

## TOPICS：血液凝固検査①

### ■ はじめに

血液凝固は、血管の損傷による過剰な出血を防ぐ重要な生体反応であり、血小板および血漿蛋白の相互作用によって損傷部位に血栓が形成される過程です。この過程に異常が生じた場合、持続的な出血が引き起こされる可能性があります。本稿では、血液凝固の基礎、そして手術・生検前の止血異常の検出に行われるPT・APTTの測定について解説いたします。



一般財団法人松岡科学研究所  
志賀 壮一郎 DVM, Ph.D

### 血液凝固のメカニズム

怪我、採血、切開等により組織や血管が損傷すると、止血のための生体反応が開始されます。止血過程は一次止血、二次止血に大別されます(図1)。

一次止血では、**血管収縮、血小板の活性化と凝集**により脆弱な血栓が形成されます。血管損傷に対する最初の反応として、主に損傷した血管内皮細胞由来の血管収縮物質(エンドセリン-1等)の刺激により、局所の血管の痙攣および血管収縮が起こります。また、内皮細胞からフォン・ヴィレブランド(vW)因子、ATP、炎症性メディエーターが分泌されます。これらにより血小板は活性化し、vW因子を足場として、露呈した血管内皮下のコラーゲン(結合組織)に接着します。活性化血小板は、血小板活性化因子(ADP、 $Ca^{2+}$ 等)を放出し、さらに周囲の血小板を活性化します。また、細胞膜リン脂質からアラキドン酸カスケードを経てトロンボキサンA2(TXA2)を合成します。TXA2は血管収縮、血小板の凝集を促進します。血小板の凝集は、血漿中のフィブリノゲンによる架橋によって起こります。

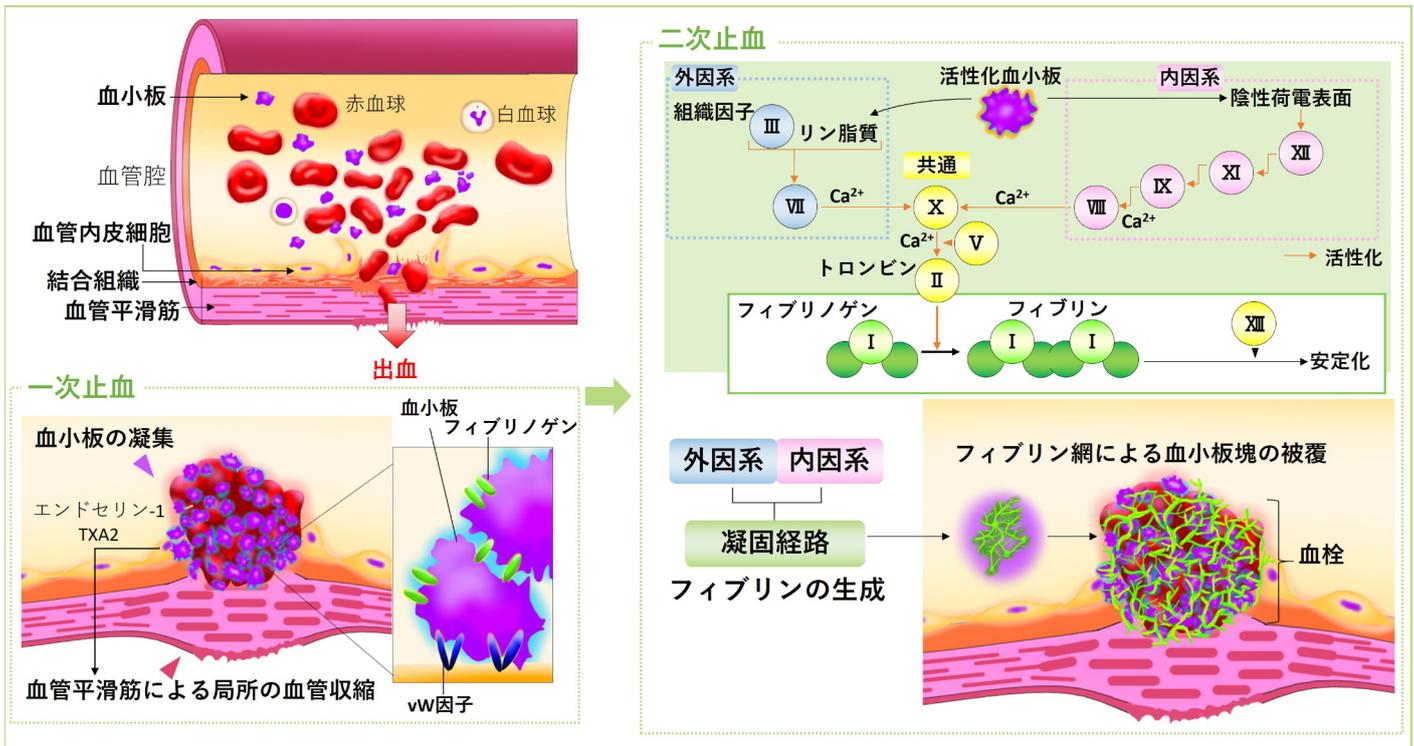
二次止血は、凝固因子のカスケード(段階的な)反応により**フィブリンを生成し、脆弱な血小板血栓を安定化**させる過程です。この過程は凝固因子の活性化、**プロトロンビン(第II因子)のトロンピンへの変換、フィブリノゲンのフィブリンへの変換**の順で起こります。凝固因子の反応には、起点が異なる外因系と内因系の2経路があります。

