日消外会誌　8（2）：91～95，1975年

特別講演

臨床検査からみた出血傾向の術前スクリーニング

自治医科大学教授・日本大学客員教授
河　合　忠
日本大学医学部臨床病理学教室
竹　中　道　子

はじめに

本来，生体は外傷などによる出血に対してはただちに止血機構がはたらき血液の無用な喪失を防ぐ役割を備えている．その止血機構はいくつかの機能の微妙なバランスと協調の上に成り立つている．すなわち，(1) 血管および血管をとり巻く周囲組織の機能，とくに毛細血管の機能，(2) 血小板の機能，(3) 血液凝固現象，および (4) 線維素溶解現象である．血液凝固は，後述するように，さらに血管内の因子のみによつて進行する内因性血液凝固 (intrinsic blood coagulation) と，血管外の因子も一部関与する外因性血液凝固(extrinsic blood coagulation) に分けられる．これらのうちのどれか1つの因子または2つ以上の因子が合併して障害されると出血傾向を来すのである．

止血機構のあらまし

1．血管およびその周囲組織の機能

血管の種類によつて多少異なるが，細動脈，小動脈では反射的に局所性収縮が起り，内腔が狭くなり血流が減少する．静脈，毛細血管においては上記の如き積極的収縮はほとんどないとされている．血管収縮には反射的なものの他に，血小板に由来するセロトニンなどの化学物質による収縮もあり，比較的長時間続く．いずれにしても，血流の減少は止血の方向に寄与することは明らかであろう．

血管周囲組織は血管を直接保護しているばかりでなく，組織トロンボプラスチンを供給するはたらきを有している．

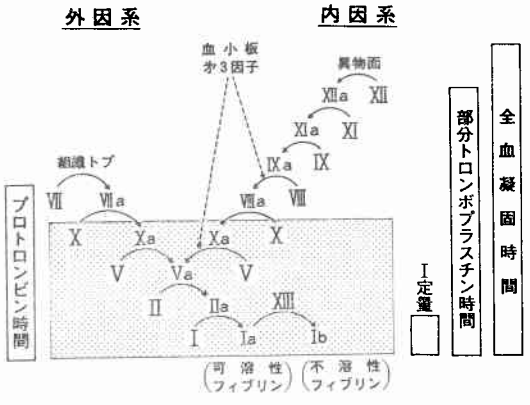
2．血小板の機能

血小板は異物面に粘着し易い性状をもつているので，血管が損傷されると損傷された血管壁あるいは内皮下の膠原線維に粘着する．それに引き続いて互に血小板同志が凝集し集塊（白栓）を作り破綻孔を閉塞するのに役立つ．また，血小板集塊は粘性変形 (viscous metamorphosis) を起して血小板第3因子，セロトニン，ADP（アデノシン2リン酸），収縮性蛋白，などの様々な化学物質を放出し，止血に関与している．

3．血液凝固現象

血管が損傷されると，周囲組織に含まれる組織トロンボプラスチンが血液に混入し，いわゆる外因性機序によつて血液凝固が急速に進行する．一方，内因性機序は，図1に示すように，不活性第XII因子が損傷部の異物面に接触して活性化され活性第XIIとなり，つぎつぎに活性化

図1　血液凝固機序とふるい分け試験の測定部位



図中の数字は血液凝固因子を表わし，a は活性化した因子を示す．また，Ia は可溶性フイブリン，Ib は不溶性フイブリンを示す．従来，Iはフイブリノゲン，IIはプロトロンビン，IIa はトロンビンと呼ばれていた．点影の部分は内因系および外因系に共通した過程であつて，この部分の異常があれば内因系，外因系の両方の検査に影響を及ぼす．

が滝状のごとくに進行すると考えられ，最終的にはフィブリノゲンがトロンビンのはたらきでフィブリン塊を形成するに至る．生体では，さらに第XIII因子と Ca^{++} のはたらきで可溶性フィブリン (s-fibrin) から不溶性フィブ

