

ロングフライトによる浮腫、微小血管病変、静脈血栓症に対する弾性ストッキングの予防効果

—ランダム化スタディー—

LONFLIT 4 コンコルド浮腫-SSLスタディー

原題：Prevention of Edema Flight Microangiopathy and Venous Thrombosis in Long Flights with Elastic Stockings. A Randomized Trial
The LONFLIT 4 Concorde Edema-SSL Study

背景

LONFLIT 1 および 2 スタディーによって、ハイリスク患者での長時間フライト(10時間以上)後の深部静脈血栓症(DVT)発症率は4~6%であることが実証されています。

計画

LONFLIT 4 スタディーは、低~中リスク患者での下肢の浮腫およびDVTの予防効果を調査するために計画されました。

目的

このスタディーの目的は、長距離フライトによる下肢の浮腫を判定し、フライトストッキング着用による浮腫の予防効果を調査検討することです。

患者と方法

このスタディーのpart Iでは、参加を承諾したDVTに対し低~中リスクの400名のうち、病気以外の理由で28名を除外し、372名を2つのグループ、すな

わち、ストッキング着用グループとストッキングを着用しないコントロールグループにランダムに割り当て、7~8時間のフライト中、ストッキングを着用することにより浮腫などの予防効果がどの程度得られるかを調査しました。使用したストッキングは、足首に14~17 mmHgの圧がかかる膝下までのScholl社製フライトソックスです。DVT発症の有無の確認は、高分解能超音波検査で行いました(大腿静脈、膝窩静脈、脛骨静脈)。浮腫の判定には、パラメトリックとノンパラメトリック測定値の総合スコアを用いました。part IIでは、DVTに対して低~中リスクの285名を2つのグループ、ストッキング着用グループと着用しないコントロールグループにランダムに割り当て、11~12時間のフライト中、浮腫がどの程度予防されるかを調査検討しました。使用したストッキングは、膝下までのScholl社製フライトソックスです(part Iと同様)。

結果

part I — DVTの発症率：ストッキング着用グループ(治療グループ)の184名とコントロールグループの188名のうち、スタディーを完了したのは358名(96.2%)でした。ドロップアウトの原因は、コンプライアンスの低さ、あるいはコンタクトできなかったことでした。年齢および性別分布にグルー

プ差はみられませんでした。ストッキング着用グループの179名(平均年齢49; SD 7; 男女比101:78)の中で、DVTあるいは表在静脈血栓症を発症した人はひとりもいませんでした。コントロールグループでは、179名(平均年齢48.4; SD 7.3; 男女比98:81)のうち、4名(2.2%)がDVTを、2名が下肢表在静脈の血栓症を発症していました。合計6名(3.35%)が血栓症を発症していました。両グループ間に明らかな差($P < 0.002$)が認められました。intention-to-treat解析では、コントロールグループで予防に失敗した患者は15名(ドロップアウト9名+血栓症発症6名; 7.9%)であったのに対し、ストッキング着用グループでは5名(2.7%)でした($P < 0.05$)。血栓症を発症した患者は全員、通路側ではない席に座っていました。ストッキング着用は非常に良く受け入れられ、苦情や副作用はありませんでした。血栓症はすべて無症候性でした。その分布に男女差はみられませんでした。血栓症を発症した3名の女性は、低用量の経口避妊薬を服用していました。

浮腫の判定： スタディ参加時の浮腫スコアにグループ差はありませんでした。フライト後の浮腫スコアは、コントロールグループでは6.7(3.1)であったのに対し、ストッキング着用グループではそれより2.9倍低くなっていました($P < 0.05$)。ストッキング着用によって浮腫が予防されることは、パラメトリック(足首回り、浮腫の量)およびノンパラメトリック(アナログスケールライン)データから明らかでした。

part II — DVTの発症率： スタディに参加した285名のうち、スタディを完了したのは271名(95%)でした。ドロップアウトの原因は、コンプライアンスの低さとコンタクトできなかったことでした。年齢および性別分布にグループ差はありませんでした。ストッキング着用グループの142名(平均年齢48; SD 8; 男女比89:53)の中で、DVTあるいは下肢表在静脈の血栓症を発症した人はひ

とりもいませんでした。コントロールグループでは、143名の患者(平均年齢47; SD 8; 男女比87:56)のうち、3名が大腿DVTを、3名が下肢表在静脈の血栓症を発症していました。合計すると、6名(4.2%)が血栓症を発症していました。両グループ間に明らかな差($P < 0.02$)が認められました。intention-to-treat解析では、コントロールグループで予防に失敗したのは14名(ドロップアウト8名+血栓症発症6名; 9.7%)であったのに対し、ストッキング着用グループでは6名(全員がドロップアウト; 4.2%)でした($P < 0.05$)。血栓症を発症した6名のうち4名(DVT 3名+下肢表在静脈の血栓症 1名)が通路側でない座席に座っていました。ストッキング着用は非常に良く受け入れられました。血栓症の分布に男女差は認められませんでした。

