

外傷診療における 抗血栓療法の標準治療戦略

外傷戦略会議第2版 第4回

2016年1月25日

高度救命救急センター

ICU 大瀧聡史



静脈血栓塞栓症(VTE)

今回の会議内容

- 初回戦略会議からの症例数
- プロトコール実施率は？
- 少ない場合とその原因について
- プロトコールの改討があれば、それについて発表する

静脈血栓塞栓症（VTE）

- VTEはPEとDVTを包括した概念
- DVT→無症状PE→有症状PE→死亡と考えられており，DVTを予防することで間接的にVTEによる死亡率を下げる
- 外傷，手術，輸血はVTEの危険因子
- 当センターではVTEの検索は全症例では行っていない．身体所見，Dダイマー，造影CT検査などで個別に診断している

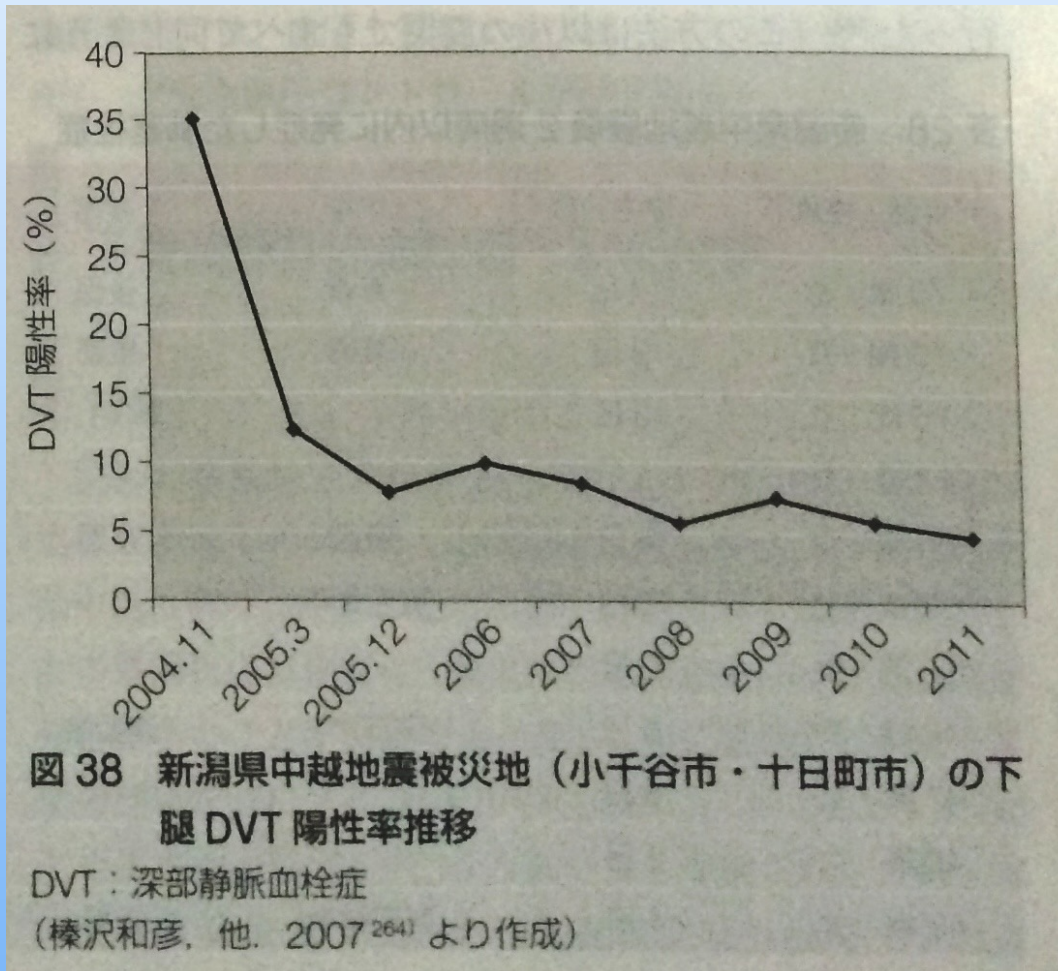
当センターでのVTE診断

- 身体所見
 - 呼吸苦，頻脈，頻呼吸，SpO₂低下，下腿腫脹
 - 肺炎，心不全，外傷，筋区画症候群を鑑別
- Dダイマー
 - 感度特異度ともに高い検査で
 - 外傷，手術，DIC，大血腫，胸腹水を鑑別
- 造影CT検査で偶発的に診断
 - 静脈造影不良やアーチファクトに注意

災害とVTE

- 阪神淡路大震災(1995)では建物の倒壊により挫滅症候群が周知された
- 新潟県中越地震(2004)では十分な避難先がないため深部静脈血栓が問題となった
- 東日本大震災(2011)では、その経験からリスクの階層化が行われた

新潟県中越地震とVTE



災害時循環器疾患の予防・管理に関するガイドライン
日本循環器学会(2015)

東日本大震災とVTE

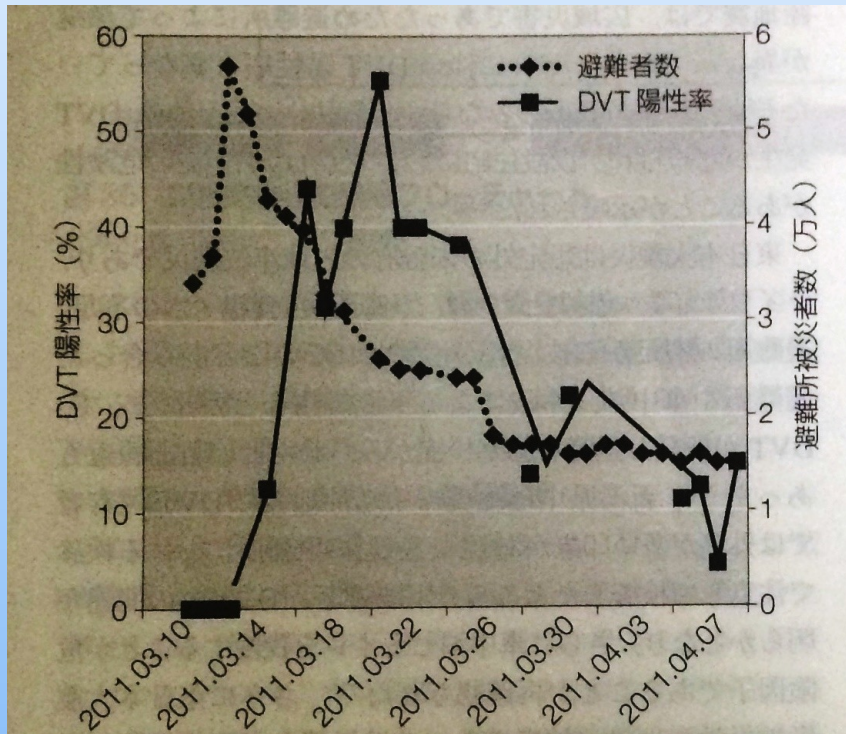


図 36 東日本大震災における避難所被災者数と避難所の DVT 陽性率

DVT：深部静脈血栓症

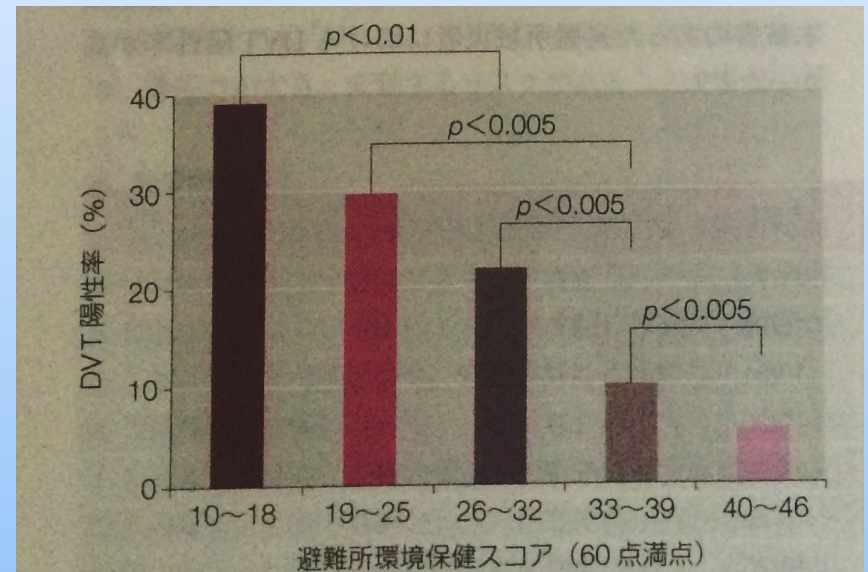


図 37 東日本大震災後の避難所 150 か所における米国疾病対策予防センターの緊急時災害避難所環境保健スコアと避難所の DVT 陽性率

DVT：深部静脈血栓症
(榛沢和彦, 2012²⁶²) より作成)

