

# 学 位 論 文 要 旨

氏 名

赤嶺 聡彦

印



論 文 題 目

Internal validation of a risk scoring system for venous thromboembolism after total  
hip or knee arthroplasty

(人工股関節または人工膝関節全置換術を受ける患者における静脈血栓塞栓症リスク評価  
モデルの検証)

指 導 教 授 承 認 印

高平 尚伸



## 【背景・目的】

静脈血栓塞栓症(venous thromboembolism; VTE)は、人工股関節置換術(total hip arthroplasty; THA)や人工膝関節置換術(total knee arthroplasty; TKA)後の死亡原因の1つである。患者のVTEリスクレベルを評価し、リスクレベルに応じた予防法の実施は重要であるが、VTEの危険因子は多く、各危険因子の強度は異なるため評価は困難である。

VTEリスクレベルの代表的な評価方法として2005年にCapriniが米国で開発したモデルがあるが、評価する患者の危険因子数は40個あり、アジア人に使用する前提として開発されていないためアジアで有効性を検証した報告は少ない。高平らは2008年に、個々の患者のVTEリスクアセスメントモデルを日本で初めて開発し、2012年にVTEリスクレベルおよびリスクレベルに応じたVTE予防法を判断するコンピュータによる臨床判断支援システム(computerized clinical decision support systems; CCDSS)を開発した。高平らはCCDSSで評価するVTEの危険因子数を16個まで減らし、評価する危険因子をアジア人向けに変更し、手術前でもVTEリスクレベルを評価できるようにCapriniのモデルを改善した。さらに、CCDSSにVTEの危険因子の強度に応じた点数を設定し、合計点数をリスクスコア(total risk score; TRS)としてVTEリスクレベルを評価する時に利用している。しかし、VTEリスクレベルおよびTRSとVTE発生率の関連性は未だに検証されていない。

本研究の主要評価項目は、CCDSSでVTEリスクレベルを評価したTHAまたはTKA患者において、VTEリスクレベルと入院中のVTE発生率の関連性の検討およびVTE発生率の実態を調査した。副次的評価項目はTRSとVTE発生率の関連性の検討とした。

## 【方法】

2013年4月1日から2018年8月31日までに北里大学病院でTHAまたはTKAを受けた男女を対象とした単一施設、後ろ向き症例集積研究とした。入院中にCCDSSを用いたVTEリスクレベルの評価の有無により本研究の対象として適格と判断された患者を対象とした。患者は手術後にVTEの予防でエドキサバンを1日15mgまたは30mgもしくは、エノキサパリンを1日20mgまたは40mgを最大14日間処方された。VTEの予防は、患者のVTEリスクレベルに応じて薬物的予防法と理学的予防法を組み合わせた。

CCDSSのVTEリスクレベルは、手術方法によるVTEリスクレベルの評価および患者毎のVTE危険因子を評価して決定した。評価する患者のVTE危険因子数は16個あり、各危険因子にVTEのリスクの強度に応じた点数(-2~8点)が設定されており、複数の危険因子を選択した場合はその合計をTRSとしてVTEリスクレベルを評価する時に利用した。VTEリスクレベルは5段階(リスクなし、低リスク、中リスク、高リスク、最高リスク)で評価した。超音波検査で確認したVTE発生の有無により、患者をVTE群と非VTE群に分類した。TRSに応じて、患者をgroup1(-2点)、group2(-1~1点)、group3(2~3点)、group4( $\geq 4$ 点)の4群に分類した。

VTE群と非VTE群間のカテゴリ変数の分析にはFisher's exact test およびカイ二乗検定を、連続変数の分析にはMann-Whitney U 検定を用いた。中リスク群の患者は、サン

プルサイズが少ないと想定したため、解析の対象から除外した。VTE リスクレベル間および TRS の group 間における VTE の発生率の統計学的な比較は、Fisher's exact test および Holm 法を用いた。VTE リスクレベルおよび TRS の group における VTE 発生の傾向は、Cochran-Armitage 検定を用いた。主要評価項目の頑健性を評価するため、主要評価項目と同様の方法で THA または TKA 患者毎のサブグループ解析を行った。すべての検定は両側検定とした。解析結果は p 値で示し、 $p < 0.05$  を統計学的に有意とした。

本研究は北里大学医学部・病院倫理委員会の観察・疫学研究審査委員会による審査を受け承認を得た上で、ヘルシンキ宣言における倫理的原則および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守して行った(承認番号:KME0 B20-324)。本研究は観察研究であるため、患者から文書または口頭による同意取得は行わなかったが、オプトアウトについての資料を倫理委員会ホームページに掲示した。

