

## プロトロンビン時間国際標準比と % トロンボテストの関係

## Relationship Between Prothrombin Time International Normalized Ratio and Thrombo Test( % )

沼田 裕一  
緒方 康博  
荒尾憲司郎  
水 政 豊<sup>\*1</sup>  
脇田 富雄<sup>\*1</sup>  
春口 洋賜<sup>\*1</sup>  
荒 木 浩<sup>\*2</sup>  
辻 武 志<sup>\*2</sup>  
馬渡 耕史<sup>\*3</sup>  
島田 和幸<sup>\*4</sup>

Yuichi NUMATA, MD  
Yasuhiro OGATA, MD  
Kenshiro ARAO, MD  
Yutaka MIZUMASA, MD<sup>\*1</sup>  
Tomio WAKITA, MD<sup>\*1</sup>  
Hiroshi HARUGUCHI, MD<sup>\*1</sup>  
Hiroshi ARAKI, MD<sup>\*2</sup>  
Takeshi TSUJI, MD<sup>\*2</sup>  
Koshi MAWATARI, MD<sup>\*3</sup>  
Kazuyuki SHIMADA, MD, FJCC<sup>\*</sup>

### Abstract

**Objectives.** The optimal therapeutic range for laboratory evaluation of oral anticoagulant therapy is now defined by the prothrombin time international normalized ratio( PT-INR ). However, the thrombo tes( TT ), an alternative method to measure intensity of anticoagulation, is also currently used throughout Japan. The relationship between PT-INR and TT( % )has yet to be clarified. This study investigated the relationship between PT-INR and TT( % ).

**Methods.** The PT-INR and TT( % )were simultaneously measured of 505 consecutive samples from patients treated with warfarin in our hospital. Fourteen functions were used for regression analyses: a fractional function(  $Y = a/X + b$  ), a square root function(  $Y = aX^{0.5} + b$  ), a natural logarithmic function(  $Y = a \cdot \ln X + b$  ), a power series function(  $Y = aX^b$  ), a quotient function(  $Y = ab^X$  ), and polynomial functions [  $Y = a_n X^n + a_{n-1} X^{n-1} + \dots + a_1 X^1 + b, (1 \leq n \leq 9)$  ]. The results were confirmed by the same methods in 383 samples and 296 samples from another two laboratories.

**Results.** The power series function showed the most significant(  $p < 0.0001$  )and highest adjusted  $R^2$  ( 0.858 )correlation, with a regression formula of  $TT( \% ) = e^{4.48} (PT-INR)^{-2.09}$  in our laboratory. Using the same analyses, the power series function also showed the most significant and highest adjusted  $R^2$  in samples from the other two laboratories.

**Conclusions.** This study showed that a power series function is the most appropriate for expressing the relationship between PT-INR and TT( % )among the 14 functions. The function between PT-INR and TT( % )s mainly derived from the relationship between TT( % )and TT( sec ). Both internal validity and external validity confirmed the relationship between PT-INR and TT( % ).

J Cardiol 2001 Dec; 38(6): 327 - 335

### Key Words

- Blood coagulation (prothrombin time international normalized ratio, thrombo test)
- Anticoagulants (warfarin)

熊本赤十字病院 循環器科: 〒862 - 8520 熊本県熊本市長嶺南2 - 1 - 1; <sup>\*1</sup>公立多良木病院 循環器科, 熊本; <sup>\*2</sup>上天草総合病院 循環器科, 熊本; <sup>\*3</sup>鹿児島生協病院 循環器科, 鹿児島; <sup>\*4</sup>自治医科大学 循環器内科, 栃木

Department of Cardiology, Japanese Red Cross Kumamoto Hospital, Kumamoto; <sup>\*1</sup>Department of Cardiology, Taragi Municipal Hospital, Kumamoto; <sup>\*2</sup>Department of Cardiology, Kamiamakusa General Hospital, Kumamoto; <sup>\*3</sup>Department of Cardiology, Kagoshima Seikyo Hospital, Kagoshima; <sup>\*4</sup>Department of Cardiology, Jichi Medical School, Tochigi

**Address for correspondence:** NUMATA Y, MD, Department of Cardiology, Japanese Red Cross Kumamoto Hospital, Nagamine-minami 2 - 1 - 1, Kumamoto, Kumamoto 862 - 8520

Manuscript received April 26, 2001; revised June 20 and September 12, 2001; accepted September 19, 2001

## はじめに

経口抗凝固薬の効果の指標であるプロトロンビン時間( prothrombin time: PT )やトロンボテスト( thrombo test: TT )には, 測定に使用するトロンボプラスチン試薬の感度によって検査施設間較差が存在し, 異なった検査施設間での抗凝固療法に関する大規模試験には役立たなかった. これを解決するために World Health Organization( WHO )標準トロンボプラスチンによるPTの標準化が提唱され, 国際感度指数( international sensitivity index: ISI )を用いた国際標準比( international normalized ratio: INR )の使用が推奨された<sup>1,2)</sup>. その結果, 欧米の抗凝固療法に関する大規模試験ではPT-INRが使用され<sup>3-8)</sup>, 我が国でもPT-INRが抗凝固療法指標の主流となりつつある.

