

〈特集：凝固検査の標準化と現状〉

凝固検査の標準化の現状：プロトロンビン時間 (PT)

福武 勝幸

The present state of standardization on prothrombin time (PT) assay

Katsuyuki Fukutake

Summary PT (prothrombin time), a method designed by Quick (1935), is widely used for clinical examinations during daily screening tests to detect abnormalities of both the extrinsic and common coagulation pathway. The underlying principle of PT is that tissue thromboplastin and calcium ions are added to the plasma, and the elapsed time is measured until clot formation. 25 years have passed after since it was recommended as an international normalized ratio (INR) for the management of oral anti-coagulation treatments by the international society of thrombosis and hemostasis. Recently, PT has been used for its diagnostic values in disseminated intravascular coagulation and impaired liver function besides as a treatment monitor of oral anticoagulation. It will become necessary in the near future to think about a standardization model that covers a variety disorders.

Key words: Pt, Prothrombin time, INR, Standardization, Oral anticoagulation

I. はじめに

PT (prothrombin time) はQuick (1935) により考案された方法で、外因性凝固因子と共通性凝固因子の異常を検出するためのスクリーニングテストとして広く日常の臨床検査で用いられている。原理は被検血漿に組織トロンボプラスチンとカルシウムイオンを加えて、凝固するまでの時間を測定するものである。この検査は外因性凝固因子と共通性凝固因子群の複合した反応を測定する方法であり、第II因子（プロトロン

ビン）、第V因子、第VII因子、第X因子の活性に関する異常を検出することができる。フィブリノゲンについては50 mg/dl以下や異常タンパクの場合に異常値を示すことがある。血液凝固異常症のスクリーニング検査として、内因性凝固因子群と共通性凝固因子群の反応を測定する活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) と組み合わせて使われている。経口抗凝固療法の管理に国際標準比 (INR) が推奨されて25年が経過し、INRは重要な指標として定着している。日本国内でのPT-INRの普及は遅れたが、近

東京医科大学 臨床検査医学講座・血液凝固異常症
遺伝子研究寄附講座
〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1

Laboratory Medicine and Molecular Genetics of
Coagulation Disorders, Tokyo Medical University,
6-7-1 Nishishinjuku, Shinjuku, Tokyo 160-0023, Japan

年になりガイドラインの普及から多くの医療施設で利用されるようになった。PT-INRの再現性や施設間差はCLSIの基準では±15%を許容しており、施設間差についての許容範囲が広いことを理解して利用する必要がある。臨床応用の多くは欧米の成績によるが、日本ではPT-INRの至適治療域が同じ疾患でも欧米人より小さいという成績もあり、PT-INRシステムの国際比較の検証も含め、日本人における臨床試験が必要である。近年、PTは経口抗凝薬の治療管理以外に播種性血管内凝固症候群や肝機能障害の診断にも利用されているが、組織因子の由来種やISIが異なる試薬を用いる施設間で各疾患の成績を共有するのは原理的に困難であると考えられ、広い適応疾患にも対応できる標準化を今後さらに検討する必要がある。

II. 基本的な血液凝固検査としてのPT

PTは、基本的な血液凝固検査として長年にわたり重要な役割を担っている。血液凝固におけるカルシウムイオンの重要性が発見された後、Hustin (1914)、Lewisohn (1915) により抗凝固薬としてクエン酸ナトリウムが応用されるようになり、血漿を用いた研究が発展した。そして、近代凝固学の初期にQuick (1935)³⁾により開発されたPT一段法は血液凝固異常症の診断やこの分野の研究に大きく貢献した。これが現在までグローバル検査として現在も広く使われているPTの原型である。日本では加藤 (1938) らが、PT一段法の微量測定法を開発し、静脈採血が困難

