悪性腫瘍患者に発症した静脈血栓塞栓症の特徴と予後因子の検討

露木 肇^{1,2}, 山本 尚人¹, 海野 直樹^{1,2}, 犬塚 和徳², 佐野 真規², 片橋 一人²,
矢田 達朗², 嘉山 貴文², 山中 裕太², 遠藤 佑介², 竹内 裕也²

●要 約:【はじめに】悪性腫瘍患者の予後改善に伴い静脈血栓塞栓症(VTE)を発症する患者も増加してきており,悪性腫瘍患者に発症したVTE患者の予後や特徴を検討した。【対象と方法】2005年4月から2018年3月に経験したVTE 725人中活動性悪性腫瘍を合併していた患者(CAT)322人を,悪性腫瘍非合併患者(nonCAT)403人と比較した。【結果】性別はCAT 女性156人・男性166人,nonCAT 女性132人・男性271人であった。深部静脈血栓症(DVT)部位は中枢型,末梢型の頻度において差を認めなかったが,左・右・両側で分けるとCATでは両側症例が多い傾向があった。CATでは有意に無症状DVT/PTEが多かった。CAT群でVTE診断後の全生存を比較すると,D-dimer高値(6 μg/mL以上)はCAT発症時の転移・再発の存在と同様有意な予後不良の予測因子であった。【考察】CAT患者ではさまざまなVTEの要因が予後予測因子となっており,悪性腫瘍診療においてCATは重要である。

●索引用語:深部静脈血栓症,静脈血栓塞栓症,肺血栓塞栓症,癌関連血栓症

静脈学2020; 31(3): 153–159

はじめに

悪性腫瘍に対する治療は進歩し,患者の生命予後は延長してきている。一方で治療期間は長期にわたるようになり,悪性腫瘍患者に発症する静脈血栓塞栓症(venous thromboembolism; VTE)は増加の傾向にあり¹⁾,悪性腫瘍患者におけるVTEの予防や治療の重要性は高くなっている。悪性腫瘍患者では,腫瘍そのものによる過凝固に加え,手術や化学療法,カテーテル留置などの治療に関連した因子もVTE発症のリスクとなり²⁾,非悪性腫瘍患者のVTEとは異なった背景を持つと考えられる。また,VTEを発症した悪性腫瘍患者の予後が不良であることはよく知られているが¹⁾,それらの患者のさらなる予後予測因子についての報告は少ない。そこで

VTEを発症した悪性腫瘍患者を調べ,その臨床的な特徴とVTE発症後の予後予測因子を検討したので報告する。

対象と方法

2005年4月から2018年3月にわれわれが経験したVTE患者725人を対象とした。その中で活動性悪性腫瘍を合併していた患者(cancer associated thrombosis; CAT)は322人(44.4%)で,悪性腫瘍非合併患者(non-cancer associated thrombosis; nonCAT)は403人(55.6%)であった。活動性悪性腫瘍の定義はWellsらの定義に従った³⁾。年齢・性別,血栓部位,深部静脈血栓症(deep vein thrombosis; DVT)症状・肺血栓塞栓症(pulmonary thromboembolism; PTE)症状,VTEの発見契機について,CAT群とnonCAT群で比較した。さらにCAT群においてDVTの血栓部位,DVTやPTEなどのVTE症状,D-dimer値などのVTEの因子と,悪性腫瘍の予後に強く影響を及ぼすと考えられる転移・再発において,CAT患者の予後予測因子となるかを検討した。2群間の比較はカイ二乗検定, Fisher's exact testを行い, $P < 0.05$ を有

¹ 浜松医療センター血管外科

² 浜松医科大学第二外科・血管外科

受付: 2020年5月28日 受理: 2020年10月15日

doi: 10.7134/phlebol.20-15

意とした。全生存率における死亡リスク因子をKaplan Meier法およびCox proportional hazard modelにて検討し、 $P<0.05$ を有意とした。統計解析ソフトはIBM SPSS Statistics version 26 (IBM, Armonk, NY, USA)を用いた。