災害時循環器疾患の予防・管理に関するガイドライン
日本循環器学会(2015)



VTE予防の目的

静脈血栓塞栓症予防の目的

- 外傷患者の合併症としてVTEは周知されており，その予防と対策は無視できない
- 2014年5月の初回戦略会議で当センターにおけるVTE予防法の標準化を確認した
- 初回戦略会議により2014年1月から2年間VTEでの直接的な死亡や重篤な後遺症はなかった

2014年の初回戦略会議の効果

| 年 | 症例数 | DVT | PE | Fatal PE | IVCF | 消化管 出血 | HIT |
|------|-----|-----|----|----------|------|-----------|-----|
| 2012 | 675 | 3 | 6 | 0 | 2 | 4 | 3 |
| 2013 | 644 | 1 | 3 | 0 | 3 | 2 | 1 |
| 2014 | 690 | 6 | 1 | 0 | 1 | 2 | 2 |
| 2015 | 716 | 1 | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 |

2014年の初回戦略会議の効果

| 年 | 症例数 | DVT | PE | Fatal PE | IVCF | 消化管 出血 | HIT |
|------|-----|-----|----|----------|------|-----------|-----|
| 2012 | 675 | 3 | 6 | 0 | 2 | 4 | 3 |
| 2013 | 644 | 1 | 3 | 0 | 3 | 2 | 1 |

↑ヘパリンからクレキサンへの移行期

2014年の初回戦略会議の効果

| 年 | 症例数 | DVT | PE | Fatal PE | IVCF | 消化管 出血 | HIT |
|--------------|-----|-----|----|----------|------|-----------|-----|
| ↓クレキサン投与を標準化 | | | | | | | |
| 2014 | 690 | 6 | 1 | 0 | 1 | 2 | 2 |
| 2015 | 716 | 1 | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 |

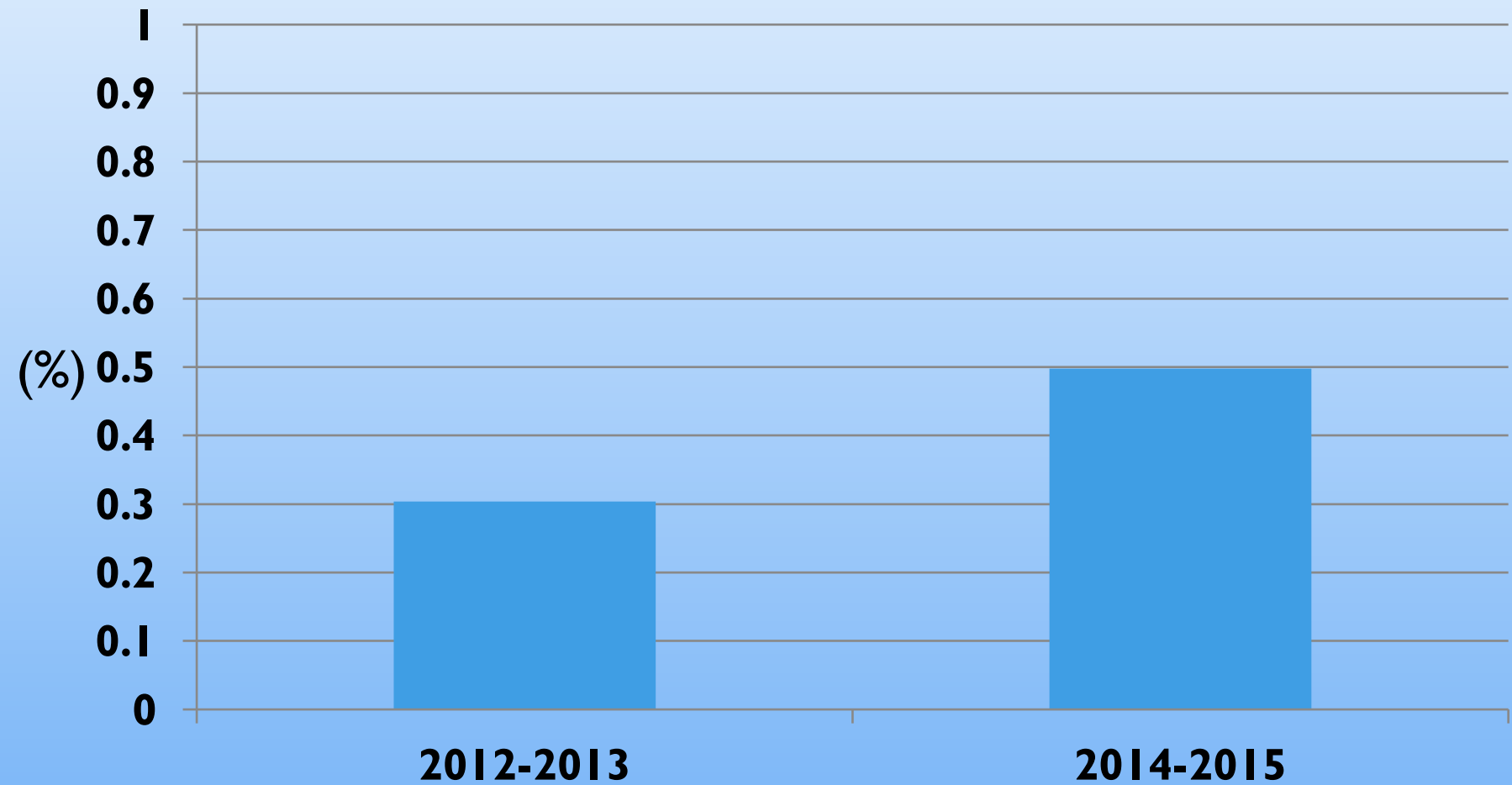
2014年の初回戦略会議の効果

| 年 | 症例数 | DVT | PE | Fatal PE | IVCF | 消化管 出血 | HIT |
|------|-----|-----|----|----------|------|-----------|-----|
| 2012 | 675 | 3 | 6 | 0 | 2 | 4 | 3 |
| 2013 | 644 | 1 | 3 | 0 | 3 | 2 | 1 |
| 2014 | 690 | 6 | 1 | 0 | 1 | 2 | 2 |
| 2015 | 716 | 1 | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 |

