

総説

日本および欧米諸国におけるがん関連血栓症 (CAT) の予防と治療に関する
診療ガイドラインの比較と問題点Comparison of Clinical Practice Guidelines for Prevention and Treatment of Cancer-
Associated Thrombosis (CAT) in Japan and Western Countries and its Issues

関 義 信

Yoshinobu SEKI

要 旨

がん関連血栓症 (CAT) は、がん患者の重要な予後因子である。近年、がん医療従事者におけるCATの理解が広がりかつ深まり、CATの予防と治療に関するガイドラインが日本国内および世界中で発表されている。本稿では、これらの主要なガイドラインを紹介する。日本のガイドラインと他の国のガイドラインとの違いについて議論することでわが国のCAT診療の問題点と課題に焦点を当てる。低分子量ヘパリンのCATに対する保険適用や直接経口抗凝固薬による一次予防の適応拡大に関しては、わが国ではこれらが遅れており診療の制限を受けている。早急に実現が必要と思われる。現状では日本人のためのエビデンスの集積とガイドラインの作成を期待しつつ、海外のガイドラインを正しく理解し、日本の現状に適切に当てはめつつ診療を行っていくことが重要と考える。

I. はじめに

日本では高齢化社会まっただ中で、生涯のがん罹患率は男性で65.5%、女性で51.2%であり、日本人の約2人に1人が生涯にがんを発症すると推定されている¹⁾。日本におけるがんによる死亡確率は、男性で26.2% (4人に1人)、女性で17.7% (6人に1人) である¹⁾。罹患率の上昇に伴い、がん患者数は増加している。さらに、がん治療、特に分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤などによる化学療法の進歩や、より高度な外科的治療や放射線療法は、がん患者の生存期間を延長させ、がん患者の累積数を増加させている。現在、すべてのがんの5年相対生存率は、男性で62.0%、女性で66.9%に改善されている¹⁾。今後、がん診療は多くの医師が遭遇することが予想される。

がん患者の病態の一つとして懸念されるものに、がん関連血栓症 (cancer associated thrombosis; CAT) があり、がん患者の予後、日常生活動作 (activities of daily living; ADL)、QOL (Quality of Life) に大き

く影響する。この総説では、わが国および他国、主に欧米におけるCATの予防と治療に関するガイドラインを紹介し、その現状と問題点について議論したい。

II. CATとは何か？

歴史的に、がん患者に伴う血栓症の報告は、1823年にBouillard²⁾ が報告したフィブリン血栓による静脈閉塞に起因する下肢の浮腫である。1865年にはTrousseau³⁾ が胃がん患者に伴う遊走性血栓性静脈炎を報告した。さらに1977年、Sackら⁴⁾ は、Trousseau症候群のカテゴリーを拡大し、微小血管症、疣贅性心内膜炎、動脈塞栓を伴う凝固異常なども対象に入れた。CATは現在Trousseau症候群という用語と同様に、がん患者における動脈血栓塞栓症 (arterial thromboembolism; ATE)、静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism; VTE)、血栓性静脈炎、播種性血管内凝固 (disseminated intravascular coagulation; DIC)、疣贅性心内膜炎などまで広く定義されている¹⁾。

新潟県立がんセンター新潟病院 血液内科

Key words : Cancer-associated thrombosis (CAT), ガイドライン, 低分子量ヘパリン (LMWH), 直接経口抗凝固薬 (DOAC), 日本と欧米のガイドラインの相違

Ⅲ. 疫学

VTEはCAT中最も高頻度である。がんで入院した患者の約20%がVTEであると推定されているが⁵⁾、これさえも過小評価とされている⁶⁾。がん患者におけるVTEの発生率は、健常対照者の約7倍であり⁷⁾、VTE症例の20~30%はがんを危険因子としている⁸⁾。英国におけるコホート研究において、VTEの頻度は、がんの種類によって、膵臓、中皮腫、原発不明、肺、脳、胃の順であることが判明した⁹⁾。『VTEを診たら、がんを疑え』と言われることが多いが、われわれは日常診療でこのことをまず念頭に置くべきである。米国のデータではあるが、外来化学療法を受けたがん患者の死因で最も多いのはがんの進行(71%)であり、次いで感染症と同率で血栓塞栓症(9%)であった¹⁰⁾。

また、わが国におけるVTEの危険因子についても分析されている。全VTE症例の解析では、がんそのもの(27%)、ベッド上安静(20.9%)、3ヵ月以内の手術(17.8%)が最も一般的な危険因子であり、しかもこれら3因子は他の因子よりもはるかに高い割合を占めていた¹¹⁾。

Ⅳ. CATの病態生理

紙面の都合、ごく簡単に説明する。がん細胞の異常な凝固を引き起こす主な因子は、(1)組織因子(tissue factor; TF)の産生¹²⁻¹⁴⁾、(2)システインプロテアーゼの産生¹⁵⁾、(3)ムチンの産生¹⁶⁻¹⁸⁾、(4)低酸素下でのMetがん遺伝子誘導によるプラスミノゲンアクチベーターインヒビター(plasminogen activator inhibitor; PAI)-1およびシクロオキシゲナーゼ(cyclooxygenase; COX)-2の産生が報告されている^{19, 20)}。その他の詳細メカニズムについては、Varkiの総説²¹⁾を参照されたい。

Ⅴ. なぜCATが今日重要なのか？血栓症の予防と治療の重要性

前述したように、様々な治療の進歩によりがん患者数が増加し、がん患者の予後が改善されたため、がん治療前・中・後のCATは日常診療で頻繁に発生する¹⁾。CATはがん患者の生命を脅かすことが多く¹⁰⁾、QOLにも大きな影響を与える可能性がある。したがって、われわれは日本のみでなく他国におけるCATの予防と治療に関する主なガイドラインを熟知し、適切な医療を行わなければならない。

日本から、日本心臓病学会と他の11の学会が共同で発表した「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(JCS 2017)」²²⁾および日本臨床腫瘍学会と日本腫瘍循環器学会が共同で作成した「Onco-cardiologyガイドラ

