

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：24601
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2019～2021
課題番号：19K10488
研究課題名(和文) 帝王切開術における選択的・個別的な肺血栓塞栓症予防効果の検証と医療経済的評価
研究課題名(英文) Verification and medical economic evaluation of selective and individual for prevention pulmonary thromboembolism in cesarean section
研究代表者
川口 龍二 (Kawaguchi, Ryuji)
奈良県立医科大学・医学部・准教授
研究者番号：50382289
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本邦における帝王切開術後のVTEによる産婦死亡をゼロにするためには、煩雑なVTEスクリーニングを必要としない、簡便なおかつ安全・有効で副作用の少ないVTE予防法を広く普及させることが重要であると考えた。
研究期間内の帝王切開術は897例であった。本プロトコルにおいて、帝王切開術後に症候性の静脈血栓塞栓症は認めなかった。また、抗凝固薬使用例にminor bleedingを34症例に認めたが、major bleedingの有害事象は1例のみ認めた。以上より、VTE「リスク因子」を有する帝王切開症例に対して、「除外基準」、「減量・中止基準」を考慮した本プロトコルの有用性が確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義
帝王切開術後において、「リスク因子」に応じた適切な抗凝固薬による予防を行えば、一般診療所においても抗凝固薬を中心とした周術期VTE予防ができる可能と考え、選択的・個別的なVTE予防プログラムを立案した。本研究の結果より術後の肺塞栓症発症は認めず、また抗凝固薬の有害事象であるminor bleedingは34例に認めたが、major bleedingは1例のみであった。すなわち「リスク因子」と「除外基準」、「減量・中止基準」による適切な抗凝固薬使用の適応基準を定め、煩雑なVTEスクリーニングを必要としない、簡便なおかつ安全・有効で副作用の少ないVTE予防法を普及させることが証明できたと考える。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to implement and validate a simple, safe, effective and less adverse event of anticoagulant VTE prophylaxis in cesarean section. A single-center prospective study was conducted among pregnant women who were performed cesarean section. Patients with VTE risk factor were initially received unfractionated heparin, starting 6 hours after cesarean section, and then received enoxaparin for 5 days. Patients did not receive anticoagulants if one or more of exclusion criteria were met. There were 897 cases of cesarean section during the study period. No symptomatic venous thromboembolism was observed after cesarean section in this protocol. Minor bleeding was observed in 34 patients who received anticoagulant, but only one major bleeding was observed. This protocol, which clarified the criteria for anticoagulants administration and dose reduction/discontinuation, was considered effective in preventing the development of VTE after cesarean section.

研究分野：産婦人科

キーワード：静脈血栓塞栓症 抗凝固薬 帝王切開術 予防法

1. 研究開始当初の背景

周産期医療水準の向上によって本邦の妊産婦死亡率は年々改善し、諸外国と比較してトップクラスとなった。しかし、日本産科婦人科医会の調査によれば妊産婦死亡において肺血栓塞栓症 (PTE) は、産科危機的出血、羊水塞栓症とともに直接産科的死亡の主要な原因のひとつである (図 1) 依然として不幸な転帰をたどる妊産婦が存在する。とりわけ帝王切開術における PTE の発症リスクが高く、致死の合併症となり得ることが知られている。近年、出産年齢が徐々に高齢化していることなどから合併症を有する妊産婦が増加し、ハイリスクな帝王切開術の増加が予想される。そのため、妊産婦死亡を減少させるためには、今後更なる術後 VTE 対策をとることが重要である。

我々は帝王切開術後の VTE 予防のために、ES や IPC などによる理学的予防を徹底して行ってきたが、死亡例を含めた PTE 発症を 3 例経験したため、理学的予防中心の VTE 予防対策では不十分であることがわかった。一方、妊娠時には血中の D-dimer 値は上昇しているため非妊時とは異なり VTE に対するカットオフ値は不明である。また、我が国において分娩件数は病院と診療所はほぼ同数であり、一般診療所において下肢静脈エコーによる DVT のスクリーニングを行うことは困難である。そこで、理学的予防法に加え、抗凝固薬による薬物療法を中心とした VTE 予防法を導入することにした。しかし、帝王切開時に抗凝固薬を使用する場合、現在、抗凝固薬を使用するための「リスク因子」やその「除外基準」は明確ではない。

2. 研究の目的

帝王切開術後においても煩雑な術前 DVT スクリーニングを行わずに、「リスク因子」に応じた適切な抗凝固薬による薬物的予防を行えば、その適用も明確となり、一般診療所においても抗凝固薬を中心とした周術期 VTE 予防ができる可能と考え、選択的・個別的な VTE 予防プログラムを立案した。

