

3回血液検査機器技術セミナー
凝固検査標準化の現状

PT-INR 標準化の現状

帝京大学医学部附属病院中央検査部
島津 千里

PTの表記法

1. 秒

- PTの実測値

2. 活性(%)

- 正常血漿に対する活性

3. プロトロンビン比(PR)

- 被検血漿の秒/正常対照の秒

4. INR (International Normalized Ratio)

- $INR = PR^{ISI}$

ISI; International Sensitivity Index

INR 発展の経緯

PT時間比

- ・ **1967年** Biggs と Densonが、PT時間比の数式モデルを提唱（研究用標準トロンボプラスチン; **TP 67/40**）

標準化

- ・ **1977年** WHOは67/40を国際標準TP（校正定数=1.0）に決定、PT時間比による標準化を提唱
- ・ 試薬製造メーカーへ、67/40で校正された**2種のTP**（ウシ、ウサギ由来）を用いて、企業内の常用参照品の確立を勧告

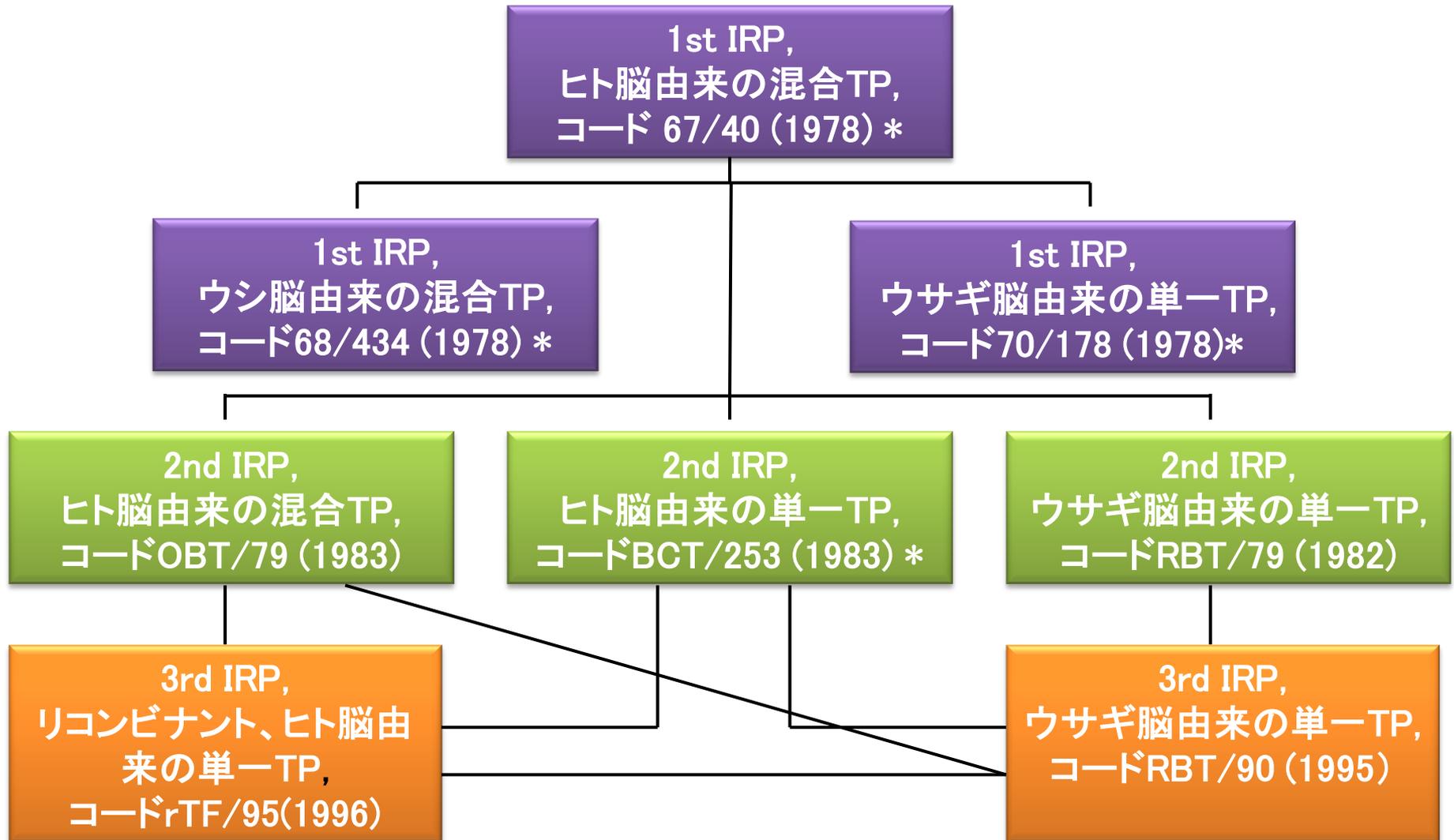
改良

- ・ ヨーロッパ標準事務局の多施設研究による、本法の問題点の指摘と改良法の検討

ISI/INR方式

- ・ **1983年** WHOは指数変換による数式モデル=**ISI/INR方式**への切換えを勧告。トロンボプラスチン試薬の感度をISI (international sensitivity index) で標準化し、PT報告には **INR (International Normalized Ratios)** を併記することを勧告した。

WHO国際標準トロンボプラスチンの確立



IRP : international reference preparation * : Now discontinued

INRの算出法と施設間差の収束

1. ISI/INR方式

- ・ 試薬/機器・ロット別に試薬に添付されたISIから算出

2. Local SI 方式

- ・ 1) WHO原法
ワルファリン療法患者60、健常成人血漿20例について、標準試薬と自施設試薬の両方でPTを測定し、回帰直線からSIを求める
- ・ 2) INR表示血漿法
患者、健常血漿の代わりに市販INR表示血漿を用いて、回帰直線からSIを求める

3. Local calibration 方式

- ・ 市販INR表示血漿を測定してINR標準検量線を作成し、被検血漿の測定値(秒)から直接INRを読みとる

1.WHO Technical Report Series,No.889,1999 経口抗凝固療法管理のためのガイドライン

- 1) **ISI**(用手法)は、**0.9-1.7** の範囲が適切であり、**1.0**に近いのが望ましい（測定誤差の拡大を避ける）
- 2) 健常者PT平均値(MNPT)は、健常男女20人以上の新鮮血漿あるいは正常プール血漿を用いる
- 3) 試薬ISI
 - ① 試薬/機器組合せでロットごとに記載する
 - ② **Local-SI** を求める
「OA血漿+正常血漿」あるいは「市販INR表示血漿」

INR/ISI システムの問題点

測定法(機器)

- ・ 用手法が基本: 自動測定法との一貫性
- ・ フィブリン検出エンドポイントの設定の差異

PT試薬

- ・ 組織TPの由来・組成(動物種、リコンビナント)
- ・ ISIの信頼性: 試薬添付ISI、Local SI

対照血漿

- ・ 健常成人男女20名のMean Normal PTが推奨
- ・ 市販正常血漿の製品間差

臨床応用

- ・ ワーファリン療法以外への応用・有効性(肝疾患、DIC、トロンビン阻害薬・Xa阻害薬)

INRの信頼性

2. CLSI

(clinical and laboratory standard institute)

