

トロンボプラスチン試薬の感度 (ISI) による PT-INR 値の変動および CoaguChek-XS 法との比較検討

Clinically Significant Differences in the PT-INR with Reagents with Different Sensitivities
— Comparison of CoaguChek-XS with Laboratory Method

小松 親義^{1,*} 井関 治和¹ 佐藤 浩充²

Chikayoshi KOMATSU, MD^{1,*}, Harukazu ISEKI, MD¹, Hiromitsu SATO, MD²

¹小松循環器科内科, ²手束病院

要 約

背景 ワルファリンによる抗凝固療法を施行するためにはプロトロンビン国際標準比 (PT-INR) を用いて凝固能を測定し、PT-INR 値を設定範囲内に保つことが不可欠である。PT-INR 値はトロンボプラスチン試薬の感度 (ISI) による測定値の変動を回避するために考案されたがなお試薬による PT-INR の差が指摘されている。また近年導入された迅速診断法である CoaguChek-XS 法 (CUC-XS) と従来の検査室法との比較、検討が求められている。

方法 当院でワルファリンによる抗凝固療法を施行している患者 202 名から静脈採血した血液を一方は検査室法で、他方を CUC-XS 法で測定して両者を比較した。検査室法では現在日本で汎用されている2種類のトロンボプラスチン試薬 (トロンボプラスチン C+, トロンボレル S) と CUC-XS 法とを比較した。また同じ試薬でも検査センターによる施設間の差について検討した。

結果 CUC-XS 法と比較して、ISI が 1.5–1.7 前後のトロンボプラスチン C+ では PT-INR は平均値 ± 標準偏差 (SD) で 0.26 ± 0.21 高値であった。ISI が 1.0 前後のトロンボレル S との差は 0.005 ± 0.21 と極めて少なかった。トロンボプラスチン C+ では PT-INR が 1.6 前後では 0.18–0.20 の差から PT-INR が 2.6–3.0 では 0.60–0.78 の差へと拡大した。同じ試薬を使用している施設での施設間差は少なかった。PT-INR 値は ISI が 1.0 近くの試薬では CUC-XS 法と比べてその差は少ないが ISI が 1.5–1.7 の試薬では臨床的に問題となる差を生じた。

結論 PT-INR 値によりワルファリン投与量を決める場合はトロンボプラスチン試薬の ISI を考慮するべきと考えられる。CUC-XS 法は ISI 1.0 前後のトロンボレル S との差は極めて少なかったが、臨床導入する上では従来の検査室法との比較を含めた外部機関による精度評価が必要と考えられた。

<Keywords> プロトロンビン国際標準比 (PT-INR) トロンボプラスチン C+
国際感度係数 (ISI) トロンボレル S
CoaguChek-XS (CUC-XS)

J Cardiol Jpn Ed 2010; 5: 93 – 101

はじめに

ワルファリンによる抗凝固療法は機械弁置換後、弁膜症や他の危険因子を伴う心房細動、深部静脈血栓症等による塞栓症を予防するためには欠かせない治療法であるが、本邦では出血に対する懸念からまだ十分には普及していない。

抗凝固療法を施行する上ではトロンボテスト (TT) またはプロトロンビン時間 (PT) によるモニタリングが欠かせないが、我が国ではワルファリンと TT がセットで発売された経緯から長年 TT が用いられてきた¹⁾。しかし欧米では PT が主流であり、近年本邦でも PT によるモニタリングが標準となってきた。しかし PT は使用するトロンボプラスチン試薬の感度係数 (ISI; International Sensitivity Index) により測定値が変動するため、その標準化が求められてきた。1983 年

*小松循環器科内科

257-0011 秦野市尾尻 931-7 けやきビル 2 階

E-mail: chi-koma@mue.biglobe.ne.jp

2009 年 10 月 28 日受付, 2009 年 11 月 16 日受理

WHOはPTを試薬の感度 (ISI) により補正する国際標準化比率 (INR; International Normalized Ratio) を設定し、以後このプロトロンビン国際標準比 (PT-INR) が用いられている²⁻⁴⁾。このPT-INRは患者血漿PT時間と正常血漿PT時間の比 (PT比) をISI乗して求められるのでISI値の高い試薬ではわずかなPT比の差が拡大され誤差が大きくなる (図1A)。このためWHOではISI値が0.9-1.7の範囲の試薬を使用するよう勧告しており⁵⁾、現在我が国の殆どの施設ではこの0.9-1.7の試薬を使用している。近年PT-INRを数分で測定できるCoaguChek-XS (CUC-XS) (ISI 1.0を使用) が発売され外来での迅速診断として用いられているが、この測定値と従来の検査室法による測定値との乖離、特にISI値の高い試薬との乖離が指摘され、その比較検討が求められている。

対象及び方法

対象は当院でワルファリンによる抗凝固療法を施行している202例。患者の同意を得た上で静脈から採血した血液を一方は3.8%クエン酸ナトリウム液を添加し遠心分離、血漿を凍結して数時間以内に検査センターに搬送しQuick法で測定した。また静脈採血した血液の一部 (全血) をCUC-XSの試験紙に点着して、表示されたPT-INRを記録し両者を比較検討した。検査センターで使用した試薬はトロンボプラスチンC+ (ISI 1.77; シスメックス) とトロンボレルS (ISI 0.98; シスメックス) で測定器はCA7000を使用した。ISI値と正常PT時間 (MNPT) は試薬添付の数値を用いた。トロンボプラスチンC+では1715検体で、トロンボレルSでは610検体で比較検討した。また血漿分離し凍結した55検体については、同じトロンボプラスチンC+を使用している検査センターB, H, S, Rの4施設で同時に測定し、施設間差を検討した。また採血した後全血のまま検査センターに搬送し、その後検査センターで血漿分離した場合は、採決後すぐ血漿分離して凍結保存したものに比べてPT-INR値が上昇すると言われているので、同一の検体ではないが全血で保存した例と採血後すぐ血漿分離して凍結保存した例のPT-INRを比較した。

