

研 究 報 告 書
令和 2 年度：B 課題

令和 4 年 4 月 27 日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀 田 知 光 殿

所属施設 神戸市立医療センター中央市民病院

住 所 兵庫県神戸市中央区港南町 2 丁目 1-1

氏 名 鳥居 裕太

(研究課題)

担がん患者の DOACs を用いた深部静脈血栓症治療における治療効果予測因子の検討

令和 3 年 1 月 15 日付助成金交付のあった標記 B 課題について研究が終了致しましたので
ご報告いたします。

【研究課題名】

担がん患者の DOACs を用いた深部静脈血栓症治療における治療効果予測因子の検討

【背景】

担がん患者の死因は、がん死に次いで静脈血栓塞栓症であることが広く知られており、担がん患者において深部静脈血栓症(DVT)の適切な治療は予後を決定する上で非常に重要な因子である。しかしながら、担がん患者において DVT 治療薬である直接作用型経口抗凝固薬(DOACs)の使用は消化管出血のリスクが上昇することが報告されており、非担がん患者のように容易に用いることができない。われわれは DVT 治療効果の予測において全身の筋肉量やサルコペニアの有無よりも、超音波検査を用いた局所的な筋肉(腓腹筋)が有用であることを報告している。腓腹筋が保たれている場合には DOACs による DVT 治療効果が期待でき、反対に腓腹筋が乏しい場合には治療期間の長期化、治療効果への期待が乏しい可能性を示している。つまり、担がん患者において出血のリスク以外を考慮しながら、DVT 治療効果を予測できるため、臨床において非常に有益であるが、担がん患者におけるその有用性については未だ明らかでない。

【目的】

担がん患者の DOACs による DVT 治療効果について腓腹筋径が有用であるか検討することである。

【方法】

担がん状態で DVT を発症した患者を対象として、DVT 範囲に加えて、腓腹筋径を計測する。DVT 治療として DOACs 内服加療後に再度下肢静脈エコー検査を実施し、血栓退縮効果を判定する。臨床的背景、血液生化学データ、体成分データおよび収集した各種エコー検査データと DVT 退縮効果との関係を検討する。

DVT 退縮効果判定 =

$$[(\text{治療前 DVT 径}) - (\text{治療後 DVT 径})] \times 100 \div (\text{治療前 DVT 径})$$

DOACs 投与後に DVT 径の 40%以上退縮した場合を DVT 退縮ありと判定した。

DVT 径は超音波プローブで圧迫しながら、B モード画像上で静脈の前壁と後壁の距離を測定し算出した。

また複数カ所に DVT がある場合は中枢側の DVT 最大径を解析に使用した。

【結果】

対象は、担がん患者で DVT が疑われ、下肢静脈エコー検査を実施した際に、DVT を認め、DOACs による治療が施行された患者 153 例である。平均観察期間は 143 ± 63 日、血栓退縮効果あり群 97 例(63%)、血栓退縮なし群 56 例(37%)であった。使用した DOACs は強化

療法群 30 例、維持療法群 123 例であった。DVT 退縮あり群となし群では、退縮あり群で ΔD ダイマー値が有意に高く、骨格筋量指数および腓腹筋径指数も有意に高かった。血栓退縮効果における ROC (Receiver Operatorating Characteristic curve) 曲線では、腓腹筋径指数が AUC : 0.864 で DVT 退縮効果に関連する因子として最も有用な指標であった。その他、治療前後の D ダイマー値が AUC : 0.706、筋骨格筋指数(SMI)が AUC : 0.669 であった。

また、本研究における血栓退縮効果を予測する腓腹筋径指数は 8.5(感度 : 89%, 特異度 : 77%)であったが、以前にわれわれが報告した腓腹筋径指数の cut off 値 8.3 を用いて、本研究母集団における血栓退縮効果についても検討した結果、腓腹筋径指数 ≥ 8.3 (AUC : 0.820, 感度 90.7%, 特異度 : 73.2%, Loglank test : Chi-squared 17.9, $p < 0.001$)で有意に血栓退縮効果が高いことが示された。

