

2025 年度国際血栓止血学会SSC 報告書
(Scientific and Standardization Committee, SSC)

The documents were produced by The Japanese Information
Center for Thrombosis and Hemostasis

71th Annual SSC Meeting Program

【Saturday, June 21, 2025】

1. Platelet Physiology: 2:30 PM - 4:30 PM
2. Control of Anticoagulation: 2:30 PM - 4:30 PM
3. Von Willebrand Factor: 2:30 PM - 4:30 PM
4. Models of Thrombosis & Hemostasis: 2:30 PM - 4:30 PM
5. Factor XI and the Contact System: 2:30 PM - 4:30 PM
6. Working Group on Gene Therapy: 2:30 PM - 4:30 PM

【Sunday, June 22, 2025】

7. Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease: 4:30 PM - 6:30 PM
8. Factor VIII, Factor IX and Rare Coagulation Disorders: 4:30 PM - 6:30 PM
9. Factor XIII & Fibrinogen: 4:30 PM - 6:30 PM
10. Hemostatic Management of Patients with Liver Disease: 4:30 PM - 6:30 PM
11. Vascular Biology: 4:30 PM - 6:30 PM
12. Joint Program Between the VWF & Biorheology SSCs: 4:30 PM - 6:30 PM

【Monday, June 23, 2025】

13. Physiological Anticoagulants and Thrombophilia: 4:30 PM - 6:30 PM
14. Genomics in Thrombosis & Hemostasis: 4:30 PM - 6:30 PM
15. Disseminated Intravascular Coagulation: 4:30 PM - 6:30 PM
16. Hemostasis & Malignancy: 4:30 PM - 6:30 PM
17. Women's Health Issues in Thrombosis and Hemostasis: 4:30 PM - 6:30 PM
18. Fibrinolysis: 4:30 PM - 6:30 PM

【Tuesday, June 24, 2025】

19. Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies: 4:30 PM - 6:30 PM
20. Biorheology: 4:30 PM - 6:30 PM
21. Platelet Immunology: 4:30 PM - 6:30 PM
22. Pediatric/Neonatal Thrombosis & Hemostasis : 4:30 PM - 6:30 PM
23. Perioperative and Critical Care Thrombosis and Hemostasis: 4:30 PM - 6:30 PM
24. Joint Program between VWF & Women's Health SSCs: 4:30 PM - 6:30 PM

Subcommittee on Platelet Physiology

Chair: Dr. Sofia Ramström (Sweden)

Co-Chair: Scott Cameron (USA), Pierre Fontana (Switzerland),

Rutvi Gautam Dave (India), Emma Josefsson (Sweden),

Georges Jourdi (France), Alexandre Kauskot (France)

Eleonora Petito (Italy), Dianne van der Wal (Australia)

幹事 富山 佳昭

2025 年 6 月 21 日 火曜日 PM2:30 – PM4:30 [AM3:30 – 5:30 (日本時間)]

対面+Webinar ワシントン D.C. (USA)

1. Session Welcome

Moderator: Sofia Ramström

今回の ISTH は、ワシントン D.C.にて開催され、オンデマンド録画を視聴した。

始めに、Chair である Dr. Sofia Ramström より、Platelet Physiology SSC の開会の挨拶があり、昨年は学会最終日のスケジュールであったが、今年は学会初日のスケジュールであるとのコメントあり。引き続き、今回の発表内容に関して説明があった。また、今回のビッグニュースとして部会の名前が変更になることもアナウンスされた。

2. Platelet Physiology SSC: 2025 update

Speaker: Sofia Ramström, PhD, Associate Professor – School of Medical Sciences, Cardiovascular Research Centre Örebro University, Sweden

引き続き、Chair person である Dr. Ramström より、Platelet Physiology SSC についての最新の活動の概要が説明された。Platelet Physiology SSC の目的は、「血小板のバイオロジーとその機能に関してあらゆる観点より研究し、血小板の血栓、止血およびその生理的な役割を解析すること」であることが示された。求められている使命としては、臨床的に重要な問題に対応、現在のデータを評価し欠けている点や論争になっている点に対応、国際共同研究の遂行、研究成果の公表、検査の標準化などである。この目的のため、Chair から本 SSC の名称を「Platelet Physiology SSC」から「Platelets in Health and Disease SSC」に変更することがアナウンスされた。

Platelets in Health and Disease SSC の目的として

・血栓や止血ならびにその他関連分野における血小板生物学や薬物治療における主要な問題点に対応すること

・出血性疾患や向血栓性の患者における研究や診断目的で使用される血小板機能検査法の標準化やコンセンサスプロトコルの作成：特に下記に示すテーマに関して

－血小板活性化試薬

－血小板検体の採取法

－フローサイトメトリーなどの一般機器のセッティング

であることが、再度示された。

Platelet Physiology SSC の Co-chair メンバーとして、Scott Cameron (USA), Pierre Fontana (Switzerland), Rutvi Gautam Dave (India), Emma Josefsson (Sweden), Georges Jourdi (France), Alexandre Kauskot (France), Eleonora Petito (Italy), Dianne van der Wal (Australia)が紹介され、引き続き SSC のプロジェクトが紹介された

・ Kauskot, et al. Consensus protocol for platelet desialylation (β -galactose exposure) quantification using lectins by flow cytometry. *J Thromb Haemost* . 2025 Jun;23(6): 2050-2059.

・ Martínez-Botía P, et al. Toward standardization and a concerted vision for platelet proteomics research: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2025 May;23(5):1704-1716.

・ Othman M, et al. International opinion survey on nomenclature for platelet-type von Willebrand disease: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2025 May 4:S1538-7836(25)00272-7.

・ Gresele P, et al. Evaluation of the ISTH Bleeding Assessment Tool (BAT) for the assessment of inherited platelet function disorders: individual-level meta-analysis

・ Gresele P, et al. Survey on the prevalence of gastrointestinal bleeding in Glanzmann Thrombasthenia patients,

・ Ramström S, et al. Comparison of PAR-activating peptides with different N-terminal endings

・ Saultier P, et al. Glanzmann thrombasthenia and arterial thrombosis (GlanzArter)

・ Josefsson E, et al. Standardization of flow cytometric method to study reticulated platelets and comparison of automated clinical analyzers

・ Petito E, et al. Recommendations for the standardization of platelet-leukocyte aggregates measurement by flow cytometry,

・ Dave R, et al. Role of Antiplatelet Monitoring in neuro-intervention: Literature Review and International survey,

以上に加えて、Dr. Marina Camera の冠動脈疾患 (CAD) に焦点を当てた血小板活性化のバイオマーカーに関するシステムティックレビューやメタ解析に関するプロジェクトも投稿し revise 中であることも紹介された。

一方では、会員に向けて積極的に SSC に参加することや、Co-Chair へ積極的に応募してほしいことが述べられた。現時点で Co-Chair として 1 名募集中であることが示され、興味のある場合には積極的に参加してほしいこと、Platelet Physiology SSC の会員数は 366 名とのことである。

3. Pros and cons of LTA WBA and FC for platelet function testing in thrombocytopenic patients - project report with panel discussion and future prospects

Speaker: Ruchika Sharma, Associate Professor of Pediatrics, Georges JOURDI, José Rivera, PhD, Rolf Urbanus

Pierre Fontana の司会のもと、このセッションが開始された。

初めに Georges Jourdi が発表した。

研究背景としては、血小板減少と血小板機能異常は出血リスクに関係しており、血小板機能異常は、血小板数よりもより密接に出血イベントと関係する。これら、血小板減少と血小板機能異常が同時に起こる事象は、自己免疫疾患、感染症、妊娠、手術、血液悪性疾患、造血器以外のがん、先天性および後天性血小板機能異常症など、多くの病態で経験する。

一方、血小板機能検査として用いられるのは、主として血小板凝集能やフローサイトメトリーである。しかしながら、血小板減少の状態での解析は、困難である。

そのため Georges Jourdi らは、Platelet Immunology SSC との共同で、Consensus report on flow cytometry for platelet function testing in thrombocytopenic patients: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2023 Oct; 21(10):2941-2952. を発表した。主として文献および専門家の経験によるレビューであり、血小板 GP の発現や血小板凝集ではなく、血小板活性化マーカーを評価した内容であった。

次に、今回の SSC では、Ruchika Sharma を first author として、作成した Consensus on Aggregometry for platelet function testing in thrombocytopenic patients: communication from the SSC of the ISTH. に関して参加者の意見を募った。内容は、透過光血小板凝集法 (LTA) や全血によるインピーダンス法に関するコンセンサスレポートであり、以下にその要約を記載する。

その中で主なものは、

1. LTA では、血小板数が 7.5 万/ μ L 未満の場合は、結果の解釈に留意が必要、
2. 巨大血小板減少の場合、遠心法での分離が困難な場合は、自然落下による沈降法を考慮する、
3. PRP にて高度血小板減少 (8 万/ μ L 未満の血小板数) の検体の場合、高濃度のコーゲンとリストセチンが LTA での血小板機能評価にもっとも有用と考えられる。

4. 軽度～中等度の血小板減少（14万～24.9万/ μL in PRP）で上記以外のアゴニストを用いる場合は、その結果の解釈に internal validation data（内的検証データ）か少なくとも論文化された成績を参照にすべきである。
5. 血小板減少患者の解析には、血小板数をマッチさせたコントロール血小板を LTA に用いるようにする。

全血を用いたインピーダンス法では、

1. 血小板減少患者の全血インピーダンス法での血小板凝集検査では、血小板および赤血球からの内因性 ADP の放出を考慮する目的で、低濃度と高濃度の 2 種類の ADP 濃度を用いる。
2. 全血インピーダンス法では、血小板数 5 万/ μL 未満の検体において、信頼性のあるデータはほとんどない。
3. 全血インピーダンス法では、コントロール検体で血小板数を合わせることを推奨するだけの十分なデータは無い。

これらのコンセンサスの提示のあと、3名の Speaker によって、より具体的な議論がなされた。

Q1. How trustworthy is light transmission aggregometry with low platelet count samples ?

Ruchika Sharma

発表は、Catherine Hayward に代わり Ruchika Sharma が発表した。Insights from test replicates and retrospective analysis of several decades of diagnostic samples とのサブタイトルが提示された。LTA 試験に関して患者の Patient Low platelet count platelet rich plasma (PLPRP) に関して、その再現性を含めレビューを行った。LTA は Helena PACKS-4 と AggPAM の機種を用いている。また、Control Low platelet count PRP (CLPRP) との比較も行った。結論としては、

- 1) 巨大血小板減少症の場合、PRP 採取は自然落下による沈降法を考慮する
- 2) 血小板数の回収が極めて低い、例えば血小板数 2.5 万/ μL 以下の PRP の場合、BSS や *ITGA2/ITGB3* 関連血小板減少や後天性血小板無力症±BSS などを考慮に入れて解析する
- 3) 血小板数 5 万/ μL 以下の LPRP や凝集異常が見られた場合、再検査を勧める
- 4) 他の方法（例えばフローサイトメトリーや遺伝子解析）で診断が確定していないのであれば、患者 LPRP は他のアゴニストにてさらに検査することを推奨する。

Q2. Should flow cytometry be preferred to platelet aggregation for platelet function testing in patients with low platelet count?

Jose Rivera Pozo

上記の Question に対しての発表で、血小板減少の程度により検査法は異なり、個人的には、PRP で血小板数 5 万/ μ L 以上あれば、LTA とフローサイトメトリー、5 万/ μ L 未満ならフローサイトメトリーを行っているとの紹介であった。

発表の要旨は

- 1) PRP で血小板数 5 万/ μ L 以上あれば、LTA とフローサイトメトリーを施行する。血小板凝集の成績は、血小板数を合わせた正常コントロールを同時に検査することを推奨する。
- 2) PRP で血小板数 5 万/ μ L 未満であれば、フローサイトメトリーにて血小板 GP や活性化、放出能を解析することを推奨する
- 3) 多施設から輸送された保存検体を用いたフローサイトメトリー検査の安定性に関しては、さらなる検討が必要である。

Q3. Should a control sample with adjusted platelet count be tested in parallel to a thrombocytopenic sample for reliable interpretation of LTA and flow cytometry results?

Rolf Urbanus がこの Question、つまり血小板数を合わせたコントロール検体が必要かどうか？に対しての発表を行った。

結論として

- ・ Pros としては、患者とコントロールの直接比較ができる
- ・ Cons としては、コストが掛かる、コントロール 1 名では、限界があるため、比較対象としての reference interval の構築が必要である。

4. Markers for platelet function testing by flow cytometry - where are we now?

Speaker: Dianne E. Van der Wal, PhD, Speaker: Sofia Ramstrom, Associate Professor, Speaker: Benjamin Spurgeon, Speaker: Jecko Thachil

Dianne E. Van der Wal の司会の元、このセッションが開始された。

初めに Benjamin Spurgeon により、Platelet function testing by flow cytometry:

Identify platelet phenotypes based on levels of marker expression in the presence or absence of agonists とのタイトルでデータ提示があった。

この platelet phenotypes には Annexin V, GPVI, GPIIb-IIIa activation (PAC-1, Human Fibrinogen) が有用であるとのデータを示した。

これらのマーカーにより血小板が以下の 2 つの phenotype を明確に同定することができるようになった。

- ・ Proaggregatory platelets: Annexin V⁻, PAC-1⁺ (あるいは Fibrinogen⁺) , GPVI⁺
 - ・ Procoagulant platelets: Annexin V⁺, PAC-1⁻ (あるいは Fibrinogen⁻) , GPVI⁻
- これらは、マニュアルで行われていたが、今は自動化で同定できるようになってきている。さらには、多数のマーカーを用いることにより、x-parameter phenotyping と

って、多数の検体をスピーディーに自動化により、より複雑な解析が可能となった。次世代の解析として PACE (Platelet Assessment by Cytometric Evaluation) が用いられており、より多くの、より短時間での解析が可能となっている。

次に Rutvi G. Dave は、血小板凝集検査が Gold standard ではないとの発表を行った。

- ・ 多くの量の空腹時の血液が必要
- ・ PRP で血小板数が 15 万/ μ L 未満では理想的ではない
- ・ 血小板凝集計が必要
- ・ いろいろな条件で検査結果がことなる (検査は採血 4 時間以内)
- ・ 軽微な血小板機能異常 (storage pool disorder など) を検出できない などが理由

そのため、血小板機能異常症の検出感度は低い

血小板機能を解析するのに、ガイドラインでは、血小板数と血小板の大きさ (MPV) で鑑別しているが容易ではないとの指摘を行った。

結論としては、

- ・ 血小板機能を解析するより単純、簡便で実用的な方法が必要
- ・ 血小板数が 15 万/ μ L 未満の場合が問題
- ・ 血小板凝集検査は Gold standard とは言えない
- ・ 出血性や血栓性疾患で、より多くの血小板機能の解析が必要
- ・ 私見として、フローサイトメトリーが 2025 年では Gold standard であると考え、との意見を提示した。

International multicenter assessment of methods to detect platelet dense granule deficiencies - update

Dianne E. Van der Wal が上記に関しての発表を行った。

濃染顆粒欠損症に関する検査法に関する国際多施設共同試験であり、数年前より行っているプロジェクトである。Dense granule (δ -granule) に関しては、

Lumiaggregometry, Luciferin/luciferase-based assay, HPLC, radiolabeled serotonin (5-HT) assay, 電顕 (TEM) が用いられている。放射性セロトニンの取り込みや放出反応は 1970 年以前に確立され、「gold standard」となっているが、最近では、放射性物質を使うアッセイは用いられなくなっている。また、電顕での解析もハードルが高い。そのため、本プロジェクトでは、現在汎用されている検査法につき国際多施設共同による検証を行っている。用いられている検出法としては、HPLC による ATP/ADP あるいは 5-HT の解析、lumi aggregometry, Fluorometric 5-HT release, ELISA による 5-HT, フローサイトメトリーでのメパクリン、CD63 測定などである。

組み入れ基準は、すでに **Dense granule deficiency** と診断されている患者で、種々の検査が可能であり、年齢、性が一致した正常コントロールの解析も行う、こととした。参加国としては、オランダ、フランス、イタリアである。

検体および検査方法、

- ・全血
- ・TRAP10 μ M と 25 μ M (apyrase 有りと無し)
- ・メパクリン 全血で静止期と TRAP25 μ M での活性化
- ・CD63
- ・P-セレクチン、PAC-1

結果

- ・CD63 の発現は、ラボ間で多様であった。CD63 の MFI はフランスを除き正常コントロールとの間に有意な差を認めなかった。
- ・メパクリンの MFI はすべてのラボで、正常コントロールとの間に差をみとめ、ラボ間でも一致していた。
- ・イタリアのラボでは、CD63 の発現 MFI は正常コントロールとの差はなかったが、% positive では、患者で有意に低かった。メパクリンは MFI も %positive とともに患者で有意に低かった。
- ・メパクリンの血小板活性化後の %decrease はすべてのラボにおいて、患者で有意に障害されていた。
- ・ラボ間では、そもそも最初の MFI 値に大きな差があることが判明した。(ゲートのセッティングの差などのため)

今後は、ゲートのセッティングなどの統一を行う予定と紹介した。

5. Mice vs. Men - differences of importance for platelet studies

Speaker: Scott Cameron, PhD, MD, RPVI, FACC, FSVM (Dr. Alexandre Kauskot との共同研究)

このプロジェクトの目的として

1. 血小板の physiology はマウスとヒトでは異なること、
2. マウスの実験データを適切に注意深く解釈しヒトへの結果に反映すること、
3. マウスあるいはヒトにのみ行われた研究に関して、その有益性およびその限界を明確にすること、であると説明があった。

ヒト検体を用いるメリットは、患者からサンプルを得られること、薬剤を開発する上で、ヒト血小板が最終的な治療ターゲットであること、が挙げられる
一方、デメリットとしては、多くは ex vivo でのデータであり in vivo の実験は困難、管理上の問題や倫理的な問題にも直面する。

一方、マウスでは、メリットとして、in vivo での実験が可能、巨核球の遺伝子操作でその影響を観察できる、デメリットはヒトとは異なるためすべてのデータがヒトへの応用が可能か不透明、また巨核球の遺伝子の一つ改変しても、代償作用により数百の遺伝子が upregulate や downregulate され、血小板の形質が大きく変化することが挙げられる。特に transcriptome はマウスとヒトでは大きく異なっている。

また、ヒトとマウスでは、その血小板寿命 (9 日 vs 5 日)、血小板数 (15-45 万/ μ l vs 60 万から 120 万/ μ l)、大きさ (2-3 μ m vs 1-2 μ m)、血小板表面の受容体 (例えば、マウスでは Fc γ IIA は発現なし、PAR4 の機能) も異なっている。

コーンプレートによるズリ応力化での血小板活性に関して、ヒト血小板では、ズリ応力により血小板が活性化するも、マウスではこの現象は観察されない。

まとめは以下のとおり。

1. マウス血小板はアゴニストによる反応性やズリ応力や酸素濃度などへの反応性がヒト血小板とは異なっている。
2. マウス血小板は巨核球特異的に 1 遺伝子を欠損させても、多くの遺伝子が同時に変化するため注意が必要。
3. マウス血小板は、血小板寿命の短縮に加え、ヒトとは異なる循環ストレスにさらされており、この差異がズリ応力に対する反応性の違いに起因すると考えられる。
4. 個人的には、マウス血小板とヒト血小板の活性化を評価する方法は、互いに互換性に乏しく、その解釈に注意を要する。

Control of Anticoagulation

山崎昌子

Tuesday, June 21 2025 16:30-18:30 Room: B2

Chairman: Lana Castellucci (Canada)

Co-chairman: Karina Meijer (Netherlands), Joy Chiasakul (Thailand), Sara Ng (Australia), Tamrat Assefa Tadesse (Ethiopia), Behnood Bikdeli (United States), Nicolas Gendron (United States), Isabelle Gouin-Thibault (France), Francois Mullier (France)

Moderator: Lana A (Canada) & Sara Ng (Australia)

SSC 02-1. Session Welcome

Lana Castellucci (Canada)

本小委員会には、内科医、血液内科医、循環器専門医、臨床検査技師や多分野の専門家 458 名が参加し、抗凝固療法に関連する検査や臨床上の問題を検討している。日常臨床で重要な課題に取り組み、検査の標準化や命名法、検査や臨床に関連した国際共同研究の企画や提案を行い、活動を推進している。これらの成果として報告書や勧告書などを作成し、出版や普及活動を行っている。

これまでに、以下のプロジェクトを推進してきている。

- 内臓静脈血栓症患者における、低用量直接阻害型経口抗凝固薬 (DOAC) による血栓症再発の二次予防期間の延長 (2024-2027)
- 経口活性化第 X 因子 (Xa) 阻害薬によるヘパリン抗 Xa 活性の干渉への対応方法：国際血栓止血学会 (ISTH) 学術標準化委員会 (SSC) Control of Anticoagulation 小委員会からの報告 (2025 開始・終了)
- 未分画ヘパリン (UFH) の治療強度の管理に関する国際調査の結果：SSC からの報告 (2025 開始・終了)
- 国際臨床化学・臨床検査医学会連合 (IFCC) -ISTH ワーキンググループ：プロトロンビン時間 (PT) /国際標準比 (INR) 標準化のための持続可能な参照測定システムの開発 (2021-2026)
- コルヒチンによる深部静脈血栓症 (DVT) 後の炎症反応の抑制：CONQUER-DVT パイロット試験 (2024-2026)
- Tikur Anbessa 専門病院におけるワルファリン投与外来患者を対象とした薬剤師主導抗凝固療法サービスが、抗凝固療法の転帰、知識、服薬遵守、満足度に及ぼす影響：エチオピアにおける準実験的研究 (2022-2023 解析終了)

- 下大静脈血栓症の診断と治療に関する国際登録研究 (2020-2023)
- 非定型部位の静脈血栓塞栓症 (VTE) 治療における DOAC の使用に関する国際登録研究 (2024-追跡終了、間もなく投稿)
- 抗凝固療法患者に関する調査—登録研究 (START SSC - ISTH)
- がん患者における原因不明の脳卒中に対する抗血栓療法の管理：医師の診療実態に関する調査 (2023-解析終了)

小委員会の名称が、これまでの「Control of Anticoagulation」から「Thrombosis and Antithrombotic Therapies」へ変更されることが報告され、今後のプロジェクトへの積極的な意見や参加が呼びかけられた。

SSC 02-2. (SSC 02-3 Q&A) How to deal with interference on heparin anti-Xa activity caused by oral FXa inhibitors: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Control of Anticoagulation.

Nicolas Gendron (United States)

近年、経口抗凝固薬の使用が大きく変化し、ビタミン K 拮抗薬の処方が減少して DOAC が増加し、特に Xa 阻害薬 (アピキサバン、リバーロキサバン、エドキサバン) が主流となっている。DOAC はさまざまな凝固検査に影響を与えるが、その一つが UFH のモニタリングに用いられる合成基質法による抗 Xa 活性測定である。抗 Xa 活性測定は、UFH や DOAC といった薬剤の種類を問わず Xa 阻害を高感度に捉えるため、血中に残存する DOAC の干渉により UFH の作用が過大評価され、不適切な管理につながる可能性がある。

後ろ向き研究によれば、DOAC を中止してから 48 時間以上経過すると、大多数の患者 (82~91%) では DOAC 血中濃度が 30ng/mL 未満に低下する。しかし、75 歳以上の高齢者、女性、腎機能低下 (クレアチニンクリアランスが 50mL/min 未満) や薬物相互作用といった要因により DOAC の排泄が遅れることがある。また、DOAC 血中濃度が 30ng/mL 未満であっても抗 Xa 活性測定に干渉することがあり、アピキサバンでは平均 52 (18~117) 時間、リバーロキサバンでは平均 39 (19~62) 時間にわたり、UFH キャリブレーション抗 Xa 活性測定に干渉が続くとされている。このような干渉を検出する方法としては、1) UFH 開始前にヘパリンキャリブレーション抗 Xa 活性のベースライン値を測定する、2) DOAC 除去剤 (DOAC-Remove など) を使用して測定する、といった方法の有用性が報告されている。

ISTH SSC の小委員会「Control of Anticoagulation」からは、以下の提案が示された (J Thromb Haemost 2025;23:2060-6)。

1. 経口 Xa 阻害薬は、試薬やキャリブレーションによって、検出限界以下（定量限界未満）や臨床的に無視できる低濃度（<30ng/mL）であっても、UFH 抗 Xa 活性の測定に干渉する可能性がある。
2. 医師は、UFH のモニタリング目的に APTT や抗 Xa を依頼する際には、直近 1 週間以内の経口 Xa 阻害薬使用歴を検査室に伝えるべきである。
3. UFH 治療開始前 1 週間以内に経口 Xa 阻害薬が使用されていた場合、干渉の有無を確認するために、UFH 投与前のベースラインの抗 Xa 活性測定を検討すべきである。
4. UFH 開始直後に、予期せぬ高い UFH 抗 Xa 活性が得られた場合は、経口 Xa 阻害薬の干渉を疑う必要がある。
5. DOAC 除去試薬は、施設内で特定の薬剤由来の抗 Xa 活性除外効果が検証されている場合に限り、経口 Xa 阻害薬中止直後に UFH 治療を開始する際、干渉が解消されるまでの期間、UFH 抗 Xa モニタリングに使用可能である。
6. 検査室および臨床担当者は、DOAC による UFH モニタリングへの干渉の検出・対応に関する施設内プロトコルを整備しておくべきである。

SSC 02-4. (SSC 02-5 Q&A) Identifying the global need for anticoagulation stewardship in perioperative anticoagulation management.

Julianne Chong (Australia)

近年、経口抗凝固薬の使用が拡大しており、内服している患者の 15～20%は手術や侵襲的処置を受けることがあるとされている。周術期は出血、血栓症や死亡のリスクが高く、処置の可否、抗凝固薬の中断や再開、ブリッジング、中和薬投与などの判断がきわめて重要である。しかし、施設ごとに診療連携やプロトコルの整備状況は大きく異なっており、現在の周術期抗凝固療法管理のガイダンスや実臨床におけるばらつき、周術期抗凝固療法／抗血栓療法の集学的管理などについて調査する必要がある。

抗凝固療法の必要な患者数は、2050 年には 2～3 倍に増えると予想されている。また、抗凝固療法の対象となる患者がさらに複雑化し、抗凝固薬の副作用リスクも高まるため、周術期における抗凝固療法の管理の強化が必要不可欠である。具体的には、1) 抗凝固療法の最適化（抗凝固薬の選択、用量調整、特殊な病態の患者の治療、薬物・食事・病態との相互作用の管理、抗凝固薬中止の判断、長期管理）、2) 臨床的および経済的観点からの管理（高リスク・高コスト患者の治療、専門的検査の適正利用）、3) 集団的な健康状態改善の促進（公平性の確保、安全で効果的な医療への移行）といった取り組みが求められる。

ISTH では、周術期の抗凝固療法の国際的な多様性および周術期抗凝固療法の改善に向けた集学的アプローチの必要性を明らかにするため、周術期抗凝固療法に関する国際調査を開始する。対象は抗凝固療法に携わる臨床医であり、地域、診療科、施設における集学的な抗凝固療法実施の有無を問わず、広く参加が呼びかけられる。調査は、待機的／準緊急／緊急手術の周術期抗凝固療法に関する所要時間 15 分間の Web アンケートで実施され、Web サイト (REDCap) が 2025 年 8 月に開設される。調査項目には、1) 集学的管理体制、2) ワルファリンや DOAC の中和に関するガイドライン、3) 周術期抗凝固療法外来やプログラムの整備、4) 中和薬の使用、5) 患者教育などの状況が含まれ、これらの実施率を調査結果として出す予定である。

この調査で実臨床における周術期抗凝固療法の多様性や最善の治療のために必要な基盤を明らかにすることにより、周術期抗凝固療法における集学的管理の役割を明確にし、その普及と周術期抗凝固療法の標準化に寄与することが期待される。調査の詳細について、いつでも電子メールで問い合わせることが呼びかけられた。

SSC 02-6. (SSC02-7 Q&A) Tumor thrombus – diagnostic & management challenges.

Sara Ng (Australia)

腫瘍血栓は、悪性腫瘍が隣接する血管へ直接浸潤して腫瘍細胞塊が血管内に突出する状態を指し、一般的な血小板やフィブリンから成る血栓とは異なる。腫瘍血栓はしばしば無症状であり、定期的な画像診断で偶然発見されることも多い。腫瘍血栓の存在は、予後の悪化や癌の病期分類の変更につながり、患者の治療選択肢に影響を及ぼす可能性がある。腎細胞癌、肝細胞癌などさまざまな悪性腫瘍で腫瘍血栓が発生することが報告されている。

腫瘍血栓が存在すると血管壁の構造が損なわれ、内皮細胞の活性化や血流障害をきたし、血小板・フィブリン血栓形成のリスクが高まると考えられており (Virchow の 3 徴)、腫瘍血栓と血小板・フィブリン血栓が共存することもある。未治療の血小板・フィブリン血栓は増大しやすく、塞栓症を引き起こしやすいのに対し、腫瘍血栓は器質化した腫瘍細胞から成り、比較的安定で塞栓症を起こしにくいとされている。

腫瘍血栓と血栓塞栓症の鑑別のゴールドスタンダードは生検による病理診断であるが、生検が施行されることは稀であり、超音波、CT、MRI、PET などの画像診断の組み合わせが鑑別に重要な役割を果たしている。

血栓塞栓症の標準治療は抗凝固療法である。しかし、癌患者では化学療法による血小板減少といった出血リスク因子がある場合が多く、抗凝固療法の実施には困難が伴

う。腫瘍血栓については、抗凝固療法実施の有無による臨床的な転帰を比較した質の高いデータが乏しく、抗凝固療法の有効性は示されていない。

腫瘍血栓に関する未解決の課題として、1) 腫瘍の部位や種類によって腫瘍血栓の臨床経過が異なるのか、2) 腫瘍血栓の治療戦略（原因となっている悪性腫瘍の外科治療、血栓除去、化学療法、放射線療法などの実施）、3) 抗凝固療法は腫瘍血栓に対して有効か（血栓塞栓症の予防や臓器機能の保護に有効か）、有効な場合に抗凝固薬の種類、投与強度や投与期間はどうか、などが挙げられる。

SSC 02-8. (SSC 02-9 Q&A) Results of an international survey and update on the Delphii process for the management of therapeutic-intensity unfractionated heparin: communication from the SSCs.

Isabelle Gouin-Thibault (France)

UFHの管理については、モニタリング方法、治療域、アンチトロンビン（AT）補充といった至適治療を決めるための指針となるようなエビデンスが乏しい。SSC小委員会の「Control of Anticoagulation」と「Perioperative and Critical Care Thrombosis and Hemostasis」が合同で、国際的な標準化ガイドランスの基盤をつくるためのオンライン調査を実施している。このオンライン調査ではデルファイ法を用い、UFHの実践的な管理に関する専門家の意見を集め、回答を集計・分析した結果を共有し、再度、意見を募るというプロセスを繰り返し、コンセンサスを形成することを目指している。これまでの調査では、エビデンス不足と知識ギャップが大きいことを背景に、国際的に大きなばらつきがあることが示された（*J Thromb Haemost* 2025;23:1717-26）。

現在、進行中の調査では、実臨床におけるUFHのモニターや管理方法に関する以下の12項目の質問が設定されている。

検体採取から測定までの問題
Q1. 新鮮検体を用いてUFHのモニタリングを行う場合、採血から遠心分離までおよび遠心分離から測定までの間隔の最大許容時間はどのくらいか？
Q2. UFHのモニタリングに最も適する採血管の種類はどれか？
測定の問題
Q3. UFHのモニタリングおよび抗凝固効果の評価に適切な検査はどれか？活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）か、抗Xa活性か、または両者の組み合わせか？
Q4. UFHモニタリングに適切な抗Xa活性測定法はどれか？
Q5. aPTTを用いたヘパリン治療域の設定方法は？

臨床的な問題

- Q6. 急性 VTE 治療における、抗 Xa 活性を用いた UFH の至適治療域は？
- Q7. 急性動脈性イベント治療における、抗 Xa 活性を用いた UFH の至適治療域は？
- Q8. 体外式膜型人工肺（ECMO）管理中の血栓症合併予防における、抗 Xa 活性を用いた UFH の至適治療域は？
- Q9. 機械弁置換術を施行された患者における、抗 Xa 活性を用いた UFH の至適治療域は？
- Q10. UFH の投与開始と調整方法は？
- Q11. UFH の用量調整に用いるべきノモグラムは？
- Q12. UFH の効果を高めるための AT 補充療法の適応は？

各質問に、以下の例のように未検証のガイダンスを提示して回答を集める。ガイダンスの検証結果を 2026 年第 1 四半期にまとめる予定である。

Q3. UFH のモニタリングおよび抗凝固効果の評価に適切な検査はどれか？ aPTT か、抗 Xa 活性か、または両者の組み合わせか？

乏血小板血漿を用いた国際的に確立した検査がないこと、UFH は重症患者や炎症のある患者に投与されていること、aPTT は接触系の障害・C 反応性蛋白の干渉・ルーブスアンチコアグラントの影響により延長し、第 VIII 因子高値により短縮することなどから、以下の提案が提示された。

- 抗 Xa 活性を最適の検査法として提案する
- aPTT は許容範囲の検査法として提案する
- ベースラインの aPTT 値が施設での正常範囲の上限を超える場合には、UFH のモニタリングに抗 Xa 活性を用いることを推奨する
- UFH 用量調整における抗 Xa 活性と aPTT の組み合わせについては、両者の明確な相違を示すエビデンスがないため指針を策定できない。

Q4. UFH モニタリングに適切な抗 Xa 活性測定法はどれか？

合成基質法による抗 Xa 活性測定試薬に含まれるデキストラン硫酸に、1) 採血後に *in vitro* で形成された UFH・血小板第 4 因子複合体を解離させる、2) *in vivo* で形成された UFH・タンパク質複合体（不活性 UFH）の UFH を一部、置換する、3) プロタミンによる UFH 中和の場合、UFH・プロタミン複合体を解離させる、といった作用があり、抗 Xa 活性が高値となって UFH 活性の過大評価の要因となることから、以下の提案が提示された。

- デキストラン硫酸を含まないアッセイを最適の検査法として提案する
- 凝固一段法の場合は、AT を含まないアッセイが最適であると提案する
- プロタミン中和を行い UFH が完全に中和されたことを確認するためには、デキストラン硫酸を含むアッセイは使用しないことを推奨する。

Q10. UFH の投与開始と調整方法は？

Q11. UFH の用量調整に用いるべきノモグラムは？

aPTT 値に基づき用量調整を行う標準的なノモグラムと、体重当たりの投与量を aPTT 値により調整するノモグラムを比較した試験では、体重換算ノモグラムの方が 24 時間以内の治療域到達率が高く、標準的なノモグラムでは VTE 再発率が 5 倍となった。体重換算の aPTT と抗 Xa 活性ベースのノモグラムの比較については、抗 Xa 活性ベースで治療域到達が早く、24 時間あたりの用量調整回数が少ないことが報告されているものの、ノモグラム毎に対象集団、ボラス投与量と投与方法や持続投与量が異なり、臨床イベントを主要評価項目とした検証も行われておらず、エビデンスが不足している。この状況から、以下の提案が提示された。

- 体重に基づき UFH の初期ボラス投与量の設定およびその後の投与量調整を行うノモグラムの使用を、最適な方法として推奨する。
- 特定のノモグラムの使用を推奨するのに十分なデータは不足している。

Q12. UFH の効果を高めるための AT 補充療法の適応は？

重症患者では、AT の合成低下、クリアランスや消費の増加（機械的循環補助）、広範な血栓症、DIC などが原因の後天性 AT 欠乏が認められる。しかし、UFH の十分な抗凝固効果を得るために必要な AT レベルは、測定法や患者の状態に依存し、定義が困難である。体重に基づくノモグラムを用いて UFH 用量を増加すれば、AT レベル低下に伴う UFH の効果低下を克服できる可能性があるが、AT 投与後の臨床転帰改善を示すデータは不足している。

- 後天性 AT 欠乏症患者に対する AT 投与は、UFH の有効性改善のためには不要な可能性がある。

今後は以下の臨床研究を行い、UFH 管理に関する共通理解を深め、ガイドンスを整備していく必要がある。

- 採血管、採血から遠心分離・測定までの間隔の最大許容時間など、採血から測定までに関する確固たるエビデンスとなる研究
- 抗 Xa 活性測定試薬中のデキストラン硫酸の影響を明らかにする研究
- 様々な病態における UFH 治療域確立のための研究

- ノモグラムの前向き検証

SSC 02-10. (SSC02-12 Q&A) How to define bleeding using ICD-10 codes. A systematic review of ICD-10 codes using in registry-based studies to define bleeding.

Jamilla Goedegebuur (Netherlands)

ISTH では、2005 年に大出血が、2015 年に臨床的に重要な非大出血 (CRNMB) が以下の通り定義された。

大出血
<ol style="list-style-type: none"> 1) 致死性出血かつ／または 2) 重要な部位または臓器における症候性出血 (頭蓋内、脊髄内、眼内、後腹膜、関節内、心膜、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血) かつ／または 3) ヘモグロビン値の 20 g/L 以上の低下をきたす出血または 2 単位以上の赤血球輸血を必要とする出血
臨床的に重要な非大出血 (CRNMB)
<p>大出血の定義は満たさないものの</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 医療専門家による医学的介入が必要 2) 入院またはケア度が上昇 3) 電話等だけではなく対面による迅速な評価が必要 <p>のうち 1 項目以上を満たす出血</p>

しかし、ヘモグロビン値低下を評価する前値が得られない場合がある、輸血の適応方針が地域や施設によって異なる、出血の治療や患者の報告に基づくアウトカムがあり主観的である、対面評価が必要であるなど、観察研究にこの基準を適用するのは困難な場合が少なくない。このため、国際疾病分類 (ICD-10) コードを出血の定義に用いる検討が進められている。まず、ICD-10 コードが実際に使用された研究を対象とした系統的レビューが行われている。

この系統的レビューでは、ICD-10 コードを用いて出血イベントを分類したランダム化比較研究と観察研究を対象とした。新生児および／または小児に焦点を当てた研究、全身性／大出血や消化管出血に焦点を当てない研究、使用した ICD-10 コードのリストがない研究は除外した。各研究を 2 名で査読し、バイアスリスクは評価せず、研究特性と ICD-10 コードを抽出した。

検索した 1239 件の論文から、全文が評価可能で除外基準に該当せず、総説に引用されている 63 件の論文を対象とした。大出血に関する論文では ICD-10 通常版が 15 件と臨床修正版が 17 件、消化管出血に関する論文では ICD-10 通常版が 18 件と臨

床修正版が 13 件であった。大出血に関する 15 件の論文では、以下のコードが用いられていた。

11～13 件の論文で使用されていたコード
網膜出血 頭蓋内出血（くも膜下出血、脳内出血、その他の頭蓋内出血） 消化管出血（静脈瘤出血、出血を伴う潰瘍、肛門または直腸出血、吐血、下血、不特定の消化管出血）
6～9 件の論文で使用されていたコード
眼の出血（結膜出血、脈絡膜出血、硝子体出血、網膜出血） 硬膜外出血 血尿 子宮／膣からの不正出血、閉経後出血 血胸、気道出血 消化器の出血（他部位の出血を伴う静脈瘤、急性出血性胃炎、腹腔内出血） 急性出血後の貧血 分類されない出血
4～6 件の論文で使用されていたコード
鼻の挫傷 外傷性頭蓋内出血（くも膜下出血、硬膜下出血） 貧血や出血後の貧血 心嚢内出血 関節内出血 鼻出血 血尿、子宮や膣からの不特定の不正出血

3 件で輸血が追加基準として使用され、7 件で ICD-10 コード選択の利用が記載され、5 件で画像検査、臨床検査値や処置などその他の追加基準コードが使用されていた。

このように ICD-10 コードの使用された研究についての系統的レビューを行っている。今後は、専門家パネルによる議論を経て暫定的な勧告を公表し、その後の検証研究で ICD-10 コードに基づく出血定義の妥当性を評価する予定である。

SSC 02-11. (SSC02-12 Q&A) Redefining ISTH bleeding definitions

Lana Castellucci (Canada)

ISTH の大出血分類（2005 年）の定義では、出血部位や頻度が考慮されていない、ヘモグロビン低下を評価する前値が得られない場合がある、輸血方針が地域によ

る異なるといった課題がある。CRNMB（2015年）の定義については、アウトカム評価が主観的で不確実であること、対面評価が実施できない可能性があることが課題として挙げられる。この課題を解決するため、標準化された出血定義の作成を目指して系統的レビューが進められている。

系統的レビューでは、大出血は2005年～2022年の、CRNMBは2015年～2022年の、VTE治療、VTE予防または心房細動を対象とした経口抗凝固薬の第III相ランダム化比較試験および前向きコホート研究が、EMBASEとMEDLINEにおいて検索された。検索された7694件の論文から、全文を査読可能な482件の論文が抽出され、レビューが進められている。

SSC 02-13 Session Conclusion

今回、抗凝固療法の管理に関する幅広いテーマが取り上げられ、議論の中で実臨床における管理のばらつきやエビデンス不足および国際共同研究による標準化の必要性が確認された。今後は、小委員会名が「Thrombosis and Antithrombotic Therapies」へ変更され、抗血栓療法に関するさらに幅広いテーマを扱っていく。プロジェクトへの積極的な意見提供や参加が広く呼びかけられた。

Von Willebrand Factor

報告者: 松本雅則 (奈良県立医科大学輸血部)

開催日: 2025 年 6 月 21 日

開催時間: 14:30-16:30

Moderator: Ferdows Atiq, Christopher Ng, Ross Baker, Qian Liang, Dino Mehic, Megan Brown

The role of genetic testing in VWD - supportive argument

Dr. Flora Peyvandi (University of Milan, Italy)

Peyvandi は、フォン・ヴィレブランド病 (VWD) の診断と管理における遺伝子検査の重要な役割を強調した。VWF 遺伝子は染色体 12 に位置する非常に大きな遺伝子であり、その複雑さが表現型解析を困難にしているが、それゆえに遺伝子検査の付加価値は高いと主張した。遺伝子検査の主な有用性として以下の点が挙げられた。

・ 診断の確定と分類

次世代シーケンシング (NGS) 技術の進歩により、検査はより迅速かつ低コストになった。現在、2 型および 3 型 VWD では約 95%、1 型でも約 85%の患者で原因となる遺伝子変異を特定可能であり、診断の精度が大幅に向上した。

・ 鑑別診断

臨床症状が似ていても原因遺伝子が異なる疾患の鑑別において、遺伝子検査は不可欠である。例えば、2B 型 VWD と血小板型 VWD (原因遺伝子は GP1BA)、または 2N 型 VWD と軽症血友病 A の鑑別である。これらの鑑別は治療方針 (VWF 補充療法か血小板輸血か、など) を決定する上で極めて重要である。表現型検査 (例: RIPA 試験) は実施施設が限られ、技術的にも解釈が難しい場合があるのに対し、遺伝子検査は客観的で再現性の高い結果を提供する。

・ 家族計画と遺伝カウンセリング

重症型 (3 型など) の家系における保因者診断、出生前診断、着床前診断において、遺伝子情報は家族に確実な情報を提供し、適切な意思決定を支援する。

・ 治療応答性の予測

遺伝子型によって治療薬への反応が異なる場合がある。遺伝子検査はたとえば 1 型 VWD における DDAVP への反応持続時間の予測や、2B 型 VWD で血小板減少を誘発する可能性があるため DDAVP を避けるべきかどうかの判断に役立つ。また、3 型 VWD における大規模な遺伝子欠失はインヒビター発生リスクの上昇と関連しており、事前にリスクを把握することがで

きる。

以上より、遺伝子検査が VWD の診断精度を高め、適切な治療法の選択を導き、患者と家族を支援するための強力なツールであると結論付けた。

The role of genetic testing in VWD - considerations and cautions

Dr. David Lillicrap (Queen' s University, Canada)

Lillicrap は、VWD における遺伝子検査の有用性を認めつつも、その解釈と適用には慎重な姿勢が必要であると述べた。Peyvandi と対立するものではないと前置きした上で、遺伝子検査の限界と注意点を指摘した。強調された主なポイントは以下の通りである。

・ VWF 遺伝子の高い多様性

VWF 遺伝子は非常に多様性に富んでおり、健常者集団にも多数の遺伝子バリエーションが存在する。そのため、コンピューターによる予測 (in silico 解析) だけで病的意義を判断すると、臨床的に無症状な人まで VWD と判定してしまい、有病率を過大評価する危険性がある。

・ サブタイプによる診断精度の違い

遺伝子検査の精度は VWD のサブタイプによって大きく異なる。2 型 VWD の変異は特定の機能ドメインに集中しているため、遺伝子診断が比較的容易である。しかし、1 型と 3 型の変異は遺伝子全体にわたって散在しており、特に 1 型 VWD では、現在でも約 35% の症例で原因となる遺伝子変異が同定できない (ただし VWF レベルが 30% 未満の症例では同定率が 80~85% に向上する)。対照的に、2 型および 3 型では 95% 以上の高い確率で変異が同定される。

・ 遺伝子検査の適切な適用範囲

この診断精度の違いから、彼は遺伝子検査の適用を慎重に考えるべきだと主張する。特に、VWF レベルが正常下限に近い軽症 1 型 VWD 患者に対しては、遺伝子検査を行っても有益な情報が得られない可能性が高く、カナダの施設ではこのような依頼を断ることもあると述べた。

このうえで、Lillicrap は、遺伝子検査が最も有用な場面として以下の 4 つを挙げた。

確定診断: 2 型および 3 型 VWD の確定

家族計画: 3 型および 2N 型 VWD 家系における遺伝カウンセリング

鑑別診断: 2N 型 VWD と軽症血友病 A、2B 型 VWD と血小板型 VWD の鑑別

研究: VWD の病態生理の解明

結論として、遺伝子検査は強力なツールであるものの、その結果の解釈には専門的な知識が必要であり、特に 1 型 VWD においては臨床情報と合わせて慎重に判断すべきであると訴えた。

Multimic analysis of VWD type 1

Dr. Brooke Sadler (Washington University School of Medicine, USA)

Sadler は、VWF レベルが低いにもかかわらず、VWF 遺伝子に既知の病的バリエーションが見つからない 1 型 VWD および低 VWF 血症患者の病態解明を目指す研究について発表した。このような患者は約 35% 存在し、その原因はまだ完全には解明されていない。Sadler らは「マルチオミクス」という網羅的なアプローチを用い、この課題に取り組んだ。これはゲノミクス (遺伝子)、トランスクリプトミクス (遺伝子発現)、プロテオミクス (タンパク質) といった複数の階層から生体情報を統合的に解析する手法である。

発表の焦点は、血漿サンプルを用いたプロテオミクス解析であった。研究には SomaScan とよばれる、一度に 1 万種類以上のタンパク質を定量的に測定できる技術が用いられた。VWF レベルが低い患者群と健常対照群の血漿タンパク質を比較し、VWF レベルと関連する可能性のある新しい因子を探索した。主な研究結果と考察は以下の通りである。

- ・アプローチの妥当性の確認

VWF レベルが低い患者群では、第 VIII 因子 (FVIII) のレベルが低い一方、VWF 切断酵素である ADAMTS13 のレベルが高いという予想通りの結果が得られた。これは、本研究のアプローチが妥当であることを示す「概念実証」となった。

- ・新規関連タンパク質の同定

さらに解析を進め、年齢や性別などの影響を考慮した結果、VWF レベルと関連する可能性のある多数のタンパク質が同定された。その中には、これまで VWF との関連が明確でなかった糖鎖修飾に関わる酵素 (POGLUT3、ST3GAL6 など) が含まれていた。このことは、VWF レベルの制御に未知のメカニズムが関与している可能性を示唆している。

- ・研究の課題と今後の展望

Sadler は、比較対象となる対照群の選択 (特に年齢のマッチング) が結果に大きな影響を与えるため、慎重な研究デザインが重要であると指摘した。今後の目標は、これらのマルチオミクスデータを統合し、VWD の診断や重症度予測、さらには個別化医療に繋がるような新たな知見を得ることであると述べ、研究の将来的な展望を示した。

Type 2N VWD; genotype drives different bleeding phenotypes and treatment needs

Dr. Sophie Susen (Lille University Hospital, France)

Susen は、VWD の特殊なサブタイプである 2N 型について、フランスの大規模な患者コホート (121 人) に基づく研究成果を発表した。

2N 型 VWD は、VWF の第 VIII 因子 (FVIII) への結合能力が低下し、結果として血中の FVIII レベルが著しく減少する常染色体劣性遺伝の疾患である。臨床的には軽症血友病 A と誤診されやすい特徴がある。本研究では 2N 型 VWD が単一の疾患ではなく、特定の遺伝子変異

(R854Q)の有無によって、臨床像や治療への反応が大きく異なる2つのグループに分けられることを明らかにした。

R854Q 変異陽性の有無での臨床像、治療は以下の通りである。

- ・ R854Q 変異陽性群 (研究対象の 93%)

少なくとも1つのアレルに R854Q 変異を持つ患者群で、大多数を占める。

臨床像: 比較的軽症で、出血症状は軽微。診断される年齢も平均 25 歳と遅めである。FVIII レベルの低下も中等度である。

治療: 多くの患者でデスマプレシン (DDAVP) が有効であり、第一選択薬として頻繁に使用される。DDAVP 投与により FVIII レベルは十分に上昇し、効果が持続する。

- ・ R854Q 変異陰性群 (研究対象の 7%)

R854Q 変異を持たず、他のまれな 2N 型変異を持つ患者群である。

臨床像: 非常に重症で、幼少期 (平均 5 歳) に重篤な出血症状 (関節内出血や頭蓋内出血など) で診断される。FVIII レベルは極端に低く (中央値 4~7 IU/dL)、重症血友病に匹敵するレベルである。

治療: DDAVP への反応が極めて悪く、FVIII レベルはほとんど上昇せず、効果も短時間しか持続しない。そのため、治療には VWF/FVIII 濃縮製剤の補充療法が必要となる。

この研究により、同じ 2N 型 VWD と診断されても、遺伝子型によって重症度と最適な治療法が全く異なることが明確に示された。ベースラインの FVIII レベルも治療反応を予測する重要な指標となる。Susen は 2N 型 VWD の正確な診断と治療方針の決定において、遺伝子型解析が極めて重要であることを強調した。特に、重症化する可能性のある R854Q 陰性患者を早期に特定し、適切な治療介入を行うことの必要性を訴えた。

A focused update to the guidelines for diagnosis and management of TTP

Dr. X. Long Zheng (University of Kansas Medical Center, USA)

Zheng は、国際血栓止血学会 (ISTH) が 2020 年に発表した血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の診断・管理ガイドラインについて、最新の科学的根拠に基づいた改訂点を発表した。

改訂の主なポイントは以下の通りである。

1. 免疫介在性 TTP (iTTP) の治療

標準治療の確立: 初回および再発時の iTTP に対し、血漿交換 (TPE) とコルチコステロイドに、抗 VWF ナノボディ製剤であるカプラシズマブと免疫抑制剤リツキシマブを加えた 3 剤

併用療法が標準治療として強く推奨される方向性が示された。特にカプラシズマブの早期導入は、多くの実臨床データにより死亡率を劇的に低下させ（約 5%から 1%未満へ）、増悪や再発、入院期間も有意に減少させることが確認されている。

現行の推奨の維持： 血漿交換とステロイドの併用、およびリツキシマブの追加という基本的な推奨は、2020 年版から変更ない。

2. 先天性 TTP (cTTP) の治療 (新規推奨)

今回の改訂で最も大きな変更点である。これまで標準治療が確立されていなかった cTTP に対し、遺伝子組換え ADAMTS13 製剤が使用可能であれば、従来の血漿補充療法よりも強く推奨されることになった。この推奨は、遺伝子組換え製剤が急性発作を完全に抑制し、血漿補充よりも副作用が少なく、高い ADAMTS13 活性を達成できることを示した第 3 相臨床試験の結果に基づいている。

また、これまでの「経過観察」という選択肢は推奨されなくなり、症状の有無にかかわらず、遺伝子組換え製剤または血漿補充による定期的な予防投与を行うことが推奨されるようになった。

3. 寛解期および妊娠中の管理

寛解期にあっても ADAMTS13 活性の低下が持続する iTTP 患者には、再発予防のためのリツキシマブ投与が引き続き推奨される。妊娠中の iTTP 患者に対しては、症状がなくても予防的治療が推奨されるが、使用できる薬剤に関する臨床データはまだ限定的である。

この改訂は、特にカプラシズマブと遺伝子組換え ADAMTS13 製剤という新しい治療選択肢の登場により、TTP 患者の予後を大きく改善させるものであり、臨床現場に重要な指針を提供する。

WHO International Standard for FVIII/VWF and new recombinant A13 standard - Collaborative study

Dr. Helen Wilmot (MHRA/NIBSC, UK)

Wilmot は、臨床検査の精度と施設間の比較可能性を保証するために不可欠な「国際標準 (International Standard; IS)」に関する 2 つの重要な共同研究の結果を報告した。

1. 第 7 次 VWF 国際標準 (IS) の確立

背景： 現在使用されている VWF の第 6 次 IS の在庫が枯渇しつつあるため、後継となる標準品の確立が必要であった。

方法： 世界中の複数の検査施設が参加し、第 7 次 IS 候補品を現行の第 6 次 IS と比較評価した。 VWF 抗原、各種結合活性（コラーゲン、GP1bR/M）、プロペプチドなど、複数の項目が様々な測定法（ELISA、化学発光免疫測定法など）で測定された。

結果： 第 7 次 IS 候補品は、いずれの測定項目・測定法においても現行の IS と非常に良好

な一致を示し、測定のばらつきはむしろ減少した。これにより、この候補品が第7次 IS として適格であることが確認され、2026 年の世界保健機関 (WHO) による承認を目指すことになった。

2. 遺伝子組換え ADAMTS13 製剤測定における血漿由来 IS の適合性評価

背景: 新たに登場した遺伝子組換え ADAMTS13 製剤の力価を、既存の血漿由来の ADAMTS13 IS を用いて正確に測定できるか検証する必要があった。

結果: この研究では、測定対象によって異なる結果が得られた。

患者の血漿サンプルを想定した測定: 遺伝子組換え ADAMTS13 をヒト血漿に添加したサンプルでは、多くの施設で血漿由来 IS を用いて正確かつ信頼性の高い測定が可能であった。これは、患者の治療モニタリングにおいて既存の IS が有効であることを示唆する重要な知見である。

製剤そのものの測定: 一方、遺伝子組換え ADAMTS13 濃縮製剤そのものを測定する際には、希釈に用いる液体 (緩衝液か不活化血漿か) によって結果が大きく変動するという課題が明らかになった。緩衝液で希釈した場合、力価が本来より低く測定される傾向があった。

結論: 血漿由来 ADAMTS13 IS は、患者サンプルの測定には適しているが、製剤自体の力価測定にはさらなる検討が必要であることが示された。

これらの研究は、VWD や TTP の正確な診断と治療モニタリングの基盤となる検査の標準化に大きく貢献するものである。

International Microangiopathic Thrombocytopenia ADAMTS-13 Standardization (IMATUS) collaborative study

Dr. Ross Baker (Perth Blood Institute, Murdoch University, Australia)

Baker は、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の診断と管理に不可欠な ADAMTS13 検査の国際的な標準化を目指すプロジェクト「IMATUS (International TTP ADAMTS13 Standardization)」の活動と進捗について報告した。

背景と必要性:

TTP は生命を脅かす重篤な疾患であり、迅速で信頼性の高い ADAMTS13 検査が、診断 (特に iTTP と cTTP の鑑別) と治療方針決定に不可欠である。近年、新薬の登場により、治療効果のモニタリングや再発予防のための検査の重要性も増している。しかし、ADAMTS13 の活性および抗体の測定方法は施設間で異なり、結果の比較が困難という大きな課題があった。

IMATUS 共同研究の活動:

この課題を解決するため、IMATUS は世界中の専門施設と協力し、検査法の標準化に取り組んでいる。調査の結果、専門施設の間でさえ測定法や希釈に用いる緩衝液が異なり、結果にばらつきが生じていることが確認された。

標準化に向けた具体的な提言と取り組み:

1. 活性測定の報告単位の統一: 検査結果の解釈を容易にするため、ADAMTS13 活性の報告単位を「IU/dL」に統一することが提言された。これは、多くの臨床医が診断のカットオフ値として用いている「10%」という値と直接的に関連し、臨床的な判断に役立つ。
2. 抗体検査の標準化: iTTP の原因である ADAMTS13 に対する自己抗体の検査は、現在、商用キットや各施設独自の測定法が混在し、報告単位もバラバラである。この標準化が急務であり、IMATAS の最重要課題の一つである。
3. 国際標準血漿の確立: 抗体検査を標準化するための鍵として、IMATAS は英国医薬品・医療製品規制庁 (MHRA) と協力し、iTTP 患者から提供された血漿をプールして、世界初の「抗体検査用国際標準血漿」を確立する作業を進めている。

この国際標準血漿が完成すれば、世界中の施設が同じ基準で抗体検査を行えるようになり、TTP の診断精度と患者ケアの向上に大きく貢献することが期待される。

von Willebrand disease prophylaxis network

Dr. Stefanie Marie Digiandomenico (Emory University, USA)

Digiandomenico は VWD 患者における出血予防のための定期補充療法 (予防投与) の実態を調査する国際的な取り組み「VWD 予防投与ネットワーク (VPN)」の活動について発表した。

背景:

VPN は、重症 VWD 患者における予防投与の役割を明らかにすることを目的に、2005 年に設立された。設立当初に行われた調査では、3 型 VWD における予防投与の実施率が欧州に比べて北米で著しく低いことなどが明らかになっていた。

新たな調査の必要性:

最初の調査から 20 年近くが経過し、その間に VWD の診断・治療は大きく進歩した。具体的には、出血症状を客観的に評価するツールの開発、診断・治療ガイドラインの更新、遺伝子診断技術の向上、そして予防投与が承認された遺伝子組換え VWF 製剤の登場などが挙げられる。このような医療環境の変化が、実際の予防投与の実践にどのような影響を与えたのかを把握するため、新たな調査が必要とされている。

「2025 年 VPN サイトセンサス」計画:

この目的を達成するため、VPN は「2025 年 VPN サイトセンサス (施設調査)」という新たな国際共同研究を計画している。

目的: 世界中の VWD 診療施設を対象に、現在の予防投与の実態を明らかにすることである。

主な調査項目は、①過去 1 年間の VWD 患者における予防投与の有病率、②予防投与を開始した理由（関節出血、鼻出血など）、③オンデマンド治療の頻度、④使用されている製剤の種類などである。

方法：調査はオンラインアンケート形式（REDCap を使用）で実施され、ISTH や HTRS といった国際的な学会組織を通じて、世界中の施設に参加を呼びかける予定である。

意義：この調査から得られるデータは、過去 20 年間で VWD の予防投与がどのように進化したかを明らかにし、今後の診療ガイドラインの作成や治療戦略の最適化に役立つ貴重な情報となることが期待される。

今後の展望：

VPN は、このサイトセンサスに続き、個々の患者に最適な投与量や間隔を設定するための母集団薬物動態（POP-PK）を用いた臨床研究も計画しており、VWD 患者の QOL 向上を目指した継続的な活動を行っていく予定である。

Models of thrombosis and Hemostasis

報告者：山下 篤

2025 年 6 月 21 日、14:30-16:30

Moderators, Steven Grover (USA)

Chair: Steven Grover (USA)

Co-Chair:

Dr. Laura Gutiérrez

Steven から Dr. Laura Gutiérrez, Dr. Vivianna Claveria, Dr. Frederik Denorme の 3 名 が委員会より退会し、3 名の Co-chair を QR コードで募集した。

今回の SSC は、プロジェクトの update として IVC stenosis モデルのアンケート結果、血小板減少モデルと輸血プロジェクトの紹介、トロンビン産生アッセイなどの機能的凝固アッセイ系に注目した企画であった。機能的凝固アッセイの臨床的有用性から 2 演題、機能的凝固アッセイの機序的な有用性から 2 演題、臨床的手法と前臨床的手法の橋渡から 1 演題の発表があった。

1. Final results of the IVC stenosis project

Procedural and reporting variability in the murine inferior vena cava (IVC) stenosis model.

Stevin P. Grover, PhD (USA)

Blood Research Center, University of North Carolina at Chapel Hill.

