

## 可溶性フィブリンを用いた術後 DVT/PTE 検索 プロトコルの有用性

小池 幸恵 井手 祥吾 三島 修治  
松岡峻一郎 竹田 哲 三浦健太郎  
江口 隆 濱中一敏 清水公裕\*

信州大学医学部外科学教室呼吸器外科学分野

### Usefulness of Postoperative DVT/PTE Detecting Protocol Using Soluble Fibrin

Sachie KOIKE, Shogo IDE, Shuji MISHIMA

Shunichiro MATSUOKA, Tetsu TAKEDA, Kentaro MIURA

Takashi EGICHI, Kazutoshi HAMANAKA and Kimihiro SHIMIZU

*Division of General Thoracic Surgery, Department of Surgery, Shinshu University School of Medicine*

Pulmonary thromboembolism (PTE) after surgery is a life-threatening event, so detecting PTE and deep vein thrombosis (DVT) is very important. We check plasma concentration of soluble fibrin (SF) and D-dimer in a protocol designed to detect PTE and DVT after respiratory surgery. To examine the usefulness of this protocol, we studied the detection rate of postoperative DVT/PTE in 237 patients who received the protocol between March 2020 and March 2021. Among 237 patients, 25 were detected as suspected postoperative DVT/PTE in accordance with the protocol and, out of those 25, 12 patients actually had DVT/PTE (enhanced computed tomography 7/13 54 %, ultrasonography 5/12 41 %). The frequency is relatively high and the result suggests that our postoperative DVT/PTE detecting protocol may be potentially useful. *Shinshu Med J 70 : 383–389, 2022*

(Received for publication March 11, 2022; accepted in revised form July 11, 2022)

**Key words** : pulmonary thromboembolism, deep vein thrombosis, soluble fibrin, D-dimer

肺血栓塞栓症, 深部静脈血栓症, 可溶性フィブリン, D-dimer

### I 背景

肺血栓塞栓症 (pulmonary thromboembolism : PTE) は主に深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis : DVT) で形成された血栓が血流によって肺動脈を閉塞し, 肺循環障害を招く病態である<sup>1)</sup>。本邦における呼吸器外科手術後の肺血栓塞栓症合併頻度は0.58~0.99 %と報告されている<sup>2)~4)</sup>。また Sakon ら<sup>5)</sup>は日本における一般外科手術後の肺血栓塞栓症の現状について検討し, 症候性 PTE の頻度が腹部手術よりも胸部外科手術で有意に高く (1.2 % vs 0.32 %), 特に肺癌手術では2.94 %

とさらに危険であることを報告している。PTE は一度発症すると死亡率が高く<sup>6)</sup>, 特に肺切除後は肺血管床の減少した状態であるため容易に重症化することが推測され<sup>7)</sup>, 主な原因となる DVT を含め早期の診断と急速な対応が重要となってくる。整形外科領域等では術後の DVT, PTE の早期診断に D-dimer および可溶性フィブリン (soluble fibrin : SF) が有用との報告がある<sup>8)9)</sup>が, 呼吸器外科領域において SF を DVT/PTE 診断マーカーとして用いた報告はない。われわれは D-dimer と SF を用いた術後 DVT/PTE 検索プロトコルを作成し, DVT/PTE の早期診断, 早期治療を目的とし運用している。今回は当科における術後 DVT/PTE 検索プロトコルの有用性につき後方視的に検討した。

