

### 3. 血液学的検査 (血栓・止血関連検査)

血栓止血検査の基本的項目であるプロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、フィブリノゲン定量、Dダイマー定量検査についての調査を行った。これらの項目は一般に広く利用されているが、標準化を行うのが難しく、PTでワルファリン服用患者についてのINRの利用があるものの、フィブリノゲンを除いては標準化が進んでいない検査項目である。従って、実態調査としての性格が強いが、臨床的に診断と治療の指標として重要な意味を持つ検査であるため、各検査の実態を外部精度管理調査の結果を通して共有することが、これらの検査を診療に適正に利用するために重要である。

その中で、一部に看過できない問題のある状況も示唆されており、該当施設は是正が可能な部分については対応していただきたい。なお、これまではプロトロンビン時間のパーセント表示は推奨できないことを理由に多くは記載してこなかった。しかし、パーセントを求める検量線を利用して、100%相当のPT秒を求め、INRの分母(正常血漿平均値)の代用として利用されている例があることが判明した。これは本来のINRの目的と方法に合致していない可能性があり、標準化の方向に本末転倒の影響があることから、PT%についての評価と取り扱いについての考察を記載した。各検査施設と機器試薬製造会社においては現状を検討し改善していただきたい。

#### 【プロトロンビン時間 (PT)】

##### (1) 調査方法

検体は市販の正常者プール血漿およびワルファリンによる経口抗凝固療法を施行中のヒト血漿を2レベル用いて①正常域の検体、②弱い治療による中等度延長のもの③やや強力な治療による高度延長の検体を組み合わせた3種の検体

とワルファリンの治療を受けていない凝固因子活性の異なる2種の市販血漿の合計5種を用意した。

血液凝固検査は、試薬や測定機器の影響を強く受けることから、全体としての集計だけでなく、試薬別、機器別にも分析した。プロトロンビン時間の活性パーセントによる表記は、パーセントという表現方法から受ける印象のために、どの施設でも同等の結果が得られそうな感覚を受けるが、実際には、過去の国内外での研究結果から施設間差が大きく標準化が難しいと考えられており、表示法としては望ましくないものである。しかし、現在でも診断基準などでしばしば用いられていることから、この精度管理調査では今回も調査に加えてはいるが、このパーセント表示を推奨しているものではない。毎回の検討結果から明らかな施設間差/試薬間差が存在している実態を認識してもらうことで、利用者への警鐘となると考えているものである。

一方、活性パーセントを求める検量線を利用して、正常管理血漿の値付けを行い、ロット間差の補正を行っている例、100%相当のPT秒を求めてINRの分母となる平均正常血漿値の代用として利用されている例があることから、令和元年度からはPT%については新しい角度からの評価を加えた。

経口抗凝固薬の治療管理は国際的に標準化されているプロトロンビン時間のINRに集約されてきたが、INRではワルファリンを服用していない患者の評価は不適切であり、困難であることを承知していただきたい。この調査においても2種のワルファリン非服用患者検体の測定結果は、INRの試薬間差が補正されないことを示す結果となっており、INRはワルファリン服用者にのみ有用な方法であることが明確である。

#### 配付検体一覧

1. TH-1, TH-4  
正常血漿検体(ワルファリン患者血漿セット)
2. TH-2, TH-5

- ワルファリン服用患者血漿検体 (1)
- 3. TH-3, TH-6
  - ワルファリン服用患者血漿検体 (2)
- 4. TH-7, TH-9
  - ワルファリン非服用患者血漿検体 (1)
- 5. TH-8, TH-10
  - ワルファリン非服用患者血漿検体 (2)

## (2) 調査結果

調査結果は表1から3、図1、付表33-1～3に示す通りである。参加施設は32施設で昨年より4施設減少した。このうち29施設が自施設で測定し、3施設は他施設への外注によって測定していた。他施設での測定は昨年より1施設減少した。参加施設で使用されたPT試薬は昨年と同じ5種類で、以下の通りであった。

付表33-1に示すように、昨年と同様に今年度はすべての施設で試薬のISIが0.96から1.08と比較的1.0に近い試薬(トロンボレルS、ヒーモスアイエルリコンビプラスチン、デイドイノビン、コアグピアPT-NおよびコアグピアPT-L)であった。国際血栓止血学会ではISIが小さく1.0に近い試薬を推奨していることを承知していただき、引き続きISIが1.0に近い試薬を使用していただきたい。

参加施設で使用されたPT試薬(施設数多い順)

1. トロンボレル S (ISI 1.01-1.08)
  - : 21施設 (昨年より2施設減)
2. ヒーモスアイエルリコンビプラスチン (ISI 0.96-1.00)
  - : 5施設 (昨年より1施設減)
3. デイドイノビン (ISI 1.06-1.07)
  - : 4施設 (昨年より1施設減)
4. コアグピア PT-N (ISI 1.00)
  - : 1施設 (昨年と同数)
5. コアグピア PT-L (ISI 1.01)
  - : 1施設 (昨年と同数)

今年度はローカルSIを用いた施設はなかった。なお、昨年までPT(秒)による基準範囲の報告がなかった施設からも報告があり、全施

設から報告を受けることが出来た。基準範囲は重要な基本情報である。

## (3) 解析・評価

### ア. PT (秒)

昨年より4施設少ない32施設から報告された。自施設での測定が29施設、外部委託が3施設であった。付表33-1に示すが、概要は下記の通りである。

#### TH1 と TH4

: 全施設で基準範囲内 (10.3 ~ 12.2 秒)  
正常血漿

#### TH2 と TH5

: 全施設で中等度延長 (20.4 ~ 27.9 秒)  
ワルファリン血漿

#### TH3 と TH6

: 全施設で高度延長 (29.6 ~ 40.8 秒)  
ワルファリン血漿

#### TH7 と TH9

: 全施設で基準範囲内 (10.3 ~ 12.1 秒)  
非ワルファリン血漿

#### TH8 と TH10

: 全施設で高度延長 (21.9 ~ 38.8 秒)  
非ワルファリン血漿

精度は概ね良かった。今回使われていた5試薬はISIが1.0に近いものであるが、正常検体ではどの試薬においても凝固時間が近い値を示すものの、延長検体になると試薬間の差が大きくなる。また、表1-2、1-4に示すように全体のCV%もワルファリン検体では3.9%から8.5%と比較的良好な値となったが、非ワルファリン検体では、4.0%から13.8%と前者とは全く異なり延長検体のCV%は大きな値となった。この状況は昨年と同様で、かつてPT秒数やPT比などの方法ではワルファリン検体の試薬間差が大きく治療管理に障害があったためINR表示が必要とされた時代とは逆転している。現在は非ワルファリン検体の方が施設間差が大きくなり、全面的に標準化が必要なことを

示している。このような状態になっている原因は不明であるが、臨床的には個々の施設で試薬の特性に注意し、単純に施設を越えて共通の秒数で病態の重症度を評価しないように啓発する必要がある。現状では秒表示による機器試薬の違いによる施設間差は避けられないので、秒表示は試薬間差・施設間差を精度管理の指標として評価する対象とはできない。

#### イ. PT (%)

昨年より4施設少ない32施設から報告された。表2-2、2-4に示すように、全体のCV%はワルファリン検体では、TH1とTH4で4.6%、5.7%、TH2とTH5で10.8%、11.8%、TH3とTH6で12.4%と12.8%となっており、非ワルファリン検体ではTH7とTH9で6.5%、6.2%、TH8とTH10で21.7%、22.0%と、非ワルファリン検体では特に延長検体でワルファリン検体より大きなCV%値であった。なお、今回は下記の規定により全体の平均とSDの計算から除外された施設があった。除外に際しては表2-1で計算したSDを使用し、測定値が、 $-3SD \leq (\text{全体平均}n - \text{施設測定値}) \leq 3SD$ をもって不適当と判定し、表2-2に示すようにSDが過大になるのを防ぐ役割を果たした。すなわち、今回は表2-1から、TH1の3SDは $5.8 \times 3 = 17.4$ のため施設36の測定値125が除外された( $125 - 107.3 = 17.7$ )。一方、同施設で同じ値を示したTH4の測定値は、TH4の3SDが18.3と広がったため許容された。PT%は標準化が困難とされており、精度管理項目として採用するには無理な面もあるが、医療の中でこの方法が一定の範囲で使われているため、各施設が自施設の位置を知るために有意義と判断し実施している。同施設においてはTH4も全く同じ測定値であり、同施設では基準範囲に近い外因性凝固障害の検体を見落とす危険があるため、検量線の性能を中心に検査結果の信頼性を確認し、是正に努めていただきたい。

また、施設別の測定結果は、付表33-2に

示すようにTH1とTH4では98%から125%、TH2とTH5では24%から36%、TH3とTH6では14%から21%という結果であり、施設間差の最大幅(最大値/最小値比)が、それぞれ27%(1.28)、12%(1.50)、7%(1.50)と大きな施設間差が認められ、パーセント表示は測定系全体としての総合的な試験間差(機器試薬の差)が大きいため施設間差が発生していることを示している。

この表示方法は従来から国際的に指摘されているように標準化が困難で施設間差を校正できないため、表示方法として推奨できないことを理解していただきたい。この様にパーセント表示による施設間差は機器・試薬・管理血漿の複雑な影響を受け原理的に避けられないので、配付検体についてのPT%の表示は施設間差を評価する対象とはしない。

一方、試薬別にPT%の平均値を見ると、表2-5、図1-1、図1-2に示すように試薬毎に特徴を持つことが分かるので、参照していただきたい。

近年、検査機器で活性パーセントを求める検量線を利用して、正常管理血漿の値付けを行い、ロット間差の補正を行っている場合があるが、この対策は各社の保有する正常管理血漿の標準化が出来ていない状態で行われているため、そして、試薬と機器によって正常管理血漿の希釈に対する感受性に差がある可能性もあるため、試薬間差(製造者間差)と機器間差への対応としては十分ではないものである。また、この検量線を利用して100%相当のPT秒を求めてINRの分母となる平均正常血漿値の代用として利用されている場合があるため、PT%だけの問題ではなくINRへ影響が及んでいる。今回配付した正常血漿に相当するTH1とTH4の測定値に試薬間差が見られたことはINRにも試薬間差が波及した結果となっていると考えられる。各検査施設においては当該管理血漿の100%値が適正かどうかを自施設のPT%正常域の最頻値(正常平均値と見なせる値)と比較して乖離が無いことを確認していただきたい。また