心原性塞栓症の主たる原因である心房細動は, 報告によっては人口約100人に1人と高頻度に認められ<sup>9)</sup>, 欧米の心房細動症例に対する大規模試験で, 血栓塞栓症の予防に抗凝固療法が有効であることが明らかにされてきた<sup>3-8)</sup>. 一方, 欧米では, 心房細動症例に対する抗凝固療法の有用性にもかかわらず, 実地医家の間で心房細動症例に対する抗凝固療法が十分に施行されていないことが報告されている<sup>10-12)</sup>. 我が国でも同様に, 心房細動症例に対する抗凝固療法が十分に広く施行されているとはいえない.

我が国では抗凝固療法の指標としてPTのみならず, TTも広く使用されてきた. TTは, PTで影響を受ける因子, フィブリノゲン量などに影響されにくく, 外因系のビタミンK依存性凝固因子の因子, 因子, 因子の減少を良く反映するといわれている. またTTはprotein induced by vitamin K antagonists or absence (PIVKA)の影響を受けやすいことから経口抗凝固薬ワルファリンの作用をよく反映する. さらにTTはPTに比べて, 反応時間の誤差が小さいことなどから, TTはクマリン系の経口抗凝固薬の効果判定に, より有用な検査方法として開発された<sup>13)</sup>.

1999年度の日本臨床検査技師会臨床検査精度管理調査報告書によると, 我が国でPTを実施している施設は少なくとも1,424施設で, そのうちPT-INRを測定している施設は1,371施設であった. またTTを実施している施設は少なくとも1,072施設であり, TTのINRを測定している施設は860施設であった<sup>14)</sup>. 以上のよ

うに, 日本では, いまだに多くの施設でTTが施行されており, 抗凝固療法の指標がTTからPT-INRに完全に移行したとはいえない. しかし, TTの完全な標準化が進んでいないこと, またすでにPT-INRによる各疾患に対する抗凝固療法の治療域などのデータが存在することから, 現実的には, TTを主として使用してきた臨床家もPT-INRへの移行が必要である.

TT(%)からPT-INRに抗凝固療法の指標を変更する場合, PT-INRとTT(%)の関係がわかっているならば, 臨床家のワルファリン投与量の増減などの際に, これまでのTT(%)での経験が生かされ, 容易に移行できよう. また臨床家は, この2つの検査結果の関係が本来どのようなものであるかを知りたいはずである.

このために, 本研究は, PT-INRとTT(%)の関係を関数式でわかりやすく表現することを目的とした.

## 対象と方法

## 1. 内的妥当性の検討

対象は熊本赤十字病院にてワルファリン内服中にPT-INRとTTを同時に測定した症例である.

熊本赤十字病院のワルファリン内服症例は505例(平均年齢 $64 \pm 11$ 歳)である. 内訳は男性358例(平均年齢 $66 \pm 13$ 歳), 女性147例(平均年齢 $63 \pm 11$ 歳)である. PT-INRとTT(%)の測定の試薬は, それぞれトロンボレルS(シスメックス製, ISI = 0.99 - 1.12), 複合因子・T(国際試薬, ISI = 0.87 - 0.96), 検量線作成のための血漿は, それぞれスタンダードヒューマンプラズマ(シスメックス製), オーソ複合因子標準血漿「TH」(オーソ製)である. 測定機器はCA-5000(シスメックス製)を用いた. ただし, TT(%)で5%以下は検量線がなく, TT(%)が算出不能であるため, TT(%)が5%以下の症例は除外した.

なお, 組織トロンボプラスチン試薬のISI値は, 試薬の各ロットによって変動があるため, 概数値を範囲で表記した.

## 2. 統計学的検定と回帰式の求め方

PT-INRとTT(%)の関連を表す関数式として, 分数( $Y = a/X + b$ ), 平方根( $Y = aX^{0.5} + b$ ), 対数( $Y = a \cdot \ln X + b$ ), べき乗( $Y = aX^b$ ), 指数( $Y = ab^X$ ), 1次から9次の関数式( $Y = a_n X^n + a_{n-1} X^{n-1} + \dots + a_1 X^1 + b$ , ( $1 \leq n \leq 9$ ,  $n$ : 整数)を用いて検討した.  $Y$ をTT(%),

XをPT-INRとして代入し、上記の各関数式を回帰関数として回帰式を求め、その自由度修正済み決定係数を比較した。

回帰式を求めるためのソフトはStat View ver. 4.5を用いた。単回帰分析を用いて分数関数、平方根関数、対数関数、べき乗関数、指数関数、1次関数による回帰式を求めた。また2次から9次の関数は多項式回帰分析を用いて回帰式を求めた。p < 0.05を有意差の判定とし、有意かつ自由度調整済み決定係数が最も高値を示した回帰式を、最も適合する関数と判断した。

