◆原 著◆

経口抗凝血薬療法におけるトロンボテスト (%) と プロトロンピン時間 (INR) の臨床的意義について

上塚 芳郎*¹ 細田 瑳一*¹ 青崎 正彦*¹ 岩出 和徳*¹
小柳 仁*² 大木 勝義*³ 甫 仮 妙子*³ 井上 美幸*⁴
秋山 悦子*⁴ 北田 増和*⁴

Clinical significance of Thrombotest and PT-INR in monitoring the oral anticoagulant therapy

Yoshio UETSUKA, Saichi HOSODA, Masahiko AOSAKI,
Kazunori IWAE, Hitoshi KOYANAGI, Katsuyoshi OHKI,
Taeko HOKARI, Miyuki INOUE, Etsuko AKIYAMA and
Masukazu KITADA

Key words: INR, Thrombotest, Prosthetic heart valve, Bleeding, Thromboembolism

Thrombotest (TT) was widely used for monitoring the oral anticoagulation therapy in Japan. Its therapeutic ranges recommended were between 10 to 25% in Japan. We studied the correlation of Thrombotest Owren (TT) with international normalized ratio of prothrombin time (PT-INR). PT-INR was determined from the single regression equation, $PT-INR = 1.0420 \times TT - 0.0987$ ($r = 0.905$, $P < 0.001$) which was obtained from single TT and PT measurements in 1,157 patients on chronic warfarin therapy.

A correlation between the incidence of thromboembolism (TE) and TT and PT values were determined in 170 patients with prosthetic heart valves and on warfarin therapy immediately following surgeries.

An antiplatelet drug was given concomitantly to 50.5% of patients. TE was diagnosed on 9 of 170 patients within a mean follow-up period of 2.44 years and the percentage per patient year of TE incidence was 2.17. Two patients had minor bleedings. On average, 29.3 TT (and PT-INR) measurements were made in 96 TE-free patients among 101 patients whose TT and PT-INR could be measured. The average TT value in TE-free patients was 21.1% (INR=1.73). On average, 11.6 TT measurements were made in 5 patients with TE and their mean TT was significantly higher at 26.4% (1.53) than in TE-free patients ($p < 0.01$). There were no statistically significant differences in the frequency of TE between

*¹ 東京女子医科大学附属日本心臓血圧研究所循環器内科 [〒162 東京都新宿区河田町 8-1] : The Heart Institute of Japan, Tokyo Women's Medical college. 8-1, Kawadacho, Shinjuku-ku, Tokyo, 162, Japan.

*² 同 循環器外科

*³ 同 研究部

*⁴ 東京女子医科大学病院臨床中央検査部。受付: 1991.8.6, 受理 1992.2.8.

patients on warfarin alone (mean TT, 22.2%) and warfarin plus antiplatelet drugs (mean TT, 20.9%). This result might suggest that less TE complications occurred in our series despite less intensity of an oral anticoagulation therapy in Japan than Western countries.

TT has been employed in only a few countries in the world. Although PT has been used in many countries, it's not suitable for international comparison due to different reagent sensitivity. Therefore, PT-INR can become an useful tool for monitoring the oral anticoagulation therapy, especially in the field of international studies.

はじめに

従来、わが国では、心臓人工弁置換患者に対する抗凝血薬療法の指標として、トロンボテスト (TT) が用いられることが多かった。一方では、最近、WHO 標準トロンボプラスチンによるプロトロンビン時間 (PT) の標準化が International Normalized Ratio (INR) として提唱され、国際的に互換性のある共通の尺度としてその使用が推奨されている¹⁾²⁾。

われわれは今回、PT-INR 値が、従来 TT (%) を用いて管理していた抗凝血薬療法の新しい指標として十分に用いられるかどうかにつき、TT と PT を多数の症例について同時に測定を行い、両者の相関性をみることによって検討を行った。

また、東京女子医科大学附属日本心臓血圧研究所に通院中の人工弁置換後症例で、ワーファリンによる抗凝血薬療法施行中の 170 症例について、PT-INR, TT (%) 双方による血栓塞栓症および、出血の合併頻度につき、検討を加えた。

