様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　５ 年　６ 月 １３ 日現在

機関番号：１２１０２
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2018～2022
課題番号：１８Ｋ０９２１８

研究課題名（和文）婦人科癌患者の選択的・個別的周術期PE予防法の確立と治療前VTE発生機序の解明

研究課題名（英文）Establishment of systematic, comprehensive perioperative VTE prophylaxis for patients with gynecologic cancer and elucidation of the mechanism of VTE development

研究代表者
佐藤　豊実（Satoh, Toyomi）

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：８０３４４８８６

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,500,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は婦人科癌患者の術後症候性静脈血栓塞栓症(VTE)予防法の確立である。治療前に無症候性も含めVTEのスクリーニングを行った。VTEが発見された場合、抗凝固療法を開始し、術式の再検討などを行った。術後は①リンパ節郭清を伴う手術を受けた患者、②BMIが28以上の患者、③VTEの既往がある患者、④血栓性素因がある患者、⑤治療開始前にVTEが発見された患者を対象とし抗凝固療法を行った。①～⑤以外の患者は通常の治療を行った。術後症候性VTEを発症した患者の検討を繰り返し、研究開始当初約3%に見られた術後症候性VTEは現在約0.3%に減少した。

研究成果の学術的意義や社会的意義
本研究により、治療開始前のVTE併発割合は、卵巣がんでは27.0%、子宮体がんでは11.5%、子宮頸がんでは7.3%で、その98.2%が無症候性であった事を英文誌に報告した。無症候性VTEに気がつかずに侵襲性が大きい標準治療を施した場合、医原性に無症候性VTEを症候性にする可能性につき警鐘を鳴らした。発見されたVTEへの適切な対応に加え、術後に患者を選択し薬剤による抗凝固療法を行うことで術後のVTEひいては致命的合併症である肺塞栓症（PE）発症率も有意に減少させることができ、臨床的に意義がある結果を報告することができた（英文論文のacceptは2023年5月）。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study is to establish methods of postoperative symptomatic venous thromboembolism (VTE) prophylaxis for patients with gynecological carcinoma. Before treatment, VTE screening was conducted including asymptomatic for them. When VTE was discovered in them, anticoagulant therapy was started and review of the therapy for these patients were performed. After surgery, anticoagulant therapy was performed on following patients with: ① undergoing surgery with lymph node dissection, ② BMI> 28, ③ a history of VTE, ④ thrombotic predisposition, ⑤ VTE discovered before onset of treatment. Patients other than ① to ⑤ received standard treatment. Patients who developed symptomatic VTE after surgery were repeatedly investigated and the prevention methods were improved based on the results. Recently the rate of patients who developed postoperative symptomatic VTE was decreased to about 0.3% (about 3% at the start of the study).

研究分野：婦人科腫瘍学

キーワード：婦人科悪性腫瘍　卵巣がん　子宮体がん　子宮頸がん　静脈血栓塞栓症(VTE)　深部静脈血栓症(DVT)　肺塞栓症(PE)　予防

※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、研究者個人に帰属します。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

(1)臨床的項目：婦人科がんの周術期 VTE に関する研究は術後発症や術後抗凝固療法による予防に関するものが殆どで、American College of Chest Physicians などのガイドラインも術後抗凝固療法についての指針を示したものであった。一方、われわれは治療開始前に無症候性 VTE が存在する場合には手術侵襲や間欠的空気圧迫装置（IPC）による圧出が原因となり、術後に医源性に症候性 VTE として発症する可能性に着目し研究を行ってきた。そして、治療開始前の無症候性 VTE のスクリーニングと適切な対応が術後早期の症候性 VTE 発症予防に有効であることをわれわれのグループが初めて報告していた。この報告は周術期 VTE のリスク評価を論じた報告でも引用され、注目を集めた。

しかしこの方法は、術後早期発症の VTE 予防には有効だが、7 日目以降の VTE 発症を抑制することは出来なかった（術後 21 日までの症候性 VTE 発症率 2.8%）。そこで平成 21 年 8 月以降、術後選択的長期間抗凝固療法を組み合わせた周術期症候性 VTE 発症予防を開始し、これにより症候性 VTE 発症率は約 0.6%となったが、周術期症候性肺塞栓症（PE）撲滅を目指し平成 25 年からは術後選択的長期間抗凝固療法の期間を延長し、その効果を観る方針としていた。

