

氏名・(本籍)	後藤麻木 (宮崎県)		
学位の種類	博士 (医学)		
報告番号	甲第1550号		
学位授与の日付	平成27年3月24日		
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 (課程博士)		
学位論文題目	Safety and efficacy of thromboprophylaxis using enoxaparin sodium after cesarean section: A multi-center study in Japan (帝王切開術後の静脈血栓塞栓症予防を目的としたエノキサパリンナトリウムの安全性・有効性に関する多施設共同臨床研究)		
論文審査委員	(主査) 福岡大学	教授	宮本新吾
	(副査) 福岡大学	教授	石倉宏恭
	福岡大学	教授	朔啓二郎
	福岡大学	講師	河村彰

内容の要旨

目的：帝王切開分娩は日本でも増加しており、術後の合併症としての肺塞栓 (PE) は母体死亡の原因となりうる。過去の報告で、日本での帝王切開後の PE 発症率は 0.06%、DVT 発症率は 0.04% と報告されており、それぞれ経膈分娩の 22 倍、5 倍と言われている。帝王切開後の VTE 予防として低分子量ヘパリンが広く使用されているが、エノキサパリンについての安全性と有効性を検討された報告は我が国ではほとんどない。そこで我々は、エノキサパリンナトリウムが日本での帝王切開後の VTE 予防として安全で有効であるか検討し、同時に VTE のリスク因子についても検討を行った。

対象と方法：2011 年 1 月から 2012 年 5 月の期間に、7 施設で行った帝王切開のうち、VTE のリスクが高いとされる対象患者に説明し同意を得たものを登録とした。1 例は術前から DVT があり除外され、150 症例が登録されたが、1 例は経膈分娩となり、6 例は術後ヘモグロビンが 8g/dl 未満の貧血だったため除外され、最終的には 143 例を対象とした。

年齢中央値は 36 歳 (22-49 歳)、53 例は初産婦だった。分娩週数の中央値は 38 週 (34-41 週) で 46 例は緊急帝王切開だった。帝王切開の適応は既往帝王切開 52 例、双胎妊娠 39 例、胎位異常 12 例、子癇前症 10 例、胎児機能不全 9 例、前置胎盤 7 例、分娩停止 5 例、筋腫核出術後妊娠 4 例、筋腫合併妊娠 4 例、高度肥満 1 例だった。エノキサパリン投与の適応としては、重複するが、非妊娠時の BMI ≥ 25 以上の肥満 (83 例)、35 歳以上の高齢妊娠 (81 例)、術前 48 時間以上の長期臥床 (54 例)、双胎妊娠 (41 例)、重症妊娠高血圧腎症 (28 例) があつた。

投与法は、帝王切開終了24-36時間後から、術後5日目まで、1日4000単位のエノキサパリンを皮下投与した。143例中102例については術前と帝王切開後6日目に下肢血管超音波を施行し、無症候性DVTの検索を行った。有害事象については、CTCAE ver4を使用した。PEとDVTの診断方法としては臨床症状で判断とした。VTEとリスク因子についても評価を行った。統計方法としては、マン-ホイットニーの検定とカイ二乗検定を使用し、 $p < 0.05$ のものを有意と判定した。

結果：エノキサパリン使用による有害事象は143例中10例(7.0%)あったが、いずれもgrade1で軽度だった：8例が軽度の肝酵素上昇、1例が胸痛、1例が皮下血腫だった。PEもしくはDVTの臨床症状を呈した症例はなかった。1例胸痛を認めたが、血圧や酸素化・採血結果は問題なく、3日目には自然軽快した。133例に持続硬膜外麻酔が併用されたが、硬膜下血腫を形成したものはなかった。

臨床症状を呈したPEやDVTは認めなかった。下肢血管超音波が施行された102例のうち、4例(3.9%)に無症候性のDVTを認めた。いずれも片側のヒラメ静脈の血栓で左右ともに各2例あった。

無症候性DVTについて、それぞれのリスク因子について検討を行ったが、肥満のみが有意差を認めただけで、リスク因子として認めた高齢妊娠、長期臥床、多胎妊娠では有意差は認めなかった。

結論：今回の研究ではgrade2以上の有害事象は認めなかった。帝王切開後の静脈血栓塞栓症予防のためのエノキサパリンは有効かつ安全であることを確認した。

帝王切開後の血栓予防としての低分子量ヘパリンを用いてDVTを発症した報告は過去にはされていない。今回、3.9%にヒラメ静脈の無症候性DVTを認めた。無症候性DVTの取り扱いについては規定されていないが、ヒラメ静脈の血栓から20%が肺塞栓の原因となったという報告もあるため、見逃せない所見である。

