

人工関節置換術後の深部静脈血栓症発症に対する 抗凝固療法（エノキサパリンナトリウム＋ エドキサバン）の効果

西浦哲哉[†] 古市 格^{*} 桂田絵美菜 前田 春奈
武藤 憲太 小田 繁樹 内藤 慎二

IRYO Vol. 70 No. 2 (78-84) 2016

要 旨

【はじめに】人工関節置換術後に発症する深部静脈血栓症（deep vein thrombosis: DVT）の有効な予防法の一つに低分子ヘパリンであるエノキサパリンナトリウム enoxaparin sodium (EN) やエドキサバン edoxaban tosylate hydrate (ED) を用いた抗凝固療法が行われている。今回われわれは EN に ED を追加投与した END の DVT 抑制効果を検討し、EN 単独投与に比べ、より高い DVT 抑制効果を示すかどうか、また END 投与下での DVT や肺塞栓症（pulmonary embolism: PE）の発症関連因子について検討した。【対象と方法】人工関節置換術後の抗凝固薬未使用患者99例（C 群）および、EN 投与患者203例（EN 群）と END 投与患者110例（END 群）を対象に、下肢静脈エコーを用いた DVT スクリーニングと血液、生化学検査を行った。【結果・考察】DVT 発症率は、C 群に比べ END 群で有意な減少が認められた（ $p < 0.0001$, ハザード比5.031）。EN 単独群との比較では、単変量解析では有意差（ $p = 0.047$ ）が得られたが、多変量解析では有意差は得られなかった。END 群における DVT 発症関連因子としては、body mass index (BMI) に統計学的有意差（ $p = 0.035$ ）が得られ、肥満が重要な関連因子と考えられた。また、END 群における血栓進展や、症候性 DVT や PE 発症において、全例変形性関節症の女性であり、発症平均年齢が、非発症例と比し高齢であったことも注意すべき関連因子と考えられた。【まとめ】END 群は C 群に比し有意な DVT 抑制効果が観察されたが、EN 群との比較では有意差は得られず、その効果はある程度限られていた。人工関節置換術後は END 投与下であっても DVT 発症には十分な注意が必要であると思われる。

キーワード 超音波検査, 人工関節置換術, 深部静脈血栓症, エノキサパリンナトリウム, エドキサバン

国立病院機構嬉野医療センター 臨床検査科 *整形外科 †臨床検査技師

著者連絡先: 西浦哲哉 国立病院機構嬉野医療センター 〒843-0393 佐賀県嬉野市嬉野町大字下宿丙2436

e-mail: nishiuraecho@yahoo.co.jp

(平成27年6月19日受付, 平成27年11月13日受理)

The Effect of Anticoagulant Therapy (Enoxaparin Sodium Plus Edoxaban Tosylate Hydrate) on Deep Vein Thrombus after Total Hip or Knee Arthroplasty

Tetsuya Nishiura, Itaru Furuichi*, Emina Katsurada, Haruna Maeda, Kenta Mutou, Shigeki Oda and Shinji Naito, Clinical Laboratory *Department of Orthopaedic Surgery, NHO Ureshino Medical Center

(Received Jun. 19, 2015, Accepted Nov. 13, 2015)

Key Words: ultrasonography, total hip or knee arthroplasty, deep vein thrombosis, enoxaparin sodium, edoxaban tosylate hydrate

はじめに

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) 後に発症する深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis: DVT) は、肺塞栓症 (pulmonary embolism: PE) など重篤な疾患の原因となることから、その予防はきわめて重要である¹⁾。DVT の予防については、経静脈投与の低分子ヘパリンエであるノキサパリンナトリウム enoxaparin sodium (EN)²⁾⁻⁴⁾ や内服投与のエドキサバン edoxaban tosilate hydrate (ED)⁵⁾⁻⁷⁾ などによる抗凝固療法が行われている。

今回われわれは、人工関節置換術後の患者を対象に、EN に ED を追加投与した END の DVT 抑制効果を検討し、EN 単独投与に比べ、より高い DVT 抑制効果を示すかどうか、また END 投与下での DVT や PE の発症関連因子について検討した。