(2)基礎的項目：TF は、第 VII 因子との結合により外因系凝固反応を誘導する凝固活性因子の一つで、われわれは術前無症候性 VTE 発生患者が多い卵巣明細胞腺癌で TF が高発現していることを突き止め報告した。その後、卵巣がんの症例を増やし対象に子宮体癌も加えて研究継続中であった。

２．研究の目的

(1)臨床的項目：婦人科がん周術期の系統的、総合的な致命的静脈血栓塞栓症(VTE)予防法の確立し致命的 PE の撲滅を目的とした。我々は婦人科悪性腫瘍患者の術前無症候性 VTE スクリーニングと VTE 患者への適切な対応が特に術後７日目以内の症候性 VTE 発症を抑制する報告してきた。今回は術後後期の症候性 VTE 発症の抑止も狙い術後の選択的長期間抗凝固療法を加えた臨床成績を解析し、周術期全期間の症候性 VTE 発症予防法の確立を目的とし本研究を計画した。さらに、この探索的研究成果を基に多施設共同検証的前方視試験コンセプト作成までを目標とした。

(2)基礎的項目：基礎的には卵巣がん明細胞腺癌では治療開始前の VTE 発生には組織因子(TF)が関連していることを報告したが、子宮体がん、頸がんでも TF の関連性を解明し、また卵巣がんでも症例数を増した追試結果を報告することを目的とした。

３．研究の方法

(1)臨床的項目：本研究は治療前無症候性 VTE のスクリーニングと対策から術後選択的長期間 LMWH 投与まで系統的に行うことで術前を含めた周術期の症候性 VTE を予防するという新しい着想に基づくが、基本的に保険診療内で行われている検査や治療を計画的に行ない、日常的に得られる臨床的情報を詳細に検討することで結果を得るものとした。基本的な周術期症候性 VTE 予防法に基づき第 1 期：平成 16 年 11 月～平成 21 年 7 月、第 2 期：平成 21 年 8 月～平成 25 年 7 月、第 3 期を平成 25 年 8 月～令和 2 年 12 月に分けて予防効果を比較検討した。

(2)基礎的項目：TF に焦点を当てて、婦人科がんに発症する VTE との関連を明らかにする

こととした。TF が婦人科がんのどの臓器原発、あるいはどの組織型との関連性があると考えられるかを明らかにしようとした。得られた結果を臨床情報と照らし合わせて解析することとし婦人科がんの手術標本、生検標本の免疫組織学的染色を行うこととした。さらに将来の研究基盤を造るため EIA を用いた血中 TF の測定方法の確立が可能であるか検討を行う予定とした。

４．研究成果

(1)臨床的項目：治療前に無症候性も含め VTE のスクリーニングを継続した。この結果、治療開始前の VTE 併発割合は、卵巣がんでは 27.0%、子宮体がんでは 11.5%、子宮頸がんでは 7.3%で、その 98.2%が無症候性であった事を令和 2 年に英文誌に報告した（表１）。VTE が発見された場合、抗凝固療法を開始し、術式の再検討などを行った。術後は①リンパ節郭清を伴う手術を受けた患者あるいは大きなリンパ節転移を残存させざるを得なかった患者、②BMI が 28 以上の患者、③VTE の既往がある患者、④血栓性素因がある患者、⑤治療開始前に VTE が発見された患者を対象とし抗凝固療法を行った。①～⑤以外の患者は通常の治療を行った。術後症候性 VTE を発症した患者の検討を繰り返し、2004 年から 2009 年にかけては約 2.8%に見られた術後症候性 VTE が、現在は約 0.3%と有意（p<0.0001）に減少した。本成果は英文論文として執筆し令和 5 年 5 月に accept となっている（表２）。

(2)基礎的項目：卵巣癌において TF の発現が明細胞癌で非明細胞癌より有意に強発現していること、TF が強発現している腫瘍を持つ患者に治療開始前の VTE 発生者が有意に多いことを解明し、卵巣明細胞癌患者で VTE 併発者が多い一因として腫瘍細胞が TF を産生することを探索的に解明した。

