

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 元年 6 月 6 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09038

研究課題名(和文) 簡便かつ安全に実施可能な術後静脈血栓塞栓症の管理基準の確立

研究課題名(英文) Establishment of management criteria for postoperative venous thromboembolism that can be carried out simply and safely

研究代表者

川口 龍二 (Kawaguchi, Ryuji)

奈良県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：50382289

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：静脈血栓塞栓症(VTE)は周術期の致死的合併症のひとつとして重要な疾患である。今回、術前DVTのスクリーニングを行わずに、VTEリスク因子と抗凝固療法の除外基準のみによる、新たな周術期VTE予防プログラム(PROVEN study 3)を計画した。今回の研究では、521人の婦人科周術期の患者に対して、PROVEN study 3による周術期VTE予防を行ったところ、術後VTEは認めず(0%)、本プログラムの有効性を確認できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

婦人科周術期におけるVTE予防に関する過去の報告では、術前にDVTのスクリーニングを行うものがほとんどであり、術前のVTEリスク因子と抗凝固療法の除外基準を明確にしたPROVEN study3のような周術期VTE予防のプログラムは、現在まで報告がない。PROVEN study3の結果により、周術期に抗凝固療法が必要な患者と不要な患者の抽出が可能となり、さらに術前DVTのスクリーニングも不要のため、どのような施設においても簡便かつ安全な抗凝固療法が行えるようになるため、抗凝固療法がさらに普及し、周術期の致死的VTEを減少させることが可能になると考える。

研究成果の概要(英文)：Venous thromboembolism (VTE) which includes deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary thromboembolism (PTE) is a serious complication associated with gynecologic surgery. The aim of the present study was to determine whether new prophylaxis (PROVEN study 3) for VTE without preoperative DVT screening is useful during gynecological surgery. Five hundred twenty-one women were undergoing gynecological surgery. There was no clinical onset of postoperative VTE in all 521 patients. PROVEN study 3 seem to be useful for after gynecologic surgery.

研究分野：産婦人科

キーワード：静脈血栓症 肺血栓塞栓症 深部静脈血栓症 血栓予防 婦人科周術期

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

婦人科癌では、手術前にすでに VTE を発症していることが多く、凝固線溶系マーカーである D-dimer は、活動性血栓症の存在を反映し、婦人科癌症例における VTE に対するカットオフ値は 3.0 $\mu$ g/ml であることを報告した (Kawaguchi R, et al. *J Gynecol Oncol.* 2013 )。

そこで、婦人科周術期の VTE 予防プログラムとして、我々は、2004 年から 2008 年までは、術前の D-dimer 値測定と下肢静脈エコーによる VTE のスクリーニングを行い、弾性ストッキング (ES) と間欠的空気圧迫法 (IPC) の理学的予防法による VTE 予防プログラム (PROVEN study 1) を実施してきたが、術後に 4 例の PTE 症例を認めた (Haruta S, Kawaguchi R, et al. *The 24<sup>th</sup> International Society on Thrombosis and Haematostasis.* 2013 )。そこで、2009 年から 2013 年までは、PROVEN study 2 として、VTE リスク因子を有する婦人科手術症例には抗凝固薬による周術期 VTE 予防の導入を行った。その結果、2009 年から 2013 年までの 4 年間に、906 例の婦人科術後患者から症候性 PTE は 1 例も発生しなかった (Haruta S, Kawaguchi R, et al. *Int J Gynecol Obstet.* 2016 )。

ただし、術前に DVT 検索のための D-dimer を測定することは保険診療として認められていないこと、さらに一人あたりの検査時間が 30 分以上かかる下肢静脈エコーを行う煩雑さから、一般病院において、当科で行っている周術期 VTE 予防プロトコルを普及させることは困難である。また、抗凝固薬に副作用として、術後出血を 5.8% の頻度で認めた。そのため、さらなる周術期の抗凝固療法の普及にむけて、一般病院でも導入可能かつより出血リスクを考慮した安全な、抗凝固療法を中心とした周術期 VTE 予防プロトコルを提案する (PROVEN study 3)。

