

長寿医療研究開発費 平成28年度 総括研究報告

高齢者における静脈血栓塞栓症の疫学的調査 (28-43)

主任研究者 勝見 章 国立長寿医療研究センター 血液内科部長

研究要旨

静脈血栓塞栓症 (VTE) は下肢、骨盤内、上肢等で形成された血栓が静脈還流を阻害してうっ血などの症状を来す深部静脈血栓症 (DVT) と静脈血栓が遊離して肺動脈の血流を阻害する肺血栓塞栓症 (PTE) の総称である。古典的 Virchow の3徴として知られる VTE の危険因子は血流停滞、血管内皮障害、血液凝固能亢進である。VTE は多因子疾患であり、さまざまな環境因子と遺伝的因子が相互作用して発症する。具体的な環境因子として重要なものが手術、肥満、安静臥床、悪性腫瘍、外傷、骨折、中心静脈カテーテル留置、うっ血性心不全、慢性肺疾患、脳血管障害、抗リン脂質抗体症候群、薬剤、長距離旅行等である。近年地震等の災害後の VTE による死亡が問題視されており、無症候性 VTE を発見することが「防ぎ得た死」を防止するために不可欠である。高齢は VTE のリスクと考えられているが、報告によりその重要性は異なる。高齢者においては健康と思われる場合でも軽度の凝固活性化状態にあると考えられているが、加齢に伴いどの程度 VTE の有病率が上昇するのか、本邦における VTE の発症頻度は一般に言われているように欧米より低いのかといった未解決の疑問は多い。本研究は①高齢者における無症候性 VTE の発症頻度の推計、②高齢発症 VTE 患者に占める血栓素因の影響の検討、③レセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)を用いた VTE(DVT、PTE)の有病率推計を目的とする。本研究で高齢者における VTE の実態を明らかにすることは今後これらの疾患の新たな治療戦略を考える上で重要である。

主任研究者

勝見 章 国立長寿医療研究センター・血液内科部長

分担研究者

藤城 健 国立長寿医療研究センター・血管外科部長

保田知生 がん研究会有明病院・医療安全管理部副部長

A. 研究目的

VTEは外科手術後の患者だけでなく、入院中のほぼすべての診療科の患者で起こりうる合併症である。その最も重篤な転帰は広範型肺塞栓症による突然死である。VTEは日本ではこれまでまれな疾患と考えられてきた。しかし、高齢社会の到来、食生活の欧米化、診断率の向上といった様々な要因により、我が国においてもVTEは増加傾向にあることが報告されている。VTEの先天性危険因子として、プロテインC欠乏症、プロテインS欠乏症、アンチトロンビン欠乏症、高ホモシステイン血症などが挙げられる。特にプロテインS Lys196Gluは日本人の55人に1人がこの変異のヘテロ接合体であることが報告されている。後天性危険因子としては、手術、肥満、安静臥床、悪性腫瘍、外傷、骨折、中心静脈カテーテル留置、うっ血性心不全、慢性肺疾患、脳血管障害、抗リン脂質抗体症候群、薬剤（エストロゲン、経口避妊薬、ステロイドなど）、長距離旅行などが挙げられる。しかしながら日本においてはVTEの記述疫学的報告は殆どなされていない。本研究では①高齢者における無症候性VTE発症頻度、②高齢発症VTE患者に占める血栓素因の影響、③レセプト情報データベース（NDB）を用いた我が国におけるDVT、PE有病率把握を目的とする。本研究で高齢者におけるVTEの実態を明らかにすることは今後これらの疾患の新たな治療戦略を考える上で重要である。

