

COVID-19患者での VTE発症の実態に関する アンケート調査

肺塞栓症研究会・日本静脈学会による合同アンケート調査

肺塞栓症研究会代表世話人 小林 隆夫

日本静脈学会理事長 岩井 武尚

日本静脈学会サーベイ委員会委員長 八巻 隆

調査事務局：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（事務局窓口）

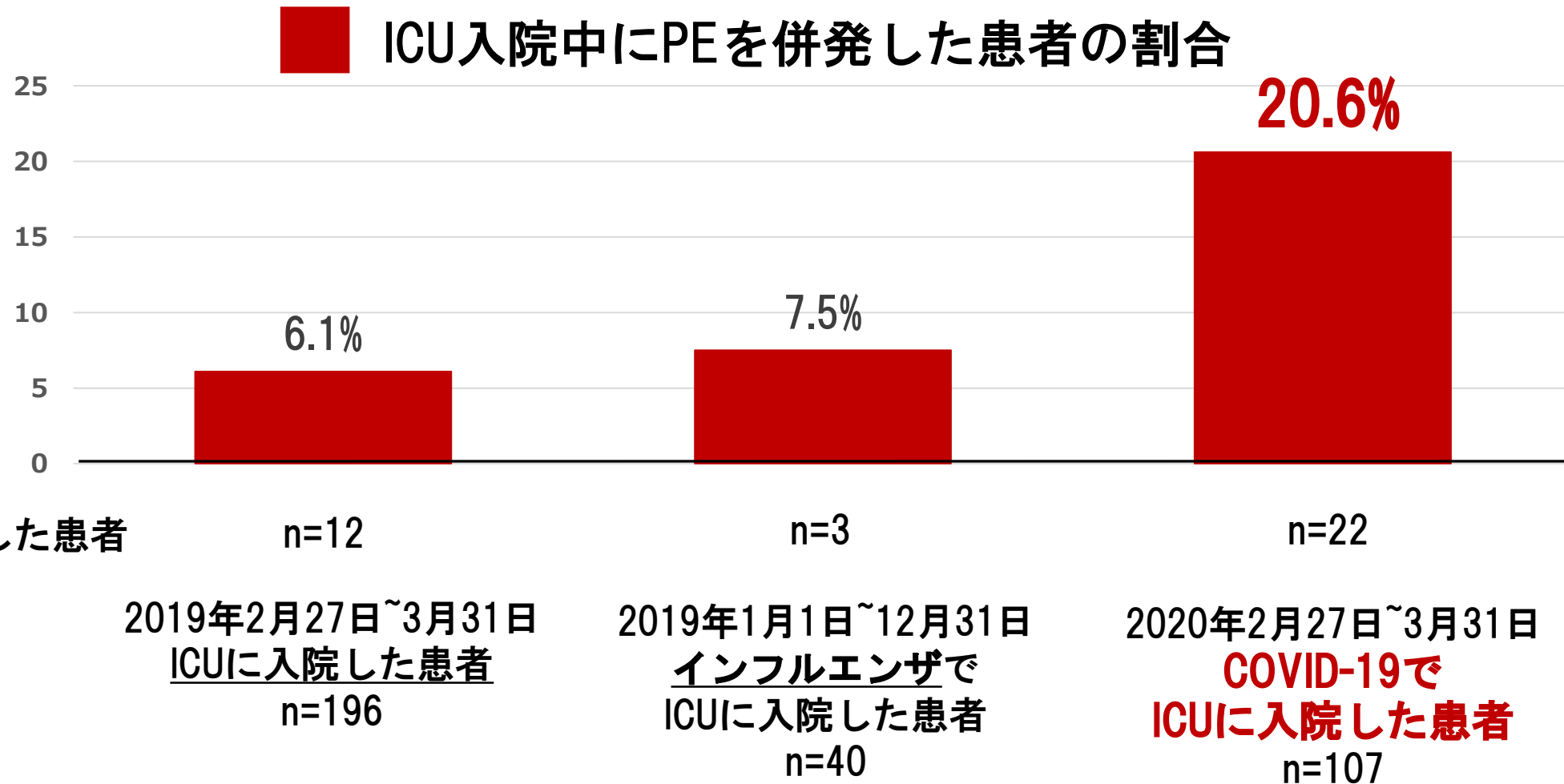
アンケート調査の背景

COVID-19により死亡した患者12名の検死報告

7例：DVT 4例：PEが直接的な死因

Age	Sex	Preexisting Medical Conditions	Clinical Cause of Death	Cause of Death	Main Pathologic Findings
52	Male	Obesity	Sudden cardiac death	PE , pneumonia	PE, DVT , pneumonia, obesity, cardiomegaly, splenomegaly, hepatomegaly, shock organs (liver, kidneys), atherosclerosis
70	Male	Parkinson disease, CHD, PAD, CKD	Respiratory failure, pneumonia	Pneumonia with bronchopneumonia	Pneumonia, CHD, contractures (with Parkinson syndrome), purulent bronchitis, cardiomegaly, shock liver
71	Male	AH, nicotine abusos, granulomatous pneumopathy	Respiratory failure, pneumonia	PE , pneumonia	PE, DVT , pneumonia, status post, CHD, anasarca, atherosclerosis
63	Male	T2DM, obesity, bronchial asthma	Cardiorespiratory failure, PE	PE , pneumonia	PE, DVT , pneumonia, obesity, cardiomegaly, ischemic colitis, shock liver
66	Male	CHD	Sudden cardiac death	Pneumonia	Pneumonia, DVT , CHD, status post MI
54	Female	Dementia, epilepsy, trisomy 21	Respiratory failure, aspiration pneumonia	Pneumonia	Pneumonia, kidney infarctions, PEG tube
75	Female	Atrial fibrillation, CHD, nicotine abusos	Respiratory failure, viral pneumonia	Pneumonia	Pneumonia, lung emphysema, CHD, left cardiac dilatation, calcification of the mitral ring, cardiac pacemaker, atherosclerosis
82	Male	Parkinson disease, T2DM, CHD	Respiratory failure, viral pneumonia	Bronchopneumonia	Pneumonia, emphysema, DVT , CHD, status post ACVB, status post MI with left cardiac aneurysm, atherosclerosis
87	Female	Non-small cell lung cancer, COPD, CHD, CKD	Respiratory failure, viral pneumonia	Purulent bronchitis	Pneumonia, purulent bronchitis, CHD, status post MI, cachexia, bullous emphysema, NET in the lung, atherosclerosis
84	Male	T2DM, AH, ulcerative colitis	Respiratory failure, viral pneumonia	Pneumonia, septic encephalopathy	Pneumonia, emphysema, septicemia, status post MI, atrophic kidneys
85	Male	CHD, AH, bronchial asthma, atrial fibrillation	Cardiac arrest due to respiratory failure	Pneumonia	Pneumonia, DVT, minor PE , emphysema, CHD, cardiomegaly, atherosclerosis
76	Male	Obesity	PE	PE	PE with lung infarctions, DVT , pneumonia, purulent tracheobronchitis, pneumonia, cardiomegaly, emphysema, obesity