◆ 2008年 PT、APTTガイドライン改定

PTの管理基準を設定し以下を推奨

- 1) INRの信頼範囲は **1.5~4.5**
- 2) INR日差変動 **CVは5%未満**
- 3) 管理血漿のINR理論値との差は15%以内

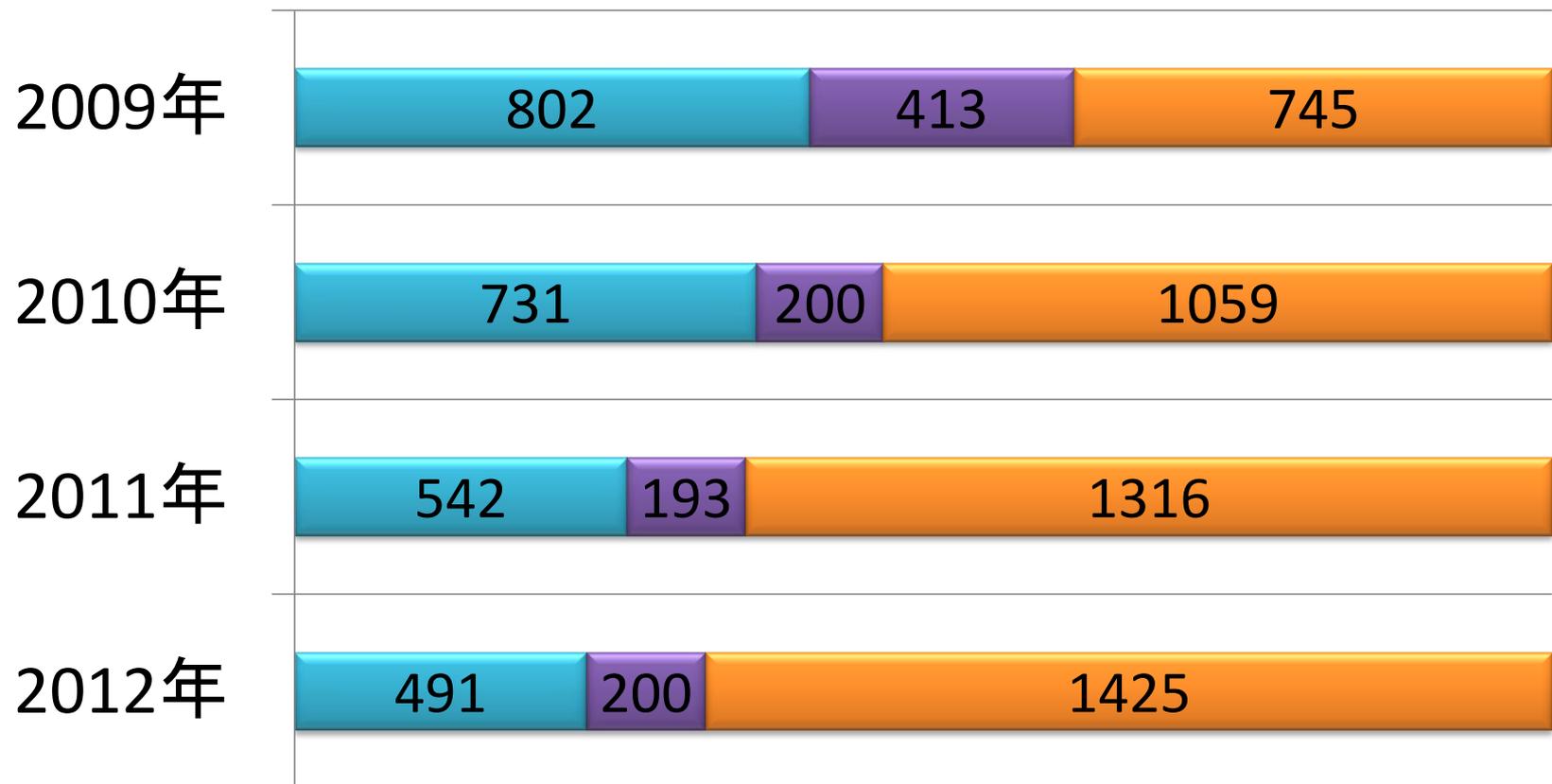
＜許容範囲＞

INR=2.0 ; 1.70~2.30、INR=3.0 ; 2.55 ~3.45、
INR=4.0 ; 3.40~4.60

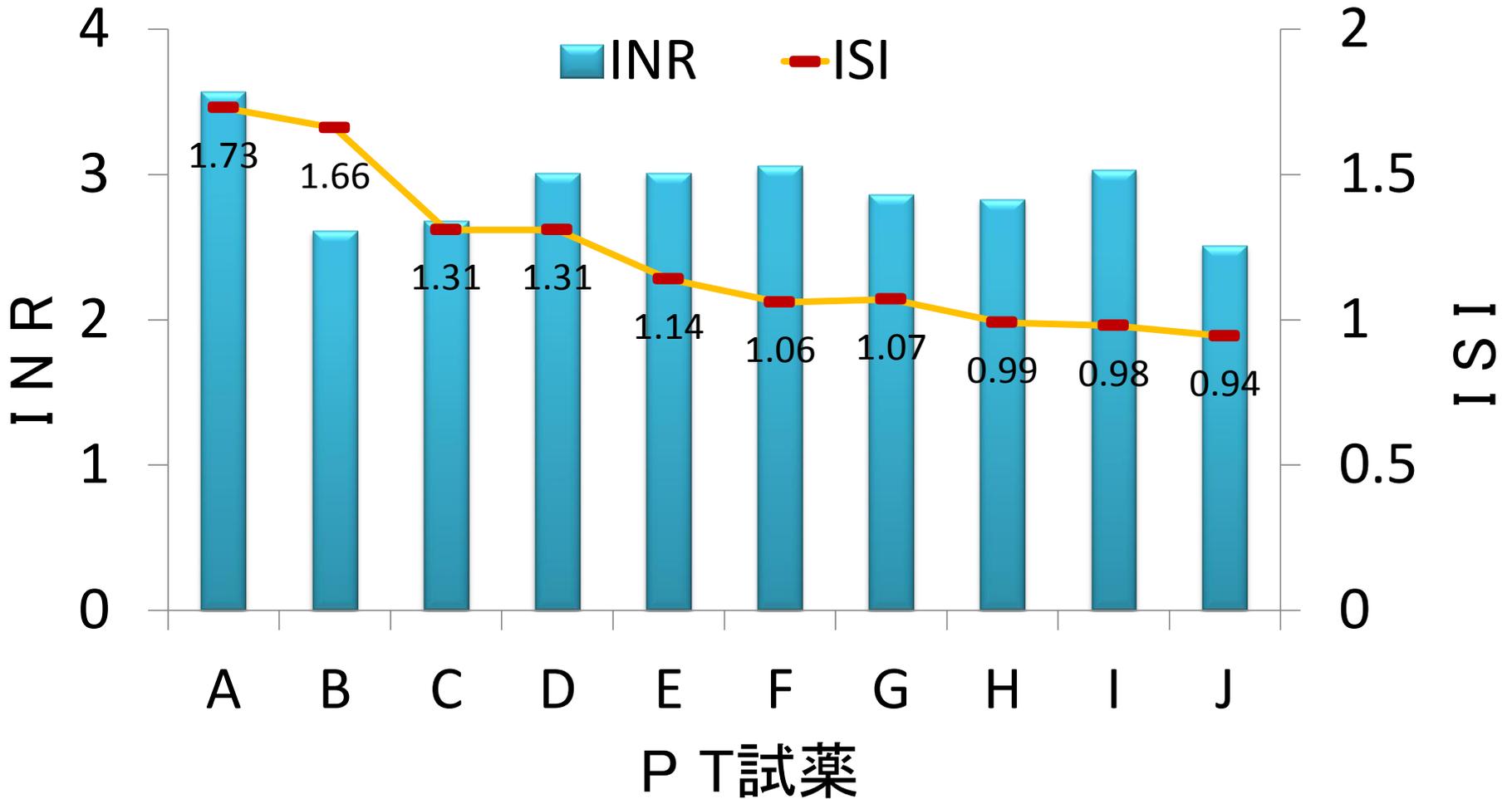
ISI別PT試薬の変遷

(平成24年度日本医師会精度管理調査報告書より)

■ ISI : ≥ 1.5 ■ ISI : 1.1~1.5 ■ ISI : 0.9~1.1



試薬ISI とINR平均値



▶ PT試薬

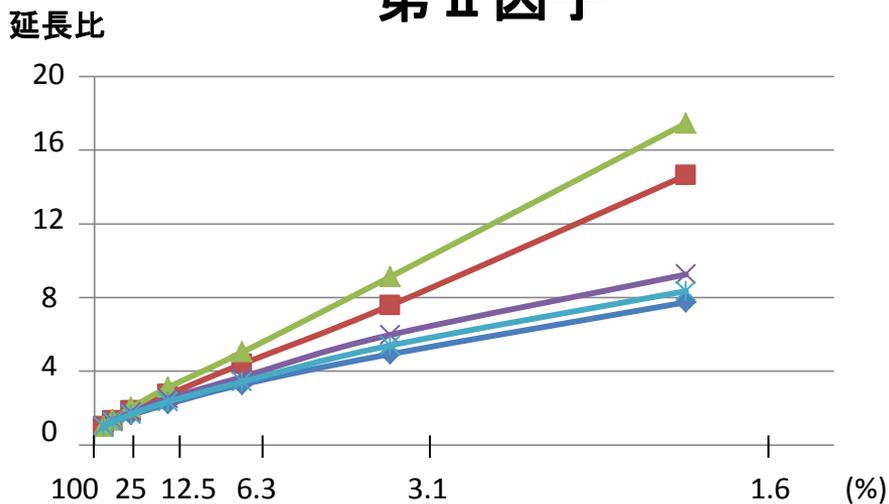
試薬(メーカー)	添付ISI	LSI	組織因子
STAネオプラスチンR (NR) (ロシュ・ダイアグノスティックス)	1.07	0.97	ヒト遺伝子組換え
ヒーモスILリコンビプラスチン (HM) (三菱化学メディエンス)	0.85 (ACL TOP)	0.93	ヒト遺伝子組換え
デイドイノビン (IN) (シスメックス)	1.05 (CA)	0.93	ヒト遺伝子組換え
トロンボレルS (TS) (シスメックス)	1.18	1.10	ヒト胎盤
トロンボプラスチンCプラス (TC) (シスメックス)	2.13	1.64	ウサギ脳

▶ 機器 ; STA-R Evolution (ロシュ・ダイアグノスティックス)

