

抗凝固療法の指標としてのInternational Normalized Ratioとトロンボテストの施設間差

Inter-Institute Variations in International Normalized Ratio and Thrombotest

能 沢 孝
林 史 朗*
内記 三郎*
新谷 憲治*
麻野井英次
井 上 博

Takashi NOZAWA, MD
Shiro HAYASHI, MD*
Saburo NAIKI, MD*
Kenji NIIYA, MD*
Hidetsugu ASANOI, MD
Hiroshi INOUE, MD, FJCC

Abstract

Oral anticoagulant therapy is effective for reducing the risk of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation or other heart diseases. However, the intensity of oral anticoagulation therapy required in high risk patients, especially in Japanese patients, to achieve the best balance between the prevention of thromboembolic events and bleeding complications remains unclear. The multicenter study of Toyama Warfarin Rational Dosage (TOWARD) was started in 1996 to determine the optimal level of anticoagulant therapy. This study investigated the relationship between values of thrombotest (TT) and International Normalized Ratio (INR) measured from the same samples to clarify inter-institute variations.

The relationship between TT and INR was not linear but hyperbolic. Changes of INR to TT are relatively small in the TT range of more than 20% as compared with the range of 20% or less. There were considerable inter-institute variations of TT, and the coefficient of variation (CV) was 0.16 and 0.24 in the low level and high level anticoagulation samples, respectively. However, the variations became significantly small when the same reference was used. The CV of INR was 0.12 and 0.08 in the high level and low level anticoagulation samples, respectively, and very similar with the control samples without anticoagulation (0.11). The variation was small when INR was obtained from the international sensitivity index (ISI) of thromboplastin less than 1.5.

TT is widely used for monitoring oral anticoagulant therapy in Japan, and is an excellent system with little inter-institute variation when a standard reference is offered. Since INR has been established as an international monitoring system, the use of INR measured with thromboplastin of small ISI is recommended for monitoring.

J Cardiol 1998; 32(2): 89-94

Key Words

■ Anticoagulants (warfarin) ■ Thromboembolism ■ International Normalized Ratio
■ Thrombotest ■ International Sensitivity Index
■ TOWARD (Toyama Warfarin Rational Dosage Study)

はじめに

Warfarinによる抗凝固療法を行う際には、血液凝固能のモニタリングが必須である。従来から血液凝固能の指標としてプロトロンビン時間 (prothrombin time)

が国際的に用いられている。しかし、その測定にあたって各施設で使用されているトロンボプラスチン試薬の種類が異なるため、この時間の測定値が施設間で異なることが指摘されている。そこで、経口抗凝固療法のモニタリングのための標準法として、Inter-

富山医科薬科大学医学部 第二内科, *検査部: 〒930-0194 富山市杉谷2630

The Second Department of Internal Medicine and * Department of Clinical Laboratory, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Toyama

Address for reprints: NOZAWA T, MD, The Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Sugitani 2630, Toyama 930-0194

Manuscript received March 4, 1997; revised June 4, 1998; accepted June 5, 1998

national Normalized Ratio (INR) 表示が国際保健機構 (World Health Organization) で採用された。これは、各施設で測定するプロトロンビン比をそれぞれのトロンボプラスチン試薬の力価である International Sensitivity Index (ISI) で補正して得られる指標である^{1,2)}。

しかし、我が国においては抗凝固療法の指標として主にトロンボテスト (thrombotest: TT) が用いられており、INR の普及はいまだ十分ではない。また、INR の精度についても問題があるとされている。INR の算出には試薬ロットごとの ISI 値が必要であるのみならず、測定機器によっても影響され、試薬ロットと各測定機器を含めた ISI 値が必要であるが、提供される ISI 値はこの点が考慮されていないことが多い^{3,4)}。また、欧米の諮問委員会などが推奨する抗凝固療法の治療域⁵⁻⁷⁾ が日本人にとっても至適であるか否かは明らかではない。そこで、富山医科薬科大学附属病院と関連病院 8 施設において、INR が抗凝固療法の指標として TT より優れた指標となりうるか、また INR および TT の至適治療域を明らかにするために、1996 年 9 月から Toyama Warfarin Rational Dosage Study (TOWARD) を開始した。

本研究は TOWARD の一環として行われ、INR および TT の施設間差およびそれを生ずる問題点を明らかにし、各治療域における INR と TT の関係を検討した。

