

人工股関節全置換術後静脈血栓塞栓症の複数の血液凝固線溶系マーカーによる早期診断と抗 Xa 活性モニタリングを用いた新しい薬物的予防法の確立に向けた研究

横浜市立大学医学部 整形外科

稲葉 裕、雪澤洋平、小林直実、齋藤知行

はじめに

静脈血栓塞栓症 (Venous thromboembolism: VTE) は、外科手術後の重大な合併症の 1 つであり、一旦発症すると死に至る症例も存在するため、早期発見と予防の重要性が強調されている¹⁻³⁾。このような背景の中で、本邦では、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 Xa 阻害薬であるフォンダパリヌクス (FPX) 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、股関節骨折手術に適応となった。これらの薬剤を用いた予防法は術後 VTE の発生率を低下させることは明らかであるが、近年、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 のリスクと出血リスクの両者を考慮した予防法の必要性が強調されている。現在、術後 VTE の発生を予測する早期診断マーカーがないため、薬物的予防法を行う場合は一律に投与するのが現状であるが、術後 VTE 発生の危険性が高い症例を早期に予測出来れば選択的な薬物的予防法が可能となり、有害事象も低下させることができるはずである。また Xa 阻害薬や低分子量ヘパリンは血中濃度のモニタリングが必要ないとされているが、実際には個体差が存在する可能性がある。

本研究では初回 THA の周術期に複数の血液凝固線溶系マーカーを測定し、VTE 早期診断における有用性を検討した。さらに Xa 阻害薬である FPX の血中モニタリングを施行し、FPX の血中濃度が VTE 予防効果や有害事象に与える影響について検討した。

対象と方法

対象は初回 THA を施行した 186 例であり、平均年齢は 63 ± 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)⁴⁾ が 30 ml/min/1.73m² 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 (ml/min/1.73m²) 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での歩行訓練を開始し、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、FPX2.5mg 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、肺血栓塞栓症 (pulmonary thromboembolism: PTE) と深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis: 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 μ 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 μ 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、50 ng/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。また FPX 群のうち 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[®] (ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社) を用いた。統計学的有意差の検定には Mann-Whitney U test を用い、有意水準は 5% とした。

結果

術後 VTE は IPC 群で 17 例 (24.6%) に認め、DVT のみが 12 例、PTE 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、PTE 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 への進展例はなかった。

IPC 群のうち術後に VTE が発生した患者群では、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)。術後 1 日目における SF の中央値は VTE 発生群で 38.2 μ g/ml、VTE 非発生群で 9.9 μ 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 μ 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 39.5 ng/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 µg/ml、VTE 非発生群で 14.0µg/ml であった。カットオフ値は 18.2µg/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 (表 1)。

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 (図 2)。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)。

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) µg/ml、0.13 (0.11-0.14) µg/ml、0.19 (0.17-0.20) µg/ml、0.24 (0.22-0.25) µg/ml であり、経時的に FPX 濃度が

高くなった ($p < 0.001$ 、図 3)。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)。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 (表 2)。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)。

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。

考察

THA 後の VTE は予防対策を施行しなければ 42-57%で発生し³⁾、致死性 PTE においては 0.1-2%の発生率と報告されている²⁾。本邦では 2004 年に本邦ではじめての VTE 予防ガイドラインが策定され⁵⁾、2008 年には整形外科領域の VTE 予防ガイドラインが改定された⁶⁾。これらのガイドラインでは、THA に対する VTE 予防法としては、理学的予防法もしくは抗凝固薬を用いた薬物的予防法が推奨される。その後、本邦でも理学的予防法や薬物的予防法の効果に関する研究が多くなされ、それらの報告によれば、理学的予防法のみでは THA 術後の VTE の発生頻度は無症候性のものを含めると約 30%であり^{7,8)}、われわれの研究結果でも同等の発生頻度であった。一方、THA 後の FPX (2.5mg)

によるVTE予防はVTE発生リスクを約80%低減し¹⁾、その発生率は約4.1~7.4%であると報告されている^{1,2)}。またFPX投与後のmajor bleedingの発生率は約4%と報告されており⁹⁾、自験例とほぼ同等の発生率であった。

