

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
「新生児・小児における特発性血栓症の診断、予防および治療法の確立に関する研究」
-分担研究報告書-

抗 Xa 阻害薬使用時の有効な凝血学的モニタリングの検討

分担研究者：瀧 正志 聖マリアンナ医科大学小児科学 教授、
聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科 部長
研究協力者：山下敦己 聖マリアンナ医科大学小児科
森美佳 聖マリアンナ医科大学小児科
長江千愛 聖マリアンナ医科大学小児科
足利朋子 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科

研究要旨: 血栓症の治療および予防薬として抗Xa阻害薬を使用する際の有効な凝血学的モニタリング法は未だ確立されていないが、Rivaroxabanにおいては凝固波形解析による凝血学的モニタリングが有用である可能性が示唆された。今後、モニタリングの精度を高めるため凝固波形解析に用いる最適な試薬について検討を進める必要がある。

A. 研究目的

近年血栓症の治療および予防薬として抗 Xa 阻害薬が広く使用されるようになった。抗 Xa 阻害薬はトロンピンに対する直接的な阻害作用が少ないため出血の危険性が低いとされているが、出血性合併症は決して皆無とは言えない。しかしながら、従来の凝固時間法による薬効モニタリングは困難とされ、現時点で有効な凝血学的モニタリング法は確立されていない。そこで我々は、抗 Xa 阻害薬使用時の適切な凝血学的モニタリング法について検討するため、トロンピン生成能、凝固波形解析を用いて抗 Xa 阻害薬添加時の凝固能の変化について検討した。

B. 研究方法

健常成人 9 名から得られた乏血小板血漿（2 回遠心、1800g、15 分間）に各濃度の Rivaroxaban、Apixaban を添加し、APTT、トロンピン生成能、凝固波形解析より得られる最大凝固加速度を測定した。トロンピン生成能は、トロンピンの総生成量を表す ETP(Endogenous thrombin potential)で評価した。各薬剤添加時の凝固時間および ETP の変化率（投与後/投与前）を求め、それぞれの変動係数（CV）を比較した。次に各薬剤添加による ETP の変化と最大凝固加速度との相関関係について検討した。ETP の変化は、添加後の ETP 値を添加前

の ETP 値で除して 100 を掛けた値である Residual ETP で表した。

（倫理面への配慮）

本研究の実施に関しては、聖マリアンナ医科大学の生命倫理委員会で承認された（承認番号 第 1210 号）。

C. 研究結果

Rivaroxaban 添加により、APTT は濃度依存性に延長し、ETP は濃度依存性に低下した。両者の CV 値を比較すると、ETP の CV 値は APTT の CV 値に比べ大きい傾向が認められた（表 1）。

表1. Rivaroxaban添加時のAPTTおよびETPの変化率

	Rivaroxaban							
	62.5 μg/L		125 μg/L		250 μg/L		500 μg/L	
	Mean±SD	CV(%)	Mean±SD	CV(%)	Mean±SD	CV(%)	Mean±SD	CV(%)
APTT	1.16±0.01	1.2	1.25±0.03	2.3	1.41±0.05	3.9	1.83±0.14	7.5
ETP	0.67±0.10	14	0.52±0.14	27	0.32±0.12	37	0.15±0.09	62

※変化率=添加後値/添加前値

(n=9)

Apixaban 添加による APTT の延長効果は極めて僅かであったが、ETP は濃度依存性に低下した。両者の CV 値を比較すると、ETP の CV 値は APTT の CV 値に比べ大きい傾向が認められた（表 2）。

表2. Apixaban添加時のAPTTおよびETPの変化率

	Apixaban							
	50ng/ml		100ng/ml		200ng/ml		400ng/ml	
	Mean±SD	CV(%)	Mean±SD	CV(%)	Mean±SD	CV(%)	Mean±SD	CV(%)
APTT	1.16±0.01	1.3	1.10±0.02	1.4	1.15±0.02	1.6	1.21±0.03	2.2
ETP	0.72±0.08	11	0.60±0.10	17	0.47±0.10	20	0.36±0.08	24

※変化率=添加後値/添加前値

(n=9)

各薬剤添加時のETPの変化率と最大凝固加速度の変化率の相関関係について検討したところ、Rivaroxaban添加時には両者の間に有意な正の相関関係が認められた(図1、 $r=0.81$ 、 $p<0.01$)。

