

下肢静脈血栓症(DVT) のマネージメント

施設名 JCHO東京城東病院 総合内科

作成者：森川暢

監修：岩田啓芳

分野：循環器

テーマ：診断検査、治療

症例 86歳 女性

- 両膝OAの既往歴あり。
- 膝痛が悪化し、寝たきりに。
- 3日前から片側性下腿浮腫が出現。
- 発赤・腫脹は乏しい。
- どうしたらよいだろうか。

Clinical Question

①DVTの診断は？

②DVTの治療は？

Clinical Question

①DVTの診断は？

②DVTの治療は？

急性片側性下腿浮腫

- 急性片側性下腿浮腫では常にDVTと蜂窩織炎を考える。
- 発赤/腫脹/熱感/発熱が片側性下腿浮腫と同時に起こるならば蜂窩織炎を考える。
- 発赤/腫脹/熱感/発熱が乏しい急性片側性下腿浮腫を認めればDVTを考える。
- 片側性の下肢腫脹の判断には、大腿と下腿を両指で包み込むようにすることで、下肢径の左右差を確認する。

DVTに対するWells criteria

- 治療の終了していない癌 +1
- 麻痺あるいは最近のギプス装着 +1
- ベッド安静4日以上または手術後4週未満 +1
- 深部静脈触診で疼痛 +1
- 下肢全体の腫脹 +1
- 下腿直径の左右差が3cmより大きい +1
- 患肢のpitting edema +1
- 患肢の表面静脈拡張 +1
- DVT以外のより確からしい鑑別診断がある -2

0点以下:低リスク	検査前確率： 5%
1～2点:中等度リスク	検査前確率： 17%
3点以上:高リスク	検査前確率： 53%

全下肢静脈エコー(Whole-Leg Strategy)

- エコーで血栓がないことを腸骨～腓腹静脈まで確認すれば下肢深部静脈血栓症は否定的。(全下肢静脈エコー)
 - * ただし既に肺に血栓が飛んでいれば否定はできないことに注意。
- 通常は、習熟したエコー技師に依頼する。
- では、全下肢静脈エコーをすぐに行えない場合はどうすれば、よいだろうか？

Two-Point Strategy

- 鼠径部で大腿静脈、膝窩で膝窩静脈から腓腹静脈分岐部までを横断面で評価を行い圧迫されれば、エコーは陰性と判断。

以下の基準を満たせば血栓はないと判断

- D-dimer陰性⇒1回目のエコーで陰性
- D-dimer陽性⇒1回目と2回目(1週間後)のエコーで陰性

JAMA. 2008;300(14):1653-1659

Two-Point Strategy 前向き多施設RCT

- P 初発の症候性DVTが疑われた外来患者
- I Two-Point Strategy
- C Whole-Leg Strategy
- O 初期評価で正常だった患者の3か月以内の症候性のDVT発症率

結果：両者の結果に有意差なし

- Two-point strategy ; 0.9% (95% CI, 0.3%-1.8%)
- Whole-leg strategy ; 1.2% (95% CI, 0.5%-2.2%)

Wells criteriaの活用方法

- 低リスク

D-dimer陰性 or Two-Point Strategy陰性
→DVT否定

- 中～高リスク

D-dimer陰性 + Two-Point Strategy陰性
→DVT否定

D-dimer陽性 + Two-Point Strategy陰性
→ 1 週間以内にWhole-Leg Strategyを行い陰性→DVT否定

肺塞栓の合併を常に考える。

- DVTを疑った時には、常に肺塞栓(PE)の合併を考える。
- たとえ、 Whole-Leg Strategyのエコーで陰性であっても肺塞栓のリスクがあるのであれば、造影CTを考慮する。
- Whole-Leg Strategyがすぐにできない場合の代替手段として下肢静脈の造影CTは考慮される。
- 造影CTを撮像するときは、肺動脈と同時に下肢静脈も評価するようにオーダーするほうが見落としが少ない。

