

大腿骨転子部骨折術後の静脈血栓塞栓症薬物的予防は 低体重の患者に必要なか？ 多変量解析での検討

山本乃利男¹⁾, 遠藤 健史²⁾, 宮越 浩一³⁾, 高木 賢一⁴⁾,
西山 彰博¹⁾, 檀浦 智幸¹⁾, 西 英明¹⁾, 松井 譲¹⁾

要 旨：仮説：体重40kg未満の患者は、40kg以上の患者に比較して術後VTE（venous thromboembolism）発生率が低く、術後の薬物予防はその発生率低下に有意な貢献はできない。

研究デザイン：分析的観察研究。

セッティング：当院整形外科。

対象患者：2013年から2017年に手術加療を行った大腿骨転子部骨折症例163人（男性27例，女性136例），平均87.1歳。

方法：検討項目は年齢，性別，身長，体重，BMI（body mass index），術前VTEの既往の有無，術後薬物的予防の有無，術後Hb値，術後1週間でのD-dimer値，画像検査における術後VTEの有無とした。二変量解析，多変量解析で解析した。

結果：体重40kg未満の患者は、40kg以上の患者に比較して術後VTE発生率が低かった。体重40kg未満の患者における術後VTE薬物予防の有無での術後VTE発生の比較では、有意差は認められなかったが術後VTE薬物予防をしなくても術後VTEの割合は少ない傾向にあった。術後VTEの有無を目的変数とした多変量解析では、体重のみが有意な因子で（ $p=0.03$, odds ratio 10.3 ; 95% CI 1.25 to 85.7), BMIは有意な因子ではなかった。

結論：大腿骨転子部骨折術後VTEの発生率は体重を40kgで分けた低体重者で低かった。体重40kg未満の患者において術後VTE薬物予防を施行しても術後VTEを有意には予防できなかった。VTE発生への関与の程度でも、体重40kg未満のみが、術後薬物的予防の有無を補正しても、独立した因子であった。

キーワード：大腿骨転子部骨折，静脈血栓塞栓症，薬物的予防，低体重，多変量解析

（雲南市立病院医学雑誌 2017; 14(1): 19-24）

はじめに

大腿骨転子部骨折術後の静脈血栓塞栓症（VTE: venous thromboembolism）予防における薬物的予防の選択は、有効性と出血リスクのバランスで検討すべきである。対象患者は既往歴が多彩な高齢者が多く、術後血行状態が不安定になることがあるので慎重に全身

管理をしなければならない。よってVTE予防においては薬物的予防を施行せずとも、理学的予防を十分に実施することでVTE発生率を低下させ薬物的予防による出血リスクを回避することが可能ならば、術後管理がより安全で合併症が予防できる。しかし、現時点で本邦において最新の2017年版症候性静脈血栓塞栓症予防ガイドライン¹⁾では、低体重症例では薬物的予防は出

¹⁾ 雲南市立病院整形外科, ²⁾ 雲南市立病院内科, ³⁾ 亀田総合病院リハビリテーション科, ⁴⁾ 雲南市立病院薬剤科
著者連絡先：山本乃利男 雲南市立病院整形外科 [〒699-1221 雲南市大東町飯田96-1]

E-mail: hospital-soumu@city.unnan.shimane.jp

(受付日：2017年10月2日，受理日：2018年2月28日)

血リスクが高いため薬剤量を減量するか、投与を控えると記載があるのみで、低体重症例の定義が不明であり、個々の症例に合わせたリスク階層化がなされていない。

人工股関節置換 (THA) 術後症例のVTE発生率における先行研究で体重40kg未満²⁾が検討されているのを参考にし、また、当院での臨床経験においても体重40kg未満の大腿骨転子部骨折術後VTE発生率が低い印象であったので、本研究においては、体重40kg未満の患者は大腿骨転子部骨折術後VTE発生率が低い、と仮定した。体重40kg未満の患者はVTE発生率が低いことが分かり、かつ、術後薬物的予防によるVTE発生率への影響などの関連が明らかになれば、臨床において有益な情報ではないか、と考えた。今回は、術後VTEについて先行研究で検討されている因子に体重40kg未満という因子を加えて、術後VTEの発生に影響する因子について多変量解析を用いて検討した。