リン（i-fibrin）に安定化するのである．なお，血小板第3因子は第Ⅸ因子から第Ⅹ因子の作用段階にはたらくと考えられている．

なお，第Ⅻ因子は皮膚，コラーゲン，エラスチンなどに接触して活性化されるのみならず，尿酸結晶，ガラス，カオリン，炭酸バリウム，セライト，ベントナイト，硅酸，セルロース，アスベストス，長鎖脂肪酸，エラジン酸，などによつても活性化される[1]．

4．線維素溶解現象

線溶現象はプラスミンがフィブリン，フィブリノゲンおよびその他の血液凝固因子の一部を分解する現象で，血管内では血液凝固現象と微妙なバランスを維持していると考えられる．プラスミンは，あたかもトロンビン・プロトロンビンの関係の如く，血管内では不活性なプラスミノゲンとして存在し，種々のアクチベータにより活性化される．

線溶現象は直接止血に関与するわけではないが，永久的止血が完了し，器質化する段階で不用な血栓の溶解に必要なのであろう．

出血傾向の術前スクリーニング

従来，出血傾向を知るための術前スクリーニング検査として，血小板数算定，出血時間測定，全血凝固時間測定，などが広く実施されてきたが，これらの組合せについては異論があり，とくに近年臨床検査の進歩に伴つて再検討されてきた．その中で，先天性止血障害症のうち，もつともしばしば遭遇するのは血友病である．とくに軽症血友病では出血時間，全血凝固時間ともに正常値を示すため，しばしば術前スクリーニングで見逃され，術中ならびに術後の管理に問題を起こす症例もあつた．したがつて，ここでは先天性止血障害症の術前スクリーニングに限つて論ずることにしよう．

1．アンケート調査結果

わが国における現状を知るために，日本消化器外科学会評議員からのアンケート調査を行つた．94名中49施設から回答が寄せられ，回答率は52％であつた．

a．必らず実施する項目

出血傾向の術前スクリーニングとして必らず実施する日常検査は表1に示す通りである．すなわち，出血時間，血小板数，全血凝固時間の3つの検査を行つている施設が圧倒的に多く，以上の3つを常に組合せている施設が73％にも達している．以下，血漿プロトロンビン時間（Pro T）が57％，毛細血管抵抗試験が39％，部分トロンボプラスチン時間（PTT）がわずかに20％で行われているに過ぎない．その他，フィブリノゲン（ϕ）定量とトロンボエラストグラフィー（TEG）が3施設で，血餅退縮試験とユーグロブリン溶解時間が2施設で，フィブリン平板法，フィブリン分解産物（FDP）の検査，トロンボテスト，第Ⅴ因子定量がそれぞれ1施設で行われている．

表1　日本消化器外科学会評議員からのアンケート調査成績
出血傾向の術前スクリーニングとして実施されている日常検査

— アンケート調査成績（1）—
（回答率　49/94，52％）

A．必らず実施する項目

1. 出血時間	98％	
2. 血小板数	90％	
3. 全血凝固時間	83％	
（以上3つの組合わせ	73％）	
4. 血漿プロトロンビン時間		57％
5. 毛細血管抵抗試験		39％
6. 部分トロンボプラスチン時間		20％

B．必要時にのみ実施する項目

Pro T	ϕ 定量
PTT	毛細血管抵抗
Ca T	トロンボテスト
TEG	ユーグロブリン溶解
	etc.