イン」²³⁾が発表されている。前者はCATに特化したガイドラインではなく、一般的な予防と治療に関する広範な記述である。後者は、日本のがん専門医と循環器専門医が、がん薬物療法中の心機能の評価、およびVTEの早期診断と治療などについて作成したCQ(臨床質問)形式のガイドラインである。

Ⅵ. わが国のガイドライン

1. 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(JCS 2017)²²⁾

肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療および予防のためのガイドライン(JCS 2017)²²⁾では、肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症; VTE)の予防、および急性肺血栓塞栓症(pulmonary thromboembolism; PTE)、慢性PTE、深部静脈血栓症(deep vein thrombosis; DVT)の治療が規定されている。VTE予防、早期歩行および積極的運動、弾性ストッキング、間欠的空気圧迫、低用量未分画ヘパリン(unfractionated heparin; UFH)、用量調節UFH、用量調節ワルファリン、Xa阻害薬(皮下注射製剤および経口製剤)については、推奨なしに紹介されている。低分子量ヘパリン(low molecular weight heparin; LMWH)についても言及されているが、本薬剤はDICを除き日本では保険の対象外であり、事実上使用不可能である。

薬剤毒性に着目すると、低用量UFHは通常、活性化部分トロンボプラスチン時間(activated partial thromboplastin time; APTT)を延長することなく、8時間または12時間ごとに5000単位で皮下注射すると示されている。高リスクでは単独でも有効であるが、最高リスクでは理学的予防法と併用で使用するとされている^{24, 25)}。用量調節UFHは、APTTを基準値上限に調節し、効果をより確実にする方法である。最初に約3,500単位のUFHを皮下注射し、投与4時間後のAPTTが目標値となるように、8時間ごとに前回投与量±500単位で皮下注射する。単独使用で最高リスクにも効果があるとされる²⁶⁾。用量調節ワルファリンは、プロトロンビン時間国際標準比(prothrombin time-international standard ratio; PT-INR)が目標値となるようにワルファリンを経口内服する方法である。効果の発現までに3-5日を要する。欧米ではPT-INR2.0-3.0が推奨されているが、わが国のガイドラインでは1.5-2.5が妥当とされる。モニタリングが必要だが最高リスクにも単独で効果があり、安価で経口薬であるという利点を有する²⁷⁾。

わが国では、股関節全置換術、膝関節全置換術、股関節骨折手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制、静脈血栓塞栓症の発症リスクの高い腹部手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制に

LMWHのエノキサパリンが認可されている。臨床試験の結果では20mg (2000単位) を1日2回投与した場合、total knee arthroplasty (TKA) 後の無症候性DVTは60.8%から29.8%に大幅に低下し、出血性合併症発症率に統計学的に有意な増加は認めなかった²⁸⁾。

非経口Xa阻害薬としてはフォンダパリヌクスが、VTEリスクの高い下肢整形外科手術後および腹部手術後での使用に保険適応されている。臨床試験の結果では2.5mgを1日1回投与した場合、TKA後の無症候性DVTは出血発生率を上昇させずに65.3%から16.2%へと著しく低下した²⁹⁾。直接経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulant; DOAC) のエドキサバンは整形外科領域のみに保険適応されている。臨床試験結果では30mgを1日1回経口投与した場合、TKA術後の無症候性DVTは出血性合併症発症率を上昇することなく48.3%から12.5%へ低下した³⁰⁾。

次に治療理念に関して述べる。主な病態は急性および慢性PTE、DVTについて述べられている。この中でも各病態の薬物療法を中心に述べて見たいと思う。急性PTE治療の中心は抗凝固療法と血栓溶解療法である。これらの薬物療法の目的は、血栓塞栓症の局在化を抑制し、溶解を促進し、血栓の再塞栓を防ぐことである。急性PTEとその塞栓源であるDVTは、一つの病態の異なる症状であり、両者の治療は基本的に同じであり、総称してVTEと呼ばれる。

慢性PTEは、器質的血栓による肺動脈の狭窄または閉塞によって起こる。慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension; CTEPH) は、肺動脈が多く侵され、肺高血圧症 (pulmonary hypertension; PH) を引き起こし、労作時の息切れなどの臨床症状が観察される症例と定義される。慢性とは、抗凝固療法を3～6ヵ月以上行っても、肺血流分布および肺循環の異常が有意に変化しない状態と定義される³¹⁾。CTEPHは器質化血栓が物理的に肺動脈血流を低下させる疾患であり、肺血管拡張薬によって主病変 (器質化血栓が存在する部位) の血流を有効に改善させることは難しい。また、個々の症例で器質化血栓の分布や重症度が異なることから、肺血管拡張薬の投与によって肺換気血流の不均衡を増大させ、酸素化を増悪させることもある。肺血管拡張薬は、NYHA/WHO機能分類II度以上で、手術不適応の (non-operable) CTEPHや、肺動脈血栓内膜摘除術 (PEA) リスクの高いCTEPH、PEA後の残存および再発性肺高血圧症に対して適応があると考えられる。慢性PTEには可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激剤 (リオシグアト)、抗凝固療法、酸素療法、リオシグアト以外の肺血管拡張薬、利尿薬・強心薬が使用される。CTEPHに対して保険承認をもつ肺血管拡張薬は長らく存在しなかったが、

リオシグアトが、臨床試験³²⁾ 後に、世界で初めて保険承認を受けた。PTE、CTEPH、DVT別の薬物療法 (CTEPHは酸素療法を含む) に関する推奨とエビデンスレベルをTable1 (A, B, C) に示す³³⁾。

VTEに対する抗凝固療法の継続期間は、危険因子の種類により定められており、危険因子が可逆である場合は3ヵ月間、誘因のない場合は少なくとも3ヵ月間 (リスクとベネフィットを勘案して期間を決定)、がん患者や再発をきたした場合ではより長期間と推奨されている。よってCATに関しては、原病が治癒した場合以外はより長期の抗凝固療法が必要になるものと思われる。