I. 方 法

1) TT と PT-INR の相関の検討

東京女子医科大学附属日本心臓血圧研究所に

通院中のワーファリン投与を受けている 1157 例を対象とし、それぞれの症例につき、各 1 回、TT と PT を同一検体にて測定を行った。

試薬および測定器械

TT: Thrombotest (Nycomed 社製, lot No 8001, ISI=1.02) 試薬をフィプロメータ (BBL 社製) を用いて測定。

PT: Simplastin automated (General Diagnostics 社製, lot No 100311, ISI=2.16) 試薬および三共製のコアグマスターを用いて測定。

2) 臨床例 170 症例での検討

TT を用い、ワーファリン療法の治療域をコントロールした最近 2 年間の pyrolytic carbon 人工弁置換 170 症例に対し、PT-INR 値をあてはめることで、血栓塞栓症 (TE)、出血の合併頻度と凝固能との関係を検討した。

対象の内わけは、大動脈弁置換 39 例、僧帽弁置換 96 例、大動脈と僧帽弁の 2 弁置換 35 例の合計 170 症例で、50.5% の症例にチクロピジンあるいはジピリダモールやアスピリンなどの抗血小板薬を併用投与した (表 1)。

II. 結 果

1) TT と PT-INR との相関

Table 1 Mode of anticoagulation and the location of valve replacement

N=170

Site of vave raplacement	Warfarin alone	Warfarin + ticlopidine	Warfarin+dipyridamole or warfarin+aspirin
Aortic valve replacement 39 cases	20(51.3%)	9(23.1%)	10(25.6%)
Mitral valve replacement 96 cases	51(53.1%)	20(20.8%)	25(26.1%)
Double valve replacement 35 cases	13(37.1%)	13(37.1%)	9(25.7%)
Total	84(49.4%)	42(24.7%)	44(25.9%)

Fig. 1 Correlation between PT-INR and TT-%
PT=Prothrombin time;
TT=Thrombotest

Fig. 2 Correlation between PT-INR and TT-% employing log scale
PT=Prothrombin time;
TT=Thrombotest

ワーファリン投与を受けている 1157 症例の TT (%) と PT-INR の相関を検討したところ、両者は直線関係の相関を示さなかった (図 1)。次に対数表示を採用し、縦軸に $\log (PT-INR)$ を、横軸に $\log (TT\%)$ を用いてみたところ、 $\log (PT-INR) = -0.5528 \times \log (TT\%) + 2.247$ という回帰式が得られた ($r = -0.884$, $P < 0.001$) (図 2)。PT (%) と TT (%) の関係は高い相関を示した ($r = -0.867$, $P < 0.001$) (図 3)。

一方、TT-INR を TT 試薬の international sensitivity index (ISI) を用いて計算を行い、PT-INR と対比させると非常に良い相関を示したので (図 4)、これから単回帰式を求めると $(PT-INR) = 1.0420 \times (TT-INR) - 0.0987$ ($r = 0.905$, $P < 0.001$) が導かれた。こ

れを基にして計算された PT-INR と TT (%) および TT-INR との関係求めたところ PT-INR と TT-INR はほとんど一致し、臨床上問題となる TT (%) が 5~10% の範囲においては、PT-INR の方が数値の変動が大きく、より

Table 2 Correlation between PT-INR and TT (%) and TT-INR

PT-INR	TT (%)	TT-INR
1.0	81.0	1.05
1.5	27.2	1.53
2.0	16.3	2.01
2.5	11.8	2.49
3.0	9.2	2.97
3.5	7.7	3.45
4.0	6.5	3.93
4.5	5.7	4.41
5.0	4.9	4.89

Fig. 3 Correlation between PT-% and TT-%
PT=Prothrombin time ;
TT=Thrombotest

Fig. 4 Correlation between PT-INR and TT-INR
PT=Prothrombin time ;
TT=Thrombotest

