

Rising-VTE study  
Boost up meeting in 出雲  
2018年3月3日(土)

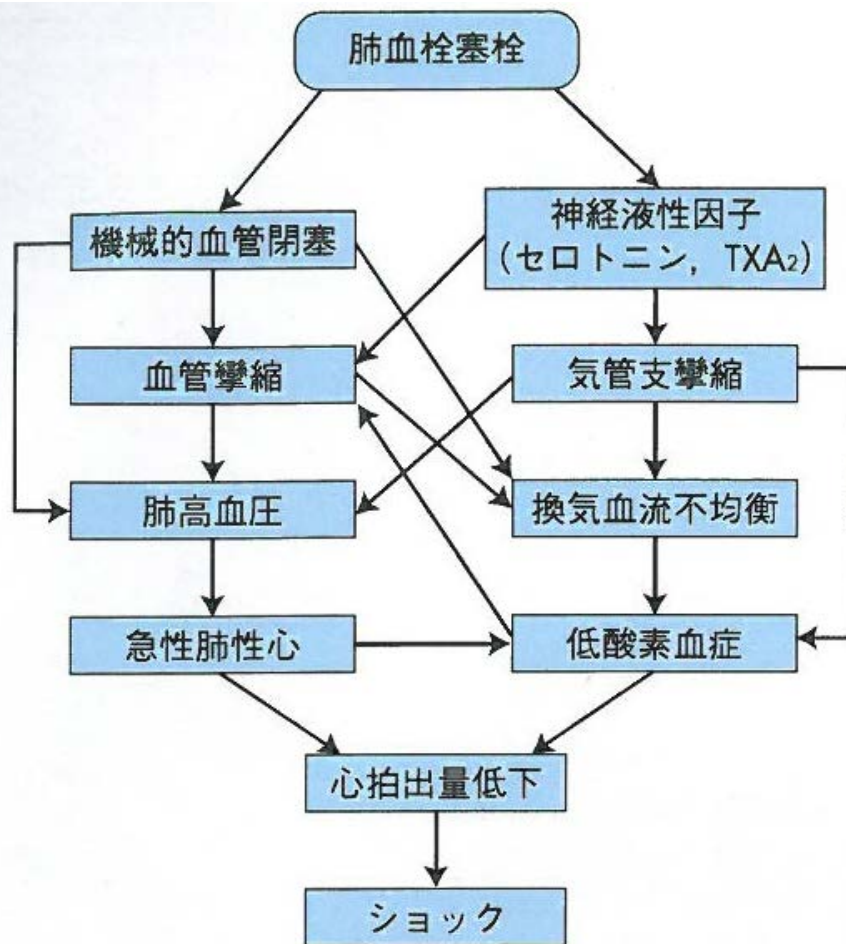
# 癌と静脈血栓塞栓症

---

山王病院・山王メディカルセンター 血管病センター  
国際医療福祉大学  
宮田哲郎

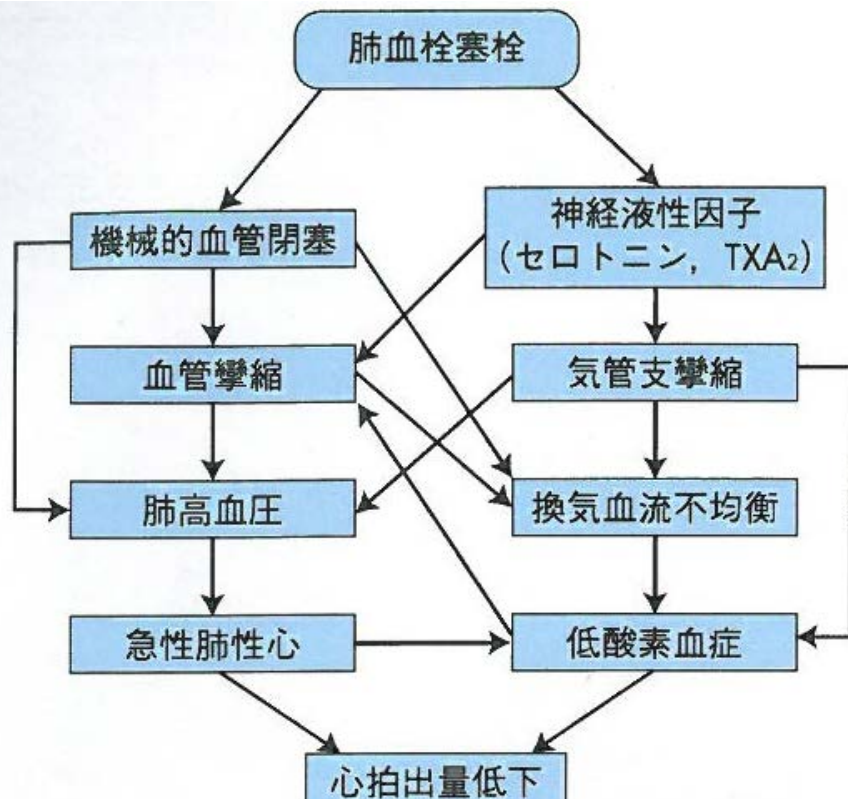
1. **VTEについて**
2. VTEの診断
3. VTEの治療
4. 癌とVTE

# 急性肺血栓塞栓症(PE)の病態



- 急性PEにおける塞栓源の90%以上は、下肢あるいは骨盤内静脈の血栓
- 下腿型DVT
  - 下腿にできた血栓は中枢側へ進展
  - 静脈壁との接着が少ないフリーフロート血栓となり易い
  - 急性広範性PTEの塞栓源となる危険

# 急性肺血栓塞栓症(PE)の病態

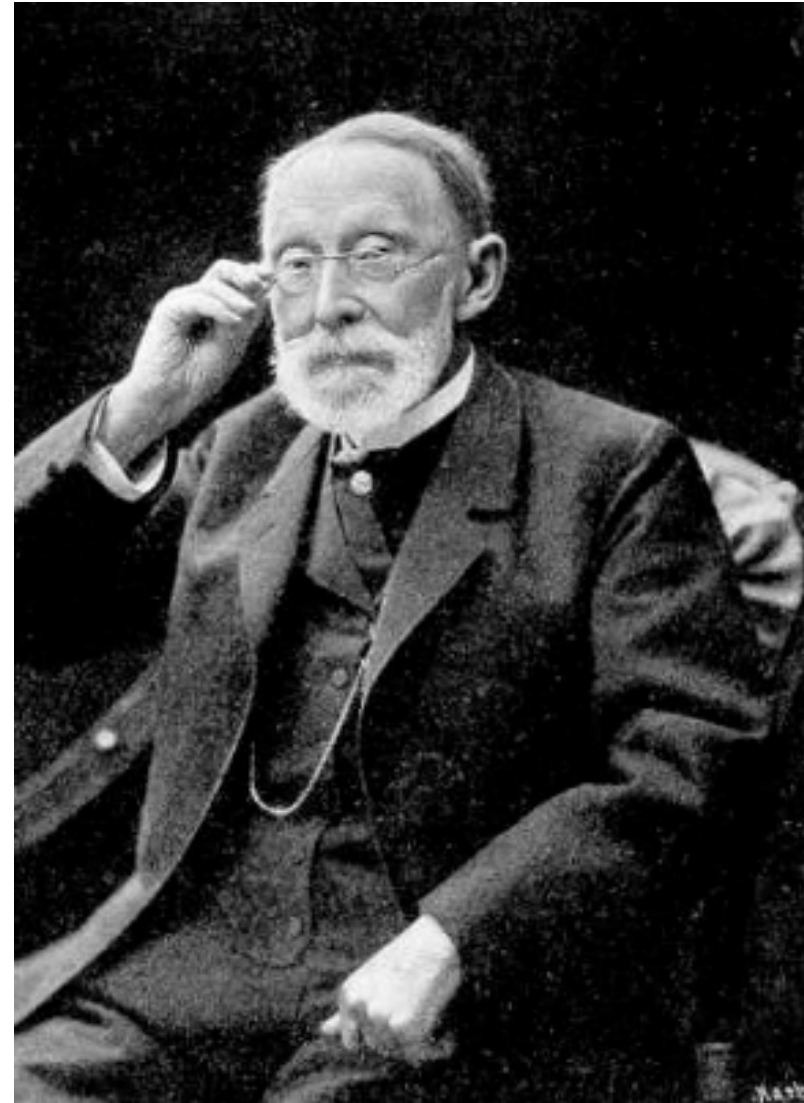


- 急性PEにおける塞栓源の90%以上は、下肢あるいは骨盤内静脈の血栓
- 下腿型DVT
  - 下腿にできた血栓は中枢側へ進展
  - 静脈壁との接着が少ないフリーフロート血栓となり易い
  - 急性広筋性PTFの塞栓源と

急性肺血栓塞栓症(PE) + 深部静脈血栓症(DVT)  
静脈血栓塞栓症(Venous thromboembolism: VTE)

# Virchow's Triad (Rudolf Virchow: 1821 - 1902)

- ・ 静脈血栓症の形成に関する三つの要因
  - 血管の障害
  - 血流のうっ滞
  - 血液性状の変化
- ・ 彼の死後になって確立された概念
  - 上記三徴、特に「血管の障害」をVirchowは血栓症の結果として報告していた様である。  
(Brotman, D.J., et al., "Virchow's triad revisited." Southern Medical Journal 97, 2004, 213-214.)
  - 晩年は保守化し、Ignaz Semmelweisの消毒法(産褥熱の研究)に対する、初期の反対者の一人でもあった。



# 静脈血栓の形成

Virchowの3徴が密接に絡み合って血栓が形成される

## 血管の障害

- ・外傷・骨折
- ・カテーテル検査・留置
- ・静脈炎

## 血流のうっ滞

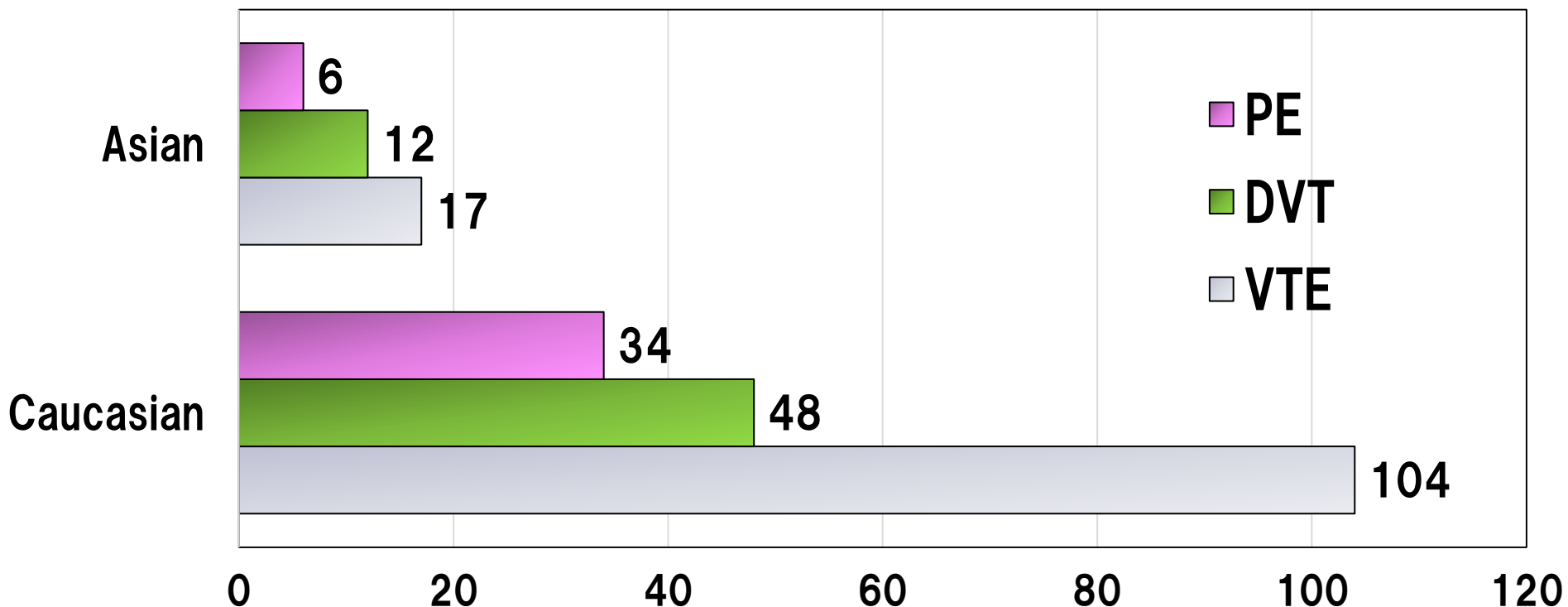
- ・長期臥床
- ・下肢麻痺
- ・長距離旅行 等

Virchowの3徴

## 血液性状の変化

- ・手術
- ・脱水
- ・多血症 等

# VTE 発生率 (per 100,000 person years)



Cohen A, et al. Thrombosis research. 2012;130:291

# アジアのVTE 発生率—最近の動向—

| 国/地域              | 比較年  | VTE  | DVT  | PE   | 年増加率<br>(%)    |
|-------------------|------|------|------|------|----------------|
| <b>中国</b>         | 1997 |      |      | 0.03 | <b>58</b>      |
| 入院成人 (%)          | 2005 |      |      | 0.14 |                |
| <b>香港</b>         | 1975 |      | 173  |      | <b>25</b>      |
| 例 (/年)            | 1985 |      | 430  |      |                |
| <b>日本</b>         | 1996 |      |      | 3492 | <b>23</b>      |
| PE新規症例 (/年)       | 2006 |      |      | 7864 |                |
| <b>シンガポール</b>     | 1990 |      | 7.9  |      | <b>64</b>      |
| 急性DVT (/10,000入院) | 2009 |      | 45.3 |      |                |
| <b>韓国</b>         | 2004 | 8.8  | 3.9  | 3.7  | <b>39(VTE)</b> |
| 発生数 (100,000人年)   | 2008 | 13.8 | 5.3  | 7    |                |

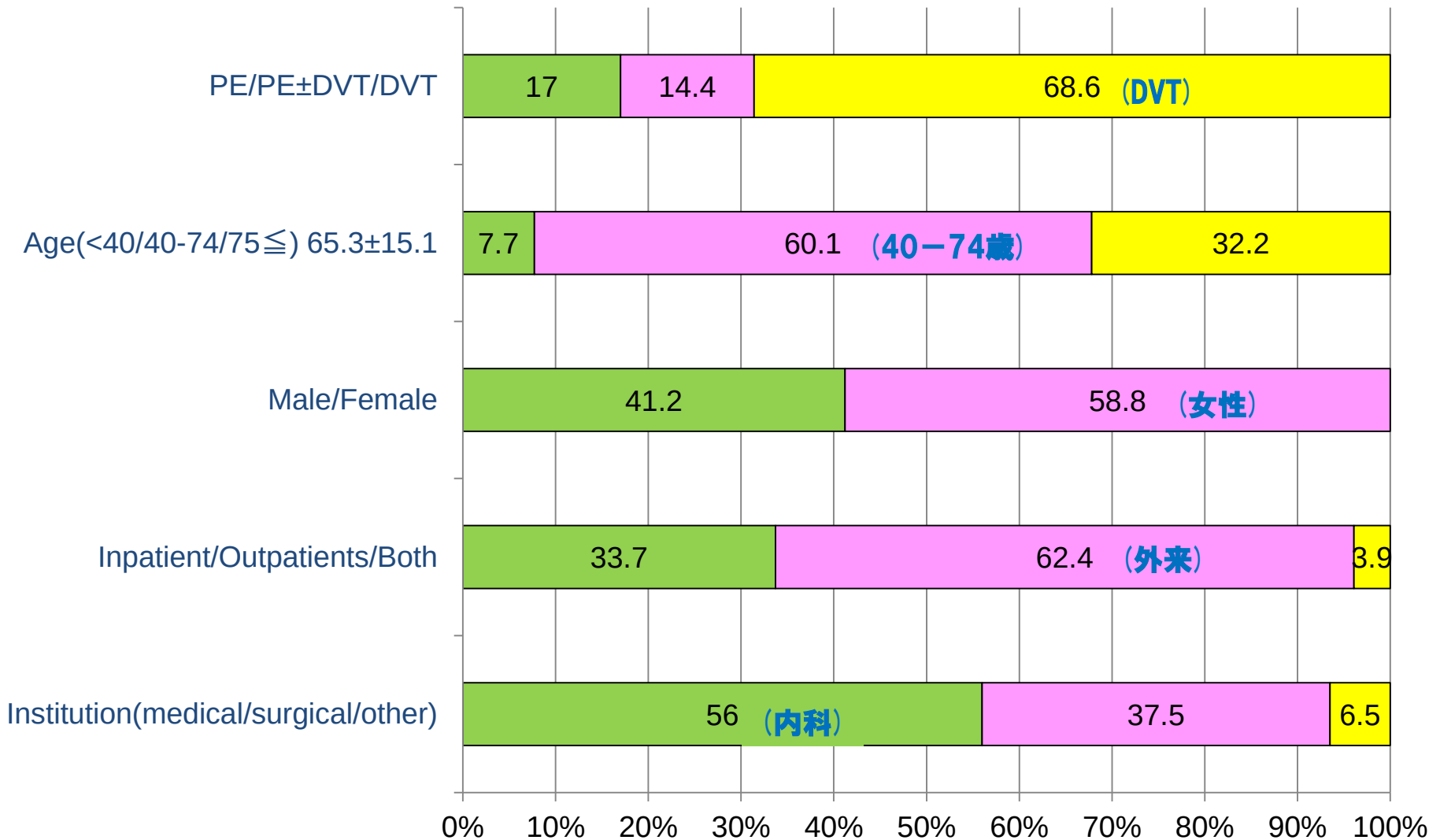
Cohen A, et al. Thrombosis research. 2012;130:291



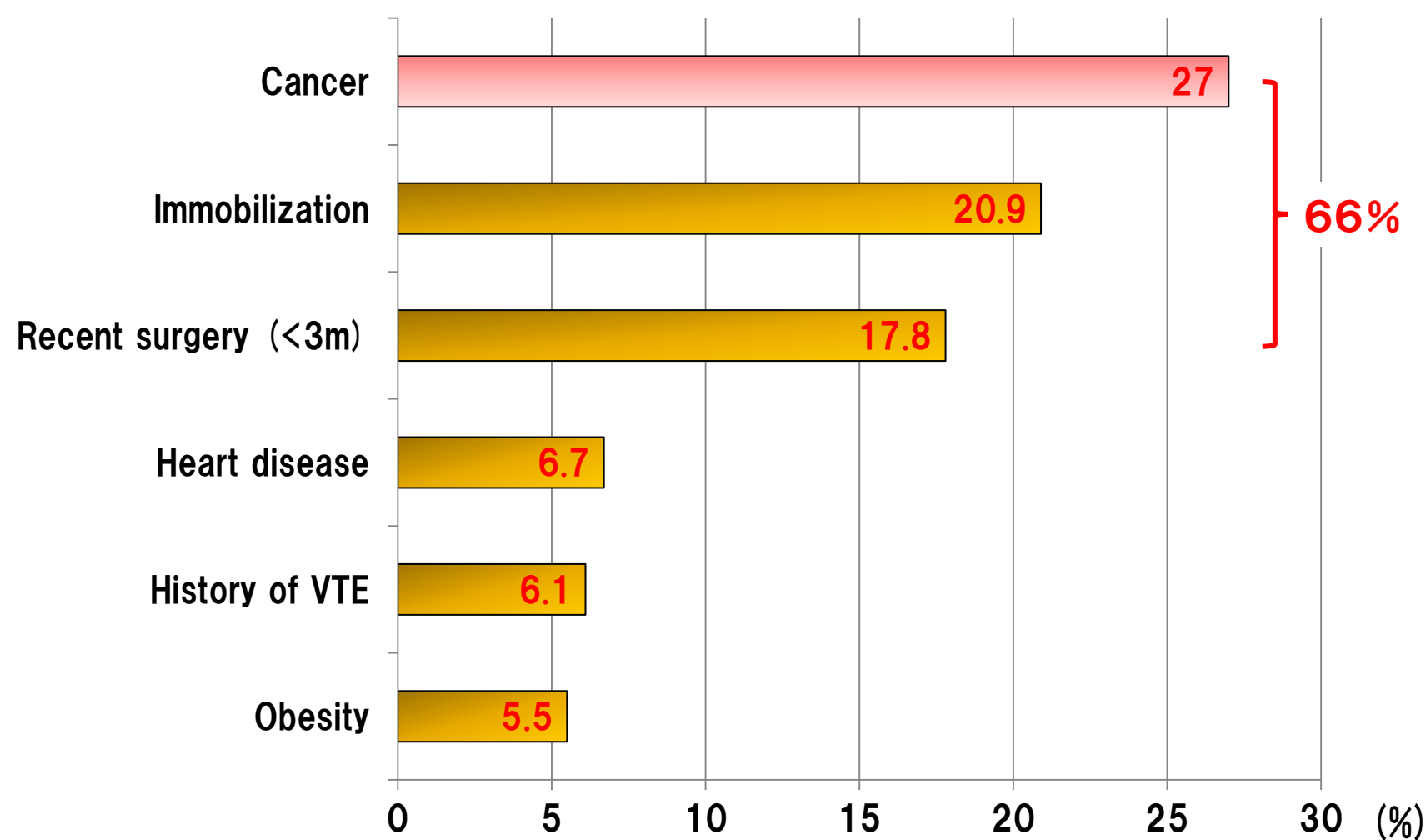
# The Japan VTE Treatment Registry (JAVA) Study

- Retrospective 多施設コホート観察研究
- 連続する急性VTE患者の登録
  - 症候性急性PE
  - 症候性急性DVT
  - 無症候性急性DVT(近位)
- 2009年4月 - 2010年3月
  - 63 施設 (1076 患者)

# JAVA study登録患者の特徴 (1076人)



# JAVA studyにおけるVTEのリスク因子 (1076人)



1. VTEについて
2. VTEの診断
3. VTEの治療
4. 癌とVTE

# VTEの診断の重要性

- 重症のPEにおいて

診断が遅れた場合の死亡率 68%

早期に診断できた場合の死亡率 22%

(Ota et al. Heart Vessels 2002; 17: 7)

- PEにおいて

未診断・未治療群の死亡率 30%

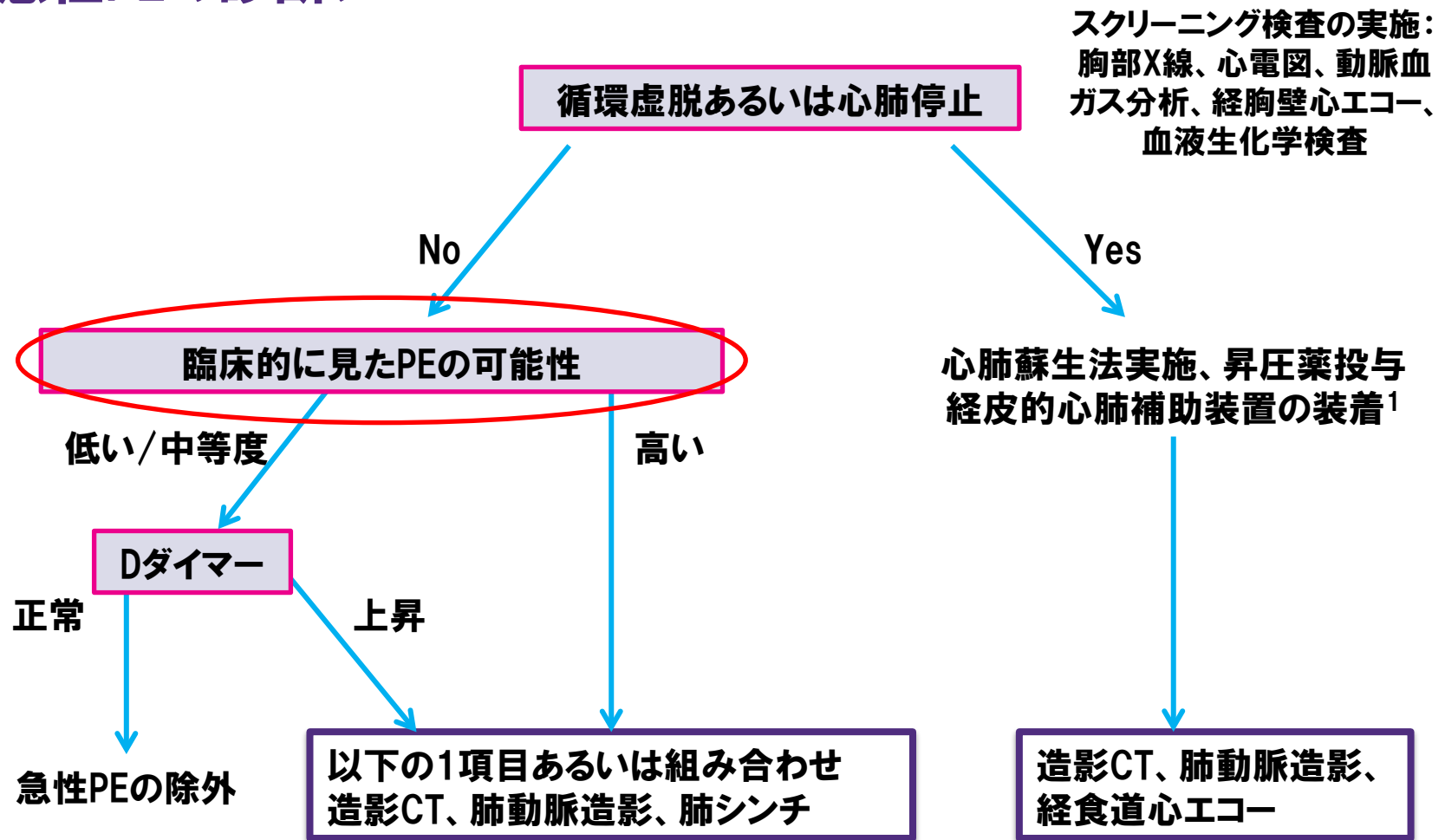
十分に治療を行う 2～8%

(Task Force on Pulmonary Embolism Eur Heart J 2000; 21:1001)

