

## 深部静脈血栓の治療 ( Treatment of Deep-Vein Thrombosis )

New Engl J Med 351;3 July 15,2004

早朝カンファランス H16.7 仲田

静脈血栓の原因は Virchow's Triad( 血管壁の損傷、 静脈鬱滞、 凝固亢進)。

深部静脈血栓は典型的には腓腹筋の静脈洞に発生し未治療の腓腹筋の血栓の 25%は普通 1 週間以内に近位静脈へと進展し、近位静脈血栓の 50%が肺塞栓を起す。ほとんどの致命的塞栓は近位静脈血栓による。稀に血栓は massive になり下肢の phlegmasia cerulea dolens を起す。

### 1 . 診断はまずエコー

近位静脈血栓の確定診断はエコーで静脈が圧迫により collapse しないこと ( 感度、特異度共に 95% )、静脈造影で静脈の filling defect があることの 2 つであるが静脈造影はアレルギーが問題になるので第一選択はエコーである。腓腹部でのエコーの感度は 70% 位なので腓腹筋でのエコーはあまりやられない。エコーで正常だったら 1 週間後に再検せよ。

### 2 . 治療はヘパリン 5 日 + ワーファリンで INR2.0 ~ 3.0 で 3 ~ 6 ヶ月

初期治療はヘパリン ( unfractionated あるいは低分子ヘパリン ) とそれに続くワーファリンである。ヘパリンの長期投与で骨粗鬆症を起すことがある。

ヘパリンによる血小板減少は免疫を介したもので 30 ~ 50% で静脈または動脈血栓を起す。

ワーファリンの絶対禁忌は 活動性出血、 血小板 2 万以下、 10 日以内の脳、眼の手術または脳出血。

ワーファリンの相対禁忌は 中等度の出血疾患、血小板 2 万以上だが正常以下、 脳転移、最近の大きな外傷、 2 日以内の腹部手術、 14 日以内の胃腸、泌尿器出血、 心内膜炎、 収縮期血圧 > 200、 拡張期血圧 > 120。

このようなワーファリン禁忌の患者では下大静脈フィルターなどを考慮。

ワーファリンで INR2.0 ~ 3.0 として 4 週 ~ 3 ヶ月続けることにより静脈血栓の再発を 90% 抑制でき、出血を起す可能性は年間 3% である。ワーファリンは最低 3 ヶ月続けよ。

3 ヶ月で止めた場合の 1 年以内の再発率は 10 ~ 27%。6 ヶ月続けた場合は 10% である。

6 ヶ月以上の治療ではそれ以上リスクは低下しない。INR1.5 ~ 1.9 では効果は不明確である。ワーファリンは効果発現までに 3 日 ~ 4 日かかるので最初ヘパリンと併用せよ。ヘパリンは INR が 2 回連続で目標値に達していれば 5 日で中止する。

### 3 . Thrombophilia の検査

特発性の静脈血栓の 1/3 は thrombophilia がある。 例えば antithrombin 欠損、protein C 欠損、protein S 欠損、factor V Leiden 変異、G20210A prothrombin 遺伝子変異、dysfibrinogenemia、antiphospholipid antibodies、factor Ⅲ 上昇、factor Ⅴ 上昇、高 homocysteinemia 血症など。

### 4 . 推奨治療

深部静脈血栓に対しまず外来で低分子ヘパリン (フラグミン 100U/kg12 時間毎、または 200U/kg 日、最大 18000U/日、これによる血小板減少の危険率 0 %、大出血の危険率 1.1%) または unfractionated heparin(ヘパリン 5000U または 80U/kg を初期量として維持量は PTT (INR) で決定、これによる血小板減少症の危険率 2.7%、大出血の危険率 1.9%)。

第一日目からワーファリン併用しヘパリンは最低 5 日投与し INR 2 日連続で 2.0 以上となるまでヘパリンは中止しない。 ヘパリン投与後 3 ~ 5 日で血小板測定し heparin induced thrombocytopenia の有無を確認。

ワーファリン投与 3 ~ 4 日後 INR 測定し INR2.5 を目標。最初の 1 ~ 2 週は週 2 回 INR 測定、以後安定するまで週 1 回測定。

弾性ストッキングは近位静脈血栓診断後 2 ~ 3 週から日中開始して最低 2 年の着用で再発を 50%減らせると言われる。しかしはっきりした blind randomized trial はないが広く使用されている。

Thrombophilia(前記)をルールアウトする。家族歴は特に静脈血栓の有無、45 歳以下の静脈血栓の有無、異常な部位 (腸間膜、腎、肝、脳静脈) の血栓、ワーファリンによる皮膚壊死 (protein C, protein S 欠損) 新生児の purpura fulminans(protein C, protein S 欠損)