
実地臨床における抗凝固療法のピットフォール

越前 直樹¹⁾、本多 誠¹⁾、田中 一裕²⁾、森下 洋子²⁾
(北大阪警察病院 1) 脳神経外科 2) 臨床検査課)

当院は急性期病棟と、回復期病棟、さらに療養型病棟を持つ混合型の病院である。それゆえ、脳卒中の急性期疾患、手術治療を必要とする患者の治療もする一方他の急性期治療後のリハビリ患者も受け入れており、病診連携、病病連携のいずれの方向性でも患者の受け渡しを行っている病院である。そのため、患者の医療診療情報が多く介在する。

今回特に病診連携、医療連携で抗凝固療法の問題点を検討した。

抗凝固療法にはプロトロンビン時間、INR の管理の重要性は事あるごとに主張されているが、そのデータの正確さ、信憑性についての検討はどうであろうか？特に他医療機関とのあいだでかなりのギャップを感じる事が少なくない。またこのことにより投与量の管理にてこずることが少なくない。

ワーファリンの適正使用の情報としては

- ・ 血液凝固能検査（プロトロンビン時間およびトロンボテスト）等に基づき投与量を決定し、血液凝固能管理を十分に行いつつ使用すること
- ・ 一般的に INR をもちいて学会のガイドライン等を勘案して治療域を決定すること
- ・ ワーファリンの感受性には個体差がありリスクとベネフィットのバランスを考えて初回投与量を慎重に決定すること。出血のリスクもあるため初回量はできる限り際少量とすることがのぞましい。

とされている。

【 代表症例 】

74 歳女性

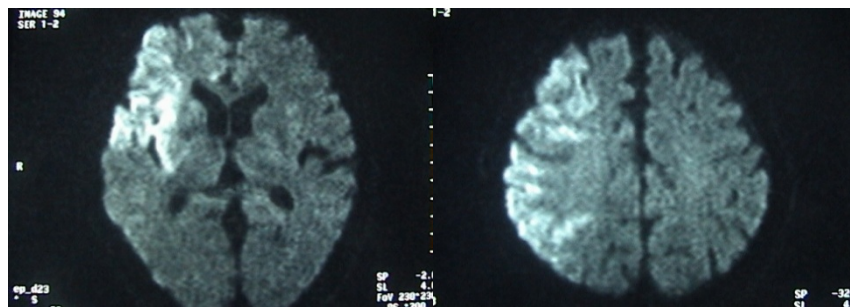
某病院で大動脈弓部の全置換術を実施。

その後意識障害遷延。気管切開実施。

手術後 下行大動脈瘤破裂。緊急ステント留置術実施。その際脊髓障害出現し治療。

今後の治療依頼される。

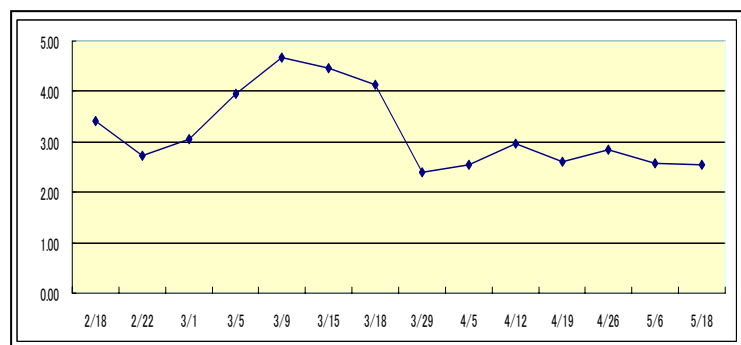
頭部の MRI で広範囲の脳梗塞を認める。



人工血管とステントが留置されている。

患者は入院後も前病院への通院も定期的に行われ両病院のデータをもとに管理した。

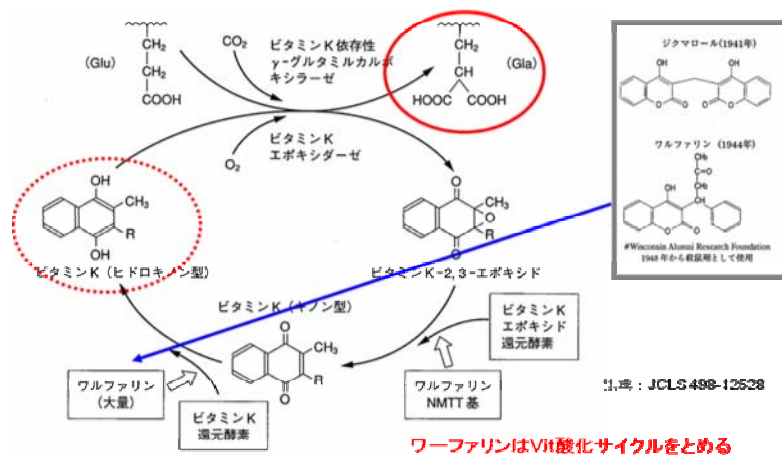
このINR値を継続的にグラフ(縦軸はINR値 横軸は日付を示す。)に表したものであるが前医のデータをふまえてワーファリン量を調整すると変動が極めて大きく



