

E. 婦人科疾患の診断・治療・管理

Diagnosis, Treatment and Management of Gynecologic Disease

10.

10) 深部静脈血栓症・肺塞栓症

はじめに

静脈血栓塞栓症(venous thromboembolism: VTE)はこれまでわが国では比較的稀であるとされていたが、生活習慣の欧米化や高齢化社会の到来などに伴い近年急速に増加している¹⁾²⁾。血栓症で臨床的に問題となるのは、深部静脈血栓症(deep vein thrombosis: DVT)とそれに起因する肺血栓塞栓症(pulmonary thromboembolism: PTE)である。米国では1年間にDVTは200万人以上、PTEは約60万人発症しているとみられているが、死亡はそのうち約6万人である³⁾。PTEはDVTの一部に発症する疾患であるが、一度発症するとその症状は重篤であり致命的となるので、急速な対処が必要となる。本コーナーではわが国における婦人科領域のVTEの特徴を紹介し、その診断・治療・予防につき解説する。

1. わが国の現況

近年、VTEの認識の向上とともにさまざまな調査が行われ、さらに新薬に対する臨床試験の成績から、日本人におけるVTEの発症頻度が明らかになってきた。

(1) 厚生労働省班研究血液凝固異常症に関する調査研究班の調査結果⁴⁾

静脈血栓症/肺塞栓症グループでは、全国医療機関への前向きアンケート調査を実施し、2006年8月と9月の2カ月間の新規PTE症例およびDVT症例を調査した。その結果、精神科以外の推定したPTE症例数は1996年に行った同様な調査に比し、10年で2.25倍に増加した。また、DVT単独群はPTE合併群に比し、左側の静脈に有意に多く、症状を有する比率も有意に高かった。DVT症例において、DVTの症状なし、右側のDVT、膝窩静脈より近位部のDVTがPTEを有するリスクを有意に高くした。以上のことは、解剖学的理由からDVT発症は左側に多いものの、左側DVTではPTE合併は比較的少ないこと、そして、症状のない浮遊血栓の方がPTEの合併が多いことを裏付ける結果である。

(2) 開腹手術後のVTE発症率⁵⁾

2001年から2002年にかけて行われた多施設共同前向き試験の結果を紹介する。外科、泌尿器科、婦人科で行われた開腹手術後のDVT発症率を両下肢静脈造影にて検索した。なお、PTE疑い症例は、肺シンチグラフィで診断した。全173例のうち遠位部DVTが36例(20.8%)、近位部DVTが5例(2.9%)、1例がPTEと診断され、合計42例(24.3%)にVTEが認められた。この発症頻度は欧米とほぼ同程度であり、わが国においても開腹手術後のDVT発症率は従来考えられていた頻度よりもはるかに多いことが明らかになった。

(3) 婦人科におけるVTEの頻度

日本産婦人科・新生児血液学会では、1991年から2000年までの全国調査に引き続き2001年から2005年までの調査を行ったが、DVTは毎年増加したものの、PTEは(とくに無症候性が)若干増加した程度で、調査した5年間でDVT336例(うち無症候性110例)、PTE200例(うち無症候性64例)が発症、PTEによる死亡は14例であった。個人票で調査が終了し確認できた婦人科症例での解析結果を紹介する⁶⁾⁷⁾。良性疾患の発症時期別にみる

