

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 6月11日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591666

研究課題名（和文） 凝固線溶マーカーと抗 Xa 活性モニタリングによる術後静脈血栓症の選択的予防の確立

研究課題名（英文） Selective pharmacological prophylaxis based on individual risk assessment using coagulation and fibrinolysis markers following total hip arthroplasty

研究代表者

稲葉 裕（INABA YUTAKA）

横浜市立大学・附属病院・准教授

研究者番号：40336574

研究成果の概要（和文）：

人工股関節全置換術（THA）の術後に静脈血栓塞栓症（VTE）が発生した患者では、術後1日目の可溶性フィブリン（SF）またはプラスミノゲンアクチベーターインヒビター（PAI-1）の値が高かった。そして術後1日目のSFとPAI-1値を用いたVTE発生リスクが高い患者のスクリーニングは、特異度は65%で感度は100%であった。このVTEスクリーニングにより約半数のTHA患者は低リスク群に判別され、高リスク患者に対しては術後の薬物的予防法が有用であり、低リスク患者に対しては抗凝固薬の投与は必要なかった。

研究成果の概要（英文）：

The measurement of soluble fibrin (SF) and plasminogen-activator inhibitor (PAI-1) on the day after surgery was helpful to see individual risk for postoperative venous thromboembolism (VTE) in patients undergoing total hip Arthroplasty. According to this evaluation, a half of patients might not need to administer anticoagulant agents following surgery. It could be one of the criteria whether the patients need postoperative pharmacoprophylaxis or not.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
2012年度	200,000	60,000	260,000
年度			
年度			
総計	2,100,000	630,000	2,730,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・整形外科

キーワード：術後静脈血栓症、予防

## 1. 研究開始当初の背景

静脈血栓塞栓症（VTE）は外科手術後の発生が少なくないことが判明し、術後VTEは社会的問題としても取り上げられるようになった。2004年2月には本邦で初めての肺血栓塞栓症（PE）/深部静脈血栓症（DVT）予防ガイド

ラインが発表され、また同年4月の診療報酬改訂ではPE予防管理料が新設された。外科手術の中でも、特にVTEの発生頻度が高いとされる下肢整形外科手術においては、2007年6月からはXa阻害薬であるフォンダパリヌクスがVTE予防に適応となり、2008年4月からは低分子量ヘパリンであるエノキサパ

リンが人工股関節置換術 (THA)、人工膝関節置換術 (TKA)、股関節骨折手術 (HFS) に適応となって、整形外科領域における術後 VTE 予防は新しい展開を迎えた。整形外科領域で術後 VTE の危険性が高い手術である THA、TKA、HFS は、ACCP (American College of Chest Physicians) や本邦のガイドライン (GL) では高リスクに分類される。これらの手術に対する予防法としては、ACCP ではフォンダパリヌクス、低分子量ヘパリン、用量調節ワルファリンが最も推奨され、本邦では間欠的空気圧迫法あるいはフォンダパリヌクスやエノキサパリンなどを用いた抗凝固療法が推奨される。しかし Xa 阻害薬や低分子量ヘパリンを用いた薬物的予防法が実施されるにつれて、その有効性とともに出血などの有害事象も報告され、VTE のリスクともに出血リスクを考慮した予防法の必要性が認識されている。すなわち術後 VTE 発生の危険性が高い症例の早期スクリーニングができれば、これらの症例に対してのみ選択的にフォンダパリヌクスなどの抗凝固薬を用いた予防法を行うことが望ましいと考えられるが、現在、術後 VTE を早期より診断する有効な方法がなく、またフォンダパリヌクスなどの抗凝固薬の血中濃度のモニタリングが不可能であるため、術後患者に一律に投与するのが現状となっている。

現在までに術後 VTE の診断として有用性が報告された血液凝固マーカーは D ダイマーがあるが、術後 3 日目や 7 日目で有意差を認める報告が多く、またカットオフ値もばらつきが大きい。本研究責任者である稲葉らは、術後 VTE 発生群では D ダイマー値が非発生群と比較して術後 3、7 日目で有意に高い ( $p < 0.05$ ) とともに、可溶性フィブリン値 (SF) ( $p < 0.05$ )、トロンビン・アンチトロンビン III 複合体値 (TAT) ( $p < 0.05$ )、プラスミノゲンアクチベーターインヒビター (PAI-1) ( $p < 0.01$ ) が VTE 発生群の術後 1 日目で有意に高いことを報告した。この結果を用いて術後 1 日目で VTE 発生群をスクリーニングできれば、抗凝固薬を用いた薬物的予防法を早期より選択的に開始することが可能である。また術後 1 日目の PAI-1 と SF の両者の値を用いた判別分析を行うと感度が 92% と高く、スクリーニングに適した結果が得られたことより、複数の凝固線溶マーカーを組み合わせることは早期スクリーニングに有用であることが示唆された。

