

## 論文の内容の要旨

氏名：内池 明博

博士の専攻分野の名称：博士（薬学）

論文題名：整形外科領域における術後エドキサバンの用量と副作用に関する研究

### 1. 緒言

人工股関節全置換術（THA）は、術後の合併症として静脈血栓塞栓症（VTE）のリスクが高い術式である。エドキサバンは活性化血液凝固第 Xa 因子阻害剤であり、THA 後の VTE 発生の抑制を目的として使用されている。エドキサバンは治療域への到達時間が短く、用量調整の制限が少ないため、米国胸部医学会（ACPP）ガイドラインでもその使用が推奨されている。しかしながら、抗凝固薬はフィブリン分解を延長させることで出血を起こすことが知られており、エドキサバンも他の抗凝固薬と同様に、出血に注意しながら使用する必要がある。エドキサバンの用量は、クレアチニンクリアランス（CrCl）30～50mL/分または強力な P-糖タンパク質阻害薬併用の 2 つの因子により調整される。さらに、本薬の適正使用ガイドでは、高齢者や体重 40kg 未満の患者においても減量が推奨されている。これらの因子が 1 つでも該当する場合は、エドキサバン 15mg への減量が推奨されている。従って、THA 後の患者に対しては、通常、エドキサバン 30mg/日投与または減量基準に該当する場合は 15mg/日投与の臨床用量（標準用量）を用いた治療がなされている。しかし、エドキサバンを理学的予防と併用する場合、医師の判断により、用量調整因子の有無に関わらず低用量のエドキサバン 15mg/日による治療がなされることがあり、THA 後におけるエドキサバンと理学的予防との併用療法の有用性は明らかにされていない。

THA 後の VTE 発生に対する薬物予防では、出血性合併症を引き起こさないことが治療上重要である。また、深部静脈血栓症（DVT）の診断の補助として D-ダイマー値が迅速かつ簡便であることから使用されている。DVT は肺塞栓症（PE）など致死率が高い重篤なイベントを引き起こす可能性があるため、D-ダイマー値のモニタリングは重要である。

本研究では、THA 後に理学的予防として弾性ストッキングを着用した患者を対象として、エドキサバン 30mg/日投与または減量基準に該当する場合は 15mg/日投与の標準用量と、用量調整がなされていない低用量の 15mg/日投与との出血イベントの発生を比較するとともに、有効性および安全性の代替的指標である術後 D-ダイマー値へ影響を及ぼす要因の探索を目的とした。

### 2. 方法

2014 年 10 月から 2020 年 9 月までに日本大学病院において、THA 後に弾性ストッキング着用下にてエドキサバンの投与を開始した患者を対象とし、電子カルテを用いた後方視的観察研究を行った。エドキサバンを標準用量群と低用量群の 2 群に分け、標準用量群はエドキサバン 30mg を投与された患者と用量調整を受けてエドキサバン 15mg が投与された患者とし、低用量群は用量調整を受けずにエドキサバン 15mg が投与された患者を対象に比較検討を行った。主要評価項目は、出血性合併症の発生率とした。出血性合併症は、大出血、臨床的に重要な非大出血（CRNM）出血、小出血に分類した。大出血は、ヘモグロビン値 2g/dL の低下もしくは赤血球 2 単位以上の輸血が必要となる出血、重要な部位での出血または死亡と定義した。CRNM 出血は、大出血の基準を満たさなかった急性または亜急性の出血と定義した。小出血は、大出血もしくは CRNM 出血のいずれの基準にも当てはまらないすべての出血と定義した。副次的評価項目として、THA 後の D-ダイマー値へ影響を及ぼす因子の検討を行った。臨床的に重要な因子にはエドキサバンの低用量投与、血清クレアチニン値、手術時間、術後離床、ヘモグロビン（Hb）低下量、輸血を含めて検討とした。統計解析は、SPSS Statistics ver26.0（IBM Corp., Armonk, NY, USA）を用いて行った。本研究は、日本大学病院および日本大学薬学部の倫理研究委員会の承認を受けて実施した（承認番号：20-009）。

### 3. 結果

#### 3-1. 患者背景

VTEの予防としてエドキサバンによる治療を受けた患者208名のうち、除外基準に該当した31名を除く177名を対象とした。本研究では、標準用量群として67名(エドキサバン30mg:22名、用量調整されたエドキサバン15mg:45名)、低用量群として110名を調査対象とした。2群間の患者背景には、年齢、体重、CrCl、自己血輸血を受けた患者割合、Hb値、D-ダイマー値、術後の初回離床までの時間に有意な差を認めた( $P < 0.05$ )。その他の患者背景に相違は認められなかった。