浮腫の判定： スタディ参加時の浮腫スコアにグループ差はありませんでした。フライト後の浮腫スコアは、コントロールグループでは8.08(2.9)であったのに対し、ストッキング着用グループでは2.56(1.5)でした($P < 0.005$)。まとめると、Scholl社製フライトソックスは浮腫の予防に非常に有効であるだけでなく、低~中リスクの患者での長距離フライト中のDVTおよび血栓症発症を明らかに低下させました。

結論： これらの観察結果から、フライトソックスは低~中リスクの患者での長距離フライト(7~11時間)中の浮腫の予防とDVT発症率の低下に有効であることは明らかです。

● 緒言

最近になって、長時間フライト後の静脈血栓症のリスクに目が向けられるようになりました¹⁾。そのきっかけとなったのは、若い女性がオーストラリアからイギリスへのフライト後に肺塞栓症で死亡したというニュースでした²⁾。ロングフライト後

の静脈血栓症発症がHomans³⁾によって最初に報告されたのは1950年代のことで、14時間のフライト後に深部静脈血栓症(DVT)を発症した医師のケースが紹介されました。当時、この疾患は“エコノミークラス症候群”⁴⁾と名付けられました。狭いスペースに長時間座っていたために起きた静脈うっ血がその原因と考えられました。ロングフライトと似たような状況、たとえば、第二次世界大戦中、ロンドンの防空壕で数時間座り続けていたことによっても、肺塞栓症による突然死の発生率が6倍に上昇しています⁵⁾。また、飛行機以外の長時間の旅行でもDVTと肺塞栓症がみられることが報告されています⁶⁾。最近行われた788名の患者を対象としたケース-コントロールスタディでは、旅行者の間でDVTのリスク上昇は認められず、それ以前に飛行機旅行をしたことのある人はわずか17名のみでした⁷⁾。別のケース-コントロールスタディでは、DVT患者グループには旅行歴のある人がコントロールグループの4倍も含まれていました⁶⁾。静脈の圧迫、たとえば、座席の縁による膝窩静脈の圧迫などは、静脈うっ血とDVTの一因となる可能性があります。水分の摂取不足と機内の乾燥した空気による水分喪失が原因の血液濃縮も⁸⁾、アルコールの利尿作用とともに、その一因であることが指摘されています。ロンドンのヒースロー空港周辺を管轄する検死局の統計レポートでは、3年間でヒースロー空港に到着した旅行者61名が死亡し、そのうち11名の死因は肺塞栓症でした。これと同時期に、搭乗を待っていた旅行者28名が死亡していますが、静脈血栓性塞栓症が死因であったのは1名のみでした⁹⁾。

長時間フライトのシミュレーションでは、健康なボランティアに生化学的変化が認められました¹⁰⁾。このスタディでは、血液の粘性、ヘマトクリット値、アルブミン濃度、体液平衡、下肢の太さが測定されました。脱水症は認められていませんが、約1 kgの体重増加に相当する体液貯留が認められています。しかし、このスタディでは、研究

室では再現が難しい機内の環境、たとえば、気圧の低さ、軽度の低酸素状態、5～15%という低湿度などはシミュレートされていません¹¹⁾。これらはロングフライトでのみでみられるファクターであり、ロングフライトでは他の交通手段による旅行とは異なる影響を受けることを示唆しています。機内の気圧の低下とそれに相対する低酸素は、fibrinolytic activity(線維素溶解活性)を弱め、静脈うっ血を導く静脈壁因子を放出させます¹²⁾。低圧環境は活性化凝固時間を延長させます¹³⁾。この疾患の発症率を算定し、ハイリスク患者を同定するには、プロスペクティブな疫学的スタディを行う必要があります。

プロスペクティブスタディでは、長時間のフライト前とフライト後に大勢の旅行者の調査をする必要があります。現在得られているエビデンスは、症候性DVTは長距離フライトとはあまり関係がなく、その発症率はおそらく公表されているよりも低いことが示されています。しかし、ハイリスクグループでのDVTの発症率はとりわけ高いと思われます。航空会社の多くは、血栓性塞栓症は通常フライト後に飛行機を降りてから発症する、あるいは、フライト前から血栓があった可能性もあり、フライトとは関係がないと主張しています。航空会社はこれまで乗客に対して何の注意も与えてきませんでした。最近のエビデンスに基づき^{14),15)}、塞栓症には触れずに“うっ血”を予防する方法をアドバイスするようになりました¹⁶⁾。これまでの経験から、DVTの予防には乗客への一般的なアドバイス — 立ち上がって体を伸ばす、体を動かす、水を飲む、足を動かすスペースをできるだけ広く保つために足元に荷物を置かない、きつい服は避ける — も役立つことが判っています。①DVTの既往歴がある人、②ホルモン療法を受けている人、③悪性腫瘍がある人、④最近手術を受けた人等DVTのリスクファクターがある人は、ロングフライトを伴う旅行の延期も考慮に入れ、さらにどのような予防法をとるべきか主治医と十分に相談す

