

肺塞栓と深部静脈血栓（セミナー） Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis

The Lancet, vol.379,May12,2012

西伊豆早朝カンファランス H24.7 仲田和正

著者:Samuel Z Goldhaber、Brigham and Women's Hospital,
ハーバード医科大学心臓血管部門、米国
Henri Bounameaux
ジュネーブ大学血液止血部門、スイス

The Lancet の 2012 年 5 月 12 日号に「肺塞栓と深部静脈血栓症」のセミナーがありました。著者はハーバート医科大とジュネーブ大のドクター達です。PE(肺塞栓)とDVT(深部静脈血栓)の世界最新の総説です。

以前、西伊豆に来た観光客で Protein C 欠損症の方が CPA で来院されました。下大静脈フィルターが設置されていましたが肺塞栓による死亡でした。

血栓を作り易い疾患を thrombophilia というそうで、遺伝性のものには Factor V Leiden、Prothrombin gene mutation , Antithrombin 欠損、Protein C 欠損、Protein S 欠損などがあります。

Factor V Leiden は日本国内には存在しませんが欧米ではヨーロッパ人の 3 から 8%は遺伝子の 1 コピーを持ち、5000 人に 1 人は 2 コピーを持っているとのこと。ヨーロッパ系の方が静脈血栓で受診した時、一応念頭に置く必要があります。

Thrombophilia のうちヨーロッパで一番多いのが Factor V Leiden、次が Prothrombin gene mutation だそうです。

Factor V Leiden はオランダのライデンで多く見られたためこの名があるようです。ライデンと言えば、幕末に日本人が留学した街です。

シーボルトもここにいました。

下記はライデン大学のオランダ語のホームページです。

<http://www.leidenuniv.nl/>

(ライデン大学オランダ語ホームページ)

小生、初めて見るオランダ語で、幕末、蘭学を究めた福沢諭吉ならこのホームページを理解できたのかと思うとちょっと感動です。諭吉が初めて横浜へ行ったところ世界は英語が主流である事を知り愕然とします。オランダ語を捨て英語を初歩から勉強しなさいなければならぬのかとうんざりするのですが、始めてみたところ意外に容易にマスターできたとのこと。オランダ語は英語とドイツ語を足して2で割ったような言語だからです。なお、お転婆(おてんば)って ontembaar で手に負えないものというオランダ語だそうです。

PE(肺塞栓)の3カ月時点での全原因死亡率は17%です。PEの短期死亡率はそれほど高くないのですが、長期死亡率は高く正常人の2.5倍だそうです。

特にPEの死亡リスク因子となるのは、70歳以上、癌、CHF、COPD、sBP低値、右室機能低下がある時です。

PE、DVT後の合併症は肺高血圧と血栓後症候群の二つです。

慢性肺塞栓後肺高血圧の定義は肺動脈圧が6カ月以上25mmHgの時です。

この場合、最終的に右室不全が死因となります。

血栓後症候群というのは下肢浮腫と色素沈着のことです。

<http://trialx.com/curebyte/2011/07/12/post-thrombotic-syndrome-photos-and-a-listing-of-clinical-trials/>

(血栓後症候群 postthrombotic syndrome の写真)

思わぬパラダイムシフトだなと思ったのは、VTE(静脈血栓塞栓)はもしかしたら汎血管症候群(panvascular syndrome)ではないかという点です。

VTE(venous thromboembolism)と動脈の粥腫性血栓には共通して炎症、過凝固状態、内皮損傷があり、また共通のリスク因子として喫煙、高血圧、DM、肥満があります。ですから、VTEもASO(動脈硬化性閉塞症)も汎血管症候群の一つではないかというのです。

疾患可能性評価としてWells scoreがありますがPE用とDVT用の二つあるというのは知りませんでした。今までPEのWells scoreしか知りませんでした。

まず、下記がDVT用のWells scoreです。

しげしげ眺めて驚くのはベッド安静>3日で既に+1点になってしまうことです。「4日寝たらもう危ないんかい、できるだけ歩かさなくちゃ」と思いました。下腿直径差>3cmというのは評価しづらいなと思いました。周囲長でなく直径なのです。また評価するのは「下腿の腫脹」でなく「下肢全体の腫脹」だったんだあと気付きました。

*Wells score for DVT(深部静脈血栓)

下記で0点:低リスク、1または2:中等度リスク、3点以上:高リスク

・癌	+1
・麻痺あるいは最近のギプス装着	+1
・ベッド安静>3日または手術後<4週	+1
・深部静脈触診で疼痛	+1
・下肢全体の腫脹	+1
・下腿直径差>3cm	+1
・患肢の pitting edema	+1
・患肢の表面静脈拡張	+1
・診断がDVTらしくない	-2

一方、PE(肺塞栓)用の Wells score は下記の通りです。

低、中、高リスクと分けますが、二分法(dichotomy)と言って、4点以上ならPEらしいと判断することもできます。

下記項目の中で、「診断がPEらしい」が何と3点もあり、何だかなあと思います。落語か何かで、「敵兵を数えて来い」と言われて39人まで数えたけど、面倒くさくなり、残りは大体2万人位だから「合わせて20039人」と報告するのを思い出しました。

*Wells score for PE

0-1:低リスク、2-6:中等度リスク、7以上:高リスク

2分法:4点以上ならPEらしい

・以前にPEかDVTの既往	+1.5
・心拍>100	+1.5
・最近の手術または固定	+1.5
・臨床的にDVTの症状がある	+3
・診断がPEらしい	+3
・喀血	+1
・癌	+1

Wells score 4点以上はPEらしいと判断しますが、スコアでVTE可能性が中または低い、即ち6点以下の場合、おもむろにD-dimerを測定しこれが低値(500 μ g/L未満)であればPEを否定することができます。

D-dimerは急性DVT、PE除外に感度が高く95%以上だからです。

しかしD-dimerは様々な疾患で陽性になるので、陽性だからと言ってDVT、PEをルールインすることはできません。

「Wells scoreが低、または中等度で、かつD-dimer陰性ならPEでない」となら言えるということです。「英雄は色を好む」かもしれないけど「色を好む奴が英雄」では断じてないわけです。

DVTの診断確定は大腿圧迫エコーで行い、PEの診断確定は multidetector CTで行います。

昨年、東京から数時間ドライブして西伊豆に来た観光客が海岸の露天風呂で突然ショック状態になり当院へ素っ裸で救急車搬入、その直後、Vfとなりました。即座に心マ、DCして蘇生、内科ドクターたちがものの1、2分で心エコーで右室負荷を確認、MDCTで肺塞栓を確認、第3次病院へ内科ドクターが同伴して1時間以上かけて搬送しました。この方は完全に社会復帰され後でお礼に来られました。

