

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4月5日版（Version 2.0）

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（DVT）を認め、12名中4名に肺塞栓症（PE）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は、COVID-19症例1,243例中、VTEを発症した症例数7/1,243（0.6%）、PEを発症した症例数5/1,243（0.4%）と海外に比して発症は低かった^{11,12)}。一方で、VTEの発症症例は、全て重症COVID-19症例で、発症例は肥満例が多く、ICU退室後の発症も多いなどいくつかの特徴も示唆された¹³⁾。厚生労働省研究班・日本血栓止血学会・日本動脈硬化学会の調査では、全体の5,687症例中、動脈血栓症を含め血栓症は105例で1.85%と低かったが、重症例では13.2%と高かった。VTEではDVT41例（全体の0.72%）、PE29例（全体の0.51%、ただし重複あり）であり、この調査でもVTE発症は全体で低く、かつ、重症患者に多いという結果が同様に示された^{14,15)}。また、これらの報告例では画像診断が必須でないためVTEが診断されていない例があると考えられ、造影CTを撮影した症例の検討が行われたが、造影CT施行率は3.6%とやはり低く、CT撮影例での検討でも発症例は肥満、人工呼吸器例が多かった。

また、PE はすべて非広範型 PE であった¹⁶⁾。さらには、日本の入院患者の 628 例の検討でも、同様に血栓塞栓症の発症は全体で 2.9%と低く (PE は 1.8%)、ICU に入室した重症患者では 14.3%と比較的高かった¹⁷⁾。同研究での血栓症予防のための抗凝固療法の使用率は全体で 10%、重症患者では 31.7%と低かった。

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、微小血栓形成と肺泡毛細血管の閉塞が証明されている。」「肺塞栓症や急性期脳卒中などの血栓塞栓症が報告され、高い致死率との関連が指摘されている。酸素需要を伴うような入院患者には血栓症予防が考慮される。」「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¹⁸⁾。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 ダイマー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¹⁹⁾。また、集中治療医学会では日本版敗血症診療ガイドライン 2020 (J-SSCG2020) 特別編 COVID-19 薬物療法に関する Rapid/Living recommendations 第 3.0 版にて抗凝固療法についてのエビデンスのまとめを行い、「COVID-19 患者に抗凝固療法を行うか? 1: 酸素投与を必要としない軽症患者に対する抗凝固療法については、現時点では推奨を提示しない (no recommendation) 2: 酸素投与/入院加療を必要とする中等症患者、ならびに人工呼吸器管理/集中治療を必要とする重症患者に抗凝固療法を行うことを弱く推奨する (弱い推奨/低確実性のエビデンス: GRADE 2C)」の推奨を提示した²⁰⁾。抗凝固療法の用量には予防用量と治療用量があり、高用量の治療用量抗凝固療法の有用性のエビデンスがなく各ガイドラインも高用量の使用を推奨してないため、Ver2.0 では治療用量抗凝固療法の記載を削除した^{1,21,22,23)}。

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みられなかった。血栓塞栓症の予防は、常に抗凝固薬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。

また、VTE 予防の基本は理学療法であるものの、抗凝固療法使用下での弾性ストッキング・間欠的空気圧迫法の有用性には否定的な知見もある^{24,25,26)}。理学療法を施行するための医療関係者の感染リスク上昇の危惧があるため、今回の改訂では抗凝固療法使用下の理学療法は必須としないこととした。

以上から、「新型コロナウイルス感染症 診療の手引き 4.1 版」、日本医学会連合 COVID-19

expert opinion に準じながら、診療現場により理解しやすい具体的な参考指針として改訂された「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 Version2.0 版」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ので、常に最新版を参考にしていきたい（<https://js-phlebology.jp/?cat=35>）。

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4月5日版（Version 2.0）

「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）を中心とする。なお、理学療法は「軽症」「中等症 I」「中等症 II」「重症」を問わず、VTE 予防の基本である。

- * 静脈血栓塞栓症の既往、先天性凝固異常症など他のリスクある患者には別途検討する
- * 弾性ストッキング着用施行は、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。中等症 I で入院し、行動が制限されている場合は、間欠的空気圧迫法も考慮する。

- * 静脈血栓塞栓症の既往、先天性凝固異常症など他のリスクある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）

予防用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。抗凝固療法使用中の理学療法併用は必須ではない。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、ヘパリンナトリウム（10,000 単位/日あるいは 200 単位/kg/日）の持続点滴静注が推奨される。それ以外の患者には、不動とならないように配慮し、ヘパリンカルシウム（5,000 単位）皮下注射 1 日 2 回（10,000 単位/日）が推奨される。
- * 予防用量による未分画ヘパリン投与は APTT 測定による用量調節を必要としないが、APTT の過剰延長がないか、血小板減少がないか適宜採血検査が必要である。
- * 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）

