

様式4A

## 学位論文要旨

### 学位請求論文題名

直接経口抗凝固薬が血中プロテイン S、プロテイン C、アンチトロンビン活性測定値に与える影響

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科保健学専攻

<u>医療科学</u>	<u>領域</u>
<u>腫瘍検査学</u>	<u>分野</u>
<u>学籍番号</u>	<u>1829022035</u>
<u>氏名</u>	<u>寺上 貴子</u>
<u>主任指導教員名</u>	<u>森下 英理子</u>
<u>副指導教員名</u>	<u>稲津 明広</u>
<u>副指導教員名</u>	

## 要旨

【背景】抗凝固療法、特に直接経口抗凝固薬 (DOACs) がプロテイン S (PS)、プロテイン C (PC)、アンチトロンビン (AT) 活性測定値にどのような影響を与えるかを把握することは重要である。これまでの研究で、DOACs 内服下において凝固時間法を原理とする試薬を使用した PS および PC 活性は血中薬剤濃度に依存して偽高値を示し、また AT 活性は合成基質法を原理とする 2 種類の測定法を使用した場合、DOACs の種類によって偽高値を示すことが報告されている。したがって、PC 活性測定に際しては、凝固時間法ではなく合成基質法に基づく活性測定試薬を用いることが世界的に推奨されているが、PS 活性測定に際しては合成基質法の試薬がなかったため遊離型 PS 抗原量を測定することが推奨されてきた。近年、日本において世界初の合成基質法に基づいた PS 活性測定試薬が開発された。

【目的】3 種類の活性化第 X 因子 (Xa) 阻害薬 (リバーロキサバン、エドキサバン、アピキサバン) が PS 活性値に及ぼす影響について、合成基質法を原理とする新規試薬を使用し、従来の凝固時間法の試薬と比較検討した。さらに、3 種類の Xa 阻害薬が PC および AT 活性値に及ぼす影響について、それぞれ測定原理の異なる複数の試薬を用いて検討した。

【対象と方法】対象は、1) 3 種類の Xa 阻害薬による抗凝固療法を受けている非弁膜症性心房細動または静脈血栓塞栓症の患者 152 名 (男性 82 名、女性 70 名、平均年齢  $68.5 \pm 14.0$  歳)、2) 新規にリバーロキサバンを導入した患者 7 名とした。PS 活性は、凝固時間法の 4 試薬および合成基質法の 1 試薬を使用して測定した。PC 活性は、凝固時間法の 3 試薬および合成基質法の 3 試薬を使用して測定した。AT 活性は、合成基質法を原理とする 2 種類の試薬 (トロンビン阻害に基づく測定法: トロンビン法、第 Xa 因子阻害に基づく測定法: Xa 法) を使用して測定した。

【結果】リバーロキサバンまたはエドキサバン内服患者では、プロトロンビン時間 (PT) と活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) が血中薬剤濃度依存的に延長した。この結果に対応するように、凝固時間法で測定した PS 活性値は、リバーロキサバンまたはエドキサバンを服用している患者において血中薬剤濃度に依存して偽高値を示した。一方、合成基質法で測定した PS 活性値は、3 種類の Xa 阻害薬のいずれにも影響を受けなかった。

3 種類の凝固時間法の試薬で測定した PC 活性値は、全てリバーロキサバンのみ影響を受け、血中薬剤濃度依存的に高値を示した。エドキサバンでは、凝固時間法で測定した PC 活性値が 1 試薬のみ血中薬剤濃度と正相関を示す傾向がみられたが、有意ではなかった。アピキサバンは、凝固時間法で測定した場合、いずれの試薬も PC 活性値に影響を与えなかった。一方、合成基質法による 3 種類の試薬で測定した PC 活性値は、3 種類の Xa 阻害薬のいずれにも影響を受けなかった。

Xa 法で測定した AT 活性値は、3 種類の Xa 阻害薬すべての血中薬剤濃度に依存して

偽高値を示したが、トロンビン法で測定した AT 活性値は 3 種類の Xa 阻害薬のいずれの影響も受けなかった。

新規にリバーロキサバンを導入した患者における導入前後の比較では、導入後血中薬剤濃度依存的に PT および APTT の延長を認め、その結果、3 種類の凝固時間法の試薬で測定した PS 活性値がすべて偽高値を示した。一方、合成基質法で測定した PS 活性値は、リバーロキサバン導入による変動を認めなかった。また PC 活性値は、凝固時間法に基づく 3 種類の試薬で測定した場合、すべての試薬においてリバーロキサバン導入後に高値を示した。一方、合成基質法に基づく 3 種類の試薬で測定した PC 活性値は、すべてにおいてリバーロキサバン導入による変動を認めなかった。各因子の活性測定試薬および Xa 阻害薬の組み合わせによって反応性が異なり、活性値に差異を生じたものと考えられた。