小生は横でおろおろ見てただけですが、診断確定までのスピード、的確な治療等々、当院の内科ドクターたちのレベルの高さに圧倒されました。

今回、驚いたというか、少し嬉しかったのは、DVT診断に大腿圧迫エコーは下腿よりも近位の静脈(大腿静脈、膝窩静脈)を1回調べるだけでよいということです。

小生、今まで、エコーで下腿のヒラメ筋内の血栓を見つけるとすぐ治療を開始していたのですが、驚いたことに 2012 年の AACP (American College of Chest Physician) ガイドラインでは無症候性の孤立下腿 DVT の治療を禁止したのです。下腿の孤立した血栓まで治療すると出血リスクが却って高くなるからです。

大腿静脈や膝窩静脈の血栓はエコーで簡単に判りますが、ヒラメ筋内の血栓はなかなかわかりにくく小生、今まで診断に自信がなかったのですが、これで少し気楽になりました。

「PE で CT angiogram が禁忌の場合は、圧迫エコーで DVT を診断し PE をルールインすればよい」のだそうです。なお CT は single でなく multidetector CT を推奨です。

PE ルールインの陽性尤度比(ゆうどひ)は CTA が 24.1 (陽性なら PE の確率が 24.1 倍高くなる)、大腿圧迫エコーが 16.1 だそうです。

VTE 治療は、初期は未分化ヘパリン、低分子ヘパリンかアリクストラ 5 日以上を使用します。これにかぶせて(bridging)ワーファリンを INR2.0 から 3.0 で 3 カ月以上使用します。INR2.0 を超えたらワーファリンのみとします。

外来での INR のモニタリング回数を減らしたければ INR1.5 から 2.0 でも良いだろうとのこと。

DVT、PE 治療に未分化ヘパリン、低分子ヘパリン、アリクストラ(合成 Xa 阻害剤)の効果は同等です。低分子ヘパリンなら APTT を測定しなくていいし皮下注なので楽ちんなのですが、国内では低分子ヘパリンは PE 治療の適応になっていません。それで小生はアリクストラを使っています。

未分化ヘパリンは thrombin と FXa を不活化します。

一方、低分子ヘパリンは thrombin より FXa 不活化作用の方が大きくなります。アリクストラは FXa を特異的に阻害します。

ですから、低分子ヘパリンとアリクストラの作用は似たようなものということになります。

注意すべきは低分子ヘパリンとアリクストラは腎排泄なので、腎障害のある場合は未分化ヘパリンを使用しなければなりません。

またヘパリンで注意すべきはヘパリンにより血小板減少症(ヒット、HIT: heparin-induced thrombocytopenia)を起こすことがあることです。

アリクストラでは HIT は稀です。

治療期間をどの位にすべきかですが、3 カ月の抗凝固療法は 6 から 12 カ月の治療と変わらないのだそうです。ですから DVT、PE は最低 3 カ月は治療せよとのこと。

また癌患者ではワーファリンでなく低分子ヘパリンの使用を勧めています。

癌患者では癌が不活化するまで抗凝固療法を継続です。

新たな方法として、急性期にヘパリンまたはアリクストラ 5 日の後、ワーファリンでなくプラザキサ(thrombin 阻害薬)やイグザレルト(エグザイルみたく。経口 FXa 阻害剤)を使用する方法も提唱されています。また最初からイグザレルト単独(経口 FXa 阻害薬)のみも有りうるようですが、まだ一般化していません。

整形外科の手術患者では VTE 予防は当たり前になりましたが、問題は内科入院患者の VTE ハイリスク群で予防がまだ一般的でないことです。

例えば、ハイリスク患者の電子カルテには警告 (electric alert) を出すと良いだろうとのことです。

自慢じゃないけど、当院はまだ紙カルテです。そういう田舎の病院では、病院スタッフがハイリスク患者をスクリーニングして医師にしつこく電話せよとのことです。

The Lancet 総説、「肺塞栓と深部静脈血栓」の要点は以下の 50 点です。

医療法人健育会西伊豆病院 仲田和正

.....

The Lancet 総説「肺塞栓と深部静脈血栓」最重要点

1. 疾患可能性評価で DVT 可能性低ければ D-dimer 陰性のみで否定可。
2. DVT の診断確定は圧迫エコーで。
3. PE の診断確定は造影 MDCT で。
4. 肺塞栓での全原因死亡率は 3 カ月で 17%。
5. PE 死亡のリスク因子は以下の通り。
6. 70 歳以上、癌、CHF、COPD、sBP 低値、右室機能低下。
7. PE の短期死亡率は低いが長期死亡率は高く正常人の 2.5 倍。
8. PE, DVT 後の合併症は肺高血圧と血栓後症候群。
9. 慢性肺塞栓後肺高血圧は肺動脈圧が 6 カ月以上 25mmHg 以上。
10. 肺高血圧進行し右室不全で死亡。
11. 血栓後症候群は下肢浮腫と色素沈着。
12. VTE と粥腫性血栓に共通して炎症、過凝固状態、内皮損傷がある。
13. VTE は panvascular syndrome か？
14. VTE、動脈硬化共通のリスク因子は喫煙、高血圧、DM、肥満。
15. Factor V Leiden、prothrombin gene 変異は VTE 起こしやすい。
16. Leiden paradox: Leiden は PE より DVT と強い関連。
17. Wells score 4 点以上は PE らしい。
18. D-dimer は急性 DVT、PE 除外に感度 95% 以上。
19. D-dimer の特異度は限られる。
20. スコアで VTE 可能性が低または中で D-dimer 正常なら VTE でない。
21. Wells スコア、最初 3 つが各 1.5 点、次の 2 つ各 3 点、残り各 1 点。
22. PE/DVT 既往、HR>100、手術/固定、有症状、PE らしい、喀血、癌

23. Wells スコア 4 点以上で PE らしい。
24. DVT 診断に圧迫エコーは下腿より近位静脈 1 回で可。
25. 下腿の孤立した血栓の治療は出血リスクが高い

26. 2012ACCP ガイドラインは無症候性孤立下腿 DVT 治療を禁止した。
27. PE で CTA 禁忌の場合、圧迫エコーで DVT 診断、PE をルールイン。
28. CTA は single でなく multidetector CT 使え。
29. PE ルールインの陽性尤度比は CTA24.1、大腿圧迫エコー16.2。
30. PE severity index で重症度を分けよ。

31. VTE 治療初期は未分化/低分子ヘパリンかアリクストラ 5 日以上。
32. これにかぶせてワーファリン INR2.0–3.0 で 3 カ月以上。
33. INR2 超えたら非経口投与中止しワーファリン単独で。
34. INR のモニタリング回数減らしたければ INR1.5–2.0 で。
35. プラザキサで開始またはイグザレルトのみ単独投与も提唱。

36. 未分化ヘパリンは thrombin と FXa を不活化。
37. 低分子ヘパリンは thrombin より FXa 不活化作用が大きい。
38. アリクストラは FXa を特異的に阻害。
39. DVT、PE 治療に未分化/低分子ヘパリン、アリクストラの効果は同等。
40. 低分子ヘパリン、アリクストラは腎排泄。

41. 腎障害のある時は未分化ヘパリン使用。
42. 癌患者はワーファリンより低分子ヘパリンを最低 3 カ月使用。
43. ヘパリン誘起性血小板減少症 (HIT) ありアリクストラでは稀。
44. 3 か月の抗凝固療法は 6–12 カ月の治療と変わらない。
45. DVT、PE は最低 3 カ月は治療せよ。

46. 癌による PTE は癌がコントロールされるまで継続。
47. 急性期ヘパリン/アリクストラ 5 日の後プラザキサ/イグザレルトも。
48. 最初からイグザレルト単独のみも。
49. 内科入院患者の VTE 予防は不十分である。
50. 高リスク患者には電子カルテで警告を出すと良い。

.....