対象と方法

対象は2013年1月から2014年11月までの嬉野医療センター (当院) 整形外科 END 投与患者110例 (END 群) で、比較対象として2010年7月から2012年10月までの EN 単独投与患者203例 (EN 群) および2009年1月から2010年3月までの抗凝固薬未使用患者99例 (C 群) を用い、年齢、性、術式 (THA, TKA)、疾患【変形性関節症 (OA)、慢性関節リウマチ (RA)、大腿骨頭部骨壊死 (AVN)】等について比較検討した (表1)。

すべての症例は静脈血栓塞栓症予防ガイドライン⁸⁾に沿った処置が行われた。EN 群は、術翌日より EN (2000IU を1日2回) を原則3日間投与した。END 群では、EN 投与後、ED (15mg 1錠を1日1回) を原則4日間連続投与した。

DVT は、人工股関節置換術後10日目に下肢静脈エコー検査にて観察し、血栓の診断基準は、静脈内部の充実性血栓エコー、または、探触子による圧迫で静脈内腔が虚脱しない場合を陽性とした。また、PE の診断は造影 CT で行い、DVT や PE 発症に対する薬剤効果や発症関連因子について検討した。

【DVT 発症関連因子；年齢、性別、body mass index (BMI)、血液・生化学検査 (D-dimer、白血球数、赤血球数、血小板数、ヘモグロビン値、AST、ALT、ALP、Tbil、TP、クレアチニン、BUN)】。

出血性有害事象の判定は、富士ら³⁾の判定基準を用

いた。

統計学的解析には、単変量解析には Mann-Whitney U test および chi-squared test を用い、多変量解析ではロジスティック回帰分析 (群分けは平均値を使用) を用いた。分析ソフトは SPSS16.0 を用い、有意水準は5%とした。

また、本研究は、当院倫理審査委員会の承認 (平成25年9月26日、承認番号13-08) を得て行った。

結 果

I. 薬剤有効性と増強効果および安全性

1. 薬剤有効性 (C 群と END 群間の検討)

DVT 発症率は、END 群で有意 ($p < 0.0001$, chi-squared test) な減少が認められた。

術式別では、TKA, THA いずれも有意差が得られ、原因疾患別では、OA は有意差が得られたが、RA では、有意差は得られなかった (表2)。

C 群と END 群を合わせた209症例における DVT の有無との関連性について単変量解析を行った結果、女性 ($p = 0.041$)、年齢 ($p = 0.013$)、D-dimer ($p = 0.008$) に有意差が得られたので、この結果を用いて多変量解析を行ったところ有意差が認められた ($p < 0.0001$, ハザード比5.031) (表3)。

2. 薬剤増強効果 (EN 群と END 群間の検討)

DVT 発症率は、END 群で有意 ($p = 0.047$, chi-squared test) な減少が認められた。

術式別では、TKA, THA いずれも有意差は得られず、原因疾患別では、OA は有意差が得られたが、RA では、有意差は得られなかった (表2)。

EN 群と END 群を合わせた313症例における DVT の有無との関連性について単変量解析を行った結果、女性 ($p = 0.002$)、年齢 ($p = 0.004$)、D-dimer ($p = 0.0003$) に有意差が得られたので、この結果を用いて多変量解析を行ったが、有意差は認められなかった ($p = 0.155$) (表3)。

3. END 群の DVT の進展に対する薬剤増強効果 (EN 群との比較)

DVT が、ヒラメ筋静脈のみに観察された症例は、EN 群で80.9% (55/68例)、END 群で80.0% (20/25例)、と差はみられなかった。一方、腓骨や後脛骨の遠位部では EN 群で14.7% (10/68例)、END 群で8.0% (2/25例) と減少傾向がみられたが、膝

表 1 患者背景

		C群	EN群	END群	p value (C vs END群)	p value (EN vs END群)
平均年齢		74.3歳 (51-91歳).	73.9歳 (37-89歳)	71.8歳 (44-88歳).	0.048 ^b	0.102 ^b
性別		男性 22例, 女性 77例.	男性 34例, 女性 169例.	男性 17例, 女性 93例.	0.210 ^a	0.767 ^a
術式	TKA	66例	140例	66例	0.319 ^a	0.110 ^a
	THA	33例	63例	44例		
	OA	81例	152例	88例		
疾患	RA	17例	48例	21例	(OA vs RA)	(OA vs RA)
	AVN	1例	3例	1例		

a chi-squared test

b Mann-Whitney U test

THA (total hip arthroplasty)

