



# 抗凝固療法と PT-INR, APTT

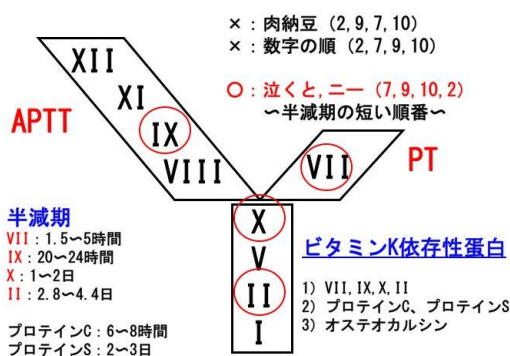
<https://l-hospitalier.github.io>

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)

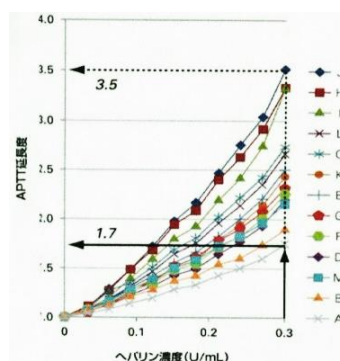
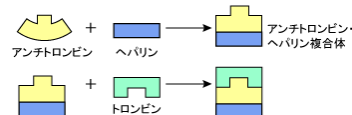


【抗血栓剤】としてワーファリン、未分画／低分子ヘパリン、アルガトロバン、ダビガトラン、**Xa** 阻害剤、オザグレル、t-PA、抗血小板薬等。オザグレルはトロンボキサン TX<sub>2</sub> 阻害（血小板凝集抑制）、t-PA は組織プラスミノゲン活性化（血栓溶解）で凝固カスケードと無関係。【抗凝固療法中の凝固能検査】は PT と APTT が主。半減期の短い凝固因子は **7, 9, 10, 2** で VII は組織因子 III と反応して外因性凝固カスケードを開始。IX は内因性凝固カスケード（異物、陰性荷電による活性化）。両経路ともリン脂質（＝部分トロンボプラスチン）と **Ca<sup>2+</sup>** 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 II 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はないが AT・ヘパリン複合体には共通系の **Xa** 阻害作用もあり抗 II 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 II / **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 III の活性の差を補正し 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）。【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投与速度を調節<sup>\*4</sup> とあるが、日本人では APTT を延長させると出血の副作用が多く、APTT

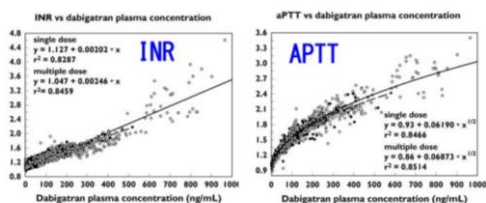
(1) ヘパリンがない時(遅い反応)



(2) ヘパリンがある時(速い反応)

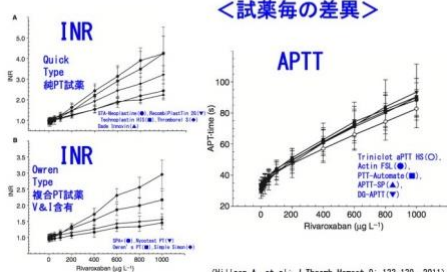


### ダビガトランの INR & APTT への影響 (経口抗トロンビン薬)



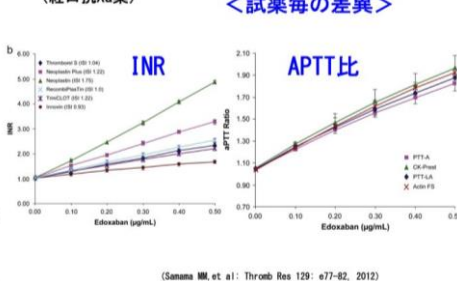
Stangier J, et al: Br J Clin Pharmacol 64: 232-303, 2007.

### リバロキサバンの INR & APTT への影響 (経口抗Xa薬)



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

### エドキサバンの INR & APTT への影響 (経口抗Xa薬)



(Sanuma 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）。共通系凝固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）。