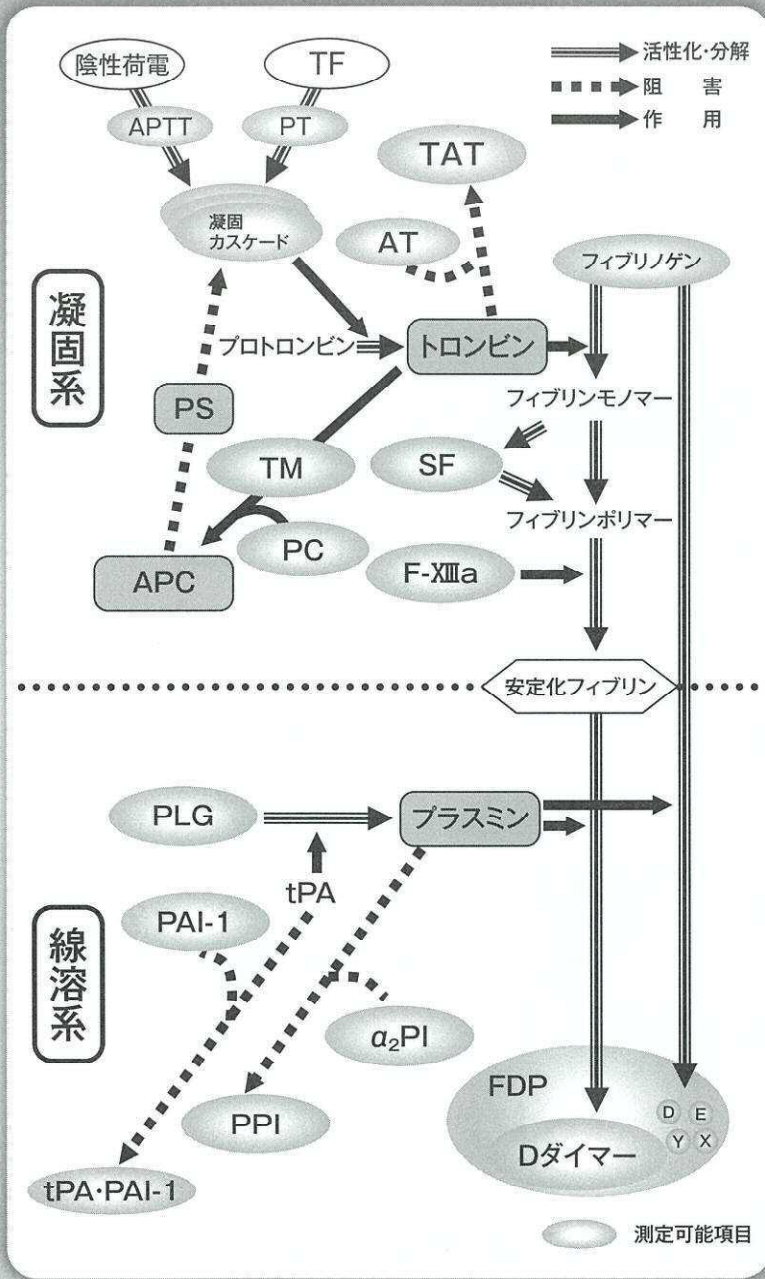


全自動臨床検査システム **STACIA**[®] (ステイシア)

6つの測定法を**21分以内**に報告!

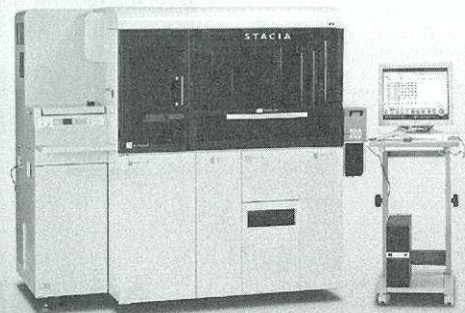


信頼されるデータ

24時間いつでも測定可能

270テスト/hrの高速処理

全自動臨床検査システム **STACIA**[®]



届出番号 13B3X10041000011

凝固時間は、PT、APTT、Fib、トロンボテスト、ヘパラスチンの測定が可能です。
 その他に、心疾患項目、感染症項目、TDM、生化学項目等、多種に亘る項目、また、開発中の項目がございます。
 詳細は、URL、またはお近くの営業所へ。

製造販売元  **株式会社LSIメディエンス**

(本社) 〒101-8517 東京都千代田区内神田一丁目13番4号
 お問い合わせ先 インフォメーション TEL.03-5994-2516(平日 9:00~17:45)
 URL <http://www.medience.co.jp/>

表 4 止血系分子マーカーの臨床応用

マーカー	血栓形成	過凝固状態	線溶亢進	血管内皮細胞障害	低線溶	AT/ヘパリンの有効性	TMの有効性
FDP	◎	○	◎			○	○
D-dimer	◎	○	○			○	○
SF	○	◎				◎	○
TAT	○	◎				◎	○
PPIC	○		◎				
AT				◎			○
TM				◎			
PAI-I				○	○		
APC-PCI複合体	○	◎				○	◎

