術前検査としての凝血学的異常

要 旨

術前出血傾向の評価には、詳細な病歴聴取と身体所見の診察が必要である。病歴と診察で出血傾向が疑われる、または他科よりコンサルテーションを受けた際には、プロトロンビン時間 (prothrombin time : PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (activated partial thromboplastin time : APTT) ならびに血小板数等の適切なスクリーニング検査を行う。出血時間は外科処置の安全性や危険性を予測できないため、原則行わない。これらの問診・診察・検査所見と術式の出血リスクを総合的に勘案し、安全な手術のために適切な周術期管理を行うことが肝要である。

[日内会誌 109 : 1386~1391, 2020]

大森 司

Key words 出血傾向, 出血時間, 血小板, 血液凝固

はじめに

内科医が遭遇するコンサルテーションの1つとして、凝血学的異常の術前スクリーニングが挙げられる。止血機能に関わる検査の解釈に自信が持てず、術前の止血機能に関するコンサルテーションについて苦手意識を持つ内科医も多い。本稿では、術前の出血リスクを評価するためのアプローチ、また、異常が認められたときの鑑別診断について概説する。

1. 問診・診療

大きな出血がなく、手術が安全に行えることが前提となる。そのためには、検査値だけに頼ることなく、過去の出血歴、身体所見ならびに術式特有の問題点から、出血リスクを総合的に判断する必要がある (表1)。

1) 問診

実際に軽微な外傷で出血をしたことがあるかどうか、抜歯時・手術時の出血傾向、既往症 (肝臓、腎臓、血液疾患ならびに輸血歴) の有無、過多月経、薬剤内服歴ならびに血縁者の出血傾向について聴取する。

2) 身体所見

もし紫斑が生じているのであれば、その性状から出血傾向の原因を考察する。点状出血であれば血小板や血管の異常、やや大きい出血斑であれば凝固系の異常を念頭に置く。また、関節出血や筋肉内出血の存在も血友病等の凝固因子異常症が鑑別として重要である。さらに、皮膚の観察から、毛細血管の拡張 (くも状血管腫) があれば、肝硬変を疑う。ステロイド内服やCushing症候群の際には、軽微な皮膚の脆弱性に

自治医科大学学生化学講座病態生化学部門

Bleeding Tendency. Topics : VII. Preoperative assessment of hemostasis abnormality.

Tsukasa Ohmori : Department of Biochemistry, Jichi Medical University School of Medicine, Japan.

表1 出血傾向を見逃さないための
病歴聴取・診察のポイント

具体的な病歴聴取の例	
☐	大量の口腔内出血や頻回な鼻出血（女性の場合、月経血も）がありますか？
☐	筋肉内や関節内に出血したことがありますか？
☐	下血したことはありますか？
☐	知らない間、または少しの打撲で皮膚に大きな出血をしたことがありますか？
☐	抜歯、生検、手術の際に出血は止まりにくかったですか？
☐	肝、腎、血液の病気をしたことがありますか？
☐	輸血したことはありますか？
☐	現在の内服薬は？血液をさらさらにする薬等の内服はありませんか？
☐	家族に出血しやすい病気や、手術後に大量出血した方はいますか？
☐	これまで大きな病気、特に脳梗塞や心筋梗塞はどうですか？
身体所見でチェックすべき点	
☐	貧血・黄疸
☐	肝脾腫・リンパ節腫大
☐	皮膚の観察（出血の有無・脆弱性・くも状血管腫）
☐	関節出血の有無
☐	口腔内出血の有無

伴う出血斑を認めることがある。

3) 病歴聴取の注意点

以上の病歴聴取は重要であるが、盲点として、担当医が十分な聴取ができていない場合、患者の記憶違い、最近生じた出血性疾患等がある場合には、病歴聴取が十分な意味をなさないことがある。先天性に出血傾向がある場合には、出血傾向自体を本人が見逃している可能性もあることには留意する。また、抗血栓薬として理解しないまま内服をしている場合もある。