結 果

患者背景を**Table 1**に示す。CATは0.75歳から93歳に認め、平均は66.1歳であった。nonCATは、10歳から97歳に認め平均は64.1歳であった。発症年齢においてCATとnonCATに有意差を認めなかった。男女差では、CATで男性が166人(51.6%)、女性が156人(48.4%)であるのに対してnonCATでは、男性132人(32.8人)、女性271人(67.2%)であり有意差を認めた($P<0.0001$)。中枢型DVTはCATで129人(50.4%)、nonCATで205人(56.5%)であった。下腿限局の末梢型DVTはCATで127人(49.6%)、nonCATで158人(43.5%)であり、血栓の部位については有意差を認めなかった。CATでは下肢DVTを256人認めた。左下肢

DVTは100人(39.1%)、右下肢DVTは97人(37.9%)、片側下肢DVTは197人(77.0%)、両側下肢DVTは59人(23.0%)に認めた。nonCATでは下肢DVTを363人認めた。左下肢DVTは167人(46.0%)、右下肢DVTが138人(38.0%)、片側下肢DVTは305人(84.0%)、両側下肢DVTが58人(16.0%)であった。nonCATでは左下肢DVTが多い一方で、CATでは両側性DVTが多く、片側性と両側性で比較すると、CATでは有意に両側性DVTが多かった($P=0.027$)。CATでは有症状DVTは100人(31.1%)、無症状DVTは222人(68.9%)であった。nonCATでは有症状DVTは158人(39.2%)、無症状DVTは245人(60.8%)であった。DVT症状では、CATはnonCATと比較して有意に無症状DVTが多かった($P=0.02$)。CATでは有症状PTEは36人(11.2%)、無症状PTEは98人(30.4%)、PTEなし・検査なしは188人(58.4%)であった。nonCATでは有症状PTEは49人(12.2%)、無症状PTEは89人(22.1%)、PTEなし・検査なしは265人(65.8%)であった。PTE症状でも、CATではnonCATと比較して、無症状PTEが多かった($P<0.0001$)。

発見の契機を**Table 2**に示す。CATではDVT症状が98人(30.4%)、PTE症状が25人(7.8%)、D-dimer高値が56人(17.4%)であったのに対して、nonCATではDVT症状が159人(39.5%)、PTE症状が42人(10.4%)、D-dimer高値が121人(30.0%)となっており、nonCATの方がDVTやPTEの症状やD-dimer高値での発見が多かった。一方で、画像での偶発発見はCATでは114人(35.4%)、nonCATでは71人(17.4%)、スクリーニングエコーでの発見は、CATでは29人(9.0%)、nonCATでは10人(2.5%)であり、CATでは画像による偶発的な発見が多かった。

VTE発症後の抗凝固療法について**Table 3**にまとめた。非経口抗凝固治療の施行率においてはCATで210

Table 1 Patients' backgrounds

	CAT (n=322)	nonCAT (n=403)	P value
Age (average)	0.75–93 (66.1)	10–97 (64.1)	ns
Gender			
Male	166 (51.6%)	132 (32.8%)	$P<0.0001$
Female	156 (48.4%)	271 (67.2%)	
Type of DVT			
Lower limb (Proximal)	129 (40.1%)	205 (50.9%)	$P=0.13$
Lower limb (Distal)	127 (39.4%)	158 (39.2%)	
Upper extremity	23 (7.1%)	17 (4.2%)	
Vena cava	9 (2.8%)	6 (1.5%)	
Splanchnic	4 (1.2%)	1 (0.2%)	
Only PTE	30 (9.3%)	16 (4.0%)	
Distribution of DVT			
Left lower limb	100 (39.1%)	167 (46.0%)	$P=0.027$
Right lower limb	97 (37.9%)	138 (38.0%)	
Unilateral lower limb	197 (77.0%)	305 (84.0%)	
Bilateral lower limb	59 (23.0%)	58 (16.0%)	
DVT Symptoms			
+	100 (31.1%)	158 (39.2%)	$P=0.02$
–	222 (68.9%)	245 (60.8%)	
PTE Symptoms			
+	36 (11.2%)	49 (12.2%)	$P<0.0001$
–	98 (30.4%)	89 (22.1%)	
No image inspection	188 (58.4%)	265 (65.8%)	

