

# 抗凝固剤と PT-INR, APTT

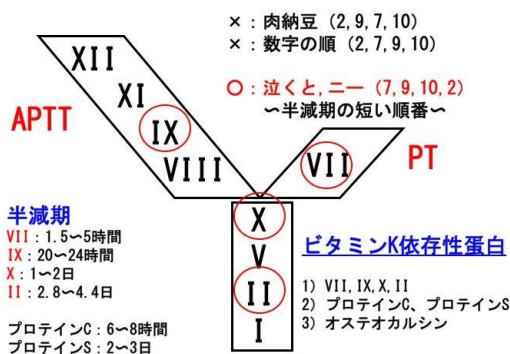
<https://l-hospitalier.github.io>

2018.9

## 感染対策の基礎知識

#156

### 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 TX<sub>2</sub> 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】

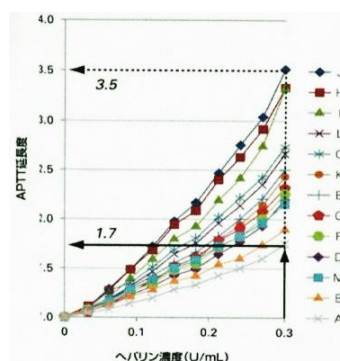
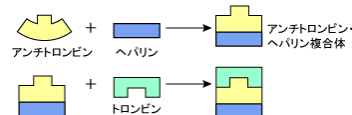
は **PT** と **APTT**。半減期の短い凝固因子は **7, 9, 10, 2** で **7** は組織因子 **3** と作用して外因性凝固カスケードを開始。 **9** は内因性凝固カスケード (異物、陰性荷電による活性化)。

両経路とも **リン脂質 (=部分トロンボプラスチン)** と **Ca<sup>2+</sup> 4** が必要。 **X** 以降の共通経路のトロンビン **IIa** に作用するダビガトラン (プラザキサ) やアルガトロバン<sup>1</sup> (スロンノン) は **アンチトロンビン (AT<sup>2</sup>)** 非依存の合成抗トロンビン薬でプロトロンビン **2** を直接阻害。 **未分画ヘパリン** は **AT** と結合してトロンビンと複合体を作りトロンビン **IIa** を不活化 (右図)。ヘパリン自体には抗凝固能がないが **AT** ヘパリン複合体には共通系の **Xa** 阻害作用があり抗 **IIa** と抗 **Xa** は 1 対 1。低分子ヘパリンは抗 **Xa** が主<sup>3</sup>。共通系の抗トロンビン薬／**Xa** 阻害剤は原理的に **PT** と **APTT** を両方延長する (合流後の阻害なので双方とも影響を受ける)。検査法としての **PT** は標準化されていてウサギ脳 **3** の活性の差を補正、**PT-INR** で表示するが **APTT** は標準化されていない。 **APTT** では用いる試薬 (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 **0.3 U/mL** の時 **APTT** の延長率は **+70% ~ +250%** と差があり抗凝固剤のモニタとしては不適 (右図)。

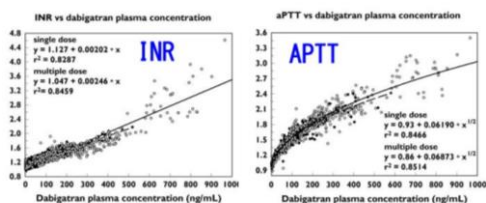
(1) ヘパリンがない時 (遅い反応)



(2) ヘパリンがある時 (速い反応)

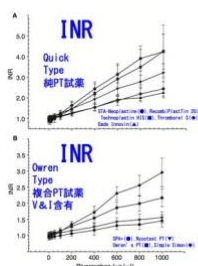


### ダビガトランの INR & APTT への影響 (経口抗トロンビン薬)

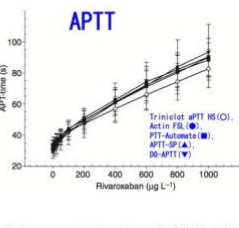


Stangier J, et al: Br J Clin Pharmacol 64: 232-303, 2007.

### リバロキサバンの INR & APTT への影響 (経口抗Xa薬)

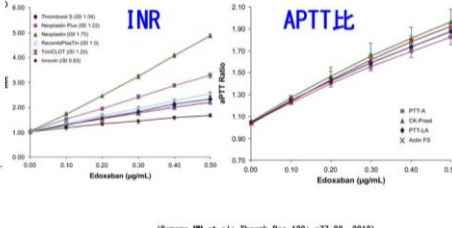


< 試薬毎の差異 >



### エドキサバンの INR & APTT への影響 (経口抗Xa薬)

< 試薬毎の差異 >



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

(Sanama MM, et al: Thromb Res 129: e77-82, 2012)

阻害剤のリバロキサバン<sup>6</sup> (イグザレルト) とエドキサバン (リクシアナ) では逆に **PT-INR** 延長が目立つ (両剤とも **PT-INR** は使用試薬 (と個体差) によるばらつきが大きい)。 **共通系因子阻害剤の結果が薬物で異なる理由は現在のところ不明** で **APTT** や **PT-INR** が共通系凝固因子阻害剤のモニタとして使用可能というデータや根拠はない。

<sup>1</sup> 岡本彰祐 (神戸大) 開発。 <sup>2</sup> アンチトロンビンは **ATIII** 型のみと判明、**III** は省略。 <sup>3</sup> 抗 **Xa** と抗トロンビンの比はダルトン、フラグミン、エドキサバン 2-5 : 1, ダナパロイド (オルガン) 22:1, フォンダパリヌスク (アリクストラ) 7400:1。 <sup>4</sup> CMTD p353 制酸剤 + H2 ブロッカー併用。 <sup>5</sup> 金沢大学「血液呼吸器内科のお役立ちブログ」。 <sup>6</sup> リバロキサバンは Quick 一段法 (**PT-INR**) と Owren の PT 測定法 (トロンボテスト **TT-INR**) で結果が異なる (左端の上下図)。

延長が目立つ。 **Xa**