### 2. 研究の目的

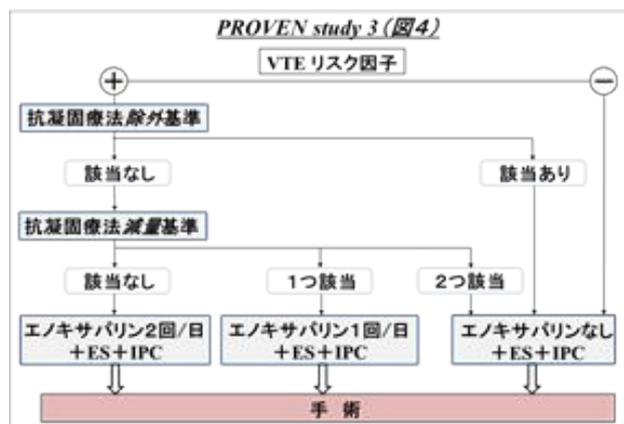
静脈血栓塞栓症 (VTE) は周術期の致死合併症のひとつとして重要な疾患である。我々はこれまでに、周術期の VTE 予防に、術前の深部静脈血栓症 (DVT) のスクリーニングに加え、理学療法と抗凝固療法を行い、一定の効果があることを明らかにしてきた (PROVEN: Programme for VTE Screening at Nara study 1, 2)。今回、術前 DVT のスクリーニングを行わずに、VTE リスク因子と抗凝固療法の除外基準のみによる、新たな周術期 VTE 予防プログラム (PROVEN study 3) を計画した。この結果により、周術期に抗凝固療法が必要な患者と不要な患者の抽出が可能となり、さらにどのような施設においても簡便かつ安全な抗凝固療法が行えるようになるため、抗凝固療法がさらに普及し、周術期の致死 VTE を減少させることが可能になると考える。

### 3. 研究の方法

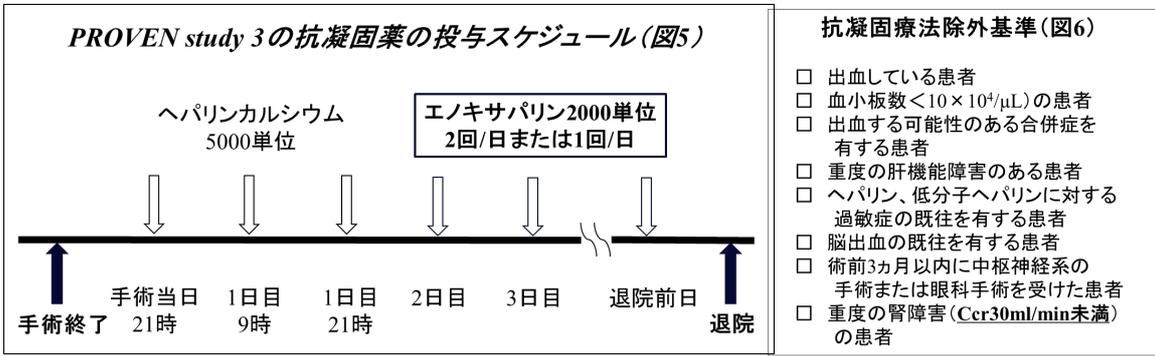
術前に DVT 検索のための D-dimer を測定することは保険診療として認められていないこと、さらに一人あたりの検査時間が 30 分以上かかる下肢静脈エコーを行う煩雑さから、一般病院において、当科で行っている周術期 VTE 予防プロトコルを普及させることは困難である。また、抗凝固薬に副作用として、術後出血を 5.8% の頻度で認めた。そのため、さらなる周術期の抗凝固療法の普及にむけて、一般病院でも導入可能かつより出血リスクを考慮した安全な、抗凝固療法を中心とした周術期 VTE 予防プロトコルを提案した (PROVEN study 3)。

本試験のアルゴリズムを図 4 に示す。対象患者の中で上記の図 3 の VTE リスクをひとつ以上有する患者に対して、VTE 予防として、術中より弾性ストッキング (ES) と間欠的空気圧迫法 (IPC) を行う。また、手術当日と翌日はヘパリンカルシウムを投与し、術後 2 日目より、術後 7 日目までエノキサパリンの投与を行う。抗凝固療法の適格基準は、上述の図 3 の VTE リスク因子を有する症例である。

- VTE リスク因子 (図 3)
- 1) 症例そのもののリスク
    - 悪性疾患または悪性疾患を疑う
    - 骨盤内を占拠する巨大な腫瘍
  - 2) 疾患や手術に付随するリスク
    - 中心静脈カテーテル留置
    - 術前に化学療法を行っていた
    - 重症感染症を伴う
    - 術前に 48 時間以上の長期臥床を行っていた
    - 術後に 48 時間以上の長期臥床が見込まれる
  - 3) 個々の症例の背景によるリスク
    - 60 歳以上
    - BMI  $\geq$  25
    - 静脈血栓症の既往あり
    - 血栓性素因、家族歴
    - ホルモン療法中の症例
    - 高度の下肢静脈瘤合併
    - うっ血性心不全、呼吸不全
    - 下肢麻痺



