

婦人科悪性腫瘍術後におけるエノキサパリン投与による肝障害の検討

田村 功¹⁾・藤井菜月美²⁾・城下 亜文¹⁾・為久 哲郎¹⁾・岡田 真希¹⁾
高木 遥香¹⁾・梶邑 匠彌¹⁾・竹谷 俊明¹⁾・末岡幸太郎¹⁾・杉野 法広¹⁾

1) 山口大学大学院医学系研究科 産科婦人科講座

2) 山口県済生会下関総合病院 産婦人科

Incidence and risk factors for hepatic injury associated with enoxaparin prophylaxis after gynecologic cancer surgery

Isao Tamura¹⁾・Natsumi Fujii²⁾・Amon Shiroshita¹⁾・Tetsuro Tamehisa¹⁾・Maki Okada¹⁾
Haruka Takagi¹⁾・Takuya Kajimura¹⁾・Toshiaki Taketani¹⁾・Kotaro Sueoka¹⁾・Norihiro Sugino¹⁾

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

2) Department of Obstetrics and Gynecology, Saiseikai Shimonoseki General Hospital

【目的】婦人科悪性腫瘍術後は、他癌種の術後に比べ静脈血栓症発生のリスクが高いといわれており、エノキサパリンをはじめとする低分子量ヘパリン投与による抗凝固療法が推奨されている。エノキサパリン投与中に肝逸脱酵素の上昇を認める症例をしばしば経験するが、その際にエノキサパリン投与を中止するべきかについては判断に苦慮する。本研究では、婦人科悪性腫瘍手術後のエノキサパリン投与と肝障害の発生の関係性、およびそのリスク因子を後方視的に検討し、肝障害の臨床的意義を検討することを目的とした。

【方法】2019年1月から2021年12月までに当院で婦人科悪性腫瘍手術を受け、術後抗凝固療法が施行された患者151例を対象とした。エノキサパリン投与群と、その他の抗凝固剤が投与された群（エノキサパリン非投与群）における肝障害発生率を比較した。エノキサパリン投与群において、肝障害発生に関するリスク因子を抽出した。

【結果】エノキサパリン非投与群12例では肝障害を認めた症例はなかった。一方、エノキサパリン投与群139例のうち72例（52.5%）で肝障害を認めたが、多くの症例は軽度の肝逸脱酵素の上昇にとどまっていた。また、これらの肝障害はエノキサパリン投与終了と共に正常化していた。肝障害発生に関するリスク因子としてBMI<25という因子が抽出され、BMI低値の症例において肝障害発生率が高いことが分かった。

【結論】エノキサパリンによる肝障害はBMIが低い症例に起きやすいことがわかった。ただし、その肝障害は自然軽快することから、エノキサパリン投与の中止を急ぐことなく、推奨通りの投与期間を完遂して積極的な血栓予防に努めるべきであると考えられる。

Postoperative venous thromboembolism (VTE) is more frequent after gynecologic malignancies compared to other cancers, and anticoagulation therapy with low-molecular-weight heparin, such as enoxaparin, is recommended. The elevation of liver enzyme levels is frequently observed during enoxaparin administration. Therefore, we investigated the relationship between enoxaparin administration and the development of liver injury in patients with gynecologic cancer surgery and identified its risk factors. The present study included 151 patients who underwent gynecologic cancer surgery and received postoperative anticoagulation therapy. The incidence of liver injury was compared between the enoxaparin-treated and non-enoxaparin-treated groups. No liver injury was observed in the 12 patients included in the non-enoxaparin-treated group. Conversely, 72 out of 139 patients (52.5%) in the enoxaparin-treated group developed liver injury, although most cases showed only mild elevations in liver enzyme levels. These liver injuries were resolved after the discontinuation of enoxaparin treatment. A body mass index (BMI) value <25 was identified as a risk factor for liver injury, suggesting a higher incidence of liver injury in patients with lower BMI values. In conclusion, enoxaparin-induced liver injury is likely to occur in patients with BMI values <25. However, since these liver injuries were spontaneously resolved, it is appropriate to complete the recommended duration of enoxaparin administration for VTE prevention.