統計処理

CUC-XS法と検査室法とを比較、その差を検討するため平均値 ± 標準偏差 (95% CI) および両者の回帰直線、Bland-Altman bias plotを用いた。またMRD (Mean absolute

A

$$PT - INR = \left(\frac{\text{患者血漿のPT時間}}{\text{正常血漿のPT時間}} \right)^{ISI}$$

B

$$MRD(\%) = 100 \times \left(\frac{\sum \text{TEST} - \text{REFERENCE}}{\text{REFERENCE}} \right) \times \frac{1}{N}$$

TEST: トロンボプラスチンC+, トロンボレルS, REFERENCE: CUC-XS

MRD agreement rating

<6.6%; Excellent, 6.7-9.2; very good, 9.3-11.8; good, 11.9-14.5; acceptable, 14.6-20.3; marginal, 20.4-27.0; very poor

図1 PT-INR(A) および MRD agreement rating(B).

value of the Relative Deviation) を次式により算定した (図1B)。

また両者の差、一致性を臨床的な観点から評価するためには統計処理だけでは不十分であるので、臨床的な評価法であるExpanded agreementおよびNarrow agreementを用いた^{6,7)}。A: Expanded agreement; 1) 両者とも設定範囲内 (例えばPT-INR 2.0-3.0) か、両者とも設定範囲以上、2) あるいは両者とも設定範囲以下である場合、3) または一方が設定範囲で他方が設定範囲外である場合はその差が0.5以内であること。B: Narrow agreement; 1) 両者とも設定範囲内にある場合、および両者とも設定範囲以上である場合は両者の差が0.8以内であること、2) 両者とも設定範囲以下である場合は両者の差が0.4以下であること、3) また一方が設定範囲内で他方が設定範囲外の場合はその差が0.5以内であること。

結果

1. トロンボプラスチンC+とCUC-XSとの比較

202例から採取した1,715検体についてトロンボプラスチンC+ (ISI; 1.77) とCUC-XS (ISI; 1.0) によるPT-INRを比較した。トロンボプラスチンC+によるPT-INRはCUC-XSに比べて 0.26 ± 0.21 (平均 ± SD, 95% CI; 0.268, 0.248) 高値であった (表1)。その差はPT-INRが1.4-1.6では 0.18 ± 0.14 であったが2.0-2.3では 0.32 ± 0.20 、2.7-2.9では 0.60 ± 0.24 に拡大した。回帰式は $Y = 0.699X + 0.367$,

表1 トロンボプラスチン C+ と CUC-XS との PT-INR の差.

| | CUC-XS | Thro.pl.C+ | 差 |
|---------|-------------|-------------|-------------|
| 1.0-1.5 | 1.39 ± 0.12 | 1.55 ± 0.20 | 0.17 ± 0.15 |
| 1.6-2.0 | 1.78 ± 0.14 | 2.02 ± 0.23 | 0.24 ± 0.17 |
| 2.1-2.6 | 2.27 ± 0.15 | 2.61 ± 0.30 | 0.34 ± 0.28 |
| 2.7-3.0 | 2.80 ± 0.09 | 3.42 ± 0.26 | 0.61 ± 0.23 |
| 3.1< | 3.61 ± 0.52 | 4.60 ± 0.73 | 0.98 ± 0.31 |

CUC-XS: CoaguChek-XS, Thro.pl.C+: トロンボプラスチン C+.

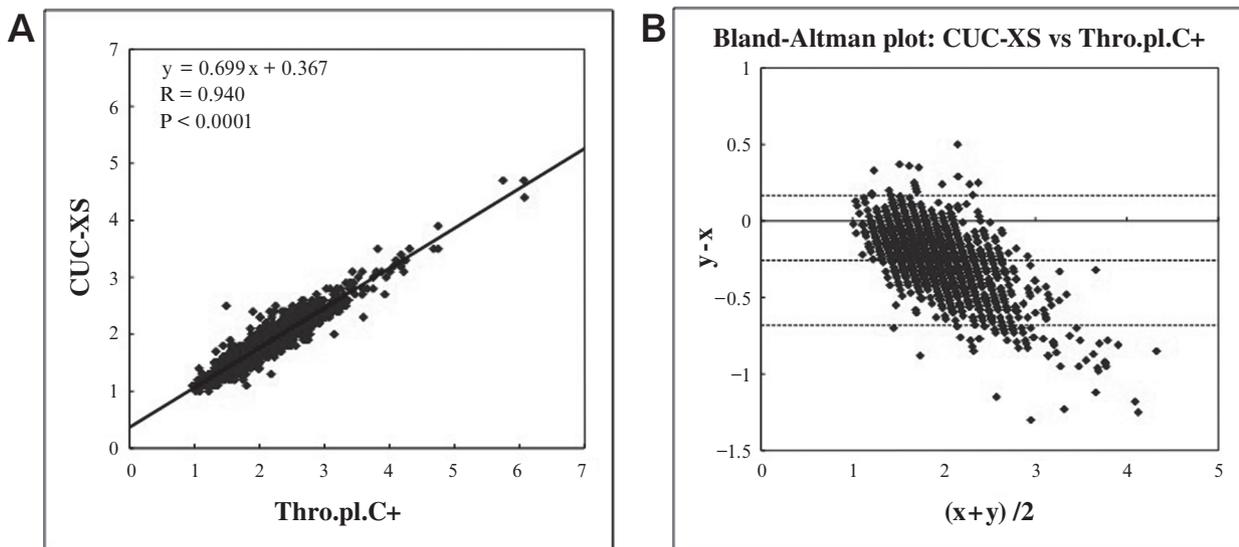


図2 トロンボプラスチンC+ と CUC-XS との相関 (A) および Bland-Altman plot (B).