試薬製造者においては、自社の正常管理血漿の値付けが適切に行われているか再検証していただきたい。

表 2-5 試薬別に見たPT%の平均値 (TH1、TH4: ワルファリン検体管理用正常血漿)

試薬名	ワルファリン検体セット						非ワルファリン検体セット			
	TH 1	TH 4	TH 2	TH 5	TH 3	TH 6	TH 7	TH 9	TH 8	TH10
トロンボレル S	106.3	106.7	27.5	27.4	17.0	17.0	106.1	106.3	16.5	16.6
ヒモスアイエル リコンビプラスチン	108.2	109.2	34.4	35.4	20.4	20.8	106.8	107.8	26.0	26.4
デイドイノビン	106.8	106.8	26.8	26.5	14.8	14.8	110.5	110.3	23.5	23.5
コアグピア PT-N	125.0	125.0	27.0	27.0	17.0	17.0	127.0	127.0	21.0	20.0
コアグピア PT-L	107.0	107.0	31.0	31.0	20.0	20.0	109.0	109.0	21.0	21.0

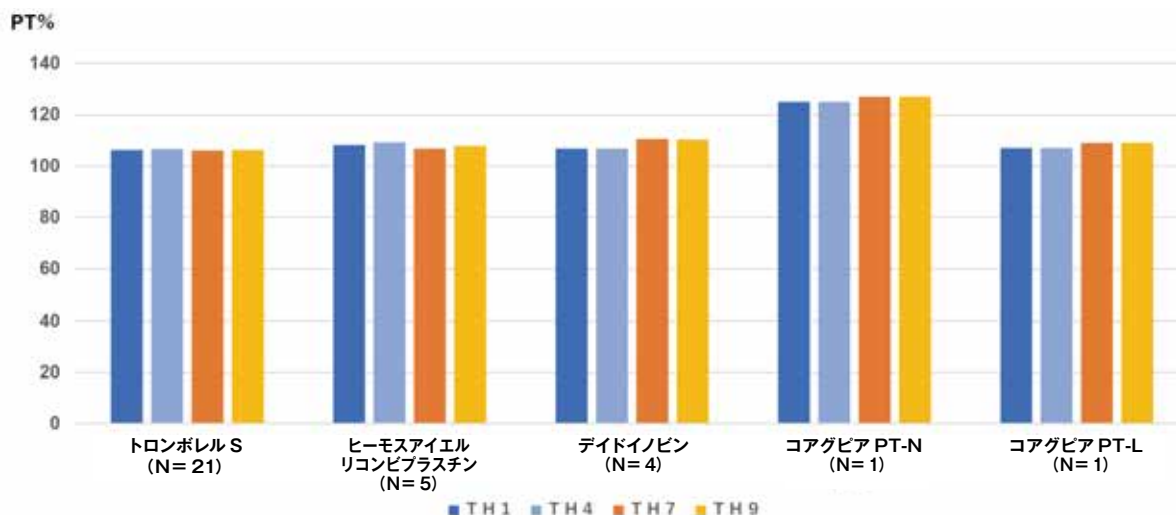


図 1-1 各試薬による正常域検体TH1、TH4 (INR 用) 及びTH7、TH9 (正常コントロール) の平均値:それぞれ異なる正常血漿であり、コアグピアPT-N は1施設であるが他の試薬系より高値の傾向を示した。

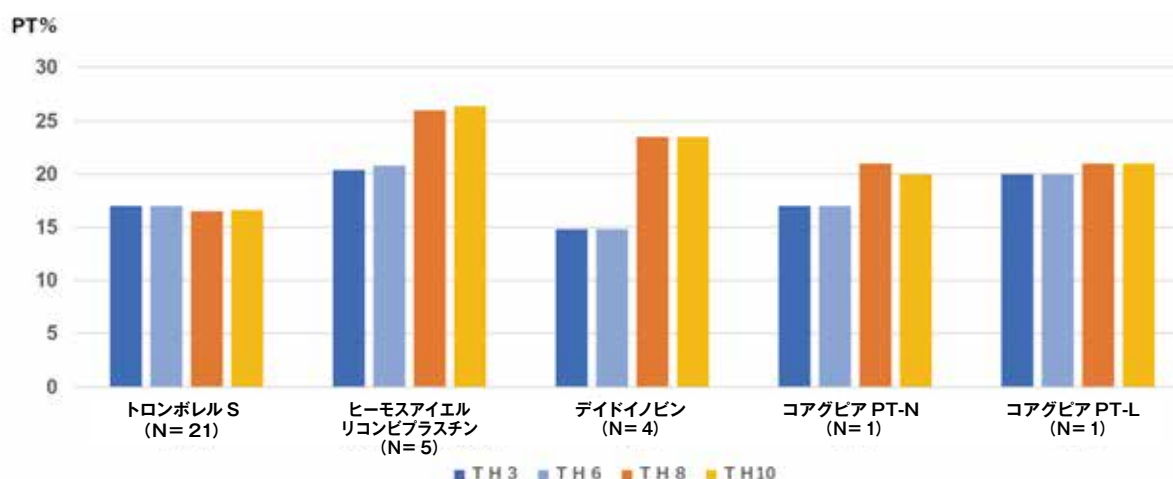


図 1-2 各試薬によるTH3、TH6、TH8 及びTH10 の平均値:ワルファリン検体 (TH3、TH6) より非ワルファリン検体 (TH8、TH10) で試薬間差が大きく、また、ワルファリン検体と非ワルファリン検体間の測定値の差に試薬間の差が大きかった。

注 1:先に述べたように、プロトロンビン時間の活性パーセントによる表記は、パーセントという表現の見かけの性質からどの施設でも同等の結果が得られるように思えるが、過去の海

外での研究結果から一般的には施設間差が大きく標準化が難しいと考えられるため、国際的には表示法としては望ましくないと認識されてきた。この精度管理に取り上げている意味は、この表記法によって作られた診断基準などを用いて病態を評価することは大変危険であることの警鐘と考えていただきたい。

注2：活性パーセントを求める検量線を利用して、正常管理血漿の値付けを行い、ロット間差の補正を行っている例、100%相当のPT秒を求めてINRの分母となる平均正常血漿秒数値の代用として利用されている例があることから、PT%標記の持つ問題点について検体検査とは異なる角度からの考察を加えた。

#### ウ. P T (INR)

昨年より4施設減の32施設から報告された。表3-2に示すように、全体のCV%はワルファリン検体ではTH1とTH4で2.6%、2.8%、TH2とTH5で5.0%、5.2%、TH3とTH6で5.7%と5.3%と昨年よりやや大きいのが概ね良好であった。表3-4に示すように非ワルファリン検体ではTH7とTH9で3.0%、2.8%、TH8とTH10で13.5%、13.8%とINRの大きい検体でワルファリン検体と比べて大きな施設間差となった。

施設間の測定値の差は付表33-3に示すように、各施設のINR値の最小最大はワルファリン検体ではTH1とTH4で0.91から1.01、差0.10、TH2とTH5で1.97から2.41、差0.44、TH3とTH6で2.85から3.47、差0.62で昨年と同様であった。非ワルファリン検体のTH7とTH9で0.90から1.01、差0.11、TH8とTH10で2.14から3.71、差1.57とワルファリン検体とは異なりINRの大きい検体で非常に大きな施設間差のある値となった。

INRは経口抗凝固療法のコントロールの指標となり、効果が不足すると血栓症、過剰になると出血性合併症をきたすため、正確な測定値が求められている。ただし技術的な問題もあることから管理血漿の表示値から、 $\pm 15\%$ の範囲にあることとされている。今回配付したワルファリン服用者血漿の目標管理範囲は、全体平均（自施設測定）を目標値として計算すると、TH1とTH4で平均が0.962で管理域（ $\pm 15\%$ ）は0.818から1.106、TH2とTH5で平均が2.158で管理域は1.834から2.482、TH3とTH6で平均が3.138で管理域は2.667から3.609であった。今回も目標値より15%以上離れている乖離施設はなく、各施設は国際的な許容範囲を全て満たしていると考えられた。

ワルファリン服用者血漿と非ワルファリン服

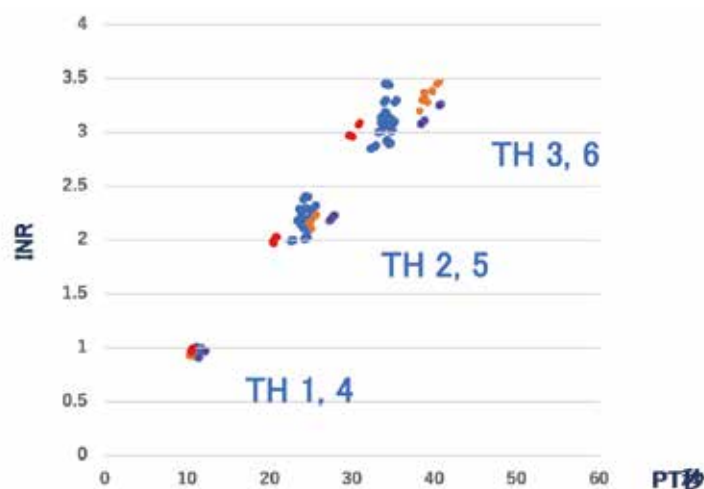


図1-3 ワルファリン検体セット (TH1,2,3)におけるPT秒とINRの関係。ワルファリン検体ではINRにより試薬間差が抑えられている。(●トロンボレルS、●ヒーモスアイエルリコンビプラスチン、●デイドイノビン、●コアグピアPT-N,L)

