

経口抗凝固療法におけるプロトロンビン時間 (PT) と トロンボテスト (TT) の互換性および PT-INR 表示法について

大森 智子, 加藤 新一, 遠藤 由一
佐々木 芳, 千葉 恭子, 松橋 安紀子
厨川 和哉

はじめに

経口抗凝固療法の指標としては、トロンボテスト (TT) が従来用いられてきたが、最近では施設間較差を是正したプロトロンビン時間 (PT) の International Normalized Ratio (INR) が提唱されてきている¹⁻³⁾。PT は凝固第 II, 第 VII, 第 X 因子をよく反映する一方で、第 V 因子の影響も受けることが知られている。この点を改良した測定系として、第 V 因子を予め添加し(表 1)、経口抗凝固療法で低下する 4 因子すべてに反応する TT が開発された経緯があった。

今回、経口抗凝固療法を受けている患者検体を用いて、PT, TT の互換性と INR 表示の有用性について検討した。さらに、第 V 因子の両測定系に及ぼす影響について検討を加えた。

使用機器並び試薬

測定機器は、全自動血液凝固線溶測定装置 STA

(ロシュダイアグノステイクス社)を使用した。試薬は STA ネオプラスチンプラス (ロシュダイアグノステイクス社)、トロンボテストオーレン (エーザイ)を使用した。INR 対応血漿としてキャリブレーションセット (三光純薬)、STA 第 V 因子欠乏血漿, STA フィブリノーゲン試薬を使用した。

対象および方法

当院循環器科で経口抗凝固療法を受けている患者の 72 検体, 健常者よりの 5 検体の 0.105 M クエン酸 Na 加血漿を使用し、① 経口抗凝固療法患者 72 検体について PT および TT を測定し各表示法の相関を求めた。また、凝固第 V 因子活性値, フィブリノーゲン (Fibg) を測定した。② 健常者 5 検体の pool 保存血漿⁴⁾にて 5 検体それぞれを段階希釈し PT, TT を測定した。③ 健常者 5 検体の pool 血漿を BaSO₄ で吸着処理した血漿⁴⁾にて、5 検体をそれぞれ段階希釈し PT, TT を測定

表 1. 使用試薬

	PT 試薬	TT 試薬
	STA Neoplastin plus	Thrombotest owren
組成	ウサギ脳トロンボプラスチン 塩化ナトリウム 塩化カルシウム	ウシ脳トロンボプラスチン ウシ吸着血漿 (FV, Fibg 含) 塩化カルシウム

した。

PTは、現行法に従いメーカーが設定したInternational Sensitivity Index (ISI) 値1.26を使用し、 $1/C=0.140t-0.737$ の検量線より活性%, INRを求めた。TTは、血漿法にて実施し、キャリブレーションセットからISI値0.96を求め $1/C=0.131t-3.757$ の検量線より活性%, INRを求めた^{5~8)}。

結 果

① 経口抗凝固療法患者72検体におけるPT, TTを秒, %, INRで表示すると、それぞれの相関係数は $\gamma=0.948$ (図1-a), $\gamma=0.909$ (図1-b), $\gamma=0.948$ (図1-c) とすべて良好な相関を示した。INR表示による回帰式は、 $Y=1.03X-0.004$ とほぼ両者の値は一致した。また、INR表示におけるPT/TTの比を求め第V因子活性値との関係を図2に示した。両者の値にほぼ乖離は無かったが、第V因子活性値60%以下の4例については、PT-INR > TT-INRの傾向が認められた。また、

Fibg値は全て正常範囲であった。

② 図3に保存血漿にて段階希釈した、健常者5検体のPT, TTのINR表示の変化の平均を示した。第V因子を選択的に失活させた保存血漿での段階希釈により、TT-INRは8倍希釈まで原血漿での測定値との差は認められなかった。しかし、PT-INRは希釈倍率が高くなることで明らかに上昇した。このことは、PT試薬が組織トロンボプラスチンを主成分とするのに対し、TT試薬が組織トロンボプラスチンに加え、第V因子が補充されており、その差が明確になったものと思われた。

③ BaSO₄吸着処理血漿により、健常者5検体を段階希釈したPT, TTのINR表示の変化の平均を図4に示した。共に希釈によりINRは上昇しており凝固第II, VII, (IX), X因子の減少を反映しているものと考えられた。