COVID-19：ICU患者におけるPEの発症率が高い



PEを併発した患者

n=12

n=3

n=22

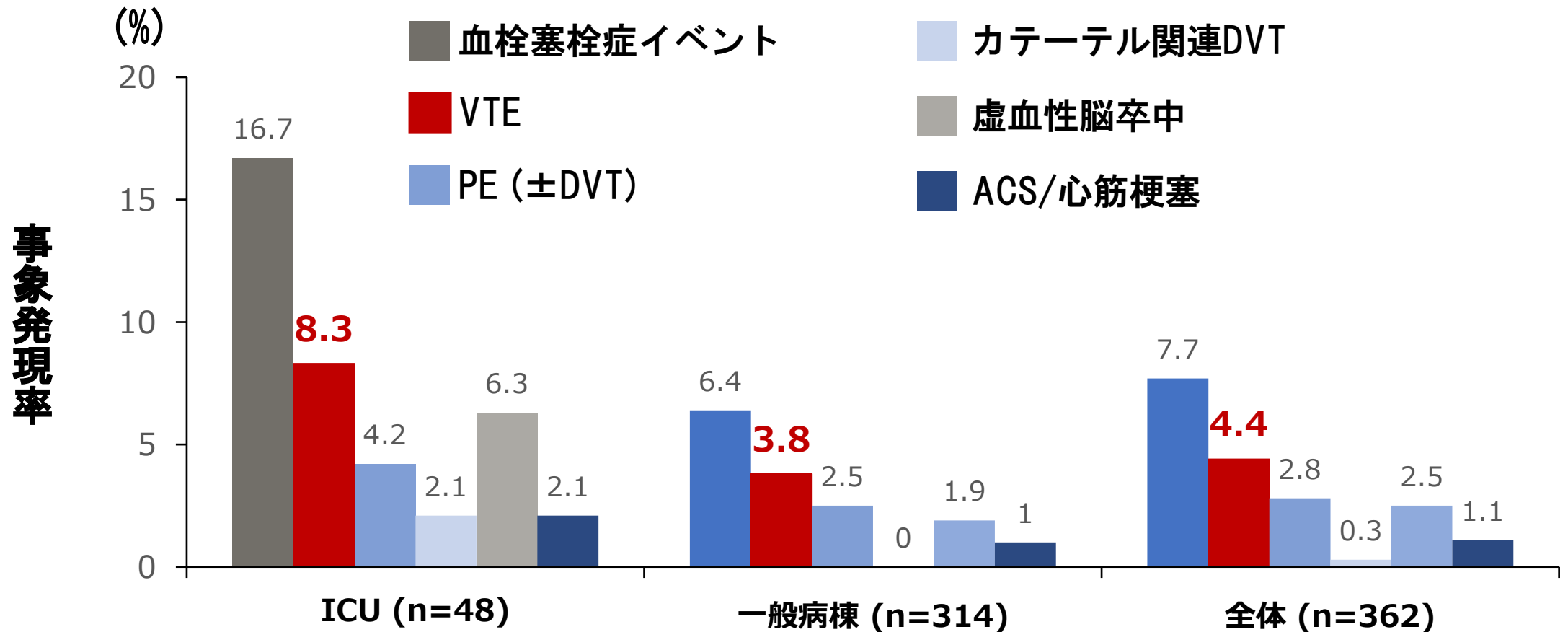
2019年2月27日~3月31日
ICUに入院した患者
n=196

2019年1月1日~12月31日
インフルエンザで
ICUに入院した患者
n=40

2020年2月27日~3月31日
COVID-19で
ICUに入院した患者
n=107

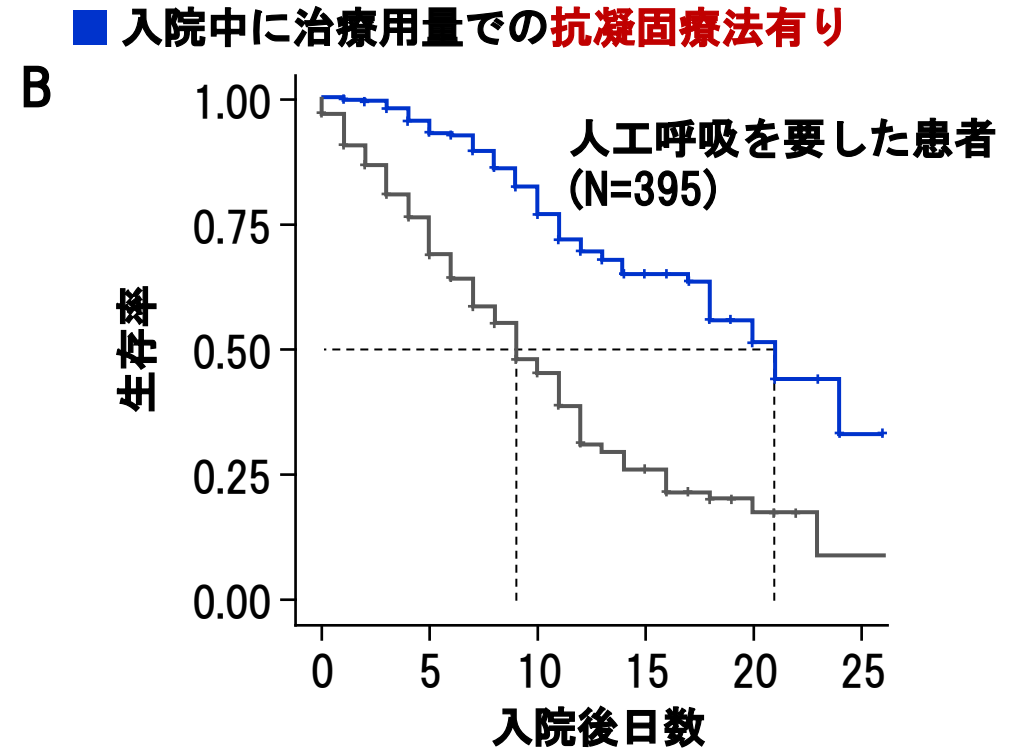
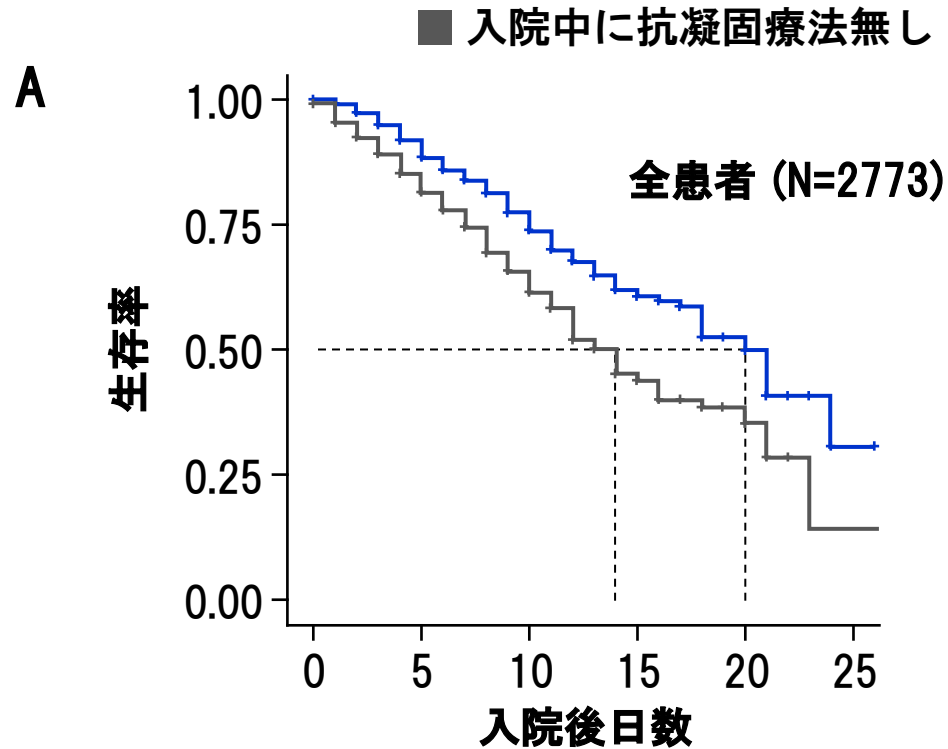
COVID-19による入院患者の血栓塞栓症

特にICUに入院したCOVID-19の患者は、血栓塞栓症の発症リスクが高い



COVID-19患者に対する予防的な抗凝固療法の意義 入院中の抗凝固療法の有無による生存率の差

COVID-19で入院中の患者に対する抗凝固療法「有り」は生存率の改善と関連



入院中抗凝固療法

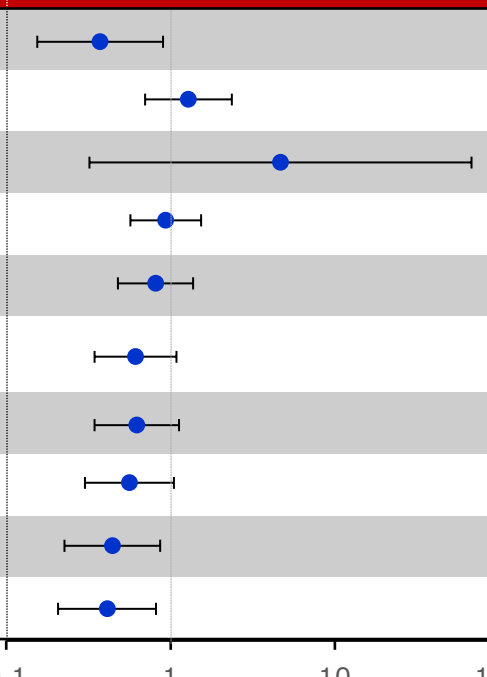
有り	786	538	266	90	19	3
無し	1987	977	296	71	13	1

入院中抗凝固療法

有り	234	197	137	65	14	3
無し	161	100	54	25	7	1

入院中のヘパリンの有無による死亡率の差

D-dimer値が高い群においてヘパリンの使用は死亡率を減少させた

	死亡率（28日時点）		単変量解析		
	ヘパリン治療有り %	ヘパリン治療無し %		オッズ比 (95%信頼区間)	P値
SIC score ≥ 4 (n = 97)	40.0	64.2		0.372 (0.154-0.901)	0.029
SIC score ≤ 4 (n = 352)	29.0	22.6		1.284 (0.700-2.358)	0.419
