

第7回広島市民病院
産科婦人科 Open Conference プログラム

日時：平成24年8月2日（木）19:00～20:30

場所：広島市民病院 中央棟10階講堂

1. はじめに 吉田 信隆
2. 重症新生児仮死と脳低温療法
新生児科 西村 裕
3. 当院で管理した胎児異常症例について
産科婦人科 舛本 明生
4. 産婦人科と静脈血栓塞栓症
産科婦人科 児玉 順一

当 conference により日本医師会生涯教育講座3単位ならびに日本産婦人科医会研修の研修出席証明シール、日本産科婦人科学会専門医生涯研修（5単位）を発行します。



産婦人科と静脈血栓塞栓症

広島市立広島市民病院 産科婦人科
児玉順一

2012.8.2. 第7回広島市民病院産科婦人科Open Conference

②

血栓症（動脈、静脈）

- 現代社会を生きる人間は、出血ではなく血栓症により致命的になりやすい。
 - 血小板、凝固因子といった止血因子は必要量の10倍以上備わっている。
 - マルチステップの凝固カスケードによる増幅反応も十分である。
 - 凝固阻止因子の予備量が少ない。
 - 血栓を溶かす線溶カスケードの増幅システムが貧弱である。
- 薬物療法による予防をおこなっても、血栓症は術後30日以内の死亡原因の第一位である。

妊娠中の静脈血栓症の原因

- ◆ 血液凝固能の亢進
- ◆ 線溶低下
- ◆ 血小板活性化
- ◆ プロテインS活性低下
- ◆ 女性ホルモンによる静脈平滑筋弛緩作用
- ◆ 妊娠子宮による腸骨静脈・下大静脈圧迫
- ◆ 帝王切開等の手術操作による血管内皮損傷
- ◆ 術後臥床による血液うっ滞

妊娠中は来るべき分娩に備え凝固能が亢進する

妊産婦死亡原因

◀ 468,015例中193例 (0.04%)が妊産婦死亡

1 羊水塞栓症

2 DIC (早剥、HELLP、PIH)

3 肺血栓塞栓症

4 子宮破裂、子宮内反症、頸管・腔裂傷

5 内科的・外科的合併症

5 DIC型後産期出血

68%が出血死！

6

不妊症・不育症と血栓症

◆ 卵巣過剰刺激症候群 (OHSS)

排卵誘発剤使用 2-50人/10万人

* 頭頸部上肢静脈血栓症

* 動脈血栓症

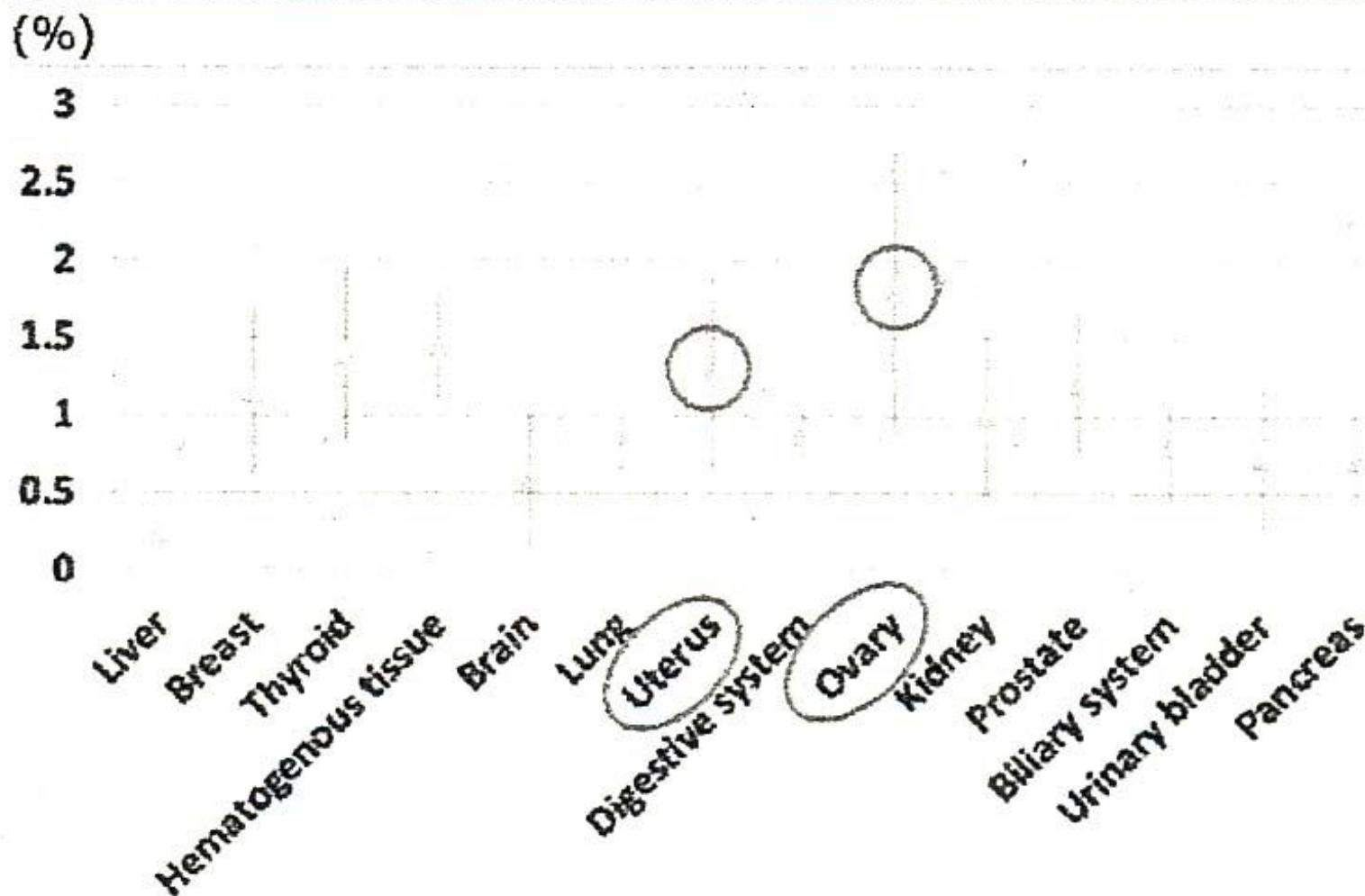
◆ リン脂質抗体症候群 (APS)

90人/1,000人に肺塞栓(ヨーロッパ)

静脈のみならず動脈に血栓をおこす

剖検悪性腫瘍症例における臓器別 致死性的肺血栓塞栓症の頻度

6



下肢静脈血栓症の頻度

◆ 中越地震

(2004年10月23日17時56分に、新潟県中越地方を震源として発生したM6.8、震源の深さ13kmの直下型の地震)

- 自宅 約2%
- 避難所 約8%
- 車中泊避難者 約30%

● 血流の停滞(座位)

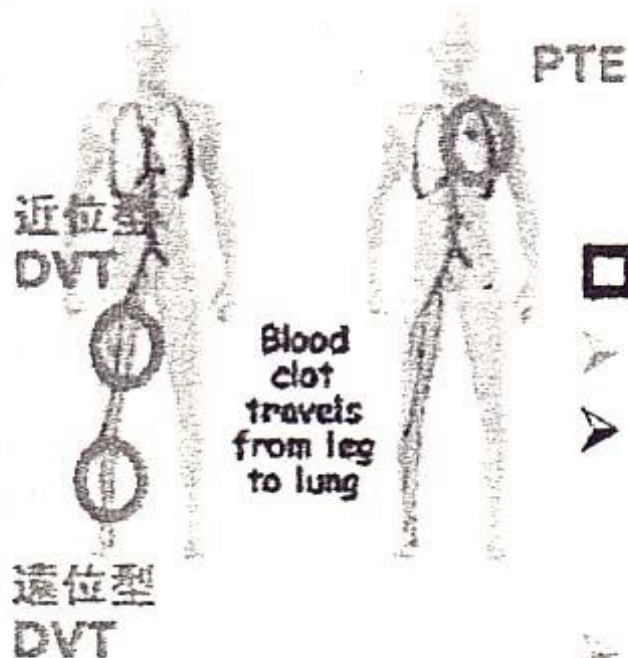
● ストレス、脱水



静脈血栓塞栓症 (VTE)



= 深部静脈血栓症 (DVT) + 肺血栓塞栓症 (PTE)



