

「LA 試薬 DRVVT」の測定性能評価と DOAC 吸着剤の効果検証

Performance characteristics of the LA Reagent DRVVT and the effects of DOAC adsorbents on DOAC interference

森田祐貴¹⁾, 松田将門^{2) †}, 田中雄也¹⁾, 星山良樹¹⁾, 菊地利明³⁾

Abstract The dilute Russell's viper venom time (dRVVT) is a primary test for lupus anticoagulant (LA) but is often outsourced because its specialized use results in low testing volumes, necessitating long-term stability of reconstituted reagents. Another major challenge in dRVVT testing is interference from direct oral anticoagulants (DOACs), requiring alternative procedures to avoid false-positive/false-negative results. This study evaluated the performance of the recently launched LA Reagent DRVVT (Sysmex), focusing on these clinical issues. Onboard stability of the reconstituted reagent on an automated coagulation analyzer (CN-6000, Sysmex) was up to 4 days, while frozen-storage stability was maintained for 90 days. Acceptable freeze-thaw cycles of the reconstituted reagent were limited to one. Lot-to-lot differences in the reagent were observed but were small and did not affect positive or negative interpretation. Comparison with another dRVVT reagent (HemosIL dRVVT, IL Japan) in 71 samples showed 95.8% agreement; three discrepant results were likely false negatives of the comparator reagent, as indicated by non-correction in mixing tests. Using clinical samples from DOAC-treated patients, three anti-Xa DOACs—rivaroxaban, edoxaban, and apixaban—caused false-positive results, with false-positive rates of 73%, 69%, and 5%, respectively; this interference was removed by treatment with a commercially available activated carbon product (DOAC-Remove, 5-Diagnostics).

Key words dilute Russell's viper venom time, direct oral anticoagulant, interference, lupus anticoagulant, reagent stability.

Received Feb. 25, 2026; Accepted Jun. 15, 2026

Yuuki MORITA¹⁾, Masato MATSUDA²⁾,

Yuuya TANAKA¹⁾, Yoshiki HOSHIYAMA¹⁾,

Toshiaki KIKUCHI³⁾

¹⁾新潟大学医歯学総合病院検査部

Medical Laboratory Division, Niigata University

Medical and Dental Hospital

〒951-8520 新潟市中央区旭町通一番町754番地

1-754, Asahimachi-dori, Chuo-ku, Niigata, 951-8520,

Japan

²⁾福島県立医科大学保健科学部臨床検査学科

Department of Clinical Laboratory Sciences, School of

Health Sciences, Fukushima Medical University

〒960-8516 福島市栄町10-6

10-6, Sakaemachi, Fukushima City, Fukushima,

960-8516, Japan

³⁾新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸器・感染症内科学分野

Department of Respiratory Medicine and Infectious Diseases, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

〒951-8510 新潟市中央区旭町通一番町757番地

1-757, Asahimachi-dori, Chuo-ku, Niigata, 951-8510,

Japan

[†]Present address: 東京医科大学臨床検査医学分野

Department of Laboratory Medicine, Tokyo Medical

University

〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1

6-7-1, Nishishinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo, 160-0023,

Japan

Corresponding author : Masato MATSUDA

TEL : +81-3-3342-6111

FAX : +81-3-3340-5448

E-mail : matsuda.masato.4j@tokyo-med.ac.jp

1. はじめに

希釈ラッセル蛇毒時間 (dilute Russell's viper venom time: dRVVT) 検査は、ループスアンチコアグラント (lupus anticoagulant: LA) を調べる検査として国際的に推奨されている¹⁻⁴⁾。LAは、「個々の凝固因子活性を阻害することなく、リン脂質依存性の血液凝固反応を阻害する免疫グロブリン」と定義され⁵⁾、抗リン脂質抗体症候群 (antiphospholipid syndrome: APS) の分類基準における検査所見の一つに挙げられている¹⁾。APSの臨床所見の一つは血栓症であり、治療では抗凝固療法が行われる⁶⁾。APSは血栓リスクと出血リスクが併存し生命予後にかかわる疾患であることから⁵⁾、その検査診断には高い正確性が求められる⁵⁻⁸⁾。

本邦で一般的なdRVVTの検査手順は、市販試薬キットに同梱されているscreening試薬とconfirmatory試薬それぞれで同時に凝固時間を測定し、その比を算出し陽性/陰性を判定する⁸⁾。両試薬にはラッセル蛇毒が含まれており、これは凝固第X因子 (factor X: FX) を活性化する (FXaに変換する)⁸⁾。両試薬の違いはリン脂質濃度であり、screening試薬では濃度が低く、confirmatory試薬では高い⁸⁾。従って、LA陽性検体ではscreening試薬での凝固時間が延長するのに対し、confirmatory試薬ではscreening試薬ほど延長せず、その比は1より大きい⁸⁾。一方、LA陰性検体では両試薬の凝固時間は同等であり、その比は1に近い。最近では、両試薬の単なる凝固時間比ではなく、各試薬の凝固時間をそれぞれ正常血漿の凝固時間で除した後に比をとるnormalized ratio (NR) が推奨されており^{7,8)}、そのカットオフ値は1.2とされる⁹⁾。

dRVVT検査では2つの臨床的課題が存在する。1つは、dRVVT検査はLA検出に特化した検査であり検査目的が限定されているため、検査目的が幅広い他の検査 (活性化部分トロンボプラスチン時間 [APTT] など) とは異なり¹⁰⁾、検査依頼数が少ないため、試薬安定性などの運用面から院内検査としての採用が難しく、多くの施設では外注検査として実施されている¹¹⁾。このため、本邦の日常検査で利用できる市販dRVVT試薬は少ない。もう1つは、dRVVT検査はFX以降の凝固反応をみる検査であるためFXa阻害薬などの直接経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulant: DOAC) 服用中は正確な評価が困難であり偽陽性や偽陰性が起こると指摘され^{12,13)}、実際に診療で混乱が生じた症例が報告されている¹²⁾。このような現状を踏まえると、検査依頼数が少なく