\* Corresponding author : 清水公裕 〒390-8621

松本市旭 3-1-1 信州大学医学部外科学教室

呼吸器外科学分野

E-mail : vifz@shinshu-u.ac.jp

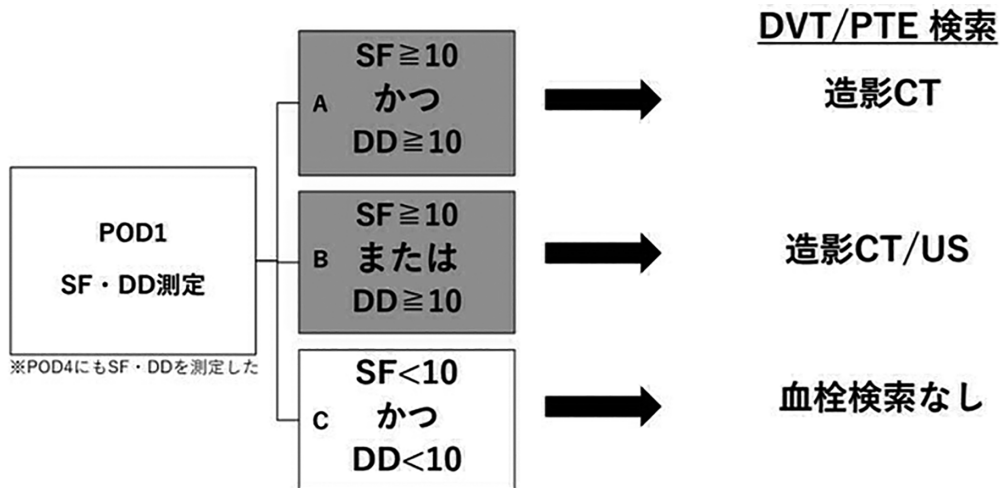


図1 術後DVT/PTE検索プロトコール

DD: D-dimer, POD: postoperative day, US: ultrasonography examination.

## II 対象

2020年3月から2021年3月までに当科で施行した全身麻酔胸部手術症例249例のうち、術後DVT/PTE検索プロトコールを適応した237例を対象とした。プロトコール通りに採血や画像検査が行われていない患者はプロトコール適応外として除外した。

## III 方法

術後DVT/PTE検索プロトコールとして、①術後1日目および4日目にD-dimer, SFを測定した。②術後1日目のD-dimerが10 $\mu$ g/ml以上かつSFが10 $\mu$ g/ml以上の症例をA群、SFが10 $\mu$ g/ml以上であるがD-dimerが10未満である症例をB群、SFとD-dimerがどちらも10 $\mu$ g/ml未満である症例をC群とした。③A群に対しては離床前に造影CTを施行し、PTEおよびDVTの検索を行った。またB群については科内で相談の上、離床前に下肢静脈エコーもしくは造影CTによるDVT/PTEの検索を行った。C群は血栓検索の対象外とした。④DVT/PTEが発見された際は循環器内科に相談し、抗凝固療法を開始した(図1)。なお各群は術後1日目に離床としている。プロトコールを適応し、血栓検索対象となったA群、B群の症例につき、血栓の検出率を調査した。また患者を本プロトコールにおいて血栓検索の対象となりDVT/PTEを認めた群(Ex: exist群)、検索を行ったがDVT/PTEを認めなかった群(Ab: Absent群)、およびプロトコールにおいて血栓検索の対象とならなかった群(No: No check群)に分けてそれぞ

れの患者背景につき比較検討した。さらにDVT/PTEを認めた群につき、それ以外の症例群のデータを対称データ、すなわち呼吸器外科術後一般のデータと仮定し、術後1日目および4日目のSF, D-dimerの値を比較してDVT/PTEが存在する場合のSF, D-dimerの傾向を検討した。D-dimer測定にはナノピアDダイマー、SF測定にはナノピアSFを使用した(いずれも積水メディカル)。またいずれもCoapresta 2000(積水メディカル)にて測定した(当院の正常値SF: <7.0 $\mu$ g/ml, D-dimer<1.0 $\mu$ g/ml)。統計学的解析はSPSS(version 27.0; SPSS, IBM, United States of America)を用いて行った。連続変数にはマンホイットニーのU検定、分散分析、多重比較を、カテゴリ変数には $\chi^2$ 検定、Fisherの正確確率検定を用いて解析を行い、P<0.05を統計学的有意差ありと判定した。本検討は当院の倫理委員会の承認を得て行った(臨床試験の研究No. 5111)。

## IV 結果

対象となった237例のうちプロトコールにおいて血栓検索の対象となった症例は全25例であった(A群5例, B群20例)。A群の5例のうち4例(80%)にPTEが存在した。うち1例はSpO<sub>2</sub>の低下を認める症候性PTEであったが、他は無症状であった。A群で血栓を認めた症例は全例PTEであり、DVTは1例も認めなかった。B群で血栓検索を施行した20例において造影CTを施行した患者は8例、そのうちDVT/PTEが存在していた患者は3例(DVT 2例, PTE 1例)、造影CT検査における血栓検出率は38%であっ

