

70th Annual SSC Meeting Program

1. 6月22日(土) 14:30 – 16:30
SSC 01 - SSC Session - Prevalence and Diagnostic Variables in
Thrombotic Disease
2. 6月22日(土) 14:30 – 16:30
SSC 02 - SSC Session - Factor VIII, Factor IX and Rare Coagulation
Disorders
3. 6月22日(土) 14:30 – 16:30
SSC 03 - SSC Session - Factor XIII and Fibrinogen
4. 6月22日(土) 14:30 – 16:30
SSC 04 - SSC Session - Hemostatic Management of Patients with
Liver Disease
5. 6月22日(土) 14:30 – 16:30
SSC 05 - SSC Session - Models of Thrombosis & Hemostasis
6. 6月22日(土) 14:30 – 16:30
SSC 06 - SSC Session - Genomics, Platelet Physiology, Von Willebrand
Factor, Women's Health Issues in Thrombosis and Hemostasis
7. 6月23日(日) 16:30 – 18:30
SSC 07 - SSC Session - Physiological Anticoagulants and
Thrombophilia
8. 6月23日(日) 16:30 – 18:30
SSC 08 - SSC Session - Genomics in Thrombosis and Hemostasis
9. 6月23日(日) 16:30 – 18:30
SSC 09 - SSC Session - Disseminated Intravascular Coagulation
10. 6月23日(日) 16:30 – 18:30
SSC 10 - SSC Session - Hemostasis and Malignancy
11. 6月23日(日) 16:30 – 18:30
SSC 11 - SSC Session - Women's Health Issues in Thrombosis and
Hemostasis
12. 6月23日(日) 16:30 – 18:30
SSC 12 - SSC Session - Joint Acute VTE Interventions, Control of
Anticoagulation, Perioperative and Critical Care in Thrombosis and
Hemostasis, Fibrinolysis
13. 6月24日(月) 16:30 – 18:30
SSC 13 - SSC Session - Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid
Antibodies
14. 6月24日(月) 16:30 – 18:30
SSC 14 - SSC Session - Biorheology
15. 6月24日(月) 16:30 – 18:30
SSC 15 - SSC Session - Platelet Immunology
16. 6月24日(月) 16:30 – 18:30

- SSC 16 - SSC Session- Pediatric and Neonatal Thrombosis and Hemostasis
17. 6月24日(月) 16:30 – 18:30
SSC 17 - SSC Session Perioperative and Critical Care Thrombosis and Hemostasis
18. 6月24日(月) 16:30 – 18:30
SSC 18 - SSC Session Working Group on Gene Therapy
19. 6月24日(月) 16:30 – 18:30
SSC 19 - SSC Session Fibrinolysis
20. 6月25日(火) 16:30 – 18:30
SSC 20 - SSC Session Platelet Physiology
21. 6月25日(火) 16:30 – 18:30
SSC 21 - SSC Session Control of Anticoagulation
22. 6月25日(火) 16:30 – 18:30
SSC 22 - SSC Session Von Willebrand Factor
23. 6月25日(火) 16:30 – 18:30
SSC 23 - SSC Session Vascular Biology
24. 6月25日(火) 16:30 – 18:30
SSC 24 - SSC Session Factor XI and the Contact System
25. 6月25日(火) 16:30 – 18:30
SSC 25 - SSC Session Joint Session Between DIC and Women's Health

Saturday, June 22, 2024

14:30 – 14:35 SSC 01.1 - Session Welcome

Moderator: Kerstin de Wit – Queen's University

14:35 – 14:45 SSC 01.2 - Patterns of prescription of oral anticoagulants in the elderly population for the treatment of deep vein

Speaker: Scott C. Woller, MD (he/him/his) – Intermountain Medical Center, Intermountain Health

14:45 – 14:55 SSC 01.3 - VTE information toolbox

Speaker: Erik Klok, MD, PhD, FESC – Leiden University Medical Center

14:55 – 15:05 SSC 01.4 - Defining a Venous Thromboembolism Related Core Outcome Set for Clinical Research: the VTE-COS project

Speaker: Lisa Duffett, MD, MSc – The Ottawa Hospital

15:05 – 15:15 SSC 01.5 - Standardization of the definition of right ventricle dysfunction for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism

Speaker: Maria Cristina Vedovati, MD (she/her/hers) – Vascular and Emergency Medicine, University of Perugia

15:15 – 15:30 SSC 01.6 - Q&A

Moderator: Aaron F.J Iding, MD (he/him/his) – Thrombosis Expertise Center, Heart & Vascular Center, Maastricht University Medical Center, Maastricht, the Netherlands

15:30 – 15:40 SSC 01.7 - Development of a Definition for Fatal Bleeding in Clinical Venous Thromboembolism Studies

Speaker: Tobias Tritschler, MD, MSc – Department of General Internal Medicine, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Bern, Switzerland

15:40 – 15:50 SSC 01.8 - Standardization and improvement in quality assessment of diagnostic test for cohort studies

Speaker: Cecilia Becattini, PhD – University of Perugia

15:50 – 16:00 SSC 01.9 - Risk stratification of acute pulmonary embolism

Speaker: Rosa Talerico, MD, PhD Student – Department of Internal Medicine, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore

16:00 – 16:10 SSC 01.10 - Harmonization of D-dimer assays

Speaker: Rita Selby, MBBS FRCPC MSc (she/her/hers) – University of Toronto

16:10 – 16:25 SSC 01.11 - Q&A

Moderator: Helia Robert-Ebadi – Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine

16:25 – 16:30 SSC 01.12 - Session Conclusion

Moderator: Kerstin de Wit – Queen's University

14:30 – 14:35 SSC 02.1 - Session Welcome

Moderator: Miguel Escobar, MD – University of Texas Health Science Center of Houston, McGovern Medical School, Gulf States Hemophilia and Thrombophilia Center, Houston, Texas

14:35 – 14:47 SSC 02.2 - Mapping approaches to tolerance in PUP treatment in the nonreplacement era

Speaker: Lillianne van Stam, MSc – Department of Pediatric Hematology, Emma Children's Hospital, Amsterdam UMC location University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands

14:47 – 14:59 SSC 02.3 - Chromogenic vs one-stage assay in the diagnosis of women and girls with hemophilia A

Speaker: Lakshmi V. Srivaths, MD – University of Texas Health Science Center of Houston, McGovern Medical School, Gulf States Hemophilia and Thrombophilia Center

14:59 – 15:11 SSC 02.4 - Assessment of methods of documentation and reporting of annual bleed rates in hemophilia clinical trials

Speaker: Stacy E. Croteau, MD, MMS (she/her/hers) – Boston Children's Hospital

15:11 – 15:23 SSC 02.5 - Standardization of MSK ultrasound in hemophilia and related disorders

Moderator: Roberta Gualtierotti, PhD – Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center, Milan, Italy; Università degli Studi di Milano, Department of Pathophysiology and Transplantation, Milan, Italy

15:23 – 15:28 SSC 02.6 - Proposal for a new class of FVIII replacement therapy

Speaker: Cedric Hermans, MD, FRCP, PhD – Saint-Luc University Hospital

15:28 – 15:38 SSC 02.7 - Q&A

Speaker: Miguel Escobar, MD – University of Texas Health Science Center of Houston, McGovern Medical School, Gulf States Hemophilia and Thrombophilia Center, Houston, Texas

15:38 – 15:53 SSC 02.8 - Safety and efficacy of novel drugs in hemophilia. A need for standardization

Speaker: Tarek Owaidah, MD (he/him/his) – alfaisal university

15:53 – 16:13 SSC 02.9 - ISTH Hemophilia Treatment Recommendations. Author perspectives

Speaker: Adam Cuker, MD, MS (he/him/his) – Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA

16:13 – 16:28 SSC 02.10 - Q&A

Moderator: Miguel Escobar, MD – University of Texas Health Science Center of Houston, McGovern Medical School, Gulf States Hemophilia and Thrombophilia Center, Houston, Texas

16:28 – 16:30 SSC 02.11 - Session Conclusion

Moderator: Miguel Escobar, MD – University of Texas Health Science Center of Houston, McGovern Medical School, Gulf States Hemophilia and Thrombophilia Center, Houston, Texas

14:30 – 14:35 SSC 03.1 - Session Welcome: Introduction, Overview of Subcommittee's Activities & SSC Strategic Planning and Board Meeting Feedback

Moderator: Sanj Raut, PhD – MHRA

14:35 – 14:45 SSC 03.2 - Standardization of SEM image analysis of fibrin clots - Completed SSC Collaborative Study Project

Speaker: Martin Guthold, PhD (he/him/his) – Wake Forest University

14:45 – 14:55 SSC 03.3 - Management of Factor XIII deficiency: Proposal for an SSC Communication

Speaker: Akbar Dorgalaleh, PhD (he/him/his) – Hami Pazhuhan Tis Institute

14:55 – 15:05 SSC 03.4 - Models for fibrin structure under flow

Speaker: Hande Eyisoğlu, MSc – Erasmus MC

15:05 – 15:15 SSC 03.5 - Suppression of fibrin formation is protective against arterial and venous thrombosis while maintaining hemostasis

Speaker: Woosuk S. Hur, PhD (he/him/his) – University of North Carolina at

Chapel Hill

15:15 – 15:30 SSC 03.6 - Q&A

Moderator: Sanj Raut, PhD – MHRA

15:30 – 15:40 SSC 03.7 - Rare complications of a very rare disease:
afibrinogenemia - time for an international registry?

Speaker: Alessandro Casini, MD – Division of Angiology and Hemostasis,
Geneva University Hospitals

15:40 – 15:50 SSC 03.8 - Acquired Factor XIII deficiency

Speaker: Zsuzsa Bagoly, MD, PhD – Division of Clinical Laboratory Science,
Department of Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, University of
Debrecen, Debrecen, Hungary

15:50 – 16:00 SSC 03.9 - Novel genetic regulators of fibrinogen synthesis.

Speaker: Alisa S. Wolberg, PhD (she/her/hers) – University of North Carolina

16:00 – 16:15 SSC 03.10 - Q&A

Moderator: Sanj Raut, PhD – MHRA

Moderator: Martin Guthold, PhD (he/him/his) – Wake Forest University

16:15 – 16:30 SSC 03.11 - Session Conclusion

Moderator: Sanj Raut, PhD – MHRA

14:30 – 14:35 SSC 04.1 - Session Welcome

Moderator: Ton Lisman, PhD – UMCG

14:35 – 14:50 SSC 04.2 - Proposal for prospective multicenter data
collection study on blood product use in patients with cirrhosis

Speaker: Ton Lisman, PhD – UMCG

14:50 – 15:05 SSC 04.3 - Fibrinolysis phenotypes during liver
transplantation

Speaker: Hunter B. Moore (he/him/his) – AdventHealth Transplant Institute
Porter

15:05 – 15:20 SSC 04.4 - DIC in liver disease

Speaker: Ecaterina Scarlatescu, MD M.S.C. PhD (she/her/hers) – Fundeni Clinical Institute

15:20 – 15:35 SSC 04.5 - Q&A

Moderator: Stephanie Carlin, PharmD, ACPR2 (Thrombosis) – Hamilton Health Sciences/McMaster University

15:35 – 15:50 SSC 04.6 - Vitamin K administration to newborns to decrease liver disease-related bleeding

Speaker: Nongnuch Sirachainan, MD – Department of Pediatrics, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

15:50 – 16:05 SSC 04.7 - Thrombin generation tests in patients with liver disease

Speaker: Aurélien Lebreton, MD, PhD – Service d'hématologie, CHU Clermont-Ferrand, Hôpital Estaing, France

16:05 – 16:20 SSC 04.8 - Q&A

Moderator: Stephanie Carlin, PharmD, ACPR2 (Thrombosis) – Hamilton Health Sciences/McMaster University

16:20 – 16:30 SSC 04.9 - Session Conclusion

Moderator: Ton Lisman, PhD – UMCG

14:30 – 14:40 SSC 05.1 - Session Welcome and Introduction to Part 1

Moderator: Laura Gutiérrez, PhD (she/her/hers) – University of Oviedo - ISPA

14:40 – 15:00 SSC 05.2 - Update on the IVC stenosis questionnaire

Speaker: Steven P. Grover, PhD – Division of Hematology and Blood Research Center, University of North Carolina, Chapel Hill

15:00 – 15:20 SSC 05.3 - Sepsis and Immunothrombosis

Speaker: Patricia Liaw, PhD (she/her/hers) – McMaster University - The Thrombosis & Atherosclerosis Research Institute

15:20 – 15:30 SSC 05.4 - Question/Answer Session Part 1

Moderator: Laura Gutiérrez, PhD (she/her/hers) – University of Oviedo - ISPA

15:30 – 15:35 SSC 05.5 - Introduction to Speakers Part 2

Moderator: Lacramioara Ivanciu, PhD – University of Pennsylvania / Children's Hospital of Philadelphia

Moderator: Frederik Denorme, PhD (he/him/his) – Washington University in St. Louis

15:35 – 15:55 SSC 05.6 - Decoding Blood: Computational and Mathematical Models to Unravel the Complexities of Hemostasis and Thrombosis

Speaker: Joanne L. Dunster, PhD – Institute for Cardiovascular and Metabolic Research, School of Biological Sciences, University Of Reading

15:55 – 16:15 SSC 05.7 - Computational and Biophysical Models of Coagulation

Speaker: Andre Luis Lira da Silva, PhD – OREGON HEALTH & SCIENCE UNIVERSITY

16:15 – 16:25 SSC 05.8 - Question/Answer Session Part 2

Moderator: Frederik Denorme, PhD (he/him/his) – Washington University in St. Louis

Moderator: Lacramioara Ivanciu, PhD – University of Pennsylvania / Children's Hospital of Philadelphia

16:25 – 16:30 SSC 05.9 - Session Conclusion

Moderator: Laura Gutiérrez, PhD (she/her/hers) – University of Oviedo - ISPA

Moderator: Steven P. Grover, PhD – Division of Hematology and Blood Research Center, University of North Carolina, Chapel Hill

14:30 – 14:32 SSC 06.1 - Session Welcome: Overcoming the Challenges

for Improved Diagnosis and Management of Mild Bleeding Disorders

Moderator: Ross Baker, MB BS BMedSc FRACP, FRCPA – Western Australia Centre for Thrombosis and Haemostasis, Perth Blood Institute, Murdoch University, Perth, Australia

Moderator: Robert F. Sidonio, Jr., MD, M.Sc. (he/him/his) – Emory University

Moderator: Floor Heubel-Moenen – Department of Hematology, Maastricht University Medical Center, Maastricht, The Netherlands

14:32 – 14:45 SSC 06.2 - Overview of Joint SSC Communication on Bleeding Disorder of Unknown Cause (BDUC)

Speaker: Ross Baker, MB BS BMedSc FRACP, FRCPA – Western Australia Centre for Thrombosis and Haemostasis, Perth Blood Institute, Murdoch University, Perth, Australia

14:45 – 15:00 SSC 06.3 - Assessing a Bleeding Tendency. Can Bleeding Assessment Tools be improved for the patient and clinician?

Speaker: Johanna Gebhart (she/her/hers) – Department of Internal Medicine I, Clinical Division of Hematology and Haemostaseology, Medical University of Vienna

15:00 – 15:15 SSC 06.4 - A diagnostic approach to a bleeding tendency- Results of the ISTH VWF BDUC survey

Speaker: Kelly Claire, MD (she/her/hers) – RCSI University of Medicine and Health Sciences

15:15 – 15:30 SSC 06.5 - Q&A

Moderator: Robert F. Sidonio, Jr., MD, M.Sc. (he/him/his) – Emory University

Moderator: Floor Heubel-Moenen – Department of Hematology, Maastricht University Medical Center, Maastricht, The Netherlands

Moderator: Sofia Ramström, PhD, Associate Professor (she/her/hers) – School of Medical Sciences, Cardiovascular Research Centre Örebro University, Sweden

15:30 – 15:45 SSC 06.6 - Platelet dense granule assessment-when and how?

Speaker: Marie-Christine ALESSI – Aix Marseille Univ, Inserm 1263, inrae 1260, C2VN, APHM

15:45 – 16:00 SSC 06.7 - Improving phenotype/genomic assessment for mild bleeding disorders

Speaker: Kathleen Freson (she/her/hers) – Department of Cardiovascular Sciences, Centre for Molecular and Vascular Biology, University of Leuven, Leuven, Belgium

16:00 – 16:15 SSC 06.8 - Challenges of population studies for mild bleeding disorders

Speaker: Andrew D. Johnson, PhD (he/him/his) – NHLBI

16:15 – 16:28 SSC 06.9 - Q&A

Moderator: Sofia Ramström, PhD, Associate Professor (she/her/hers) – School of Medical Sciences, Cardiovascular Research Centre Örebro University, Sweden

Moderator: Jorge Di Paola, MD (he/him/his) – Washington University School of Medicine

16:28 – 16:30 SSC 06.10 - Session Conclusion and Wrap-Up

Moderator: Ross Baker, MB BS BMedSc FRACP, FRCPA – Western Australia Centre for Thrombosis and Haemostasis, Perth Blood Institute, Murdoch University, Perth, Australia

Sunday, June 23, 2024

16:30 – 16:35 SSC 07.1 - Session Welcome

Moderator: Vera Ignjatovic, PhD, MBA (she/her/hers) – Johns Hopkins All Children's Institute for Clinical and Translational Research;

Department of Pediatrics, School of Medicine, Johns Hopkins University, United States

16:35 – 16:50 SSC 07.2 - Gene therapy in AT deficiency

Speaker: Hu Yu, MD – Clinical Research Center of Thrombosis and Hemostasis

16:50 – 17:05 SSC 07.3 - Diagnosis and management of thrombophilias

Speaker: Pierre Morange, MD, PhD (he/him/his) – Aix-Marseille University

17:05 – 17:15 SSC 07.4 - Genetic testing to diagnose thrombophilia - YES

Speaker: Sarah Mueller, MD, PhD – Versiti

17:15 – 17:25 SSC 07.5 - Genetic testing to diagnose thrombophilia - NO

Speaker: Scott C. Woller, MD (he/him/his) – Intermountain Medical Center, Intermountain Health

17:25 – 17:35 SSC 07.6 - Q&A

Moderator: Beverley J. Hunt, OBE MD, FRCP, FRCPath – Haemostasis & Thrombosis Centre, St Thomas' Hospital, London, UK

17:35 – 17:45 SSC 07.7 - Interactive Session (*this interactive session is best experienced with the use of the Kahoot app. We suggest downloading this app prior to the session.)

Speaker: Alan E. Mast, MD, PhD (he/him/his) – Versiti Blood Research Institute, Milwaukee, WI USA

Moderator: Rinku Majumder – LSUHSC

17:45 – 17:53 SSC 07.8 - Unusual laboratory presentations of thrombophilia

Speaker: Javier Corral – Servicio de Hematología, Hospital General Universitario Morales Messeguer, Centro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia, Universidad de Murcia, IMIB-Pascual Parrilla, CIBERER-ISCI3

Speaker: Gary Moore, DBMS – Cambridge University Hospitals

18:00 – 18:15 SSC 07.9 - Thromboprophylaxis in severe inherited thrombophilia

Speaker: Paolo Simioni, MD, PhD (he/him/his) – University of Padova, Padova University Hospital

18:15 – 18:25 SSC 07.10 - Q&A

Moderator: Alan E. Mast, MD, PhD (he/him/his) – Versiti Blood Research Institute, Milwaukee, WI USA

Moderator: Rinku Majumder – LSUHSC

18:25 – 18:30 SSC 07.11 - Session Conclusion

Moderator: Vera Ignjatovic, PhD, MBA (she/her/hers) – Johns Hopkins All Children's Institute for Clinical and Translational Research;

Department of Pediatrics, School of Medicine, Johns Hopkins University, United States

16:30 – 16:33 SSC 08.1 - Session Welcome, SSC overview, GOLD variants update

Speaker: Andrew D. Johnson, PhD (he/him/his) – NHLBI

16:33 – 16:45 SSC 08.2 - Unique laboratory profiles in hemostatic disorders allow for upgraded strength of phenotype evidence in the classification of genetic variants: experience from ClinGen Hemostasis and Thrombosis Variant Curation Expert Panels

Speaker: Juliana Perez Botero, MD (she/her/hers) – Versiti

16:45 – 16:57 SSC 08.3 - Application of multi-OMICs profiling to study RUNX1-FPD patients

Speaker: Ana Catarina Menezes, PhD (she/her/hers) – National Human Genome Research Institute, NIH

16:57 – 17:09 SSC 08.4 - Operational challenges of National Health Service genomics for improving Platelet and Bleeding disorder diagnosis

Speaker: Suthesh Sivapalaratnam, MD, PhD, FRCP, FRCPath – QMUL/Barts Health NHS Trust

17:09 – 17:24 SSC 08.5 - Q&A/Discussion (Session 1)

Moderator: Marie-Christine Morel-Kopp, PhD (she/her/hers) – Northern Blood Research Centre, Kolling Institute of Medical Research, The University of Sydney, Sydney, Australia

Moderator: Justyne Ross, PhD – Department of Genetics, University of North Carolina, Chapel Hill, NC, US.

17:24 – 17:26 SSC 08.6 - Introduction of Focused Discussion on Increasing Access for All to Genetics & Genom esting in IPBD

Speaker: Jill Johnsen, MD (she/her/hers) – Department of Medicine, University of Washington, Seattle, WA, US; Institute for Stem Cell & Regenerative Medicine, University of Washington, Seattle, WA US

17:26 – 17:39 SSC 08.7 - Focused Discussion: Challenges in Increasing Access for All to Genetic & Genom esting in IPBD

Moderator: Marie-Christine Morel-Kopp, PhD (she/her/hers) – Northern Blood Research Centre, Kolling Institute of Medical Research, The University of Sydney, Sydney, Australia

Moderator: Justyne Ross, PhD – Department of Genetics, University of North

Carolina, Chapel Hill, NC, US.

17:39 – 17:51 SSC 08.8 - Multiplex assays of variant effects (MAVEs): application to FIX variants

Speaker: Jill Johnsen, MD (she/her/hers) – Department of Medicine, University of Washington, Seattle, WA, US; Institute for Stem Cell & Regenerative Medicine, University of Washington, Seattle, WA US

17:51 – 18:03 SSC 08.9 - Blood DNA Methylation profiles associated with platelet function responses

Speaker: Jillian Teichman, B.Sc. – National Heart, Lung and Blood Institute

18:03 – 18:15 SSC 08.10 - Large-scale GWAS of VTE and thrombosis prediction scores

Speaker: David-Alexandre Trégouët (he/him/his) – Bordeaux Population Health research Center, Inserm U1219, Bordeaux University

18:15 – 18:30 SSC 08.11 - Discussion (Session 2) & Conclusion

Moderator: Suthesh Sivapalaratnam, MD, PhD, FRCP, FRCPath – QMUL/Barts Health NHS Trust

Moderator: Marie-Christine ALESSI – Aix Marseille Univ, Inserm 1263, Inrae 1260, C2VN, APHM

16:30 – 16:35 SSC 09.1 - Session Welcome

Moderator: Ecaterina Scarlatescu, MD M.S.C. PhD (she/her/hers) – Fundeni Clinical Institute

16:35 – 16:45 SSC 09.2 - Update on SSC Project: Development of a new DIC score adapted for chronic liver disease patients

Speaker: Ecaterina Scarlatescu, MD M.S.C. PhD (she/her/hers) – Fundeni Clinical Institute

16:45 – 17:00 SSC 09.3 - Optimizing clinical trials of anticoagulant therapy for sepsis-associated DIC

Speaker: Toshiaki Iba, MD, PhD – Juntendo University

17:00 – 17:10 SSC 09.4 - Predictive Mortality Modeling of ECMO and cardiopulmonary support using Two DIC Scoring Systems

Speaker: Jerrold H. Levy, MD (he/him/his) – Duke University Medical Center

17:10 – 17:25 SSC 09.5 - Q&A

Moderator: Theresa U. Nwagha, MD, MPH, FMCPATH, MSc (she/her/hers) – University of Nigeria , College of Medicine Ituku Ozalla Campus

Moderator: Jerrold H. Levy, MD (he/him/his) – Duke University Medical Center

17:25 – 17:40 SSC 09.6 - D reatment based on 2024 Japanese Clinical Practice Guidelines for Sepsis and Septic Shock Management

Speaker: Takeshi Wada, MD, PhD (he/him/his) – Hokkaido University Faculty of Medicine

17:40 – 17:55 SSC 09.7 - Shock-induced endotheliopathy- from bench to bedside

Speaker: Hunter B. Moore (he/him/his) – AdventHealth Transplant Institute Porter

17:55 – 18:10 SSC 09.8 - Current trends and challenges of DIC diagnosis in global clinical practice

Speaker: Maha Othman, MD MSc PhD – Department of Biomedical and Molecular Sciences, School of Medicine, Queen's University, Kingston, Ontario, Canada

18:10 – 18:25 SSC 09.9 - Q&A

Moderator: Theresa U. Nwagha, MD, MPH, FMCPATH, MSc (she/her/hers) – University of Nigeria , College of Medicine Ituku Ozalla Campus

Moderator: Jerrold H. Levy, MD (he/him/his) – Duke University Medical Center

18:25 – 18:30 SSC 09.10 - Session Conclusion

Moderator: Ecaterina Scarlatescu, MD M.S.C. PhD (she/her/hers) – Fundeni Clinical Institute

Monday, June 24, 2024

16:30 – 16:35 SSC 013.1 - Session introduction and overview

Moderator: Katrien MJ Devreese, MD, PhD (she/her/hers) – Ghent University Hospital

16:35 – 16:50 SSC 013.2 - ACR/EULAR Classification criteria

Speaker: Stephane Zuily, MD, PhD (he/him/his) – Centre Hospitalier
Universitaire de Nancy (CHRU Nancy)

16:50 – 17:05 SSC 013.3 - Laboratory testing for the diagnosis of
antiphospholipid syndrome

Speaker: Katrien MJ Devreese, MD, PhD (she/her/hers) – Ghent University
Hospital

17:05 – 17:15 SSC 013.4 - Harmonization of ELISA and non-ELISA tests
for antiphospholipid antibodies

Speaker: Katrien MJ Devreese, MD, PhD (she/her/hers) – Ghent University
Hospital

17:15 – 17:30 SSC 013.5 - Discussion

Moderator: Katrien MJ Devreese, MD, PhD (she/her/hers) – Ghent University
Hospital

17:30 – 17:45 SSC 013.6 - Standardization of thrombin generation
assays 2.0: results

Speaker: Joke Konings, PhD (she/her/hers) – Synapse Research Institute

17:45 – 17:55 SSC 013.7 - Registry on augmented antithrombotic
treatment regimens for patients with arterial thrombotic APS

Speaker: Sam Schulman – McMaster University

17:55 – 18:05 SSC 013.8 - Management of antiphospholipid antibody-
positive patients with ischaemic stroke, transient ischaemic attack or other
brain ischaemic injury

Speaker: Deepa J. Arachchillage – Centre for Haematology, Imperial College
London, UK

18:05 – 18:15 SSC 013.9 - Assessment of impaired fibrinolysis in patients
with antiphospholipid syndrome

Speaker: Deepa J. Arachchillage, MD – Department of immunity &
inflammation, Centre for Haematology, Imperial College London, London.
UK

18:15 – 18:28 SSC 013.10 - Discussion

Moderator: Katrien MJ Devreese, MD, PhD (she/her/hers) – Ghent University Hospital

18:28 – 18:30 SSC 013.11 - Session Conclusion

Speaker: Katrien MJ Devreese, MD, PhD (she/her/hers) – Ghent University Hospital

16:30 – 16:35 SSC 014.1 - Session Welcome

Moderator: David Bark, Jr., PhD (he/him/his) – Washington University in St. Louis

16:35 – 16:45 SSC 014.2 - Project Update on Turbulence Project

Speaker: David Bark, Jr., PhD (he/him/his) – Washington University in St. Louis

16:45 – 16:55 SSC 014.3 - Project Proposal: Assays to test biomaterial hemocompatibility

Speaker: Anna Waterhouse, PhD – The University of Sydney

Speaker: Cecile Oury, PhD – Université de Liège

16:55 – 17:05 SSC 014.4 - Project Proposal: Shear-induced platelet activation and hemostasis at high shear vs flow-based assays to study coagulation

Speaker: Susan Shea (she/her/hers) – Trauma and Transfusion Medicine Research Center, Department of Surgery, University of Pittsburgh

Speaker: Lining A. Ju, PhD (he/him/his) – University of Sydney

17:05 – 17:20 SSC 014.5 - Q&A

Moderator: David Bark, Jr., PhD (he/him/his) – Washington University in St. Louis

Moderator: Susan Shea (she/her/hers) – Trauma and Transfusion Medicine Research Center, Department of Surgery, University of Pittsburgh

17:20 – 17:30 SSC 014.6 - Bridging the Gap: In Silico Biorheometer for Blood Research

Speaker: Leo Liu (he/him/his) – Florida State University

17:30 – 17:40 SSC 014.7 - Flow-Based Assays for Trauma and Transfusion Medicine

Speaker: Susan Shea (she/her/hers) – Trauma and Transfusion Medicine Research Center, Department of Surgery, University of Pittsburgh

17:40 – 17:55 SSC 014.8 - Platelet migration in thromboinflammation

Speaker: Leo Nicolai, MD – LMU Munich

17:55 – 18:10 SSC 014.9 - Thromboinflammation under flow

Speaker: Prithu Sundd – Versiti Blood Research Institute

18:10 – 18:25 SSC 014.10 - Q&A

Moderator: Lining A. Ju, PhD (he/him/his) – University of Sydney

Moderator: Cecile Oury, PhD – Université de Liège

18:25 – 18:30 SSC 014.11 - Session Conclusion

Moderator: David Bark, Jr., PhD (he/him/his) – Washington University in St. Louis

16:30 – 16:35 SSC 015.1 - Session Welcome

Speaker: Ishac Nazy, PhD – Department of Medicine, Michael G. DeGroot School of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada,

16:35 – 16:50 SSC 015.2 - Procoagulant platelets in HIT

Speaker: Alessandro Aliotta, PhD (he/him/his) – Division of Hematology and Central Hematology Laboratory, Lausanne University Hospital (CHUV) and University of Lausanne (UNIL), Lausanne, Switzerland

16:50 – 17:05 SSC 015.3 - Functional HIT tests

Speaker: Karina Althaus, MD – Center for Clinical Transfusion Medicine, University Hospital Tuebingen

17:05 – 17:20 SSC 015.4 - Pheresis of VITT/HIT patients

Speaker: Ishac Nazy, PhD – Department of Medicine, Michael G. DeGroot School of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada,

17:20 – 17:30 SSC 015.5 - Question/Answer Session

Moderator: Tamam Bakchoul, Professor MD (he/him/his) – Center for Clinical and Experimental Transfusion Medicine, University Hospital of Tuebingen

17:30 – 17:45 SSC 015.6 - Evans Syndrome standardization project proposal

Speaker: Michele Lambert, MD (she/her/hers) – Children's Hospital of Philadelphia

17:45 – 18:00 SSC 015.7 - Heavy Menstrual Bleeding in Immune Th

Speaker: Michele Lambert, MD (she/her/hers) – Children's Hospital of Philadelphia

18:00 – 18:15 SSC 015.8 - T cell pathophysiology in ITP

Speaker: Nichola Cooper – Hammersmith Hospital

18:15 – 18:25 SSC 015.9 - Question/Answer Session

Moderator: Silvia Zheng, PhD – St. George Hospital

18:25 – 18:30 SSC 015.10 - Conclusion

Speaker: Ishac Nazy, PhD – Department of Medicine, Michael G. DeGroot School of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada,

16:30 – 16:35 SSC 016.1 - Session Welcome/Pedi SSC Overview

Moderator: Nongnuch Sirachainan, MD – Department of Pediatrics, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

16:35 – 16:45 SSC 016.2 - Update from Antithrombotics Working Party

Speaker: Christoph Male (he/him/his) – Department of Paediatrics, Medical University Hospital of Vienna, Vienna, Austria

16:45 – 16:55 SSC 016.3 - Update from Arterial Thromboembolism Working Party

Speaker: Mattia Rizzi, MD, PhD (he/him/his) – Pediatric Hematology-Oncology Unit

- Pediatric Institute of Southern Switzerland, Ente Ospedaliero Cantonale, Bellinzona (TI), Switzerland

- Lausanne University Hospital (CHUV) and University of Lausanne (UNIL), Lausanne (VD), Switzerland

16:55 – 17:05 SSC 016.4 - Update from Cardiac Disease T&H Working Party

Speaker: Amy Kiskaddon, PharmD, MBA – Johns Hopkins University

17:05 – 17:15 SSC 016.5 - Update from Hemostasis Working Party

Speaker: Bhavya S. Doshi (she/her/hers) – Division of Hematology, Children's Hospital of Philadelphia

17:15 – 17:25 SSC 016.6 - Update from Medication Adherence Working Party

Speaker: Lori Luchtman-Jones, MD (she/her/hers) – Cincinnati Children's Hospital Med Ctr/U Cincinnati College of Medicine

17:25 – 17:35 SSC 016.7 - Update from Post-Thrombotic Sequelae Working Party

Speaker: Marisol Betensky, MD MPH – Johns Hopkins University

17:35 – 17:45 SSC 016.8 - Update from Pulmonary Embolism Working Party

Speaker: Madhvi Rajpurkar, MD – Central Michigan University

17:45 – 18:05 SSC 016.9 - Update from VTE Risk Factors and Thromboprophylaxis Working Party

Speaker: Hilary Whitworth, MD, MSCE (she/her/hers) – Division of Hematology, Children's Hospital of Philadelphia

18:05 – 18:15 SSC 016.10 - Update from the International Thrombosis Network

Speaker: Heleen Van Ommen, MD, PhD (she/her/hers) – Erasmus University Medical Center, Sophia Children's Hospital Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands

Netherlands

18:15 – 18:25 SSC 016.11 - Question/Answer Session

Moderator: Nongnuch Sirachainan, MD – Department of Pediatrics, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

18:25 – 18:30

SSC 016.12 - Session Wrap-up

Moderator: Nongnuch Sirachainan, MD – Department of Pediatrics, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

16:30 – 16:35

SSC 017.1 - Session Welcome and Introduction

Speaker: Jean M. Connors, MD (she/her/hers) – Brigham and Women's Hospital

Moderator: Jerrold H. Levy, MD (he/him/his) – Duke University Medical Center

16:35 – 16:50

SSC 017.2 - ISTH Guideline for Antithromb treatment in COVID19: an update

Speaker: Sam Schulman – McMaster University

16:50 – 17:05 SSC 017.3 - PCCs for warfarin reversal in ventricular assist devices

Speaker: Jean M. Connors, MD (she/her/hers) – Brigham and Women's Hospital

17:05 – 17:20 SSC 017.4 - vWF and ECMO

Speaker: Corinne Frere, MD, PhD (she/her/hers) – AP.HP Sorbonne Université

17:20 – 17:30 SSC 017.5 - Q&A

Moderator: Alfonso Tafur, MD – Endeavor Health

17:30 – 17:40 SSC 017.6 - PAUSE-1 Subanalyses - Active Cancer and

Thrombin Generation Parameters

Speaker: Joseph R. Shaw, MD, MSc, FRCPC (he/him/his) – The Ottawa Hospital

17:40 – 17:45 SSC 017.7 - PAUSE2 Study Updates

Speaker: James Douketis (he/him/his) – McMaster University

17:45 – 18:00 SSC 017.8 - Heparin resistance in critically ill and cardiac surgery patients

Speaker: Jerrold H. Levy, MD (he/him/his) – Duke University Medical Center

18:00 – 18:15 SSC 017.9 - Plasmapheresis for HIT and Cardiac Surgery

Speaker: Jean M. Connors, MD (she/her/hers) – Brigham and Women's Hospital

18:15 – 18:30 SSC 017.10 - Q&A and Session Conclusion

Moderator: Jean M. Connors, MD (she/her/hers) – Brigham and Women's Hospital

Moderator: Jerrold H. Levy, MD (he/him/his) – Duke University Medical Center

16:30 – 16:35 SSC 018.1 - Session Welcome (Part 1: How to manage a patient for gene therapy)

Moderator: Wolfgang Miesbach, MD – University Hospital Frankfurt, Frankfurt, Germany

Moderator: Flora Peyvandi, MD, PhD (she/her/hers) – Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center, Università degli Studi di Milano, Department of Pathophysiology and Transplantation

16:35 – 16:45 SSC 018.2 - Who should be treated with gene therapy for hemophilia A and B?

Speaker: Glenn F. Pierce, MD PhD – World Federation of Hemophilia/Consultant

16:45 – 16:55 SSC 018.3 - Towards standardization of anti-AAV antibody assays

Speaker: Alok Srivastava – Christian Medical College, Department of Haematology, Vellore, Tamil Nadu, India

16:55 – 17:10 SSC 018.4 - Interdisciplinary crosstalk on ALT elevation: case-based discussion

Speaker: Pratima Chowdary, MD – Katharine Dormandy Haemophilia and Thrombosis Centre, Royal Free Hospital

Speaker: Vincenzo La Mura, MD PhD – Department of Pathophysiology and Transplantation, University of Milan, Milan, Italy

17:10 – 17:25 SSC 018.5 - Question/Answer Session

Speaker: Wolfgang Miesbach, MD – University Hospital Frankfurt, Frankfurt, Germany

17:25 SSC 018.6 - Session Welcome (Part 2 Introduction)

Speaker: Paul Batty, MBBS PhD (he/him/his) – Cancer Institute, University College London, London, UK

17:25 – 17:35 SSC 018.7 - Long-term fate and structure of AAV vectors

Speaker: David Lillicrap, MD – Molecular Hemostasis Research Group, Department of Pathology and Molecular Medicine, Queen's University, Kingston, ON, Canada.

17:35 – 17:45 SSC 018.8 - What to do when a patient gets cancer after AAV vector dosing?

Speaker: Radek Kaczmarek, PhD (he/him/his) – Department of Pediatrics, Indiana University School of Medicine

17:45 – 17:55 SSC 018.9 - The need for a protocol on liver biopsies

Speaker: Paul Batty, MBBS PhD (he/him/his) – Cancer Institute, University College London, London, UK

17:55 – 18:05 SSC 018.10 - Potential for future readjudication of malignant cases

Speaker: Steven W. Pipe, MD – University of Michigan

18:05 – 18:25 SSC 018.11 - Question/Answer Session

Moderator: Wolfgang Miesbach, MD – University Hospital Frankfurt, Frankfurt, Germany

16:30 – 16:35 SSC 019.1 - Session Welcome

Moderator: Tetsumei Urano, MD, PhD – Shizuoka Graduate University of Public Health

Moderator: Gael Morrow, PhD – Robert Gordon University

16:35 – 16:50 SSC 019.2 - Bleeding of unknown cause and unclassified bleeding disorders

Speaker: Will Thomas – Cambridge University

16:50 – 17:05 SSC 019.3 - Two distinct genetical PAI-1 deficiency in Japan

Speaker: Takayuki Iwaki, MD/PhD (he/him/his) – Hamamatsu University School of Medicine

17:05 – 17:20 SSC 019.4 - Genetical PAI-1 deficiency and their treatments

Speaker: Magdalena Lewandowska, MD – Indiana Hemophilia & Thrombosis Center

17:20 – 17:35 SSC 019.5 - Thrombomodulin Nagasaki

Speaker: Futaba Nonaka, MD (she/her/hers) – Nagasaki University Hospital

17:35 – 17:50 SSC 019.6 - Proposal for establishing guideline for rare bleeding disorders caused by dysfunction of fibrinolysis inhibitors

Speaker: Tetsumei Urano, MD, PhD – Shizuoka Graduate University of Public Health

17:50 – 18:00 SSC 019.7 - Q&A

Moderator: Ze Zheng, PhD – Medical College of Wisconsin, Versiti Blood Research Institute

Moderator: Tetsumei Urano, MD, PhD – Shizuoka Graduate University of Public Health

18:00 – 18:15 SSC 019.8 - Novel quick assays for hyper-fibrinolysis mediated bleeding

Speaker: Ernest E. Moore, MD – Ernest E Moore Shock Trauma Center ay

Denver Health

18:15 – 18:25 SSC 019.9 - Q&A

Moderator: Tetsumei Urano, MD, PhD – Shizuoka Graduate University of Public Health

18:25 – 18:30 SSC 019.10 - Session Conclusion

Moderator: Tetsumei Urano, MD, PhD – Shizuoka Graduate University of Public Health

第 70 回 SSC 学術報告 -1-

SSC sub-committee: Predictive and Diagnostic Variables in Thrombotic Disease

井上克枝

山梨大学大学院総合研究部医学域臨床検査医学

2024年6月22日 14:30~16:30 + オンデマンド配信

Members

Chair - Kerstin de Wit (Canada)

Co-chair - Helia Robert-Ebadi (Switzerland)

Co-chair - Camila Masias

Co-chair - Anna Parks (USA)

Co-chair - Rosa Talerico

Co-chair - Jose Bonorino

Co-chair - Aaron Iding

Co-chair - Tobias Tritschler

Co-chair - Maria Cristina Vedovati

本日の参加者

Moderator(s): Kerstin de Wit, Aaron F. Iding, Helia Robert-Ebadi

Speaker(s): Scott C. Woller, Erik Klok, Lisa Duffett, Helia Robert-Ebadi (on behalf of Maria Cristina Vedovati), Tobias Tritschler, Cecelia Becattini, Rosa Talerico, Lita Selby,

今回は事情があり、会場で視聴できなかったため、オンデマンド配信を視聴しての

報告になることをお許し頂きたい。昨年の本SSCのメンバーのうち2名が退任して、新

たに4名が加わり、総数として昨年より2名増え、9名の委員で構成されている。

SSC01.2 DOAC prescribing behaviors to treat DVT in the elderly (元のタイトル

Patterns of prescription of oral anticoagulants in the elderly population for the treatment of deep vein thrombosis)



Scott C. Woller, MD

Intermountain Medical Center, Intermountain Health, MURRAY,
Utah, United States

(背景) 高齢者の急性期の deep vein thrombosis (DVT; 深部静脈血栓症) 治療において選択される direct oral anti-coagulant (DOAC; 経口抗凝固薬) の用量には大きな差があると報告されている。高齢者は、複数の薬が処方されている、腎機能不全、転倒、食事との相互作用、アドヒアランス、フレイルといった複数の問題があり、出血のリスクが高い。私たちは、医師は高齢者に対して、特段のエビデンスがないが、用量を減らして処方しているという仮説を立てた。

【目的】 高齢の急性 DVT 患者に対するDOACの処方パターンを理解する。処方に関連する医師の特徴を同定する。処方に影響する患者の特徴を同定する。

【方法】 一昨年のISTH2022 SSC の参加者に行ったスマートフォンによるサーベイと、オンラインサーベイの結果を集計した。急性期 DVTと慢性期 DVT (あと3~6ヶ月は投薬予定) の患者に処方した医療者に対して、急性期と慢性期DVT患者に対して、処方するDOACの用量についてサーベイを行った。192名の医療者から回答が来た。回答者の内訳は、北米とヨーロッパで84%を占め、医師 43%、薬剤師 36% であった。図1のように、急性期と慢性期のDVT患者を、年齢、体重、血清クレアチニン値で分け、図1の青い四角で囲った治療のうち、どの処方を選択するか答えてもらった。

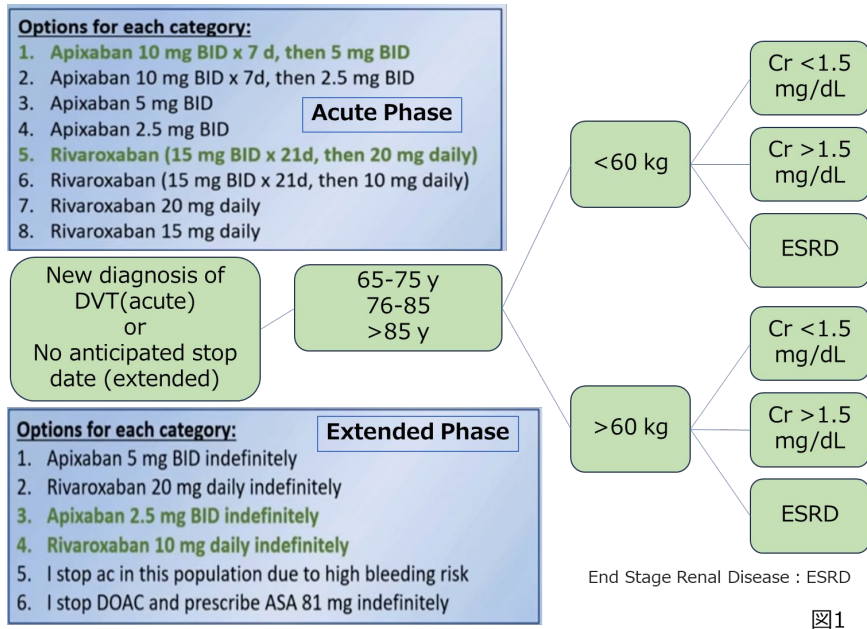


図1

【結果】急性期も慢性期も、患者の年齢が上がるほど、腎機能が低下するほど、添付文書よりも低い用量を処方する傾向があった。体重による差はなかった。例えば、急性期DVTで、85歳以上で末期腎不全である場合は75%が減量していたが、65-75歳で腎機能が正常な場合は85%程度が添付文書通りであった。二次予防の慢性期でも、同様の傾向であったが、どの層でも25%が no response であることが急性期と異なっていた。

【結論】急性期も慢性期も年齢が高くなり、腎機能が低下するにつれて、full dose の抗凝固薬処方が減少している。今後論文化する予定である。

Erik Klok, MD, PhD, FESC
Leiden University Medical Center



【背景】 医療におけるコミュニケーションは、患者の満足度を上げ、疾患に関する理解を深め、治療の遵守につながる。不安を和らげ、よりよい治療結果に結びつき、医療過誤を減らす。VTE 患者は、明確で

確定的な信頼できる情報が欲しいと考えているが、それが無いと考えており、医療者や医療システム全体に対する不信感を示している。VTE 患者さんとの、よりよいコミュニケーションが望まれる。コミュニケーション不足の内容は、おそらく VTE の専門家でない医療者が関与することに寄る情報不足、逆に情報過多すぎて何を信じて良いのかわからなくなるなどがある。また、家庭医、腫瘍内科医、血液内科医など多くの医療者が加わることで、VTE に対してそれぞれの見方が異なるため、患者に混乱を招く。さらに、専門用語を使ったり、ぼかした言い方をしたり、不安をあおる言葉を使うことにより、コミュニケーションが阻害されている。

【目的】 患者にとって必要不可欠な情報を伝えるための臨床医向けのツールと、その情報を伝えるためのエビデンスに基づく最も優れている方法を考え出すこと。

【方法】 アメリカ、カナダ、ブラジル、イギリス、イタリア、イラン、ケニア、モロッコ、タイの医師と患者が参加して、どのような情報をツールの中に入れるかを考

え、公開レビューした。ツールに入れる情報については、VTE患者の診療過程のマッピング（どの時点で医療判断がなされるか、どの時点でどのような患者からの情報が必要か、など）、VTE患者がもちそうな疑問を洗い出し、最も良いコミュニケーション方法を文献検索などで検討する予定である。

【結論】 この、他に類を見ないVTEコミュニケーションツールは、急性期および慢性期治療におけるVTE患者への最適なコミュニケーションを提供する。今年の後半には完成させたい。

SSC01.4 Defining a Venous Thromboembolism Related Core Outcome Set for Clinical Research: the VTE-COS project

Lisa Duffett MD, MSc

Department of Medicine, University of Ottawa, Canada

【目的】 患者、医師、研究者、政策決定者が使用するため、全ての venous thromboembolism (VTE; 静脈血栓塞栓症) 治療に関する研究のための、標準的なアウトカムセットを作成すること。（CanVECTOR という団体が行っている。これはカナダ全土の研究者、患者、医療従事者、学生からなるチームで、静脈血栓塞栓症患者のケアの質を向上させるための研究課題の開発に共同で取り組んでいる団体。）何故VTE-COS が必要なのか？どのようなアウトカムを使用するのが良いかコンセンサスが得られていない。次に患者自身が報告するアウトカムが欠けている（息切れ、痛み、

動きやすさなどの症状、その他、不安感、倦怠感、QOL といった生活に影響を及ぼす事項など)。アウトカムをどのように測定すればいいかという標準化が必要である。

そのため、VTE-COSが必要である。

【方法】 1. スコーピングレビュー（研究分野の全体像を把握し、研究が行われていない範囲（ギャップ）を特定することを目的とした文献レビュー）、2. 定性的インタビュー、3. デルファイ調査、4. コンセンサスマーケティング（参加者全員が納得のいく答えや方針を共有し、一致させることを目的とした会議）、5. 知識の伝達、の5つを行う。1と2は終了し、3をまもなく終えるところである。定性的インタビューは41回、8つの国と4大陸で行い、33人の患者、8人の利用者に行った。

【結果の一部】 患者や他の研究利用者にとって価値があると思われる独自の成果を以下で紹介する。

1. 人生への影響

- ・以前の仕事や活動、ライフプランに戻れる能力
- ・治療、患者の治療に対する好み、アドヒアランスに関する負担
- ・血栓が再発するのではないかという恐れ、あるいは、合併症や出血に対する恐れ
- ・QOL への影響
- ・VTE とその治療の心理的影響

2. 資源の利用と経済的影響

コスト、医療の利用、社会資源

3. 死亡

死亡とそれに対する恐怖

4. 身体症状と異常

- ・ VTE の再発とそれに対する恐れ
- ・ 急性血栓形成に伴う身体症状： 息切れ、痛み、下肢腫脹
- ・ 可動性と身体機能
- ・ DVT と肺塞栓に関連した持続する慢性症状
- ・ 全身倦怠感と、それに伴う息切れ
- ・ 出血とそれに対する恐れ
- ・ 月経時の出血異常
- ・ 治療の安全性と他の薬剤との相互作用

【今後の予定】 デルファイ調査をあと 2 ラウンド行った後、オンラインコンセンサス

ミーティングと各アウトカムの測定をどのようにするかを決定する予定である。

SSC01.5 Standardization of the definition of right ventricle dysfunction for prognostic assessment of patients with acute pulmonary embolism

Helia Robert-Ebadi (Maria Cristina Vedovati の予定であったが座長に交代)

【背景】 血行動態が安定している急性肺塞栓患者の予後マーカーには、超音波検査での右室機能不全（オッズ比／ハザード比 1.94）、CT で右室拡張（1.64）、トロポニン上昇(5.9)があり、右室機能不全 (right ventricle dysfunction; RVD) は予後不良因子であることがわかる。これまでに ESC, AHA, BTS, NICE といった臨床研究が肺塞栓の予後予測因子として、RVD を挙げているが、どのようにして RVD を決めるか、その方法は一定になっていない。

【目的】 急性肺塞栓患者の予後不良を予測する因子である RVD の、CT 肺血管造影あるいは超音波検査による定義を標準化する。

【方法】 CT 肺血管造影、超音波検査とも、システマティックレビューとドラフトガイドライン作成により標準化する。ドラフトガイドライン作成は、SSC のメンバーの他、2 名の肺塞栓専門の放射線科医が参画したコンセンサスパネルが行う。クライテリアは、予後予測の性能と、測定の容易さを考慮して選択する。コンセンサスパネルの 75%以上が同意した場合、コンセンサスが得られたとする。

【予想される結果】 提案する予定の定義は、臨床研究や疫学調査に利用され、容易に実用化されるようにしたい。このプロジェクトは、CT 肺動脈撮影により評価される

RVD の定義に関する最終的なガイダンスステートメントを提供することも目的としている。

SSC01.6 Development of a Definition for Fetal Bleeding in Clinical Venous Thromboembolism Studies

Tobias Tritschler MD, MSc

Department of General Internal Medicine, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Bern, Switzerland

【目的】 VTEの抗凝固療法を評価する最近の研究における致死性出血の定義と報告を



まとめること。VTE研究における致死性出血の評価を標準化するために、致死性出血の定義に関するコンセンサスを作成すること。

【方法】 スコーピングレビュー → 暫定的な定義を作成 → デルファ

イ調査を血栓症専門家などに対して行う（75%同意でコンセンサスを得られたとし

た） → コンセンサスミーティングを開き、新しい定義を提案する。スコーピングレ

ビューは 前向きのVTE研究で、主な目的が、抗凝固剤による治療 の効果と安全性を

評価する研究、あるいは、主要評価項目が致死あるいは大出血となっている研究を対

象とした。84件の研究からくる126論文（31%ランダム化比較試験、69%コホート・レ

ジストリ研究）を対象とした。

【結果】 スコーピングレビューでは、8.3%の論文誌が、致死性出血の定義を報告していなかった。大出血により致死となる割合は研究によって大きく異なっていた (0-60%, median 9.1%, 四分位範囲 2.9 – 18%)。

