

氏 名	下 山 雄 一 郎
(ふりがな)	(しもやま ゆういちろう)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 号
学位審査年月日	平成24年6月9日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Perioperative risk factors for deep vein thrombosis after total hip arthroplasty or total knee arthroplasty (下肢人工関節置換術後における深部静脈血栓症の 発症因子の検討)
論文審査委員	(主) 教授 勝 間 田 敬 弘 教授 石 坂 信 和 教授 内 山 和 久

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《目 的》

肺血栓塞栓症 (pulmonary embolism: PE) では、下肢などの静脈に形成された血栓が遊離し肺へ運ばれ肺動脈を閉塞し、肺血管抵抗、肺動脈圧上昇により急激な右心負荷をきたす。急性右心不全・両心不全が生じ、ショック状態に進展し突然死を起こすこともある。その原因の大部分は深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis: DVT) によるものである。ACCP (American College of Chest Physicians) ガイドラインによると、人工股関節置換術 (total hip arthroplasty : THA) または人工膝関節置換術 (total knee arthroplasty : TKA) の周術期 PE 発生率は高率であり、ほとんどの原因が下肢 DVT である。今回われわれは、下肢人工関節置換術後の DVT 発症と、周術期の DVT 発症因子について前向きに検討した。

《対象と方法》

本研究は、大阪医科大学倫理委員会で承認を受け、対象患者から同意を得た。対象は、ASA 分類 1 もしくは 2 の下肢人工関節置換術が予定された患者で、術前に DVT の存在しない THA64 例、TKA80 例とした。DVT の評価は、下肢静脈エコーを用いて、術前、術 3 日後、術 7 日後と術 14 日後に行った。全症例に対して術前に D-dimer 値の測定（ラテックス凝集法）を行った。全身麻酔の導入は、プロポフォール、フェンタニル、ベクロニウムの静脈内投与で行い、その後気管挿管した。全身麻酔の維持は、セボフルランの吸入と硬膜外麻酔で行った。術後の抗凝固療法は、全例に術翌日より未分画ヘパリンの皮下注射と術 4 日目よりワルファリンの内服を開始した。術後 DVT 発症症例は、ワルファリンの適宜増量投与した。術後 DVT と診断された群（D 群）と DVT 認めなかった群（N 群）に分け比較検討した。さらに D 群を、近位部（大腿部）に DVT が発生した群と遠位部（膝窩以下）に DVT が発生した群に分け比較検討した。年齢、性別、肥満度指数、高血圧の有無、脂質異常症の有無、糖尿病の有無、術前抗凝固療法の有無、術前 D-dimer 値、術前 PT-INR 値、術前ヘマトクリット値、術前血小板数、手術時間、術中輸液量、術中尿量、術中出血量および術中水分バランスの項目を検討した。統計学的手法は、患者に関する因子、手術に関する因子それぞれの 2 群間の比較（単変量解析）において、Mann Whitney's U 検定、 χ^2 乗検定および Fisher の直接確率計算法を行った。単変量解析において、 $p < 0.2$ であった因子を独立変数とし、術後 DVT 発症の有無を目的変数として、多重ロジスティック回帰分析を用いて検討した。多重ロジスティック回帰分析は $p < 0.05$ を有意とした。術前血清 D-dimer 値による術後 DVT 予測能として、受信者動作特性曲線（receiver operating characteristic curve: ROC 曲線）を作成し、血清 D-dimer カットオフ値、感度および特異度を求めた。数値は平均値±標準偏差で示した。

《結 果》

術後 DVT の発症率は 42% (n=61) であり、近位部 DVT の発症率は 1.4% (n=2) であった。単変量解析では、高年齢、脂質異常症、糖尿病、術前 D-dimer 高値、術前 PT-INR 低

値、術前血小板数の低値、手術時間、術中尿量高値が術後 DVT 発症の因子であった。多重ロジスティック回帰分析では、脂質異常症 ($p=0.0453$ 、オッズ比 6.92、95%信頼区間 1.04-46.00) と術前 D-dimer 高値 ($p=0.0131$ 、オッズ比 1.54、95%信頼区間 1.10-2.17) が術後 DVT の有意な因子であった。術前 D-dimer 値の ROC 曲線下面積は 0.625 であった。感度 87%、特異度 42%での D-dimer 値は 0.85 $\mu\text{g}/\text{mL}$ だった。近位部 DVT が発生した群と遠位部 DVT が発生した群の多重ロジスティック回帰分析では、統計学的有意差はなかった。

