

## 第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

### Anticoagulant activity of apixaban can be estimated by multiple regression analysis

アピキサバンの抗凝固作用は重回帰分析で推定できる

日本医科大学大学院医学研究科 薬理学分野  
研究生 宇波 奈央子  
J Arrhythm. 2020 Sep 22;36(6):1032-1038.掲載  
DOI: 10.1002/joa3.12435.

非弁膜症性心房細動の疫学調査によると新たな発生率は 2.5/1000 人年で有病率は年齢とともに増加傾向を示し、脳梗塞発生率は 5%/年であると報告されている。従来はこれを予防するためにワルファリンが用いられていたが、抗凝固作用が食事や薬物相互作用などの影響を受けやすく定期的な血液検査によって投与量を管理する必要があった。そこで、ワルファリンと同等以上の抗凝固作用を有し、かつ食事などに左右されにくく定期的な血液検査を必要としないとされるアピキサバン等の新薬（direct oral anticoagulants ; DOAC）が開発された。しかし、これらが普及すると共に脳出血や血栓症の症例が少なからずあることが判明し、ARISTOTLE 試験において大出血発生率はワルファリンと比較して低いと報告されていたが、モニタリングが必要である可能性が示唆されるようになった。抗凝固作用を直接測定する抗 FXa 活性アッセイは普及していないが、別の簡便な方法であるヒト脳、ウサギ脳由来試薬で測定されたプロトロンビン時間（PT）が延長するという報告がなされた。日本医科大学付属病院はウサギ脳由来「Thrombocheck PT Plus®」を採用しており、PT からアピキサバンの抗凝固作用を推定可能であると考えられた。本研究では、大出血や血栓症を防ぐために、DOAC の一つであるアピキサバンの抗凝固作用について、臨床パラメーターを用いてアピキサバンの PT を予測する方法について検討した。

日本医科大学付属病院において 2013 年 2 月 1 日から 2017 年 7 月 31 日の期間にワルファリンからアピキサバンに変更した非弁膜症性心房細動患者 441 名の中から、投与期間や検査時期等の選択基準に該当した 194 例について解析を行った。105 例（54.1%）に標準用量のアピキサバン（5mg 1 日 2 回；5mg 群）、89 例（45.9%）に減量用量のアピキサバン（2.5mg 1 日 2 回；2.5mg 群）が投与されていた。患者の診療記録を後方視的に調査し、属性として年齢、性別（男性／女性）、体重（kg）、身長（cm）、血清クレアチニン（mg/dL）；抗凝固関連としてワルファリンおよびアピキサバン内服時の用量（mg/日）、PT（s）、プロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）；臨床スコアとして CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc スコア（ポイント）、CHADS<sub>2</sub>

スコア（ポイント）を収集した。これらの項目を用いて重回帰分析によりアピキサバンのPTの予測式を求めた。なお、ワルファリンおよびアピキサバン投与時のPTをそれぞれPTw、PTaで表した。

PTaは正常範囲（10から12秒）を超えて有意に延長していたが、PTwより有意に短かった。また、PTaとPTwは両群で有意に相関していた（5mg群；相関係数 $R=0.239$  [ $P=0.014$ ]、2.5mg群； $R=0.248$  [ $P=0.019$ ]）。5mg群のPTaの平均は15.6秒であり、2.5mg群の平均15.5秒とはほぼ同じであった。年齢、体重、血清クレアチニン、CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコアなどの因子からPTaを重回帰分析により予測したところ、5mg群のPTaは、 $16.952-0.036 \times \text{体重} + 0.299 \times \text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$  スコア（ $P < 0.0004$ ； $R = 0.378$ ）と表された。しかし、2.5mg群ではPTaを予測することができなかった。

PTaとPTwは両群で有意に相関していたことから、アピキサバンにおいてもPTが抗凝固作用の指標となることが示唆された。アピキサバンの標準用量投与時におけるPTは、体重およびCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコアを用いた計算式で予測可能であることが分かった。予測式はアピキサバンを内服している患者の出血および血栓症のリスクの推定に役立つ可能性があると考えられる。

第二次審査では、対象患者の選択理由、調査項目にAPTTを含まなかった理由、PTwの平均とPTaの平均の差の解釈、PTaの標準値の目安の解釈、PTaが標準値から大きく外れた場合の対応、PT-INRを重回帰分析の予測因子としなかった理由、重回帰分析の結果の解釈と減量用量群でPTaが予測できなかった理由、標準用量群のPTaの予測式での体重の解釈、副作用イベント発生の有無などに関して幅広い質疑が行われ、いずれに対しても的確な回答がなされた。

本研究は、アピキサバンによる重大な副作用のリスク推定を行うという実臨床に即した意義のある研究と考えられた。以上より、学位論文として価値あるものと認定した。