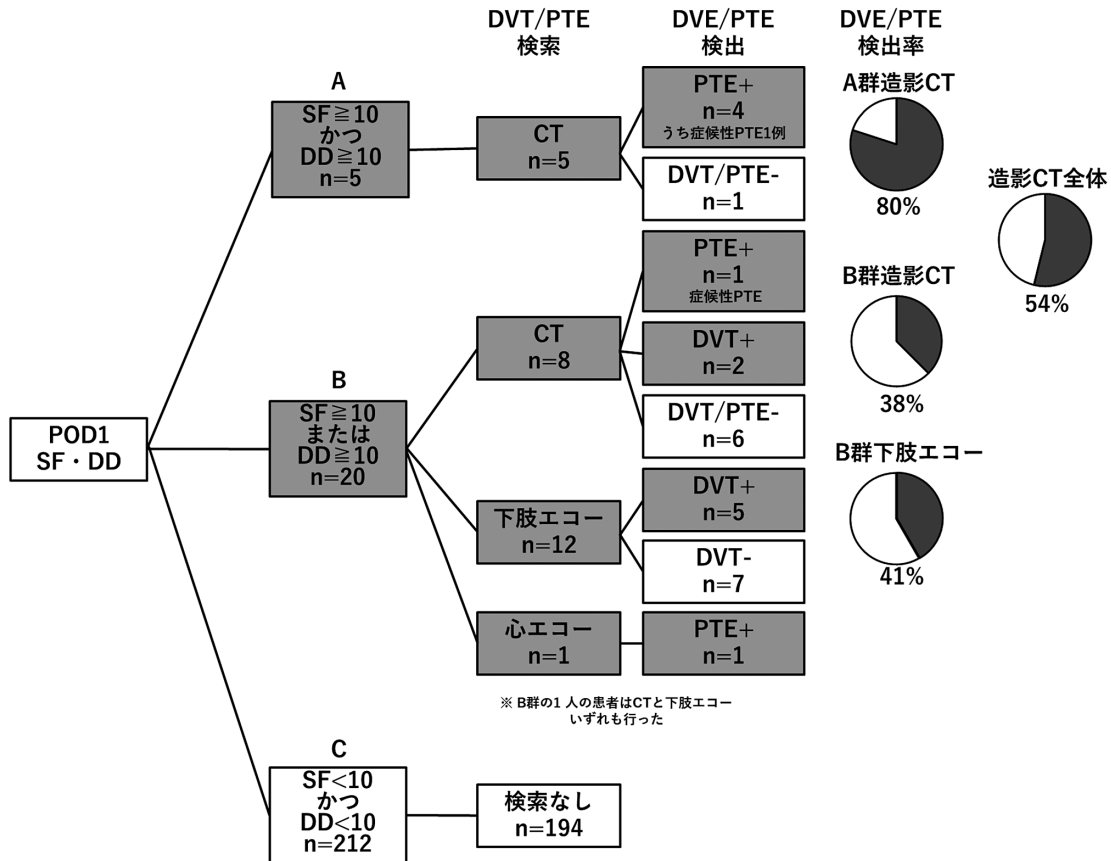


図2 術後DVT/PTE検索プロトコール適応時の血栓検出率

A : DVT/PTE 検出率はA群で80 % , B群では造影CTで38 % , 下肢エコーで41 %であった。  
造影CTにて血栓検索を行った患者全体で54 %であった。  
DD : D-dimer, POD : postoperative day, US : ultrasonography examination.

