

# 平成 27 年度病院医学教育研究助成成果報告書

報告年月日：平成 28 年 3 月 31 日

研究・研修課題名	島根大学医学部附属病院VTE予知・予防・治療ガイドラインの臨床効果とその検証
研究・研修組織名（所属）	島根大学医学部附属病院 バスキュラーラボ（検査部）
研究・研修責任者名（所属）	野津 泰子（検査部）
共同研究・研修者名（所属）	矢野 彰三，長井 篤（臨床検査医学），新田 江里，福間 麻子，山口 一人，勝部 瑞穂，三島 清司（検査部）

## 目的及び方法、成果の内容

### ①目 的

静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism ; VTE) は深部静脈血栓症と (DVT) と肺塞栓症 (PTE) をあわせた疾患概念である。当院では島根大学医学部附属病院 VTE 予知・予防・治療ガイドライン (GL) を平成 25 年 8 月にオンライン化し、カルテ上でリスク評価を入力するようにシステムの変更を行った。しかし、多数の症例で VTE リスクの評価は完全にされておらず、GL の実際の運用率は 20%程度との試算もある。また、当院 GL では評価項目として D ダイマー (DD) を取り入れているが、DD の低値は VTE 除外に有用であるが、DD 高値の場合は他疾患との鑑別が必要である。すなわち、リスク評価項目としての DD 高値は、あくまで VTE スクリーニングの目的であり、そのため DD のみで判定を行うと当然偽陽性が多くなる。一方、最近は可溶性フィブリン (SF) の VTE 診断および治療効果判定に対する有用性も報告されている。

当院の GL では DD のカットオフ値 1.0 $\mu$ g/mL と設定している。GL では他の評価項目もあるが、実際の臨床現場では客観指標である DD が重視される傾向にある。その結果、DD>1.0 $\mu$ g/mL を呈する周術期患者の下肢静脈エコーの依頼件数が著増する結果となった。すなわち、2009 年度には年間約 250 件であったが、2010 年度 400 件、2011 年度 600 件超、2012 年度 970 件、そして 2013 年度は 1,235 件となっており、検査技師の増員も追いつかない現状となっている。しかし、肝心の VTE 発症が予防できたのか否か、については明らかでない。また、評価項目やカルテ入力なども含めて、GL 改訂に向けた客観的根拠や現状把握が必要と考えられる。

そこで、本研究では、GL 導入前後における新規 VTE 発症の推移と重症度を調査することにより、GL 導入による臨床効果と DD カットオフ値の妥当性について検証を行うこととした。

### ②方 法

対象：

2010 年 8 月以降に下肢静脈エコーを施行した患者 2,957 人。

方法：

医の倫理委員会の承認を得たのち、診療録から対象患者の年齢、性別、DD 値などを取得した。

エコーで新鮮血栓の有無、造影 CT の結果、症候等により新規 DVT および PTE の診断を確認し、年度別の発症数を明らかにした。新規 VTE・PTE 発症の有無による DD 値の比較を行った。さらに、ROC 解析により DD の新規 VTE・PTE 診断に対する感度・特異度およびカットオフ値を求めた。

### ③成 果

当院における VTE (DVT・PTE) の新規発症率を算出した。2010 年から 4 年間でエコー検査をした 2953 人のうち、血栓を認めたのは 795 人 (27%)、新規 VTE 患者は 265 人 (9%) であった。また、エコーで見つからなくても造影 CT などの他の検査により上肢、骨盤内、肺動脈で見つかる例もあった。末梢型新鮮血栓は膝より遠位のもの、中枢型は膝より近位のもの、として分類したところ、ガイドライン導入以前と比較して、導入以後の VTE 発症率は、むしろより高率であり、検査の絶対数の増加により発見率が高まった可能性が考えられた (表 1)。また、PTE などの比較的重症例の発見にもつながっていることが示された。

表 1. ガイドライン導入前後の VTE 発症率 (入院患者 1000 人あたり)

	2010.8~2013.7 (1,919 人)	2013.8~2014.7 (1,038 人)
新規 VTE 発症	5.5 人	9.1 人
末梢型新鮮血栓	3.7 人	6.1 人
中枢型新鮮血栓 (肺塞栓含む)	1.8 人	3.0 人

新鮮血栓のないものを A 群、あるものを B 群とすると、新鮮血栓のない A 群と比較し、全新鮮血栓の B 群、肺塞栓の E 群、中枢型新鮮血栓の F 群は有意に DD が高値となった (図 1)。

