VTE に対する予防の実施率を表 1 に示す. 理学的予防としては, 97 例 (100 %) が弾性ストッキングを装着し, 使用禁忌である 5 例を除く 92 例 (94.8 %) が間歇的空気圧装置を施行した. 使用禁忌である 5 症例は, いずれも手術前下肢エコー検査にて VTE 陽性と診断された症例であり, 間歇的空気圧装置を施行することにより PE を誘発する可能性がある症例であった.

薬物的予防法を実施した症例は 19.6 % であった. 薬物的予防としては, 低用量未分画ヘパリン

表 1 VTE 予防策の実施状況

	実施	非実施	実施率
理学的予防法	97	0	100 %
弾性ストッキング	97	0	100 %
間歇的空気圧装置	92	5	94.8 %
薬物的予防法	19	78	19.6 %
ヘパリン	18	79	18.6 %
ワーファリン	17	80	17.5 %
ヘパリン、ワーファリン 併用	15	82	15.5 %

表 2 血栓症発症率

術式	発症 (n=23)	非発症 (n=74)	発症率
THA	9	48	15.8 %
TKA	14	26	35.0 %
全症例	23	74	23.7 %

のみ投与が 2 例 (2.1 %), 用量調節ワーファリンのみ投与が 1 例 (1.0 %) であり, ヘパリンとワーファリンの併用が 16 例 (16.5 %) であった. ヘパリン, ワーファリン併用症例は, いずれもヘパリン投与後ワーファリンに切り替えて抗凝固療法を継続した.

観血的予防法である下腿フィルタを設置した症例は, 本対象症例では 0 例であった.

2. VTE の発症率

術後の下肢エコー検査による VTE 発症率は, 23.7 % (23/97) であった (表 2). 手術法別の発症率は, THA が 15.8 % (9/57), TKA が 35.0 % (14/40) であった. また, PE に関しては症候性 PE が THA の 1 例のみだった. VTE に関与する死亡例は 0 例であった.

表3 危険因子の単一因子解析

		血栓症有 (n=23)	血栓症無 (n=74)	有意確率 (P値)
年齢				
	25%値	58.0	55.5	
	中央値	66.0	62.0	0.525
	75%値	72.0	70.5	
性別				
	M	4	18	0.579
	F	19	56	
血栓症の既往歴				
	有	11	15	0.015
	無	12	59	
手術法				
	TKA	14	26	0.051
	THK	9	48	
呼吸不全				
	有	0	9	0.109
	無	23	65	
手術時間				
	有	8	41	0.144
	無	13	31	
癌治療				
	有	1	0	0.237
	無	22	74	
喫煙				
	有	1	10	0.451
	無	22	64	
不整脈、心不全				
	有	0	4	0.570
	無	23	70	
静脈瘤				
	有	0	1	1.000
	無	23	73	
ネフローゼ症候群				
	有	0	1	1.000
	無	23	73	
BMI				
	25%値	21.0	20.0	
	中央値	23.0	23.0	0.122
	75%値	27.0	24.5	
危険因子数				
	25%値	1.00	1.00	
	中央値	2.00	2.00	0.218
	75%値	3.00	3.00	
離床日数				
	25%値	3.00	3.00	
	中央値	3.00	3.00	0.329
	75%値	4.00	4.00	

連続量の2群の分布の有意差検定はWilcoxon検定

比率の差の検定はカイ2乗検定もしくはFisherの直接確率法

有意水準5%両側検定(P=0.005)

3. VTE発症の危険因子の解析

VTE発症群(n=23)と、VTE非発症群(n=74)の2群について、患者の候補危険因子に差異があるかを因子ごとに単一因子解析をおこなった結果、VTEの既往歴あり(P=0.015)の因子において有意差を認めた(表3)。次に、逐次変数増加法による多重ロジスティック回帰分析を行なった

