

令和 2 年 6 月 25 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10940

研究課題名(和文) 静脈血栓塞栓症に対する薬剤や電源器具を用いない最適な理学的予防法介入の確立と開発

研究課題名(英文) Establishment and development of optimal physical preventive intervention without drugs or power supply equipment for venous thromboembolism

研究代表者

高平 尚伸 (Takahira, Naonobu)

北里大学・医療衛生学部・教授

研究者番号：70236347

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：静脈血栓塞栓症は、エコノミークラス症候群等で脚光を浴びた社会的に注目度の高い予防可能な致命的疾患です。また人工関節置換手術などの外科領域全般における重大な合併症の一つでもあります。しかし、効果的な理学的予防法についてはエビデンスが乏しく、現状での理学的予防法では唯一有電源の携帯型間欠的空気圧迫装置を用いる方法しか推奨されていません。その中で、私たちは新たに無電源の「深部静脈血栓予防具」(本装置)を開発し、静脈血栓塞栓症に対する薬剤や電源器具を用いない最適な理学的予防法の確立を行いました。その結果、本装置を用いた本法は静脈血流停滞を改善させ、安全かつ有効な方法として期待できることがわかりました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究により、薬剤や電源器具の用意ができない被災地に加えて施設や病院などへ、エビデンスに基づいた新たな最良の理学的予防法による静脈血栓塞栓症の予防法を提供することが可能になります。さらに、費用対効果に優れた方法として臨床応用へと展開することが可能になります。

本法が臨床的に安全性かつ有効性が実証されれば、日本発で世界初の新たな装置の開発・実用化に繋がられ、わが国の産業経済の発展に大きく寄与できます。また、広く致命的肺血栓塞栓症予防への貢献が可能となり、医療安全管理上わが国に大きな利益が得られることが期待できます。

研究成果の概要(英文)：Venous thromboembolism is a preventable and fatal disease that has received much attention in society due to its attention in economy class syndrome. It is also one of the major complications in all surgical fields such as artificial joint replacement surgery. However, it has little evidence of effective physical prophylaxis, and current physical prophylaxis only recommends the use of portable, powered intermittent pneumatic devices. We have newly developed a non-powered "deep vein thrombosis preventive device" (this device) and established an optimal physical prevention method for venous thromboembolism without using drugs or power supply devices. As a result, it was found that this method using this device can improve venous blood flow stagnation and can be expected as a safe and effective method.

研究分野：静脈血栓塞栓症予防

キーワード：静脈血栓塞栓症 致命的肺血栓塞栓症 深部静脈血栓症 エコノミークラス症候群 人工関節置換術合併症 理学的予防法 静脈血流 費用対効果

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

1. 研究開始当初の背景

静脈血栓塞栓症(VTE)は、エコノミークラス症候群や中越沖地震等で脚光を浴びた社会的に注目度の高い予防可能な致死性の疾患である。また人工関節置換手術などの外科領域全般における重大な合併症の一つである。VTEは下肢の静脈内に生じた血栓(深部静脈血栓症:DVT)が遊離し、肺動脈を塞ぐ(肺血栓塞栓症:PTE)ことで死に至る連続的な病態である。国内外においてVTEの予防ガイドラインは散見される。しかし、理学的予防法による効果的な方法については科学的エビデンスが乏しい。外国のガイドラインは、理学的予防法では唯一携帯型間欠的空気圧迫装置を用いる方法しか推奨しておらず(10th American College of Chest Physicians Guidelines: ACCP2016)、外傷によるギプス固定者に薬物的予防法である抗凝固療法を用いることは費用対効果と出血リスクの観点から推奨していない(8th ACCP2008)。

研究代表者は、2004年に国内初のがわ国における骨折後のPTE発生状況を調査し(骨折2004)、さらに多施設前向き研究による調査も報告し(骨折2006)、エビデンスブックを発行してきた(骨折に伴う静脈血栓塞栓症エビデンスブック2010)。そのような中で、2011年に発生した東日本大震災を代表として全国の各地方で地震が群発している。そこで、VTE予防の薬剤(抗凝固薬など)や有電源器具の用意がない被災地も含めた施設や病院での新たな予防法の提案は現状における喫緊の課題であると考えられ、本研究への着想に至った。

