

## 出血時間 —測定意義と臨床検査としての問題点—

高見 秀樹\*<sup>1</sup> 玉井 佳子\*<sup>2</sup>

【Key Words】出血時間、止血、血小板数、血小板機能

### はじめに

出血時間は皮膚に一定の切創を加え、肉眼的に止血するまでの時間を測定するものであり、止血凝固系検査の中で数少ない生体検査のひとつである。

出血時間は損傷血管部位と血小板の反応である一次止血を反映している。すなわち血管損傷により血管内皮下組織に血液が曝露され、血小板が粘着し、放出・凝集反応を引き起こすことにより一次止血栓が形成される過程を測定するものである。血管・血管周囲組織の異常により出血時間が延長をきたすことはまれであり、臨床において出血時間の延長は血小板の量的異常(血小板減少)・質的異常(血小板機能異常)および血小板機能の関与する血漿因子(von Willebrand 因子やフィブリノゲン)の異常によることがほとんどである<sup>1)</sup>。

### I. 出血時間の歴史

出血時間の文献上のはじめての記載は1901年のMilianの論文である。ただこの論文では血小板との関連についての指摘はなく、凝固能検査のひとつとして報告していた。1910年にDukeが耳朶に切創を加える測定法(Duke法)を報告した。

彼の優れた点は血小板数と出血時間の相関を示すことにより、出血時間は血小板と関連していることを明らかにしたことである。1935年Ivyらは上腕にマンシエットで一定の圧(40mmHg)を加え前腕を穿刺することにより出血時間の感度・再現性を高める測定法(Ivy法)を報告した。その後、Mielkeらが切創を一定にするため切創作成器具(template)を用いるtemplate-Ivy法を考案した。

このように出血時間は100年以上の歴史のあるいわば古典的臨床検査であり、出血性疾患の診断に大きく寄与してきた。

### II. 出血時間の臨床的意義

出血時間は一次止血能を反映したものであり、その異常(延長)の多くは血小板の量的・質的異常による。しかし、出血傾向患者の診断において血小板数測定はまず始めに行われる必須の検査であるため、出血時間測定の意義は質的異常、すなわち血小板機能異常およびvon Willebrand病を代表とする血小板機能に関与する因子異常の検出である。しばしば見られることであるが、明らかな血小板減少患者に出血時間をオーダーすることは無意味かつ危険である。

実際には、出血傾向患者で血小板数、凝固スク

\*<sup>1</sup> 弘前大学大学院保健学研究科病態解析科学分野 takami@cc.hirosaki-u.ac.jp、\*<sup>2</sup> 同 医学部附属病院輸血部

リーニング(PT、APTT、フィブリノゲン等)に異常がなければ出血時間を測定する。出血時間の延長が認められれば、まず服薬歴を確認すべきである。社会の高齢化に伴う血栓症の増加により、アスピリン、クロピドグレル、シロスタゾールなどの抗血小板薬が広く使用されている。特に高齢患者では服薬内容を理解していないケースがあり注意する必要がある。血小板機能を抑制する薬剤の服薬がなければ、血小板凝集能検査や von Willebrand 因子の測定により診断を進める。しかし、注意すべきは出血時間測定の感度の問題である。出血時間は生体検査であるがゆえの感度と再現性の問題がある。従って、出血時間が正常であっても軽度の血小板機能異常を否定することはできない。

また、軽度の出血時間延長はしばしば遭遇することであり、その解釈に悩ませられることが多い。その場合、やはり服薬歴を含む詳細な病歴が重要であり、止血異常疾患が疑われるときには再検査を含む精査が必要である。

### III. 測定法の問題点

欧米では出血時間は Ivy 法、ことに template-Ivy 法で測定されている。一方、日本では Ivy 法に比べ感度および再現性の低い Duke 法で行われることがほとんどであり、このことは以前より指摘されていた問題である。これは多忙な日常臨床検査業務のなかで、より手間と時間のかかる Ivy 法が嫌われたためと思われる。出血時間測定の診療報酬点数の低さ(現行で 10 点)からみても、時

間をかけることに疑問があるのも事実である。また、出血時間は生体に傷をつける検査であり、腕よりも患者の見えない耳朶のほうが検者と被検者の抵抗感が少ないことも要因と考えられる。