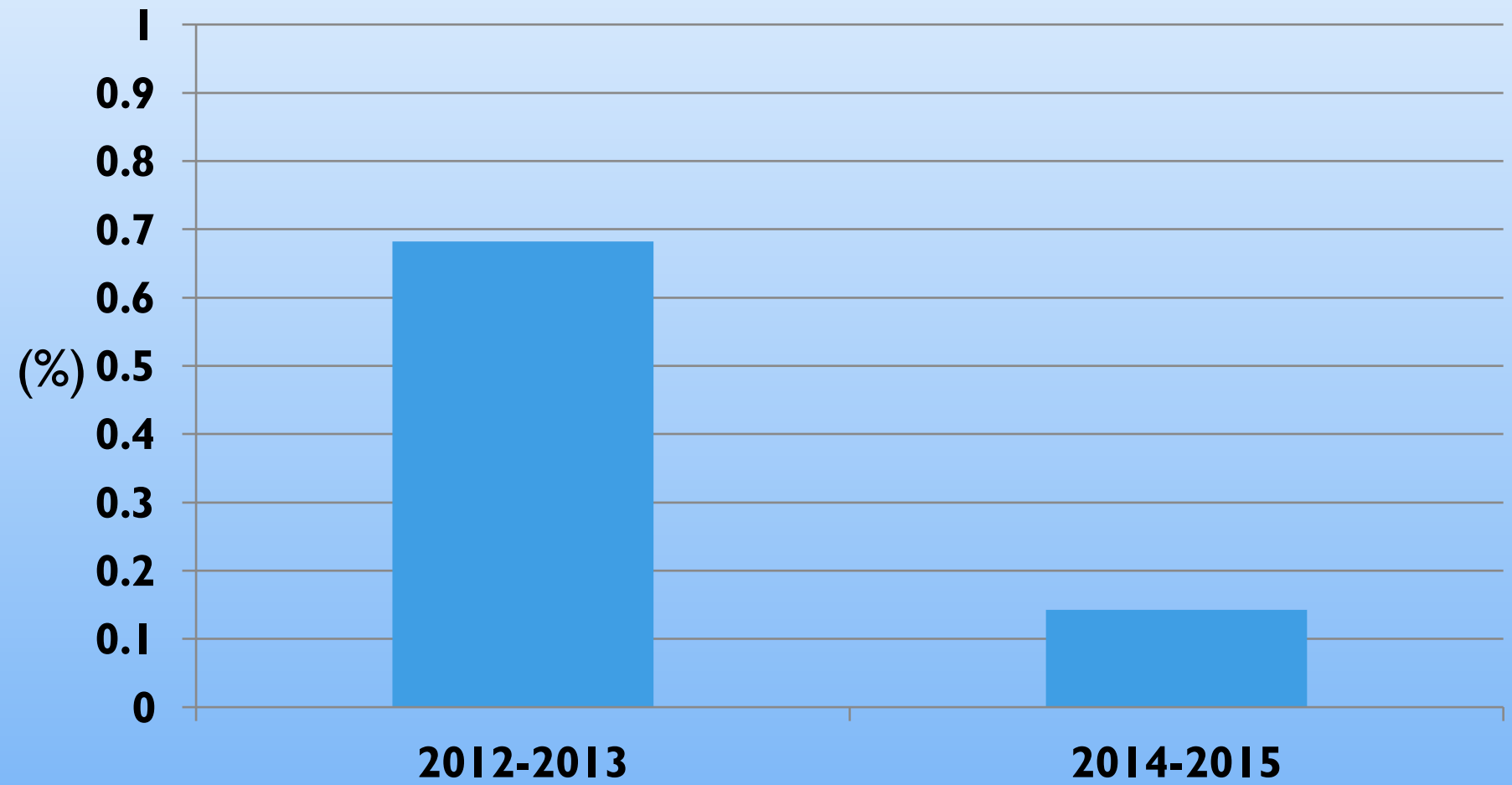
2014年の初回戦略会議の効果

| 年 | 症例数 | DVT (%) | PE (%) | Fatal PE (%) | IVCF (%) | 消化管出血 (%) | HIT (%) |
|------|-----|---------|--------|--------------|----------|-----------|---------|
| 2012 | 675 | 0.44 | 0.89 | 0 | 0.30 | 0.59 | 0.44 |
| 2013 | 644 | 0.14 | 0.44 | 0 | 0.47 | 0.31 | 0.16 |
| 2014 | 690 | 0.89 | 0.14 | 0 | 0.14 | 0.29 | 0.29 |
| 2015 | 716 | 0.14 | 0.14 | 0 | 0.14 | 0.28 | 0 |