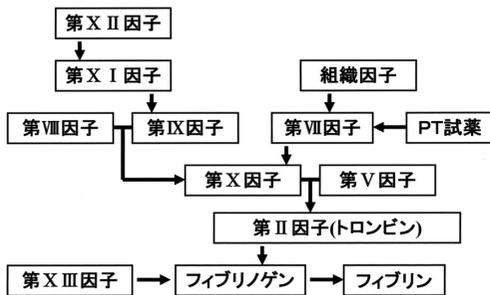


図1 プロトロンビン時間の測定範囲

な小児でも測定が可能な方法として改良を加えた歴史²⁾がある。PTは被検血漿に試薬としての組織トロンボプラスチンとカルシウムイオンを添加して、血漿が凝固するまでの時間を測定する³⁾もので、外因性凝固因子と共通性凝固因子群の複合した反応を測定する方法 (図1) である。初期には出血傾向の診断がこの検査の主な目的であったが、その後は経口抗凝固療法のモニタリングとしての役割も大きくなり、国際標準化比 (INR) が導入され、国際的に汎用されるようになった⁴⁾。しかし、日本国内でのPT-INRの普及は、トロンボテストが広く利用されていた影響などによりかなり遅れたが、近年になりガイドラインの普及を受けて急速に広がりを見せ、多くの医療施設で利用されるようになった。

III. PT測定結果の表現方法

1) 秒表示

プロトロンビン時間そのものを正常対照値とともに表記する。正常対照値が12秒前後の場合で、対照との差が2秒以内を基準範囲とすることが多い。正常対照は測定毎に同時に測定し報告しなければならない。この表示では施設間差があり標準化できないが、正常対照と比較して判定する。図2に東京医科大学病院で半年間に測定した全患者検体の分布を示す。

2) プロトロンビン比 (PR) 表示

プロトロンビン比 = 被検血漿秒 / 対照秒
 正常値は 1 ± 0.15

東京医科大学病院におけるPT測定結果

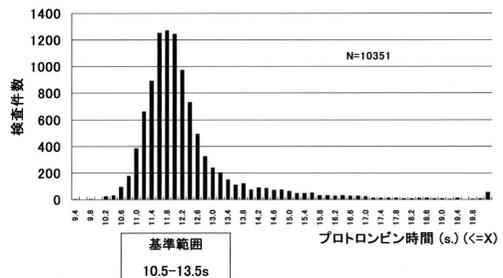


図2 PT測定結果の分布

3) プロトロンビン活性表示

標準血漿の希釈列を作成し、希釈標準曲線を求め被検血漿の測定値をあてはめることにより活性%を示す。基準範囲は80~100%。パーセント表記のために施設間差が少ないように思えるが、実際には施設間差が大きく標準化できていないため、この表記法は推奨されていない。

4) 国際標準化比international normalized ratio (INR)

WHOの標準トロンボプラスチンを基準とし多種類用いられているトロンボプラスチン試薬の感度をISI (international sensitivity index: 国際感度表示) で標準化して、国際的に互換性のある表示 (PT-INR) を使い、従来からの表示に併記するように勧告されている。これは特に1984年国際血液学会標準化委員会および国際血栓止血学会委員会の「経口抗凝固療法ガイドライン」の中で明記されている。

$$INR = (PR)^{ISI}$$

PRはプロトロンビン比を示し、ISIは各組織トロンボプラスチン試薬ごとに、測定機器ごとに国際標準品を対照として決められ、診断薬の添付文書に記載されている。

IV. 結果表記法の変遷

プロトロンビン時間は、外因性凝固因子と共通性凝固因子を評価するスクリーニングテストとして広く日常の臨床検査に用いられている。その原理は、被検血漿に組織トロンボプラスチンと塩化カルシウムを加え、フィブリンが形成されるまでの時間 (凝固時間) を測定するものである。これにより第II因子 (プロトロンビン)、第V因子、第VII因子、第X因子活性とフィブリノゲン量の異常を検出し、出血傾向の診断に利用することができる。一方、プロトロンビン時間は第VII因子の変化を鋭敏に検出するためワーファリンによる経口抗凝固療法のモニタリングにも用いられるようになった。かつて、プロトロンビン時間の評価は凝固時間の秒数や正常血漿の希釈によるパーセント表示により行われていたが、秒数は試薬の由来組織や製造方法の違いなどにより変動が大きく、パーセントでも施設間差が大きいという不都合が指摘されていた。また、ワーファリンの出血性副作用の発生との