図1.止血過程の概要

外因系の起点は組織因子(第III因子)であり、これは血管外の様々な細胞に発現する細胞膜蛋白です。組織の損傷によって組織因子が血液に暴露されると、血小板や内皮細胞由来のリン脂質(ホスファチジルセリン等)により活性化され、第VII因子と複合体を形成します。

内因系には、主に肝臓で合成される血漿蛋白である第XII、XI、IX、VIII因子が含まれます。この経路の起点は陰性荷電と呼ばれ、活性化血小板、内皮下コラーゲン、生体外の異物等の表面が含まれます。第XII因子がこれらと接触することで活性化され、以降の凝固因子の連続的な活性化を誘導し、第IXおよびVIII因子の複合体が形成されます。また**二次止血の全過程には第IV因子であるカルシウムイオン( $Ca^{2+}$ )が必要**とされます。

外因系の組織因子・第VII因子複合体、そして内因系の第IX・VIII因子複合体は、それぞれ血小板膜上で共通経路の第X因子を活性化します。第X因子は、第V因子を補酵素としてプロトロンピンをトロンピンに変換します。トロンピンは血小板の凝集を促進するとともに、フィブリノゲンを重合しフィブリンを生成します。**フィブリンは、第XIII因子によって安定化され強固な網状構造となり血小板を被覆し、最終的に血栓が形成され止血が完了**します。



## 血液凝固のスクリーニング

CBC(血小板数、形態等)と併せて、血液凝固のスクリーニング検査にはプロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、フィブリノゲン濃度の測定があります。これらは凝固経路が活性化された時点から血栓形成までの速度を評価するものであり、二次止血異常の検出に用いられます。

### クエン酸ナトリウム(Na)の抗凝固作用

クエン酸Naは凝固経路に必要なCa<sup>2+</sup>を捕捉し(キレート作用)、血中のCa<sup>2+</sup>濃度を低下させ血液凝固を抑制します。この反応は可逆的であり、他の凝固因子に影響を与えないため、PT・APTT測定用の検体はクエン酸Naで抗凝固処理を行った血漿です(クエン酸Na:血液=1:9)。クエン酸Naには、一般に3.2%または3.8%があります。これらの濃度の差異は健康犬および遺伝性止血障害を有す犬において、診断上重要な影響を及ぼさないと報告されています。EDTAもCa<sup>2+</sup>にキレート作用を示します。しかし、これは不可逆的であり、一部の凝固因子の活性に影響するため、凝固検査へのEDTA血漿の使用は推奨されません。

### プロトロンビン時間(Prothrombin time, PT)

PTはクエン酸血漿への組織トロンボプラスチンおよびCa<sup>2+</sup>の添加により、血漿が凝固するまでの時間を測定するものであり、外因系(第VII因子)および共通経路の異常を検出します。

### 活性化部分トロンボプラスチン時間

#### (Activated partial thromboplastin time, APTT)

APTTはクエン酸血漿に部分トロンボプラスチン(リン脂質)、Ca<sup>2+</sup>、そして陰性荷電表面となりうる活性化因子(シリカ等)を添加し、内因系(第XII、XI、IX、VIII)および共通経路の異常を検出します。内因系の活性化には異物が関与するため、APTTはPTよりもアーチファクト(採血困難な場合等)の影響を受けやすいと考えられています。

PT、APTTともに、参考基準値より延長している場合を異常と判断します。また、これらの測定は単独で実施するものではなく、同一検体に対し併せて評価する必要があります。

### フィブリノゲン濃度

フィブリノゲン濃度はトロンビンを添加し、フィブリンに転化する反応を検出することで測定されます。フィブリノゲンは主に肝臓で恒常的に産生されますが、急性相蛋白でもあるため炎症性疾患を有す症例では高値を示す可能性があります。

### “トロンボプラスチン”とは？

血液凝固の外因系は、Ca<sup>2+</sup>の存在下で組織因子、血小板由来のリン脂質によって開始されます。この時、組織因子とリン脂質の複合体は“組織トロンボプラスチン”と呼ばれます。歴史的に、研究環境において生体外で血液凝固を開始させる物質がトロンボプラスチンとされてきましたが、その主要な構成蛋白が組織因子であると判明し、組織因子とトロンボプラスチンが同義語として扱われるようになりました。現在、組織トロンボプラスチンから組織因子を除いたリン脂質が部分トロンボプラスチンとして検査に応用されています。