用者血漿の PT 秒と INR の関係を図 1 - 3 と図 1 - 4 に示したが、INR によってワルファリン服用者血漿については試薬間差が縮小しているが、反面、非ワルファリン服用者血漿では PT (秒) でも INR 表示でも試薬間差の存在が表れており、INR 表示を非ワルファリン服用者血漿

に適応してはいけなことが明白である。

INR を有効に利用するには、ISI が 1.0 に近い試薬を使うことが国際的に推奨されている。また、INR はワルファリン服用患者の検査のみに有効な標準化手段であることを各施設においては引き続き留意していただきたい。

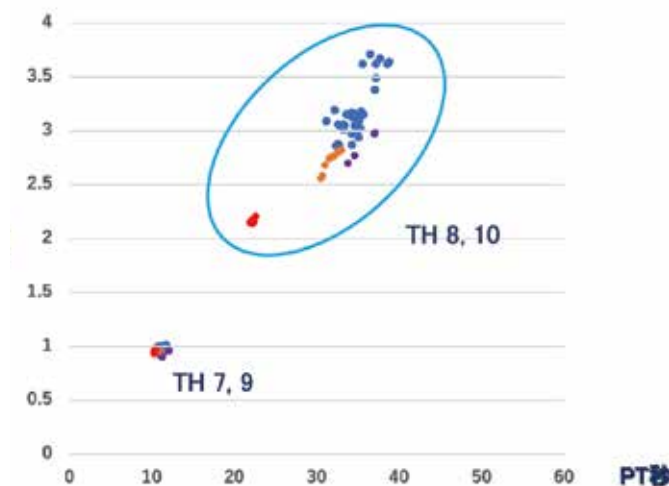


図 1 - 4 非ワルファリン検体における PT 秒と INR の関係。ワルファリン検体では図 1 - 3 のように試薬間差が抑えられているが、非ワルファリン検体では INR 高値検体 TH8、10 においての試薬間差が明瞭に表れている。(● トロンボレル S、● ヒーモスアイエルリコンビプラスチン、● デイドイノビン、● コアグピア PT-N,L)

今年はプロトロンビン時間 (INR) の変動係数 (CV%) が 2022 年と比べて大きく、特に INR 高値検体で顕著になっていた (図 1 - 5)。

この主要な原因は使用施設が多い試薬である トロンボレル S を使用した施設間差の拡大にあると考えられた。

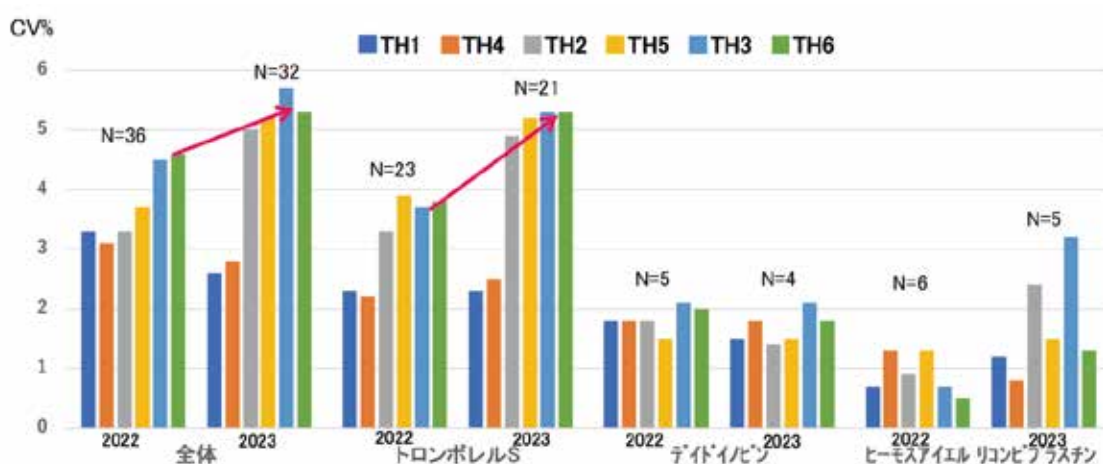


図 1 - 5 プロトロンビン時間 (INR) の試薬別変動係数 (CV%) : 2022 年との比較 2022 年と比べて INR 高値検体の CV% が大きくなった。



この原因の検討として、ワルファリン検体 TH 3 の結果を用いて、複数検体を測定した試薬による INR の分布を図 1 - 6 に示した。トロンボレル S による測定値の分布が他の試薬より広がっており、施設間差の原因の一つになる試薬の ISI について、2022 年と 2023 年の分布を比較して図 1 - 7 に示した。2022 年に使用された試薬の ISI は 1.01 と 1.02 に集中していたが、2023 年は 1.02 と 1.08 に分散していた。試薬 ISI の影響を調べるために図 1 - 8 左に ISI と INR の関係を示したように ISI が大きい側に INR が高値の傾向があった。一方、図

1 - 8 右に ISI と PT 秒の関係を示したが、試薬 ISI の違いにより秒数に差がでる傾向はなかった。これらの結果を総合すると、測定秒数に差がないにもかかわらず、異なる ISI が設定されていたことが、INR の施設間差拡大を招いた原因であった可能性が高いと考えられた。ISI は試薬間差やロット間差を最小化することを目的に設けられた重要な感度表示であり、製造者においては ISI の設定に当たって、一定数のワルファリン服用者検体によるロット間差の確認などを含めた慎重な検定作業を行って、出荷ロット間の差の縮小に努めていただきたい。

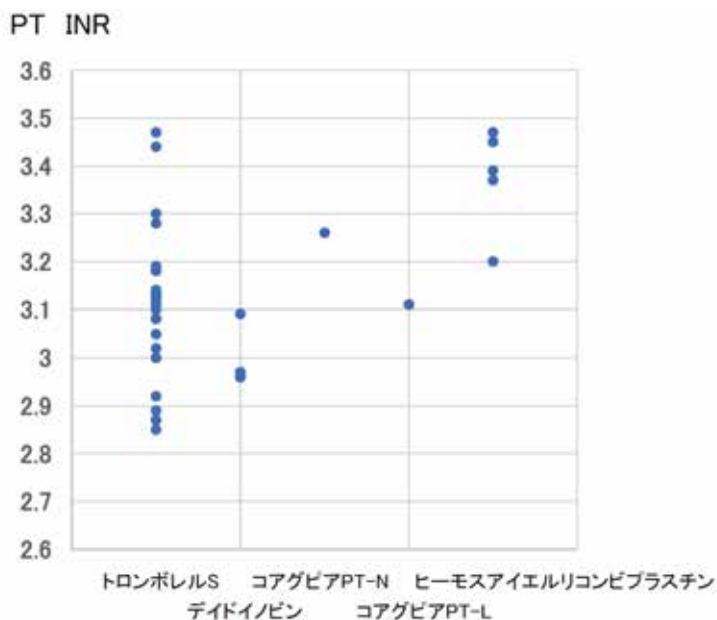


図1 - 6 試薬別のTH3 測定値 (INR) の分布

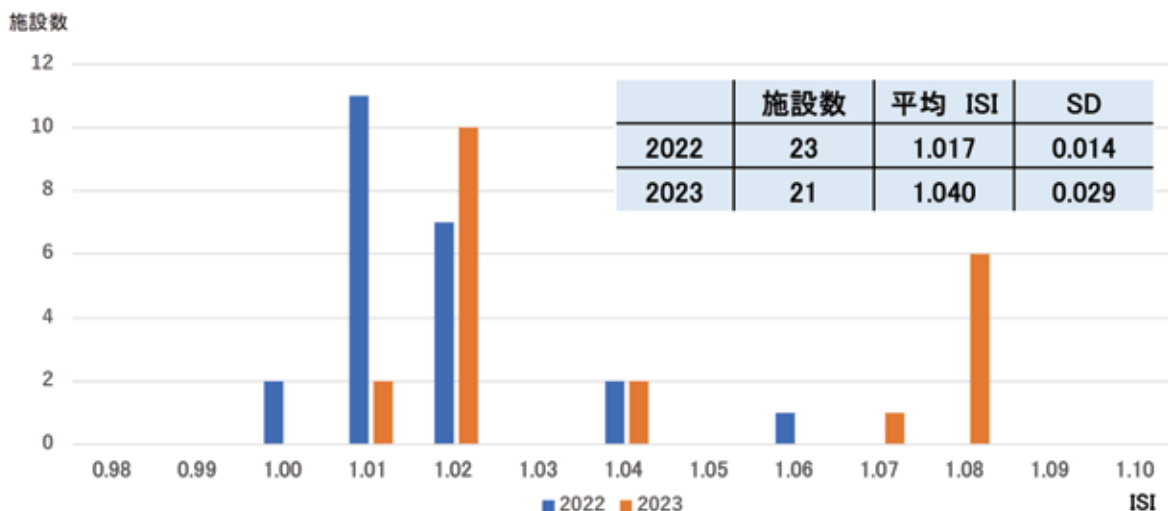


図 1 - 7 トロンボレルS のISI の分布 (2022 年と2023 年の比較)

