第5回戦略会議
抗血栓療法の標準治療戦略

大瀧　聡史

会議の内容

- 静脈血栓症の病態と予防法を理解する
- 抗凝固薬の副作用、特にヘパリン起因性血小板減少症について理解する
- 当施設における静脈血栓予防法の運用指針を決定する
- 今回の会議で静脈血栓予防を周知・再確認する

静脈血栓塞栓症の実際

【下肢深部静脈血栓塞栓症により心肺停止に至った一例】

- 症例は37歳男性(6937635)。2011年9月26日に右膝関節内脛骨開放粉砕骨折、右膝貫通銃創、左大腿盲管銃創で入院。
- 9月28日に植骨および観血的骨接合術を実施して右下肢は免荷となった。薬物による抗血栓療法は未実施。
- 9月30日に関節可動域訓練からリハビリテーション開始。10月20日には歩行訓練が開始された。

- 10月24日に肺静脈血栓症により心肺停止状態となった。PCPSを含む治療行為により蘇生に成功したが記憶障害を認めた。12月7日に部分荷重で転院となった。

当科における静脈血栓予防法

- 機械的予防法
  ①間欠的空気圧迫法
  ②弾性ストッキング（＊①が禁忌の場合に考慮）
  ③下大大静脈フィルター（＊VTE症例の一部に考慮）

- 薬物的予防法
  ①’ヘパリン
  ②’ワルファリン
  ③’新規・代替抗凝固薬（＊①’②’が禁忌の場合に考慮）
  （アルガトロバン、フォンダパリヌクス、・・・）

各静脈血栓塞栓症予防法の有効性

	簡便性	出血リスク	エビデンス
観血的空気圧迫法	+++	+	
ワルファリン	++	+++	+++
ヘパリン	+	+ ～ +++	++
下大静脈フィルター			+

当科では、今後薬物的予防法を主体に行う。

静脈血栓症の予防法

間欠的空気圧迫法

- 一般名：IPCカーフポンプ、A-Vフットポンプ
  商品名：ウィズエアー　Wiz-air

- 2004年より弾性ストッキングと供に診療報酬に算定
- いくつかのRCTにおいては単独で予防効果が示されたり、低分子ヘパリンに対する非劣性が報告されている
- システマティックレビューでは予防効果は否定的である

- 禁忌は深部静脈血栓症、静脈瘤、血管損傷
- 合併症は皮下血腫、筋区画症候群、総腓骨神経麻痺

間欠的空気圧迫法

《適応》

- ベット上臥床や運動器障害がある者の両下腿に着用
- 両下腿の状態から着用しない判断も必要
- 歩行可能になったら着用終了（ICUでの運用）
- 一般的に整形外科領域で長期着用している傾向がある

《欠点》

- 不穏、譫妄、精神疾患のあるものでは運用困難
- ICUでは皮下出血の合併症が多い

ワルファリン

- 一般名：ワルファリンカリウム
- 商品名：ワーファリン

- 用法用量：1日1～5mgを内服
- 薬価：1日あたり約10円～約40円

- 薬理：凝固因子Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ、プロトロンビン（Ⅱ）の生合成を阻害する
- 指標：PT-INR 1.5-2.5（1.5-3.0）を目標に管理（対照の1.5-2.5倍）
- 拮抗薬：ビタミンK、FFP

