

凝固異常症の評価

市立奈良病院

竹本 聖

監修

練馬光が丘病院

総合診療科

北村浩一

濱田 治

仲井 盛

Clinical Questionが生まれた症例

- 陳旧性肺結核の既往歴がある90歳男性が来院1か月前に転倒し背部を打撲，緩徐に増悪する左側腹部痛を主訴に救急外来を受診した.



Clinical Questionが生まれた症例



- 腹部単純及び造影CT検査では左腹斜筋に5cm大の血腫を認めた。腹腔内の血腫や造影剤漏出は認めなかった。



Clinical Questionが生まれた症例

Alb	2.6 g/dL
GOT	31 IU/L
GPT	23 IU/L
γ-GTP	42 IU/L
LDH	312 IU/L
Cr	1.05 mg/dL
Na	137 mEq/L
K	4.2 mEq/L
Cl	98 mEq/L
Ca	8.0 mg/dL
CRP	1.16 mg/dL

WBC	12,700 / μ L
neutro	87.9 %
Lympho	6.7 %
Mono	3.7 %
Eosino	1.6 %
RBC	373万 / μ L
Hb	12.3 g/dL
Hct	36.3 %
MCV	97.3 fl
PLT	29.6万/ μ L

PT	40.4 秒
PT	16.7 %
APTT	287.7 秒
PT-INR	3.51
Fib	828mg/dL
Dダイマー	2.8 μ g/mL
FDP	6.9 μ g/mL

Clinical Questionが生まれた症例



- DICや肝障害はなく，抗凝固薬の内服はしていない。
- 連日のFFP投与，PC(凝固因子：第Ⅴ因子含有)輸血でも凝固異常は補正されなかった。


第Ⅴ因子は血漿中に単鎖ペプチドで約80%存在し，血小板に α 顆粒として約20%が存在している。

Blood 1982 Jul; 60(1): 59-63

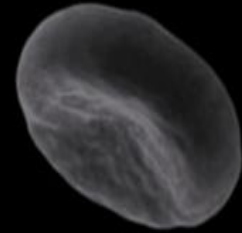


Clinical Question

Microscopic view of several red blood cells, showing their characteristic biconcave disc shape. One cell is prominently visible in the upper right quadrant, with others scattered in the background.

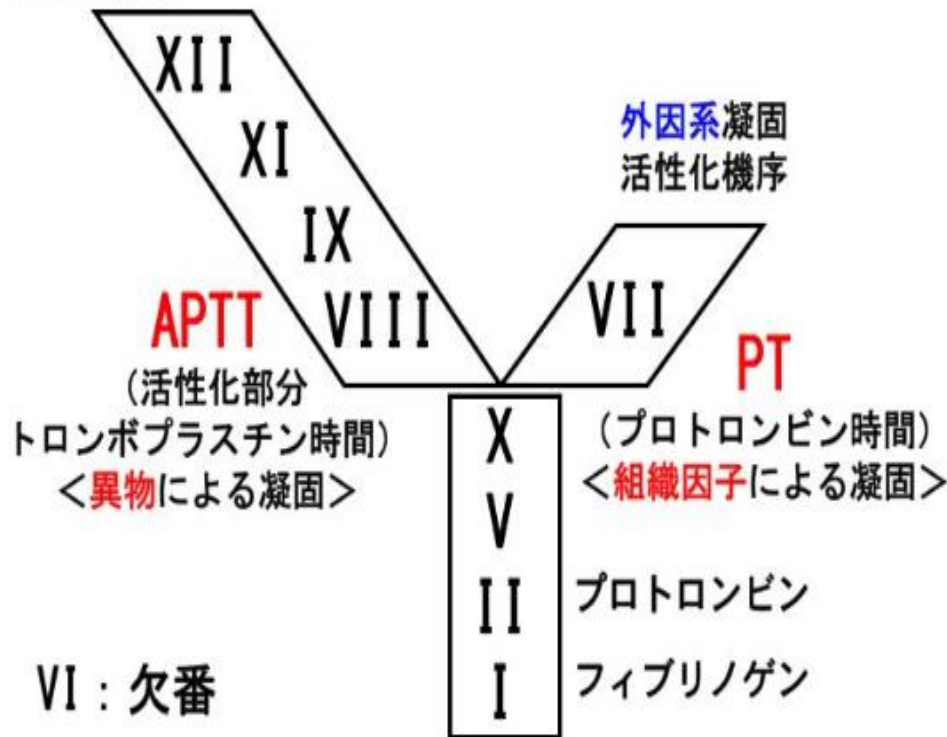
- PT, APTT 両方が異常な場合
 - 診断に必要な検査は？
 - 検査の順番は？
- 
- Microscopic view of a single red blood cell, showing its biconcave disc shape. It is located in the lower right quadrant of the slide.