**早期の診断と  
迅速かつ適切な治療がきわめて重要！**

# JCS2009 PE/DVT診断・治療・予防ガイドライン

## 急性PEの診断フロー



肺血栓症を疑った時点でヘパリンを投与する。深部静脈血栓症も同時に検索する

<sup>1</sup> 経皮的な心肺補助装置が利用できない場合には心臓マッサージ、昇圧薬による循環管理を行う

## PEの可能性予測スコア (PEに対するWellsスコア)

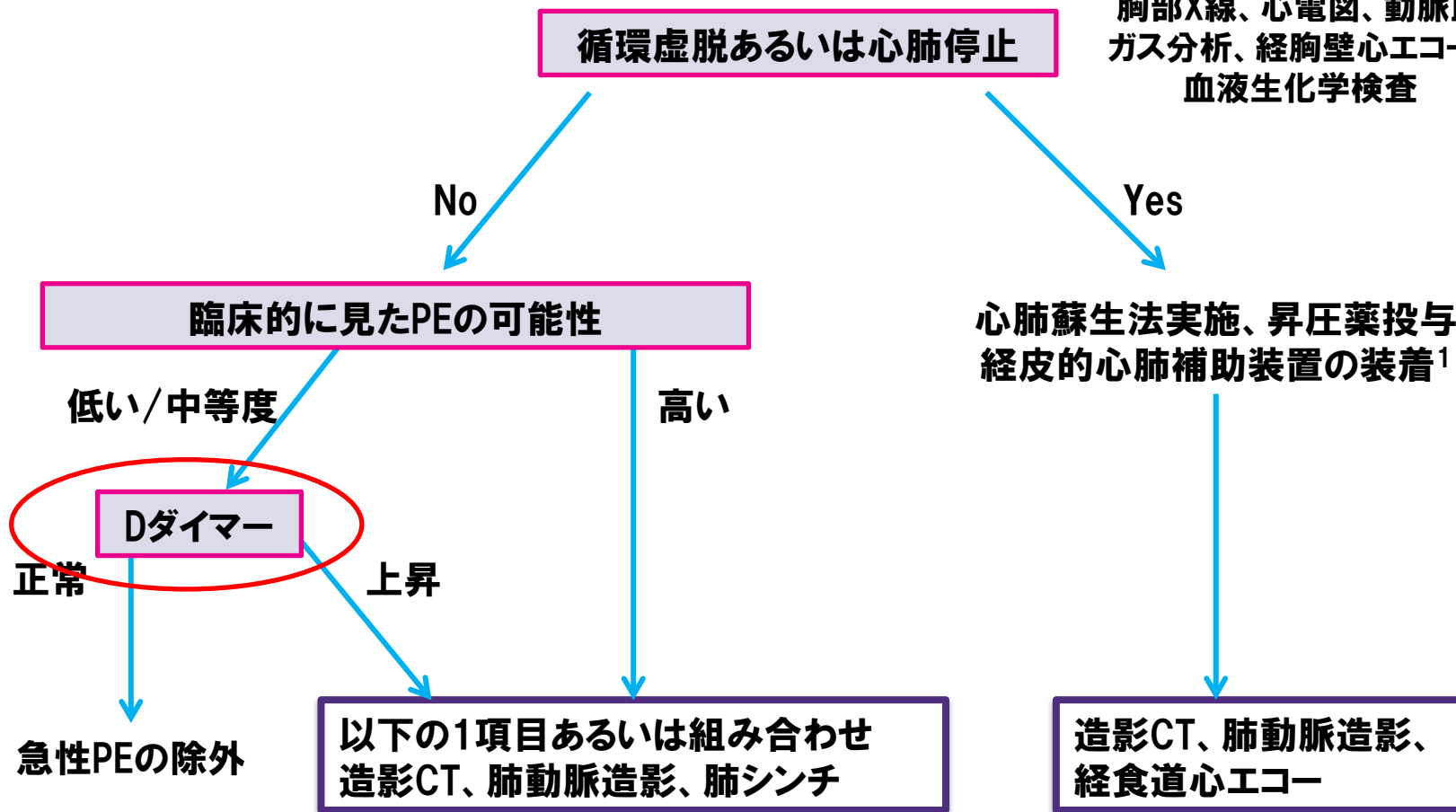
| 項目                  | 点数  |
|---------------------|-----|
| DVTの臨床的徴候           | 3   |
| 臨床的に他疾患よりもPEの可能性が高い | 3   |
| DVT/PEの既往           | 1.5 |
| 心拍数 $\geq 100$ bpm  | 1.5 |
| 4週間以内の手術または長期臥床     | 1.5 |
| 血痰                  | 1   |
| 活動性悪性腫瘍             | 1   |

| PEの可能性 | スコア      |
|--------|----------|
| 低い     | 0~1      |
| 中等度    | 2~6      |
| 高い     | $\geq 7$ |

# JCS2009 PE/DVT診断・治療・予防ガイドライン

## 急性PEの診断フロー

スクリーニング検査の実施：  
胸部X線、心電図、動脈血  
ガス分析、経胸壁心エコー、  
血液生化学検査



肺血栓症を疑った時点でヘパリンを投与する。深部静脈血栓症も同時に検索する

<sup>1</sup> 経皮的な心肺補助装置が利用できない場合には心臓マッサージ、昇圧薬による循環管理を行う



# D-dimer測定

- 血栓(安定化フィブリン)のプラスミンによる分解産物の総称(二次線溶)
- D-ダイマーはフィブリン形成のみを反映するので、この上昇は生体内で血栓が形成されていることを意味する
- DIC、血栓症、血栓溶解療法、手術後上昇
- sensitivity 97.7%、specificity は48.9%
- **Negative predictive value 98%**

**D-dimerが陰性のときは、まず、  
静脈血栓塞栓症でないといってよい！**

## 臨床所見のスコア化(Wellsスコア) Lancet 1995;345:1326-30.

- 癌（6ヶ月以内の治療、現在治療中） +1
- 下肢麻痺、最近のギブス固定歴 +1
- 臥床3日以上、major手術 4 週以内 +1
- 深部静脈に沿った圧痛 +1
- 下肢全体腫脹 +1
- 腓腹部腫脹（対側より3cm以上長） +1
- 下肢浮腫 +1
- 表在静脈側副路化（非静脈瘤） +1
- 他の疾患の可能性 -2

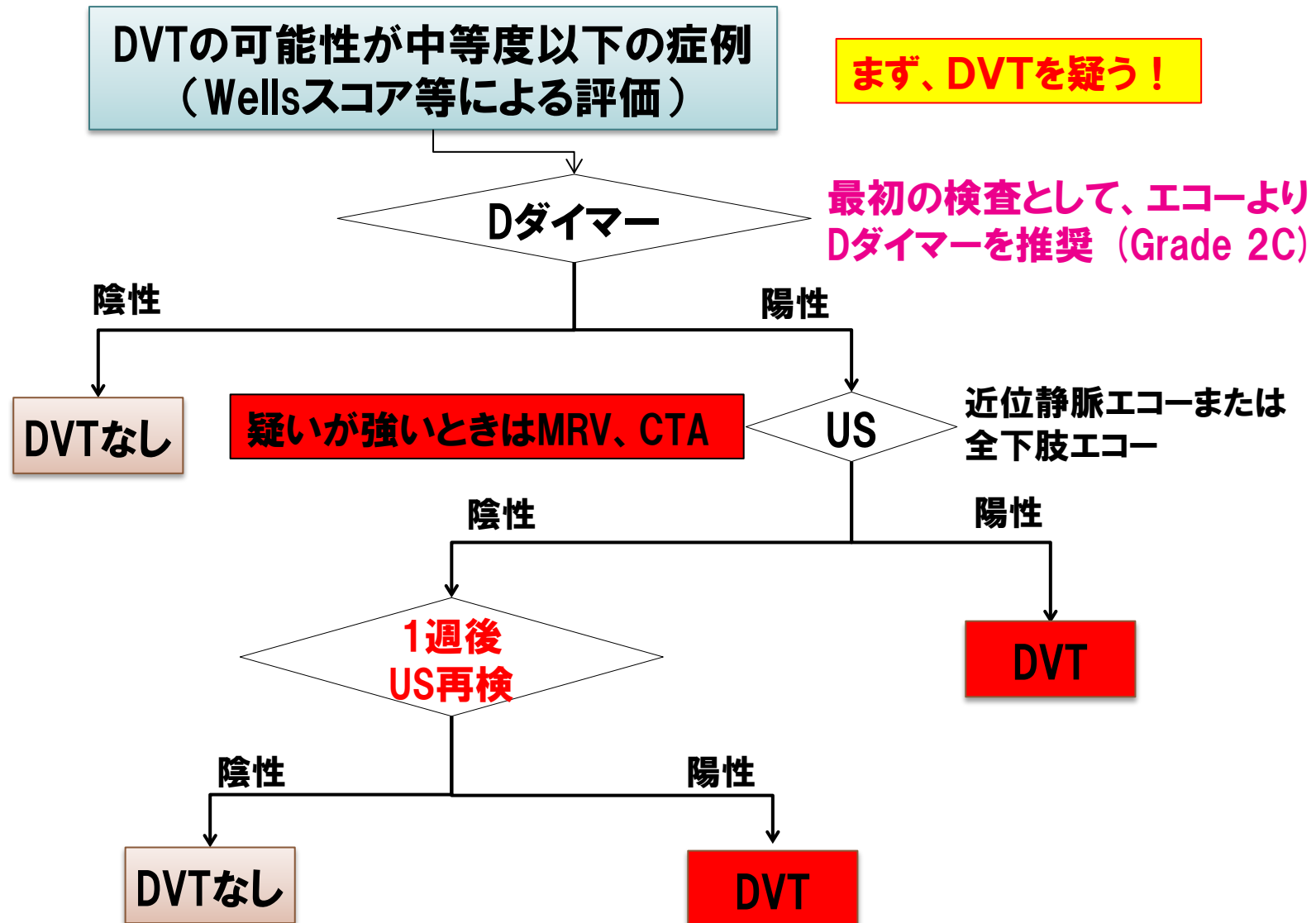
スコア合計

（0以下:リスク低、1-2:リスク中、3以上:リスク高）

# ACCP DVT診断ガイドライン2012

## 急性DVT患者の診断および治療選択フローの一例

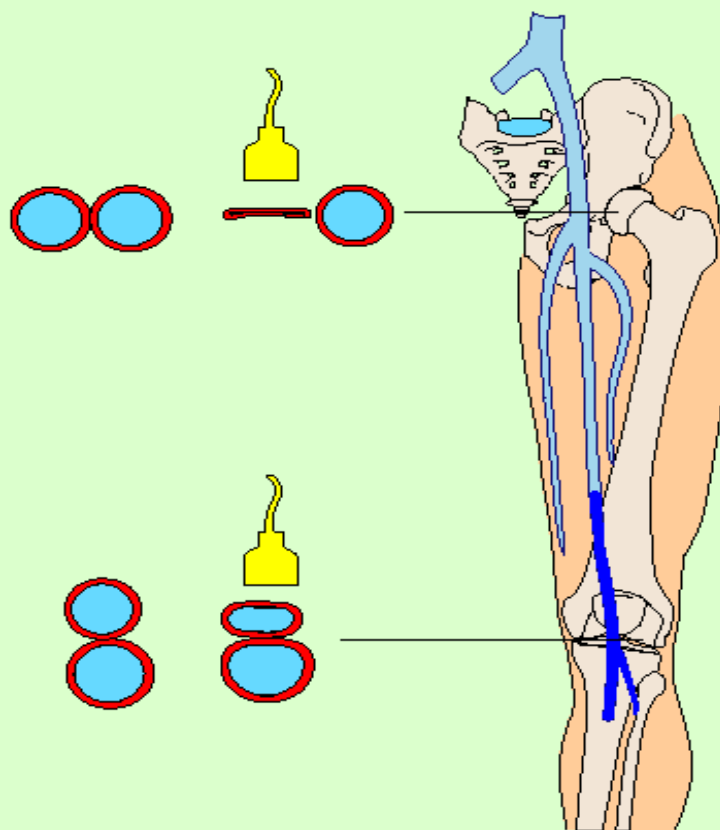
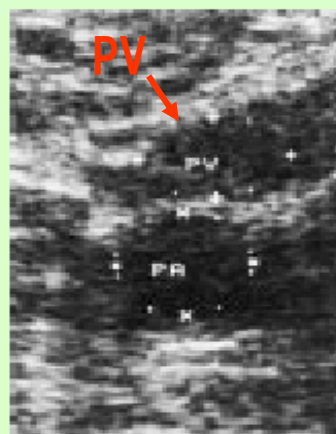
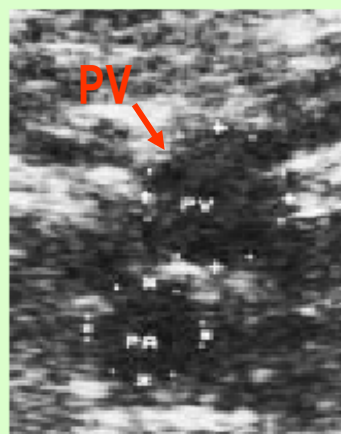
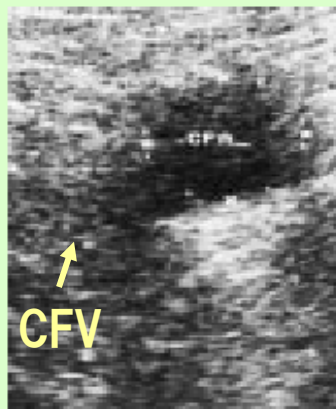
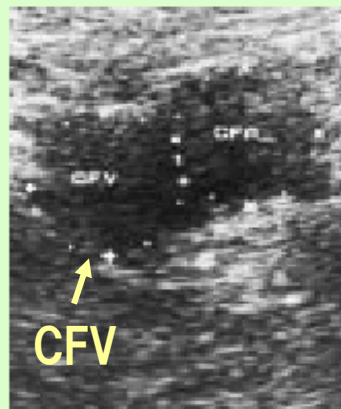
Bates SM, et al. Chest. 2012 Feb;141 (2 Suppl) :e351S-418S.より抜粋・改変

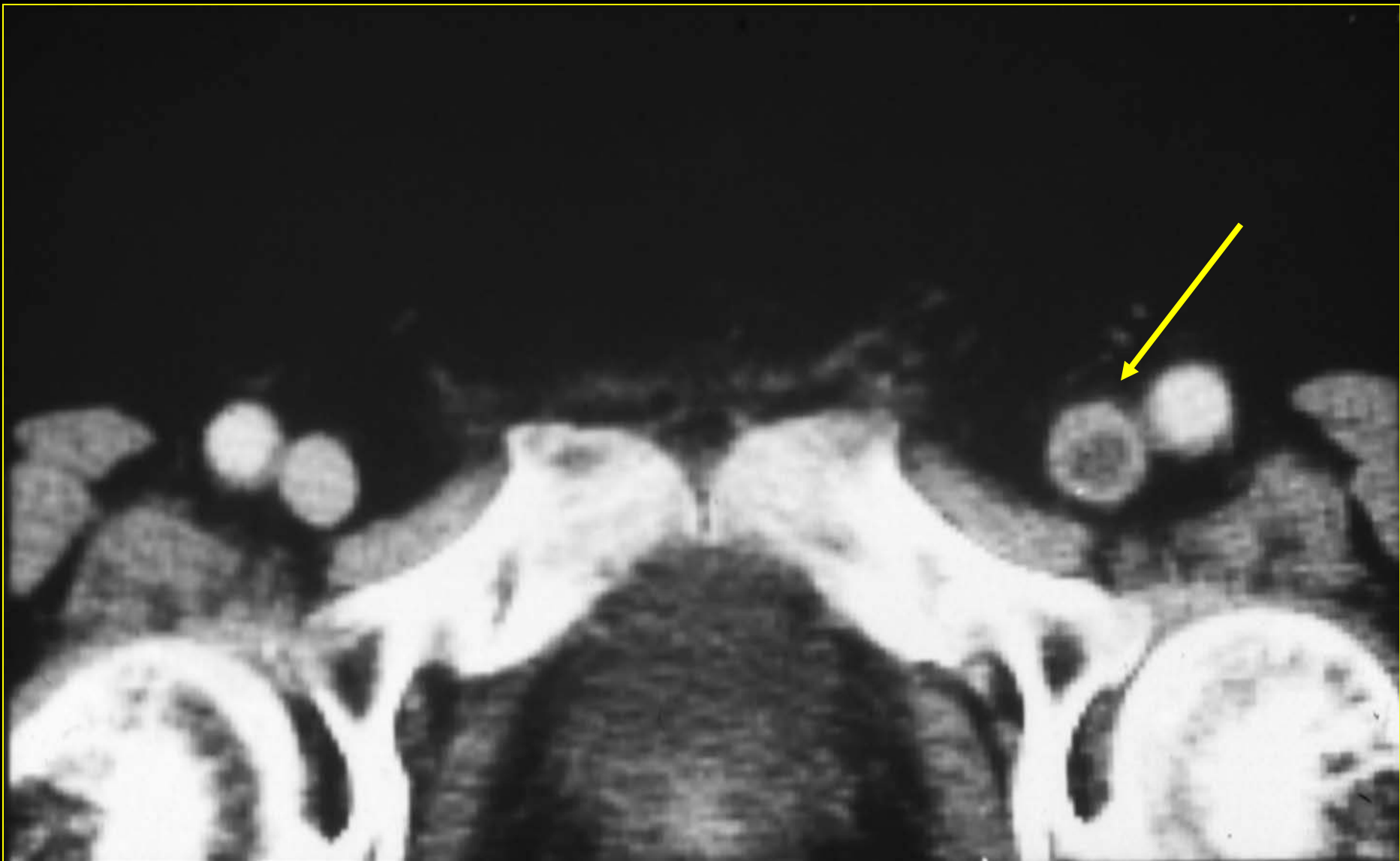


# 超音波検査

(膝窩静脈までのDVT診断 : sensitivity 96%, specificity 98%)

(腓腹部のDVT診断 : sensitivity 70%以下→7-10日あけて測定)

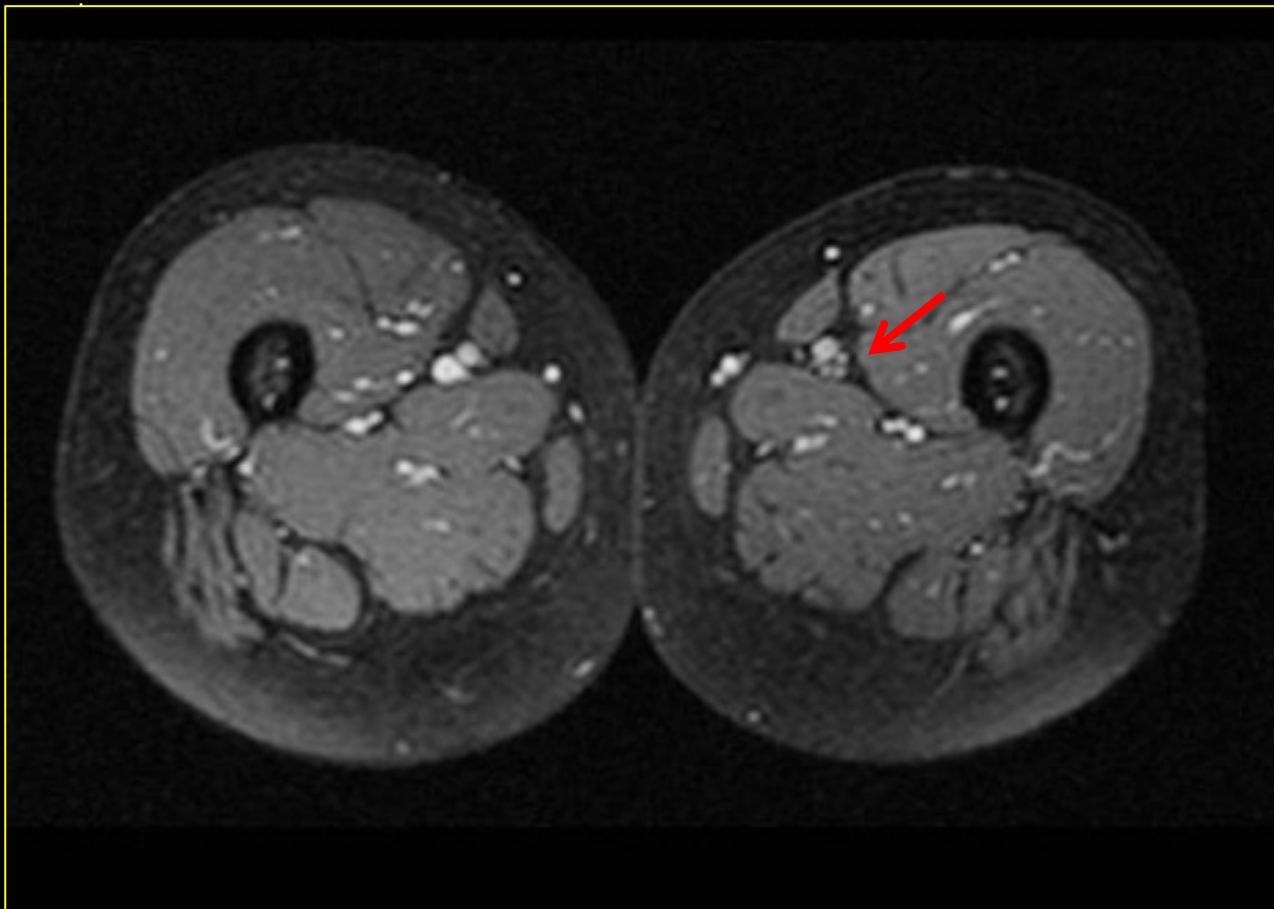




[7  
[7  
[7  
[7  
[7  
[7  
[7



[7  
[7  
[7  
[7  
[7  
[7  
[7





## DVTの古典的検査法

### • **HOMANS' SIGN:**

- ・膝関節屈曲時に、優しく足関節を他動的に背屈させると腓腹部に疼痛、苦痛を感じる。

(Homans, J. Thrombosis as a complication of venography. JAMA 119:136 1942)

### • **THE LOWENBERG TEST:**

- ・正常の下肢にマンシェットを巻き加圧。痛くなったときに中止（3回施行）
- ・DVTが疑われる下肢にマンシェットを巻き加圧。正常肢より20-30mmHg低い圧で疼痛が出現したときはDVTと診断

(Lowenberg, R. I. Early diagnosis of phlebothrombosis with aid of a new clinical test. JAMA 155:1566, 1954)



# VTEの診断

1. 臨床所見から**VTEを疑う**ことが重要！
2. Dダイマー検査を行う  
(結果が遅いときは省略可、あるいは確認に利用)
  - ✓ 陰性でVTE否定できる
  - ✓ 陽性の場合はVTE不明
3. 画像診断
  - ✓ 超音波検査、MRV、造影CT(PEの精査には必須)
4. VTEの誘因を探る

# VTEの誘因精査

- 先天性素因
  - プロテインC低下症
  - プロテインS低下症
  - アンチトロンビン低下症
- 後天性素因
  - 抗リン脂質抗体症候群
    - 抗カルジオリピン抗体
    - 抗 $\beta$ 2-グリコプロテイン1抗体
    - ループスアンチコアグラント
  - 癌