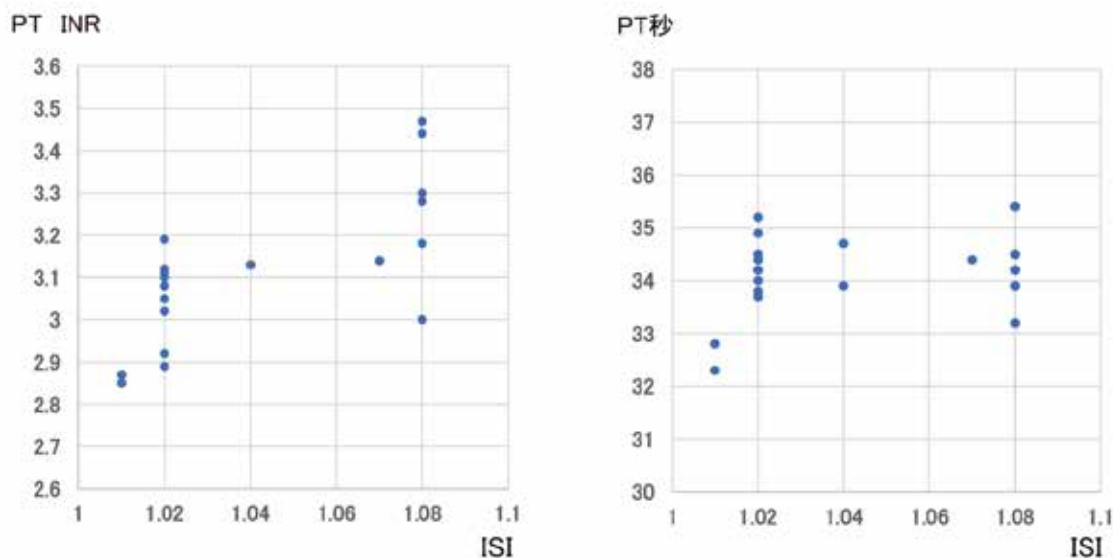


図1-8 トロンボレルSによるTH3（2023年）のISI別測定値の分布（左：INR 右：秒）

## 【活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）】

### （1）調査方法

APTTは内因系凝固と共通系凝固を反映する血液凝固検査であり、血液凝固機能をスクリーニングする検査として古くから多用されてきた。しかし、影響する因子が多いことから検査の評価が複雑なため標準化が困難な状況が続いている。APTTの実態調査の状態ではあるがAPTT測定用にワルファリンの治療を受けていない、凝固因子活性の異なる2種の検体を用意し、各々を2回測定することにより精度管理に導入した。血液凝固検査は、試薬や測定機器の影響を強く受けることから、全体としての集計だけでなく、試薬別、機器別にも分析した。結果報告の表現方法としては一般的な秒表示を用いた。

### （2）調査結果

調査結果は表4、図2、付表34に示す通りである。参加施設は32施設で昨年より4施設減少した。このうち29施設が自施設で測定し、3施設は他施設への外注によって測定していた。参加施設で使用されたAPTT試薬は7種類で、試薬名と施設数は以下の通りであった。今回から新しくレボヘムAPTT-SLAが加わった。

1. トロンボチェック APTT；  
2施設（昨年より1施設減少）
2. トロンボチェック APTT-SLA；  
8施設（昨年より2施設減少）
3. データファイ APTT；  
5施設（昨年と同数）
4. アクチン FSL；  
7施設（昨年より2施設減少）
5. レボヘム APTT-SLA；  
2施設（新規）
6. コアグピア APTT-N；  
3施設（昨年と同数）
7. ヒーモスアイエルシンサシル APTT；  
5施設（昨年より1施設減少）

### （3）解析・評価

#### APTT（秒）

表4-2に示すように測定値はAPTT試薬による試薬間差があり、TH7とTH9の試薬別平均値では最短はデータファイAPTTで25.86秒、最長はトロンボチェックAPTTで30.35秒、TH8とTH10では最短はアクチンFSLで46.93秒、最長はデータファイAPTTで80.20秒であり、昨年、正常血漿で最短であったアクチンFSLよりデータファイAPTTが短い測定値で最



短となったが凝固能低下検体では昨年と変わらない関係であった。APTTでは試薬間差が顕著であり、特に凝固時間の延長検体で機器試薬の差が目立つことは例年同様であった。

図2-1に各試薬にて測定したTH7とTH9およびTH8とTH10の平均値、図2-2に施設間差のCV%、図2-3にTH7とTH9およびTH8とTH10の相関を示す。今回の特徴として施設間差を示すCV%が昨年より悪化したことがある。良好な状態を保っている試薬もあるため、サーベイ側から原因を推定することは出来ないが、各施設において内部精度管理を徹底していただきたい。平均値やCV%は測定機器の影響もあり試薬の性能を直接表すものではないが、相関図をみると特性の差の大きさが明確に見えている。

一方、付表34に示すように、各施設の基準範囲は下限値が20～27秒、上限値が34から43秒と試薬間差はそれほど大きくない。ただし、下限値が最短の施設は同一試薬を用いる他の施設と比べて著しく短く、上限値が最長の施設

は延長検体の凝固時間が長い試薬ではないなど、基準範囲の意義を再検討する必要もあると思われた。各検体の測定値の試薬間差が非常に大きく、TH8とTH10は基準範囲の上限を大きく上回る試薬が多い中でアクチンFSLでは基準範囲の上限値に接近していた。したがって、アクチンFSLにより測定された結果を報告された医師が認識する一般的な上限値と測定値を比較する対応をとると、この数値の異常性を意識できない可能性が高くなる。一方、同じ患者の検査値が他の試薬で測定された値で報告された医師は、重大な凝固異常の存在を容易に疑うことが出来る可能性が高いと考えられる。個人的な見解であるが、基準範囲を両端の値として示された場合は、限界値に近い値に対しての解釈があいまいになることが多く、安易に問題なしと判断しないように注意する必要がある。血液凝固検査の旧来の習慣として、健常者プール血漿の測定値をコントロール値として表示する方法には、ある意味でこのような弊害を防ぐ役割もあったと思われる。

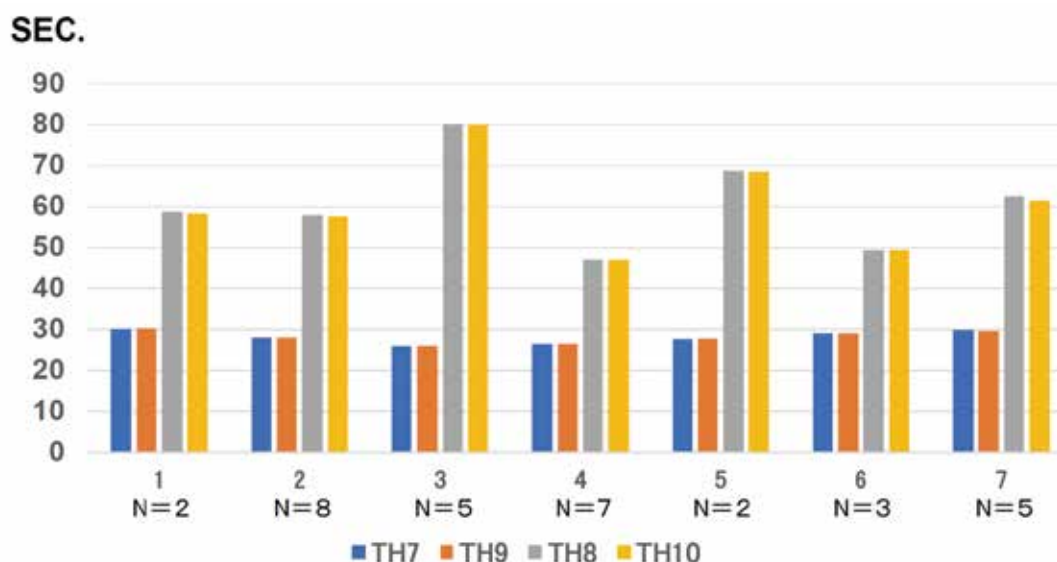


図2-1 各試薬にてAPTT (秒)を測定したTH7とTH9およびTH8とTH10の平均値 (1: トロンボチェックAPTT、2: トロンボチェックAPTT-SLA、3: データファイAPTT、4: アクチンFSL、5: レボヘムAPTT-SLA、6: コアグピアAPTT-N、7: ヒーモスアイエルシンサルAPTT)

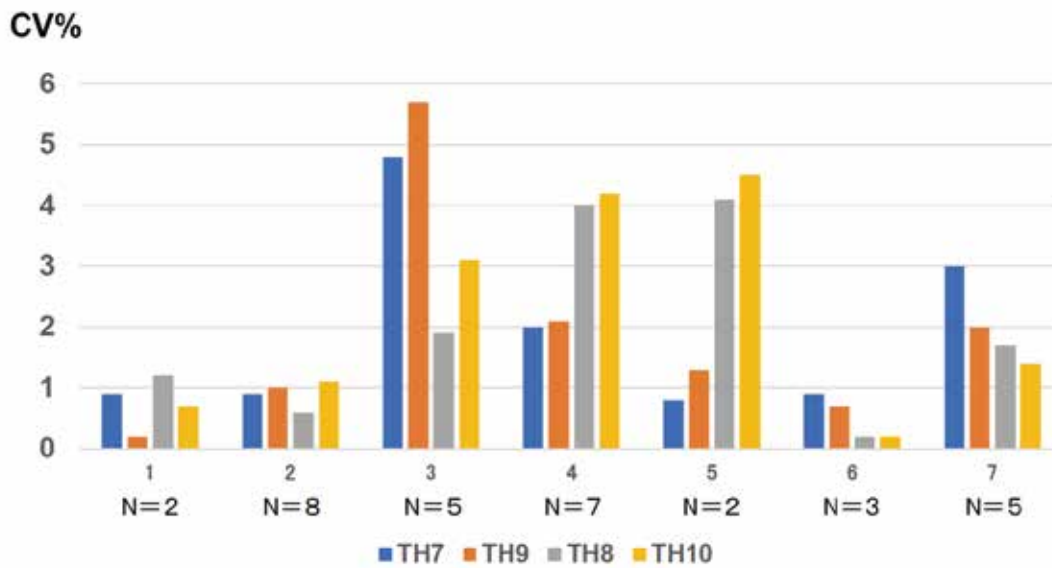


図2-2 各試薬にてAPTT(秒)を測定したTH7とTH9およびTH8とTH10の施設間差のCV% (1: トロンボチェックAPTT、2: トロンボチェックAPTT-SLA、3: データファイAPTT、4: アクチンFSL、5: レボヘムAPTT-SLA、6: コアグピアAPTT-N、7: ヒーモスアイエルシンサシルAPTT)

