

# 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3版 第?回

2017年12月18日

高度救命救急センター

ICU 杉浦 潤

# 2014年の初回戦略会議の効果

| 年    | 症例数 | DVT | PE | Fatal PE | IVCF | 消化管<br>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   |

# 問題点

- 症例数の定義が不明
- 臨床ベースの後方視なのでDVT、PEを積極的に探しておらず無症候性のDVT、PEは見落とされている。そもそもピックアップした方法が不明。
- 症例をFilemakerのデータベースから抽出しており記載されていない場合には症例を拾い上げられない。
- 2017年からは指示簿がGAIAに変更されており症例を集める際の手間が増える＋入力精度が異なってしまう。

# 今回の症例数の計算方法

## ■ 症例数の定義

- データベースに入力されておりISSが1以上の患者
  - 外傷患者をピックアップ
- 入院日数2日以上
  - 経過観察入院、軽症患者、外傷早期死亡例を除外

## ■ Filemakerからピックアップ時の漏れを防ぐ

- DVT、PE、IVCfilterについては病名、経過に「DVT、PE、PTE、栓」の語句が含まれており経過にDVT、PEを診断した記載、IVCFilter挿入した記載がある症例
- 消化管出血については病名、経過に「血」の記載があり経過に消化管出血を示唆する記載がある症例
- HITについては病名、経過に「HIT」の記載がある症例
- 中田先生に症例数の確認をお願いし数のずれがある場合には症例数が多いほうを採用とした。

# 2014年の初回戦略会議の効果

| 年           | 症例数      | DVT   | PE   | Fatal PE | IVCF | 消化管<br>出血 | HIT  |
|-------------|----------|-------|------|----------|------|-----------|------|
| 2012        | 482(675) | 10(3) | 7(6) | 0        | 3(2) | 3(4)      | 2(3) |
| 2013        | 503(644) | 5(1)  | 3(3) | 0        | 2(3) | 3(2)      | 1(1) |
| 2014        | 470(690) | 8(6)  | 1(1) | 0        | 1(1) | 3(2)      | 2(2) |
| 2015        | 525(716) | 4(1)  | 1(1) | 0        | 1(1) | 1(2)      | 0    |
| 2016        | 567      | 4     | 1    | 0        | 0    | 0         | 0    |
| 2017(10月まで) | 525      | 2     | 2    | 0        | 0    | 1         | 0    |

( )内は前回戦略会議時の数値

# 2年ごとにまとめて比較

| 年         | 症例数  | DVT | PE | Fatal PE | IVCF | 消化管<br>出血 | HIT |
|-----------|------|-----|----|----------|------|-----------|-----|
| 2012-2013 | 985  | 15  | 10 | 0        | 5    | 6         | 3   |
| 2014-2015 | 995  | 12  | 2  | 0        | 2    | 4         | 2   |
| 2016-2017 | 1092 | 6   | 3  | 0        | 0    | 1         | 0   |

□ 間は有意差あり  
(フィッシャーの正確確率検定)

# ワーファリンの副作用

- ワーファリンが原因と思われる消化管出血例をピックアップ  
■ 方法：電子カルテ上で救命入院、INR3以上で緊急内視鏡施行例をピックアップ。カルテ内容を確認し、ワーファリンの処方があり、内視鏡で出血が確認できた例として定義

# 消化管出血症例

|      |         | 基礎疾患              | 症状  | ワーファリン | INR  |
|------|---------|-------------------|-----|--------|------|
| 2016 | 8039133 | 左足指壊疽、<br>Sepsis  | 下血  | 5mg    | 5    |
|      | 8056939 | 胆管炎、Sepsis        | 下血  | 1mg    | 3.14 |
| 2015 | 7869548 | 頸椎損傷              | 下血  | 3mg    | 3.64 |
|      | 5339577 | 化膿性脊椎炎、<br>Sepsis | 血便  | 3mg    | 4.77 |
| 2013 | 7274806 | 両下肢熱傷             | 黒色便 | 2.5mg  | 3.07 |



