

〈序文〉

凝固検査の標準化とその現状

栢森 裕三

Standardization of coagulation tests and the current state

Yuzo Kayamori

血液凝固線溶検査は血液の凝固・線溶能を知るために重要な検査である。代表的な項目は多数あるが、初期診療に必要で日常検査において汎用的に測定されている代表的項目はプロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、フィブリノゲン (Fib)、さらには凝固・線溶傾向状態を知るFDPやD-ダイマーがある。臨床検査において測定法の標準化の必要性が議論され、データの共有化によって医療への貢献が期待されている中で、生化学項目は日本臨床化学会をはじめ、関連する学会やグループによって初期診療に必要な検査項目の標準化が進められている。一方、血液凝固検査の標準化も古くから進められてきているが、生化学項目ほどは施設間におけるデータの標準化は進んではいない。今回の特集号では、その原因となる要因と現状について長年取り組んでいる専門の方々に今一度整理して頂き、さらに凝固検査の標準化に影響する一つの要素である凝固線溶機器の現状について各メーカーの方々から解説頂くことを目的とした。

PT、APTT、Fibの場合、生化学検査と違いフィブリンを形成する時間、すなわち凝固時間を測定するという、ある意味では多くの因子が関係した活性を指標とし、測定値も相対的評価で表現する検査であり、試薬成分は動物由来のこ

とが多く、測定感度やロット差がデータの変動に大きく影響してくる。

この3項目並びにD-ダイマーの測定原理の概略は以下ようになる。

内因系凝固因子の機能を測定するPTはFactor VIIをスタート物質として、最終的にFibがフィブリンポリマーの架橋を形成することで凝固が完了する。また、外因系凝固因子の機能を測定するAPTTはFactor XII 因子をスタート物質として、同様にFibがフィブリンポリマーの架橋を形成することで凝固が完了する。さらに、Fibはトロンビンが作用することでフィブリンポリマーの架橋を形成する。このように最終的にはすべてフィブリンを形成する時間、すなわち凝固時間で測定が行なわれることが多い。さらに二次線溶亢進のマーカーであるD-ダイマーに関しては、特異抗体を利用したEIA法や、最近ではラテックス凝集法を利用した試薬が各メーカーから市販されている。D-ダイマーは凝集塊であるフィブリノゲンが、プラスミン等の線溶系の活性化により断片化されて生ずる物質であり、線溶系活性化の指標とすることができる検査である。

凝固検査の基本特性にはこのほかに自動分析装置の原理別による装置間差がある。つまり、最終的に凝固時間を測定する原理的な差である。

九州大学病院 検査部
〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1

Department of Clinical Chemistry & Laboratory
Medicine, Kyushu University Hospital
3-1-1 maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan

3項目の測定原理が基本的に凝固時間を観察する測定法であるため、現在の検知方式は散乱光検知方式、透過光検知方式、そして粘度変化検知方式の3つに大きく分類される。

施設間差の問題を複雑にしているもう一つの点は、個々の項目についての表現単位がある。PTには3つの表示方法がある。

①凝固時間（秒）表示、②健常者血漿の凝固時間に対する活性%表示、今ひとつは、③INR（international normalized ratio）表示である。計算方法はPT比（PR=検体血漿の凝固時間÷正常血漿の凝固時間）に試薬の感度であるISI（international sensitivity index）を乗じてINRとする方法である。表示方法の中で、INRは抗凝固療法のためのモニターのために考案された方式である。これは組織トロンボプラスチン製剤が由来動物や臓器によって特性が異なることから、これらを使用した試薬の感度を表すために、WHO基準試薬の活性を1.0に決めている。そして、各市販試薬がこの基準の感度に対してどれだけの感度をもっているかを表す指標がISIであり、試薬ごとに感度が添付されている。これらの表現単位は、以下のような問題点が指摘されている。

①秒表示

組織トロンボプラスチン（活性化剤）の凝固因子に対する感受性が試薬ごとに異なる。
凝固点のとらえ方が測定機器によって異なる。

②%表示

「健常者血漿」の定義が施設ごとに異なる。

③INR表示

INR=PR/ISIであるため、PRを利用する点で「健常者血漿」の定義の問題が残る。
試薬の表示ISIは各メーカー指定の方法で求め

た感度であるため、測定機器間差も考えられる。このため、使用施設独自に求めるLocal SIが推奨されている。しかし、Local SIの問題点はPRを利用する点で、やはり「健常者血漿」の定義の問題が残る。

APTTについては、表示形式はほとんど凝固時間（秒）で行なわれており、測定試薬には各種動植物由来のリン脂質に加え、各種の活性化剤が加えられている。このため、試薬メーカー間差が大きいことが指摘されている。

Fibの表現単位としてはmg/dLが用いられ、PT、APTTのように相対的な表現とは異なり、重量で表される唯一の項目である。しかし、先にも述べたように凝固時間を求め、重量に換算される。測定試薬としては、トロンビンを添加してから凝固するまでの時間を測定するトロンビン時間法が圧倒的に多く、測定装置の測光原理も散乱光を検知する方法が主流を占めている。最近、Fibに対する特異抗体を利用し汎用型自動分析装置で測定する免疫比濁法を原理とする試薬も市販されているが、大きく普及するまでには至っていない。これは凝固専用測定装置の普及が先行しているためと思われる。D-ダイマーも $\mu\text{g/mL}$ の重量単位が用いられる。標準化という点に関しては、各メーカー試薬に利用されるD-ダイマーに対する抗体の特異性の差が大きいいため、臨床的意義とも絡んで早急な標準化が必要な項目である。

以上のような観点を踏まえ、凝固検査の標準化の現状について専門家の方々並びに機器・試薬メーカーの方々に執筆頂いた。