我々の用いた統計ソフトで計算可能な回帰式を作るための関数は、1次の単項式と2次から9次までの多項式である。回帰式の求め方であるが、分数関数、平方根関数、対数関数、べき乗関数、指数関数においては、これらを $y = Ax + B$ という単項式に変形し、これによって代入するX値、Y値を変更して単項式として回帰式を算出し、その後式を解いて元の関数に戻した。

例えば、べき乗関数は $Y = aX^b$ であるから、 $TT(\%) = a(PT-INR)^b$ となる。これを単項式に直すために自然対数をとると、 $\ln[TT(\%)] = \ln a + b \cdot \ln(PT-INR)$ となり、 $y = \ln[TT(\%)]$ 、 $x = \ln(PT-INR)$ とすると、 $y = bx + \ln a$ となり、単項式で表現できる。つまりx値に $\ln(PT-INR)$ を、y値に $\ln[TT(\%)]$ を代入して、単回帰分析を行えば、本研究の結果では $b = A$ 、 $\ln a = B$ となり、さらに $a = e^B$ となる。これを元の式に代入することによって $TT(\%) = e^B(PT-INR)^A$ となるべき乗関数式が得られる。その他の分数関数、平方根関数、対数関数、指数関数も同様にして単回帰分析を用いて自由度調整済み決定係数を算出した。

### 3. 外的妥当性の検討

さらに外的妥当性を検討するために、別の2つの施設のPT-INRとTT(%)を同時に測定したデータについて検討した。統計学的検定と回帰式の求め方は内的妥当性の検討と同一である。

1)鹿児島生協病院のワルファリン内服症例は383例である。PT-INRとTT(%)の測定の試薬は、それぞれトロンボプラスチンCプラス(シスメックス製、ISI = 1.43 - 1.55)、トロンボテストオーレン(三光純薬製、ISI = 0.97 - 1.02)、検量線作成のための血漿は、それぞれデイドコアグキアルN(シスメックス製)、標準血

漿(三光純薬製)である。測定機器はCA-1000(シスメックス製)を用いた。

2)公立多良木病院のワルファリン内服症例は286例である。PT-INRとTT(%)の測定の試薬は、それぞれトロンボプラスチンCプラス(シスメックス製、ISI = 1.43 - 1.55)、CAシリーズ複合因子TTQ(シスメックス製、ISI = 0.93 - 0.99)、検量線作成のための血漿は、それぞれデイドコアグキアルN(シスメックス製)、複合因子標準血漿(シスメックス製)である。測定機器はCA-530(シスメックス製)を用いた。