B. 研究方法

(1) 全体計画（図1 流れ図参照）

①高齢者における無症候性VTEについての研究：

本研究は横断型観察研究であり、介入研究を伴わない。対象は当施設における65歳以上の入院患者である。全例に文書による同意を得た後以下の臨床情報を得る：入院時診断名、治療薬、身長、体重、BMI、生活歴、既往歴、血栓症の家族歴。全例の静脈血栓塞栓症リスク評価（図2、図3）を行い、中リスク以上であればD-ダイマーを測定する。D-ダイマーがカットオフ値以上であれば静脈エコー検査を施行し、DVTの有無を診断する。フランスの報告では内科系入院患者における無症候性DVTの頻度は5.5%である(Oger E et al, Thromb Haemost 2002;88:592-7)。本研究でも同等の有病率と仮定し、誤差±5%、信頼度95%、母比率50%の精度で求めるために必要な症例数は385例である。上記研究においてDVTと診断された患者さんに文書による同意を得た後、バイオバンクを利用し末梢血5mlを採取、血漿とゲノムDNAを精製しプロテインS比活性(活性/抗原比)測定を行う。比活性が低い症例に対しては以下の遺伝子変異の有無をダイレクトシーケンシング法

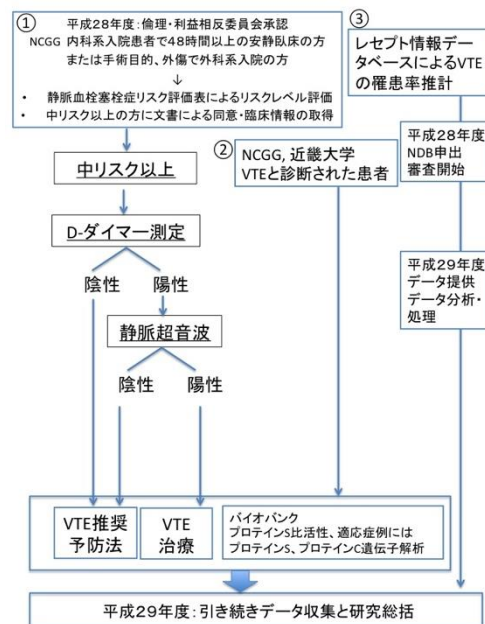


図1 流れ図

静脈血栓塞栓症リスク評価表

ファイル(E) 編集(E) 挿入(I)

非手術症例	手術例・外傷例	転帰(退院時記入)
①48時間以上の安静臥床(入院前も含む)の患者を対象に予防を行う場合に限り、下記リスク因子からリスクレベルを評価。		
基本リスク	急性リスク	スコア
<input type="checkbox"/> 肥満(BMI>25を日妥) <input type="checkbox"/> 喫煙歴 <input type="checkbox"/> 下肢静脈瘤 <input type="checkbox"/> 脱水 <input type="checkbox"/> ホルモン補充療法 <input type="checkbox"/> 経口避妊薬服用 <input type="checkbox"/> 向精神薬服用	<input type="checkbox"/> COPDの急性増悪	(各1点)
<input type="checkbox"/> 70歳以上 <input type="checkbox"/> 中心静脈カテーテル留置中(含大腿静脈) <input type="checkbox"/> 妊娠 <input type="checkbox"/> ネフローゼ症候群 <input type="checkbox"/> 炎症性腸疾患 <input type="checkbox"/> 骨髄増殖性疾患 <input type="checkbox"/> 進行癌 <input type="checkbox"/> 身体拘束	<input type="checkbox"/> 感染症 <input type="checkbox"/> 敗血症 <input type="checkbox"/> 人工呼吸器を要するCOPD <input type="checkbox"/> うっ血性心不全(NYHA分類Ⅲ、Ⅳ度)	(各2点)
<input type="checkbox"/> 下肢麻痺、麻痺性脳卒中	<input type="checkbox"/> 昏迷・意識障害	(各3点)
<input type="checkbox"/> 静脈血栓塞栓症の既往 <input type="checkbox"/> 血栓素因子		(各7点)

合計 点
 0点 リスクなし
 1点 低リスク
 2~4点 中リスク
 5~6点 高リスク
 7点以上 最高リスク

②各リスクレベル毎に①で評価したリスクレベルから、次の推奨方法を参考に予防方法を選択

- リスクなし (48時間以上の安静を必要としない非手術症例を含む)
- 低リスク 早期離床および積極的な運動
- 中リスク 間欠的空気圧迫法または弾性ストッキング(これらの理学的予防法は併用可)
- 高リスク 抗凝固法あるいは間欠的空気圧迫法(弾性ストッキングとの併用可)
- 最高リスク 抗凝固法および間欠的空気圧迫法の併用(弾性ストッキングとの併用可)

