

第3回 血液検査機器技術セミナー

# 凝固検査標準化の現状

APTT 標準化の現状と問題点  
 -ヘパリンに対する感受性を中心に-

愛媛県立医療技術大学  
 坂東 史郎

活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）は最も一般的に行われている凝固検査の1つである。

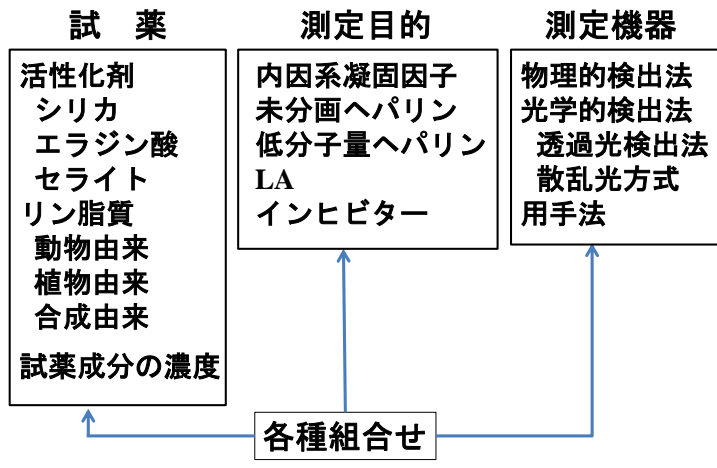
APTTによる検査の目的は

1. 内因系凝固因子のスクリーニング検査
2. ヘパリン療法時のモニター検査
3. ループスアンチコアグラント(LA)や凝固因子に対するインヒビターの検出、などである。

APTT 試薬は、リン脂質と活性化剤の組合せやその組成・濃度により数多く作製され市販されている。

そのため、凝固因子やLA、ヘパリンに対する感受性が一定ではなく、標準化を難しくしている一因となっている。

## APTTの標準化を難しくしている問題点



## 日本検査血液学会によるAPTTの標準化

標準化委員会、血栓止血検査標準化小委員会で、平成20年度より標準化に取り組むことが決定

### 1. 標準化の目標

- 1) 凝固因子のスクリーニング
- 2) ヘパリン療法のモニター
- 3) ループスアンチコアグラント (LA) のスクリーニング

## APTT標準化に向けた問題点

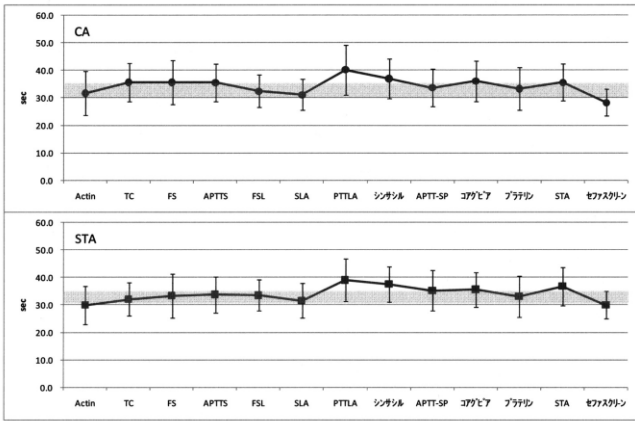
1. 試薬の組合せによる多様
  - 1) リン脂質：動物由来動、植物由来、合成由来  
 活性化剤：シリカ、エラジン酸、セライト等
  - 2) 濃度
  - 3) ロット間差
2. 分析方法による多様
  - 1) 自動分析装置の測定原理  
 光学的：透過光検出法、光散乱検出方式  
 力学的
  - 2) 用手法

## APTT標準化に向けた問題点

3. 検査対象が多様
  - 1) 凝固因子欠乏
  - 2) 未分画ヘパリン療法
  - 3) ループスアンチコアグラント
  - 4) 凝固因子インヒビターなど
4. 表現方法  
 一律に秒数のみで表現されるのが一般的

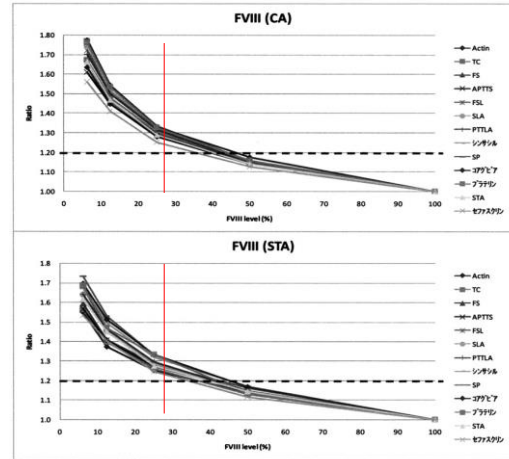
### 1. 凝固因子のスクリーニング

各試薬における健常人平均値の比較



山崎哲, 他: 生物試料分析 Vol. 32, No 5 (2009)