D-dimer ≤ 1 ULN (n = 34)	33.3	9.7		4.667 (0.320-68.03)	0.260
D-dimer > 1 ULN (n = 415)	30.2	32.7		0.934 (0.569-1.533)	0.788
D-dimer > 2 ULN (n = 317)	32.1	36.9		0.810 (0.477-1.375)	0.435
D-dimer > 3 ULN (n = 253)	31.1	42.5		0.611 (0.344-1.086)	0.093
D-dimer > 4 ULN (n = 224)	33.3	44.5		0.623 (0.345-1.127)	0.118
D-dimer > 5 ULN (n = 190)	34.9	48.8		0.563 (0.301-1.050)	0.071
D-dimer > 6 ULN (n = 161)	32.8	52.4		0.442 (0.226-0.865)	0.017
D-dimer > 8 ULN (n = 150)	33.3	54.8		0.412 (0.207-0.817)	0.011

COVID-19患者における血栓症の「予防」に対する推奨

海外では、**入院中**のCOVID-19患者に対して**VTE予防**として**抗凝固療法**が**推奨**

VTE予防に対する推奨

国際血栓止血学会

All patients (including non-critically ill) who require **hospital admission** for COVID-19 infection **should receive prophylactic dose LMWH**, unless they have contra-indications (active bleeding and platelet count $<25 \times 10^9/l$)