決定予防法(複数選択可)

早期離床、積極的な運動 弾性ストッキング 弾性包帯 間欠的空気圧迫法
 ヘパリン 皮下注 1回使用量 単位× 回/日 ワルファリン mg/日
 持続静注 1回使用量 単位/日 INR

評価日 主治医

必須 chk非手術_肥満

で 図2 静脈血栓塞栓症リスク評価表 非手術例 検
 討する：プロテイン S Lys196Glu、プロテイン C Lys193del、プロテイン C Val339Met (勝見、藤城)。

②高齢発症 VTE 患者に占める血栓素因の影響についての研究：

当院および近畿大学病院における新規 VTE(DVT, PE)発症患者の臨床情報を取得後患者さんに文書による同意を得た後、バイオバンクを利用し末梢血 5 ml を採取、凝固系採血スクリーニング、プロテイン S 比活性測定の後、適応症例についてはプロテイン S Lys196Glu、プロテイン C Lys193del、プロテイン C Val339Met 遺伝子異常の有無をダイレクトシーケンシング法で同定する (勝見、保田)。

③レセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)を用いた VTE(DVT,PE)の有病率推計：レセプト情報・特定健診等情報データベースを用いた全国 DVT,PE 患者数推計を行う。特定期間の NDB を用いて DVT,PE についてレセプト病名から患者を抽出し、DVT, PE の有病率、入院率を推計する (勝見、保田)。

静脈血栓塞栓症リスク評価表

ファイル(E) 編集(E) 挿入(I)

非手術症例	手術例・外傷例		
①はじめに、診療科別に術式別リスクを選択。	低リスク	中リスク	高リスク
一般外科、心臓血管外科、胸部外科、 口腔外科、形成外科、婦人科、泌尿器科、 眼科、耳鼻咽喉科、皮膚科 等	<input type="checkbox"/> 45分以内の手術 (内視鏡手術、血管カテーテル検査・治療を含む)	<input type="checkbox"/> その他の手術 (内視鏡手術、血管カテーテル検査・治療を含む)	
整形外科	<input type="checkbox"/> 上肢手術	<input type="checkbox"/> 脊椎手術 <input type="checkbox"/> 下肢手術 <input type="checkbox"/> 上肢手術 (眼身から採骨、下肢から神経・皮膚の採取を行う)	<input type="checkbox"/> 人工股関節置換術 <input type="checkbox"/> 人工股関節置換術 <input type="checkbox"/> 股関節骨折手術(大腿骨骨幹部を含む) <input type="checkbox"/> 骨盤骨切 <input type="checkbox"/> 下肢悪性腫瘍手術 <input type="checkbox"/> 骨盤骨切術
外傷		<input type="checkbox"/> 脊椎・骨髄損傷 <input type="checkbox"/> 大腿骨遠位部以下の単独外傷	<input type="checkbox"/> 重症外傷(多発外傷) <input type="checkbox"/> 重度熱傷 <input type="checkbox"/> 重度脊損
産科	<input type="checkbox"/> 経産分娩	<input type="checkbox"/> 帝王切開(35歳未満)	<input type="checkbox"/> 帝王切開(35歳以上)
脳神経外科	<input type="checkbox"/> 非開頭術	<input type="checkbox"/> 開頭術	

②患者が有する付加リスクを選択。

40歳未満 【対象】一般外科、心臓血管外科、胸部外科、口腔外科、形成外科、婦人科、泌尿器科、眼科、耳鼻咽喉科、皮膚科 等
【対象外】整形外科、外傷、産科 (マイナス2点)

肥満(BMI>25を目安) エストロゲン療法中 (各1点)

60歳以上 48時間以上の安静臥床 悪性疾患(脳腫瘍を含む) 癌化学療法の既往あり
 中心静脈カテーテル留置中(含大静脈) 重症感染症 うっ血性心不全・呼吸不全 高度の下肢静脈瘤 (各2点)

