

第 70回 SSC 学術報告 -21-

Control of Anticoagulation

山崎昌子

Tuesday, June 25 2024 16:30-18:30 Room: B2

Chairman: Lana Castellucci (Canada)

Co-chairs: Adam Cucker (United States), Thita Chiasakul (Thailand), Nicolas Gendron (United States), Karina Meijer (Netherlands), Francois Mullier (France), Behnood Bikdeli (United States), Isabelle Gouin-Thibault (France), Sara Ng (Australia), Tamrat Assefa Tadesse (Ethiopia)

Moderator: Lana A (Canada) & Sara Ng (Australia)

本 SSC では、抗凝固療法に関連した検査や臨床上的の問題が検討されている。今回は、国際感度表示 (ISI) / 国際標準比 (INR) の改訂、ワルファリン治療への薬剤師関与の効果、未分画ヘパリン (UFH) の管理、がん患者や救急患者の薬物動態・中和薬投与といった抗凝固療法の管理に関する調査研究、出血定義の見直し、血管炎症を標的とした新しい治療に関する活動が報告され、プロジェクトへの意見や参加が呼びかけられた。

1. Report of joint ISTH/IFCC working group on ISI/INR. ISI/INRに関する国際血栓止血学会 (ISTH) / 国際臨床化学連合 (IFCC) 合同ワーキンググループ報告 *Steve Kitchen (UK)*

ISI/INRに関するISTH/IFCCワーキンググループは、チルトチューブのハーモナイゼーション、臨床検査標準協議会 (joint committee for traceability in laboratory medicine: JCTLM) への標準測定法の登録、WHOの標準トロンボプラスチン設定といった活動を行ってきており、ビタミンK拮抗薬 (VKA) 投与中のISI/INRシステムをより正確にし、標準化するための見直しを進めている。

WHOの標準トロンボプラスチンはチルトチューブを用いて用手法で較正されている。用手法はメーカーに依存せず、長期にわたり安定した方法であるが、用手法での測定機会が減り、チルトチューブのハーモナイゼーションが行われていないという問題がある。用手法のハーモナイゼーションを図るワークショップにおいて、チューブの上と下でピペッティング操作を行った場合、プロトロンビン時間 (PT) には正常検体で11%、異常検体で5.7%の差が認められた。用手法の外部品質評価は2年間に10回行われ、同一の組換え型組織トロンボプラスチン試薬を用い、PTが12~47

秒に分布する凍結血漿の測定を行った検者間差は、ハーモナイゼーション前の 4.9～9.2%から 2.2%未満へと改善した。(J Thromb Haemost 2020; 18: 1986-1994)

ISI/INR システムは 5 回の改良を経て、現在、体外診断用医薬品メーカーのトロンボプラスチン試薬の ISI は、ウサギ脳由来トロンボプラスチン (RBT/16) とリコンビナント・ヒト脳由来トロンボプラスチン (rTF/16) という 2 つの WHO 国際標準トロンボプラスチン試薬を対照として、20 施設各 1 名の臨床検査技師が INR が 1.5～4.5 の血漿を用いて各々 1 回、的手法で測定した平均から付けられている。次の改良では、INR が 1.5～4.0 の血漿で、ハーモナイゼーションされたチルトチューブを用い、4 施設各 2 名の臨床検査技師が 2 回ずつ測定を行うという変更がなされる。現在は一次標準試薬 (ヒト由来) を参照して二次標準試薬 (ウサギ由来) を校正し、二次標準試薬を参照してメーカーが選択した測定手順と基準ロット (ウサギ) の校正を行っているが、今後は一次標準試薬 (ヒト) を参照して二次標準試薬 (ヒト) を校正し、二次標準試薬を参照してメーカーの測定手順と基準ロット (ウサギ由来) の校正を行うことになる。異種間での校正が一部に残るものの、より正確な同種間の校正となり、トレーサビリティも維持される。凍結血漿と新鮮血漿を用いた ISI の差は 6%未満であることも確認されているが、INR が 4 を超える血漿での測定が行われないう問題がある。(J Thromb Haemost 2024; 22: 1236-1248)