### IV. 術前のスクリーニング検査としての問題点

臨床の場で出血時間測定がオーダーされる理由で最も多いのは術前あるいは観血的手技前のスクリーニング検査である。臨床検査室で行われる出血時間のほとんどがこの目的である。このことは出血時間が術中あるいは術後の異常出血を予知できる可能性があるという前提によって施行されてきた。しかし、1990 年に Rodgers と Levin による review<sup>2)</sup> が大きなインパクトをもたらした。このなかで、彼らは出血時間で術中の出血のリスクを予測することは不可能と結論づけた。Cost and benefit の観点からみても術前のスクリーニング検査としての出血時間測定の意義はないとの主張である。反論する報告もあったが、その後欧米を中心に同様の論文が多く報告され、そのため米国臨床病理学会から術前の出血時間測定に関して以下の見解が出された(表 1)<sup>3)</sup>。ポイントは漫然と術前に出血時間を測定するのではなく、必要なケースに限って行うべきであるとの見解である。

我が国でも大施設を中心に、多忙な検査技師の労力を少なくするという意味からもルチーンの術前スクリーニングとしての出血時間を除く施設が多くなったのが現状である。

このように、術前のスクリーニング検査としての出血時間の意義は否定的となっている。しかし、

表 1 米国臨床病理学会の術前の出血時間測定についての見解

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 止血異常の既往のない患者では手術に関する異常出血を出血時間で予知することは困難である。</li> <li>2. 出血時間が正常であっても観血的手技によって異常出血が起きる可能性がある。</li> <li>3. アスピリンなどの非ステロイド性消炎剤や抗血小板薬の服用を感知するには出血時間は信頼性に乏しい。</li> <li>4. 術前のスクリーニングとして最も重要なのは、詳細な病歴聴取であり、それにより止血異常が疑われる症例に出血時間を含めた止血凝固学的検査をすべきである。</li> </ol> |
|---|

その前提として詳細な病歴聴取がなされるべきであることを忘れてはならない。すなわち、止血異常の家族歴、過去の抜歯を含む手術や外傷時の止血困難の既往歴、輸血歴、服薬の有無などを適切に行うことが基本である。出血時間の省略はこのことを踏まえた上での議論でなければならない。

#### V. 出血時間はなくなる検査か？

出血時間測定の最大の欠点はその感度と再現性の低さであり、それは本検査が生体検査であることに起因する。それでは出血時間にとって代わる臨床検査はあるのであろうか。血小板凝集能測定は確かに多くの血小板機能異常症の診断および病態解明に大きく寄与してきた検査である。しかしこの検査も再現性に問題があり、なによりも非生理的条件下での検査である。

流動条件下など、より生理的条件下で総合的に血小板機能を測定する、いわば *in vitro* 出血時間ともいえる測定装置(PFA-100 ; Siemens Healthcare Diagnostics 等)が開発され、その有用性が報告されているが、その測定にかかる時間と cost を考えると日常の臨床検査として普及するとは考えられない。

血小板の活性化の基礎的・分子学的研究が大きく発展しているのに比し、臨床検査としての血小板機能検査の開発が進んでいないのは事実である。どの施設でも測定可能なかつ cost のかからない臨床検査として真に評価できる検査法が開発されるまでは出血時間の持つ意義はなくなると考えられる。

#### VI. 臨床検査教育のなかの出血時間

弘前大学医学部保健学科では、3年次前期の臨

床血液検査学実習で1コマを出血時間測定に充てて、Duke法を習得させている。学生にとって、出血時間測定は血液学実習のなかでも最も嫌がられるもののひとつであろう。ヒトに傷をつけることと血を見る恐怖感である。しかし、以前より少なくなったとはいえ、止血検査では重要な検査であり、第一線に出れば必ず行う検査である。なによりも、出血時間は切創からの出血と止血に至る過程をそのまま目で見て観察する説得力のある検査である。どのようにして損傷された血管に血小板が関与して止血するのか学生にとって止血機序を理解するのに適切な機会ではないだろうか。

#### VII. 結 語

出血時間測定は簡便かつ生理的条件下で血小板機能を見る数少ない検査のひとつであるが、その感度・再現性の問題は否定できない。今後、簡便かつ信頼性の高い臨床検査としての新しい血小板機能測定法が開発されることが必要である。

#### 文 献

- 1) 高見秀樹, 玉井佳子. 第III章 検査法/測定とその解釈. 2 出血時間測定. 編集 池田康夫, 丸山征郎, 血小板生物学. 東京: メディカルレビュー社 2004: 719-26.
- 2) Rodgers RP, Levin J. A critical reappraisal of the bleeding time. *Sem Throm Hemostas* 1990; 16: 1-20.
- 3) Peterson P, Hayes TE, Arkin CF, Bovill EG, Fairweather RB, Rock WA Jr, et al. The preoperative bleeding time test lacks clinical benefit: College of American Pathologists' and American Society of Clinical Pathologists' position article. *Arch Surg* 1998; 133: 134-9.