た。1例に胸痛, 呼吸困難, SpO<sub>2</sub>低下を認める症候性PTEであったが, 他は無症状であった。また下肢エコーを施行した患者は12例で, そのうちDVTが存在していた患者は5例であり, 下肢エコー検査における血栓検出率は41 %であった。なおプロトコールに基づき造影CTで血栓検索を行った全13例における血栓検出率は54 % (7/13例)であった(図2)。血栓検索の対象となりDVT/PTEを認めたEx群とDVT/PTEを認めなかったAb群を比較したところ, 有意差を認めたのは平均年齢のみであり, Ex群の方が有意に高齢であった(Ex群: 78 ± 6, Ab群: 65 ± 15,  $P=0.03$ )。悪性疾患の割合は血栓検索の対象となったEx+Ab群がNo群に比して有意に高かった( $P=0.03$ )。またEx+Ab群は, 開胸手術が多く( $P=0.008$ ), 手術時間が長く( $P=0.009$ ), 出血量が多い( $P=0.003$ )という結果であった(表1)。

DVT/PTEを認めた群における術後1日目のSFの中央値は32.1 μg/ml (IQR : 11.3-56.3)であり, それ

以外の225例のデータ(対称群: 呼吸器外科術後一般のデータと仮定)(中央値: 6.8 μg/ml, IQR : 3.6-7.3)と比較し有意に高値であった(図3A :  $P<0.001$ )。また術後1日目のD-dimerについてはDVT/PTE+群において中央値7.0 μg/ml (IQR : 2.6-10.7)で対称群225例(中央値: 2.0 μg/ml, IQR : 1.1-2.3)と比較し有意に高値であった(図3B :  $P<0.001$ )。術後4日目についてもDVT/PTE+群のSF, D-dimerの傾向を検討したが, いずれも術後1日目と比較すると対称群225例のデータとの差は小さかった。特にD-dimerについては有意差を認めなかった(図3C, SF : DVT/PTE+群 中央値 11.4 μg/ml IQR 8.8-14.6 vs 対称群225例 中央値 8.9 μg/ml IQR 6.5-11.0  $P=0.01$ , 図3D, D-dimer : DVT/PTE+群 中央値 2.9 μg/ml IQR 1.5-3.6 vs 対称群225例 中央値 2.2 μg/ml IQR 1.4-2.5  $P=0.06$ )。SF, D-dimerの術後1日目から4日にかけての推移の検討では対称群225例のデータにおいて術後4日目にかけてSFが上昇する傾

表1 患者背景

DVT/PTE 検索	+	+	-	P 値	P 値	P 値
DVT/PTE 検出	+	-	?	3 群間の	ExvsAb	Ex + AbvsNo
n	12	13	212	比較		
性別						
男性	4	8	110	0.35	0.24	0.83
年齢	78.5(75.2, 82.5)	70.0(56, 75.5)	69(59, 74)	0.005	0.03	0.04
BMI	24.4(22.1, 26.4)	22.4(21.4, 26.5)	22.6(20.4, 24.6)	0.29	0.93	0.125
喫煙 (%)	4(33)	7(54)	98(46)	0.58	0.43	>0.9
疾患				0.62	0.41	0.29
原発性肺癌	9	7	110			
その他	3	6	102			
悪性/良性				0.08	0.48	0.03
悪性 (%)	11(92)	13(100)	164(77)			
アプローチ				0.003	0.65	0.008
VATS/RATS	10	9	119			
開胸	2	4	13			
術式				0.098	0.26	0.06
葉切除	4	1	53			
区域切除	6	8	69			
その他	2	4	90			
手術時間(min)	230.5(175.8, 252.8)	224.0(173.5, 292.5)	193.0(115.3, 237.8)	0.02	0.73	0.009
出血量(ml)	50.0(2, 65)	30.0(6, 200)	10(2, 50)	0.003	0.23	0.003

向が見られた (図4A, 術後1日目 中央値: 6.8  $\mu\text{g/ml}$  IQR: 3.6-7.3, 術後4日目 中央値 8.9  $\mu\text{g/ml}$  IQR: 6.5-11.0)。D-dimer については術後1日目, 4日目の値で明らかな変化を認めなかった (図4B 術後1日目 中央値: 2.0  $\mu\text{g/ml}$  IQR: 1.1-2.3, 術後4日目 中央値 2.2  $\mu\text{g/ml}$  IQR: 1.4-2.5)。DVT/PTE+群のデータにおいてはSF, D-dimer はいずれも術後4日目にかけて低下していた。

