

論文審査の結果の要旨

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

審査委員：(主査) 教授 日 高 慎 二

(副査) 教授 辻 泰 弘 教授 西 圭 史

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。一方、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 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。また、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/日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、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。

本論文では、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 15mg/日投与の低用量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を探索した。

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。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。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、有意な差は認めないことを明らかにした (オッズ比(OR) : 0.74, 95% 信頼区間(CI) : 0.32-1.75, $p = 0.495$)。両群間の患者背景の相違を考慮して検討した傾向スコアマッチング法による解析後においても、出血合併症の発生率に、統計学的有意差は認めないことを示した ($p=0.252$)。

THA 後 7, 14, 21 日目における D-ダイマー値 ($\mu\text{g/mL}$) の中央値 (四分位範囲) は、標準用量群でそれぞれ 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 7.0 (5.0-9.0), 8.9 (6.1-11.8) 6.5 (3.9-9.2) と、2 群間に有意な差はなく、14 日目に最も高値になることを示した。D-ダイマー値へ影響を及ぼす要因の検討では、単回帰分析後に、THA 後 7 日目と 14 日目の D-ダイマー値を従属変数とし、エドキサバン低用量、性別、年齢、BMI (body mass index)、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。その結果、術後 7 日目の D-ダイマー値は、手術時間と正の相関があること (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, $p=0.041$) と正の相関があることを示した。

以上、本論文は、THA 後のエドキサバンと理学的予防の併用療法において薬学的管理を行う上で貴重な知見を示しており、エドキサバンの適正使用のために有用な情報を明らかにした。

よって本論文は、博士 (薬学) の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

令和 5 年 7 月 28 日