下肢麻痺 下肢のギプス包帯固定・牽引 (各3点)

静脈血栓塞栓症の既往 血栓症素因 【先天性】アンチトロンピン欠乏症、プロテインC欠乏症、プロテインS欠乏症 等
【後天性】抗リン脂質抗体症候群 等 (各9点)

手術日

合計 点

-2点 1段階下げる
-1~1点 そのまま
2~3点 1段階上げる
4~6点 2段階上げる
7点以上 3段階上げる

③各リスクレベル毎に①と②で評価したリスクレベルから、次の推奨方法を参考に予防方法を選択。

リスクなし (48時間以上の安静を必要としない非開頭症例を含む)

低リスク 早期離床および積極的な運動

中リスク 間欠的空気圧迫法または弾性ストッキング(これらの理学的予防法は併用可)

高リスク 抗凝固法あるいは間欠的空気圧迫法(弾性ストッキングとの併用可)

最高リスク 抗凝固法および間欠的空気圧迫法の併用(弾性ストッキングとの併用可)

決定予防法(複数選択可)

早期離床、積極的な運動 弾性ストッキング 弾性包帯 間欠的空気圧迫法

ヘルシン 皮下注 1回使用量 単位× 回/日 ワーファリン mg/日
持続静注 1回使用量 単位/日 INR

転帰(退院時記入)

評価日 主治医

確定 閉じる

図3 静脈血栓塞栓症リスク評価表 手術例・外傷例

2) 年度別計画

平成28年度

1) 主任研究者らは早急に当該研究を倫理・利益相反委員会の承認を得た上で効率よく電子カルテ上で静脈血栓塞栓症リスクを判定し、図1のアルゴリズムに従い無症候性静脈血栓塞栓症の診断を行う。「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(2009年改訂版)」に従い治療適応である患者については速やかに治療を開始する(勝見、藤城)。

2) 当院ならびに近畿大学病院において倫理・利益相反委員会の承認を受けた後新規VTE発症患者の臨床情報を取得後患者さんに文書による同意を得た後、バイオバンクを利用し末梢血5mlを採取、凝固系採血スクリーニング、プロテインS比活性測定の後、適応症例についてはプロテインS Lys196Glu、プロテインC Lys193del、プロテインC Val339Met

遺伝子異常の有無をダイレクトシーケンス法で同定する（勝見、保田）。

3) レセプト情報等の提供に関する事前説明会に出席、29年度中の有識者会議での申出書提出、申出審査開始を目標とする（勝見）。

平成29年度

1) 主任研究者らは引き続き症例集積を行うとともに、無症候性 DVT の有病率推計を行う。

2) DVT 発症症例があればバイオバンクを利用し、引き続き凝固系スクリーニング、プロテイン S 比活性検査後、適応症例には遺伝的血栓素因の同定を行う。

3) レセプト情報・特定健診等情報データベースからのデータ提供を受け、データ分析、処理を行い、DVT, PE の有病率を推計する（勝見）。

（倫理面への配慮）

被験者の人間の尊厳、人権の尊重その他の倫理的観点及び科学的観点から臨床研究に携わるすべての関係者が「ヘルシンキ宣言」、「臨床研究に関する倫理指針」「疫学研究に関する倫理指針」並びに「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守する。研究者は本研究を実施するに当たっては、厚生労働省による「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に規定する手続によって、本人又は家族より文書によるインフォームド・コンセントを取得の後研究を行う。

