



【日本血栓止血学会サイト お役立ちリンク集】

日本血栓止血学会サイトに掲載しているおすすめコンテンツのリンクをご紹介します。

- ・ [診療ガイドライン](#)
- ・ [研修医のお役立ち論文コンテンツ](#)
- ・ [用語集](#)
- ・ [1\) 血栓止血の臨床-研修のために【第2版】（前編）](#)
2018年29巻6号 p. 537-764, 2018.
 - ・ オーバービュー 1編
 - ・ 検査 14編
 - ・ 血小板・血管の異常による出血性疾患 12編
 - ・ 凝固・線溶系異常による出血性疾患 17編
 - ・ 出血性疾患の治療（血液製剤など） 8編
- ・ [2\) 血栓止血の臨床-研修のために【第2版】（後編）](#)
2019年30巻1号 p. 3-247, 2019.
 - ・ 血栓性疾患 17編
 - ・ 血栓性疾患の治療薬 13編
 - ・ 血小板減少を伴う血栓性疾患 18編

本編は次ページより掲載しております。

消化器外科領域における周術期静脈血栓塞栓症予防のエビデンス構築に向けて

池田正孝*



池田正孝

Prevention of perioperative venous thromboembolism in gastro-intestinal surgical patients

Masataka IKEDA

要約： 静脈血栓塞栓症(VTE)は周術期に発生する時に致命的となる合併症であり、予防が最も重要である。本邦では2004年に各学会合同のVTE予防ガイドラインが作成されたが、消化器外科領域においては個々の症例に対する予防法の選択基準がまだ十分とはいええず、新たなエビデンスに基づいた予防法の確立が望まれる。2012年に発表された、米国胸部疾患学会(ACCP: American College of Chest Physician)の第9版のVTE予防ガイドラインでは、リスクスコアに基づくVTE予防法が導入された。また、症候性VTEまたは大出血が予防のエビデンス構築における重要エンドポイントとなり、無症候性のVTE発症に関してはその重要性が落ちたためエビデンスの創出には多数の症例が必要となった。ビッグデータに基づいたエビデンスの確立が一つの解決策で、症例登録システム、NCD(National Clinical Database)の活用が重要と考えている。

1989年3月
大阪大学医学部卒業
1996年7月
米国Yale大学 外科研究員
2001年4月
大阪大学 消化器外科 助教
2012年7月
大阪医療センター外科 医長
2017年4月
兵庫医科大学外科学講座
下部消化管外科 准教授
2018年4月
同 臨床教授

Key words: venous thromboembolism, prophylaxis, gastro-intestinal surgical patients, EBM

1. 静脈血栓塞栓症(VTE)予防ガイドライン作成経緯

2004年に肺塞栓症研究会、日本血栓止血学会、日本整形外科学会、日本産婦人科学会等9学会、1研究会が合同で肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドラインを作成した¹⁾。当時、本邦ではVTEの発症が少ないと認識されていたが、予防を行わなければ症候性VTEがある程度の頻度発生することが日本麻酔科学会より発表された²⁾。また、1990年代より積極的に行われるようになった

た腹腔鏡手術後のVTE発症例³⁾などが報告されていた。そのため、本邦でも予防を積極的に行う必要が認識されはじめ、VTE予防ガイドラインを作成する契機となった。当時、本邦のVTEに関する報告は少なく、後ろ向き解析、症例報告程度のものであったが、それらをできるだけ集め報告した⁴⁾。そのデータより作成した、VTE予防ガイドライン¹⁾の一般外科関連のVTEリスク分類とそれに対応する予防法を示す(表1)。

2004年のVTE予防ガイドラインの発行に伴い、周術期のVTE予防管理料が保険適応となり、弾性ストッキングと間欠的空気圧迫法(IPC)の普及が進んだ(図1)。2007~2009年にかけて整形外科ならびに腹部外科領域で新規のVTE一次予防薬としてフォンダパリヌクスとエノキサパリンが保険承認され、抗凝固薬の使用頻度も上昇した。新規抗凝固薬

*責任者連絡先：
兵庫医科大学外科学講座下部消化管外科
〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1
Tel: 0798-45-6372, Fax: 0798-45-6373
E-mail: ms-ikeda@hyo-med.ac.jp

表1 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドラインにおける一般外科のVTE予防

リスクレベル	一般外科手術	予防法
低リスク	60歳未満の非大手術 40歳未満の大手術	早期離床および積極的な運動
中リスク	60歳以上, あるいは危険因子のある非大手術 40歳以上, あるいは危険因子がある大手術	ES or IPC
高リスク	40歳以上の癌の大手術	IPC or LDUH
最高リスク	静脈血栓塞栓症の既往あるいは血栓性素因のある大手術	(LDUHとIPCの併用) あるいは (LDUHとESの併用)