関連が認められたワーファリン投与量の施設間差に、プロトロンビン時間の測定試薬の違いが影響していることが明らかになるなど、検査法としての標準化が求められるようになった。この試薬間差を是正するために、BiggsとDensonは1967年にPT時間比に基づく数式モデルを提唱した⁵⁾。WHOは1977年にトロンボプラスチンの原器となる国際標準試薬 (1st International Reference Preparation; IRP, human, combined, coded 67/40) を決定し、BiggsとDensonの数式モデルに基づき、IRPに対する試薬感度 (International Calibration Constant; IRC) を用いてPT時間比 (International Calibration Ratio; ICR) による標準化を提唱した⁶⁾が、後に、この標準化方法では不十分であることがEuropean Community Bureau of Reference (BCR) の多施設検討により指摘されるに至った。

V. 国際標準比 (PT-INR) の推奨

その後、WHOは1983年に指数変換による数式モデルに切り替え⁷⁾、WHOの標準トロンボプラスチンを基準とし多種類用いられているトロンボプラスチン試薬の感度をISI (international sensitivity index: 国際感度表示) で標準化し国際的に互換性のある表示International Normalized Ratio (PT-INR) : 国際標準比として、従来からの表示法に併記するように勧告するに至った⁸⁾。これは1984年国際血液学会標準化委員会および国際血栓止血学会委員会の「経口抗凝固療法ガイドライン」⁹⁾の中でも明記され、抗凝固療法の効果を比較する指標として用いられるようになった。

$$INR = (PR)^{ISI}$$

PRはプロトロンビン比を示し、ISIは各組織トロンボプラスチン試薬ごとに決められ、診断薬の添付文書などに記載されている。

さらに、WHOは1999年に経口抗凝固療法管理のためのトロンボプラスチンおよび検体に関するガイドライン¹⁰⁾を改訂した。この改訂では基本的な概念には変更はないが、INRに関する多くの検討結果を踏まえ追加や改正が行われた。特に、検査試薬の経口抗凝固療法検体に対する感受性、すなわちISI (用手法) は0.9-1.7の範囲が適正とし、1.0に近いものが望ましいとしてい

る。我々の検討でも、INRはワーファリンによる経口抗凝固療法の治療管理については試薬の由来種やISIにかかわらず良好な標準化性能を示した。しかし、上記の計算式からも分かるように、ISIが1.0に近いほど測定誤差の拡大を避けることが出来るので、試薬の選定に当たってはできる限りISIが1.0に近いものを利用すべきである。INRの算出に重要な健常者のPT平均値(MNPT)は男女を含む健常者20人以上の新鮮血漿を用いるか、その代用指標になる正常プール血漿を用いて各検査施設で通常の測定に用いる試薬と機器により測定しなければならない。また、試薬のISI値については、ロットごとに試薬メーカーが設定して記載しているの、記載のある測定機器であれば用いることができる。また、検査施設で二次標準品に対してワーファリン服用患者血漿と正常者血漿を用いて、あるいは市販の値付けされた管理血漿を用いて個々の検査実施施設において通常の測定に用いる試薬と機器を用いてlocal-SIを求めることが可能であり、PT-INRの施設間差の縮小に役立つと考えられる。

VI. 標準化についての文書

米国のClinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)は2008年5月にプロトロンビン時間と活性化部分トロンボプラスチン時間についてのガイドラインを改訂¹³⁾した。PTの管理基準を定めている。INRの信頼範囲は1.5から4.5であり、ISIの相関における回帰直線の傾きの変動はCV%で3%以内、INR値の日差変動はCV%として5%未満、管理血漿のINRとの差が15%以内であることなどが推奨されている。また、単回試験により報告する場合は100検体の2回測定の結果の差が5%以内であることを推奨している。したがって良好な管理体制にある検査施設では、このような推奨条件をもとに精度管理が行われている。しかし、CLSIの基準でもINRは±15%を許容しており、他にも変動要因が存在することから、血液凝固検査を診断基準や治療ガイドラインに利用する場合には施設間差の許容範囲が広いことを理解する必要がある。

