学位論文

# 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

内池　明博

2023

# 目次

**1.序論** ........ 1

**2.方法** ........ 5

2-1.調査対象 ........ 5

2-2.調査項目 ........ 5

2-3.定義 ........ 6

2-4.統計解析 ........ 6

2-5.倫理的配慮 ........ 7

**3.結果** ........ 8

3-1.患者背景 ........ 8

3-2.出血合併症の発生率 ........ 11

3-3.傾向スコア・マッチング ........ 13

3-4.D-ダイマー値の推移と因子解析 ........ 15

**4.考察** ........ 21

**5.総括** ........ 25

**6.略語一覧** ........ 26

**7.謝辞** ........ 27

**8.引用文献** ........ 28

**9.基礎となる原著論文** ........ 33

**1. 序論**

人工股関節全置換術 (Total Hip Arthroplasty：THA) は，変形性関節症や関節リウマチ，大腿骨頭壊死，骨折などにより傷つき変形した関節を人工の股関節に置き換える手術で，除痛や機能改善を目的に行われる整形外科領域の一般的な手術である。人口の高齢化や医療技術の向上などの背景により，THA の年間手術件数は年々増加しており [1)]，その重要性は高まっている。一方で，THA は外科手術の中でも静脈血栓塞栓症 (Venous Thromboembolism：VTE) のリスクが高い手術である [2)]。VTE は，深部静脈血栓症 (Deep Vein Thrombosis：DVT)，肺血栓塞栓症 (Pulmonary Thromboembolism：PTE)，肺塞栓症 (Pulmonary Embolism：PE)，これら 3 つの総称である。DVT は，筋膜より深部を走行する深部静脈に何かしらの原因で血栓が形成されて生じるものと考えられている。また，PE は肺動脈が塞栓因子より閉塞される病態であり，その塞栓が血栓である場合を PTE と呼ぶ。PTE の原因は，DVT により一連の病態として生じるものと考えられている [3)]。PTE は広範囲に生じることで，血行動態が不安低となりショック状態や突然死に至る可能性がある。International Cooperative Pulmonary Embolism Registry によると PTE による死亡率は 7.9% と報告され [4)]，そのうち 40% は発症から 1 時間以内の突然死であるとされている [5)]。これらの背景から，VTE は早期に診断することが重要である。一方で，「ある集団を対象とし，特定の疾患を持つ人を見つけるための一斉検査」と定義されるスクリーニングにおいて，下肢静脈エコーは致死性 PTE の発症を抑制出来なかったことからルーチンにて行うことは推奨されていない [6)]。その中で D-ダイマーは，フィブリン分解により生成されることから血栓形成の発生を示すものと考えられている [7)]。また，D-ダイマーは，術後において迅速な診断が可能であることが報告 [8)] されており，術後における VTE の診断に D-ダイマーは有用とされている。さらに，D-ダイマー値の増加は DVT の発生との関連が報告されている [9)]。

すなわち，術後 VTE の発生への影響として，D-ダイマー値の増減は DVT の発生及び間接的な PE の発生に関わっていることから，有効性の代替え的指標として重要な要因となる。しかしながら，スクリーニングにより発見された無症候性 DVT に対しては，抗凝固療法を行うと重大な出血合併症のリスクを増大させることが指摘されており[10]，VTE 予防では出血合併症にも注意をする必要がある。また，症候性の PTE は広範性・亜広範性であり，循環動態に影響を及ぼす可能性が高いことから臨床的に重要であるとされている[11]。つまり，THA 後における VTE は一次予防を行うことが非常に重要とされている。

VTE の予防は，VTE リスクと出血リスクに応じて理学的予防，薬物予防，またはその併用療法が推奨されている[2]。VTE のリスクは，その発生率により Very Low risk，Low risk，Moderate risk，High risk の 4 つに分類される。予防としては，Very Low risk では無し，Low risk では理学的予防，Moderate risk では理学的予防または薬物予防，High risk では理学的予防と薬物予防の併用療法が推奨されている。THA の VTE リスクは High risk であり併用療法が推奨される。

理学的予防は，静脈血流量を増加させることで静脈血流の停滞を低減することにより，DVT を予防することで VTE の発症を抑制する目的で行われる[2]。その予防法としては，積極的下肢運動と早期離床・早期歩行，弾性ストッキング，間欠的空気圧迫法 (Intermittent Pneumatic Compression : IPC) が行われる。積極的下肢運動と早期離床・早期歩行は，DVT を低下させる報告から推奨されているが[12]，術後早期には出血リスク等の影響により導入することが難しい場合もある。弾性ストッキングは，静脈の圧迫による深部血流速度の増加により DVT の発生率を低下させることが報告されている[13,14]。他の予防法に比べ出血など合併症が少なく，簡便でコストが低いといった点から推奨度が高い[8]。しかしながら，虚血による末梢動脈閉塞疾患の増悪が報告されおり，弾性ストッキングの使用には十分に注意

する必要がある[15]。IPC は，弾性スットキングと同様に静脈の血流増加により，VTE の発生率を低下することが報告されている[16]。一方で，下肢腫脹や血栓形成が疑われる症例では，弾性ストッキングにより静脈血栓を遊離させて PTE を発症させる可能性がある事に注意して使用していく必要がある[17]。

薬物予防は，1960 年代よりワルファリンや未分画ヘパリンが開発され，その予防効果の高さから広く使用されてきた[18,19]。しかしながら，活性化部分トロンボプラスチン時間 (Activated Partial Thromboplastin Time : APTT) やプロトロンビン時間 (Prothrombin Time : PT) 国際標準比を目標値に，用量を調整して使用する必要があった。また，投与量の個人差が大きいことや安全域が狭いことから，出血リスクが高いという問題点があった。そのため，安全でより簡便に使用することが出来るように製品開発が進み， 2008 年には低分子量ヘパリンが開発され，2011 年には経口製剤である活性化血液凝固第 Xa 因子阻害剤であるエドキサバンが VTE の予防に対して使用できるようになった[20,21]。これらの薬物予防は，理学的予防に比べ VTE 予防が高いことが報告されている一方で，副作用として出血合併症があり，これを引き起こさないことが重要とされている[8]。これら薬物予防の中で，エドキサバンは整形外科領域において，他の抗凝固薬に比較して VTE 予防効果が高いとされている[22]。そのため，近年ではエドキサバンが THA 後における VTE 予防に対して主に使用されている。エドキサバンは， VTE 予防に対して 1 日 1 回 30mg，10 - 14 日間の使用が推奨されている。エドキサバンの用量は，クレアチニンクリアランス (creatinine clearance : CrCl) 30 - 50mL/min または強力な P-糖タンパク阻害薬 (P-glycoprotein : P-gp) と併用している場合， 1 日 1 回 15mg へ調整される。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[23]。