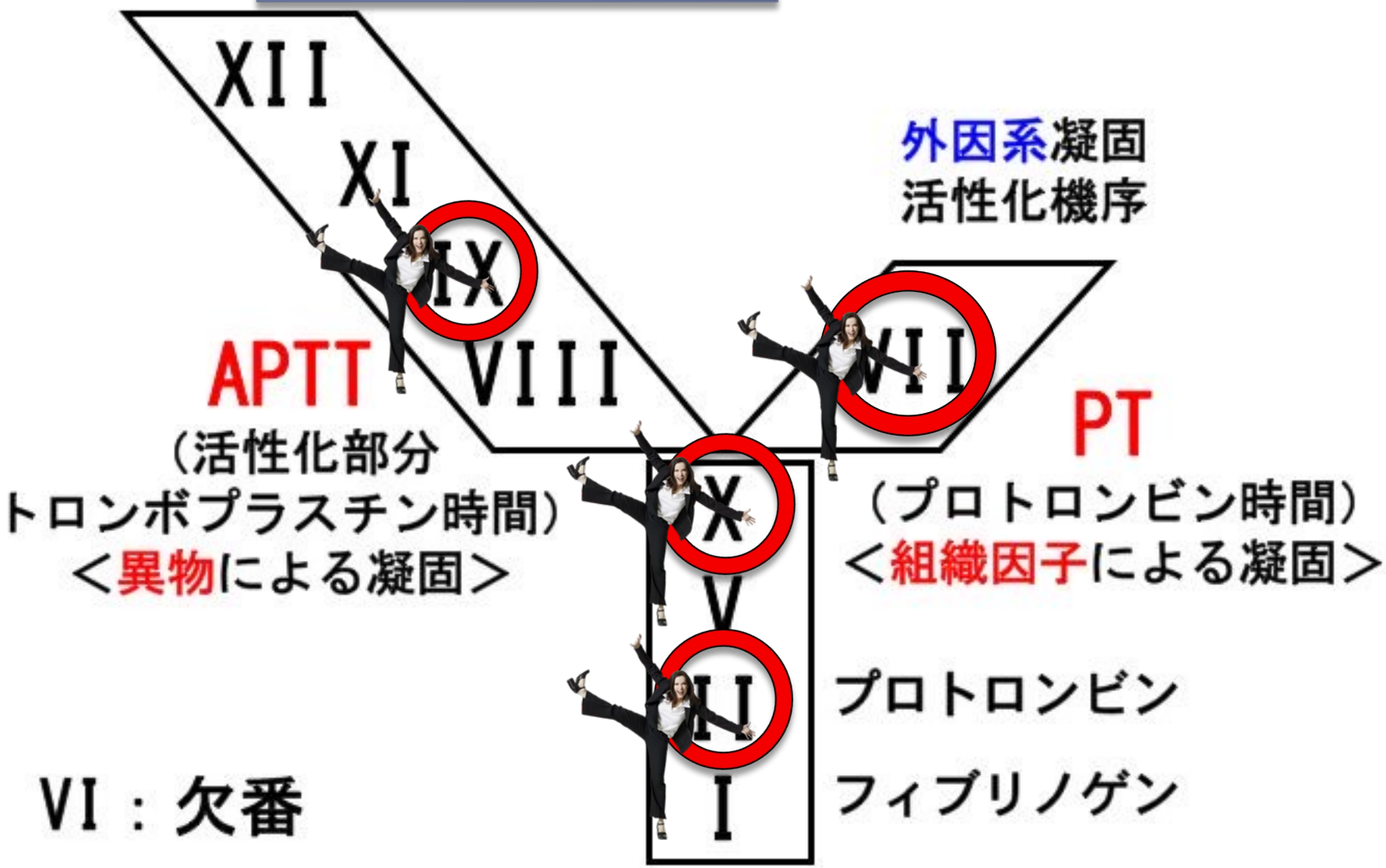
ワルファリン

- 5mgから内服開始
- 2日間投与後にPTを測定

- 肝不全、広域抗菌薬、栄養失調などでPT延長しやすい
- 肝代謝の薬剤であり食事や他薬剤の影響を受ける
- PT延長に比例して血栓リスクは減らないが出血増える

- 周術期は2日前から中止またはビタミンKでの拮抗
- 拮抗薬はビタミンKであるが、出血がある場合はFFP
- 催奇性の問題から妊婦には投与禁忌

ワルファリンでの凝固


内因系凝固
活性化機序
XII
XI
IX
VIII
APTT
（活性化部分
トロンボプラスチン時間）
＜異物による凝固＞
外因系凝固
活性化機序
VII
PT
（プロトロンビン時間）
＜組織因子による凝固＞
X
V
II
プロトロンビン
I
フィブリノゲン
VI：欠番

用量調節未分画ヘパリン

- 一般名：ヘパリンナトリウム
- 商品名：ヘパリンナトリウム

- 用法用量：1日10,000～35,000単位を持続静注
- 薬価：1日あたり約500円～約1,500円

- 薬理：アンチトロンビンと複合体を形成してトロンビン、第Ｘa因子を阻害する
- 指標：APTT 40-60secを目標に管理（対照の1.5-2.0倍）
- 拮抗薬：プロタミン、FFP