VII. 検査前精度管理の諸問題

検体の正しい採取と調整・保存が極めて重要である。自動凝固測定装置による測定では、その校正には基本となる用手法の目視による判定の技術が重要であり、その測定原理により誤差の要因が異なる。国際標準化比(INR)では試薬の国際感度指標(ISI)の値の設定や正常血漿の選択も新たな誤差の要因となる。

1) 技術的な誤り

自動化が進み用手法で検査が行われることは稀になったが、用手法では再現性の良い結果を得るにはかなりの熟練した技術を要する。フィブリンが微量析出する点を目視で測定するので、個々の測定者により判断に微妙な差異が生じることがある。測定結果を経時的に比較するには同一測定者によるか、予め測定者間で十分な調整をしておく必要がある。被検血漿をはじめ、組織トロンボプラスチン試薬(PT試薬)およびカルシウム試薬は確実に一定な温度(一般には37℃)に加温しておく必要がある。これらの試薬の温度が添加毎に異なると大きな誤差の原因となる。

2) 試薬間誤差の可能性

PT試薬は動物の脳、肺などから抽出し精製した組織トロンボプラスチンまたは遺伝子組み換え技術により製造された組織因子にリン脂質を結合した組織トロンボプラスチンにカルシウムイオンを添加した試薬である。したがって、同一試薬でもロットの違いによる差が大きい場合があり、試薬によりその力価および性質が多様で、測定秒数は試薬により異なり、さらに測定機械の性能の差も加わって、検査項目としては誤差の要因が複雑である。自動測定装置はその測定原理から分類することができ、それぞれ特有の誤差の可能性がある。光学的測定法はフィブリンの析出による検体の濁度の変化を検出する方法であるため、乳びや溶血検体で誤差をきたす可能性がある。しかし、近年は多くの機器では高度の乳びや溶血でなければ問題ないようである。力学的測定法は検体の粘度の変化を種々のメカニズムで測定しフィブリン析出を検知する方法であり、全血の測定が可能であるな

ど便利な面もあるが、全血での測定結果について臨床的検討が不十分な状況である。また、機種によってはフィブリノゲン濃度が低値であったり生成したフィブリン塊が脆弱な場合に誤差を生じる可能性がある。別にフィブリノゲンの代わりにトロンピンに感受性の合成基質を用い、その発色の変化から測定する方法もある。前2者のようにフィブリノゲンの影響は受けないが、生理的状态を反映しない可能性もあり、従来からのフィブリン検出による方法と解離を示す場合がある。

3) 検体取り扱いによる誤差

採血手技の未熟や被検者静脈が狭細または脆弱などにより、すみやかに静脈内穿刺ができない場合、静脈周囲からの組織トロンボプラスチンの混入が避けられずPTは短縮傾向を示す。採血は組織トロンボプラスチンの検体への混入を避けるため、最初に吸引した検体は他の検査項目にまわし、二番目の採血管（採血シリンジ）からの検体を使用するダブルシリンジ法を用いる。採血後は3.2%クエン酸ナトリウム液1容に対して全血9容の割合で、すみやかに十分に混和する必要がある。注射器により採血した場合は、溶血を防ぐために必ず針を外してから抗凝固剤の入った試験管の壁に沿って静かに注入し混和する。速やかに十分な混和が行われないと、カルシウムイオンが残存し凝固活性を促進させてしまい誤差を生じる。また、クエン酸ナトリウム液と全血の混和の割合は正確でなくてはならない。全血の採血量が少なくクエン酸の割合が多いとPT値の延長をきたす。凝固用真空採血管を使用する場合に吸引速度は試験管内圧と注射針内径に依存するため、注射針内径が細いと赤血球にストレスが強くなり溶血が起こりやすい。したがって注射針は21G以上のものを使用することが望ましい。