表１　婦人科悪性腫瘍の治療開始前 VTE の頻度

	DVT	PE	VTE
子宮頸がん	7.2% (54/754)	1.1% (8/754)	7.3% (55/754)
子宮体がん	11.1% (96/862)	2.1% (18/862)	11.5% (99/862)
卵巣・卵管・腹膜がん	26.4% (124/470)	8.1% (38/470)	27.0% (127/470)
合計	13.1& (274/2,086)	3.1% (64/2,086)	13.5% (281/2,086)

Tasaka N, et al. J Obstet Gynecol Res 46;765-773:2020

表２　婦人科悪性腫瘍周術期症候性 VTE 発症率の変化

期間	DVT	PE	VTE
第１期	14 (2.8)	8 (1.6%)	14 (2.8%)
第２期	3 (0.6%)	2 (0.4%)	3 (0.6%)
第３期	2 (0.3%)	1 (0.1%)	2 (0.3%)

Tasaka N, et al. Clin Appl Thromb Hemost 2023 Jan-Dec;29:10760296231178300.
doi: 10.1177/10760296231178300.

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計6件（うち査読付論文　5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 Obata‐Yasuoka Mana、Ohara Rena、Hosokawa Yoshihiko、Nishida Keiko、Abe Haruna、Mayumi Miyuki、Ishizu Tomoko、Endo‐Kawamura Naho、Hamada Hiromi、Satoh Toyomi	４．巻 48
２．論文標題 Obstetric venous thromboembolism: Evaluation of prophylactic approach based on risk scores, D‐dimer levels, and ultrasonography findings in a tertiary hospital in Japan	５．発行年 2022年
３．雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	６．最初と最後の頁 2334～2344
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jog.15332	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 Keiko Nemoto Murofushi, Tetsuya Tomita, Kayoko Ohnishi, Kei Nakai, Azusa Akiyama, Tsukasa Saida, Toshiyuki Okumura, Katsuyuki Karasawa, Toyomi Satoh, Hideyuki Sakurai	４．巻 16
２．論文標題 Risk factors for venous thromboembolism induced by prolonged bed rest during interstitial brachytherapy for gynecological cancer: a retrospective study	５．発行年 2021年
３．雑誌名 Radiation oncology	６．最初と最後の頁 ー
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13014-021-01840-3	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 Kaoru Fujieda, Akiko Nozue, Akie Watanabe, Keiko Shi, Hiroya Itagaki, Yoshihiko Hosokawa, Keiko Nishida, Nobutaka Tasaka, Toyomi Satoh and Ken Nishide	４．巻 19
２．論文標題 Malignant tumor is the greatest risk factor for pulmonary embolism in hospitalized patients: a single-center study	５．発行年 2021年
３．雑誌名 Thrombosis Journal	６．最初と最後の頁 ー
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12959-021-00334-2	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 Tasaka Nobutaka、Minaguchi Takeo、Hosokawa Yoshihiko、Takao Wataru、Itagaki Hiroya、Nishida Keiko、Akiyama Azusa、Shikama Ayumi、Ochi Hiroyuki、Satoh Toyomi	４．巻 46
２．論文標題 Prevalence of venous thromboembolism at pretreatment screening and associated risk factors in 2086 patients with gynecological cancer	５．発行年 2020年
３．雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	６．最初と最後の頁 765～773
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jog.14233	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 佐藤 豊実	4．巻 804
2．論文標題 婦人科がん患者における治療開始前のスクリーニングによるVTEの発生率と危険因子（研究結果寄稿）	5．発行年 2020年
3．雑誌名 茨城県医師会報	6．最初と最後の頁 67～70
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 無
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 施　惠子、櫻井　学、田坂暢崇、志鎌あゆみ、中尾砂理、越智寛幸、水口剛雄、佐藤豊実	4．巻 36
2．論文標題 再発を契機としてエドキサバン内服中に静脈血栓塞栓症が増悪した組織因子高発現な子宮体癌の1例	5．発行年 2018年
3．雑誌名 日本婦人科腫瘍学会雑誌	6．最初と最後の頁 292-297
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　1件／うち国際学会　1件）

