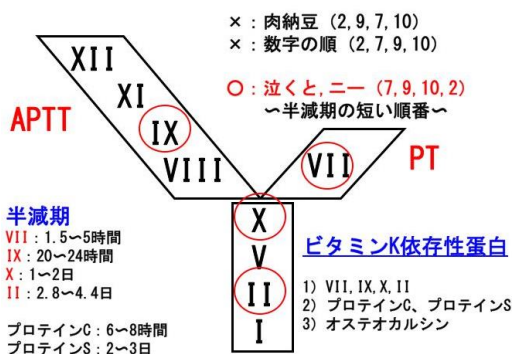


抗凝固剤と PT-INR, APTT

<https://l-hospitalier.github.io>

2018.9

ビタミンK依存性凝固因子 (覚え方)



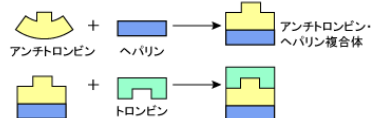
【抗血栓剤】としてワーファリン、未分画／低分子ヘパリン、アルガトロバン、ダビガトラン、Xa阻害剤、オザグレル、t-PA、抗血小板薬等。オザグレルはトロンボキサンTX₂阻害（血小板凝集抑制）、t-PAは組織プラスミノゲン活性化（血栓溶解）で、凝固カスケードと無関係。【抗凝固療法中の凝固能検査】はPTとAPTTが使われる。半減期の短い凝固因子は7,9,10,2で7は組織因子3と作用して外因性凝固カスケードを形成。9は陰性荷電と物理的活性化による

内因性凝固カスケードを形成。両カスケードともリン脂質(=部分トロンボプラスチン)が必要。X因子以降の共通経路のトロンビンに作用するダビガトラン（プラザキサ）やアルガトロバン^{*1}（スロンノン）はアンチトロンビン（AT^{*2}）非依存性の合成抗トロンビン薬で第2因子のトロンビンを直接阻害。未分画ヘパリンはATと結合してトロンビン複合体を作り不活性化（右図）。未分画ヘパリンはXa阻害もあるが共通系であることは不変。未分画では抗Xa作用と抗トロンビン作用はほぼ等しいが低分子ヘパリンはXa阻害が主^{*3}。共通系の抗トロンビン薬やXa阻害剤は原理的にPTとAPTT両方を延長する（合流後、阻害するのでどちらも影響を受ける）。検査法としてのPTは標準化されていてウサギ脳（3因子）の差異を吸収し、PT-INRで表示するがAPTTは標準化なし。用いる試薬（活性化剤：エラジン酸／シリカ／セライト。リン脂質：ウサギ脳／ブタ／大豆／合成リン脂質）でヘパリン濃度が0.3U/mLの時APTTの延長率は1.7~3.5と2倍の差があり抗凝固剤のモニタとしては不適（右図）。【未分画ヘパリン投与時のモニタ】米国ではAMIにt-PA

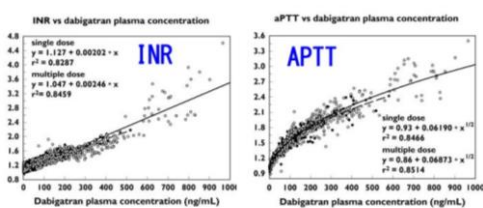
(1)ヘパリンがない時(遅い反応)



(2)ヘパリンがある時(速い反応)



ダビガトランのINR&APTTへの影響 (経口抗トロンビン薬)

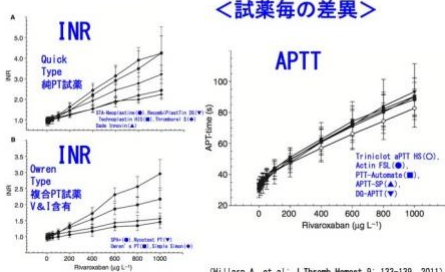


Stangier J. et al.: Br J Clin Pharmacol 64: 232-303, 2007.

適（右図）。【未分画ヘパリン投与時のモニタ】米国ではAMIにt-PA

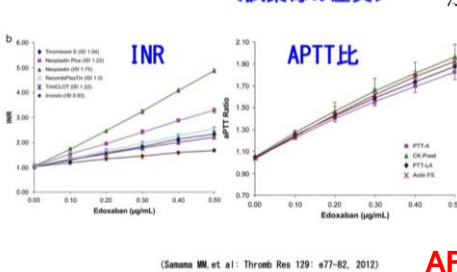
使用後APTTが50~75秒になるようヘパリンの投与速度を調節^{*4}とあるが、日本人はAPTTを延長させると出血の副作用が懸念される（金沢大^{*5}）。APTTをあまり延長させずに（出血の副作用が出ないように）ヘパリンを投与するのが良い^{*5}。抗トロンビン薬のダビガトラン（プラザキサ）もPT-INR、APTT

リバーロキサバンのINR&APTTへの影響 (経口抗Xa薬)



(Hillarp A. et al.: J Thromb Haemost 9: 133-139, 2011)

エドキサバンのINR&APTTへの影響 (経口抗Xa薬)



(Sanuma M. et al.: Thromb Res 129: e77-82, 2012)

APTT延長が目立つ。Xa阻害剤のリバーロキサバン（イグザレト）とエドキサバン（リクシアナ）では逆にPT-INR延長のほうが目立つ（両剤ともPT-INRの使用試薬によるばらつきが大きい）。共通系因子阻害剤で薬物によって結果が異なる理由は現在のところ不明でAPTTやPT-INRが共通系の凝固因子阻害剤のモニタとして使用可能という根拠はない。

^{*1} 岡本彰祐（神戸大）が開発。^{*2} 近年アンチトロンビンはATⅢ型のみと判明、Ⅲは省略。^{*3} 抗Xaと抗トロンビンの比はダルテパリン、フラグミン、エドキサバン 2~5:1,ダナパロイド（オルガラン）22:1,フォンダパリヌスク（アリクス）7400:1。^{*4} CMTD p353 制酸剤+H2ブロッカー併用とある。^{*5} 金沢大学「血液呼吸器内科のお役立ちブログ」。