○：有用，◎：非常に有用。

FDP：フィブリンならびにフィブリノゲン分解産物，SF：可溶性フィブリン，TAT：トロンビン-AT 複合体，PPIC：プラスミン-プラスミンインヒビター複合体，AT：アンチトロンビン，TM：トロンボモジュリン，PAI-I：プラスミノゲンアクチベーターインヒビター-I，APC-PCI 複合体：活性化プロテイン C-プロテイン C インヒビター複合体。

(SF)，アンチトロンビン (AT)，トロンボモジュリン (TM) で，造血管腫瘍ではトロンビン-AT 複合体 (TAT)，プラスミン-プラスミンインヒビター複合体 (PPIC)，D-dimer であった。固形癌では D-dimer のみに弱い有意差がみられた。造血管腫瘍では固形癌や感染症に比べて有意に PPIC が高値で，造血管腫瘍では線溶系が著しく亢進していた。SF 値は造血管腫瘍 DIC 群で感染症群に比べて有意に高値で，造血管腫瘍では線溶系だけでなく凝固系も著しく亢進していた。一方，AT 値は感染症群で著しく低値であり，固形癌でも中等度低値傾向を示したが，造血管腫瘍では著明な低下はみられなかった。一方，TM 値は逆に感染症 DIC 群で有意に高値であった。AT や TM は血管内皮細胞障害マーカーであることから，感染症では血管内皮細胞障害が顕著であることが示唆された。

以上，止血系分子マーカーは DIC の診断だけでなく，DIC の病態解析にも有用であると考えられた (表 4)。

新しい DIC の治療

2009 年に，日本血栓止血学会学術標準化委員会の DIC 部会は，DIC 治療における各種治療法の有

用性を，可能なかぎり客観的な科学的根拠に基づき検討し，現在のわが国の DIC 治療状況を加味して，感染症に伴う DIC 治療のエキスパートコンセンサス⁴⁾として公表した。

第一世代の DIC 治療法としては，基礎疾患の治療，新鮮凍結血漿 (FFP) や濃厚血小板 (PC) などの補助療法ならびに未分画ヘパリン (UFH) による抗凝固療法などがあてはまる。低分子ヘパリン (LMWH) やダナパロイドナトリウム (DS) が開発され，UFH と比べて抗トロンビン作用は弱く，おもに FXa を抑制することから，出血の副作用は少ない。UFH は APTT (活性化部分トロンボプラスチン時間) でモニターできるが，LMWH と DS は抗 Xa 活性を測定する必要がある。日本では第二世代の DIC 治療薬として，出血の副作用が少ない合成プロテアーゼインヒビターであるメシル酸ガベキサート (GM) やメシル酸ナファモスタット (NM) が開発された。

第三世代の DIC 治療薬である生理的プロテアーゼインヒビターには，AT，活性化プロテイン C (APC) ならびに TM がある。生理的プロテアーゼインヒビターの多くは抗炎症作用を有し，感染症 DIC への治療効果が期待されているが，高額な

表 2 感染症, 固形癌, 造血器腫瘍 DIC ならびに非 DIC における一般的止血系検査値 (Kawasugi, K., et al.)³⁾

マーカー	DIC	感染症	固形癌	造血器腫瘍
血小板数 ($\times 10^4/\mu l$)	DIC 例	3.7 (2.1~6.4)***	4.2 (2.5~7.7)***	3.5 (1.8~4.7)***
	1 point 以上	59/66 (89.4%)	44/46 (95.6%)	49/52 (94.5%)
非 DIC 例	DIC 例	11.8 (8.8~18.1)***	9.3 (6.7~16.1)***	6.4 (3.7~11.0)***
	1 point 以上	61/176 (34.7%)	54/97 (55.6%)	67/96 (69.8%)
PT-INR	DIC 例	1.50 (1.36~2.05)***	1.43 (1.25~1.80)***	1.30 (1.15~1.44)***
	1 point 以上	59/66 (89.4%)	35/46 (76.1%)	30/52 (57.7%)
非 DIC 例	DIC 例	1.19 (1.14~1.32)***	1.13 (1.03~1.24)***	1.09 (1.03~1.15)***
	1 point 以上	64/176 (35.3%)	23/97 (23.7%)	8/96 (8.3%)
FDP ($\mu g/ml$)	DIC 例	37.2 (23.0~61.7)***	40.4 (27.0~72.1)**	40.6 (27.6~69.5)***
	2 points 以上	65/66 (98.5%)	46/46 (100%)	51/52 (98.1%)
非 DIC 例	DIC 例	14.8 (9.7~22.1)***	23.3 (16.7~57.6)**	19.0 (10.1~30.8)***
	2 points 以上	127/176 (72.2%)	89/97 (91.8%)	72/96 (75.0%)
フィブリノゲン (mg/dl)	DIC 例	278 (143~417)***	182 (115~277)**	256 (109~345)**
	1 point 以上	7/66 (10.6%)	10/46 (21.7%)	10/52 (19.2%)
非 DIC 例	DIC 例	414 (305~572)***	268 (189~372)**	317 (193~439)**
	1 point 以上	6/176 (3.4%)	3/97 (3.1%)	1/96 (1.0%)

数値は中央値 (25~75 percentile) を示す。

<DIC 群と非 DIC 群の有意差> ** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$. 1 or 2 points : DIC ポイント陽性患者数 (%) .