# ワーファリンの副作用

- ワーファリンが原因と思われる頭蓋内出血増悪をピックアップ  
アップ
  - 方法：FileMaker上で頭部手術（「穿頭、開頭」でピックアップ）を入院翌日以降に行っている症例のカルテをチェック。  
ワーファリンの処方があるケース
  - 問題点：FileMakerに記載漏れがある場合抜けてしまう。軽度の悪化の場合保存的治療になるためピックアップできない。重症の場合は手術を行わず死亡してしまうためピックアップできない。

# 頭蓋内出血増悪症例

|      | ID      | 基礎疾患<br>(頭部のみ) | 症状  | 入院後日数 | ワーファリン | INR  |
|------|---------|----------------|-----|-------|--------|------|
| 2014 | 7676844 | SDH、ICH、脳脱     | SAH | 19日目  | 5mg    | 3.70 |
| 2013 | 7483589 | SDH            | SDH | 18日目  | 3mg    | 2.73 |
|      | 7443054 | SAH、DBI        | SDH | 42日目  | 2.5mg  | 1.51 |
| 2012 | 7068661 | SDH、SAH        | SDH | 11日目  | 5mg    | 1.36 |
|      | 2959831 | 脳挫傷、DBI        | SDH | 54日目  | 2mg    | 1.28 |

# 現在までのところ

- 2012年から2017年にかけてDVT、PE、IVCフィルター例、消化管出血例は有意差をもって減少している。（ただし母集団がまったく均一でないため臨床的意義はない）
- ワーファリンコントロール不良による出血は年1~2例程度で出現している。
- 現状特に問題なければこのまま継続することは問題ないと思われる。

# DOACの導入をどうするか。

## ■ メリット

- 内服でコントロールできる。（患者へのストレスが少ない）
- 状態が安定していれば定期的な凝固機能についての採血が必要ない。（コントロールが楽）
- 安全性が高い？

## ■ デメリット

- 一般的に使われていないため副作用のリスクが不明
- 投与量も決まったものがない（エドキサバンを除く）
- DOACの種類により減量基準が異なりわかりにくい。
- リバー스가困難
- 定期的な腎機能評価が必要で急性期には生化学の頻回の採血が必要。

# ひとまず今のスタンダードは

- ❑ 8.4. Recommendations for Patients With Trauma
- ❑ Recommendations for patients with isolated lower-extremity injuries are provided by Falck-Ytter et al<sup>35</sup> in this supplement.
- ❑ **8.4.1. For major trauma patients, we suggest use of LDUH (Grade 2C), LMWH (Grade 2C), or mechanical prophylaxis, preferably with IPC (Grade 2C), over no prophylaxis.**
- ❑ **8.4.2. For major trauma patients at high risk for VTE (including those with acute spinal cord injury, traumatic brain injury, and spinal surgery for trauma), we suggest adding mechanical prophylaxis to pharmacologic prophylaxis (Grade 2C) when not contraindicated by lower-extremity injury.**
- ❑ **8.4.3. For major trauma patients in whom LMWH and LDUH are contraindicated, we suggest mechanical prophylaxis, preferably with IPC, over no prophylaxis (Grade 2C) when not contraindicated by lower-extremity injury. We suggest adding pharmacologic prophylaxis with either LMWH or LDUH when the risk of bleeding diminishes or the contraindication to heparin resolves (Grade 2C).**
- ❑ **8.4.4. For major trauma patients, we suggest that an IVC filter should not be used for primary VTE prevention (Grade 2C).**
- ❑ **8.4.5. For major trauma patients, we suggest that periodic surveillance with VCU should not be performed (Grade 2C).**

引用元：Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis (9<sup>th</sup> Edition), Published: February 2012

# DOACとVKA

- ▣ リウマチ性僧帽弁疾患、人工弁置換術後、透析患者においてはDOACは使用できずVKAを使用する。
- ▣ そもそもVTEの予防適応はエドキサバン（リクシアナ）のみ。
- ▣ その他の薬剤での予防投与の適正投与量は不明。
- ▣ 病名としてVTEを付けるならばエドキサバンの投与量はどうか？（倍量違う）