I.研究等の対象とする個人の人権擁護

患者さんのプライバシーを尊重し、結果については秘密を厳守し、研究の結果から得られるいかなる情報も研究の目的以外に使用されることはない。

研究結果は専門の学会あるいは科学雑誌に発表される場合があるが、その結果も被験者のプライバシーは守秘する。

II.研究等の対象となる者(本人又は家族)の理解と同意

研究の意義、目的を十分に説明し、書面による同意を得る。

III.研究等によって生じる個人への不利益並びに危険性

結果は研究以外の目的で用いられることはなく、連結可能匿名化され、個人が特定されるような情報が公開されることはない。また、研究参加に伴う被験者への身体的負担は十分に考慮される。本研究のために約 5ml の血液を通常の血液検査の際に余分に採取するが、それによる患者さんの不利益は殆どないものと予想される。発生した有害事象の治療は原則として通常の保険診療行うものとする。全ての臨床研究は国立研究開発法人国立長寿医療研究センター倫理・利益相反委員会へ申請し、承認を受けてから実施する。

C. 研究結果

①高齢者における VTE 発症頻度の推計 (図 1 の①) : レセプト情報データベースによる推計の前段階として、2010 年 8 月から 2016 年 10 月までの当院受診患者を対象に臨床検索システム D★D を使用して「深部静脈血栓症」「肺塞栓症」「慢性肺血栓塞栓症」の確定病名があり、抗凝固剤による治療を受けた患者を抽出した。男性 55,954 人、女性 62,139 人、合計 118,093 人のうち DVT または PTE と診断された症例は男性 125 人、女性 92 人、合計 217 人であった。平均発症年齢は男性 74.4 歳、女性 76.8 歳であり、加齢に伴い増加する傾向が認められ発症のピークは男性 70-79 歳、女性は 80-89 歳であった (図 2)。当センターにおける VTE の 1,000 人あたり有病率は 1.84 (男性 2.23、女性 1.48) であり諸外国の報告と大きく異なっていなかった(表 1)。VTE 発症患者の危険因子保有率を図 5 に示す。

