

腹痛を契機に発見された自己免疫性後天性凝固第V因子欠乏症の一例

◎川口 隼佳¹⁾、小川 和哉¹⁾、眞野 麻衣¹⁾、吉川 慎一¹⁾
市立吹田市民病院¹⁾

【はじめに】自己免疫性後天性凝固因子欠乏症は、凝固因子に対する自己抗体の作用により凝固因子が著減し出血症状を呈する疾患である。今回、腹痛を契機に発見された後天性第V因子欠乏症の一例を報告する。【症例の概要】70歳台男性。腹痛を主訴に当院救急外来を受診し、腸炎疑いで入院となった。入院時 WBC $10.9 \times 10^9/L$ 、Hb 12.0g/dL、PLT $275 \times 10^9/\mu L$ 、CRP 8.62mg/dL、PT 74.4 秒、PT-INR 5.86、APTT >360 秒と炎症所見と凝固時間の著明な延長を認めた。凝固時間延長に対してビタミンKが投与されるも不応性で血液内科に紹介となった。APTT クロスミキシング試験のグラフは即時反応、2 時間インキュベーション後ともに見かけ上は下に凸を示したが、患者血漿と正常血漿の 1:1 混合にて即時反応: 58.6 秒、インキュベーション後: 114.4 秒であり正常域への補正を認めなかった。PT クロスミキシング試験は、患者血漿と正常血漿の 1:1 混合にて 23.2 秒(即時反応)と凝固時間の補正は乏しかった(インキュベーション 2 時間後: 29.8 秒)。これらより共通系因子に対するインヒビターが疑われ、凝固第II因子・第V因子・第X因子活性

/インヒビターを含む追加検査が依頼された。【経過】入院 2 病日に FFP が投与されたが凝固時間は改善せず、また臨床経過と造影 CT 画像の再読影より小腸壁内血腫が示唆された。入院 3 病日に報告された凝固因子活性は第II・X因子は基準値内、第V因子は 3% 以下であった。インヒビターの結果は未報告であったが後天性凝固第V因子欠乏症と考えられ、入院 4 病日からステロイド治療が開始された。その後は凝固時間が改善し、入院 7 病日の検査値は PT 21.7 秒、PT-INR 1.76、APTT 69.9 秒であった。【まとめと考察】PT・APTT 両方の延長を認めた場合、PT 延長優位ならばビタミンK 欠乏症が鑑別に挙がるが、本症例は APTT 延長が顕著であり、混合試験にて補正を認めなかったことからインヒビターの存在を推定し後天性第V因子欠乏症の診断に至った。ビタミンK 欠乏、肝機能障害、LA 陽性、各種抗凝固薬投与などの日常的に遭遇する病態ごとに、PT・APTT がどのような延長パターンを示すのかを自施設の試薬特性とともに把握しておくことは、希少疾患を見逃さず早期診断・治療に繋げる上で重要である。(連絡先: 06-6170-7642)

DOAC 投与下の dRVVT-CWA を用いた凝固機能評価法

◎木原 悠斗¹⁾、川邊 美智子¹⁾、松本 智子¹⁾、下村 大樹²⁾
天理大学医療学部臨床検査学科¹⁾、天理よろづ相談所病院²⁾

【目的】直接経口抗凝固薬 (DOAC) の日常的な確認検査の必要性が高まっている。我々は、希釈ラッセル蛇毒時間 (dRVVT) 試薬を用いた凝固波形解析 (CWA) が DOAC 投与患者の血中薬剤濃度を良好に反映する事を報告した。今回、本測定系が患者の凝固能を適切に反映している事を証明する為初期トロンビン産生試験との関連性を評価した。

【方法】測定対象は健常者血漿 19 例、DOAC 投与患者血漿としてアピキサバン (Ap) 15 例、エドキサバン (Ed) 37 例を用いた。dRVVT-CWA 測定は全自動血液凝固測定装置 CN-6000、測定試薬は LA 試薬 DRVVT (ともに Sysmex 社) を使用した。CWA 評価項目は、凝固時間 (CT)、補正最大凝固速度 (Ad|min1|)、一次微分波形における凝固減速サイドを反映した Post Clot Time (PCT) とした。血中 DOAC 濃度は BIOPHEN Heparin LRT (Hyphen Biomed 社) により測定した。初期トロンビン産生試験の測定には高感度迅速トロンビン産生試験 SMAT®-TF キット (SMAT;T-TRL 社) を使用し、マルチモードプレートリーダー Synergy HTX (BioTek 社) にて測定した。時間あたりの蛍光強度変化をトロンビ