2. Survey: Management of therapeutic-intensity unfractionated heparin in adult patients. 成人患者における未分画ヘパリンの治療管理に関する調査

Isabelle Gouin-Thibault (France)

UFH 管理の課題として、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) や抗活性化第 X 因子 (Xa) 活性といった臨床検査の標準化が行われていないこと、治療域のエビデンスが乏しいこと、アンチトロンビン (AT) 活性や UFH の抗凝固活性の個人差や個人内変動が大きいことが挙げられる。2023 年 12 月～2024 年 3 月に、SSC 小委員会の「Control of anticoagulation」と「Perioperative and critical care」が合同で、検査と臨床的な 17 の質問および UFH の適応に関する 15 の質問による調査を行った。

臨床検査医学、血栓止血学と血液学の専門家が 30～40%を占める 142 施設から回答が得られ、半数はフランスの施設で、回答の 77%はフランスから得られた。UFH の適応疾患は、急性静脈血栓塞栓症 (VTE)、機械的循環補助、人工弁、急性肢虚血、心房細動、急性冠症候群の順に多かった。採血管はクエン酸が 70%であったが、CTAD (クエン酸・テオフィリン・アデノシン・ジピリダモール) チューブも 10%強で用いられていた。モニタリング検査としては、抗 Xa 活性が 80%で、APTT (秒) または APTT 比が各々 30%で測定されていた。試薬にデキストランが含まれ

ると抗 Xa 活性が高値に出ることは、約半数に知られていなかった。検査試薬はリキッド抗 Xa (Stago) が 20%、Triniclot APTT (Stago)、Biophen 抗 Xa LRT (Hyphen)、HemosIL 抗 Xa (Werfen)、HemosIL Shythasil APTT (Werfen) が 5~10%であった。標的治療域は多様で、急性 VTE では APTT が 50~120 秒、抗 Xa 活性が 0.3~0.7 の範囲に設定されることが多く、その他の病態でも抗 Xa 活性は 0.2~0.7 に、APTT 比は 2~3 に調節されていた。体重に基づく用量調節は 65%で行われ、ノモグラムは 40%が利用している一方で 30%は利用していなかった。ヘパリン抵抗性の定義も多様で、特に定義がない、20 IU/kg/h (480 IU/kg/day) 以上の用量での投与、35,000IU/day 以上の投与といったその他の定義がほぼ同率であった。AT 投与についても、投与を行わない、ヘパリン投与量で規定、AT 活性で規定、他の条件で規定など多様で、AT 活性が 60%または 0%未満で投与を行う施設と行わない施設は同率であった。

このように実臨床での UFH 治療や AT 投与は多様で、UFH のモニタリング検査の相違点や限界に関する啓発、UFH 治療に関する臨床データの収集、検査・試薬・用量調節 (ノモグラム) などを含む UFH 管理のコンセンサスとガイダンスが必要である。

3. Comparison of anticoagulation control and treatment outcomes between two anticoagulation models in patients taking warfarin in Ethiopia. エチオピアのワルファリン服用患者における 2 つの抗凝固モデル間でのコントロールと治療成績の比較

Tamrat Tandesse (Ethiopia)

ワルファリンの有効性は INR が至適治療域の範囲内に入っている時間の割合 (TTR) に依存し、血栓塞栓症の予防と治療のためには TTR を少なくとも 65%以上に保つ必要がある。TTR が 65%未満では出血、血栓症や死亡リスクが高くなるが、エチオピアでの TTR はさらに低い 29~42.7%である。抗凝固療法の有効性を改善するためには別戦略の必要性が高く、薬剤師の主導によってワルファリンのコントロールの質が改善することが示唆されていることから、従来と薬剤師主導の抗凝固療法が比較された。

