

## トピックス

## II. 各論—実地医家に必要な新しい検査と重要な検査項目—

## 5. 血液疾患

## 2) 凝固・線溶系

山崎 雅英 朝倉 英策 尾崎由基男

## 要 旨

凝固・線溶系血液検査は出血性素因・周術期止血管理とともに、日本人の死因の1/3を占める血栓症の早期発見・治療において重要である。凝固時間の延長が見られる場合には、クロスミキシング試験をおこない、凝固因子欠乏と循環抗凝血素の鑑別を行う。凝固・線溶活性化の最も簡便な指標はFDP、D-ダイマーであり、これらが異常高値を示した場合にはTAT、PICなどの分子マーカーを測定することにより病態解析が可能である。血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)の診断にはADAMTS-13活性測定が有用である。

〔日内会誌 97:2974~2982, 2008〕

**Key words:** 凝固時間, クロスミキシングテスト, FDP, D-ダイマー, TAT, PIC, ADAMTS-13, 抗リン脂質抗体

## はじめに

我が国の三大死因は悪性新生物、心疾患、脳血管疾患であるが、心疾患と脳血管疾患による死者数を合わせると悪性新生物による死者数に匹敵し、全死者数の約1/3に相当する。換言すれば、日本人の1/3は血栓性疾患により死亡していることになる。従って、血栓症発症の予知、抗血栓療法のモニタリングのために様々な凝固・線溶に関する血液検査は重要である。一方で、周術期止血管理には血小板、線溶系血液検査が

重要であることは言うまでもない。

本項では凝固・線溶・血小板に関する臨床検査項目について概説するとともに、最近注目されている検査項目について紹介を加える。

## 1. 問診

出血性疾患、血栓性疾患に関わらず、最も大切な診断法の1つが問診である。特に、家族歴、既往歴、薬剤使用歴などは重要である。

家族歴は血友病、フォンヴィレブランド病などの先天性凝固因子欠乏症やアンチトロンビン欠乏症などの先天性凝固阻止因子欠乏症の診断に欠かせない。出血歴や深部静脈血栓症・肺塞栓症の家族歴の有無を確認する。血友病は伴性劣性遺伝であるため、家族歴を確認する際には祖父母など、2親等以上さかのぼって確認するこ

やまざき まさひで：金沢大学大学院医学系研究科細胞移植学

あさくら ひでさく：金沢大学附属病院高密度無菌治療部

おざき ゆきお：山梨大学臨床検査医学

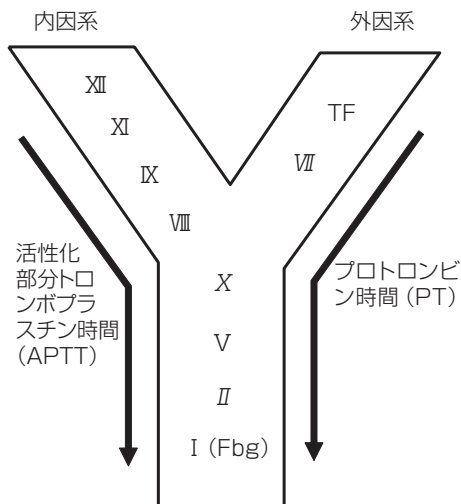


図1. 凝固カスケードと凝固時間

プロトロンビン時間 (PT) では外因系凝固因子、共通系凝固因子活性を反映するのに対し、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) は内因系凝固因子、共通系凝固因子活性を反映する。トロンボテスト (TT) はビタミン K 依存性に肝臓で合成される凝固因子 (FII, VII, X 因子) 活性を反映する。

とが必要となる。また血族結婚の有無の確認も重要である。

既往歴では抜歯時の止血困難や過多月経の有無などを確認する。手術時の止血困難、輸血歴の有無は出血性素因の有無を類推する上で重要な問診項目である。

使用薬剤では抗血小板薬、抗凝固薬の使用確認は言うまでもないが、特に注意すべきものとして、血小板機能に影響を与える非ステロイド系消炎鎮痛剤 (non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAIDs) 使用の有無の確認が大切である。アスピリン、ロキソプロフェンナトリウム、ジクロフェナクナトリウムなど、NSAIDsの多くは投与後約1週間にわたり血小板機能を抑制することから、過去1週間前までさかのぼって使用薬剤を確認する必要がある。

