

検査技師に必要な新規経口抗凝固薬の情報と対策

◎阪田 敏幸¹⁾

アイ・エル・ジャパン株式会社 血液凝固学術部¹⁾

ワルファリンに代わる直接経口抗凝固薬 (Direct oral anticoagulants: DOACs) としてダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンが非弁膜性心房細動患者における脳卒中および塞栓症発症予防等に使用されるようになった。ダビガトランはトロンビン阻害剤であり、その他は Xa 阻害剤である。これらの薬剤は、その服用にあたってその血中濃度測定、あるいは、そのモニターは必要ないとされている。しかし、DOACs は腎代謝の割合が高いため、腎機能低下患者で出血イベントの死亡例があり、血中濃度測定の必要性が議論されるようになった。海外のガイドライン

(Baglin T, et al. J Thromb Haemost 2013;11:756-60) では、DOAC 服用中の出血、手術・侵襲的手技前、腎不全・肝不全、DOAC 過剰投与が疑われ中和が必要な病態等においては、それらの血中濃度測定が必要とされている。このような DOACs に関する目まぐるしい変化が起こっており、検査技師として DOACs に関する情報を集積してそれに対応する必要がある。今回の講演では、1) DOACs 血中濃度測定と結果の解釈について、2) 凝固検査に及ぼす DOACs の影響について概説したい。

1) DOACs 血中濃度測定と結果の解釈について

DOACs 血中濃度測定検査として、トロンビン阻害剤であるダビガトランには活性化部分トロンボプラスチン (APTT)、Xa 阻害剤であるリバーロキサバンにはプロトロンビン時間 (PT) が有用とされてきた。しかし、アピキサバンでは PT、APTT 何れにも感度が低いことが知られている。海外のガイドライン (Kitchen S, et al. Br J Haematol 2014;166:830-41) では、DOACs の血中濃度測定には PT・APTT は不適とされおり、DOAC 毎に具体的な測定法が推奨されている。ダビガトラン血中濃度測定には希釈トロンビン時間法あるいはエカリン凝固時間法やエカリン合成基質法が推奨されている。Xa 阻害剤 (リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン) には合成基質法による抗 Xa 活性測定法が推奨されている。DOACs の血中濃度測定結果の解釈として、薬剤毎およびピークとトラフでの 5-95 パーセントイル分布域が示されており、これらの濃度を逸脱した場合、不十分もしくは過剰に抗凝固が行われていることを示し、原因調査と対処を必要とする (Cuker A, et

al, Hematology 2015; 2015: 117-24)。ダビガトラン服用患者で APTT が正常であれば濃度過剰を除外できる可能性が高く、リバーロキサバン・エドキサバン服用患者では、PT 測定結果で同様のことが言える。

2) 凝固検査に及ぼす DOACs の影響について

DOACs が血中に含まれる場合、その濃度に応じて PT や APTT 検査に影響が見られる。さらに、DOACs の PT および APTT 検査への影響は、試薬によって異なるため各施設で使用する PT・APTT 試薬の DOACs に対する感度を各自で調査しておく必要がある。各凝固因子測定にも PT および APTT 検査が応用されるため、因子測定においても DOACs の影響を受ける可能性がある。フィブリノーゲン測定には、トロンビンを添加してフィブリン形成までの時間を測定するため、添加するトロンビンがダビガトランで中和され影響を受ける可能性がある。ループスアンチコアグラント検査に希釈ラッセル蛇毒時間を測定するが、凝固時間を測定するため DOACs の影響を受ける可能性がある。APTT が延長した際、要因検索のため交差混合試験を実施するが、未分画ヘパリン、フォンダパリヌクス、エドキサバンが検体に含まれることにより、それぞれ下に凸、上に凸、およびシグモイドカーブを描くことが知られている。従って、交差混合試験を実施する場合、予めこれらの薬剤が含まれていないことを確認して行う必要がある。アンチトロンビン測定には合成基質法を用いるが、DOACs の影響は使用するアンチトロンビン測定試薬に依存する。即ち、トロンビンを添加する試薬の場合はダビガトランの、Xa を添加する試薬の場合はすべての Xa 阻害剤の影響を受ける可能性がある。実臨床で異常データに遭遇した場合、DOACs 服用の有無、DOACs 服用から採血までの時間を確認すると同時に、DOACs の存在を検証するため、ダビガトラン濃度や抗 Xa 活性を測定できる環境を整えておくことも必要と思われる。

連絡先 03-5419-1301