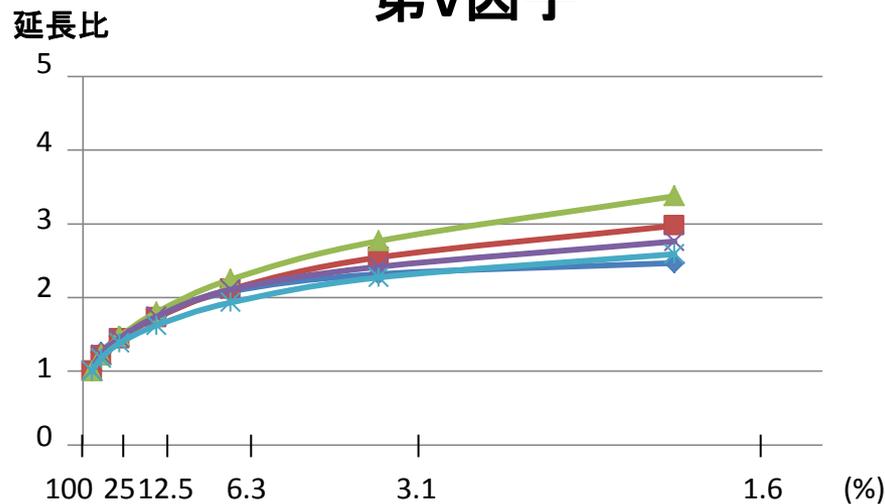
凝固因子感受性

◆ NR, ■ HM, ▲ IN, × TS, * TC

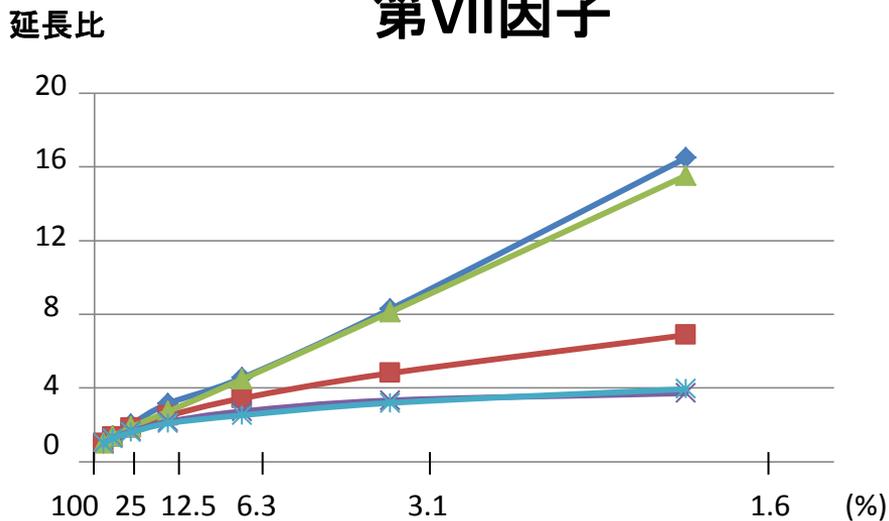
第Ⅱ因子



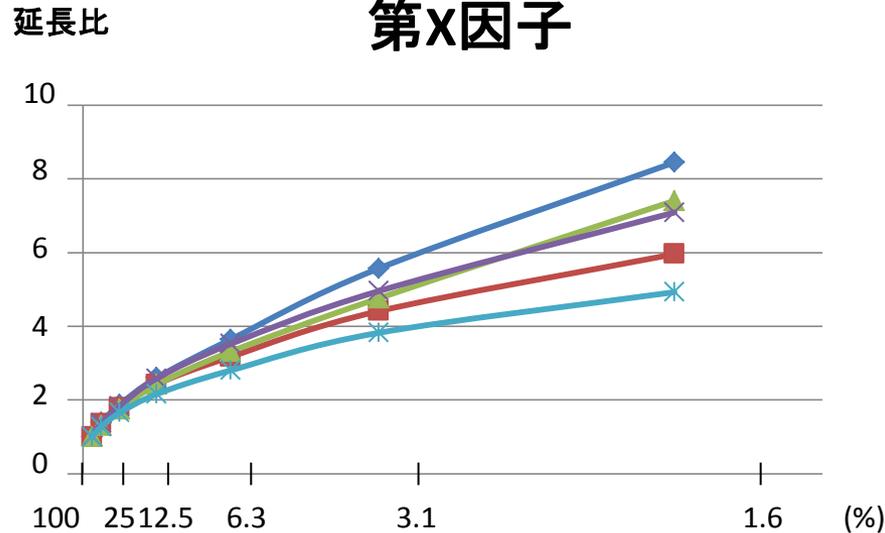
第Ⅴ因子