2. Onco-cardiologyガイドライン²³⁾

Onco-cardiologyガイドラインは、Clinical Question (CQ) 1 がん薬物療法中の患者の定期的な心エコー図検査で、GLS (global longitudinal strain) の計測が推奨されるか?、CQ3心血管疾患の合併のあるHER2陽性乳がん患者に対してトラスツズマブおよびベルツズマブ投与は推奨されるか?、CQ5-1プロテアソーム阻害薬 (カルフィルゾミブ) を投与する多発性骨髄腫患者に対して心臓評価は推奨されるか? CQ7-2ががん薬物療法に伴いVTEを発症した患者に抗凝固療法は推奨されるか? CQ9-1心毒性のあるがん薬物療法を行う患者に対して定期的な心臓評価は推奨されるか? の5つのCQ、5つのBackground Question (BQ)、6つのFuture Research Question (FRQ) から構成されている。特にCQ7-2では、がん薬物療法中に発症した肺塞栓症と中枢型深部静脈血栓症を対象に抗凝固療法を行うことを推奨の強さ (弱い) エビデンスの強さ (中程度) で提唱されている。DOACsはnon-DOACsに比し、VTEの再発予防効果に有意に優れたが、LMWHに比し消化管出血リスクを増加させる可能性や経口摂取不能症例における投与経路の問題が指摘されていた。いずれにしても、日本ではLMWHは今現在VTE治療に保険適応外である。

Ⅶ. 欧米のガイドライン

その他の国のガイドラインを論ずるには紙面が限られているので主にVTEの予防と治療について概説する。

1. NCCNガイドラインがん関連静脈血栓塞栓症、バージョン2.2021³⁴⁾、更新³⁵⁾、2023年更新³⁶⁾

このガイドラインでは、VTEの生命予後への重要性を強調した上で次のように述べられている。まずNCCNパネルは、心臓病学、血液学/血液腫瘍学、内科学、インターベンショナルラジオロジー、腫瘍内科、薬理学/薬学、外科学/外科腫瘍学など、さ

Table 1. 1-A. 急性PTEの薬物療法に関する推奨とエビデンスレベル。

	Recommended Class	Evidence Level
Parenteral anticoagulants and warfarin are administered during the initial and maintenance treatment phases of acute PTE, and parenteral anticoagulants are continued until the effect of warfarin stabilizes.	I	B
Parenteral anticoagulants or DOACs are administered during initial and maintenance therapy in hemodynamically stable patients with acute PTE. Edoxaban is administered after appropriate initial treatment with parenteral anticoagulants. Reveroxaban and apixaban are administered at regular doses after a period of high-dose initial therapy.	I	A
Anticoagulation for acute PTE should be administered for 3 months in the presence of reversible risk factors and at least 3 months in unprovoked VTE.	I	A
Anticoagulation of acute PTE is administered for longer periods in patients with recurrent disease.	I	B
When anticoagulation of acute PTE is prolonged beyond 3 months, the risks and benefits should be thoroughly reviewed on a regular basis.	I	C
In acute PTE, hemodynamically unstable patients with prolonged shock and hypotension should be treated with thrombolytic therapy.	I	B
Warfarin in the treatment of acute PTE should be administered at a regulated dose to achieve a prothrombin time-to-international normalized ratio (PT-INR) of 1.5 to 2.5.	IIa	C
Anticoagulation of acute PTE is administered for longer periods in cancer patients unless the cancer is cured.	IIa	B
In patients with acute PTE who are normotensive but have both right ventricular dysfunction and positive cardiac biomarkers, anticoagulation with parenteral agents is the first choice, and patients should be monitored for signs of circulatory dynamics. Thrombolytic therapy should be considered in the presence of worsening signs of circulatory dynamics.	IIa	B
Aspirin for prevention of recurrent PTE after discontinuation of anticoagulation for unprovoked PTE when extended anticoagulation therapy is not desired or not possible.	IIb	B

Table 1. 1-B. 慢性PTEに対する薬物療法および酸素療法の推奨とエビデンスレベル。

	Recommended Class	Evidence Level
Medical treatment with riociguat for CTEPH that is not amenable to surgical treatment or that remains or recurs after surgical treatment.	I	B
Anticoagulation therapy should be administered for all CTEPH.	I	C
Oxygen therapy is given for CTEPH with hypoxemia.	IIa	C
Medical treatment with pulmonary vasodilators other than riociguat for CTEPH that is not amenable to surgical treatment or that remains or recurs after surgical treatment.	IIb	B
Medical therapy with diuretics and inotropic drugs for right heart failure in CTEPH.	IIb	C

さまざまな分野の専門家で構成されている。本ガイドラインでは、腫瘍内科および外科の入院・外来患者に対するVTE予防に焦点を当て、VTE発症の危険因子、リスク評価ツール、および薬物療法を含む管理方法（薬理学的および機械的予防など）について説明されている。また、治療の介入に対する禁忌や、必要な場合の特別な投与についても論じている。9個のフローチャートや表などで要点がまとめられている。

次にInpatient venous thromboembolism prophylaxis, VTE prophylaxis following discharge and for ambulatory cancer patients at riskと続き、外来あるいは緊急時での対応にも触れられている。外来での対応は、外科・内科と別れており、内科では多発性骨髄腫治療患者

を専用ガイドラインに誘導している。内科のリスク評価はKhorana score ≥ 2 を中高リスク、Khorana score < 2 を低リスクとしている。

次に、1) contraindications to VTE prophylaxis, VTE prophylaxis option for hospitalized medical oncology patients, 2) for ambulatory medical oncology patients, 3) for hospitalized surgical oncology patientsが示されており、順に1) dalteparin, enoxaparin, fondaparinux, unfractionated heparin, 2) apixaban, rivaroxaban, dalteparin, enoxaparin, 3) dalteparin, enoxaparin, fondaparinux, unfractionated heparin, apixabanが標準、腎疾患、肥満別に用量が定められている。