肺塞栓と深部静脈血栓 (セミナー)

The Lancet, vol379, May12, 2012 西伊豆早朝カンファレンス H24.7

著者:

Samuel Z Goldhaber, Brigham and Women's Hospital,

ハーバード医科大学心臓血管部門、米国

Henri Bounameaux

ジュネーブ大学血液止血部門、スイス

肺塞栓は心血管疾患による死因としては、心発作、脳卒中に次ぐ3番目の疾患である。静脈血栓後に起こる合併症には肺塞栓後の慢性肺高血圧や血栓後症候群がある。静脈血栓やアテローム血栓は共通のリスク因子があり、炎症、過剰凝固性、内皮損傷など共通の病態生理学的特徴がある。

疾患可能性評価 (Clinical probability assessment) で深部静脈血栓 (DVT) の可能性の低い患者では、D-dimer 陰性のみで DVT は否定できる。

診断確定は、DVT は compression ultrasound により、肺塞栓は造影 CT により可能である。

静脈血栓患者のほとんどは抗凝固療法に反応し治療の基本である。

肺塞栓患者は thrombolysis や血栓除去術などのより高度の治療が必要か否かリスクの層別化 (stratification) が必要である。

新しい経口抗凝固薬がいくつか開発されている。これらの新薬は多くの患者で vitamin K antagonists や heparin に替わるものであり、固定薬量を投与し、かつ凝固検査のモニターが不要である。

これらの新薬の有効性、安全性の臨床トライアルが行われているが、中等ないし重症の入院静脈血栓患者に対しては未だあまり使用されていない。

この総説では、肺塞栓、下肢深部静脈血栓について論ずる。

1. Introduction

静脈血栓 (venous thromboembolism) には深部静脈血栓 (DVT) と肺塞栓 (PE) がある。DVT は主に下肢に起こるが、上肢、腸管膜静脈、脳静脈にも形成されることがある。ここでは下肢 DVT と PE につき論ずる。この二つは同じ疾患に属するが疫学、診断、治療には重要な違いがある。

2. 疫学

静脈血栓 (VTE: venous thromboembolism) に性差があるかどうかはコンセンサスがなない。ノルウェーの観察集団研究 (population-based study) では VTE の初回発作は 1.43/1000 人年で、わずかに女性で多かった。スウェーデンでは男女比は同じであった。

地域集団研究 (community-based study) では発生率は男性 1.14/1000 人年、女性 1.05/1000 人年で男性の方が多かった。

国際肺塞栓共同登録 (the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry) での primary outcome は、急性肺塞栓合併の全死因死亡率は 3 カ月で 17% であった。この登録では除外項目を設けずヨーロッパと北アメリカ 7 カ国の 2454 例が登録された。

肺塞栓が死亡原因と思われたのは 45% であった。

肺塞栓による死亡に関わる重要な予後因子は、70 歳以上、癌、うっ血性心不全、慢性閉塞性肺疾患、収縮期血圧低値、頻呼吸、UCG で右室機能低下などであった。

英国 Worcester、米国 Massachusetts の都市圏で外来からの肺塞栓で 90 日時点での全死因死亡率は 11.1% であったがもっと低いとする予測もある。

例えば静脈血栓塞栓患者登録 (RIETE: Registry of Patients with Venous Thromboembolism) では肺塞栓患者 6264 例が登録され全死因死亡率 (overall mortality rate) は 3 カ月で 8.6% であったが、肺塞栓による致命率 (case fatality rate) は 1.7% であった。

22 の米国内、救急部で急性肺塞栓患者 1880 例で全死因死亡率 (all-cause mortality rate) は 5.4%、肺塞栓そのものによる死亡率はわずか 1.0% であった。

いくつかの報告で短期死亡率は低いですが肺塞栓の長期死亡率は高いようである。オーストラリアの 1023 人の肺塞栓患者登録では、平均 4 年のフォローで 36% 死亡したが、主診断名 (index admission) が肺塞栓で病院死亡したのはわずか 3% であった。

肺塞栓患者の退院後の死亡率 8.5%/患者-年は年齢、性をマッチした一般人よりも 2.5 倍の高さである。退院後死亡 332 例の死亡原因の 40% は心血管疾患であった。

DVT あるいは PE の初発例の多くは再発する。

VTE (venous thromboembolism) の初発が見過ごされたり抗凝固療法が中止されて再発する例もある。

PE と DVT の後、二つの関連疾患が発生する。ひとつは慢性肺塞栓後肺高血圧 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension) でありもう一つは血栓後症候群 (postthrombotic syndrome) である。

Postthrombotic syndrome は慢性静脈不全 (chronic venous insufficiency syndrome) に含まれるが特発性だったり血栓以外の疾患に続発することもある。

慢性肺塞栓後肺高血圧 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension) の定義は 6 カ月以上に亘り肺動脈圧が 25mmHg 以上であることをいう。急性肺塞栓のあと 2 から 4% でみられ安静時、運動時の呼吸困難を起こす。しばしば寿命は短縮し突然の心臓死を起こす。

死亡はふつう肺高血圧進行による右室不全である。

血栓後症候群 (Postthrombotic syndrome) では慢性の下腿浮腫が見られ外果の茶色の色素沈着が見られることが多いが重症例は稀である。

387 例の DVT 患者での前向き研究 (prospective cohort study) では 2 年間のフォローで血栓後症候群は 43% で見られ、30% が軽症、10% が中等症、3% が重症であった。

VTE (venous thromboembolism) と冠動脈疾患のリスク因子と病態生理とを区別する従来の概念は再考されつつある。

VTE を赤色血栓による静脈疾患、冠動脈疾患を白色血小板血栓による動脈疾患と二分するのは単純化しすぎであろう。

例えば急性肺塞栓で急性期を生き延びた者の半数近くは 4 年後の時点で、AMI、脳卒中、PAD、再発性 VTE、癌、慢性血栓性肺高血圧とは無縁である。

VTE と atherothrombosis とは共通のリスク因子と病態生理がある。

例えば炎症、過凝固状態 (hypercoagulability)、内皮損傷である。

新たなアプローチとして、VTE (venous thromboembolism) は汎血管症候群 (panvascular syndrome) すなわち、冠動脈疾患、末梢血管疾患、脳血管疾患を起こすものとして再編しようとしている。