4) 術式のリスク評価

基礎疾患や術式から予測される出血量、手術時間ならびに術式を理解し、出血時に結紮や凝固等ですぐに止血が可能かも考慮すべきである。

2. スクリーニング検査

1) 術前スクリーニング検査

国内では、プロトロンビン時間（prothrombin time：PT）、活性化部分トロンボプラスチン時間（activated partial thromboplastin time：APTT）、血小板数ならびに出血時間等の確認が術前にルーチンとして行われていることが多い。欧米では、病歴や身体所見の問題がなければ、これらの検査は不要としているものが多い。過去にルーチン検査の意義を検討した試験の結果では、問診や身体所見に問題のない健常人では不要であると結論付けられている^{1,2)}。ただし、他科からのコンサルテーションがあった場合や問診で出血性疾患が疑われる場合は、スクリーニング検査として、血算、末梢血塗抹標本、PT、APTT、FDP（fibrin/fibrinogen degradation products）、Dダイマー、クレアチニンならびに肝機能評価は必須である。これらのスクリーニング検査の後に詳細な検査で確定診断する。

2) 出血時間の意義

出血時間は耳朶をランセットで穿刺し、止血するまでの時間を測定するDuke法が一般的である。上腕にマンシェットを巻き、前腕を穿刺するIvy法もあるが、ほとんど行われていない。出血時間は、簡便な術前のPOC（point of care）検査として行われることがあるが、出血時間が手術の安全性や出血を予測するというエビデンスはなく、現段階で出血時間を術前検査として行うことは勧められない³⁾。

3. スクリーニング検査異常に 遭遇したときの対応

1) 血小板数の低下

末梢血での血小板数の正常値は、およそ15～

図1 血小板減少に遭遇したときの診断フローチャート

SLE : systemic lupus erythematosus, ITP : idiopathic thrombocytopenic purpura

40万/ μ lである。自然出血のリスクは1～2万/ μ l未満で生じる。外傷時の出血傾向が生じるのは5万/ μ l未満程度からである。逆に低侵襲の手術は5万/ μ l程度で可能である。血小板数は絶対値だけでなく、その推移も重要である。軽度な低値でも急速に血小板数が低下している際には注意が必要である。血小板数低下時の鑑別診断法を図1にまとめた。出血傾向のない血小板数低下に遭遇したときには、まずは偽性血小板減少を除外する。これは、血算の試験管に含まれる抗凝固薬EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid) が原因で試験管のなかで血小板同士が凝集塊をつくる現象であり、体内の血小板数低下はない。末梢血塗抹標本で引き終わりに血小板の凝集塊が観察されることから判断できる。日常診療において、一般内科医が自分でスメアを観察する機会はほとんどないが、検査室と密に連絡をとることで簡単に判断できる。正確な血小板数は抗凝固薬を使わずにすぐに測定する、もしくは凝固測定用の試験管(クエン酸ナトリウム入り)で測定することで、正しい値が測定できる場合がある。偽性血小板減少が除外され、血小板数が10万/ μ l未満であれば、真の血小板減少を考え、血小板数低下を伴う疾患の除外が必要であ

る。脾腫や肝硬変がないか、他の血球異常を伴うかどうか、また、末梢血塗抹標本の異常がないか、DダイマーやFDPの異常がないか等が鑑別のポイントとなる(図1)。原疾患が進行性の悪性腫瘍の場合、腫瘍進展に伴う播種性血管内凝固(disseminated intravascular coagulation : DIC)による血小板減少に留意する。他の血球異常を伴う場合、急速に血小板数が低下する場合等は血液内科にコンサルテーションを行う。処置時に必要な血小板数の目安については、2019年に改訂された「成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド」に記載がある(表2)⁴⁾。

2) PT・APTTの異常

PT・APTTは凝固因子カスケードの包括的な検査である。凝固因子の反応は、カスケードと呼ばれるように、さまざまな凝固因子が上流から徐々に活性化され、最終的に効率良くフィブリン血栓を形成する。PTが外因系、APTTが内因系の評価として用いられている。凝固因子のほとんどが肝臓でつくられる。APTT異常の際の鑑別診断法を図2に示す⁵⁾。肝硬変等肝臓でのタンパク質の合成障害があるとPT・APTTが延長する。DICでも消費性に凝固因子が低下する。

以上より、術前検査でPT・APTTの異常を認めた場合、まずは肝臓での合成障害と基礎疾患に伴うDICを除外する必要がある。また、ワルファリンや直接経口抗凝固薬の内服を確認する。そ

