

Flite Tabs による長距離飛行における静脈血栓症予防： LONFLIT-FLITE ランダム化対照試験

M. R. Cesarone, MD, G. Belcaro, PhD, A. N. Nicolaides, MS, A. Ricci, MD, G. Geroulakos, PhD, E. Ippolito, MD, R. Brandolini MD, G. Vinciguerra, PhD, M. Dugall, MD, M. Griffin, PhD, I. Ruffini, MD, G. Acerbi, MD, M. Corsi, MD, N. H. Riordan, MS, S. Stuard, MD, P. Bavera, MD, A. Di Renzo, MD, J. Kenyon, MD, and B. M. Errichi, MD, Pescara, Italy and London, UK

本試験の目的は、高リスク被験者を対象に長距離飛行（7～8 時間）における浮腫の発現ならびに経口線溶促進剤（Flite Tabs、150 mg ピノキナーゼ、Aidan 社、米国アリゾナ州テンペ）による表在および深部静脈血栓症（DVT）の予防を評価することである。被験者 300 名を組み入れた。76 名は、併用療法などの問題で除外した。204 名を 2 群（実薬群またはプラセボ群）にランダム化し、Flite Tabs による予防効果を評価した。両群に運動プログラムを実施した。大腿、膝下、脛骨および表在静脈を飛行前および飛行後 90 分以内に超音波でスキャンした。組み入れた被験者のうち、対照群 103 名中 92 名、治療群 101 名中 94 名が試験を終了した。脱落は乗り継ぎの問題によるものであった。年齢、性別およびリスク分布は、両群で同等であった。治療群に DVT は観察されなかった。対照群では被験者 92 名中 5 名（5.4%）が DVT、2 件が表在静脈血栓症であった（被験者 92 名中 7 件、7.6%）。組入れ時の浮腫は両群で同等であった。飛行後、対照群ではスコアが上昇した（+12%）のに対し、Flite Tabs 群では低下した（-15%）（変動の差は統計学的に有意であった）。血栓事象の intention-to-treat（ITT）解析で、対照群の 92 名中 18 名（19.6%）が無効であったのに対し（追跡不能 11 名および血栓事象 7 名）、治療群は無効は 7 名（被験者 94 名中、7.4%に相当）であった（ $p < 0.05$ ）。事象は無症候性であった。結論として、Flite Tabs は長距離飛行の高リスク被験者における血栓事象の減少および浮腫の制御に有効であった。

緒言

長時間の飛行機旅行は、深部静脈血栓症（DVT）および肺塞栓症（PE）と関連がある。¹⁻⁸ 長時間の静脈（膝窩静脈、ヒラメ静脈）の屈曲や、座席の端での圧迫は、うっ滞および血栓症の寄与因子となる可能性がある。血液濃度、水分摂取の減少および機内の乾燥した環境が関わると考えられている。⁷⁻⁹ フィブリノゲンおよび線維素溶解の変化などの血液の変化がシミュレーションでも実際の長時間飛行中でも生じることが報告されている。^{10,11} 同じ姿勢でいること、低気圧の低下および相対的低酸素症は、線維素溶解活性を変化させ、静脈壁因子を放出させるため、うっ滞および血栓症を生じる。^{12,13} 現在、エビデンスから、DVT と長時間飛行の間の関連性が示唆される。¹⁴⁻¹⁹ DVT の有病率は、高リスク被験者で高い。DVT の予防方法には、乗客への助言（立つ、ストレッチする、運動する、水を飲む、締め付けるような衣服を避ける）が含まれる。DVT のリスクファクターを有する被験者、つま

Angiology 54:531-539, 2003

所属：Department of Biomedical Sciences, Irvine2 Vascular Lab, G D'Annunzio University and San Valentino Vascular Screening Project (Pe), Pescara, Italy および Vascular Unit, Ealing Hospital, London, UK

連絡先：G. Belcaro, Via Vespucci 65, 65100 Pescara, Italy

電子メール：cardres@pe.abol.it

©2003 Westminster Publications, Inc., 708 Glen Cove Avenue, Glen Head, NY 11545, USA