用量調節未分画ヘパリン

- シリンジポンプによる持続静脈注射
- 投与開始6時間でAPTT測定

- 周術期は前日から中止（ICUでは24時OFF）
- 拮抗薬はプロタミンであるが、出血がある場合はFFP
- HIT患者には投与禁忌

低分子ヘパリン

- 一般名：エノキサパリンナトリウム
- 商品名：クレキサン

- 用法用量：2,000単位キット製剤を1日2回皮下注
- 薬価：1日あたり約2,000円

- 薬理：アンチトロンビンと複合体を形成して第Ｘa因子を選択的に阻害する（トロンビン阻害作用が弱い）
- 指標：抗第Ｘa因子活性を測定（保険適応外）、APTT延長
- 拮抗薬：プロタミン、FFP

低分子ヘパリン

- プレフィルドシリンジによる12時間ごとの皮下注射
- 腎不全(透析腎、eGFR<30ml/hr)では24時間毎に投与
- 高齢者、低体重者(BW<30kg)で24時間毎投与でもよい
- 周術期は前日から中止（ICUでは前日1回のみ投与）
- 拮抗薬はプロタミンであるが、出血がある場合はFFP
- HIT患者には投与禁忌
- 高度肥満で投与量を増やすというコンセンサスはない
- アリクストラ®（フォンダパリヌクス）と比べ出血少ないと噂

- 当科では2012年5月より本剤を静脈血栓予防薬の第一選択として運用開始

ヘパリン-AT複合体での凝固

内因系凝固
活性化機序

XII
XI
IX
VIII

外因系凝固
活性化機序

VII

APTT
（活性化部分
トロンボプラスチン時間）
＜異物による凝固＞

PT
（プロトロンビン時間）
＜組織因子による凝固＞

プロトロンビン

フィブリノゲン

VI：欠番

低分子ヘパリンが優れている点

- 出血、血栓症、死亡率においてリスクが低い
（2010年；23のRCTを含むシステマティックレビュー）
- APTTによるモニタリングが不要
- 投与量調節が簡便
- ヘパリン起因性血小板減少症の発症リスクが低い
(2012年；術後患者を対象にした2つのRCTをレビュー)

低分子ヘパリンが劣っている点

- 近年予防薬としてのエビデンスは蓄積されてきているが、肺血栓塞栓症治療薬としては十分なエビデンスの蓄積がない
- 出血リスクの指標がない（抗Xa因子活性は保険適応外）
- 半減期が長い（1日2回投与）

ヘパリン起因性血小板減少症

【肺動脈塞栓症でIVCF留置となった一例】

- 症例は55歳男性(6877104)。2011年7月10日に骨盤骨折、尿道損傷、右鎖骨骨折で入院。
- 7月10日に恥骨上・会陰式尿道再建術を実施して床上安静となった。7月11日に未分画ヘパリン持続投与開始。
- 7月13日に血尿で未分画ヘパリン投与中止。
- 7月19日（第10病日）に低酸素血症を認め造影CT検査で肺動脈血栓症を確認。7月10日に下大静脈フィルターを留置した。
- 7月21日に血小板数42,000/μLと低下を認めた。
- 8月10日にHIT抗体検査で陽性を認めた。
- 外傷、手術侵襲、HITによる重篤な血栓症と考えられた。

ヘパリン起因性血小板減少症　HIT

- ヘパリン投与開始後、多くは2週間以内に発症する
- 血小板減少を呈するが、病態の主体は血栓症である
- 血小板減少を起こす他の原因を除外する必要であるが、静脈血栓塞栓症が致死的疾患となりうることを考慮すると鑑別診断の上位に挙げる必要がある
- 治療はヘパリン投与の中止と代替薬による抗血栓療法
- HIT急性期にワルファリン単独での治療は薦められない

他院での運用例の実際

東京大学付属病院　整形外科における VTE予防法（クレキサン使用の場合）

クレキサン®

監修:東京大学 整形外科 准教授 田中 栄 先生

聖路加国際病院　整形外科におけるVTE予防
（THA、TKA、股関節骨折手術）

クレキサン®

手術前日	手術日	1日目	2日目	3日目	4日目	5日目	6日目	7日目	～	14日目
	手術	18:00	9:00 18:00	9:00 18:00	9:00 18:00	9:00 18:00	9:00 18:00	9:00 18:00		9:00 18:00

