

原 著

消化器癌周術期における深部静脈血栓症危険因子

昭和伊南総合病院外科

北原 弘 恵 瀬原田 魁 吉村 昌 記
唐澤 幸 彦 織井 崇

目的：消化器癌術後の肺血栓塞栓症は予後不良の転帰を取ることも多いため、原因となる深部静脈血栓症（以下、DVT）の早期診断および発症予防が重要である。方法：2014年6月から2021年3月までに待機的腹部消化器癌手術を423例施行した。術前は術前下肢静脈エコーを施行した228例を対象とし、術後は術後Dダイマー $10.0\mu\text{g/mL}$ 以上で下肢静脈エコーを施行した132例を対象とし、周術期DVTの危険因子を患者背景、手術因子から後方視的に検討した。結果：DVTは術前2.2%、術後7.5%に認めた。術前DVTの危険因子はヘモグロビン 10g/dL 未満、術後DVTの危険因子はbody mass index 30kg/m^2 以上、術中出血量 500mL 以上、であった。結語：今後は、リスクスコアに基づいて分類し抗凝固療法の必要性を判断するために、日本人での周術期静脈血栓塞栓症のエビデンス構築が必要である。

索引用語：消化器癌、静脈血栓塞栓症、手術、Dダイマー、抗凝固療法

緒 言

静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism：以下、VTE）は、深部静脈血栓症（deep venous thrombosis：以下、DVT）と肺血栓塞栓症（pulmonary thromboembolism：以下、PTE）からなる一連の病態の総称である。

消化器癌術後のPTE発生率は、結腸癌0.57%、直腸癌1.55%、胃癌1.11%、膵癌3.85%と、非癌性疾患術後の発生率（0.20%）よりも有意に高いと報告されている¹⁾。PTEが発症した場合、我が国の院内死亡率は14%と報告されているが²⁾、その40%以上が発症1時間以内の突然死であると言われている³⁾。したがって、PTEの臨床診断の向上だけでは予後の改善は期待できず、その原因となるDVTの早期診断および発症予防が必要不可欠となる。また、VTEの発生リスクは患者の背景因子や疾患および術式によっても異なるため、その危険因子を十分に把握した上で、手術に備えることが重要である。

今回、当院における周術期DVTの危険因子を明ら

かにすることを目的に、当院で施行した消化器癌手術患者データを後方視的に解析し、検討した。

対象および方法

2014年6月から2021年3月までに当院で453例の待機的腹部消化器癌手術を施行した。2014年6月から2017年12月までは全例術前にDダイマー（以下、DD）測定および下肢静脈エコーを施行し、術前DVTの有無を確認した。この期間にDD基準値であればDVTは認められなかったことから、2018年1月以降はDD基準値を超過した場合には下肢静脈エコーを施行して、術前DVTの有無を確認した。DD測定試薬はリアスオート・Dダイマーネオ（シスメックス）で、当院基準値はDD $0.6\mu\text{g/mL}$ 未満であった。

術前DVTの検討は、2014年6月から2017年12月ま

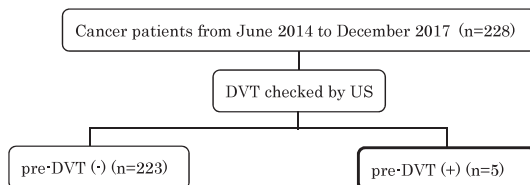


Fig. 1 Incidence of DVT before surgery : US : Ultrasonography.

2022年2月28日受付 2022年11月2日採用

〈所属施設住所〉

〒399-4117 駒ヶ根市赤穂3230

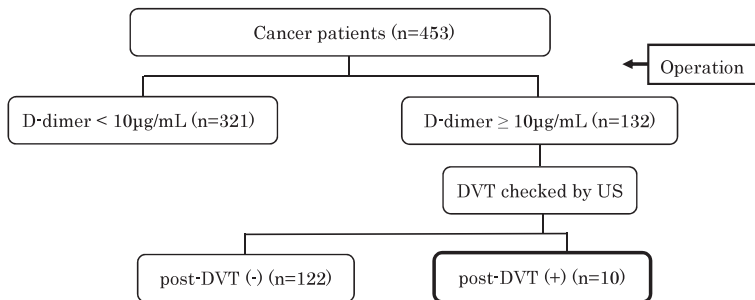


Fig. 2 Incidence of DVT after surgery : US : Ultrasonography.

での術前下肢静脈エコーを全例施行した228例を対象とした (Fig. 1).

