

下肢深部静脈血栓の診断と治療 (Review) JAMA, Nov. 3 2020

「僻地で世界最先端」 西伊豆健育会病院早朝カンファ 仲田和正 令和3年(2021)1月

Diagnosis and Treatment of Lower Extremity Venous Thromboembolism, A Review
著者

- Romain Chopard, MD, PhD,
Department of Cardiology, University Hospital Jean Minjoz, Besançon, France
- Ida Ehlers Albertsen, MD, PhD
Aalborg Thrombosis Research Unit, Aalborg University, Denmark
- Gregory Piazza, MD, MS
Division of Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital,
Harvard Medical School

JAMA, Nov. 3, 2020 に下肢深部静脈血栓 (DVT) の総説がありました。
COVID-19 でも深部静脈血栓は問題になります。フランス、デンマーク、
米国ハーバードの医師達による総説です。直接経口抗凝固剤 (DOAC,
Direct Oral Anticoagulant) が登場してからの深部静脈血栓治療は進歩が速く、
注意していないといつのまにか方針が変わっているので油断がなりません。

2012 年頃は無症候性の孤立下腿 DVT を治療すると出血リスクが増えるとのことで
治療は禁止されていました。ところが今回は、孤立性の下腿 DVT は原則無治療
だけれど、重症者、近位静脈への進展リスクがある場合 (例えば入院患者、
再発 VTE、癌患者) は3ヶ月の抗凝固剤使用を推奨ですし、低リスクの場合は、
抗凝固剤を使わずにエコーでフォローするか3ヶ月程度の抗凝固剤使用等と、
微妙に変化しています。

一方、熱射病 (Heat Stroke) などは NEJM, June 20, 2019 に総説がありましたが、
2002 年掲載の熱射病総説と較べてほとんど進歩がないのに逆に驚きました。
医学領域によりこんなに進歩に差があるというのも不思議な話です。

[conference_2019_13.pdf \(nishiizu.gr.jp\)](#)

(熱射病 総説、NEJM, June 20, 2019 西伊豆早朝カンファ)

JAMA 「下肢深部静脈血栓の診断と治療 (Review)」 最重要点は次の 14 です。

- ① Wells' score、D-dimer 共に陰性でも、癌で DVT 否定しきれぬ。疑いはエコーを。
- ② 「Wells' score for DVT」と「Wells' score for PE」がある。
- ③ D-dimer ($<500\text{ng/ml}$) は 50 歳以上の閾値は年齢 $\times 10\text{ng/ml}$ ($\mu\text{g/L}$) とせよ。
- ④ エコーは総大腿静脈、膝窩静脈の2点か、whole leg testing も可。重症は後者で。
- ⑤ リスク：非 O 型血液、加齢、HRT、妊娠、癌、感染、肥満、抗リン脂質抗体、RA。

- ⑥ Thrombophilia (5%) は<50 歳、通常外の血栓（静脈洞）、再発、流産で疑う。
- ⑦ DVT 治療その壺、DOAC 単独は onset 速くモニター不要。腎不全ではエリクセスを。
- ⑧ DVT 治療その式：低分子ヘパリン+ワファリン併用最低 5 日、INR2.0 でワファリン単独に。
- ⑨ DVT 治療：抗リン脂質抗体にワファリン。癌は低分子ヘパリンか DOAC（消化管癌は不可）。
- ⑩ 下腿孤立性 DVT は治療不要。しかし重症・ハイリスク例では 3 ヶ月抗凝固剤を。
- ⑪ カテ治療は重症者、四肢の危険を伴う患者に限るべき。
- ⑫ 下大静脈フィルターで 1 カ月肺塞栓減少、1 年以後破損、迷入、血栓、IVC 穿破等。
- ⑬ 若年女性の May-Thurner 診断は CT, MRI で。表在静脈血栓はアリクストラ皮下注。
- ⑭ DVT の 3 割で血栓後症候群あり 静脈瘤・温感・発赤・浮腫・色素沈着。発熱無し。

1. Wells score、D-dimer 共に陰性でも、癌で DVT 否定しきれぬ。疑いはエコーを。

以前、中年男性が東京から数時間運転して西伊豆に到着、海岸の露天風呂に入浴した直後、ショック、チアノーゼとなり救急車で搬入されました。

皆総がかりで即座に CPR、慌ただしくモニター装着、ルート確保（さるもちょうしんがすき：酸素、ルート、モニター、超音波、心電図、血ガス、胸部 X 線）、ROSC（自発循環再開）となりました。

到着して 2, 3 分後、心エコーで右室が D-shape に拡大、左室圧迫を確認して肺塞栓と確定、第 3 次病院にヘリ転送しました。この方は社会復帰し、後でお礼に來られました。

小生は周囲でオロオロしていただけていますが、当院の内科医達の実力に圧倒されました。

なお肺塞栓の ECG は小生、「おとうさん (TIII)、ひと夏 (I Summer) ありがとう (IIIQ)」と覚えております。III 誘導で T 波、I 誘導で S、III 誘導で Q が出ます。ただなかなかこんな典型例は御目にかかれません。

急性の静脈血栓塞栓症 (VTE, Venous thromboembolism) は Wells score ≤ 1 (陰性、low test probability) でかつ D-dimer < 500ng/ml (正常値) ならほぼ否定できます。Wells score と D-dimer 両者とも陰性で以後 DVT と診断されるのは 1%未満です。ところが、これは癌患者では当てはまりません。

癌患者で Wells score 低値で D-dimer 陰性だったのは 9 %でしたが 2.2% (95%CI, 0.5%-8.6%) で DVT があったと言うのです。

つまり Wells score と D-dimer 両者陰性なら普通 DVT は否定できるけど癌患者では否定しきれません。疑ったらエコーで確認するのです。

先週、小生たまたま NETFLIX で Grey' s Anatomy を見て、すっかりはまりました。英語と英語の字幕で見ることが出来ます。スラングだらけでとても字幕なしでは聞き取れません。小生の知り合いが韓国の病院で日本語の尊敬語、謙譲語を完璧に使いこなす医師に会い、どうやって日本語を勉強したのか尋ねたところ、「白い巨塔」のビデオで日本語を習得したとのことでした。