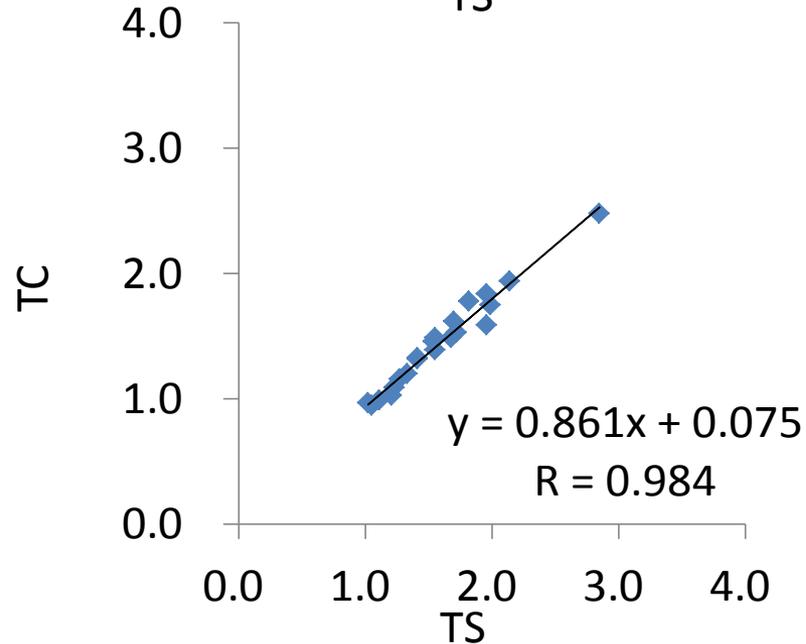
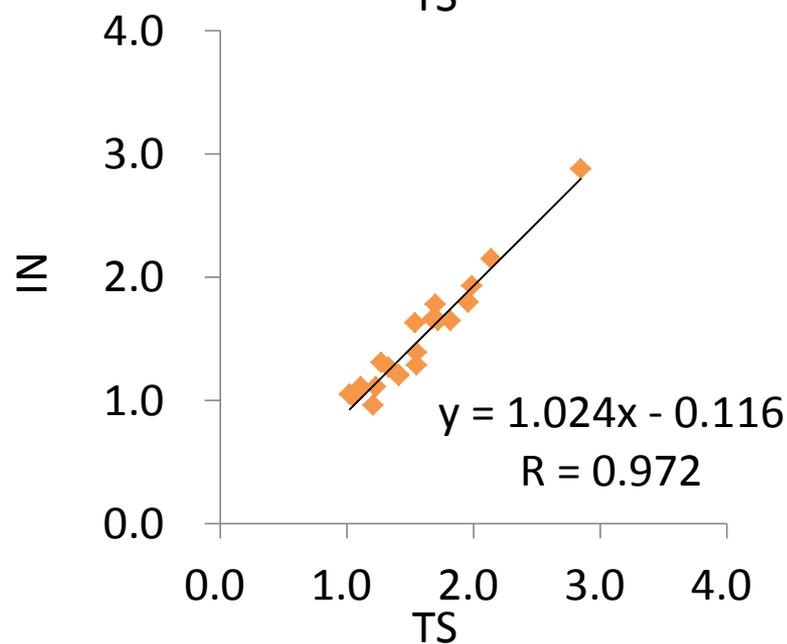
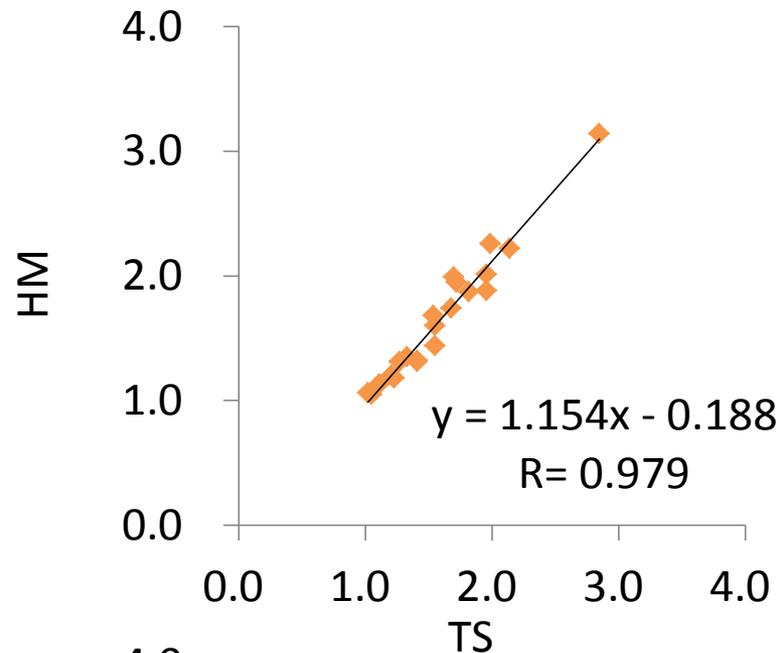
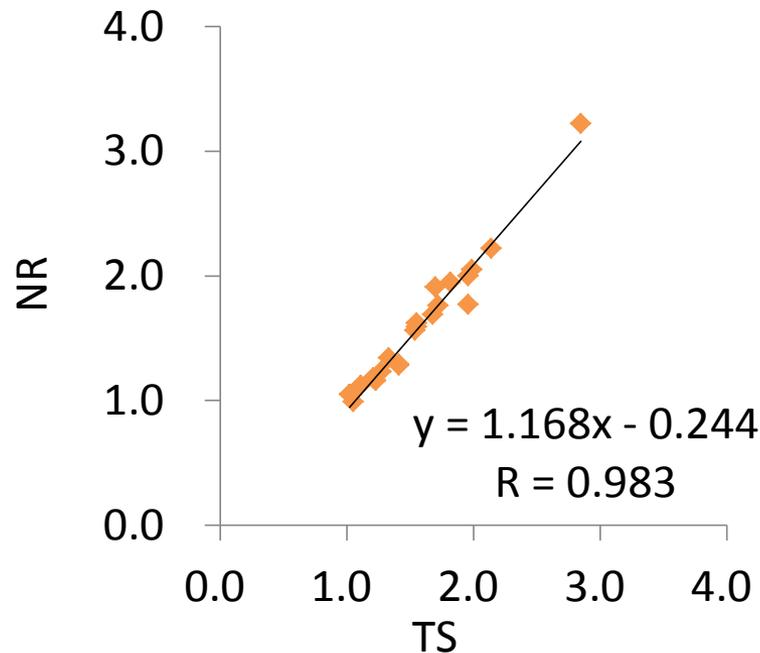
第Ⅶ因子



