

科学研究費助成事業 研究成果報告書



令和 4 年 6 月 5 日現在

機関番号：32612

研究種目：奨励研究

研究期間：2021～2021

課題番号：21H04267

研究課題名 DOAC-Stop処理による薬剤除去がもたらす各種凝固検査への影響の検討

研究代表者

尾崎 裕子 (OZAKI, Yuko)

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・臨床検査技師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 470,000 円

研究成果の概要：直接経口抗凝固薬DOACsを含むアンチトロンビン(AT)非依存性抗凝固薬による凝固検査への測定干渉を排除するDOAC-Stop処理の効果は、主に凝固時間に関して報告されているが、凝固波形解析（CWA）については不明である。本研究により、CWAについてもAT非依存性抗凝固薬による測定干渉を排除できる一方、DOAC-Stop自体がCWAパラメータへの測定干渉をきたすことを観察した。この干渉は検体濁度への影響が原因と考えられ、測定における透過光量の補正処理により消失した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

DOAC-Stop処理による測定干渉を受けるCWAパラメータにおいても、適切な補正処理を行えば、DOAC-Stop処理を適用できることを本研究では初めて見出した。抗凝固療法施行中の症例における血栓性素因の探索や治療のモニタリングへの凝固検査の利用は、抗凝固薬による測定干渉のため制約されてきたが、DOAC-Stop処理はその干渉を排除して検査学的凝固評価の自由度をもたらすと期待できる。本研究の成果は、高齢社会では増加が必至である血栓症の実臨床の向上に貢献できると考えられる。

研究分野：血液学

キーワード：DOAC-Stop 凝固波形解析 凝固検査

1. 研究の目的

本研究の目的は DOAC-Stop 処理による血漿中の抗凝固薬の除去効果と、処理後の凝固検査への影響、及び処理前後の血漿の比較による抗凝固療法のモニタリングへの応用可能性を検証し、臨床検査における DOAC-Stop の有用性と限界を明らかにすることである。

2. 研究成果

アンチトロンビン(AT)非依存性薬剤については、既報⁽¹⁾のように濃度依存的凝固時間の延長効果が DOAC-Stop 処理により消失した(図 1)。凝固波形解析(CWA)では最大凝固速度(Max1)や最大凝固加速度(Max_p2)の濃度依存的減少効果が消失した。しかし、薬剤無添加血漿の DOAC-Stop 処理によってそれらのパラメータの低下が認められ、低濃度域では薬剤が除去されたにもかかわらず凝固抑制を示唆する奇異な結果が得られた(図 2)。

透過光変化量によって補正した CWA では、薬剤無添加血漿や低濃度域において DOAC-Stop 処理の有無に関わらず同等の値となり、検討した全濃度域を通じて DOAC-Stop 処理後の検体のパラメータの方が下回ることにはなかった(図 3)。これより、DOAC-Stop は抗凝固薬だけではなく他の物質も非特異的に吸着除去するため、血漿の濁度低下をまねき、それがパラメータの低下につながったと考えられた。