ン活性値とし、コントロール血漿の活性値との比率をトロンビン産生能 (Th 産生能) として評価した。

【結果・考察】いずれの DOAC においても薬剤濃度依存性に CT と PCT は延長、Ad|min1|は低下し、dRVVT-CWA は DOAC による凝固能の抑制程度を反映した。Th 産生能については、健常者血漿の 95%CI が 40.7~121.9 %であったのに対し、Ed 投与例では-0.9~2.1 %、Ap 投与例では-1.5~4.5 %であった。また、血中薬剤濃度が低濃度の症例であっても Th 産生能は顕著に低下し、血中薬剤濃度との相関は認めなかった。以上より、SMAT は DOAC 投与患者におけるトロンビン生成抑制を高感度に反映すると考えられた。また、Th 産生能と dRVVT-CWA の CT/PCT との相関係数は、Ed 投与例では-0.7/0.6、Ap 投与例では-0.39/-0.27 であり、Ed においては、本測定系と Th 産生能との関連性が示唆された。

【結語】DOAC 投与患者の dRVVT-CWA は、Ed 投与例において初期トロンビン産生能を反映した。

連絡先 0743-63-7811

APTT 測定におけるアミノグリコシド系抗菌薬の影響についての検討

◎安田 美緑¹⁾、江邊 咲桜¹⁾、碓 拓人¹⁾、村井 美優¹⁾、山本 幹太¹⁾、羽田 梨沙¹⁾、上北 宏美¹⁾、竹田 知広¹⁾
関西医療大学保健医療学部臨床検査学科¹⁾

【目的】APTT 試薬は、試薬ごとに凝固因子や阻害因子の感受性が異なる。阻害因子の一つとしてアミノグリコシド系抗菌薬(AGs)が知られており、添付文書に記載されている試薬もある。AGs は治療薬物モニタリングが推奨され、濃度依存的に効果を発揮するため投与後のピーク値採血が実施される。一方で、影響する薬剤の種類や濃度など詳細については不明である。今回、3 種類のアミノグリコシド系抗菌薬を用いて各 APTT 試薬の阻害の程度を明らかにする目的で検討を行った。

【方法】APTT 測定試薬および測定装置は、レボヘム APTT SLA(Rev)は CN-3000 を、コアグジェネシス APTT(CG)、コアグピア APTT-N(CP-N) およびコアグピア APTT-F(CP-F)は CP3000TMを用いて測定を行った。アミノグリコシド系抗菌薬は、トブラシン(TOB)、アミカシン(AMK)、ゲンタマイシン(GM)の 3 種類を用いた。測定試料は、凍結正常血漿 CRYOcheckTM Pooled Normal Plasma に緩衝液または各抗菌薬を 3 : 1 で添加し、緩衝液を添加した対照と薬剤終濃度 3.15、6.23、12.5、25、50、100、200 μ g/mL の 8 濃度を作成

し測定した。試料は 3 重測定を行い、各項目の評価は対照と各測定値の比を用いた。

【結果】Rev(対照 : 29.2 秒)は、目標ピーク濃度内では 3 薬剤共に 1.0~1.2 であった。CG(対照 : 28.9 秒)は、目標ピーク濃度内では 3 薬剤共に 1.0 であった。CP-N(対照 : 28.7 秒)は、目標ピーク濃度内では TOB1.0~7.4、AMK1.0~3.4 および GM1.0~2.1 であった。CP-F(対照 : 29.6 秒)は、目標ピーク濃度内では TOB1.0~測定不能、AMK1.0~1.5 および GM1.0~9.3 であった。すべての APTT 試薬は、目標トラフ濃度内での対照比 1.0~1.1 で変化を認めなかった。