一方、抗凝固薬の重篤な出血という有害事象を避けるためには「除外基準」や「減量・中止基準」も必要になる (後述)。すなわち本邦における帝王切開術後の VTE による産婦死亡をゼロにするためには、「リスク因子」と「除外基準」、「減量・中止基準」による適切な抗凝固薬使用の適応基準を定め、煩雑な VTE スクリーニングを必要としない、簡便なおかつ安全・有効で副作用の少ない VTE 予防法を広く普及させることが重要であると考えた。

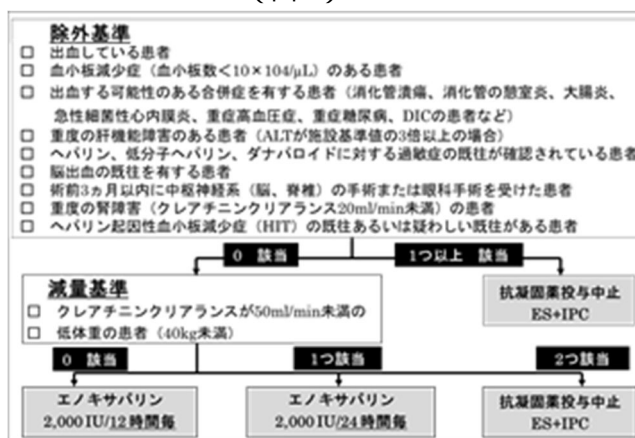
3. 研究の方法

過去 16 年間に集積した 3,519 例の帝王切開術症例の症候性 VTE、有害事象の背景因子を解析し、より簡便な「リスク因子」と「除外基準」による選択的・個別的なプロトコルを新規に作成した (図 1)。帝王切開術症例から新たに設定した VTE リスク因子を 1 つ以上有し、かつ抗凝固薬の除外基準に該当しない場合、抗凝固薬および理学的予防 (ES 着用、IPC および早期離床・歩行) を行う。抗凝固薬は、術後 4 時間経過時からヘパリンカルシウム 5,000 単位を 12 時間毎に皮下注射する。術後 24 時間経過後から術後 4 日目まで 12 時間毎にエノキサパリン 2,000 単位を皮下注射する。

除外基準に 1 つでも該当した場合や減量基準に 2 つ該当した場合は理学的予防法のみ行う。減量基準に 1 つ該当した場合はエノキサパリンを 24 時間毎投与に減量する (図 2)。

(図 1)

(図 2)



対象患者は当科で行う帝王切開術症例とする。当科は 1 年間に分娩数が約 1,000 件あり、帝王切開率は 35%程度であるため、1 年間に 350 件程度すなわち研究期間の 3 年間で 1,000 例程度の症例数を目標とした。目標の 1,000 例が登録できなかった場合は、対象期間内に登録された症例を解析の対象とする。

新規作成した PROVEN study 4 における「リスク因子」と「除外基準」、「減量・中止基準」による VTE 予防プログラムの有効性と安全性を前方視的に明らかにする。

- 1) 帝王切開術後の症候性VTE（肺塞栓血栓症と深部静脈血栓症）の発症頻度
- 2) 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

研究期間内の帝王切開術は 897 例であった。そのうち、リスク因子として、BMI 27 ; 261 例、術前長期臥床 ; 29 例、血栓性素因 ; 49 例、抗リン脂質抗体 ; 6 例、常位胎盤早期剥離 ; 16 例、低出生体重児分娩 ; 61 例、妊娠高血圧合併既往 ; 97 例、下肢静脈瘤合併 ; 6 例であった。これらのリスク因子を一つ以上有する症例に術後、抗凝固薬による VTE 予防を行った。なお、分娩前の体重が 50kg 未満 ; 43 例に対しては、抗凝固薬の投与量を半減した。

また、脳出血の既往 ; 4 例、ヘパリン過敏症の既往 ; 3 例に対しては抗凝固薬の投与は行わず、理学的予防法のみ行った。

その結果、本プロトコールにおいて、帝王切開術後に症候性の静脈血栓塞栓症は認めていない。また、抗凝固薬使用例に minor bleeding を 34 症例に認めたが、major bleeding の有害事象は 1 例のみであった。また、ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) を認めた症例はなかった。