VTE のリスク因子である喫煙、高血圧、糖尿病、肥満などは修正可能 (modifiable) なものであり動脈硬化の因子とオーバーラップする。

炎症性腸疾患 (IBD) や全身性血管炎ではしばしば VTE を合併する。

ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study では、炎症のマーカーである CRP が上位 10% (90th percentile) の場合、それよりも下位群に比し VTE のリスクがかなり上昇する。

VTE はやや恣意的であるが特発性、一次性と続発性、二次性に分類される。

この二分法 (dichotomy) はあいまいであるしロジカルでない。

例えば長距離ドライブ (long-haul drive) 後の VTE は普通、特発性、経口避妊薬後の VTE は続発性とされている。

特発性、一次性 VTE の患者は抗凝固療法を中止すると二次性 VTE 患者に比べ再発を起こしやすい。

VTE 患者に thrombophilia (血栓形成傾向) があるか検査すべきか否かには議論がある。

過剰凝固状態 (hypercoagulable state) である factor V Leiden や prothrombin gene 変異は VTE 初回発作を起こしやすい。

Factor V Leiden は PE よりも DVT と強い関連がある。これは Leiden paradox と呼ばれる。Factor V Leiden も prothrombin gene mutation も再発性 VTE のリスク因子ではない。

* 肺塞栓の主リスク因子

a. 特発性、一次性

・原因不明

- ・65 歳以上
- ・長距離旅行
- ・Thrombophilia: Factor V Leiden, prothrombin gene 変異
- ・肥満
- ・喫煙
- ・高血圧
- ・メタボリック症候群
- ・大気汚染

b. 二次性、続発性

- ・固定
- ・術後
- ・外傷
- ・経口避妊薬、妊娠、閉経後
- ・癌
- ・急性疾患:肺炎、うっ血性心不全

3. 診断

a. 疾患可能性評価 (Clinical probability assessment)

DVT や PE の診断は順次の幾つかの非侵襲的検査に依る。

効果を確認されたテストにより合併症のリスクは大きく減少するので、そのような標準的アプローチが強く推奨される。

Massive PE はショック、血行力学的な不安定さにつながるから速やかに診断されなければならない。

疾患可能性評価は検査結果を待つ間、抗凝固療法を必要とする PE の可能性の高い、あるいは中等度の患者を拾い上げるものである。

疾患可能性の低い患者については D-dimer 正常であることのみで否定できる。

疾患可能性評価には現病歴、家族歴、症状、徴候、酸素飽和度、胸部 X 線、心電図などが含まれる。

疾患可能性は経験的に、あるいは予測スコアから導かれる。

スコアシステムは VTE を診断、除外する医師、医学生にとって臨床の場でも、教育ツールとしても有用である。肺塞栓診断には Wells score と revised Geneva score の二つのスコアが使用されている。

現在、Wells score が広く使用されておりそのカットオフ値は 4 点で、PE の可能性があるか否か二分法的 (dichotomous) に決められる。

患者の疾患可能性評価を行い、可能性が高ければエコー (CUS: Compression ultrasonography) か MDCTA (multidetector CT angiography) を行い、陽性なら診断確定、陰性なら除外する。

疾患可能性評価で低いか中等度なら D-dimer を計測し閾値より高ければ CUS か MDCTA を行う。閾値より低ければ診断は除外される。

これら全てのスコア法はメタアナリシスでは似たような精度であるが全く同等ではない。どのスコア法を使うかは、その地方の PE の罹患率、患者のタイプ(入院か外来患者か)、D-dimer の計測法などにより決めればよい。

例えば revised Geneva score は PE の罹患率(ある時点で集団の中で疾病に罹患している人の割合)が 20%以上の集団で使用する。

一方、Wells score は入院患者でのみ確認されたスコアである。

PE の診断に血液ガスの酸素飽和度、心電図、胸部 X 線は感度、特異度が低いので Wells score にも revised Geneva score にも含まれていない。

逆に心電図は PE の除外、急性冠動脈症候群の除外には有効かもしれないが胸部 X 線や血液ガスはルーチンに使うべきでない。

ア) Wells score for DVT

下記で 0 点:低リスク、1-2:中等度リスク、3 点以上:高リスク

・癌	+1
・麻痺あるいは最近のギプス装着	+1
・ベット安静 > 3 日または手術後 < 4 週	+1
・深部静脈触診で疼痛	+1
・下肢全体の腫脹	+1
・下腿直径差 > 3cm	+1
・患肢の pitting edema	+1
・患肢の表面静脈拡張	+1
・診断が DVT らしくない	-2

イ) Wells score for PE

0-1:低リスク、2-6:中等度リスク、7 以上:高リスク

2 分法:4 点以上なら PE らしい

・以前に PE か DVT の既往	+1.5
・心拍 > 100	+1.5
・最近の手術または固定	+1.5
・臨床的に DVT の症状がある	+3
・診断が PE らしい	+3
・喀血	+1
・癌	+1

ウ) 改定 Geneva score for PE

2 未満: 低リスク、2-6: 中等度リスク、6 以上: 高リスク

・年齢 > 65 歳	+1
・DVT か PE の既往	+3
・1 カ月以内に全麻下手術か下肢骨折手術	+2
・活動性の固形癌か血液癌または治癒後 1 年未満	+2
・片側の下肢痛	+3
・喀血	+2
・心拍 75-94	+3
・心拍 95 以上	+5
・下肢深部静脈圧痛と片側浮腫	+4

b. fibrin D-dimer 測定

Fibrin D-dimer は架橋化フィブリン (cross-linked fibrin) の分解産物であり急性 VTE で上昇する。定量的 ELISA または自動比濁法 (automated turbidimetric assay) による D-dimer 測定 (正常値 < 500 μ g/L) は acute DVT や PE の除外に極めて感度が高い (感度 95% 以上)。

疾患可能性評価で VTE の可能性が低い、または中等の患者で D-dimer が正常値なら急性 VTE はルールアウトできる。

メタアナリシスでは 5060 例の PE 疑い患者で VIDAS D-dimer (bioMérieux 社の ELISA assay) による除外患者、3 カ月時点の血栓塞栓リスクは 1% 以下であった。

患者 2000 例での Tinaquant test (immunoturbidimetric assay: 免疫比濁法、Roche 社) でも同様に 3 カ月時点で血栓塞栓リスクは低かった。

SimpliRed assay (全血のベッドサイド latex assay) も確認されたが観察者間の変動が問題かもしれない。

D-dimer test の特異度は限られており患者グループによってはあまり有用ではない。例えば疾患可能性評価で高値の患者、他疾患で入院中に PE の可能性が出てきた患者、65 歳以上、妊婦などである。