VTE のリスクが高い THA においては，これらの理学的予防と薬物予防の併用が

推奨されている。エドキサバンは用量調整因子があるにも関わらず理学的予防と併用する場合，医師の判断により出血リスクを考慮した低用量のエドキサバン 1日 1 回 15mg による治療が行われることがある。しかしながら，エドキサバンの用量の相違と理学的予防の併用における有効性と安全性は明らかになっていない。

そこで，本研究では THA 後エドキサバンの用量と副作用との関連について，出血合併症の発生率及び D-ダイマー値へ影響を及ぼす要因を探索することにした。

## 2. 方法

2-1.調査対象

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に，エドキサバンの用量調整因子を基準に標準用量群と低用量群の 2 群に分けた。このうち，腎機能障害 (CrCl < 30mL/min) 患者，理学療法として弾性ストッキングを着用していない患者，エドキサバン用量調整の因子を持つが減量せずに標準用量 (30mg/day) を投与している患者は除外した。

2-2.調査項目

本研究で利用するデータは電子カルテより収集した。収集したデータはインターネットから独立したパソコンにパスワードをかけ，鍵の掛かった場所にて保管した。主要評価項目として出血合併症の発生率，副次評価項目として THA 後 (day7 および day14) の D-ダイマー値へ影響を及ぼす因子解析とした。また，年齢，性別，身長，体重，body mass index (BMI)，CrCl，手術時間，自己血輸血の有無，既往歴 (高血圧，脳卒中，癌，脳出血，心不全，脂質異常症) の有無，併用薬 (非ステロイド性抗炎症薬 [nonsteroidal anti-inflammatory drugs：NSAIDs]，P-gp 阻害薬) の有無，術後離床時間及び臨床検査値 (ヘモグロビン [hemoglobin：Hb]，血小板 [platelets ：PLT]，血清クレアチニン [serum creatinine：Scr]，推算糸球体ろ過量 [estimated glomerular filtration rate：eGFR]，D-ダイマー値，総ビリルビン値 [total bilirubin：T-bil]，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [aspartate aminotransferase ：AST]，アラニントランスアミナーゼ [alanine transaminase：ALT]，PT，APTT) について収集をした。

2-3.定義

標準用量群は，用量調整に準じてエドキサバン 30mg/day もしくは 15mg/day 投与，低用量群は，用量調整を受けずにエドキサバン 15mg/day 投与された患者とした。用量調整は，① 30 ≦ CrCl (mL/min) < 50，② P-gp 阻害薬の併用，③ 年齢 75 歳以上，④ 体重 40kg 以下，これらに 1 つ以上に該当する場合に受けるものとした。なお，エドキサバンは THA 後より 10 日間投与された。出血性合併症は，大出血 (Major bleeding)，臨床的に重要な非大出血 (clinically relevant non-major : CRNM)，小出血 (Minor bleeding) に分類した。大出血は，Hb 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 [24)]。

2-4.統計解析

サンプルサイズはこれまでの報告による出血合併症の発生率と [21,25)]，本研究における全出血合併症の発生率が 17%であったことから，95% 信頼区間を 18% の精度で検出できるものとした際，1 群あたり 67 名と推定された。連続変数は平均値 (± 標準偏差) もしくは中央値 (四分位範囲) で示し，カテゴリー変数は数値と百分率 (%) で示した。連続変数の解析は，Mann-Whitney U test，カテゴリー変数は，Chi-square test，Fisher`s exact test を用い，いずれも有意確率 5% 未満を統計的有意差ありとした。

出血合併症の発生率は，患者背景因子から傾向スコアを算出しマッチングを行った。傾向スコア・マッチングには， Nearest neighbor within caliper matching を使用した。なお，キャリパーは Austin の報告を参考に 0.2 を用いた [26)]。傾向スコアモデルに対する

適切性は，ROC (receiver operating characteristic) 曲線より c 統計量が 0.6 以上，0.9 未満であることを確認した。

D-ダイマー値へ影響を及ぼす因子解析には，単変量解析および多変量解析を行った。単変量解析は，各因子と D-ダイマー値に関して単回帰分析を行ったのち，D-ダイマー値と性別，年齢，体重，BMI，CrCl，Scr，手術時間，術後離床時間，Hb 低下量，自己血輸血，高血圧症に関して単回帰分析にて相関関係の検討を行った。多変量解析は，D-ダイマー値を層別化して従属変数とした順序ロジスティック回帰分析にて解析を行った。これらの因子は，これまでの報告を参考に臨床的に重要な因子として選択をした [27)]。因子間の多重共線性は，分散拡大要因 (variance inflation factor) を用いて確認を行った。

統計解析は IBM SPSS Statistics, version 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) を用いて行った。

## 2-5.倫理的配慮

この研究は「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従い，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)。また，本研究は電子カルテを用いた後方視的な観察研究かつ患者を特定できない形で実施したが患者個人に不利益は生じないよう細心の注意を払った。

## 3. 結果

3-1.患者背景

研究期間中に THA 後エドキサバンの投与が開始された患者 208 名が抽出された。そのうち，除外基準に該当した 31 名 (用量調整を満たすがエドキサバン 30mg/day を投与した 11 名，VTE の既往歴を持つ 2 名, 弾性ストッキングの着用なし 18 名) を除き，標準用量群は 67 名 (エドキサバン 30mg/day が投与された患者 22 名と用量調整基準に準じてエドキサバン 15mg/day が投与された 45 名)，低用量群は 110 名であった (図 1)。

両群の患者背景を表 1 に示す。統計的有意差が認められたのは，それぞれ (標準用量群 vs 低用量群) で，年齢中央値 (77 vs 60 歳)，体重中央値 (54.0 vs 59.7 kg)，BMI 中央値 (23.1 vs 23.5 kg/$m^2$)，CrCl 中央値 (62.5 vs 86.8 mL/min)，自己血輸血の割合 (62.7 vs 84.5 %)，高血圧症の割合 (56.7 vs 29.1 %)，Hb 値中央値 (12.4 vs 12.8 g/dL)，D-ダイマー値中央値 (1.70 vs 1.05 µg/mL)，ALT 値中央値 (14.0 vs 17.0 IU/L)，術後離床時間中央値 (4.0 vs 3.0 days) であった。その他の患者背景について両群間で差は認められなかった (表 1)。