第Ⅹ因子

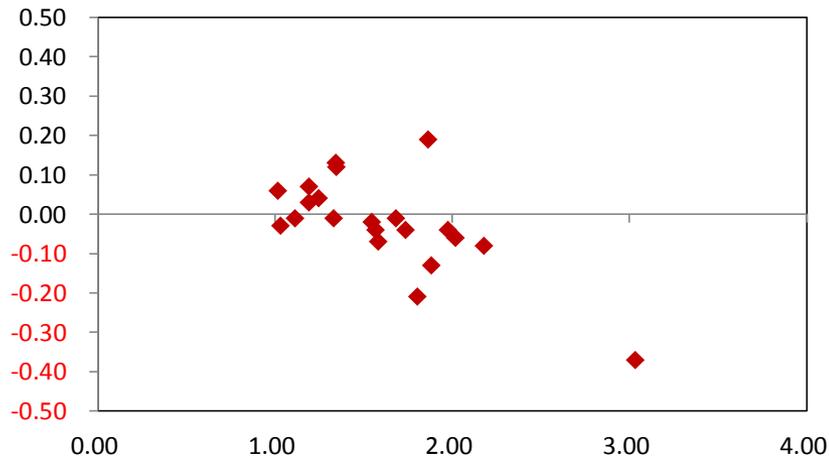


ワルファリン患者におけるINRの相関性: TS vs 各PT試薬

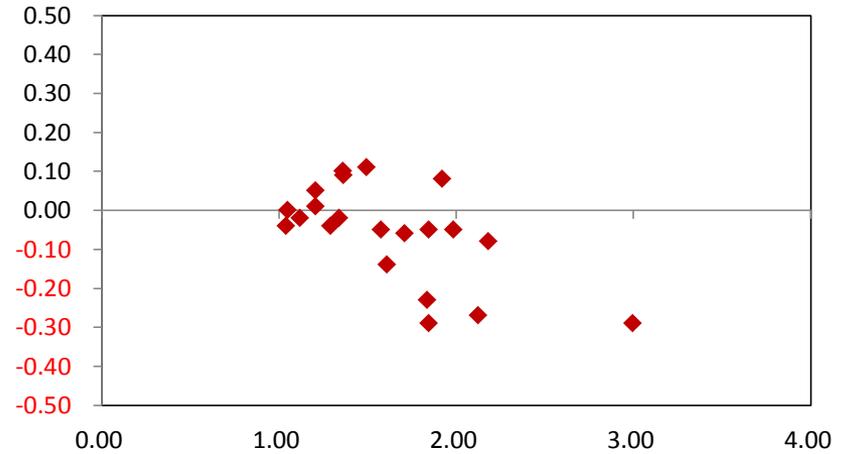


ワルファリン療法患者におけるINR試薬間差 (Bland-Altman plots)