り、DVT の既往歴、ホルモン療法、悪性腫瘍、最近の手術歴のある人は、飛行機利用の延期を含め、追加的な予防策を主治医と話し合うべきである。¹⁷⁻¹⁹ 予防策には、弾性ストッキングおよび低分子ヘパリン (LMWH) を用いた抗凝固薬による予防がある。¹⁴⁻¹⁸ LONFLIT 試験では、^{14,15} 高リスク被験者の DVT 発現率は 4% を超えていた。LONFLIT 2 試験 (ストッキングによる DVT 予防のプロスペクティブな評価¹⁴) では、ストッキングにより長距離飛行における DVT の発現率が低下したことが明らかになった。Lonflit 3 試験は、LMWH による高リスク被験者の DVT 減少を明らかにした。¹⁶⁻¹⁸

Flite Tabs (米国アリゾナ州、Aidan 社) は、線維素溶解改善成分と浮腫管理成分を含む新規薬理化合物ピノキナーゼを含有する。²¹⁻²⁴ 本試験の目的は、DVT の高リスク被験者の長距離飛行 (7~8 時間) における Flite Tabs の予防作用を評価することであった。

対象および方法

DVT の高リスク被験者 300 名に連絡し、インフォームドコンセント取得後、試験に事前に組み入れた。抗凝固薬または抗血栓薬の使用 (22 名)、心血管治療 (34 名)、その他の治療 (11 名) および服薬遵守不良の可能性 (9 名) のため、76 名の被験者を除外した。被験者 224 名 (対照群 114 名、治療群 110 名) を組み入れた。7~8 時間の飛行 (ニューヨーク・ロンドン間またはロンドン・ニューヨーク間) における Flite Tabs による予防を評価するために、被験者を 2 群にランダム化した。DVT の高リスクの基準は、LONFLIT 1、2 および 3 試験で既に示した通り、¹⁴⁻²⁰ 過去の DVT または表在静脈血栓症のエピソード、凝固性疾患、重度の肥満または骨もしくは関節の問題による可動性の制限、過去 2 年以内の新生物疾患、臨床的心血管疾患、大きな静脈瘤であった。身長が 190 cm より高く、体重が 90 kg より重い被験者を除外した。

超音波スキヤンのプロトコル (飛行の前後)。主要静脈 (大腿、膝下および脛骨静脈ならびに表在静脈) の圧迫による静脈系の研究に、7.5~13 MHz、高解像度、リニアプローブの Sonosite スキヤナを用いた。^{25,26}

スキヤン計画

飛行の 90 分前および飛行直後 (90 分以内) にスキヤンを実施した。

除外基準は、医学的治療を要する臨床疾患、重度の骨/関節の問題または可動性制限、コントロール不良の糖尿病、重度の高血圧、肥満、最近の血栓症 (6 カ月未満)、血栓の存在および飛行前の検査における D-ダイマー値上昇であった。

独立試験

LONFLIT コンソーシアムが組織した試験は、本稿で引用された材料を製造する企業の資金提供を受けてなかった。

運動計画

両群の搭乗者に提案をした。全ての被験者にビデオで運動計画を見せ、DVT とその予防について説明した。運動計画は、1 時間毎に 5~10 分間立って脚を動かすことを含む軽度な運動（多くが等尺性運動）、座席の間に荷物を置かない、定期的に水を飲む（1 時間毎に水 100~150 mL）で構成された。^{17,18}

検査

飛行前（12 時間以内）および飛行後 4 時間以内に D-ダイマーおよびフィブリノゲン検査を実施した（Dade Dimertest, Latex Test, Boehringer, Germany）。組入れ基準の D-ダイマーは、組入れ前の全被験者で基準範囲内（< 200 ng/mL）であった。

表 I. 浮腫の評価で考慮したパラメータおよび項目

スケール	0	1	2
1. 浮腫テスト	0-<1	>1-2	>2
2. 足関節周囲長 (cm) *	0-1	>1-2	>2
3. 容積 (mL) *	0-2	>2-5	>5
4. 主観的腫脹	1-10	1-2	>2
5. 不快感	1-10	1-2	>2
最大スコア	0	5	10