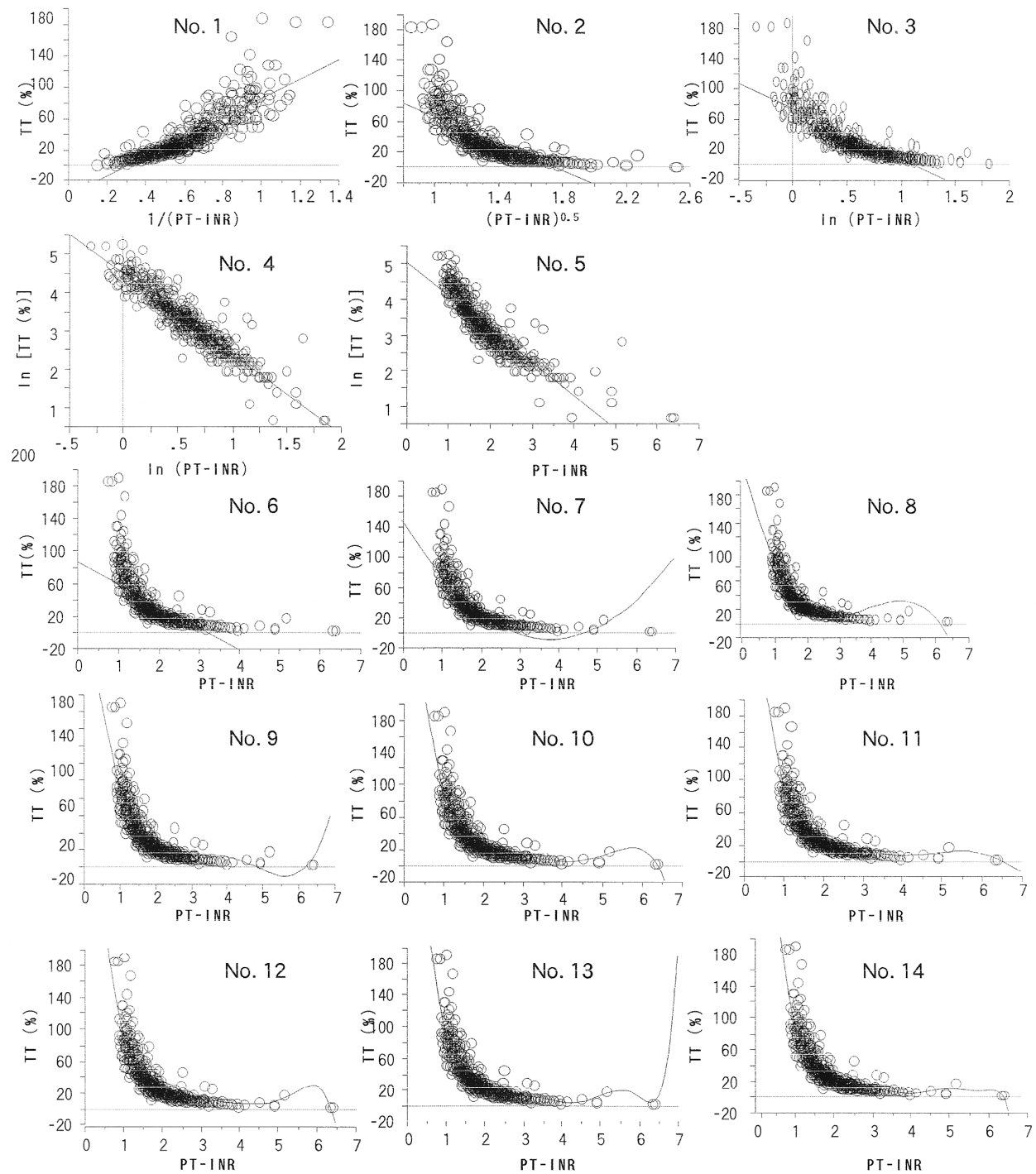
### 4. PT-INRとTT(%)の関係に影響する因子の検討

TTにおいて凝固時間からTT(%)を求める検量線が数学的には最も複雑なものであり、TT(%)値とPT-INRの関係を示す際のブラックボックスと考えられる。したがって、この検量線の回帰式を検討した。検量線は両対数グラフ上で直線に近いことから回帰式をべき乗関数として求めた。さらにPTとTTは類似した凝固時間検査であるが、使用する試薬と血漿が異なっており、血液学的に本質的な差がある。これを検討するために、熊本赤十字病院症例において、TT(秒)とTT-INR、TT(%)とTT(秒)、TT-INRとTT(%)、PT(秒)とTT(秒)、PT-INRとTT-INR、PT(%)とTT(%)の検査値の関係を比較検討した。

## 結 果

分数関数、平方根関数、対数関数、べき乗関数、指数関数の元になる回帰グラフと、1次から9次の関数によるINRとTT(%)の関係の回帰グラフをFig. 1に示す。べき乗関数に変形する前の回帰グラフNo. 4で最も回帰直線に対して各測定値の分散が少ないことがわかる。また、Table 1に示すように1次から9次までの関数による回帰式の自由度修正済み決定係数は、1次から9次の関数へと次数が増加するにつれ増加した。しかし5次関数式より高次の関数では、自由度修正済み決定係数は増加せず、ほぼ一定になった。今回検討した関数の中で最も自由度修正済み決定係数が高かった回帰式は、べき乗関数式： $TT(\%) = e^{4.48} \cdot (PT-INR)^{-2.09}$  (p < 0.0001, 自由度修正済み決定係数: 0.858)であり、最も自由度修正済み決定係数が低かった回帰式は、1次関数式であった。

外的妥当性の検討のために行った当院以外の2施設



**Fig. 1 Regression curves from the monomial and polynomial regression analyses of 505 samples from the Japanese Red Cross Kumamoto Hospital laboratory**

Each graph shows the correlation between PT-INR and TT(%) Regression curves on graphs No. 1 - No. 6 were derived from monomial regression analyses. The results of analyses were converted to a fractional function from graph No. 1, a square root function from No. 2, a natural logarithmic function from No. 3, a power series function from No. 4, and a quotient function from No. 5. Regression curves on No. 6 - No. 14 were derived from monomial and polynomial regression analyses.

TT = thrombo test; PT-INR = prothrombin time international normalized ratio.

**Table 1 Regression functions and adjusted R<sup>2</sup> derived from regression analyses using the 14 functions( Japanese Red Cross Kumamoto Hospital, n = 505 )**