本研究ではこれらの結果を発展させて、凝固線溶マーカーを用いた VTE 発生の早期診断に基づき、術後 VTE 発生のリスクが高い症例にのみ抗凝固薬を用いた薬物的予防を行う選択的 VTE 予防法を確立することを目的とした。

## 2. 研究の目的

### (1) 早期診断を行うための血液凝固線溶マーカーの最適な組み合わせとカットオフ値の設定

現在、早期診断として信頼できる単独の血液凝固線溶マーカーはない。より正確な早期診断のためには凝固線溶カスケードの異なる部位を反映する複数のマーカーを使用した方が良い可能性があり、現在までのわれわれの研究結果でも複数のマーカーを用いる有用性が示されているため、本研究では最適なマーカーの組み合わせとカットオフ値について設定することを目的とする。

### (2) 抗 Xa 活性測定による Xa 阻害薬の至適血中濃度の設定

本研究では、近年開発された新しい試薬を用いて Xa 活性の計測を行い、Xa 阻害薬の予防効果と有害事象を考慮した至適血中濃度を設定することを目標とする。

### (3) 複数の凝固線溶マーカーを用いた選択的予防法の検証

研究(1)の結果より得られた凝固線溶マーカーの組み合わせとカットオフ値を用いて選択的な VTE 予防法を行い、その有用性を検討する。

## 3. 研究の方法

(1) 対象は 2007 年から 2010 年までに当施設で初回 THA を施行した 186 例であり、平均年齢は  $63 \pm 12$  歳であった。再置換例や体重が 40 kg 未満の患者は対象外とした。また推算糸球体濾過量 (eGFR) が  $30 \text{ ml/min/1.73m}^2$  未満の高度腎機能障害例も対象から除外した。本研究においては術前の eGFR 値が 90 以上の腎機能正常例が 34 例、60-89 の軽度腎機能障害例が 45 例、30-59 の中等度腎機能障害例が 6 例であった。麻酔は全身麻酔を施行し、大腿神経ブロックや鎮痛薬静脈内持続投与による疼痛管理を併用した。手術は側臥位で行い、コンピューターナビゲーションシステムを使用した最小侵襲 THA を施行した。アプローチは前側方アプローチを使用し、全例に対してセメントレス人工股関節を用いた。術後は翌日より全荷重による歩行訓練を開始し、早期離床を図った。

本研究では、術後の VTE 予防法として、2007 年から 2008 年 6 月に施行した THA 患者 69 例に対しては間欠的空気圧迫法 (Intermittent pneumatic compression : IPC) を用いた理学的予防法を単独で施行し、抗凝固療法は併用し

なかった (IPC 群)。一方 2008 年 7 月から 2010 年までに施行した THA 患者 117 例に対しては IPC に加え、FPX による抗凝固療法を併用し、FPX 2.5mg を術翌日から 14 日間投与した (FPX 群)。ただし投与期間中に出血などの有害事象が発生した場合にはただちに投与を中止した。

VTE の診断は術前の下肢静脈エコーと、術後 7 日目の造影 multi-detector row computed tomography (MDCT) により行った。造影 MDCT は、PE と DVT を同時に検出する目的で施行したが、術後 7 日目の造影 MDCT にて DVT が疑われた場合には、下肢静脈エコーも追加した。IPC 群で術後 7 日目の造影 MDCT で VTE が発見された場合には、ワルファリン投与を開始した。

血液凝固線溶系マーカーは、D ダイマー、可溶性フィブリン (SF)、トロンビン・アンチトロンビン III 複合体 (TAT)、プラスミノゲンアクチベーター阻害蛋白