ても長期間安定して使用できる試薬があれば院内検査実施の機会が広がり、またDOACの影響を受けずに検査できれば日常診療に大きく貢献する。

本研究では、最近上市されたdRVVT測定試薬「LA試薬DRVVT」(シスメックス社) を日常検査に求められる性能という視点で評価した。本試薬を含めdRVVT試薬は溶解後に凍結保存可能とされるが、その安定期間や許容される凍結融解回数は明らかでない。また、dRVVT検査は検量線を用いず血漿と試薬を混合後の凝固時間を検査結果とする測定原理上、試薬のロット間差の影響を受けやすいが、詳細な検討はなされていない。他のdRVVT試薬を対象とした既報では血漿検体を活性炭処理することでDOACによる測定干渉を受けずに検査できるとされるが^{12,13)}、本試薬でも同様の効果を得られるか明らかでない。そこで、これらの臨床的課題に対する実務的な運用の検討を目的に、本試薬の測定性能を調べた。

2. 材料および方法

1) 材料

(1) 対象

対象は、新潟大学医歯学総合病院検査部で凝固検査を受けた患者の測定済み残余検体 (3.2%クエン酸Na加血漿) および市販試料である。以下で使用する検体の取り扱いを含め、本研究は新潟大学医学部倫理委員会の承認を得て行われた (承認番号: 2023-0304)。なお、研究当時、当院ではdRVVT検査を外注検査として実施しており、検査部では検体前処理のみ担当していた。

(2) 測定試薬および機器

対象試薬は「LA試薬DRVVT」であり、全自動血液凝固測定装置CN-6000 (シスメックス社) に搭載して使用した。以下で示す外注検査との相関性検討における対照試薬は「ヒモスアイエルdRVVT」、機器は血液凝固分析装置ACL TOP 750 (いずれもアイ・エル・ジャパン社) である。

2) 方法

以下の8通りの検討を実施した。各検討とも、screening試薬 (対象試薬キットではLA1試薬) とconfirmatory試薬 (LA2試薬) を用いた凝固時間 (秒) とそれらを用いて算出されるNRを解析指標とした。NR算出に際し、LA陰性が確認されている市販正常血漿の血液凝固試験用コントロール血漿N (シスメックス社) を各試薬で3重測定し、その平均値を用いた。NRは既報に従い、 >1.2 を陽性とした⁹⁾。

測定結果は統計学的に解析し、多重測定ではその平均値を以て評価した。

(1) 併行精度

LA 陰性検体として CRYOcheck Pooled Normal Plasma (Precision BioLogic Inc., Canada), LA 陽性検体として LA コントロール Low と High (シスメックス社) を用い、各試薬で各試料を 20 回連続測定し、変動係数 (coefficient of variation: CV) (%) を求めた。

(2) 試薬溶解後のオンボード安定性

LA1, LA2 試薬を溶解後、開栓状態で装置に設置し、(1) で用いた 3 試料を各試薬で設置直後および断続的に 96 時間後まで測定した。LA コントロール Low と High は調製後、小分けして -80°C で凍結保存し、各試料は用時融解して使用した。設置直後の測定値を 100% として経時変化を調べ¹⁴⁾、 $100 \pm 5\%$ 以内の変動を安定性の許容範囲とした。

(3) 試薬溶解後の凍結安定性

2通りの検討を実施した。1つは、凍結保存安定期間を調べるため、LA1 と LA2 試薬を溶解後、小分けして -80°C で凍結保存し、溶解直後および用時融解して断続的に 90 日後まで(1) で用いた 3 試料を各 2 重測定した。凍結試薬の融解条件は室温で 30 分静置とし、その後転倒混和してから使用した。もう 1つは、許容される凍結融解の回数を調べるため、溶解直後およびその試薬の凍結融解を繰り返し、(1) で用いた 3 試料を各 2 重測定した。なお、両検討は並行して行い、試薬の溶解、凍結、融解、測定は同じタイミングで行った。溶解直後の測定値を 100% とし、(2) 同様に $100 \pm 5\%$ 以内の変動を安定性の許容範囲とした。

(4) ロット間差

3 ロットの試薬を用いて、(1) で用いた 3 試料を各 3 重測定した。

(5) 共存物質の影響

共存物質として、干渉チェック・A プラス (シスメックス社) を用いて溶血ヘモグロビン、乳び、遊離型ビリルビンおよび抱合型ビリルビンの影響を調べた。各物質を添付文書に従い(1) で用いた 3 試料それぞれに添加し、各試料を 3 重測定した。干渉物質を含まない試料の測定値を 100% とし、 $100 \pm 10\%$ 以内の変動を許容範囲とした。

(6) 相関性

dRVVT 検査依頼があった患者の残余血漿 71 検体を対象に、日本臨床化学会が提供する「定量測定法のバリデーション算出用プログラム Validation-Support/Excel Ver 64」を用いて、対象試薬と対照

試薬の screening 試薬および confirmatory 試薬での測定値について標準主軸回帰式と相関係数を求めた。また、両試薬の NR について判定一致率を求め、判定が乖離した検体では他の検査結果や臨床所見をカルテで調べた。なお、NR 算出では、外注先が小数点第 2 位を切り上げて報告する運用であったため、本対象試薬でも同様とした。