## V 考 察

血中のD-dimer, SF濃度は血栓マーカーとして有用とされており, 特にSFは, 整形外科領域, 救急領域, 産婦人科領域等で静脈血栓の存在や血栓傾向の早期発見に有用なマーカーとされている<sup>8)-11)</sup>。凝固・線溶カスケードにおいてD-dimerは安定化フィブリンがプラスミンによって分解される線溶過程で形成されるのに対し, SFは安定化フィブリンが形成される凝固過程で形成されるため, 急性期血栓をより鋭敏にとらえられる可能性が報告されている<sup>11)-13)</sup>。Otaら<sup>14)</sup>および勝部ら<sup>13)</sup>はD-dimerとSFを組み合わせて検査することでDVT/PTEの検出感度, 特異度ともに上昇したと報告している。今回の検討において, D-

dimerとSFを用いた術後DVT/PTE検索プロトコールに基づいて血栓検索を行った場合, 全体のDVT/PTE検出率は造影CTで54%, 下肢エコーで41%と高く, 特にD-dimerが10  $\mu\text{g/ml}$ 以上かつSFが10  $\mu\text{g/ml}$ 以上の症例ではPTEの検出率が80%と著明に高率であった (図2)。

プロトコールにおいて血栓検索の対象となりDVT/PTEを認めたEx群, DVT/PTEを認めなかったAb群, およびプロトコールで血栓検索の対象とならなかったNo群の患者背景の比較検討 (表1) では, DVT/PTEを認めたEx群で高齢者が有意に多かった点以外は差を認めなかった。過去の報告では肺塞栓症の危険因子として加齢が挙げられており<sup>15)</sup>, 妥当な結果であると考えられた。またBMI25%以上の肥満や悪性腫瘍等も危険因子として挙げられているが<sup>15)</sup>, 本検討においてはそれらの項目につきEx群とAb群で有意差を認めなかった。一方で患者をD-dimerおよびSFの上昇を認め血栓検索の対象となったEx+Ab群と, 血栓検索の対象とならなかったNo群に分けて比較すると, 悪性腫瘍, 開胸手術, 長時間手術, 出血量が多い症例がEx+Ab群に有意に多い結果となった。一般的に高侵襲状態, 悪性腫瘍の存在がD-dimer