(PAI-1) について計測を行った。末梢血液は術前および術後 1、3、7、14 日目の FPX 投与前に採取し、D ダイマーはラテックス近赤外免疫比濁法 (試薬: LPIA-ACE D-dimer、三菱化学メディエンス) により測定した (正常値: 0.7 $\mu$ g/ml 未満)。SF はモノクローナル抗体 (IF-43) を用いたラテックス免疫比濁法 (試薬: イアトロ SF II、三菱化学メディエンス) により測定し (正常値: 7 $\mu$ g/ml 未満)、PAI-1 はラテックス凝集法 (試薬: LPIA-tPAI test、三菱化学メディエンス) により測定し、50ng/ml 未満を正常とした。TAT は EIA 法 (試薬: Enzygnost TATmicro、シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社) により測定し、正常範囲は 3.0ng/ml 未満とした。

- (2) 前述の対象の FPX 群 117 例のうち 85 例に対しては、抗 Xa 活性を測定し、FPX の血中モニタリングを施行した。抗 Xa 活性測定には FPX にキャリブレーションされた Rotachrom Heparin<sup>®</sup> (ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社) を用いた。患者の性別、年齢、BMI、腎機能などの背景と伴に術後 VTE 発生や出血性有害事象の有無で FPX の血中濃度に違いがあるかについて検討した。
- (3) 対象は 2011 年から 2013 年まで当施設で施行した初回 THA 116 例で、全例に対して術後 1 日目の SF と PAI-1 の値を用いて選択的な VTE 予防を行った。術後 1 日目の SF が 19.8 $\mu$ g/ml 以上または PAI-1 が 53.5ng/ml 以上であれば「高リスク」と判定し、SF と PAI-1 の両者が前述のカットオフ値よりも低値であれば「低リスク」と判定した。

SF と PAI-1 の結果から高リスクと判断された場合には VTE 予防としてフォンダパリヌクス (FPX) 2.5 mg を術後 1 日目より 10 日間投与した。一方、低リスクと判断された症例に対しては IPC のみを施行した。全例に対して術後 7 日目で 64 列造影 MDCT を施行し、VTE の有無を確認し、選択的な術後 VTE 予防法の有用性について検討した。

#### 4. 研究成果

- (1) 術後 VTE は IPC 群で 17 例 (24.6%) に認め、DVT のみが 12 例、PE のみが 2 例、両者の合併が 3 例であった。また FPX 群では 8 例 (6.8%) に認め、DVT のみが 3 例、PE のみが 5 例で、両者の合併はなかった。FPX 群における VTE 発生頻度は IPC 群と比較して有意に低かった ( $p < 0.01$ )。また、両群で認めた術後 VTE は全例が無症候性であり、その後の経過観察により VTE の再発例や症候性 VTE への進展例は無かった。IPC 群のうち術後に VTE が発生した群では、術翌日の SF、PAI-1 および TAT 値が VTE 非発生群と比較して有意に高かった ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ , 図 1)。

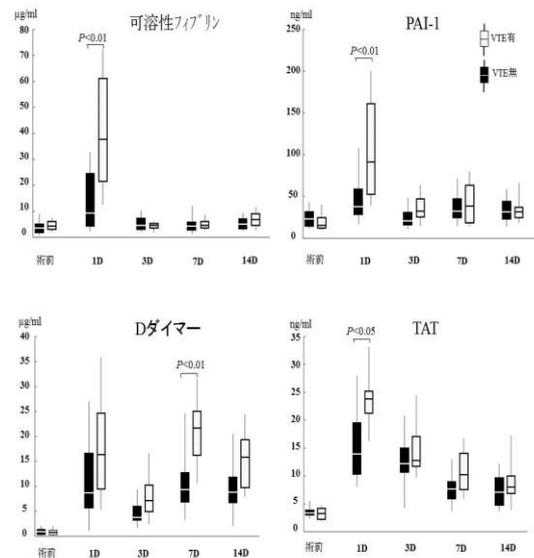


図1 IPC群における血液凝固線溶系マーカーの推移

術後 1 日目における SF の中央値は VTE 発生群で 38.2 $\mu$ g/ml、VTE 非発生群で 9.9 $\mu$ g/ml であった。ROC 解析によりカットオフ値を設定すると 19.8 $\mu$ g/ml となり、その感度は 88.2%、特異度は 62.1% であった。PAI-1 においては術後 1 日目の中央値は VTE 発生群で 93.0ng/ml、非発生群で 39.5ng/ml であった。カットオフ値は 53.5ng/ml と設定され、その感度は