2021 年 6 月~2023 年 7 月に各群 175 人の患者が登録され、従来と薬剤師主導の抗凝固療法で、一次エンドポイント (TTR が 65%以上の患者の割合) と二次エンドポイント (出血、血栓症、入院や救急受診) が比較された。薬剤師主導群はワルファリンの初回導入患者のみを対象とし、登録後に 20 分間の教育とフォローアップ冊子が提供され、薬剤師がワルファリンの用量調節について担当医に提言した。

登録患者の70%が女性、年齢の中央値は約40歳で、従来群の80%と薬剤師主導群の65%に心疾患が合併し、心不全・高血圧・心血管疾患の既往・虚血性心疾患・多血症・アスピリンやクロピドグレル投与は従来群に多かった。ワルファリンの適応疾患については、心房細動（従来群 vs 薬剤師主導群：60% vs 71%）と人工弁置換術（13% vs 23%）は薬剤師主導群に高率で、深部静脈血栓症（DVT）（11% vs 0%）と門脈血栓症（3% vs 0%）は従来群に高率であった。標的INRは、2.0～3.0が従来群で87%に対し薬剤師主導群では77%、2.5～3.5が従来群で13%に対し薬剤師主導群では30%であった。INRのモニタリングは従来群で52日間隔、薬剤師主導群では40日間隔で行われ、ワルファリンの平均投与量は従来群で4.62 mg、薬剤師主導群で5 mgであった。薬剤師主導群では従来群よりも、標的域内のINR値を示すことが高率、標的よりも低いINR値を示すことが低率で、TTRが65%以上の比率が有意に高く（32% vs 42%）、65%未満の患者は43%減少した。出血、血栓塞栓症と入院には差がなかったが、救急受診は従来群よりも薬剤師主導群で有意に低率であった。

TTRが低いアフリカでは、抗凝固療法への薬剤師の介入が有用なツールと考えられるが、多機関共同で、患者の知識、満足度やアドヒアランス、経済的影響も含め検討していく必要がある。

4. Pharmacokinetics of direct oral anticoagulants in emergency situations: results of the prospective observational RADOA-Registry. 緊急における直接型経口抗凝固薬の薬物動態：前向き観察研究 RADOA 登録研究の結果

Edelgard Lidhoff-Last (Germany)

抗凝固薬は、米国において薬物有害事象の最も多い薬物の一つで、薬物関連の救急外来受診の20%を占める。ワルファリンよりも出血による救急受診が低率な直接型経口抗凝固薬（DOAC）の処方が増え、ワルファリンの処方が減っているにもかかわらず出血による救急受診患者が多いことから、抗凝固薬の適切な処方とモニタリングの改善は依然として重要である。

救急でのDOACの薬物動態に関するRADOA登録研究がドイツで行われた。2014年～2018年にドイツの10病院で、DOACまたはVKA治療中に生命を脅かす出血や24時間以内に緊急治療が必要な連続症例を前向きに登録し、入院から30日間の治療が記録された。サブスタディとして、緊急検査室で採取されたルーチンの血液検査の残余検体を用いて入院時のDOAC血中濃度が超高速液体クロマトグラフ質量分析により測定され、DOAC半減期が線形混合効果回帰法により解析された。登録された大出血89例の年齢は中央値80歳で、出血の内訳は頭蓋内出血が43%、消化管出血が35%とその他の出血で、入院30日間の死亡率は7%であった。緊急手術