DVT: deep vein thrombosis, CAT: cancer associated thrombosis

Table 2 Diagnostic opportunity for VTE

	CAT (n=322)	nonCAT (n=403)	P value
DVT Symptoms	98 (30.4%)	159 (39.5%)	$P<0.0001$
PTE Symptoms	25 (7.8%)	42 (10.4%)	
Incidental by image	114 (35.4%)	71 (17.6%)	
High D-dimer level	56 (17.4%)	121 (30.0%)	
Screening CUS	29 (9.0%)	10 (2.5%)	

VTE: venous thromboembolism, DVT: deep vein thrombosis, PTE: pulmonary thromboembolism, CUS: compression ultrasonography, CAT: cancer associated thrombosis

人 (65.2%), nonCATで244人 (60.5%) と有意差を認めなかったが、経口抗凝固治療においてはCATで188人 (58.4%), nonCATで238人 (70.2%) とCATで施行率が低率であった ($P=0.001$)。悪性腫瘍の終末期のため経口抗凝固療法を施行しなかった症例や、経口摂取ができないため、非経口抗凝固療法のみを行った症例が影響していた。

非経口抗凝固薬、経口抗凝固薬の治療強度について **Table 4** に示す。DVT 予防目的に使用される用量の未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、Xa 阻害薬の皮下注射を低用量非経口抗凝固治療とした。低用量経口抗凝固治療は出血などのリスクから、直接経口抗凝固剤 (DOAC: direct oral anti coagulants) では薬剤添付文書の推奨量より低用量で施行したもの、ワルファリンでは PT-INR の目標を 1.5 程度としたものと定義した。非経口抗凝固薬においては、低用量による治療が CAT で 62 人 (29.5%), nonCAT では 38 人 (15.6%) で、CAT では低用量での抗凝固治療が多かった。経口抗凝固薬においては、低用量での治療が CAT では 15 人 (8.0%), nonCAT では 41 人 (14.5%) で、CAT では低用量での抗凝固が少なかった。経口抗凝固薬に関しては、ワルファリンと DOAC の内訳には差は認めなかった。通常われわれは CAT に対しても、nonCAT と同様、積極的に抗凝固治

療を行っている。非経口抗凝固において、CAT で低用量での治療が多かった要因として、腹部骨盤内臓領域術後のスクリーニングなどで発見された、無症候性の下腿限局血栓の症例などに対して、術後の VTE 予防に使用されるエノキサパリンを使用することが多かったことが考えられる。一方経口抗凝固において、nonCAT で低用量での治療が多かった要因として、整形外科術後のスクリーニングなどで発見された、無症候性の下腿限局血栓の症例などに対して、術後の VTE 予防に使用されるエドキサバンを使用することが多かったことが考えられる。経口抗凝固治療が可能な ADL の CAT に対しては通常量の抗凝固治療が多かったが、非経口抗凝固治療を行った CAT の中には経口摂取ができない患者も含まれ、出血などのリスクから低用量抗凝固治療を選択した症例が多かった。

CAT の患者背景を検討した。VTE 発症時に転移や再発を認めたものは 110 人 (34.2%) であった。発症場所として院外症例が 124 人 (38.5%) であった。院内発症は 198 人 (61.5%) で、その内訳は非周術期症例が 70 人、術後症例が 91 人、術前症例が 37 人であった。108 人 (33.5%) が発症時に化学療法を実施していた。腫瘍領域としては消化器科が 144 人 (44.7%) と最多で、次に婦人科が 53 人 (16.5%)、泌尿器科 38 人 (11.8%)、呼

Table 3 Medicinal treatments for VTE

	CAT (n=322)	nonCAT (n=403)	P value
Parenteral anticoagulants			
+	210 (65.2%)	244 (60.5%)	P=0.196
−	112 (34.8%)	159 (39.5%)	
Oral anticoagulants			
+	188 (58.4%)	283 (70.2%)	P=0.001
−	134 (41.6%)	120 (29.8%)	

VTE: venous thromboembolism, CAT: cancer associated thrombosis

Table 4 Treatment details

	CAT (n=322)	nonCAT (n=403)	P value
Parenteral anticoagulants			
Normal dose	148 (70.5%)	206 (84.4%)	P=0.0004
Low dose	62 (29.5%)	38 (15.6%)	
Oral anticoagulants			
Normal dose	173 (92.0%)	242 (85.5%)	P=0.033
Low dose	15 (8.0%)	41 (14.5%)	
Warfarin	121 (64.4%)	184 (65.0%)	P=0.884
DOAC	67 (35.7%)	99 (35.0%)	