(7) DOAC の影響と DOAC 吸着剤の効果

既報を参考に¹²⁾、DOAC として 3 種の FXa 阻害薬 (Rivaroxaban, Riv; Edoxaban, Edo; Apixaban, Api) の影響を調べ、また活性炭を成分とする市販 DOAC 吸着剤 (DOAC Remove; 5-Diagnostics, Switzerland) を用いた検体処理の効果を調べた。DOAC Remove の使用方法は添付文書と既報¹²⁾ に従い、検体中の各 FXa 阻害薬の濃度測定では抗 Xa 活性を測定原理とする試薬 (BIOPHEN Heparin LRT; HYPHEN BioMed, France) と同社の各薬剤のキャリブレーションを用いた¹²⁾。

スパイク検体を用いた検討では、濃度が既知の、各薬剤の市販キャリブレーション (BIOPHEN Rivaroxaban Calibrator, BIOPHEN Edoxaban Calibrator, BIOPHEN Apixaban Calibrator, いずれも HYPHEN BioMed) を、DOAC Remove 処理前後で、LA1 および LA2 試薬で測定して NR を算出し、また検体中の薬剤濃度を測定した。

臨床検体を用いた検討では、当検査部で凝固検査を実施した検体のうち、検査結果やカルテから FXa 阻害薬が含まれる検体を選定し、スパイク検体での検討と同様に測定した。検体の内訳は、Riv が 11 件、Edo が 16 件、Api が 19 件である。

3. 結果

(1) 併行精度

各試薬とも、どの試料においても CV は 1.0% 未満であり、NR における CV も 1.0% 未満であった (Table 1)。

(2) 試薬溶解後のオンボード安定性

LA1 試薬では 24 時間、LA2 試薬では 72 時間、NR では 96 時間後まで、設置直後からの変動率は 5% 以内であった (Fig. 1)。

(3) 試薬溶解後の凍結安定性

凍結保存安定期間については、90 日後の時点で、LA1 試薬、LA2 試薬、NR とも、その変動は許容範囲内であった (Fig. 2)。また、許容される凍結融解の回数については、LA 陽性試料で変動を認め (Fig. 3)、LA1 試薬は 1 回、LA2 試薬は 6 回までその変動は許容範囲内であったが、NR では 1 回目か

Table 1 Within-run reproducibility

A (Clotting time in LA1 reagent, s)			
Samples	LA negative	LA positive Low	LA positive High
Mean	36.9	60.7	85.7
SD	0.1	0.4	0.6
CV (%)	0.3	0.6	0.7
B (Clotting time in LA2 reagent, s)			
Samples	LA negative	LA positive Low	LA positive High
Mean	36.1	40.3	42.5
SD	0.2	0.2	0.2
CV (%)	0.4	0.5	0.4
C (Normalized ratio)			
Samples	LA negative	LA positive Low	LA positive High
Mean	1.01	1.48	1.99
SD	0.01	0.01	0.01
CV (%)	0.6	0.8	0.6

Table 1 shows the results of statistical analyses of repeated measurements using the LA1 reagent (A) and LA2 reagent (B) in LA negative, LA positive Low, and LA positive High samples. Statistical analysis of the calculated normalized ratio is also shown (C).

Table 2 Lot-to-lot differences among three reagent lots

A (Clotting time in LA1 reagent, s)			
Samples	LA negative	LA positive Low	LA positive High
Lot A	36.4	59.9	83.3
Lot B	32.5	51.0	71.6
Lot C	36.8	60.9	86.1
Range	4.3	9.9	14.5
B (Clotting time in LA2 reagent, s)			
Samples	LA negative	LA positive Low	LA positive High
Lot A	36.9	40.2	42.8
Lot B	35.9	39.6	41.9
Lot C	36.2	40.4	42.6
Range	1.0	0.8	0.9
C (Normalized ratio)			
Samples	LA negative	LA positive Low	LA positive High
Lot A	1.03	1.55	2.03
Lot B	1.01	1.43	1.90
Lot C	1.00	1.48	1.99
Range	0.03	0.12	0.13

Table 2 shows the lot-to-lot differences among three reagent lots. The "Range" represents the difference between the maximum and minimum values across the three lots.

Table 3 Agreement of positive/negative results between the test and comparator reagents.

		Comparator reagent (HemosIL dRVVT)	
		Positive	Negative
Test reagent (LA Reagent DRVVT)	Positive	17	3
	Negative	0	51

(Overall agreement: 95.8%)

ら+6%の正誤差を認め、その後は凍結融解の回数依存性の変化は認めないものの、一貫して+4%~+8%の正誤差を認めた。なお、LA陰性試料における変動は凍結融解9回目まで許容範囲内であった。

(4) ロット間差

ロット間差の影響は、LA陰性試料よりLA陽性試料で大きく現れ、ロット間の違いは最大で、LA1試薬では14.5秒、LA2試薬では1.0秒、NRでは0.13であった (Table 2)。

(5) 共存物質の影響

LA1試薬、LA2試薬とも、溶血ヘモグロビンは490 mg/dL、抱合型ビリルビンは19.2 mg/dLまで、その変動は許容範囲内であった (Fig. 4)。乳びではLA1試薬で、遊離型ビリルビンではLA1試薬とLA2試薬で濃度依存性の負誤差を認めた (Fig. 4)。なお、NRで評価すると、どの共存物質においても