1. VTEについて
2. VTEの診断
3. VTEの治療
4. 癌とVTE

# VTEの治療

## 1. 再発予防

血栓症の進展や再発の予防

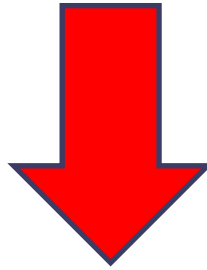
## 2. 肺高血圧 (CTEPH) の予防と治療

右心不全、呼吸不全に対する治療(急性期、慢性期)

## 3. 血栓後症候群 (PTS) の予防と治療

下肢の静脈慢性うっ滞に対する治療

血栓症の進展や再発の**予防**



## 抗凝固療法

不可欠な条件

- 有効性
- 安全性 ↔ 合併症(出血)

# PE/DVTに対する治療戦略のパラダイムシフト

Goldhaber SZ. Lancet 2012; 379: 1835-46より改変

＜初期治療期＞

（5-21日）

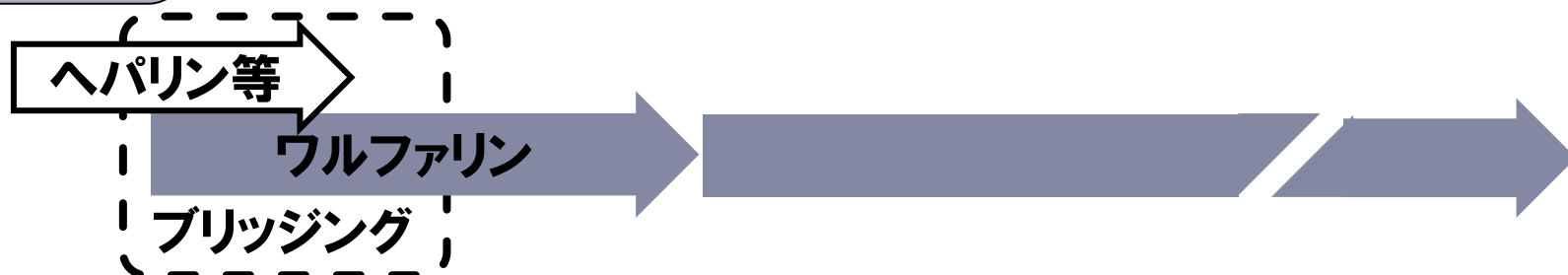
＜維持治療期＞

（3か月以上）

＜慢性期（長期二次予防）＞

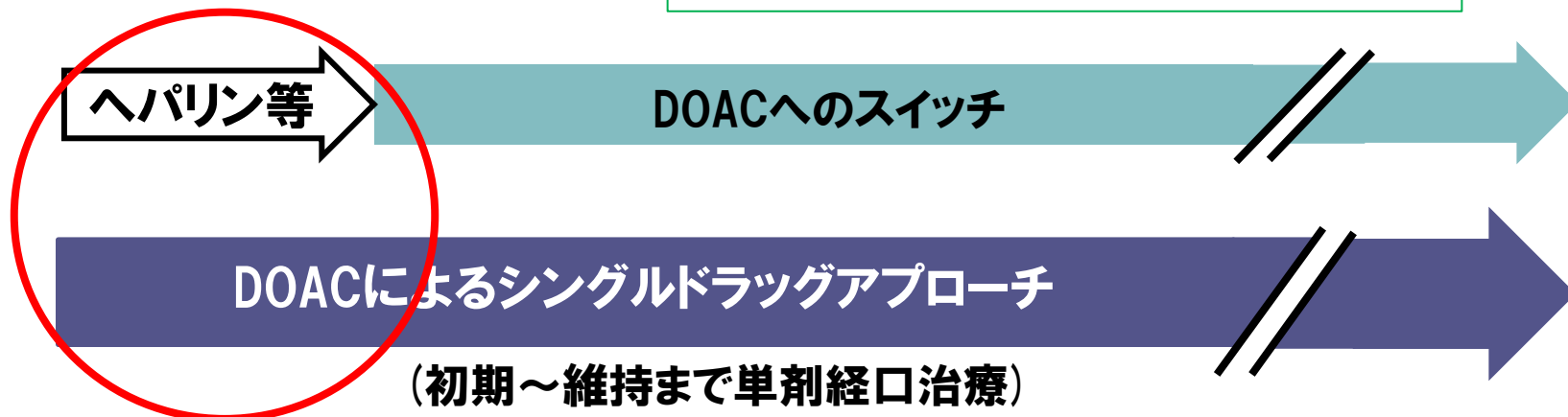
（長期）

従来療法

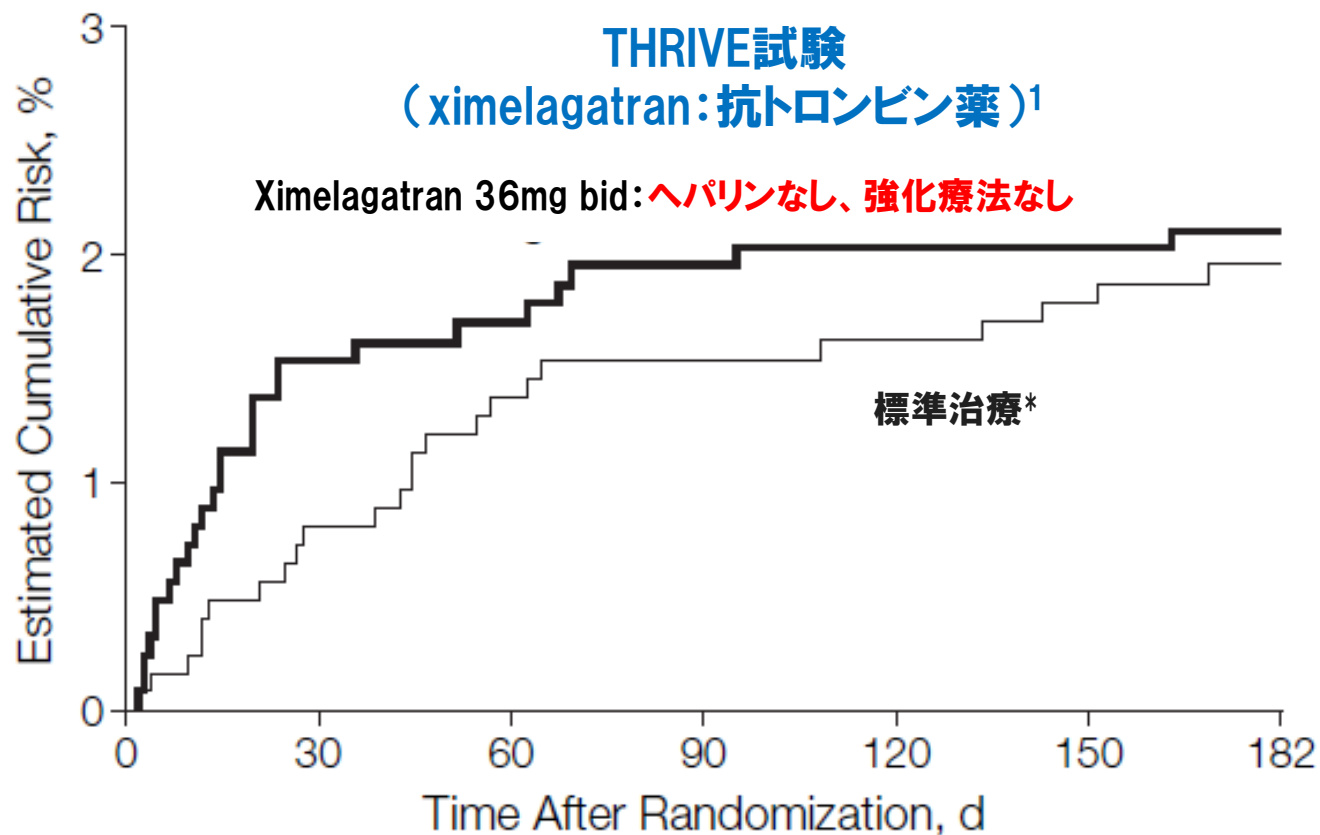


DOACによる治療戦略

NOAC: new / novel oral anticoagulant  
DOAC: direct oral anticoagulant



# 初期治療期：強化療法の重要性



No. at Risk

|                     |      |      |      |      |      |      |      |
|---------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Ximelagatran        | 1240 | 1212 | 1202 | 1190 | 1181 | 1174 | 1125 |
| Enoxaparin/Warfarin | 1249 | 1228 | 1205 | 1189 | 1181 | 1168 | 1118 |

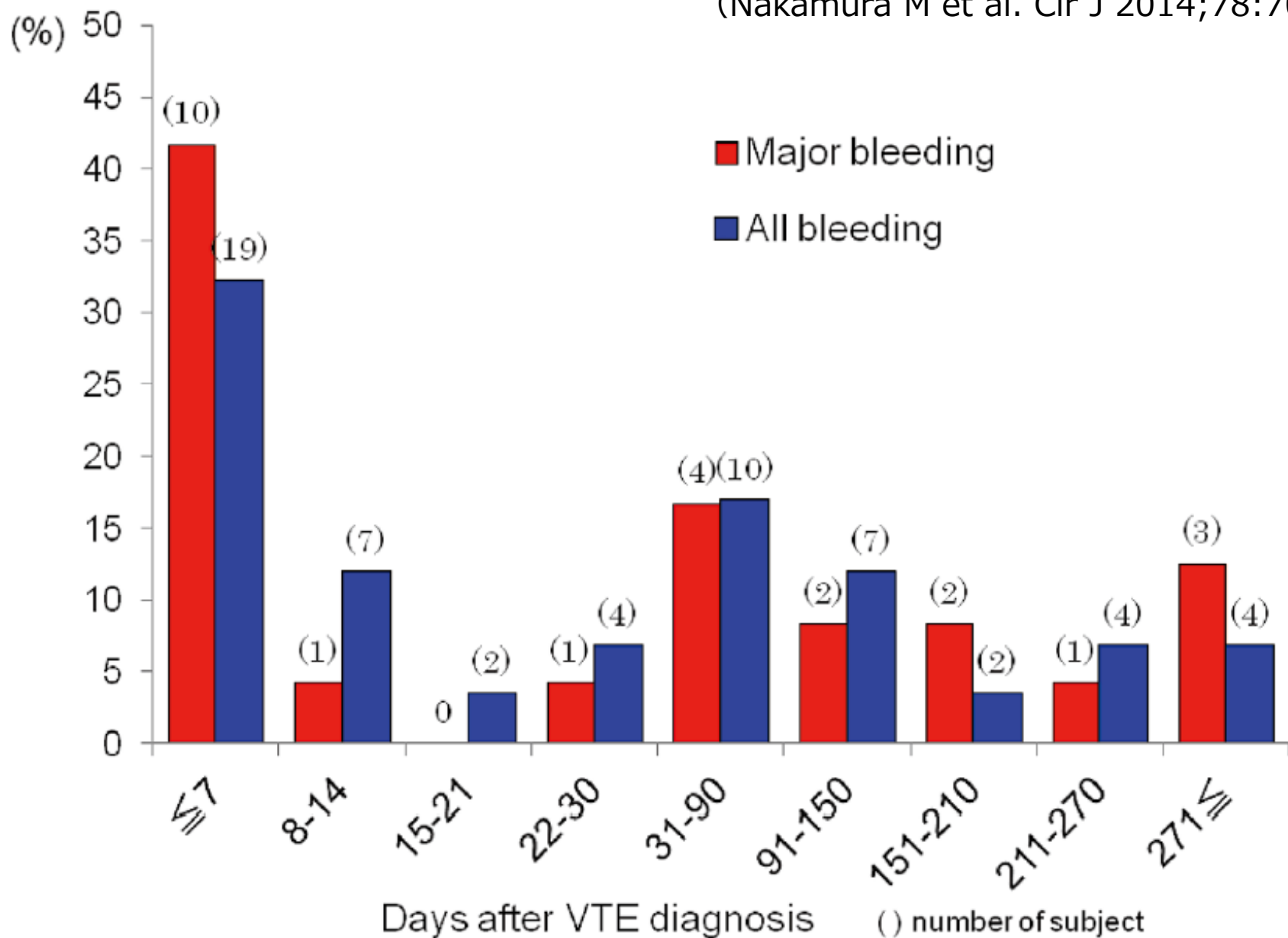
\*エノキサパリン1mg/kg bid 5-20日に続き  
ワルファリン投与(INR 2.0-3.0)

\*\*画像的に確定診断されたPE新規発症  
またはDVT再発

<sup>1</sup> Fiessinger J-N et al. JAMA 2005;293:681-689,

# 出血合併症発症時期 (JAVA study)

(Nakamura M et al. Cir J 2014;78:708)





# PE/DVTに対する治療戦略のパラダイムシフト —DOACの初期治療—

- **Edoxaban**                      **Hokusai-VTE**

初期:            **Heparin**                      **1—5日間**

維持期:        **リクシアナ**                      **60mg(30mg) OD**

- **Rivaroxaban**                      **EINSTEIN-DVT, EINSTEIN-PE**

初期:            **Rivaroxaban**                      **15mg BD 21日間**

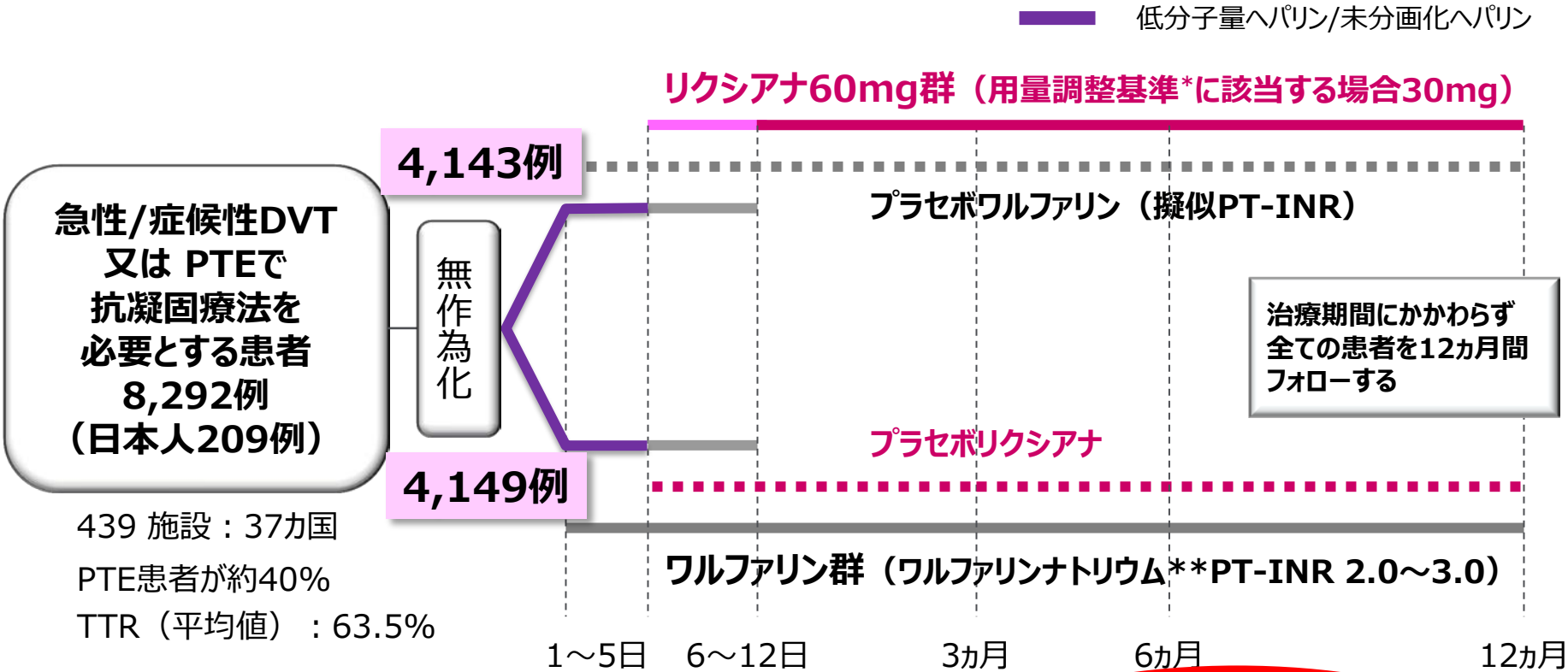
維持期:        **Rivaroxaban**                      **20mg (15mg:日本) OD**

- **Apixaban**                      **Amplify**

初期:            **Apixaban**                      **10mg BD 7日間**

維持期:        **Apixaban**                      **5mg BD**

# Hokusai-VTE試験デザイン



試験デザイン 無作為化、ダブルブラインド、イベントドリブン試験

主要評価項目【有効性】 症候性VTE再発

主要評価項目【安全性】 大出血又は臨床的に重要な出血

\*用量調整基準：無作為化時における

- ・体重60 kg以下
- ・CLCR30以上50 mL/min以下
- ・P糖蛋白阻害作用を有する薬剤の併用（ベラパミル又はキニジン）

\*\*ワルファリンナトリウムは国内未承認

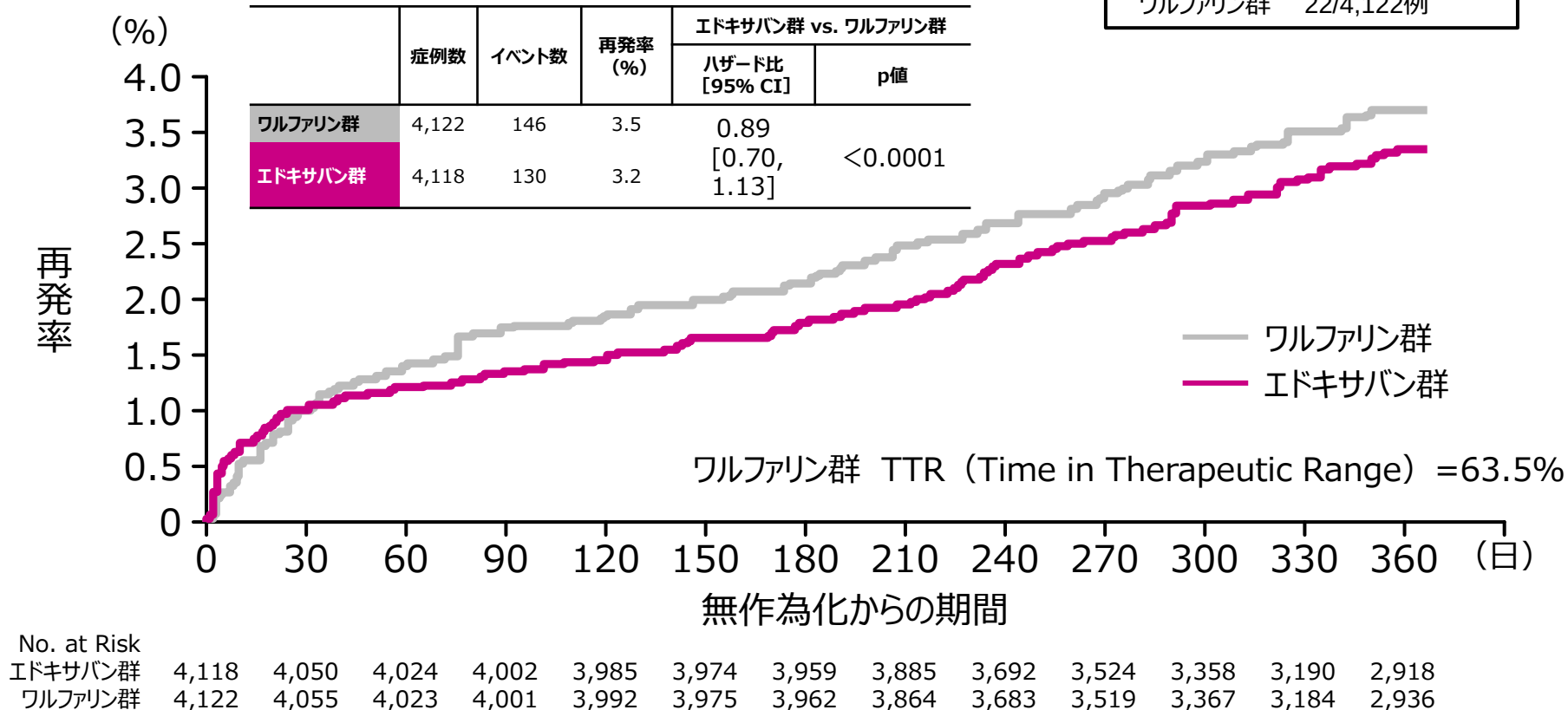
よく管理されたワルファリン治療と比較した試験であり、日本人209例が含まれています。

★エドキサバン群のVTE再発は大部分がヘパリン単独投与期間中の発現でした

ランダム化後10日後のVTE再発率

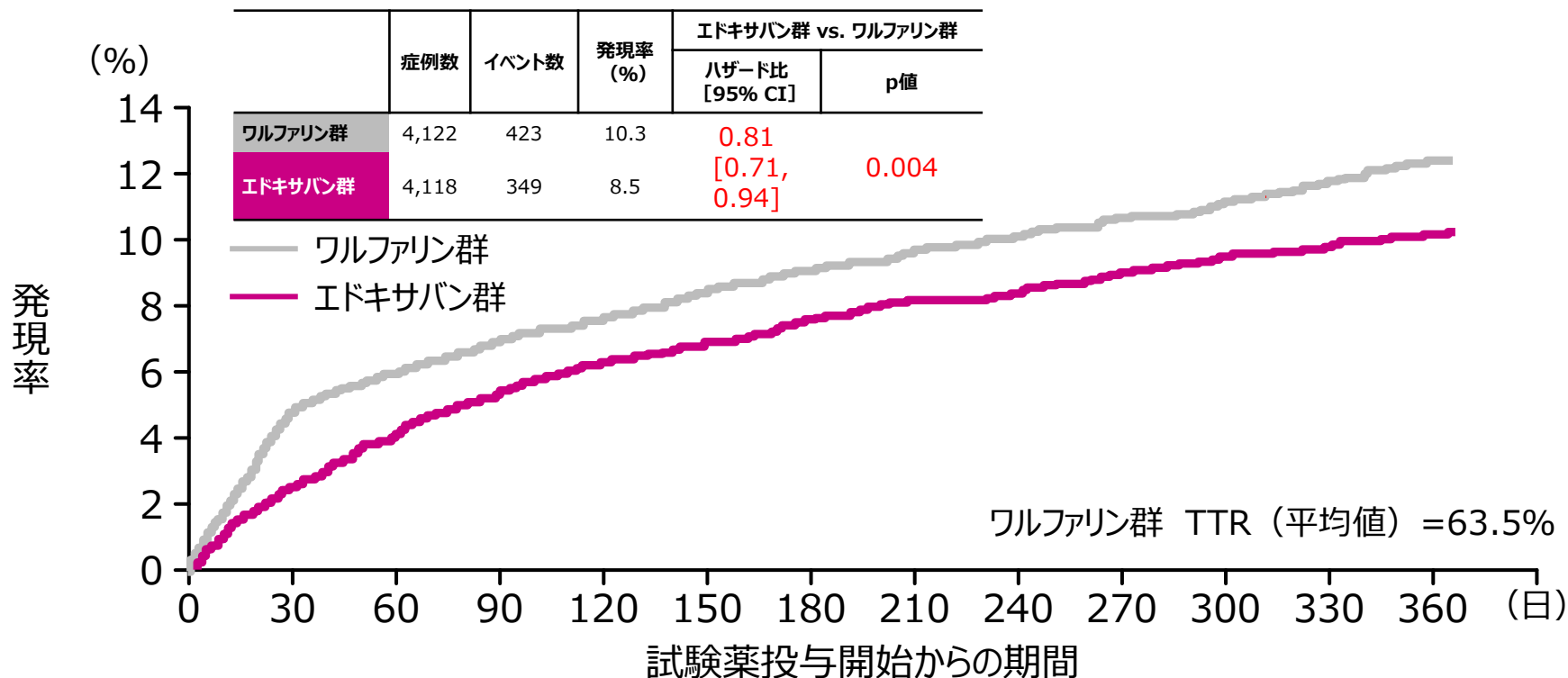
エドキサバン群 30/4,118例

ワルファリン群 22/4,122例



対象：急性症候性深部静脈血栓症又は急性肺血栓塞栓症患者8,240例

方法：非経口抗凝固薬投与後48時間以内にエドキサバン群（4,118例）、ワルファリン群（4,122例）に無作為化した。エドキサバン群に非経口抗凝固薬を少なくとも5日間投与後、エドキサバン群は60mgを1日1回、ワルファリン群は非経口抗凝固薬投与中から投与を開始し、PT-INR 2.0～3.0で管理した。エドキサバン群で無作為化時に、体重が60kg以下、CL<sub>CR</sub> (mL/min) が30以上50以下、P糖蛋白阻害作用を有する薬剤（ペラバミル、キニジン）の併用のいずれかに該当した場合は、投与量を30mgに減量した。