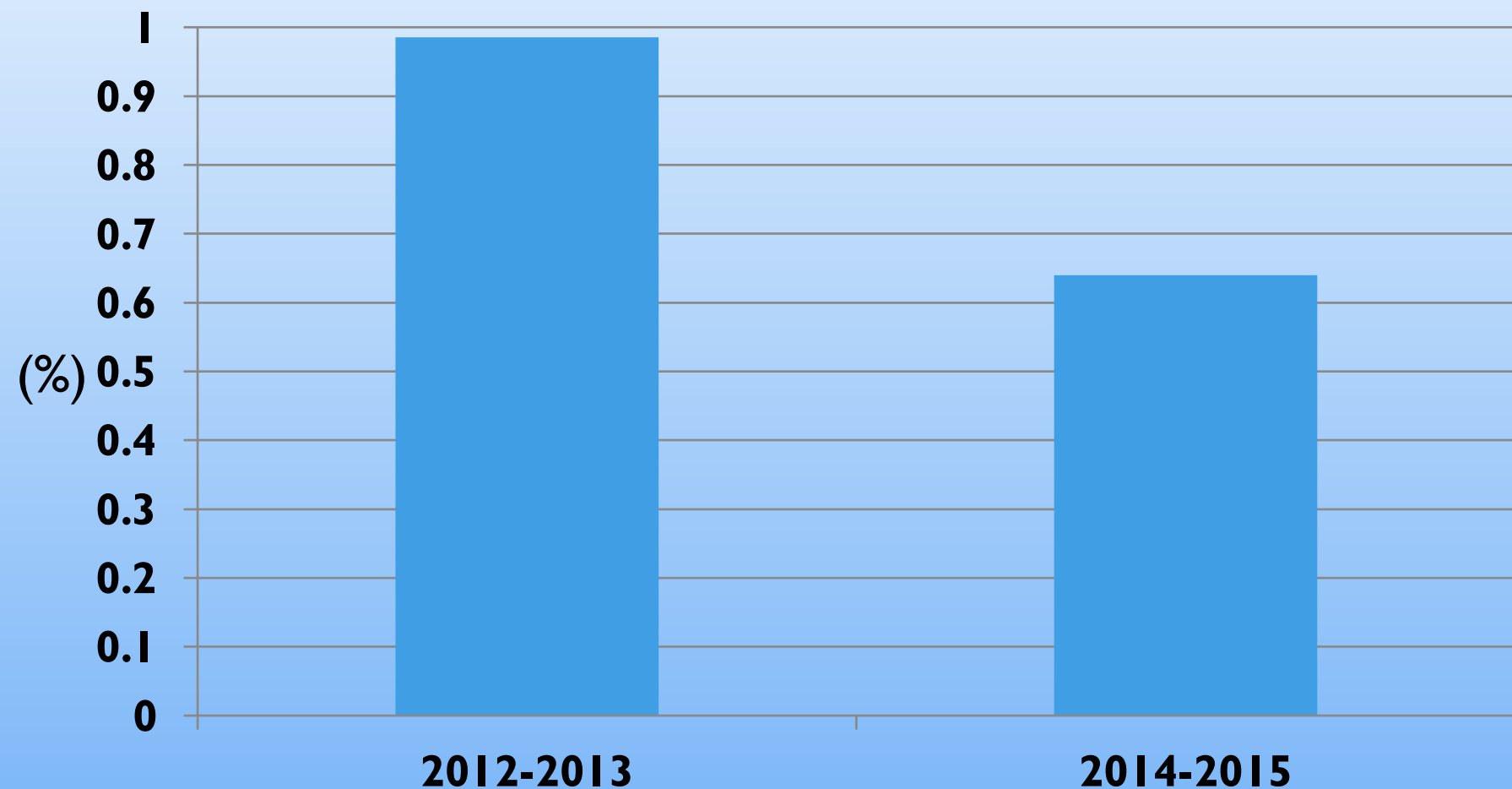
DVT発症率



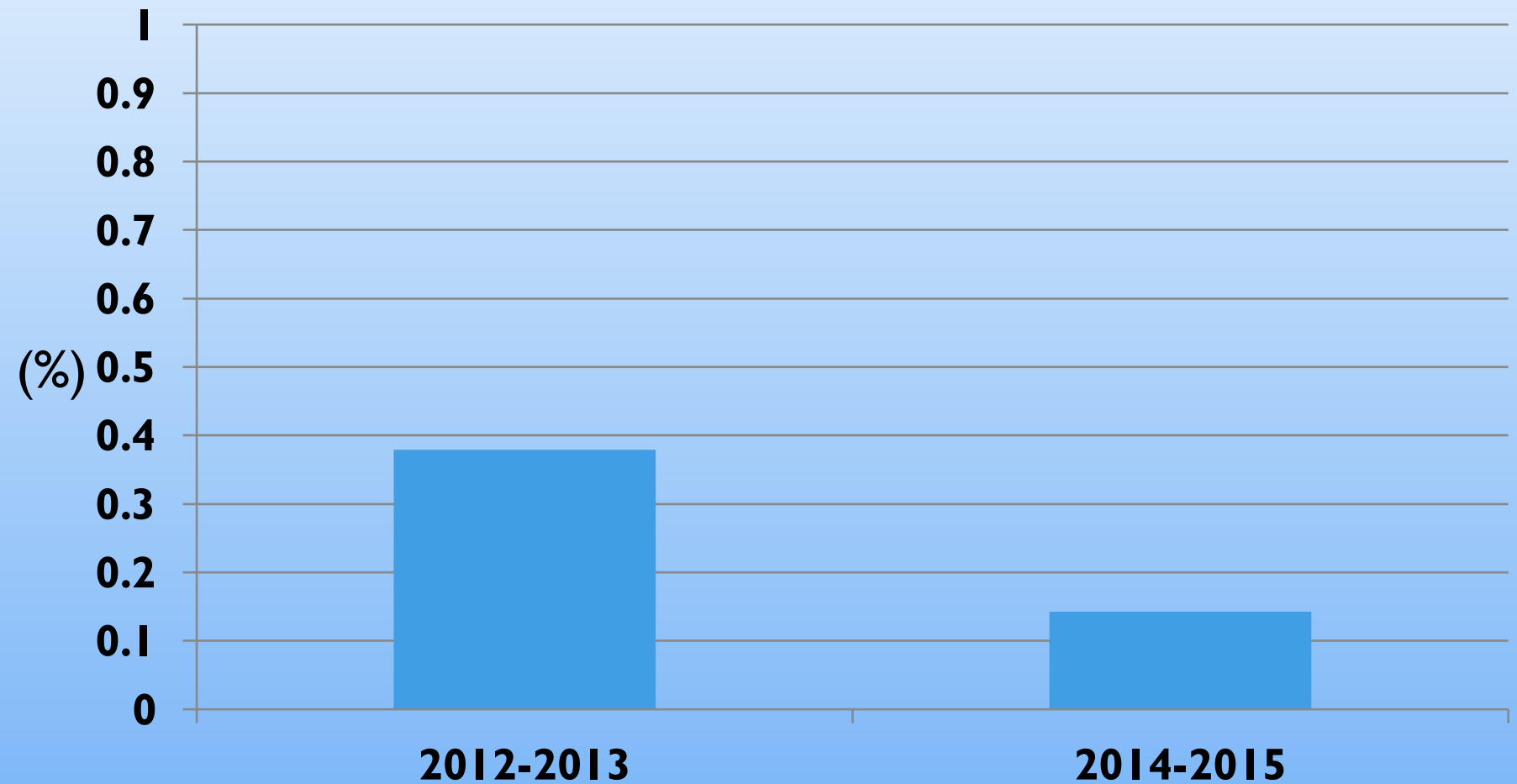
PE発症率



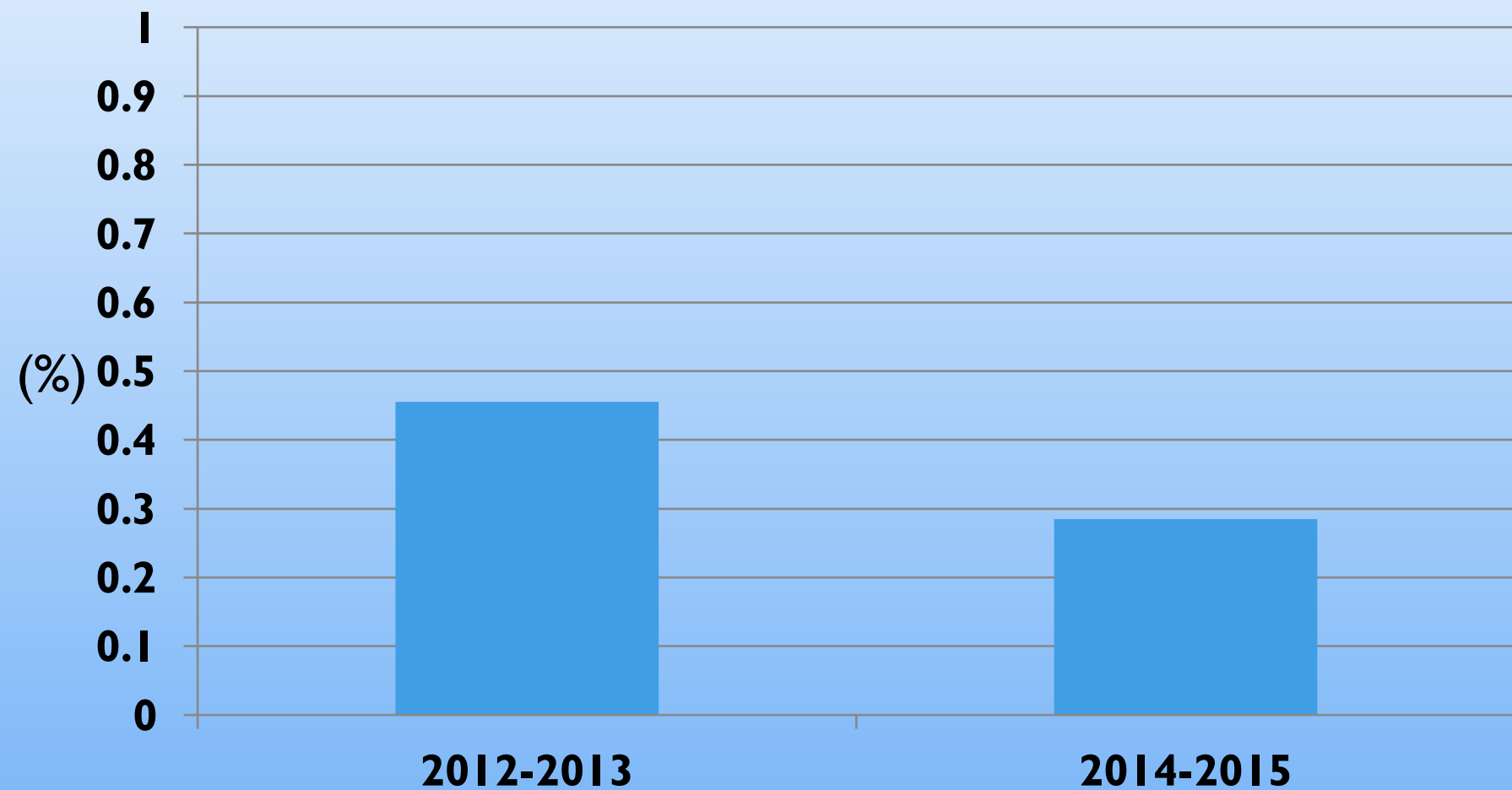
VTE発症率 (DVT+PE)



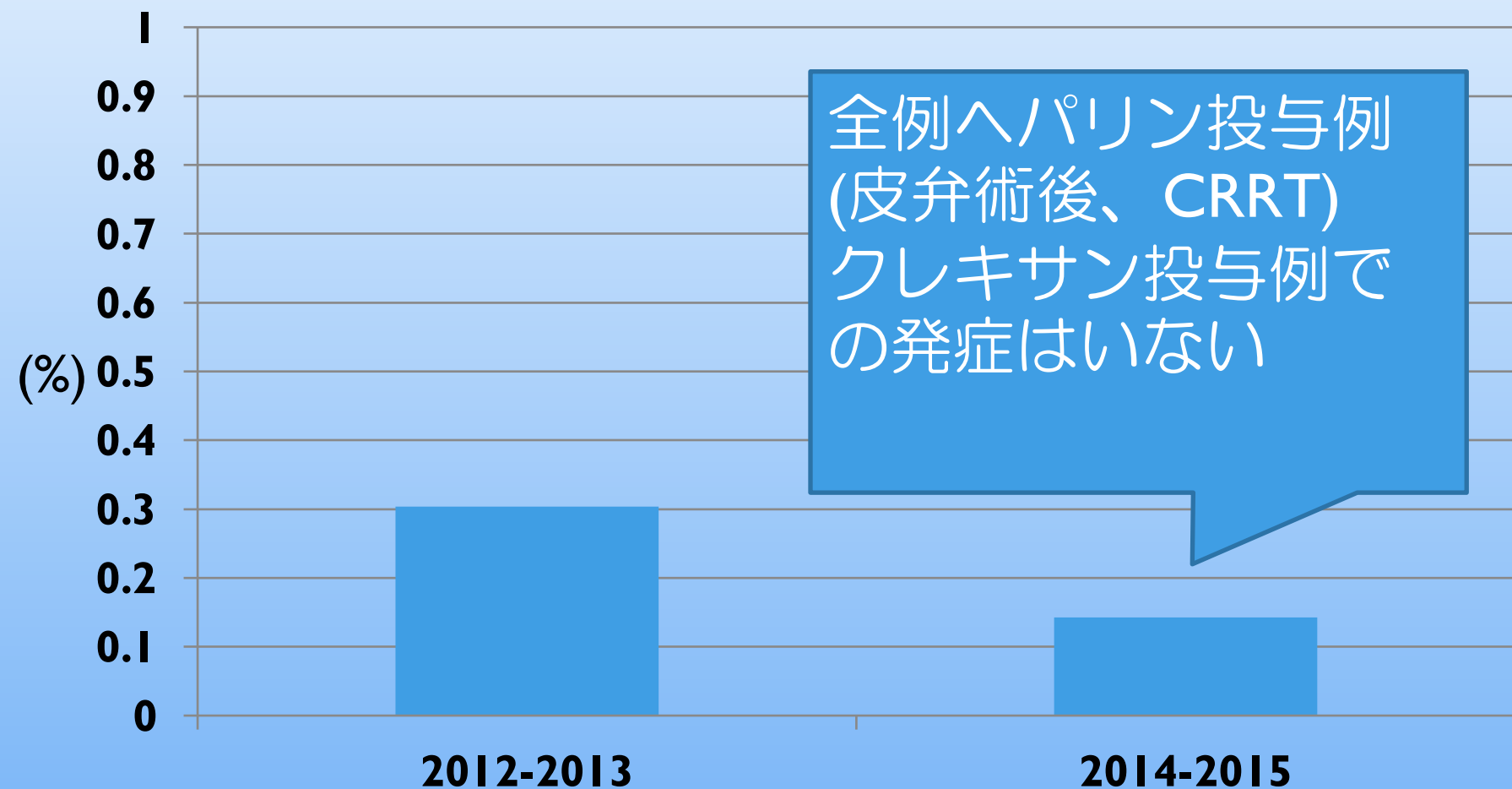
I VCフィルター適応率



消化管出血発症率



HIT発症率



初回戦略会議の効果

- クレキサン投与を標準化したことで、ヘパリン投与していた頃と比較してVTE予防効果に変化なく合併症も増加していない
- クレキサン投与でHIT発症は抑えられた
- クレキサン投与でVTE発症が抑えられているように見えるが他の要因が関与している可能性が考えられる