と、DVTでは、術前発症が54例(75%)、術後発症が18例(25%)、PTEでは、術前発症が19例(42.2%)、術後発症が26例(57.8%)であった。悪性疾患の発症時期別にみると、DVTでは、術前発症が133例(53.4%)、術後発症が67例(26.9%)、術後治療中(抗がん剤、放射線、ホルモン剤)が39例(15.7%)、治療後の経過観察中が10例(4.0%)、PTEでは、術前発症が45例(31.7%)、術後発症が75例(52.8%)、術後治療中が20例(14.1%)、治療後の経過観察中が2例(1.4%)であった。術後発症例では、DVTもPTEも術後1日目最大であった(以上、DVTとPTE合併例を含む)。疾患別にみると、DVTでもPTEでも、卵巣癌、子宮体癌の順に多かったが、術前発症に限ってみると、卵巣癌が圧倒的に多かった。今回の調査で明らかになったことは、1) VTE 予防対策の効果として術後発症が減少したものと評価される。2) VTE に対する認識度の高まりと診断技術の向上の結果、術前発症例(とくに無症候性)が増加したものと考えられる。3) 予防対策および診断・治療技術の向上により死亡例が減少したものと評価される。

(4) 日本病理報の調査

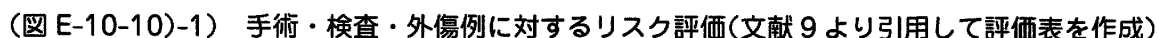
日本病理報より98,736の剖検症例から癌患者65,181例を抽出し、癌組織型分類および発生臓器別のPTE合併頻度を調査したところ⁸⁾、PTEの合併頻度は2.32%、年齢では60歳代がピーク、臓器別では、卵巣に最も多かった。婦人科としては卵巣や子宮の腺癌に多いという結果であり、高齢者ではとくに注意を要する。

卵巣癌患者の術前にVTEが多い理由としては、多量腹水のため脱水になる、自宅で安静になりがちである、癌細胞量が桁違いに多い、癌組織から産生される組織因子が多い、などが考えられる。また、卵巣癌患者の術後にVTEが多い理由としては、根治術では手術侵襲度が高い、手術時間が長い、リンパ節廓清を行う、輸血が多くなりがちである、長期にわたり化学療法を行う、などが考えられる。このことは血栓症発症のVirchowの3徴、すなわち、血液凝固能の亢進、血流の鬱滞、血管内皮障害のすべての要因を満たしていることになる。

2. 術前のVTEリスク評価

婦人科領域のリスク因子としては、一般的なVTEのリスクに加え、婦人科特有の疾患として卵巣癌手術、子宮癌手術、巨大子宮筋腫・巨大卵巣腫瘍手術、腹腔鏡手術(とくに長時間の気腹式)、骨盤内高度癒着の手術、長時間の碎石位の手術、ピル服用者やホルモン補充療法施行婦人などがあげられる。手術でもリンパ節廓清を伴う長時間手術で出血量が多く、輸血を施行された症例に発症が多い。しかし、周術期のVTE予防にとって極めて重要なことは、まず術前スクリーニングである。もし、術前にVTEが発症していることを知らずに手術した場合、PTEが術中に悪化し、術中死亡に至ることも稀にみられるからである。また、術前にDVTがあった場合、間欠的空気圧迫法をVTE予防として施行する際に血栓を遊離させてPTEを誘発するおそれがあるからである。前述したように、術前発症では卵巣癌が圧倒的に多いので、とくに進行癌で巨大腫瘍や腹水貯留がみられる場合には注意を要する。注意深い臨床症状の観察、パルスオキシメータによる酸素飽和度の測定、超音波検査に加え術前の造影CTが有用であり、D-ダイマー値とともに必要な検査と考えられる。もし、術前からVTEを合併している場合には、手術までにできるだけ治療を行い、一時的な大静脈フィルターを留置した上で手術に臨むべきである。

図E-10-10)-1)に当院で施行している術前リスク評価表を参考までに示す⁹⁾。常に入院時や術前にVTEのリスク評価を行い、医療従事者はもとより手術を受ける患者自身に自らのVTEリスクを認識してもらい、手術に際してはエコノミークラス症候群と同様なVTEが起こりうることを、さらにその予防および初発症状とはどのようなものであるかを患者に充分説明することが大切である。そして、十分に納得した上で適切な予防方法を実施するが、どんなに予防しても現在の予防方法ではPTEの発症をゼロにすることはでき