対象と方法

1996 年 9 月の時点で INR 表示をしていたのは参加 9 施設のうち 1 施設 (富山医科薬科大学) のみであった。そこで、各治療域における TT-INR 関係の検討は、富山医科薬科大学において 1996 年 9 月-12 月に TOWARD 試験に登録された 136 例において同時測定された TT および INR 値を用いた。したがってこの間に使用された試薬および測定機器は同一のものであった。

TT の施設間差の検討については、各施設にサーベイ検体として warfarin 服用患者の血漿をプールした TT 値の異なる 2 検体を配布した。各施設の標準品により測定された TT 値 (標準品のない施設では的手法検量線を用いた) と、X 製の 3 濃度の検量線作成用血漿を各施設に配布し、これらから得られた TT 値を比較した。測定分析機器は 8 種類、測定 TT 試薬は 3 種類であった (富山医科薬科大学では 2 種類の試薬からそれぞれ TT

Selected abbreviations and acronyms

INR = International Normalized Ratio
ISI = International Sensitivity Index
TOWARD = Toyama Warfarin Rational Dosage
TT = thrombotest

値を求めた)。

INR については、標準品を所持していない施設や測定機器に付加される ISI 値の設定がない施設があるため、メーカーに問い合わせ確認した。各施設にサーベイ検体として患者血漿をプールした 3 濃度の検体 (高用量治療域、低用量治療域および未治療検体) を配布した。統一標準品として富山医科薬科大学の健常例 20 例のプール血漿を同時に配布し、各施設の標準品 (6 施設) から求めた値と比較した。測定分析機器は 9 種類、測定に用いられたトロンボプラスチン試薬は 7 種類であった (富山医科薬科大学では 5 種類の試薬からそれぞれ INR 値を求めた)。

データは平均値±標準偏差で示した。対応のある 2 群間の平均値の比較は *t* 検定、施設間のデータの分散の差は F 分布、両側検定により求めた。 $p < 0.05$ をもって有意差の判定とした。

結 果

1. トロンボテストと International Normalized Ratio の関係

136 例から得られた 1,127 検体から TT-INR 関係を求めた。Fig. 1 に示すように、TT と INR の関係は双曲線を示した。INR で 2 以上 (TT で 20% 以下) では、TT の変化に対し INR の変化が大きく、INR は凝固能の変化を鋭敏に反映すると考えられた。しかし、TT で 20% を超えると、特に 30% 以上では INR の変化は小さく、この治療域では TT のほうが凝固能の指標としてより鋭敏であった。

2. トロンボテスト測定値の施設間差

各施設の標準品より作成した検量線または資料添付検量線から求めた TT 値と、X 製の検量線作成用血漿 (同一の標準品) を用いて作成された検量線から得られた TT 値を比較した (Table 1, Fig. 2)。各施設の検量線から得られた TT 値は、高用量および低用量治療域の患者プール血漿でいずれもかなりの施設間差があり、

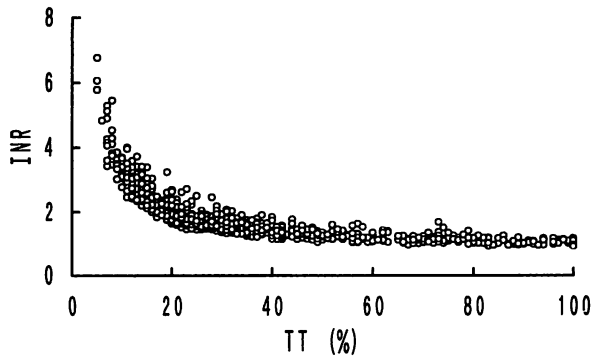


Fig. 1 Relationship between International Normalized Ratio(INR) and thrombotest(TT) in patients with warfarin therapy

The relation is not linear but hyperbolic. Changes of INR relative to TT are relatively small in the TT range more than 20%, compared with the TT range of 20% or less.

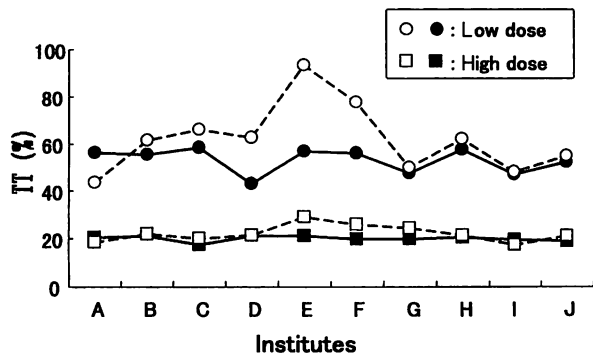


Fig. 2 Inter-institute variations (A-J) of thrombotest
Open symbols indicate data measured with the reference at each institute. Closed symbols indicate data measured with a standard reference. Note that the variation was small when the standard reference was used.