凝固因子カスケード

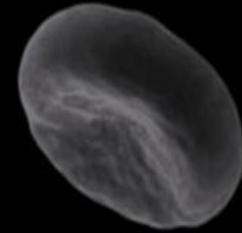


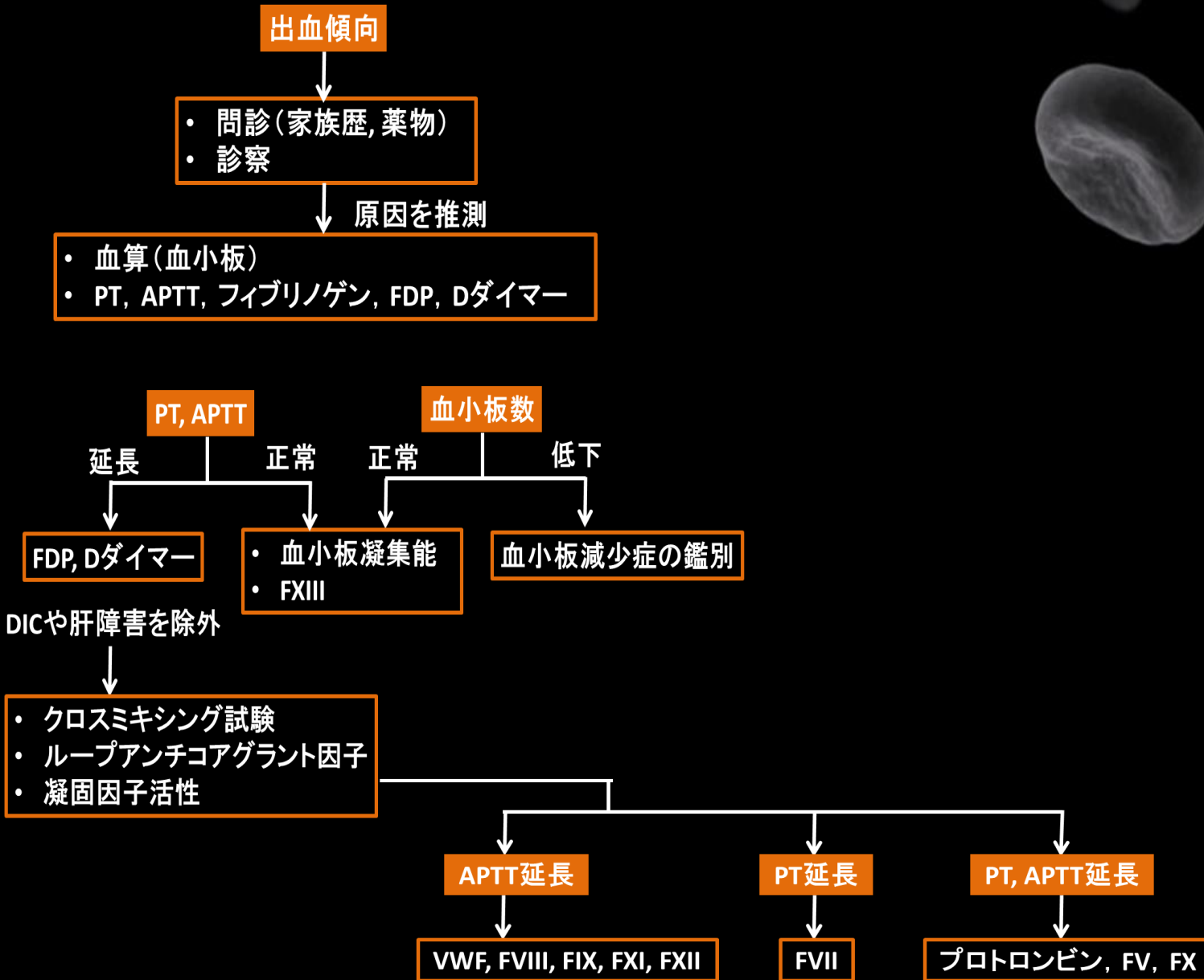
内因系と外因系

内因系凝固
活性化機序



診断へのアプローチ





出血傾向



- 問診(家族歴, 薬物)
- 診察



原因を推測

- 血算(血小板)
- PT, APTT, フィブリノゲン, FDP, Dダイマー

PT, APTT

血小板数

延長

正常

正常

低下

FDP, Dダイマー

- 血小板凝集能
- FXIII

血小板減少症の鑑別

DICや肝障害を除外

- クロスマキシング試験
- ループアンチコアグラント因子
- 凝固因子活性

PT, APTT

延長

FDP, Dダイマー

DICや肝障害を除外 + ワルファリン過量による凝固療法

- クロスマキシング試験
- ループアンチコアグラント因子
- 凝固因子活性