これまで、研究代表者はVTEに対する様々な理学的予防法についての研究を進めており、足関節自動運動の意義を検討し(東日本震災外誌2013)、骨折に伴うVTEの理学療法による予防についても報告した(日整会誌2013)。また「病院全体の整形外科患者における個々のリスクレベルに応じた自動意思決定システムによる予防実施表」を全国に先駆けて考案し(臨床整形外科2010、VTEジャーナル2012、関節外科2013)、VTE予防のための抗凝固薬使用による出血回避法である「抗凝固薬のSwitch法」(日本人工関節学会雑誌2014)も考案し報告した。その中で、2016年度までの基盤研究Cの研究成果から、理学的予防法として新たに開発した「抵抗を加えた足関節自動運動」(SICOT2015)と「深呼吸併用法」(SICOT2014)の有効性を示し、さらに国内外の追随を許すことなく確実かつ有効的に静脈血流を促進させる新たな理学的予防法に着眼し、無電源の「深部静脈血栓予防具」(特開2016-165365)の特許出願を行った。

2. 研究の目的

上記背景からの現状の課題として、薬剤や器具を用いない理学的予防法による効果的な方法については科学的エビデンスが乏しく、高リスクに対して国内外のガイドラインでは有電源の携帯型間欠的空気圧迫装置を用いる方法しか推奨されていない。本研究では、これまで研究代表者らが行ってきた深部静脈血流をより促進させる理学的予防法として開発し報告してきた「抵抗を加えた等張性足関節自動運動」や「深呼吸併用法」を基盤とし、さらに新たに発明した足関節自動運動による無電源の間欠的空気圧迫具である「深部静脈血栓症(DVT)予防具」(本装置:発明者:高平尚伸,2018.3.2.特許第6296616号)を用いて、VTE発生問題を解決するための薬剤不要、無電源の最適な理学的予防法を開発し、臨床応用へと発展させるための研究基盤を確立することが目的である。

3. 研究の方法

- 1) まず、各種の抵抗を加えた足関節等張性自動運動による下肢深部静脈血流速度および血流量への影響について超音波画像診断装置を用いて、抵抗強度依存的な変化について検証した。
- 2) ベースラインを安静時として、本装置の使用時と非使用時での比較検討を行った。
- 3) 新たにバージョンアップした本装置での足関節自動運動と、IPCD(間欠的空気圧迫装置)を用いて、2016年度の課題を解決するべく、初期圧と足関節運動時の圧迫圧との差、圧迫位置の検証を行った。
- 4) 各部位での本装置装着下で立位荷重移動運動中の平均PVを検討した。

4. 研究成果

1) 各種の抵抗を加えた足関節等張性自動運動による下肢深部静脈血流速度および血流量への影響について超音波画像診断装置を用いて、抵抗強度依存的な変化についてはすでに報告した(Effect of resistance of the exercise band on the peak femoral vein velocity during active ankle flexion. Phlebology, 2020 Apr;35(3):176-183.doi: 10.1177/0268355519865164.)。

2) 研究業務委託企業により本装置を製作し、本装置の安全性ならびに装置使用時の足関節運動が下肢深部静脈血流に与える有効性を検証した。対象は健康若年者男性のみ20名であった。血行動態として、右浅大腿静脈の最大静脈血流速度(PV)、血流量(FV)、血管横断面積、本装置の下腿にかかる圧迫圧を測定した。その結果、各条件での右浅大腿静脈のPVは安静時より全ての測定条件で有意に増加した。本装置装着下での足関節運動時のPVは足関節運動単独時のPVと比べ有意差を認

めなかった。これは、弾性ストッキングの使用によってかかる下腿への圧迫圧は通常 20～30mmHg であるが、本測定は足関節運動を行う前の初期圧を 20mmHg で統一したことが理由であると考えた。そのため、本装置装着による足関節運動時の圧迫圧を、今後調整する必要があることがわかった。