理学的予防としては、早期離床、ベッド上での下肢挙上・膝の屈伸・足の背屈運動、弾性ストッキング着用、間欠的空気圧迫法、脱水予防等が推奨されている。薬剤による予防方法は、末分画ヘパリン5,000単位を術後6～12時間以内に(止血を確認できたら術直後からでも可)1日2回皮下注(または静注)、3～5日投与が推奨される。実際、骨盤内悪性腫瘍根治術は高リスクに分類され、間欠的空気圧迫法または末分画ヘパリンが推奨されているが、抗凝固療法の適応および施行期間に関しては、疾患や手術のリスク等を考慮して決めるべきである。悪性腫瘍の場合、低分子量ヘパリン長期投与の有用性が海外で報告されているが¹²⁾、わが国においては今後の検討課題である。また、手術体位は碎石位を避け、

(表 E-10-10)-1) 婦人科領域における静脈血栓塞栓症予防ガイドライン

婦人科領域		予防法
低リスク	30 分以内の小手術	早期離床・積極的な運動
中リスク	ホルモン療法中患者 良性疾患手術（開腹，経膈，腹腔鏡）	弾性ストッキング（ES） または間欠的空気圧迫法（IPC）
高リスク	骨盤内悪性腫瘍根治術 静脈血栓塞栓症の既往あるいは血栓性 素因の良性疾患手術	IPC または 低用量未分画ヘパリン （LDH）
最高リスク	静脈血栓塞栓症の既往あるいは血栓性 素因の悪性疾患手術	IPC + LDH または ES + LDH

* BMI, 年齢, 合併症等の他のリスク因子により, 全体のリスクを上げる必要がある. (文献 10 より引用)