周術期血栓予防対策は、術前から術後7日目まで弾性ストッキング着用、手術開始後から翌日まで間欠的空気圧迫法を施行、また抗凝固療法を併用した。抗凝固療法としてはエノキサパリンを使用した。術後1日目の21時に初回投与 (2000IU皮下注射)、以後12時間毎に投与1日2回12時間毎皮下注射、術後7日目の21時まで施行した。エノキサパリンはクレアチニンクリアランス30-50mL/minの症例には2000IUを1日1回投与、クレアチニンクリアランス30mL/min未満の症例には使用しなかった。硬膜外カテーテル穿刺時に血管損傷があったもの、複数回穿刺した場合は使用しなかった。また、術中の様子で主治医が術後出血を危惧した症例および40歳未満の症例には使用しなかった。硬膜外カテーテル抜去時期は患者の疼痛状態を勘案して主治医が決定し、概ね術後3~5日目に抜去されており、抜去日は9時のエノキサパリンを中止とし、9時にカテーテルを抜去した後、21時のエノキサパリンは通常通り施行した。

術後1, 3, 7日目にDD測定を行い、10.0 µg/mL以上の場合には下肢静脈エコーを施行し、術後DVTの有無を確認した。なお、術後DDカットオフ値は過去の報告を参考に10.0 µg/mLとした^{4)~6)}。術後DVTの検討は、術後DD 10.0 µg/mL以上で下肢静脈エコーを施行した132例を対象とした (Fig. 2)。

危険因子となり得る項目として、性別、年齢、body mass index (以下、BMI)、血清アルブミン、C-reactive protein (以下、CRP)、血清ヘモグロビン、基礎疾患、消化器癌の種類、遠隔転移の有無、悪性腫瘍の既往、静脈血栓塞栓症の既往、手術時間、術中出血量、術後合併症などを抽出し、これらの情報は診療録から取得した。DVTの有無は下肢静脈エコーで判定し、

DVTを認めた症例は造影CTにてDVTおよびPTEの有無を判定した。

統計学的検討はSAS社のJMP (version 15.2.0)を使用した。単変量解析をFisherの正確検定で行い、多変量解析をロジスティック回帰分析で行った。術前および術後1, 3, 7日目のDD値からreceiver operating characteristic curve (以下、ROC曲線)を作成し、DVTの存在を予測するDDのカットオフ値を算出した。p < 0.05をもって有意差ありとした。

なお、本研究は、当院倫理委員会にて承認され (2014-10) 実施された。

結 果

(1) 術前DVTの検討

性別は男性124例 (54.4%)、女性104例 (45.6%)、年齢中央値は73歳 (範囲37-93歳)であった。癌種別では、胃癌70例 (30.7%)、大腸癌127例 (55.7%)、肝癌10例 (4.4%)、胆道癌3例 (1.3%)、膀胱癌11例 (4.8%)、重複癌7例 (3.1%)であった。1例 (0.4%)にVTEの既往があった (Table 1)。

(2) 術後DVTの検討

性別は男性75例 (56.8%)、女性57例 (43.2%)、年齢中央値は75歳 (範囲41-92歳)であった。癌種別では、胃癌35例 (26.5%)、大腸癌48例 (36.4%)、肝癌21例 (15.9%)、胆道癌14例 (10.6%)、膀胱癌10例 (7.6%)、重複癌4例 (3.0%)であった。2例 (1.5%)にVTEの既往があった (Table 2)。

エノキサパリンもしくは未分画ヘパリンによる抗凝固療法を120例 (90.9%)に施行した (Table 2)。エノキサパリンは115例に使用、使用期間中央値は7日であった。エノキサパリン中止症例は11例 (9.6%)であり、出血性合併症での中止は10例、肝機能障害での中止は1例であった。出血性合併症は全てドレーン排液の性状が血性となった症例であったが、抗凝固療

Table 1 Characteristics of patients analyzed for preoperative DVT

Variable	n (%)
Sex	
Male	124 (54.4)
Female	104 (45.6)
Age (years)	
< 75	101 (44.3)
≥ 75	127 (55.7)
Body mass index (kg/m ²)	
< 30	218 (95.6)
≥ 30	10 (4.4)
Albumin (g/dL)	
< 3.5	25 (11.0)
≥ 3.5	203 (89.0)
CRP (mg/mL)	
< 0.15	140 (61.4)
≥ 0.15	88 (38.6)
Hemoglobin (g/dL)	
< 10	34 (14.9)
≥ 10	194 (85.1)
D-dimer (μg/mL)	
< 0.6	103 (45.2)
≥ 0.6	125 (54.8)
Hypertension	
Present	82 (36.0)
Absent	146 (64.0)
Diabetes mellitus	
Present	41 (18.0)
Absent	187 (82.0)
Cancer	
Gastric cancer	70 (30.7)
Colorectal cancer	127 (55.7)
Liver cancer	10 (4.4)
Bile duct cancer	3 (1.3)
Pancreas cancer	11 (4.8)
Double cancer	7 (3.1)
Malignant tumor history	
Present	25 (11.0)
Absent	203 (89.0)
Venous thromboembolism history	
Present	1 (0.4)
Absent	227 (99.6)
Preoperative chemotherapy	
Present	1 (0.4)
Absent	227 (99.6)
Distant metastasis	
Present	24 (10.5)
Absent	204 (89.5)