43 例の年齢の中央値は 77 歳で、手術の内訳は外傷が 54%、急性腹症が 28%とその他の手術で、入院 30 日間の死亡率は 12%であった。

DOAC 血中濃度は 605 検体で測定され、アピキサバンが 47%、リバーロキサバンが 42%、ダビガトランが 6%、エドキサバンが 5%であった。入院時のリバーロキサバン濃度は 9~803 ng/mL、アピキサバン濃度は 9~1222 ng/mL と幅広く分布していた。血中濃度が 30 ng/mL 未満の低値であったのはアピキサバン治療患者では 14%、リバーロキサバン治療患者では 5%で、75 ng/mL より高濃度であったのはアピキサバン治療患者では 72%、リバーロキサバン治療患者では 82%であり、血中濃度の中央値はアピキサバンで 108 ng/mL、リバーロキサバンで 205 ng/mL であった。DOAC の半減期は、日常臨床では高齢者で 11~13 時間とされているが、リバーロキサバンでは 17.3 時間（大出血患者で 16.7 時間、緊急手術患者で 19.7 時間）、アピキサバンでは 25.0 時間（大出血患者で 20.8 時間、緊急手術患者で 30.8 時間）と半減期が 1.5~2.8 倍に延長していた。

5. Antithrombotic management of patients with cancer survey update. がん患者の抗凝固療法管理に関する調査のアップデート

Deborah Siegal (Canada)

がん診断後 6 ヶ月の虚血性脳卒中リスクは 2 倍高く、今後、がん患者の脳卒中が増加すると予測されているが、その治療、転帰、標準的な抗血栓療法の有用性は不明である。活動性がん患者の原因不明の脳卒中治療における超急性期再開通療法と再発予防のための抗血栓療法（抗凝固療法と抗血小板療法）に関する医師の嗜好を評価することを主目的に、回答者や癌の特徴による治療の相違を探ることを副次的な目的に、多職種の特任専門家チームが作成した臨床症例について、がん患者の急性虚血性脳卒中治療に携わる医療従事者を対象とした無記名式オンライン調査が行われた。

参加者は 167 名（女性が 49%）で、68%が全問回答した。参加者の内訳は脳卒中脳神経内科が 42%、血液内科が 18%、一般内科が 13%、血栓症/血管内科学が 10%などであった。急性再灌流療法は、がんの病期や治療の状態によって異なり、線溶療法と機械的血栓回収療法の併用率は非がん患者よりもがん患者で病期が進むにつれ低くなったが、がんの種類による差は認められなかった。線溶療法単独、機械的血栓回収療法単独、ヘパリン治療については病期による差も認められなかった。抗血栓療法については、アスピリンとクロピドグレルの併用が 40~50%、アスピリン単独が 30~40%で、病期やがんの種類による差は認められなかった。虚血性脳卒中の原因検索には、心拍モニタリングが 80%、経胸壁心エコーが 70%、経頭蓋ドップラーが 60%で行われるものの、下肢静脈エコー、抗リン脂質抗体や経食道心エコーは 30~40%で、血栓性素因の検査が行われるのは 10%程度であった。がん患者の虚血

性脳卒中の治療や原因検索についてはエビデンスやガイドランスが限られており、標準治療は不明である。

がん患者はVTEリスクも4~7倍高くなるが、低用量のアピキサバンやリバーロキサバンによって化学療法を開始する外来がん患者のVTEリスクは60%減少する。ガイドラインでは血栓症予防にDOACが推奨されているものの、実臨床で一次予防が行われる頻度は低い。低用量DOACによるがん患者のVTE予防の現状を把握することを主目的に、治療決定に影響する治療者と患者の要因を探索することにより低用量DOAC投与の障壁を同定し、治療を促進することを副次目的に、化学療法を開始するがん患者の代表的な臨床症例について、診療に携わる医師を対象とした無記名式オンライン調査を行う。VTEはがん患者の予防可能な合併症であることから、がん関連血栓症のリスクを評価し、抗凝固療法開始の決定とその障壁、推奨される抗凝固薬を調べる本調査への参加が呼びかけられた。

6. Clinical course and management of patients with emergency surgery treated with direct oral anticoagulation or vitamin K antagonists-Results of the German prospective RADOA-registry. DOAC または VKA 治療中の緊急手術患者の臨床経過と管理—ドイツにおける前向き RADOA 登録研究結果

Jana Last (German)