血液凝固因子の多くは非常にデリケートな酵素蛋白であり、検体は採血後、直ちに遠心分離し、できる限り速やかに検査しなければならない。血漿分離のための遠心条件は非常に重要であり、一般の遠心器では毎分3,000回転で20分間の遠心を推奨する。遠心時間が短いと血漿中に血小板が多く残存し、特にループスアンチコアグラントの偽陰性や凍結検体の異常検査値の原

因となる。被検血漿は検査まで4℃に冷蔵保存し、数時間以内に測定する。保存が長くなると一般に凝固時間は延長するが、第Ⅶ因子のcold activationが起こると短縮することもある。速やかに測定できない場合は、血漿分離後直ちに-40℃以下に凍結保存するが、凍結融解の影響は避けられない。血液凝固検査は採血後、可及的早期に測定するべきであり院内で実施するべきである。

4) 生理的変動

PTの測定値には性差はないとされている。妊娠時には生理的凝固因子の増加によりフィブリノゲンをはじめとしてプロトロンビン、第Ⅶ因子、第Ⅷ因子、第Ⅸ因子、第Ⅹ因子が上昇するためPTは短縮傾向を示す。運動、食後の乳び血症によるPTの著変はないものとされている。また、日内変動・季節による変動もみられない。年齢による変動としては、乳児期以降は成人まで有意差はないが、新生児では出生時にプロトロンビン、第Ⅶ因子、第Ⅹ因子の低値を認め、通常生後1～3日ではPTは13～25秒と延長している。第Ⅸ因子も低下を示すが軽度である。その後は約1週間で回復がみられる。この新生児期におけるビタミンK依存性因子の低下の原因として、①腸内細菌叢の未発達によるビタミンK産生不足、②ビタミンK蓄積がなく、しかも需要が大きい。③母乳に含まれるビタミンKが少ない。④肝機能の未発達、などが考えられる。

VIII. 臨床応用と治療ガイドライン

PT-INRは抗血栓療法として経口抗凝固薬としてビタミンK拮抗薬であるワーファリンを服用している患者のモニタリングとしての標準的検査として位置づけられている。日本では関連学会が合同して研究班を作り、循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2004）として「循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン」¹²⁾および「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断・治療・予防に関するガイドライン」¹³⁾の中でそれぞれの病態における経口抗凝固療法時にPT-INRの利用が提案されている。また、米国胸部学会のガイドライン¹⁴⁾が今年改定され経口抗凝固療法時に推奨するPT-INR

生物試料分析

表1 経口抗凝固療法の管理（主な治療における米国と日本のガイドラインの比較）

適応症	米国	日本
静脈血栓症の予防（高リスク）	INR 2.5(2.0-3.0)	INR 1.5-2.5
深部静脈血栓症の治療	全経過 INR2.5 (2.0-3.0)	初期治療 INR 2.0-3.0 長期治療 INR 1.5-2.0
検査間隔広い例	INR 1.5-1.9	
急性肺血栓塞栓症の治療	INR 2.5 (2.0-3.0)	初期治療 INR 2.0-3.0 (慣習的 INR 1.5-2.5)
検査間隔広い例	INR 1.5-1.9	
慢性肺血栓塞栓症の治療	INR 2.5(2.0-3.0)	INR 1.5-2.5
心房細動（発作性を含む）における血栓症の予防		
次のうち2つ以上を伴う場合（75歳以上、高血圧、糖尿病、軽症または重症左室不全）	INR 2.5 (2.0-3.0)	70歳未満 INR 2.0-3.0 70歳以上 INR 1.6-2.6
次の既往歴のある場合（TIA、脳梗塞、高血圧、糖尿病、冠疾患、うっ血性心不全）	INR 2.5 (2.0-3.0)	
僧帽弁狭窄を伴う場合	INR 2.5 (2.0-3.0)	INR 2.5 (2.0-3.0)
開心術後の心房細動	INR 2.5 (2.0-3.0)	INR 2.5 (2.0-3.0)
除細動の前後	INR 2.5 (2.0-3.0)	INR 2.5 (2.0-3.0)
心弁膜疾患における血栓症の予防		
リウマチ性僧帽弁疾患	INR 2.5 (2.0-3.0)	INR 2.2 (1.6-2.8)
ハイリスク群（塞栓症・血栓症、左心房内血栓を合併）	INR 3.0 (2.5-3.5)	INR 2.5 (2.2-2.8)
生体弁	INR 2.5 (2.0-3.0)	INR 2.5 (2.0-3.0)
機械式弁（大動脈弁）	INR 2.5 (2.0-3.0)	INR 2.3 (2.0-2.5)
機械式弁（僧帽弁）	INR 3.0 (2.5-3.5)	INR 2.5 (2.0-3.0)
機械式弁（血栓を伴う大動脈弁）	INR 3.5 (3.0-4.0)	INR 3.0 (2.5-3.5)
機械式弁（血栓を伴う僧帽弁）	INR 4.0 (3.5-4.5)	INR 3.0 (2.5-3.5)
抗リン脂質抗体症候群	INR 2.5 (2.0-3.0)	INR > 3.0
血栓症を伴う場合	INR 3.0 (2.5-3.5)	