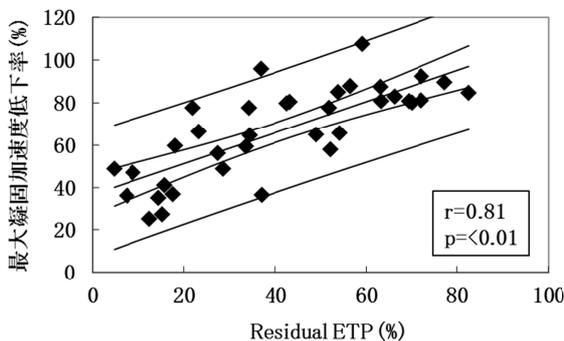


図1. Rivaroxaban添加時の最大凝固加速度低下率とResidual ETPとの相関関係

Apixaban添加時には両者の間に有意な正の相関関係が認められたが、最大凝固加速度の変化が乏しく、その相関係数は低値であった(図2、 $r=0.43$ 、 $p=0.01$)。

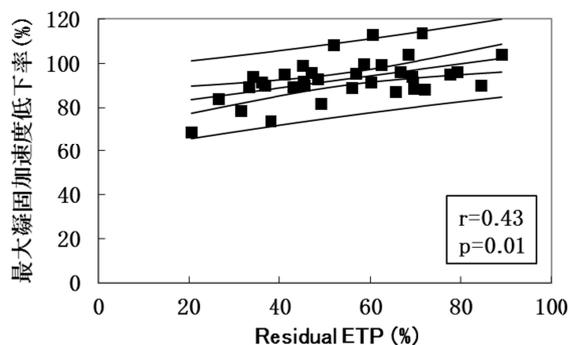


図2. Apixaban添加時の最大凝固加速度低下率とResidual ETPとの相関関係

D. 考察

薬剤添加時のETP変化率のCV値はいずれの

薬剤においても大きく、これは両薬剤のトロンビン生成能抑制効果には大きな個人差が存在することを示唆する成績と考えられた。

Rivaroxaban添加による最大凝固加速度の変化率はETP変化率と正の相関関係にあり、最大凝固加速度はRivaroxaban添加時の個々に異なるトロンビン生成能抑制効果を鋭敏に捉えうる検査法である可能性が示唆された。しかし、Apixabanにおいては薬剤添加による最大凝固加速度の変化率が乏しく、凝固波形解析をApixabanの凝固モニタリング法として応用することは困難と考えられた。

今回我々は凝固波形解析としてAPTT系の最大凝固加速度について検討したが、今後PT系の凝固波形解析の有用性についても検討したいと考えている。

E. 結論

抗Xa阻害薬が凝固機能検査に与える影響は薬剤毎に異なるため、凝固モニタリング法を確立するためには各薬剤の特徴を明らかにし、その特徴を活かした最適な方法を応用していく必要がある。今回検討した2薬剤については、APTT系の凝固波形解析はRivaroxabanについては凝固モニタリング法として応用できる可能性があるが、Apixabanについて応用することは困難である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 鈴木典子、山崎 哲、辻村浩司、高山成伸、瀧 正志:自動分析によるフォン・ヴィレブランドファクターリストセチンコファクター活性(VWF:RCo)測定およびフォン・ヴィレブランドファクター抗原(VWF:Ag)測定の評価、日本検査血液学会雑誌、15(3):311-318, 2014
- 山下敦己、瀧 正志: von Willebrand 病、内科、114(2):259-261, 2014
- 瀧 正志:新生児・小児の血液学的検査 凝