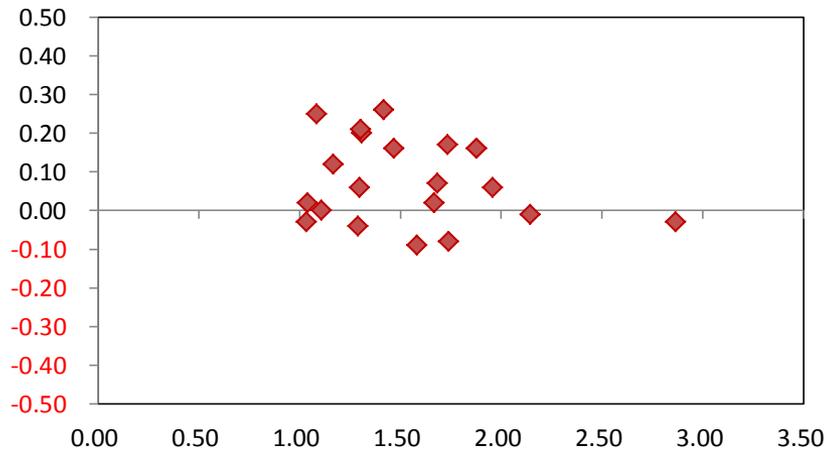
TS vs NR



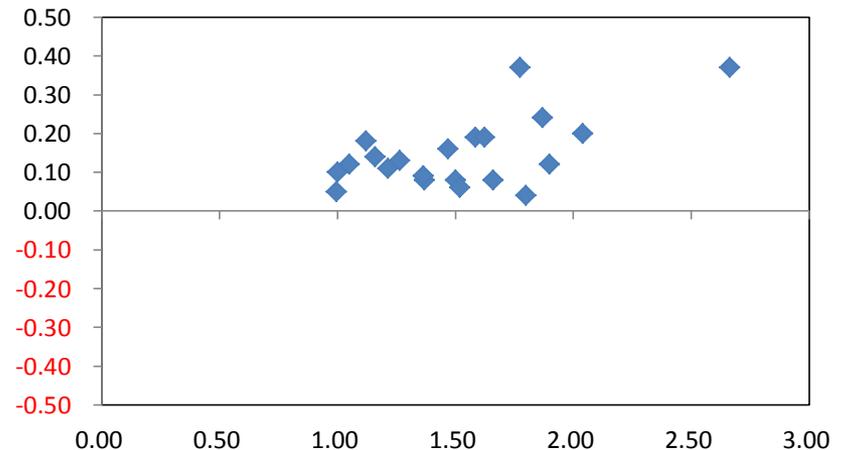
TS vs HM



TS vs IN



TS vs TC

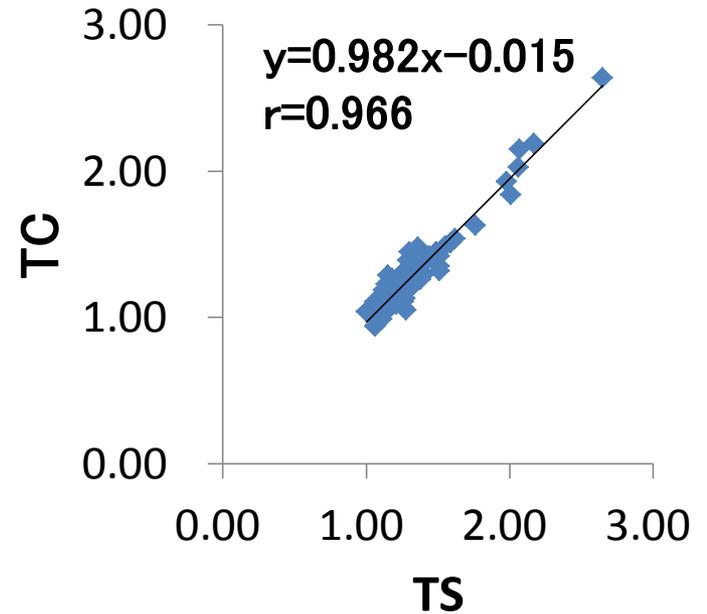
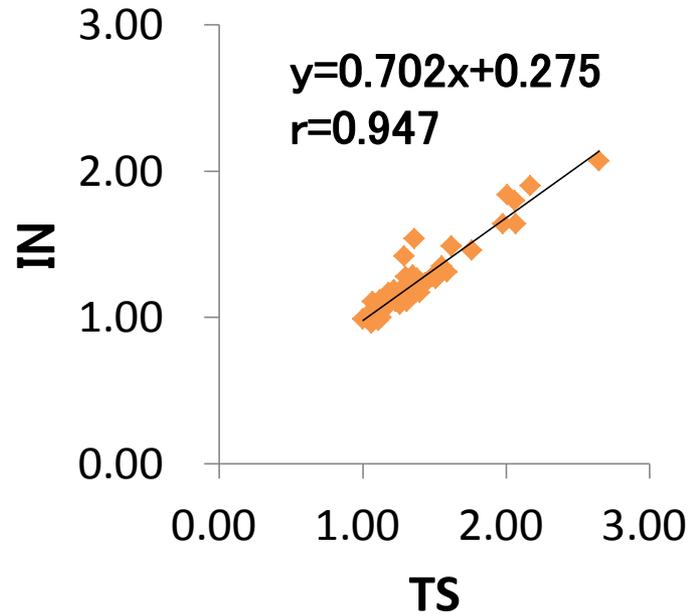
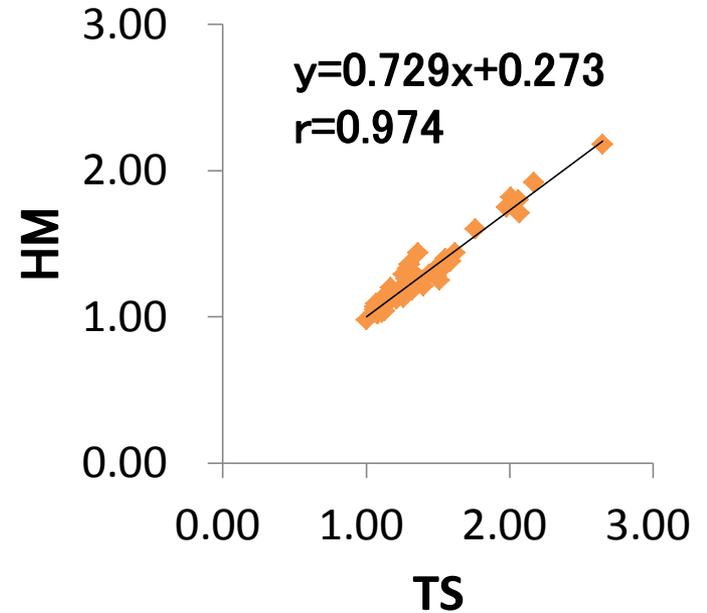
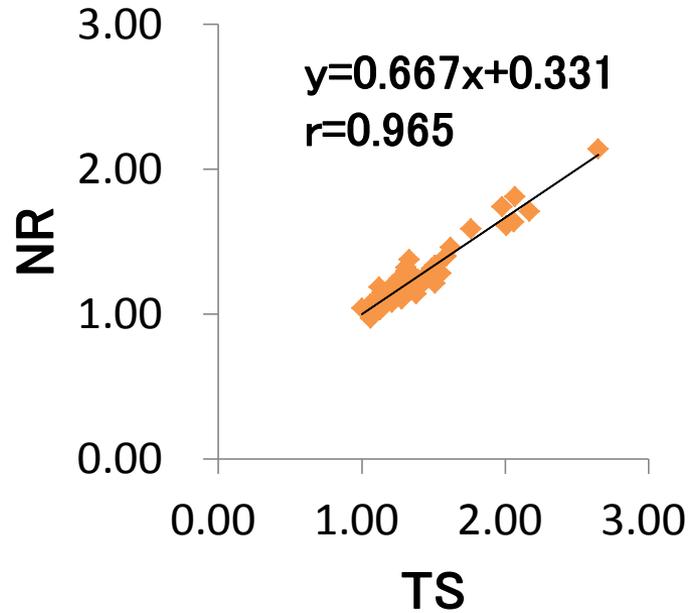