□ 健常者でも多少のDVTは生じており、無症状の内に肺で補足、線溶されている。

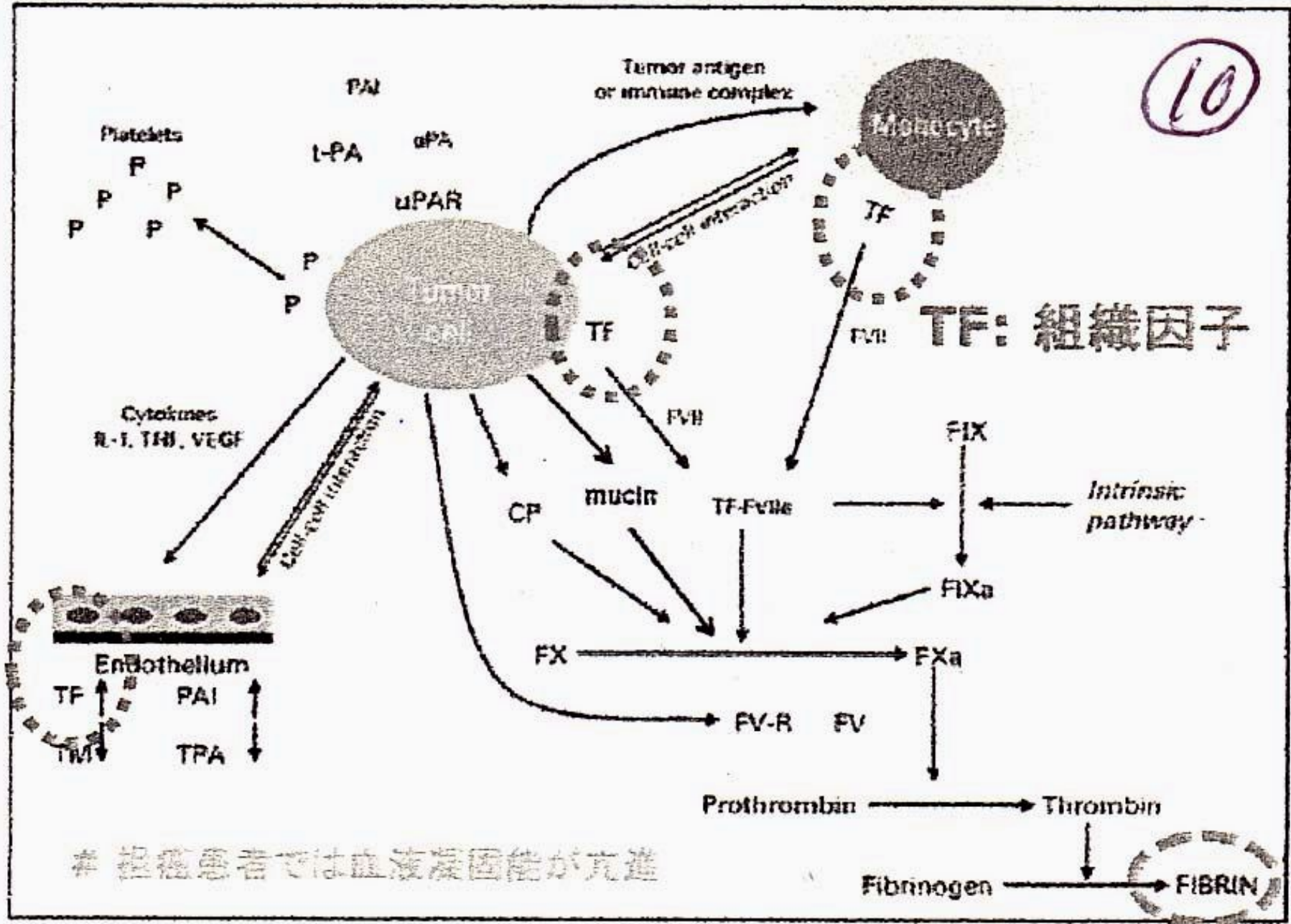
□ ヒラメ筋静脈血栓

- 非生理的状态
- ヒラメ筋静脈→腓骨静脈、後脛骨静脈→膝窩静脈(ヒラメ筋静脈還流路)
→中枢側に進展(フリーフロート血栓)
- 無治療の場合の進展の頻度は10%以下、症候性PTEの頻度は2%以下

肺血栓塞栓症 (PTE) の発症頻度 ⑨

- 経膈分娩 **0.003%**
- 帝王切開 **0.06%**
 - **22倍発症頻度が高い**
- 婦人科良性疾患 **0.03%**
- 婦人科悪性疾患 **0.42%**
 - **13倍症頻度が高い**

10



VTEの要因(婦人科癌治療)

- Virchowの3徴 -



理学的予防法

- ✓ 弾性ストッキング
- ✓ 間欠的空気圧迫法

血液凝固能亢進

- 悪性腫瘍
- 年齢
- 血栓性素因

薬物的予防法

- ✓ エノキサパリン
- ✓ フォンダパリヌクス
- ✓ 未分画ヘパリン

血流の停滞

- 悪性腫瘍
(腫瘍による圧迫)
- 手術
(臥床)
- 肥満

血管内皮損傷

- 手術
- 化学療法
- 炎症
(脳・心血管疾患
高血圧、糖尿病
脂質異常、年齢
肥満、ストレス、
喫煙)



Rudolf L. K. Virchow
(1821-1902)

13

術前・術後VTEのスクリーニングの必要性

■ 術後症候性PTE (岡山大学病院1990-2002年, 開腹術2886例)

発症率 0.3%

死亡率 0.1%

卵巣癌4例

本邦での薬物療法を施行しない場合 の一般外科術後のPTEの頻度	
症候性 PTE	0.3%
致死性 PTE	0.1%

全例試験開腹術後→術前スクリーニングの必要性

子宮頸癌 5例 (3例死亡)

Day 7, 8, 9→早期発見あるいは予知の可能性は?

■ 化学療法中の症候性PTE (1990-2002年)

6例 (3例死亡)→どの様に予防するか?

13

術前VTEスクリーニング



患者 (A23) 術前VTEスクリーニング
リスク評価 (ESR) 結果
結果
結果

術前VTEのスクリーニングの重要性

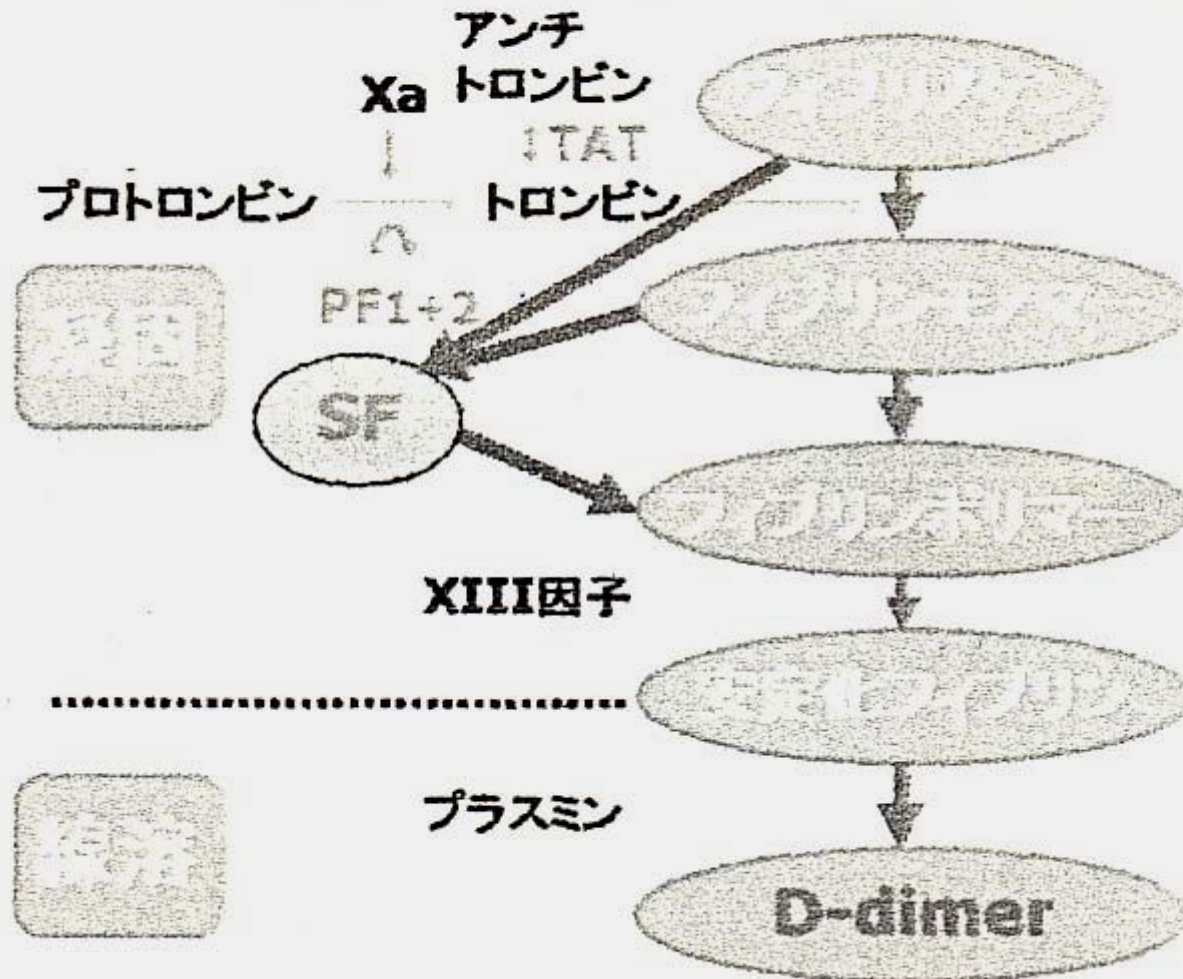
- 悪性腫瘍患者では、診断時にすでにVTE(大部分は無症候性)を合併していることが珍しくない。
- 術前にDVTを合併していることを知らずに手術を行った場合、周術期に重篤化の可能性がある。
- ⇒ 手術はVTEの強い危険因子
- 間欠的空気圧迫法 (IPC)を施行する際に血栓を遊離させてPTEを誘発する可能性がある。
- ヒラメ筋静脈血栓は非生理的状态で、急速進展しPTEの原因となる。

15

術前DVTの診断および評価

- 臨床症状(下肢の痛み、むくみ、だるさ)
- 下肢静脈エコー
 - 安全、安価、**bed side**で可能、ヒラメ筋静脈血栓の描出に優れる、繰り返し検査可能
 - 腸骨～下大静脈の描出が困難、検者間の差
- 造影MDCT
 - 下腿静脈～膝下静脈～大腿静脈～腸骨静脈～下大静脈～肺血栓が一度に分かる
 - 高価、多量の造影剤が必要、被爆、造影剤アレルギー・腎機能低下例では不可、描出不良例

VTEのスクリーニングに用いられる分子マーカー



SF (可溶性フィブリン):
 現在の血管内の
 凝固亢進状態を
 あらわす

D-dimer:
 近過去の血栓形
 成があり、現在線
 溶亢進をあらわす

←これでスク
 リーニング

術前VTEのスクリーニング

17

① **D-dimer 1μg/ml以上**

全例

② **D-dimer 3μg/ml**

以前は効率を重視

VTEを効率よく診断するための
D-dimerのcut off値

3μg/ml : PPV ≥ 50%

≤ 1.2μg/ml : NPV 100%

(LPIA-ACE D-D dimer II)

Nomura H, et al. Int J Hematol 2008;87:250-255.