### TH 8.10 (APTT:sec)

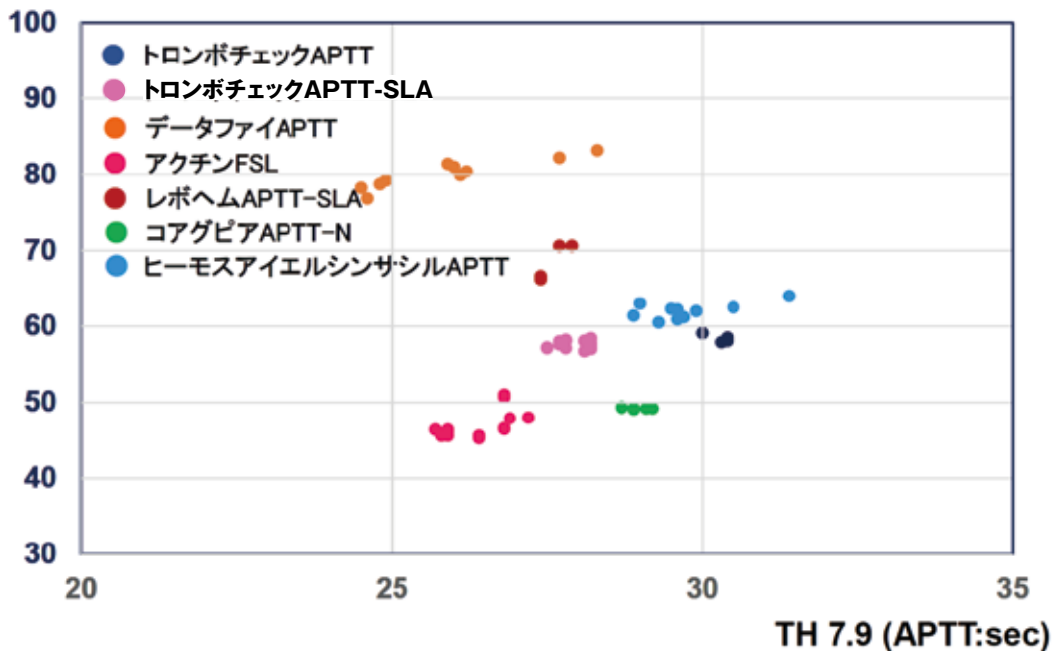


図2-3 各試薬にて測定したTH7とTH9およびTH8とTH10の相関

APTT 試薬の特性は①凝固因子の低下への感受性、②ループスアンチコアグラントへの感受性、③ヘパリンなど抗凝固薬への感受性などで評価するが、試薬毎に感受性のバランスが異なっており、スクリーニング検査用の APTT 試薬としては全体のバランスの良い試薬が望ましい。各衛生検査所においては、顧客施設に対して診療上の不都合が発生しないように適切な情報提供を行うようお願いする。

## 【フィブリノゲン活性値 (Fgn)】

### (1) 調査方法

フィブリノゲン活性定量は標準物質と標準測定法が制定されている検査である。フィブリノゲンは血液凝固反応の最後の基質である凝固蛋白であるため、測定値は診断や治療法の選択に重要な根拠となる。

検体は APTT 測定と同じであるが、フィブリノゲン濃度の異なる 2 種の検体を用意し、トロロンビン法で測定したフィブリノゲン活性値の報告を求めた。

### (2) 調査結果

調査結果は表 5、図 3、付表 35 に示す通りである。参加施設は 30 施設で、昨年より 4 施設減少した。このうち 26 施設が自施設で測定し、4 施設は他施設への外注によって測定していた。

使用された試薬は以下の通りであった。

1. トロンボチェック Fib ;  
5 施設 (昨年より 1 施設減少)
2. トロンボチェック Fib (L) ;  
13 施設 (昨年より 2 施設減少)
3. データファイ・フィブリノゲン ;  
2 施設 (昨年と同数)
4. コアグピア Fbg ;  
4 施設 (昨年と同数)
5. ヒーモスアイエルフィブ C・XL ;  
3 施設 (昨年より 1 施設減少)
6. ヒーモスアイエルフィブ C (II) ;

2 施設 (昨年と同数)

7. ヒーモスアイエルリコンビプラスチン ;

1 施設 (昨年と同数)

### (3) 解析・評価

表 5 - 2 に示すように測定試薬による僅かな試薬間差があり、平均値で見ると TH8 と TH10 では最小はデータファイ・フィブリノゲンで 133.50mg/dL、最大はヒーモスアイエルリコンビプラスチンで 150.00mg/dL、TH7 と TH9 では最小はヒーモスアイエルフィブ C・XL で 327.67mg/dL、最大はヒーモスアイエルリコンビプラスチンで 366.00mg/dL であった。最小値を示した試薬は異なったが、最大値を示した試薬は同一であった。全体の CV% としては TH7、8、9、10 でそれぞれ 3.9%、4.5%、4.1% および 4.3% であり、昨年悪化した低値検体の CV% は改善した。フィブリノゲン値は肝疾患の診断、フィブリノゲン製剤の投与判断や適応判断に使われるため、その施設間差は患者のケアの質 (過剰治療・過少治療) に直結する可能性がある。臨床的に重要な問題となるので施設間差の存在は診療内容に大きく影響する場合があることから注意が必要である。

図 3 - 1 に示すように、各検体ともに若干の試薬間差を認めるが、同一試薬の施設数が少なく、全体の CV% が 5% 以下であった。図 3 - 2 に双値図を示すように、試薬により測定値の分布に特徴があるものの、全ての値が平均値 ± 10% 以内に入っていた。図 3 - 3 は通常の試薬間差、施設間差および施設内再現性を示す形式で示している。