米国血液学会

All hospitalized patients with COVID-19 **should receive pharmacologic thromboprophylaxis with LMWH or fondaparinux** (suggested over unfractionated heparin to reduce contact), unless there is increased bleeding risk. With a history of heparin-induced thrombocytopenia, use fondaparinux. When anticoagulants are contraindicated or unavailable, use mechanical thromboprophylaxis (e.g. pneumatic compression devices). Seriously ill COVID-19 patients should not receive therapeutic-intensity anticoagulation empirically (i.e. in the absence of confirmed venous thromboembolism)

日本血栓止血学会のステートメント

COVID-19の重症度に応じた抗凝固療法による予防の推奨

新型コロナウイルス感染による血栓症発症リスク増大の警鐘

軽症患者に対する対応

日本人の血栓症のリスクは欧米ほど高くない可能性はあるが、現時点ではエビデンスはない。D-dimerの上昇等の血栓症の陽性所見のある場合は、抗凝固薬による血栓症予防療法を考慮する。陽性所見のない場合は、DVT予防のために継続的な運動、弾性ストッキング着用、あるいはIPC等の理学的予防法が推奨される。指定ホテルあるいは自宅で隔離された症例もこれに準じる。

中等症患者に対する対応

本邦における血栓症発症の頻度並びに治療効果のエビデンスは未だ報告されていない。COVID-19が血栓症発症の重要なリスクであることを考慮し、臨床症状、D-dimer値、フィブリノゲン値、血小板数を考慮して抗凝固療法を実施することになる。日本循環器学会のガイドラインを参考に厳密な血栓症予防療法に留意していただきたい。

重症患者に対する対応

動静脈血栓症発症の高リスク～最高リスクであり、DVT/PEの発症頻度は高い。COVID-19では出血症状は少ないとされること、また予防量の抗凝固療法では血栓症発症を抑えられない症例が多く存在することから、ISTHの提言では、出血リスクを勘案した上で低分子量あるいは未分画ヘパリンの治療量による抗凝固療法を推奨している。本邦でもこれに準じ、臨床症状、D-dimer値、フィブリノゲン値、血小板数を考慮した上で抗凝固療法を実施することが推奨される。

COVID-19患者の重症度 軽症：下記以外, 中等症：酸素療法が必要な患者, 重症：人工呼吸器やECMOによる管理等を要する患者

背景のまとめと日本の現状（2020年夏）

- COVID-19とVTEの関連の重要性は海外では盛んに報告
- 海外では、VTE発症リスクを考慮し積極的な予防的抗凝固療法が推奨される流れ（予防用量？治療用量？）
- 日本でも同様の対応が望ましいのか一切不明であり、現場でCOVID-19症例でVTE発症が問題となっているのかすら不明
- まずは、そもそも日本でもCOVID-19症例でVTEが発生しているのか知る事が重要である

アンケート調査の目的

- 各施設に於いて、VTE予防に対してどのような対応が実施されている現状を明らかにする事。
- 日本に於いて、COVID-19症例でVTEを発症した症例がどの程度存在するのか明らかにする事。

今後予想されるCOVID-19感染症の流行の際に、各施設での対応の参考情報とする。

アンケート調査の方法

アンケート調査の項目

- 対象期間：2020年3月～2020年6月
- 施設の基本情報（感染症指定医療機関の有無を含）
- 該当施設での院内指針
 - ✓ 院内のCOVID-19血栓症予防のマニュアルの有無：無/有
 - ✓ 予防的抗凝固療法の推奨：無/有（全患者/ICUの全例/ICUの一部/その他）
- 該当施設でのCOVID-19症例に関して
 - ✓ COVID-19全症例数（入院症例/外来診断症例）
 - ✓ COVID-19症例の中でVTEを発症した症例数（PE/DVT）

アンケート調査の方法

- 2020年7月20日-21日に日本静脈学会および肺塞栓症研究会の会員データベースに登録されているメールアドレス宛にアンケート調査の依頼を送付。
- 日本静脈学会：818 部署/1262 名
- 肺塞栓症研究会：185 部署/194 名
- 重複を除いた実質の対象医療機関施設数：**837施設**