る必要があります。さらなる予防法には、弾性ストッキングの着用、低分子量ヘパリンの使用があります。現在のところ、抗血小板薬がDVTに有効であることを示すエビデンスは得られていません。LONFLIT 1 スタディ¹⁴⁾⁻¹⁷⁾では、低リスク患者でのロングフライト後のDVT発症率が算出されています。ハイリスクグループでは2.7%の患者がDVTを発症していました。合計すると、全患者の4.8%が血栓症を発症していました。LONFLIT 2は、弾性ストッキングのDVT予防効果を調査したプロスペクティブなランダム化スタディです¹⁴⁾。ストッキングを着用した患者グループでは、DVT発症率が明らかに低くなっていました(ハイリスク患者ではストッキング着用によって長距離フライトによるDVT発症率が18.74倍低下しています)。LONFLIT 3 スタディでは、1回量の低分子量ヘパリンLMWH [Clexane[®]/エノキサパリン(enoxaparin)]を服用することによってハイリスク患者でのDVT発症率が明らかに低下しています¹⁵⁾⁻¹⁸⁾。

LONFLIT 4 スタディの目的は、浮腫の発生と進行に対する特殊な抗血栓ストッキングの予防効果を調査することでした。これらのストッキング(フライトソックス、Scholl社製、イギリス)は、フライト用に開発されたものです。このスタディでは、エコノミークラスで長時間(7~11時間)の旅行をする低~中リスク患者のみを対象としました。インフォームドコンセントは登録前に行いました。

○患者と方法：part I

ロンドン-ニューヨーク(7~8時間のフライト)

part Iでは、参加を承諾したDVTに対して低~中リスクの400名のうち、28名を病気以外の理由(旅行関連の問題、コンプライアンス、フライト時間が短い)で除外し、372名をコントロールグループと治療グループにランダムに割り当て、7~8時間

の長距離フライト中、フライトソックスを着用することによってどの程度の予防効果が得られるかを調査しました。コントロールグループの患者はどの予防もしませんでした。治療グループは、足首に14~17 mmHgの圧がかかるように特別にデザインされた弾性ストッキング(フライトソックス、Scholl社製、イギリス)を着用しました。ストッキングは空港に行く前(フライトの2~3時間前)に着用するよう指示しました。DVTに対するハイリスク基準 — DVTあるいは表在静脈血栓症の病歴、凝血性疾患、重度の肥満、骨あるいは関節疾患による運動障害、2年以内の悪性疾患、心血管疾患、大静脈瘤 — は、LONFLIT 1、2、3スタディ^{14)、17)、18)}で示されています。また、身長が190 cm以上、体重が90 kg以上の人は除外しました。フライト前後の主要静脈(大腿静脈、膝窩静脈、脛骨静脈)の観察判定には、7.5~13 MHzのSonositeスキャナー、高分解能リニアプローブ(Sonocite、Bothell社製、アメリカ、ワシントン州)を使用しました¹⁹⁾⁻²¹⁾。除外基準は、心血管系疾患、治療を必要とするすべての疾患、骨あるいは関節疾患、運動を制限する疾患、糖尿病、高血圧症、重度の肥満、最近の血栓症、フライト前の検査で血栓が確認されたこと、としました。乗客への一般的なアドバイス — 軽い運動をする、歩く、水を飲む、塩辛いものを食べない、足を自由に動かせるように足元にあまり荷物を置かない — は、両方のグループの患者に与えました。浮腫スコア(table I)は、浮腫テスト、足首回り、浮腫ボリューム、腫脹感、不快感で構成されています。項目1、4、5(浮腫テスト、腫脹感、不快感)は、フライト前とフライト後に患者がアナログスケールライン(1~10)で示した数値を使用しています。

浮腫テスターは、血圧計で足首に3分間、50 mmHgの圧を持続的に加えている状態で適用します。圧力とテスターによって、くるぶし周辺に浮腫とその量を示す皮膚徴候が生じます。足首回りはテープを使用して足首の最も細い部位を測りま

Table I. Parameters and items considered in the evaluation of edema

	Scale	0	1	2
1. Edema test	1-10	1-2	3-6	7-10
2. Ankle circumference	cm	0-1	>1<3	>4
3. Volume	mL	0-2	>2<6	>6
4. Subjective swelling	1-10	1-2	3-6	7-10
5. Discomfort	1-10	1-2	3-6	7-10
Max score		0	5	10

Worst case 10, No edema o.