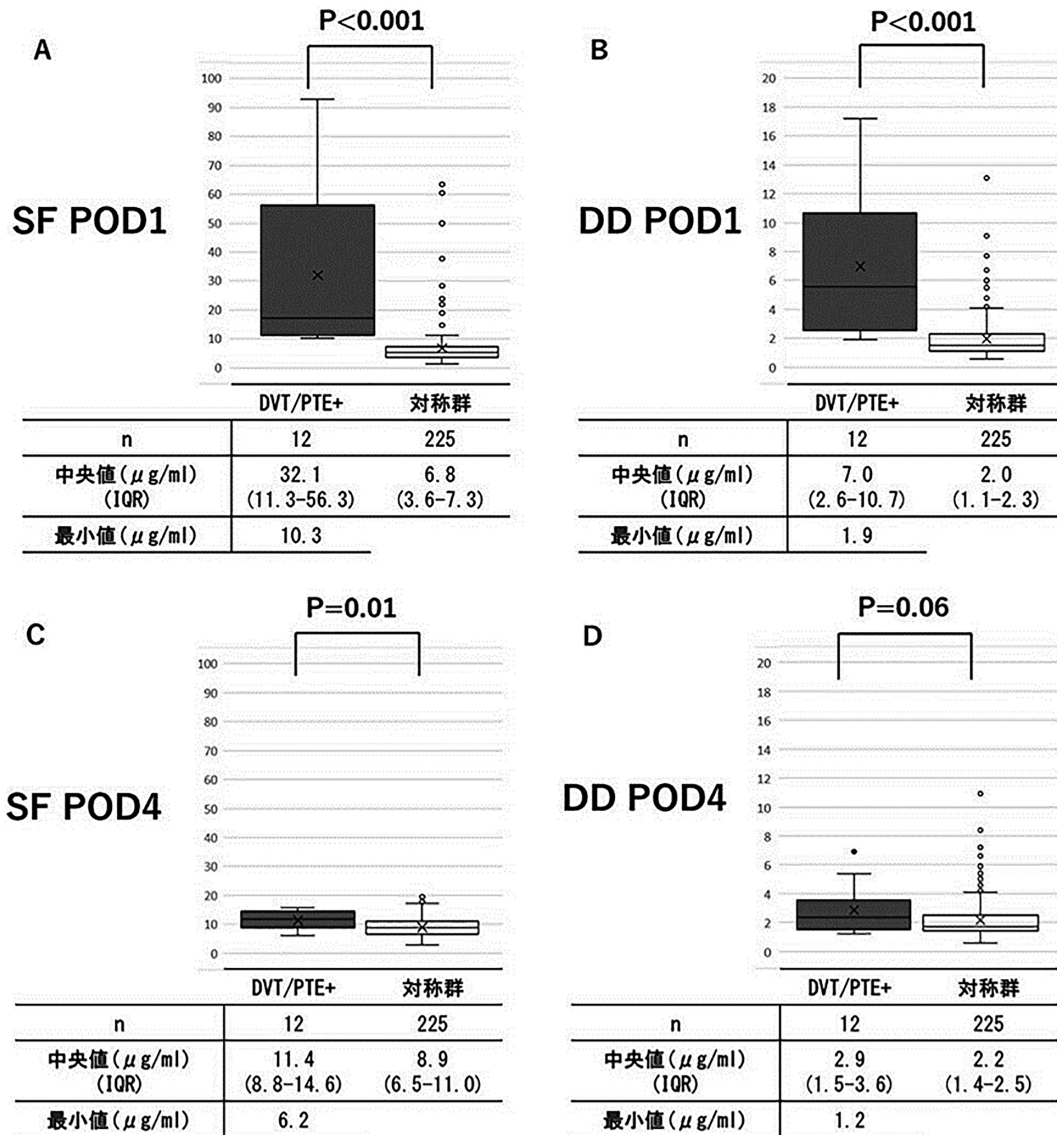


図3 術後1日目、4日目のDVT/PTE+群と対称群のSF、D-dimer値の比較

- A : 術後1日目のSFはDVT/PTE+群で有意に高値であった ( $P < 0.001$ )。
  - B : 術後1日目のD-dimerはDVT/PTE+群で有意に高値であった ( $P < 0.001$ )。
  - C : 術後4日目のSFは術後1日目と比較しDVT/PTE+群と対称群の差が小さかった。
  - D : 術後4日目の両群のD-dimer値に有意差はなかった ( $P = 0.06$ )。
- DD : D-dimer, POD : postoperative day

およびSFの上昇に関係するとされており<sup>15)</sup>、今回の結果はそれを反映しているものと思われた。

DVT/PTE+群のSFおよびD-dimerの値につき、それ以外の225例を対称群、すなわち呼吸器外科術後一般のデータと仮定し、比較検討したところ、術翌日のSF、D-dimerともに血栓形成群で有意に高い結果であった(図3A、Bいずれも $P < 0.001$ )。

Mataniら<sup>9)</sup>は、DVT-群でSFが術後3日目にかけて上昇し、その後低下することを報告している。また勝部ら<sup>13)</sup>も術後は手術侵襲で凝固状態が亢進するため、

SFは術後3日目をピークに上昇し、その後低下する傾向にあると報告している。本研究においても対称群のデータでは術後4日目(=術後3日目)で術後1日目と比較し、SFが上昇する傾向を認めた(図4A)。その上昇に伴って術後4日目の対称群のSFのIQRは6.5-11.0となり、血栓形成群の術後4日目のIQRが8.8-14.6であることから、術後4日目にSF $\geq 10\mu\text{g/ml}$ を基準とするプロトコルを適応した血栓検索を行うことの有効性は見いだせなかった。また術後4日目のD-dimer値については血栓形成群で対称群と比較し