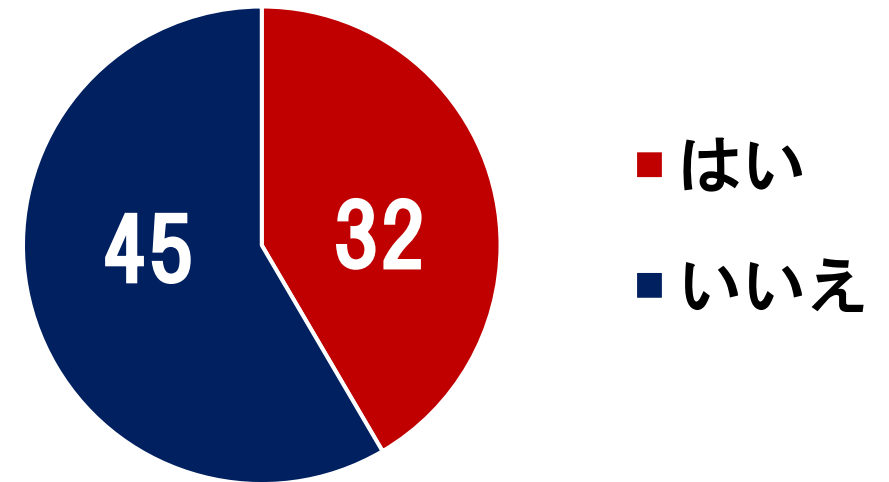
アンケート調査の結果

アンケート調査の回答施設

- 2020年8月7日：総数77施設からの回答（重複施設を除く）
77/837（9.2%）の回答総数

- 大学病院：25施設（32%）
- 市中病院：47施設（61%）
- クリニック：5施設（6%）

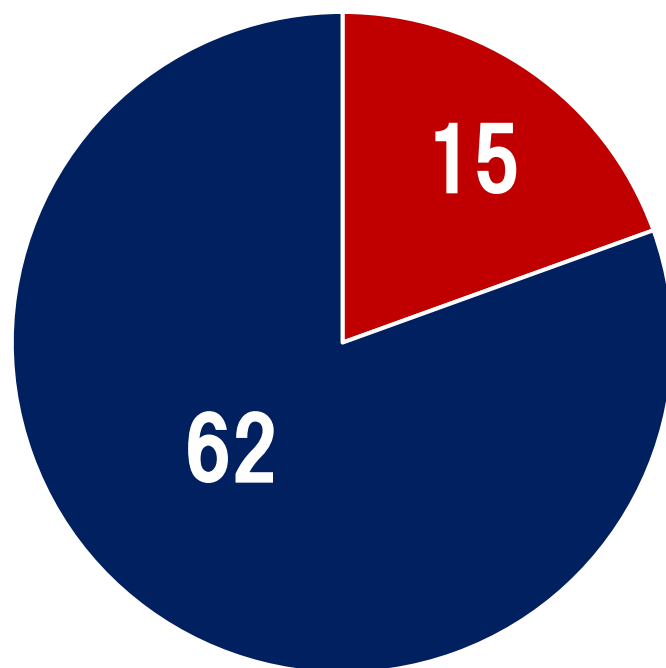
感染症指定医療機関の有無



感染症指定医療機関（特定/第1種/第2種）
32施設（42%）

施設内のCOVID-19症例の血栓症予防マニュアルの有無

全施設 (N=77)

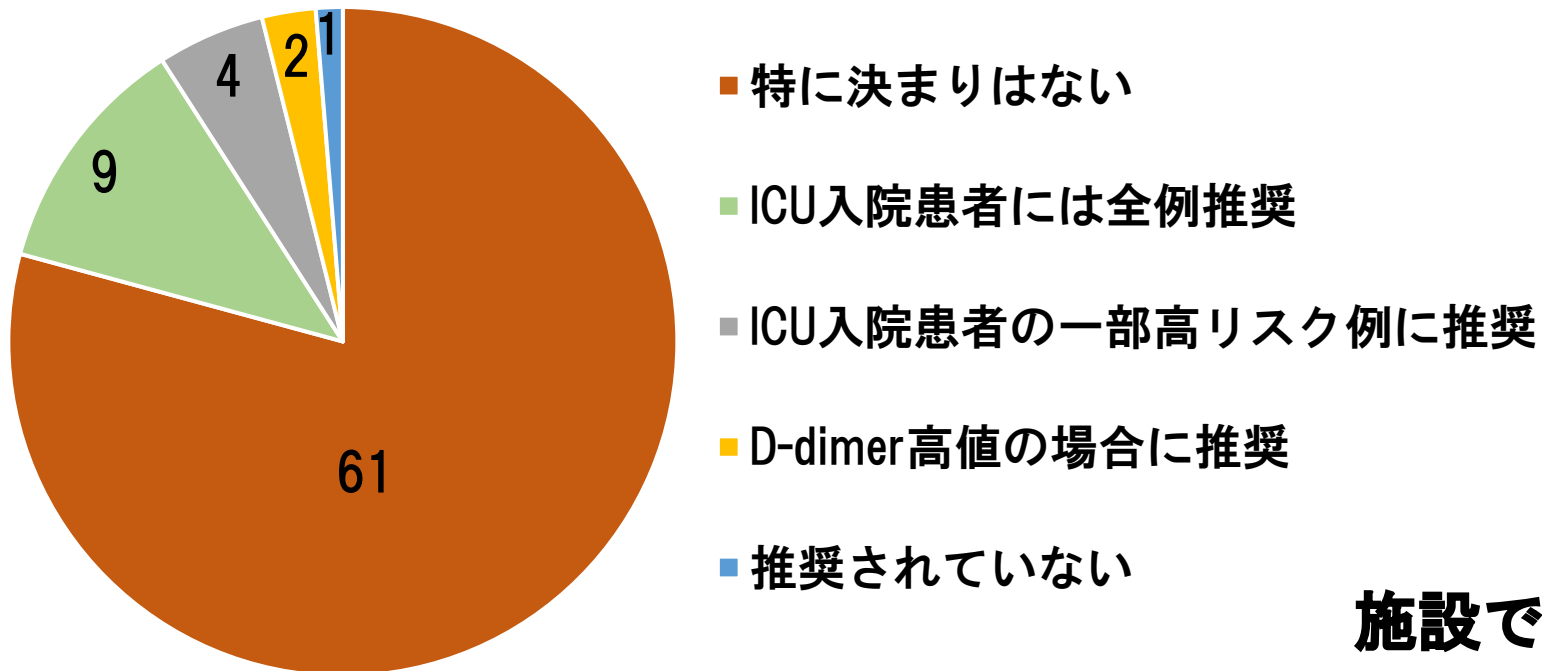


- はい
- いいえ

施設内のCOVID-19症例の
血栓症予防マニュアルが無い施設
62施設 (81%)

施設でのCOVID-19症例での血栓症予防の指針・推奨の有無

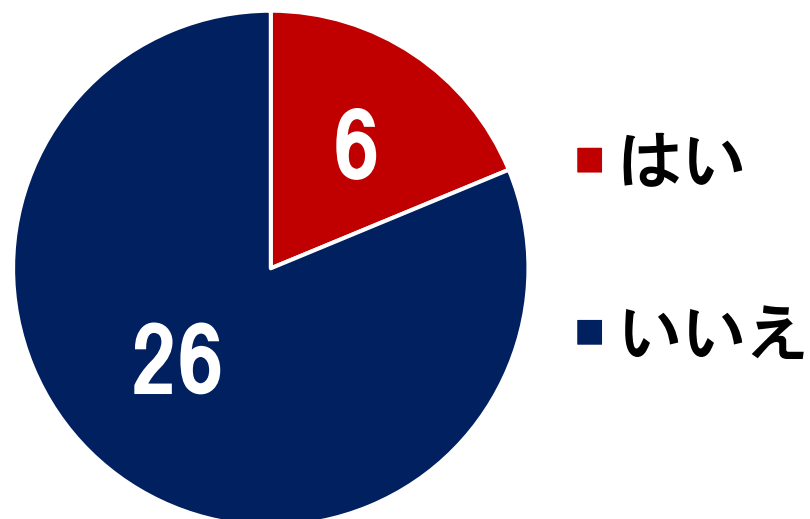
全施設 (N=77)