変動係数(標準偏差/平均値)はそれぞれ0.16, 0.24であった。特にY製試薬を使用した2施設においてTT値は高値を示した。検量線をX製の標準品で統一すると、施設間差は高用量, 低用量血漿とも有意に低下し, 変動係数もそれぞれ0.05, 0.09となった。

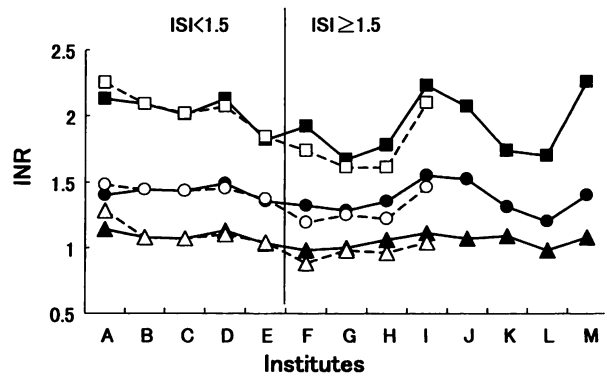
3. International Normalized Ratio測定値の施設間差

各施設の標準品によるINR測定値(5施設, 9検体)は高用量および低用量治療域ともかなりの施設間差があった(Table 1, Fig. 3)。標準品を健常例プール血漿で統一すると、いずれも施設間差はやや改善した。更に、ISI値が1.5以上(8検体)と1.5未満(5検体)で分け

Table 1 Thrombotest and International Normalized Ratio

	High dose	Low dose	No anticoagulant
TT-e (n=10)	22.1±3.3 (0.15)	61.9±14.1 (0.23)	
TT-st (n=10)	20.0±1.1*	53.0±5.1*	
INR-e (n=9)	1.93±0.23 (0.12)	1.37±0.11 (0.08)	1.05±0.11 (0.11)
INR-st (n=13)	1.97±0.21 (0.10)	1.39±0.10 (0.07)	1.06±0.05 (0.05)
INR-h (n=8)	1.92±0.24 (0.12)	1.37±0.12 (0.09)	1.05±0.05 (0.05)
INR-l (n=5)	2.04±0.13 (0.06)	1.42±0.05 (0.04)	1.09±0.05 (0.04)

TT-e and INR-e are values obtained from references of each institute, and TT-st and INR-st are obtained from standard references. INR-h was calculated from the International Sensitivity Index (ISI) of thromboplastin equal or more than 1.5 and INR-l from ISI less than 1.5. Data in parentheses are coefficients of variation (standard deviation/mean value). *Inter-institute variation significantly different compared with TT-e (p<0.05).



△▲: No anticoagulant. Explanation of the other symbols as in Fig. 2.

Fig. 3 Inter-institute variations(A-M) of International Normalized Ratio

Open symbols indicate data measured with a control sample at each institute. Closed symbols indicate data measured with the standard control. Note that the variation was small when data were obtained using the International Sensitivity Index of thromboplastin less than 1.5.

て検討すると、ISI値が1.5未満で測定されたINR値の施設間差は、ISI値が1.5以上で測定された施設間差より小さかった。

考 察

経口抗凝固療法のモニタリング法として国際的にはINR表示が推奨されているが、日本においてははまだTTやPTで表示されている施設が多い⁸⁾。欧米においては各疾患ごとに推奨される治療域(INR表示)が設定されているが、日本人にもそのまま適応すべきかどうか、また抗凝固療法のモニタリング法として現在広く用いられているTTよりINRが優れているかどうかも明らかではない。更に、INRとTTの施設間格差とそれを生ずる原因を明らかにする必要がある。

1. トロンボテストと International Normalized Ratioの関係

TTが20%以下のところでは、TTの変化に対しINRの変化は大きく、凝固能の指標としてINRは鋭敏である。しかし、TTが20%を超えるところでは、TTの変化に対しINRの変化はわずかであり、もしこのレベルに治療域を設定した場合には、INRでは評価が困難な可能性がある。