Wada H, et al. J Thromb Haemost 2006;4:1253-1258.

MDCTあるいはPET/CT検査時に同時にスクリーニング

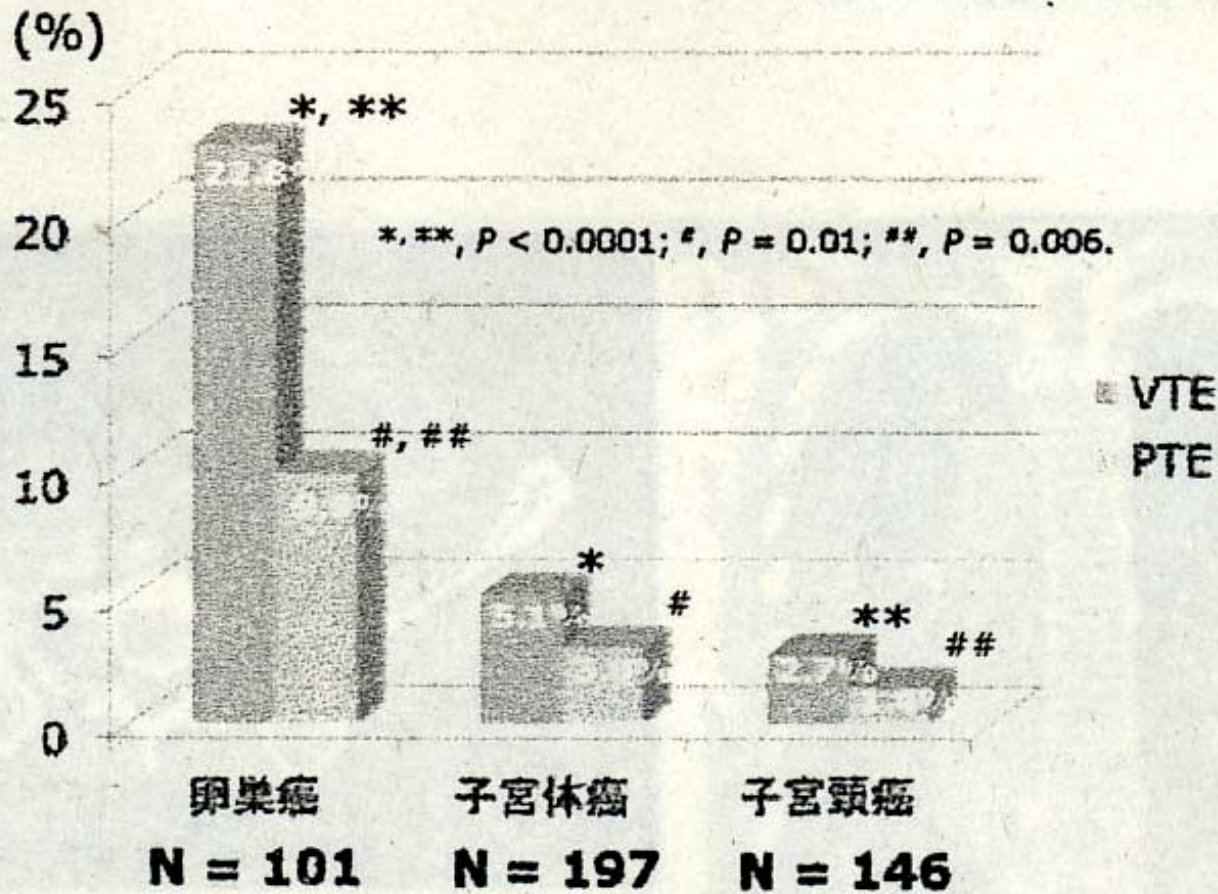
⇒ PTEの評価も同時に可能

造影剤アレルギー、腎機能低下、CTで診断不良症例では
下肢静脈エコー

⇒ 非侵襲的、bed sideで繰り返し検査できる

1A

疾患別の術前VTE/PTEの頻度



*, **, $p < 0.0001$; #, $p = 0.01$; **, $p = 0.006$.

* 近位型DVTの50%, 遠位型DVTの33%
にPTEが検出される

術前VTE症例の経過

19

- 抗凝固療法: 36例/37例
- 下大静脈 filter: 5例
- 手術: 35例
 - 化学療法後op: 23例
 - 抗凝固療法後op: 14例
 - 化学療法のみ: 2例
- 術後VTE: 0例
- 術後出血性有害事象: 1例(後腹膜血腫)



術前VTE評価のpitfall

28

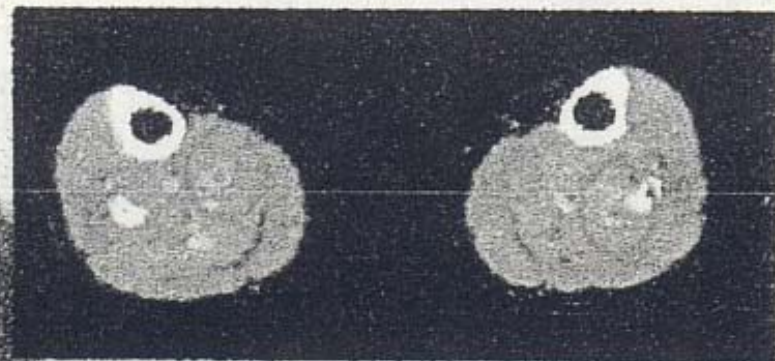
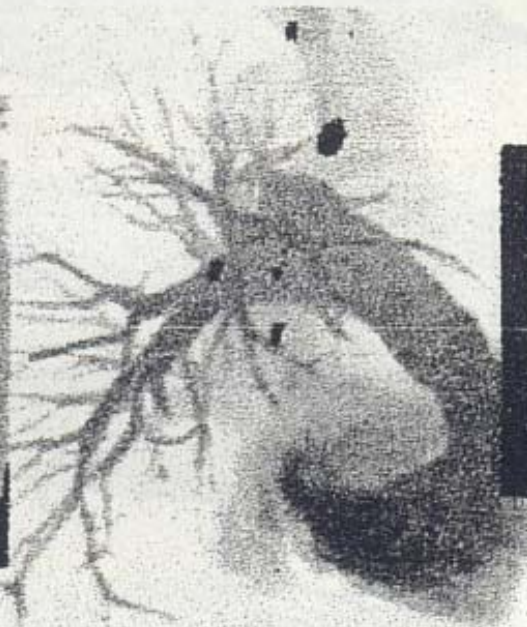
- 術前D-dimerのスクリーニングの時期は？
- エリスロポイエチン製剤 (ESA) 投与の問題 (自己血の時)
- 下肢静脈超音波検査だけでよい？