表4 危険因子の多変量解析

	回帰係数 (β)	標準誤差	Waldの z ² 値	P値	オッズ比
血栓症既往歴	1.168	0.540	4.675	0.031	3.214
定数	-1.609	0.330	23.744	<0.001	1.092

表5 薬物的予防法実施による発症率の変化

VTE既往歴有

	VTE発症		合計	発症率
	有	無		
薬剤予防有	4	7	11	36.4%
薬剤予防無	7	8	15	46.7%
計	11	15	26	

VTE既往歴無

	VTE発症		合計	発症率
	有	無		
薬剤予防有	1	7	8	12.5%
薬剤予防無	11	52	63	17.5%
計	12	59	71	

結果、VTEの既往歴(P=0.031)が有意な因子として選択された(表4)。

4. 薬物的予防の実施、非実施における比較

薬物的予防実施群と非実施群のVTE発症率は、それぞれ26.3%、23.1%であった。一方、VTE既往歴の有無で層別して解析すると、薬物的予防実施群、非実施群でそれぞれ36.4%、46.7%と12.5%、17.5%であった(表5)。しかし、Mantel-Haenszel検定の結果では、有意差は認められなかった(P=0.755)。

5. 薬物的予防実施における合併症発症の検討

薬物的予防実施群における合併症の発症を検討した。まず、薬物的予防実施群と非実施群での術後1日目と7日目の値の差を取り、比較した。末梢血ヘモグロビン値と血小板数いずれにも、2群において有意差を認めなかった (Wilcoxon の順位和検定, $P=0.864$, $P=0.255$)。

次に臨床症状においては、診療録の経過記録及び看護記録を精査した結果、薬物的予防法を行った19症例のうち3例に関して出血性合併症に関係があるとの所見を認めた記載があった。まず1例目は、鼻出血であるが、特別な処置をすることなくまもなく止血した。他の2例は患者からの訴えである。歯磨きの際に出血がある、ヘパリン皮下注射のあとの止血がしにくい、という指摘であった。いずれも、重篤な合併症とはいえない症状である。しかし、別の1症例においては、以前の手術において薬物的予防法としてワーファリンを使用し、肝機能障害が起こったために今回はヘパリンのみを使用したという記載があった。

いずれも、VTE 予防の薬物使用による治療および再手術を行った症例は0例であった。また、死亡症例も0例であった。

考 察

本研究における THA と TKA の VTE 発症率 (それぞれ 15.8 %, 35.0 %) は他の研究に比べて極めて低い。施らの研究¹¹⁾では、THA, TKA の VTE 発生率は、それぞれ 34.9 %, 64.1 % であった。これらの値と本研究の値の比率の差の検定の結果、いずれも本研究での発生率が低いことが示唆された。

次に、VTE 発症の危険因子に関するロジスティック解析において、VTE の既往歴が有意な因子として選択されたことにより、VTE 既往歴で層別化した上で薬物的予防実施群と非実施群におけるの血栓 VTE の発生率比較を行った。いずれも薬物的予防実施群のほうが低い割合を示した。

VTE の既往歴有の群、無の群の両群での薬物実施の非実施に対する VTE 発症率のオッズ比はそ

れぞれ 0.653, 0.675 であった。従って、薬学的予防法の実施は VTE のリスクをさらに低下させることを示唆している。

本研究で対象となった THA, TKA を受けた患者は、ガイドライン⁶⁾においては、高リスク患者と区分され、予防方法として間歇的空気圧装置の使用または低用量未分画ヘパリンの投与を推奨している。また、第6回 ACCP ガイドライン²⁾によれば、THA, TKA を受けた患者の予防法の第1選択として、低分子量ヘパリン投与、もしくは、用量調節ワーファリンが推奨されている。一方、本邦では、高リスク患者に対して薬物的予防法は、モニタリングが煩雑であることや、出血性合併症の発症を懸念して実施されないことが多いと考える。本院において薬物的予防法の実施率は 19.6 % (19/97) であり、他の国内の報告の 8 % より高いが欧米の 76 ~ 84 % より低い⁸⁾¹²⁾。また、重篤な出血性合併症である、頭蓋内出血や消化管出血などは、本研究では見られなかった。他報告においての出血合併症の頻度は 0.3 ~ 2.5 % という低値であるが¹³⁾¹⁴⁾、出血性素因を有する患者、また血小板減少の既往歴のある患者には薬物的予防は禁忌である。

