

手術待機患者における深部静脈血栓症スクリーニングの意義

常樂 晃, 新田 聡, 田中 建, 市岡 大士
池田 篤史, 吉野 喬之, 神鳥 周也, 河原 貴史
和久 夏衣, 小島 崇宏, 西山 博之
筑波大学医学医療系腎泌尿器外科

SCREENING OF DEEP VEIN THROMBOSIS PRIOR TO
SURGERY USING D-DIMER TESTING AND VENOUS
ULTRASONOGRAPHY OF LOWER EXTREMITIES

Akira JORAKU, Satoshi NITTA, Ken TANAKA, Daishi ICHIOKA,
Atsushi IKEDA, Takayuki YOSHINO, Shuya KANDORI, Takashi KAWAHARA,
Natsui WAKU, Takahiro KOJIMA and Hiroyuki NISHIYAMA
The Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tsukuba

Deep vein thrombus (DVT) in a patient awaiting surgery is a considerable source of pulmonary embolisms (PEs) during the surgical period, but screening for DVTs has not been emphasized. This retrospective study was conducted to identify factors associated with a positive D-dimer result and DVT diagnosis in order to evaluate the usefulness of DVT screening for patients awaiting surgery. A total of 1,061 patients (872 males, 189 females) underwent D-dimer testing prior to urological surgery at Tsukuba University Hospital between April 2013 and March 2016. Factors associated with a positive D-dimer result and DVT diagnosis were determined by a univariate analysis. Among the 75 patients with a positive D-dimer result, venous ultrasonography of the lower extremities was performed in 69 patients and DVT was diagnosed in 14 patients. The overall true-positive rate of D-dimer was 20.3% (14/69), and it was significantly higher in the females (males 11.3% vs females 50%; $p = 0.0021$). Age, body mass index and D-dimer value were not associated with the true-positive D-dimer result. Among the 1,061 patients, DVT was significantly more likely to be diagnosed in elderly patients (median age 73.5 vs 67 yrs, $p = 0.0087$) and females (males 0.69% vs females 4.23%; $p = 0.0010$). Among the three patients with an acute-phase thrombus, two postponed surgery and required anti-thrombus therapy, and the other patient underwent the implantation of an inferior vena cava filter in order to undergo surgery on schedule. No PE occurred during the surgical period. These results indicate that DVT screening for patients awaiting surgery is useful and should be considered as part of the prevention of PEs during the surgical period.

(Hinyokika Kiyo 63 : 229-233, 2017 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_63_6_229)

Key words : Deep vein thrombus, D-dimer, Screening, Prior to surgery

緒 言

周術期に発症する深部静脈血栓症 deep vein thrombosis (DVT) は肺血栓塞栓症の原因となり、その死亡率が20%にも上る重篤な合併症である。このため、術中、術後に発生する DVT/肺血栓塞栓症の予防については、ガイドラインが発表され^{1,2)} 広く実施されている。

一方、すでに術前からの DVT を保有する場合には、特に急性期血栓であればその予防のための間歇的空気圧迫法 intermittent sequential pneumatic compression (IPC) によりかえって、静脈血栓の飛散から肺塞栓症を誘発する危険性が憂慮される³⁾。しかしながら、術前患者の DVT スクリーニングに関する報告は少なく、周術期血栓症予防ガイドラインにも術前 DVT 保

有者のスクリーニングについては明記されていない。

血栓症を予測するマーカーに D-dimer があるが、血栓症の診断率は高くない。このため D-dimer で血栓症が疑われた場合には造影 CT や下肢静脈超音波検査による確定診断が必要である。本研究では、麻酔下検査・手術予定者の術前における D-dimer 陽性例を対象に下肢静脈超音波検査で診断できた DVT 保有率を調査し、術前の DVT スクリーニングの有用性について検討した。

対 象 と 方 法

2013年4月1日～2016年3月31日の3年間に筑波大学附属病院泌尿器科に入院して麻酔下における検査、手術を受け、術前に D-dimer が測定された1,061症例のうち、D-dimer 陽性を対象に行った下肢静脈超音波

Table 1. Characteristics of patients

Gender	
Male	872
Female	189
Age	67 (13-92)
Urothelial cancer	
(cystectomy/NUx)	128
(TUR)	464
Renal cancer	125
Prostate cancer	
(prostatectomy)	129
(castration)	4
(biopsy)	53
Testicular cancer	48
Other malignant tumor	17
Adrenal/Paraganglioma	23
Other benign disease	70
Total	1,061