【結論】 (第1ステップ) VTE 研究において、致死性出血の定義がなされていることは希であった。定義がないことで、大出血による致死率にばらつきが大きいのだと思われた。致死性出血の評価を標準化するために、コンセンサスを得られた定義が必要である。(第2ステップ) 致死性出血の暫定的な定義の枠組みを、他の死因がない、出血部位、出血の重症度、出血から死亡までの期間、と定めた。部位と重症度は、確認された頭蓋内出血で死に至ったもの、循環動態の不安定をもたらす明らかな出血と、出血あるいはそれによる直接の臓器障害による死亡とした。これらを、A) 致死性出血、B) 致死性出血の可能性、C) 致死性出血無し、の3群に分類した。これらは第1回のデルファイ調査で81~100%の同意を得た。しかし、出血から死亡に至るまでの期間に関しては意見が割(5日とか28日など)、コンセンサスを得られなかった。この間、新しい問題提起もあった。出血から直接死亡に至る場合と、死亡に至る連続した出来事の最初のステップに来る場合があるが、後者の場合どうすればよいのか。例えば、消化管出血で入院して、入院中に肺炎に罹患して死亡した場合である。昨年 ISTH2023 での調査では、44%が致死性出血として良い、23%が出血から死亡に至る

まで何ステップ以内であれば致死性出血として良いという定義を作るのが良い、19%が出血から死亡までの日数を定義すべき（例えば14日など）、という考えであった。定義にかかわらず、直接の死因が不明の死亡が出てくるかもしれない。そういう場合、55%は「致死性出血の可能性」とすべき、22%は死亡の前に出血していれば「致死性出血」とすべき、12%は「致死性出血」とすべきでないと回答した。

【今後の予定】2回目のデルファイ調査をする予定である。

SSC01.7 Accuracy and reliability in quality assessment of cohort studies

Cecilia Becattini

University of Perugia, Italy

【背景】臨床研究手法の品質評価はバイアスのリスクを評価するのに必要であるが、全てのアセスメントツールの品質が保証されているわけではない。メタアナリシスにこれらのスコアを使用することは恣意的な結果を生むかもしれない。さらに、異なる状況に適用したり、全てのタイプのバイアスを同定することは難しい。NOS scale, QUADAS-2, ROBINS-I の3つの品質アセスメントツールがあるが、それぞれ3個、4個、7個と、ドメイン（selection, comparability, outcome/exposure など）の数も異なっている。

【目的】NOS scale, QUADAS-2, ROBINS-I の信頼性と正確性を、専門家の匿名調査により評価する。信頼性と再現性を向上させた改良版のツールの実行可能性を考慮する。

【方法】 64 のコホート研究を A~D の査読者が、3 つのツールを評価する。外部の専門家もこれら进行评估して、結果を突き合わせる。

【結果】

結果 I： 4 人査読者が 64 のコホート研究を、3 つのアセスメントツールを使用して評価した結果、NOS では 70~90%の論文が Moderate quality (4 段階中上から 2 番目)と評価され、QUADAS2 では、18~59%の論文が Low risk of Bias (4 段階中一番上)と評価される傾向にあった。

結果 II： 査読者間の一致の度合いは、NOS, QUADAS2, ROBINS-1 でも Fair であった (Gwet's AC1 coefficient それぞれ 0.25, 0.35, 0.38)。

結果 IV (III がない)： 3 つのアセスメントツールの研究の質を判別する能力を測定したところ、NOS では、8 つのアイテムのうち、4 つの識別能がなく、ROBINS-1 では 8 つの内 2 つ、QUADAS2 は 18 のうち 8 つが識別に用いるのに不適當なアイテムであった。

結果 VII (V, VI はない)： 専門家によるアセスメントでは、NOS が Slight, ROBINS-I は Fair, QUADAS-2 は Slight となった。

【結論】 現在使用されているアセスメントツールは、査読者間の一致の度合いは概ね中程度であった。アセスメントツールに、行われる研究に即して改変を加えること

で、よりよいツールに改善することができる。レビューアーに臨床研究方法のトレーニングを行うことが必要と思われた。これらを行うことで、質のアセスメントを均一化でき、将来の研究の質を上げ、研究官の比較を行うことができる。

SSC01.8 Risk stratification of acute pulmonary embolism

Rosa Talerico, MD, PhD candidate

Department of Medicine, Fondazione Policlinico Universitario A

【背景】 毎年、1000人に一人が肺塞栓と診断されるが、心停止、閉塞性ショック、持続性低血圧を示す患者は5%以下である。そのほかの多くの、血行動態不安定を伴わない患者で、リスクを層別化するには、いくつかの予後判定基準をアセスメントすることが必要である。NT-proBNP, Troponin, 低血圧、頻脈、ショック、RV/LV比などのマーカーを利用して、PESI, Bovaなどの統合リスクスコアが使用されている。しかし、ツールは十分に検証されているが、その使用によって転帰が改善したという研究はほとんどない。また、これまでに実施された管理研究では、臨床現場におけるリスク評価の実施に関する指針は限られている。さらに、ガイドラインは矛盾をはらんでいることがある。

【目的】 層別化ツールをエビデンスに基づいて利用するためのガイダンスを提供すること。

【方法】2023年12月まで、臨床的に意味のある結果を扱った高品質な rbdamized cohort trial (RCT; ランダム化比較試験) のみを対象としてシステマティックレビューを行った。2~4人のタスクフォースメンバーが調査結果を査読して、コンセンサスを形成する。リスクによって、患者対応に関する決定を行う、1) 入院させるか、2) ICUに入院させるか、3) 再還流療法を行うか、4) 安全に退院が可能か、という4つの場面がある。1) は Eur Heart J に掲載された IPDMA が扱っているが、2)に関するガイドラインはない。3) については7つ、4) については4つの研究をレビューする。

【今後の計画】研究の質を評価して、データを抽出、最終決定の上、報告する。来年には終了する予定である。

SSC01.9 Harmonization of D-dimer assays

Rita Selby MBBS, FRCPC, MSc

Department of Laboratory Medicine, University of Toronto, Canada

【目的】現在のVTE診断アルゴリズムにおけるD-dimer の利用をレビューする。D-dimer 測定結果のばらつきと潜在的な臨床的影響について説明する。この知識から行動へのギャップを埋めるための方策を提案する。

【背景】D-dimer を測定する場面として、症状のある外来患者のDVTとPE の診断、DVT/PE再発の診断、ISTH disseminated intravascular coagulopathy (DIC; 播種性血管内凝固)スコアによる DIC の診断、COVID-19 患者の重症度のリスク層別化があ

るが、最初の場面が最も多い。VTE を疑う外来患者がいた場合、可能性が高い場合は即画像検査を行う。可能性が低い場合は、D-dimerを測定し、陽性であれば画像検査、陰性であればVTEを否定する。この場合の D-dimer は通常のカットオフを使う場合もあるし、年齢が高い場合は高値のカットオフを使うなど、カットオフを調整する場合がある。これまでにADJUST-PE2014, YEARS2017, PEGed2-19, 4D2022 などの4つの研究で調整 D-dimer カットオフが使用され、VTE 見逃し率は0.1~0.6%と少ない。問題はD-dimer の測定法が一定でないことである。世界に30種類以上の、異なるモノクローナル抗体を使用した測定法がある。また、患者血漿自体が、D-dimer と、様々な分子量のfibrin degradation products (FDPs)のミックスであり、作製されたモノクローナル抗体は、様々な程度にFDPsとも交差反応する。さらに、共通のキャリブレーターがない。患者プール血漿が考慮されているが、WHOにより20年近く検討中である。28種類の単位で測定結果が表されるのも混乱を招いている。195 kDa の D-D である DDU タイプと340 kDa の D-E-D であるFEUタイプがあり、単位も $\mu\text{g/L}$, mg/L , $\mu\text{g/mL}$, ng/mL など様々な表し方がある。

RCPA-QAP D-dimer EQA サーベイ(2018~2022) では、同じサンプルを様々なメーカーの試薬 (Siemens Innovance, Stago D-Di など) でD-dimer を測定したところ、D-dimer 高値の場合はばらつきが少なくなるが、カットオフ近くの 0.5

mg/L FEUではばらつきが大きく、CV%は 40% にも達した。0.55 mg/L FEUのカットオフよりもわずかに高値の 0.55 mg/L FEU の検体を様々な試薬で測定し、95%信頼区間を求めたところ、BioMerieux Vidas D-dimer では8%がカットオフ以下になるのに対して、Roche Tinaquant 2nd gen. では33%がカットオフ以下になってしまう。

ADJUST-PE study (2014)で用いられた凍結検体を測定し直したところ、2つのアッセイでは、同 study で測定されていた VIDAS ELISA アッセイと同様の値を示したが、2つの他のアッセイ法では、VIDASと比較して有意な変化があり、3~5人の患者はD-dimer 陰性の判定から、肺塞栓の診断に変わってしまった。このように、D-dimer による診断は、大規模トライアルでVTE診断目的の画像検査を減らせることがわかっているが、D-dimer アッセイ法が標準化されていない、単位が複数ある、標準物質がないなどの欠点がある。

D-dimer 診断の改善のために、それぞれの領域でできることは以下のようになる。科学界と産業界は、統一したモデルを採用したり、単位を統一する。科学雑誌は、掲載する論文と研究プロトコルで、D-dimer のスタンダードを報告するように要求する。検査の専門家は、信頼の置けるトライアルで、除外診断に使用された測定法を選択する。医師は、異なる D-dimer アッセイ法は互換性がなく、カットオフも共通に使えるものではないことを認識する。確立されたVTE診断アルゴリズムを使用す

る、エビデンスに基づいた使用への障壁をなくすことが大切である。

そこで、“Predictive and Diagnostic Variables” ISTH-SSCに以下の提案をした。VTE診断には1つの単位、表し方で統一する（500 μ g/L FEU）。D-dimer アッセイを使った研究のプロトコールのスタンダードを最小限にする。D-ダイマーアッセイを使用する試験のプロトコールおよびD-ダイマーアッセイに関する原稿で、最低報告しなければいけない基準をもうける。試薬会社はアッセイ法に関する必須で簡単にアクセスできる情報を提供する（VTEを除外する性能特性。VTE除外に有効かどうかを、それを支持する臨床試験でもって明示する。）。世界で最も良く使用されているD-dimer アッセイから、Meijer et al. (2006) が報告している数理モデルを用いて、D-dimer アッセイ結果を統一することを提案する。

Meijerらが報告している方法を用いると、355のラボが、7つの試薬を用いて測定した、低濃度から高濃度のD-dimer を含むプール血漿の値が、調整前 CV が82~92% であったのに対して、調整後は1.5~18%と有意に低下した。

Factor VIII, Factor IX and Rare Coagulation Disorders (SSC 02)

野上 恵嗣

奈良県立医科大学小児科

開催日 2024 年 6 月 22 日 14:30-16:30

Chair: Miguel Escobar (USA)

02.1. Session Welcome

Speaker: Miguel Escobar, MD

今回 7 つの演題がいずれも関心の高いテーマであり、大きく 2 部に分けて進めていくことが示された。

02.2. Mapping approaches to tolerance in PUP treatment in the nonreplacement era

Speaker: Lilianne van Stam, MSc (Department of Pediatric Hematology, Emma Children's Hospital, Amsterdam UMC location University of Amsterdam, Amsterdam, the Netherlands)

Stam 氏は、エミシズマブによる予防を受けている重症血友病 A の PUP および MTP における現在の診療概要を示すために、血友病医療従事者を対象とした世界規模のオンライン調査である MAPTO survey (**M**apping **A**pproaches to **F**VIII **T**olerance around the world in the non-replacement era) の結果を発表した。

最初に 3 例の新生児・乳児症例を提示し、これらの症例にエミシズマブに加えて FVIII 製剤の追加投与を行うかを会場に問い、会場でも意見が分かれることを示した。

この調査では、FVIII 製剤による免疫寛容導入療法 (ITI) の必要性と、小児に対する FVIII 製剤の追加投与に対する医療従事者や保護者の意向を取り上げた。回答は世界 36 か国 89 人の血友病医療従事者から得られた。回答者の地域別内訳は、欧州 45%、アジア 18%、北米 18%、南米 12%、アフリカ 5%、豪州 2%であった。エミシズマブが利用できるとの回答は 86%、非インヒビター患者にも使用できるとの回答は 70%であった。

FVIII インヒビター除去のためにエミシズマブ投与下に FVIII 製剤を定期的に投与することが重要であると考えている参加者は全体の 56%であった。PUP や MTP に対して FVIII 製剤追加投与を検討する最も重要な理由は、免疫寛容を獲得するため、インヒビターリスクを軽減するため、FVIII 製剤への曝露開始後 50 日間のインヒビター発現の有無を明らかにして患者がインヒビターリスクに晒される期間を短縮するためであった。

実際に 42%の回答者はエミシズマブ投与下に FVIII 製剤を使用していた。しかし、免疫寛容のために静脈内注射を受けることを望む親の意向は多様であり、45%の保護者は FVIII 製剤を拒否しており、その理由のほとんどが経静脈注射の問題であった。最後に、FVIII 製剤への曝露頻度が低いためにインヒビター発現の不確実な期間が長いことが、臨床的な影響を与えるかどうかを尋ねたところ、ほとんどが「ネガティブな影響がある」と回答し、最も重要な理由は、インヒビター発現リスクの増大と、インヒビター発現に気付かずに治療に失敗するリスクであった。対照的にインヒビター発現リスクが減少することでポジティブな影響があると考える参加者も少数ながら存在した。

結論として、この問題に関する血友病治療に対する考え方や臨床実践の不均一性が明らかになった。長期的インヒビターの進展については、長期の追跡調査が必要である。

02.3 - Chromogenic vs one-stage assay in the diagnosis of women and girls with hemophilia A

Speaker: Lakshmi V. Srivaths, MD (Division of Hematology, University of Texas Health Science Center of Houston, McGovern Medical School, Gulf States Hemophilia and Thrombophilia Center, Houston, Texas, United States)

Srivastava 氏は、女性および女児の血友病 A の診断における合成基質法と凝固一段法の相違について論じた。この発表では、2つの測定方法の相違点、および1つの方法のみを用いた場合に誤診や誤った重症度分類が生じる可能性が強調された。既報の検討は主に男性患者を対象とした報告であり、その場合、1つの測定法で診断された場合、およそ10%の男性患者が血友病と診断されず、10%の男性患者が誤った重症度を与えられる可能性がある。女性血友病を対象としたこのような調査はこれまでなかった。

そこで私たちの Gulf States Hemophilia and Thrombophilia Center (米国テキサス州) では、2023 年から 2024 年までの血友病 A の女性・女児のレトロスペクティブ・レ

ビューを行った。当センターでは両検査法が利用可能であった。女性 64 人、年齢中央値 33.5 歳、成人女性 47 人、小児女性 17 人を対象とした。改訂 ISTH 命名法に基づいて 35 人は血友病 A 保因者、29 人は血友病 A と診断された。不一致 (OSA の結果が CSA の結果より高い) を示した患者は全体の約 8 割で、41% の患者で 10 IU/dL、22% の患者で 20 IU/dL の相違が認められた。OSA 検査のみ判断された場合、14% が血友病患者ではなく、保因者と誤って診断されていたであろう。逆の不一致 (OSA より CSA の方が高い場合) は、少数であったが、それでも約 6% に 10 IU/dL の差があり、約 5% に 20 IU/dL の差があった。2 人の患者は OSA のみでは保因者と誤って診断され、1 人の患者には誤った血友病重症度分類がなされたことになる。平均不一致度は +8.5 IU/dL (OSA > CSA) であった。

WHAssay (Women and Girls with Hemophilia A Assay) プロジェクトの調査結果によると、女性・女児患者 (35%) では男性患者 (61%) に比べて CSA のオーダーが統計学的に有意に少ないことが示されたが、これは測定法の特性に関連した理由 (安価・簡便・保険適用) のほか、女性・女児患者においても検査の不一致が起り得ることに関する医療従事者の認識不足が一因であった。

本発表では、女性・女児の血友病 A を効果的に診断するために、両測定法の世界的な普及、医療従事者の知識向上、出血評価スコアや遺伝子検査のようなツールの活用的重要性が強調された。

02.4 - Assessment of methods of documentation and reporting of annual bleed rates in hemophilia clinical trials

Speaker: Stacy E. Croteau, MD, MMS (Boston Children's Hospital, Massachusetts, United States)

この発表では、血友病臨床試験における出血アウトカム指標の定義や報告方法にばらつきがあり、解釈やデータ集計に齟齬が生じていることが取り上げられた。標準化されたアプローチの欠如が強調され、年間総合出血率を定義するための小委員会のこれまでの取り組みが議論された。このプロジェクトの目標は、規制当局、研究者、医療提供者、および業界のパートナーとの協力を通じて、用語と報告スキーマのさらなる標準化を推進することであった。また、以前に発表された関節出血、標的出血、筋出血、治療

反応に関する小委員会の定義が要約された。急性関節出血と関節症 flare を区別する上での課題が強調され、関節の健康状態の評価におけるポイントオブケア超音波検査の役割の可能性が議論された。システマティック・レビューにより、出血のアウトカムの指標と計算方法に研究間でばらつきがあることが示された。

最後に、SSC から以前に提案している定義 (図) を検証するための追加研究が呼びかけられた。

Proposal: Implementation of standardized definition of Joint bleed and ABR for clinical trials / registries

ABR definition(s)

- Employ hemophilia bleed definitions (joint, muscle, target joints, new bleed) previously published by SSC subcommittee workgroup [Blanchette VS et al. JTH (2014) 12(11):1935-9]
- Validation studies of these definitions are encouraged

ABR minimum analysis

- Observation period: favor 12 months over shorter durations
- Report central tendency and dispersion, providing mean and median with appropriate dispersion (SD or range/IQR)
- ABR calculation: [(number of bleeds)/(study duration in days)]/ 365.25
- Clear reporting of alternate statistical models employed

Incorporation of imaging

- Use of US or MRI for assessing arthropathic changes in the joint (baseline at entry and final exit in studies or annually / as clinically indicated in practice) is strongly encouraged by qualified sonologists. This may be of particularly utility in tailoring prophylaxis, specially in pediatric patients with low / normal HJHS scores.
- Caution is advised regarding use of US to assess suspected joint bleed in clinical trials / practice (limitations of sensitivity at low quantities & technical challenges in differentiating fresh blood from old blood in chronic hemarthrosis) as well as issues related to access & cost. [Regi et al Haemophilia. 2021;27:488–493.]

Reporting ABR in hemophilia clinical trials | ISTH SSC 2024 | May 2024 | 13

02.5 - Standardization of MSK ultrasound in hemophilia and related disorders

Speaker: Roberta Gualtierotti, PhD (Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Angelo Bianchi Bonomi Hemophilia and Thrombosis Center, Milan, Italy)

Gualtierotti 氏は、出血性疾患を持つ患者の関節健康モニタリングにおける筋骨格超音波 (MSK 超音波) 使用の標準化を目指すプロジェクトについて発表した。このプロジェクトは、特に SSC 小委員会の枠組みで実施され、血友病患者へのケア向上を図るものである。従来、血友病治療の主目的は寿命延長であったが、現在は患者の生活の質向上を重視する流れへとシフトしており、出血率や筋骨格の健康状態といった患者の治療結果評価に新たな方法が求められている。MSK 超音波は、その感度の高さと非侵襲性から、

血友病ケアセンターにおける関節問題検出のための有用なツールとされている。自己申告や身体検査では捉えきれない関節の問題をより正確に検出できるためである。しかし、この技術の導入には、専門知識を持つ人材の確保や超音波所見の解釈における標準化が進んでいないことが障害となっている。急性および慢性の関節病変に対する標準化された定義がなければ、施設間で一貫した管理を行うことが困難である。

このプロジェクトのコアチームは、36 か月間にわたる計画の第一段階として、超音波プロトコルの標準化を進めている。まず、各血友病センターでの超音波の使用法、スコアリング方法、および関節評価の定義について情報を収集するための調査を実施する。このデータを基に、コンセンサスに基づいたガイダンス文書を作成する予定である。また、各施設での超音波バイオマーカーを検証することで、現場における信頼性向上を目指す。主な目標としては、重症度や影響の異なる滑膜炎の超音波特性の定義が含まれる。低エコーの滑膜肥厚やドップラー信号で示される炎症など、異なるタイプの滑膜炎を特定することで、患者ごとの適切な治療が可能となる。また、慢性的な骨軟骨損傷や関節内出血の特性も明確にすることが、このプロジェクトの課題である。

さらに、OMERACT (Outcome Measures for Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) のような臨床試験における評価指標の標準化を進める団体との協力も、プロジェクト成功の鍵となる。リウマチ分野の評価標準化で実績のある組織と連携することで、関節評価のための確立された方法論を活用できる。また、医療従事者のトレーニングにも注力し、超音波所見の客観的かつ一貫した解釈を促進するため、臨床医や研修医向けの教育コースの提供も視野に入れている。

最終的に、このプロジェクトは、血友病患者ケアの質と信頼性を向上させるため、関節超音波プロトコルの簡素化および標準化を目指している。この取り組みによって、臨床試験や日常の医療現場で関節超音波を客観的な評価指標として活用するための基盤が整い、分野のさらなる進展が期待されている。

02.6 - Proposal for a new class of FVIII replacement therapy

Speaker: Cedric Hermans, MD, FRCP, PhD (Division of Haematology, the Hemostasis and Thrombosis Unit, and the Hemophilia Center Saint-Luc University Hospital Saint-Luc, Brussels Hoofdstedelijk Gewest, Belgium)

Hermans 氏は、FVIII 補充療法の新しい分類に関する提案を発表した。現在、血友病 A 患者にとって重要な FVIII 補充療法には、静脈内投与の必要性、免疫原性の高さ、そして半減期の長さなどの限界があり、頻繁な投与が求められている。この十数年、ペグ化や FC 融合といった技術が FVIII の半減期延長に用いられており、短い半減期 (SHL) と延長された半減期 (EHL) を持つ製品が開発されてきた。しかし、患者ごとの薬物動態の違いから、依然として個別対応の必要性が強調されている。

Hermans 氏は、新しい FVIII 製品 (エファネソクトコグアルファ) について説明し、免疫グロブリン FC フラグメントと結合し、XTEN モチーフを含む独自の修飾を持つことを示した。この新しい FVIII 製品は、これまでの SHL や EHL 製品とは異なる薬物動態プロファイルを示し、半減期が著しく長く、複数日間にわたり FVIII レベルが 40% 以上で持続することが特徴である。このプロファイルにより、従来よりも頻度を減らした投与が可能であると示唆されている。他の FVIII 製品とこの製品を比較した研究では、半減期や総曝露量を示す曲線下面積 (AUC) において顕著な違いが見られた。この新しい FVIII 製品の独自の薬物動態をふまえ、FVIII 補充療法の新しい分類基準が提案された。その基準には、既存の EHL や SHL 製品と比較して AUC 比が 5 以上、半減期比が 3 程度であることが含まれている。さらに、特定の FVIII 閾値を超える時間などの追加パラメータが、患者の保護を強化し、最適な投与計画の策定に役立つと考えられている。

この提案を推進するために、PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) ガイドラインに基づき、血友病 A 患者に関する既存の FVIII 補充療法データの系統的レビューが提案された。本プロジェクトは、幅広い医療・科学コミュニティからのデータ、専門知識、洞察の提供を求めており、協力者を募集している。このような協力が、エビデンスに基づいたガイドラインおよび推奨事項の策定を支援し、FVIII 補充療法の多様性と具体的な適用をよりの確に反映した新しい分類体系の基盤を提供することが期待される。

02.7 - Q&A

ここまでの発表についての質疑がなされた。聴講者からは、質疑が一括されることへの異議も示された。

02.8 - Safety and efficacy of novel drugs in hemophilia. A need for standardization

Speaker: Tarek Owaidah, MD (Hematology and Transfusion Medicine, Alfaisal University, Saudi Arabia)

本発表では、血友病治療における主な課題である安全性、有効性、および標準化の必要性について述べられた。まず、安全性に関する懸念は、FVIII および FIX を含む治療法における感染リスクと免疫応答の問題に分けられた。

過去には、血漿やクリオプレシピテートなどの血液製剤によるウイルス感染が重大な問題であったが、ウイルス不活化や除去技術などの安全基準の向上により、これらのリスクは大幅に軽減された。しかし、特定の地域では依然として血液製剤が必要とされているため、薬剤安全監視の継続が求められている。

血友病患者における免疫原性の問題としては、特に重症血友病 A 患者で約 30%がインヒビターを形成するリスクがあることが挙げられた。これは治療の妨げとなり、非中和抗体がより深刻なインヒビターの発現を予測するケースもある。さらに、エミシズマブのような新しい治療法では抗薬物抗体の出現が報告されており、ペグ化分子や血栓形成のリスクに対する懸念もある。これらの免疫応答を評価する手法の標準化が必要とされている。

また、治療の進展に伴い、現在は非因子補充療法や遺伝子療法も利用可能であるが、これにより肝毒性や発がん性のリスクといった新たな安全性の課題が生じている。これらのリスクを監視するための既存の方法は標準化が不足しており、より明確なガイドラインや検査プロトコルが必要とされている。

次に、有効性の評価指標として年間出血率 (ABR) が広く使用されているが、生活習慣や出血表現型といった要因により、その精度には限界があることが指摘された。今後は、ポイントオブケア超音波検査や人工知能 (AI) を活用した報告システムの導入により、より正確に出血率や治療結果を把握できるようになることが期待されている。

結論として、血友病治療は進展しているが、さらなる標準化および患者中心のアプローチが重要であるとされている。凝固を客観的に評価する標準化されたトロンビン生成試験のようなツールを開発することで、患者のニーズにより適切に応え、主観的評価からより定量的な結果測定への転換を図ることが可能となるであろう。

02.9 - ISTH Hemophilia Treatment Recommendations. Author perspectives

Speaker: Adam Cuker, MD, MS (Department of Medicine and Department of Pathology and Laboratory Medicine, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA)

Cuker氏は、最初に「実に多くの人が事前に私のところに来て、「（この発表をする私のことが）うらやましくない (I don't envy you)」と言った。こんな講演は初めてだ。でもベストを尽くすよ」とジョークを交えて ISTH ガイドラインへの反響を表現した。

ISTH の新しい血友病治療ガイドラインの概要が示され、エビデンスに基づいた勧告や臨床での適用について述べられた。既に発表と同日の午前に行われた別演者による作成手法の説明に触れ、系統的なアプローチに基づくガイドライン作成の詳細が述べられた。今回の発表の目的は、「臨床医がどのようにこのガイドラインを実際の診療に活かすか」について解説することであり、具体例を提示しながら進行していった。

<ケース 1: インヒビターを有さない重症の血友病 A 患者>

最初のケースでは、重症の血友病 A を持つ 25 歳男性が想定される。彼は 18 歳まで予防的治療を受けていたが、大学入学後にオンデマンド療法へと切り替え、その後は約 2 か月ごとに関節内出血を経験している。ISTH ガイドラインは、インヒビターを有さない重症または中等度重症の血友病 A 患者に対し、出血発生時の治療よりも予防的治療を推奨しており、これは出血リスクを大幅に減らす効果があるためである。ただし、予防的治療には費用やアクセスに関する障壁もある。この勧告は強い推奨であり、ランダム化比較試験 (RCT) により、年間出血率 (ABR) および関節出血率 (joint ABR) が大幅に低下することが確認されている。

臨床医は、従来の凝固因子製剤を用いる予防的治療と、新しい選択肢であるエミシズマブのどちらかを選択することになる。エミシズマブは週 1 回から月 1 回の皮下注射で治療負担が軽減されるものの、特に乳児における長期的な有効性に関しては不確実性が残る。直接比較を行った RCT がいないため、ネットワークメタアナリシスを用いた結果、出血イベントの低減効果においてエミシズマブがやや優れていることが示された。エビデンスの信頼性は非常に低いため、中立的な推奨がなされており、患者の価値観や嗜好が重視される。このケースの患者は治療負担の軽減を重視しており、エミシズマブを選択した。

<ケース 2: 資源が限られた環境>

次に、標準用量の予防治療やエミシズマブの利用が困難な資源制約下の患者を想定したケースが示された。このような場合、ISTH は出血時治療よりも低用量の予防的治療を推奨している。系統的レビューでは、低用量の予防的治療が出血率の低減に寄与することが示されており、標準用量と比較して効果は劣るものの、資源の限られた環境においては妥当な代替手段となる。

<ケース 3: 高力価インヒビターを有する重症血友病 A 患者>

3つ目のケースでは、高力価インヒビターを持ち、免疫寛容導入療法にも応答しなかった 25 歳男性が想定された。ISTH ガイドラインは、このようなケースに対し、出血時治療よりも予防治療を推奨しており、その中でもエミシズマブがバイパス止血剤よりも推奨される。これは、治療負担軽減と費用対効果の観点から有利であるとされる。ネットワークメタアナリシスの結果、出血率においてエミシズマブがやや優位であることが示されたが、エビデンスの信頼性は依然として非常に低い。エミシズマブは患者にとって負担の少ない治療法であるため、特にインヒビターを有する患者に推奨される。

<ガイドライン作成と今後の方向性>

ISTH ガイドラインは、系統的レビューとエビデンス決定フレームワークに基づく初の血友病治療ガイドラインであり、通常の前防治療の他にも、手術管理や免疫寛容導入、血友病 B 患者への前防治療に関するトピックもカバーしている。遺伝子治療やリバランス療法など新しい治療法が登場しているため、ガイドラインの更新も予定されている。委員会は、異なる前防戦略を比較するランダム化試験の必要性を強調している。

結論として、ISTH ガイドラインは、エビデンス、患者の嗜好、リソースの可用性を踏まえた治療の最適化を目指しており、血友病治療において個別化されたアプローチの重要性を示していることが報告された。

02.10 - Q&A

ISTH ガイドラインについて質疑が集中した。

血友病のような希少疾患では、患者数が少なく、治療間の出血率の差も小さいため、統計的有意性を確保することが難しいとされている。そのため、RCT に依存せず、事前・事後研究のような代替的な研究デザインを採用することで、限られたリソースと現実的な実現可能性の中で有意義な見解を提供する方針が聴講者から提案された。別の聴

講者もガイドラインにおける RCT の要請に疑問を呈し、実用的なガイドラインを作成するためには既存の試験を活用すべきだと強調した。また、著者の選定についても、血友病に精通した専門家がガイドライン執筆においてより重要な役割を担うべきだとの意見があった。

また、ガイドラインは専門知識の限られた臨床医にとっても役立つべきだとの見解が示された。既存のリソースと内容が重複する点を指摘し、新たなガイドラインの独自性と付加価値についても疑問が投げかけられた。これに対し Cuker 氏は、明確なエビデンスが欠如している分野でのガイドライン統一の重要性について説明しており、ガイドライン開発プロセスを効率化し、新しい知見に適応できるようにする必要性を述べた。

ガイドラインの更新と包括性に関する課題も議論された。ドイツからの聴講者は、新しい治療法が急速に登場するため、ガイドラインはすぐに陳腐化してしまうと指摘し、AI によるエビデンスレビューなどの効率的な更新手法を提案した。別の医師は、血友病 B 患者や女性患者に特有の予防戦略がガイドラインで軽視されている点に不満を表明し、これらのグループに向けたアウトカム重視の研究が求められると提案した。

最後に、専門家たちは、現実的で包括的、かつアクセスしやすいガイドラインを通じて血友病治療を向上させるという共通の目標を表明している。現行プロセスの限界を認識しつつ、将来のガイドラインにおいて協力と革新が必要であることを強調している。本文書は、証拠の質と実現可能性のバランスをとりつつ、ガイドラインが専門家と非専門家の両方に効果的に役立つようにするという姿勢を反映している。

02.11 - Session Conclusion

Escobar 氏は、「ありがとう Adam。本当に難しい作業をしてくれて感謝する。明らかに、このガイドラインには限界があるものの、この会場には未来に向けた多くの大志がある。今後も、理想的な予防法へのグローバルなアクセス提供に向けた取り組みをぜひ続けてほしい。」と語り、閉会した。

Models of thrombosis and Hemostasis

報告者：山下 篤

2024 年 6 月 22 日、14:30-16:30

Moderators, Laura Gutiérrez (Spain), Lacramioara Ivanciu (USA), Frederik Denorme (USA),

Chair: Laura Gutiérrez (Spain)

Dr. Laura Gutiérrez

Laura から Dr. Steven P. Grover (USA)が次期 chair となることが紹介された。この SSC の取り扱う範囲として、preclinical, cellular, molecular, そして computational model を将来的に加えて全てを網羅することが示された。次に現在進行中もしくは次の 3 年間のプロジェクトとして、以下の 9 課題が示された。

1. Sepsis and immunothrombosis (Patricia),
2. Inferior vena cava stenosis thrombosis model (steven),
3. Mouse models of hemostasis (tail bleeding assays), and thrombosis (ferric chloride, laser injury-induced to cremasteric arterioles (Lacramioara),
4. Platelet depletion and transfusion models (Robert),
5. Models of arterial bleeding (Frederik),
6. Models of stroke (Frederik),
7. Models of chronic and calcified thrombus (Ahmed),
8. A shear induced platelet aggregation point-of-care assay for thrombolytic activity characterization in patients (Viviana),
9. Platelet proteomics (Laura et al.)

昨年の課題から、免疫血栓、出血モデル、慢性血栓、ずり応力誘発の血小板凝集が新たに加わった。血栓形成のコンピューターモデルが課題に含まれていなかったが、今回の発表の後半はコンピューターモデルであった。

今回の SSC は、IVC stenosis モデルのアンケート結果、敗血症と免疫血栓、血栓形成のコンピューターモデルについての企画であった。

1. Procedural and reporting variability in the murine inferior vena cava (IVC) stenosis model: Survey preliminary findings

Stevin P. Grover, PhD (USA)

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

United States

Stevin からマウス IVC 狭窄血栓モデルの現状報告がなされた。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 年には 20 本弱になるほど増加し、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、形成される血栓の大きさに大きなばらつきが見られる。手技のバリエーションは、1. 結紮に使用する糸の材料と大きさ、2. IVC と共に結紮するスパーサーの材料と大きさ、3. 分岐枝の結紮の有無、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。情報伝達手段として X/ twitter、LinkedIn、Email を使用した。7 カ国、17 施設から 27 の回答を得た。アメリカ合衆国(10)、ドイツ(4)、フランス(3)、イギリス(3)、カナダ(2)、ベルギー(1)、ハンガリー(1)で日本からの回答は含まれていなかった。モデルの用途は血栓形成評価 45%、血栓形成と血栓溶解評価が 40%ほどで、残りは血栓溶解評価に利用していた。用いられているマウス系統は C57Black/6 がほとんどで、一部で BALB/c、8-12 週齢が多数を占めた。雌雄に関して、雄の単独か雌雄両方の使用で、雌単独の使用はなかった。その根拠として、側方枝の解剖の違い、女性ホルモンの影響の可能性、血栓の不均一性の可能性、卵巣壊死の回避を考慮してとの回答があった。結紮に使用する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 が主体であった。スパーサーは 0.312mm 径の 30G 針か 0.1mm 径の 5-0 糸が主流であった。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	結紮	結紮
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、組織学的評価で評価されていた。統計に関して、正規分布の評価はほとんどでなされてより、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。分割表分析も使用されていた。これらを踏まえて、調査を再開（7/19, 2024 まで）、より一般的モデルを発表する予定とのことであった。

参考文献

- (1) Diaz JA, Saha P, Cooley B, Palmer OR, Grover SP, Mackman N, Wakefield TW, Henke PK, Smith A, Lal BK. Choosing a mouse model of venous thrombosis: a consensus assessment of utility and application. *J Thromb Haemost.* 2019;17:699-707.
- (2) Wang L, Wang P, Zhang F, Guo X, Chen X, Guan D, Zhao R. Mouse inferior vena cava stenosis model with all branches interrupted may help deep vein thrombosis research. *J Thromb Haemost.* 2023;21:1995-1997.

2. Sepsis and immunothrombosis: Multi-laboratory platform for preclinical animal studies.

Patricia Liaw, PhD (Canada)

Professor, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

発表の趣旨は、感染関連の血栓形成機序を明らかにすること、敗血症動物モデルを一般化する利点を理解すること、糞便誘発腹膜炎による敗血症モデルを理解することである。まず、免疫血栓は、感染性因子やその断片と白血球や血小板の免疫応答により形成される微小血栓と表現した。免疫血栓は感染性因子の播種を防ぐ一方で、血栓による循環障害、全身性の内皮細胞障害や播種性血管内凝固に至る可能性がある。敗血症は高頻度で致死に至る病態であるにもかかわらず、治療に関する臨床研究では有効性が見出せておらず、現在でも治療法が確立されていない。演者らは敗血症マウスモデルが個々の施設独自のものであるという問題点や、病態生理の解明、臨床研究への橋渡しを加速させる目的で、National preclinical sepsis platform (カナダ) を立ち上げた。

敗血症モデルマウスとして、ラット糞便懸濁液を 10-12 週齢オス・メスの C57black/6 に投与した。投与サンプルを冷凍保存でき、手技が簡便、投与量により重症度の調節が可能である (図 1) などという利点がある¹⁾。演者らはリクエストに応じて閲覧で

きる採血手技、腹水の処理、脳・骨格筋・肝臓等の摘出方法に関するビデオを提供している。懸濁液投与やサンプリング時間を詳細に示した研究の一例を紹介した。どのタイミングで治療薬（ヘパリン）を投与するのが良いのかもマウスの生存率に影響を与えた。

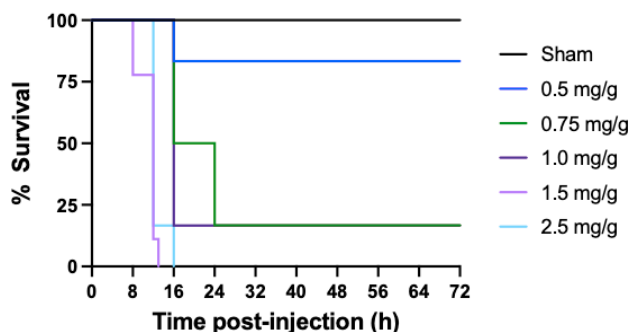


図1. ラット糞便懸濁液誘発マウス腹膜炎敗血症モデル。糞便懸濁液投与量による重症度の違い（参考文献1より）

また、マウスの週齢も生存率に大きく影響し加齢マウスの生存率は大きく低下した。興味深いことに、加齢のメスは若年のメスと比して生存率が低い傾向にあったが有意差はなかった($p=0.08$) (図2)。血漿の IL-6 値や DNA 量は若年マウスと比して加齢マウスで高値であり血漿 IL-10 は加齢マウスで低値であった²⁾。それに関して質問があったが、メスの体重が小さく懸濁液の投与量が少ないからかもしれないとのコメントであった。

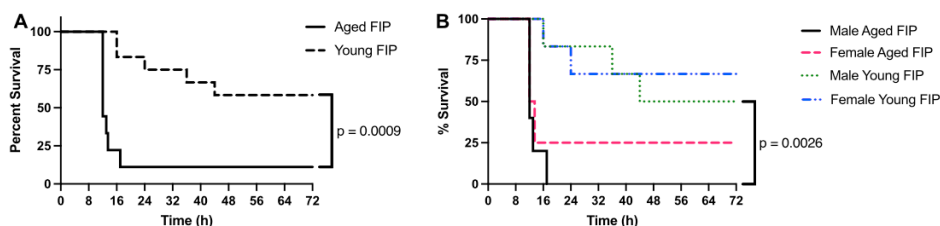


図2. ラット糞便懸濁液誘発マウス腹膜炎敗血症モデル。週齢 (A) や雌雄 (B) の違いによる重症度の差（参考文献2より）

参考文献

(1) Sharma N, Chwastek D, Dwivedi DJ, Schlechte J, Yu IL, McDonald B, Arora J, Cani E, Eng M, Engelberts D, Kuhar E, Medeiros SK, Bourque SL, Cepinskas G, Gill SE, Jahandideh F, Macala KF, Panahi S, Pape C, Sontag D, Sunohara-Neilson J, Fergusson DA, Fox-Robichaud AE, Liaw PC, Lalu MM, Mendelson AA;

National Preclinical Sepsis Platform, Sepsis Canada. Development and characterization of a fecal-induced peritonitis model of murine sepsis: results from a multi-laboratory study and iterative modification of experimental conditions. *Intensive Care Med Exp.* 2023;11:45.

(2) Sharma N, Chen A, Heinen L, Liu R, Dwivedi DJ, Zhou J, Lalu MM, Mendelson AA, McDonald B, Kretz CA, Fox-Robichaud AE, Liaw PC. Impact of age on the host response to sepsis in a murine model of fecal-induced peritonitis. *Intensive Care Med Exp.* 2024;12:28.

2nd part of the session: コンピューターを用いた血栓止血モデルに関する内容

3. Decoding blood: Computational and mathematical models to unravel the complexities of haemostasis and thrombosis.

Joanne Dunster, PhD (UK)

Institute for Cardiovascular and Metabolic Research, University of Reading, UK

演者は、複雑な反応である血栓形成機序を理解および予測するための *in silico* モデルの開発について発表した。血小板の凝集や血液凝固・線溶反応を考慮した血栓形成モデルの構築を目指している。これまで蓄積された生物学的理論と、データの蓄積から人工知能や機械学習により、入力すると結果を予測可能となる可能性がある。ここでは、血小板活性化シグナルのモデルやトロンビン産生能の予測に関する研究を紹介した。血小板凝集早期の細胞内シグナル伝達に関しては理解されているが、それを抑制的に調節する機序に関しては明確ではない。血小板コラーゲン受容体である GPVI の活性化シグナルにおいてホスファターゼ TULA-2 を考慮したモデルは血小板凝集曲線をうまくシミュレーションできることを示した¹⁾。

症例間の差が大きいトロンビン産生に関して、血漿の凝固因子濃度で予測が可能かどうかを検討した。過去に報告された、急性心筋梗塞と年齢や性別が合わせられた症例の血液凝固因子濃度とトロンビン産生指標の一つである内因性トロンビンポテンシャル値を用いて、既存のトロンビン産生予測モデルの有用性を検証した。現在のところ、どの予測モデルも個人のトロンビン産生を予測できるほどの精度に到達していなかった。しかし第 XI 因子によるトロンビン産生経路は、モデル予測値のばらつきに影響する可能性が示唆された²⁾。そこで、凝固経路の新しい統一モデルを作成したところ、予測結果の改善が見られた（未発表データ）。

血小板機能の統合的解析は心血管イベント予測に重要であるが、標準化が難しい領

域の一つである。Platelet Phenomic Analysis (PPAnalysis)と名付けた機能解析アッセイ法を開発した。凍結乾燥したマイクロタイタープレートを用いて、血小板機能に関する生物学的情報（アゴニストに対する凝集反応、p セレクチンの発現、フィブリノゲン結合能、受容体の発現レベル、プロテオミクスデータなど）を自動解析した。階層的クラスタリング解析で健康ドナー集団における6つの血小板機能表現型が明らかとなった。PPAnalysis を用いてイベント発症リスクを階層化できる可能性が示唆された³⁾。

参考文献

- (1) Dunster JL, Mazet F, Fry MJ, Gibbins JM, Tindall MJ. Regulation of early steps of GPVI signal transduction by phosphatases: A systems biology approach. *PLoS Comput Biol.* 2015;11:e1004589.
- (2) Owen MJ, Wright JR, Tuddenham EGD, King JR, Goodall AH, Dunster JL. Mathematical models of coagulation—are we there yet? *J Thromb Haemost.* 2024;22:1689-1703.
- (3) Dunster JL, Bye AP, Kriek N, Sage T, Mitchell JL, Kempster C, Batista J, McKinney H, Thomas P, Jones CI, Downes K, Unsworth AJ, Gibbins JM. Multiparameter phenotyping of platelet reactivity for stratification of human cohorts. *Blood Adv.* 2021;5:4017-4030.

4. Computational and Biophysical Models of Coagulation

Andre Lira da Silva PhD.

Oregon Health and Science University, USA

分子生物物理学 (Molecular biophysics)は、物理学の原理を応用して生体分子の挙動を理解する学際的な分野である。血液凝固分野における利点としては、分子間相互作用や仕組みを理解でき、トロンビン産生能の予測、創薬や血液凝固異常の診断に貢献できると予想される。Computational modeling は数学、物理学、コンピューター科学を駆使して複雑なシステムを予測するモデルで、数多くの実験を瞬時に行うことができ、多くの課題を解決する可能性がある。例えば、感染症の追跡、臨床診断の補助、薬剤の副作用の予測などに利用可能と考えられる。Molecular docking では低分子合成化合物と標的分子の結合を予想し創薬などに有用である。Theoretical biophysics では分子間の相互作用にエンタルピーやエントロピーなどのエネルギー変化を考慮する。エントロピーによって、液体の血液から固体の血栓への移行を促進する分子の無秩序とエネルギー分布の変化を説明することができる。などと総論的な解説が主体で

あった。発表者は、**Computational modeling** と実験的検証の例として、グラム陰性桿菌成分であるリポポリサッカライド(LPS)による接触系因子の活性化についてデータを示した。LPSは血液凝固 XII 因子を活性化するが、過剰量では逆に活性化を抑制する。その詳細について LPS の化学組成の違いに注目して検討した。細菌によって LPS の構造には相違があり、大腸菌の LPS の中で O111:B4、O26:B6、Rd2 の順で糖鎖の長さは短くなり表面の陰性荷電が強くなるが、血液中での挙動は明確ではない。一方、粒子間の静電反発力の大きさの指標であるゼータ電位は塩化ナトリウム溶液中で O26:B6 が最も低下していた。その O26:B6 のみが XII 因子を活性化した。全ての LPS が高分子キニノゲンの存在下でプレカリクレインを活性化した。詳細はポスターセッション(PB1379, The physicochemical signature of lipopolysaccharide regulate factor XII and contact system activation)で発表するとのことであった。

関連ポスター

(1) PB1379. Andre Lira da Silva. The physicochemical signature of lipopolysaccharide regulates factor XII and contact system activation.