また，1項目のみと答えられたのは2施設あり，いずれも出血時間を実施している．2項目を実施しているのは2施設で，全血凝固時間と出血時間，および血小板数と出血時間の組合せである．3項目を実施しているのは11施設，4項目は17施設，5項目は10施設で行われている．なかには10項目を実施している施設が1カ所みられた．

b．必要時にのみ実施する項目

表2に列記する如く，きわめて多彩な検査項目がとりあげられている．

毛細血管抵抗試験については，aと合わせても59％，外因性血液凝固異常のスクリーニングとして用いられる血漿プロトロンビン時間は85％，内因性血液凝固異常のスクリーニングテストである部分トロンボプラスチン時間は47％の施設において実施されているに過ぎない．

2．術前スクリーニング検査の組合せ

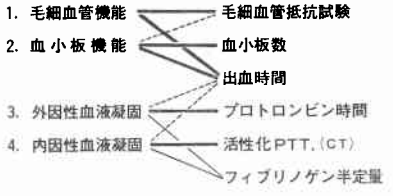
理想的には数多くの検査を組合せる必要があるが，日常診療において必要最少限のスクリーニング検査とし

表2　出血傾向の術前スクリーニングとして必要時のみ行なつている日常検査
—アンケート調査成績（2)—

検査項目	施設数	実施率(%)
血漿プロトロンビン時間	13	26
Ca再加時間	13	26
部分トロンボプラスチン時間	13	26
トロンボエラストグラフィー	13	26
フィブリノゲン定量	11	22
毛細血管抵抗試験	10	20
トロンボテスト	8	16
ユーグロブリン溶解時間	6	12
プラスミン活性	6	12
血小板数	3	
フィブリン平板法	3	
血餅退縮試験	2	
FDP試験	2	
血小板凝集能	2	
TGT*1	2	
プロトロンビン消費試験	2	
血餅溶解試験	1	
全血凝固時間	1	
血小板粘着能	1	
TST*2	1	
シリコン試験管凝固時間	1	
プラスミン・インヒビター定量	1	
各種因子の定量	1	

*1 TGT：トロンボプラスチン生成試験
*2 TST：トロンボプラスチン・スクリーニングテスト

図2　出血傾向の術前スクリーニングに必要な最少限度のふるい分け試験



図中太線はとくに関連性の強い組合せを示す.

て，図2の如き組合せが考えられよう．もちろん，この他に詳細な問診と適切な診察が絶対に必要であることはいうまでもない．

前述のように，止血機序に関与するものとして毛細血管機能，血小板機能，外因性血液凝固，内因性血液凝固がある．したがつて，これらの機能をすべてふるい分ける検査の組合せが必要なわけである．

フィブリノゲン半定量というのは，血漿トロンビン時間測定または毛細管内熱沈殿試験を指している．前者は患者血漿に一定量のトロンビンを加えてからフィブリン塊形成までの時間である．後者は患者血漿をヘマトクリット用ガラス毛細管に吸い上げ両端を封じた後，56℃10分加温後遠沈し白濁沈殿物の高さからフィブリノゲン量をおおよそ知る方法である[2]．いずれも，フィブリノゲンの化学的定量法に比して簡単に短時間で検査できるためスクリーニング検査として便利である．ほとんどすべての血液凝固検査というのは，フィブリノゲンからフィブリン塊の形成を終末点としているため，まずフィブリノゲンが十分量存在することを確認してから種々の血液凝固検査を行う必要がある．また，出血傾向をきたすような著しい線溶能亢進状態があれば，まずフィブリノゲンの低下を伴うので，重症の線溶能亢進のスクリーニングとしても役立つのである．

図1にみられるように，外因性血液凝固異常をふるい分けるには血漿プロトロンビン時間が用いられ，内因性血液凝固異常をふるい分けるには全血凝固時間，Ca再加時間，部分トロンボプラスチン時間などが用いられる．全血凝固時間は，血餅の状態を観察したり，そのまま血餅退縮，血餅溶解を観察するのにも役立つが，術前スクリーニング検査としてはむしろ不適当である．もちろん，内因性血液凝固のふるい分けに使われているように第Ⅶ因子の欠乏を知ることはできない．それよりも図3に示すように，いくつかの大きな短所をもつているのである．すなわち，軽症血友病では常に正常値を示すため軽症血友病を見逃し，術中，術後に出血傾向をきたすことがある．また，技術的ばらつきが大きいため，軽度の異常を発見するのはきわめて困難であり，血液が2～5mlも必要であり，再検査ができない，などの欠点がある．また，30秒毎に試験管を傾けて流動性を見るため，自動化することがむづかしく，しかも多数の検査材料を同時に行うことができず，また判定までに長時間を要する，など検査業務の流れが悪く，日常検査としては

図3　全血凝固時間は術前ふるい分け検査としては不適当だ.