最悪 10 点、浮腫なし 0 点 10

* 前後の差（飛行後－飛行前）

浮腫の評価

定量可能かつ再現可能な方法で浮腫および腫脹を評価するために統合浮腫スコア（表 I）²⁷⁻²⁹を開発した。このスコアは、パラメトリックデータ（浮腫テスター、センチメートルで表した足関節周囲長の変動、ミリメートルまたはパーセント変化で表したベースライン容積の測定値）を、アナログスケールラインで測定した腫脹および不快感の主観的評価と組み合わせた統合評価をもとにした。項目 4 および 5 は、被験者が飛行前後で評価したスケールライン（0~10 の範囲）に基づく。浮腫テスター（ACI-Medical 社、米国カリフォルニア州）は、半定量的に浮腫を評価するために開発された装置である。この装置を内果周囲部の血圧計の下に装着し、遠位端を内果の 2~3 cm 近位にし、3 分間圧をかける（定圧 50 mm Hg）。テスターへの圧力で皮膚にマークができるが、このマークは果周囲部の浮腫の発現および量と関連する。浮腫テスターは、研究され、妥当性が確認されており、過去の試験では標準条件における良好な再現性が明らかになっている。²⁹ 足関節の直径が最小の位置で足関節周囲長をテープで測定した。この方法では、1 cm を超えるサイズ変動の差を正確に測定できる。容積の変動は、水置換法（Pexiglas 製の足形チャンバーからの直径 2 mm の平行な管を水槽本体に接続したもの）で測定する。この方法²⁸は、< 2 mL の精度範囲で水の

変位量（および下肢容積増大によるその変動）を測定できる。^{26,27} 容積測定前に最大下腿周囲長を慎重に測定し、皮膚に記録した。下肢を浸水し、最大下腿周囲長の位置で水位と変位量を測定した。飛行前の下腿容積を任意に 100%とし、容積の増加をパーセントで測定した。

Flite の投与

Flite Tabs にはピクノジェノールおよびナットウキナーゼの専有混合物であるピノキナーゼ 150 mg が含まれている。²¹⁻²⁴ 他の原料は、米粉およびゼラチンカプセルである。被験者は、飛行 2 時間前に本剤 2 カプセルを 250 mL の水と摂取し、6 時間後に 2 カプセルを 250 mL の水と摂取した。対照群にはプラセボカプセルを同量の水分で投与した。ピノキナーゼの成分は、いずれかひとつの成分のみに比べ長距離飛行での旅行関連の症状を軽減したという報告がある。症状には、下肢浮腫、疼痛および不快感が含まれる。ナットウキナーゼは、実証された線維素溶解活性があり、ピクノジェノールは静脈不全症の症状を改善することが照明されている。^{23,24} 本試験では、これら 2 種類の成分を組み合わせることで、高リスク患者の浮腫と症状を軽減し、DVT を予防できるとの仮説を立てた。ナットウキナーゼは、大豆発酵食品である納豆から精製した線維素溶解酵素で、400 年以上にわたり経口摂取されている（枯草菌で大豆を発酵させて製造される）。枯草菌は、米国では GRAS (Generally Regarded as Safe) ステータスを得ており、多くの国で天然生物学的防除製品として販売されている。線維素溶解パラメータおよび組織プラスミノゲン活性化因子の内因性産物の測定で示された通り、ナットウキナーゼの経口投与により、血漿中の線維素溶解活性が有意に上昇する。

ピクノジェノールは、フランス海岸松樹皮の水抽出物である。ピクノジェノールは、カテキン、エピカテキン、タキシフォリン、オリゴマープロアントシアニジン、フェノールフルーツ酸（フェルラ酸およびコーヒー酸）など、一定の割合のバイオフィラボノイドの天然混合物である。2,000 名を超える患者を対象にした臨床試験では、消化器不調などの軽度の副作用のみが非常に稀に生じた。

ノンパラメトリックな検定 (Mann-Whitney U 検定) およびプロトコルを終了し、有害事象が発現しなかった被験者を考慮した分散分析で統計解析を実施した。血栓事象 (DVT または表在静脈血栓症) の発現率を計算し、個人を考慮し、ITT 解析で比較した。

結果

被験者は全員、飛行 90 分前および到着後 90 分以内にスキャンを受けた (平均 44 分; SD 18)。平均飛行時間は 7 時間 44 分 (SD 34 分) であった。対照群に組み入れた被験者 103 名および治療群に組み入れた被験者 101 名 (計 204 名) 中、対照群 92 名および治療群 94 名 (計 186 名) が試験を終了した。脱落は、プロトコル遵守不良および飛行機の乗り継ぎの問題が原因であった。両群の年齢/性別の分布は同等であった。

