

学位論文

Risk Factors for Progression of Distal Deep Vein Thrombosis

(末梢型深部静脈血栓の増悪因子の検討)

指導教授名 宮地 鑑

申請者氏名 藤岡 俊一郎

## 著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

## Risk Factors for Progression of Distal Deep Vein Thrombosis (末梢型深部静脈血栓の増悪因子の検討)

はじめに：

2017年に深部静脈血栓症（DVT）に対するガイドラインが改定されたが、末梢型DVTに対する治療は抗凝固療法の適応を含め、エビデンスが十分ではない。末梢型DVTの中  
枢進展の危険因子や抗凝固療法の適応について明らかにするために、当院における末  
梢型DVT患者の治療成績を評価した。

対象と方法：

2018年1月から2019年12月に当院を新規に受診したDVTの患者430人のうち、末梢  
型DVTと診断された253人から、すでに抗凝固療法が導入されていた41人を除外した  
212人を対象とした。全例ただちに抗凝固療法は導入せず、弾性ストッキング、弾性包  
帯による保存的加療を行い、2週間後および3か月後に超音波検査でDVTの性状を評価  
した。

結果：

平均年齢は $72 \pm 12$ 歳で男性が64人(26%)。症候性89人(35%)、整形外科手術後が120  
例(47%)、担癌患者が58人(33%)で、そのうち活動性の癌患者が50人(28%)であった。発  
症時の平均FDP  $32 \pm 29$ ug/mL, D-dimer  $10 \pm 9$ ug/mLであった。2週間後、3か月後に超  
音波検査を施行できた患者は189人、145人であった。2週間後の超音波検査で血栓の  
消失を39人(21%)、血栓の縮小を38人(20%)に認めた。一方で血栓の中枢進展を12人  
(6.3%)に認めた。中枢進展を認めた症例はその時点で抗凝固療法を導入した。3か月後  
では75人(52%)の血栓が消失し、30人(21%)の血栓が縮小していた。

経過観察中に肺梗塞を起こした症例は認めなかった。保存的加療における中枢進展リスク因子について検討すると、症状の有無や整形外科術後、術前であることはリスクにならなかったが、活動性癌患者 ( $p=0.03$ ), Clinical Frailty scale $>7$  の長期臥床 ( $p<0.01$ ), D-dimer $>8\mu\text{g/ml}$  ( $p=0.01$ ) がリスクとなった。

結論：

長期臥床, 活動性癌患者, D-dimer $>8\mu\text{g/ml}$  が末梢型 DVT における血栓増悪の危険因子であった。危険因子を有する末梢型 DVT に関しては, 診断時から抗凝固療法の導入を検討しても良いと考える。

## 目次

	頁
<b>1. Introduction</b> .....	1
<b>2. Materials and methods</b> .....	2
2-1. Subjects .....	2
2-2. Diagnosis and Treatment .....	2
2-3. Definition .....	2
2-4. Statistical analysis .....	3
<b>3. Results</b> .....	3
3-1. Patients' characteristics .....	3
3-2. Results .....	3
3-3. Predictive Factors and Incidence of New Distal and Proximal DVT .....	4
<b>4. Discussion</b> .....	4
4-1. Prognosis of peripheral DVT .....	5
4-2. Risk factors for progression of distal DVT .....	6
4-3. Study limitations .....	6
<b>5. Conclusion</b> .....	6
<b>6. Compliance with ethical standards</b> .....	6
<b>7. References</b> .....	9
<b>8. Figure</b> .....	
8-1. Figure 1	
8-2. Figure 2	
<b>9. Tables</b> .....	10
9-1. Table 1 .....	10
9-2. Table 2 .....	10