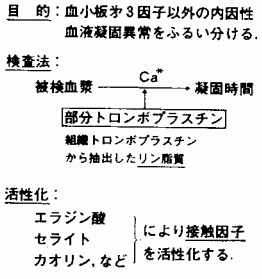
1. 軽症血友病を見逃す.
2. 技術的バラツキが大きい.
3. 血液を多量に必要とする.
4. 検査業務の流れが悪い.
5. 再検査ができない.

きわめて非能率的なものの1つである．これに反して，近年改良された部分トロンボプラスチン時間は後述するような種々長所を有し，術前スクリーニング検査として推奨したい．

活性化部分トロンボプラスチン時間

部分トロンボプラスチン時間 (PTT, partial thromboplastin time)は1953年 Langdell ら[3]によつて開発された方法であつて，図4に示すように，組織トロンボプラスチンから抽出したリン脂質を主成分とする“部分トロンボプラスチン”を Ca^{++} とともに患者血漿に加えてフィブリン塊形成までの時間を測定するものである．従来のＰＴＴでは，測定操作中においてガラス器具などによつて接触因子が活性化される条件が異なるため検査成績にかなり大きなばらつきが認められ，広く普及するに至ら

図4　部分トロンボプラスチン時間とは（ＰＴＴ）〔1953年，Langdell ら〕



なかつた．そこで，接触因子をあらかじめエラジン酸，セライト，カオリンなどで活性化して後検査を実施する活性化 (activated) PTT が紹介された．

新しい活性化 PTT (Act. PTT) は，技術的ばらつきが少なく，正常値の巾も小さく，感度においてもすぐれているばかりでなく，微量の血漿で検査ができ，再検査が可能であり，検査業務の流れもよく，自動化も可能である．これらの長所のため近年とくに術前スクリーニング検査として注目されてきたわけである．以下，従来のＰＴＴと Act. PTT の比較成績をのべてみよう．

1.　ＰＴＴの技術的ばらつき

図5に示すように，同一試料について10回繰り返し検査を行つた場合の再現性をみると，従来のＰＴＴでは測定値に15～18秒もの差がみられたのに対して，Act. PTT では2～6秒程度に縮少している．

つぎに，CAP (College of American Pathologists) が1471カ所の施設に同一血漿を配布して測定値を集計した所，従来の方法では変動係数が20～57％と信じ難い程大

図5　ＰＴＴの技術的バラツキ

1. Repeatability（10回くり返し測定の差）

Act. PTT	① エラジン酸	4.0～6.8″
	② セライト	3.8～5.4″
	③ カオリン	2.2～5.4″
Not－Act.	② プラテリン	15.0～18.0″

2. 検査室間のバラツキ（CAPによる）

Not－Act. PTT	C.V.＝20～57％
Act. PTT	C.V.＝13～22％

（注）自動機器よりも肉眼的判定の方がより感度がよい．

図6　ＰＴＴの正常範囲（n＝50例）

1. Not－Act. PTTの場合

試薬名	m	S.D.	巾(2S.D.)
① プラテリン	51.6	8.0	35.6～67.6
② F－セファリン	52.3	10.9	30.5～74.1
③ トロスチン	83.1	17.2	48.7～117.5

2. Act. PTTの場合

試薬名	m	S.D.	巾(2S.D.)
① ＋セライト	39.3	4.5	30.3～48.3
② ＋カオリン	41.3	4.5	32.3～50.3
③ ＋エラジン酸	34.7	5.3	24.1～45.3