A: トロンボプラスチンC+ (x 軸) と CUC-XS (y 軸) との相関 $n = 1715$, $y = 0.699x + 0.367$, 相関係数 (R) = 0.940.B: トロンボプラスチンC+ と CUC-XS との Bland-Altman bias plot. X 軸は $(x+y)/2$, y 軸は $y-x$. 中央の点線は両者の差, 上下の点線は $\pm 2SD$. PT-INR が大きくなるに従い乖離幅が拡大して $\pm 2SD$ からはみ出している.

CUC-XS: CoaguChek-XS.

$R = 0.940$ (Y: CUC-XS, X: トロンボプラスチンC+, R: 相関係数)であった(図2-A). MRDは14.6%であった(marginal). 両者のBland-Altman plotを示す(図2-B). PT-INRが大きくなるに従ってその差が拡大する様子がよく判る.

2. トロンボレルSとCUC-XSとの比較

202例から採取した610検体についてトロンボレルS (ISI: 0.98)とCUC-XS (ISI: 1.0)を比較した. トロンボレルSとCUC-XSによるPT-INRの差は 0.005 ± 0.28 (平均 \pm SD, 95% CI: $-0.0006, 0.015$)と極めて少なかった(表2). 回帰

式は $Y = 1.068X - 0.122$ (Y: CUC-XS, X: トロンボレルS, $R = 0.953$), MRDは5.0%であった(excellent, 図3-A). Bland-Altman plot(図3-B)でも両者の差は少なくPT-INRが上昇しても乖離幅は拡大していないのが判る. しかしPT-INRが2.6までは両者の差はほとんどないが, 2.6を超えると逆にCUC-XSの方が0.2-0.4高値を示した(表2, 図5).

3. 施設間の差

静脈採血してすぐ血漿分離した後凍結保存した同一の55検体を同じトロンボプラスチンC+を使用している4施設の検査センターでPT-INRを測定した. 4施設のPT-INRの平均

表2 トロンボレルSとCUC-XSとのPT-INRの差.

| | CUC-XS | Thro.rel.S | 差 |
|---------|-------------|-------------|--------------|
| 1.0-1.5 | 1.38 ± 0.13 | 1.41 ± 0.17 | 0.05 ± 0.13 |
| 1.6-2.0 | 1.79 ± 0.13 | 1.81 ± 0.15 | 0.03 ± 0.10 |
| 2.1-2.6 | 2.25 ± 0.15 | 2.19 ± 0.17 | -0.06 ± 0.14 |
| 2.7-3.0 | 2.84 ± 0.12 | 2.70 ± 0.20 | -0.14 ± 0.17 |
| 3.1< | 3.71 ± 0.94 | 3.31 ± 0.65 | -0.40 ± 0.34 |

CUC-XS: CoaguChek-XS, Thro.rel.S: トロンボレル S.

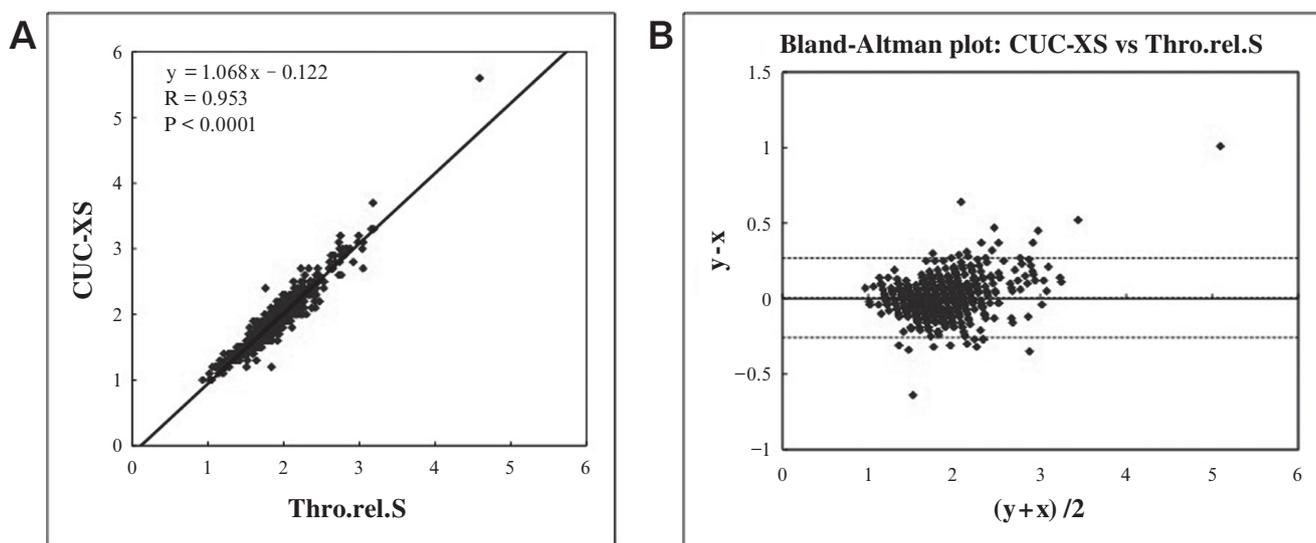


図3 トロンボレルSとCUC-XSとの相関(A)およびBland-Altman plot(B).