## 2. 凝固・線溶系血液検査

1) 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), ヘパプラスチンテスト (HPT), トロンボテスト (TT) と混合試験 (クロスミキシングテスト, crossmixing test)

出血症状、術前検査として凝固因子欠乏、低下症のスクリーニングのため凝固時間測定を行う。プロトロンビン時間 (prothrombin time, PT) は組織因子 (tissue factor, TF) と第VII因子から始まる「外因系血液凝固反応」に関与する因子活性の低下を反映する凝固時間検査であり、PTの延長は凝固第VII, X, V, II因子活性およびフィブリノゲン (fibrinogen, Fbg) 活性のいずれかの低下を反映する (図1)。PTが延長する病態としては先天性凝固因子欠乏症のほか、肝予備能の低下やビタミンK欠乏症でも観察される。抗凝固薬であるワルファリン (warfarin) 投与時のモニタリングにも用いられる<sup>1)</sup>。

TTはPTとともに外因系および共通系凝固機序の検査である。ワルファリンのモニタリングには我が国ではこれまでトロンボテスト (thrombotest, TT) が頻用されてきたが、近年はPTを測定し、international normalized ratio (INR) で表現することにより試薬・施設間の誤差を小さくする努力がなされている<sup>1)</sup>。

ヘパプラスチンテスト (hepapl原因 test, HPT) もPT同様肝合成能の評価に用いられるが、TTと異なり、PIVKA (protein induced by Vitamin K absence or antagonist) の影響を受けにくい。そのため、TTと測定結果に解離がある場合にはPIVKAの存在が推察される (図1)。

これに対し、FXIIと異物との接触で始まる「内因系凝固因子活性」を類推する検査として活性化部分トロンボプラスチン時間 (activated partial thromboplastin time, APTT) がある。APTTの延長は凝固第XII, XI, IX, VIII, X, V, II因子活性およびフォンヴィレブランド因子 (von

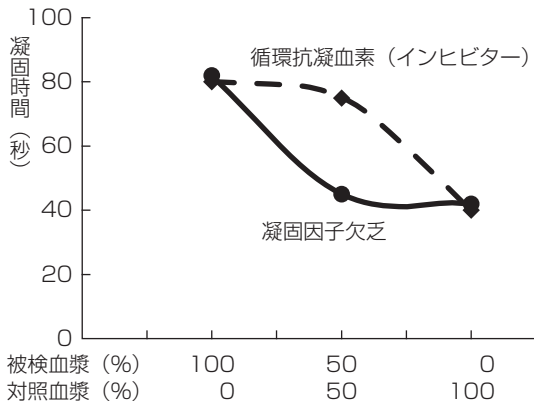


図2. 混合試験(クロスミキシングテスト)による凝固時間延長の評価

凝固因子欠乏症の場合には、被検血漿に対照血漿を混合することにより、速やかに凝固時間の延長が是正される(実線)。一方、循環抗凝血素(インヒビター)存在下では、凝固時間の延長が是正されない(破線)ことにより鑑別が可能となる。

Willebrand factor, vWF) 活性の低下を反映する(図1)。このほか、これらの凝固因子に対するインヒビターやループスアンチコアグラント(lupus anticoagulant, LA)などの循環抗凝血素の存在が考えられる。

肝硬変など肝予備能の低下時やビタミンK欠乏症ではまずPTが延長し、進行するとAPTTの延長も伴うようになる。播種性血管内凝固(症候群)(disseminated intravascular coagulation, DIC)では肝での凝固因子産生障害と消費性凝固障害によりPTの延長がみられることがあり、ときにAPTTの延長を伴う。