対象と方法

2013年から2017年に当院で手術加療を行った大腿骨転子部骨折163例 (男性27例, 女性136例, 平均年齢87.1歳) を対象とした。執刀医は3名で以下の基本方針に従った。基本方針として入院後可及的早期に腰椎麻酔下に髓内釘固定術を施行し、弾力包帯または弾性ストッキングを装着し理学的予防を実施し早期に離床した。VTE薬物的予防の実施についてはガイドラインなどを参考し、患者の全身状態を考慮したうえで主治医の判断とした。薬物的予防薬については、本邦の症候性静脈血栓塞栓症予防ガイドライン¹⁾で推奨されている薬剤に加えて、米国胸部医学会 (American College of Chest Physicians, ACCP) の2012年ガイドライン³⁾よりバイアスピリンが高容量ではあるが適応となったので、今回の検討では、バイアスピリンの適応、容量は問わず、持参薬にバイアスピリン内服があれば術後薬物的予防の有りに含めた。術後1週のD-dimer値が10 μ g/ml以上のとき、または身体所見上深部静脈血栓症 (DVT: deep vein thrombosis) または肺塞栓症 (PTE: pulmonary thromboembolism) (症候性DVT, PTE) が疑わしい時に、主治医の判断下で下肢静脈エコーまたは造影CTを用いて画像検査を実施し、それらで診断ができるものを術後VTE (PTEを含める) 有りとした。

検討項目は年齢, 性別, 身長, 体重, BMI (body mass index) (kg/m²), 術前VTEの既往の有無¹⁾, 術後薬物的

予防の有無, 術後貧血の指標として術後Hb値^{2,4)}, 術後1週間でのD-dimer値, 画像検査における術後VTEの有無とした。二変量解析は、連続変数にt検定もしくはMann-Whitney U検定, カテゴリー変数にChi-square (Fisher's exact) 検定を用い、5%を有意水準とした。多変量解析は術後VTEの有無を目的変数とし、二変量解析でP<0.2であった因子を説明変数とし行った。なお、体重とBMIについては連続変数と2値変数で検討した。体重は40kg未満と40kg以上, BMIはWHOにおいてBMI 18.5未満をunderweightと定義しているためBMI 18.5未満と18.5以上の2値に分けた。統計解析にはExcel, EZRを使用した。

本研究は院内倫理委員会の承認を得て行った (No. 20170010)。

結 果

全対象163人に対して体重40kg未満は64人 (39.3%), 術後VTE有りは14人 (8.6%), 症候性術後VTE有りは2人 (1.2%) (PTE 2人, DVTなし) であった。術後VTE薬物的予防をした場合 (48人) の症候性VTE発症率は、2.1% (PTE 2.1%, DVT 0%), 術後VTE薬物的予防しなかった場合 (115人) の症候性VTE発症率は、0.9% (PTE 0.9%, DVT 0%) であった。致死的なPTEはなかった。

体重40kg未満と40kg以上の2群間の比較では、体重40kg未満において有意に女性が多く、術後1日目Hb値が低値であった。また体重40kg未満において、術後VTE薬物予防が10人 (15.6%) と40kg以上の38人 (38.4%) より少なかったにもかかわらず、術後VTE発生率は1人 (1.6%) と40kg以上の13人 (13.1%) より少なかった。術後Hb値が2 g/dl以上低下するmajor bleedingは有意差がなかった (表1)。体重40kg未満の患者における術後VTE薬物予防の有無での術後VTE発生の比較では、有意差は認められなかったが術後VTE薬物予防をしなくても術後VTEの割合は少ない傾向にあった (表2)。

術後VTE有無の2群間の比較では、年齢, 体重, BMIがP値<0.2であった (表3)。それらに性別, 術後1日目Hb値, 術後VTE薬物予防の有無を加えた因子を説明変数, 術後VTE有無を目的変数とし多変量解析を行うと、体重のみが有意な因子であった (p=0.03, odds ratio 10.3; 95% CI 1.25 to 85.7)。BMIは連続変数で術後VTE有無と有意な因子でなかった。またBMI 18.5未満と18.5以上の2値に分けた検討でもp=0.08,