78.3%、特異度は 72.4%であった。TAT においては術後 1 日目の中央値は VTE 発生群が 24.2 $\mu\text{g/ml}$ 、VTE 非発生群で 14.0 $\mu\text{g/ml}$  であった。カットオフ値は 18.2 $\mu\text{g/ml}$  で、感度および特異度はそれぞれ 85%、65%であった。D ダイマーは VTE 発生群において術後 7 日目で有意に高値を示したが ( $p < 0.01$ )、術後 1、3、14 日目では統計学的有意差は認めなかった。IPC 群および FPX 群において、VTE 発生群と非発生群の間で性別、年齢、BMI、原疾患などの因子に有意差は認めなかった。VTE 発生群で術翌日に高値を示した SF、PAI-1、TAT のうち 2 つを選択し、術後早期における VTE スクリーニングが可能であるか検討した。感度および特異度が比較的高く、互いに相関関係の無かった SF と PAI-1 が選択された。「術翌日の SF または PAI-1 値がそれぞれのカットオフ値より高値であれば陽性」、「低値であれば陰性」と定義すると、得られた感度は 100%、特異度は 67.0%であった。この基準を FPX 群にも当てはめると、117 例中 68 例が陽性、49 例が陰性となり、VTE を認めた 8 例中 7 例は陽性群に、1 例は陰性群に含まれた (図 2)。

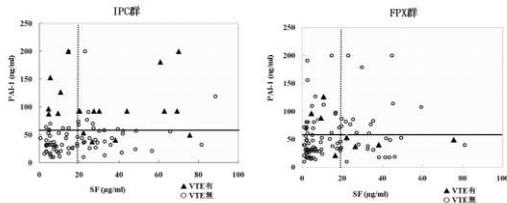


図2 術後1日目のSF (カットオフ値19.8 $\mu\text{g/ml}$ ,点線)とPAI-1 (カットオフ値53.5 $\text{ng/ml}$ ,実線)を用いたVTEスクリーニング

- (2) 抗 Xa 活性による FPX の血中濃度測定では、その中央値 (95%信頼区間) は術後 1、3、7、14 日目でそれぞれ 0.00 (0.00-0.01)  $\mu\text{g/ml}$ 、0.13 (0.11-0.14)  $\mu\text{g/ml}$ 、0.19 (0.17-0.20)  $\mu\text{g/ml}$ 、0.24 (0.22-0.25)  $\mu\text{g/ml}$  であり、経時的に FPX 濃度が高くなった ( $p < 0.001$ 、図 3)。

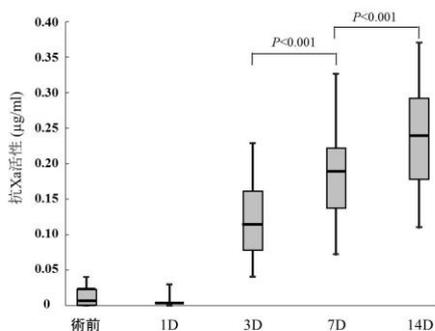


図3 FPX投与中の抗Xa活性値の推移

FPX の血中濃度の推移を腎機能障害の有無で比較すると、腎機能障害例では術後 3、7、14 日目において抗 Xa 活性値が有意に高かった (図 4)。

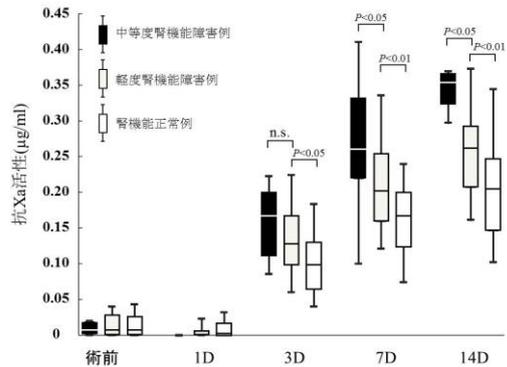


図4 腎機能障害別の抗Xa活性値の推移

患者背景では腎機能障害例の年齢が有意に高かったが ( $p < 0.01$ )、体重などのその他の因子では群間で有意差は認めなかった。また VTE 発生の有無で比較した抗 Xa 活性値では有意差は認めなかった (図 5)。