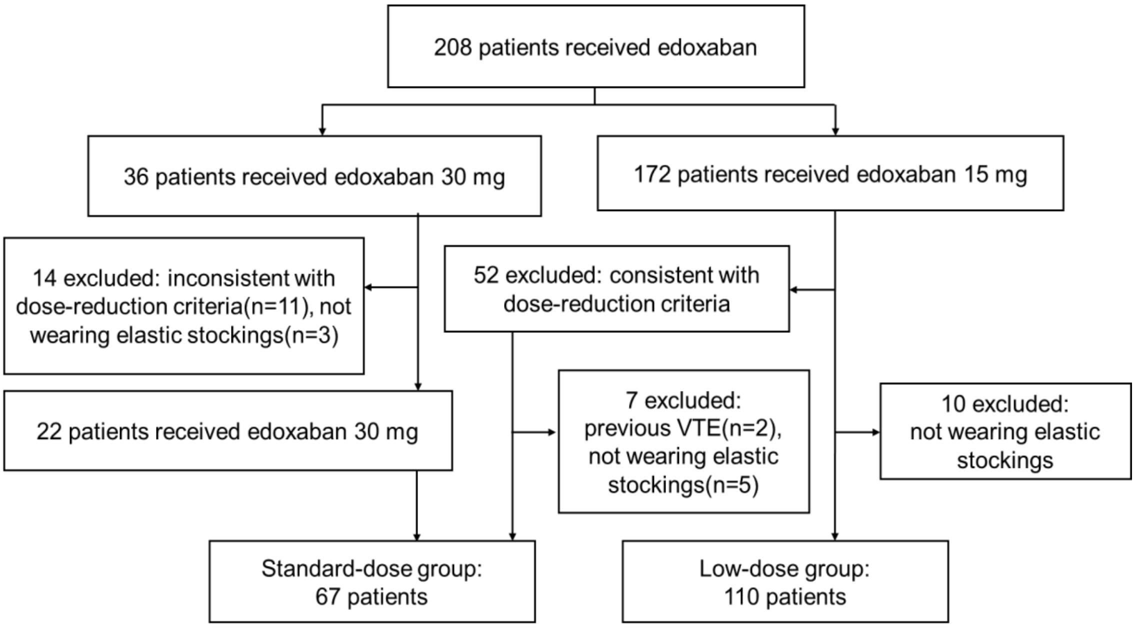


図 1. 患者適格フローチャート

表 1.患者背景

| Characteristics | | Standard-dose Group (n = 67) | Low-dose Group (n = 110) | *P* value |
|---|---|---|---|---|
| Sex | male | 11 (16.4) | 19 (17.3) | 0.883[c] |
| | female | 56 (83.6) | 91 (82.7) | |
| Age (years) | | 77 (70-84) | 60 (52-67) | <0.001[a] |
| Body weight (kg) | | 54.0 (46.7-61.4) | 59.7 (51.9-67.5) | 0.006[a] |
| BMI (kg/m$^2$) | | 23.1 (19.8-26.4) | 23.5 (21.0-26.0) | 0.111[a] |
| CrCl (mL/min) | | 62.5 (47.2-77.8) | 86.8 (70.1-103.5) | <0.001[a] |
| Duration of surgery (min) | | 117.0 (93.5-140.5) | 123.5 (95.0-152.0) | 0.086[a] |
| Autotransfusion | | 42 (62.7) | 93 (84.5) | 0.001[c] |
| Comorbid conditions, n (%) | | | | |
| Hypertension | | 38 (56.7) | 32 (29.1) | <0.001[c] |
| Stroke | | 3 (4.5) | 4 (3.6) | 0.289[b] |
| Cancer | | 3 (4.5) | 10 (9.1) | 0.131[b] |
| Cerebral hemorrhage | | 1 (1.5) | 4 (3.6) | 0.282[b] |
| Cardiac disease | | 3 (4.5) | 3 (2.7) | 0.264[b] |
| Dyslipidemia | | 2 (3.0) | 6 (5.5) | 0.233[b] |
| Clinical laboratory data | | | | |
| Hb(g/dL) | preoperative | 12.4 (11.5-13.3) | 12.8 (11.8-13.7) | 0.002[a] |
| Hb change (g/dL) | 7-pre | -2.10 (-3.10-(-1.10)) | -1.70 (-2.85-(-0.55)) | 0.048[a] |
| | 14-pre | -1.90 (-2.85-(-0.95)) | -0.90 (-2.00-0.20) | 0.031[a] |
| | 21-pre | -1.30 (-2.18-(-0.43)) | -1.45 (-2.5-(-0.4)) | 0.751[a] |
| PLT (×10$^3$/μL) | | 253.0 (221.5-284.5) | 257.0 (215.0-299.0) | 0.988[a] |
| Scr (mg/dL) | | 0.61 (0.50-0.73) | 0.63 (0.54-0.71) | 0.984[a] |
| eGFR(ml/min/1.73 m$^2$) | | 73.8 (62.2-85.5) | 77.5 (66.4-88.7) | 0.066[a] |
| D-dimer (μg/mL) | preoperative | 1.70 (0.00-3.65) | 1.05 (0.64-1.47) | <0.001[a] |
| | post. day 7 | 7.35 (5.82-8.89) | 6.97 (4.95-8.99) | 0.568[a] |
| | post. day 14 | 10.49 (7.85-13.14) | 8.91 (6.06-11.76) | 0.112[a] |
| | post. day 21 | 6.25 (4.81-7.68) | 6.53 (3.92-9.15) | 0.906[a] |
| T-Bil (mg/dL) | | 0.55 (0.39-0.71) | 0.48 (0.36-0.61) | 0.149[a] |
| AST (IU/L) | | 21.0 (17.5-24.5) | 21.0 (16.5-25.5) | 0.505[a] |
| ALT (IU/L) | | 14.0 (10.5-17.5) | 17.0 (11.3-22.8) | 0.002[a] |
| PT (sec) | | 12.5 (11.8-13.2) | 12.6 (12.1-13.2) | 0.560[a] |
| APTT (sec) | | 28.9 (26.5-31.4) | 28.4 (26.6-30.3) | 0.111[a] |
| Concomitant medication | | | | |
| NSAIDs | | 67 (100.0) | 110 (100.0) | N/A |
| P-gp inhibitor | | 0 (0.0) | 0 (0.0) | N/A |
| Time to first getting out of bed (days) | | 4.0 (1.5-6.5) | 3.0 (2.0-4.0) | 0.003[a] |

Values represent number of patients (%) or median (interquartile range) where appropriate.
BMI, body mass index; CrCl, creatinine clearance; Hb, hemoglobin; PLT, platelets; Scr, serum creatinine; eGFR, estimated glomerular filtration rate; T-Bil, total bilirubin; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine transaminase; PT, prothrombin time; APTT, activated partial thromboplastin time; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; P-gp, P-glycoprotein; post., postoperative.
[a]Mann-Whitney U test; [b]Fisher's exact test; [c]Chi-square test.