表1 体重40kg未満と40kg以上の2群間の比較

	体重<40kg	体重≥40kg	P value
対象人数：(人)	64	99	
性別：女性 人(%)	61 (95.3)	74 (74.7)	<0.01
年齢：(歳)	88.2±5.3	86.5±7.5	0.29
身長：(cm)	146.7±8.4	147.2±9.1	0.75
BMI：(kg/m ²)	16.4	22.5	<0.01
術前VTEの有無：有りの人(%)	2 (3.1)	2 (2.0)	0.5
術後1日目Hb値：(g/dl)	8.5±1.3	9.3±1.3	<0.01
術後Hb値2g/dl以上の低下の有無：有りの人(%)	1 (1.6)	2 (2.0)	0.40
術後1週 D-dimer値：(μg/ml)	13.1±6.9	14.2±11.2	0.59
術後VTE薬物予防の有無：有りの人(%)	10 (15.6)	38 (38.4)	<0.01
術後VTEの有無：有りの人(%)	1 (1.6)	13 (13.1)	<0.01

表2 体重40kg未満の64人における術後VTE薬物予防の有無における術後VTEの比較

	術後VTE薬物 予防の有	術後VTE薬物 予防の無	P value
術後VTEの有：有りの人(%)	1 (10.0)	0 (0)	0.16

表3 術後VTE有無の2群間の比較

	術後VTEの有	術後VTEの無	P value
対象人数：(人)	14	149	
性別：女性 人(%)	12 (85.7)	124 (83.2)	1
年齢：(歳)	89.4±4.3	86.9±6.9	0.19
身長：(cm)	149.6±8.6	147.0±8.7	0.97
体重：(kg)	47.5±5.8	41.7±9.6	0.16
BMI：(kg/m ²)	21.9	19.9	0.13
体重40kg以上の人(%)	13 (92.9)	86 (57.7)	<0.01
術前VTEの有無：有りの人(%)	1 (7.1)	3 (2.0)	0.30
術後1日目Hb値：(g/dl)	9.4±1.5	8.9±1.4	0.30
術後VTE薬物予防の有無：有りの人(%)	5 (35.7)	43 (28.9)	0.40

表4 術後VTE有無に対する多変量解析

Risk factor	Odds ratio	95% Confidence Interval	P value
体重≥40kg	10.3	1.25 - 85.7	0.03
BMI≥18.5kg/m ²	3.99	0.82 - 19.20	0.08

表5 術後Hb値低下の検討

	対象人数	VTE 人(%)	術後7日Hbが術後 1日Hbより低下(人, %)	Hb2以上の 低下(人, %)
体重<40kg, 術後VTE薬物予防なし	54	0 (0)	28 (51.9)	0 (0)
体重<40kg, 術後VTE薬物予防あり	10	1 (10.0)	3 (30.0)	1 (10.0)
体重≥40kg, 術後VTE薬物予防なし	61	9 (14.8)	35 (57.4)	1 (1.6)
体重≥40kg, 術後VTE薬物予防あり	38	4 (10.5)	12 (31.6)	1 (2.6)

odds ratio 3.99；95% CI 0.82 to 19.20であり，BMIは有意な因子ではなかった(表4)。

また薬物予防の合併症である貧血の進行について示す。術後Hb値低下については，体重40kg未満と40kg以上ともに術後VTE薬物予防をしても術後7日Hbが術後

1日Hbより低下しなかった。しかし術後Hb値が2g/dl以上低下するmajor bleedingは体重40kg未満，以上ともに術後VTE薬物予防した方が有意差は認められなかったが割合は多かった。体重40kg未満でかつ術後VTE薬物予防した症例において最も頻度が多かった(表5)。

考 察

今回の大腿骨転子部骨折術後VTEの検討では、体重40kg未満の患者は40kg以上の患者に比較して術後VTE発生率が低かった。そして体重40kg未満の因子が術後薬物的予防の有無を補正しても独立した因子であった。また、術後Hb値が2g/dl以上低下するmajor bleedingは術後薬物的予防実施例に多い傾向にあった。よって、体重40kg未満の患者では、その危険性を抱えてまで術後薬物的予防の実施は必要ないことが示唆された。

体重についての検討では、肥満はVTEのリスク因子^{5,6)}であるといわれている。手術症例ではないが、悪性腫瘍と心血管系の既往のない一般的な患者におけるPTEの報告においてBMI 21未満女性に比べてBMI 29以上はPTEの発生率が高くodds比が2.9であった⁷⁾。しかし低体重でVTEのリスクが減るといふ報告は少ない。また、涉猟しえた限りでは大腿骨転子部骨折術後VTE予防について体重でリスクを層別化している報告はなかった。他の疾患術式になるが、THA後におけるVTE予防の検討で体重40kg未満を低体重群と定義し、術後薬物的予防の適応から除外すべきとした報告がある²⁾。同じくTHAでの検討で、70歳以上、50kg未満、腎機能低下症例には抗凝固剤の投与量と期間を減少させてもDVT発生率に有意差は生じなかったとした報告もある⁸⁾。本邦の先行研究に基づいた今回の検討から、大腿骨転子部骨折術後体重40kg未満の患者では、理学的予防をすればVTE発生率が低いことは分かった。しかし体重のcutoff値の設定についてはさらなる検討が必要と考える。

