



Hemorrhagic and Thromboembolic Complications after Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery in Patients Receiving Antithrombotic Therapy

Ishida, Jun

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2017-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第6774号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006774>

※ 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

Hemorrhagic and Thromboembolic Complications after Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery in Patients Receiving Antithrombotic Therapy

抗凝固療法、抗血小板療法施行患者における
肝胆膵外科手術の術後出血、血栓症リスクについて

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻

肝胆膵外科学

(指導教員：具 英成教授)

石 田 潤

【背景】

近年、虚血性心疾患や脳血管障害の増加により、消化器外科手術でも術前から抗凝固療法や抗血小板療法が実施されている患者が増加している。比較的侵襲度の軽度な大腸手術や腹腔鏡下胆嚢摘出術では抗凝固療法、抗血小板療法の周術期リスクに関する報告は散見されるが、肝胆膵外科手術における検討はほとんど認めない。本論文では肝胆膵外科手術における周術期の抗凝固療法、抗血小板療法の確立を目指し、これらの療法の出血性および血栓性合併症に対する影響について検討した。

【方法】

2009年1月から2014年12月までに当科で施行した肝胆膵外科手術886例を対象とした。抗凝固療法を施行されていた群(AC群)、抗血小板療法を施行されていた群(AP群)、両療法とも施行されていなかった群(Control群)の3群に分け、術後出血性合併症、血栓性合併症およびその他の合併症の発生率を傾向スコアマッチング法を用いて比較、検討した。抗凝固療法、抗血小板療法の周術期管理は2009年に発行された日本循環器学会のガイドラインに従った(Table1)。

【結果】

886例のうちAC群が39例(4.4%)、AP群が77例(8.7%)、Control群が770例であった。年齢中央値はAC群、AP群で有意にControl群よりも高かった。慢性閉塞性肺障害や慢性腎不全、肝硬変などの併存疾患の有病率は3群間で差を認めなかった。術式、手術時間、出血量は3群間で差を認めなかった(Table2)。肝切除症例においてインドンアニングリーンテスト、Child Pugh分類、肝障害度を比較したが3群間で差を認めなかった(Table3)。

抗凝固療法と抗血小板療法の適応疾患と使用薬剤をFigure1に示す。抗凝固療法の適応疾患は心房細動(87.2%)が最多で、主にワーファリン(84.6%)が投与されていた。抗血小板療法の適応疾患は脳梗塞後(48.1%)と冠動脈疾患(42.9%)が多く、主にアスピリンを投与されていた。AC群、AP群での抗凝固療法、抗血小板療法の周術期管理をTable4に示す。AC群で術後にヘパリン投与を受けた症例は18例(46.2%)で、再開時期は中央値で術後2日であった。AP群で術後にヘパリン投与を受けた症例は11例(14.3%)で、再開時期は中央値で術後3日であった。

術後出血性合併症は886例中27例に認め、3群間で発生率に差は認めなかった。血栓性合併症は886例中7例に認め、3群間で発生率に差は認めなかった。その他の合併症のうち、イレウスはAC群(1例、2.6%)、AP群(3例、3.9%)で有意にControl群(3例、0.4%)より発生率が高かった(Table5)。Table6に手術別の合併症発生率を示す。肝切除後、膵切

除後、胆管切除後の出血性合併症はそれぞれ 7 例(13%)、19 例(56%)、1 例(37%)に認め、血栓性合併症は 4 例(8%)、3 例(9%)、0 例(0%)に認めた。

傾向スコアマッチング法による抽出後の患者背景を Table7 に示す。AC 群と Control 群のペア(AC-matched コホート)、AP 群と Control 群のペア(AP matched コホート)のいずれにおいても年齢、性別、疾患、術式、手術時間、出血量に差を認めなかった。また、AC matched コホート、AP matched コホートのいずれにおいても出血性合併症、血栓性合併症、その他の合併症、術後死亡率に差を認めなかった(Table8)。

【考察】

本研究により、肝胆膵外科手術後の出血性合併症、血栓性合併症の発生率は抗凝固療法や抗血小板療法を施行されている患者においても、施行されていない患者と同等であることが示された。

これまで、抗血栓療法に関するガイドラインとしては日本循環器学会から「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン 2009 年改定版(JCS2009)」や「非心臓手術における合併心疾患の評価と管理に関するガイドライン 2014 年改訂版(JCS2014)」が発行され、アメリカ胸部学会からは「Guidelines for the perioperative management of antithrombotic therapy (ACCP 2012)」が発行されている。周術期の抗凝固療法については、日本循環器学会のガイドラインでは術後のヘパリン再開時期については明言されていないが、アメリカ胸部学会のガイドラインでは術後 48-72 時間後の再開が推奨されている。我々は JCS2009 に準じて、術後の止血が十分であること、凝固能(INR)が回復していることを確認したのちにヘパリンを再開しており、これにより術後出血性合併症発生率が低率であったと考えられる。今回 AC 群の約半数の症例では術後合併症や INR 延長のため術後のヘパリン投与は行われなかった。それにも関わらず血栓性合併症発生率は低率であり、アジア人における血栓リスクの低さがその原因として考えられた。