3-2.出血合併症の発生率

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 2)。

表 2.出血合併症の発生率

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

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

3-3.傾向スコア・マッチング

両群間において患者背景で統計学的有意差が認められた因子に関して，背景因子による影響を最小化するために傾向スコアを算出し，マッチング前後における全出血合併症の発生率を検討した (表 3) 。マッチング後において解析できた症例数は 56 名 (標準用量群 28 名，低用量群 28 名) であった。マッチング後においても，全出血合併症の発生率に，統計学的有意差は認めなかった ($p = 0.252$) (表 3)。

表 3.エドキサバンの用量と患者背景との関連 (傾向スコア・マッチング前後)

| Factor | | All Patients (n=177) | | | Propensity-Matched Patients (n=56) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Standard-dose group (n=67) | Low-dose group (n=110) | *P* value | Standard-dose group (n=28) | Low-dose group (n=28) | *P* value |
| Bleeding, n (%) | (-)<br>(+) | 56 (83.6)<br>11 (16.4) | 96 (87.3)<br>14 (12.7) | 0.511 | 22 (78.6)<br>6 (21.4) | 26 (92.9)<br>2 (7.1) | 0.252 |
| Autotransfusion, n (%) | (-)<br>(+) | 25 (37.3)<br>42 (62.7) | 17 (15.5)<br>93 (84.5) | 0.002 | 10 (35.7)<br>18 (64.3) | 7 (25.0)<br>21 (75.0) | 0.562 |
| Hypertension, n (%) | (-)<br>(+) | 28 (41.8)<br>39 (58.2) | 78 (70.9)<br>32 (29.1) | <0.001 | 18 (64.3)<br>10 (35.7) | 16 (57.1)<br>12 (42.9) | 0.785 |
| Age (years), mean SD | | 73.61 (10.99) | 60.18 (9.86) | <0.001 | 67.21 (12.89) | 66.64 (8.30) | 0.844 |
| ALT (IU/L), mean SD | | 16.36 (9.94) | 22.23 (17.53) | 0.013 | 19.18 (12.25) | 17.50 (6.51) | 0.550 |
| Time to first getting out of bed (days), mean SD | | 5.12 (3.57) | 4.54 (5.96) | 0.470 | 5.11 (3.36) | 6.82 (8.17) | 0.309 |
| Body weight (kg), mean SD | | 55.85 (10.80) | 61.02 (12.12) | 0.005 | 58.31 (10.89) | 57.57 (11.81) | 0.808 |
| CrCl (mL/min), mean SD | | 71.87 (26.52) | 93.71 (25.07) | <0.001 | 86.06 (32.33) | 87.21 (22.71) | 0.878 |
| D-dimer (μg/mL), mean SD | Preoperative | 6.91 (17.78) | 3.22 (10.50) | 0.084 | 7.53 (19.22) | 2.91 (6.03) | 0.230 |
| Hb (g/dL), mean SD | Preoperative | 12.31 (1.23) | 12.99 (1.37) | 0.001 | 12.86 (1.13) | 12.51 (1.45) | 0.307 |

SD : standard deviation

### 3-4. 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，それぞれ標準用量群で 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 1.1 (0.6-1.5)，7.0 (5.0-9.0)，8.9 (6.1-11.8)，6.5 (3.9-9.2) であった。2 群間において有意な差はなく，14 日目に最も高い値であった (表 1)。また，術前 D-ダイマー値は，177 名で両群ともに 100% で測定していた。術後 7 日目における D-ダイマー値は，174 名 (98.3%) で測定しており，標準用量群 66 名，低用量群 108 名であった。術後 14 日目における D-ダイマー値は，161 名 (91.0%) で測定しており，標準用量群 60 名，低用量群 101 名であった。術後 21 日目における D-ダイマー値は，58 名 (32.8%) で測定しており，標準用量群 24 名，低用量群 34 名であった。

術後 7 日目と 14 日目における D-ダイマー値と各因子に関する単回帰分析の結果を表 4 に示す。また，各因子のうち連続変数 (年齢，BMI，Scr，手術時間，初回離床までの時間，Hb 低下量) と D-ダイマー値に関して単回帰分析の結果を図 2，3 に示す。THA 後 7 日目の D-ダイマー値が低いことは，Scr が高いことと相関していた ($p$ = 0.047)。THA 後 7 日目の D-ダイマー値が高いことは，手術時間が長いことと相関していた ($p$ = 0.002)。また，THA 後 14 日目の D-ダイマー値が高いことは，手術時間が長いことと相関していた ($p$ = 0.001)。

表 4.THA 後 7 日目および 14 日目の D-ダイマー値と各因子の単回帰分析

| Variables | Post. day 7 | | Post. day 14 | |
|---|---|---|---|---|
| | r | *P* value | r | *P* value |
| Dose reduction of edoxaban | -0.026 | 0.741 | -0.059 | 0.472 |
| Sex (male) | 0.101 | 0.195 | 0.150 | 0.064 |
| Age (years) | 0.008 | 0.914 | 0.148 | 0.068 |
| Body weight (kg) | -0.038 | 0.627 | -0.054 | 0.507 |
| BMI (kg/m²) | -0.017 | 0.829 | 0.004 | 0.965 |
| CrCl (mL/min) | 0.006 | 0.938 | -0.103 | 0.206 |
| Scr (mg/dL) | -0.155 | 0.047 | -0.098 | 0.228 |
| Duration of surgery (min) | 0.240 | 0.002 | 0.278 | 0.001 |
| Time to first getting out of bed (days) | 0.058 | 0.456 | -0.067 | 0.412 |
| Hb drop (g/dL) | -0.034 | 0.669 | -0.088 | 0.278 |
| Autotransfusion | -0.029 | 0.711 | 0.061 | 0.453 |
| Hypertension | -0.114 | 0.144 | -0.139 | 0.086 |

BMI, body mass index; CrCl, creatinine clearance; Scr, serum creatinine; Hb drop, Hb change from preoperatively to follow-up time; post., postoperative; r, correlation coefficient.