対照群

対照群の被験者 92 名（平均年齢 49.8 ; SD 13 ; 範囲 29-68 ; M:F = 46:46）中、5 名（5 肢）に DVT、2 名（2 肢）に表在静脈血栓症があった（表 II）。血栓事象の発現率は 7.6%であった。

表 II. 結果表

	CON	治療群	合計	p 値
選択した被験者	114	110	224	
組入れ	103	101	204	有意差なし
試験終了	92	94	186	
追跡不能	11	7	18	
DVT	5	0	5	<0.025
SVT	2	0	2	<0.05
事象 (%)	7.6	0	7.6	<0.025
ITT* (無効)	18/92	7/94	25/186	<0.05
%	19.6	7.4	13.44	<0.05

事前を選択した被験者 300 名中、224 名を実際に組み入れた（さまざまな理由で 76 名を除外）。186 名が試験を終了した（18 名が、飛行終了時に非医学的問題、主に乗り継ぎの問題で追跡不能になった）。

* ITT : Intention-to-treat 解析は、対照群の被験者 92 名中 18 名（追跡不能 11 名 + 血栓事象 7 名）の無効（19.6%）および治療群の 7 名（7.4%、全員追跡不能、事象なし）の無効を検出する（ $p < 0.05$ ）。

Flite 群

治療群 94 名（平均年齢 48 ; SD 12 ; 範囲 27-69 ; M:F = 48:45）中、血栓事象は観察されなかった。事象発現率の群間差は有意であった（ $p < 0.025$ ）。

ITT 解析で、対照群 92 名中 18 名（追跡不能 11 名、血栓事象 7 名）（19.6%）、治療群 94 名中 7 名（7.4%）の無効が検出された（ $p < 0.05$ ）。

副作用、忍容性

Flite Tabs の忍容性は非常に良好で、重大な苦情または副作用はなかった。予防計画を中断した被験者はいなかった。血栓事象は全て無症候性であった。服薬遵守は非常に良好であった（カプセルの 98%が正確に使用された）。

検査

組入れ前の D-ダイマーの検査結果は基準値（ $< 200 \text{ ng/mL}$ ）の範囲内であった。6 名の被験者に到着時の検査を実施できなかった（乗り継ぎの問題のため）。検査は全て飛行後 2 時間以内に実施した（平均 69 分 ; SD 23 分）。飛行後の検査は基準値内で、超音波で DVT が検出された被験者の平均測定値と DVT が観察されなかった被験者の平均測定値に有意差は

なかった。検査は数分で実施でき、検査にフィブリノゲンまたはその分解産物との交差反応はない。フィブリノゲン値は、飛行の前後ともに正常範囲内で、飛行後、非血栓被験者と血栓被験者に有意差はなかった。

血栓事象の分析

対照群で血栓事象が発現した女性4名（DVT3件、SVT1件）は、低用量経口避妊薬を服用していた。この治療は、飛行前8カ月以上使用されていた。男女間に事象分布の統計学的有意差は認められなかった（3:4、女性はDVT3件、SVT1件）。

浮腫の評価

組入れ時の浮腫は、両群で同等であった（表III、図1）。飛行後、対照群ではスコアが増加した（+12%）のに対し、治療群では低下した（-15%）。変動の差は有意であった（ $p < 0.02$ ）。対照群では、被験者の89%に足関節周囲長および容積の明確な増加があり、これは臨床的に明白で、ある程度の不快感と関連していた。Flite Tabsによる浮腫の制御は、パラメトリックなデータ（周囲長、容積）およびノンパラメトリックな（アナログスケールライン）観察を考慮すると重要であった。組み入れた被験者では、平均最大下腿周囲長は男性39.4 cm（SD 2）、女性33 cm（SD 1.1）であった。最大径の高さは男性38 cm（SD 1.1）、女性34 cm（SD 1）であった。飛行前の平均容積は男性2,212 mL（SD 19）、女性1,998 mL（SD 12）であった。最小足関節周囲長は男性22.2（2）cm、女性18.6（2）cmであった。本試験に選択した被験者の体重および身長は平均であった。