各疾患における抗凝固療法の至適治療域に関する幾つかの欧米の勧告案がある⁵⁻⁷⁾。最近では、American College of Physiciansのガイドライン⁹⁾にみられるように、抗凝固療法の推奨値が減じられる傾向にある。実際、非弁膜症性心房細動における低用量warfarin(INR値で1.5-2.7, TTで10-30%)が脳血栓症を有意に低下させた^{10,11)}。また、欧米人に対して、日本人では治療域を低く設定すべきであるとの意見もある¹²⁾。このように、warfarin単独あるいは抗血小板薬との併用により、ある種の疾患ではTTで30%前後(INR値で1.5前後)の低い治療域が設定されうる¹³⁾。このような状況においても、INRが抗凝固療法の指標としてTTと同等ないしはより優れた指標となりうるかは重要な問題であり、今後の検討課題である。

2. トロンボテスト測定値の施設間差

抗凝固療法に対する凝固検査の必要性増大とともに多種類のTT試薬が用いられる可能性があり、また多種多様な測定分析器も開発された。実際、本試験において使用された試薬は3種類、測定機器は8種類に及んだ。しかし、試薬および測定機器を含めた標準化がなされておらず、これがTT値の施設間差を発生させ

た一要因と考えられる。また標準品による検量線作成時の誤差の影響も大きく、検量線を作成する時の標準品を統一することで、施設間のばらつきが小さくなることが明らかとなった。TTの試薬と測定機器を含めた標準化が出来れば、施設間差が更に小さくなると期待されるが、これらの標準化が進んでいない現状においても、検量線作成用の標準品を統一することにより施設間差をかなり小さくすることが出来、複数施設のデータの比較が可能になると考えられる。しかし、プロトロンビン時間の標準品は健常例プール血漿から得られるが、健常例のTTが100%になるとは限らないため、いかにしてTTの標準品を統一するかが今後の課題である。

今回の予備検討において、検体の採血から測定までの時間が測定値に影響を及ぼすことも判明した。TT値が採血直後では25%であったが、4℃で4時間放置すると43%まで上昇した。その他の測定誤差や施設間差の要因として、測定方法の違い(全血法と血漿法)や試薬および標準品のロット間差が考えられる。

3. International Normalized Ratio測定値の施設間差

測定試薬のみならず、測定機器を含めたISI値を各メーカーが提供するよう各施設で求める必要がある。しかし、多種多様な試薬および分析器が存在するため、それら全てについてISI値が設定されているわけではない。本研究においてはプロトロンビン時間標準品を所持していない施設が多いこと、また標準品を統一するために当施設の健常例20例のプール血漿を作成し、各施設のコントロール測定時間から検体のINR換算を行った。

プロトロンビン時間はISI値の大きい試薬を使用しているほど測定時間の延長程度が小さく、感度が低くなる。しかし、INR表示をすると各施設間である程度の変動範囲内にとどまることも明らかである(Fig. 3)。つまり、適正なISI値が設定されれば、各施設間差も是正される可能性がある。更に、今回の検討でISI値の小さい試薬を用いることにより、INR値の施設間差が減少することが明らかとなった。国際的にはINR表示に向かいつつあるが、測定試薬および機器を含めた適正なISI値の設定や、ISI値の小さい試薬の使用などが望まれる^{3,4,8)}。

結 語

Warfarinによる血液凝固能のモニタリングとして国際的にはINR表示が推奨されているが、国内ではTTによるモニタリングをしている施設が多い。TT, INRとも現状では各施設間のばらつきがかなりある。施設間差を改善するため、試薬のみならず測定機器を含めた標準化が求められているが、現状では困難である。しかし、本研究で明らかになったように、1)標準品を統一すること、2)ISI値の低い試薬を用いること、3)採血から測定までの時間を短くすること、などにより施設間のばらつきがかなり改善し、複数施設のデータの比較が可能になると思われる。

INRがTTと同等あるいはより優れた抗凝固療法の指標であるならば、日本においてもより積極的にINR表示に進むべきと考えられる。しかし、TTからINR表示に変更する場合、治療域によってはINRの感度が低くなる可能性がある。日本人においてある種の心疾

患、例えば非弁膜症性心房細動において、TTで30%前後の低い治療域でも良好に血栓塞栓症を予防出来るならば、INR表示で治療域を設定することが困難になると思われる。TOWARD試験においてこの点を明らかにしたい。

TOWARD参加施設

富山医科薬科大学附属病院: 井上 博, 麻野井英次, 藤木明, 能沢 孝, 新谷憲治, 林 史郎, 内記三郎
高岡市民病院: 酒井 成, 新家悦郎, 山本敬志
社会保険高岡病院: 和田 攻, 池垣律子
神岡町立病院: 江尻倫昭, 石瀬久也, 横山昇一
姫川病院: 神保正樹, 井川晃彦, 吉田尚弘, 須崎成夫
済生会高岡病院: 加藤弘巳, 高島敏明
国立療養所富山病院: 高島裕司, 谷 昌尚, 朝井義勝
不二越病院: 三川正人, 大野 晃, 本田繁光
光が丘病院: 笠島 学, 畑 君枝