TKA (total knee arthroplasty)

OA (osteo arthritis)

RA (rheumatoid arthritis)

AVN (avascular necrosis)

表 2 単変量解析による薬剤効果

	C群	DVT発生率 EN群	END群	p value (chi-squared test) C vs END群 EN vs END群	
全体	53.5% (53/ 99例)	33.5% (68/203例)	22.7% (25/110例)	<0.0001	0.047
OA	56.8% (46/ 81例)	36.2% (55/152例)	22.7% (20/88例)	<0.0001	0.030
RA	41.2% (7/ 17例)	25.0% (12/ 48例)	23.8% (5/ 21例)	0.252	0.916
TKA	57.6% (38/ 66例)	35.0% (49/140例)	25.8% (17/ 66例)	0.0002	0.185
THA	45.5% (15/ 33例)	30.2% (19/ 63例)	18.2% (8/ 44例)	0.010	0.161

DVT (deep vein thrombosis)

表 3 多変量解析による薬剤効果

		C vs END群 Hazard Ratio p value			EN vs END群 Hazard Ratio p value	
性別	女性	1	0.026	女性	1	0.004
	男性	0.369		男性	0.263	
D-dimer (μ g/ml) (平均値で群分け)	≥ 9.18	1	0.017	≥ 11.91	1	0.019
	< 9.18	0.441		< 11.91	0.536	
年齢 (平均値で群分け)	≥ 73	1	0.085	≥ 73	1	0.156
	< 73	0.558		< 73	0.686	
抗凝固薬	END群	1	< 0.0001	END群	1	0.155
	C群	5.031		EN群	1.053	

表4 END 群 (110例) における DVT 発症関連因子

	DVT (-)	DVT (+)	p value
年齢	71.2	73.7	0.416 ^b
BMI	24.5	26.4	0.035 ^b
性別	男16例, 女69例	男1例, 女24例	0.072 ^a
手術部位	TKA 49例 THA 36例	TKA 17例 THA 8例	0.353 ^a
原因疾患	OA 68例 RA 16例 AVN 1例	OA 20例 RA 5例	0.916 ^a (OA vs RA.)
D-dimer (μ g/ml)	9.12	11.21	0.097 ^b
白血球数 ($/\mu$ l)	5634.4	5460.4	0.682 ^b
赤血球数 ($\times 10^6/\mu$ l)	318.1	318.2	0.819 ^b
血小板数 ($\times 10^4/\mu$ l)	32.8	34.9	0.811 ^b
ヘモグロビン値 (g/dl)	9.57	9.51	0.679 ^b
ALT (U/l)	21.7	26.6	0.166 ^b
AST (U/l)	22.1	22.9	0.299 ^b
ALP (U/l)	272.1	285.7	0.131 ^b
Tbil (mg/dl)	0.604	0.688	0.435 ^b
TP (g/dl)	6.1	6.3	0.305 ^b
クレアチニン (mg/dl)	0.643	0.565	0.172 ^b
BUN (mg/dl)	16.1	15.8	0.773 ^b

a chi-squared test

b Mann-Whitney U test

窩から近位部ではEN 群の4.4% (3/68例) に比しEND 群で12.0% (3/25例) と増加しており, 薬剤効果は認めなかった。

4. END 群の症候性 DVT や PE に対する薬剤増強効果 (EN 群との比較)

症候性 DVT は EN 群の5.9% (4/68例) に比しEND 群で12.0% (3/25例), また PE は EN 群の1.5% (1/68例) に比しEND 群で8.0% (2/25例) といずれも薬剤効果は得られなかった。

5. END の安全性

END 群の出血性有害事象の発現率は, 0.91% (小出血 1/110例のみ) であった。

II. END 群における DVT 発症関連因子と血栓進展, および症候性 DVT と PE

1. DVT 発症関連因子

1) DVT 発症と種々の因子との相関性 (単変量解析)

各因子 (年齢, 性別, 血液・生化学値) と DVT の有無との関連性について単変量解析を行った結果, BMI は, DVT 陽性者が平均26.4, 陰性者が24.5と