日本でのエノキサパリンの投与方法としての規約は、手術24時間から36時間後から開始とされている。この規約は整形外科での検討により規定されたものであるが、血栓が最もできる時期としては術後24時間以内と術後3日目とされている。手術から投与までの時間については今後検討が必要な事項と考える。

今回、無症候性DVTでのリスク因子として、肥満のみが有意差を認め、それ以外の因子は有意差を認めなかったが、複数のリスク因子を持ったものが無症候性DVTに多くみられた。複数のリスク因子については、米国や英国での血栓予防ガイドラインでは述べられているが、日本のガイドラインには挙げられていない事項であり、今後症例を増やして検討していくべき課題と考える。

今回の課題としては、検討数が少ないということと、ランダム化比較試験ではないということである。VTEのリスク因子となる無症候性のDVTについては、今後更なる研究が必要と考える。

審査の結果の要旨

本論文は、血栓ハイリスク妊婦での帝王切開術後の静脈血栓塞栓症予防を目的としたエノキサパリンナトリウムの安全性・有効性について多施設共同研究を行った。2011年1月から17ヶ月間で、倫理委員会の承認を得た7施設で行った。対象は、文書での同意が得られた血栓ハイリスク症例143例である。エノキサパリン4,000単位/日を術後24-36時間以降、連続5日間皮下投与とした。安全性は有害事象の有無を、有効性は静脈血栓塞栓症の有無を検討した。有害事象は10例(7.0%)となり、肝酵素上昇が8例、胸痛が1例、皮下血腫が1例あった。いずれも軽度で硬膜外血腫の発症はなかった。この結果は一般的に報告されている有害事象の範囲内であり、今回妊婦に対する安全性が確認できた。症候性の静脈

血栓塞栓症の発症は認めず、有効性は示唆された。術前後に下肢血管超音波検査で深部静脈血栓症を確認した102症例のうち、4例(3.9%)に投与終了後の無症候性深部静脈血栓症を認め、いずれも片側のヒラメ静脈の血栓症であった。無症候性深部静脈血栓症を発症した4例について、危険因子を検討した結果、肥満・長期臥床・複数の小さな危険因子が関連因子として挙げられた。無症候性深部静脈血栓症は放置すると重篤な血栓症に発展する可能性があるため、この血栓の発症時期や、予防方法についての検討が今後必要と考える。今回の研究は予備的探索的研究であり、今後の検討項目が明確となった。

1. 斬新さ

血栓ハイリスク症例を対象とし、帝王切開術後に静脈血栓塞栓症予防を目的とした低分子量ヘパリンの安全性および有用性に関する前方視的臨床研究は世界的に少なく、本邦では未だなされていない。また、臨床症状を示さない無症候性深部静脈血栓症発症の評価および発症の関連因子に関して検討した研究は世界的に本研究が初めてであり、ここに本研究の斬新さがある。

2. 重要性

本邦において、肺動脈血栓塞栓症による母体死亡は、危機的産科出血について第二位を占め、ここ十年間に増加傾向にある。一方、分娩総数は減少傾向にあるものの、分娩に占める帝王切開分娩は増加しているが、肺動脈血栓塞栓症は、帝王切開術後に発症することが多い。このような背景から、静脈血栓塞栓症予防薬として近年本邦で上梓されたばかりの低分子量ヘパリンであるエノキサパリンの帝王切開術後産婦に対する安全性および有用性を検証することは、臨床上極めて重要といえる。

3. 研究方法の正確性

登録基準および除外基準の設定、投与方法、評価方法に関するプロトコールを事前に作成した。共同研究施設においては、各施設の倫理委員会の承認を得た後、登録患者から書面による同意を得て行った。結果の解析には、適切な統計学的処理を行った。

4. 表現の明確さ

本研究から得られた結果を提示し、それに基づく考察を行った。また、本研究に引き続いて行うべき臨床研究の方向性について明瞭に表現した。

5. 主な質疑応答

質問1：本研究における対象症例数の妥当性について

回答1：一般的に産科領域における介入的臨床研究は、対象が本来健康な女性であるが故に、登録症例の収集は極めて困難である。本研究もその例外ではなく、対象症例の収集は困難であった。研究目的を証明するに必要かつ十分な症例数とは言えないかも知れない。そのような意味において、本研究は探索的研究の域を出ない。

質問2：無症候性深部静脈血栓症の発症頻度(3.9%)に対する考察

回答2：無症候性深部静脈血栓症の発症頻度に関する研究はこれまで皆無であり、多いとも少ないとも言える。本薬剤の有用性については、さらなる症例の集積が必要であると同時に低分子量ヘパリンの投与方法(投与量、投与開始時期)についても検討を要する。

本論文は以上の発表と質疑応答の結果をふまえて、主査および副査の審議の結果、学位論文に値すると評価された。