要 約

これまでの多くの検討により、経口抗凝固療法が血栓塞栓症の予防に有効であることが明らかにされている。しかし、それぞれの疾患において血栓塞栓症を予防し、かつ出血の合併症を起こさない最適の治療域、特に日本人における至適治療域については不明な点が多い。そこで、我々は経口抗凝固療法の至適レベルを確立するために、1996年9月から富山医科薬科大学附属病院とその関連8施設においてToyama Warfarin Rational Dosage Study(TOWARD)を開始した。本研究はTOWARDの一環として行われ、warfarin服用患者のトロンボテストとプロトロンビン時間を測定し、トロンボテスト値とInternational Normalized Ratio(INR)との相関関係、およびそれらの施設間差について検討した。

INR値とトロンボテスト値は双曲線関係を示し、後者が20%以上(INRが1.8以下)の低用量治療域ではINRよりトロンボテストが抗凝固療法の指標として鋭敏であった。同一検体によるトロンボテスト値およびINR値はいずれもかなりの施設間差があった。トロンボテスト値の変動係数は低用量群で0.16, 高用量群で0.24であったが、検量線を作成する時の標準品を統一することでその施設間差は有意に改善した。INRの変動係数は高用量群0.12, 低用量群0.08, 未治療群0.11であった。International Sensitivity Index(ISI)が1.5未満のプロトロンビン試薬から得られたISI値では、施設間のばらつきが小さかった。

以上より、トロンボテストがルーチン検査として普及している我が国においては、標準品を統一すれば施設間差の少ない検査であることが確認された。しかし、抗凝固療法の指標として国際的にはINR表示が推奨されている状況において、我が国でもISI値の小さな試薬を用いてINR表示することが望まれる。

J Cardiol 1998; 32(2): 89-94

文 献

- 1) Poller L: Progress in standardisation in anticoagulant control. *Hematol Rev* 1987; **1**: 225-241
- 2) Hirsh J, Fuster V: Guide to anticoagulant therapy. Part 2: Oral anticoagulants: American Heart Association. *Circulation* 1994; **89**: 1469-1480
- 3) Hirsh J: Oral anticoagulant therapy: Urgent need for standardization. *Circulation* 1992; **86**: 1332-1335
- 4) 巽 典之, 河野均也, 河合 忠: プロトロンビン時間の INR 表示の問題点. *日医会誌* 1994; **12**: 291-294
- 5) Hirsh J, Poller L, Deykin D, Levine H, Dalen JE: Optimal therapeutic range for oral anticoagulants. *Chest* 1989; **95** (Suppl II): 5S-11S
- 6) British Committee for Standards in Haematology, Haemostasis and Thrombosis Task Force: Guidelines on oral anticoagulation: 2nd edition. British Society for Haematology. *J Clin Pathol* 1990; **43**: 177-183
- 7) Loeliger EA, Poller L, Samama M, Thomson JM, Van den Besselaar AM, Vermynen J, Verstraete M: Questions and answers on prothrombin time standardisation in oral anticoagulant control. *Thromb Haemost* 1985; **54**: 515-517
- 8) 非弁膜症性心房細動 (Nonvalvular Atrial Fibrillation) による心原性脳塞栓症の二次予防に関する共同研究班: 抗凝血薬療法のモニタリングとしての International Normalized Ratio-International Sensitivity Index の必要性. *脳卒中* 1996; **18**: 124-129
- 9) Hirsh J, Dalen JE, Deykin D, Poller L: Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 1992; **102** (Suppl IV): 312S-326S
- 10) The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators: The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990; **323**: 1505-1511
- 11) Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carlner NH, Colling CL, Gornick CC, Krause-Steinrauf H, Kurtzke JF, Nazarian SM, Radford MJ, Rickles FR, Shabetai R, Deykin D, Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators: Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992; **327**: 1406-1412
- 12) 上塚芳郎, 細田嗟一, 青崎正彦, 岩出和徳, 小柳 仁, 大木勝義, 甫仮妙子, 井上美幸, 秋山悦子, 北田増和: 経口抗凝血薬におけるトロンボテスト (%) とプロトロンビン時間 (INR) の臨床的意義について. *血栓止血誌* 1992; **3**: 123-130
- 13) Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomised clinical trial. *Lancet* 1996; **348**: 633-638