その変動は許容範囲内であった。

(6) 相関性

対象試薬をy軸、対照試薬をx軸とした解析から、screening試薬における標準主軸回帰式は $y = 1.22x - 5.89$ 、相関係数は $r = 0.94$ であり、confirmatory試薬では $y = 1.24x - 4.47$ 、 $r = 0.93$ 、NRでは $y = 1.05x + 0.10$ 、 $r = 0.91$ であった (Fig. 5)。Confirmatory試薬において、対象試薬と対照試薬どちらも凝固時間が高度に延長した検体を認めたが (Fig. 5の緑丸)、これらの検体ではフォスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体が陽性であった。判定一致率は95.8%であり (Table 3)、3検体 (A, B, C; Fig. 5の青丸) で判定不一致を認めた。3検体のNRはそれぞれ順に、対象試薬で1.3, 1.7, 1.5、対照試薬で1.0, 1.1, 1.1であり、3検体とも対象試薬で陽性、対照試薬で陰性であった。検体Aは抗カルジオリ

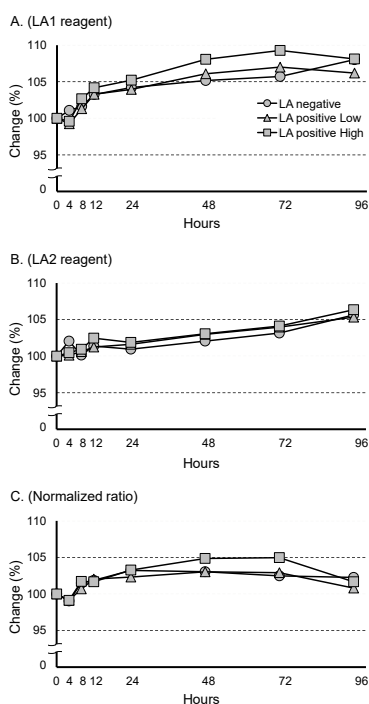


Fig. 1 Onboard stability after reconstituting the LA1 and LA2 reagents on the CN-6000.

The “Change” is defined as the percentage of the measured/calculated values at each time point compared with that at 0 h. The dashed lines indicate the acceptable range of upper and lower limits.

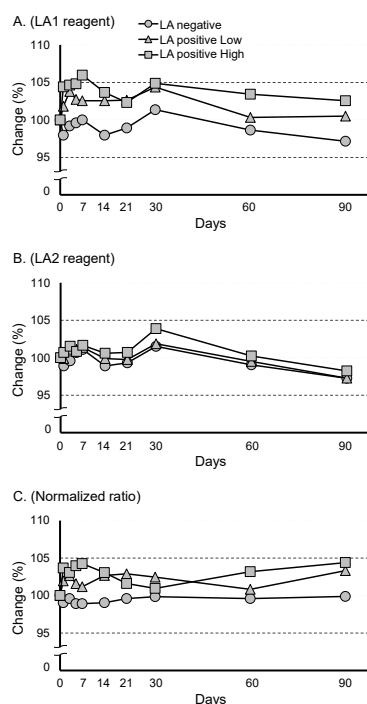


Fig. 2 Frozen storage stability of the reconstituted LA1 and LA2 reagents at -80°C .

The “Change” is defined as the percentage of the measured/calculated values at each time point compared with that at 0 day. The dashed lines indicate the acceptable range of upper and lower limits.

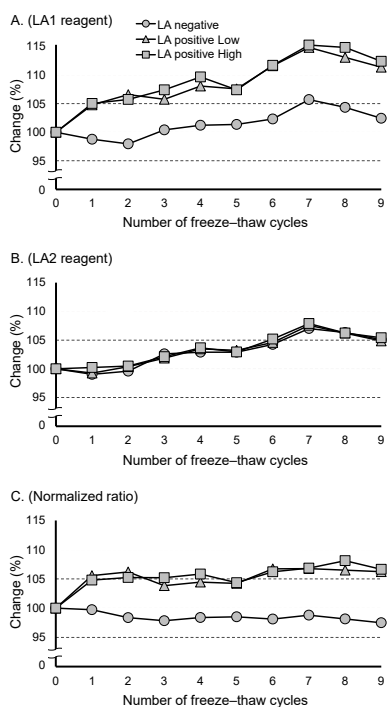


Fig. 3 Reagent stability during repeated freeze-thaw cycles after reconstitution.

The “Change” is defined as the percentage of the measured/calculated values at each time point compared with that at 0 day. The dashed lines indicate the acceptable range of upper and lower limits.

ピンIgG抗体陽性であり、検体BはAPTT延長とAPSの診断があり、検体CはAPTT延長を認めた。また、3検体ともクロスミキシング試験で補正されず、LAを示唆する結果であった。

(7) DOACの影響とDOAC吸着剤の効果

スパイク検体を用いた検討から、3種のFXa阻害薬とも濃度依存性にLA1およびLA2試薬における凝固時間を延長させたが、その延長度は薬剤により異なり、その結果、NRにおける偽陽性の有無や偽高値の程度は異なった (Fig. 6)。DOAC吸着剤添加により、どの検体においても薬剤濃度は装置の測定感度 (各薬剤とも 30 ng/mL) 未満となり、薬剤濃度依存性の凝固時間延長を認めなくなり、NRは陰性となった。

臨床検体を用いた検討から、どのFXa阻害薬においてもNRの偽陽性を認め、とくにRivとEdoでは偽陽性率が73%、69%と高かった (Apiでは5%であった) (Fig. 7)。DOAC吸着剤添加により、どの検体も薬剤濃度は測定感度未満となり、また偽陽性を示した検体はすべて陰性となった。