以上より、VTE「リスク因子」を有する帝王切開症例に対して、「除外基準」、「減量・中止基準」を考慮した本プロトコールの有用性が確認された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Shoichiro Yamanaka, Ryuta Miyake, Yuki Yamada, Ryuji Kawaguchi, Norihisa Ootake, Shohei Myoba, Hiroshi Kobayashi	4. 巻 25
2. 論文標題 Tissue Factor Pathway Inhibitor 2: A Novel Biomarker for Predicting Asymptomatic Venous Thromboembolism in Patients with Epithelial Ovarian Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Gynecologic and Obstetric Investigation	6. 最初と最後の頁 1~8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000524804	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kawaguchi R, Matsumoto K, Ishikawa T, Ishitani K, Okagaki R, Ogawa M, Oki T, Ozawa N, Kawasaki K, Kuwabara Y, Koga K, Sato Y, Takai Y, Tanaka K, Tanebe K, Terauchi M, Todo Y, Nose-Ogura S, Noda T, Baba T, Fujii E, Fujii T, Miyazaki H, Yoshino O, Yoshimura K, Maeda T, Kudo Y, Kobayashi H.	4. 巻 47
2. 論文標題 Guideline for Gynecological Practice in Japan: Japan Society of Obstetrics and Gynecology and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists 2020 edition	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Obstetrics and Gynecology Research	6. 最初と最後の頁 5~25
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jog.14487.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 川口龍二, 小林 浩	4. 巻 52
2. 論文標題 がん関連血栓症の予防と治療 婦人科腫瘍におけるがん関連血栓症の取り扱いについて	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 心臓	6. 最初と最後の頁 793
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Kawaguchi Ryuji, Kobayashi Hiroshi	4. 巻 45
2. 論文標題 Guidelines for office gynecology in Japan: Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG) and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists (JAOG) 2017 edition	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 766~786
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jog.13831	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Yuki, Kawaguchi Ryuji, Iwai Kana, Niuro Emiko, Morioka Sachiko, Tanase Yasuhito, Kobayashi Hiroshi	4. 巻 40
2. 論文標題 Preoperative plasma D-dimer level is a useful prognostic marker in ovarian cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology	6. 最初と最後の頁 102 ~ 106
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/01443615.2019.1606176	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 川口龍二, 春田祥治, 小林 浩	4. 巻 51
2. 論文標題 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	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 心臓	6. 最初と最後の頁 759-760
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 川口龍二, 小林 浩	4. 巻 30
2. 論文標題 血栓止血の臨床 研修医のために[第2版] 5. 血栓性疾患 静脈血栓塞栓症の予防(産婦人科領域)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本血栓止血学会誌	6. 最初と最後の頁 76-80
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件(うち招待講演 6件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 川口龍二
2. 発表標題 スポンサーシンポジウム「VTE を起こしやすい手術とその対策」婦人科周術期における静脈血栓塞栓症の予防法について
3. 学会等名 第27回肺塞栓症研究会学術集会(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川口龍二, 小林 浩
2. 発表標題 シンポジウム「成育期女性と新生児にみられる血栓塞栓症」婦人科領域におけるがん関連血栓症
3. 学会等名 第30回日本産婦人科・新生児血液学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川口龍二
2. 発表標題 パネルディスカッション4「周術期の静脈血栓塞栓症対策」婦人科腫瘍におけるがん関連血栓症とその周術期予防策について
3. 学会等名 第45回日本外科系連合学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川口龍二
2. 発表標題 産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編2020改定のポイント
3. 学会等名 奈良県産婦人科医会伝達講習会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川口龍二
2. 発表標題 「妊娠中の婦人科腫瘍の取り扱い 画像診断が与えるインパクト」妊娠中の婦人科腫瘍の取り扱いについて、臨床医の立場から
3. 学会等名 第38回日本画像医学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川口龍二, 小林 浩
2. 発表標題 婦人科腫瘍におけるがん関連血栓症の取り扱いについて
3. 学会等名 第26回肺塞栓症研究会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川口龍二
2. 発表標題 「画像診断ピットホール：疾患編」卵管病変：画像診断のピットホール
3. 学会等名 JSAWI 第 20回記念大会シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	常見 泰平 (Tsunemi Taihei) (20599831)	奈良県立医科大学・医学部附属病院・研究員 (24601)	
研究分担者	佐道 俊幸 (Sado Toshiyuki) (50275335)	奈良県立医科大学・医学部・研究員 (24601)	
研究分担者	竹田 善紀 (Takeda Yoshinori) (50825239)	奈良県立医科大学・医学部附属病院・研究員 (24601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------