外科腫瘍患者に対するアピキサバン、ダルテパリン、エノキサパリンによる拡張VTE予防選択肢も、

Table 1. 1-C. DVTの薬物療法に関する推奨とエビデンスレベル。

	Recommended Class	Evidence Level
Parenteral anticoagulants (heparin, fondaparinux) and warfarin are administered during the initial and maintenance treatment phases of central DVT, and parenteral anticoagulants are continued until the effect of warfarin stabilizes.	I	B
Unfractionated heparin should be administered during initial treatment of central DVT with thrombolytic therapy, endovascular therapy, or venous thrombectomy.	I	B
Parenteral anticoagulants or DOACs are administered during initial and maintenance treatment of central DVT. Edoxaban is administered after appropriate initial treatment with parenteral anticoagulants. Reversoxaban and apixaban are administered at regular doses after a period of high-dose initial therapy.	I	A
Heparin/warfarin combination therapy is used in patients with impaired renal function.	I	C
Peripheral DVT is not uniformly treated with anticoagulation.	I	B
When anticoagulation is administered for peripheral DVT, anticoagulation should be given for up to 3 months.	I	C
Anticoagulation of central DVT should be administered for 3 months in the presence of reversible triggers and at least 3 months in the absence of triggers.	I	A
Longer durations of anticoagulation in patients with recurrent central DVT.	I	B
When anticoagulation of central DVT is extended beyond 3 months, the risks and benefits should be thoroughly reviewed on a regular basis.	I	C
Warfarin dose control in maintenance and prolonged treatment of DVT should be adjusted to a PT-INR value in the range of 1.5 to 2.5.	IIa	C
Anticoagulation of central DVT should be given for longer periods in patients with cancer unless the cancer is cured, taking into account the risk of bleeding.	IIa	B
Aspirin is administered to prevent recurrence of DVT when extended anticoagulation is not desired or not possible after discontinuation of anticoagulation for unprovoked DVT.	IIb	B

標準用量と腎疾患用量ごとに示されている。最後に、がん外来患者におけるVTEリスク評価が示されている。以上のように、このガイドラインでは、多発性骨髄腫患者を除外し、内科的／外科的がん患者を入院／外来に分けて論じていること、用量調整は標準／腎疾患／肥満と分けられているのが特徴である。

2. 血栓症と癌に関する国際的イニシアチブ(ITAC)ガイドライン³⁹⁾

血栓症とがんに関する国際イニシアチブ (ITAC) は2013年、推奨度評価開発および評価の段階的評価 (Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation; GRADE) 手法を用いて、エビデンスに基づく臨床診療ガイドラインを初めて作成した^{40, 41)}。ITACガイドラインの2016年および2019年の更新版^{42, 43)} は、ウェブベースの無料モバイルアプリケーションを通じて利用できるようになった。2019年12月以降のCOVID-19パンデミックで、がん患者のSARS-CoV-2感染は、大血管および細小血管血栓症の原因となる凝固性亢進のリスクが高まるなど、特有の問題が生じている⁴⁴⁾。がん患者は、がんでない患者と比較して、ベースラインでVTEリスクが高いため、COVID-19とがんの併発、およびVTEリスクと治療に対するその影響が懸念される。2022年の

ITACガイドラインは、がん患者およびCOVID-19を含むがん関連血栓症の治療と予防に関する新しいエビデンスを網羅している。

主な推奨 (グレード1Aまたは1B) は以下の通りである：(1) がん関連血栓症の初回治療 (最初の10日間) および維持療法に対するLMWH；(2) がん関連血栓症の初回治療および維持療法に対するDOACs；(3) 消化管出血または泌尿生殖器出血のリスクが高くない患者において、強い薬物-薬物相互作用または消化管吸収障害がない場合は、がん関連血栓症の初期治療および維持療法にDOACsを使用する；(4) がん関連血栓症の治療には最低6ヵ月間LMWHまたはDOACsを使用する；(5) 出血リスクが高くない患者において、主要な腹骨盤手術後の術後静脈血栓塞栓症を予防するためのLMWHによる延長予防 (4週間)；および(6) 抗がん剤治療を受け、出血リスクが低い局所進行性または転移性膀胱がんの外來患者における、LMWHまたはDOACs (リバーロキサパンまたはアピキサパン) による静脈血栓塞栓症の一次予防。すなわちVTEの予防や治療にはLMWHやDOACsが高いグレードの推奨度で示されており、限られたがん腫の一時予防にもこれらが認められているということが特徴的である。

ここで特筆すべきはCOVID-19に関しての記事が

パネル 5 として：COVID-19 を有するがん患者に対するVTEの治療と予防 国際諮問委員会ランキング：9・00中8・48として記されていることである。

その他のガイダンスは以下の通りである。

- ・入院中の薬理学的予防は、COVID-19 を有していないがん患者と同じ用量と抗凝固薬の種類で、現在の施設での実施に基づいて行うべきである（ガイダンス）。
- ・退院後の VTE 予防は、COVID-19 を有しているがん患者には勧められない；他のがん患者と同様に、利益とリスクの比を個別に評価すべきである（ガイダンス）。
- ・COVID-19を有している外来がん患者におけるVTEの一次薬理学的予防は、ルーチンで推奨されない（ガイダンス）。

3. がん患者のためのVTEの予防および治療 ASCOガイドラインアップデート⁴⁵⁾

ASCOは2007年に初めてVTEガイドラインを発表⁴⁶⁾し、2013年⁴⁷⁾、2014年⁴⁸⁾、2019年⁴⁹⁾に更新を行った。2019年版ガイドラインの完全な更新が待たれるが、今回の更新では、がん患者におけるVTE治療の選択肢としてアピキサパンを追加し、術後血栓予防の延長のためのDOACsに関する最近のエビデンスに対処している。これらのトピックは、ASCOのガイドライン更新のためのシグナルアプローチを用いて特定された。重要かつ勧告を変更するようなエビデンスへの迅速な対応を可能にするものである⁵⁰⁾。今回の更新では、より具体性を高めるため、従来使用されていたDOACsではなく、直接第Xa因子阻害薬という用語が使用されているのも特徴的である。6つのCQと24のRecommendation, type of evidence, evidence quality, strength of recommendationが記載されている。