【結論】 DOACs の凝固活性に対する抑制効果は、DOAC 療法を受けている患者の一般的な凝固検査測定に影響を及ぼす。リバーロキサバンまたはエドキサバンを服用している場合、凝固時間法に基づく試薬で測定した PS 活性値は偽高値となり、遺伝性 PS 欠乏症を見落とす可能性がある。しかし、合成基質法に基づく PS 活性測定ではいずれの Xa 阻害薬においても影響を受けないことを本研究で明らかにした。また、リバーロキサバンまたはエドキサバン服用時に PC 活性を測定する場合は偽高値を避けるために合成基質法を使用し、Xa 阻害薬服用時の AT 活性測定はトロンビン法を使用する必要がある。DOACs 内服下に検査を行う場合は、各凝固制御因子検査試薬の測定原理に加え、阻害活性や試薬との反応性などの薬剤固有のパラメーターを十分に把握し、DOACs 血中濃度が低下したタイミングでの検体採取や DOAC-stop を使用するなどの対応が重要である。

## 博士論文審査結果報告書

学籍番号 1829022035

氏名 寺上 貴子

論文審査員

主査(教授) 稲津 明広 副査(教授) 森下 英理子 副査(准教授) 林 研至 

論文題名 直接経口抗凝固薬が血中プロテイン S, プロテイン C, アンチトロンビン活性測定値に与える影響

## 論文審査結果

## 【論文内容の要旨】

これまでに、直接経口抗凝固薬 (DOACs) の内服が生理的凝固因子であるプロテイン S (PS), プロテイン C (PC), アンチトロンビン (AT) 活性値に影響を与えることが報告されている。具体的には、凝固時間法を原理とする試薬を使用した PS および PC 活性は血中薬剤濃度依存的に偽高値を示し、また、AT 活性は合成基質法による 2 種類の測定法を使用した場合、DOACs の種類によって偽高値を示す。このように DOACs の内服が PS, PC, AT 活性値にどのような影響を与えるかを把握しておくことは非常に重要である。現時点では PC 活性は凝固時間法ではなく合成基質法に基づく測定試薬を用いることが世界的に推奨されているが、PS 活性に際しては合成基質法の試薬がなかったため、遊離型 PS 抗原量を測定することが推奨されてきた。近年、本邦において世界初の合成基質法に基づいた PS 活性試薬が開発された。本研究では、活性化第 X 因子 (Xa) 阻害薬 (リバーロキサバン、エドキサバン、アピキサバン) が PS 活性値に及ぼす影響について、合成基質法を原理とする新規試薬を使用し、凝固時間法の試薬と比較検討した。さらに 3 種類の Xa 阻害薬が PC および AT 活性値に及ぼす影響について、それぞれ測定原理の異なる複数の試薬で検討した。

## 【審査結果の要旨】

本研究では Xa 阻害薬が PS, PC, AT 活性値に与える影響を評価した。PS, PC 活性は凝固時間法および合成基質法に基づく複数の試薬を使用し、AT 活性は 2 種類の試薬 (トロンビン法, Xa 法) を使用した。凝固時間法による PS 活性はリバーロキサバンまたはエドキサバン血中濃度依存的に偽高値を示した。一方、合成基質法による PS 活性はいずれの Xa 阻害薬にも影響を受けなかった。凝固時間法による PC 活性はリバーロキサバンのみ偽高値を示し、合成基質法による PC 活性値はいずれの Xa 阻害薬にも影響を受けなかった。Xa 法による AT 活性は血中薬剤濃度に依存して偽高値を示したが、トロンビン法ではいずれの Xa 阻害薬にも影響を受けなかった。DOACs 内服下での検査は、試薬の測定原理や薬剤阻害活性を十分に把握し、トラフ時期による検体採取を行うなどの対応が重要である。

本研究は、Xa 阻害薬が PS, PC, AT 活性値に与える影響を確認し、新規の合成基質法による PS 活性はいずれの Xa 阻害薬においても影響を受けないことを明らかにした。

以上より、学位請求者は本論文の論文審査及び最終試験の状況に基づき、博士 (保健学) の学位を授与するに値すると評価する。