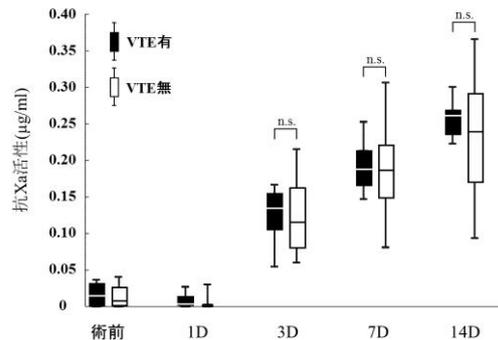


図5 VTE有無による抗Xa活性値の違い

本研究で FPX の血中濃度測定を施行した 85 例では、FPX 投与中の major bleeding が 2 例 (3.1%) に発生した。しかしこれら major bleeding 例の抗 Xa 活性値は全体の中央値を超える値ではなかった。またこの 2 例においては FPX 投与を途中で中止したが、中止後の FPX 濃度は速やかに低下し、遷延化することはなかった。

- (3) 選択的 VTE 予防法を施行した初回 THA 患者 116 例のうち、術後 1 日目の SF と PAI-1 値によるスクリーニングの結果から高リスク群と判別された症例は 60 例 (52%) で、低リスク群と判別された症例が 56 例 (48%) であった。対象患者全体における術後 VTE 発生率は 6 例 (5%) であり、

高リスク群では5例(8%)、低リスク群では1例(2%)であった(図6)。一方、出血事象の発生率は高リスク群で3例(5%)、低リスク群で1例(2%)であり、高リスクで出血事象が発生した症例ではすべてFPXを中止した。両群間における患者背景やVTE発生率、出血事象の発生率に統計学的有意差は認めなかった。

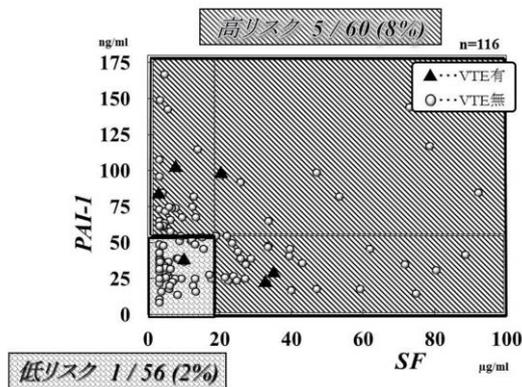


図6 リスク別VTE発生率

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計5件)

- ① Yukizawa Y, Inaba Y, Watanabe S, Yajima S, Kobayashi N, Ishida T, Iwamoto N, Choe H, Nakamura M, Saito T: Plasma Accumulation of Fondaparinux 2.5mg in Patients Following Total Hip Arthroplasty. *J Thromb Thrombolysis* 2012; 34(4): 526-532. (査読有)
- ② Yukizawa Y, Inaba Y, Watanabe S, Yajima S, Kobayashi N, Ishida T, Iwamoto N, Choe H, Saito T: Association between venous thromboembolism and plasma levels of soluble fibrin and plasminogen-activator inhibitor 1 in 170 patients undergoing total hip arthroplasty. *Acta Orthopaedica* 2012; 83(1): 14-21. (査読有)
- ③ 稲葉 裕, 雪澤洋平, 齋藤知行: 特集: 臨床現場に必要な運動器画像診断. 深部静脈血栓の画像診断. *MB Med Reha* 2012; 149: 55-62. (査読無)
- ④ 雪澤洋平, 稲葉 裕, 小林直実, 石田 崇, 岩本直之, 崔 賢民, 藤巻 洋, 池 裕之, 手塚太郎, 平田康英, 齋藤知行: 可溶性フィブリンとプラスミノゲン活性化酵素阻害蛋白による静脈血栓塞栓

症の早期診断. *日本人工関節学会誌* 2010; 40: 458-459. (査読有)

- ⑤ 雪澤洋平, 稲葉 裕, 小林直実, 石田 崇, 岩本直之, 崔 賢民, 藤巻 洋, 池 裕之, 手塚太郎, 平田康英, 齋藤知行: 人工股関節全置換術後のフォンダパリヌクス血中濃度が示すVTE予防効果と副作用. *日本人工関節学会誌* 2010; 40: 456-457. (査読有)

[学会発表] (計10件)