Up to date: Algorithm for the evaluation of abnormal coagulation times

クロスミキシング試験



- 凝固時間の延長が、凝固因子の欠損によるものか、凝固因子に対するインヒビター(ループスアンチコアグラントを含む)によるものかをスクリーニングする検査.

Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2006:457-61

- 2008年に「凝固因子インヒビター定性」保険収載
 - 検査料: 100点
 - 判断料: 125点
- 

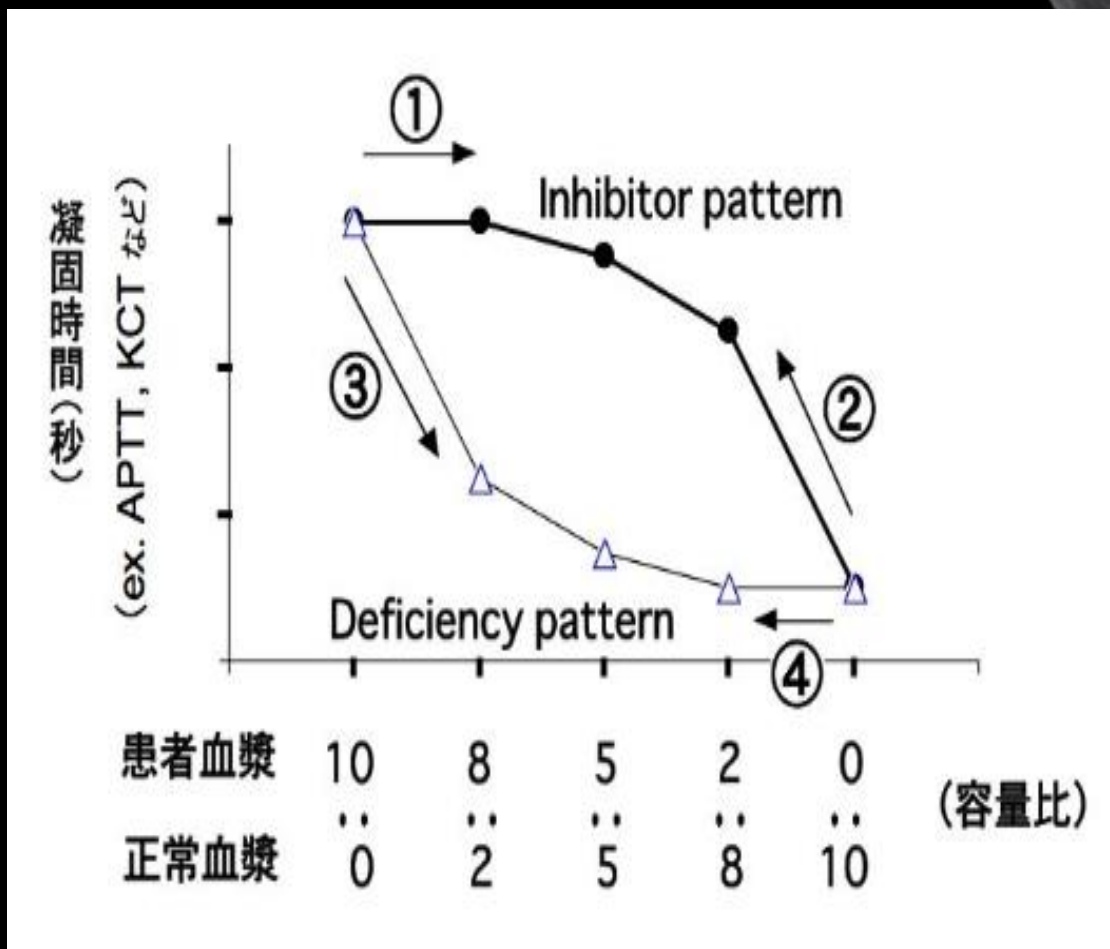
クロスミキシング試験



手順

- 患者血漿と正常血漿を一定の割合で混合する.
- 一定時間後(通常2時間, 37°C)にPT, APTTを測定する.
- 試験は5点(0, 20, 50, 80, 100%)または(0, 25, 50, 75, 100%)で行う.
 - ※ 3点(0, 50, 100)では不十分.