Table 3 TT (% and INR) corresponding to PT-INR value

	PT-INR		TT (%)		TT-INR		Number of cases
	mean	S. D.	mean	S. D.	mean	S. D.	
4.01~	4.639	0.363	6.5	0.59	4.284	0.339	8
3.51~4.00	3.660	0.112	8.5	1.59	3.520	0.487	11
3.25~3.50	3.372	0.093	8.5	1.43	3.505	0.479	11
3.01~3.25	3.097	0.065	10.4	1.37	2.982	0.294	21
2.81~3.00	2.898	0.059	10.9	1.64	2.894	0.317	32
2.61~2.80	2.678	0.052	12.1	2.40	2.708	0.258	31
2.41~2.60	2.511	0.056	12.8	1.81	2.592	0.252	54
2.21~2.40	2.295	0.059	14.3	2.18	2.394	0.256	90
2.01~2.20	2.095	0.060	15.7	2.45	2.263	0.205	134
1.81~2.00	1.897	0.057	17.8	3.13	2.105	0.207	201
1.61~1.80	1.712	0.056	20.9	4.03	1.933	0.189	202
1.41~1.60	1.512	0.060	26.0	6.11	1.740	0.194	210
1.21~1.40	1.310	0.060	35.0	9.65	1.521	0.166	127
1.01~1.20	1.123	0.039	46.0	9.37	1.354	0.119	23
~1.00							2
Total							1157

PT=prothrombin time ; TT=Thrombotest ; S. D.=standard deviation.

きめの細く表示される傾向がみられた (表 2)。この単回帰式とは別に, PT-INR と TT (%) の同時測定より求められた値そのものから PT-INR の mean±SD を求めたところ図 1 から予測されたように, TT (%) が 30 を超えると SD が大きくなり, PT-INR 値に対応する TT (%) のばらつきが大きくなる傾向にあった (表 3)。ただし, 以後本文中に示す TT (%) に対応する PT-INR 値は回帰式より求められた数値を用いた。

2) 臨床例 170 症例の検討

前述の 170 症例に対する TT によるコントロールの目標は 10~25% で, これは PT-INR で 2.83~1.57 に相当した。抗血小板薬は 50.5% の例で併用した。術直後より平均追跡期間 2.44 年における TE は 170 例中 9 例で認められ, %/患者年では 2.17 であった (表 4, 128~129 頁参照)。このほかに小出血が 2 例で認められた。凝固能の検討ができた 101 例中 TE 非合併例 96 例の平均 29.3 回測定した TT 平均値と PT-INR (以下カッコ内に示す) は 21.1% (1.73) であった。TT 値 5% (4.95) 以下を経口抗凝血薬の overdosis とし, 30% (1.42) 以上を underdosis として, そうなった回数が, 各症例の全測定回数の 25% 以上の場合をコントロール不良状態とすると, overdosis の症例はみられず, underdosis の症例が 17.6% で認められた。TE 合併 9 例中, 平均月 1 回以上 TT% の測定が行われていた 5 例では, 平均 11.6 回測定した TT の平均値は 26.4% (1.53) で, 非合併例に比し有意 ($P<0.01$) に TT (%)

が高かった。

次に, ワーファリン単独群 (平均 TT 値 22.2%) とワーファリンと抗血小板薬併用群 (平均 TT 値 20.9%) との間で TE 頻度の比較を行ってみた。170 症例中, ワーファリン単独投与を行った症例は 84 症例で, ワーファリンとチクロピジンを併用した症例は 42 症例であった。このほかにワーファリンとジピリダモールまたはアスピリンを併用投与した症例が 44 症例存在したが, ジピリダモールとアスピリンは作用機序が異なる抗血小板薬なので今回の検討ではワーファリン単独投与群とワーファリン+チクロピジン併用群間での比較検討のみ行った。TE 頻度を 24 カ月後まで 6 カ月毎に追跡を行ったが, 両群間で統計学的有意差が認められたのは最初の 6 カ月目のみで ($P<0.02$), その後 24 カ月目では両群間に TE 頻度の有意差を認めなかった (表 5)。

