Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2025-12-05

Utility of plasma D-dimer for diagnosis of venous thromboembolism after hepatectomy

三宅，泰一郎

(Degree)
博士（医学）
(Date of Degree)
2024-03-25
(Resource Type)
doctoral thesis
(Report Number)
甲第8891号
(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100490116

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。

（課程博士関係）

学位論文の内容要旨

Utility of plasma D-dimer for diagnosis of venous thromboembolism after hepatectomy

肝切除後の静脈血栓塞栓症診断における血漿 D ダイマーの有用性

（指導教員：神戸大学大学院医学研究科医科学専攻肝胆膵外科学

福本　巧　教授）

三宅　泰一郎

（目的）

静脈血栓塞栓症（VTE）には肺塞栓症（PE）と深部静脈血栓症（DVT）がある。癌と VTE の関連はよく知られているが、肝胆膵の悪性腫瘍に対する手術後の VTE の発生率に関する報告はほとんどない。VTE は致死的な術後合併症となる可能性があり、癌患者においてはそのリスクは一般集団よりも 4～7 倍高いとされている。本邦のガイドラインでは、VTE のリスクが中程度以上の患者に対しては、周術期における弾性ストッキング、間欠的空気圧装置、抗凝固療法などによる予防が推奨されており、肝胆膵領域の手術は、VTE ハイリスクに分類される。しかし、肝胆膵領域の手術においては、術後出血のリスクなどから予防的抗凝固療法の施行については議論の余地がある。

血漿 D ダイマーは VTE を検出するのに有用なバイオマーカーであるとされており、今回我々は D ダイマーをモニタリングすることにより、肝切除後の術後 VTE を早期に発見でき、ルーチンでの抗凝固療法が回避できる可能性があるという仮説を立てた。本研究の目的は、ルーチンでの術後抗凝固療法を行わない場合の肝切除術後の VTE 発生率を明らかにするとともに、VTE の早期診断、治療における血漿 D ダイマーモニタリングの意義を検討することである。

（方法）

2017 年 1 月から 2020 年 12 月に神戸大学医学部付属病院で肝細胞癌、肝門部胆管癌、肝内胆管癌に対して肝切除術を受けた 234 例を対象とした。術後 VTE 発症の有無(VTE(+),VTE(-))で２群に分類し、患者背景、周術期の血漿 D ダイマーの推移を比較した。血漿 D ダイマーは術前、術後 1、3、5、7 日目に測定し、血漿 D ダイマー値が 20μg/mL 以上であった場合および 20μg/mL 未満で 1 週間を通じて 10μg/mL を下回らない場合に造影 CT（CE-CT）および下肢超音波検査を施行していた。VTE のリスク因子は、血漿 D ダイマーのカットオフ値を ROC 解析にて決定し、患者背景、周術期因子を含めロジスティック多変量回帰分析を行い同定した。

（結果）

234 例中 VTE と診断されたのは 13 例（5.6% DVT/PE/DVT 及びＰＥ:11/1/1）であった。234 例のうちデータの欠損例、術後３０日以降の発症例を除いた、192 例を対象にさらに詳細に検討した。192 例中 VTE(+)群は 12 例、VTE(-)群は 180 例であった。VTE（+）群のうち、血漿 D ダイマーが 20μg/mL 以上であったのは 11 例で、1 例は 20μg/mL 未満あった。VTE 症例はすべてが無症候性であり、重症例はなかった。

VTE(+)群と VTE(-)群の比較では手術時間(529 vs 403 min, p =0.0274)、出血

量(530 vs 138 ml, p =0.0067)に有意な差を認めた。血漿 D ダイマー値は、術後 1,3,5,7 日全てにおいて VTE(+)群で VTE(-)群と比較して有意に上昇していた。ROC 解析では、術後 5 日目の AUC が最も良好であった。この結果を踏まえたロジスティック多変量解析の結果、術中出血量の増加(＞275ml, OR: 5.32, 95% CI: 1.05–27.0, p=0.044)、及び術後 5 日目の血漿 D ダイマー上昇(≥21μg/mL OR: 10.1, 95% CI: 2.04–50.1, p=0.0046)が VTE 発症のリスク因子であった。

(考察)