No. at Risk

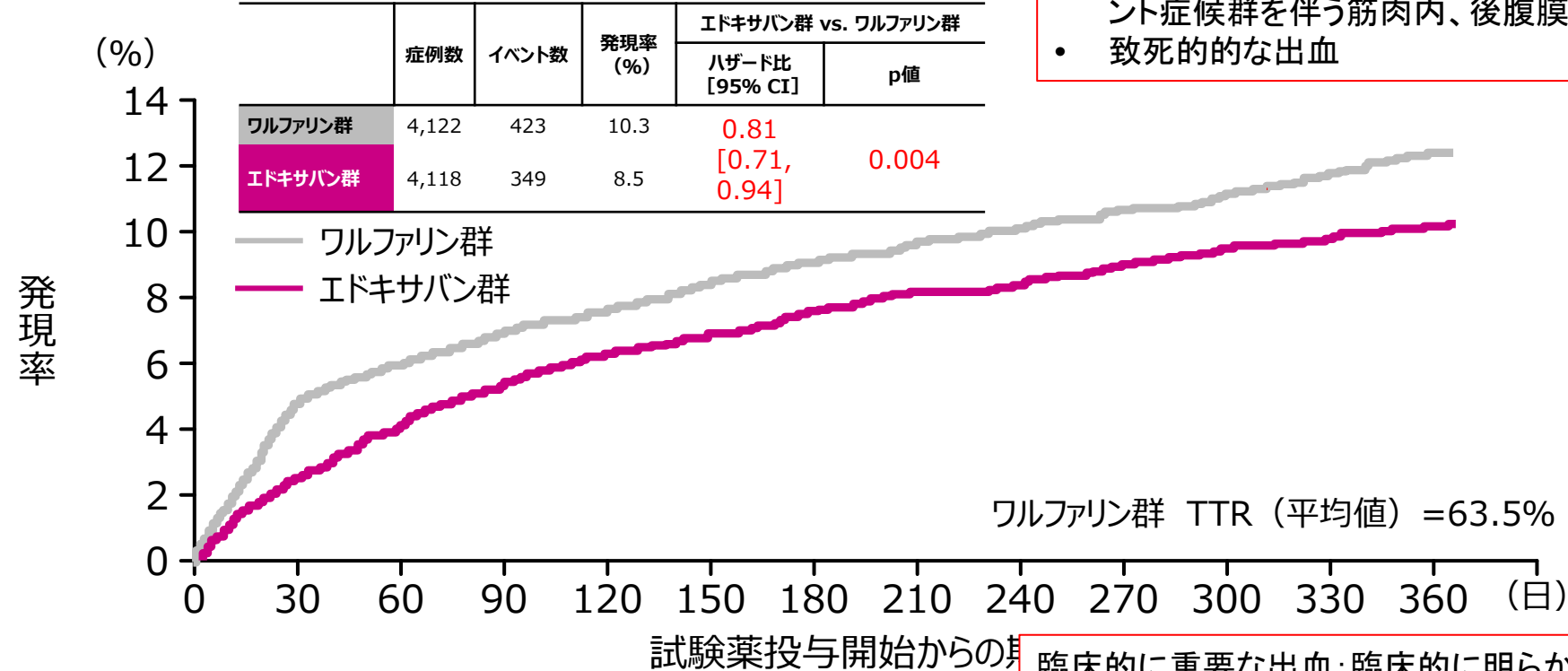
|         |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|---------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| エドキサバン群 | 4,118 | 3,840 | 3,695 | 3,587 | 3,382 | 3,308 | 3,038 | 2,192 | 2,043 | 1,904 | 1,767 | 1,650 | 1,241 |
| ワルファリン群 | 4,122 | 3,757 | 3,627 | 3,522 | 3,313 | 3,218 | 2,979 | 2,165 | 2,007 | 1,883 | 1,754 | 1,613 | 1,212 |

対象：急性症候性深部静脈血栓症又は急性肺血栓塞栓症患者8,240例

方法：非経口抗凝固薬投与後48時間以内にエドキサバン群（4,118例）、ワルファリン群（4,122例）に無作為化した。エドキサバン群に非経口抗凝固薬を少なくとも5日間投与後、エドキサバン群は60mgを1日1回、ワルファリン群は非経口抗凝固薬投与中から投与を開始し、PT-INR 2.0～3.0で管理した。エドキサバン群で無作為化時に、体重が60kg以下、CL<sub>CR</sub> (mL/min) が30以上50以下、P糖蛋白阻害作用を有する薬剤（ペラバミル、キニジン）の併用のいずれかに該当した場合は、投与量を30mgに減量した。

安全性【主要評価項目】  
大出血又は臨床的に重要な出血の発現率  
(安全性解析対象集団)

- 大出血: 以下の少なくとも1つを満たす臨床的に明らかな出血
- 2g/dLを超えるHb低下
  - 濃赤又は全血2単位以上の輸血
  - 重要部位の出血(頭蓋内、脊髄内、眼内、心膜内、関節内、コンパートメント症候群を伴う筋肉内、後腹膜)
  - 致死적인出血



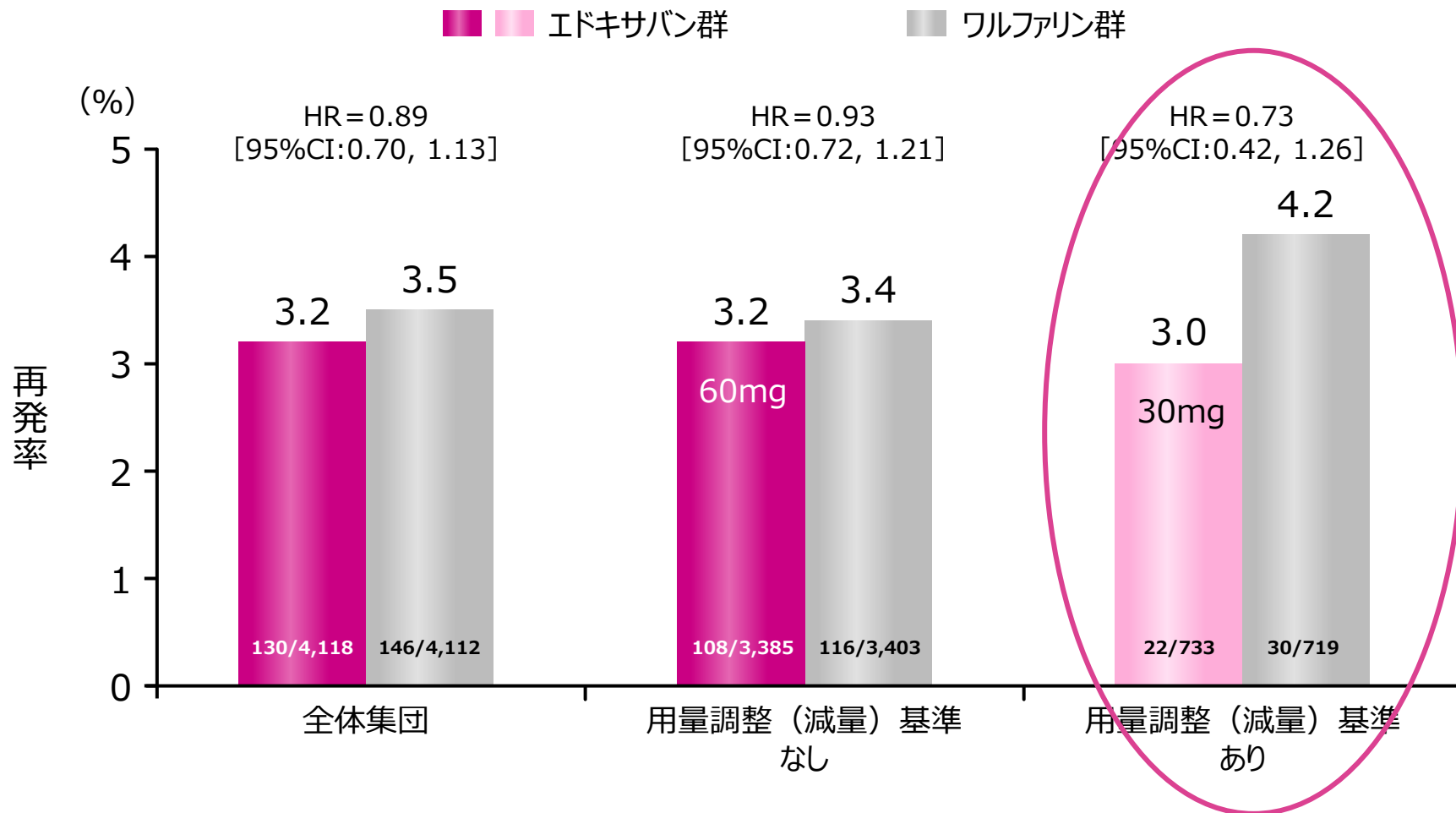
|             |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| No. at Risk |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
| エドキサバン群     | 4,118 | 3,840 | 3,695 | 3,587 | 3,382 | 3,308 | 3,038 | 2,192 | 2,038 |
| ワルファリン群     | 4,122 | 3,757 | 3,627 | 3,522 | 3,313 | 3,218 | 2,979 | 2,165 | 2,038 |

対象：急性症候性深部静脈血栓症又は急性肺血栓塞栓症患者8,240例  
方法：非経口抗凝固薬投与後48時間以内にエドキサバン群（4,118例）、ワルファリン群（4,122例）に無作為化した。エドキサバン群は60mgを1日1回、ワルファリン群は非経口抗凝固薬投与中から投与を開始し、PT-INR 2.0～3.0でCLCR（mL/min）が30以上50以下、P糖蛋白阻害作用を有する薬剤（ペラバミル、キニジン）の併用のいずれかに該当しない患者を対象とした。

- 臨床的に重要な出血: 臨床的に明らかな出血だが大出血の定義にはならず、以下のどれかに該当する
- 医学的治療が必要
  - 医師の診察を受ける
  - 試験薬剤を中止する
  - 日常生活に影響する

# 有効性【主要評価項目】 症候性VTEの再発率 【用量調整（減量）基準有無別】

\*用量調整基準：無作為化時における  
・体重60 kg以下  
・CLCR30以上50 mL/min以下  
・P糖蛋白阻害作用を有する薬剤の併用  
（ペラパミル又はキニジン）



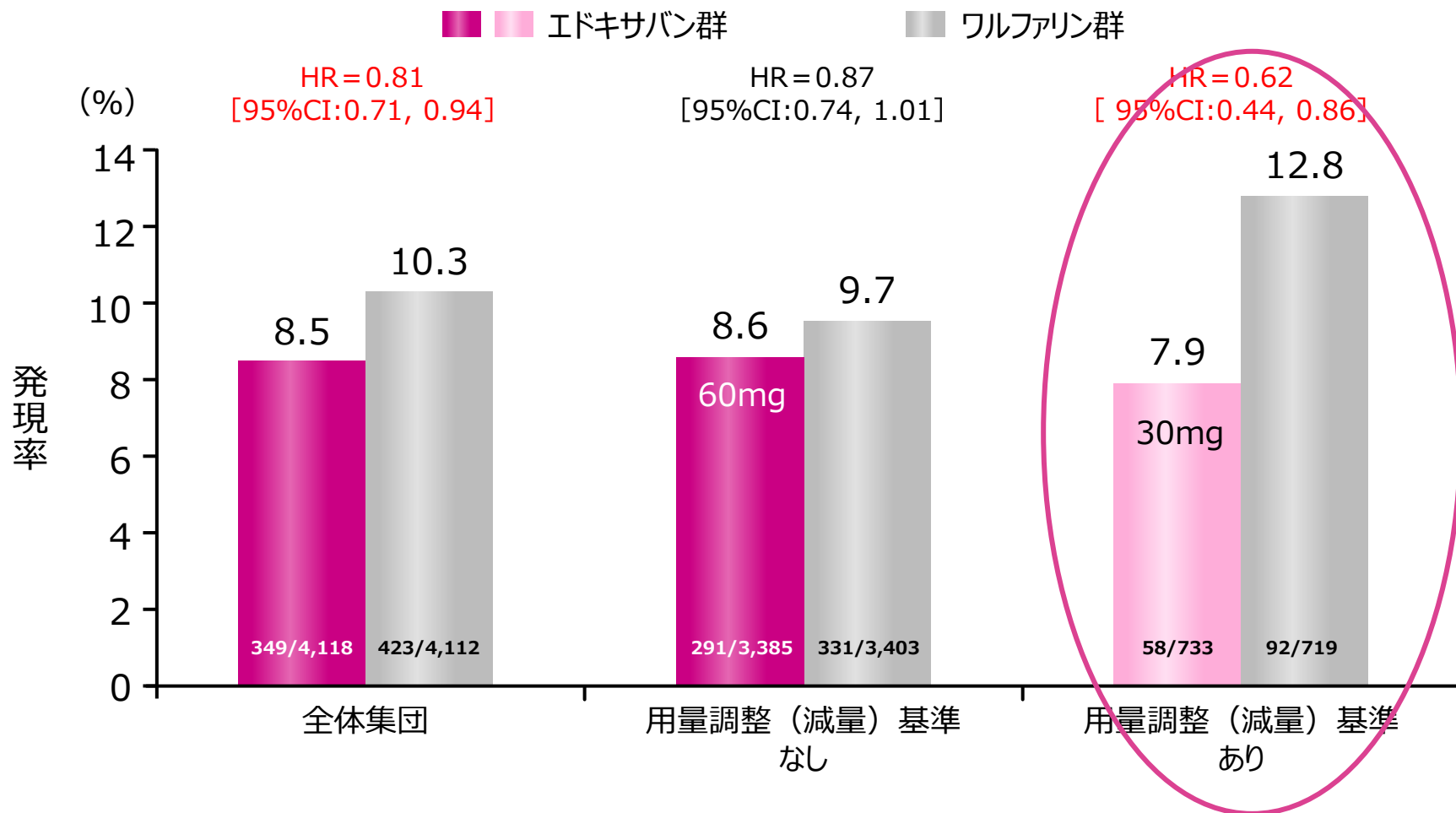
対象：急性症候性深部静脈血栓症又は急性肺血栓塞栓症患者8,240例

方法：非経口抗凝固薬投与後48時間以内にエドキサバン群（4,118例）、ワルファリン群（4,122例）に無作為化した。エドキサバン群に非経口抗凝固薬を少なくとも5日間投与後、エドキサバン群は60mgを1日1回、ワルファリン群は非経口抗凝固薬投与中から投与を開始し、PT-INR 2.0～3.0で管理した。エドキサバン群で無作為化時に、体重が60kg以下、CLCR（mL/min）が30以上50以下、P糖蛋白阻害作用を有する薬剤（ペラパミル、キニジン）の併用のいずれかに該当した場合は、投与量を30mgに減量した。

# 大出血又は臨床的に重要な出血の発現率

【用量調整（減量）基準有無別】

\*用量調整基準：無作為化時における  
 ・体重60 kg以下  
 ・CLCR30以上50 mL/min以下  
 ・P糖蛋白阻害作用を有する薬剤の併用（ペラパミル又はキニジン）



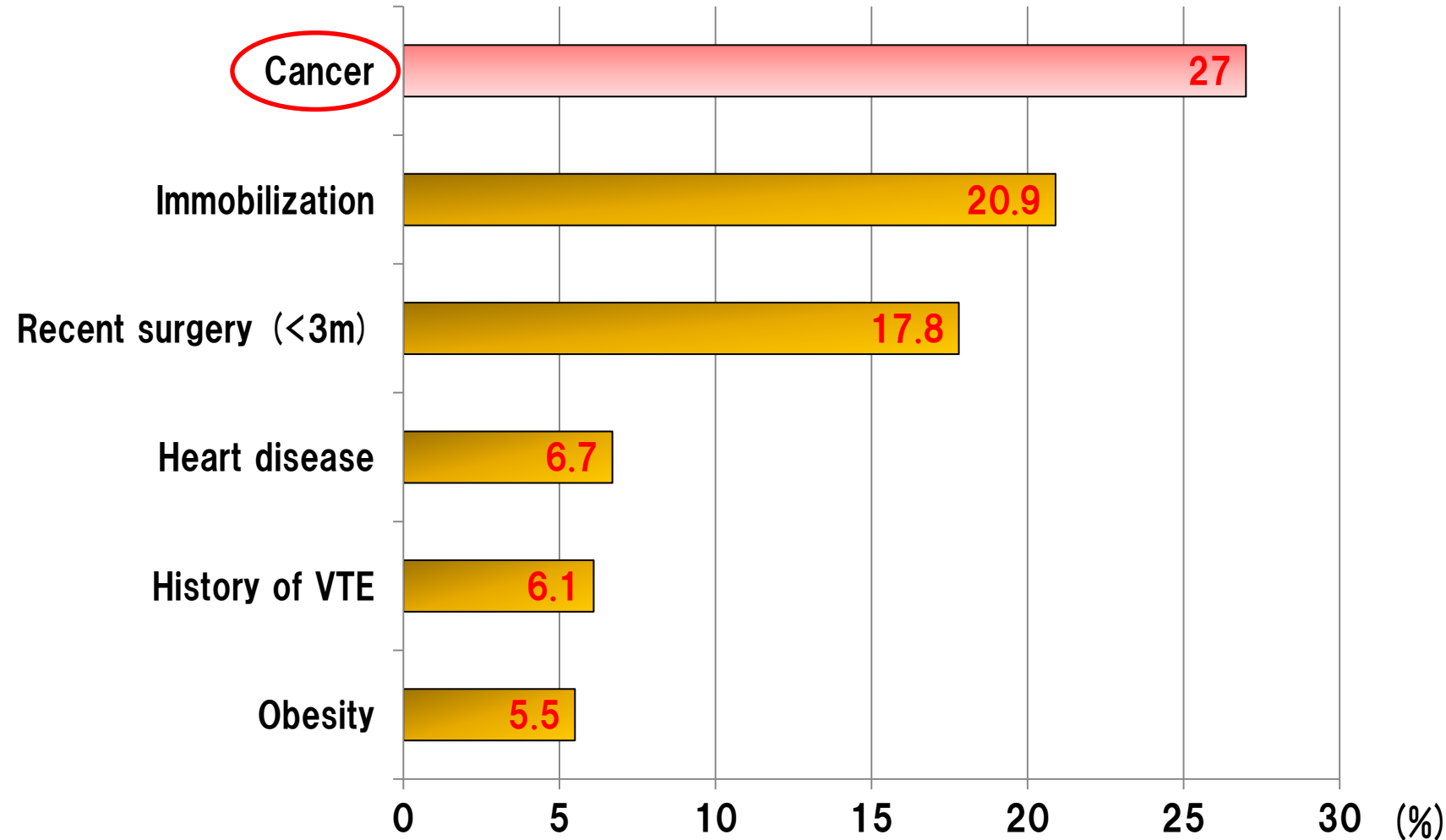
対象：急性症候性深部静脈血栓症又は急性肺血栓塞栓症患者8,240例

方法：非経口抗凝固薬投与後48時間以内にエドキサバン群（4,118例）、ワルファリン群（4,122例）に無作為化した。エドキサバン群に非経口抗凝固薬を少なくとも5日間投与後、エドキサバン群は60mgを1日1回、ワルファリン群は非経口抗凝固薬投与中から投与を開始し、PT-INR 2.0～3.0で管理した。エドキサバン群で無作為化時に、体重が60kg以下、CLCR（mL/min）が30以上50以下、P糖蛋白阻害作用を有する薬剤（ペラパミル、キニジン）の併用のいずれかに該当した場合は、投与量を30mgに減量した。

1. VTEについて
2. VTEの診断
3. VTEの治療
4. 癌とVTE



# JAVA studyにおけるVTEのリスク因子 (1076人)

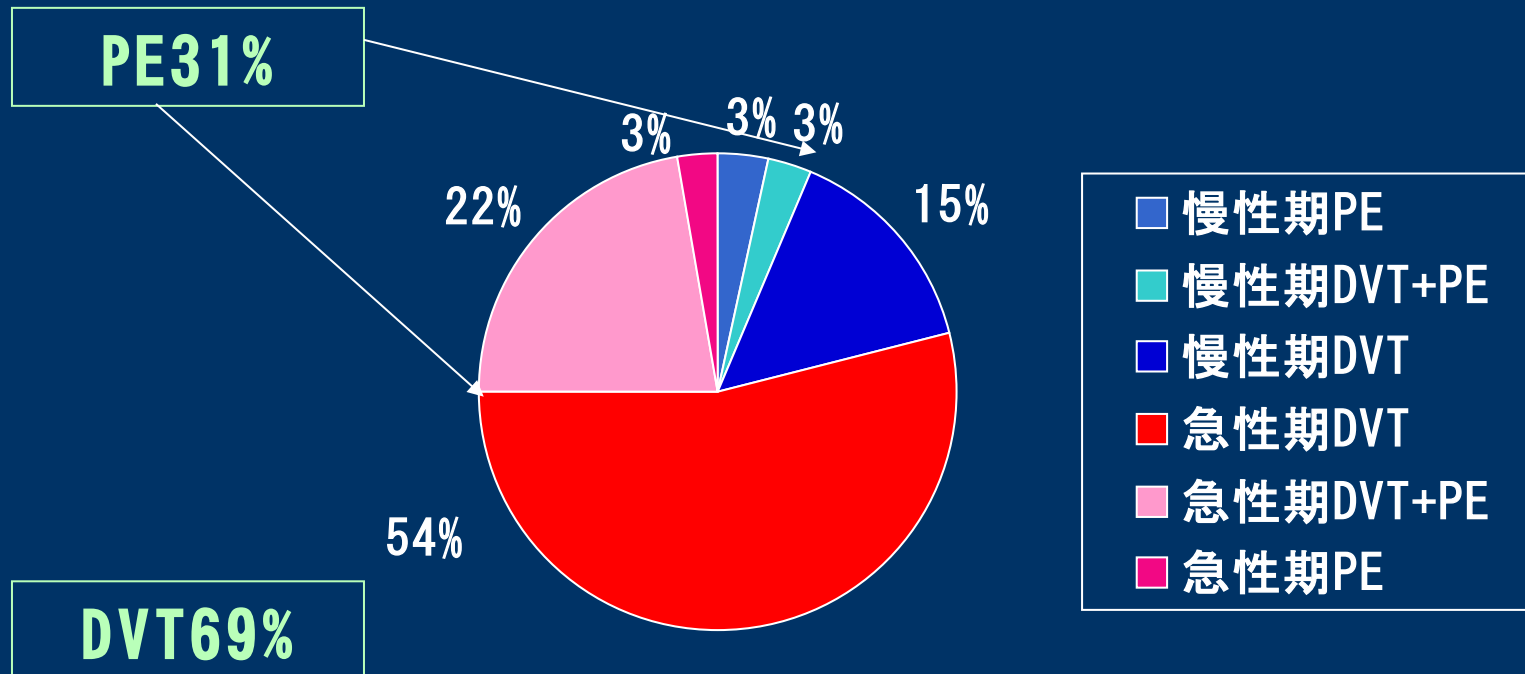


# 静脈血栓塞栓症

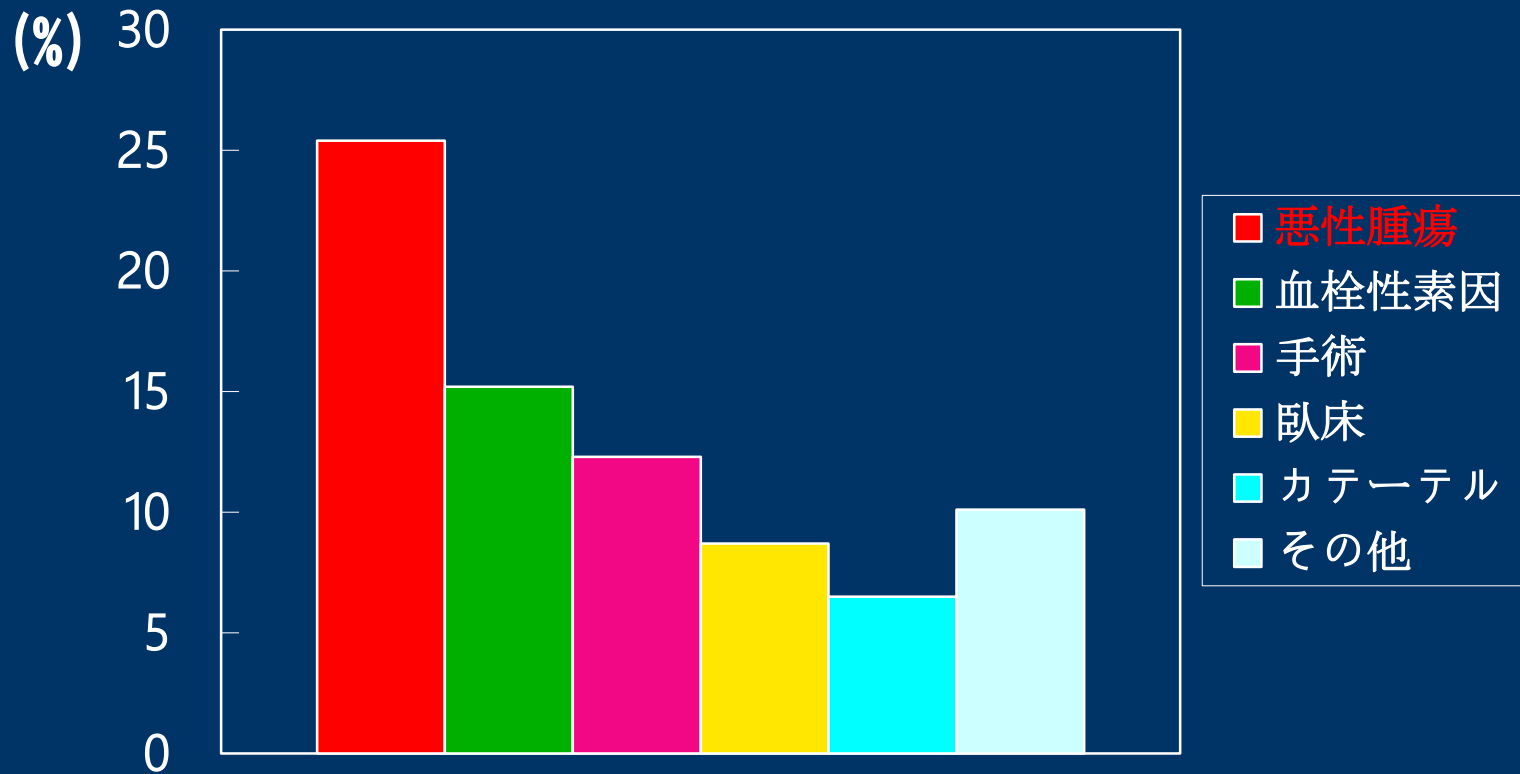
2000年4月～2004年5月に東京大学血管外科外来を  
初診した 肺塞栓症(PE)、深部静脈血栓症(DVT)