Functions	Regression curves [ Y = TT( % ), X = PT-INR ] □	p value	Adjusted R <sup>2</sup>
Fractional function□	Y = 125.6/X - 39.3□	< 0.0001□	0.749□
Square root function□	Y = - 88.4X <sup>0.5</sup> + 155.1□	□ < 0.0001□	□0.556□
Natural logarithmic function□	Y = - 66.7 lnX + 73.9□	□ < 0.0001□	□0.639□
Power series function□	Y = e <sup>4.5</sup> · X <sup>-2.1</sup> □	□ < 0.0001□	□0.858□
Quotient function□	Y = e <sup>5.1</sup> ( e <sup>-0.9</sup> )□	□ < 0.0001□	□0.757□
Monomial function□	Y = - 26.9X + 86.3□	□ < 0.0001□	□0.458□
Polynomial functions	Y = 10.7X <sup>2</sup> - 81.9X + 146.5□	□ < 0.0001□	□0.657□
	Y = - 4.8X <sup>3</sup> + 56.5X <sup>2</sup> - 203.5X + 239.2□	□ < 0.0001□	□0.751□
	Y = 1.9X <sup>4</sup> - 29.2X <sup>3</sup> + 162.1X <sup>2</sup> - 384.0X + 342.1□	□ < 0.0001□	□0.776□
	Y = - 0.8X <sup>5</sup> + 15.0X <sup>4</sup> - 108.7X <sup>3</sup> + 381.3X <sup>2</sup> - 658.2X + 466.4□	□ < 0.0001□	□0.783□
	Y = 0.1X <sup>6</sup> - 3.0X <sup>5</sup> + 31.9X <sup>4</sup> - 172.1X <sup>3</sup> + 505.4X <sup>2</sup> - 777.9X + 510.7□	□ < 0.0001□	□0.783□
	Y = - 0.1X <sup>7</sup> + 2.1X <sup>6</sup> - 21.1X <sup>5</sup> + 118.9X <sup>4</sup> - 407.7X <sup>3</sup> + 863.5X <sup>2</sup> - 1060.0X + 599.5□	□ < 0.0001□	□0.783□
	Y = 0.1X <sup>8</sup> - 1.8X <sup>7</sup> + 21.1X <sup>6</sup> - 135.6X <sup>5</sup> + 526.8X <sup>4</sup> - 1285.0X <sup>3</sup> + 1972.0X <sup>2</sup> - 1810.4X + 807.5□	□ < 0.0001□	□0.782□
	Y = - 0.04X <sup>9</sup> + 1.3X <sup>8</sup> - 17.6X <sup>7</sup> + 135.0X <sup>6</sup> - 637.7X <sup>5</sup> + 1926.6X <sup>4</sup> - 3745.2X <sup>3</sup> + 4593.0X <sup>2</sup> - 3343.4X + 1182.2	□ < 0.0001	□0.782

Abbreviations as in Fig. 1.

のデータにおいての同様の検討でも、有意かつ最も自由度修正済み決定係数が高かった回帰式は、べき乗関数式であった( Tables 2, 3 ).

Table 4 に示すように、TT( 秒 ) と TT-INR は強固な直線関係を示し、TT の検量線 [ TT( % ) と TT( 秒 ) の関係 ] と、TT( % ) と TT-INR の関係はべき乗関数式で有意な回帰式が作成され、高い自由度調整済み決定係数を示した。また、PT と TT の回帰式を INR、凝固時間( 秒 )、% で示した。いずれの回帰式も有意であったが、自由度調整済み決定係数は凝固時間( 秒 )、INR、% の順に大であった。

### 考 案

我々は、14 種類の関数を用いて、PT-INR と TT( % ) の関係を回帰分析により調べた。まず、内的妥当性の検討として行った我々の施設の PT-INR と TT( % ) の関係に関しては、14 種類の関数の中で、べき乗関数が PT-INR と TT( % ) の関係を表すのに最も適合していることを確認した。さらに、検査機器、試薬の異なる 2 施設の PT-INR と TT( % ) の関係を調べ、その結果、べき乗関数が PT-INR と TT( % ) の関係を表すのに最も適していることを確認した。このことから外的妥当性も確認された。

これまでも抗凝固療法の指標を、日本で汎用されてきた TT( % ) から、標準化された PT-INR に移行するために、TT( % ) と PT-INR の関係を求め、また理解する努力がなされており、直線式、場合分けしたいくつかの直線式による TT( % ) と PT-INR の関係式などが報告された<sup>15,16)</sup>。我々も本研究で直線式( 1 次関数 ) も含めて検討したが、1 次関数に比べてべき乗関数の方がはるかによく適合することを確認した。また、場合分けによる直線式の利用も臨床的には有用であるが、同時測定した PT-INR、TT( % ) を X、Y 軸にプロットしたグラフをみると、PT-INR の増加に伴い TT( % ) は低下し、TT( % ) の増加に伴い PT-INR は低下し 0 に近づくが、いずれも負にはならず漸近線を形成した。べき乗関数は漸近線を形成しうるが、複数の直線式( 1 次関数 ) を使っても漸近線を形成することはできないという点で、TT( % ) と PT-INR の関係を表す式としてはべき乗関数の適合度は高い。一方、Uetsuka ら<sup>15)</sup>はその報告の中のグラフで X、Y 軸にそれぞれ TT( % ) と PT-INR の常用対数を用いてプロットし、単回帰分析を行い良好な相関を得たことを示している。当然この単回帰式を解けば、べき乗関数式が得られるはずであり、べき乗関数が TT( % ) と PT-INR の関係式として直線式より適合することを示唆していた。しかし、これらの報告

**Table 2 Regression functions and adjusted  $R^2$  derived from regression analyses using the 14 functions( Kagoshima Seikyo Hospital,  $n = 383$  )**