PTやAPTTの延長が認められた場合、その延長が凝固因子の欠乏・低下によるものか、循環抗凝血素(インヒビター)によるものかの判定が重要である。これは、因子欠乏の場合には凝固因子製剤や新鮮凍結血漿の補充により止血管理が可能であるのに対し、インヒビターが存在する場合には因子補充をおこなっても速やかに因子活性が中和され止血管理ができないのみならず、ループスアンチコアグラントが存在する場合には逆に血栓症を発症しやすい病態となる

ためである<sup>2)</sup>。

凝固時間の延長が因子欠乏によるものか、インヒビターによるものかを診断する方法として「混合試験(クロスミキシングテスト)」があり、2008年度保険収載された。これは、患者(被検)血漿と正常血漿をさまざまな割合に混合し凝固時間を測定する検査法である。凝固因子欠乏では患者血漿に正常血漿を混合することで凝固時間の延長が速やかに是正されるのに対し、患者血漿にインヒビターが存在する場合には凝固時間の延長が是正されない(図2)<sup>2)</sup>。ただし、インヒビターのうち凝固第VIII因子インヒビター(後天性血友病A)は遅延型インヒビターであるため、患者血漿を正常血漿と混合した直後は凝固時間の延長の是正は部分的であり、判断が困難な場合が多い。このような場合には血漿混合後37℃で1~2時間インキュベーション後に凝固時間を再度測定することによりインヒビターの存在が明らかとなる。したがって、混合試験を行なう場合には混合直後の凝固時間測定とともに、2時間インキュベーション後にも測定することが望ましい<sup>2)</sup>。

2) フィブリン/フィブリノゲン分解産物(fibrin/fibrinogen degradation products, FDP), D-ダイマー(D-dimer)

フィブリン/フィブリノゲン分解産物(FDP)はフィブリノゲンと凝固活性化の最終産物であるフィブリンが、プラスミンによる線溶によって生じる物質である(図3)。

生体内の線溶は、血栓を生じない状態での一次線溶と血栓形成後の二次線溶に分類される。生体内に生じたプラスミンによりフィブリノゲンが分解されると、さまざまな小分画が生じる。これらの分解産物を総称してフィブリノゲン分解産物(FgDP)といい、この一連の過程が一次線溶である。一方、二次線溶とは、血栓を形成する安定化フィブリン(架橋化フィブリン)がプラスミンにより分解される過程であり、フィブリン分解産物が生じる。この細小単位がD-ダ

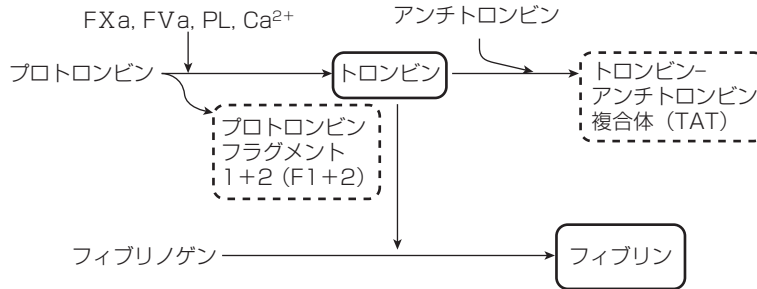


図3. 凝固カスケードと各種分子マーカー

プロトロンビンが prothrombinase 複合体（活性型凝固第V・第X因子、Ca イオン、リン脂質）により限定分解を受け、活性化されトロンビンとなる際にプロトロンビン・フラグメント F1 + 2 (F1 + 2) が遊離される。トロンビンは血中でフィブリノゲンを活性化しフィブリンを産生するが、生体内での半減期は極めて短く、その一部は速やかにアンチトロンビンと結合しトロンビン-アンチトロンビン複合体 (TAT) が形成され不活化される。このため、血中の F1 + 2, TAT 濃度を測定することにより生体内の凝固活性化の程度を評価することができる。

イマー (D-dimer) である。このため、D-ダイマーを測定することにより二次線溶の程度を類推することが可能である。これに対し、FDPは二次線溶によるフィブリン分解産物と一次線溶によるフィブリノゲン分解産物との両者を測定している。そこで、FDPとD-ダイマーの両者を測定しD-ダイマー値に比してFDP値が高く、解離が見られる場合 (FDP/D-ダイマー比が上昇する場合) には一次線溶が亢進している病態の存在が示唆される。