本研究では肝細胞癌、肝門部胆管癌、肝内胆管癌に対する肝切除後の VTE 発症率は 5.6%であった。米国では肝切除後の症候性 VTE 発症率が約 3%と報告されており、本研究の発症率はこれに比べ高かった。これは本研究では血漿 D ダイマーのモニタリングにより、血漿 D ダイマー高値の患者に検査を施行し、積極的に無症候性の VTE も診断したためであると思われる。米国では、悪性腫瘍に対する手術後のルーチンでの抗凝固療法が推奨されており、肝切除後のルーチンでの抗凝固療法も安全であるとされている。しかし、本邦では術後のルーチンでの抗凝固療法の実施に関しては議論の余地があり、当院においてもルーチンでの予防的な抗凝固療法は行っていない。本研究では、術後血漿 D ダイマーのモニタリングによって無症候性 VTE も含めて早期に診断できており、重症例は認めなかった。そのため、術後血漿 D ダイマーをモニタリングすることは、早期の無症候性 VTE の発見および、症候性及び重症 VTE の予防に有用であり、モニタリングによって、ルーチンでの抗凝固療法の施行を回避できる可能性があると思われた。

既報では、肝切除後の VTE 発症のリスク因子については、切除肝の重量や、開腹手術などがリスク因子であると報告されている。本研究では、これらの因子はリスク因子とは認められず、出血量≧275ml、術後 5 日目の血漿 D ダイマー≧21μg/mL がリスク因子であった。一般的に VTE のリスク因子としては肥満、喫煙歴などが知られているが、本研究ではこれらの項目では有意な差は認めなかった。これは、症例数が少なかったことや手術の対象が悪性腫瘍であり、本研究の対象症例において BMI に大きな差がなかったことなどが理由と考えられる。輸血が VTE 発症のリスクとなるとの報告は散見するが、出血量と血栓症の関係の報告はほとんどない。

本研究における血漿 D ダイマーのモニタリング法は術後 VTE の早期発見に有用であると思われたが、隔日での測定が必要である。術後 5 日目の D ダイマー≧21μg/mL であったのは 21 例でこのうち 10 例が VTE を発症していた。したがって術後 5 日目のみの測定でも十分であると思われたが、2 例はこの手法では検出できていない。術後 D ダイマーのモニタリングは VTE の早期診断に

有用であるが、その手法については更なる検討が必要であると思われた。
　本研究の限界は、患者数の少ない単施設での後ろ向き研究であること、全ての症例に画像検査が実施されたわけではなく、VTE(-)群が真に VTE を発症していなかったかどうかが不明であることである。

(結論)
肝切除後の血漿 D ダイマー値のモニタリングは、無症候性を含めた VTE の早期発見に有用であり、術後のルーチンでの予防的抗凝固療法を回避できる可能性があると考えられた。

神戸大学大学院医学(系)研究科(博士課程)

論文審査の結果の要旨

受付番号	甲 第 3386 号	氏　名	三宅 泰一郎
論文題目 Title of Dissertation	Utility of plasma D-dimer for diagnosis of venous thromboembolism after hepatectomy 肝切除後の静脈血栓塞栓症診断における血漿Dダイマーの有用性		
審査委員 Examiner	主　査 Chief Examiner 野津寛大 副　査 Vice-examiner 仁田亮 副　査 Vice-examiner 小川芳		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

〔目的〕

静脈血栓塞栓症(VTE)には肺塞栓症(PE)と深部静脈血栓症(DVT)がある。癌とVTEの関連はよく知られており、癌患者においてはそのリスクは一般集団よりも4～7倍高いとされている。本邦のガイドラインでは、VTEのリスクが中程度以上の患者に対しては、予防が推奨されている。肝胆膵領域の手術においては、VTEハイリスクであることが多いが、術後出血のリスクなどから予防的抗凝固療法の施行については議論の余地がある。

また、血漿Dダイマーは VTEを検出するのに有用なバイオマーカーであるとされており、Dダイマーのモニタリングにより、肝切除後の術後VTEを早期に発見でき、ルーチンでの抗凝固療法が回避できる可能性がある。本研究では、抗凝固療法なしでの術後VTEの発症率を明らかにするとともにDダイマーモニタリングの意義を検討することを目的とした。