固・線溶検査、検査と技術、42(12):
1308-1311、2014

4. 瀧 正志:血友病、小児科、55(11):
1681-1686、2014

2. 学会発表

国内学会

1. 足利朋子、長江千愛、森美佳、山下敦己、瀧正志:青年期に定期補充療法を中断した重症血友病患者の臨床経過、第117回日本小児科学会、2014.4
2. 長江千愛、足利朋子、山下敦己、森美佳、吉川喜美枝、山本仁、瀧 正志:血友病患者における新生児期の出血に関する検討、第117回日本小児科学会、2014.4
3. 足利朋子、長江千愛、森美佳、山下敦己、瀧正志:軽症および中等症血友病患者における止血管理の問題点、第36回日本血栓止血学会、2014.5
4. 山下敦己、長江千愛、森美佳、足利朋子、秋田美恵子、熱海千尋、山田浩史、長谷川泰弘、瀧 正志:脳梗塞を発症した von Willebrand 病 type 2A の一例、第36回日本血栓止血学会、2014.5
5. 瀧 正志:QOL 調査結果から考える血友病治療の方向性、第7回血友病理学療法研究会2014.6
6. 竹内 淳、吉岡範人、山下敦己、田村みどり、鈴木 直、瀧 正志: von Willebrand 病を合併した妊婦の1例、第24回日本産婦人科・新生児血液学会、2014.6
7. 長江千愛、茨聡、大賀正一、横山知佳、河井昌彦、川口千晴、沢田健、高橋大二郎、高橋幸博、瀧 正志、西久保敏也、水上尚典、白幡聡:新生児 DIC に対する遺伝子組換えトロンボモジュリン製剤の使用指針、第24回日本産婦人科・新生児血液学会、2014.6
8. 川口千晴、高橋幸博、茨聡、大賀正一、横山知佳、河井昌彦、沢田健、高橋大二郎、瀧正志、長江千愛、西久保敏也、水上尚典、白幡聡:新生児DICの診断基準(案)、第24回日本産婦人科・新生児血液学会、2014.6
9. 高橋大二郎、茨聡、大賀正一、横山知佳、河井昌彦、川口千晴、沢田健、高橋幸博、瀧正志、長江千愛、西久保敏也、水上尚典、白幡聡:アンチトロンピン製剤の再評価、第24回日本産婦人科・新生児血液学会、2014.6
10. 大賀正一、茨聡、横山知佳、河井昌彦、川口千晴、沢田健、高橋大二郎、高橋幸博、瀧正志、長江千愛、西久保敏也、水上尚典、白幡聡:補充療法の適応、第24回日本産婦人科・新生児血液学会、2014.6
11. 山下敦己、長江千愛、森美佳、足利朋子、秋田美恵子、山崎哲、高山成伸、瀧 正志:トロンピン生成試験および凝固波形解析を用いた抗Xa阻害薬の抗凝固効果の解析、第15回第日本検査血液学会、2014.7
12. 山崎哲、鈴木典子、山崎法子、高山成伸、山下敦己、瀧 正志:APTT 試薬評価の統一に向けたパネル血漿の利用とレーダーチャートによる評価、第15回第日本検査血液学会、2014.7
13. 森 美佳、長江千愛、足利朋子、山下敦己、慶野 大、大山 亮、森本瑞穂、森 鉄也、木下明俊、瀧 正志:緊急時に凝固因子製剤の添加試験にて診断・治療した重症血友病 B の1例、第70回神奈川血液研究会、2014.9.6
14. 吉田賢弘、濱崎祐子、原田涼子、濱田陸、石倉健司、幡谷浩史、長江千愛、瀧正志、本田雅敬:後天性第 XI 因子インヒビターを認めた SLE の1例、第44回日本腎臓病学会東部学術集会、2014.10.25
15. 瀧 正志:我が国の血友病患者における QOL の現状と今後の治療の方向性、76th annual meeting of the Japanese Society of Hematology,

2014.10.31

16. 瀧 正志:わが国の血友病臨床研究の進捗状況、第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会、2014.11.28
17. 長江千愛、村上由則、大平勝美、小野織江、小島賢一、白幡聡、竹谷英之、立浪忍、牧野健一郎、松本剛史、森戸克則、吉川喜美枝、和田育子、瀧 正志:わが国の血液凝固異常症の小児患者における QOL、第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会、2014.11.29
18. 足利朋子、長江千愛、森美佳、慶野大、山下敦己、森鉄也、木下明俊、瀧正志 FVIII/VWF 製剤を用い救済免疫寛容導入療法を行ったインヒビター保有血友病 A の 2 症例の経験、第 56 回日本小児血液・がん学会学術集会、2014.11.29
19. 立浪 忍、三間屋 純一、白幡 聡、大平勝美、花井十伍、桑原理恵、秋田美恵子、瀧 正志: HIV 感染血友病における抗 HIV 薬の未使用例について、第 28 回日本エイズ学会、2014.12.3

国際学会

1. M. Taki, S. Tatsunami, J. Mimaya, M. Akita, Y. Nishina, J. Hanai, K. Ohira, A. Shirahata: Multivariate analysis of the occurrence of intracranial hemorrhage among adult hemophiliacs in Japan, XXXI International Congress of the WFH, 2014.5
2. M.Taki, H. Hanabusa, K. Fukutake, T. Matsushita, K. Nogami, A. Shirahata: Real-life clinical experience of 117 previously untreated patients (PUPs) treated with antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin free method in Japanese post authorization safety surveillance, XXXI International