FDP, D-ダイマーともに上昇する (ただしいずれも軽度上昇) 病態としては、重症感染症を基礎疾患としたDICがある<sup>3)</sup>。この場合は凝固活性化が強いにもかかわらず線溶活性化は軽度に留まり、微小血栓多発による多臓器不全 (multiple organ failure, MOF) を来たしやすい。トロンビン形成を反映し、凝固活性化のマーカーと考えられているトロンビン-アンチトロンビン複合体 (thrombin-antithrombin complex, TAT) やプロトロンビンフラグメント (prothrombin fragment 1+2, F1+2) は明らかに上昇するが、プラスミン形成 (線溶活性化) を反映するプラスミン- $\alpha_2$  プラスミンインヒビター複合体

(plasmin- $\alpha_2$  plasmin inhibitor complex, PICまたはPPI)の上昇は軽度であり、生体内に生じた血栓が溶解しにくいことが多臓器不全を来たす一因となる<sup>3)</sup>。一方、急性前骨髄球性白血病 (acute promyelocytic leukemia, APL, M3) などの急性白血病、一部の固形癌、大動脈瘤を基礎疾患としたDICにおいては凝固活性化のみならず著しい線溶活性化を生ずる。このような病態では、FDPの著増所見と比較してD-ダイマーの上昇は軽度であり、血漿フィブリノゲン濃度の著しい低下を伴うことが多く、臓器障害は軽度で出血症状が主体となる<sup>3)</sup>。

近年、深部静脈血栓症、肺塞栓症診断におけるD-ダイマーの有用性が報告されている。肺塞栓症を疑った場合にD-ダイマーの上昇が見られない場合には、深部静脈血栓症や肺塞栓症は否定的である、とする報告が多い<sup>4)</sup>。

大量の胸水や腹水存在下では、胸・腹水中のFDP, D-ダイマーが血中に流入することでFDP, D-ダイマー上昇がみられる。このような場合にはTATを測定し、TATの上昇を伴わない場合には、生体内での凝固活性化を否定することができる。

なお、FDP、D-ダイマーについては国際血栓止血学会で標準化を進めているがまだ結論は得られていない。したがって、FDP、D-ダイマーを測定する際には各々の測定法により正常値が異なることに留意する必要がある。

3) トロンビン-アンチトロンビン複合体 (TAT)、プロトロンビンフラグメント 1+2 (F1+2)

凝固活性化によりプロトロンビンが活性化されトロンビンとなる。この際に遊離されるN末端フラグメントをプロトロンビンフラグメント 1+2 (F1+2) という。生成されたトロンビンの生体内での半減期は極めて短く、その一部は速やかにアンチトロンビン (antithrombin, AT) と結合しトロンビン-アンチトロンビン複合体 (TAT) が形成され、不活性化される (図3)。血中のTAT、F1+2濃度を測定することで生体内の凝固活性化の程度を評価することができる。

F1+2やTATが上昇する病態としては、DICおよび肺塞栓症、深部静脈血栓症などの血栓症がある。DICは凝固・線溶の両者が活性化した病態であり、FDPやD-ダイマーが高値を示してもこれらのマーカーが正常値を示す場合にはDICは否定できる<sup>3)</sup>。

ただし、F1+2の半減期が約90分であるのに対し、TATでは3分と極めて短い。このため、肺塞栓症などでも発症数時間が経過した場合にはその上昇がごく軽度となり、診断を誤らせることがあるため、注意が必要である。また、TATは採血手技により異常高値を示すことがあるので、患者の状態と合わない場合には、FDPやF1+2の同時測定、またはTATを再検することが必要である。

静脈血栓発症後や心弁膜症、心房細動症例では血栓症発症予防および再発予防を目的としてワルファリンが投与されるが、PT-INRまたはTTによりその効果を確認するのが一般的である<sup>5)</sup>。一方、F1+2は生体内のトロンビン産生量を反映することから、ワルファリン投与症例ではF1+