仰臥位または開脚位で行った方がよい。腔式手術で碎石位を取らざるを得ない場合は、必ず理学的予防を行い、手術時間を短くする工夫をすべきである。

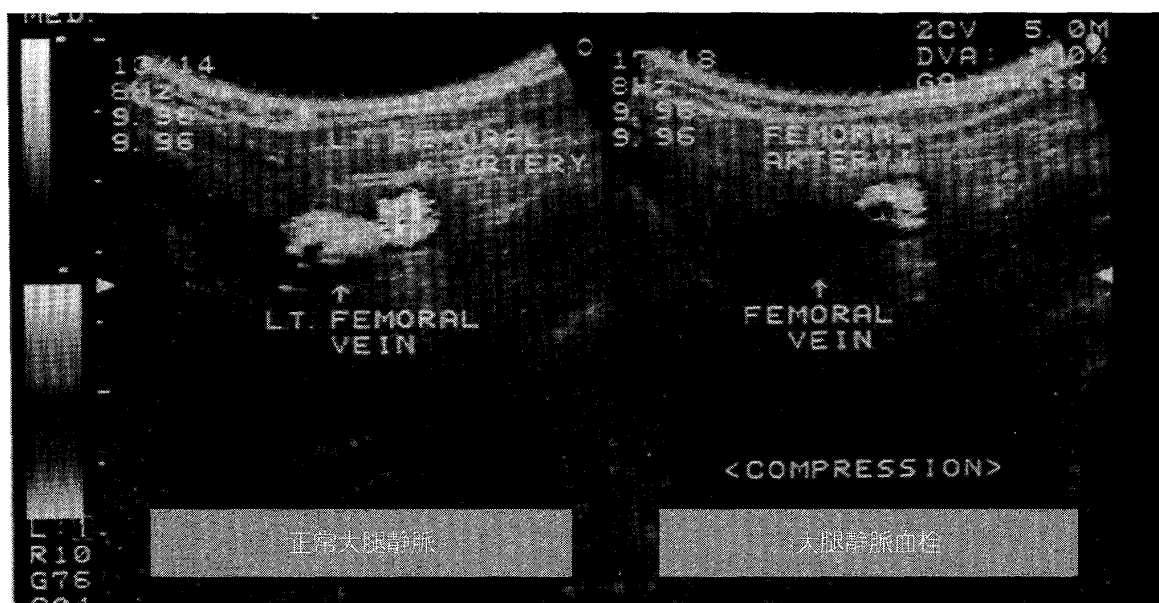
(2) 予防ガイドライン公表後に保険適用となった抗凝固薬

VTE 予防薬は未分画ヘパリンとワルファリンしかわが国では保険適用されていなかったため、前述の予防ガイドラインではこの2剤が推奨されたが、これら薬剤の至適投与量はきちんとした臨床治験に基づいたものではない。しかし、整形外科下肢手術に対して選択的 Xa 阻害薬であるフォンダパリヌクスと低分子量ヘパリンであるエノキサパリンの臨床治験が行われた結果、2007年以降にわが国で初めて日本人のエビデンスに基づいた予防薬剤が認可された。さらに、これら両剤は腹部外科領域悪性腫瘍に対しても臨床治験が行われ、2008年以降に「静脈血栓塞栓症の発現リスクの高い腹部手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」で適応が拡大された。この適応拡大は悪性腫瘍のみならず、良性疾患や帝王切開でも「高リスク」と判断された場合は適応となる。したがって、今後は予防ガイドラインで推奨されている薬剤以外にフォンダパリヌクス2.5mg の1日1回およびエノキサパリン2,000IU1日2回の皮下注射が、高リスク以上の婦人科手術後の VTE 予防に普及するものと思われる。投与期間としては臨床治験期間の1～2週間程度が推奨されよう。ただし、出血の副作用も報告されているので、リスクとベネフィットを十分に勘案した上で使用を決定し、投与中の出血の評価および止血対策にも心がけていただきたい。

【静脈血栓塞栓症の診断】¹⁾²⁾

VTE の診断で最も大切なことは、注意深い臨床症状の観察である。DVT の症状は、下肢の浮腫、腫脹、発赤、熱感、疼痛、圧痛などで、Homan's sign(膝関節伸展位で足関節を背屈させると、腓腹筋に疼痛を感じる徴候)などが約40%に認められる¹³⁾。症状は術後24時間以降にみられるが、術後安静臥床中にみられることもある。PTE で最も多い症状は、突然発症する胸部痛と呼吸困難であるが、軽い胸痛、咳嗽から血痰やショックを伴い失神するものまで多彩である。早いものでは手術後12～24時間に急速に発症することもあるが、歩行を開始した術後に発症することが多い。特に、ベッド上での体位変換、歩行開始、排便・排尿などが誘因となって PTE が発症することが多いので、これらの動作時には注意が必要である。

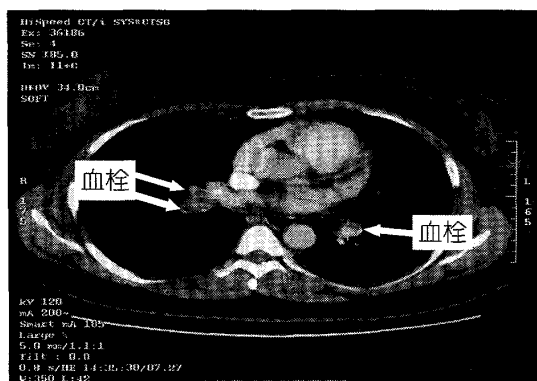
DVT の診断は、臨床症状により疑いをもつことから始まり、超音波断層装置、造影 CT、静脈造影や MR・MRA(MR アンギオグラフィ)で確定診断する。超音波検査では、血栓エコー像とプローベの圧迫による静脈潰れの有無が決め手となる。カラードプラ法による



図左側の大腿静脈は正常なので、大腿動脈とともにカラードプラ法で血流がカラーで表示される。
図右側の大腿静脈は、静脈血栓があるためプロープでの圧迫によっても静脈は潰れない。また、カラードプラ法では、大腿静脈に血流がないので黒く描写される。