キーワード：エノキサパリン、肝障害、BMI、静脈血栓症、低分子量ヘパリン

Key words: enoxaparin, liver injury, BMI, venous thromboembolism, low molecular weight heparin

緒 言

静脈血栓症は周術期の致死合併症の一つである。特に婦人科悪性腫瘍術後は、他癌種の術後に比べ静脈血栓症発生のリスクが高いといわれている^{1,2)}。米国臨床腫瘍学会の「静脈血栓塞栓症予防ガイドライン」では、術後の低分子量ヘパリン投与による抗凝固療法が推奨されている³⁾。低分子量ヘパリンは、アンチトロンビンⅢ(ATⅢ)と複合体を形成し、ATⅢの第Xa因子及び第Ⅱa因子阻害作用を促進して抗凝固作用を発現する⁴⁾。エノキサパリンは、術後の静脈血栓塞栓症発症抑制の適応を有する低分子量ヘパリンであり、婦人科悪性腫瘍術後の血栓症予防に広く用いられている。低分子量ヘパリンの副作用として、血小板減少と出血傾向がよく知られているが、エノキサパリン投与中に肝逸脱酵素の上昇を認める症例をしばしば経験する。エノキサパリン投与による肝障害についての報告は散見されるが⁵⁻⁷⁾、婦人科悪性腫瘍術後のエノキサパリン投与症例において、どのくらいの頻度で肝障害が発生するかはこれまで報告されていない。また、肝障害を認めた際にエノキサパリン投与を中止するべきかについても判断に苦慮する。そこで、当院での婦人科悪性腫瘍術後症例における、エノキサパリン投与と肝障害の関連性について後方視的に検討した。

方 法

2019年1月から2021年12月に当院で婦人科悪性腫瘍(子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌・腹膜癌)に対して手術を施行した症例の患者情報を診療録より収集した。当院では、術後24時間後からエノキサパリン2,000単位を一日2回(4,000単位/日)、7日間程度投与することを原則としている。なお、腹腔鏡下手術の場合は術後5日程度で退院となるため、入院中のみの投与としている。エノキサパリン投与と肝障害の関連性を検討するために、エノキサパリン投与前(術前や術後1日目)の血液検査で肝逸脱酵素(AST, ALT)の上昇を認めた症例を除いた症例を対象とした。図1は、対象症例のフローチャートを示す。151例の対象症例のうち、エノキサパリン投与群が139例であった。一方、既往疾患のためエドキサバンやアスピリンを術前に使用していた症例(7例)や、アスピリンからヘパリンへの置換が行われた症例(3例)においては、エノキサパリンは投与せずに当該薬を術後24時間後から再開することで血栓症の予防を図った。また、フォンダパリヌクスが投与された症例が2症例あった。これらの12症例をエノキサパリン非投与群とし、両群における患者背景(年齢、癌種、術式、BMI)、血中AST値、ALT値、総ビリルビン値を調べた。正常値上限以上の血中AST値、ALT値の上昇を

認めた場合、肝障害ありと定義した。エノキサパリン投与群と非投与群の肝障害の発生率をカイ二乗検定またはフィッシャーの正確確率検定を用いて比較検討した。また、肝障害を認めた症例におけるALT値の経時的推移を調べた。さらに、肝障害発生のリスク因子を検討するために単変量解析としてカイ二乗検定を、多変量解析としてロジスティック回帰分析を行った。P値<0.05の場合に統計学的な有意差があるとした。統計ソフトとしてJMP Pro Windows/Mac 32/64-bit (version18, JMP社, アメリカ)を使用した。なお、本研究は院内IRB(治験及び人を対象とする医学系研究等倫理審査委員会)の承認を受けている。また、本研究に開示すべき利益相反はない。

成 績

1. エノキサパリン投与と肝障害の関係

エノキサパリン投与群と非投与群において患者背景に差を認めなかった(表1)。エノキサパリン非投与群ではAST値、ALT値の上昇を認める症例はなかった。一方、エノキサパリン投与群139例のうち72例(51.8%)でALTの上昇を、61例(43.9%)においてはASTの上昇も認めた(表1)。尚、ASTのみの上昇を認めた症例はなかった。エノキサパリン投与群において有意に高率に肝障害を認めたことから、術後のエノキサパリン投与が肝逸脱酵素の上昇の原因となっていると考えられた。有害事象共通用語基準に基づき、副作用の重症度をALT値におけるGrade別に評価した(図2)。Grade 1(正常上限の3倍以下)は45例(32.4%)、Grade 2(正常上限の3倍~5倍)は14例(10.1%)、Grade 3(正常上限の5倍~20倍)は13例(9.4%)であった(図2)。また、総ビリルビン値の上昇は胆汁うっ滞型肝障害の指標であり、高度の肝障害の指標とされている。しかし、エノキサパリン投与症例において総ビリルビン値の上昇を認めた症例はなかった。