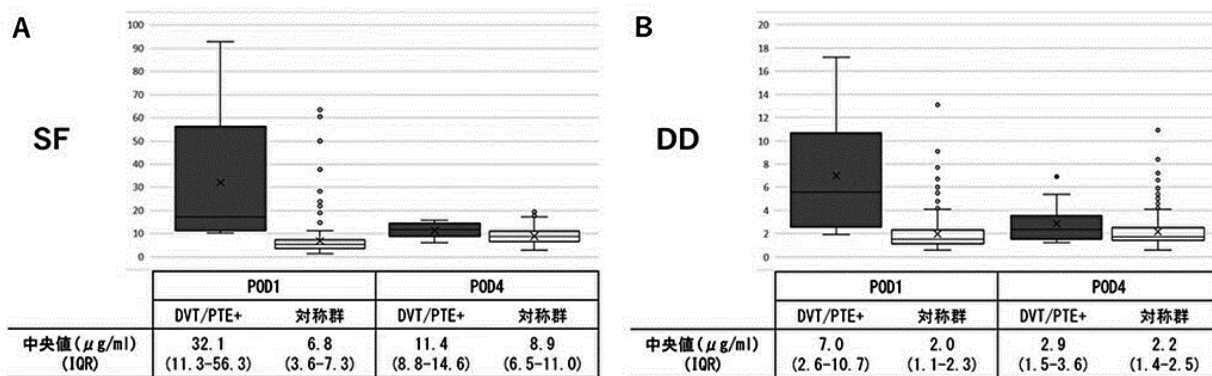


図4 術後1日目から4日目のSF, D-dimer 値の推移

A : 対称群では術後4日目にSFが上昇し, DVT/PTE+群では低下した。  
 B : 対称群の術後1日目と4日目のD-dimer値はほとんど変化がなかった。  
 DD : D-dimer, POD : postoperative day, min : minimum value.

有意差を認めず ( $P=0.06$ ), その点においても術後4日目にプロトコルを適応し血栓検索を行うことは有効ではないと考えられた。Mataniら<sup>9)</sup>の検討では整形外科領域の手術において術後1日目のSFがDVTの存在を有意に示唆し, 本研究で採血を行った術後4日目と近い術後3日目や術後5日目のSFはDVTの存在を有意に示唆しないと示されており, 術後1日目の検査データを用いる本プロトコルの有用性を支持するものと考えられた。

Omoteら<sup>16)</sup>は, SFは採血時間や駆血時間の延長にともなって上昇する傾向にあり, 一方でD-dimerはその影響を受けにくいと報告している。採血に時間のかかった症例でのSFの上昇は偽陽性の可能性もあり, 当研究においても, SFの上昇が再検査により数値が低下し, 採血に起因する可能性が高い症例を経験している。ゆえに, 採血に時間がかかったと思われる症例でSFが高値の場合は, 再検査などを行い, 慎重にデータの解釈をすることが重要と思われた。

本研究では血栓検索の対象となった症例が25例, DVT/PTE陽性となった症例が12例と少数であり, 単一施設の検討であることから今後さらに症例を蓄積し, 検討する必要があると考える。また, 対象となった全例において術前のD-dimer値やSF値の評価が行われおらず, 術前から高値であった症例の場合相対

的に周術期の影響の度合いが少ない可能性ある。血栓検索方法について, SFが $10\mu\text{g/ml}$ 以上であるがD-dimerが $10\mu\text{g/ml}$ 未満である症例群(B群)については科内で相談の上, 離床前に下肢静脈エコーもしくは造影CTによるDVT/PTEを行うプロトコルとなっており, その検索方法の選択を含め結果にバイアスがかかっている可能性がある。また, SFおよびD-dimerのカットオフ値については, プロトコルにおいて血栓検索の対象とならなかった症例については血栓検索を行っておらず, 実際の血栓の有無が確認できていないため, ROC曲線を用いたSF, D-dimerのカットオフ値の検討が行えていない。今後はプロトコルで血栓検索の対象とならなかった症例において血栓検索を施行する症例を集積し, 現行の基準である $\text{SF} \geq 10\mu\text{g/ml}$ および $\text{DD} \geq 10\mu\text{g/ml}$ の妥当性についてさらなる評価・検討を行いたいと考える。