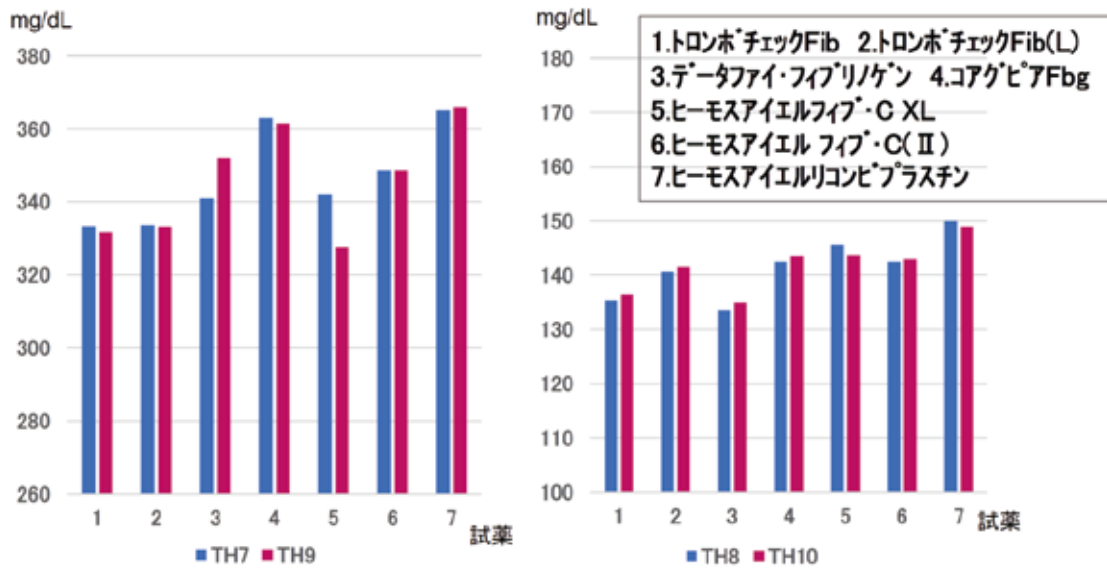


図3-1 試薬別フィブリノゲン平均値

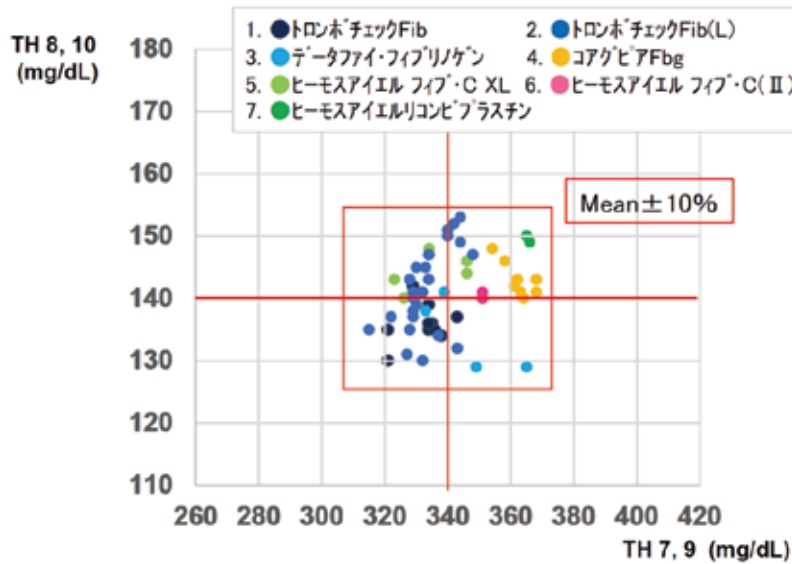


図3-2 フィブリノゲンの双値図

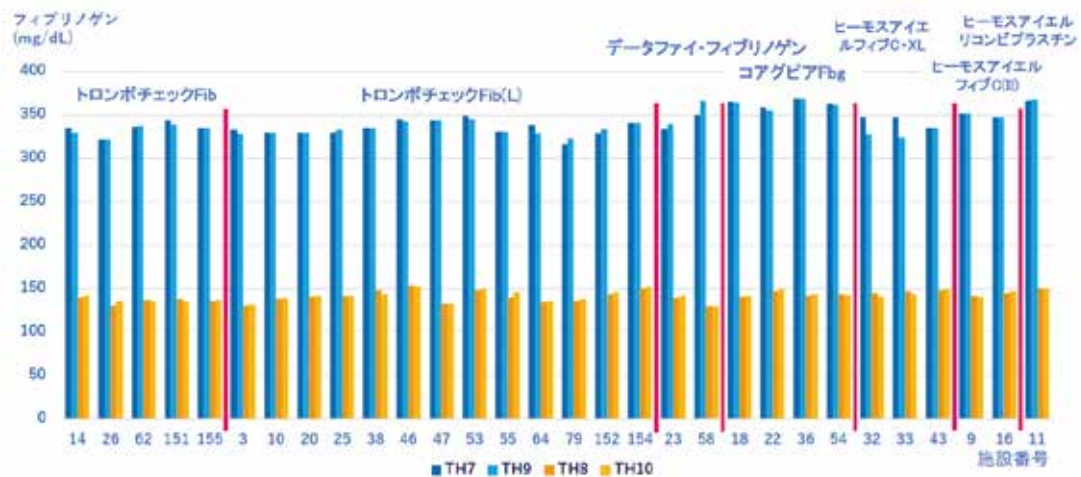


図3-3 試薬間差、施設間差および施設内再現性

フィブリノゲン測定試薬は標準検査法に準じており、基準物質も WHO の標準品を基に値付けされており、トレーサビリティも担保されているが、10%程度の試薬間差が存在している。この原因の多くは市販用の標準物質への値付けの不備によると思われる、多くの精度管理調査の結果からも同様のことが示唆されている。試薬メーカー各社が試薬ユーザーへ供給している標準物質の現在のトレーサビリティは垂直方向への担保が主な要件であり、これらの標準物質の水平方向の管理は垂直方向のトレーサビリティに依存した理論的な同一性に基いているため、メーカー間差の管理体制として不十分である。今年も試薬間差が少なく見えるが、この改善のためには精度管理調査結果からの指摘と業界各社の努力を継続していただかなければならない。

## 【Dダイマー値 (D dimer)】

### (1) 調査方法

Dダイマーは安定化フィブリンのプラスミン分解産物であり、血中濃度の測定は臨床的には DIC の診断、深部静脈血栓症の除外診断などに有効な検査となっている。しかし、Dダイマーは安定化フィブリンの不均一な分解物の混合物であり、病態による多様性も大きく、均一な標準物質を得ることは困難である。また、診断薬のために各社の作製した抗体の反応性もさまざまであることから、通常の方法による標準化が困難な検査である。そこで標準化に変わる方策としてハーモナイゼーションによる調整の必要性が議論されて来た。しかし、このような現実の問題を持ちながら Dダイマー測定は各社の調整も困難なまま行われている。従って、Dダイマーの精度管理調査に適切な管理物質や値付けのコンセンサスは未だに得られていない。

一方、Dダイマー検査はハーモナイゼーションによる調整が進んでいない中で日常的に汎用されており、臨床現場が混乱していることが危惧されているため、精度管理調査による実態の把握と調整が急務である。今回は2濃度 TH11

と TH13 および TH12 と TH14 の2検体を各施設へ配付し、各施設の検査法による測定値と基準範囲との関係を調査し検討した。

### (2) 調査結果

調査結果は表6、図4、付表36に示す通りである。参加施設は29施設で、昨年より4施設減少、このうち22施設が自施設で測定し、7施設は他施設への外注によって測定していた。使用された試薬は5種類（昨年と同一）で、以下の通りであった。

1. ナノピア D ダイマー；  
9施設（昨年より1施設増）
2. リアスオート D ダイマーネオ；  
12施設（昨年より2施設減）
3. LPIA ジェネシス D ダイマー；  
5施設（昨年より2施設減）
4. エルピアエース DD ダイマー II；  
2施設（昨年より1施設減）
5. FT ラテックス D ダイマー；  
1施設（昨年と同数）

### (3) 解析・評価

Dダイマーの測定単位としては、Dダイマー単位 (DDU) とフィブリノゲン換算単位 (Fibrinogen Equivalent Unit : FEU) の2種の単位があり、まだ統一されていない。今回参加した施設で用いられた試薬は全て DDU で測定されていたが、測定結果には表6-2と付表36に示すように測定試薬による試薬間差が認められた。試薬別平均値を見ると TH11 と TH13 では最小は LPIA ジェネシス D ダイマーで  $0.56\mu\text{g/mL}$ 、最大はナノピア D ダイマーで  $1.02\mu\text{g/mL}$ 、TH12 と TH14 では最小は LPIA ジェネシス D ダイマーで  $4.06\mu\text{g/mL}$ 、最大はリアスオート D ダイマーネオで  $7.47\mu\text{g/mL}$  であった。このように測定値に試薬間差を認めるが、各試薬の定めるカットオフ値は概ね  $1.0\mu\text{g/mL}$  で試薬間に大きな差はなく、今回、調査に用いた検体の特性である可能性もあるが注意深い対応が必要である。

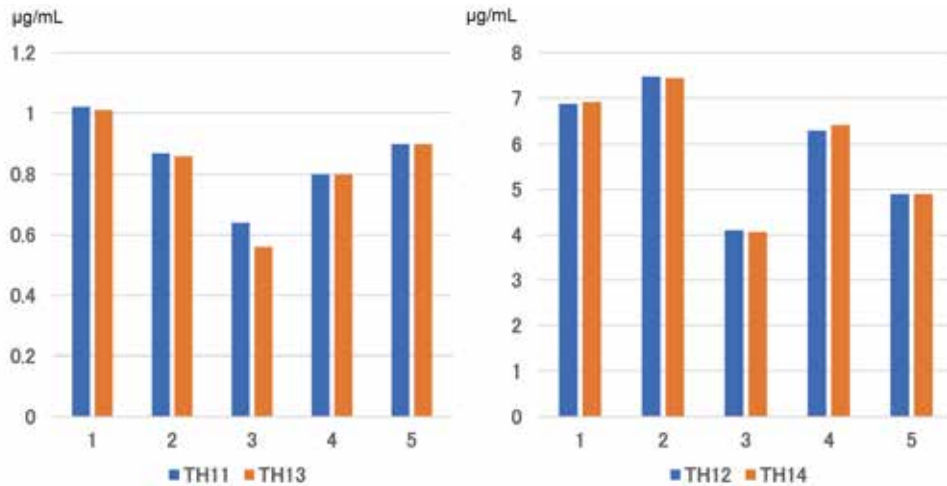


図4-1 試薬別Dダイマー平均値 (1. ナノピアDダイマー 2. リアスオートDダイマーネオ 3. LPIA ジェネシスDダイマー 4. エルピアエースDDダイマーII 5. FT ラテックスDダイマー)

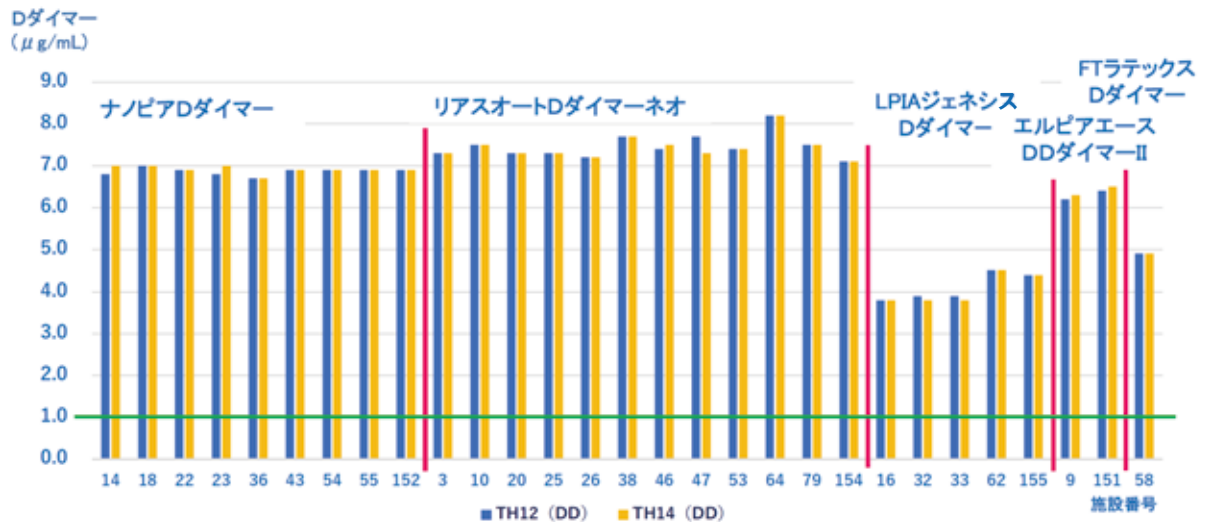


図4-2 Dダイマーの施設別測定値 TH12とTH14

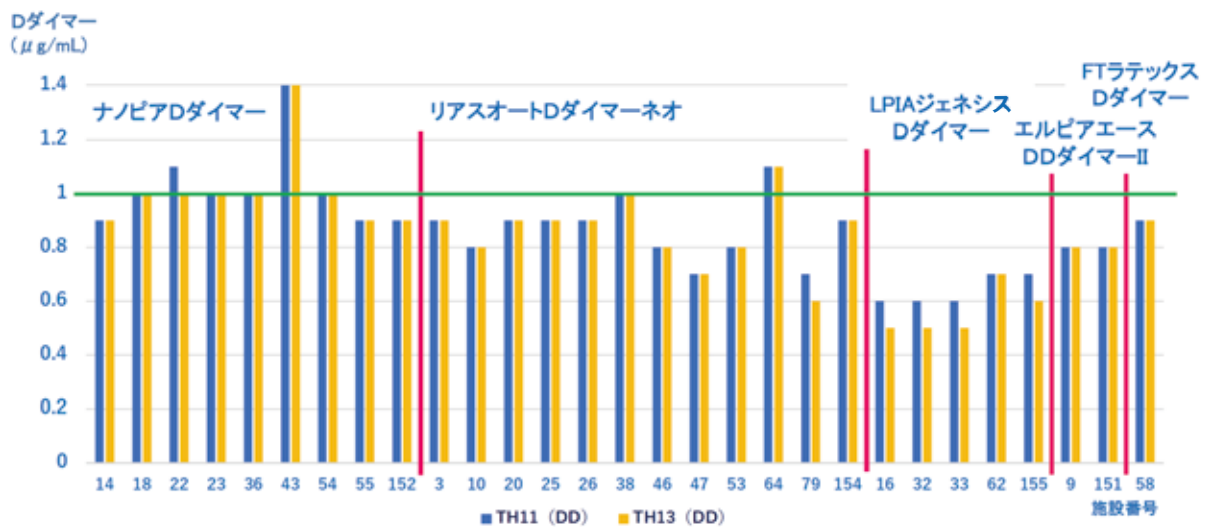


図4-3 Dダイマーの測定値 TH11とTH13



図4-1に試薬別の平均値を示すが、TH11とTH13、TH12とTH14は類似の試薬間差を認めた。

LPIA ジェネシス D ダイマーでは両検体とも他法に比べて低値であった。特に図4-3では他の試薬がTH11とTH13の測定値はカットオフ値の $1.0\mu\text{g/mL}$ の付近に分布した中でLPIA ジェネシス D ダイマーの全施設で明らかな低値であった。