Functions	Regression curves [ $Y = \text{TI}(\%)$ , $X = \text{PT-INR}$ ] □	$p$ value	Adjusted $R^2$
Fractional function□	$Y = 98.1/X - 33.3$ □	< 0.0001□	0.801□
Square root function□	$Y = - 73.2X^{0.5} + 122.8$ □	□ < 0.0001□	0.614□
Natural logarithmic function□	$Y = - 53.0 \ln X + 54.6$ □	□ < 0.0001□	0.686□
Power series function□	$Y = e^{4.2} \cdot X^{-2.1}$ □	□ < 0.0001□	0.890□
Quotient function□	$Y = e^{4.9} (e^{-1.0})^X$ □	□ < 0.0001□	0.817□
Monomial function□	$Y = - 24.1X + 69.1$ □	□ < 0.0001□	0.533□
Polynomial functions	$Y = 17.5X^2 - 99.8X + 143.5$ □	□ < 0.0001□	0.768□
	$Y = - 14.1X^3 + 114.6X^2 - 303.9X + 275.7$ □	□ < 0.0001□	0.850□
	$Y = 10.4X^4 - 109.9X^3 + 427.7X^2 - 732.0X + 482.0$ □	□ < 0.0001□	0.874□
	$Y = - 6.5X^5 + 86.1X^4 - 449.2X^3 + 1151.7X^2 - 1467.0X + 765.6$ □	□ < 0.0001□	0.880□
	$Y = 5.3X^6 - 82.2X^5 + 518.1X^4 - 1712.4X^3 + 3143.6X^2 - 3070.8X + 1280.4$ □	□ < 0.0001□	0.882□
	$Y = - 3.9X^7 + 69.8X^6 - 527.4X^5 + 2169.0X^4 - 5259.5X^3 + 7554.3X^2$ $- 6006.6X + 2086.8$ □	□ < 0.0001□	0.882□
	$Y = 2.6X^8 - 53.0X^7 + 468.2X^6 - 2323.3X^5 + 7081.7X^4 - 13597.8X^3 + 16120.8X^2$ $- 10873.5X + 3257.0$ □	□ < 0.0001□	0.882□
	$Y = - 4.065X^9 + 89.8X^8 - 865.1X^7 + 4771.8X^6 - 16608.7X^5 + 37850.7X^4$ $- 56560.6X^3 + 53593.3X^2 - 29389.6X + 7205.0$ □	□ < 0.0001	0.882

Abbreviations as in Fig. 1.

**Table 3 Regression functions and adjusted  $R^2$  derived from regression analyses using the 14 functions( Taragi Municipal Hospital,  $n = 296$  )**

Functions	Regression curves [ $Y = \text{TI}(\%)$ , $X = \text{PT-INR}$ ] □	$p$ value	Adjusted $R^2$
Fractional function□	$Y = 148.8/X - 62.3$ □	< 0.0001□	0.675□
Square root function□	$Y = - 109.8X^{0.5} + 174.5$ □	< 0.0001□	0.477□
Natural logarithmic function□	$Y = - 80.2 \ln X + 71.8$ □	< 0.0001□	0.552□
Power series function□	$Y = e^{4.5} \cdot X^{-2.5}$ □	< 0.0001□	0.854□
Quotient function□	$Y = e^{5.4} (e^{-1.2})^X$ □	< 0.0001□	0.754□
Monomial function□	$Y = - 35.4X + 93.7$ □	< 0.0001□	0.396□
Polynomial functions	$Y = 23.1X^2 - 137.6X + 192.6$ □	< 0.0001□	0.615□
	$Y = - 16.4X^3 + 146.9X^2 - 414.3X + 379.2$ □	< 0.0001□	0.729□
	$Y = 13.1X^4 - 155.5X^3 + 657.7X^2 - 1180.1X + 777.4$ □	< 0.0001□	0.800□
	$Y = - 9.7X^5 + 142.9X^4 - 805.3X^3 + 2180.9X^2 - 2853.2X + 1468.4$ □	< 0.0001□	0.828□
	$Y = 8.0X^6 - 137.9X^5 + 952.7X^4 - 3398.7X^3 + 6612.1X^2 - 6683.3X + 2778.6$ □	< 0.0001□	0.838□
	$Y = - 6.8X^7 + 432.4X^6 - 1069.3X^5 + 4669.1X^4 - 11921.5X^3 + 17842.0X^2$ $- 14557.7X + 5047.4$ □	< 0.0001□	0.841□
	$Y = 4.9X^8 - 109.0X^7 + 1026.7X^6 - 5389.6X^5 + 17259.3X^4 - 34566.6X^3$ $+ 42379.2X^2 - 29201.1X + 8733.8$ □	< 0.0001□	0.841□
	$Y = - 0.2X^9 + 8.4X^8 - 143.1X^7 + 1217.6X^6 - 6056.0X^5 + 18761.8X^4$ $- 36753.1X^3 + 44359.7X^2 - 30214.5X + 8957.0$ □	< 0.0001	0.841

Abbreviations as in Fig. 1.

**Table 4 Relationships between TT(sec) and TT-INR, TT(%) and TT(%) , TT(%) and TT-INR, TT(%) and PT(sec) , TT-INR and PT-INR, and TT(%) and PT(%) (Japanese Red Cross Kumamoto Hospital) □**

Regression curves	p value	Adjusted R <sup>2</sup>
TT-INR = 0.022TT(sec) + 0.149	< 0.0001	0.990□
TT(%) = e <sup>11.517</sup> · TT(sec) <sup>-1.956</sup>	< 0.0001	0.960□
TT(%) = e <sup>4.451</sup> · TT-INR <sup>-2.271</sup>	< 0.0001	0.959□
TT(sec) = 5.524PT(sec) - 35.818	< 0.0001	0.949□
TT-INR = 1.134PT-INR - 0.135	< 0.0001	0.917□
TT(%) = 1.382PT(%) - 30.45	< 0.0001	0.816

PT = prothrombin time. Other abbreviations as in Fig. 1.