76歳、子宮体癌1b期グレード2

21

D-dimer 0.5 μ g/ml

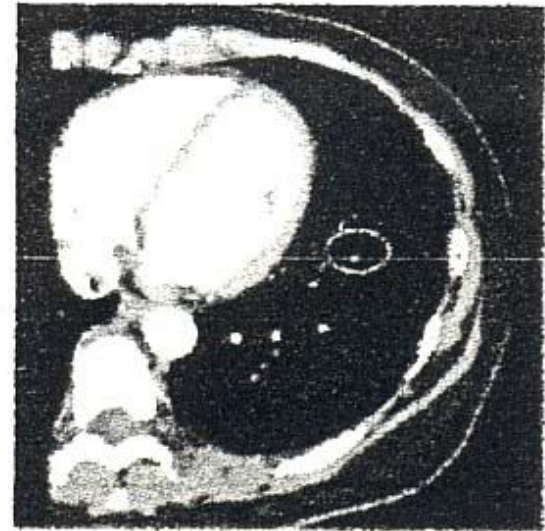
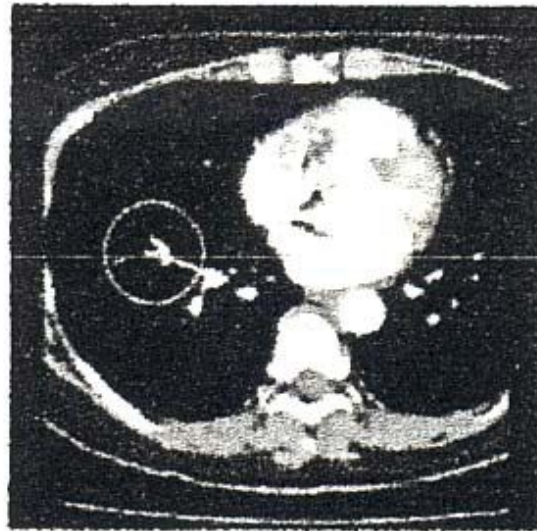
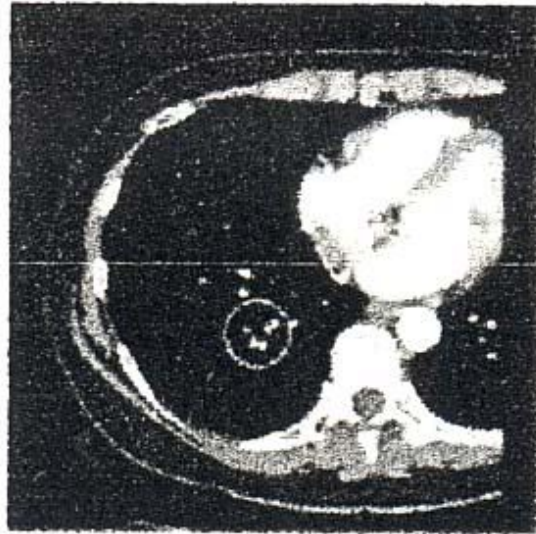
D-dimer 5.5 μ g/ml (5週間後) DVT/PTE



49歳、子宮頸癌1b2期、腺癌

22

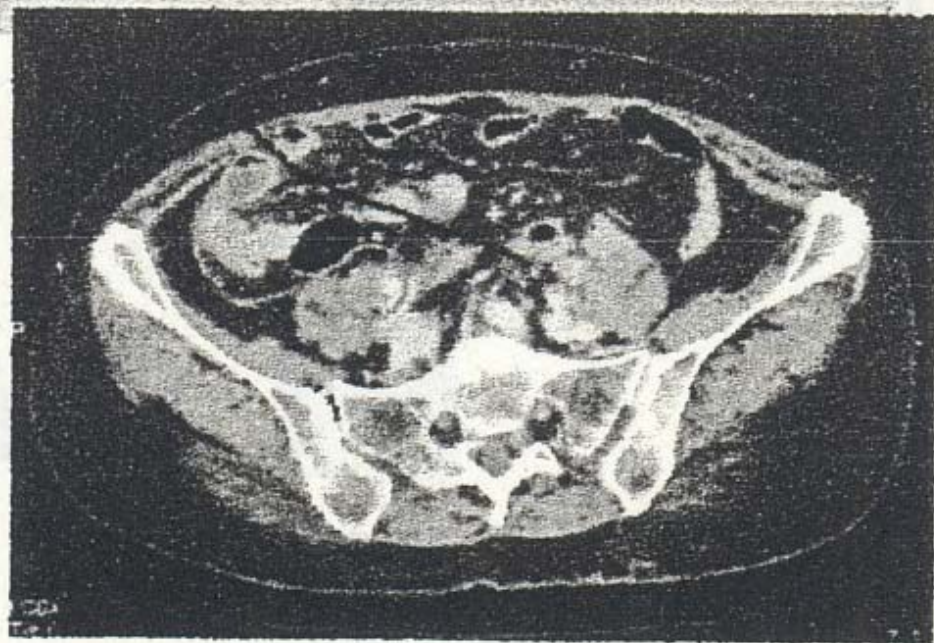
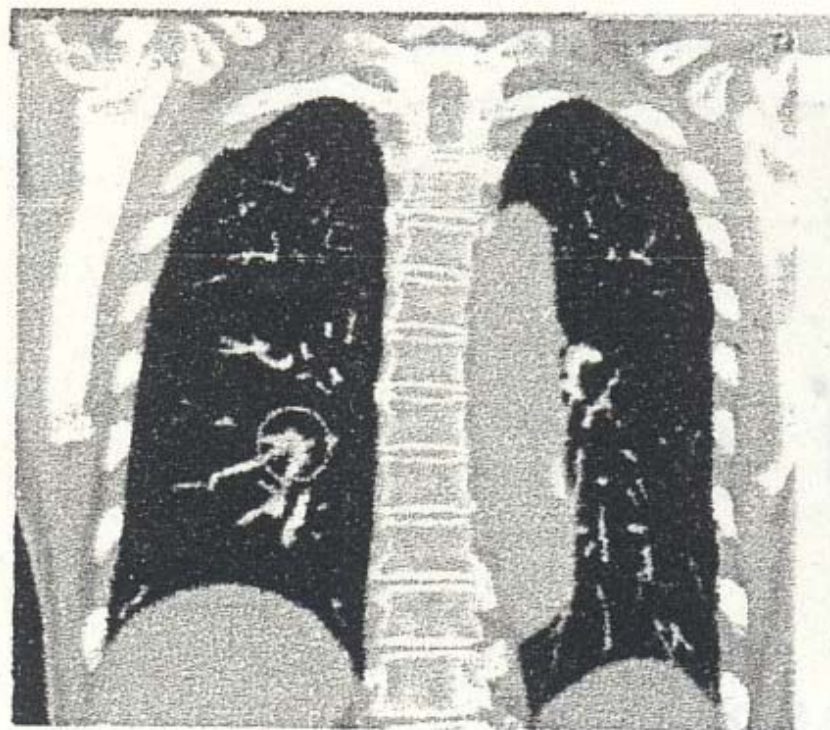
自己血貯血のためエリスロポイエチン製剤 24,000 IU*2
D-dimer 3.6 μ g/ml (3週間後) 多発性PTE



68歳、子宮体癌4b期, 漿液性腺癌

23

D-dimer 4.9 μ g/ml
右卵巢静脈血栓/PTE



右卵巢静脈に直径1.2cmの血栓

術後VTEのスクリーニング



(以下は抜粋された内容です)

術後VTEのスクリーニングは、術後VTEの発症率を低下させるために重要な役割を果たします。術後VTEの発症率は、術後VTEのスクリーニングによって低下することが示されています。

術後VTEのスクリーニングは、術後VTEの発症率を低下させるために重要な役割を果たします。術後VTEの発症率は、術後VTEのスクリーニングによって低下することが示されています。

術後VTEのスクリーニングは、術後VTEの発症率を低下させるために重要な役割を果たします。術後VTEの発症率は、術後VTEのスクリーニングによって低下することが示されています。

術後VTEのスクリーニング



手術は、VTEの強い危険因子

手術: 22倍

Heit JA, et al. Arch Intern Med 2000;160:809-815.

症候性PTEの原因である無症候性DVTは、臨床症状に乏しく早期診断が困難である。術後、症候性PTEは誰に発生するか予測できない。

低分子量ヘパリンによる予防 (75%)をおこなっても、VTEは術後30日以内の死亡原因の第一位である。

Agnelli G, et al. Ann Surg 2006;234:89-95.

術後VTEのスクリーニング

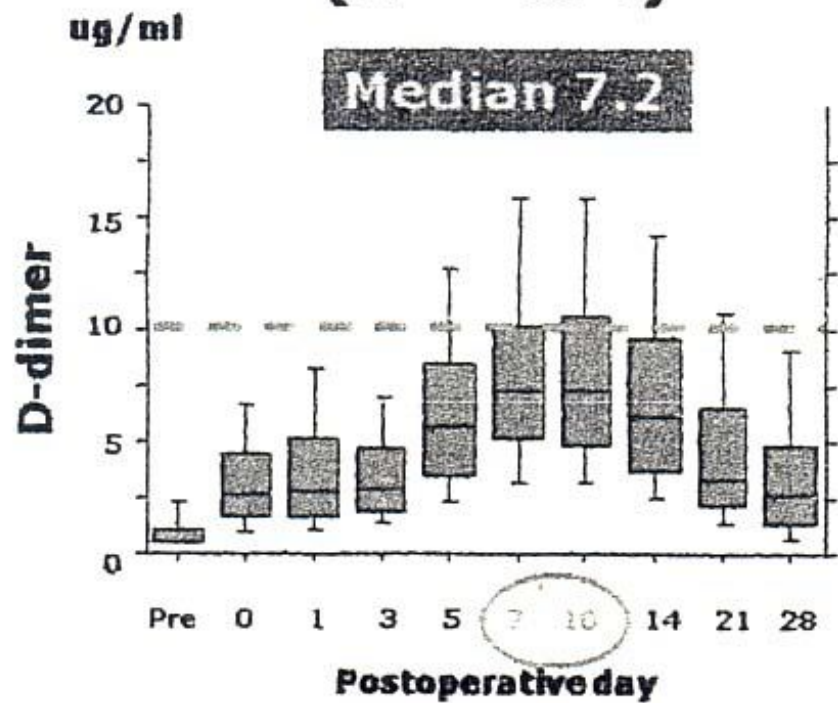
26

- **D-dimer 15 μ g/ml以上**
 - 全例
- **D-dimer 10 - 15 μ g/ml**
 - 持続する場合あるいは上昇傾向にある場合
- 少しでも臨床症状がある場合→過剰診断を恐れない