検査による DVT 診断率について後方視的調査を行った。症例の内訳は、男性872人、女性189人、年齢中央値 67歳（13～92歳）であった。疾患の内訳は尿路上皮癌、腎癌、前立腺癌、精巣癌、副腎腫瘍、前立腺生検、その他良性・悪性疾患であった（Table 1）。

術前 DVT のスクリーニング方法は、当院当科で次のようにルーチン化されていた。術前検査の採血にて全症例に D-dimer 値を測定し、基準値 1.0 ug/ml を超える症例を D-dimer 陽性と定義した。D-dimer 陽性症例には、下肢静脈超音波検査を施行することで術前の DVT 診断を行った。

術中術後の DVT/肺血栓症予防は、IPC と弾性ストッキングによる理学療法、ならびに悪性腫瘍の腹部手術症例では、術後 2 日目からエノキサパリンナトリウムの皮下投与を基本とした。術前に DVT と診断された症例では、循環器内科への相談のうえ対応した。なお、D-dimer 陽性であっても下肢静脈超音波検査が行えず術前に DVT を否定できなかった症例には、周術期の IPC を使用しなかった。

術前 D-dimer 陽性に関連する疾患、予定手術、年齢、性別との関係を検討した。また、D-dimer 陽性例における DVT 診断率と D-dimer 値、年齢、性別、BMI との関係を検討した。統計学的処理として中央値の比較には Wilcoxon 検定、また 2 群間比較には Fisher の正確検定を用いた。

結 果

D-dimer 陽性に関連する因子：全1,061例における D-dimer 陽性に関連する因子を検討した（Table 2）。D-dimer 陽性は75例であった。D-dimer 陽性の年齢中央値は72歳（31～87）であるのに対し、D-dimer 陰性

Table 2. Factors associated with D-dimer results in 1,061 patients

	Positive D-dimer	Negative D-dimer	p value
Overall (1,061)	7.1% (75)	92.9% (986)	
Age	72 (31-87)	67 (12-92)	<0.0001
Gender			
Male (872)	6.3% (55)	93.7% (817)	
Female (189)	10.6% (20)	89.4% (169)	0.0424
Surgery			
Major* (474)	7.2% (34)	92.8% (440)	
Others (587)	7.0% (41)	93% (546)	NS
Disease			
Benign (119)	4.2% (5)	95.8% (114)	
Malignant (942)	7.4% (70)	92.6% (872)	NS

*: open abdominal surgery or laparoscopic surgery.

の中央値は67歳（12～92）であり、D-dimer 陽性は高齢者が多かった（ $p < 0.0001$ ）。性別でみると男性の 6.3%に D-dimer が陽性であるのに対し、女性では 10.6%が陽性であり、女性の D-dimer 陽性率が高かった（ $p = 0.0424$ ）。D-dimer 陽性と手術内容および疾患の良性・悪性の関連はなかった。

D-dimer 陽性例における DVT 診断率（D-dimer 陽性的中率）：D-dimer 陽性であった75例のうち、下肢静脈超音波検査が実施された69例を対象に DVT 診断に関連する因子を検討した（Table 3）。D-dimer 陽性的中率は20.3%（14/69）であり、これを性別でみると、男性の11.3%（6/53）に対し、女性は50%（8/16）であり、D-dimer 陽性的中率は女性で高かった（ $p = 0.0021$ ）。D-dimer 陽性例における DVT ありなしの群間で、年齢、BMI および D-dimer 値に有意な差は見られなかった。

一方、D-dimer 陽性だが DVT を認めなかった55例では、他の血栓症を検索するための追加検査は行われていなかった。既往として血管疾患10例、リウマチ 2 例、およびステロイドホルモン内服中 2 例（全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎）があった。

Table 3. Factors associated with DVT in 69 positive D-dimer patients

	DVT (+)	DVT (-)	p value
Overall (69)	20.3% (14)	79.7% (55)	
Gender			
Male (53)	11.3% (6)	88.7% (47)	
Female (16)	50% (8)	50% (8)	0.0021
Age	73.5 (59-87)	71 (31-86)	NS
Body Mass Index	21.6 (18.7-29.3)	23.1 (14.6-32.5)	NS
D-dimer (ug/ml)	1.85 (1.2-14.5)	1.6 (1.1-24)	NS

術前 DVT 診断の内訳と対応: 本スクリーニング方法によって術前に DVT と診断されたのは1,061例中14例 (1.3%) であった. DVT と診断された症例の年齢中央値は73.5歳 (59~87) であり, D-dimer 陽性だが DVT を認めなかった, または D-dimer 陰性の症例の年齢中央値67歳 (13~92) より高齢であった ($p=0.0087$). DVT と診断された症例は男性0.69% (6/872), 女性4.23% (8/189) と女性に多かった ($p=0.0010$). 一方, 手術別では腹部手術1.7% (8/747) に対しそれ以外の手術1.0% (6/587), また疾患別では良性0.8% (1/119) に対し悪性1.4% (13/942) といずれも差を認めなかった (Table 4).