## VI 結 語

当科における術後DVT/PTE検索プロトコルは, 血栓検索対象となった症例全体でDVT/PTE検出率が造影Tで54%, 下肢エコーで41%と高率で, 特にD-dimerが $10\mu\text{g/ml}$ 以上かつSFが $10\mu\text{g/ml}$ 以上の症例ではPTE検出率が80%であり, DVT/PTEの早期診断, 早期治療に有用な可能性が示唆された。

## 文 献

- 1) 張 吉天, 陳 豊史, 藤永卓司, 板東 徹, 仁木俊一郎, 伊達洋至: 肺癌術後の退院後早期に肺血栓塞栓症を呈した一例. 日呼外会誌 25: 187-193, 2011
- 2) 母里正敏, 平谷勝彦, 鈴木 誠: 肺癌術後の急性血栓塞栓症. 日胸 63: 1178-1186, 2004
- 3) 永廣 格, 安藤陽夫, 青江 基, 佐野由文, 伊達洋至, 清水信義: 呼吸器外科領域において intermittent pneumatic

## 可溶性フィブリンの有用性

- compression は術後肺塞栓症の予防に有効である. 日外科系連会誌 28 : 19-23, 2003
- 4) 三好健太郎, 奥村典仁, 古角祐司郎, 松岡智章, 亀山耕太郎, 中川達雄 : 肺悪性腫瘍手術後肺血拴塞栓症. 胸部外科 59 : 821-825, 2006
  - 5) Sakon M, Kakkar AK, Ikeda M, et al : Current status of pulmonary embolism in general surgery in Japan. Surg Today 34 : 805-810, 2004
  - 6) 川島康男, 瀬尾憲正, 巖 康秀, 他 : 周術期新静脈血拴症 術中致命的肺塞栓の現状—日本麻酔科学会麻酔関連偶発症例調査より—. 日臨麻会誌 23 : 98-109, 2003
  - 7) 棚橋雅幸, 丹羽 宏 : 術後肺塞栓症予防のための抗凝固療法. 日本胸部臨床 72 : 351-365, 2013
  - 8) Sudo A, Wada H, Nobori T, et al : Cut-off values of D-dimer and soluble fibrin for prediction of deep vein thrombosis after orthopaedic surgery. Int J Hematol 89 : 572-576, 2009
  - 9) Matani G, Takagaki T, Hamahashi K, et al : Association between venous thromboembolism onset, D-dimer, and soluble fibrin monomer complex after total knee arthroplasty. J Orthop Surg Res 10 : 172, 2015
  - 10) Masuda T, Shoko T : Clinical investigation of the utility of a pair of coagulation-fibrinolysis markers for definite diagnosis of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation : A single-center, diagnostic, prospective, observational study. Thromb res 192 : 116-121, 2020
  - 11) Sekiya A, Hayashi T, Kadohira Y, et al : Thrombosis Prediction Based on Reference Ranges of Coagulation-Related Markers in Different Stages of Pregnancy. Clin Appl Thromb Hemost 23 : 844-850, 2017
  - 12) Bounameaux H, Cirafici P, de Moerloose P, et al : Measurement of D-dimer in plasma as diagnostic aid in suspected pulmonary embolism. Lancet 337 : 196-200, 1991
  - 13) 勝部瑞穂, 三島清司, 児玉るみ, 他 : 周術期の深部静脈血拴における D-dimer と可溶性フィブリン測定の有用性の検討. 島根検査医学 45 : 7-11, 2017
  - 14) Ota S, Wada H, Nobori T, et al : Diagnosis of deep vein thrombosis by plasma-soluble fibrin or D-dimer. Am J Hematol. 79 : 274-280, 2005
  - 15) Nakamura M, Fujioka H, Yamada N, et al : Clinical characteristics of acute pulmonary thromboembolism in Japan : results of a multicenter registry in the Japanese Society of Pulmonary Embolism Research. Clin Cardiol 24 : 132-138, 2001
  - 16) Omote M, Asakura H, Takamichi S : Changes in molecular markers of hemostatic and fibrinolytic activation under various sampling conditions using vacuum tube samples from healthy volunteers. Thromb Res 123 : 390-395, 2008

(R 4. 3. 11 受稿 ; R 4. 7. 11 受理)