United States

Stevin からマウス IVC 狭窄血栓モデルの調査に関する最終報告がなされた。マウス IVC 狭窄血栓モデルを使用した論文数は、2002 年から 2010 年まで年間数本だったのが、2023 年では 20 本弱に増加し、一般的な静脈血栓モデルとなっている。しかし、血栓を誘導する手技にバリエーションがあり、形成される血栓の頻度や大きさに大きなばらつきが見られる。IVC 狭窄モデルは、腎静脈下にスぺーサーを置き、結紮後にスぺーサーを抜いて狭窄部を作成する。右側の分岐を結紮したり、神経血管クリップを使用したりすることもある。血栓は狭窄部下流に生じる。

手技のバリエーションに関する REDCap サーベイの最終結果と論文調査の紹介がなされた。手技のバリエーションは、1. 結紮に使用する系の材料と大きさ、2. IVC と共に結紮するスぺーサーの材料と大きさ、3. 分岐の結紮の有無、4. 神経血管クリッ

プの有無、5. 背側枝の焼灼の有無などである。そこで、どの程度のバリエーションがあるのか、最も一般的な手技は何かを明らかにするために調査を行なった。7 カ国、18 施設から 25 の回答を得た。モデルの用途は血栓形成評価 48%、血栓形成と血栓溶解評価 40%、血栓溶解評価 12%に利用されていた。結紮糸の素材はポリプロピレンやシルクが主体で、大きさは 7-0 が半数で、5-0(18%)、6-0(14%)であった。スパーサーは 0.312mm 径の 30G 針か 0.1mm 径の 5-0 縫合糸であった。手技は側方枝を結紮、背側枝の非焼灼、神経血管クリップの不使用が主流であった。表に代表的アプローチを 2 つ示す。

表. IVC 狭窄モデルの一般的アプローチ

	アプローチ 1 (n=9)	アプローチ 2 (n=4)
マウス系統	C57black/6	C57black/6
週齢	8-12 週	8-12 週
雌雄	オス	オス
結紮素材	7-0 ポリプロピレン	5-0 ポリプロピレン
スパーサー素材	30G 針	5-0 シルク系
側方枝の結紮	あり	あり
背側枝の焼灼	なし	なし
神経血管クリップ	なし	なし

結果は、血栓の有無、血栓重量、血栓長、血栓重量と血栓長で 1 次評価され、2 次的に組織学的評価、免疫組織化学、蛍光抗体法、免疫ブロット、フローサイトメトリー、生体内顕微鏡、超音波装置と様々な手法で評価されている。血栓が形成されなかった結果を記載するという施設が多くを占めた。統計に関して、正規分布の評価はほとんどでなされており、2 群比較では student t-test と Mann Whitney u test がおよそ同等、他群比較では、one way ANOVA や Kruskal Wallis test が主体であった。 χ^2 乗検定、フィッシャー検定の分割表分析も使用されていた。この結果を踏まえて、血栓が形成されなかった結果を含めること、適切な統計で解析すること、分割表解析ではフィッシャー検定を勧める(使用する動物数が比較的少ないため)、などが提案された。システムティックレビューやメタ解析法の紹介があった。およそ 2000 抄録から選別された論文で実験結果の多様性、一般的な方法、方法の記載法などを調査する。メタ解析は、複数の論文で評価された PAR3、FXII、フォンウィルブランド因子ノックアウトマウスなどの論文などを使用する旨の報告があった。

2. Mouse models of platelet depletion and transfusion: project update.

Robert Lee H Lee, PhD (USA)

Research Assistant Professor, University of North Carolina, Chapel Hill, USA

発表では未だ標準的な方法が確立していない血小板減少や輸血マウスモデルプロジェクトを紹介した。マウスとヒトの違いの一つに血小板数と寿命がある。ヒトの血小板数と寿命は $150\text{-}450 \times 10^9/\text{L}$ 、7-10 日であるが、マウスは $1000 \times 10^9/\text{L}$ 、4-5 日である。Busulfan はがんなどの増殖細胞を標的とした化学療法薬であるが、血球減少をきたす。ウサギやマウスでは一過性の血小板減少を引き起こす。巨核球を標的とした毒素による血小板減少モデルでは、Cre に誘導されるジフテリア毒受容体とジフテリア毒により系統得意的細胞死を引き起こす。PF4-Cre ジフテリア毒受容体マウスへのジフテリア毒投与により、巨核球の細胞死が生じ、遷延性の血小板減少が引き起こされる。ジフテリア毒を投与3日目より血小板が減少、7-11 日後にほぼ消失し、20 日後に回復する¹⁾。抗体誘導性の血小板減少モデルでは、血小板クリアランスの増加によりマウス血小板減少を誘発する。ヒトにおける免疫性血小板減少症、全身性エリテマトーデスに合併する血小板減少症の機序と同様である。抗 GPIIb/IIIa 抗体や抗 GPIIb/IIIa 抗体によりおよそ4日続く一過性の血小板減少を誘導できる。しかしそれらは同様ではなく抗 GPIIb/IIIa 抗体は Fc 依存性の低体温症やショックを引き起こす可能性がある。抗 GPIIb/IIIa 抗体は濃度依存性に血小板減少を誘導できるが全ての血小板に抗原が発現している。GPIIb/IIIa ノックアウトマウスはヒト IL-4 受容体 α と GPIIb/IIIa のキメラの発現で巨大血小板減少症を回避できる。抗ヒト IL-4 受容体 α 抗体の投与で抗 GPIIb/IIIa 抗体同様の血小板減少を誘導できる。血小板輸血に関して、busulfan による血小板減少は血小板輸血により改善するため機能的実験に使用できる。抗 GPIIb/IIIa 抗体は輸血したマウス血小板を減少させるが、ヒト IL-4 受容体 α と GPIIb/IIIa のキメラマウスに投与した抗ヒト IL-4 受容体 α 抗体は輸血したマウス血小板に影響を与えない。後者の特徴を活かして、RASGRP2 変異の血小板機能を解析した²⁾。ヒト IL-4 受容体 α と GPIIb/IIIa のキメラマウスに抗ヒト IL-4 受容体 α 抗体を投与して、血小板を減少させ、野生型と RASGRP2 変異の血小板を混合して輸液し止血機能を解析した。RASGRP2 変異の血小板数が増加すると止血機能が低下し、RASGRP2 変異の血小板の止血機能異常を確認できた。免疫不全マウスにヒト血小板を輸液することで、ヒトにのみ存在する PAR1 阻害薬の効果を検討できる³⁾、などの血小板減少法や輸血法を紹介した。今後モデルの長所短所や実際の方法をまとめる予定である。

参考文献

(1) Wuescher LM, Akira Takashima A, Worth RG. A novel conditional platelet

depletion mouse model reveals the importance of platelets in protection against *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Thromb Haemost.* 2014;13:303–313.

(2) Lee RH, Piatt R, Dhenge A, Lozano ML, Palma-Barqueros V, Rivera J, Bergmeier W; Impaired hemostatic activity of healthy transfused platelets in inherited and acquired platelet disorders: Mechanisms and implications. *Sci Transl Med.* 2019;11(522):eaay0203.

(3) Paul DS, Bergmeier W. Novel Mouse Model for Studying Hemostatic Function of Human Platelets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40:1891-1904.

3. Clinical utility of thrombin generation assay platforms.

Mattia Rizzi, MD, PhD (Switzerland)

Lausanne University Hospital and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

急性リンパ性白血病は最も多い小児悪性腫瘍の一つである。深部静脈血栓症などの血栓症は寛解導入期の主な合併症の一つであるが、それを予測する標準的な方法は確立していない。演者は寛解導入期の患者血漿を用いた thrombin generation assay による発表を行った。現在一般的な thrombin generation assay は組織因子、リン脂質、カルシウムイオンと蛍光基質によって計測する calibrated automated thrombogram (CAT)である。しかし、半自動での測定法であるため、臨床現場で使用するのが難しく、変動性が高いことや標準化されていないことが短所となっている。臨床検査機器である ST Genesisia では thrombin generation assay が全自動で標準化されている。Thrombodynamics analyzer は組織因子依存性及び非依存性の血液凝固反応を時間的空間的に計測できる手法である (図1)¹⁾。演者らは24例の小児白血病症例の寛解導入療法前及び33日後までにおける血漿のトロンビン形成能を上記3つの測定法で計測した。寛解導入療法前では、トロンビン形成量を反映する endogenous thrombin potential (ETP)値は対照症例と差を認めなかったが、ETPはいずれの測定法においても寛解導入療法後に増加し、特に Thrombodynamics analyzer においては8-12日後、22日後、32日後と段階的に増加した。寛解導入前後の ETP 値を血栓塞栓症 (n=7) と非血栓塞栓症 (n=17)で比較すると、ST Genesisia で計測した ETP は VTE 群で有意に高値であった。また寛解導入8日後ではST Genesisia と Thrombodynamics analyzer で計測した ETP 値が VTE 群で有意に高値であった (図2)²⁾。Thrombodynamic

analyzer の ETP>2268 をカットオフとした際の AUC は 0.916 で、静脈血栓塞栓症を感度 100%、特異度 82%で予測する結果であった。小児急性リンパ性白血病の寛解導入期における thrombin generation assay 法において、CAT、ST Genesia、Thrombodynamics analyzer は一致した結果ではなかった。Thrombodynamics analyzer が最も感度よい測定法と考えられた。

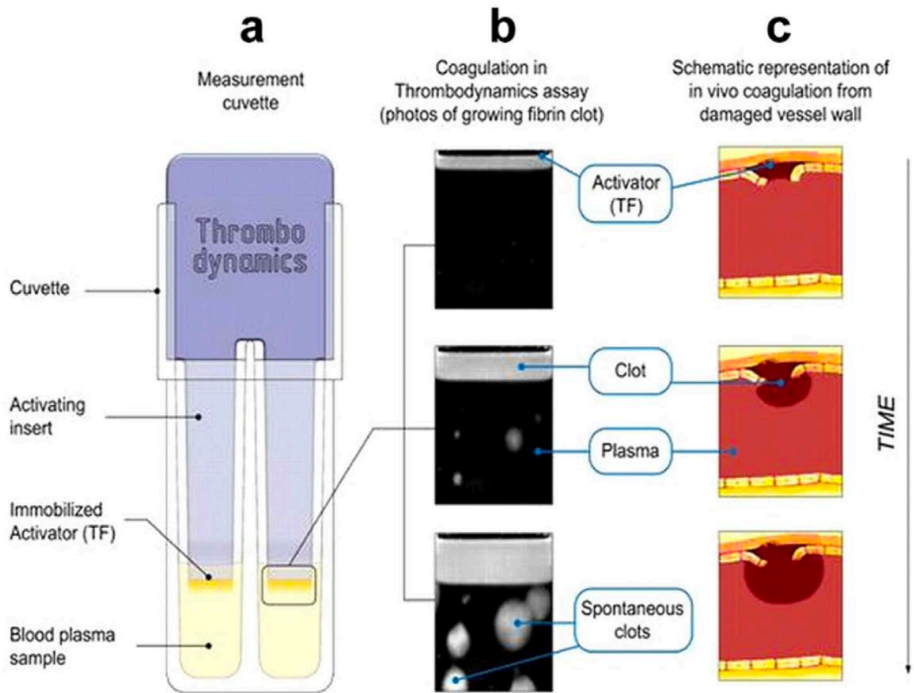


図 1. Thrombodynamics analyzer と生体内での血栓形成の模式図。

a. プラスティックキュベット内部の模式図。

b. 固相化した組織因子(TF)部位から生じる血液凝固と血漿内の自発的凝固の一連の画像。

c. 血管傷害部より生じる血液凝固の一連の模式図。参考文献 1 より。

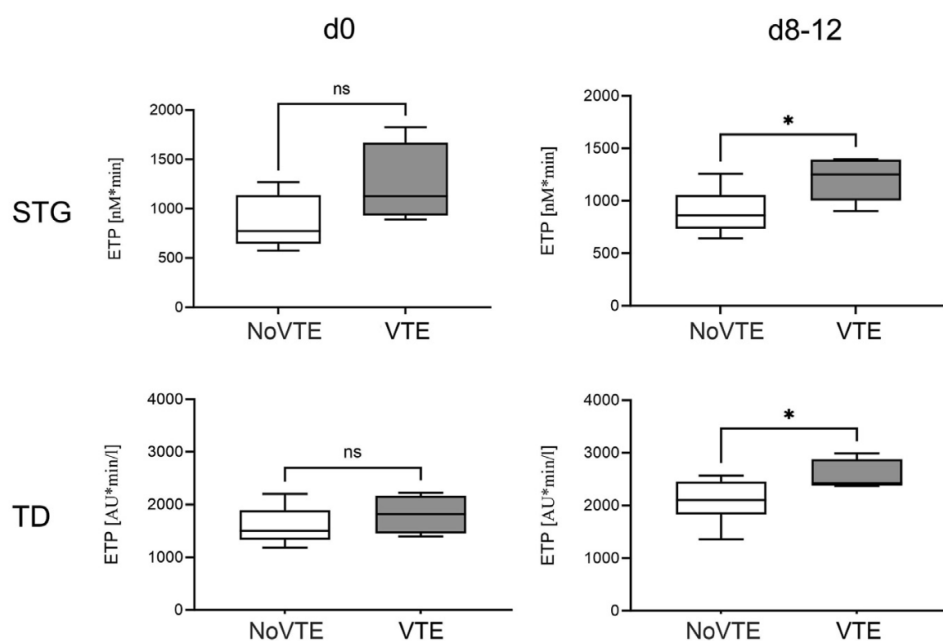


図 2. ST Genesis (STG)もしくは thrombodynamics analyzer (TD)により測定した小児急性リンパ性白血病症例における endogenous thrombin potential (ETP)。寛解導入前 (d0)と、寛解導入 8-12 日 (d8-12)。NoVTE (非静脈血栓塞栓症)、VTE (静脈血栓塞栓症) 症例。* $P < 0.05$ 。参考文献 2 より (STG の d0 において 2 群間の差なしと記載されているが、発表では有意差ありと述べていた)。

参考文献

(1) Sinauridze EI, Vuimo TA, Tarandovskiy ID, Ovsepyan RA, Surov SS, Korotina NG, Serebriyskiy II, Lutsenko MM, Sokolov AL, Ataulakhanov FI.

. Thrombodynamics, a new global coagulation test: Measurement of heparin T efficiency. *Talanta*. 2018; 180: 282-291.

(2) Betticher C, Bertaggia Calderara D, Matthey-Guirao E, Gomez FJ, Aliotta A, Lemmel E, Ceppi F, Alberio L, Rizzi M. Global coagulation assays detect an early prothrombotic state in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Thromb Haemost*. 2024;22:2482-2494.

関連発表

(1) OC13.3. Aureilien Lebreton. The physicochemical signature of

lipopolysaccharide regulates factor XII and contact system activation.

4. Clinical utility of viscoelastic testing: Assessment of current platforms.

Geoffrey Wool, MD, PhD. (USA)

University of Chicago, IL USA

発表者は新規の viscoelastic testing (VET) の方法を紹介し、外科手術時や外傷に伴う止血異常の際の VET の有用性に関する総説論文、VET の長所や短所を紹介した。図 1 に一般的な VET の方法を示す。TEG 5000 は、回転カップと固定ピンをトーションワイヤーに接続したもので、血栓形成時に力を機械的に伝達し、波形を生成する (図 1A)。ROTEM delta は、血栓形成時に妨げられる固定カップと回転ピンを利用し、回転軸上のミラーによる光の反射率の変化を利用して波形を生成する (図 1B)。近年カートリッジベースの機器として、TEG6s、ROTEM sigma、HemoSonic Quantra が使用されている。TEG 6s は振動刺激を加え、光の透過率の変化から共振を測定する (図 1C、E)。HemoSonic Quantra は、血液サンプルにせん断波を誘発し、せん断波によって誘発された変形の大きさを検出する (図 1D) ¹⁾。なお、それぞれの VET 法の同等性は高くないとされている。VET の適応疾患として心臓外科手術が挙げられる。米国とヨーロッパの心臓手術のガイドラインにおいて、VET アルゴリズムを用いた血液製剤投与の判断は、周術期の輸血の頻度を減らす効果があり推奨されている。また外傷においても VET アルゴリズムを用いた血液製剤投与の判断は有用とされている。しかしながら、近年のカートリッジベースのプラットフォームに関する臨床研究は少ない。VET の長所は血小板減少とフィブリノゲン減少を早期に予測することができること、輸血を減少させるることである。一方短所は、凝固異常の検出感度が低いこと、特に外傷症例で顕著であることである。次世代のカートリッジベースの VET は利便性が高まったが、複雑性はやや残っている。

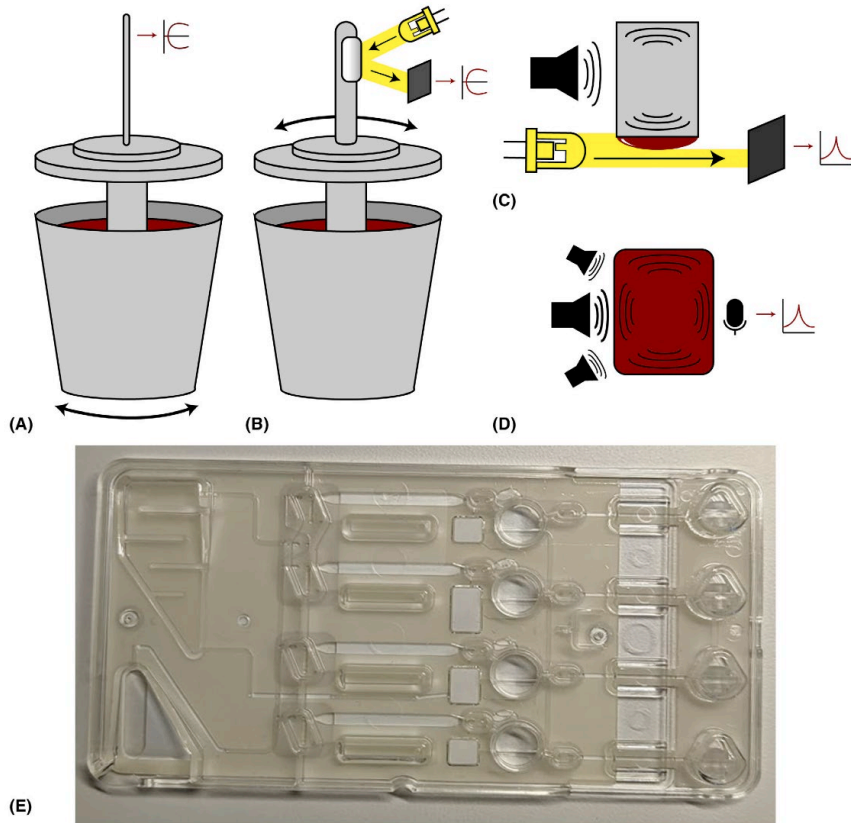


図 1. 一般的な viscoelastic testing 方法の模式図と TEG 6s のカートリッジ
 A. TEG5000, B. ROTEM delta, C. TEG 6s, D. HemoSonic Quantra
 E. TEG 6s のカートリッジ. 参考文献 1 より。

参考文献

(1) Wool GD, Carl T. Viscoelastic testing: Critical appraisal of new methodologies and current literature. *Int J Lab Hematol.* 2023;45:643-658.

5. Use of thromboelastography in preclinical mechanistic studies: Interpretation of platelet signaling defects in thromboelastography (TEG).

Robert Lee, PhD. (USA)

University of North Carolina at Chapel Hill, USA

演者は血小板機能異常症における viscoelastic testing (VET)の活用のための、血小板細胞内シグナル異常の結果の解釈についての前臨床試験を紹介した。図 1 に

thromboelastometry(TEG)における血小板と血小板収縮の役割を示す。抗 GPIIb/IIIa抗体(R30, 1 mg/kg)で血小板を除去、また Cytochalasin D(5 μ g/mL)で血小板の収縮を抑制した際の各種パラメーターと波形を示す。血小板除去や収縮抑制により、 α 角度、最大振幅は減少する (図 1B, C, D) ¹⁾。

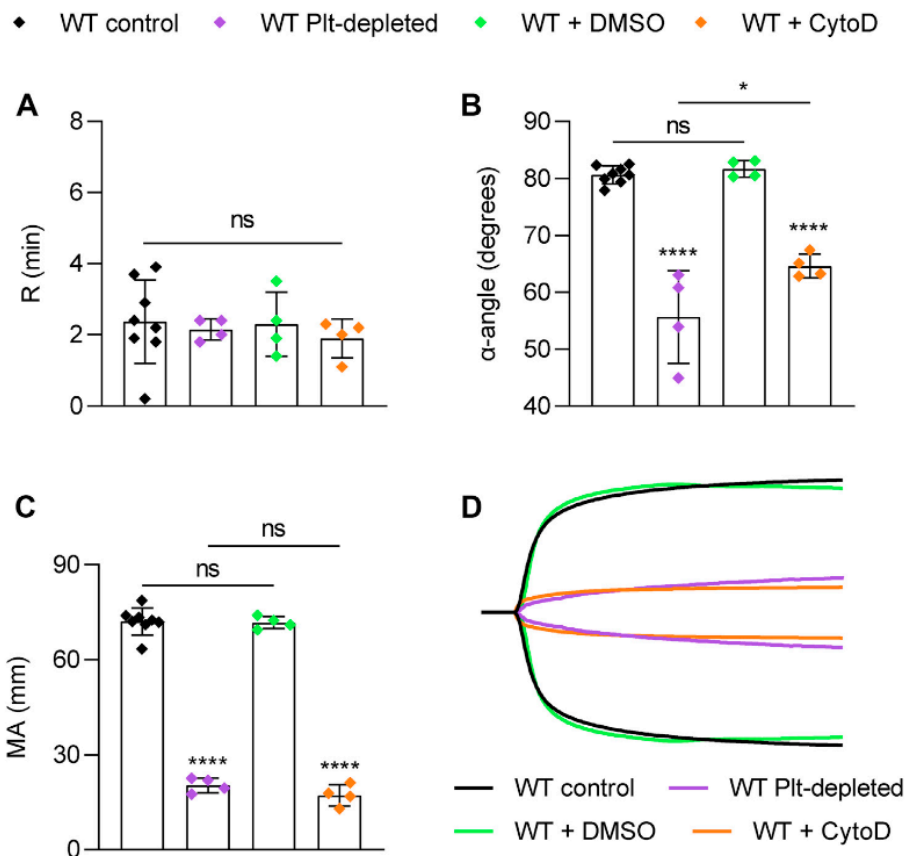


図 1. TEG における血小板と血小板収縮の役割

抗 GPIIb/IIIa抗体(R30, 1 mg/kg)で血小板を除去、また Cytochalasin D(5 μ g/mL)で血小板の収縮を抑制した際の R 時間(A)、 α 角度(B)、最大振幅(C)と凝固波形。文献 1 より。

次に protease activated receptor (PAR)4 ノックアウトマウスと抗体による glycoprotein(GP)VI 除去で TEG における影響を調べた。PAR4 ノックアウトの全血凝固では α 角度が低下した。GPVI 除去では単独では影響下ないものの、PAR4 欠損との組み合わせで、 α 角度と最大振幅が減少し、血小板収縮にいずれも重要であることが示された (図 2) ¹⁾。

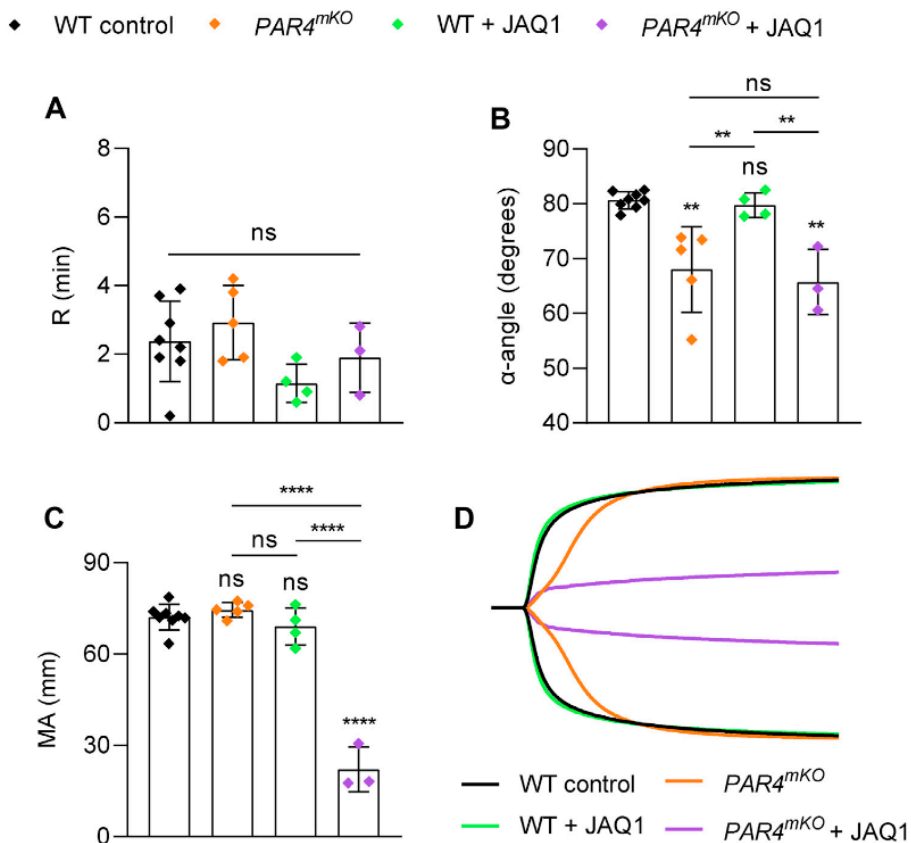


図 2. TEG における Platelet protease activated receptor (PAR)4 と glycoprotein (GP)VI の役割。

PAR4 ノックアウトマウス血液や抗 GPVI 抗体(JAQ1, 50 μ g/mouse)による GPVI の除去の際の R 時間(A)、 α 角度(B)、最大振幅(C)と凝固波形。文献 1 より。

血小板細胞内シグナルの RAP1 GTPase により血小板 α Ib β 3 の活性化が生じるとされているが、Rap1a/b ノックアウトマウスで α 角度と最大振幅が軽度低下するに留まり、何らかのバイパス経路の存在が示唆される。Rasgrp2 の異常症では出血傾向を示しその機序は明確ではなかった。発表者らは Rasgrp2 ノックアウトマウスを用いて、 α 角度と最大振幅が著明に減少することや、形態変化が生じないことを報告した²⁾。Rasgrp2 血小板収縮における重要性が示唆された。また野生型血小板の輸液で TEG パラメータが改善することを示した。

TEG の振幅は血小板 α Ib β 3 の活性化や収縮に依存しており、TEG において PAR1/4 や GPIV に依存的であり Rap1 GTPase シグナル伝達経路に依存しない。血小板の機能異常を検出する手法として TEG は有用である可能性を示唆した。

参考文献

- (1) Rudran T, Antoniak S, Flick MJ, Ginsberg MH, Wolberg AS, Bergmeier W, Lee RH. Protease-activated receptors and glycoprotein VI cooperatively drive the platelet component in thromboelastography. *J Thromb Haemost.* 2023; 21: 2236-2247.
- (2) Lee RH, Rudran T, Bergmeier W. Utility of thromboelastography with platelet mapping for monitoring platelet transfusion in qualitative platelet disorders. *J Thromb Haemost.* 2024;22:2873-2878.

6. Use of whole blood thrombin generation assays in preclinical mechanistic studies.

Thomas Renné, MD, PhD. (Germany)

University of Medicine and Health Science, Hamburg, Germany

全血を用いた thrombin generation assay 系で特に内因系凝固に注目した内容を発表した。通常の calibrated automated thrombogram を使用し、血漿の代わりに全血を使用する。そうすることで、内因系凝固の抑制作用をもつマウス血漿の特性を緩和でき、白血球、血小板、赤血球の影響を考慮することができる。

血漿のみを用いたものより全血でカオリンによるトロンビン産生が増加する。ヘマトクリットもトロンビン産生にも影響する。カオリン、エラグ酸、ポリリン酸、天然のポリリン酸は全血を用いた thrombin generation assay の活性化試薬として使用できることを示した。いずれも FXII 欠乏、カリクレイン阻害でトロンビン産生が低下した。ヒト FXII、FXI は小容量でマウス FXII 欠乏血液、FXI 欠乏血液のラグタイムを減少させた。また、直接的経口抗凝固薬、活性化 FXI 阻害薬、活性化 FXII 因子阻害で抑制された。ブタはヒトと比べて FXI や FXII 濃度が高い。ブタ血液を使用した解析の途中経過を発表した。

参考文献

- (1) Wan J, Tanratana P, Roest M, Gruber A, Pawlinski R, Wolberg AS, Mackman N, Grover SP. A novel mouse whole blood thrombin generation assay sensitive to FXI- and FIX-mediated amplification of coagulation. *Blood Adv.* 2023;7:1915-1925.

7. Difference between humans and preclinical functional coagulation assays.

Lacramioara Ivanciu, Ph.D (USA)

The University of Pennsylvania Perelman School of Medicine and The Children's Hospital of Philadelphia, USA

発表者は、マウスとヒトのトロンビン産生の違いを補正するための条件検討結果を発表した。マウスはヒトに類似した凝固因子やその制御因子を有しており、様々な基礎研究に利用されている。しかしながら、calibrated automated thrombogram で計測するとヒト血漿の方がマウス血漿と比してトロンビン産生能が高い結果となる。基本的条件は血漿 40 μ L、組織因子とリン脂質の混合試薬 10 μ L、蛍光基質溶液が 50 μ L で 37°C で反応させる。温度に関して、ヒトは 33°C と 37°C に違いはなかったが、マウスでは 33°C でトロンビン産生能が高まった。またサンプルの希釈によりヒトは影響されなかったが、マウスは 3-8 倍希釈でトロンビン産生能が高まった。組織因子の濃度 0.1pM と 0.4pM で健常血漿、ヘモフィリア B 血漿をそれぞれ用いた。0.1pM の方が、ヒト、マウスいずれもヘモフィリア血液との差が大きかった。0.4pM では野生型マウスとヘモフィリア B のトロンビン産生にほとんど差を認めなかった。

いずれも Corn trypsin inhibitor の有無で影響を受けなかった。以上の検討より以下の表に示す条件を提案した。

表 ヒトとマウスのトロンビン産生試験の条件

	ヒト血漿	マウス血漿
温度	37°C	33°C
希釈条件	希釈なし	2-3 倍希釈
組織因子濃度	0.1 pM	0.1 pM
リン脂質濃度(PCPS)	4 μ M	4 μ M

なお、組織因子はヒトかマウスか言及はなかった。

Subcommittee on Factor XI and the Contact System

幹 事 林 辰 弥

2025年6月21日(土) 14:30~16:30

Chairman: Helen Philippou (United Kingdom)

Co-Chairmen: Gillian Gidley (United States), Aizhen Yang (China), Michael Preffer (United States), Philip Wenzel (Germany), Evi Stavrou (United States), Jonas Emsley (United Kingdom), Sandra Konrath (Germany)

本年度の第 XI 因子及び接触相活性化反応小委員会は、Philippou 博士 (United Kingdom) の司会で、6月21日(土)の16:30~18:30に開催された。内容については、第 XI 因子欠損症における出血症状に影響する因子、第 XII 因子を標的とした血栓症治療薬の可能性、接触相活性化反応の血栓形成における役割と血栓形成と炎症の両者を阻害する新規の抗第 XII 因子抗体、第 XIa 因子活性と静脈血栓塞栓症との関連性、虚血再灌流モデルにおける抗第 XII 因子抗体による臓器傷害保護作用、昨年度から立ち上げられた第 XII 因子の測定法の標準化、及び第 XI/XIa 因子阻害剤の臨床試験の進捗、という計7つの講演から構成されていた。

1. Modifier of bleeding phenotype in factor XI deficiency, by Stephanie Reitsma (United States)

第 XI 因子は血漿凝固因子の1つで、第 XIIa 因子により活性化され、生成した第 XIa 因子は内因系凝固経路と外因系凝固経路の共通経路である第 IX 因子を活性化し、最終的に生成したトロンビンは、ポジティブフィードバック機構により、さらに第 XI 因子を第 XIa 因子に活性化する。血漿中の第 XI 因子の濃度は~30nM であり、血漿中では二量体として循環している。第 XI 因子欠損症は、1:1,000,000 の頻度で認められるが、アシュケナジー系ユダヤ人ではより高頻度に認められる。この欠損症のヘテロ接合型では、血漿第 XI 因子濃度は中等度に低下するが、ホモ接合型では、血漿第 XI 因子濃度は著しく低下する。第 XI 因子欠損症では、無症状性あるいは出血傾向が認められる場合の両方があり、その出血は、月経の際の大量出血、外科手術後の出血などとして認められるが、出血リスクは第 XI 因子抗原値や活性値とは相関せず、APTT のデータからも予測できないことから、臨床的には第 XI 因子欠損症において、出血傾向を予測することは難しい。本講演は、第 XI 因子欠損症における出血傾向に関わる因子に関するものであった。正常人及び第 XI 因子欠損症患者のうち、出血の

既往がある人とない人で血漿プロテオーム解析を行った結果、第 XI 因子欠損症患者において、正常人に比較して出血の既往がある人で組織因子経路阻害因子が有意に上昇し、正常人に比較して出血の既往がない人で第 VIII 因子が有意に増加し、出血の既往がない人に比較して出血の既往がある人で第 VIII 因子が有意に低下していることが明らかになった。トロンビン生成試験、血漿凝固試験及び血栓溶解試験により、第 VIII 因子は第 XI 因子欠損症における凝固塊の形成と安定化に寄与すること、及び組織因子経路阻害因子の上昇により、トロンビン生成が抑制されることが明らかになった。以上の結果から、第 VIII 因子が低下した第 XI 因子欠損症を有する出血の既往がある人では、向凝固活性の低下が認められ、出血の既往がない人では第 VIII 因子の増加により第 XI 因子の欠損が代償されていると考えられた。加えて、APTT とフォンビレブランド因子は ABO 型の血液型とは関連しない出血傾向を推測できる血漿因子であることも示された。

2. Coagulation factor XII (F12) haproinsufficiency is protective against venous thromboembolism, by Amelia Haj (United States)

抗凝固剤を用いた血栓症の治療では、一般的に出血リスクが増加する。重篤な第 XII 因子欠損症でも出血傾向を示さず、前臨床モデルにおいても第 XII 因子の欠損や阻害は血栓症に対して防御的に働くことから、第 XII 因子の阻害による血栓症治療薬は、出血リスクが低いと考えられるが、第 XII 因子欠損症の臨床的重要性はいまだ明らかではない。本講演は、第 XII 因子のハプロ不全と静脈血栓症の予防との関連性に関するものであった。ゲノム配列と臨床的表現型や各種検査値が明らかになっている 40 歳から 69 歳までの ~500,000 の UK biobank の参加者と 414,000 の US All of Us の参加者について、まず、*in silico* で第 XII 因子の遺伝子異常と機能欠損について検討した結果、2253 名に第 XII 因子の機能異常が認められ、それらの 99.9% がヘテロ接合型の第 XII 因子欠損により第 XII 因子活性の低下を引き起こしたと考えられ、プロテオミクスのデータ、第 XII 因子の ELISA データについても、それらの参加者で第 XII 因子が正常値の ~50% になっていることが明らかになった。正常人と第 XII 因子欠損者について、静脈血栓症に対する抵抗性を比較検討した結果、第 XII 因子欠損者で静脈血栓症の発症頻度が低下することが明らかになった。さらに、ヘテロ接合型の第 XII 因子機能欠損と出血傾向や敗血症との関連性を検討した結果、第 XII 因子欠損者に顕著な出血リスクの上昇は認められず、第 XII 因子欠損が敗血症のリスクと関連することはなかった。*in vitro* トロンビン生成試験により、血漿 XII 因子濃度とトロンビン生成との関連性を検討した結果、第 XII 因子レベルが 50% 付近で著しくトロンビン生成速度は低下し、ピークトロンビン、内因性のトロンビン生成量も低下してい

た。電気刺激誘発性の大腿静脈血栓症モデルでは、野生型マウスに比較して、ヘテロ接合型の第 XII 因子欠損マウスで血小板の蓄積とフィブリン形成が有意に低下することが観察され、ホモ接合型の第 XII 因子欠損マウスでは血小板の蓄積とフィブリン形成が全く認められなかった。以上の結果から、第 XII 因子を阻害することによる血栓症の治療薬は、安全性が高く効果的であると考えられた。

3. The contact system in thrombosis and a novel factor XII antibody inhibiting both thrombosis and inflammation, by Miao Wang (China)

接触相活性化反応において、生成した第 XIIa 因子は第 XI 因子を活性化することにより内因系凝固経路の活性化に関与するとともに、血漿プレカリクレインをカリクレインに活性化し、カリクレインはさらに第 XII 因子を第 XIIa 因子に活性化するとともに高分子キニノゲンを切断することによりブラジキニンが生成され、第 XIIa 因子は第 XI 因子を活性化することによりさらに内因系凝固経路を活性化し、ブラジキニンは B1R や B2R を介して血管透過性の充進に関与する。これまでに、炎症によりアテローム性動脈硬化が引き起こされ、それが血栓形成の誘因となり、心筋梗塞や心不全を発症することが明らかになっているが、接触相に関わる凝固因子の血栓形成や炎症の進展における役割は明らかではない。本講演は、第 XII 因子を標的とした炎症や凝固制御に関するものであった。まずはじめに、第 XII 因子、第 XI 因子及びプレカリクレインの血栓形成における役割、及び第 XII 因子の炎症における役割について、それぞれの欠損マウスを作成し、検討した。塩化鉄誘発性の動脈血栓モデルでは、野生型マウスでは動脈が閉塞し、血流が認められなくなるが、第 XII 因子欠損マウス、第 XI 因子欠損マウス、プレカリクレイン欠損マウスでは血流が認められ、血流速度は、第 XII 因子欠損マウスで最も顕著であった。光化学反応誘発性細動脈血栓モデルでは、野生型マウスにおいて閉塞時間が最も短く、プレカリクレイン欠損マウス、第 XI 因子欠損マウス、第 XII 因子欠損マウスの順で閉塞時間が延長した。第 XII 因子欠損マウス、第 XI 因子欠損マウス、プレカリクレイン欠損マウス由来の血小板を用いたコラーゲンやアラキドン酸誘発性の血小板凝集は、野生型マウス由来の血小板を用いた際と有意な差は認められず、第 XII 因子欠損マウス、第 XI 因子欠損マウス、プレカリクレイン欠損マウス由来の血漿を用いたプロトロンビン時間、フィブリノゲンやトロンビン時間についても、野生型マウスに比較して有意な差は認められなかったが、APTT は、野生型マウスに比較して、第 XII 因子欠損マウス、第 XI 因子欠損マウス、プレカリクレイン欠損マウスでは有意に延長しており、その延長は第 XII 因子欠損マウス、第 XI 因子欠損マウス、プレカリクレイン欠損マウスの順で顕著であった。接触相凝固活性化反応により生成したカリクレインは、高分子キニノゲンを切断

することによりブラジキニンを放出するが、塩化鉄誘発性の血栓症モデルにおいても、コントロールに比較して第 XIIa 因子活性/カリクレイン活性比が有意に上昇し、血漿中のブラジキニン濃度も有意に増加しており、実際、塩化鉄誘発性の血栓症モデルでは、ブラジキニンの分解に関わるアンギオテンシン変換酵素を阻害することにより閉塞時間が短縮し、その閉塞時間は、ブラジキニン添加によりさらに短縮すること、及び P セレクチン陽性血小板も増加することから、ブラジキニン自身も血栓形成を促進することが示された。以上の結果から、第 XII 因子と第 XI 因子はプレカリクレインに比較して優れた血栓形成抑制のための標的であり、第 XIIa 因子によるプレカリクレインのカリクレインへの活性化に伴うブラジキニンの生成も血栓形成に関わることが明らかになった。続いて、第 XII 因子の炎症における役割について、第 XII 因子に対するヒト化単一ドメイン抗体 (Nb-FC) を作成し、検討した。塩化鉄誘発性の動脈血栓モデルを用いて Nb-FC の影響を検討した結果、出血時間に影響することなく、閉塞時間を延長させた。加えて、体外式膜型人工肺 (ECMO) 誘発性の血栓形成において、Nb-FC 処理マウス及び第 XII 因子欠損マウスで血中 D-ダイマーが有意に低下することから、第 XII 因子が血栓形成に関わること、及び好中球の浸潤も Nb-FC 処理マウス及び第 XII 因子欠損マウスで有意に低下することから、第 XII 因子が炎症にも関わることも明らかになった。以上の結果から、第 XII 因子は血栓形成と炎症に関わり、Nb-FC は、炎症、血栓形成及びそれらに伴う臓器障害を治療するための有望な薬剤であることが示唆された。

4. Activated factor XI activity in acute venous thromboembolism, by Magdolna Nagy (the Netherland)

静脈血栓塞栓症の発症頻度は年間 1,000 人あたり 1-2 名であり、世界中で死因と再発率が高い疾患として知られている。接触相活性化反応に着目した時、生成した第 XIIa 因子は、プレカリクレインをカリクレインに活性化し、カリクレインは炎症や線溶に関わり、同時に第 XIIa 因子は第 XI 因子を活性化し、第 XIa 因子は第 IX 因子を活性化し、凝固反応の進展に関与する。接触相の活性化に関わる因子と静脈血栓塞栓症との関連性では、カリクレインは静脈血栓塞栓症とは関連せず、第 XIIa 因子も深部静脈血栓症とは関連しないことが明らかになっているが、第 XIa 因子については、第 XIa 因子レベルは深部静脈血栓症の発症と再発に関連することが報告され、第 XI 因子を阻害することにより膝の手術後の深部静脈血栓症を予防できることが明らかになっている。加えて、これまでの第 XI 因子アンチセンスオリゴヌクレオチドの第 II 相臨床試験では、血栓症の発症率及び出血症の発生率は低分子量ヘパリンのそれらに比較して有意に低く、深部静脈血栓症においても第 XI 因子が血栓形成部位に認めら

れることから、第 XI 因子が静脈血栓症の発症に関連することが明らかになっている。本研究は、第 XI 因子の制御による深部静脈血栓症の予防に関するものであった。深部静脈血栓症と第 XI 因子が関わるマーカーとの関連性について、血栓症患者 371 名、正常人 300 名で比較した。その結果、急性静脈血栓塞栓症を発症した患者で、第 XI 因子活性と第 XIa 因子- α 1 アンチトリプシン複合体濃度が有意に上昇しており、静脈血栓塞栓症の再発率と死亡率については、血中第 XIa 因子- α 1 アンチトリプシン複合体濃度の増加と関連している事が明らかになり、発症 12 か月後には第 XI 因子活性は低下することも示された。以上の結果から、第 XI(a)因子は急性静脈血栓塞栓症の発症と密接にかかわっており、再発性の静脈血栓塞栓症の診断にも有効であることが示唆された。

5. FXI ASO treatment for cardiac ischemia reperfusion in a mouse model of excess neurohormonal activation, by Qi Luo (Germany)

これまで、第 XI 因子欠損症患者では、心血管系や静脈における血栓塞栓症のリスクが低減されること、及びマウスモデルにおいて、第 XIIa 因子による第 XI 因子の活性化を阻害する抗第 XI 因子抗体である 14E11 が心臓虚血再灌流傷害を軽減することが明らかになっている。加えて、レニン-アンギオテンシン-アルドステロン系 (RAAS) による血圧調節に第 XI 因子が関係していることも示されている。本講演は、第 XI 因子アンチセンスオリゴヌクレオチドによるアンギオテンシン II 投与マウスにおける心臓虚血再灌流傷害の軽減に関するものであった。マウスの片腎を摘出した後、連続的にアンギオテンシン II を投与したマウスでは、血圧は上昇し、左室の体積とともに左室駆出量も増加した。片腎摘出後のアンギオテンシン II 投与マウスにおける血圧上昇は第 XI 因子アンチセンスオリゴヌクレオチドにより有意に低下した。アンギオテンシン II 投与マウスでは、炎症マーカーである IL-6 や TNF- α 濃度が有意に増加するが、その増加は第 XI 因子アンチセンスオリゴヌクレオチドにより有意に低下した。加えて、内因性のトロンビン生成量はアンギオテンシン II 投与により増加し、アンギオテンシン II 投与後の心臓虚血再灌流によりさらに増加すること、及び両条件下の内因性のトロンビン生成量の増加は、第 XI 因子アンチセンスオリゴヌクレオチド投与により有意に抑制されることが示された。以上の結果から、過剰にホルモン刺激をしたマウスにおける心臓虚血再灌流傷害は、第 XI 因子を阻害することにより軽減されること、及び終末期臓器障害に伴う高血圧では凝固-炎症シグナリングを制御することにより、心血管における機能障害の軽減や心不全の進行を回避することができると考えられた。

6. SSC project – Laboratory assessment and phenotypic characterization of FXII, by Evi Stavrou (United States)

第 XII 因子の血栓形成や心血管疾患の発症における役割、及び自己免疫疾患や炎症状態における役割については、第 XII 因子欠損マウス、第 XII 因子に対するモノクローナル抗体、アンチセンスオリゴヌクレオチドや siRNA を用いて検討され、様々な報告がなされている。第 XII 因子と病原体との関連性では、*K. pneumoniae* 感染症については、第 XII 因子欠損マウスでは野生型マウスに比較して生存率が上昇し、肺における細菌の増殖も抑制され、好中球の浸潤も抑制されていた。一方で、*S. pneumoniae* 感染症については、第 XII 因子欠損マウスでは野生型マウスに比較して生存率が低下することが示されている。加えて、これまでの様々な疫学的な検討では、第 XIIa 因子の濃度と冠動脈性心疾患の関連性については、冠動脈性心疾患のハイリスク中年男性や虚血性心疾患患者で血中第 XIIa 因子濃度が上昇することが報告されており、第 XII 因子の濃度と心血管疾患や静脈血栓症との関連性については、急性心筋梗塞で血中第 XII 因子濃度が低下することが報告される一方で、第 XII 因子の濃度は心筋梗塞や脳卒中の発症とは関連しないとの報告もある。このような矛盾した結果が報告される原因として、血漿の調整法に詳細な規定がなく、遊離型の第 XIIa 因子が不安定で、C1 インヒビターやアンチトロンビンと複合体を形成し、複合体を形成することにより抗第 XII 因子抗体が認識するエピトープを塞いでしまうため、第 XII 因子を正確に測定できないこと、APTT を指標として第 XII 因子を測定する場合も限られており、一般的に第 XII 因子は測定されないことが多く、測定されたとしても単回測定の場合が多いことなどが考えられる。本 SSC プロジェクトでは、昨年に引き続き、プロジェクト 1 として第 XII 因子の定量法の至適化、プロジェクト 2 としてその測定系を用いた健常人と各種の炎症性血栓性疾患患者における第 XII 因子濃度の測定値の比較が提案された。

7. Update on FXI/FXIa inhibitors, by Jeffrey I. Weitz (United States)

これまでに、1940 年代の非分画ヘパリンに始まり、1950 年代にはビタミン K 拮抗薬であるワルファリンが、最近では、第 Xa 因子を直接阻害するフォンダパリヌクス、リバロキサバン、アピキサバン、エドキサバンが血栓症の治療薬として開発され、使用されている。これらの薬物は、内因系凝固経路と外因系凝固経路の共通経路であるトロンビンあるいは第 Xa 因子を標的とするため、いずれも血栓形成を阻害すると同時に生理的な止血も阻害してしまうため、無視できない頻度で出血傾向が観察される。一方で、第 XI/XIa 因子を標的とした場合、接触相の活性化による血栓形成は阻害するが、生理的な止血に対する影響が低いと考えられ、出血傾向の頻度の低い血栓症治

療薬が期待できる。これまでに、第 XI 因子欠損症では、出血傾向の頻度が増加することなく血栓症のリスクが低下すること、第 XI 因子の血中濃度が高い人では血栓症のリスクが増加すること、及びマウスをはじめとする様々な哺乳動物で第 XI 因子を阻害することにより血栓形成を低下させることができることなどの報告は、前述の仮説を支持するものであると考えられる。本講演は、様々な第 XI 因子インヒビターの臨床試験結果に基づく安全性と有効性に関するものであった。これまでに様々な第 XI(a)因子阻害剤が開発されており、そのうち第 II 相臨床試験が完了している物には、IONIS-FXIRx をはじめとするアンチセンスオリゴヌクレオチド、アベラシマブをはじめとするモノクローナル抗体製剤、アスンデキサンをはじめとする低分子製剤などがあり、いずれの製剤についても、静脈血栓塞栓症に対する予防効果があり、出血傾向が低いことが示されている。たとえば、AZALEA AF Trialにおいて、心房細動を有する中等度から高度に虚血性脳卒中を発症するリスクを有する患者 (N=1287) について、抗第 XI 因子抗体であるアベラシマブの出血率に及ぼす影響をリバロキサバンと比較した。その結果、リバロキサバン 20mg/日の経口投与群 (N=430) に比較して、月 1 回のアベラシマブ 150mg 皮下注射群 (N=427) 及びアベラシマブ 90mg 皮下注射群 (N=425) で出血率が有意に低下していることが示された。低分子第 XIa 因子阻害剤であるアスンデキサンについて、PACIFIC AF (N=755) において、アスンデキサン 20mg/日の経口投与、アスンデキサン 50mg/日の経口投与について、アピキサバン 5mg の 1 日 2 回投与と出血率を比較した結果、出血率は両方で有意に低下していた。アスンデキサンについては、続く、第 III 相臨床試験 OCEANIC AF では有効性を示すことができず、累積出血率も、アピキサバンに比較した優位性を示すことができなかった。続いて、低分子経口第 XIa 因子インヒビターであるミルベクシアンの第 II 相臨床試験では、ミルベクシアン 25mg、50mg、100mg、200mg のいずれかの用量で 1 日 2 回投与、またはミルベクシアン 25mg、50mg、200mg のいずれかの用量で 1 日 1 回投与の合計 7 群における人工膝関節全置換術を施行後の静脈血栓塞栓症の発症率をエノキサパリン 40mg 1 日 1 回投与群と比較した。ミルベクシアン 1 日 2 回投与では、25mg 投与群で 21%、50mg 投与群で 11%、100mg 投与群で 9%、200mg 投与群で 8%であり、ミルベクシアン 1 日 1 回投与では、25mg 投与群で 25%、50mg 投与群で 24%、200mg 投与群で 7%であったのに対し、エノキサパリン投与群では 21%であったことから、ミルベクシアン 1 日 2 回投与では、50mg、100mg、200mg 投与群でエノキサパリン投与群に比較して有意に静脈血栓塞栓症の発症率が低下し、ミルベクシアン 1 日 1 回投与では、200mg 投与群でエノキサパリン投与群に比較して有意に静脈血栓塞栓症の発症率が低下することが明らかになった。加えて、いずれの投与群においても重篤な出血症は認められなかったことから、現在、第 III 相臨床試験 (N=46500) が進行中である。以上の結果

から、第 XI/XIa 因子を標的とした血栓症治療薬は止血への影響が少ない血栓症治療薬として有望で、現在第 III 相臨床試験により、安全性と有害作用を評価中である。

Working Group on Gene Therapy

柏倉裕志（自治医科大学医学部生化学講座病態生化学部門・自治医科大学遺伝子治療
研究センター）

Sat, Jun 21, 2025 14:30 – 16:30

Moderator: Wolfgang Miesbach – Germany

Flora Peyvandi – Italy

Speakers: Wolfgang Miesbach – Germany

Roland Herzog – United States

Alok Srivastava – India

Flora Peyvandi – Italy

Glenn F. Pierce – United States

Denise Sabatino – United States

Radek Kaczmarek – United States

Paul Batty – United Kingdom → Wolfgang Miesbach – Germany

Pratima Chowdary – United Kingdom

1. Session Welcome : Wolfgang Miesbach

最初の講演として本日のプログラム概要が紹介され、併せて ISTH-SSC 遺伝子治療
ワーキンググループの活動概要および、血友病に対する遺伝子治療の実地導入状況に
関する最新のアップデートが提示された。

ISTH-SSC 遺伝子治療ワーキンググループの概要

ISTH-SSC 遺伝子治療ワーキンググループは、血友病に対する遺伝子治療の方法お
よび管理を標準化することを目的として設立された。主な目的は、既存データの体系
的評価、共同研究が必要な領域の特定、ならびに診断および管理の標準化に向けた学
際的協力体制の構築である。現在進行中のプロジェクトには、各種 AAV 血清型に対
する抗体評価、導入遺伝子活性測定に関する検査室基準の策定、遺伝子治療に伴う有
害事象および副作用の評価、ならびに治療戦略の検討が含まれる。これらの組み
みは、最終的に血友病遺伝子治療の最適使用に関する勧告の策定につながることを期待

されている。本ワーキンググループは、Paul Batty, Pratima Chowdary, Ilaria Cutica, Frank Leebeek, Johnny Mahlangu, Amit Nathwani, Glenn Pierce, Flora Peyvandi, Steve Pipe, Radek Kaczmarek, Alok Srivastava, Jan Voorberg から構成される、真に国際的かつ学際的なメンバーで形成されている。昨年には、本グループから以下の2つの重要な論文が発表された。1つは遺伝子治療をモニタリングするための最小データセットに関する勧告、もう1つは血友病に対する AAV ベース遺伝子治療における未解決の課題を整理した報告である。活動の詳細や共同研究への参加については、「My ISTH」コミュニティウェブサイトを通じて最新情報を得ることができ、関心表明フォームの提出も可能である。

血友病遺伝子治療の実施導入状況について

血友病遺伝子治療の実地導入状況に関する最新データが紹介された。遺伝子治療導入状況を把握する手段として、WFH 遺伝子治療レジストリ、EHC 遺伝子治療データベース、医療機関および医師への直接調査、ならびに製薬企業からの情報収集が検討された。まず、医師および施設への直接調査が実施され、3か月間にわたる簡易アンケートが送付された。本調査は、WFH レジストリのような包括的データ収集を目的とするものではなく、実地導入の最新状況を迅速に把握することを目的としたものである。調査項目には、患者年齢、治療日、使用製品、施設名と所在地、予防療法の中止・継続状況、免疫抑制の有無、フォローアップ体制などが含まれた。その結果、承認後に27名の患者が遺伝子治療を受けたことが確認された。国別内訳は、米国9例（Roctavian 6例、Hemgenix 3例）、イタリア8例（すべて Roctavian）、ドイツ5例（すべて Roctavian）、フランス3例（すべて Hemgenix）、オーストリア2例（Hemgenix）であり、合計で Roctavian 19例、Hemgenix 8例であった。治療を実施した施設の多くは複数症例を担当しており、1施設のみが血友病 A および B の両方に対応していた。治療実施期間は2023年6月19日から2025年4月25日、治療後経過は55日から731日、平均で約1年であった。患者の平均年齢は35歳で、国別では米国が最も若く、オーストリアが最も高齢であった。有効性の面では、ほとんどの患者が予防療法を中止でき、それを維持していた。安全性に関しては、全体の55%で免疫抑制が実施されており、Roctavian では63%、Hemgenix では37%であった。これらの割合は第3相試験で報告された値よりも低かった。また約30%の施設では、Hub and Spoke モデルによる地域連携フォローアップ体制が機能していることが示唆された。さらに、製薬企業からの補足情報として、BioMarin からは2025年6月時点で21施設38例の Roctavian 治療実績が報告され、CSL からは Hemgenix 治療例が40~50例に達しているとの情報が共有された。これらを踏まえると、承認後に遺伝子治療を受けた患者は全世界で約100人に達すると推定され

る。本調査により、承認後に実施された血友病遺伝子治療 27 例が文書化され、遺伝子治療を支えるインフラがすでに複数国で確立されていることが示された。全体として高い有効性と良好な安全性が確認され、特に免疫抑制の頻度は臨床試験よりも低い傾向が認められた。一方で、地理的偏在や製品選択の地域差といった課題も明らかとなり、今後の制度設計や償還政策との連携が重要であることが示唆された。

2. Immunological Methods Determining Safety and Efficacy of Gene Therapy :

Roland W. Herzog

AAV (adeno-associated virus) ベクターを用いた遺伝子導入において、免疫系が応答し得る要素、ならびに臨床および試験で用いられてきた免疫応答の評価法が体系的に整理された。AAV ベクターの構造要素としては、免疫応答の標的となり得る

(1) ウイルスカプシド、(2) ベクターの DNA ゲノム、(3) ゲノムから発現される導入遺伝子 (血友病では第 VIII 因子または第 IX 因子) が挙げられた。

免疫学的ハードルの全体像

静脈内投与された AAV ベクターが最初に直面する免疫学的障壁として、自然感染に由来する既存の液性免疫 (中和抗体) が提示された。ヒト集団には AAV に対する中和抗体が一定頻度で存在し、これによりベクターが標的細胞に到達できず、治療遺伝子導入が阻害され得る。一方、既存免疫が存在しない場合には、ベクターは肝臓に到達し、肝細胞への遺伝子導入が可能となる。しかし、遺伝子導入成立後も免疫応答は段階的に進展する。投与後数時間以内には、エンドソーム DNA センサーである TLR9 依存性の自然免疫応答が肝臓内で誘導される。この初期応答は比較的早期に収束するものの、数日後に第 2 波の自然免疫応答が生じ、これが抗原特異的 T 細胞応答へと進展する可能性が示された。こうした適応免疫応答は、遺伝子導入後数週間から数か月の時間軸で顕在化し得る。一方で、同期間に第 VIII 因子/第 IX 因子に対する制御性 T 細胞 (Treg) 誘導が起こり、免疫寛容が形成され得る点も言及された。さらに、投与後 72 時間以内にカプシドに対する中和抗体が新規に形成され、長期間持続することで再投与を妨げるだけでなく、他のカプシド型への交差反応を示す可能性も指摘された。また、TLR9 に依存した CD8 細胞傷害性 T 細胞 (CTL) 活性化の複数経路が確認されており、これらがカプシドに対する免疫応答誘導に関与することが示された。総じて、AAV ゲノムの TLR9 による認識が免疫応答全体に影響し、治療効果の持続性を左右するという枠組みが提示された。この点に関連して、臨床試験解析では TLR9 を刺激し得る CpG モチーフの除去が治療遺伝子の持続的発現

に有利であることが示されており、現在では CpG 除去設計が標準化していることが確認された。

既存免疫の測定：トータル抗体アッセイ (ELISA)

既存免疫の評価法として、まずトータル抗体アッセイ (ELISA) が提示された。この方法はカプシドに結合する抗体 (結合抗体) を検出するもので、ウイルス粒子でコーティングしたプレートに患者血清を反応させ、抗カプシド抗体が存在する場合に、酵素標識二次抗体 (抗ヒト免疫グロブリン) で検出し、基質反応による発色でシグナルを得る。血清希釈系列によりシグナル消失点を評価することで、抗体力価 (タイトル) を算出する。このアッセイは、例えば **Roctavian (valoctocogene roxaparvovec)** 投与患者のスクリーニングにも用いられている。ただし本法は中和能そのものを直接測定するのではなく、結合抗体の測定である点が明確化された。一方、開発時データでは中和抗体アッセイと良好な相関が示されていることも併せて示された。

中和抗体アッセイ (Neutralizing Antibody Assay)

中和抗体アッセイは、より機能的である一方、系が複雑である。細胞培養系において、治療に用いるものと同一カプシド型を持ち、レポーター遺伝子を搭載した AAV ベクターを用意し、感染後のレポーター発現を指標として遺伝子導入効率を測定する。事前に血清でウイルスを処理し、中和抗体が存在すれば感染が阻害され、レポーター発現が低下または消失する。この測定は、例として **Beqvez (Hemgenix)** におけるコンパニオン診断的な位置づけが紹介された。**Hemgenix** では既存免疫の有無が投与可否を直接規定するわけではないが、AAV5 カプシドの特性としてヒト集団での既存免疫が比較的弱いと考えられている。ただし、十分な力価の中和抗体を有する症例では導入効果が限定的または認められない可能性があるため、測定が推奨されるとされた。

地理的・技術的変動 (既存免疫評価のばらつき)

既存免疫の有無や力価は、カプシド型のみならず地理的要因にも依存し得ることが示された。また、中和抗体力価はラボ間で変動しやすく、同一サンプルでも異なる結果が得られる可能性がある。背景要因として、使用カプシド型、細胞株、ウイルス量、レポーター遺伝子構成、検出系の感度など、試験系の差異が列挙された。

T 細胞応答の測定：IFN- γ ELISpot

臨床試験での T 細胞応答評価として、カプシドまたはトランスジーン産物に対する反応を測定する目的で、IFN- γ ELISpot が用いられてきたことが整理された。抗原由来ペプチドプールで末梢血細胞を再刺激し、IFN- γ を分泌する T 細胞が存在すればスポットとして可視化し、頻度を定量する。血友病 A（第 VIII 因子）または血友病 B（第 IX 因子）遺伝子導入例では、ELISpot 結果が肝酵素上昇と相関することが確認されている。また、免疫抑制療法（ステロイド等）を導入することで、遺伝子発現が保持され、T 細胞応答も消失した例が報告された。ただし、実臨床で免疫抑制導入判断は、T 細胞アッセイ結果よりも迅速に得られる肝酵素上昇を指標として行われることが現状として示された。

その他の臨床評価項目（有効性・免疫応答）

遺伝子治療の有効性指標として、血漿中の第 VIII 因子／第 IX 因子活性が測定される。免疫応答の重要項目であるインヒビターは、ベセスダ法により測定される。さらに、第 VIII 因子インヒビター陽性患者が遺伝子治療を受けた後、インヒビターが徐々に消失し、第 VIII 因子活性が出現した症例が紹介され、肝臓での遺伝子導入が Treg 誘導を介して免疫寛容を促進する可能性が示唆された。

補体活性化に関する補足

一部疾患領域では高用量 AAV 投与に伴う補体活性化が知られているが、血友病遺伝子治療では同様の毒性や凝固系への悪影響は観察されていないと整理された。そのため、血友病遺伝子治療では補体成分測定は通常行われていない。

3. Towards Standardization of Anti-AAV Antibody Assays: A Multidisciplinary approach : Alok Srivastava

既存の抗 AAV 抗体が血友病遺伝子治療の実施および有効性に及ぼす影響、ならびに抗 AAV 抗体測定法の標準化に向けた国際的取り組みについて報告が行われた。冒頭では、先行講演を行った Roland Herzog の内容が本テーマへの重要な導入となることが述べられ、特に既存免疫を有しない患者では AAV 遺伝子治療が円滑に進行する一方、抗 AAV 抗体を有する患者では治療のさまざまな段階で阻害要因となり得る点が強調された。