〔方法〕

2017年1月から2020年12月に神戸大学医学部付属病院で肝細胞癌、肝門部胆管癌、肝内胆管癌に対して肝切除術を受けた234例を対象とした。術後VTE発症の有無(VTE(+),VTE(-))で2群に分類し、患者背景、周術期の血漿Dダイマーの推移を比較した。VTEのリスク因子は、どの時点の血漿Dダイマー値がリスク因子として適しているかを術後1,3,5,7日目の血漿Dダイマー値からROC解析にて決定し、患者背景、周術期因子を含めロジスティック多変量回帰分析を行い同定した。

〔結果〕

234例中VTEと診断されたのは13例(5.6% DVT/PE/DVT及びPE:11/1/1)であった。234例のうちデータの欠損例、術後30日以降の発症例を除いた、192例を対象にさらに詳細に検討した。192例中VTE(+)群は12例、VTE(-)群は180例であった。VTE(+)群のうち、血漿Dダイマーが20μg/mL以上であったのは11例で、1例は20μg/mL未満あった。VTE症例はすべてが無症候性であり、重症例はなかった。

VTE(+)群とVTE(-)群の比較では手術時間(529 vs 403 min, p =0.0274)、出血量(530 vs 138 ml, p =0.0067)に有意な差を認めた。血漿Dダイマー値は、VTE(+)群でVTE(-)群と比較して有意に上昇していた。ROC解析では、術後5日目のAUCが最も良好であった。この結果を踏まえたロジスティック多変量解析の結果、術中出血量の増加(＞275ml, OR: 5.32, 95% CI: 1.05-27.0, p=0.044)、及び術後5日目の血漿Dダイマー上昇(≥21μg/mL OR: 10.1, 95% CI: 2.04-50.1, p=0.0046)がVTE発症のリスク因子であった。

〔考察〕

本研究では肝細胞癌、肝門部胆管癌、肝内胆管癌に対する肝切除後のVTE発症率は5.6%であり、米国での既報(約3%)に比べて高かった。これは米国ではほぼ全例でルーチンでの抗凝固療法が施行されているが、当院ではルーチンでの予防的な抗凝固療法は行っていないこと、また本研究では血漿Dダイマーのモニタリングにより、血漿Dダイマー高値の患者に検査を施行し、積極的に無症候性VTEも診断したことが理由であると思われる。本研究では、術後血漿Dダイマーのモニタリングによって無症候性VTEも含めて早期に診断できており、重症例は認めなかった。

肝切除後のVTE発症のリスク因子については、切除肝の重量や、開腹手術などがリスク因子であると報告されている。本研究では、これらの因子はリスク因子とは認められず、出血量≧275ml、術後5日目の血漿Dダイマー≧21μg/mLがリスク因子であった。一般的にVTEのリスク因子としては肥満、喫煙歴などが知られているが、本研究ではこれらの項目では有意な差は認めなかった。これは、症例数が少なかったことや手術の対象が悪性腫瘍であり、本研究の対象症例においてBMIに大きな差がなかったことなどが理由と考えられる。輸血がVTE発症のリスクとなるとの報告は散見するが、出血量と血栓症の関係の報告はほとんどない。

本研究における血漿Dダイマーのモニタリング法は術前および術後1、3、5、7日目に血漿Dダイマーを測定し、20μg/mL以上であった場合および20μg/mL未満で1週間を通じて10μg/mLを下回らない場合に造影CT(CE-CT)および下肢超音波検査を施行するというものであり、これは術後VTEの早期発見に有用であると思われたが、隔日での測定が必要である。一方、本研究でのリスク因子であった術後5日目のDダイマー≧21μg/mLであったのは21例でこのうち10例がVTEを発症していた。したがって術後5日目のみの測定でも十分であると思われたが、2例はこの手法では検出できていない。術後Dダイマーのモニタリングは VTEの早期診断に有用であるが、その手法については更なる検討が必要であると思われた。

本研究の限界は、患者数の少ない単施設での後ろ向き研究であること、全ての症例に画像検査が実施されたわけではなく、VTE(-)群が真にVTEを発症していなかったかどうかが不明であることである。

本研究は肝切除後の術後VTEの診断における血漿Dダイマー測定の有用性を研究したものであるが、従来ほとんど行われなかったVTE早期診断、治療について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。