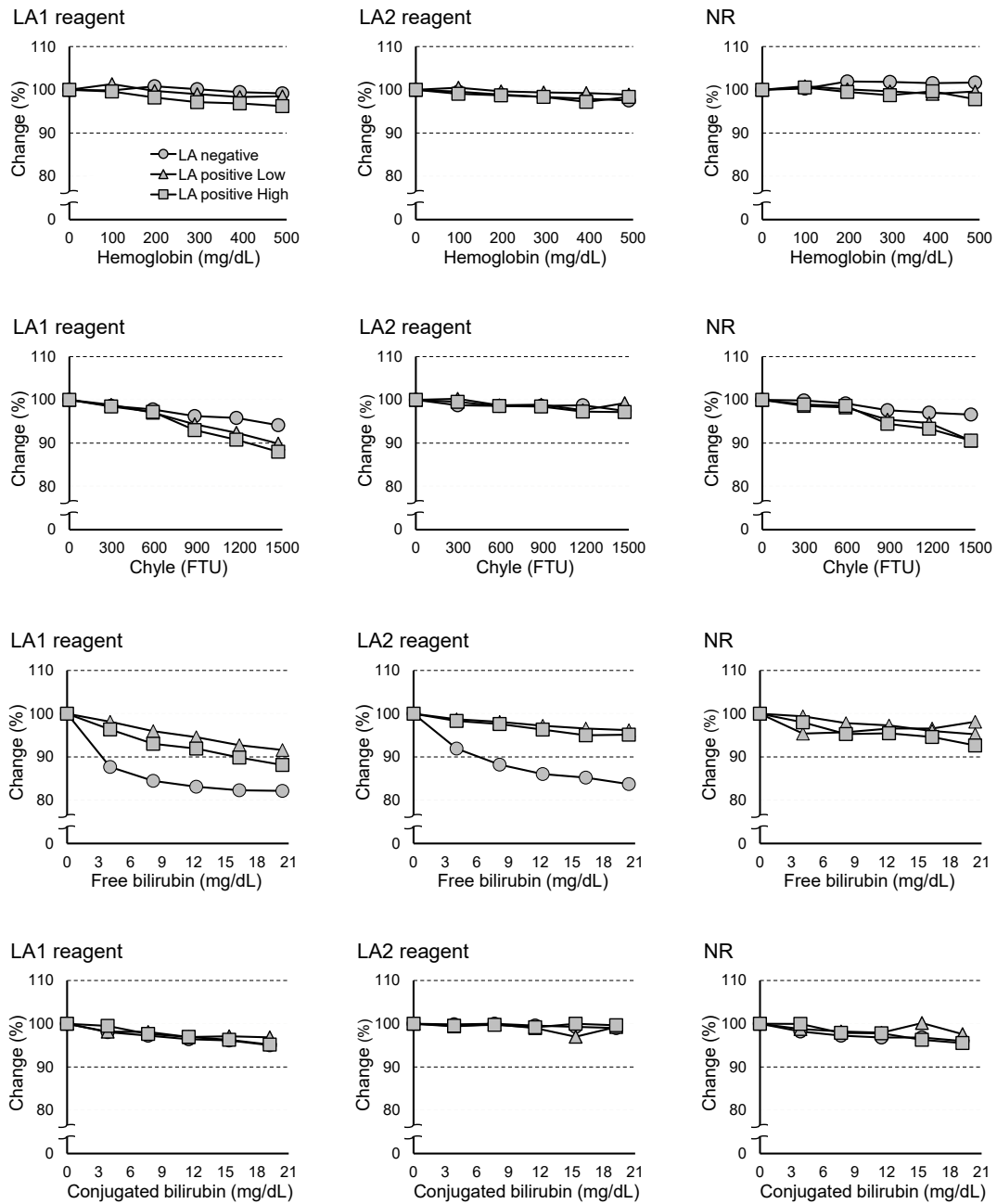


Fig. 4 Effects of interfering substances.

The "Change" is defined as the percentage of the measured/calculated values in samples containing each interfering substance compared with those in samples without the interfering substances. The dashed lines indicate the acceptable range of upper and lower limits.

4. 考察

本研究では、日常検査における性能として実証が求められていながらもこれまで実験的にほとんど検討されてこなかったdRVVT測定試薬の凍結安定性とロット間差を中心に試薬の測定性能を調べた。また、近年臨床現場で問題となっているDOACによる測定干渉つまりDOAC含有検体でdRVVT偽陽

性が起こり得る問題に対し¹²⁾、多数のDOAC含有検体を用いてその実態を調べ、さらに市販DOAC吸着剤による偽陽性回避の効果を調べた。結果、本検討試薬は90日間の長期凍結安定性を示したが、許容される凍結融解の繰り返しは1回までと考えられた。ロット間差はscreening試薬で大きく、NRでは最大約0.1の違いを認め、日常検査では注意が必要と考えられた。DOACによるdRVVT偽陽性は

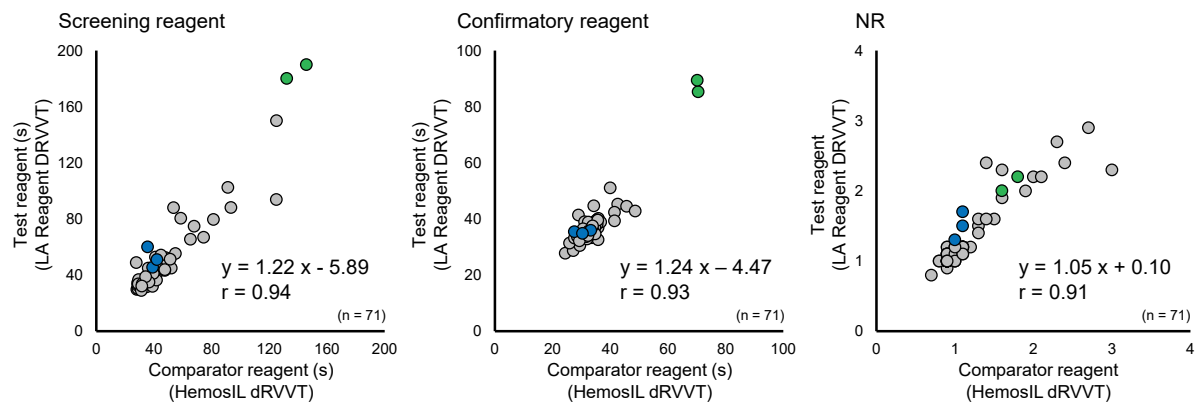


Fig. 5 Correlations between test and comparator reagents for screening reagent, confirmatory reagent, and normalized ratio.