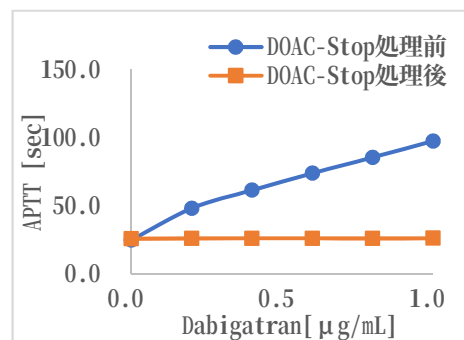


図 1 AT 非依存性薬剤添加血漿における DOAC-Stop 処理前後の APTT

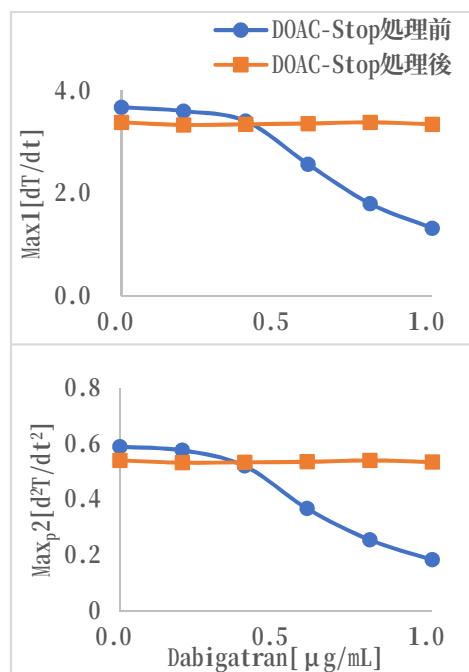


図 2 AT 非依存性薬剤添加血漿における DOAC-Stop 処理前後の APTT-CWA パラメータ (Dabigatran)

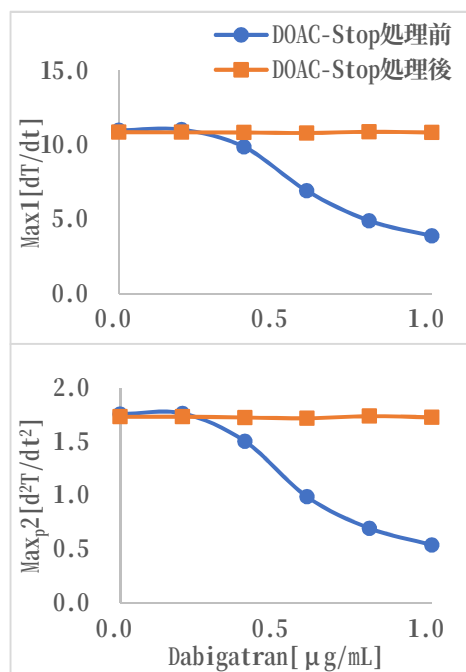


図 3 AT 非依存性薬剤添加血漿における DOAC-Stop 処理前後の APTT-CWA 補正パラメータ (Dabigatran)

AT 依存性薬剤については、既報⁽²⁾がある未分画ヘパリンと低分子ヘパリンに加えて、フォンダパリクスも DOAC-Stop 処理で除去されないことを凝固時間と CWA の検討によって新規に確認できた(図 4,5,6)。

フォンダパリクスは AT 依存性薬剤であるため、AT との複合体が形成されるために吸着できないという機序の可能性を考えて、血漿添加前にフォンダパリクス溶液の DOAC-Stop 処理を行なったが、凝固時間と CWA の検討により、フォンダパリクス単独でも吸着除去されないことが確認された(図 7)。

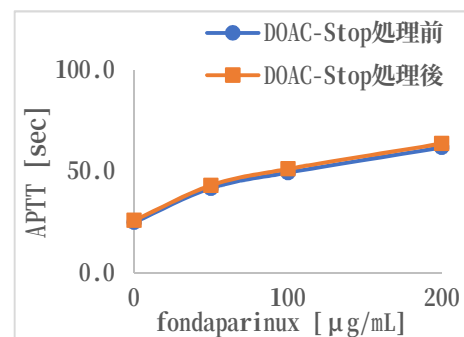


図 4 AT 依存性薬剤添加血漿における DOAC-Stop 処理前後の APTT (fondaparinux)

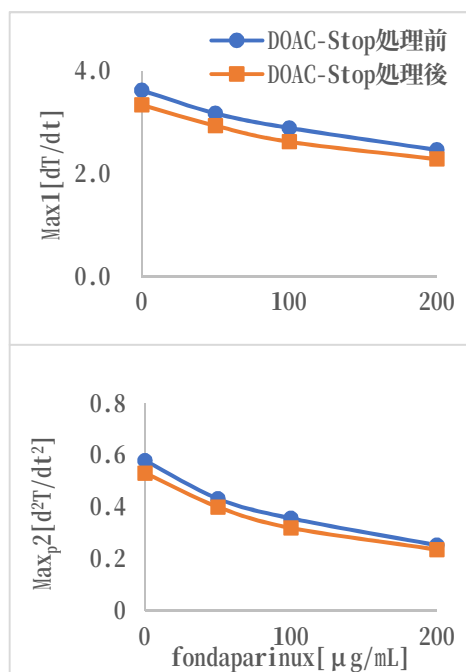


図5 AT 依存性薬剤添加血漿における DOAC-Stop 処理前後の APTT-CWA パラメータ (fondaparinux)