した。この方法では、1 cm 以上の変化を正確に測定することができます。ポリウムの変化は水置換法(チューブで連結された並列のプレキシグラス製の足用水槽と直径2 mm のシリンダー)で測定しました。この方法(Thulesius)では、2 mL 以下の精度で水置換量(および足の重量の増加によるその変化)を測定することができます²²⁾。

◆ 浮腫の判定

5時間以上のフライトでは、ほとんどの乗客(90%以上)にある程度の浮腫がみられます¹⁴⁾。

総合浮腫スコア(table I)は、健常な人でも、糖尿病性微小血管症患者や慢性静脈不全患者でもみられる浮腫や腫脹を定量的かつ再現可能な方法で判定するために、San Valentino Vascular Project と Irvine Lab が開発したものです。この浮腫スコアでは、浮腫テスター、足首回りの変化(cm)、アナログスケールラインで測定した腫脹感および不快感の程度と、浮腫のポリウム(mLあるいはフライト前の量の変化率)などのパラメトリックデータを総合し判定することができます。項目4および5は、フライト前とフライト後に患者がスケールライン(0~10)で示した数値を用います。浮腫テスター(AciMedical社製、アメリカ、カリフォルニア州)は、浮腫を半定量的な方法で判定するために開発

されたプラスチック製の装置です。この装置は、標準的な血圧計の真下、うちくるぶしの2~3 cm の位置に末端がくるように装着します。50 mmHg の圧が持続的に加わるように血圧計を調整し、3分間圧を加えます。テスターに加わる圧によって、くるぶし周辺に浮腫とその量を示す皮膚徴候が生じます。浮腫テスターの正当性はすでに実証されており、標準化された状況では再現性が良いことが示されています。

足首回りは、テープで足首の最も細い部位を測定します。この方法では、1 cm 以上の変化を正確に測定することができます。

ポリウムの変化は、水置換法(チューブで連結された並列のプレキシグラス製の足用水槽と直径2 mm のシリンダー)で測定します。この方法(Thulesius²²⁾が最初に開発)では、2 mL 以下の精度で水の置換量(および足の重量の増加によるその変化)を測定することができます²²⁾⁻²⁶⁾。ポリウムを測定する前に、ふくらはぎの最も太い部分に印を付けておきます。足を印の所まで水に入れ、水位と水の置換量を測定します。フライト前の足の重量を100%とすれば、ポリウムの増加分をパーセンテージで表すことができます。

Variations in Average, Composite Edema Score (0-10)

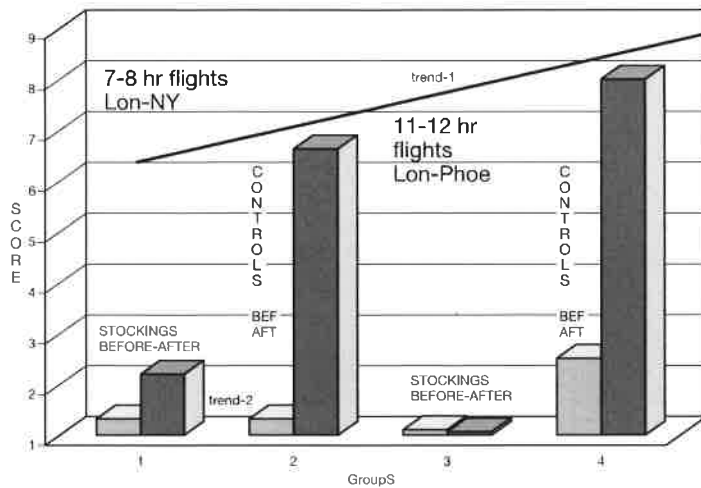


Figure 1. composite evaluation of the 2 groups (stockings and control) considering shorter and longer long-haul flights. The composite edema score (0-10) before and after flights in the stockings groups (light gray columns) and in the control groups (dark gray columns) are shown. The treatment and control groups observed in 7-8 hour flights are on the left of the graph. The groups evaluated in more prolonged flights (11-12 hours) are on the right part of the graph. The trend (1=for untreated controls) indicates the increasing level of edema with increasing length of the flight). There is a very limited increase in edema level with stockings even with increasing flight length (trend-2). The difference between the 2 trend increases is significant ($p < 0.05$).

○患者と方法：part II

ロンドンフェニックス(11～12時間のフライト)

part IIでは、より長時間(11～12時間)のフライトをするグループを対象としています。調査用法と基準はpart Iと同様です(fig 1)。参加したDVTに対して低～中リスクの患者323名のうち、38名を旅行関連の問題、フライト時間が短い等病気以外の理由で除外し、285名を11～12時間のフライト中のフライトソックスの予防効果を調査するためにコントロールグループと治療グループにランダムに割り当てました。コントロールグループの患者は何の予防もせず、治療グループの患者は膝下までのフライトソックスを着用しました。

統計解析では、血栓症を発症せずにプロトコルを完了する患者を考慮し、また患者単位と足単位での血栓症(DVT、表在静脈血栓症)の発症率を算出するために、ノンパラメトリック検定と分散解析を行い、さらにintention-to-treat解析を行いました。