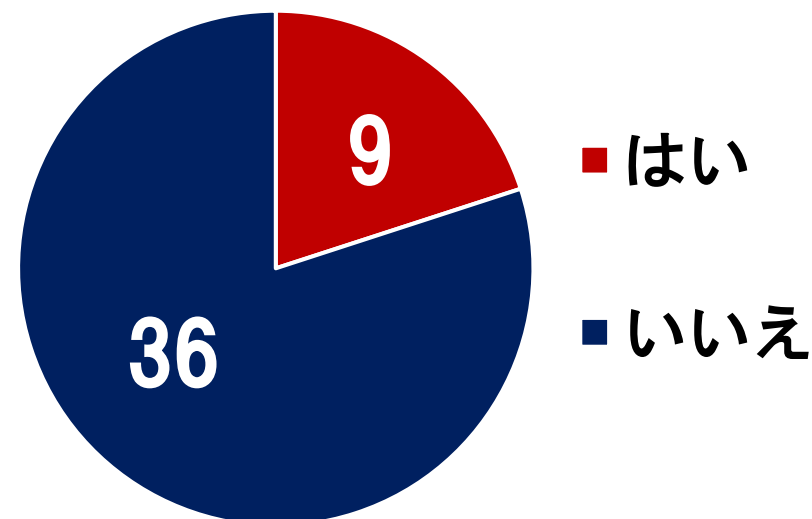
**施設でのCOVID-19症例での血栓症
予防の指針・推奨が無い施設
61施設 (79%)**

施設内のCOVID-19症例の血栓症予防マニュアルの有無

感染症指定医療機関 (N=32)

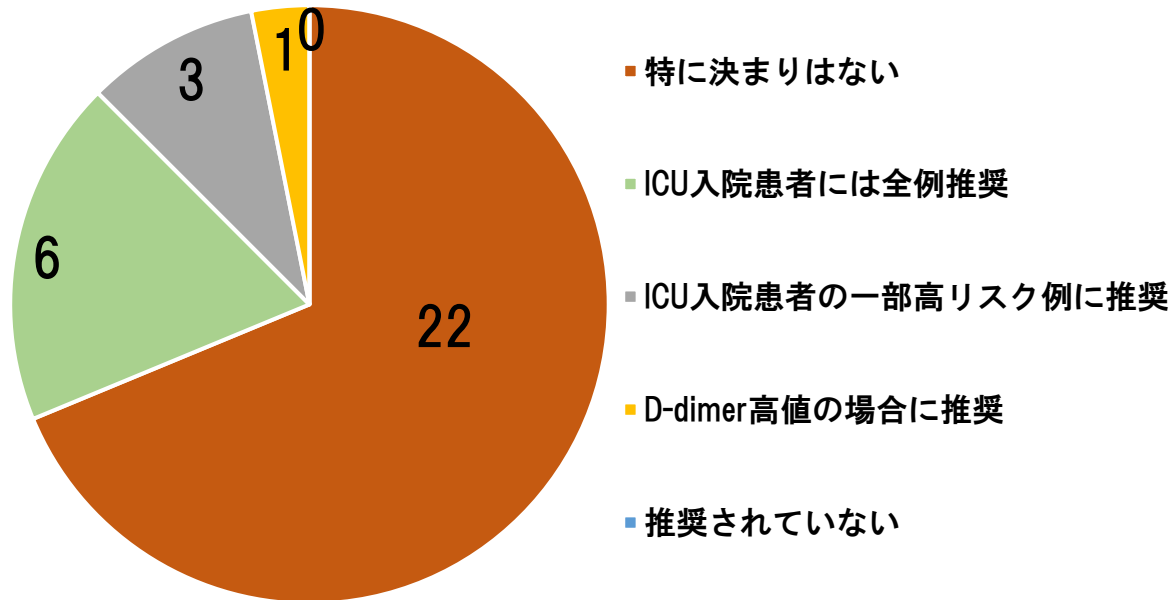


指定医療機関以外 (N=45)

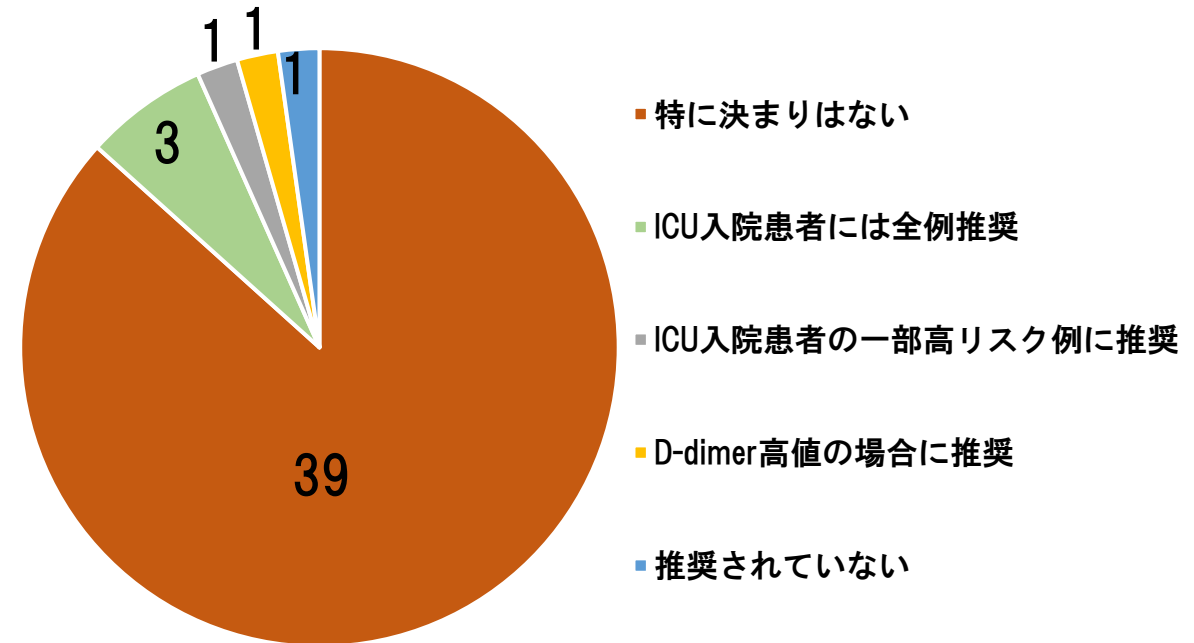


施設でのCOVID-19症例での血栓症予防の指針・推奨の有無

感染症指定医療機関 (N=32)