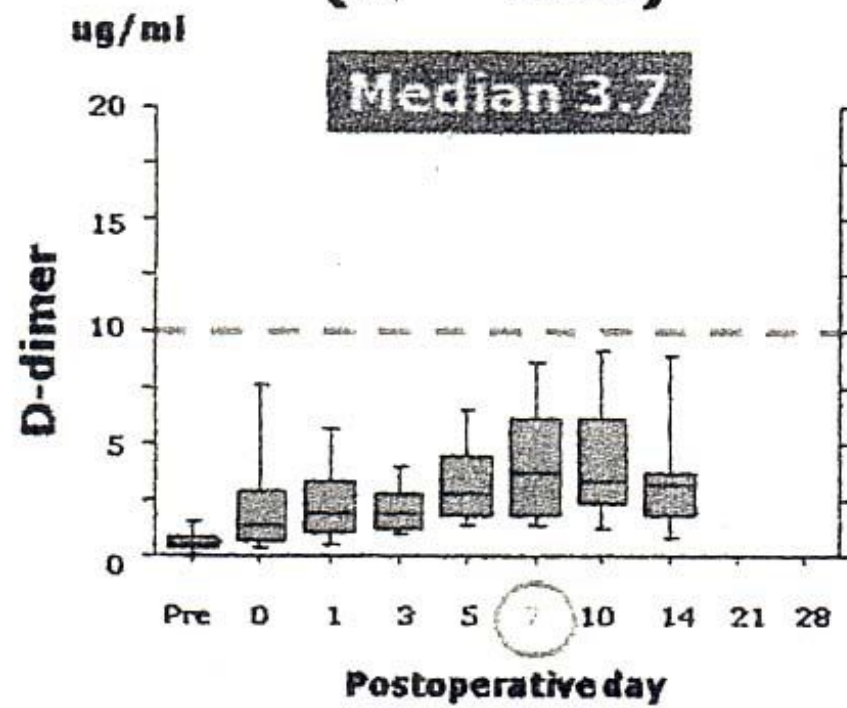
- ◀ **MDCTでスクリーニング(下肢～肺)**
- ◀ 経時的D-dimer測定 (day 0, 1, 3, 5, 7, 10, 14, 21 and 28)による早期発見 (大きな血栓)・早期治療の試み

術後D-dimer値の経日変化

Malignant (N = 434)



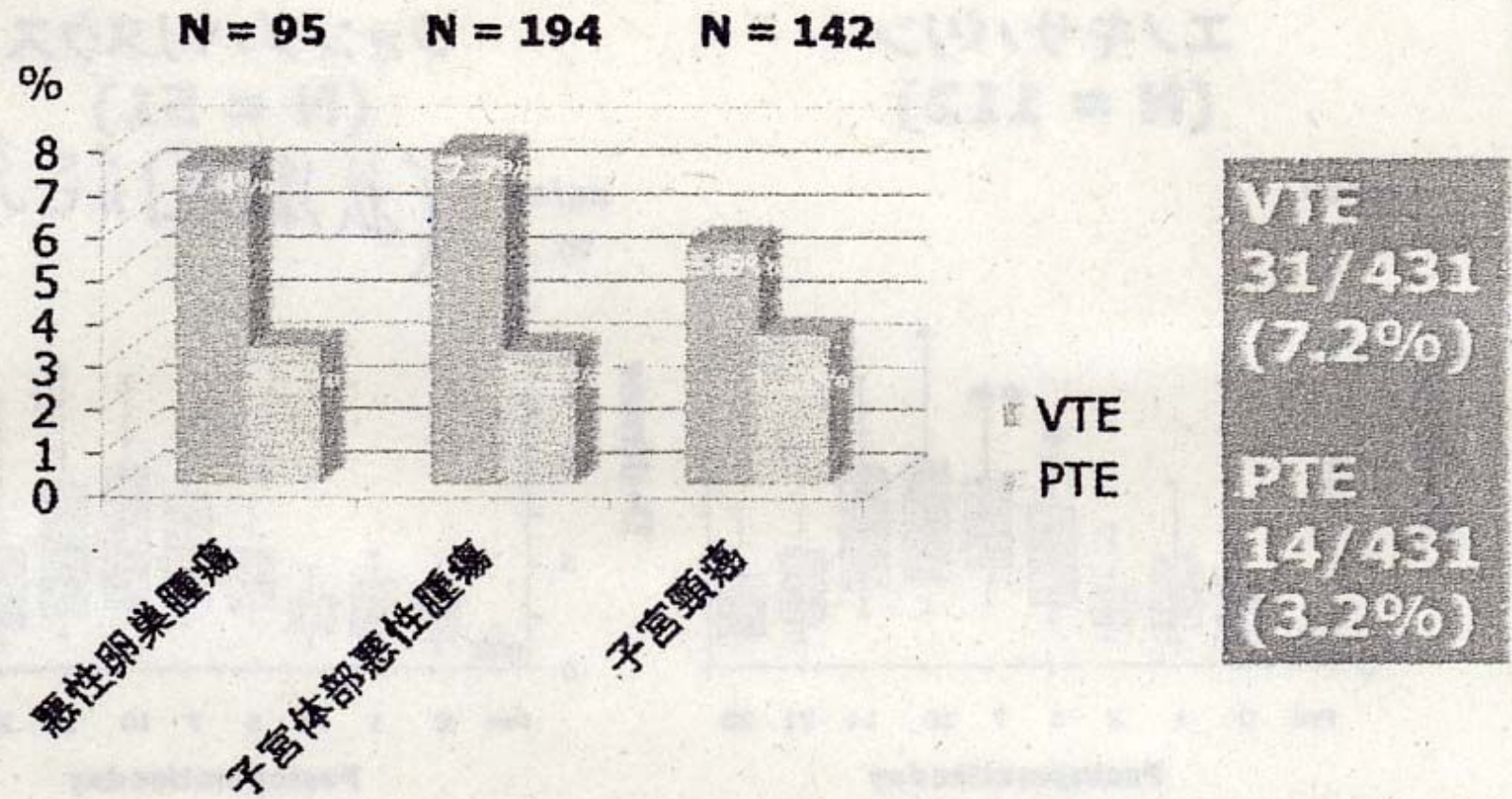
Benign (N = 156)



* $P < 0.001$ (Mann-Whitney U test)

2A

疾患別術後VTEの頻度



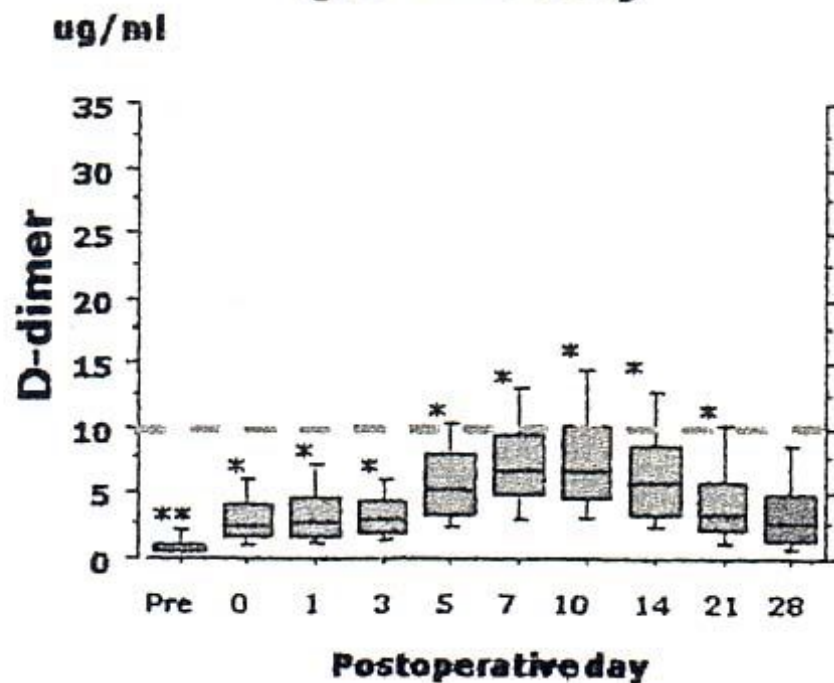
* 無症候性 vs. 症候性 VTE = 5-10:1

術後D-dimer値の経日変化

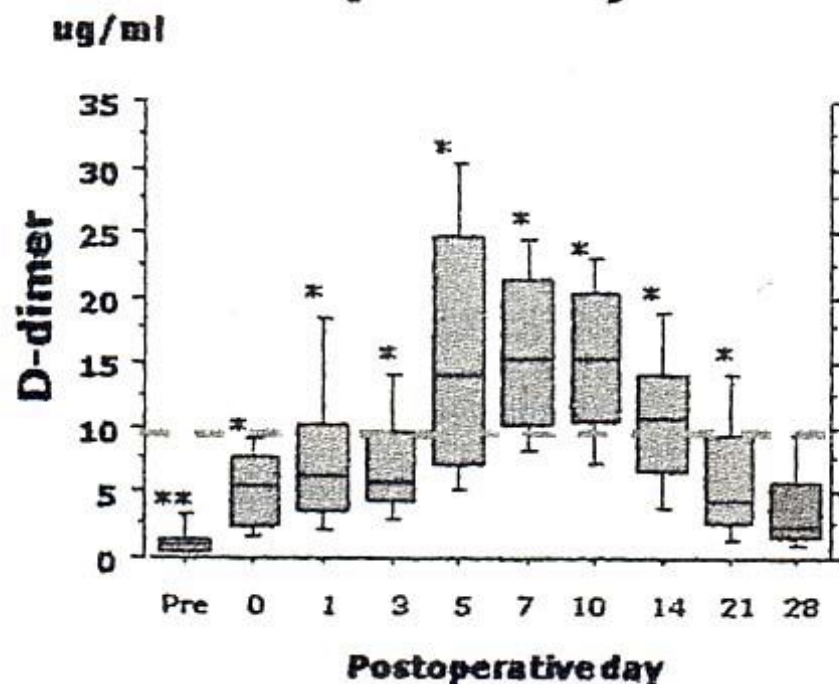
- VTE (-) vs. VTE (+) -

29

VTE (-)
(N = 403)