目下 Grey' s Anatomy を巻き戻しつつ繰り返し見えています。
小生も医学部 2 年生で解剖が始まり最初に買った医学書が Grey' s Anatomy でした。米国の医学部を卒業してシアトルの病院で外科ローテする研修医達の話です。痙攣患者がヘリで到着、アテンディング（担当医）が「ショットガン（散弾銃）で行け」と命じるとナチと恐れられている鬼軍曹のレジデントから矢継ぎ早に「CT、CBC、chem-7・・・」と指示がでます。Chem-7 って何だろうと調べたところルーチンに出す生化学 7 検査で、Cr、BUN、CO₂、Na、K、Cl、Glc の 7 つで、CO₂が入っているのは意外でした。

1 人の研修医が「私は何を？」と尋ねるとナチから「直腸診でもやったら」と冷たく言われます。ローテの初日に 1 人の研修医が虫垂切除の執刀を命じられます。メスは scalpel、鑷子（せっし）はピンセットでなく pick up でした。しかし現在はアッペはたいてい腹腔鏡でやるのでしょうか。

同僚たちが手術室の上から菓子を食べながら見学、皆で賭けをします。
「brown code in pants」って何だろうと調べたら、コードブルーみたいに「ウンコをちびる医学用語」でした。
用例：We' ve got a code brown in bed 2. （2 番ベッドで便失禁！）。
そう言えば TV ドラマ「コードブルー」の医局の本棚に小生の「総合診療アップデート・西伊豆特講」があったとのことでした！

虫垂断端を cecum の中に埋没縫合するところで糸をちぎってしまい「pansy-ass（臆病者、ゲイ）」と罵られて退場を命じられます。
麻酔医が「BP' s dropping」と報告します。

以前、我が家にジョージア州の田舎で GP（general practitioner）だったお爺さんがホームステイしました。アッペの手術は skin to skin で、5 分で出来、胆摘もやっていたと言うのです。患者に「俺は GP だ。外科医じゃない。」と言っても「You are doctor, aren' t you?」と言われてやらざるを得なかったとのことでした。日本のピアニストがホームステイしたことがあると言って写真を見せてくれました。なんと中村紘子さんでした。
小生の隣町の眼科医の先生は、もう亡くなられましたが田舎で必要に迫られて、アッペも帝王切開も局麻でやっていました。

一方、Wells' score「高値」でかつD-dimer「陰性」の場合、D-dimerの陰性予測的中率(negative predictive value: 結果が陰性でかつ真に疾患でない確率)は高く92%です。しかし逆に言うと8%は見逃されます。従ってD-dimerはWells' scoreなしではDVTを否定できません。つまりD-dimer単独はやってはなりません。

D-dimerとWells' scoreはセットメニューでありDVTを疑ったらエコーで確認です。

小生、天竜川上流の田舎町にいた時、日曜のお昼はいつも食堂でラーメンライス定食でした。

外来患者でDVT診断はD-dimer測定前にWells DVT scoreで検査前確率を確認します。

Wells scoreが最低の-2点であってもDVTの罹患率は約5%であり、Wells scoreだけでDVTを否定できません。

まとめますとWells scoreとD-dimerは必ずセットで使い、両者陰性でも疑ったらエコーで確認します。特に癌合併VTEの場合、Wells score、D-dimer両者陰性でも8%見逃されVTEを否定できません。

2. 「Wells' score for DVT」と「Wells' score for PE」がある。

下肢DVT(deep venous thrombosis, 深部静脈血栓)患者の症状は腫脹(swelling)71%、大腿・下腿のつり(cramping, pulling discomfort)、歩行で悪化(10%)、その他、温感、発赤、索状物触知(palpable cord)、側副静脈路怒張などです。

Wells' scoreでチェックします。DVT用とPE(肺塞栓)用があります。

ただ「DVTのWells' score」で「診断がDVTらしくない」が-2点と言うのには、なんだかなあと思います。また「肺塞栓のWellsスコア」も「診断がPEらしい」が+3点もあり、

落語か何かで、「敵の数を数えてこい」と言われて54人まで数えたけど、面倒になり、あとは大体5万人だから合わせて50,054人と報告するのを思い出しました。

次男が小学生の頃、自己評価表に全て二重丸を付けていたのには、自己評価なんて当てにならないものだなあと驚きました。「テストどうだった？」と聞くと、いつも必ず「うん、まあまあ(全く出来なかったの婉曲的表現)」と言う返事でした。

この次男は、日記は前日に仕上げてしまうわ、スケッチは前を見て後ろの景色を描くと言う具合でなかなかの大物でした。

「Wells' score for DVT」は下記のようなものです。

[Wells' Criteria for DVT - MDCalc](#)

【Wells' score for DVT】

下記合計 ≤ 1 ならDVTらしくない。2点以上はDVTらしい。

両下腿とも腫脹している場合はより症状の強い側で判断。

- ・ 癌罹患中か 6 カ月以内の癌治療歴 +1
 - ・ 麻痺あるいは最近の下肢ギプス装着 +1
 - ・ ベッド安静 > 3 日または手術後 < 3 ヶ月 +1
 - ・ 深部静脈触診で疼痛 +1
 - ・ 下肢全体の腫脹 +1
 - ・ 脛骨粗面 10 cm 下の下腿周囲差 > 3 cm +1
 - ・ 患肢の pitting edema +1
 - ・ 患肢の表面静脈拡張（静脈瘤でない） +1
 - ・ DVT の既往 +1
 - ・ 診断が DVT らしくない -2
- （Baker 嚢胞、蜂窩織炎、外傷、表面静脈血栓、血栓後症候群、外表静脈圧迫、慢性静脈不全、血腫、心不全、慢性肝不全、慢性腎不全、リンパ浮腫）

ベッド安静 > 3 日、つまり 4 日寝かせたらもう DVT のリスクになるというのには驚きです。肺塞栓は 3 日寝かせたらもうリスクになります。
たとえ肺炎であっても出来るだけ病棟を歩かせた方が良さそうです。