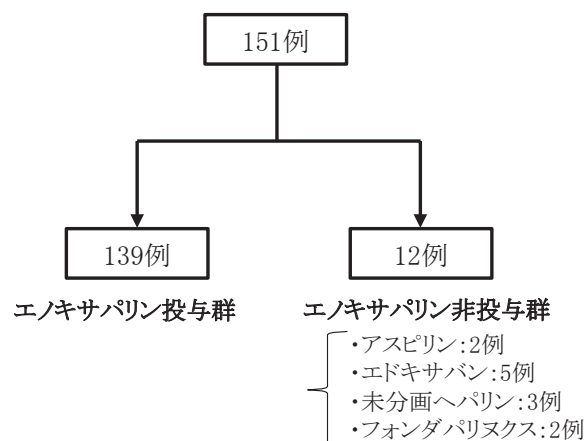


図1 対象症例

表1 エノキサパリン投与群と非投与群の患者背景と肝障害の頻度

	エノキサパリン投与群 (N=139)	エノキサパリン非投与群 (N=12)
年齢(平均±標準偏差)	58.4±14.0	65.5±16.4
癌種		
子宮頸癌	29/139 (20.9%)	1/12 (8.3%)
子宮体癌	62/139 (44.6%)	5/12 (41.7%)
卵巣癌・腹膜癌	48/139 (34.5%)	6/12 (50.0%)
術式		
開腹	112/139 (80.6%)	12/12 (100%)
腹腔鏡	27/139 (19.4%)	0/12 (0%)
リンパ節郭清施行		
有	71/139 (51.1%)	4/12 (33.3%)
無	68/139 (48.9%)	8/12 (66.7%)
BMI		
<25	96/139 (69.1%)	8/12 (66.7%)
25-30	26/139 (18.7%)	3/12 (25.0%)
30≦	17/139 (12.2%)	1/12 (8.3%)
肝障害		
ALT上昇	72/139 (51.8%)*	0/12 (0%)
AST上昇	61/139 (43.9%)*	0/12 (0%)

*, p<0.01 vs エノキサパリン非投与群

2. エノキサパリン投与による肝障害の推移

ALT値上昇を認めた72例のうち、その後のALT値の推移を確認できた症例は57例であった。それらのすべての症例でALT値が低下傾向に転じているのを確認できた。ALT上昇後の対応は症例によって異なっていた。53例は、ALT値の上昇を認めた後もエノキサパリンの投与が継続されており、投与終了後にALT値は低下傾向を示した。残りの4例のうち3例は、肝庇護剤（グリチルリチン製剤）を併用しながらエノキサパリン投与が行われていた。1例は持続する血尿のため、エノキサパリン投与開始3後日目にエノキサパリン投与が中止されていた。Grade 3のALT値の上昇を認めた13症例におけるALT値の推移を図3に示す。エノキサパリン投与終了後も肝逸脱酵素が上昇した症例も認めたが、いずれの症例もその後低下傾向に転じていることが分かる。また、エノキサパリン投与期間をGrade間で比較した。Grade 1群では平均5.29日±1.77日間、Grade 2群では平均5.07日±1.49日間、Grade 3群では平均5.30日±1.37日間であり、投与期間に有意差を認めなかった。よって、高Grade症例ほど投与を早期に終了させたという傾向はなかったといえる。

3. 肝障害をきたすリスク因子の検討

どのような症例がエノキサパリンによる肝障害をきたしやすいかを検討した。エノキサパリン投与症群において、（1）癌種、（2）開腹術か腹腔鏡下手術か、（3）リンパ節郭清施行の有無、（4）BMIの4つの

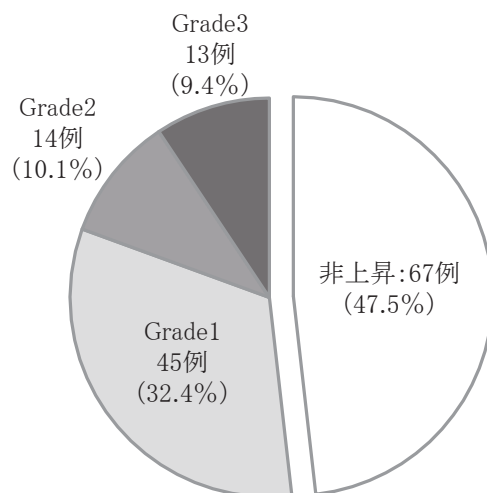


図2 エノキサパリン投与群における肝障害の割合とALT値に基づくGrade分類

因子について、肝障害発生との関連性を解析した（表2）。単変量解析では、「リンパ節郭清施行有り」（オッズ比2.63, $p=0.006$ ）は肝障害発生を増加させる因子であった。また、「BMI低値（ $BMI<25$ ）」も「BMI高値（ $BMI\leq 30$ ）」と比較し、肝障害発生を増加させる因子