2が正常対照より低値を示す。ワルファリン投与時には、PT-INR(TT)を測定することによりワルファリン過剰投与による出血の危険性を判断するとともに、F1+2を測定することにより凝固活性化がどの程度抑制されているのかを判断することが可能である。

4) プラスミン- $\alpha_2$ プラスミンインヒビター複合体 (PIC, PPI) とプラスミノゲンアクチベーターインヒビター (plasminogen activator inhibitor type-1, PAI-1)

生体内に血栓が形成されると線溶が生じる。線溶とは、血栓形成部位におけるフィブリン上でプラスミノゲンが組織プラスミノゲンアクチベーター (tissue plasminogen activator, t-PA) により活性化され、プラスミンとなってフィブリン (およびフィブリノゲン) を溶解する一連の反応である。生体内に形成されたプラスミンは肝臓で生成された $\alpha_2$ プラスミンインヒビター ( $\alpha_2$ plasmin inhibitor,  $\alpha_2$ PI) と1:1で結合し、プラスミン- $\alpha_2$ プラスミンインヒビター複合体 (PICまたはPPI) を形成し線溶を制御する (図4)。したがってPICは線溶の活性化状態を反映すると考えられている。

DICは、前述の通り凝固・線溶がともに活性化した状態であるが、APLなどの白血病や大動脈瘤では凝固活性化とともに線溶活性化が著しい<sup>3)</sup>。このような病態ではFDP、D-ダイマー、TATの上昇とともにPICの異常高値を示し、出血症状が高度である。一方、重症感染症を基礎疾患としたDICでは凝固活性化は明らかであるが線溶活性化は軽度となり、PICの上昇は軽度にとどまる。このため生体内に形成されたフィブリン血栓は溶解されにくく、微小循環障害に起因する臓器障害を惹起する<sup>3)</sup> (図5)。このように、DICの病態を把握する上で、FDP、D-ダイマーのみならず、TAT、PICなどの分子マーカーを測定することは極めて重要である<sup>3)</sup>。

線溶活性化は血栓形成に引き続き起こることから、深部静脈血栓症、肺塞栓症などの血栓性

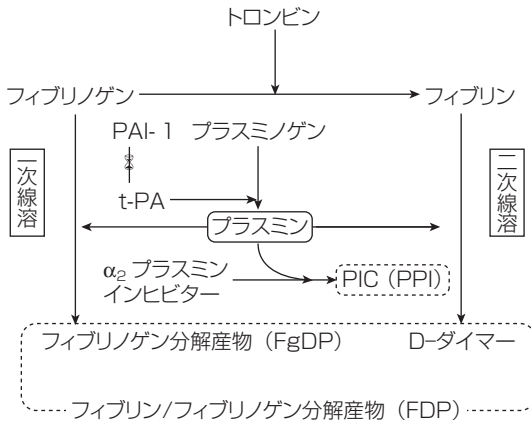


図4. 線溶系カスケードと各種分子マーカー  
血栓形成部位ではフィブリン上でプラスミノゲンが組織プラスミノゲンアクチベータ (t-PA) により活性化されプラスミンとなって、フィブリン(およびフィブリノゲン)を溶解する。この過程を線溶という。プラスミンは $\alpha_2$  プラスミン・インヒビターと結合し、プラスミン・ $\alpha_2$  プラスミンインヒビター複合体 (PIC, PPI) を形成し、線溶を抑制する。従って、PICは線溶の活性化状態を反映するものと考えられている。線溶阻因子であるプラスミノゲンアクチベータインヒビター (PAI-1) は血栓形成部位においてt-PAを速やかに阻害し、プラスミンの生成を抑制してフィブリン血栓の溶解を阻害する。