表 3 感染症, 固形癌, 造血器腫瘍 DIC ならびに非 DIC における止血系分子マーカー値 (Kawasugi, K., et al.)³⁾

マーカー	DIC	感染症	固形癌	造血器腫瘍
TAT (ng/ml)	DIC	21.0 (9.7~40.1)*	31.4 (17.8~54.5)	32.2 (16.8~30.0)***
	非 DIC	14.1 (7.3~22.8)*	19.6 (11.3~35.2)	11.7 (7.3~30.4)***
PPIC ($\mu g/ml$)	DIC	1.65 (1.00~3.30)	1.40 (0.90~6.40)	7.50 (2.75~13.60)***
	非 DIC	1.60 (1.00~2.50)	2.30 (1.28~6.05)	2.60 (1.50~5.05)***
D-dimer ($\mu g/ml$)	DIC	16.4 (6.69~39.3)***	21.8 (11.8~34.7)*	21.4 (10.1~45.0)***
	非 DIC	6.41 (2.58~12.9)***	12.0 (7.92~24.9)*	10.6 (5.17~21.9)***
SF ($\mu g/ml$)	DIC	80.9 (14.0~169.0)***	119 (24.7~287)	198 (38.8~300)**
	非 DIC	9.10 (4.28~33.6)***	78.8 (18.2~300)	45.0 (10.5~182)**
AT (%)	DIC	46.0 (36.0~59.8)***	68.2 (45.3~92.3)	84.2 (69.9~101)
	非 DIC	60.0 (50.0~73.0)***	70.0 (51.5~95.5)	91.0 (75.2~102)
TM (IU/ml)	DIC	7.20 (4.50~9.90)***	5.60 (4.08~7.73)	4.70 (2.70~6.80)
	非 DIC	4.30 (3.20~5.80)***	4.85 (3.50~5.70)	3.65 (2.70~6.20)

数値は中央値 (25~75 percentile) を示す。

<DIC 群と非 DIC 群の有意差> * : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$, *** : $p < 0.001$.

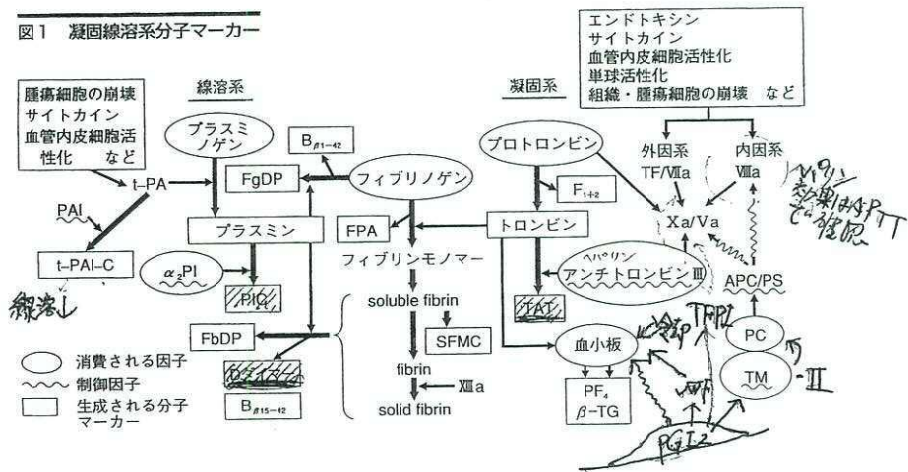
る可能性が示唆された。

フィブリノゲン値は感染症 DIC で有意に低下したが, DIC スコアが 1 ポイント以上の症例は 10.6% にすぎなかった。一般的止血系検査では基礎疾患による著しい差は少なく, DIC 群で著しい

異常を示すことが確認された。

感染症, 固形癌, 造血器腫瘍の DIC ならびに非 DIC 例における止血系分子マーカー値を表 3 に示す³⁾。DIC 群と非 DIC 群間に著明な有意差があるのは, 感染症では D-dimer, 可溶性フィブリン