の後、個々の凝固因子活性の測定を行う。血友病等の先天性の凝固障害では、小児期から出血傾向を認めることが多く、十分な問診をしていれば術前に把握することが可能である。稀に軽症例、特に凝固因子活性が10～40%の場合、大きな出血なく成人まで過ごしていることもある。先天性出血性疾患で見逃されやすい疾患に von Willebrand 病 (von Willebrand disease : VWD) がある。von Willebrand 因子 (von Willebrand factor : VWF) の量的・機能的低下による疾患である。VWFは血液凝固第VIII因子を安定化させるキャリアとして機能しているため、VWFが低下すると第VIII因子が低下し、結果的にAPTTが延長する。血友病とVWD以外の先天性凝固因子異常症に偶然遭遇することは極めて稀である。後天性の凝固障害として重要なものとして、後天性血友病と後天性von Willebrand症候群 (acquired von Willebrand syndrome : AVWS) がある。

表2 観血的処置・手術時に推奨される血小板数
(臨床血液 60 : 877-896, 2019より転載)

処置	推奨血小板数
予防歯科的処置 (歯石除去等)	2～3万/ μ l以上
簡単な抜歯	3万/ μ l以上
複雑な抜歯	5万/ μ l以上
局所歯科麻酔	3万/ μ l以上
中心静脈カテーテル挿入	2万/ μ l以上
腰椎穿刺	5万/ μ l以上
小手術	5万/ μ l以上
大手術	8万/ μ l以上
中枢神経手術	10万/ μ l以上
脾摘	5万/ μ l以上
分娩	5万/ μ l以上
硬膜外麻酔	8万/ μ l以上

図2 APTT延長時の鑑別診断 (血栓止血誌 28: 715-747, 2017より転載)

即時反応を実線, 遅延反応を点線で示す。

LA : lupus anticoagulant

3) ループスアンチコアグラント (LA) と 凝固因子インヒビター

肝障害やDICに起因しないPTやAPTTの延長に遭遇した場合には、凝固因子が足りないのか、もしくは凝固因子活性を阻害する物質が存在するのかを鑑別する。両者を鑑別するには交差混合試験（クロスミキシングテスト、補正試験とも呼ばれる）を行う（図2）。これは患者血漿と健常人の血漿を一定の割合で混合し、混合直後と混合2時間後にPTやAPTTを測定するものである。健常者の血漿を混合してAPTTが正常化すれば凝固因子の欠乏、APTTが正常化しなければ阻害物質の存在を考える。凝固因子の欠乏、阻害物質の存在は、それぞれ下に凸（欠乏パターン）、上に凸（インヒビターパターン）と表現される。交差混合試験の解釈で重要なのは、凝固因子の低下とPT・APTTの値は必ずしも直線的な関係にないことである。PTやAPTTは単独の凝固因子低下に対する感度は鈍く、通常は30%未満になったときに異常値となる。そのため、30~40%の単一凝固因子の欠損はAPTTやPTの延長が軽度もしくは正常域に留まることが多い。軽度のAPTT延長でも出血症状がある場合やコンサルテーションを受けた場合には、凝固因子活性やVWF活性を測定して凝固因子欠乏やVWDを除外する。出血傾向がある場合には、積極的に第VIII因子やVWF活性を測定することが重要である。

交差混合試験でインヒビターパターンの場合に鑑別で問題となるのが、ループスアンチコアグラント（lupus anticoagulant：LA）と凝固因子インヒビターである。凝固因子の活性化にはリン脂質が必要であるため、APTT測定試薬にはリン脂質が含まれている。LAはリン脂質に対する抗体がリン脂質と凝固因子の反応を試験管内で阻害する。実際に出血傾向に結び付くことは極めて稀である。凝固因子インヒビターは特定の凝固因子に対する自己抗体で後天性の出血傾向

の鑑別として重要である。LAと凝固因子インヒビターの鑑別は、1) 出血傾向の有無、2) 交差混合試験の反応性の違いである。LAでは、出血傾向を認めず、交差混合試験で混合直後からインヒビターパターンとなる。一方、凝固因子インヒビターは、混合して2時間後で阻害パターンが強くなる。検査の解釈に悩んだ場合は、血液内科に相談することが望ましい。