The test and comparator reagents are the LA Reagent DRVVT and the HemosIL dRVVT, respectively. The green circles represent the samples positive for anti-phosphatidylserine/prothrombin antibodies. The blue circles represent the samples showing discrepant results between the reagents.

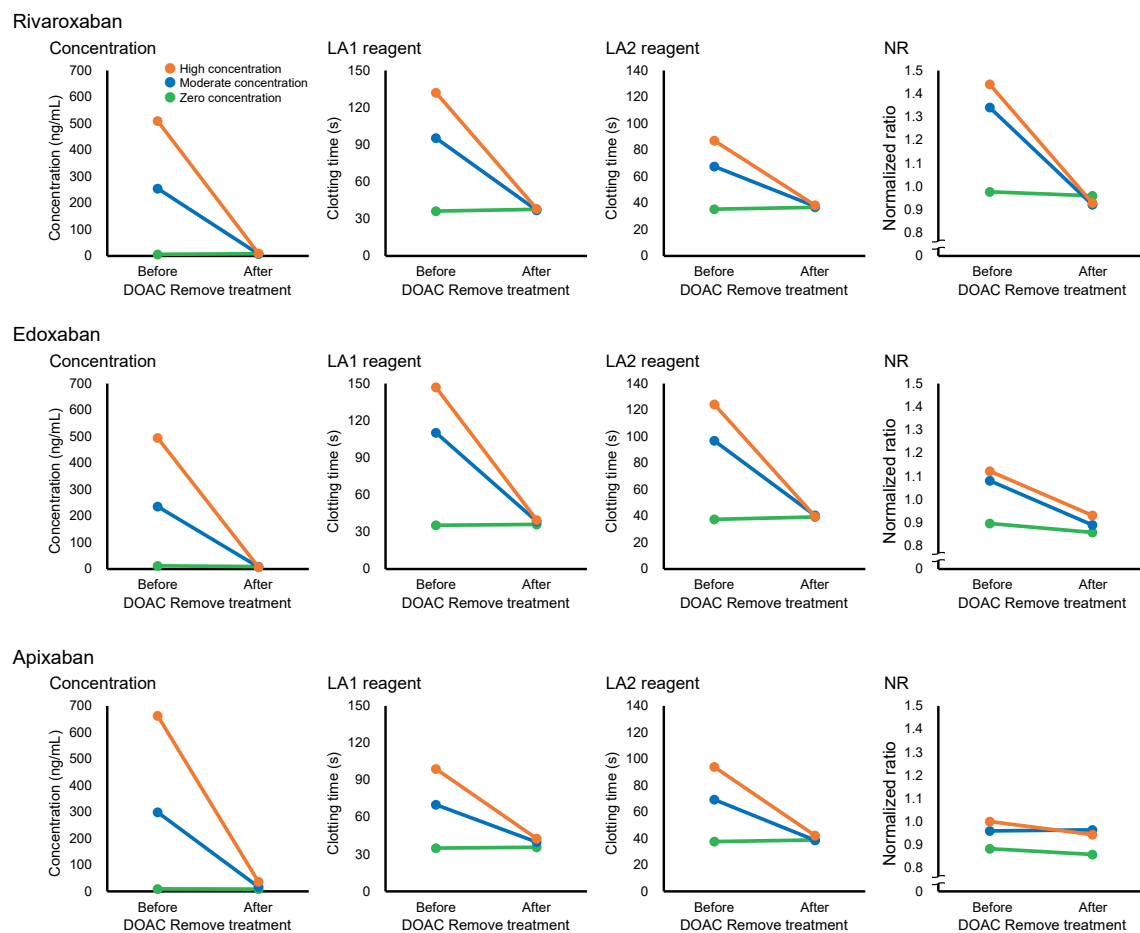


Fig. 6 DOAC interference in dRVVT assay and effect of DOAC adsorbent on its removal in spiked samples

The anticoagulants examined were rivaroxaban, edoxaban, and apixaban. The DOAC adsorbent used was DOAC Remove (5-diagnostics, Switzerland). Green lines indicate samples without anticoagulants, whereas blue and orange lines represent samples with moderate or high anticoagulant concentrations, respectively.