でも複数の関数式を回帰式として、どのような関係式が最も妥当かという目的の検討はなされていない。

1. べき乗関数が適合する理由

べき乗関数がTT(%)とPT-INRの関係式として良く適合する理由について考える。PT-INRとTT(%)の関係を理解するにはTT(秒)を基本に考えると理解しやすい。TT(秒)とTT(%)の関係はべき乗関数で示され、TT(秒)とTT-INRの関係は直線関係で示される。TT-INRとPT-INRの関係はすでに我々の結果と同様に強い直線相関が報告されている<sup>17)</sup>。つまり、TT(秒)とPT-INRの関係は直線関係で表される。またTT(%)とPT-INRの関係はべき乗関数式で表されるが、TT(%)とPT-INRの間に介在する関係式の中で唯一TT(秒)とTT(%)の関係のみべき乗関数で表されている。したがって、PT-INRとTT(%)の関係には、TT(秒)からTT(%)を算出する検量線がべき乗関数で表されることが主として影響していると考えられ、TT(%)とPT-INRの関係がべき乗関数式で表現されることは妥当と考えられる。

2. TT(%)とPT-INRの関係に関与する因子

熊本赤十字病院のデータでは、TT(%)とPT-INRの関係をべき乗関数で回帰分析を行った結果、自由度調整済み決定係数は0.859と高値であった。つまり、PT-INRの変化ではTT(%)の変化について86%は説明できるが、わずかとはいえ14%には別の因子の関与がある。一方、TT-INRとTT(%)の関係をべき乗関数を用いた回帰式で表すと、決定係数は0.959である。

TT-INRとTT(%)と、PT-INRとTT(%)の回帰式の決定係数の差の一部がPTとTTという凝固能検査の血液学的な本質的な違いによるものと考えられる。また、本研究で示されたように、PT(秒)とTT(秒)、PT(%)とTT(%)、PT-INRとTT-INRの関係をみると、PT(秒)とTT(秒)の関係が最も強固であり、続いてPT-INRとTT-INRの関係、PT(%)とTT(%)の順で決定係数が大である。PT(秒)とTT(秒)の比較は各被検凝固時間の関係のみであり、PT-INRとTT-INRの関係は各被検凝固時間のほかに、対象凝固時間とISI値が関係する。また、PT(%)とTT(%)には各被検凝固時間のほかに検量曲線が介在する。つまり、関係する因子が増えると決定係数が小さくなることから、検査における誤差の関与が存在すると考えられる。

PT-INRとTT(%)の関係は、TT(秒)からTT(%)を算出する検量線がべき乗関数で表されることが主として関係していることは前述したとおりであるが、そのほかに2つの凝固能検査の血液学的な本質的な差と各検査の誤差が関係していると考えられる。

3. 凝固時間と%表示の問題

凝固能をより安定した測定値として表すためにPT(秒)とTT(秒)からPT(%)とTT(%)に移行されたにもかかわらず、本研究でのPT(秒)とTT(秒)の回帰式の決定係数がPT(%)とTT(%)の回帰式の決定係数より高値を示した。原因としては、今回検討したTT-INRとTT(秒)の関係が極めて強固なことから、当院で使用した組織トロンボプラスチンのISI値が極めて狭い範囲であった可能性があり、ISI値の変化が大きい場合には異なった結果になる可能性がある。

## 4. 実地臨床に及ぼす影響

この研究の臨床的適用として、各施設で異なるTT(%)の測定値に慣れた臨床家は、2回PT-INR(=X)とTT(%) $\chi = Y$ を同時測定して、 $Y = aX^b$ という式にPT-INRとTT(%)の値を代入し、方程式を解けばその検査施設のPT-INRとTT(%)の関係式が作成される。ノモグラムを作るかあるいは代表的な値をいくつか代入してまとめておけば、PT-INRとTT(%)の関係を容易に確認できるため、TT(%)に慣れた感覚からでもスムーズにPT-INRの使用に移行可能と考えられる。しかし、この数値をすぐさま臨床に適用してTT(%)からPT-INRを推測して使用することを勧めるものではない。あくまで、TT(%)からPT-INRへ移行する際のワルファリン量の調節時の目安程度にすべきである。さらに、重要なことはTT(%)とPT-INRの関係は直線

的ではなく、第1象限にある双曲線のようなものであることを確実に認識できることである。

## 結 論

PT-INRとTT(%)の関係を関数式で明らかにすることを目的として14種類の関数を用いて回帰分析を行い、内的妥当性、外的妥当性ともに検討した結果、PT-INRとTT(%)の関係式としてべき乗関数が最も良好に適合した。その理由として、TT(%)を算出する検量線がべき乗関数で表されることが、主たる原因と考えられた。