考 察

PTあるいはTTの測定結果は、使用される組織トロンボプラスチン (TP) 試薬の感度の差に

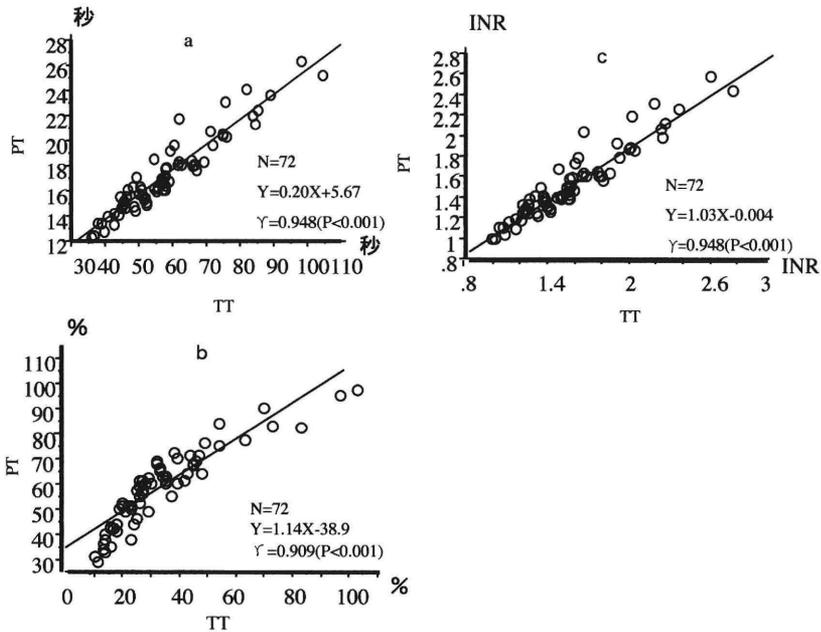


図1. PT, TTの相関

a: PT, TTの秒表示の回帰グラフ

b: PT, TTの%表示の回帰グラフ

c: PT, TTのINR表示の回帰グラフ

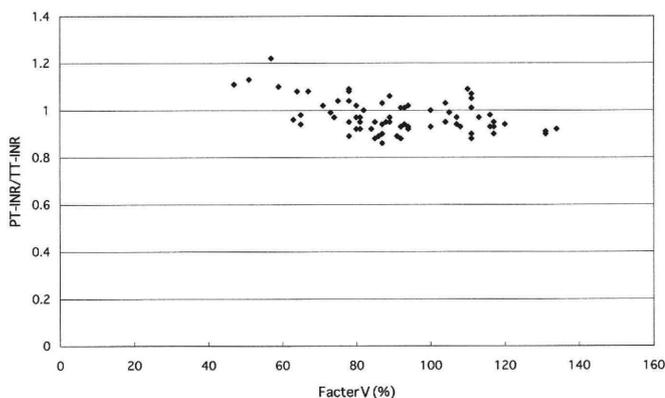


図2. PT-INR/TT-INR と第 V 因子の関係

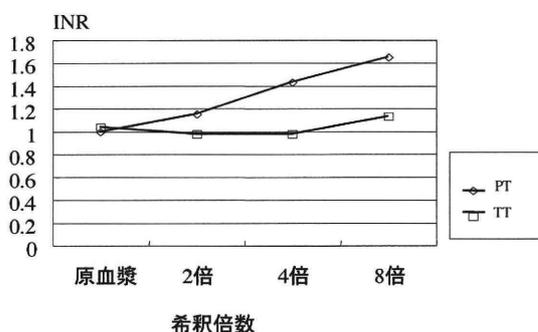


図3. pool 保存血漿にて段階希釈した PT, TT の INR 表示の変化

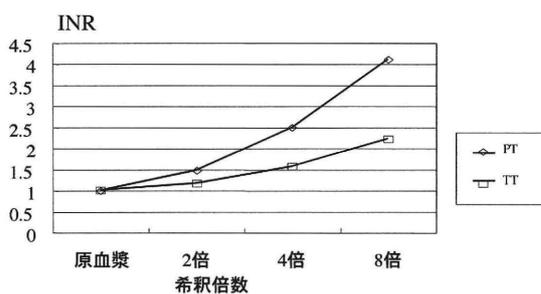


図4. BaSO₄ 吸着処理血漿にて段階希釈した PT, TT の INR 表示の変化

よって、かなりのバラツキが生じる事が知られている。その互換性改善の手段として、1984年国際血液学標準化委員会 (ICSH) が INR 表示法を提案した。これは TP 試薬の感度指数である ISI を各製品に値付けして感度を揃え、PT あるいは TT の表示に INR を用いる方法である⁹⁾。現在で