きなばらつきを示したのに対して，Act. PTT は13～22％と約半分以下に施設間のばらつきが減少した．

2.　ＰＴＴの正常範囲

正常値についても，50例について測定した成績を図6にまとめた．すなわち，従来のＰＴＴでは平均値が一般に大きく，変動巾もかなり大きい．逆に，Act. PTT では測定値も短く，変動巾も小さく，それだけふるい分け試験としての信頼性が高くなるわけである．

3.　Act. PTT の感度

第Ⅷ因子が正常の50％含む同一血漿を1471施設に配布した CAP survey では，図7に示すように，従来のＰＴＴを採用している施設のうち52％で異常値を報告してき

図7　Act. PTT の感度

1. 検査室間における CAP survey

第Ⅷ因子レベルが50％の血漿を用いた場合

Act. PTT ――― 参加施設1471カ所の63％で異常値．

Not-Act. PTT ――― 52％

2. 臨床例における経験

（全血凝固時間 正常 / Act. PTT 延長）の頻度は，

a. 自験血友病症例

血友病A ――― 5/27例＝18.5％

血友病B ――― 3/6 例＝50.0％

b. 奈良医大報告の血友病保因者

血友病A ――― 49/95例＝51.6％

血友病B ――― 10/24例＝41.7％

図8　Act. PTT の延長を見た血友病Aの症例

2才，男　南○－○

新生児期に吐血，下血のため新鮮血輸血をうけた。

2才の時，転倒し，後頭骨骨折もあり，出血が止まらず縫合したが，くり返し血腫を作る。この時，PTT 115″で高目だが明らかな延長はなく，そのまゝ退院。

3ヵ月後に歯肉炎で排膿したが，出血が止まらず，再び検索し，この時は，

出血時間　4′00″(正常)
全血凝固時間　6′30″(正常)
プロトロンビン時間　11.7″(比＝0.98 正常)
Act. PTT　86.0″(明らかに延長)
オ VIII 因子レベル　12.5％

軽症血友病Aと診断し，AHF の注入を行ない無事に抜歯を終える。

たが，Act. PTT では63％で異常値が得られており，明らかに Act. PTT を用いた方が検出感度が増加している．さらに，同じsurveyで自動機器を用いた場合の方が異常値と報告した頻度が少なく，フィブリン形成初期の微妙な変化を捕えるには肉眼的判定の方がすぐれていると考えられた．また，実際上，Act. PTT の方が終末点の判定が容易であり，とりわけエラジン酸を用いて活性化した場合に判定し易い．

臨床例については，全血凝固時間が正常で，しかも Act. PTT が延長している血友病A患者は，最近われわれが経験した27例中5例（18.5％），血友病B患者では6例中3例（50％）に認められた．そのうちの代表的な1例が図8であつて，最初血液凝固検査を行つた時点では従来のＰＴＴが 115秒ということで血友病の診断が遅れ，つぎの出血発作の時に Act. PTT を行いはじめて診断のできた例である．

血友病保因者についての報告[4)5)]では血友病A，Bともに約50％の症例で，Act PTT が明らかに延長しているにも拘らず全血凝固時間が正常値を示した．

まとめ

出血傾向の術前スクリーニング検査として，少なくとも毛細血管抵抗試験，出血時間，血小板数，血漿プロトロンビン時間，活性化部分トロンボプラステン時間フィブリノゲン半定量を組合せて用いる必要がある．

従来，内因性血液凝固異常のふるい分けとして全血凝固時間が用いられていたが，近年活性化部分トロンボプラスチン時間を用いることがより効果的であることが確認された．

文　献

1) Bang, N.U., Beller, F.K., Deutsch, E. and Mammen, E.F. (editors): Thrombosis and Bleeding Disorders, Academic Press, New York, 1971.
2) 河合　忠：日常検査法シリーズ2血液凝固，第2版，医学書院，東京，1969.
3) Langdell, R.D., Wagner, R.H. and Brinkhous, K.M.: J. Lab. Clin. Med., 41: 637, 1953.
4) 碇　久雄：J. Nara Med. Ass.　20：638，1969.
5) 碇　久雄：J. Nara Med. Ass.　20：655，1969.