## 1. 序論

深部静脈血栓症(DVT: deep vein thrombosis)は、膝窩静脈より中枢に血栓を認める中枢型と、下腿の静脈に局限した末梢型に分別できる。1980年代には有症候性の末梢型DVTは約20%が膝窩静脈に中枢進展し、抗凝固療法が必要と報告された<sup>1)</sup>。しかしその後、有症候性末梢型DVTの自然歴に関しては、中枢進展が3~3.7%、肺梗塞(PTE)発症率や、再発率も低いことが報告されている<sup>2-4)</sup>。また症候性末梢型DVTに対する低分子ヘパリン治療のランダム化比較試験では、抗凝固療法の有効性はなく出血性合併症を増加させるのみであったことが報告されている<sup>5)</sup>。こうした中で2017年に本邦においても、肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症(DVT)の診断、治療、予防に関するガイドラインが改定され、下腿に局限した末梢型のDVTに関しては、一律に抗凝固療法を導入するのではなく、リスクの少ない症例に関しては弾性ストッキングなどの理学療法と超音波での経過観察が推奨されている。しかし末梢型DVTの一部は中枢進展するため、いまだ多くの施設で画一的に抗凝固療法が行われているのが現状である。これは末梢型DVTに対する治療に関して、抗凝固療法の適応を含めて、エビデンスが十分ではないことが関係していると考えられる。当院では、医療安全ハンドブックに静脈血栓症の診療フローチャートを記載しており、院内で発生したDVTのほとんどが心臓血管外科を受診することになっている。当科では末梢型DVTに対して、ガイドラインに準じて、まずは抗凝固療法を導入せず、2週間後と3か月後に超音波検査で再評価を行い、DVTの増悪を認めた症例にかぎり、抗凝固療法を導入している。末梢型DVTにおける中枢進展の危険因子や抗凝固療法の適応を明らかにするために、当院の末梢型DVTの治療成績をretrospectiveに検討した。

## 2. 対象と方法

### 2-1. 対象

2018年1月から2019年12月に北里大学病院心臓血管外科を新規に受診したDVT患者を対象とした。対象期間中に初発のDVTと診断された患者は430人であった。その中で中枢性DVTと診断された177人は除外した。また心房細動などの理由により既に抗凝固療法が導入されていた41人も除外した。最終的に212人を対象としてretrospectiveに検討を行った。

### 2-2. 診断と治療

末梢型DVT全例において診断時に抗凝固療法は施行せず、2週間後と3か月後に超音波検査で再評価を行い、血栓の中枢進展を認めた症例は、造影CTで肺梗塞の有無を確認するとともに抗凝固療法を開始した。全例で弾性ストッキングや弾性包帯の着用を行った。診療記録から年齢、性別、リスク因子、症状の有無、超音波検査での血栓の有無などを確認した。

### 2-3. 定義

DVTによる下肢の腫脹、疼痛があるものを症候性のDVTと定義した。活動性癌の定義は、DVT診断の時点で放射線治療、化学療法の治療を受けているもの、癌に対する手術が予定されているもの、多臓器転移のあるもの、末期癌患者とした。中枢型DVTの定義は、血栓が膝窩静脈、大腿静脈、腸骨静脈にあるものとし、末梢型DVTの定義は、ヒラメ筋静脈、前脛骨静脈、後脛骨静脈、腓骨静脈など下腿の静脈に血栓が限局しているものとした。長期臥床はClinical Frailty Scale<sup>6)</sup>が7以上のものを長期臥床と判定した。経過観察の超音波検査で、膝窩静脈より中枢に血栓が進展した症例を中枢進展とし、これに同側および対側の別の枝に血栓が出現した症例を加えたものを増悪と判定した。整形外科術後でフ

オンダパリヌクスナトリウム,エノキサパリンナトリウムを予防投与している症例は予防投与ありと判定した.

#### 2-4. 統計解析

統計量は平均±標準偏差で表し,統計解析は $\chi^2$ testおよびMann-Whitney U testを用い,P<0.05を有意差ありとした.

### 3. 結果

#### 3-1. 患者背景

表1は,末梢型DVT患者212人の患者背景をまとめたものである.平均年齢は74±14歳で女性が74%を占めた.有症状のDVTが35%,入院中の患者のDVTが78%であった.整形外科手術後のDVTは53%,担癌患者19%,活動性癌患者13%を含んでいた.またClinical Frailty Scale<sup>6)</sup>が7以上の長期臥床患者が19%であった.

#### 3-2. 結果

2週間後に超音波検査にて189例の血栓の性状を評価した(図1).結果は血栓消失39例(21%),血栓減少38例(20%),変化なし97例(51%),下腿の別枝に新たに末梢型DVTが出現した9例(4.8%),DVTの中樞進展12例(6.3%)であった(図2).DVTの増悪を認めた症例では,経口抗凝固療法が開始された.DVTが増悪した21例については,抗凝固療法開始2週間後に超音波検査を繰り返し実施したところ,全例で血栓の減少が認められた.この21例のDダイマー値は2週間で $12\pm 8\mu\text{g/mL}$ から $4\pm 3\mu\text{g/mL}$ に低下し,出血性合併症は認められなかった.