A: トロンボレルS (x軸) とCUC-XS (y軸) との相関. $n = 610$, $y = 1.068x - 0.122$, $R = 0.953$.

B: トロンボレルSとCUC-XSとのBland-Altman bias plot. PT-INRが大きくなっても乖離幅は拡大せず±2SDの範囲内に留まっている. Thro.rel.S: トロンボレルS, CUC-XS: CoaguChek-XS.

値はそれぞれ 2.1 ± 0.42 , 2.1 ± 0.48 , 2.0 ± 0.45 , 2.1 ± 0.45 と有意な差は認められなかった.

4. 血漿分離前後での比較

静脈採血した後3.8%クエン酸ナトリウムを添加して混和した血液を全血のまま保存して数時間後に検査センターに搬送して血漿分離したものと、採血後すぐ血漿分離して凍結保存したもののPT-INRの差を検討した. 同じ症例ではあるが同一の検体を検討したものではないので統計学的に比較することはできないが、全血で保存したPT-INRとすぐ血漿分離したPT-INRの平均値はそれぞれ 1.91 ± 0.53 , $2.06 \pm$

0.51 であり、全血で保存した場合にはPTT-INR値が上昇するという傾向は見られなかった.

5. 臨床的な有意差の検討

PT-INRを比較する場合、ワルファリン投与量の変更を要する差か否かという観点からexpanded agreementとnarrow agreementという考えが提唱されている^{6,7)}. CUC-XSとトロンボプラスチンC+の比較では両者共設定範囲内にあるものは59.3%であった. また両者共に設定範囲外と設定範囲内を合わせると78.3%であった. expanded agreementは99%, narrow agreementは94%であった.

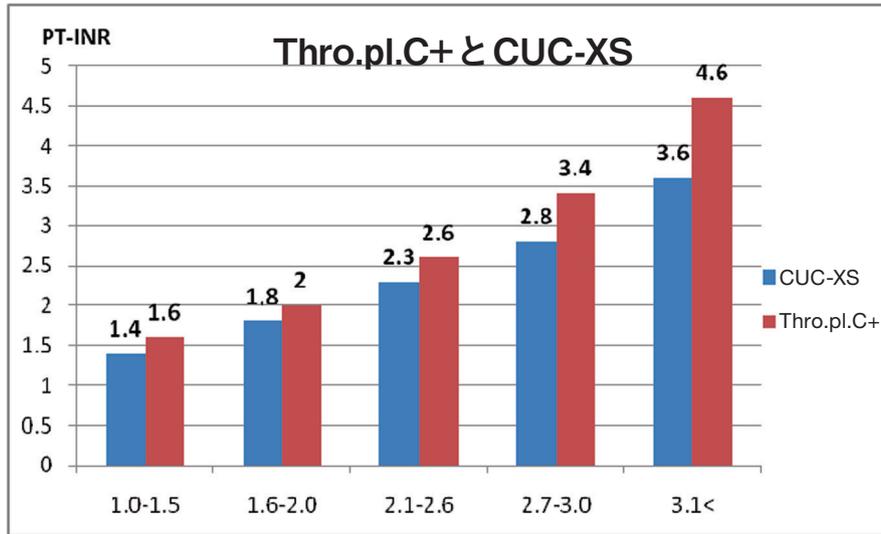


図4 トロンボプラスチンC+ と CUC-XS との差。
PT-INR が 1.6 前後ではその差は 0.2 であるが PT-INR が 3.0 前後になるとその差は 0.6-1.0 に拡大している。
Thro.pl.C+: トロンボプラスチンC+, CUC-XS: CoaguChek-XS.

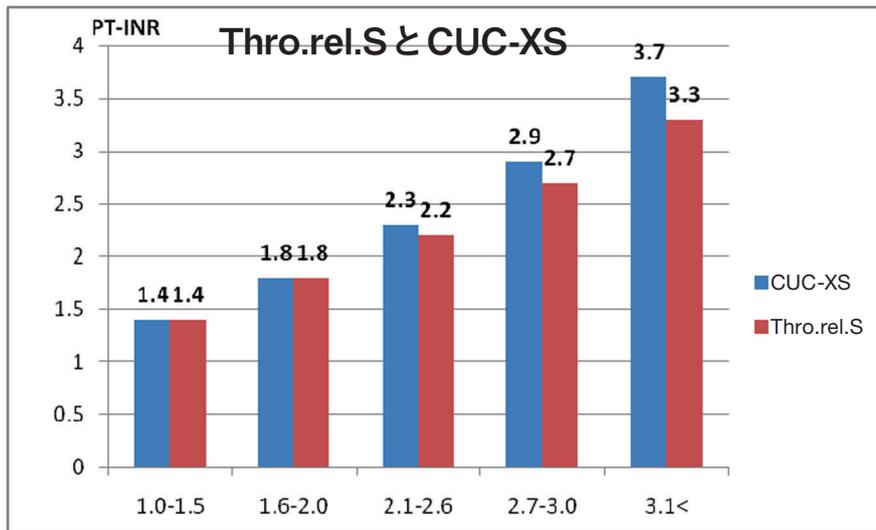


図5 トロンボレルS との CUC-XS との差。
PT-INR が 2.6 まではその差はほとんどない。しかし 2.6 を超えると逆に CUC-XS の方が高値となっている。
Thro.rel.S: トロンボレルS, CUC-XS: CoaguChek-XS.