PROVEN study 3 においては、煩雑な術前の D-dimer 値と下肢静脈エコーによる DVT のスクリーニングを行わずに、VTE リスク因子の有無のみで周術期の抗凝固療法を行うかどうかを決定する。さらに、術前に抗凝固療法使用の除外基準を明確に設定し、除外基準を有する症例に対しては、抗凝固療法は行わないこととする。抗凝固療法の有効性 (周術期 VTE 予防効果) と安全性 (出血などの有害事象の頻度) を明らかにすることにより、VTE リスク因子と抗凝固療法の除外基準の妥当性についての検討を行う。



**抗凝固療法の除外基準 (図6) と減量基準 (図7)**

抗凝固療法の除外基準を図6に示す。これらの除外基準をひとつ以上有する場合は、周術期に抗凝固療法を行わずに、理学的予防法を行う。また、除外基準はないが、図7に示す減量基準を1つ満たせば、エノキサパリンを減量、2つ以上満たせば中Child-Pugh分類により、A(軽度)、B(中等度)、C(重度)に分類する。

**抗凝固療法減量基準 (図7)**

- 低体重40kg未満
- 高齢者(80歳以上)
- 軽度~中等度肝機能障害
- 軽度~中等度の腎障害 (Ccr50~30ml/min未満)

**症例に対して行う検査**

術前、手術後1日目、3日目および7日目に末梢血、生化学検査検査を行う。創部からの出血の有無は術後連日確認する。また、術後7日目には、婦人科診察を行い、経膈エコーにて骨盤内に血腫、出血の有無を確認する。術後に症候性VTEを疑った場合(呼吸困難、胸痛、胸部不快感、ショック、意識消失、下肢腫脹、下肢発赤、下肢疼痛)は以下のようにVTEの精査を行う。

- 1) PE精査: 胸部造影CT(下肢から骨盤、腹部までの造影CTを追加)
- 2) DVT精査: 下肢~骨盤静脈エコーを行う。
- 3) その他検査: PEを疑った場合は、他疾患鑑別(解離性大動脈瘤、気胸、心筋梗塞など)を鑑別するため、心電図、動脈血ガス測定、胸部レントゲンなども適宜行う。

**主要評価項目**

- 1) 抗凝固療法を用いた症例に対する術後の症候性VTEの発症頻度
- 2) 抗凝固療法を用いなかった症例に対する術後の症候性VTEの発症頻度
- 3) 抗凝固療法の安全性(出血性有害事象、肝/腎機能異常、HITの頻度)

**4. 研究成果**

研究期間(3年間)に521例の患者がエントリーされた。521例中、悪性疾患は257例(子宮頸癌:45例、子宮体癌:104例、卵巣癌:145例)、良性疾患は227例(卵巣腫瘍:75例、子宮筋腫:152例)であった。

また、年度別の手術内容を右図に示す。POVEN study 3のプロトコールにしたがい、周術期肺塞栓症予防を行った結果、術後に抗凝固薬を用いた症例、抗凝固薬を用いなかった症例ともに、術後の症候性の静脈血栓塞栓症(呼吸困難、胸痛、胸部不快感、ショック、意識消失、下肢腫脹、下肢発赤、下肢疼痛)を認めた症例はなかった(発症率0%=0/521例)。

また、抗凝固薬の安全性について、術後、Major bleedingを認めた症例はなかった。また、HIT(ヘパリン起因性血小板減少症)を認めた症例もなかった。

以上より、術前のVTEリスク因子の有無による婦人科周術期における新たなVTE予防プロトコール(POVEN study 3)の有効性と安全性が確認された。

		2018年度	2017年度	2016年度
悪性疾患	子宮頸癌	19	17	9
	子宮体癌	28	34	42
	卵巣癌	56	41	48
良性疾患	卵巣腫瘍	24	26	25
	子宮筋腫	46	58	48

年度別疾患数

	2018年度	2017年度	2016年度
単純子宮全摘術	38	57	61
子宮筋腫核出術	8	10	7
付属器切除術	15	29	16
準広汎子宮全摘術	2	3	5
広汎子宮全摘術	19	17	9
単純子宮全摘術+両側付属器切除術+大網切除術	45	15	32
単純子宮全摘術+両側付属器切除術+骨盤内リンパ節郭清	21	17	8
単純子宮全摘術+両側付属器切除術+大網切除術+骨盤内~傍大動脈リンパ節郭清	25	28	34
手術合計数	173	176	172
術後VTE例数	0	0	0