抗凝固療法中の患者では、年間0.5~1%に緊急手術が必要となっている。抗凝固薬の中和薬としては、VKAには4因子複合プロトロンビン製剤(4F-PCC)、ダビガトランにはイダルシズマブ、直接/間接第X因子阻害薬にはアンデキサネットアルファがあるが、緊急手術時のDOACの中和の適応があるのは現時点ではイダルシズマブのみである。各国のさまざまな診療科のガイドラインでは、緊急手術時の抗凝固薬の中和に関するコンセンサスはなく、患者の管理は多様である。

入院後24時間以内に緊急手術が必要となったVKAまたはDOAC治療中の患者に対する多様な治療の有効性と安全性を解析することを目的に、RADOA (Reversal Agent use in Patients Treated with Direct Oral Anticoagulants or VKA) 登録研究が行われた。2014年~2018年に、DOACまたはVKA治療中に生命を脅かす出血で入院または24時間以内に緊急手術が必要となった連続症例が登録され、周術期/術後の大出血やPCC/新鮮凍結血漿(FFP)/その他の止血剤の投与(有効性)と、30日以内の院内死亡(一次エンドポイント)が調査された。

登録患者は78名で、44名がDOAC(アピキサバンが50%、リバーロキサバンが30%)を、34名がVKAを服薬していた。年齢の中央値は76歳で、手術の内訳は40%が外傷(主として骨折)、30%が急性腹症、10%が開胸心臓手術であった。止血治療はDOACとVKAで異なり、VKA治療患者の80%にPCCが、62%にビタ

ミンKが、35%に FFP が投与されていたのに対し、DOAC 治療患者への投与は PCC が 43%、ビタミン K が 14%、FFP が 7%であった。また術前の止血剤投与は VKA 治療患者の 62%に、DOAC 治療患者の 32%に行われていた。止血剤投与が行われなかった患者は VKA の 3%に対し、DOAC で 30%と多かった。外科医からは、患者の 90% (VKA 治療は 85%、DOAC 治療は 93%) は周術期および術後 24 時間の出血コントロールが良好と判断された。

入院後 30 日以内の創部の大出血または臨床的に重要な非大出血 (CRNMB) は、DOAC の 7%に比べ VKA で 21%と多かった。術前の止血剤投与の有無による大出血の差は認められず、出血合併症を生じた患者の半数は、開胸心臓手術という出血リスクの最も高い手術であった。30 日以内の院内死亡は DOAC で 11%、VKA で 15%と差は認められなかった。

7. Update on reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the ISTH SSC.

ISTH SSC のガイダンス以降の DOAC 中和に関するアップデート：

Jerrold H Levy (United States)

いつ、どのように DOAC の中和を行うかについては、ISTH・SSC のガイダンス (J Thromb Haemost 2016; 14: 623-7) では明確ではなく、アップデートが行われた。

イダルシズマブは、RE-VERSE AD 試験において、大出血患者または緊急手術患者におけるダビガトランの抗凝固作用 (希釈トロンビン時間延長) を数分以内に完全に中和した。緊急手術は主として急性腹症、骨折と心血管疾患で、イダルシズマブ投与により 93%の患者で希釈トロンビン時間の正常化が認められた。但し、RE-VERSE AD 試験はオープンラベルの非ランダム化比較試験で、凝固検査という代替エンドポイントである。

アンデキサネットアルファは、Xa 阻害薬治療中の大出血に対して抗 Xa 活性を低下させ、80%の患者で良好または優れた止血効果が認められた反面、10%が血栓症を合併した。Xa 阻害薬治療中の脳内出血急性期患者における 4F-PCC (通常治療) との比較では、アンデキサネットアルファは通常治療よりも抗 Xa 活性を低下させ、血腫増大を良好に抑制したが、脳梗塞などの血栓イベントが増加し、30 日以内の死亡には差が認められなかった。緊急手術に関する試験結果は出ておらず、緊急心臓血管手術時に投与されるヘパリンを中和してしまうことについてもデータが必要である。