DOAC: direct oral anti coagulants, CAT: cancer associated thrombosis

Table 5 Backgrounds of CAT patients

Department	n=322	Organ	n=322
Gastroenterology	144 (44.7%)	Colon	36
		Esophagus	34
		Rectum	28
		Stomach	20
		Liver	12
		Biliary tract	8
Gynecology	53 (16.5%)	Pancreas	8
		Uterus	29
		Ovary	24
Urology	38 (11.8%)	prostate	17
		Urinary tract	14
		kidney	6
		Testis	1
Pulmonology	21 (6.5%)	lung	21
Hematology	16 (5.0%)	Hematopoietic organ	16
Otolaryngology	15 (4.7%)	Head and neck	15
Neurology	9 (3.0%)	Brain	9
Mammology	8 (2.5%)	Breast	8
Dermatology	8 (2.5%)	skin	8
Orthopedics	6 (1.9%)	Soft tissue	6
Endocrinology	4 (1.2%)	Endocrine	4

吸器科21人（6.5%）と続いた（Table 5）。腫瘍臓器別に分けると、結腸が36人と最多で食道が34人、子宮が29人、直腸が28人、卵巣が24人、肺が21人、胃が20人、前立腺が17人と多かった。

CAT患者322人のVTE発見後の平均観察期間は875日で中央値は469日であった。全生存率に対する死亡リスク因子を血栓症の因子、転移・再発について検討した（Table 6）。単変量分析を行うと有症状DVTは有意に生存率が不良であった（ $P=0.007$, HR: 0.650, 95% CI: 0.477–0.887）。血栓の局在では、中枢性DVT症例で有意に生存率が不良であった（ $P=0.001$, HR: 0.596, 95% CI: 0.434–0.818）。VTE診断時のD-dimerを $6\mu\text{g/mL}$ 以上、 $6\mu\text{g/mL}$ 未満で分けると、D-dimer $6\mu\text{g/mL}$ 以上は有意な予後不良因子となっていた（ $P<0.001$, HR: 0.493, 95% CI: 0.345–0.704）。CAT症例において、VTE診断時に転移・再発を認めた症例は110例、転移・再発を認めなかった症例は212例であった。この二群間で比較すると、転移・再発を認める症例は強い予後不良の予測因子であった（ $P<0.001$, HR: 0.268, 95% CI: 0.197–0.364）。

強制投入法による多変量の比例ハザード分析の結果をTable 6に示す。変数の有意性は転移・再発症例（ $P<0.001$ ）とD-dimer $6\mu\text{g/mL}$ 以上（ $P=0.016$ ）が有意であった。ハザード比が高かったのは、転移・再発、次いでD-dimer $6\mu\text{g/mL}$ 以上であった。転移・再発が強い予後不良因子であることは当然であるが、D-dimer $6\mu\text{g/mL}$ 以上も独立した有意な予後不良の因子であることが分かった。

考 察

Trousseauの報告以来⁴⁾、悪性腫瘍に血栓塞栓症の頻度が高いことが認知されるようになった。現在、癌患者におけるVTEの年間発生率は、一般集団の0.1%と比較して0.5%であると推定されている⁵⁾。活動性の癌はVTE発生患者の20%を占め^{6,7)}、また血栓症は原病の進行に次ぐ悪性腫瘍の第二の死亡原因であり¹⁾、今後ますますVTEの予防、治療が重要になると考えられる。

CATの血栓形成の過程は、nonCATと異なる。CATでは組織因子（tissue factor: TF）が異常に産生され、TF/FIIaへと変換されて外因系凝固が活性化される⁸⁾。その結果、大量のトロンビンが生成され過凝固状態の原因となる。また癌細胞はTF以外にもインターロイキンなどの炎症性サイトカインを産生して内皮障害を来し、腫瘍関連システインプロテアーゼは凝固第Xa因子を直接活性化する⁸⁾。そのほか悪性腫瘍患者は治療の過程で、長期留置カテーテルや化学療法、外科的治療、腫瘍の圧排や疼痛による長期臥床といった血流停滞を認めることが多く、血栓形成のリスク因子を複数持つことが多くなる²⁾。男女差については報告により異なるが^{9,10)}、一般的にDVTは動脈による圧迫を受ける左下肢に多いとされる⁹⁾。今回の検討でも、nonCATでは左下肢DVTが多かったが、CATでは左右差がほとんどなく両側下肢DVTが多く、特徴的な傾向であると思われる。