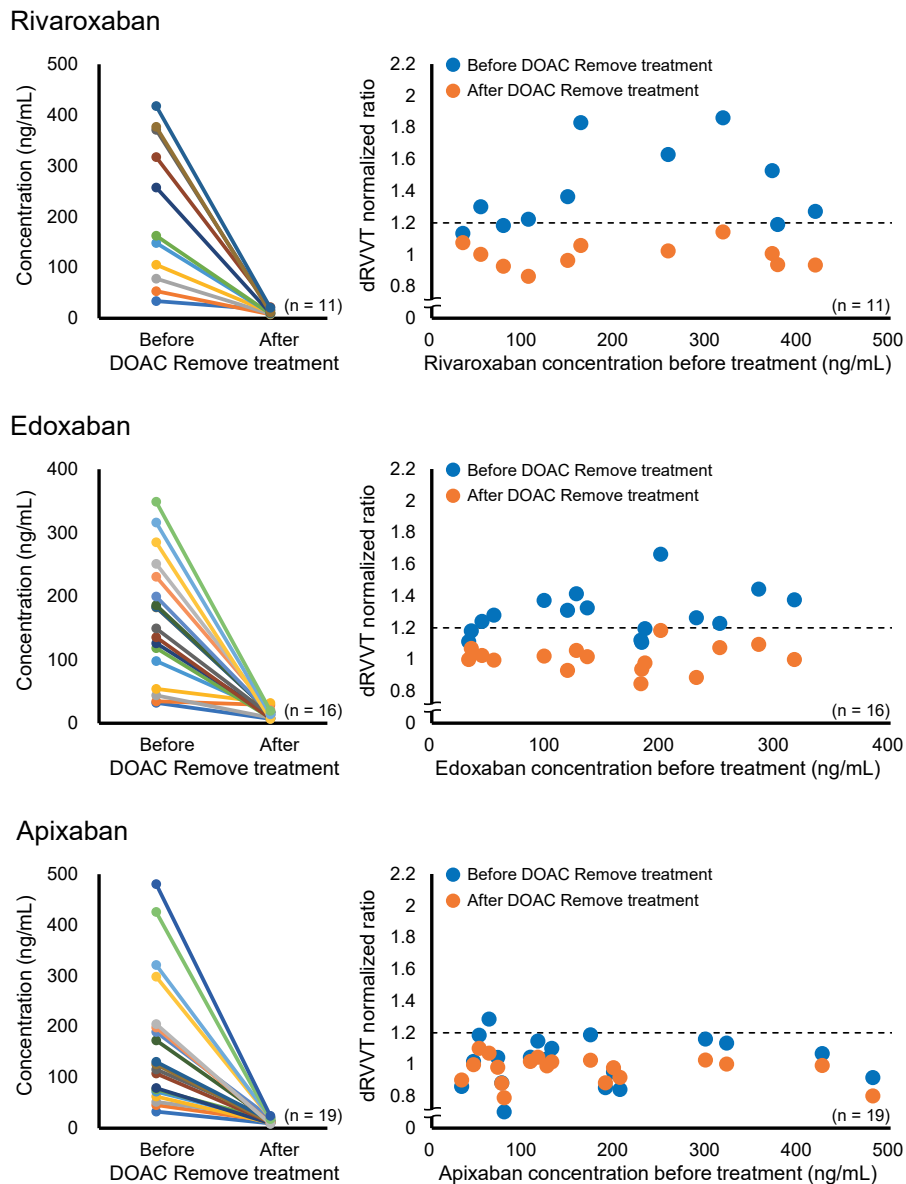


Fig. 7 DOAC interference in dRVVT assay and effect of DOAC adsorbent on its removal in clinical samples
Blue circles indicate samples without DOAC Remove treatment, whereas orange circles represent samples treated with DOAC Remove.

RivとEdo検体が多いが、DOAC吸着剤で検体を前処理することでどの検体でも陰性となり、偽陽性を回避できた。

「LA 試薬DRVVT」は凍結安定性に優れ院内検査化の機会を広げるが、凍結融解の繰り返しには制限があり、日常検査では試薬運用の工夫が求められる。本試薬の溶解後のオンボード安定性は1日～数日と短く (Fig. 1), 本結果は既報同様であった¹⁴⁾。一方、溶解後の凍結安定性は90日間と長く (Fig. 2), この特長は、検査依頼数が少ない施設でも試薬を無駄なく使い切ることを可能にし、院内検査化の機会拡

大に貢献する。ただし、試薬の凍結融解の繰り返しには注意が必要であり、たとえば、溶解後は小分けして凍結保存し用時融解して使用するなどの運用が勧められる。

dRVVT検査は測定原理上、どの試薬でもロット間差が不可避であり、日常検査では試薬運用の工夫が求められる。本結果からロット間差はLA陽性検体で大きく現れると考えられたが (Table 2), 陰性/陽性の結果判定に影響するほどのロット間差は認めなかった。既報ではロット間差への対応として、多数の検体を2ロットで測定し回帰式を求めてその

傾きを補正係数としたハーモナイゼーションが有用とされるが⁷⁾、この方法は検査数が少ない施設では難しい。本研究から、数種の精度管理試料を測るだけでもロット間差を評価できると示唆された。たしかに精度管理試料は臨床検体とはマトリックスが異なるため精度管理試料でのロット間差が実検体でのロット間差を必ずしも正確に反映するとは限らない。しかし、実運用の面で、LA 陽性の臨床検体を用いてロット間差の評価を継続的に行うことは検体量確保や倫理面で多くの施設にとって困難であり、この点において精度管理試料を用いたロット間差の評価法に利点がある。実運用ではたとえば、新ロット使用前に新旧ロットで同一精度管理試料を測定してロット間差を評価し、同一ロットの継続的な確保に努め切り替え頻度を最小化することで、検証の頻度とリスクを軽減するための運用策が勧められる。なお、新旧ロットで screening 試薬や confirmatory 試薬の凝固時間に明らかな差が認められた場合には別ロットの再検証などが勧められるが、NR を用いた陽性/陰性の判定はロット間差の影響の軽減に有用と考えられる。

3種の FXa 阻害薬とも dRVVT 偽陽性を引き起こすため、実臨床では検査前に DOAC 処方の有無を確認すべきである。薬剤により偽陽性率や偽高値の程度が異なり、また必ずしも DOAC 高濃度検体だけで偽陽性・偽高値が起こるわけではなく検体によっては低濃度でも起こる (Fig. 7)。DOAC による測定干渉は予測できないため DOAC 服用中の検査は望ましくなく、国際ガイドラインでも推奨されていない¹⁵⁾。DOAC 吸着剤はこの課題の克服に有用と期待され¹⁶⁾、本研究は初めて「LA 試薬 DRVVT」における DOAC 吸着剤の効果を示した。ただし、DOAC 吸着剤自体が凝固反応に影響する可能性が指摘されており¹⁷⁾、安易な使用は誤った結果解釈に至ると指摘され²⁾、その使用には十分な知識と経験、そして注意が必要である¹²⁾。