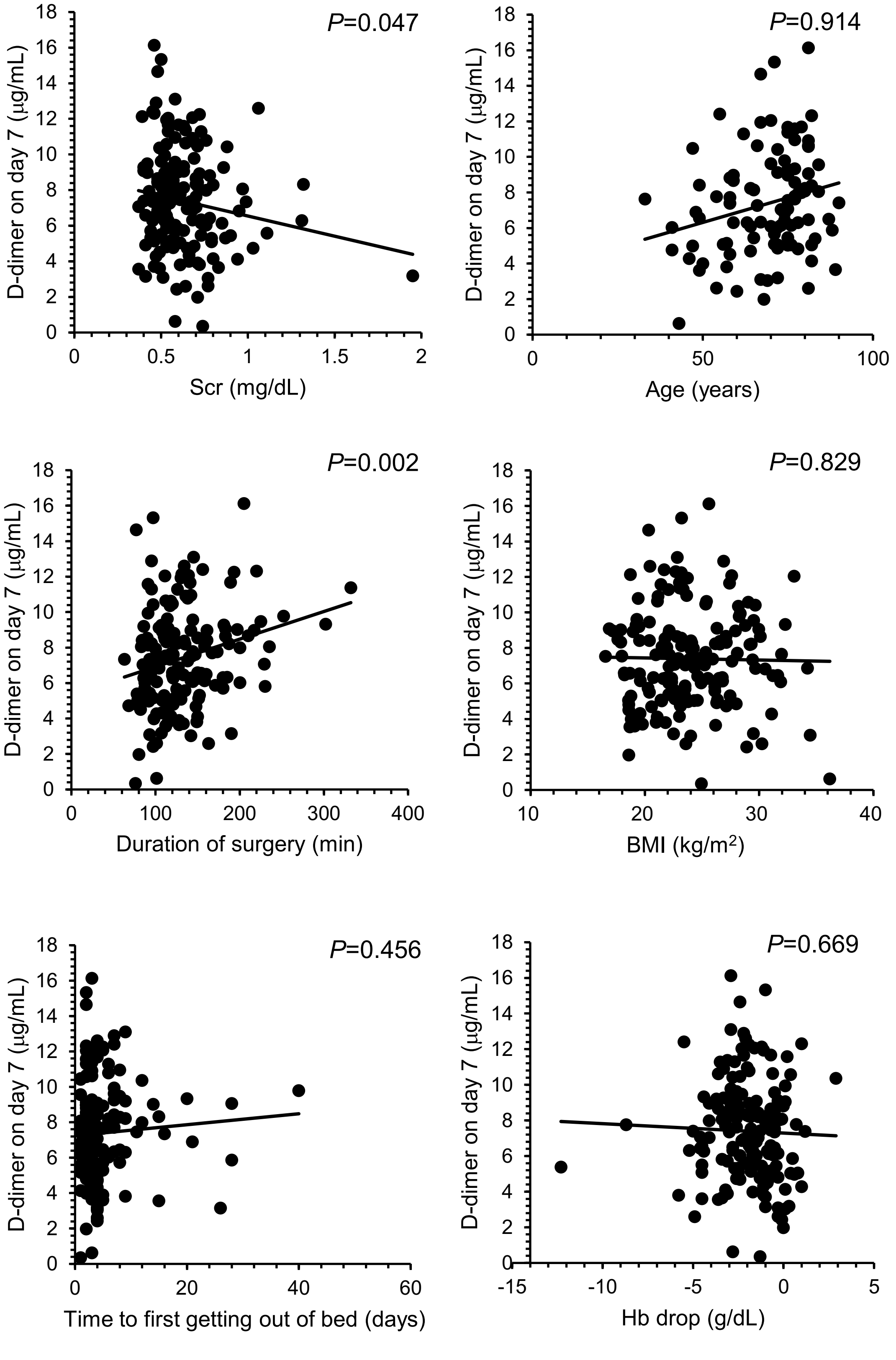


図 2. THA 後 7 日目の D-ダイマー値と各因子の単変量回帰分析

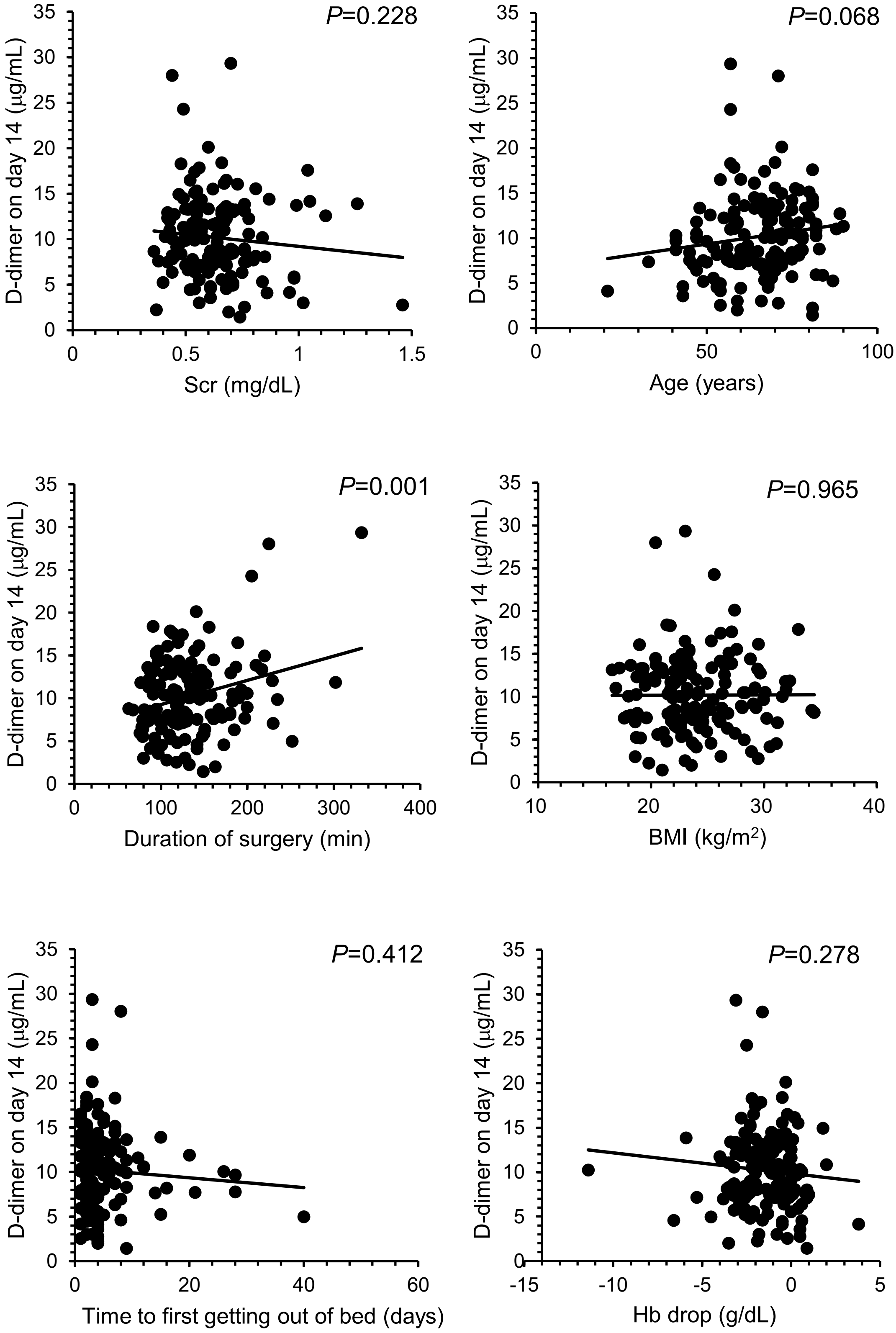


図 3. THA 後 14 日目の D-ダイマー値と各因子の単変量回帰分析

また，THA 後 7 日目と 14 日目における D-ダイマー値 (層別化) を従属変数とし，エドキサバン低用量，性別，年齢，BMI，Scr，手術時間，初回離床までの時間を説明変数に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。エドキサバンの減量 (低用量投与) 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 5)。