3) 次に、バージョンアップした本装置装着下での足関節自動運動、IPCD を用いて、2)の課題を解決するべく、初期圧と足関節運動時の圧迫圧との差、圧迫位置の検証を行った。対象者には血流の統制期間として 10 分間以上の安静時間を設けたのち、ベースライン(BL)として安静時の血流測定を行った。次に、1 回目の動作課題を実施し、動作直後の血流測定を行った。測定後、同じ姿勢にて安静時間を設け、血流が BL まで回復したことを確認し、再び同じ設定条件にて 2 回目の動作課題を実施し、動作直後の血流測定を行った。血流が BL まで回復したことを確認した後、設定条件を変えた動作課題を行い、血流測定を実施した。全ての PV は 2 回の動作課題直後の平均値とした。なお、IPCD は最新版の ACCP ガイドラインで理学的予防法として唯一推奨されている有電源の携帯型間欠的空気圧迫装置:Active Care (Zimmer-Biomet 社)を用い、同様の測定を行った。このデータをコントロールとして比較することで非劣性試験を行った。これにより本研究の妥当性を担保させた。その結果、下腿の各装着部位での圧迫圧の検討では、下腿の各装着部位での平均圧迫圧の結果から、圧迫部位と運動条件による圧迫圧への交互作用が認められた($F=9.757, p=0.001$)。そして、本装置を用いた足関節運動時の下腿にかかった圧迫圧の結果で、初期圧を本装置の足底部を踏む前の下腿にかかる圧迫圧を 15mmHg に設定し、最終圧を足底部で踏んでいる際の下腿にかかる圧と定義した。その結果、初期圧と最終圧の差は 15.3mmHg であった。さらに、圧迫位置の検証では、いずれの運動条件においても筋腱移行部またはアキレス腱部は最大下腿周径部でより有意に高値を示した(それぞれ $p=0.003, p<0.001$)。

4) 全ての圧迫部位において圧迫圧は静止立位時より 100%荷重時に有意に高値を示した(全て $p<0.001$)。各部位装着下で荷重移動運動中の平均 PV では、圧迫部位と運動条件により PV への交互作用が認められた($F=8.887, p<0.001$)。しかし、全ての圧迫部位での静止立位保持 5 分後の PV 間には有意差は認められなかった。立位荷重移動運動中の PV は筋腱移行部で非装着または最大下腿周径部より有意に高値を示した(それぞれ $p=0.001, p=0.046$)。さらに、IPCD 装着下での足関節運動時の PV は、その他の条件の PV と比べ有意に増加した($P<0.001$)。本装置装着下での足関節運動時の PV は足関節運動単独時の PV より有意に増加した($P<0.01$)。

このことから、本装置使用時の PV は足関節運動単独時の PV に比べ 1.3 倍有意に高値を示した。しかし、IPCD と足関節運動併用条件の PV の結果には届かず、本装置使用時の PV は IPCD に足関節運動を加えた時よりも有意に低値を示した。したがって、当初最低限の目標であった本装置使用時の PV が足関節運動単独時の PV より有意に増加させることを達成したことには至った。

一方、他の生理的な静脈還流のメカニズム(筋・呼吸ポンプ、姿勢など)を効果的に組み合わせた最適な VTE 予防法を構築するために、適正な回数・時間・効果の持続時間を検討することまでには至らず、次年度以降の検討課題とした。

以上から無電源の深部静脈予防装置を用いた本法は静脈血流停滞を改善させ、安全かつ有効な方法として期待できる。

今回の仮説が検証され、新たな VTE に対する理学的予防法が確立されれば、被災地も含めた薬剤や電源器具の用意ができない施設や病院へ最良の VTE 予防法を提供するエビデンスを構築でき、臨床応用へと展開することが可能になる。