DVT 陽性者が高く, 統計学的有意差 ($p=0.035$) が得られた (表4)。

2) 多変量解析による DVT 発症に關与する因子の検討

単変量解析にて有意差のみられた BMI と有意差 $p<0.1$ であった性別 ($p=0.072$) および, D-dimer ($p=0.097$) を用いて, ロジスティック回帰分析による多変量解析を行った結果, BMI ($p=0.154$), 性別 ($p=0.179$), D-dimer ($p=0.387$) といずれも有意差は得られなかった。

2. 血栓進展と DVT 関連因子

END 群で DVT を認めた25例中, ヒラメ筋静脈のみに DVT が観察された症例が20例 (80.0%), ヒラメ筋静脈よりも中枢へ血栓が進展した症例は5例 (20.0%) であった, 5例全例女性であり, 原因疾患は, すべて OA であった。術式別では, TKA で23.5% (4/17例), THA で12.5% (1/8例) と TKA で多かった。

また, 血栓が進展した症例の BMI の平均は26.9, 平均年齢は72.6歳, D-dimer の平均は8.98であり, ヒラメ筋静脈のみに DVT が存在した20例の BMI

の平均は26.3, 平均年齢は74.0歳, D-dimer の平均は11.77であり, BMI や年齢に有意な差は認めず, D-dimer は, 血栓が進展しているほうが逆に低値で, 関連はみられなかった。

3. 症候性 DVT

END 群で DVT を認めた25例中3例 (12.0%) に症候性 DVT が認められた, いずれも下大静脈フィルターもしくは抗凝固療法の追加が行われ, 早急な対応で全例回復した。

3例全例女性であり, 原因疾患は, すべて OA であった。術式別にみると, TKA は2例, THA は1例であった。また, 症候性 DVT 3例の平均年齢は81.0歳で, 無症候性 DVT 22例の平均年齢は72.7歳であり, 有意に高齢であった ($p=0.021$)。さらに, 症候性 DVT の BMI の平均は27.5, 非症候性 DVT の BMI の平均は26.3と症候性がやや高値であった。また, 症候性 DVT の D-dimer の平均は10.07, 非症候性 DVT の D-dimer の平均は11.37と関連はなかった。

4. PE

今回の検討で, DVT が原因と考えられる PE が25例中2例 (8.0%) にみられた。全例女性であり, 2例すべて OA であった。術式別にみると, TKA, THA とともに1例ずつと差はなかった。PE 非発症の DVT 23例の平均年齢は72.6歳で, PE を発症した2例の平均年齢は84.9歳と高齢であった ($p=0.142$)。また, PE 発症例の BMI の平均は26.0, D-dimer の平均は10.90であり, PE 非発症の BMI の平均は26.5, D-dimer の平均は11.24と関連はなかった。

考 察

人工関節置換術後に発症する DVT は, 肺梗塞や奇異性脳梗塞の原因⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾となるきわめて重要な合併症であり, その予防には EN や ED 等の抗凝固薬の投与が有用とされている⁽²⁾⁻⁽⁷⁾。

低分子ヘパリンである EN は, ブタ由来の平均分子量約4500の抗凝固剤で, トロンビンより活性化血液凝固第 X 因子 (Xa) に対して選択的⁽¹¹⁾⁽¹²⁾である。一方, 経口抗凝固薬である ED は, アンチトロンビンを介さず Xa を選択的かつ直接的に阻害し, 経口投与後の吸収は早く, 1-2時間で血中濃度は

ピークに達し, 50%以上が吸収される⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾。いずれも生物学的利用率が比較的高く, 血液検査による用量調整が不要で, 食事や他の薬剤の影響も受けにくいという利点を有しており⁽¹⁵⁾, その効果について, DVT 発症を抑制したとの報告があり, TKA や THA 術後には EN⁽¹⁶⁾⁻⁽¹⁹⁾や ED⁽⁹⁾⁻⁽⁷⁾を用いた抗凝固療法が推奨されている。

今回 END の DVT 抑制効果を検討し, さらに EN 単独投与に比べ, より高い DVT 抑制効果を示すかどうかを判定するため, 人工関節置換術後の END 投与患者を対象に下肢静脈エコーによる DVT スクリーニングを行い, END の DVT 抑制効果について検討した。