対象試薬と対照試薬の判定一致率は 95.8% と高い一方、乖離検体を認めた。他の dRVVT 測定試薬を対象とした既報では判定一致率が 97.5% であり¹⁸⁾、本結果は既報と同等であった。一方、既報でも乖離検体を認め、その原因として試薬間差つまり試薬により LA やその責任抗体の一部に対する感受性が異なることと実験的に示唆されている¹⁸⁾。他の原因として、血漿中残存血小板数や検体の凍結融解の影響が考え得る。対照試薬の測定は外注検査として行い、凍結血漿を融解後に検査している。本研究では国際ガイドライン¹⁹⁾に従い検体処理したが、dRVVT 検査は

血漿中の残存血小板の影響を受けやすく、ガイドライン規定の血漿中残存血小板数 1 万/μL 未満であっても残存血小板数依存性に dRVVT が偽低値になる¹⁹⁾。本研究の乖離検体はいずれも他の検査結果やカルテから LA 陽性と考えられたため、後者が乖離原因と示唆された。dRVVT 検査の院内化はこのような偽陰性の軽減につながると期待される。

5. 結語

本研究は、「LA 試薬 DRVVT」を対象に、本試薬の溶解後凍結安定性やロット間差、DOAC による測定干渉やその対応など、日常検査で解決が求められながらも未検討の課題を中心に試薬の性能を評価した。本試薬は溶解後約 3 カ月の凍結安定性を認めたが、凍結融解の繰り返しは 1 回までと考えられた。測定原理上、ロット間差は不可避なので、各施設において新ロット使用前に精度管理試料を用いた検証が必要と考えられた。どの FXa 阻害薬も dRVVT 偽陽性を引き起こすが、本試薬においても、市販 DOAC 吸着剤を用いて検体前処理することで偽陽性を回避できる可能性を本研究は初めて示した。

本研究の一部は、日本医療検査科学会 第 56 回大会で発表した。

本論文の発表に関連して、開示すべき COI 関係にある企業などはありません。

文献

- 1) Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4:295-306
- 2) Devreese KMJ, de Groot PG, de Laat B, et al. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. *J Thromb Haemost.* 2020;18:2828-2839.
- 3) Barbhaiya M, Zuilvy S, Naden R, et al. 2023 ACR/EULAR antiphospholipid syndrome classification criteria. *Ann Rheum Dis.* 2023;82:1258-1270.
- 4) Devreese KMJ, Bertolaccini ML, Branch DW,

- et al. An update on laboratory detection and interpretation of antiphospholipid antibodies for diagnosis of antiphospholipid syndrome: guidance from the ISTH-SSC Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. *J Thromb Haemost*. 2025;23:731-744.
- 5) 家子正裕. 抗リン脂質抗体症候群の診断と病態. *日本検査血液学会雑誌* 2007;8:407-417.
 - 6) Derksen RH, de Groot PG, Kater L, et al. Patients with antiphospholipid antibodies and venous thrombosis should receive long term anticoagulant treatment. *Ann Rheum Dis*. 1993;52:689-692
 - 7) 内藤澄悦, 家子正裕. Lupus anticoagulant 測定の意義とその標準化. *臨床病理* 2018;66:103-112.
 - 8) 熊野穰, 内藤澄悦, 山崎哲ほか. ループスアンチコアグラント検査の標準化に向けて一邦の検査方法と最新のISTH-SSC推奨事項との比較一. *日本血栓止血学会誌* 2024;35:404-413.
 - 9) 山崎哲. 凝固検査の課題と今後の展開 抗リン脂質抗体関連検査. *医療検査と自動化* 2024;49:97-102.
 - 10) 松田将門. APTTの標準化は何故難しいのか? *日本臨床検査医学会誌* 2024;72:372-383.
 - 11) 榎谷亮太, 松田将門, 小宮山豊ほか. 関西圏を中心とした施設における凝固検査検体取扱いの現状の調査. *日本検査血液学会雑誌* 2023;24:253-261.
 - 12) 松田将門. 各種抗凝固薬の希釈ラッセル蛇毒時間 (dRVVT) に対する影響. *日本検査血液学会雑誌* 2023;24:91-100.
 - 13) 松田将門. 正確な凝固検査のための検体処理及び精度管理. *日本検査血液学会雑誌* 2025;26:132-145.
 - 14) 下村大樹, 高田旬生, 松本智子ほか. 新規開発のLA試薬DRVVTの基礎性能評価. *Sysmex Journal Web* 2023;23:51-61.
 - 15) Tripodi A, Cohen H, Devreese KMJ. Lupus anticoagulant detection in anticoagulated patients. Guidance from the Scientific and Standardization Committee for lupus anticoagulant/antiphospholipid antibodies of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2020;18:1569-1575.
 - 16) Exner T, Michalopoulos N, Pearce J, et al. Simple method for removing DOACs from plasma samples. *Thromb Res* 2018;163:117-122.
 - 17) Tripodi A, Scalambrino E, Chantarangkul V, et al. Impact of a commercially available DOAC absorbent on two integrated procedures for lupus anticoagulant detection. *Thromb Res* 2021;204:32-39.
 - 18) 坂場義正, 箕笹恵子, 矢後弘和ほか. ループスアンチコアグラント測定試薬「コアグピア®LA」の基礎的評価. *医学と薬学* 2015;72:903-909.
 - 19) Ieko M, Komiyama Y, Yamazaki S, et al. Expert consensus regarding standardization of sample preparation for clotting time assays. *Int J Hematol* 2020;112:614-620.