4. がん患者のためのVTE診療ガイドライン：ESMO⁵¹⁾

本ガイドラインで取り上げる薬剤の承認状況は、国によって異なる可能性があるとしながらも、欧州腫瘍学会（European Society for Medical Oncology; ESMO）の診療ガイドライン（Clinical Practice Guideline; CPG）は、実施しやすさを重視し、がん患者におけるVTEの予防と治療に関する推奨事項をまとめたものである。

ここでは、diagnosis of VTE, primary prevention of VTE, treatment of CAT, prevention and management of catheter-related VTE in adults with cancerの順に様々な状況に応じたrecommendationが記載されている。

具体的には、予防ではmechanical prophylaxisの他に、UFH、5種のLMWH、fondaparinuxが推奨されているが、DOACsは推奨されていない。初期治療ではUFH、5種のLMWH、Edoxabanを除くDOACsが推

奨されている。長期治療ではLMWH、全てのDOACs、Vitamin K antagonistsが推奨されている。

5. 米国血液学会2021年ガイドライン（ASH） 静脈血栓塞栓症の管理：がん患者における予防と治療」ガイドライン⁵²⁾

これらの米国血液学会（American Society of Hematology; ASH）のエビデンスに基づくガイドラインは、患者を支援すること、あるいは臨床医およびその他の医療専門家が、VTEの予防と治療に関する決定を行う際の支援となることを目的としている。ASHでは、潜在的な偏見を最小限に抑えるために、学際的なガイドラインパネルが作成されている。ここでもエビデンスを評価し、推奨を行うためにGRADE評価が用いられている。がん患者、外科的処置を受けている患者、およびがん化学療法を受けている外来患者における機械的および薬理学的予防策について述べている。

VTEリスクが低いがん化学療法を受けている外来患者では血栓予防薬を使用せず、初期治療ではLMWHを使用することが強く推奨されている。条件付き推奨には、入院中の内科的がん患者における血栓予防薬の使用が含まれる。外科的がん患者にはLMWHまたはフォンダパリヌクスを、外来がん患者にはLMWHまたはDOACを使用することである。VTEのリスクが高い全身療法を受けている外来がん患者にはLMWHまたはDOACを、VTEの初期治療にはLMWHまたはDOACを使用する、VTEの短期治療にはDOAC、長期治療にはLMWHまたはDOACを使用すると記載されている。

6. 2023年に発表されたその他の関連研究

最近、2023年に入ってから、次のような研究が相次いで報告されており、その中のいくつかは今後のガイドラインに採用されていくであろう。がんとCOVID-19を有する患者は、血栓塞栓症について綿密なモニタリングが必要であり、特に全身性の抗がん剤に最近暴露された場合には、リスクを軽減する血栓予防を考慮する必要がある⁵³⁾。AYA世代のMM患者は、生存期間が長いにもかかわらず、重大な二次がん、VTE、感染症に罹患し、最終的にMMで死亡する。さらに、社会経済的要因による生存格差がAYA層に存在すること⁵⁴⁾、DOACの処方に慣れている腫瘍内科医と、LMWHの処方に慣れていて腫瘍内科医よりも予防的抗凝固療法を頻繁に行う婦人科腫瘍医とでは、DOACの処方パターンが異なっており、DOACの使用に関する主要なコンセンサスガイドラインの知識と活用については、さらなる調査が必要である⁵⁵⁾とされている。Muñoz Aら⁵⁶⁾は、化学療法を受けている外来がん患者における静脈血栓

Table 2. 各種ガイドラインの特徴と抗凝固療法の概要。

Guideline	Guidelines for Diagnosis, Treatment and Prevention of Pulmonary Thromboembolism and Deep Vein Thrombosis (JCS 2017) ²²⁾	Onco-cardiology Guidelines ²³⁾	NCCN Guideline -Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease, Version 2.2021 ³⁴⁾ , Update ³⁵⁾ , and 2023 Update ³⁶⁾	The International Initiative on Thrombosis and Cancer (ITAC) guideline ³⁹⁾	Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Guideline Update ⁴⁵⁾	Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline ⁵¹⁾	American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer ⁵²⁾
Description Method	Recommended class and level of evidence according to AHA and ACC guidelines	Compliant with Minds Clinical Practice Guideline Development Manual 2020 ver. 3.0 ⁷⁴⁾	An electronic search of the PubMed database was performed to obtain key literature.	Theme-specific recommendations by GRADE methodology	An electronic search of the PubMed and the Cochrane Library were searched for randomized controlled trials published between November 1, 2018, and June 6, 2022. CQ+recommendation	Recommendations based on each evidence	GRADE recommendation statement from a systematic review conducted by the McMaster University GRADE Center
Patient Subject	Not limited to cancer patients	cancer patients	cancer patients	cancer patients	cancer patients	cancer patients	cancer patients
Initial therapy of VTE in CAT (anticoagulation)	UFH, fondaparinux (general, not for CAT)	DOACs, UFH	DOACs, LMWH, fondaparinux, UFH, warfarin (Start with LMWH, fondaparinux, and UFH)	LMWH, UFH, fondaparinux (followed by a vitamin K antagonist), DOACs	LMWH, UFH, fondaparinux, DOACs (rivaroxaban or apixaban)	LMWH, UFH, DOACs (rivaroxaban, apixaban)	DOACs (apixaban or rivaroxaban), LMWH>>>UFH
Maintenance therapy	warfarin, DOACs	None stated	DOACs, LMWH (with warfarin)	LMWH, DOACs (for up to 12 Mo)	LMWH, DOACs (for at least 6 Mo)	LMWH, DOACs, vitamin K antagonists (beyond 6Mo)	DOACs or LMWH (> 6 Mo)
Prevention (medical patients)	No indication for treatment and prevention of LMWH, and for primary prevention of DOACs.	None stated	LMWH, fondaparinux, UFH	LMWH, fondaparinux, DOACs (rivaroxaban or apixaban for ambulatory patients)	LMWH, DOACs (apixaban or rivaroxaban)	UFH, LMWH, fondaparinux	LMWH>>>UFH
Prevention (surgical patients)		None stated	LMWH, fondaparinux, UFH, DOACs (rivaroxaban or apixaban)	LMWH, fondaparinux,	UFH, LMWH, DOACs (apixaban or rivaroxaban)	UFH, LMWH, fondaparinux	LMWH or fondaparinux>>>UFH
Duration of therapy of CAT	Longer than 3 months	None stated	at least 3 months or as long as active cancer or cancer therapy	a minimum of 6 months	at least 6 Mo	3-6 Mo or > 6 Mo	> 6 Mo (active cancer and VTEs)
remarks	Created by 11 Japanese academic societies	Mainly onco-cardiology is discussed.	Multiple myeloma is described in a separate chapter.	including patients with COVID-19	New evaluation of apixaban	Vitamin K antagonists can be used after the initial phase.	Contains mention of multiple myeloma