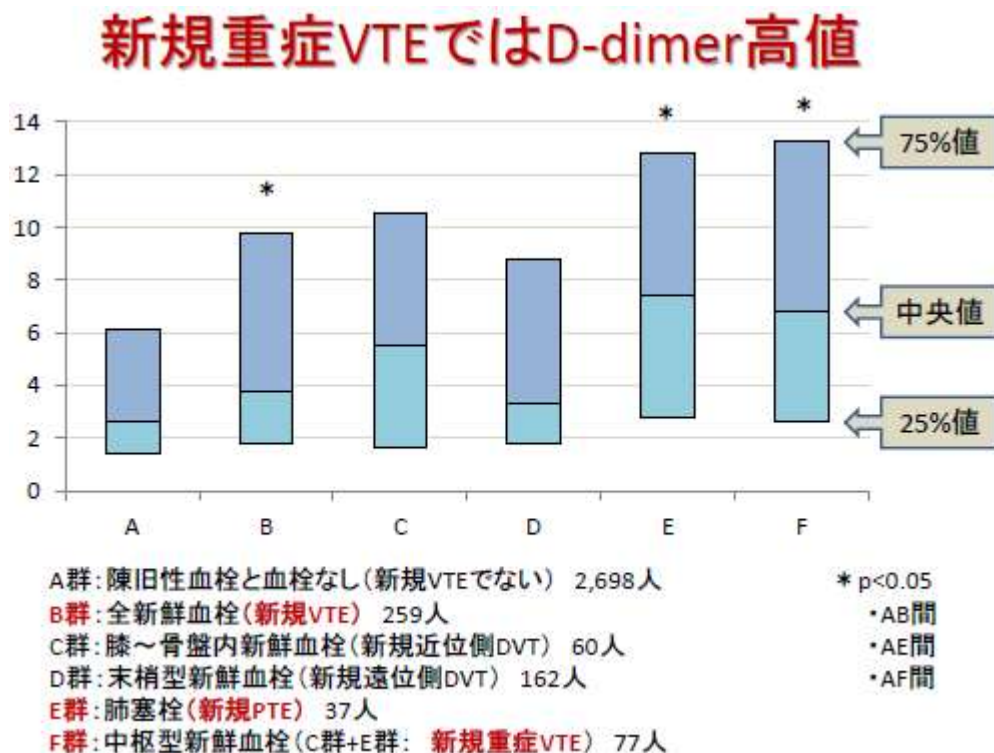


図 1. 過去 4 年間における下肢静脈エコー施行患者 2,957 人における DD 値と VTE との関係

そこで、VTE 診断に対する DD 検査の感度・特異度について ROC 解析を行った (図 2 上)。DD5.7 で、新規 DVT 発症を感度 42.7%、特異度 73.1%、陽性的中率 (positive predictive value) 13.9%、陰性的中率 92.7%、曲線下面積 Area Under the curve(AUC)0.588 で予測できるという結果であった。次に、PTE 診断に対する ROC では、DD7.4 において、感度 51.4%、特異度 78.3%、陽性的中率 3%、陰性的中率 99.2%、AUC 0.667 で予測できる (図 2 下)。