DVTの発生は飛行終了時の浮腫と関連があった。浮腫の発現は、静脈圧迫を起こすDVT発生の関連因子である可能性がある。

結論として、Flite Tabsは、高リスク被験者の7~8時間の飛行における飛行関連のDVTの発生の低減に効果がある。

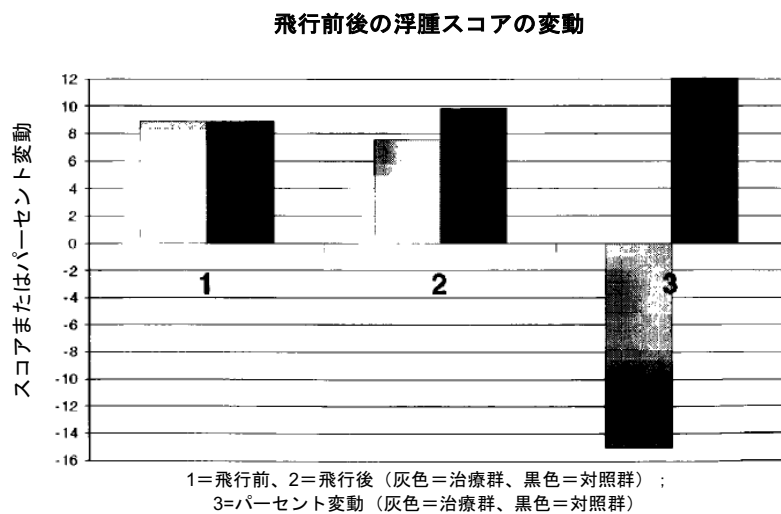


図1. 飛行後、対照群のスコアは上昇したが（+12%）、治療群は低下した（-15%）。変動の差は有意であった（ $p < 0.02$ ）。

表 III. 浮腫の変動

スコア	治療群	対照群	差
飛行前	8.88 (SD 1.2)	8.7 (SD 1)	有意差なし
飛行後	7.54 (SD 0.8)	9.8 (SD 0.5)	P<0.05
%変動	-15	+12	P<0.02 (27%)

結論

旅行／飛行関連の DVT は予防可能な疾患である。¹⁴⁻¹⁸ 飛行後の DVT のほとんどは、無症候であることが多いため (89%) 軽視されている。¹⁶⁻¹⁹ ある報告³¹⁻³⁴によれば、長時間 (24 時間) の飛行では、乗客の約 10% が DVT になる。飛行関連の DVT の発現率および社会疫学、予防のコストベネフィットについての詳細な評価のためにさらに研究が必要である。³¹⁻⁴² 問題の主な原因である腫脹および DVT は、飛行機内で利用できる空間が限られていることが原因である。⁴² アメリカン航空は、最近、自社の飛行機の全セクションで座席間の距離を大きくした。これにより、DVT および血管の問題によるその他の苦情が大きく減少した可能性がある (LONFLIT 試験、データ未公開)。浮腫および腫脹は、可動性制限、機内で気圧低下に伴って同じ姿勢でいることにより静脈が拡張する結果である。これらの要素は、静脈疾患、糖尿病性微小血管症および浮腫を生じさせるその他の状態 (例、心不全、腎機能不全、抗高血圧療法) により悪化する可能性がある。^{43,44} 運動は有用であるが、十分ではない。^{17,18} 一部の被験者では、微小静脈を圧迫する浮腫が DVT の最初の原因である場合がある。^{34,43,44} したがって、浮腫の制御は DVT の発現率低下に重要である。本試験では、D-ダイマーおよびフィブリノゲンは事象の検出または血栓事象の予測に効果はなかった。

結論として、長時間の飛行において DVT は重要な問題である。リスクレベルおよび飛行時間ならびにさまざまな症状によっては、高リスク被験者は DVT の発現率が高い可能性がある (4~10%)。予防は特に高リスク被験者では望ましい。¹⁷⁻¹⁹ 弾性ストッキングは効果的な予防方法である。高リスク被験者では、エノキサパリンは、DVT リスクの軽減に有効で、相対的にコストは高く、副作用のリスクは限定的である。可能な場合、飛行中の運動、食事の助言、少ない荷物で搭乗すること (足元の空間を空けるため)、機内の空きスペースを広くすることが役に立つであろう。旅行の中止または旅行方法の変更を勧める医師の助言は、特に高リスクの状態においては非常に重要である。最近の血栓症の既往歴がある患者または慢性静脈不全のある患者は全て、DVT のリスクが高い。^{32,33} 飛行機を利用する平均的集団は、著者らが選択したサンプル (薬物治療を要する心血管疾患のある被験者、特に障害のある者または非常に高齢の者は除外した) とは異なり、より血栓事象が発現しやすい可能性がある。したがって、以上の結果を一般的な飛行機利用者集団に外挿した場合、血栓事象の発現率が高くなり、予防の費用効果比が向上する可能性がある。Flite Tabs は、リスクを増大させない予防の非常に重要な選択肢となる可能性がある。線溶促進剤による予防および抗浮腫作用も、特に高リスク被験者ではストッキングによる圧迫と組み合わせることができる。