Table 2 Characteristics of patients analyzed for postoperative DVT

Variable	n (%)
Sex	
Male	75 (56.8)
Female	57 (43.2)
Age (years)	
< 75	68 (51.5)
≥ 75	64 (58.5)
Preoperation Body mass index (kg/m ²)	
< 30	127 (96.2)
≥ 30	5 (3.8)
Preoperation Albumin (g/dL)	
< 3.5	17 (12.9)
≥ 3.5	115 (87.1)
Preoperation CRP (mg/mL)	
< 0.15	81 (61.4)
≥ 0.15	51 (38.6)
Preoperation Hemoglobin (g/dL)	
< 10	15 (11.4)
≥ 10	117 (88.6)
Preoperation D-dimer (μg/mL)	
< 0.6	81 (61.4)
≥ 0.6	51 (38.6)
Hypertension	
Present	45 (34.1)
Absent	87 (65.9)
Diabetes mellitus	
Present	28 (21.2)
Absent	104 (78.8)
Cancer	
Gastric cancer	35 (26.5)
Colorectal cancer	48 (36.4)
Liver cancer	21 (15.9)
Bile duct cancer	14 (10.6)
Pancreas cancer	10 (7.6)
Double cancer	4 (3.0)
Malignant tumor history	
Present	23 (17.4)
Absent	109 (82.6)
Venous thromboembolism history	
Present	2 (1.5)
Absent	130 (98.5)
Preoperative chemotherapy	
Present	2 (1.5)
Absent	130 (98.5)
Distant metastasis	
Present	16 (12.1)
Absent	116 (87.9)
Anticoagulation	
Present	120 (90.9)
Absent	12 (9.1)

Table 3 The anatomical distribution of VTE before and after the surgery (n=15)

Distribution of DVT	Before surgery		After surgery		Total
	Right	Left	Right	Left	
Distal type					
Soleal vein	0	4	4	8	16
Proximal type					
Popliteal vein	0	1	0	0	1
Superficial femoral vein	0	0	1	1	2
Deep femoral vein	0	1	0	0	1
Internal iliac vein	0	0	0	0	0
	Before surgery		After surgery		Total
PTE	2		5		7

DVT was found in 15 patients, one of whom had both distal and proximal types of DVT. PTE was found in 7 patients. All PTE patients and DVT patients were asymptomatic.

法を中止することで改善し得る程度の小出血であった。

(3) VTE有病率とDVT解剖学的分布

術前DVTは5例(2.2%)、術後DVTは10例(7.5%)に認めたと、全例無症候性であった。DVTの解剖学的分布では、術前は遠位型のヒラメ筋静脈が4例、近位型の膝窩静脈1例、深大腿静脈1例であった。術後は遠位型のヒラメ筋静脈が12例、近位型の浅大腿静脈が2例であり、術前、術後とも遠位型が多くみられた。PTEは術前2例、術後5例に認めたと、いずれも無症候性であった。PTE症例には全例DVTを認めていた (Table 3)。

(4) 術前DVTの危険因子

検討項目についてはTable 4に示す通りである。単変量解析では、術前DVTの危険因子はヘモグロビン10g/dL未満 (P = 0.017) のみであった (Table 5)。

(5) 術後DVTの危険因子

検討項目についてはTable 6に示す通りである。単変量解析では、術後DVTの危険因子は、術前BMI 30 kg/m²以上 (P = 0.020)、術中出血量500mL以上 (P = 0.021) であった。ロジスティック回帰分析による多変量解析では、術前BMI 30kg/m²以上、術中出血量500 mL以上、が術後DVTの独立危険因子であった (Table 7)。