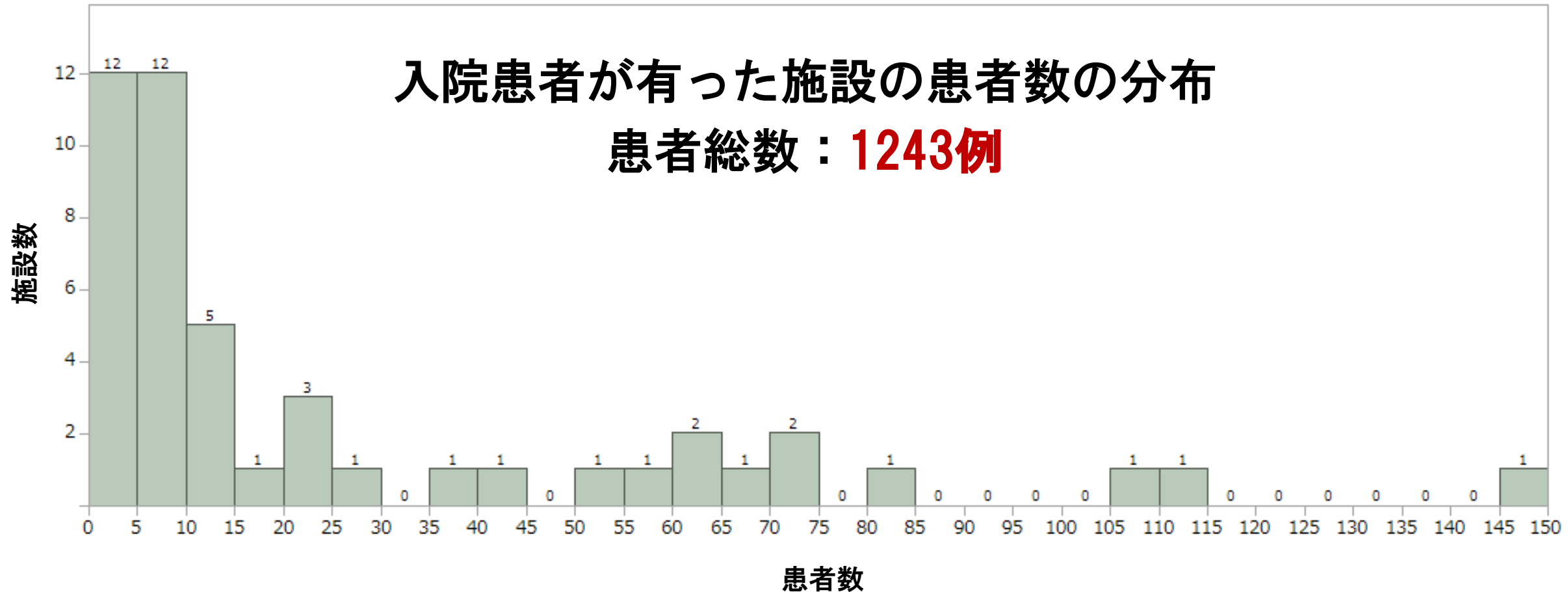


指定医療機関以外 (N=45)