2法のINR平均値

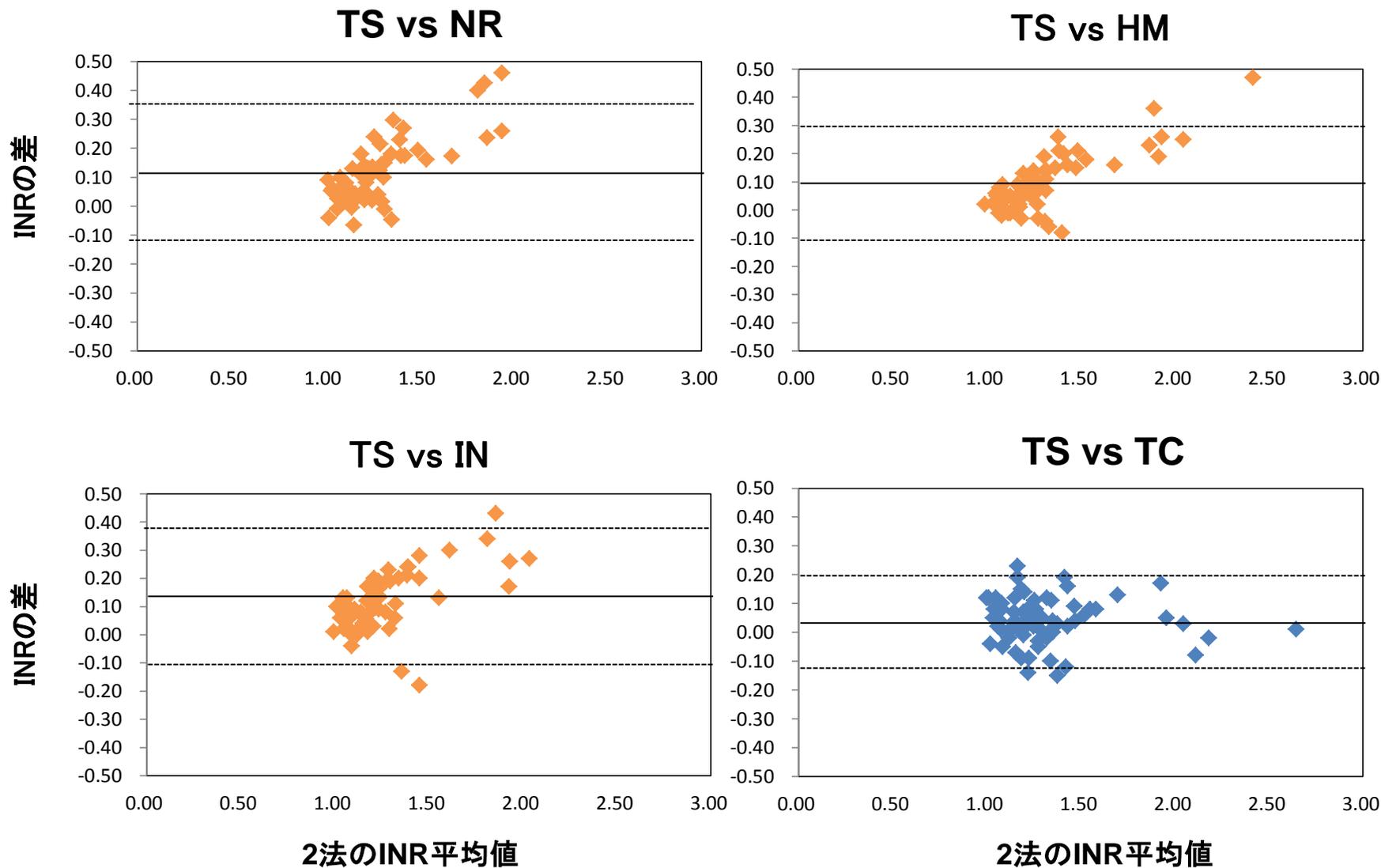
2法のINR平均値

肝疾患への応用

肝硬変におけるINRの相関性: TS vs 各PT試薬

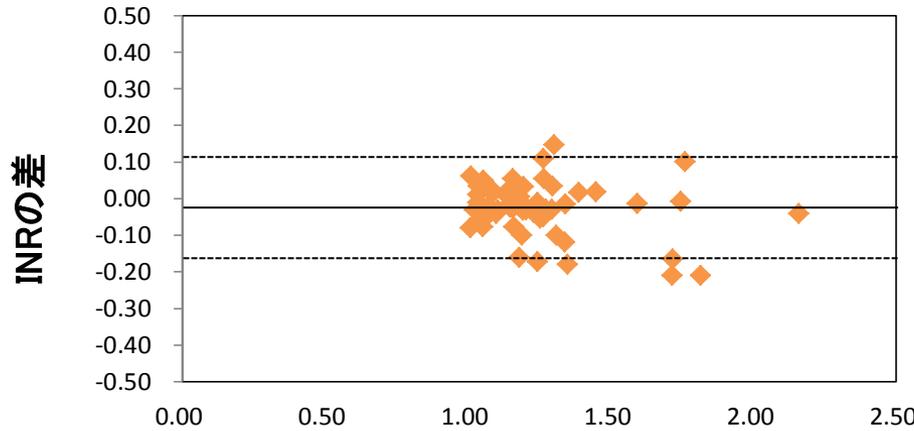


肝硬変群におけるTSと他4試薬との INRの差 (Bland-Altman plots)

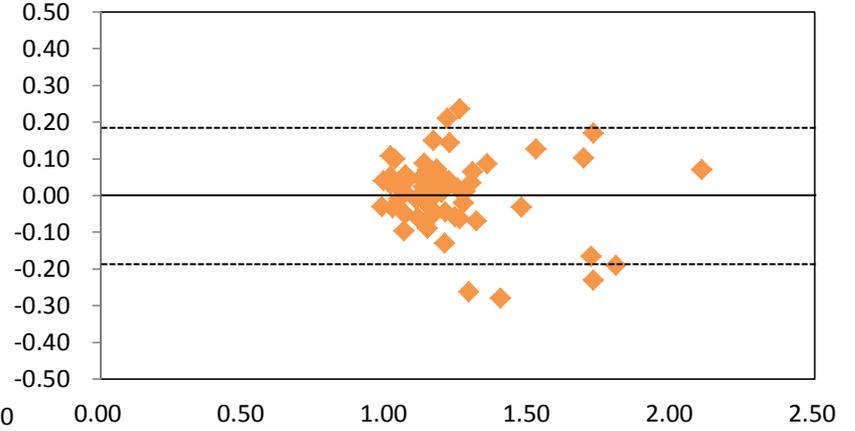


肝硬変群におけるrPT試薬間の INRの差 (Bland-Altman plots)

NR vs HM

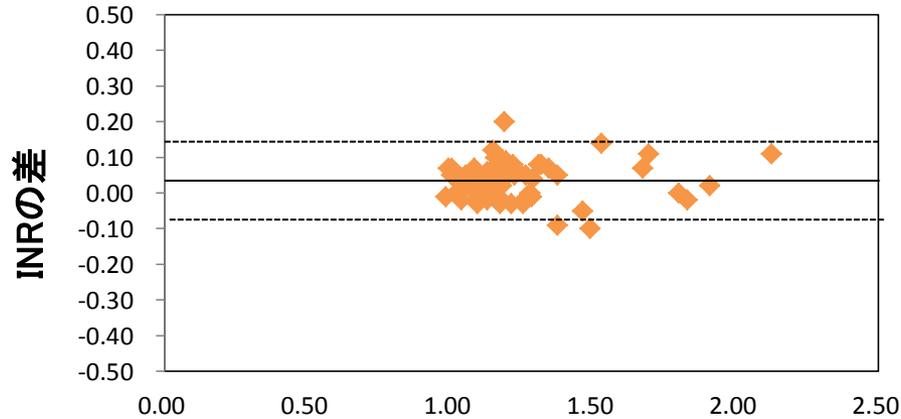


NR vs IN



2法のINR平均値

HM vs IN



2法のINR平均値

Child-Pugh分類 (肝硬変の重症度判定スコア)

臨床所見・生化学所見	危険増大に関する点数		
	1	2	3
血清ビリルビン (mg/dl)	1~2	2~3	>3
血清アルブミン値 (g/dl)	>3.5	2.8~3.5	<2.8
腹水	なし	軽度	中等度
脳症	なし	1~2	3~4
プロトロンビン時間 (%)	>80	50~80	<50

点数総計 grade A : 5~6点
 grade B : 7~9点
 grade C : 10~15点

各PT試薬による Child-Pugh 分類

CP grade	PT試薬				
	NR	HM	IN	TS	TC
A	18	18	17	18	15
B	35	35	36	35	38
C	12	12	12	12	12