(6) DDカットオフ値

DDと下肢静脈エコーの検査結果から、ROC曲線解析によりDDとDVTの発生の関連を評価した。

術前はDD 0.5 μg/mLに設定することで、感度100%、特異度1.2%を得た。ROC曲線を描くことによ

Table 4 Incidence of preoperative DVT by patient background

Variable	Pre-DVT (-)	Pre-DVT (+)	P value
	n (%)	n (%)	
Sex			
Male	122 (98.4)	2 (1.6)	0.662
Female	101 (97.1)	3 (2.9)	
Age (years)			
< 75	126 (99.2)	1 (0.8)	0.173
≥ 75	97 (96.0)	4 (4.0)	
Body mass index (kg/m ²)			
< 30	214 (98.2)	4 (1.8)	0.203
≥ 30	9 (90.0)	1 (10.0)	
Albumin (g/dL)			
< 3.5	23 (92.0)	2 (8.0)	0.094
≥ 3.5	200 (98.5)	3 (1.5)	
CRP (mg/mL)			
< 0.15	138 (98.6)	2 (1.4)	0.377
≥ 0.15	85 (96.6)	3 (3.4)	
Hemoglobin (g/dL)			
< 10	31 (91.2)	3 (8.8)	0.025
≥ 10	192 (99.0)	2 (1.0)	
Hypertension			
Present	81 (98.8)	1 (1.2)	0.657
Absent	142 (97.3)	4 (2.7)	
Diabetes mellitus			
Present	41 (100.0)	0 (0.0)	0.588
Absent	182 (97.3)	5 (2.7)	
Gastric cancer			
Present	68 (97.1)	2 (2.9)	0.644
Absent	155 (98.1)	3 (1.9)	
Colorectal cancer			
Present	125 (98.4)	2 (1.6)	0.657
Absent	98 (97.0)	3 (3.0)	
Liver cancer			
Present	10 (100.0)	0 (0.0)	1.000
Absent	213 (97.7)	5 (2.3)	
Pancreas cancer			
Present	10 (90.9)	1 (9.1)	0.221
Absent	213 (98.2)	4 (1.8)	
Bile duct cancer			
Present	3 (100.0)	0 (0.0)	1.000
Absent	220 (97.8)	5 (2.2)	
Double cancer			
Present	7 (100.0)	0 (0.0)	1.000
Absent	216 (97.7)	5 (2.3)	
Malignant tumor history			
Present	25 (100.0)	0 (0.0)	1.000
Absent	198 (97.5)	5 (2.5)	
Venous thromboembolism history			
Present	1 (100.0)	0 (0.0)	1.000
Absent	222 (97.8)	5 (2.2)	
Preoperative chemotherapy			
Present	1 (100.0)	0 (0.0)	1.000
Absent	222 (97.8)	5 (2.2)	
Distant metastasis			
Present	22 (91.7)	2 (8.3)	0.087
Absent	201 (98.5)	3 (1.5)	

Table 5 Multivariate analysis of risk factors for preoperative DVT

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Odds ratio	95%CI	P	Odds ratio	95%CI	P
Hemoglobin, <	9.29	1.49 - 57.86	0.017	N/A		

N/A : not applicable

て得られた術前DVT検出カットオフ値はDD 3.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (感度100%, 特異度48.8%)であった (Fig. 3a).

術後はDD 10.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に設定することで, 感度100%, 特異度54.0%を得た. ROC曲線を描くことによって得られた術後DVT検出のカットオフ値はDD 11.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (感度100%, 特異度66.2%)であった (Fig. 3b).

考 察

悪性腫瘍における静脈血栓発症機序に関しては, 腫瘍細胞の組織因子による凝固外因系の活性化, 血小板と血小板マイクロパーティクルの相互作用による血栓形成, 腫瘍細胞の進展に伴う炎症性サイトカインによる血管内皮細胞の向血栓性の増強などある⁷⁾. 外科手術における手術時間の延長と全身麻酔による血管拡張は, 潜在的な静脈うっ血を引き起こし, DVTを誘発するため, 手術は癌患者においてVTE発症リスクをさらに高める要因の一つである.

DDは炎症性疾患, 急性動脈解離, 手術後, 感染, 播種性血管内凝固症候群, 悪性腫瘍, 外傷, 加齢でも上昇するため, DVTに特異的ではない. しかし, DVTに対するDDの特異度は61%~66%であるが, 感度は78~86%と高いため, DVTの除外診断に有用である⁸⁾. また, 確定診断法である画像診断は, 四肢では非侵襲的で診断精度が高い静脈エコーが第一選択である⁹⁾¹⁰⁾. 本研究で検出したDVTは80%がヒラメ筋静脈内であった. ヒラメ筋静脈血栓は造影CTでは検出困難であり, DVTの早期発見には下肢静脈エコーが必須であるが, 下肢静脈エコーをスクリーニングとして全例に行うことは困難である. そこで, 感度の高いDDと下肢静脈エコーを組み合わせることにより, 効率のよいDVTスクリーニングが可能と考える. DD測定と下肢静脈エコーの組み合わせによるDVT診断の有効性は, 米国胸部疾患学会 (ACCP, American College of Chest Physician) のガイドライン第9版でも報告されている¹⁰⁾. また, Wadaら¹¹⁾も胃癌術前にDD測定と下肢静脈エコーを組み合わせたDVTスク

リーニングは有用であると報告している. 本研究では2014年6月から2017年12月までの228例全症例に術前下肢静脈エコーを施行したが, DD基準値内の症例にDVTは検出されなかった. ROC曲線を描くことによって得られた術前DVT検出のカットオフ値はDD 3.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった. 術後DDカットオフ値は, 胃癌術後7日目DD 11.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ をカットオフ値に設定することにより感度68%, 特異度75%でDVT検出できるとの報告⁴⁾, また, 整形外科領域では術後7日目DD 10.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 前後がカットオフ値として最適である可能性が高いとの報告⁵⁾⁶⁾を参考に10.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ と設定した. 本研究ではROC曲線を描くことによって得られた術後DVT検出のカットオフ値はDD 11.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった.

