

Duration of Prophylaxis against Venous Thromboembolism with Low Molecular  
Weight Heparin (Enoxaparin) after Surgery for Abdominal and Esophageal Cancer:  
A Single Institution, Prospective, Randomized Trial in Japan

腹部悪性腫瘍手術後における  
静脈血栓塞栓症 (Venous Thromboembolism: VTE) 予防に対する  
低分子ヘパリン (Enoxaparin) 投与期間の検討

山口大学大学院医学系研究科 応用医工学系専攻  
器官病態外科学 (外科学第一)

桂 春作

平成 27 年 10 月

## 目次

1. 要旨	3
2. 研究の背景	3
3. 目的	4
4. 方法	
4- (1) 対象	4
4- (2) 方法	5
4- (3) 解析	5
5. 結果	6
6. 考察	10
7. 結語	12
8. 謝辞	12
9. 参考文献	13

## 1. 要旨

【目的】術後静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism: VTE) 予防に対する抗凝固薬の使用期間に関しては、本邦では明確なエビデンスが存在しない。そこで腹部悪性腫瘍手術後 VTE 予防に対する低分子ヘパリン (enoxaparin) の投与期間を探索することを目的とした。

【対象】腹部悪性腫瘍手術 (食道癌を含む) を受ける 40 歳以上で術前 VTE を認めない症例を対象とした。

【方法】短期 (術後 3 日間) 投与群と、長期 (術後 10 日間) 投与群にランダム化し、術後 11 日目以降、退院までに下肢静脈エコーを行い DVT (deep vein thrombosis) の発症率を評価した。全症例に弾性ストッキング・術中間欠的空気圧迫法 (intermittent pneumatic compression: IPC) を併用した。

【結果】短期投与群 45 例、長期投与群 45 例が対象となった。エノキサパリン投与との関連が否定できない出血事象を 2 例 (2.0%) に認めた。無症候性の末梢型 DVT を短期投与群 3 例 (6.7%)、長期投与群 4 例 (8.9%) に認めたが、投与期間による DVT 発症率に有意差はなかった ( $p=0.50$ )。両群ともに中枢型 DVT および肺血栓塞栓症 (pulmonary thromboembolism: PTE) の発症を認めず、退院後経過観察期間に出血などの合併症を認めた症例はなかった。

【結論】腹部悪性腫瘍手術術後における VTE 予防に対するエノキサパリンの投与期間は、弾性ストッキング・術中 IPC と併用すれば 3 日間投与で十分である。

## 2. 研究の背景

腹部外科手術、特に悪性腫瘍手術では凝固系が亢進し、VTE を発症する危険性が高いことが知られるようになってきた<sup>1</sup>。従来本邦における術後 VTE の発症は欧米に比して極めて少ないと考えられてきた<sup>2</sup>。しかし腹部外科手術において VTE の発症頻度は本邦

でも近年増加していることが示唆されている<sup>3</sup>。DVTを起因とするPTEは突然発症し、死亡率も高いことから、その予防の重要性が認識されるようになった<sup>4,5,6</sup>。欧米では、術後VTE予防に対する低分子ヘパリン投与期間に関しては、腹部・骨盤内の癌手術施行患者に対し、術後低分子ヘパリンの一つであるエノキサパリンを短期投与（約1週間）した群と長期投与（約4週間）した群のVTE発症率を比較した結果、エノキサパリン長期投与群が優位に術後VTEを減少させたという報告がある<sup>7,8</sup>。また、欧米のVTE予防ガイドラインにもエノキサパリンを含む低分子ヘパリンの使用期間についての明確な記載が存在する<sup>9,10</sup>。一方本邦においてエノキサパリンは、腹部外科手術については2009年に国内で承認され販売が開始されたばかりであり、本邦での使用実績が少ない。そのため術後VTE予防に対する抗凝固薬の使用期間に関しては、本邦における明確なエビデンスが存在しないのが現状である。