### 各試薬の第Ⅷ因子感受性



山崎哲, 他: 生物試料分析 Vol. 32, No 5 (2009)

### 1. 凝固因子のスクリーニングとしてのAPTT

- 1) 凝固因子欠損のスクリーニングは全ての試薬で可能であった
- 2) 凝固因子の検出感度に差が認められた

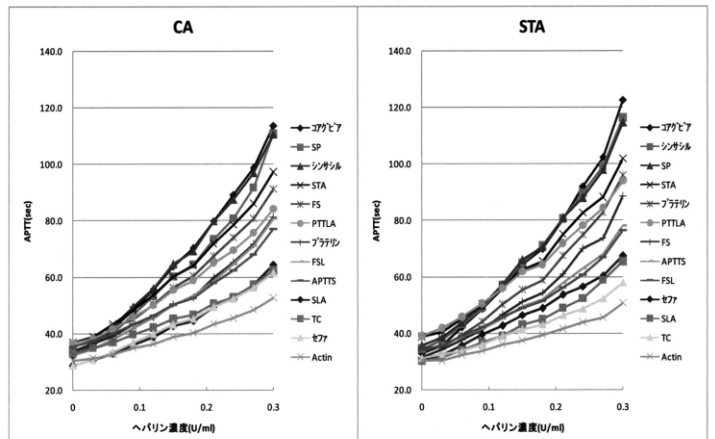
### 3. ループスアンチコアグラント (LA) のスクリーニング

- 1) LAが検出できるAPTT試薬は少なく、検出できないほうが多数を占めた
- 2) LA陽性の市販コントロール血漿がないため、海外からの輸入に頼らざるをえない
- 3) いずれかの施設の患者血漿を使用する (倫理上の問題点の解決と確実な陽性であるという判定が必要になる)
- 4) クロスミキシングテストに試用する正常血漿

### 2. ヘパリン療法のモニターとしてのAPTT

- 1) 現在市販の試薬の未分画ヘパリン感受性は多様であり、従来の「基準値の1.5~2.0倍のAPTTの秒数」でのコントロールの妥当性が全くないことが示された
- 2) 低分子量ヘパリンでも同様に試薬による多様性が確認できた
- 3) 既知濃度ヘパリン添加血漿 (パネル血漿) を利用した「APTT試薬/機器」の組み合わせによる性能評価も含めた標準化も視野に入れる必要がある

### 2. ヘパリン療法のモニター



山崎哲, 他: 生物試料分析 Vol. 32, No 5 (2009)

## 日本検査血液学会による APTT の標準化

### 2. 現在までの結果

一律の標準化は不可能であり、個々に対応した試薬の選択性の認識が必要

### 3. 今後の問題点

特に、信頼できる機関で『パネル血漿』を作製するような方法が、標準化に必要である

今回、ヘパリン療法のモニター検査および異常な延長を来す APTT に焦点を当て、ヘパリンに対する感受性や検体保存の問題点や、ヘパリン混入の確認試験等について基礎的検討を行ったので報告する。

使用した APTT 試薬は、平成 24 年度の日臨技臨床検査精度管理調査報告書において、100 施設以上で使用されている APTT 試薬でドライ試薬を除く 6 種類を対象とした。この 6 種類の試薬は 82.8 % (1885/2276) の施設が使用している。

## 今回の検討で用いた機器・試薬

### 1. 機器

- 1) 全自動血液凝固測定装置 CA-500 (シスメックス)

### 2. ヘパリン

- 1) 未分画ヘパリン : ノボ・ヘパリン注 5 千単位/5ml (持田製薬)
- 2) 低分子量ヘパリン : フラグミン静注 5000 単位/5ml (キッセイ薬品)

### 3. 硫酸プロタミン

- 1) 硫酸プロタミン (ナカライタスク)