# 透析患者（のAf）にたいして

- ▣ DOACは全部禁忌
- ▣ VKAは評価が分かれる。
- ▣ ガイドラインでは
  - ▣ カナダ心臓血管学会→日常的に使用しないことを提言
  - ▣ 米国胸部疾患学会→透析患者の記載なし
  - ▣ 米国神経学会→有効性と危険性のエビデンスなし
  - ▣ 日本透析医学会→有益と判断する場合（TIA・脳梗塞の既往、左房内血栓の存在、人工弁置換術後、僧帽弁狭窄症合併など）にはPT-INR<2.0でコントロール

# 内服DOACについて

- ▣ 現在発売されているのは以下の4種類
- ▣ ダビガトラン
- ▣ リバーロキサバン
- ▣ アピキサバン
- ▣ エドキサバン



# ダビガトラン（プラザキサ）

- ▣ II a阻害
- ▣ 常用量1回150mg1日2回
- ▣ Ccr30~50ml/min、P糖たんぱく阻害薬内服、70歳以上、消化管出血の既往がある場合には1回110mg1日2回に減量
- ▣ Ccr30ml/min未満は使用不可
- ▣ 適応はNVAFのみ

# リバーロキサバン（イグザレルト）

- Xa阻害
- 常用量1回15mg1日1回
- Ccr15~49ml/minでは減量（29以下では適応を慎重に検討した場合）1回10mg1日1回
- VTEの治療では初期3週間は1回15mg1日2回、以降1回15mg1日1回
- NVAfではCcr15ml/min未満、VTEではCcr30ml/min未満は使用不可、中等度以上の肝障害も禁忌

# アピキサバン（エリキュース）

- ▣ Xa阻害
- ▣ 常用量1回5mg1日2回
- ▣ 80歳以上、体重60kg以下、血清Cr1.5mg/dl以上の3項目中2項目以上認めた場合は減量1回2.5mg1日2回
- ▣ VTEの治療では初期1週間は1回10mg1日2回、以降1回5mg1日2回
- ▣ NVAFではCcr15ml/min未満、VTEではCcr30ml/min未満は使用不可。
- ▣ アゾール系、HIVプロテアーゼ阻害剤内服中は減量（10mg時は5mg、5mg時は2.5mgに）

# エドキサバン（リクシアナ）

- ▣ Xa阻害
- ▣ 常用量1回60mg1日1回
- ▣ 体重60kg以下、Ccr15~50ml/minでは減量（30ml/min以下では適応を慎重に検討した場合）、P糖たんぱく阻害薬併用時は1回30mg1日1回に減量
- ▣ VTEの治療でも同量（ただし初期治療後に投与）
- ▣ 内服DOACで唯一、下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制時で保険適応あり（膝関節全置換術、股関節全置換術、股関節骨折手術）
- ▣ 下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制時は1回30mg1日1回で投与、Ccr50ml以下、P糖たんぱく阻害薬併用時は1回15mg1日1回
- ▣ NVAF、VTEではCcr15ml/min以下、VTE予防ではCcr30ml/min以下は使用不可、中等度以上の肝障害も禁忌

# 股関節手術施行患者における第3相試験

## ■ 選択基準

- 大腿骨頸部内側骨折、大腿骨頸部外側骨折で10日以内に手術する患者

## ■ 除外基準（主なもの）

- 頭蓋内出血の既往
- 凝固異常
- 大腿骨以外の部位の骨折や挫傷などで出血の合併の恐れがある  
→多発外傷のデータはない
- CCr30ml/min以下

# 股関節手術施行患者における第3相試験

- エドキサバン30mg投与群（手術後6~24時間に1錠内服、その後朝に1日1回1錠内服）
- エノキサパリン20mg×2投与群（手術後24~36時間に1回皮下投与しその後は12時間毎投与）
- OpenLabel、投与期間11日から14日
- 評価項目
  - 大出血または臨床的に重要な出血、出血性イベント
  - 症候性DVT、PEと試験薬投与終了時の静脈造影による無症候性DVTの頻度