### 3. 目的

本邦では明確なエビデンスが存在しない、腹部悪性腫瘍手術（食道癌を含む）における術後VTE予防に対するエノキサパリンの適正な投与期間を探索することを目的とした。

### 4. 方法

#### 4-（1）対象

2011年8月から2014年3月までの腹部悪性腫瘍手術（食道癌を含む）を受ける40歳以上で術前VTEを認めない症例を対象とした。除外基準は術前に抗凝固療法を施行した症例・凝固能異常のある症例・重度の腎障害（クレアチニンクリアランス30ml/min未満）のある症例・ヘパリン起因性血小板減少症（heparin-induced thrombocytopenia: HIT）の既往歴のある症例・本剤の成分又はヘパリン、ヘパリン

誘導体（低分子量ヘパリン等）に対し過敏症の既往歴のある症例・出血している症例とした。

#### 4－（2）方法

エノキサパリン投与法は手術終了の24時間後から2,000単位/回を12時間毎に皮下投与することとし、短期（術後3日間）投与群と、長期（術後10日間）投与群にランダム化・割付する。それぞれ術後11日目以降（退院まで）に下肢静脈エコーを行いDVTの発症率を評価した。全症例に弾性ストッキングおよび術中IPCを併用した。DVTを認めた場合は、無症状であってもPTEの有無を造影CTなどで確認した。DVTやPTEに対し、必要であれば直ちに適切な処置・治療（血栓溶解療法、下大静脈フィルター挿入など）を行うこととした。研究の安全性を確認するために、ヘモグロビンと血小板を、術前と術後1, 3, 5, 7, 10, 14日目に測定した。またactivated partial thromboplastin time (APTT)とD-dimerを凝固・線溶系のマーカーとして併せて測定した。患者に出血の徴候が発現したら直ちに投薬を中止し、必要であれば適切な処置・治療を行うこととした。術後1ヶ月間は経過観察し出血などの合併症がないことを確認した。

#### 4－（3）解析

本邦ではDVTに対する大きな疫学的調査は少ないのが現状である。症候性もしくは無症候性DVTの違いや、DVT予防の有無や方法は不明であるが、腹部悪性腫瘍手術の術後DVTの発生頻度は15～25%と報告されている<sup>11</sup>。本研究では短期投与群のDVT発症頻度を18%とし、長期投与群の発症頻度が10～13%減少すると推定した。その検出力を80%、有意水準を5%と指定すると各群にそれぞれ50例が必要であると算出した。各群の比較は $\chi^2$ 検定かFisher's exact testで行った。

## 5. 結果

2011年8月から2014年3月までに106例がエントリーし、うち5例が除外された。101例がランダム化され、50例が短期投与群（3日間投与）、51例が長期投与群（10日間投与）に割り付けされた。離脱症例は11例あり、離脱症例のうちエノキサパリン投与との関連が否定できない出血事象を2例に認めた。いずれも短期投与群で術後2日目に発生しており、直ちに以後の投薬を中止し、その後の経過に問題はなかった。いずれの症例も2日目の事象であり、投薬期間の長短とは関連ない合併症と判断した。最終的に対象症例は90例で、短期投与群45例、長期投与群45例が検討対象となった（Figure 1）。

