



図1 妊娠経過に伴う thrombin-antithrombin (TAT) の上昇と測定異常

を試薬（組織因子，リン脂質，カルシウムなど）で刺激し，フィブリン析出までの時間を計測する系である。採血困難な場合，注射器内に流入した組織液＝組織因子（上記測定試薬の成分と同一）により血液凝固が惹起されフィブリン析出が始まるため，検査結果が患者の病態を反映しない。このように検査成績が採血手技に依存するため，採血には細心の注意を払い，不十分が予想される場合には速やかに再採血しなければならない。特にAPTTは影響を受けやすく，具体的には，肝のタンパク合成に異常なく，ステロイド大量投与でない状況で，APTTが20秒以内に短縮し，フィブリノゲンが減少している場合などは，採血不良の可能性を考え，検査室から再採血が検査中止の問い合わせがある。血栓を把握する分子マーカー検査でも同様である。図1は血栓性素因を持つ患者の妊娠経過に伴う thrombin-antithrombin complex (TAT) の変化と，経過観察中で発生したTATの異常高値（点線○）と再採血による正常化（実線○印）を示している。採取した血液をただで凝固（検査不適切検体）が判明する場合もあるが，検査結果と患者の病態推移，採血状況確認から採血不良を判定する。穿刺後採血終了まで手早く行い，採血管に注入・転倒混和後に血液流動性が確保され採血管壁にフィブリン析出が無い事を蛍光灯などにかざして確認する。状況により真空採血管採血から注射器採血に変更する / 注射針を21Gや22Gから23Gに変更する

/2 ml 用クエン酸 Na 採血管から 1 ml 用に変更するなどの工夫を心がけていただきたい。

2. 止血系スクリーニング検査

出血傾向あるいは術前検査では，スクリーニング検査としてAPTT，PT，Fbgと血小板数（およびD-ダイマーなど）を確認する。詳細は家子の総説に詳しいが，PTおよびAPTTが正常であれば，凝固因子を定量する必要はない。なお出血時間はAPTT，PTなどとは異なり再現性が悪く一部の疾患を除き特に術前検査ではほとんど行われ²⁾。PTは国際的統一のPT-INRとして示されるため施設間差は少ないが，APTTは統一されていないため，基準範囲，後天性血友病や抗リン脂質抗体症候群におけるAPTT延長の感度も施設により異なる（同一機種間での再現性は優れている）。図2は後天性血友病Aの入院時検査所見の一部である。APTT異常延長が特徴であり，初回出血時から本院での治療開始に3か月を要した症例である。原因は適切に臨床検査を利用していない（少なくとも正常血漿と患者血漿のcross mixing test（混合試験）が確認できなかった）ことである（2008年保険取載）。本検査は多くの病院で実施可能で，医師が依頼するか否か / 検査部が医師に提案するかである。さらに，事故による抜歯でも異常出血を認めないなど詳細な病歴が本院にて初めて明確となった。すでに左近も詳細に記しているが，具体的に抜歯や鼻出血などの出血関連事象を患者に聞かなければ，出血症状の詳細は聴取できない³⁾。

3. disseminated intravascular coagulation (DIC)に特異性が高いFDPおよびD-ダイマーにも施設間差と検査異常がある

FDPおよびD-ダイマーはDICや血栓塞栓症診断に用いる重要な検査項目であるが，測定原理が抗原抗体反応であり，試薬により測定値に差がある（個々の測定システム内での再現性は優れている）。従って，文献と測定値を比較す

原因不明の出血症状を認めた30代男性患者

発見のきっかけは、3ヶ月前に原因不明の下肢深部出血(疼痛を伴う)

↓

他院で200mlの血腫除去と処置後の止血困難を指摘

↓

その後、他院で先天性血友病/von Willebrand (vWD) 病関連疾患を想起し、第VIII因子活性(本人および子供)を測定するが診断確定に至らなかった。

現病歴

3ヵ月後、明確な原因なく上肢に皮下出血を認めたため、本院を紹介され解析した。その結果、

止血スクリーニング検査: APTT:64.5秒, PT:127% (INR:0.90), Fbg:238mg/dl

APTTのみ異常と生来健康であった事を考慮し、後天性血友病およびvWD(後天性では稀に著しい出血症状を示す)を想起し、cross mixing testを実施し、陽性のため、さらに検査を進めると、

↓

FVIII:2%, FVIIIインヒビター: 8.2 BU → 後天性血友病A

vWF活性:76%, vWF抗原:87% → vWDは否定的

FIX:126%, FXI:111%, FXII:80% → APTT支配の他の凝固因子は正常

↓

後天性血友病Aとして入院治療

図2 後天性血友病Aと臨床検査

る際は試薬を考慮しなければならない。また、稀にある血漿FDP測定系での偽異常高値などの検査異常に注意が必要である¹⁾。そのため、臨床症状と一致しない検査値は検査部に問い合わせさせていただきたい。

