

その昔、理髪屋さんが外科医をかねていたのです、そのシンボルマークが赤・青・白のストライプになり、赤が動脈血・青が静脈血・白がリンパ液を象徴していたといわれています。また、「理髪屋さんで髭剃りの後ホット・タオルをあてるのは加温して経験的に止血効果をはかっており現在の凝固理論からみて正しいといわれています。

凝固検査の教科書にはかなり詳しく書かれていますが、どの検査がどんな病気と結びつくのか、どんな症状のときに利用すると効率的なのか判らないことから、凝固検査は難しいとなっていました。今回わかりやすく書かれている資料を見つけたので紹介します。

凝固異常症の簡単な発見法と検査法

簡単な鑑別法は、①ポツポツ赤い小出血斑が手足や胸部前面に比較的多数集合性に、例えば掻き傷のような、あるいは何かで圧迫されたような場所に出現すれば血小板性、そしてまず血小板減少症を考える、②直径 1-3cm 大の紫斑が出現すれば、血管性出血ないしは凝固因子欠乏症を考える、③熱発に伴う大きな溢血斑や消化管出血をみれば DIC、④肝疾患で出血すれば外因系欠乏症、⑤関節血腫や抜歯後の持続出血なら内因系欠乏症、⑥手術後の縫合部からのグラグラ出血は線溶充進、のどのタイプかを見分けることである。このように考えれば「うん、かなり理解しているな」と思われるのは間違いのない(表 3)。PT、APTT、TT、フィブリノゲンと血小板数の5基本検査、検査室によっては、トロンボテスト、ヘパプラスチンテスト、フィブリノゲン量と血小板数の組み合わせで、①外因系異常、②内因系異常、③両系にまたがる異常、あるいは④血小板の異常のうちどれに異常があるかを迅速検査で決め、必要に応じて因子定量を実施しておく。これらのパターンを数例の患者で経験するうちに、凝固検査は全て理解したような気になれる。

止血・凝固反応と臨床検査

(凝固検査は理解しやすい?)

止血に関与するのは血液凝固因子・血小板・血管であり、凝固とは究極的にはフィブリン形成反応であり、線溶とは形成されたフィブリン線維の溶解現象である。すなわち、出血すれば血が固まる、これはフィブリン網に血小板と赤血球がへばりついて収縮し、血のりを形成するもので凝固・退縮反応と呼ばれる。この塊が1-2日で次第に分解され縮小してゆくの線溶ということになる。この凝固反応が血管内で生じたのが血管内血栓であり、普通はフィブリンと血小板で構成される。しかし血栓性血小板減少性紫斑症(TTP)やサラセミア症摘脾後肺血栓症などの場合には、血小板凝塊だけで血栓が形成されることもある。多血症や動脈狭窄時に

は血液が遅くなりゆっくりと、DICの時には急速に通常型血栓が形成されるのに対し、糖尿病や動脈硬化症で血小板機能が亢進している時には血小板性血栓ができやすくなる。このことから基礎疾患に適した検査も選択が重要となる。ちなみに、「流れている血液は簡単には固まらない」と覚えておくと良い。

血管内には血液が流れているので、その血は固まらない。しかし何かのきっかけで血管内凝固が始まることもある。この血管内凝固に関与するのが「内因系」である。これを検査するのがPTT(部分トロンボプラスチン時間法)、その測定を安定化したのが活性化部分トロンボプラスチン時間法(APTT)である。これに対し刃物で切られて血管損傷が生じて出血する時には、急速に血が固まらねば出血死をきたす。このことから血管外にある組織因子の助けで血が固まるのが「外因系系凝固」であり、これを測定する方法が「PT(プロトロンビン時間法)」である。そしてPTとAPTTの両者の共通経路がフィブリノゲン-フィブリン転換系であり、その系の測定法が「トロンビン時間法(TT)」である。

外因系凝固時間測定検査PTは上述のように組織液(組織因子)関与系であり、その凝固時間は内因系凝固時間PTTに比べてはるかに短い。このように凝固を短時間で終了させることから、このトロンビン活性化物質を完全トロンボプラスチンと呼んでいる。組織因子の構造は単一ではなさそうである。

内因系凝固時間測定検査PTTは、PTテストで見られるような極めて早い凝固時間が達成できるような完全トロンボプラスチンとは異なり、完全トロンボプラスチンの一部を構成しているとみなされる部分トロンボプラスチンで凝固反応が進む。このことからPTTはチョットした採血方法の違いや検体の保存状態の差でもって結果が大きく違ってきて、臨床検査として安定した値が得られない。そこで、接触因子系を予め一定レベルまで活性化させることができる試薬を用いた測定法にしたのが活性化PTT(APTT)であり、その試薬としてカオリン、セファリン、ないしエラジン酸などの画質が用いられる。臨床検査センターなど採血から測定まで輸送の影響を受けやすい検査室では、活性化の影響を受けにくいAPTTがPTTに代わって利用されている。