4) FDP・Dダイマーの異常

FDP・Dダイマー共に安定化フィブリンのプラスミンによる分解産物を示す。血栓が局所、または全身に生じていることを示している。特に悪性腫瘍等の基礎疾患が存在し、FDP・Dダイマーが上昇している際は、悪性腫瘍に伴うDICを除外する。また、術前に深部静脈血栓症の検索も行うことが望ましい。

4. 術前に見逃してはならない出血性疾患

肝硬変、DIC等の副次的な出血傾向に加え、術前に見逃してはいけない重要な出血性疾患にVWD、血友病ならびに後天性血友病がある。出血傾向の家族歴や既往等、詳細な問診によって、これらの疾患の存在を予見し、スクリーニング検査と照らし合わせて診断に結び付けていく必要がある。以下、各疾患の概要を簡潔に示す。

1) von Willebrand病（VWD）・ 後天性von Willebrand症候群（AVWS）

VWDは、血中のVWFの量または機能の異常による出血性疾患である。女性の先天性出血性疾患としては最も多い。小児期から鼻出血や軽度の外傷による出血傾向、女性では月経過多を認める。複数の亜型があるが、日常診療で遭遇するVWDは顕性遺伝であることが多い。そのため、両親のどちらかに出血傾向があることが多い。検査では、APTTの若干の延長を認めることが多い。前述のとおり、VWFは第VIII因子を安

定化させるキャリアとなるため、VWF低下で第VIII因子が低下し、結果的にAPTTが延長するためである。血液型がO型の場合はVWF活性が他の血液型よりも低値に出ることがあり、軽症のVWDとの鑑別が問題になる。心臓弁膜症が強い場合、二次性に機能的なVWFが減少し、出血傾向に結び付くことがある（AVWS）。弁膜症が存在し、軽度のAPTT延長と出血傾向がある際には必ず鑑別診断に挙げる。

2) 血友病

先天性の凝固因子異常で最も多い。第VIII因子の欠乏が血友病A、第IX因子の欠乏が血友病Bである。小児期からの関節出血、筋肉内出血が特徴であるが、軽症の場合は出血傾向を自覚せず、診断されていない場合もある。検査でPT正常、APTT延長を認めた場合、血友病を疑い、凝固因子活性を測定する。

3) 後天性血友病

第VIII因子に対する自己抗体が生じる自己免疫性疾患である。高齢者に多い。過去に出血歴

がない高齢者に出血傾向が生じ、PT正常、APTT延長の場合に本症を疑う。他の凝固因子、特にビタミンK依存性凝固因子に自己抗体が生じることは極めて稀である。前述のとおり、LAとの鑑別に注意を要する。

おわりに

内科医が遭遇しやすい術前の出血傾向や凝固因子スクリーニング異常に関する対応法についてまとめた。重要な出血性疾患に偶然遭遇する機会は少ないが、常にアンテナを張り、詳細に病歴・家族歴を聴取することが肝要である。検査だけに頼らず、実際に患者の声に耳を傾けるという、臨床医の最も重要な点を怠らないことが、重要な疾患の見逃しを防ぐのに最も近道である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：大森 司；講演料（ノボノルディスク ファーマ）、研究費・助成金（田辺三菱製薬、ノボノルディスク ファーマ）

文献

- 1) Houry S, et al : A prospective multicenter evaluation of preoperative hemostatic screening tests. The French Associations for Surgical Research. Am J Surg 170 : 19-23, 1995.
- 2) Blery C, et al : Evaluation of a protocol for selective ordering of preoperative tests. Lancet 18 : 139-141, 1986.
- 3) Gewirtz AS, et al : The clinical usefulness of the preoperative bleeding time. Arch Pathol Lab Med 120 : 353-356, 1996.
- 4) 厚生労働省難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究班「ITP治療の参照ガイド」作成委員会：成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド2019改訂版。臨床血液 60 : 877-896, 2019.
- 5) 酒井道生, 他：後天性血友病A診療ガイドライン2017年改訂版。血栓止血誌 28 : 715-747, 2017.
- 6) 大森 司：凝固異常へのアプローチ止血機構の生理学と検査・診断・主要疾患の基礎知識。Hospitalist 3 : 907-918, 2015.
- 7) 大森 司：出血傾向。medicina 53 : 56-60, 2016.
- 8) 大森 司：出血性疾患の診断アプローチ。臨床血液 54 : 1888-1896, 2013.