Physiological Anticoagulants and Thrombophilia

森下 英理子

2024 年 6 月 23 日 (日) 2:30 PM - 4:30 PM

Chairman: Vera Ignjatovic (USA)

Co-Chairmen: Javier Corral (Spain), Alan E. Mast (USA)

Christelle Orlando (Belgium), Paolo Simioni (Italy)

Beverley Hunt (UK)

1. Session Welcome

演者 : Vera Ignjatovic, PhD (USA)

Dr. Ignjatovic は SSC の研究およびこのセッションについての概要を紹介した。当チームの研究は、抗凝固因子の機能と遺伝性血栓素因の臨床像および検査に焦点を当てている。このセッションは、現在進行中のチームプロジェクトについて新しい視点を示し、色々な意見を交えて議論を行い、この仕事に興味を持ってもらうことを目的としている。

現在、以下に示すようなプロジェクトを行っている。

プロジェクト	登録数	研究グループのチーフ
AT 欠乏症—レジストリ	653	Zsuzsanna Berczky
抗凝固因子のための生体試料—サーベイ	26	Vera Ignjatovic
血栓性素因検査の現状 : genotype から phenotype へ—サーベイ	82	Christelle Orlando
AT 欠乏症患者の治療における DOAC の使用 : 施設的アプローチ—サーベイ	24	Mirjana Kovac
抗凝固因子の新しい機能—レビュー	N/A	Vera Ignjatovic
抗凝固因子欠乏症の VTE 予防・治療における DOAC の有効性—公的な声明	N/A	Mirjana Kovac

これらの研究に興味を持ち参加を希望する場合は、QRISTH のホームページを見るか、セッション終了後または会議中いつでも Dr. Ignjatovic に声をかけてほしいと話した。

以後、各研究のプレゼンテーションが行われた。

2. Molecular diagnosis and gene therapy for venous thromboembolism (VTE), —Gene Therapy in AT deficiency—

演者：Yu Hu (China)

Dr. Hu は、VTE の分子診断、遺伝子治療に関して概説を述べた。

1) 静脈血栓塞栓症 (VTE) の概要

VTE の治療には抗凝固療法・外科的治療などがあるが、臨床上の問題点として長期抗凝固療法後の 5 年再発率が 26% と高値であること、および副作用として出血を認めることが挙げられる。これは VTE の分子診断や生物学的治療の開発が不十分であることに起因する。

2) VTE の分子生物学的診断システム

Dr. Hu らは、白人と東洋人の間の VTE 関連遺伝子の違いに関して検討を行った。その結果、白人の VTE 患者は FV Leiden やプロトロンビン G20210A などの遺伝子変異が 20% 以上を占めるのに対して、中国人の VTE 患者は PS・PC 異常に関する遺伝子変異が多いことを発見した。また、中国人集団において、血栓症リスクの 2.5-6.6 倍増加に関連する 3 つの遺伝子変異を初めて特定した。

また、中国人における VTE 発症例の 26% を抗凝固因子欠乏症が占めており、その割合は白人の場合よりも極めて高かった。

この結果に基づき、Dr. Hu らは VTE の診断および治療のフローチャートを変更した。従来の診断プロセスでは、生化学検査や画像診断に依存し遺伝子変異を考慮していなかったため、一部の患者では VTE の再発を認めていたのではないかと考えた。そこで、Dr. Hu らは、採血にて 86 個の血栓症関連遺伝子変異を高感度に検出することが出来る、臨床的に正確な予防と治療を導くための分子生物学的診断システムを新たに構築した。この診断システムを用いて、22、150 例の VTE 患者の遺伝子解析を行い 6、646 例の患者を診断した。51、000 例以上の VTE 患者を遺伝子診断し、治療を行ったところ、5 年再発率は 25.5% から 5.6% に減少した。つまり、この molecular diagnosis システムの重要性は以下の 3 点である。

- a. VTE の根本原因を特定し、早期診断を向上するのに役立つ
- b. 入院患者のうち VTE 高リスク集団のスクリーニングに役立つ
- c. 遺伝子変異の種類に準じた個別化治療が行える

3) VTE の遺伝子治療

遺伝性アンチトロンビン欠乏症(ATD)の遺伝子治療として、2つの方法を試みた。1つ目は iPS 細胞を用いた方法である。重度のホモ接合型 ATD 患者の PBMC から iPS 細胞を抽出し、CRISPR/Cas9 を用いて遺伝子変異を修復、3 段

階で肝細胞へ分化させ、正常レベルの AT を分泌可能な肝細胞様細胞を得ることに成功した。これを AT 欠損マウスに注入したところ、AT 活性の回復が 3 週間持続した。4 週目には AT 活性が失われたが、これは免疫拒絶によるものと考えられる。マウスレベルでは血栓形成の減少も確認された。この研究は、Sci Trans Med 2022 に掲載された。

2 つ目は、AAV ウィルスベクターを用いて正常な AT 遺伝子を導入する方法である。AAV ウィルスは血友病などの遺伝子治療にも用いられる安全で有効な遺伝子ベクターである。AAV ウィルス-AT ベクターを投与した AT ノックアウトマウスでは、10 週目に AT 活性がピークに達し、約 10 ヶ月の治療効果を示した。その後、42 週目までに AT 発現は治療前のレベルに戻った。

4) まとめと展望

血栓関連遺伝子変異を特定し、VTE の臨床的精密管理を導くための分子診断システムを確立した。ATD の遺伝子編集および AT 遺伝子の AAV ベクター導入は、血栓症治療法となる可能性がある。遺伝子治療には、免疫拒絶反応や細胞毒性の予防、遺伝子導入や編集の効率向上など、依然として課題が残っている。

3. Place of molecular diagnosis in Thrombophilia work up

演者：Pierre-Emmanuel Morange (France)

Dr. Morange は、アンチトロンビン (AT)、プロテイン C (PC)、プロテイン S (PS) 欠乏症において、なぜ遺伝子型判定による分子生物学的診断が必要なのかについて、具体例を挙げながら以下の 5 つの理由を示した上で、現在進めている研究について解説を行なった。

- a. 遺伝子欠損とその原因を明らかにするため
- b. 原因となる遺伝子変異の中には、通常の検査では検出されない可能性があるから [例：Protein S Heerlen (PS p.S501P)]
- c. 遺伝子変異の中には病原性を高める効果を持つものがあるから (dominant negative effect) (例：Deletion of Arginine P1-AT London)
- d. タンパク質の構造的感受性を変化させる一過性の欠損があるから [例：AT Wibble および Wobble (AT p.Thr85Met と p.Thr85Lys)]
- e. 特定の分子欠損によって起こる欠乏症は、現在の機能検査では正しく検出されない可能性があるから (例：N-glycosylation alteration of Asn224 by E277K)

フランス血栓止血学会では、血栓性素因の探索について、以下の 2 点を提唱している。一つは、Lp(a)、TFPI、TAFI を測定したり、MTHFRC677T、PAI-1 4G/5G、FXIII Val34Leu、FXII C46T、TFPI C536T、FV Hong Kong &

Cambridge などの多型を検索することは推奨しない。もう一つは、証明された家族性血栓症（1 親等の家系員に少なくとも 3 人以上の血栓症を認める）であったり、初回の血栓性素因評価が陰性である場合は、専門のゲノム解析を通じて遺伝的リスク要因の検索を検討することを推奨している。

VTE の家族歴は VTE リスクを高めることが示されており、VTE の増加に関連する遺伝子変異も知られている（例：Factor IX Padua）。技術の進歩により、次世代シーケンシング（NGS）を用いることでパネル遺伝子解析、全エクソーム解析、全ゲノム解析など様々な戦略が立てられるようになった。

マルセイユ大学では NGS を用いて原因不明の血栓症を認める家系を対象に、28 遺伝子のパネル解析を行った。133 名の患者のうち 46 人の患者で 44 の遺伝子変異が特定された。14 変異は、未報告のものであった。*SERPINC1*, *PROCI*, *PROS1* 以外の遺伝子から同定された遺伝子変異は 32 種類あり、うち 4 つはプロトロンビン遺伝子（*F2*）の class 4 または 5 の変異であった。*F2* には TAT 複合体を形成・安定化するために重要な結合領域として、AT 残基に直接結合する領域とナトリウム結合領域の 2 つがある。フランス国内で後者に関連する遺伝子変異として、F2 R541W 変異の報告がある。

Dr. Morange らは現在、これらのパネル解析に加えて、フランス国内で原因不明の VTE 既往のある家系を対象とした大規模全エクソーム解析を行なっている。ここで、新たに VTE に関連する遺伝子変異として、*MAST2* 遺伝子における変異（Breizh *MAST2* Arg89Gln）を特定することができた。

4. Genetic testing to diagnose thrombophilia - YES

演者：Sarah Mueller, MD, PhD (USA)

ここからのセッションは、血栓素因検査の必要性について、Pros & Cons の議論がなされた。Dr. Muller は、検査の必要性について賛成の立場から、意見を述べた。

Dr. Muller は、遺伝性血栓症検査に関する ASH 2023 ガイドラインについて、「検査の振り子を方向転換する」と表現した。つまり、あらゆる患者に対して検査を行う現状から、検査を行うべき患者を絞る方向へと転換させるものである。なお、エビデンスに基づいてガイドラインを作成する際には、様々な因子を数学モデルに当てはめてエビデンスの補正を行う。ここで注意すべきなのは、家族歴に過度に依存すべきではないことである。社会的要因（養子縁組、別居、父子関係なし）や科学的要因（*de novo*, モザイク、不完全浸透性）により、血栓症における家族歴は必ずしも信頼できるわけではない。*de novo* は、AT 欠乏症では 4.8%、PC 欠乏症では 5% 認められることが報告されている。

2023 ASH ガイドラインでも、適切な患者群においては血栓素因検査を行うべきとしている。ここで、機能的検査と遺伝子検査のどちらを行うか、という問題がある。機能的検査は患者の表現型を反映するが、あくまでその時点のものであり、様々な交絡因子の影響を受けやすい。最近の血栓症（3 か月以内）、ヘパリン・LMWH・Xa 阻害薬・ワルファリン・DOAC, ループスアンチコアグラント、手術・外傷・敗血症・DIC・ECMO, エストロゲン製剤（COC、HRT）・妊娠、ビタミン K 欠乏・肝障害・腎障害、アスパラギナーゼなどが影響を及ぼす。そのため、機能的検査の結果の解釈には注意を要する。

遺伝子検査は標的遺伝子検査から包括的遺伝子検査まで幅広いタイプがあり、患者に合わせて適切な検査を選択しなければならない。標的遺伝子検査は、低コスト、広く利用可能、検査所要時間が短い、不確実な発見や偶発的発見のリスクが低い、などの利点がある。一方、包括的遺伝子検査は高コスト、広く利用可能ではない、検査所要時間が長い、不確実な発見や偶発的発見のリスクが高い、などの欠点があるが、長所としては、新規の変異を検出できる、複数の遺伝子変異を検出できる、再解析ができる、などがある。

VTE は家族性が 60%と非常に高いにも関わらず、遺伝学の実用化は他領域よりも遅れている。これは、遺伝性 VTE の多くがメンデル遺伝ではないことが一因であると考えられる。しかし、我々のガイドラインは高浸透率でメンデル遺伝形式に従う変異を解釈するために設計されている。ACMG や ClinGen Low Penetrance/Risk Allele Working Group がリスク評価のために浸透率の基準化を更新しており、これらを用いることで血栓症領域において遺伝子検査をより有益なものにできるであろう。

5. Genetic testing to diagnoses thrombophilia - NO

演者：Scott Woller, MD (USA)

Dr. Woller は、検査の必要性について反対の立場から、意見を述べた。VTE 患者のうち一過性リスク因子を有する患者では再発リスクは低く、逆に原因不明の患者では再発リスクが高い。そのため、それぞれ抗凝固剤の中止・継続にはコンセンサスがある。一方、中リスク患者では治療方針の決定に血栓性素因検査が役立つ可能性がある。

血栓性素因検査を行う際は、有用性（抗凝固療法の継続期間、患者の安心感、家族計画への情報提供、臨床上的意思決定、手技リスクの把握）、非有用性（患者の理解不十分、不安、保険上の問題、高額な費用、家系への影響）を比較し、無駄な検査を回避することが重要である。また、最も一般的な遺伝性血栓症でも一般人口における有病率は非常に低く、年間 VTE 再発リスクも低い点について

も、念頭に置く必要がある。

VTEの二次予防に関して、2023 ASHガイドラインでは、非外科的で主要な一過性リスク因子を有するVTE患者では無期限の抗凝固療法を推奨しており、これは直近のNICEガイドラインとは大きく異なる。抗凝固療法継続の是非については、患者の臨床的特徴を用いたリスク計算ツールが確立されている。

これらを踏まえて、Dr. Woller はVTE患者の抗凝固療法継続判断のための血栓性素因検査に関して、再発リスクの非常に高い患者・非常に低い患者では血栓性素因検査は不要とし、中リスク患者のうちリスク計算ツールや出血リスク、患者のライフスタイル、社会的・経済的要因などを考慮した上でもなお方針決定に至らない場合に、血栓性素因検査を行うというアプローチを提案している。血栓性素因検査（パネル検査）は、1回あたり2000ドルと費用が高額である。

以上のことをまとめると、

- 一般的な遺伝性血栓症は、VTEの再発リスクの予測因子としては比較的弱い。
- 患者の病歴、家族歴、社会的背景、不動は、血栓症リスクの予測に重要である。
- 血栓性素因の検査は高額で、リスクがある。
- 血栓性素因検査は慎重に選択された場合は、追加の利点を提供し、意思決定に役立つ可能性がある。
- そして、血栓素因検査を行う場合にはその結果が治療に役立つことを確信して行う必要がある。

6. Clinical Impact of new rare thrombophilia interactive session

演者：Alan Mast, PhD (USA)

この対話型セッションは、様々な血栓症患者の治療に関する5つの選択式質問に聴衆がインタラクティブプラットフォームで答える形で行われた。聴衆の反応が可視化されるため、世界中の人々が様々な状況でどのような治療を行っているか、他の人から学ぶことができるよう設計されていた。このセッションは、インタラクティブ Kahootプラットフォームを使って行われ、70人近くの聴衆がこのセッションに積極的に参加した。質問は以下の5つであったが、特に正解としての説明はなかった。

【Q1】 BMI > 40kg/m²の18歳の肥満女性が、避妊目的で受診した。治療として推奨するものは？

1. エストロゲン-プロゲステロン併用経口避妊薬(OCs)を、非肥満患者と同様に処方。

2. 他のVTEリスク因子がなかったら、他のエストロゲン含有OCsを処方
3. VTE発症の家系員がいる場合のみ、他のエストロゲン含有OCsを処方
4. 遺伝性血栓症の診断がついている場合のみ、他のエストロゲン含有OCsを処方

会場の回答は3が、最も多かった。

【Q2】 40歳女性でOCs内服にてDVTを発症、他のDVTの危険因子はない。6か月間の抗凝固療法後、次の治療は？

1. 抗凝固薬は継続せず、本人が希望すればOCsの内服を継続。
2. 抗凝固薬は継続せず、非エストロゲン避妊薬を投与。
3. 経口FXa製剤による予防用量による長期的抗凝固療法。
4. 経口FXa製剤による治療用量による長期的抗凝固療法。

会場の回答は2が、最も多かった。

【Q3】 40歳女性でOCs内服にてサドル型肺塞栓症を発症、他のDVTの危険因子はない。6か月間の抗凝固療法後、次の治療は？

1. 抗凝固薬は継続せず、本人が希望すればOCsの内服を継続。
2. 抗凝固薬は継続せず、非エストロゲン避妊薬を投与。
3. 経口FXa製剤による予防用量による長期的抗凝固療法。
4. 経口FXa製剤による治療用量による長期的抗凝固療法。

会場の回答は2が、最も多かった。

【Q4】 40歳女性で経口避妊薬内服にてDVTを発症、FV Leidenヘテロ接合体である。6か月間の抗凝固療法後、次の治療は？

1. 抗凝固薬は継続せず、本人が希望すればOCsの内服を継続。
2. 抗凝固薬は継続せず、非エストロゲン避妊薬を投与。
3. 経口FXa製剤による予防用量による長期的抗凝固療法。
4. 経口FXa製剤による治療用量による長期的抗凝固療法。

会場の回答は2が、最も多かった。

【Q5】 40歳女性で経口避妊薬内服にてサドル型肺塞栓症を発症、FV Leidenヘテロ接合体である。6か月間の治療後、どうすることを推奨するか？

1. 抗凝固薬は継続せず、本人が希望すればOCsの内服を継続。
2. 抗凝固薬は継続せず、非エストロゲン避妊薬を投与。
3. 経口FXa製剤による予防用量による長期的抗凝固療法。
4. 経口FXa製剤による治療用量による長期的抗凝固療法。

会場の回答は2が、最も多かった。

7. Unusual laboratory presentations of thrombophilia— Antithrombin deficiency (ATD)

演者：Javier Corral、 PhD (Spain)

Dr. Corralは、2例のATD症例を提示し、想定よりもATDの頻度が多いこと、ATDに含まれる別の発症メカニズム、現在の機能検査の限界および遺伝子検査の有用性を示した。

症例1：18歳男性。経口抗凝固薬内服中、4度のVTE発症。血栓性素因検査ではAT活性・抗原量低下を認め、I型AT欠乏症が示唆されたが、VTEの家族歴はなかった。両親のAT活性は正常で、ATの遺伝子解析をするも変異は同定されなかった。そこで、血漿ATの電気泳動から、異常ATを検出し、翻訳後修飾であるN-グリコシル化障害が疑われた。同様の異常が α 1-アンチトリプシンでも確認され、最も一般的な先天性糖鎖障害であるphosphomannomutase 2 deficiency (PMM2) - congenital disorder of glycosylation (CDG)のパターンと一致した。遺伝子検査ではPMM2遺伝子に2つの変異 (p.R141H、p.C241S) が同定され、PMM2-CDGと確定診断された。ATDのうち5%は先天性グリコシル化障害で説明できる。これらは劣性遺伝の血栓症であり、両親はATDを発症していない。また、CDGが疑われる患者ではXI因子欠乏を伴っていることが大半である。

症例2：44歳男性、原因不明の門脈血栓症。ATDを疑う採血所見は認めなかったし、VTEの濃厚な家族歴があるが全員AT値は正常でありAT欠乏症を認めなかった。全ゲノム解析で*SERPINC1*変異を認め、ATDの遺伝子変異が原因と考えられた。これは既存の機能検査では検出することができない。このような症例では、遺伝子診断が有効な可能性がある。

8. Unusual laboratory presentation of thrombophilia — Protein C (PC) Deficiency

演者：Gary Moore, PhD (UK)

Dr. Moore は、まず最初に PC の活性測定法には凝固時間法と合成基質法があり、凝固時間法は凝固障害、LA、FVIII 高値、抗凝固剤、APCR の影響を受けることを概説した。PC 欠乏症は、量的異常である I 型と質的異常である II 型に分類され、II 型はさらに II a 型、II b 型に分類される。PC 欠乏症の 80% は I 型で、II 型のほとんどが II a 型である。PC 欠乏症のスクリーニングには、合成基質法を用いることを説明した。

次に、II b 型 PC 欠乏症の珍しい家系報告を 2 例提示した。血栓症の疑いがある場合、合成基質法による PC 活性の測定結果が臨床表現型を反映していない場合は、凝固時間法による PC 活性測定を行う必要がある。また、凝固時間法に加

えて抗原量測定も必要になる場合もある。IIb型 PC 欠乏症は白人ではまれであるが、アジア人では頻度が高く、特に PC Tottori (p.Lys193del)は中国人と日本人に多い変異である。

凝固時間法による PC 活性測定の結果に影響を与え得る因子の多くは補正が可能であるが、一部誤った結果をもたらすものもあるため、注意が必要である。PC 欠乏血漿を希釈して解析する方法や RVVT 試薬の使用など、種々の対応により影響を軽減することができる。

ISTH ガイドラインでは、以下の通り、合成基質法だけではなく凝固時間法が必要になるケースがあることを明記している。

- PC 欠乏症のスクリーニングとして合成基質法による測定を推奨するが、IIb型 PC 欠乏症は凝固時間法による測定を行わなければ見落とす可能性がある。
- 遺伝性血栓症が強く疑われるが、合成基質法で測定した PC が正常な場合は、凝固時間法による PC 測定が必要になる。重度の PC 欠乏症が疑われ、合成基質法で診断に至らない場合は、患者と両親に対して凝固時間による PC 測定を実施する必要がある。

9. Thromboprophylaxis in severe inherited thrombophilia

演者：Paolo Semioni, MD (Italy)

重症の遺伝性血栓素因とは何を指すのか、その定義は明確ではない。Factor V Leiden や AT 欠乏、PC 欠乏、PS 欠乏など、現在知られている重症遺伝性血栓素因は 20 世紀に発見されたものであり、その血栓症予防戦略は当時のデータに基づいており、エビデンスが不十分である。これらの遺伝性血栓素因を有する患者は外科手術、外傷、妊娠などの状態では遺伝性血栓症の患者は血栓リスクがより高まり、血栓症を発症する可能性がある。具体的な血栓予防戦略においては、Caprini Score を始めとするリスクスコアが確立されており、それらには遺伝性血栓症 (IT) の有無が評価項目に含まれている。Dr. Semioni はこれらのリスクスコアに基づいて 2012 年以降、外科周術期や急性疾患、周産期の血栓予防に関して発表されたガイドラインを紹介し、特に家族歴が重視されていることを強調した。

IT 患者の血栓症急性期の治療に関しては、AT 欠乏症とホモ接合型 PC 欠乏症を除いて基本的には通常と同様の治療で問題ない。重要なのは二次予防に関して、主要な可逆性リスクがない場合には重症 IT の存在を疑い、抗凝固療法の生涯継続を考慮しなければいけない点である。

新規のエビデンスとして、VTE 患者のレジストリ研究 (RIETE

REGISTRY) を紹介した。約 20,000 人で IT の検査を行い、約 8,000 人が検査陽性であった。誘因のない VTE では、特に IT が陽性の患者において再発率が有意に高かった。これらは二次予防として別の対応が必要である

DOAC の二次予防に関するデータとして、DOAC とワルファリンの比較検討を 2 例紹介した。1 例目は重症 IT 患者は含まれず、VTE 再発率と出血リスクに有意差を認めなかった。2 例目は Dr. Semioni の施設で行われた前向き検討であり、重症 IT 患者も含まれていた。治療中の再発リスクに有意差を認めなかったが、治療中止後の再発率は DOAC 群で有意に低かった。

今後、新規の重症 IT が発見されるかもしれない。それらの血栓予防戦略に関しては、さらなる検討が必要である。

Genomics in Thrombosis and Hemostasis

宮田敏行

2024 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 Ballroom B2 で行われた。

1. Session Welcome, SSC overview, GOLD variants update, 16:30 – 16:33

Andrew D. Johnson, USA

このSSCセッションの略号を、大文字を用いてオミックス解析を強調する GenOMICS in Thrombosis and Hemostasis (GenOMICS T&H SSC)に変更した。積極的にこのセッションに参加してほしいと述べた。現在、Co-Chairの空席はない。セッションで扱いたい研究があればChairもしくはCo-Chairsに知らせて欲しい。

本セッションの活動の紹介を行った。

1. 血栓止血領域のGenOMICS T&Hの標準化に関する研究費の申請は2024年9月15日締め切り。標準化の研究を申請して欲しい。
2. 血小板RNA-seqのハーモナイズを目指したSTRIDE projectは今週JTH誌に論文が受理された。 [https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836\(24\)00376-3/pdf](https://www.jthjournal.org/article/S1538-7836(24)00376-3/pdf)
3. 遺伝性出血性疾患である血小板疾患の ISTH-SSC survey は進行中。
<https://forms.gle/udFLf7G7L8wybS75A>
4. 血栓止血の機能バリエーション検査とそのリソース。
5. ISTH Gold Variants Tier1/Tier2のcurationを進めている。Tier1/Tier2遺伝子の本年のアップデートでは、Tier1に*ERG*が入った。*ERG*遺伝子のミスセンスバリエーションと機能喪失バリエーションは血小板減少症、骨髄不全症候群、白血病（3家系以上）を呈し、Abstract ASH (2023, 142) で発表された。Tier2には*MASTL*（2家系、血小板減少症）と*SERPINA1* (a1-AT) (VTEリスク、Pittsburghバリエーションは出血する)が入った。ISTHはこれまでに200個以上の遺伝子をClinVarデータベースに登録している。下記のISTHのGold Variantsサイトに入ってほしい。 https://www.isth.org/page/GinTh_GeneLists

それではセッションに入る。

2. Unique laboratory profiles in hemostatic disorders allow for upgraded strength of phenotype evidence in the classification of genetic variants: experience from ClinGen Hemostasis and Thrombosis Variant Curation Expert Panels, 16:33 – 16:45

Juliana Perez-Botero, USA

本講演では、ClinGen Hemostasis and Thrombosis Variant Curation Expert Panels の経験から、血小板異常症での止血障害の検査は遺伝子バリエーションの分類を向上させることを述べた。これまでに、American College of Medical Genetics (ACMG) と Association for Molecular Pathology (AMP) はメンデル遺伝性疾患の臨床遺伝子診断ガイドライン (ACMGガイドライン) を発表している (Richards et al, Genet Med 17(5):405-424, 2015)。このACMGガイドラインではバリエーションをpathogenicバリエーションとbenignバリエーションに分類している。pathogenicバリエーションはさらにVery Strong (PVS), Strong (PS), Moderate (PM), Supporting (PP)に分けている。本発表はPathogenic Supportingバリエーションの中のPP4についての発表であり、以下の3つについて述べた。

- ・ACMG/AMPガイドラインを用いた遺伝子バリエーションの分類において、PP4に分類された患者の臨床と検査レベルでの表現型の重要性
- ・特徴のある検査室の表現型をもつ疾患に対する改良型PP4の評価
- ・Clinical Genome Resource (ClinGen) Platelet Disorder Variant Curation Expert Panelによる血小板無力症 (Glanzmann thrombasthenia) に対する改良型PP4診断基準に使われたベイズ解析

2015年のACMG/AMPガイドラインで、PP4は「患者の表現型や家族歴は単一の遺伝的病因を持つ疾患に対して極めて特異的である」と規定されている。しかし、このガイドラインは心筋症のような疾患も対象にしているため、この定義は少し曖昧なところがある。PP4について、止血異常症である血小板無力症、Bernard-Soulier症候群、血友病、フォンビルブランド病 (2型、3型)、MYH9-RD (May-Hegglin異常症) で考えて見る。これらの疾患は検査室で測定できるパラメータがある。

血小板無力症の臨床と検査室での表現型はPP4の疾患特異的な基準に入る。血小板無力症患者はGPIIb/IIIaの質的・量的欠損症で、フィブリノーゲン結合能はフローサイトメーターで測定できる。血小板無力症は出血を呈し、生理的なアゴニストによる血小板凝集能は大きく低下し、質的もしくは量的なGPIIb/IIIaの欠乏を示す。血小板無力症患者を用いて、PP4の基準の評価を試みた。血小板無力症患者64名の血小板GPIIb/IIIaの遺伝子であるITGA2BとITGB3をシークエンスした。PP4の基準を満たす59症例のうち4症例は、病的バリエーションが同定されず陰性例だった。また、PP4の基準を満たさない59症例のうち5症例には2つの病的バリエーションが同定されたので偽陰性例だった。このように、

PP4の定義から外れる症例が見いだされたものの、表現型が陽性である患者のITGA2BもしくはITGB3遺伝子の病的バリエント保有特異性は高かった(Ross et al, Blood Adv, 5(2), 414-431, 2021)。

まとめ：止血異常症の多くの検査データはPP4の改良に役立つ。検査データの収集は大きな労力を伴うが極めて重要な情報を与える。Bernard-Soulier症候群、血友病A、フォンビルブランド病の基準に関しては、ClinGen Variant Curation Expert Panel (VCEP)を見てほしい。

3. Application of multi-OMICs profiling to study RUNX1-FPD patients, 16:45 – 16:57 Ana Catarina Menezes, USA

Familial platelet disorder (FPD, 家族性血小板異常症)は常染色体優性遺伝形式をとる血小板異常症であり、血小板減少に伴う出血が見られ、白血病や骨髓異形成症候群を発症する。RUNX1は転写因子で造血のmaster regulatorであり、RUNX1-FPDは血小板減少症、血小板機能異常、骨髓異形成症候群/急性骨髓性白血病の高リスクである。

2019年に単施設の縦断研究であるNIH RUNX1-FPD Natural History Studyを開始した。2024年2月までに388名を登録し、202名(94家系)にRUNX1にPathogenic/Likely Pathogenicバリエントを同定した。RUNX1遺伝子バリエントを有する多数の患者は新規の患者なので、同定されたバリエントの多くはvariants of unknown significance (VUS)であり解釈が難しい。これらのVUSが病的であるか良性であるかを定めることは、患者の診断と臨床上の管理に影響を与える。そこで、RUNX1遺伝子バリエントをtransactivation assayで評価した(Cunningham et al, Blood, 2023)。5種の良性バリエントと6種の病的バリエントをコントロールにして、今回同定したRUNX1バリエントを評価し有意に低い活性を示すバリエントを同定した。このようにtransactivation assayはRUNX1バリエントの評価に重要であった。発現実験なので興味のあるバリエントに絞ってassayしており、全てのバリエントを評価の対象にしているのではない。

患者血小板のMulti-OMICs解析としてトランスクリプトーム解析を行った。RUNX1-FPDの血小板のtranscriptomeはコントロールと異なり、1,057個のmRNAのうち90%のmRNAが発現低下していた。発現が低下している遺伝子には、ミトコンドリア機能不全に関わる因子、インテグリンに関わる因子、細胞分裂制御に関わる因子があった。

患者血小板のタンパク質の発現量の解析を行った。患者血小板で発現量が変化しているタンパク質のうち、全体の62%にあたる148個は発現量が低下していた。発現が低下しているタンパク質には、好中球の脱顆粒に関わる因子、血小板の細胞質Ca²⁺の上昇に関わる因子、フィブリン形成に関わる因子が含まれていた。

まとめとして、RUNX1のtransactivation assayはRUNX1バリエントの解釈に重要な情報を与えるが、新しい別の測定法の開発が期待される。RUNX1-FPDの血小板の

transcriptomeは低下していた。患者の血小板では、ミトコンドリアの機能不全、シグナル伝達経路、細胞接着、細胞周期に関わる因子の低下が観察された。RUNX1-FPDの血小板のMulti-OMICS解析は62%のタンパク質の発現量低下が観察された。RUNX1-FPDの血小板では、血小板活性化や細胞表面の相互作用などが大きく影響を受けることが判明した。これらの量的に変化するタンパク質はバイオマーカーや治療標的分子になるかもしれない。本研究をNIH RUNX1-FPD Clinical Research Studyと呼んでいる。

4. Operational challenges of National Health Service genomics for improving Platelet and Bleeding disorder diagnosis, 16:57 – 17:09

Suthesh Sivapalaratnam, UK

ロンドンのNational Institute for Health Research (NIHR)が行っている遺伝子解析を用いた血小板と出血性疾患の診断システムであるGenomic serviceを紹介した。

<https://www.england.nhs.uk/genomics/nhs-genomic-med-service/>

UKのNational Health Service (NHS)では血小板・出血性疾患の診断にゲノミクスを活用している。NHSのゲノミクスは、初期の地域医療から専門家による三次診療にまで革新的なサービスのモデルとして世界をリードしている。がん、稀少疾患、遺伝性疾患、ありふれた疾患の改善された転帰、および精密医療の推進と薬物有害反応の低減に対して公平な遺伝子検査を提供する。主治医が患者から遺伝子検査の同意を取得したのち、7つのNHS Genomic Laboratory Hubsが幾つかの専門分野からなるチームと共同で遺伝子解析とその結果の解釈をおこない、結果を主治医に返却する。

遺伝子解析はいろいろな方法で行っている。Targeted Testing (ハンチントン病のような既知の遺伝病)、Panels (次世代シーケンサーによる数10-数100個の候補遺伝子)、Exome Sequencing (標準化された迅速NICU/PICU 検査、胎児エクソーム検査、全ゲノムシーケンセス(WGS) が確立するまでの暫定検査)、Whole Genome Sequencing (WGS: 診断・治療・予測の情報のための全ゲノムシーケンセス)がある。現在、NHSの遺伝子検査は90%が前3者であり、10%がWGSである。

出血性疾患と血小板疾患(version 3.0)を示した。これにはReceptors, Intracellular, Granule defects, Transcription factors, Membrane phospholipids, Cytoskeletal signaling, Thrombotic, Coagulation factors, Thrombopoietin, Undefinedが含まれている。現在70遺伝子を対象にしている。解析結果は84日での返却が望まれているが近々42日にしたい。現在は平均55日で返却している。

Pan London のGenomics Multidisciplinary teams (MDTs, 幾つかの専門分野を結集したチーム)の疾患別の結果を示した。たとえば、血小板数の異常では、283例中163例で遺伝子バリエーション (pathogenicもしくはlikely pathogenic) の結果を得た。血小板機能異常では152例中52例で、血栓性疾患では183例中86例、出血異常症では169例中31例で、凝固異常症では341例中237例で、それぞれ遺伝子バリエーションを得た。

最後に今後の課題を示した。出血性疾患と血小板疾患のゲノミクス検査を開始し、South East Englandの2つの地域で専門分野を結集したチームであるMDTを整えた。今後イギリス全土でMDTを整えたい。臨床や運用上で、次のような克服するべき点がある。カウンセリングの訓練、意義不明バリエーションの報告と分類、臨床目的のWESとWGSへのアクセス、データ返却までの時間の短縮、再解析への流れ、ClinVar/UKHCDOへの報告、である。

5. Q&A/Discussion (Session 1), 17:09 – 17:24

Moderator: Justyne Ross, USA

- RUNX1への質問: MYH10を調べているかとの質問で、答えはMYH9を調べているがMYH10は調べていないとのこと。
- RUNX1で体細胞変異を調べているかについては、グループのコホート研究で行っているとの回答。
- RUNX1でMYH10に関して: WesternでMYH10が低下したとの報告があるが、低下を検出できなかったとのコメントがあった。
- より多くのRUNX1患者を解析し臨床像を分類したいが患者が集まらないとのこと。
- ある国では地域の病院が遺伝子解析を進めており国全体で知識が蓄積しない。ISTHが圧力をかけて欲しい。
- RUNX1への質問: 血小板トランスクリプトームには意義がある。他の細胞系でやってみる計画があるか。(回答) CD34+細胞で血小板トランスクリプトーム解析を行っている。
- ClinGen PP4に関して、血小板疾患は表現型の検査情報が多い。表現型情報が少ない疾患のPP4ではどうだろうか。

6. Introduction of Focused Discussion on Increasing Access for All to Genetics & Genomic testing in IPBD, 17:24 – 17:26

Moderators: Jill M. Johnsen, USA

Inherited Platelet Bleeding Disorders (IPBD, 遺伝性血小板出血性疾患)の患者全員が遺伝学・ゲノム検査を受けることに焦点を絞った討論。遺伝子検査とgenomics試験はIPBDに貢献する。しかし、どのようにそれらを進めるのか、表現型と遺伝子バリエーションをどのように解釈するのか、など多くの問題がまだ残っていると述べた。

7. Focused Discussion: Challenges in Increasing Access for All to Genetic & Genomic testing in IPBD, 17:26 – 17:39

Moderator: Justyne Ross, USA

- どのようにしたら遺伝子検査へのアクセスが増えるだろうか (特に小児の場合)

に)。例えば、英国のNHSでは遺伝子検査は無料（保険でカバーされている）だが、医院では有料3000-4000ポンド（60万円くらい）がかかる場合がある。米国は無料ではない。

➤ 遺伝子検査は検査だけではなく遺伝子結果の説明やカウンセリングも必要になる。米国では血液学の一般医師が診療する、その多くは血液がんが専門である。遺伝子バリエーションの解釈を中央化することが重要。遺伝子とgenomics試験へ遺伝学とゲノム検査が増加している。アクセスに関する議論があった。

8. Multiplex assays of variant effects (MAVEs): application to FIX variants, 17:39 – 17:51

Jill Johnsen, USA

ヒト遺伝子のバリエーションの数は急速に増えているが、大部分の遺伝子バリエーションの機能は不明であり、variants of uncertain significance (VUS) と呼ばれている。Johnsenらは第IX因子(FIX)を対象に、FIXのミスセンスバリエーションがFIXの分泌と翻訳後修飾どの程度影響するかを調べる新しい手法 Multiplexed Surface Tethering of Extracellular Proteins (MultiSTEP, 分泌タンパク質多重化ヒト細胞表面発現法)を開発した。

MultiSTEPは、発現ベクターに標的とする分泌タンパク質、表面検出用Strep IIエピトープタグ、一回膜貫通領域をつなぎ、分泌タンパク質を膜結合タンパク質として培養細胞の表面に発現させ、その発現量を単クローン抗体やStrep II抗体を用いたフローサイトメーターで定量する手法である。この実験系を用いて、タンパク質のミスセンスバリエーションの影響を調べるため、タンパク質のすべてのアミノ酸残基に20種のアミノ酸置換を導入した。この際、1個の細胞に1種のタンパク質バリエーションを発現するようにしている。

JohnsenらはこのMultiSTEPを血友病B遺伝子であるFIXに応用し、プレプロFIXの全てのアミノ酸残基にバリエーションを導入し、バリエーションタンパク質の分泌と翻訳後のγ-カルボキシル化を大規模に調べた (Popp et al, bioRxiv 2024.04.01.587474)。その結果、FIXミスセンスバリエーションの39.5%が分泌に、10.1%がγ-カルボキシル化に影響を与え、両者を合わせると49.6% (n = 4,234/8,528) がFIXの機能を消失させることを明らかにした。ほぼ全てのCys残基のバリエーションはFIXの分泌を抑制し、最も有害な置換であった。分泌スコアは血友病B患者のFIXレベルに強く相関し、分泌できない変異体は特に重症化を引き起こしやすいことが明らかになった。分泌スコアと翻訳後修飾スコアを統合すると、「My Life, Our Future 血友病遺伝子型決定プロジェクト」におけるF9 VUSの63%を再分類することができた。最後に、MultiSTEPは、FVII、FVIII、FX、α1-アンチトリプシン、C1インヒビター、インスリンという重要な分泌タンパク質にも適用できることを示した。

9. Blood DNA Methylation profiles associated with platelet function responses,
17:51 – 18:03

Jillian Teichman, USA

タイトルを次のように変更して講演を開始した。DNA methylation variation in hematopoietic stem cells and other blood cells may impact platelet function. 発表者はChair である Johnson 博士の研究室の Post-baccalaureate である。

まずDNAメチル化をレビューした。DNAメチル化はDNA合成後の修飾でCpGのシトシンに起こり、組織依存性の遺伝子発現に影響を与え、メチル化レベルと疾患に関連が見られる。血小板は骨髄系の無核の細胞で巨核球から産生される。血小板はADPやコラーゲンなどのアゴニスト刺激により受容体(P2Y₁₂, GPVI, α IIb β 3)が活性化され形態が大きく変化し、免疫の制御を含めた多機能を発揮する。

Framingham Heart Study (FHS, フラミンガム心臓研究)の研究を紹介した。FHSの参加者は約1200人で、DNAメチル化をIllumina 450Kアレイで測定し(対象はGeneration 3 とOmni cohort, Exam 2: 2008-2011年)、5つの血小板の機能(透過光血小板凝集能, Optimul aggregometry, multiplate whole blood impedance aggregometry, Flow cytometry, Total-Thrombus Formation Assay System (T-TAS)、対象はGeneration 3 とOmni cohort, Exam 3: 2016-2019)を測定した。透過光血小板凝集能では5種のアゴニスト(ADP、アラキドン酸、TRAP-6、コラーゲン、エピネフリン)を用いた。Optimul aggregometry assayでは6種のアゴニスト(上記の5つに加えてU46619)を用いた。multiplateでは3種のアゴニスト(ADP、アラキドン酸、TRAP-6)を用いた。T-TASではコラーゲンを用いた。共変量として年齢、性別、BMI、アスピリン使用などを用いた。結果としてCpGと血小板形質の関連を求めた。その後replicationもしくは二次解析を行った。

約1200人もしくは1305人のFHS参加者で、得られた121種の血小板の形質と445,000個のCpGのメチル化量との関連を調べた。また、メチル化量と血小板数(PLT)および血小板量(MPV)との関連を調べた。

結果を横軸がCpGの位置を示す染色体、縦軸がp値 (multiple-test adjusted p value)を示すマンハッタンプロットで示した。False Discovery Rate (FDR)が0.05以上では、血小板機能に有意な47個の関連が見られCpGの数では36個であった。なかでも、遺伝子ABOのCpGが最も強い相関を示し、CAPRIN2, SYT5, B4GALNT3, TLE6なども関連を示した。ABOはリストセチン血小板凝集能に関連を示し、CAPRIN2, SYT5, B4GALNT3, TLE6はADP凝集能に関連を示した。これらの遺伝子の制御領域のCpGのメチル化がpost-translationalに影響を与えたと考えられた。ABOはVWFのリストセチン血小板凝集能、CAPRIN2は転写後のRNAの制御、SYT5は顆粒の放出、B4GALNT3は血小板ターンオーバー、TLE6はアクチンdynamicsに関与することが知られている。DNAメチル化のデータは有核細胞の白血球から得た。機能解析は血小板で行った。したがって、白血

球細胞と血小板の間の関係を考える必要がある。

今後の展開を紹介した。本研究により36個のCpG部位に47の有意な関連を得た。約200人を対象に血小板RNAseqとメチル化の関連を解析中である。これら2つの研究の重なっているメチル化遺伝子が重要ではないかと考えている。予備的な検討ではBonferroni法の閾値を 7.3×10^{-5} とすると、5つのCpG（そのうち4つはABO遺伝子）が重なっていることが分かった。血小板のプロテオミクスのデータとの重複も視野に入れている。

10. Large-scale GWAS of VTE and thrombosis prediction scores, 18:03 – 18:15

David-Alexandre Tregouet, France

Genome wide association studies (GWAS)は多くの一塩基多型(single nucleotide polymorphisms, SNP)と興味を持つ形質(すなわち疾患)との関連を調べる手法である。

これまでに、血栓症に関しては、次のような研究が報告されている。

- Blood, 2009: 453症例とコントロール1,327例、関連を示した遺伝子ABOとFV
- PLoS One, 2011: 1,542症例とコントロール1,110例、新規にF11とFGG
- Am J Hum Genet, 2015: 約8,000症例とコントロール約5,300例、新規2個の遺伝子座
- Blood, 2019: 約30,000症例とコントロール約172,000例、新規16個の遺伝子座
- Circulation, 2022: 約82,000症例とコントロール約1,400,000例、新規80個の遺伝子座

これらのGWASの研究から、対象の症例数が増えると多くの疾患関連遺伝子座が同定される。しかし、そのオッズ比はだんだん小さくなり2022年の報告では1.1の遺伝子座もあった。

Lindstrom et al, Blood 2019では、静脈血栓塞栓症 (VTE) 6,573症例とUK Biobankのコントロール20,515例のGWAS解析を行い、遺伝的リスクスコア(Genetic risk score, GRS)は37個のバリエーションを含むと報告された。VTE症例群とコントロール群では、37個のバリエーションの遺伝的リスクスコアが25~75パーセンタイルではVTEに差が見られなかったが、遺伝的リスクスコアが最下位5%パーセンタイル以下ではVTEが50%低く(オッズ比: 0.51)、最上位5%パーセンタイル以上ではVTEが3.2倍高かった(オッズ比: 3.19)。VTEのGWAS解析で同定された遺伝子座は、新規の遺伝子座もあるが、動脈疾患の遺伝子座と重複する場合もあった。

Cross-ancestry/ Multi-ancestry scoresに関して、Multi-ancestry polygenic risk scores for venous thromboembolismという論文が発表された(Jee et al, Hum Mol Genet, 2024, 1-8)。これまでのGWASはEuropean ancestryが90%以上を占めておりアフリカ系やアジア系は少ない。祖先が違くとVTE発症率は違うのか、違うのだったら共通の祖先のデータを使う必要がある。

遺伝的リスクスコアは稀な疾患の原因バリエーションを同定するツールである。すなわち、極端に低い遺伝的リスクスコアを持つ患者の疾患はありふれたSNPsで起こるのでは

なく、稀なバリエーションによる可能性がある、という仮説を提案した。この方法として次の戦略を示した。

1) Thiboard et al, *Circulation* 2022 の研究から経口避妊薬でVTEを起こした女性800人から遺伝的リスクスコアを誘導し、2) Top 10% 遺伝的リスクスコアとlowest 10% 遺伝的リスクスコア(約100人ずつ)の患者を同定し、3) これらの女性の全ゲノム配列解析を施行し、4) 低い遺伝的リスクスコア集団だけにみられる極めてまれなバリエーションを探し出す。この方法を使って、*F11*のアミノ酸が変化しないバリエーションと*ESRRG*の機能喪失バリエーションに関する予備的な結果を示した。このように遺伝的リスクスコアを使うと新しい疾患遺伝子バリエーションを同定できる可能性を示した。

11. Discussion (Session 2) and Conclusion, 18:15 – 18:30

Moderator: Suthesh Sivapalaratnam, UK

・Dr. Johnsenへの質問: あなたのMultiSTEP法の結果は、ミスセンスバリエーションの機能を予測する方法 (machine learningなどの方法) とどれくらい一致するでしょうか。AIモデルとは比べていない。抗体で発現量を定量しているが、それでよいのだろうか。FXIは2量体でありdominant negativeになる可能性があるため、抗体で正しい発現量を測定できるのだろうか。FIXのGla化だが、抗体でコンフォメーションを見るだけで、正しくGlaに翻訳後修飾されたものを検出できるのだろうか。

・遺伝的リスクスコア(GRS): 同じ変異を持っている家系構成員はどうだろうか。

・フラミンガム研究での血小板凝集機能: スタチンや抗血小板薬などを服用している参加者がいる。これらの薬剤が血小板凝集能に影響しているのではないか。(回答) トランスクリプトーム解析をしており、抗血小板薬の影響が観察されているので、血小板凝集能に影響を与えている可能性がある。

最後に司会のSuthesh Sivapalaratnamが参加者に謝辞を述べ、2時間にわたるセッションを終了した。

DIC Session

福島県立医科大学血液内科学講座 池添隆之

2024 年 6 月 23 日 16 時半～18 時半

Queen Sirikit National Convention Center, Ball Room B2

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

冒頭、Chair の Dr. Ecaterina から以下に示す 2024 年度の 6 名の Co-Chair が紹介された。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 6 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。

Dr. Hunter Moor, US (肝移植外科)

Dr. Maha Othman, Canada (病理)

Dr. Daniel O'Reilly, Ireland (early carrier doctor)

Dr. Jerrold Levy, US (麻酔科)

Dr. Theresa Nwagha, Nigeria (血液内科)

Dr. Yutaka Umemura, Japan (救急)

昨年度の北海道大学病院救急科 Dr. Wada に続き、今年度も大阪急性期・総合医療センターの Dr. Umemura が Co-Chair に選出されたことは、日本人にとっても大変大きな喜びであるとともに誇りでもある。

以下に今年度のレクチャーを紹介する。

Ecaterina Scarlatescu, MD M.S.C. PhD

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

Dr. Ecaterina からは慢性肝障害に伴う DIC の実態調査についての中間報告がなされた。18 歳以下や消化管出血を伴う患者は除外されている。ICU に入室した肝障害患者 70 名が登録され、その年齢の中央値は 54.5 歳で男性が 64.3% 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。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。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。

70 名中 9 名が ICU 入室後に DIC と診断された。これら 9 名は ICU 入室時からすでに DIC スコアが高く、凝固検査値の特徴として 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、アンチトロンビンの低下などがあげられた。9 名中 5 名で出血、

4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。

本研究の予定患者登録数は80名であり、既に登録が終了し最終解析に入るようである。また、収集した検体はDICの新規診断バイオマーカーの探索に使用予定とのことである。

旧厚生省基準によりDICと診断された患者割合は、他の診断基準を使用した場合よりも明らかに少なかった。旧厚生省基準では肝障害があると2点減点することがこの結果に影響している。肝硬変では凝固因子の産生低下に加え、脾機能亢進により血小板数が低下するため、さながらDIC様となる。DICと診断するには、トロンビンの産生亢進を確認する必要がある。今回の口演では示されなかったが、本研究でDICと診断された9名における、凝固亢進マーカーのトロンビン・アンチトロンビン複合体(TAT)の値がどうであったのか興味もたれる。

Toshiaki Iba, MD, PhD

Juntendo University, Tokyo, Japan

Optimizing clinical trials of anticoagulant therapy for sepsis-associated DIC

敗血症に対する抗凝固薬の効果を検証する臨床試験はこれまでもアンチトロンビン製剤、遺伝子組換え活性化プロテインC製剤や遺伝子組み換えトロンボモジュリン製剤に対して行われてきたが、いずれもポジティブな結果が得られていない。Dr. Ibaは失敗に終わった臨床試験の問題点として以下の4つの要因をあげた。

- 1、selecting appropriate target
- 2、enhance case recruitment
- 3、avoid delayed treatment timing
- 4、setting appropriate endpoint

以下それぞれの問題点について解説する。

- Selecting appropriate target

敗血症患者のなかでも凝固異常を伴う患者に対象を絞るべきである。日本で行われた観察研究において、抗凝固療法の有効性は凝固異常を伴わない敗血症患者においては示されていない。Dr. Iba らが中心になり ISTH が作成した sepsis induced coagulopathy (SIC) 診断基準を満たす患者を登録することが勧められた。SIC 診断基準はフィブリン分解産物を評価項目に加えない極めてシンプルなものであり、4 点以上で DIC と診断する（表を参照）。

● Enhance case recruitment

遺伝子組み換えトロンボモジュリンの、凝固異常を伴う敗血症患者に対する有効性を評価した SCARLET 試験の患者エントリーには 5 年も要してしまった例があげられた。

● Avoid delayed treatment timing

ある臨床試験においては、フランスとそれ以外の国において、ICU 入室後から検査までの時間や、治療開始までの時間に大きな隔りがあることが示された。

● Setting appropriate endpoint

通常 28 日目の生死が endpoint に設定されるが、様々な factor の影響を排除するために以下に示す composite prognostic index (CPI) が提唱された。

$$\text{CPI} = \text{DIC resolution} + (\text{day0 SOFA} - \text{day3 SOFA}) / \text{day0 SOFA}$$

	Points	SIC	Overt-DIC
Platelet count ($\times 10^9 \text{L}^{-1}$)	2	<100	<50
	1	$\geq 100, <150$	$\geq 50, <100$
FDP or D-dimer	3	—	Strong increase
	2	—	Moderate increase
	1	—	—
PT-INR	2	>1.4	$\geq 6s$
	1	>1.2, ≤ 1.4	$\geq 3, <6s$
Fibrinogen (gmL^{-1})	1	—	<100
Total SOFA score	≥ 2	2	—
	1	1	—

Iba T., et al J Thromb Haemost. 2019;17(8):1265-1268.

Jerrold H. Levy, MD

Professor of Anesthesiology, Critical Care, and Surgery (Cardiac)

Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, United States

Predictive Mortality Modeling of ECMO and cardiopulmonary support using Two DIC Scoring Systems

心臓手術後に体外式膜型人工肺（ECMO）のサポートを受ける患者では補体の活性化、サイトカインや接着分子の産生亢進、凝固異常が生じており、血液検査でも血小板数とフィブリンゲンの低下、PT と APTT の延長、D-dimer の増加や AT の低下がみられ、DIC のそれと非常によく似たものになる。Dr. Levy らは以前、cardio-thoracic surgical ICU（CTICU）に入室して体外式環サポートを受けた患者の 30 日死亡率と DIC 診断スコアとの関連を調査した（Demma et al, Blood Coagul Fibrinolysis. 2019 Jan;30(1):11-16）。用いた DIC 診断基準は JAAM 基準と ISTH overt DIC 基準であった。登録人数は示されなかったが、この研究において DIC と診断された患者の 30 日までの死亡率は 71%であった。

JAAM 診断基準の方が ISTH 基準よりもより確度良く死亡を予測することができた ([area under the curve (AUC): 0.723, 95% % confidence interval (CI): 0.638-0.947, P = 0.021], ISTH DIC score (AUC: 0.707, 95% CI: 0.491-0.923, P = 0.066)。

今回、2013 年 7 月から 2018 年 6 月までに CTICU に入室した 249 名の患者を対象に、SIC と JAAM の DIC 診断基準の 30 日生存予測を比較検討した。このコホートでは、体外循環サポート開始から 30 日以内に 111 名 (45%) の患者が死亡した。SIC 基準の感度と特異度はそれぞれ 43.2%と 88.4%で、JAAM の感度・特異度は 62.2%と 72.5%であった。

ECMO のサポートを受ける心臓手術後の患者の予後を DIC スコアによって予測し、何らかのインターベンションを行うことは重要であると締めくくった。

Takeshi Wada, MD, PhD

Professor

Hokkaido University Faculty of Medicine, Sapporo, Hokkaido, Japan

DIC treatment based on 2024 Japanese Clinical Practice Guidelines for Sepsis and Septic Shock Management

日本の敗血症診療ガイドラインは 2012 年に初版が作製され、4 年ごとに改定されている。今回 2024 年版が発刊されたので、その中での DIC 診療に関する部分が紹介された。

まず、使用すべき DIC 診断基準であるが、ゴールドスタンダードが存在しないため、JAAM 基準、SIC 基準や ISHT overt DIC 診断基準を目的や状況に応じて使い分けると記載されている。具体的には DIC の早期診断や治療開始の判断には JAAM 基準や SIC 基準の使用が、そして進行期 DIC の診断や予後予測には ISTH 基準が適しているであろうとのことである。

次に感染症に伴う血小板減少患者に遭遇した際の、DIC と鑑別すべき疾患として血栓性微小血管症 (TMA) やヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) があげられた。FDP < 10 μ g/mL や PT-INR < 1.2 であれば DIC ではなく TMA や HIT を疑い、その先の精査を進める必要がある。

Clinical question (CQ) として、“敗血症性 DIC にアンチトロンビンの投与を行うか？”が前回の 2020 年版に引き続き設定された。5 報の RCT が採択されアンチトロンビンの使用で死亡患者数は 1000 人あたり 145 人減少し、DIC からの離脱は 1000 人あたり 448 人増加した。出血性の合併症の増加は 1000 人あたり 8 人であり、「介入が優れてれている」と判断された。前回の 2020 年版での推奨度は GRADE2C であった。それ以後、新たな RCT は発表されていないが、net benefit approach により 2B に格上げとなった。

“敗血症性 DIC にリコンビナント・トロンボモジュリンの投与を行うか？”の CQ に対しては RCT4 報が採択され、死亡は 1000 人あたり 39 人の減少、DIC からの離脱は 1000 人あたり 120 人の増加、出血性合併症は 1000 人あたり 12 人の増加であった。効果のバランスは「介入が優れている」と判断された。2020 年版が発表されて以降、RCT が 1 報発表

されており、推奨度は GRADE2C から 2B となった。

臨床現場ではアンチトロンビンとリコンビナント・トロンボモジュリンが併用されることもあり、その有用性については様々な報告がある。今回のガイドラインでは両薬剤の併用療法については FRQ として取り上げられた。

Hunter B. Moore

Physician

Advent Health Transplant Institute Porter, Denver, Colorado, United States

Shock-induced endotheliopathy- from bench to bedside

血管内皮は長さが数千マイルにも及び、その面積は 7500mm² と東京ドームの約 1.5 倍の面積を占める。その活性は中枢神経に調整されており、ひとつの臓器として考えられる。血管内皮は血管の緊張、凝固、炎症を司り、物理的なバリアとしての働きも持つ。

血管内皮は障害を受けると過凝固に傾くが end stage に進むと線溶系が発動する。

動物の肝臓切除モデルでは、血管結紮後に生体は過凝固に傾くが、血液再灌流の後に線溶系が活性化して定常状態に戻ることが示されている。

また、別の動物の肝切除モデルでは、血管内にフィブリン沈着を認めることが肝臓組織の再生に必要であることも示されている。一方で、フィブリンの沈着は肝障害をもたらすとの報告もあり、フィブリンの功罪は定まっていない。

肝移植後の肝臓においては、線溶系が活性化しない症例は graft failure に陥るリスクが高くなることが示されている。フィブリンに好中球が接着して線溶系に抵抗性を示すことが試験管内の実験で示されている。好中球から放出される neutrophil extracellular traps の影響と考えられる。

Dr. Moore は肝移植後の凝固線溶系の活性化と肝組織の再生について以下のように仮説を立てた。即ち、術後 24–36 時間後にフィブリン沈着がおき組織の再生が始まる。その後、線溶性が活性化して組織修復が完了する。この時に線溶系の活性化が不十分でフィブリンの溶解がおきなければ graft failure に陥ってしまう。

Endotheliopathy がおきて血管内皮が活性化するとフィブリンが形成されるがこれは組織修復に働く。その後フィブリンが溶解されなければ overt DIC に進行するとの仮説で、線溶系が発動すれば定常状態に回復するとのことである。

敗血症では PAI-1 が発現誘導されるため線溶系がシャットダウンされて overt DIC に進行する。PAI-1 の発現を抑制できれば DIC への進行が予防可能であろう。

Maha Othman, MD MSc PhD

Professor

Department of Biomedical and Molecular Sciences, School of Medicine, Queen's University, Kingston, Ontario, Canada, Kingston, Ontario, Canada

Current trends and challenges of DIC diagnosis in global clinical practice

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。

DIC 部会では各国における DIC 診療の実態を明らかにするため、“DIC Global Survey”を行うことを計画した。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について情報収集することである。広く情報を収集するため ISTH からのニューズ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 3 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、そして治療法について質問した。今回の調査で、1 か月以内に 25 の国の 97 名の医師から回答を得た。51%が女性で多くは麻酔科医であった。61.5%の医師が民間病院に勤務し 26%の医師が 5~10 年の医師としてのキャリアであった。多くの医師が 500~1000 床を有する病院に勤務して、年間に診療する DIC 患者数は 10 名未満であった。

凝固異常をみた際に DIC の診断を試みる医師はわずか 28%に留まっていた。最も頻用される DIC 診断基準は ISTH 基準で 70%の頻度で使用されていた。DIC の原因疾患は敗血症が最も多く、産科疾患と外傷がそれに次いだ。DIC を疑う際に行う検査項目として最も頻度が高かったのは血小板数で、その他 PT-INR、APTT、D-dimer、フィブリノゲンが続いた。そして 84%の医師が経時的に検査を行うと回答したが、約半数の医師は、検査コストがバリアになると回答した。

DIC に対する治療法で最も頻度が高かったのは FFP 輸血で、フィブリノゲン投与、全血輸血や濃厚血小板輸血がそれに次いだ。42%の医師が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。血小板輸血のトリガー値は 2 万から 5 万と医師によって大きな隔たりがあった。

多くの医師が DIC 診療を行う際は他科の医師にコンサルトすると答えたが、コンサルト先として多かったのは血液内科医と ICU 専門医であった。

DIC 診療の際にガイドラインに従うと答えた医師は約 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」と答えた医師が最も多く、「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。

止血と悪性腫瘍部会

奈良市立看護専門学校 堀内 久徳

(2024 年 6 月 23 日) 報告

タイ・バンコクにて行われた ISTH 学術集会 (2024 年 6 月 21-27 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：委員長が Jeffrey Zwicker 博士 (Beth Israel Deaconess Med Center /Harvard Med School, Chief, Section Benign Hematology, 米国)が退任となり、これまで副委員長であった Kristen Sanfilippo 博士 (Washington University St. Luis, Assistant Professor, 米国) に代わった。また、副委員長であった Anna Falanga 博士 (Hospital Papa Giovanni XXIII, Chief Department Immunohematology and Transfusion Medicine, イタリア)、Anthony Maraveyas 博士 (Hull York Medical School, Professor Joint Centre For Cancer Studies, 英国) が退任となり、代わりに、Aurelian Delluc 博士 (オタワ病院血液内科医師、カナダ)、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)、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)、Darko Antic 博士 (ベオグラード大学医学部教授、セルビア) が副委員長として加わった。

2024 年には、本 SSC より、化学療法に伴う血小板減少に対する対処法に関するガイドランスを以下に論文化した。

Soff, G. A., Leader, A., Al-Samkari, H., Falanga, A., Maraveyas, A., Sanfilippo, K. M., Wang, T., & Zwicker, J. I. (2024). Management of chemotherapy-induced thrombocytopenia: guidance from the ISTH Subcommittee on Hemostasis and Malignancy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 22(1), 53–60. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.09.031>

現在の委員会構成メンバー

委員長：Kristen Sanfilippo 博士 (Washington University St. Luis, Assistant Professor, 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：Gerald Soff 博士（Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Chief, Hematology, 米国）

副委員長：Laurence Panicot-Dubois 博士（Faculty of Pharmacy, Aix Marseille University, フランス）

副委員長：Avi Leader 博士（Department of Hematology, Rabin Medical Center, イスラエル）

副委員長：Jeffrey Zwicker 博士（ハーバード大学准教授、米国）（前委員長）

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。

- （1） 担癌者における孤発性のまれな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） 骨髄増殖性疾患における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)
- （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）
- （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)

2. SSC セッション:

(1) CAR-T 治療に伴う出血と血栓症 : Jeffrey Zwicker 博士 (米国) (前委員長)

サイトカイン放出症候群 (CRS) は CAR-T 治療の最大 80%に伴う最も一般的な非血液学的合併症であり、CRS は共通して凝固異常を伴う (Buechner et al, Blood Adv, 2021)。Grade4 以上の CRS 症例の約 30%がフィブリノーゲン値 100 mg/dL 未満であり、また、Grade4 以上の CRS 患者では 4-16 日後をピークに PT・APTT 延長、FDP 値上昇、トロンビン時間 (TT) の延長を認めた。Grade1-3 の CRS 患者では、軽度の FDP 値上昇を認めるのみであった。

報告によって異なるが、CAR-T 治療の 5-80%に出血を認めた。Johnsrud 等は、CAR-T 治療の 127 症例の調査では、フィブリノーゲンの低下とともに CAR-T 治療後 30 日以内に出血性合併症を認め、一方、60 日以内に 6.3%に血栓症を認めたと報告している (Blood Adv, 2021)。Fowler 等は、CAR-T 治療の 1,305 例を調査し、8%に静脈血栓塞栓症 (VTE)、3%に動脈血栓症、8%に消化管や肺出血を認めたと報告している (Am J Resp Crit Car Med, 2023)。

それでは出血や血栓症を来さないように CAR-T 治療後をどのように管理すればいいのだろうか?フィブリノーゲンの補充、他の血栓素因の是正、維持すべき目標血小板数の上昇、低分子量ヘパリンの投与などが可能な方法として考えられるのであろうか。

一方、VTE や出血の頻度の決定にも問題がある。なぜなら、多くが 1 施設の後向き研究であり、リンパ腫や白血病、ミエローマなどと、背景疾患が異なり、さらに CAR-T 治療の目標も様々であるからである。そこで、CAR-T 治療に伴う出血と血栓症に関する体系的レビュー・メタアナリシスを行ったが、以下を検討することを第一の目的とした。1) CAR-T 治療に伴う出血と血栓症のリスク、2) CAR-T 治療に伴う出血と血栓症のリスクにおける CRS や免疫担当細胞関連神経毒性症候群 (ICANS)、3) CAR-T 治療後の抗凝固療法、抗血小板療法の安全性について。

CRS グレード 3 以上の症例を 10%以上含む 10 のスタディ (928 症例) と 10% 以下の 11 スタディ (1,149 症例) を比べると、有意差はなかったものの、CRS 重症者を多く含む群では出血例 0.9%、CRS 重症者の少ない群では 0.2%であった。

結論であるが、1) CAR-T 治療後 6 ヶ月で約 12%に血栓症が起こった。2) CAR-T 治療後の出血も多く、6 ヶ月で約 12%であったが、重大出血 (major bleeding) は少なかった (6 ヶ月で 2%以下)。3) 出血例は CRS の重症例に多かった。4) 単一施設からの報告には注意を要する 5) CAR-T 治療症例を 1 つのデータベースにまとめるのは難しい。なぜなら、診断基準や治療法や背景疾患などが大きく異なるからである。

(2) 骨髄増殖性腫瘍患者の内臓静脈血栓症の臨床成績 : Mandy Lauw 博士 (エラスムス大学、オランダ)、Russel Patell 博士 (ベスイスラエル医療センター、米国)

Global Abdominal Splanchnic vein Thrombosis Outcomes in Patients with Myeloproliferative Neoplasms (GASTRO-MPN) 研究を共に行ってきた Steering メンバーである Lisa Baumann Kreutzer 博士 (Versiti 血液研究所、ミルウォーキ、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) に感謝したい。

さて、内臓静脈 (Splanchnic vein) 血栓症 (SVT) とは、門脈、脾静脈、上腸間脈静脈と肝静脈の血栓症を指す。肝静脈血栓症は Budd-Chiari 症候群と呼ばれる。これらは特殊な部位の VTE であり、VTE 全体のうち 1-2%に過ぎない。

以下の (1) - (3) の文献から、非肝硬変門脈血栓症 (NCPVT) 432 例とバッドキアリ症候群 (BCS) 168 例のリスクを調べた。

- (1) S. Darwish Murad, A. Plessier, Manuel Hernandez-Guerra, F. Fabris, C. E Eapen, M J Bahr, J Trebicka, I Morard, L Lasser, J Heller, A Hadengue, P Langlet, H Miranda, M Primignani, E Elias, F W Leebeek, F R Rosendaal, J Garcia-Pagan, D C Valla, H L A Janssen; EN-Vie (European Network for Vascular Disorders of the Liver) (2009) Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med.* 151(3):167-175. doi: 10.7326/0003-4819-151-3-200908040-00004.
- (2) Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M, Consigny Y, Fabris F, Trebicka J, Heller J, Morard I, Lasser L, Langlet P, Denninger MH, Vidaud D, Condat B, Hadengue A,

Primignani M, Garcia-Pagan JC, Janssen HL, Valla D; European Network for Vascular Disorders of the Liver (EN-Vie). (2010) Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study. *Hepatology*. 51(1):210-218. doi: 10.1002/hep.23259.