DVT と診断された14例には既往として血管疾患 2 例, クッシング症候群 1 例, ステロイドホルモン内服

中 3 例, 術前化学療法 2 例の症例が含まれていたが, いずれの症例も今回の術前スクリーニングにて初めて DVT と診断された.

血栓の性状は, 急性期血栓が 3 例および亜急性期血栓が11例であった. 急性期血栓 3 例中 2 例では D-dimer 値が 6 および 14.6 ug/ml と突出して高値であった. 血栓の存在部位は, 中枢型 (総大腿静脈) が 1 例, 末梢型 (ひらめ筋静脈, 腓骨筋静脈) が13例であった (Table 5).

DVT が発見されたすべての症例で, 循環器内科にコンサルテーションが行われた. 急性期血栓が発見された 3 例は, 直ちに抗凝固療法が開始された. 後日, 下肢静脈超音波検査で血栓状況を追跡し, 血栓形成の進行がないことを確認できたところで, 手術日程を再設定した. さらに手術直前にも下肢静脈超音波検査で最終確認を行った. 結果として 2 例では手術日程をおのおの36, 20日延期した. また 1 例は疾患の状態から手術延期が不相当であったため, IVC filter 挿入を行い, 予定通りの日程で手術を行った.

亜急性期血栓11例のうち 6 例では, 直ちに抗凝固療法が導入された. DVT 診断から予定された経尿道的手術日まで間がない 3 例では, いずれも末梢性血栓で血栓量が少なく理学療法による血栓飛散の危険性がないと判断され, 循環器内科医からの指示で術中, 術後に弾性ストッキングおよび IPC を使用するとともに, 術後から抗凝固療法を導入した. 食道潰瘍を有した 1 例, 高齢かつ腎機能不良の 1 例では, 抗凝固療法は行わず, 弾性ストッキングの着用を行った. 術後の臨床的な DVT・肺血栓症の発症例は 1 例も認めなかった.

Table 4. Factors associated with DVT results in 1,061 patients

	DVT (+)	DVT (-) or negative D-dimer	p value
Overall (1,061)	1.3% (14)	98.7% (1,047)	
Age	73.5 (59-87)	67 (13-92)	0.0087
Gender			
Male (872)	0.69% (6)	99.3% (866)	
Female (189)	4.23% (8)	95.8% (181)	0.0010
Surgery			
Major* (474)	1.7% (8)	98.3% (466)	
Others (587)	1.0% (6)	99% (581)	NS
Disease			
Benign (119)	0.8% (1)	99.2% (118)	
Malignant(942)	1.4% (13)	98.6% (929)	NS

*: open abdominal surgery or laparoscopic surgery.

Table 5. Characteristics of patients diagnosed DVT before surgery

Disease	Age	Gender	D-dimer (ug/ml)	DVT phase	DVT region	Surgery	Comments
Adrenal tumor	60	F	1.2	Acute	Proximal	Laparoscopic	Surgery delayed for 36 days
Bladder/Ureter ca	78	F	6	Acute	Distal	TURBT	Surgery delayed for 20 days
Bladder ca	71	F	14.5	Acute	Distal	PLND	Neoadjuvat chemotherapy, IVC filter
Bladder ca	72	F	1.6	Subacute	Distal	Cystectomy	Neoadjuvat chemotherapy
Bladder ca	82	F	2.6	Subacute	Distal	Cystectomy	
Ureter ca	68	M	3.4	Subacute	Distal	NUx	
Prostate ca	66	M	1.2	Subacute	Distal	RALP	
Prostate ca	70	M	1.5	Subacute	Distal	RALP	
Renal ca	77	F	1.4	Subacute	Distal	RAPN	No anticoagulant due to gastric ulcer
Bladder ca	87	F	1.8	Subacute	Distal	TURBT	No anticoagulant due to renal failure
Bladder ca	59	M	1.9	Subacute	Distal	TURBT	
Bladder/Ureter ca	82	M	3.1	Subacute	Distal	TURBT	IPC during surgery, anticoagulant after surgery*
Bladder ca	75	F	1.6	Subacute	Distal	TURBT	IPC during surgery, anticoagulant after surgery*
Bladder ca	80	M	2.9	Subacute	Distal	TURBT	IPC during surgery, anticoagulant after surgery*

* The cardiologist recommended IPC during surgery and anticoagulant therapy after surgery because the amount of DVT was too small to concern iatrogenic pulmonary embolization by using IPC. ca: cancer. PLND: pelvic lymph node dissection. NUx: Nephroureterotomy. RALP: robot assisted laparoscopic prostatectomy, RAPN: robot assisted partial nephrectomy.