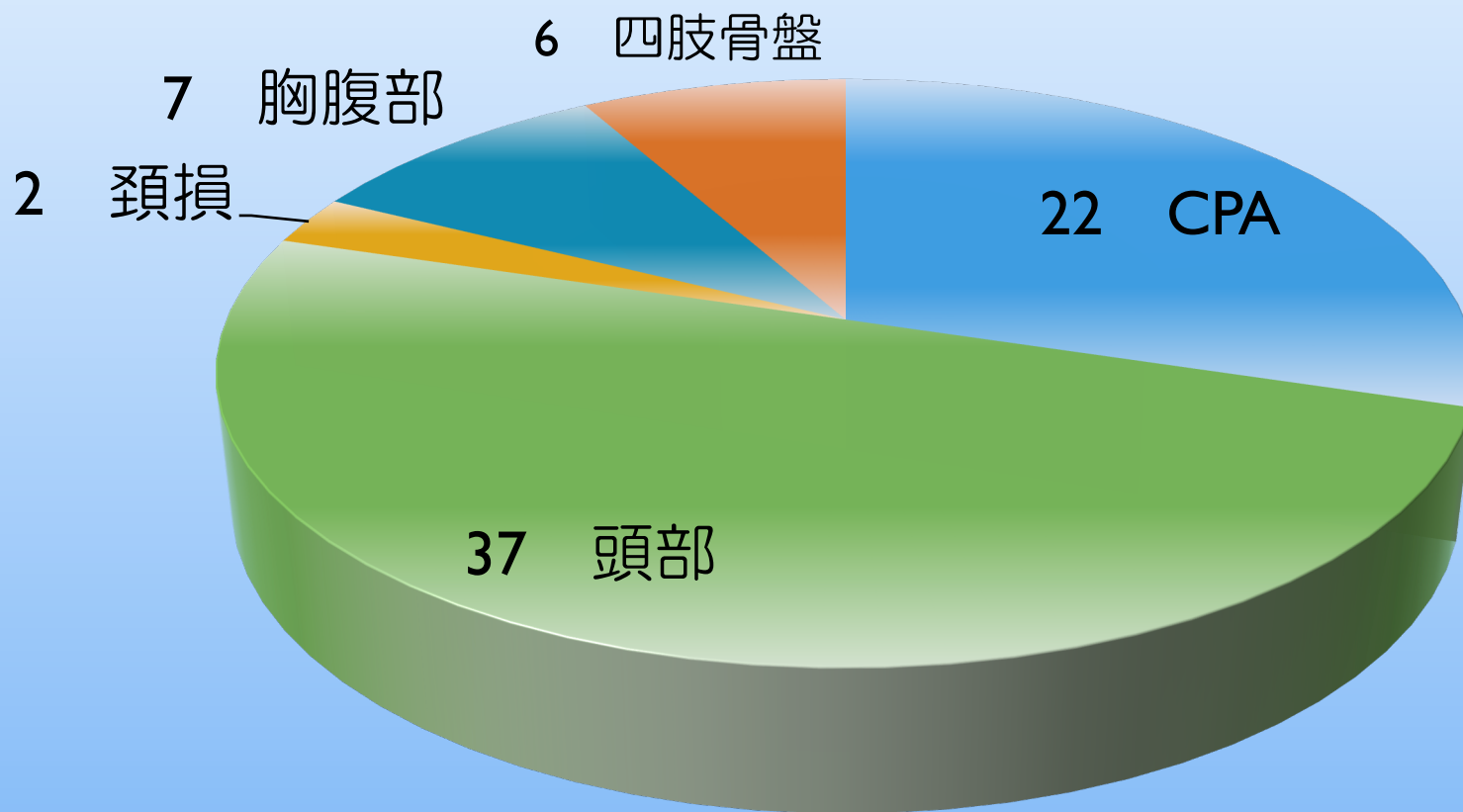
考察

- 当センターではVTE発症率が低いが、抗凝固療法を積極的に行っていることや臨床上問題とならないVTEを見落としていることが関与していると考えられる
- 今後も急性期にクレキサンを中心とした抗凝固療法を行うことは医学的に問題ないことと考えられる



VTE予防と外傷死亡

2014年から2年間の外傷死亡症例



2014年1月から2015年12月までに当センターへ入院した外傷症例のうち死亡した74症例を主な外傷部位ごとに分類した

2014年から2年間の外傷死亡例

- CPA, 頭部外傷が死亡例の大半(80.0%)だが全例で抗凝固薬の投与は行われなかった
- 胸部大動脈解離の死亡1例はヘパリン投与後に解離が進行して多臓器不全となった
- 骨盤開放骨折の死亡1例は創部から止血が困難にも関わらずクレキサン投与継続された
- 椎骨動脈損傷と足関節骨折の死亡2例は抗凝固薬投与は行われず重篤な脳梗塞を発症した
- VTEが直接の原因となる死亡例はなかった

M&M 出血合併症について

- 止血が十分でない状況で抗凝固薬が投与されていた症例があると思われる
- 当センターで扱うような超重症例でのVTE予防の意義は、エビデンスが集積しておらず不明である
- 担当医は止血が必要と判断される状況であれば抗凝固薬の中止や拮抗を指示する

73歳男性 左足関節骨折 ISS 5



- 2015/7/10歩行者対軽自動車交通事故
- 7/11転棟5西へ
- 7/15ORIF, 7/31植皮術
+骨内異物除去
- 8/24両側大脳に広汎な
脳梗塞
- 8/25まで免荷, リクシ
アナ投与開始
- 9/2死亡確認

脳梗塞を発症した経過

- 73歳男性
- 既往歴
 - 69歳 不整脈 Ib群抗不整脈薬定期内服
 - 72歳 肺癌 手術加療
- Dダイマー
 - 7/31植皮術＋骨内異物除去後にDダイマー20
 - 8/24脳梗塞発症後にDダイマー32 μ g/ml
- 外傷，手術で血栓傾向となり心房内血栓が形成されPafで脳塞栓を発症した！？

M&M 抗凝固薬投与なし

- 軽症や早期に転科・転院した症例で抗凝固薬非投与例が散見された
- 麻痺のある脊髄損傷，脊椎骨折については術後ドレーン抜去後
- 四肢骨盤外傷については術後48時間で抗凝固療法開始する
- 頭部外傷・胸腹部外傷については担当医に個別に確認する

M&M 今後の対策

- 抗凝固療法を理解してクレキサンの中止・継続を情報伝達を通じて共有する
- 後方病床でのワーファリン投薬調整は業務負担になるため、体系化やNOACの導入を検討する
- クレキサンの投与期間を今より伸ばすことでワーファリンの投薬調整の負担が軽減する可能性がある



誰にVTE予防をするべきか

抗凝固療法なしでのVTE発症率

- カナダの大規模なレベルI外傷センターに1989年から3年間入院したISS \geq 9の716症例に毎日エコー検査したところ57.6%にVTEが認められた
- VTEの危険因子は高齢，輸血，手術，大腿骨または脛骨骨折，脊髄損傷であった

A Prospective Study of Venous Thromboembolism after Major Trauma

William H. Geerts, et al. N Engl J Med 1994; 331:1601-1606

米国外傷データバンクにみるVTE

- 米国National Trauma Data Bankに1994年から8年間に登録された450,375人(平均49歳)を対象とした後方視研究では1,602人(0.36%)にVTEが認められた
- 外傷症例のうち88%は鈍的外傷であった
- 対象症例のうち69%はISS \leq 9, 24%は10 \leq ISS $<$ 25, 7%はISS \geq 25であった

Thromboembolism After Trauma

An Analysis of 1602 Episodes From the American College of Surgeons National Trauma Data Bank
M Margaret Knudson, et al. Ann Surg. 2004 Sep; 240(3): 490-498.