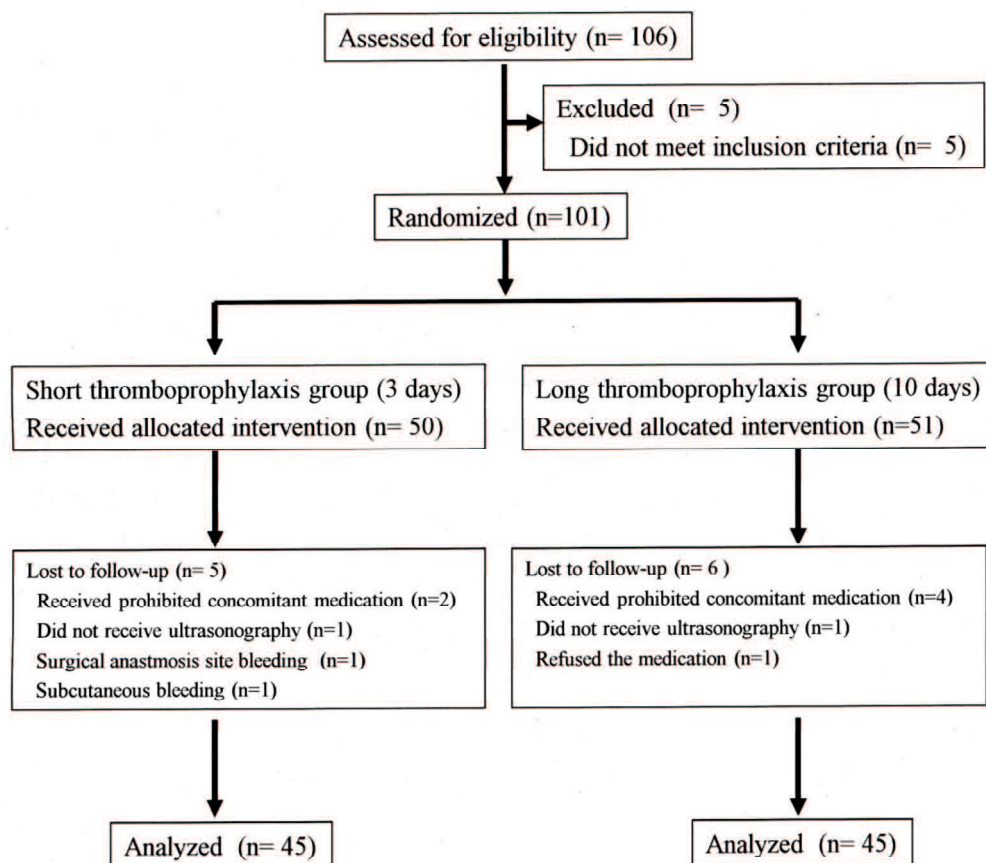


Figure 1. フローチャート

各群の患者背景（年齢、性別、BMI、喫煙歴、既往歴）に有意差はなかった。手術術式も各群で差はなく、いずれも腹腔鏡下手術が最も高率であった。それに伴い手術体位は水平開脚位が高率であった。各群とも術後2日目には歩行可能となっていた。手術時間、術中出血、術後合併症も各群で有意差はなかった (Table 1)。周術期血液データの推移については、ヘモグロビン・血小板・APTT・D-dimer いずれのデータ推移に関して有意差はなかった (Figure 2)。

	短期投与群 (n = 45)	長期投与群 (n = 45)	P value
Age, year	67.6 ± 10.0	68.7 ± 9.1	0.71
Male / Female	34 / 11	33 / 12	0.81
Body Mass Index, kg/m <sup>2</sup>	22.9 ± 3.5	22.3 ± 3.7	0.43
Smoking, n (%)	27 (60.0)	29 (64.4)	0.66
Medication			
Hypertention, n (%)	25 (55.9)	21 (50.0)	0.40
Dyslipidemia, n (%)	10 (22.2)	5 (11.1)	0.16
Diabetes, n (%)	7 (15.6)	6 (13.3)	0.76
Type of surgery			
Laparotomy, n (%)	5 (11.1)	10 (22.2)	
Laparoscopic surgery, n (%)	37 (82.2)	34 (75.6)	0.24
Laparoscopic & thoracoscopic surgery, n (%)	3 (6.7)	1 (2.2)	
Position			
Supine, n (%)	7 (15.5)	12 (26.7)	
Lithotomy, n (%)	9 (20.0)	11 (24.4)	0.38
Open leg horizontal, n (%)	26 (57.8)	21 (46.7)	
Lateral & open leg horizontal, n (%)	3 (6.7)	1 (2.2)	
Duration of surgery, min	338 ± 117	324 ± 111	0.56
Intraoperative bleeding, g	308.7 ± 379.5	539.1 ± 711.1	0.06
Surgical complications, n (%)			
No complication	31 (66.7)	23 (51.1)	
Grade 1	4 (8.9)	7 (15.5)	
Grade 2	7 (15.5)	11 (24.5)	
Grade 3a	4 (8.9)	4 (8.9)	0.45
Grade 3b	0 (0.0)	0 (0.0)	
Grade 4	0 (0.0)	0 (0.0)	
Grade 5	0 (0.0)	0 (0.0)	
Duration of immobility, days	2.5 ± 1.5	2.5 ± 1.2	0.80
Mechanical thromboprophylaxis, n (%)			
intermittent pneumatic compression (IPC)	45 (100%)	45 (100%)	
graduated compression stockings (GCS)	45 (100%)	45 (100%)	
Examination date, postoperative day	15.2 ± 5.1	15.8 ± 3.7	0.41