**全178例** (男性74例女性104例、平均年齢54歳)

**慢性期33例(18.4%) 急性期146例(81.6%)**



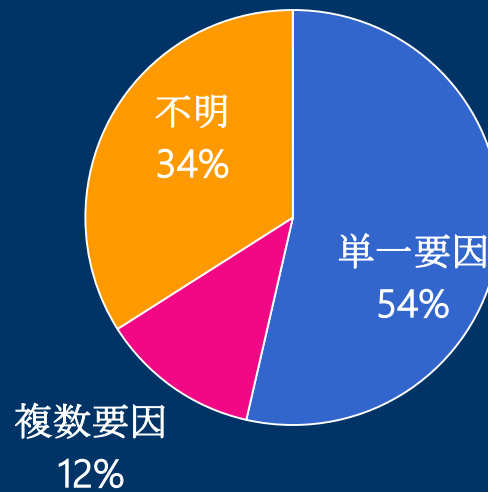
# 急性DVTの原因(重複あり)



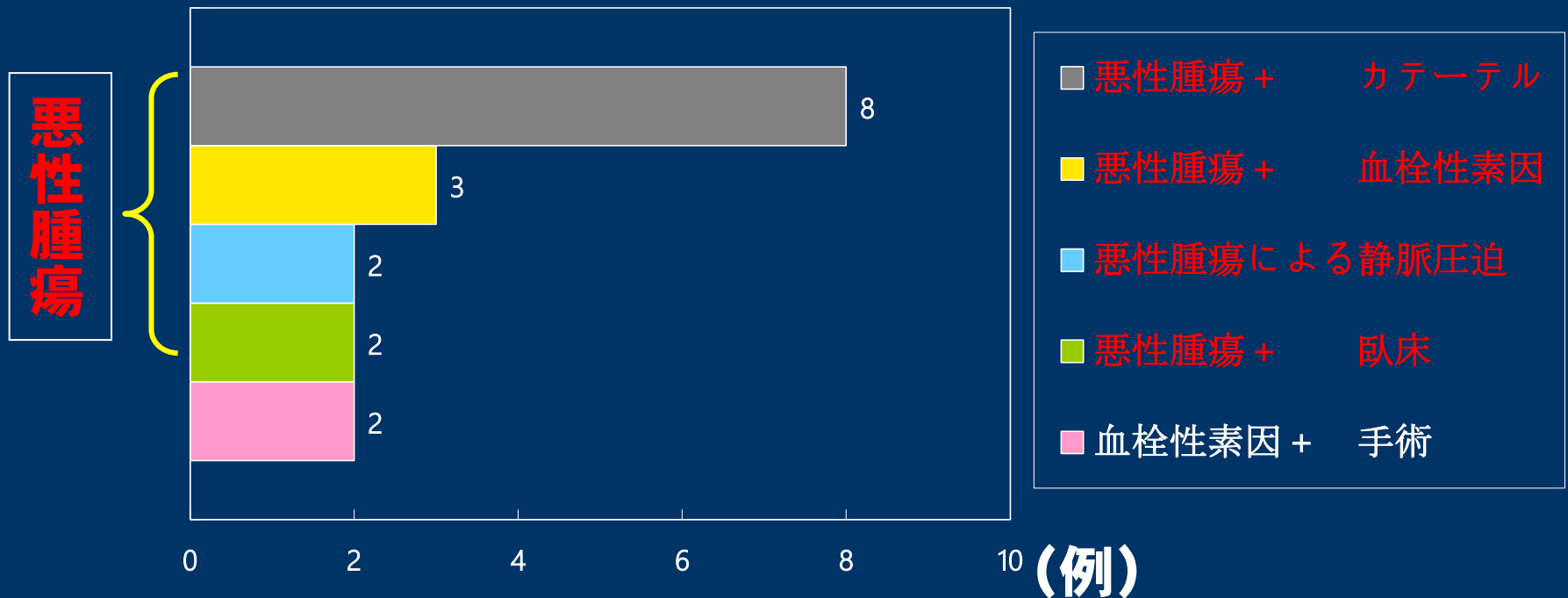
悪性腫瘍症例: 血液腫瘍(36%)、婦人科癌(19%)

手術後発症例: 婦人科腫瘍手術(47%)

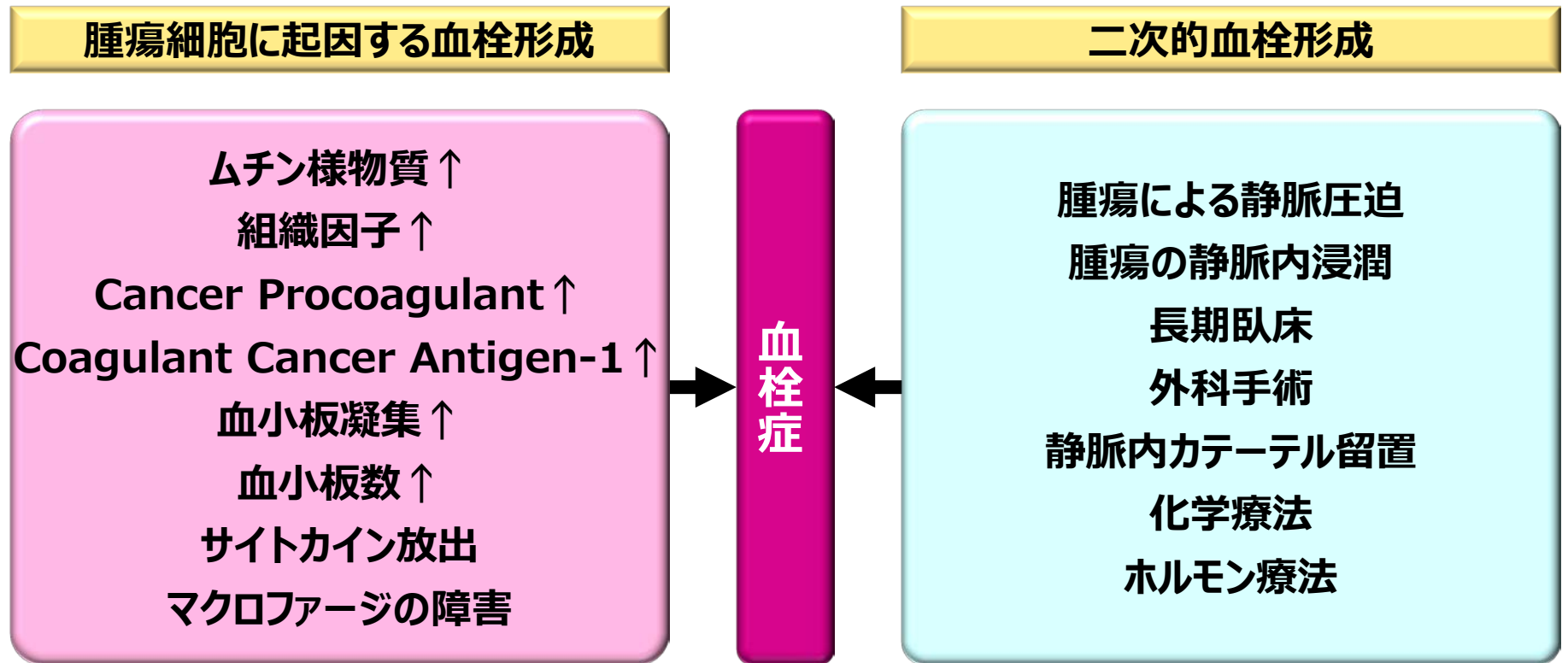
# 急性DVTの原因



## ＜複数因子を持つ症例(17例)の検討＞



# 悪性腫瘍における血栓症発症の機序



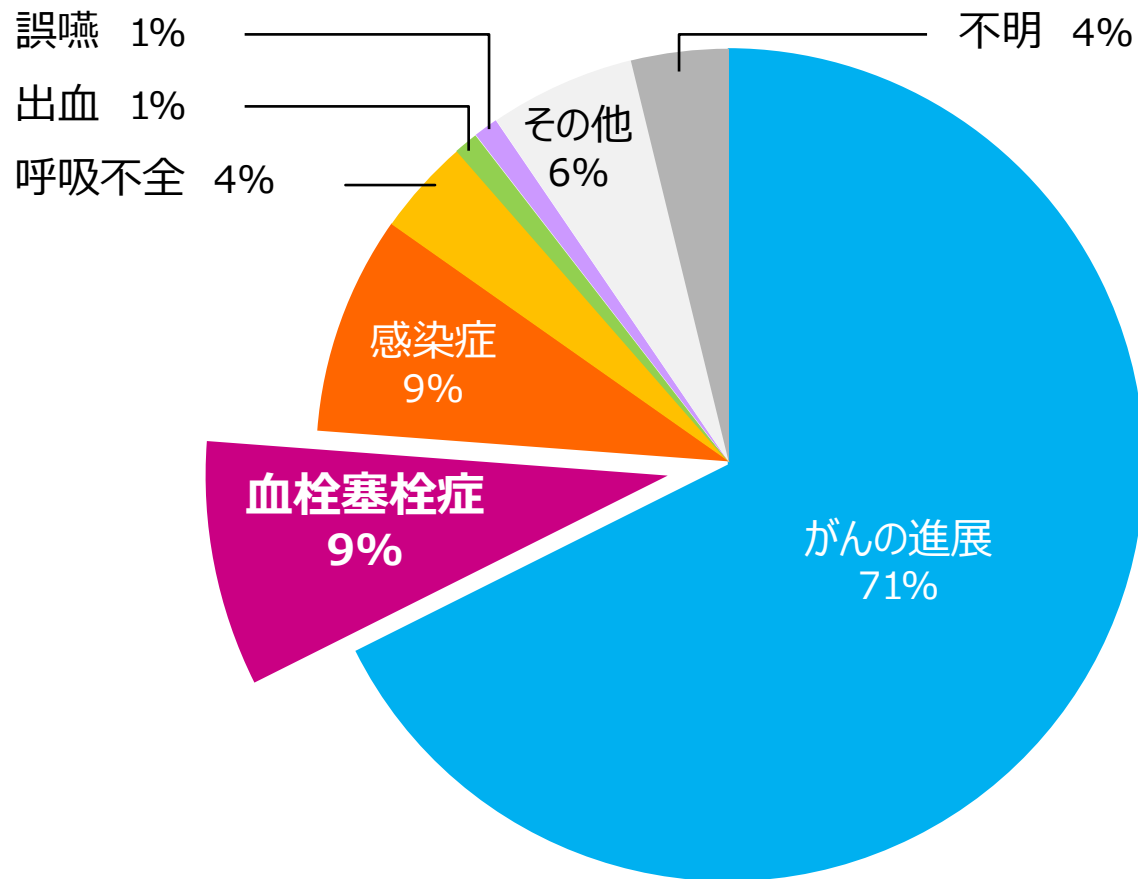
# 悪性腫瘍と血栓症

—凝固亢進、腫瘍による圧迫、脈管浸潤—

- ・ 逍遙性静脈炎 (Trousseau's syndrome)
  - 不顕性癌: 膵臓 (24%), 肺 (20%), 前立腺 (13%), 胃 (12%), 急性白血病 (9)、大腸 (5)
- ・ 静脈血栓塞栓症
  - VTEの3～25%
- ・ 非細菌性血栓性心内膜炎 (marantic endocarditis)
  - 急性塞栓症
- ・ 汎発性血管内凝固症候群 (DIC)
- ・ 血栓性細小血管障害 (溶血性尿毒症症候群)
- ・ 動脈血栓症

# 血栓塞栓症は、がん患者の死因の第2位

- 外来にて化学療法を受けたがん患者（n=4,466）の死因



対象 : Awareness of Neutropenia in Cancer (ANC) Study Group Registryに登録され、外来で少なくとも1サイクル以上、化学療法を受けたがん患者4,466例  
方法 : フォロースアップ期間（中央値：75日）における対象者の死因を調べた。

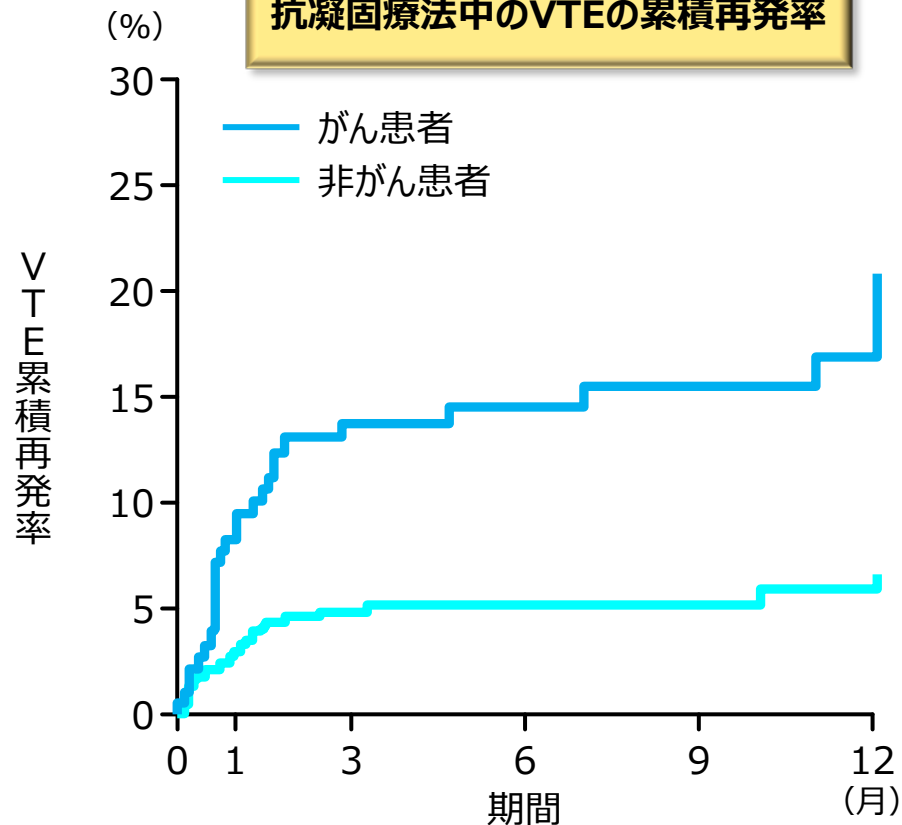
# 癌とVTE:臨床課題

1. **VTEの癌患者に対する、適切な急性期と遠隔期の治療方法は？**
  - **適切な薬剤は？**
  - **抗凝固治療の実施期間は？**
2. **特発性VTE患者にどこまで癌スクリーニングをするか？**
3. **癌患者にどこまでVTEの一次予防をするか？**

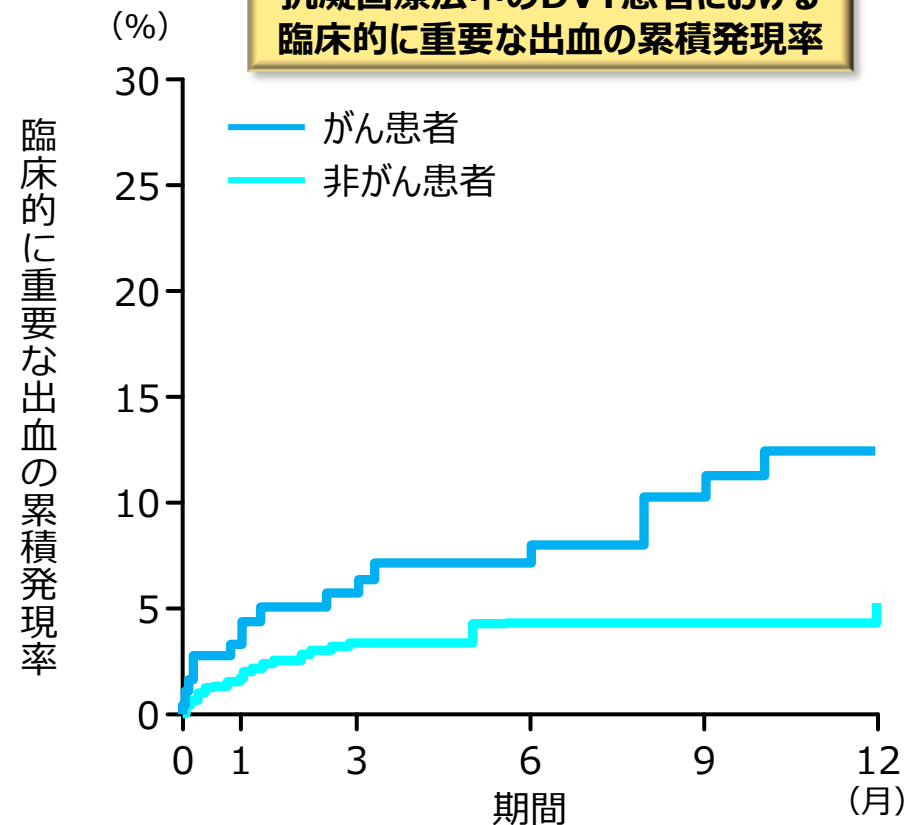


# がん患者はVTE発生リスクと出血リスクが高い

抗凝固療法中のVTEの累積再発率



抗凝固療法中のDVT患者における臨床的に重要な出血の累積発現率



対象：1986年1月～1997年12月にイタリアのパドヴァ大学病院内科で初発のVTEと診断された842例（がん患者：181例、非がん患者：661例）

方法：12ヵ月間の追跡期間におけるVTEの再発率と臨床的に重要な出血の発現率を調べた（前向きのコホート試験）。なお、すべての対象者はVTEと診断された後、ヘパリンが投与され、さらに治療開始第1週から少なくとも3ヵ月間、ワルファリン（PT-INR2.0～3.0。化学療法もしくは放射線療法による血小板減少症がある場合には、PT-INR1.5～2.0）による治療が継続された。

# Index eventから90日以内に致死性的出血事象を発症した患者の背景(RIETE Registry)

|                                         | 致死性的出血<br>あり | 致死性的出血<br>なし | オッズ比                    | P-value |
|-----------------------------------------|--------------|--------------|-------------------------|---------|
| 患者, n                                   | 135          | 24216        |                         |         |
| <u>年齢&gt;75歳</u>                        | 84 (63%)     | 9148 (38%)   | 2.71 (1.91-3.85)        | < 0.001 |
| <u>体重&lt;70kg</u>                       | 69 (51%)     | 8961 (37%)   | 1.78 (1.27-2.50)        | 0.001   |
| <u>癌</u>                                | 58 (43%)     | 5005 (21%)   | <b>2.87 (2.04-4.03)</b> | < 0.001 |
| <u>転移性癌</u>                             | 42 (31%)     | 2174 (9.0%)  | <b>4.58 (3.17-6.61)</b> | <0.001  |
| VTEの既往                                  | 15 (11%)     | 3799 (16%)   | 0.67 (0.39-1.15)        | N.S.    |
| <u>WBC &gt; 11 000 mm<sup>-3</sup></u>  | 54 (39%)     | 6874 (28%)   | 1.62 (1.15-2.29)        | 0.007   |
| <u>CrCl &lt; 30 mL min<sup>-1</sup></u> | 37 (27%)     | 1985 (8.2%)  | <b>4.23 (2.89-6.19)</b> | < 0.001 |
| <u>VKA (長期投与)</u>                       | 44 (33%)     | 17030 (70%)  | 0.20 (0.14-0.29)        | <0.001  |

対象・方法: 症候性DVTまたはPEと確定診断され抗凝固療法が行なわれた患者24,395名を対象に、index eventより90日間における致死性的出血事象とその危険因子を検討

The RIETE registry is an ongoing, international (Spain, France, Italy, Israel, Brazil), multi-centre, prospective registry of consecutive patients presenting with symptomatic acute VTE.