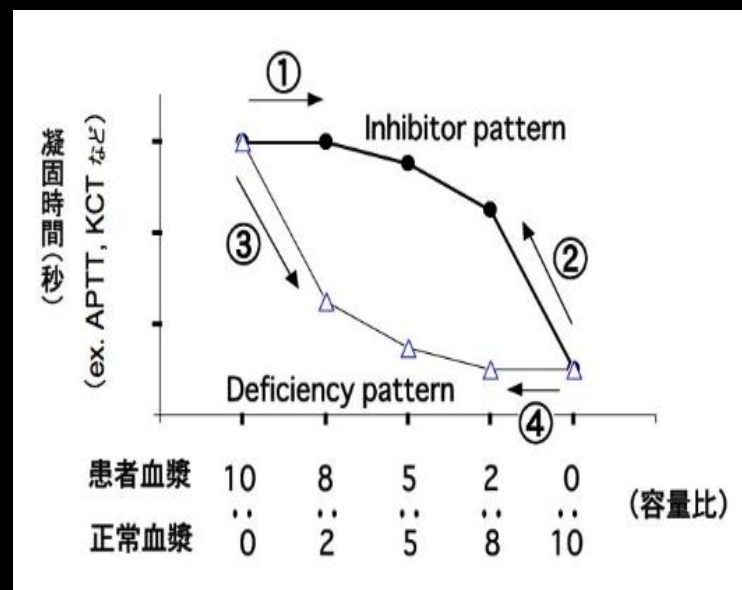
クロスミキシング試験



クロスミキシング試験

➤ 欠損パターン(下向きに凸となる混合曲線)

③ 患者血漿に正常血漿を加えると凝固時間の延長が是正される

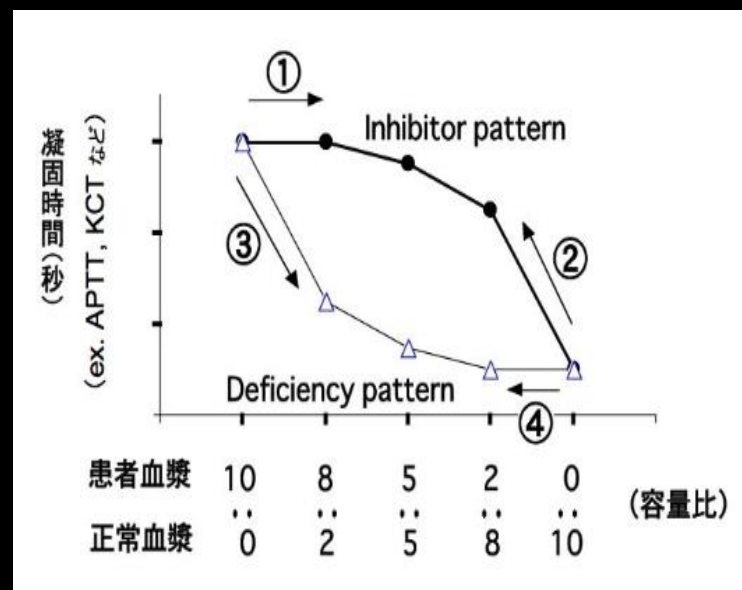


クロスミキシング試験

➤ 欠損パターン(下向きに凸となる混合曲線)

④ 正常血漿に患者血漿を加えても、凝固時間は延長しない
【代表的疾患】

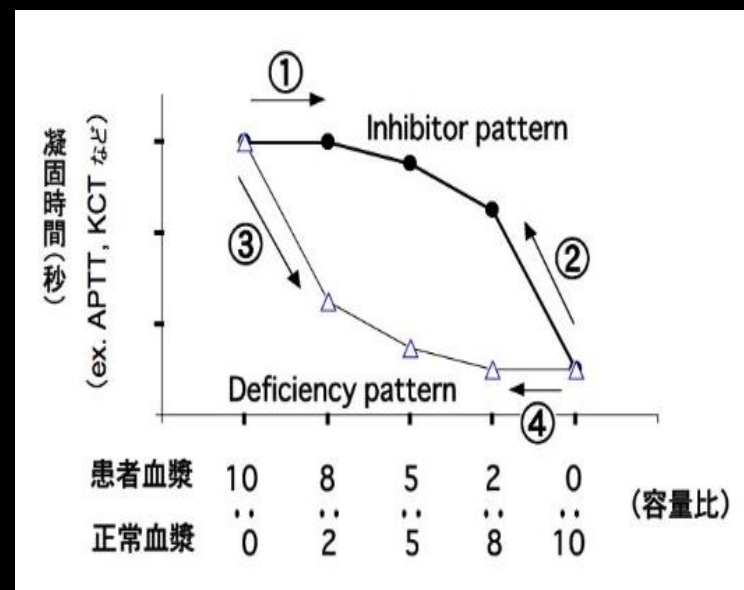
- 肝不全(凝固因子産生低下)
- 血友病A
- 血友病B
- ビタミンK欠乏症
- 先天性第XII因子欠損症
- 先天性第XI因子欠損症