**Table 1. 患者背景**



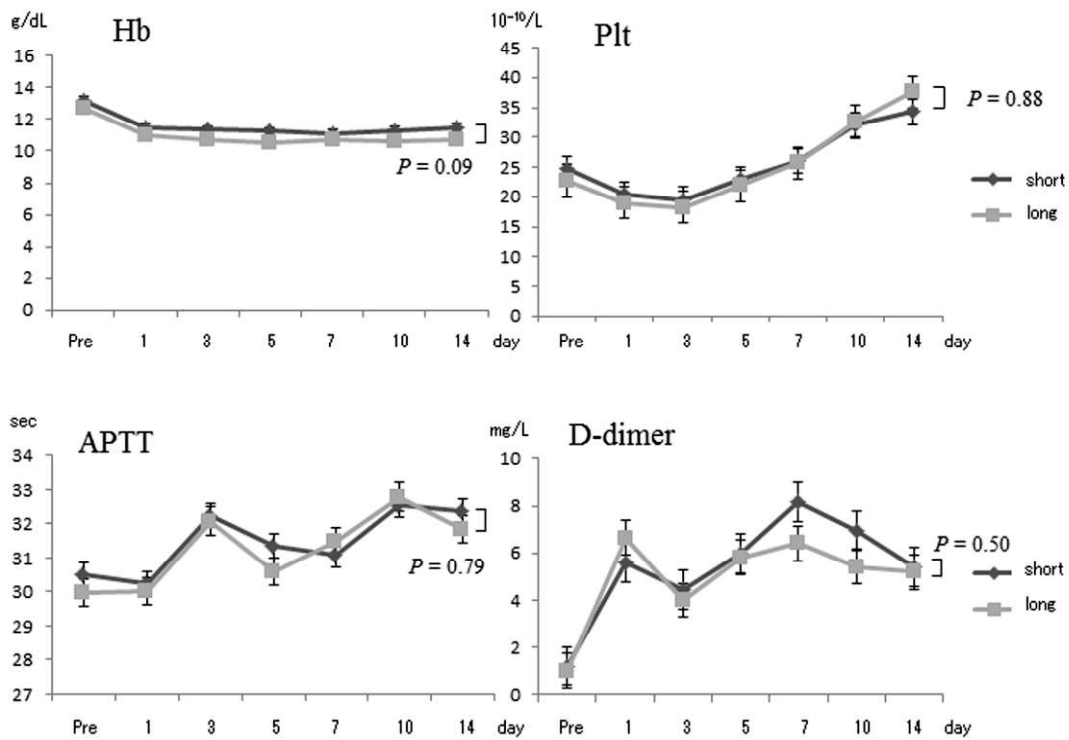


Figure 2. 周術期血液データの推移

研究目的である VTE に関しては、無症候性の末梢型 DVT を短期投与 6.7% (3/45 例)、長期投与群 8.9% (4/45 例) に認めたが、エノキサパリン投与期間による DVT 発症率に有意差はなかった ( $p=0.50$ )。両群ともに中枢型 DVT および PTE の発症を認めなかった。退院後経過観察期間に出血などの合併症を認めた症例はなかった (Table 2)。

Event	短期投与群 (n = 45)	長期投与群 (n = 45)	P value
末梢型 DVT, n (%)	3 (6.7)	4 (8.9)	0.50
中枢型 DVT, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	
PTE, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	