外傷症例のVTEの危険因子

TABLE 2. Independent Risk Factors for VTE (Multivariate Logistic Regression)

| Risk Factor | Odds ratio (95% CI) | p-value |
|---|--------------------------------|----------------|
| Age \geq 40 years | 2.01 (1.74–2.32) | <.0001 |
| Lower extremity fracture (AIS \geq 3) | 1.92 (1.64–2.26) | <.0001 |
| Head injury (AIS \geq 3) | 1.24 (1.05–1.46) | 0.0125 |
| Ventilator days $>$ 3 | 8.08 (6.86–9.52) | <.0001 |
| Venous injury | 3.56 (2.22–5.72) | <.0001 |
| Major operative procedure | 1.53 (1.30–1.80) | <.0001 |

Thromboembolism After Trauma

An Analysis of 1602 Episodes From the American College of Surgeons National Trauma Data Bank
M Margaret Knudson, et al. Ann Surg. 2004 Sep; 240(3): 490–498.

当センターにおけるVTE予防

- 担当医により早期離床困難と判断された患者にVTE予防を実施した
- 初回戦略会議で提案されたRAPスコアの算定は行われなかった
- 最近では下腿単独骨折であっても、VTEのリスクは少なくないという報告が増えた

Symptomatic venous thromboembolism uncommon without thromboprophylaxis after isolated lower-limb fracture: the knee-to-ankle fracture (KAF) cohort study. Selby R, Geerts, et al. J Bone Joint Surg Am. 21;96(10):e83, 2014

RAPスコア

- 背景因子
- 肥満 2
- 悪性疾患 2
- 凝固異常 2
- 静脈血栓塞栓症の既往 2

- 外傷に関わる因子
- AIS>2の胸部外傷 2
- AIS>2の腹部外傷 2
- AIS>2の頭部外傷 2
- 脊椎骨折 3
- GCS<8の意識障害 3
- 重症下肢骨折 4
- 骨盤骨折 4
- 脊髄損傷 4

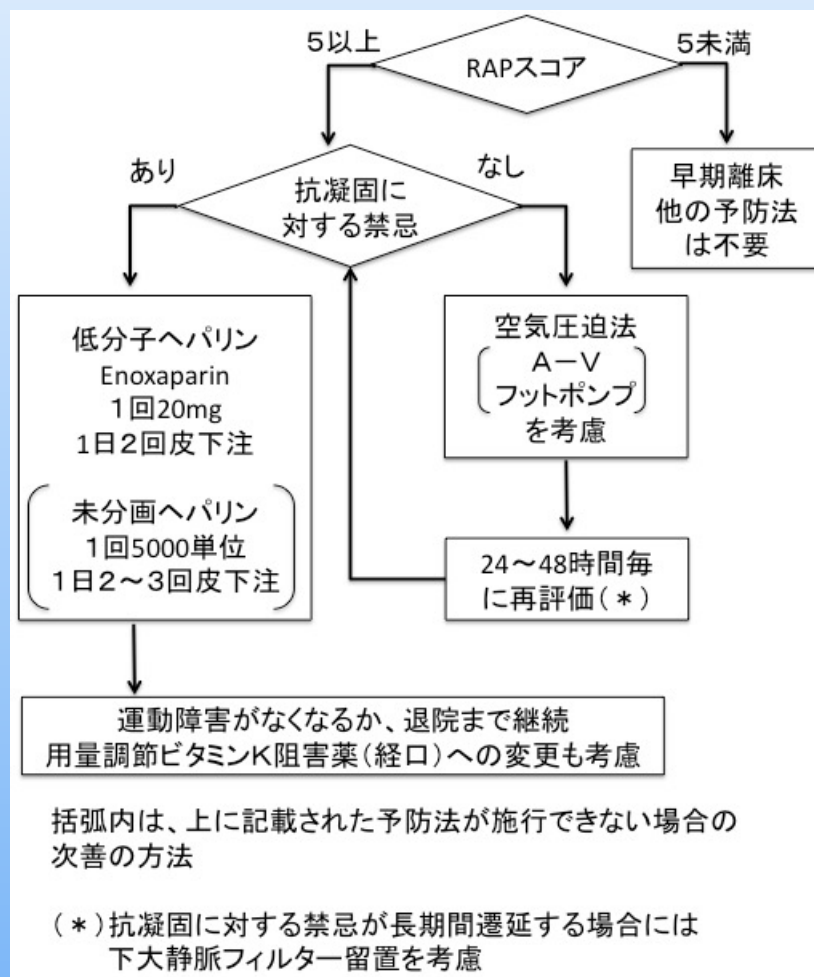
- 医原性の因子
- 大腿動静脈の血管確保 2
- 4単位を超える輸血 2
- 2時間を超える手術 2
- 大きな静脈の修復手術 2

- 年齢に関わる因子
- 40歳以上60歳未満 2
- 60歳以上75歳未満 3
- 75歳以上 4

- 該当する因子のスコアを全て加算しRAPスコアを算出する。

- RAPスコア5点以上に抗凝固療法を適応

RAPスコアに基づいた適応決定



誰にVTE予防をするべきか

- 下腿骨折症例に対しても抗凝固薬投与するべきである
- 免荷など完全に歩行できない状態では抗凝固薬投与を継続するべきである
- 硬膜外カテーテルの挿入抜去時には抗凝固療法を中止する
- RAPスコアの算定は患者選定に有用であり増床時に必要に応じて導入を検討する



頭部外傷とVTE予防

頭部外傷とVTE

- 頭部外傷患者の約40%にDVTが認められるとの報告がある
- 脳神経外科領域においてLMWHとUHによる報告例が多数を占める
- 入院後3日前後での薬物療法開始で出血性合併症は少ないとされている
- Levyら(2010)はフォローアップCT検査で出血増悪が認められる場合に抗凝固薬で出血リスクが13倍になると報告している

頭部外傷のVTE予防戦略

- 入院後72時間程度で脳外科医に確認をとって抗凝固療法を開始する
- フォローアップCT検査で血腫が増大した場合や手術加療となった症例では抗凝固療法の開始時期を脳外科医に確認する



小児外傷とVTE予防

小児とVTE

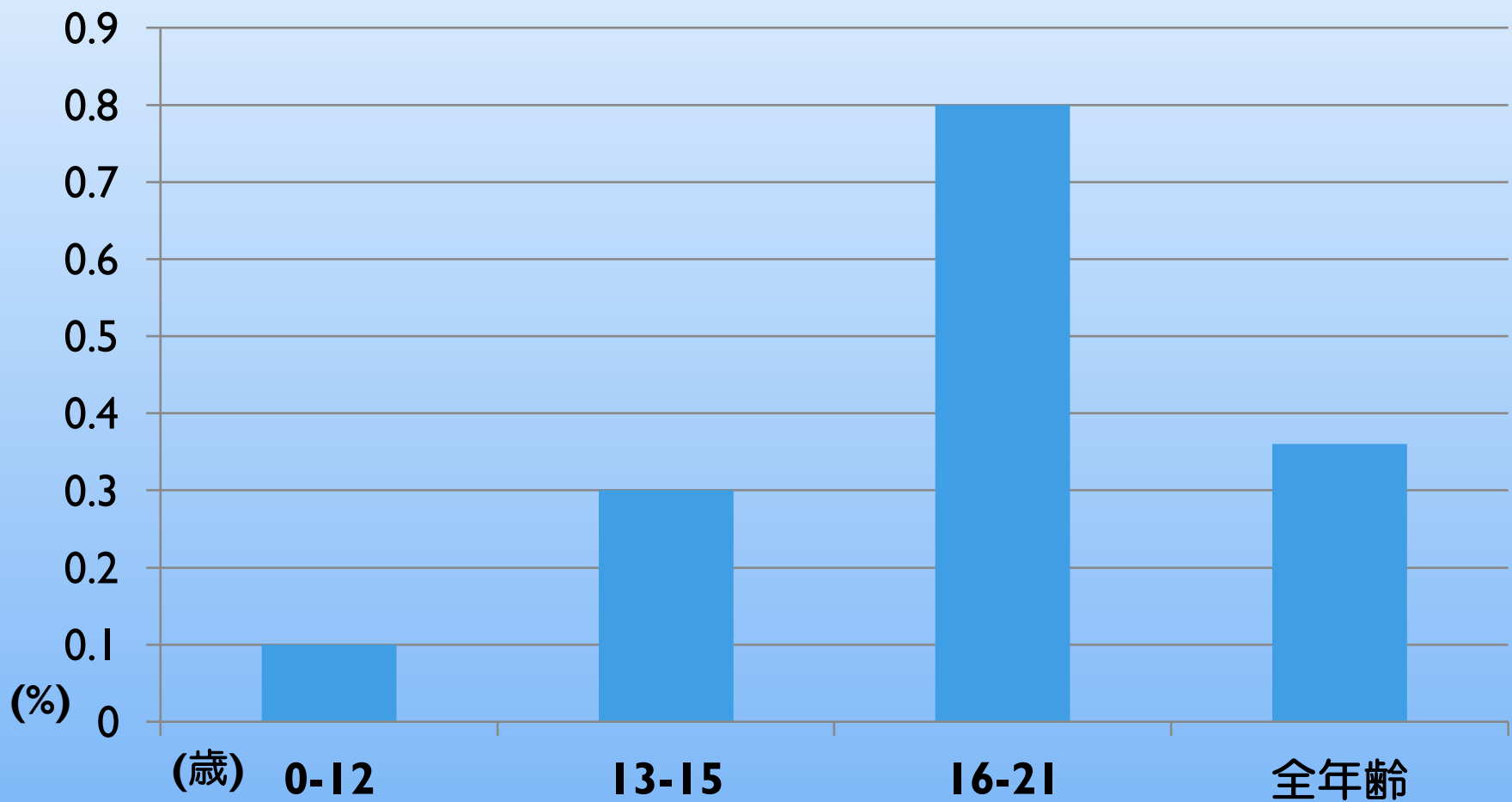
- 初回戦略会議で小児に対しては原則的に薬物学的治療は用いないとしていたが、年齢区分については明示していなかった
- 米国National Trauma Data Bankに2008年から3年間に登録された21歳以下の402,329人を対象とした後方視研究では1,655人(0.4%)にVTEが認められた