図1 凝固線溶系分子マーカー



APC = activated protein C = activated PC

PIC = plasmin - α2-plasmin inhibitor complex = PPIC

pS = protein S

5 血小板・凝固・線溶検査

止血検査の異常	他の検査	所見	推定される主な病態・疾患	確認検査	所見
血小板数減少	末梢血液細胞形態	汎血球減少	再生不良性貧血	骨髄穿刺	低形成
		芽球出現	急性白血病		芽球増加
		白赤芽球症	腫瘍の骨髄転移		腫瘍細胞
		特異的所見に乏しい	特発性血小板減少性紫斑病	骨髄穿刺 PAIgG	巨核球増加
分裂赤血球	薬剤性血小板減少症	(薬歴確認)			
白赤芽球症	血栓性血小板減少性紫斑病	(症状確認)			
	溶血性尿毒症症候群	(病歴確認)			
PT延長		第VII因子欠乏症	因子定量	活性低下	
APTT延長	出血時間	延長なし	血友病A(第VIII因子欠乏症) 血友病B(第IX因子欠乏症) 第XI因子欠乏症	各因子定量	活性低下
		延長	von Willebrand(vW)病	VIII因子定量 vW因子定量 vW因子マルチマー	活性低下 減少 異常
PT延長 APTT延長	肝機能検査	異常あり	肝硬変, 重症肝障害		
		異常なし	ビタミンK欠乏症 抗凝薬(ヘパリン, ワルファリン) 第X, V, II因子欠乏症	(病歴確認) (薬歴確認) 各因子定量	活性低下
PT延長 APTT延長 フィブリノゲン減少	肝機能検査	異常あり	肝硬変, 重症肝障害		
		異常なし	先天性フィブリノゲン異常症		
血小板数減少 PT延長 (APTT正常もしくは延長) フィブリノゲン減少 FDP増加			播種性血管内凝固症候群(DIC)	(基礎疾患確認)	
上記全て正常	腎機能検査	異常なし	単純性紫斑, 老人性紫斑 血管性紫斑病 血小板機能異常症 第XIII因子欠乏症 線溶阻因子欠損	(病歴確認) (病歴確認) 血小板機能検査 因子定量 因子定量	異常 活性低下 活性低下
		異常あり	腎不全		

図1 止血血栓スクリーニング検査の異常と主な病態・疾患

(PT: プロトロンビン時間, APTT: 活性化部分トロンボプラスチン時間, FDP: フィブリン・フィブリノゲン分解産物, 白赤芽球症: leukoerythroblastosis, 顆粒球系幼若細胞と赤芽球の出現, PAIgG: 血小板表面 IgG)
 注 1) 血栓性血小板減少性紫斑病では精神神経症状を伴うことが多い。
 注 2) 溶血性尿毒症症候群では血管内溶血, ヘモグロビン尿, 腎不全を合併する。
 注 3) 出血傾向なく血栓傾向を示し APTT または PT が延長するものに抗リン脂質抗体症候群がある。自己免疫疾患の項参照。
 注 4) 第 XII 因子欠乏症は出血傾向なく, むしろ血栓傾向を示す。

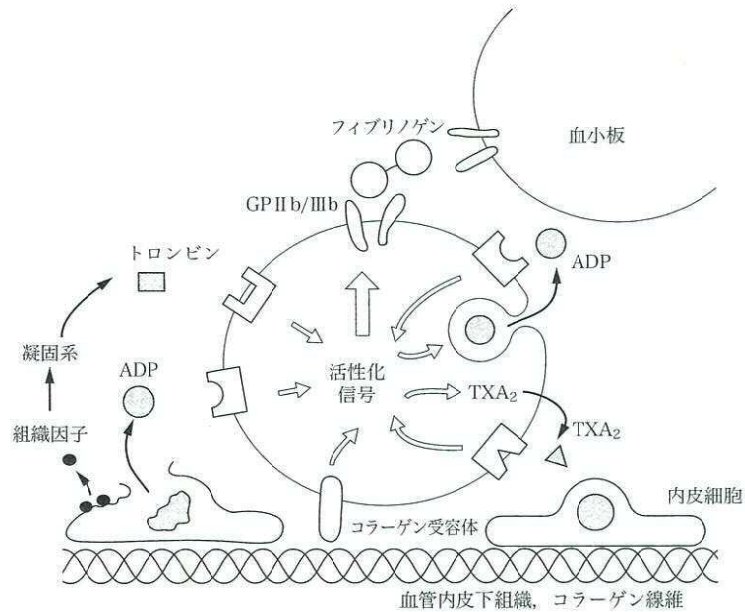


図 5-1 血管損傷部における血小板活性化の機序

の活性は数千倍にも増強される (図 5-1)。

このように血液凝固反応は血小板の表面上で進み、血小板凝集塊は血小板を中核としたフィブリン血栓 (血餅) となる。血餅は一定時間後に収縮し (血餅退縮), より強固な血栓ができる。その機序として血小板膜上の糖蛋白 GP IIb-IIIa とフィブリンが結合し, その後血小板内の収縮蛋白が機能し, フィブリン網を収縮させると考えられている。

(I-1 尾崎由基男)

