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および抗凝固療法の診療指針

2021年10月5日版 (Version 3.0)

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)を含めた血栓症を高頻度に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)。初期の剖検例では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、その後も入院患者の4.4%、重症患者での8.3・31%と高い頻度でのVTEが報告された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)。最近のメタアナリシスでは中枢型DVTは6.2%、亜区域単独を除いたPEは5.5%と報告されている7。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8、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1.9。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100。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、また日本人などアジア人では、抗凝固療法での出血リスクが高いことが背景にあった110。

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 例 0.6%)、PE を発症した症例数 5 例 (0.4%) と海外に比して発症は低かった ^{12,13)}。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 ¹⁴⁾。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 DVT が 41 例(全体の 0.72%)、PE が 29 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 15,16 。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 17 。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 18 。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。」、「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。」「肥満、不動、Dダイマーが正常上限の3~4倍以上を超えるよう な場合には、ヘパリン(低分子ヘパリンは適応外使用)などによる抗凝固療法が推奨される。 未分画へパリンの予防投与量は確立していないが、低用量(10,000 単位/日程度)が用いられ る。適宜、APTT や血小板数を測定する。」と記載されている 190。また、日本医学会連合 COVID-19 expert opinion 第 3 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 20)。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 3.2 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 21)。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 1,22,23)。

ただし、ヘパリン投与は血栓症予防だけでなく幅広い抗炎症作用、微小血栓症の予防で重症化を抑制するという側面も指摘され、最近では死亡リスク、重症化リスクの点から検討されている。当初より観察研究では予防用量へパリンに対してより強度の強い治療用量のヘパリンが予後を改善するとの報告があったが 24)、2021 年以降続々と RCT の結果が報告されてきている。これまでには、重症 COVID-19 で中間量のヘパリンは予防用量のヘパリンを上回る利益はない 25)、中等症から重症 COVID-19 にリバーロキサバン含んだ治療用量の抗凝固療法は予防用量のヘパリンを上回る利益はない 26)とより強度の強い抗凝固療法に否定的な報告が相次いだ。しかしながら、ごく最近報告された、治療用量ヘパリンを用いた大規模研究では、非重症

者(中等症)の入院患者に治療用量へパリンを用いると、予防用量のヘパリンと比べて重症化がなく退院する患者数を増加させる事ができたと有用性を示唆する報告がされた 27。一方で、同研究の中で重症患者を対象とした解析では、治療用量のヘパリンは予防用量のヘパリンを上回る利益を認めなかったという重症度が異なると相反する結果が報告された 28。しかしながら、本研究では出血合併症の多いアジア人は少数しか登録されておらず、同研究で使用された薬剤の大半は日本では保険上認可されていない治療量低分子へパリンによる検討であった。このため今回の COVID-19 中等症 II での推奨は、予防用量へパリンの推奨のままとした。これは、抗凝固剤の用量、種類については、依然として相反するデータが出ていること、日本人は血栓症リスクは低いが出血合併症が多いこと、日本で認可されている未分画へパリンの治療用量での使用は頻回の採血、ヘパリン量調節が必要となり医療者への負担が極めて大きいことなどを考慮した結果である。また、COVID-19 重症例での抗凝固療法の推奨の変更は行わなかった。しかしながら、臨床的に COVID-19 重症化リスクの高い患者、D-dimer 高値患者、病状が悪化している症例でかつ低出血リスク患者には、治療用量の未分画へパリンを担当医師の判断にて個々の症例で使用する事を否定するものではない。

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 ^{12,15)}。 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 VTE 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。一方では、COVID-19 感染が流行し始めた初期は抗凝固療法の使用は血栓症予防に焦点が当たっていたが、現在では血栓症抑制だけでなく COVID-19 の予後改善の視点からも投与されている。しかし、抗凝固薬は出血合併症があり、最終的にはリスクとベネフィット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 ^{29,30,31)}。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、前回の改訂から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。なお、軽症者、中等症 I 患者に対する弾性ストッキングの着用法のビデオを日本静脈学会ホームページに掲載している ³²⁾。また、増加している自宅療養や宿泊療養の軽症―中等症患者の治療に対応するため、下肢の運動と脱水の防止の啓発を行っており、その内容を追加した。予防のための簡便な下肢運動の方法も図、ビデオで解説している ³³⁾。

以上から、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 Version3.0 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ただきたい(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および抗凝固療法の診療指針

2021年10月5日版 (Version 3.0)

「軽症」

基本的には抗凝固療法は不要とし、脱水の予防、理学療法(離床、下肢運動、弾性ストッキング)を中心とする治療を推奨する。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。
- *自宅療養、宿泊療養の場合には脱水の予防と下肢運動を推奨する。

「中等症 I 」(呼吸困難、肺炎所見)

抗凝固療法は不要とし、脱水の予防、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)を中心とする治療を推奨する。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。
- *自宅療養、宿泊療養の場合には脱水の予防と下肢運動を推奨する。

「**中等症Ⅱ**」(酸素投与が必要)

未分画へパリンの使用を推奨する。基本的には予防用量である低用量未分画へパリンを使用する (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。

*持続点滴症例では、行動が制限され不動となっている可能性が高く疼痛を考慮し、ヘパリンナトリウム (10,000 単位/日あるいは 200 単位/kg/日) の持続点滴静注を推奨する。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) を推奨する。*予防用量による未分画へパリン投与は 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。