AAV 遺伝子治療と既存抗 AAV 抗体の位置づけ

血友病における遺伝子治療の多くは AAV ベクターを基盤としており、AAV をキャリアとする CRISPR 技術を含め、この領域では既存の抗 AAV 抗体の影響を回避することは困難である。抗体を有しない患者では、前述の免疫学的メカニズムに従い治療が成立するが、トータル抗体あるいは中和抗体を有する場合には、導入効率や治療効果に影響が生じ得る。この問題意識の背景として、数週間前に発表されたレビュー論文が紹介され、血友病遺伝子治療における多様なアプローチを整理する中で、抗 AAV 抗体が共通の制約条件として存在することが示された。

AAV の基礎的特徴と歴史的背景

非専門家向けの導入として、AAV の基本的性質が簡潔に紹介された。AAV はエンベロープを持たない一本鎖 DNA ウイルスであり、自然界では病原性を示さない非病原性ウイルスである。ヒト集団における感染歴は非常に高いと考えられているが、疾患を引き起こさないことから、長らく微生物学的研究の主対象とはなっていない。その結果、遺伝子治療分野においては「自然からの贈り物」とも言われ、「AAV = Awesome Vector」と表現されるほど高く評価されてきた経緯がある。

抗 AAV 抗体保有率に関する疫学データ

抗 AAV 抗体の保有率については、BioMarin および Pfizer の支援を受けて実施された既報研究が紹介された。この研究では、10 か国から集められた成人 500 人および小児 50 人（健常者および血友病患者）を対象に抗体力価の分布が評価された。その結果、多くの被験者では抗体力価は比較的 low、力価 400 を超える例は限定的であった。本講演では、抗体力価の臨床的解釈や投与可否の判断基準そのものには踏み込まず、主として測定法の標準化という観点から議論が進められた。同研究において、抗 AAV 抗体保有率には地理的差が存在することが示されている。これに関連して、最近受理された演者らの研究成果として、インドにおける AAV5 および AAV8 に対する高い抗体陽性率が報告された。測定系の違いとして、先行研究では HEK 細胞が使用されていたのに対し、演者らの研究では AAV5 に対して COS7 細胞、AAV8 に対して HuH7 細胞が用いられていたことが説明された。これは、カプシド型ごとのトランスダクション効率の違いに応じて細胞株が選択されるためであり、使用細胞株の差異が測定結果に影響を与える重要な要因であることが示された。

製品添付文書および規制当局間の基準差

市販製品の添付文書における抗 AAV 抗体評価の扱いについて、Roctavian

(valoctocogene roxaparvovec) および Hemgenix が対比された。Roctavian では、FDA 承認済みの検証済みプラットフォームの使用が推奨されており、コンパニオン診断の存在が前提とされている。一方、Hemgenix では抗体検査は必須要件とはされていないが、AAV5 抗体に関する研究が進行中であり、希望者は研究参加が可能である。さらに、一定の抗体力価以下（例：3200 未満）であれば治療効果および出血抑制が期待できるとの前提で承認されている点が説明された。しかしながら、欧州医薬品庁（EMA）の承認文書では、FDA 文書に記載された数値が異なる値に置き換えられており、測定法および基準値の非標準性が、規制文書レベルでもばらつきを生じさせている現状が指摘された。

トータル抗体と中和抗体の位置づけ

トータル抗体アッセイは技術的には比較的簡便であるものの、現時点では患者選択において決定的な役割を果たしているとは言い難いと整理された。一方で、一部の製品ではトータル抗体測定が中和抗体測定と実質的に同等であると主張されており、単純な優劣で評価すべきではない点も指摘された。

標準化が進まなかった背景

抗 AAV 抗体測定の標準化が進まなかった理由として、AAV が極めて一般的なウイルスであり、多くの人が感染歴を有する一方で疾患を引き起こさないため、臨床診断検査として扱われてこなかった歴史的背景が挙げられた。その結果、本分野は長年研究ベースにとどまり、企業や研究機関ごとに独自の測定系が乱立してきた。現在では市販遺伝子治療製品が存在し、患者選択が求められているにもかかわらず、標準技術が存在しないという特異な状況に直面している。

国際的標準化の取り組み：SSC ワーキンググループと SCB

この課題に対応するため、ISTH-SSC 遺伝子治療ワーキンググループが標準化に向けた活動を進めていることが説明された。また、米国 FDA 主導のもと、SCB (The Standards Coordinating Body) が業界と連携し、ISO ガイドライン文書化を進めていることが紹介された。2024 年初頭にはワーキングドキュメント段階まで到達したものの、正式な ISO 標準としての承認には至っておらず、現在は適切な委員会への再提出が予定されている。国際標準化の一環として、SSC ワーキンググループは昨年、抗 AAV 抗体アッセイを実施している検査室を対象に調査を行った。調査項目は、使用検体、試薬、測定方法、品質管理、結果解釈であり、世界 9 施設にアンケ

ートを配布し、7施設から回答を得た。その結果、検体取り扱いから解析方法に至るまで、いずれの要素においても標準化がなされておらず、極めて大きなばらつきが存在することが明らかとなった。これを受け、次のステップとして「実地フィールドスタディ」への移行が決定された。この研究は、英国 NIBSC（現 MHRA Research Lab）と連携して進められており、中心的役割を担うのは Sarah Kempster である。計画では、複数の血清サンプルをプールして各国の検査室に配布し、同一サンプルに対する測定結果を比較する。対象は AAV5 および AAV8 としつつ、交差反応性を考慮し、他カプシド型を扱う検査室の参加も認める方針とされた。すなわち、抗 AAV 抗体アッセイを実施しているすべての検査室が参加可能である。各施設には、9 種類の血清サンプル（各 250 μ L）が提供され、各サンプルを 3 回、異なる日に測定する設計が示された。サンプル収集は、ロンドンの Royal Free 病院の Paul Batty が主導しており、健常者および血友病患者由来の保存検体から、陰性 9 例、低～中力価陽性 7 例、高力価陽性 3 例の計 19 検体が確保されている。現在、これらの検体は MHRA Research Lab において再評価中であり、その結果を踏まえて次段階に進む予定である。追加サンプルの提供が必要であり、特に欧州地域からの協力が物流面で望ましいことが呼びかけられた。進捗状況としては、測定法調査および既存測定法のばらつき評価は完了しており、今後は検査室のリクルートおよび検体配布が数週間以内に予定されている。本プロジェクトへの参加希望者は、Sarah Kempster または Alok Srivastava まで連絡するよう案内された。

4. Comprehensive Laboratory Assessment of Outcome Criteria : Flora Peyvandi

血友病遺伝子治療後に得られている既存データを基に、凝固一段法（one-stage assay）と合成基質発色法（chromogenic assay）による凝固因子活性評価の乖離について報告が行われ、今後どのような解析や標準化が必要かを参加者と共有することを目的とした議論が提示された。将来の差異予測ではなく、現時点で得られている情報を整理し、次の解析の方向性を検討することが本講演の主旨である。

凝固一段法と合成基質発色法の基本的相違

凝固一段法と合成基質発色法はいずれも血栓形成能を評価するアッセイであるが、その原理は異なる。凝固一段法は、第 VIII 因子または第 IX 因子欠乏血漿に対する補正能力、すなわち APTT の補正効果を指標として活性を評価する。一方、合成基質発色法では、第 VIII 因子または第 IX 因子が活性化第 X 因子を生成する能力を、特異的な発色性基質を用いて測定する。したがって、両アッセイは同一の目的を持ちながらも測定対象や反応過程が異なっており、その違いを理解した上でデータを解釈する必要がある。

臨床試験データにおける乖離の実態

これまでに公表された遺伝子治療の臨床試験データを概観すると、一段法と発色法の間には一貫した乖離が存在することが明らかである。このばらつきの一部は、使用される試薬の違いに起因する可能性があり、過去の複数の凝固因子製剤においても同様の現象が観察されてきた。特に、遺伝子治療後に凝固因子活性が5~10%未満と低値を示す患者においては、どのアッセイ結果を臨床判断に用いるべきかが極めて重要な課題となる。両アッセイ間の差異の原因として、導入遺伝子由来タンパク質の構造的個性が影響している可能性が示された。遺伝子治療により発現する第VIII因子または第IX因子は、野生型の凝固因子タンパク質と完全に同一構造ではない場合があり、これが標準血漿との比較において測定差を生じさせる要因となり得る。AAV5ベクターを用いた第VIII因子の第3相試験では、132名の患者が投与を受けたものの、どのアッセイおよび試薬が使用されたかについては明確に記載されていない。この点は、公表データと各施設の実測データを比較・解釈する上で極めて重要であり、製薬企業からのより詳細な情報開示が求められる。既存データからは、発現レベルにかかわらず、凝固一段法と合成基質発色法の結果には概ね1~2倍の差が認められている。

凝固一段法で高値が得られる可能性の検討

凝固一段法で活性が高めに測定される理由について、興味深い実験データが紹介された。仮説として、凝固一段法では合成基質発色法よりも早期に活性化第X因子因子やトロンビンが過剰に生成され、その結果、第VIII因子活性が過大評価される可能性が考えられる。健常者血漿と遺伝子治療後患者血漿をAPTT試薬でインキュベーションした後、活性化第IX因子、活性化第X因子、トロンビン生成量を比較した研究では、活性化第IX因子生成に差は認められなかった一方で、活性化第X因子およびトロンビン生成は遺伝子治療後血漿で著しく高値を示した。この結果は、導入遺伝子由来第VIII因子が初期反応段階で急速に活性化第X因子を生成し、凝固一段法で高値を示す可能性を支持するものである。凝固一段法では、反応開始後1~2分以内の非常に早期に形成される凝固時間が評価指標となる。一方、合成基質発色法では血漿を希釈した上で最大5分程度のインキュベーションを行うため、反応速度の影響を受けにくい。この時間依存性の違い、すなわちカイネティックバイアスが、両アッセイ間の乖離を生じさせている可能性が示された。Roctavian投与後の患者2例について、凝固一段法および合成基質発色法で凝固因子活性を測定した結果が示された。凝固一段法では常に合成基質発色法の1.5~2倍の値が得られた。一方、抗原量測定の結果は合成基質発色法の数値と一致しており、このことから、一段法の結果は *in*

*vitro*アーティファクトにより活性が過大評価されている可能性が高いと結論づけられた。

血友病 B (第 IX 因子) における状況

第 IX 因子では、Synthasil を用いた凝固一段法と、Rossix を用いた合成基質発色法が使用されている。公表された臨床データでは、凝固一段法で 20～40%の発現が報告されている一方、合成基質発色法ではそれより低値を示し、両者の間に約 1.9 倍の差が認められている。

今後の方向性と提案

今後のデータ収集および解析においては、第 3 相臨床試験で用いられた方法論と可能な限り整合性を保つことが重要である。これにより、実臨床で得られるデータと臨床試験成績との比較可能性が確保され、結果の解釈における不確実性を低減できる。そのためには、各製薬企業が使用したアッセイの種類および試薬について、より明確かつ透明性の高い情報開示を行うことが強く求められる。現時点では、凝固一段法と合成基質発色法のいずれか一方のみを用いて遺伝子治療後の凝固因子活性を評価することは十分とは言えず、両アッセイを併用することが現実的かつ妥当な対応であると考えられる。特に、感染症や悪性腫瘍など、免疫学的あるいは炎症性のトリガーが存在する状況下で、各アッセイ結果がどのように変動するのかについてのデータは極めて限られており、今後の体系的な収集と解析が必要である。また、凝固因子活性が 5%未満と低値を示す患者において、予防治療を開始すべきか否かを判断する際には、単一のアッセイ結果に依存することはリスクを伴う。このような臨床的意思決定を支えるためにも、異なる検査法による結果を統合的に評価できるエビデンスの蓄積が不可欠である。

現時点で得られているデータを総合すると、第 VIII 因子については、抗原量測定と合成基質発色法による活性測定が良好に一致しており、将来的にはこの評価軸を中心とした解析が有用となる可能性が示唆される。一方、第 IX 因子については、凝固一段法が従来から標準的手法として用いられてきたものの、遺伝子治療後の状況においても同様に妥当であるかについては、なお慎重な検討が必要である。いずれの凝固因子においても、現時点では最適なアッセイを明確に規定するための十分な臨床データは存在していない。したがって、当面は凝固一段法および合成基質発色法の双方を用いた評価に加え、可能な場合には抗原量測定を併用することで、多面的な情報に基づく解釈を行うことが望ましい。こうしたアプローチは、遺伝子治療後の凝固因子活性評価の信頼性を高めると同時に、低発現例における臨床判断の妥当性を支える基盤となると考えられる。

5. Beyond First Generation Gene Therapy: Safety Considerations for Novel Therapies : Glenn Pierce

本講演では、「第一世代遺伝子治療を超えて」というテーマのもと、血友病遺伝子治療の現状を総括するとともに、今後注意すべき課題および将来の方向性について概説された。本セッションは、臨床と基礎研究が交差する場として位置づけられ、得られている臨床データを踏まえた上で、次世代の遺伝子治療設計に向けた論点が提示された。

現行遺伝子治療は成功しているのか

FDAにより承認された血友病 A および血友病 B に対する遺伝子治療製品の治療後データが示された。血友病 A では、治療後早期には高い第 VIII 因子活性が得られるものの、年単位で観察すると時間経過とともに活性が低下する傾向が認められる。一方、血友病 B では、第 IX 因子活性は比較的安定しており、長期的にも大きな変動は見られていない。この対照的な経過は、第 VIII 因子を用いた遺伝子治療が、第 IX 因子と比較して本質的により複雑である可能性を示唆している。背景要因としては、タンパク質自体の構造的特性、分泌効率、あるいは肝細胞内でのストレス応答などが関与している可能性が指摘された。

第一世代遺伝子治療の限界

第一世代遺伝子治療の限界を考察するため、10 年以上前に実施されたマカクザルを用いた長期追跡研究が紹介された。この研究では、生後間もないマカクザルに AAV ベクターを投与し、その後 6 年間にわたり追跡が行われた。初年度には高い遺伝子発現が確認されたものの、時間の経過とともに発現は著しく低下し、最終的には肝組織中のベクター DNA がほぼ消失していることが明らかとなった。この結果は、成長期にある肝臓では細胞分裂や臓器成長に伴い、非挿入型ベクターの持続性が失われることを示しており、特に小児患者への遺伝子治療における本質的な課題を浮き彫りにしている。こうした課題への対応として、将来的な選択肢が二つ提示された。一つは、ベクター DNA をより長期間細胞内に保持できる技術の開発であり、もう一つは、ホストゲノムへの遺伝子挿入を前提とした治療戦略である。後者、すなわち遺伝子挿入型ベクターを用いる戦略は、長期的な遺伝子発現を期待できる一方で、挿入変異による腫瘍化リスクという重大な安全性課題を伴うことが強調された。

AAV ベクターの安全性再評価

従来、AAV ベクターは非挿入型であり、安全性が高いと考えられてきた。しかし近年、この認識は見直されつつある。霊長類を用いた長期投与試験では、AAV ベクターが肝細胞癌におけるクローン優位性に関与した可能性が報告されている。また、ヒト小児例においても、AAV の挿入と肝腫瘍形成との関連が示唆される症例が複数報告されている。これらの知見は、AAV ベクターの安全性が「絶対的なものではなく相対的なものである」ことを示しており、特に長期的なフォローアップと監視体制の重要性が改めて強調された。

遺伝子編集技術の導入可能性

将来の遺伝子治療として、ベクター挿入を前提とした遺伝子編集技術の活用が想定されている。代表的な手法として、CRISPR/Cas9、塩基編集、プライム編集が挙げられ、これらは標的遺伝子に対して高い精度で介入し、特定のゲノム座位への遺伝子修復や挿入を可能とする。特に注目されている標的として、肝臓におけるアルブミン遺伝子座が紹介された。この座位は発現量が非常に高く、かつ肝細胞特異的であることから、治療遺伝子を安定して発現させるための有望なターゲットと考えられている。一方で、遺伝子編集技術にも多くの課題が存在することが指摘された。具体的には、オフターゲット変異のリスク、十分な編集効率の確保、免疫反応の誘導、ならびに編集後に生じ得るクローン選択の問題など、安全性および長期的影響への配慮が不可欠である。したがって、遺伝子編集は万能な解決策ではなく、慎重な検証と段階的な臨床応用が求められる。

まとめ：次世代遺伝子治療に向けて

第一世代の遺伝子治療は、血友病において治療効果が実際に得られることを示した点で、大きな成果を上げた。一方で、長期的な発現安定性、反復投与の可否、免疫応答の管理、安全性の確保といった課題が明確になりつつある。今後は、これらの課題を踏まえ、遺伝子編集技術との融合を含めた第二世代、第三世代の遺伝子治療設計が必要である。本講演は、血友病遺伝子治療が次の段階へ進むための重要な視点を提供するものであった。

6. Vector Integration Site Analysis in Gene Therapy : Denise Sabatino

AAV 遺伝子治療後におけるベクターゲノムの細胞内挙動、とくにゲノム挿入の頻度、検出法、およびその安全性上の意義について、基礎および前臨床研究を中心とした包括的な解説が行われた。

AAV 投与後のベクターゲノムの細胞内動態

AAV ベクターは、受容体介在性エンドサイトーシスにより細胞内へ取り込まれ、エンドソーム内を輸送された後、エンドソーム脱出を経て核内へ到達する。核内では脱殻が起こり、一本鎖 DNA である AAV ゲノムは二本鎖合成を受け、二本鎖 DNA となる。その後ゲノムは環状化し、コンカテマーを形成する。このように形成されたエピソーム型（染色体外）DNA が、AAV ゲノムの主要な存在様式であり、AAV は基本的に非挿入型ベクターと位置づけられている。一方で、低頻度ではあるが、ベクターゲノムが宿主ゲノムへ挿入されることも知られている。

AAV ゲノム挿入頻度と理論的リスク

複数の研究から、AAV ゲノムの挿入頻度は 100～1000 細胞あたり 1 か所程度と推定されており、この頻度は投与量に強く依存すると考えられている。数値としては低頻度に見えるが、肝臓には約 1000 億個の肝細胞が存在するため、臨床用量で AAV を投与された患者では、理論的には数百万件規模の挿入イベントが生じ得る。したがって、AAV が主としてエピソームとして存在するという事実を踏まえても、低頻度のゲノム挿入は遺伝毒性（genotoxicity）の理論的可能性を完全には否定できない要因となる。

動物モデルにおける AAV 挿入と腫瘍形成

AAV 挿入と腫瘍形成の関連は、主として新生仔マウスモデルにおいて最初に提起された。新生仔マウスに AAV を投与した複数の研究で、肝細胞癌（HCC）との関連が報告されている。一方、成マウスモデルでも一部で同様の所見が報告されているが、その臨床的意義については未だ明確ではない。大型動物モデルでは、血友病 A イヌを用いた長期追跡研究が実施されている。これらの研究では、AAV 挿入イベントや、がん関連遺伝子近傍でのクローン性拡大が観察された例もあったが、いずれの動物においても腫瘍や悪性腫瘍の発生は認められなかった。また、民間飼育犬を対象とした最近の研究では多中心性リンパ腫が検出されたものの、詳細な解析により AAV 遺伝子治療との関連は否定されている。さらに、非ヒト霊長類モデルでは、AAV 投与と腫瘍発生との関連はこれまでに確認されていない。これらの知見から、大型動物モデルおよびヒトにおいて、AAV 挿入に起因する有害事象は現在まで報告されていない。

ベクターコピー数評価と遺伝子挿入部位解析の基本

AAV 遺伝子治療後の DNA 解析では、まずベクターコピー数 (VCN) の評価が行われる。これは定量 PCR (qPCR) またはデジタルドロップレット PCR (ddPCR) によって測定され、エピソーム型および挿入型の両方を含む総ベクター量を反映する指標である。一方、AAV 挿入部位解析は、より高度で複雑な手法を必要とする。主に PCR ベースまたはキャプチャーベースの手法が用いられ、次世代シーケンス (主として Illumina プラットフォーム) と、専用のバイオインフォマティクス解析を組み合わせて実施される。

AAV 挿入部位解析の主要手法

現在用いられている AAV 挿入解析法は、大きく以下の 3 種類に分類される。

Ligation-Mediated PCR (LM-PCR) では、DNA を超音波破碎した後、アダプターをライゲーションし、アダプタープライマーおよびベクター (ITR または内部配列) プライマーを用いた Nested PCR を行う。DNA 破断点の数や、ランダム配列タグ (ユニーク識別子) を用いることで、クローン性の推定も可能である。Linear Amplification-Mediated PCR (LAM-PCR) は、制限酵素消化によって DNA 断片を作製する点異なるが、その後の PCR および解析フローは LM-PCR と類似している。Target enrichment シーケンスでは、DNA の機械的断片化とアダプターライゲーション後、ベクターゲノム全体 (ITR または内部配列) に対応するオリゴプローブを用いて挿入部位を捕捉し、PCR 増幅を行う。この方法は、捕捉工程が追加される分、手技的なばらつきが生じ得る。いずれの方法も Illumina シーケンスを用い、高度にカスタマイズされた解析パイプラインを必要とする。

遺伝子挿入解析における本質的課題

AAV 挿入解析が困難である理由の一つは、AAV ゲノムが主としてエピソームとして存在する点にある。解析では、コンカテマー化したエピソーム由来配列と、真の挿入イベントとを完全に区別することが困難な場合がある。さらに、挿入された AAV ゲノムはしばしば再配列や部分欠失を伴っており、ホスト・ベクター接合部は極めて不均一で「解析上きわめて扱いにくい」ことが、回収効率および解析精度を低下させる要因となる。また、固形臓器である肝臓を対象とする場合、解析に用いられる検体は組織全体のごく一部に過ぎず、同一細胞集団を時系列で反復解析することは不可能である。そのため、挿入頻度の推定には数学モデルを用いた推計が不可欠となる。

結論と今後の課題

AAV ベクターゲノムは主としてエピソームとして存在し、遺伝子挿入は低頻度で起こる現象であることが改めて確認された。これまでに、大型動物モデルおよびヒトにおいて、AAV 挿入に起因する有害事象は報告されておらず、現時点での遺伝毒性リスクは理論的なものにとどまっている。一方で、AAV 挿入解析技術は非常に複雑かつ高コストであり、技術的・解析的な限界を内包している。代替的アプローチの開発も進められているが、現時点では、遺伝子挿入解析データの取得・解釈・報告方法について国際的なコンセンサスは存在しない。この点は、今後 SSC が取り組むべき重要課題の一つであり、標準化された評価・報告指針の策定が強く求められると結論づけられた。

7. AAV Vector Integration and Malignancy Surveillance in Gene Therapy Recipients : Radek Kaczmarek

先行講演で示されたベクター挿入部位解析の手法が、腫瘍監視の臨床現場においてどのように活用されているか、またそこから得られる情報が何を意味し、何を意味しないのかについて整理された。あわせて、AAV 遺伝子治療後の腫瘍発症に対する現在のエビデンスと、今後求められる監視体制の在り方が論じられた。

AAV ベクター挿入に関する基本的認識

AAV ベクターは一般に「非挿入型」と説明される。これは、主としてエピソームとして存在し、レトロウイルスのように能動的な挿入機構を持たないためである。しかしながら、AAV ベクターがゲノムに挿入される可能性自体は否定できない。これまでの研究から、挿入頻度は 1000 細胞あたり 0.5~16 か所程度と推定されている。この頻度は一見すると低いように見えるが、肝臓には約 1000 億個の肝細胞が存在することを考慮すると、臨床用量で AAV ベクターを投与された患者では、理論的には数百万件規模の挿入イベントが生じ得る。この点は、腫瘍監視を考える上で無視できない背景情報である。

AAV と腫瘍形成リスクに関する考え方

マウスモデルでは、AAV 挿入と肝細胞癌の発生が関連する例が報告されている一方、ヒトおよび大型動物モデルでは、AAV 挿入が直接的に腫瘍形成を引き起こしたという明確な証拠はこれまでに示されていない。それでもなお挿入が問題視される理由として、レトロウイルスベクターにおけるゲノム挿入が腫瘍形成を引き起こした歴史的事実が挙げられた。ただし、両者のメカニズムは異なる。レトロウイルスは自身の挿入酵素をコードしているのに対し、組換え AAV では、DNA 損傷修復過程にお

ける「誤った修復」により、偶発的かつランダムにゲノムへ取り込まれると考えられている。それでも、「挿入が起こり得る」という事実自体が、腫瘍形成の理論的リスクを生み出すため、慎重な監視が必要である。

臨床遺伝子治療におけるがん発症例の現状

これまでに、AAV を用いた臨床遺伝子治療後に報告されたがん症例は 7 例存在するが、いずれの症例においても、AAV ベクター挿入が腫瘍形成に寄与したという直接的証拠は得られていない。注目すべき点として、そのうち肝細胞癌 (HCC) は 1 例のみであり、マウスモデルで主に HCC が報告されている状況とは対照的である。AAV ベクターは肝指向性を有するものの、静脈内投与後には全身に分布するため、肝臓以外の組織にも到達し得る。非標的組織ではプロモーターによりトランスジーン発現は抑制される場合が多いが、細胞への侵入やゲノム挿入が完全に起こらないとは言いきれない。このため、腫瘍監視の対象を肝臓に限定すべきではないという点が強調された。

非肝腫瘍症例における詳細解析

報告された 7 例のうち 6 例は血友病患者、1 例は脊髄性筋萎縮症の乳児であった。これらの症例では、異なる解析手法が用いられており、各ベクター挿入解析法にはそれぞれ強みと限界が存在する。そのため、「AAV 挿入が腫瘍形成に関与しない」という結論の信頼度には症例ごとに差がある。ここでは、AAV 遺伝子治療との関連が否定的と判断された 2 例が紹介された。いずれも血友病患者で、1 例はリンパ腫、もう 1 例は移行上皮癌を発症していた。両症例に対して、全ゲノムシーケンシングおよびベクター挿入部位探索を目的としたディープシーケンシングが実施されたが、腫瘍組織からベクター DNA は検出されず、挿入部位も同定されなかった。この結果から、これら 2 例において AAV 遺伝子治療が腫瘍形成に寄与した可能性は極めて低いと判断された。

肝細胞癌症例における包括的解析

より詳細に解析された症例として、血友病 B 患者における肝細胞癌 (HCC) の例が紹介された。この患者は AAV ベクター投与から 16 か月後に HCC を発症しており、腫瘍形成におけるベクター挿入の関与が検討された。本解析は FDA 研究チームにより実施され、Anchored Multiplex PCR 法を用いてベクター挿入部位が探索された。その結果、14 か所の異なる挿入部位が同定されたものの、いずれもクローン性ではなく、癌遺伝子や腫瘍抑制遺伝子への挿入も認められなかった。さらに RNA シーケンシング解析により、腫瘍には CTNNB1 の既知ドライバー変異が存在すること

が明らかとなった。これらの結果を総合し、当該症例では「ベクターは腫瘍内に存在していたものの、腫瘍形成を駆動した要因ではない」と結論づけられた。この所見は、動物モデルで得られている知見、すなわち AAV 挿入が腫瘍内に検出されることはあっても、必ずしも発がんの原因ではないという理解と整合的である。

今後の腫瘍監視に向けた課題と展望

総括として、これまでの知見は極めて重要である一方、いずれも限られた症例数に基づくものであることが指摘された。今後は、より多くの症例の蓄積とともに、ベクター挿入解析手法の標準化が不可欠である。また、腫瘍は時間とともに進化するため、可能であれば新鮮な腫瘍組織を用いた解析が望ましいこと、検体の質や採取時期が解析結果の信頼性に大きく影響する点も強調された。現時点では、AAV 遺伝子治療と腫瘍形成との因果関係は確認されていない。しかし、仮にそのような関連が存在するとすれば、それを見出すためには、研究者・臨床医自身が積極的かつ継続的に監視と検証を行い続ける必要がある。

8. Standardization of Liver Biopsies : Paul Batty → Wolfgang Miesbach

遺伝子治療後の評価および長期フォローアップにおける肝生検の標準化を目的として設立されたワーキンググループの活動内容が紹介された。本来は Paul Batty が現地で発表する予定であったが、フライトキャンセルのため直接参加は叶わず、事前に共有された資料に基づき報告が行われた。Paul Batty は、遺伝子治療における肝生検の標準化を推進するため、専用のチームを立ち上げ、包括的なプロトコールの構築に取り組んでいる。

肝生検手技の種類と一般集団における合併症

はじめに、肝生検の代表的な手技と、それに伴う合併症について概観が示された。肝生検には複数の方法が存在するが、最も一般的なのは経皮的肝生検であり、超音波ガイド下に穿刺して行う手技として 150 年以上の歴史を有する。これに対し、経静脈的 (transjugular) 肝生検は 1967 年以降に導入され、出血リスクが高い症例で選択されることが多い。内視鏡的超音波 (EUS) ガイド下生検も存在するが、臨床で用いられる頻度は極めて低い。一般集団を対象とした大規模研究 (約 3 万人規模) では、軽度の疼痛が約 10%、重度の疼痛が約 1% に認められ、出血は一定頻度で発生し、死亡例も 4 例報告されている。これらのデータから、経皮的肝生検は経静脈的手技と比較して、出血および疼痛のリスクが高いことが示されている。

血友病患者における肝生検の実態解析

血友病患者における肝生検の安全性を評価するため、1977年から2024年までに発表された42件の研究がレビューされ、合計793人の血友病患者に対して実施された866件の肝生検が解析対象となった。収集された情報には、肝生検の適応、生検ルート、生検時およびその後の凝固因子レベル、治療期間、ならびに合併症の内容が含まれている。解析の結果、最も多く用いられていた手技は経皮的肝生検であり、全体の約62%を占めていた。生検時に設定された凝固因子の目標レベルはおおむね100%であり、補充療法の治療期間の中央値は約2.5日であった。合併症としては、出血が約5%に認められ、疼痛は比較的高頻度であったものの、概ね管理可能であると報告された。

採取された肝組織の取り扱いと病理学的評価

肝生検により取得される組織量は、一般に1.5~2 cm程度であり、凍結組織とホルマリン固定パラフィン包埋（FFPE）標本の双方が用いられる。凍結組織はDNAやRNAの抽出など分子解析に利用され、FFPE標本は病理組織学的評価に供される。これらの解析により、既存の肝疾患（B型・C型肝炎など）の有無、肝細胞障害や細胞死（アポトーシス、壊死）、炎症の性状（急性・慢性、形質細胞浸潤の有無）、さらにはバルーン変性やグラウンドグラス細胞といったストレス所見を評価することが可能である。H&E染色など各種染色法を用いることで、肝細胞内グリコーゲン、線維化の有無、胆管病変なども可視化される。

分子レベルでの解析と新規技術の展開

研究目的では、DNAやRNAを対象としたPCRやシーケンシング解析により、ベクターゲノムの存在、エピソームとしての残存、ゲノム挿入の有無、ならびに全長ゲノムか断片かといった詳細な評価が行われている。ただし、これらの解析にはコスト面や臨床応用上の制約が存在する点も指摘された。近年では、FFPE標本を用いたFISH解析やトランスクリプトミクス解析といった新たな研究手法の開発も進められており、肝細胞内におけるカプシドの局在など、より詳細な情報が得られる可能性が示されている。

肝生検に関する提言と標準化の必要性

Paul Battyからは、肝生検の位置づけと今後の方向性について、いくつかの重要な提言が示された。肝生検は、免疫抑制導入の是非や治療方針を直接決定する手段とはならず、その結果のみで臨床判断を行うべきではない。一方で、生検は必ず経験豊富

な肝臓専門医のもと、十分な医療インフラを有する施設で実施されるべきであり、実施前には明確な手順とリスクについて関係者間で合意形成がなされる必要がある。また、適切な凝固因子補充を前提として高品質な検体を確保し、可能な限り適切な対照サンプルを用いた計画的な解析を行うことが重要である。その上で、遺伝子治療を実施する施設自身が肝生検にも対応できる体制を整えることが望ましく、そのためには共通の標準化プロトコールの整備が不可欠であると結論づけられた。

9. The Importance of National Guidelines and Guidance: The UKHCDO Gene Therapy

Taskforce Guidance : Pratima Chowdary

AAV ベクターを用いた遺伝子治療後の長期フォローアップ (Long-Term Follow-Up : LTFU) における肝生検および腫瘍監視体制について、英国での取り組みと規制当局との連携経験が共有された。Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) と協働し、AAV 遺伝子治療後の LTFU 体制構築に関与してきた立場から、実臨床での実行可能性と安全性を両立させる枠組みの重要性を示した。

英国における LTFU 指針策定の基本的視点

MHRA における LTFU ガイダンス策定の中心的な関心は、「臨床現場において腫瘍をどのように検出するか」、および「安全かつ実用的なフォローアップの道筋をいかに構築するか」に置かれている。単に理論的な安全性評価にとどまらず、日常診療の中で実装可能な腫瘍監視体制を確立することが重視されている。具体的には、①腫瘍発生を監視するための標準化されたモニタリング手法の確立、②腫瘍発症時に迅速かつ一貫性をもって検体を採取・解析できる体制の整備、③臨床試験終了後においても治験企業がどの範囲まで腫瘍監視に責任を持つべきかの明確化、④腫瘍発症時のリスク因子および責任の所在を明確に記録・追跡できる仕組みの構築、という点が指針策定の柱として示された。

長期経過後に発症する腫瘍評価の課題

具体的な想定例として、血友病患者が AAV 遺伝子治療を受けた後、10 年を経て肝がんを発症した場合が提示された。このようなケースでは、腫瘍発症が AAV 遺伝子治療と関連しているか否かを評価する必要が生じる。その評価のためには、治験当時の詳細な情報、すなわち使用されたベクターの種類、投与量、投与経路、対象疾患、試験デザインなどを遡って参照することが不可欠である。しかし現実には、これらの情報が長期間の経過の中で散逸し、結果として因果関係の評価が不可能となる例が少なくないことが指摘された。この問題は、LTFU を制度として確立する上での本質的な障壁であると位置づけられた。

患者用パスポート (Patient Passport) の提案

こうした課題への対策として、MHRA および関係者から「患者用パスポート (Patient Passport)」の導入が提案された。このパスポートは、AAV 遺伝子治療を受けた患者一人ひとりに対して発行される生涯管理型の記録であり、ベクター製品名、投与日、投与量、投与経路、対象疾患などの基本情報を網羅的に含む。患者自身がこの記録を生涯にわたって保持し、がんやその他の重篤な有害事象が発生した際に、医療機関が即時に参照できることを目的としている。この仕組みにより、長期経過後であっても治療歴の追跡が可能となり、因果関係評価の精度向上が期待される。なお、この患者用パスポート構想は EU 域内でも議論が進んでおり、国際的な整合性を確保することの重要性が強調された。

腫瘍発症時の検体採取および解析プロトコール

腫瘍が発症した場合に備え、検体採取および解析に関する標準プロトコールの整備も進められている。具体的には、ホルマリン固定パラフィン包埋標本 (FFPE) と凍結標本の双方を採取すること、中央解析ラボへの迅速な輸送体制を確保すること、ならびに AAV ベクターの挿入部位解析や導入遺伝子発現解析を含む包括的な評価を行うことが想定されている。さらに、企業、医療機関、規制当局の連携を維持するため、腫瘍発症時の早期報告制度の導入についても検討が進められている。

まとめ：LTFU を根付かせるために

現在取り組んでいるのは単なる技術的・制度的なフォローアップ体制の構築ではなく、「安全で持続可能な AAV 遺伝子治療を実現するための国際的基盤づくり」である。そのためには、形式的な追跡調査にとどまらず、患者に長期に寄り添う「LTFU の文化」を確立することが不可欠である。

Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease

井上克枝

(山梨大学大学院総合研究部位学域臨床検査医学)

2025 年 6 月 22 日 16:30~18:30

Chair: Kerstin De Wit (Canada)

Co-chairs: Anna Parks (USA), Rosa Talerico (Italy), Jose Bonorino (Argentina), Federico Germini (Italy), Aaron Iding (Netherlands), Tobias Tritschler (Switzerland), Aubrey Jones (UK), Maria Cristina Vedovati (Italy), Helia Robert-Ebadi (Switzerland)

はじめに

この小委員会は、心血管疾患および血栓症の臨床的・生化学的マーカーの診断的・予測的有用性に関する知識の普及促進ならびに共同研究の推進を目的としている。今回の SSC の後、2025 年 9 月より、小委員会名が”Diagnosis and Prediction in Thrombotic Disease” と変更され、委員長も Helia Robert-Ebadi 氏に変更となった。SSC2025 時の委員長、Kerstin De Wit 氏は Co-Chair となった。

SSC 07.1- Session Introduction - Helia Robert-Ebadi (Switzerland)

現在実行中のプロジェクトの紹介があった。本小委員会のポジションに現在空きは無いが、興味を持っている方は連絡下さいということであった。

- Risk stratification of pulmonary embolism 肺塞栓症のリスク層別化 project began: 2023, projected end: 2025 (manuscript submitted)

- Standardization of the definition of right ventricular dysfunction for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism
急性肺塞栓症患者の予後評価における右心室機能障害の定義の標準化
project began: 2023, projected end: 2025
- Proposal for harmonization of D-dimer assays
D-ダイマー検査法の標準化に関する提案
project began: 2024, projected end: 2025-2026

SSC 07.2- Risk stratification of pulmonary embolism - Rosa Talerico (Italy)

【背景と目的】肺塞栓は、健診でたまたま見つかるものから命に関わるまで、様々な重症度があり、急性肺塞栓症のリスクの層別化は初期治療の方針決定に必要である。臨床症状、画像、バイオマーカーなどいくつかの有害事象の予測ツールはあるが、様々な予測法があつて、実臨床で一定の運用がなされていない。この研究では、①入院の必要性、②ICU/HCU入室の必要性、③再還流療法の開始、④退院、の4つの臨床的決定を行う場面のリスク層別化に使用するガイドラインを作成することを目的とした。

【方法】ひとつのクリニカルクエスションにつき、2~4人のISTH SSCの専門家をつけ、2023年12月までのPubMedで文献検索をした。1990年以降に出版されたバイアスのリスクの低い、ランダム化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) あるいは単群試験を含めたが、1年以内に出版された質の高いシステマティックレビューで十分だと思われた。バイアスのリスクはRoB2.0とROBINS-Iで行った。

【結果】

①入院の必要性：急性肺塞栓の在宅治療（24時間以内の退院と定義）に関するメタ解析を扱った。2694名の含む9つの研究を個人データ (IPD: Individual Participant Data) メタ解析した。患者は、Hestia基準、簡易版PESI+臨床判断、あるいはそのどちらでもないその研究で作成された基準に基づき選択されている。14日後と30日後の全死亡と、有害事象（静脈血栓塞栓症 venous thromboembolism; VTE再発、大出血、全死亡）を評価した。

14日後と30日後のアウトカムはそれぞれ、死亡率0.11%/0.30%、VTE再発0.34%/0.57%、大出血0.19%/0.45%であった。癌は30日後の死亡率を有意に上昇させた(Relative Risk 4.9倍、95%信頼区間2.7-9.1)。Hestia基準、簡易版PESI+臨床判断どちらに基づいて在宅治療を選択した患者でも30日後のアウトカムと有害事象は変わらなかった。

結論： Hestia基準と簡易版PESI+臨床判断はどちらも、救急外来で急性肺塞栓患者の在宅治療を選択するのに使用することができる。

Hestia基準： 以下の1つでも「はい」という回答であれば、患者は在宅で肺塞栓の治療をされるべきではない。

1) 結構動態が安定していない？ 2) 血栓溶解療法あるいは塞栓摘出が必要？ 3) 出血リスクが高い？ 4) SpO₂>90%をキープするために酸素投与が必要？ 5) 抗凝固療法中に肺塞栓と診断された？ 6) 24時間を超える点滴鎮痛剤が必要なほどの疼痛がある？ 7) 24時間を超えて病院で治療する医学的あるいは社会学的理由がある？ 8) クレアチンクリアランスが30mL/分未満？ 9. 重篤な肝障害がある？ 10. 妊娠中？ 11. ヘパリン起因性血小板減少症の既往がある？

(s)PESI (簡易版PESI: 肺塞栓症重症度指数 pulmonary embolism severity index) 発症30日後の予後予測目的に利用される。

1) 80歳以上 2) 癌がある 3) 慢性心不全または慢性肺疾患(どちらか一方でも該当すれば1点) 4) 心拍数 ≥110回/分 5) 収縮期血圧 <100 mmHg 6) 酸素飽和度 (SpO₂) <90%

上記項目の合計点数が0点であれば低リスク群、1点以上であれば高リスク群と判定する。低リスク群は30日死亡率が1%前後、高リスク群は約8~10%の死亡率と報告されている。

②ICU/HCU入室の必要性： 選択基準を満たす、集中治療室への入院判断に

関する肺塞栓特異的な研究はなかった。Society of Critical Care Medicine、European Society of Intensive Care Medicine、UK Intensive Care Society の ICU ガイドラインにもバイタルサインや臨床パラメーターの閾値は掲載されていなかった。結論：集中治療室への入院判断には、臨床的判断とそれによる予後評価、資源の活用、公正な分配を統合して考えなければならない。

(クライテリアを満たさないが NEWS/NEWS-2 を急性肺塞栓患者の ICU トリアージに使用した研究はあった。)

③再灌流療法の開始：クライテリアを満たすのは、二つのプラセボ対照ランダム化比較試験しかなかった (NEJM 2002:347:1143-50, NEJM 2014:370:1402-11)。二つの研究とも、血行動態は安定しているが、右心不全を示す急性肺塞栓患者を対象として、「ヘパリン+アルテプラゼ/テネクテプラゼ」と「ヘパリン+プラセボ」に割り付けた。主要アウトカムは死亡あるいは臨床的悪化とした。リスク差は再灌流群で 14%あるいは 3%の減少をみたが、大出血のリスク差が不変あるいは 9%の増加となった。結論：再灌流療法が優れているというエビデンスは限られている。

④退院：ひとつの急性肺塞栓患者の在院日数を減らすための予後予測に関するランダム化比較試験 (Eur Respir J 2022:59:2100412)を検討した。血行動態の安定した 498 人の肺塞栓患者を検討した。簡易版 PESI によるリスク層別化と予め決めておいた退院クライテリアで退院を決定する場合と、通常のケアで比較した。主要エンドポイントの在院日数は、介入群で 4.0 日、通常のケアでは 6.1 日と介入群で有意に短縮した ($p < 0.001$)。30 日の死亡、肺塞栓関連死亡、再入院、重症な有害事象に有意差は無かった。結論：急性肺塞栓患者の退院決定に、臨床的判断と組み合わせた簡易版 PESI を使用できる。

【結論】

①Hestia 基準と簡易版 PESI+臨床判断はどちらも、救急外来で急性肺塞栓患者の在宅治療を選択するのに使用することができる。

② ICU 入室の要否を判断できる肺塞栓に特異的な基準は無い。

③ 現在の所、血行動態の不安定化が再灌流療法の適応を決める唯一の基準である。

④ 急性肺塞栓患者の退院決定に、臨床的判断と組み合わせた簡易版 PESI を使用できる。

急性肺塞栓患者の臨床判断に使用できる診断基準は未だ限られており、更なる研究が必要である。

SSC 07.3- Definition of right ventricular dysfunction on CT scan in patients with acute pulmonary embolism - Maria Cristina Vedovati

【背景と目的】急性肺塞栓のマネジメントにリスク層別化は必須であり、右心系の評価は予後の評価で中心的な役割を果たす。しかし、右心不全の定義は臨床研究によって異なり、コンセンサスが無い。この研究では、急性肺塞栓患者の予後評価に使用する右心不全定義の標準化を目的とする。標準化には、コンピュータ断層撮影肺血管造影（CTPA）と超音波心エコー検査を使用する。

【方法】システマティックレビューとメタ解析を行い、デルファイ調査と草案作成を行う。コンセンサスパネルには全ての SSC ワーキンググループのメンバーと 3 名の放射線科医が加わる。選択基準としては、血行動態の安定した急性肺塞栓、2001 年以降の患者 50 名以上の前向き研究で、16 スライス以上の CTPA で右心不全を評価することで、予後評価を行なっている研究とした。アウトカムは 30 日時点の全死亡あるいは肺塞栓関連死亡、臨床的悪化とした。2000 件以上の研究から、17 件を選択した。9826 患者、2008 年から 2023 年の、全て前向きコホート研究、血行動態の安定している患者数が 53~3117 人の研究である。アウトカムとしては、全死亡、肺塞栓関連死亡、死亡あるいは臨床的悪化が選ばれており、多岐にわたっていた。

【結果】9 件、7743 患者の研究で、CTPA による右室径/左室径比（RV/LV diameter ratio; 各臨床研究で、カットオフは 0.9~1.2 以上に設定）がカットオフ以上になると、全死亡のオッズ比は 1.17 (95% CI: 0.92-1.5) となるが有意な結果は認められなかった。6 研究、4645 患者の研究で、死亡あるいは臨床的悪化ではオッズ比は 1.18 (95% CI: 0.89-1.55) と有意差は無かったが、3 研究、1452 患者の研究で、肺塞栓関連死亡は 6.32 (95% CI: 4.41-9.05) と有意な増加が認められた。その他のパラメーターでは、肺動脈/大動脈直径比（PA/Ao）

が、3研究の全死亡でオッズ比 1.80 (95% CI: 1.03-3.15)、2研究の死亡あるいは臨床的悪化でオッズ比 1.45 (95% CI: 1.01-2.08)と、有意に高値となった。RV/LV volume ratio などその他のパラメーターを扱っているクライテリアを満たす研究はなかった。デルファイ調査は現在 75%の合意が得られた段階で、進行中である。

【結論】CTPAによる右心不全の定義やカットオフは臨床研究によって異なっていた。CTPAによる右室径/左室径比が最も使用されているパラメーターで、血行動態の安定した急性肺塞栓患者の、肺塞栓関連死亡が6倍の増加と関連していた。肺動脈/大動脈直径比も有害事象の予測に有用である可能性があった。今後デルファイ調査のコンセンサスを得ることで、CTPAによる右心不全の定義の標準化を行っていききたい。

SSC 07.4- Reporting of D-dimer testing in diagnostic management studies in VTE: A scoping review - Tobias Tritschler (Switzerland)

【背景と目的】VTEの診断戦略におけるD-dimerの役割は、多くの信頼できる研究により確立されている。しかし、D-dimerの測定法は世界中で30以上あり、標準化されていない。VTE診断の感度も異なり、単位も異なっている。典型的なVTE除外診断の閾値あたりで、測定間精度 (Inter-assay precision) が特に高いといった問題があり、異なる施設での測定結果を直接比較することはできない。2017~2020年の600を超える施設からの精度管理データを調査したところ、VTEの除外診断に使用される典型的な閾値 (0.55 mg/L) 付近では、D-dimerアッセイの8~34%が0.5 mg/L以下を示し、偽陰性になってしまう。D-dimerハーモナイゼーションと標準化ワーキンググループでは、5つの短期的、長期的目標を立てているが、本日はそのうちの二つ、① VTE除外においてD-dimerを使用した研究プロトコルや論文のために、最低限の報告基準を設定する、② VTE診断に使用する単位の種類と大きさを統一することについて述べる。

【方法】まず、D-ダイマー検査報告に絶対必要なことは何かを見出すため、スコopingレビューを行った。1999年から2024年までに報告された、D-ダイマー検査を含む診断アルゴリズムを評価したVTE診断管理研究と、VTEが除

外された患者を最低 4 週間追跡した VTE 診断管理研究を対象とした。

【結果】約 12000 件の報告から、58 件の報告を選んだ。90%以上の研究報告が、アッセイの名前、試薬会社、単位 ($\mu\text{g/L}$ など。12 件の研究は定性的アッセイだった)、VTE の除外基準を報告していたが、単位のタイプ (FEU か DDU か)を報告しているものは 17%しかなく、解析性能について全て報告している研究は全くなかった。

DDU (D-dimer unit): 純化した D-dimer に換算した測定値。国内で多く使用される。

FEU (fibrinogen equivalent unit): フィブリノゲン濃度に換算した測定値。欧米で多く使用される。DDU とは 2 倍の開きがある。

アッセイ法： 23 種類のアッセイを使用しており、複数のアッセイを使用している研究では、47%がアッセイごとの患者数を報告していなかった。STA Liatest D-Di と Vidas D-dimer が最も多かった。

単位の種類と大きさ： 46 研究のうち、FEU 使用が 20%、DDU が 0%、80% はどちらを使用したか記載がなかった。 ng/mL が 37%と最も多く、以下、 $\mu\text{g/L}$ 、 $\mu\text{g/mL}$ 、 mg/L と続く。

VTE 除外閾値： 500 $\mu\text{g/L}$ 、500 ng/mL など、実に様々な 19 の基準が使用されていた。500 $\mu\text{g/L}$ が 24%と最も多く、次が 500 ng/mL の 7%、それ以外の 17 の基準が 1~4%で推移していた。それに加えて、検査前確率のアセスメントも様々であった。

【結論と次のステップ】最低限の報告基準の作成、単位の種類と大きさの統一、試薬会社からデータを集めた ISTH リポジトリの作成、報告されているハーモナイゼーション用数理モデルの検証、標準物質の開発（国際標準差策定が進行中）が必要である。

【筆者から】D-dimer は、共通する標準物質が存在しないことに加え、測定に使用するモノクローナル抗体が様々であり、当然、抗原認識部位も異なり、架橋化フィブリンの分解産物の大きさにより親和性も異なる。D-dimer や FDP は、様々な大きさの架橋化・非架橋化フィブリンの集合体であるため、その標準化は困難であることは想像がつく。本 SSC にはリーダーシップを発揮して頂

き、関連学会や企業との共同作業で、標準化が行われることを期待する。

SSC 07.6- Future areas to prioritize

【SSC の名前の変遷】本小委員会は、SSC 小委員会 “Predictive Variable in Thrombotic Disease” として発足し、後に現在の形、“Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease” となった。今後は “Diagnosis and prediction in Thrombotic Disease” となる。

【完成、中止、進行中プロジェクト】

Evidence-based risk stratification of acute pulmonary embolism: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease. 2023 年開始、2025 年終了。
2025 年 6 月に JTH に投稿

Standardization of the definition of right ventricle dysfunction for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism. 2024 年開始、2025 年終了。

Proposal for harmonization of D-dimer assays. 2024 年開始、2025 - 2026 年終了。

Optimising communication to patients with VTE: development of a provider toolkit. 2022 年開始、2025 年終了。 RPTH, Lancet Haematology に掲載

Standardized reporting and analysis for diagnostic studies in venous thromboembolism. 2022 年開始、進行中。

Development of a Definition for Fetal Bleeding in Clinical Venous Thromboembolism. 2021 年開始、進行中。

Defining Venous Thromboembolism Related Core Outcome Set for Clinical Research: the VTE-COS project. 2021 年開始、進行中。オンラインサーベイを行っているので、10-20 分のサーベイに参加して下さいと、QR コードが提示された。

Understanding predictor of reperfusion strategies in acute severe PE survey.
2025 年開始

Standardized definition of frailty for use in studies of venous
thromboembolism. 2025 年開始

【今後の SSC の方向性】 聴衆が次の質問に答えられるよう、QR コードが示された。セッションの最後に聴衆の回答が示された。

・ What would be your preferred areas of focus for the future? (Prediction of VTE, Diagnosis of VTE, Prognosis of acute PE, Include arterial thrombotic disease, Pre-clinical projects, Clinical projects) 回答 : 45 人が回答した。 Prediction of VTE 3.8%, Diagnosis of VTE 3.3%, Prognosis of acute PE 3.9%, Include arterial thrombotic disease 0%?, Pre-clinical projects 2.3%, Clinical projects 4.3%

・ What specific topics would you like to be addressed? 回答 27 人が回答した。 VTE, anti-coagulation failure, bleeding linked to DOACs, cancer-associated thrombosis, pulmonary artery disease, D-dimer assay standard, vascular intervention, hospital-associated VTE, mental burden of VTE, optimize anti-coagulation, pregnancy-related PE, prognosis of acute PE, risk assessment moder 等

・ Any other suggestions to our SSC?

SSC 07.7- Standardizing frailty measurement in thrombotic research- Anna L. Parks (USA)

【背景】

フレイル (frailty) とは : 年齢に関連した臨床症状で、生理的予備能力の低下と、健康への有害事象に対する脆弱性を特徴とする。65 歳以上の 4 分の 1 がフレイルとされる。有害事象を予測するために、開発された多くのフレイル測定法がある。例えば、問診によるスクリーニング、握力や歩行速度などの行動力測定、高齢者総合機能評価などである。

何故フレイルを測定するのか？：スクリーニング／短時間リスクアセスメントを行なうのは、結果とリスクを予見するためである。包括的評価とケア計画を行うのは、有害な結果を予防し、フレイルを改善するための介入を重点的に実施するためである。侵襲的治療前（手術、化学療法）のリスク評価を行うのは、患者を選択して、リスクの高い治療法に対して個別に治療計画を策定するためである。

フレイルと血栓症：VTE 患者の 2/3 は 65 歳以上であり、多くはフレイルである。DOAC を服用している患者において、フレイルは出血のリスクを 3 倍、死亡のリスクを 6 倍上昇させる。フレイルの評価と介入は、手術や癌といったストレス状況において、予後を改善するが、これは VTE にも応用可能と思われる。疾患特異的な測定法が望ましい。VTE 患者において、どのようにフレイルを測定するかは確立しておらず、これが研究や臨床的ケアへの応用を妨げている。

【目的】 1. VTE の観察研究または疫学研究において使用するための、フレイルの管理上の定義を整理すること。

2. VTE の前向きあるいは介入研究に使用するための臨床的なフレイルの定義を整理すること。

【方法】 Phase I: VTE でのフレイルの定義に関するシステマティックレビュー
組み入れ基準は、患者は 18 歳以上の VTE 患者、コンセプトはフレイル評価で、フレイルを測定する機器、研究のタイプは全ての実験的あるいは観察研究である。アブストラクトやエディトリアル、ナラティブレビューと、英語以外の言語の論文は除外した。二人のレビューアーがタイトルとアブストラクトをスクリーニングし、3 人目のレビューアーが conflict をレビューする。1937 年から 2025 年までの、Medline、Embase、CINAHL Complete など様々なデータベースをソースとする。

Phase II: VTE におけるフレイルの定義を選択するためのデルファイコンセンサスパネル

ISTH SSC と著名なフレイルの専門家（Dae Kim, MD, MPH, ScD）による。組み込む事柄は、VTE 特異的なフレイルの定義に関するシステマティックレビ

ュー、一般的なフレイルの定義、慢性心血管疾患など他の状態で使用されるフレイルの定義である。選択のクライテリアは、最高の質、VTE に対して最も関連性と適用性が高いこと、死亡率や治療法の決定などの結果を最も予見できることである。定義は、観察研究、疫学研究などどのタイプの研究にも使用できること、医療データ、商業的保険関連データなど、どのデータソースにも適用できること、様々な切り口のフレイルを捉えることができること、実用的で国際的に適用可能なこと、VTE 特異的な主要因（出血のリスクなど）が含まれることとする。また、定義はプロジェクトグループの 75% のコンセンサスを持って選択する。

【結果】2025 年 2~5 月までの報告、1571 報を調査して、27 報を的確であると判断したところまでで、他は今後実行する。

SSC 07.8- Variations in the administration of advanced therapies in acute pulmonary embolism survey- Jose Bonorino (Argentina)

(抄録のタイトルは ”Real life management of high risk and intermediate-high risk pulmonary embolism”であった。)

急性肺塞栓症における先進的治療法の適用に関してどの位の差異があるのか調査することを目的として、会場で、5 つの臨床症例を示したのち、参加者が勤務する病院ではどのような治療を行うか、QR コードをスマートフォンで読み込んで回答する試みが行われた。選択肢は以下の 8 つである。セッション内で回答は示されなかった。

1. 全量経静脈全身血栓溶解療法
2. 半量経静脈全身血栓溶解療法
3. カテーテルによる血栓除去術
4. 手術による血栓除去術
5. ECMO と抗凝固療法
6. 抗凝固療法のみ

7. その他

8. 不明

症例 1： 50 歳の生来健康な女性。足首の骨折のため、1 週間臥床していたところ、失神のため病院に運ばれてきた。CT と肺血管造影で両側中枢性肺塞栓症と判明した。BP 80/60 mmHg, HR 120 bpm, RR 30 cpm, SpO₂ 88%, BT 36°C, 意識清明

症例 2： 50 歳女性。大腸癌で腹部の手術を受けてから 1 週間後、失神のため病院に運ばれてきた。CT と肺血管造影で両側中枢性肺塞栓症と判明した。バイタルは症例 1 と同様。

症例 3： 80 歳のフレイル状態にある女性（認知機能の低下により、身の回りのケアを完全に他人に依存している状態）。足首の骨折のため、1 週間臥床していたところ、失神のため病院に運ばれてきた。CT と肺血管造影で両側中枢性肺塞栓症と判明した。バイタルは症例 1 と同様。

症例 4： 50 歳の生来健康な女性。足首の骨折のため、1 週間臥床していたところ、失神のため病院に運ばれてきた。CT と肺血管造影で両側中枢性肺塞栓症と判明した。Hb 7 g/dl (4.3 mmol/L), Cre 3.0 mg/dL (265 μmol/L)バイタルは症例 1 と同様。

症例 5： 50 歳の生来健康な女性。足首の骨折のため、1 週間臥床していたところ、失神のため病院に運ばれてきた。CT と肺血管造影で両側中枢性肺塞栓症と判明した。バイタルは BP 100/60 mmHg 以外は症例 1 と同様。血圧正常な PE であり、以下の中から、再灌流療法の適応を決めるのに有用と考えられる臨床的予測因子をすべて選んで下さい： ① 重症右心不全（重度の右室運動低下、TAPSE < 14 mm, RV/LV > 1.5, IVC > 2 cm）、② 灌流パラメーターの変化（乳酸 > 2 mEq/L, Cardiac Index < 2.2）、③ RV/PA カップリングの変化（TAPSE/PSAP < 0.4, Pulsatility Index: PaPi < 1）、④ 正常血圧だが、臨床状態の改善がない、⑤ 上記のいずれでもない、⑥ その他

①～④のうち、少なくとも 2 つを示す場合は選択肢がどう変わるかについても記載してください。

終わりに

今回の SSC でも、PE のリスク層別化、右心不全の定義、D-dimer のハーモナイゼーション、フレイルの定義、PE 治療に関するアンケート調査と多岐にわたるトピックスが扱われた。これまでも VTE 患者の QOL や精神状態にフォーカスして、患者の会のメンバーが演者に立つなど、VTE/PE に関してあらゆる方面から標準化を試みており、活発な活動に頭の下がる思いである。ただ、方法論としては、ほぼスコopingレビューとデルファイ調査のみで、実際に臨床研究を行うことはなく、物足りなさも覚える。D-dimer のハーモナイゼーションでは、in vitro で調査を行うことも可能ではないか。また、委員は北米とヨーロッパ中心で、今回は南米の演者がいたが、アジアからは少なくともここ何年かは委員がいない。アジア人と白人の VTE/PE の罹患率の差によるものかも知れないが、ざっと見る限り、どの SSC も同様の傾向と思われた。

FVIII, FIX, および稀少凝固異常に関するセッション

報告者： 野上恵嗣 (奈良県立医科大学小児科)

開催日時：2025年6月22日(日) 16:30-18:30

開催場所：Walter E. Washington Convention Center, Room 146 A-C

セッションコード：SSC 08

座長：Miguel Escobar (USA)

概要

本セッション (SSC 08) は、「FVIII、FIX および稀少凝固異常症」に関する国際的な最新プロジェクトの報告と標準化推進を目的として開催された。Miguel Escobar (USA) を座長とし、各国の研究者より7つの主要プロジェクトと討議が行われた。特に、emicizumab 時代の PUPs 管理、女性血友病者診断の課題、新規 FVIII 製剤の分類、国際標準試薬の策定、臨床試験および実地医療での転帰評価 (ABR, PROMs, 安全性) 標準化に関して、多角的かつ実務的な議論が展開された。

SSC 08.1 - Introduction

セッション冒頭で Dr. Shapiro は、SSC の使命と活動内容を紹介した。SSC は研究者にとって重要かつ臨床的課題に取り組み、国際的な共同研究を通じて報告や勧告を作成し、検査標準や方法論を整備する役割を担うと説明。新規メンバーやプロジェクトを常に歓迎していること、教育活動として JTH への総説執筆やセミナー開催も進めていることが述べられた。さらに進行中の5つのプロジェクトの概要が示され、その一つである ABR の記録・報告法の標準化については、文献レビューを終えて今後3~6か月で提案をまとめ、ステークホルダーによる意見募集を行う予定と説明された。

SSC 08.2 - Project update: Mapping approaches to tolerance in PUP treatment in the non-replacement era

MAPTO：非補充療法時代の PUP 管理における免疫寛容に関する現状把握

演者：Lillian Esmée van Stam

Emicizumab 使用下での PUP 管理における実臨床の不確実性を背景に、免疫寛容導入 (ITI) やインヒビターリスクに関する多施設グローバルサーベイ (MAPTO) の最終結果が報告された。詳細は本学会ポスター (PB0846) でも報告された。

Emicizumab により 50 ED 到達までの期間が長くなり、インヒビター発現のリスクが従来と異なるのではないかと意識のもと、本研究の目的は、Emicizumab 投与中の重症血友病 A 患者 (PUPs/MTPs) において、インヒビターの顕在化 (unmasking) および FVIII 免疫寛容獲得 (obtaining FVIII tolerance) に関する、血友病医療における現在の見解と実践を把握することであった。