CUC-XSとトロンボレルSでは両者とも設定範囲内であるものは72.0%であった。両者共設定範囲内と設定範囲外をあわせると93.9%であった。Expanded agreement, narrow agreementはそれぞれ99%, 99%であった。また0.5以上の

乖離の有った比率はトロンボプラスチンC+で11%, トロンボレルSで0.2%であった。また両者で15%以上の乖離が見られた比率はトロンボプラスチンC+で39%, トロンボレルSで2%であった。

考 察

近年我が国でも人口の高齢化に伴い、心房細動が増加しこの心房細動による脳塞栓症が問題となっている。心房細動による脳塞栓症を予防するためには、危険因子のある心房細動に対してワルファリンによる抗凝固療法を施行する事が有効であることは広く認められているが、出血に対する懸念から我が国ではまだ十分に普及しているとは言えない。我が国ではワルファリンによる抗凝固療法のモニタリングとして長年TT（トロンボテスト）が用いられてきた¹⁾。近年ようやくPT-INRが標準的な検査法として定着してきたが欧米と比べてその歴史も浅く、この検査法の精度評価も十分とは言えない。他方2007年よりPT-INRの迅速検査法（POCT）としてCoaguChek法が日本にも導入され普及してきている。この方法によれば試験紙に少量の血液を点着するだけで数分以内にPT-INR値が表示される。従来の検査室による方法（Quick法）は検査室を持つ病院では患者の来院当日に採血した結果を出し、その結果によりワルファリンの投与量を決めることができるが、診療所では検査センターに依頼するため来院当日の検査結果によりワルファリン投与量を決めることができなかった。そのため前回来院時のPT-INR値によりワルファリン投与量を決めていたが、CUC-XS法により診療所でも来院当日の検査結果によりワルファリン投与量を決めることが可能となり抗凝固療法を施行する上では極めて有用な検査法と言える。CUC-XS法は検査室法と同様トロンボプラスチン試薬を用いるが測定原理は異なるので検査室法との比較検討が求められる。当院では1994年以来PT-INRを用いたワルファリンによる抗凝固療法を施行しているが、一昨年よりCUC-XSを導入しその精度評価のため従来の検査室法との比較検討したところ、トロンボプラスチンC+によるPT-INRがCUC-XSに比べて平均0.26前後高値となったため、他の試薬を含めてCUC-XSと検査室法との比較検討を行った。

検査室法とCUC-XSとの比較

PT時間は外因系凝固因子を反映する凝固能の検査として用いられているが、循環器分野では主にワルファリンによる抗凝固療法のモニタリングとして使用されている。しかしこのPT時間は添加するトロンボプラスチン試薬により変動幅が大きいため、1983年国際血液標準化委員会はヒト脳由来組織トロンボプラスチンを国際標準品（rTF/95&

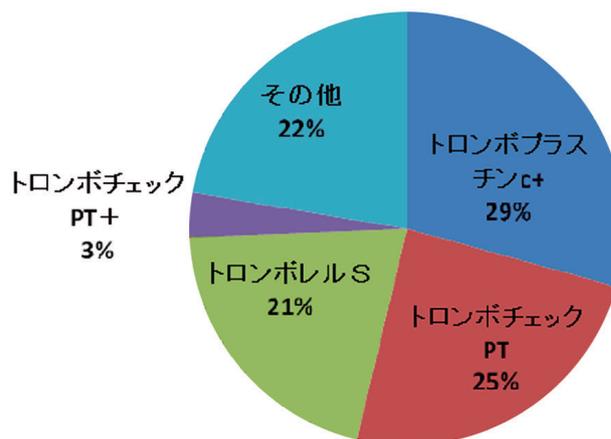


図6 日本におけるトロンボプラスチン試薬のシェア（平成18年度）。ISIが1.6前後のトロンボプラスチンC+とトロンボチェックPTが全体のシェアの50%以上を占めている（日本医師会精度管理調査より）。

CRM149S)としてこの試薬の感度を国際感度指数（ISI = 1）とした。他の試薬はこの標準試薬との比較で感度（ISI）が決められ、WHOはこのISIを元にISI/INR方式（PT-INR）を提唱しこれが現在の世界標準となっている^{2,3)}。このPT-INRは図1の如くPT比をISI乗して求められるため、ISIの大きい試薬では僅かのPT比の差が拡大され誤差範囲が拡大するので、WHOは試薬のISIは0.9-1.7の範囲を適正とし1.0に近いものが望ましいと勧告している⁵⁾。欧米でも1990年頃にはISI 2.0前後の試薬が使用されていたが現在では1.0に近い試薬が多用されている。我が国でもトロンボプラスチン試薬は殆どISI 0.9-1.7のものが使用されているが、平成18年までの資料によればISI 1.51-1.7前後のトロンボプラスチンC+とトロンボチェックPTが50%-55%を占めており、ISI 1.0前後のトロンボレルSのシェアは20%前後でその他が20%前後となっている（図6）。CUC-XSはトロンボプラスチン試薬としてヒトリコンビナント組織トロンボプラスチン試薬（ISI 1.01）を使用しており、ISI 0.98のトロンボレルS（ヒト胎盤トロンボプラスチン試薬）との差は平均で0.005と極めて少なかった。しかしISI 1.77のトロンボプラスチンC+（ウサギ脳トロンボプラスチン試薬）とは平均で0.26 ± 0.21の差があり、しかもこの差はPT-INR 1.6前後では0.18と比較的少ないものの、PT-INR 3.0前後では0.6-0.8に拡大しワルファリン投与量を決めるうえで有意な差となった（表1、図4）。この差はトロンボプラスチン試薬のISI値によるものか、または他の要因が関与しているのかは不明であ