Table 2. VTEの発症率

## 6. 考察

従来本邦における術後 VTE の発症は欧米に比較して極めて少ないと考えられてきた<sup>2</sup>。しかし腹部外科手術において術後 VTE の発生頻度は本邦で近年増加していることが示唆されている<sup>3</sup>。このような状況のもとわが国においても予防ガイドラインが公表されているが、これは欧米のガイドラインを準拠して作成されている。本邦では術後 VTE の発症頻度や予防法に関するエビデンスは極めて乏しいのが現状である。術後 VTE 予防に対する抗凝固薬使用期間に関しても、わが国のガイドラインでは「十分な歩行が可能となるまで抗凝固薬を継続する」という記述しかなく、抗凝固薬使用期間を明確に言及していない<sup>5</sup>。つまり本邦における適正な抗凝固薬使用期間が不明のまま、欧米の使用経験をもとに各医師の裁量で投薬期間が設定されているというのが現実である。一方欧米では、第9回 the American College of Chest Physicians (ACCP) の VTE 予防ガイドラインに、VTE の高リスク症例である腹部骨盤悪性腫瘍患者における、VTE 予防目的の低分子ヘパリン投与期間に関して、「術後 4 週間にわたる低分子ヘパリンの継続投与を推奨(Grade 1B)」と記載されている<sup>9</sup>。また the American Society of Clinical Oncology (ASCO) の VTE 予防ガイドラインには、腹部悪性腫瘍患者に対しては「最短でも術後 7～10 日間の抗凝固薬投与継続」を勧めている<sup>10</sup>。しかし、欧米との人種的差異および医療システムの相違などがあり、現段階ではこの長期間の抗凝固薬継続をそのまま本邦で適用するには無理がある。よって本研究のエノキサパリンの投与期間を設定するために、長期投与群については、当院で腹部手術患者は術後 10～14 日頃に退院していく現状と、ASCO ガイドラインの「最短でも術後 7～10 日間の抗凝固薬投与継続」との記載を鑑みて 10 日間とした。また、短期投与群は術後患者がほとんど 2 日目にはトイレ歩行が可能となっている現況と、本邦のガイドラインの「十分な歩行が可能となるまでの期間」から 3 日間と設定した。このように本研究は、腹部悪性腫瘍手術（食道癌を含む）における術後 VTE 予防に対するエノキサパリンの適正な投与期間を探索することを目的と

し、短期投与群（3日間投与）と長期間投与群（10日間投与）で比較検討することとした。

結果として、今回腹部悪性腫瘍手術における術後 VTE 予防に対するエノキサパリンの短期投与群（3日間投与）と長期間投与群（10日間投与）に有意差はなかった。本研究では全例に弾性ストッキング・術中 IPC が併用されているので、腹部悪性腫瘍手術術後における VTE 予防に対する低分子ヘパリンの投与期間は、弾性ストッキング・術中 IPC と併用すれば 3日間投与で十分であると結論した。本研究での VTE 発症率は、我々が推定した VTE 発症率より少なかった。これに関しては二つの理由が考えられた。一つは、鏡視下手術が 82%(74/90 例)と高率であったことである。以前は気腹の関係などから鏡視下手術は静脈うっ滞を引き起こし、血栓形成を促進すると考えられていた<sup>14,15</sup>。しかし最近の大規模な臨床研究によると、鏡視下手術は開腹手術と比べて VTE 発症率が低いと報告されており、開腹手術は VTE 発生の危険因子であると結論付けられている<sup>16</sup>。もう一つは、本研究において全例に弾性ストッキング・術中 IPC を併用したことである。弾性ストッキング・術中 IPC を使用することで VTE 発症率が軽減することは従来から報告されており、これらに抗凝固薬を加えれば、さらに VTE 発症率が減少することが明らかになりつつある<sup>12,13</sup>。このことがエノキサパリン投与期間の長短に関わらず、VTE 発症率が低値となった理由の一つと考えられた。また本来であれば、コントロールとして弾性ストッキング・術中 IPC のみ施行し、エノキサパリンを投与しない群が必要と考えられる。しかし、弾性ストッキング・術中 IPC に抗凝固薬を併用することが VTE の標準的な予防法になりつつある現状を踏まえ、患者の安全性を考慮し、今回は弾性ストッキング・術中 IPC のみのコントロール群は計画しなかった。本研究において、全例に弾性ストッキング・術中 IPC を併用したことと、鏡視下手術が多く施行されたという二つの理由で、VTE 発症率が低く抑えられ、今回の症例数では各群間で有意差が出なくなった可能性があると考えた。本邦では術後 VTE に関する大きな調査はまだ少ないので、今