## 今回の検討で用いた試薬

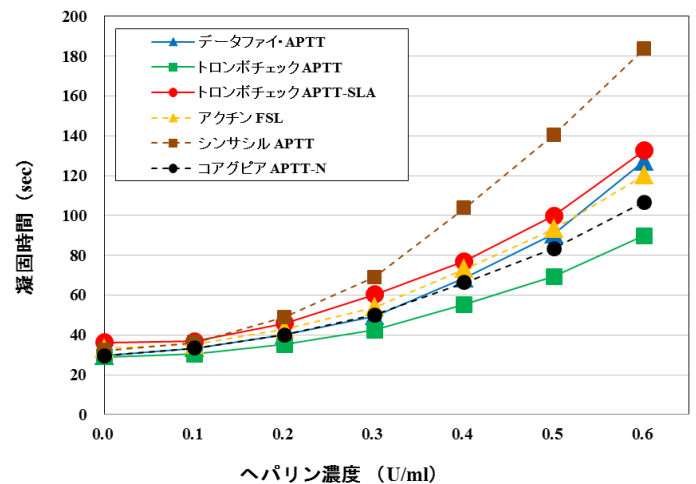
### 4. APTT 試薬

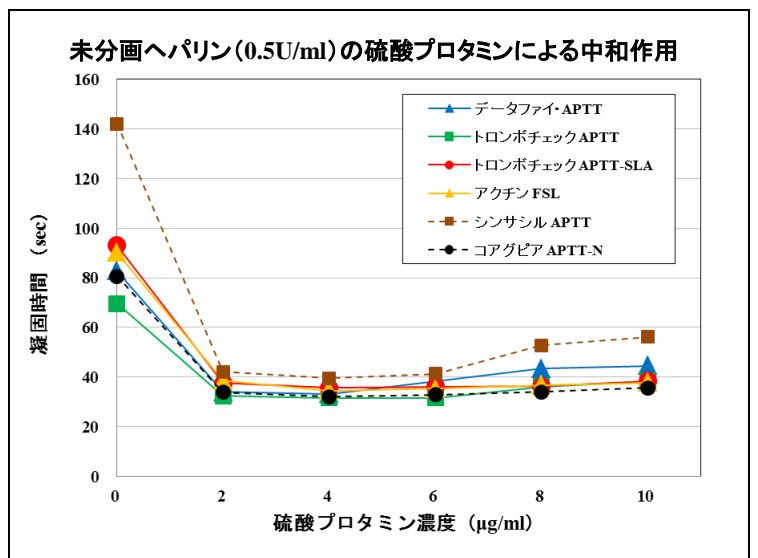
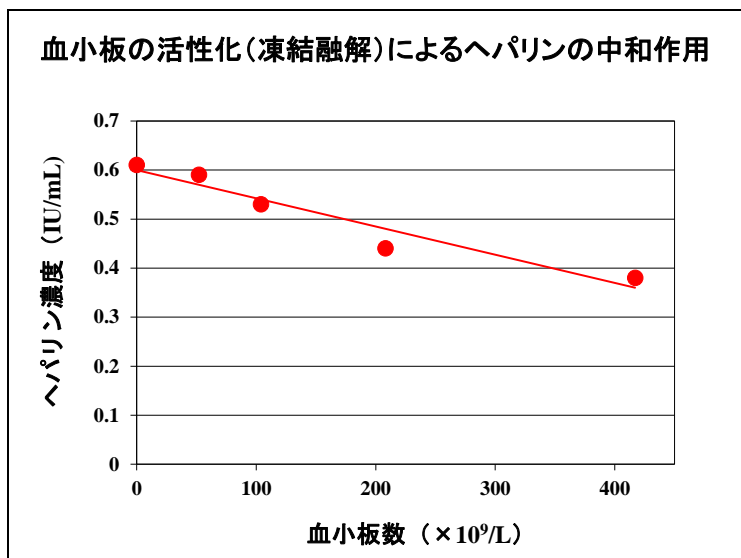
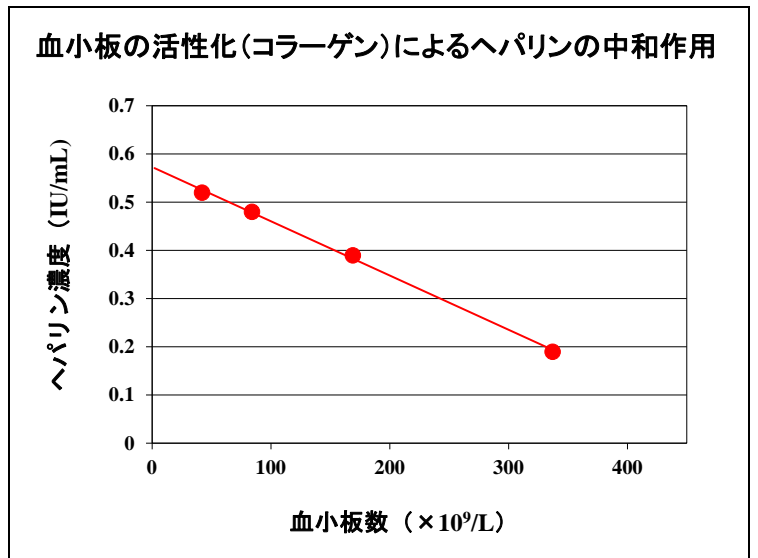
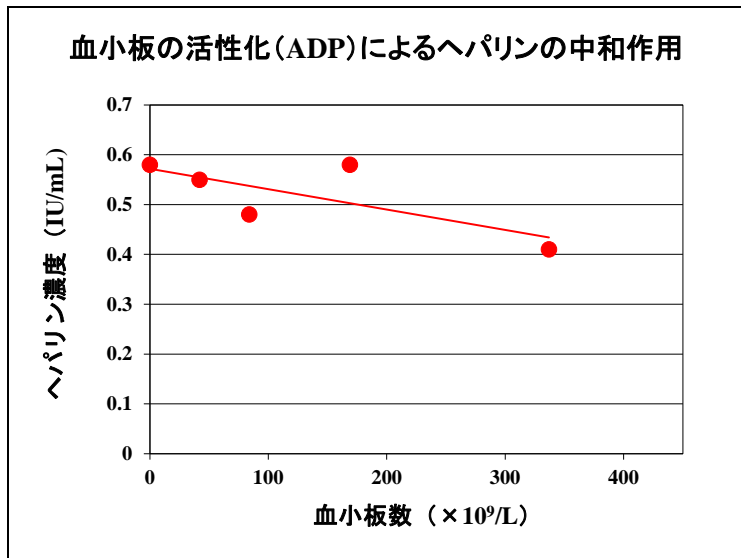