MELDスコア（肝移植のための評価）

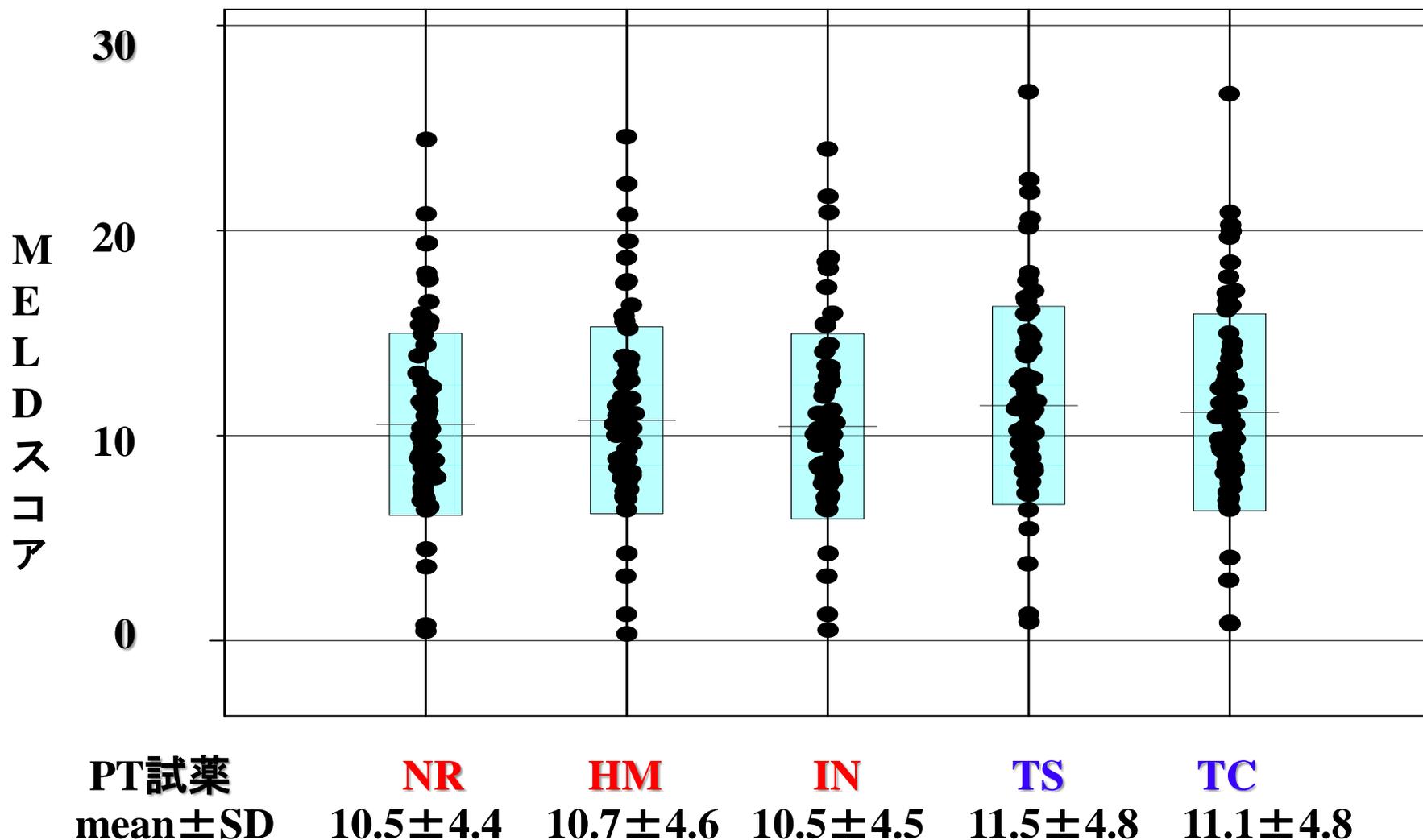
$$\text{MELD} = 3.8 \times \log.e(\text{血清総ビリルビンmg/dl}) + 11.2 \\ \times \log.e(\text{PT-INR}) + 9.6 \times \log.e(\text{血清総クレアチニンmg/dl}) + 6.4 \times \text{成 因}^*$$

総ビリルビン、PT-INR、総クレアチニンともに1.0を下回る場合は、1.0を代入し、対数値は0になる。

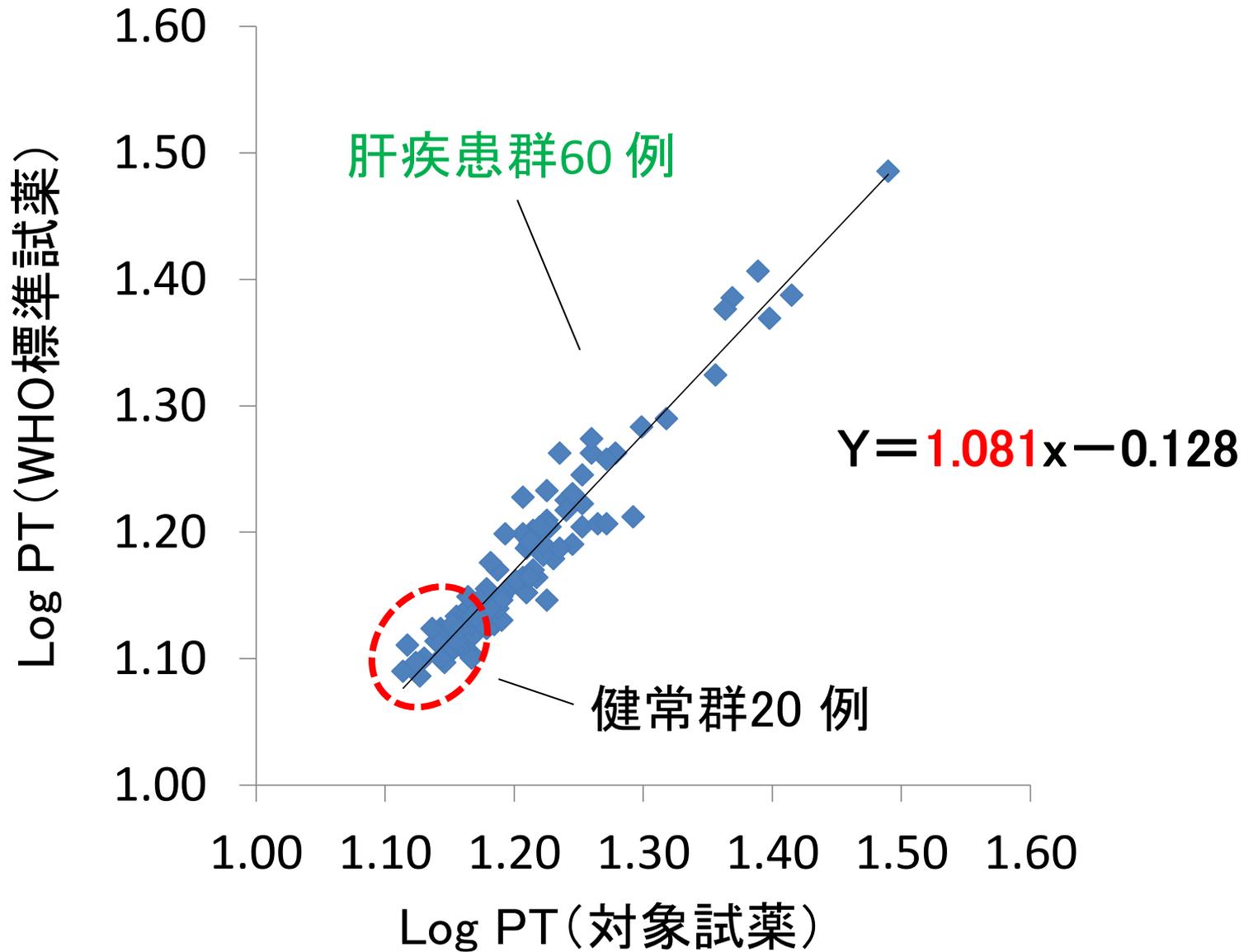
*成 因：胆汁うっ滞性とアルコール性；0、それ以外；1

MELD; model for endstage liver disease

各試薬から算出したMELDスコア



ISI liver の求め方



まとめ

- ワルファリン療法患者のPT-INRはISIが1.0に近い
PT試薬の普及によって、施設間差の収束が見られる。
- 肝疾患におけるINRの標準化は、PT-ISI_{liver}によって
可能性はあるが、実用化に至っていない。
- PTの試薬間差はトロンビン阻害薬・X_a阻害薬使用が
治療の主流になっても、ワルファリン療法が存続する
限り解決すべき問題である。