が提案されている。日本と米国のガイドラインの間で、心臓外科における推奨値は変わらないが、肺梗塞では日本の推奨値のPT-INRが1.5～2.5とわずかに低く設定されているなどの違いがあり（表1）、さらなる検証が必要と思われる。疾患別の治療法の推奨については、ワーファリンのみにとどまるものではないので、個々のガイドラインを参照していただきたい。

PT-INRによる治療推奨範囲とは別に、長年の治療経験の積み重ねの中で明らかになってきたものとして、経口抗凝固療法の治療管理におけるPT-INRの利用がある。米国胸部学会のガイドラインの中で、ワーファリンの開始方法とPT-INRの検査時期については、通常は多くの患者で最初の1日か2日は一日5-10 mgで開始し、PT-INRの値により調節する（Grade 1B）とし、

PT-INRの検査開始時期は2回目か3回目の服用時を推奨している。その後PT-INRの値により投与量を決定し、4週間毎にモニターすることを推奨している（Grade 2C）。また、高齢者については出血性合併症の危険が高いため5 mg以下での開始を推奨している（Grade 1C）。一方、近年、遺伝子多型によるワーファリン感受性の違いが大きいことが知られていることから遺伝子診断も推奨している（Grade 2C）。著者の経験では、日本人のワーファリン用量は一日2 mgから10 mgくらいまでの差があるため、一日2 mgから開始し、4日目と7日目、その後は一週間ごとに目標値に達するまで投与量を増やしながらかPT-INRを測定し、安定後は4週間毎にモニターするのが安全と考えている。急速に抗凝固作用を必要とする場合はヘパリンの併用が必要である。

経口抗凝固療法の合併症として、不十分な抗凝固作用による血栓症と過度な抗凝固作用に伴う出血がある。Cannegieter SCらは、PT-INRが5.0以上と2.0未満でその危険性が增大するとしている¹⁵⁾。経口抗凝固療法の管理に対して、米国胸部学会では次のような方法を推奨している。①PT-INRがわずかに治療域を超えた程度では日差変動の可能性があるので投与量を変更する必要はなく、PT-INRが5.0未満で出血症状がなければ、一旦、投与量を減らして検査頻度を高めてPT-INRの結果により投与量を調整する (all Grade 1C)。②PT-INRが5.0より多く9.0より小さい場合で出血症状がない場合は、1回ないし2回の投与を中止し、適切な量で再開する。また、患者が出血のリスクをもつ場合はビタミンKを1 mgから2.5 mg経口投与する。③外科手術が必要であるなど、さらに早急に凝固能の回復が必要な場合はビタミンKを5 mg未満の量で経口投与すると、24時間で凝固能は改善する。PT-INRの改善が不十分な場合はさらに1 mgから2 mgのビタミンKを経口投与する (Grade 2C)。④PT-INRが9.0以上にもかかわらず、出血のない患者に関しては、ワーファリン療法を中断して、ビタミンKのより高い適用量 (2.5~5 mg) を経口投与すると、PT-INRは24~48時間で実質的に低下する。この場合、PT-INRを頻回に測定し、必要に応じてビタミンKを追加投与する。治療域に入ったならワーファリン療法を適切な投与量で再開する。⑤患者が重篤な出血症状を呈している場合は、PT-INRの増大の程度に関係なく、ワーファリン療法を中断して、ビタミンK (10 mg) をゆっくり静脈内投与する。この際、緊急度に応じて新鮮凍結血漿、第Ⅸ因子複合体製剤や遺伝子組み換え型活性化型Ⅶ因子製剤などを利用して止血を図る。この際は、持続性のPT-INRの増大のために、12時間毎にビタミンKを投与することが推奨されている (all Grade 1C)。⑥生命的に危険のある出血を示し、PT-INRが増大している患者にはPT-INRの増大の程度に関係なく、ワーファリンの治療を中断し、新鮮凍結血漿、プロトロンビン複合体製剤、あるいは遺伝子組み換え型活性化型Ⅶ因子製剤を補充する上に、10 mgのビタミンKをゆっくり静脈内投与し、PT-INRを見ながら必要に応じて反復投与する (Grade 1C)。