施設43はTH11とTH13の両検体共に $1.4\mu\text{g/mL}$ という全施設で最高値を報告した。同施設は前回と試薬を変えナノピア D ダイマーを使用した。標準血漿が他の施設と異なり、機器もその他の機器となっているので、新規試薬の導入時の検討結果を再確認するとともに、試薬メーカーの協力を受けるなどにより十分検証していただきたい。この状態では擬陽性が多く発生する可能性があり、適正な是正を行っていただきたい。

LPIA ジェネシス D ダイマーの結果は試薬と検体の特性との関係で発生した偶然の出来事かもしれないが、毎年同じ傾向が認められており、各試薬による定量測定値の適正さについて検討が必要と考えられた。施設43については標準血漿と検査試薬の関係が適正でないなどの可能性があり、事前の検討が不十分であったと思われる。内部精度管理において検査結果の妥当性を検証する必要がある。

本来は患者由来のカットオフ値付近の検体を少なくとも20検体程度用意し、多様性がある検体を用いて、全ての試薬の測定結果から陽性数と陰性数を比較検討するような手法を採用すると良いが、現在の精度管理調査側の体制では残念ながら困難である。

D ダイマー検査の重要な役割は、深部静脈血栓症の除外診断を可能にすることと、DICなどの全身性、あるいは局所性の血栓傾向の診断に重要な根拠を示すことである。COVID-19においても血栓性の合併症が注目されており、D ダイマーが予後を予測するマーカーとなる可能性があるなど今後も重要性を増す検査であると思われる。

今回の結果は、ある一つの管理血漿による調査結果であり、各診断薬の特性を普遍的に示すものではないが、ある特定の条件においては、今回の様な状況が起こり、特定の診断薬による測定値と比較して、他の診断薬では同じ検体を過少評価する可能性があることを示したことになる。このように測定値に試薬間差を認めながら、診断のためのカットオフ値は $1.0\mu\text{g/mL}$ で試薬間に差はないことから、検査結果の解釈は担当医の判断に委ねられる。今回の結果は、D ダイマー検査のこのような現状を各衛生検査所が意識し、臨床医に対して各施設の測定値の正しい解釈を啓発する必要があることを示す警鐘であると考えている。



表1-3. プロトロンビン時間の集計 (補正前)

時間 (秒)	オープン調査															
	TH7				TH8				TH9				TH10			
	N	Mean	SD	CV(%)	N	Mean	SD	CV(%)	N	Mean	SD	CV(%)	N	Mean	SD	CV(%)
試薬(全体)	32	11.03	0.44	4.0	32	32.81	4.42	13.5	32	11.02	0.44	4.0	32	32.74	4.52	13.8
1. トロポレウス	21	11.18	0.30	2.7	21	34.77	1.70	4.9	21	11.17	0.28	2.5	21	34.72	1.94	5.6
2. テイエイデン	4	10.38	0.10	0.9	4	22.30	0.29	1.3	4	10.40	0.08	0.8	4	22.23	0.10	0.4
4. コアクビPT-N	1	11.30			1	33.80			1	11.30			1	34.60		
5. コアクビPT-L	1	12.10			1	37.00			1	12.10			1	37.10		
6. ヒモスタゼル/コルビラスタシン	5	10.66	0.23	2.2	5	31.92	0.80	2.5	5	10.62	0.33	3.1	5	31.60	0.96	3.0
外注(全体)	32	11.03	0.44	4.0	32	32.81	4.42	13.5	32	11.02	0.44	4.0	32	32.74	4.52	13.8
1. 自施設で測定	29	11.09	0.43	3.8	29	33.55	3.59	10.7	29	11.08	0.41	3.7	29	33.53	3.72	11.1
2. 他施設に外注	3	10.47	0.06	0.6	3	25.60	6.07	23.7	3	10.40	0.10	1.0	3	25.10	5.11	20.4
使用機器(全体)	32	11.03	0.44	4.0	32	32.81	4.42	13.5	32	11.02	0.44	4.0	32	32.74	4.52	13.8
2. システム CA50	1	11.30			1	34.30			1	11.10			1	34.10		
5. システム CA550	1	10.80			1	32.20			1	10.80			1	31.20		
6. システム CA650	2	10.90	0.28	2.6	2	36.40	1.13	3.1	2	10.95	0.21	1.9	2	36.85	0.49	1.3
9. システム CSI1600	1	11.40			1	35.30			1	11.40			1	35.30		
10. システム CS2000i	1	11.20			1	33.30			1	11.20			1	33.30		
11. システム CS2400	3	11.43	0.15	1.3	3	34.57	0.25	0.7	3	11.53	0.12	1.0	3	34.77	0.81	2.3
12. システム CS2500	3	10.80	0.78	7.2	3	26.50	7.19	27.1	3	10.73	0.67	6.2	3	26.50	7.36	27.8
13. システム CS5100	9	10.96	0.35	3.2	9	31.93	5.62	17.6	9	10.93	0.31	2.8	9	31.66	5.53	17.5
19. システム その他	2	11.30	0.71	6.3	2	37.90	0.99	2.6	2	11.30	0.57	5.0	2	38.25	0.78	2.0
21. 積水化学/カルコアプラス2000	3	11.30	0.69	6.1	3	34.03	2.57	7.6	3	11.33	0.67	5.9	3	34.10	2.60	7.6
22. 積水化学/カルコアプラス3000	1	11.30			1	33.80			1	11.30			1	34.60		
71. フェルシヤン/ACI-TOP	5	10.66	0.23	2.2	5	31.92	0.80	2.5	5	10.62	0.33	3.1	5	31.60	0.96	3.0
標準血漿(全体)	32	11.03	0.44	4.0	32	32.81	4.42	13.5	32	11.02	0.44	4.0	32	32.74	4.52	13.8
1. 血液凝固試験用標準ト血漿	24	11.05	0.42	3.8	24	32.78	5.03	15.3	24	11.05	0.39	3.6	24	32.73	5.11	15.6
2. ヒモスタゼル/キヤリアレーン/血漿	5	10.66	0.23	2.2	5	31.92	0.80	2.5	5	10.62	0.33	3.1	5	31.60	0.96	3.0
3. コアクトローN	2	11.50	0.85	7.4	2	34.85	3.04	8.7	2	11.55	0.78	6.7	2	34.85	3.18	9.1
4. コアクビ用キヤリアレーン	1	11.30			1	33.80			1	11.30			1	34.60		

表1-4. プロトロンビン時間の集計 (補正後)

時間 (秒)	オープン調査															
	TH7				TH8				TH9				TH10			
	N	Mean	SD	CV(%)	N	Mean	SD	CV(%)	N	Mean	SD	CV(%)	N	Mean	SD	CV(%)
試薬(全体)	32	11.03	0.44	4.0	32	32.81	4.42	13.5	32	11.02	0.44	4.0	32	32.74	4.52	13.8
1. トロポレウス	21	11.18	0.30	2.7	21	34.77	1.70	4.9	21	11.17	0.28	2.5	21	34.72	1.94	5.6
2. テイエイデン	4	10.38	0.10	0.9	4	22.30	0.29	1.3	4	10.40	0.08	0.8	4	22.23	0.10	0.4
4. コアクビPT-N	1	11.30			1	33.80			1	11.30			1	34.60		
5. コアクビPT-L	1	12.10			1	37.00			1	12.10			1	37.10		
6. ヒモスタゼル/コルビラスタシン	5	10.66	0.23	2.2	5	31.92	0.80	2.5	5	10.62	0.33	3.1	5	31.60	0.96	3.0
外注(全体)	32	11.03	0.44	4.0	32	32.81	4.42	13.5	32	11.02	0.44	4.0	32	32.74	4.52	13.8
1. 自施設で測定	29	11.09	0.43	3.8	27	34.37	1.94	5.6	29	11.08	0.41	3.7	27	34.36	2.12	6.2
2. 他施設に外注	3	10.47	0.06	0.6	3	25.60	6.07	23.7	3	10.40	0.10	1.0	3	25.10	5.11	20.4
使用機器(全体)	32	11.03	0.44	4.0	32	32.81	4.42	13.5	32	11.02	0.44	4.0	32	32.74	4.52	13.8
2. システム CA50	1	11.30			1	34.30			1	11.10			1	34.10		
5. システム CA550	1	10.80			1	32.20			1	10.80			1	31.20		
6. システム CA650	2	10.90	0.28	2.6	2	36.40	1.13	3.1	2	10.95	0.21	1.9	2	36.85	0.49	1.3
9. システム CSI1600	1	11.40			1	35.30			1	11.40			1	35.30		
10. システム CS2000i	1	11.20			1	33.30			1	11.20			1	33.30		
11. システム CS2400	3	11.43	0.15	1.3	3	34.57	0.25	0.7	3	11.53	0.12	1.0	3	34.77	0.81	2.3
12. システム CS2500	3	10.80	0.78	7.2	3	26.50	7.19	27.1	3	10.73	0.67	6.2	3	26.50	7.36	27.8
13. システム CS5100	9	10.96	0.35	3.2	9	31.93	5.62	17.6	9	10.93	0.31	2.8	9	31.66	5.53	17.5
19. システム その他	2	11.30	0.71	6.3	2	37.90	0.99	2.6	2	11.30	0.57	5.0	2	38.25	0.78	2.0
21. 積水化学/カルコアプラス2000	3	11.30	0.69	6.1	3	34.03	2.57	7.6	3	11.33	0.67	5.9	3	34.10	2.60	7.6
22. 積水化学/カルコアプラス3000	1	11.30			1	33.80			1	11.30			1	34.60		
71. フェルシヤン/ACI-TOP	5	10.66	0.23	2.2	5	31.92	0.80	2.5	5	10.62	0.33	3.1	5	31.60	0.96	3.0
標準血漿(全体)	32	11.03	0.44	4.0	32	32.81	4.42	13.5	32	11.02	0.44	4.0	32	32.74	4.52	13.8
1. 血液凝固試験用標準ト血漿	24	11.05	0.42	3.8	24	32.78	5.03	15.3	24	11.05	0.39	3.6	24	32.73	5.11	15.6
2. ヒモスタゼル/キヤリアレーン/血漿	5	10.66	0.23	2.2	5	31.92	0.80	2.5	5	10.62	0.33	3.1	5	31.60	0.96	3.0
3. コアクトローN	2	11.50	0.85	7.4	2	34.85	3.04	8.7	2	11.55	0.78	6.7	2	34.85	3.18	9.1
4. コアクビ用キヤリアレーン	1	11.30			1	33.80			1	11.30			1	34.60		