クロスミキシング試験

➤ インヒターパターン(上向きに凸となる混合曲線)

① 患者血漿に正常血漿を加えても凝固時間の延長は是正されない

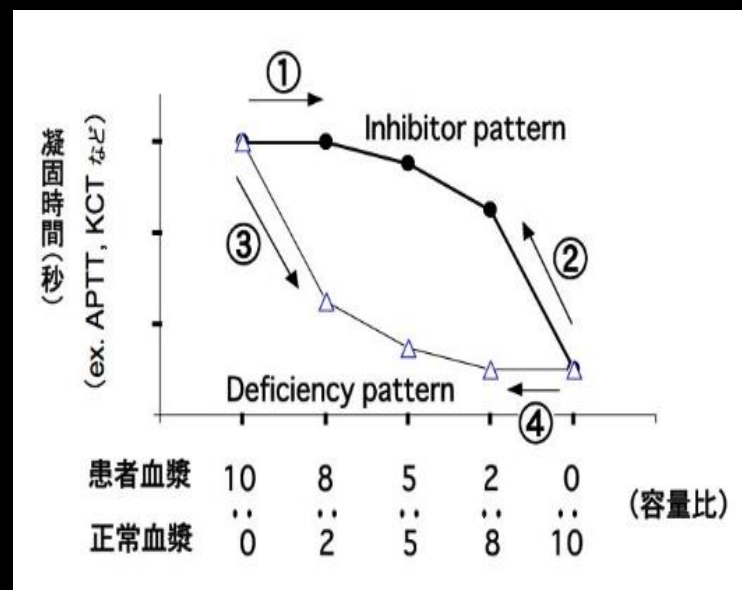


クロスミキシング試験

➤ インヒビターパターン(上向きに凸となる混合曲線)

② 正常血漿に患者血漿を加えると、凝固時間が延長する
【代表的疾患】

- ループスアンチコアグラント(LA)
- 第VIII因子インヒビター
- 第XII因子インヒビター
- 第XI因子インヒビター
- 第IX因子インヒビター
- 第V因子インヒビター