Ⅸ. PT-INRシステムの問題点

経口抗凝固療法の標準化のためにPT-INRが1983年に提唱されてから25年が経過した。PT-INRシステムによる標準化にも限界があり、これまでに様々な問題が指摘され、試薬のISIの検討と改良、ローカルSIの設定など改良が加えられてきたが、その根本原理が揺るぐことはなかった¹⁶⁾。そして、PT-INRに基づく治療指針を表1に示すが、この20数年におよぶ研究成績によっても、基本的な治療推奨範囲は大きく変わることなく現在に至っている¹⁷⁾。かつて、日本では経口抗凝固療法のコントロールはトロンボテスト (TT) を指標として行われることが多かったためPT-INRの普及が遅れた。日本のワルファリンカリウム (ワーファリン) の添付文書¹⁸⁾の【用法・用量】の欄に「投与量や投与回数のコントロールに用いられるのは、Quick 1 段法によるプロトロンビン時間の測定やトロンボテストである。治療域は前者では正常値に対する比が2倍前後、活性に換算して15~30%とするものが多く、後者では10%前後とするものが多い。」と記載されていて、PT-INRについての記載が全く無いのは問題である。近年、WHOからPTのINR表示が勧められるようになり、日本でも多くの医療施設でPT-INRが使われるようになってきた。この結果、経口抗凝固療法の治療効果を

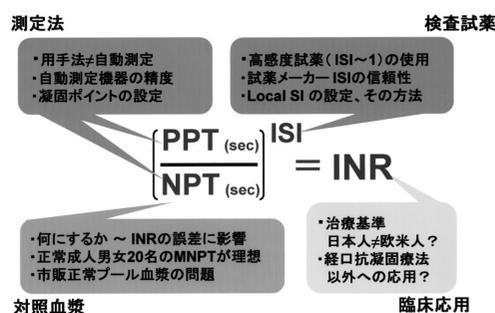


図3 INR/ISIシステムの問題点。PT/INRは経口抗凝固療法の治療管理には確立された方法であるが、図のように測定方法、試薬、対照血漿および臨床応用についていくつかの問題が残されている。

国際比較することが可能となった¹⁹⁾。ガイドラインにおいても示されるように、日本ではPT-INRの至適治療域が同じ疾患でも欧米人と異なるという成績があり、PT-INRシステムの標準化水準に国際比較の検証までを含め、日本人における治療域を確認する必要がある。

一方、肝障害の評価²⁰⁾、播種性血管内凝固の診断²¹⁾や凝固因子欠乏状態の検出²²⁾などにもINRの応用が検討されている。近年、ヒト組織由来のみならず遺伝子組み換え型のヒト組織因子を用いたプロトロンビン時間試薬の開発が進み、ISIが1.0に近い値を示す複数のブランドを入手できるようになった。これらは様々な疾患についても類似した反応を示すことが判明しており、こうした知見を統合すると、プロトロンビン時間の測定にINR/ISIシステムを汎用するには問題点(図3)もあるが、ISIが1.0に近く、かつ、ヒト型組織因子の試薬を用いることが標準化の基本条件であると考えられる。