# 患者背景

## 2. 被験者背景

安全性解析対象集団での被験者背景を表 5 に示す。

受傷の場所は、屋内で受傷した被験者がエドキサバン群が多かった。下肢人工関節置換術の既往は、エノキサパリン群ではすべての被験者がなかったのに対し、エドキサバン群では 8 名の被験者に既往があった。手術時間は、エドキサバン群ではすべての被験者が 2 時間未満であったのに対し、エノキサパリン群では 2 名の被験者が 2 時間以上であった。全身麻酔を行った被験者の割合は、エドキサバン群の方が高かった。腰椎麻酔（脊椎麻酔）を行った被験者の割合は、エドキサバン群の方が低かった。手術日から離床日までの期間は、エドキサバン群の方が、長い被験者が多かった。CL<sub>CR</sub> は、エドキサバン群の方が 50 mL/min 未満の被験者が多く、平均値もエドキサバン群の方が低かった。これら以外の項目に、投与群間の不均衡は認められなかった。

表 5 被験者背景（安全性解析対象集団）(1/2)

| 項目 (単位)                         |             | エドキサバン<br>n = 59 | エノキサパリン<br>n = 29 |
|---------------------------------|-------------|------------------|-------------------|
| 年齢 (歳)                          | 算術平均値 (SD)  | 76.5 (11.00)     | 75.6 (12.02)      |
| 性別                              | 男性          | 11 (18.6)        | 7 (24.1)          |
|                                 | 女性          | 48 (81.4)        | 22 (75.9)         |
| 体重 (kg)                         | 算術平均値 (SD)  | 52.3 (8.43)      | 55.1 (10.00)      |
| 受傷の場所                           | 屋内          | 38 (64.4)        | 13 (44.8)         |
|                                 | 屋外          | 21 (35.6)        | 16 (55.2)         |
| 下肢人工関節置換術の既往                    | なし          | 51 (86.4)        | 29 (100.0)        |
|                                 | あり          | 8 (13.6)         | 0 (0.0)           |
| 手術時間                            | 2 時間未満      | 59 (100.0)       | 27 (93.1)         |
|                                 | 2 時間以上      | 0 (0.0)          | 2 (6.9)           |
| 手術時の総出血量 (mL)                   | 算術平均値 (SD)  | 91.6 (98.11)     | 131.0 (191.43)    |
| 麻酔方法 <sup>a)</sup>              | 全身麻酔        | 16 (27.1)        | 3 (10.3)          |
|                                 | 硬膜外麻酔       | 0 (0.0)          | 0 (0.0)           |
|                                 | 腰椎麻酔 (脊椎麻酔) | 45 (76.3)        | 26 (89.7)         |
|                                 | その他         | 3 (5.1)          | 0 (0.0)           |
| 手術日から離床日までの期間 <sup>b)</sup> (日) | 1           | 8 (13.6)         | 7 (24.1)          |
|                                 | 2           | 3 (5.1)          | 6 (20.7)          |
|                                 | 3           | 19 (32.2)        | 2 (6.9)           |
|                                 | 4 以上 5 以内   | 13 (22.0)        | 9 (31.0)          |
|                                 | 6 以上 7 以内   | 8 (13.6)         | 1 (3.4)           |
|                                 | 8 以上        | 8 (13.6)         | 3 (10.3)          |

a: 複数回答あり

b: 離床日 - 手術日を求め、手術当日を含めなかった

表 5 被験者背景（安全性解析対象集団）(2/2)

| 項目 (単位)                   |                     | エドキサバン<br>n = 59 | エノキサパリン<br>n = 29 |
|---------------------------|---------------------|------------------|-------------------|
| 理学療法 <sup>a)</sup>        | 間欠的空気圧迫法<br>(足底)    | 16 (27.1)        | 8 (27.6)          |
|                           | 間欠的空気圧迫法<br>(下腿、大腿) | 13 (22.0)        | 7 (24.1)          |
|                           | 弾性ストッキング            | 47 (79.7)        | 20 (69.0)         |
| CL <sub>CR</sub> (mL/min) | 50 未満               | 24 (40.7)        | 8 (27.6)          |
|                           | 50 以上 80 未満         | 23 (39.0)        | 10 (34.5)         |
|                           | 80 以上               | 12 (20.3)        | 11 (37.9)         |