仮想患者が提示された。生後 2 週の重症血友病 A 新生児であり、頭蓋内出血管理のため 14 日間にわたり高用量 FVIII 治療を受けた。現在は emicizumab による予防治療へ移行中である。ここで疑問が生じる。emicizumab 予防療法に加え、インヒビターを顕在化 (unmask) させるため、あるいは耐性を獲得するため、通常の FVIII 追加投与を行うべきか？というのも、emicizumab 予防療法中に通常の FVIII を追加投与した場合、FVIII 耐性を促進してインヒビター覆い隠す (mask) のか、それともインヒビターを誘導 (induce) するのかは不明だからだ。この治療アプローチに関するエビデンスは現時点で存在しない。

そこで血友病医療従事者を対象にグローバルオンライン調査を実施し、PUPs への emicizumab 予防療法における併用 FVIII 使用に関する臨床実践の多様性を明らかにした。

102 施設の医療者 (38 か国：日本は含まれない) によるアンケート回答は以下の通りであった。

- 88 施設で emicizumab 使用可能、57 施設で PUPs/MTPs に対して使用中。
- Emicizumab が利用できない施設も含め、emicizumab と FVIII 定期補充を比較した際の、血友病 A の PUPs/MTPs におけるインヒビター発現リスク推定の問いに対して、emicizumab 定期投与のインヒビターリスクは、高い：13%、等しい：41%、低い：32%、不明：14% の回答であった。
- PUPs/MTPs に emicizumab を使用している 57 施設のうち、約半数 (53%) が emicizumab 単独よりも FVIII 併用を重視 (important or very important) し、18% が実際に併用している。併用の提案に対して、患者・家族の 32% が肯定的、45% が静脈確保の困難を理由に拒否的であった。

結論として、本テーマに関する見解と実践は国際施設間で多様であり、ガイドライン策定と長期追跡研究の必要性が強調された。

SSC 08.3 - Question/Answer

• Dr. Johnson 「米国ヘモフィリアネットワークにおける私の経験では emicizumab 単独 PUP 管理中の小児でインヒビターはほとんど出ていない。彼らは FVIII 製剤を全く投与されていないかわずかに投与されている。そのような状況で、提示された乳児例の場合、例えば年 1 回の FVIII 投与頻度で 20 年後にインヒビターが発現するとしたら、乳児期にインヒビターを発現させて治療することに合理的理由があるのか理解できない (20 歳でインヒビターに対応するほうが成長・発達への影響を考慮すると合理的)」と述べた。

• Dr. Iorio 「これは“unmask”ではなく、インヒビターを誘導“induce”している。インヒビターは FVIII に暴露されない限り発現しない。この状況を家族にどう説明するのか？ 「お子さんがインヒビターを発現しつつあるのか確認しましょう」と言っている。実際にはその確認は不要であるかもしれないのに。だから少なくとも用語としては、

“unmask”という表現をやめるべきだ。そしてこの行為の本質を明確にすべきだ。科学的な問題か倫理的な問題かはさておき、この用語が混乱を招く。」

・ Dr. Young 「最初にこの用語を使ったのはおそらく5年前の私の論文。指摘の通りこの用語の定義を明確にする必要がある。私にとって“inhibitorの誘導 (induce)”とは、本来存在しなかったインヒビターを実際に引き起こす要因を導くことを意味し、“unmasking”とは、患者が既に免疫学的に inhibitor を産生する準備状態にあり、若年期に FVIII 治療を開始すれば、インヒビターを unmask (顕在化) させ早期に発見できる、ということの意味する。先の質問の指摘の通り、FVIII を投与しなければ、通常20年かけてようやく発症する状態を早期に把握できる。私の定義による“unmask”とは、遺伝子変異などによりその患児に予測されるインヒビター発現を、FVIII 投与によって早期に顕在化させることを意味する。インヒビターを実際に誘発する行為とは異なる。確かに定義を明確にする必要がある。」

・ Dr. Iorio 「患者の約30%でインヒビターが発現する。もし10人中3人がインヒビターを発現すると予測できれば、その3人に対してはインヒビターを顕在化 (unmask) できたことになる。しかし残りの7人は発現しないため、インヒビターを顕在化したとは言えない。遺伝子解析で予測可能なら、解析してインヒビター発症者を特定できるが、残念ながら現時点では不可能だ。しかし、その患者が FVIII に曝露されなければ、インヒビターは決して発現しない。そしてインヒビター発現素因を持つ患者に投与すれば、インヒビターが確実に発生する。(例えるなら) バスに轢かれる素因を持つ私に道路を渡らせるようなものだ。道路を渡らなければバスに轢かれることはないのに。」と倫理的懸念を示した。

・ 別の質問者 「保護者が FVIII 治療を受け入れる意向に関するアンケート調査について、単なる質問票では回答者がトレードオフを考慮していないのではないかと? 離散選択実験 (Discrete Choice Experiment, DCE) を用いれば、二つの良い選択や二つの悪い選択の間で比較させるため、本当に何を望んでいるかが明らかになる。今後の調査ではこの手法を検討してほしい」

SSC 08.4 - Women and Girls with Hemophilia A: Screening and Diagnosis

Women and Girls with Hemophilia A (WGWH) のスクリーニングと診断

演者: Lakshmi Srivaths

血友病 A の女性・女兒 (WGWH) における診断精度の向上を目指し、特に FVIII 活性測定における凝固一段法 (OSA) と合成基質法 (CSA) の乖離がもたらす影響について、自施設における 64 症例の解析結果と、国際的なサーベイ結果が紹介された。

自施設の解析結果では、64 例中 43% において OSA と CSA の絶対値差が 10 IU/dL 以上、22% において 20 IU/dL 以上であった。この乖離によって、14% の症例は、OSA 単独では血友病でありながら保因者と誤診される可能性があった。

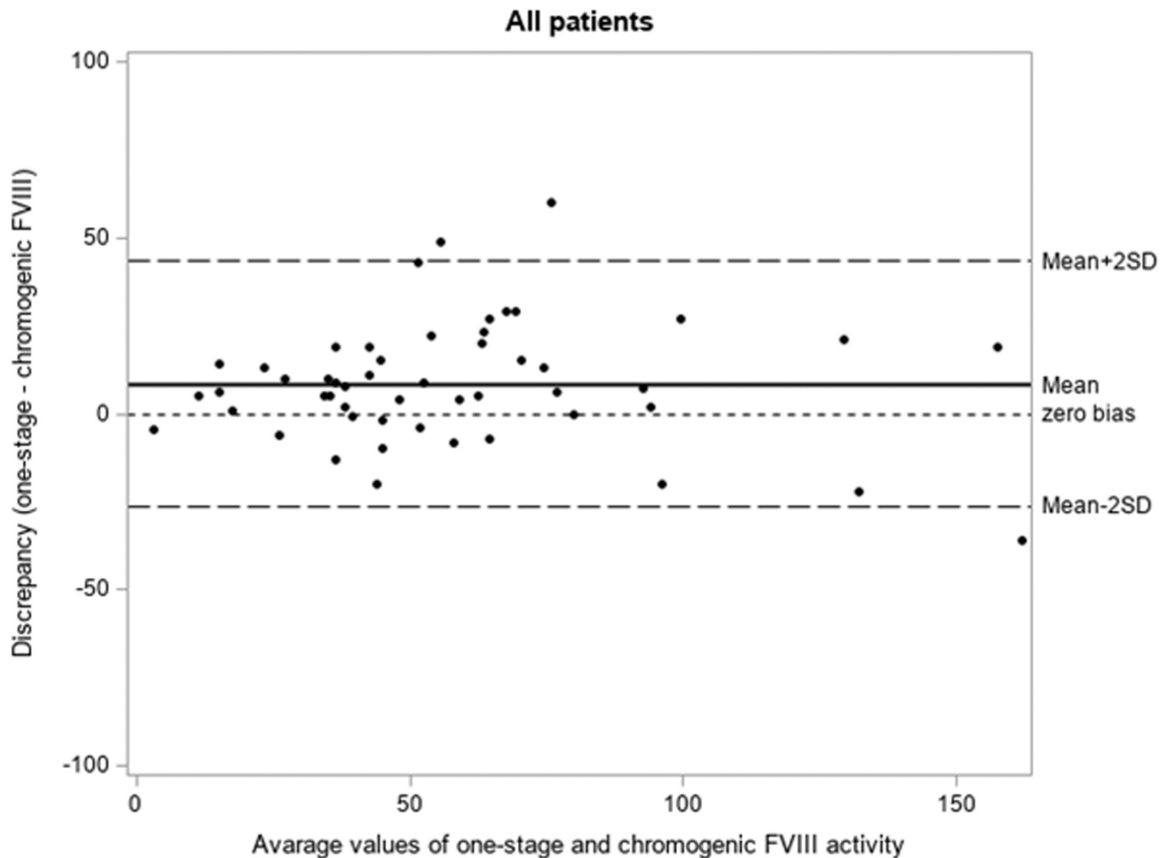
グローバル調査 (n=174) では、女性・女兒への CSA 実施率は 36% と男性・男児 (59%) に比べ有意に低かった。効果的に WGWH を診断できていると考えているのは 48% に過ぎなかった。BAT スコアと遺伝子検査は、WGWH の評価/診断にそれぞれ 29%、33% の回答施設のみが使用していた。WGWH の診断を改善する方策 (回答者の割

合)として、男性/男児 HA の女性血縁者のスクリーニング (88%)、月経過多のある女性のスクリーニング (81%)、CSA の利用 (26%)、OSA の利用 (36%) の結果であった。

WGWH 診断に向けた今後の取り組みとして、「世界の医療提供者に対して教育を行う」「WGwHA における低因子レベルと出血症状」「WGwHA におけるアッセイの乖離 (不一致) の頻度」「両アッセイの世界的な入手可能性を高め、使用可能な場合には両方のアッセイの利用を奨励する」「BAT や遺伝子検査といったツールの活用度を高める」ことが挙げられた。

最後にまとめとして、以下の項目を挙げられた。

- 1.アッセイ間の乖離は、血友病 A 男性・男児と同様に WGWH においても高頻度にみられる。
- 2.アッセイ間の乖離は、FVIII 値が 41–60 IU/dL の血友病保因者に出血表現型が報告される理由の一端を説明し得る。
- 3.血友病の遺伝子変異を有するすべての女性、ならびに出血症状/徴候を有する女性は、可能であれば少なくとも一度は FVIII:C を OSA と CSA の両方で測定し、乖離の有無を評価すべきである。
- 4.乖離が存在する場合、出血症状と相関する低い値を示すアッセイを診断用アッセイとみなし、フォローアップにも用いることができる。
- 5.乖離が存在しない場合、OSA または CSA のいずれかを用いてフォローアップが可能であり、その際には (休日や夜間の) 利用可能性、費用、保険適用、その他アッセイ関連要因を考慮する。
- 6.資源が限られた環境で 1 種類のアッセイのみが利用可能な場合、血友病の遺伝子変異を有する女性や出血症状を有する女性は、まずそのアッセイで FVIII:C を評価すべきである。ただし、単一アッセイで正常な FVIII:C 値を示しても、血友病 A を完全に除外できるわけではない。特に出血症状が顕著な患者では、可能であれば外部検査機関へサンプルを送付し、アッセイ乖離の有無を確認すべきである。
- 7.すべての異常検査結果は、再度の採血検体で確認されるべきである。
- 8.乖離を報告する際は、OSA/CSA 比、または OSA と CSA の絶対差として結果を示すことができる。
- 9.一方のアッセイ (例: CSA) が通常診療時間外に利用できない場合でも、個々の患者で両アッセイ間の関係が把握されていれば、利用可能な他方のアッセイ (例: OSA) で乖離患者を管理できる。



SSC 08.5 - Question/Answer

・アッセイ間の乖離と遺伝子変異の関連について質問があった。演者は、「血友病 A の男性・男児を対象とした既報では、遺伝子変異と乖離のタイプを関連付けた論文がいくつか発表されている。例えば、OSA>CSA 乖離では、FVIII の安定性に影響を与える A1、A2、A3 ドメインにおける変異との相関が確認され、OSA<CSA 乖離については、FIX やトロンビンとの結合部位の FVIII 遺伝子変異が確認されている。しかし、その後の研究では必ずしもこの関連性が一貫していない。我々の研究でも、乖離を呈する全患者の遺伝子変異を調査したが、明確な相関関係を示すことはできなかった。したがって、この点を明確に検討するには、より大規模な多施設共同研究が必要となる」と回答した。

本発表の詳細は PMID: 39536816 (Srivaths L, et al. J Thromb Haemost 2025 Feb;23(2):504-512.) および PMID: 40374114 (Srivaths L, et al. J Thromb Haemost 2025 Aug;23(8):2656-2662.) に掲載されている。

SSC 08.6 - Project update: Revised classification of clotting FVIII concentrates: rationale and new metrics

FVIII 製剤の新分類と PK 指標 (TTR, AUC>40%)

演者 : Cedric Hermans

近年登場した第 VIII 因子 (FVIII) 製剤の多様化に対応するため、従来の T1/2 (半減期) や AUC (曲線下面積) に加えて、新たに TTR (Time in Therapeutic Range) および

AUC>40%などの定量指標が提案された。

- ・ UL (ultra-long acting) や HAS (high-sustained activity) といった新たな分類概念の必要性が提示された。
- ・ TTR (例えば FVIII>15%または>40%を維持する時間) や AUC>40%を重視することで、EHL 製剤と UL 製剤の違いをより明確に評価可能である。
- ・ 中国で開発された新規製剤を用いたモデリングにおいて、T1/2 は 4 倍であったが AUC>40%では 40 倍に相当する結果が示され、AUC>40%や TTR>40%といった「しきい値ベースの指標」の有用性が強調された。
- ・ 新たな分類や PK 指標が製剤選択や投与戦略に与える臨床的意義について、今後の標準化が期待される。

AUC>40%
Time>40%での比較の表 (採用！)

SSC 08.7 - Question/Answer

- ・ PK/PD モデリングにおいて FVIII 活性測定にはどの測定方法が用いられたのかという質問に対して、「各臨床試験の規程に基づいている (統一されていない)」と回答された。別の質問者も「アッセイが統一されていないことは問題ではないか？」と指摘したが、「それぞれの臨床試験で最適と考えられるアッセイが用いられており、実臨床でもそのデータをもとに使用されている。」と回答された。
- ・ UL (ultra-long) と HSA (high-sustained activity) という分類について、SSC としてどちらを標準用語とするかを決定すべきではとの提案があり、「UL は半減期延長を強調するかもしれない。最近発表された中国の論文は UL-FVIII 製剤と言えるだろう。しかし個人的見解としては HSA 支持する。これは FVIII を正常範囲に近い、あるいは正常範囲内に維持するという事実を強調するものだ。両者をほぼ同等に扱うこともあるが、何らかの差異を含むかもしれない。検証が必要。」と回答された。
- ・ 「AUC 値に基づいて設定することは非常に良い考えだと思うが、実際の臨床データでその妥当性を検証する必要性は？」との質問に対して、「重要であるが、ここでの目的は、既存 EHL 製剤と新世代製品を分類することにあり、PK 特性のみに着目して試みている。」と回答された。

SSC 08.8 - Project update: Standardization of MSK ultrasound in hemophilia and related disorders

MSK 超音波の標準化

演者：Roberta Gualtierotti

本発表は、この SSC 小委員会による血友病患者の筋骨格超音波検査 (MSKUS) の標準化に関する最新報告である。従来、関節出血は患者や医療従事者の主観的評価に依存し信頼性に乏しかったが、MSKUS は非侵襲的かつ感度の高い方法として注目されている。しかし、急性関節出血の所見定義が標準化されておらず、早期治療機会の逸失や個別化医療の障害となる点が課題である。そこで、本研究は血友病性関節病変に関連する超音波所見の定義を標準化し、患者管理の改善と施設間の共通言語化を目指す。

2024 年に 4 か年計画のプロジェクトが設定され、まず 40 問から成る国際調査を実施、167 名が回答した (日本を含む)。回答者は血液専門医、理学療法士、小児プログラムマネージャーなど多岐にわたり、MSKUS が日常的に用いられていない施設も少なくな

かった。使用されない理由は「価値を認めない」ではなく、文献不足や放射線科主導の
プロトコル不在、時間的制約などの障壁が主因であった。臨床的用途は、急性関節出血
の確認や経過観察、滑膜炎や長期関節評価、疼痛エピソードの鑑別診断などが多く、介
入のガイドに用いる例は少数であった。用語の標準化については多くが未導入であり、
共通言語の必要性やアトラス・ウェビナー等リソース整備の要望が寄せられた。

プロトコルとしては HEDAS と JADE が広く用いられ、特に HEDAS は短時間で実施
可能とされた。最大の障壁は診療時間不足であり、また「簡潔で分かりやすいスコアが
必要」との意見もあったが、本プロジェクトの焦点は新スコア開発ではなく所見記述の
標準化である。今後は文献レビュー、チーム拡充、学会横断的なコンセンサス形成を進
め、標準用語の確立とバイオマーカー検証へと展開する予定である。本活動は ISTH
(REDCap プラットフォームで調査を設計) をはじめ国際的学会 (EAHAD,IPSG, ASH,
WFH, SIE) の支援を受け、非営利財団 JOINMI プロジェクト (代表 : Prof. Peyvandi) の
一環として推進されている。

Survey title: "ISTH -- Point-of-care ultrasound Use in Hemophilia Care"

A Survey Access Code and a QR Code both allow respondents to begin a survey on another computer or device without someone having to email them an invitation. This is especially useful if the respondent is currently nearby or if you will be sending the survey invitation to a physical mailing address (i.e. 'snail mail'). You may click the Print button at the bottom if you wish to print out the instructions for the respondent.

Enter the Survey Access Code

To allow a respondent to begin this survey, have them navigate to the URL below and enter the survey access code. The code is permanent and will never change. (Note: The web address is the same for all projects and surveys, so you may bookmark the address on a computer or device to quickly return to it multiple times.)

1.) Go to this web address:

2.) Then enter this code:

OR

Generate Short Code

Alternatively, you may generate a shorter, temporary code that will expire after only one use or after one hour has passed.

Scan the QR Code

The survey link has been converted into a QR code, which can now be scanned by a device that has an app capable of reading QR codes. Once the QR code below is scanned, it should take the respondent directly to the survey in a web browser.



SSC 08.9 - Question/Answer

【質疑】

「スコアが異なる中でどうやって定義を標準化できるのか」との指摘があった。演者は、現行スコアは設計者の経験に基づき有用ではあるが、そもそも「滑膜炎」という用語自体が関節リウマチ由来であり、血友病性関節症とは意味が異なると説明した。例えばパワードプラー信号の有無は RA とは解釈が異なり、信号がなくても滑膜炎を否定できない。そこで「過形成」「肥厚」「滑膜肥厚」など、どの用語を使うか自体を議論中であり、調査にも反映されていると述べた。最初にすべきは共通言語の確立であり、その上で新しいスコア作成も可能になると強調した。

SSC 08.10 - WHO standards project: Results of the collaborative study to establish the 7th WHO International Standard for FVIII/VWF Plasma
WHO 国際標準試薬 (FVIII/VWF 血漿)

演者：Helen Wilmot

第7次 WHO 国際標準 (IS) FVIII/VWF 血漿設定に向けた共同研究の成果が報告された。現行の第6次 IS は2009年に設定されたもので、FVIII 活性・抗原、さらに VWF の基準値を規定する最高次標準であるが、備蓄枯渇が進んでいるため新たな標準設定が必要となった。共同研究では参加施設に第6次 IS および第7次候補サンプルが配布され、FVIII 活性 (OSA・CSA の両法) と抗原の測定が依頼された。各施設はさらに自施設のプラズマプールを併せて測定するよう求められ、国際標準との比較によりその意義を検証した。

解析結果として、第7次 IS 候補の FVIII 活性は OSA で 0.67 IU/アンプル、CSA で 0.71 IU/アンプル、全体の幾何平均 (GM) は 0.69 IU/アンプルであった。施設間変動を示す GCV は極めて低く、測定法間でも良好な一致が得られた。また FVIII 抗原については 1.05 IU/アンプルという結果が得られ、こちらも再現性が高かった。これらの値は現行の第6次 IS を基準とした計算によるものであり、候補サンプルの信頼性を裏付けている。

一方で、各施設がそれぞれのプラズマプールを基準にした場合、測定値のばらつきは大きくなり、国際標準を基盤とした場合と比較して結果が不統一になることが明らかとなった。発表者はこの点を強調し、患者検体の評価においても「どの施設で測定しても同じ結果が得られる」ためには、国際標準に追従可能な基準物質を用いることが不可欠であると述べた。

現時点で解析は継続中だが、得られたデータは候補サンプルが第7次 IS として十分に適格であることを示しており、暫定値として FVIII 活性 0.69 IU/アンプル、FVIII 抗原 1.05 IU/アンプルが提案された。正式な承認は 2026 年春の WHO 会合で予定されており、次世代標準としての採用に向けた準備が進められている。

SSC 08.11 - Question/Answer

質問なし

SSC 08.12 - WHO Standards project: Results of the collaborative study to establish the 6th WHO International Standard for FIX Concentrate Human
WHO 国際標準試薬 (FIX 製剤)

演者：John Hogwood

第6次 WHO 国際標準 (IS) FIX 製剤設定に向けた共同研究の結果が報告された。既存の第4次・第5次 IS と同一バルク由来の原料から3種の候補試料 (A、B、C) が調製され、42施設による OSA59件、CSA7件のデータが収集された。さらに比較対照として遺伝子組換え製剤 (候補 D) も含めたが、OSA と CSA で約 1.3 倍の差が生じ、従来指摘される長時間作用型製剤の力価乖離を再確認する結果となり、早期に除外された。

候補 A～C はいずれも施設内・施設間変動が小さく、OSA と CSA 間でも乖離は認められなかった。中間解析時点では候補 B にわずかな安定性低下が疑われ、参加者合意のもと「次期 IS に B を採用」と決定された。しかしその後の加速劣化試験で A・C との差はなく、全候補の安定性は同等と確認されたため、最終的に候補 B 由来の試料（NIBSC コード 21/370）が第 6 次 IS として承認された。力価は 10.6 IU/アンプルと設定される。

また、今後の重要課題として EU 薬局方（Ph.Eur.）との整合性維持がある。Ph.Eur. は薬局方法に基づき FIX 欠乏血漿での希釈を規定している。本研究では水や緩衝液による希釈条件との比較も行われた。候補 B では FIX 欠乏血漿での前希釈（GM 10.7）と水・緩衝液での前希釈（GM 10.5）に統計学的有意差（ $p=0.0098$ ）が示されたが、推定値は接近しており、実際的な差とは判断されなかった。これは各施設間での精度が極めて高かったことを反映していると考えられる。結果として、候補 A～C はいずれの希釈条件下でも整合性が保たれ、単一の力価値を設定可能と判断された。

このように、第 6 次 IS は国際単位の一貫性を担保しつつ、Ph.Eur. 参照品との調和も確保される。製薬企業、規制当局、検査機関は共通基準に基づいて力価を設定でき、標準型・長時間型・遺伝子組換え製剤を含む幅広い製剤の信頼性ある評価基盤が整備されることとなる。

SSC 08.13 - Question/Answer

質問なし

SSC 08.14 - Session title: Standardization of outcomes: clinical trials and real-world data

この SSC セッションの最後では、従来広く用いられてきた年間出血率（ABR）が現行治療環境において最適なアウトカム指標ではなくなりつつあること、今後は臨床試験やリアルワールドデータの比較可能性を高めるため、ABR に代わる患者報告アウトカム（PROMs）、関節機能や生活の質、安全性評価など多面的な指標の標準化が不可欠であると強調され、その具体的な取り組みとして次の 3 題の発表が行われることを説明。

SSC 08.15 - Standardization of outcomes: augmenting ABR

6 転帰評価の標準化（ABR の限界）

演者: Cedric Hermans

現在、多くの患者で新規治療により出血ゼロが達成可能となり、従来の年間出血率（ABR）は治療効果の差を十分に反映できなくなっている。血友病の影響は出血や関節障害にとどまらず、痛み、身体活動制限、就学・就労機会、家庭生活、さらには心理的負担など多面的であることが強調された。

新しい治療は出血抑制に加え、関節の保護や投与負担の軽減、さらには精神的解放にもつながるが、既に不可逆的な障害や慢性疼痛を抱える患者ではその恩恵は限定的である。

こうした背景から「Hemophilia-free mind（血友病から心が解放された状態）」という概念が提示され、若年発症例では長期的にこの状態を維持できる可能性がある一方、高齢患者では制約が残ることも指摘された。

今後は、身体的指標に加え心理的側面も包括的に評価する新しいアウトカム測定が必要であり、身体活動を定量化する「ACTIVLIM-Hemo Tool」などの新規評価法や、多面的指標を統合するラッシュ解析の応用可能性が提案された。

（ポスター演題 PB0838 を参照）

SSC 08.16 - Standardization of outcomes: PROMs

転帰評価の標準化（PROMs）

演者：Alfonso Iorio

患者報告アウトカム（PROMs：Patient Reported Outcome Measures）は、患者が自ら回答する標準化・検証済みの質問票であり、疾患横断的に使える汎用型と、血友病など特定の疾患に特化した疾患特異型がある。臨床現場では患者と医師の共有意思決定の基盤となり、医療システムではケアの質を評価する KPI（重要業績評価指標）として利用され、さらに研究・政策領域では介入の比較や費用対効果分析に活用される。特に価値が高いのは、従来の臨床指標だけでは捉えきれない「患者視点での治療効果」を把握できる点である。

PROMs を有効に用いるためには、MID（Minimal Important Difference）の概念が不可欠である。これは「患者が意味のある変化と感ずる最小の差」を指し、単なる統計学的有意差と区別される。MID の算出方法には分布ベースとアンカーベースがあるが、前者は「スコア分布の 50%カットオフ」といった統計的基準に依拠し、患者の実感を反映しにくい。一方、後者は「手術前後で症状は良くなったか？」といった患者自身の主観的評価（アンカー）を基準にし、より信頼性が高いとされる。演者は、PROMs とアンカーの関連性が弱い、推定が不精確であるといった既存研究の限界を指摘し、精度・解釈可能性・患者関連性を満たす基準の重要性を強調した。

欧米ではすでに整形外科領域（人工股関節・人工膝関節置換術など）で数十万件規模の PROMs データが蓄積され、治療の質評価や施設間比較に用いられている。例えば英国では、手術後の患者満足度や症状改善を全国規模で収集し、施設ごとに公開するシステムが整備され、患者自身が治療施設を選択する指標にもなっている。このような枠組みは心疾患領域にも拡張されつつある。

血友病領域においても、すでにオランダを中心に多施設共同で開発された疾患特異的 PROMs が存在し、コアアウトカムセットに組み込まれつつある。今後は国際的に標準化を進め、臨床試験やリアルワールドデータに組み込むことで、従来の年間出血率

（ABR）を超えた多次元的评价を実現することが期待される。演者は「PROMs は患者中心の価値評価を可能にするツールであり、標準化は必須」と結んだ。

SSC 08.17 - Standardization of outcomes: safety

転帰評価の標準化（安全性アウトカム）

演者：Samantha Gouw

臨床試験やリアルワールドデータにおける安全性アウトカムの標準化の重要性が論じられた。WHOによれば、世界人口の10人に1人が医療に関連した有害事象を経験し、その半数は予防可能、さらにその半数は薬剤に起因する。血友病領域ではHIV/HCV感染の歴史を背景に安全性への関心が高く、インヒビターの発生、血栓症、TMAなど新規治療に伴うリスクが注目されている。

既存の監視システムとしては、欧州のEUHASS（94施設参加）、WFHのWorld Bleeding Disorders Registry、ETHNコホートなどがあり、アレルギーや急性反応、輸血関連感染症、血栓、インヒビター、治療効果不良、死亡、悪性腫瘍、神経学的事象などを継続的に報告・共有している。EUHASSでは四半期・年次レポートや重篤事象の迅速アラートも提供されている。

遺伝子治療の文脈では、Delphi法によるCoreHEMやWFH GTRが推奨コアデータセットを提示し（図）、肝毒性、自己免疫疾患、長期的な悪性腫瘍リスク、インヒビター、血栓塞栓症、神経学的イベントなどが収集項目とされる。リソース制限下では最小限データセットも提案されている。EMAやFDAは治験やレジストリ研究で収集すべき安全性アウトカムを定義しており、短期・長期のモニタリング指標を整備している。

また、近年注目される価値に基づくヘルスケア（Value-based Healthcare）の枠組みにおいても、安全性アウトカムは不可欠な柱である。国際的に発表された3種類のヘルスアウトカムセットでは、インヒビター発生、病原体伝播、静脈アクセス関連合併症、血栓塞栓症が共通に含まれた。

結論として、SSCがアウトカム標準化を進める際には目的（個別診療支援、監視、治験、規制など）を明確化し、測定項目と定義、使用する検査やPROMsを統一することが重要である。国・施設間の比較可能性を高めるために症例背景（年齢、重症度、治療内容）も収集すべきであり、女性や小児も含めた包括的アプローチが求められる。標準化には長期的なデータ収集体制と人的資源が必要だが、欧州のEuropean Health Data Spaceのような仕組みが将来的にデータ収集を容易にする可能性もある。今後、疾患・治療横断的に共通指標を整備し、臨床試験と実地医療を橋渡しすることが強調された。

Core data sets on safety outcomes of gene therapy

	ISTH SSC		EUHASS	FDA	
CoreHEM (Iorio et al. Haemophilia 2018)	Core data set WFH GTR (Kozliko et al. JFH 2020)	GT minimal dataset (Miesbach et al. JFH 2024)	Gene therapy Events	Short-term monitoring <2yr	Long-term monitoring 2->5yr
Cancer	Malignancies	Malignancies	Malignancy	Hepatic/new malignancies	New malignancies
-	Autoimmune disorders	Autoimmune disorders	New autoimmune disease	Rheumatologic, auto-immune disorders	Rheumatologic or other auto-immune disorders
Liver toxicity	Liver function	Liver disease	Liver ALT/AST rise	Liver function	-
Inhibitor development	Inhibitors	Inhibitor development	-	Inhibitors	-
Death	Death	Mortality	Death	-	-
Thrombosis	Thromboembolic events	Thromboembolic events	Thrombosis	-	-
-	Sensory paresthesia	Sensory paresthesia	-	Neurologic	Neurologic disorders
-	Hypersensitivity reaction	Hypersensitivity reaction	Allergic or acute reaction	-	-
Vector-neutralizing reponse/Cytotoxic immune response	-	-	-	Vector-related antibodies / T cell reactivity	-
Vector integration	-	-	-	-	-
-	-	-	FVIII/FIX >150%	-	-
-	-	-	FVIII/FIX <5%	-	-
-	-	-	-	-	Hematologic disorders
-	-	-	-	-	Infections
Other disorders	Other adverse events	Other adverse events	Any other adverse event	-	-

SSC 08.18 – Q&A

患者報告アウトカム（PROMs）、転帰指標の標準化、アウトカムと介入の関係性という3点について議論が行われた。

最初の質問は、「慢性疾患患者の長期的経過における PROMs 活用の難しさに関するものだった。慢性的に健康状態が変動し、加齢や併存症の影響も大きい中で、患者の自己評価はどう扱うべきか」と問われた。Dr. Iorio は、PROMs は一般に3か月を超える時間軸では信頼性が低下するため、長期評価には課題が残ると説明した。そのうえで、集団解析や感度分析の枠組みで背景因子の影響を補正する手法があり、十分なサンプルがあれば差異の解釈が可能だと回答した。

次に、臨床試験や実地データにおけるアウトカム報告のばらつきについて質問が出た。特に ABR ですら統一的に報告されていない現状を踏まえ、標準化の必要性が指摘された。Dr. Iorio は、標準化は技術的には容易だが、利害関係者の政治的意思と共同体としての合意が不可欠だと強調した。Dr. Hermans は、出血以外も含めた包括的評価の必要性に触れ、現状では十分なツールがなく開発が求められると述べた。Dr. Gouw は、臨床試験では厳密な評価が可能だが、監視レジストリでは実現可能性を優先せざるを得ないと指摘した。また規制当局の関与が標準化を促進するとの見解も示され、関節リウマチ領域で FDA や EMA が測定法を指定した事例が紹介された。

最後に、アウトカムが介入方法とどの程度マッチしている必要があるか、という質問が投げかけられた。これに対し Dr. Iorio は、痛みのように共通尺度で測定できる領域もあるが、疾患特異的に細分化する必要がある場合もあり、目的に応じて汎用尺度と疾患特異的の尺度を併用するのが望ましいと述べた。さらに、オランダで慢性疾患アウトカムセットが策定された事例が紹介され、将来的には血友病患者を他疾患や一般集団と比較するためにも汎用的指標を取り入れることの重要性が強調された。

SSC 08.19 - Session Conclusion

最後に Moderator の Dr. Miguel A. Escobar から、参加者への感謝と講演者・座長への謝辞が述べられた。特に自らの病氣療養中に本セッションの企画を取りまとめた Dr. Susie の尽力に対し深い感謝を表し、「素晴らしい発表と協力に感謝する」と結んで閉会となった。

Subcommittee on Factor XIII & fibrinogen

幹事 関 泰一郎

2025 年 6 月 22 日 16:30 - 18:30

Location: 147 AB, Walter E. Washington Convention Center

Moderator: Cedric Duval and Marlien Pieters

SSC 09.1 - Session Welcome: Marlien Pieters

はじめに、Pieters 博士からセッションへの参加に対する感謝と歓迎の言葉が述べられた。その後、SSC の使命について下記の内容が簡潔に説明された。

- ① 世界保健機関 (WHO) が国際標準として採用する基準の策定と推奨
- ② 血液凝固の研究者コミュニティを支えるための専門用語や命名法の標準化を推進する
- ③ 専門家の能力開発を支援し、知識を広げるためのネットワークを構築する。
- ④ さまざまな出血性疾患や血栓性疾患の診断と治療を支援するため、年次集会を開催し、最新の研究について議論する
- ⑤ 研究プロジェクトや助成金を支援する
- ⑥ 出血性および血栓性疾患の根本原因を究明するためのレジストリやデータベースの構築を支援する

SSC 09.2 - Fibrin clot structure in patients with congenital FXIII deficiency

SSC Speaker: Alessandro Casini, MD

第 XIII 因子欠損症は、頭蓋内出血、臍帯出血、婦人科・産科合併症を含む出血傾向を引き起こす稀な疾患である。第 XIII 因子はフィブリン凝塊の構造に大きな影響を与える。第 XIII 因子存在下で、フィブリンは、細孔径の減少、より

細く密度の高い線維、線溶時間が延長する強固な線維が形成されるが、第 XIII 因子欠損症患者におけるフィブリン凝塊の特性と出血表現型の関連は不明である。本プロジェクトは、この知識のギャップを埋めることを目的としている。

特にこのプロジェクトでは、

- ① 先天性第 XIII 因子欠損症患者の大規模コホートにおいて、臨床症状と凝固・線溶の検査パラメーターとの相関を評価する。
- ② 臨床症状とフィブリン凝塊の構造・機能との相関を評価する。
- ③ 止血に必要な血漿中第 XIII 因子の最小量を決定する。
- ④ 疾患の原因となる遺伝子変異スペクトルを特定する。

研究対象集団は、高い近親婚率により第 XIII 因子欠損症の有病率が高いパキスタンのカラチ地域の患者を対象とした (36 名の患者、24 名の健常者)。対象者の平均年齢は 16 歳と若く、ISTH 出血評価スコアの平均は 2.2 であった。全患者の 24%が頭蓋内出血、41%が臍帯出血、41%が関節血症を経験していたが一般的な凝固検査は正常であり、第 XIII 因子レベルは平均 15.6%であった。

第 XIII 因子レベルが 15%未満の患者は、予想通りより重度の出血傾向を示した。フィブリン重合を反映するパラメーターである反応時間、最大吸光度、フィブリン溶解時間などに、第 XIII 因子欠損症患者と健常対照者間に差は見られなかった。プラスミン生成に関しては、第 XIII 因子欠損症患者全体ではプラスミン生成が減少しているが、生成速度は速いという矛盾する結果が得られた。これは、第 XIII 因子がない場合に $\alpha 2$ -antiplasmin が架橋されず、プラスミン分解が速まる可能性や、フィブリンの細孔径が大きくなり線溶酵素活性が増加する可能性が示唆された。

凝塊透過性および線維直径に関しては、第 XIII 因子欠損症患者では、健常対照者と比較してフィブリンの透過性が増加していた。疾患の重症度と線維直径の関連性は見られなかったが、重度の第 XIII 因子欠損症患者においては、線維直径に大きなばらつきが見られた。走査型電子顕微鏡によるフィブリン網の画像では、第 XIII 因子レベルに応じて差異が示された。

今後の展望として、患者および対照群における包括的なバイオマーカー分析 (第 XIII 因子 A および B サブユニット、PAI-1、t-PA、 $\alpha 2$ -antiplasmin などの線溶系バイオマーカー)、フィブリン凝塊の特性と線溶系マーカーおよび第

XIII 因子とフィブリノゲン遺伝子の多型との相関を調べる。

これらの結果をもとに、フィブリンの特性と出血表現型との相関関係を解析し、患者の臨床転帰を予測できる潜在的なバイオマーカーを特定することを目指す。

SSC 09.3 - Determining the efficacy of commercially available antibodies
against fibrinogen FXIII A subunit and FXIII B subunit

SSC Speaker: Woosuk Steve Hur, PhD

Hur 博士は、市販のフィブリノゲンおよび第 XIII 因子（A サブユニット、B サブユニット）に対する抗体の有効性を評価するプロジェクトについて講演を行った。

講演の冒頭、フィブリノゲンの血中濃度、生体内での機能、血中フィブリノゲンが減少する要因、第 XIII 因子の生体内での合成機構と分子構造（A サブユニット、B サブユニットがそれぞれ造血細胞、肝臓で合成され血漿中でヘテロテトラマー複合体を形成しフィブリノゲンに結合して存在すること）、フィブリンへの変換機構、プラスミンによる分解メカニズムなど、基礎的な内容について概説された。

第 XIII 因子やフィブリノゲンの研究には、ウェスタンブロッティング、ELISA、フローサイトメトリー、免疫沈降、免疫組織化学的な研究手法が用いられているが、抗体の作製法を見てみると、タンパク質の連続的なアミノ酸配列である一次構造をエピトープとして認識する抗体と、不連続な立体構造（三次構造）を認識する抗体があり、上記の実験手法すべてに利用できるわけではないことが問題である。同時に、これらの実験に用いられる抗体には、高感度、高い特異性、高い選択性、再現性、低価格であることが求められている。

プロジェクト提案の背景と課題として以下のようなことが挙げられた。

- ① 市販の抗体は、その特異性や選択性について十分に検証されていないことが多く、研究における資源の無駄や結果の信頼性低下を招いている。
- ② 過去の研究では、市販抗体の約 50%は特異性が低く、米国だけでも年間 3 億ドル相当の無駄が生じていると推定されている。
- ③ 多くの学術論文において、抗体に関する情報が不足しており、結果の再現性

を困難にしている。

- ④ フィブリノゲンと第 XIII 因子は、止血、血栓形成、創傷治癒、炎症、妊娠など、様々な生理的プロセスにおいて重要な役割を担っていることから、これらのタンパク質の構造異常による機能低下、または量的な不足は、血栓症や出血につながる可能性がある。

などである。

Hur 博士は、研究に用いる優れた抗体として、高感度（低存在量のタンパク質を検出できる）、高特異性（モノクローナル抗体の場合、一つのエピトープに結合し、他のエピトープには結合しないこと）、高選択性（目的のタンパク質のみを認識し、類似のドメインやエピトープを持つ他のタンパク質を認識しないこと）、再現性（ロット間でのバラツキがないこと）、手頃な価格であることについて述べられた。フィブリノゲンおよび第 XIII 因子（A サブユニット、B サブユニット）に対しては、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、ペプチド鎖特異的な抗体など、多様な抗体が多数存在する。講演では、Dako 社の抗フィブリノゲン抗体を用いたウェスタンブロッティング、免疫染色、Affinity Biologicals 社の第 XIII 因子 A サブユニットに対するポリクローナル抗体、Sigma 社の第 XIII 因子 B サブユニットに対するポリクローナル抗体を用いたウェスタンブロッティング、免疫蛍光染色の実験例も紹介された。また、市販の抗フィブリノゲン抗体（11 種類）、抗第 XIII 因子 A（5 種類）、抗第 XIII 因子 B（4 種類）の応用例を含めた詳細リストが提示された。この中でもフィブリノゲン研究に高頻度で使用されていた Dako 社（カタログ番号 A0080）抗体が製造中止となり、これに代わる抗体が必要となっている。また、公表論文などにも、抗体のメーカーやカタログ番号が記載されていないものも散見される問題も指摘された。

これらの背景や問題点を踏まえて、本プロジェクトではウェスタンブロッティングと免疫組織化学において、市販のフィブリノゲン、第 XIII 因子 A サブユニット、および B サブユニットに対する抗体の有効性を比較・評価することが提案された。また、プロジェクトは以下の手順で実施する予定である。

- ① プロジェクトに参加する共同研究者を募集する。
- ② 研究者の意見を基に、ヒトおよびマウスのフィブリノゲン、第 XIII 因子 A サブユニット、第 XIII 因子 B サブユニットに対して最も一般的に使用されている市販抗体を少なくとも 3 種類を特定する。

- ③ これらの抗体を用いたウェスタンブロッティングと免疫組織化学のプロトコルを標準化する。
- ④ 特定された抗体を購入または提供依頼する。
- ⑤ ウェスタンブロッティング用の試料（ヒト及びマウスのプール血漿、フィブリノゲン欠損血漿、第 XIII 因子 A/B 欠損血漿）を入手する。
- ⑥ 免疫組織化学用の試料として、マウスでは野生型および四塩化炭素負荷後のフィブリノゲン欠損マウスの肝臓切片、血栓切片（野生型、第 XIII 因子 A/B 欠損マウス）を用いる。ヒトでは、血栓またはフィブリン凝塊の切片、肝臓切片（正常及び肝硬変患者）、脂肪組織切片（標準体及び肥満）などを検討する。
- ⑦ 上記の試料と抗体を参加研究室に配布する。
- ⑧ 各研究室でウェスタンブロッティングと免疫組織化学を実施する。
- ⑨ 参加研究室からの結果を統合し、SSC への最終報告と論文発表を行う。

プロジェクトの参加に興味のある方は下記のアドレスに連絡してもらいたい。

Steve: steve_hur@med.unc.edu Zsuzsa: bagoly@med.unideb.hu

SSC 09.4 · Clot permeability clot structure and lysis in patients with
protein C deficiency: a collaborative project proposal
SSC Speaker: Anetta Undas

Undas 博士は、プロテイン C (PC) 欠損患者における血栓の構造と機能に関するプロジェクトの提案を行った。

PC 欠損症は、遺伝性の血栓性素因であり、ヨーロッパでの頻度は 0.2-0.5% と高くないが、深部静脈血栓症 (VTE) 患者の 4-5% に認められる。PC 欠損症にはタイプ 1 (PC の量的な異常: PC 抗原量が低下) とタイプ 2 (PC の質的な異常: PC 抗原量は正常にもかかわらず活性が低下) があり、タイプ 1 が一般的に多い。PC 活性が境界域 (約 70%) でも VTE リスクは約 2 倍に増加し (*Thromb Res.* 2015;135(5):923-32. doi:10.1016/j.thromres.2015.03.010)、PC 欠損症では、初回 VTE のリスクが 6-8 倍高く、また再発率が 3 倍高い (*J Thromb Haemost.*

2012;10(9):1783-91. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04858.x.)。PC の抗凝固作用は、活性化 PC がトロンボモジュリンに結合し、活性化第 V 因子と第 VIII 因子を阻害することによる。また、PC は抗炎症作用や血管保護作用を示す。過去の研究では、PC 欠損症がフィブリン凝塊の構造に影響を与える可能性、血栓密度、第 XIII 因子の消費、フィブリン凝塊の線溶抵抗性の変化などが報告されている。Undas 博士が提案する共同プロジェクトの主な目的は、PC 欠損症における凝塊透過性、凝塊構造、および線溶特性を明らかにすることであり、その具体的な目標は以下の通りである。

- ① PC 欠損症が、血栓形成促進性のフィブリン凝塊表現型と関連しているか検証する。
- ② この表現型には、より緻密なフィブリン網の形成、線溶抵抗性の増加、および凝塊の硬度が関係するか明らかにする。
- ② PC 欠損による凝塊特性の変化が、トロンビン生成の亢進と関連するか評価する。
- ③ タイプ 1 とタイプ 2 PC 欠損症において、フィブリン凝塊特性に差異が存在するか明らかにする。

100 名以上の診断が確定している PC 欠損症患者、年齢・性別をマッチさせた健常対照者 50 名を募集して研究対象とする。抗凝固療法を受けていない患者に加えて、Direct Oral Anticoagulants (DOACs) を服用している患者については DOACs 吸着剤を使用し、DOACs の影響を除去した血漿サンプルを用いる。また、重度の肝疾患、進行した腎疾患、がん、妊娠、ワルファリン療法を受けている患者、経口避妊薬を使用している女性、その他の血栓性素因を持つ患者、閉経後ホルモン補充療法を受けている女性は凝固因子（特に第 VIII 因子）への影響を考慮し、除外する。

上記の患者のサンプル（クエン酸加血漿 1.5 mL）についてフィブリン透過性 (fibrin permeability)、走査型電子顕微鏡 (SEM) 解析、濁度アッセイ (turbidity assay)、トロンビン生成 (thrombin generation)、トロンビン-アンチトロンビン複合体 (thrombin-antithrombin complexes) などのトロンビン生成マーカーについて測定を行った。PC 欠損症患者 (35 名) における予備的結果では、健常対照群と比較して、フィブリン凝塊の透過性の低下、線溶時間の延長、内因性ト

ロンビンポテンシャルの増加が観察された。PC 活性とこれらの相関を調べたところ、線溶時間のみが PC 活性と中程度の相関を示した。一方、透過性には明確な相関は見られなかった。

このプロジェクトでは、100 名以上の患者からデータを収集し、より詳細な血栓構造の評価などを行い、論文発表することを最終目標としている。

SSC 09.5 - Follow-up on the standardized plasma clot turbidity and lysis assay

SSC Speaker: Marlien Pieters

Pieters 博士の講演は、血栓形成、溶解、創傷治癒において重要な役割を果たす凝塊構造を評価するための血漿濁度および溶解アッセイ (plasma clot turbidity and lysis assay) の標準化に関するフォローアップ研究についての提案である。

凝血塊の構造は、フィブリンの形成・重合・クロスリンク等によって巧妙に制御されている。これらの解析には濁度 (turbidity) 測定法、フィブリンの溶解 (lysis) 測定法の二つの異なる測定法が用いられている。2014 年に実施された最初のパイロット研究の目的は、両方の情報を一度のアッセイで取得できるように、これら二つのアッセイを組み合わせることが可能であるか調査することであった。この提案によるプロトコルは 9 つの研究室で試験され、主に以下の点について明らかにすることが目的であった。

- ① 濁度と溶解アッセイを組み合わせることが可能であるか、実用的であるか。
- ② プロジェクトから提供された共通の凍結乾燥血漿と、各研究室が用意したプール血漿を用いた際の研究室間のばらつきの比較。
- ③ 健常対照者と急性心筋梗塞や安定型冠動脈疾患患者のデータを比較し、両者の差異を検出できるかを確認する。

このアッセイは、吸光度の経時変化を追跡し、ラグタイム、スロープ、最大吸光度 (凝塊密度の指標)、および溶解時間などを測定する。組み合わせアッセイを実現するためには、凝塊形成過程の初期部分の変化を検出し、溶解 (線溶) が始まる前に適切なプラトーが形成されるように、添加するトロンビンや組織因子

の濃度を調整する必要がある。

提案されたプロトコルでは、研究室間のばらつき (inter-laboratory variation) が最大 50%に達し、有意な差が確認された。プロジェクト共通で使用した血漿と試験実施ラボで準備したプール血漿で同様の変動が見られたことから、この変動は血漿プールに起因するものではなく、プロトコルに問題があると考えられた。さらに、生データを検討したところ、溶解開始前にプラトーがほとんど見られないカーブや、アッセイ終了までに溶解が平坦なラインに達しないカーブなど、多くの問題があった。また、血漿の調製法と保存方法 (例: クエン酸加血漿の使用) がアッセイに影響を与えることも判明した。これらの問題点が存在するにもかかわらず、健常者と冠動脈疾患患者を比較した際には、明確な差が検出され、このアッセイが臨床研究において有用である可能性が示された。

これまでの研究の成果・問題点として、いくつかの分析手法上の課題があること、研究室間の結果を直接比較するためには結果の標準化が必要であることが明らかになり、さらにプロトコル上で対処すべき重要なステップが特定された。

フォローアップ研究の目標は、これらの最初の研究で見られたバラツキの原因を特定し、改定プロトコルを作成することである。96 ウェルプレートの振盪、1分あたり 4~6 回の吸光度の測定、37°Cを厳密に維持できる分光光度計の使用に加えて、反応液の蒸発を防止するため流動パラフィンの添加に関する検討、測定に供する血漿の調製方法についても統一し、明確な指示をすること、凝固トリガーとしての組織因子、トロンビンの使用についても検討が必要である。また、パイロット研究では tPA 濃度が指定されておらず、溶解時間が 60~100 分になるように各研究室で調整したことが大きな変動の一因となった可能性があり、これらの点についても変更が必要である。

アッセイの実施に関しても試薬の厳密な取り扱い (例: トロンビンを氷上で保管する) や、厳密な温度管理下 (37°C) での実施、tPA と血漿のインキュベーション時間など、厳格な条件の順守が求められる。データ解析に関しては測定の基準 (例: 50%凝塊溶解時間) などを明確にし、カーブフィッティングプログラムや Excel の使用など、異なるデータ解析方法を検討する。プロトコルに関しては、生理学的なイオン強度と浸透圧、正確なカルシウム濃度、血漿希釈を順守し、標準化された条件を実現できるか検討することが重要である。

今後の計画として、

- ① 文献調査を行い、現在利用可能な最新の方法を確認する。Pieters 博士らの調査によれば、46 報の論文から約 25 種類のアッセイ法のバリエーションが現在使用されていることが判明している。
- ② 3 研究室程度の小グループで、組織因子・トロンビンの使用、緩衝液の組成など試験条件を検討し、プロトコルを改定する。
- ③ このプロトコルを共同研究者に配布し、試験してもらう。
- ④ 低線溶状態や高線溶状態の患者などの検体を含めて、アッセイの有用性を検証する。最終的に、より小さな変動を持つ標準化されたプロトコルを確立し、現場で使用できるようにすることを目指す。

SSC 09.6 - Towards personalized management of patients with FXIII deficiency: initial insights and approaches

SSC Speaker: Akbar Dorgalaleh

講演はキャンセルとなった。

SSC 09.7 - The role of fibrinogen in clot contraction and fibrinolysis

SSC Speaker: Valerie Tutwiler

Tutwiler 博士は、凝塊収縮 (clot contraction) のメカニズムと、凝塊収縮が線溶 (fibrinolysis) に及ぼす特異的な影響について、フィブリノゲンの役割に焦点を当てて解説した。

凝塊収縮は、血栓の体積が縮小する現象であり、主に血小板によって生成される収縮力によって起こる。血小板はフィブリン網に結合し、その収縮力が凝塊全体に伝達されることで、血栓の体積が収縮し、赤血球が圧縮され、血清が排出される。凝塊収縮は、創傷の縁を引き寄せ、閉塞性の血栓形成後の血流を回復させる上でも重要な役割を果たし、かつ強力な止血能 (hemostatic seal) を発揮する。

血小板の細胞骨格による収縮力の阻害 (ミオシンまたはアクチン阻害剤でブロック) は、血小板とフィブリンの結合をブロックすることによる阻害と非常によく似た収縮の抑制を示す。これは、フィブリノゲン・フィブリンが収縮力の伝達

において重要であることを示唆している。収縮が発生するためにはある程度のフィブリノゲンが必要であるが、フィブリノゲン濃度の増加にともなって凝塊収縮が減少する逆相関も見られる。活性型の第 XIII 因子は、凝塊収縮に加えて赤血球を凝塊の中心に留めておくためにも重要である。

では、凝塊収縮は凝塊の構造にどのような影響を与えるのだろうか？血小板の収縮によりフィブリンネットワークを引きつけ、血小板の周囲にこれらを束ねることができる。この反応により、フィブリンネットワーク全体に構造的な変化が生じる。収縮の過程でフィブリンは血栓の外縁 (**periphery**) に再分配される。走査型電子顕微鏡 (SEM) による観察では、フィブリンは血栓の外部で非常に高くなるが、血栓内部に向かうにつれて減少する。収縮が損なわれると、線維束 (**fiber bundles**) の形成が見られず、より拡散的なフィブリン網になる。赤血球が密に詰まり (**compaction**)、多面体状のネットワークを形成するため、フィブリン網の透過性 (**permeability**) や拡散性 (**diffusivity**) が変化する。これらの構造的変化 (体積の収縮、フィブリンの外縁への再分配、密度の増加) は、線溶に影響を与える可能性がある。

凝塊収縮は、内部線溶 (**internal fibrinolysis**) と外部線溶 (**external fibrinolysis**) に対して、異なる影響を及ぼす。内部線溶は凝塊形成時にプラスミノゲンや tPA などの線溶因子が凝塊内に取り込まれて惹起されるもので、凝塊収縮は線溶を加速させる。外部線溶は血栓溶解薬が患者に投与された際に凝塊の表面から起こるような線溶現象で、凝塊収縮によって外部線溶は阻止される。

実験的およびコンピューターモデルを用いた研究結果は、フィブリン密度の増加が外部線溶の制御において、決定的な役割を果たすことを示している。フィブリノゲン濃度を増加させて形成した、より密度の高いフィブリン網を持つ凝塊 (太い線維、小さな孔) では、フィブリン密度の増加に伴い、50%溶解までの時間が延長した。パッキング密度 (**protofibril packing density**) も線溶速度に影響を与えた。また、トロンビン誘発凝塊は組織因子誘発凝塊よりも高いパッキング密度を示し、パッキング密度が高いほど、個々の線維の溶解にかかる時間は遅延した。パッキング密度の増加は、線維間を移動する tPA の通過時間を減少させた。これらの知見は、線維素の密度の増加が外部線溶を遅らせる主要因であることを示している。内部線溶については、フィブリン網密度の増加に伴い、内部線溶も遅延することが示されている。これは、当初の実験結果とは異なる、反対の

結果であるが、線維の再配列やアライメントが線溶をどのように変化させるかについて、さらなる研究が現在進められている。

これまでの知見から得られる結論として、フィブリンは凝塊収縮に不可欠であり、フィブリノゲン濃度が高くなるにつれて収縮は減少すること、凝塊収縮は血栓の構造的な再配列（特にフィブリンを血栓の外部へ再配置し、密度を高める）を引き起こし、この構造変化が線溶に影響を及ぼすこと、凝塊収縮は、内部線溶を加速する一方で、外部線溶を抑制する可能性が明らかになった。

SSC 09.8 - Mutational causality in FXIII genes: recent advances and issues

SSC Speaker: Arijit Biswas

Biswas 博士は、第 XIII 因子遺伝子の変異が疾患を引き起こすメカニズムを特定するアプローチに関する最近の進歩と課題に焦点を当てた講演を行った。

第 XIII 因子タンパク質は、2つの A サブユニットと、2つの B サブユニットからなるヘテロテトラマーとして血中を循環しており、フィブリン分子の安定化に寄与する。第 XIII 因子の欠損は重篤な出血性素因として発症するが、過去 10 年間では、より有病率の高い軽症型の遺伝性第 XIII 因子欠損症が注目されている。軽症型は、通常、第 XIII 因子遺伝子のヘテロ接合性の欠損と関連しており、外傷による出血などを除き、概ね無症状であるため、原因究明（causality determination）が特に困難であった。

これまでに報告されている変異の約 95%は、触媒部位である第 XIII 因子 A サブユニット遺伝子に起因する。変異の半分以上がミスセンス変異であり、これらが原因究明の主な対象となる。軽症型第 XIII 因子欠損症では、第 XIII 因子 B サブユニット遺伝子の変異も、重症型と比較して同等に報告されている。

第 XIII 因子変異の原因究明には、複数の手法があり、それぞれに ACMG（米国遺伝学会／分子病理学会）のエビデンスコードに基づく相対的な強度が示されている。最強の強度（ゴールドスタンダード）のアプローチとして ①異種細胞系での *in vitro* 発現、②強い強度のアプローチでは、家族歴による分離・表現型相関、③中程度から補完的な強度のものとして、構造モデリング、④補完的な性質のものとして *in silico* 予測ツール（SIFT、PolyPhen-2 など）が挙げられた。

①の CHO 細胞、HEK 細胞、COS 細胞などを用いた異種細胞系での *in vitro* 発現は、原因究明のゴールドスタンダードと見なされている。これらの発現系で産生されたタンパク質について、トランスグルタミナーゼ活性、 $\alpha 2$ アンチプラスミン架橋活性、プトレシン取り込みアッセイ、凝塊構造への影響など、その機能的な評価が各種分子細胞・生物学的な方法や各種顕微鏡技術を用いて評価されている。また結合能の欠陥については、定量的な SPR（表面プラズモン共鳴）や定性的なサイズ排除クロマトグラフィーにより検討されている。ただし、変異体タンパク質の精製が困難なケースがあり、課題となっている。

第 XIII 因子 B サブユニットの変異では、共焦点レーザー顕微鏡を用いた研究により分泌における欠陥が指摘されることが多く、第 XIII 因子 A サブユニットの活性化機能を評価する研究も重要である。

③の構造モデリングに関しては、第 XIII 因子 A サブユニット構造が PDB データベースに登録されており（約 14 種）、これらはミスセンス変異の構造と機能的な影響を評価するために使用されている。第 XIII 因子 B サブユニットの構造はまだ登録されていないが、その構成要素である寿司（Sushi）ドメインは保存性の高い β シート構造を持つことから、ホモロジーモデリング（homology modeling）やスレッディングモデリング（threading modeling）によって比較的正確にモデリングすることが可能である。

軽症型第 XIII 因子欠損症におけるヘテロ接合性変異とその臨床症状の関連性を判断することは大きな課題である。これらの変異は、第 XIII 因子ヘテロテトラマー複合体の界面に存在し、複合体の構築・組み立てに影響を与える可能性が高いことが推測される。これにより、血中の複合体プールの大部分が機能不全となり、外傷誘発性の出血時に第 XIII 因子レベルが 10%未満まで低下し、正常に止血できなくなる可能性がある。

理想的にはヘテロ接合体種（野生型ホモダイマー、ヘテロ接合体分子種、ホモ接合体変異分子種）を選択的に分離し、定量的な解析をする必要がある。しかし、バイシストロニックシステムを用いた試みでは、変異体種（特に変異体ホモダイマー種とヘテロ接合体種）は非常に不安定であり、収率が極めて低く定量的な評価が困難である。現時点では、細胞ライセートを用いた原因究明研究に留まっている。

以上

Vascular Biology and Immunothrombosis

血管生物学および免疫血栓

報告者名：藤井 聡

連絡先：

〒060-8648 札幌市北区北 14 条西 5 丁目

北海道大学病院検査・輸血部 藤井 聡

電話 011-706-7784 / FAX 011-706-7784

E-mail: sfujii@huhp.hokudai.ac.jp

開催日： 2025 年 6 月 22 日（日曜日）

開催時間： 1630-1830

委員会構成

Chair (New) Kimberly Martinod (Belgium)

Co-Chair Coralie Guerin (France)

Co-Chair Yohei Hisada (USA)

Co-Chair Chloe James (France)

Co-Chair Constantino Martinez (Spain)

Co-Chair Shrey Kohli (Germany)

Co-Chair Adela Constantinescu-Bercu (United Kingdom)

Vascular Biology and Immunothrombosis（血管生物学および免疫血栓）のセッションは 2025 年 6 月 22 日 日曜日 1630-1830（日本時間 6 月 23 日 月曜日 0530-0730）に現地会場で開催された。Chair の Kimberly Martinod (Center for Molecular and Vascular Biology, Department of Cardiovascular Sciences - KU Leuven, Belgium)は、「小委員会名を Vascular Biology 血管生物学から Vascular Biology and Immunothrombosis 血管生物学および免疫血栓に変更する」とした。生体防御機構として血栓形成など止血メカニズムが病原体の捕獲などに寄与する免疫血栓というポジティブな概念について、いまだ解析は不十分である。科学的視野を拡大し、新しい研究方法などにも対応することで、今後の免疫血栓に関わる研究の発展はおおいに期待できる。また、他の SSC との協働も期待できる。SSC 小委員会で行っている研究計画が進み、テーマが変わっていく場合は、さらなる名称の変更もあるとのことであった。Martinod は委員会の