表 5. 術後 D-ダイマー値と臨床的に重要な因子の多変量順序ロジスティック回帰分析

| 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/m²) | 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 |
| Hb drop (g/dL) | 1.01 (0.75–1.34) | 0.967 | 1.01 (0.74–1.38) | 0.954 |
| Autotransfusion | 1.31 (0.66–2.60) | 0.445 | 1.03 (0.51–2.09) | 0.934 |

BMI, body mass index; Scr, serum creatinine; Hb drop, Hb change from preoperatively to follow-up time; OR, odds ratio; 95%CI, 95% confidence interva

## 4. 考察

本研究は後方視的観察研究として，THA 後に VTE 予防として理学療法 (弾性ストッキング着用) 併用のもと，エドキサバンの用量の相違 (標準用量であるエドキサバン 30mg/day 投与または用量調整による 15mg/day 投与と低用量である用量調整の必要のないエドキサバン 15mg/day 投与) に対して，出血合併症の発生率について評価を行ったものである。本研究の結果より，エドキサバン用量の相違における出血合併症の発生率は，両群間において統計学的有意な差は認めなかった。また，THA 後の VTE 予防の対するエドキサバン効果の代替え的指標として，先行研究を参考に [27]，THA 後の D-ダイマー値の推移と臨床的に重要な因子との関連を探索した。エドキサバンの減量は，術後 7 日目および 14 日目の D-ダイマー値と相関しなかった。一方で，術後 7 日目および 14 日目の D-ダイマー値の高値は，長い手術時間と関連することが示唆された (表 4)。

THA 後におけるエドキサバンの用量 (15mg/day 投与または 30mg/day 投与) は，出血合併症の発生率と相関がないことが報告されている [25,28]。しかしながら，弾性ストッキング着用下において減量基準に準じて用量調整した標準用量とエドキサバン減量用量に対する出血合併症の発生率を比較した報告はない。本研究では，標準用量群とエドキサバン 15mg/day を用量調整せずに投与した低用量群との間で出血合併症の発生率を比較した。各群の患者背景は，エドキサバンの用量調整の影響を受けており，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にも関わらず，出血合併症は同程度であることがわかった。また，傾向スコアによるマッチングを行う方法による検討の結果，全出血合併症の発生率は両群で同程度であった (表 3)。以上より，これまでの報告と同様に THA 後に理学的予防と併用した場合においても [25,29]，出血合併症の発生率とエドキサバンの用量の間には関連が無いことが示唆された。エドキサバン 15mg/day および 30mg/day 投与後の全

出血合併症の発生率は，それぞれ 18.0% および 21.2% と報告されている [25]。本研究では，全出血合併症の発生率はこの報告に比較し低い傾向であった (表 2)。しかしながら，エドキサバンは低用量であっても出血合併症の発生率は標準用量群と同程度であったことから，出血合併症を考慮した臨床的管理をしていく必要があると考える。

エドキサバン投与による出血合併症は THA 後の薬学的管理で重要な合併症であるが，同時に VTE の予防効果に関しても検討する必要がある。抗凝固薬の使用目的は，本来無症候性 VTE を防ぐことではなく，症候性の DVT や致死性の PTE を予防することである [11]。本研究では，症候性 DVT は標準用量群において 1 名 (1.3%) 認め，低用量群では認めなかった。また，症候性および致死性の PTE は，両群ともに認めなかった。疫学調査の結果では [30]，THA または人工膝関節全置換術 (total knee arthroplasty : TKA) 後に理学的予防または薬物予防を行った際，症候性 PTE の発生率は 0.55% ，致死性 PTE の発生率は 0.015% であった。また，エドキサバン 15mg/day および 30mg/day 投与後の症候性 DVT，近位部 DVT の発生率は 0% と報告されている [26]。弾性ストッキングは，VTE リスクが中リスクの手術では，ある程度の予防効果が確認されているが，高リスクの手術では弾性ストッキング単独では予防効果が高くないことが報告されている [31]。THA 後に弾性ストッキングを着用することの有用性は明らかとなっていない。本研究における症候性 VTE の発生率は，過去に報告されたものと同程度であった [25,30]。しかしながら，症候性 VTE を予防するための理学的予防および薬物予防の併用効果を明らかにするには，より多くの症例を集積して比較検討する必要があると考える。

そこで，有効性の代替え的指標である D-ダイマーに着目し，D-ダイマー値に影響を及ぼす因子に関して検討を行った。現在，DVT と PE の標準的な診断方法は，超音波検査，コンピューター断層撮影，D-ダイマー測定が簡便で感度が高い

ことから一般的に行われている[32,33]。臨床現場では，血栓症の迅速な診断に D-ダイマー値が用いられる[34]。抗凝固薬は，止血を遅らせることで局所出血が増え，フィブリン分解を遷延させる。これにより，D-ダイマー値の上昇や術後 D-ダイマー値の低下の遅延を招く可能性がある。D-ダイマー値は，術後の急性反応に影響される可能性があり，D-ダイマー値に影響を及ぼす因子を明らかにすることは重要である。本研究では，THA 後 21 日目までの D-ダイマー値中央値の推移は，両群で統計学的有意差は認めなかった (表 1)。多変量回帰分析の結果，術前の Scr は D-ダイマー値と相関しなかった。これは，Scr から計算される eGFR と D-ダイマー値との間に有意な相関を示した以前の報告と矛盾しているものと考えられる[35]。本研究では，重度の腎機能障害 (CrCl < 30mL/min) を有する患者は除外しており，このことが腎機能と D-ダイマー値に与える影響を小さくしているものと考えられる。THA 後 7 日目および 14 日目では Hb 低下量と D-ダイマー値との間に有意な相関は認められなかった。THA 後にエドキサバンを投与すると貧血が多くなることが報告されている[36]。出血合併症は，D-ダイマー値に影響を与える可能性があるが，本研究ではエドキサバン投与後の大出血や CRNM 出血の発生率の増加は見られなかった。この結果は，TKA 後における予防的エドキサバン投与が大出血や CRNM 出血の発生率を増加させないという過去の報告と一致していた[21]。本研究では，手術時間が術後 7 日目および 14 日目の D-ダイマー高値と統計学的有意な相関を認めた。エドキサバンの減量 (用量調整を受けないエドキサバン 15mg/day 投与) は，術後 7 日目および 14 日目の D-ダイマー値と相関を示さなかった。これらの結果は，手術時間と D-ダイマー値との間に有意な相関を示し，エドキサバンの投与量と D-ダイマー値との間に有意な相関を示さなかった以前の報告と同様であった[27]。ただし，既報告ではエドキサバンの投与期間が異なることおよび出血合併症の発生率に関しては検討していないことに留意する必要がある。術後の早期