#### 3-2. 出血イベントの発生

出血合併症の発生率は、全体で25名、標準用量群11名(16.4%)、低用量群14名(12.7%)であり、有意な差は認めなかった(OR:0.74, 95%CI:0.32-1.75,  $p = 0.495$ )。また、CRNM出血及び小出血の発生率は、標準用量群でそれぞれ2名(3.0%)、9名(13.4%)、低用量群で1名(0.9%)、13名(11.8%)であった。大出血は両群とも確認されなかった(表1)。

表1. 出血合併症発生率

Outcome	Standard-dose group (n = 67)	Low-dose group (n = 110)	Difference in incidence between standard- and low- dose groups (%) <sup>a</sup>	Odds ratio (95% CI)	P value
Any bleeding events	11 (16.4)	14 (12.7)	3.7 <sup>b</sup>	0.74	0.495
95%CI <sup>c</sup>	8.5-27.5	7.1-20.4	-7.1-14.5	(0.32-1.75)	
Major bleeding	0 (0.0)	0 (0.0)	0.0	N/A	
95%CI <sup>c</sup>	0.0-5.4	0.0-3.3			
CRNM bleeding	2 (3.0)	1 (0.9)	2.1 <sup>b</sup>	0.30	0.327
95%CI <sup>c</sup>	0.4-10.4	0.0-5.0	-2.4-6.5	(0.03-3.35)	
Minor bleeding	9 (13.4)	13 (11.8)	1.6 <sup>b</sup>	0.86	0.752
95%CI <sup>c</sup>	6.3-24.0	6.4-19.4	-8.5-11.8	(0.35-2.15)	

All data represent n (%) unless indicated otherwise. CRNM, clinically relevant non-major; CI, confidence interval. <sup>a</sup>Incidence in standard-dose group - incidence in low-dose group; <sup>b</sup> $P = 1.000$  using Fisher's exact test; <sup>c</sup>95%CI based on normal approximation.

#### 3-3. D-ダイマー値の推移と因子解析

術前およびTHA後7, 14, 21日目におけるD-ダイマー値は、標準用量群でそれぞれ1.70(0.0-3.7), 7.4(5.8-8.9), 10.5(7.9-13.1), 6.3(4.8-7.7)、低用量群でそれぞれ1.1(0.6-1.5), 7.0(5.0-9.0), 8.9(6.1-11.8), 6.5(3.9-9.2)と2群間において有意な差は無く、14日目に最も高い値であった。術後7日目と14日目におけるD-ダイマー値と年齢、body mass index(BMI)、クレアチニン値、手術時間、初回離床までの時間、Hb値に関して単回帰分析を行った。術後7日目および14日目のD-ダイマー値の増加は、手術時間と相関を示した( $p = 0.002$ ,  $p = 0.001$ ) (図1)。