活動報告として ISTH 機関誌である *The Journal of Thrombosis and Haemostasis* に *SSC vascular biology* から、2024 年 SSC 以降に新しく論文が 2 編発行されたことを紹介した。1 編は *Comparison of assays measuring extracellular vesicle-tissue factor in plasma samples: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Vascular Biology* で著者は Amandine Bonifay らである (*J Thromb Haemost* 2024; 22:2910-2921)。組織因子 (tissue factor, TF) を発現する細胞外小胞 extracellular vesicle (EV) は凝固第 VII/VIIa 因子と結合し凝固を開始できる。TF を発現する凝固促進性 EV は敗血症、新型コロナウイルス感染症、がん患者等の循環血中に検出される。EV の TF 活性/抗原を測定するために研究室内のアッセイあるいは市販のアッセイを使用可能である。しかし、これらのアッセイ間の比較はほとんどなされてこなかった。SSC はこれらのアッセイの感度、特異度、再現性を比較した。健常人から乏血小板血漿を調製し、ヒト母乳から調製した EV ないし TF 陽性あるいは陰性の培養細胞から調製した EV を添加した。また、リポ多糖体で刺激したヒト血液より調製した血漿を作製した。これらの血漿の EV の TF 活性/抗原を 21 の研究室で測定した。EV の TF 活性/抗原測定値はアッセイ法により大きなばらつきがあった。活性測定法は抗原測定法に比べ感度および特異度は高かった。さらにアッセイ内やアッセイ間に大きなばらつきを認めた。抗 TF 遮断抗体や免疫捕獲を用いた機能測定法はもっとも感度と特異度が高かった。免疫捕獲を用いた活性測定法は、高速遠心分離で単離した EV を用いた測定法よりも変動係数は小さかった。したがって EV の TF 測定には、抗 TF 抗体存在下の機能測定法を推奨するとした。

2 編目は *Monitoring and reporting the composition of plasma and serum to improve biobanks and comparability of extracellular vesicle research: communication from the ISTH SSC Subcommittee on Vascular Biology* で著者は Rienk Nieuwland らである (*J Thromb Haemost* 2025; 23:1698-1703)。報告の透明性を高めることは研究の再現性向上の鍵である。2023 年に EV 研究の再現性を改善するために国際細胞外小胞学会 (the International Society for Extracellular Vesicles, ISEV) はガイドライン “Minimal information for studies of extracellular vesicles” を改訂した (MISEV2023)。このなかで ISEV の血液 EV 作業部会は “MIBlood-EV: Minimal information to enhance the quality and reproducibility of blood extracellular vesicle research” というツールを作成した。MIBlood-EV は MISEV2023 の一部であり技術ノートである。血液は EV 研究で最も頻繁に使用される体液で、血液サンプルや血漿ならびに血清などの派生物の組成はドナーに依存するだけでなく、収集方法や調製方法にも

影響される。また、リポ蛋白、残存する組織や血小板は測定の再現性に影響する。EV 研究では測定前プロセスを含め標準作業手順の開発が重要である。血液 EV 研究の再現性を改善し、結果報告の標準化のために採血方法と血液製剤作成手順、血漿と血清サンプルの質に関する報告が必要である。詳細な情報収集により作業手順の有効性や、作成された血漿や血清サンプルの交絡因子を明らかにすることが出来る。著者らはこの報告で、ISTH の EV 研究者にオンラインで調査を行った。20 の連絡先のうち 95% は MISEV について知っていたが、35% は 2023 年の改訂を知らなかった。報告に MISEV2023 を用いていたのは 65% のみだった。MIBlood-EV に関して、40%はこの報告ツールを知らなかった。20%はこの勧告に従っていなかった。連絡先の 75%は血液を用いた EV 研究で測定前プロセスの変動因子が満足に記載されていないと回答し、90%は標準化された報告ツールは有用であると回答し、80%は MIBlood-EV は ISTH の他の分野の研究にも応用できると回答した。このツールは測定前プロセスでの血漿や血清の調製に使用されたプロトコルや血液製剤の質の評価に使われたアッセイの情報を記録し報告する。各研究室で作成された作業手順書の変更は必要とせず、既存のデータベースに実装可能である。したがってメタ分析を介して測定前プロセスの最適化をエビデンスに従って達成できるようになる。血漿や血清サンプルの質向上により、EV 研究のためのバイオバンクの質を高め、バイオバンクや研究室間の血漿や血清サンプルの交換を促し、研究室間の EV 研究の協働を促進し、相互評価の質向上に繋がると考えられる。

引き続き Ryohei Hisada が *Advancing Standardization of Extracellular Vesicle Tissue Factor Activity* と題して TF-EV activity project の内容を発表した。TF は分子量 47kDa の膜貫通型の糖タンパクである。凝固第 VII/VIIa 因子の受容体であり、TF: FVIIa コンプレックスは止血に欠かせないが、血栓症にもかかわる。EVs は細胞の多小胞体 multivesicular body (MVB) 由来のエクソソーム exosome、アポトーシスを起こした細胞 apoptotic cell 由来のアポトーシス小体 (apoptotic body)、活性化された細胞や腫瘍細胞由来のマイクロベシクル microvesicle (microparticle) などから構成される。凝固促進性の EV には血小板や赤血球由来のホスファチジルセリン phosphatidylserine (PS) を発現する EV や単球や腫瘍細胞由来の PS と TF を発現するより凝固活性の強い EV がある。血漿や EV の TF の測定には、酵素結合免疫吸着検査法 (ELISA)、フローサイトメトリー、免疫アッセイなどを用いた抗原を測定する方法がある。活性測定法としては、一段法ないし二段法により、抗 TF 抗体の存在下ないし非存在下で活性を測定する方法や、フィブリン生成法によるアッセイがある。活性測定法は抗

原測定法より TF 検出の感度、特異性ともに高い。演者は 2018 年に血漿から単離された EV の TF 活性を測定するゴールドスタンダードとなる二段法 EVTF 活性測定-FXa 生成を測定する方法 (Chapel Hill Assay) を発表している。標準物質としてリコンビナント TF (innovin, イノビン)を用い、TF 依存性に FXa 活性と TF 非依存性の FXa 活性を測定する。上述の 2024 年の Bonifay 論文では 21 の研究室が参加した。18 施設は機能アッセイを行い、内訳は 9 施設で自施設で開発した 2 段階の EVTF 活性測定 (FXa 生成測定) を施行し、内 7 施設は抗 TF 遮断抗体を用いていた。5 施設は市販されている 2 段階の EVTF 活性測定 (FXa 生成測定) を施行し、内 2 施設は抗 TF 抗体を用いていた。3 施設はトロンビン生成測定を用いており、内 1 施設は抗 TF 抗体を用い、1 施設は不活化された FVIIa を用いていた。1 施設はフィブリン生成測定を用い、抗 TF 抗体も用いていた。9 施設はフローサイトメトリー法を用い、内 8 施設は古典的なフローサイトメトリー、1 施設はビーズを用いたフローサイトメトリーを行っていた。その結果、機能測定法はフローサイトメトリー法に比べ感度、特異度ともに高かった。抗 TF 抗体ないし免疫捕獲を用いた機能アッセイが最も感度と特異度が高かった。免疫捕獲を用いた活性測定法は高速超遠心により EV を単離して用いたアッセイよりも変動係数 coefficient of variation (CV)は低かった。EVTF 活性測定の実測値には大きな変動があり、CV は 88-134%であった。これらの結果を踏まえ、新しいアッセイ標準化の研究が行われる。参加施設は 2 種類のアッセイを行う。① 自施設で開発した EVTF 活性測定と ② 比較の基準となる標準的な Chapel Hill Assay を施行する。中心となるラボは Chapel Hill Assay の試薬と詳細なプロトコールを提供する。自施設で開発した EVTF 活性測定の感度、特異度、再現性を求め、基準となる Chapel Hill Assay と比較する。サンプルの作成は TF と EV を含まない血漿に、TF を発現する HAP1 細胞 (慢性骨髄性白血病細胞株 KBM-7 に由来する一倍体に近いヒト細胞株でゲノム編集に適する) 由来の EV、ないしは TF をノックアウトした HAP1 細胞由来の EV を加え最終濃度を 0, 0.13, 0.25, 0.5, 1pg/mL とする。各濃度で 3 重測定する。自施設で開発したプロトコールの変数として 1. 超遠心装置のモデル、2. 超遠心のスピード、3. 超遠心の時間、4. 磁気ビーズの使用の有無、5. 磁気ビーズのカラム、6. 上清の吸引方法 (吸引機ないしピペット)、7. TF のキャリブレータ (innovin か他の製造元か)、8. 抗 TF 抗体 (クローン、使用濃度、製造者)、9. FVII/FVIIa (濃度、製造元)、10. FX (濃度、製造元)、11. CaCl₂ (濃度)、12. FXa により開裂される基質、13. 発色基質 (検出の波長)、14. EDTA (濃度)、15. エンドポイントと反応速度、16. プレートリーダーのモデル がある。計測される結果として 1. TF を発現する EV の測定を自施設で開発した EVTF 活性測定と基準となる Chapel Hill Assay

で行うことで各方法の感度を明らかとする。2. 各研究室で TF 活性高発現 EV と TF 活性低発現 EV の比率を測定することで、自施設で開発した EVTF 活性測定と基準となる Chapel Hill Assay の特異度を明らかにする。3. 同じ試料の 3 重測定を行うことにより、自施設で開発した EVTF 活性測定と基準となる Chapel Hill Assay の研究室間の変動係数 CV を求める。4. 参加施設で同じ試料の 3 重測定を基準となる Chapel Hill assay で行い、研究室間の変動係数を求める。2 つの研究を表 1 にまとめた。

表 1 2 つの研究のまとめ

パラメーター	Bonifay 研究	新しい研究
試料数/研究室	8	5
アッセイのタイプ	機能と抗原測定（フローサイトメトリー）	機能測定
アッセイ数/研究室	大部分は 1	2
基準となるアッセイ	なし	あり
アウトカム	感度、特異度、研究室間の変動係数	感度、特異度、研究室間の変動係数、研究室内の変動係数

Hisada は新しい研究について次のように展望した。1. TF 検出について、どのアッセイがもっとも高い感度、特異度、再現性を示すかが明らかとなる。2. もっとも高い感度、特異度、再現性を示すアッセイは研究室間で異なる可能性がある。3. 今回の新しい研究は以前の研究 (Bonifay et al. JTH 2024; 22:2910-2921, PMID: 38925490) とともに、EVTF を測定する研究の質向上に貢献する。

オランダの Judith Cosemans は Considerations for designing endothelialized models of thrombus formation と題して発表した。血栓症は止血が悪い方向に向かったものではない。すなわち、血栓症は局所的ないし全身的な病態により脈管が閉塞したものである。止血は閉鎖的な高圧回路から血液が出る反応である。モデルを考えるにあたり、血栓症や出血のリスクをふまえ 3 要素を考慮に入れる。血液では血液の成分、凝固性が重要である。血流では流体力学やせん断応力（シアストレス）が大切であり、血管では内皮細胞、炎症惹起性刺激や病理学的な刺激、微小環境や基質が重要となる。モデルは簡単なほうから複雑なほうへ、二次元細胞培養、細胞外基質、シアストレス、共培養、血液構成成分、臓器チップな

どがある。簡単なモデルは手に入れやすく再現性は高い。モデルが複雑となると、臨床への応用可能性が出てくる。せん断率について下記の表 2 にまとめる。ヒト血液によるマイクロ流体力学では $1000/1500\text{s}^{-1}$ が最も頻繁に用いられるせん断率である。

表 2 血管のせん断率

健常な血管	ヒト平均壁せん断率 s^{-1}	マウス平均壁せん断率 s^{-1}
頸動脈	280 - 550	1800 - 4000
冠動脈	100 - 350	6700
大動脈	40 - 150	2500
腸間膜動脈	170 - 330	1200 - 1700
狭窄した動脈	800 to > 3000	

モデルに使用される内皮細胞のソースは、初代培養内皮細胞、不死化内皮細胞、血管内皮コロニー形成細胞 (endothelial colony-forming cell, ECFC)、in vitro で分化された間葉系細胞や人工多能性幹細胞 iPSC がある。生理学的妥当性、寿命、純度、入手の容易さ、エピジェネティックな揺らぎ (細胞が分裂する際にエピジェネティックな修飾が世代を経るごとにわずかに変化する現象)、コストなどが考慮される。演者らはマイクロ流体力学とオミクス解析を組み合わせたモデルを考案した。全血と Fluo4 を負荷した血小板を 37°C で 1000 壁せん断率 s^{-1} で、膠原線維と TF でコートした表面で培養したヒト臍帯静脈内皮細胞の表面を通過させる。炎症を模してヒト臍帯静脈内皮細胞を $\text{TNF-}\alpha$ で一晩刺激すると内皮表面に血小板が付着しフィブリンが形成される。マルチオミクス解析では内皮細胞は血小板活性化を、プロスタサイクリン経路や一酸化窒素経路に加え、プロテインキナーゼを介して調節していることがわかってきた。胎盤組織は細胞外基質の代替的なソースである。ヒト臍帯動脈より血管基質やコラーゲンを抽出する。胎盤より得られた基質は血管平滑筋細胞の収縮性表現型を維持する。胎盤由来の酸可溶性のコラーゲンは **HORM** コラーゲン (タイプ I コラーゲン) よりも、血小板の粘着が起きやすい。この現象を利用して、血小板の様々なコラーゲン受容体について研究を進めている。臍帯動脈由来の分子は細胞と基質の研究に重要で 3R (reduce, reuse, recycle) な材料となる。

Leipzig 大学の Jayakumar Manoharan は、Tissue Factor and interferon- α receptor-1 constitute a thrombo-inflammatory switch と題して免疫血栓の観点から、インターフェロンのシグナル伝達と TF 発現の関連について発表した。腎疾患では糸球体内皮細胞、メサンギウム細胞、ポドサイト、尿管上皮細胞で TF、トロンビン受容体の発現が変化する。糖尿病で内皮型一酸化窒素合成酵素 eNOS の欠損した糖尿病性腎疾患のモデルマウスでは、6 か月間の高脂肪食で TF 発現が亢進し、臓器障害に貢献する。一方、TF の細胞内ドメインが欠損したマウスでは、アルブミン尿の増加がみられる。ヒト腎臓での TF 発現は特にポドサイトで高い。ポドサイトでの TF の機能を明らかにした。血液透析患者では糸球体で TF 発現が強いことが知られている。そこで演者はポドサイト特異的に TF が欠損するマウスを作成した。このマウスでは野生型に比べ 8-24 週でアルブミン尿が増加し、基底膜の肥厚など糸球体障害も見られる。またこのマウスよりポドサイトを単離して遺伝子発現プロファイリングを行うと、インターフェロンシグナリングが活性化していた。TF はサイトカインのクラス II 受容体である。TF は、インターフェロン α と β の受容体を構成する 2 つのタンパク質サブユニットのうちの一つ IFNAR2 (interferon alpha/beta receptor, インターフェロン α/β 受容体 2) とドメインホモロジーがあり、TF と IFNAR1 (インターフェロン α/β 受容体 1) の相互作用が推察された。そこでマイクロスケール熱泳動を用いた分子間相互作用解析を行うと TF と IFNAR1 の相互作用が認められた。タンパク質構造、タンパク質ドッキング、タンパク質-タンパク質相互作用を検討する高分子モデリングソフトウェア Rosetta docking でも相互作用がみられ、TF の C 末端の fibronectin III ドメインが IFNAR1 に結合する。また、ポドサイト特異的に TF が欠損するマウスでは JAK/STAT 系シグナルを介した炎症が亢進し、炎症性サイトカイン発現の増加や 8-24 週でアルブミン尿が増加する。しかし、さらに IFNAR1 を欠損させるとアルブミン尿増加は抑制された。したがって、ポドサイトでの TF 欠損は IFNAR1 シグナリングを亢進させることで腎臓での免疫恒常性を破壊すると推測される。TF-IFNAR1 複合体は免疫血栓の進展を決める制御スイッチの役割を果たす。TF と IFNAR1 は複合体で存在すると、両分子は共に非活性化状態にある。しかし、複合体が解離すれば TF は凝固系の促進、IFNAR1 は IFNAR2 と複合体を形成して炎症の促進に働くと推測される。培養細胞を用いた実験では IFN2 α (500 Units) と FVIIa (10nM) は TF-IFNAR1 複合体を解離させた。またヒトミクログリア HMC3 細胞株を IFN2 α (500 Units) と FVIIa (10nM) で刺激すると 60 分で IFNAR1 のリン酸化が促進された。 μ L スケールで、液体中の分子間相互作用を高感度に定量する新しい方法であるマイクロスケール熱泳動では、TF (37 μ M) と IFNAR1 (20nM) の相互作用

用は Ca^{2+} 依存性であった。TF-IFNAR1 複合体は免疫血栓の制御に重要な役割を果たすことが示唆される。腎臓以外の臓器でも TF-IFNAR1 複合体は免疫血栓の制御に働いているのか、炎症の進展とともに TF の作用はようになっていくのかなど興味深い。今後、凝固と免疫のクロストークの研究が発展すると考えられた。

2025 年度の血管生物学および免疫血栓の SSC の発表では 2 編の JTH 論文というアウトプットが示された。若い研究者らによって、組織因子 TF や細胞外小胞 EV について最新の成果が発表され、活発な討論がみられた。会場には活気がみられ、各種測定法や評価手順の標準化にもつuit これからの研究の発展がおおいに期待できる内容であった。ISEV との交流や、免疫血栓という新たな分野も加えられ 2026 年フランス、パリでの ISTH での血管生物学および免疫血栓 SSC のさらなる発展が楽しみである。

Physiological Anticoagulants and Thrombophilia

森下 英理子

2025 年 6 月 23 日 (月) 4:30 PM - 6:30 PM

Chairman: Vera Ignjatovic (USA)

Co-Chairmen: Javier Corral (Spain), Christelle Orlando (Belgium),

Beverley J Hunt (UK), Christine Van Laer (Belgium),

Rinku Majumder (USA), Kataryana Mayger (UK), Paolo Simioni (Italy)

1. Session Welcome & Introduction

演者: Vera Ignjatovic, PhD (USA)

本セッション「Physiological Anticoagulants and Thrombophilia」は、生理的血液凝固阻止因子であるアンチトロンビン(AT)、プロテイン C(PC)、プロテイン S(PS)、APC 抵抗性(APCR)、Tissue factor pathway inhibitor(TFPI)等および遺伝性血栓性素因に関する臨床・研究・標準化を議論する分科会として開催された。議長の Prof. Vera Ignjatovic からは、まず分科会の体制変更と新たなメンバー募集についてのアナウンスがあった。

特に、次期議長として Christelle Orlando 氏が就任すること、および「Reach the World」メンバー(発展途上国の研究支援枠)の募集締切が迫っていることが強調された。本分科会は、単なる研究発表の場ではなく、世界的な診断基準の策定や、検査の標準化を主導する重要な役割を担っている。

現在進行中の主要なプロジェクトは以下の通りである。

- a. AT 欠乏症の国際レジストリ構築: 臨床像と遺伝子型の相関解明。
- b. 血栓性素因検査の適応とガイドランスの改定: 過剰な検査の抑制と適切な症例選定。
- c. 直接経口抗凝固薬(DOAC)の使用に関する実態調査: 特殊な背景を持つ患者への投与指針。
- d. 遺伝性血栓症のマネジメントに関するガイドランスの作成。

2. Antithrombin deficiency update

演者: Vera Ignjatovic, PhD (USA) (Prof. Zsuzsanna Berezky, MD, PhD の代読)

AT 欠乏症は稀な疾患でありながら、最も血栓リスクが高い血栓性素因の一つである。本報告では、世界中から収集された 759 例の患者データに基づき、その臨床像と診断の課題が浮き彫りにされた。

1) 患者背景と臨床統計

登録された 759 例のうち、女性が 58%を占め、診断時の年齢中央値は 32 歳であった。家族歴がある症例は 56%に上り、遺伝的背景の強さが示された。興味深いのは、診断のきっかけとなったイベントの 25%に明確な誘因 (Provoking factors) が認められた点である。具体的には、手術、外傷、肥満、そして特に妊娠が重要な因子として挙げられた。

2) 妊娠と AT 欠乏症

本レジストリにおいて、妊娠に関連するデータは特筆すべき内容であった。254 例の妊娠記録のうち、23.6% (60 例) で何らかの合併症が発生していた。さらに、28 例の死産が報告されており、AT 欠乏症が周産期の管理において極めて高いリスクをもたらすことが再確認された。これに対し、妊娠中および産後の抗凝固療法の最適化が急務である。

3) 治療戦略と DOAC の課題

治療に関しては、低分子ヘパリン (LMWH) が 55%と最も多く、次いでビタミン K 拮抗薬 (VKA) が 25%であった。近年、DOAC (20%) の使用も増えているが、本レジストリの解析から重要な懸念が示された。つまり、DOAC をフル用量で服用している患者では再発率が低いが、低用量 (減量投与) を選択している患者において血栓再発のリスクが有意に高い」という傾向が見られた。AT 欠乏症患者に対する DOAC の用量設定には、慎重な検討が必要である。

4) 診断技術の進歩: 質量分析法の応用

従来の活性測定 (発色性試薬) では、試薬の種類によって II 型欠損症 (変異部位による機能不全) の検出感度に大きな差があることが問題視されている。これに対し、本セッションでは「標的質量分析 (LC-MRM MS)」を用いたプロテオーム解析が紹介された。これにより、遺伝子変異によって生じるわずかなタンパク質の構造変化を同定し、従来の検査では見逃されていた症例を正確に診断できる可能性が示唆された。

3. The use of DOACs in patients with antithrombin (AT) deficiency: an institutional approach

演者: Dusic Bazaric, MD (Project Lead: Mirjana Kovac, MD, PhD)

AT 欠乏症は、静脈血栓塞栓症 (VTE) のリスクが極めて高い血栓性素因であるが、その希少さゆえに、VTE 治療の主流となった DOAC の有効性と安全性に関するエビデンスは未だ限定的である。本研究では、世界各国の専門施設において、AT 欠乏症

患者に対しどのように DOAC が処方されているか、その実態(臨床慣行)を明らかにすることを目的として実施された。

1) 調査方法

世界 26 の専門施設を対象に、後方視的なアンケート調査を実施した。調査項目には、患者の欠乏症タイプ(I型・II型)、使用された DOAC の種類、投与量、治療期間、および治療中に発生した血栓再発や出血合併症の有無が含まれた。

2) 主要な調査結果

a. 薬剤の選択と普及:

調査対象となった多くの施設で、AT 欠乏症患者に対して DOAC(主にアピキサバン、リバーロキサバン)が日常的に使用されている実態が示された。薬剤の選択において、AT 欠乏症のタイプ(I型か II 型か)によって使い分けるといった明確な傾向は認められず、利便性や一般的な VTE ガイドラインに準じて処方されていた。

b. 有効性(血栓再発)に関する懸念:

最も重要な知見として、DOAC 服用中に血栓を再発した症例が報告された。特に、長期的な二次予防のために「低用量(減量投与)」を選択していた症例において再発リスクが高い傾向が示唆された。AT 欠乏症患者はトロンビン生成能が非常に強力であるため、通常の VTE 患者に適用される減量プロトコル(例:アピキサバン 2.5mg 1 日 2 回など)では、凝固抑制が不十分である可能性が指摘された。

c. 安全性と有効性

出血合併症については、重篤なものは少なく、多くが月経困難症(過多月経)であった。しかし、一部の症例では DOAC 服用中にもかかわらず血栓を再発したケースが報告されており、「どのような症例であれば DOAC で安全に管理できるのか」を層別化するための大規模な前方視的研究が必要であると結論付けられた。

3) 発表の結論と提言

- 標準用量の維持: AT 欠乏症のような高リスク患者においては、DOAC を使用する場合、安易に減量せずフルドーズ(標準用量)を維持することが再発防止において極めて重要である。
- ガイダンスの必要性: 施設間での治療方針のばらつきが確認されたことから、AT 欠乏症に特化した DOAC 使用に関する国際的な公式ガイダンスの策定が急務である。
- 今後の課題: 今回の結果はアンケートに基づく限定的なものであるため、今後はより大規模な前方視的コホート研究によって、DOAC の最適な投与設計を検証する必要がある。

4. Functional characterization of a *THBD* variant associated to thrombosis

演者: Christine Van Laer, MD (Belgium)

血栓性素因の遺伝子パネル検査の普及により、従来見過ごされていたトロンボモジュリン (*THBD*) 遺伝子変異の重要性が注目されている。Dr. Laer は、1,300 人以上の患者を対象とした解析結果を発表した。

1) L433P 変異の同定

Dr. Laer らのチームは、*THBD* 遺伝子において 8 つのミスセンス変異を同定した。中でも特に注目したのが、EGF 様ドメイン 5 に位置する p.Lys433Pro 変異である。

2) L433P 変異の驚異的な機能喪失

Dr. Lae らは L433P 変異に着目し、遺伝子組換え体を作成して *in vitro* の実験系を行い、PC 活性化能の喪失、TAFI (トロンビン活性化線溶抑制因子) 活性化能の喪失、およびトロンビン生成抑制能の喪失を明らかにした。

表面プラズモン共鳴法 (Biacore) を用いた解析では、この変異体がトロンビンとの結合能力を全く持っていないことが証明された。TM は通常、トロンビンと結合することで凝固促進作用を阻止し、逆に抗凝固系 (PC 経路) を動かす「スイッチ」の役割を果たすが、この変異によりトロンビンが「野放し」の状態になることが示された。

3) 臨床症例の提示

この L433P 変異を持つ 68 歳の男性症例が提示された。彼は 40 歳で深部静脈血栓症 (DVT) を発症し、その後も肺塞栓症を繰り返していた。特筆すべきは、彼がプロトロンビン G20210A 変異も併せ持っていた点である。TM 変異単独でもリスクはあるが、他の血栓性素因と「ダブル・ヒット」することで、臨床症状が重篤化することが示唆された。

5. Current practicer in thrombophilia testing: from phenotype to genotype

演者: Christelle Orlando, PhD (Belgium)

Prof. Orlando は、世界中の検査室における血栓性素因検査の実態を把握するため、ISTH および各国の関連組織を通じて実施された共同研究の結果を報告した。本調査は、表現型検査と遺伝子型検査の現状を明らかにし、診断ワークフローにおける強みと弱みを特定することを目的としている。

1) 調査の概要

- 手法: REDCap を用いたサーベイ (アンケート) 形式。
- 回答数: 世界各国の 82 施設が全回答を完了。
- 地域分布: 回答者の 55% がヨーロッパ、次いで北米 (13%)、オーストラリア・ニュージーランド (13%) であった。
- 施設種別: 50% が大学病院、39% が非大学病院の検査室である。

2) 表現型検査の実態と課題

a. 検査の制限 (適応選定):

- 検査の実施を特定の条件(例:抗凝固薬使用の有無、若年発症、家族歴など)で制限している施設は 42%に留まり、55%の施設は制限なく(非選択的患者に)検査を実施している。
- 制限を設けない理由は、習慣流産の精査や、自国の診療報酬制度に起因する場合が多い。

b. 検査パラメータとアッセイの種類:

- ほぼ全ての施設で AT、PC、PS の検査が行われている。APCR 試験(凝固時間法)は 55%の施設が実施しており、残りの施設は直接 FVL の遺伝子検査を行っている。
- AT: Anti-Xa 活性測定(73%)が主流。PC: 発色合成基質活性測定が主流。PS: 遊離型 PS 抗原測定(80%)が主流。

c. アッセイの組み合わせと基準値の課題:

- 単一項目の測定: 大半の施設(約 7 割以上)が、1 つの指標に対して 1 種類のアッセイしか実施していない。抗原量測定のみを行う施設もあり、機能異常を見逃すリスクが指摘された。
- 基準値(リファレンスレンジ)の出自: 回答した施設の過半数が製造元(メーカー)の添付文書の数値をそのまま使用している。自施設で基準値を検証・確認している施設は 50%に満たず、診断精度の改善点として挙げられた。

3) 遺伝子型検査の現状

a. 実施体制: 遺伝子検査を自施設で行っているのは 56%である。

b. 検査のタイミング: 表現型検査の異常を受けてから遺伝子検査に進む施設は 22%であった。

c. 検査の内容:

- 単一変異検査(54%): FVL およびプロトンビン変異(G20210A)の特定のみを行う施設が最多である。
- 多遺伝子パネル検査(NGS 等): 既に実施している施設は一部(12 回答)に留まっており、その 75%が欧米に集中している。
- 多くの施設が ISTH の「Tier 1 遺伝子リスト(第 1 選択遺伝子群)」に基づいたパネルを組んでいる。

4) 結論と提言

- 現状の評価: 現在の表現型検査は、一貫性を欠き、最適化されていない(suboptimal)部分が多い。また、遺伝子検査は診断アルゴリズムに体系的に組み込まれておらず、限定的な項目に留まっている。
- 将来の展望: 今後は、多遺伝子パネル検査が臨床現場に徐々に浸透していくことが予想される。

- 新プロジェクトの立ち上げ: Prof. Orlando は、本調査結果を受け、ISTH のゲミクス SSC と連携し、「VTE 患者における多遺伝子パネル検査の適用方法に関するポジションペーパー」を作成する新プロジェクトの開始を宣言した。

6. Guidance on the clinical and laboratory diagnosis of inherited thrombophilia (Clinical)

演者: Beverly J Hunt, MD, PhD (UK)

Prof. Hunt の講演は、現代の血栓症診療において最も議論を呼んでいる「誰に対して、どのタイミングで、どの程度の検査を行うべきか」という問いに対し、最新のエビデンスと臨床的妥当性に基づいた明確な指針(ガイダンス)を示すものであった。

1) ガイダンス策定の背景: 過剰検査の弊害

Prof. Hunt はまず、「検査を行うことが必ずしも善ではない」という倫理的な視点から切り込んだ。現在、世界中で血栓性素因のスクリーニングがルーチン化しているが、これには以下の大きな弊害が伴う。

- 不適切なレッテル貼り: 臨床的に無意味な軽微な異常が見つかることで、患者に「一生血栓に怯える」という不必要な心理的ストレスを与える。
- 過剰な抗凝固療法: 検査結果に引きずられ、本来短期間で済むはずの抗凝固療法を不必要に継続し、結果として重大な出血リスクを招く。
- 医療資源の浪費: エビデンスに基づかない検査は、医療経済を圧迫し、真に精密な検査が必要な患者へのリソースを削ぐことになる。

2) 「検査を推奨する」厳選された適応症例

Prof. Hunt は、検査結果が「直接的に治療方針や患者の人生の選択に影響を与える場合」にのみ、検査を行うべきだと提言した。

- **50 歳未満の Unprovoked VTE:** 明らかな外科的手術、重傷の外傷、長期の不働化といった「強力な誘因」がない状態で、若年期に VTE を発症したケース。これらの患者では、強力な遺伝的素因(特に AT、PC、PS 欠乏)が隠れている可能性が高く、再発予防のための終生投与を検討する強力な根拠となる。
- **一親等以内の強力な家族歴:** 親や兄弟が若年(50 歳未満)で VTE を発症している場合、その家族構成員に対してはリスク評価の価値がある。特に女性の場合、避妊薬(ピル)の処方や妊娠・出産の計画に際して、リスクを知ることです予防措置(ヘパリンの予防投与等)を適切に講じることができる。
- **特殊部位の血栓症:** 脳静脈洞血栓症(CVST)や内臓静脈血栓症(門脈、脾静脈、腸間膜静脈等)を発症した患者。これらの部位は一般的な DVT とは病態が異なることが多く、潜在的な血栓性素因の同定が再発防止戦略に大きく寄与する。

3) 「検査を強く推奨しない」非適応症例(科学的否定)

Prof. Hunt は、過去の慣習に囚われず、以下のケースでは検査を行うべきではないと断言した。

- **動脈血栓症(心筋梗塞、虚血性脳卒中)のルーチン化:** 動脈血栓症の主因は血管内皮の損傷とアテローム性動脈硬化である。第 V 因子ライデン (FVL) や PC 欠乏などの凝固阻止因子異常が、動脈血栓のリスクを有意に高めるという明確なエビデンスはない。若年発症かつリスクファクター皆無の極めて稀なケースを除き、スクリーニングは不要である。
- **習慣流産 (Recurrent Pregnancy Loss):** かつては血栓性素因が胎盤血栓を引き起こし流産の原因となると信じられてきた。しかし、最新の大規模臨床試験 (特に ALIFE2 試験) の結果を引用し、「血栓性素因の有無にかかわらず、LMWH を投与しても生児獲得率は向上しない」という事実を示した。治療に結びつかない検査は、もはや医学的に正当化されないとの厳しい見解を述べた。
- **高齢者の誘発性血栓症:** 高齢での骨折や大規模手術に伴う血栓症に対し、遺伝性素因を調べる臨床的意義は極めて低い。

4) 検査のタイミングと「正確な診断」のための絶対条件

検査の実施を決定した場合でも、その「タイミング」を誤れば診断は無価値になると強調した。

- **急性期の回避:** 血栓が形成されている最中は凝固阻止因子が消費されており、正確なベースライン値は測定できない。最低でも急性期を脱し、全身の炎症が沈静化した時期 (通常、発症から数週間～数ヶ月後) に再評価すべきである。
- **抗凝固薬の影響:** ビタミン K 拮抗薬 (ワルファリン等) は PC、PS を低下させ、DOAC は多くの機能的測定法に干渉する。診断を下すには、休薬期間を設けるか、薬剤の影響を受けない特殊な検査法 (遺伝子解析など) を選択する必要がある。

3) 結論: 臨床医に求められる倫理的配慮

Prof. Hunt は最後に、「血栓性素因の検査は、血液専門医による診断の技術だけでなく、その結果をいかに患者に伝え、管理に活かすかという臨床的知性が問われる分野である」と述べた。闇雲なスクリーニングから脱却し、個々の患者のライフステージとリスクを天秤にかけた、思慮深い検査選択こそが現代の標準であるべきだという強いメッセージが込められていた。

7. Guidance on the clinical and laboratory diagnosis of inherited thrombophilia (Laboratory)

演者: Gary Moore, PhD (UK)

Prof. Gary Moor は、血栓性素因の検査室診断における世界的権威として、検査精

度の向上および偽陽性・偽陰性の徹底的な排除を目的とした具体的な技術的指針を提示した。同氏の主張は、単なる測定法の紹介に留まらず、症例の民族的背景や臨床状況を精査した上での「戦略的検査設計」の重要性を説くものであった。

1) 検査戦略の根本的転換: 質的診断への移行

Prof. Gary Moor は、従来の「一律的な一斉スクリーニング」から、「臨床情報を踏まえた多段階・多角的な精密検査」への移行を提唱した。

- **検査項目の厳選:** 全ての患者に対し、AT、PC、PS、FVL といった項目を機械的に一括測定する慣習を排し、臨床的意義が高い項目に絞り込む。
- **診断精度の担保:** 項目数を絞ることで生じたリソースを、疑わしい症例に対する「異なる原理を用いた複数アッセイ(第 2、第 3 の確認試験)」の実施に充て、診断の確信度を高めるべきであるとした。

2) AT 欠乏症の測定

AT 検査において、単一の活性測定の結果が「正常」であっても、特定の変異を見逃すリスクがある。

- **測定原理の相互補完:** トロンビン阻害 (anti-IIa) 法または Xa 因子阻害 (anti-Xa) 法のいずれか一方で正常値を示しても、臨床的に疑わしい場合は、必ずもう一方の原理を用いたアッセイを追加実施する。
- **ヘパリン結合部位 (HBS) 変異への対策:** 特定の II 型 HBS 欠乏は、試薬とのインキュベーション時間が長いと正常値として検出される場合がある。このため、試薬特性を精査し、必要に応じて短時間インキュベーション法を採用するか、高度な専門施設へ照会することが不可欠である。

3) PC および PS: 人種差と干渉要因の管理

PC および PS の検査では、集団の地域性と薬剤による影響への深い理解が求められた。

a. PC:

- スクリーニングには、干渉が少なく信頼性の高い合成基質法 (chromogenic assay) を第一選択とする。
- ただし、日本を含むアジア圏で報告される「2b 型欠乏症」が疑われる症例では、合成基質法が正常であっても、必ず凝固時間法 (clotting assay) を追加しなければならない。

b. PS:

- 活性測定 (機能測定) は偽陽性が頻発するため、初期段階では Free PS 抗原の測定を優先する。
- アジア圏特有の変異 (PS Tokushima など、抗原量は正常だが機能が低下するタイプ) を見逃さないよう、地域特性に適応した検査アルゴリズムを構築する必要がある。

ある。

- 抗凝固薬による干渉: ビタミン K 拮抗薬(ワルファリン等)服用中の検査は、薬理的に PC や PS が低下するため、診断価値が皆無(無意味)であり、厳に慎むべきである。

4) APC レジスタンス(APCR):

- 民族的背景の考慮: FVL は白人集団に特異的であるため、アジア系やアフリカ系の患者に対してルーチンで検査を行う必要性は低い。
- 段階的アプローチの推奨: まず安価な APCR 試験を実施し、異常が認められた場合のみ、高価な遺伝子解析 (PCR) へと進むコスト効率を意識したワークフローを提示した。

5) 異常フィブリノゲン血症への警戒

見逃されやすい血栓素因として、異常フィブリノゲン血症についても言及された。

- トロンビン時間(TT)やレプチラゼ時間の延長、および活性値と免疫学的抗原量の乖離(活性/抗原比 0.7 以下)を精査することが、確実なスクリーニングの鍵となる。

4) 結論:検査室が果たすべきコンサルタント機能

Prof. Gary Moore は、検査室の役割を「数値を算出するだけの機関」から、「その数値がどのような条件下(急性期、休薬状況、民族性)で得られたかを解釈し、臨床医に専門的助言を行うコンサルタント」へと昇華させるべきであると結んだ。

8. 3rd IS Protein C, plasma with ISTH SSC Lot #6 ISTH2025

演者: John Hogwood

最後に、世界中の検査データの整合性を保つための「標準品」の更新について報告があった。

第 3 次国際標準品に対するトレーサビリティを確保するため、新たな標準血漿 (ISTH Lot 6) を用いた国際共同研究が実施された。1987 年に最初の標準品が制定されて以来、継続的な更新が行われてきたが、今回の Lot 6(コード:24128)も、これまでの標準品と高い整合性(GCV:幾何変動係数の低さ)を示した。これにより、世界中のどの施設で検査を受けても、同じ基準で「欠損症」と診断できる体制が維持されることになる。

まとめと考察

本セッションを通じて、血液凝固阻止因子の研究は「単なる因子の同定」から「精密な機能解析(トロンボモジュリン等)」および「臨床現場での適切な運用(ガイダンスの厳格化)」へとシフトしていることが鮮明となった。

特に、AT 欠乏症における DOAC 使用の懸念(低用量での再発リスク)や、遺伝子検

査と質量分析を組み合わせた次世代診断の方向性は、今後の診療ガイドラインに大きな影響を与えると考えられる。日本においても、欧米のガイダンスを鵜呑みにするのではなく、人種差を考慮した独自のデータ蓄積と、本セッションで示された標準化の取り組みへの参画が求められる。

Genomics in Thrombosis and Hemostasis

報告者 宮田 敏行

2025 年 6 月 23 日 16:30-18:30

Chairman

Andrew Johnson, USA

Co-Chairman

Juliana Perez-Botero, USA, Sven Danckwardt, Germany, Jill Johnsen, USA,
Suthesh Sivapalaratnam, UK, Marie-Christine Morel-Kopp, Australia,
Tessa Barrett, USA, Raizl Gruda Sussman, Canada, Paula Heller, Argentina

SSC の Genomics in Thrombosis and Hemostasis は 207 A&B, Walter E. Washington Convention Center で行われた。

SSC 14.1 - SSC Session Welcome, Overview and Updates, USA

Speaker: Andrew Johnson, Ph.D., National Heart, Lung and Blood Institute,

National Heart, Lung and Blood Institute の Andrew Johnson です。この Subcommittee の座長を務めています。Framingham Heart Study をしています。Disclosure はありません。

この Subcommittee ですが、以前は Genomics in thrombosis & hemostasis としていましたが、名前を変更し、"OMICS in Thrombosis & Haemostasis SSC"としてしています。それでは、この Subcommittee の "Welcome, Overview and Update" を発表します。

本 SSC のミッションと目的、これからのビジョンを説明します。遺伝性血小板・出血・血栓性疾患 (bleeding, thrombotic, and platelet disorders, BTPDs) に関わる論点として、1) evidence に基づいた遺伝子シーケンスと診断、多遺伝子パネル、2) 遺伝子バリエーションの annotation と evaluation、3) 遺伝子と家族へのカウンセリング、があります。また、他の血栓止血領域の OMICS の役割として、1) Transcriptomics & Proteomics の標準化、2) PGS 機能的スクリーニング、Multiplexed Assays of Variant Effects (MAVEs) のような新しいトピックス、3) 患者とコントロールのための基準値もしくは dataset、があります。

他の SSC Subcommittee と共同で、Gomez 博士を中心に EAHAD FXI Variant database に必要な Curator をしています。EAHAD FXI Variant database は 1275 人の FXI 欠乏症を含み、403 個の *F11* 遺伝子バリエーションを載せています。*F11* の遺伝子バリエーションと FXI のタンパク質に興味をもつ科学者や臨床家が集まっています。Zoom で

二ヶ月毎に運営委員会を開催しています。一ヶ月に2時間くらいです。運営委員会の座長 k.gomez@ucl.ac.uk もしくは <https://dbs.eahad.org/FXI/about-us> にコンタクトを取ってください。

私達のプロジェクトを以下に要約します。

終了したプロジェクト：

Gold Variants project,

Platelet transcriptomics sample prep: STRIDE project (Banerjee et al, 2024, JTH)

ISTH-PAT (physiological anticoagulant) thrombophilia survey project (Christelle Orlando, manuscript under submission)

進行中/承認済み

Global survey on Inherited Platelet Disorders (Paula Heller)

Bernard Soulier Syndrome population DB (Omid Seidizadeh)

ISTH-PAT thrombophilia Gene Panels (Christelle Orlando)

議論中もしくは計画中の新規プロジェクト

Platelet OMICS reference database (Tessa Barrett)

Survey of validated assays for Platelet Disorders/Phenotype/genotypes (Marie-Christine Kopp)

Pregnancy-related genetic testing issue in T&H (Juliana Perez-Botero, Jill Johnsen)

今回の SSC には発表者として多くのイランとイスラエルの研究者が出席できませんでした。次回のパリの会議には平和になって出席できるようになってほしいです。Early Career Working Party が始まりました。就任した9人の名前をスライドで示した。皆さんの参加を待っているとのこと。

アナウンスとして、SSC グラントを紹介した。Small grant は $\leq 20,000$ USD で、large grant は $\leq 50,000$ USD です。8月1日までに座長に、SSC 本部には9月15日が締め切りです。ISTHのサイトを見て下さい。SSCのCo-Chairは2026年の2席空きます。Co-Chairの応募は7月31日までにAndrew Johnsonまで提出して下さい。

SSC 14.2 - Gold Variant Project 2025 Update

Speaker: Raizl Sussman, MD PhD, Rambam Health Care Campus, Israel

司会は Andrew Johnson

Disclosure なし。

今年は ClinGen Expert Panel に2つの update があった。1つは TIER1 に Jak2 がはいったことである。TIER1 は疾患関連が証明された遺伝子で、3つの独立した家系で cosegregation (共分離) し、機能データもある。Jak2 の表現型は血小板増加で、遺伝

形成は常染色体顕性遺伝、遺伝子バリエントは機能獲得変異で、家系は3家系以上、マウスモデルもある。

2つ目はエビデンスが少ない TIER2 に RGS18 が入った。TIER2 は1家系もしくは2家系で不十分な cosegregation が示され、機能解析はない。RGS18 は軽度出血に関わり、MOI は autosomal dominant, variant type は gain of function、1家系で segregation が示された(PMID:39454878)。もっと多くのデータが集まることを期待している。

Gold Variants Project は2021年に始まった。”GoldVariants” にバリエントを登録する必要がある。BTPD (bleeding, thrombotic, and platelet disorders) で遺伝子バリエントであることを確認し、RedCap を使ってバリエントを登録することにより、年二回 ClinVar に新しいバリエントが保存される。こうしてバリエントの分類ができあがっていく。登録数だが、2021年は約800だったが、2022年は約300、2023年は200、2024年は100強にまで減っている。バリエントの登録は手間がかかる作業である。登録を手伝うので知らせて欲しいとのことである。

SSC 14.3 - Platelet OMICs reference datasets: a growing need

Speaker: Tessa J. Barrett, PhD. Assistant Professor, Department of Medicine. Assistant Professor, Department of Pathology, New York University Grossman School of Medicine, USA

3つの disclosures を示した。発表は Barrett 博士ではなく、司会を務める Andrew Johnson 博士が Barrett 博士のスライドを用いて行った。

Platelet OMICs は血小板バイオロジーや疾患診断方法に重要な知見を与える。しかし、Platelet OMICs は Human Protein Atlas や Genotype-Tissue Expression (GTEx) project といった主要な OMICs レポジトリに比べ低く見られている。血小板という核を持たない生物学、低濃度の RNA、プロセッシングといった技術的なバリエーションが標準化を妨げている。

血小板 OMICs Reference Framework の構築に次の諸点が必要であると述べた。

1) 血小板の単離法のプロトコールの標準化とそれを用いた OMICs の比較 (Banerjee et al, PMID: 38969303 を発表)、2) コホート間とプラットフォーム間の比較、3) 候補となる標的もしくはバイオマーカーの追試確認、4) Multi-OMICs データセットの統合、5) 疾患による変化や薬剤による変化を理解できるようにすること、6) バイオマーカーの発見と治療の観点からの洞察、再現性。

具体的には、Basic functionality として、Metadata (すなわち、年齢、性、治療法) と一緒に生データと処理済みデータのアップロードすること。Metadata とはデモグラフィックスと臨床経緯、血小板の供給源、単離法と精製法を指す。

Community-Driven Platelet OMICs Atlas の次の段階として、試料収集や処理保存などの標準化されたプロトコール、データ登録などの使いやすいポータルを整備、機械的に行う curation の整備を挙げた。

次からの発表は3名のゲスト講演者が行う。

SSC 14.4 - Pre-test and interpretation: clinical genetics best practices

Speaker: Elizabeth Palmer, MS, CGC, 遺伝カウンセラー, Versiti Comprehensive Center for Bleeding Disorders, Milwaukee, USA

遺伝子検査の前に行う Pre-test カウンセリングの大切なことと遺伝子カウンセラーの役割を紹介する。

遺伝子検査は重要な手法であり、機能検査を補い家族のリスクも分かり、症候性の健康リスクを同定できる。しかし、ハッキリしない結果、血族（血縁関係）、腫瘍のリスク、遺伝子による差別、といったこともある。こういったことから、遺伝子検査の前に Pre-test カウンセリングが薦められる。カウンセラーは遺伝子検査の必要性と結果説明の重要性を説明する。患者は検査を理解し疑問があれば尋ねることができる。こういった体制が重要である。

遺伝カウンセラーは遺伝子検査チームの一員である。血液学の分野では米国遺伝カウンセラーの人数は増えている（2020年94人、2024年133人）。遺伝カウンセラーは、健康管理ヘルスケアの経験をもち、文化的な素養を有し、医学的なリテラシーを持つなどとしている。

遺伝子検査手法は、全ゲノム解析（全エキソーム解析）、多遺伝子パネル解析、1遺伝子解析、標的部位解析がある。全ゲノム解析（全エキソーム解析）では予期しない遺伝子異常（例えばがんのリスクなど）が同定されることがあるので、患者は予期しない遺伝子異常に関して考えておく必要がある。多遺伝子パネル解析ではパネルの内容とその限界を理解する必要がある。すなわち、多遺伝子パネルには対象疾患との関連が薄い遺伝子も入っていることがある。1遺伝子解析は検査の表現型を説明するには最良の手法である。例えば、凝固 XI 因子活性が低下している場合は F11 の遺伝子解析を行えば良い。標的部位解析は家族で遺伝子変異が分かっている場合はその遺伝子異常を調べるだけで良い。

具体例を示した。血液内科医は 11 歳の男児患者を遺伝子カウンセリングに紹介した。男児は鼻出血で部分トロンボプラスチン時間が延長したものの、他の出血症状を示さず点状出血を示さなかった（ISTH BAT 出血スコア 2）。検査結果では VWF は正常値で FXII が低値を示し、偶然に血小板数の低下（軽度血小板減少症）（136 K/uL）と平均血小板容積 MPV の高値（10.5 fL）を示した。この患者は他には症状はなかった。遺伝子検査では血小板減少症に適した多遺伝子パネルを考えた。

検査前のカウンセリングでは、患者と家族に対して、遺伝子検査は任意であることを説明し、遺伝子検査の限界とリスクも説明した。次いで、遺伝子検査の目的を説明した。血小板数の低下には複数の遺伝子が関与することを説明し、変異が同定された場合、健康へのリスク度と家族への対応について、家族も遺伝子検査を受ける方が良いのかどうかについてなどを説明した。

結果をどのように伝えるのか：遺伝子変異があった場合、診断にたぶん役に立ち、健康リスクと生殖リスクを説明し、家族に標的部位の解析について説明する。遺伝子変異が見つからなかった場合、低血小板症の遺伝子以外の原因を考え、臨床検査の限界を説明し、時間が経ってからの再検査を考慮する。機能がはっきりしない遺伝子変異(Variant of Uncertain Significance: VUS)の場合、その変異について分かっている情報を集め、将来にもう一度検査を受けると良いかもしれない。VUSの意義が明らかになった際に来院してもらうため将来の計画を立てる。

Incidental findings: 偶然の副次的な知見(遺伝子変異)は **Off target finding** ともいう。血小板減少症の遺伝子検査パネルには、難聴や白内障に関わる *MYH9* や腫瘍のリスクになる遺伝子(*RUNX1*, *ANKRD26*)も含まれている。したがって、血小板減少症パネル遺伝子検査は予期しない遺伝子変異を同定することがある。

Cost and Insurance Considerations : 保険収載のため、遺伝子結果が患者のケアに大きなインパクトがあることを述べる。

Genetic discrimination risks : 法律は地域で異なる。USA では **Genetic Information Non-Discrimination Act (GINA)** がある

講演を次のようにまとめた。1) 遺伝子検査前のカウンセリングは、予期しない遺伝子解析結果を考慮し、意思決定を患者と共有する。2) 遺伝子カウンセラーは特別なトレーニングをうけ技術をもち、全過程で患者を手助けする。3) 検査前のカウンセリングの重要な点は、検査の目的、検査結果、予期しない結果のリスク、家族への影響、検査の経費に関わっているということである。

SSC 14.5 - Challenging technical issues in clinical genetic testing

Speaker: Joel Morales-Rosado, MD, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, USA

Structural variants (SV、構造バリエント) と Copy number variants (CNV、コピー数バリエント、ゲノムDNAのある領域の繰り返し配列の繰り返し数)について :

- ✓ SV と CNV は short-read NGS 法(75-300塩基の解説)では検出できない。
- ✓ F8 遺伝子のイントロン 22 の inversion (逆位) は頻度の高いバリエント(common variants)であるが、多くの遺伝子パネル検査では検出できない。
- ✓ 臨床で使われるほとんどのバイオインフォマティクスの手法は、遺伝子パネル解析の CNV を検出できない。コメント: Bleeding, thrombotic, and platelet disorders

(BTPDs) 遺伝子パネルでの CNV の検出は十分に研究されておらず検出感度の限界は不明である。大きな欠失や 200 塩基対以上の重複は一般的に検出できない。

- ✓ 疑わしい CNVs はマイクロアレイを用いる comparative genomic hybridization (CGH)や multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)のような手法での評価が必要である。

Long-read Sequencing について :

- ✓ 新規の copy number の同定は一般的に VUS (Variant of Uncertain Significance) に分類され、breakpoint や位置、方向が不明である。
- ✓ 2つの Long-read sequence 法がある。いずれも error rate が高い。

PacBio HiFi, 15-20 kb reads sizes with 1% error rate

Oxford Nanopore: up to 4 Mb reads sizes with 2-5 error rate

- ✓ 例:血小板減少症の患者に新規ITGB3遺伝子イントロンに逆位(15 kb)を同定した。これは Alu 繰り返し配列の切断点にあり、エクソン 2-6 の 788 bp の欠失を起こし、かつイントロン内の 174 bp の重複を起こしていた(Zamora-Canovas et al, 2024: PMID 38007062)。
- ✓ 変異を同定できなかった症例では、研究者の手でリード数の増加や減少を点検し、CNV や SV の手がかりをつかむことが大変重要である。

CNV 検出については Jourdy et al, JTH, 2024: PMID 38484912 を参照すること。この研究では重症血友病 A 患者で遺伝子変異を同定できなかった症例 (発端者 8 名) に Structural variants (SV) を同定している。

全ゲノム解析(WGS)では非翻訳領域内にバリエント(Noncoding variant)が同定されることがある(Ellingford et al, PMID: 35850704)。非翻訳領域内に機能的バリエントを示す研究が増加している。

例 1) 非翻訳領域内のバリエント: 非重症血友病 A のフランスの患者 1643 人の 8.8%に *F8* deep intronic variants が同定されている(Dericquebourg et al, 2023, PMID: 37410802)。例 2) 中等度の血友病 B 日本人患者の *F9* イントロン 1 (*HNRNPA1* 遺伝子エクソン 12 の逆位) に 476bp の挿入があり、これが異常な mRNA スプライスを起こしている(Odaira et al, 2022)。

偽遺伝子の遺伝子解析への影響: 偽遺伝子は機能を有する遺伝子に酷似する塩基配列をもつ (部分的に 90%以上が同一性を示す) ので、short read NGS 解析を妨害し、false-negative もしくは false-positive の間違ったバリエントコールを起こす可能性がある。例として、*PROS1* とその偽遺伝子である *PROS2P* (こちらはエクソン 1 が無い) を区別して結果を出す必要がある。また、*VWF* 遺伝子は部分的な偽遺伝子 (エクソン 23-34) を染色体 22q11.2 に持つ。偽遺伝子の影響を少なくするため、hs37d5 reference genome を使うと mismatching が減る。

VUSはシーケンスの技術的な問題ではなく、その解釈に関することである。VUSはデータベースにかなり多く含まれている。これに対して、ClinGenはACMG/AMPのガイドラインに沿って疾患とバリエーションを作成しており、Hemostasis/Thrombosis Clinical Domain Working GroupsとGene Curation Expert Panelが配列バリエーションの解釈を行っている。ClinVarの分類だと、血栓止血に関わる遺伝子にはpathogenicではなくbenignでもないuncertain significance(意義不明)のバリエーションが20%-50%と多い。

まとめ：1) 遺伝子解析の技術的および解析上の限界について注意喚起を行った。これらが正確な検査、診断、患者のカウンセリングに重要であると考えられる。2) バリエーションの記述が進みバリエーション解釈のガイドラインがどんどん新しくなるので、以前に病原性が不明であったバリエーションをもう一度見直してみることを薦める。3) BTPDs (bleeding, thrombotic, and platelet disorders)の構造バリエーション(Structural variants)の役割は未だ研究が進行している段階で、複数の相補的な解析法を用いることが必要である。4) 非翻訳領域のバリエーションは今後研究されると考えられる。

SSC 14.6 - Post-test genetic reporting: clinical genetics best practices

Speaker: Kristy Lee, MS, Certified Genetic Counselor (CGC), University of North Carolina at Chapel Hill, USA

Kristy LeeはClinGen Consortiumに参加しthe ClinGen Platelet Disorders expert panelの創設者の1人でもある。The Data Access, Protection and Confidentiality working group for ClinGenのCo-Chairである。

遺伝子検査の結果は、陽性、陰性、VUS (Variant of Uncertain Significance)の3種類がある。陽性の場合、遺伝カウンセラーに紹介する、医学的なことと健康上のことをお話しする、患者とその家族に遺伝に関する説明を行う、他の親族で陽性者を見いだす、教育的な用具・措置を備える、といったことを行う。陰性の場合、異なる診断を考える、遺伝的でない検査を続ける、追加の遺伝子検査を考慮する。

ほとんどのVUSは、再分類するとbenign(良性)と見なされる。遺伝子パネルでシーケンスする遺伝子の数が多くなればなるほど、VUSを同定する確率が上がる。臨床上のVUSの解釈は微妙である。すなわち、病原性をもつVUSはたいへんまれなバリエーションであり、文献や遺伝子データベースには見られない。限定的な情報があるVUSはまれで、文献や遺伝子データベースには見られない。benign(良性)のVUSは文献や遺伝子データベースには見られないが、まれなバリエーションではない。

VUSの解釈では、患者の表現型がバリエーションや遺伝子に関係しているかを考えることが重要である。時には1つの疾患は複数の遺伝子で起こるかもしれない。こういったことをClinVarデータベースで調べることは重要である。例として、ClinVarデータベースのhereditary factor VIII deficiency diseaseのUncertain Significanceのページを示

した。このサイトでは、Classification, Review status, Condition, Submitter という情報が掲載されている。特に、comment というところの記述が大変有効である。ClinVar データベースを有効に使うて欲しい。

例として、*HPS1* と *HPS5* のバリエーションを示した。*HPS1* は Hermansky-Pudlak syndrome 1 で、ClinGen の curation は大変役に立った。FV 活性が 32% の患者に 2 つの *F5* バリエーションを同定した。

遺伝子検査は臨床に有益な情報を与えない場合がある。しかし、そういったバリエーションも遺伝子検査パネルに加えておくと、診断が向上する可能性がある。Long read シークエンスや RNA シークエンスといった新しい手法は新規のバリエーションを同定でき、遺伝子バリエーションの解釈は時が経つにつれ向上する。GenomeConnect という遺伝子検査を受けた患者に向けたポータルサイトを紹介した。

SSC 14.7 - Question/Answer Session

Moderator: Juliana Perez-Botero

Moderator: Raizy Sussman, MD PhD, Rambam Health Care Campus

Q. ClinVar のデータに関する質問があった。Noncoding variants はどのようにして評価されているか。

A. 機能評価の標準化はされていない。RNA seq データを使うと良いかもしれない。

座長が次に Hermansky Pudlak Syndrome (HPS、ヘルマンズキー・パドラック症候群) に関する 3 つの発表があると紹介した。

SSC 14.8 - Hermansky Pudlak Syndrome - genetics, bleeding, management and future therapies

Speaker: Wendy Introne, National Human Genome Research Institute (NHGRI), USA

次の 3 題はヘルマンズキー・パドラック症候群 (HPS) という 1 つの遺伝性の血小板減少症の発表である。

HPS は常染色体潜性 (劣性) 遺伝形式を取る疾患で、その頻度は 100 万人当たり 1-9 人であるが、プエルトリコでは 1800 人に 1 人見られる。白皮症、出血症、肺線維症、肉芽腫性大腸炎、好中球減少症を示す。白皮症と出血症は HPS の全患者に見られる。

HPS は遺伝子により HPS-1 から HPS-11 の 11 のサブタイプに分類され、それぞれの遺伝子欠損マウスが作製されている。遺伝子 *HPS1* と *HPS4* のタンパク質は二量体を作り BLOC (Biogenesis of Lysosome-related Organelles Complex) -3 を形成する。したがって、*HPS1* と *HPS4* の欠損症はよく似た臨床症状を示す。*HPS3, 5, 6* は BLOC-2

複合体を形成する。この疾患表現型は軽度である。*DTNBP1*, *BLOC1S3*, *BLOC1S6*, *BLOC1S5* は BLOC-1 を形成する。これが原因となる症例は稀である。遺伝子 *AP3B1* と *AP3D1* のタンパク質は AP-3 複合体を形成する。

HPS はリソソーム関連オルガネラの疾患である。メラノサイトではメラノソームができず眼皮膚の白皮症を示す。この際チロシナーゼは正常である。血小板では濃染顆粒 (8 顆粒) がないので出血傾向を示す。Alveolar type II 細胞では肥大化し肺線維症に繋がる。

肺線維症はサブタイプ HPS-1,2,4 の患者にみられる。肺線維症は 30 歳から 40 歳代で発症し、しばしば致死となる。HPS の肺線維症の承認された治療法はない。肉芽腫性大腸炎は HPS 患者の約 15% にみられ、サブタイプ HPS-1,3,4,6 に見られる。血便が見られる。組織は大腸クローン病に似ている。HPS 患者の出血素因は血小板の濃染顆粒がなくなることで説明される。血小板数は正常である。臨床症状として、打ち身、あざ、粘膜出血があり、外傷や手術で重症出血を示す。

HPS 患者 316 名 (男性 146 人、女性 170 人 : 1 歳から 73 歳まで) の後ろ向き研究では、HPS サブタイプ-1 は患者 200 名、HPS サブタイプ-2 は患者 3 名、HPS サブタイプ-3 は患者 30 名、HPS サブタイプ-4 は患者 13 名、HPS サブタイプ-5 は患者 11 名、HPS サブタイプ-6 は患者 8 名、HPS サブタイプ-7,8,9 は患者各 1 名、HPS サブタイプ-10,11 はいなかった。

HPS 患者の出血症状として、打ち身やあざが 316 名中 239 名 (75%) にみられ、次いで手術時の出血が 200 名 (63%) に見られた。手術の際の出血には 60% の患者 (119 名、37%) は輸血を必要とした。HPS 患者の手術の際に出血が多いことに驚いたとのことである。出血の際の処置としてデスマプレシンがある。そのほか、凝固活性化第 VII 因子やトラネキサム酸があり、重症出血や大手術には血小板輸血を考慮する。

HPS 患者の出血の処置として次の課題がある。肺線維症をもつ HPS 患者はしばしば肺移植を必要とする。血液製剤輸血を繰り返すと alloimmunization のリスクが高くなる。Alloimmunization は肺移植を厳しく制限する。したがって、著者らは患者に対してできる限り輸血を避け、血小板ドナーは 1 人に絞り、低抗原性もしくは抗原性をもたない血液製剤の使用が望ましい、と発表した。

HPS 患者の出血に対する治療法として使用される凍結乾燥血小板は、使用期限 3 年で、低抗原性のものを使う。またポリリン酸を止血剤として使用することを考慮する。

次にまとめを行った。HPS 患者は血小板濃染顆粒がない。輸血を必要とする重症出血症のリスクが高い。HPS サブタイプ 1,2,4 は肺線維症を起こし肺移植に繋がる。出血の管理に関する新しい治療法は alloimmunization を最小限に抑える必要がある。

SSC 14.9 - Surveillance for pulmonary fibrosis in Hermansky-Pudlak Syndrome

Speaker: Janine Collins, Specialist haematology trainee, Barts Health NHS Trust, London, UK, MRC Clinical Research Training Fellow, University of Cambridge, UK

ヘルマンズキー・パドラック症候群 (HPS) の臨床症状を紹介し、肺線維症に対して HPS 遺伝子がリスクになることを認識し、肺線維症のリスクを有する患者を同定しこれらの患者をサーベイし、治療と診断の改善のための遺伝子解析を述べた。

1959 年にヘルマンズキー博士とパドラック博士により HPS 患者が報告された。HPS 患者の検査知見は、血小板数は正常であるが、透過光血小板凝集検査法では 2 次凝集の障害を示し、Lumi-aggregometry では ATP の放出が見られず、血小板 ADP が減少し ATP:ADP 比が増加し、電子顕微鏡では血小板濃染顆粒を認めない。

HPS の遺伝子研究を紹介した。前の演者と内容が重複していた。HPS1 が 1995 年に同定され、最後に 11 番目の HPS-11 が 2020 年に同定された。11 個の HPS 遺伝子産物は 4 種のタンパク質複合体を作り、成熟リソソーム関連オルガネラへの細胞内の膜輸送を行う。まず、Adaptor protein-3 (AP-3) という複合体は HPS-2 と HPS-10 から構成される。Biogenesis of lysosome-related organelles complex (BLOC) には BLOC-1, BLOC-2, BLOC-3 があり、BLOC-1 複合体は HPS-7, 8, 9, 11 から構成されている。BLOC-2 複合体は HPS-3, 5, 6 から構成され、BLOC-3 複合体は HPS-1, 4 から構成される。これらの内、BLOC-1 と BLOC-3 の HPS-1(*HPS1*), -2(*AP3B1*), -4(*HPS4*) 欠損症は 30 歳から 40 で肺線維化を起し呼吸障害に進行する。患者は喫煙し酸素補給と感染予防を行う。肺移植も考慮する。抗線維化治療法として、Pirfenidone と Nintedanib がある。ここでは、Fukai et al, Hum Mol Genet, 1995 や Suzuki et al, Nat Genet, 2002 といった日本人の業績を引用していた。

HPS スクリーニングとサーベイのため、次のプログラムを示した。まず遺伝子検査し、*HPS1*, *AP3B1*, *HPS4* の欠乏症を有するリスク保有サブグループは、25 歳くらいの時期に呼吸器の専門家に診察を受け胸部 X 線検査を受ける。放射線造影で肺線維化が疑われたら High-resolution computed tomography を受ける。放射線造影で肺線維化が見られなかった場合は、毎年肺機能検査を受けることとする。自身が所属する University London では、この検査手法を用いて、9 名の患者に HPS1 欠乏症、4 名の患者に HPS3 欠乏症、3 名の患者に HPS6 欠乏症、1 名の患者に BLOC1S3 欠乏症、2 名の患者は遺伝子異常を認めなかった。次いで患者の症例を紹介した。

SSC 14.10 - Novel mouse models of Hermansky Pudlak Syndrome type 1

Speaker: May Malicadan, Director, NIHUDP Translational Laboratory, Associate Investigator, Medical Genetics Branch, National Human Genome Research Institute, NIH, USA

まず止血機構を説明した。次いでヘルマンスキー・パドラック症候群 (HPS) のスライドを提示したが、すでに前の演者の説明と重複するので簡単に述べた。

次に HPS1 の loss-of-function マウスモデルを紹介した。マウス *Hps1* 遺伝子のプロモーターからエクソン 3 までの領域を *Crispr-cas9* でノックアウトして *Hps1* 欠損マウスを作製した。*Hps1* ノックアウトマウスは白色に近い尻尾や耳を示し(白皮症)、肺線維化の素因を示し、ヒト HPS1 患者に見られる表現型を再現した。*Hps1* ノックアウトマウスは止血時間の延長、すなわち出血を呈し、血小板の濃染顆粒の数が低下していた。

また、エクソン 15 に *Crispr-cas12/cpf1* を用いて 16 塩基をノックインした *Hps1* 16bp ノックインマウスを作製した。このノックインマウスは濃染顆粒の欠乏を示し、メパクリンの取り込み低下とコラーゲン凝集の低下を示した。これはヒト HPS1 患者と似ていた。このノックインマウスの血小板のコラーゲン凝集能は低下しているが、凍結乾燥血小板由来止血試薬(Freeze-dried platelet-derived hemostatic agent, FPH)はノックインマウスの血小板のコラーゲン凝集能を大きく改善した。FPH は室温で3年間は安定に保存でき、活性化された血小板由来なのですぐに止血作用を発揮し、血液型 O 型由来なので alloimmunization リスクは最小限に抑えられると述べた。

SSC 14.11 – Integrative genetic models for unravelling tumor-selective targeting of the hemostatic system in CAT

Speaker: Sven Danckwardt, Center for Thrombosis and Hemostasis, Mainz, Germany

まず発表の機会のお礼を述べた。研究室の半数の人が関わっている。今日の発表は多くの未発表データを含んでいる。自分たちの研究の発表はテクノロジーの移転になると考えて発表をお引き受けした。開示として以下を示した。FICC の会員、ISTH SSC GenOMICs in T&H の Co-Chair、組織選択性止血系を標的とする特許(pending)、multimodal molecular imaging (pending)

Cancer Associated Thrombosis (CAT、ガン関連血栓)は今から約 150 年以上前に、Armand Trousseau 博士 (トルソー博士は静脈血栓の三徴候で有名) により 1865 年に初めて記載された。トルソー症候群は Bick が 2003 年に *NEJM* 誌にその機序を述べているが、腫瘍の治療に用いる薬剤により直接もしくは単球マクロファージが放出する IL-1, IL-6, TNF を介して血管内皮細胞を傷害する。また、二次的に不動、血液循環障害、tumor compression も重なり血栓が形成される。

「血液凝固とがん」の関係について、WHO によると 5 人に 1 人はがんを発症し、2022 年では新規がん症例数は 2000 万人程度であり、20%までのがん患者は血栓塞栓症を示し、がん関連死の大きなリスクである。「血液凝固とがん」についての問題点は、治療標的が不明確な点があり、がん治療法が進んでいるにもかかわらず、血栓塞栓症は増加している。

発表者らはこの 10 年ほど遺伝子制御機序の研究を進めており、これを使って生体内の分泌タンパク質を追跡する系を確立した。iSEEasy multimodal imaging はマルチモーダルイメージング技術であり、In Vivo Imaging System (IVIS)を用いて、遺伝子改変マウスを使って前臨床分子光学イメージングを行っている。すなわち、このシステムを用いて生体（マウス）でタンパク質の動的（疾患）プロセスを非侵襲的にモニターしている（光非侵襲 3D *in vivo* 小動物イメージング）。

具体例を示した。プロトロンビンはマウス肝臓で合成されて血中に分泌される。複数のルシフェラーゼや蛍光タンパク質を使って励起波長を変えることによりタンパク質であるプロトロンビンが存在する組織をモニターできるようにした。この遺伝子改変マウスを使うと、マウス個体を用いてプロトロンビンが細胞内にあるのか血漿中にあるのかを識別することが可能になる。この遺伝子改変マウスに LPS を注射すると、3 時間後に肝細胞内のプロトロンビン量が約 3 倍に増加し、12 時間後には血漿中のプロトロンビン量が 6 倍に増加することが分かった。プロトロンビンは肝臓で発現するだけでなく、精巣には肝の 1/10 量ほど発現し、その他の組織・臓器でも僅かながら発現していることが分かった。このように非侵襲的に特定の分泌タンパク質の局在性が IVIS を用いて理解できる。

この手法を用いて、この遺伝子改変マウスに発がん物質メチルコラントレンで腫瘍を誘発しプロトロンビンの発現量を調べた。マウスにメチルコラントレンを投与すると腫瘍が発生しプロトロンビンを発現した。この腫瘍組織を別のマウスに移植すると、そちらに腫瘍が生じ腫瘍の成長が観察された。他の腫瘍細胞をマウスに移植してみると、プロトロンビンの発現量は様々だった。

腫瘍由来のプロトロンビンは凝固活性を持つことを示した。腫瘍由来のプロトロンビンを蛇毒のプロトロンビン活性化酵素であるエカリンでプロトロンビンに活性化したところ、このプロトロンビンは PAR1 を介したシグナルを細胞内に伝達することができた。腫瘍由来のプロトロンビンは腫瘍の進展を促進した。

各種のがんに特異的な標的を考慮した化学物質の抗がんスクリーニングを紹介した。流れは、Ex-vivo で大規模な化学物質(20,000 種)のスクリーニングを行い、次いでここで紹介した multiplex non-invasive imaging で in-vivo の評価を行う。例として Fibrosarcoma を紹介した。次に化学物質のタンパク質の分泌への影響を調べた。これは N 末端 His タグと C 末端 LHRH/rRDG 分泌モチーフを付加した eGFP 分子を用いた。これを使うと、ワルファリンはプロトロンビンの分泌を低下させ細胞内貯留を促進した。

まとめ：iSEEasy multimodal imaging は生体内における分泌タンパク質の時空間ダイナミクスを解読する。がん細胞が分泌するプロトロンビンはがん凝固促進因子である。遺伝学と multi-OMICs の統合はがん関連血栓症の治療標的のための強力なツールである。

遺伝子改変マウスに腫瘍や薬物を用いる複雑な実験系であるが、時間内に講演を終わらせるために、後半部分は十分に説明しなかったので理解しにくい講演であった。

SSC 14.12 - Question/Answer Session

SSC Moderator: Suthesh Sivapalaratnam, MD, PhD, MRCP (London), FRCPath, Queen Mary University of London, UK

SSC Moderator: Jill Johnsen, University of Washington, USA

Q 動物モデルへの質問。Hps マウスはヒト HPS の全ての表現型を発現していますか？

A 動物とヒトで似ているところはあるが、Hps マウスは肺線維症様の生化学的所見を示すものの、肺線維症を自然発症することはない。

Q HPS 患者の多くは DDAVP に反応しないということだが、内皮細胞からの VWF と FVIII の放出は細胞内小器官である Weibel-Palade 小体に関わる。HPS の全てのサブタイプの患者に DDAVP は効果がないのでしょうか。

A HPS のサブタイプにより内皮細胞からの分泌能が低下するサブタイプがあるので、HPS のどのサブタイプであるかを知っておくことが重要である。患者の VWF 量を理解しておくことが大切であるとのこと。

Q 乾燥血小板には濃染顆粒はあるのか、それともないのか。

A 乾燥血小板の血小板は活性化し濃染顆粒を放出した血小板なので、濃染顆粒を含んでいない。

SSC 14.13 - Session Conclusion

Jill Johnsen, University of Washington, USA

セッションに参加した皆さまに感謝します。最後に、Co-Chair に応募して欲しいとのコメントがあった。

DIC Session

報告者：福島県立医科大学血液内科学講座 池添隆之

開催日：2025 年 6 月 23 日 16 時半～18 時半

開催場書：Walter E. Washington Convention Center, Room152A&B

Chairman: Dr. Ecaterina Scarlatescu, MD PhD MSc (Fundeni Clinical Institute, Romania)

冒頭、Chair の Dr. Ecaterina から以下に示す 2025 年度の 8 名の Co-Chair が紹介された。昨年の 6 名から 2 名増員となった。メンバーは地域や専門性に配慮して幅広い人材から構成されている。これら 8 名の Co-Chair がそれぞれのテーマを担当して活動を行うことが報告された。なお、次回からは Dr. Othman が Chair を勤めるとのことである。

Dr. Hunter Moor, US (肝移植外科)

Dr. Maha Othman, Canada (病理)

Dr. Daniel O'Reilly, Ireland (Fellow)

Dr. Jerrold Levy, US (麻酔科)

Dr. Julie Helms, France (救急)

Dr. Iba Toshiaki, Japan (救急)

Dr. Theresa Nwagha, Nigeria (血液内科)

Dr. Yutaka Umemura, Japan (救急)

また、既に終了したプロジェクトとして以下の 5 つが紹介された。これらのうちのいくつかについては本日、その結果が紹介される。

- Epidemiology and Global Burden of DIC-A Systematic Review and Meta-analysis
 - The balance of hemostasis and fibrinolysis-assessment and relevance in different clinical settings
 - New definition of DIC in 2025
 - International prospective registry for the diagnosis and management of sepsis-associated DIC
 - Development of a new DIC score for chronic liver disease patients
- また、現在も患者登録中の研究として以下が紹介された。
- Global registry of DIC in pregnancy
 - Global registry of DIC in cirrhosis

以下に今年度のレクチャーの概略を紹介する。

Yutaka Umemura, MD.

タイトル：Epidemiology and Global Burden of DIC-A Systematic Review and Meta-analysis

DIC の死亡率は同じ時期に発生した患者を対象としても結果に違いがあるが、これは基礎疾患や使用する DIC 診断基準の違いによるところが大きい。

今回の研究で、システマティックレビューを行い、基礎疾患ごとの DIC 死亡率を明らかにすることを目的とした。PubMed、Scopus, Cochrane Central を用いて文献検索を行い、119 の文献が選ばれ、合計 18,963 名の患者が解析対象となった。基礎疾患で最も多かったのは敗血症で全体の 4 割強を占め、それに外傷、snakebite や白血病が続いた。全集団において DIC の診断に高頻度に用いられたのは ISTH over DIC 診断基準と JAAM 基準であった。敗血症性 DIC の診断に最も多く使用されていたのは JAAM 基準で、外傷には trauma-induced coagulopathy (TIC) 基準が、そして白血病には ISTH overt DIC 基準が用いられていた。注意すべきは 25 の外傷性 DIC 試験で 21 の異なる TIC 基準が用いられていたことである。全ての試験結果を統合すると敗血症性 DIC の死亡率は 36%であったが、各試験間で大きな差があった。Snakebite DIC の死亡率は 8%、heatstroke DIC の死亡率は 32%、白血病に伴う DIC の死亡率は 28%であったが、これらも各試験間で大きな差がみられた。敗血症や白血病に伴う DIC の死亡率は経年的に減少の傾向にあるが、外傷や熱中症に伴う DIC の死亡率はむしろ増加傾向にあり、全体としては DIC の死亡率はここ数年ほぼ一定あることも明らかになった。

今回の研究で、外傷性 DIC の診断基準の標準化が必要であることが浮き彫りとなった。

Ecaterina Scarlatescu, MD M.S.C. PhD

タイトル : Update on SSC Project: Development of a new DIC score adapted for chronic liver disease patients

肝硬変では凝固因子の産生低下による凝固時間の延長やフィブリノゲンの低下に加え、フィブリン分解産物が上昇し、さらに、脾機能亢進により血小板数が低下するため、さながらその血液検査結果は DIC 様となる。肝障害を伴う患者の凝固異常の実態を明らかにするため今回の試験が行われた。Dr. Ecaterina は昨年 の SSC で、慢性肝障害に伴う DIC の実態調査について の中間報告を行ったが、今回その最終結果を示した。ICU に入室した肝障害患者 80 名が登録され、ICU 入室後から経時的に採血を行い DIC の臨床像を ICU からの退室日、もしくは day30 まで追跡調査した。採血検体は経時的に採取され、オランダの施設に送られて各種マーカーが測定された。DIC の診断には ISTH 基準、JAAM 基準と旧厚生省基準が用いられた。

登録された 80 名の年齢の中央値は 54 歳で男性が 67.5%を占めた。肝障害の原因として最も多かったのはアルコール性で、ウイルス性がそれに次いだ。約 78%が難治性腹水、31%が感染症を合併していた。

1 名は既に ICU 入室時に DIC を合併していた。80 名中 10 名が ICU 入室後に DIC と診断された。10 名は入院時に重度の肝障害を伴っていた。10 名中 5 名で出血、5 名で血栓症を認め、ICU から退室できたのは 1 名に限られた。

DIC を発症した患者は、ICU 入室時から既に JAAM 基準や ISTH 基準を用いると DIC スコアが高かったが、JMWH 基準では他の基準に比べてスコアは低かった。ICU 退出時の生存率は 67.5%であった。入室時の DIC スコアと生存率は、ISTH 基準や JAAM 基準を用いると相関はなかったが、JMWH 基準のそれとは相関した。また臨床的な DIC 診断と生存率には関連がみられた。

DIC を発症した患者の ICU 入室時の凝固検査値の特徴として PT の延長、D-dimer の増加に加え、プロトロンビンの低下、プロテイン S の低下などがあげられた。81.4%の患者で PT が 6 秒以上に延長していた。10 万未満の血小板減少は 38.6%の患者で認めた。フィブリノゲン 150 mg/dL 未満は 31.4%、D-dimer 1000 μ g/L FEU 以上は 92.9%、5000 μ g/L FEU 以上は 28.6%の患者で認めた。FVII、FII、AT のそれぞれ 30%未満への低下は、28.6%、75%、54.3%の患者で認めた。

入院時に臨床的に DIC と判断した患者ではそうでない患者と比較して TAT が高い傾向にあり、逆に ADAMTS13 低下していた。これら DIC を発症した患者とそうでない患者とで違いを認めた検査項目は肝障害を伴う患者の DIC 診断に有用であると考えられる。今後、大規模コホートでの検証が必要である。

Maha Othman, MD MSc PhD

タイトル：Current trends and challenges of DIC diagnosis in global clinical practice

昨年 の SSC で中間解析結果が報告され、今回は最終結果が示された。

まずは DIC の病態について説明がなされ、その後、DIC 診断の問題点として以下の点があげられた。即ち、DIC と診断できる確たるバイオマーカーが存在しない、基礎疾患により様々な病態を呈する、複数の DIC 診断基準が存在する、国ごとに使用される診断基準が異なる、などである。

演者らは各国における DIC 診療の実態を明らかにするため、“DIC Global Survey”を行った。主要な目的はそれぞれの国でどのような DIC 診断アプローチと治療が行われているのか明らかにすることである。また、診療ガイドラインの遵守状況、DIC 診断と治療に対するバリアについても情報収集した。広く情報を収集するため ISTH からのニュースレターや関連学会へ email を送付した。情報収集には REDCap を使用した。調査は 4 つの要素から構成されており、まず医師の所在地や専門性、年齢等の demographic を問い、次いで DIC 診断方法と治療法について質問した。そして最後に診断基準やガイドラインの使用の有無について質問した。今回の調査で、27 の国の 153 名（昨年 の中間報告では 25 の国から 97 名）の医師から回答を得た。

ヨーロッパからの回答が 37%と最も多く、北米の 29%、南アフリカの 20%がそれに次いだ。それ以外ではアジア 7%、中東と北アフリカが 5%、オセアニアが 1%であった。所得別に分けると高所得国が 60%で低所得国が 23%であった。42%の回答者は、1 年間に診療にあたる DIC 患者数が 1-10 名で、37%の回答者が 11-25 名であった。医師として

のキャリアが5－10年の回答者が25%、10－15年が23%、20年以上が25%であった。市中病院勤務が50%でアカデミア勤務が43%であった。男女比はほぼ同等であった。多くは救急医と麻酔科医でそれぞれ44%と31%を占め、血液内科医は22%であった。

DICの基礎疾患は敗血症、産科関連、周術期、外傷の順に多かった。DICを疑うきっかけは出血やショック、末梢虚血などであった。約70%の回答者がDIC診療は多職種で行うことに合意するが、地域での専門医の欠如がそれを阻んでいることが明らかとなった。DIC診療に関して相談する医師として救急医と血液内科医が上位を占めた。

ISTHによるDICの定義を知っている回答者は約75%で、DICスコアをつける回答者は28%に留まった。DICスコアを知っている回答者のなかで、ISTH診断基準を認知しているものは約50%だったが、これを使用しているものは21%しかいなかった。SIC基準を知っている回答者は49%で使用割合は14%、JAAM基準の認知は15%に留まり、その使用割合も3%に留まった。DIC診断のために測定する検査項目で頻度が高かったのは血小板数で93%、PT-INRが85%、フィブリノゲン78%、APTT77%、D-dimer76%であった。経時的な測定の必要性を認識しているが、経済的な理由でそれができないと答えた回答者が67%にのぼった。

DICに対する補充で最も頻度が高かったのは血漿(66%)で、血小板(38%)、クリオプレシピタイト(32%)、全血(24%)がそれに次いだ。血液製剤に関してはフィブリノゲン(26%)、凝固因子(13%)、プロトロンビン複合体(10%)の順であった。血小板輸血のトリガー値は2万から5万と回答者によって大きな隔たりがあった。

約40%の回答者が低分子ヘパリンを投与すると回答したが、DIC治療ではなく血栓予防目的での投与であった。

DIC診療の際にガイドラインに従うと答えた回答者は約40%に留まった。最も頻用されるガイドラインはISTHから出されているものであった。

DIC診療におけるバリアについては、「基礎疾患により病態が複雑である」と答えた回答者が最も多く、「検査にかかる費用」、「必要な検査項目を検査できない」などが続いた。

今回の調査によって、DIC診断と治療の標準化が必要であることが改めて確認された。

Ecaterina Scarlatescu, MD M.S.C. PhD

タイトル ; What is DIC? Revised 2025 definition

2001年にISTHはDICを“種々の原因による全身性の血管内での凝固活性化を特徴とする後天性症候群”と定義した。そして“細小血管に障害をもたらし、重症化すると臓器不全を引き起こす”としている。DICでは凝固活性化によりトロンビンが産生され血栓が形成される。それに伴い線溶系も活性化するが、凝固と線溶のバランスが崩れ血栓あるいは出血症状を呈する。基礎疾患により凝固・線溶バランスの崩れに違いがあるためDICの病態は症例ごとに不均一となる。

本講演では高血圧と糖尿病の既往がある68歳男性が肺炎から敗血症に陥り凝固異常を発

症した際の血液検査値が提示された。この患者は 2001 年発表の ISTH overt DIC 基準では DIC とは診断されなかった。翌日には呼吸状態と循環動態が悪化し血小板減少と D-dimer の値もさらに増加したが、まだ ISTH overt DIC 診断基準は満たさなかった。支持療法を継続したがその翌日にさらに病態が悪化してようやく DIC 基準を満たすに至った。未分画ヘパリンの投与が始まったが出血のため中止せざるを得なかった。この例は ISTH 基準 2001 年版では DIC の初期の患者を診断できず、治療介入が遅れてしまうことを示している。ISHT 基準の問題の一つは D-dimer のカットオフ値が明記されていないことである。また、DIC の病態は複雑であるため、一つの診断基準を様々な基礎疾患に伴う DIC に適応するのは無理があると述べられた。

この度 ISTH は新たな DIC の定義と診断基準を発表した (Iba T, et al. JTH 2025)。定義として以下のように記載された。

“an acquired, life-threatening intravascular disorder characterized by systemic coagulation activation, dysregulated fibrinolysis, and endothelial injury, resulting in microthrombosis. DIC arises from various underlying etiologies and progresses from a potentially asymptomatic early phase to an advanced phase with hemorrhage and/or organ dysfunction.”

この定義の特徴は以下である。

- 無症状の時期から臨床症状が顕在化する時期に移行する疾患であるとした
- 線溶系の異常が存在することを明確にした
- 病態の中心は血管内の微小血栓形成であるとした
- さまざまな基礎疾患によりおきることを明確にした

また、DIC には血栓形成が顕著なタイプと、出血が顕著なタイプが存在する。敗血症性 DIC は病初期は血栓形成がメインであるが、進行すると出血が主症状になること、したがって病初期は抗凝固療法が主体であるが、進行期には血液製剤の輸血療法が必要となることも述べられた。

重要なことに、今回改訂された DIC 診断基準では D-dimer のカットオフ値が明記された (下の表を参照)。この 2025 年改訂版は DIC の診断感度が改善しており、冒頭に紹介した 68 歳男性は 2021 年版よりも 1 日早く DIC と診断し抗凝固療法が開始可能となる。

Item	Score	Overt DIC 2021	Overt DIC 2025	SIC
		Range	Range	Range
Platelet count ($\times 10^9/L$)	2	<50	<50	<100
	1	$\geq 50, <100$	$\geq 50, <100$	$\geq 100, <150$
D-dimer	3	Strong increase (or FDP)	$> \times 7$ upper normal limit	-
	2	Moderate increase (or FDP)	$> \times 3$ upper normal limit	-

Item	Overt DIC 2021		Overt DIC 2025	SIC
	Score	Range	Range	Range
	1	-	-	-
PT-INR	2	≥ 6 s	≥ 6 s	>1.4
	1	≥ 3 s, <6 s	≥ 3 s, <6 s	$>1.2, \leq 1.4$ (PT-INR)
Fibrinogen (mg/dL)	1	<100	<100	-
SOFA score	2	-	-	≥ 2
	1	-	-	1
Total score for DIC	≥ 5		≥ 5	≥ 4

今回の DIC 診断基準では診断感度は向上したもののまだ問題は残っている。例えば、D-dimer のカットオフ値は本当にこれでよいのか？ D-dimer には複数の測定キットが測定するが、そのハーモナイゼーションも未解決である。

Jerrold H. Levy, MD

タイトル：How I treat DIC?

冒頭、DIC は様々な原因で引き起こされる病態への生体反応の結果であること、基礎疾患が多様であるため、DIC の病態とそれに対する治療は複雑になることが説明された。次に、敗血症性 DIC の経時的な凝固・線溶の変動がグラフで示され、病初期は凝固活性が顕著であるが、時間がたつと線溶亢進に移行するため、病気の phase により治療法が異なることが述べられた。今回、ISTH が発表した新たな DIC の定義では血管内皮がターゲット臓器になっていることが述べられた。内皮が障害を受ける結果、血液凝固の恒常性維持に寄与しているグリコカリックス、トロンボモジュリンなどの重要な分子が血管から欠如するため過凝固に傾くことがいくつかの論文を引用しながら説明された。

敗血症性 DIC でショックに陥ると高容量の血管収縮薬が使用されるが、末梢の壊死を約 8% の頻度で引き起こすことが知られており、それに対する注意喚起がなされた。

抗凝固薬として AT、APC、トロンボモジュリン製剤などがあるが、これまでの臨床試験は敗血症に対して行われたため失敗に終わった経緯が述べられ、敗血症性 DIC を対象にすべきことが強調された。

演者は日常臨床で DIC 疑いの患者をみたら AT を含めて凝固検査を行うこと、そして、血栓を伴う慢性 DIC をみたら TMA や HIT の除外が必要であることが述べられた。DIC の診断には日本の敗血症診療ガイドラインのなかで JAAM 基準が推奨されていること、治療に用いる抗凝固薬としてトロンボモジュリン製剤が推奨されていることが紹介された。

DIC における出血のマネジメントにはフィブリノゲンの補充が重要であること、病態の把握のために viscoelastic test が有用であることが説明された。スライドには時折漢字が

使われたり、日本語で挨拶がなされたり、演者がかなりの親日家であることが伝わる講演であった。

Hemostasis & Malignancy

「止血と悪性腫瘍部会」

開催日：2025年6月23日（月）16:30-18:30

奈良市立看護専門学校 堀内 久徳

米国ワシントンDC市にて行われた ISTH 学術集会（2024年6月21-25日）にて「止血と悪性腫瘍部会」SSC シンポジウムは6月23日に行われた。現地+オンデマンド開催であった。

SSC「止血と悪性腫瘍部会」のメンバー:委員長は2024年から継続の Kristen Sanfilippo 博士 (Washington University St. Louis, Assistant Professor, 米国) に代わった。また、副委員長であった、Gerald Soff 博士 (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Chief, Hematology, 米国)、Laurence Panicot-Dubois 博士 (Faculty of Pharmacy, Aix Marseille University, フランス)、Jeffrey Zwickerr 博士 (ハーバード大学准教授、米国) が退任となり、代わりに、Nick van Es 博士 (オランダ、アムステルダム大)、Rushad Patell (米国、ハーバード大)、Karlyn Martin 准教授 (米国、バーモント大) が副委員長として加わった。

現在の委員会構成メンバー

委員長：Kristen Sanfilippo 博士 (ワシントン大学 St. Louis, 准教授, 米国)

副委員長：Aurélien Delluc 博士 (オタワ病院血液内科医師、カナダ)

副委員長：Mandy Lauw 博士 (エラスムス大学メディカルセンター、血液内科、医師、オランダ)

副委員長：Florian Moik 博士 (グラーツ医科大学血液腫瘍内科医師、オーストリア)

副委員長：Darko Antic 博士 (ベオグラード大学医学部教授、セルビア)

副委員長：Avi Leader 博士 (ルービン医療センター血液内科、イスラエル)

副委員長：Nick van Es 博士 (アムステルダム大学 UMC 血管医学分野、オランダ)

副委員長：Rushad Patell 博士 (ベスイスラエル・デコネス病院腫瘍内科学、米国)

副委員長：Karlyn Martin 博士 (バーモント大学血液腫瘍内科学准教授、米国)

1. **SSCプロジェクト**：本 SSC 委員会「止血と悪性腫瘍部会」は、癌における動静脈血栓症と出血にフォーカスしている。現在、以下の調査研究を SSC として進めている。昨年までの（１）－（８）に加えて、今年度（９）、（１０）が加わった。

- （１） 担癌者における孤発性の珍しい腹部静脈血栓症に関する多施設研究(PI: Ang Li, MD, and Rushad Patell, MD; 2024-2025)
- （２） 骨髄増殖性疾患と内臓静脈の血栓症についての研究（GASTRO-MPN）
（Kristen Sanfilippo/Mandy Lauw-Rushad Patell ; 2023-2025）
- （３） CAR-T 療法における凝固異常症のメタアナリシスとそのガイドランスの作成（Zwicker、Soff, Sanfilippo, Maraveyas, Wang, Falanga、Non-SSC Collaborators: Rushad Patell (BIDMC), Thita Chiasukal (George Washington University), Tanya Siddiqi (City of Hope) , 2023-2024）（論文が現在リバイス中）
- （４） 担癌患者における原因不明の脳卒中に対する抗血栓療法：医師が実践する治療のサーベイ（PI; Dr. Deborah Siegal、2023-2024 年）（現在、集積されたデータを解析中）
- （５） ホルモン療法を受ける血栓症ハイリスク担癌患者のマネージメントについてのガイドライン（2022 年-未定、PI; Zwicker, Othman）
- （６） 脳腫瘍患者の抗凝固療法についてのガイドライン（Avi Leader, Kristen Sanfilippo, Anna Falanga, Gerald Soff, and Jeffrey Zwicker ; 2023 年-2024 年）
- （７） 化学療法を受けている脳腫瘍患者の臨床成績についての ABC 多施設共同研究（PI; Jeffrey Zwicker / Avi Leader, Eva Hamulyák ; 2022-2024 年）
- （８） 急性リンパ性白血病における静脈血栓塞栓症のリスクアセスメントモデル（Jeffrey Zwicker / Avi Leader, Daniela Anderson, Wendy Stock、2021-2024 年）
- （９） CAR-T細胞療法の出血性・血栓性合併症—多施設共同研究（2024-2025 年）
- （１０） 周術期の抗凝固療法中止と急性癌関連血栓症に関する多施設研究（2024-2025年）

2. **SSCセッション**：

- (1) **歓迎と紹介：Kristen Sanfilippo 博士, MD, MPHS (米国) (委員長)**：現在、本SSC部会は委員長と上記8名の副委員長が、現状、定員一杯である。聴衆には、本SSC部会へのご意見（現行の研究への参加、新しい研究のアイデア、本セッションのフィードバック）をお願いしたい。

本SSC部会では脳腫瘍患者の抗凝固療法についての調査を行っており、協力者を求めている。協力者の条件であるが、①医学のトレーニングを完遂していること、②米国あるいはカナダ在住者（ファンディングの事情による）、③長期の抗凝固療法の適応のある成人脳腫瘍症例。協力者には30ドルのギフトカードが進呈される。

現在、本SSC部会は上記の約10のプロジェクトを推進しているが、近々に、以下の9つのプロジェクトを始める：

- ① 脳腫瘍患者のマネージメントについてのガイドライン
- ② MGUSと血栓・止血
- ③ 癌における抗凝固療法関連出血の後ろ向きレジストリー
- ④ 癌における抗凝固薬の管理責任
- ⑤ PERT（腓酵素補充療法）と癌の予後
- ⑥ 難しい癌患者についてのアップデート（遠位部、サブセグメンタル）
- ⑦ 癌における孤立した通常発症しない部位の静脈血栓塞栓症
- ⑧ 癌における薬剤相互作用のガイダンス

さて、本日のこのSSCセッションでは、以下を予定している。

- ① <教育講演1>腫瘍血栓：抗凝固すべきか否か：Sara Ng 博士（抗凝固療法部会との合同）
- ② <カレントプロジェクト1>Gastro MPN 研究: Mandy Lauw 博士、Rushard Patell 博士
- ③ <教育講演2>癌患者における後天性出血障害（後天性血友病や後天性フォンヴィレブランド症候群など）（第VIII因子、IX因子、まれな凝固因子障害部会との合同）
- ④ <新規プロジェクト1>Amivantamab 関連血栓塞栓イベント：Florian Moik 博士

- ⑤ <カレントプロジェクト 2> 癌における原因不明の脳卒中の治療パターン：
Deborah Siegal 博士（抗凝固療法部会との合同）
- ⑥ <ディベート> 癌患者におけるサブセグメント肺塞栓；治療すべきか否か：（司
会）Aurelian Delluc 博士、（賛成意見）Elik Klok 博士、（反対意見）Walter Ageno
博士

(2) 腫瘍血栓—抗血栓療法をすべきか否か:Sara Ng 博士, MBBS, FRACP, FRCPA
(リバプール病院血液内科、シドニー、オーストラリア)

(Sara.Ng@health.nsw.gov.au) : 腫瘍血栓 (tumor thrombus) とは、腫瘍の隣接する血管内への進展、すなわち 'macrovascular invasion (大血管内への浸潤である。腫瘍血栓はしばしば症状なく、イメージング検査に際して偶然に見つかる。腫瘍血栓は予後を悪化させ、癌のステージを進行させ、治療選択に影響する。

Tathireddy 等は 2023 年 Thrombosis Research 誌に、腫瘍血栓は、腎がんでは腎静脈に 10-18%、下大静脈に 4-10%認められ、肝がんでは、門脈に 44-66%、肝静脈に 2-5%、下大静脈に 3-4%認められる、と報告している。

オーストラリアでは腎がんは 7 番目に多い癌で、2024 年では 10000 人あたり 17 名と推測されている。その 97%が renal cell carcinoma である。腫瘍血栓の存在は大きな、悪性度の高い腫瘍であることを示すが、必ずしも遠隔転移を表すわけではない。腫瘍血栓がある腎癌では、腎摘出術と腫瘍血栓摘出術を組み合わせるのが標準であり、完全摘除ができれば 5 年生存率 46-60%であるが、完全摘除ができなかったら 5 年生存率は 10%以下である。

オーストラリアでは肝癌は 12 番目に多い癌で、2024 年では 10000 人あたり 12 名と推測されている。そのほとんどが肝細胞癌と肝内胆管癌である。肝細胞癌の門脈腫瘍血栓があれば平均生存期間は 2-4 ヶ月であり、肝静脈腫瘍血栓では平均生存期間は 5-7 ヶ月である。現行のステージ分類では、腫瘍血栓があれば、進行癌に分類されるが、約 20%の症例が診断時に腫瘍血栓を有している。肝がんは、一般に治療抵抗性であり、抗がん剤、分子標的薬、放射線療法等に抵抗性を示す。そのため、肝癌は、外科的に、腫瘍および腫瘍血栓の切除を行う。現在、ASCO (米国臨床腫瘍学協会)、ESMO (ヨーロッパ医学腫瘍学協会)、AASLD (米国肝臓病学会議)、AWG (癌性疼痛研究部会) がそれぞれ肝癌の診療ガイドラインを出しているが、いずれにも腫瘍血栓に対して抗凝固療法をすべきであるとする記載はない。

画像診断で通常の血栓と腫瘍血栓を見分けるのは難しいが、Rohatgi 等は、それぞれの特徴を挙げている (Can Ass Radiol J, 2015)。超音波では、通常の血栓は腫瘍との連続性はなく、血管径の拡張はなく、血栓内に血管は認められないが、腫瘍血栓はその血管に隣接する腫瘍との間に連続性があり、腫瘍内血管があり、いびつに拡張した静脈が確認できる。CT では、通常の血栓は一様に映り、造影効果がないが、腫瘍血栓は血管に密着する腫瘍との連続性があり、元の腫瘍と同様の造影効果を示す。MR では、通常の血栓は T2 強調画像では低シグナルで、造影効果はないが、腫瘍血栓は T2 強調画像では中～高シグナルで、造影効果がある。さらに血管径が拡張し、腫瘍との連続性がある。PET では、通常の血栓は FDG 陰性であるが、腫瘍では FDG 陽性となる。

腫瘍血栓を持つ成人患者における抗凝固療法の方法と結果についてのデータは限られている。Hui 等 (2024) は 4 つの論文データをまとめているが、腫瘍血栓は静脈血栓塞栓症率、大出血率、死亡率を上昇させるが、抗凝固療法はそれらを有意に減少させることはないように見える。

腫瘍血栓についてはいくつかの答えるべき問いがある。① 通常の血栓と区別して腫瘍血栓を診断するベストのイメージング法はなにか？② 異なる種類の癌や、異なる部位では臨床経過が異なるのか？③ 腫瘍血栓の治療法は何がよいのか？④ 腫瘍血栓の治療に抗凝固療法は有効か？

そこで、多施設共同後向き研究の提案である。その研究では、① 好ましい診断イメージング方を決定したい。② 様々な種類の癌で、腫瘍血栓症の患者の自然経過を明らかにしたい。そして、③それらが、癌治療そのものでその予後が変わるのか？また、抗凝固療法は予後を変えるのかなども明らかにしたい。④ 腫瘍と腫瘍血栓は通常の血栓症を増加させるのかについても明らかにしたい。この研究結果は、次段階である、「腫瘍と止血」の SSC 部会と、抗凝固療法 SSC 部会とが合同で行うであろう腫瘍血栓患者の抗凝固療法についての前向き研究への貴重なデータとなるだろう。

(3) Global Abdominal / Splanchnic Vein Thrombosis Outcomes in Patients with Myeloproliferative Neoplasms (骨髓増殖性疾患患者における腹部静脈血栓症の全世界調査)(GASTRO-MPN): Mandy N. Lauw 博士 (MD PhD、エラスムス大学医学センター、ロッテルダム、オランダ)、Rushad Patell 博士 (MBBS、ベスイスラエルデコネス医学センター、ボストン、米国) :

GASTRO-MPN 研究の結果を報告する。この研究を一緒に推進した Steering グループの Lisa Baumann Kreuziger 博士（ミルウォーキー、米国）、Joan How 博士（マサチューセッツ総合病院/ダナファーバー癌研究所、ボストン、米国）、Joan Beckman 博士（ミネソタ大学、米国）、Doug Tremblay 博士（マウントサイナイ医療センター、ニューヨーク、米国）とともに報告する。また、Pavilina Chrysafi 博士（ハーバードメディカルスクール、マウントオーバン病院）と Amica Ko 博士（エラスムス大学医療センター、ロッテルダム、オランダ）には特別な感謝を表す。

Splanchnic vein（内臓静脈）とは脾静脈、腸間膜静脈、門脈、肝静脈を指す。静脈血栓塞栓症は 10 万人あたり 138 人の発症であるのに対し、内臓静脈血栓症は 10 万人あたり 0.7-2.7 人の発症である。原因は、肝硬変、局所の癌や炎症、手術がよく知られているが、原因不明のものもある中、骨髄増殖性疾患（慢性骨髄性白血病、原発性骨髄線維症、本態性血小板血症、真性赤血球増加症）に伴うものもある。

門脈血栓症は、一般人口では 10 万人中 3.7 人のところ、骨髄増殖性疾患患者では 6,100 人であり、バッドキアリ症候群は一般人口では 10 万人中 0.14 人のところ、骨髄増殖性疾患患者では 1,200 人であった（How et al, Therap Adv Haematol, 2017; Liu et al, Cancers, 2023）。このように、骨髄増殖性疾患では内臓静脈血栓症のリスクが非常に高まっている。門脈血栓症を来した骨髄増殖性疾患の内訳は、31.5%が真性多血症、26.2%が本態性血小板血症、12.8%が骨髄線維症であり、バッドキアリ症候群を来した骨髄増殖性疾患の内訳は、52.9%が真性多血症、24.6%が本態性血小板血症、6.7%が骨髄線維症であった。

さて、骨髄増殖性疾患における内臓静脈血栓症についてのシステマティックレビューとそれによるメタアナリシスを行った（Chrysafi et al, JTH 2024）。リストアップした 5,932 編の論文の内、解析対象となったのは 9 編の論文であった。その中では計 443 例が解析されていたが、2016 年 De Santos 等の報告の 1 編の論文で 181 例を占めていた。443 例のうちでは 350 例（79%）が抗凝固療法を受けていた。抗凝固剤としては少数の DOAC 治療例を除いて、ほとんどがビタミン K 阻害薬 (VKA) 治療例であった。その結果であるが、骨髄増殖性疾患合併内臓静脈血栓症で抗凝固療法を受けている患者では、静脈血栓塞栓症の発症は年間 1.4%である一方、大出血（major bleeding）は 2.8%であった。

そこで、国際血栓止血学会の小規模グラント 2024-2025 のサポートを得て GASTRO-MPM 研究が始まった。この研究は大規模後向き国際共同研究であり、参加者は 18 歳以上の成人で NCCN あるいは WHO の分類による骨髄増殖性疾患を

持ち、客観的に診断された内臓静脈血栓症を持つものである。骨髄増殖性疾患における内臓静脈血栓症の特徴、臨床結果、治療法などについて明らかにすることを目的とした。米国 13 施設、カナダ 1 施設、オランダ 1 施設、イタリア 4 施設、インド 1 施設、タイ 1 施設、シンガポール 1 施設の計 22 施設の参加を得た。症例は骨髄増殖性疾患の診断がつく前 1 年以内に内臓静脈血栓症を発症した症例か、あるいは、骨髄増殖性疾患の診断の後 1 年以内に内臓静脈血栓症を発症した症例とした。そして、各施設の臨床データはオランダのエラスムス大学に送付され、一括して解析された。そして、1 年後に抗凝固療法を受けた内臓静脈血栓症合併骨髄増殖性疾患症例の特徴や臨床成績を評価することとなった。臨床成績として、Primary outcome は、動静脈血栓症の 1 年間の累積再発率であり、①Secondary outcome は、大出血および臨床上有意な非大出血の 1 年間の累積頻度、②内臓静脈血栓症再疎通の 1 年間の累積頻度、③1 年間の生存率である。なお、死亡例はすべての累積頻度の解析において、競合リスクとして用いられた。

以下が結果である。登録は 914 人で平均 50 歳、女性 60%、北米 65%、欧州 31%、アジア 4%であった。また、他の血栓素因保有者 5.4%、担癌患者 8.5%、肝硬変 7.5%であった。骨髄増殖性疾患の診断時期は内臓静脈血栓症発症前が 38%、発症後 1 年以内が 45%、発症後 30 日以内が 18%であった。真性多血症が 42%、本態性血小板血症が 24%、骨髄線維症が 21%であった。また、85%に JAK2 の変異が認められた。内臓静脈血栓症発症時、ヘマトクリット 45%以上の症例が 20%、血小板数 40 万以上の症例が 35%、ヘマトクリット高値も血小板数増多もない症例が 36%であった。発症時に細胞減量療法を施行されていた患者は 15%であった。内臓静脈血栓症では、門脈 75%、肝静脈（バッドキアリ症候群）19%、脾静脈 40%、腸間膜静脈 32%、複数の静脈にまたがるもの 45%であった。

内臓静脈血栓症発症時、すでに抗凝固療法が施行されていた症例は 4.5%、発症後 30 日以内に開始された症例は 49%であった。発症後の抗凝固療法では、ビタミン K 阻害薬 (VKA) が 18%、DOAC16%、低分子量ヘパリン (LMWH) が 14%であった。また、抗凝固療法施行なしが 51%であった。欧州では VKA51%、LMWH34%、DOAC13%であったが、北米では VKA29%、LMWH24%、DOAC43%と、北米では DOAC の使用が多いようであった。1 年間の静脈血栓症の再発率は 14.4%、動脈血栓症は 2.2%であった。また、抗凝固療法の有無は、総静脈血栓症の再発に差がなかった ($p=0.45$)。また、出血（大出血＋臨床的に有意な非大出血）は 1 年間に 15%生じたが、抗凝固療法の有無で差はなかった ($p=0.65$)。一方、1

年後の再疎通は、抗凝固療法ありで 17%であったが、抗凝固療法なしでは 8.7%にとどまった ($p=0.0023$)。1 年間の生存率は抗凝固療法ありで 94%、抗凝固療法なしで 96%であり、差はなかった ($p=0.26$)。

以上、GASTRO-MPM 研究の成果をまとめると、(1) この研究は内臓静脈血栓症をもつ骨髄増殖性疾患症例のこれまでで最大のコホートである。(2) 抗凝固療法の有無にかかわらず、血栓症再発リスク、出血リスクともに高かった。(3) 抗凝固療法の有無で、1 年間の血栓症頻度、出血頻度に差はなかった。(4) 抗凝固療法は有意に再疎通率を上昇させた。(5) 後向き研究がリミテーションである。

(4) 担癌患者における後天性出血素因（後天性血友病や後天性フォンヴィレブランド症候群など）： Barry Kevan 博士（Mater Misericordiae 大学病院, ダブリン、アイルランド）：担癌患者は、CAT、すなわち癌関連血栓症のリスクを持つが、一方で後天性血友病（acquired hemophilia A; AHA）、後天性フォンヴィレブランド病（acquired von Willebrand syndrome; AVWS）、後天性第 X 因子欠乏症などの出血傾向が現れることがある。しかしながら、それらに関してはその実態がほとんどわかっていない（Wang TF et al, *Oncologist* 2023; 2. Englisch C et al, *Blood* 2024）。

(1) 癌に随伴する後天性血友病：まず、後天性血友病（acquired hemophilia A; AHA）についてである（Franchini M et al. *Hematology* 2017; Whelan SFJ et al. *Blood* 2013; Guerrero-Camacho R et al. *J. Clin. Med.* 2022）。後天性血友病は第 VIII 因子中和抗体の出現による第 VIII 因子活性の低下によるものであり、診断には、抗体の存在と第 VIII 因子活性の低下を証明する。その抗体は典型的には第 VIII 因子の A2 あるいは C2 ドメインに対するポリクローナル IgG4 抗体である。その抗体によって、活性が阻害されるか、クリアランスが亢進する。この自己抗体の出現の理由、すなわち、第 VIII 因子に対する免疫寛容の破綻の原因は不明である。高齢や環境要因が関与しているかもしれない。また、HLA classII 遺伝子や CTLA-4 遺伝子のポリモルフィズムが関与しているかもしれない。末梢 T 細胞の免疫寛容が関与しているかもしれない。

後天性血友病の出血パターンである（Knoebl P et al. *JTH* 2012; Lindahl R et al. *BJ Haematol* 2022; Sun B et al. *BJ Haematol* 2019; Collins P et al. *BJ Haematol* 2004）。90%以上は診断がついたときには出血しており、70%以上は重篤な自然出血である。外傷による出血は 8.4%、外科的あるいは医原性出血は 8.2%である。典型的には皮下出血あるいは後腹膜出血である。出血死を 3.3%に認めている。

後天性血友病の治療の原則である (Knoebl P et al. JTH 2012; Tiede A. et al. Blood 2015; Borg JY et al. Haemophilia 2013; Sun B et al. BJHaematol 2019; Lindahl R et al. BJ Haematol 2022; Collins P et al. BJHaematol 2003; Jayakar JP et Haemophilia 2018)。治療はインヒビターの除去と出血の制御である。インヒビターの除去ということでは、ステロイド単独やステロイドにリツキサソあるいはサイクロフォスファミドを加えた免疫抑制療法で、完全寛解率は 60-80%である。出血の制御には aPCC(FAIBA)や rFVIIa、リコンビナントブタ FVII を用いる。ヒト FVIII を DDAVP とともに用いることもある (抗体で中和されるのではないか?)。これで、止血は 80-90%に得られる。一方、治療中には血栓 (3-10%) や感染 (16%) が生じることもあり、後天性血友病の死亡率は 20-30%である (出血 10-15%、敗血症 10-15%、基礎疾患 40-45%)。

後天性血友病は人口 100 万人あたり 0.1-1.5 人であり、平均年齢 74 歳と高齢者に多い (小さなピークが 20-30 歳代にあり) (Knoebl P et al, JTH 2012; Tiede A et al, Blood 2015; Lindahl R et al, B)。男女差はあまりない。また、10-15%の後天性血友病は、癌に付随している。癌の中では 60%が固形癌で、そのうち 25.3%が前立腺癌、15.5%が肺癌、9.5%が大腸癌であった。40%は血液癌で、24.4%が非ホジキンリンパ腫、22.4%が慢性リンパ性白血病、20%が plasma cell dyscrasia、13.3%が骨髄増殖性疾患、9%が急性骨髄性白血病であった。

癌に随伴する後天性血友病では、ほとんどの症例で、癌の診断と同時か、癌の診断が先である。ただ、抗第 VIII 因子抗体が産生されるメカニズムについてはわかっていない。後天性血友病を伴った癌は予後が悪かった (Reeves BN & Keys N. Thromb Res 2012; Sallah S & Wan JY. Cancer 2001; Knoebl Petal, JTH 2012; Sun B et al, Br J Haematol 2019; Napolitano M et al, Haemophilia 2017)。Napolitano 等は、癌に随伴する後天性血友病に関する過去の文献をレビューし、72.4%が止血治療を受けており、85.7%が免疫抑制療法 (73%はステロイド、20%はリツキシマブ) を受けていたと報告している (Napolitano M et al, Haemophilia 2017)。また、62.1%に後天性血友病は完全寛解に入ったとしているが、そのうち 88.8%はがん細胞の除去ができた症例であった。がん細胞が大きく残存している症例では寛解は得られにくい。一方、28.1%の症例では、反応が得られなかったか、あるいは死亡した。

(2) 癌に随伴する後天性フォンヴィレブランド病 (AVWS) : 癌、特に血液癌 (plasma cell dyscrasi やリンパ腫) はまれに AVWS を随伴する。通常、フォンヴィレブランド因子 (VWF) の産生は正常である (Federici AB et al. Thromb Haemost

2000; Tiede A. Thromb Res 2012; Tiede A et al Blood 2011; Franchini M & Mannucci PM. Haematologica 2020)。これまでに、全世界での報告は 1,000 症例以下であるが、おそらく underdiagnosis のためもう少し多いであろう。報告された中では平均 62 歳、出血を契機に AVWS と診断された症例が 70%以上である。

これまでに報告されている AVWS では、半数以上が癌に随伴するものであり、その内のリンパ増殖性疾患 40%、骨髄増殖性疾患 15%、固形癌 5% (Wilm 腫瘍ではその 8%に AVWS) であった。20-40%は心臓弁膜症や機械的補助循環に随伴する循環器疾患にともなう AVWS であった。2-5%は SLE や GVHD などの免疫疾患に随伴するものであった。2-5%は抗生剤や抗てんかん薬に伴うもので、2-5%は甲状腺機能低下症やウイルス感染、妊娠、尿毒症に伴うものであった。その症状は、重篤な出血は比較的少なく (30-40%)、典型的には鼻血、歯肉出血、皮下出血、過多月経等であった。

AVWS のメカニズムとしては、中和抗体・クリアランス促進抗体の産生 (SLE 等)、高分子量多量体の過剰切断 (循環器疾患随伴)、VWF の細胞への吸着 (固形癌や骨髄増殖性疾患など)、産生低下 (甲状腺機能低下症) などが報告されている (Franchini M & Lippi G, Am J Hematol. 2007; Mohri H., Am J Hematol. 2006; Dicke C. et al, Ann Hematol. 2016; Baxter PA et al, Pediatr Blood Cancer 2009)。癌に随伴する AVWS のメカニズムとしては、リンパ増殖性疾患では主として抗体の関与が、骨髄増殖性疾患では主として、細胞への VWF の吸着が考えられている。固形癌では、抗体や細胞吸着の他に、VWF の過剰切断や未だ未解明のメカニズムが考えられている。診断は、VWF 抗原量、リストセチンコファクター活性、コラーゲン結合活性、VWF 多量体解析などを組み合わせて診断する。中和抗体等の抗体に確認は難しい。

リンパ増殖性疾患は最も一般的な癌随伴 AVWS の原因であり 30-48%を占める。そのうち、形質細胞由来の腫瘍が 69%を占めるが、骨髄腫は少なく、半分以上が MGUS である。リンパ球由来の腫瘍ではマクログロブリン血症 (33%)、慢性リンパ性白血病 (23%) 等である。

癌随伴 AVWS の治療原則は、癌治療によって癌細胞を死滅させることと、止血治療である。VWF の補充では、原因によっては効果が現れにくい場合もあり、その原因にも注意を払うべきである。抗体が原因の AVWS では、免疫抑制療法も考慮される。

(3) 癌に随伴する後天性第 X 因子欠乏症：後天性の第 X 因子欠乏症は非常にまれである。ほとんどのケースは AL-アミロイドーシスに随伴している。AL-アミロ

イドーシスというのは、年間 10 万人中 10 人の発症するまれな plasma cell dyscrasia 随伴症である。それらの形質細胞は不安定なイムノグロブリン軽鎖を放出してアミロイドとなり組織に沈着するのである。ボルテゾミブなどを用いたレジメによる高用量の化学療法は予後を改善する。この AL-アミロイドーシスが時に後天性第 X 因子欠乏症を引き起こすのである (Ielay K et al. Hematology 2025; Lee G et al. Haemophilia 2012; Gao YJ et al. Leuk Res 2022; Choufani EB et al, Blood 2021)。

6-14%の AL-アミロイドーシスの症例が血漿第 X 因子活性の低下 (50 IU/dL 未満) を呈する。2-6%の症例では 25 IU/dL 未満である。出血エピソードは 45-85%の症例が持っており、皮膚粘膜、眼球周囲、消化管出血や血尿が症状として表れる。重症の出血が多く (特に、血漿第 X 因子活性 25 IU/dL 未満の症例) 時に致死的である。後天性第 X 因子欠乏症は、アミロイドーシスが多くの臓器を巻き込んだ進行した段階で現れる。第 X 因子は pentraxin2 と複合体を形成してマクロファージによる貪食から逃れているが、pentraxin2 も AL-アミロイドに第 X 因子とともに吸着される (Thompson C et al, Am J Hematol 2010; Muczynski V et al, Blood 2017)。様々な、また頻回の止血因子の補充等では、後天性第 X 因子欠乏症の出血をコントロールすることは困難である。15%の症例は脾腫を認めるが、そのような症例には摘脾が有効となることがある。造血幹細胞移植のように、AL-アミロイドを減少させる治療は第 X 因子を回復させる。daratumumab/bortezomib 等の新規の形質細胞を直接コントロールする治療は第 X 因子を回復させることが報告されている。

以上、癌に伴う後天性出血素因について概説した。

- (5) **Amivantamab 関連血栓塞栓イベント (Florian Moik 博士グラーツ大学内科学腫瘍学分野、オーストリア)**:癌関連 VTE は年々増加の一途をたどっている (Mulder et al, Blood 2021)。デンマーク国民調査 (N=約 50 万) によれば、がん診断の後 12 ヶ月以内の VTE 発症は 2.3%で、非担癌患者に比べて HR (ハザード比) 8.5 であった。6 ヶ月以内の HR は 6.0 であった。癌種別では、膵癌が最も高率に VTE を伴い、次いで肝癌、胆管癌、卵巣癌、胃癌、そして非小細胞性肺癌と続く。癌関連 VTE に関連する事柄として、様々な因子を考慮する必要がある ; (1) 患者の特徴 (年齢、性、行動など)、(2) 癌に関連する因子 (血小板・凝固系の活性化、血管への浸潤・血管の圧迫、癌関連の炎症)、(3) 治療関連の因子 (外科的手術、放射線療法、化学療法、支持療法、分子標的薬、免疫療法) (Ay et al, Thromb Haemost.

