学 位 論 文 の 要 旨

所　　属	三重大学大学院医学系研究科 生命医科学専攻　病態解明医学講座	氏　　名	山口　敏郎

主論文の題名

Incidence and time course of asymptomatic deep vein thrombosis with fondaparinux in patients undergoing total joint arthroplasty

主論文の要旨

【目的】

人工股関節置換術（以下 THA）、人工膝関節置換術（以下 TKA）の術後合併症の 1 つである深部静脈血栓症（以下 DVT）は、抗凝固薬を使用しない場合、40-80%と高率に DVT が発生すると報告されている[1]。DVT の多くは下腿部から発生し、その多くは無症候性で、DVT 予防をしなくても自然に血栓消失する症例もある[2]。しかし、血栓が下腿部から拡大したり、遊離したりすれば、肺塞栓症を発症して生命に関わる合併症になる可能性があり、致死的肺塞栓症の発生率は 0.1-2%と報告されている[1]。その合併症予防に、第 8 回 ACCP ガイドラインでは THA、TKA 術後にワーファリン、低分子量ヘパリン、フォンダパリヌクス使用を Grade 1A として推奨されている[1]。選択的 Xa 阻害薬であるフォンダパリヌクスを 5-9 日間投与することで、投与終了時の DVT 発生率が低下したと報告は多数されている[3]-[5]。しかし、フォンダパリヌクス投与中の DVT 発生率と発生時期と推移についての報告はほとんどない。本研究では、THA、TKA 術後にフォンダパリヌクスを 14 日間投与し、投与期間中の DVT 発生率と発生推移、さらに DVT の消失効果について検討した。

【方法】

2007 年 12 月から 2008 年 12 月までに施行した THA71 例、TKA30 例を対象にした。手術後 24 時間後からフォンダパリヌクス 2.5mg を 1 日 1 回皮下注、14 日間投与した。DVT の検査方法は全例下肢超音波検査で診断し、検査日は手術後当日、1 日目、4 日目、14 日目に行った。フォンダパリヌクス投与中の DVT の発生率と発生時期と推移について検討した。

【結果】

THA71 例中、14 日間フォンダパリヌクス継続投与しえた症例は 59 例であった。その 59 例中 18 例 DVT が発生し、その発生時期について、手術後当日に発生例はなく、術後 1 日目に 8 例発生した。術後 4 日目に新たに 8 例発生し、計 16 例発生したが、14 日目では 4 日目に発生した 16 例中 11 例 DVT が消失したが、新たに 2 例発生し、計 7 例発生した。その DVT 発生率は術後当日：0%、術後 1 日目：14%、術後 4 日目：27%、術後 14 日目：12%であった。術後 14 日目の DVT 発生率は術後 4 日目と比較して有意に発生率の低下を認めた(p=0.036)。また、TKA30 例中、14 日間フォンダパリヌクス継続投与しえた症例は 24 例であった。その 24 例中 15 例 DVT が発生し、その発生時期について、手術後当日に 1 例発生し、術後 1 日目で新たに 11 例発生し、計 12 例発生した。術後 4 日目で、1 日目に発生した 12 例中 1 例 DVT が消失したが、新たに 3 例発生し、計 14 例発生した。術後 14 日目では、新たな発生例がなく、4 日目で発生した 14 例中 9 例 DVT が消失して、5 例であった。その DVT 発生率は術後当日：4%、術後 1 日目：50%、術後 4 日目：58%、術後 14 日目：20%であった。術後 14 日目の DVT 発生率は術後 4 日目と比較して有意に発生率の低下を認めた(p=0.008)

（注）２，０００字以内にまとめて記入すること。

【考察】

今回、THA、TKA 術後とも手術後当日から DVT が発生し、術後 4 日目では DVT の発生率がそれぞれ THA：27%、TKA：58%と高率に発生したが、14 日間フォンダパリヌクス継続投与をすることで、術後 14 日目の発生率が THA：12%、TKA：20%で、4 日目と比較して有意に DVT の発生率が低下した。抗凝固薬を使用しない場合での手術後 DVT 発生率について、THA では 42-57%、TKA では 41-85%と報告されている[1]。その発生率は本研究のフォンダパリヌクス投与した場合の手術後 4 日目の DVT 発生率とほぼ同等の発生率であった。しかし、フォンダパリヌクス投与した場合の DVT 発生率について、Bauer ら[3]、Lassen ら[4]、Turpie ら[5]、がフォンダパリヌクスを 5-9 日間投与し、投与終了時の DVT 発生率 THA：4-6%、TKA：13%と DVT 発生率が低下したと報告しており、本研究の手術後 14 日目の DVT 発生率とほぼ同等であった。また、抗凝固薬長期投与の DVT 発生抑制効果について、Dahl ら[6]、Planes ら[7]が THA 術後に短期投与＋プラセボ群と比較して、DVT 発生率が有意に低下したと報告されている。これらの報告から、本研究ではフォンダパリヌクスを投与しても、手術後早期の DVT 発生率は高率であるが、フォンダパリヌクス継続投与により DVT を消失させる効果があった。

参考文献

1) Geerts WH, et al. Chest 2008; 133 Suppl: 381-453S.
2) Kakkar VV, et al. Lancet 1969; 2: 230-232.
3) Bauer KA, et al. N Engl J Med 2001; 345: 1305–1310.
4) Lassen MR, et al. Lancet 2002; 359: 1715–1720.
5) Turpie AG, et al. Lancet 2002; 359: 1721–1726.
6) Dahl OE, et al. Thromb Haemost 1997; 77(1): 26-31
7) Planes A, et al. Lancet 1996; 348: 224-228.