一方、肺塞栓の Wells' criteria は下記の通りです。

「診断が PE らしい」が +3 点もあるのが気になります。

<https://www.mdcalc.com/wells-criteria-pulmonary-embolism>

【Wells' Criteria for Pulmonary Embolism】

- ・ DVT の臨床症状、徴候の存在 +3
- ・ 診断が PE らしい +3
- ・ 心拍 > 100 +1.5
- ・ 最低 3 日の不動か 4 週以内手術 +1.5
- ・ 喀血 +1
- ・ 悪性腫瘍または 6 カ月以内の治療/緩和治療 +1

上記合計で肺塞栓可能性は 3 層（tier）に分けると、

- ・ -1：低リスク、pulmonary embolism rule-out criteria (PERC) か D-dimer 考慮。
- ・ 2-6：中等度リスク、D-dimer か造影 CT 推奨。
- ・ 6< 高リスク、D-dimer 推奨しない。

より簡単に 2 層（tier）に分けると、

- ・ ≤ 4：肺塞栓らしくない、D-dimer 考慮。
- ・ ≥ 4.5：肺塞栓らしい、造影 CT 考慮。

というわけで Well' s score には DVT 用と PE 用がありますので間違わないで下さい。

3. D-dimer (<500ng/ml) は 50 歳以上の閾値は年齢×10ng/ml (μg/L) とせよ。

D-dimer 正常値は 500ng/ml 未満です。なお国内では正常値 1000ng/ml (=1.0 μg/ml) 以下になっています。D-dimer は年齢と共に増加し、老人では特異度が低くなります。そこで年齢調節 D-dimer 閾値 (age-adjusted D-dimer threshold) としての考案されました。50 歳以上は年齢に 10 を掛けるだけです。

50 歳以上で D-dimer の閾値を年齢×10ng/ml (μg/L) とすると、2,554 人のメタアナリシスで特異度は通常の D-dimer 正常値で 45.2% (95%CI, 39.6%-50.9%)、年齢調節 D-dimer 値で 54.7% (95%CI, 40.7%-68.9%) となり、特異度は 9.5% (95%CI, 1.0%-18.0%) の改善があったのです。

というわけで D-dimer (<500ng/ml) は 50 歳以上の閾値は年齢×10ng/ml (μg/L) とします。

4. エコーは総大腿静脈、膝窩静脈の 2 点か、whole leg testing も可。重症は後者で。

外来やプライマリケアでは Wells score や D-dimer で DVT を疑ったら画像診断を行いません。エコーで「急性」静脈血栓は圧迫で変形したり、静脈の中心に位置、静脈拡張などが特徴です。血栓の端が浮いていたり (free-floating edge) ゆるく付着 (loosely adherent) していることもあります。小生は DVT を疑ったら膝窩以下のエコーは必ず患者さんを寝かせずに、座って頂き行っております。こうすると下肢静脈は著しく拡張して遥かに見やすくなります。

一方、「慢性」血栓ではトランスデューサーで押しても変形せず硬く、表面不整で石灰化、高信号で音響陰影 (acoustic shadow) を伴うこともあります。慢性になると血栓は退縮し薄い糸 (web) や厚い扁平なバンド (flat band) が見られます。慢性血栓が静脈壁に取り込まれたり血栓の再開通で、規則的あるいは不規則な静脈壁肥厚を起こします。静脈の癭痕化 (scarring) が起こると静脈サイズは正常または減少します。

エコーは総大腿静脈と膝窩静脈の 2 箇所を圧迫する 2-point testing でもよいし、腓腹部のエコーまで拡大する whole-leg testing でも可です。なぜどちらの方法でも良いのかというと、40 研究、21,250 人のメタアナリシスでいずれの方法も DVT 発生予測に差がなかったからです。

- 1 回の 2-point testing 陰性後 3 ヶ月で DVT 発生は 1.4% (95%CI, 0.83-2.5%) .
- 2 回の 2-point testing 陰性後 5-10 日での再検で DVT 発生は 1.9% (95%CI, 1.4%-2.5%)
- 1 回の whole-leg testing 陰性の DVT 発生は 1.0% (95%CI, 0.6-1.6%)

しかし臨床症状が重症だったり、孤立性の下腿血栓疑いなら whole-leg venous US を行います。

という訳でエコーは総大腿静脈、膝窩静脈の 2 点か、whole leg testing も可です。重症は後者で行います。

5. リスク：非 O 型血液、加齢、HRT、妊娠、癌、感染、肥満、抗リン脂質抗体、RA。

小生この総説で初めて知ったのですが、「血液型が O 型でないことは静脈血栓塞栓症 (VTE, venous thromboembolism) のリスクだ」と言うのです。

血液が O 型だと血栓ができにくいのです。

このことは昔から知られていた常識のようです。小生は O 型ですので少し安心です。

O 型では von Willebrand 因子、第 VIII 因子が非 O 型に比し少ないために凝固しにくいようです。

下記の 2012 年の論文によると 38 研究 10,305VTE 症例で、非 O 型で血栓症は有意に高く Odds ratio (OR : 1 以上で有害) 2.09 (95%CI, 1.83-2.38; $p < 0.00001$) です。

[Non-O Blood Type Is the Commonest Genetic Risk Factor for VTE: Results from a Meta-Analysis of the Literature \(researchgate.net\)](#)

Non-O Blood Type is the Commonest Genetic Risk Factor for VTE:

Results from a Meta-Analysis of the Literature, June 2012,

Seminars in Thrombosis and Hemostasis

血液型が絡む疾患と言うと小生、ノロと小腸型 A1-p を思い出します。

ノロウイルスはその VP1P2 領域が小腸上皮のヒト組織血液型抗原と結合して体内に侵入します。つまりなんと血液型抗原がノロウイルスの受容体になっており、非分泌型 (nonsecretors : 血液型抗原が腸管上皮に分泌されないヒト) の血液型ではノロウイルス genogroup I 株に抵抗があります。