であった（オッズ比7.78, $p=0.002$ ）。一方、多変量解析では、「BMI低値（ $BMI<25$ ）」のみが有意な独立した因子であった（オッズ比2.63, $p=0.006$ ）。よって、 $BMI<25$ の症例が、肝障害を認めやすいことがわかった。

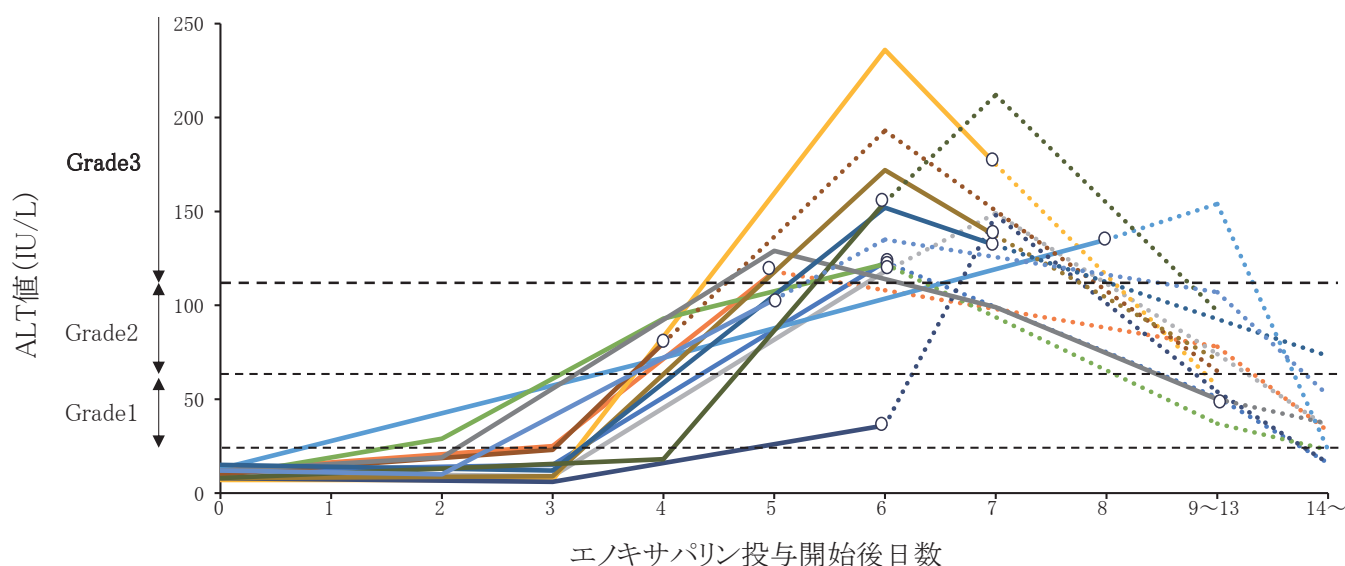


図3 Grade 3の肝障害を認めた13例におけるALT値の推移

横軸はエノキサパリン投与開始後日数、縦軸にALT値を示す。白丸はエノキサパリン投与終了日であり、それ以後のALT値の経過は破線とした。横破線はGrade 1～3の下限値を示している。

表2 単変量解析と多変量解析による肝障害発生リスク因子の抽出

		単変量解析		多変量解析	
		オッズ比 (95%信頼区間)	P値	オッズ比 (95%信頼区間)	P値
癌種	子宮頸癌	1.00 (reference)			
	子宮体癌	0.42 (0.17-1.07)	0.069	0.58 (0.20-1.70)	0.319
	卵巣癌・腹膜癌	0.38 (0.14-1.00)	0.051	0.47 (0.16-1.37)	0.169
術式	開腹	1.00 (reference)			
	腹腔鏡	0.57 (0.24-1.35)	0.203	0.72 (0.24-2.14)	0.552
リンパ節郭清施行	無	1.00 (reference)			
	有	2.63 (1.32-5.21)	0.006	1.82 (0.81-4.07)	0.144
BMI	30≤	1.00 (reference)			
	25-30	2.47 (0.56-10.9)	0.233	1.80 (0.37-8.64)	0.465
	<25	7.78 (2.09-28.9)	0.002	5.45 (1.39-22.3)	0.019