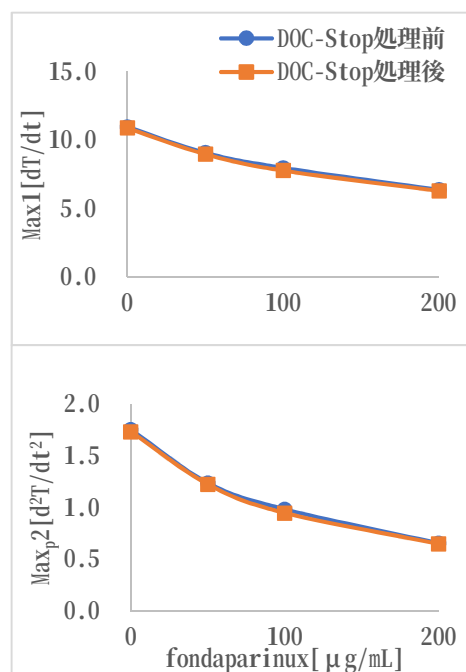


図6 AT 依存性薬剤添加血漿における DOAC-Stop 処理前後の APTT-CWA 補正パラメータ (fondaparinux)

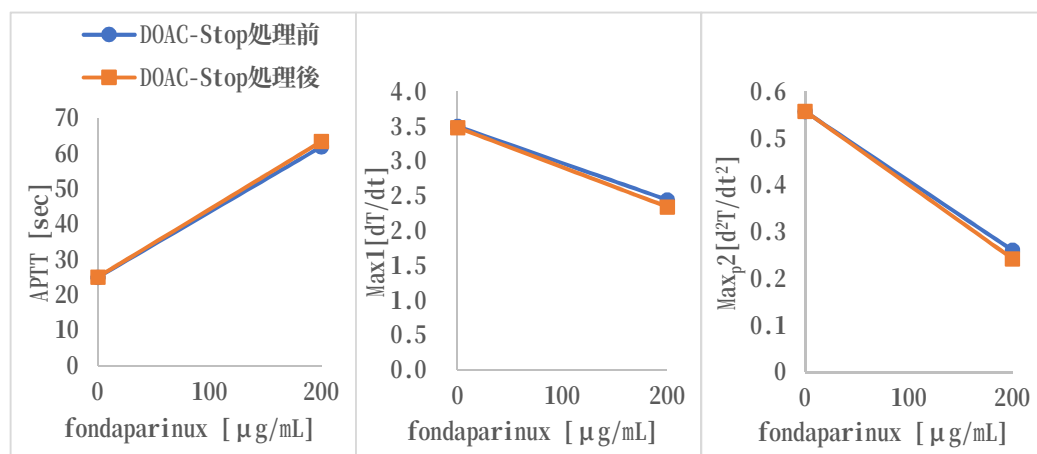


図7 fondaparinux に直接 DOAC-Stop 処理を行なった後に血漿に添加した際の APTT および APTT-CWA パラメータの比較

<引用文献>

- (1) Exner T, et al. Thromb Res. 2018; 163:117-122
- (2) Exner T, et al. Clin Chem Lab Med. 2019 Apr 24; 57(5):690-696

主な発表論文等

- 〔雑誌論文〕 計0件
- 〔学会発表〕 計0件
- 〔図書〕 計0件
- 〔産業財産権〕
- 〔その他〕

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
涌井 昌俊	(WAKUI Masatoshi)
藤森 祐多	(FUJIMORI Yuta)
岡 周作	(OKA Shusaku)
近藤 佳乃	(KONDO Yoshino)
中村 祥子	(NAKAMURA Shoko)
長田 恵美里	(OSADA Emiri)
中川 央充	(NAKAGAWA Terumichi)
片桐 尚子	(KATAGIRI Hisako)
村田 満	(MURATA Mitsuru)