インヒビターパターンでの注意

- ループアンチコアグラント(LA)と凝固因子インヒビターの鑑別

PT, APTT延長 + LA陽性 + 特異的凝固因子活性低下なし

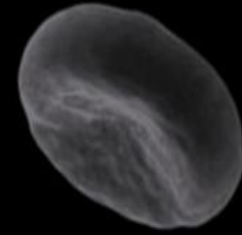


LAによる凝固延長

インヒビターパターンでの注意

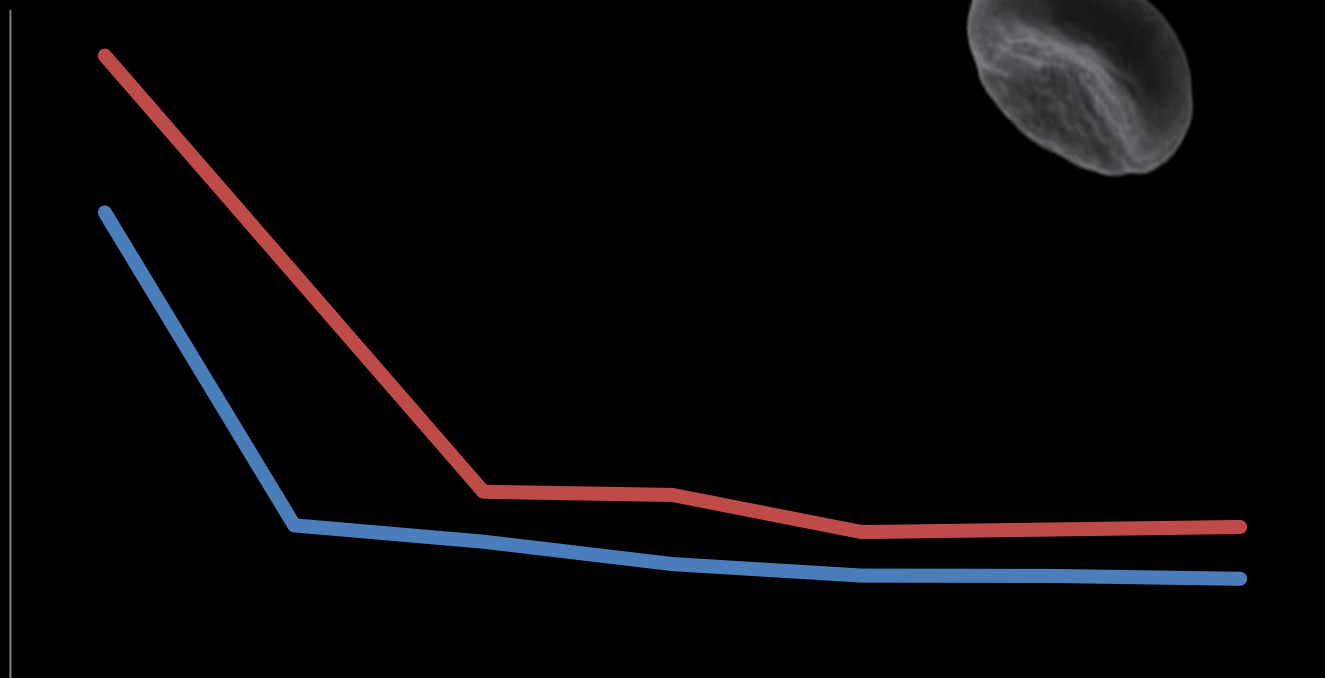
- LA 活性が凝固因子測定に影響をおよぼす場合がある。
- 特異的な凝固因子単独よりも複数の凝固因子活性が軽度低下することが多い。
- 混合直後と2時間後の混合試験の結果を比較し、直後からAPTT 延長が認められるものはLA の可能性が高い。

症例の結果



200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0

APTT(sec)



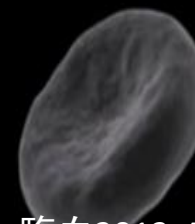
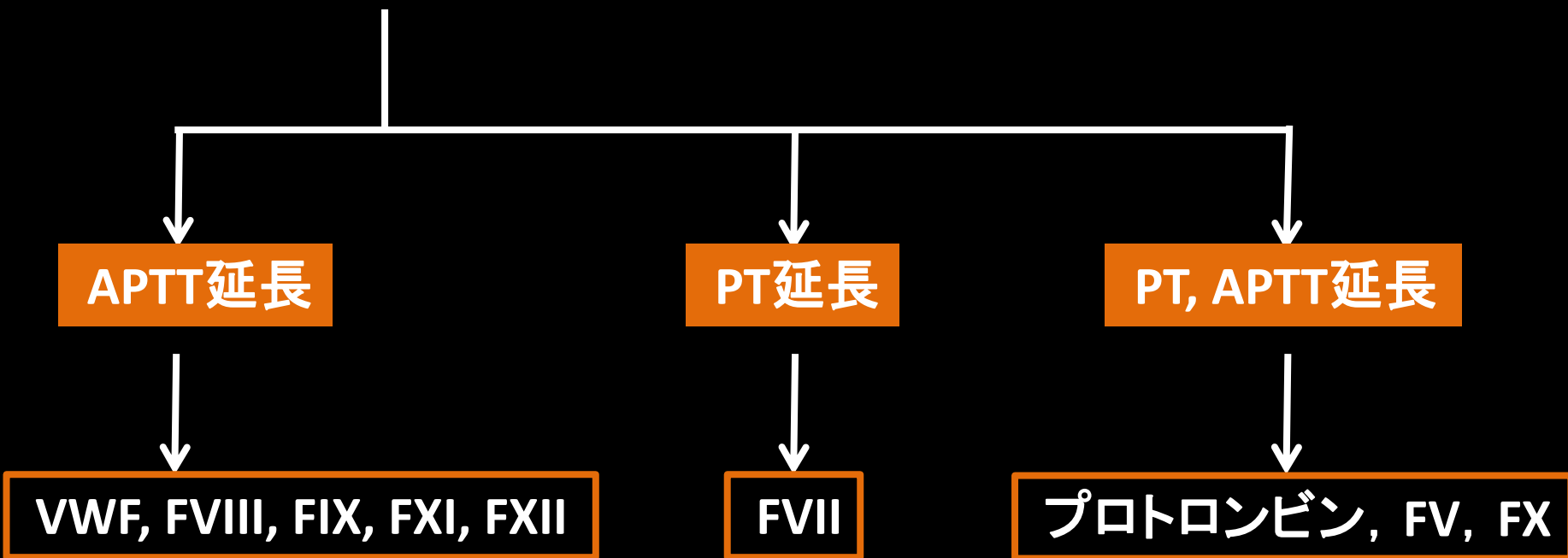
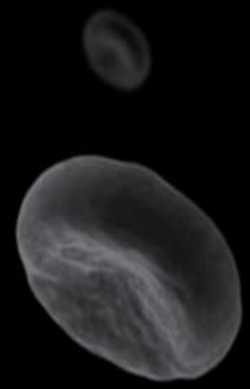
■ 混合直後
■ 混合2時間後保温