今後の方針は、第一には DVT の発症が高リスクな患者(人工関節置換術後など)を対象に本装置験機を患者に使用させて DVT の発症率を調査することである。その場合、元々 DVT 予防を行っていない患者に本装置の使用は倫理的に問題となるリスクがあり、DVT 予防として薬剤や GCS を用いている患者を対象とするのが安全であると考え、病院の倫理委員会への申請も事前に行なう必要があり、承認を得てから開始する。第二には、エコノミークラス症候群予防への切り口として行なう。ロコモティブシンドロームにより日々の活動量が低下している方はエコノミークラス症候群を発症する可能性が考えられるため、本装置を用いた機械的刺激による DVT 予防が必要であると考えている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tsuda K, Takahira N, Sakamoto M, Shinkai A, Kaji K, Kitagawa J	4. 巻 2
2. 論文標題 Intense Triceps Surae Contraction Increases Lower Extremity Venous Blood Flow	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Progress in Rehabilitation Medicine	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2490/prm.20170009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakanishi K, Takahira N, Sakamoto M, Yamaoka-Tojo M, Katagiri M, Kitagawa J	4. 巻 162
2. 論文標題 Effects of forced deep breathing on blood flow velocity in the femoral vein: Developing a new physical prophylaxis for deep vein thrombosis in patients with plaster cast immobilization of the lower limb	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Thromb Res.	6. 最初と最後の頁 53-59
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.thromres.2017.12.013.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tsuda K, Takahira N, Ejiri M, Sakai K, Sakamoto M, Akamine A	4. 巻 35(3)
2. 論文標題 Effect of resistance of the exercise band on the peak femoral vein velocity during active ankle flexion	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Phlebology	6. 最初と最後の頁 176-183
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/0268355519865164	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakai K, Takahira N, Matsuo A, Tsuda K, Akamine A	4. 巻 1(2)
2. 論文標題 Prophylaxis of deep vein thrombosis associated with leg cast immobilization using contrast bath treatment to regulate lower extremity venous flow: A pilot study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Phys Med Rehabil	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.36879/JPMR.20.000006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Y, Takahira N, Shibuya M, Uchiyama K, Fukushima K, Iwase D, Kawamura T, Miyagi M, Higashiyama R, Moriya M, Sakai K, Tsuda K, Sakamoto M, Akamine A, Takaso M	4. 巻 28(1)
2. 論文標題 A portable pneumatic compression device to prevent venous thromboembolism in orthopedic patients with the highest risks of both venous thrombosis and bleeding: A case series study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Orthop Surg (Hong Kong)	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2309499020905711	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計27件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 高橋佳暉, 高平尚伸, 内山勝文, 福島健介, 岩瀬大, 河村直, 宮城正行, 東山礼治, 森谷光俊, 坂井健太, 津田晃司
2. 発表標題 静脈血栓および出血性有害事象の高リスク患者における携帯型間欠的空気圧迫装置使用時の静脈血栓塞栓症の発生・発症率および安全性の検討
3. 学会等名 第38回日本静脈学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坂井健太, 高平尚伸, 津田晃司
2. 発表標題 足関節運動連動式下腿圧迫装置の開発と効果検証
3. 学会等名 第38回日本静脈学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takahashi Y, Takahira N, Shibuya M, Uchiyama K, Fukushima K, Iwase D, Miyagi M, Higashiyama R, Moriya M, Sakai K, Tsuda K, Sakamoto M
2. 発表標題 The incidence of venous thromboembolism associated with a portable intermittent pneumatic compression device-based preventive measure, and the safety and effectiveness of the device in patients with high risks of thrombosis and hemorrhage
3. 学会等名 39th SICOT Orthopaedic World Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Sakai K, Takahira N, Matsuo A, Tsuda K
2. 発表標題 Effect of contrast bath on lower extremity venous flow for prophylaxis of deep vein thrombosis associated with leg cast immobilization
3. 学会等名 39th SICOT Orthopaedic World Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tsuda K, Takahira N, Sakai K, Takahashi Y