ES: 弾性ストッキング, IPC: フットポンプ, LDUH: 低用量未分画ヘパリン
LDUHの代わりに用量調節未分画ヘパリンや用量調節ワルファリンの選択可

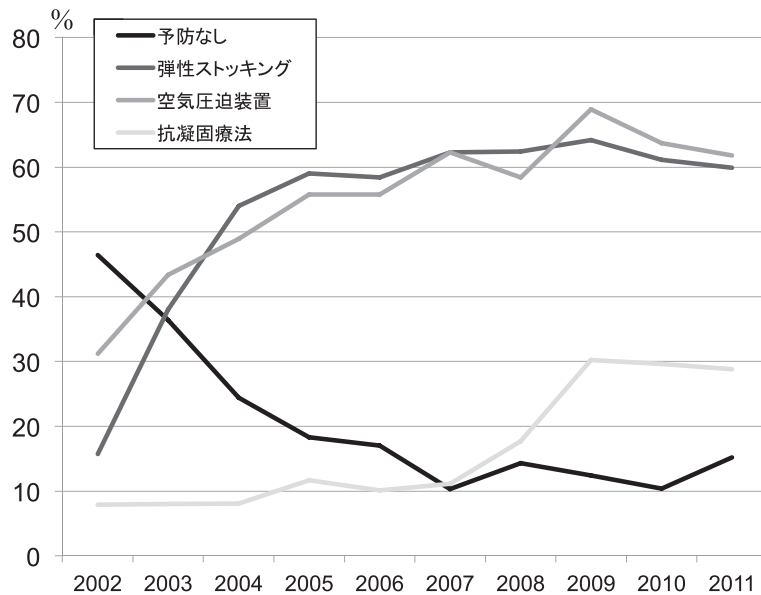


図1 VTE 予防法の変遷

文献13)より改変

の保険適応を受けて, 日本循環器学会の肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断, 治療, 予防に関するガイドラインが改訂された⁵⁾. 改訂部分は高リスクと最高リスクの低用量未分画ヘパリンに加え, フォンダパリヌクス, エノキサパリンが追加となったことである. 2004年に発行された学会合同のガイドラインは改訂がなされず現在に至っている. 日本循環器学会のガイドラインに関しては2017年改訂版がホームページに掲載されている⁶⁾.

2. VTE 予防ガイドラインの問題点

VTE 予防ガイドラインは第6版の米国胸部疾患学会(ACCP: American College of Chest Physician)のガイドラインに基づき作成され⁷⁾, リスク分類とそれに対応する予防法をまず決定し, その後リスクに相当する患者群を選択する方法で作成された. 一般外科領域における高リスク群にはこれまでの本邦での発表データを集め, 癌患者においては症候性肺塞栓症発症率が1.55%に対して非癌患者は0.2%というデータが得られたため⁴⁾, 表1のように40歳以上の癌の

表2 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断, 治療, 予防に関するガイドライン(2009年改訂版)

リスクレベル	一般外科手術	予防法
低リスク	60歳未満の非大手術 40歳未満の大手術	早期離床および積極的な運動
中リスク	60歳以上, あるいは危険因子のある非大手術 40歳以上, あるいは危険因子がある大手術	ES or IPC
高リスク	40歳以上の癌の大手術	IPC or 抗凝固療法*
最高リスク	静脈血栓塞栓症の既往あるいは血栓性素因のある大手術	抗凝固療法* と IPC の併用 あるいは 抗凝固療法* と ES の併用

* 腹部手術施行患者ではエノキサパリン・フォンダパリヌクス・低用量未分画ヘパリンを使用。その他の患者では低用量未分画ヘパリンを使用, 最高リスクにおいては, 必要ならば, 用量調整未分画ヘパリン・用量調節ワルファリンを単独で使用する。

大手術を行う患者群を高リスク群とした。ACCPの第6版と同様に本邦のガイドラインでも高リスクに対する予防法は未分画ヘパリンの使用または間欠的空気圧迫法(IPC)の使用が認められている。本邦では当時まだ, 理学的予防法であるIPCの使用も不十分であったため, ほとんどヘパリン使用はなかった(図1)。