考 案

悪性腫瘍の中でも、婦人科悪性腫瘍術後は静脈血栓症の発症頻度が高いことが知られており、その予防として術後の低分子量ヘパリンの投与が推奨されている¹⁻³⁾。低分子量ヘパリン投与の副作用のうち、血小板減少と出血傾向についてはよく知られているが、肝障害も4~13%で起こると報告されている^{6,7)}。エノキサパリンによる肝障害の発生率について、多数症例で検討した報告は少ない。Grade 2以上の肝逸脱酵素の上昇は、人工膝関節置換術後で3.1%、大腸癌術後で8.9%と報告されている^{8,9)}。また、添付文書に記載されている頻度は1~10%未満とされている。本研究は、婦人科悪性腫瘍術後におけるエノキサパリン投与と肝障害の関連性を示した最初の報告である。一般的にGrade 2以上のALT値の上昇が薬剤性肝障害の指標として用いられるが¹⁰⁾、本研究ではGrade 2以上の肝障害は27例(19.5%)と高率であった。よって、婦人科悪性腫瘍術後では、エノキサパリン投与により高頻度に肝障害が起こると考えられた。

肝障害の発生に関与するリスク因子を検討したが、癌種、術式(開腹/腹腔鏡)とは関連していなかった。リンパ節郭清施行の有無とBMI低値は、単変量解析において有意な因子として抽出されたが、多変量解析によりBMI低値のみが有意な独立したリスク因子として抽出された。当院ではBMIが30以上の高度肥満症例においては、周術期合併症のリスクを減らす目的でステージングのためのリンパ節郭清を省略している。そのため、BMIが低い症例ではリンパ節郭清が施行される頻度が高い。BMIとリンパ節郭清施行の有無が交絡していたために、最終的に多変量解析で、BMI低値のみがリスク因子として抽出されたと考えられる。体重に応じたエノキサパリンの投与量の増減については添付文書には示されておらず、当院でも一律に推奨量(4000単位/日)を投与していた。BMIが低い症例において肝障害の発生頻度が高かったことを考慮すると、体重あたりのエノキサパリン投与量が増加すると肝障害が起こりやすくなると考えられる。実際に、エノキサパリンを健常人に高用量投与した臨床試験によると、肝障害の発生率は58%と高率であったと報告されている¹¹⁾。本研究は婦人科悪性腫瘍術後症例に限定しているため、対象症例は女性のみである。女性は男性に比べ体重が少ない傾向にあるため、男女両方を含んだ他疾患術後の報告に比べ、発生頻度が高かったと推測される。

本研究では肝障害の発生率のみならず、肝逸脱酵素の経過についても多くの症例で追跡することができた。これにより、エノキサパリン投与中に肝障害を認めても、投与中止や肝庇護剤を併用する必要はなく、計画された投与の終了後に改善することが多症例で確認でき

た。低分子量ヘパリンによる肝障害は、投与を中止することにより軽快することは過去にも報告されているが^{5, 11, 12)}、それを多症例で予後追跡し確認できたのは本報告が初めてである。さらに、総ビリルビン値の上昇を認めた症例はなく、重大な肝障害はいずれの症例でも誘導されていなかったと考えられる。静脈血栓症予防のためには、エノキサパリンは術後7日程度の投与が推奨されている¹⁾。本研究におけるエノキサパリン投与期間は、開腹術後では平均 6.3 ± 1.24 日間、腹腔鏡術では 5.9 ± 1.09 日間であった。よって、十分な期間のエノキサパリン投与が行われていたと考えられ、実際に血栓症を発症した患者はいなかった。以上より、肝障害を認めてもエノキサパリンの投与を継続し、静脈血栓症の予防に努めるべきであると考えられる。