数値の管理が困難であり、途中から前医への通院頻度も少なくなり、当院のデータのみに信頼して管理することにより安定が図られた。

なぜこのようにINRの数値にばらつきが生じるのか？

ワーファリンの作用



ワーファリンの作用は VitK の酸化サイクルを止めることによりもたらされるが依存因子の違いにより効果出現に 2 日安定に 6 日かかる。

PT は、各試薬ごとに使用されているトロンボプラスチンの由来(動物種や部位) が異なるため、外因系凝固因子である第Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅹ因子に対する感受性が異なり、さらに、測定方法(光学式、物理式、その他)によっても、同じ検体が異なった凝固時間を示す。

これでは経口凝固療法の管理をする場合に不都合が生じるので、WHO は 1984 年に経口抗凝固療法の管理を世界的に標準化する目的で、PT の試薬間差を是正した表記方法を提唱した。これが国際標準比(International Normalized Ratio: INR)である。

INRの計算

$$INR = PR^{ISI}$$

INR = International Normalized Ratio (国際標準比)

PR = Prothrombin Ratio (PT比)

ISI = International Sensitivity Index (国際感度指数)

$$PR = PT / MNPT$$

**MNPT = Mean Normal Prothrombin Time (正常者平均PT値)
(20名の正常者PT値の幾何平均値)**

$$INR = (PT / MNPT)^{ISI}$$

ISI は試薬のロットごとの補正係数で指数関数である。

試薬の ISI によってかなりのばらつきが生じることになり、また、それぞれに検査機器の影響も加味され予想以上の検査値のばらつきになる。

次に北摂近郊の病院で把握できた使用されている試薬の一覧表をしめす。ほとんど統一されていないことが分かる。

エリア	施設名	使用試薬	組織因子の由来
茨木市	北大阪警察病院	トロンボレル S	ヒト胎盤
茨木市	茨木医誠会病院	トロンボプラスチンCプラス	ウサギ脳
大阪市	JR大阪鉄道病院	トロンボレル S	ヒト胎盤
大阪市	淀川キリスト教病院	トロンボレル S	ヒト胎盤
門真市	萱島生野病院	トロンボチェック PT	ウサギ脳
四条畷市	曙生会病院	トロンボチェック PT	ウサギ脳
吹田市	済生会千里病院	トロンボプラスチンCプラス	ウサギ脳
吹田市	大阪大学病院	トロンボレル S	ヒト胎盤
摂津市	摂津医誠会病院	トロンボチェック PT	ウサギ脳
大東市	仁泉会病院	トロンボチェック PT	ウサギ脳
大東市	野崎徳洲会病院	トロンボチェック PTプラス	ウサギ脳
高槻市	愛仁会高槻病院	トロンボチェック PT	ウサギ脳
高槻市	北摂病院	トロンボプラスチンCプラス	ウサギ脳
高槻市	大阪医大病院	トロンボレル S	ヒト胎盤
高槻市	三島救命救急センター	トロンボレル S	ヒト胎盤

プロトロンビン時間の外部精度管理調査での施設間差について

日本医師会や日本臨床検査技師会は各施設の検査精度の向上並びに標準化を推進していくため外部精度管理調査(サーベイ)を行っている。通常各施設では送付されてくる濃度未知のサンプルをルーチン検査で用いている測定機器、試薬、基準物質を使用し測定する。しかしプロトロンビン時間(PT)のように標準化が困難な項目では各施設が自施設の基準物質を用いてサーベイサンプルを測定すると、基準物質とサーベイサンプル反応性の違いから完全な異常値となる施設があるためにサーベイにならない。そこで問題はあるが基準物質を統一し(基準物質も送付し)、調査を行っているのが現状である。そのためにPTの施設間差はサーベイ結果ではある程度収束したものとなっても、実際はかなりバラツキがあると考えられる。

【結語＝教訓】

- ・ INR はけっして一定に推移しない。
(他の GOT といった検査と同様の扱いはまったく無意味である。)
- ・ 個体差も大きい。
- ・ ワーファリンの反応にも時間差がある。
- ・ 検査試薬でもかなり違う。
- ・ 検査を行うキット、機器でも大きく変動する。
- ・ 北摂地域でもその試薬、キット検査方法はまったくばらばらである。
- ・ 患者の検査データは他院のデータは常に自院のデータとは違うことの意識を持った上で他施設との比較をし、処方量の調整が必要である。