ガイドラインで高リスクに分類されている, 「40歳以上の癌の大手術」は, 対象が非常に進行しているものから, 内視鏡治療後の追加切除症例まで広くあり, 症例によってVTE発症リスクは大きく異なると考えられる。2012年に出されたACCPの第9版⁸⁾ではCaprini score, Rogers score等のリスクスコアに基づいたリスク分類を行っており, 症例ごとの予防方法を比較的容易に決めることができる。今後, 本邦においても癌患者のリスクスコアによるリスク分類をしていく必要がある。欧米人とアジア人・日本人はVTEの発症頻度に人種差があるといわれており, より日本人に適したリスク分類をするためには日本人でのエビデンスの構築が必須である。

また, 表1・表2のようなリスク分類と予防法の記載では出血リスクの考慮がなされない可能性がある。理学予防が多く選択されていた初期の頃より薬物予防が行われるようになると出血のリスクを十分に勘案する必要がある。出血リスクが高い術後の場合は理学的予防を選択すべきであり, 出血リスクの高い患者因子・手術因子, 術後因子などを今後解明していく必要がある。

3. エビデンス構築へ向けて

1975年にLancetに発表された論文^{9,10)}では, 約4,000例の40歳以上の一般外科・整形外科・婦人科・泌尿器科を含む待機的大手術患者(全身麻酔で30分以上の手術時間, 少なくとも7日間の入院予定)を対象として, 未分画ヘパリンの有用性を評価している。VTE予防を行わなかった群では, 剖検で0.74%(15例)の致死性肺塞栓症(剖検率70.2%)が認められたのに対して, 術後7日間の未分画ヘパリンの予防投与症例では認めず(剖検率65.7%), 優位にヘパリン予防の有効性が示された。出血事象に関しても致死性出血の頻度, 術後輸血頻度, 術後ヘモグロビン低下頻度においても差を認めなかった。この臨床試験の結果以降は, 高リスク患者を対象に臨床試験を行うためには「予防を行わない」という選択肢はなくなり, 差を出すためにはより多くの症例を集積する必要が出てきた。Collinsら¹¹⁾は1988年にPEによる死亡率を4%から3.6%に1割減少させる臨床試験をするためには100,000例, 致死性肺塞栓症を0.8%から0.4%に減少させるには20,000例, 症候性肺塞栓症を3%から1.5%に減少させるには5,000例規模の臨床試験を行う必要があると報告している。5,000例規模の試験を行うのは, 現実的な実施可能性が低いため, 無症候性のDVTを主要評価項目として薬剤の有効性の評価を行う必要性が出てきた。同論文で, 無症候性DVTを20%から10%に減少させるには500例規模の症例集積で可能なため, より現実性が増すためである。またACCP第6版⁷⁾では表3に

表3 VTE のリスクレベルと発症頻度(文献7より改変)

リスクレベル	下腿 DVT(%)	中枢型 DVT(%)	症候性 PE(%)	致死性 PE(%)
低リスク	2	0.4	0.2	0.002
中リスク	10~20	2~4	1~2	0.1~0.4
高リスク	20~40	4~8	2~4	0.4~1.0
最高リスク	40~80	10~20	4~10	0.2~5

示すように無症候性のDVTの頻度と症候性PE、致死性PEの頻度は相関するため、無症候性のDVTを症候性PEの代用エンドポイント(surrogate endpoint)とできると考えられ、これまで試験が行われてきた。そのため、静脈造影検査による無症候性DVTの検出がgold standardとなり、本邦のフォンダパリヌクス、エノキサパリンの臨床試験も静脈造影で確認された無症候性DVTの発症頻度が薬効評価の基準になっている。フォンダパリヌクスのIPC予防の上乗せ効果をみたAPOLLO試験¹²⁾において、静脈造影の結果IPC予防単独では無症候性DVTの頻度が5.3%であったのに対して、IPCにフォンダパリヌクスを併用した予防では1.7%まで有意に低下した。しかし、症候性VTEの頻度は両群とも0.2%(1/659 vs 1/650)で差はなかった。大出血の頻度はIPC単独の0.2%に対して、フォンダパリヌクス使用で1.6%まで有意に増加している。無症候性DVTで差を認めるものの、症候性PEでは症例数が少ないため差を認めなかったと考えられる。

2012年に発行された第9版のACCPガイドライン⁸⁾ではこれまでVTE予防の評価項目の一つであった無症候性のDVTの頻度がVTE予防エビデンスとしての意義を下げた。それは、患者にとってより有益なエビデンスを採用するという目的であり、そのため的好ましい評価項目としては、致死性肺塞栓症、確定診断がなされた非致死性症候性肺塞栓症/深部静脈血栓症、そして再手術を要する出血と大出血の頻度とされた。先に挙げたColloinsら¹¹⁾の論文による必要症例数をみてもわかるように、症候性のVTEの減少を目的とした臨床試験を行うことは本邦では現実的に不可能である。