*なお参考として治療用量の高用量である用量調節未分画へパリン投与では連日採血を行い、APTTを延長させ正常の1.5-2.5 倍とする。通常は持続点滴静注を推奨する。

*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)

未分画へパリンの使用を推奨する。投与量は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へパリンとする。 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。

*予防用量である低用量未分画へパリン投与では 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。

*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。

1. 重症度分類(医療従事者が評価する基準)

重症度	酸素飽和度	臨床状態	診療のポイント
軽症	SpO ₂ ≥ 96%	呼吸器症状なし or 咳のみで呼吸困難なし いずれの場合であって も肺炎所見を認めない	・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の対象 となる
中等症 呼吸不全なし	93% < SpO ₂ < 96%	呼吸困難,肺炎所見	・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	・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
重症		ICU に入室 or 人工呼吸器が必要	・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

(文献 19 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事務局

(日本静脈学会)

jspsecretary@gmail.com

京都大学 山下 侑吾

横浜南共済病院 孟 真

桑名市総合医療センター 山田 典一

浜松医療センター 小林隆夫

- 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.
- 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.
- 3. Cui S, Chen S, Li X, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost 2020 Jun;18(6):1421-1424.
- 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. Jiménez D, García-Sanchez A, Rali P, et al. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. Chest. 2021;159(3):1182-1196.
- 8. 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.

- 9. 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.
- 10. 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) https://j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2017_ito_h.pdf
- 11. Chiang CE, Wang KL, Lip GY. Stroke prevention in atrial fibrillation: an Asian perspective. Thromb Haemost. 2014;111:789-797.
- 12. 「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 https://js-phlebology.jp/?cat=35
- 13. 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.
- 14. 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.
- 15. 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 <a href="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
- 16. 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;28(4):406-416.

- 17. Yamashita Y, Maruyama Y, Satokawa H, et al. Incidence and Clinical Features of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Japan [published online ahead of print, 2021 May 20]. Circ J. 2021;10.1253/circj.CJ-21-0169. doi:10.1253/circj.CJ-21-0169
- 18. 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;27(6):869-875.
- 19. 厚生労働省「新型コロナウイルス感染症 診療の手引き第 5.2 版」 https://www.mhlw.go.jp/content/000815065.pdf
- 20. 日本医学会連合 COVID-19 expert opinion 第 3 版 20210104093651.pdf (jmsf.or.jp) https://www.jmsf.or.jp/uploads/media/2021/08/20210819163723.pdf
- 21. 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 3.2 版。https://www.jsicm.org/news/upload/J-SSCG2020_COVID-19_1_ver.3.2.0.pdf
- 22. 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.
- 23. Cuker A, Tseng EK, Nieuwlaat R, et al. American Society of Hematology living guidelines on the use of anticoagulation for thromboprophylaxis in patients with COVID-19: May 2021 update on the use of intermediate intensity anticoagulation in critically ill patients [published online ahead of print, 2021 Sep 2]. Blood Adv. 2021;bloodadvances.2021005493.
- 24. Lavinio A, Ercole A, Battaglini D, et al. Safety profile of enhanced thromboprophylaxis strategies for critically ill COVID-19 patients during the first wave of the pandemic: observational report from 28 European intensive care units. Crit Care. 2021;25(1):155.
- 25. INSPIRATION Investigators, Sadeghipour P, Talasaz AH, 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;325(16):1620-1630.
- 26. Lopes RD, de Barros E Silva PGM, Furtado RHM, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for patients admitted to hospital with COVID-19 and elevated D-dimer concentration (ACTION): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. Lancet. 2021;397(10291):2253-2263.
- 27. ATTACC Investigators; ACTIV-4a Investigators; REMAP-CAP Investigators, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021;385(9):790-802.
- 28. REMAP-CAP Investigators; ACTIV-4a Investigators; ATTACC Investigators, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021;385(9):777-789.
- 29. 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.
- 30. 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.
- 31. 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
- 32. https://js-phlebology.jp/movie/es.mp4 (日本静脈学会)
- 33. https://js-phlebology.jp/?p=3897 (日本静脈学会)

謝辞

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および抗凝固療法の診療指針の提言の検討・作成に関しては、日本のエビデンスの収集にご協力いただいた「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」に御尽力頂いている善意の先生方の御協力の下に成り立っております。ここに厚く御礼を申し上げます。

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

(順不同・敬称略)

愛知医科大学病院:丸山優貴 福島県立医科大学:佐戸川弘之

兵庫県立尼崎総合医療センター:西本裕二

北海道大学病院: 辻野 一三

関西医科大学総合医療センター:坂下英樹

横須賀市立うわまち病院:中田弘子

京都大学医学部附属病院: 奥野善教、山下侑吾

三重大学医学部附属病院: 荻原義人

JCHO 東京新宿メディカルセンター: 谷地繊

横浜南共済病院: 孟真

東京慈恵会医科大学附属柏病院: 戸谷直樹

市立函館病院:新垣正美長崎大学病院:池田聡司

浜松医療センター:山本尚人

筑波メディカルセンター病院:相川志都

桑名市総合医療センター:山田典一

東邦大学医療センター大橋病院:池田長生

大阪市立大学医学部附属病院: 林浩也

松江赤十字病院:石黒眞吾

JCHO 南海医療センター:岩田英理子

気仙沼市立病院:梅津道久

四国こどもとおとなの医療センター:近藤朱音