外因系と内因系の両方が関与し、両系の活性化過程で形成されるプロトロンビン活性化物質(トロンボプラスチン)によりプロトロンビンがトロンビンに転換され、このトロンビンがフィブリノゲンをフィブリンに変える。トロンビンは現在は市販試薬として入手できるので、この試薬を用いてフィブリノゲン-フィブリン転換の早さを測定するのがTT(トロンビン時間テスト)である。

表 3. 症状からみた異常症と選択すべき検査法

症状・所見	異常箇所	予測される疾患	検査法
外傷・運動・手術・抜歯時の出血過多、血腫形成	内因子系異常 外傷性 凝血因子(SLE など)の存在	血友病、循環抗凝血素	PTT、因子定量、補正試験
APTT のごく軽度延長(出血症状なし)	内因子系異常	軽度血友病、接触因子系異常	因子定量、補正試験
無出血症状	——	低フィブリノゲン症	TT・レプチラーゼ時間異常、退縮能低下
同上	活性化路異常	第Ⅻ因子欠乏、第Ⅺ因子欠乏、プレカ リクレイン欠損	APTT の軽度延長
同上	SLE	ループスアンチコアグラント	PT 異常
反復性流産	SLE	ループスアンチコアグラント	APTT 異常
鼻出血多発、皮下出血斑、性器出血、月経過多	鼻疾患、内因子系異常、自然発症	鼻疾患、vWD 病、第Ⅶ因子欠損、血 友病	APTT、出血時間、リストセチン凝集異常、F- VIII:CF-VIII-R:AgF-RV III-R:RCo 異常、 粘着能低下
鼻出血・皮下出血・術後出血・頭痛・高ガンマグロ ブリン血症	高粘調症候群	骨髄腫	PT・APTT・TT・出血時間異常
臍帯切断時の出血、胃出血、関節出血、皮下出血	外傷性	無フィブリノゲン血症	PT・APTT 異常退縮能低下、TT 異常
吐血	食道・胃疾患	肝疾患、第Ⅶ因子欠乏	APTT・PIVKA、肝機能
黄疸・皮下出血・下血・手掌紅斑・蜘蛛状血管腫	肝で蛋白合成異常	肝硬変	PT・APTT 血小板数・出血時間・TT 異常
下血	大腸・直腸・肛門疾患、血小板異 常、DIC	局所腫瘍・潰瘍、粘膜亀裂、血小板数 減少	DIC を念頭において検査する
点状出血多発	圧迫・擦過性	癌治療、再生不良性貧血、ITP、無力 症、vWD 病、血小板機能不全症、アス ピリン服用(特に Vit.K 欠乏症で)	血小板数、凝集反応、退縮能、粘着能、トロンボ テスト、vWF 定性
熱発と点状出血	感染誘発性	ジフテリア、デング熱、韓国熱など	DIC に準ずる
腹痛と点状出血		アレルギー性紫斑病	ルンベルレーデ陽性
皮下斑状出血(大きなもの)	因子欠乏	血友病、DIC	DIC に準ずる
同上(小さなもの)	凝固異常症あるいは血管異常	老人性ないし単純性紫斑	ルンベルレーデ陽性
軽度斑状出血	抗凝固剤不足	多血症	PT・APTT・出血時間異常
注射・採血部位からの出血	線溶亢進	DIC	FDP、プラスミン活性測定
肺梗塞、上肢・腹部静脈血栓、深部静脈血栓	凝固亢進	AT III 欠損症	AT III 活性のみ低下
皮下出血斑、創傷治癒遅延、クロイド形成	自然発症	第Ⅻ因子欠乏	尿素溶解試験のみ異常
手術後出血、皮下血腫、易試出血、時に関節血腫	外傷性	α1 アンチプラスミン欠乏症	ユーグロブリン溶解試験・α1 アンチトリプシン 値異常
手術後の出血遅延	フィブリン構造形成不全	DIC、線溶亢進、フィブリノゲン異常症	TT、尿素溶解試験、PIC、FDP
出産・手術・敗血症・癌化学療法中の異常出血(下 血、吐血、出血斑)	凝固・線溶亢進(感染・外傷性)	DIC	FDP、TAT、PIC、F1+2、APTT、PT
DIC のヘパリン療法	ヘパリン・コントロール	——	APTT、トロンボテスト、TAT、PIC、FDP、 AT III
心筋梗塞後の抗凝血療法冠動脈バイパス術後	クマリン・コントロール	——	PT、トロンボテスト
反復性深部血栓症、経口抗凝血療法開始時の皮 膚壊死	凝固亢進	プロテイン C 欠損症、第Ⅶ因子欠損 症	プロテイン C、APTT
新生児の出血(メレナなど)重症肝障害での出血	ビタミン K 不足 外因子系異常	Vit.K 欠乏症	PIVKA、PT、ヘパラスチンテスト
大腿部の局所性疼痛・浮腫	ネフローゼ随伴性後天性 AT III 欠乏症	AT III 欠乏	AT III 活性のみ低下
下腿の浮腫	ネフローゼ随伴性後天性第Ⅻ因 子欠乏症	第Ⅻ因子欠乏	第Ⅻ因子のみ欠乏、APTT 異常
歯茎からの出血	壊血症	血管脆弱化	Vit.C 定量、ルンベルレーデ