### 【参考文献】

- Winter, W. E. *et al.*, Coagulation Testing in the Core Laboratory. *Lab. Med.* **48**, 295–313 (2017).  
 Smith, S. A. *et al.*, How it all starts: initiation of the clotting cascade. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **50**, 326–336 (2015).  
 Mann, K. G. *et al.*, Citrate anticoagulation and the dynamics of thrombin generation. *J. Thromb. Haemost.* **5**, 2055–2061 (2007).  
 McKown, M. *et al.*, Collaboration between clinicians and laboratory diagnosticians can improve outcomes for patients with coagulation disorders. *J Am Vet Med Assoc.* **31**, 24–32(2025).  
 Dhiviya, *et al.*, Evaluation of prothrombin and activated partial thromboplastin time in dogs with disseminated intravascular coagulation. *Int J Vet Sci Anim Husbandry* **10**, 379–381 (2025).  
 Badylak, S. F. *et al.*, Plasma coagulation factor abnormalities in dogs with naturally occurring hepatic disease. *Am J Vet Res.* **44**, 2336–2340(1983).  
 Shih, J.L. *et al.*, Chronic hepatitis in Labrador Retrievers: Clinical presentation and prognostic factors. *J. Vet. Intern. Med.* **21**, 33–39 (2007).  
 Song, J. *et al.*, Retrospective evaluation of shortened prothrombin time or activated partial thromboplastin time for the diagnosis of hypercoagulability in dogs: 25 cases (2006–2011). *J. Vet. Emerg. Crit. Care* **26**, 398–405 (2016).

表1.止血異常が疑われる症例におけるPT・APTTの解釈

		PT	
		正常	延長
APTT	正常	二次止血(凝固系)は正常 →一次止血(血小板)の異常 例.血小板減少症、vW病	遺伝性第VII因子欠損 ビタミンK欠乏の初期 肝疾患
	延長	凝固因子欠損 例.第IX因子(血友病B)、 第VIII因子(血友病A) DICの初期	肝疾患(肝機能不全) 重度のビタミンK欠乏 凝固因子欠損 DIC

※アーチファクト、抗凝固薬の投与の有無を確認

### 【結果の解釈】

PT・APTTの結果の解釈には、アーチファクト等の影響を考慮・除外する必要があります。高脂血症はPTの短縮に関与し、また採血手技、溶血、クエン酸Naによる過剰希釈はこれらの延長を引き起こす可能性があります。

PT・APTTがともに基準範囲内であっても、止血異常を完全に否定することはできません。特に出血傾向を示す症例では、血小板やvW因子等の一次止血異常について検討する必要があります(表1)。

PTのみが延長している場合、第VII因子の異常を考慮します。第VII、II、IX、X因子はビタミンK依存性に肝臓で合成されます。これらのうち、第VII因子は最も半減期が短く(3~6時間)、ビタミンK欠乏や肝疾患の存在下ではAPTTより早期にPTが延長する可能性があります。遺伝性第VII因子欠損症は常染色体劣性疾患であり、ビーグル等の犬種で報告されています。

APTTのみが延長している場合、いくつかの遺伝性疾患、そして播種性血管内血液凝固(Disseminated intravascular coagulation, DIC)が挙げられます。犬では第VIII因子欠損症(血友病A)が多く、次いで第IX因子欠損症(血友病B)が報告されています。猫では第XII因子欠損症の報告が多く、これらの症例では出血傾向が見られないとされています。特定の凝固因子の異常・欠損は稀であり、確定診断にはより詳細な検査が必要です。犬においてDICの初期段階では、PTが正常、APTTの軽度~中等度の延長が見られる場合があります。これは、DICの主要な凝固経路が内因系であり、生体内において内因系の凝固因子が消耗されるためと考えられています。DICの犬30頭の研究では、PTの延長は46%で見られ、一方APTTの延長は92%で見られたと報告されています。

PT・APTTがともに延長する原因として、遺伝性、肝疾患、ビタミンK欠乏による共通経路の凝固因子の合成障害、出血やDICによる凝固因子の損失や消耗が考えられます。肝硬変、肝腫瘍等の重度の肝疾患を有する犬の50~75%でPTまたはAPTTが延長し、これらは種々の慢性肝疾患の予後因子であると考えられています。

PT・APTTの短縮の意義は明らかにされていません。ある報告では、正常犬と比較してPTまたはAPTTの短縮が見られた犬23頭で血栓症の発生率、肺血栓塞栓症が疑診される割合、D-ダイマー濃度が有意に高かったことから、スクリーニングにおける凝固亢進状態の指標となる可能性が示唆されています。

次号では、DICや血栓症の診断に有用なFDP、D-ダイマー等について解説いたします。

サンリツセルコバ検査センター

公式LINE

はじめました!



過去のアーカイブが閲覧可能!

<<< QRコードで追加

もしくは【友だち検索】からIDで検索して追加

@361sdikit