

EBM 推進研究の成果と課題

-人工関節置換術後の静脈血栓塞栓症の実態と予防に関する研究-

本川 哲[†] 右田 清志

第64回国立病院総合医学会
(平成22年11月25日 於福岡)

IRYO Vol. 66 No. 2 (72-76) 2012

要旨

EBM 推進の重要な点は症例数の確保であり、単一施設では不可能な症例数を同一研究計画書に従い症例登録を行うことである。さらにその診断および検査について各施設間での標準化を図ることはいうまでもない。今回われわれは整形外科領域における人工関節置換術後の静脈血栓塞栓症 (VTE) に注目し、「人工関節置換術後の静脈血栓塞栓症の実態と予防に関する臨床研究」を行ったので報告する。

整形外科領域の深部静脈血栓塞栓症 (DVT) や肺塞栓症 (PE) の発生率は高い。また人工関節置換術後の予防についてガイドラインはあるが各予防法の VTE 予防効果に関する知見はきわめて乏しく、また人工関節置換術後の VTE 予防に関するエビデンスはなく、治療の標準化も欧米に比べ遅れている。

そこで本邦予防法の実態を調査し、各予防法の VTE 発生予防効果を検証し、日本人に適切な人工関節置換術後 VTE 予防法を確立することを目的とした。さらに未分画ヘパリンを使用した場合、整形外科手術後に約15%に抗ヘパリン-PF4抗体 (HIT 抗体) が出現することが欧米で報告されており DVT と HIT 抗体の関連についても検討した。

まず整形外科のある国立病院機構97施設にアンケート調査を行い、手術件数、予防法、検査法について把握し人工関節手術を行っている施設に共同研究を依頼し34施設の参加を得た。

検体検査は一括検査を行い、また超音波検査ではその精度管理のため講習会を開きレベルの標準化に努めた。登録された症例について検討した結果、人工関節術後の DVT 予防として抗凝固薬の予防効果、また HIT 抗体の関連が示唆された。

EBM 推進研究は有効であり、さらにその成果を出すためには 症例の共有化、診断精度の標準化、データ入力システム等について検討する必要があると考えられた。

キーワード EBM 研究, 人工関節置換術, 静脈血栓塞栓

国立病院機構長崎医療センター 整形外科 [†]医師
(平成23年2月21日受付, 平成24年2月10日受理)

Results and Problems of Clinical Study for EBM : Clinical Study of Prevention and Actual Situation of Venous Thromboembolism after Total Arthroplasty

Satoru Motokawa and Kiyoshi Migita, NHO Nagasaki Medical Center

Key Words: EBM study, total joint arthroplasty, venous thromboembolism

はじめに

EBM 研究の目的は科学的根拠に基づく医療の普及促進であり、日常診療においてコンセンサスの得られていない診療内容に対し、政策医療ネットワークの枠にとらわれず広く分担研究組織を構成することである。今回われわれはEBM 研究として人工関節置換術後の静脈血栓塞栓症予防法を確立するため整形外科のある国立病院97施設に対しアンケート調査を行い、手術件数、術後深部静脈血栓塞栓症 (Deep Vein Thrombosis : DVT) の検査方法、予防法の実態を調査し、それを踏まえて日本人に適切な予防法を確立する目的で研究を行った。

VTE 予防に対する実態

アンケート結果では実際に手術を行っている国立病院機構86施設の国立病院機構整形外科における人工関節手術症例は人工股関節置換術 (Total Hip Arthroplasty : THA)、人工膝関節置換術 (Total Knee Arthroplasty : TKA) 1,745例であり両者で年間3,162例であった。術後の予防対策としては理学療法と抗凝固薬の使用がほとんどであるが、まったく予防対策のなされていない施設が2施設あった。また抗凝固薬の使用も各施設独自の判断で行われており、また予防薬投与のない施設が17施設あった。このように下肢整形外科手術後のVTE 予防法は各施設間で様々であり静脈血栓塞栓症 (Venous Thrombo Embolism : VTE) 予防法のコンセンサスおよび標準化が得られていない現況であることがわかった (表1)。

研究内容

人工関節置換術後のDVT の頻度は、予防が行われなかった場合人工股関節置換術 (Total Hip Arthroplasty : THA) で42-57%、人工膝関節置換術 (Total Knee Arthroplasty : TKA) で41-85%であり肺血栓塞栓症 (Pulmonary Embolism : PE) の発生頻度は、診断法によって差があるが、致死性のPE の発生率はTHA0.1-2.0%、TKAで0.1-1.7%とされている¹⁾。

本邦における人工関節置換術後の予防を行わなかった場合のDVT の発生率はTHAにおいて27.3%、TKAにおいて50.5%と海外のデータと比較しても、

少なくないことがわかっている²⁾。本邦においては、十分なエビデンスが存在しない。したがって、VTE 予防に関して、各種薬剤の有用性、安全性を検証する必要がある。THAにおけるVTEの予防効果に関して、低用量未分画ヘパリン (Low-Dose Unfractionated Heparin : LDUH) による予防は予防を行わない場合より有効であることが、メタアナリシスで示されている³⁾。その後、低分子ヘパリン (Low Molecular Weight Heparin : LMWH) はLDUHよりVTE 予防効果が高いことがランダム化比較試験で示されている⁴⁾。