- (3) Hernández-Gea V, De Gottardi A, Leebeek FWG, Rautou PE, Salem R, Garcia-Pagan JC (2019) Current knowledge in pathophysiology and management of Budd-Chiari syndrome and non-cirrhotic non-tumoral splanchnic vein thrombosis. *J Hepatol*. 71(1):175-199. doi: 10.1016/j.jhep.2019.02.015. Epub 2019 Feb 26.

骨髄増殖性疾患は、NCPVT の 21%に、Budd-Chiari 症候群 (BCS) の 41%に認められた。抗リン脂質抗体症候群ではそれぞれ、6%、10%、発作性夜間血尿症 (PNH) ではそれぞれ、0.3%、7%であった。このような疾患を持つ症例では、NCPVT より、BCS を起こしやすい。

一方、腹部臓器の炎症患者は NCPVT の 11%に、BCS の 2%に認め、腹腔内手術は、それぞれ 10%、1%、腹部外傷はそれぞれ 4%、2%で、腹部に炎症などがあるときには、BCS より NCPVT を起こしやすいようである。

JAK2V617F 変異例を、BCS の 41%に、門脈血栓症 NCPVT の 28%に認めたが、深部静脈血栓症では 1%にしか認めなかった (Smalberg et al, *Blood* 2012, Lauw et al, *Thromb Haemost* 2011)。骨髄増殖性疾患のサブタイプ別では、真性多血症では BCS 53%、NCPVT 28%であり、多血小板血症では、それぞれ 25%、26%であり、骨髄線維症ではそれぞれ 7%、13%であった。それぞれのサブタイプで頻度が異なり、さらに BCS ではサブタイプによって BCS の起こしやすさが大きく異なった。

致死性的出血や血栓再発は、骨髄増殖性疾患(MPN)でも他の疾患でもほぼ同様の頻度で生じていた (Candeloro et al *Blood Adv*, 2022)。それでは、生存率や内臓静脈血栓の再疎通や進展、門脈圧亢進、内臓静脈血栓・深部静脈血栓の再発、動脈血栓、大出血・臨床的に重大な非大出血 (CRNMB)は、骨髄増殖性疾患 MPN でも他の疾患でも、変わらないのだろうか。

Chrisafi 等は、PRISMA Diagram によって 5,932 の研究を抽出し、条件に適合する 9 つの研究を解析した (*J Thromb Haemost*, in revision)。それらは、Semler et al, 2023 (SVT 症例数 N=19, うちワルファリン (VKA) /DOAC 症例数 N=19)、Agenoss et al, 2022 (SVT 症例数 N=9, うち DOAC 症例数 N=9)、Salim et al, 2019 (症例数 N=10, うち VKA/DOAC 症例数 N=10)、Greenfield et al, 2018 (SVT 症例数 N=14, うち VKA 症例数 N=12)、De Stefano et al, 2016 (SVT 症例数 N=181, うち VKA 症例数 N=136)等で

ある。そのメタアナリシスで、抗凝固療法を受けた骨髄増殖性疾患 MPN をもち、内臓静脈血栓症 (SVT) を発症した患者の静脈血栓症の発症率は 0.014/100 人・年であり、大出血率は 0.015/100 人・年であった。

そこで我々は、骨髄増殖性疾患 MPN の内臓静脈血栓症 (SVT) をより明確にするため、GASTRO-MPN を開始した。大規模な後ろ向きコホートが必要である。対象症例は、19 歳以上、NCCN か WHO 分類による骨髄増殖性疾患 (MPN)、客観的に診断された内臓静脈血栓症 (SVT) (MPN 診断 1 年以内か MPN 診断後の SVT)、症例数や、MPN+SVT の病態、臨床結果、治療を集積する。これまでに、米国の 14 施設、欧州の 6 施設、アジアの 3 施設の参加を得た。

MPN 症例の SVT の結果として、生存率、SVT の再灌流・進展、門脈圧亢進、SVT の再発、VTE の再発、動脈血栓、大出血、臨床的に重大な非大出血を観察する。さらに抗凝固療法、抗血小板療法、それらの治療期間、細胞減少治療、MPN の種類、遺伝子のドライバー変異、血管内手術、肝移植を観察する。

そして、以下の解析を計画している：(1) 患者背景、(2) 治療形態、(3) 累積臨床結果、(4) 重症度を揃えた抗凝固療法によるコホート、(5) (抗凝固療法、抗血栓量法のための) 経時的な変数解析

これまでの結果であるが、計 546 例 (平均 51 歳) が登録された。そのうち、真性多血症は 210 例、本態性血小板血症が 115 例、原発性骨髄線維症が 59 例であった。また、門脈血栓症が 363 例、上腸間膜静脈血栓症が 181 例、脾静脈血栓症が 205 例、バッドキアリ症候群が 100 例であった。来年には結果を発表したい。

(3) 乳癌患者における内分泌療法および他の全身療法に随伴する血栓リスクのマネージメント: ISTH SSC ガイダンスドキュメント: Avi Leader 博士 (イスラエル)

ガイダンス文書の作成委員会のメンバーは、ISTH SSC 「止血学と悪性腫瘍」のメンバーの血液学者である Avi Leader 博士, Anna Falanga 博士, Tzu-Fei Wang 博士, Jeffrey Zwicker 博士, Kristen Sanfillipo 博士、腫瘍学者である Florian Moik 博士、SSC 「血栓止血における女性の健康問題」のメンバーである婦人科医の Rezan Abdul-Kadir 博士, Elvira Grandone 博士、このトピックスの外部委員である、腫瘍内科医の HadarGoldvaser 博士、腫瘍外科医の Cliona Kirwan 博士、血液学者の Cy Wilkins 博士である。

ガイダンスでは、乳癌患者の内分泌療法や他の全身療法に伴う血栓症リスクへの対処法に焦点を当てる。方法としては、これまでのエビデンスを集積して、評価し、

それぞれのエビデンスの質を決定し、臨床研究（Clinical Trial）として質の高いエビデンスに裏付けられた項目は RECOMMENDATION とし、質の低いエビデンスあるいは専門家の意見によるものは、SUGGESTION とした。

ガイドンスの内容は以下である：

- (A) 乳癌治療に伴う VTE リスク
- (B) 乳癌の全身療法施行中の薬剤による血栓予防の役割
- (C) 血栓リスクの高い治療中の VTE 症例のマネージメント
 - (1) 血栓リスクの高い治療を継続可能かどうか
 - (2) 血栓リスクの高い治療とともに抗凝固療法をすべき期間
- (D) 考慮すべき薬剤相互作用
- (E) 乳癌全身療法に伴う動脈血栓塞栓症

乳癌治療に伴う VTE では、術後 2 ヶ月までは血栓リスクが増加し、化学療法中および化学療法後でも初期の 2-3 ヶ月は血栓リスクが増大していた（Walker et al, Blood, 2016; Paulus & Rosenberg, Blood, 2016）。そして、抗エストロゲン製剤であるタモキシフェンは投与 3 ヶ月以内の血栓リスクは高まっていたが、アロマターゼ阻害剤の血栓リスク上昇はほとんどなかった。

CDK4/6 阻害薬では、血栓傾向が認められ、特に palbociclib と abemaciclib は血栓リスクを数倍に上げる一方、ribociclib は血栓リスク上昇傾向は認めるものの有意差はなかった（Watson et al, J Thromb Haemost, 2023）。

以上より、(A) 乳癌治療に伴う VTE リスクに関して、STATEMENT-1 は、「乳癌治療に伴う VTE リスク上昇を認めないのはアロマターゼ阻害薬、Fluvestrant、HER2 阻害薬であり、Potential risk があるのは、免疫関連薬、PARP 阻害薬、zoledronic acid であったが、さらなるデータの蓄積が必要である。確実に血栓リスクを亢進させるのは、タモキシフェンと CDK4/6 阻害薬である。」として 11 名の委員全員が賛同した。

そして、STATEMENT-2 は、「化学療法中の乳癌患者の血栓リスクを、癌患者の血栓リスクガイドラインによって層別化することを推奨する。

例えば、血栓素因は、タモキシフェンの血栓リスクをより増大させる。Factor V Leiden 変異はタモキシフェン治療中の乳癌患者の血栓リスクを 4.73 倍高めた (2.10-10.68, $p < 0.001$)（Gearber et al, JNCI, 2010）。また、タモキシフェン治療中の乳癌で、VTE を伴う症例（50 例）中 10 例が Factor V Leiden 変異を持っていたが、VTE を伴わない症例 100 例中、7 例が Factor V Leiden 変異を持っていた（ $p = 0.02$ ）（Kovac et al, Eur J Int Med, 2015）。」とした。

乳癌全身療法中の患者に対する薬理的血栓予防の役割に関する項目 (B) に関して、STATEMENT-3は、「VTEあるいは既知の血栓素因を持つ家族歴のない乳癌患者には、ルーチンで血栓素因の検査を行うことは推奨しない」として、11名の委員全員が賛同した。

STATEMENT-4では、「タモキシフェンあるいはCDK4/6阻害薬服用中でその他にひとつ以上の血栓リスクがある乳癌患者では、抗凝固療法をしていなければ、抗凝固薬による血栓予防を考慮した方が良いかもしれない (SUGGEST)。なお、その他のリスクとしては遺伝性血栓素因、検査で確認された抗リン脂質抗体症候群、VTEの既往のいずれかである。」これは、委員11名全員の賛同があった。なお、血栓素因に関し、比較的血栓リスクの低いFactor V Leidenヘテロ接合体やProthrombin G20210Aのヘテロ接合体を考慮すべきかどうかについては11名の委員全員の意見は一致しなかった。また、VTEの家族歴については、リスクを高めると考えられる。抗リン脂質抗体症候群のひとつの検査結果のみの陽性について考慮すべきかどうかについても11名の委員全員の意見は一致しなかった。

STATEMENT-5は、「タモキシフェンあるいはCDK4/6阻害薬治療中の患者が手術を受けた場合、可能であれば、血栓リスクが低下する約2週間、あるいは、手術後の血栓リスクが術前のレベルまで低下するまで、タモキシフェンあるいはCDK4/6阻害薬の投与を延期すべきである。ただ、これはケースバイケースで、術後の血栓予防が考慮されているかどうかにもよる。」として11名の委員全員の意見は一致した。

STATEMENT-6は、「血栓リスクのある治療中にVTEを発症した患者のマネージメントに関して、その血栓リスクのある治療を継続できるだろうか?についてである。タモキシフェンあるいはCDK4/6阻害薬で治療中の乳癌患者がVTE発症した場合、私たちは、個別にリスクとベネフィットをアセスメントしたあと、治療域の抗凝固療法とともに、この治療を続けられるであろうとsuggestする。」として11名の委員全員が賛同した。

STATEMENT-7~9も、血栓を起こしやすい乳癌治療を受けているVTE患者のマネージメント、特に、抗凝固療法の期間に関するものであるが、11名の委員全員が賛同した。STATEMENT-7は「VTEを起こした患者では、もし、出血リスクがなければ、タモキシフェンあるいはCDK4/6阻害薬を続けつつ、望ましい治療を継続しながら、長期の抗凝固療法を行っても良いと、わたしたちはsuggestする。」、STATEMENT-8は、「短期の抗凝固療法によるVTE予防が推奨される、タモキシフェンあるいはCDK4/6阻害薬で治療中の出血の高リスク症例では、私たちはも

し、可能であれば、VTE リスクを伴わない治療への変更を考慮することを suggest する。」である。

STATEMENT-9 は、「私たちは、担癌患者のVET予防ガイドラインに沿って抗凝固薬の選択と用量を決断することを推奨する。」である。

(D) 考慮すべき薬剤相互作用については、STATEMENT-10「タモキシフェンあるいはアロマターゼ阻害薬、fluevestrant、CDK4/6 阻害薬、GnRH 服用中の乳癌患者では、必要であれば同時に DOAC が使われることを suggest する。」として 11 名の委員全員が賛同した。

(E) の乳癌全身療法に伴う動脈血栓症については、Kofisrow-Khavar et al によると、約 20,000 例の解析で、アロマターゼ阻害薬服用中の患者の心不全発症は、タモキシフェン服用中の患者の心不全発症とくらべて、有意に多かった (HR 1.37; 95%CI 1.14-3.03)。心血管死についてもアロマターゼ阻害薬服用中の患者の心臓血管死発症は、タモキシフェン服用中の患者の心臓血管死発症とくらべて、有意に多かった (HR 1.50; 95%CI 1.11-2.04)。一方、心筋梗塞発症や虚血性脳卒中の発症には両者間で有意差はなかった。以上より、STATEMENT-11 は、「私たちは、アロマターゼ阻害療法は、心血管疾患の潜在的なリスクとして考えられると suggest する。」とした。この STATEMENT に対する賛同者は 11 名の委員中 10 名であった。

STATEMENT-12 は、「私たちは、タモキシフェンは動脈血栓症の臨床上有意味なリスクではないと、suggest する。」である。11 名の委員全員が賛同した。

以上をまとめると予防的抗凝固療法に関しては、特にエビデンスが不足している。そのため、このガイダンスの STATEMENT は、「臨床上的意思決定は、臨床的な判断の方が優先されるべきである。」とした。

(4) 急性リンパ性白血病成人患者における血栓・出血の頻度とリスク因子 (ENTHRALL 研究) : Avi Leader 博士 (Memorial Sloan Kettering Cancer Research Center)

National Comprehensive Cancer Network (NCCN; 全米の癌専門医療施設で構成されるガイドライン策定組織) の急性リンパ性白血病 (ALL) のガイドライン第 1 版では、原則的に ALL は、12 週までに導入治療を Vincristine, predonisolone, anthracycline, asparaginase, Ara-C, cyclophosphamide を用いて行い、52 週まで地固め療法、強化療法として、高用量の Ara-C, 高用量のメトトレキセート、エトポシド、allo あるいは auto 幹細胞移植を行い、そして、104 週まで維持療法として

6-メルカプトプリン, メトトレキサート, Vincristine, steroid を用いて行う。なお、フィラデルフィア染色体陽性の ALL では、imatinib, dasatinib, ponatinib というチロシンキナーゼ阻害薬の投与を追加する。さらに、中枢神経浸潤の予防のため、放射線療法や髄腔内化学療法を行う。

例えば、ALL において、VTE のリスク別に血栓予防を行うとすれば、以下のようになるだろう。VTE 低リスク症例では不要で、中等度であれば標準的予防として予防 DOSE の低分子量ヘパリンか DOAC であろうか。高リスク症例では強化予防として、治療 DOSE の低分子量ヘパリンやさらに抗トロンビン療法などが考えられるであろう。

そこで我々は ENTHRALL 研究を計画したが、その研究では参加施設で新たに診断された 18 歳以上の導入治療が始まったすべての急性リンパ性白血病 (ALL) 患者を登録して、VTE, major bleeding, clinically-relevant non major bleeding (CRNMB), 動脈血栓症、死亡をエンドポイントとして、抗凝固療法の効果を検証した。

カナダ、イスラエル、オランダ、米国の 13 施設が参加し、非 asparaginase 群 429 例、asparaginase 群 315 例が登録された。小児強化療法の割合が非 asparaginase 群では 23%であったが、asparaginase 群では 88%であった。Hyper CVAD 療法は非 asparaginase 群では 34%であったが、asparaginase 群では 2%であった。フィラデルフィア染色体陽性が非 asparaginase 群では 46%であったが、asparaginase 群 9%であったので、チロシンキナーゼ阻害薬の投与は非 asparaginase 群では 21%であったが、asparaginase 群 2%であった。このように非 asparaginase 群と asparaginase 群は大きく病態が異なっていた。

上記のような疾患群であったが、asparaginase 群では VTE の発症が、非 asparaginase 群と比べて 2.36 倍 (95% CI 1.59-3.5) 多かった。低分子量ヘパリンの投与は、asparaginase 群では VTE の発症を予防しなかった。

非 asparaginase 群では約 1/3 が、asparaginase 群では約半数がカテーテル関連血栓症であった。血栓の部位では、asparaginase 群では、非 asparaginase 群と比べて、脳静脈血栓症 (11% vs 2.9%)、肺塞栓 (18% vs 8.8%) が多かった。なお、動脈血栓症は多くなく、非 asparaginase 群のみその 1.1%に発症した。

多変量解析では、asparaginase 群での VTE 発症のリスクは D-dimer 高値 (1 $\mu\text{g/mL}$ 以上)、とヘモグロビン高値のみであった。

以上をまとめると、(1) asparaginase 治療中の ALL 症例には 90 日間で 22% と非常に高率に VTE が発症した。(2) asparaginase で治療されていない患者では、VTE は 13%であった。(3) 通常血栓予防にも関わらず VTE の頻度は高か

った。(4) 出血の頻度が低かったので、さらに強力な血栓予防が可能かもしれない。また、VTE のリスクと出血リスクで共通の因子はなかった。(5) D-dimer 高値 (1 µg/mL 以上)、とヘモグロビン高値は、VTE リスクを予知する因子となる可能性がある。

(5) **ISTH SSC 止血機能と腫瘍ガイドランスステートメント：脳腫瘍患者の抗凝固療法の開始について： Kristen Sanfilippo 博士 (米国)**

脳腫瘍は静脈血栓塞栓症 (VTE) と心房細動 (AF) のリスクである (Jacobson et al, BMC Cancer 2019; Mulder et al, Blood, 2021)。脳腫瘍患者の心房細動 AF リスクは、一般人と比べて 3-4 倍高い。

HOKUSAI Cancer や Canvas など、癌関連 VTE の予防に DOAC や低分子量ヘパリンの効果を評価したトライアルがいくつかあるが、脳腫瘍は余り含まれておらず、解析は困難であった。

そんな中、Ienger 等はメタアナリシスを行い、転移性脳腫瘍では、DOAC 投与下と低分子量ヘパリン投与下で、予防効果に差はなかったが、原発性脳腫瘍では、DOAC の予防効果が低分子量ヘパリンに優れた (RR 0.35 (95%CI 0.18-0.69)) (Ienger et al, J Thromb Haemost, 2023) と報告した。

ガイドライン作成の合理的理由であるが、(1) 臨床結果を予見する良質のエビデンスがない、(2) そのため、しっかりしたガイドラインの基準を作成するためのエビデンスが十分でなかった。(3) 脳腫瘍患者は、抗凝固療法を必要とする合併症を持つリスクが高い。(4) 抗凝固療法は脳腫瘍患者では脳出血リスクを高める。(5) 脳出血は癌患者では死亡のハイリスクである。(5) 現状用いることができるデータで、この患者群において抗凝固療法に関する決定を下すことができる。

そこで、今回のガイドランスステートメントでは、原発性および転移性脳腫瘍における心房細動 AF と VTE 発症にフォーカスする。

なお、動脈血栓塞栓症発症の癌の影響であるが、癌患者で多いとする報告 (Leader et al, JACC CardioOnc, 2023) と、影響はないとする報告 (Raposeiras-Roubin et al, Am J Cardiol, 2022) がある。

上記の結果を踏まえ、脳腫瘍患者における VTE 予防のガイドランスステートメントを作成中である。原発性では転移性より若干積極的に抗凝固療法を推奨し、また、脳出血を極力避けるように作成中であり、意見を教えていただきたい。

(6) 臨床的に有意な出血を来した癌患者の臨床結果について： **Deborah Siegal** 博士, **Avi Leader** 博士, **Kristen Sanfillipo** 博士, **Tzu Fei Wang** 博士

癌患者では抗凝固療法で出血の頻度が高い。年間数%から 10%に及ぶ。ただ、低分子量ヘパリンと VKA では大出血発症率に差がなかったとする報告がある (Pradoni et al, Blood, 2022)。また、抗凝固療法下では、担癌患者の年間大出血発症が 12.4%であった一方、非担癌患者では 4.9%であった (Ay et al, ESMO Open, 2017)。

HOKUSAI VTE Cancer、SELECT-D、Caravaggio 研究のメタアナリシスでは、大出血は DOAC に比べて低分子量ヘパリンで少ない傾向があったものの、有意差はなかった (RR 1.36[0.55-3.35]) (Muldler et al, Blood, 2020)。臨床的に意味のある非大出血も DOAC に比べて低分子量ヘパリンで少ない傾向があったものの、有意差はなかった (RR 1.74[0.64-4.47]) (Muldler et al, Blood, 2020)。

癌患者の抗凝固療法についてはデータが乏しく、SSC より以下のような研究を提案する。まず、研究デザインであるが、国際多施設共同後ろ向きコホート研究である。登録症例は、抗凝固療法下に出血を来して入院した活動性癌を持つ成人である。Primary endpoint は 30 日間の死亡である。Secondary endpoint は入院中の死亡、再出血、血栓症、治療、抗凝固療法再開、ICU、再入院である。

すでに 869 名が登録された。平均 68 歳、脳腫瘍は 2.1%、GI 腫瘍は 18.9%、肺癌 18.7%、前立腺癌 11.7%、転移性腫瘍は 47.8%である。DOAC は 22.2%、低分子量ヘパリンは 51.9%、ワルファリン VKA は 25.9%であった。また、抗血小板療法は 25.8%に施行されていた。出血としては、消化管出血が約 60%、泌尿生殖器系出血が約 20%、脳出血が約 13%であった。

現在、参加施設を募集中である。

(7) がん関連血栓症 (CAT) を持つ難症例のマネージメントについての改訂ガイドダンス： **Aurelian Delluc** (オタワ大学)：

本 ISTH SSC では 2013 年に、がん関連血栓症 (CAT) を持つ難症例のマネージメント (血栓症再発及び出血を含む) についてガイドダンスを報告している (Carrier et al, J Thrombos Haemost, 2013)。そこでは、抗凝固療法にもかかわらず再発した CAT、血小板減少症患者の CAT、出血患者の CAT、IVC フィルターの役割、CAT のマネージメントにおける DOAC の役割が論じられていた。

抗凝固療法にもかかわらず再発した CAT のマネージメントにおいては、VKA であれば低分子量ヘパリンへの変換を、低分子量ヘパリン投与中であれば、その増量

を suggest したが、それに関するエビデンスが最近報告された (Ihaddadene et al, *Thromb Res*, 2014; Schulman et al, *J Thromb Haemost*, 2015)。また、症状改善が認められない患者では、さらなる増量のために、抗 FXa 活性のピーク値を参考値として用いることを suggest した。

さらに、再発した CAT の予防のためには低分子量ヘパリンよりも DOAC の予防効果が優れていることが報告された (Rascob et al, *N Engl J Med*, 2018; Agnelli et al, *N Engl J Med*, 2020)。

2018 年には、*J Thromb Haemost* に、血小板減少患者におけるがん関連血栓症 CAT のマネージメントについてのガイダンスを発表した (Samuelson Bannow et al, *J Thrombos Haemost*, 2018)。

出血患者の CAT マネージメントでは、(1) まず、注意深い完全なアセスメントを推奨し、(2) まずは通常の支持療法を推奨する。(3) そして、大出血あるいは生命の危機となる出血時には、抗凝固療法は控えることを推奨する。(4) 大出血あるいは生命の危機となる出血患者で急性あるいは亜急性の CAT が生じた場合には、IVC フィルターを推奨する。(5) 一方、CAT 慢性期には IVC フィルターは推奨しない。(6) 出血の問題が片づけば、取り外し可能なものであれば IVC フィルターを抜去し、抗凝固療法の開始あるいは再開を推奨する。

IVC フィルターの役割については (1) 抗凝固療法の禁忌がなければ、IVC フィルターの留置は勧めない。(2) 抗凝固療法の禁忌がある患者あるいは、致命的な肺塞栓症の潜在的リスクがある患者には IVC フィルターの留置を suggest する。(3) そして、抗凝固療法の禁忌がなくなれば、IVC フィルターを抜去し、(低分子量ヘパリンを用いた) 抗凝固療法を再開することを推奨する。

根拠としては、IVC フィルター留置継続 150 例 vs IVC フィルターなし 454 例を約 5 年間追跡したメタアナリシスで、DVT 発症、すべての死亡、出血が IVC フィルター留置継続群で有意に増加していたからである (Takase et al, *EJIM*, 2020)。

2013 年のガイダンスでは、DOAC の発売後時間が経過しておらず、エビデンスが不足していたため CAT の初期治療や長期の治療に DOAC を用いることに反対というガイダンスを出したが、数多くのエビデンスが報告され、このガイダンスの効力は現在では消失したと考えられよう。2022 年の ESC、2022 年の ITAC、2022 年の NCCN、2021 年の ASH、2019 年の ASCO の CAT のマネージメントに関するガイドラインではすべて、良好なエビデンスがあるとの根拠で、CAT の様々な場面で、DOAC を推奨している。

さて、今後明らかにしていかなければならない新規のプロジェクトとして、(1) カテーテル関連の上肢の DVT、(2) 比較的小さな範囲の肺塞栓症、(3) 腫瘍血栓がある。

2014 年に本 SSC から、癌患者におけるカテーテル関連の上肢 DVT に関するガイダンスを発表している (Zwicker et al, J Thrombos Haemost, 2014)。急性期の治療として我々は低分子量ヘパリンを推奨した。そして、中心静脈をカテーテル抜去する前 (3-5 日) に短期の抗凝固療法を行うことを suggest した。長期的には、症状のある上肢カテーテル関連血栓症では、3-6 ヶ月の抗凝固療法を suggest 推奨する。上肢 DVT ではカテーテルが留置されている限り、抗凝固療法を継続することを suggest する。

各学会等でのガイドラインでは、カテーテル関連上肢 DVT の取り上げられ方はまちまちである。2022 年の ESC ガイドライン、2019 年の ASCO ガイドラインには、記述がない。2022 年の ITAC ガイドラインおよび 2022 年の NCCN ガイドラインでは、最低 3 ヶ月、カテーテルが留置されている間の抗凝固療法が推奨されている。2021 年の ASH のガイドラインでは、抗凝固療法下の中心静脈カテーテルを是としている。

比較的小さい Distal DVT をもつ非癌患者では 90 日間の再発率は 1.14%であったのに対し、担癌患者では 3.61%と多かった (Garanaud et al, JCO, 2024)。なお、近位部の DVT をもつ担癌患者では 4.02%とさらに多かった。Distal DVT 90 日間の出血率は 0.74%であったのに対し、Distal DVT 担癌患者では 2.71%、近位部の DVT をもつ担癌患者では 3.64%であった。

Distal DVT あるいは表在性静脈血栓症がある非癌患者では、3 年間の追跡ではほとんど肺塞栓を起こさなかったが、Distal DVT あるいは表在性静脈血栓症がある担癌患者では、近位部 DVT 担癌症例と同程度に約 50%の症例が肺塞栓症を起こした (Garanaud et al, Thromb Res, 2018)。

最後に腫瘍血栓についてである。腫瘍血栓の存在は VTE の強力なリスクであり、腫瘍血栓がない担癌患者の通常の VTE 発症と比べて、腫瘍血栓のある担癌患者では発症が 7.1 倍多かった (Kaptain et al, JACC:cardionco. 2022)。

Subcommittee on Women's Health Issues in Thrombosis and Hemostasis

浜松医療センター

小林 隆夫

2024年6月23日（日）16:30-18:30

Hybrid Meeting

Chair: Robert Sidonio（アメリカ）

Co-Chair: Cristina Belizna（フランス）、Offer Erez（イスラエル）、Rezan Abdul-Kadir（イギリス）、Anne Kinga Malinwoksi（カナダ）、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）

一昨年からChair になった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）、Rezan Abdul-Kadir（イギリス）、Anne Kinga Malinwoksi（カナダ）、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は女性の一生涯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22日（土）にWHITHとゲノミクス、VWFおよび血小板の生理学との合同セッションが、6月25日（火）にWHITHとDIC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
2. 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
3. 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
4. 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

5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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。

CORA (Controversies in Rheumatology and Autoimmunity) プロジェクト: 妊娠中の抗リン脂質抗体症候群 (APS) に対する現在の治療方法および APS 妊婦の妊娠合併症に関する登録事業

発表者: Cristina Belizna, MD, PhD – University Hospital Angers (フランス)

彼女はまず現地参加できないことを謝罪して CORA プロジェクトに関する講演を開始した。

背景: 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 (抗リン脂質抗体陽性基準を満たさないが、10 週以前の流産既往が 3 回以下の女性) の国際的な登録が進行中である。

目的: APS 妊婦と血清学的に APS の基準を満たさない妊婦の臨床像、検査所見、妊娠合併症などのデータを収集する。患者は I 群 (シドニー基準を満たす APS)、II 群 (臨床的にはシドニー基準を満たすが、検査所見では満たさない)、III 群 (検査所見はシドニー基準を満たすが、10 週以前の流産は 3 回以下) とし、コントロールとして妊娠分娩が成功して生児を得ているシドニー基準を満たす APS 女性である。

方法: 検査データとしては、通常の抗リン脂質抗体陽性率とその力価、通常でない抗リン脂質抗体として抗フォスファチジルエタノールアミン・抗フォスファチジン酸・抗フォスファチジルセリン・抗フォスファチジルイノシトール・抗フォスファチジルセリン/プロトロンビン・抗ビメンチン/カルジオリピン複合体・抗アネキシン A5・抗β2GP1 (ドメイン 1,4,5) 抗体、測定法、各地区の正常域、正常域の算出方法などを調査する。臨床データとしては、産科合併症や血栓症の種類、関連する自己免疫疾患、治療方法、治療に対する

反応、反復する異常妊娠数、予期しない入院数、副作用数などを調査する。

調査期間：2021年7月から3年間とし、2025年7月に結果を集計する。

分娩後発症 VTE の診断及び転帰における人種格差への理解

発表者：Marc Carrier, MD – Department of Medicine, University of Ottawa at the The Ottawa Hospital (カナダ)

背景：妊娠および分娩は VTE リスクが増加する期間である。例えば、非妊時の VTE リスクが 0.01%であるのに対し、妊娠中には 0.12%、血栓性素因はないが一親等の家族歴がある場合は 0.5%、家族歴のない Leiden 変異およびプロトロンビン変異のヘテロでは 1.0~1.2%、血栓症予防のない選択的人工膝関節置換術や人工股関節置換術では 4.3%、家族歴のない Leiden 変異のホモタイプでは 4.8%、家族歴のあるプロテイン S 欠乏症では 6.6%などと報告されている。すなわち、妊娠中および分娩後には 100 人に 1 人が症候性 VTE を発症することになる。そして、表 1 に示すように妊娠関連 VTE は人種により異なっている。

表 1 妊娠関連VTEの人種差

研究	結果の表示	アフリカ系 アメリカ人	白人	アジア系	ヒスパニック系	アメリカ先住民	P値
アメリカ国内の 入院患者 (2000-2001) ¹	頻度	2.6/1000人	1.8/1000人	1.1/1000人	1.3/1000人	—	<0.001
アメリカ国内の 入院患者 (2007-2015) ²	調整オッズ比 (95%CI)	1.55 (1.34-1.79)	1.0	0.58 (0.41-0.81)	0.60 (0.49-0.73)	0.81 (0.40-1.64)	—
ワシントン州立病 院報告システム (1987-2011) ^{3*}	調整オッズ比 (95%CI)	1.50 (1.10-2.04)	1.0	0.67 (0.48-0.94)	0.80 (0.61-1.06)	0.83 (0.48-1.43)	—

1. James et al. Am J Obstet Gynecol 2006; 2. Elgendy et al. Mayo Clin Proc 2021; 3. Blondon et al. JTH 2024; *: 分娩後のみ

また、リスク因子も人種によって異なっており、特にアフリカ系アメリカ人やアメリカ先住民に妊娠高血圧症候群や早産および胎児発育不全などが多い。さらに、分娩後 3 ヶ月までに発生する肺塞栓症は、適切な血栓症予防群に対し不適切な予防群では有意に多く ($p<0.001$)、突然死も同様に有意に多い。

目的：主たる解析目標は人種別の確定的 VTE 診断、診断時の重症度、その後の予後とし、二次的な目標は VTE 診断と予後における人種と近隣における民族の集中・移民状況・言語格差との相互関係を明らかにすることである。

方法：データベースはカナダの出入国管理システムとオンタリオ州の保険プログラムの情

報を用いた。研究デザインは、結果 1 として、VTE 診断前の健康管理データベースでの調査、結果 2 として、症例の確定 (CT や圧迫法による超音波診断) 後の重症度判定 (再灌流療法、昇圧薬使用、30 日死亡率)、結果 3 として、健康管理調査 (入院、ICU 入院、入院期間、外来での経過観察頻度、再入院など) をいくつかのデータベース (BORN、Ontario Census Area Profiles、IRCC、DAD、OHIP、OLIS、CCHS) を用いて調査する。フォローアップは VTE 診断後 90 日間である。相互変数としては、人口調査エリアの少数民族の割合、移民状況、母国言語であり、基本的な特徴としては、年齢、性別、妊娠週数、妊娠分娩歴、分娩方法、妊娠高血圧症候群を含む妊娠合併症、最終的な身長と体重、遺伝性血栓性素因、SLE、腎疾患、炎症性腸疾患、遷延分娩、分娩後出血などを調査する。

結果：現在調査中であり、2025 年には結果が判明する予定である。

妊娠分娩におけるタイプ 2B フォンビレブランド病 (VWD) 女性の診断と管理に関するコンセンサスを得るためのデルファイ法

発表者：Maha Othman, MD MSc PhD – Department of Biomedical and Molecular Sciences, School of Medicine, Queen's University, Kingston, Ontario, Canada (カナダ)

背景：タイプ 2BVWD は全 VWD の 5%以下で、常染色体顕性遺伝である。A1 ドメインの一塩基置換により血小板上の GP1b 受容体に対するフォンビレブランド因子 (VWF) の結合増加に起因する。血小板減少は中等度であるが、手術や妊娠などのストレス下で悪化する。臨床像や検査所見は、通常ヘテロである。妊娠分娩時には、質的異常のため VWF の正常化はできず、血小板数の持続的な減少を来す。治療薬であるデスマプレシン (DDAVP) は禁忌とされ、VWF や血小板数の安全域は知られていない。現時点では管理方法に関するエビデンスに乏しく、管理は主として経験則に基づく。2023 年 1 月に ISTH の SSC Communication から Dr Miljic により次のような登録結果が報告されている。すなわち、1) タイプ 2BVWD の約 20%は妊娠中に診断されている。2) 出血合併症は依然として問題である。3) 重度の血小板減少は普通に見られる。4) 安全な VWF レベルは文献や医療者間でばらつきがある。5) 測定頻度は多様である。6) 医療者間における止血管理方法は幅広い。7) 治療にも拘らず 50%以上の妊娠で出血が見られる。8) 最良の管理方法にはエビデンスがない、である。

目的：そこで SSC の WHITH では、タイプ 2BVWD 女性の妊娠分娩時における管理基準のコンセンサスを得て、ISTH のガイドランスを作成することにした。

方法：リアルタイムデルファイ法にて適切な管理方法を決定する。適切性に基づく管理方法は、1-3 点は不適切、4-6 点は保留、7-9 点は適切として採点することによる。そして管理基準は、70%の参加者が適切と投票し、15%以下の参加者が不適切と投票した場合に採用とする。

結果：ラウンド 1 の不適切な管理方法の例は以下の通りである。「管理方法：血漿 VWF、

VIII 因子レベルおよび血小板数の測定は、妊娠初期、妊娠第 2 三半期に少なくとも 1 回、妊娠 34-36 週、その後は毎週とする。そして、何らかの侵襲的な行為を行う前には繰り返し測定する。」これに対し投票では、不適切 4 人 (28.57%)、保留 1 人 (7.14%)、適切 9 人 (64.29%) であり、不適切とされた。理由は、妊娠第 2 三半期、その後妊娠 34-36 週には大きなギャップがあり、早期に分娩する女性では最新の値が把握できない可能性があるからである。そこで、管理方法は次のように改変された。すなわち、「血漿 VWF、VIII 因子レベルおよび血小板数の測定は、妊娠初期、妊娠第 3 三半期に少なくとも 1 回、そして分娩後 1 週以内とする。測定の頻度と時期は、個々の臨床的判断に合わせて行う。」ラウンド 2 の結果は、合計で 6 つの管理方法が提唱されているが、これらすべては査読者のコメントに基づいて少し修正した方が適切であるように思える。例えば、先程の改変された管理方法は「血漿 VWF、VIII 因子レベルおよび血小板数の測定は、妊娠初期、妊娠第 3 三半期に少なくとも 1 回、そして分娩後 1 週以内とする。測定の頻度と時期は、個々の臨床的判断に合わせて行う。」であるが、投票では不適切 1 人 (7.14%)、保留 1 人 (7.14%)、適切 12 人 (85.71%) であり、適切とされた。しかし、VWF や血小板は分娩前にしばしば減少することがあるので、分娩前の測定を追加すべきではないかとの意見があった。これらの患者では VWF の補充や血小板数が少ない場合の血小板輸血が分娩後出血の予防に繋がるからであり、このことは分娩後 1 週以内より早い時期の測定に価値があるからである。そこで、この管理方法は以下のように修正された。すなわち、「血漿 VWF、VIII 因子レベルおよび血小板数の測定は、妊娠初期、妊娠第 3 三半期に少なくとも 1 回、分娩間近、そして分娩後 1 週以内に少なくとも 1 回とする。測定の頻度と時期は、個々の臨床的判断に合わせて行う。」

結論：次のステップは以下のように考えている。1) 中心的なグループでの討論を踏まえ、推奨レベルの同意を得る、2) 論文ドラフトの作成、3) ISTH のガイダンス/ガイドライン委員会での査読、4) 2 週間程度のパブリックコメント、5) 必要に応じて調整をしてから JTH への投稿、である。

Q&A 司会 : Angela Weyand, MD – Division of Hematology/Oncology, Department of Pediatrics, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, MI, USA (アメリカ)

ミシガン医科大学の Dr. Weyand の司会で 15 分間の Q&A があつた。

分娩後出血 (PPH) との闘うためのロードマップ

発表者 : Offer Erez, MD – Soroka University Medical Center (イスラエル)

背景：なぜ PPH との闘うためのロードマップが必要か。その理由は全世界の妊産婦死亡数は毎年 75,000 人と推定され、全妊産婦死亡の約 25% は PPH に起因するからである。そし

て、PPH 死亡の 99%は資源が不足している地域で起こっており、これらの死亡の多くは予防可能と考えられる。地域別では、西および中央アフリカが最も多く、次いでサハラ砂漠以南のアフリカ、東および南アフリカ、南アジア、東アジアおよび太平洋地域、ラテンアメリカおよびカリブ海地域、中東および北アフリカ、東ヨーロッパおよび中央アジア、ヨーロッパ、北アメリカ、そして西ヨーロッパの順である。妊産婦死亡は過去 5–10 年に渡り変化なく、全世界では 10 万出生に対し 223 人である。そこで、WHO は SDG Target 3.1 で、10 万出生に対し 70 人まで死亡数を減らすことを目標にしている。

目的：2023 年から 2030 年までの PPH との闘うためのロードマップを作成する。全ての利害関係者は目標達成に見合う主な活動を必要とし、主たる活動に関する仕事には重複を避け、国を越えて緊急に PPH に対する仕事を向上させるように利害関係者を励ますことを目的とする。

方法と今後の展望：研究の役割は、現状に対する理解を向上させることであり、予防、診断、治療戦略、医療介入を新たに発展させる。2023 年にはロードマップを作成し、WHO は正式なロードマップを公表する。2024 年には最優先課題の研究を行うように提唱し、WHO は効果的なエビデンスの提言を公表する。2025 年は最初の世界 PPH データとし、世界的なモニタリングシステムを確立する。2026 年には新規の入手構想を発動する。2027 年には最優先研究の最初の結果を公表する。2029 年には支持体制をアップデートし、2030 年にまでに強化されたガイドラインやそれに派生するツールを公表する。リサーチクエストジョンとしては、トラネキサム酸と熱安定性カルベトシン（オキシトシンの新規薬剤）とバルーンタンポナーデの効果の比較、体循環安定の臨床基準 vs. 出血量測定、低いし中間所得国向けの治療方法の発展に対する民間部門との約束などがある。実行可能例としては、PPH 管理においてエビデンスに基づいた推奨方法の採用、低いし中間所得国において質が担保された最適な PPH 戦略、国ごとのエビデンスに基づいた PPH 管理方法の向上、PPH 女性を管理する前線に立つ医療者の訓練プログラムなどである。分野横断的事項としては、推奨方法を用いた早期発見・早期治療戦略、PPH 管理におけるショック指数などの診断アルゴリズムや修正産科警告スコアなどの早期発見戦略、PPH 管理の質向上および現状の通常管理との比較チェックリスト、PPH に起因する妊産婦死亡を減らすための妊婦および新生児死亡調査プログラムの活用、そして通常妊婦と PPH ハイリスク妊婦におけるトラネキサム酸による PPH 予防効果の調査などである。

ISTH は富裕国の研究を加速させるために、止血に焦点を絞った仕事を WHO と共同でどのようにすべきか。

発表者：Homa Ahmadzia – George Washington University School of Medicine and Health Sciences (アメリカ) しかし、実際には発表せず、代わりに Dr. Erez が発表した。

PPH の研究は、基礎疾患の理解、産科出血のバイオマーカーの識別、PPH 管理の向上な

どである。まだ顕性化していない DIC においてトロンビン産生の増加、血小板活性化、顆粒球活性化によって消費が亢進し、血栓形成や線溶亢進が起こり、出血と臓器障害を来す顕性 DIC となる。Gallo DM らは、母体血漿サイトカインと弛緩出血の関連性について報告している。それによると、IL-16、IL-6、IL-12、IL-23p46、MCP-1、IL-1 β 、IP10 などが PPH 症例においてコントロールより有意に増加していた (J Perinat Med, 2022)。同様に、Ahmadzia HK は正常妊婦と PPH 症例において多くの血漿蛋白の非依存的解析を行った。その結果、いくつかの蛋白は PPH リスクと関係があったため、将来のバイオマーカーの可能性があると結論した。

さて、PPH の管理は ROTEM FIBTEM A5 を用いて行う。すなわち、1000mL 以上の出血が推定される場合は、FIBTEM を回し、A5 > 15mm なら、FFP のオーダーなし (ただし、出血が継続していれば再度 FIBTEM 測定)、A5 が 12-15mm で出血持続もしくは出血ハイリスクの場合は FFP をオーダー、A5 < 12mm ならすぐ FFP オーダー、A5 < 7mm の場合は FFP オーダーに加え、直ちにフィブリノゲン製剤投与を行う。なお、FFP 投与しても出血持続する場合はトラネキサム酸を投与する。

産科出血による死亡を減らすためには、高所得、中間所得および低所得の国において教育活動が必要であり、その評価ツールを開発し、低ないし中間所得国においてトレーナーのネットワークを展開させることが重要である。そして、臨床評価に必要な妊娠特異的な止血スコアを開発し、PPH 治療の有効性を分析する世界的な協力体制を構築することなどが大切であると思われる。

ISTH は貧困国の研究を加速させるために、止血に焦点を絞った仕事を WHO と共同でどのようにすべきか。

発表者 : Munira Borhany, MBBS, MCPS, FCPS, FRCP (Edin), FRCPath – Dr Ziauddin Hospital, Haemophilia Welfare Society, Karachi (パキスタン)

低ないし中間所得国が直面する問題は、限られた資金、研究文化の欠如および不十分な働き手である。しかし、これらの問題があるにも拘わらず、地域での研究は科学的な発展や患者ケアのために活気に満ちている。低ないし中間所得国の研究に対する ISTH と WHO のサポートは世界人口の 85% の健康を向上させている。本日の発表は貧困国の血栓止血研究を向上させる共同的努力に関することである。

WHO のミッションは、健康増進、世界の安全および弱者救済である。国連は公共の健康のための特別な組織を作らねばならない。優先順位は、感染症との闘い、全世代に渡る健康増進およびそのシステムの強化である。主な機能としては、世界の健康基準の決定、熟練者と物資の供給、特に貧困国におけるインフラの強化である。ISTH のミッションは、血栓止血異常の予防法、診断法、治療法の向上であり、1969 年に創立し、ゴールは研究、教育、臨床の実践を育成することである。主な活動は、血液異常の研究に対する金銭的援助、

トレーニング、ワークショップ、カンファレンスの提供、臨床ガイドラインの作成および発展である。そして、先進国であるアメリカ、ドイツ、日本などと後進国であるパキスタン、ナイジェリア、バングラデシュなどとの協力が必要である。例えばパキスタンでは、止血異常の診断や治療は限られているため、パキスタンにおける ISTH と WHO の合同プロジェクトは地域のヘルスケアに対するインフラ整備、専門家の育成、疫学研究の実践などの向上を目的としている。

共同研究の例として、ノボノルディスクと ISTH と世界血友病連盟との研究がある。先天的な出血異常の診断にとって遺伝子検査は重要であり、近年の研究はこれら疾患の世界における頻度が明らかになった。これらの研究プロジェクトにとって ISTH と WHO の資金援助が役立った。例えば、パキスタンにおける先天性出血異常として、第 IX 因子欠損症、第 XIII 因子欠損症、血友病 A、VWD、グランツマン血小板無力症、フィブリノゲン異常症などを論文で公表できた。なお、表 2 のようにノボノルディスク血友病ファンドによってパキスタンの先天性出血性素因の現状を明らかにできたが、血友病 A が最も多い。

疾患	症例数 (4763)	%
XI因子	2	0.04
II因子	4	0.08
V+VIII因子	11	0.23
V因子	27	0.57
フィブリノゲン	32	0.67
X因子	44	0.92
VII因子	69	1.45
XIII因子	70	1.47
血友病B	546	11.5
VWD	820	17.25
血友病A	3138	65.9

貧困国の問題点は、研究トレーニング・指導者および資源などの制度的なサポート不足、研究者が英語ネイティブでないための言語のバリア、国ごとの優先研究課題の相違、高額な出版費用であり、このためには制度的な研究サポート、研究者の必要に応じたトレーニング・指導者の供給、国際誌の編集委員会の多様性、貧困国の著者の出版費用の無料化などが必要である。

結論としては、感染症や血栓止血疾患にフォーカスを当て、WHO と ISTH の共同の下に研究、教育、臨床の向上を通して世界の健康水準を高める。パキスタン政府としては、

健康増進のインフラ整備、トレーニングプログラムやワークショップの促進、疫学研究の協力などを行う。以上により、貧困国の健康増進システムの強化、血液疾患の診断・治療法の向上、弱者の健康や安全を推進することが重要である。

Q&A 司会者 : Amihal Rottensteich, MD – Rockefeller University (アメリカ)

ロックフェラー大学の Dr. Rottensteich の司会で、PPH に関する、特に発展途上国の対策についての 15 分間の質疑応答があった。

最後に Chair の Dr. Robert が演者および参加者に謝意を述べて 2 時間のセッション時間（実際には 96 分間）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。ただし、今回のセッションは全体的にみて低調で議題も少なく、また発表者である Dr. Ahmadzia は参加せず、Dr. Robert が Chair になってからは年々衰退しているように思える。来年からの奮起を期待したい。

Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies

藤枝雄一郎、渥美達也

(北海道大学 大学院免疫・代謝内科学教室)

2024 年 6 月 24 日

SSC Session - Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies

2024 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 13- SSC Session - Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies」は、2024 年 6 月 24 日に BallroomB1 で開催され、全部で 8 演題が発表された。現地聴講者は 300 人程度であり、「Replay」としてオンデマンド配信された。

SSC 013.1 Hannah, Cohen (United Kingdom)

Session introduction and overview

Moderator である。Hannah, Cohen がコロナ感染症により出席できず、Dr Kathleen Freson (Belgium) が代わりに Introduction として、ISTH-SSC Subcommittee LA/aPL (<https://www.isth.org/page/SSC>) 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。

2023 年に publication された論文は以下であった。

- ① Vandeveld A, Gris JC, Moore GW, Musiał J, Zuily S, Wahl D, Devreese KMJ.
Added value of antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies in the workup of obstetric antiphospholipid syndrome: communication from the ISTH SSC Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. *J Thromb Haemost.* 2023 Jul;21(7):1981-1994.
- ② Hannah Cohen, David J. Werring, Arvind Chandrethea, Prabel Mittal, Katrien M.J Devreese, David A. Isenberg for the ISTH SSC LA/aPL Subcommittee Study Group.
Survey on APS diagnosis and antithrombotic treatment in patients with ischemic stroke,

other brain ischemic injury or arterial thromboembolism in other sites: J Thromb Haemost. 2023;21(10):2936-76.