3ヵ月後に145人の患者が超音波検査を受けたところ,血栓は75人(52%)で消



失し、30人(21%)で減少していた。追跡期間中に癌で死亡した患者は10例であった。追跡期間中に新規にPEを発症した症例はなかった。

### 3-3. DVT 増悪因子の検討

中枢進展した症例に加えて、下腿の異枝に新規末梢型血栓が出現した症例を合わせてDVT増悪として、保存的加療におけるDVT増悪因子に関して検討を行った(図.2)。臨床症状の有無や整形外科手術はリスクにはならなかったが、Clinical Frailty scale>7の長期臥床( $p<0.01$ )とD-dimer>8ug/ml( $p=0.04$ )、活動性癌( $p=0.03$ )がDVT増悪のリスクとなった。

担癌患者とステロイド使用は統計学的有意差に達しなかった。整形外科手術後のDVT100例のうち、56例に予防的抗凝固療法(エノキサパリン 51,フォンダパリンナトリウム 5)が投与されていたが、予防投与ではDVTの進行を抑えることはできなかった。誘因のないDVT<sup>7</sup>は41例で、DVTの増悪の危険因子ではなかった。

## 4. 考察

### 4-1. 末梢型 DVT に対する保存的加療

末梢型DVTのうち、無症候性DVTは抗凝固療法を施行せずとも予後良好との報告<sup>8)</sup>もあるが、その治療方針に関して明確なコンセンサスはなく、十分な研究も行われていない。本邦のガイドラインにおいても、末梢型DVTに対する画一的な抗凝固療法は推奨されておらず、有症状で、担癌患者、下肢整形外科手術患者などVTEのリスクが高い症例に関しては、出血リスクを考慮した上で、抗凝固療法を行っても良いとされている。本邦では医療安全の観点から周術期に下肢静脈超音波検査が施行されていることが多く、末梢型DVTが全体の半数をしめており、無症候性が多いことが報告されている<sup>9)</sup>。当院の症例においても末梢型DVTが253人と全体の6割を占め、その中で無症候性が6割に及んだ。また整形外科周術期のスクリーニング検査で指摘されるDVTの頻度は高いとされており<sup>10)</sup>、当院においても末梢型DVT

のうち、5割の症例が整形外科手術後に指摘されていた。当院の症例には担癌患者約20%、ステロイドユーザーが13%、長期臥床患者が20%含まれており、VTEリスクの高い<sup>11)</sup>患者を含んだ地域中核病院のリアルなDVT症例に対して、抗凝固療法を施行せずに、弾性ストッキングを中心とした保存的加療で経過観察を行った結果である。症候性の肺梗塞を起こした症例は1例もなかったが、中枢進展を認めた症例は6.3%であり、諸家の報告<sup>9,10)</sup>よりも多かった。これは当院の症例において活動性癌患者といったVTEリスクの高い症例を多く含んでいたためと考えられる。経過観察中に肺梗塞を発症した症例はなく、2週間後に超音波の再検査を行うのであれば、末梢型DVTに対する保存的加療は妥当であったと考える。

#### 4-2. DVT 中枢進展のリスク因子

DVT の中枢進展のリスク因子としては、長期臥床、活動性癌、D-dimer>8ug/ml が強い相関を示した。長期臥床がハイリスクなのは弾性ストッキングの筋ポンプを増強するという作用が発揮出来ないことによると考えられ、長期臥床患者においては間欠的空気圧迫法の併用が推奨される。活動期性癌はDVTの増悪と有意な相関があったが、がん保有状態自体には相関はなく、症候性DVTも危険因子ではなかった。長期臥床、活動性癌、D-dimer>8ug/ml といったDVTの中枢進展、増悪の危険因子を持つ症例に関しては予め抗凝固療法の導入を検討する余地はあると考えるが、一方で担癌患者とくに活動性癌患者は抗凝固療法による出血の危険性が高いと報告<sup>12)</sup>されており、慎重な投与が求められる。本研究では、術前スクリーニング超音波検査で末梢型DVTと診断された患者はかなりの数に上ったが、DVTの中枢進展との有意な関連は認められなかった。したがって、術前に末梢型DVTが指摘された患者において、術前抗凝固療法を行わずに外科的治療を行っても、周術期PEのリスクを増加させることなく安全に治療を行うことが可能であると考えられる。

