

# 博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

菅野敬之より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2738 号

学位申請者 : 菅 野 敬 之

学位審査論文 : Preoperative chemotherapy, previous deep vein thrombosis/pulmonary thromboembolism, and old age are predictors of preoperative deep vein thrombosis

(術前の化学療法、深部静脈血栓症／肺血栓塞栓症、高齢は術前の深部静脈血栓症の予測因子である)

著 者 : Takayuki Sugano, Masashi Uzawa, Kenichiro Koda, Megumi Tagami, Takayuki Kitamura

公 表 誌 : Toho Journal of Medicine 3 (4) : 116-124, 2017

論文内容の要旨 :

【背景及び目的】間欠的空気圧迫法 (intermittent pneumatic compression: IPC) は下肢の深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis: DVT) 予防に有効だが、下肢静脈に血栓がある場合は血栓を遊離させ肺血栓塞栓症 (pulmonary thromboembolism: PTE) を発症させる恐れがあるため禁忌である。

D ダイマーはその高い感度および陰性的中率により DVT スクリーニングに広く用いられているが、その低い特異度および陽性的中率のため DVT の診断確定には画像検査が必須である。このため、術前 D ダイマー高値患者に IPC を行う場合、下肢静脈超音波検査は必須であるが、全患者に行うことは現実的では無い。下肢静脈血栓の有無を予測する研究は 2 編あるが、症候性あるいは外傷患者が対象であり、すべての術前患者に適応できない。また American College of Chest Physicians : ACCP による静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism: VTE) 予防ガイドラインに複数の危険因子が記載されているが、これらの術前下肢静脈血栓形成への寄与についての研究は無い。

このため、定時手術を受ける成人患者の術前下肢静脈血栓症の予測因子を評価すべく本研究を行った。

【対象および方法】本前向き観察研究は東邦大学医療センター佐倉病院倫理委員会で承認され、対象患者から文章による同意を取得し行った。

東邦大学医療センター佐倉病院において2008年11月12日から2009年4月18日までにて定時手術を受けた成人患者521名が対象となった。術前検査でDダイマーを測定し、正常上限である $0.72\mu\text{g/mL}$ 以下ならば血栓はないと考え、 $0.72\mu\text{g/mL}$ より大ならば血栓の可能性があると考え下肢静脈エコーを行いDVTの有無を記録した。担当麻酔科医はACCPによる第8版VTE予防ガイドラインに記載されている危険因子を記録した。

血栓の有無を目的変数、危険因子を説明変数として、多変量ロジスティック回帰分析を施行し、回帰係数が0であるという帰無仮説に対するp値が0.05未満である項目を有意な予測因子として選択した。選択された項目が連続変数である場合、予測式を簡便にする目的で、連続変数の項目を単独でreceiver operating characteristics (ROC) 曲線分析により評価し、感度と特異度の和が最大になる値を閾値としたカテゴリー変数に変換した。統計解析はWindows版EZR version 1.31を使用した。

**【結果】**11名がギブス固定・牽引固定・疼痛のため、3名が下腿皮膚欠損あるいは潰瘍のため下肢静脈超音波検査を施行できなかった。これら14名を除外した507例を解析対象とした。507例中Dダイマーが $0.72\mu\text{g/mL}$ 以下だったものは326名で、これら全員をDVT無しと判定した。Dダイマーが $0.72\mu\text{g/mL}$ より大の181名中31名に下肢静脈超音波検査でDVTを発見した。癌治療は全例化学療法であった。

P値が0.05未満である項目は年齢・癌治療・DVT/PTE既往であった。年齢は連続変数であるため、ROC曲線分析により評価したところ、感度と特異度の和が最大になる値は64であった。

65歳以上、癌治療あり、DVT/PTE既往ありのいずれかを満たした患者は197名であり、このうち実際に血栓があったのは27名であった。よって、これら3つを術前DVT予測因子とした場合の感度は0.87、特異度は0.64、陽性的中率は0.14、陰性的中率は0.99、的中精度は0.66、誤判別率は0.34であった。なお、実際に血栓があった27名中22名は通常の生活を送っているにもかかわらず血栓を形成していた。

**【考察】**本研究結果で術前DVTの危険因子とされた高齢・癌治療・DVT/PTE既往は、非手術患者における複数の危険評価モデルでも危険性が指摘されている。一方、同様に危険性が指摘されている癌と無動が本研究で危険因子に挙げられなかったのは、本研究対象患者の癌ステージの半数以上が0-Iと早期であること、無動の定義と研究対象が異なるためと考えた。