○結果：part I

◆ DVTの発症率

ストッキング着用グループ184名とコントロールグループ188名(計372名)のうち、358名(96.2%)がスタディを完了しました(table II)。ドロップアウトの原因は、コンプライアンスの低さとコンタクトできなかったことでした(コントロールグループで9名、ストッキング着用群グループで5名)。リスクファクターとしての年齢および性別の分布にグループ差はみられませんでした。ストッキング着用グループの179名(平均年齢49; SD 7; 男女比101:78)の中で、DVTあるいは表在静脈血栓症を発症した人はひとりもいませんでした。コントロールグループでは、179名(平均年齢48.4; SD 7.3; 男女比98:81)のうち、4名(2.2%)がDVTを発症していました(膝窩静脈血栓症2名+近位脛骨静脈血栓症2名)。さらに2名で足に慢性静脈不全の徴候を伴わない原発性静脈瘤がみられ、その足の伏在静脈に血栓症が認められました。合計すると6名(3.35%)が血栓症を発症していました。両グループ間に統計的に明らかな差($P < 0.002$)が認められました。intention-to-treat解析 — ドロップアウト

Table II. Part I of the study: Patients and events

	Stockings	Controls	Total	Difference
Included	184	188	372	ns
Lost	5	9	14	ns
Completed	179	179	358	ns
Higher risk, number (%)	28(15.64)	25(13.96)	53(14.8)	ns
DVT, number	0	4*	4	p < 0.05
(%)	0	(2.2)*	(1.17)	p < 0.02
SVT, number (%)	0	2(1.1)	1	p < 0.05
Thrombotic events total	0	6(3.35)		p < 0.05

*DVTs in the control group: 2 popliteal, 1 tibial, 1 popliteal + tibial.

SVTs were both below knee, long saphenous vein territory (thrombosis of varicose veins).

DVT=deep vein thrombosis; SVT = superficial vein thrombosis.

トした人もDVTを発症したと仮定します。この結果、予防に失敗した人の数は、コントロールグループでは15名(ドロップアウト9名+血栓症発症6名; 7.9%)であったのに対し、ストッキング着用グループでは5名(全員がドロップアウト; 2.7%)でした(P < 0.05)。このスタディで血栓症を発症した患者は全員、通路側でない座席に座っていました。

ストッキング着用は非常に良く受け入れられ、苦情が出たり、副作用がみられたりすることはありませんでした。血栓症はすべて無症候性で、動きが制限される座席(通路側ではない座席)に座っていた人に発症していました。

血栓症の分布に男女差は認められませんでした。血栓症を発症した3名の女性(3名ともDVT; 膝窩静脈2名+脛骨静脈1名)は、低用量の経口避妊薬を12ヶ月以上続けて服用していました。

◆ 浮腫の判定

登録時の浮腫スコアにグループ差はありませんでした(table III、IV)。フライト後の平均スコアは、コントロールグループでは6.74(SD 3.1)であったのに対し、ストッキング着用グループでは2.16(SD 1.1)で、コントロールグループより2.9倍低くなっていました(P < 0.005)。浮腫スコアを構成している項目ごとの変化はtable IVに示してあります。コントロールグループでは、約80%の人で足首回りと浮腫の量が明らかに増え、不快感がひどくなっていました。パラメトリックデータ(足首回りと浮腫の量)とノンパラメトリック(アナログスケールライン)測定値の両方から、ストッキング着用によって浮腫が予防されることは明らかでした。

浮腫のボリュームと足首回りの測定値は、浮腫とDVTの発症との相関関係だけでなく、それぞれの解析結果にも影響を及ぼす可能性があります。ふくらはぎ回りの最大値の平均は男性で38.6 cm(SD 2.2 cm)、女性で34.4 cm(SD 1.3 cm)でした。

Table III. Results: Variation in edema (mean and SD) before and after the flight

	Before Flight	After Flight
Subjects with stockings	1.3(0.4)	2.16(1.1)
Subjects without stockings	1.3(0.3)	6.74(3.1)
p Value	ns	0.05*

*Mann Whitney U-test.

Table IV. Details of variations of the composite edema score

	Before Flight		After Flight	
	ST	con	ST	con
1. Edema test	1.4	1.2	2.2	6.5
2. Ankle circumference	1.2	1.3	2.2	6.7
3. Volume	1.2	1.3	2.3	6.8
4. Subjective swelling	1.2	1.2	2.1	6.7
5. Discomfort	1.5	1.5	2.0	7.0
Max score	1.3	1.3	2.16	6.74

ST = stockings; con = controls.