# RIETE Score for Fatal Bleeding

|                                                     | Points |
|-----------------------------------------------------|--------|
| 年齢>75歳                                              | 1      |
| 転移性の癌                                               | 2      |
| 活動制限 ≥4日*                                           | 1      |
| 最近の重大な出血#                                           | 1.5    |
| プロトロンビン時間の異常                                        | 1      |
| CL <sub>CR</sub> <30mL min <sup>-1</sup>            | 1      |
| Platelet count <100X10 <sup>9</sup> L <sup>-1</sup> | 1      |
| 貧血 <sup>†</sup>                                     | 1      |
| 遠位DVT                                               | -1     |

| Risk | Points  |
|------|---------|
| 低度   | <1.5    |
| 中等度  | 1.5-4.0 |
| 高度   | >4.0    |

\*手術患者を除いた患者で、4日間以上に渡りトイレ以外の活動をベッドのみに制限されている場合

# VTEと診断される以前30日間における重大な出血事象

†ヘモグロビン<13g/dl (男性)、又は< 12g/dl (女性)

# 癌患者における静脈血栓塞栓症の治療

(活動性癌または癌の既往がある患者の約10-20%でVTEが発症する)

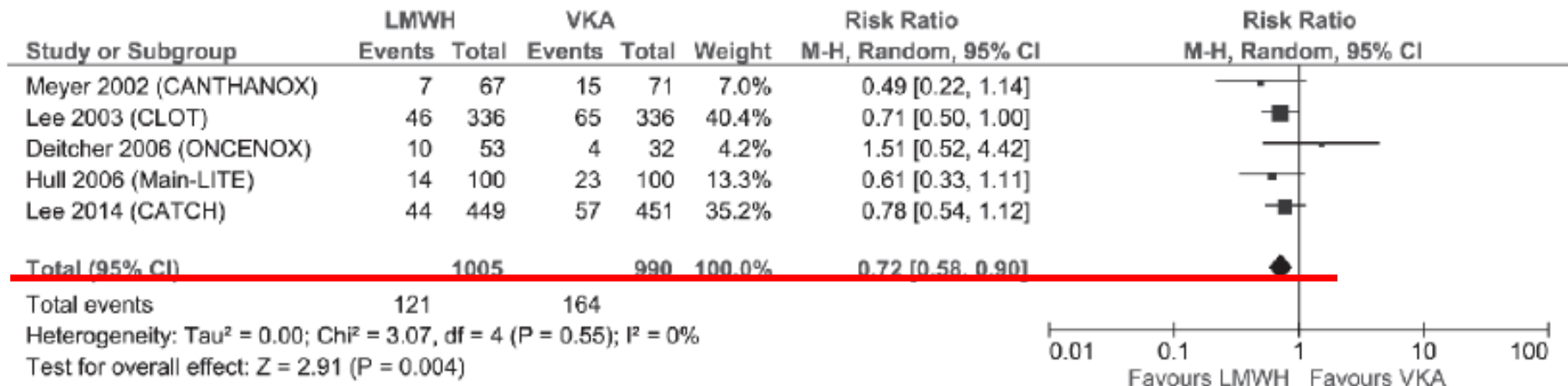
**Clot study** (Lee et al, N Engl J Med, 2003;349:146) : 対象は活動性癌 + VTE

| 結果    | Dalteparin |     | Dalteparin/VKA |      |                  |
|-------|------------|-----|----------------|------|------------------|
|       | n/N        | %   | n/N            | %    |                  |
| VTE再発 | 27/336     | 8.0 | 53/336         | 15.8 | 0.48 (0.30-0.77) |
| 重大な出血 | 19/338     | 5.6 | 12/335         | 3.6  | 1.6 (0.7-3.4)    |

活動性癌: 6ヶ月以内に診断・治療、再発・転移

除外: 低体重 < 40kg、活動性低下、出血合併症有、血小板 < 7.5万、腎機能低下

癌患者のVTE治療: LMWH v.s. VKA メタ解析 (Nick van Es et al., Thromb Haemost 2015;114:1268)



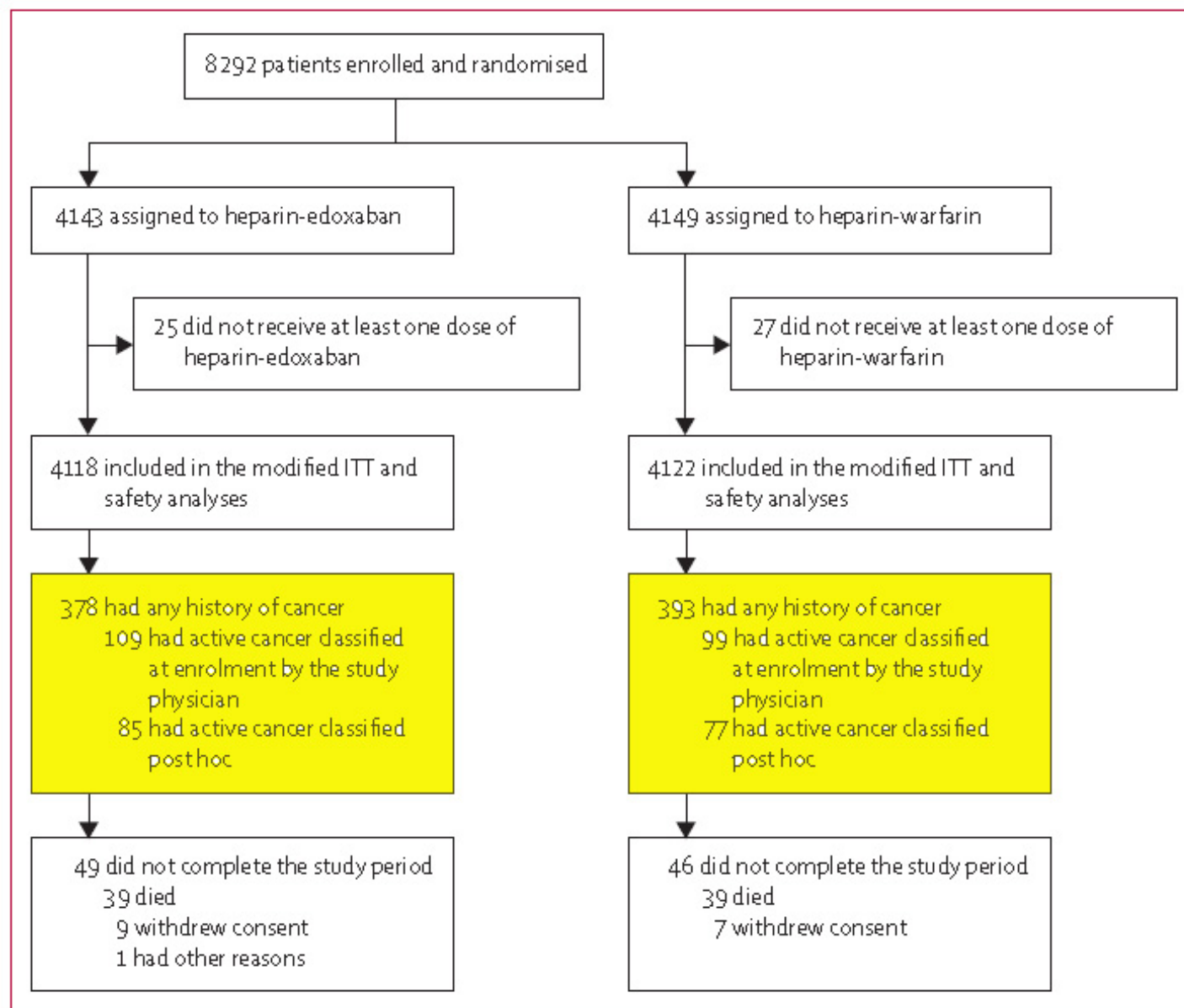
# 癌患者における静脈血栓塞栓症の治療

癌患者でのVTE治療には  
長期間のLMWH単剤治療が推奨される  
ACCP ガイドライン2012 (grade 2B)

LMWHの長期間使用は  
医療経済やQOLの観点から  
あまり行われていないのが現状

→実際は、LMWH 使用後には、長期VKA療法が行われている

# Hokusai-VTE試験における担癌患者 (ITT集団)



**担癌 (含既往)**  
**患者771例**  
**活動性癌患者**  
**370例**

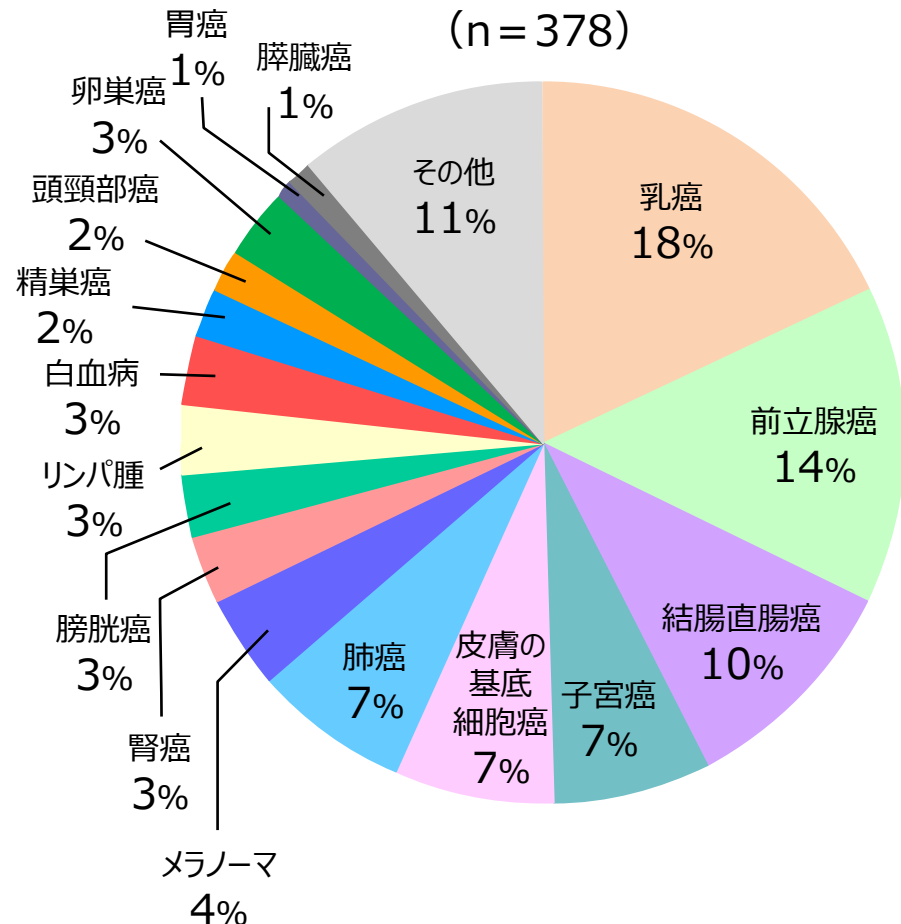
活動性癌

- 計測可能な癌腫  
除非メラノーマ皮膚癌
- 非寛解の血液癌

# 担癌患者771例における癌の種類

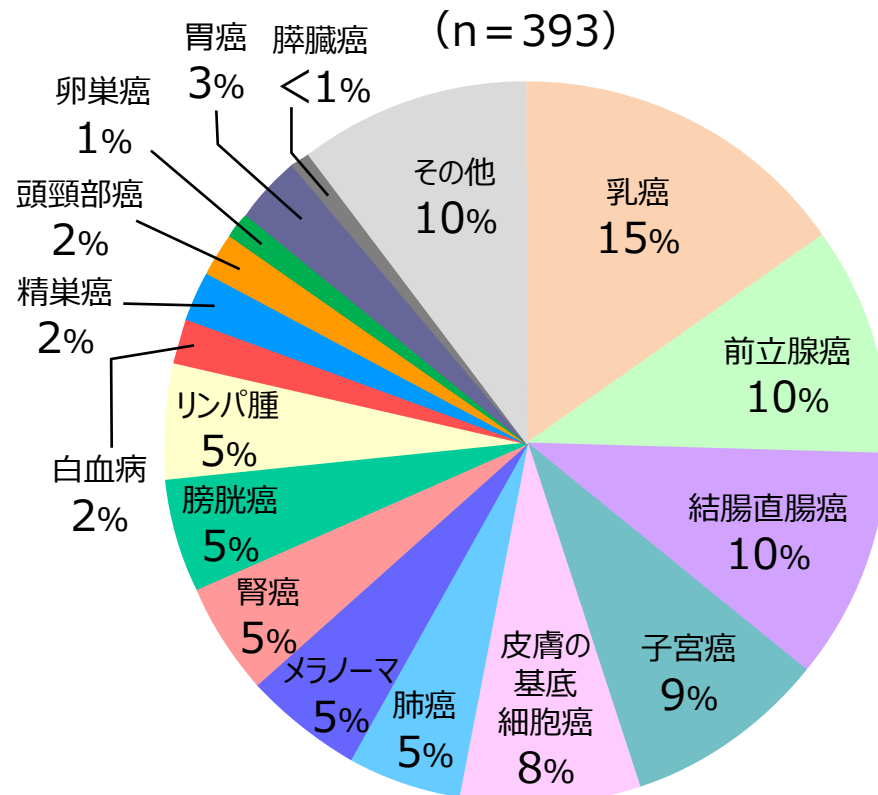
エドキサバン群

(n = 378)

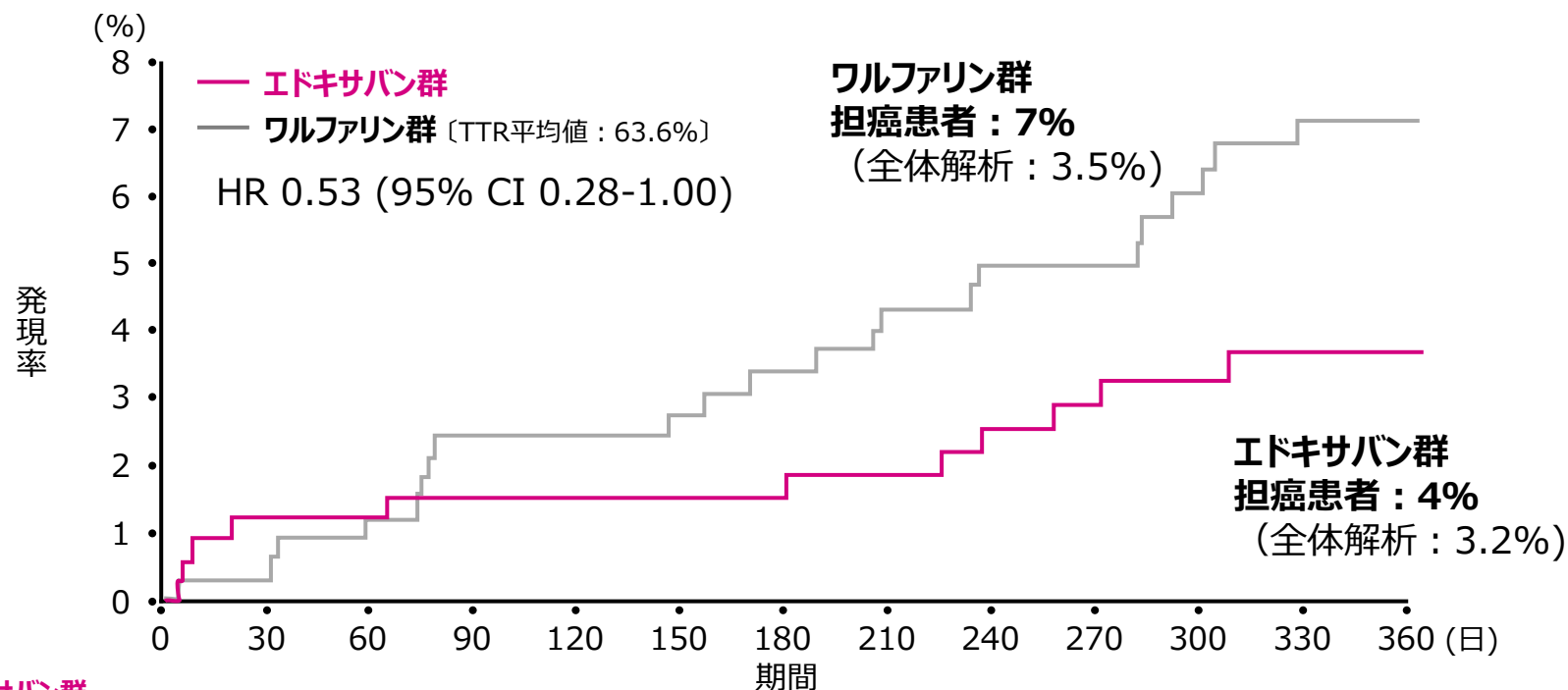


ワルファリン群

(n = 393)



# 担癌患者における症候性VTEの再発 (mITT集団/全期間)



|                      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| <b>エドキサバン群</b>       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Patients at risk     | 327 | 318 | 313 | 307 | 304 | 302 | 299 | 293 | 270 | 254 | 240 | 233 | 213 |
| Patients with events | 0   | 4   | 4   | 5   | 5   | 5   | 6   | 6   | 8   | 9   | 10  | 11  | 11  |
| <b>ワルファリン群</b>       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| Patients at risk     | 339 | 333 | 325 | 318 | 317 | 314 | 312 | 299 | 284 | 273 | 259 | 245 | 226 |
| Patients with events | 0   | 1   | 4   | 8   | 8   | 9   | 11  | 14  | 16  | 16  | 20  | 22  | 22  |

※本データは事後分類に基づいており、担癌患者または活動性癌患者が含まれている。なお、非黒色腫皮膚癌77例、癌既往未確認例17例、無作為化後の癌新規発現例11例は除外した。

【対象】 Hokusai-VTE試験に登録された急性症候性VTE(DVT/PTE)患者8,292例中、癌を有する患者771例

【方法】 担癌患者におけるエドキサバン群の有効性および安全性をワルファリン群を対照に比較検討した。

【主要評価項目】 ◎有効性：無作為化後12ヵ月間での症候性VTEの再発率 ◎安全性：大出血又は臨床的に重要な出血の発現率

【解析計画】 本サブグループ解析は、事前に計画されていた解析である。有効性の主要評価項目についてエドキサバン群のワルファリン群に対する非劣性を検証することとした。

【安全性】 副作用の発現率は、エドキサバン群が25.0%(1,029/4,118例)、ワルファリン群が32.9%(1,358/4,122例)であった。主な副作用は、鼻出血(各群3.3%、4.3%)、月経過多(各群2.1%、1.4%)、肝酵素上昇(各群2.0%、1.7%)であった。

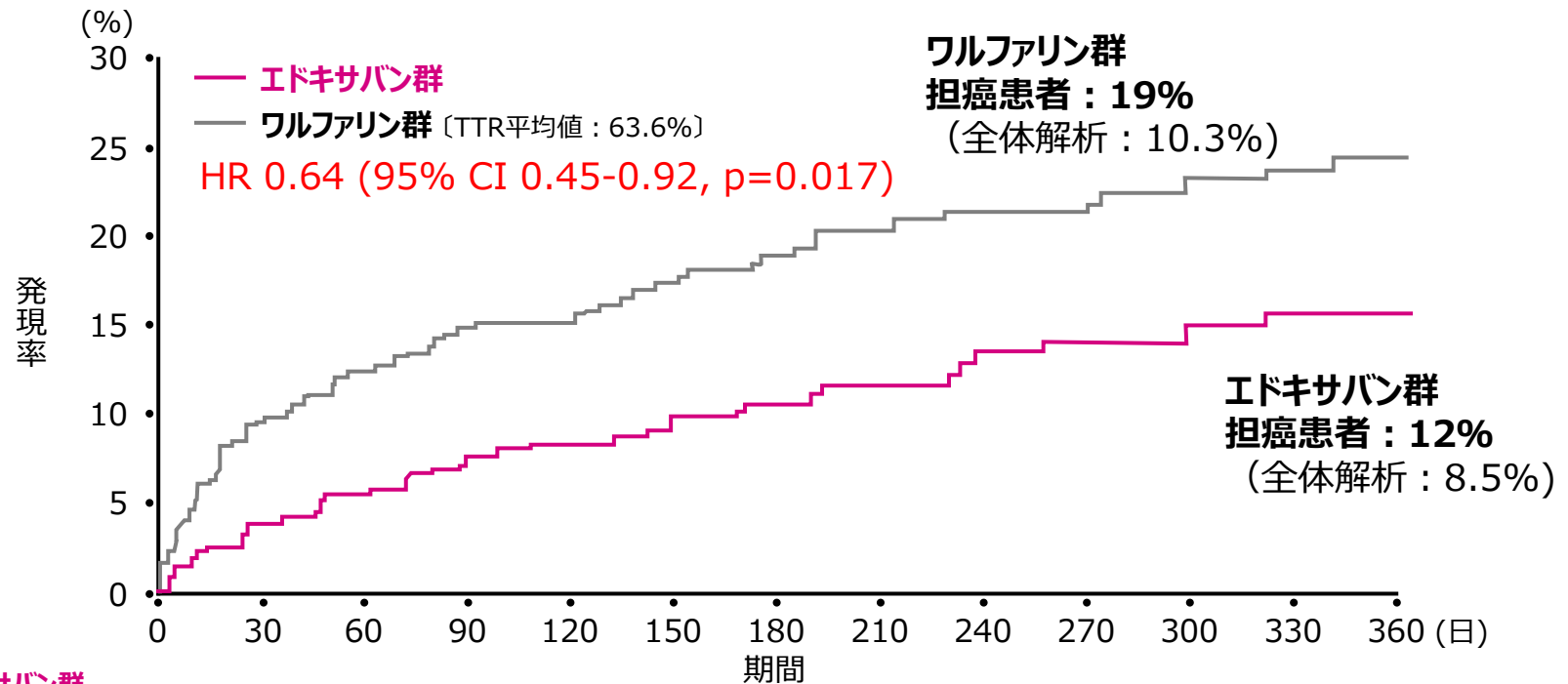
[Raskob GE, et al. : Lancet Haematol 3(8) : e379-e387, 2016 より改変]

VTE : 静脈血栓塞栓症 DVT : 深部静脈血栓症 PTE : 肺血栓塞栓症 TTR : 至適範囲内時間

本研究は第一三共株式会社の資金により行われました。 56



# **担癌患者における大出血又は臨床的に重要な出血** (安全性解析対象集団)



|                      |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |
|----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| <b>エドキサバン群</b>       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |
| Patients at risk     | 327 | 293 | 276 | 265 | 249 | 237 | 219 | 157 | 140 | 125 | 118 | 108 | 70 |
| Patients with events | 0   | 12  | 17  | 23  | 25  | 29  | 31  | 33  | 36  | 37  | 38  | 39  | 39 |
| <b>ワルファリン群</b>       |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |
| Patients at risk     | 339 | 287 | 269 | 256 | 234 | 219 | 202 | 159 | 146 | 135 | 124 | 116 | 85 |
| Patients with events | 0   | 32  | 41  | 48  | 49  | 55  | 59  | 62  | 64  | 65  | 67  | 68  | 69 |

※本データは事後分類に基づいており、担癌患者または活動性癌患者が含まれている。なお、非黒色腫皮膚癌77例、癌既往未確認例17例、無作為化後の癌新規発現例11例は除外した。

【対象】 Hokusai-VTE試験に登録された急性症候性VTE(DVT/PTE)患者8,292例中、癌を有する患者771例

【方法】 担癌患者におけるエドキサバン群の有効性および安全性をワルファリン群を対照に比較検討した。

【主要評価項目】 ◎有効性：無作為化後12ヵ月間での症候性VTEの再発率 ◎安全性：大出血又は臨床的に重要な出血の発現率

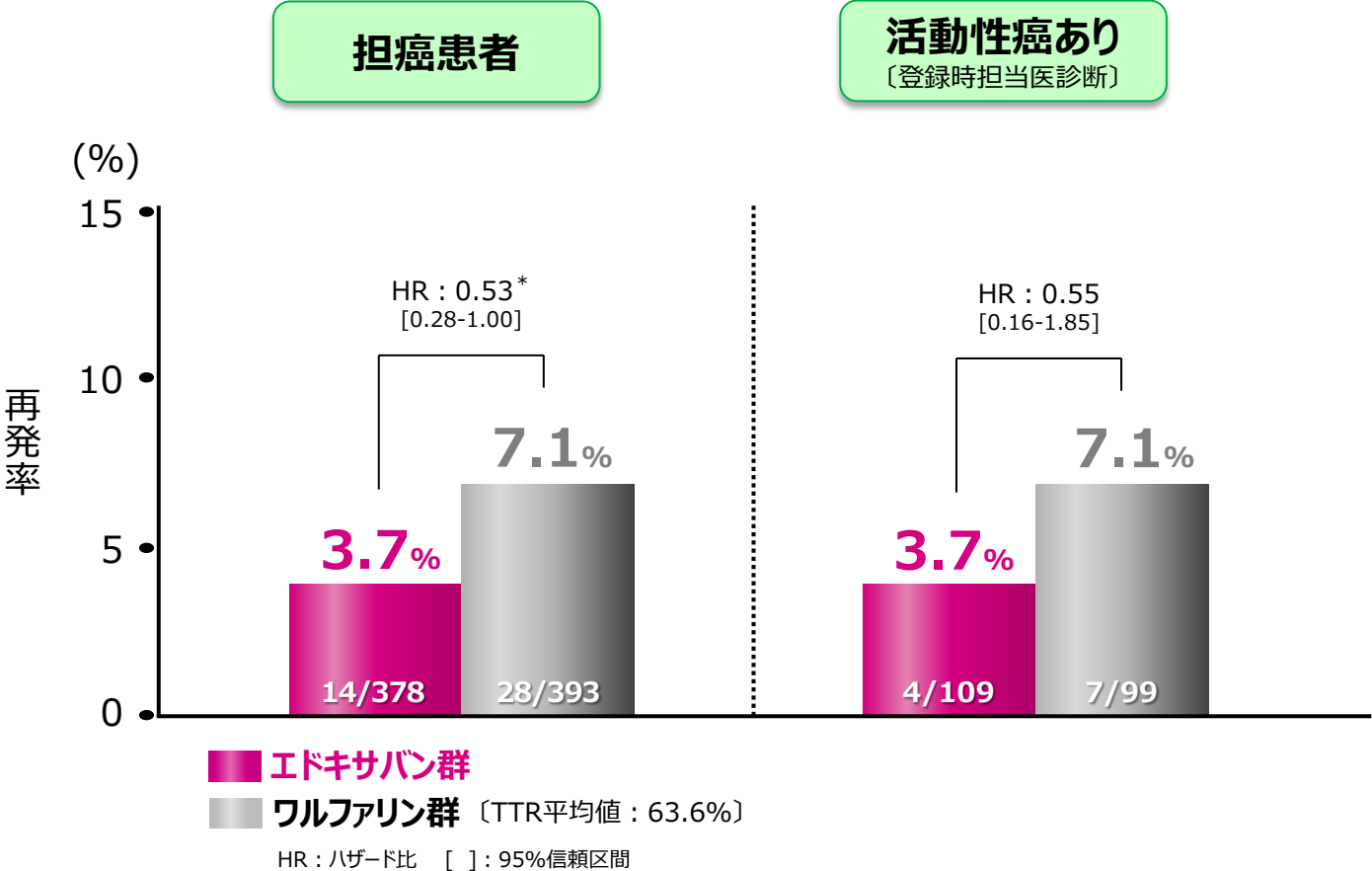
【解析計画】 本サブグループ解析は、事前に計画されていた解析である。有効性の主要評価項目についてエドキサバン群のワルファリン群に対する非劣性を検証することとした。

【安全性】 副作用の発現率は、エドキサバン群が25.0%(1,029/4,118例)、ワルファリン群が32.9%(1,358/4,122例)であった。主な副作用は、鼻出血(各群3.3%、4.3%)、月経過多(各群2.1%、1.4%)、肝酵素上昇(各群2.0%、1.7%)であった。