《考 察》

術後血栓予防を行わなかった場合の、整形外科大手術 7~14 日における静脈造影上での DVT および近位型 DVT の発生頻度は、それぞれ約 40~60%および約 10~30%であることが示されている。本研究では、術後抗凝固療法の施行にもかかわらず術後 DVT 発生率は血栓予防を施行しなかった場合と同等程度であった。その理由として、TKA ではターニケットを使用したことにより、血流の停滞が起こり、DVT の発生が増加した可能性がある。実際、術後 DVT 発生のうち 67%はターニケットを使用する TKA 後で発生している。しかしながら、近位型の DVT 発生率は過去の報告と比較して低値を示した。これは、DVT が確認された場合のワルファリン投与量を増加させたことに起因すると考えられる。

一方、血清 D-dimer 値は、DVT に対する陰性的中率の高さから DVT の除外診断に有用とされる。実際、陽性尤度比は 1.5、陰性尤度比は 0.309 であり、術前 D-dimer 値は除外診断に有用であると考えられたが、特異度 42%と低いため DVT の確定診断には有用でないことも同様に示唆された。しかしながら、今回の結果では、術前 D-dimer 高値は、術後 DVT 発症の危険因子の一つであった。その理由として、1) 術前から静脈内に潜在的な血栓が存在していた可能性や術前から凝固系が亢進していた可能性。2) 下肢静脈エコー検査による DVT 検出の精度や、検者による検出力の違いの可能性が考えられる。

術前高脂血症は、もう一つの術後危険因子であった。その理由として、1) 組織因子経路インヒビター (tissue factor pathway inhibitor; TFPI) の減少の可能性。2) プロテイン C 活性の阻害による凝固線溶系のバランス異常の可能性が考えられる。

D 群内の 2 群間の比較検討により、術後近位部 DVT 発症の危険因子を明らかにすることはできなかった。近位部 DVT の危険因子を明らかにするには、今後、症例数を増やすなど、さらなる研究が必要と思われる。

《結 語》

術前高脂血症と術前 D-dimer 高値が下肢人工関節術後の DVT 発症の有意な因子であった。本研究により、DVT 発生の危険因子を有する THA または TKA 手術予定患者の術前評価の重要性が示唆された。早期に患者の DVT 発症の危険因子を認識し、抗凝固療法を迅速に開始することにより、周術期の DVT の発症率および死亡率を低下させることが期待される。

(様式 甲 6)

論文審査結果の要旨

肺血栓塞栓症 (pulmonary embolism: PE) は重篤な術後合併症であり、その原因の大部分は深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis: DVT) によるものである。周術期の PE による突然死を予防するには DVT の予防と早期診断が重要である。

申請者らは、下肢人工関節置換術後における術後 DVT 発症の危険因子を検討した。大阪医科大学附属病院において ASA 分類 1 もしくは 2 の下肢人工関節置換術が予定された患者で術前に DVT の存在しない THA64 例、TKA80 例を対象とした。DVT の評価は、血清 D-dimer 値および下肢静脈エコーを用いて行った。術後 DVT と診断された群 (D 群) と DVT 認めなかった群 (N 群) に分け、DVT の危険因子を検討した。血清 D-dimer 値の DVT 診断能に関しては受信者作動 (ROC) 曲線を作成した。

術後 DVT の発症率は 42% (n=61) であり、近位側 DVT の発症率は 1.4% (n=2) であった。多重ロジスティック回帰分析では、術前脂質異常症 (p=0.0453、オッズ比 6.92、95%信頼区間 1.04-46.00) と術前血清 D-dimer 高値 (p=0.0131、オッズ比 1.54、95%信頼区間 1.10-2.17) が術後 DVT の有意な因子であった。術前 D-dimer 値の ROC 曲線下面積は 0.625、感度 87%、特異度 42%での血清 D-dimer 値は 0.85 $\mu\text{g}/\text{mL}$ だった。

術前高脂血症と術前 D-dimer 高値が下肢人工関節術後の DVT 発症の有意な因子であった。早期に患者の DVT 発症の危険因子を認識し、抗凝固療法を迅速に開始することにより、周術期の DVT の発症率および死亡率を低下させることが期待される。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Journal of Clinical Anesthesia 24(7): 531-536, 2012