

氏名	北川文彦
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	乙第535号
学位授与の日付	平成29年10月17日
学位論文題名	Assessment of trough rivaroxaban concentrations on markers of coagulation activation in nonvalvular atrial fibrillation population 「非弁膜症性心房細動患者における経口第Xa因子阻害薬(リバーロキサバン)の凝固マーカーへの影響：トラフ期を中心に」 Heart Vessels 32(5): 609-617, 2017.5
指導教授	尾崎行男
論文審査委員	主査 教授 井澤英夫 副査 教授 高木靖 教授 八谷寛

論文内容の要旨

【緒言】非弁膜症性心房細動(NVAF)患者における脳卒中や全身性塞栓症の予防には、トロンビンや第Xa因子を阻害する直接経口抗凝固薬(DOAC)がワルファリンに代わり使用されることが増えている。DOACはワルファリンと異なり、抗凝固活性のモニタリングや食事制限を必要としない。一方、DOACの半減期は短く、その血中濃度にはピークとトラフが存在する。そのためDOAC、特に一日一回投与であるリバーロキサバンなどの経口第Xa因子阻害薬による治療では、抗凝固作用がトラフ時に減弱し、血栓リスクの増加が懸念される。リバーロキサバンの抗凝固作用の評価には、プロトロンビン時間(PT)が活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)より優れていることが示されている。しかし、“血栓形成の指標”であるD-ダイマー、“トロンビン生成の指標”であるプロトロンビンフラグメント1+2(F1+2)や“生理的凝固制御系の指標”であるプロテインCやアンチトロンビン活性値については十分に検討されていない。また、これらの凝固マーカーとリバーロキサバン濃度(抗Xa活性値)との関係についても十分に検討されていない。

【目的】NVAF患者においてリバーロキサバン投与開始から24週間におけるトラフ時の凝固マーカーの推移を検討した。さらに、リバーロキサバン濃度と凝固マーカーとの相関関係についても検討した。

【方法】外来通院中のNVAF患者55例(平均年齢71.5歳、男性48例、平均CHADS2スコア2.4)を対象に、リバーロキサバン(腎機能低下の有無により15または10 mg/日)を24週間投与した。投薬開始前、投与12週後及び24週後の服薬前(トラフ時)に測定用採血を施行し、PT、APTT、血漿D-ダイマー濃度、F1+2濃度、プロテインC活性値とアンチトロンビン活性値を測定した。また、そのうちの49人については、リバーロキサバン治療開始28～32

週後に2回採血を行い、PT、APTT、D-ダイマー、F1+2とリバーロキサバン濃度を測定し、それらの相関性について検討した。リバーロキサバン濃度は抗Xa合成基質法(ヒーモスアイエルヘパリンリキッド、アイ・エルジャパン株式会社)により測定した。

【結果】1. 新規に抗凝固薬が投与された症例は26例(新規群)、ワルファリンからの切り替え症例は29例(ワルファリン群)であった。

2. 新規群では、12週及び24週後のPTとAPTTは投薬開始前に比べて有意に延長し、D-ダイマーとF1+2濃度は有意に低下した。一方、プロテインCとアンチトロンビン活性値には有意な変化を認めなかった。

3. ワルファリン群では、12週及び24週後のPTとAPTTは開始前に比べて有意に短縮し、F1+2濃度とプロテインC活性値は上昇した。一方、D-ダイマー濃度とアンチトロンビン活性値には有意な変化を認めなかった。

4. PT($r = 0.92, p < 0.0001$)はリバーロキサバン濃度と強い正相関を認めた。しかし、個々のPTにおけるリバーロキサバン濃度のばらつきは大きかった。

5. APTT($r = 0.54, p < 0.0001$)はPTより劣るが、リバーロキサバン濃度と正の相関関係を認めた。

6. D-ダイマーとF1+2濃度は、リバーロキサバン濃度と有意な相関関係を認めなかった。

【総括】リバーロキサバンの抗血栓作用はワルファリンと同等であると考えられた。リバーロキサバンによるトロンビン生成の抑制作用はワルファリンほど過剰ではないが、プロテインCを抑制していないことにより相殺されていると考えられた。この過剰でないトロンビン生成の抑制は、リバーロキサバンがワルファリンより脳出血や致死性出血の少ないことに寄与していると思われる。また、リバーロキサバン服薬中のPT測定はリバーロキサバン濃度のある程度の推定に役立つと考えられた。さらに、通常量のリバーロキサバン投与中では、トロンビン生成と血栓形成はその血中濃度に依存していないことが示唆された。

論文審査結果の要旨

血液凝固第Xa因子阻害剤「リバーロキサバン」は、その血中濃度にピークとトラフが存在するため、トラフ期には抗凝固作用の減弱が懸念される。本論文は、リバーロキサバン服薬患者におけるトラフ期の凝固マーカーの推移及び血中リバーロキサバン濃度と凝固マーカーの関連性を詳細に検討した報告である。新規に抗凝固薬が投与された「新規群」、ワルファリンから切り替えた「ワルファリン群」いずれにおいても、リバーロキサバン投与後のD-ダイマーは基準値以下を示し、リバーロキサバンは有効な抗血栓作用を有することが示された。また、トロンビン生成の指標であるプロトロンビンフラグメント1+2と、生理的凝固制御系の指標であるプロテインCを評価することで、リバーロキサバン投与患者のトラフ期における抗凝固能を異なる側面からも評価し、その有効性が示された。さらに、リバーロキサバン内服中のトロンビン生成や血栓形成は、リバーロキサバン濃度に依存しないことも示唆された。本研究は、リバーロキサバン投与患者のトラフ期の凝固マーカー推移を解析することにより、直接的経口阻害薬(DOAC)であるリバーロキサバンの血中濃度と抗凝固作用に関する重要な知見を明らかにした研究である。以上の結果から、本論文は、学位論文として十分な評価を得たものと判断した。