疾患ではPICの上昇がみられることが多い。また、t-PAやUKなどの血栓溶解剤を投与した場合にもPICが高値となる。

線溶阻因子であるプラスミノゲンアクチベータインヒビター (PAI-1) は血管内皮細胞、平滑筋細胞や血小板などで産生され、血栓形成部位においてt-PAを速やかに阻害し、プラスミンの生成を抑制してフィブリン血栓の溶解を阻害する。PAI-1は血漿中ではフリーの活性型、t-PAと結合したt-PA/PAI複合体など様々な存在形式が知られているが、臨床的には活性型PAI-1が抗線溶作用の中心的役割を果たし重要である。

敗血症などの重症感染症では活性型PAI-1が高値となり、線溶を抑制することで形成された血栓が溶解されにくく、臓器障害を来す原因となる。このほか、活性型PAI-1が高値をとる病態としては、心血管傷害や動脈硬化性疾患、SLE、抗

リン脂質抗体症候群などがある。肥満、インスリン抵抗性を示すメタボリック症候群でもPAI-1が上昇することが知られている<sup>6)</sup>。

##### 5) アンチトロンビン、プロテインC、プロテインS

生体内で血栓が生じるのを生理的に抑制する凝固阻因子の代表的なものとしてアンチトロンビン (antithrombin, AT. かつてはantithrombin III (ATIII) と表示したが近年はATで表すことが多い)、プロテインC (protein C, PC)、プロテインS (protein S, PS) がある。これらの凝固阻因子欠乏症・異常症は常染色体優性遺伝し、活性が先天的に50%前後に低下していると深部静脈血栓や肺塞栓などの静脈血栓を生じうるため、若年性静脈血栓症症例、血栓症反復例などではこれらの凝固阻因子活性を測定する必要がある。PS欠損症のうち、II型欠損症ではPS抗原値と遊離型PS抗原値は正常であるにも関わらず、活性が低下する機能異常症である。我が国で保険収載されているプロテインS測定系は遊離型プロテインS抗原量のみであるため、II型PS欠損症は見逃される可能性があり、注意が必要である。

ATは未分画ヘパリン、低分子ヘパリン、ヘパラン硫酸などのヘパリン類存在下で強力な抗凝固活性を示す。このため、DICの治療としてヘパリン類を投与する場合にはAT活性を測定し、70%以下に低下している場合にはヘパリン類とともにAT濃縮製剤を補充することにより、十分な抗トロンビン活性が得られることが知られてきた。しかし、近年の検討の結果、敗血症など重症感染症によるDICについては、AT活性に拘わらず、AT濃縮製剤を投与し、血中AT濃度を高くすることにより抗凝固活性のみならず、臓器保護作用が得られ、生存率を改善する可能性がある<sup>7)</sup>。

##### 6) ADAMTS-13 活性

ADAMTS-13 (a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13) はVWF切断酵素 (von Willebrand factor-



病型	凝固 (TAT)	線溶 (PIC)	症状	D-ダイマー	PAI	代表的疾患
線溶抑制型 (凝固優位型)	←→	←→	臓器 症状	微増	著増	敗血症
↑				↕	↕	
線溶均衡型	←→	←→				固形癌
↓						
線溶亢進型 (線溶優位型)	←→	←→	出血 症状	上昇	微増	APL AAA

図 5. DIC の病型分類

TAT：トロンビン-アンチトロンビン複合体, PIC：プラスミン- $\alpha 2$  プラスミンインヒビター複合体 (PPI), DD：Dダイマー, PAI：プラスミノゲンアクチベーターインヒビター, APL：急性前骨髄球性白血病, AAA：腹部大動脈瘤

cleaving protease, VWF-CP)とも呼ばれ, 肝で合成される. VWFは超高分子vWFマルチマー (unusually large VWF multimer, UL-VWF multimer) の形で産生され, 血小板の粘着・凝集を惹起し, 血栓を来すが, ADAMTS-13によりUL-VWF multimerは切断され生体内でバランスを保持している. 血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) は感染症, 自己免疫疾患などを契機として, 血小板減少, 腎機能障害, 動揺性意識障害, 溶血 (破碎赤血球の増加), 高熱を来す予後不良の疾患群であり, 長年その病態は不明のままであった. しかし, 近年TTPの本体はADAMTS-13の産生障害・消費・インヒビター形成などによりADAMTS-13活性が著しく低下し, UL-VWF multimerが生体内に残存することにより, 著しい血小板血栓が形成され微小循環障害が生じる病態であることが報告された<sup>8)</sup>. 我が国より合成基質法およびELISA法を用いた, ADAMTS-13活性測定法が相次いで開発されており比較的簡便かつ速やかに本活性測定が可能となった<sup>8)</sup>. TTPは進行が早く, 重篤な疾患であることから, 本症候群を疑った場合には, 末梢血破碎赤血球の存在を確認するとともにADAMTS-13活性 (および抗ADAMTS-13抗体) を測定することが診断上きわめて重要であり, 本活性測定の保険取