4F-PCC は、DOAC 治療中のトロンビン生成能を部分的に補正し、出血に適応外で使用された場合の有効性は 80%で、VTE の合併は 4%以下という報告がある。DOAC 治療中の患者に緊急手術が必要となり 4F-PCC を適応外で使用する場合、術

前投与が有効と考えられているが、4F-PCC とプラセボ／アンデキサネットアルファを比較した前向き試験結果は出ていない。DOAC 中和に必要な用量も不明で、1769 人の患者のメタ解析によれば、2000 IU の固定用量では止血効果、VTE や死亡率に差がみられなかった。また、DOAC 治療中の脳出血に関する後ろ向きの検討では、4F-PCC と保存的治療で神経学的回復には差が認められなかった。現在、Xa 阻害薬最終服薬から 15 時間以内の出血リスクの高い緊急手術および Xa 阻害薬治療患者の大出血に対する 4F-PCC 投与量に関する前向きランダム化比較試験、Xa 阻害薬の大出血や緊急手術に対する 4F-PCC のトロンビン生成能／内因性トロンビン産生能への影響をみる観察研究、Xa 阻害に関連した大出血の観察研究などが行われている。

その他、Ciraparantag、FXa バリエーション (VMXC001) や体外血液吸着などによる DOAC の中和も検討されている。また、DOAC 濃度をベッドサイドで測定するポイントオブケア検査も開発中である。

DOAC はジェネリックが出て、さらに投与が増加すると考えられることから、前向きのランダム化比較試験が必要である。トロンビン生成試験と VTE は有効性と安全性の代替バイオマーカーとなる可能性があるが、中和により血腫拡大を抑制すると患者の転帰が改善することも示す必要がある。また、第 XI 因子阻害薬は現在使用可能な DOAC よりも安全で、中和が必要ないかについても検討していく必要がある。

8. Towards new ISTH bleeding definitions. Evaluating components of major and clinically relevant non-major bleeding definitions. ISTH の新しい出血の定義に向けて一大出血と臨床的に重要な非大出血の定義の評価

Jamilla Goedegebuur (Netherlands)

ISTH では、大出血は 2005 年に 1) 致命的出血、かつ／または 2) 重要な部位または臓器における症候性出血 (頭蓋内、脊髄内、眼内、後腹膜、関節内、心膜、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血)、かつ／または 3) ヘモグロビン値の 20 g/L 以上の低下をきたす出血または 2 単位以上の赤血球輸血を必要とする出血と定義された。CRNMB は 2015 年に、大出血の定義は満たさないものの 1) 医療専門家による医学的介入が必要、2) 入院またはケア度が上昇、3) 電話等だけではなく対面による迅速な評価が必要のうち 1 項目以上を満たす出血と定義された。

ISTH の大出血の定義については、生命を脅かすイベントに焦点が当たり生活の質が考慮されていない、ヘモグロビン値低下を評価する前値がない、輸血量を評価する期間が設定されていない、輸血の方針が国によって異なるといった課題がある。

CRNMB の定義に関する課題としては、出血の治療や患者の報告に基づくアウトカムが主観的であることと、対面の評価が必要なことが挙げられる。

大出血の定義に関する課題への対応として、臨床症状と臨床経過のスケールが考案された。臨床症状については、1. 臨床的に緊急性を伴わない出血イベント、2. 何らかの処置が必要だが緊急性が明確ではなく、他の3つのカテゴリーのいずれにも分類できないもの、3. 血行動態が不安定など緊急性の高い出血イベントや神経症状を伴う脳出血、4. 入院前または入院直後に致死的となる出血イベントに分類された。臨床経過は、1. 対症療法のみ、2. 輸血や赤血球輸注、直接的な介入などの標準的治療のみ、3. 迅速に集中治療が行われる出血イベントで、治療を行っても死亡または永続的な障害となる可能性があるもの、4. 死亡は避けられず救命処置が行われない出血イベントに分類された。この分類の重み付きカップ係数は0.45～0.70、評価者間の一致率は53～63%であった。

