

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

栗原聰元より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2706 号

学位申請者 : 栗原 聡元

学位審査論文 : Perioperative antithrombotic treatment in proctological surgery

(肛門疾患手術における周術期抗血栓療法の指針)

著者 : Akiharu Kurihara, Kimihiko Funahashi, Hironori Kaneko

公表誌 : Toho Journal of Medicine 2 (1) : 16-21, 2016

論文内容の要旨 :

肛門手術における抗血栓療法の管理

はじめに

術後出血は肛門手術の際に最も危惧される合併症で出血の頻度は約 5%と報告され出血した場合には追加の治療が必要になる。

抗血栓療法は手術に対しては出血のリスクを増加させ、逆に抗血栓療法を中断すれば血栓塞栓症のリスクが起る。

周術期抗血栓療法の指針は、皮膚科手術や内視鏡的の手術で報告されている。肛門手術の抗血栓療法についての抗血栓療法の具体的な指針は示されていない。本研究では、肛門疾患に対する具体的な管理を作成するために retrospective な検討を行った。

方法

肛門手術のガイドラインがないため日本循環器学会の周術期抗血栓療法ガイドラインを適用した。

血栓症のリスクが高い場合には抗血栓薬をヘパリンに置換し、血栓症のリスクが低い場合は抗血栓薬を中止した。

抗血小板薬は手術の 3 日から 14 日前に中断した。これらの管理を施行したところ、ヘパリン置換での出血頻度が多かった。さらに抗血栓薬の中止は血栓発症が危惧される。そこで 2013 年 10 月からヘパリン置換は抗血栓療法を継続する管理に変更した。

術後出血は、創部出血と抗血栓薬の過剰投与による 2 つの可能性が示唆された。PTINR が 3.0 以上の場合に、APTT は正常対照の2 倍以上で抗血栓療法の過剰投与と判断し薬剂量の調整を行った。凝固検査が基準値以下の症例は、止血処置を考慮した。手術成績と出血のリスク因子について検討した。

患者背景

対象期間中に 529 症例の肛門手術が施行された。男性が 351 人、女性が 178 人で、年齢は 17 歳から 92 歳で中央値は 56 歳で

あった。529 症例のうち 73 症例 (13.8%) が抗血栓療法を術前に施行していた。

このうち抗血栓療法継続群は 27 症例、ヘパリン置換群は 38 症例で、抗血栓療法休薬群は 8 症例であった。

結果

術後出血を 529 症例中 18 症例 (3.4%) に認め、このうち 6 回出血をきたした症例が存在した。

手術中に止血が困難な症例と周術期に死亡した症例はなかった。出血までの時期は中央値が 7 日 (range、0~17 日) であった。

抗血栓薬継続群の出血率は 1/26 (4%)、ヘパリン置換群の出血率は 14/38 (36.8%)、対照群の出血率は 3/456 (0.7%)、抗血栓療法休薬群の出血率は 0/9 (0%) であった。出血の原因は、単純な創部出血と抗血栓薬の過量による出血に区別された。

創部出血が 15 件 (抗血栓薬継続群 1 件、ヘパリン置換群 11 件、対照群 3 件) であった。抗血栓薬の過量による出血が 8 件 (全例がヘパリン置換群) であった。創部出血に対する治療は、5 件は圧迫などの保存的に対処し、10 件 (病棟 3 件、手術室 7 件) は止血処置を必要とした。抗血栓薬の抗血栓薬が過剰な場合、8 件全てが薬剤投与量の調整で止血し、追加の処置は必要ではなかった。抗血小板薬による出血は認めなかった。抗血栓療法の中断またはヘパリンへの置換に起因する血栓塞栓症などの合併症は認めなかった。

出血のリスク因子について

年齢、性別、抗血栓療法なし、ヘパリン置換、および手術時間の 5 つが単変量の Logistic 解析でリスク因子であった。

さらに、5 つのリスク因子に対して多変量 Logistic 回帰分析を行った。その結果、ヘパリン置換 ($P < 0.001$, CI: 14.557~166.588 オッズ比: 49.241)、および手術時間 ($P = 0.050$, CI: 1.000~1.025 オッズ比: 1.013) が危険因子として同定された。オッズ比が最も大きいのはヘパリン置換で、次が手術時間であった。