2017, Khorana et al, Nat Rev Dis Prim 2022)。癌の全身療法は VTE の発症を高めておける可能性がある (Mulder et al, Blood 2021)。全身療法なしと比べて、血管新生抑制療法あるいはキナーゼ阻害剤を投与されたものでは約 5 倍、免疫療法を受けたものでは約 4 倍、通常の化学療法や他の標的療法を受けたものでは約 3 倍の VTE 発症があった。非小細胞性肺癌 (ステージ IV) (N=18,082) のデンマーク国民調査(2010-2021)の結果では、年間 VTE 発症率は、化学療法を受けた症例 7.7%、放射線療法を受けた症例 4.6%、化学療法+放射線療法を受けた症例 6.4%、免疫療法 12.2%、分子標的療法 12.5%であった (Ording et al, Clin Lung Cancer 2024)。非小細胞性肺癌では、20-30%は扁平上皮癌で、10-20%が大細胞癌等である。残る 50-60%が腺癌である。腺癌では 7 割近くに遺伝子異常が同定されている (Haslam et al, Ann Onc 2021; Wang et al, Nature Med 2021)が、もっとも頻度の高い変異は、非小細胞性肺癌の 13%で確認される KRAS 活性型変異である。次に多いのは 9%で確認される活性型 EGF 受容体変異、3.9%に確認される ALK 変異である。その他それぞれ 1-3%に確認されている変異として、MET の異常、HER2 異常、BRAF 異常、ROS1 異常、RET 異常がある。活性型変異 KRAS に対する分子標的療法では VTE は 5-14%増加し、活性型変異 EGF 受容体に対する分子標的療法では VTE は 9-20%増加し、ALK に対するものでは 20-35%、ROS1 に対するものでは 19-29%増加した (Qian et al, Front Onc 2021)。

Amivantamab は EGFR エクソン 20 挿入変異陽性の進行非小細胞肺癌に対して、EGFR と MET に対する二重特異性抗体である。Lazertinib は EGF 受容体のキナーゼ阻害薬である。Exon 20 に insertion のある進行非小細胞性進行肺癌に対して、1st line drug として用いた Amivantamab+chemotherapy が chemotherapy 単独と比べて、優れた有効性を発揮したことが報告された (Zhou et al, NEJM, 2023)。さらに、EGFR に変異を持つ進行非小細胞肺癌の治療に際して、Amivantamab+Lazertinib あるいは Amivantamab+chemotherapy が chemotherapy 単独と比べて癌の進行のない生存期間を延長することが示された (Passaro et al, Ann Oncol, 2024)。そして、MARIPOSA 試験にて、Amivantamab+Lazertinib の副作用について、オシメルチニブを対照として調べられた (Cho et al, NEJM 2024)。結果、Amivantamab+Lazertinib 群では、投与開始平均 84 日後に、421 例中 157 例 (37%) と非常に高率に VTE が発症した (オシメルチニブ群では、開始平均 194 日後に 428 例中 39 例 (9%) であった。) MARIPOSA 試験では、Amivantamab+Lazertinib 療法に伴う VTE は、開始直後の 4 ヶ月以内に 62%が発症し、5-8 ヶ月以内では 17%、9 ヶ月

以降に 21%の発症であった。MARIPOSA 2 試験では、抗凝固療法がほとんど行われていなかった時期に、Amivantamab+Lazertinib+chemotherapy、Amivantamab+chemotherapy、chemotherapy 単独が比べられ、それぞれ、治療開始平均 63 ヶ月で 22%、平均 71 ヶ月で 10%、43 ヶ月で 5%の VTE が認められた (Passaro et al, Ann Onc 2024、Moik et al, Ann Onc 2024)。MARIPOSA 試験、MARIPOSA 2 試験の行われた時期は、Amivantamab+Lazertinib 療法が高率に VTE を発症することが知られておらず、両群で抗凝固療法はほとんど行われていなかったが、現在では Amivantamab+Lazertinib 療法開始 4 ヶ月以内は抗凝固薬の予防投与が推奨されている。さらに、PALOMA-3 試験では、進行非小細胞性肺癌症例を対象に Lazertinib +Amivantamab 皮下注(n=200)と Lazertinib +Amivantamab 静注(n=200)とを区別して、それぞれにおける抗凝固療法の有効性が評価された (Leighl et al, J Clin Oncol 2024)。Lazertinib +Amivantamab 皮下注に、おいて、VTE 発症は、抗凝固療法なしでは 17%、ありでは 7%、Lazertinib +Amivantamab 静注群では、抗凝固療法なしでは 26%、ありでは 12%であった。このように、Amivantamab 皮下注、静注にかかわらず、抗凝固療法は VTE 発症予防に非常に有効であった。なお、VTE 発症は、抗凝固療法の有無にかかわらず、Amivantamab 皮下注に比べて静注で多く発症していた。さらに、Lazertinib +Amivantamab の有効性や VTE 発症に関しては、PAPILLON 試験によっても確認されている (Zhou et al, NEJM 2023、Moik et al, NEJM 2024)。

さて、現状では、実際に治療している腫瘍内科医に Amivantamab 投与中の抗凝固療法について完全な理解が得られているわけではない。一方で Amivantamab 治療は適応拡大が進行中である。現在、投与開始 4 ヶ月間の予防的抗凝固療法の有効性を評価する試験が進行中である。しかしながら、抗凝固療法の期間や最適な薬剤、治療強度等に関しては不明な点が多い。そこで、本 ISTH-SSC 部会では 3つのパートからなる一つのプロジェクトが計画されている。パート 1；Amivantamab +/- Lazertinib 療法における VTE 発症に関する systematic review & meta-analysis である。パート 2；現状の癌患者における VTE 予防のガイドラインにおける推奨を元に、本病態に対する対処法の声明を発表する。その中では、VTE 初発予防時の抗血栓療法の種類、期間等を明記し、さらに VTE 再発予防にもふれる。パート 3；非小細胞性肺癌における Amivantamab を含む治療中の VTE に関して、前向きに多国籍レジストリーを構築し、新規データを集積する。

(6) 担癌患者の原因不明の脳卒中の抗凝固療法のマネージメント (Shreyash Dalmia, Dominick Bosse, Marc Carrier, Brian Dewar, Avi Leader, Grant Stotts, Michel Shamy, Tzu Fei Wang, Deborah M. Siegal (発表者) (オタワ大学医学部准教授 (血液内科)) : 癌診断後 6 ヶ月以内の脳卒中リスクは通常の 2 倍である。しかし、その治療法や結果については本質的にわかっていない。標準的な抗血栓療法の有効性も明らかではない (Navi et al, JACC. 2017;70(8):926-938. Navi et al, Stroke. 2014;45(8):2292-2297 Stroke. 2014;45(8):2292-2297)。そこで研究を開始した。最終的な目的、第一の目的は、急性期の再疎通療法 (血栓溶解剤の静脈内全身投与と機械的血栓除去) および二次予防における抗血栓療法 (抗凝固療法、抗血小板療法) にフォーカスして、活性型癌を持つ患者における原因不明の脳卒中のマネージメント非癌患者、癌患者トについての医師の嗜好性を評価することである。第 2 の目的は、効果のある症例や癌の特徴に基づいて、治療の嗜好性についての潜在的な違いを明らかにすることである。研究は、癌患者における脳卒中を治療する医療者にモデル症例に対して治療法等を答えてもらうという手法をとった。なお、すべてのモデル症例は、抗凝固・抗血小板療法を受けておらず、PT および APTT は正常範囲であり、これまでに有意な出血の病歴を持たない。結果は、167 名の対象者 (女性 49%) の 68% が調査を完遂してくれた。血栓溶解療法+機械的血栓除去というコンビネーション治療を行うというのは非癌患者では 68% であったが、癌患者では 52% にとどまった。DOAC や抗血小板療法単独は、非癌患者、癌患者で差がなかったが、アスピリン+クロピドグレルという 2 剤併用抗血小板療法は非癌患者 51%、癌患者約 40% と低い傾向にあった。診断法は、ホルター等は約 80%、心エコー約 65%、抗リン脂質抗体の測定約 40%、D-dimer 約 40%、遺伝性疾患の検索は約 10% であった。結論であるが、癌患者における再疎通療法は、非癌患者におけるより、若干消極的であった。2 次予防では、主として抗血小板薬が用いられているが、薬剤の投与に関して有意差はなかった。癌患者の脳卒中には、これまでのところ確固としたエビデンスがなく、ガイドンスもない。

(7) <ディベートセッション; (司会) Aurelian Delluc 博士>癌患者におけるサブセグメント肺塞栓 (PE) ; 治療すべきか否か:

< 1 > (賛成意見: 癌患者におけるサブセグメント肺塞栓は治療すべきである)

Elik Klok 博士 (ライデン大学医療センター内科学 (血管医学) 教授、オランダ) : 区域肺動脈 (セグメント動脈) から末梢に出る動脈の閉塞による肺

塞栓症がサブセグメント PE である。直径は 1 mm 以下であることが多い (den Exter et al, Res Pract Thromb Haemost 2020)。2021 年の ACCP ガイドラインでは、下肢に深部静脈血栓症がなく再発リスクの低い症例には抗凝固療法より医療監視を勧め、再発リスクの高い医療監視より抗凝固療法を勧める (weak recommendation, low-certainty evidence)、とある。

さて、(癌が参加条件に入っていない)下肢に深部静脈血栓症のないサブセグメント PE 266 例の解析で、抗凝固療法なしで観察した場合、90 日以内に 2.1%、90 日を超えて 5.7% の VTE 再発があることが多施設前向き研究で明らかになった (Le Gal, Ann Intern Med, 2021)。癌患者のサブセグメントと PE の再発率は、抗凝固療法なしで、約 13% であった。ただ、生存率には影響しなかった (Yan et al, Blood Adv, 2021)。サブセグメント PE の再発率は、抗凝固療法なしで、約 6% であったという報告もある (Girardi et al, Thromb Res, 2024)。また、PE のない群での 90 日間の再発率は 0.5% 程度であったが、サブセグメンタル PE のある群では約 4% という報告もある (den Exter et al, Blood, 2013)。このように、サブセグメント PE のある癌患者では、抗凝固療法なしでは再発率が高く、抗凝固療法は必要であると考えられる。

< 2 > (反対意見：癌患者におけるサブセグメント肺塞栓は治療すべきでない)

Walter Ageno 博士 (インスブリア大学内科・外科、イタリア)：医師の意見がサーベイされたが、25% の医師は、既往歴のないサブセグメント PE に関しては、抗凝固療法は必要なしと考え、65% の医師は、何らかの抗凝固療法は必要と考えていた (Parsirad M et al Can J Resp Ther 2022)。また、VTE の既往歴がある症例や過去 3 ヶ月間に癌の外科治療と化学療法を受けている症例、寝たきりの症例には抗凝固療法を行うと考えていた。しかし、2020 年の Cochrane Library では、Yoo 等によって、サブセグメント PE 症例に抗凝固療法が、効果と安全性を考慮すれば、有効性を示唆するエビデンスはないと結論づけられている。Chest Guideline and Expert panel report 改訂版で、より近位の動脈に問題なく、近位部の DVT がない、VTE 再発リスクが低い症例は経過観察でよく、より近位の動脈に問題なく、近位部の DVT がなくとも、VTE 再発リスクが高い症例は抗凝固療法、と記載されている (Stevens SM et al Chest 2021)。

癌を持たない低リスクの症例群では、抗凝固療法なしで、90 日間の再発率は 3.1%であった (Le Gal, Ann Intern Med, 2021)。この値は通常の VTE 症例の抗凝固療法を施行したときの頻度と同様である。138 名の低リスクのサブセグメント PE 症例が抗凝固療法なしでフォローされたが、再発率は 1.7/100 pt-yr と低率であった (Brown C et al 2025)。サブセグメント PE に関するシステマティックレビューが報告されている (Chin B et al Am Surg 2024)。その中では 10 編の論文が選定され、1224 例のサブセグメント PE 症例 (癌患者の有無は不明) が解析された。抗凝固療法は 791 症例で施行され、VTE 再発率は 0.5-1.4%、大出血率は 1.0-10.0%であり、抗凝固療法非施行例は 433 例で、VTE 再発率は 3.1-3.2%、大出血率は 0.0-3.2%であった。NET clinical benefit を考慮すれば、結果は微妙である。癌患者では、DVT 等のリスクは高まっているが、同時に出血のリスクも高まっているという報告が多く、判断に躊躇する。さらに、118 例の急性サブセグメント PE 症例が登録され、退院後 41 例が抗凝固療法なしでフォローされ、2 例 (5%) に VTE 再発を認めたが、大出血は認めなかった。一方、77 例には抗凝固療法が施行されて、長期に抗凝固療法がなされた 35 例では 1 例 (3%) の VTE 再発であったが、77 例中 11 例に大出血を認めた (Girardi L et al Thromb Res 2024)。NET clinical benefit を考慮すれば、抗凝固療法なしが良いようである。

結論である：(1) ガイドラインは孤立性のサブセグメント PE を来した癌患者に抗凝固療法を示唆するが、エビデンスは希薄である。(2) そのため臨床現場では、ほとんどの患者が抗凝固療法を受けている。(3) 抗凝固療法の VTE 再発予防に関しては明らかでない一方で、潜在的な害 (出血) は明らかである。(4) 大出血は抗凝固療法の VTE 再発予防を相殺してしまうだろう。

。

Subcommittee on Women's Health Issues in Thrombosis and Hemostasis

浜松医療センター

小林 隆夫

2025年6月23日（月）14:45-16:30

Hybrid Meeting

Chair: Robert Sidonio（アメリカ）

Co-Chair: Cristina Belizna（フランス）、Offer Erez（イスラエル）、Mark Blondon（スイス）、Soledad Mulnar（アルゼンチン）、Angela Weyand（アメリカ）、Nadine Shehata（カナダ）、Munira Borhany（パキスタン）、Amihai Rottenstreich（アメリカ）

歓迎およびWomen's SSC (Subcommittee on Women's Health Issues in Thrombosis and Hemostasis : WHITH) の活動概要 : 座長, Robert Sidonio (アメリカ)

Chair のDr. Robert は、Webを含む全世界からの参加を歓迎し、現在のco-chairを紹介した。現在のメンバーは、Cristina Belizna（フランス）、Offer Erez（イスラエル）、Mark Blondon（スイス）、Soledad Mulnar（アルゼンチン）、Angela Weyand（アメリカ）、Nadine Shehata（カナダ）、Munira Borhany（パキスタン）およびAmihai Rottenstreich（アメリカ）である。

WHITHは女性の一生のステージや正常および異常妊娠分娩にまつわる血栓止血領域の臨床問題を扱うとともに、若年者や妊娠によって変化するホルモンに影響される血液凝固線溶系パラメータに焦点を当てた研究を扱っている。そして、このSSCには血液内科医、産科医、婦人科医、臨床検査医、疫学者などが共同で研究に参画している。また、今回のSSCにおいては、6月23日（月）にWHITH、6月24日（火）にWHITHとVWFとの合同セッションが行われた。

なお、現在行っているプロジェクトは下記の通りである。

1. 器械的人工弁装着妊婦に対する抗凝固薬選択決定に関わる国際質的研究. プロジェクト開始2023年、終了未定
2. PATH (Pregnancy-Associated Thrombosis, Hemorrhage, and Anemia) 妊娠に関連する血栓症、出血および貧血に関するプロジェクト. プロジェクト開始2025年、終了未定
3. 免疫性血小板減少症患者の重度月経出血に関する実践. プロジェクト開始2024年、終了未定

4. 妊娠関連VTEの管理及び転帰における人種的格差：人口ベースの観察研究. プロジェクト開始2024年、終了2025年予定
5. ISTHの出血評価ツール (ISTH-BAT) による正常小児の出血スコア. プロジェクト開始2023年、終了2024年予定
6. 抗リン脂質抗体症候群 (APS) 妊婦および臨床的にAPSの診断基準を満たすが血清学的にAPSの基準を満たさない妊婦の治療および妊娠合併症に関する研究: CORA国際的登録事業. プロジェクト開始2021年、終了2024年予定
7. The FIRST Registry. 生殖補助医療の不成功例. プロジェクト開始2021年、終了2023年予定
8. 症候性血友病A/B保因者の国際登録事業：血友病のピンクカラー運動. プロジェクト開始2023年、終了2025年予定
9. 妊婦のCOVID-19感染における血液凝固障害と血栓症の国際登録事業. プロジェクト開始2020年、終了2023年予定
10. 免疫性血小板減少症妊婦の血小板減少時における脊髄幹麻酔の国際的登録事業. プロジェクト開始2019年、終了2029年予定
11. 妊娠中および分娩後の広範性肺塞栓症に対する浸襲的治療の登録事業. プロジェクト開始2018年、終了2027年予定

Dr. Robertは subcommittee活動を総括し、現在進行中のプロジェクトへの参加や新しいプロジェクトのアイデアを積極的に出してもらい、メンバーへの新たな登録を要請した。

第1セッション (現在進行中の ISTH SSC プロジェクト)

1. FIRST Registry (Failure in Assisted Reproductive Techniques : 生殖補助医療不成功例)の ISTH プロジェクト

発表者：Maha Othman, MD MSc PhD –Queen's University, Canada (カナダ)

背景：全世界では生殖年齢の中で少なくとも6カップルに1カップルは何らかの不育症を経験している。ESHRE (ヨーロッパ生殖医学学会) によれば20~44歳までの不育症の頻度は全世界では9%程度である。2010年のヨーロッパにおいて胚移植後の平均妊娠率は、体外受精 (IVF) で35.5%、顕微授精 (ICSI) で32.1%、凍結胚移植で23.8%、卵子提供で45.8%となっており、35歳以上の比率が高い。IVFや血栓症後の低着床率のリスク因子に関するデータは、小さなコホート研究から得られるため均一性がない。さらに、低分子量ヘパリン (LMWH) を用いた予防の可能性に関する複数のランダム化比較試験も症例数が限られているため、それぞれの試験結果に均一性がない。抗凝固療法は原因不明の着床不全においてIVFを受けた患者の妊娠率や生産率を増加する効果がある。いくつかの研究では、特に血栓性素因保有者や反復する着床不全の患者において、着床や妊娠に有効という結果が出ているが、未だ明確ではなく、さらなる研究を要する。低用量アスピリン (LDA)

と IVF のシステマティックレビューでは、LDA の使用はプラセボや無治療と比較して生産率を向上させない (1.08, 95%CI 0.90-1.29) (Dentali F, Grandone E, et al. JTH 2012) などの論文がある。同様に LMWH と IVF のシステマティックレビューでは、LMWH は IVF や ICSI を受けた患者の妊娠率を向上させる (Dentali F, Grandone E, et al. JTH 2011) とされている。卵巣過剰刺激症候群 (OHSS) は生命危機的な合併症が 4.4% もあり、VTE が 2.2%、急性腎不全や呼吸不全が 0.9%、気管挿管が 0.5% である。40 歳以上に多く、貧血、糖尿病、うつ病、高血圧、甲状腺機能低下症、肥満などの合併症を伴う。RCOG (The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists) 2015 や ACCP (American College of Chest Physicians) 2012 では、OHSS 関連 VTE 患者や過凝固状態に対し LMWH を 2C レベルで推奨している。

一次的研究目的：1) 2 回以上の着床失敗もしくは反復流産例に関係する因子の評価、2) 年齢、BMI、流産既往歴、生殖補助医療 (ART) 回数などリスクの収集と分析、3) LMWH を含む抗凝固療法の臨床的有用性の評価、である。

二次的研究目的 1) OHSS や産科的合併症もしくは血栓症を発症した女性の特徴と治療法の評価、2) 薬物療法と副作用の評価、である。

対象：ART 後妊娠で 2 回以上失敗した女性とし、妊娠率、生産率、OHSS 発症率、VTE 発症率、ATE 発症率を調査する。なお、子宮異常、卵管水腫、染色体異常、過去の登録症例、同意なしは除外する。

結果 1 (2015-2023 年)：904 症例が前方視的に登録された。459 例 (50.8%) が妊娠反応陽性で、そのうち 422 例 (91.9%) が子宮内妊娠、73 例 (15.9%) が流産もしくは子宮外妊娠であった。

結果 2：平均年齢は 37 歳 (34-40 歳)、BMI は 22.3 (20.4-24.7)、過去の妊娠回数は 380 回 (42%)、VTE 既往歴 17 例 (1.9%)、LMWH 施行 409 例 (45.2%)、LDA 施行 139 例 (15.4%)、LMWH+LDA 施行 102 例 (11.3%)、生産 356 例 (39.4%) であった。

結果 3：産科歴および抗凝固療法施行歴による生産率のロジスティック解析を表 1 に示す。

	p	オッズ比	95%信頼区間
年齢	< .001	0.942	0.913-0.973
ART 妊娠後の既往満期産歴	0.002	4.825	1.8-12.9
低用量アスピリン (LDA)	0.007	2.744	1.3-5.7
低分子量ヘパリン (LMWH)	< .001	4.169	3-5.8
LDA+LMWH	< .001	12.448	7.4-20.9

表 1 産科歴および抗凝固療法施行歴による生産率の解析

この結果から年齢、既往生産歴および抗凝固療法が生産率に寄与していることが判明した。とくに、LDA+LMWH 併用療法が有効であった。なお、その他の結果として、1 例の母体

死亡（37歳、品胎妊娠、帝王切開後の産後出血例）があった。OHSSは34例で、8例は中等症例であり重症例はなかった。8例の中等症例では7例に予防的LMWHが投与されており、VTE発症はなく、4例が満期産であった。なお、1例に表在性の血栓症、2例に遠位部のVTEを認めた。

結論：1) IVF後2回以上の流産歴を持つ女性においては、年齢および抗凝固療法が生産の予知因子であった。2) 種々の変数調整後では、抗凝固療法はART後の生産率を有意に増加させた。

PATH (Pregnancy-Associated Thrombosis, Hemorrhage, and Anemia) プロジェクト：
妊娠に関連する血栓症、出血および貧血に関するプロジェクト

発表者：Elvira Grandone, MD, PhD –University of Foggia (イタリア)

この新しいプロジェクトの目的は、妊婦の貧血管理に対する早期診断や実践における障壁などを明らかにすること、および貧血がVTEや分娩後出血のリスク因子になりうるかを発展途上国も含めて横断的に検討することである。<http://REDCap.link/ISTH-PATH> に登録していただきたい。

妊娠中および分娩後の広範性肺塞栓症に対する浸襲的治療の登録事業 (Thrombolysis and invasive treatments for MAssive Pregnancy-related Pulmonary embolism : MAPP レジストリ) .

発表者：Mark Blondon –University of Geneva (スイス)

背景：広範性肺塞栓症に対する治療は、全身的/経皮的血栓溶解療法か、外科的/経皮的血栓摘除療法か、ECMO（体外式膜型人工肺）かなどの選択肢がある。例えば、血栓溶解療法のみの場合、74症例の検討で母体生存率71例（96.0%）、大出血19例（26.0%）、胎児生存率38例（76.3%）であった。大出血は妊娠中17.5%に比し、分娩後58.3%と分娩後に高い（Martilotti G, et al. JTH 2017;15:1942-50）が、バイアスが多いように思える。

対象：妊娠中もしくは分娩後に発症した広範性肺塞栓症に対して再灌流療法もしくはECMOを施行した症例で、2019年に開始した。予定症例は80例である。しかし、2025年に至っても8例の登録しかない。

結果：8例の平均年齢は33.4歳、妊娠中3例、分娩中2例、分娩後3例で、心停止は2例であった。全身的血栓溶解療法と抗凝固療法が4例であり、ECMOや手術もしくは経皮的血栓摘除療法はなかった。母体も胎児も全例生存しており、母体の大出血は2例で、胎児の大出血はなかった。

結論：稀な疾患であり、かつ、倫理的な障壁があるため症例登録が進んでいないが、今後とも継続していく予定である。

器械的人工弁装着妊婦に対する抗凝固薬選択決定に関わる国際質的研究.

発表者：Nadine Shehata—University of Toronto (カナダ)

背景：器械的人工弁装着妊婦が合併症なく生児を得る確率は 58%である。したがって、母体や胎児の副作用を考慮しながら抗凝固薬が選択される。例えば、ビタミン K 阻害薬の妊娠中投与、LMWH の妊娠中投与、妊娠第 1 三半期のみ LMWH でその後ビタミン K 阻害薬の投与である。ガイドラインや診療の実際において様々な組み合わせが選択される。

目的：1) 治療法決定に影響する臨床的または人工弁に関連する様々な因子を明らかにする。2) 人工弁の価値や推奨度を調査する。3) 医療従事者/患者の経験を記述する、ことである。

方法：国際的に集めた臨床医および患者に対する合目的的および雪だるま式サンプリングを通じた質的探索的研究である。2023 年 6 月から 12 月にかけて Web にて英語で 40-60 分間インタビューを行い、データ解析を行った。

結果：35 件依頼し、13 件に断られたが、半構造的インタビューは 20 件、カップル 2 件に行われた。カナダ 9 件、南アフリカ、イギリス、ニュージーランド、インドがそれぞれ 2 件、マレーシア、イラン、ジャマイカ、メキシコ、アメリカがそれぞれ 1 件ずつで、相手は母体胎児医 7 名、循環器科医 5 名、血液内科医 4 名、産婦人科医 4 名、産科麻酔医 1 名、循環器産科医 1 名である。質問事項は、1) 治療法決定に影響する因子、2) 妊娠継続中の治療法、3) 妊娠管理における全般的な経験などである。また、それぞれの体験談も聴取した。治療法決定における医療従事者をサポートする最善の方法は、経過観察中のより良いコミュニケーション、医療従事者と患者の意思決定の助け、メンター訓練者に対する熟練したグループ、患者や多職種の声を含めたガイドラインデータの提供、LMWH の使用とそのモニタリングなどである。

結論：治療法決定におけるテーマの多くはガイドラインの実現可能性に影響を及ぼし、もし対処されれば患者ケアを向上させるかもしれない。ただし、患者登録が非常に困難であることが研究の制限事項である。

Q&A 司会：Cristina Belizna (フランス)

Cristina Belizna の司会で、第 1 セッションの話題する質疑応答が行われた。

第 2 セッション (価値ある興味深い研究のトピックス)

貧血の診断と管理—富裕国における展望

発表者：Michelle Lavin—St. James's Hospital (アイルランド)

貧血は大きな問題：女性や少女の国際的な問題として、貧血は大きな問題として挙げられ

る。2023年には就学前児童の40%、女性の30%、妊婦の35%に貧血がみられた。妊婦も非妊婦も世界各地域別でその頻度が異なるが、鉄欠乏性貧血は妊娠第3三半期までの80%にみられた。貧血は男性よりも女性に多い病気で、特に10歳から54歳までは女性に圧倒的に多い。生殖年齢女性では食餌性鉄欠乏は大きな問題ではあるが、婦人科的問題や分娩後出血が貧血にとって非常に重要な問題である。生殖年齢女性の健康格差から重度月経出血の評価や管理の失敗、永続的な血液不足や鉄欠乏の改善失敗へと繋がり、妊婦貧血が妊娠合併症や死亡の原因となり、それが胎児貧血から胎児の神経発達に影響を及ぼすことになる。妊娠中の鉄需要の増加は鉄欠乏性貧血の悪化へと繋がり、これらの悪循環を引き起こす。したがって、WHOの役割は貧血を減らすことに焦点をあてなければならない。女性の貧血減少はほとんど改善されていないので、国際産婦人科連合（FIGO）は、生殖年齢女性や少女の貧血、特に月経や妊娠関連の貧血の改善に向けた重要な役割を担っている。

貧血の定義：WHOにおいて貧血の定義は、妊婦は11g/dL、非妊婦は12g/dLである。1959年の報告では妊婦は10g/dL、非妊婦は12g/dLであったが、1968年に変更されて現在に至っている。因みに、生後6ヶ月から6歳までは11g/dL、6歳から14歳までは12g/dL、成人男性は13g/dLである。

貧血診断の向上：貧血診断と管理における問題は、いかにして貧血を防ぐか、鉄欠乏の発見と改善、出血の減少や制御、そして鉄欠乏性貧血の減少である。先に述べた悪循環をいかにコントロールするかにかかっている。低フェリチン血症は鉄欠乏の原因となる。WHOは以下のようなスクリーニングの10原則を提唱している。すなわち、

- (1) スクリーニングの対象疾患は健康上の重要な問題である。
- (2) スクリーニングの結果、診断された疾患を有する患者のために、[有益性が]認められた治療法が存在する。
- (3) スクリーニングの結果、診断された疾患に対して診断および治療が可能な医療機関が存在する。
- (4) スクリーニングの対象疾患は症状が発現する前、または初期症状を呈する段階があり、その段階での診断が可能である。
- (5) スクリーニングのための適切な検査または診察方法がある。
- (6) スクリーニングに用いられる検査は集団に受け入れられるものである（[対象者に嫌がられるような検査ではない]）。
- (7) スクリーニングの対象疾患は、症状が発現する前の段階から発症した段階に至るまでを含む自然史が十分に理解されている。
- (8) どのような者を患者として治療するかについて一致した方針がある。
- (9) 患者の見つけ出し（診断から治療までを含む）の費用は、医療に支出される費用の全額と比べても経済的にバランスがとれている。
- (10) 患者の見つけ出しは継続的に実施されるプロセスであり、「一度きり」の事業ではない。

実際、鉄や葉酸サプリの介入で女性の貧血を減らすのに 1US ドル程度しか要しないと推定されている。WHO を含めた世界の著名なガイドラインでは、妊婦の貧血スクリーニングをすべてで推奨しているが、ルーチンのサプリに関しては推奨しているものと鉄欠乏の場合での推奨とに分かれる。鉄欠乏の管理では、減少した鉄の補充に尽きる。女性のフェリチン値は正常下限 ($15\mu\text{g/L}$ 以下) を下回ることが多い。北アメリカの 23 施設でのデータによると、男性では 4/23 であったのに対し、女性では 21/23 の施設で下回っていたという (Parker et al. J Appl Lab Med 2020)。経口鉄剤投与によって血清鉄の増加は明らかである。妊娠 12 週から 34 週で $\text{Hb}<11\text{g/dL}$ かつフェリチン $<25\mu\text{g/L}$ の妊婦 88 人に 325mg の鉄剤を毎日もしくは 2 日で 2 錠投与した検討では、6 週後の Hb 平均増加は $0.8\pm 0.9\text{g/dL}$ vs $0.5\pm 1.0\text{g/dL}$ ($p=0.15$) であった (Lam et al. Am J Perinat 2025)。鉄欠乏性貧血の改善のためには、経口では 3-6 ヶ月の補充で 1 日の投与量は変えても良く、注射では妊娠第 3 三半期貧血の急速補充や経口摂取困難な場合に行うが、リスクがあることを念頭に置く。鉄剤の注射にはもっと多くのデータが必要である。

貧血の診断と管理—貧困国における展望

発表者：Munira Borhany, Dr Ziauddin Hospital & Midciti Hospital (パキスタン)

背景：貧血は血中の赤血球やヘモグロビン (Hb) が減少し、体組織への酸素供給が低下する疾患で、とくに女性や子供に多い。その種類は、鉄欠乏性貧血、溶血性貧血、再生不良性貧血、巨核球性貧血、小球性貧血、慢性疾患に起因する貧血などがある。Hb の正常値は、成人男性は 13g/dL 以上、成人女性は 12g/dL 以上、妊婦は 11g/dL 以上、生後 2 から 6 ヶ月までは 9.5g/dL 以上、生後 6 ヶ月から 1 歳までは 10.5g/dL 以上、2 歳から 11 歳までは 11.5g/dL 以上、12 歳以上の小児は 12g/dL 以上である。貧血のリスク因子は、年齢、生活習慣、既往疾患、遺伝、栄養状態、性や妊娠などである。貧血の診断は、臨床評価、血球カウント (CBC)、末梢血スメア、鉄関連指標、ビタミン B12 および葉酸、溶血試験、骨髓検査、その他 (各臓器) の検査、慢性疾患、鎌状貧血、出血疾患、サラセミアなどである。貧血の頻度は、世界的には 15 歳から 49 歳の女性で 30.7%、妊婦で 35.5%、5 歳未満の小児で 39.8%、貧困国では妊婦で 45.2%、15 歳から 49 歳の非妊女性で 39.5% である。因みにパキスタンでは 15 歳から 49 歳の女性で 41.3%、地域によって異なるが妊婦で 29-50%、5 歳未満の小児で 53% であり、パキスタンを含む貧困国に多い。

目的：貧困国においては、地域的要因が健康を形作り治療を受ける機会に果たす重要な役割であるが、資源は限られており、社会文化的要因がしばしば健康探求行動や治療に影響を及ぼす。そこで貧困国における貧血の地域的なプロフィールを検討する。

対象：2024 年から 2025 年においてパキスタンの委託センターに登録された患者を対象とした。

結果：参加者の平均年齢は 29.6 歳 ($n=2251$ 、1 ヶ月から 85 歳) で、最も多いのは鉄欠乏

性貧血 1991 人、次いで鎌状貧血 169 人であった。鉄欠乏性貧血の原因では血友病が 1026 人と最も多く、次いで栄養障害 664 人、フォン・ヴィレブランド病 (VWD) 190 人、稀な出血疾患 111 人であった。2251 人のなかで男性が 1500 人 (平均 Hb 値 9.19g/dL)、女性が 751 人 (平均 Hb 値 6.4g/dL) で男性の方が多かった。全体の平均 Hb 値は 7.7g/dL (10-11g/dL) で正常値より低下、最も多いタイプは小球性低色素性の鉄欠乏性貧血、多くの女性患者で見られる貧血は VWD や稀な出血性疾患のような出血異常で、過多月経や妊娠分娩などで高度の出血を経験していた。この結果は、特に成人女性や生殖年齢女性と関連していた。患者は疲れ、蒼白、体力低下などの症状を呈し、CBC や血清鉄などで診断できる。何人かの患者は白血球数や血小板数が増加していたが、これらには基礎疾患が影響していた。白血球数の平均は $9610/\text{mm}^3$ ($n=2251$ 、 $1000-13000/\text{mm}^3$) であったが、そのほとんどは正常範囲内であった。しかし、わずかではあるが男性では感染症や疾患のため白血球数増加がみられた。今回のデータは委託センターであるので、血友病や出血疾患のため男性患者数が多かった。

結論 : 1) 貧血は貧困国におけるすべての年齢層において大きな健康問題である。 2) 知識不足のため鉄補充を遵守しないので、治療が成功しない。 3) 付加的な障壁として、寄生虫感染症、栄養障害、隠れた症状、貧弱な健康インフラ、病院へのアクセス障害などがある。 4) 健康モニタリングを強化し、診断サービスへのアクセスを向上させることが重要である。 5) 健康増進やモニタリングプログラムなどの健康構想はアドヒアランスレベル、清潔および栄養摂取のバランスを向上させる。 6) 今回のデータは出血疾患患者に特化した委託センターであったので、男性患者数が多かった。これは血友病や出血異常患者に起因するものであった。 7) したがって、限られた資源の中における貧血や出血異常の効果的な管理にとっては、診断アクセス、より良いスクリーニングプログラム、コミュニティでの周知および栄養サポートの向上などが喫緊の課題である。

Q&A 司会 : Offer Erez (イスラエル)

Offer Erez の司会で質疑応答が行われ、その後、Renee Eslick (オーストラリア)、Angela Weyand (アメリカ)、Andra James (アメリカ) の間で妊婦貧血や重度月経出血の管理に焦点を当てた座談会が行われた。

セッションのまとめ : Robert F. Sidonio (アメリカ)

最後に Chair の Dr. Robert が演者および参加者に謝意を述べて約 2 時間のセッション時間が終了した。技術的な問題はなく、オンラインセッションは討論を含めて非常にスムーズに行われた。やはり今回もセッションは全体的にみて低調で議題も少なく、期待できるものとは言い難かった。次回から Dr. Erez が新しい Chair になるので、本来の WHITH の発表に戻るよう期待したい。

Fibrinolysis

(線溶)

報告者：浦野哲盟（静岡社会健康医学大学院大学）

2025 Washington DC

June 23rd, 16:30-18:30

Room 147AB

Chair - Tetsumei Urano

Co-chair - Dominik Draxler

Co-chair - Gael Morrow

Co-chair - Anton Ilich

Co-chair - Charithani Keragala

Co-chair - Christopher Barrett

Co-chair - Matthew Flick

座長：浦野哲盟、Dominik Draxler

● **Opening Remarks**

浦野哲盟（線溶部門部会長） 日本

参加への感謝の後、本セッションの概要を下記のように説明した。

線維素溶解現象（線溶）は時空間的に精密に調節されており、その破綻は血栓症または出血を引き起こす。当小委員会では、これらの調節機構の破綻をどのように検出し、また迅速かつ適切に介入できるかを検討してきた。

今年のシンポジウムでは以下の2つの異なるトピックに焦点を当てる。一つは、重篤な外傷や敗血症などの病的状態で、どのように線溶系の異常が出血または血栓症という病態に関わるかを解析する。もう一つは、様々な病態下において線溶活性またはその阻害因子活性の異常を迅速・簡便、かつ正確に評価する新規測定法に関して議論することである。

これらを通じて、治療的介入をいかに改善しうるか、その可能性を議論する。

重症外傷等では急速に病態が変化し、必要な治療法も刻々と変化する。さまざまな病態下で、線溶系の異常を如何に迅速かつ正確に検出できるかという点は効果的な介入のために重要である。適切な測定法による迅速な診断により、タイムリーかつ適切な治療的介入が可能になる。セッションの冒頭では、本小委員会の浦野哲盟委員長より、「過線溶による制御困難な出血を特定するための包括的線溶活性測定法の検証」プロジェクトの現在の進捗状況を紹介する。このプロジェクトは、2024年 ISTH SSC スモールグラントファンディングの支援を受けている。

最初のパートでは、Shoenecker 博士が創傷治癒過程全般における線溶系の重要な異なる役割について説明し、その機能障害が損傷回復にどのように影響するかについて述べる。

第二部では、Barrett 博士、Coupland 博士、Sang 博士は、それぞれ線溶系異常と外傷性凝固障害、敗血症性 DIC、静脈血栓症の病因との関連について発表する。また、それぞれの状態における線溶活性を評価するために有用な固有の検査方法についても提案する。

Medcalf 博士は血栓溶解療法に対して個々の患者で応答性に違いがあることを紹介し、それらの違いの基盤として可能性のある機構を述べる。

第一部

● 2024年 ISTH SSC の支援を受けた小委員会プログラムの現状

浦野哲盟 医学博士、静岡社会健康医学大学院大学（日本）

「過線溶による制御困難な出血を特定するための包括的線溶活性測定法の検証」と題した本プロジェクトの進捗状況が紹介された。本プロジェクトは、主に過剰線溶活性発現に伴う出血症状を示す、先天性の線溶系制御因子の異常症を同定するためのガイドラインあるいはガイダンスを作成することを目的としている。

現時点では極めて稀な PAI-1 欠損症を同定するスクリーニング法の有効性を検討しており、日本における2家系の先天性欠損を見出すきっかけとなった euglobulin clot lysis time (ECLT) を基盤とした PAI-1 活性測定法が対象である。異なる地域の複数の測定施設での再現性を評価するための標準血漿サンプルの検証が行われた。

市販の凍結血漿サンプル2つは線溶活性が十分残存し本測定法で評価可能であったが、凍結乾燥サンプルでは ECLT 法に基づく PAI-1 測定法では使用できなかった。凍結乾燥サンプルでなく凍結血漿サンプルを使用することとし、予備実験に使用した本凍結血漿サンプルは、プロジェクト参加に同意した各研究室に提供し、アッセイに使用される予定である。

また thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) / thrombomodulin 系の新規検査方法の有用性を TAFI 活性化能を有さない thrombomodulin Nagasaki 症例での測定結果を紹介して共有した。これら PAI-1、TAFI/thrombomodulin に $\alpha 2$ Antiplasmin を加えた線溶制御系の機能不全による「過線溶による制御困難な出血症例」を特定するための検査の進め方の概略が紹介された。

● 重症外傷におけるプラスミン機能障害の継続的な関与

Jonathan Shoemaker 医学博士、バンダービルト大学 (米国)

重度外傷後は、患者は受傷超初期の出血から後期の多臓器不全症候群 (MODS)、さらには長期的な組織修復不全または外傷後症候群 (PIS) まで、多様で壊滅的な転帰をたどることが知られている。本発表では、これらの病態は個別の現象ではなく、「プラスミン機能障害」という観点において、連続性に結び付けられているという仮説を提示した。早期には過剰なプラスミン活性 (過線溶) により、出血と MODS の基盤となる全身性炎症の両方を引き起こす可能性がある。一方で、その後に見れるプラスミン活性の不足 (低線溶) は、「ダメージマトリソーム」と呼ばれるフィブリンと細胞破片からなる複雑な構造を有するマトリックスのクリアランスの障害を招き多臓器障害等の原因となる。

当研究グループの前臨床データは、この持続が PIS の中心的要因であり、骨折治癒不全や異所性骨化を引き起こすことを示している。これらはプラスミノゲン欠損モデルでも再現された。このプラスミン活性の二相性と種々病態発現の関連性の重要性を理解することは、診断やタイミングを考慮した段階特異的治療の開発に不可欠であり、外傷後の患者転帰改善につながるとした。

第二部

● 外傷および外科的疾患における線溶系の前臨床および新規診断法

Christopher Barrett 医学博士、ネブラスカ大学医療センター (米国)

受傷直後の重篤な凝固障害は外傷後の死亡の主要因であるが、適切な介入で予防可能である。その後に見られる線溶系の異常も転帰不良と密接に関連するが、その病態を正確に把握するための検査法が確立されていないのが現状であり、病態の迅速な診断と適切な治療介入を困難にしている。

今回発表者は Earnest Moore、Hunter Morre、鈴木優子、浦野哲盟等と、線溶表現型を迅速に診断しそれに対応する適切な治療法を導くための新たな機能的診断法を開発し、その有用性を評価した。界面活性剤を用いた detergent 修飾血漿クロット溶解時間測定法 (dPCLT) は、detergent 処理により $\alpha 2$ -アンチプラスミン ($\alpha 2$ AP) と plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) を特異的に不活性化した後に、PCLT を測定

する方法である。detergent 処理によるこれら線溶系の主要なインヒビターの阻害は以前に浦野らが精製系で報告したが、今回血漿でも同様に阻害することを共同研究で実証した。一方、凝固系および線溶系プロテアーゼ活性は detergent 処理後の血漿でも保持されるため、PCLT の測定が可能であった。detergent 未処理血漿の PCLT との差から、 $\alpha 2AP$ と PAI-1 による残存線溶抵抗性の測定が可能であることが明らかになったとした。

同測定法を用いて外傷患者の検体を解析した。外傷患者血漿では、線溶活性過剰発現症例の溶解時間は、線溶活性低下症例の溶解時間（約 20 分）より大幅に短縮していた（平均約 10 分）。dPCLT の結果は既存の線溶系バイオマーカーや tPA 修飾トロンボエラストグラフィー (tPA-TEG) と強い相関を示した。

また申請者は、新規プラスミン活性化凝固時間 (PACT) 測定法も開発しその詳細を報告した。どう測定法を戦場における外傷治療の場で実施し、3 分未満で良好な病態分別が可能である結果が得られたとした。

外傷患者における陽性 PACT 結果は、大量輸血や早期死亡を ROC 曲線下面積 0.857 で予測可能であり、従来法や tPA 修飾スロモエラストグラフィーの LY30 より優れた検査法であることが実証された。

これらの研究から、両測定法は患者の線溶表現型による迅速な層別化を可能にし、抗線溶薬の適切な投与方法の決断や、外傷医療での迅速なリソース動員に有用であることが示唆された。これらの簡便かつ迅速な診断法は臨床現場で有用であり、外傷や他の出血性疾患における早期の臨床判断の改善に寄与すると期待される。

● 重症治療現場のニーズと実践に合わせて設計された線溶アッセイ

Lucy Coupland 博士、UNSW（オーストラリア）

Coupland 博士は、重症敗血症患者 116 例における線溶抵抗性 (FR) の程度およびその推移が、患者の転帰に及ぼす影響を、観察研究の結果として発表した。ICU 入室中にベッドサイドで線溶活性を連続測定した。重度 FR 患者は死亡率、臓器不全、血管作動薬・敗血症性凝固障害スコアが高く、より集中的かつ長期間の ICU 管理が必要となり、ICU 死亡の発生率も高かった。

重度 FR から中等度・軽度 FR へ自然に移行した患者では、ICU 死亡リスクが低下した。重度 FR は、 $\alpha 2AP$ とプラスミノゲン、および PAI-1 と tPA 量のバランスにおける明らかな不均衡との関連性が示唆された。

ex vivo でも可逆性試験では、 $\alpha 2AP$ 阻害抗体と tPA の併用することにより、腹部手術後にトラネキサム酸投与を受けた 1 例を除き、すべての重度 FR 症例で線溶能が改善された。

- **plasminogen activation assay とトランスレーショナル研究への応用**

Yaqiu Sang 博士、UNC 医学部 (米国)

本講演は3部構成で発表した。

第1部では蛍光基質を用いた plasminogen activation assay (PGA) の生化学的基盤を紹介し、マウス血漿でもヒト血漿と同様、再現性のある検査結果が得られたとした。

第2、3部ではPGAのトランスレーショナル応用例を紹介した。

第2部では、マウス下大静脈静脈血栓塞栓症モデルにおけるプラスミノゲン活性化経路の役割を解析した。マウス血漿を用いたPGA解析により、トラネキサム酸の効果を *in vitro* および *ex vivo* で評価し、静脈うっ滞モデルでトラネキサム酸の薬理特性が変化しうることを見出した。

第3部では、臍胸患者における胸腔内線溶療法が必ずしも成功しないことの基盤となる機構を検討した。PGAを胸水サンプルに適用し、患者サンプルでプラスミノゲン活性化が著しく低いこと、またそれが外因性プラスミノゲンの添加で回復することを確認した。

- **tPA 依存性プラスミノゲン活性化は生体内でどれほど変動しうるか？**

Robert Medcalf 博士、モナシュ大学 (オーストラリア)

Medcalf 教授は、線溶研究の歴史 (20世紀初頭まで遡る) を講演の最初に概説し、次いで急性虚血性脳卒中患者の血栓溶解療法における個々の患者の反応性の違いに焦点を当てた最近の研究成果を発表した。

まず個々の患者で、同じ治療量の tPA による血栓溶解療法でも反応性が異なることを示した。これにはフィブリン、血小板、赤血球の有無や量的な違いが関わるだけでなく、DNA やフォン・ヴィレブランド因子 (vWF) など他の構造要素の存在やそれらの量も関与するなど、さまざまな要因が関わっていた。また、血栓の存在する血管の部位も関係しており、これには血管床によって血管内皮細胞の発現する重要なタンパク質が異なることが関わり、線溶活性発現のための反応性に影響を及ぼす可能性があることを示した。

さらに、血栓溶解薬による生体内プラスミノゲン活性化能には顕著な個体差があり、この応答性が血栓溶解治療成績の予測因子となるデータも提示された。

発表中、Medcalf 教授は線溶分野のパイオニアである Hau Kwaan 教授 (シカゴ、米国) の60年以上にわたる多大な貢献にも言及し、その功績を讃えた。Kwaan 教授はこの分野の先駆者である。

- **Closing Remarks**

浦野 哲盟 医学博士 (座長)

DominiK Draxler 博士（副座長）

すべての発表者と参加者の貢献に感謝の意が表された後、SSC 分科会の座長、副座長の選考方法に関して説明があり、この分科会では、来年度、副座長のポジションが募集されるため、応募を奨励する案内がなされた。

セッションの最後には、**Dr. Hau Kwaan** による線溶分野への長年にわたる貢献と卓越した業績が心から称えられた。その功績は、出席者全員から広く賞賛された。会場で聴講した Kwaan 博士から謝意が述べられた。

Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies

報告者 北海道大学 藤枝雄一郎

開催日 2025 年 6 月 24 日

SSC Session - Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies

2025 年の SSC は Hybrid として、in-person と on-demand 形式でのプログラムとなった。「SSC 19- SSC Session - Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies」は、2025 年 6 月 24 日に Room 207 A&B で開催され、セッション全部で以下の 11 演題が用意され、発表された（実際の発表演題は 8 演題）。現地聴講者は 100 人程度であり、「Replay」としてオンデマンド配信された。

Moderator である。Hannah, Cohen より Introduction として、ISTH-SSC Subcommittee LA/aPL について紹介があった。

この subcommittee は、抗リン脂質抗体測定方法の標準化、新規検査の妥当性評価、抗リン脂質抗体症候群(APS)の診断基準作成に関するサポート、APS における抗血栓療法確立を目的として組織されていることが説明された。

2024-2025 年に publication された論文は以下であった。

- ① Devreese KMJ, Bertolaccini ML, Branch DW, de Laat B, Erkan D, Favaloro EJ, Pengo V, Ortel TL, Wahl D, Cohen H. An update on laboratory detection and interpretation of antiphospholipid antibodies for diagnosis of antiphospholipid syndrome: guidance from the ISTH-SSC Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. *J Thromb Haemost.* 2025 Feb;23(2):731-744.
- ② Devreese KMJ, Bertolaccini ML, Branch DW, de Laat B, Erkan D, Favaloro EJ, Pengo V, Ortel TL, Wahl D, Cohen H. An update on laboratory detection and interpretation of antiphospholipid antibodies for diagnosis of antiphospholipid syndrome: guidance from the ISTH-SSC Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies: reply. *J Thromb Haemost.* 2025

May;23(5):1732-1734.

- ③ Meroni PL, Borghi MO, Amengual O, Atsumi T, Bertolaccini ML, Cohen H, Grossi C, Roubey R, Sciascia S, Tebo A, Willis R, Erkan D, Devreese KMJ. 2023 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism antiphospholipid syndrome classification criteria solid phase-based antiphospholipid antibody domain-collaborative efforts of Antiphospholipid Syndrome Alliance for Clinical Trials and International Networking and ISTH SSC to harmonize enzyme-linked immunosorbent assay and non-enzyme-linked immunosorbent assay antiphospholipid antibody tests: communication from the ISTH SSC Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. *J Thromb Haemost.* 2025 Jan;23(1):341-344.
- ④ Vandavelde A, Gris JC, Moore GW, Musiał J, Zuily S, Wahl D, Devreese KMJ. Toward harmonized interpretation of anticardiolipin and anti-β2-glycoprotein I antibody detection for diagnosis of antiphospholipid syndrome using defined level intervals and likelihood ratios: communication from the ISTH SSC Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. *J Thromb Haemost.* 2024 Aug;22(8):2345-2362.

成果については、それぞれの演者から報告があるとし、現在動いているプロジェクトについて紹介された。（全てホームページに記載：）

また ISTH-SSC Subcommittee LA/aPL が APS に変わる予定であることも報告された。

SSC 19.2 Dr Katrien MJ Devreese (Belguim)

SSC Guidance: update on laboratory detection and interpretation of aPL for diagnosis of APS

抗リン脂質抗体症候群（APS）の臨床症状は多彩だが、ループスアンチコアグラント（LA）、抗カルジオリピン抗体（aCL）、抗β2GPI抗体（ab2GPI）といった抗リン脂質抗体（aPL）を検出することは共通しており、診断に必須である。2023年に発表されたACR/EULARのAPS新基準では、Domain7, Domain8にaPLについて

て記述があり、IgM 型の aPL だけでは、APS と分類できない。さらに aCL や ab2GPI は、ELISA で厳密に 40U, 80U によってリスクが規定された。

2018 年の Laboratory criteria of APS では、陽性かどうかで分類できた。またその検査については、LA は ISTH ガイドライン (2009) 、aCL・ab2GPI については、solid phase assay (ELISA、自動測定機器) に関する指針や 99 パーセンタイルについて標準化を行なってきた。そのほか、ホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体について、ab2GPI-domain I について、IgA 型・IgM 型抗体の意義についても検証してきた。

2023 年から APS を診断するための、aPL 測定のガイダンスを作成しており、2024 年に JTH に掲載された (J Thromb Haemost 2025;23:731-744)

LA に関する update は以下。

Laboratory criteria of APS: Lupus anticoagulant

Methodology

- Two PL-dependent assays (aPTT, dRVVT)
- Three step method

Presence of aPL → Presence of inhibitor → PL-dependent character of inhibitor

Mixing and confirmatory test is performed in every sample with a prolonged screening test, irrespective of the result of the mixing test

LA present if three steps in one test system positive

2025 update

- Combination of aPTT and dRVVT, underdiagnosis if aPTT or dRVVT are omitted
- “double” positivity is more relevant?
- More research on other tests (TSVT/ET)
- Mixing step gives extra information and avoids false positive LA result

Screening	Mixing	Confirmation	LA
Positive	Negative	Positive	Negative

- Importance of a comment to LA result
- Positive/negative without grading the strength of LA

Devreese KMJ et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection and interpretation. Guidance from the ISTH-SSC. J Thromb Haemost 2020; 18:289-300.
 Devreese KMJ et al. An update on laboratory detection and interpretation of antiphospholipid antibodies for diagnosis of antiphospholipid syndrome: Guidance from the ISTH-SSC Subcommittee on LA/aPL. J Thromb Haemost 2025; 23: 731-744.

aPTT-LA と dRVVT-LA を組み合わせる (診断もれがないように) ことが記載された。また aPTT-LA と dRVVT-LA の double positive に意義があるかどうかを検証する必要がある。LA のコメントは陽性か陰性かで強度ではないことが確認された。

Laboratory criteria of APS: Lupus anticoagulant

Update 2025: LA during anticoagulant therapy

DOAC

- DOAC removal
 - Only in patients on DOAC
 - Commercial tablets or activated charcoal
 - LA testing pre- and post-DOAC removal
 - DOAC measurement if LA remains positive

VKA

- Three-step procedure
- False positives and false negatives
- Mixing step in the confirmation step
- Reliable but interpret with care
- TSVT/ET
 - Limited availability of commercial TSVT and ET reagents to be used for LA
 - TSVT in isolation has not 100% sensitivity
 - Extra set of assays on top of dRVVT and aPTT in VKA patients once standardized reagents are available

Devreese KMJ et al. An update on laboratory detection and interpretation of antiphospholipid antibodies for diagnosis of antiphospholipid syndrome: Guidance from the ISTH-SSC Subcommittee on LA/aPL. *J Thromb Haemost* 2025; 23: 731-744.



DOAC 内服や VKA 内服中の LA 測定に関する手順についても update された。

Solid phase assays に関する update は以下。

Laboratory criteria of APS: aCL and a β 2GPI

Methodology

- Solid phase assays (ELISA, automated)

RECOMMENDATIONS AND GUIDELINES
Testing for Antiphospholipid antibodies with Solid Phase Assays: guidance from the SSC of the ISTH

K. M. J. DEVREESE,* S. S. PIERANGELI,† B. DE LAAT,‡ A. TRIPODI,§ T. ATSUMI|| and T. L. Ortel,**
FOR THE SUBCOMMITTEE ON LUPUS ANTICOAGULANT/PHOSPHOLIPID/DEPENDENT ANTIBODIES

J Thromb Haemost 2014; 12: 792–5

Update 2025

- Quantitative agreement: level of antibody
 - Differences in titer ELISA/non-ELISA
 - Hampers categorization into Low-Medium-High using fixed levels and is platform-dependent
 - Low-Medium-High levels depend on the approach of calculation
- Reporting
 - Local cutoff, each level higher than the cutoff value for positivity set at >99th p is considered positive
 - Recommend against grading positivity of into Low-Medium-High positivity

Devreese KMJ et al. An update on laboratory detection and interpretation of antiphospholipid antibodies for diagnosis of antiphospholipid syndrome: Guidance from the ISTH-SSC Subcommittee on LA/aPL. *J Thromb Haemost* 2025; 23: 731-744.



ELISA と non-ELISA の力価の違いについて解説された。各検査室でのカットオフ (99 パーセントイルで設定) を用いて、陽性・陰性を判断すること、低・中・高と grading することは推奨しないとなった。

Laboratory criteria of APS: aCL and aβ2GPI

Isotype and profile	2025 update
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Solid phase assays (ELISA, automated) <div data-bbox="220 369 662 471"> <p>RECOMMENDATIONS AND GUIDELINES Isth-SSC 2014</p> <p>Testing for Antiphospholipid antibodies with Solid Phase Assays: guidance from the SSC of the Isth</p> <p><small>K. M. J. DE VREESE, S. S. PIERANGELI, B. DE LAAT, J. A. TRIPODI, J. T. ATSUMI and T. L. ORTEL, ** FOR THE SUBCOMMITTEE ON LUPUS ANTICOAGULANT/PHOSPHOLIPID-DEPENDENT ANTIBODIES</small></p> </div> <div data-bbox="220 517 662 633"> <p>RECOMMENDATIONS AND GUIDELINES Isth-SSC diagnostic lab criteria 2018</p> <p>Laboratory criteria for antiphospholipid syndrome: communication from the SSC of the Isth</p> <p><small>K. M. J. DE VREESE, T. L. ORTEL, Y. PENGQI and B. DE LAAT, ** FOR THE SUBCOMMITTEE ON LUPUS ANTICOAGULANT/ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES</small></p> <p><small>*Oxidation Laboratory, Department of Laboratory Medicine, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium; **Department of Medicine and Pathology, Duke University Medical Center, Durham, NC, USA; †Cardiology Department, University of Padova, Padova, Italy; ‡Department of Rheumatology, Maastricht University, and Erasmus MC, Maastricht, the Netherlands</small></p> </div> <p>aCL and aβ2GPI IgG and IgM</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ IgG and IgM, concurrent testing for aCL IgG/IgM and aβ2GPI IgG/IgM ▪ Insufficient evidence to include IgA ▪ Role of IgM may differ in TAPS and OAPS ▪ Single IgM is regarded as less clinically relevant but sufficient (persistent, medium/high >99p) ▪ Triple and double positivity: concordance of isotype aCL and aβ2GPI increases the confidence in APS diagnosis

Devreese KMJ et al. An update on laboratory detection and interpretation of antiphospholipid antibodies for diagnosis of antiphospholipid syndrome: Guidance from the Isth-SSC Subcommittee on LA/aPL. *J Thromb Haemost* 2025; 23: 731-744.



IgM 型については、血栓性 APS と産科的 APS では臨床的意義が違う（産科的 APS では IgM 型単独陽性も存在する）こと、IgM 型単独陽性であっても、持続陽性、健常者の 99 パーセントイルを超えていれば優位と判断することができる。

そのほか、aPS/PT は LA 疑診例（抗凝固薬）内服中では有用である、aDI は病原性自己抗体であるかを確認するための検査として利用できるとした。

検査を複数回することに関しては、12 週以上開けて検査することに変更はないが、治療による影響を考慮すること、毎年検査をする意義については不明であること、検査値がボーダーラインの時は、再検査を推奨するとした。

SSC 19.3 Dr Gary Moore (United Kingdom)

Role of taipan/Ecarin test in detection of LA for diagnosis of APS by Gary Moore

LA は抗凝固薬（ワルファリン、DOAC、ヘパリン）の影響を受けてしまう。FII（プロトロンビン）を活性化するタイパン蛇毒（TSVT）は、カルボキシル化した FII を活性化するので、ワルファリンの影響を受けない LA 検査として知られている。具体的にはタイパン蛇毒は、ワルファリンによって低下する第 VII, IX, X 因子を介さず、直接 FII を活性化することにより、ワルファリンの影響を受けにくくなって

いる。しかしワルファリンはFIIも低下させるので、INRが高い患者では、LAがなくてもFIIの低下だけでタイパン蛇毒によるLAが陽性となってしまう。(7/43 16%がワルファリンによる偽陽性だった)。またタイパン蛇毒における確認試験は、PNP(Platelet Neutralization Procedure)であったが、ワルファリン内服をしているとうまく機能しなかった。

Original description

To develop specific LA test with reduced sensitivity to factor deficiency
Suitable for analysis of plasmas from patients on oral anticoagulation

- Low PL in the screen
- High PL in the confirm (platelet neutralization procedure)

Compared to dRVVT – 82% sensitivity for LA

7/43 (16%) warfarinised patients had elevated TSVTs

The Taipan snake venom time: a new test for lupus anticoagulant

A M Rooney, T McNally, I J Mackie, S J Machin

J Clin Pathol 1994;47:497-501

Case No	INR	TSVT	PNP	APC ratio	Result
1	1.24	1.19	1.00	1.07	Positive
2	3.27	1.34	1.08	1.14	Positive
3	3.95	1.28	1.18	1.07	Negative
4	3.98	1.19	1.16	ND	Negative
5	5.21	1.19	1.16	0.93	Negative
6	6.36	1.11	1.29	0.96	Negative
7	6.56	1.18	1.19	0.93	Negative

The Ecarin time is an improved confirmatory test for the Taipan snake venom time in warfarinized patients with lupus anticoagulants

Gary W. Moore, Mark P. Smith and Geoffrey F. Savidge

Blood Coagulation and Fibrinolysis 2003, 14:307-312

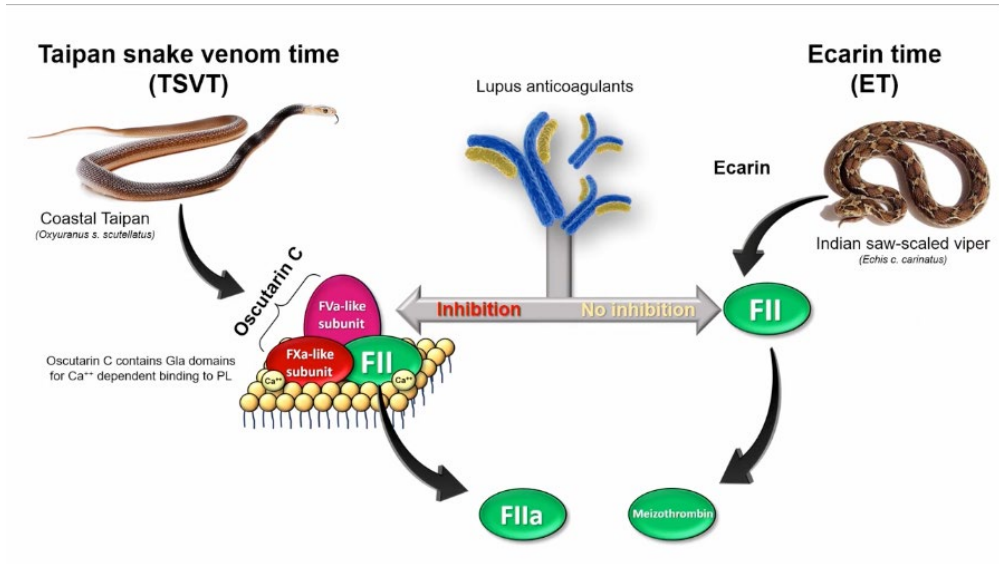
All LA+ve warfarinised patients with elevated TSVTs had positive Ecarin time confirmatory tests

4/12 had positive % correction with PNP
5/12 had positive TSVT/PNP normalised ratio

Table 2 Results of Taipan snake venom time and Ecarin time assays on plasma samples from 16 lupus anticoagulant-positive warfarinized patients

	INR	TSVT ratio	TSVT PNP	Correction by PNP (%)	Ecarin time ratio	Correction by Ecarin (%)	TSVT ratio PNP ratio	TSVT ratio Ecarin ratio
Normal TSVT ratio								
Patient 1	1.45	1.02	1.03	-1.0	1.05	-2.9	0.99	0.97
Patient 2	1.82	1.05	0.96	8.6	0.92	12.1	1.09	1.13
Patient 3	2.05	0.95	1.04	-0.5	0.98	-3.7	0.91	0.92
Patient 4	5.22	1.07	1.17	-9.3	1.10	-2.8	0.92	0.98
Elevated TSVT ratio								
Patient 5	1.19	1.25	1.04	16.8	0.94	24.8	1.20	1.33
Patient 6	1.35	1.29	1.11	14.0	0.99	23.5	1.16	1.30
Patient 7	2.12	1.19	1.05	17.1	0.97	14.2	1.16	1.14
Patient 8	3.34	1.17	1.22	-1.3	0.97	17.1	0.95	1.21
Patient 9	3.97	1.44	1.50	9.7	1.06	26.8	1.11	1.26
Patient 10	3.72	1.20	1.21	-0.8	1.03	14.2	0.99	1.17
Patient 11	3.96	1.27	1.14	12.2	0.93	26.8	1.14	1.27
Patient 12	4.37	1.13	1.13	0.0	1.00	11.5	1.00	1.13
Patient 13	4.47	1.45	1.20	16.9	1.06	26.9	1.07	1.22
Patient 14	4.54	1.56	1.37	12.2	1.06	33.3	1.14	1.47
Patient 15	4.60	1.21	1.15	8.0	0.95	18.1	1.00	1.27
Patient 16	5.16	1.30	1.38	-6.2	1.03	20.8	0.94	1.28

そこで、Ecarin 時間(ET)を利用した。Ecarin 時間は、Indian saw-scaled viper という蛇毒を用いており、リン脂質非依存性にプロトロンビンを活性化するため、TSVTとETを組み合わせることでリン脂質依存性の凝固時間の延長(LA活性)を証明できる。



ワルファリン、DOAC、Triple positive、抗凝固薬を内服していない患者に対する TSVT/ET-LA 測定の意義についてまとめた。

ワルファリン、DOAC 内服中では first-line として推奨される。

Triple-positive を確認するために first-line として推奨される。

抗凝固薬を内服していない患者においては、dRVVT-LA, APTT-LA の次の Second-line として推奨される。

Roles for TSVT/ET in LA detection

when reagents are more widely available

Sample type	Analytical issues	Role for TSVT/ET
VKA anticoagulation	DOAC adsorbents do not mitigate for effects of VKAs dRVVT & APTT mixing tests have reduced sensitivity	First-line assay to avoid other analytical issues
DFXal anticoagulation	False-positives can occur at trough levels (e.g. rivaroxaban) DOAC adsorption adds additional pre-analytical step Occasional failure of DOAC adsorbent to remove all DFXal Need to perform anti-Xa level to confirm adsorbent effectiveness DOAC adsorbents can affect baseline clotting times	Positive result is diagnostic – look no further Negative result <i>does not</i> exclude LA – initiate alternative strategies
Triple positive	Anticoagulation may complicate or prevent LA detection	First-line assay to confirm triple positivity
Not anticoagulated	dRVVT + APTT pairing is not a gold standard	Second-line assay where clinical suspicion is high

SSC 19.4 Dr Katrien Devreese (Belgium)

ACR/EULAR/APS ACTION/ISTH collaboration to harmonize ELISA and non-ELISA aPL tests by Katrien Devreese

ACR/EULAR 新分類では ELISA を用いることが推奨されているが non-ELISA による検査が世界的に普及している。ISTH では、aCL と ab2GPI の non-ELISA 検査の結果を、ELISA の結果に合わせる (harmonization) を試みた。

ELISA の 40U と 80U が、CLIA 法、FEIA 法でどの程度になるかをまずは検証した。

Semiquantitative interpretation of aCL and aβ2GPI

Adapted thresholds for low-medium-high (ROC curve analysis) for ELISA and non-ELISA methods

corresponding to the 40/80 threshold and sensitivity of ELISA

		Sensitivity based		
		ELISA	CLIA	FEIA
aCL IgG	M	40	190	42
	H	80	490	110
aCL IgM	M	40	46	34
	H	80	180	110
aβ2GPI IgG	M	40	1800	65
	H	80	4400	130
aβ2GPI IgM	M	40	31	22
	H	80	60	42

based on specificity, independent of the 40/80 threshold of ELISA

		Specificity based		
		ELISA	CLIA	FEIA
aCL IgG	M	32	89	21
	H	98	770	150
aCL IgM	M	42	46	33
	H	110	170	160
aβ2GPI IgG	M	20	300	32
	H	84	2800	150
aβ2GPI IgM	M	41	27	22
	H	190	320	220

- 40/80 is only applicable for ELISA
- Thresholds are assay and platform-dependent

Thresholds are higher for CLIA and FEIA
Thresholds for ELISA are near 40/80

Vandevelde A. et al. J Thromb Haemost 2022; 20: 508-524; Vandevelde A. et al. J Thromb Haemost 2024; 22: 2345-52



続いて、それぞれ異なるアッセイで low, moderate, high に該当する新しいカットオフ (ROC を用いて換算) を設定した。

Semiquantitative interpretation of aCL and aβ2GPI

Adapted thresholds for low-medium-high (ROC curve analysis) for ELISA and non-ELISA methods

Clinical relevant?