未分画ヘパリンの投与を行う。投与量は出血リスクを勘案して、基本的には治療用量の抗凝固療法は推奨せず、予防用量である低用量未分画ヘパリンとする。D ダイマーの継続的なモニタリングを実施する。抗凝固療法使用中の理学療法併用は必須ではない。

- * 予防用量である低用量未分画ヘパリン投与では APTT 測定による用量調節を必要としないが、APTT の過剰延長がないか、血小板減少がないか適宜採血検査が必要である。治療用量の高用量である用量調節未分画ヘパリン投与（連日採血を行い、APTT を延長させ正常の 1.5-2.5 倍とする）と異なることに留意する。
- * 現状では血栓症の予防目的に治療用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。
- * 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。

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/?cat=35>
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.* 2021 Mar 25;14(1):1-4. . <https://js-phlebology.jp/?p=3326>
13. Yamashita Y, Hara N, Obana M, Ikeda S, Furuichi M, Ishiguro S, Iwai T, Kobayashi T, Mo M, Yamada N. Clinical Features of Venous Thromboembolism in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Japan - A Case Series Study. *Circ J.* 2021 Feb 25;85(3):309-313. <https://js-phlebology.jp/?cat=35>
14. COVID-19 関連血栓症アンケート調査結果報告、厚生労働省難治性疾患政策研究事業「血液凝固異常症等に関する研究」班
<https://ketsuekigyoko.org/news/items/docs/20201208154323.pdf>
<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. Horiuchi H, Morishita E, Urano T, Yokoyama K; Questionnaire-survey Joint Team on The COVID-19-related thrombosis. COVID-19-Related Thrombosis in Japan: Final Report of a Questionnaire-Based Survey in 2020. *J Atheroscler Thromb.* 2021 Mar 6. doi:

10.5551/jat.RPT001. Epub ahead of print. PMID: 33678766.

16. Yamashita Y, Maruama Y, Satokawa H, et al. Incidence and Clinical Features of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with COVID-19 in Japan. [Under Submission].
17. Fujiwara S, Nakajima M, Kaszynski RH, et al. Prevalence of thromboembolic events and status of prophylactic anticoagulant therapy in hospitalized patients with COVID-19 in Japan. *J Infect Chemother*. 2021 Feb 19:S1341-321X(21)00059-3. doi: 10.1016/j.jiac.2021.02.019. Epub ahead of print..
18. 厚生労働省「新型コロナウイルス感染症 診療の手引き第 4.1 版」
<https://www.mhlw.go.jp/content/000712473.pdf>
19. 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>
20. 集中治療医学会 COVID-19 対策タスクフォース、日本版敗血症診療ガイドライン 2020 (J-SSCG2020) 特別編 COVID-19 薬物療法に関する Rapid/Living recommendations 第 3.0 版。
https://www.jsicm.org/news/J-SSCG2020_COVID19.html
21. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2020 Sep;158(3):1143-1163.
22. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19. *Blood Adv*. 2021 Feb 9;5(3):872-888. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003763. PMID: 33560401; PMCID: PMC7869684.
23. INSPIRATION Investigators, Sadeghipour P, Talasaz AH, Rashidi et al. Effect of Intermediate-Dose vs Standard-Dose Prophylactic Anticoagulation on Thrombotic Events, Extracorporeal Membrane Oxygenation Treatment, or Mortality Among Patients With COVID-19 Admitted to the Intensive Care Unit: The INSPIRATION Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Mar 18. doi: 10.1001/jama.2021.4152. Epub ahead of print. PMID: 33734299.

24. Shalhoub J, Lawton R, Hudson J, et al. GAPS trial investigators. Graduated compression stockings as adjuvant to pharmaco-thromboprophylaxis in elective surgical patients (GAPS study): randomised controlled trial. *BMJ*. 2020 May 13;369:m1309.
25. Suna K, Herrmann E, Kröger K, et al. Graduated compression stockings in the prevention of postoperative pulmonary embolism. A propensity-matched retrospective case-control study of 24 273 patients. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020 Jun 30;56:203-210.
26. Arabi YM, Al-Hameed F, Burns KEA, et al.; Saudi Critical Care Trials Group. Adjunctive Intermittent Pneumatic Compression for Venous Thromboprophylaxis. *N Engl J Med*. 2019 Apr 4;380(14):1305-1315

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 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 18 より抜粋

ご意見、お問い合わせ先

日本での新型コロナウイルス感染症（COVID-19）と VTE の実態調査タスクフォース

（日本静脈学会ガイドライン委員会小委員会）

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