END 群は C 群に比し, 平均年齢が低く ($p=0.048$), DVT 発症が少なかった可能性も否定できないが, DVT 発症率は, C 群に比べ END 群で有意 ($p<0.0001$) な減少が認められ, ロジスティック回帰分析を用いた多変量解析でも同様に有意差が認められた ($p<0.0001$, ハザード比5.031)。また薬剤安全性については END 群の出血性有害事象の発現率は, 0.91%と低く, 薬剤安全性は高いと考えられた。

EN 群と END 群との比較では, 単変量解析では END 群で有意 ($p=0.047$) な減少が認められ, END は EN 単独投与に比べ DVT を抑制する可能性が考えられた。しかしながら, 多変量解析では有意差は得られず, END を投与しても全体で22.7%に DVT が観察されたことから, その DVT 抑制効果は十分とはいえず, END 投与下であっても DVT 発症の注意が必要である。また, END 群と EN 群間の DVT 発症は, OA で有意差が認められ, RA で有意差が得られなかったことから, 疾患の種類に依存する可能性も考えられた。

DVT の進展に対する END の効果については, 膝窩から近位部では, むしろ DVT 発症率は増加しており, DVT の進展は PE の危険性を高めることを考慮すると⁽²⁰⁾⁽²¹⁾, END 投与下であっても PE 発症に十分な注意が必要と考えられた。さらに症候性 DVT や PE に対する END の抑制効果についても同様で, いずれも発症率は増加しており, これらの原因解明についてはさらなるデータの集積と検討が必要である。

END 群における DVT 発症関連因子に関しては, BMI に統計学的有意差が得られ, 肥満は DVT 発症の重要な関連因子と思われた。この理由については, 肥満は運動制限や線溶活性の低下がおこりやすく,

腹部脂肪が腹腔内圧を高め、静脈環流を減少させ、下肢の静脈圧上昇や血流うっ滞を招き、DVTの発症に寄与することが指摘されている²²⁾。

今回、DVTの発症部位は、ヒラメ筋静脈のみに発症した症例が80%と高かったが、施ら²³⁾は、高齢になるにつれてヒラメ筋静脈は拡張し、ヒラメ筋静脈血栓からでもPEを誘発する可能性を指摘している。また、END群における血栓進展や、症候性DVTやPE発症において、全例OAの女性であり、発症平均年齢が、非発症例と比し高齢であったことも注意すべき関連因子と考えられた。一方、血液検査として簡便に測定できるD-dimerは、END投与時のDVT予測において有意差のある有用性は得られず、血栓進展や症候性DVT、PEに関しても有意差は認められなかった。

ま と め

END群はC群に比し有意なDVT抑制効果が観察されたが、EN群との比較では有意差は得られず、その効果はある程度限られていた。人工関節置換術後はEND投与下であってもDVT発症には十分な注意が必要であると思われた。

著者の利益相反：本論文発表内容に関連して申告なし。

[文献]