## 謝 辞

本研究の解析にあたり、自治医科大学公衆衛生学 中村好一教授、同数学科 奥田 浩氏にご協力いただいたことを感謝する。

## 要 約

目 的: 経口抗凝固療法における理想的な治療域は、プロトロンビン時間国際標準比(PT-INR)が作成されたことによって明らかになってきた。しかし、我が国では、以前より、経口抗凝固療法の指標としてトロンボテスト(TT)もプロトロンビン時間と同様に広く使用されてきた。現在、PT-INRとTT(%)の関係はまだ明らかにされていない。本研究は、PT-INRとTT(%)の関係を明らかにすることを目的としている。

方 法: 我々は当院でワルファリンによる経口抗凝固療法を受けている505例の患者のPT-INRとTT(%)を同時に測定した。PT-INRとTT(%)の関係を表すために、14の関数を用いて回帰分析を行った。使用した関数は、分数関数( $Y = a/X + b$ )、平方根関数( $Y = aX^{0.5} + b$ )、自然対数関数( $Y = a \cdot \ln X + b$ )、べき乗関数( $Y = aX^b$ )、指数関数( $Y = ab^X$ )、1次から9次の関数式( $Y = a_n X^n + a_{n-1} X^{n-1} + \dots + a_1 X^1 + b, (1 \leq n \leq 9)$ )である。さらに、別の2施設の383と296サンプルについても同様の方法を用いて検討した。

結 果: 当院症例の検討では、PT-INRとTT(%)の関係を14の関数を用いて回帰分析で求めた結果、有意( $p < 0.0001$ )かつ自由度修正済み決定係数(0.858)が最も高値を示した関数はべき乗関数で、式は $TT(\%) = e^{4.48} (PT-INR)^{2.09}$ であった。他の2施設のサンプルにおいても同様の検討を行った結果、有意かつ自由度修正済み決定係数が最も高値を示した関数はべき乗関数であった。

結 論: 今回用いた14の関数の中で、PT-INRとTT(%)の関係を表す関数式ではべき乗関数が最も適合する関数であった。この主な理由としては、TT(%)を算出するための検量線がべき乗関数で表されるためであると考えられた。このPT-INRとTT(%)との関係は内的にも外的にも妥当性が確認された。



文 献

- 1) WHO Expert Committee on Biological Standardization: Thirty-third report. World Health Organ Tech Rep Ser 1983; **687**: 1 - 184
- 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 1985; **50**: 185 - 187
- 3) Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B: Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: The Copenhagen AFASAK study. Lancet 1989; : 175 - 179
- 4) Atrial Fibrillation Investigators: Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. Arch Intern Med 1994; **154**: 1449 - 1457
- 5) Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C: Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. J Am Coll Cardiol 1991; **18**: 349 - 355
- 6) Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study: Final results. Circulation 1991; **84**: 527 - 539
- 7) Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators: Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. Lancet 1994; **343**: 687 - 691
- 8) 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 randomised clinical trial. Lancet 1996; **348**: 633 - 638
- 9) Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG: Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation: Analysis and implications. Arch Intern Med 1995; **155**: 469 - 473
- 10) Sudlow M, Thomson R, Thwaites B, Rodgers H, Kenny RA: Prevalence of atrial fibrillation and eligibility for anticoagulants in the community. Lancet 1998; **352**: 1167 - 1171
- 11) Clinical Quality Improvement Network( CQIN )Investigators: Thromboembolic prophylaxis in 3575 hospitalized patients with atrial fibrillation. Can J Cardiol 1998; **14**: 695 - 702
- 12) Stafford RS, Singer DE: National patterns of warfarin use in atrial fibrillation. Arch Intern Med 1996; **156**: 2537 - 2541
- 13) Owren PA: Thrombotest a new method for controlling anticoagulant therapy. Lancet 1959; **7**: 754 - 758
- 14) 社団法人日本臨床検査技師会: 日臨技臨床検査精度管理調査報告書: 血液検査サーベイ報告, 日本医師会, 東京, 1999; pp 471 - 560
- 15) Uetsuka Y, Hosoda S, Aosaki M, Iwade K, Koyanagi H, Ohki K, Hokari T, Inoue M, Akiyama E, Kitada M: Clinical significance of thrombotest and PT-INR in monitoring the oral anticoagulant therapy. Japanese Journal of Thrombosis and Hemostasis 1992; **3**: 123 - 130( in Jpn with Eng abstr )
- 16) 古橋亭子, 池田宇一, 山本啓二, 江頭正人, 西永正典, 島田和幸: 経口抗凝固療法評価におけるプロトロンビンの有用性の比較検討. 医学のあゆみ 1994; **169**: 309 - 310
- 17) Uetsuka Y, Hosoda S, Kasanuki H, Aosaki M, Murasaki K, Ooki K, Inoue M, Akiyama E, Kitada M: Optimal therapeutic range for oral anticoagulants in Japanese patients with prosthetic heart valves: A preliminary report from a single institution using conversion from thrombotest to PT-INR. Heart Vessels 2000; **15**: 124 - 128