### 4-3. 研究の限界

本研究はいくつかの制限がある。まず本研究は単施設の後方視的研究であるということ。EVENT を起こした症例数が少なく多変量解析に適さなかったこと。特に整形外科手術後の患者において、リハビリ目的に転院となる症例があり、経過観察できなかつた症例があるということ等があげられる。また全例に造影 CT 検査を施行しているわけではないため、無症候性肺梗塞については正確な症例数が把握できない。

### 5. 結語

長期臥床、活動性癌患者、D-dimer $>8\mu\text{g/ml}$  が末梢型 DVT における血栓増悪の危険因子であった。危険因子を有する末梢型 DVT に関しては、抗凝固療法の導入を検討しても良いと考える。

### 6. 倫理基準の遵守

本研究は北里大学・医学部倫理委員会の承認を受け実施した(2019年5月17日3897-1)。

本論文に際して、開示すべき利益相反関連事項はない。

### 7. 参考文献

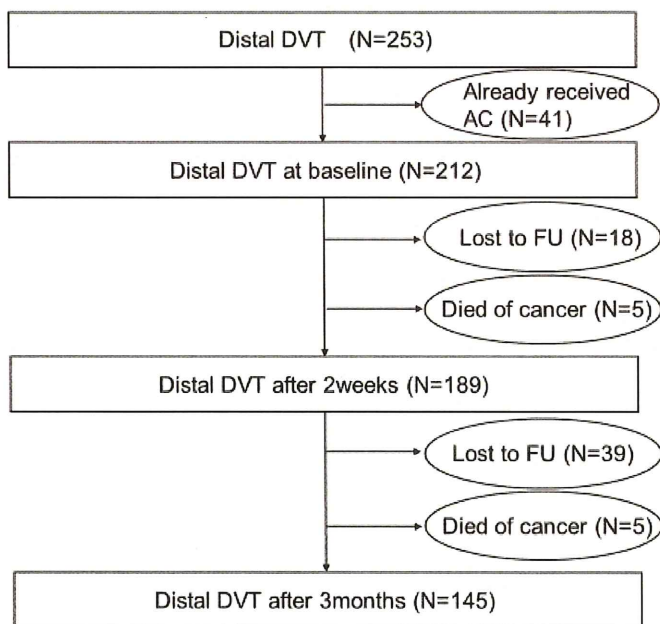
1. Philbrick JT, Becker DM. Calf deep venous thrombosis: A wolf in sheep's clothing? Arch Intern Med 1988; 148: 2131 – 2138.
2. MacDonald PS, Kahn SR, Miller N, Obrand D. Short-term natural history of isolated gastrocnemius and soleal vein thrombosis. J Vasc Surg 2003; 37: 523 – 527.

3. Schwarz T, Buschmann L, Beyer J, Halbritter K, Rastan A, Schellong S. Therapy of isolated calf muscle vein thrombosis: A randomized, controlled study. *J Vasc Surg* 2010; 52: 1246 – 1250.
4. Galanaud JP, Sevestre MA, Genty C, Kahn SR, Pernod G, Rolland C, et al. Incidence and predictors of venous thromboembolism recurrence after a first isolated distal deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost* 2014; 12: 436 – 443.
5. Sartori M, Cosmi B. Anticoagulant therapy for symptomatic calf deep vein thrombosis. *Lancet Haematol* 2016; 3: e556 – e562.
6. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Can Med Assoc J* 2005; 173: 489 – 495.
7. Kearon C, Ageno W, Cannegieter SC, Cosmi B, Geersing GJ, Kyrle PA, et al. Categorization of patients as having provoked or unprovoked venous thromboembolism: Guidance from the SSC of ISTH. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 1480 – 1483.
8. Singh K, Yakoub D, Giangola P, DeCicca M, Patel CA, Marzouk F, et al. Early follow-up and treatment recommendations for isolated calf deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 2012; 55: 136 – 140.
9. Yamashita Y, Shiomi H, Morimoto T, Yoneda T, Yamada C, Makiyama T, et al. Asymptomatic lower extremity deep vein thrombosis. *Circ J* 2017; 81: 1936 – 1944.
10. Fuji T, Ochi T, Niwa S, Fujita S. Prevention of postoperative venous thromboembolism in Japanese patients undergoing total hip or knee arthroplasty: Two randomized, double-blind, placebo-controlled studies with three dosage regimens of enoxaparin. *J Orthop Sci* 2008; 13: 442 – 451.

11. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians EvidenceBased Clinical Practice Guidelines (8th edn). Chest 2008; 133: 454S – 545S.
12. van Es N, Di Nisio M, Bleker SM, Segers A, Mercuri MF, Schwocho L, et al. Edoxaban for treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: Rationale and design of the Hokusai VTE-cancer study. Thromb Haemost 2015; 114: 1268 – 1276.

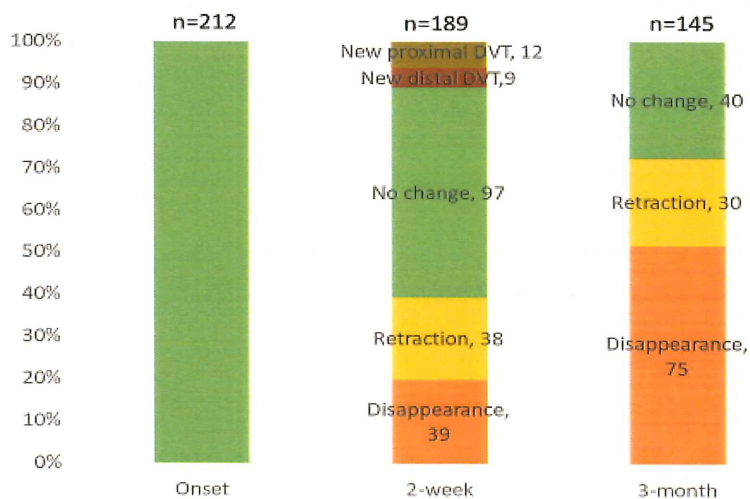
8.

8-1. 図1 患者フローチャート



AC, anticoagulant; DVT, deep vein thrombosis; FDP, fibrin degradation product; VTE, venous thromboembolism.

8-2. 図2 静脈血栓の変化



DVT, deep vein thrombosis.

## 9. 表

### 9-1. 表 1 患者背景

	Distal DVT (n=212)
•Age (years)	73 ± 14
•Female (%)	160 (76)
•Symptomatic (%)	74 (35)
•Hospitalization at diagnosis (%)	164 (78)
•After orthopedic surgery (%)	112 (53)
•Preoperative screening (%)	29 (14)
•Cancer at diagnosis (%)	41 (19)
•Active cancer at diagnosis (%)	28 (13)
•Bed rest (Frailty scale>7) (%)	41 (19)
•Clinical Frailty Scale	4.4±1.9
•Steroid use (%)	27 (13)
•History of VTE (%)	7 (3)
•Pregnancy/postpartum (%)	2 (1)
•FDP ug/ml	31± 33
•D-dimer ug/ml	9 ± 13

DVT, deep vein thrombosis; FDP, fibrin degradation product; VTE, venous thromboembolism.

### 9-2. 表 2 DV の増悪危険因子

Distal DVT (n=189)	proximal and distal new DVT (n=21)	Odds ratio	P-value
•Symptomatic (n=69)	6 (8.7)	0.66	NS
•Hospitalization at diagnosis (n=145)	15 (10)	0.73	NS
•After orthopedic surgery (n=100)	10 (10)	0.79	NS
•Preventive administration (n=56)	5 (9)	0.76	NS
•Preoperative screening (n=29)	6 (21)	2.52	NS
•Cancer at diagnosis (n=36)	7 (19)	2.4	NS
•Active cancer at diagnosis (n=25)	6 (24)	3.14	0.03
•Bed rest (Frailty scale>7) (n=37)	10 (27)	4.75	<0.01
•Steroid use (n=29)	5 (17)	1.86	NS
•History of VTE (n=7)	1 (14)	1.35	NS
•D-dimer >8ug/ml (n=77)	13 (17)	2.64	0.04

DVT, deep vein thrombosis; NS, not significant; VTE, venous thromboembolism.