4. 患者の病態と一致しない臨床検査結果は、臨床検査室に問い合わせ、共同で探ることが問題解決の早道である

以下に例を挙げる。

- ① APTT延長は何らかの出血をうかがわせ、上記の後天性血友病もこれに含まれ、検査部が混合試験実施などを提案する場合がある。一方、抗リン脂質抗体症候群では血栓傾向を示し、病態により検査項目の選択(混合試験や凝固因子定量、ループスアンチコアグラントや抗 β_2 グリコプロテインI抗体など)を適正に進めなければならない。

検査診断の詳細は家子らの総説をご覧ください²⁾⁴⁾。

- ② EDTAは血小板数測定に用いる抗凝固剤でほとんどの症例で問題ないが、EDTA依存性偽性血小板減少症患者では体内の血小板数が正常であるにもかかわらず、検査値としては血小板減少となる。その場合、塗沫標本で血小板凝集像がみられ、血球数測定機器でも血小板凝集を示す警告が出る。病態と合致しない血小板数については検査室に問い合わせ、適切な抗凝固剤に変更する必要がある。本院では硫酸Mgを抗凝固剤として用いている。
- ③ Fbgが減少する要因には様々あるが、Fbg異常症もその一つである。既往歴に肝機能障害の記載があると凝固因子産生低下の影響を考えがちであるが、無理がないデータ解析が重要でPTやAPTTの延長を伴う場

合やDICなどの疾患でなく、Fbgのみ減少の場合で、コリンエステラーゼやアルブミンが低下していなければ、異常Fbgの検索（単純免疫拡散法などによる）も考慮する。我々の施設では対応可能である。

5. 原因不明の血小板減少症では、TTPやヘパリン起因性血小板減少症（HIT）の鑑別診断も必要である（最新の検査を用いた解析）

DIC回復期には血小板数が回復し、PTやアンチトロンビンも回復することがほとんどであるが、血小板数のみ減少を続ける／回復が遅延する場合は、治療薬剤をチェックすべきである。HITは、様々なレベルのヘパリン使用中の症例では発症する可能性があり、経過中で血小板数減少を認めた場合はHIT抗体検査を実施し、必要に応じてヘパリン使用中止／アルガトロバン使用などを検討しなければならない。HIT抗体検査の特異性については問題点も多いが、サンプリングにヘパリン血は不可であり、ラインからの採血は抗凝固剤の混入の恐れがあるため可能な限り避け、血清と血漿を採取し、臨床診断と検査結果を合わせて判断することが大切である。一方、破碎赤血球の出現（その判定は施設により異なるため、施設の臨床検査技師に判定基準を確認）を伴いTTPを疑う場合、ADAMTS13活性およびそのインヒビターの測定が必要となる¹⁾⁵⁾。原因不明の血小板減少では特発性血小板減少性紫斑病も多いが、治療に反応しない場合はもう一度血液像を確認するとともに、ADAMTS13やHIT抗体検

査用の採血を考慮する。また、TTPの場合は血小板輸血が病状を悪化させるため、その診断は迅速・正確でなければならないが、いまだ保険適応でなく外注検査の施設も多い点が問題である。なお、1998年以來、奈良県立医科大学の藤村らがADAMTS13活性とそのインヒビターを全国的規模で検査するシステムを構築し本邦のTTP診断で大きな成果を上げ、また新しい検査手法も開発され、我々や他の大学病院などでも院内臨床検査部門がADAMTS13やHIT抗体測定する施設が最近増えているので是非問い合わせさせていただきたい。いずれにせよADAMTS13活性著減の場合は速やかな血漿交換療法など、専門医にコンサルトすべきである。

おわりに

以上、日常診療とともに予期せぬ出血傾向、血小板数減少などの病態解析で検査部の情報をご利用いただきたい。

文 献

- 1) 小宮山豊：臨床検査部で遭遇する凝固異常と検査の進め方。一臨床現場を活かす凝固検査を目指して一。検査血液会誌 **9** : 52-59, 2008.
- 2) 家子正裕：出血傾向の鑑別—出血と血栓症の対策。特集：血栓止血の臨床—研修医のためにI。血栓止血誌 **18** : 555-558, 2007
- 3) 左近賢人：術前検査としての凝固学的検査—特集：血栓止血の臨床—研修医のためにI。血栓止血誌 **18** : 563-567, 2007
- 4) 家子正裕, 内藤澄悦, 吉田美香, 西尾仁, 中林透：病気のなし 抗リン脂質抗体症候群。検査と技術 **36** : 300-304, 2008.
- 5) 小宮山豊：血小板減少症に関する検査の最前線と応用。血栓止血誌 **18** : 241-246, 2007.