老人の D-dimer 測定に年齢調整した閾値も有用であるが臨床応用には外部評価が必要である。

d. 圧迫エコー (compression ultrasonography) による DVT 診断

DVT 診断では圧迫エコーが静脈造影にほぼ置き換わった。

圧迫エコーには临床上 3 つの方法がある。

①. 下腿より近位の静脈のみ観察し、陰性なら1週後に繰り返し遠位血栓が近位に波及していないか確認する。この方法は面倒であるしメリットが少ない。2回目の試験の陽性率は1, 2%である。

②. 二番目の方法は近位、遠位の全静脈を圧迫エコーで確認する方法であり3か月後の血栓塞栓発生は少ない。しかしこの方法は下腿の孤立した血栓に対し抗凝固療法を開始することにつながりかねず出血のリスクが多くなる。

③. 三番目の方法は下腿より近位の静脈の圧迫エコーを1回だけ行う。

疾患可能性が低いか中等度の患者ではこの方法でDVTは否定される。しかし疾患可能性が高い患者で近位血栓が陰性の場合、更なる検査(下腿血栓の有無、静脈造影)の追加が必要である。この方法では3か月後のVTEのリスクは、②の下肢近位、遠位全静脈のエコーを行うのと同様であり、かつ②より抗凝固療法は30から50%低下した。

2012年の修正ACCP(American College of Chest Physicians)ガイドラインでは無症候性の孤立性下腿DVTの治療を禁止した。以前のガイドラインでは近位DVTも遠位DVTも同様な治療を推奨していた。

PEが疑われる患者で有症状、あるいはCT angiographyが禁忌の無症状患者で近位DVT診断でPEのルールインには十分である。

e. Multidetector CTによるPE診断

PE診断にはCT angiographyがPerfusion (V/Q)lung scintigraphyに置き換わった。Single detector CTでは感度70%に過ぎず陰性の場合、下肢近位圧迫エコーの併用が必要である。Multidetector CTはより感度が高く下肢近位の圧迫エコーなしでPEの除外が可能である。

4657例の患者での23スタディを総合するとCT angiography(主にSingle detector)が陰性で3か月目でVTE発生したのは1.4%(95%CI1.1から1.8)、3か月目で致命的PE発生したのは0.51%(95%CI0.33から0.76)であった。これは侵襲的な肺血管造影の場合と同様の結果である。

注意すべきはCT angiographyの普及により放射線による癌発生の上昇である。CT angiographyの適応は費用効果を最大限とすべきである。

この理由からCT angiographyとCT venographyの併用は疑問がある。

PIOPED(Pulmonary Embolism Diagnosis)II studyでは、骨盤静脈造影を省略してもPE、DVT診断には関係がなかった。

特に妊婦では放射線リスクの考慮が重要であり、CT angiography、ventilation-perfusion scintigraphy、perfusionのみの肺シンチの間の利点がいまだに議論されている。

f. その他の技術による DVT, PE の診断法

ガドリニウムによる MRI は放射線障害なしで PE の診断に使える。

MRA と MRV(magnetic resonance venography)併用による精度 (accuracy) が前向き多施設 PIPED III 研究で調べられた。

7施設で、技術的に不適格な撮影が 11%から 52%に上った。

撮影が適切な MRA の感度は 78%、特異度 99%であった。

一方、撮影が適切な MRA と MRV 併用では感度 92%、特異度 96%であった。しかし 370 人の内 54% (194 人)は技術的に不十分な撮影であり、これが臨床応用を妨げている。

未だに従来の肺動脈造影は PE の、肺静脈造影は DVT のゴールドスタンダードである。しかしこれらの検査は侵襲的であるので他の検査法で診断出来なかった時や、PE に対する血管内療法を考慮するときに限るべきである。

各検査の尤度比 (likelihood ratio) を以下に示す。

「大腿圧迫エコーの場合、PE の陽性尤度比 16.2」とは、このテストが陽性なら PE がない場合に比べ 16.2 倍 PE のある確率が高いということ。

* 種々の検査法の尤度比 (likelihood ratio)

① PE のルールインの陽性尤度比

- ・肺 V/Q シンチ 18.3 (95%CI 10.3-32.5)
- ・CTA で欠損像がある場合 24.1 (95%CI 12.4-46.7)
- ・大腿圧迫エコー陽性 16.2 (95%CI 5.6-46.7)

② PE のルールアウトの陰性尤度比

- ・肺 V/Q シンチ 0.05 (95%CI 0.03-0.10)
- ・CTA で正常の場合(single detector) 0.11 (95%CI 0.06-0.19)
- ・CTA と大腿エコーが正常の場合 0.04 (95%CI 0.03-0.06)
- ・大腿圧迫エコーが正常の場合 0.67(95%CI 0.50-0.89)
- ・D-dimer が 500 μ g/L の場合 0.08 (95%CI 0.04-0.18)

4. 治療

a. 肺塞栓患者予後の層化 (prognostic stratification)

肺塞栓患者は予後により層化すべきである。

The Pulmonary Embolism Severity Index により臨床所見から層化できる。

高リスク患者は有症状患者の 5%であるがそのうち、短期死亡率は 15%にもなるので積極的に thrombolytic drugs や外科的、あるいはカテ治療を行うべきである。

低リスク患者は PE 患者のほとんどであるが短期死亡率は 1%で早期退院、あるいは外来治療とする。

中等度リスク患者は有症状患者の 30%であるがおそらく入院が望ましく thrombolytic therapy すべきかもしれないが、トライアルの結果がまだ出ていない(pending)。

低リスク、中等度リスク患者は「non-massive PE」とも呼ばれる。

エコーやトロポニン、pro-BNP(brain natriuretic peptide)などの計測により予後の層化はさらに精緻になるうが費用効果が問題である。

*The Pulmonary Embolism Severity Index

低リスク Class1: 65 未満、Class2: 66-85、

高リスク Class3: 86-105、Class4: 106-125、Class5: 126 以上

・年齢 > 80 歳	年齢を加える
・男性	+10
・癌の既往	+30
・心不全の既往	+10
・慢性肺疾患の既往	+10
・心拍 110 以上	+20
・収縮期血圧 100 未満	+30
・呼吸数 30/分以上	+20
・体温 36 度未満	+20
・精神的に変	+60
・動脈血酸素飽和度 < 90	+20

*単純化 Pulmonary Embolism Severity Index

(RIETE:Registry of patients with venous thromboembolism による)

0 点は低リスク、1 点以上は高リスク

・年齢 > 80 歳	+1
・癌の既往	+1
・心不全か慢性肺疾患既往	+1
・心拍 110 以上	+1
・収縮期血圧 100 未満	+1
・動脈血酸素飽和度 90 未満	+1

b. DVT と PE の標準治療

「non-massive VTE」の治療には 3 つのフェーズがある。

初期、早期維持期、長期二次予防期の 3 つである。

VTE と PE の初期治療の基本 (corner stone) は低分子ヘパリンとアリクストラ (fondaparinux) である。

まず初期には未分化ヘパリン、低分子ヘパリン、アリクストラ (fondaparinux) のいずれかを 5 日以上使用し、これにかぶせて (bridging) Vitamin K antagonist (ワーファリンなど) を INR2.0 から 3.0 を目標として 3 カ月以上継続する。