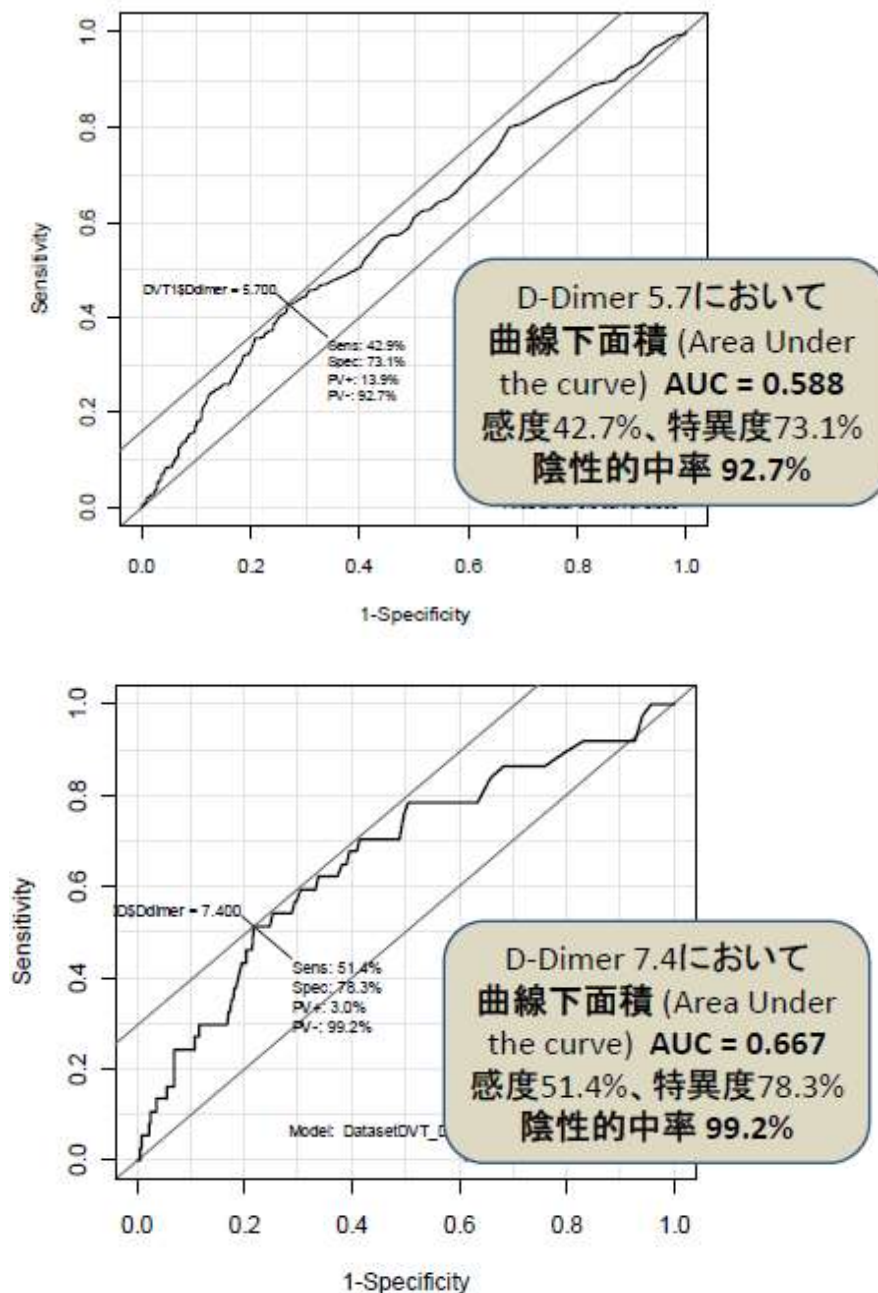


図 2. 新規 VTE 診断 (上) および新規 PTE 診断 (下) に対する DD の感度・特異度

DD 値と VTE 発症予測についてまとめたところ（表 2）、DD のカットオフ値を 1.0 とすると、感度が高いが、偽陽性率が高まり、DD のカットオフ値を上げていくと、偽陽性率とともに感度も低下する。DD のカットオフ値が 1.0～5.0 では陰性的中率は 92%以上であった。

表 2. 当院における VTE 発症と DD 値の関係

D-dimer	陽性者数	感度	特異度	偽陽性率	偽陰性率	陽性的中率	陰性的中率
1.0	2,595	91.3	11.5	88.5	8.7	9.3	93
2.0	1,851	70.8	37.4	62.6	29.2	10.1	92.8
2.5	1,615	63.3	45.5	54.5	36.7	10.3	92.6
3.0	1,451	58	51.2	48.8	42	10.5	92.5
4.0	1,207	50.4	59.6	40.4	49.6	11	92.4
5.0	1,010	46.6	66.6	33.4	53.4	12.2	92.6

今回の検討で、当院 VTE 予知・予防・治療 GL の導入前後で、新規 VTE の発症率が重症度にかかわらず上昇していた。積極的な DD 測定と下肢静脈エコーによる発見率の上昇がこの原因であると示唆された。また既報と同様、VTE の診断感度・特異度において、**DD は高い陰性的中率で比較的高感度**であることが明らかとなった。一方、SF は病態を鋭敏に反映し、治療効果の判定に有用とされる。したがって、VTE が強く疑われる症例では DD と SF を同時に測定することが臨床上有益と思われた。

以上の研究結果は、2015 年に開催された血管不全研究会（東京）で発表した。また、第 2 回 VTE 予知・予防・治療 GL 見直しワーキングでも報告し、ガイドライン Ver. 2 の作成にあたり、DD 値の位置付けにおいて、その変更に貢献したものと考えている。