22-23), 34-36), 39), 45), 51-52), 74) を参考に作成。

AHA : American Heart Association (米国心臓協会),

ACC American College of Cardiologyの略,

Minds : EBM普及推進事業,

Mo : 月

塞栓症発症の優れた予測能(受信者動作特性曲線下面積, 感度, 特異度, 陽性適中率, 陰性適中率に基づく)を示した臨床データとゲノムデータを組み合わせたスコアを開発・検証し, 将来の静脈血栓塞栓症のリスクがあるがん患者を同定するための新しいスコアリングシステムを発表した。またLi Aらは⁵⁷⁾, 米国の2つの大規模医療システムから新規にがんと診断された患者約90,000人から収集したレトロスペクティブデータを用いて, 静脈血栓塞栓症に

関する新しいrisk assessment model (RAM) の最初の導出と外部検証試験を行った。この新しいRAMは電子カルテから直接得られる一般的なデータを使用し, 年齢, 性別, 人種, 民族などが異なる集団においても有効で, 従来のKhorana scoreを超えるものであろうと期待されている。

以上, これまで述べてきたわが国と海外のガイドラインの特徴をTable 2にまとめる³³⁾。

Table 3. 化学療法関連VTEの予測モデル。

Patient characteristic	Risk score		
	Khorana score	Vienna score	new-Vienna score
Site of cancer			
Very high risk (stomach, pancreas)	2	2	
High risk (lung, lymphoma, gynecologic, bladder, testicular)	1	1	
Prechemotherapy platelet count 350 x 10 ⁹ /L or more	1	1	
Hemoglobin level less than 100 g/L or use of red cell growth factors	1	1	
Prechemotherapy leukocyte count more than 11 x 10 ⁹ /L	1	1	
BMI 35 kg/m ² or more	1	1	
Soluble P-selectin ≥53.1 ng/mL	-	1	
D-dimer ≥1.44 μg/mL	-	1	
			Tumor-site risk category (one clinical factor)
			D-dimer(one biomarker)

Risk classification: Low(0),
Intermediate(1-2),
High(≥3)

69-72) を参考に作成。

VIII. 問題点と展望

以上のことから、今後われわれがCATの予防および治療で考えなければいけないことを記載する。

1) 国や地域によって認可されている薬剤が異なる。

二次予防における抗凝固療法に関しては、CLOT試験において、ワルファリンに比しLMWHであるダルテパリンが再発性VTEの発症を出血リスクの増加を伴わずに抑制したことが報告⁵⁸⁾されている。ヘパリン類の担がん患者における抗血栓性機序として、トロンビン抑制によるがん細胞増殖抑制や血管新生の抑制、成長因子ヘパラーゼの阻害、P-セレクトリン、インテグリンなど接着分子に対する作用、循環するがん細胞を免疫監視から遮蔽するフィブリノー血小板形成の抑制、などが考えられている^{59, 60)}。いわゆる抗血栓作用のみでなく抗がん作用、抗遠隔転移作用を持っている⁵⁹⁾。ゆえにヘパリン類はDICを含めたCATに対してはまず使用を考えて良いと思われる薬剤である。特に低分子ヘパリンは使用を試みたいが、わが国ではVTEの治療・予防に関する保険適用がない。

2) 診療科や対象とする基礎疾患の相違により使い慣れているあるいは好みの薬剤が異なる。

最近のランダム化比較試験(RCT)では、担がん患者の再発性VTEの発症に関し、DOACはLMWHに比し、VTE再発率が低～同等、出血率が同等～高(特に消化管および泌尿器出血に注意すべきとの考察)、全体では非劣性であったという報告がなされている⁶¹⁻⁶⁷⁾。CATにおける薬剤選択に当たっては、がん

腫の種類や合併症さらには患者の生活様式などを十分考慮して選択する必要がある⁶⁷⁾。

3) 血栓の予測ツールに関し、人種差による体格の差、その国における遺伝子検査の進展状況などにより導入したくても出来ない背景が存在する。

Khoranaスコア⁶⁸⁾とViennaスコア⁶⁹⁻⁷¹⁾をTable 3³³⁾に記す。Khoranaスコアでリスクの1つになっているBMI>35kg/m²はわれわれ日本人では滅多に存在しなく、実用的でない。また、Viennaスコア⁷⁰⁾で提唱されている可溶性P-セレクトリン値は、わが国の日常診療では十分に普及していない。

最近、Khoranaスコアと新Vienna CATSスコア⁷²⁾がリスク評価モデル(RAM)で評価された。報告によると、新Vienna CATSスコアは静脈血栓塞栓症リスクの高い患者を有意に分類し、両スコアとも、6ヵ月後の死亡リスクが高い患者を効果的に同定した⁷³⁾。

さらに、検査項目や遺伝子の種類に関しては、国によって格差がある。また、他のスコアでは検査項目や遺伝子の種類に国によって格差があり、一部の遺伝子を測定できる国とそうでない国があるという問題点も存在する。