癌の種類が異なれば、VTEのリスクも異なることが知られている。血液悪性腫瘍、肺、膵臓、胃、卵巣、脳腫瘍などが血栓症発症のリスクが高い癌種であると報告

Table 6 Univariate and multivariate analysis of risk factors for overall survival in CAT patients

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	P value	95%CI	HR	P value	95%CI
DVT Symptoms						
Symptomatic DVT (n=100)	0.650	$P=0.007$	0.477–0.887	0.891	$P=0.514$	0.629–1.261
Asymptomatic DVT (n=222)						
Location of DVT						
Proximal (n=195)	0.596	$P=0.001$	0.434–0.818	0.739	$P=0.089$	0.521–1.047
Distal (n=127)						
D-dimer level						
$\geq 6\mu\text{g/mL}$ (n=211)	0.493	$P<0.001$	0.345–0.704	0.634	$P=0.016$	0.438–0.917
$< 6\mu\text{g/mL}$ (n=98)						
Metastasis/Recurrence						
+ (n=110)	0.268	$P<0.001$	0.197–0.364	0.289	$P<0.001$	0.210–0.398
– (n=212)						

VTE: venous thromboembolism, DVT: deep vein thrombosis, HR: hazard ratio

されている一方^{11, 12)}、前立腺癌および乳癌は、血栓症発症のリスクが比較的低いとされる¹³⁾。今回の検討では大腸や肺癌の他、前立腺癌の患者が多くみられた。これは低い相対リスクにもかかわらず、前立腺癌の患者数が多いことが関連していると考えられる¹⁴⁾。癌患者では経過中に全身の画像検索が実施されることが多い。そのため有症状のDVT, PTEに比べ、画像での偶発発見やスクリーニングでの無症状のDVTやPTEが多かった。

基本的に、CATの抗凝固療法も一般的なVTE治療の原則に従うが、抗凝固療法の有効性と安全性についてはCATとnonCATでは異なる。欧米のVTEの治療ガイドラインでは癌症例に対しエビデンスを有する低分子量ヘパリン（LMWH: low molecular weight heparin）が第一選択薬となっている。しかしわが国ではLMWHがVTE治療に使用できないことから、ワルファリンやDOACが使用されている。癌症例に対するワルファリン投与は、食事の影響を強く受けること、フッ化ピリミジン系抗癌剤との薬物相互作用などで調節が困難な症例などが少なくないことからXa因子を直接阻害するDOACがCATに対する治療として注目されている¹⁵⁾。DOACは癌症例に特徴的なTFなどにより血栓形成する症例に対しても有効であると考えられている¹⁶⁾。

癌症例におけるVTEに対して抗凝固療法をいつまで継続するかについては、いまだ明確な基準がない。活動性癌患者のVTE再発リスクは、非癌患者に対して3倍程度高いとされる^{17, 18)}。癌に発症したVTEに対してはできるだけ長期に治療を行うことが必要であり、最低6カ月の抗凝固療法を施行することが望ましい¹⁹⁾。しかしながら、癌治療に伴うVTEに施行される抗凝固療法は非癌患者に比して高い出血リスクを有することが知られている¹⁸⁾。今回の検討でも、出血のリスクや予後・QOLなどの問題のためCATでは抗凝固療法を施行しなかった症例も多く、治療強度としても治療量の抗凝固療法ではなく低用量の抗凝固療法を行った症例が多かった。長期治療では漫然と抗凝固治療を継続するのではなく、症例ごとに出血リスクや血栓リスクを適宜評価していくことが大切であると思われる。Hokusai VTE Cancer試験のエドキサバンやSELECT-D試験のリバーロキサバン経口投与群は、LMWH皮下注に対してVTEの再発率は低下するが重篤な出血の発生率は高かったとされるが^{20, 21)}、CARAVVAGIO試験のアピキサバンは出血のリスクを増加させることなく、LMWH皮下注と同等のVTE予防効果を示したとされる²²⁾。出血リスクのあるCATに対して、低用量の抗凝固療法の有効性や安全性