さらに長期二次予防として Vitamin K antagonist (ワーファリン) を INR2.0 から 3.0 を目標に 3 カ月以上、あるいは定期的評価をしつつ年余に亘って継続する。もし INR のモニタリング回数を減らしたいのであれば INR1.5 から 2.0 を目標にすることもある。

または新しい方法としてプラザキサ (dabigatran etexilate) で開始してスイッチしていくやりかた、または、最初から最後までイグザレルト (Rivaroxaban) 単独投与も提唱されている。

ヘパリンは生来の抗凝固因子である antithrombin と結合し antithrombin やその他活性化因子 (FXa など) による thrombin の不活化を加速する。

初期、未分化ヘパリンは普通 bolus で投与しその後持続点滴を行う。

ヘパリンと血漿蛋白との結合は個人差が大きいので用量は血液検査、例えば aPTT や抗 FXa 活性などの結果により調節する。

低分子ヘパリンの長所は、体重に合わせた固定量の皮下注で済み多くの場合、モニタリングが不要なことである。

低分子ヘパリンの作用は未分化ヘパリンと同様であるが、thrombin よりも FXa に対する効果の方が大きい。

DVT 治療に低分子ヘパリンと未分化ヘパリンは臨床的に同等の効果のあることがメタアナライシスで確認された。PE 治療でも同等であることも一つのスタディで確認されている。

アリクストラ (Fondaparinux) は 5 炭糖 (pentasaccharide) でありヘパリンの最小の構成成分に似ており antithrombin と結合して FXa を特異的に阻害する。

未分化ヘパリンも低分子ヘパリンも豚の腸から抽出されるがアリクストラは合成されたものである。

アリクストラは PE、DVT に対しての未分化ヘパリン、低分子ヘパリンの効果に劣らない。

低分子ヘパリン、アリクストラは主に腎で排出される。クレアチニンクリアランスが 30ml/分以下の場合は注意が必要である。この場合、用量の減量、投与間隔を長くする、FXa 活性のモニター、未分化ヘパリンの使用を考慮する。

ヘパリン或いは fondaparinux (アリクストラ)の投与はビタミン K 拮抗剤(ワーファリン)と最低 5 日間はオーバーラップさせるべきである。

INR が 2.0 を超えたら非経口投与は中止できる。

癌患者の場合にはワーファリンよりも低分子ヘパリンを使用し最低 3 カ月続ける。Vitamin K antagonist(ワーファリンなど)は肝臓で血漿の 4 つの凝固因子(II、VII、IX、X)合成の最後のステップを阻害する。

凝固因子のそれぞれの半減期は異なるので安定化するには 4 日から 7 日かかる。Vitamin K antagonists には半減期が短時間(acenocoumarol)、中等時間性(warfarin、fluindione)、長時間(phenprocoumone)がある。

この為、また遺伝的な代謝の差、食物により VK 含量が異なること、他の薬剤との相互作用もあり、Vitamin K antagonists による治療では INR によるモニターが必要であり目標は 2.5(2.0 から 3.0)とする。

血栓溶解療法(thrombolysis)は投与経路に関わらず、標準治療よりも劣るが経験と医療資源があれば腸骨静脈や腸骨大腿静脈血栓、massive PE など症例を選べば使ってもよい。

c. 抗凝固療法の安全性

抗凝固療法に使う薬剤は全て出血を起こしうる。特に治療開始時、病巣のカバー(unmasking)が無くなり出血を起こしやすい。

Vitamin K antagonist (ヘパリン等)による大出血は年齢とともに増加する。

二つの臨床スコア、HEMORR2HAGES score と、RIETE score が前向き評価され出血リスクのガイドとなる。ただし HEMORR2HAGES score には VTE は含まれていない。

*HEMORR2HAGES 出血リスクスコア

・肝または腎疾患	1 点
・アルコール乱用	1 点
・悪性腫瘍	1 点
・75 歳以上	1 点
・コントロール不能の高血圧	1 点
・貧血	1 点
・高い転倒リスク	1 点
・脳卒中	1 点
・血小板減少または機能低下	1 点
・以前の出血	2 点

上記合計点 0 点:大出血リスク 1.9/1000 人年、

上記合計点 1 点:大出血リスク 2.5/1000 人年

上記合計点 2 点:大出血リスク 5.3/1000 人年
上記合計点 3 点:大出血リスク 8.4/1000 人年
上記合計点 4 点:大出血リスク 10.4/1000 人年
上記合計点 >5 点:大出血リスク 12.3/1000 人年

*RIETE 出血リスクスコア

(Registry of Patients with Venous Thromboembolism)

・最近の大出血	2 点
・血中クレアチニン > 1.2 mg/dl	1.5 点
・Hb < 13g/dl(男)または < 12g/dl(女)	1.5 点
・悪性腫瘍	1 点
・臨床的にはっきりした PE	1 点
・年齢 > 75 歳	1 点

上記合計点 0 点: 大出血リスク 0.3/1000 人年
上記合計点 1 から 3 点:大出血リスク 2.6/1000 人年
上記合計点 4 点以上: 大出血リスク 7.3/1000 人年

Vitamin K antagonists(ワーファリン等)による治療の安全性は、患者のコンプライアンス改善、相互作用を起こす薬を中止する、アルコール制限などにより高まる。

Self monitoring や自己管理については未だ議論がある。

Vitamin K antagonists の初期大量投与は protein C (VK 依存性の短時間半減期の凝固阻止因子)欠乏による paradoxical prothrombotic state を起こすので避けるべきである。

ワーファリンの用量決定に rapid turnaround genetic testing が有用であるか否かは確立されていない。

ヘパリンと低分子ヘパリンによるヘパリン誘起性血小板減少症 (HIT: Heparin-induced thrombocytopenia) は恐れられている合併症であるが稀である(アリクストラでは極めて稀)。しかし静脈、動脈の壊滅的な血栓症を起こしうる。

未分化ヘパリン、低分子ヘパリン治療中、Heparin-PF4 test が陽性なら血小板数のモニタリングは過剰診断の可能性があり議論がある。

14 日以降は血小板機能のモニタリングはルーチンに行うべきでなく、HIT の臨床リスク評価と併せて行うべきである。

d. DVT、PE 後の治療継続期間

抗凝固療法の継続期間は、VTE 再発の危険性と治療による出血の危険性とのバランスによる。

RIETE (Registry of Patients with Venous Thromboembolism) では、抗凝固療法中の VTE 再発率は 7.0% であった。