考 察

D-dimer は陰性適中率が97.2~100%ときわめて高い^{4,5)}。Cut off 値 1.0 ug/ml 以下であれば DVT を完全に否定することができたと報告されている⁶⁾。D-dimer は血液検査により簡便に測定可能であり、造影 CT や下肢静脈超音波検査による DVT 診断を行うべき症例の絞り込みに適している⁷⁾。

D-dimer は安定化したフィブリンが凝固反応と同時に産生されるプラスミンにより分解された産物であり、凝固と二次線溶の同時亢進状態を反映している。しかし、血管内皮障害とその修復はつねに生体内で営まれていることから、血栓症の有無にかかわらず D-dimer 値がゼロになることはない。また、血管疾患、リウマチ疾患⁸⁾の既往や、ステロイドホルモン内服歴は微小血栓を誘発するためエコーで診断できるような血栓がなくても D-dimer 値の上昇を招く原因になりえる。このため D-dimer は血栓症診断において陽性的中率が低いという問題がある。今回、全体での D-dimer 陽性的中率は20%であるが、性別で見ると男性では11.3%と陽性的中率が低い一方、女性の陽性的中率は50%に上った。泌尿器腹部手術予定患者174症例を対象にした報告例でも、D-dimer の陽性的中率は全体で23% (26例中6例) であり⁹⁾われわれの検討と同様であった。一方、婦人科疾患を対象にした報告例では DVT 陽性的中率が27~38%であり^{3,6)}、これらの報告と単純には比較できないものの女性よりも男性で陽性的中率が低い傾向がある。したがって男性患者が圧倒的に多い泌尿器科疾患の術前検査では、DVT の診断において D-dimer の陽性的中率が低くなる特徴があるといえる。

では、術前にどのような症例を対象に D-dimer 測定をすべきであろうか。われわれの検討で D-dimer 陽性に関連する因子は、高齢者ならびに女性に D-dimer 陽性率が高かったが、手術別や良性・悪性別においては D-dimer 陽性率に差がなかった。大規模な米国多施設研究¹⁰⁾では救急外来受診者を対象に D-dimer 陽性に関連する背景因子が検討され、同様に女性と50歳以上の年齢が関連因子であると報告されている。その他、活動性の悪性腫瘍、アフリカ系や黒人、身体的不自由、膠原病、末期腎不全、鎌状赤血球症が関連する一方で、肺塞栓症の危険因子として従来から関連性が指摘されていた喘息、BMI、冠動脈疾患、慢性心不全、慢性呼吸不全、脳卒中、エストロゲン剤使用、肺塞栓症の家族歴、4週以内の外傷既往、旅行は、D-dimer 陽性に関連する因子ではなかったと報告されている。

次に、術前の DVT が実際に発見された症例の特徴をみると、良性疾患でも副腎腫瘍摘除術1例に急性期

血栓が認められたことから、一般的に悪性腫瘍に DVT が多いとされるものの、良性疾患をスクリーニングの対象外にすることはできない。DVT 保有例の特徴は、女性に多く、年齢中央値が73.5歳であるが、最少年齢は59歳であった。このため、術前 D-dimer 測定が欠かせないのは50歳代以上という年齢が1つの目安になると考えられる。

今回、尿路上皮癌の術前化学療法2例で DVT が発見された。全身化学療法は血栓症を誘発することが知られており、そのメカニズムは、血管内皮障害、血小板の活性化、抗凝固因子の減少とされている¹¹⁾。尿路上皮癌、胚細胞腫瘍の全身化学療法中の静脈血栓発症率は、おのおのおよそ6¹²⁾、8%¹³⁾と報告されている。このため、若年であっても精巣腫瘍を含めた術前化学療法施行症例は、術前の DVT のスクリーニング対象に含むべきである。

一方で、術中術後に新規に発生する DVT の予防措置に IPC が不必要である短時間手術、低侵襲検査・手術症例では、IPC 使用に伴う血栓飛散の誘発を憂慮することもないため、術前 DVT スクリーニングの対象に含む必要性は乏しいと考えられた。