	0	10	20	50	80	90	100
混合直後	139.8	46.8	41.9	35.3	31.8	31.7	30.9
混合2時間後保温	186.4		56.8	55.8	44.8		46.3

結果の解釈

- 遅延反応(2時間加温)の曲線(赤線)が上にシフトしている.
- 体内に近い温度にすると, 自己抗体が結合しやすくなり上にシフトする.
- インヒビターとなる抗体の中には, 効果を発揮するのに時間を要するものがある.
- 第V因子インヒビターは低力価の場合において時間依存性を示す.
- 第V・VⅢ因子インヒビター以外にはこの現象は報告されていない.

- クロスマキシング試験
- ループアンチコアグラント因子
- 凝固因子活性

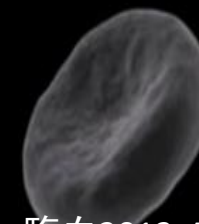


- クロスマキシング試験
- ループアンチコアグラント因子
- 凝固因子活性



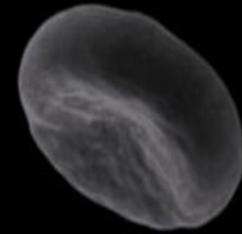
PT, APTT延長

プロトロンビン, FV, FX



検査のまとめ

- PT: 延長
- APTT: 延長
- クロスミキシング試験: インヒビターパターン
- ループアンチコアグラント: 未測定
- 第Ⅱ因子活性定量: 正常
- 第Ⅴ因子活性定量: 低下
- 第Ⅹ因子活性定量: 正常
- 第Ⅴ因子インヒビター: 陰性



症例のまとめ

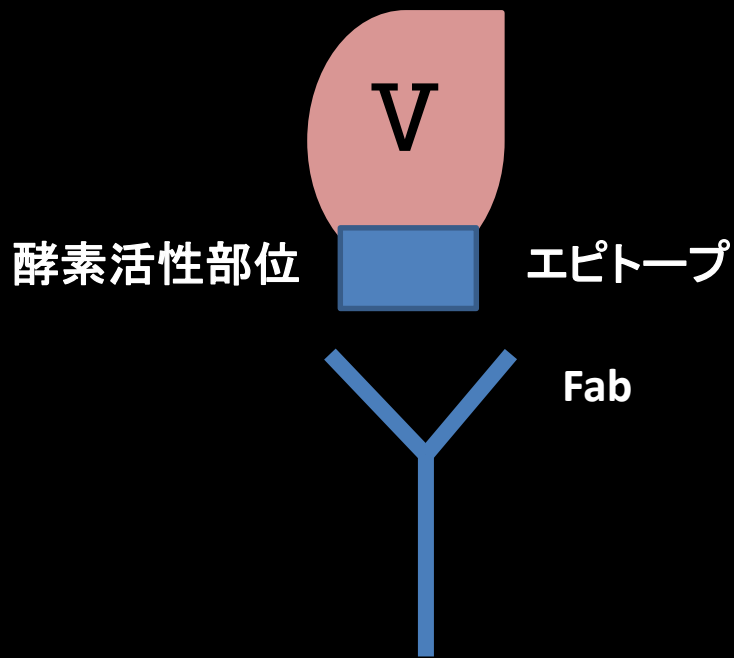
- 既往歴: 血液疾患の指摘なし
- 家族歴: なし * 血族婚なし(先天性第V因子欠損症はAR)
- 手術歴: 結核治療(詳細不明)
- クロスミキシング試験: インヒビターパターン
- 第V因子活性定量: 低下
- 第V因子インヒビター: 陰性