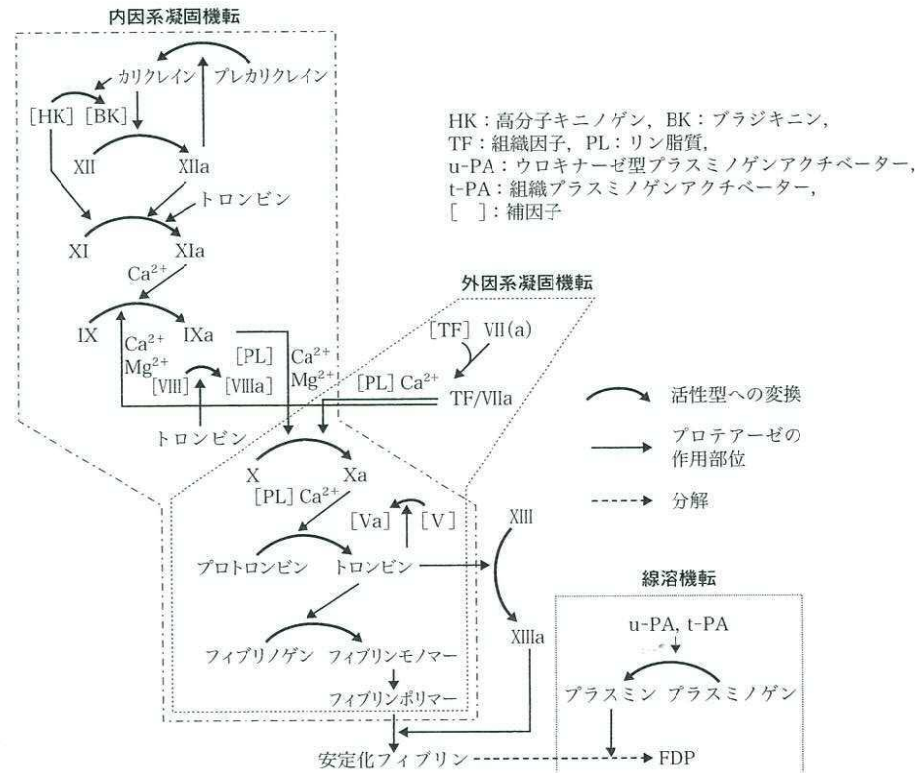


図 5-2 血液凝固機序

2 血液凝固機序 (図 5-2, 表 5-1)

血液凝固因子の活性化の流れは基質である前酵素 (zymogen) がセリンプロテアーゼにより加水分解を受けて活性化されると, 新たなセリンプロテアーゼとなり, 引き続いて別の前酵素を加水分解するという逐次反応から成り立っている。この一連の過程は, 凝固のカスケード (cascade: 連続する小さい滝) とも比喩される。血液凝固開始機序には, 細胞表面に存在する膜蛋白質である組織因子 (tissue factor; TF) を中心に開始する外因系凝固機序 (extrinsic coagulation pathway) と, 試験管内で陰性荷電を有する人工的な異物表面で開始する内因系凝固機序 (intrinsic coagulation pathway) がある。

凝固因子のうち, 第 II (プロトロンビン), VII, IX, X, XI, XII 因子およびプレカリクレインは血漿中では不活性な前酵素で存在し, それぞれの活性化因子 (セリンプロテアーゼ) により, ペプチド鎖のアルギニンまたはリジンの C 末端側が切断されて, 活性型 (因子名のあとに a を付す) に転換される。また, 第 II, VII, IX, X の 4 因子は肝での生合成の最終段階で, 分子内にビタミン K の関与により, グルタミン酸から γ -カルボキシンググルタミン酸 (Gla) が形成され機能を発現することより, ビタミン K 依存性凝固因子という。第

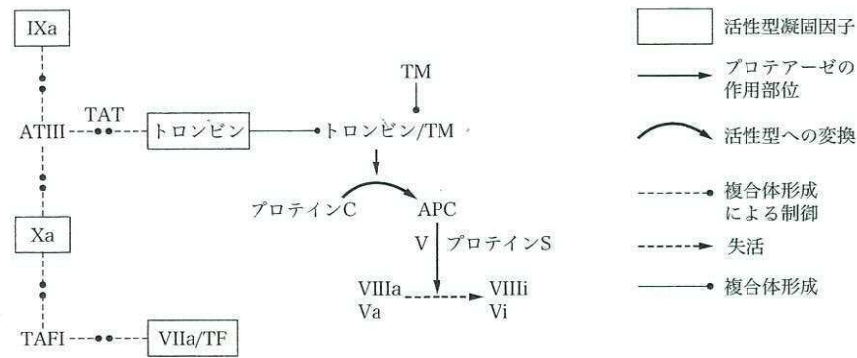
V, 第 VIII 因子は自身に酵素活性はないが, トロンビンで活性化された Va や VIIIa は, 補因子として後述する多因子複合体を形成し, 凝固増幅反応の中心を担う。以下に血液凝固過程の概略を記す。