本研究では術前DVT発症率は2.2%であった. 術前DVT発症率は, 胃癌ではTanizawaら¹²⁾が7.5%, Wadaら¹¹⁾が1.3%と報告, 大腸癌ではNakagawaら¹³⁾が13.5%と, 報告している.

術前DVTの危険因子は, 胃癌ではTanizawaら¹²⁾は女性, 高齢, performance statusの低下, 中心静脈カテーテル, 術前化学療法, Wadaら¹¹⁾は術前化学療法と報告し, 大腸癌ではNakagawaら¹³⁾が75歳以上, 女性, およびDD 1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上, と報告している. 本研究では術前DVTの危険因子としてヘモグロビン10g/dL未満が抽出されたが, 貧血はがん関連静脈血栓塞栓症の危険因子の一つに挙げられている¹⁴⁾. 本研究は小規模な後方視的な解析であり, 独立した危険因子を特定するために使用される共変量は限られていたため, 危険因子の検出が困難であったと考えられた.

術後VTEの発症率は, 胃癌ではKaidaら¹⁵⁾が4.0% (症候性1.6%, 無症候性2.4%), Osakiら¹⁶⁾はDVT発症率7.2%と報告している. 大腸癌術後VTE発症率は, Nakagawaら¹⁷⁾はエノキサパリン群で12.3%, 間欠的空気圧迫法群で11.9%であったと報告し, Yamashitaら¹⁸⁾はエノキサパリンによる抗凝固療法を施行した症例で0.9%であったと報告している. 本研究では腹部

Table 6 Incidence of postoperative DVT by patient background

Variable	Post-DVT (-)	Post-DVT (+)	P value
	n (%)	n (%)	
Sex			
Male	70 (93.3)	5 (6.7)	0.745
Female	52 (91.2)	5 (8.8)	
Age (years)			
< 75	60 (93.8)	4 (6.3)	0.745
≥ 75	62 (91.2)	6 (8.8)	
Preoperation Body mass index (kg/m ²)			
< 30	119 (93.7)	8 (6.3)	0.046
≥ 30	3 (60.0)	2 (40.0)	
Preoperation Albumin (g/dL)			
< 3.5	17 (100.0)	0 (0.0)	0.359
≥ 3.5	105 (91.3)	10 (8.7)	
Preoperation Hemoglobin (g/dL)			
< 10	15 (100.0)	0 (0.0)	0.603
≥ 10	107 (91.5)	10 (8.5)	
Gastric cancer			
Present	34 (97.1)	1 (2.9)	0.289
Absent	88 (90.7)	9 (9.3)	
Colorectal cancer			
Present	42 (87.5)	6 (12.5)	0.169
Absent	80 (95.2)	4 (4.8)	
Liver cancer			
Present	20 (95.2)	1 (4.8)	>0.999
Absent	102 (91.9)	9 (8.1)	
Pancreas cancer			
Present	8 (80.0)	2 (20.0)	0.168
Absent	114 (93.4)	8 (6.6)	
Bile duct cancer			
Present	14 (100.0)	0 (0.0)	0.599
Absent	108 (91.5)	10 (8.5)	
Double cancer			
Present	4 (100.0)	0 (0.0)	>0.999
Absent	118 (92.2)	10 (7.8)	
Venous thromboembolism history			
Present	0 (0.0)	2 (100.0)	0.005
Absent	122 (93.8)	8 (6.2)	
Preoperative chemotherapy			
Present	1 (50.0)	1 (50.0)	0.146
Absent	121 (91.1)	9 (6.9)	
Distant metastasis			
Present	13 (81.3)	3 (18.8)	0.103
Absent	109 (94.0)	7 (6.0)	
Operation time (minutes)			
< 240	49 (96.1)	2 (3.9)	0.315
≥ 240	73 (90.1)	8 (9.9)	
Bleeding (mL)			
< 500	93 (95.9)	4 (4.1)	0.022
≥ 500	29 (82.9)	6 (17.1)	
Blood transfusion			
Present	9 (100.0)	0 (0.0)	>0.999
Absent	113 (91.9)	10 (8.1)	
Approach			
Open	103 (91.2)	10 (8.8)	0.356
Laparoscopic	18 (100.0)	0 (0.0)	
Complication (Clavien-Dindo grade III and more)			
Present	11 (84.6)	2 (15.4)	0.256
Absent	111 (93.3)	8 (6.7)	
Anticoagulation			
Present	111 (92.5)	9 (7.5)	>0.999
Absent	11 (91.7)	1 (8.3)	

Table 7 Multivariate analysis of risk factors for postoperative DVT

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	Odds ratio	95%CI	P	Odds ratio	95%CI	P
Body mass index, $\geq 30\text{kg}/\text{m}^2$	9.92	1.44 - 68.12	0.020	9.59	1.22 - 75.24	0.032
Bleeding, $\geq 500\text{ mL}$	4.81	1.27 - 18.23	0.021	4.73	1.20 - 18.75	0.027

The history of venous thromboembolism cannot be calculated since the number zero was included in the multivariate analysis.