血液凝固線溶系マーカーのうちSFは凝固系の亢進やそれに伴う血栓形成を鋭敏に反映する⁸⁾。特に下肢人工関節置換術においては、術翌日のSF値がVTE発生群で高くなる傾向がある^{8,10)}。PAI-1はプラスミノゲンアクチベータを阻害し、線溶系を抑制する働きがある¹¹⁾。また手術操作や炎症による血管内皮障害により血中濃度が上昇する急性期蛋白でもある¹²⁾。本研究で術後にVTEが発生した症例は全てSFまたはPAI-1が術翌日に高かった。このことから血栓形成に至る要因として、術後急性期の過剰な凝固系の亢進や線溶系の抑制、もしくは両者が組み合わさって起こる凝固線溶系の不均衡が考えられた。

本研究における術後1日目のSFとPAI-1を用いたVTE発生の判別法は、特異度は65%であったが、感度は100%であった。感度が100%であることは、スクリーニング検査として有用であることを意味し、術後にVTEが発生する高リスク患者を術後早期(術翌日)に判別することが可能であると考えられる。またこのようなスクリーニング法を用いて高リスク患者を判別することにより、術後の抗凝固薬を高リスク患者のみに選択的に投与でき、効率的かつ安全な薬物的予防法を施行できる可能性がある。本研究の結果によるスクリーニング法の有効性を検証するためにはさらなる研究が必要であり、今後

の検討を続けていきたい。

FPXは抗Xa活性値を測定することにより血中濃度のモニタリングが可能となるが¹³⁾、現在までにFPXの血中濃度のモニタリングについての報告は少ない。FPXはXa因子を選択的に阻害する化学合成物質であり、FPXの単位当たりの抗Xa活性は一定である^{14,15)}。そしてFPXは投与されると全量が吸収され、代謝されずに腎臓から排泄される。したがってFPXの血中濃度は薬剤投与量と腎排泄能に依存する。このことは腎機能障害例でFPX濃度が有意に高くなった自験例の結果を裏付けるものであり、腎機能障害例では使用に注意が必要である。一方、VTE発生の有無においてFPXの血中濃度に明らかな差が認められなかった理由としては、1)FPXの投与以前(術中からFPX投与までの間)にVTEが発生していた可能性があること、2)VTE発生に影響を与える因子がFPX血中濃度以外にあること、3)小規模研究であったことなどが考えられ、今後の検討が必要である。

まとめ

初回THA後のVTE発生頻度は高く、VTE予防におけるFPX投与は理学的予防法単独よりも有効である。しかしFPXは連日投与によって蓄積されやすく、特に腎機能障害患者においてはFPXの蓄積傾向が顕著である。今後、より安全に薬物的VTE予防を施行するためには、術後1日目のSFとPAI-1によるVTEスクリーニングが有用である可能性がある。

謝辞

本研究は平成21年度財団法人日本股関

節研究振興財団の研究助成により行いました。財団法人日本股関節研究振興財団に深謝いたします。

文献

1. Fuji T, Fujita S, Ochi T. Fondaparinux prevents venous thromboembolism after joint replacement surgery in Japanese patients. *Int Orthop* 2007.
2. Hirsh J, Guyatt G, Albers GW, Harrington R, Schunemann HJ, American College of Chest P. Antithrombotic and thrombolytic therapy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133-6 Suppl:110S-2S.
3. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, Ray JG. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126-3 Suppl:338S-400S.
4. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009;53-6:982-92.
5. 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. 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. Tokyo: Medical Front Int. Ltd., 2004:1-96.
6. 日本整形外科学会肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症) 予防ガイドライン改訂委員会. 日本整形外科学会静脈血栓塞栓症予防ガイドライン. 南江堂, 2008.
7. 西山武, 長野博志, 大塚和俊, 本田透, 佐々木和浩. 下肢人工関節後に合併した深部静脈血栓症についての検討. *中部日本整形外科災害外科学会雑誌* 2006;49-5:917-8.
8. 馬場みや子. 人工関節手術周術期患者における下肢静脈エコー検査と可溶性フィブリン値との比較. *JJCLA* 2006;31-5:808-12.
9. Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, Turpie AG. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet* 2002;359-9319:1715-20.
10. Masaki T, Kitajima I, Kabata T, Tani M, Kabata C, Tsubokawa T, Asakura H, Tomita K. Changes of the soluble fibrin monomer complex level during the perioperative period of hip replacement surgery. *J Orthop Sci* 2008;13-5:419-24.
11. Schneider DJ, Chen Y, Sobel BE. The effect of plasminogen activator inhibitor type 1 on apoptosis. *Thromb Haemost* 2008;100-6:1037-40.
12. Kluff C, Verheijen JH, Jie AF, R

ijken DC, Preston FE, Sue-Ling H M, Jespersen J, Aasen AO. The postoperative fibrinolytic shutdown: a rapidly reverting acute phase pattern for the fast-acting inhibitor of tissue-type plasminogen activator after trauma. *Scand J Clin Lab Invest* 1985;45-7:605-10.