消化器外科領域では2011年より日本消化器外科学会の関連施設は「National Clinical Database」の入力

が義務づけられており、すでに700万件を超える手術症例が登録されている。その中の医療水準評価術式として定められた、食道切除再建術、胃切除術(幽門側)、胃全摘術、右半結腸切除術、直腸低位前方切除術、膵頭十二指腸切除術、肝切除術、急性汎発性腹膜炎手術の8術式の入力項目内に、術後30日以内に発症した肺塞栓症と深部静脈血栓症を入力する項目がある。これらは画像診断で確定診断が得られたもののみであり、このデータを活用することで実臨床におけるVTEの発症頻度がある程度わかると考えられる。8術式の前者7術式はほぼ、食道癌、胃癌、結腸癌、直腸癌、膵臓癌、原発性肝癌/転移性肝癌に対応していると考えられるので、登録されている癌種ごとに解析することでそれらのVTE発症頻度も判明する。また、年齢、性別、基礎疾患などの解析をすることでリスク因子解析も可能となり、本邦におけるVTE発症リスクスコア作成に有用な情報を提供可能ではないかと思われる。しかし、本データベースはVTE用に作成されたものではないため、VTE予防の有無、種類、期間などのデータを取得できないため、予防の有効性の評価のみならず重篤な合併症である出血のリスク評価もできない。今後の課題である。

4. まとめ

本邦ガイドラインにおける高リスク患者(40歳以上の癌の大手術)のリスク分類をする必要がある。リスクスコアを用いた評価が有効と考えられるが、本邦独自のエビデンスが必要である。本疾患は発症率が低いためエビデンス創出には多数の症例数を必要とする。NCD等のビッグデータの活用が今後求められる。

著者の利益相反(COI)の開示：
講演料・原稿料など(第一三共)
臨床研究(治験)(第一三共)

文献

- 1) 肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン作成委員会：肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン。東京，メディカルフロントインターナショナルリミテッド，2004。
- 2) 北口勝康，黒岩政之，瀬尾憲正，古家仁，中村真潮，佐久間聖仁：2006年および2007年(社)日本麻酔科学会・周術期肺血栓塞栓症調査結果短報。Ther Res **30**: 657–658, 2009。
- 3) 中村浩志，寺本研一，高松督，馬場裕之，佐伯伊知郎，五関謹秀，岩井武尚：腹腔鏡下胆嚢摘出術後の肺塞栓症に対し簡易型経皮式心肺補助装置を用い救命しえた1例。日消外会誌 **34**: 1747–1750, 2001。
- 4) Sakon M, Kakkar AK, Ikeda M, Sekimoto M, Nakamori S, Yano M, Monden M: Current status of pulmonary embolism in general surgery in Japan. Surg Today **34**: 805–810, 2004。
- 5) 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断・治療・予防に関するガイドライン，循環器病学会 VTE 予防ガイドライン(2009年改訂版)，http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_andoh_h.pdf(2018.6.3)
- 6) 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断・治療・予防に関するガイドライン，循環器病学会 VTE 予防ガイドライン(2017年改訂版)，http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_ito_h.pdf(2018.6.3)
- 7) Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA, Wheeler HB: Prevention of venous thromboembolism. Chest **119**: 132S–175S, 2001。
- 8) Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanickolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, Samama CM: Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest **141**: e227S–e277S, 2012。
- 9) No authors listed: Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. An international multicentre trial. Lancet **306**: 45–51, 1975。
- 10) Kakkar VV, Corrigan TP, Fossard DP, Sutherland I, Thirwell J: Prevention of Fatal Postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. Reappraisal of results of international multicentre trial. Lancet **309**: 567–569, 1977。
- 11) Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R: Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. N Engl J Med **318**: 1162–1173, 1988。
- 12) Turpie AG, Bauer KA, Caprini JA, Comp PC, Gent M, Muntz JE; Apollo Investigators: Fondaparinux combined with intermittent pneumatic compression vs. intermittent pneumatic compression alone for prevention of venous thromboembolism after abdominal surgery: a randomized, double-blind comparison. J Thromb Haemost **5**: 1854–1861, 2007。
- 13) 黒岩政之，入田和男，讃岐美智義，津崎晃一，中塚秀輝，中村真潮：2009–2011年周術期肺塞栓症調査結果から見た本邦における周術期肺血栓塞栓症の特徴。(公社)日本麻酔科学会安全委員会 周術期肺塞栓症調査報告。麻酔 **62**: 629–638, 2013。