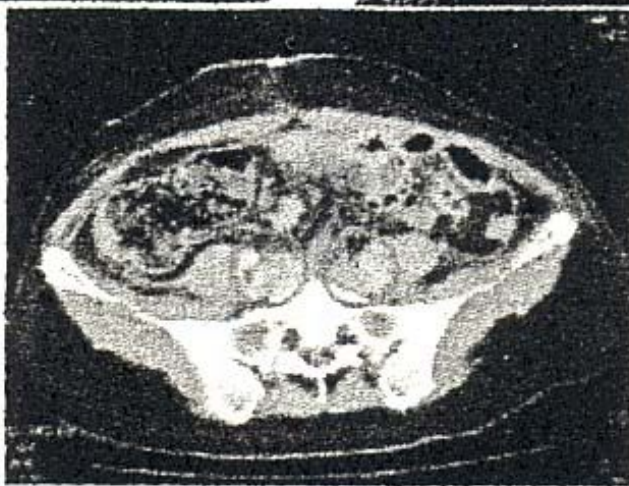
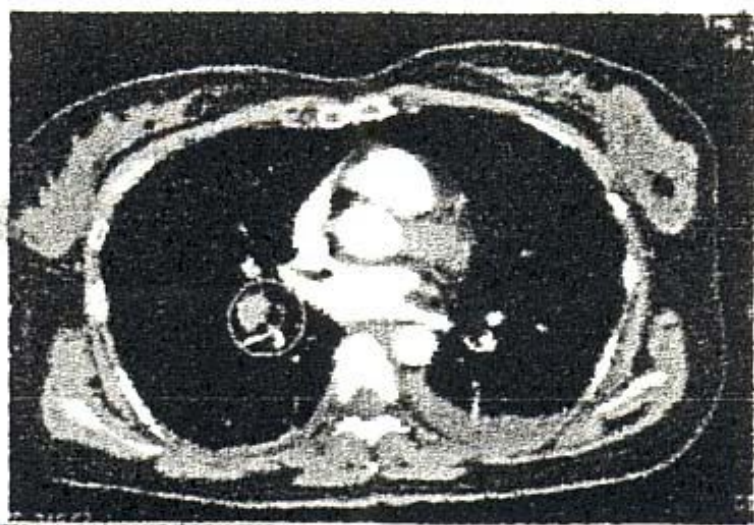
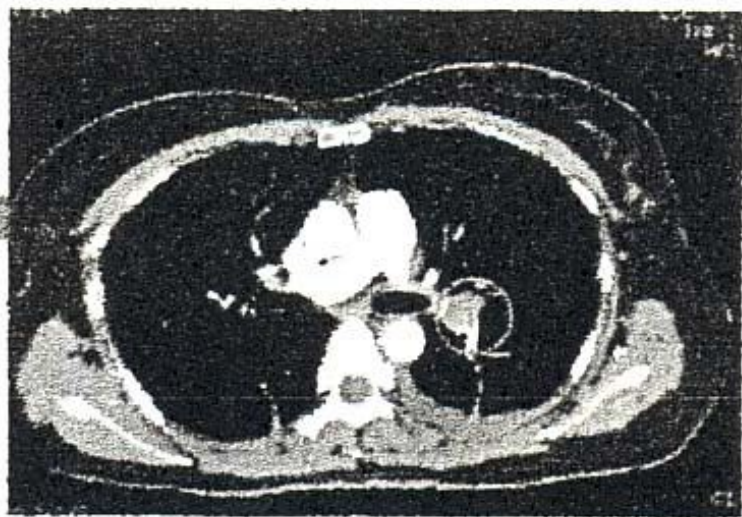
VTE (+)
(N = 31)



* $p < 0.001$, * $p = 0.047$ (Mann-Whitney U test)

30

- ✓ 41 歳、子宮頸癌1b1扁平上皮癌
- ✓ 広汎子宮全摘術+骨盤内リンパ節廓清術
- ✓ 未分画ヘパリン 10,000 IU/day*5日間
- ✓ D-dimer 40.5 μ g/ml (術後5日目)



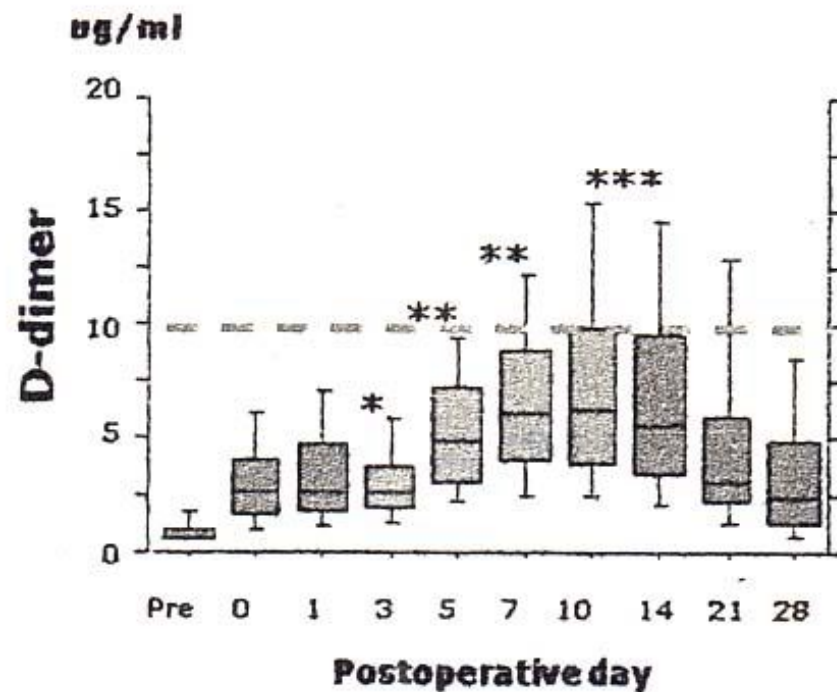
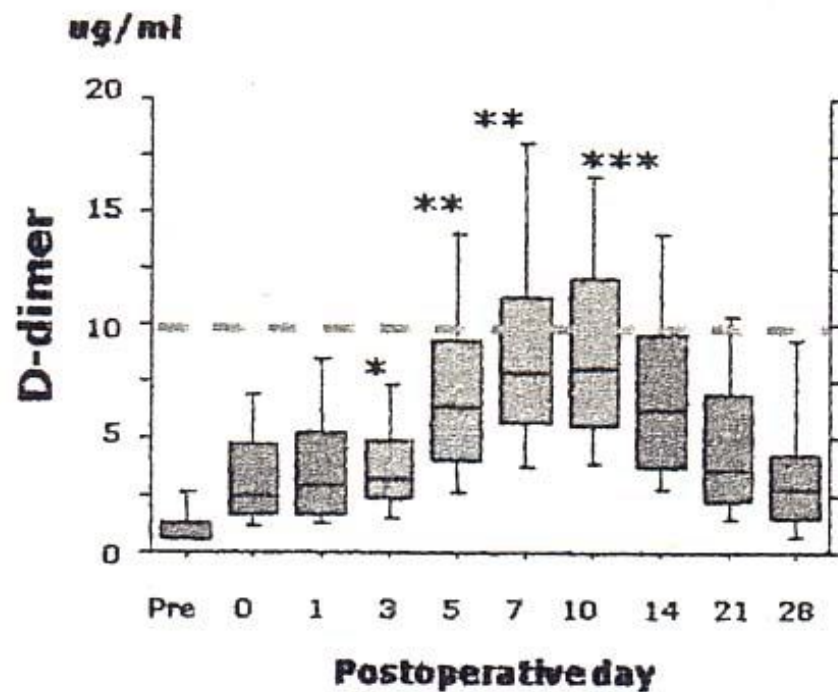
術後D-dimer値の経日変化