文 献

- 1) Quick AJ.: The prothrombin in hemophilia and in obstructive jaundice. *J Biol Chem*, 109: 73-4, 1935.
- 2) 福武勝幸: 内科-100年のあゆみ(血液)主要疾患の歴史 凝固異常症. *日本内科学会雑誌*, 91巻7号 Page 2125-2130 (2002. 07)
- 3) 山元泰之: PT. 藤巻道男, 福武勝幸(編); 血液凝固検査ハンドブック, p169-175, 宇宙堂八木書店, 東京, (1992)
- 4) Poller L: International Normalized Ratios (INR): the first 20years. *J Thromb Haemost*, 2: 849-60, 2004.
- 5) Biggs R, Denson KWE: Standardization of the onstage prothrombin time for the control of anticoagulant therapy. *Br Med J*, 1: 84-88, 1967.
- 6) WHO expert committee on biological standardization. Twenty-eighth Report: Technical report series No. 610. Geneva: World Health Organization, p45-51, 1997.
- 7) Kirkwood TBL: Calibration of reference thromboplastin and standardization of the prothrombin time ratio. *Thromb Haemost*, 49: 238-244, 1983.
- 8) WHO expert committee on biological standardization. Thirty-third Report: Technical report series No. 687. Geneva: World Health Organization, p81-105, 1983.
- 9) Loeliger EA: ICSH/ICTH recommendations for reporting prothrombin time in oral anticoagulant control. *Thromb Haemost*, 54:155-156, 1985.
- 10) WHO expert committee on biological standardization.

Forty-eighth Report: Technical report series No. 889. Geneva:World Health Organization, p64-93, 1999.

- 11) Rich20ard A. Marlar, Janet Cook, Marilyn Johnston, Stephan Kitchen, Samuel J Machim, Diane Shafer, Laura Worfolk: One-Stage Prothrombin Time (PT) Test and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT) Test; Approved Guideline Second Edition, H47-A2 Vol 28, 2008.
- 12) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2002-2003年度合同研究班報告). 循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン. *Jpn Circ J*, 68 (suppl IV): 1153-1230, 2004.
- 13) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2002-2003年度合同研究班報告). 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断・治療・予防に関するガイドライン. *Jpn Circ J*, 68(suppl IV): 1079-1134, 2004.
- 14) Jack Hirsh, Gordon Guyatt, Gregory W. Albers, Robert Harrington, Holger J. Schunermann: Executive Summary American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition), Chest, 133: 71S-105S, 2008.
- 15) Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, vander Meer FJM: Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med*, 333: 11-7, 1995.
- 16) L. POLLER: International Normalized Ratios (INR): the first 20 years. *J Thrombos Haemostas*, 2;849-860, 2004.
- 17) Hirsh J, et al.: Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest*, 119[Suppl]: 8S-21S, 2001.
- 18) ワルファリンカリウム(ワーファリン)の添付文書
- 19) 岩出和徳: 抗凝固療法 血栓止血誌, 17(6): 664-675, 2006.
- 20) A. TRIPODI, V. CHANTARANGKUL and P.M. MANNUCCI: The international normalized ratio to prioritize patients for liver transplantation: problems and possible solutions. *J Thromb Haemost*, 6: 243-8, 2008.
- 21) 丸藤 哲, 和田英夫, 長谷川友紀, 朝倉英策, 的場敏明, 江口 豊, 大友康裕, 岡本好司, 川杉和夫, 古賀 震, 小関一英, 辻 肇, 真弓俊彦, 村田厚夫, 遠藤重厚, 中川雅夫: 救急領域のDIC診断基準(案) 中間報告. *日本救急学会雑誌*, 14: 280- 287, 2003.
- 22) 藤田 進, 香川和彦, 福武勝幸: プロトロンビン時間による複合因子低下の評価にInternational Normalized Raitio (INR)表記法を導入するための基礎的検討. *臨床病理*, 50: 618-624, 2002.