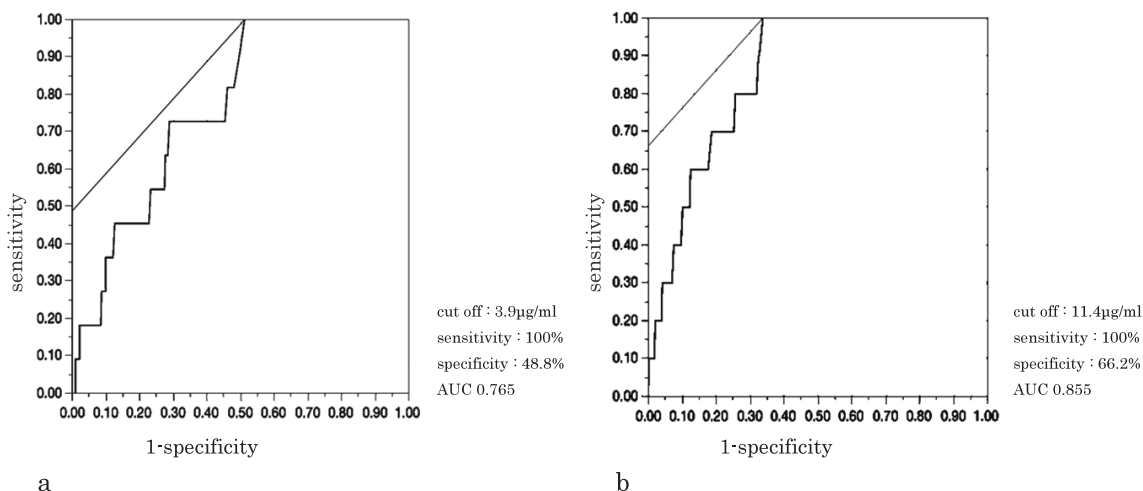


Fig. 3a Receiver-operating characteristic (ROC) curve for the recognition of D-dimer before surgery. The area under the curve (AUC), sensitivity, and specificity are 0.765, 100%, and 48.8%, respectively.

b : ROC curve for the recognition of D-dimer after surgery. The AUC, sensitivity, and specificity are 0.855, 100%, and 66.2%, respectively.

消化器癌で、術後DD $10.0\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で下肢静脈エコーを施行した症例でのDVT発症率は7.5%であった。無症候性DVTが存在した可能性は否定できないが、術後DD $10.0\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満で下肢静脈エコー未施行例を含む全症例では、術後DVT発症率は2.2%であった。

本邦における一般外科、婦人科、泌尿器科を含めた腹部外科術後のVTE発症頻度と危険因子の検討では、女性、骨盤内手術、60歳以上、3時間以上の手術が独立した危険因子であると報告されている¹⁹⁾。胃癌術後では、Kaidaら¹⁵⁾が70歳以上、術中輸血、術後1日目DD $24.6\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上、術後1日目soluble fibrin $64.1\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上をVTE危険因子と報告、Osakiら¹⁶⁾は女性、performance statusの低下が危険因子と報告している。消化器癌ではBelliniら²⁰⁾が播種、80歳以上、BMI $35\text{kg}/\text{m}^2$ 以上、functional status、術後敗血症、肺機能障害、および手術時間の延長がVTE危険因子と報

告している。結腸切除では、Henkeら²¹⁾が年齢の上昇、BMI増加、術前の貧血、汚染創、手術部位感染、および敗血症・肺炎が危険因子と報告している。本研究では術後DVTの危険因子はBMI $30\text{kg}/\text{m}^2$ 以上、術中出血量 500mL 以上であった。BMIは過去の報告と同様に危険因子であった。術中出血量は胃癌および大腸癌腹腔鏡下手術でのVTE危険因子ではないとの報告²²⁾もあり、今後の症例の集積および解析が望まれる。

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(2017年改訂版)²³⁾は第6版のACCPのガイドラインに基づき作成されている。年齢、手術侵襲度、悪性腫瘍の有無、血栓性素因、危険因子の有無でリスクを4段階にわけて、それに相当する予防方法を推奨している。40歳以上の癌の大手術(45分以上の手術)を行う患者群は高リスク群とし、推奨されるVTE予防は間欠的空気圧迫法あるいは抗凝固療法とされている。高リスク群に分類されている

「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、内視鏡後の追加切除まで広くあり、症例によってVTE発症リスクは大きく異なると思われる。