a. 外因系凝固機序

血漿成分ではない組織因子 (TF) が中心となって開始される凝固反応の流れを外因系凝固機序という。生体における血管傷害の際の生理的止血は主に外因系凝固機序が働くと考えられている。TF は血管内皮下の線維芽細胞や平滑筋細胞に常在し, 血管が傷害され内皮細胞が剥離すると血管内腔に露呈する。また, サイトカインを含む各種の因子の刺激により TF 遺伝子が活性化されて内皮細胞や単球の細胞表面にも TF が発現する。循環血漿中の第 VII 因子 (VII) および微量に存在する活性型第 VII 因子 (VIIa) は, これらの細胞表面の TF と結合し, VII/TF 複合体あるいは VIIa/TF 複合体を形成し, さらに VIIa/TF 複合体は自己触媒的に VII/TF を VIIa/TF に転換する。VIIa/TF 複合体は陰性荷電リン脂質と Ca^{2+} の存在下に, 基質である第 IX 因子および第 X 因子を効率よく活性化させる。

b. 内因系凝固機序

血漿はガラス試験管内で自然に凝固することから, 組織因子などの血漿以外の因子に依



ATIII: アンチトロンビンIII, TAT: トロンビン/ATIII複合体, TAFI: トロンビン活性化線溶インヒビター, TF: 組織因子, TM: トロンボモジュリン, APC: 活性化型プロテインC, VIIIi: 不活性化型第VIII因子, Vi: 不活性化型第V因子

図 5-3 活性化凝固因子の制御機構

表 5-2 血液凝固・線溶の制御因子

制御系	名称	種類	分子量 (kDa)	血漿濃度 (μg/ml)	阻害する主な因子
凝固系	アンチトロンビンIII	SERPIN	55	150	トロンビン, Xa, IXa
	ヘパリンコファクターII	SERPIN	72	100	トロンビン
	プロテインCインヒビター	SERPIN	57	5	APC, カリクレイン
	C1インヒビター	SERPIN	104	250	XIIa, カリクレイン
	α ₁ -アンチトリプシン	SERPIN	52	3,000	XIa, APC
	プロテインC	前酵素	62	4	Va, VIIIa
	プロテインS	補因子	80	30	Va, VIIIa
線溶系	TFPI	クニッツ型プロテアーゼインヒビター	38	0.1	Xa, TF/VIIa
	α ₂ -プラスミンインヒビター	SERPIN	67	69	プラスミン
	PAI-1	SERPIN	50	0.01	t-PA, u-PA
	TAFI	前酵素	58	4.4	フィブリノゲン

SERPIN: serine protease inhibitor, TFPI: tissue factor pathway inhibitor, TAFI: thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, APC: 活性化プロテインC

領域にはヘパリン結合部位が存在し、C末端部位にはプロテアーゼとの反応部位が存在する。ATIIIはヘパリンに結合すると立体構造が変化し、反応基のArg残基がトロンビンの活性中心であるSer残基とアシル結合で不可逆的な複合体を形成し、トロンビンを失活させる。血液中のヘパリンは極微量しか存在しないが、生理的には血管内皮細胞上に存在するヘパリン様物質であるヘパラン硫酸プロテオグリカンがATIIIと結合し、ヘパリン/ATIII複合体と同様にATIIIが活性化され、セリンプロテアーゼを制御している。

ヘパリンコファクターII (HCII) は血漿SERPINの一つで、ATIIIと異なりトロンビンを特異的に阻害する。ATIIIと同様、HCIIはヘパリンの存在下にトロンビンの阻害活性を強く促進するが、その際ATIIIよりも約10倍高濃度のヘパリンを必要とする。またHCIIとATIIIと異なり、ヘパリン以外にもデルマタン硫酸の存在下でもトロンビン阻害作用

が促進する。デルマタン硫酸が主に血管平滑筋細胞や線維芽細胞に存在することより、HCIIは血管内よりも血管外におけるトロンビン阻害因子として機能していると考えられている(438頁参照)。

その他、XIa因子に対してはα₁-アンチトリプシン(α₁AT)が、XIIaやカリクレインに対してはC1インヒビター(C1INH)が、それぞれSERPINとして制御機能を担っている。

c. プロテインCによる凝固制御機構

活性化型第VIII因子(VIIIa)と活性化型第V因子(Va)は、それぞれ第X因子活性化複合体およびプロトロンビン活性化複合体の中で著明な反応増幅作用を担っている。一方で、活性化されたプロテインC(APC)は、VIIIaとVaを限定分解することにより凝固反応を制御している。この際、プロテインSおよび第V因子はコファクターとしてAPCと複合体をつくり、VIIIaやVaの分解速度を高める。