載が待たれる.

7) 抗リン脂質抗体 (antiphospholipid antibodies, aPL)

抗リン脂質抗体症候群 (antiphospholipid syndrome, APS) は抗リン脂質抗体 (antiphospholipid antibodies, aPL) の存在により, 動・静脈血栓または不育症を来す自己免疫疾患である<sup>9)</sup>. 現在診断基準に記載されているaPLは「ループスアンチコアグラント (lupus anticoagulant, LA)」、「抗カルジオリピン抗体 (anticardiolipin antibody, aCL)」、「抗 $\beta_2$ -glycoprotein I抗体 (a $\beta_2$ GPI)」の3種類であるが, いずれか1つのみ陽性を示す場合も少なからずあり, 特に若年性血栓症, 反復性血栓症, 不育症を見た場合には, 全ての抗体を測定する必要がある<sup>2)</sup>.

(1) ループスアンチコアグラント (LA)

LAは「リン脂質依存性の凝固時間を延長させる免疫グロブリン」と定義される. 実際には①スクリーニング試験として, 希釈ラッセル蛇毒凝固時間 (diluted Russell's viper venom time, dRVVT) またはLA高感度APTT法 (PTT-LA) の延長 (健常成人の99パーセントイル以上の延長) を認める場合に, ②クロスミキシングテストにてインヒビターであることを確認し (上記2-(1)で詳述), ③高濃度リン脂質添加により延長した凝固時間の是正を確認するため, dRVVT

confirmテストまたはStacLOT LA testを行う。LA検査を行う場合には、検体中の血小板数を出来るだけ少なくする必要があり、3,000G、15分、室温で2回遠心するか、1回遠心後、0.20 $\mu$ mのフィルターを通して血漿分離することが正しい結果を得るために重要である<sup>2)</sup>。

## (2) aCLおよび $\alpha\beta_2$ GPI

これらの抗体はELISAにより測定され、健康成人の99パーセント以上の値を示す場合陽性とするが、抗体価には人種差が大きく、cut offについては各施設で設定する必要がある<sup>2)</sup>。抗体価はIgG型またはIgM型を測定する必要がある。我が国で保険収載されているのはIgG型aCLのみであるが、血栓症との関連が強く指摘されているのはIgG型 $\alpha\beta_2$ GPIであり、早期保険収載が望まれる。

これらの抗体価は12週以上間隔をあけて陽性であることを確認する必要がある。これは、様々な感染症で一過性に抗体が陽性となることがあり、その場合にはほとんど臨床症状をとまなわないためである<sup>2)</sup>。

## (3) その他の抗リン脂質抗体

LAは凝固時間法を用いた定性検査であり、測定法も煩雑であるため、aCL同様、ELISAで定量的に測定できないか検討が重ねられている。この中で、フォスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体(phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody, aPS/PT)はLA活性を持ち、血栓症との関連性も指摘され、世界的に追試験がなされている。我々の検討では、IgG-aPS/PTは血栓症との関連が高く、IgM-aPS/PTは微小血管型結節性動脈周囲炎や早期反復流産症例で高率に陽性となることを認めている<sup>9)</sup>。