本研究では、理学的予防法に加え、術後120例(90.9%)にエノキサパリンもしくは未分画ヘパリンによる抗凝固療法を行ったが、術後DVT発症頻度に関しては、抗凝固療法の有無の間には統計学的有意差を認めなかった。Nakagawaらは腹腔鏡下大腸癌手術において、エノキサパリン投与の有無によりVTE発症頻度に有意差はなく、エノキサパリン投与群に出血性合併症を1例認めたため、全例にエノキサパリンを投与する必要はないと報告している¹⁷⁾。また、Jeongらは抗凝固療法は胃癌手術後の出血性合併症のリスクを大幅に増加させると報告している²⁴⁾。本研究では統計学有意差はないものの、抗凝固療法施行群は止血不要な小出血のみではあったが、出血性合併症を10例(7.6%)に認め、未施行群には認めなかった。本研究からも腹部消化器癌手術全てには抗凝固療法は必要ないと考える。

2012年に出されたACCPのガイドライン第9版¹⁰⁾ではCaprini score, Rogers scoreなどのリスクスコアに基づいたリスク分類を行っており、症例ごとに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をリスクスコアに基づいて分類し、抗凝固療法の必要性を判断していく必要がある。本邦ではNational Clinical Databaseシステムを用いた消化器手術(胃切除術, 胃全摘術, 肝切除術, 食道切除術, 右半結腸切除術, 低位前方切除術, 臍頭十二指腸切除術, 急性汎発性腹膜炎手術)でDVT発症率は0.3%, PTE発症率は0.2%と報告され²⁵⁾、米国ではThe National Surgical Quality Improvement Programを用いた消化器外科手術後のVTE発症率は0.93%と報告されており²⁶⁾、日本は米国よりもVTE頻度が低い。日本人と欧米人ではVTEの発症頻度到人種差があり、より日本人に適したリスク分類を定めるには、日本人での周術期VTEの危険因子に関するエビデンス構築が必要である。

本研究の限界として、単一施設での診療録を用いて後方視的研究であること、症例数が少ないことが挙げられる。これらを考慮した更なる研究結果の集積が望まれ、今後の課題としたい。

結 語

当院で経験した腹部消化器癌手術423例を対象に、周術期DVTの危険因子について検討した。術前DVT

の危険因子はヘモグロビン10g/dL未満であり、術後DVTの危険因子はBMI 30kg/m²以上、術中出血量500mL以上であった。今後、日本人に適したリスクスコアに基づいて術前患者を分類し、抗凝固療法の必要性を判断するため、日本人での周術期VTEのエビデンスを構築する必要があると考える。

本論文の要旨は第83回日本臨床外科学会総会(2021年11月, 東京; ハイブリッド開催)にて発表した。

利益相反: なし

文 献

- 1) Sakon M, Kakkar AK, Ikeda M, et al: Current status of pulmonary embolism in general surgery in Japan. *Surg Today* 2004; 34: 805-810
- 2) Nakamura M, Fujioka H, Yamada N, et al: Clinical characteristics of acute pulmonary thromboembolism in Japan: results of a multicenter registry in the Japanese Society of Pulmonary Embolism Research. *Clin Cardiol* 2001; 24: 132-138
- 3) Ota M, Nakamura M, Yamada N, et al: Prognostic significance of early diagnosis in acute pulmonary thromboembolism with circulatory failure. *Heart Vessels* 2002; 17: 7-11
- 4) 矢澤 貴, 竹浪 努, 小野智之他: 癌手術例における周術期DVTスクリーニング法の検討とフォンダバリヌクスによるDVT予防効果. *日腹部救急医学会誌* 2013; 33: 1131-1136
- 5) 松原光宏, 谷川浩隆, 最上祐二他: 人工骨頭置換術周術期における下肢DVT発症率とDダイマー値の検討. *骨折* 2008; 30: 562-564
- 6) 塩田直史, 佐藤 徹, 松尾真嗣他: 外傷に伴う呼吸器合併症の予防と治療 大腿骨近位部骨折術後の深部静脈血栓症の発生と治療. *臨整外* 2003; 38: 593-599
- 7) Donnellan E, Kevane B, Bird BR, et al: Cancer and venous thromboembolic disease: from molecular mechanisms to clinical management. *Curr Oncol* 2014; 21: 134-143
- 8) Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al: D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004; 20: 589-602
- 9) Schellong SM, Schwarz T, Halbritter K, et al:

- Complete compression ultrasonography of the leg veins as a single test for the diagnosis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2003 ; 89 : 228 – 234
- 10) Gould MK, Garcia DA, Wren SM, 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* 2012 ; 141 : e227S–e277S
- 11) Wada T, Fujiwara H, Morita S, et al : Incidence of and risk factors for preoperative deep venous thrombosis in patients undergoing gastric cancer surgery. *Gastric Cancer* 2017 ; 20 : 872 – 877
- 12) Tanizawa Y, Bando E, Kawamura T, et al : Prevalence of deep venous thrombosis detected by ultrasonography before surgery in patients with gastric cancer : a retrospective study of 1140 consecutive patients. *Gastric Cancer* 2017 ; 20 : 878 – 886
- 13) Nakagawa K, Watanabe J, Suwa Y, et al : Clinical analysis of preoperative deep vein thrombosis risk factors in patients with colorectal cancer : Retrospective observational study. *Ann Gastroenterol Surg* 2019 ; 3 : 451 – 458
- 14) 池田正孝, 宋 智亨, 片岡幸三他 : がん関連静脈血栓塞栓症の基礎と臨床. *癌と化療* 2021 ; 48 : 165 – 169
- 15) Kaida S, Miyake T, Murata S, et al : A Prospective Multicenter Observational Study of Venous Thromboembolism after Gastric Cancer Surgery (SHISA-1601). *Eur Surg Res* 2021 ; 62 : 10 – 17
- 16) Osaki T, Saito H, Fukumoto Y, et al : Risk and incidence of perioperative deep vein thrombosis in patients undergoing gastric cancer surgery. *Surg Today* 2018 ; 48 : 525 – 533
- 17) Nakagawa K, Watanabe J, Ota M, et al : Efficacy and safety of enoxaparin for preventing venous thromboembolic events after laparoscopic colorectal cancer surgery : a randomized-controlled trial (YCOG 1404). *Surg Today* 2020 ; 50 : 68 – 75
- 18) Yamashita S, Nishi M, Ikemoto T, et al : Clinical analysis of postoperative venous thromboembolism in Japanese patients after colorectal cancer surgery. *Surg Today* 2021 ; 51 : 1022 – 1027
- 19) Sakon M, Maehara Y, Yoshikawa H, et al : Incidence of venous thromboembolism following major abdominal surgery : a multi-center, prospective epidemiological study in Japan. *Thromb Haemost* 2006 ; 4 : 581 – 586
- 20) Bellini G, Teng A, Kotecha N, et al : The identification of risk factors for venous thromboembolism in gastrointestinal oncologic surgery. *J Surg Res* 2016 ; 205 : 279 – 285
- 21) Henke P, Arya S, Pannucci C, et al : Procedure-specific venous thromboembolism prophylaxis : a paradigm from colectomy surgery. *Surgery* 2012 ; 152 : 528 – 534
- 22) Kimura Y, Oki E, Ando K, et al : Incidence of Venous Thromboembolism Following Laparoscopic Surgery for Gastrointestinal Cancer : A Single-Center, Prospective Cohort Study. *World J Surg* 2016 ; 40 : 309 – 314
- 23) 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), (Accessed Jan. 10, 2022, at https://js-phlebology.jp/wp/wp-content/uploads/2019/03/JCS2017_ito_h.pdf)
- 24) Jeong O, Ryu SY, Park YK, et al : The effect of low molecular weight heparin thromboprophylaxis on bleeding complications after gastric cancer surgery. *Ann Surg Oncol* 2010 ; 17 : 2363 – 2369
- 25) Hata T, Ikeda M, Miyata H, et al : Frequency and risk factors for venous thromboembolism after gastroenterological surgery based on the Japanese National Clinical Database (516 217 cases). *Ann Gastroenterol Surg* 2019 ; 3 : 534 – 543
- 26) Rogers SO, Kilaru RK, Hosokawa P, et al : Multi-variable predictors of postoperative venous thromboembolic events after general and vascular surgery : results from the patient safety in surgery study. *J Am Coll Surg* 2007 ; 204 : 1211 – 1221

RISK FACTORS FOR PERIOPERATIVE DEEP VEIN THROMBOSIS IN PATIENTS
UNDERGOING GASTROINTESTINAL CANCER SURGERY

Hiroe KITAHARA, Kai SEHARADA, Masaki YOSHIMURA,
Yukihiko KARASAWA and Takashi ORII
Department of Surgery, Showa-Inan General Hospital

Purpose : Patients who develop pulmonary thromboembolism following gastrointestinal cancer surgery often have a poor outcome, and the early diagnosis and prevention of deep vein thrombosis (DVT), which is a potential cause of pulmonary thromboembolism, are therefore important. **Methods :** Of 423 patients who underwent elective surgery for abdominal gastrointestinal cancer between June 2014 and March 2021, a retrospective investigation of perioperative DVT risk factors was conducted by reviewing the patients' characteristics and surgical factors in 228 patients who underwent preoperative venous ultrasound of the legs and 132 who underwent postoperative venous ultrasound of the legs because their postoperative D-dimer level was $\geq 10.0 \mu\text{g/mL}$. **Results :** DVT was observed in 2.2% of the preoperative and 7.5% of the postoperative patients. Hemoglobin $< 10 \text{ g/dL}$ was identified as a risk factor for preoperative DVT, and body mass index $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ and intraoperative hemorrhage $\geq 500 \text{ mL}$ were identified as risk factors for postoperative DVT. **Conclusions :** More evidence concerning perioperative DVT in Japanese patients is needed to establish a risk-score-based classification and determine the need for anticoagulant therapy.

Key words : gastrointestinal cancer, venous thromboembolism, surgery, D-dimer, anticoagulation