離床は，術後 14 日目の D-ダイマー値の高値と相関がみられた。この結果は，術後の早期離床や早期歩行は，静脈還流の低下を少なくし筋ポンプ機能による静脈血流増加として理論的に予防効果があると考えられているものと矛盾していた。早期離床による予防効果に関する明確なエビデンスは無いため，さらなる調査が必要と考えている。

本研究は，後方視的観察研究であるため，エドキサバンの用量は各群に対して無作為に割り付けられたわけではない。そのため，より多くの患者を対象としたランダム化比較試験による研究が必要と考える。また，THA 後の自己血輸血は主治医の判断により行われていた。輸血は，術後の Hb 値と D-ダイマー値の相関に影響を与える可能性がある。しかしながら，多変量回帰分析の結果，Hb 値は D-ダイマー値に影響を示さないことが示唆された。THA 後の VTE は, 術後 21 日目以降に発症する可能性がある [37)]。本研究では 21 日目以降における長期間の観察は出来ていない。そのため，エドキサバン投与と D-ダイマー値の関連を明らかにするためには，長期間の観察期間を設定した解析が必要と考えられる。

## 5. 総括

本研究では，エドキサバンの適正使用のために，THA 後における VTE 予防に対する理学的予防とエドキサバン併用療法における用量と副作用を明らかにするため，院内のデータを使用し解析を行った。

エドキサバンを用量調整因子に基づいて，標準用量群と低用量群の 2 群に分け，解析を行った。両群を比較すると，出血合併症の発生率に統計学的有意差は認めなかった。患者背景による両群の差は認めたが，傾向スコアを算出したマッチング後においても出血合併症の発生率は同程度であった。以上より，エドキサバンは低用量であっても，出血合併症が発生するため注意してモニタリングする必要がある。

また，THA 後 7 日目および 14 日目の D-ダイマー値と臨床的に重要な因子に対して，単変量解析及び多変量順序ロジスティック回帰分析を行った。その結果，THA 後の D-ダイマー値は，両群で統計学的有意差は認めなかった。D-ダイマー値の高値は，長い手術時間と関連していることが示唆された。そのため，手術時間を含む患者情報を確認することが THA 後エドキサバンの薬学的管理を行う上で有用である。

ここに報告する研究は，THA 後における弾性ストッキング着用下におけるエドキサバンの投与量と出血合併症の発生率を明らかにし，術後 D-ダイマー値と関連する臨床的に重要な因子についての知見を得ることができた。

以上，本研究では THA 後に関わる薬学的管理を行う上で重要な知見が得ることができ，エドキサバンの適正使用において，その貢献の一端を示すことができた。

## 6. 略語一覧

略語は原則，各章の文章中の初めに登場する際に記載した。

下記に一覧として示す。

ALT：Alanine Transaminase　アラニントランスアミナーゼ

APTT：Activated Partial Thromboplastin Time　活性化部分トロンボプラスチン時間

AST：Aspartate Aminotransferase　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

BMI：Body Mass Index　ボディ・マス指数

CrCl：Creatinine Clearance　クレアチニンクリアランス

CRNM：Clinically Relevant Non-Major　臨床的に重要な非大出血

DVT：Deep Vein Thrombosis　深部静脈血栓症

eGFR：Estimated Glomerular Filtration Rate　推算糸球体ろ過量

Hb：Hemoglobin　ヘモグロビン

IPC：Intermittent Pneumatic Compression　間欠的空気圧迫法

NSAIDs：Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs　非ステロイド性抗炎症薬

P-gp：P-glycoprotein　P-糖タンパク質

PE：Pulmonary Embolism　肺塞栓症

PLT：Platelets　血小板

PT：Prothrombin Time　プロトロンビン時間

PTE：Pulmonary Thromboembolism　肺血栓塞栓症

Scr：Serum Creatinine　血清クレアチニン値

T-bil：Total Bilirubin　総ビリルビン値

THA：Total Hip Arthroplasty　人工股関節全置換術

TKA：total knee arthroplasty　人工膝関節全置換術

VTE：Venous Thromboembolism　静脈血栓塞栓症

## 7. 謝辞

本論文の作成に際し，本研究の機会を与えていただき，その遂行にあたり終始ご指導，ご鞭撻を賜りました日本大学薬学部医薬品評価科学研究室　日高　慎二教授に心より深謝の意を表します。また、本論文のご検閲とご助言を賜わりました日本大学薬学部　辻　泰弘　教授，西　圭史　教授に感謝の意を表します。

また，研究に際してご協力を頂きました，日本大学病院薬剤部主任　鶴﨑　大先生，日本大学薬学部　荒川　基記　准教授に感謝いたします。

さらに，多大なるご協力，ご支援を賜りました日本大学医学部附属板橋病院薬剤部長　大塚　進　先生ならびに日本大学病院前薬剤部長　菊池　憲和　先生をはじめ，薬剤部の皆様に心より感謝申し上げます。

最後に，大学院での生活を送るために応援してくれた家族に感謝いたします。

## 8. 引用文献


1. 日本人工関節登録制度事務局. “人工関節登録調査集計　人工関節登録調査報告書”. 一般社団法人　日本人工関節学会. 2023-05-23. https://jsra.info/about/surveyreport/, (2023 年 6 月 2 日 閲覧)
2. Clive Kearon, Elie A Aki, Anthony J Comerota, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):e419S-e496S.
3. JCS Joint Working Group. Guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of pulmonary thromboembolism and deep vein thrombosis (JCS 2009). *Circ J.* 2011;75(5):1258-1281.
4. S Z Goldhaber, L Visani, M De Rosa. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet.* 1999 Apr 24;353(9162):1386-1389.
5. Masahiro Ota, Mashio Nakamura, Norikazu Yamada, et al. Prognostic significance of early diagnosis in acute pulmonary thromboembolism with circulatory failure. *Heart Vessels.* 2002 Nov;17(1): 7-11.
6. Joshua J Jacobs, Michael A Mont, Kevin John Bozic, et al. American Academy of Orthopaedic Surgeons clinical practice guideline on: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2012 Apr 18;94(8):746-747.
7. Shashank Rohatagi, Jeanne Mendell, Helen Kastrissios, et al. Characterisation of exposure versus response of edoxaban in patients undergoing total hip replacement surgery. *Thromb Haemost.* 2012 Nov;108(5):887-895.