第 8 回 ACCP consensus guideline の文献レビューによる治療継続期間は、Kearon らによると 3 カ月の抗凝固療法は 6 から 12 カ月の治療と同等であり、一過的リスク因子(手術、外傷)に関連する VTE 再発のリスクも少なかった。

最適の治療期間は個人の臨床的変数、例えば抗凝固療法中止後の 1 カ月での D-dimer 濃度、下肢の遺残血栓などによるが、これらの方法は一般的でない。

現在の所、DVT、PE の患者は最低 3 カ月は治療を行うべきである。

VTE の原因であるリスク因子が明らかに一過性なら中止できる。

はっきりしたリスク因子がない患者では抗凝固療法は利益とリスクのバランスが好転するまで継続すべきであるが、癌による VTE では、癌が治癒あるいはコントロールされるまで継続すべきである。

*VTE での抗凝固療法推奨治療期間

- | | |
|---|----------------------|
| ・初回 DVT あるいは一過性リスク因子(手術、外傷)後
治療期間 3 カ月 | 推奨レベル 1A |
| ・初回特発性(unprovoked)DVT または PE
治療期間は最低 3 カ月 | 推奨レベル 1A |
| 治療後 3 カ月時点で更に長期治療について評価 | 推奨レベル 1C |
| 禁忌がなければ更に長期治療 | 推奨レベル 1A |
| 長期治療中にリスク・利益バランスを評価 | 推奨レベル 1C |
| ・再発性 DVT or PE/Thrombophilia は長期治療 | 推奨レベル 1A |
| ・癌による DVT か PE は最初の 3 から 6 カ月は低分子ヘパリン:
以後抗凝固剤を癌が活動的な期間使用 | 推奨レベル 1A
推奨レベル 1C |

e. 抗凝固療法の進歩

新しい経口の抗凝固薬が開発されつつある。

直接の FXa 阻害剤である rivaroxaban(イグザレルト 10 mg、15 mg/錠)や apixaban、thrombin 阻害剤である dabigatran(プラザキサ)などは、ヘパリンの欠点がなく vitamin K 阻害剤(ワーファリンなど)やヘパリンの代替になりうる。

これらの薬剤は固定量(fixed dose)で投与でき凝固モニターが不要であり、薬剤間あるいは薬剤-食物間の相互作用が少ない。

ランダム二重盲検の RECOVER trial では急性 VTE 患者でメディアンで初期 9 日間、非経口で抗凝固治療が行われたがモニタリングなしの経口 dabigatran(プラザキサ)150 mg 2 回/日は、低分子ヘパリンとワーファリン(INR2.0-3.0)と遜色はなかった。

多施設ランダム of EINSTEINDVT と EINSTEIN-EXTENSION study では長期二次予防に rivaroxaban(イグザレルト)経口 20 mg/回/日はプラセボより優れ、血栓塞栓再発の相対的リスク減少(relative risk reduction)は 82% (HR0.18, 95%CI0.09-0.39, P<0.001)であり大出血リスクの増加はなかった。

しかしながら非大出血のリスクは二つのグループで大きく異なり、プラセボでは 1.2%増加、rivaroxaban(イグザレルト)では 5.4%であった。

新たに考える急性 VTE の治療法としては急性期にヘパリン、低分子ヘパリン、アリクストラ(fondaparinux)を 5 日以上使用した後、経口で dabigatran(プラザキサ)や rivaroxaban(イグザレルト)に変更するか、或いは最初から経口剤 1 種類単独で行う方法がある。

f. 予防

臨床トライアルからは抗凝固療法薬の低量、固定量による治療の有効性と安全性が示された。整形外科での人工股関節置換、人工膝関節置換手術に対して血栓予防に新しい経口抗凝固薬がワーファリン、ヘパリン、アリクストラに替わって承認された。

薬剤療法が適応でないがリスクのある患者に対してはストッキング(graduated compression stockings)やフットポンプ(intermittent pneumatic compression devices)などのメカニカルな予防策を考慮する。

下大静脈フィルターは PE の一次および二次予防に使用されるが凝固過程を止めるものではない。米国では下大静脈フィルターは VTE の一次予防に使用されることが多くなった。

入院時、VTE の中等度ないし高度リスク患者に対する予防策は必須であるが退院後継続するか否か判断は難しい。患者が自宅退院または熟練した

ナーシングホーム入所までにリスクが減少することはまずない。

早期に優れたナーシングホームやホームサービスのある自宅へ退院させることにより入院期間を短縮できる。入院中はナース、セラピストは患者を極力歩行させベッド臥床を避ける。

退院後、患者は理学治療を受けるチャンスが減り逆に臥床が増えて VTE の危険が増加することもある。早期退院により入院期間は減るが従来の入院患者と外来ケアとの概念があいまいになる。例えば、女性では手術後 12 週間は VTE のリスクは上昇したままである。

現在の VTE 予防は入院中からコミュニティへの退院まで VTE のケアを継続する。だから人工股関節置換後は 5 週まで予防投与を行う。

MAGELLAN トライアルでは内科入院した心不全、呼吸器不全、肺炎患者で 6 日から 14 日間 enoxaparin (クレキサン) 投与したところ、VTE による死亡は 5 週で 1.0%、ほとんどは退院後の死亡であった。

Worcester, Massachusetts ヘルスケアシステムでの 1897 例の VTE 患者のレビューでは入院でなく、外来患者の 74% は DVT か PE があつた。

VTE 患者の 37% は最近入院しており、23% は VTE 発症 3 カ月以内に大手術が行われていた。

以前入院の 3 カ月以内に起こった VTE のうち 67% は退院後 1 カ月以内に起こったものであつた。入院期間の中央値は 4 日間であつた。

EXCLAIM トライアルでは高リスクの内科患者、すなわち心不全、呼吸不全、感染、ADL 低下例で退院後も延長して VTE 予防がおこなわれた。

退院後も enoxaparin (クレキサン: 国内では 2000IU/0.2ml) 40 mg/日 を延長投与することにより VTE の発生は減少した。

しかしこの EXCLAIM の問題は途中で患者登録の適格性が変更になったことである。算入基準がスタート時点より厳しくなりベッド臥床の患者のみに変更された。

Enoxaparin (クレキサン) により 28 日後の VTE 発生はプラセボ群 4.0% に対し 2.5% であつた (absolute risk difference -1.53, 95%CI -2.54 から -0.52)。30 日時点での大出血は enoxaparin 群の方が多かつた。

IMPROVE 登録 (registry) では入院内科患者 15156 人で発症した VTE 患者 184 例中 45% が入院中でなく退院後の発症であつた。

VTE の独立したリスク因子として以前の VTE 既往、thrombophilia、癌、60 歳以上、下肢麻痺、1 週以上のベッド臥床、ICU や CCU 入院などがあつた。