【結論】APTT 試薬は、試薬により AGs による阻害の程度が異なっていたことから、試薬の特性を理解し検査を実施することが重要である。また、今回検討に用いたすべての試薬では、目標トラフ濃度内では阻害効果を認めなかったが、一部の試薬では目標ピーク濃度付近で延長を認めたことから、AGs 投与患者の凝固検査採血は、薬物ピーク濃度測定と同時採血は避けるべきと考えられた。

APTT と CRP の関係性における当院データの解析

◎中澤 浩世¹⁾、内仲 彩子¹⁾、志茂 友香¹⁾、井上 瑞樹¹⁾、山田 浩二¹⁾、小林 史孝¹⁾
南和広域医療企業団 南奈良総合医療センター¹⁾

【背景・目的】

当院ではAPTTをコアグピア APTT-N(積水メディカル社)を用いて測定している。2024 年 11 月に積水メディカル社より、当該試薬において被検体中の CRP が高値の場合、APTT が延長する可能性が報告された。今回、APTT と CRP の関連性について調べた。

【対象・方法】

対象は、当院で 2024 年の 1 年間に APTT と CRP が同時に測定された 13,549 件のうち、APTT $\geq$ 50 秒かつ CRP $\geq$ 20mg/dL を呈し、両者に同調性を認めた 30 例 424 検体とした。対象について、APTT と CRP の関係性、抗凝固剤の有無による影響、ならびに PT と CRP の関係をみた。

【結果・考察】

APTT と CRP の全体の相関は $y=0.93x+35.8$ 、 $rS=0.614$ ($n=424$)と正の相関を認め、傾きは 1 に近似、切片は高値を示した。さらに、抗凝固剤の投与・服用があり、なしでみると、抗凝固剤ありは $y=1.25x+35.9$ 、 $rS=0.607$ ($n=182$)、抗凝固剤なしは $y=0.711x+35.9$ 、

$rS=0.622$ ($n=242$)であった。これより、APTT は CRP 高値により延長傾向を示し、その影響は抗凝固剤の投与・服用による延長検体において大きいことが示唆された。また、PT と CRP の全体の相関は、PT (秒) $y=0.156x+17.0$ 、 $rS=0.076$ と両者に相関を認めなかった。CRP は細菌の細胞質膜に含まれるリン脂質の一種であるホスホリルコリンに結合することで補体を活性化させ、貪食細胞に認識させる働きがあり、その生理活性を消失させる。これより、APTT 試薬中のリン脂質の構造・組成により CRP の影響を受けたと考えられた。

【まとめ】

コアグピア APTT-N 試薬は CRP 高値により延長傾向を示し、その影響は抗凝固剤の投与・服用による延長検体で大きい。そのため、試薬の特性を十分に理解し、臨床症状と乖離があるときは注意が必要である。

連絡先：南奈良総合医療センター臨床検査部 0747-54-5000

APTT 試薬における反応特性の違いを評価する意義

◎下村 大樹¹⁾、河野 紋¹⁾、高田 旬生¹⁾、辻井 温¹⁾、嶋田 昌司¹⁾
公益財団法人 天理よろづ相談所病院¹⁾

【背景】

APTT 試薬のうち、最も多くの施設で採用されていたトロンボチェック APTT-SLA が販売終了となったことを受け、試薬の切り替えが進んでいる。APTT は試薬変更により測定値に差異が生じることが避けられないため、各要因の反応性を把握することが重要である。今回、APTT 試薬間に生じる反応特性の違いを評価した。

【対象および方法】

対象には、未分画ヘパリン投与 (0.14–1.12 U/mL) 77 検体、LA 陽性 (dRVVT Normalized Ratio 1.23–2.61 & confirm 47.5sec 未満) 79 検体、肝機能低下 (ALBI スコア Grade3) 85 検体、第 VIII 因子低下 (<40%) 71 検体、ダビガトラン (≥45ng/mL) 30 検体、アルガトロバン 34 検体、ナファモスタットメシル酸塩 16 検体を用いた。検討試薬はレボヘム APTT SLA (RV)、コアグジュネシス APTT (CG)、対照試薬はトロンボチェック APTT-SLA (TC) とし、コアプレスタで測定した。試薬の相関性および差の分布から差の程度を調べ、差異が生じる要因を重回帰分析にて解析した。

