厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

研究分担者　藤野陽（金沢大学医薬保健研究域保健学系・教授）

特発性心筋症に関する調査研究

研究要旨
非弁膜症性心房細動患者において、肥大型心筋症が合併した場合に血栓塞栓症の発症が有意に増加することが示されている。血栓塞栓症発症予防を目的として、直接経口抗凝固薬が使用される。本研究の目的は、直接経口抗凝固薬が投与された患者において、プロテインS活性を測定することであった。直接経口抗凝固薬の中で、Xa因子阻害剤を投与された152名の患者において、プロテインS活性を測定した。リバーロキサバンまたはエドキサバンが投与された患者において、凝固時間法を用いてプロテインS活性を測定した場合、プロテインS活性の偽高値が示される可能性があることが判明した。結果として先天性血栓性素因の診断が困難となる危険性があり、注意が必要である。。

A．研究目的

非弁膜症性心房細動患者において、肥大型心筋症が合併した場合に血栓塞栓症の発症が有意に増加することが示されている（Fujino N,et al. Heart Rhythm. 2018）。血栓塞栓症発症予防を目的として、直接経口抗凝固薬が使用される。これらの患者において先天性血栓性素因を含む血栓性素因のスクリーニング検査を行う際には、アンチトロンビン、プロテインC、プロテインS、は必須の検査である。本来、これらのスクリーニング検査は抗凝固療法が開始される前に実施されることが理想であるが、実際には抗凝固療法が開始された後に実施されることもあり、このような場合には、血中の抗凝固薬がアンチトロンビン、プロテインC、プロテインS、等の凝固阻止因子活性の測定系に影響を及ぼし、先天性血栓性素因の診断が困難となる危険性がある。

本研究の目的は、直接経口抗凝固薬が投与された患者において、プロテインS活性を測定することであった。

B．研究方法

直接経口抗凝固薬の中で、Xa因子阻害剤を投与された152名の非弁膜症性心房細動または静脈血栓塞栓症患者（男性82名、女性70名、平均年齢68.5歳）においてプロテインS活性を測定した。プロテインS活性は、凝固時間法ならびに合成基質法を用いて測定した。

（倫理面への配慮）

本研究は、金沢大学医学倫理委員会により承認された。全ての対象者に対して文書を用いて説明し、同意を得た。

C．研究結果

Xa因子阻害剤のうち、リバーロキサバンまたはエドキサバンが投与された患者においては、凝固時間法でのプロテインS活性は薬剤血中濃度に応じた偽高値が示された。一方で合成基質法を用いた場合には、リバーロキサバン、エドキサバン、および、アピキサバンいずれのXa因子阻害剤を投与された患者においても、プロテインS活性の偽高値は示されなかった。

D．考察

リバーロキサバンまたはエドキサバンが投与された患者において、凝固時間法を用いてプロテインS活性を測定した場合、プロテインS活性の偽高値が示される可能性があることが判明した。結果として先天性血栓性素因の診断が困難となる危険性があり、注意が必要である。プロテインS活性の過大評価による疾患の見逃しを防ぐためには、各施設や外部受託先でのこれらの検査項目の測定原理を十分に把握するとともに、直接経口抗凝固薬の血中濃度低下のタイミングをはかった検体の採取が重要と考えられる。

E．結論

Xa因子阻害剤を投与された患者においてプロテインS活性を測定する際には、測定方法によっては偽高値が示される可能性に留意すべきである。特に、検査項目の測定原理を十分に把握する必要がある。

F．健康危険情報

該当なし

G．学会発表

１．論文発表

Terakami T, Nagaya S, Hayashi K, Furusho H, Fujino N, Kato T, Asakura H, Morishita E. Effect on Plasma Protein S Activity in Patients Receiving the Factor Xa Inhibitors. *J Atheroscler Thromb,* 2021; 28.

２．学会発表（発表誌面巻号・ページ・発行年等も記入）

該当なし

H．知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

１．特許取得

該当なし

２．実用新案登録

該当なし

３．その他

該当なし