- ③ Vandeveldel 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. J thromb Haemost. 2024. Epub ahead of print.
- ④ Devreese KMJ, Bertolaccini ML, Ware Branch D, de Laat B, Erkan D, Favaloro EJ, Pengo V, Ortel TL, Wahl D, Cohen H. Guidance on laboratory detection and interpretation of antiphospholipid antibodies for diagnosis of antiphospholipid syndrome: an update. Submitted to ISTH Guidelines and Guidance Committee.
- ⑤ 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 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria Solid-Phase based Antiphospholipid antibody (aPL) Domain: Collaborative Efforts to Harmonize ELISA and non-ELISA aPL Tests. 2024. Submitted to J Thromb. Haemost.

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：

<https://my.isth.org/communities/community-home?CommunityKey=efb5cca9-2e2f-42b7-8fa5-71289ecd894f>

SSC 013.2 Dr Stephane Zuily (France)

ACR/EULAR Classification criteria

2023 ACR/EULAR classification criteria for APS に関する解説が行われた。APS は血栓症、妊娠合併症に加えて、激症型 APS、微笑血管障害 APS、そして無症候性の患者群が存在しており、多様性がある。New criteria のコンセプトはどの程度 APS なのかに focus したものであることであり、例を挙げながら、説明がされた。

48 歳男性、BMI34・高血圧・脂質異常症

虚血性心疾患、抗リン脂質抗体：LA+、IgG anti-β2GPI 90 (GPL)

48 歳男性、BMI34・高血圧・脂質異常症

虚血性心疾患、抗リン脂質抗体：IgM anti- β 2GPI 90 (MPL)

APS は抗体のプロファイルによってリスクが異なる。本症例のように同じ患者背景であっても、抗体のプロファイルにおいて、抗リン脂質抗体が複数陽性である、IgG 型抗体が陽性である方が APS らしい。

48 歳男性、BMI34・高血圧・脂質異常症

虚血性心疾患、抗リン脂質抗体：LA+、IgG anti- β 2GPI 90 (GPL)

48 歳男性、心血管イベントリスクがない

虚血性心疾患、抗リン脂質抗体：LA+、IgG anti- β 2GPI 90 (GPL)

血栓性 APS において、抗リン脂質抗体は血栓のリスクの 1 つであり、それ以外の血栓リスクによって血栓症を発症する。言い換えるとその他のリスクがなく、血栓症が起きた場合は抗リン脂質抗体の合併を疑う必要がある。

48 歳男性、BMI34・高血圧・脂質異常症

虚血性心疾患、抗リン脂質抗体：LA+、IgG anti- β 2GPI 90 (GPL)

48 歳男性、BMI34・高血圧・脂質異常症

虚血性心疾患、肺塞栓症、Libman-Sacks endocarditis、抗リン脂質抗体：LA+、IgG anti- β 2GPI 90 (GPL)

Non-criteria manifestation とされている症状も抗リン脂質抗体と関連があることが報告されている。したがって、non-criteria manifestation も APS らしさを示す症状である。

上記の解説ののち、ACR/EULA の分類基準について紹介をした。Classification criteria は特異度が高い集団をピックアップした clinical trial を前提とした分類基準であることと日常臨床の診断には用いないことが強調された。

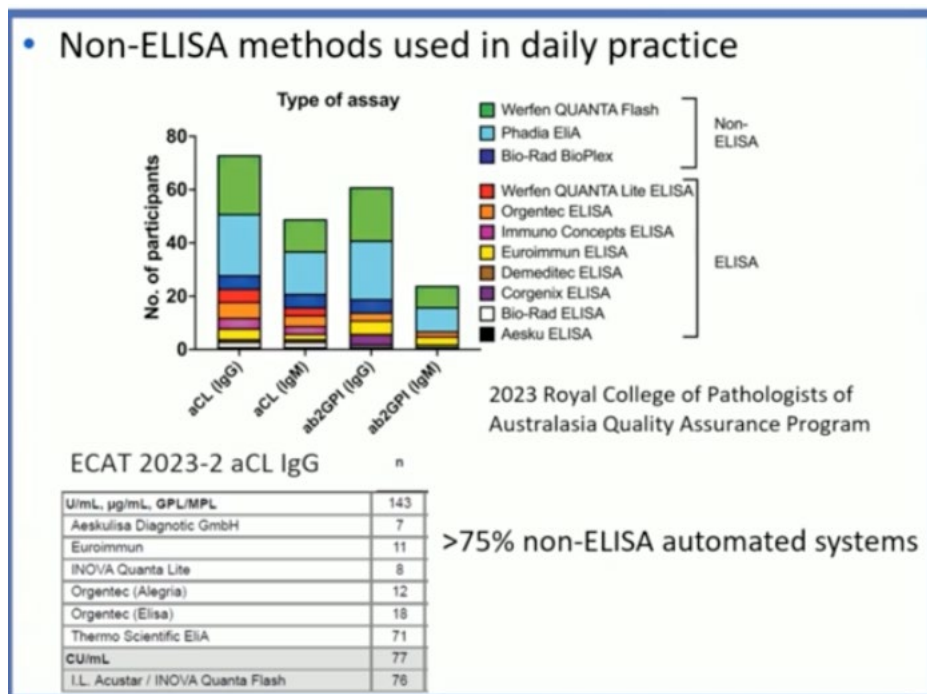
SSC 013.3 Dr Katrien MJ Devreese (Belgium)

Laboratory testing for the diagnosis of antiphospholipid syndrome

New SSC recommendations on laboratory testing for the diagnosis of antiphospholipid syndrome in routine practice

2018年にISTH-SSCよりDiagnostic lab criteriaを発表しており、抗カルジオリピン抗体(aCL)と抗β2GPI抗体(aβ2GPI)はこの基準値として健常者の99パーセンタイルを推奨し、Triple positiveを検出することを重要視していた。また検査手法としてELISAないし自動機を推奨した。ACR/EULARの新基準において、新分類基準では各抗体の基準値をmoderate(40–79 units) high(≥80 units)と定義し、検査手法はELISAのみとした。検査法をELISAに限定した点、基準値を変更した点などに対し、多くのCorrespondenceが投稿された。

具体的にはaCLとaβ2GPIはELISAに限定されているが、実臨床において75%がELISA以外を使用している。



そこでaPL検査基準の改定を予定している。改定検査基準ではnon criteria抗体であるホスファチジルセリン依存性プロトロンビン抗体(aPS/PT)やβ2GPIドメインI抗体、IgM、IgA抗体に関する情報が含まれる。現在Journal of Thrombosis and Haemostasisに投稿している。

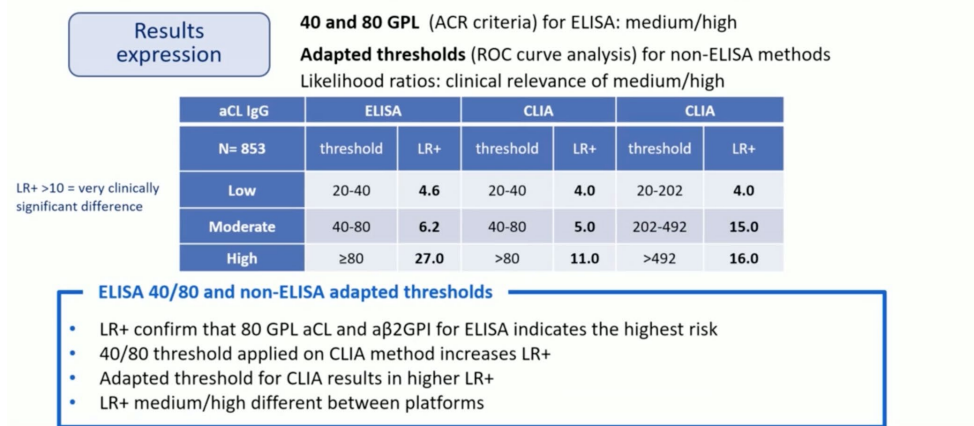
SSC 013.4 Dr Katrien MJ Devreese (Belgium)

Harmonization of ELISA and non-ELISA tests for antiphospholipid antibodies

aCL および a β 2GPI 検査は、solid phase assay であり、ループアンチコアグラントと異なり、急性期の炎症性蛋白や抗凝固薬の干渉を受けない。ただ BioPlex

(Bio-Rad 社)、QUANT Flash (Werfen 社)、EliA (Thermo 社) など多くの自動機試薬が存在する。ELISA と自動機間では検査結果に良好な相関が認められ、自動機の使用によって測定値の施設間差が改善されるが、自動機試薬間での力価は異なる。また新分類基準では各抗体の基準値を moderate (40–79 units) high (≥ 80 units) と定義し、検査手法は ELISA のみとしていることから、non-ELISA アッセイと ELISA の harmonization が必要となった。APS ACTION と SSC で共同し、ELISA と non-ELISA 試薬間の harmonization を行い position paper を投稿している。

Semiquantitative interpretation of aCL and a β 2GPI

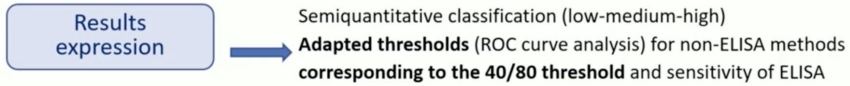


Vandevelde A. et al. Semiquantitative interpretation of anticardiolipin and anti β 2glycoprotein I antibodies measured with various analytical platforms: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. *J Thromb Haemost* 2022, 20: 508-524.



その他、半定量によって各試薬毎に低値、中値、高値 (L-M-H) の基準値を設定した。

Semiquantitative interpretation of aCL and aβ2GPI



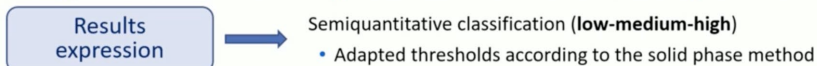
N=853 TAPS	ELISA GPL/MPL	CLIA U/mL	MFI U/mL		ELISA GPL/MPL	CLIA U/mL	MFI U/mL
aCL IgG				aβ2GPI IgG			
Moderate	40	202	748	Moderate	40	1959	2300
High	80	492	1955	High	80	4904	5118
aCL IgM				aβ2GPI IgM			
Moderate	40	45	36	Moderate	40	31	47
High	80	170	121	High	80	66	83

Moderate/high cutoff CLIA/MFI vs ELISA

- 40/80 is only applicable for ELISA
- Higher for IgG vs IgM for CLIA and MFI
- Is higher for CLIA and MFI
- Is different for aCL and aβ2GPI for CLIA and MFI

また Standard に関する検討も行っている。これまで aCL の Standard は、Sapporo standard と呼ばれるモノクローナル抗体 (IgG:HCAL, IgM:EY2C9)、Harris standard (患者血清、IgG/IgM)、MoAb EM6 IgG が使用されており、各試薬毎に standard の基準値を設定した。

Semiquantitative interpretation of aCL and aβ2GPI



N=853 Thrombotic population	ELISA GPL/MPL	Sapporo CLIA	Harris CLIA	MoEM6 CLIA		ELISA GPL/MPL	Sapporo CLIA	Harris CLIA	MoEM6 CLIA
aCL IgG					aβ2GPI IgG				
Moderate	40	259	127	153	Moderate	40	2362	833	1519
High	80	592	244	380	High	80	3693	1650	3365
aCL IgM					aβ2GPI IgM				
Moderate	40	98	23	/	Moderate	40	44	10	/
High	80	210	65	/	High	80	106	33	/

Moderate/high threshold CLIA vs ELISA

- 40/80 is only applicable for ELISA
- Low thresholds for Harris Standards for IgM
- Is higher for CLIA (and MFI)
- Is different for aCL and aβ2GPI for CLIA (MFI)
- Higher for IgG vs IgM for CLIA (MFI)

Vandevelde A. et al. Semiquantitative interpretation of anticardiolipin and antiβ2glycoprotein I antibodies measured with various analytical platforms: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. J Thromb Haemost 2022, 20: 508-524



aβ2GPI の standard は WHO の standard を用いて検討する。

SSC 013.6 Dr Joke Konings, PhD – Synapse Research Institute (Netherlands)

Standardization of thrombin generation assays 2.0: results

2018年に質問票を用いて Thrombin Generation Assay (TGA) の標準化状況を調査した結果、TGAの実施方法が施設によって様々であることが判明した。これを受けて、TGAのガイドラインが作成された。

研究グループは、50以上の施設で血漿サンプルを用いたバリデーション研究を実施した。この過程で、プロトコルにおける温度管理の重要性が確認された。また、半自動化アッセイや完全自動化アッセイの重要性も強調された。TGAの標準化に関して、30グループから得られた37のデータセットを用いて評価が行われ、さらにCAT (Calibrated Automated Thrombogram) アッセイを用いた比較研究も実施され、各アッセイ間の違いが検証された。

これらの取り組みにより、TGAの標準化に向けた重要な知見が得られたが、依然として完全な標準化には至っていないとのことだった。

SSC 013.7 Dr Sam Schulman – McMaster University (Canada)

Registry on augmented antithrombotic treatment regimens for patients with arterial thrombotic APS

APSは動脈血栓症の再発率が高いことが知られている。抗凝固薬と抗血小板薬による再発予防に関するメタアナリシスが行われ、2021年の *Seminars in Thrombosis & Hemostasis* に掲載された論文では、アスピリンの併用がより効果的であると報告された。今回行っている研究では、ビタミンK拮抗薬(VKA)+抗血小板薬、二剤抗血小板療法(DAPT)、VKA単独(INR 2-3と3-4)の治療群で再発率を比較する。この研究ではシドニー基準でAPSは診断され、1年間治療を受けた患者が対象となっており、特定の inclusion criteria と exclusion criteria が設けられている。フォローアップは6、12、18、24ヶ月で行われる。現在の登録状況は28例で、男性10名、女性18名、年齢中央値は50歳(IQR 36-)となっている。1症例あたり150米ドルの研究費が支払われる。研究グループは、この研究への参加を呼びかけていた。

SSC 013.8 Dr Deepa J. Arachchillage – Centre for Haematology, Imperial College London, UK

Management of antiphospholipid antibody-positive patients with ischaemic stroke, transient ischaemic attack or other brain ischaemic injury

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。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意見の一致が少なかった。

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。例えば、原因がはっきりしているTIA/AISに対して、抗リン脂質抗体を測定すべきかどうか? AIS患者における最適化した治療は何か? 直接作用型経口抗凝固薬(DOAC)とVKAの比較に関するメタアナリシスよりDOACは避けるべきであると提言されている。しかしRISAPS study (リバーロキサバン 15mg 1日2回 VS VKA INR3-4)が現在行われており、プロトコル論文(RPTH 2024 in press)が発表されており、結果が待たれる。

SSC 013.9 Dr Deepa J. Arachchillage – Centre for Haematology, Imperial College London, UK

Assessment of impaired fibrinolysis in patients with antiphospholipid syndrome

APS患者における線溶障害の評価に関する研究についての発表であった。血管内線溶系においては、tPA、uPA、PAI-I、TAFIが関係するが、APSにおいては補体の活性化も関与する。APSにおける線溶障害については、特に、Fibrin分解を阻害するIgG抗体がAPS患者で検出されている。Annexin2、tPAに対する自己抗体はnon-criteria aPLとして報告されており、 $\alpha\beta$ 2GPIはPAI-Iを阻害することも明らかになっている。この研究では、Global Thrombosis Test(GTT)を用いて線溶障害を評価した。GTTはAPS以外の患者では心血管イベントの再発リスクを示す指標として有効であることが分かっている。そこで研究グループは、APS患者での再発リスクを調べるため、18人の患者を対象とした前向き観察研究を開始した。現在、予備的なデータが得られている段階である。GTTの結果から、APS患者における線溶障害の存在が示唆される可能性がある。この研究は、APS患者の血栓再発リスクの評価や、治療

方針の決定に新たな視点をもたらす可能性があり、今後のデータ蓄積により、APSにおける線溶系の役割や、それに基づく新たな治療アプローチの開発につながることが期待される。

Biorheology

後藤 信哉

東海大学医学部内科学系循環器内科学

Bankok で開催された ISTH 2024 では Biorheology に関する SSC 会議も施行された。会議はチェアマンである David Bark 博士の Welcome remark から始まった。Bark 博士は引き続き乱流プロジェクトの最新について講演された。Bark 博士は今後 Biorheology の SSC group から 2 つの出版物が公開される予定であることを説明した。最初の出版物は層流、遷移流、乱流の相違に注目する。血流は Navier Stokes 方程式に従う物理的現象であるが、乱流を精密に解くことは極めて困難である。ISTH の Biorheology SSC として、どこまで物理学的に踏み込んだ出版物になるか、期待が集まる。血流は血栓形成を規定する重要な因子である。定性的研究にとどまらず定量的研究に発展することが期待される。

2 つ目の出版物では orbital shaker/vortexer の作り出す血流に注目する。過去に cone plate viscometer, 並行平板 flow chamber などを用いた血栓研究は施行されてきた。方法が変わっても標準化できる定量指標が確立できる可能性に期待したい。

Co-chairman である Anna Waterhouse と Cecile Oury は生体材料の血栓性を評価するための評価系の確立を目的とするプロジェクトを提案した。血管内にステントなどの人工物を入れる場合の最大の課題は血栓性イベントリスクを増加させないことです。人工物が血栓性を増加させるとなると過剰な抗血栓薬が使用されることになり重篤な出血イベントも問題となる。血栓イベント、出血イベントリスクを最小限にするための人工物の血栓性評価系の確立には臨床的意義が大きい。

本領域は過去にも多くの研究の蓄積がある。血液と人工物の接触面の血栓性の定量的評価系を確立することにより、血管内に挿入する各種人工物の前臨床評価のガイダンスが可能となることに期待したい。

従来の人工物の血栓性評価系では血流の役割が十分に考慮されていなかった。適切な流動条件下での生体材料の血栓形成性の評価と、使用目的と血流様式の両方に基づいて対象とするデバイスを分類し、各特性に基づいた評価を可能とする。各国の規制当局とも連携して血栓性の前臨床評価のガイダンスを目指す研究とする。

Susan Shea 博士と Arnold Ju 博士は、せん断誘発血小板活性化と凝固を研究するための高せん断での止血とフローベースのアッセイの提案を行った。

血流下の血栓形成を反映する標準的な研究方法の確立を本研究にて目指す。従来の血栓

モデルではマウスなどの動物モデルが重視された。ヒト血液を用いて、血流、血小板、各種凝固因子の役割をシミュレーションすることにより人体におけるマイクロ流体、凝固因子、せん断応力、組織相互作用の複雑な相互作用による生命現象の再現を目指す。外傷、産後出血など具体的な疾病発症メカニズムの再現を可能とさせる。本研究提案では幅広い国際共同研究を呼びかけている。

Leo Liu 博士は、*in silico* biorheometer の血液研究への応用を提案した

血液はさまざまな血液成分を含む複雑な液体であり、分子、細胞、およびサブ組織の各スケールにて、凝固、出血などを惹起する可能性がある。分子、細胞、組織のマルチスケール計算フレームワークを導入し、出血・血栓イベントの分子レベル、細胞レベル、バルクレベルでのバイオレオロジーの解明を目指す研究を施行した。特に、血小板周辺環境を近似し、血小板接着、活性化、凝集を *in silico* バイオレオメーターの計測結果と連成させた。ヒトの血液凝固メカニズムの解明を目指して計算と実験の連成に取り組んだ。

Susan Shea 博士は *Flow-Based Assays for Trauma and Transfusion Medicine* の発表を以下のように行なった。すなわち、外傷および輸血医学を研究のために、生体外で血管損傷の生体力学と流体力学をシミュレートするためのマイクロ流体アッセイプラットフォームを解説した。マイクロ流体デバイスによる計測を通じて患者の予後の改善に貢献させることを最終目標とした。新規および既存の血液製剤の止血効果の評価が可能である。

Leo Nicolai 博士は *Platelet migration in thromboinflammation* に関する講演を行なった。実際、炎症と血栓は同一ではない。炎症部位における各種の微小環境は血小板の構造と機能に影響を与える可能性がある。炎症による微小環境の変化が血小板の侵入を惹起するメカニズムについて *in vitro* アッセイを利用してアクチン関連タンパク質 (Arp) 2/3、c-Src などの新しい調節因子を同定した。これらの新規に発見された因子を標的として革新的治療法の確立につながる可能性がある。

Prithu Sundd 博士は *Thromboinflammation under flow* との題名の講演を行なった。血流中の血栓性炎症は、無菌状態と感染状態の双方の条件にて肺の損傷に寄与する。肝臓の微小循環で生成された好中球細胞外トラップが肺の微小循環（主に血流によって輸送される）に固定され、ヒト化ノックイン鎌状赤血球病マウスで好中球・血小板凝集体依存性に肺血管の閉塞と肺損傷を促進する様子が顕微鏡動画として示された。さらに、好中球凝集体が肺の微小循環に隔離され、マウスでタバコの煙によって引き起こされるインフルエンザの重症化を促進するプロセスがイメージングされた。血流中の血栓性炎症の病因解明に役立つ可能性があると報告された。

一連の講演ののちに David Bark 博士により閉会と今後の活動の方針が発表された。血栓性疾患の発症に血流が必須の役割を演じることは確実なので、本 SSC の価値はさらに上がると思われた。

Platelet Immunology 小委員会

柏木 浩和

開催日：2024 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、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。

HIT

- ・ Alessandro Aliotta. Role of procoagulant platelets in the diagnosis of HIT
- ・ Karina Althaus. Functional HIT tests.
- ・ Ishac Nazy. Biobanking rare platelet antibodies: immune-mediated platelet disorders.
- ・ Q&A

ITP

- ・ Michele Lambert. Standardization of the diagnostic evaluation of Evans Syndrome (Multilineage Autoimmune Cytopenias)
- ・ Michele Lambert. Heavy menstrual bleeding in immune thrombocytopenia.
- ・ Nichola Cooper. The role of T cells in ITP.
- ・ Q&A

1. HIT

HIT のセッションにおいては、最初に Dr. Aliotta より HIT 診断における procoagulant platelet (PP) の役割に関する口演があった。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、そして Serotonin Release Assay (SRA) や Heparin-induced Platelet Activation (HIPA) などの functional assay にて診断される。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 診断法が必要である。

血管損傷部位でコラーゲンとトロンビンにより活性化された血小板は、フィブリノゲンや VWF と結合し血小板凝集をきたすが、一部の血小板は主に陰性荷電したリン脂質を細胞外に表出し凝固因子活性を高め、また α 顆粒内蛋白を血小板表面に発現す

ることにより止血機能を高める。このような血小板を PP あるいは COAT (Collagen And Thrombin) platelet とよぶ。PP の産生低下は Scott 症候群に示されるように血小板機能低下と関連し出血傾向となる。脳出血患者における出血量や予後と PP の比率が相関することも報告されている¹。一方で高レベルの PP は血栓傾向を増強することが報告されている²。最近、HIT と PP の関連性が注目されており、HIT 抗体が PP を増加させること、HIT 抗体により増強された血小板表面でのトロンビン産生が HIT における血栓形成の新たなメカニズムとして注目されていること、また PP の検出が HIT 診断の感度、特異度を改善することなどが報告されてきている^{3,5}。そこで SSC Platelet Immunology 部会として HIT における PP 測定を標準化するプロジェクトが進行中とのことであった。

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が報告された。詳細は割愛するが、結論としては、Functional HIT assay は標準化されておらず、また標準的な外部評価方法もないため、異なるラボ間での比較が難しいということであった。

本パートの最後に Dr. Nazy から稀な血小板抗体のバイオバンキングに関するプロジェクトが紹介された。主な目的は、HIT や VITT (Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia) などの、特に血小板を活性化する非常に稀な血小板抗体を有する患者血漿を保存すること、また血漿交換がバイオマーカーや QoL の改善にどの程度有効であったかを評価する、ということである。現在、VITT の患者 2 例に対して、600ml の血漿を base line, 1, 3, 6 か月後に採取が進行している。現在、得られているデータとして、これら 2 例の患者においては、非常に長期に渡って (3 年以上)、血小板を活性化する抗 PF4 抗体が検出されており、また apheresis によりそのタイターはほとんど変化していない。

Q&A セクションでは、HIT functional assay において PF4 を加えるかどうか、という点に関して議論が行われた。PF4 添加に関しては標準化されておらず、ラボによって、あるいはアッセイによってその意義は異なるようである。ただ PP の検出においては、その高い感度と特異性から PF4 を加えるメリットはほとんどないのではないかという見解であった。また VITT 患者において非常に長期に渡って VITT 抗体が検出される点が、HIT 抗体と異なっており、そのメカニズムに関する質問があったが、現時点ではその理由はわからないが、少なくとも病因となりうる抗体が存続し続けていることは事実であり、抗凝固療法も長期に渡り必要であろうという見解であった。

2. ITP

ITP パートに関しては、最初に Dr. Lambert より 2 つのプロジェクトに関する提案

がなされた。最初に Evans 症候群に対する診断的評価の標準化に対する提案があった。Evans 症候群 (Multilineage autoimmune cytopenia) は、自己免疫的機序により少なくとも 2 系統以上の血球が減少する、すなわち、AIHA、ITP および AIN のいずれか 2 つが合併した状態と定義されている。その頻度は 100 万人に 1 人とされているが、系統の異なる血球減少が同時に起こるとは限らないため、その頻度はもっと多いのではないかと考えられている。死亡率は高く (小児では 10%以上)、70%以上の患者でセカンドライン治療を必要とする。また、近年、50%以上の患者で、monogenic IEI (inborn errors of immunity) あるいは全身性炎症疾患の存在が疑われているが、標準化された診断アプローチやガイドラインは発表されていない。本プロジェクトの目的は、文献的検索およびサーベイにより、現在の Evans 症候群の診断がどのようになされているか明らかにすることである。サーベイに関しては、現時点で主に米国 (83%) およびカナダ (15%) の医師から回答を得ており、ルーティーン検査としてはどのようなものを行うか、IEI が疑われる場合にはどのような検査を行うか、などの結果が報告された。もう一つのプロジェクトとして提案されたのは、ITP 患者における過多月経 (HMB) の問題である。女性 ITP 患者においては過多月経およびそれに伴う鉄欠乏はしばしば認められるが、HMB の実態およびどのように対応をしているかに関するまとまった報告は少ない。文献的な検討と HMB に対する現在の診療、およびホルモンレベルの変化が QoL や ITP における疲労感に対してどのような影響を与えているか、国際的なサーベイを行うことを提案した。

続けて、Dr Cooper が ITP における T cell の役割について講演を行った。現在の ITP の治療、特に新薬の多くは、IgG あるいは B cell を標的としたものである。しかし抗血小板抗体は 60%程度の患者でしか検出できず、また IgG 抗体のタイターも患者により大きく異なる。またリツキシマブ、Syk 阻害薬である Fostamatinib、BTK 阻害薬である rilzabrutinib などの有効性は、いずれも 50%程度に留まっている。このことは自己抗体 (B cell) 以外の病態が ITP の血小板減少に関与している可能性を示唆している。最も初期の報告は 2003 年に Olsson らにより、active ITP 患者の cytotoxic T cell が血小板を破壊することが *in vitro* で示された⁶。Cooper らは、エフェクター機能が高い最終分化した CD8 T cell である TEMRA (terminally differentiated effector memory) cell の CD8 T cell 中に占める割合が ITP 患者において有意に増加していることを明らかにした⁷。また T cell receptor の塩基配列を決定することにより、T cell のクローナリティーを検討したところ、ITP 患者の T cell では clonal expansion が認められ、T cell の多様性が著明に低下していることを示した⁷。さらに、治療に対して良好な反応を示した群に比べ、抵抗性を示した群の方がより clonal expansion が顕著であった。また血小板数の増加とともに T cell の多様性が増

加した。さらに彼女らは Single-cell sequence にて ITP 患者において増殖した T cell clone は TEMRA cell であることも示している。以上の結果は、ITP 患者の治療に対する多様性を説明する可能性があり、また TEMRA cell の検討が適切な治療を選択するためのバイオマーカーとなる可能性を示している。ここで Dr. Cooper らは、romiplostim (ROMI) に不応性で eltrombopag (ELT) に良好な反応を示す症例に注目した。ELT は鉄のキレート剤であることが知られており⁸、小児において ELT 開始後にフェリチンレベルが低下することが報告されている⁹。また鉄代謝を抑制することにより白血病細胞株の増殖を抑制することも報告されている¹⁰。興味深いことに ELT に良好な反応を示した ITP 患者においては TEMRA cell が減少していたのに比し、ROMI ではそのような効果は認めなかった(Tan M, et al. BSH2024)。ELT に限らずその他の鉄キレート剤においても(健常者における) CD8 T cell の細胞周期の進行および増殖を抑制が認められたことから(Tan M, et al. BSH2024)、ELT は血小板産生の増強だけでなく、T cell を抑制することにより血小板減少を改善している可能性がある。このことは現在開発中の多くの薬剤が B cell を標的としていることから、T cell を標的とする治療の重要性を示唆している可能性がある。

Q&A パートでは、Dr. Cooper に対する質問が多く、TEMRA cell と血小板との反応を直接確認しているか、という質問に対しては、CD8 T cell と血小板との反応を *in vitro* で検討するのは非常に難しいということであった。また Low responder では ELT の量が増えると思われるが、血栓症は増えていないかという質問に対しては、興味深い点ではあるが、血栓症の頻度自体が多くないので、今後の検討ということであった。また抗血小板抗体と TEMRA cell 増加との関連は特に認めなかったこと、直接 T cell をターゲットした免疫抑制剤の使用に関する質問などがされていた。Dr. Lambert に対しては、小児 Evans 症候群の鑑別として先天性 TTP を考慮する必要があり ADAMTS13 活性を測定すべきでないか、また IEI を疑う場合に遺伝子検査やサイトカイン検査などには非常にコストがかかるのではないかと、などの質問がなされていた。

本セッションは特に Dr. Cooper の ITP における T cell の役割に関する報告が興味深かった。我々も ROMI から ELT に変更後、血小板数の著明な改善を認め、最終的に無治療寛解まで至った難治性症例を経験している。ELT は鉄やカルシウムイオンの強い影響を受けるため、食事や薬剤の制限があることが臨床上の大きな制約となっているが、逆にその鉄キレート効果による T cell 抑制作用が ELT の強みとなる可能性があると思われた。

文献

1. Prodan CI, Stoner JA, Dale GL. Lower Coated-Platelet Levels Are Associated With Increased Mortality After Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2015;46(7):1819-1825.
2. Pasalic L, Wing-Lun E, Lau JK, et al. Novel assay demonstrates that coronary artery disease patients have heightened procoagulant platelet response. *J Thromb Haemost*. 2018;16(6):1198-1210.
3. 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*. 2022;20(4):975-988.
4. Zlamal J, Singh A, Weich K, et al. Platelet phosphatidylserine is the critical mediator of thrombosis in heparin-induced thrombocytopenia. *Haematologica*. 2023;108(10):2690-2702.
5. 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*. 2024;22(2):470-479.
6. Olsson B, Andersson PO, Jernas M, et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med*. 2003;9(9):1123-1124.
7. Malik A, Sayed AA, Han P, et al. The role of CD8+ T-cell clones in immune thrombocytopenia. *Blood*. 2023;141(20):2417-2429.
8. Vlachodimitropoulou E, Chen YL, Garbowski M, et al. Eltrombopag: a powerful chelator of cellular or extracellular iron(III) alone or combined with a second chelator. *Blood*. 2017;130(17):1923-1933.
9. Lambert MP, Witmer CM, Kwiatkowski JL. Therapy induced iron deficiency in children treated with eltrombopag for immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2017;92(6):E88-E91.
10. Roth M, Will B, Simkin G, et al. Eltrombopag inhibits the proliferation of leukemia cells via reduction of intracellular iron and induction of differentiation. *Blood*. 2012;120(2):386-394.

Pediatric and Neonatal Thrombosis & Hemostasis

大砂光正、野上恵嗣 (奈良県立医科大学小児科)

2024 年 6 月 24 日 16:30–18:30 in Bangkok

Chairman – Neil Goldenberg(USA)

Co-chairman- Assaf Barg (ISR), Vince Faistino (USA), Madhvi Rajpurkar (USA),
Mattia Rizzi (CHE), Lakshmi Srivaths(USA) Hilary Whitworth(USA) Nongnuch
Sirachainan (THA)

10.1. Pediatric SSC Overview

Speaker: Dr Nongnuch Sirachainan

委員会の目的は、特に小児および新生児の血栓症や止血に関する臨床的および科学的な問題に取り組むことである。研究や臨床の面では、医師たちの提言を発信し、すべてのガイドラインや手引きを公表している。他の分科会や他の国際機関との国際協力やレジストリの面でも協力関係を築いている。小児科と新生児科の活動や主導に、それぞれのキャリア段階を代表する専門家が参加し、国際的な学際性を育む。このような目的を果たすため現在 11 のワーキングパーティーがある。それぞれ活動報告を行う。

016.2 - Update from Antithrombotic Trials Working Party

Speaker: Christoph Male

抗血栓試験ワーキンググループ

抗血栓試験ワーキンググループは、小児の抗血栓薬開発試験における方法論的アプローチのシステマティックレビューについて議論した。小児・新生児血栓止血分科会の傘下で活動することにより、世界的な実践を最適化し、調和させることを目的としている。その具体的な目的は、方法論的経験の開発、新しいアプローチの検証、方法論的標準の定義、学術試験や企業との共同研究のための手引きの発行などである。また、システマティックレビューの結果に基づいて、小児における今後の抗血栓薬開

発に関する新たな手引きを発表する予定である。さらに小児抗血栓性薬開発の方法論的アプローチをさらに最適化し、世界的に調和させる予定である。

このワーキングパーティーの主な目的は、過去や最近の研究から学ぶことによって、方法論的な経験を発展させ、拡大させることで、学术界や産業界からスピノフプロジェクトを立ち上げ、バイオマーカーの検証や臨床試験からの二次解析などを行うこともできる。また、最近の臨床試験を系統的に分析している。例えばイヌの場合、様々な開発プログラムにおいてどのようにアプローチが異なっているかを比較することも行っており、また、小児科では通常あまり確立され検証されていないデザインやエンドポイントに関して、新しい革新的な方法論的アプローチを開発し、将来の試験にそのような新しいアプローチの検証を導入することにも取り組む予定である。新たな介入や新薬によって新たな結果を生み出すだけでなく、新たな方法を検証し、方法論的基準を定義することで、私たち SSC の中核的な業務は、学術的な臨床試験だけでなく、産業界や規制当局と協力する際の手引きを発行することである。

通常、規制当局は臨床経験や実務経験に基づいて手引書を発行し、業界がどのようにデータを作成し、有償での特許使用の許諾を得るために提出すべきかを説明します。小児科領域では、規制当局にも産業界にもあまり知られていない特有の問題が数多くある。方法論的には、臨床試験が行われた後にまだ残っている知識のギャップを特定し、患者サブグループに残っている治療ニーズを特定することがさらに重要である。新しい薬の小児科での使用の可能性を評価することが必要である。他の専門医や学術グループを含む他の利害関係者と広く協力する必要がある分野である。医薬品開発において医療界と産業界は互いに密接に関わっており、規制当局とも協力することとなる。ひいては、小児科での開発を促進し、最適化することができると考える。世界で同一の臨床試験を行うことが重要で、異なる臨床試験や実施されないことなどがないようにすることが必要である。また、患者や保護者の代表を参加させ、治療上のニーズを検証し、特定の試験を実施したり、特定の方法論で開発にアプローチしたりすることを模索することも検討すべきである。グループとして進行中の臨床試験をまとめ、周知することで、臨床試験に関心を持つすべての人と国が参加できるようにすることが必要である。

IPTN（国際小児血栓症ネットワーク）とは密接なつながりがあり、血栓症のエビデンスを増やすだけでなく、抗血栓療法の実験も積むことができる。他の利害関係者とのインターフェース・グループも設立し、個々の試験について産業界と協力したり、他の学術的アドバイス・グループや規制当局とも協力したりしている。現在進行中の重要なプロジェクトは、小児科ネットワーク試験の方法論に関するシステムティック・レビューに取り組んでいることである。主に第3相の有効性・安全性試験を検討し、それを治療試験と予防試験に分けることから始め、抗血栓試験ワーキンググルー

プト IPTN は、これらの開発、これらの試験、研究集団、試験デザイン、使用されたエンドポイント、分析によって対象とされた様々な適応症の調査に関して、大きく発達した。また、治療試験と予防試験に関しては、すべての用量探索研究のレビュー、システマティックレビューを行うことで、研究がどの程度必要であるか、どのように最適化できるか知ることができる。研究集団の適応症、外部参照データ（主に他の研究からのデータ）の使用法、革新的な研究デザインなど、多くの問題がある。システマティック・レビューを基に、今後の抗血栓薬の開発に関する新しいガイダンス文書を作成する予定である。

016.3 - Update from Arterial Thromboembolism Working Party

Speaker: Mattia Rizzi, MD, PhD

動脈血栓塞栓症部会

動脈血栓塞栓症部会は、カテーテル関連動脈血栓症に関する研究を発表した。システマティック・レビューを実施し、知識のギャップを特定し、さらなる研究を提案した。カテーテル関連動脈血栓症の管理方法を理解するための調査も行った。現在進行中のプロジェクトには、カテーテル関連動脈血栓症の予防、スクリーニング、治療法、治療期間、フォローアップに関するガイダンスの作成が含まれる。さらに、国際小児血栓症ネットワーク（IPTN）と協力して前向きデータ収集研究を行う予定である。動脈血栓塞栓症ワーキングパーティーは、ISTHの小児新生児SSCの一部であり、特に国際小児血栓症ネットワークと連携して活動している。3つの着目点を提示する。

1 つ目の着目点は、最も頻度が高く、致命的となるカテーテル関連心房血栓症である。システマティック・レビューを実施し、抗血栓療法に関する知識や情報が、特にカテーテルに関連した動脈血栓症、一般的な動脈血栓性合併症に関しては、非常に少ない。カテーテル関連動脈血栓症は主に3種類のカテーテル、臍動脈カテーテル、四肢の動脈留置カテーテル、心臓カテーテル治療または心臓カテーテル治療に続発する。ほとんどの子どもは生後6ヵ月未満で、実際には新生児か生後2ヵ月前後の子どもがほとんどであり、未熟児や心疾患もある。また、静脈血栓性イベントと比較して、治療率が非常に高いことも確認されている。長期にわたる後遺症の発生率はそれほど高くない。

2 つ目の着目点は、主に急性期における動脈血栓性事象に対して、ヘパリンが最も使用される薬剤である。治療期間や対応にはかなりばらつきがあり、治療期間は5日間から7日間、3ヵ月あるいはそれ以上ということもあり、現在、現行のガイドライ

ン（2012年版）に従っているのはわずか50%未満であった。

3つ目の着目点は、長期的な転帰とどれくらいの期間フォローアップを行うべきか、何を診るべきか検討している。

日常生活でどのように対処すべきかの知識を提供するため、エビデンスを集め、動脈血栓症の予防、スクリーニング、治療法、経過観察などのガイドラインを作成する予定である。

ガイドラインに掲載する内容の例として、予防方法である。例えば、心筋梗塞の場合、ヘパリンは有用であり、ランダム化試験のおかげで、確実性の高いエビデンスが得られており、カテーテル関連の血栓症で心筋梗塞を起こす可能性があり、予防のためヘパリンを使用することを推奨する。もう一つの例は、治療期間で、エビデンスはデータとしてなく、かなりばらつきがある。部外としては、7日間から最長12週間の治療期間を提案する。治療期間の決定には、主に観察研究で追跡調査が必要である。他にも、抗血栓療法、特に心原性奇形血栓症に関する知識をさらに充実させなければならぬことやカテーテル関連動脈血栓症に特化した症例報告書の改善が課題である。

16:55 – 17:05 ICTSSC 016.4 - Update from Cardiac Disease T&H Working Party

Room: Ballroom B4

Speaker: Amy Kiskaddon, PharmD, MBA – Johns Hopkins University

心臓病・血栓症・止血ワーキングパーティー

心臓病・血栓症・止血ワーキングパーティーは、先天性および後天性の心疾患を有する小児における血栓症、止血および血栓予防に関する知識のギャップと研究の機会を特定することである。予防のための勧告と手引きを作成することを目的としている。

血栓症や止血、心疾患を持つ子供たちに関する特定の課題や知識のギャップに対処する必要があり、出血リスクや血栓リスクが高いため、予防と管理の重要性が注目されている。機械的循環補助、心臓シャント予防薬、乳児用人工弁、心臓カテーテル治療を受けている患者、血栓後症候群、不整脈、肺高血圧症、心不全、心筋症、川崎病、さらには血管内スタントやペースメーカーなどの他のデバイスなどが、現在検討しているトピックである。止血検査やモニタリングなどに関する話題も含まれる。

この作業班の全体的な目標は、心疾患を持つ小児における血栓予防、血栓症治療、止血に関して、知識のギャップを明らかにし、解決のため研究計画を、立案し、実施し、最終的に特に小児の心疾患患者における血栓症、止血、血栓予防のための推奨事

項やガイドンスを開発することで、現在は、文献でエビデンスを明らかにし、研究の優先順位をつけ、目標に向け進行中である。

17:05 – 17:15 ICTSSC 016.5 - Update from Hemostasis Working Party

Room: Ballroom B4

Speaker: Bhavya S. Doshi – Division of Hematology, Children's Hospital of Philadelphia

止血ワーキングパーティー

止血ワーキングパーティーでは、小児の後天性止血障害(小児肝疾患におけるビタミンK欠乏症、小児肝疾患における後天性止血障害、小児腎疾患における血小板機能障害)に関するシステマティックレビューが発表され、抗凝固薬や抗血小板薬を使用している思春期の女性における性器出血の有病率に関する調査について、女性と女兒における血友病Aの検査と診断に関する進行中のプロジェクトについても言及されている。ビタミンK欠乏症に関連した出血は、普遍的な予防が推奨されているが、いまだに非常に多い。

1つ目のプロジェクトは、ビタミンK欠乏症に関連した出血を起こす患者の多くは、実は基礎疾患として肝疾患や下痢があり、ビタミンK欠乏症関連出血の現在の程度、臨床像、管理パターン、転帰を理解し、ビタミンK予防に対する世界的な障壁を評価することを目的に調査を開始した。結果として、国や国の所得によって予防が不十分であり、さらに中枢神経系出血を経験する患者の割合も多いことが明らかになった。

2つ目のプロジェクトは、大腸性肝疾患を持つ小児に対するエビデンスに基づいたビタミンK予防ガイドンスを開発することである。特に大腸性肝疾患の子供におけるビタミンK欠乏症の有病率は、エビデンスのある研究では約26%で、ビタミンKの予防投与をしないよりも、ビタミンKの内服や注射を早く開始することで出血の頻度は低下した。

3つ目のプロジェクトは、小児の肝疾患における後天性止血障害に関するシステマティック・レビューである。肝疾患には、出血しやすい体質と凝固しやすい体質の両方があり、肝疾患を持つ0-18歳の小児患者において、バランスのとれた止血に関して理解することを目的とした。1つ目は、小児におけるリバランスした体液量の凝固決定因子を理解すること。2つ目は、スクリーニング対象に、検査値や出血評価ツールで何をを用いるべきか検討すること。3つ目は、どのように診断するかという点で、血小板形態学などのSSCガイド血小板検査を用いるべきか。また出血時は薬剤投与をどうすべきか、その結果出血と凝固がどうなるか検討している。

今後の研究は、抗凝固療法と抗血小板療法を受けている思春期の女性の性器出血に関して、性器出血の有病率を評価することであり、副次的な目的として妊娠前の毛細血管拡張のそれぞれの内科的合併症の有病率を明らかにすることである。入院歴、ICU 入室歴、外科的処置の有無など、性器出血の有病率や重症度がを受けている抗凝固療法の種類、期間、量によって異なるかどうかとも評価の対象となっている。

17:15 – 17:25 ICTSSC 016.6 - Update from Medication Adherence Working Party

Room: Ballroom B4

**Speaker: Lori Luchtman-Jones, MD – Cincinnati Children's Hospital Med Ctr/U
Cincinnati College of Medicine**

服薬アドヒアランスワーキングパーティー

服薬アドヒアランスワーキングパーティーは、小児臨床試験における服薬アドヒアランスの評価と集計に関する最近発表されたガイダンスを共有した。彼らは、アドヒアランス要素の特定、アドヒアランスの定義、測定戦略の選択、アドヒアランスへの介入、統計解析計画におけるアドヒアランスの考慮、主要論文におけるアドヒアランスの報告に関する推奨事項を提示した。次のステップとしては、アドヒアランスの障壁を特定するための調査の実施と、特に抗凝固療法におけるアドヒアランスを改善するための介入の開発が挙げられている。

比較的新しい概念であるアドヒアランスの欠如は研究現場でも臨床現場でもよくあることである。元々はコンプライアンスと呼ばれ、現在はアドヒアランスと用語は変化し、これは人の行動が医療や健康上のアドバイスと一致している度合いと定義されている。アドヒアランスを測定する方法はいくつかあり、最も低コストで簡便、かつ一般的に使われているのが患者やケア提供者に尋ねる方法で、また、体内の機能レベルや薬物レベルを測定する方法もある。現在の服薬アドヒアランス研究のゴールド・スタンダードは電子服薬アドヒアランス装置で、例えば、スマートチップを搭載した箱やボトル、容器にアクセスされると、日時のスタンプがクラウドに送信されさらに、患者がデータ送信装置を使用する場合は、我々がリアルタイムで確認することができる。アドヒアランスにも種類があり、予防のために内服すべき患者が2週間抗凝固薬を開始しなかったとしたら、開始時アドヒアランスの失敗であり、日々の薬の飲み方でも1日3回服用する場合、内服間隔が正しいものであるかどうかによって安全性と有効性に影響する可能性がある。最後に、患者が薬を止めるように言った際に、その薬を止めているかということで、罹患率と死亡率、安全性などデータに影響

する可能性がある。研究分野では、患者の服薬アドヒアランスが悪いと、臨床的に効果的な薬剤を特定できなかつたり、本当は患者が薬を飲んでいないだけなのに増量を行ったりする可能性がある。臨床的には、すべての年齢層で服薬不遵守は25～50%であり、小児で約 40%である。研究グループは、患者と医療提供者にアドヒアランスの障壁について質問し、誤投与の自己報告も求めたパイロット研究を行い、ガイダンスを作成した。臨床試験では倫理的に適切でない場合があり、統計解析計画でアドヒアランスを考慮すべきである。アドヒアランス、アドヒアランスのすべての要素、定義、評価、分析計画は、安全性と有効性を報告する主要論文に記載することを推奨する。

部会として皆のフィードバックが必要で、障壁を特定し、目的にすることで、あらゆる凝固、アドヒアランス、転帰を改善できるという仮説を立てるために必要である。また人口統計を調べることで障壁を改善することに必要であると考えている。

17:25 – 17:35 ICTSSC 016.7 - Update from Post-Thrombotic Sequelae Working Party

Room: Ballroom B4

Speaker: Marisol Betensky, MD MPH – Johns Hopkins University

血栓後遺症ワーキングパーティー

Post-Thrombotic Sequelae Working Party は、最近発表された小児血栓後症候群の臨床治療のためのガイダンスの最新情報を提供した。また、小児の血栓後合併症のスクリーニングと管理における世界的な実践に関する現在進行中の調査についても説明した。この調査は、四肢および非四肢の血栓後遺症に対するフォローアップの頻度と期間、利用可能なリソース、および提供されるケアを理解することを目的としている。フォローアップのために考慮される因子と、血栓後合併症についてモニターされる解剖学的領域に関することが発表されている。

研究の焦点は、静脈血栓塞栓症(VTE)再発と血栓後症候群という主要な有害転帰に重点を置いた小児 VTE 転帰の予後因子の調査と予後モデルの開発である。

グループの主な目標は、VTE に罹患した子供に発生しうる血栓後遺症の特徴を明らかにすること、そして血栓後遺症が子供の機能障害、QOL に与える影響をよく理解することである。血栓後遺症に関して最初に考えるのは、最も多い血栓後症候群(PTS)の発症であり、他のタイプの、たとえば脳洞静脈血栓症、腎血栓症や背側血栓症など、部位特異的あるいは四肢以外の VTE 後遺症も注意する。基本的には、診断、フォローアップ、危険因子、予防、治療、生活の質への影響など、血栓後症候群に関する質問などを考えた。システムティックレビューを行い、PTS のリスクがあるのはどんな人

なのか、PTS の診断に有効な手段はどこにあるのか、PTS の治療について手引書を作成し、発表した。現在進行中のプロジェクトは AstraKit 調査で、小児患者における血栓症合併症のスクリーニングと治療の評価である。基本的にこの調査の目的は、この臨床的な世界的な実践と小児の脳卒中後遺症の管理を調査することであり、背景には小児における血栓後合併症に対する明確なスクリーニング戦略の欠如があると考えられる。このような子供たちをどのようにフォローするかについての指針や標準化の欠如は、リスクのある患者等への迅速な対応ができないことがありうる。部会では 10-15 分のできる REDCap 調査を作成し、四肢の VTE の患者さんとそうでない患者さんの一般的な情報、頻度、フォローアップの期間について情報を集める。この調査の背景には、基本的に世界中の外傷後後遺症ケアの日常的な実践を洞察することで、他の人々や他の臨床医が世界中でどのようなことをしているかをよく理解し、外傷後症候群について発表したばかりのガイドラインのような、将来の臨床実践ガイドラインの作成に役立てることにある。具体的には、四肢を含め、脳洞静脈血栓症、肺血栓症、腎血栓症、門脈血栓症などの部位について調査している。現在、119 人から回答を得ている。

VTE と診断された小児患者についての調査は新生児に対して行うことと新生児以外の患者に対して行うこと、四肢 DVT 患者に対して行うことと四肢以外の血栓症患者に対して行うことの 4 つに分けた。四肢の VTE に注目した場合、患者を追跡調査する時期を決定する際に、対応する医師が考慮する最も重要な要素は 血栓の消失と血栓の初期範囲である。しかし、非四肢 VTE に注目すると、回答者の大多数が選んだ最も重要な因子は、非四肢 VTE の解剖学的領域であった。脳洞静脈と大胸筋血栓症も頻繁にフォローアップされるが、腎血栓症についてはフォローアップが少なく、回答者のほぼ 4 分の 1 が、血栓後の後遺症の発症について、これらのいずれについてもフォローアップしていない。

Favorite

17:35 – 17:45 ICTSSC 016.8 - Update from Pulmonary Embolism Working Party

Room: Ballroom B4

Speaker: Madhvi Rajpurkar, MD – Central Michigan University

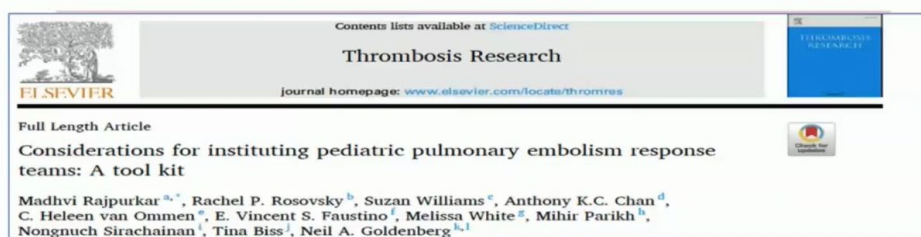
一次塞栓症作業部会の最新情報

マシュー・ラスペルガー博士は、一次塞栓症ワーキングパーティーの 4 つのプロジ

エクトに関する最新情報を提供した。

1つ目は、一貫した管理を行うための小児肺塞栓症(PE)の臨床的・ケア・パスウェイまたは肺塞栓レスポンスチーム(PERT)作成に関して、小児では未作成のチームであり、各施設でのチームの構成と管理アルゴリズムの作成を目標としている。(図1)各施設でPERTを開始するためのツールキットを作成したが、実践的なステップを提供しています。PEの管理に対する360度からのアプローチを得ることができ、症例数の少ないセンターでの管理、あるいは症例数の多いセンターでの管理のためのアルゴリズムがある。

1. Pulmonary embolism response team (PERT) manuscript



- “Tool kit” for initiating PERTs at individual centers-provides practical steps
- Multispecialty and multinational physicians: Expertise in adult PERTs, pediatric Anesthesiologist, ICU physician, Emergency room physician
- Algorithms for management of PE at low-volume and high-volume centers
- Examples of current pediatric PERT teams, with team structure, management guidelines etc.