a: 複数回答あり

# 有効性、安全性

表 6 VTE 発現率（無症候性 DVT、症候性 PE、症候性 DVT を  
1 つ以上発現した被験者の割合）

|                                 | エドキサバン<br>n = 46 | エノキサパリン<br>n = 27 |
|---------------------------------|------------------|-------------------|
| 発現被験者数 (%)                      | 3 (6.5)          | 1 (3.7)           |
| 95%CI (%) <sup>a)</sup>         | 2.2~17.5         | 0.7~18.3          |
| エノキサパリン群との割合差 (%) <sup>b)</sup> | 2.8              | —                 |
| 割合差の 95%CI (%) <sup>c)</sup>    | -12.4~14.2       | —                 |

a: Score 法による信頼区間

b: エドキサバン群 - エノキサパリン群

c: Score 法による割合差の信頼区間

表 9 大出血又は臨床的に重要な出血の発現率

|                                 | エドキサバン<br>n = 59 | エノキサパリン<br>n = 29 |
|---------------------------------|------------------|-------------------|
| 発現被験者数 (%)                      | 2 (3.4)          | 2 (6.9)           |
| 95%CI (%) <sup>a)</sup>         | 0.9~11.5         | 1.9~22.0          |
| エノキサパリン群との割合差 (%) <sup>b)</sup> | -3.5             | —                 |
| 割合差の 95%CI (%) <sup>c)</sup>    | -18.8~6.0        | —                 |

a: Score 法による信頼区間

b: エドキサバン群 - エノキサパリン群

c: Score 法による割合差の信頼区間

■ 両者とも  
有意差なし



# 血中濃度測定

- ▣ 血中濃度は測定できず、凝固因子についても測定結果によって効果が十分なのか不十分なのか過量なのか判断できない。
- ▣ 出血傾向などは臨床症状で判断する。
- ▣ 腎機能（投与量が変更になるため）、肝機能障害（薬剤性肝機能障害のリスクがあるため）は適宜検査を行う必要がある。

# 血中濃度測定

表2 DOACの凝固マーカー測定(専門的アッセイが可能な場合)

| 薬品名                          | 検査の目的                 |                                       |                  |        |                    |        |
|------------------------------|-----------------------|---------------------------------------|------------------|--------|--------------------|--------|
|                              | 血中濃度が臨床的に意味のあるレベルかの判断 |                                       | 血中濃度が治療域内にあるかの判断 |        | 血中濃度が治療域を超えているかの判断 |        |
|                              | 検査法                   | 解釈                                    | 検査法              | 解釈     | 検査法                | 解釈     |
| リバーロキサバン<br>アピキサバン<br>エドキサバン | 抗Xa活性                 | 抗Xa活性が正常値であれば、少なくとも臨床的に意味のある血中濃度ではない。 | 抗Xa活性            | 特記事項なし | 抗Xa活性              | 特記事項なし |

ECA:ecarin chromogenic assay ECT:ecarin clotting time TT:thrombin time  
(文献2より)

臨床ベースでの  
測定困難

表3 DOACの凝固マーカー測定(専門的アッセイが不可能な場合)

| 薬品名                | 検査の目的                 |   |                               |  |
|--------------------|-----------------------|---|-------------------------------|--|
|                    | 血中濃度が臨床的に意味のあるレベルかの判断 |   | 血中濃度が治療域内にある、または治療域を超えているかの判断 |  |
|                    | 検査法                   | 解釈  | 検査法                           | 解釈   |
| リバーロキサバン<br>エドキサバン | なし                    | PTやAPTTが正常値であっても、臨床的に意味のある血中濃度ではないと判断することはできない。 | PT                            | PTの延長は、血中濃度が治療域内にある、または治療域を超えていることを示唆する。<br>PTが正常値であっても、感度の低いPT試薬の場合には治療域内にあることを否定できないかもしれない。<br>PTが正常値であれば、血中濃度が治療域を超えている可能性はほぼない。<br>PTは血中濃度を定量的に評価するには適さない。 |