診療報酬においては、2004 年に肺血栓塞栓症予防管理料が制定された。これにより、理学的予防を実施することによって診療報酬が認められるようになったが、薬物的予防法の実施そのものは算定の対象となっていない。しかしながら、医療安全対策の面からも、VTE の予防率は今後増加し、同様に VTE 予防薬の実施率も欧米のように増加する傾向にあると思われる。

本研究実施後、日本において VTE 予防に対する薬剤が追加承認された。2007 年 4 月に Fondaparinux が、2008 年 1 月に Enoxaparin が下肢整形外科周術期の使用に限って承認された。これらの薬剤については、欧米において予防効果が多々報告されている¹⁴⁻¹⁶⁾。今後、本邦においても、確証的な臨床試験が必要となると思われる。

文 献

- 1) 小林隆夫：予防対策-術後肺血栓塞栓症. 骨・関節・靱帯 18: 801-811, 2005.
- 2) Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA Jr and Wheeler HB: Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 119: 132S-175S, 2001.
- 3) 野中 誠, 甘楽 裕, 幡谷 潔：深部静脈血栓症 急性肺塞栓症の理解のために. *日本胸部臨床* 66: 236-244, 2007.
- 4) Kumasaka N, Sakuma M and Shirato K: Incidence of Pulmonary Thromboembolism in Japan. *Japanese circulation journal* 63: 439-441, 1999.
- 5) 藤田 悟：整形外科領域における肺血栓塞栓症と対策. *呼吸* 22: 555-558, 2003.
- 6) 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. 東京: Medical Front International limited. 2004.
- 7) Nutescu EA: Antithrombotic therapy for the treatment of venous thromboembolism. *The American journal of managed care* 9: S103-S114, 2003.
- 8) Bramlage P, Pittrow D and Kirch W: Current concepts for the prevention of venous thromboembolism. *European journal of clinical investigation* 35 (suppl1): 4-11, 2005.
- 9) 黒岩政之, 古家 仁, 瀬尾憲正, 入田和男, 澤智博, 伊藤 誠, 中村真潮：2004年周術期肺塞栓症発症調査結果からみた本邦における周術期肺血栓塞栓症発症頻度とその特徴 (社)日本麻酔科学会肺塞栓症研究ワーキンググループ報告. *麻酔*. 55: 1031-1038, 2006.
- 10) 赤澤宏平：医療統計解析のプロセスとその応用. *PHARM STAGE* 3: 1031-1038, 2003.
- 11) 施徳全, 須藤啓広, 長谷川正裕：肢人工関節置換術後における遠位型深部静脈血栓塞栓症の発生部位と分布パターン. *骨・関節・靱帯* 19: 157-164, 2006.
- 12) Arcelus JJ, Kudrna JC and Caprini JA: Venous thromboembolism following major orthopedic surgery. what is the risk after discharge? *Orthopedics* 29: 506-516, 2006.
- 13) Clagett GP and Reisch JS: Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Annals of surgery* 208: 227-240, 1988.
- 14) Anderson FA Jr and Spencer FA: Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 207: 9-16, 2003.
- 15) Turpie AG, Gallus AS and Hoek JA: Pentasaccharide Investigators. A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *The New England journal of medicine* 344: 619-625, 2001.
- 16) Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, Turpie AG and European Pentasaccharide Elective Surgery Study (EPHESUS) Steering Committee: Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *The Lancet* 359: 1715-1720, 2002.
- 17) Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR and PENTATHALON 2000 Study Steering Committee: Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial. *The Lancet* 359: 1721-1726, 2002.

(平成20年12月18日受付)