最も太い部位までの高さは男性で39.5 cm (SD 2 cm)、女性で35 cm (SD 1.6 cm)でした。フライト前の浮腫の量の平均値は男性で2,195 mL (SD 44 mL)、女性で1,989 mL (SD 38 mL)でした。足首回りの最小値の平均は男性で23 cm (SD 2.5 cm)、女性で19.3 cm (SD 3 cm)でした。このスタディのために選出された患者は、体重も身長も平均的でオーバーウエイトではなく、足に何の疾患もありません。

DVTが原因で、フライト後に浮腫が生じることもあります。一方、浮腫を生じやすいことがDVTを発症させる(静脈を圧迫する)ファクターである

か否かについては、はっきり判っていません。

結果:part II

◆ DVTの発症率

ストッキング着用グループの142名とコントロールグループの143名(計285名)のうち、スタディを完了したのは271名(95%)でした(table V)。ドロップアウトの原因は、コンプライアンスの低さとコンタクトできなかったことでした。年齢および性別の分布にグループ差はありませんでした。

Table V. Part II of the study: Patients and events

	Stockings	Controls	Total	Difference
Included	142	143	285	ns
Lost	6	8	14	ns
Completed	136	135	271	ns
DVT, number	0	3*	3	p < 0.05
(%)	0	(2.1)*	(1.1)	p < 0.05
SVT, number (%)	0	3(2.1)	3	p < 0.05
Thrombotic events total	0	6(4.2)		p < 0.02

*DVTs in the control group: 3 popliteal.

SVTs were all below knee, long saphenous vein territory (thrombosis of varicose veins).

DVT = deep vein thrombosis; SVT = superficial vein thrombosis.

ストッキング着用グループでは、142名(平均年齢48; SD 8; 男女比89:53)の中でDVTあるいは下肢表在静脈の血栓症を発症した人はひとりもいませんでした。コントロールグループでは、143名(平均年齢47; SD 8; 男女比87:56)のうち、3名が膝窩DVTを、3名が表在静脈の血栓症を発症していました。合計すると4.2%(6名)の患者が血栓症を発症していました。両グループ間に明らかな差(P < 0.02)が認められました。

intention-to-treat解析の結果、コントロールグループで予防に失敗したのは14名(ドロップアウト8

名+血栓症発症6名; 9.7%)であったのに対し、ストッキング着用グループでは6名(全員がドロップアウト; 4.2%)でした(P < 0.05)。血栓症を発症した6名のうち4名(DVT 3名+表在静脈の血栓症1名)は通路側でない座席に座っていました。ストッキング着用は非常に良く受け入れられ、苦情や副作用はありませんでした。6例の血栓症のうち5例は無症候性でした。症候性の1例は表在静脈血栓症で局所痛を伴っていました。血栓症の分布に男女差はみられませんでした。血栓症を発症した3名の女性(DVT 2名+表在静脈の血栓症1名)は低用量の経口避妊薬を服用していました。

Table VI. Results: Variation in edema (mean and SD) before and after the flight

	Before Flight	After Flight
Subjects with stockings	1.1(0.3)	2.56(1.5)
Subjects without stockings	1.1(0.3)	8.08(2.9)
p Value	ns	0.05*

*Mann Whitney U-test.

Table VII. Details of variations of the composite edema score

	Before Flight		After Flight	
	ST	con	ST	con
1. Edema test	1.3	1.2	2.3	7.7
2. Ankle circumference	1.2	1.2	2.7	7.7
3. Volume	1.2	1.21	2.6	7.9
4. Subjective swelling	1.2	1.2	2.8	8.2
5. Discomfort	0.8	0.7	2.4	8.9
Max score	1.16	1.1	2.56	8.08

ST = stockings; con = controls.

◆ 浮腫の判定

登録時の浮腫スコアにグループ差はありませんでした。フライト後のスコアは、コントロールグループでは8.08(SD 2.9)であったのに対し、ストッキング着用グループでは2.56(SD 1.56)でした(P<0.05)(table VI)。パラメトリック(足首回り、浮腫のボリューム)およびノンパラメトリック(アナログスケールライン)測定値から、ストッキング着用によって浮腫が予防されることは明らかでした(table VII)。浮腫のボリュームと足首回りの測定値は、浮腫とDVT発症との相関関係だけでなく、それぞれの解析結果にも影響を及ぼす可能性があります。DVTが原因で、フライト後に浮腫が生じることもあります。理論的には、浮腫の発生はDVTを発症させる(静脈を圧迫する)ファクターであり、弾性ストッキングによる浮腫の予防は非常に重要と思われます。

● 考 察

ロングフライト血栓症、すべての旅行関連血栓症、肺塞栓症に対する関心がますます高まってい

ますが、これらは予防することのできる疾患です^{14), 18), 23)-28)}。英国航空では、教育プログラムでDVTとその予防法を機内誌やビデオ放映で流しています²⁸⁾。航空会社はフライト中に治療を行えるようにする必要に迫られています²⁹⁾⁻³⁰⁾。フライト中のDVTや肺塞栓症に関するデータは少なく³⁰⁾⁻³²⁾、これらの疾患が確認されてとしても、発症するのはフライト後の数時間であることがほとんどです。われわれのスタディで観察された浮腫の徴候および症状のほとんどが、患者本人に長時間座っていたために生じた正常なものと考えられ、完全に無視されていた可能性もあります。あるスタディ²⁹⁾では、24時間に及ぶフライトでは乗客の約10%がDVTを発症することがレポートされていますが、このスタディの参加者は非常に少なく、しかもフライト直後の検査を行っていません。DVTの発症率、リスクが高い患者でのストッキングあるいは薬剤による予防法のプラス効果と費用、その他の予防法(教育プログラム)の有効性を詳しく調査するには、さらにスタディを行う必要があります。肺塞栓症の発症率を調べるには、より多くの旅行者をより長期に観察する必要があります。しかし、浮腫とDVTの主な原因を生み出しているのは、機内の狭いスペースであることは明らかです。DVT