Congress of the WFH, 2014.5

3. K. Fukutake, Hideji Hanabusa, Masashi Taki, Tadashi Matsushita, Keiji Nogami, Akira Shirahata, Mutsumi Shiraishi and ADVATE J-PASS Study group: What we learn from data of a prospective post-authorization safety surveillance study in 384 hemophilia A patients with antihemophilic factor (recombinant) plasma / albumin free method demonstrates safety and efficacy in Japan, XXXI International Congress of the WFH, 2014.5
4. K. Amano, K. Fukutake, H. Hanabusa, M. Taki, T. Matsushita, M. Shima, M. Sakai, H. Yamaguchi, T. Karumori: Evaluation of the safety and efficacy of recombinant factor IX (nonacog alfa) in Japanese patients with hemophilia B - The second interim analysis of 304 patients in post marketing surveillance study -, XXXI International Congress of the WFH, 2014.5
5. A. Yamashita, C. Nagae, T. Ashikaga, M. Akita, S. Yamazaki, S. Takayama, S. Tatsunami, M. Taki: Challenges to establishment of monitoring method for anticoagulant effect of anti factor Xa inhibitor, XXXI International Congress of the WFH, 2014.5
6. T. Ashikaga, M. Mori, A. Yamashita, C. Nagae, M. Taki: Prevalence of arthropathy in patients with mild and moderate hemophilia, XXXI International Congress of the WFH, 2014.5
7. M. Mori, C. Nagae, T. Ashikaga, A. Yamashita, D. Keino, R. Oyama, A. Kinoshita, M. Taki: Acute coronary syndrome in a patient with haemophilia A,

- XXXI International Congress of the WFH, 2014.5
8. Tatsunami S, Shirahata A, Mimaya J, Kuwabara R, Nishina Y, Hanai J, Ohira K, Taki M: Long-term observation of hemophiliacs with HIV infection in Japan: Follow-up of survival and status of HCV infection, XXXI International Congress of the WFH, 2014.5
 9. Tatsunami S, Shirahata A, Mimaya J, Kuwabara R, Nishina Y, Hanai J, Ohira K, Taki M: Prevalence and status of HCV infection among Japanese hemophiliacs, XXXI International Congress of the WFH, 2014.5
 10. Hiroaki Mizukami, Jun Mimuro, Tsukasa Ohmori, Midori Shima, Tadashi Matsushita, Masashi Taki, Shinji Muto, Satoshi Higasa, Michio Sakai, Ryosuke Uchibori, Tomonori Tsukahara, Masashi Urabe, Akihiro Kume, Seiji Madoiwa, Yoichi Sakata, Keiya Ozawa : Age-related eligibility of hemophilia gene therapy using AAV vectors. 76th annual meeting of the Japanese Society of Hematology, 2014.10.31
 11. Shinobu Tatsunami, Jyunichi Mimaya, Akira Shirahata, Masashi Taki: Prevalence of chronic kidney disease and osteoporosis among Japanese hemophiliacs. 76th annual meeting of the Japanese Society of Hematology, 2014.11.1
 12. Hideji Hanabusa, Midori Shima, Keiji Nogami, Tadashi Matsushita, Katsuyuki Fukutake, Masashi Taki, Michio Sakai, Baisong Mei, Yingwen Dong, Srividya Neelakantan, Wildon Farwell, Glenn F Pierce: Recombinant factor VIII Fc fusion protein in Japanese subjects from the A-LONG study with severe hemophilia A, 76th annual meeting of the Japanese Society of Hematology, 2014.11.2
 13. Midori Shima, Hideji Hanabusa, Masashi Taki, Tadashi Matsushita, Tetsuji Sato, Katsuyuki Fukutake, Koichiro Yoneyama, Naoki Fukazawa, Takehiko Kawanishi, Keiji Nogami: Safety and prophylactic efficacy profiles of ACE910, a humanized bispecific antibody mimicking the FVIII cofactor function, in Japanese patients with hemophilia A: First-in-patient phase 1 study. ASH, 2014.12.8
- G. **知的財産権の出願・登録状況**
本研究とは関係がない。