本研究での癌治療は全例化学療法であったため、ホルモン療法・放射線療法について評価できていない。また、研究に参加した患者が有さなかった危険因子も評価できていない。さらに、対象外である緊急症例では研究結果を適応できない。

抽出された予測因子を有する患者における血栓の感度は0.87と十分に高いので、65歳以上、術前化学療法あるいはDVT/PTE既往患者において周術期DVT予防のためにIPCを選択する場合、手術前に血栓の有無を確認するために下肢静脈の超音波検査を実施すべきであろう。

興味深いことに、抽出された予測因子のいずれかを保有する血栓あり患者27名中22名は、通常の生活を送っているにもかかわらず血栓を合併していた。IPCは歩行時の下腿筋収縮による血流増加を模することで血栓予防を図るが、歩行しているにもかかわらず血栓を形成する患者においては、歩行を模した理学的療法を行っても血栓形成リスクが減少しないため、65歳以上、術前化学療法あるいはDVT/PTE既往患者における周術期血栓予防法の第一選択は、出血性合併症の危険が少ない場合、抗凝固療法とすべきであろうと考える。

**【結語】**20歳以上の患者の選択的手術において、術前化学療法、DVT/PTE既往、および65歳以上の因子は、術前DVTの予測因子であった。

## 1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2738 号	氏 名	菅 野 敬 之
学位審査担当者	主 査	本 村 昇
	副 査	小 竹 良 文
	副 査	落 合 亮 一
	副 査	高 橋 寛
	副 査	伊 豫 田 明

### 学位審査論文の審査結果の要旨 :

周術期の重大合併症である肺血栓塞栓症 (PTE)を防ぐために術前に下肢の深部静脈血栓症(DVT)の有無を確かめることは重要である。D ダイマーはDVT スクリーニングに広く用いられているが、確定診断にはそれに加え下肢静脈エコーが必須であり全例にエコー検査を施行することは現実的ではない。本研究は成人患者の術前 DVT の予測因子を効率よく見極めることを目的とし、東邦大学医療センター佐倉病院において 2008 年 11 月からの 5 ヶ月間に定時手術を受けた成人患者 521 名を対象とした前向き観察研究である。術前 D ダイマーが  $0.72 \mu\text{g}/\text{mL}$  を越える 181 名中 31 名に下肢静脈エコーで DVT を発見した。第 8 版 DVT 予防ガイドラインでの危険因子と DVT 陽性者との関連を多変量ロジスティック回帰分析により検討した。連続変数である年齢は ROC 曲線分析により 64 歳で区切る事とした。多変量解析の結果  $p < 0.05$  となった項目は年齢 (65 歳以上)、癌治療 (化学療法)、DVT/PTE 既往の 3 つであった。これら 3 項目の 1 つでも有していた患者は 197 例であり実際に DVT が見つかったのは 27 例であった。よって、これら 3 つを術前 DVT 予測因子とした場合の感度は 0.87、特異度は 0.64 であった。なお興味あることに、実際に血栓があった 27 名中 22 名は通常の生活を送っているにもかかわらず血栓を形成していた。本研究の結果を踏まえ、65 歳以上、術前化学療法、DVT/PTE 既往の患者群は DVT のハイリスク群であることが判明した。

平成 30 年 3 月 27 日に行われた学位審査会では、4 名の出席 (他 1 名は書面審査報告) で審査が行われた。研究要旨の発表後内容について活発な質疑応答が行われた。目標患者数を 1,000 例から 500 例に途中で減少した点、単変量解析を経ることなく多変量解析に至っている点、癌重症度の分け方でステージ分類よりもリンパ節転移・遠隔転移で分けたほうが良かったのではないか、D ダイマーが  $0.72 \mu\text{g}/\text{mL}$  以下の症例を DVT なしとみなして解析を進めた点、3 つの因子内での重み付けに関して、また本研究結果を踏まえ実臨床への効果的な治療戦略介入が導入されたか、など多くの質問がなされた。申請者はこれらの質問に対して、本研究の背景、意義、限界、今後の課題なども含めて適切にかつ真摯な態度で回答した。以上より、成人患者の待期的手術症例において、65 歳以上、術前化学療法、DVT/PTE 既往という患者群は DVT のハイリスク群でありひいては PTE という重大な周術期合併症を未然に防ぐという点で、実臨床においても医療安全上の観点からも本研究の意義は高く審査委員全員一致で学位授与に値するとの結論にいたり、学位審査会は終了した。