次に、術後薬物的予防の合併症である貧血について考察する。低体重の患者では相対的に薬剤の血中濃度が高くなるので、術後薬物的予防は慎重に投与することが必要である。大腿骨転子部骨折の患者は、今回の検討結果でも示すように高齢女性が多く、骨折部からの出血に加えて、手術侵襲、輸液管理などの影響により術後貧血はさらに進行する。高齢女性の貧血患者に対する抗凝固療法は出血のリスクを増加させるともいわれている^{9,10)}。本邦のTHA後におけるVTE予防の検討で、術後1日目のHbが9g/dl未満を術後貧血群とし、術後薬物的予防の適応から除外すべきとした報告がある²⁾。今回の検討では術後1日目Hb値は術後VTEの発生に影響を与える因子ではなかったが、表5で示すように術後Hb値が2g/dl以上低下するmajor bleedingは術

後薬物的予防実施例に多い傾向にあった。また表1で示すように体重40kg未満においては術後1日目Hb値 8.5 ± 1.3 (g/dl)であり、高齢患者においてはその値からの軽微な減少でさえ術後循環動態に影響を与えることが懸念される。よって、体重40kg未満の大腿骨転子部骨折術後VTEに対する術後薬物的予防は、術後貧血のリスクが高まる可能性が示唆された。

今回の研究についてlimitationはいくつかある。第1に、術前待機期間の検討をしていないことである。当院では麻酔科が常勤ではないために術前抗凝固剤、抗血小板剤の内服があれば、基本的にそれらの内服を中止し一定期間待機後に腰椎麻酔下に手術をしている。術前待機期間が3日以上あるときは術前VTEのリスクが高まる¹⁾ので、呼吸器合併症がなければ早期に全身麻酔下での手術加療が望まれる。第2に、VTEの検索については術後1週のD-dimer値からcutoff値に基づいて画像検索を行ったが、近年では無症候性のVTEに対してD-dimer測定、下肢静脈エコーによるルーチンスクリーニングは推奨されていない¹⁾。よって、今後は症候性のVTEに焦点を当てて診断、予防を進めていく予定である。第3に、対象症例数が少ないことである。ACCPガイドライン³⁾によると術後VTE薬物的予防をしなかった場合の症候性VTE発症率は術後0~14日で2.8% (PTE 1.0%, DVT 1.8%)であった。本邦におけるPTEの多施設前向き調査¹¹⁾では、PTEの発生率は大腿骨転子部骨折において676例中5例(0.7%)であり、今回の検討では症候性VTE発症率1.2%であったので同程度だった。表4に示すように体重のOdds ratioが高く、95% Confidence Intervalが広がったのは総症例数が少ない事、術後VTEの有病率が少ない事などが影響している。症例数を増やした検討ではBMIが有意な因子になるかもしれない。さらに多くの症例における検討が必要である。第4に、今回検討されなかったVTEの危険因子は、本邦のガイドラインによると長期臥床、麻痺、悪性腫瘍¹⁾などがあげられる。また高齢者においては低体重に加えて腎機能低下を伴うことが多い。腎機能低下は術後VTE薬物的予防において出血リスクを増加させる最重要因子¹⁾であるので、薬物的予防の実施の選択には上記因子を含めた更なるリスク階層化が必要である。

結 語

1：大腿骨転子部骨折術後VTE発生に関わる独立因子としては40kgで分けた体重のみが抽出され、術後

VTEへの理学的予防さえしていれば、VTE発生率は体重40kg未満の患者で有意に低かった。

- 2：術後Hb値が2g/dl以上低下するmajor bleedingは、有意差は認めなかったが、術後薬物的予防実施例に多い傾向にあった。
- 3：体重40kg未満の低体重例の大腿骨転子部骨折の術後では、VTE発生そのものの頻度が少ないため、薬物的VTE予防での効果は期待しづらく、むしろ、合併症のリスクが高まる可能性から、薬物的VTE予防は行わないという選択肢も妥当と考えられた。