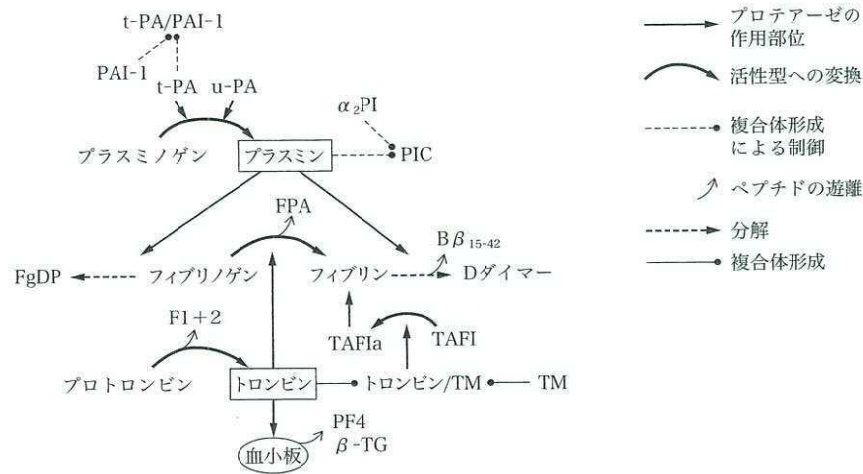
血管内皮細胞上のトロンボモジュリン(TM)にトロンビンが結合すると、トロンビンは基質特異性を変換し、フィブリノゲン凝固活性を失うと同時にプロテインCの活性化作用を発現する。血管内皮細胞上にはプロテインC受容体(endothelial protein C/APC receptor; EPCR)が存在する。EPCRはプロテインCと結合し、トロンビン・TM複合体によるプロテインCの活性化を亢進させる。一方、APCは、血管内皮細胞上のヘパラン硫酸プロテオグリカンに結合した血漿SERPINの一つであるプロテインCインヒビター(PCI)やα₁-アンチトリプシンによって阻害される。

4 線維素溶解反応とその制御 (図5-4)

線維素溶解(線溶)は、血漿中に存在する前駆酵素のプラスミノゲンが、種々のプラスミノゲンアクチベータ(PA)によって活性化されてプラスミンとなり、フィブリンを溶解する現象で、血栓あるいは析出フィブリンを除去する重要な生理機能である。一方、線溶系の因子は、細胞の移動、癌細胞の転移、排卵や着床、組織の修復などにも深く関与している。PAには組織型PA(t-PA)とウロキナーゼ型PA(u-PA)があり、前者は主に血栓の溶解に関わり、後者は組織線溶に関わるとされている。

t-PAは血管内皮細胞で産生され、血液中に放出される。プラスミノゲンおよびt-PAはそれぞれフィブリンと非競合的に結合するため、t-PAのプラスミノゲンに対する親和性はフィブリン存在下で高まり、プラスミンへの活性化速度が著しく高まる。また生成したプラスミンは、フィブリンに結合した状態ではα₂-プラスミンインヒビター(α₂PI)による阻害を受けにくい。すなわちt-PAによるプラスミノゲンの活性化反応は、フィブリン血栓の局所で効率的に進行する。u-PAは腎臓や種々の組織で産生される。単球、マクロファージ、血管内皮細胞、線維芽細胞などにはu-PAの受容体であるu-PAレセプター(u-PAR)が発現しており、細胞内で産生されたu-PAあるいは血中のu-PAが結合する。細胞膜上のuPAR/u-PA複合体はプラスミノゲンを効率よく活性化し、組織線溶を担う。

線溶系のSERPINであるα₂PIは、血中で生成したプラスミンと速やかに複合体を形成しプラスミン活性を失活する。α₂PIは活性化型第XIII因子の働きでフィブリンに架橋結合し、プラスミンによる血栓の早期溶解を阻止している。プラスミノゲンアクチベータインヒビター1(PAI-1)は、u-PAおよびt-PAと結合して、それらの活性を中和する。血漿中のt-PAの約80%はPAI-1と複合体を形成している。TAFI(thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor)は、トロンビン/TM複合体により活性化されてTAFIaとなり、フィブリンの



PAI-1: プラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1, PIC: プラスミン/α₂PI複合体, FgDP: フィブリノゲン分解産物, FPA: フィブリノペプチドA, Bβ₁₅₋₄₂: フィブリノペプチドBβ₁₅₋₄₂, F1+2: プロトロンビンフラグメント1+2, PF4: 血小板第4因子, β-TG: βトロンボグロブリン, TAFI: トロンビン活性化線溶インヒビター, TM: トロンボモジュリン

図 5-4 線溶とその制御機構

Lys 残基を切断し、線溶系を制御する。

5 凝固・線溶系の検査の進め方

血管系, 血小板系, 凝固系, 線溶系などの一つ (多くは先天性) または複数因子の障害 (多くは後天性) によって出血傾向や血栓症を発生する。出血性素因にあたっては, 出血傾向の程度 (病状), 初発時期と経過, 家族歴などの病歴の聴取, 出血症状などの身体所見および検査所見を総合して診断を進める。特に出血症状は鑑別診断上重要である。血小板および血管異常による場合は皮膚・粘膜出血が特徴であり, 紫斑や点状出血の形をとる。重症では斑状出血が多発するが, 通常は皮膚表層にとどまり, 深部組織へ達することは稀である。凝固系の異常による斑状出血の多くは単発性で, 深部に大きく広がった皮下血腫の形をとり, 筋肉や関節内出血などの深部出血が特徴的である。外傷部位の止血後数日経過した後に再出血する後出血は第Ⅷ因子欠損症の特徴的な所見である。