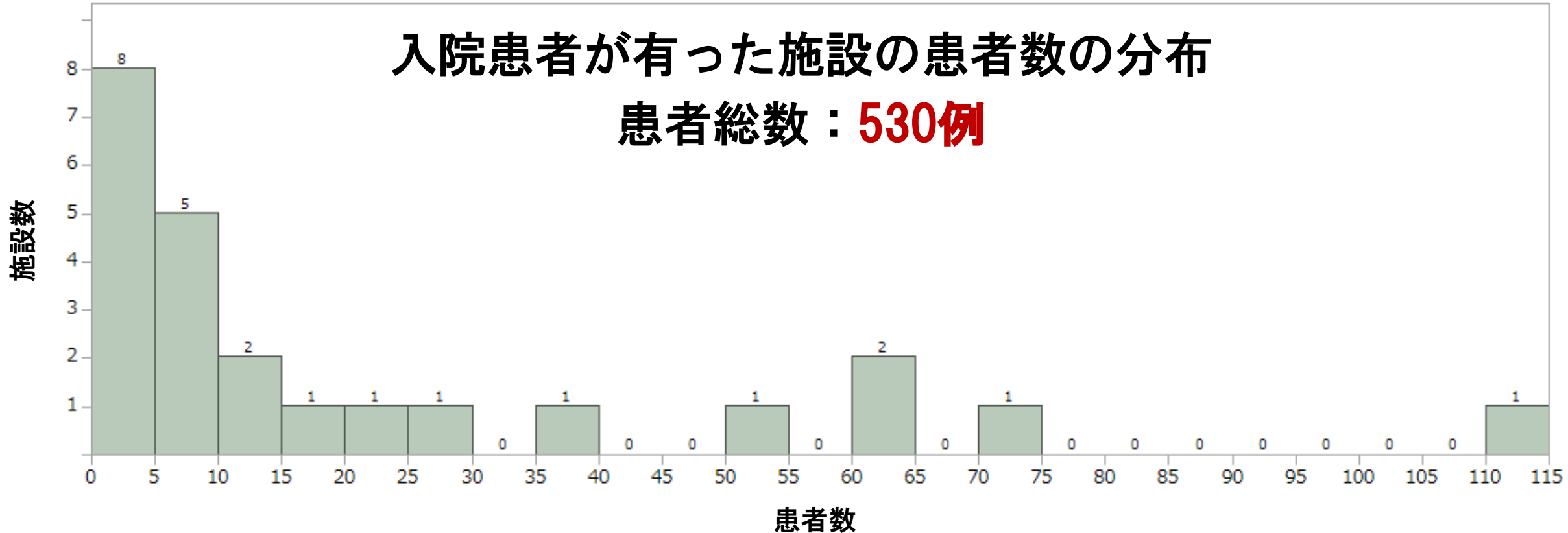
COVID-19症例の入院患者数

- 有効回答数：N=71
- 入院患者無し：N=24 入院患者有り：N=47



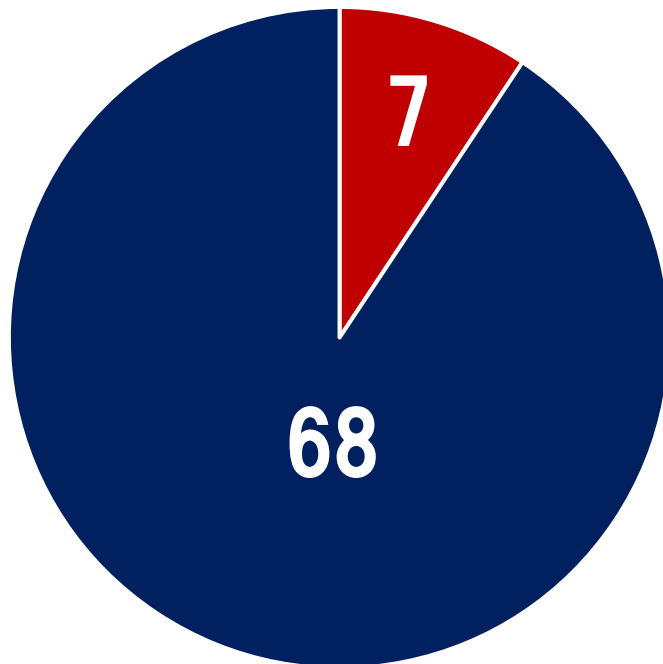
COVID-19症例の入院患者数

- 感染症指定医療機関「以外」の施設：有効回答数：N=43
- 入院患者無し：N=19 入院患者有り：N=24



COVID-19症例の中で静脈血栓塞栓症を発症した症例の有無

全施設 (N=77)



- はい
- いいえ

COVID-19症例の中で静脈血栓塞栓症
を発症した症例を経験した施設

7施設 (9%)

5施設：感染症指定医療機関

2施設：指定医療機関以外

COVID-19症例総数における静脈血栓塞栓症発症患者の割合

全患者 (N=1243)



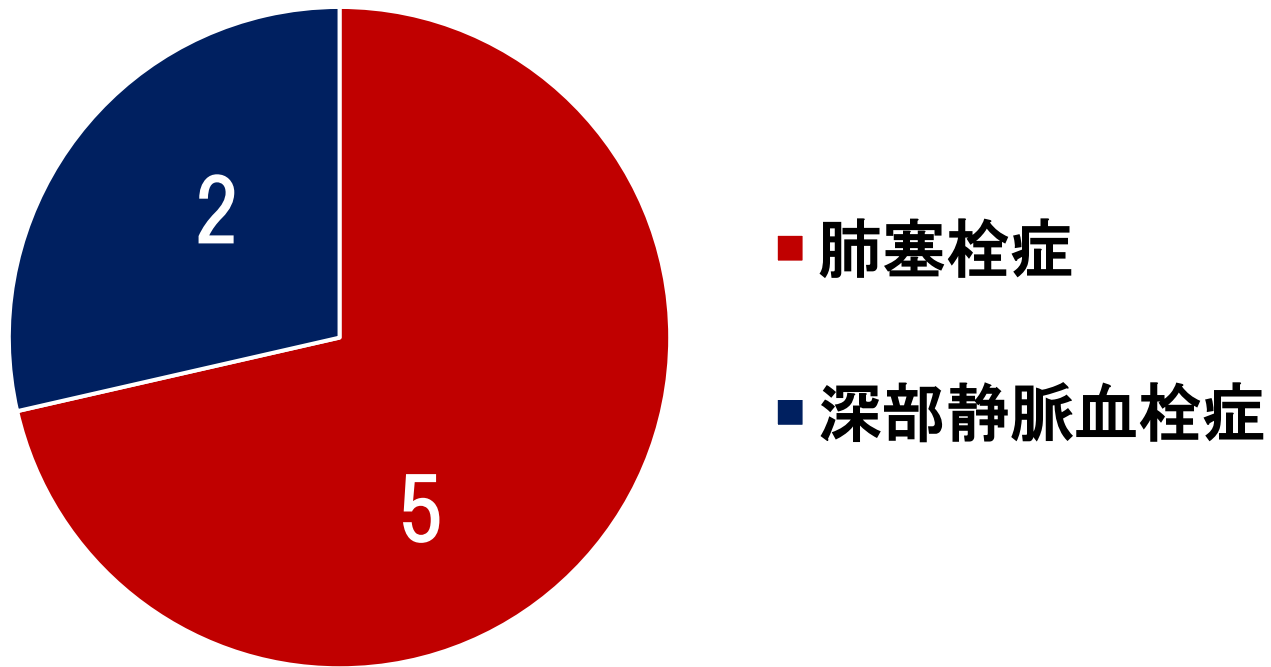
- 有り
- 無し

COVID-19症例の中で静脈血栓塞栓症を
発症した症例数

7/1243 (0.6%)

静脈血栓塞栓症発症患者の内分け

静脈血栓塞栓症 (N=7)



COVID-19症例の中で肺塞栓症
を発症した症例数

5/1243 (0.4%)

アンケート調査の結果のまとめ

- COVID-19症例での院内の血栓症予防マニュアルがない施設が大半
- COVID-19症例での血栓症予防の決まった指針がない施設が大半
- 回答施設の多くの施設で感染症指定医療機関の有無に関わらずCOVID-19症例の入院あり
- COVID-19症例の中でVTEが「診断」された症例はかなり少数
- VTE診断の半数以上は肺塞栓症として診断されていた

結論

日本では、感染症指定医療機関の有無に関わらずCOVID-19症例の入院を受け入れている施設が多いが、COVID-19症例での血栓症予防に関して、指針やマニュアルが存在する施設が現在は少数である。今回のアンケート調査では、COVID-19症例の中で肺塞栓症を含む静脈血栓塞栓症と診断された症例はかなり少数であった。

結果から考察される事

- 欧米・中国から報告されているCOVID-19症例でのVTE発症の割合と比較すると今回のアンケート調査の診断割合は、極めて低率であった。
- 本結果より、「発症自体が本当に日本人で少ない」のか、「診断されていないだけ」なのかを判断する事は困難である。
- 欧米の指針に準拠した予防対応が適切であるか、我が国でも独自に検証する事が喫緊の課題であると考えられる。