分泌型でも O 型か A 型である必要があり、B 型では発症しにくいと言うのです。

小生は「ノロでオエッ (OA) と吐く」と覚えております。ノロは O 型と A 型で多いのです。小生は O 型です。以前、京都の泉涌寺 (せんにゅうじ) を歩いていた頃から、ノロを発症し近くの京都第一日赤のトイレを (こっそり) 借りました。

第一日赤の皆様、ありがとっ！

学生の頃、血液型で性格がわかるとかいう本が流行って、友人が「お前は A 型だろう、お前は B 型だろう」と決めつけるのですがことごとく外れるので小生全く信用していませんでした。友人によると B 型は変わった性格だと言っていたのですが、こと、ノロウイルスに関しては、B 型はお得なようです。

A 型、O 型がノロになりやすいのです。

また外来で Al-p が単独高値の方が時々いますが、isozyme を調べるとたいてい小腸型 Al-p です。特に食事後に上昇します。
これは O 型か B 型で発現されますので、血液型を聞くと小腸型 Al-p と見当が付きます。「アルプス (Alp) の宿坊 (B0)」と小生覚えております。

しかし Al-p 単独高値で前立腺癌骨転移だった人もいましたので必ず isozyme の確認が必要です。そう言えば学生時代、泌尿器の試験で「前立腺手術の方法を挙げよ」という問題で「経膣的前立腺摘除術」と書いて落第した友人がいました。
小生が教授でもこれは落とします。家内が教授でも落とすと言っていました

「アルプスの宿坊 (B0)」と言えば、昨年夏、上高地の帝国ホテルに泊まり穂高連峰の登り口まで歩きました。
学生時代仲がよかった北海道の友人が研修医の時、新婚旅行で穂高に登りました。ところが 5 月の連休と言うのに暴風雪となり宿坊手前、数百 m のところで力尽き、雪に穴を掘って新婦を中に入れその上に覆いかぶさって凍死してしまいました。幸い新婦は生還し手足に凍傷を負っただけで済みました。松本でお通夜、火葬を執り行い小生も静岡から参加しました。釧路から来られたお父様が号泣されていました。

御棺の中の彼が余りに軽装だったのに驚きました。
最期の言葉が「ああ、わけがわからなくなった」とのことでした。
Hypothermia II (低体温 28 度から 32 度) の意識障害の始まりだったのでしょうか。
32 度になると戦慄も無くなります。昨年の夏、初めて穂高連峰を見て感無量でした。
数年前、釧路に行った時、彼の母校釧路湖陵高校を見てきました。確か弓道部でしたが弓道場もありました。

その他の血栓症のリスク因子としては、加齢、喫煙、肥満、DM (糖尿病)、動脈硬化、悪性腫瘍、ホルモン治療 (HRT)、妊娠、急性感染があります。
なお 50 歳未満では女性に多く、65 歳以上では男性に多いようです。
なお小児期肥満は、なんと成人になってからの BMI に関係なく静脈血栓塞栓症 (VTE) のリスク因子なのだそうです。また DM もリスクで、台湾で 4967 人の 1 型 DM と 19,868 人の正常人で、VTE 発症は DM 群で 80 人、コントロールで 45 人でした。

癌や急性感染、リウマチ (炎症) も血栓症のリスクになります。
癌患者で静脈血栓塞栓症の累積発症率は癌診断後中央値 19 カ月で 7.4% でした。
またミネソタ州のコホートで VTE 患者 1,303 人と VTE なし 1,494 人の比較で VTE 患者の 39.4% は診断前 92 日間の感染に伴い、コントロール群からは 12.7% でした。
また炎症があると VTE のリスクが増加します。RA 患者の VTE の absolute risk 4.7%, コントロール群 2.5% でした。
COPD 群で absolute risk 1.2%、コントロール群 0.9% でした。

また女性は妊娠期と産褥期で VTE リスクが高く pooled pregnancy-associated VTE rate は 1.4% です。その他リスクには、慢性腎疾患、脱水、不動 (immobilization)、大手術、外傷。

抗リン脂質抗体高値は間隔 (例えば 3 ヶ月) を置いて 2 回陽性の場合、VTE リスクが高く VTE 再発は抗リン脂質抗体陽性者で 16.2%、陰性者で 8.0% です。

まとめると血栓症のリスクには、非 O 型血液、加齢、HRT、妊娠、癌、感染、肥満 (特に小児期肥満)、抗リン脂質抗体、RA があります。

今回、血液型関連で「血栓症は非 O 型に多い」ということを初めて知りました。

6. Thrombophilia (5%) は <50 歳、通常外の血栓 (静脈洞)、再発、流産で疑う。

Thrombophilia (血栓性素因) には factor V Leiden、Protein S/C、Prothrombin 遺伝子変異、Antithrombin 欠損などがあります。

Leiden と言えばオランダのライデン大学法学部には幕末 1862 年から 1865 年に西周 (にしあまね)、津田真道 (まみち) が国費留学しています。津和野に行った時、驚いたことに森鷗外の家から数百メートル離れたところに西周の生家が保存されていました。森鷗外と親戚なのです。津和野は山々に囲まれた美しい街でした。

丁度、出雲神楽を観ることができました。真夏に凄まじい運動量の神楽でひたすら感動しました。最後の舞台挨拶では演者たちは息も絶え絶えでした。

西周たちは、ライデン大学日本学部のホフマン教授を通じて、自ら学びたい 5 科目、自然法、国法、国際法、経済学、統計学を指定して、フィッセリングの自宅で週 2 回、夜 9 時から 2 時間のオランダ語での講義を受けたのです。西周は蘭、英、仏、独語さらにラテン語、ギリシャ語まで学びました。

フィッセリングは最初全く乗り気でなく渋々引き受けたのですが、2 年の終わりには次のような手紙を彼らに送っています。

「君たちへの講義という責務を終え、無条件の満足感にひたりながら、この 2 年にわたる講義をこうしてふりかえています。懸念していた嫌悪感は、多大の面識を得た後には即座に消え、全ての点において直ちに互いのことを理解し合うことができました。私は、君たち 2 人が勉学熱心で知識欲旺盛なだけでなく、賢明で理知的、高潔なる人柄であることを見てとり、私の講義は必ずや素晴らしい成功につながることを即座に確信したのでした。