内科入院患者の VTE 予防の大きな問題点として抗凝固薬の予防薬投与があまり行われていないことがある。

米国で中等度または高度の VTE リスクのある 2 万の患者カルテのうち、VTE 予防が適切に行われているのは 34% に過ぎなかつた。

米国内 183 施設に入院した DVT の 2609 例の内科患者は、1953 例の非内科患者に比し PE の合併率は 22% 対 16% で高かつた。

逆に、内科患者は非内科患者に比し VTE 予防策を受けているものが 25% 対 54% と少なかつた。

従って内科患者は二重のトラブル (double trouble) に見舞われる。

即ち DVT 予防策が省略されるにも関わらず一旦発生すると非内科患者に比し PE など、よりひどい合併症を起こすからである。

VTE 予防策の失敗は世界的に起こっている。ENDORSE スタディでは、32 カ国、358 病院の 68183 例の横断研究が行われた。

このうち 52%は中等度ないし高度の VTE 発生リスクがあった。

予防策を講じていた症例は少なかったが外科患者は内科患者に比し 58%対 40%でガイドライン推奨の予防が行われていることが多かった。

ENDORSE スタディでの 81 病院からの 9257 例の米国患者では、VTE に対する治療には病院により幅広い違いが見られた。上位 1/4 の病院ではリスクのある患者の 74%に予防を行っていたが下位 1/4 の病院では 40%に過ぎなかった。

上位 1/4 の病院は下位 1/4 に比べレジデント教育プログラムのあることが多く(43%対 5%)、ベッド数は多く(277 床対 140 床)、VTE に対して個人化した予防プロトコールのあることが多かった(76%対 40%)。

スイスでは癌入院患者 257 例中 VTE 予防策が取られていたのは 40%であった。

VTE にたいする予防策に対する施設、プロとしての文化は変化しつつある。

リスクのある患者に対し VTE 予防を行わないことはもはや許されない。

VTE 予防を促進する手段としては以下のようなものがある。

- ・臨床トライアルでのエビデンス
- ・医師、患者に対する教育的情報
- ・質を改善しようとする意思
- ・個別化された病院のプロトコール
- ・電子カルテ上の VTE 予防督促 (alert)
- ・同僚からのプレッシャー
- ・入院での監視
- ・国による監査
- ・患者、家族への質問
- ・NPO による促進
- ・政府または保険上のペナルティ
- ・医療過誤訴訟

しかし、入院患者に対し薬物投与が指示されたとしてもそれが必ずしも実行されるとは限らない。ある研究では VTE に対し抗凝固薬注射が行われなかった最大の理由は患者による拒否であった。

VTE 予防の改善には様々なアプローチがある。電子カルテ上で医師に警告 (electronic alerts) を出すと、ランダムスタディでは有症状の VTE を 40%軽減できた。1 画面でなく多画面の警告のほうがより効果がある。

電子カルテ上の警告は時間が経っても有効である。

電子カルテのない病院では、病院スタッフがリスク患者をスクリーニングして医師に電話やピッチで警告を出してもよい。

病院で起こる VTE の多くは予防可能である。教育的努力と行動変容の促しの両者により予防策を最大化できる。

.....

The Lancet 総説「肺塞栓と深部静脈血栓」最重要点

1. 疾患可能性評価で DVT 可能性低ければ D-dimer 陰性のみで否定可。
2. DVT の診断確定は圧迫エコーで。
3. PE の診断確定は造影 MDCT で。
4. 肺塞栓での全原因死亡率は 3 カ月で 17%。
5. PE 死亡のリスク因子は以下の通り。
6. 70 歳以上、癌、CHF、COPD、sBP 低値、右室機能低下。
7. PE の短期死亡率は低いが長期死亡率は高く正常人の 2.5 倍。
8. PE, DVT 後の合併症は肺高血圧と血栓後症候群。
9. 慢性肺塞栓後肺高血圧は肺動脈圧が 6 カ月以上 25mmHg 以上。
10. 肺高血圧進行し右室不全で死亡。
11. 血栓後症候群は下肢浮腫と色素沈着。
12. VTE と粥腫性血栓に共通して炎症、過凝固状態、内皮損傷がある。
13. VTE は panvascular syndrome か？
14. VTE、動脈硬化共通のリスク因子は喫煙、高血圧、DM、肥満。
15. Factor V Leiden、prothrombin gene 変異は VTE 起こしやすい。
16. Leiden paradox: Leiden は PE より DVT と強い関連。
17. Wells score 4 点以上は PE らしい。
18. D-dimer は急性 DVT、PE 除外に感度 95% 以上。
19. D-dimer の特異度は限られる。
20. スコアで VTE 可能性が低または中で D-dimer 正常なら VTE でない。
21. Wells スコア、最初 3 つが各 1.5 点、次の 2 つ各 3 点、残り各 1 点。
22. PE/DVT 既往、HR>100、手術/固定、有症状、PE らしい、喀血、癌
23. Wells スコア 4 点以上で PE らしい。
24. DVT 診断に圧迫エコーは下腿より近位静脈 1 回で可。
25. 下腿の孤立した血栓の治療は出血リスクが高い
26. 2012ACCP ガイドラインは無症候性孤立下腿 DVT 治療を禁止した。
27. PE で CTA 禁忌の場合、圧迫エコーで DVT 診断、PE をルールイン。
28. CTA は single でなく multidetector CT 使え。

29. PE ルールインの陽性尤度比は CTA24.1、大腿圧迫エコー16.2。
30. PE severity index で重症度を分けよ。

31. VTE 治療初期は未分化/低分子ヘパリンかアリクストラ 5 日以上
32. これにかぶせてワーファリン INR2.0-3.0 で 3 カ月以上。
33. INR2 超えたら非経口投与中止しワーファリン単独で。
34. INR のモニタリング回数減らしたければ INR1.5-2.0 で。
35. プラザキサで開始またはイグザレルトのみ単独投与も提唱。

36. 未分化ヘパリンは thrombin と FXa を不活化。
37. 低分子ヘパリンは thrombin より FXa 不活化作用が大きい。
38. アリクストラは FXa を特異的に阻害。
39. DVT、PE 治療に未分化/低分子ヘパリン、アリクストラの効果は同等。
40. 低分子ヘパリン、アリクストラは腎排泄。

41. 腎障害のある時は未分化ヘパリン使用。
42. 癌患者はワーファリンより低分子ヘパリンを最低 3 カ月使用。
43. ヘパリン誘起性血小板減少症 (HIT) ありアリクストラでは稀。
44. 3 か月の抗凝固療法は 6-12 カ月の治療と変わらない。
45. DVT、PE は最低 3 カ月は治療せよ。
46. 癌による PTE は癌がコントロールされるまで継続。
47. 急性期ヘパリン/アリクストラ 5 日の後プラザキサ/イグザレルトも。
48. 最初からイグザレルト単独のみも。
49. 内科入院患者の VTE 予防は不十分である。
50. 高リスク患者には電子カルテで警告を出すと良い。