

PT(外因系異常検索法)

PTの三大利用法は、止血検査はもちろん、①外因子欠乏症の診断、②動脈血栓症非急性期に対するワーファリンコントロール、③DICにおけるヘパリン療法モニタリングです。

動物ではあまり症例が無いので**ヒトの場合**でのお話です。冠動脈狭窄症、深部動脈血栓症に、そして冠動脈へのバイパス形成術後は経口抗凝固剤であるクマリンないしくマリン系のワーファリンあるいはワーファリンを用いた出血コントロール症例が増加傾向にあります。ワーファリンは Wisconsin Alumni Research Foundation に由来するクマリン系薬剤です。北部アメリカで若いウシが急に出血死することが続き、その原因を探ったところ腐ったスイートクローバーを食べたウシに多発しており、Link らはそこから dicumarol を単離、さらにワーファリンの合成に成功した。血液凝固能を低下させることで血栓形成を予防しようものの、過剰に服用すると血が止まらなくなります。そこで PT ないしトロンボテストを実施してその至適治療量をモニタリングし、その値が正常の2倍程度になるように維持しなければなりません。また、治療薬が肝代謝・腎排泄性であることから肝・腎機能異常者には投与量の調整が必要となります。本療法の開始時には、開始前にまず患者の PT/トロンボテスト値を確認、ついでワーファリン1日1回 10mg 錠を3日間投与、以後は週 1-2 回、PT/トロンボテスト値を監視しつつ維持投与することになる。安定状態になれば維持薬量が固定化し、月1回の PT/トロンボテスト測定で十分です。(ヒトの治療例です。)

DIC に対する治療としてはヘパリンないし低分子ヘパリンが出血コントロールの目的に最適とされます。ヘパリンの過剰投与は出血を、不足は過凝固・血栓形成をきたすことから至適量、通常は正常凝固時間の 2-3 倍程度に維持するのが望ましいといわれます。

APTT(内因系異常検索法)

APTT の代表的利用は血友病に対してです。血友病は第 VIII 因子(血友病 A)ないし第 IX 因子(血友病 B)の欠乏する先天性伴性劣性遺伝病(x 染色体)であり、診断は①APTT の延長、②これに正常血漿を添加することで補正しうるかどうか、③第 VIII ないし第 IX 因子の活性と濃度測定、そして可能なら④遺伝子解析、を実施し確定診断されます。欠乏因子は活性%にして、1%以下なら重症、1-5%中等症、5-25%軽症、25-50%は subhemophilia と分類されます。治療として不足する第 VIII ないし第 IX 因子は補完的・予防的に因子濃縮剤が投与されますが、止血に必要な因子レベルは、表在性出血や鼻出血なら 10%、関節出血や血尿では 20%、消化管出血や外科手術後なら 30%、拔牙や中等手術なら 40%、大手術なら 50%を目安にすればよいといわれます。ヒトでの凝固因子の一回の投与量は： $\text{血中凝固因子上昇期待\%} = \frac{\text{輸注凝固因子量}}{\text{血漿量(ml)}} = \frac{\text{輸注因子量(単位)} \times 13 \times 10}{(\text{体重(kg)} \times 100 - \text{Hct})} = \frac{\text{輸注凝固因子単位} \div \text{体重}}{2}$ 、として算出されます。およその必要投与単位としては、出血予防に 1-2 単位を週 2-3 回、鼻ないし関節出血なら 1-2 単位/日を1-5日、血尿や中手術なら2-3単位/日を7-10日、大手術なら2-3 単位/日を2-3 週間の投与を予定すればよい。第 VIII 因子製剤を投与中にも関わらず第 VIII 因子活性が常に低い場合には抗第 VIII 因子抗体が産生されている可能性が高く、このような症例では第 IX 因子の同時投与がおこなわれることがあります。ちなみに、エイズ感染血友病患者は、HIV 抗体検定法の確立していなかった時代にこの血液からの

精製濃縮製剤を加熱殺ウイルス処理をせずに定期的に投与したことによって生じた悲劇です。見逃しやすいのは軽症型血友病であり、これは APTT の延長の程度が殆ど正常上限程度であることから、患者症状・家族歴などで慎重な判定が必要となります。血友病と言えば APTT の独壇場です。

またヒトでは、循環抗凝血素(抗カルジオリピン抗体、ループス・アンチコアグラントなどの抗リン脂質抗体)が出現する凝固不良病態があり、習慣性流産、血小板減少症、動脈血栓症、SLE の患者によくみられます。この抗体の存在は、①軽度の PT 延長、②血友病と異なり正常血漿追加(添加)でもその APTT 延長が改善されないことで診断できます。

von Willebrand 病(VWD)は軽症型がヒトでは 200 人に一人見いだされる頻度の高い常染色体優性(一部のタイプは劣性)先天性出血疾患です。紫斑、鼻出血、月経遅延、拔牙や手術後の出血などの症状があり、出血時間延長、APTT 延長～正常、粘着能低下、リストセチン凝集異常(他の刺激剤による反応は正常)で始まり、VW 因子測定量測定(ローレル法)、VW マルチマー解析を行う。タイプは6型あり、タイプ I ではマルチマーは正常パターンを示します。第 VIII 因子欠乏症との鑑別が最初のポイントとなります。

PT と APTT 併用(外因系と内因系の両系にまたがる異常の検査法) 両者に異常のである代表的疾患は **DIC(播種性血管内凝固症候群)**です。これは凝固亢進と線溶が同時に発生し、凝固因子(第X、第V、第VIII、第II、第Iなど)と血小板が血管内の血栓形成にどんどん消費され、初期に凝固亢進、その後凝固因子を消費しすぎた結果因子不足となり出血亢進するもので、別名消費性凝固異常症とも呼ばれます。この症例では外因と内因との両者に関与する第Xと第V因子が不足する結果、PT と APTT の両者が異常延長します。

ビタミンK依存性因子には、プロトロンビン、第VII因子、第IX因子、第X因子、プロテイン C、プロテイン S、プロテインZなどがある(ビタミンK依存凝固因子の種類が第II、第IX、第VII、第X因子であることから肉納豆、ニクナットと暗記します)。これらの因子は分子内の Gla ドメインを介して Ca 依存性にリン脂質に結合します。これらの因子に分子異常が生ずると当然のことながら凝固異常が起こります。その代表的なものとしては①プロトロンビン欠乏症、②第VII因子欠乏症、③第X因子欠乏症などが挙げられます。この因子不足といえば、以前は新生児出血症でしたが、今では肝胆道疾患ないし抗生剤連続投与時を考えます。乳児では乳汁から、それ以後は腸内細菌によりビタミンKが供給されます。この不足症では複合因子欠乏となり、PT、APTT、ヘパプラスチンテスト、トロンボテストなどの全てに異常が発生し、血中に PIVKA(proteins induced by vitamin K absence : ビタミンK不足のために溜まってくる上記凝固因子の体内合成前駆物質)が増加してきます。

第V因子は不安定因子であり、採血検体を放置しておいても減少し、PT と APTT を延長させる原因となるので、採血後の検体はできるだけ早く測定しなければなりません。

d.TT(フィブリン転換系異常の検索法)

フィブリン転換系に大きく関与するのはフィブリン自体の性状とその量です。そのことから TT 異常は低フィブリノゲン症と先天性の異常フィブリノゲン血症の診断に役立ちます。