8. Michelangelo Sartori, Ludovica Migliaccio, Elisabetta Favaretto, et al. D-dimer for the diagnosis of upper extremity deep and superficial venous thrombosis. *Thromb Res.* 2015 Apr;135(4):673-678.
9. Jian Xiang Wu, Jian Hui Qing, Yao Yao, et al. Performance of age-adjusted D-dimer values for predicting DVT before the knee and hip arthroplasty. *J Orthop Surg Res.* 2021 Jan 25;16(1):82.
10. Gordon H Guyatt, Elie A Akl, Mark Crowther, et al. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl):7S-47S.
11. Japanese Orthopaedic Association. Clinical practice guidelines on the prevention of symptomatic venous thromboembolism in patients undergoing orthopaedic treatments. Tokyo: Nankodo; 2017:1-85.
12. J T Hartman, P C Altner, R J Freeark. The effect of limb elevation in preventing venous thrombosis. A venographic study. *J Bone Joint Surg Am.* 1970 Dec;52(8):1618-1622.
13. O Agu, G Hamilton, D Baker. Graduated compression stockings in the prevention of venous thromboembolism. *Br J Surg.* 1999 Aug;86(8):992-1004.
14. T Benkö, E A Cooke, M A McNally, R A Mollan. Graduated compression stockings: knee length or thigh length. *Clin Orthop Relat Res.* 2001 Feb;(383):197-203.
15. CLOTS (Clots in Legs Or sTockings after Stroke) Trial Collaboration. Thigh-length versus below-knee stockings for deep venous thrombosis prophylaxis after stroke: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2010 Nov 2;153(9):553-562.
16. A N Nicolaides, C Miles, M Hoare, et al. Intermittent sequential pneumatic compression of the legs and thromboembolism-deterrent stockings in the prevention of postoperative deep venous thrombosis. *Surgery.* 1983 Jul;94(1):21-25.

17. A U Siddiqui, T G Buchman, R S Hotchkiss. Pulmonary embolism as a consequence of applying sequential compression device on legs in a patient asymptomatic of deep vein thrombosis. *Anesthesiology.* 2000 Mar;92(3):880-882.

18. R Hull, G Raskob, G Pineo, 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.* 1993 Nov 4;329(19):1370-1376.

19. P F Leyvraz, J Richard, F Bachmann, et al. Adjusted versus fixed-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med.* 1983 Oct 20;309(16):954-958.

20. Tkaeshi Fuji, Takahiro Ochi, Shigeo Niwa, et al. Prevention of postoperative venous thromboembolism in Japanese patients undergoing total hip or knee arthroplasty: two randomized, double-blind, placebo-controlled studies with three dosage regimens of enoxaparin. *J Orthop Sci.* 2008 Sep;13(5):442-451.

21. T Fuji, S Fujita, S Tachibana, 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.* 2010 Nov;8(11):2458-2468.

22. Soheir S Adam, Jennifer R McDuffie, Paul F Lachiewicz, et al. Comparative Effectiveness of Newer Oral Anticoagulants and Standard Anticoagulant Regimens for Thromboprophylaxis in Patients Undergoing Total Hip or Knee Replacement [Internet]. Washington (DC): Department of Veterans Affairs (US); 2012 Dec.VA Evidence-based Synthesis Program Reports.

23. 第一三共株式会社：リクシアナの適正使用について (2022 年 10 月改定)

24. S Schulman, C Kearon. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005

Apr;3(4): 692–694.

25. T Fuji, C-J Wang, S Fujita, et al. Safety and efficacy of edoxaban, an oral factor xa inhibitor, for thromboprophylaxis after total hip arthroplasty in Japan and Taiwan. *J Arthroplasty.* 2014 Dec;29(12):2439-2446.
26. Peter C Austin. Optimal caliper widths for propensity-score matching when estimating differences in means and differences in proportions in observational studies. *Pharm Stat.* 2011 Mar-Apr;10(2):150-161.
27. Toshiyuki Kawai, Yutaka Kuroda, Koji Goto, Shuichi Matsuda. Does prophylactic administration of edoxaban increase D-dimer levels after total hip arthroplasty? *J Clin Med.* 2019 May 14;8(5):678.
28. T Furugohri, K Isobe, Y Honda, et al. DU-176b, a potent and orally active factor Xa inhibitor: in vitro and in vivo pharmacological profiles. *J Thromb Haemost.* 2008 Sep; 6(9):1542-1549.
29. Gary Raskob, Alexander T Cohen, Bengt I Eriksson, et al. Oral direct factor Xa inhibition with edoxaban for thromboprophylaxis after elective total hip replacement. A randomised double-blind dose-response study. *Thromb Haemost.* 2010 Sep;104(3):642-649.
30. Yuichi Nagase, Hideo Yasunaga, Hiromasa Horiguchi, et al. Risk factors for pulmonary embolism and the effects of fondaparinux after total hip and knee arthroplasty: a retrospective observational study with use of a national database in Japan. *J Bone Joint Surg Am.* 2011 Dec 21;93(24):e146.
31. P S Wells, A W Lensing, J Hirsh. Graduated compression stockings in the prevention of postoperative venous thromboembolism. A meta-analysis. *Arch Intern Med.* 1994 Jan 10;154(1):67-72.

32. Marc Carrier, Marc Righini M, Reza Karami Djurabi, et al. VIDAS D-dimer in combination with clinical pretest probability to rule out pulmonary embolism. A systematic review of management outcome studies. *Thromb Haemost.* 2009 May;101(5):886-892.

33. Paul D Stein, Russell D Hull, Kalpesh C Patel, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2004 Apr 20;140(8):589-602.

34. Michelangelo Sartori, Ludovica Migliaccio, Elisabetta Favaretto, et al. D-dimer for the diagnosis of upper extremity deep and superficial venous thrombosis. *Thromb Res.* 2015 Apr;135(4):673-678.

35. Hideki Tanaka, Masahiro Sonoda, Katsuro Kashima, et al. Impact of decreased renal function on coagulation and fibrinolysis in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Circ J.* 2009 May;73(5):846-850.

36. Yasuhisa Izushi, Naofumi Shiota, Tomonori Tetsunaga, et al. The clinical impact of edoxaban for the patients with postoperative anemia after total hip arthroplasty. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2018 Oct;28(7):1349-1358.

37. Yngve Falck-Ytter, Charles W Francis, Norman A Johanson Johanson, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012 Feb;141(2 Suppl): e278S-e325S.

## 9. 基礎となる原著論文

1. Akihiro Uchiike, Dai Tsurusaki, Norikazu Kikuchi, et al. Effects of reduced edoxaban administration on bleeding risk and D-dimer levels in patients wearing elastic stockings after total hip arthroplasty: A retrospective cohort study. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 61, 214-224 (2023).