肺塞栓のWells criteria

- 深部静脈血栓症を疑う症状がある 3点
- 他の疾患と同等かそれ以上に肺塞栓症らしい 3点
- 心拍数 > 100回/分 1.5点
- 長期臥床 or 最近の手術 1.5点
- 深部静脈血栓症や肺塞栓症の既往 1.5点
- 喀血 1.0点
- 悪性腫瘍 1.0点

4 点以下でD-dimerが陰性なら肺塞栓は否定的

Clinical Question

①DVTの診断は？

②DVTの治療は？

DVTの治療

- 基本的に抗凝固療法が治療の主体である。
- IVCフィルターはルーチンで使用しない。
- IVCフィルターを使用するのは下記の状況
 - ①抗凝固が出来ない(出血リスクが高いなど)
 - ②抗凝固療法で失敗した
 - ③次に肺塞栓を起こすと後がない（急性の肺塞栓で血行動態が不安定 or 慢性のPEで肺高血圧）

IVCフィルターの影響

Table 3. Clinical Outcomes For Patients With at Least 1 Event in the PREPIC2 Trial

Clinical Outcomes	Group, No. With Events (%)		Relative Risk, % (95% CI)	P Value ^b
	Filter (n = 200) ^a	Control (n = 199)		
At 3 Months				
Recurrent pulmonary embolism (primary efficacy outcome) ^c	6 (3.0)	3 (1.5)	2.00 (0.51-7.89)	.50
Fatal	6 (3.0)	2 (1.0)		
Nonfatal	0 (0.0)	1 (0.5)		
Recurrent deep vein thrombosis	1 (0.5)	1 (0.5)	1.00 (0.06-15.9)	>.99
Recurrent venous thromboembolism	7 (3.5)	4 (2.0)	1.75 (0.52-5.88)	.36
Major bleeding	8 (4.0)	10 (5.0)	0.80 (0.32-1.98)	.63
Death	15 (7.5)	12 (6.0)	1.25 (0.60-2.60)	.55
At 6 Months				
Recurrent pulmonary embolism ^c	7 (3.5)	4 (2.0)	1.75 (0.52-5.88)	.54
Fatal	6 (3.0)	3 (1.5)		
Nonfatal	1 (0.5)	1 (0.5)		
Recurrent deep vein thrombosis	1 (0.5)	2 (1.0)	0.50 (0.05-5.47)	>.99
Recurrent venous thromboembolism	8 (4.0)	6 (3.0)	1.33 (0.47-3.77)	.59
Major bleeding	13 (6.5)	15 (7.5)	0.87 (0.42-1.77)	.69
Death	21 (10.6)	15 (7.5)	1.40 (0.74-2.64)	.29

^a One patient in the filter group was lost to follow-up and was considered as missing in the analysis.

^b Fisher exact test. Patients who died, with no event recorded before death, were considered as having experienced no event.

^c The cumulative rates of events at 3 months were 3.0% in the filter group and 1.5% in the control groups when estimated using the Kaplan-Meier method, censoring data on patients who died or were lost to follow-up; hazard ratio

(HR), 2.02 (95% CI, 0.51-8.09). Corresponding figures at 6 months were 3.5% in the filter group and 2.0% in the control group; HR, 1.78 (95% CI, 0.52-6.09). Similar efficacy results were observed when considering in the filter group only patients who had actually received a filter: pulmonary embolism recurrence was observed in 4 of 193 patients (2.1%) in the filter group and 3 of 199 patients (1.5%) in the control group (relative risk with filter, 1.37 [95% CI, 0.31-6.06]; *P* = .72).