Venous Thromboembolism After Trauma: When Do Children Become Adults?

Kyle J. Van Arendonk, et al. Department of Surgery, The Johns Hopkins University School of Medicine

JAMA Surg. 2013;148(12):1123-1130

小児のVTE発症率(米国NTDB)



Thromboembolism After Trauma

An Analysis of 1602 Episodes From the American College of Surgeons National Trauma Data Bank

M Margaret Knudson, et al.

Ann Surg. 2004 Sep; 240(3): 490-498.

小児とVTE

- 米国の外傷センター133施設の調査で原則的に低分子ヘパリンを投与しているのは、11-15歳で13%，16-20歳で57%であった
- 小児外傷のVTE危険因子は集中治療，輸血，CVカテーテル，人工呼吸器，手術であった

Venous Thromboembolism After Trauma: When Do Children Become Adults?

Kyle J. Van Arendonk, et al. Department of Surgery, The Johns Hopkins University School of Medicine

JAMA Surg. 2013;148(12):1123-1130

小児とVTE

- 2014年から2年間に外傷で当センターへ入院した15歳以下の小児86人についてVTEと診断した症例は0例であった
- クレキササン+ワーファリンを投与したのは0-12歳で2例(2.7%), 12-15歳で2例(18.2%)であり, 4例ともISS>25, 手術, 離床困難といった因子を有していた
- 大出血やHITなどの合併症は0例であった

小児のVTE予防戦略

- 小学生までの小児(0-12歳)に対しては原則投与しない
- 中学生までの小児(12-15歳)に対しては原則投与しないが，血栓症のリスクはやや高くなるため症例毎に抗凝固薬の投与を検討する
- 思春期以降では妊娠反応の確認は必須であり，ワーファリンの催奇性やクレキサンの臨床経験の少なさを認識して診療にあたる



ウィズエアーによるVTE予防

ウィズエアー（機械的予防法）

- ACCPガイドラインやEASTガイドラインでは推奨度は高くない
- 出血合併症が危惧される場合には機械的予防法，早期離床，下肢の運動療法などの理学的予防法が推奨されている
- 抗凝固薬をベースにした予防法の補助療法として行うことが推奨されている

ウィズエアー（機械的予防法）



- 2014年から2年間で凝固能
が低下した症例や下腿の
軟部組織損傷がある症例
での皮下出血が散見され
た
- 小児の頭部外傷患者で入
院時に見落とした下腿骨
折がウィズエアーを装着
して第20病日に気がつか
れた

ウィズエアーによるVTE予防戦略

- 早期離床が困難な場合に装着する
- 出血傾向，下腿の外傷，静脈瘤がある場合は装着しない



投薬によるVTE予防

薬物的予防法

- ▣ クレキサソール(低分子ヘパリン)
- ▣ ヘパリン(用量調節未分画ヘパリン)
- ▣ ワーファリン
- ▣ NOACs
- ▣ アスピリン



クレキサンによるVTE予防

クレキサン（低分子ヘパリン）

- 2012年5月よりVTE予防の第一選択薬
- 血管形成術後や椎骨動脈損傷の症例にも投与されている
- 適応症に応じて周術期中に中止する
- 硬膜外ドレーン挿入抜去時に中止が必要
- 2000年前半までに数多くのエビデンスが集積してVTE予防法として確立した

クレキサンによる外傷VTE予防

- クレキサン投与でDVTを抑えた
- クレキサン投与で死亡やPEに有意差なかった
- 機械的予防法はDVTを抑えた
- クレキサンは機械的予防法よりDVTを抑えた
- クレキサンはヘパリンよりもDVTを抑えた
- クレキサンと機械的予防法を組み合わせでDVTを予防できた

Thromboprophylaxis for trauma patients

Luis M Barrera, et al. Editorial Group: Cochrane Injuries Group

Published Online: 28 MAR 2013

クレキサン投与の実際

- 2014年から2年間でVTEは入院後1カ月以内の発症が多数を占めていた
- 投与開始時期を明示していなかったため非手術症例で投与時期が遅れることがあった
- 腎機能障害患者では投与量の減量が推奨されているが、透析患者や超高齢者については多くのRCTで対象となっておらず適切かどうか不明

クレキサンによるVTE予防戦略

- クレキサン2,000単位を1日2回投与する
- 腎機能障害($eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$)患者では1日1回に減量して投与する
- 高齢者や小児において減量を考慮する
- 透析患者では透析時に使用する抗凝固薬との併用に注意して必要に応じて投与を中止する

クレキサンによるVTE予防戦略

- ▣ 頭部外傷
 - ▣ 脳外科医に確認
- ▣ 脊髄損傷・脊椎骨折
 - ▣ 手術例ではドレーン抜去後＊
 - ▣ 非手術例では整形外科医に確認
- ▣ 骨盤骨折・四肢外傷
 - ▣ 手術例では術後48時間で抗凝固薬開始＊
 - ▣ 非手術例では整形外科医に確認
- ▣ 胸腹部外傷
 - ▣ 外科医に確認

* 出血量が多い場合には担当医に確認



ワーファリンによるVTE予防

わが国のワルファリン治療

- 非弁膜症性心房細動に対する抗凝固療法の至適戦略を検証した報告がある
- Yasakaら(2001, n=203)によればINR 1.6-2.6が良いとされている
- J-RHYTHM Registry(2009, n=6,404)でもINR 1.6-2.6が良いとする一方で, INR 2.0-3.0で出血リスクが高まるとの結果を示した

Optimal intensity of INR in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation.

Intern Med 2001; 40: 1183-1188

非弁膜症性心房細動の至適INR

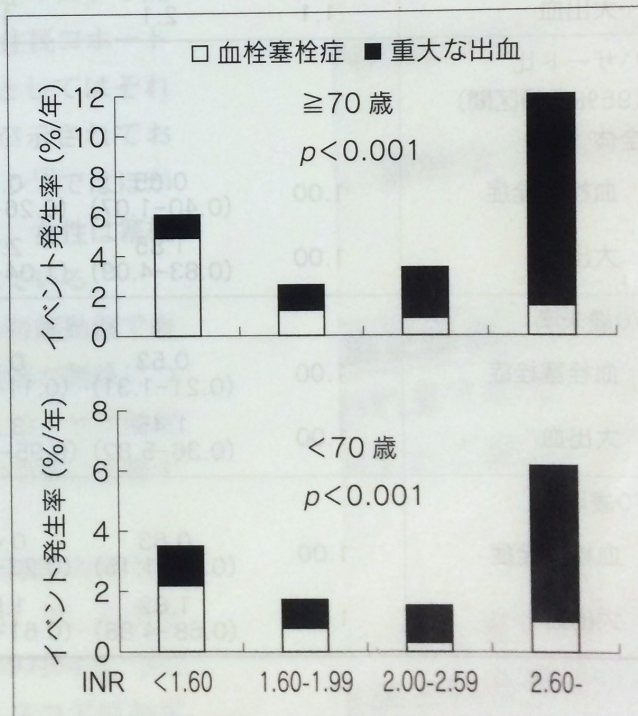


図4 イベント直近のINRとイベント発生率

観察終了時 warfarin を服用していた6,681例を対象にした (弁膜症性心房細動を含む)。イベント非発生例は、観察終了時点のINRを用いた。説明本文参照。