臨床検査に影響する要因として, 補充療法, 輸血などのほか, 抗血小板薬 (アスピリン, インドメサシンなど), 抗凝固薬 (ワーファリン, ヘパリンなど), 血栓溶解薬 (t-PA, u-PA, SK) および抗線溶薬 (トラネキサム酸, アプロチニン) などの投与状況を把握することも重要である。

凝固・線溶系のスクリーニング検査としては, 比較的簡便で精度がよく, 多因子の変化を反映し, その異常を敏感に検出できるような方法を選択する必要がある。出血性疾患のスクリーニング検査として, 血管系の異常には毛細血管抵抗と出血時間, 血小板系では血小板数と形態, 出血時間, 血餅収縮, 凝固系ではプロトロンビン時間 (PT), 活性化部分トロボプラスチン時間 (APTT), フィブリノゲン, 線溶系では FDP などが挙げられる。こ

れらのスクリーニング検査の成績から, どの系の異常によるかを推定し, さらに異常因子を特定するための検査を進めていく。

血栓性疾患の検査の前には出血性疾患の診断と同様に問診, 家族歴, 臨床所見などを十分に把握して, その血栓性素因が先天性か後天性かを鑑別する。先天性血栓性素因は後天性に比べて少ないが, 若年者で下肢深部静脈血栓症や肺塞栓症を繰り返したり, 同一家系内に同様の症状を示す者がいる場合には, 先天性血栓性素因を疑う。後天性血栓性疾患として, 抗リン脂質抗体症候群では SLE などの基礎疾患を有することがある。血栓傾向を総合的に反映するスクリーニング検査はないので, FDP を含めた凝固線溶系の分子マーカー, ATⅢ, プラスミノゲン, プロテイン C, プロテイン S などの測定を組み合わせで行う。活性化凝固線溶因子と阻害因子との複合体や凝固線溶因子の活性化によって生じた微量な遊離ペプチドは分子マーカーと称されるが, 凝固線溶因子や阻害因子の産生能に影響されることは少ないため, 凝固亢進状態の把握に有用である。分子マーカーは DIC 診断の補助的検査項目として用いられているが, 急性期深部静脈血栓症や動脈硬化性疾患の検査としても有用である。

ヘパリン = 抗凝固剤 → AT↑ → X, II 阻害 (1-2-5 新井盛大)

II 血液凝固・線溶検査の試剤・器具と基礎的方法

Ca²⁺ 阻害 = 抗凝固剤 → 血液中 Ca²⁺ ↓ → 凝固系 阻害

1 採血

静脈採血と検体採取時には, 接触因子や血小板の活性化を防ぐために 19~21G の注射針をつけたプラスチック注射器を用いる。血管損傷による組織因子の混入をできるだけ防ぐために 1 回で穿刺し, 速やかに適量を採血したのち, 注射針をはずし, 血液を 3.2% クエン酸ナトリウムが入ったプラスチックまたはシリコン処理試験管に管壁を伝わらせて静かに注入する。血液の気泡の部分は注射器に残すようにする。採血量は血液とクエン酸ナトリウムの容量を正確に 9:1 にする。また, 3.2% クエン酸ナトリウムが入った真空採血管も用いられる。特に接触因子の活性化や組織因子の混入を避けるためには, 2 本の注射器を用いることがある。この方法は 19~21G の翼状針を用いて上記のように穿刺し, 血液 1~2ml を採取したら翼状針から注射器をはずし, 速やかに新しい注射器と交換して必要量を採血し (two syringe 法), 後半の血液を凝固検査に使用する。真空採血管で各種の臨床検査用検体を採血する場合は, 2 本目以降に凝固・線溶用検体を採取することが望ましい。

2 血漿の分離と保存

上記のように採取したクエン酸加血液を 4°C, 3,000 rpm 15 分間遠心し, 上清を分離する。凝固検査用の血漿検体はただちに測定するのを原則とするが, 数時間以内ならば 4°C の冷蔵庫内あるいは氷水中に保存する。また, 血漿分離後ただちに -80°C の冷凍庫で凍結すれば 1 カ月程度保存することもできる。その際には凍結・融解により, わずかに凝固因子活性が低下することを考慮する。一度融解した検体は再度凍結して用いることは避ける。

3 試剤の調製法と市販試剤

a. クエン酸ナトリウム液

クエン酸ナトリウム (trisodium citrate, Na₃C₆H₄O₇ · 2H₂O; MW294.1) の 3.2% または