大出血の重症度を評価するための標準化された基準（ISTH基準）を作成し、大出血の判定に必要な因子を標準化することを目的に、システマティック・レビューを行い、次いで専門家の調査を行ってガイダンスの草案を作成し、専門家の査読を受けて最終的なガイダンスを発表することが計画されている。

システマティック・レビューは、EMBASEとMEDLINEにおいて、大出血は2005年～2022年の、CRNMBは2015年～2022年の、DVT/肺塞栓症の治療または予防、心房細動患者の脳卒中予防に抗凝固療法が行われた第III相ランダム化比較試験と前向きコホート研究が検索された。同定された7949の論文から384の論文が抽出され、41%がISTHの大出血基準を、28%がISTHのCRNMB基準を用いていた。ISTHの大出血基準を用いていない227の論文では、致死性出血が64%、重要な部位または臓器における症候性出血が82%、ヘモグロビン値の20 g/L以上の低下が72%、2単位以上の赤血球輸血が80%で用いられ、その他に臨床的に明白な徴候や外科的処置の必要性（50%弱）、血行障害（8%）、後遺症（3%）などの定義も用いられていた。ISTHのCRNMB基準を用いていない136の文献では、医学的介入の必要性が49%、入院またはケア度の上昇が10%、対面による迅速な評価の必要性が33%で用いられ、その他に症候性または後遺症（21%）、抗凝固薬の中止（29%）、最小単位と種類の血液製剤投与（5%）などの定義も用いられていた。

今後は、システマティック・レビューをまとめ、ISTH基準を修正、その他の追加基準を特定し、バイアスリスクを解析してガイダンスの草案を作成していく。

9. CONQUERDVT. Relieving vascular inflammation. CONQUER-DVT 血管の炎症抑制

Nicola Potere (Italy)

VTEの古典的な危険因子に共通する病態として、急性、慢性および不顕性の炎症がある。VTE後は、急性炎症反応により内皮が傷害され血栓が増大し、慢性炎症に

より基質の変化、血管壁の肥厚・癒痕化や毛細血管からの漏出などが起こり、血栓の器質化、血管閉塞や高血圧をきたし、VTE再発や血栓後症候群などにつながる。

コルヒチンは、臨床的に安全性や忍容性が高く、広く利用されている薬剤である。0.5 mgを1日1回という低用量コルヒチンは、炎症性サイトカインを低下させ、好中球の遊走、脱顆粒やNETosisを抑制し、血小板活性化および白血球血小板凝集を抑制するなどの抗炎症作用を有することが示されている。コルヒチンは、臨床的に出血を増やさず抗血栓作用を示すこと、静脈血栓症の前臨床モデルにおいて血栓形成と進展を抑制し、血管壁の肥厚と癒痕化を抑制することが示されている。DVT後の炎症を標的としたコルヒチン治療は、出血を増やすことなく血栓後症候群や血栓症再発を防ぎ、抗凝固療法の有用性を高める可能性がある。

下肢近位DVT後の血管イベント再発抑制に対する低用量コルヒチンの安全性と有効性を検証する本格的な試験の実施可能性を評価する目的で、国際共同二重盲検ランダム化比較試験である conquerdvt (COlchiciNe to QUEnch the inflammatoRy response after Deep Vein Thrombosis) が計画された。18歳以上、初発の急性症候性下肢近位DVTで抗凝固療法開始後7日以内の患者を対象とし、カナダで150例、イタリアで100例の登録を予定している。性別とDVTのタイプにより層別化して低用量コルヒチンとプラセボに割り付け、6ヵ月間の治療後、12ヵ月目まで追跡する。また、特定の施設では1ヵ月、3ヵ月、6ヵ月、12ヵ月にバイオマーカーや血管イメージングの検査を行う。一次エンドポイントは本格的な試験の実施可能性で、二次エンドポイントは血栓後症候群の頻度と重症度、VTEの再発や動脈血栓塞栓症、大出血とCRNMB、生活の質といった探索的な安全性と有効性である。