は、各試薬メーカーが INR 換算のための ISI 表示を TP 試薬に添付している。すでにヨーロッパそして少し遅れて米国に於いても、経口抗凝固療法時の PT-INR 表示法は浸透しており、論文投稿時には INR 表示法が要求されてきている。従来、我が国においては、経口抗凝固療法の指標として TT が広く用いられており、PT-INR 導入は過渡期と言えよう。

今回の検討結果から、PT, TT 値は秒, %, INR 表示いずれの場合も良好な相関が得られ、経口抗凝固療法時のモニタリングを、TT から PT-INR に置き換えることが可能であると考えられた。

しかし臨床検体や、保存血漿や、BaSO₄ 吸着処理血漿による段階希釈の検討結果から、極端な第 V 因子欠乏状態において PT, TT の INR 表示に乖離が生じる場合があることが示唆された。第 V 因子欠乏状態の 1 つに、常染色体劣性遺伝の先天性第 V 因子欠乏症があげられるが、頻度は 1/10⁶ 以下と言われており¹⁰⁾ 臨床上問題にならない。

TT は、全血法で実施出来るので、測定時間が短くて済むことが利点の 1 つとされてきた。しかし、最近では測定機器の開発により血漿法へ移行しつつある。このことは、遠心分離時間は PT と同様必要となり、試薬を加えてからの反応時間を比較すると、むしろ PT の方が短い。さらに、保険点数は TT が 44 点、PT は 22 点であり、患者負担を考慮する上でも、経口抗凝固療法の指標として PT-INR 表示法は有用と思われた。

ま と め

PT, TT の測定値は秒, %, INR 共に良好な相関が得られた。経口抗凝固療法患者が増加し、且つ人口移動が激しい現代社会にあつては、患者が医療機関を移動する可能性が大きく、データ互換性維持の為に経口抗凝固療法の指標として PT-INR 表示法は有用であると思われた。

[尚、本内容の一部は第 49 回日本臨床衛生検査学会にて発表した]

文 献

- 1) 福竹勝幸：プロトロンビン時間測定と International Normalized Ratio (INR). JTCLA **20**: 105-111, 1995
- 2) Hirsh J: Oral Anticoagulant Therapy—Urgent Need for Standardization—. 血栓止血誌 **5**: 114-120, 1994
- 3) 風間睦美：経口抗凝固血薬療法における ISI/INR システムの精度管理の研究. 臨床血液 **31**: 769-775, 1990
- 4) 金井 泉：臨床検査提要 改訂 29 版, 金原出版, 東京, pp 328-330, 1983
- 5) 鈴木節子, 国分まさ子, 木嶋祥魔 他: PT, TT 標準化に関する研究—INR 表示血漿による Local Standardization 法の価値について—. 臨床病理 **45**: 321-327, 1997
- 6) Denson KWE: 抗凝血薬療法コントロールのための ISI/INR システムによるプロトロンビン時間の較正. Sysmex Journal **22**: 112-123, 1999
- 7) 香川和彦, 福竹勝幸: プロトロンビン (PT) と活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 測定の現状と標準化にむけての課題. 臨床病理 **47**: 431-437, 1999
- 8) 山田泰久, 小林光重, 和田知子 他: INR 検量線作製用標準血漿による PT, TT の標準化の検討. Sysmex Journal **22**: 124-133, 1999
- 9) 内田景博, 片山善章: 経口抗凝固療法とモニター検査の標準化. 機器・試薬: 929-937, 1988
- 10) 柴田 進: 図解/出血と凝固 改訂 2 版, 金芳堂, 東京, pp 173-181, 1980