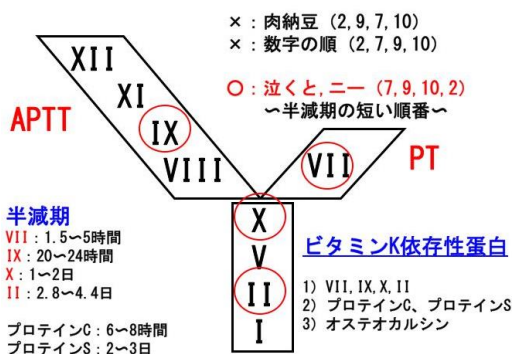


抗凝固剤と PT-INR, APTT

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

2018.9

ビタミンK依存性凝固因子 (覚え方)



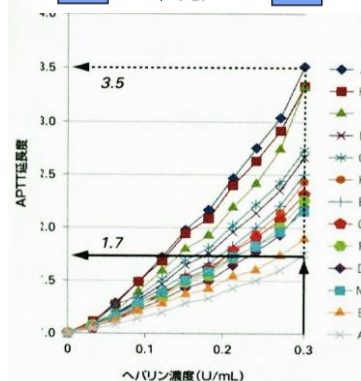
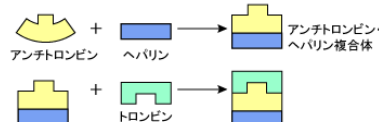
【抗血栓剤】としてワーファリン、低分子ヘパリン、未分画ヘパリン、アルガトロバン、ダビガトラン、**Xa**阻害剤、オザグレール、t-PA、抗血小板薬等。オザグレールはトロンボキサン TX₂ 合成阻害 (血小板凝集抑止)、t-PA は組織プラスミノゲン活性化 (血栓溶解) なので、凝固カスケードと無関係。【抗凝固療法中の凝固能検査】は PT と APTT が使われる。半減期の短い凝固因子は **7,9,10,2** で **7** は組織因子 **3** と作用して外因性凝固カスケードを形成。**9** は陰性荷

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のはダビガトラン (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** 非依存性の合成抗トロンビン薬で第 **2** 因子のトロンビンに直接阻害。未分画ヘパリンは **AT²** と結合し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 (抗 **Xa** 対抗トロンビンは 1 対 1)。低分子ヘパリンは抗トロンビン作用より **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 (どちらも凝固時間は延長するから)。検査法としての PT は標準化され PT-INR で表示されるが 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/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 倍の差があり抗血栓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

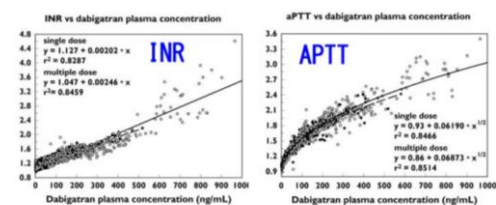
(1)ヘパリンがない時(遅い反応)



(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)



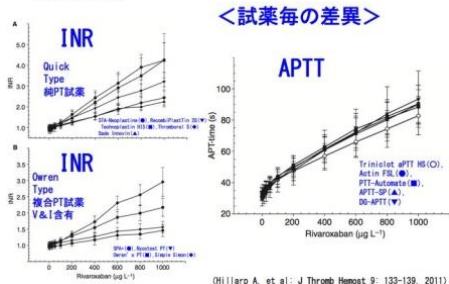
Stangier J, et al: Br J Clin Pharmacol 64: 232-303, 2007.

質: ウサギ脳/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 倍の差があり抗血栓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

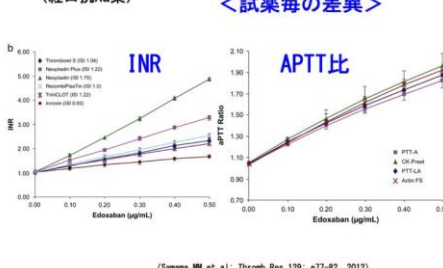
与速度を調節⁴とあるが、日本人は APTT を延長させると出血の副作用が懸念される (金沢大)。APTT をあまり延長させないように (出血の副作用が出ないように) ヘパリンを投与す

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 Hemost 9: 133-139, 2011)

エドキサバンの INR & APTT への影響 (経口抗Xa薬)



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

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 と APTT を延長するが APTT 延長が目立つ。**Xa** 阻害剤のリバーロキサバン (イグザレルト) とエドキサバン (リクシアナ) では逆に PT-INR 延長のほうが目立つ (両方とも使用試薬による PT-INR のばらつきが大きい)。共通系の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薬物効果のモニタとして使える根拠があるわけではない。

¹ 岡本彰祐 (神戸大) が開発。² 近年アンチトロンビンはⅢ型のみと判明、Ⅲは省略。³ 抗 **Xa** 対抗トロンビン比はダルトパリン、フラグミン、エドキサバン:2~5 対 1,ダナパロイド (オルガラン):22 対 1,フォンダバリヌスク (アリクストラ) 7400 対 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」。