- ① 雪澤洋平, 稲葉 裕, 小林直実, 池 裕之, 久保田 聡, 阿多由梨加, 齋藤知行: 人工股関節全置換術後の静脈血栓塞栓症予防における抗凝固剤投与の選択. 第86回日本整形外科学会学術集会. リーガロイヤルホテル広島(広島県), 2013年5月25日.
- ② 雪澤洋平, 稲葉 裕, 小林直実, 池 裕之, 久保田 聡, 阿多由梨加, 齋藤知行: 静脈血栓塞栓症予防におけるフォンダパリヌクスの選択的投与. 第39回日本股関節学会学術集会. 朱鷺メッセ新潟コンベンションセンター(新潟県), 2012年12月7日.
- ③ Yukizawa Y, Inaba Y, Kobayashi N, Ike H, Kubota S, Ata Y, Saito T: Role of coagulation markers in screening for venous thromboembolism following total hip arthroplasty. The 22<sup>nd</sup> Japan-Korean Orthopaedic Symposium (Symposium 4), Nikko Senhime Monogatari Inn Tochigi (Nikko, Tochigi, Japan), 2012年6月8日.
- ④ 稲葉 裕, 小林直実, 雪澤洋平, 村上恭平, 崔 賢民, 池 裕之, 鈴木 宙, 富岡政光, 齋藤知行: 人工関節置換術後静脈血栓塞栓症の早期スクリーニングに基づく薬物的予防法. 第52回関東整形災害外科学会学術集会(パネルディスカッション). ホテルニューグランド横浜(神奈川県), 2012年3月22日.
- ⑤ Yukizawa Y, Inaba Y, Kobayashi N, Murakami K, Ishida T, Iwamoto N, Choe H, Saito T: Role of coagulation and fibrinolysis markers in screening for venous thromboembolism after total hip arthroplasty. The 2012 Annual Meeting of American Academy of Orthopaedic Surgeons, Moscone Convention Center (San Francisco, California, USA), 2012年2月9日.
- ⑥ 雪澤洋平, 稲葉 裕, 小林直実, 村上恭平, 石田 崇, 岩本直之, 崔 賢民, 池 裕之, 鈴木 宙, 齋藤知行: 可溶性フィブリンとPAI-1を用いた術後静脈血栓塞栓症発生リスクの判別. 第38回日本股

関節学会学術集会（シンポジウム）. か  
ごしま県民交流センター（鹿児島県）,  
2011年10月8日.

- ⑦ 雪澤洋平、稲葉 裕、小林直実、石田 崇、  
岩本直之、崔 賢民、藤巻 洋、池 裕  
之、手塚太郎、平田康英、斎藤知行、渡  
辺眞一郎、矢島智志：静脈血栓塞栓症や  
出血事象の出現に及ぼすフォンダパリ  
ヌクス濃度の影響. 第11回TTMフォー  
ラム. 大手町サンケイプラザ（東京都）,  
2011年3月19日.
- ⑧ Yukizawa Y, Inaba Y, Kobayashi N,  
Ishida T, Iwamoto N, Choe H, Fujimaki  
H, Ike H, Hirata Y, Saito T: Drug  
monitoring for fondaparinux in  
patients undergoing total hip  
arthroplasty. The 57th Annual Meeting  
of Orthopaedic Research Society, Long  
Beach Convention Center (Long Beach,  
California, USA), 2011年1月14日.
- ⑨ 雪澤洋平、稲葉 裕、小林直実、石田 崇、  
岩本直之、崔 賢民、池 裕之、百瀬た  
か子、宮前祐之、藤原秀輔、青木千恵、  
斎藤知行：人工股関節全置換術における  
急性期凝固系亢進のリスクファクター.  
第37回日本股関節学会学術集会. 福岡  
国際会議場（福岡県）, 2010年10月2  
日.
- ⑩ Yukizawa Y, Inaba Y, Kobayashi N,  
Ishida T, Iwamoto N, Aoki C, Choe H,  
Ike H, Hirata Y, Saito T: Role of  
soluble fibrin and  
plasminogen-activator inhibitor type  
1 in early diagnosis of venous  
thromboembolism following total hip  
arthroplasty. The 56th Annual Meeting  
of Orthopaedic Research Society,  
Ernest N. Morial Convention Center  
(New Orleans, USA), 2010年3月6日.

〔図書〕（計1件）

- ① 稲葉 裕、斎藤知行：IV. リスクマネジ  
メントスキル. 1. 深部静脈血栓症. 整  
形外科基本手技. 吉田宗人、水田博志、  
久保俊一編集. 文光堂, p274 - 279, 2011.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

稲葉 裕 (INABA YUTAKA)  
横浜市立大学・附属病院・准教授  
研究者番号：40336574

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

渡邊 眞一郎 (WATANABE SHINICHIRO)  
横浜市立大学・附属病院・准教授  
研究者番号：00240490  
雪澤洋平 (YUKIZAWA YOHEI)  
横浜市立大学・附属病院・助教  
研究者番号：30622352