についても今後の検討が必要であると考ええる。

VTEを合併した悪性腫瘍患者の多くが5年以内に死亡し、予後不良であることは報告されている^{23, 24)}。今回CAT患者322人において、全生存率に対する死亡のリスク因子を血栓症の因子および転移・再発で検討した。当然転移・再発は明らかな予後不良因子であったが、有症状DVT、中枢の血栓、D-dimer 6 $\mu\text{g/mL}$ 以上のいずれも単変量解析では有意な予後不良の予測因子であり、多変量解析ではD-dimer 6 $\mu\text{g/mL}$ 以上が転移・再発と同様独立した有意な予後不良の予測因子であった。悪性腫瘍に合併したDVT症例で、腫瘍の進行度が高いとD-dimerが高値となるとの報告があり²⁵⁾、いくつかの止血バイオマーカーが生存率の低下と関連があると報告されている²⁶⁾。悪性腫瘍の病期が進行するにつれてTFやcancer procoagulantが増加し、より凝固系が活性化される一方で、凝固系の活性化はより癌の浸潤や転移を増強させる、“positive feedback”の関係にあると考えられており²⁷⁾、VTEを合併した悪性腫瘍患者において、D-dimerの上昇や、中枢の血栓、有症状のDVTなどの血栓症の要因が、腫瘍マーカーなどと並んで悪性腫瘍の予後予測因子となる可能性がある。そのため、悪性腫瘍患者におけるVTEの予防や管理は、悪性腫瘍治療と並び患者の予後やQOLを改善するために重要であると思われる。

結 語

CAT患者はnonCAT患者とは異なった患者背景を持っている。CAT患者ではさまざまなVTEの因子が予後予測因子となっており、悪性腫瘍診療においてVTEの予防や治療は原病の治療と同様に重要である。CATの予防や治療においてはまだ明らかにされるべきものが多く、さらなる検討が必要である。