る。PT-INRは正常血漿凝固時間 (MNPT) と患者の凝固時間の比を ISI 乗して求められるためこの MNPT によっても変動するが、この MNPT は各施設間で異なる場合があり施設間による差が生じる。また現在我が国ではほとんど自動測定器を使用しているが、測定器の機種による差も指摘されている。ISI 値もメーカーの表示する ISI 値をそのまま用いる場合と、各施設が使用する測定器により、国際標準試薬を用いて独自に求める Local ISI を用いる場合もある。また同じ試薬でもロット間の差も指摘されている。更に採血後の血液の保存状態も影響を与える。この度は患者から採血した同じ血漿 55 検体を同じトロンボプラスチン C+ を使用している 4 施設に送り PT-INR を測定したが各施設間の差は少なく、試薬の ISI 値の関与が大きいことを示唆する所見であった。また採血後血液の保存状態も現在の我が国の検査センターシステムからはその関与は少ないと考えられた。また CUC-XS では静脈血と毛細管血の差も指摘されているが、これまでの検討ではその差はほとんどないと報告されている⁸⁾。

CoaguChek-XS

CUC-XS は CoaguChek-S (CUC-S) の後継機として 2005 年に Roche 社より発売され 2007 年より我が国でも発売され使用されている。CUC は PT-INR の迅速測定器 (POCT) として開発されドイツを中心にこれまで 15 万人以上の患者に使用されてきた⁹⁾。POCT の機種は CUC 以外にも TAS, PoTime, Hemocho Junior 等があり欧米で使用されているが、CUC はその中でも External Quality Assessment (EQA) により比較的高い評価を受けている^{10,11)}。しかし CUC-XS はこれまでの CUC や CUC-S 等の前機種とは使用するトロンボプラスチン試薬も異なり、新しくデザインされた異なる機種と言える⁹⁾。これまでの報告では ISI が 1.0 に近い試薬との比較では前機種の CUC-S より平均差は少なく良く相関するとされている^{8,9)}。また欧米特にドイツではワルファリンを服用している患者がこの POCT を用いて PT-INR を自己測定することにより、PT-INR を設定範囲内に保つ達成率 (TTR) が上がり、出血や塞栓症等の合併症が低下したと報告されている^{12,13)}。更に患者の QOL の向上や医療費の削減にも寄与する可能性が指摘されている。

PT-INR の外部機関による精度評価 (EQA)

欧米ではワルファリンによる抗凝固療法を施行している

患者は多く、米国では 3,100 万人以上とされている。また早くから PT-INR を標準検査としているのでトロンボプラスチン試薬や新しい迅速測定器に対する外部精度評価システムが確立している。これには英国の UK National External Quality Assessment Scheme (NEQAS), WHO の International External Quality Assessment Scheme, European National External Quality Assessment さらにこれらを含めた European Concerted Action on Anticoagulation (ECAA) などがあり、常にトロンボプラスチン試薬や POCT に対する精度評価を行っている。我が国ではワルファリンを投与されている患者も米国の 3,100 万人と比べてはるかに少なく 70 万人前後とされており、また PT-INR を抗凝固療法の標準検査としてしてから日も浅い。これまで我が国でも PT-INR の精度評価の努力はなされてきたが^{14,15)}、欧米と比べ外部精度評価 (EQA) は十分とは言えない。この度の新しい POCT に対しても個別の施設による評価は報告されているが公正な外部機関による精度評価はなされていない¹⁶⁻¹⁸⁾。欧米では前機種である CUC や CUC-S に対する外部精度評価機関による EQA は数多くなされおり、検査室法と比べて CUC や CUC-S は平均差も許容範囲であり臨床的に使用できるとするものが多い^{6,10)}。しかしロット間や機器間で有意な差を認めたとする報告もあり、POCT を使用するときは定期的に検査室法と比較検討して精度評価をするべきであるとしている^{11,20,21)}。CUC-XS は欧米では 2005 年に発売され使用経験は多数報告されている。これまでの報告によれば ISI が 1.0 前後のトロンボプラスチン試薬とは平均差も少なく良く相関するとされている^{8,9,22-25)}。

トロンボプラスチン試薬メーカーの対応

この度 CUC-XS とトロンボプラスチン C+ による PT-INR の有意な差はワルファリンの投与量を決める上で臨床上大きな問題となるため、この結果を検査センターに提示、さらに検査センターからトロンボプラスチン試薬メーカーであるシスメックスに報告された。シスメックスではこれを受けて現在我が国で汎用されているトロンボプラスチン試薬、トロンボプラスチン C+, (ISI ; 1.77) トロンボレル S (ISI ; 0.98) トロンボチェック PT (ISI ; 1.59), トロンボチェック PT+ (ISI ; 1.03) についてそれぞれの相関について詳しく検討した。試薬の ISI も試薬添付の ISI, PT マルチキャリブレーター, AK キャリブラントを用いた ISI で検討した結果、トロンボ