エノキサパリンによる肝逸脱酵素上昇の機序は正確にはわかっていない。免疫応答により肝細胞障害や、肝細胞の膜透過性の変化による肝酵素の漏出が推測されている^{7, 13)}。また、肝逸脱酵素のクリアランスの低下や半減期の延長が起こり、血中肝逸脱酵素値が高くなるといった報告もある¹¹⁾。今後、動物モデルなどを用いた肝組織の病理学的検査や遺伝子発現解析を行うことで、肝障害の機序を解明することができれば、さらなるリスク因子の特定につながると考える。尚、本研究は後方視的研究であり、またエノキサパリン非投与群の症例数が少ないことから、エノキサパリン以外の投与薬剤が肝障害の一因となった可能性も否定はできない。今後の大規模ランダム化比較試験によりエノキサパリンと肝障害の関連性がより明らかになることが期待される。

結 語

婦人科悪性腫瘍術後におけるエノキサパリン投与と肝障害の関連性を明らかにした。婦人科悪性腫瘍術後では他疾患の術後と比べ肝障害を高頻度に認めること、特にBMIが低い症例に起きやすいことが明らかとなった。ただし、エノキサパリンによる肝障害は自然軽快することから、エノキサパリン投与の中止を急ぐことなく、推奨通り7日間程度の投与を完遂して積極的な血栓予防に努めるべきであると考えられる。

文 献

- 1) Abu Saadeh F, Norris L, O'Toole S, Gleeson N. Venous thromboembolism in ovarian cancer: incidence, risk factors and impact on survival. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 170: 214-218.
- 2) Mokri B, Mariani A, Heit JA, Weaver AL, McGree ME, Martin JR, Lemens MA, Cliby WA, Bakkum-Gamez JN. Incidence and predictors of venous thromboembolism after debulking surgery for

- epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23: 1684-1691.
- 3) Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, Bohlke K, Lee AYY, Arcelus JL, Wong SL, Balaban EP, Flowers CR, Francis CW, Gates LE, Kakkar AK, Levine MN, Liebman HA, Tempero MA, Lyman GH, Falanga A. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020; 38: 496-520.
- 4) Holzheimer RG. Low-molecular-weight heparin (LMWH) in the treatment of thrombosis. *Eur J Med Res* 2004; 9: 225-239.
- 5) Arora N, Goldhaber SZ. Anticoagulants and transaminase elevation. *Circulation* 2006; 113: e698-702.
- 6) Hahn KJ, Morales SJ, Lewis JH. Enoxaparin-induced liver injury: case report and review of the literature and FDA adverse event reporting system (FAERS). *Drug Saf Case Rep* 2015; 2: 17.
- 7) Carlson MK, Gleason PP, Sen S. Elevation of hepatic transaminases after enoxaparin use: case report and review of unfractionated and low-molecular-weight heparin-induced hepatotoxicity. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 108-113.
- 8) Sonoda A, Kondo Y, Tsuneyoshi Y, Iwashita Y, Nakao S, Ishida K, Oniki K, Saruwatari J, Irie T, Ishitsuka Y. Predictive factors for effectiveness and safety of enoxaparin for total knee arthroplasty in aged Japanese patients: a retrospective review. *J Pharm Health Care Sci* 2017; 3: 6.
- 9) Nozawa H, Emoto S, Sonoda H, Kawai K, Sasaki K, Kaneko M, Murono K, Ishii H, Ishihara S. Liver injury among Japanese patients treated using prophylactic enoxaparin after colorectal surgery. *Dig Dis Sci* 2021; 66: 2805-2815.
- 10) Lee WM, Larrey D, Olsson R, Lewis JH, Keisu M, Auclert L, Sheth S. Hepatic findings in long-term clinical trials of ximelagatran. *Drug Saf* 2005; 28: 351-370.
- 11) Harrill AH, Roach J, Fier I, Eaddy JS, Kurtz CL, Antoine DJ, Spencer DM, Kishimoto TK, Pisetsky DS, Park BK, Watkins PB. The effects of heparins on the liver: application of mechanistic serum biomarkers in a randomized study in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92: 214-220.
- 12) AL-Mekhaizeem K, Sherker AH. Heparin-induced hepatotoxicity. *Can J Gastroenterol* 2001; 15: 527-530.
- 13) Shilo S, Abraham AS, Breuer R, Sonnenblick M. Hypertransaminasemia with subcutaneous heparin therapy. *Isr J Med Sci* 1981; 17: 1133-1135.

【連絡先】

田村 功
山口大学大学院医学系研究科産科婦人科講座
〒755-8505 山口県宇部市南小串 1-1-1
電話：0836-22-2288 FAX：0836-22-2287
E-mail：isao@yamaguchi-u.ac.jp