4) 日本ではCATに特化した網羅的な予防治療ガイドラインが存在せず、日本人のためのガイドラインの作成が望まれる。しかしながら現状では海外のガイドラインを日本の現状に当てはめて参考にしていくしか手立てがない。

IX. 最後に

日本と諸外国におけるCATの予防と治療に関する臨床ガイドラインを解説した。日本にはCATに特化した網羅的な予防および治療のガイドラインが未だ存在しない。がん治療は日進月歩で、今後さらにCATの予防および治療が変化していく可能性が大である。日本人のためのエビデンスの集積とガイドラインの作成を期待しつつ、現状では海外のガイドラインを正しく理解し、日本の現状に適切に当てはめつつ診療を行っていくことが重要と考える。

文 献

- 1) 国立がん研究センター. 最新がん統計. [2024-9-1] https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html
- 2) Bouillard JB, Bouillaud S. De l'Obliteration des veines et de son influence sur la formation des hydropisies partielles: consideration sur la hydropisies passive et general. *Arch Gen Med.* 1: 188–204, 1823.
- 3) Trousseau A. Plegmasia alba dolens. Lectures on clinical medicine, delivered at the Hotel-Dieu, Paris. 5: 281–332, 1865.
- 4) Sack GH, Levin J, Bell WR. Trousseau's syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. *Medicine (Baltimore)* .56: 1–37, 1977.
- 5) Heit JA. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med.* 162: 1245–1248, 2002.
- 6) Lecumberri R, Marqués M, Panizo E, et al. High incidence of venous thromboembolism despite electronic alerts for thromboprophylaxis in hospitalized cancer patients. *Thromb Haemost.* 110: 184–190, 2013.
- 7) Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, et al. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 293: 715–722, 2005.
- 8) Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, et al. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood.* 122: 1712–1723, 2013.
- 9) 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.* 49: 1404–1413, 2013.
- 10) Khorana AA, Francis CW, Ova EC, et al. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost.* 5: 634–635, 2007.
- 11) Nakamura M, Miyata T, Ozeki Y, et al. Venous thromboembolism management and outcomes in Japan—Nationwide The Japan Venous Thromboembolism Treatment Registry Observational Study. *Circ J.* 78: 708–717, 2014.
- 12) Rickles FR. Mechanisms of cancer-induced thrombosis in cancer. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 35: 103–110, 2006.
- 13) Rak J, Milsom C, May L, et al. Tissue factor in cancer and angiogenesis: the molecular link between genetic tumor progression, tumor neovascularization, and cancer coagulopathy. *Semin Thromb Hemost.* 32: 54–70, 2006.
- 14) Rak J, Yu JL, Luyendyk J, et al. Oncogenes, Trousseau syndrome, and cancer-related changes in the coagulome of mice and humans. *Cancer Res.* 66: 10643–10646, 2006.
- 15) Falanga A, Gordon SG. Isolation and characterization of cancer procoagulant: a cysteine proteinase from malignant tissue. *Biochemistry.* 24: 5558–5567, 1985.
- 16) Kim YJ, Borsig L, Han HL, et al. Distinct selectin ligands on colon carcinoma mucins can mediate pathological interactions among platelets, leukocytes, and endothelium. *Am J Pathol.* 155: 461–472, 1999.
- 17) Varki NM, Varki A. Heparin inhibition of selectin mediated interactions during the hematogenous phase of carcinoma metastasis: rationale for clinical studies in humans. *Semin Thromb Hemost.* 28: 53–66, 2002.
- 18) Wahrenbrock M, Borsig L, Le D, et al. Selectin-mucin interactions as a probable molecular explanation for the association of Trousseau syndrome with mucinous adenocarcinomas. *J Clin Invest.* 112: 853–862, 2003.
- 19) Boccaccio C, Sabatino G, Medico E, et al. The MET oncogene drives a genetic programme linking cancer to haemostasis. *Nature.* 434: 396–400, 2005.
- 20) Boccaccio C, Comoglio PM. A functional role for hemostasis in early cancer development. *Cancer Res.* 65: 8579–8582, 2005.
- 21) Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood.* 110: 1723–1729, 2007.
- 22) Guidelines for Diagnosis, Treatment and Prevention of Pulmonary Thromboembolism and Deep Vein Thrombosis (JCS 2017, in Japanese) . 1–93, 2017.
- 23) Onco-cardiology Guidelines. 1–83. Nankodo Tokyo; 2023.
- 24) Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med* 318: 1162–1173, 1988.
- 25) Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg.* 208: 227–240, 1988.
- 26) Leyvraz PF, Richard J, Bachmann F, et al. Adjusted versus fixed-dose subcutaneous heparin in the prevention of deepvein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med.* 309: 954–958, 1983.
- 27) Hull R, Raskob G, Pineo G, et al. A comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with warfarin sodium for prophylaxis against deep-vein thrombosis after hip or knee implantation. *N Engl J Med.* 329: 1370–1376, 1993.
- 28) Fuji T, Ochi T, Niwa S, et al. Prevention of postoperative venous thromboembolism in Japanese patients undergoing total hip or knee arthroplasty: two randomized, double-blind, placebocontrolled studies with three dosage regimens of enoxaparin. *J Orthop Sci.* 13: 442–451, 2008.
- 29) Fuji T, Fujita S. Efficacy of fondaparinux sodium in the prevention of venous thromboembolism after hip fracture surgery. *Fracture.* 30: 206–209, 2008. (In Japanese) .
- 30) Fuji T, Fujita S, Tachibana S, et al. A dose-ranging study evaluating the oral factor Xa inhibitor edoxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total knee arthroplasty. *J Thromb Haemost.* 8: 2458–2468, 2010.
- 31) Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) : Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) , International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) . *Eur Heart J.* 37: 67–119, 2016.
- 32) Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 369: 319–329, 2013.
- 33) Seki Y. Clinical guidelines for prevention and treatment of CAT in Japan and other countries. *Int J Hematol.* 119: 505–515, 2024.
- 34) Streiff MB, Holmstrom B, Angelini D, et al. Cancer-associated venous thromboembolic disease, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 19:1181–1201, 2021.
- 35) Elshoury A, Schaefer JK, Lim MY, et al. Update on