新たな観察⁴⁶⁻⁵³により、飛行による DVT のリスクが軽微ではないことがさらに詳しく示された。最近の研究では、予防の新たな可能性が示されている。⁴⁰⁻⁴² 新たな疫学的試験は、特に、リスク分布を明らかにするために非常に重要である。^{31,35} これらの問題に対してはガイドライン³⁶が存在するが、より新しい観察を基に書き直されるべきである。³⁹⁻⁴³ 本試験で観察された腫脹の徴候および症状のほとんどは、長時間座っていた後に生じるある種の腫脹をほぼ正常と考えた被験者により完全に軽視されていた可能性がある。

浮腫および腫脹は、機内での気圧低下に伴って同じ姿勢でいることの結果である。浮腫および腫脹は、静脈疾患、糖尿病性微小血管症およびその他浮腫の原因となる状態（心不全、腎機能不全、抗高血圧療法）により悪化する可能性がある。一部の浮腫症例では、小さな静脈の圧迫が重要な DVT の最初の原因である可能性がある（極秘、LONFLIT 試験の未公開データ）。¹⁷⁻¹⁹ 浮腫の制御は、血栓事象の発現率を低下させるためには理論的に重要である。血栓症および慢性静脈不全の既往歴のある患者は、特に、新規エピソード発症のリスクが高い。⁴⁵ LONFLIT 3 試験¹⁷⁻¹⁹ の患者の 56% に血栓症と考えられるエピソードがあった。本試験でも、ほぼ全被験者で観察された高頻度で発現する浮腫は、循環器が健康な患者でも、重要な予防の問題になることを示している。

著者らの最近の予防試験（Jap 試験）⁵⁴ は、長時間飛行では、高リスクの人の血栓事象のリスクが有意に高く（5~7%）、ほとんどの血栓事象は圧迫により予防できることを示した。BEST 試験⁵⁵ では、DVT は観察されなかったが、一部の被験者で D-ダイマーの増加が認められるという矛盾する結果が報告された。しかし、この試験はリスクカテゴリーが分かれておらず、予防もなかった。静脈疾患、浮腫および DVT^{56,57} は、非常に高頻度で観察され、10 時間を超えて飛行する被験者の約 35% に静脈疾患または何らかの種類の浮腫がある可能性がある。^{54,56,57} 静脈血栓症のリスクカテゴリーの分類^{58,59} は、十分に定義されているが、長時間の飛行のリスクカテゴリーなどの条件については異なる基準に合わせて調整できる可能性がある。最近、バスで旅行する巡礼者における DVT の高発現率が観察され、⁶⁰ 問題の規模が拡大している。ピクノジェノールは、強力な抗浮腫化合物で、毛細血管壁の抵抗を亢進し、透過性を低下させて浮腫を管理し、抗酸化作用も有する。⁶¹ その有効性は、静脈不全症における浮腫の客観的および主観的徴候および症状をもとに確認されている。⁶² 納豆も非常に興味深い化合物で、日本では有名であるが、欧州および米国ではあまり使用されておらず、線溶亢進作用は証明されている。⁶³⁻⁶⁶ 両方の化合物を含む Flite Tabs は、興味深い組み合わせで、本試験では血栓症予防に効果があった。LONFLIT 試験の新たな一部である本試験は、Flite の重要な保護作用を明らかにした。一般の飛行機利用者集団に外挿すると、これらの結果はより重要かつ重大になる可能性がある。Flite Tabs は、（薬剤使用による）リスクまたはコストを上げることなく重要な予防の選択肢を提供する。