今回の検討で急性期血栓を保有していた3例中2例で D-dimer が突出した高値であった。消化器外科の術前症例を検討した報告例でも、急性期血栓症や血栓の中枢伸展例では亜急性期や末梢性と比較して D-dimer が著しく上昇した¹⁴⁾。血栓保有例では D-dimer 値は血栓の性状や血栓量を反映する定量的なマーカーであり、手術よりも血栓症の治療が優先されるべき急性期血栓症と関連している。

本調査は後方視的解析であるが、当院当科でルーチン化されていた術前 DVT スクリーニング方法により診断された術前の DVT は3年間で14例あり、そのうちリスクの高い急性期血栓が3例に認められた。DVT に対して術前から適切な対応を行い周術期の肺塞栓症を来した症例は幸い1例も認めなかったが、仮に術前の急性期血栓の存在を認識せずに周術期 IPC を使用していたとしたら、肺塞栓症を誘発していた可能性が否定できない。致死率の高い肺塞栓症を予防する観点から、術前に発見される DVT の頻度は決して無視できない。術中、術後の新規 DVT 発生予防のみならず、術前の D-dimer と下肢静脈超音波検査による DVT 保有者のスクリーニングの重要性についても認識が広がるべきであると考えられた。

結 語

術前に D-dimer 陽性者を対象にした下肢静脈血管超音波検査により DVT をスクリーニングし、術前から DVT 保有者に血栓治療の介入を行うことで、より確実な周術期肺塞栓症予防が可能になると考えられた。

文 献

- 1) 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(2009年改訂版)
- 2) 島居 徹: 腎・泌尿器癌と血栓症. 血栓と循環 **18**: 263-268, 2010
- 3) 土井裕美, 釣谷充弘, 塩田 充, ほか: 婦人科手術における術後肺塞栓症の予防に関する研究. 日産婦内視鏡会誌 **24**: 360-364, 2008
- 4) Vermeer HJ, Ypma P, van Strijen MJ, et al.: Exclusion of venous thromboembolism: evaluation of D-Dimer PLUS for the quantitative determination of D-dimer. Thromb Res **115**: 381-386, 2005
- 5) Yamaki T, Nozaki M, Sakurai H, et al.: Uses of different D-dimer levels can reduce the need for venous duplex scanning to rule out deep vein thrombosis in patients with symptomatic pulmonary embolism. J Vasc Surg **46**: 526-532, 2007
- 6) 刈谷方俊: 婦人科手術患者におけるより合理的な肺血栓塞栓症予防法の確立を目指した臨床的検討. 日産婦会誌 **57**: 1503-1512, 2005
- 7) 中西加代子, 志賀修一, 森 尚子, ほか: 深部静脈血栓症(DVT)予防における血中凝固線溶マーカー測定の有用性: D-dimer と下肢静脈超音波検査を用いた DVT スクリーニングの検討. 日血会誌 **9**: 284-290, 2008
- 8) 井出野太一, 持田勇一, 山口祐一郎, ほか: 関節リウマチ患者における D-dimer 値と深部静脈血栓症の関連. 臨リウマチ **21**: 119-122, 2009
- 9) 佐野 太, 坂田綾子, 林 成彦, ほか: 泌尿器外科治療におけるDダイマー測定と下肢静脈血管超音波検査による深部静脈血栓(DVT)の術前スクリーニング. 泌尿器外科 **25**: 1831-1835, 2012
- 10) Kabrhel C, Mark Courtney D, Camargo CA Jr, et al.: Factors associated with positive D-dimer results in patients evaluated for pulmonary embolism. Acad Emerg Med **17**: 589-597, 2010
- 11) Haddad TC and Greeno EW: Chemotherapy-induced thrombosis. Thromb Res **118**: 555-568, 2006
- 12) Gopalakrishna A, Longo TA, Fantony JJ, et al.: High rates of venous thromboembolic events in patients undergoing systemic therapy for urothelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Urol Oncol **34**: 407-414, 2016
- 13) Weijl NI, Rutten MF, Zwinderman AH, et al.: Thromboembolic events during chemotherapy for germ cell cancer: a cohort study and review of the literature. Clin Oncol **18**: 2169-2178, 2000
- 14) 小島淳夫: 術前スクリーニングエコー検査で発見された中枢伸展を認める深部静脈血栓症. 静脈学 **21**: 249-256, 2010

(Received on October 17, 2016)
(Accepted on January 27, 2017)