・ IVC フィルター群で
3 ヶ月後の肺塞栓は 2 倍
(有意差はない)

・ 死亡率も IVC フィルター
群で 1.3-1.4 倍多い
傾向 (有意差はない)

遠位のDVT(膝窩静脈以下)は治療適応か

- 近位のDVTは当然、抗凝固療法を行う。
- Two-Point Strategyでは、遠位のDVDは当然見落とされる。
- 遠位のDVTではPEの合併リスクは低い。
- 遠位のDVTに抗凝固療法を行うべきかは専門家のなかでも意見が分かれている。。

遠位のDVTで抗凝固療法を考慮する状況

- 症候性(症状が強い)遠位DVT
- 無症候性でも下記のようにリスクがある場合は治療を考慮
 - 誘因がないDVT
 - D-dimer >500 ng/mL
 - 血栓が大きい (>5 cm in length, >7 mm in diameter)
 - 近位に近づいているDVT
 - 悪性腫瘍など介入できないリスクがある
 - DVT、PEの既往歴
 - 入院中
 - 長期の安静が必要

遠位のDVTを治療しないなら。。

- **2.3.1. In patients with acute isolated distal DVT of the leg and without severe symptoms or risk factors for extension (see text), we suggest serial imaging of the deep veins for 2 weeks over initial anticoagulation (Grade 2C).**

2週間を目安にエコーのフォローをすることで、近位に進展しないかをチェックする。

特に出血リスクが高い場合はエコーのフォローが有用。

抗凝固療法

- Options include subcutaneous low molecular weight (LMW) heparin, subcutaneous [fondaparinux](#), the oral factor Xa inhibitors [rivaroxaban](#) or [apixaban](#), or [unfractionated heparin](#) (UFH).

日本では下記の3つのパターンが考えられる。

- ①ヘパリン持続静注→ワーファリン
- ②ヘパリン持続静注→DOAC
- ③最初からDOAC

洛和会丸太町病院流ヘパリンの持注

＊下記のweb siteより引用

80単位/kg（5000単位）を静注後、下記で持続静注開始。

ヘパリン（単位/時間）＝（20-年齢/10）×体重

20歳：18単位/kg/時間

80歳：12単位/kg/時間

ヘパリンの作り方

- 生食500mlにヘパリン2万(約40単位/mL) 合計約500ml

20歳：18ml/hで持続注射

80歳：12ml/hで持続注射

- 生食30mlにヘパリン2万(400単位/ml) 合計50ml

20歳：1.8ml/hで持続注射

80歳：1.2ml/hで持続注射

ヘパリン持注の用量調節表

表14 未分画ヘパリン持続静注用の用量調節表*¹

APTT (秒)	ボース再投与量 (単位)	持続静注停止時間 (分)	持続静注変化率 (mL/時間)* ²	持続静注変化量 (単位/24時間)	次回APTT測定時間
< 50	5,000	0	+ 3	+ 2,880	6時間後
50～59	0	0	+ 3	+ 2,880	6時間後
60～85	0	0	0	0	翌朝
86～95	0	0	- 2	- 1,920	翌朝
96～120	0	30	- 2	- 1,920	6時間後
> 120	0	60	- 4	- 3,840	6時間後

APTT = 活性化部分トロンボプラスチン時間。

未分画ヘパリンは初回投与量5,000単位静脈内ボース投与に引き続き、時間あたり1,400単位の持続静注を開始する。未分画ヘパリンの初回投与の6時間後にAPTTの測定を行い、本表に従い用量を調節する。

* 1 APTT試薬のうち治療域がコントロールの1.9～2.7倍の場合に対応。

* 2 未分画ヘパリンを40単位/mLの濃度で投与した場合。

(文献190より改変)

1400単位／時間では量が多い印象

DOACについて

- DVTで使用可能なDOACは以下の3種類

アピキサバン(エリキュース®) $\text{CCr} \leq 15\text{mL/分}$ で使用不可

リバロキサバン(イグザレルト®) $\text{CCr} \leq 15\text{mL/分}$ で使用不可

エドキサバン(リクシアナ®) $\text{CCr} \leq 30\text{mL/分}$ で使用不可

＊ リバロキサバンは $\text{CCr} \leq 30\text{mL/分}$ では避けたほうが無難

使い方は、基本的には添付文章に準ずる。

静脈血栓症に対するアピキサバン 前向き二重盲検の多施設RCT

- P 18歳以上の症候性の近位DVT or PE
(癌、出血リスク高い、Cr $\geq$ 2.5mg/dLなどは除外)
- I アピキサバン10mg $\times$ 2を7日間→アピキサバン5mg $\times$ 2
- C 低分子ヘパリン皮下注射→ワーファリン内服
- O 症候性の静脈血栓症の再発 or 静脈血栓症関連死