(文献7より引用)

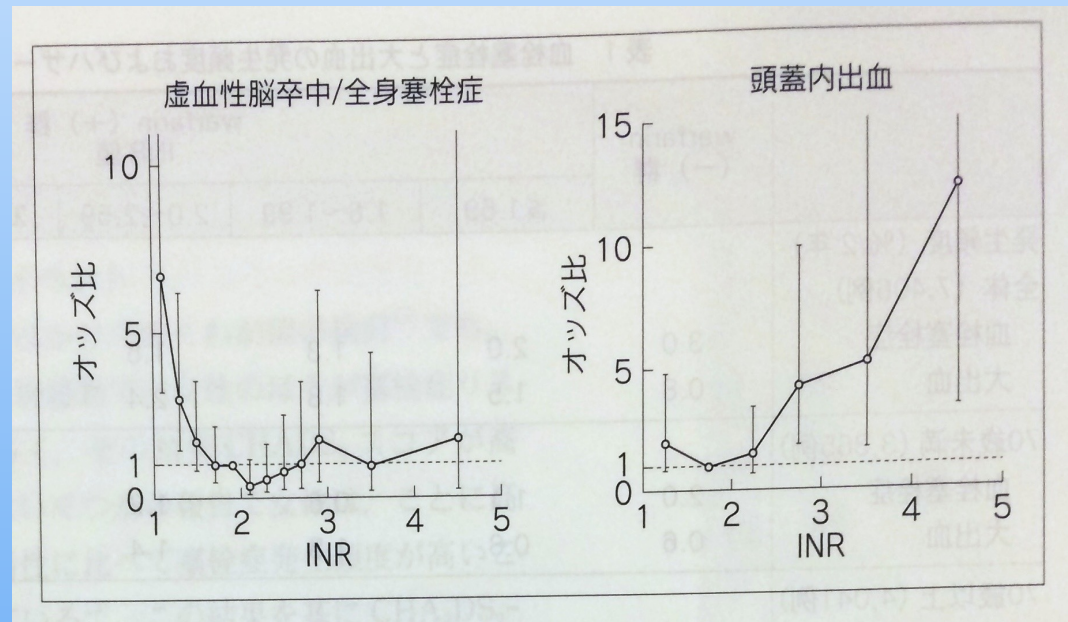
- PT-INRが1.6未満で血栓塞栓症の発症率は高い
- PT-INRが2.0以上では比例して出血の発症率が高まる
- 高齢者では特に注意が必要である

J-RHYTHM

非弁膜症性心房細動の塞栓症、出血を予防する抗凝固療法の至適戦略

非弁膜症性心房細動の至適INR

- PT-INRが2.0を超えても血栓塞栓症の発症率は大きく変化しない
- PT-INRが2.0以上では比例して出血の発症率が高まる



J-RHYTHM

非弁膜症性心房細動の塞栓症,
出血を予防する抗凝固療法の至的戦略

当科のワーファリン治療

- 日本人のワーファリンの平均投与量は3mgである
- 当センター入院数日は外傷，手術，輸血などで血栓傾向となっているためワーファリンの投与量は多くなる傾向がある
- 5mgから投与開始するが，高齢者へは担当医の判断で3mgから投与を開始する
- 抗菌薬や抗けいれん薬の併用でPT延長が高度に認められる症例が散見された

ワーファリンによるVTE予防戦略

- PT-INR 1.5-2.0を目標にコントロール
- 2日間投与してPT-INRを測定する
- 心房細動，低心機能，人工弁の症例にも投与されている
- 出血高リスク，高齢者，透析患者，妊婦など投与が適切でない場合は中止を検討する



NOACによるVTE予防

NOACs

- ▣ Novel Oral AntiCoagulantsの略
- ▣ ノアックと読む
- ▣ 直接トロンビン阻害剤
 - ▣ プラザキサ（ダビガドラン）
- ▣ 第Xa因子阻害剤
 - ▣ エリキュース（アピキサバン）
 - ▣ イグザレルト（リバーロキサバン）
 - ▣ リクシアナ（エドキサバン）

NOACsの臨床試験

- 5,400名の成人を対象とした急性期VTEの治療におけるRCT
- エリキュース群とクレキサン+ワーファリン群とでVTEの再発と関連死については(2.3%vs2.7%)と治療効果に差が認められなかった
- 大出血については(0.6%vs1.8%)とエリキュース群で発症が少なかった

NOACsのエビデンス

- VTEに対するNOACとワーファリンの治療を比較検証したIIのRCT(n=27,945)をメタアナリシス
- 第Xa因子阻害剤群とワーファリン群とでVTEの再発と関連死については(OR 0.89; 95% CI 0.73 to 1.07)と治療効果に差が認められなかった
- 第Xa因子阻害群で出血の発症が少なかった(OR 0.57; 95% CI 0.43 to 0.76)

Oral direct thrombin inhibitors or oral factor Xa inhibitors for the treatment of deep vein thrombosis

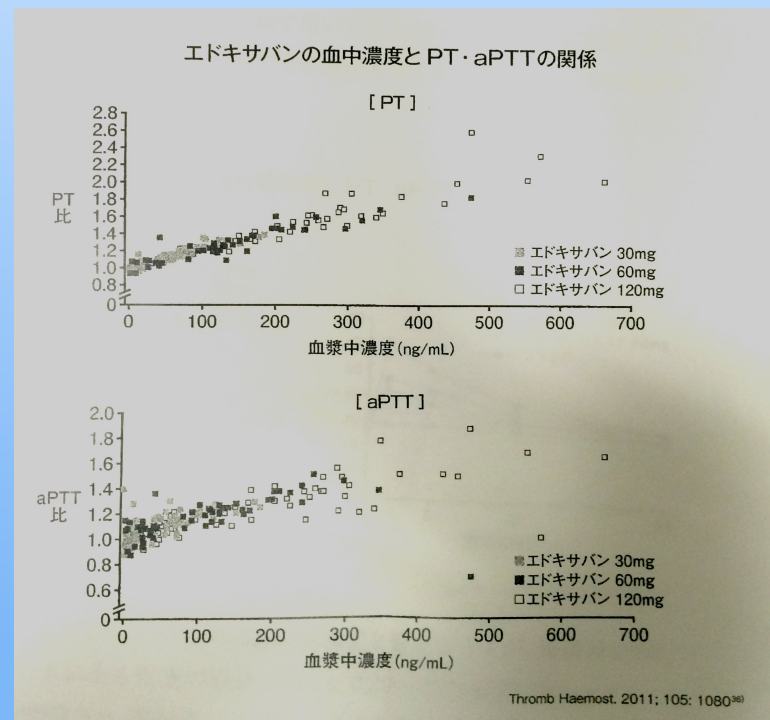
Lindsay Robertson^{1,*}, Patrick Kesteven², James E McCaslin³

Editorial Group: Cochrane Vascular Group Published Online: 30 JUN 2015

NOACsによるVTE予防戦略

- ワーファリンに次ぐ第二選択薬
- APTT, PTは血中濃度と相関することが知られており投与期間中は測定検査を行うことが望ましい
- 腎機能で調節必要
- 投与が簡便

心房細動の抗凝固療法
山下武志 メディカルサイエンス社





抗血小板薬によるVTE予防

抗血小板薬投与について

- 抗血小板薬投与中であってもVTE予防としてクレキサン+ワーファリンでの予防を行ってきた
- 脳梗塞予防，PCI後などで強力な抗血小板薬が必要な場合，特に高齢者や出血リスクの高い患者において抗血小板薬と抗凝固薬の併用を控えてきた
- 2剤のうちどちらを優先するか未決定

抗血小板薬のエビデンス

- アスピリンはVTE予防に効果があり大出血は増やさないというRCT(n=403)がある

Aspirin for Preventing the Recurrence of Venous Thromboembolism

Cecilia Becattini, et al. N Engl J Med 2012; 366:1959-1967

- アスピリンはVTEに効果がなく出血が増えるというRCT(n=822)がある

Low-Dose Aspirin for Preventing Recurrent Venous Thromboembolism

Timothy A. Brighton, et al. N Engl J Med 2012; 367:1979-1987

抗血小板薬によるVTE予防戦略

- アスピリンはVTEを予防するという確かなエビデンスない
- アスピリンは動脈血栓塞栓症に予防効果が確立しており投与の有益性が高い
- 2剤併用投与が出来ない場合は抗血小板薬の投与を優先すべきである