また近年未分画ヘパリンを血栓予防に用いた場合、整形外科手術後に約15%にHIT抗体が出現することが欧米で報告されている⁵⁾。さらに人工関節置換術後にHIT抗体が陽転化するとの報告があるが、HIT抗体と、VTE発生との関連に関してのデータは少ない。本研究の目的はVTE 予防に関して、各種薬剤の有用性、安全性を検証しさらにVTE 予防法によるHIT抗体の出現率を検討するとともに、HIT抗体の有無がVTEを含めた術後のアウトカムに影響するか検討することである。

平成20年7月1日-平成21年3月31日までにNHO 関連施設整形外科で、下肢人工関節置換術を受け登録された患者で評価可能であった症例に対し、術後DVTの発症について予防法の種類、薬物療法fondaparinux, LMWH, 未分画ヘパリン (Unfractionated Heparin : UFH)、その他の薬剤および理学療法に分けその予防効果について検討した。各群の分類は術後5日以内にDVT 予防を目的として使用された薬剤で分類し併用の場合は投与開始日の早いものをその群とした。

患者背景として年齢、性、BMI、基礎疾患、手術要因として手術時間、出血量、駆血帯の有無、血液検査としてD-dimer、HIT抗体について検討した。

DVTの検査はエコーで行いさらに術前後のD-dimerとHIT抗体を測定した。

D-dimerとHIT抗体は術前と術後8日から12日の間に採血し一括測定を行った。

統計学的解析は2群間の比較は χ^2 二乗検定およびMann-Whitney U検定で行い各種抗血栓療法と術後VTEとの関連については条件付ロジスティックモデルを用い解析しP値<0.05を有意値とした。

表1 VTE 予防, 診断に関するアンケート結果

①VTE診断法	
静脈造影	11施設
静脈エコー	28施設
造影CT	29施設
無施行	13施設
②スクリーニングの血清マーカー	
D-dimer	40施設
TAT	1施設
無施行	21施設
③VTE予防法	
フットポンプ	51施設
弾性ストッキング	56施設
抗凝固剤	36施設
その他	1施設
無施行	2施設
④抗凝固薬の種類	
未分画ヘパリン	14施設
低分子ヘパリン	6施設
fondaparinux	34施設
ワーファリン	10施設
バイアスピリン	8施設
プレタール	3施設
無投与	17施設

EBM 研究の課題

本研究の実施にあたって重要な課題として1) 各施設間の標準化, 2) 症例の確保, 3) 研究データの入力システムがあげられる。

1. 施設間の標準化

DVT 検出に超音波診断を用いたため診断精度の標準化が必要であり, 超音波画像診断の講習会の実施, 画像診断機器の確保, 個々の診断技量の向上と施設間の連携が必要と考えられた。今回診断精度の標準化を図るため各施設から医師あるいは放射線技師が参加して専門家を招聘し実技指導講習会を開催しその標準化に努めた。

34研究参加施設のうち28施設82%の参加が得られ,

このような講習会が機構組織全体で行われると各施設の標準化が進むと思われた。

また HIT 抗体, D-dimer の検査についても一括管理検査を行いデータの精度管理を行ったが検体提出から資材納品までのシステムが構築される必要がある (図1)。

2. 症例の確保

症例の確保については各施設間で違いはあるが大規模臨床研究の場合多くの施設が同じコンセプトで症例の確保に協力すべきである。本研究では年間30症例の人工関節手術が行われている施設でDVTの超音波検査可能な施設34施設の協力を得て2,000例以上の症例登録が可能となり, 機構ネットワークの有効性が認識されたが国立病院機構の病床数, ネットワークと情報網を利用することによりさらに多くの症例を確保できると思われる。

3. 研究データの入力システム

研究データの入力に関しては担当科の医師の入力が基本であるが他科の医師, 検査技師, 看護師, CRC, 研究補助者等の協力, 病院組織全体の連携が必要であり, 円滑なシステム使用の必要性が考えられた。またデータの集積については機構本部に設置されている臨床研究支援, 教育センターは非常に有効なシステムであるが誤入力がある場合その検索, 訂正等多くの労力があることも事実でありさらなる検討が必要である。

考 察

今回の研究を行う上で重要な点は施設間の標準化を図ることであった。とくに超音波診断における診断精度の標準化のためには超音波画像診断の講習会の実施, 画像診断機器の確保, 個々の診断技量の向上と施設間の連携が必要と考えられた。また講習会の成果として各施設年間を通して安定したデータが得られており今後もこのような講習会開催による標準化が望まれる。