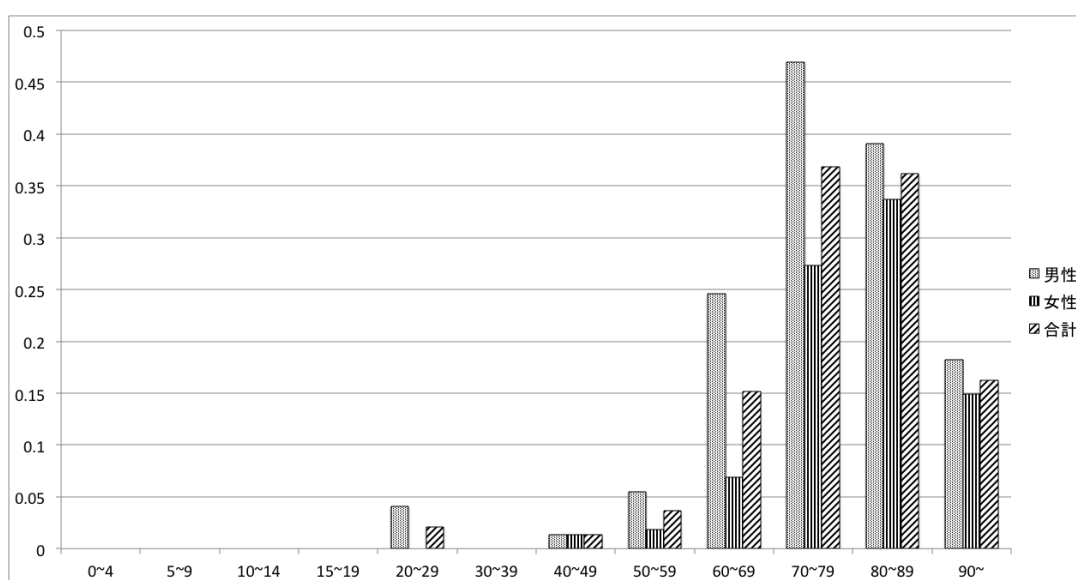


図 4 VTE の性別・年代別 1,000 人あたり有病率

	男性	女性	合計
母集団	55,954	62,139	118,093
VTE発症	125	92	217
1,000人あたり発症率	2.23	1.48	1.84

表 1 NCGG における VTE 有病率

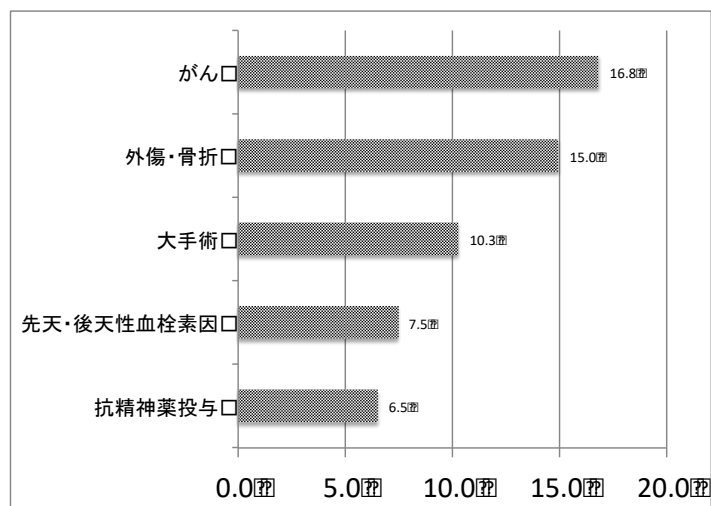


図 5 VTE 患者の危険因子保有率 (%)

②高齢発症 VTE 患者に占める血栓素因の影響についての研究 (図 1 の②)

分担研究者の保田の 2016 年 6 月までの所属先である近畿大学医学部付属病院において 2013 年 1 月 1 日から 2015 年 12 月 31 日の期間に下肢超音波検査を症例 5,530 例のうち DVT を認め、以後の検査で PTE を確認した症例は 73 例(1.3%)であった。その内訳は男性 34 例、女性 39 例であった。平均発症年齢は 65±14.8 歳であり、75 歳以上が 23 例 (31%)、75 歳未満が 50 例 (69%) であった。診断された DVT、PTE のうち症候性が 48%、無症候性が 52%とほぼ同程度であった。科別頻度としては内科系 41 例 (56.2%)、外科系 32 例 (43.8%) と内科系の方が多い傾向にあった。基礎疾患としては悪性腫瘍が 41%と最も多く、内科管理下での DVT, PTE が半数を超えることから VTE 発症を防止するためにリスクを持つ患者の内科系外来での注意深い観察が必要と考えられる。

D. 考察と結論

当センターにおける VTE の 1,000 人あたり有病率は 1.84 (男性 2.23、女性 1.48) であり諸外国の報告と大きく異なっていなかった(表 2)。また有病率は加齢に伴い増加する傾向を認めた。VTE 発症患者の危険因子保有率を図 5 に示す。現在コントロール群との比較検討中であるが、危険因子としてはがんが最多であった。上記症例の血栓素因遺伝子解析を現在施行中である。これらのデータを元にレセプト情報等の提供に関する申出書の提出準備中であり、今年度中の有識者会議での申出書提出を行う。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表 (主任研究者)

1) 西田徹也、今橋真弓、今橋伸彦、大橋春彦、勝見章、寺倉精太郎、村田誠、清井仁、直江知樹 後天性慢性赤芽球癆に対する ABO 血液型一致同胞間骨髄移植後も赤血球造血のみ遅延した一例 日本輸血細胞治療学会誌 日本輸血細胞治療学会誌 in press

論文発表 (分担研究者)

1. 2015 年 世界血栓症デー開催レポート 保田 知生
Thrombosis medicine 6(1), 88-90, 2016.
2. 産婦人科医が気づかなかった血栓症 - 深部静脈血栓症 (DVT) 以外 -
椎名昌美、保田知生など 心臓 48(7): 874-876, 2016.

2. 学会発表

1) 学会発表 (主任研究者)

なし

学会発表 (分担研究者)

1. 第 36 回日本静脈学会総会 2016 年 6 月 24 日ホテルナクアシティ弘前

着圧測定器の改良と丸編みと横編み製品の伸び硬度について 保田知生など

2. 第 36 回日本静脈学会総会 2016 年 6 月 24 日ホテルナクアシティ弘前

リンパ浮腫治療の保険適応の現状と複合的治療 保田 知生

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし