

令和 6 年 5 月 1 日現在

機関番号：32645

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K16962

研究課題名（和文）出血傾向と血栓傾向の判別が困難なAPTT延長症例における鑑別法の確立と応用

研究課題名（英文）Development of discriminative method for distinguishing between bleeding and thrombotic tendency in cases with prolonged aPTT

研究代表者

近澤 悠志（Chikasawa, Yushi）

東京医科大学・医学部・助教

研究者番号：30599949

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000 円

研究成果の概要（和文）：活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）は血液凝固異常のスクリーニング検査として広く活用されている。しかし、その異常を表すAPTT延長症例の中に出血傾向と血栓傾向の相反する表現型を持つものが混在し、時に临床上混乱を招く。今回の研究で、出血傾向を示す後天性血友病Aと血栓傾向を示すループスアンチコアグラント陽性例に対し、rotational thromboelastometry（ROTEM）、トロンビンジェネレーションアッセイ（TGA）、凝固波形解析（CWA）という検査を実施し、両者の鑑別を試みたところ、ROTEMとTGAが特に有用であることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

手術の前には出血傾向を確認する目的で、APTT検査を実施することが多い。APTTの延長が確認されただけでは、出血傾向或いは血栓傾向を示す症例かが分からないため、通常APTTクロスミキシング試験という検査を実施する。しかし、この検査は目視で結果を確認する検査であり、APTT試薬の種類が豊富で試薬ごとに結果が異なる可能性もあり、結果解釈が曖昧となる。従って、出血傾向を示す後天性血友病Aと血栓傾向を示すループスアンチコアグラントを確実に鑑別する手段として、ROTEM及びTGAが有用である可能性が示されたことで、クロスミキシング試験の曖昧さを迅速に回避し、安全な周術期管理を提供できる可能性が高まった。

研究成果の概要（英文）：Activated partial thromboplastin time (APTT) is widely used as a screening test for blood coagulation abnormalities. However, the mixture of cases of APTT prolongation representing abnormalities with conflicting phenotypes of hemorrhagic and thrombophilic tendencies sometimes causes clinical confusion. In the present study, we performed the tests rotational thromboelastometry (ROTEM), thrombin generation assay (TGA), and coagulation waveform analysis (CWA) on a patient with acquired hemophilia A with bleeding tendency and a positive lupus anticoagulant with thrombotic tendency. Attempts to differentiate between them showed that ROTEM and TGA were particularly useful.

研究分野：血液凝固学

キーワード：APTT延長 後天性血友病A ループスアンチコアグラント ROTEM トロンビンジェネレーションアッセイ 凝固波形解析

1. 研究開始当初の背景

活性化型トロンボプラスチン時間 (APTT) が延長する症例の中には、出血傾向を来す先天性もしくは後天性の内因系凝固因子欠乏症や、逆に血栓傾向を示すループスアンチコアグラント陽性例が混在している。通常、APTT 延長症例に出会った場合、これらを鑑別するために APTT クロスミキシングテストを行う。この検査では先天性の凝固因子欠乏症は detect しやすい。しかしながら、APTT クロスミキシングテストは通常目視で判定されるため、後天性の内因系凝固因子欠乏症とループスアンチコアグラント症例の鑑別が時に困難となる。また、使用する APTT 試薬によって検査結果が異なる可能性があるため、結果の解釈に難渋する場合もある。

従って、周術期などに APTT 延長症例に遭遇した場合、後天性の内因系凝固因子欠乏症とループスアンチコアグラント症例の鑑別を迅速かつ確実にを行う検査法の確立が望まれる。

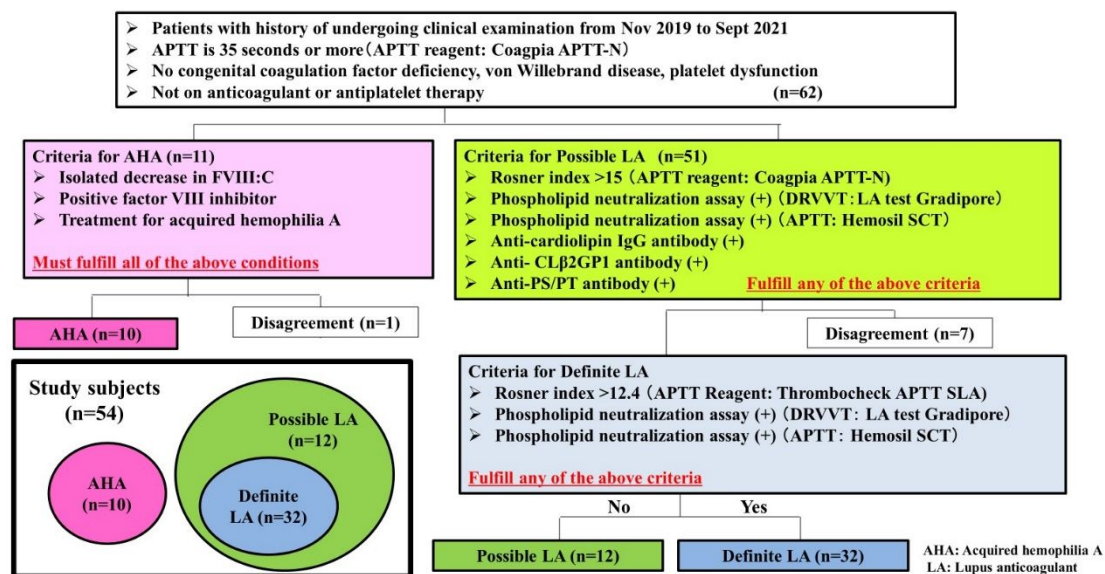
2. 研究の目的

APTT 延長症例の中で、後天性の内因系凝固因子欠乏症の代表疾患である後天性血友病 A(AHA) とループスアンチコアグラント (LA) 陽性症例に対して、rotational thromboelastometry (ROTEM)、トロンビンジェネレーションアッセイ(TGA)、凝固波形解析(CWA)の3つの包括的凝固能検査を実施し、両者の鑑別に有用なパラメーターを検証する。

3. 研究の方法

2019年11月1日から2021年9月30日に当科に紹介された APTT 延長症例の中で、先天性凝固因子欠乏症を有さず、研究に同意が得られえた者を対象とした。APTT 延長はルーチン検査で用いるコアグピア APTT-N(積水メディカル)で測定し、35秒以上と定義した。AHA 群は後天性血友病 A と確定診断・治療されている症例群とした。LA 群は AHA が否定され、コアグピア APTT-N で行ったクロスミキシング試験(CMT)の index of circulation anticoagulant(ICA)が15以上、グラディポア LA(医学生物学研究所)を用いた DRVVT リン脂質中和法陽性、スタクロット LA(富士レビオ)を用いた APTT リン脂質中和法陽性、抗 CL 抗体、抗 CLβ2GPI 抗体、ホスファチジルセリン依存性抗 PT 抗体のいずれかが陽性とし、のいずれかを満たすが、後述の Defined LA の基準を満たさないものを Possible LA(LA1 群)、また、トロンボチェック APTT-SLA(シスメックス)で行った CMT の ICA が12.4以上もしくは、のいずれかを満たすものを Defined LA(LA2 群)とし、それぞれの症例に対して包括的凝固能検査を行った。

Inclusion criteria



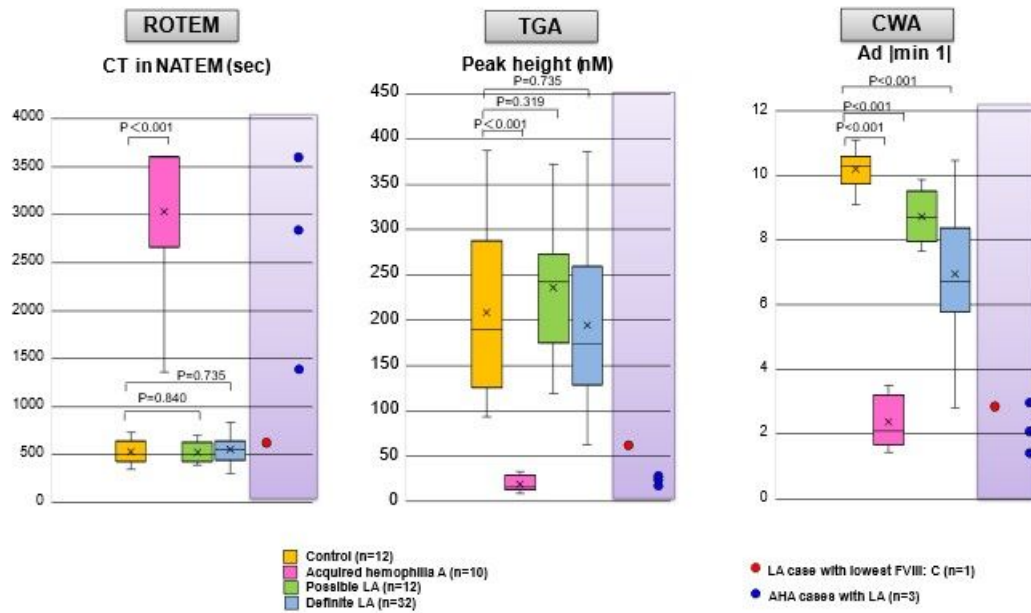
4. 研究成果

AHA10例、LA1群12例、LA2群32例が本研究に参加された。ROTEMでは、Non-Activated Rotational Thromboelastometry Assay(NATEM)モードの clotting time(CT)の秒数(中央値)が AHA 群で>3,600(最小値 1363)、LA1 群で 501(IQR:429-645)、LA2 群で 533(IQR:442-641)であった。TGAでは、Peak thrombin が AHA 群で 16(IQR:13-29) nM、LA1 群で 242(IQR:175-273) nM、LA2 群で 174(IQR:129-259) nM であった。CWAでは、maximum velocity である |min1| が AHA 群で 2.1(IQR:1.7-3.2)、LA1 群で 8.7(IQR:8.0-9.5)、LA2 群で 6.7(IQR:5.8-8.4) であった。

包括的凝固検査はいずれも AHA 群と LA1 もしくは LA2 群を良好に分類するパラメーターを有

していた。

鑑別が困難な症例として、力価の強い LA により、第 VIII 因子活性が測定上著しく低下した症例及び LA を合併した AHA 症例がある。今回の検討には、全者が 1 例、後者が 3 例含まれていた。これらの症例を含んでも、NATEM の CT 及び、TGA の Peak Thrombin は AHA と LA を例外なく分類できていた。従って、この 2 項目は、AHA と LA とを確実に鑑別できるパラメーターとなり得る。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Chikasawa Yushi, Amano Kagehiro, Shinozawa Keiko, Bingo Masato, Miyashita Ryui, Yamaguchi Tomoko, Mitsuhashi Ayano, Inaba Hiroshi, Hagiwara Takeshi, Kinai Ei	4. 巻 118
2. 論文標題 Comprehensive comparison of global coagulation assays to differentiate lupus anticoagulant from acquired hemophilia A in patients with prolonged APTT	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Hematology	6. 最初と最後の頁 577～588
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12185-023-03659-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件／うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Yushi Chikasawa, Kagehiro Amano, Keiko Shinozawa, Yuko Harada, Ayano Mitsuhashi, Ryui Miyashita, Tomoko Yamaguchi, Yoshiko Kamikubo, Akito Ichiki, Masato Bingo, Ryoko Sekiya, Takashi Muramatsu, Mihoko Yotsumoto, Takeshi Hagiwara, Hiroshi Inaba and Ei Kinai
2. 発表標題 Discrimination between acquired hemophilia A and lupus anticoagulant using global coagulation assays
3. 学会等名 International Society on Thrombosis and Haemostasis congress 2022（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 近澤 悠志, 天野 景裕, 篠澤 圭子, 備後 真登, 宮下 竜伊, 山口 知子, 上久保 淑子, 関谷 綾子, 稲葉 浩, 萩原 剛, 木内 英
2. 発表標題 包括的凝固検査を用いた後天性血友病Aとループスアンチコアグラントの鑑別
3. 学会等名 第69回 日本臨床検査医学会 学術集会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 近澤悠志、天野景裕、備後真登、宮下竜伊、山口知子、篠澤圭子、稲葉浩、萩原剛、木内英
2. 発表標題 Rotational thromboelastometryを用いたループスアンチコアグラントと後天性血友病Aの鑑別法
3. 学会等名 第68回 日本臨床検査医学会学術集会総会
4. 発表年 2021年

1 . 発表者名
Yushi Chikasawa, Kagehiro Amano, Ryui Miyashita, Tomoko Yamaguchi, Yoshiko Kamikubo, Akito Ichiki, Masato Bingo, Ryoko Sekiya, Takashi Muramatsu, Mihoko Yotsumoto, Makoto Kaneko, Keiko Shinozawa, Takeshi Hagiwara, Hiroshi Inaba and Ei Kinai
2 . 発表標題
Discrimination between Acquired Hemophilia A and Lupus Anticoagulant Using Rotational Thromboelastometry (ROTEM)
3 . 学会等名
International Society on Thrombosis and Haemostasis, 2021 Congress (国際学会)
4 . 発表年
2020年

1 . 発表者名
近澤 悠志、天野 景裕、宮下 竜伊、山口 知子、上久保 淑子、篠澤 圭子、稲葉 浩、萩原 剛、木内 英
2 . 発表標題
Non-Activated Rotational Thromboelastometry Assayにおける採血から測定開始までの経時的影響
3 . 学会等名
第67回 日本臨床検査医学会学術集会
4 . 発表年
2020年

1 . 発表者名
Yushi Chikasawa, Kagehiro Amano, Keiko Shinozawa, Masato Bingo, Ryui Miyashita, Tomoko Yamaguchi, Akito Ichiki, Ryoko Sekiya, Takashi Muramatsu, Mihoko Yotsumoto, Ayano Mitsuhashi, Takeshi Hagiwara, Hiroshi Inaba, Ei Kinai
2 . 発表標題
Differentiation of Acquired Hemophilia a from Lupus Anticoagulant Using Global Coagulation Assays and Magnesium-Dependent Activated Partial Thromboplastin Time Assay
3 . 学会等名
American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition, 2023 (国際学会)
4 . 発表年
2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6 . 研究組織
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) 所属研究機関・部局・職 (機関番号) 備考

7 . 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------