2. 発表標題 Effect of exercise bands on lower extremity venous flow during active ankle exercise for prophylaxis of deep vein thrombosis
3. 学会等名 39th SICOT Orthopaedic World Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋佳暉, 高平尚伸, 内山勝文, 福島健介, 河村直, 宮城正行, 森谷光俊, 澁谷真香, 坂井健太, 津田晃司
2. 発表標題 静脈血栓リスクと出血リスクが共に高い患者における携帯型間欠的空気圧迫装置使用時の有効性および安全性の検討
3. 学会等名 第45回日本股関節学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坂井健太, 高平尚伸, 津田晃司, 赤嶺聡彦
2. 発表標題 深部静脈血栓症予防に対する足関節運動に連動して下腿を空気圧迫する装置の開発と下肢深部静脈血流に及ぼす影響
3. 学会等名 第45回日本股関節学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坂井健太, 高平尚伸, 津田晃司, 赤嶺聡彦
2. 発表標題 深部静脈血栓症予防のための大腿静脈血流に対する足関節自動運動中の間欠的空気圧迫の効果
3. 学会等名 第45回日本股関節学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 津田晃司, 高平尚伸, 坂井健太, 高橋佳暉
2. 発表標題 運動用ゴムバンドが深部静脈血栓症予防のための足関節自動運動中の下肢静脈血流に及ぼす影響
3. 学会等名 第45回日本股関節学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高平尚伸
2. 発表標題 患者のリスクレベルに応じたVTEの予防対策
3. 学会等名 第2回南大阪整形外科冬季セミナー（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高平尚伸
2. 発表標題 個々の整形外科患者のリスクレベルに応じたVTEの予防対策
3. 学会等名 整形外科医のためのVTEセミナー（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高平尚伸
2. 発表標題 VTE 予防策としての理学的予防法
3. 学会等名 第44回関西股関節研究会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 須藤春奈, 津田晃司, 高平尚伸
2. 発表標題 全身振動による筋柔軟性の向上が足関節自動運動時の下肢静脈最大血流速度に与える影響の検証
3. 学会等名 第36回関東甲信越ブロック理学療法士学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 坂井健太, 津田晃司, 坂本美喜, 須藤春奈, 高平尚伸
2. 発表標題 間欠の下肢圧迫は足関節自動運動時の下肢静脈最大血流速度をより増加させる
3. 学会等名 第36回関東甲信越ブロック理学療法士学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高平尚伸, 福島健介, 内山勝文, 山本豪明, 森谷光俊, 峯岸洋次郎, 相川淳, 東山礼治, 岩瀬大, 南谷淳, 河村直, 高相晶士
2. 発表標題 人工関節周術期DVT/VTEに関する考え方, 主に術後スイッチング薬物療法に関して
3. 学会等名 第47回人工関節学会 シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高平尚伸, 内山勝文, 福島健介, 森谷光俊, 峯岸洋次郎, 河村直, 松浦晃正, 峰原宏昌, 高相晶士
2. 発表標題 静脈血栓塞栓症のマネジメントの基本, チームで行う個々の患者のリスクレベルに応じたVTE予防
3. 学会等名 第44回日本股関節学会 シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tsuda K, Takahira N, Sudo H, Sakai K, Sakamoto M
2. 発表標題 Effects of whole-body vibration on the flexibility of the triceps surae and peak venous velocity during active ankle exercise
3. 学会等名 38th SICOT Orthopaedic World Congress (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tsuda K, Takahira N, Sakai K, Takahashi Y
2. 発表標題 High leg venous flow enhancement through a heavy resistance active ankle exercise for deep vein thrombosis prophylaxis
3. 学会等名 40th SICOT Orthopaedic World Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matsumoto M, Fukushima K, Minato Y, Koyama T, Ohashi Y, Uchiyama K, Takahira N, Takaso M
2. 発表標題 The Incidence Of Deep Vein Thrombosis (DVT) During Hip Arthroscopic Surgery Was Comparable To The Incidence Of Total Hip Arthroplasty.
3. 学会等名 20th EFORT Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 赤嶺 聡彦, 高平 尚伸, 石山 悠香, 富澤 淳, 津田 晃司, 坂井 健太, 高橋 佳暉, 黒岩 政之, 厚田 幸一郎
2. 発表標題 エノキサバリン投与患者における静脈血栓塞栓予防実施票を用いた血栓発生リスクスコアのカットオフ値の算出
3. 学会等名 日本薬学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tozaki K, Takahira N, Sakurai D, Sakai R
2. 発表標題 Examination of the resultant force that the posture accompanied by Japanese hip joint deep flexion gives to the femoral head
3. 学会等名 40th SICOT Orthopaedic World Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高平尚伸
2. 発表標題 整形外科手術後における最新のVTEの予防と医療安全対策
3. 学会等名 VTE予防セミナー(恵庭市)(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高平尚伸
2. 発表標題 整形外科周術期における静脈血栓塞栓症の予防対策—最新の理学的予防法を中心に—
3. 学会等名 第38回日本静脈学会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高平尚伸
2. 発表標題 個々の整形外科患者のリスクレベルに応じたVTEの予防と医療安全
3. 学会等名 第26回相模原骨粗鬆症研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高平尚伸
2. 発表標題 THA 術後静脈血栓症対策
3. 学会等名 第91回日本整形外科学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高平尚伸
2. 発表標題 周術期から外来診療まで役立つVTEの予防と医療安全対策
3. 学会等名 第26回ひむか骨関節・脊椎脊髄疾患セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高平尚伸
2. 発表標題 股関節手術周術期のVTE予防と医療安全対策
3. 学会等名 第82回東京股関節研究会（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	坂本 美喜 (Sakamoto Miki) (40365177)	北里大学・医療衛生学部・講師 (32607)	