クレキサン1日2回投与
（翌日の朝硬膜外カテーテルを抜去し、術後24時間でドレーン抜去後、夕方から投与開始）

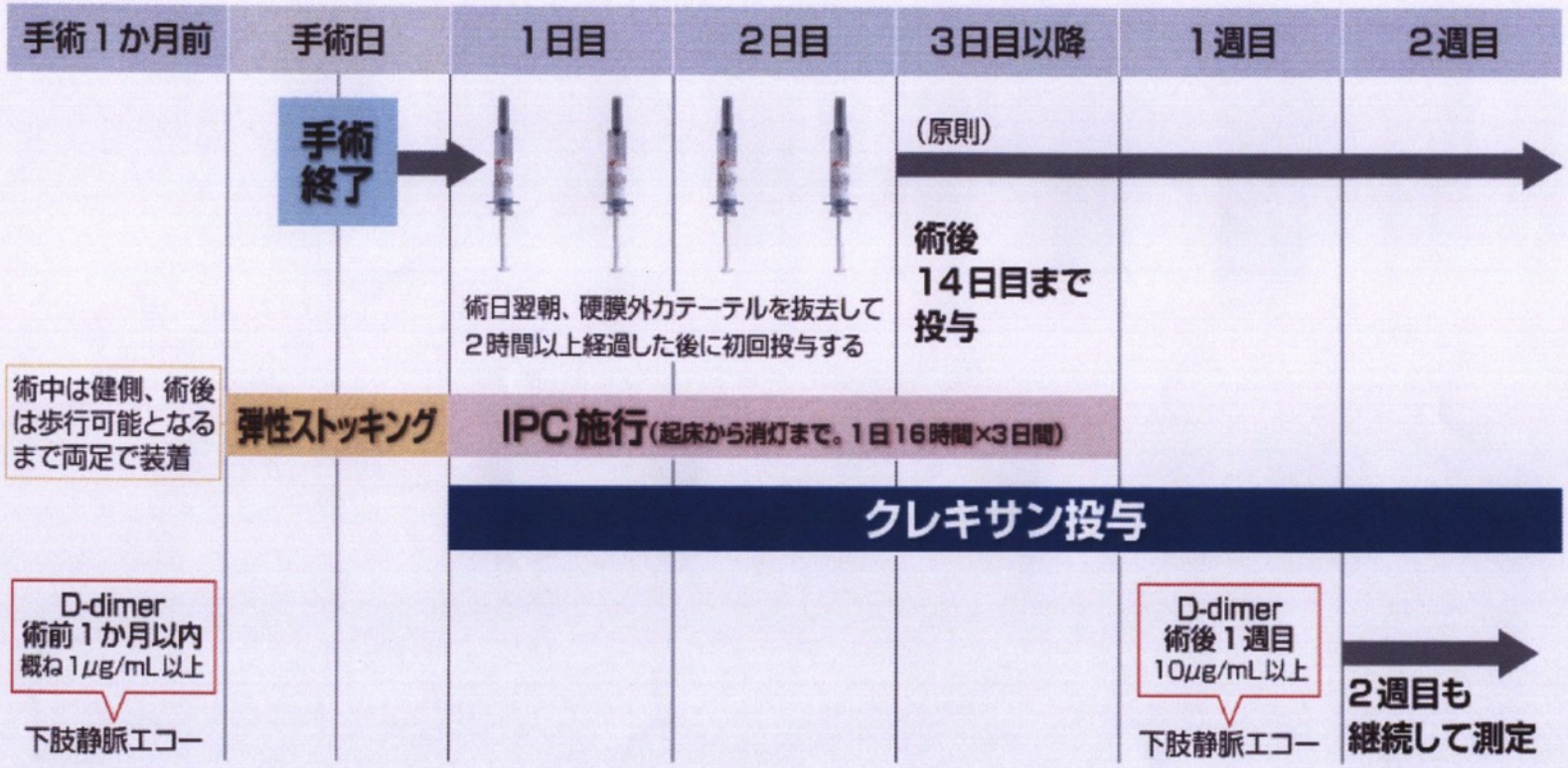
足関節の底屈・背屈運動の実施、術翌日からの荷重歩行練習の開始（介助下）

IPCカーフポンプタイプ
（健側は術中から開始。患側は術後から開始）術後7～10日間（約100m歩行可能になるまで装着

		D-dimer		D-dimer				D-dimer		D-dimer
										超音波エコー
		AST・ALT測定		AST・ALT測定				AST・ALT測定		AST・ALT測定

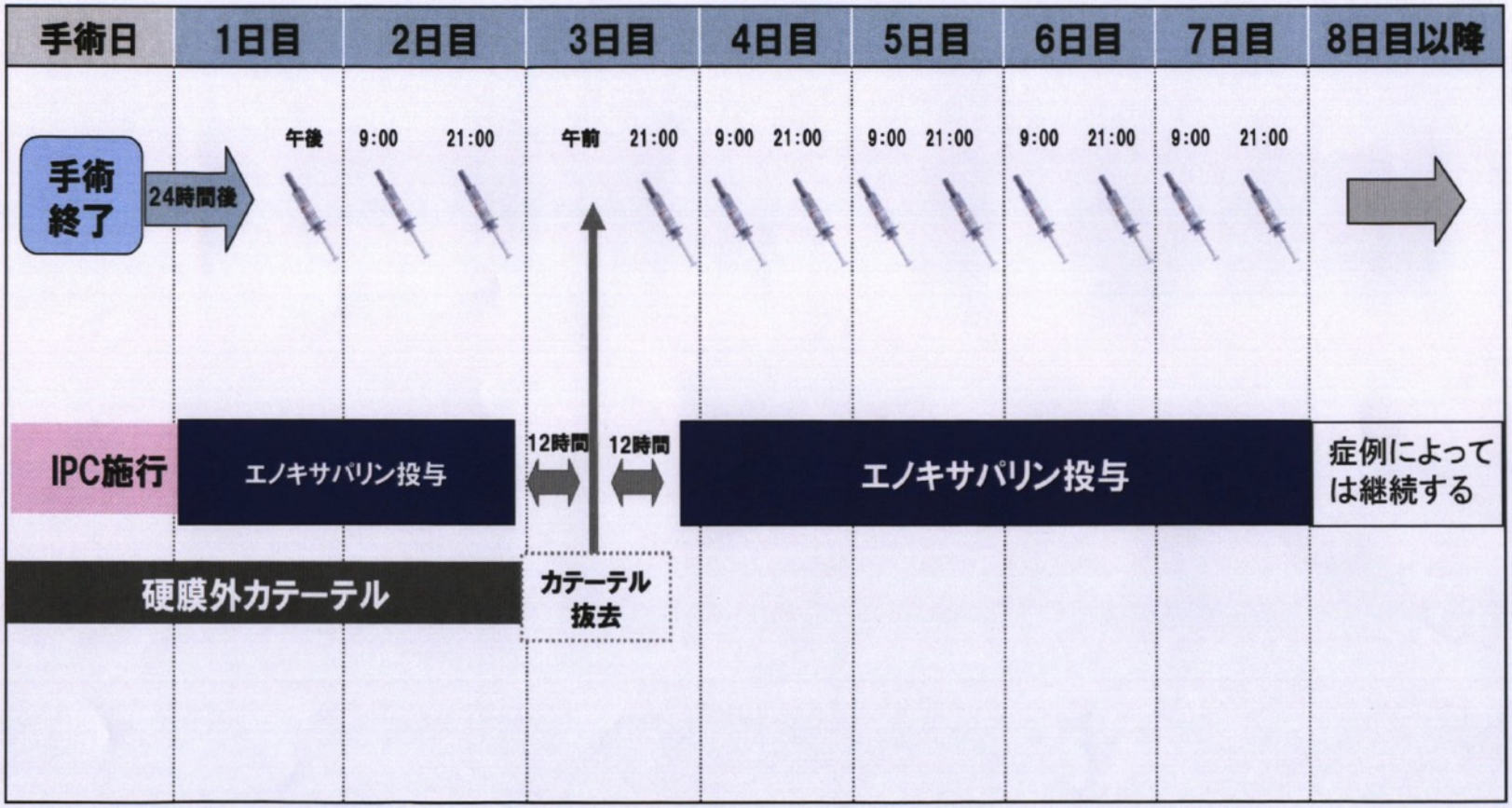
※弾性ストッキングはIPCが使用不可能な時のみ限定使用
※下肢の腫脹の増悪でDVTが疑われる時やD-dimer値が10μg/mLを超える時は適宜超音波エコーを実施