Thrombosis Research 236 (2024) 97–107



(図1)

2つ目は、小児PE後のアウトカムの標準化と定量化に関するガイドランスである。PE後の転帰に関するガイドランスで、小児PEの割合が増加するにつれて、PE関連の転帰を標準化し、定量化する必要性が高まっている。小児科で発表された論文の文献レビューを行い、関連する学会のガイドラインから特定されたアウトカムの定義を確認する。あるいは成人のPE文献で発表されているアウトカムの定義を参照している。

3つ目は、小児PEにおけるECMOの役割を評価するため、ELSO(Extracorporeal life support organization) データベースを分析し、サブタイプ間の差異、有害転帰の予測因子を特定し、長期リスク予測モデルを開発することである。ECMOは小児PEの一部の患者にとって選択肢であるがELSOデータベースの分析に関する報告が1件のみである。今後は、有害転帰の予測因子を特定し、最終的には長期的なリスク予測モデルを開発して、どのような患者でリスクが高い、あるいは有害転帰に至るのかを明らかにする予定である。

4つ目は PROSPECT (Prospective evaluation of PE in children study) - 小児 PE を評価する前向き観察研究であり、その目的は、発生率、早期有害事象の予後因子の決定、従来の抗凝固療法期間と延長した抗凝固療法期間の比較、PE 後の機能制限の特徴づけ、登録間でデータ要素を標準化することの実現可能性の検証である。まずは2つの目的がある。1つ目は、PE 後の30日以内の早い時期での副作用イベントの起きる要素あるいは診断要素を明らかにすること、2つ目は、初回のPE後の抗凝固療法の期間について、従来の12週間の治療期間と延長した治療期間を比較し、2年後の安全性と有効性を比較することである。その他肺合併症やPE後合併症を発症した患者における機能制限の頻度と種類を明らかにすることである。そして、様々な血栓症登録でデータ要素を標準化することの実現可能性を検証することである。

現在、REDCapのフォームを開発中で、さまざまな小児PEレジストリやVTEレジストリのすべてのデータ要素を整合させている。

Favorite

17:45 – 18:05 ICTSSC 016.9 - Update from VTE Risk Factors and Thromboprophylaxis Working Party

Room: Ballroom B4

Speaker: Hilary Whitworth, MD, MSCE – Division of Hematology, Children's Hospital of Philadelphia

VTE 危険因子と血栓予防に関するワーキングパーティの最新情報

Whitworth 博士は、2つの主要プロジェクトに関する最新情報を提供した：

1. 臨床的に重要な出血と臨床的に明らかな VTE リスクのバランスに関する臨床家の見解に関する調査。

2. 小児の VTE リスクの評価と予防に関すること

リスク因子の特定とリスク評価のモデル開発、そして VTE 予防における臨床試験が多く行われている。CREAT 試験は、ICU 患者におけるカテーテル関連一次予防や UNIVERES 試験ではリバーロキサバンをフォンタン後予防になど他にも多くの試験がある。臨床的に重要な出血と臨床的に明らかな VTE のバランスに関する臨床医の見解についてアンケート調査を行い、VTE 予防のための効果的な実施戦略を検討している。クラウドソーシング調査による小児の VTE 予防に関する研究の優先順位の特定制も行っている。この調査では、いくつかの研究課題(図 2)を提示し、回答者に優先順位をつけてもらった。優先順位上位 3~4 位を特定し、それぞれの質問の文献調査を実施し、

それぞれの質問への研究デザインを作成している。

Research Priorities for Pediatric VTE Prevention

Question

What are the risk/benefit (bleeding vs reduction in thrombosis) thresholds that providers are willing to accept for prophylaxis?

Should we investigate the role of biomarkers to improve VTE prediction models?

Should pediatric risk prediction models focus on subgroups or all-hospitalized patients?

What is the optimal anticoagulant intensity for pediatric VTE prophylaxis?

What is the significance of asymptomatic CVC-related VTE?

What is the role of mechanical prophylaxis in children? Is there a benefit?

What are effective implementation strategies for VTE prophylaxis (including EMR clinical decision support)?

Can we better characterize mobility/immobility to understand its degree of contribution within risk models?

Which pediatric patients should receive thromboprophylaxis?

(図 2)

アーリーキャリア・ワーキング・パーティーの紹介

このワーキング・パーティーは、学位取得後 10 年以内の人を対象としており、このワーキング・パーティーの目標は、早期キャリアを積んだプロフェッショナルの会員を増やすことで、早期キャリアのプロフェッショナルのマンパワー、モチベーション、エネルギーを活用して、これらのプロジェクトの多くを前進させることができると考えている。

Favorite

18:05 – 18:15 ICTSSC 016.10 - Update from the International Pediatric Thrombosis Network

Room: Ballroom B4

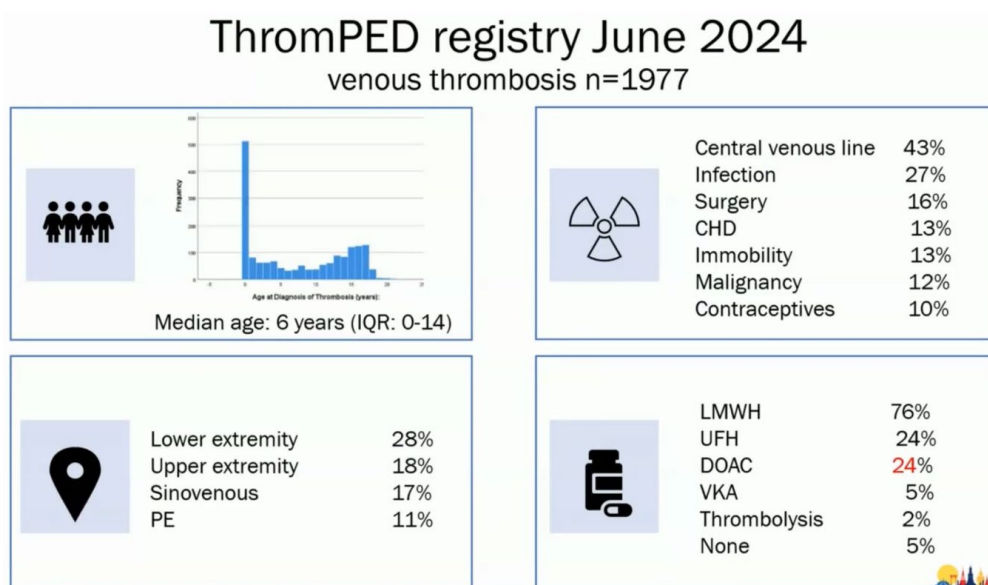
Speaker: Heleen Van Ommen, MD, PhD – Erasmus University Medical Center, Sophia Children's Hospital Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands

国際小児血栓症ネットワーク (IPTN) の最新情報

Helene van Ommen 博士は、IPTN とその TRUMPET レジストリに関する最新情報を提供した：- TRUMPET 登録は、17 歳までの小児の静脈および動脈血栓症に関する前向き観察データを収集するもので、これまでに 2,000 例以上の患者が登録され、患者の特徴、

血栓症のタイプ、危険因子、治療法に関するデータが収集されている。

静脈血栓症 1,977 例のうち、年齢中央値は 6 歳で、一般的な部位は下肢/上肢、20%近くが静脈洞、11%が肺動脈であった。約 25%が DOAC による治療を受けていた。危険因子は、静脈洞カテーテル、感染、手術の順で、静脈血栓症の治療に関しては、すでに患者のほぼ 4 分の 1 が DOAC による治療を受けている。DOAC で治療を受けている患者の年齢は 10 代であることが多かったが、現在ではさらに若い患者さんも DOAC で治療を受けている。(図 3)



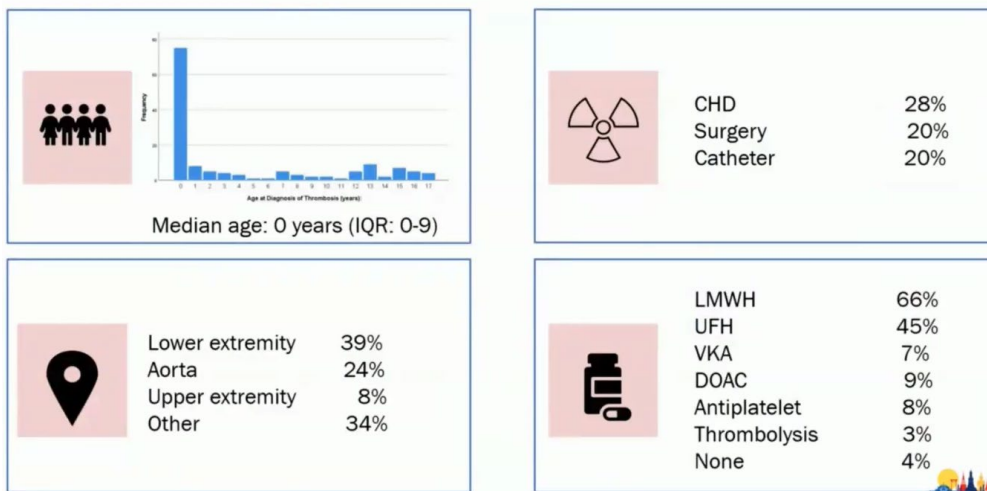
(図 3)

動脈血栓症 142 例のうち、年齢中央値は 0 歳であり、好発部位は下肢と大動脈であった。先天性心疾患が主な危険因子であった。

未分画ヘパリンと低分子量ヘパリンが最も頻度の高い治療法ですが、DOAX が 9%の患者に投与されている。(図 4)

ThromPED registry June 2024

arterial thrombosis n=142



(図 4)

今後の計画としては、データコーディネーターとの協力、原稿の出版、教育のための小児血栓症アカデミーの開発などがある。

IPTN 全体として、世界中の血栓症を持つすべての子供たちのケアを改善するため、国際的な研究協力と教育によって実現したいと考えている。IPTN には世界 31 カ国から 104 人が参加し、41 カ国がコンソーシアム契約を結んでいる。35 のセンターから情報を集めている。現在の IPTN の主な目的はトランペット登録で、前向き観察登録で静脈血栓症や動脈血栓症の 17 歳までの若い患者のデータを集めています。登録は基本登録と IPTN プロジェクトのすべてのデータから構成されている。

現在、7つのプロジェクトがある。DOAC に関するプロジェクトがあり、肝臓疾患も含まれている。新生児静脈血栓症、カテーテル関連動脈血栓症、新生児の血栓症、10 代の血栓症、肺塞栓症、そして抗リン脂質症候群に関するプロジェクトもある。移植後の血栓症に関する新しいプロジェクトを立ちあげることになっている。基本的な登録では、年齢、性別、血栓症の種類、部位、危険因子、治療法などのごく簡単なデータを収集している。

Favorite

18:15 – 18:25 ICTSSC 016.11 - Question/Answer Session

Room: Ballroom B4

Moderator: Nongnuch Sirachainan, MD – Department of Pediatrics, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

①第1番目の発表に関する質問

患者を対象とした臨床試験の問題点の1つとして、薬が承認された後、欧州や北米の他の地域に普及しないことがある。SSEの委員会の役割のひとつは、企業にとって利益が見込めない世界の地域も治験をすること、最終的に薬へのアクセスができるようにすることである。治験へのアクセス、すべての国で治験を行うことだけでなく、最終的には医薬品へのアクセス、つまりすべての国で小児用医薬品が認可され、市場に出回ることが重要であると考えているがいかがでしょうか。

→ワーキングパーティーの中で、取り組むべき課題の一つとして議論されている。

今後も新しい薬などの承認が困難であることは予想され、治験責任医師として治験のみに着手するといったことを今後の臨床試験のガイダンス文書に記載するポイントの一つであると主張する必要がある。

②第4番目の演題に関する質問

血小板機能障害と肝疾患を追求する具体的な理由はあるのでしょうか？

→最初の目的は凝固因子も含めたもので、さらに進んだ課題は小児におけるリバランスされた止血とはどのようなものかという点になる。興味の対象は主に障害に対する後天的なものであるが、凝固因子の欠乏を除外してはいない。

③第5番目の演題に関する質問

アドヒアランス研究に関して、他の小児科の領域と交流はありますか。例えば、ネフローゼ症候群に対するステロイド内服や糖尿病に関連するものなどありますかいかがでしょうか。

→他の医療分野でのアドヒアランス研究については、内服も注射もあるが、成人分野では同じように守って使っているようである。

Favorite

18:25 – 18:30 ICTSSC 016.12 - Session Wrap-up

Room: Ballroom B4

Moderator: Nongnuch Sirachainan, MD – Department of Pediatrics, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

閉会の辞を述べられた。

Working Group on Gene Therapy

柏倉裕志、大森司

(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)

Mon, Jun 24, 2024 16:30 – 18:30

Moderator: Wolfgang Miesbach – Germany

Flora Peyvandi – Italy

Speakers: Wolfgang Miesbach – Germany

Glenn F. Pierce – United States

Alok Srivastava – India

Pratima Chowdary – United Kingdom

Vincenzo La Mura – Italy

David Lillicrap – Canada

Radek Kaczmarek – United States

Paul Batty – United Kingdom

Steven W. Pipe – United States

Session Welcome

Wolfgang Miesbach:

最近の活動を報告する。2022年11月に最初の運営委員会のミーティングが行われた。ISTH 2023では、血友病の遺伝子治療法の標準化について検討し、ISTH ウェブサイトに報告書を書いた。2023年から2024年にかけて、複数のプロジェクトを計画し開始した。そのまとめは“Recommendations for a Minimum Data Set for Monitoring Gene Therapy in Hemophilia: Communication from the ISTH SSC Working Group on Gene Therapy”としてJTHに出版されている。現在、“Call for Standardization of Methods in Haemophilia Gene Therapy: A Communication from the ISTH SSC Working Group on Gene Therapy”というタイトルの原稿を投稿している。

この Working Group の計画と研究トピックは多岐に渡り、1) 抗 AAV 抗体の標準化、2) 肝生検の標準化、3) 国際的ガイドラインの概要、4) 血友病遺伝子治療製品のプロファイルの提言、5) 血友病遺伝子治療臨床試験データ（何をどのように公表すべきか）、6) ベクターの shedding について、7) 遺伝子挿入変異について現在までわかっていること、8) 患者が癌を発症したらどうするか／遺伝子挿入変異を検出する方法、9) 遺伝子治療後の長期発現の戦略、および長期発現と 관련된 潜在的バイ

オマーカーの同定、10) 遺伝子治療を発展途上国にどのように提供できるか、が提案され議論を進めている。

今後の活動として、2024年9月に規制当局と会合を開く予定がある。また、他の学会や若手研究者との協力に取り組み、他の研究団体やWFHとともに血友病遺伝子治療のガイダンスを実施する予定である。

今回のSSC Sessionでは、「遺伝子治療の患者をどのように管理するか」をテーマとしてそれぞれのSpeakerが発表する。

Who should be treated with gene therapy for hemophilia A and B?

Glenn F. Pierce:

遺伝子治療を受けるべき人とは？というシンプルな疑問に対し、答えは複雑である。治療を受ける意思決定には、次に挙げるような判断項目が考えられる。1. 遺伝子治療にアクセスできる環境であるか（承認されており、保険償還されることを含め）。2. 血友病Aと血友病Bでは成果が異なること。3. 現在の治療に対する満足度と治療へのアクセスはどうか。4. 患者におけるリスクファクターはあるか（肝疾患など）。5. 薬剤に対する短期間の毒性の懸念はどうか（免疫抑制の毒性など）。6. 治療効果やリスクについて不明な点が多い。7. 個人的嗜好とニーズが様々であること。8. 遺伝子治療の治療評価の曖昧さと不確実性への対応。などである。よって、意思決定ツールの共有は、意思決定プロセスの枠組みを提供できるかもしれない。

近年の血友病の治療は目覚ましい発展がみられ、患者の遺伝子治療への関心は高まっている。これまでに標準の凝固因子製剤をはじめ、EHL製剤の開発、また超長期作動型のFVIIIが開発されている。Non-factor製剤では、FVIIIの機能を代替する抗体医薬は臨床で広く利用され、新しいタイプのFVIII代替抗体医薬も臨床試験が進められている。一方で、リバランシング製剤についても開発が進められている。血友病治療における未解決のニーズが新発見を後押しし、技術の進歩が治療の進歩を可能にした例とも言える。同様にこれら新しい治療薬の開発が、遺伝子治療の開発を後押しする可能性もある。

EHL製剤や、FVIII代替抗体医薬、リバランシング製剤、および遺伝子治療は、標準治療に比べ高いトラフとなる治療である。全ての新しい治療法のエンドポイントは、“出血ゼロ”のコンセプトである。以前の凝固因子製剤ではトラフレベルが低いため、破綻性出血や不顕性微小出血を引き起こし、出血のたびにダメージが蓄積していく。新しく開発された治療製剤は、治療の負担を軽減し患者の出血予防の向上を可能にしている。

治療法の違いによって血友病患者が考える懸念事項は変化することが予測される。凝固因子製剤の予防的投与では、出血リスク、関節痛、治療用製剤、血液媒

介感染症、治療効果、投与スケジュール、運動量、旅行、就職や教育、家族とキャリア、など全てにおいて日々懸念される内容である。Non-factor 製剤による治療では、運動量、就職や教育、治療効果、についてはほぼ懸念することは無くなり、出血リスク、関節痛、治療用製剤、投与スケジュール、旅行、などは起こった時に懸念されるものとなる。日々の懸念は、血液媒介感染症と家族とキャリアのみと推測される。遺伝子治療では、日々の懸念は、血液媒介感染症と家族とキャリアのみで、関節痛については起こった時に懸念されるものの、他の事項はほぼ懸念することが無くなる。

2024年6月現在の血友病遺伝子治療の現状について個人的見解を示す。第一世代のAAV-FIXは、ばらつきがあり個々の反応性は予測できないが、治験ではほとんどの患者が治療効果を得ており、耐久性は少なくとも25年と予測される。第一世代のAAV-FVIIIは、FIXよりも高いばらつきがあり個々の反応性は予測できない。多くの患者では持続性がなく、凝固因子製剤や抗体医薬の投与に戻る患者もいる。これらのことからAAV-FVIIIは治療の負担からの一時的な解放と考えられる。また、免疫抑制による副作用は投与期間により異なる。第一世代のLenti-FVIIIは、AAVの遺伝子治療とは異なるリスク・ベネフィットがあり、予備的検討での治療の有効性が示されている。

遺伝子治療を待つべきか、今後、どのような治療が開発されるのかについて解説すると、現在ゲノム編集により持続的治癒の可能性も視野となっている。FVIIIについては、分泌の増加や活性を高めたFVIII導入遺伝子の改良がなされている。待機することで、治療効果の可能性が高まる1回限りの改良型AAV療法を受ける可能性もある。FVIII代替製剤や新しいタンパク質工学技術の発展、遺伝子治療の新しいベクター開発などにより、血友病治療のイノベーションは止まらないと推察される。飲み薬のような夢の薬の開発も進むかもしれない。治療法開発が進歩しており、複雑な技術により治療のゴールも変化すると示唆される。

治療法の意味決定については、結局患者が中心になって決定することになる。そのために現在の治療状況について情報を集め、意思決定する必要がある。WFHでは、意思決定を共有するためのツールを提供している(SDM.WFH.org)。Step-by-stepで患者自身の考えについて選択し、最終的には担当の医療チームと相談し、治療について確認・決定できるツールである。

Towards standardization of anti-AAV antibody assays

Alok Srivastava:

AAVベクターによる遺伝子治療では、AAVに対する中和抗体を保持している場合には著しく遺伝子導入が阻害される。AAVキャプシドに対する抗体の保有率は高く、野生型のAAVに暴露され、遺伝子治療に用いるAAVキャプシドに交差反応している可

能性がある。総 AAV 抗体 (AAV TAbs) は AAV キャプシドと免疫複合体を形成することができるため、本来のベクターの生体内分布を変化させ、遺伝子導入効率や治療効果に影響を与える。AAV に対する中和抗体 (AAV NAbs) は、TAbs の一部であるが、AAV の受容体との結合に重要なエピトープに結合し、標的細胞へのベクターの侵入を妨害して遺伝子導入効率を減少させる。また NAbs の一部は細胞内でのキャプシドのプロセッシングを阻害し、細胞質から核内への遺伝子導入の過程を阻害する可能性もある。

現在、Working Group において NAbs と TAbs について評価法の標準化を進めている。その中で、抗 AAV 抗体アッセイにおける、検体と試薬と評価手法や、クオリティーチェックについて、また結果の解釈と臨床での判断の限界について、調査を行った。9つのラボに依頼したところ7つのラボからの返答があり、その結果 NAbs と TAbs 双方で評価しているラボが多く、手法は様々であった。抗 AAV 抗体のスクリーニングと確定診断についてはどちらのアッセイで評価すべきかの判断は分かれた。今回のデータは調査範囲内でのデータであり、これらの調査結果を踏まえて抗 AAV 中和抗体アッセイの標準化を進める。

最終的に International Standards Organization (ISO) 勧告として検討される規格文書を作成するために機能する委員会、複数の主体的関係者による「技術／プロジェクト委員会」を立ち上げる。この委員会は、ISTH 代表者を含めた関係者、規制当局、科学団体、および抗 AAV 抗体アッセイの実施に携わるすべての研究機関／研究室を対象とし、独立組織である ‘Standards Coordinating Body’ (Catherine Zander, PhD, www.standardscoordinatingbody.org) が調整する。TAbs と NAbs の両アッセイの詳細な技術的側面をカバーするための文書草案が検討されている。

Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) にて、抗 AAV 抗体のフィールド研究を実施している。その中で、AAV5 と AAV8 の抗体アッセイに必要な血清サンプルの提供を求めている。提供によって集められた血清サンプルは、陰性検体から高力価抗体保有検体までを5グループに分け、各グループで3サンプルずつを抗 AAV 抗体アッセイ標準化に協力するラボに送付する予定である。抗 AAV 抗体アッセイの標準化に向けた次のステップとしては、サンプル提供者候補との協議、MHRA とのプロジェクト提案の最終決定、MHRA へのサンプルの収集と輸送、サンプルの処理と協力ラボへの配布、本研究に参加する研究室の募集を継続する。

Interdisciplinary crosstalk on ALT elevation: case-based discussion

Pratima Chowdary:

肝臓の健康と遺伝子治療について、何が問題となるのか。短期間では、肝臓の炎症反

応は免疫反応のマーカーとなり、ALT や AST などの肝臓の逸脱酵素の上昇として出現する。遺伝子治療では、治療遺伝子の発現消失の予後、および肝臓の健康状態の鑑別診断となる。長期間の肝臓の健康については、遺伝子導入による染色体への挿入変異による肝細胞癌の発症のリスクが考えられる。現在のスクリーニングプロトコルでは、身長・体重・ベースラインの肝機能検査・構造的病変、慢性肝疾患、脂肪肝の超音波検査・初期の慢性肝疾患のためのファイバースキャン検査・肝炎ウイルスの既往（PCR 検査など）、などが検査されている。

実際に遺伝子治療を受けた患者のデータを紹介する。Case 1 は、血友病 B でベースラインの肝臓の評価では超音波検査は正常で、肝炎ウイルスの既往もない。予防的な免疫抑制は投与後 21 日目に計画されていた。投与日は何も問題もなく、投与後 22 日目で ALT 15・AST 18 と上昇は認められなかった。その結果、FIX レベルに変化はなかったが、ALT 55・AST 155 であったため、ステロイドの投与を開始した。FIX レベルに変化は無く、2 週間以内の上昇のため、免疫反応の可能性は低かった。溶血が原因で同様の結果が研究で報告されていたため、患者背景を見直すことにした。この 2 週間以内に普段と変わったことはないか尋ねると、ジムに行って普段よりも激しい運動(ウエイトリフティングなど)をしていたことが報告された(CK8680・LDH 389)。よって Case 1 では運動が誘導する AST・ALT の上昇であることが明らかとなった。

Case 2 は、血友病 A でベースラインの肝臓の評価では超音波検査は正常で、HCV の既往があり根治済み、予防的な免疫抑制はしていない。投与日は何も問題もなく、投与後 22 日目で ALT 15・AST 18 と上昇は認められなかった。投与後 27 日で ALT 48 と上昇したため、プレドニゾロンを 80 mg 投与した。投与後 29 日でも ALT 55 と低下しないため、プレドニゾロン 80 mg とメチルプレド 1 g を投与し、投与後 30 日と 31 日にはメチルプレド 1 g を投与すると ALT 42 まで低下したが、投与後 34 日に ALT 82 と上昇したため、再びプレドニゾロン 80 mg を開始し、漸減するスケジュールとしている。

Case 3 は、血友病 B でベースラインの肝臓の評価では超音波検査は正常で、肝炎ウイルスの既往もない。予防的な免疫抑制は投与後 21 日目からプレドニゾロン 60 mg の投与が計画されていた。投与後 36 日目でプレドニゾロンの漸減を開始したが、投与後 45 日目に ALT 99 となったため、60 mg 投与に戻した。この間に患者の誕生日があり、その時のアルコール摂取量は不明である。そのためこの ALT・AST の上昇(46 日目 ALT 133・AST 61、48 日目 ALT 222・AST 98) がアルコールによるものか、免疫抑制での他の感染症によるものかは確定できていない。Case 3 は突発性トランスアミナーゼ血症と診断され、タクロリムス 8 mg とメチルプレド 1 g の投与が開始された。51 日目には ALT 219・AST 33 となったため、メチルプレドを 60 mg

プレドニゾロンに変え、タクロリムス 8 mg を継続すると、62 日目に ALT 64・AST 21 まで低下した。

Vincenzo La Mura:

Case 1-3 についての免疫抑制の使用について、血液専門医（血友病診療者）と肝臓専門医（遺伝子治療の訓練を受けていない）との見解は異なる。血液専門医では、Case 1 の免疫抑制の必要なしとの判断は肝臓専門医でも受け入れられる。しかし、Case 2 と Case 3 については、血液専門医では、免疫抑制が必要との判断であるが、肝臓専門医ではこれを承認できない。ではなぜこのような不一致が引き起こされるのか。肝臓専門医において遺伝子治療後の ALT 上昇についての視点は、遺伝子治療以外で ALT 上昇が起こる可能性と、このような背景を遺伝子治療の経験にどのように生かすのかという点にある。ALT は急性の肝臓細胞傷害のマーカーである。急性傷害には、急性肝障害（acute liver injury: ALI）と急性肝不全（acute liver failure: ALF）があるが、主な肝臓専門医が懸念するのは、急性肝不全 ALF である。ウイルス性肝炎における急性肝不全についてまとめると、HBV が最も ALI/ALF を引き起こすウイルスである。HAV の ALF は 1% 未満で、HEV も ALF による死亡率は低い。他の稀なウイルスが原因となる ALF は認められており、免疫抑制の患者に共通して多く観察される。ウイルスがなんであれ、ALF においてステロイドは第一選択の治療としては決して推奨できない。肝臓専門医がステロイドを推奨するのは、アルコール性肝臓病と自己免疫性肝炎の時であるが、免疫抑制の副作用が治療効果を上回った時には中止する。

2023 年に、血友病遺伝子治療における血液専門医と肝臓専門医の密接な連携についての行動喚起を表明した。ALT の上昇時のコルチコステロイドの投与は、導入遺伝子発現の維持と免疫による急性肝傷害を調節するためである。しかし、導入遺伝子発現維持の効果的なデータには一貫性はなく、プラセボの比較もない。ALT 上昇のメカニズムも不明な点が多い。コルチコステロイドによる免疫抑制療法は、遺伝子発現を維持する可能性はあるが、急性 ALT 上昇を理由に肝臓専門医から第一選択として指示されることはない。遺伝子治療の訓練を経た肝臓専門医の見解としては、Case 1 の免疫抑制の必要なしとの判断は受け入れられ、Case 2 と Case 3 についても導入遺伝子の発現を維持できる可能性を考慮すると、その判断も受け入れられるだろう。

Long-term fate and structure of AAV vectors

David Lillicrap:

今回は血友病イヌへの投与実験のデータについて紹介したい。AAV による遺伝子治療には懸念されることがいくつかある。まずベクターの技術が複雑で、バイオインフォ

マティクス的な解析が極めて複雑であること、また薬価だけでなく研究にも高額な費用がかかること、さらに標準化が必要なこと、などである。

AAV ベクターを投与し、10 年以上経過した血友病 A イヌでは、8 匹中 6 匹が 10% 程度の FVIII 活性を示している。残りの 2 匹は反応しなかった。これら血友病 A イヌの肝臓ゲノム DNA において、治療遺伝子全長のベクターゲノム (vg) の導入が確認された。

新生仔犬・幼犬 (生後 2 ヶ月)・成犬それぞれの時期においてベクターを投与し、肝生検を 4 回のタイミングで実施後、in situ hybridization で遺伝子導入細胞を確認すると、ベクター投与から 12 ヶ月後において、新生仔犬・幼犬ではベクター導入細胞の割合が著減した。一方で、成犬ではベクター投与後 18 ヶ月経過しても高い割合の細胞に遺伝子導入が確認された。環状の全長 vg 数と肝臓導入遺伝子 mRNA 発現を比較した場合、正の相関が認められた。幼齢の血友病患者への AAV 遺伝子治療の効果は減弱する可能性がある。

AAV ベクターを投与し、10 年以上経過した血友病 A イヌについて、肝臓細胞内の染色体に組み込まれないエピソーマルなベクターの導入は、治療に反応しない 2 匹を含め全 8 匹で確認された。また、染色体へ挿入された vg は 15% 以下ではあるが確認された。染色体へ挿入されたベクター配列は、主にゲノムの遺伝子間領域 (遺伝子上流や下流) に位置していた。また、AAV ベクターの染色体へ挿入は宿主ゲノムの種々の箇所 (14 番染色体と 28 番染色体、X 染色体で比較的多い) で認められたが、ベクターの挿入部位に隣接する遺伝子 (例: KCNIP2 や CLIC2 など) の発現異常にはつながらなかった。染色体へ挿入された AAV ベクター配列は断片化され、再配列されていた。これらの結果をまとめると、長期的な FVIII の発現は、染色体に組み込まれていないエピソーマルベクターから主に (あるいは独占的に) 誘導されている可能性が高い。ゲノムに挿入されるのは、FVIII 遺伝子を欠く断片であること、がん関連遺伝子の近くへの選択的挿入は見られないこと、挿入部位の選択は主にクロマチンへのアクセスの可能性によって誘導されることが示唆された。

What to do when a patient gets cancer after AAV vector dosing?

Radek Kaczmarek:

組み換え AAV ベクターは 0.01-1% 染色体へ組み込まれる可能性がある。投与されるベクター総量を 10^{12} - 10^{15} vg とすると、約 100 万もの遺伝子挿入イベントが引き起こされる可能性がある。一方でレトロウイルスベクターによる遺伝子挿入は、ヒト細胞において悪性腫瘍への形質転換を引き起こすことが報告されている。

AAV ベクターによる血友病遺伝子治療は肝臓を標的とするが、全身投与によって他の臓器・組織へ導入される可能性がある。よって悪性腫瘍のサーベイランス

は肝臓に限定すべきではない。これまでの AAV ベクターによる遺伝子治療の臨床試験では、AAV の染色体挿入に直接関連は無いものの、肝細胞癌・扁桃扁平上皮癌・腺房細胞癌・B 細胞急性リンパ球性白血病 (B-ALL) ・類上皮肉腫・浸潤性非粘液性腺癌・前立腺癌が治療を受けた患者で確認されている。

AAV ベクターを投与した後に患者に癌が見つかった場合には、ヨーロッパの場合には the SmPC へ、アメリカの場合には USPI にコンサルトする。そこには悪性腫瘍の報告専用のウェブサイトおよび電話番号がある。染色体への遺伝子挿入解析のためのサンプル採取については、メーカーが提供・指導する。採取する腫瘍サンプルの品質への配慮として、量と純度・保存培地・健全な比較組織と採血検体・サンプルの形式 (ブロックや切片) ・化学療法開始前のサンプル、などを確認することが重要である。報告する医師・研究者、メーカーの担当者、検証する病理学者、サンプルを採取する研究者、これらの間のコミュニケーションが重要である。

ベクターの遺伝子挿入解析にゴールドスタンダードはない。PCR ベースの解析としては、S-EPTS/LM-PCR があり、サンプルにおける vg の染色体への挿入箇所を周囲のゲノム配列を解析することで同定できるが、悪性化に関連する情報は得られにくい。TES などの次世代シーケンスによる解析では、とても情報量が多くバイオインマティクスによる解析が必要である。全ゲノム解析でも同様にバイオインマティクスによる解析が必要で重要な情報を得ることができるが、配列をエンリッチしないためサンプルの質が解析結果にかなりの影響を及ぼす。これまでに血友病 B の臨床研究で認められた肝細胞癌における全ゲノムシーケンスによる解析を報告した。

The need for a protocol on liver biopsies

Paul Batty:

血友病遺伝子治療において未だ不明なことは、その治療効果が多様で個人差があること、どの程度の耐久性があるのか、またトランスアミナーゼ血症の原因とその処置、長期の安全性が肝臓の健康状態を指標にできるのか、遺伝子挿入を遺伝子毒性と判断して良いのか、などである。

肝臓機能と肝臓の健康の評価は、非侵襲的な方法として、肝細胞の傷害の指標である ALT と AST、胆汁うっ滞の指標となる ALP とビリルビンなど、血清による肝臓酵素の検査がある。超音波検査やファイバースキャン検査など画像検査での評価も可能であり、線維症評価システムやバイオマーカーテストなどもある。一方で、侵襲的な方法として、肝生検がある。

血友病における肝生検の標準化を考える上で必要なステップは、肝生検の適応と凝固因子レベル、サンプリングと検体の保存、プレ解析と本解析、解析した結果の報告である。現状、肝生検の適応には、実質性肝疾患・原因不明の肝機能検査異常・

原因不明の発熱・画像上の局所的またはびまん性異常、などの診断が必要である。肝生検後の検査により、既知の実質性肝疾患の病期分類や腫瘍の悪性度分類が可能となり、診断時の治療方針の決定や治療効果のモニタリングに役に立つ。研究としては、血友病遺伝子治療の肝生検研究として、血友病 A では BioMarin の NCT02576795、血友病 A と血友病 B では UCL/St Jude's & Freeline の NCT04817462 の臨床試験で実施している。

肝生検の方法は、腹腔へ経皮的にアプローチする方法 (Percutaneous) と頸静脈にカテーテルを挿入する方法 (Trans-Juglar) がある。Percutaneous では被膜穿孔を伴い、間接撮影や超音波などの画像をもとに実施する。麻酔は部分麻酔で強い痛みがあるが回復は早い。一方で Trans-Juglar では被膜穿孔を伴わず、超音波の画像をもとに実施し、部分麻酔と必要に応じて鎮静する。門脈三分枝からの採取も可能で、痛みは少ないが、回復は Percutaneous よりも遅く、コストも多少高額となる。これらの手法で、1561 g (838-2584 g) の肝臓組織 (肝細胞で換算すると 1 億 3900 万 cell/g) が得られる。

肝生検における凝固因子レベルについては、MASAC # 223 が推奨している。その内容として、入院が必要であり、経静脈的アプローチ Trans-Juglar を考慮すること、凝固因子レベルを 100%まで補充すること、血液専門医の判断により凝固因子を追加投与することを推奨している。研究では一晩の入院とし、BioMarin の臨床試験では、Trans-Juglar 2 名、Percutaneous 3 名とした。処置前で FVIII > 50 IU/dL となるように凝固因子を補充した。UCL の臨床試験では、Trans-Juglar を採用し、処置前で FVIII/FIX > 70%、10-18 時間後に必要であれば追加投与、1 日後に FVIII/FIX > 70%となるように追加投与、2 日後に FVIII/FIX > 50%となるように追加投与としている。

以上をまとめると、血友病遺伝子治療における肝生検の現在の役割は、肝疾患学的な指導による実施例や、よく構成された臨床研究で実施されている。研究における肝生検の標準化は必要で、AAV のライフサイクルの理解の向上やトランスアミナーゼ血症の機序と新規治療標的の同定にも結びつくと考えられる。また、ISTH SSC プロジェクトの提案書にも記載される。一方で、血友病遺伝子治療における肝生検には限界がある。それは、肝生検は肝臓のごく一部であること、現在の治療や免疫抑制の指針になり得ないこと、肝生検の際に伴う出血と痛みのリスクなどである。

Potential for future readjudication of malignant cases

Steven W. Pipe:

血友病の遺伝子治療は長期フォローアップの段階にある。血友病 A および血友病 B の早期の臨床試験 Phase 1/2 から、長期の成果が報告されている。いくつかの Phase 3

の臨床試験でも計画していた5年の経過観察は完了し、長期観察の試験にシフトしている。遺伝子治療後の長期フォローアップのFDAガイダンスでは、遺伝子治療製品の遺伝子挿入活性やゲノム編集活性、発現維持など、遅発性の有害事象に関連する可能性のあるヒト遺伝子治療製品特有の特徴を特定することを推奨している。また標的細胞/組織/臓器、患者集団、関連する疾患特性を考慮する必要もある。平均余命や複数の併存疾患、他の薬剤への曝露など、集団に遅発性の有害事象の観察を混乱させる特徴がある場合、長期フォローアップの有用性が低下する可能性があることを認識する。長期フォローアップは、遺伝子挿入ベクター（レトロウイルスベクターやレンチウイルスベクター）に関しては具体的な推奨事項であるが、AAVに関するガイダンスは5年間とし、製品に応じたより長期的なフォローアップの検討を推奨している。

では現在、遺伝子治療のリスクとベネフィットをどのように評価し直しているのか？ 染色体遺伝子挿入の分析では、がんとの因果関係を示す証拠はない。血友病遺伝子治療の臨床試験で確認された6例の偶発癌症例において、規制当局に提出された強固な分析によれば、遺伝子治療とこれらのがん症例との因果関係は非常に考えにくいと結論づけられている。現在のエビデンスでは、安全性プロファイルは許容範囲内である。また、遺伝子治療を受けた血友病患者の長期追跡調査が続けられている。

遺伝子治療後の悪性腫瘍の発症メカニズムは、染色体へ遺伝子挿入に関連した遺伝毒性だけなのか？ 血友病Aマウスを用い、肝細胞内でのタンパク質のミスフォールディングの傾向が異なる第VIII因子遺伝子を（ウイルスによる遺伝子導入によらない）導入した実験において、高脂肪食による二次的な肝臓へのストレスを誘導することで肝腫瘍の発症を誘導した。その結果、BDD-FVIIIを投与された血友病Aマウスはすべて肝腫瘍を発症したが、N6-FVIII（ミスフォールディングの傾向が低い）を投与された血友病Aマウスでは58%、ジヒドロ葉酸還元酵素を投与された血友病Aマウスではゼロであった。この実験系では、AAVベクターではなくハイドロダイナミックによる一過性の遺伝子導入によるもので、高脂肪食による二次的なストレスも誘導しており、実際のAAVの遺伝子治療とは異なる。しかし、この研究では染色体への遺伝子挿入が確認されなかったことから、遺伝子挿入によるものだけでなく、肝臓細胞への過度なストレス誘導でも肝臓腫瘍が発症する可能性を示唆した。

AAV 遺伝子治療後の悪性腫瘍症例に対する将来的な再判定の可能性の課題として、患者ケアは最優先事項である。その上で患者の組織へのアクセスと組織入手の可能性を決定しておく必要がある。また採取した患者由来組織の量は限られており、解析の優先順位付けも必要となる。しかし今後、新たな研究成果によるエビデンスや解析技術が利用可能になったとき、どのように再判定すべきかを考慮する必要がある。それにはいくつかの可能性がある。1つ目は、前向きにリスクを調査し、分析技術を磨くために、悪性腫瘍症例の前にオプトイン生検の実施である。2つ目は、ゲノム解

析のための戦略と技術の優先順位付けに関する複数の主体的関係者による合意をとることである。3つ目は、有効性および安全性のエンドポイントを一元的に判定するための臨床エンドポイント委員会を立ち上げることである。

Subcommittee on Fibrinolysis Session: SSC Session - Fibrinolysis

関 泰一郎

2024 年 6 月 24 日 16:30 - 18:30

Room: 210 A-D

Moderator: Tetsumei Urano, JP

Gael Morrow, UK

Ze Zheng, US

Introduction

Tetsumei Urano, JP

Subcommittee on Fibrinolysis では、線溶系が生体内や血漿においてどのように調節されているかに焦点を当てて研究を進めてきた。今回は、これらの因子の異常に焦点を当て、以下の 2 つのセッションにより討論を行う。

- 1 線溶制御系の障害による出血 (座長 : Gael Morrow, Tetsumei Urano)
- 2 外傷患者の線溶耐性能力を評価するための迅速な測定系 (座長 : Ze Zheng, Tetsumei Urano)

線溶は血栓形成後、迅速に血栓を分解除去する機構であるが、3 つの異なる制御系により調節されている。Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) は、遊離の tissue-type plasminogen activator (tPA) 活性を制御し線溶を調節する。Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) -thrombomodulin (TM) システムは、fibrin の C 末端リシン残基を切除し、fibrin の安定化に寄与する。 α_2 antiplasmin (α_2 AP) は液相での plasmin 活性を迅速に阻害し、架橋 fibrin を保護する。最初のセッションでは、線溶系因子の障害による出血、原因不明の出血ならびに未分類の出血性疾患について Will Thomas 博士が話題提供する。Takayuki Iwaki 博士は重篤な出血症状を示す 2 つの異なる PAI-1 欠損症について、Magdalena Lewandowska 博士はアメリカ合衆国からはじめて報告され

た PAI-1 欠損症の家族の出血傾向について、Futaba Nonaka 博士は Protein C 欠損と TAFI 欠損の表現型を示す TM-Nagasaki (長崎) について報告する。また、第一のセッションの最後に線溶系因子の障害によっておこる出血傾向に対する診断のガイドライン作成のための提言をしたい。第二のセッションでは、長年この SSC Subcommittee on Fibrinolysis で議論されてきた外傷患者の線溶耐性能力を評価するための迅速な測定系について Ernest E. Moore 博士に紹介していただく。

Bleeding of unknown cause and unclassified bleeding disorders

Will Thomas, UK

血液学者が診断を依頼される出血傾向の患者の多くは「原因不明の出血性疾患 (BDUC) (Introduction slide には、unclassified bleeding disorder (UBD) ; bleeding of unknown cause (BUC) とも表記されていた)」に分類される。2018 年の Gebhart らのウィーン出血バイオバンク (Vienna Bleeding Biobank: VIBB) の研究では 73% の患者が BDUC と診断され、これは、近年 BDUC の診断が増加していることを示す他の研究とも一致し、この 10 年間で BDUC は最も一般的な軽度の出血性疾患として認識されるようになった。BDUC の定義は研究グループによって若干異なる。全てに共通するのは非血液学的な出血原因 (壊血病など) が除外されており、臨床的に重要な出血傾向を呈する患者であること、通常の血液凝固検査では異常が検出されないことであるが、診断および治療に関する明確なガイドラインはまだ整備されていない。

BDUC 患者の出血表現型は、血小板機能障害や von Willebrand 病と区別できず、症状としては重度の月経過多、出産後の出血、手術中または手術後の過度の出血、鼻出血、血腫などであり、出血リスクに対する懸念は BDUC 患者の QOL にも悪影響を与える可能性がある。特に、明確な診断基準がないことが止血上の問題に対する対応を困難にしている。

このような出血の原因を解明する必要があるが、これまでに BDUC における病態生理学的な出血メカニズムに関する報告はいくつかある。例えば、異なる 7 つの研究グループによって Thrombin Generation Assay (TGA) による検討が

されている。Gebhart らのグループによる研究では、BDUC 患者は健康なボランティアと比較して、thrombin 生成遅延時間の増加、ピークまでの時間の延長、または最大 thrombin 生成の減少が報告されたが、全体的には 3 件がこのような positive な結果で他の 4 件ではこれらの結果は確認されなかった。これらの不一致は、thrombin 生成方法の違いなどによるものと考えられている。PAI-1、tPA、TAFI、 α_2 AP などの線溶系因子や線溶機能に関しても euglobulin clot lysis time (ECLT) を測定して解析されている。講演ではこれらの測定結果を報告している 6 報の論文の概要について紹介された。Valke らによる最近の研究では、BDUC 患者の 21% で ECLT が延長し、16% で PAI-1 抗原ならびに活性レベルが低下していたが、他の研究では相反する結果も報告されている。High-throughput DNA sequencing による解析では、619 名の BDUC 患者の 3.2% に遺伝子欠損があった。遺伝子検査による診断の成功率は、検討を行った 619 名の患者においては低かったが、研究に用いられた遺伝子パネルが、出血や血栓症に関連する既知の遺伝子に限定されている点にも注意する必要がある。

以上要約すると、

- 1) BDUC の病態生理学的な出血メカニズムが解明されていないので今後さらなる研究が必要である。
- 2) これまでの BDUC に関する報告では、標準化されたアプローチがなされていない。
- 3) BDUC において線溶系の異常はまれである可能性があるが、その異常は顕著である。
- 4) BDUC 患者は、異なる原因により出血症状を引き起こしている可能性があり、明確な診断基準が求められていることが報告された。

ISTH からは最近以下のような論文が発表されている。

Baker RI *et al.*, ISTH SSC Von Willebrand Factor, Platelet Physiology, and Women's Health Issues in Thrombosis and Haemostasis. Standardization of definition and management for bleeding disorder of unknown cause: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2024 Jul; 22(7):2059-2070. doi: 10.1016/j.jtha.2024.03.005.

Two distinct genetical PAI-1 deficiency in Japan

Takayuki Iwaki, JP

演者らが経験したはじめての PAI-1 欠損症患者と PAI-1 研究のタイムテーブルをまず示す。彼女は 1963 年生まれで、出生時に臍出血、5 歳時 (1968 年) に心室中隔欠損修復手術後の術後出血、10 歳時 (1973 年) に抜歯後の歯茎からの長時間の出血など、複数回の大出血を経験した。15 歳 (1978 年) で初潮があり、その際に命に関わる大量出血 (血液 13 ㍓以上) を経験した。その後 26 歳時 (1987 年)、27 歳時 (1988 年)、29 歳時 (1990 年) に妊娠した。これを PAI-1 研究の歴史と合わせると、PAI-1 は、1984 年に発見され (21 歳時)、1984 年 (23 歳時) に cDNA がクローニング、1988 年 (27 歳時) にゲノム DNA の解明、1992 年 (31 歳時) に世界で初の PAI-1 欠損症の報告、1993 年 (32 歳時) に PAI-1 遺伝子欠損マウスが作製されている。したがって、本日紹介する我々の PAI-1 欠損症例に関しては、PAI-1 が発見され、欠損症が報告される以前のものであり、PAI-1 が関与していることは知る由もなかった。

この症例について様々な検査を行ったが、プロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、血小板数、血小板機能、血漿 fibrinogen、von Willebrand factor (VWF)、 α_2 AP、および VIII、IX、XIII は正常であった。妊娠について報告する前に、このスライドを示しておきたい。ヒトの胎盤には、胎盤胎児部と胎盤母体部の間に母体の fibrin を主成分とする fibrinoid layer がある。

最初の妊娠は 26 歳で、16 週までの経過は順調であった。その後少量の性器出血が観察され、fibrinogen の減少、血漿 D-dimer の上昇がみられ FFP (新鮮凍結血漿) が投与された。しかし、18 週末に血漿 D-dimer のレベルが突然上昇し、19 週で大量の性器出血が見られ流産した。その後、血漿 D-dimer は減少し、約 1 週間で出血は止まったが、合計 35U の FFP を使用し、総失血量は 5.1 ㍓であった。

2 回目の妊娠は 27 歳のときで、妊娠が 7 週目に確認されると、すぐに入院し FFP の継続的な投与を行った。妊娠 25、6 週目に突然出血が起きたが制御可能であった。その後、血漿 D-dimer の上昇、制御不能な子宮収縮が見られたため、

緊急帝王切開により出産した。二回目の妊娠では、361Uの FFP を投与し、総失血量は 7.2 ℓ に及んだ。

3 回目の妊娠は 29 歳であったが、2 回目の妊娠とほぼ同様な経過をたどった。前回の妊娠管理が成功したことを踏まえ、8 週目で入院し、継続的な FFP 投与が開始された。妊娠期間を通じて少量の性器出血があった 25 週目から出血量は増加し、胎盤早期剥離に伴う制御不能な子宮収縮が見られたため、再び緊急帝王切開が行われた。3 回目の妊娠では、441U の FFP を投与し、総失血量は 8.4 ℓ に及んだ。第 2 回、3 回の妊娠により誕生した女兒は健康で症状はなかった。

今回、経験した PAI-1 欠損症の患者の症状は、無 fibrinogen 血症や先天性第 XIII 因子欠損症を想起させた。実際、fibrinogen や第 XIII 因子の欠損マウスの表現型は、ヒトの症状と酷似している。一方、非常に混乱させる事実として、PAI-1 欠損マウスには完全な生殖能力があり、致命的な出血を起こすことなく正常に妊娠、分娩する。転機が訪れたのは、大学院生がこれらの患者の家族の ECLT を測定したときである。患者の夫の ECLT は、カルシウムイオンの添加により短縮したが、本人と娘 2 名は短縮しなかった（カルシウムイオン添加による thrombin 依存性の PAI-1 量の減少による短縮が起こらなかった）。そこで、血漿 PAI-1 濃度を測定することとした。その結果、患者本人の血漿 PAI-1 は検出されず、夫は 8.0 ng/ml、第一子 4.0 ng/ml、第二子 7.0 ng/ml であった。我が国では 2 つの民間の検査会社が ELISA による血漿 PAI-1 濃度の測定を受託しているが、検出限界は 10 ng/ml であり、若い女性の半数は検出限界以下の検査結果を示す。さらに、PAI-1 遺伝子のすべてのエクソンについてダイレクトサンガーシーケンスを行ったところ、夫は正常であったが、患者のエクソン 3 に一塩基の挿入があり、娘たちはヘテロ接合体であった。この変異遺伝子を COS-1 細胞に導入すると、細胞内にはのみ低分子量の PAI-1 がわずかに発現していたが、細胞外には分泌されていなかった。

われわれが経験した最初の PAI-1 欠損症の症例を要約すると、一般的な臨床検査では凝固・線溶因子は正常なパターンを示すが、出血による創傷治癒の障害、生命を脅かす過多月経がおこる。自然妊娠するが、妊娠の維持には大量の FFP の投与が必要であり、D-dimer レベルの上昇とともに制御不能な性器出血がおこり、妊娠 30 週前後に緊急帝王切開が必要となった。

第二例目の PAI-1 欠損症は、2010 年に 67 歳でくも膜下出血を発症した患者

の血管造影の際の止血異常を発端に解析された。

この患者の PT、APTT、血小板数、FXIII、 α_2 PI をはじめとした凝固・線溶系因子は正常であった。これまでの病歴チェックから、抜歯時の大量出血、15 歳の時に生命を脅かす過多月経、3 回の自然妊娠は、いずれも生命を脅かす出血をとまう自然流産となった。また、出血による創傷治癒の障害も見られ、先に報告した第一例と酷似した症状を示したので遺伝子解析を行った。その結果、エクソン 9 に一塩基置換が見つかった。これにより C 末端から 6 番目の G が R に置換されていた。当初この変異の重要性を感じなかったが、この遺伝子を細胞に発現させると翻訳産物は細胞外に分泌されなかった。Blue-native PAGE と Western blotting により解析したところ、PAI-1 が凝集していることが明らかになった。この G を他のアミノ酸に変換した変異体を作製したところアルギニンの荷電が重要ではないことが明らかになった。また、結晶構造解析を見ると、s5B 領域の G はほぼすべての SERPIN で保存されており、立体構造の維持に重要なアミノ酸残基であることが考えられた。

これまでの研究から、独自の ECLT 測定法を利用し、わが国の 2 つの PAI-1 欠損症を見つけることができた。さらに 4 例の ECLT 陽性例が存在するが、これらのゲノム解析の結果、SERPIN1 遺伝子は正常であったことから、今後ゲノム変異を伴わない PAI-1 欠損症の存在に注目する必要がある。

Genetical PAI-1 deficiency and their treatments

Magdalena Lewandowska,US

PAI-1 deficiency: Experience from an older Amish kindred in Indiana

まず PAI-1 に関して、今回の講演に関連する重要な内容についてお話ししておく。PAI-1 欠損症患者に対して標準的な血液検査を実施すると PT、APTT は正常であるが、ECLT は線溶活性の増加により短縮する。PAI-1 活性の測定に関しては、正常値がゼロから始まることから、正常と異常を区別することが困難であり、また結果の解釈に関しても標準化されていない。PAI-1 抗原も測定する必要があるが、異常 PAI-1 タンパク質に対しては有効でないことが問題である。

ここでは、インディアナ州南部のアーミッシュの女性の PAI-1 欠損症の例について紹介する。アーミッシュはシンプルな生活と自立を重んじ、電気、水道、電話、テレビ、インターネットなどの近代技術を使用せず、コミュニティの伝統や価値観を守っており、現代医療からも隔離されている。閉鎖的なコミュニティの中で結婚が行われるため、特定の遺伝性疾患が比較的多く見られる。彼女は、3歳で帽状腱膜下血腫、8歳で口蓋出血を起こし、入院して輸血治療を受けた。PT、APTT、血小板数、FVIII、FIX、FXIII、 α_2 PI は正常で、BT は9分であった。Total tPA 5.9 ng/mL、free tPA 3 ng/mL、血漿、血小板 PAI-1 抗原量、活性は検出限界以下であった。この患者の SERPIN1 のエクソン4には、ホモ接合体のフレームシフト変異 (c.669_700dupTA→null allele) が確認された。患者の両親は、ヘテロ接合体で、10名の兄弟のうち患者を含めて2名がホモ接合体の変異、3名の兄弟はホモ接合体の正常遺伝子、5名がヘテロ接合体であった。患者を中心に7代まで遡って家系図をチェックし、この PAI-1 欠損症の血族分析を行った。その結果、1800年代の初頭にスイスで生まれたカップルの12名の子供のうち2名がこれまでに特定されたすべてのアーミッシュの PAI-1 ヘテロ接合体の祖先であると推察された。これらの生存子孫は推定1万人で、保因者は1500人以上にのぼる可能性がある。現在までに686名が検査され、127名にヘテロ接合体が検出された。このコミュニティについて約30年間観察したところ、怪我に関連した軟部組織の出血、アザ、筋肉血腫、関節症、抜歯による口内出血、肝臓裂傷による血腹膜炎、帽状下出血、頭蓋内出血、婦人科関連では、過多月経、出血性卵巣嚢腫破裂、出産前出血、早期流産、産後出血、創傷治癒の遅延などが観察される。現在、これらの治療には、トラネキサム酸やイブシロンアミノカプロン酸などの抗線溶薬の経口または静脈内投与、FFPなどが使用されている。また、PAI-1 欠損と心筋繊維症について研究を行ってきた。PAI-1 欠損マウスでは、心臓の損傷後の線維性心筋症が悪化する。心筋細胞は心臓における TGF β の供給源であり、心筋細胞における PAI-1 発現は TGF β の合成をフィードバック阻害している。PAI-1 の欠損により、TGF β が増加し、心臓の線維化が悪化することが考えられる。PAI-1 欠損症は、抑制性の Smad6 の心臓レベルの低下と関連している。すなわち PAI-1 の欠損により抑制性 Smad6 が減少し、心線維化が亢進する。

上述のアーミッシュの15歳から35歳の PAI-1 ホモ接合体の10人中7人に

1-19%の心線維化が MRI により観察された。線維化率 19%の患者は駆出率が 32%と低く、数年前に心突然死を起こした。この患者は PAI-1 欠損患者における線維性心筋症の最初の症例となった。

現在 PAI-1 欠損症のホモ接合体の心繊維症に対する特異的な治療法は確立されておらず、また、未治療の場合心不全を起こす可能性がある。いずれにしても PAI-1 欠損症における心繊維症を個別に予測する基本情報はなく、これらに関する基礎的な知見を得るためのインターベンションを早急に始める必要がある。

本日述べた PAI-1 欠損のホモ接合体についてまとめると、PAI-1 欠損症はまれであるが、我々が診ている患者は SERPIN1 エクソン 4 のホモ接合性のフレームシフト変異 (c.669_700dupTA→null allele) により不活性あるいは不安定な PAI-1 mRNA/タンパク質が合成される。ホモ接合型の PAI-1 欠損症では、受傷後の外傷性出血や婦人科・産科領域の自然出血、また、重度の出血がみられる場合がある。これらの出血は、経口または静脈内への線溶阻害剤投与により効果的に治療することができる。心繊維症は、PAI-1 欠損症の深刻な合併症である。8 世代 21,000 人の家系の中にヘテロ接合性の両親とホモ接合性欠損症のリスクのある子供を持つ 5 つの家族が存在し、11 名のホモ接合体が同定されている (うち 10 名が生存)。ヌル対立遺伝子の保因者は、出血異常や心繊維症を起こさない。

未解決の問題で今後なすべきこととして、診断と出血管理に関しては、出血性疾患に対する認識の向上、確立された検査による発生率/有病率の検証、PAI-1 異常タンパク質の診断を行うための検査法の確立、検査結果の誤解による過剰診断の予防、遺伝子診断の確立と検証、個々の症例 (表現型) に基づいた重症度のカテゴリライズなどが必要である。心繊維症に関しては、PAI-1 欠損症の患者すべてにリスクがあるのか (例えば完全欠損のみか?)、心繊維症発症年齢と進行速度に関する情報も不足しているので PAI-1 欠損患者は心繊維症診断のゴールドスタンダードである MRI を受ける制度の確立も必要である (現在心繊維症の代替バイオマーカーは存在しない)。心繊維症を予防、改善するための特別な治療法はなく、現在は対症療法のみである。心繊維症は心筋細胞内の PAI-1 欠損によるものであるが、血漿交換や PAI-1 の補充により心繊維症が予防または改善できるかについて今後検討が必要である。

Thrombomodulin Nagasaki Futaba Nonaka, JP

Thrombomodulin (TM) は、内皮細胞表面に発現する thrombin 結合タンパク質で、凝固や炎症を制御する。本日、我々は thrombin 結合ドメインの変異タンパク質 (G412D=TM-Nagasaki) に起因する TM 機能不全のはじめての症例を報告する。この患者は、現在 18 歳の男性で生後 3 か月から皮下出血を繰り返し、入退院を繰り返している。彼は 3 つ子の 3 番目で、彼の両親は血族婚 (再従兄弟・姉妹) で血液疾患の家族歴はない。臨床検査の結果、血小板数、PT、APTT、Protein C 活性には異常値は見られなかったが、凝固系の数値に異常がみられ、FDP、D-dimer、TAT、PIC の上昇、fibrinogen 濃度の減少に加え、TM は検出限界以下であった (<1.0 : 正常値 2.3-3.7 ng/mL)。TM 欠損の臨床例は報告されておらず、我々はこの患者が TM 欠損の病理を説明できる可能性を考えた。

Thrombin は、フィブリン網の形成を促進し、同時に TM に結合することによって Protein C と TAFI を活性化する。活性化された Protein C は凝固を阻害し、フィブリン網の形成を阻害する。また、TAFI は抗炎症作用を示す。TM 欠損が起こっていると仮定して、その病態生理に関する仮説を立てた。TM が存在しないと、thrombin は TM に結合することなく直接フィブリン網を形成すると同時に Protein C や TAFI の活性化は減少する。これにより凝固系と線溶系が同時に亢進して非出血時においても凝固因子は消費され、慢性的な出血傾向を示すと考えた。そこでこの患者の末梢血単核細胞から RNA を調製し、RT-PCR により TM mRNA 発現量を調べたところ健常対象者と差はなく、また、ポリクローナル抗体を用いた ELISA では血中濃度は正常範囲であったが、thrombin 結合部位を認識するモノクローナル抗体を用いた ELISA では TM は検出されなかった。これらの結果から、患者 TM の thrombin 結合部位に変異がある可能性が示唆された。患者の遺伝子のダイレクトシーケンシングを行ったところ TM の thrombin 結合部位 (EGF5 ドメイン) に変異があり 412 番目のアスパラギン酸がグリシンに置換されるホモ変異が起きていた。他の家族にはヘテロ変異が起きていた。この TM 変異タンパク質を我々は TM-Nagasaki と命名した。次に TM-Nagasaki の機能について検討した。Thrombin 結合能を *in vitro* で検討したところ、TM-Nagasaki は thrombin に全く結合しなかった。また、正常ボランテ

ィアの血漿に正常ヒト組換え TM、TM-Nagasaki を種々の濃度で添加して PT、APTT、Total Clotting Time を測定したところ、TM では濃度依存的な延長が観察されたが、TM-Nagasaki では全く変化しなかった。Thrombin Generation Assay では TM は濃度依存的に Thrombin Generation を阻害したが、TM-Nagasaki では阻害は観察されず、抗凝固活性がないことが示唆された。Protein C と TAFI の活性化についても TM と Recomodulin™ (native TM と同様の活性を有する組換え TM 細胞外ドメイン) はほぼ同様に両者を活性化したが、TM-Nagasaki は全く活性化しなかった。

この患者に対して出血期には FFP と Recomodulin™ の投与を行ってきたが、加齢とともに出血はより深部へ、また、頻度、重症度も悪化傾向にあるため週一回の Recomodulin™ の投与を行っている。ROTEM を用いた凝固・線溶機能の測定では、顕著な効果は得られていない。Recomodulin™ の半減期は短いことから、今後適切な投与量や投与期間を検討していく必要がある。

Proposal for establishing guideline for rare bleeding disorders caused by dysfunction of fibrinolysis inhibitors

Tetsumei Urano, JP

ここでは、線溶阻害因子の機能不全に起因する稀少出血性疾患に対するガイドラインの策定について提案したい。これらの的確な診断、治療に加えて治療費などの経済支援の面でもガイドラインは重要である。先に報告のあった TM-Nagasaki の治療においても高価な組換え体タンパク質を大量に必要としていた。これらの患者の出血の特徴については、広く産婦人科、小児科など臨床医の間で共有される必要がある。また、ガイドラインには、「確実な」患者（確定診断）のみならず、「可能性の高い」患者も含めるべきである。

症状に関しては、1.遅発性出血 2.外傷、外科手術、抜歯、月経、妊娠に関連した出血 3.繰り返される出血 などが上げられる。

最も難しい問題ではあるが、臨床検査に関しては以下の 4 点にまとめられる。

1. D-dimmer (FDP) と PAP の上昇

これらの変化は通常状態では観察されず、何らかの傷害時に測定して見る必要がある。同時に FXIII が正常であることを確認する必要がある。

2. PAI-1 欠損症

PAI-1 タンパク質濃度、PAI-1 活性を測定する必要があるが、これらは通常 (特に若年女性では) 検出限界以下であることに注意する必要がある。ECLT の測定による PAI-1 活性の低下について検討する必要がある。ECLT は古典的な方法ではあるが、tPA 濃度と正の相関、total PAI-1、free PAI-1 と負の相関を示す。またカルシウムイオンの添加により ECLT は短縮する。これは ECLT 測定反応において、クロット形成による thrombin の生成により PAI-1 が分解されることによる。したがってカルシウムイオン存在下での成績と比較することにより PAI-1 の欠損を確認することができる。現時点で、このカルシウムイオン添加 ECLT 法は、PAI-1 欠損患者のスクリーニングに役立つ方法の一つである。

3. α_2 AP 欠損

ELISA ならびに活性測定により判定可能である。 α_2 AP の血中濃度は PAI-1 と比較すると 1000 倍高いので測定には信頼性がある。

4. TM-TAFI の異常

TM-TAFI の異常に関しても優れた検出方法がないのが現状である。TM は内皮細胞に結合したタンパク質であるが、可溶性 TM が一定量血漿に存在している。先の講演の TM-Nagasaki の例でも特定のエピトープに対するモノクローナル抗体を使用した ELISA により欠損は確認できている。また我々は低 TM-TAFI を検出することができる plasma clot lysis assay (PCLT) を確立している (plasma (37.5%)、tPA (1 nM)、thrombin (1 U/mL)、CaCl₂ (10 mM)、soluble TM (5 nM)、TAFIa 阻害剤 (1 μ M))。この tPA 添加測定系では、TAFIa の阻害剤の有無によって内因性 TAFIa の活性を測定することができる。この方法を TM-Nagasaki に適用してみたところ、非常に短い PCLT を示し、TAFIa 阻害剤の影響は受けなかった。さらに TM-Nagasaki 患者に Recomodulin™ を投与後、血漿を調製して PCLT を測定したところ、PCLT は正常化し、またこれらの血漿

に TAFIa 阻害剤を添加したところ、PCLT の短縮が観察された。このように Clot Lysis Time の測定は、線溶系因子やその制御因子の機能、その異常の同定に非常に有用であるといえる。しかしながら α_2 AP、TM-TAFI、PAI-1 などすべての因子の機能を反映した結果が得られるので、それぞれに特異的な阻害剤を適宜使用してそれらの寄与度を判定していくことが肝要である。また、これらの生化学検査ののち適切な遺伝子解析を実施することが必要である。

遺伝率に関しては、若年発症（40 歳以下）、家族歴、また、鑑別診断においては、血小板の機能障害、凝固因子の機能障害に加えて、DIC、AL アミロイドーシス、腹部大動脈瘤、APL などに続発する二次性の線溶亢進症に注意しなくてはならない。

Novel quick assays for hyper-fibrinolysis mediated bleeding

Ernest E. Moore, US

これまでに Moore 博士らは、線溶表現型について臨床データを基に病態との関連について報告してきている。2 年前の第 67 回 SSC (Subcommittee on Fibrinolysis ; 2022 年 7 月 12 日) では、臨床において簡便、迅速に線溶を評価する検査法として、rapid conventional thromboelastography (rCTEG) を用いた clot 形成後（最大振幅後）30 分の溶解能 (Ly30) を測定する方法の有用性について報告している。その中で、LY30 が 0%、D-dimer が 2,600 ng/mL を超えると、線溶は完全に停止し、深部静脈血栓症 (DVT) などの血栓性イベントのリスクが著しく上昇すること、また、線溶の表現型を Fibrinolytic Shut-down (Ly 30: <0.8%)、生理的な線溶状態 (Physiologic、Ly 30: 0.9-2.9%)、Hyper (Ly 30>3%) と定義し、死亡率や救命率との関係について報告した。

今回は、従来の rCTEG に加えて、tissue-type plasminogen activator (tPA) を添加した TEG (tPA-TEG) により線溶抑制因子が枯渇した状態で測定すると、従来判定できなかった外傷後の Fibrinolytic Shut-down と低線溶を区別することができることと仮説を立て、外傷後の線溶表現型をさらに細分化し、死亡リスクをより適切に分類・評価しようとした。

rCTEG と tPA-TEG が外傷後 2 時間以内に実施された成人外傷患者 981 人を

対象とし rcTEG の LY30 を指標として、まず線溶の表現型を Fibrinolytic Shutdown (Ly 30: <0.8%)、生理的な線溶状態 (Physiologic, Ly 30: 0.9-2.9%)、Hyper (Ly 30>3%) に分類し、さらに Youden Index を用いて tPA-TEG LY30 を指標に 9 つのグループを生成し、それらの死亡リスクについて評価した (表)。

表.9 つの線溶表現型

	rTEG LY30 >3% hyperfibrinolysis	rTEG LY30 0.9-3% normal	rTEG LY30 <0.9% shutdown
tPA LY 30 >35.5% sensitive	91(9%)	71(7%)	51(5%)
tPA LY 0.4-35.5% normal	135(14%)	392(40%)	185(19%)
tPA LY 30 <0.4% resistant	9(1%)	15(2%)	32(3%)

n=981

9 つの線溶表現型のうち 5 つは、死亡率の増加と関連していた。全体として、9 つの表現型は rcTEG または tPA-TEG 単独よりも死亡率の予測精度が高く、これらは多項ロジスティック回帰分析により 3 つの表現型 (true hyperfibrinolysis, early fibrinolysis shutdown, and hypofibrinolysis) に集約することができた。このように rcTEG と tPA-TEG の組み合わせにより、死亡率の予測精度は向上し、また、治療戦略による改善が期待される。tPA-TEG 感受性と血漿線溶系阻害因子の相関を見てみると、PAI-1、 α_2 AP は負の相関、PAP は正の相関を示した。

さらにこれらの阻害因子に着目し、Suzuki らと共同研究で行った SDS、Triton X-100 を用いた新しい Turbidity Assay について紹介した。SDS (ラウリル硫酸ナトリウム) は陰性荷電のイオン性界面活性剤であり、Triton X-100 は非イオン性の界面活性剤である。SDS は、SERPIN やセリン酵素の疎水性部位に結合してこれらの活性を阻害し、また、 α_2 AP と plasmin の結合を解離させる。Triton X-100 は SDS とタンパク質の疎水結合をキャンセルして活性を復活させることができる。

In vitro での精製タンパク質を用いた plasminogen 活性化 assay (plasmin generation assay) では、SDS 処理により活性化は完全に抑制されるが、Triton X-100 の処理により活性は完全に回復する。また、正常血漿を用いた

plasminogen 活性化 assay では、吸光度の上昇はほとんど起こらないが、SDS/Triton X-100 の処理により顕著に上昇する。一方、 α_2 AP 欠損血漿では、正常血漿と比較して吸光度の上昇は顕著であるが、SDS/Triton X-100 の処理の影響はほとんど受けないことから、 α_2 AP の寄与がないことが理解できる（この界面活性剤を使用した assay では、 α_2 AP、PAI-1 の影響を排除して反応を測定することができる）。

上述の 9 つの表現型（表）の貧血小板血漿ならびにヒト thrombin、tPA、塩化カルシウムを用いて 0.1%SDS/1%Triton X-100 の存在下、非存在下で Plasma Clot Turbidity Assay（clot lysis assay）を行った（n=5）。その結果 tPA sensitive では、turbidity assay の吸光度変化は 0.1%SDS/1%Triton X-100 の影響を受けずに同一のラインを描き、tPA resistant では、0.1%SDS/1%Triton X-100 添加により吸光度の変化は短縮された。この新しい fibrinolysis resistance capacity (FRC) assay は、 α_2 AP、PAI-1 の影響を排除して反応を測定することができ、重症外傷患者の線溶表現型を評価できる測定系として期待されている（実際、0.1%SDS/1%Triton X-100 添加後の血漿 PAP 濃度は、添加前の血漿と比較してほぼ消失していた。なお、質疑応答において、陰性荷電したヘパリンの影響について質問があったが、まだ検討されていないとの回答であった）。

以 上

Subcommittee on Platelet Physiology

Chair: Dr. Sofia Ramström (Sweden)

Co-Chair: Joe Aslan (USA), Hervé Falet (USA), Pierre Fontana (Switzerland)
Rutvi Gautam Dave (India), Emma Josefsson (Sweden), Georges Jourdi (France),
Dianne van der Wal (Australia)

幹事 富山 佳昭

2024年6月25日 火曜日 PM4:30 – PM6:30 [PM6:30 – 8:30 (日本時間)]

対面+Webinar バンコク (タイ)

1. Session Welcome

今回の ISTH は、対面参加か Web 参加に分かれており、リアルタイムでの Web 配信はなかったため、2日ほど遅れて配信されたオンデマンド録画を視聴した。

Speaker : Georges Jourdi, PharmD, PhD France

始めに、Co-chair である Dr. Georges Jourdi より、Platelet Physiology SSC の開会の挨拶と、今回の発表内容に関して説明があった。

2. Platelet Physiology SSC: 2024 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 に関し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。Platelet Physiology SSC の Co-chair メンバーが紹介され (上記参照)、Pierre Fontana, Rutvi Gautam Dave, Rutvi Gautam Dave が新たに co-chair となったことが紹介された。本 SSC の業績として、前々回の Chair であった、Dr. Paolo Gesele が中心となって行った業績が報告された。Gesele P, Falcinelli E, Bury L, Alessi M, Guglielmini G, Falaise C, Podda G, Fiore M, Mazziotta F, Sevivas T, Bermejo N, De Candia E, Chitlur M, Lambert M P, Barcella L, Glembotsky AC, & Lordkipanidzé M. (2024). Association of laboratory test results with the bleeding history in patients with inherited platelet function disorders (the Bleeding Assesment Tool - LABoratory tests substudy):

communication from the Platelet Physiology ISTH-SSC. Res Pract Thromb Haemost 8(1), 102305.このプロジェクトにて、遺伝的な血小板機能異常症の診断には、ISTH-BAT による評価に加え、標準的な血小板機能検査による評価が、将来の出血リスク評価に有用であることを示唆することができた。

さらに今年 accept になった業績として、Baker RI, Choi P, Curry N, Gebhart J, Gomez K, Henskens Y, Heubel-Moenen F, James P, Kadir RA, Kouides P, Lavin M, Lordkipanidze M, Lowe G, Mumford A, Mutch N, Nagler M, Othman M, Pabinger I, Sidonio R, . . . O'Donnell JS. (2024). Standardisation of Definition and Management for Bleeding Disorder of Unknown Cause: Communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. <https://doi.org/10.1016/j.jtha.2024.03.005>.このプロジェクトは4つのSSCの合同で行われたプロジェクトである。

さらに、Dr. Matt Rondina が主導した、血小板トランスクリプトームに関する標準化プロジェクトである STRIDE study が JTH 誌に受理されたことや、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しての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や Dr. Joseph Aslan が Models of Thrombosis & Hemostasis SSC と共同で血小板プロテオーム研究の標準化にむけて取り組んでいることが報告された。また、血小板型フォンウィルブランド病の新たなネーミングや血小板減少患者における血小板凝集検査法の標準化も進行中であること、さらに Dr. Paolo Gresele が ISTH-BAT に関して遺伝性血小板機能異常症患者の個人レベルでのメタ解析に関するプロジェクトの投稿準備中であることを紹介した。

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2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398名とのことである。

3. Update: Consensus protocol for quantification/detection of surface platelet glycans by using lectins

Speaker: Dianne E. van der Wal, PhD – ANZAC Research Institute

昨年からのプロジェクトとして、Dr. van der Wal は、レクチンを用いた血小板表面のグリカンの定量/検出の標準化プロトコールに関して、発表した。

グリカンとは炭水化物であり、1980年台には血小板グリコカリシンが同定されたが、最近では血小板グリカンの研究は、より注目を集めるようになってきている。特に血小板の脱シアル酸化が注目されているが、血小板の脱シアル酸化の機序としては、1. 菌血症、2. 血小板の老化、3. SLC35A1 や GNE の遺伝子変異、4. 抗 GPIIb α 抗体による作用、5. 血小板の低温貯蔵、6. 血小板活性化、などが報告されている。

血小板表面のグリカンを検出する主なレクチンとしては、1. RCA-1（ガラクトースを認識）と ECL（Gal 81,4GalNac）が汎用されている。正常コントロールにて RCA を用いて β ガラクトースを測定した研究では、RCA 濃度は $12.5\mu\text{g/mL}$ を用いており、RCA 結合は採血後 24 時間安定していた。RCA 結合は FCS、つまり血小板の大きさとの比率にて算出し検討したが、性差や血液型では差を認めなかった。一方、RCA 結合は、血小板活性化や血小板プロコアグラント活性と相関するとの成績も報告されている。

一方、正常コントロール血小板とレクチン（RCA-1 や s WGA）の結合は、個人差が大きいことが示されている。また、用いるレクチンのロット番号による差や、日差変動も示されている。

上記の基礎データを踏まえ、測定標準化に向けて行ったサーベイ結果が報告された。

使用してるレクチンは、RCA-1 が最も多く、次いで ECL であった。多くは FITC を直接結合して検出しており、その濃度は $0.5\text{--}10\mu\text{g/ml}$ とまちまちであった。多くは洗浄血小板を用いていたが、チューブあたりの血小板数は $500\sim 5\times 10^7$ とまちまちであった。陰性コントロールとして健常人や溶出した糖鎖を用いているラボもあるが少数であった。陽性コントロールは、ノイラミニダーゼ処理が多かったと報告した。

Speaker: Alexandre KAUSKOT, PhD – INSERM U1176, Hôpital Bicêtre

Dr.Kauskot はパリとシドニーで解析したプロトコールの結果を報告した。パリでは洗浄血小板、シドニーではアフェレーシス血小板を希釈して用いた。RCA-1 は血小板濃度により蛍光強度が異なり、血小板数が多いと蛍光強度が減弱した。さらにレクチン濃度が高濃度になると、血小板凝集（agglutination）が起こることが明らかになった。陽性コントロールとして 4 種類のノイラミニダーゼ（ロッッシュ社製 2 種類、シグマ社製、New England Biolabs 社製）の検討を行い New England Biolabs 以外のノイラミニダーゼはフローサイトメトリーにて検出されたが、New England Biolabs は上手く検出できないとの成績であった。陽性コントロールとして冷蔵血小板も検討したが、室温の血小板と冷蔵血小板を経時的に解析したが、両者のレクチン染色には差が無く、ノイラミニダーゼ処理が簡便であるため、ノイラミニダーゼを陽性コントロールとする結論になった。

以上をまとめると、

1. レクチンの終濃度（新鮮なレクチンで 10 倍濃度で保存）

ECL $2\mu\text{g/mL}$, RCA $5\mu\text{g/mL}$

2. 血小板濃度

$50,000\sim 200,000/\mu\text{L}$

3. 緩衝液

Tyrode 緩衝液 : Ca^{2+} なし

4. コントロール

陽性コントロール：ノイラミニダーゼ処理血小板 ノイラミニダーゼ ($0.05\text{--}1\text{ U/mL}$)

陰性コントロール：β-Lactose (200 mM)

5. 反応系

最終の反応 volume：50 μL

反応時間：室温 20 分 Tyrode 緩衝液 450 μL で反応をストップ

4. Update: International multi-center validation of flow cytometry methods for the detection of Tissue-factor positive platelets (中間報告)

Speaker: Marina Camera, PhD – Università degli Studi di Milano

Speaker: Marta Brambilla, PhD – Centro Cardiologico Monzino IRCCS

Dr.Camera と Dr. Brambilla はフローサイトメトリーを用いた TF 陽性血小板検出法の国際多施設評価の中間報告を行った。TF 陽性血小板は古くから解析されているが、いまだにその同定に苦慮する研究者も多い。TF は巨核球の proplatelet の先端に検出され、さらに近傍の血小板に移行し、TF 陽性血小板は大型であることが示されている。TF 陽性血小板数は、5 年間のフォローアップ期間における全死亡および心血管死亡の独立した危険因子であることが示されている。

TF 陽性血小板検出を困難にしている要因としては、解析検体（全血か洗浄血小板）、用いる抗体（PhycoErythrin 標識か StarFluo488 標識か）、用いるフローサイトメトリーの違いなどが考えられる。この問題を検証すべく本プロジェクトを開始した。2023 年 9 月～10 月に参加施設を募集し、2024 年 3 月より活動を開始した。参加施設はヨーロッパを中心に 20 施設（その内 2 施設は辞退）。トレーニング期間と評価期間に分けて行った。トレーニング期間では、予め抗体を反応させた検体を各施設に送付した。できるだけ簡単にするため、全血で StarFluo488 標識抗ヒト TF 抗体を反応させて送付した。フローサイトメトリーは多岐にわたっていたが、各施設でのフローサイトメトリーを用いたが、検体を正しく検出できたのは 1 施設のみであったため、6-peak rainbow beads によるフローサイトメトリーの調整を行った。その結果、9/15 施設(60%)で TF 陽性血小板が期待どおり検出できたが、残りの施設の検出感度は充分ではなく、用いたフローサイトメトリーの検出感度に問題がある可能性が考えられた。評価期間では、抗体を反応させる前の固定血小板を送付して陰性コントロール、TF 弱陽性血小板、TF 強陽性血小板を送付し、triplicates で評価を行った。評価した 9 施設でほぼ良好な結果が得られた。

以上の中間解析より、フローサイトメトリーの検出性能および正確な検定が必須であり、また検体の正確な処理も必須であることが示された。今後は、まだ検討できていない施設での解析や、手順をビデオ投稿できる雑誌 (JOVE) への投稿を予定しているとの発表であった。

5. Update: Standardization of Washed Platelet Preparation Methods for Proteomic Analysis (The SWAP study)

Speaker: Joe Aslan, PhD – Oregon Health & Science University

血小板プロテオミクスに関しての洗浄血小板サンプルの調整に関しての標準化についてのプロジェクトとして、The SWAP study (Standardization of Washed Platelet Preparation Methods for Proteomic Analysis)を行っている。残念なことに、主任研究者である Dr. Joe Aslan が今回は不参加であり、代わりに Dr. Sofia Ramström がその進捗状況を紹介した。血小板プロテオームとは、血小板検体に含まれるすべての蛋白群を意味し、3000 種類以上（おそらくは 10000 種類以上）の蛋白が存在する。血小板プロテオミクスとは、血小板プロテオームの解析を意味し、その方法として、ゲルろ過電気泳動やブロット、イメージング、ELISA などがあり、マススペクトメトリーにより蛋白を同定する。血小板プロテオミクスは近年発展を遂げているが、血小板サンプルの調整法（抗凝固剤の種類やその保存法、温度など）やプロテオーム解析の方法ははまだ標準化されていない。The SWAP study では、3~4 の異なる血小板洗浄法に関して血小板プロテオミクスに関するデータの類似点や相違点をサーチし、その後、プロトコールを統一し 3~4 の研究施設にて洗浄血小板作製の差異がプロテオミクス解析に影響を与えるか前向きに研究し、最終的にはプロテオミクス研究に適した血小板検体の作製法を確立する予定のことである。

5. Update: International multicenter assessment of methods to detect platelet dense granule deficiencies

Sofia Ramström, Dianne van der Wal, Marie Lordkipanidzé, Rutvi Dave

Speaker : Dianne van der Wal

Speaker : Sofia Ramström

Dr. Ramström と Dr. van der Wal は dense granule(δ -granule)欠損症の国際多施設共同による進捗状況を報告した。Dense granule 欠損症の検出方法としては、Lumiaggrometry, Luciferin/luciferase-based assay, HPLC, radiolabeled serotonin (5-HT) assay, 電顕 (TEM) が用いられていたが、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うこととした。基本はフローサイトメトリーであるが、それに加える検出法としては、HPLC による ATP/ADP あるいは 5-HT の解析、lumiaggrometry, 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。

当初の計画を提示した際、多くのラボが興味を示したが、各施設には **dense granule** 欠損症を数例しか解析していないこと、またフローサイトメトリー以外の他の方法をすべて行っているラボが少ないことが判明した。そのため、各検証の測定は以下の3か所で行うことに変更した。HPLC 解析はフランス、ELISA はイタリア、MS-MS はオランダ。

解析方法は、フローサイトメトリーを用いて、血小板の同定と **p-selectin** 検出（可能な限り **GPIIb-IIIa** 活性化も）を目指し、抗体としては抗 **GPIb** 抗体、抗 **P** セレクチン抗体、抗 **CD63** 抗体、**PAC-1** 抗体を用い、メパクリン染色も非活性化と **25 μ M SFLLRN** (**TRAP-6**) 刺激を行うこととした。そのほかに、血小板数、**25 μ M SFLLRN** で刺激した **PRP** の上清、**PRP lysate** も収集し、HPLC, LC-MS/MS, ELISA にて解析する予定である。

当初参加ラボは 14 施設であったが、倫理委員会で承認済みなのは 4 施設で、現在検体収集を始めた施設は 2 施設に留まっており、計画が難航していることが説明された。

6. Potential new projects – input from the ISTH community

新規プロジェクトとして以下の6つのプロジェクトが紹介された。

1) Update of the recommendations of the ISTH SSC on platelet physiology for the standardization of light transmission aggregometry.

Georges Jourdi, Emma Josefsson, Eleonora Petito

Speaker: Georges Jourdi.

Dr.Jourdi は、新規プロジェクトの提案として、透過光血小板凝集に関しては、

Cattaneo M, Cerletti C, Harrison P, Hayward CP, Kenny D, Nugent D, Nurden P, Rao AK, Schmaier AH, Watson SP, Lussana F, Pugliano MT, Michelson AD.

Recommendations for the Standardization of Light Transmission Aggregometry: A

Consensus of the Working Party from the Platelet Physiology Subcommittee of

SSC/ISTH. *J Thromb Haemost.* 2013. doi: 10.1111/jth.12231.が 2013 年に発表されているが、研究室間での国際的な諸問題に関する調整に関しては考慮されておらず、また発表

当時においてエビデンスに乏しい記述もあるため、2009 年以降に発表された論文の文献検索を行い、上記ガイドラインに関してその内容をアップデートするプロジェクトを報告した。

2) Generation of an international expert consensus protocol for platelet-leukocyte aggregates measurement by flow cytometry. (SSC Vascular Biology との共同提案)

Eleonora Petito, Georges Jourdi, Sofia Ramström

Speaker: Eleonora Petito

血小板-白血球凝集形成は心血管病変、自己免疫疾患、ウイルス感染など様々な血栓性炎症疾患の病態形成に関与しており、予後や診断、さらには新規治療法の標的として重要で

ある。そのため、血小板-白血球凝集をフローサイトメトリーにて解析する方法のガイドラインを作成する新規プロジェクトが提案された。

3) How to soluble platelet-derived proteins relate to platelet reactivity in cardiovascular patients?

Pierre Fontana, Georges Jourdi, Sofia Ramström

Speaker: Pierre Fontana,

Dr.Fontana は血小板活性化のマーカーとして α 顆粒内容物 (PF4, β -thromboglobulin, MMP-2, SCUBE1, thrombospondin など) や膜蛋白 (sP-selectin, sGPV, glycofibrin, sGPVI, sCD40L など)、その他 (血清 TXB2, GDF-15 など) が存在する。初めにシステムティックレビューにて血小板機能と可溶性マーカーの検索を行い、個々の患者の情報も解析する。また、TXA2 経路、ADP 経路、その他に分け各可溶性マーカーと血小板機能の関係を検索する。次のステップとして、心血管病変患者を解析し可溶性マーカーの有用性を検討するとのプロジェクトを提案した。

4) Standardization of flow cytometric method to study reticulated platelets

Emma Josefsson, Sofia Ramström, Georges Jourdi, Eleonora Petito

Reticulated (immature) platelets は RNA が豊富な、巨核球から新たに産生された血小板であり、巨核球造血や血小板のターンオーバー、さらには向血栓性作用を示す。Reticulated platelets の増加は、喫煙者、糖尿病、急性冠症候群、敗血症などで認められる。検出方法は、フローサイトメトリーにてチアゾールオレンジと血小板マーカーとしての CD41 あるいは CD61 抗体を用いる方法や、SYTO13 を用いる方法、さらには自動化血球測定装置【Sysmex(IPF), Mindray(OPF), Abbott(retPLT), ADVIA(RtcPlts)】を用いる方法もある。しかしながら方法の標準化は行われていない。そのため、文献検索を行い、国際的に専門家のコンセンサスを得て、測定方法の標準化を行うとのプロジェクトを提案した。

5) Role of antiplatelet monitoring in stroke and endovascular repair: Literature review and international survey.

Rutvi Gautam Dave, Pierre Fontana, Georges Jourdi

最後に Dr.Dace は、冠動脈疾患における抗血小板薬のモニターは 20 年前より行われており、推奨度はクラス IIb であることが確立しているが、一方、脳梗塞は血栓塞栓がメインであり、また脳動脈瘤の血管内修復術に関しては、血栓の合併症は 1-9%で出血は 2.2-9.5%と報告されている。しかしながら、これらの疾患に関しての最適な抗血小板療法は確立していない。そのため、文献検索を中心に脳梗塞や脳動脈瘤の血管内修復術における抗血小板療法の意義を検討するプロジェクトを提案した。

最後に Chair person の Dr.Sofia Ramström が締めくくりの挨拶をして閉会となった。

Control of Anticoagulation

山崎昌子

Tuesday, June 25 2024 16:30-18:30 Room: B2

Chairman: Lana Castellucci (Canada)

Co-chairs: Adam Cucker (United States), Thita Chiasakul (Thailand), Nicolas Gendron (United States), Karina Meijer (Netherlands), Francois Mullier (France), Behnood Bikdeli (United States), Isabelle Gouin-Thibault (France), Sara Ng (Australia), Tamrat Assefa Tadesse (Ethiopia)
Moderator: Lana A (Canada) & Sara Ng (Australia)

本 SSC では、抗凝固療法に関連した検査や臨床上的の問題が検討されている。今回は、国際感度表示 (ISI) / 国際標準比 (INR) の改訂、ワルファリン治療への薬剤師関与の効果、未分画ヘパリン (UFH) の管理、がん患者や救急患者の薬物動態・中和薬投与といった抗凝固療法の管理に関する調査研究、出血定義の見直し、血管炎症を標的とした新しい治療に関する活動が報告され、プロジェクトへの意見や参加が呼びかけられた。

1. Report of joint ISTH/IFCC working group on ISI/INR. ISI/INR に関する国際血栓止血学会 (ISTH) / 国際臨床化学連合 (IFCC) 合同ワーキンググループ報告 *Steve Kitchen (UK)*

ISI/INR に関する ISTH/IFCC ワーキンググループは、チルトチューブのハーモナイゼーション、臨床検査標準協議会 (joint committee for traceability in laboratory medicine: JCTLM) への標準測定法の登録、WHO の標準トロンボプラスチン設定といった活動を行ってきており、ビタミン K 拮抗薬 (VKA) 投与中の ISI/INR システムをより正確にし、標準化するための見直しを進めている。

WHO の標準トロンボプラスチンはチルトチューブを用いて用手法で較正されている。用手法はメーカーに依存せず、長期にわたり安定した方法であるが、用手法での測定機会が減り、チルトチューブのハーモナイゼーションが行われていないという問題がある。用手法のハーモナイゼーションを図るワークショップにおいて、チューブの上と下でピペッティング操作を行った場合、プロトロンビン時間 (PT) には正常検体で 11%、異常検体で 5.7% の差が認められた。用手法の外部品質評価は 2 年間に 10 回行われ、同一の組換え型組織トロンボプラスチン試薬を用い、PT が 12~47

秒に分布する凍結血漿の測定を行った検者間差は、ハーモナイゼーション前の 4.9～9.2%から 2.2%未満へと改善した。(J Thromb Haemost 2020; 18: 1986-1994)

ISI/INR システムは 5 回の改良を経て、現在、体外診断用医薬品メーカーのトロンボプラスチン試薬の ISI は、ウサギ脳由来トロンボプラスチン (RBT/16) とリコンビナント・ヒト脳由来トロンボプラスチン (rTF/16) という 2 つの WHO 国際標準トロンボプラスチン試薬を対照として、20 施設各 1 名の臨床検査技師が INR が 1.5～4.5 の血漿を用いて各々 1 回、用手法で測定した平均から付けられている。次の改良では、INR が 1.5～4.0 の血漿で、ハーモナイゼーションされたチルトチューブを用い、4 施設各 2 名の臨床検査技師が 2 回ずつ測定を行うという変更がなされる。現在は一次標準試薬 (ヒト由来) を参照して二次標準試薬 (ウサギ由来) を校正し、二次標準試薬を参照してメーカーが選択した測定手順と基準ロット (ウサギ) の校正を行っているが、今後は一次標準試薬 (ヒト) を参照して二次標準試薬 (ヒト) を校正し、二次標準試薬を参照してメーカーの測定手順と基準ロット (ウサギ由来) の校正を行うことになる。異種間での校正が一部に残るものの、より正確な同種間の校正となり、トレーサビリティも維持される。凍結血漿と新鮮血漿を用いた ISI の差は 6%未満であることも確認されているが、INR が 4 を超える血漿での測定が行われないう問題がある。(J Thromb Haemost 2024; 22: 1236-1248)

2. Survey: Management of therapeutic-intensity unfractionated heparin in adult patients. 成人患者における未分画ヘパリンの治療管理に関する調査

Isabelle Gouin-Thibault (France)

UFH 管理の課題として、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) や抗活性化第 X 因子 (Xa) 活性といった臨床検査の標準化が行われていないこと、治療域のエビデンスが乏しいこと、アンチトロンビン (AT) 活性や UFH の抗凝固活性の個人差や個人内変動が大きいことが挙げられる。2023 年 12 月～2024 年 3 月に、SSC 小委員会の「Control of anticoagulation」と「Perioperative and critical care」が合同で、検査と臨床的な 17 の質問および UFH の適応に関する 15 の質問による調査を行った。

臨床検査医学、血栓止血学と血液学の専門家が 30～40%を占める 142 施設から回答が得られ、半数はフランスの施設で、回答の 77%はフランスから得られた。UFH の適応疾患は、急性静脈血栓塞栓症 (VTE)、機械的循環補助、人工弁、急性肢虚血、心房細動、急性冠症候群の順に多かった。採血管はクエン酸が 70%であったが、CTAD (クエン酸・テオフィリン・アデノシン・ジピリダモール) チューブも 10%強で用いられていた。モニタリング検査としては、抗 Xa 活性が 80%で、APTT (秒) または APTT 比が各々 30%で測定されていた。試薬にデキストランが含まれ

ると抗 Xa 活性が高値に出ることは、約半数に知られていなかった。検査試薬はリキッド抗 Xa (Stago) が 20%、Triniclot APTT (Stago)、Biophen 抗 Xa LRT (Hyphen)、HemosIL 抗 Xa (Werfen)、HemosIL Shythasil APTT (Werfen) が 5~10%であった。標的治療域は多様で、急性 VTE では APTT が 50~120 秒、抗 Xa 活性が 0.3~0.7 の範囲に設定されることが多く、その他の病態でも抗 Xa 活性は 0.2~0.7 に、APTT 比は 2~3 に調節されていた。体重に基づく用量調節は 65%で行われ、ノモグラムは 40%が利用している一方で 30%は利用していなかった。ヘパリン抵抗性の定義も多様で、特に定義がない、20 IU/kg/h (480 IU/kg/day) 以上の用量での投与、35,000IU/day 以上の投与といったその他の定義がほぼ同率であった。AT 投与についても、投与を行わない、ヘパリン投与量で規定、AT 活性で規定、他の条件で規定など多様で、AT 活性が 60%または 0%未満で投与を行う施設と行わない施設は同率であった。

このように実臨床での UFH 治療や AT 投与は多様で、UFH のモニタリング検査の相違点や限界に関する啓発、UFH 治療に関する臨床データの収集、検査・試薬・用量調節 (ノモグラム) などを含む UFH 管理のコンセンサスとガイダンスが必要である。

3. Comparison of anticoagulation control and treatment outcomes between two anticoagulation models in patients taking warfarin in Ethiopia. エチオピアのワルファリン服用患者における 2 つの抗凝固モデル間でのコントロールと治療成績の比較

Tamrat Tandesse (Ethiopia)

ワルファリンの有効性は INR が至適治療域の範囲内に入っている時間の割合 (TTR) に依存し、血栓塞栓症の予防と治療のためには TTR を少なくとも 65%以上に保つ必要がある。TTR が 65%未満では出血、血栓症や死亡リスクが高くなるが、エチオピアでの TTR はさらに低い 29~42.7%である。抗凝固療法の有効性を改善するためには別戦略の必要性が高く、薬剤師の主導によってワルファリンのコントロールの質が改善することが示唆されていることから、従来と薬剤師主導の抗凝固療法が比較された。

2021 年 6 月~2023 年 7 月に各群 175 人の患者が登録され、従来と薬剤師主導の抗凝固療法で、一次エンドポイント (TTR が 65%以上の患者の割合) と二次エンドポイント (出血、血栓症、入院や救急受診) が比較された。薬剤師主導群はワルファリンの初回導入患者のみを対象とし、登録後に 20 分間の教育とフォローアップ冊子が提供され、薬剤師がワルファリンの用量調節について担当医に提言した。

登録患者の70%が女性、年齢の中央値は約40歳で、従来群の80%と薬剤師主導群の65%に心疾患が合併し、心不全・高血圧・心血管疾患の既往・虚血性心疾患・多血症・アスピリンやクロピドグレル投与は従来群に多かった。ワルファリンの適応疾患については、心房細動（従来群 vs 薬剤師主導群：60% vs 71%）と人工弁置換術（13% vs 23%）は薬剤師主導群に高率で、深部静脈血栓症（DVT）（11% vs 0%）と門脈血栓症（3% vs 0%）は従来群に高率であった。標的INRは、2.0～3.0が従来群で87%に対し薬剤師主導群では77%、2.5～3.5が従来群で13%に対し薬剤師主導群では30%であった。INRのモニタリングは従来群で52日間隔、薬剤師主導群では40日間隔で行われ、ワルファリンの平均投与量は従来群で4.62 mg、薬剤師主導群で5 mgであった。薬剤師主導群では従来群よりも、標的域内のINR値を示すことが高率、標的よりも低いINR値を示すことが低率で、TTRが65%以上の比率が有意に高く（32% vs 42%）、65%未満の患者は43%減少した。出血、血栓塞栓症と入院には差がなかったが、救急受診は従来群よりも薬剤師主導群で有意に低率であった。

TTRが低いアフリカでは、抗凝固療法への薬剤師の介入が有用なツールと考えられるが、多機関共同で、患者の知識、満足度やアドヒアランス、経済的影響も含め検討していく必要がある。

4. Pharmacokinetics of direct oral anticoagulants in emergency situations: results of the prospective observational RADOA-Registry. 緊急における直接型経口抗凝固薬の薬物動態：前向き観察研究 RADOA 登録研究の結果

Edelgard Lidhoff-Last (Germany)

抗凝固薬は、米国において薬物有害事象の最も多い薬物の一つで、薬物関連の救急外来受診の20%を占める。ワルファリンよりも出血による救急受診が低率な直接型経口抗凝固薬（DOAC）の処方が増え、ワルファリンの処方が減っているにもかかわらず出血による救急受診患者が多いことから、抗凝固薬の適切な処方とモニタリングの改善は依然として重要である。

救急でのDOACの薬物動態に関するRADOA登録研究がドイツで行われた。2014年～2018年にドイツの10病院で、DOACまたはVKA治療中に生命を脅かす出血や24時間以内に緊急治療が必要な連続症例を前向きに登録し、入院から30日間の治療が記録された。サブスタディとして、緊急検査室で採取されたルーチンの血液検査の残余検体を用いて入院時のDOAC血中濃度が超高速液体クロマトグラフ質量分析により測定され、DOAC半減期が線形混合効果回帰法により解析された。登録された大出血89例の年齢は中央値80歳で、出血の内訳は頭蓋内出血が43%、消化管出血が35%とその他の出血で、入院30日間の死亡率は7%であった。緊急手術

43 例の年齢の中央値は 77 歳で、手術の内訳は外傷が 54%、急性腹症が 28%とその他の手術で、入院 30 日間の死亡率は 12%であった。

DOAC 血中濃度は 605 検体で測定され、アピキサバンが 47%、リバーロキサバンが 42%、ダビガトランが 6%、エドキサバンが 5%であった。入院時のリバーロキサバン濃度は 9~803 ng/mL、アピキサバン濃度は 9~1222 ng/mL と幅広く分布していた。血中濃度が 30 ng/mL 未満の低値であったのはアピキサバン治療患者では 14%、リバーロキサバン治療患者では 5%で、75 ng/mL より高濃度であったのはアピキサバン治療患者では 72%、リバーロキサバン治療患者では 82%であり、血中濃度の中央値はアピキサバンで 108 ng/mL、リバーロキサバンで 205 ng/mL であった。DOAC の半減期は、日常臨床では高齢者で 11~13 時間とされているが、リバーロキサバンでは 17.3 時間（大出血患者で 16.7 時間、緊急手術患者で 19.7 時間）、アピキサバンでは 25.0 時間（大出血患者で 20.8 時間、緊急手術患者で 30.8 時間）と半減期が 1.5~2.8 倍に延長していた。

5. Antithrombotic management of patients with cancer survey update. がん患者の抗凝固療法管理に関する調査のアップデート

Deborah Siegal (Canada)

がん診断後 6 ヶ月の虚血性脳卒中リスクは 2 倍高く、今後、がん患者の脳卒中が増加すると予測されているが、その治療、転帰、標準的な抗血栓療法の有用性は不明である。活動性がん患者の原因不明の脳卒中治療における超急性期再開通療法と再発予防のための抗血栓療法（抗凝固療法と抗血小板療法）に関する医師の嗜好を評価することを主目的に、回答者や癌の特徴による治療の相違を探ることを副次的な目的に、多職種の特任専門家チームが作成した臨床症例について、がん患者の急性虚血性脳卒中治療に携わる医療従事者を対象とした無記名式オンライン調査が行われた。

参加者は 167 名（女性が 49%）で、68%が全問回答した。参加者の内訳は脳卒中脳神経内科が 42%、血液内科が 18%、一般内科が 13%、血栓症/血管内科学が 10%などであった。急性再灌流療法は、がんの病期や治療の状態によって異なり、線溶療法と機械的血栓回収療法の併用率は非がん患者よりもがん患者で病期が進むにつれ低くなったが、がんの種類による差は認められなかった。線溶療法単独、機械的血栓回収療法単独、ヘパリン治療については病期による差も認められなかった。抗血栓療法については、アスピリンとクロピドグレルの併用が 40~50%、アスピリン単独が 30~40%で、病期やがんの種類による差は認められなかった。虚血性脳卒中の原因検索には、心拍モニタリングが 80%、経胸壁心エコーが 70%、経頭蓋ドップラーが 60%で行われるものの、下肢静脈エコー、抗リン脂質抗体や経食道心エコーは 30~40%で、血栓性素因の検査が行われるのは 10%程度であった。がん患者の虚血

性脳卒中の治療や原因検索についてはエビデンスやガイドランスが限られており、標準治療は不明である。

がん患者はVTEリスクも4～7倍高くなるが、低用量のアピキサバンやリバーロキサバンによって化学療法を開始する外来がん患者のVTEリスクは60%減少する。ガイドラインでは血栓症予防にDOACが推奨されているものの、実臨床で一次予防が行われる頻度は低い。低用量DOACによるがん患者のVTE予防の現状を把握することを主目的に、治療決定に影響する治療者と患者の要因を探索することにより低用量DOAC投与の障壁を同定し、治療を促進することを副次目的に、化学療法を開始するがん患者の代表的な臨床症例について、診療に携わる医師を対象とした無記名式オンライン調査を行う。VTEはがん患者の予防可能な合併症であることから、がん関連血栓症のリスクを評価し、抗凝固療法開始の決定とその障壁、推奨される抗凝固薬を調べる本調査への参加が呼びかけられた。

6. Clinical course and management of patients with emergency surgery treated with direct oral anticoagulation or vitamin K antagonists-Results of the German prospective RADOA-registry. DOAC または VKA 治療中の緊急手術患者の臨床経過と管理—ドイツにおける前向き RADOA 登録研究結果

Jana Last (German)

抗凝固療法中の患者では、年間0.5～1%に緊急手術が必要となっている。抗凝固薬の中和薬としては、VKAには4因子複合プロトロンビン製剤(4F-PCC)、ダビガトランにはイダルシズマブ、直接/間接第X因子阻害薬にはアンデキサネットアルファがあるが、緊急手術時のDOACの中和の適応があるのは現時点ではイダルシズマブのみである。各国のさまざまな診療科のガイドラインでは、緊急手術時の抗凝固薬の中和に関するコンセンサスはなく、患者の管理は多様である。

入院後24時間以内に緊急手術が必要となったVKAまたはDOAC治療中の患者に対する多様な治療の有効性と安全性を解析することを目的に、RADOA (Reversal Agent use in Patients Treated with Direct Oral Anticoagulants or VKA) 登録研究が行われた。2014年～2018年に、DOACまたはVKA治療中に生命を脅かす出血で入院または24時間以内に緊急手術が必要となった連続症例が登録され、周術期/術後の大出血やPCC/新鮮凍結血漿(FFP)/その他の止血剤の投与(有効性)と、30日以内の院内死亡(一次エンドポイント)が調査された。

登録患者は78名で、44名がDOAC(アピキサバンが50%、リバーロキサバンが30%)を、34名がVKAを服薬していた。年齢の中央値は76歳で、手術の内訳は40%が外傷(主として骨折)、30%が急性腹症、10%が開胸心臓手術であった。止血治療はDOACとVKAで異なり、VKA治療患者の80%にPCCが、62%にビタ