回を重ねた毎夜の講義は、私にとって本当に愉快的な時間でした。

今、私はこの講義が終わってしまったことを非常に悲しんでいます。

…… 家庭においては幸福の人となり、祖国のためには有為の士となり、朋友の間にあっては尊敬の的とならんことを望みます。」

[03 菅原光.pwd \(core.ac.uk\)](#)

(幕末和蘭留学とオランダの値段 在外研究報告にかえて 菅原光)

西周はフィッセルリングの期待通り西洋の学問を日本に導入し大きな影響を与えました。フィッセルリングの講義ノートから万国公法を出版しました。

西周が新たに作り出した造語には次のようなものがあります。

総合診療の総合も彼の言葉です。これらの言葉は日本だけでなく中国にも伝わり現在も両国で使われています。

なお中華人民共和国の人民も、共和国も日本語由来です。

【西周の造語】

哲学 心理学 倫理学 美学 言語学 社会学 科学 芸術 認識論 絶対 先天・後天
主観・客観 形而上学 理性 世界観・人生観 経済学 人格 範疇 功利主義
知識 連想 主義 表象 感官 進化論 論理学 権利 社会学 経済学 美妙学
物理学 化学 幾何学 観念 概念 意識 感覚 懷疑学 自由 被動 能動 記憶
直覚 肯定 否定 属性 真理 主位 演繹 定義 命題 総合 分解

Thrombophilia (血栓性素因) は 50 歳未満の静脈血栓で疑い 1 親等 (親、本人、子) も検査します。また通常の発生部位以外の血栓 (脳静脈洞、臓器の静脈)、再発性静脈血栓、繰り返す流産でも thrombophilia を疑います。

血栓性素因 (thrombophilia) で遺伝性のものとして factor V Leiden が有名ですが北欧系で多く国内発生は 1 例もないようです。

しかし最近は外国人が増えていますから西欧人の血栓症を見た時は、頭に置く必要があります。

国内の thrombophilia は Protein S、Protein C 凝固制御系の異常が多いようです。

以前救急外来で、Protein C 欠損による肺塞栓の旅行者が搬入されました。

下大静脈にフィルターが設置されていましたが既に死亡されていました。

X 線でフィルターを見て、フィルターの目が随分粗いんだなあと驚きました。

Factor V Leiden は静脈血栓の累積発症率は「14,722 人年」以上で 10.9% であり、キャリアでの 65 歳以上発症率 6.3% (95%CI, 2.7-9.7%)、ノンキャリアで 5.2% (95%CI, 2.0-8.4%) です。なお「人年」とは人数×年のことで、10000 人年は 1000 人を 10 年、或いは 500 人を 20 年フォローしたりすることです。

その他の血栓性素因 (Thrombophilia) には、
Prothrombin gene polymorphism, methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR)
gene polymorphism 等がありとくに homozygous carrier でリスクが高くなります。

Thrombophilia は 50 歳未満の静脈血栓で疑い 1 親等 (親、自分、子) も検査します。
また通常の発生部位以外の血栓 (脳静脈洞、臓器の静脈)、再発性静脈血栓、
繰り返す流産でも thrombophilia を疑います。
脳静脈洞血栓で thrombophilia を疑うとは知りませんでした。

エコーで確定した DVT 5451 人でその原因は、thrombophilia (血栓性素因) 5%、
癌 32%、不動 (immobility) 34%、肥満 27% でした。DVT の 5% 位が
thrombophilia と覚えればよさそうです。

まとめると Thrombophilia (血栓性素因) は DVT の 5% にあり、< 50 歳、通常外の
血栓 (静脈洞)、再発、流産で疑います。

7. DVT 治療その壱、DOAC 単独は onset 速くモニター不要。腎不全ではエリキュースを。

DVT と診断したら即座に抗凝固剤を開始します。これには二つの方法があります。
一つは、DOAC (direct oral anticoagulant) 単独で行う方法です。
もう一つは低分子ヘパリン + ワーファリンの併用です。

DOACs は大変高価です。例えば edoxaban (リクシアナ) 30 mg 411.3 円、rivaroxaban
(イグザレルト) 15 mg 517 円、apixaban (エリキュース) 10 mg 489.4 円、dabigatran 300mg 551.6 円
という具合で、値段を知ると高級ケーキ並みで仰天です。

一方、ワーファリンは 0.5 mg、1 mg、2 mg 錠いずれも 9.80 円で駄菓子みたいな値段です。
以前、次男が帰省した時、近所の駄菓子屋のお婆さんに親しげに挨拶していました。
小さい頃、毎日のようにここで買い食いしていたと言うのです。
小生、全く知りませんでした。

以前、漁港の映画館で 1 年遅れでスターウォーズが掛かり子供ら 3 人、立ち見覚悟で
出かけましたが行ったら客はこの 3 人だけでした。2 本立てなのに、1 本目が終わっても
灯りが点かず映画館のおじさんを探しに行ったところ、外で魚のひらきを作っていた
とのことでした。

ワーファリンは安価なことから小生は今まで心房細動やDVTにはワーファリンを優先してきました。伊豆半島では明日葉（あしたば）という野草がありこの天ぷらがとてもおいしいのですが、ワーファリン内服の場合は、明日葉も納豆も緑色野菜も制限されます。納豆が食べられないというのも悲しいです。

一方DOACsは外来でのモニター検査（INR）、食事制限も不要で楽ちんです。それで最近、内服薬はコア薬のみ最大4、5種類以内として polypharmacy（多数薬剤投与）を避け小生もDOACを使うようになりました。

DOACにはrivaroxaban（イグザレルト）、apixaban（エリキュース）、dabigatran（プラザキサ）、edoxaban（リクシアナ）があります。効果は似たようなものでどれでも可ですが、1日1回投与と2回投与のものとがあります。1日1回はリクシアナ、イグザレルト、1日2回はエリキュース、プラザキサです。

なお国内ではDVT治療に対し認可されているDOACsはイグザレルト、エリキュース、リクシアナの3剤であり単独使用が可能です。しかしプラザキサは心房細動のみでDVTには認可されていません。なお腎不全では腎代謝の少ないエリキュース（通常1回5mg 2回/日、 $15 \leq \text{Ccr} \leq 30$ では1回2.5mg 2回/日）とします。

国際的ガイドラインでは殆どのDVT治療はDOACを基本とする外来治療を推奨です。例えばrivaroxaban（イグザレルト）15mg、2回/日を21日間の後、以後20mg 1回/日です。なおイグザレルトは国内では10mgか15mg/錠を1日1回、 $\text{CCr} \leq 49$ では10mg使用となっています。

またはapixaban（エリキュース）10mg、2回/日を7日間の後、以後5mg 2回/日です。エリキュースは国内では2.5mg、5mg/錠で、DVTでは1回10mgを2回/日、7日投与後、1回5mgを2回/日投与です。

小生、怪訝に思ったのはこの総説によるとDVTに対しrivaroxaban（イグザレルト）とapixaban（エリキュース）は単独使用します。高用量で開始した後、より低い維持量を投与します。ところがdabigatran（プラザキサ）とedoxaban（リクシアナ）は短期の抗凝固剤静注（低分子ヘパリン）併用が必要だと言うのです。しかし国内ではこの二つに低分子ヘパリン併用が必要だなんて書いてありません。

DOACsは再発性DVTまたはDVT関連死において、ワーファリンと較べると2.0%対2.2%；absolute difference, -0.2%； $p=0.21$ で非劣性（劣らない）です。一方大出血は少なく1.1%vs1.8%；absolute difference, -0.2%； $p=0.001$ です。頭蓋内出血は0.1% vs 1.8%；absolute difference, -0.7%； $p=0.02$ 。致死的出血は0.1% vs 0.2%；absolute difference, -0.1%； $p=0.02$ 。

また DOACs は作用 onset が速く、薬理動態も予測可能、ルーチンの採血モニタリングも不要で用量調節も不要です。しかし自己負担費用 (out-of-pocket costs) が高いのが難点です。

DOACs の中で何を使うかですが DOACs 間の比較では再発性 DVT、DVT 関連死に差はありません。ただし腎不全がある場合は腎排泄の少ない apixaban(エリキュース)が良いとのこと。また DOAC は 1 日 1 回 (リクシアナ、イグザレルト) または 2 回 (エリキュース、プラザキサ) の製剤があります。

まとめますと DVT 治療その壱、DOAC 単独は onset 速くモニター不要です。腎不全ではエリキュースを使用します。

8. DVT 治療その弐：低分子ヘパリン+ワーファリン併用最低 5 日、INR2.0 でワーファリン単独に。

DVT 治療のもうひとつの方法は、低分子ヘパリン静注をワーファリンに最低 5 日併用する方法です。INR が 24 時間間隔の 2 回 2.0 以上になるまで併用します。低分子ヘパリン+ワーファリンは、DOAC に比しコストが低いので好まれます。ワーファリン投与する場合は静注用抗凝固剤 (ヘパリン) を INR が 2 から 3 になるまで併用します。癌患者や重症 DVT では入院させて行います。

9. DVT 治療：抗リン脂質抗体にワーファリン。癌は低分子ヘパリンか DOAC (消化管癌は不可)。

抗リン脂質抗体症候群の DVT ではワーファリンの方が DOACs よりも血栓発生が少なく、DOAC を使うと出血、死亡が高くなります。

抗リン脂質症候群でのハイリスク患者、すなわち抗リン脂質抗体 (lupus anticoagulant, anticardiolipin antibody)、抗 β 2glycoprotein-1 抗体の 3 つとも陽性の 120 例で、Rivaroxaban(イグザレルト)20 mg/日 59 例で血栓リスク、大出血、死亡はいずれもワーファリンより高かったのです (n=61 で 19.0%対 3.0% ; p=0.01)。

また DVT 患者の 18%で癌が見られます (95%CI, 13.4%-22.6%)。

癌関連 VTE(venous thromboembolism)では低分子ヘパリンが標準治療です。

癌関連 VTE の 900 例で、低分子ヘパリン (LMWH) とワーファリン 6 カ月の比較で再発性 VTE は 6.9%対 10.0%、大出血 2.7%対 2.4%で有意差はありませんでしたが臨床的に問題となる小出血 (clinically relevant nonmajor bleeding) は 10.9%対 15.3%で有意差がありました。

しかし低分子ヘパリンは毎日の注射が必要でワーファリンや DOAC に比し adherence (固守) 不良です。

癌患者の静脈血栓塞栓症（VTE）で HOKUSAI VTE Cancer trial という edoxaban の効果を調べたトライアルがあります。癌の VTE に毎日の注射が必要な低分子ヘパリンでなく edoxaban 内服でも良いと言うのです。

HOKUSAI と言うので、てっきり日本のトライアルかと思ったのですが何とオランダのトライアルでした。Edoxaban の edo（江戸）から北斎を連想したのでしょうか？きっとそのうち NINJA trial とか RAMEN trial も出てくるに違いありません。

最近、箱根のポーラ美術館で「Connections, 海を越える憧れ、日本とフランスの 150 年」という展示があり非常に興味深く見学しました。幕末から明治時代にかけて浮世絵がヨーロッパ絵画に非常に大きな影響を与えジャポニズムと言われました。

浮世絵での原色を隣り合わせに使う手法は、モネやゴッーギャンなど印象派の絵にこぞって取り入れられました。ルネサンス以来、ヨーロッパで絵に原色を用いる発想はなかったのです。また遠近法の歪み、遠近法の誇張、俯瞰などの構図や、鳥獣戯画図や富岳三十六景の波などに使われる線描、色彩版画はヨーロッパ絵画に多くのインスピレーションを生みました。アムステルダム・ゴッホ美術館にはゴッホと弟テオの収集した浮世絵 500 点があるとのことでした。

また明治以来、日本の絵画もヨーロッパから大きな影響を受けました。ポーラ美術館では黒田精輝（1866-1924）の眠る裸婦「野辺（1907）」と、黒田が師事したラファエル・コラン（1850-1916）の「眠り（1892）」が並んで展示されていました。このコランの「眠り」は長年所在不明だったのですが、フランスで最近見つかり今回初来日したのです。黒田精輝が同じ構図で模写したと判ります。

HOKUSAI VTE Cancer trial は癌患者 1050 人で edoxaban（リクシアナ）は低分子ヘパリンに比し再発性 VTE において非劣性（劣らない）（7.9%対 11.3%；absolute difference, -3.4%；p=0.09）だったのです。しかし大出血は多く（6.9%対 4.0%；absolute difference, 2.9%；p=0.04）これは主に消化管系癌での合併症（60.6%）でした。

ですから癌患者の DVT で低分子ヘパリン静注に代わってリクシアナ内服でも良いけど、消化器系癌では大出血が多くなるのでやめておけという訳です。

まだ edoxaban（リクシアナ）だけでなく rivaroxaban（イグザレルト）も癌患者で VTE の 203 人の SELECT-D trial で、Rivaroxaban（イグザレルト）は低分子ヘパリンに比し再発性 VTE が有意に少なく（4.0%対 11.0%、absolute difference, -7%）、大出血に有意差なく（6.0%対 4.0%；absolute difference, 2%）、臨床に問題となる小出血は高い（13%対 4%；absolute difference, 9%）と判りました。

Apixaban (エリキュース)も VTE1170 人の Caravaggio trial で apixaban(エリキュース)と低分子ヘパリンを比較、癌患者 578 人で再発性 VTE で差はなく (5.6%対 7.9%)、大出血にも差はない (3.8%対 4.0% ; absolute difference, -0.2%; p=0.60) と判りました。

Caravaggio とは Michelangelo Merisi da Caravaggio でイタリアの画家です。あの有名なミケランジェロ (Michelangelo di Lodovico Buonarroti Simoni) のことではありません。

ミケランジェロと言えばバチカンのサンピエトロ寺院に行った時、ミケランジェロ 25 歳の作品「ピエタ像 (磔から降ろされたイエスをマリアが悲しむ像、英語の pity、哀れみと同じ)」を見て驚愕しました。イエスの膝の表面解剖が極めて正確なのです。ミケランジェロもダビンチのように解剖をやっていたのだと確信しました。

25 歳と言えば医師で言えば研修医 1 年目です。こんな歳でピエタのような世界最高傑作を創造したということにも驚きました。今の私達は時間を無駄に生きているのでしょうか？下記の Wikipedia で是非ピエタをご覧ください。人生より良く生きなければならないとつくづく思います。この像はミケランジェロの署名が唯一残されていることでも有名です。

[ピエタ \(ミケランジェロ\) - Wikipedia](#)

(Wikipedia)

まとめますと「癌関連 VTE には低分子ヘパリン静注、しかし消化管癌でなければ DOACs はそれに代わる選択肢」です。消化管癌で DOACs 使うと出血が増えます。

10. 下腿孤立性 DVT は治療不要。しかし重症・ハイス例では 3 ヶ月抗凝固剤を。

では下腿の孤立性 DVT の治療は一体どうするのかです。

2012 年頃は無症候性の孤立下腿 DVT を治療すると出血リスクが増えるとのことで治療は禁止されていました。

ところが今回は、孤立性の下腿 DVT でも重症者、近位静脈への進展リスクがある場合 (例えば入院患者、再発 VTE、癌患者) は 3 ヶ月の抗凝固剤使用を推奨ですし、低リスクの場合は、抗凝固剤使わずにエコーでフォローするか 3 ヶ月程度の抗凝固剤使用と微妙に変化しています。

孤立性の下腿 DVT は 2016 年の CACTUS trial によると、低分子ヘパリン 6 週で合併症 (大腿静脈への波及、対側大腿静脈への波及、肺塞栓) を減らしませんでした。

治療 6 週で、治療群対非治療群で合併症は 3%対 5% ; absolute difference, -2%, p=0.54 で有意差がありませんでした。しかし低分子ヘパリン (LMWH) で出血は増えたのです (4%対 0% ; absolute difference, 4%; p=0.025)。

一方、下腿孤立性 VTE 治療のメタアナリシスでは抗凝固剤で再発性 VTE は減少し (6.5%対 12.0% ; absolute difference, -5.5%)、大出血は増えませんでした (0.4%対 0.7% ; absolute difference, -0.3%)。

下腿孤立性 VTE では普通、積極的な治療は要らないものの、孤立性の下腿 DVT でも重症者、近位静脈への進展リスクがある場合 (例えば入院患者、再発 VTE、癌患者) では 3 ヶ月の抗凝固剤使用を推奨です。
低リスクの場合は、抗凝固剤なしで、エコーでフォローするか、3 ヶ月程度の短期抗凝固剤使用を考慮するとのことです。

まとめますと下腿孤立性 DVT は治療不要。しかし重症・ハイリスク例では 3 ヶ月抗凝固剤使用です。

11. カテ治療は重症者、四肢の危険を伴う患者に限るべき。

研修医の時、肺塞栓に対し呼吸器外科の先生が肺動脈の血管造影をしながら全く苦も無く血栓を除去するのを見て感動しました。

ところがこの総説によると、カテによる再灌流、例えば線溶剤使用、吸引、軟化、ステント等の使用は限られると言うのです。

1,481 人 6RCT のメタアナリシスでカテ治療は、血栓後症候群 (postthrombotic syndrome) 発生の減少はなく (45.5 %対 49.8% ; absolute difference, -4.3%; p=0.31)、大出血発生も変わりませんでした (4.8%対 2.5% ; absolute difference, 2.3%;p=0.05)。

The ATTRACT trial は急性の腸骨大腿静脈または大腿静脈の DVT692 人をランダムに抗凝固剤 (LMWH または未分画ヘパリンの後、長期の抗凝固剤) のみと、抗凝固剤+カテ治療に分けました。

しかしカテ治療により血栓後症候群 (the Villata Score で評価、血栓後症候群を 0 から 33 点で 5-9 点が軽症、10-14 点中等、15 点以上が重症) の改善はありませんでした。

血栓後症候群はカテ群 47%、抗凝固群 48% ; absolute difference, -1%; p=0.56、一方、大出血が多かった (1.7%対 0.3% ; absolute difference, 1.4%; p=0.049) のです。カテ群は中等から重症血栓後症候群が少なかった (カテ群 18%対抗凝固群 24% ; absolute difference ; -6%; p=0.04) のですが生活の質 (QOL) に差はありませんでした。

まとめますと「DVT のカテ治療は重症または四肢を脅かすようなごく限られた患者に対し、経験のあるセンターで行うべきである」と言うのが結論です。

12. 下大静脈フィルター 1 カ月肺塞栓減少、1 年以後破損、迷入、血栓、IVC 穿破等。

以前救急外来で、Protein C 欠損による肺塞栓の旅行者が搬入されました。

下大静脈にフィルターが設置されていましたが既に死亡されていました。

X 線でフィルターを見て、フィルターの目が随分粗いんだなあと驚きました。

「天網恢恢（てんもうかいかい）疎にして漏らさず（天の張る網は一見目が粗いようであるが悪人を網の目から漏らすことはない）」なんてもんじゃなくて、これじゃ簡単に血栓がすり抜けるのではと思いました。

この総説によると IVC（下大静脈）フィルター使用は近位 DVT 患者や、抗凝固薬禁忌患者、抗凝固剤使用にも関わらず肺塞栓を起こした患者に限るべきであるとのこと
です。

色々と合併症も多いからです。

IVC フィルターにより約 1 カ月は、フィルター無し群に比し、肺塞栓リスクは少なくなります（1.9%対 4.6%；absolute difference, -2.7%）。

しかし装着 1 年以後は DVT リスクが高くなる（4.7%対 2.7%；absolute difference, 2%）
ので、抗凝固剤を開始しフィルターを除去すると言うのです。

年月が経つほどフィルターの合併症は増加します。例えばフィルターの破損、塞栓、
迷入、IVC 穿破、血栓などです。下大静脈穿破なんて考えただけでゾッとします。

まとめますと、下大静脈フィルターで 1 カ月肺塞栓減少しますが、1 年以後破損、迷入、
血栓、IVC 穿破等の合併症が起こりやすくなります。

IVC フィルターは近位 DVT 患者や、抗凝固薬禁忌患者、抗凝固剤使用にも関わらず
肺塞栓を起こした患者に限るべきです。

13. 若年女性の May-Thurner 診断は CT, MRI で。表在静脈血栓はアリクストラ皮下注。

左総腸骨静脈が右総腸骨動脈と椎体の間に挟まれて、その遠位で血栓ができる場合が
あります。下肢浮腫が左側で多いのもこの理由によります。

ここの血栓を May-Thurner syndrome と言うとは知りませんでした。

全 DVT の 2-5% でこれがあり術後や周産期の若い女性で起こりエコーでは判らないので、
診断には CT や MRI が必要です。

下腿表面の表在静脈瘤で血栓ができ下肢表在静脈炎を起こす場合があります。

2.5 mg fondaparinux（アリクストラ）2.5mg/日 皮下注 45 日でプラセボに比し症候性
DVT は有意に減少しました（5.9%vs0.9%；absolute difference, -5%；p<0.01）。

しかし表在静脈血栓に 45 日もアリクストラを皮下注するというのには小生抵抗が
あります。

14. DVT の 3 割で血栓後症候群あり 静脈瘤・温感・発赤・浮腫・色素沈着。発熱無し。

血栓後症候群 (postthrombotic syndrome) は 30% で起こります。

DVT で抗凝固剤使用後 3-6 カ月で起こる慢性静脈不全のことです。

静脈の outflow の閉塞、静脈弁障害、静脈高血圧、静脈壁炎症によります。

局所炎症と静脈高血圧により毛細血管からの漏出が起こり静脈瘤、下肢浮腫、色素沈着、皮膚潰瘍が起こるのです。特に内果付近に皮膚潰瘍ができます。

温感、発赤、浮腫があり蜂窩織炎に似ますが発熱はないのが典型です。

DVT 治療後、弾性ストッキングで症状は軽減するかもしれません。

弾性ストッキング、カテ、長期抗凝固剤によっても血栓後症候群のリスクは減りません。

それでは JAMA 「下肢深部静脈血栓の診断と治療」 最重要点 14 の怒涛の反復です。

- ① Wells' score、D-dimer 共に陰性でも、癌で DVT 否定しきれぬ。疑いはエコーを。
- ② 「Wells' score for DVT」と「Wells' score for PE」がある。
- ③ D-dimer ($<500\text{ng/ml}$) は 50 歳以上の閾値は年齢 $\times 10\text{ng/ml}$ ($\mu\text{g/L}$) とせよ。
- ④ エコーは総大腿静脈、膝窩静脈の 2 点か、whole leg testing も可。重症は後者で。
- ⑤ リスク：非 O 型血液、加齢、HRT、妊娠、癌、感染、肥満、抗リン脂質抗体、RA。
- ⑥ Thrombophilia (5%) は <50 歳、通常外の血栓 (静脈洞)、再発、流産で疑う。
- ⑦ DVT 治療その壱、DOAC 単独は onset 速くモニター不要。腎不全ではエリクセスを。
- ⑧ DVT 治療その弐：低分子ヘパリン+ワファリン併用最低 5 日、INR2.0 でワファリン単独に。
- ⑨ DVT 治療：抗リン脂質抗体にワファリン。癌は低分子ヘパリンか DOAC (消化管癌は不可)。
- ⑩ 下腿孤立性 DVT は治療不要。しかし重症・ハイス例では 3 ヶ月抗凝固剤を。
- ⑪ カテ治療は重症者、四肢の危険を伴う患者に限るべき。
- ⑫ 下大静脈フィルターで 1 カ月肺塞栓減少、1 年以後破損、迷入、血栓、IVC 穿破等。
- ⑬ 若年女性の May-Thurner 診断は CT, MRI で。表在静脈血栓はアクリストラ皮下注。
- ⑭ DVT の 3 割で血栓後症候群あり 静脈瘤・温感・発赤・浮腫・色素沈着。発熱無し。