ラスチンC+とトロンボレルSでは平均値で0.21トロンボプラスチンC+が高値となり、INR 1.5以下では両試薬の差は比較的小さいが(0.10-0.2)、INR 1.5-3.0では0.5以上の乖離が発生した検体もみられた(試薬添付のISI値を使用)。INR 3.0以上では乖離はさらに大きくなったと報告している。この結果はこの度のトロンボプラスチンC+とCUC-XSとの比較と極めて類似している。この原因としてトロンボプラスチンC+の原料はウサギ由来、トロンボレルSの原料はヒト胎盤由来のリン脂質であり、試薬の因子感受性やヘパリン感受性が異なることが乖離の要因と考えられ、Local ISIの算出やINRキャリブレーションにより、試薬の性能差を解消する事は困難と結論している。この結果からトロンボプラスチンC+を継続して使用する正当性を訴求するのは困難として、2013年からトロンボプラスチンC+の製造を中止することに決定した。また我が国の検査センター大手であるBML社、SRL社も昨年4月から使用する試薬をトロンボプラスチンC+からトロンボレルSに変更した。

ISI/INRによる至適PT-INRの設定

本来PT-INRは試薬の感度 (ISI) 差を解消するために考案された方式であるが、この度の成績またシスメックスの検討した結果からはWHOの勧告に従ったISI が1.5-1.7前後の試薬でも臨床的に有意なINRの差が認められた。ISI/INR方式の問題はこれまで専門家間で数多く議論されておりここで取り上げる問題ではない。しかしこれまでのEQAでは凍結乾燥血漿を用いて精度評価をすることが多かったが、凍結乾燥血漿にするとINRの差が不明瞭になるとする指摘があり、この関与は否定できない²⁶⁾。ワルファリンによる抗凝固療法を施行する上ではPT-INRを設定範囲に保つことが塞栓症の発症や出血の予防に不可欠であるが、この度の成績によればトロンボプラスチンC+による1.6-2.6の設定範囲はトロンボレルSやCUC-XSでは1.4-2.2前後となり、2.0-3.0の設定範囲は1.8-2.6前後の設定範囲となってしまう。我が国における心房細動の抗凝固療法のガイドラインでは70歳以上の高齢者以外はINR 2.0-3.0が推奨されている。しかし平成18年の資料によれば我が国の約50%以上の施設がISI 1.5-1.7前後のトロンボプラスチン試薬を使用しており(図6)、施設によって使用する試薬の違いによりこの設定範囲自体が異なっている可能性がある。欧米では数多くのエビデンスによりPT-INRの至適範囲が決められているが、日本

人を対象としたエビデンスは少ない²⁷⁻³⁰⁾。今後日本人に至適なPT-INRの設定が求められているが、この設定基準を定める場合も使用しているトロンボプラスチン試薬のISI値を考慮する必要があると考えられる。

結 論

PT-INRの測定値によりワルファリン投与量を定める場合は、使用しているトロンボプラスチン試薬のISIを考慮することが求められる。またCUC-XSを使用する場合も定期的に検査室法と比較検討して精度を確認する必要があると考えられる。またCUC-XSに対しては公正な外部精度評価機構による精度評価が求められる。

本論文の内容は患者に説明して同意を得た。

謝 辞

データの収集、整理に協力して頂いた大津淑江、柏尚子、沖山あいか、滝口奈美子、中村祐子の各氏及び資料を提供頂いたBML社の西原浩平、三橋建次、シスメックス社に深謝致します。

文 献

- 1) 巽典之, 中恵一, 田窪孝行. 凝固検査標準化の現状. 臨床検査 2002; 8: 883-886.
- 2) WHO Expert Committee on Biological Standardization. Thirty-third Report: Technical report series No. 687. Geneva: World Health Organization; 1983. p. 81-105.
- 3) ICSH/ICTH Recommendation for reporting prothrombin time in oral anticoagulant control. Thromb Haemost 1985; 53: 155-156.
- 4) 香川和彦. プロトロンビン時間とその標準化. 臨床病理 2002; 50: 779-785.
- 5) WHO expert committee on biological standardization. Forty-eighth Report: Technical report series No.889. Geneva: World Health Organization 1999. p. 64-93.
- 6) Douketis JD, Lane A, Milne J, Ginsberg JS. Accuracy of a portable international normalization ratio monitor in outpatients receiving long-term oral anticoagulant therapy: Comparison with a laboratory reference standard using clinically relevant criteria for agreement. Thromb Res 1998; 92: 11-17.
- 7) Anderson DR, Harrison L, Hirsh J. Evaluation of a portable prothrombin time monitor for home use by patients who require long-term oral anticoagulant therapy. Arch Intern Med 1993; 153: 1441-1447.
- 8) Plesch W, Wolf T, Breitenbeck N, Dikkeschei LD, Cer-