13. Damgen-von Brevern G, Klaffling C, Lindhoff-Last E. [Monitoring anticoagulation by fondaparinux: determination of anti factor Xa -level]. *Hamostaseologie* 2005;25-3:281-5.
14. Samama MM, Gerotziafas GT. Evaluation of the pharmacological properties and clinical results of the synthetic pentasaccharide (fondaparinux). *Thromb Res* 2003;109-1:1-11.
15. Herbert JM, Herault JP, Bernat A, van Amsterdam RG, Lormeau JC, Petitou M, van Boeckel C, Hoffman P, Meuleman DG. Biochemical and pharmacological properties of SANORG 34006, a potent and long-acting synthetic pentasaccharide. *Blood* 1998;91-11:4197-205.

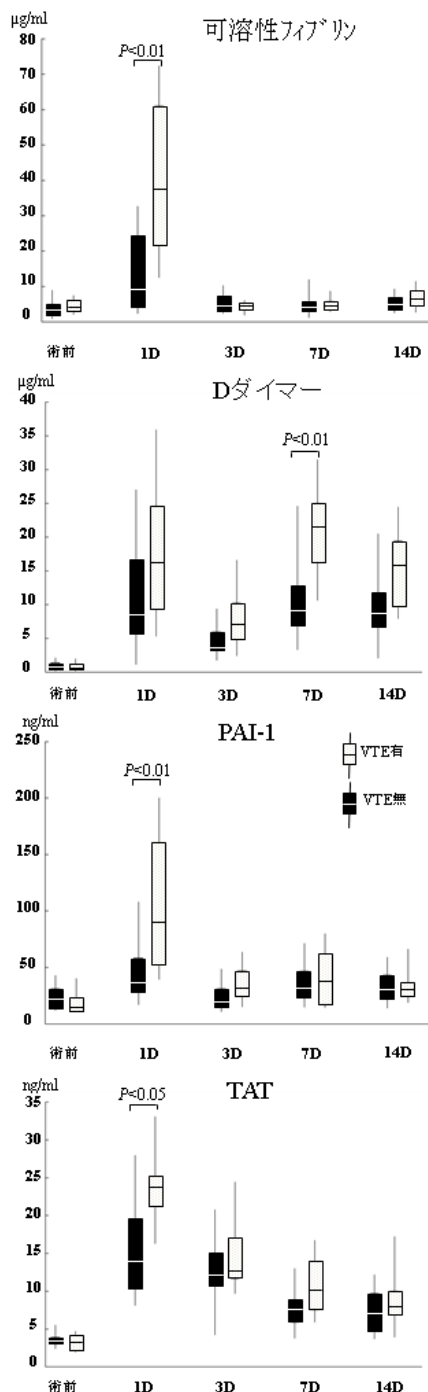


図1 IPC群における血液凝固線溶系マーカーの推移

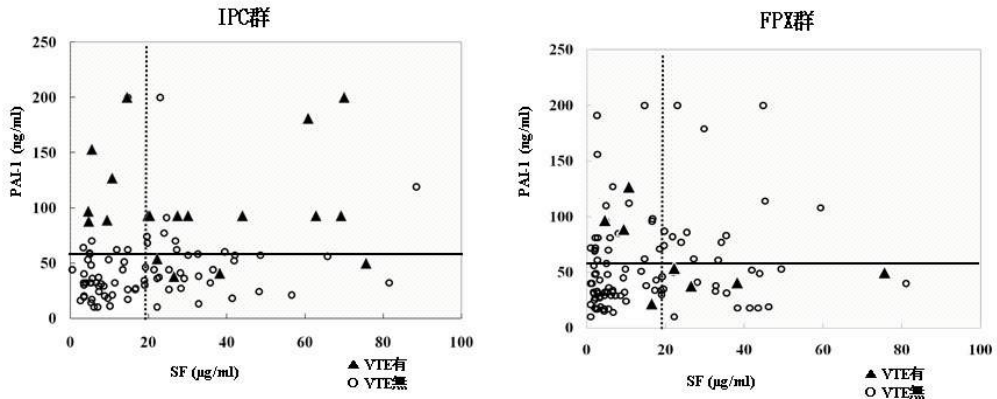


図2 術後1日目のSF (カットオフ値 19.8µg/ml, 点線) とPAI-1 (カットオフ値 53.5ng/ml, 実線) を用いたVTEスクリーニング

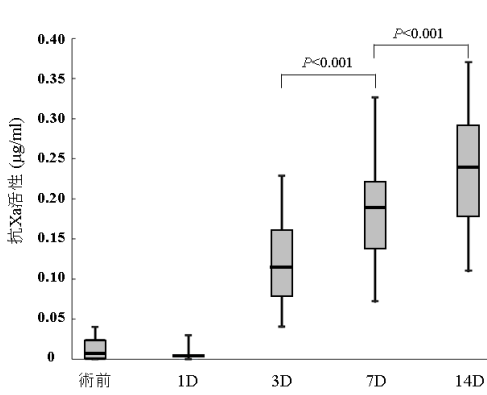