APTT:activated partial thromboplastin time PT:prothrombin time TT:thrombin time  
(文献2より)

# そのほかの情報

- NVAF患者においてVKAと比較してDOAC投与をおこなった場合に頭蓋内出血が優位に少ないと言われている。
  - NVAFに対してのVKA投与がINR2~3が目標になっている。
  - PE/DVT治療Doseや予防投与のDoseとは異なる。
  - 大出血は少ないがMinorBleedingは増えるという報告もある。
- DOACはVKAに比べて投与直後の抗凝固作用は強いと言われている。
- 外傷後の患者への使用データがないので判断できない。

# ここまで

- 使うとすればエドキサバン
  - 投与量が決まっている
  - 予防投与のデータがある
- 安全性についての担保がない
  - まずは下肢単独外傷から開始でどうでしょう？

# 下肢単独外傷とした理由

- 本来の適応範囲となる股関節外傷単独の手術に限定すると1例/月程度で症例数が少ない
- 下肢単独外傷とすれば3例/月程度
- 下肢単独外傷であれば損傷部位が閉鎖腔となるため出血した場合わかりやすく、DOAC効果が切れた際の自然止血が期待でき、重症化のリスクが少なく、緊急時に早期の処置が可能

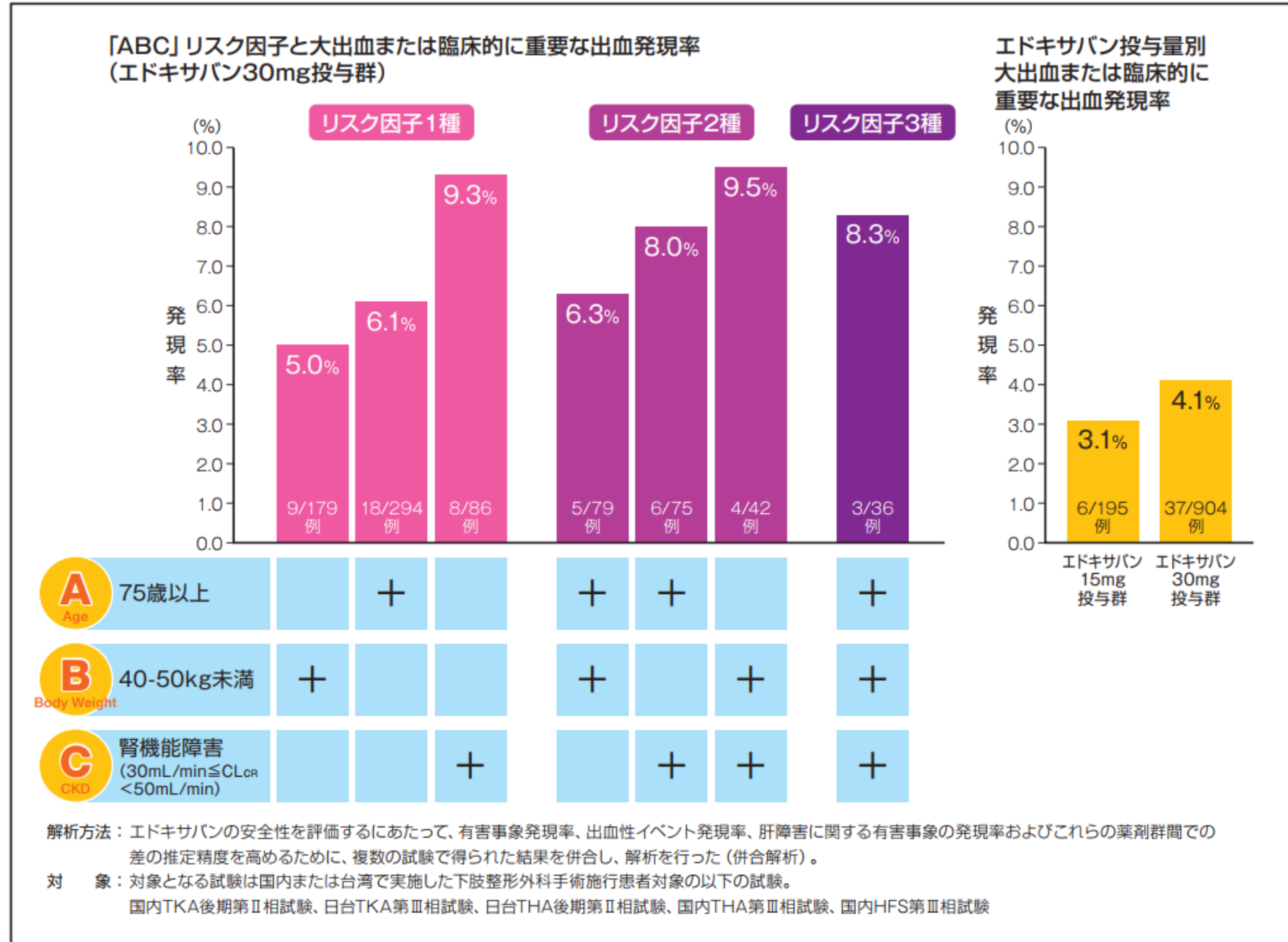
# まとめ

- クレキサン、ワーファリンについてはこれまで通り
- 下肢単独骨折についてはリウマチ性僧帽弁疾患、人工弁置換術後、透析患者以外の患者では手術後12時間経過時からエドキサバン30mgを1日1回投与
- Ccr50ml以下、P糖蛋白阻害薬併用時は1回15mg1日1回
  - キニジン硫酸塩水和物、ベラパミル塩酸塩、エリスロマイシン、シクロスポリンなど（特にワソランに注意）
- Ccr30ml/min以下ではワーファリンに変更
- ワーファリンコントロール困難例ではエドキサバンの投与を朝のカンファレンスで相談し検討する。（症例集め＋エラーチェック）

# ちなみに

■ 出血リスク  
3~4%

図1 「ABC」リスク因子と出血性イベント



# (おまけ) 緊急時のリバーサスについて

- ワーファリン