【結果および考察】

SLA 秒数 (X 軸) と RV 秒数、CG 秒数 (Y 軸) の回帰式は、未分画ヘパリンが RV: $y=1.13x+0.2$ 、CG: $y=1.66x-18.1$ (APTT 比 RV: $y=1.13x+0.0$ 、CG: $y=1.65x-0.6$)、LA 陽性が RV: $y=1.98x-21.8$ 、CG: $y=1.09x+2.4$ 、肝機能低下が RV: $y=0.88x+2.1$ 、CG: $y=0.86x+5.8$ 、第 VIII 因子低下が RV: $y=1.49x-21.7$ 、CG: $y=1.12x-3.1$ 、ダビガトランが RV: $y=1.07x-3.2$ 、CG: $y=1.08x-1.9$ 、アルガトロバンが RV: $y=1.03x-5.9$ 、CG: $y=0.86x+3.1$ 、ナファモスタットメシル酸塩が RV: $y=1.45x-14.3$ 、CG: $y=1.20x+0.8$ と要因別に相違があり、傾向が異なった。また、未分画ヘパリンに差異が生じる因子として、RV ではヘパリン血中濃度、CG ではヘパリン血中濃度、ALBI スコア、PT 活性%ならびに血小板数であった。

【まとめ】

APTT 試薬の変更により生じる反応特性の差異および関与因子の解明は、検査結果の適正な解釈に資する重要な検討事項である。

活性化部分トロンボプラスチン時間試薬 APTT-F の基礎的検討

◎黒瀬 知美¹⁾、山野 智子¹⁾、関口 清美¹⁾、杉本 充¹⁾、圓道 麻利子¹⁾、飛田 征男¹⁾、遠山 直志¹⁾
福井大学医学部附属病院検査部¹⁾

【はじめに】活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)は、内因系凝固因子のスクリーニング検査だけでなく、ヘパリン投与のモニター、凝固因子インヒビターの検出など、多岐にわたる用途で測定される。今回、新規 APTT 試薬の基礎的性能評価を行ったので報告する。

【対象・方法】検討試薬はコアグピア APTT-F (積水メディカル)、対照試薬はコアグピア APTT-N (積水メディカル)を、測定機器は CP3000 (積水メディカル)を使用した。相関性の検討では、健常人検体と当院での凝固検査残余検体を使用した。(DOAC 内服群、肝機能障害群、無作為抽出群)

【結果】同時・日差再現性(2 濃度: n=10)は CV=1%以下で良好、オンボード安定性は 28 日目まで安定性を得た。ヘパリン感受性試験はヘパリン濃度 0.1U/mL で 10%、0.2U/mL で 27%の延長を認めた。凝固因子感受性試験では、後述の基準範囲を超えた因子活性は FVIII: 50%、FIX: 10%、FXI: 20%、FXII: 20%であった。共存物質の影響は抱合型・遊離型ビリルビン 20mg/dL、ヘモグロビン 500mg/dL、

乳び 3000 ホルマジン濁度まで影響がなかった。対照試薬との相関は健常人(n=49): $y=0.70x+5.25(r=0.894)$ 、肝機能障害(n=33): $y=0.75x+1.18(r=0.953)$ 、無作為(n=128): $y=0.47x+12.30(r=0.821)$ 、DOAC 内服群は、アピキサバン(n=30): $y=0.45x+16.91(r=0.785)$ 、エドキサバン(n=30): $y=0.51x+12.95(r=0.733)$ 、ダビガトラン(n=20): $y=0.47x+17.57(r=0.680)$ といずれも短縮傾向になった。リバロキサバン内服群(n=20)は $y=0.92x+2.28(r=0.820)$ と他群と比較して短縮傾向がみられなかった。健常人検体で CRR 法にて基準範囲を算出したところ 23.5~32.8 秒であり、APTT-N の 25.0~40.6 秒と比べ短縮した。

【結語】APTT-F 試薬における基礎的性能は良好であったが、APTT-N と比較して一部の DOAC 内服群を除いてデータが短縮傾向を示した。これは試薬構成成分であるリン脂質の違いによるものと推察される。試薬変更時には、基準値の見直しや臨床への十分な説明が必要であると思われる。連絡先: 0776-61-8810