インヒビター陰性の解釈

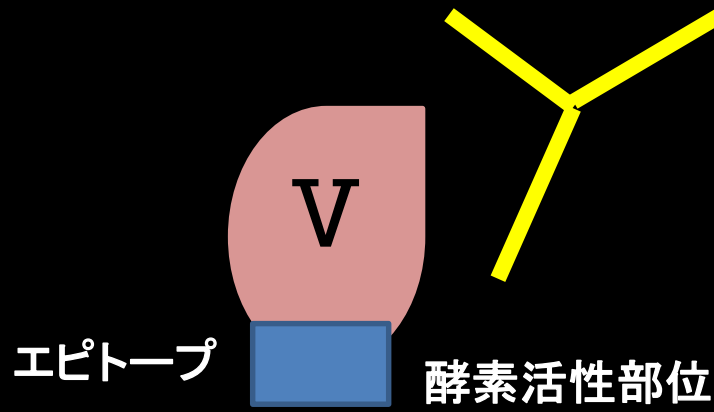
- 第Ⅴ因子活性測定法は患者と健常人の血漿を1:1で混合
- ↓
- 37°Cで2時間インキュベート後に活性測定

機能抑制する抗体	→	インヒビター陽性
クリアランス促進する抗体	→	インヒビター陰性

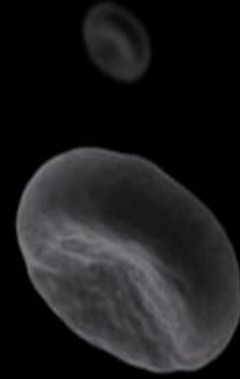
イメージ



インヒビター陽性

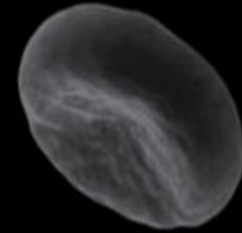


インヒビター陰性



診断

後天性第Ⅴ因子インヒビター



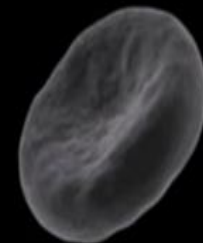
患者の転帰

- ステロイドハーフパルス(mPSL 500mg/日を3日間連日投与)後の凝固検査の改善を認めた.

	来院時	治療後
PT	40.4 秒	15.9 秒
PT	16.7 %	58.9 %
APTT	287.7 秒	45.3 秒
PT-INR	3.51	1.36


患者の転帰

- 皮下血腫，筋肉内血腫の増大がないことと貧血の進行がないことを確認した。
- 後療法としてPSL 50mg/日 (1mg/kg) で治療を継続し，退院後は外来通院となった。



凝固異常 Check Lists



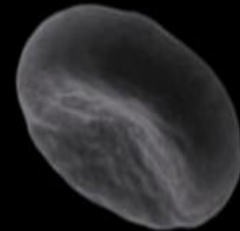
- 身体所見(口腔内, 粘膜, 下腿)を確認した.
 - 既往歴, 手術歴, 輸血歴, 家族歴, 血族婚を確認した.
 - 内服薬(ワルファリンなど)を確認した.
 - DIC(播種性血管内凝固症候群), 肝疾患がないことを確認した.
 - ループアンチコアグラントを確認した.
 - クロスマキシングテストを施行した.
 - 第Ⅱ因子, 第Ⅴ因子, 第Ⅹ因子活性を検査した.
 - 血液専門医あるは血液専門病院への診察を依頼した.
- 

出血傾向

- 問診(家族歴, 薬物)
- 診察

原因を推測

- 血算(血小板)
- PT, APTT, フィブリノゲン, FDP, Dダイマー



PT, APTT

延長

正常

血小板数

正常

低下

FDP, Dダイマー

- 血小板凝集能
- FXIII

血小板減少症の鑑別

DICや肝障害を除外

- クロスマキシング試験
- ループアンチコアグラント因子
- 凝固因子活性

APTT延長

VWF, FVIII, FIX, FXI, FXII

PT延長


FVII

PT, APTT延長

プロトロンビン, FV, FX

Take Home Message

Microscopic view of red blood cells, showing their characteristic biconcave disc shape. One large cell is in the foreground, and several smaller ones are visible in the background.

- 凝固障害患者の出血はMedical emergencyである.
 - 凝固異常を診たらアルゴリズムに準じて検査を進める.
 - クロスマキシング試験を確認する.
 - 稀な凝固異常を見落とさない.
- 
- Microscopic view of a single red blood cell, showing its biconcave disc shape.