謝 辞

本稿を終えるにあたりご指導いただいた浜松医科大学健康社会学講座、尾島俊之先生に心より感謝いたします。

利益相反

本症例報告には一切の利益相反はありません。

付 記

学会発表：第39回日本静脈学会総会（2019年、名古屋）。座長推薦論文。

本論文内容は倫理的配慮を必要とする。浜松医科大

学の倫理審査委員会の承認を受けている（研究番号：17-129）。

文 献

- 1) Khorana AA: Venous thromboembolism and prognosis in cancer. *Thromb Res* 2010; **125**: 490–493
- 2) 日本循環器学会, 合同研究班参加学会ガイドライン改定班: 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断, 治療, 予防に関するガイドライン (2017年改訂版). <https://js-phlebology.jp/?p=1428> (2020.5.20確認)
- 3) Wells PS, Owen C, Doucette S, et al: Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA* 2006; **295**: 199–207
- 4) Trousseau A: *Phlegmasia alba dolens*. Clinique medicale de l'Hotel Dieu de Paris, Vol. 3, Paris, 1865, Bailliere, pp. 654–712
- 5) Elyamany G, Alzahrani AM, Bukhary E: Cancer-associated thrombosis: an overview. *Clin Med Insights Oncol* 2014; **8**: 129–137
- 6) Heit JA, Spencer FA, White RH: The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016; **41**: 3–14
- 7) Laporte S, Mismetti P, Decousus H, et al; RIETE Investigators: Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008; **117**: 1711–1716
- 8) 朝倉英策: 臨床に直結する血栓止血学改訂2版. 東京, 2018, 中外医学書, p. 310
- 9) 佐戸川弘之, 八巻 隆, 岩田博英, 他: 深部静脈血栓症症例と静脈血栓塞栓症の予防についてのアンケート調査—本邦における静脈疾患に関するサーベイ XIII—日本静脈学会静脈疾患サーベイ委員会報告. *静脈学* 2012; **23**: 271–281
- 10) Nordström M, Lindblad B, Bergqvist D, et al: A prospective study of the incidence of deep-vein thrombosis within a defined urban population. *J Intern Med* 1992; **232**: 155–160
- 11) Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, et al: Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013; **122**: 1712–1723
- 12) Cronin-Fenton DP, Sondergaard F, Pedersen LA, et al: Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: a population-based cohort study in Denmark, 1997–2006. *Br J Cancer* 2010; **103**: 947–953
- 13) Gade IL, Braekkan SK, Naess IA, et al: The impact of initial cancer stage on the incidence of venous thromboembolism: the Scandinavian Thrombosis and Cancer (STAC) Cohort. *J Thromb Haemost* 2017; **15**: 1567–1575
- 14) Walker AJ, Card TR, West J, et al: Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer—a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer* 2013; **49**: 1404–1413
- 15) 向井幹夫: がん治療における血栓塞栓症 腫瘍循環器 (Onco-Cardiology) における診断と治療. *心臓* 2017; **49**: 816–821
- 16) Zwicker JJ, Liebman HA, Bauer KA, et al: Prediction and prevention of thromboembolic events with enoxaparin in cancer patients with elevated tissue factor-bearing microparticles: a randomized-controlled phase II trial (the Microtec study). *Br J Haematol* 2013; **160**: 530–537
- 17) Heit JA, Mohr DN, Silverstein MD, et al: Predictors of recurrence after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2000; **160**: 761–768
- 18) Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al: Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; **100**: 3484–3488
- 19) Lyman GH, Bohlke K, Khorana AA, et al: Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update 2014. *J Clin Oncol* 2015; **33**: 654–656
- 20) Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al; Hokusai VTE Cancer Investigators: Edoxaban for the treatment of cancer associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018; **378**: 615–624
- 21) Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al: Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018; **36**: 2017–2023
- 22) Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al; Caravaggio Investigators: Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020; **382**: 1599–1607
- 23) 金本幸司, 松野洋輔, 籠橋克紀, 他: 血栓塞栓症を合併した肺癌症例の臨床的検討. *日呼吸誌* 2002; **40**: 863–868
- 24) Clarke-Pearson DL, Jelovsek FR, Creasman WT: Thromboembolism complicating surgery for cervical and uterine malignancy: incidence, risk factors, and prophylaxis. *Obstet Gynecol* 1983; **61**: 87–94
- 25) Seitz R, Rappe N, Kraus M, et al: Activation of coagulation and fibrinolysis in patients with lung cancer: relation to tumour stage and prognosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993; **4**: 249–254
- 26) Moik F, Posch F, Grilz E, et al: Haemostatic biomarkers for prognosis and prediction of therapy response in patients with metastatic colorectal cancer. *Thromb Res* 2020; **187**: 9–17
- 27) Kuderer NM, Ortel TL, Francis CW: Impact of venous thromboembolism and anticoagulation on cancer and cancer survival. *J Clin Oncol* 2009; **27**: 4902–4911

Abstract

**Characteristics and Prognostic Factors of
Venous Thromboembolism in Cancer Patients**

Hajime Tsuyuki^{1,2}, Naoto Yamamoto¹, Naoki Unno^{1,2}, Kazunori Inuzuka², Masaki Sano², Kazuto Katahashi²,
Tatsuro Yata², Takafumi Kayama², Yuta Yamanaka², Yusuke Endo², and Hiroya Takeuchi²

¹Division of Vascular Surgery, Hamamatsu Medical Center

²Division of Vascular Surgery, Second Department of Surgery, Hamamatsu University School of Medicine

Key words: deep vein thrombosis, venous thromboembolism, pulmonary thromboembolism, cancer associated thrombosis

【Background】Improving the prognosis of patients with malignant tumors is increasing the number of patients who develop venous thromboembolism. We examined the characteristics and prognostic factors of VTE patients with cancer. **【Methods】**We diagnosed 725 VTE patients from April 2005 to March 2018. There were 322 cancer associated patients (CAT) and 403 non-cancer associated patients (nonCAT). We examined characteristics and prognostic factors of VTE in CAT patients. **【Results】**There were 156 women and 166 men in CAT, and 132 women and 271 men in nonCAT. There was no significant difference in the location of proximal portion of thrombus. When locations were divided into left leg, right leg, and bilateral legs, bilateral cases were more common in CAT group. Comparing the overall survival after VTE diagnosis in the CAT group, the prognosis was poor in patients with high D-dimer level ($\geq 6 \mu\text{g/mL}$) along with cancer metastasis and recurrence. **【Conclusions】**Various VTE factors predict prognosis in CAT patients, and CAT is important in the treatment of cancer patients.

Jpn J Phlebol 2020; **31**(3): 153–159