表 1. 患者背景

	DVT 退縮あり n = 97	DVT 退縮なし n = 56	p 値
年齢(歳)	68 ± 10	68 ± 12	0.45
男性 n, (%)	35 (36%)	14 (25%)	0.07
BMI (kg/m ²)	22.1 ± 4.0	22.1 ± 3.9	0.48
がん術後 n, (%)	70 (72%)	35 (63%)	0.11
化学療法 n, (%)	70 (72%)	38 (68%)	0.29
治療日数(日)	142 ± 66	144 ± 56	0.44
DOACs強化療法 n, (%)	20 (21%)	10 (18%)	0.34
ΔD ダイマー	3.28 ± 1.80	1.26 ± 0.52	0.005
握力 (kg)	24.0 ± 9.0	21.8 ± 8.3	0.21
中枢型DVT n, (%)	32 (33%)	22 (39%)	0.22
骨格筋量指数	7.7 ± 1.5	6.9 ± 1.4	0.01
腓腹筋径指数	9.6 ± 1.3	7.9 ± 1.0	<0.001

図 1. 血栓退縮効果予測因子の検討

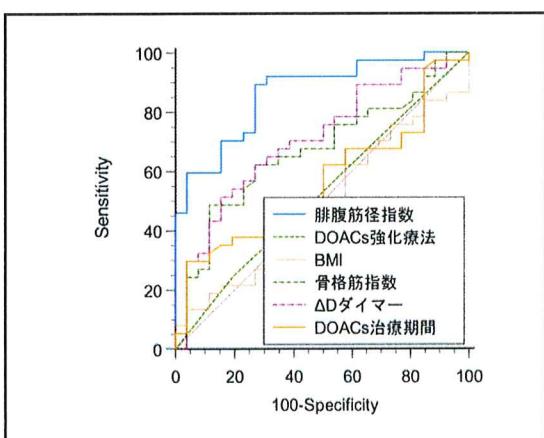
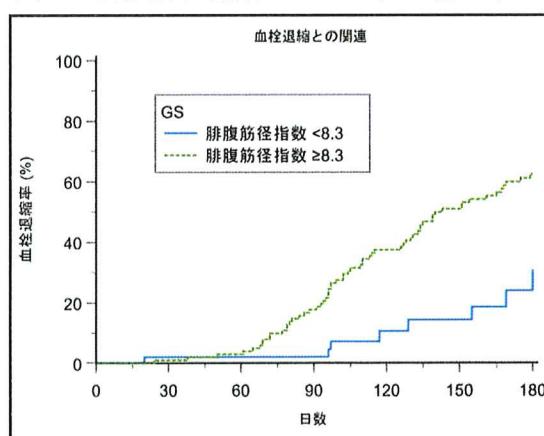


図 2. 腓腹筋径指数による血栓退縮効果



【考察】

本研究では、DOACs による担がん患者の DVT 退縮効果に影響を及ぼす因子の関連性を検討した。結果として、腓腹筋径指数が血栓退縮効果の優れた予測因子であることが示された。

担がん患者のDVT退縮効果を予測することは臨床上極めて重要である。DVTの存在は肺血栓塞栓症の発症リスクであり、抗凝固療法の必要性について判断しなければならない。しかししながら、担がん患者では出血リスクの懸念もあることから、安易に抗凝固療法を開始したい。また、抗凝固療法を行っても血栓が退縮する可能性が低い場合、長期的な治療が必要となる。血栓退縮効果を予測することは、治療プロトコルを決定する上で重要であり、本研究結果からは、その判断の一助に腓腹筋径指数が有用と考える。

担がん患者では、ADL低下から一定の割合で身体的サルコペニアになると予想される。サルコペニアによる下腿筋のポンプ作用の低下は、血液のうっ滞によるDVT形成の原因や血栓退縮効果に影響する可能性が高い。下腿には腓腹筋とヒラメ筋があるが、腓腹筋はヒラメ筋に比べ歩行に重要な速筋が多いことが知られている。腓腹筋径指数がサルコペニアに伴う変化を鋭敏に反映しており、本研究結果に繋がったと考える。

【結語】

腓腹筋径指数は、担がん患者におけるDOACs治療において、DVT退縮効果を予測する因子となりうることが明らかとなった。今後はDOACs中止例などにおいて、腓腹筋径指数が血栓の増大や退縮に及ぼす影響について検討したいと考える。

【本研究に関する成果報告】

コロナ禍による症例数減少によりデータ収集に時間を要した。今後、本研究データを纏め、学会発表および論文執筆する予定である。

【謝辞】

本研究遂行に際し、研究助成のご支援を賜りました公益財団法人がん研究振興財団に深く感謝申し上げます。