1．発表者名 Takahashi Yoshifumi, Fujiwara Hiroyuki, Yamamoto Kouji, Takano Masashi, Miyamoto Morikazu, Hasegawa Kosei, Miwa Maiko, Satoh Toyomi, Itagaki Hiroya, Hirakawa Takashi, Nishida Haruka, Nagai Tomonori, Hamada Yoshinobu, Yamashita Soichi, Yano Hiroko, Kato Tomoyasu, Fujiwara Keiichi, Suzuki Mitsuaki
2．発表標題 Single-arm confirmatory clinical trial of perioperative management to prevent postoperative symptomatic pulmonary embolism for gynecological cancer patients with asymptomatic venous thrombosis embolism preoperatively(GOTIC-VTE trial)
3．学会等名 IGCS 2022（国際学会）
4．発表年 2022年

1．発表者名 熊﨑誠幸、板垣博也、井上美紗子、久保谷託也、志鎌あゆみ、田坂暢崇、秋山梓、中尾砂理、越智寛幸、水口剛雄、佐藤豊実
2．発表標題 卵巣癌治療の初期に発症したヘパリン起因性血小板減少症の3例
3．学会等名 第74回日本産科婦人科学会学術講演会
4．発表年 2022年

１．発表者名 佐藤豊実
２．発表標題 ﾊﾟﾈﾙﾃﾞｨｽｶｯｼｮﾝ5　外科と腫瘍循環器学　―静脈性血栓塞栓症(VTE)―　「婦人科悪性腫瘍周術期の症候性VTE予防の試み」
３．学会等名 第44回日本外科系連合学会学術集会（招待講演）
４．発表年 2019年

１．発表者名 堤　春香、櫻井　学、田坂暢崇、秋山　梓、志鎌あゆみ、越智寛幸、水口剛雄、佐藤豊実
２．発表標題 婦人科がんの初回治療前に発見された静脈血栓塞栓症に対するDOACの有効性について
３．学会等名 第2回日本腫瘍循環器学会学術集会
４．発表年 2019年

１．発表者名 東　福祥、櫻井　学、鈴木あすか、志鎌あゆみ、田坂暢崇、秋山　梓、中尾砂理、越智寛幸、水口剛雄、佐藤豊実
２．発表標題 開腹術前に静脈血栓塞栓症が発見された婦人か悪性腫瘍患者に対する抗凝固療法の検討
３．学会等名 第135回関東連合産科婦人科学会総会･学術集会
４．発表年 2018年

１．発表者名 佐藤莉都、櫻井　学、足立結華、伊藤浩子、田坂暢崇、秋山　梓、志鎌あゆみ、越智寛幸、水口剛雄、佐藤豊実
２．発表標題 CCRT 施行中に末梢閉塞性動脈疾患を発症した子宮頸癌の2例
３．学会等名 第60回日本婦人科腫瘍学会学術講演会
４．発表年 2018年

１．発表者名 佐藤莉都、志鎌あゆみ、田坂暢崇、秋山　梓、櫻井　学、越智寛幸、水口剛雄、佐藤豊実
２．発表標題 血栓性塞栓症に管理に難渋した再発卵巣明細胞癌の1例
３．学会等名 婦人科腫瘍の緩和医療を考える会　第７回総会･学術集会
４．発表年 2018年

〔図書〕　計4件

１．著者名 志鎌 あゆみ、佐藤 豊実	４．発行年 2022年
２．出版社 診断と治療社	５．総ページ数 6
３．書名 婦人科手術における静脈血栓塞栓症，コンパートメント症候群の予防	

１．著者名 佐藤 豊実	４．発行年 2022年
２．出版社 金原出版	５．総ページ数 5
３．書名 血栓症を有する婦人科がん治療の留意点	

１．著者名 佐藤 豊実	４．発行年 2022年
２．出版社 診断と治療社	５．総ページ数 5
３．書名 卵巣明細胞がんで静脈血栓塞栓症が多いのはなぜ？	

１．著者名 板垣博也、佐藤豊実	４．発行年 2022年
２．出版社 診断と治療社	５．総ページ数 5
３．書名 深部静脈血栓症合併患者の周術期管理	

〔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

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