年度別手術内容と術後VTE発生数

## 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計 6 件)

- 1 川口龍二, 春田祥治, 小林 浩: 第 24 回肺塞栓症研究会 婦人科周術期における静脈血栓塞栓症予防のこれまでと今後について. 心臓 2018.7; 50(7)807-809  
2 521-1528
- 3 Kawaguchi R, Haruta S, Kobayashi H. Efficacy and safety of venous thromboembolism prophylaxis with fondaparinux in women at risk after cesarean section. *Obstet Gynecol Sci*. 2017 Nov; 60(6): 535-541.
- 4 Kawaguchi R, Haruta S, Kobayashi H. Venous Thromboembolism during Pregnancy and Postpartum: Study in a Tertiary Hospital. *Int J Pregn & Chi Birth* 2016 Aug;1(1):0001
- 5 春田祥治, 川口龍二, 小林 浩: 当科における DOAC による静脈血栓塞栓症 (VTE) の治療経験. 心臓 2016.7; 48(7): 819
- 6 Haruta S, Kawaguchi R, Hirai T, Kobayashi H. Sequential screening to predict symptomatic pulmonary thromboembolism after gynecologic surgery in Nara, Japan. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016Jan;132(1)42-5

### 〔学会発表〕(計 10 件)

- 1 Yamada Y, Kawaguchi R, Iwai K, Niiro E, Morioka S, Tanase Y, Kobayashi H. Preoperative plasma D-dimer level is a useful prognostic marker in ovarian cancer. The 5th Biennial Meeting of Asian Society of Gynecologic Oncology(ASGO2017), Tokyo, Japan. Nov.30-Dec.2, 2017
- 2 Niiro E, Sumida T, Yamashita K, Iwai K, Yamada Y, Tanase Y, Kawaguchi R, Kobayashi H: Trousseau's syndrome with nonbacterial thrombotic endocarditis concomitant with ovarian cancer: A case report. The 17th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS2018), Kyoto, Japan. Sep.14-16, 2018 (Poster)
- 3 川口龍二, 春田祥治, 小林 浩: 卵巣がん関連血栓症発症のリスク因子と予後に与える影響に関する検討 第 25 回肺塞栓症研究会学術集会 東京 2018 年
- 4 川口龍二: 「産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2017 改訂のポイントについて」 大阪産婦人科医会第 1 回研修会 大阪 2018 年 9 月 8 日
- 5 川口龍二, 春田祥治, 小林 浩: 婦人科周術期における静脈血栓塞栓症予防のこれまでと今後について 第 24 回肺塞栓症研究会学術集会 東京 2017 年 11 月 25 日 (口演) (肺塞栓症研究会学術集会アワード・優秀演題賞)
- 6 川口龍二, 春田祥治, 杉本澄美玲, 岩井加奈, 新納恵美子, 森岡佐知子, 小池奈月, 重富洋志, 棚瀬康仁, 小林 浩: 婦人科周術期肺血栓塞栓症予防に対する下大静脈フィルターの使用経験 第 69 回日本産科婦人科学会学術講演会 広島 2017
- 7 川口龍二, 棚瀬康仁, 小林 浩: 卵巣癌における予後予測因子としての D-dimer の有用性に関する検討 第 55 回日本癌治療学会学術集会 横浜 2017 年)
- 8 春田祥治, 川口龍二, 小林 浩: Direct oral anticoagulant(DOAC)による婦人科悪性手術症例に発症した静脈血栓塞栓症に対する治療および予防 第 24 回肺塞栓症研究会学術集会 東京 2017 年 11 月 25 日 (口演)
- 9 川口龍二, 竹田善紀, 中村雅子, 岩井加奈, 新納恵美子, 山田有紀, 吉元千陽, 重富洋志, 棚瀬康仁, 春田祥治, 小林 浩: 術後抗凝固療法により周術期の肺血栓塞栓症を減少させることができたか 第 68 回日本産科婦人科学会学術講演会 東京 2016
- 10 川口龍二: 婦人科疾患と静脈血栓塞栓症について 奈良県産婦人科医会第 98 回臨床カンファランス 第 7 回奈良県婦人科腫瘍疾患検討会 奈良 2016 年 3 月 19 日

### 〔図書〕(計 0 件)

### 〔産業財産権〕

#### ○出願状況 (計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年:  
国内外の別:

#### ○取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：小林 浩  
ローマ字氏名：KOBAYASHI, Hiroshi  
所属研究機関名：奈良県立医科大学  
部局名：医学部  
職名：教授  
研究者番号（8桁）：40178330

### (2)研究分担者

研究分担者氏名：山田有紀  
ローマ字氏名：YAMADA, Yuki  
所属研究機関名：奈良県立医科大学  
部局名：医学部  
職名：助教  
研究者番号（8桁）：20588537

### (3)研究分担者

研究分担者氏名：春田祥治  
ローマ字氏名：HARUTA Shoji  
所属研究機関名：奈良県立医科大学  
部局名：医学部  
職名：助教  
研究者番号（8桁）：30448766

### (4)研究分担者

研究分担者氏名：伊東史学  
ローマ字氏名：ITO Fuminori  
所属研究機関名：奈良県立医科大学  
部局名：医学部  
職名：助教  
研究者番号（8桁）：20553241

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。