## 【結果】

1,198 名が登録され、1,098 名が研究対象となった。VTE 群が 11.7% ( $n=128/1,098$ )、非 VTE 群が 88.3% ( $n=970/1,098$ ) であった。手術方法は THA が 71.9% ( $n=789/1,098$ )、TKA が 28.1% ( $n=309/1,098$ ) であり、THA 患者の 6.3% ( $n=50/789$ )、TKA 患者の 25.2% ( $n=78/309$ ) に VTE が発生した。

中リスク群、高リスク群、最高リスク群の VTE 発生率はそれぞれ 0% ( $n=0/13$ )、5.8% ( $n=9/156$ )、12.8% ( $n=119/929$ ) であった。最高リスク群は高リスク群に比べて VTE 発生率が統計学的に有意に高かった(オッズ比 2.4; 95%信頼区間 1.2-5.5;  $p=0.01$ 、カイ二乗検定)。

group1 (TRS; -2)、group2 (TRS; -1~1)、group3 (TRS; 2~3)、group4 (TRS;  $\geq 4$ ) における VTE 発生率はそれぞれ 0% ( $n=0/13$ )、5.8% ( $n=9/156$ )、10% ( $n=54/542$ )、16.8% ( $n=65/387$ ) であった。group4 の患者 ( $n=387/1,098$ ) は group3 ( $n=542/1,098$ ) (オッズ比 1.8; 95%信頼区間 1.2-2.7;  $p=0.003$ 、Fisher's exact test および Holm 法) または group2 の患者 ( $n=156/1,098$ ) (オッズ比 3.3; 95%信頼区間 1.6-7.7;  $p < 0.001$ 、Fisher's exact test および Holm 法) に比べて VTE 発生率が統計学的に有意に高かった。一方、group3 と group2 の患者では VTE 発生率に統計学的な有意差は認められなかった(オッズ比 1.8; 95%信頼区間 0.86-4.3;  $p=0.12$ 、Fisher's exact test および Holm 法)。VTE リスクレベルの上昇および TRS の増加に伴い、VTE 発生率が高くなる傾向が認められた ( $p=0.0043$  および  $p < 0.001$ 、Cochran-Armitage 検定)。

THA 患者の最高リスク群 ( $n=634/776$ ) と高リスク群 ( $n=142/776$ ) における VTE 発生率はそれぞれ 7.1% ( $n=45/634$ ) および 3.5% ( $n=5/142$ ) であった(オッズ比 2.1; 95%信頼区間 0.8-6.9;  $p=0.13$ 、Fisher's exact test)。TKA 患者の最高リスク群 ( $n=295/309$ ) と高リスク群 ( $n=14/309$ ) における VTE 発生率はそれぞれ 25.1% ( $n=74/295$ ) および 28.6% ( $n=4/14$ ) であった(オッズ比 0.84; 95%信頼区間 0.2-3.8;  $p=0.76$ 、Fisher's exact test)。いずれの術式でも最高リスク群と高リスク群の VTE 発生率に統計学的な有意差は認められなかった。

### 【考察】

本研究結果から CCDSS で VTE リスクレベルを評価した THA または TKA 患者の VTE 発生率は 11.7%であり、最高リスク群と高リスク群の VTE 発生率のオッズ比は、2.4 であった。さらに、group4 の患者は、group3 または group2 の患者よりも VTE 発生率が統計学的に有意に高かった。アジア人患者における THA または TKA 後の VTE 発生率は、CCDSS における VTE リスクレベルおよび TRS と関連する可能性が示唆された。同じ最高リスクレベルに分類される group4 の患者は group3 の患者よりも VTE 発生率が高い可能性があるため group4 の患者に対して医療従事者は VTE 発生の初期症状について十分に説明し理解度を確認して、入院中にその発症の有無を確認する必要がある。

THA と TKA 患者の最高リスク群と高リスク群間で VTE 発生率に統計学的に有意な差は認められなかった。検出力の事後計算では、THA 患者が 41.4%、TKA 患者は算出が不可能だった。これはサンプルサイズ不足が一因と考えられる。また、本研究では退院後の VTE 発生率は調査していないため、これらは本研究の限界である。

現在、コンピュータによる臨床判断支援システムは医療の質を向上させるための最も有効な手段の 1 つであり、今後は CCDSS の有効性と利便性を高めるためにスマートフォンアプリケーションの開発や人工知能を活用することが課題である。これらの課題を解決することで CCDSS は評価する VTE の危険因子数が Caprini のモデルよりも少ないため評価者の負担を軽減し、適切な VTE の予防法を判断し、VTE による入院の長期化を防ぐより良いシステムとなる可能性が期待できる。

### 【結論】

THA および TKA 患者の CCDSS における VTE リスクレベルおよび TRS は入院中の VTE 発生率と関連する可能性が示唆された。VTE 発生率は VTE リスクレベルの上昇および TRS の増加とともに高くなる傾向が示唆された。