(文献 13 より引用)

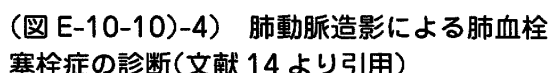
(図 E-10-10)-2) 超音波カラードプラー法による左大腿静脈血栓症の診断



(図 E-10-10)-3 造影 CT による肺血栓塞栓症の診断(文献 14 より引用)

血流欠損像は補助診断となる(図 E-10-10)-2)¹³⁾。なお、DVT の診断がついた場合には、PTE の有無を検索することが重要である。PTE の診断手順は、胸部 X 線写真、心電図、パルスオキシメータ、動脈血ガス分析(PaO_2 の低下、多呼吸のため PaCO_2 の低下)、血液検査(血算、血液凝固線溶系、生化学など)、心エコー・ドプラ検査、造影 CT(図 E-10-10)-3)¹⁴⁾、MR・MRA、核医学検査、肺動脈造影等である。なかでもパルスオキシメータと心エコー検査は、ベッドサイドで非侵襲的に短時間で検査可能であるため、極めて有用な検査である。パルスオキシメータで酸素飽和度(SpO_2)が90%以下になると危険徴候

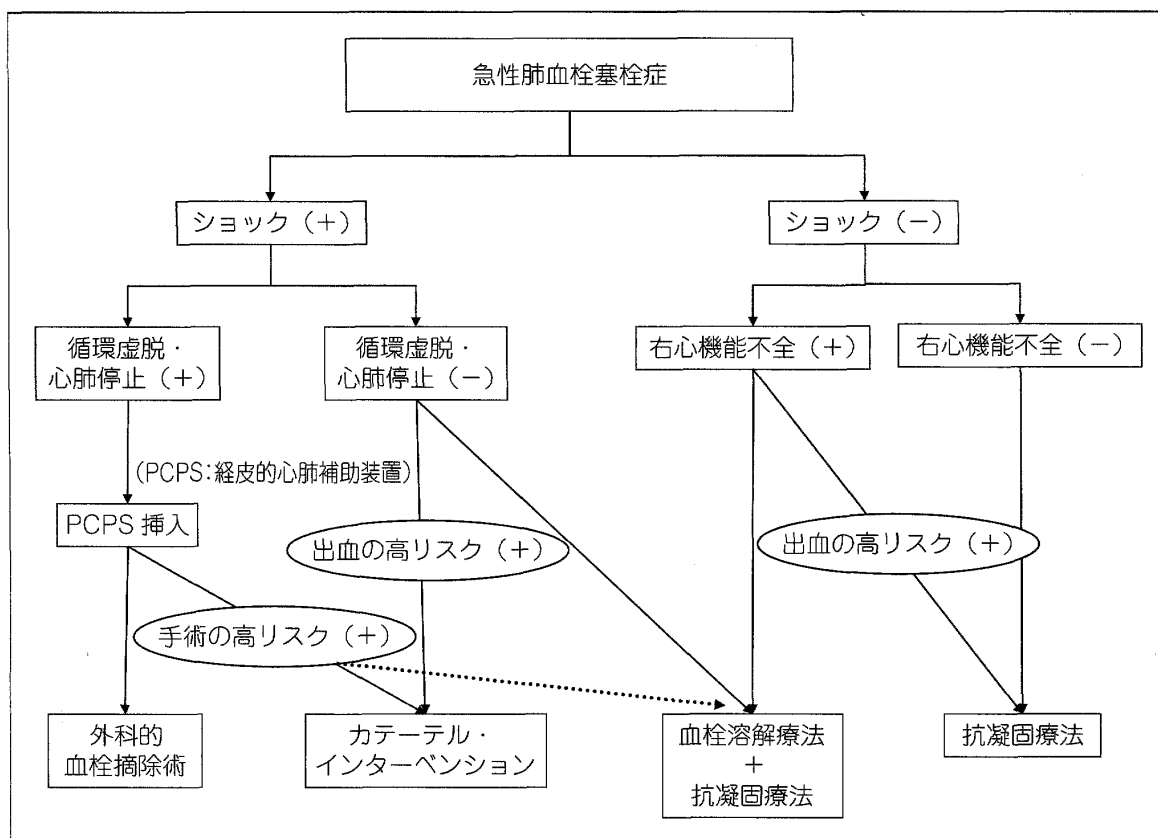
であるため、DVT の診断がいたらただちに装着する。 SpO_2 90%は PaO_2 60mmHg に相当する。心エコーでは、右室負荷に伴う右房・右室の拡大、収縮期における心室中隔の左室圧排像・奇異性壁運動、三尖弁閉鎖不全、肺高血圧(肺動脈平均圧 $> 20\text{mmHg}$)などを認める。造影 CT は、緊急時の検査として現在最も有用と考えられている検査法である。短時間で両肺から骨盤内、そして下肢に至るまで血栓の描出が可能である。肺動脈造影は、塞栓の部位と大きさを診るうえで非常に信頼度の高い検査法であり、血栓による血管内の陰影欠損像(filling defect)、血流途絶像(cut off)、壁不整などの所見が認められれば診断は確定する(図 E-10-10)-4)¹⁴⁾。肺動脈内に血栓溶解薬を投与する必要がある場合や、カテーテル・インターベンションを施行する場合には治療に先立って行う。