図3 FPX投与中の抗Xa活性値の推移

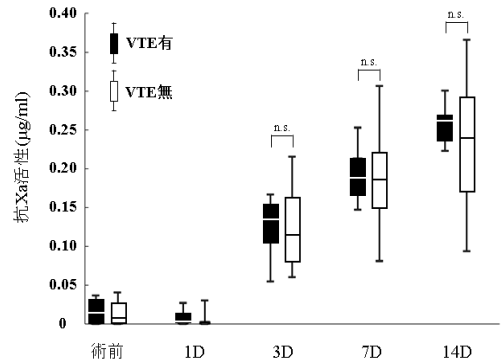


図5 VTE有無による抗Xa活性値の違い

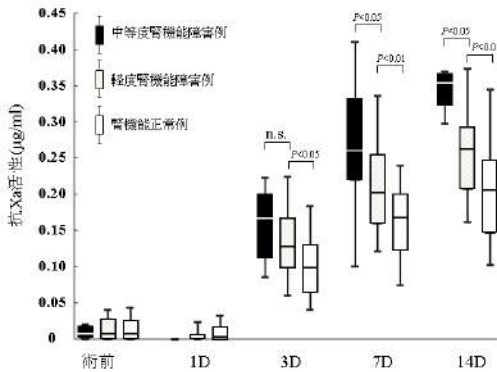


図4 腎機能障害別の抗Xa活性値の推移

表 1 患者背景

IPC 群

	VTE 合併例 N=17 (24.6%)	VTE 非合併例 N=52 (75.4%)	P value
年齢 (歳)	67.5±7.9	61.9±11.8	n. s.
性別 (男/女)	3/14	17/35	n. s.
体重 (kg)	57.5±14.4	58.1±13.0	n. s.
Body mass index	23.8±5.5	23.3±4.5	n. s.
術前 VTE	0	2	n. s.
原疾患			
変形性股関節症	14	49	n. s.
関節リウマチ	0	3	n. s.
大腿骨頭壊死症	1	9	n. s.
PVS	0	1	n. s.
手術時間 (分)	182±62	162±36	n. s.
術中出血量 (ml)	557±193	547±217	n. s.

FPX 群

	VTE 合併例 N=8 (6.8%)	VTE 非合併例 N=109 (93.2%)	P value
年齢 (歳)	58.3±8.1	61.0±11.8	n. s.
性別 (男/女)	8/0	21/88	n. s.
体重 (kg)	59.4±14.0	58.2±12.5	n. s.
Body mass index	24.2±5.2	24.0±4.5	n. s.
術前 VTE	2	12	n. s.
原疾患			
変形性股関節症	6	90	n. s.
関節リウマチ	0	8	n. s.
大腿骨頭壊死症	2	11	n. s.
PVS	0	0	n. s.
手術時間 (分)	153±39	161±37	n. s.
術中出血量 (ml)	525±137	624±265	n. s.