結果(primary outcome)→アピキサバンは対照群に非劣性

- アピキサバン;2.3%
- 低分子ヘパリン→ワーファリン;2.7%

Major bleeding アピキサバン;0.6% 対照群;1.8%

静脈血栓症に対するリバロキサバン 前向きオープンラベルの多施設RCT

- P 症候性PEを合併していない症候性の近位DVT
(CCr > 30mL/分、出血リスクが高い、重篤な肝疾患などは除外)
- I リバロキサバン15mg × 2を3週間 → リバロキサバン20mg × 1
- C 低分子ヘパリン皮下注射 → ワーファリン内服
- O 静脈血栓症の再発

結果(primary outcome) → リバロキサバンは対照群に非劣性

- アピキサバン; 2.1%
- 低分子ヘパリン → ワーファリン; 3.0%

Safety outcome(あらゆる出血) リバロキサバンも対照群も同等

減量基準

- アピキサバン(エリキュース®)

80歳以上、血清Cr $\geq$ 1.5mg/dL、体重60kg以下では減量を考慮。

- リバロキサバン(イグザレルト®)

Ccr $\leq$ 49mL/分で減量

- エドキサバン(リクシアナ®)

Ccr $\leq$ 50mL/分で減量

ヘパリンとDOACの使い分け

- 現時点ではDOACは重症例やIVCフィルター留置例への適応は承認されていない。
- DOACは中等症以下のDVT、PEに使用するほうが無難。
- 腎機能障害が高度ならヘパリン→ワーファリン
- 点滴自己抜針などリスク高かったり、早期退院希望するならDOACは良い選択肢になる可能性。
- しかし、DOACは薬価の問題が。

薬価

- エリキュース® 5mg 1錠 272.8円
→1週間使用すると7638円！ イグザレルト®もほぼ同額
- ヘパリンNa 1万単位 374円
→2万単位を1週間使用すると、5236円

