

令和 5 年 6 月 4 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09356

研究課題名(和文) 抗血小板薬・DOAC使用及び中止時の抗血栓性を捉えるモニタリング化

研究課題名(英文) The point-of-care monitoring of blood clotting function and plate function by using TEG6s under continuation or cessation of anti-platelets and direct oral anticoagulants

研究代表者

枝長 充隆 (Edanaga, Mitsutaka)

札幌医科大学・医学部・准教授

研究者番号：70616169

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,300,000円

研究成果の概要(和文)：抗血小板薬を継続あるいは中止された患者(n=42)の血小板機能およびDOACの継続あるいは中止された65歳以上の高齢者(n=17)の質的凝固機能を当日の手術前と術直後の計算2回実施して調べた。TEG6s(ヘモネティクスジャパン、東京)を使用し、抗血小板薬にはプレートレットマッピング法にて、DOACにはグローバルヘモスタシス法にてそれぞれ約300μLの全血で測定した。結果、手術前に血小板機能異常を示した患者が計13症例、術後の血小板機能異常を示した患者が計22症例認められた。一方、手術前に凝固機能異常を示した患者が計8症例、術後の凝固機能異常を示した患者が計8症例認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗血小板薬に関して、近年の数々のガイドラインからDAPTの使用が普及していることを考えると、血栓のリスクは軽減されるものの、出血リスクが高くなることが大いに予想される。本研究結果から、一般採血では薬物の残存効果は測定できないため、一律に同じ日程の中止期間を設定するのではなく、手術前の血小板機能モニタリングが必要であると考えられた。DOACに関しては、抗血小板薬とは異なり、本装置にて残存効果を直接的にモニタリングはできない。しかしながら、研究結果を踏まえて質的な血液凝固機能を測定する意義は大きいと考えられた。

研究成果の概要(英文)：Using TEG6s which is one of the viscoelastic point-of-care devices, we surveyed platelet function and qualitative blood clotting function for continuation or cessation of anti-platelets or direct oral coagulants (DOAC) at the preoperative state and just after operation. We used the platelet mapping method for the patients (n=42) who medicated anti-platelets, and the global hemostasis method for the patients (n=17) who medicated DOAC. The platelet function and blood clotting function were each measured by using about 300 microliter whole blood. As a results, 13 patients were recognized platelet dysfunction at the preoperative state and 22 patients were platelet dysfunction at just after operation. On the other hand, 8 patients were recognized abnormal blood clotting function at the preoperative state and 8 patients were abnormal blood clotting function at just after operation.

研究分野：血液凝固

キーワード：血小板機能 質的血液凝固機能 抗血小板薬 DOAC 中止期間 手術前モニタリング

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

### 1. 研究開始当初の背景

超高齢化社会が進んでおり、循環器疾患やガンを合併する患者が増えている。そのため、抗血栓性に世界が強く関心を示している現状がある。

アスピリン、クロピドグレルのような抗血小板薬では、麻酔科医が内服薬の継続および中止の介入に関与ができないにも関わらず、一般採血でモニタリングできないため、血小板を含まない血漿成分から測定する PT-INR および APTT 等で、区域麻酔の適応を判断せざるを得ない。

一方、DOAC に関してはモニタリングの必要性がないことが報告されている。しかし、DOAC 内服を開始することで、逆にアドヒアランスを保たないと血栓性に傾くことや高齢者においては腎機能低下を合併する患者が多いことを考慮すると、モニタリングの必要性を感じる。

### 2. 研究の目的

65 歳以上の高齢者において、手術前の抗血小板薬や DOAC の継続内服あるいは一定期間の中止後の薬剤の薬物動態の現状を把握するため、血液凝固機能測定装置の一つである TEG<sup>®</sup>6s（ヘモネテイクスジャパン、東京）を使用し、周術期の抗血小板薬の血小板機能推移および DOAC の凝固特性の推移を検討した。

### 3. 研究の方法

TEG<sup>®</sup>6s には、約 0.3ml の採取した血液で血小板機能に特化したプレートレットマッピング法と、凝固特性を測定するグローバルヘモスターシス法とがある。

抗血小板薬に対するプレートマッピング法では、トロンビン産生によるフィブリンと血小板による血液凝固、血小板を阻害したフィブリンのみの血液凝固、血小板の ADP（アデノシン二リン酸）やアラキドン酸アゴニストによる血小板活性を測定できる。そこで、抗血小板薬の内服継続あるいは服用を中止した患者に対しては、プレートマッピング法のためのシートを使用し、手術当日の手術前と手術直後の 2 回測定を実施し、血小板機能の推移を調査した。

DOAC に対しては、グローバルヘモスターシス法による測定を行う。本法では、CK（カオリン TEG）で基礎的凝固特性、出血リスクや血栓リスク測定、CRT（rapid TEG）で外因子による迅速な凝固特性、CFF（functional fibrinogen）で血小板を抑制してフィブリノーゲンのみの凝固特性を測定できる。そこで、DOAC の内服継続あるいは服用を中止した患者に対しては、グローバルヘモスターシス法のためのシートを使用し、手術当日の手術前と手術直後の 2 回測定を実施し、質的凝固機能の推移を調査した。

### 4. 研究成果

抗血小板薬を処方されていた 42 名がエントリーされ、3 名が除外された。最終的に 39 名で結果を検証したところ、手術前に血小板機能異常を示した患者は 13 名認められた。内訳として、クロピ

ドグレル（プラビックス®）を5-7日間中止した患者6名、バイアスピリンとクロピドグレル（プラビックス®）を6日間中止した患者1名、そしてバイアスピリンを7日間中止した患者6名に血小板機能低下を認めた。別途、術直後に検査した患者22名に血小板機能異常を認める結果を得た。

一方、DOACの処方を受けていた17名がエントリーされ、2名が除外された。最終的に15名で結果を検証したところ、手術前に凝固機能異常を示した患者は8名認めた。内訳として、リバーロキサバン（イグザレルト®）を1-4日間止めた患者4名、アピキサバン（エリキュース®）を1日間止めた患者が2名、エドキサバン（リクシアナ®）を1-3日間止めた患者が2名に血液凝固機能異常を認めた。別途、術後の検査した患者8名に血液凝固機能異常を認める結果を得た。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>松野秀太郎  |
| 2. 発表標題<br>高齢者における抗血小板薬およびDOACの継続あるいは中止時のTEG6sによるモニタリング |
| 3. 学会等名<br>日本麻酔科学会第69回学術集会                              |
| 4. 発表年<br>2022年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>佐藤智恵                                  |
| 2. 発表標題<br>高齢者の抗血小板薬・DOACの継続あるいは中止時の血液凝固機能モニタリング |
| 3. 学会等名<br>第42回 日本血栓止血学会学術集会                     |
| 4. 発表年<br>2020年                                  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>佐藤智恵                                  |
| 2. 発表標題<br>高齢者の抗血小板薬・DOACの継続あるいは中止時の血液凝固機能モニタリング |
| 3. 学会等名<br>第42回 日本血栓止血学会学術集会                     |
| 4. 発表年<br>2020年                                  |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号) | 備考 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|