表2-3. プロトロンビン時間の集計 (補正前)

活性 (%)	オープン調査															
	TH7			TH8			TH9			TH10						
	N	Mean	SD	N	Mean	CV(%)	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	CV(%)
試験(全体)	32	107.5	7.0	6.5	32	19.1	4.1	21.7	32	107.8	6.7	6.2	32	19.2	4.2	22.0
1. hptボロス	21	106.1	7.0	6.6	21	16.5	1.6	9.9	21	106.3	6.4	6.0	21	16.6	1.7	10.4
2. デトイピン	4	110.5	4.8	4.3	4	23.5	1.9	8.1	4	110.3	4.9	4.4	4	23.3	1.7	7.4
4. コアヒテアPT-N	1	127.0		1	21.0			1	127.0			1	20.0			
5. コアヒテアPT-L	1	109.0		1	21.0			1	109.0			1	21.0			
6. ヒーモア7(セルロリトビアラスタ)	5	106.8	2.2	2.0	5	26.0	0.7	2.7	5	107.8	3.6	3.3	5	26.4	1.1	4.3
外注(全体)	32	107.5	7.0	6.5	32	19.1	4.1	21.7	32	107.8	6.7	6.2	32	19.2	4.2	22.0
1. 自施設で測定	29	107.4	7.3	6.8	29	18.6	3.9	20.9	29	107.6	6.9	6.4	29	18.7	4.0	21.4
2. 他施設に外注	3	108.3	4.5	4.2	3	24.7	2.3	9.4	3	109.3	4.7	4.3	3	24.7	2.5	10.2
使用機器(全体)	32	107.5	7.0	6.5	32	19.1	4.1	21.7	32	107.8	6.7	6.2	32	19.2	4.2	22.0
2. シスマグス CA50	1	100.0		1	16.0			1	104.0			1	16.0			
5. シスマグス CA550	1	103.0		1	20.0			1	103.0			1	21.0			
6. シスマグス CA650	2	107.5	7.8	7.2	2	18.0	1.4	7.9	2	106.5	9.2	8.6	2	17.5	0.7	4.0
9. シスマグス CS1600	1	112.0		1	15.0			1	112.0			1	15.0			
10. シスマグス CS2000i	1	103.0		1	15.0			1	103.0			1	15.0			
11. シスマグス CS2400	3	105.7	2.1	2.0	3	16.0	2.0	12.5	3	104.0	4.0	3.8	3	15.7	2.1	13.3
12. シスマグス CS2400	3	108.7	9.3	8.6	3	19.7	4.0	20.5	3	110.0	7.0	6.4	3	19.7	4.0	20.5
13. シスマグス CS2500	9	107.3	7.5	7.0	9	18.4	3.9	21.2	9	108.0	6.6	6.1	9	18.8	3.7	19.5
19. シスマグス その他	2	99.0	0.0	0.0	2	15.5	2.1	13.7	2	98.5	2.1	2.2	2	15.5	2.1	13.7
21. 積水化学 コアレス2000	3	113.3	4.5	4.0	3	18.3	2.5	13.7	3	112.3	3.1	2.7	3	18.3	2.5	13.7
22. 積水化学 コアレス3000	1	127.0		1	21.0			1	127.0			1	20.0			
71. アイロジセン ACL-TOP	5	106.8	2.2	2.0	5	26.0	0.7	2.7	5	107.8	3.6	3.3	5	26.4	1.1	4.3
標準血液(全体)	32	107.5	7.0	6.5	32	19.1	4.1	21.7	32	107.8	6.7	6.2	32	19.2	4.2	22.0
1. 血液凝固試験用標準ヒト血液	24	106.4	6.5	6.1	24	17.7	3.1	17.8	24	106.6	6.2	5.8	24	17.8	3.1	17.7
2. ヒーモア7(セルロリトビアラスタ)血液	5	106.8	2.2	2.0	5	26.0	0.7	2.7	5	107.8	3.6	3.3	5	26.4	1.1	4.3
3. コアヒテアPT-N	2	113.5	6.4	5.6	2	18.5	3.5	19.1	2	112.0	4.2	3.8	2	18.5	3.5	19.1
4. コアヒテアPT-L	1	127.0		1	21.0			1	127.0			1	20.0			

表2-4. プロトロンビン時間の集計 (補正後)

活性 (%)	オープン調査															
	TH7			TH8			TH9			TH10						
	N	Mean	SD	N	Mean	CV(%)	N	Mean	SD	N	Mean	SD	N	Mean	SD	CV(%)
試験(全体)	32	107.5	7.0	6.5	32	19.1	4.1	21.7	32	107.8	6.7	6.2	32	19.2	4.2	22.0
1. hptボロス	21	106.1	7.0	6.6	21	16.5	1.6	9.9	21	106.3	6.4	6.0	21	16.6	1.7	10.4
2. デトイピン	4	110.5	4.8	4.3	4	23.5	1.9	8.1	4	110.3	4.9	4.4	4	23.3	1.7	7.4
4. コアヒテアPT-N	1	127.0		1	21.0			1	127.0			1	20.0			
5. コアヒテアPT-L	1	109.0		1	21.0			1	109.0			1	21.0			
6. ヒーモア7(セルロリトビアラスタ)	5	106.8	2.2	2.0	5	26.0	0.7	2.7	5	107.8	3.6	3.3	5	26.4	1.1	4.3
外注(全体)	32	107.5	7.0	6.5	32	19.1	4.1	21.7	32	107.8	6.7	6.2	32	19.2	4.2	22.0
1. 自施設で測定	29	107.4	7.3	6.8	29	18.6	3.9	20.9	29	107.6	6.9	6.4	29	18.7	4.0	21.4
2. 他施設に外注	3	108.3	4.5	4.2	3	24.7	2.3	9.4	3	109.3	4.7	4.3	3	24.7	2.5	10.2
使用機器(全体)	32	107.5	7.0	6.5	32	19.1	4.1	21.7	32	107.8	6.7	6.2	32	19.2	4.2	22.0
2. シスマグス CA50	1	100.0		1	16.0			1	104.0			1	16.0			
5. シスマグス CA550	1	103.0		1	20.0			1	103.0			1	21.0			
6. シスマグス CA650	2	107.5	7.8	7.2	2	18.0	1.4	7.9	2	106.5	9.2	8.6	2	17.5	0.7	4.0
9. シスマグス CS1600	1	112.0		1	15.0			1	112.0			1	15.0			
10. シスマグス CS2000i	1	103.0		1	15.0			1	103.0			1	15.0			
11. シスマグス CS2400	3	105.7	2.1	2.0	3	16.0	2.0	12.5	3	104.0	4.0	3.8	3	15.7	2.1	13.3
12. シスマグス CS2400	3	108.7	9.3	8.6	3	19.7	4.0	20.5	3	110.0	7.0	6.4	3	19.7	4.0	20.5
13. シスマグス CS2500	9	107.3	7.5	7.0	9	18.4	3.9	21.2	9	108.0	6.6	6.1	9	18.8	3.7	19.5
19. シスマグス その他	2	99.0	0.0	0.0	2	15.5	2.1	13.7	2	98.5	2.1	2.2	2	15.5	2.1	13.7
21. 積水化学 コアレス2000	3	113.3	4.5	4.0	3	18.3	2.5	13.7	3	112.3	3.1	2.7	3	18.3	2.5	13.7
22. 積水化学 コアレス3000	1	127.0		1	21.0			1	127.0			1	20.0			
71. アイロジセン ACL-TOP	5	106.8	2.2	2.0	5	26.0	0.7	2.7	5	107.8	3.6	3.3	5	26.4	1.1	4.3
標準血液(全体)	32	107.5	7.0	6.5	32	19.1	4.1	21.7	32	107.8	6.7	6.2	32	19.2	4.2	22.0
1. 血液凝固試験用標準ヒト血液	24	106.4	6.5	6.1	24	17.7	3.1	17.8	24	106.6	6.2	5.8	24	17.8	3.1	17.7
2. ヒーモア7(セルロリトビアラスタ)血液	5	106.8	2.2	2.0	5	26.0	0.7	2.7	5	107.8	3.6	3.3	5	26.4	1.1	4.3
3. コアヒテアPT-N	2	113.5	6.4	5.6	2	18.5	3.5	19.1	2	112.0	4.2	3.8	2	18.5	3.5	19.1
4. コアヒテアPT-L	1	127.0		1	21.0			1	127.0			1	20.0			