- vero A, Perez PL, van den Besselaar AMHP. Results of the performance verification of the CoaguChek XS system. *Thromb Res* 2008; 123: 381-389.
- 9) Braun S, Watzke H, Hasenkam M, Schwab M, Wolf T, Dovifat C, Völler H. Performance evaluation for the new CoaguChek XS system compared with the established CoaguChek system by patients experienced in INR-self management. *Thromb Haemost* 2007; 97: 310-314.
 - 10) Moore GW, Henley A, Cotton SS, Tugnait S, Rangarajan S. Clinically significant differences between point-of-care analysers and a standard analyser for monitoring the International Normalized Ratio in oral anticoagulant therapy: a multi-instrument evaluation in a hospital outpatient setting. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007; 18: 287-292.
 - 11) Poller L, Keown M, Chauhan N, van den Besselaar AMHP, Tripodi A, Shiach C, Jespersen J. European Concerted Action on Anticoagulation. Correction of displayed international normalized ratio on two point-of-care test whole-blood prothrombin time monitors (CoaguChek Mini and TAS PT-NC) by independent international sensitivity index calibration. *Brit J Haematol* 2003; 122: 944-949.
 - 12) Heneghan C, Alonso-Coello P, Garcia-alamino JM, Perera R, Meats E, Glasziou P. Self-monitoring of oral anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2006; 367: 404-411.
 - 13) Eits T, Schenk S, Feitzsche D, Bairaktaris A, Wagner O, Koertke H, Koerfer R. International normalized ratio self-management lowers the risk of thromboembolic events after prosthetic heart valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 949-954.
 - 14) 鈴木節子, 国分まさ子, 木嶋祥磨, 前場恵一子, 秋山淑子, 東克己, 雨宮憲彦, 大竹順子, 亀井喜恵子, 安室洋子, 中竹俊彦, 櫻井典子, 望月和子, 島津千里, 宮島ゆかり, 風間睦美. PT, TT 標準化に関する研究—INR 表示血漿による Local Standardization 法の価値について. *臨床病理* 1997; 45: 321-327.
 - 15) 風間睦美. 経口抗凝固療法における ISI/INR システムの精度管理の研究. *臨床血液* 1990; 31: 769-775.
 - 16) 相原守夫. 経口抗凝固療法モニタリングの INR 迅速試験—CoaguChek XS. *日本臨床内科医学会誌* 2008; 23: 218-223.
 - 17) 山本和弘, 橋本和弘, 坂本吉正, 奥山浩, 川田典靖, 井上天宏. 新しい簡易プロトロンビン時間測定装置による warfarin コントロール—従来法との比較. *胸部外科* 2008; 61: 530-532.
 - 18) 西山純一, 吉野利尋, 伊藤健二, 金澤正浩, 鈴木利保. 小型 PT-INR 測定装置 CoaguChek XS. *臨床麻酔* 2009; 33: 89-91.
 - 19) 岡尚人. 海外における血液凝固モニタリングの現状と本邦在宅医療における将来展望. *臨床病理* 2007; 55: 465-469.
 - 20) Poller L, Keown M, Chauhan N, van den Besselaar AMHP, Tripodi A, Shiach C, Jespersen J. European concerted action on anticoagulation. Quality assessment of the CoaguChek Mini and TAS PT-NC point-of-care whole-blood prothrombin time monitors. *Clin Chem* 2004; 50: 537-544.
 - 21) Poller L, Keown M, Chauhan N, van den Besselaar AMHP, Tripodi A, Shiach C, Jespersen J. European concerted action on anticoagulation (ECAA). Evaluation of a method for international sensitivity index calibration of two point-of-care prothrombin time (PT) monitoring systems (CoaguChek Mini and TAS PT-NC) with fresh plasma based on whole blood equivalent PT. *Clin Chem* 2002; 48: 1672-1680.
 - 22) Berznicki LR, Jackson SL, Peterson GM, Jeffrey EC, Marsden KA, Jupe DM. Accuracy and clinical utility of the CoaguChek XS portable international normalized ratio monitor in a pilot study of warfarin home-monitoring. *J Clin Pathol* 2007; 60: 311-314.
 - 23) Bauman ME, Black KL, Massicotte MP, Bauman ML, Kuhle S, Howlett-Clyne S, Cembrowski GS, Bajzar L. Accuracy of the CoaguChek XS for point-of-care international normalized ratio (INR) measurement in children requiring warfarin. *Thromb Haemost* 2008; 99: 1097-1103.
 - 24) Leichsenring L, Plesch W, Unkrig V, Kitchen S, Kitchen DP, Maclean R, Dikkeschei B, van den Besselaar AMHP. Multicentre ISI assignment and calibration of the INR measuring range of a new point-of-care system designed for home monitoring of oral anticoagulation therapy. *Thromb Haemost* 2007; 97: 856-861.
 - 25) Plesch W, van den Besselaar AMHP. Validation of the international normalized ratio (INR) in a new point-of-care system designed for home monitoring of oral anticoagulation therapy. *Int J Lab Hematol* 2007; 31: 20-25.
 - 26) Kitchen S, Kitchen D, Jennings I, Woods T, Walker I. Quality assessment of CoaguChek point-of-care international normalized ratio monitors: a note of caution. *Clin Chem* 2007; 53: 1555-1556.
 - 27) Yamaguchi T. Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A multicenter, prospective, randomized trial. Japanese nonvalvular atrial fibrillation-embolism secondary prevention cooperative study group. *Stroke* 2000; 31: 817-821.
 - 28) Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T. Optimal intensity of international normalized ratio in warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Intern Med* 2001; 40: 1181-1188.
 - 29) 上塚芳郎, 青崎正彦. INR による抗凝固療法の臨床. *日本血液学会雑誌* 2001; 2: 1-7.
 - 30) 小松親義, 井関治和. 診療所における心房細動のワルファリンによる抗凝固療法—脳血栓予防効果と合併症. *日本心臓病学会誌* 2008; 2: 186-194.