本研究に関し、公示すべき利益相反はない。

謝 辞

本論文を作成するにあたり、島根大学地域包括ケア教育研究センター安部孝文先生から、丁寧かつ熱心なご指導を賜りました。ここに感謝の意を表します。

文 献

- 1) 日本整形外科学会診療ガイドライン委員会・日本整形外科学会症候性静脈血栓塞栓症予防ガイドライン策定委員会編. 日本整形外科学会 症候性静脈血栓塞栓症予防ガイドライン. 2017. 南江堂; 2017.
- 2) 三宅由晃, 遠藤裕介, 藤原一夫, 他. 周術期に抗凝固療法を施行しなかったTHA症例のVTE発生率の検討. *Hip Joint*. 2012; 38: 106-109.
- 3) Flack-YY, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis; 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012; 141: 278-325.
- 4) 上野雅也, 河野俊介, 北島 将, 他. 人工股関節置換術における経口Xa阻害剤投与の検討 整形外科と災害外科. 2013; 62: 109-111.
- 5) 黒岩政之, 入田和男, 讃岐美智義, 他. 2009-2011年周術期肺塞栓症調査結果から見た本邦における周術期肺血栓塞栓症の特徴 (公社)日本麻酔科学会安全委員会. 周術期肺塞栓症調査報告. 麻酔. 2013; 62: 629-638.
- 6) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン2008年度合同研究班, 日本循環器学会, 日本医学放射線学会, 日本胸部外科学会, 他. 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断, 治療, 予防に関するガイドライン (2009年改訂版). 2009. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2008年度合同研究班); 2009
- 7) Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. *JAMA*. 1997; 26: 642-645.
- 8) 徳永邦彦, 渡辺研二. 抗凝固剤の投与量と期間を減らしたTHA症例308例の静脈血栓塞栓症の発生状況. *Hip Joint*. 2012; 38: 102-105.
- 9) Randel A. ACP Recommendations for VTE prophylaxis in hospitalized patients. *Am Fam Physician*. 2012; 85: 1204.
- 10) Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2016; 149: 315-352.
- 11) 塩田直史, 新藤正輝, 橋本晋平, 他. 骨折後の肺塞栓症発症状況に関する前向き研究. *骨折*. 2009; 31: 858-861.

Is pharmacological prophylaxis essential for the prevention of venous thromboembolism following pertrochanteric fractures in patients with low body weight? : multiple logistic regression analyses

Norio Yamamoto¹⁾, Takeshi Endo²⁾, Koichi Miyakoshi³⁾, Kenichi Takaki⁴⁾, Akihiro Nishiyama¹⁾, Tomoyuki Dan'ura¹⁾, Hideaki Nishi¹⁾, and Yuzuru Matsui¹⁾

Abstract: Hypothesis: Patient with low weight body was low incidence of postoperative venous thromboembolism.

Design: Retrospective study based on medical records.

Setting: At Unnan City Hospital from 2013 to 2017.

Patients: 163 patients (27 men, 136 women), mean age 87.1 years, performed internal fixation for pertrochanteric fractures .

Measurements: Information on height, weight, past history of venous thromboembolism, postoperative Hb levels, and pharmacological prophylaxis for the prevention of venous thromboembolism was collected by medical records.

Results: Patient with low weight body was low incidence of postoperative venous thromboembolism. In multivariate analysis, low body weight <40kg was the only predictor of venous thromboembolism (p=0.03, odds ratio 10.3 ; 95% CI 1.25 to 85.7) . However BMI did not appear to be related to venous thromboembolism.

Conclusion: These retrospective data indicate that low body weight <40kg was the only predictor of postoperative venous thromboembolism. Pharmacological prophylaxis was not essential for the prevention of venous thromboembolism following pertrochanteric fractures in patients with low body weight.

Key words: pertrochanteric fracture; venous thromboembolism; pharmacological prophylaxis; low body weight; multiple logistic regression analysis

¹⁾ Department of orthopedic surgery, Unnan City Hospital, ²⁾ Department of internal medicine, Unnan City Hospital,

³⁾ Department of rehabilitation, Kameda general Hospital

Correspondence: Norio Yamamoto, Department of orthopedic surgery, Unnan City Hospital [96-1 Daito-cho Iida, Unnan, Shimane 699-1221, JAPAN]

Telephone: 0854-47-7500 / Fax: 0854-47-7501

E-mail: hospital-soumu@city.unnan.shimane.jp