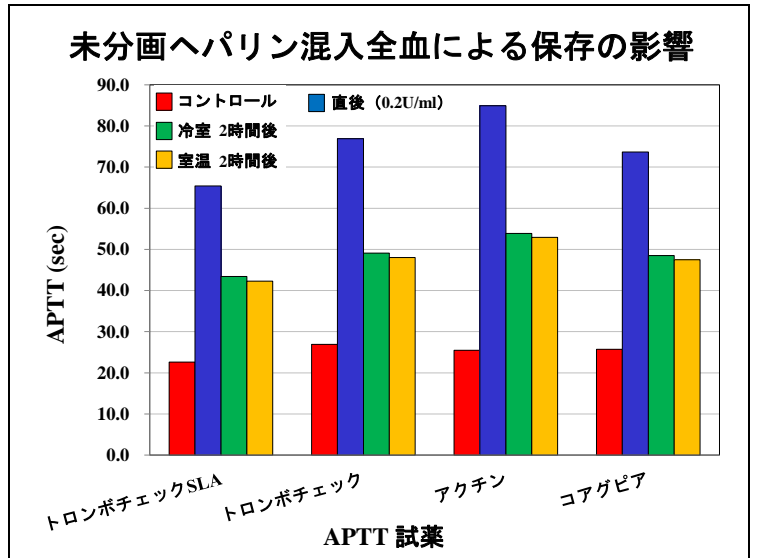
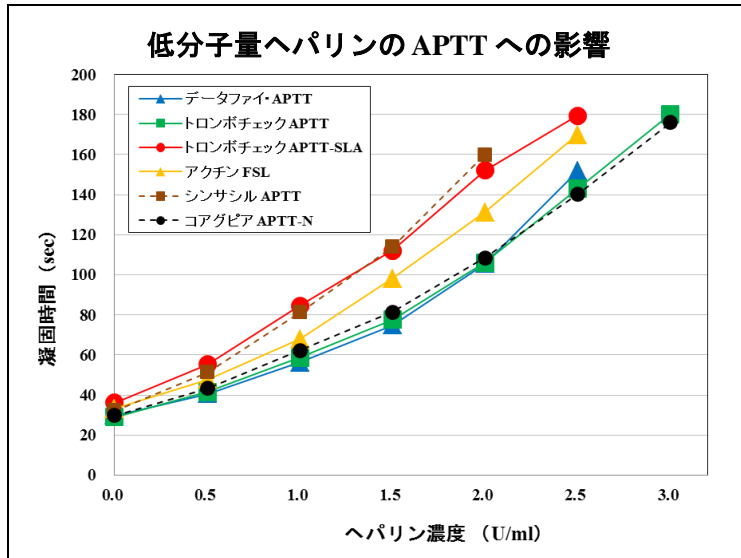
- 1) データファイ・APTT (シーメンス)
- 2) トロンボチェック APTT (シスメックス)
- 3) トロンボチェック APTT-SLA (シスメックス)
- 4) アクチン FSL (シーメンス)
- 5) ヒーモスアイエル シンサシル APTT (三菱化学メディエンス)
- 6) コアグピア APTT-N (積水メディカル)

