

◆ 文献抄録

Efficacy and Safety of Low-Molecular-Weight Heparin on Prevention of Venous Thromboembolism after Laparoscopic Operation for Gastrointestinal Malignancy in Japanese Patients : A Multicenter, Open-Label, Prospective, Randomized Controlled Trial

Obitsu T, Tanaka N, Naitoh T, et al.

J Am Coll Surg

背景：静脈血栓症（VTE）は悪性腫瘍術後の主要合併症の1つである。その頻度は低いものの、いったん発症すると致死になる可能性も高いため、欧米では薬物による予防が一般的である。日本人は、悪性腫瘍手術後の静脈血栓症（VTE）のリスクは十分に検証されておらず、特に低侵襲手術では標準的な予防法に関しては定説がない。本研究は胃癌・大腸がんに対する腹腔鏡手術後の血栓症予防に関する低分子ヘパリンの上乗せ効果を検討する多施設共同 RCT である。

研究デザイン：2013 年 2 月から 2017 年 1 月の期間で、胃癌および大腸癌で腹腔鏡手術の予定患者 400 名が参加した。適格症例は術前 CT および下肢静脈エコーで VTE を除外診断されており、1 年以内の VTE の既往や抗凝固剤の服用症例、BMI ≥ 30 kg/m² の肥満症例、D ダイマー ≥ 10 μ g/mL の症例は除外した。

症例は、下肢間欠的空気圧迫装置を用いた理学療法群（コントロール群；201 例）と理学療法にエノキサパリンを併用したエノキサパリン併用群（併用群；199 例）に無作為に振り分けられた。併用群には理学療法に加えて、術後にエノキサパリンナトリウム 2,000 IU を 1 日 2 回 1 週間皮下注射で投与した。VTE の診断は、有症状か D ダイマー ≥ 10 μ g/mL の場合に造影 CT あるいは下肢静脈エコーで行った。

主要評価項目は術後の VTE 発生割合で、副次評価項目として有害事象の発生割合と VTE 発生のリスク因子の検討である。

結果：VTE は、併用群で 1.2%、コントロール群で 4.0% に認めた（OR 0.3, 95%CI 0.03~1.53）。肺塞栓症はコントロール群でのみ認めた

（1.7%）。いずれの群にも大出血はなかった。多重ロジスティック回帰モデルにおける VTE 発症のリスク因子の検討では、手術時間の延長（OR 1.02, 95%CI 1.00~1.04）が有意なリスク因子であり、エノキサパリン投与（OR 0.21, 95%CI 0.03~0.99）、男性（OR 0.12, 95%CI 0.01~0.60）、早期癌（OR 0.17, 95%CI 0.02~0.82）は有意に VTE リスクが低いことが明らかとなった。

結論：VTE 発症予防における、理学療法に対するエノキサパリン投与の上乗せ効果は、この研究では統計的に証明されなかった。しかし、女性、長時間手術、Stage II 以上の症例ではエノキサパリン投与が有用である可能性がある。

【コメント】この研究は東北外科臨床研究推進機構で、私が研究責任者として主導したものである。この研究を企画した時点では、わが国における消化管悪性腫瘍手術後、特に低侵襲手術後の VTE 発生に関するエビデンスは非常に少なく、その標準的な予防法も確立されていなかった。今回、サンプル数の決定には、欧米の論文やわが国の整形外科や婦人科の手術後の VTE 発生率を参考にしたが、本研究での発生率は、それらの報告と比べて非常に低く、予想したイベント数が発生しなかったために、統計学的な有意差を認めなかった。しかしリスク因子として長時間手術、女性、進行癌、エノキサパリンの非投与が有意な因子として挙げられたことから、リスク因子を伴う手術の場合はエノキサパリン投与を考慮したほうがよいと考える。この研究がわが国における術後 VTE 発生予防の 1 つのマイルストーンとなれば幸いである。

内藤 剛（北里大学医学部 下部消化管外科学）