31

- None/UFH vs. Enoxaparin, Fondaparinux -

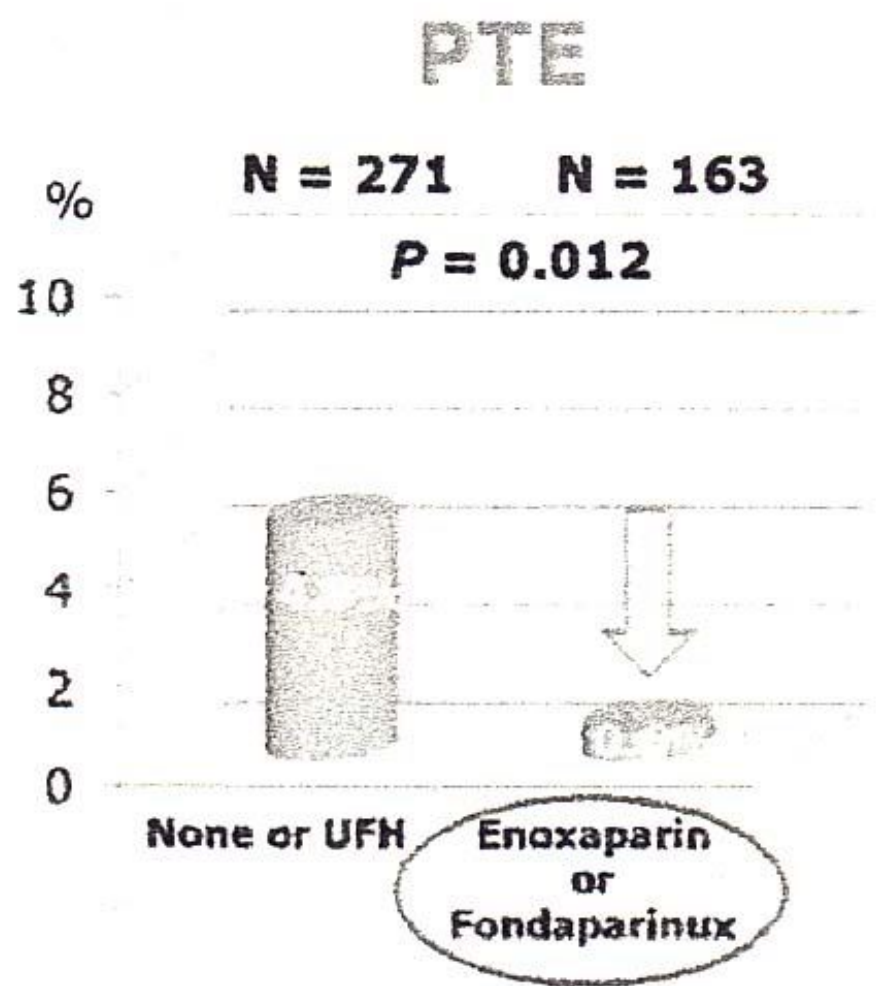
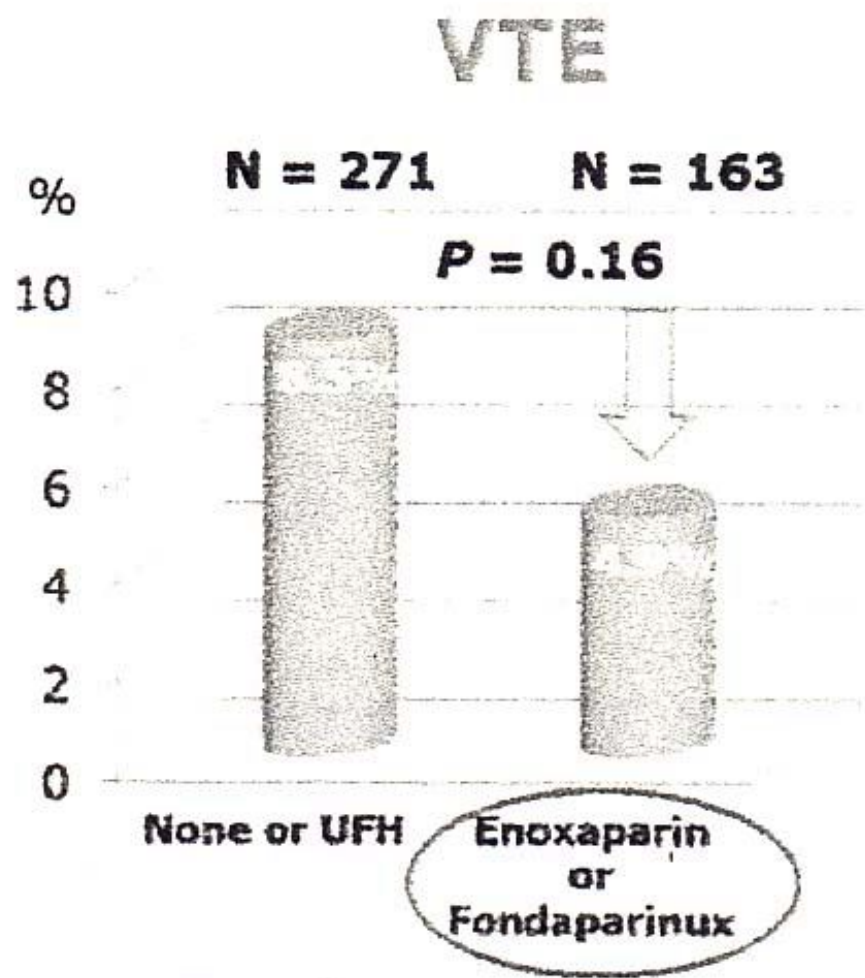
なし or 未分画ヘパリン
(N = 271)

エノキサパリン (クレキサン) or
フォンダパリヌクス (アリクストラ)
(N = 163)



* $P = 0.0004$, ** $P < 0.0001$, *** $P = 0.0009$; UFH, unfractionated heparin.

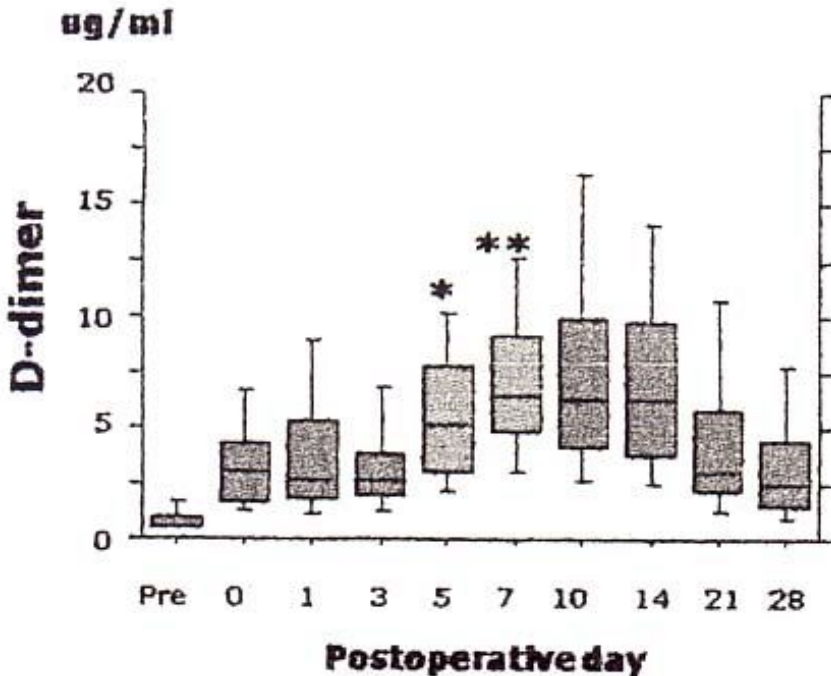
VTEおよびPTEの発生頻度



UFH, unfractionated heparin.

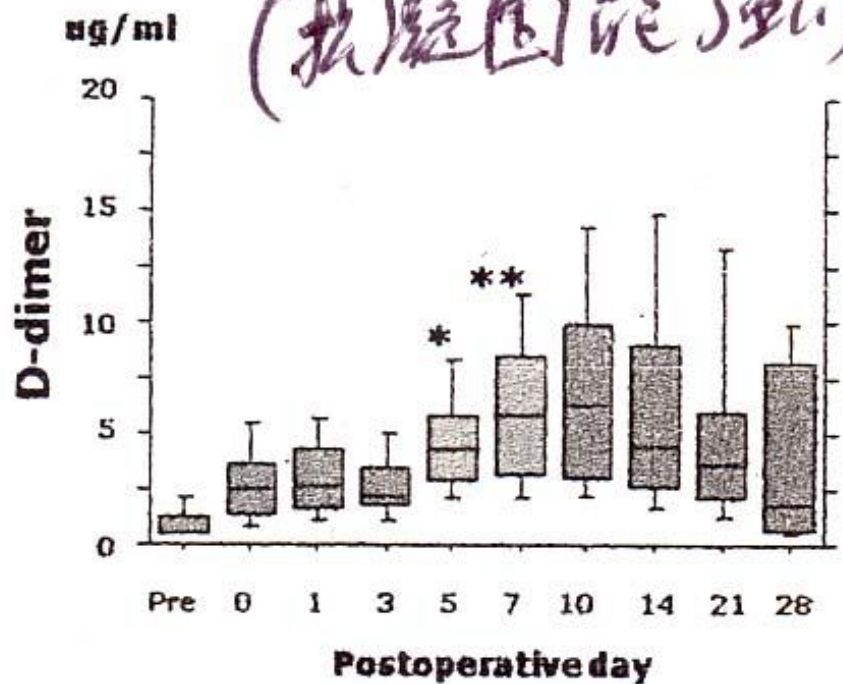
術後D-dimer値の経日変化

エノキサパリン (N = 112)



フォンダパリヌクス (N = 51)

(抗凝固能強い)



* P = 0.028, ** P = 0.049 (Student's t-test)

34

術後VTEのrisk factor

術後VTEの危険因子

35

□ 434症例中、術後VTE 31例 (7.1%)

□ 有意な因子

✓ 術前後のD-dimer値

→ 血液型 (O型以外) → 凝固第VIII因子 ↑

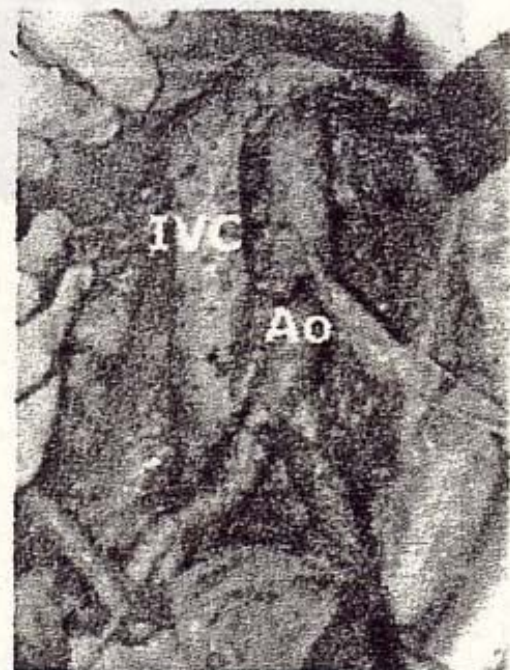
✓ エリスロポイエチン製剤の使用

✓ 年齢 → 凝固第IX因子 ↑

✓ 手術時間

✓ リンパ節の郭清範囲 →

傍大動脈リンパ
節廓清



O型の人ほど
要診者、

36

術前のエリスロポイエチン製剤の使用について

待機的脊椎手術の患者では、術前ESAの投与により **subclinical DVTが2.2倍 (4.7% vs 2.1%)増加** した。

<http://ClinicalTrials.gov>.