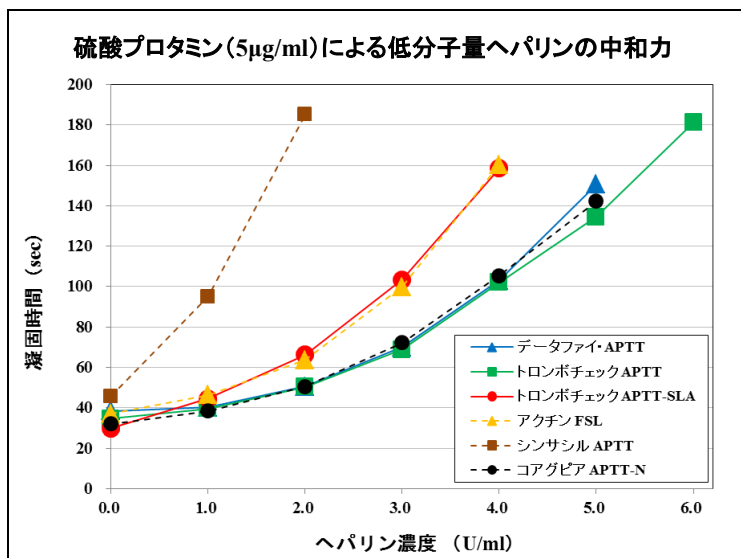
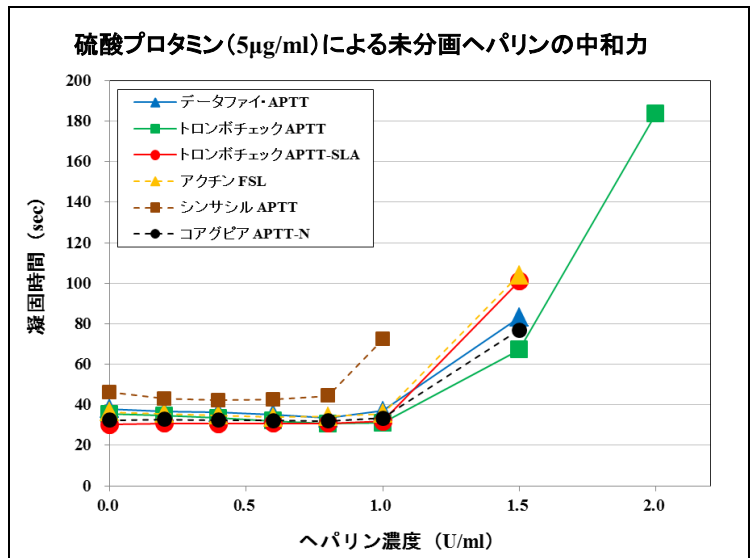
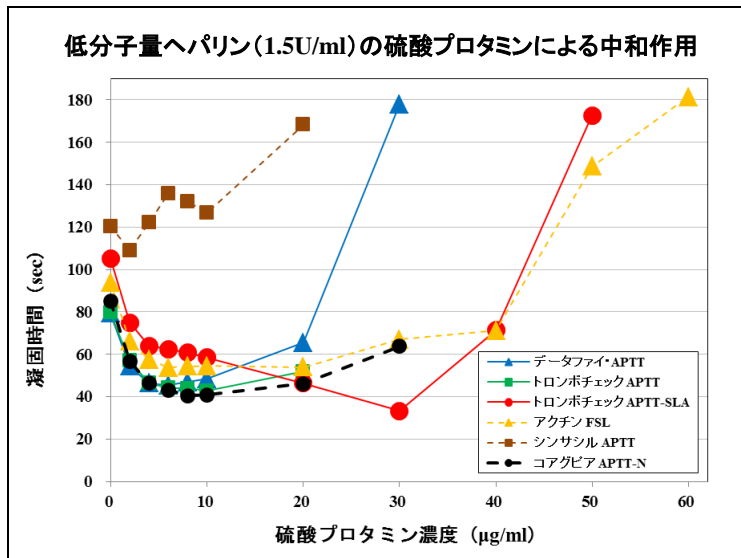
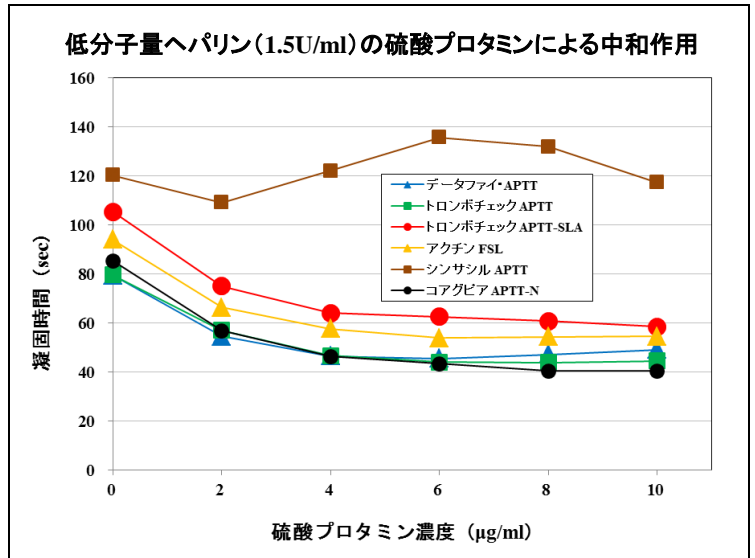
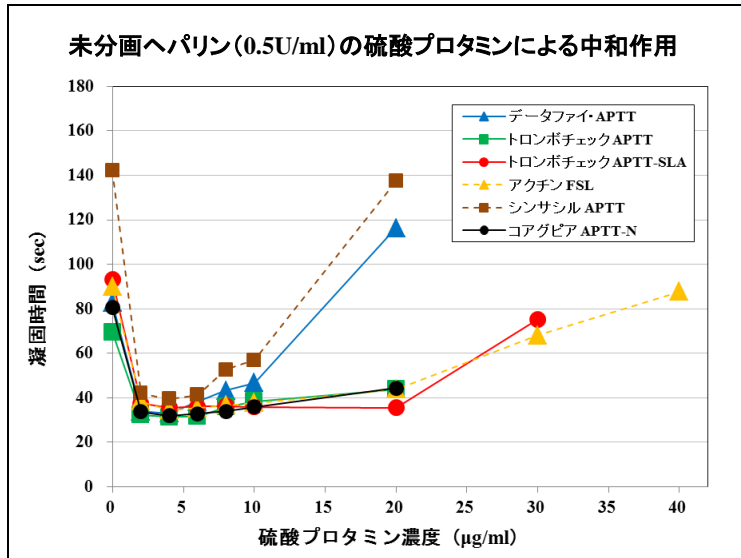
## APTT 試薬の組成などの特徴