LR+ >10 = very clinically significant difference

aCL IgG	ELISA		CLIA		FEIA		MFI	
	Level interval	IS-LR	Level interval	IS-LR	Level interval	IS-LR	Level interval	IS-LR
N= 1108								
Low (cutoff-97.5% spec)	20-32	4.8	20-89	3.5	10-21	1.9	20-180	3.3
Moderate (97.5-99.5% spec)	32-98	9.0	89-770	12	21-150	9.8	180-3000	11
High (>99.5% spec)	≥98	23	≥770	22	≥150	28	≥3000	22

ELISA and non-ELISA adapted thresholds

- LR+ increase with higher levels of aPL
- LR+ >= 10 for moderate and high thresholds
- LR+ per threshold of L-M-H are comparable between assays
- Clinical interpretation with adapted thresholds is harmonized between the platforms

Vandevelde A. et al. J Thromb Haemost 2024; 22: 2345-52



各施設から同様の試みが行われているが母集団が異なり、結果の解釈がバラバラである。以上から、各施設で独自の閾値を設定することは現実的ではないし、そもそもそれぞれがそれぞれの検査基準を作ることは、harmonization という取り組みの目的と異なることである。

まずは、ISTH で作成した ROC 曲線に基づく手法で validation をする。aCL, aβ2GPI に用いる標準血清をする予定である。

SSC 19.5 Dr Deepa Arachchillage (United Kingdom)

Impaired fibrinolysis is a dominant feature in severe thrombotic APS

Fibrinolysis の低下が血栓症に関連していることが知られている。そこで、fibrinolysis を評価することで、血栓症の再発を予測できないか検証した。これまで APS 患者は lysis time が延長していることが確認できているが、今回は、Global Thrombosis Test(GTT, Thrombquest Ltd)を用いた。

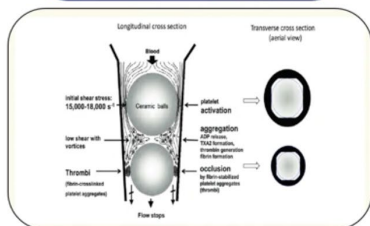
Global Thrombosis Test (GTT, Thrombquest Ltd)



- Automated point of care test
- Assesses platelet reactivity and endogenous fibrinolysis in native blood without anti-coagulants

Measured parameters:

- Occlusion Time (OT) – Time to form an occlusive thrombus
- Lysis Time (LT) – Time required to lyse the thrombus



GTT lysis time で評価し、血栓性 APS 患者では、lysis time が遅延すること、再燃する患者でより遅延する割合が高いことを確認した。（データはあまり robust ではなかった）

またこの結果は、PAI-1 濃度と相関していた。

SSC 19.7 Dr Sam Schulman(Canada) –

Update on Registry on augmented antithrombotic treatment regimens for patients with arterial thrombotic APS

APS において動脈血栓症の再発が多い。抗凝固薬を投与しても、血栓予防効果がほぼないこともメタアナリシスで証明されている。抗血小板薬の併用が重要であること

も知られている。そこで、VKA+アスピリンと Dual antiplatelet(DAPT)の動脈血栓症の再発を比較する研究を企画した。サンプルサイズは3年間で150症例を予定している。進捗が遅れているとのことだった。

SSC 19.8 Dr Pedro Gaspar (Portugal)

Survey on APS diagnosis and antithrombotic treatment in patients with acute ischaemic cardiac disease

APSにおける虚血性心疾患はEuro-APS(1000例)では、14%と報告されているが、最近では、Myocardial infarction with coronary artery disease (MI-CAD)に加えて、Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA)という疾患概念も出ている。

ISTH-SSC で Online-survey で調査をした。60症例が抽出され、リウマチ科、血液内科、循環器内科、総合内科からの回答があった。

ほとんどの施設が1-5年ごとに虚血性心疾患であるか評価している。ST変化があるMI、ST変化のないMI、MINOCAに対して、年齢によるカットオフを設けずにaPLを測定するかなどのsurveyを行った結果を報告していた。

最も多い治療はVKA+LDAであった。

SSC 19.9 Dr Hannah Cohen (United Kingdom)

Update on SSC Guidance: Management of antiphospholipid antibody-positive patients with ischaemic stroke transient ischaemic attack or other brain ischaemic injury by Hannah Cohen

2023年のJTHの調査結果(J Thromb Haemot. 2023;21:2963-2976)から、APS患者の慢性期に管理において生涯にわたるビタミンK拮抗薬(VKA)の使用、より早期に認知症の評価が必要であることについては、概ね合意が得られていることが分かった。

SSCの指針としては、CVDリスクを評価すること、治療はワーファリンのエビデンスがあるが、動脈血栓症の既往が32%であったこと、INR4-5を指標としていたグループのINRが実際は低いことが問題であった。またVKA+LDAやLDAのエビデ

ンスについては、retrospective であったり、N が少ないことが問題であった。
DAPT は限定的なエビデンスしかなく、DOAC は negative な結果であった。

に関してもこの研究は血栓性 APS に対する最適な治療法を探ることを目的としている。

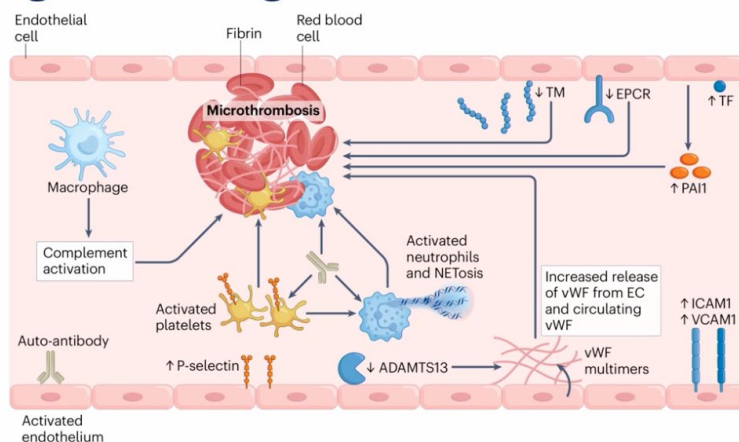
一方、急性虚血性脳卒中(AIS)や一過性脳虚血発作(TIA)など、虚血性脳卒中中の管理に関してはまだ一定の見解がない。

SSC 19.10 – Dr Deepa Arachchillage (United Kingdom)

Thrombo-inflammation in APS: potential role for therapeutic options

Thrombo-inflammation という血栓症と炎症の関連が注目されている。外傷や感染症の際に血栓と炎症は臓器保護のためのシステムとして活性化する。

Coagulation changes in inflammation



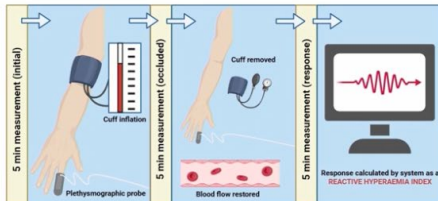
Altmann DM, Whettlock EM, Liu S, Arachchillage DJ, Boyton RJ. The immunology of long COVID. Nat Rev Immunol 2023; 23(10): 618-34.



そこで血管内皮障害について着目し、Thrombo-inflammation を評価するために、hyperaemia index(lnRHI)を endoPAT を用いて評価した。endoPAT は駆血して、戻した時の波形を見ることで血管内皮の状態を確認出来る。この評価では、APS の血栓症を再発する患者では、lnRHI が低いことがわかった。

Thrombo-inflammation in APS

- Thrombo-inflammation is a key pathogenic process in APS leading to endothelial dysfunction and thrombosis
- Patients with Thrombotic APS show endothelial dysfunction as evidence by reduced hyperaemia index (InRHI) when measured with endoPAT



	Single Thrombosis n = 32	Recurrent Thrombosis n=22	Healthy controls n=21	p-value
Baseline Characteristics				
Age (years)	53.0 (16.6)	53.5 (16.0)	52+/-12.5	0.46
Male/female	14/18	6/16	8/13	0.22
BMI (kg/m ²)	28.0 (7.4)	29.2 (7.9)	27.1(6.2)	0.27
Autoimmune disease	6 (18.8)	4 (22.7)	n/a	0.72
Time since diagnosis (y)	3 (10)	4 (13)	n/a	0.29
aPL Profile				
LA positivity	18 (56.3)	16 (68.1)	n/a	0.38
Triple positivity*	12 (37.5)	6 (27.2)	n/a	0.43
aCL/anti-β2GPI	(n=27)	(n=13)	n/a	
IgG	16 (59.3)	8 (61.5)	n/a	0.89
IgM only	11 (40.1)	5 (38.5)	n/a	
Thrombotic Events				
Arterial	15 (46.8)	29 (54.7)	n/a	0.48
Venous	17 (53.1)	24 (45.2)	n/a	
Endothelial activation markers				
InRHI	0.88 (0.28)	0.69 (0.30)	0.89 (0.29)	0.018*
VWF (IU/mL)	2.4 (0.63-3.84)	3.41 (1.62-5.66)	1.01(0.52-1.36)	0.0006*
ICAM-1 (ng/mL)	178.1 (64.9-474.5)	240.4(109.4-578.8)	121 (52-376)	0.02
GAS6 (ng/mL)	9.4 (6.1-18.8)	17.4(6.6-26.1)	7.3 (5.1-12.4)	0.009

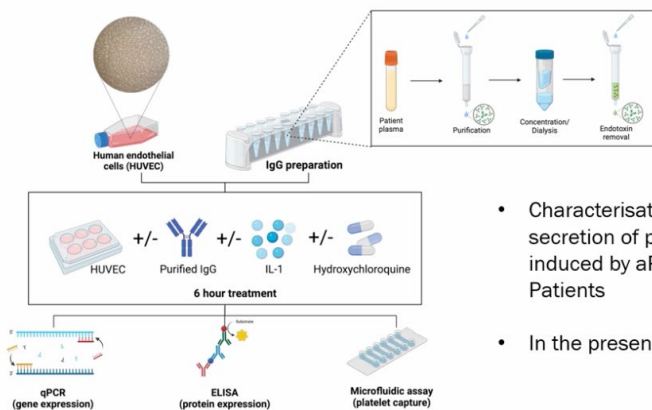
Preece M, Manning J, Mackie M, Pericleous C, Laffan M, Arachchilage DJ. Patients with antiphospholipid syndrome and recurrent thrombosis have significantly impaired endothelial function. ISTH abstract 2025 PB1135



この評価と合わせて、サイトカインを網羅的に測定した。(GM-CSF, IFN α , IFN γ , IL1 α , IL1 β , ICAM-1, IL6, IL8, CXCL10) その他、vWF が血栓再燃の患者で高値であることが明らかとなった。

より詳細なメカニズムを明らかにするために、患者の IgG を抽出し、HUVEC を刺激した。その際に、IL1 の刺激、ヒドロキシクロロキン (HCQ) による treatment を行い、qPCR、ELISA、Microfluidic assay (platelet capture) で評価した。

Characterisation of Endothelial Prothrombotic Phenotype



- Characterisation of expression and secretion of prothrombotic proteins induced by aPL of Thrombotic APS Patients

- In the presence of Inflammation



結果としては、HUVEC の prothrombotic gene expression は、vWF の発現は APS 患者 IgG で上昇するが、IL1 で低下、HCQ で低下、ICAM・VCAM・PAI-1・TF は IL1 で増加、HCQ で低下、NOS3 は IL1 で低下し、HCQ で上昇することが明らかとなった。

NET formation も確認した。Single, double, triple positive で抗体のプロファイルが増えれば増えるほど、NETs が誘導されることを確認した。

次に、TNF や IL1b で誘導する Thrombin generation を HCQ で抑制できるかを検証した。Peak thrombin も TF も HCQ 1ug/ml で抑制できることを確認した。また エタネルセプトやアナキンラでも同様の効果があることを確認した (Res Pract Thromb Haemost 2025;0(1):102665)

以上から、血管内皮障害による炎症では、血管運動 (vasomotor response) が低下し、炎症性サイトカインが増加し、vWF が増加し、NOS3 が低下すること、NETosis が誘導されることがわかった。さらにこれらの現象は、HCQ や TNF や IL1b を抑える薬剤によって抑制できることから、治療薬の可能性がある。

Platelet Immunology

柏木 浩和

開催日：2025 年 6 月 24 日 16：30-18：30 (Onsite and WEB)

Chair: Ishac Nazy (Canada)

本年の Platelet Immunology 部会のプログラムは、昨年と同様に HIT (heparin-induced thrombocytopenia) と ITP (immune thrombocytopenia) のパートからなり、次のようなプログラムで進行した。

1st Part

- ・ Alessandro Aliotta. Standardization of methods to detect antibody-induced procoagulant platelets in heparin-induced thrombocytopenia
- ・ Karina Althaus. Functional HIT tests.
- ・ Hanny Al-Samkari. The Immune Thrombocytopenia “Prodome”: What we know about persistent isolated thrombocytopenia (PIMT)
- ・ Q&A

2nd Part

- ・ Hanny Al-Samkari.. Diagnostic tools in ITP
- ・ Shiyong Silvia Zheng. Standardization of platelet antibody testing for ITP
- ・ Donald Arnold. Platelet variability index in ITP
- ・ Q&A

1. 1st Part

前半は継続的に発表されている HIT の functional assay に関して、2 つの発表があった。最初は Dr. Aliotta より HIT 診断における procoagulant platelet (PP) 測定の標準化に関する口演であった。HIT 診断はヘパリン使用中の血小板減少で疑われ、4T score (Thrombocytopenia, Timing, Thrombosis, and other causes) による臨床的評価の後、スクリーニング検査として Platelet functor 4 抗体の検出が行われるが、確定診断には Serotonin Release Assay (SRA) や Heparin-induced Platelet Activation (HIPA) などの functional assay が必要である。しかし functional assay は複雑かつ時間がかかる検査であり、何より適切な血小板ドナーが必要という問題点があり、より迅速かつ信頼できる HIT 診断法として PP 測定が注目されている。

PPは、血小板活性化を反映しP-selectinを発現し(CD62P+)、phosphatidyl serine (PS)を発現している(Annexin V+)。一方で、GPIIb/IIIaの活性化は認めず(PAC1-)、トロンビン産生増強に関与している。PPはflow cytometryを用いて検出することが可能であり、HIT診断における有用性が報告されてきている^{1,4}。そこでHITにおけるPP検出の標準化を目指し、最初にTubingen、Lausanne、Sydneyの3施設でPP検出方法、およびその長所・短所を検討し、その結果をJTH誌に報告した⁵。次に上記3施設で同じHIT陽性および陰性患者血清を用いて、その有用性を検討した。その結果、3施設ともにflow cytometryを用いたPP assayは、HIT陽性血清を信頼度高く検出でき、HIT診断に有用であることが示された。今後、多施設による検討が行われる予定となっている。続いてDr. AlthausよりFunctional HIT assayに関して42のラボ(欧州31、北米5、その他8)でのサーベイの結果から、Recommendationが報告された。診断には4Tスコア→Immunoassay→Functional Assayと手順を踏むこと、適切なドナー(good responder)を用いること、洗浄血小板を用いることが望ましく、陽性コントロールにはHIT血清もしくは抗体を用いることなどが示された。

3つ目にDr. Al-Samkariより、継続的に軽度の血小板減少(10~14.9万/ μ L)を示す例(persistent isolated mild thrombocytopenia, PIMT)に関する興味深い報告があった。一般的にITPなどの血小板減少症の定義は10万/ μ L未満とされており、10万/ μ L以上の軽度の血小板減少の臨床的意義についての検討は乏しい。これらの血小板減少自体は“病気”とよべるものではないかも知れないが、後にITPや血液腫瘍に発展すること示唆する状態である可能性もあるが、現在、PIMTに対する適切な対応は不明である。2006年Stasiらは191例の血小板数10~15万/ μ Lの成人を5.3年(中央値)フォローし、10年で6.9%がITP、12.0%がITP以外の自己免疫疾患の発症が予測されることを報告した⁶。またSchiappiらは、48例の血小板数10.1~14.0万/ μ Lの健常小児例において、1例がITP、1例RUNX1変異、17例PIMT、一方で28例で血小板数が正常化したことを報告している⁷。演者らは1995~2004年間にマサチューセッツ総合病院の血液内科医に軽度血小板減少にて3回以上コンサルトがあった成人PIMT 91例の予後について364例の健常コントロールとの比較を行った⁸。20年程度のフォローアップの間に、PIMT例では28例(30.8%)に血液疾患[ITP 17例、血液腫瘍13例(2例は重複)]が発症した。健常コントロールでは7例(1.9%)(ITP 1例、血液腫瘍6例)であり、PIMTが血液疾患を発症するリスクは、~19倍(ITP~70、血液腫瘍~10)と高率であることが示された。さらに、出血イベント、全身性自己免疫疾患および死亡率もPIMT例では高率であることが示された。興味深いことに、演者らは2016~2018年にPIMTと判断された17例に関し膜蛋白特異的

血小板抗体検査を行い、13例（76%）において陽性を認めた。今後、症例数を100例に増やした結果が報告される予定である。

Q&A では、PIMT に関する質問が多く、そのような症例をどのようにフォローすべきか、あるいはITPや血液腫瘍への進展を防ぐことができるのかという質問があった。特に家族歴や自己免疫疾患の既往歴などに注意し、家族性血小板減少症に注意する必要があるが、それ以外は特にエビデンスなどはないが、実際は年1回程度のフォローを行っているということであった。

2. 2nd Part

2nd Part はITPに関する口演が3題発表された。最初にDr. Al-SamkariよりITP診断に関するレビューがなされた。ITP診断は、“A CBC, A Smear, A Brain”といわれるように、末梢血と塗抹標本をチェックしたあとは除外診断というのが現状である。現在、ITP診断における各種検査は無力であるという考えが蔓延しているが、gold-standard testが存在しないということが、各種検査は無意味であるということの意味するわけではない。2019年のInternational Consensusで挙げられている検査の中で、ANA、抗リン脂質抗体、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体、直接抗グロブリン試験などの自己免疫関連の検査は、非特異的ではあるがITPではしばしば認められる⁹。特に複数の検査が陽性になる場合にはITPである可能性を高める。血中トロンボポエチン濃度は、ITPと低形成性血小板減少との鑑別に有用である。IPF%もITP患者では高値であることが多く、またITPの活動性と関連している可能性がある。しかしASHなどのITPガイドラインは、抗血小板抗体検査に関しては推奨していない^{9,10}。これは感度が低いことが主たる要因であり、特に血漿中の抗体を測定する間接法では陽性率は20%以下に過ぎない。血小板に結合した抗体を検出する直接法においても、特異度は高い（90–100%）であるが、感度は50~60%に留まっていた^{11,12}。しかしISTHのrecommendationに従った方法¹³で行われた最近の報告では、感度が80–90%と改善しているものもある^{14,15}。感度の改善にはGPIIb/IIIa、GPIb/IXだけではなくGPVなども抗原として加えること、血小板数は10万/ μ L以下の症例で行うこと、適切なモノクローナル抗体を用いること、末梢血と骨髄を検査することなどが考えられる。さらに血小板数変動指数（Platelet Variability Index）も診断に有用である可能性がある¹⁶。

次にDr. Zhengより血小板抗体測定の標準化をめ目指して、今後の調査に関する案内があった。2012年にSSC部会より抗血小板抗体検査に関するRecommendationが発表されている¹³。そこでは抗凝固剤にはACDを使用すること、成人で30ml、小児で10ml採血すること、検査法としてはDirect GP-specific assay（MAIPA、MACE

など)を行うことなどが推奨されていた。しかし、その後発表された報告においても例えば抗凝固薬に関して、ACD を使っているものもあれば、EDTA を使用しているものあり、統一されていないのが現状である。そこで抗血小板抗体検査の標準化とサンプル交換プログラムを確立することを目的に活動が開始されている。現在、各ラボでの検査法および解釈に関するアンケート調査が進行中である。また GPIIb/IIIa 抗体、GPIb/IX 抗体および GPV 抗体陽性の ITP 患者血清の収集が行われており、サンプル交換を介して、今後コンセンサスを形成することが予定されている。

最後に、Dr. Arnold より血小板数変動指数 (Platelet Variability Index) の ITP 診断における有用性に関する報告があった。彼らは、ITP 患者における血小板数は、ITP 以外の原因による血小板数に比べて変動が大きいことに注目し、その変動を Platelet Variability Index (PVI) として数値化した¹⁶。そして、1) PVI、2) 血小板最低値、3) MPV、4) 大出血の既往、の4つを ITP 診断の指標とした予測モデルを作成し、感度 92.2%、特異度 83.1%と良好な結果を示すことを自施設例を用いて示した¹⁷。今後、この予測モデルの有効性が SSC 部会で検討されていくことになる。ITP において high variability をきたすメカニズムは何なのか、という質問があり、これに対し immune pressure が関係するのではとの回答があった。確かに抗血小板抗体などで血小板を排除しようとする力と、それに反して血小板数の恒常性を維持しようとする力のバランスで ITP における血小板数が決定されると考えられ、その微妙なバランスにより血小板数の変動が Non-ITP における血小板数の変動に比べ大きくなると推測される。

本セッションにおいては、ITP 診断の難しさとともに、抗血小板抗体検査の重要性が再認識されてきていることが伺われた。我々は幼若血小板比率 (RP%・IPF%) と血中トロンボポエチン濃度を組み入れた ITP 診断ガイドを発表したが、これらの検査は ITP に特異的なものでなく、今後、抗血小板抗体検査などにより積極的に ITP 診断を行える状況に発展していくことを期待する。

文献

1. Lee CSM, Selvadurai MV, Pasalic L, et al. Measurement of procoagulant platelets provides mechanistic insight and diagnostic potential in heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* Apr 2022;20(4):975-988. doi:10.1111/jth.15650
2. Zlamal J, Singh A, Weich K, et al. Platelet phosphatidylserine is the critical mediator of thrombosis in heparin-induced thrombocytopenia. *Haematologica.* Oct 01 2023;108(10):2690-2702. doi:10.3324/haematol.2022.282275
3. Althaus K, Marini I, Zlamal J, et al. Antibody-induced procoagulant platelets in severe COVID-19 infection. *Blood.* Feb 25 2021;137(8):1061-1071. doi:10.1182/blood.2020008762
4. Pelzl L, Uzun G, Marini I, et al. Heparin-activated procoagulant platelet assay: a flow cytometry-based functional test for heparin-induced thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* Feb 2024;22(2):470-479. doi:10.1016/j.jth.2023.10.003
5. Zlamal J, Aliotta A, Alberio L, Chen V, Bakchoul T, ISTH SPIot. Diagnostic value of antibody-induced procoagulant platelets in heparin-induced thrombocytopenia: communication from the ISTH SSC Subcommittee on Platelet Immunology. *J Thromb Haemost.* Mar 2024;22(3):860-868. doi:10.1016/j.jth.2023.11.019
6. Stasi R, Amadori S, Osborn J, Newland AC, Provan D. Long-term outcome of otherwise healthy individuals with incidentally discovered borderline thrombocytopenia. *PLoS Med.* Mar 2006;3(3):e24. doi:10.1371/journal.pmed.0030024
7. Schlappi C, Kulkarni V, Palabindela P, et al. Outcomes in Mild to Moderate Isolated Thrombocytopenia. *Pediatrics.* Jul 2018;142(1)doi:10.1542/peds.2017-3804
8. Ayad N, Grace RF, Kuter DJ, Al-Samkari H. Long-term risk of developing immune thrombocytopenia and hematologic neoplasia in adults with mild thrombocytopenia. *Blood.* Dec 29 2022;140(26):2849-2852. doi:10.1182/blood.2022016757
9. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 11 2019;3(22):3780-3817. doi:10.1182/bloodadvances.2019000812
10. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* Dec 10 2019;3(23):3829-3866. doi:10.1182/bloodadvances.2019000966
11. Vrbensky JR, Moore JE, Arnold DM, Smith JW, Kelton JG, Nazy I. The sensitivity and specificity of platelet autoantibody testing in immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis of a diagnostic test. *J Thromb Haemost.* May 2019;17(5):787-794.

doi:10.1111/jth.14419

12. Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood*. Aug 1999;94(3):909-13.
13. Arnold DM, Santoso S, Greinacher A, ISTH PISSot. Recommendations for the implementation of platelet autoantibody testing in clinical trials of immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. Apr 2012;10(4):695-7. doi:10.1111/j.1538-7836.2012.04664.x
14. Al-Samkari H, Rosovsky RP, Karp Leaf RS, et al. A modern reassessment of glycoprotein-specific direct platelet autoantibody testing in immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. Jan 14 2020;4(1):9-18. doi:10.1182/bloodadvances.2019000868
15. Porcelijn L, Huiskes E, Oldert G, Schipperus M, Zwaginga JJ, de Haas M. Detection of platelet autoantibodies to identify immune thrombocytopenia: state of the art. *Br J Haematol*. Aug 2018;182(3):423-426. doi:10.1111/bjh.15404
16. Li N, Heddle NM, Nazy I, Kelton JG, Arnold DM. Platelet variability index: a measure of platelet count fluctuations in patients with immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. Oct 26 2021;5(20):4256-4264. doi:10.1182/bloodadvances.2020004162
17. Li N, Mahamad S, Parpia S, et al. Development and internal validation of a clinical prediction model for the diagnosis of immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. Dec 2022;20(12):2988-2997. doi:10.1111/jth.15885

Pediatric and Neonatal Thrombosis & Hemostasis

大砂 光正 幹事 野上 恵嗣

2025 年 6 月 24 日 16:30-18:30 in Washington, D.C.

Chairman – Madhvi Rajpurkar (USA)

Co-chairman- Assaf Barg (ISR), Vince Faistino (USA), Neil Goldenberg(USA), Christine Sabapathy (CAN), Hale Ören (TUR), Mattia Rizzi (CHE), Lakshmi Srivaths(USA), Hilary Whitworth(USA)

Speaker:

Ayesha Zia, Leonardo Brandao, Marisol Betensky, Riten Kumar, Irene Klassen, Hilary Whitworth

Speaker: Ayesha Zin

●SSC 組織構造と小委員会の概要

- 科学と標準化委員会 (SSC) は、血栓症と止血に関する研究の推進、共通の定義の確立、および最適な試みの促進において重要な役割を果たしている。
- SSC の組織構造:
 - ISTH 理事会に直接報告する
 - SSC 執行委員会が議長を務める
 - 2 つの常設委員会と 1 つの作業グループを監督する
 - 21 のサブ委員会を含む (小児・新生児サブ委員会を含む)

●各作業部会報告

①若手研究者ワーキンググループ

- 2024 年夏に設立

- リーダー： **Hilary Whitworth**
- 目的：
 - 若手メンバーのためのコミュニティの構築
 - メンバーとメンターやプロジェクトを結びつける
 - ISTH への参加障壁の軽減

ISTH では、早期キャリアを「最終学位取得後 10 年以内のメンバー」と定義している。

②薬物療法遵守作業部会

- リーダー： **Lori Luckman Jones**
- 目的：薬物療法遵守の評価、報告、管理に関する理解を深める
- 現在のプロジェクト：
 - オーストラリアにおける地域プロジェクト
 - 服薬遵守が生活の質に与える影響を調査する国際研究

目的は、血液凝固障害や血栓症を有する小児における臨床試験および臨床実践における適切な評価、報告、管理に関する理解を深めることである。小児および新生児の血栓症・止血に関するガイドラインを発表し、小児における抗凝固療法の臨床試験における薬物遵守の評価、分析、報告に関するガイドラインの提供もしている。現在、オーストラリアでの地域プロジェクトと薬物遵守が生活の質に与える影響を調査する国際研究の 2 つのプロジェクトを進めている。

③心臓疾患作業部会

- リーダー： **Amy Kebecke-Gaden**
- 目的：心臓疾患を有する小児における血栓症および出血合併症に関する研究の進展とコンセンサスガイドラインの作成
- 現在のプロジェクト：
 - 全身から肺動脈へのシャントを有する患者における抗血栓療法の多施設後方視的検討

- 小児心臓手術を受ける患者におけるワルファリンと DOAC の効果を打ち消す治療に関する多国籍調査
- 心臓疾患を有する小児における静脈内抗血小板療法の評価研究

目的は、心臓疾患を有する小児における血栓症と出血合併症の予防と管理を改善するため、研究を推進し、コンセンサスガイドラインを作成することである。3つのプロジェクトがあり、1つ目のプロジェクトは、全身から肺動脈へのシャント手術を受けた患者における抗血栓療法のレジメンとアウトカムを評価する多施設後方視的レビューである。2つ目は、心臓手術を受ける小児におけるワルファリンと DOAC の効果を打ち消す治療を評価する多国籍調査である。最後のプロジェクトは、心臓疾患を有する小児における静脈内抗血小板療法の役割を評価する後方視的前向き研究である。

④止血作業部会

- リーダー：Sureshinan、Doshi、Srivats
- 目的：小児の出血性疾患の理解を深め、評価を標準化し、管理を改善する
- 現在のプロジェクト：
 - 小児腎疾患における血小板機能障害の系統的レビュー
 - 先天性出血性疾患における Dengue 熱感染の評価（レジストリと専門家意見調査）

目的は、小児の出血障害に関する理解を深め、標準的な評価方法を確立し、管理を改善することある。1つ目のプロジェクトは、腎疾患を有する小児患者における血小板機能障害の系統的レビューである。2つ目は、先天性出血性疾患における Dengue 熱感染の評価で、今後、レジストリの開設と意見調査の実施も計画している。

⑤小児抗血栓療法作業部会

- リーダー：Malé、Goldenberg
- 目的：高品質な臨床試験の設計、調整、促進に関する推奨事項を策定する
- 現在のプロジェクト：
 - 小児 DOAC 試験の methodology に関する 4 つの系統的レビュー

- 今後の小児抗血栓療法試験のデザインに関する2つのガイドライン案の策定
- 進行中の抗血栓療法試験のリストを確立

目的は、小児における抗血栓療法の最適化を目的とした高品質な臨床試験の設計、調整、促進に関する推奨事項を策定することである。小児 DOAC 試験の方法論に関する4つの系統的レビューをほぼ完了している。過去の抗血栓療法試験を基に今後の小児抗血栓療法試験の設計に関する2つのガイドライン文書を作成する予定である。

⑥動脈血栓塞栓症作業部会

- リーダー：Rizzi、Van Omen、Barge
- 目的：動脈血栓塞栓症に関する研究の進展とコンセンサス文書の作成
- 現在のプロジェクト：
 - 小児におけるカテーテル関連動脈血栓症に関する系統的レビュー
 - IPTN Thromb Beat レジストリを通じた前向きデータの収集
 - カテーテル関連動脈血栓症に関する SSC ガイドライン文書の作成

目的は、動脈血栓塞栓症の予防、診断、管理に関する研究を推進し、コンセンサス文書の作成である。カテーテル関連動脈血栓症の診断と管理に関する多国籍調査の結果を発表し、現在、小児におけるカテーテル関連動脈血栓症に関する系統的レビューを実施中で、IPTN Thromb Beat レジストリを通じて、小児におけるカテーテル関連動脈血栓症の前向きデータ収集を計画している。これらの取り組みにより、カテーテル関連動脈血栓症の管理に関するガイドライン文書を小児と新生児を対象に提供することが可能となる。

⑦新生児血栓症作業部会

- リーダー：Bahata、Van Omen
- 現在のプロジェクト：
 - 新生児の静脈血栓塞栓症（VTE）管理に関するグローバル調査
 - 2025年秋から Thrompid レジストリにおいて新生児血栓症の前向きデータ収集を計画中

- 新生児のカテーテル関連静脈血栓塞栓症（VTE）管理に関する意見書の策定

新生児血栓症作業部会が2023年に設立され、新生児科、集中治療、小児血液学、および看護代表者から構成されている。IPTNのThrompidレジストリ内で新生児血栓症の前向きデータ収集を計画中である。新生児カテーテル関連VTEの管理に関する意見書を執筆する予定。

⑧ネットワーク間データ調和作業部会

- リーダー：Sabapati、Jafre
- 目的：小児血栓症のデータ要素と定義を標準化し、データ共有を改善する
- 現在のプロジェクト：
 - 小児血栓症データベースのすべてを特定するためのアンケート調査
 - IPTNとCHAATコンソーシアムに登録したデータ定義の調和

目的は小児血栓症のデータを共有するためのデータ要素と定義を標準化することで、さまざまな小児血栓症レジストリ間のデータ共有を改善することができる。患者レベルデータを収集する国際的な小児血栓症グループ、ネットワーク、レジストリをすべて特定し、血栓症に特化したデータ要素の調和を図り、これらのデータベース間の情報交換を可能にすることができる。現在、IPDNとCHAATコンソーシアムレジストリの2つの大規模レジストリ間でデータ要素と定義の標準化を行っている。

⑨国際小児血栓症ネットワーク（IPTN）

- リーダー：Van Omen
- 目的：小児血栓症に関する前向きデータを収集する国際的研究協力

国際的な研究協力ネットワークで、小児血栓症に関する前向きデータを収集するのを支援しています。現在、114の参加施設と32の参加国で、Thromb beat レジストリに3,000人を超える被験者が登録されている。

⑩肺塞栓症作業部会プロジェクト

- リーダー：Kate Regling

- 目的：以下の3つのプロジェクト

①PROSPECT（小児における肺塞栓症の予後評価研究）

- 早期の有害事象の発生率と予後因子を明らかにすること
- 12週間の抗凝固療法と延長抗凝固療法の安全性/有効性を比較する
- 肺塞栓症後症候群の特性を明らかにする

現在、データ収集フォームの開発と検証を進行中

②小児肺塞栓症(PE)における ECMO プロジェクト：

- PE の亜型における疫学的特徴と転帰の比較
- 臨床的リスク予測モデルの開発

③小児 PE 研究における臨床的に重要なアウトカム：

- 研究成果、定義、測定ツールの開発
- 複数の作業部会を跨ぐ多職種連携
- 急性期アウトカムと PE 後の後遺症を含む包括的なアプローチ

1つ目のプロジェクトは PROSPECT で、IPTN における小児肺塞栓症の予後評価研究である。目的は、PE における早期有害転帰の発生率と予後因子を特定すること、12週間の抗凝固療法と延長療法の安全性と有効性を比較すること、および探索的目標として、PE 後症候群における機能障害の発生率と種類を明らかにすることである。

2つ目のプロジェクトは、小児 PE における ECMO の役割である。目的は小児における2つの主要な PE の亜型の疫学的特徴と転帰を比較し、不良転帰の予測因子を同定し、その特徴を用いて臨床的リスク予測モデルを開発し、不良転帰を予測することである。

3つ目のプロジェクトは、「小児 PE 研究における臨床的に重要なアウトカム」で PE に関する研究アウトカム（定義、検証済みの測定ツール、臨床試験や観察研究における一貫性を高めるための測定タイミング）を提案することである。急性期アウトカム（死亡率や出血）、出血による合併症、PE 後の後遺症、患者にとって重要なアウトカムまで、包括的なアプローチをした。患者と家族、および臨床医にとって重要な要素を含めた。血栓塞栓性肺塞栓症

（thromboembolic PE）の血管内再灌流療法後のアウトカムを個別に評価し報告することや、臨床のアウトカムおよび治療のアウトカムとして分類すること

とした。再灌流後の治療成功の結果に関して、北米で行われるバイタルサインの正常化の評価と、欧州での治療の効果を 2-4 時間以内の評価を組み合わせた。さらに北米の肺動脈への治療介入の評価も加えている。

●こどもと DOAC に関する最新情報について

Speaker: Leonardo R. Brandao

DOAC の子供への使用に関する基本的な有効性と安全性に関するデータ、標準治療との比較、および VTE に関する技術規制について示す(図 1)。823 例が成人相当量の DOAC (試験で用いられた用量) で治療をされ、各研究での患者の特徴が示されている。例えば、ダビガトランのグローバル研究では、遺伝性または後天性の血栓症の割合が通常より高かったため、再発率が上がったことが予測された。他は 0-4%の間であった。中央静脈カテーテル関連イベントの割合も記載されているものもある。メタ解析でも再発率だけでなく、残存血栓の解消率においても DOAC は有効であると示されている。

Profile: Phase 3 Paediatric Treatment Trials					823
	Riva Einstein-Jr.	Dabi Diversity	Dabi Iran	Apixaban VTE	Edo Hokusai Jr.
Adult dose equivalence	20 mg, Q day	150 mg, BID	150 mg, BID	5 mg, BID	60 mg, Q day
Age (years; mean [adolescent %])	11.2 (55)	11.6 (63)	12.1 (80)	14.2 (59)	11.0 (59)
Thrombosis risk factors:					
- Central venous catheters	27%	23%	-	-	-
- Unprovoked thrombosis	9%	-	0%	-	-
- Thrombophilia (inherited/acquired/anatomic)	10%	32%	0%	7%	-
Recurrence (overall)	1%	4%	0%	2.6%	3.4%
All-case death	<1%	None	None	<1%	<1%

(図 1)

安全性について、血栓症予防研究では、再発性血小板減少症を有するがん患者と右心室単心室症の患者が多数を占めていた。図の輸血バックが臨床的に重要な出血で、重篤な出血は 0-2%であった(図 2)。

Profile: Phase 3 Pediatric DOAC Prophylaxis Trials

	Rivaroxaban UNIVERSE	Apixaban SAXOPHONE	Edoxaban ENNOBLE-ATE	Apixaban PREVAPIX-ALL
Adult dose equivalence	10 mg, (half)	5 mg, BID (full)	60 mg, Q day (full)	2.5 mg, BID (half)
Number of patients on DOACs	112	129	100	256
Time on anticoagulation	4	12 months	3 months	28 days
Bleeding (overall)	2%	None	None	1%
	6%	<1%	1%	4%
	33%	-	-	-

Payne, M et al. *Res Pract Thromb Haemost* 2002;6. SUPPL1.e12787; Portman, MA et al. *J Am Coll Cardiol* 2022;80(24):2301-2310; McCrindle, B et al. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e021765; O'Brien, S et al. *Lancet Haematol* 2024 Jan;11(1):e27-e37



(図 2)

4つの小児対象第3相延長治療試験において延長試験中の抗凝固療法の期間（エピキサバンで6週間、ダビガトラン単群試験で12ヶ月）では再発率は0から1.4であった。メタ解析の結果からはDOACが標準的な抗凝固療法と同等またはやや優れていることを示唆している。人種や患者の既往症によってDOACの投与量の減量等も実際の臨床で実施されている。ETHANEレジストリ(630例)では再発率は4%、重大な出血は0.5%未満、臨床的に重要な出血は約2%であった。

●小児におけるDOACに関連した不足していることについて

Speaker: Marisol Betensky

Pediatric DOAC trialsは小児では2000例程度調査されているが、臨床試験で治療可能な小児患者群に関して、薬剤の適応症や疾患に関する知識の不足がある。さらにDOACの投与スケジュール管理やモニタリングに関する疑問や不足点、安全性や標的効果や、DOAC使用中の長期的なアウトカムや健康関連生活の質に関して明らかではない。

小児患者群の治療試験について、各試験における2歳未満の患者の数は非常に少なく、DIVERSITY試験では3ヶ月未満の子供が登録されておらず、EINSTEIN Jr試験では6ヶ月未満の患者数は24名であった。試験においてより若年齢層である新生児や再入院児は、代表的なグループに含まれていないか、これらの研究から除外されていた。12歳から17歳の思春期群が治療試験で最も大きな群であり、患者全体の約58%を占めていた。実際の状況と比較するとアメリカでの小児保健情報システムではVTEの70%が10歳未満の13人の子どもに発生していたため、臨床試験の対象集団と現実世界の患者との違いは、臨床試験に含まれている年齢層の違いだけではなく、VTEの誘因となる要因の特性にも違いが生じている。例えば、臨床試験ではカテーテル関連DVTの有病率が23%と比較的低かったのに対し、原因不明のVTEの有病率は、15%で報告された値よりもやや高かった。レジストリや観察コホートによると、病院内発生のVTEの80%は中央静脈カテーテルと関連しており、一方、原因不明のVTEの有病率は10%未満と推定されている。試験に参加した患者の80%は白人で、特に門脈や腎静脈血栓症、および心内血栓症は、Einstein Jrの論文ではVTEのタイプのうち5%未満であり、他の論文の数は不明だが、非常に低い数値であった。例えば、米国におけるVTE入院患者の約60%が白人であり、発生するVTEの約17%が腹部静脈に発生していた。臨床試験に登録された対象集団は、現実の臨床現場で治療している対象集団と完全に一致しておらず、さらに、臨床試験には含まれていなかった特定の「特殊な対象集団」、具体的には、重症患者、複数の合併症を有する患者、肝機能障害を有する患者などが存在し、この集団は血栓症のリスクと出血のリスク両方が高い傾向である。

心臓合併症の蛋白漏出性胃腸症、軽度から中等度の腎機能障害を有する患者、動脈血栓症、急性虚血性疾患、抗リン脂質抗体を有する患者に関するデータは不足していた。この患者集団においてDOACの有効性と安全性に影響を与える可能性のある重要な合併症が除外されていた。



Diseases & Indications

DOAC	Cardiac/Arterial TE Prevention	VTE Treatment & Secondary Prevention
Apixaban		✓
Dabigatran		✓
Edoxaban		
Rivaroxaban	✓	✓

■ Approved by FDA and EMA

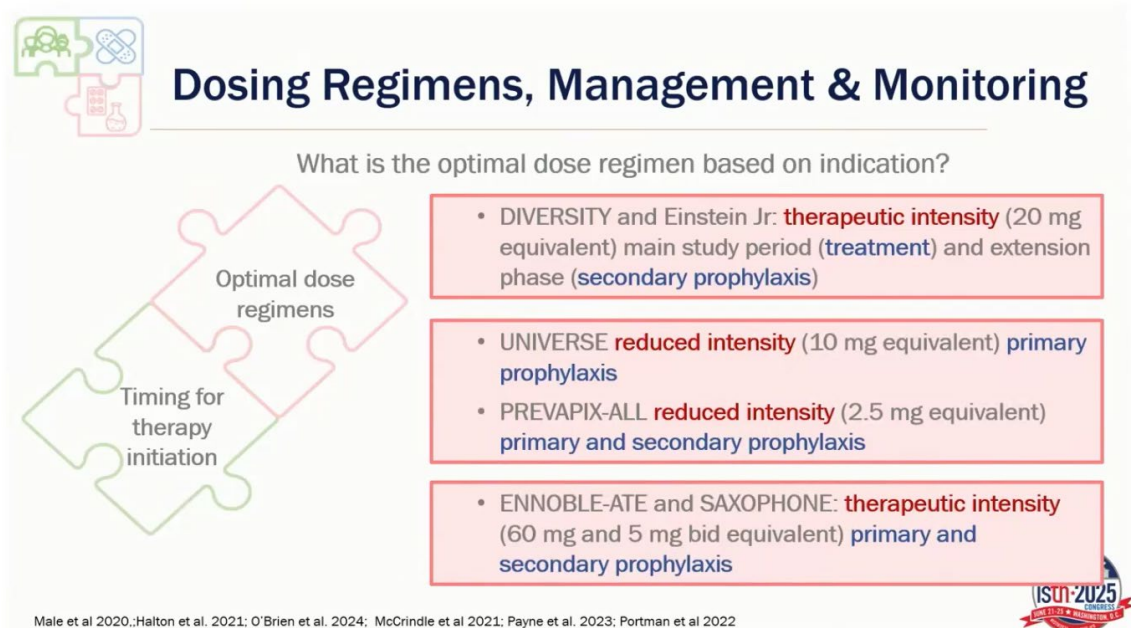
■ Approved by FDA only

(図 3)

DOAC の適応に関して、一般的には適応を限定しており、二次予防のみを行っている (図 3)。重なり合う疾患や適応症において、DOAC を早期に開始することで有効な小児患者群があり、腸管機能不全患者、軽度から中等度の腎疾患患者、軽度の肝機能不全患者などである。外傷患者、手術患者など、臨床試験で十分でない他の患者群が、より多くのデータによってよりよい治療を受けられる可能性がある。また、特定の適応症に対する DOAC において、腸管機能不全患者に対する DOAC の使用や腎疾患患者やがん患者に安全な DOAC が存在するか不明である。

DOAC を投与された患者の年齢の中央値が 16 歳であるのに対し、DOAC を投与されていない患者の年齢の中央値が 3.5 歳で、年齢によって DOAC の使用に関して差がある。DOAC は主に思春期に多く使用されている。DOAC を使用した症例では、ICU 入院率、複雑な合併症の有病率、および習慣的に同じ場所に出現する腹痛の割合が低いことが示されている。

DOAC 治療開始のタイミングに関して、VTE の診断後、治療試験では抗凝固療法の開始までの期間は 5 日から 21 日までの猶予があった。Diversity 研究のみが平均期間を示し、抗凝固療法の開始までの期間は 15 日であった。主に DOAC の投与が可能であるかどうかの判断により開始期間が設けられ、患者の適格性を評価する十分な時間を確保し、親が試験への参加を決断するためでもあった。DOAC の治療に関して、適応症によって最適な投与レジメンは明らかではない。下図 4 の試験結果を見ると、DIVERSITY と Einstein Jr の両研究では、治療期間の主な期間では治療量を適用し、延長期間（二次予防）においても同量を適用していた。次に、対象集団を見ると、一次予防では治療強度を段階的に減らす方法を採用したが、PREVAPIX-ALL 試験では primary と secondary prophylaxis の両方で治療強度を段階的に減らす方法を採用した。さらに、ENNOBLE-ATE と SAXOPHONE では、両者とも primary と secondary prophylaxis の両方で治療量を採用した。これらの患者に対する適切な投与量は明らかではない。



(図 4)

モニタリングに関しては、治療用と予防用の薬物濃度範囲の最適値が不明である。また、モニタリングが腎疾患患者や短腸症候群患者などでより有用であ

るかも明らかではない。最近の調査では、主にモニタリングの実践について 101 の施設が回答し、33%の施設が一部の患者をモニタリングし、14%の施設がほとんどの患者をモニタリングしていた。18%はモニタリングを実施していなかった。3分の1を超える施設が薬剤特異的なモニタリング検査ができない状況であったことは重要である。治療法は成人のデータや症例報告に基づいている。周術期においてどのような処置は禁忌であるか、どれくらいの期間の休養が必要であるかなども明確ではない。特に小児の血液腫瘍の髄液穿刺を受ける患者や血小板減少症を発症する患者などにおいて DOAC 治療を中止する影響も明らかではない。DOAC 治療の中止が有効性に影響を与えるかどうか、安全性やオフターゲット効果についても確認が必要である。

例えば、TriNetX 研究において、DOAC の効果を打ち消す薬剤の安全性および有効性に関するデータがある。TriNetX 研究では、出血率が 9.4%で、過多月経出血に関する懸念が示されていた。DOAC を処方された 9,000 人の患者中、直接作用型第 Xa 因子阻害剤であるアンデキサネットアルファが処方されたのは 10 人未満であった。

オフターゲット効果について、成長や発達、特に子どもの神経発達への影響は不明である。調査の中で、各施設で DOAC の効果を打ち消すプロトコルを有しているのは 39%であった。最も一般的な治療は、1つ目は DOAC の投与の中止し、2つ目は aPCC を投与することであった。

長期的な結果と関連する QOL と血栓症発症後の後遺症についてもほとんど不明である。より若い患者、複数の併存疾患を持つ患者のような特殊な患者集団で長期追跡調査を行い、血栓症発症後の後遺症や DOAC のオフターゲット効果に対する影響を明らかにする必要がある。実践的で適応可能な設計の RCT 研究が必要であり、アウトカム評価についても検討が必要である。RCT では統計的検出力不足に陥る可能性が高く、小児において新薬の研究をする際は、RCT を軸にしなが、長期的な多施設コホート研究や前向きコホート研究を実施し、実際の世界のデータを収集し、RCT データを補完するパッケージのような形にする必要がある。小児の研究において、重症の小児患者はリスクが高いため、製薬業界からの資金調達は困難である。しかしながら、特殊な患者集団の

問題を解決するためには、実際に研究を実施し、自分たちで取り組む必要がある。

●抗凝固因子欠乏症のデータベースおよびバイオリポジトリ

Speaker: Riten Kumar

アンチトロンビン(AT)欠乏症の遺伝子型と表現型の関連性、および自然歴について調査し、成人での血栓症の自然歴は既知である。AT欠乏症では、血栓症の発症平均年齢は35~39歳で、血栓症の年間発症率は1~2%である。ヌル変異を保有する患者は、ミスセンス変異を保有する患者に比べて、生涯早期に血栓症を発症する可能性が高い。先天性AT欠乏症の小児患者を対象とした前向き研究で、SERPINC1シーケンスを実施した結果、小児患者の約3分の1が血栓症の既往を有し、残りの3分の2は家族歴から診断されていた。

AT欠乏症の研究で、1年間で31家族から43名の参加者を登録した。患者の約半分は血栓症の既往歴を有しており、AT欠乏症は小児の疾患である。私たちの未分類変異および未知の変異に対する分子モデリングと安定性シミュレーションを実施し、トロンビン結合部位変異またはヘパリン結合部位変異を引き起こすかどうかを明らかにした。小児のAT欠乏症においてミスセンス変異を保有する患者のVTE発症後の5年生存率が、ヌル変異を保有する患者よりも有意に高かった。Type1(量的異常)とType2(質的異常)のAT欠乏症および二次性血栓症の有無は、血栓症の表現型に影響しない。

先天性抗凝固因子欠乏症の小児データベースとバイオバンクを確立することを目指し、二次的な目標として次世代シーケンシングを用いて、患者の75%以上においてSERPINC1、PROC、PROS-1遺伝子のシーケンシングを実施することを計画している。副次的目標は、Johns Hopkins Children's Centerのバイオバンクに、登録患者のDNAおよび血漿を保存することである。プロテインC、プロテインS、および抗凝固因子欠乏症の150人の参加者に対して次世代シーケンスを行い、NGSアッセイを使用し、特定のC1-PROCおよびPROS-1のエキゾチック領域および隣接するイントロンスプライス領域をカバーする。また、Factor 5およびFactor 2について選択されたエクソンも検査す

るため、F5 ライデンおよびプロトロンビン変異の結果も得られる。下図 5 がデータベースの適格基準となった。

ISTH physiological anticoagulant database & biorepository Eligibility criteria

Antithrombin deficiency	Protein C deficiency	Protein S deficiency
<ul style="list-style-type: none">• Age: Birth – 21 years• Xa or IIa inhibition based assay• H/O VTE: AT activity <80% (x2)• Positive family history: single AT activity <80%• DOACs interrupted for 48 hrs.• AT antigen – per participating center	<ul style="list-style-type: none">• Age: Birth – 21 years• Chromogenic or clot-based assay• PC activity: 20 – 60%• H/O VTE: PC activity ≤ 60% (x2)• Positive family history: single PC activity ≤ 60%• DOACs interrupted for 48 hrs.• VKA interrupted for 2 weeks• PC antigen – per center	<ul style="list-style-type: none">• Age: Birth – 21 years• Clot-based PS activity, or free PS antigen• PS activity/ free PS antigen: ≤ 50%• H/O VTE: PS activity ≤ 50% (x2)• Positive family history: single PS activity ≤ 50%• DOACs interrupted for 48 hrs.• VKA interrupted for 2 weeks• PS total antigen – per center

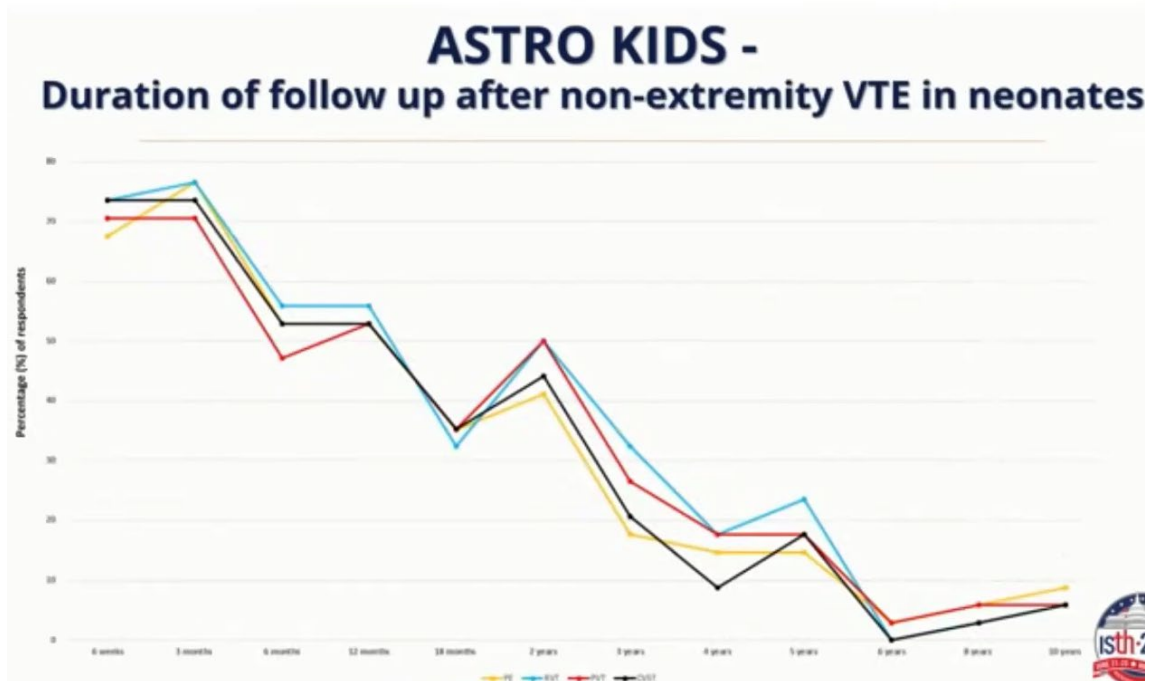
Van Cott EM et al. J Thromb Haemost; 2020
Cooper PC et al. J Thromb Haemost; 2020
Marlar RA et al. J Thromb Haemost; 2021

(図 5)

●血栓後遺症ワーキンググループ：概要、研究優先事項及び最新情報 Speaker: Irene Klassen

当作業部会の目的は、ガイドラインを作成し、血栓後遺症のケアを改善することである。血栓症を発症した部位を部位別に特徴づけ、血栓後遺症の合併症に関する認識を高めることを目標としている。小児の血栓症合併症のスクリーニングと治療を評価する「ASTRO・KIDS survey」を実施した。この調査の目的は、血栓後遺症のグローバルなケアに関する知見を得ることと、四肢と非四肢の両方のケアを改善することである。この調査では世界中の 91 施設を代表する 128 名の回答者が得られ、91%が長期的な後遺症に関する正式な追跡調査を実施できた。そのうち 50%が 10 年以上の経験を有していた。回答者の 68%は血栓後遺症の専門ではない、年間 15 件以上の新規患者を扱う大規模施設で勤務していた。回答者の大多数は北米出身で、次いで欧州、アジア、南米、オセアニアの順です。アフリカからの回答者はなかった。血栓症治療後のフォローアップ期間に関して、回答者の 80%が四肢の VTE 発症後 3 か月後に患者をフォローア

ップしている。12 か月後時点のフォローアップに関して、新生児では回答者の 50%が、さらに 60%は非新生児のフォローアップを継続していた。5 年後には新生児で概ね 12%、非新生児で 25%に減少している。約 40%は新生児を全くフォローアップしておらず、非新生児では 25%であった。



(図 6)

横軸は期間(3, 6, 9, 12, 18 か月, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 年)、縦軸はフォローアップしている割合(10-80%)を示している。上図 6 は、非末梢性の VTE の新生児におけるフォローアップ期間を示している。黄色の線は肺塞栓症、青色の線は腎静脈血栓症、赤色の線は門脈血栓症、黒色の線は脳静脈血栓症を示している。回答者の 70-80%が 3 か月後に患者をフォローアップし、1 年後には 50%、5 年後には血栓の大きさにより 20~25%の患者が長期的な後遺症のフォローアップをされている。新生児の四肢以外における VTE の場合は、血栓の大きさにより、70~75%の患者が術後合併症の経過観察を受け、3 か月後、12 か月後にはこの数値は既に約 50~55%となり、5 年後には血栓の大きさにより 15-25%の患者が後遺症の経過観察を継続している。

血栓症の部位別で、肺塞栓症の場合、ほとんどの回答者は患者を呼吸困難、運動耐容能低下、慢性血栓塞栓性肺高血圧症の症状でフォローアップし、回答者の4分の1はこれらの後遺症のいずれについてもフォローアップしていない。門脈静脈血栓症ではほとんどが脾腫、血小板減少症、門脈高血圧を、脳静脈洞血栓症ではほとんどが頭痛、行動異常、神経発達遅延を、腎静脈血栓症ではほとんどが高血圧を、フォローアップし、腎萎縮と蛋白尿をフォローアップする割合は少ない。今後、新生児と非新生児の両方における四肢のVTEの管理と、新生児と非新生児の両方における四肢以外のVTEの管理に焦点を当て、血栓後遺症における知識の差をなくすことを目標としている。

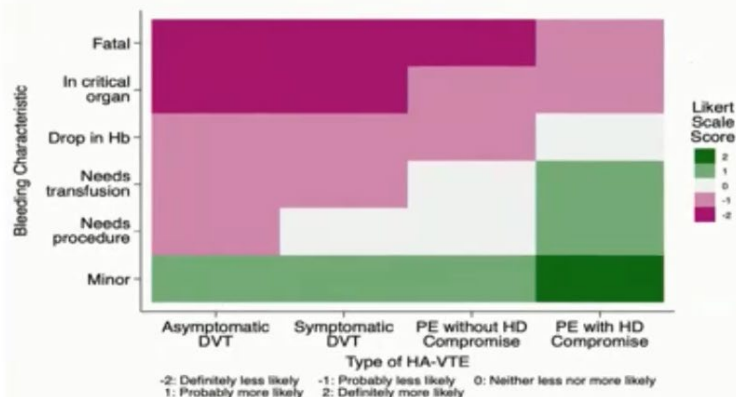
●血栓塞栓症(VTE)の危険因子の予防に関する作業部会

Speaker: Hilary Whitworth

当作業部会の目標は、リスク要因と血栓予防に関する継続的な研究を改善し、臨床的に関連性の高いテーマを中心に行っていくことである。現在は小児VTE予防に関する研究の論文をまとめている。VTE予防における最適な抗凝固療法の強度を明確にすることも重要である。リスクの特定と層別化、最適な予防アプローチ、リスク評価モデルとバイオマーカー、出血とVTEおよび血栓予防のバランスに関する調査を行い、出血と凝固の許容閾値を特定するため、症例を用いた。

Survey on the Balance of Bleeding and VTE in Thromboprophylaxis

- › Median of 145 respondents for each vignette
- › Varied fields: intensivists, hematologists, hospitalists, anesthesiologists



Manuscript undergoing SSC
Co-Chair review prior to
submission

(図 7)

上図 7 で濃いピンクは VTE の予防措置をする可能性が低いことを示し、濃い緑は VTE の予防措置をする可能性が高いことを示している。血栓のリスクよりも出血のリスクを優先する傾向がある。中心静脈カテーテル再挿入時の VTE 予防に関しては臨床現場での対応に大きなばらつきがあるが、2012 年の CHEST ガイドラインでは、カテーテル関連 VTE を発症し治療終了後もカテーテルが留置されている患者の場合、グレード 2C のエビデンスに基づいて、カテーテルが抜去されるまで予防的薬剤投与を継続することを推奨している。