DVTのみでPTEを合併していない場合は、保存療法と薬物療法を行う。保存療法としては、長時間の立位・座位を避け、下肢の安静と圧迫療法である。急性期で下肢の腫脹が著しい場合や血栓性静脈炎を併発している場合は弾性包帯を使い、症状がやや軽快したところで弾性ストッキングを着用する。薬物療法には抗凝固療法と血栓溶解療法がある。治療のゴールドスタンダードは抗凝固療法であり、ヘパリン投与が基本である。ヘパリン開始時よりワルファリンも経口投与を開始し、ヘパリン中止後はワルファリン単独で維持する。通常、5,000単位(ヘパリンナトリ

PTE の治療の基本は、呼吸および循環管理である。酸素投与下で、血圧に応じて薬物療法(塩酸ドパミン、塩酸ドブタミン、ノルエピネフリンなど)を行う。図 E-10-10)-5 に PTE の診断から治療までのアプローチ¹⁶⁾を示すが、血圧・右心機能ともに正常である場合には、前述の抗凝固療法のみで治療可能である場合が多い。血圧は正常であるも右心機能不全がある場合には、抗凝固療法のみでは予後が悪い場合が少なくなく、症例により血栓溶解療法(ウロキナーゼ、組織プラスミノゲンアクチベータ)も考慮する。組織プラスミノゲンアクチベータは、モンテプラゼの場合、13,750~27,500IU/kg を1分間80万 IU の速度で静注する(1~3分で静注)。急性循環不全(ショック)を呈する重症例では、カテーテル・インターベンション(カテーテル的血栓溶解療法、カテーテル的血栓破砕・除去術、流体力学的血栓除去術)や外科的血栓摘除術を選択してより積極的に肺動脈血流の再開を図る。また、経皮的心肺補助装置を準備しておき、循環動態が保てない場合には躊躇なく使用を開始し心肺停止に陥るのを防ぐ。これらの診断治療の流れの中で、状態が許す限り早急に残存する DVT の状態を評価して、一時的な大静脈フィルターの適応を判断する。