が極めて重大な疾患と仮定すると、2～4時間以上の旅行をする人のほぼ全員にみられる浮腫と腫脹は、頻繁にみられる症状であり、うっ血を起し、DVT発症の原因となり得ます。浮腫と腫脹は、気圧の低い機内で体を動かさなかった結果として起ることが多く、静脈疾患、糖尿病性微小血管症、浮腫の原因となる疾患や治療(心不全、腎不全、高血圧の治療)によって悪化します。フライト中に体を動かすことは予防に有効ですが、それだけでは十分ではありません^{33), 35)}。浮腫によって小静脈が圧迫されることがDVTの最初の原因となるケースもあり(LONFLITスタディの未公表データ)³⁵⁾、少なくとも理論的には、ストッキング着用による浮腫の予防はDVTの発症予防に重要と思われます。

この大規模なランダム化スタディの結果は、フライトソックスの着用が浮腫および腫脹の予防に極めて有効であることを示しています。ハイリスク患者でのフライトソックスによる浮腫およびDVTの予防効果を調査するには、より条件をしばったスタディを行う必要があります。

○結 論

ロングフライトでのDVT発症を予防することは、今日の重要課題です^{1), 17), 21), 22)}。最近、WHOは会議を開き、どのような対策を取れば大規模な旅行者グループでのDVT発症率と、DVTに対する予防効果を調査できるか論議しています²⁷⁾。リスクの高い人は特にDVTの発症率が高いと思われるため、予防する必要があります。最初のデータに基づくと、弾性ストッキングの着用は最も簡単で副作用のない予防法です。非常にリスクの高い人は、エノキサパリンを使用することによってDVTのリスクを減らすことができます。ロングフライトを伴う旅行では、①機内で運動すること、②水分摂取を心がけること、③足を自由に動かせるように機内にあまり荷物を持ち込まないこと、④機内のよ

り広い空間を積極的に利用することも予防に役立ちます。また、極めてハイリスクな状態ではロングフライトを伴う旅行をしないように(あるいは別の交通手段を使って旅行をするように)という医師のアドバイスも予防に役立ちます。血栓症と慢性静脈不全の病歴がある患者は、新たに血栓症を発症するリスクが極めて高くなります³⁶⁾(LONFLIT 3スタディでは、DVTの発症が確認された患者の56%は以前に血栓症を起こしていた可能性があります。)このLONFLIT 4スタディは、循環系が正常人を含め、ほとんどすべての人に共通してみられる浮腫を予防することが、DVTの発症予防に重要であることを指摘しています。DVTに対して低～中リスクの人では、フライトソックスを着用することによって浮腫の発生を防ぐことができます。このスタディに参加した患者は全員、体重も身長も極めて平均的であり、下肢に何の疾患もみられませんでした。

実際に、飛行機で旅行をする平均的な集団(約35%は60歳以上と年齢が高く、骨あるいは関節疾患、糖尿病などがみられます)は、われわれが選んだ集団とは非常に異なるため、体を動かさないことと機内の気圧が低いことによる血栓症および浮腫、一般的には、血管および血管以外の疾患の発症率が高くなる傾向があることは明らかです(体を動かさないことと機内の気圧が低いことは、ロングフライトで微小血管症と血栓症を発症させる2大ファクターと思われます)。したがって、飛行機で旅行をする一般的な集団を考慮に入れた場合には、このスタディの結果は、より増強され、明らかなものとなり、副作用の可能性もある薬剤による予防とは異なり、安全で有効な予防法としてフライトソックスの着用をすべての旅行者に勧めることができます。

(訳 嶋崎 由美)