考察

Dixon らは皮膚癌 2394 症例の周術期抗血栓療法について検討し、出血のリスク因子は、67 歳以上の高齢者とワルファリンと報告している。Alcalay らは、抗血栓療法を継続して行った皮膚科手術の 2790 症例について検討し、ワルファリンを 2.4% が継続していたが、出血コントロールは容易で術後出血は認めなかった。Pigot らは肛門疾患における周術期抗血栓療法について 2513 の手術部位で検討し、術後出血は合計 115 件 (4.58%) に起こり、術後出血はヘパリン置換と Clopidogrel において増加していた。Kovich らは、抗血栓療法の中止に起因する合併症率と死亡率を皮膚科手術において検討し、抗血栓療法の中止による血栓性合併症を 46 症例 (0.0078%) に認めている。合併症は、重篤なことが多く 3 症例が死亡している。

一方抗血栓療法を継続することで重篤な出血性合併症は増加しなかったと報告している。

要約すると、抗血栓療法中止した場合には継続するよりも致死的な合併症のリスクが高くなることを示唆している。

これらを踏まえて、我々は原則的に抗血栓療法を継続したまま肛門の手術を施行することが最善の周術期管理と考えた。

総括

肛門手術における術後出血にはヘパリン置換と手術時間が関与していた。一方で周術期抗血栓療法の継続に伴う重篤な手術合併症は認めなかった。抗血栓療法の中止によって血栓塞栓症が発症する頻度は極めて少ない。しかし血栓塞栓症が発症した場合は、重篤な合併症に発展する。そこで、肛門疾患の周術期には抗血栓療法を継続することが必須である。

この結果、既存の抗血栓療法を継続するまたは抗血栓療法をヘパリンに置換するかの 2 つの方法が考えられる。

ヘパリン置換による抗血栓療法は術後の出血率が高いため、既存の抗血栓療法を継続する方法が、肛門手術における適切な周術期抗血栓療法の管理と考えた。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号乙第 2706 号	氏 名	栗 原 聰 元
学位審査担当者	主 査	齊 田 芳 久
	副 査	岡 住 慎 一
	副 査	石 河 晃
	副 査	五 十 嵐 良 典
	副 査	渡 邊 善 則
<p>学位審査論文の審査結果の要旨：</p> <p>肛門手術の際に最も危惧される合併症は術後出血であり、その頻度は約 5%と報告されている。近年抗血栓療法を施行している患者が増加しており、肛門手術ではその継続で出血のリスクを増加させ、逆に中断すれば血栓塞栓症のリスクが起こる。肛門手術の抗血栓療法についての抗血栓療法の具体的な指針は示されていないため、本研究では、肛門疾患に対する具体的な管理を作成するために retrospective な検討が行われた。</p> <p>対象は 529 症例の肛門手術患者で、男性が 351 人、年齢中央値は 56 歳であった。529 症例のうち 73 症例 (13.8%) が抗血栓療法を術前に施行、このうち抗血栓療法継続群は 27 症例、ヘパリン置換群は 38 症例で、抗血栓療法休薬群は 8 症例であった。結果として、術後出血を 529 症例中 18 症例 (3.4%) に認め、出血までの時期は中央値が 7 日であった。抗血栓薬継続群の出血率は 1/26 (4%)、ヘパリン置換群の出血率は 14/38 (36.8%)、対照群の出血率は 3/456 (0.7%)、抗血栓療法休薬群の出血率は 0/9 (0%) であった。出血のリスク因子について 5 つのリスク因子に対して多変量 Logistic 回帰分析を行った結果、オッズ比が最も大きいのはヘパリン置換で、次が手術時間であった。</p> <p>以上より、ヘパリン置換による抗血栓療法は術後の出血率が高いため、既存の抗血栓療法を継続する方法が、肛門手術における適切な周術期抗血栓療法の管理と結論付けている。</p> <p>2016 年 6 月 29 日に行われた学位審査会では、以下のような多くの質問がなされた。すなわち、出血の定義、出血の量、出血の時期、抗血小板薬と抗凝固薬での対応の違い、中和剤の有無による対応の違い、透析患者や肝硬変患者の数 (少ない)、実際の INR の数値、2013 年の治療方針の変更前後の比較 (後で出血が減少)、肛門疾患と内視鏡治療および通常の外科手術との対応の違い、血栓イベントの有無 (なかった)、通常は出血を減らすために導入するヘパリン化が出血を惹起する理由、より出血の少ない肛門手術の検討など、今後の課題と展望が述べられた。</p> <p>以上、本研究は、これまであまり検討されてこなかった肛門疾患・手術における適切な周術期抗血栓療法の管理を明らかにした研究であり、新しい外科・肛門分野の知見として評価され、十分に学位に値するものと判断された。</p>		