周術期の抗血小板療法についてはガイドライン間で相違がある。JCS2009 ではアスピリンなど内服薬を術前に休薬し、休薬中は輸液やヘパリン投与により血栓性合併症を予防するとしているが、ACCP2012 や JCS2014 では周術期のアスピリンの継続投与を推奨している。アスピリン内服継続下での肝胆膵外科手術の安全性はまだ十分に検証されていない。Wolf らはアスピリン内服継続下での膵切除術の安全性を報告したが、その他には肝胆膵外科手術に関する報告は認めない。また、ACCP2012 では抗血小板療法施行患者に対するヘパリンの使用を推奨していない。本研究では JCS2009 に準じて 11 例の血栓症ハイリスク症例に対して周術期のヘパリン投与を行い、1 例で深部静脈血栓症を認めたが、冠動脈ステント内血栓症を発症した症例は認めなかった。

本研究にはいくつかの弱点がある。まず、単施設の後ろ向き研究であることによる統計学的検出力の低さが挙げられる。我々は後ろ向き研究によるバイアスを除去する目的で傾向スコアマッチング法による検討を行った。次に、我々は JCS2009 に準じて周術期管理を行ったが、術後のヘパリンや経口薬の再開時期についての記載はなく、各々の症例で主治医の判断により決定されていた。また、本研究の結果が他の人種においても当てはまるかどうかは、今後の検討が必要である。

【結論】

適切な周術期管理を行うことで、抗凝固療法、抗血小板療法施行中の患者においても肝胆膵外科手術は安全に施行可能である。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第2634号	氏 名	石田 潤
論文題目 Title of Dissertation	Hemorrhagic and Thromboembolic Complications after Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery in Patients Receiving Antithrombotic Therapy 抗凝固療法、抗血小板療法施行患者における肝胆膵外科手術の術後出血、血栓 症リスクについて		
審査委員 Examiner	主 査 西 慎一 Chief Examiner 副 査 眞 庭 謙 昌 Vice-examiner 副 査 柳 地 裕 弘 Vice-examiner		

(要旨は1, 000字～2, 000字程度)

【背景】肝胆膵外科手術を受ける症例の多くが心血管系疾患の合併があり、長期に抗凝固療法、抗血小板療法を手術前より受けていることが多い。このような症例の術後の出血性合併症、血栓・塞栓症合併症の実態は十分に解析されていない。

【方法】研究デザインは単施設における後ろ向きコホート研究。2009年1月から2014年12月までの期間に、肝切除、胆嚢・胆道切除、膵切除術を受けた18歳以上の症例886例を対象とした。それぞれの術式には、複数の術式が含まれていた。胆嚢切除術、内視鏡手術症例は除外した。

抗凝固薬としては、ワルファリン、タビガトラン、ヘパリンが使用されていた(ACグループ n=39)。抗血小板薬としては、アスピリン、クロピドグレル、シロスタゾールが使用されていた(APグループ n=77)。これらの薬剤を使用していない肝胆膵外科手術を受けた770例をコントロール群とした。術前の薬剤管理は、日本循環器学会のガイドラインに沿って調節された。

術後は低用量の通常ヘパリン静注し、aPTT 40-60秒を維持した。出血ハイリスク症例と肝硬変症例に関しては、術後ヘパリンは使用しなかった。抗凝固薬と抗血小板薬は、術後患者状態が安定し、食事が安定してから再処方した。術後の血栓予防法が対象例には適用された。評価イベントとしては、術後出血、術後血栓・塞栓症、その他の術後合併症を調査した。

【結果】

基礎データでは、年齢、慢性腎臓病、胆道癌手術の比率に3群の中に差がみられた。その他には差はなかった。術前ヘパリンを使用した率は、AC群71.8%、AP群11%であった。術後のヘパリン使用率は、46.2%、3.9%であった。術後合併症は、出血性合併症がAC群0%、AP群1.3%、コントロール群3.4%であった。血栓・塞栓症合併率はAC群0%、AP群1.3%、コントロール群0.8%であった。これらの間に統計的に有意差はみられなかった。

その他の合併症では、術後イレウスに3群で有意差がみられた。プロペンシティブスコアでマッチさせたAC群とコントロール群、AP群とコントロール群で術後合併症を比較検討したが、出血性合併症、血栓・塞栓症合併症に関して、有意差は認められなかった。

【結論】

長期に術前、抗凝固療法あるいは抗血小板療法を受けている症例における肝胆膵外科手術後の出血性合併症、血栓・塞栓症合併症は、許容範囲内の頻度と解釈された。

本研究は、術前、抗凝固療法あるいは抗血小板療法を受けている症例の肝胆膵外科手術後の合併症、特に出血性合併症、血栓・塞栓症合併症が管理可能な範囲であることを証明した。この点で重要かつ新規知見を得た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。