DVTの予防効果について各施設間で比較するとDVTの発症率に格差がありこの要因として予防法の違いが明らかであった。DVT発症率と予防法, エコー講習会, クリティカルパス使用についてTHA30例以上の手術件数のある施設について検討すると発症率の高い施設のほとんどが理学療法中心

表2 DVT 発症率と予防法,エコー講習会参加,クリパス使用の関係

THA登録30例以上の施設			予防法：◎主 ○10件以上						
施設名	登録件数	DVT 発症率 (12.6%)	Xa 阻害剤	低分子ヘパリン	未分画ヘパリン	フットポンプ	弾性ストッキング	エコー講習会 (精度)	クリパス (標準化)
U医療センター	33件	45.5%				◎		○	●
S病院	51件	17.6%				◎		○	×
C医療センター	66件	13.6%		◎				○	●
M医療センター	46件	13 %		○		◎		○	●
O医療センター	125件	12.8%				○	◎	○	●
K医療センター	40件	12.5%				○	◎	○	×
H病院	31件	9.7%		○		◎		○	●
H医療センター	52件	9.6%	◎					×	●
N医療センター	99件	6.5%	○	◎		○		○	●
B医療センター	37件	2.7%	◎	○	○			○	●
F医療センター	63件	1.6%	◎					○	●

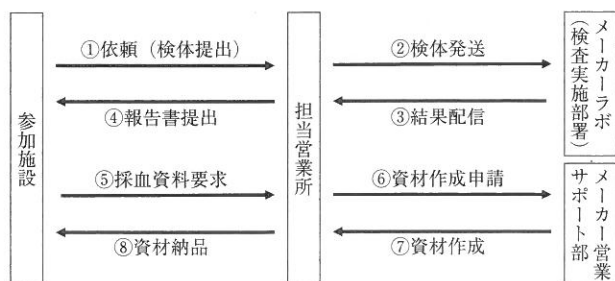


図1 検体提出から資材納品までのフロー

であり抗凝固薬の使用はされていなかった (表2)。クリティカルパスについてはほとんどの施設で導入されており、今後はエビデンスに基づいた人工関節手術に対する共通のクリティカルパス等を作り、DVT 予防法の標準化を図るのも一つの方策である。

おわりに

EBM 推進研究は国立病院機構のネットワークを利用することによって多くの症例とデータを得ることができる。しかしその成果を出すためには症例の共有化、診断精度の標準化、データ入力システム等についてさらなる検討が必要である。

〈本論文の要旨は第64回国立病院総合医学会シンポジウム「NHO 共同臨床研究と臨床評価指標 (Q1)」において、「EBM 推進研究の成果と課題 -人工関節置換

術後の静脈血栓塞栓症の実態と予防に関する研究-」として発表した内容に加筆したものである。〉

[文献]

- 1) Geerts WH, Heit JA, Clagett GP et al. Prevention of venous thromboembolism. Chest 2001, 119 : 132S-75S.
- 2) Fujita S, Hirota S, Oda T et al. Deep venous thrombosis after total hip or total knee arthroplasty in patients in Japan. Clin Orthop Relat Res 2000 ; 375 : 168-74.
- 3) Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med 1988, 318 : 1162-73.
- 4) Leyvraz PF, Bachmann F, Hoek J et al. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement: randomised comparison between unfractionated heparin and low molecular weight heparin. BMJ 1991, 303 : 543-8.
- 5) Warkentin TE, Maurer BT, Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia associated with fondaparinux. N Engl J Med 2007, 356 : 2653-5.

【研究協力者研究協力施設】

田中孝昭	宇都宮病院	金子博徳	埼玉病院
秋元博之	弘前病院	中山裕一郎	姫路医療センター
吉田 衛	西埼玉中央病院	倉都滋之	呉医療センター
横井秋夫	東京医療センター	松下具敬	福山医療センター
尾藤誠司	東京医療センター	藤内武春	善通寺病院
村上英彰	村山医療センター	篠原一仁	高知病院
佐藤智太郎	名古屋医療センター	峯 孝友	関門医療センター
田中孝昭	宇都宮病院	井原和彦	別府医療センター
吉田秀一	仙台医療センター	向井章悟	京都医療センター
森 俊仁	相模原病院	古市 格	嬉野医療センター
宮原寿明	九州医療センター	税所 幸一郎	都城病院
阿部 功	千葉医療センター	齊藤正伸	大阪南医療センター
草田潤一	豊橋医療センター	瀬形建喜	熊本再春荘病院
小川邦和	三重中央医療センター	池田和夫	金沢医療センター
久保田 力	福井病院	八束満雄	静岡医療センター
中原 進之介	岡山医療センター	清水基行	宇多野病院
釘本康孝	東佐賀病院	田中隆治	東広島医療センター
鳥越雄史	長崎医療センター	南崎 剛	米子医療センター
松岡 陽治郎	長崎医療センター	中村真潮	三重大学大学院医学系研究科
右田清志	長崎医療センター	宮田茂樹	国立循環器病研究センター