北海道整形外科記念病院　片山先生
THA施行時のVTE予防法



監修：北海道整形外科記念病院 診療部長　片山 直行 先生

がん研有明病院　消化器外科におけるVTE予防クリニカルパス



監修：がん研有明病院　消化器外科　山口俊晴　先生

今後の当科での運用指針

静脈血栓塞栓症のリスク（RAPスコア）

- 背景因子
- 肥満、高齢、悪性疾患、凝固異常、静脈血栓塞栓症の既往
- 外傷に関わる因子
- AIS>2の胸部外傷、腹部外傷、頭部外傷
- 脊髄損傷、脊椎骨折、GCS<8の意識障害
- 重症下肢骨折、骨盤骨折
- 医原性因子
- 大腿動静脈の血管確保、大量輸血、長時間手術、大静脈の修復手術

低分子ヘパリン投与症例の拡大

- 出血リスクがなくなった時から抗血栓治療を開始
- 薬物的予防法において血栓形成リスクの高い急性期にクレキサンを投与する
- 周術期ではクレキサンを主体として治療
- 術後や亜急性期（後方病床）ではリスクが低減するまでワーファリンを主体として治療
- ワーファリンでPT-INR 2.0前後を目標に管理

今後の課題

- 止血の確認と抗凝固の開始の時期を決める因子の検討（D-ダイマー、TAT、F1+2、FMといったバイオマーカー）
- 下大静脈フィルターを含めた静脈血栓塞栓症の治療戦略についての検討
- 抗血栓薬の多剤併用が見込まれる患者に対する出血リスクを鑑みた治療戦略についての検討

予備スライド

下大静脈フィルター

- 略称：IVCフィルター

- 留置：放射線科に依頼して血管撮影下に留置する
  回収可能型と永久留置型がある
  当科では永久留置型による治療経験が多い

- 禁忌：大静脈へのアクセスルートがない例
  フィルターを留置する部位がとれない例

下大静脈フィルター　適応基準-1

- 十分なエビデンスのある適応基準は見いだされていない
- 日本循環器学会の示すコンセンサスは次の通り

- Class I:　静脈血栓塞栓症を有する症例のうち,
  抗凝固療法の禁忌例
  抗凝固療法の合併症ないし副作用発現例
  十分な抗凝固療法中の静脈血栓塞栓症再発例
  抗凝固療法の維持不能例

下大静脈フィルター　適応基準-2

- Class II a:　静脈血栓塞栓症を有する症例のうち,
  骨盤腔内静脈・下大静脈領域の静脈血栓症
  近位部の大きな浮遊静脈血栓症
  血栓溶解療法ないし血栓摘除を行う肺血栓塞栓症
  心肺機能予備能のない静脈血栓塞栓症
  フィルター留置後の肺血栓塞栓症再発
  抗凝固薬の合併症ハイリスク例　(頻繁な転倒など)
  血栓内膜摘除術を行う慢性肺血栓塞栓症
  右心不全およびDVTがない抗凝固療法中のAcute PTE
  抗凝固療法施行中の末梢性深部静脈血栓症

下大静脈フィルター　適応基準-3

- 1つのRCTを含むシステマティックレビューでは、永久留置型下大静脈フィルターは年余にわたる肺血栓塞栓症の発症を抑えるものの、生命予後には寄与しないという結果であった

- 肺血栓塞栓症の再発など散見されるが、現在までに重篤な合併症は報告されていない

参考文献

- ヘパリン類の適正使用　辻肇
  血栓止血誌 19(2) : 187~190,2008
- 今日の治療薬　浦部晶夫
  南光堂: 528~547, 2014
- Unfractionated heparin versus low molecular weight heparin for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients
  Daniela RG Junqueira
  The Cochrane Library

参考文献

- 静脈血栓塞栓症の予防法　間歇的空気圧迫法
  掛田崇寛
-
  血栓止血誌 19(2) : 187~190,2008
- 今日の治療薬　浦部晶夫
  南光堂: 528~547, 2014
- Unfractionated heparin versus low molecular weight heparin for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients
  Daniela RG Junqueira
  The Cochrane Library