  - ビタミンK、FFP、PCC製剤
- ダビガトラン
  - イダルシズマブ、PCC製剤?、FFP?、rFVIIa?
- その他DOAC
  - PCC製剤?、FFP?、rFVIIa?



# ワーファリンのリバース

- ビタミンK(80円/10mg)
  - Vit K5-10mgを1mg/minを超えない速度でDiv
  - 効果発現までに3~6時間ほどかかる
- FFP (23617円/4単位)
  - 15-30 mL/kgを投与 (50kgの場合約6-12単位で720~1440ml)
  - 量が多く心不全のリスクあるが手軽に手に入る。
- PCC (65225円/1000単位)
  - 25-50 IU/kgを投与 (50kgの場合1250-2500IUで50~100ml)
  - ヘパリンが含まれているため出血のリスクがあるかも。
  - 安全性、有効性はFFPと差がない。Lancet23;385(9982);2077-87

# ダビガトランのリバース

- イダルシズマブ（199924円/バイアル）
  - ヒト化モノクローナル抗体フラグメント（Fab）でダビガトランと特異的に結合し作用を阻害
  - 1回2バイアル投与、24時間効果が持続（その間にダビガトランは血中から排泄されるため追加投与必要なし）、安全性高い
- PCC製剤、FFP、rFVIIa
  - 推奨されているが有効性は不明。
  - 効果がないという報告もあり [Circulation](#). 2011 Oct 4;124(14):1573-9.
  - 実際は不明。ほかに方法がなければ投与するしかない程度。
  - ダビガトランの効果がきれた際に、残存する凝固因子が血栓誘発に影響する可能性がある。

# その他DOACのリバーサス

- PCC製剤、FFP、rFVIIa
  - リバーロキサバンではPCCが効果あるという報告がある  
Circulation. 2011 Oct 4;124(14):1573-9.
  - 実際の有効性は不明でダビガトランと状況は変わらず。
- 透析や活性炭が有効という意見もある。
- Andexanet alfa, Ciraparantag(PER977)が開発中だが発売時期は未定