参考文献

1. Geroulakos G, Hossain J, Tran T: Economy-class syndrome presenting as phlegmasia caerulea dolens. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 20:102-104, 2000
2. Perry K,: Blood clot kills woman after flight. *Guardian* Oct 23, 2001
3. Homans J: Thrombosis of the deep leg veins due to prolonged sitting. *N Engl J Med* 250:148-149, 1954
4. Symington IS, Stack BHR: Pulmonary thromboembolism after travel, *Br J Chest* 17:138-140, 1977
5. Simpson K: Shelter deaths from pulmonary embolism. *Lancet* 11:744, 1940
6. Ferrari E, Chevallier T, Chapelier A, et al: Travel as a risk factor for venous thromboembolic disease; A case control study. *Chest* 115:440-444, 1999
7. Kraaijenhagen R, Haverkamp D, Koopman MMW, et al: Travel and risk of venous thrombosis. *Lancet* 356: 1492-1493, 2000
8. Cruickshank JM, Gorlin R, Jennett B: Air travel and thrombotic episodes: The economy class syndrome. *Lancet* 2: 497-498, 1988
9. Sarvesvaran R: Sudden natural deaths associated with commercial air travel. *Med Sci Law* 26: 35-38, 1986
10. Landgraf H, Vanselow B, Schulte-Huerman D, et al: Economy class syndrome: Rheology, fluid balance, and lower leg oedema during a simulated 12-hour long-distance flight. *Aviat Space Envir Med* 65: 930-935, 1994
11. AMA Commission on Emergency Services: Medical aspects of transportation aboard commercial aircraft. *JAMA* 247:1007-1011, 1982
12. Gertler JP, Perry L, L 'Italien G, et al: Ambient oxygen tension modulates endothelial fibrinolysis. *J Vasc Surg* 18:939-946. 1993
13. Bendz B, Rostrup M, Serve K, et al: Association between acute hypobaric hypoxia and activation of coagulation in human beings. *Lancet* 356:1657-1658, 2000
14. Belcaro G, Geroulakos G, Nicolaidis AN, et al: Maladie Veineuse thrombo-embolique apres vol aerien. Les etudes LONFLIT. *Angiologie* 53:17-21, 2001
15. Belcaro G; Venous thrombosis and air-travel: Prevention with aspirin or low-molecular-weight heparin. *Circulation* 104(suppl II);II-528, 2001
16. Belcaro G, Geroulakos G, Nicolaidis AN, et al: Prevention of deep venous thrombosis on long-haul flights. *J Am Coll Cardiol* 39(suppl 5):212A,2002
17. Belcaro G, Geroulakos G, Nicolaidis AN, et al: Venous thromboembolism from air travel. The Lonflit Study. *Angiology* 52:369-374.2001
18. Cesarone MR, Belcaro G, Nicolaidis AN, et al: Venous thromboembolism from air travel: The Lonflit3 study. Prevention with aspirin vs low-molecular-weight heparin (LMWH) in high-risk subjects: A randomized trial. *Angiology* 53:1-6, 2002
19. Anonymous: Stockings, heparin found to eliminate "coach class" syndrome. *American Heart Association Scientific Sessions* Nov 14, 2001, p8.
20. Belcaro G, Nicolaidis AN, Veller M; *Venous Disorders: A Manual of Diagnosis and Treatment*. Cambridge, UK; Saunders, 1996
21. Belcaro G, Nicolaidis AN: *Noninvasive investigations in vascular disease*. London; Imperial College Press, 2001
22. Thulesius O; *Chronic venous insufficiency and varicose veins. Physiopathological view points*. *Lakartidningen* 80:1791-1801, 1983
23. Cesarone MR, Belcaro G, Nicolaidis AN, et al: The edema tester in the evaluation of swollen limbs in venous and lymphatic disease. *Panmin Med* 41:10-14, 1999
24. Belcaro G, Bollinger A, Hoffman U, et al: *Laser-Doppler*, London: Med-Orion, 1995
25. Belcaro G, Nicolaidis AN, Stansby G: *The Venous Clinic*, London: Imperial College Press, 1999
26. Belcaro G, Nicolaidis AN, Veller M: *Vascular Screening*, Turin: Ed Minerva Medica. 1995
27. Calder S: Exercise your constitutional rights in the air. *The Independent*, Jan 13, 2001
28. The fit flyer, *High Life magazine*, Dec 2000
29. Scurr JH, Machin SJ, Bayley S, et al: Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: A randomised trial, *Lancet* 357:1485-1489, 2001
30. James J: Perils of passage. *Time*, 2001, pp 54-59.
31. Eklof B: Report from the WHO meeting in Geneva, March 2001 (unpublished, manuscript in preparation).
32. Cesarone MR, Meli E; *Volare con Sicurezza. Jet-leg. II, problema dell'edema e della trombosi in voli di lunga durata*. Turin: Ed Minerva Medica.2001

33. Webster B; Airlines tell passengers to stretch legs, Times Jan 12,2001,p 1.
34. Geroulakos G; The risk of venous thromboembolism from air travel. The evidence is only circumstantial. Editorial. BMJ 322:188, 2001
35. Cesarone MR, Belcaro G, Geroulakos G, et al: Flight microangiopathy in medium-to-long distance flights; Prevention of edema and microcirculation alterations with HR (Paroven[®], Venoruton[®]); (beta-hydroxyethyl)-rutosides; A prospective-randomised, controlled trial. J Cardiovasc Pharmacol Ther 7(suppl I);S17-20, 2002
36. Nicolaidis AN; Investigation of chronic venous insufficiency; A consensus statement. Circulation 102;126-163, 2000

(American Society of Angiology より 著作権を取得して転載しています)