

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）における静脈血栓塞栓症予防の診療指針

2021年1月25日版（Version 1.0）

日本静脈学会
肺塞栓症研究会
日本血管外科学会
日本脈管学会

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は、静脈血栓塞栓症（VTE）を主に高頻度で血栓症を合併する事が報告され、海外ではその対応を含めて大きな注目が集まっている¹⁾。入院患者の4.4%、重症患者での8.3-31%と高い頻度でのVTEが報告され、剖検例では12名中7名に深部静脈血栓症を認め、12名中4名に肺塞栓症を認め、さらにそれらが直接的な死因と判定されたと報告されている²⁻⁵⁾。42の研究における8,271症例の解析では、VTEの発症率はすべての症例では21%、一般病棟の症例では発症率は5%、ICU症例では31%と報告された⁶⁾。

海外では、もともとVTEの頻度が高く重症呼吸器不全、心不全、集中治療患者には予防的に抗凝固療法を実施しており⁷⁾、COVID-19に対しては同様の指針に加え、強度の強い抗凝固療法も議論された^{1,8)}。一方で、日本ではもともと呼吸器疾患、重症感染症は血栓症の中等度リスクとされ積極的に抗凝固療法は施行されておらず間欠的空気圧迫法や弾性ストッキングなどの理学療法が中心であった⁹⁾。これは、理学療法を中心とした予防方法でも、術後患者のようにVTEが問題となることが少なく、また日本人など東洋人は抗凝固療法での出血リスクが高いことが背景にあった¹⁰⁾

COVID-19の感染状況、死亡率は海外と日本では大きく異なっており、医療システムなど社会的要因の他に、人種差も議論されている。このため、COVID-19におけるVTEも海外と状況が異なっている可能性がある。日本静脈学会・肺塞栓症研究会合同のアンケート調査でCOVID-19症例1,243例の中でVTEを発症した症例数7/1,243（0.6%）、肺塞栓症を発症した症例数5/1,243（0.4%）と海外に比して低率であった^{11,12)}。一方で、VTEの発症症例は、全て重症COVID-19症例で発症しており、いくつかの発症リスクの高い特徴も示唆された¹³⁾。日本血栓止血学会・日本動脈硬化学会の調査では、動脈血栓症含め全体の5,687症例中、血栓症は105例で1.85%、重症例では13.2%、深部静脈血栓症41例（全体の0.72%）、肺塞栓症29例（全体の0.51%、ただし重複あり）であり、やはりVTE発症が全体で低率であり、一方で、重症患者に多いという結果が同様で示された¹⁴⁾。

現在、厚生労働省より「新型コロナウイルス感染症 診療の手引き」が発表され「重症感染症および呼吸不全は、深部静脈血栓症の中等度リスク因子である。さらに、COVID-19患者においては、サイトカインストームや血管内皮障害などにより線溶亢進および

線溶抑制が合併していると推定される。剖検報告では、微小血栓形成と肺胞毛細血管の閉塞が証明されている。D ダイマーが正常上限を超えるような場合には、ヘパリン（低分子ヘパリンは適応外使用であることに留意）などによる抗凝固療法を実施することが推奨される」と記載されている¹⁵⁾。また日本医学会連合 COVID-19 expert opinion 第2版の凝固線溶異常の項目では、「COVID-19 の診療にあたっては、常に血栓症を念頭におき、重症度やリスクに応じた検査・治療計画を立てることが必要である。中等症以上の入院例では、D-dimer 値や呼吸状態を参考にしてヘパリンによる抗凝固療法の実施を考慮する」と記載されている¹⁶⁾。