- guidelines for the prevention of cancer-associated thrombosis. *J Natl Compr Canc Netw*. 20 (13), 2022. <https://doi.org/10.6004/jccn.2021.7108>.
- 36) NCCN Guidelines Version 2.2023 Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. Version 2. 2023. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) clinical practice guidelines in oncology/ (NCCN Guidelines®). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf. Accessed 22 Oct 2023.
 - 37) Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy associated thrombosis. *Blood*. 111: 4902–4907, 2008.
 - 38) Khorana AA. Cancer and coagulation. *Am J Hematol*. 87 (Suppl 1): S82–S87, 2012.
 - 39) Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2022 International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous COVID-19. *Lancet Oncol*. 23: e334–e347, 2022.
 - 40) Farge D, Debourdeau P, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost*. 11: 56–70, 2013.
 - 41) Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 336: 924–926, 2008.
 - 42) Farge D, Bounameaux H, Brenner B, et al. International clinical practice guidelines including guidance for direct oral Clinical guidelines for prevention and treatment of CAT in Japan and other countries 515 anticoagulants in the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 17: e452–e466, 2016.
 - 43) Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2019 International Clinical Practice Guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 20: e566–e581, 2019.
 - 44) Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 135: 2033–2040, 2020.
 - 45) Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 41: 3063–3071, 2023.
 - 46) Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 25: 5490–5505, 2007.
 - 47) Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 31: 2189–2204, 2013.
 - 48) 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*. 33: 654–665, 2015.
 - 49) Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 38: 496–520, 2020.
 - 50) Shojania KG, Sampson M, Ansari MT, et al. How quickly do systematic reviews go out of date? A survival analysis. *Ann Intern Med*. 147: 224–233, 2007.
 - 51) Falangal A, Ay C, Nisio MD, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol*. 34: 452–467, 2023.
 - 52) Lyman GH, Carrier M, Ay C, et al. American Society of Hematology 2021 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention and treatment in patients with cancer. *Blood Adv*. 5: 927–974, 2021.
 - 53) Gulati S, Hsu CYH, Shah S, et al. Systemic anticancer therapy and thromboembolic outcomes in hospitalized patients with cancer and COVID-19. *JAMA Oncol*. 9 (10): 1390–1400, 2023. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.2934>.
 - 54) Gibson S, Thornton J, Sunderland K, et al. Multiple myeloma in adolescent and young adults: an ASCO CancerLinQ and SEER analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 23: e335–e340, 2023.
 - 55) Scanlona LR, Khaksari B, Goel S, et al. Direct oral anticoagulant (DOACs) prescribing practices of members of the Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology. *Gynecol Oncol*. 173: 68–73, 2023.
 - 56) Muñoz A, Ay C, Grilz E, et al. A clinical-genetic risk score for predicting cancer-associated venous thromboembolism: a development and validation study involving two independent prospective cohorts. *J Clin Oncol*. 41: 2911–2925, 2023.
 - 57) Li A, La J, May SB, et al. Derivation and validation of a clinical risk assessment model for cancer-associated thrombosis in two unique US Health Care Systems. *J Clin Oncol*. 41: 2926–2938, 2023.
 - 58) Lee AYY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med*. 349: 146–153, 2003.
 - 59) Ma SN, Mao ZX, Wu Y, et al. The anti-cancer properties of heparin and its derivatives: a review and prospect. *Cell Adh Migr*. 14: 118–128, 2020.
 - 60) Labelle M, Hynes RO. The initial hours of metastasis: the importance of cooperative host–tumor cell interactions during hematogenous dissemination. *Cancer Discov*. 2: 1091–1099, 2012.
 - 61) 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*. 378: 615–624, 2018.
 - 62) 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*. 36: 2017–2023, 2018.
 - 63) McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost*. 18: 411–421, 2020.
 - 64) Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Caravaggio Investigators. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med*. 382: 1599–1607, 2020.
 - 65) Planquette B, Bertoletti L, Charles-Nelson A, et al. Rivaroxaban versus dalteparin in cancer-associated thromboembolism: a randomized trial. *Chest*. 161(3): 781–790, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.09.037>.
 - 66) Schrag D, Uno H, Rosovsky RPG, et al. The comparative effectiveness of direct oral anti-coagulants and low molecular weight heparins for prevention of recurrent venous thromboembolism in cancer: the CANVAS pragmatic randomized trial. *J Clin Oncol*. 39: 12020, 2021.
 - 67) Frere C, Farge D, Schrag D, et al. Direct oral anticoagulant versus low molecular weight heparin for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism: 2022 updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hematol Oncol*. 15: 69, 2022. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01289-1>.
 - 68) Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 111: 4902–4907, 2008.
 - 69) Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood*. 116: 5377–5382, 2010.
 - 70) Ay C, Simanek R, Vormittag R, et al. High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *Blood*. 112: 2703–2708, 2008.
 - 71) Ay C, Vormittag R, Dunkler D, et al. D-dimer and prothrombin fragment 1+2 predict venous thromboembolism

- in patients with cancer: results from the Vienna cancer and thrombosis study. *J Clin Oncol.* 27: 4124–4129, 2009.
- 72) Pabinger I, van Es N, Heinze G, et al. A clinical prediction model for cancer-associated venous thromboembolism: a development and validation study in two independent prospective cohorts. *Lancet Haematol.* 5:e289–e298, 2018.
- 73) Verzeroli C, Giaccherini C, Russo L, et al. Utility of the Khorana and the new-Vienna CATS prediction scores in cancer patients of the HYPERCAN cohort. *J Thromb Haemost.* 21:1869–1881, 2023.
- 74) Minds Clinical Practice Guideline Development Manual 2020 ver. 3.0. Japan Council for Quality Health Care. Japan Council for Quality Health Care, 2020.