[Raskob GE, et al. : Lancet Haematol 3(8) : e379-e387, 2016 より改変]

本研究は第一三共株式会社の資金により行われました。 57

# 担癌患者における症候性VTEの再発 (mITT集団/全期間)【主要評価項目】



【対象】 Hokusai-VTE試験に登録された急性症候性VTE(DVT/PTE)患者8,292例中、癌を有する患者771例

【方法】 担癌患者におけるエドキサバン群の有効性および安全性をワルファリン群を対照に比較検討した。

【主要評価項目】 ◎有効性：無作為化後12ヵ月間での症候性VTEの再発率 ◎安全性：大出血又は臨床的に重要な出血の発現率

【解析計画】 本サブグループ解析は、事前に計画されていた解析である。有効性の主要評価項目についてエドキサバン群のワルファリン群に対する非劣性を検証することとした。

なお、担癌患者における有効性・安全性の主要評価項目等の解析は事前に計画されていた。

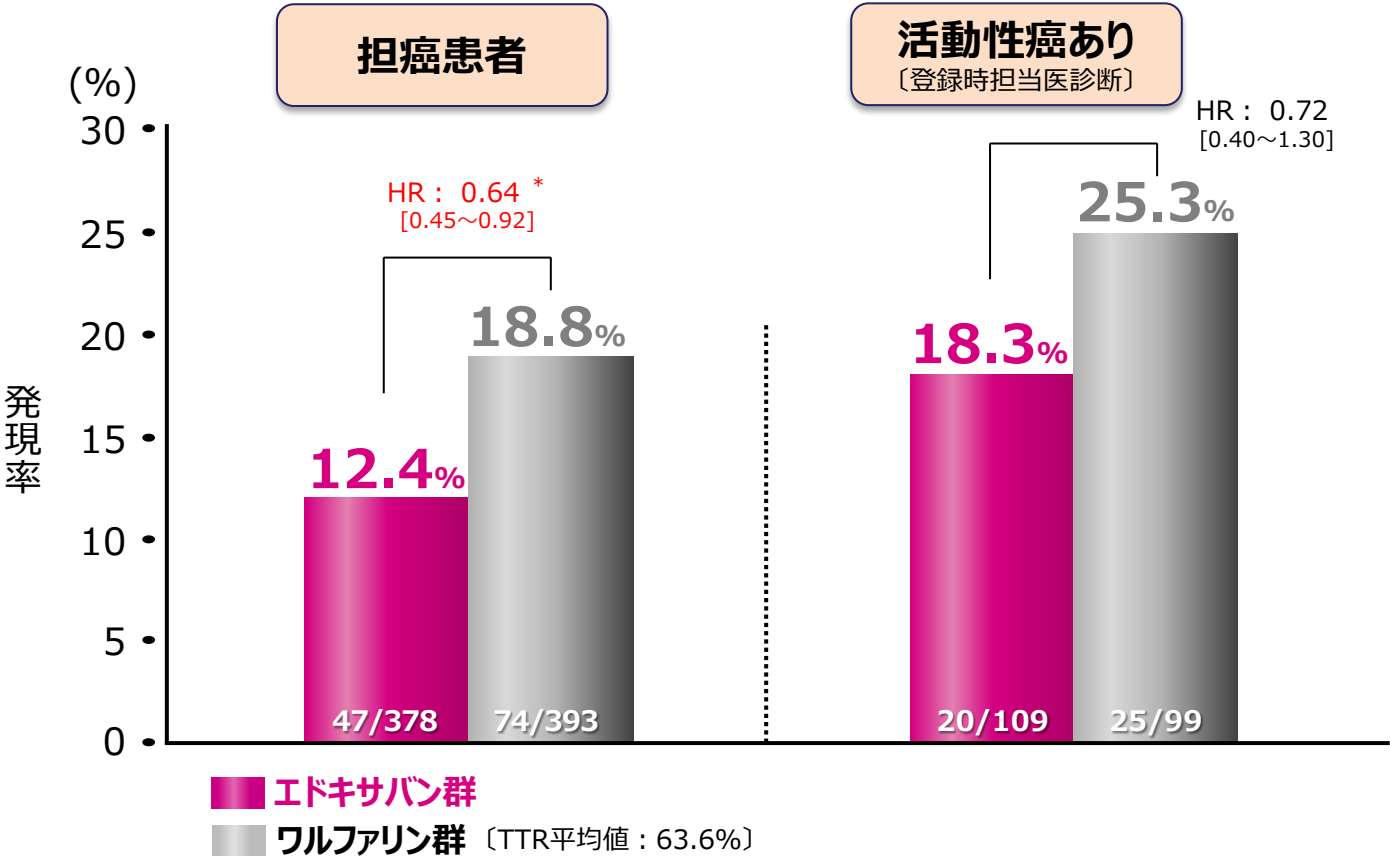
【安全性】 副作用の発現率は、エドキサバン群が25.0%(1,029/4,118例)、ワルファリン群が32.9%(1,358/4,122例)であった。主な副作用は、鼻出血(各群3.3%、4.3%)、月経過多(各群2.1%、1.4%)、肝酵素上昇(各群2.0%、1.7%)であった。

VTE：静脈血栓塞栓症 DVT：深部静脈血栓症 PTE：肺血栓塞栓症 TTR：Time in Therapeutic Range (至適範囲内時間)

[Raskob GE, et al. : Lancet Haematol 3(8) : e379-e387, 2016 より作図]

本研究は第一三共株式会社の資金により行われました。 58

# 担癌患者における大出血又は臨床的に重要な出血 (安全性解析対象集団)【主要評価項目】



※大出血のうち、致死的な出血がワルファリン群で2例(いずれも頭蓋内出血)認められたが、エドキサバン群では認められなかった。頭蓋内出血はワルファリン群で7例認められた。

【対象】 Hokusai-VTE試験に登録された急性症候性VTE(DVT/PTE)患者8,292例中、癌を有する患者771例

【方法】 担癌患者におけるエドキサバン群の有効性及び安全性をワルファリン群を対照に比較検討した。

【主要評価項目】 ◎有効性：無作為化後12ヵ月間での症候性VTEの再発率 ◎安全性：大出血又は臨床的に重要な出血の発現率

【解析計画】 本サブグループ解析は、事前に計画されていた解析である。有効性の主要評価項目についてエドキサバン群のワルファリン群に対する非劣性を検証することとした。

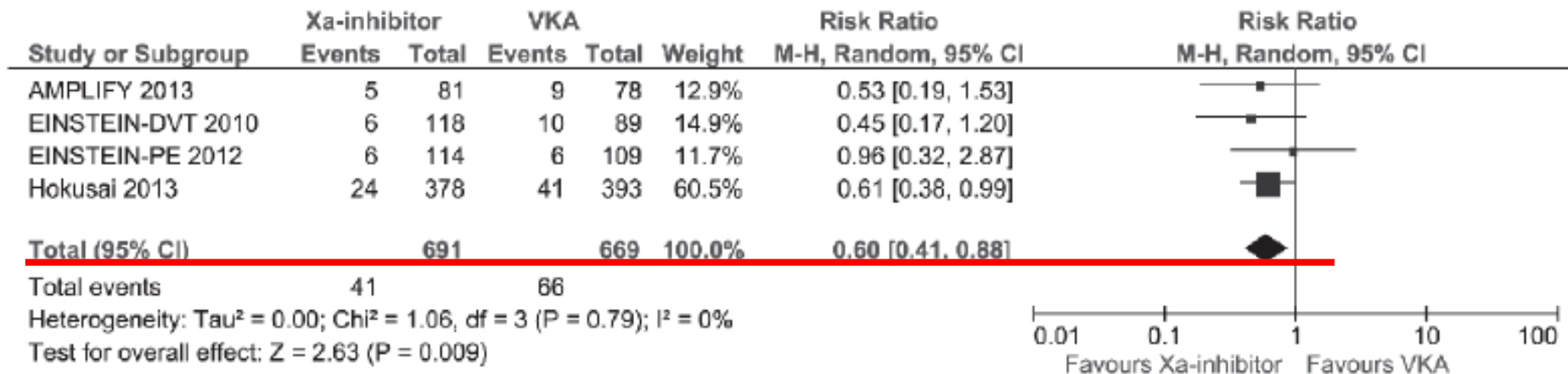
なお、担癌患者における有効性・安全性の主要評価項目等の解析は事前に計画されていた。

【安全性】 副作用の発現率は、エドキサバン群が25.0%(1,029/4,118例)、ワルファリン群が32.9%(1,358/4,122例)であった。主な副作用は、鼻出血(各群3.3%、4.3%)、月経過多(各群2.1%、1.4%)、肝酵素上昇(各群2.0%、1.7%)であった。

VTE：静脈血栓塞栓症 DVT：深部静脈血栓症 PTE：肺血栓塞栓症 TTR：Time in Therapeutic Range (至適範囲内時間)

# 癌患者のVTE治療:Xa阻害薬 v.s. VKA メタ解析

(Nick van Es et al. , Thromb Haemost 2015;114:1268)



Event:複合イベント(VTE再発+大出血+臨床的に重要な出血)

**DOAC v.s. LMWH ???**

**Xa阻害薬(リクシアナ) v.s. LMWH  
の臨床研究が開始された**

(Nick van Es et al. , Thromb Haemost 2015;114:1268)

# Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism

**対象:** 担癌患者でVTEを発症した1050例

担癌(皮膚の基底細胞癌と扁平細胞癌を除く)

- 2年以内に癌の診断
- 活動性癌(以下の条件を一つ以上満たす) 98%
  - ①6ヶ月以内に診断、②再発癌、局所進行癌、転移性癌、③ランダム化の前6ヶ月以内に治療された癌、④完全寛解していない血液癌

**方法:** 6ヶ月～12ヶ月の抗凝固治療

**エドキサバン群:** 低分子ヘパリン少なくとも5日間  
＋エドキサバン60mg/日

**ダルテパリン群:** ダルテパリン200IU/Kg/日 30日  
＋ダルテパリン150IU/Kg/日

## 主要評価項目

- 無作為化後12ヶ月のVTE再発 or 大出血  
(VTE再発: 症候性 & 無症候性DVT・PTE、致死性PTE、PTEが否定できない原因不明の死亡)

## 副次評価項目

- VTE再発
- 大出血
- 臨床的に問題となる非大出血
- 大出血 + 臨床的に問題となる非大出血
- イベント(VTE再発、大出血、死亡)フリー生存率
- VTE関連死亡
- 全死亡
- DVT再発
- PTE再発
- 潜在的VTE再発と出血に対する費用

# 無作為化と追跡

1050 Patients underwent randomization

525 Were assigned to the **エドキサバン**

525 Were assigned to the **ダルテパリン**

3 Did not receive the assigned treatment

1 Did not receive the assigned treatment

**522** Were included in the modified intention-to-treat and safety populations

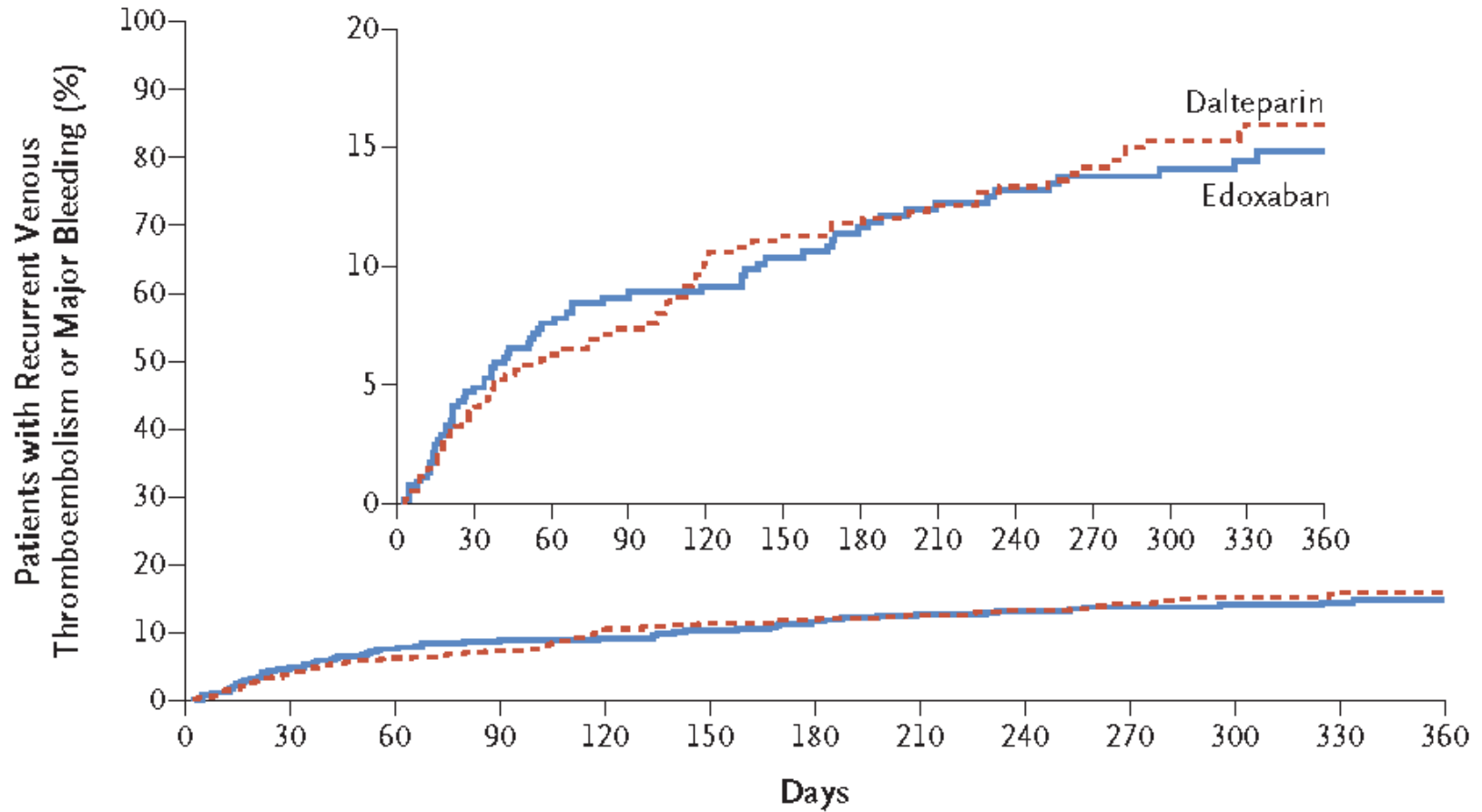
- 20 Had a qualifying diagnosis of venous thromboembolism that was not confirmed
- 12 Did not receive  $\geq 1$  dose of edoxaban after randomization
- 219 Did not complete the overall trial period
- 206 Died
  - 10 Withdrew consent
  - 3 Were lost to follow-up

**524** Were included in the modified intention-to-treat and safety populations

- 16 Had a qualifying diagnosis of venous thromboembolism that was not confirmed
- 208 Did not complete the overall trial period
- 191 Died
  - 12 Withdrew consent
  - 5 Were lost to follow-up

# 無作為化後12ヶ月のVTE再発 or 大出血

|                         | Edoxaban<br>(N = 522) | Dalteparin<br>(N = 524) | Hazard Ratio<br>(95% CI) | P Value                                          |
|-------------------------|-----------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------|
| VTE再発 or<br>大出血 No. (%) | 67 (12.8)             | 71 (13.5)               | 0.97 (0.70–1.36)         | 0.006 for noninferiority<br>0.87 for superiority |



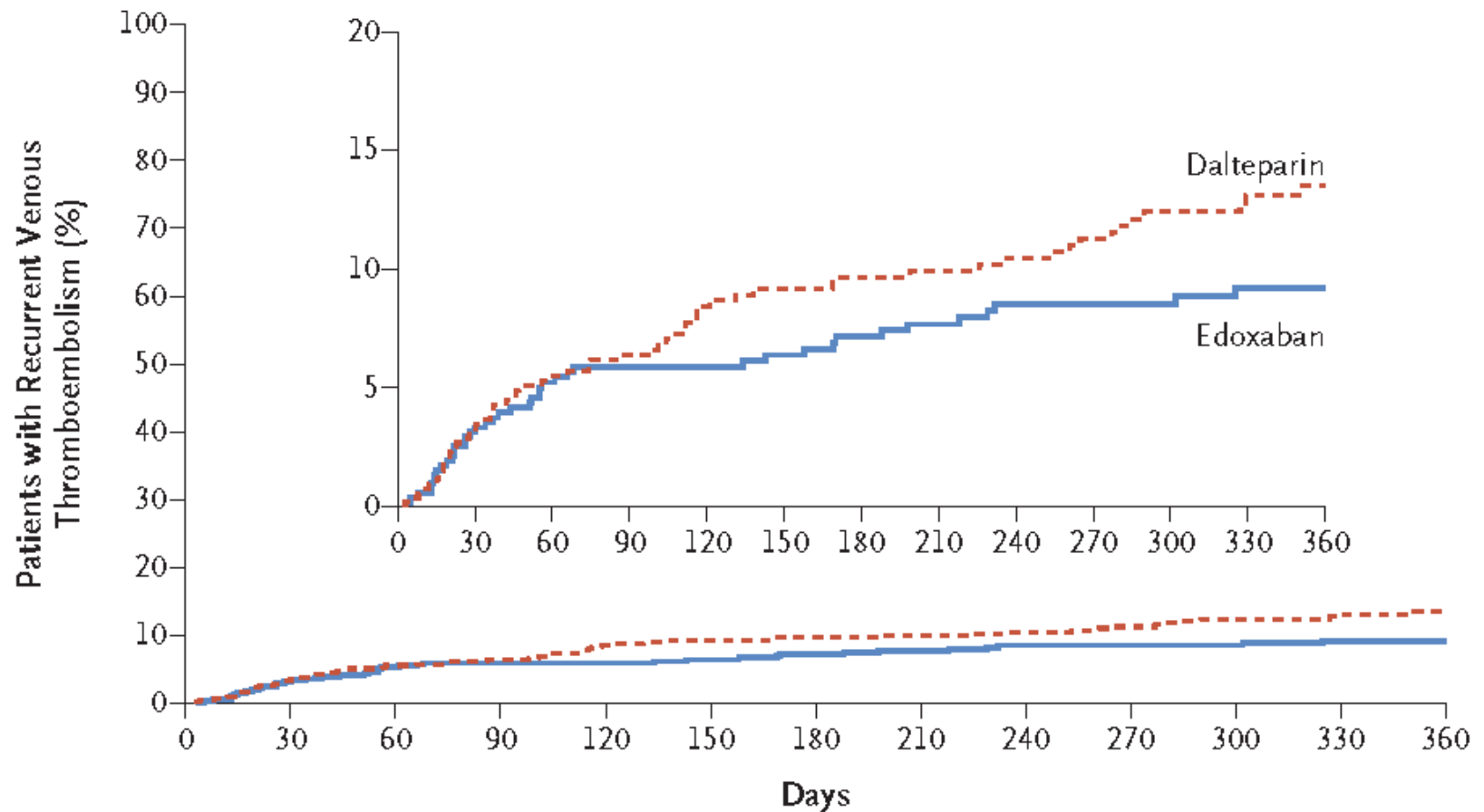
## No. at Risk

|            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Edoxaban   | 522 | 472 | 429 | 407 | 388 | 360 | 345 | 328 | 310 | 295 | 270 | 237 | 161 |
| Dalteparin | 524 | 485 | 449 | 420 | 385 | 364 | 352 | 340 | 324 | 313 | 276 | 241 | 171 |



# 無作為化後12ヶ月のVTE再発

|               | Edoxaban<br>(N = 522) | Dalteparin<br>(N = 524) | Hazard Ratio<br>(95% CI) | P Value |
|---------------|-----------------------|-------------------------|--------------------------|---------|
| VTE再発 No. (%) | 41 (7.9)              | 59 (11.3)               | 0.71 (0.48–1.06)         | 0.09    |

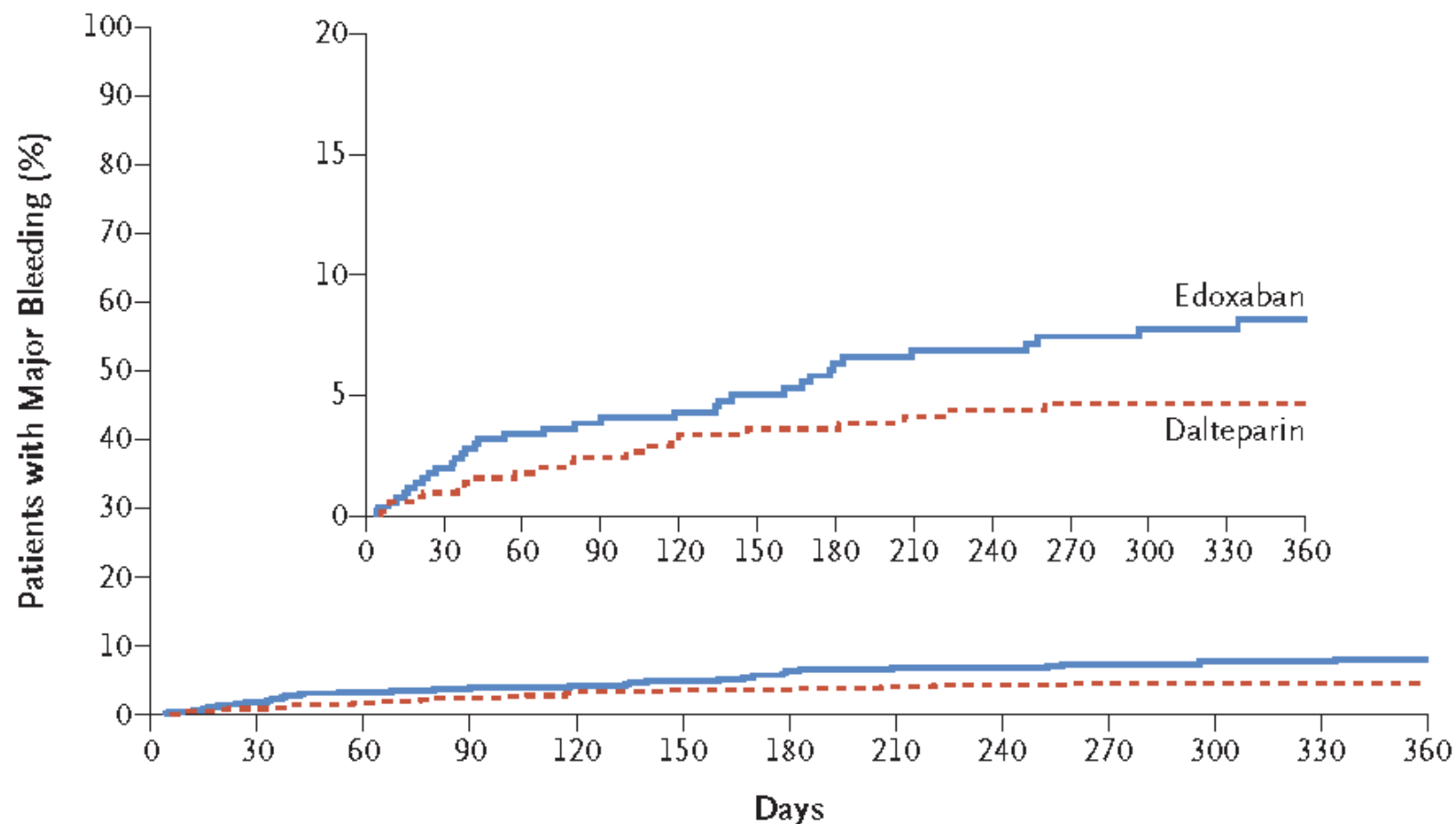


## No. at Risk

|            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Edoxaban   | 522 | 480 | 437 | 415 | 395 | 370 | 356 | 340 | 320 | 307 | 281 | 245 | 168 |
| Dalteparin | 524 | 488 | 452 | 423 | 389 | 370 | 358 | 348 | 333 | 321 | 282 | 246 | 174 |