後はより大規模なランダム化研究が必要と考えられた。

## 7. 結語

腹部悪性腫瘍手術術後における VTE 予防に対するエノキサパリンの投与期間は、弾性ストッキング・術中 IPC と併用すれば 3 日間投与で十分である。

## 8. 謝辞

稿を終えるにあたり、ご指導を賜った山口大学大学院器官病態外科学講座（第一外科）濱野公一教授に感謝申し上げます。また、研究のご指導を頂きました山口大学大学院器官病態外科学講座（第一外科）榎忠彦先生に感謝致します。

## 9. 参考文献

1. Clagett, G.P., Reisch, J.S.: Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann. Surg.*, **208**: 227-240, 1988.
2. Hirose, M., Inada, K.: Postoperative deep vein thrombosis-early diagnosis and prophylaxis-. *Circ. J.*, **48**: 111-117, 1984.
3. Fujita, S., Hirota, S., Oda, T., Kato, Y., Tsukamoto, Y., Fuji, T.: Deep venous thrombosis after total hip or total knee arthroplasty in patients in Japan. *Clin. Orthop.*, **375**: 168-174, 2000.
4. Kiil, J., Kiil, J., Axelsen, F., Andersen, D.: Prophylaxis against postoperative pulmonary embolism and deep-vein thrombosis by low-dose heparin. *Lancet*, **1**: 1115-1116, 1978.
5. Ando, T., Ito, M., Ohgi, S., et al.: Japanese Guidelines for Prevention of Pulmonary Thromboembolism and Deep Vein Thrombosis. *The Japanese Circulation Society*, 1-68, 2009.
6. ENOXACAN Study group.: Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double blind randomized multicenter trial with venographic assessment. *Br. J. Surg.*, **84**: 1099-1103, 1997.
7. Bergqvist, D., Agnelli, G., Cohen, AT., Eldor, A., Nilsson, P.E., Dietrich-Neto, F., et al.: Duration of prophylaxis against venous thrombolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N. Engl. J. Med.*, **346**: 975-980, 2002.
8. Rasmussen, M.S., Jorgensen, L.N., Wille- Jorgensen, P., Nielsen, J.D., Horn, A., Mohn, A.C., et al.: Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. *J. Thromb. Haemost.*, **4**: 2384-2390, 2006.
9. Gould, M.K., Garcia, D.A., Wren, S.M., et al.: 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.

10. Lyman, G.H., Bohlke, K., Khorana, A.A., et al.: Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. *J. Clin. Oncol.*, **33**: 654-656, 2015.
11. Sakon, M., Maehara, Y., Yoshikawa, H., Akaza, H.: Incidence of venous thromboembolism following major abdominal surgery: a multi-center, prospective epidemiological study in japan. *J Thromb Haemost*, **4**: 581-586, 2006.
12. Roderick, P., Ferris, G., Wilson, K., et al.: Towards evidencebased guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. *Health. Technol Assess.*, **9**: 1-78, 2005.
13. Sachdeva, A., Dalton, M., Amaragiri, S.V., Lees, T.: Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, **12**: CD001484, 2010.
14. Ido, K., Suzuki, T., Kimura, K., et al.: Lower-extremity venous stasis during laparoscopic cholecystectomy as assessed using color Doppler ultrasound. *Surg. Endosc.*, **9**: 310-313, 1995.
15. Wazz, G., Branicki, F., Taji, H., Chishti, I.: Influence of pneumoperitoneum on the deep venous system during laparotomy. *J.S.L.S.*, **4**: 291-295, 2000.
16. Nguen, N.T., Hinojosa, M.W., Fayad, C., et al.: Laparoscopic surgery is associated with a lower incidence of venous thromboembolism compared with open surgery. *Ann. Surg.*, **246**: 1021-1027, 2007.