## 3. 血小板機能検査

### 1) 出血時間 (bleeding time, BT)

血小板数の低下、機能障害による止血障害の指標として古くから用いられている検査に出血

時間 (bleeding time, BT) がある。耳朶を穿刺するDuke法と血圧測定用マンシエットにより上腕に40mmHgの圧をかけた上、前腕をランセットで穿刺するIvy法があるが我が国では簡便な前者が頻用されている。しかし、この方法では耳朶の血管分布が不均一であることや手技により結果に再現性が乏しいことから、Duke法による出血時間検査をもって術前検査としての出血傾向のスクリーニングとすることは不適切という考え方もある。この場合、血小板数検査とともに十分な問診を行い、必要に応じ血小板凝集能検査を行う必要がある<sup>10)</sup>。

### 2) 血小板凝集能検査 (platelet aggregation test)

血小板機能障害を定量的に評価する方法として血小板凝集能検査が行われる。全血を用いる方法と富血小板血漿(platelet rich plasma, PRP)を用いる方法がある。血小板凝集惹起物質としてはADPやコラーゲンなどが用いられ、各種抗血小板薬投与時の薬剤効果の判定にも用いられる。リストセチン惹起血小板凝集能検査はフォンヴィレブランド病(von Willebrand disease, vWD)やBernard-Soulier症候群の診断に有用である。近年、動脈硬化を基盤とした血小板活性化を評価する方法として「高ずり応力下での血小板凝集能」を評価する機器が開発され、一部の研究施設で各種動脈硬化性疾患における血小板凝集能評価に用いられている<sup>10)</sup>。

### 3) 血小板由来マイクロパーティクル(Platelet-derived microparticle, PDMP)

血小板活性化を示す指標として近年、血小板由来マイクロパーティクル(PDMP)が注目されている。PDMPは様々な刺激により活性化された血小板から放出される微小な膜小胞体であり、これまでフローサイトメトリー法を用いていくつかの研究施設で測定されてきたが、近年ELISAにより比較的容易に測定可能となった。これまでの報告では心筋梗塞急性期や糖尿病、脳梗塞を有する抗リン脂質抗体症候群などで高値を示



す，とする報告も見られており，動脈血栓症発症の危険因子や抗血小板療法の効果判定の指標としての有用性が期待されている<sup>10)</sup>。

## おわりに

出血性疾患，血栓性疾患を診断，治療する上で重要な検査項目につき概説した。これらの疾患を鑑別する上で最も重要なものは問診であるが，問診により疾患をしぼった上で必要十分な検査を行うことで早期診断，早期治療が可能となる。

## 文 献

- 1) 香川和彦：プロトロンビン時間 (PT)，国際標準比 (PT-INR)，トロンボテスト (TT)。血栓と循環 12: 373-378, 2004.
- 2) 山崎雅英：抗リン脂質抗体症候群，図説血栓・止血・血管学。一瀬白帝編。初版。中外医学社，東京，2005, 410-421.
- 3) 朝倉英策，久志本成樹：「特集 DIC治療ガイドライン」DICの病態定義。感染症と非感染症。日本血栓止血学会誌 17: 284-293, 2006.
- 4) Wells PS, et al: Does this patients have deep vein thrombosis? JAMA 201: 199-207, 2006.
- 5) Asakura H, et al: Prothrombin fragment F1+2 and thrombin-antithrombin III complex are useful markers of the hypercoagulable state in atrial fibrillation. Blood Coagul Fibrinol 3: 469-473, 1992.
- 6) Landin K, et al: Abdominal obesity is associated with an impaired fibrinolytic activity and elevated plasminogen activator inhibitor-1. Metabolism 39: 1044-1048, 1990.
- 7) Hofstra JJ, et al: Thrombophilia and outcome in severe infection and sepsis. Semin Thromb Hemost 33: 604-609, 2007.
- 8) Kokame K, et al: VWF73, a region from D1596 to R1668 of von Willebrand factor, provides a minimal substrate for ADAMTS-13. Blood 103: 607-612, 2004.
- 9) Kawakami T, et al: High titer of anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies in patients with cutaneous polyarteritis nodosa. Arthritis Rheum 57: 1507-1513, 2007.
- 10) 尾崎由基男：血小板系検査，図説血栓・止血・血管学。一瀬白帝編。初版。中外医学社，東京，2005, 750-756.