- Geerts WH, Pineo GF, Heit JA et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126: 338-400.
- Fuji T, Ochi T, Niwa S 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; 13: 442-51.
- 富士武史, 藤田悟. 人工股関節置換術後の静脈血栓塞栓症予防に対するエノキサパリンの有用性と安全性. Hip Joint 2008; 34: 683-6.
- 富士武史, 藤田悟. 下肢整形外科手術施行患者におけるエノキサパリンナトリウムの有用性. 臨整外 2009; 44: 619-25.
- 藤田悟. 整形外科領域における予防対策. Thromb Med 2012; 2: 128-33.
- 富士武史. 下肢整形外科領域におけるエドキサパリンの有用性. Thromb Med 2013; 3: 34-9.
- 坂本雅光, 佐和田桂一, 西野正洋ほか. 人工膝関節全置換術後におけるエドキサパリンの静脈血栓塞栓症発症抑制効果. Prog Med 2012; 32: 2655-61.
- 日本整形外科学会肺血栓塞栓症/深部静脈血栓症(静脈血栓塞栓症)予防ガイドライン改訂委員会. 日本整形外科学会静脈血栓塞栓症予防ガイドライン. 東京: 2008; 南江堂.
- Monreal M, Ruiz J, Olazabal A et al. Deep venous thrombosis and the risk of pulmonary embolism. Chest 1992; 102: 677-81.
- 永野恵子, 大坪亮一, 矢坂正弘ほか. 卵円孔開存を有する脳塞栓症患者の再発に関する研究-超音波診断による深部静脈血栓症との関連から. 臨神経 2004; 44: 7-13.
- 井本孝一, 牧田茂樹. 新薬紹介総説 抗凝固薬エノキサパリンナトリウム(クレキサン皮下注キット2000IU)の薬理学的特性および臨床試験成績. 日薬理誌 2009; 133: 91-8.
- 牧田茂樹, 江守利博. 深部静脈血栓症(DVT)の最近の治療 エノキサパリンの構造と作用機序. Angiol Front 2008; 7: 152-9.
- 西川泰弘. 新規経口抗凝固薬: ワルファリンとの違い徹底比較! (4)エドキサパン. 薬局 2013; 64: 260-4.
- 小嶋哲人. 経口Xa阻害薬-新しい抗凝固薬としての特徴. Life Style Med 2012; 6: 2-7.
- 山田典一. 新しい抗凝固薬による静脈血栓塞栓症の予防と治療. Thromb Med 2012; 2: 121-7.
- 松村恵津子, 神野哲也, 麻生義則ほか. THA症例における静脈血栓症予防のための抗凝固薬の比較検討. 東日整災外会誌 2010; 22: 226-9.
- 筒井貴彦, 福田昇司, 金丸明博ほか. 下肢人工関節置換術後DVT予防におけるエノキサパリンの検討. 中四整外会誌 2012; 24: 361-5.
- 大森康宏, 神宮司誠也, 河野勤ほか. 低分子ヘパリン投与による人工股関節全置換術後の深部静脈血栓症及び肺塞栓症予防. 整外と災外 2012; 61: 704-6.
- 岡田幸正, 古松毅之, 井谷智ほか. 人工膝関節全置換術後早期投与におけるフォンダパリヌクスとエノキサパリンの比較検討. 中四整外会誌

- 2011 ; 23 : 399-403.
- 20) 呂彩子, 景山則正, 谷藤隆信ほか. 急性広範囲肺血栓症における下肢深部静脈血栓症の病理学形態学的特徴. 静脈学 2004 ; 15 : 365-9.
- 21) 景山則正, 呂彩子, 福永龍繁. 塞栓源としてのヒラメ静脈. 呼吸器科 2005 ; 7 : 622-8.
- 22) 佐田誠. 肥満と肺血栓塞栓症. 日胸臨 2013. 72 : 151-8.
- 23) 施徳全, 須藤啓広, 長谷川正裕ほか. 下肢人工関節置換術後における遠位型深部静脈血栓症の発生部位と分布パターン. 骨・関節・靱帯 2006 ; 19 : 157-64.
-

The Effect of Anticoagulant Therapy (Enoxaparin Sodium Plus Edoxaban Tosilate Hydrateon) on Deep Vein Thrombus after Total Hip or Knee Arthroplasty

Tetsuya Nishiura, Itaru Furuichi, Emina Katsurada,
Haruna Maeda, Kenta Mutou, Shigeki Oda and Shinji Naito

Abstract

Enoxaparin sodium (EN) or Edoxaban Tosilate Hydrate (ED) treatment has been carried out to prevent deep vein thrombus (DVT) arising after artificial joint replacement surgery.

In this study, We examine the preventive effect of END (EN+ED) on the formation of DVT after total hip and knee arthroplasties, and whether the treatment with END was more effective than the treatment with EN alone. Furthermore, we clarified the DVT development-and/or pulmonary embolism (PE) occurrence-related factors under END administration. DVT in 110 patients with END treatment after artificial joint replacement surgery were examined by leg vein ultrasonography. The incidence of DVT after END administration was significantly decreased. ($p < 0.0001$, Hazard ratio 5.031). In comparison with EN alone, the preventive effect of END was observed in univariate analysis ($p = 0.047$), with statistical significance. However, that was not seen in multivariate analysis. In addition, high body mass index (BMI) was an important factor as DVT development-related factors under END administration. ($p = 0.0351$), and all of symptomatic DVT and PE cases were old aged females with Osteoarthritis.

Thus, END administration showed effective suppression in DVT development after artificial joint replacement surgery. However, as the effect of END was thought to be insufficient, the periodical observation of DVT, especially in the patients with high BMI and/or old aged females with Osteoarthritis, might be important after total hip and knee arthroplasties.