なおワーファリン1mgの薬価は9.6円

→1か月あたりの値段は。

- ワーファリン2mg 576円
- エリキュース5mg×2 16368円

早期離床について

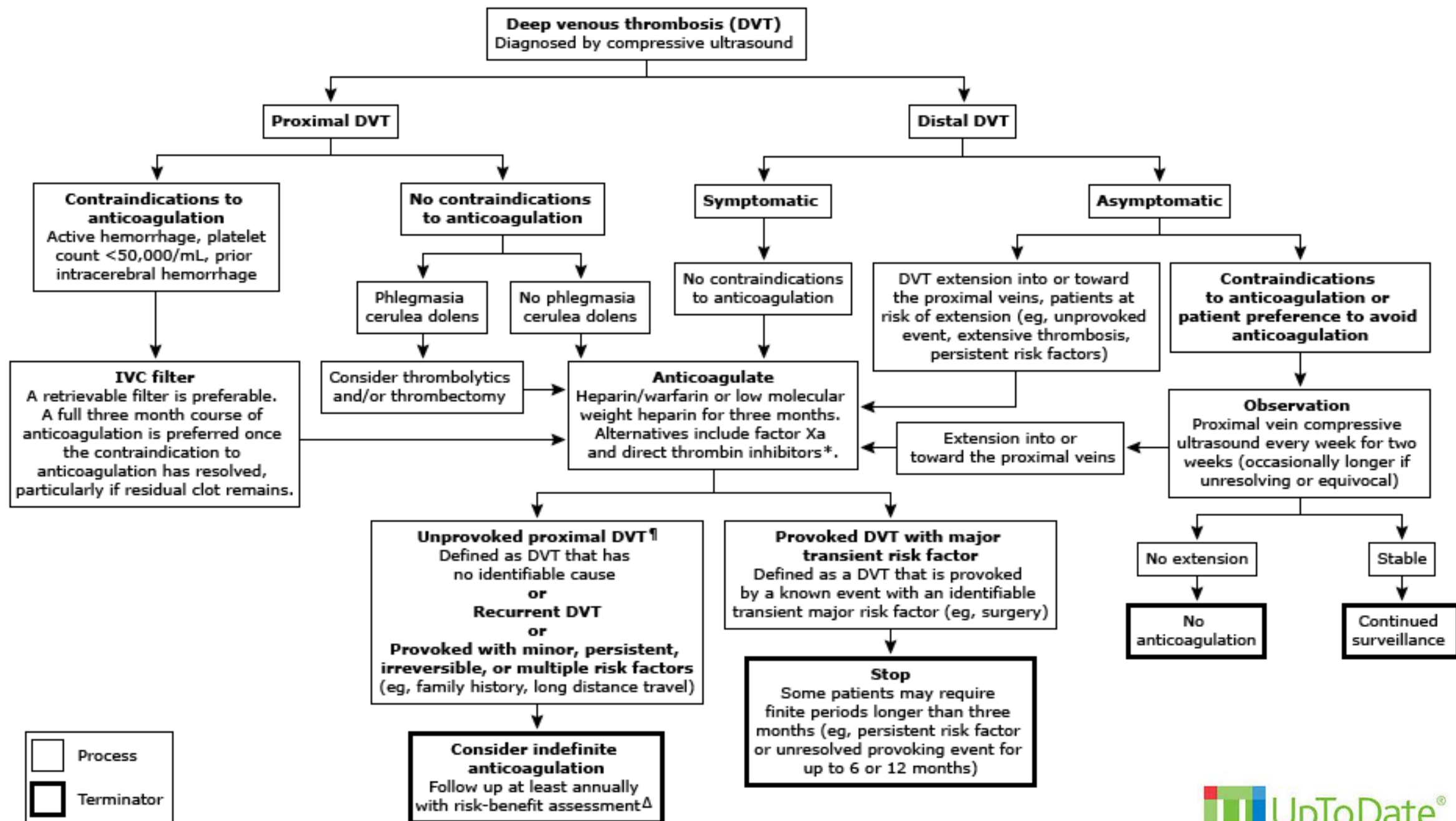
- 基本的に、抗凝固療法を開始したのであれば早期離床が推奨
- **early ambulation plus anticoagulation may reduce risk of thromboembolic adverse outcomes compared to bed rest plus anticoagulation in patients with DVT (level 2 [mid-level] evidence)**
- ただし、重度の症状がある場合や低酸素血症がある場合は除く

DynaMed
Powered by EBSCOhost®

 **UpToDate**®

治療期間について

- 初発のDVTでは基本的には最低3か月の治療が推奨。
- 明らかな誘因がある場合、3か月を超える治療期間は推奨されず、基本的にはどこかで中止する。
- 初発でも誘因がない近位のDVT、誘因がなく再発するDVT、持続性の誘因があるDVT、活動性の悪性腫瘍があるDVT
⇒ 出血リスクが中等度以下なら、抗凝固療法を継続する。
- 出血リスクが高い場合は、抗凝固療法の継続は避ける。



弾性ストッキング

- 弾性ストッキングはDVT予防効果は乏しいが、 post-thrombotic syndrome(POS)の予防に有用かもしれない。
- 大規模RCTでは弾性ストッキングのPOSに対する効果は乏しく、むしろ皮膚潰瘍を増やす傾向がある Lancet. 2014 Mar 8;383(9920):880-8. doi:
- もし弾性ストッキングを使用するなら、24か月使用したほうが、12か月の使用よりもPOS発症は少ない BMJ. 2016 May 31;353:i2691. doi: 10.1136/bmj.i2691.
- 急性期に装着する場合は抗凝固療法開始後に装着すべきだが、少なくともルーチンの使用は推奨されない。

Take home message

- DVTの診断にエコーは有用であり、Two-Point Strategyはベッドサイドで迅速で実施可能であり有用である。
- IVCフィルターはルーチンで使用しない。
- DOACはDVT治療の主役になりつつあるが、薬価の問題もあり適応は慎重に考える。
- 抗凝固療法を開始すれば早期離床を考慮する。