IMPORTANT SAFETY INFORMATION PROCRIT® (Epoetin alfa)

WARNING: Like EPOEIN, the risk of DEATH, MYOCARDIAL INFARCTION, STROKE, VENOUS THROMBOEMBOLISM, HYPERTENSION, OR VASCULAR ACCESS AND TUMOR PROMOTION OR PROGRESSION.

Clear Kidney Disease

- In controlled trials, patients experienced greater risks for death, serious adverse cardiovascular reactions, and stroke when administered erythropoiesis stimulating agents (ESA) to target a hemoglobin level of greater than 11 g/dL.
- In the trial, the use of a hemoglobin target level, ESA dose, or dosing strategy that does not increase these risks.
- Use the lowest PROCRIT dose sufficient to reduce the need for red blood cell (RBC) transfusions.

Cancer

- ESA also may increase the risk of tumor progression or recurrence in clinical studies of patients with breast, colon, lung, head and neck, lymphoid, and ovarian cancer.
- Because of these risks, oncologists and hospitals must enroll in and comply with the ESA APPRISE Oncology Program to describe and/or discuss PROCRIT to patients with cancer. To enroll in the ESA APPRISE Oncology Program, visit www.esaprogram.com or call 1-800-333-8887 for further assistance.
- To decrease these risks, always use the lowest effective dose of PROCRIT and avoid transfusions.
- Use ESA only for anemia from myelosuppressive chemotherapy.
- ESA are not indicated for patients receiving myelosuppressive chemotherapy when the anticipated outcome is cure.
- Use caution regarding the management of a chemotherapy-related

PROCRIT is a registered trademark of Amgen Inc. All other trademarks are the property of their respective owners.

See WARNINGS AND PRECAUTIONS: Increased Mortality, Myocardial Infarction, Stroke, and Thromboembolism, PROCRIT AND PROCRIT-IND, Increased Mortality, and/or Progression of Tumor Progression or Recurrence in Patients With Cancer, PROCRIT AND PROCRIT-IND, and PROCRIT AND PROCRIT-IND.

Perisurgery:

Due to increased risk of deep venous thrombosis (DVT), DVT prophylaxis is recommended.

Epoetin alpha (本邦):

外科手術患者では、一般に術後に深部静脈血栓症、肺塞栓症・肺梗塞等の血栓塞栓症が起きることがあるので、術後は血栓塞栓症に注意し術後管理を適切に行うこと。

Summary of recent data indicating VTE risk for ABO blood group (non-O vs. O)

37

Author	Year	Non-O	O	OR (95% CI)
Koster et al.	1995	219	173	2.0 (1.4-2.9)
Tirado et al.	2005	250	250	2.6 (1.8-3.8)
Moreli et al.	2005	334	269	1.8 (1.4-2.4)
Ohira et al.	2007	492	1008	1.6 (1.3-2.1)

* von Willebrand factorおよびfactor VIIIはO型で最も低値である。
* ADAMTS13による分解を受けやすい

3A

術後の抗凝固療法の間



抗凝固薬投与の期間 (ガイドライン)

エノキサパリン
国内臨床試験
フォンダパリヌクス
国内臨床試験

→ 原則14日
(早期退院の場合7日以上)

→ 4~8日間

ASCO
VTE予防ガイドライン

7~10日間以上にわたって継続すべき

癌の残存、肥満、VTEの既往例のある患者では28日間以内の投与を検討してもよい

ACCPガイドライン

退院時まで

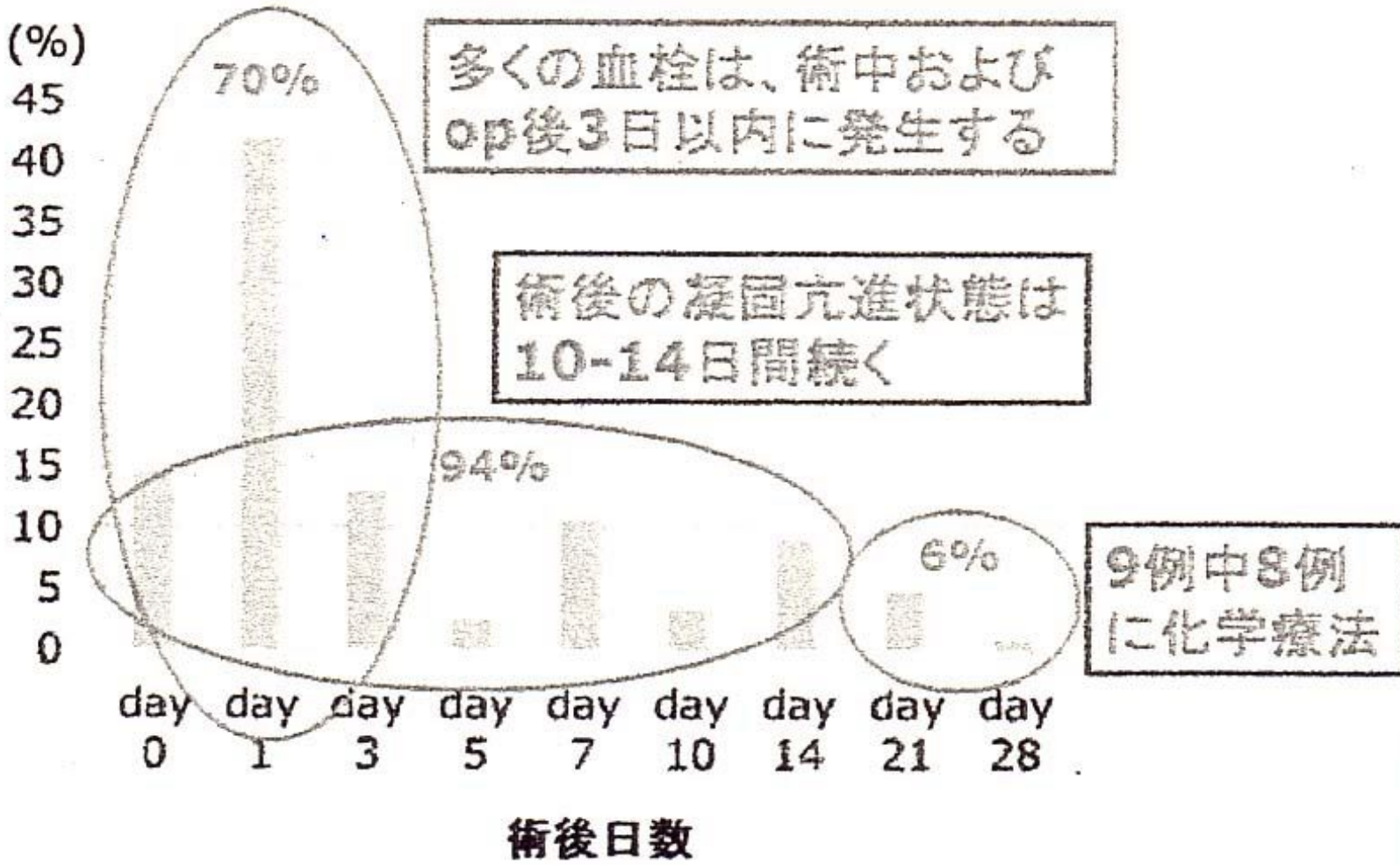
一部の高リスク患者：明確にはなっていない

癌の大手術、VTEの既往例のある患者など、一部の高リスク患者には、最大28日間継続することを考慮するよう提案

ESMOガイドライン

腹部あるいは骨盤部の癌の大手術を受けた患者では、1か月の投与をすべきである

凝固マーカー可溶性フィブリン(SF)のピーク



まとめ

41

- 産婦人科領域では、静脈血栓症に遭遇することが多い。
- 術前D-dimer高値症例にはVTEの評価を行い、VTEが存在すれば適切な対処をする。
- 新しい抗凝固薬の使用により、術後の血栓症は減少していると思われるが、いまだになお術後死亡原因の1位であることは銘記すべきである。
- 婦人科悪性腫瘍術後では、抗凝固剤を少なくとも退院まで、出来れば2週間使用する。より長期の投与の関しては、今後の検討課題である。