VTE はこれまで本邦では比較的稀であるとされていたが、生活習慣の欧米化などに伴い近年急速に増加し、その発症頻度は欧米に近づいている。VTE に対しては正確な病状の把握とそれに応じた正しい治療がすべてである。そのためには高リスク患者には常に術前のリスク評価と臨床症状の観察を行い、抗凝固薬を中心とした適切な予防対策を遂行することが重要であるが、突発的に発症した場合でも PTE を常に疑うことが診断の第一歩である。そして PTE が少しでも疑われたら、高次医療センターや ICU へ速やかに搬送し、循環器専門医、麻酔科医、胸部外科専門医などによる集学的治療が必要である。そのためにも日頃から院内のリスクマネジメント対策を確立しておくことが肝要であろう。



(図 E-10-10)-5) 肺血栓塞栓症の診断から治療までのアプローチ(文献 16 より引用)

《参考文献》

1. 小林隆夫. 静脈血栓塞栓症ガイドブック. 小林隆夫(編), 東京: 中外医学社, 2006; 1—221
2. 小林隆夫. 深部静脈血栓症と肺血栓塞栓症(静脈血栓塞栓症). 小林隆夫, 水上尚典, 白幡 聡(編), 周産期の出血と血栓症. 東京: 金原出版, 2004; 276—304
3. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: The Worcester DVT study. Arch Intern Med 1991; 151: 933—938
4. 小林隆夫, 佐久間聖仁, 中村真潮. 肺塞栓症と深部静脈血栓症の頻度, 臨床的特徴に関する研究. 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「血液凝固異常症に関する調査研究班」平成19年度総括・分担研究報告書 2008; 188—190
5. Sakon M, Maehara Y, Yoshikawa H, et al. Incidence of venous thromboembolism following major abdominal surgery: a multi-center, prospective epidemiological study in Japan. J Thromb Haemost 2006; 4: 581—586
6. 小林隆夫, 中林正雄, 石川睦男, 他. 産婦人科領域における深部静脈血栓症/肺血栓塞栓症—1991年から2000年までの調査成績—. 日産婦新生児血会誌 2005; 14: 1—24
7. 小林隆夫, 中林正雄, 石川睦男, 他. 産婦人科血栓症調査結果2001-2005. 日産婦新生児血会誌 2008; 18: S3—S4

8. Sakuma M, Fukui S, Nakamura M, et al. Cancer and pulmonary embolism—thrombotic embolism, tumor embolism, and tumor invasion into a large vein—. *Circ J* 2006; 70 (June): 744—749
9. 木倉睦人, 小林隆夫, 笠松紀雄, 他. 県西部浜松医療センターにおける静脈血栓塞栓症予防および患者発生時対応への組織的な取り組み. 県西部浜松医療センター学術誌 2009; 3 (1): 10—19
10. 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン. 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン作成委員会(編). 東京: メディカルフロントインターナショナルリミテッド, 2004; 1—96
11. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001; 119 (1 Suppl): 132S—175S
12. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *New Engl J Med* 2003; 349: 146—153
13. 小林隆夫. 特集—手術に必要な超音波検査. 産婦人科領域における深部静脈血栓症の診断. *Vascular Lab* 2007; 4: 531—536
14. 大橋涼太. ホルモン剤内服と肺血栓塞栓症. *日産婦新生児血会誌* 2005; 14: 88—94
15. 小林隆夫. 薬の使い方 Q&A—深部静脈血栓症/肺血栓塞栓症. 救急・集中治療 2006; 18 (7, 8): 1021—1026
16. 安藤太三, 應儀成二, 小川 聡, 他. 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断・治療・予防に関するガイドライン. *Circulation Journal* 2004; 68 (Suppl. IV): 1079—1152

〈小林 隆夫*〉

*Takao KOBAYASHI

*Hamamatsu Medical Center, Shizuoka

Key words : Deep vein thrombosis · Pulmonary thromboembolism · Ovarian cancer · Risk assessment · Anticoagulant therapy

索引語 : 深部静脈血栓症, 肺塞栓症, 卵巣癌, リスク評価, 抗凝固療法