TE 合併 9 例中の 2 症例では, TE 発症時の TT (%) と (PT-INR) が測定されており, その値はそれぞれ 30.2% (1.42), 34.3% (1.34), ほかの 1 例は発症時点でワーファリンを減量中であり, TT 25% 以上, PT-INR 1.57 以下であった (図 4)。

凝固能の検討ができた 101 例において, その 1 例ごとの平均 TT (%), 平均 PT-INR と TE 合併頻度について検討を行ったところ, TT 20% 以下 (PT-INR 1.78 以上) のコントロールを行った群では TE 合併症がみられなかった (図 5)。

Table 5 Comparison between anticoagulation employing warfarin alone and warfarin plus ticlopidine

Mode of anticoagulation	Postoperative observation period			
	6 mo.	12 mo.	18 mo.	24 mo.
Warfarin alone	84 (5)	79 (6)	78 (6)	77 (6)
Warfarin plus ticlopidine	42 (0)*	41 (2)	39 (2)	37 (3)

Parentheses show cumulative number of cases with thromboembolism.

* Statistically significant between the two different drug groups

($p<0.02$). mo.=months

Table 4 Clinical picture of 9 prosthetic valve

No.	Case	Age	Sex	Type of VR	Date of valve replacement	Time interval from valve replacement to TE	Site complication of TE
1	N. O.	38	F	AVR	Jun. 24, 1982	8 mo.	Brain
2	Y. K.	46	M	MVR	Jul. 22, 1981	5 mo.	Thrombosed valve
3	K. K.	53	M	MVR	Sept. 14, 1981	4 mo.	Brain
4	S. O.	38	F	MVR	Apr. 23, 1982	10 mo.	Thrombosed valve
5	T. I.	47	M	MVR	Apr. 28, 1982	9 mo.	Brain
6	I. S.	51	F	MVR	Jul. 16, 1982	5 mo.	Brain
7	H. K.	35	F	MVR	Dec. 4, 1982	1/2 mo.	Brain
8	H. T.	49	F	DVR	Feb. 23, 1981	4 mo.	Brain
9	M. I.	40	F	DVR	Aug. 25, 1982	20 mo.	Brain

TE=thromboembolism; AVR=aortic valve replacement; mo.=months

MVR=mitral valve replacement; DVR=double valve replacement (AVR+MVR);

Fig. 5 Incidence of Thromboembolism according to the average control level of PT-INR and Thrombotest (%)

III. 考 案

ワーファリン療法の適応とされている疾患は、深部静脈血栓症の予防、人工弁置換例の塞栓症の予防、肺塞栓症の予防、心房細動症例の塞栓症予防、拡張型心筋症で心腔内血栓を有する症例の塞栓症予防、心筋梗塞の2次予防などさまざまである。抗凝血薬療法を行う場合、その治療が適切かつ有効であるかどうかモニタリ

ングを行う必要があるが、主に PT (秒) または PT (比), TT (%) が従来用いられていた。

PT に関しては、米国で用いられている感度の低いウサギ脳トロンボプラスチンと、英国を中心とした感度の高いヒト脳トロンボプラスチンとは、プロトロンビン時間比が同一でも凝固能には差異があることが知られており、問題となっていた。WHO の標準化委員会は、国際標準品を設定して、その感度 (ISI) を 1.0 と定め、各社の市販トロンボプラスチンには、国際標準品と比較した感度指数を ISI として付けること、それにより、補正を行って求められた PT 比を PT-INR と名づけることを薦めている。わが国では人工弁置換患者の抗凝血薬療法の目安としては TT (%) が多く用いられており、その治療域は創案者の Owren⁽⁴⁾⁽⁵⁾ によると 10~25% とされていた。これは PT-INR に換算すると 2.83~1.57 に相当する。

