

学位授与番号：乙 3 2 0 1 号

氏 名：畠 憲一

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 29 年 9 月 27 日

学位論文名：

Safety of fondaparinux for prevention of postoperative venous thromboembolism in urological malignancy: A prospective randomized clinical trial.

学位論文名（翻訳）：

（泌尿器科悪性腫瘍手術における術後静脈血栓塞栓症予防フォンダパリヌクスの安全性について：前向き無作為臨床試験）

学位審査委員長：教授 上園晶一

学位審査委員：教授 柳澤裕之 教授 矢永勝彦

論文要旨

論文提出者名 畠 憲一	指導教授名 瀬川 晋
<p>主論文</p> <p>Safety of fondaparinux for prevention of postoperative venous thromboembolism in urological malignancy: A prospective randomized clinical trial.</p> <p>(泌尿器科悪性腫瘍手術における術後静脈血栓塞栓症予防フォンダパリヌクスの安全性について：前向き無作為臨床試験)</p> <p>Kenichi Hata, Takahiro Kimura, Shunsuke Tsuzuki, Gen Ishii, Masahito Kido, Toshihiro Yamamoto, Hiroshi Sasaki, Jun Miki, Hiroki Yamada, Akira Furuta, Kenta Miki, Shin Egawa. International Journal of Urology. 2016 ; 23 : 923-928.</p> <p>静脈血栓塞栓症 (VTE: venous thromboembolism)は、本邦においても生活様式の欧米化、高齢者の増加、本疾患に対する認識および各種診断法の向上に伴い近年増加傾向である。現在、泌尿器悪性腫瘍に限定した術後 VTE 薬学的予防の安全性についての無作為前向き研究はない。本研究において FPX が低分子ヘパリン (LMWH: low molecular weight heparin)と比較し、泌尿器悪性腫瘍手術 VTE 予防において安全に使用できるかどうか前向きに無作為割付にて検討した。</p> <p>本研究は、前向き、単盲検、非劣勢、無作為比較試験とした。東京慈恵会医科大学で 2011 年 1 月から 2012 年 12 月までに泌尿器悪性腫瘍手術で 45 分以上の開腹手術ないしは腹腔鏡手術を施行した 40 歳以上、期待余命 6 ヶ月以上の患者を対象とした。患者をフォンダパリヌクス (FPX)治療群と低分子ヘパリン(LMWH)治療群とに無作為に振り分けをした。本研究はヘルシンキ宣言に従った。また、東京慈恵会医科大学倫理委員会の承諾 (受付番号: 21-270 (6148))を取得した。閉創 6 時間後、重篤な出血がないことを確認し低用量ヘパリン (LDUH: low-dose unfractionated heparin) 5,000 単位を経皮的に投与し、術翌日は 12 時間毎に投与した。術 2 日目から術 5 日目に、FPX 群は FPX 2.5mg を 1 日 1 回、LMWH 群は LMWH 2,000 単位を 1 日 2 回投与した。</p> <p>研究期間中に泌尿器悪性腫瘍手術 359 例が施行され、298 例において intention-to-treat 解析を施行した。LMWH 群と比較して FPX 群は、大出血、小出血ともに非劣勢であった。大出血は LMWH 群が 1 例 (0.7%)、FPX 群が 2 例 (1.3%)であった。小出血は、LMWH 群 146 例中 8 例 (5.5%)、FPX 群 152 例中 10 例に発生したが統計学的有意差はなかった (P=0.81)。</p> <p>LMWH 群 10 例、FPX 群 3 例で、術前に DD が 1.5μg /mL を超えていたが VTE は検出されなかった。LMWH 群 12 例、FPX 群 9 例で、術前に SFMC が基準値 (<6.1μg /mL)を超えていた。全ての日程で DD 値は術前より統計学的に高値を示し、各群 2 例ずつで術 1 日目に 15μg /mL を超える症例があった。術前も含め全ての日程において、LMWH 群と FPX 群との間で DD に統計学的有意差はなかった (P>0.05)。3 つの VTE イベントが LMWH 群 2 症例に発生し、FPX 群には発生しなかった。しかしながら、2 群間に統計学的有意差はなかった。</p> <p>Intention-to-treat 解析にて、大出血、小出血の発生ともに、FPX は LMWH に劣ることはなかった。主要評価項目である FPX 群の術後出血の割合は諸家の前向き研究の結果と類似していた。その他の合併症でも重篤なものはなく自然軽快した。これらも統計学的に 2 群間に有意差はなかった。</p> <p>本研究結果より FPX の安全性は LMWH に劣ることはないとし唆され、FPX は安全性において泌尿器悪性手術症例での静脈血栓塞栓症予防における選択肢の 1 つであるべきであると考えられた。</p>	

学位論文審査の結果の要旨

泌尿器科学講座、畠憲一氏提出の学位論文は、主論文1篇1冊からなり、日本語タイトルは「尿路悪性腫瘍術後における静脈血栓塞栓症予防目的フォンダパリヌクスの安全性についての前向き無作為試験」です。英文の主論文は、日本泌尿器学会の英文機関紙である International journal of Urology に2016年に掲載されました。同年のIFは1.844です。本研究の指導教授は瀬川晋教授です。

2017年9月22日に口頭試問による公開論文審査を開催しました。質疑応答では、1. 静脈血栓・塞栓症がクローズアップされるようになった背景は何か、昔は単に見逃されていたか、2. 性差があるのはエストロゲンの影響があるのか、3. 両群とも手術直後にヘパリンを投与されているがその影響をどう考えるか、4. 鎮痛のための硬膜外カテーテルへの影響はないのか、5. リンパのう腫が合併症として問題になる理由は何か、6. 術式（気腹か開腹か）による発生頻度に差はないか、7. 症例数を増やすと差が出る可能性はないか、8. 血栓症の画像評価を全例で行っていないので、真の発症率は不明なのではないか、9. D-ダイマーと可溶性フィブリンモノマー複合体の検査では、検出力の差がないのか、10. カットオフ値をどのように定めたか、など多くの質問があり、畠氏からは的確な回答がありました。

本研究は、本邦の泌尿器悪性腫瘍手術に対し前向き無作為試験を行い、術後静脈血栓塞栓予防の点で、低分子ヘパリンと比較しフォンダパリヌクスが非劣勢であることを証明したものであり、審査員3人による慎重審議の結果、学位論文として十分に価値があると認定しました。