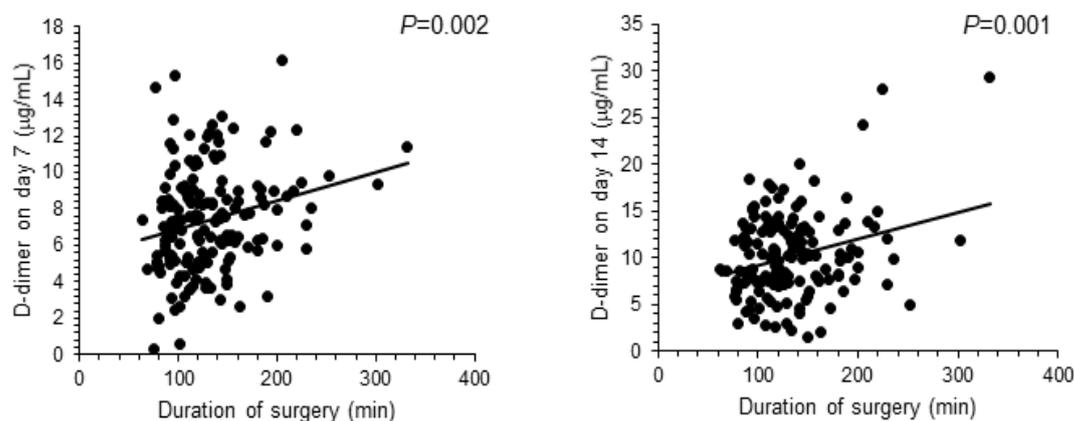


図 1. THA 後 7 日目および 14 日目の D-ダイマー値と手術時間との相関関係

また、THA 後 7 日目と 14 日目における D-ダイマー値とエドキサバン低用量、性別、年齢、BMI、血清クレアチン値、手術時間、初回離床までの時間を説明変数として多変量解析を行った。術後 7 日目の D-ダイマー値は、手術時間と正の相関を示した (OR:1.66, 95% CI:1.20-2.29,  $p = 0.002$ )。また、術後 14 日目の D-ダイマー値は、手術時間 (OR:1.63, 95% CI:1.17-2.29,  $p = 0.004$ ) および初回離床までの時間 (OR:0.72, 95% CI:0.52-0.99,  $p = 0.041$ ) と正の相関を示した。エドキサバン低用量は術後 7, 14 日目の D-ダイマー値と相関はなかった (OR:1.22, 95% CI:0.62-2.44,  $p = 0.561$ , OR:1.39, 95% CI:0.69-2.82,  $p = 0.359$ ) (表 2)。

表 2. 術後 D-ダイマー値を従属変数とした多変量解析で得られた各変数の相関関係と P 値 (抜粋)

Variables	D-dimer at 7 days		D-dimer at 14 days	
	OR (95% CI)	P value	OR (95%CI)	P value
Dose reduction of edoxaban	1.22 (0.62–2.44)	0.561	1.39(0.69–2.82)	0.359
Sex (male)	0.63 (0.28–1.45)	0.278	0.57 (0.24–1.37)	0.209
Age (years)	1.06 (0.76–1.47)	0.736	1.32 (0.94–1.86)	0.105
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	1.14 (0.85–1.52)	0.375	1.09 (0.81–1.48)	0.562
Scr (mg/dL)	0.84 (0.62–1.15)	0.272	0.98 (0.71–1.36)	0.912
Duration of surgery (min)	1.66 (1.20–2.29)	0.002	1.63 (1.17–2.29)	0.004
Time to first getting out of bed (days)	1.00 (0.74–1.36)	0.982	0.72 (0.52–0.99)	0.041

#### 4. 考察

本研究において、2 群間には、年齢、体重、CrCl、初回離床までの時間の患者背景に有意な差が認められ、エドキサバンの減量基準の影響により、低用量群の全身状態は標準用量群と比較して良好な状態であった。出血イベントは、低用量群で患者の全身状態が良好であったにもかかわらず、両群で同程度の発生率であった。従って、THA 後の弾性ストッキング着用下において、エドキサバンは用量調整の対象とはならない低用量の投与であっても、標準用量と同様の出血リスクがあることが明らかとなった。

本研究における症候性 DVT の発生率は、標準用量群で 1.5% (1/67)、低用量群では 0% (0/110) であった。症候性 DVT の発生率は低いことから、弾性ストッキングの着用と薬物投与との併用療法における予防効果を評価するにはより多くの症例が必要になると考えられた。一方、DVT および PE の診断方法は、超音波検査、コンピュータ断層撮影 (CT)、D-ダイマー測定検査が高い感度であることから一般的に使用される。その中でも D-ダイマー測定検査は術後における血栓症の迅速な診断として使用される頻度が高い。D-ダイマー値は、抗凝固薬により止血が遅れることで局所出血が増え上昇す

る可能性がある。特に術後急性期においては様々な要因により影響を受ける可能性が高い。そこで、THA 後の D-ダイマー値の推移と D-ダイマー値に影響を及ぼす因子について検討を行った。本研究では、THA 後の D-ダイマー値は 21 日目まで 2 群間に有意な差は認めなかった。多変量解析において、THA 後の D-ダイマー値は、エドキサバンの低用量投与とは相関がなく、THA 後の 7 日目および 14 日目の D-ダイマー値において長い手術時間との関連が示唆された。THA 後には手術時間を含む患者情報を確認し、その後の薬学的管理に関わることは有用と考える。

## 5. 総括

THA 後に弾性ストッキングを着用した患者について、エドキサバンの投与量と出血イベントの発生率との関係を検討すること、また THA 後の併用療法において、エドキサバンの投与量を含む臨床的に重要な因子が D-ダイマー値へ及ぼす影響を探索することは、THA 後の薬学的管理を遂行するうえで有益であり、本論文では以下の知見を示した。

- エドキサバン標準用量（30mg/日または用量調整後の 15mg/日）と低用量（用量調整がされていない 15mg/日）の投与では、出血イベントの発生率は同程度であった。
- THA 後のエドキサバン低用量の投与による D-ダイマー値への影響は、エドキサバン標準用量と類似していた。
- THA 後の D-ダイマーレベルの高値は、長い手術時間と関連していることが示唆された。

以上、本研究では整形外科領域における術後のエドキサバン投与による効果および副作用に関して、貴重な知見を得ることができ、エドキサバンの適正使用における貢献の一端を示すことができた。