世界的にみれば、TT (%) は米国では普及しておらず、凝固能の国際比較という点からは、TT に比べ PT-INR の方がすぐれていると思われる。また、測定に関しても、最近の自動測定器では試薬の ISI を入力すると、すぐに PT-INR が表示されるものが販売されるようにな

cases with thromboembolism

Type of anticoagulation	ECG	Prognosis	TT and PT-INR at the episode
Warfarin	SR	Alive	TT: 30.2% PT-INR: 1.42
Warfarin	AF	Dead	
Warfarin	AF	Alive	TT: 25% or more PT-INR: less than 1.57
Warfarin + ticlopidine 300 mg	SR	Dead	
Warfarin + ticlopidine 300 mg	AF	Alive	TT: 34.3% PT-INR: 1.34
Warfarin	AF	Alive	
Warfarin	AF	Alive	
Warfarin	AF	Alive	
Warfarin + ticlopidine 300 mg	AF	Alive	

SR=sinus rhythm; AF=atrial fibrillation;
TT=Thrombotest; PT=prothrombin time.

った。このことから、測定、簡便性の問題においては両者に優劣はなく、国際比較という点においては PT-INR のほうが優れていると考えられた。欧米においては、経口抗凝血薬療法の治療域がすでに発表されているが、わが国では PT-INR の普及が不十分なため、未だにゴールデンスタンダードとなる数値が存在しない。

Hirsh ら³⁾によれば、機械弁による心臓弁置換術後の症例の場合、推奨される PT-INR 値は 3.0~4.5 と相当に強力な抗凝血薬療法を行っている³⁾⁷⁾。今回、前述のごとく、われわれの施設では TT (%) 10~25 (PT-INR: 2.83~1.57) を治療域として、人工弁置換患者に対し、抗凝血薬療法を行ったのであるが、症例数が 101 例と少なかったものの、平均 TT (%) が 20% 以下、すなわち PT-INR が 1.78 以上の群においては TE の合併が認められなかった (図 5)。このことから、今回、欧米に比べてより緩かな抗凝血薬療法を行ったにもかかわらず、TE の合併が少なかったことがうかがわれ、日本人においては、欧米人と異なった治療域で良いのではないかとすることが示唆された。この点に関しては、症例数を増やして検討を続ける必要がある。また、今回の研究におい

て TE を生じた症例における PT-INR 値は平均値で 1.67 以下であったため (図 5)、もう少し高い PT-INR レベルにコントロールすれば、TE の発症率も低くかつ出血の合併症もそれほど問題にならないと推測されたので、1.8 以上の PT-INR でのコントロールを行うことが望ましいと考えた。

現在、さらに規模を大きくしたワーファリン療法中の患者に対する多施設研究が行われており、今後その結果についてさらに検討を加えたい。

本論文の要旨は XIIth Congress of the International Symposium on Thrombosis and Hemostasis (1989 年 8 月, 東京) および第 12 回日本血栓止血学会 (1989 年 12 月, 大阪) において発表した。

文 献

- 1) 風間睦美, 安部 英: 経口抗凝固療法ガイドライン. British Committee for standardization in Haemostasis and Thrombosis Task Force の報告 (1984. 5) に基づく. 血液と脈管, 16: 431~440, 1985.
- 2) International Committee for Standardization in Haematology/International committee on

- Thrombosis and Haemostasis: ICSH/ICTH recommendations for reporting prothrombin time in oral anticoagulant control. *Blut*, **50**: 185~187, 1985.
- 3) Hirsh, J. & Levine, M.N.: The optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *J.A.M.A.*, **258**: 2723~2726, 1987.
- 4) Owren, P.A.: Thrombotest. A new method for controlling anticoagulant therapy. *Lancet*, **ii**: 754~758, 1959.
- 5) Owren, P.A.: The laboratory control of anticoagulant therapy in large groups of patients. *Farmakoterapi*, **15**: 92~102, 1959.
- 6) 青崎正彦, 細田瑳一: ワーファリン, (前川 正, 細田瑳一, 斎藤英彦監修), p.59, メディカルジャーナル社, 東京, 1990.
- 7) Poller, L.: Significance of the International Normalized Ratio (INR) for anticoagulant therapy. Tokyo Satellite Symposia of XII th Congress of the ISTH, Program, p.8, Tokyo, 1989 [Abstr.]
-