試薬名	施設数	リン脂質組成	活性化剤
データファイ・APTT	528	ウサギ脳由来セファリン	エラグ酸
トロンボチェック APTT	497	ウサギ脳由来セファリン	エラグ酸
トロンボチェック APTT-SLA	480	合成リン脂質	エラグ酸
アクチン FSL	157	大豆由来脂質＋ウサギ脳由来セファリン	エラグ酸
ヒーモスアイエル シンサシル APTT	120	合成リン脂質	軽質無水ケイ酸
コアグピア APTT-N	103	ウサギ脳由来	エラグ酸

## 未分画ヘパリンの APTT への影響







- ### ヘパリンがAPTTに及ぼす影響についての結果のまとめ
1. 未分画、低分子量ヘパリンに対する感受性は各 APTT 試薬によって差が認められた。また、同一試薬のロット間差も存在した。ヘパリン療法のモニター検査として使用する場合は、各施設で使用する APTT 試薬の感度を確認しておく必要がある。
  2. 採血時の不備、不適切な保存方法により血小板の活性化が起こるとヘパリンは中和作用をうけ、APTT が短縮する可能性が示唆された。血小板を活性化させないスムーズな採血と、検体保存に注意を払う必要がある。
  3. 情報量が少ない検査室で、APTT の延長が認められる検体のヘパリン使用の可能性は、硫酸プロタミンの添加によって確認できると考えられた。ただし、低分子量ヘパリンの場合は、低濃度のみが可能で、中・高濃度の確認は難しいと思われる。