前述のアンケート調査では日本の COVID-19 の入院患者に於ける抗凝固療法を含めた VTE 予防対応は施設により大きく異なっている^{11, 14)}。VTE と診断された症例の割合は、諸外国から報告されている割合と比較すると全体で低率であるが、重症例ではある程度の発症があったものの死因になる症例は日本静脈学会・肺塞栓症研究会合同調査ではなかった。血栓塞栓症の予防は、常に抗凝固剤による出血合併症があり、害と益のバランスで臨床的に治療方針を決定すべきと考えられる。以上から、日本医学会連合 COVID-19 expert opinion を下に、診療現場により理解しやすい具体的な参考指針を記載した「新型コロナウイルス感染症（COVID-19）における静脈血栓塞栓症予防の診療指針」を提案する。また、今後エビデンスの追加により改訂を行う。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）における静脈血栓塞栓症予防の診療指針

2021年1月25日版（Version 1.0）

「軽症」

基本的には抗凝固療法は不要とし理学療法（離床、下肢運動、弾性ストッキング、間欠的空気圧迫法）を中心とする。

- * 静脈血栓塞栓症の既往、先天性凝固異常症患者には別途検討する
- * 弾性ストッキング着用や間欠的空気圧迫法施行は、医師や看護師による適正な指導のもとに行う。

「中等症Ⅰ」（息切れ、肺炎所見）

抗凝固療法は不要とし理学療法（離床、下肢運動、弾性ストッキング、間欠的空気圧迫法）を中心とする。

- * 静脈血栓塞栓症の既往、先天性凝固異常症患者には別途検討する。
- * 弾性ストッキング着用や間欠的空気圧迫法施行は、医師や看護師による適正な指導のもとに行う。

「中等症Ⅱ」（酸素投与が必要）

理学療法に加えて予防量である低用量未分画ヘパリンの使用を考慮する。APTT 測定による用量調節は必要としない。特に肥満、不動、Dダイマー高値例（正常上限の3-4倍以上必要に応じて継続的に測定）などはハイリスクとなる。

- * 持続点滴症例にはすでに行動が制限され不動となっている可能性が高く疼痛が少ないことからヘパリン Na（10000 単位・日）の持続点滴が推奨される。それ以外の患者には不動とならないようにヘパリン Ca（5000 単位）皮下注射 1日2回が推奨される。
- * 出血リスクが高い場合は、理学療法（弾性ストッキング、間欠的空気圧迫法）のみを行う。

「重症」（ICU 管理あるいは人工呼吸器）

理学療法に加えて未分画ヘパリンの投与を検討。投与量は出血リスクを勘案して基本的には予防量である低用量未分画ヘパリン（APTT 測定なし、あるいは APTT 1.5 倍未満）とする。Dダイマー上昇を伴う低酸素血症の進行あるいは、静脈血栓塞栓症の診断にて治療量の未分画ヘパリン（APTT 延長させ、正常の 1.5-2.5 倍とする）とする。

- * ただし現状では血栓症の予防目的に治療量のヘパリンを投与し予後が改善したという十分なエビデンスはない。海外では、現在、複数のランダム化比較介入試験が進行中である。
- * 予防量未分画ヘパリンと治療量未分画ヘパリン投与の出血リスクが異なる点に留意する。
- * 出血リスクが高い場合は、理学療法のみ（弾性ストッキング、間欠的空気圧迫法）を行う。

文献

1. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, et al. Subcommittee on Perioperative, Critical Care Thrombosis, Haemostasis of the Scientific, Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020 Aug;18(8):1859-1865. doi: 10.1111/jth.14929. PMID: 32459046; PMCID: PMC7283841.
2. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al. Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020 Jul;191:9-14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32353746; PMCID: PMC7177070.
3. Cui S, Chen S, Li X, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020 [Epub ahead].
4. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020 Jul;191:145-147.
5. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020;173:268-277.
6. Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, et al. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2020 Dec;29:100639.
7. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e195S-e226S.

8. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, et al. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol*. 2020 Jun;189(5):846-847.
9. 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 (2017年改訂版) JCS2017_ito_h.pdf (j-circ.or.jp)
https://j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2017_ito_h.pdf
10. Chiang CE, Wang KL, Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation: an Asian perspective. *Thromb Haemost*. 2014;111:789-797.)。
11. 「新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) と静脈血栓塞栓症」の緊急のアンケート結果について - 日本静脈学会 (js-phlebology.jp) <https://js-phlebology.jp/?p=3326>
12. Yamashita Y, Yamada N, Mo M. The Primary Prevention of Venous Thromboembolism in Patients with COVID-19 in Japan: Current Status and Future Perspective. *Ann Vasc Dis* 2020 Epub ahead of print. <https://js-phlebology.jp/?p=3326>
13. Yamashita Y, Hara N, Obana M, et al. Clinical Features of Venous Thromboembolism in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Japan - A Case Series Study. *Circ J*. 2021 Jan 20. doi: 10.1253/circj.CJ-20-1302. Epub ahead of print.
14. COVID-19 関連血栓症アンケート報告書ホームページ掲載版 (jsth.org)
<http://www.jsth.org/wordpress/wp-content/uploads/2020/12/COVID-19%E9%96%A2%E9%80%A3%E8%A1%80%E6%A0%93%E7%97%87%E3%82%A2%E3%83%B3%E3%82%B1%E3%83%BC%E3%83%88%E5%A0%B1%E5%91%8A%E6%9B%B8%E3%83%9B%E3%83%BC%E3%83%A0%E3%83%9A%E3%83%BC%E3%82%B8%E6%8E%B2%E8%BC%89%E7%89%88.pdf>
15. 厚生労働省「新型コロナウイルス感染症 診療の手引き」
<https://www.mhlw.go.jp/content/000712473.pdf>
16. 日本医学会連合 COVID-19 expert opinion 第2版 20210104093651.pdf (jmsf.or.jp)
<https://www.jmsf.or.jp/uploads/media/2021/01/20210104093651.pdf>

1 重症度分類（医療従事者が評価する基準）

重症度	飽和酸素度	臨床状態	診療のポイント
軽 症	SpO ₂ ≥ 96%	呼吸器症状なし 咳のみ息切れなし	<ul style="list-style-type: none"> ・多くが自然軽快するが、急速に病状が進行することもある ・リスク因子のある患者は入院とする
中等症Ⅰ 呼吸不全なし	93% < SpO ₂ < 96%	息切れ、肺炎所見	<ul style="list-style-type: none"> ・入院の上で慎重に観察 ・低酸素血症があっても呼吸困難を訴えないことがある ・患者の不安に対処することも重要
中等症Ⅱ 呼吸不全あり	SpO ₂ ≤ 93%	酸素投与が必要	<ul style="list-style-type: none"> ・呼吸不全の原因を推定 ・高度な医療を行える施設へ転院を検討 ・ネーザルハイフロー、CPAP などの使用をできるだけ避け、エアロゾル発生を抑制
重 症		ICU に入室 or 人工呼吸器が必要	<ul style="list-style-type: none"> ・人工呼吸器管理に基づく重症肺炎の2分類（L型、H型） ・L型：肺はやわらかく、換気量が増加 ・H型：肺水腫で、ECMOの導入を検討 ・L型からH型への移行は判定が困難

注

- ・COVID-19 で死亡する症例は、呼吸不全が多いために重症度は呼吸器症状（特に息切れ）と酸素化を中心に分類した。
- ・SpO₂ を測定し酸素化の状態を客観的に判断することが望ましい。
- ・呼吸不全の定義は PaO₂ ≤ 60mmHg であり SpO₂ ≤ 90% に相当するが、SpO₂ は 3% の誤差が予測されるので SpO₂ ≤ 93% とした。
- ・肺炎の有無を把握するために、院内感染対策を行い、可能な範囲で胸部 CT を撮影することが望ましい。
- ・軽症であっても、症状の増悪、新たな症状の出現に注意が必要である。
- ・ここに示す重症度は中国や米国 NIH の重症度とは異なっていることに留意すること。

文献 15 より抜粋

ご意見、お問い合わせ先

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）における静脈血栓塞栓症 調査事務局

jspsecretary@gmail.com

横浜南共済病院 孟 真

桑名市総合医療センター 山田 典一

京都大学 山下 侑吾