# 無作為化後12ヶ月の大出血

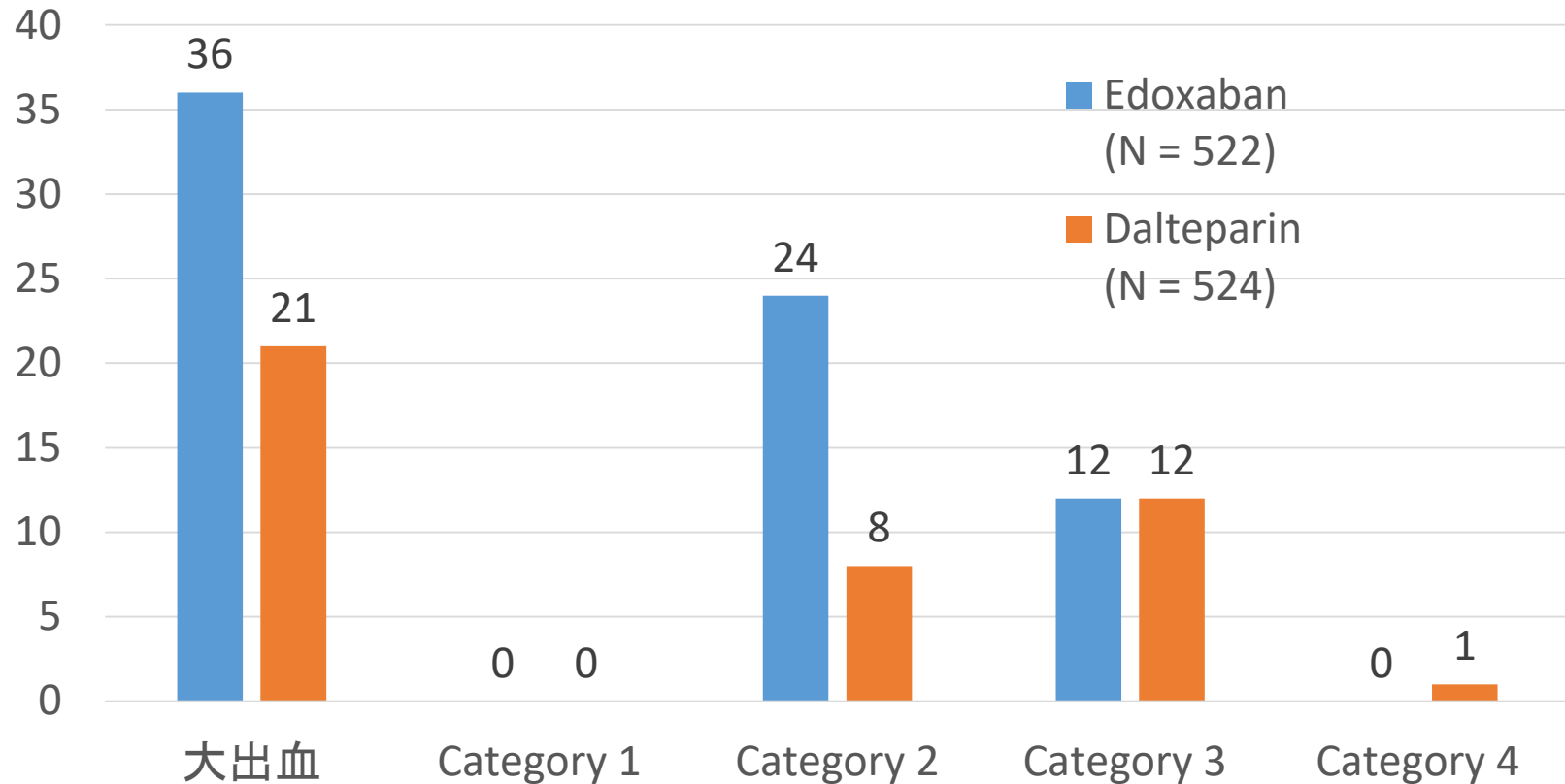
|             | Edoxaban<br>(N = 522) | Dalteparin<br>(N = 524) | Hazard Ratio<br>(95% CI) | P Value |
|-------------|-----------------------|-------------------------|--------------------------|---------|
| 大出血 No. (%) | 36 (6.9)              | 21 (4.0)                | 1.77 (1.03–3.04)         | 0.04    |



## No. at Risk

|            |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Edoxaban   | 522 | 484 | 447 | 426 | 404 | 375 | 358 | 343 | 323 | 308 | 282 | 248 | 168 |
| Dalteparin | 524 | 497 | 466 | 436 | 409 | 390 | 378 | 356 | 346 | 335 | 298 | 262 | 183 |

# 大出血の詳細: カテゴリー分類



|            |                                      |
|------------|--------------------------------------|
| 大出血        | Hb 2.0g/dl以上の低下、2単位以上の輸血、重要臓器への出血、死亡 |
| Category 1 | 臨床的には緊急事態ではない                        |
| Category 2 | 治療を要するが、緊急事態ではない、他のカテゴリーに分類できない出血    |
| Category 3 | 臨床的緊急事態: 循環動態不安定、神経所見を伴う頭蓋内出血など      |
| Category 4 | 死亡: 病院到着前、あるいは、病院到着直後                |

## 大出血の詳細：出血部位

| no. (%)<br>大出血 | Edoxaban<br>(N = 522)<br>33 (6.3) | Dalteparin<br>(N = 524)<br>17 (3.2) |
|----------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| 頭蓋内            | 2 (0.4)                           | 4 (0.8) †                           |
| 消化管            | 20 (3.8)                          | 6 (1.1)                             |
| （上部消化管）        | 17 (3.3)                          | 3 (0.6)                             |
| （下部消化管）        | 3 (0.6)                           | 3 (0.6) †                           |
| 泌尿生殖器          | 5 (1.0)                           | 0                                   |
| その他            | 6(1.1)                            | 7(1.3)                              |

致死的大出血2†： 頭蓋内1，下部消化管1

上部消化管出血の大部分は胃癌で登録された患者

## 投薬期間・薬剤中断理由

|                          | Edoxaban<br>(N = 522) | Dalteparin<br>(N = 524) |
|--------------------------|-----------------------|-------------------------|
| 薬剤使用日数 -median (IQR)     | 211 (76-357)*         | 184 (85-341)*           |
| <3 ヶ月 - no. (%)          | 139 (26.6)            | 137 (26.1)              |
| 3 ヶ月以上～ 6 ヶ月以内 - no. (%) | 80 (15.3)             | 102 (19.5)              |
| >6 ヶ月 - no (%)           | 303 (58.0)            | 285 (54.4)              |
| 12ヶ月間 or 治験終了までの薬剤使用     | 200 (38.3)            | 154 (29.4)              |
| 薬剤中断理由: 患者の自己決定(投薬が不便)   | 21 (4.0)              | 78 (14.9)               |

\* P=0.0143 (log rank test)

# Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism

DOI: 10.1056/NEJMoa1711948

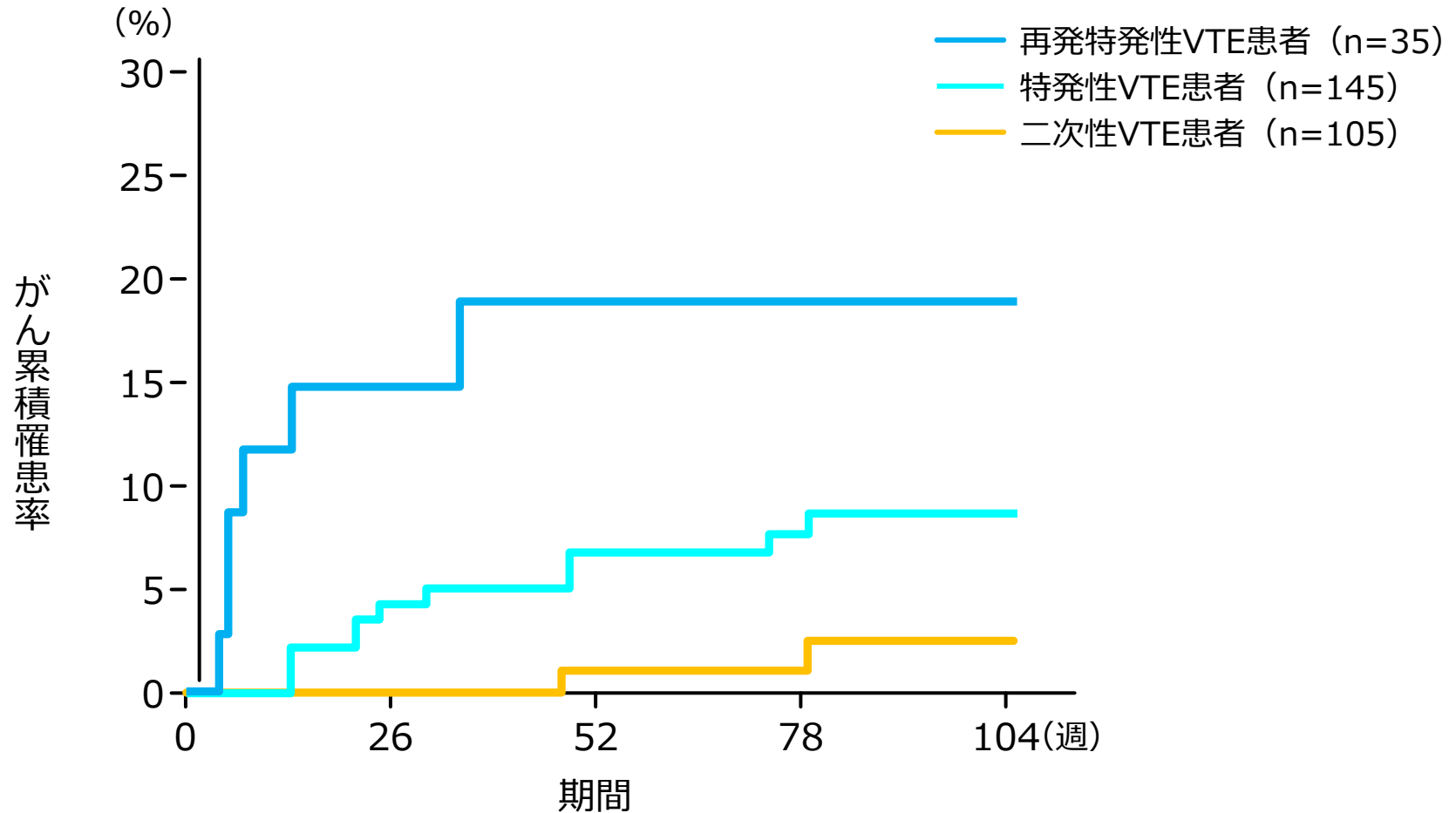
## 結論

- 経口薬エドキサバンは、皮下注射薬のダルテパリンに比較して、VTE再発あるいは大出血の発生という複合イベントの観点からは、非劣性であった。
- エドキサバンは、ダルテパリンに比較して、VTEの再発率は低かったが、大出血の割合は高かった。

## 癌とVTE:臨床課題

1. VTEの癌患者に対する、適切な急性期と遠隔期の治療方法は？
  - 適切な薬剤は？
  - 抗凝固治療の実施期間は？
2. 特発性VTE患者にどこまで癌スクリーニングをするか？
3. 癌患者にどこまでVTEの一次予防をするか？

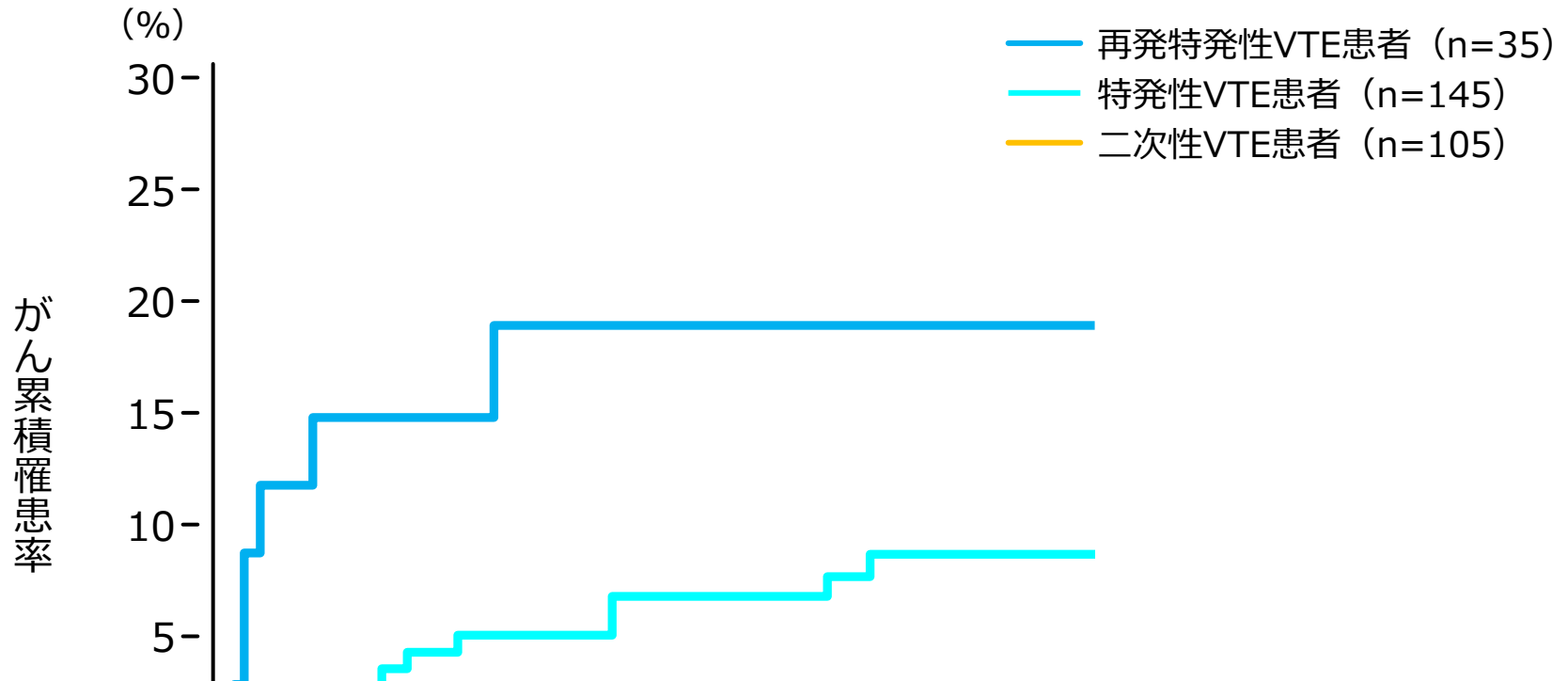
# VTE患者ではがん罹患率（発見率）が高い



対象：1985～1991年にイタリアのパドヴァ大学病院内科で初発のVTEと診断された非がん患者260例（二次性VTE患者107例、特発性VTE患者153例）のうち、解析対象となった250例  
方法：2年間の追跡期間におけるがん罹患率を調べた（前向きのコホート試験）。なお、すべての対象者はVTEと診断された後、ヘパリンが投与され、さらにヘパリン投与開始7日目からワルファリン（PT-INR2.0～3.0）による治療が継続された。ヘパリンは、投与開始10日目もしくはPT-INR2.0に達した時点で投与を中止した。



# VTE患者ではがん罹患率（発見率）が高い

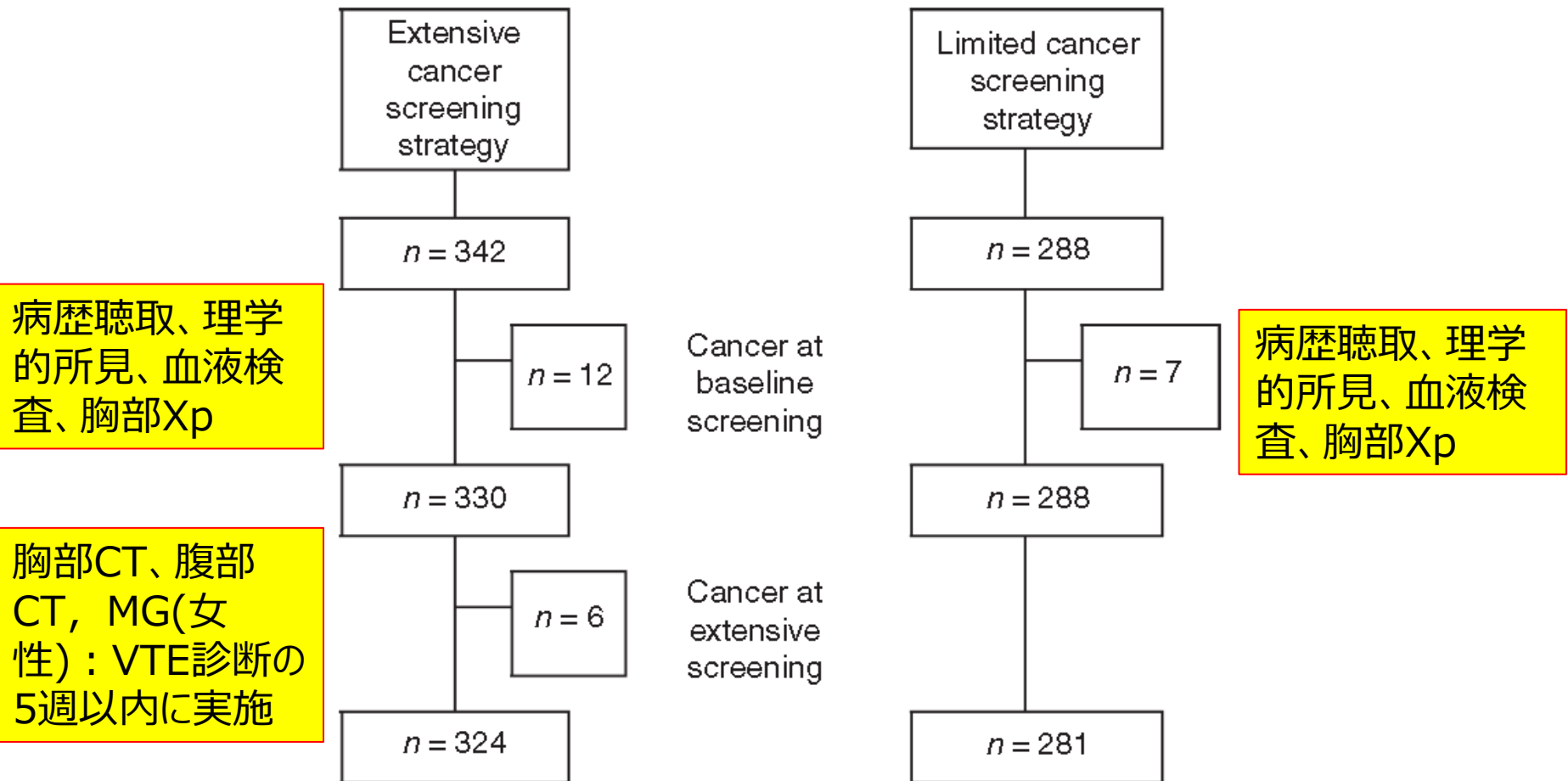


- 特発性VTE患者は非特発性より4倍潜在癌の可能性あり
- 特発性VTE患者の10%は1年以内に癌の診断を受ける
- 最も多い癌は、卵巣、膵、肝、血液、脳、腎、肺の順である (RR>3)

(Iodice S, et al. J Thromb Haemost 6(5):781-788,2008 : 癌とVTE 8191人のメタ解析)

# 特発性VTE患者にどこまで癌のスクリーニングをするか？

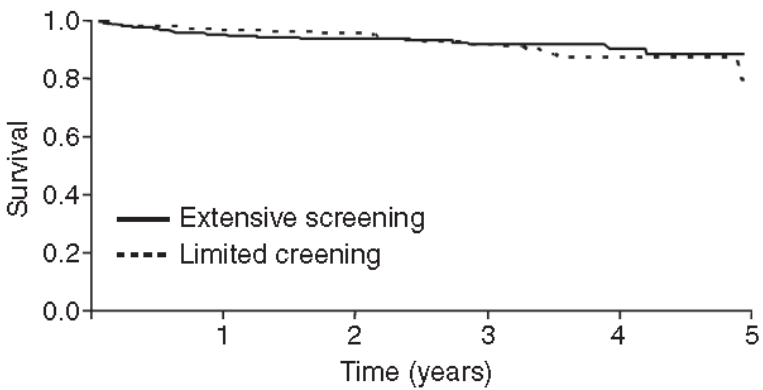
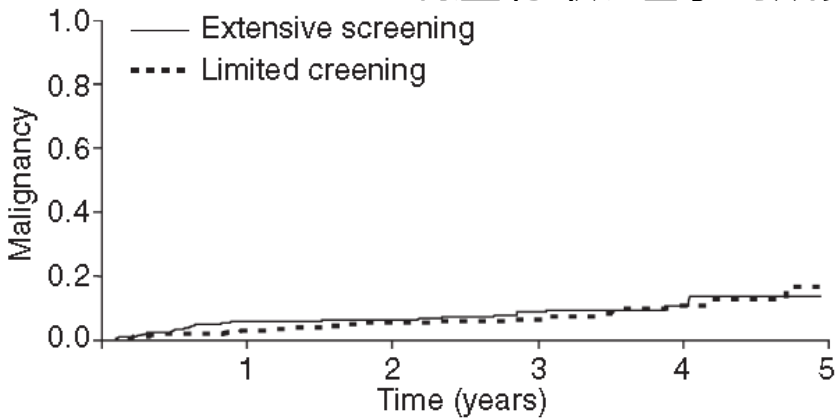
**Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted?** (J Thromb Haemost 2011; 9: 79–84)



# Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted? (J Thromb Haemost 2011; 9: 79–84)

|                                                                         |                                                                                                                                        |                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <div>n = 342</div> <div>n = 12</div> <div>n = 26</div> <div>n = 2</div> | <div>Patients in follow up</div> <div>Malignancy during follow up</div> <div>Death during follow up</div> <div>Lost to follow up</div> | <div>n = 288</div> <div>n = 14</div> <div>n = 24</div> <div>n = 0</div> |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|

病歴聴取、理学的所見、血液検査、胸部Xp



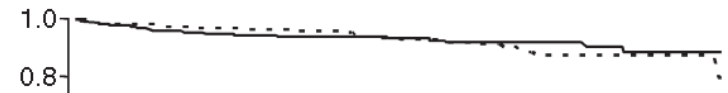
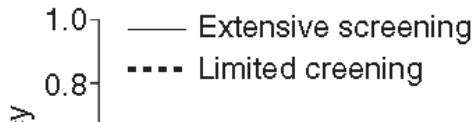
|          |     |     |     |     |     |     |
|----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ext. scr | 342 | 289 | 213 | 137 | 63  | 4   |
| centre   | 342 | 342 | 342 | 342 | 342 | 342 |
| Lim. scr | 288 | 249 | 183 | 116 | 64  | 5   |
| centre   | 288 | 288 | 288 | 288 | 288 | 288 |

|          |     |     |     |     |     |     |
|----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ext. scr | 342 | 295 | 218 | 142 | 63  | 4   |
| centre   | 342 | 342 | 342 | 342 | 342 | 342 |
| Lim. scr | 288 | 254 | 187 | 122 | 69  | 6   |
| centre   | 288 | 288 | 288 | 288 | 288 | 288 |

# Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted? (J Thromb Haemost 2011; 9: 79–84)

|           |                             |           |
|-----------|-----------------------------|-----------|
| $n = 342$ | Patients in follow up       | $n = 288$ |
| $n = 12$  | Malignancy during follow up | $n = 14$  |
| $n = 26$  | Death during follow up      | $n = 24$  |
| $n = 2$   | Lost to follow up           | $n = 0$   |

病歴聴取、理学的所見、血液検査、胸部Xp



- この検討では、初発の特発性VTE患者の癌のスクリーニングは、病歴聴取、理学的所見、血液検査、胸部Xpといった一般検査で十分であり、CTなどの特殊検査のメリットは認められない
- 検査法の進歩もあり、今後も検討が必要である
- 年齢リスクに応じたがん検診は実施したほうがよいかもしれない

## 癌とVTE:臨床課題

1. VTEの癌患者に対する、適切な急性期と遠隔期の治療方法は？
  - 適切な薬剤は？
  - 抗凝固治療の実施期間は？
2. 特発性VTE患者にどこまで癌スクリーニングをするか？
3. 癌患者にどこまでVTEの一次予防をするか？

# 癌患者にどこまでVTEの一次予防をするか？

- ・ 癌の部位、進行度
- ・ 治療内容(手術、抗がん剤、中心静脈カテーテルなど)

**癌患者のVTEリスクスコア** (Khorana AA, et al. Blood 111:4902, 2008)

| 患者の特性                     | リスクスコア |
|---------------------------|--------|
| 癌の部位                      |        |
| 非常にリスク高い(胃、膵)             | 2      |
| リスク高い(肺、リンパ腫、婦人科、膀胱、精巣)   | 1      |
| 化学療法前の血小板>35万             | 1      |
| 貧血(Hb<10)、あるいは、赤血球増殖因子の使用 | 1      |
| 化学療法前の白血球>11,000          | 1      |
| BMI>35                    | 1      |

**高リスク≥3、中リスク:2、1、低リスク:0**

# 癌とVTE: 今後の課題

1. 癌の種類・進行度による違い
2. 化学療法の種類による違い
  - 化学療法薬とDOACの相互作用
3. 肝障害、腎障害の問題
4. 化学療法による血小板減少の問題
5. 癌腫からの出血の問題

**VTEを合併した癌患者の登録研究**

**Rising-VTE study**