ミンKが、35%にFFPが投与されていたのに対し、DOAC治療患者への投与はPCCが43%、ビタミンKが14%、FFPが7%であった。また術前の止血剤投与はVKA治療患者の62%に、DOAC治療患者の32%に行われていた。止血剤投与が行われなかった患者はVKAの3%に対し、DOACで30%と多かった。外科医からは、患者の90%（VKA治療は85%、DOAC治療は93%）は周術期および術後24時間の出血コントロールが良好と判断された。

入院後30日以内の創部の大出血または臨床的に重要な非大出血（CRNMB）は、DOACの7%に比べVKAで21%と多かった。術前の止血剤投与の有無による大出血の差は認められず、出血合併症を生じた患者の半数は、開胸心臓手術という出血リスクの最も高い手術であった。30日以内の院内死亡はDOACで11%、VKAで15%と差は認められなかった。

7. Update on reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the ISTH SSC.

ISTH SSCのガイダンス以降のDOAC中和に関するアップデート：

Jerrold H Levy (United States)

いつ、どのようにDOACの中和を行うかについては、ISTH・SSCのガイダンス（*J Thromb Haemost* 2016; 14: 623-7）では明確ではなく、アップデートが行われた。

イダルシズマブは、RE-VERSE AD試験において、大出血患者または緊急手術患者におけるダビガトランの抗凝固作用（希釈トロンビン時間延長）を数分以内に完全に中和した。緊急手術は主として急性腹症、骨折と心血管疾患で、イダルシズマブ投与により93%の患者で希釈トロンビン時間の正常化が認められた。但し、RE-VERSE AD試験はオープンラベルの非ランダム化比較試験で、凝固検査という代替エンドポイントである。

アンデキサネットアルファは、Xa阻害薬治療中の大出血に対して抗Xa活性を低下させ、80%の患者で良好または優れた止血効果が認められた反面、10%が血栓症を合併した。Xa阻害薬治療中の脳内出血急性期患者における4F-PCC（通常治療）との比較では、アンデキサネットアルファは通常治療よりも抗Xa活性を低下させ、血腫増大を良好に抑制したが、脳梗塞などの血栓イベントが増加し、30日以内の死亡には差が認められなかった。緊急手術に関する試験結果は出ておらず、緊急心臓血管手術時に投与されるヘパリンを中和してしまうことについてもデータが必要である。

4F-PCCは、DOAC治療中のトロンビン生成能を部分的に補正し、出血に適応外で使用された場合の有効性は80%で、VTEの合併は4%以下という報告がある。DOAC治療中の患者に緊急手術が必要となり4F-PCCを適応外で使用する場合、術

前投与が有効と考えられているが、4F-PCC とプラセボ/アンデキサネットアルファを比較した前向き試験結果は出ていない。DOAC 中和に必要な用量も不明で、1769 人の患者のメタ解析によれば、2000 IU の固定用量では止血効果、VTE や死亡率に差がみられなかった。また、DOAC 治療中の脳出血に関する後ろ向きの検討では、4F-PCC と保存的治療で神経学的回復には差が認められなかった。現在、Xa 阻害薬最終服薬から 15 時間以内の出血リスクの高い緊急手術および Xa 阻害薬治療患者の大出血に対する 4F-PCC 投与量に関する前向きランダム化比較試験、Xa 阻害薬の大出血や緊急手術に対する 4F-PCC のトロンビン生成能/内因性トロンビン産生能への影響をみる観察研究、Xa 阻害に関連した大出血の観察研究などが行われている。

その他、Ciraparantag、FXa バリエーション (VMXC001) や体外血液吸着などによる DOAC の中和も検討されている。また、DOAC 濃度をベッドサイドで測定するポイントオブケア検査も開発中である。

DOAC はジェネリックが出て、さらに投与が増加すると考えられることから、前向きのランダム化比較試験が必要である。トロンビン生成試験と VTE は有効性と安全性の代替バイオマーカーとなる可能性があるが、中和により血腫拡大を抑制すると患者の転帰が改善することも示す必要がある。また、第 XI 因子阻害薬は現在使用可能な DOAC よりも安全で、中和が必要ないかについても検討していく必要がある。

8. Towards new ISTH bleeding definitions. Evaluating components of major and clinically relevant non-major bleeding definitions. ISTH の新しい出血の定義に向けて一大出血と臨床的に重要な非大出血の定義の評価

Jamilla Goedegebuur (Netherlands)

ISTH では、大出血は 2005 年に 1) 致命的出血、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と定義された。CRNMB は 2015 年に、大出血の定義は満たさないものの 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のうち 1 項目以上を満たす出血と定義された。

ISTH の大出血の定義については、生命を脅かすイベントに焦点が当たり生活の質が考慮されていない、ヘモグロビン値低下を評価する前値がない、輸血量を評価する期間が設定されていない、輸血の方針が国によって異なるといった課題がある。

CRNMB の定義に関する課題としては、出血の治療や患者の報告に基づくアウトカムが主観的であることと、対面の評価が必要なことが挙げられる。

大出血の定義に関する課題への対応として、臨床症状と臨床経過のスケールが考案された。臨床症状については、1. 臨床的に緊急性を伴わない出血イベント、2. 何らかの処置が必要だが緊急性が明確ではなく、他の3つのカテゴリーのいずれにも分類できないもの、3. 血行動態が不安定など緊急性の高い出血イベントや神経症状を伴う脳出血、4. 入院前または入院直後に致死的となる出血イベントに分類された。臨床経過は、1. 対症療法のみ、2. 輸血や赤血球輸注、直接的な介入などの標準的治療のみ、3. 迅速に集中治療が行われる出血イベントで、治療を行っても死亡または永続的な障害となる可能性があるもの、4. 死亡は避けられず救命処置が行われない出血イベントに分類された。この分類の重み付きカップ係数は0.45～0.70、評価者間の一致率は53～63%であった。

大出血の重症度を評価するための標準化された基準 (ISTH 基準) を作成し、大出血の判定に必要な因子を標準化することを目的に、システマティック・レビューを行い、次いで専門家の調査を行ってガイダンスの草案を作成し、専門家の査読を受けて最終的なガイダンスを発表することが計画されている。

システマティック・レビューは、EMBASE と MEDLINE において、大出血は 2005 年～2022 年の、CRNMB は 2015 年～2022 年の、DVT/肺塞栓症の治療または予防、心房細動患者の脳卒中予防に抗凝固療法が行われた第 III 相ランダム化比較試験と前向きコホート研究が検索された。同定された 7949 の論文から 384 の論文が抽出され、41%が ISTH の大出血基準を、28%が ISTH の CRNMB 基準を用いていた。ISTH の大出血基準を用いていない 227 の論文では、致死性出血が 64%、重要な部位または臓器における症候性出血が 82%、ヘモグロビン値の 20 g/L 以上の低下が 72%、2 単位以上の赤血球輸血が 80%で用いられ、その他に臨床的に明白な徴候や外科的処置の必要性 (50%弱)、血行障害 (8%)、後遺症 (3%) などの定義も用いられていた。ISTH の CRNMB 基準を用いていない 136 の文献では、医学的介入の必要性が 49%、入院またはケア度の上昇が 10%、対面による迅速な評価の必要性が 33%で用いられ、その他に症候性または後遺症 (21%)、抗凝固薬の中止 (29%)、最小単位と種類の血液製剤投与 (5%) などの定義も用いられていた。

今後は、システマティック・レビューをまとめ、ISTH 基準を修正、その他の追加基準を特定し、バイアスリスクを解析してガイダンスの草案を作成していく。

9. CONQUERDVT. Relieving vascular inflammation. CONQUER-DVT 血管の炎症抑制

Nicola Potere (Italy)

VTE の古典的な危険因子に共通する病態として、急性、慢性および不顕性の炎症がある。VTE 後は、急性炎症反応により内皮が傷害され血栓が増大し、慢性炎症に

より基質の変化、血管壁の肥厚・癒痕化や毛細血管からの漏出などが起こり、血栓の器質化、血管閉塞や高血圧をきたし、VTE再発や血栓後症候群などにつながる。

コルヒチンは、臨床的に安全性や忍容性が高く、広く利用されている薬剤である。0.5 mgを1日1回という低用量コルヒチンは、炎症性サイトカインを低下させ、好中球の遊走、脱顆粒やNETosisを抑制し、血小板活性化および白血球血小板凝集を抑制するなどの抗炎症作用を有することが示されている。コルヒチンは、臨床的に出血を増やさず抗血栓作用を示すこと、静脈血栓症の前臨床モデルにおいて血栓形成と進展を抑制し、血管壁の肥厚と癒痕化を抑制することが示されている。DVT後の炎症を標的としたコルヒチン治療は、出血を増やすことなく血栓後症候群や血栓症再発を防ぎ、抗凝固療法の有用性を高める可能性がある。

下肢近位DVT後の血管イベント再発抑制に対する低用量コルヒチンの安全性と有効性を検証する本格的な試験の実施可能性を評価する目的で、国際共同二重盲検ランダム化比較試験である conquerdvt (COlchiciNe to QUEnch the inflammatoRy response after Deep Vein Thrombosis) が計画された。18歳以上、初発の急性症候性下肢近位DVTで抗凝固療法開始後7日以内の患者を対象とし、カナダで150例、イタリアで100例の登録を予定している。性別とDVTのタイプにより層別化して低用量コルヒチンとプラセボに割り付け、6ヵ月間の治療後、12ヵ月目まで追跡する。また、特定の施設では1ヵ月、3ヵ月、6ヵ月、12ヵ月にバイオマーカーや血管イメージングの検査を行う。一次エンドポイントは本格的な試験の実施可能性で、二次エンドポイントは血栓後症候群の頻度と重症度、VTEの再発や動脈血栓塞栓症、大出血とCRNMB、生活の質といった探索的な安全性と有効性である。

Von Willebrand Factor

松本雅則 (奈良県立医科大学輸血部)

2024 年 6 月 25 日 16:30-18:30

Chairman: Ross Baker (オーストラリア)

Co-chairmen: Renhao Li (米国), Christopher Ng (米国), Jamie O'Sullivan (アイルランド), X. Long Zheng (米国), Atiq Ferdows (アイルランド), Dino Mehic (オーストラリア), Megan Brown (米国)

Novel insights form combined analysis of Lovic and WIN studies by Ferdows Atiq

Ferdows Atiq は、低 von Willebrand 因子 (VWF)、1 型 von Willebrand 病 (VWD)、およびこれらに対する加齢の影響に関する新たな知見を報告した。

<背景>

VWF レベルは一般集団では正規分布に従い、非常に低い場合には易出血性の傾向がある。初期のガイドライン(Sadler et al. JTH 2006、 Nichols et al. haemophilia 2008、 Castaman et al. haematologica 2013、 Laffan et al. Br J Haem 2014) では、VWF レベルに基づいて 1 型と 3 型 VWD、低 VWF を分類していたが、2021 年のガイドライン(Makris et al. Haemophilia 2022)では変更が加えられ、特に出血表現型と 30-50 IU/dL の VWF レベルを持つ患者を VWD として再分類したことは最も議論を呼んだ。現在、1 型 VWD 患者における加齢による VWF レベルの増加のメカニズムは完全には理解されていない。

<目的>

WiN 研究(Willebrand in the Netherlands)と LoVIC 研究(Low VWF in Ireland Cohort)の統合解析を行った。この目的は低 VWF が臨床的に独立した存在であるのか、1 型 VWD が加齢に伴って進行する表現型の一部であるのかを明らかにすることである。統合解析には 565 人の患者が含まれ、403 人が WiN 研究、162 人が LoVIC 研究から参加した。

<主要な発見>

1. VWF レベルと加齢

初期の VWF レベル(VWF:Ag)が 30U/dL 未満であった患者は、加齢に伴い VWF レベルが変動した。47%は 30U/dL 未満のままであったが、30%は 30-50U/dL に増加し、23%は正常化 (>50U/dL) した。診断年齢を考慮に入れると、WiN 研究において

て VWF レベルが正常化した患者と LoVIC 研究の患者には VWF レベルに有意な差が見られなかった。

2. 病態生理学と遺伝子解析

持続的な低 VWF の患者は、Ⅷ因子-VWF 抗原比(Ⅷ:C/VWF:Ag)が高く、VWF の合成または分泌の減少を示した。また、持続的な低 VWF の患者では高い割合で VWF 遺伝子変異を認めたが、他のグループ、すなわち LoVIC 研究の患者群、WiN 研究で VWF レベルが正常化ないし部分的に正常化した患者群の比較では VWF 遺伝子変異の有病率に大きな違いはみられなかった。

3. デスマプレシン反応

持続的な低 VWF の患者はデスマプレシンに部分的な反応を示したが、正常化患者は完全な反応を示した。これは、加齢によるデスマプレシンへの反応性の改善や、VWF の生合成と分泌の増加、VWF クリアランスの減少を示唆している。

4. 正常化の予測

後ろ向きコホート研究では、初期の VWF レベルが低く病原性変異が顕著である患者は正常化の可能性が低いことが示された。デスマプレシン反応性は正常化の強力な予測因子であり、不完全な反応を示す患者は VWF レベルが正常化する可能性が低いことが示された。

<結論>

低 VWF は独立した臨床的存在ではなく、1 型 VWD の加齢依存的に進行する表現型の一部であり、2021 年のガイドライン再分類を支持している。VWF の加齢による増加は VWF の生合成/分泌の増加とクリアランスの減少の両方によるものである。加齢とともにデスマプレシンの反応が改善することは、1 型 VWD の高齢患者に対するデスマプレシンの投与量の調整につながる可能性がある。VWF レベルの正常化が出血表現型を必ずしも減少させない可能性がある一方で、持続的な低 VWF は一貫した出血表現型と関連している。

Co-localisation of VWF with fibrin under shear forces by Hongxia Fu

この発表では von Willebrand 因子 (VWF) とフィブリンのずり応力下での相互作用に焦点を当てた。VWF とフィブリンはどちらも血流内での流体力にさらされ、特に病変血管ではこれらの力が増加することがある。研究の主な目標は、2つのプラットフォームを使用して、剪断流下での VWF とフィブリン (フィブリノーゲン) の相互作用を調べることである。

1.人工的につくられた微小血管システム

内皮細胞を人工微小血管に播種し、約 200 マイクロメートルの断面を持つ管腔構造を作成した。これにより培地やタンパク質を注入して血流を再現することが可能となった。内皮細胞が PMA(phorbol 12-myristate 13-acetate)で活性化されると、VWF スtringと呼ばれる構造体が形成された。また、フィブリノーゲンとトロンビンを追加すると、フィブリンが VWF スtringと共局在した。一方で、フィブリノーゲン単独では内皮細胞が活性化されない限り、VWF と共局在しなかった。さらに、固定された細胞 (VWF スtringを形成できない細胞) では共局在が見られず、活性化された VWF スtringがフィブリンネットワークの物理的な足場を提供することを示唆した。

2.単一分子イメージングシステム

チャンネル表面をストレプトアビジンでコーティングし、Alexa Fluor 488 およびビオチンで標識された VWF マルチマーを付着させた。これに剪断流を適用し、全反射照明蛍光顕微鏡(TIRF 顕微鏡)を使用して相互作用を可視化した。VWF 汚染を除去した精製フィブリノーゲンは、VWF との有意な共局在を示さなかった。一方、剪断流の存在下では、VWF とフィブリンの相互作用が観察され、これらの相互作用は張力依存的事であることが判明した。さらに、高いずり応力下での VWF モノマーは、フィブリノーゲンとの結合および解離の挙動を示し、動的な相互作用を示唆した。また、剪断流下で VWF の自己会合が観察され、free VWF が固定化 VWF と会合する様子も確認された。

結論

この研究は、人工微小血管システムでは VWF スtringとフィブリンネットワークが共局在する一方で、この相互作用は主に物理的であり、VWF がフィブリンの足場を提供することを示した。単一分子実験では、VWF とフィブリノーゲンまたはフィブリンの共局在は最小限であり、張力依存的事であることが明らかとなった。少量の VWF でも VWF の自己会合により相互作用が誘発される可能性があり、精製フィブリノーゲンを使用する必要性が強調された。

VWF binding to fibrin in DIC? by Miguel Cruz

Miguel Cruz は、播種性血管内凝固 (DIC) における von Willebrand 因子 (VWF) とフィブリンの相互作用について発表し、凝固障害と全身性炎症のメカニズムを強調した。

<背景・方法>

DICは広範なフィブリン血栓の形成を伴い、重篤で持続的な全身性炎症が臓器不全や死亡に至ることが特徴である。特定の治療法はなく、VWFのフィブリン結合のメカニズムは長年不明であった。本研究では、VWFを欠く3型 von Willebrand 病 (VWD) 患者の血漿を使用し、以下の手法を用いてVWFがフィブリン血栓構造に及ぼす影響を調査した。

1. 共焦点顕微鏡および走査電子顕微鏡(SEM)

健康なドナーの血漿と3型VWD血漿を比較し、健康な血漿ではより多くの空隙とより厚いフィブリン繊維が観察され、ノックアウトマウスでも同様のパターンが確認された。

2. VWFとフィブリンの相互作用

VWFがフィブリン構造内にメッシュ状に入り込む、特定の結合パターンが観察された。VWFのC1-C2ドメインにはフィブリンの結合部位があり、A1およびA2ドメインもフィブリンと相互作用する。

<主要な発見>

1. フィブリン血栓構造に対するVWFの影響

VWFはフィブリン重合に影響を与え、血栓の空隙を増やし、フィブリンネットワークの形成を促進した。リストセチン添加下では、VWFとフィブリノーゲンの相互作用が張力依存的であり、特定の結合部位が露出した。

2. A2ドメインとフィブリン結合

VWFのA2ドメインはフィブリンに結合し、特定の変異がこの結合親和性を低下させた。A2ドメインの変異はVWFの全体構造やほかのリガンドへの結合能力には影響を与えなかった。

3. フィブリン重合と分解

VWFはフィブリンの重合と分解を促進し、なかでもA2ドメインが重要な役割を果たした。DICモデルでは、VWFのA2ドメインが生存率を有意に向上させ、臓器内のフィブリン沈着を減少させた。

<本研究の意義と今後の方向性>

この研究は、特にA2ドメインがフィブリンの重合と分解に重要であることを示した。DICおよび全身性炎症におけるVWFの役割は、VWFとフィブリンの相互作用を標的とする治療戦略の可能性を示唆している。今後もVWFとフィブリンの相互作用の詳細なメカニズムを探求し、様々な臨床シナリオでのフィブリン重合と分解の調節を調査する予定である。

Innovative VWD treatments and future clinical trials by Caterina Casari

Casari は、VWD (von Willebrand 病) の現在の治療法の限界を指摘し、さらなる研究と臨床試験の必要性を強調した。

<現在の治療状況>

現在の VWD 治療法には VWF 濃縮物、デスマプレシン、抗線溶療法、ホルモン療法が含まれるが、これらは限界があり、効果も普遍的ではない。予防的治療の提案はほとんどされず、多くの VWD 患者の QOL は低いままである。投与プロトコルに関するコンセンサスも欠けている。

<現在の臨床試験>

Casari は、VWD に関する臨床試験が 132 件あり、その多くは組換え VWF に焦点を当てていると述べた。出血問題を抱える小児と女性を対象とした試験も多い。一方で、臨床試験の課題として小規模な患者集団や個別化された治療の必要性などが挙げられる。Casari は、出血評価ツールや患者報告アウトカムの改善の必要性を強調した。

<将来の治療戦略>

1.内因性 VWF レベルの増加

- ・リサイクリングアプローチ: VWF をアルブミンに橋渡しするナノボディ KB-V13A12 が開発され、VWF の半減期を延長させる 1 型 VWD マウスモデルでは VWF レベル(VWF:Ag)が増加し、出血合併症が改善された。
- ・クリアランスへの干渉: BT200 は VWF の A1 ドメインに結合し、VWF クリアランスを妨ぐことが出来る。臨床試験では VWF および第Ⅷ因子活性の上昇が示された。

2.凝固能の増加

- ・第Ⅷ因子模倣物: エミシズマブは VWD 患者の止血効果を示し、現在臨床試験中である。3 型 VWD マウスでトロンビン生成が改善されたが、2A 型 VWD マウスでは効果を認めなかった。
- ・一般的な止血剤: VGA039 はプロテイン S に対するモノクローナル抗体で、VWD 患者血漿でのトロンビン生成を改善する。現在第 I 相試験が行われている。

3.その他の革新的アプローチ

血小板インスパイアナノ粒子: VWF、リン脂質、コラーゲンに結合するナノ粒子が VWD マウスモデルで投与され、出血表現型が減少した。

遺伝子研究および治療: siRNA が VWD における遺伝子発現を抑制するために使用され、内皮をターゲットとした siRNA も研究されている。

Criteria for the definition of severe VWD by Tung Wynn

Tung Wynn は重度 von Willebrand 病 (VWD) の定義に関する基準に焦点を当て、患者ケアや疾患の認識、治療提供の改善には明確な定義が必要であることを強調した。

<研究の背景・目的>

2001 年の診断ガイドラインは VWD のタイプごとの基準を示しているが、重度 VWD を特定する具体的なガイドラインはない状況である。既存の資料や研究は出血表現型、診断分類、検査結果、遺伝学に焦点を当てているが、一貫性に欠けている。明確な定義がない場合の課題として、まず臨床医が重度 VWD の症状を特定するのが難しく、患者も自身の症状の重症度を認識しにくい点が挙げられる。次に明確な基準がないと特定の治療を正当化して提供するのが難しい状況が生じる。加えて均質な患者グループが存在しないため、重度 VWD 治療の研究が困難になり、研究結果の臨床応用に影響を及ぼすことが考えられる。

この研究の主目的は、専門家パネルの合意を通じて重度 VWD の基準を確立することで、このプロセスには、多様な意見を集め、統一されたコンセンサスを形成することが含まれる。

<方法>

Delphi 法を採用し、専門家パネル間で複数回のアンケートを通じてコンセンサスに達する手法を用いた。プロジェクトは 1 年半にわたり、著名な研究者が参加した。専門家パネルは 23 人の招待された専門家で構成され、そのうち 17 人が積極的に参加した。参加者は多様な専門分野および世界各地を代表しており、包括的な意見が収集された。

<アンケート結果>

パネルは、遺伝学、診断分類、検査結果、出血表現型など、いくつかの分野を取り上げた。最初のアンケートの主な調査結果は次のとおりである。

遺伝学: 遺伝学単独では重度の VWD を定義するための情報が不十分であり、基準から遺伝学が除外されている。

診断分類: 重症度を単独で決定することはできなかった。ほとんどの 3 型 VWD 患者は重症であったが、2 型の多くが重症で、1 型にも重症が存在した。

プロジェクトで議論された重症の定義は下記のとおりである。

A. von Willebrand 病の診断基準に該当する患者

B.

- ・ 任意の VWF 抗原または活性が 20%未満

または

- ・ VWF 抗原または活性が 30%未満で以下の過剰な出血症状がある場合
- a. 入院を要する、手術が必要、RBC 輸血が必要、ヘモグロビンが 2g/dL 以上減少
- b. 頭蓋内、脊髄内、心膜内、後腹膜内、筋肉内の区画症候群を伴う場合
- c. 通常の機能を妨げる持続的または再発性の出血

<結論>

最終的な基準は、VWD コミュニティ内で広く受け入れられ、さらなる研究の基盤を提供し、臨床および研究の実践を改善することを目指している。重度 VWD の定義を策定する努力は継続中であり、これらの基準が患者ケアと治療成果を向上させることが期待されている。

Developing an International ADAMTS-13 Antibody Standard by Helen Wilmot

Helen Wilmot は、ADAMTS-13 および血漿中の自己抗体に関する国際標準試薬の開発について発表した。この取り組みは、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）の診断とモニタリングを標準化することを目指している。

<iTTP の診断>

iTTP の診断は以下の 2 つのステップで行われる。

1. ADAMTS-13 活性検査: 患者の ADAMTS-13 活性が 10%未満であることを確認。
2. 抑制抗体の検出: 機能的抑制法（ベセズダ法）または結合抗体検出 ELISA を用いる。

・ベセズダ法

患者の血漿を熱不活化し、正常血漿と混合して ADAMTS-13 活性の低下を測定し、インヒビター力価を決定する。

・結合抗体検出法

ELISA を使用して患者の抑制および結合抗体を捕捉し、蛍光で総量を測定する。ベセズダ法と結合抗体検出法の間には共通の単位がなく、診断の一貫性が問題となる。

<標準試薬の必要性>

TTP 患者は再発のリスクがあるため、定期的なモニタリングが必要である。インヒビター力価を持つ標準試薬は、検査間の比較を改善し、継続的なモニタリングを容易にする。このプロジェクトは、Ross Baker が主導した IMATAS プロジェクトから派生した。

<標準試薬の開発>

血漿交換を受けている iTTP 患者から血漿を収集し、プールしてアンプルに分配し、凍結乾燥させる。標準の値を割り当てるための共同研究が行われる。Wilmot は、抗

体価の高い iTTP 患者の治療にあたる臨床医に対し、ウイルス検査が陰性である血漿の提供を呼びかけた。

<値割り当て方法>

アンプルあたりのインヒビター力価は、ADAMTS-13 の国際標準単位に基づく。結合抗体の単位は、結合アッセイが結合および抑制抗体の両方を検出するため、別個に割り当てられる。システム適合性標準は、研究室がアッセイ感度を評価するために使用される。

<プロジェクトタイムライン>

血漿収集はすぐに開始され、小規模なサンプル準備は今年後半または来年初めに計画されている。コンセプト実証研究は少数の専門研究室で実施される予定である。最終的なサンプルの準備は 2025 年末に向けて大規模に計画されており、共同研究は 2026 年に開始される予定である。ADAMTS13 活性および阻害アッセイは非常に高額であり、多重希釈が必要となるため、参加できる研究室の数が制限される可能性がある。

Challenges of automated ADAMTS-13 assays by Thomas Pitchford

<序論>

ADAMTS13 活性自動測定の潜在的な利点と重要な課題に焦点を当て、この測定法が血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の診断において重要であることを強調し、感度、特異性、および方法の不一致に関連する問題を議論した。

<自動測定の利点と手動技術と比較した課題>

ADAMTS13 活性の自動測定により、結果返却までの時間が短縮され、この重要な診断検査が利用しやすくなる。これらのアッセイにより、ADAMTS-13 活性の低下により発症する TTP を効率的に診断できる可能性がある。手動技術 (例: ELISA 法および FRET 法) は、特に ADAMTS13 活性が 10 IU/dL 未満の場合、TTP 診断に対する高い感度と特異性を示す。このカットオフ値は強力な診断指標であり、現在のガイドラインでも強調されている。しかし、自動測定はこの性能に匹敵することが難しいという課題に直面している。

<ACL ACUSTAR での化学発光測定の実験>

Pitchford は、自施設で 2019 年より導入した ACL ACUSTAR を用いた化学発光測定の実験を報告した。この測定法は TTP 診断に対して高感度である一方、ADAMTS13 活性が偽低値を示す患者のサブグループのため、特異性に欠けると述べた。2019 年 9 月から 2023 年 4 月までに、767 人の初診患者の検体の測定が行われた。そのうち 72 人が ACUSTAR による測定で ADAMTS13 活性が 10 IU/dL 未満であった。これ

らのうち 50 例が新規 iTTP 例で、ADAMTS13 活性は 1.1 IU/dL 未満と著減していた。また、この数値範囲で 1 例先天性 TTP 例を認めた。ACUSTER で測定されたほかの 21 人の患者では 1 人のみが先天性 TTP であり、ほかの患者は ACUSTAR と手動 ELISA との間に結果の不一致を認めた。これらの 21 例中 16 例では、患者の臨床像をより正確に反映する ELISA の結果が有意に高く、多くの場合、ADAMTS13 活性は 20 IU/dL 以上であった。測定干渉の正確な原因は不明であるが、偽低値を示すサブグループには D-ダイマーの著増やアンチトロンビン活性の減少を認めた。これらは DIC（播種性血管内凝固）または敗血症の可能性を示唆している。

また、Pitchford は、Severon S100 での FRET ベースの別の自動測定法について言及し、ACUSTAR と同様の不一致パターンを示さないことを述べた。

<推奨事項と結論>

ACUSTAR 使用者は D-ダイマー値が高い場合、ADAMTS-13 活性結果(特に 1.5-10 IU/dL の範囲)に注意する必要がある。初診患者の約 2%で方法間の不一致があることを認識する必要がある。先天性 TTP および少数の iTTP 例で 1.5-10 IU/dL の値を示すことがある。

BAT scores for VWD in normal children and adolescents by Maha Othman

<序論>

0 歳から 18 歳までの子供および思春期に対する正常な出血評価ツール (BAT) スコアを確立することを目的とした新しい SSC プロジェクトについての発表である。この年齢層における正常参照値の知識のギャップを解消し、出血障害の診断に混乱を来しうる用語のばらつきを解釈することが目標である。

<研究の必要性>

ISTH-BAT は、出血スコアおよび出血障害の客観的評価に不可欠であり、成人男性および女性のための参照範囲が確立されている。しかし、0 歳から 18 歳までの個人に対する正常参照値は、年齢範囲と止血の課題が異なるため、明確に定義されていない。さらに、小児、子供、思春期といった用語の違いが混乱を招いている。

<用語と年齢範囲>

- ・WHO による定義: 思春期は 10-19 歳であり、18 歳未満は多くの場合子供と見なされる。
- ・CRC による定義: 出生から思春期までの人間を子供とする。思春期は男性(9-14 歳)と女性(8-13 歳) で異なる。
- ・思春期の指標: 女性の思春期は乳房と恥毛の発育で始まり、その後初潮が 10 歳から 16 歳の間に発生する。

<プロジェクトの目標>

主な目標は、子供および思春期に対する正常な BAT スコアの参照範囲を確立し、VWD や他の出血障害の診断を改善することで、0-18 歳の多様な地理的および社会経済的背景を持つ 1,000 人のデータを収集することを目指している。

<方法>

この研究は、Paura James のグループが 2023 年に発表した方法に従う。参加者は出血障害の既往歴・家族歴がなく、ホルモン療法を受けておらず、他の併存疾患も持っていないことが条件である。

<予備データ>

過去 7-8 ヶ月間で 582 人のデータが収集され、そのうち約半数が女性であった。低、中、高所得国いずれからも参加があり、主要な参加国はカナダ（288 人）、ナイジェリア（146 人）、エジプト（96 人）、イタリア（52 人）であった。性差はみられなかった。低中所得国と高所得国の間でスコアの差が見られ、低所得国ではスコアが高い傾向にあった。

全体の BAT スコアは 0 から 2 の範囲で、国ごとにわずかなばらつきがみられた(エジプト：0-1、カナダ：0-2、イタリア：0-1.76、ナイジェリア：0-3)。最も一般的なスコアは 0 ならびに 1 で、高スコア（3,4）は高年齢のグループおよび低中所得国でより頻繁に見られた。

<今後の方向性>

プロジェクトは継続中であり、世界中の追加の協力者からのデータ収集を目指している。

Vascular Biology 血管生物学

藤井 聡

北海道大学病院検査・輸血部

開催日 : 2024 年 6 月 25 日 (火曜日)

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 Ruben Bierings (Netherland)

Co-Chair Shrey Kohli (Germany)

Co-Chair Adela Constantinescu-Bercu (United Kingdom)

Vascular Biology (血管生物学) のセッションは 2024 年 6 月 25 日火曜日 1630-1830 (日本時間 6 月 25 日火曜日 1830-2030) に現地会場で開催された。はじめに Chair の Kimberly Martinod (Center for Molecular and Vascular Biology, Department of Cardiovascular Sciences - KU Leuven, Belgium) が、「新たに Co-Chair を募っており、そのうち 1 名は Reach the world 枠である。該当する国々の研究者は積極的に応募してほしい。」とアナウンスした。その後、Martinod は活動報告として ISTH 機関誌である The Journal of Thrombosis and Haemostasis (JTH) に SSC vascular biology から、2023 年 SSC 以降に新しく 2 編の論文が発行されたことを紹介した。1 編は Results of an international survey about methods used to isolate human endothelial colony-forming cells (ECFCs): Guidance from the Scientific and Standardization Committee on Vascular Biology of the International Society of Thrombosis and hemostasis で著者は Adeline Blandinieres らである (J Thromb Haemost 2023; 21: 2611-2619)。血管内皮コロニー形成細胞 (endothelial colony-forming cell, ECFC) を定量し脈管形成の特徴を評価することは血管疾患の研究や再生医療の戦略策定に重要である。Vascular biology SSC はこれまで ECFC の培養方法について扱ってきたが標準化はなされていなかった。今回、SSC で ECFC の分離と培養に関する専門家の間の意見の一致をみた。2019 年 ISTH で提案された質問票を

用いて世界 10 か国 21 人の専門家の調査を行った。ECFC の分離と培養の技術的側面を中心に一般的な言明の一致をみた。一方で ECFC のコロニーの定義、定量、培養期間や継代数などによる細胞の加齢の推定については専門家の意見は広く分散した。今回の調査は、臨床研究を行い得られた結果の頑健性を担保するための、厳密な標準化、得られる結果の多施設による比較、分離と培養の作業の妥当性確認に関する未だ対処されていないニーズがあることを示している。この目的で、臍帯や成人末梢血からの ECFC の分離と増殖の標準化されたプロトコールを提案している。もう一編は **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 Jun 24;S1538-7836(24)00367-2. doi: 10.1016/j.jtha.2024.05.037.)。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。Martinod は SSC 活動の現況として、冠動脈疾患における *in vivo* での血小板活性化のバイオマーカーのメタ解析の結果の報告、およびヒト血漿検体での好中球細胞外トラップ (Neutrophil extracellular trap, NET) の測定法に関する報告が SSC よりなされるとした。内皮機能障害 (Shrey Kohli 担当) および心血管疾患での microRNA (Constantino Martinez 担当) についての調査も進行中であり、今回の SSC では内皮機能障害の調査について取り上げるとアナウンスした。

引き続き NET セッションとなり、米国の Frederik Denorme (Washington

University, St. Louis, Missouri) が *Intravascular contributions of NETs in acute stroke* という演題名で講演した。脳卒中にはたす NET の役割の観点より、動物実験の結果から脳卒中の病態解明に挑んでいる研究の一端を紹介した。脳血管疾患の病態において、微生物を殺菌する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場合をまとめた *immunothrombosis* (免疫血栓) のはたす役割が注目されている。動物実験では、血流の保たれた脳組織に好中球は少量しか存在しない。脳虚血により血流が梗塞域で停止し、再灌流時に虚血領域に血流の回復と共に多くの好中球が浸潤する。好中球浸潤により微小循環血流量は低下し脳組織の障害は悪化する。虚血傷害により内皮細胞はフォンビルブランド因子 *von Willebrand factor (VWF)* を放出し、血小板は補足され活性化される。活性化した血小板は P-セレクチンやホスファチジルセリンを発現し好中球-血小板の相互作用は増加する。活性化血小板は *high mobility group box-1 (HMGB-1)* を放出する。HMGB-1 は好中球と結合して NET 放出に至る。血管内の NET はさらに好中球や血小板、免疫担当細胞を捉え、微小血栓形成に至り神経障害を加速する。ヒトにおいても、虚血性脳卒中患者の組織で NET を形成する好中球を脳組織に認める。また患者血漿中の NET のバイオマーカーの上昇は予後不良と関係しているという。脳卒中患者ではさらに、血漿や血小板表面の HMGB-1 が増加していた。脳卒中急性期には血小板が、NET をもたらす HMGB-1 の主要な源である。マウスでは血小板の枯渇ないし血小板特異的 HMGB-1 ノックアウトにより血漿の HMGB-1 や NET レベルは低下した。次に近年報告された *neonatal NET-inhibitory factor (nNIF)* の効果を検討した。nNIF 投与マウスでは脳梗塞の領域は縮小し、神経運動機能は長期的に改善した。nNIF は NET 形成を特異的に低下させたものの、脳梗塞にみられる好中球浸潤は抑制しなかった。nNIF は糖尿病マウスや高齢マウスで脳梗塞の予後を改善した。また、脳卒中発症 1 時間後に投与しても効果を認めた。これらのことより脳卒中で NET は重要な役割を果たし、nNIF の脳卒中における治療薬としての検討を期待するとした。フロアからは将来展望について質問があった。まだ少数患者での検討なので症例数を増やすこと、脳卒中患者での NET 形成の時系列を明らかとし、nNIF 投与が有効となる時間ウインドウを明らかにしたいと回答していた。また、nNIF について大動物での検討も必要となると回答していた。脳卒中において NET が治療標的となる可能性を示したことで今後の展開が楽しみである。また、Martinod と Denorme のグループは 2023 年に蛋白質やペプチド内のアルギニンシトルリンに置換する酵素である *protein arginine deiminase 4 (ペプチドアルギニン脱イミノ化酵素 PAD4)* が好酸球による細胞外トラップ (*eosinophil extracellular traps, EET*) に関与し、PAD4 阻害は EET 形成を抑制することを報告している。

PAD4 抑制薬の抗血栓作用にも期待がもてると感じた。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、今後の研究の成果がおおいに期待できる。

次に循環血管内皮細胞 (circulating endothelial cells, CEC)/ ECFC のセッションに移った。Ruben Bierings (Erasmus University, Rotterdam, The Netherlands) が ECFC 不均一性についてコメントした。患者由来 ECFC を用いてフォンビルブランド病 (VWD) のような血管疾患の病態を調べることができる。一方、健常人由来の ECFC でも形態、VWF の産生能や分泌能、細胞増殖能などで不均一性は認められている。したがって ECFC を用いて病態を解析するには不均一性についての認識が必要となる。したがってオランダの Sebastiaan Laan らの研究 (SYMPHONY consortium) では健常人由来の ECFC の表現型と遺伝子発現の違いを検討している。16 名の健常人より得られた 34 個の ECFC クローンを解析している。増殖能、遊走能、炎症にかかわる遺伝子の発現や上皮-間葉細胞分化転換の観点から 2 個の大きな集団に分類された。小型の ECFC では Weibel-Palade body (バイベル・パラデー小体) の数は多く、形態も異なり、遊走能も高かったという。SSC では転写プロフィールにもとづいて健常人由来 ECFC の標準化をはかる計画であるとした。

Stijn Groten (Sanquin Research, Amsterdam, the Netherlands) は Unbiased whole proteome analysis in ECFCs and endothelial cells というテーマで ECFC や内皮細胞の機能的特徴を明らかにするための全プロテオーム解析について発表した。血管内皮細胞は血管炎症の進展に重要な役割を果たしている。血管内皮細胞のサイトカイン産生反応を統合的に解析した。TNF α と IFN γ 刺激は炎症プロテオームに特異的なシグネチャーを誘導したという。これらには補体蛋白質、主要組織適合性複合体、分泌型サイトカインなどがあつた。発表内容は未だ途中のもので、整理すべき点の多い印象で、今後の展開を期待させる内容であつた。

Shrey Kohli (Leipzig University, Leipzig, Germany) は Overview of EC dysfunction characteristics and introduction to survey という演題で発表した。内皮機能障害は心血管系の表現型や形態に関与している。これまで内皮機能障害の研究は一酸化窒素に情報伝達やレドックス状態の調節に焦点をあててきた。しかし、内皮の表現型や炎症状態は器官や疾病特異的に異なると考えられる。さらに、内皮細胞の単一細胞トランスクリプトームアトラスは不均一性を明らかにし

た。オミックスのデータやマイクロ流体工学の方法も内皮細胞の表現型の多様性や不均一性を強く示している。したがって、内皮機能の特徴を明らかにするための多重パラメーターによるアプローチに対する意見の一致が必要となる。患者診療においては内皮機能検査、リスク評価のバイオマーカー、治療指針などで合意声明がある。同様に、インビトロやインビボで内皮機能障害を研究するために、多重パラメーターによるアプローチに適した最低限の報告ガイドラインの標準化が必要である。SSCでは研究者の経験に基づいた結果報告のガイドラインを作成することを目的として調査を行うことにした。世界中で使われている技術、およびその技術による種々の器官の内皮機能障害研究の再現性を概観する。調査項目として

- 内皮機能研究対象としている器官は何か。腎臓、肝臓、心臓、脳、大血管、舌、胃腸、脾臓、膵臓、肺、骨、リンパ系、筋、眼、睪丸・精巣、精囊、前立腺、脂肪、胎盤などが選択肢にある。
- 多重パラメーターによるアプローチが内皮機能障害研究に必要であり、かつ適していると同義するか。
- 研究は分子マーカーの評価、機能の解析のいずれか。
- 研究方法はいずれか。遺伝子発現、蛋白発現、ELISA、フローサイトメトリー-FACS 解析、密着結合（タイトジャンクション tight junction）解析、経内皮電気抵抗（TEER）測定を用いた機能評価、バリア機能の評価、大動脈リングを用いた生体外での解析、血管新生アッセイ、内皮-間葉細胞分化転換、一酸化窒素 NO アッセイ、商用ベースの内皮機能評価、細胞粘着アッセイ、血小板活性化と凝固パラメーターなどが選択肢にある。
- 以下のいずれの方法が包括的で実行可能な内皮機能評価方法と考えるか。

分子マーカー評価のみ

機能評価のみ

分子マーカー評価を主体として機能評価の情報を少なくとも一方法

機能評価を主体として分子マーカー評価を少なくとも一方法

分子マーカー評価と機能評価は同様に重要

- 内皮機能障害を評価する下記のアッセイを重要と思う順番に並べなさい。遺伝子/蛋白質発現、ELISA、フローサイトメトリー-FACS、密着結合の解析、経内皮電気抵抗測定、バリア機能の透過性アッセイ、生体外での大動脈リングの解析、血管新生のアッセイ、内皮-間葉細胞分化転換の評価、比色法による一酸化窒素のアッセイ、一酸化窒素アッセイ以外の市販の内皮機能アッセイ、細胞接着アッセイ、血小板活性化や凝固パラメーターが選択肢にある。
- 内皮機能障害を評価する下記のアッセイを実行が容易と思う順番に並べなさい。

い。選択肢は上記と同じ。

○ 内皮機能障害を評価する下記のアッセイを安価と思う順番に並べなさい。選択肢は上記と同じ。

○ 内皮機能障害を評価する下記のアッセイを高価で略したいと思う順番に並べなさい。選択肢は上記と同じ。

○ 上記以外の内皮機能障害評価に有用な方法をあげてください。

Q&A では転写プロフィールにもとづいた ECFC 標準化の計画への reach the world 国からの調査へ参加希望する場合の経済的負担について質問があった。

「Reach the world 枠は 2 枠あり、これらの研究室が標準化作業に参加する場合は、試薬代や輸送費などに ISTH からの補助があるので応募してほしい」と回答された。インターネット上の調査は 2024 年末まで継続予定であり、回答した研究室から実際の内皮機能障害に関わるアッセイ報告の標準化作業に参加する施設が選ばれるという。

次に EV に関するセッションが行われ、Dakota Gustafson (Queen's University, Ontario, Canada)が MISEV2023 and MIBlood-EV update というテーマで MISEV2023 ガイドラインのアップデートと International Society for Extracellular Vesicles (ISEV)との共同研究である MIBlood-EV 研究の最近の状況について報告した。MIBlood-EV は Minimal information to enhance the quality and reproducibility of blood extracellular vesicle research を表す技術ノートである。血液は EV 研究で最も頻繁に使用される体液である。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、収集方法や製剤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 研究でも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するため ISEV の血液 EV 作業部会は 研究結果の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。情報収集のため ISEV の血液 EV 作業部会は Minimal Information for Blood EV research (MIBlood-EV) というツールを作成した。このツールは測定前プロセスでの血漿や血清の作成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。このツールは各研究室で作成された作業手順書の変更を必要とせず、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、(1) EV 研究のためのバイオバンクの質を高め、(2) 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、(3) 研究室間の EV 研究の協働を促進し、(4) 相互評価の質向上に繋がるという。

MISEV2023 は Minimal information for studies of extracellular vesicles: From basic to advanced approaches を表す。EV は由来となる細胞の状態を反映し、他の細胞の機能や表現型を変更する。バイオマーカーや治療目的での可能性があり近年盛んに研究されている。一方 EV の分類や他の細胞外分子との分離、特性評価や機能の研究に課題が残り、ISEV は MISEV2014 and MISEV2018 で EV 研究に必要な情報を提供してきた。MISEV2023 では細胞培養液、体液、組織からの EV の単離や特性評価に関する研究方法とその利点と欠点を研究者に伝えることを目的に作成された。MISEV2023 は EV の放出や取り込み、生体内での EV 研究方法にも踏み込んでいる。ISEV のタスクフォースや 1,000 名以上の研究者からのフィードバックを集めている。

Eric Boilard (Université Laval, Quebec, Canada) は Megakaryocytes as a source of extracellular vesicles in an immune response というタイトルで血小板や巨核球由来の EV と免疫応答の関わりについて、特に新型コロナウイルス感染症 Coronavirus disease 2019 (COVID-19) に焦点をあてて講演した。新型コロナウイルス Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) に感染した細胞はウイルス粒子と EV を同時に放出する。またホストの感染細胞由来の組織因子は血小板を活性化するとした。COVID-19 では血小板は過剰に活性化する。SARS-CoV-2 によって血小板が活性化する機構については、ウイルス粒子によるものか、感染した細胞によるものか不明点が多かった。Boilard らのグループは SARS-CoV-2 そのもの、ないし感染した肺上皮細胞が健常人血小板を活性化するか、また EV を放出するかを検討した。SARS-CoV-2 および精製したスパイク蛋白質は血小板を活性化しなかった。一方、感染した細胞由来の組織因子は血小板を活性化した。活性化には、凝固因子 FX, FII, FVII を含む血漿を少量必要とした。トロンビン生成、および血小板に発現するプロテアーゼ活性化受容体 (protease-activated receptor, PAR)-1 および PAR-4 の活性化を伴った。また、ウイルス粒子と EV を電子顕微鏡で認めた。サイズ排除クロマトグラフィーでは組織因子活性はウイルス粒子か EV に関連して見つかった。マウスの COVID-19 モデルでは組織因子の mRNA の上昇を肺で認め、重症の COVID-19 患者の血漿では組織因子活性の亢進を認めた。これらの結果をもとに Boilard は SARS-CoV-2 に感染した細胞の組織因子活性はトロンビンを活性化させ、トロンビンが血小板の PAR に情報を伝達すると結論した。この経路を阻害することにより COVID-19

患者の血小板活性化や凝固系活性化を調節できる可能性があるとした。また、巨核球は骨髄に存在して血小板産生に関与するだけでなく、肺、胎児の肝臓、卵黄嚢、脾臓、さらに循環血中にも認められる。単一細胞の遺伝子発現解析により、巨核球は不均一な集団で、血小板産生に関わる細胞、免疫に関わる細胞、また幹細胞が組織中に局在する微小環境で幹細胞の維持や機能制御に関わる細胞などから構成されることが明らかになってきたという。特に肺の巨核球は免疫にかかわるものが多く、トル様受容体 Toll-like receptor (TLR)2, TLR4, CD74, 主要組織適合性遺伝子複合体 Major histocompatibility complex II (MHCII) などが高発現しており、刺激によりサイトカインを産生する。肺が微生物叢や環境ストレスの影響を受けることに関わっているという。特に重症の COVID-19 患者では循環血中の巨核球はカルプロテクチン (S100A8, A100A9)、TLR2, TLR4 や炎症性サイトカインの発現が亢進しているという。SARS-CoV-2 陽性の巨核球はウイルス陽性の血小板を産生している可能性があるとした。

EV の Proteomics の多様性について Luisa Weiss (University College Dublin, Dublin, Ireland) が講演した。直接作用型経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulant, DOAC) のリバロキサバンは抗凝固作用に加え、抗炎症作用や心血管系保護作用を有することが知られているものの、詳細な機序は不明である。EV は静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism, VTE) や炎症に関連することが知られている。したがって VTE 患者でバロキサバンが循環血液中の EV に及ぼす影響を検討した。発表者らは既に、リバロキサバンあるいはワーファリンを投与されている非弁膜症性心房細動患者において EV のバイオシグニチャーが異なっていることを見出している。そこで VTE 患者で循環血中 EV のプロテオームの分析結果が異なるかを検討した。リバロキサバンあるいはワーファリンを投与されている VTE 患者の血漿 EV よりタンデム質量分析法によりプロテオーム解析を実施した。定量された 182 個の蛋白質で、6 個の蛋白質はリバロキサバンを投与されている患者のみに見出されるか、リバロキサバンを投与されている患者で増加していた。これらの蛋白質は興味深いことに、炎症経路や凝固系の負のフィードバックに関与する蛋白質であった。したがって EV のプロテオームのシグニチャーはリバロキサバンの抗凝固作用と抗炎症作用の可能性を反映すると考えられるという。ワーファリンと比較してリバロキサバンには多面的な効果があると考えられるとした。EV のプロテオーム解析はリキッドバイオプシーに用いられる可能性を示唆する。発表は魅力的な説を含んでいたが、対象患者を増やして更なる研究を必要とする印象であった。

2024年度の血管生物学の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、NET、内皮細胞、細胞外小胞について最新の成果が発表され、活発な討論がみられた。粗削りや未整理なデータも散見されたものの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とづいた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。2025年米国ワシントンDCのISTHでの血管生物学SSCのさらなる発展が楽しみである。

Subcommittee on Factor XI and the Contact System

林 辰弥

2024年6月25日 (火) 14:30~16:30

Chairman: Helen Philippou (United Kingdom)

Co-Chairmen: Stefano Barco (Germany), Thomas Renne (Germany), Coen Mass (the Netherlands), Malgorzata Wygrecka (Germany), Aizhen Yang (China), Philip Christian Wenzel (Germany), Evi Stavrou (United States), 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25日 (火) の16:30~18:30に開催された。まずはじめに、本 SSC の Co-chair を募集していること、その期限が7月31日であることが報告された。内容については、血栓症の治療薬としての様々な第 XI 因子インヒビターの臨床試験の進捗、プロテインジスルフィドイソメラーゼによる血液凝固系の制御、アシネトバクター・バウマニが産生する毒素の1つである CpaA による第 XII 因子や第 XIIa 因子の制御、プレカリクレインを制御することによる遺伝性血管浮腫の治療、及び本年度から立ち上げられる第 XII 因子の測定法の標準化、という計5つの講演から構成されていた。

1. FXI Inhibitors: Update on Clinical Evidence, by Peter Verhamme (Belgium)

接触相活性化では、第 XII 因子が活性化され、生成した第 XIIa 因子がプレカリクレインをカリクレインに活性化し、生成したカリクレインのポジティブフィードバック機構によりさらに第 XII 因子が第 XIIa 因子に活性化され、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を進行させることが知られている。本講演は、様々な第 XI 因子インヒビターの第 II 相あるいは第 III 相の臨床試験に関するものであった。まずはじめに、様々な第 XI 因子インヒビターの第 II 相臨床試験について紹介された。人工膝関節全置換術を施行後の第 XI 因子アンチセンスオリゴヌクレオチドの静脈血栓塞栓症の発症率及び出血率に及ぼす影響をエノキサパリンと比較した。その結果、1日1回エノキサパリン 40mg を投与した群における静脈血栓塞栓症の発症率は 30.4%であるのに対し、1日1回 200mg の第 XI 因子アンチセンスオリゴヌクレオチドを投与した群では 26.9%、1日1回 300mg の第 XI 因子アンチセンスオリ

ゴヌクレオチドを投与した群では4.2%であり、1日1回300mgの第XI因子アンチセンスオリゴヌクレオチドを投与した群でエノキサパリンを投与した群に比較して有意に静脈血栓塞栓症の発症率が低下していた($p < 0.001$)。一方で、出血率についても同様に検討した結果、出血率は、エノキサパリン40mg投与群では8.3%であるのに対して、第XI因子アンチセンスオリゴヌクレオチド200mg投与群では2.8%、第XI因子アンチセンスオリゴヌクレオチド300mg投与群では2.6%であった。次に、抗第XI因子抗体であるアベラシマブについて、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及び出血率に及ぼす影響をエノキサパリンと比較した。静脈血栓塞栓症の発症率は、エノキサパリン40mg投与群では22%であったのに対して、アベラシマブ30mg投与群では13%、アベラシマブ75mg投与群では5%、アベラシマブ150mg投与群では4%であったことから、アベラシマブ投与群では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ていた。出血率についても同様に検討した結果、アベラシマブ30mg投与群で2%、アベラシマブ75mg投与群で2%であり、アベラシマブ150mg投与群とエノキサパリン投与群では出血は認められなかった。最後に、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について、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40mg1日1回投与群と比較した。静脈血栓塞栓症の発症率は、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。現在、第XI因子に対するモノクローナル抗体、第XI因子に対するアンチセンスオリゴヌクレオチド、第XIa因子に対する低分子量インヒビター、第XIa因子に対するアプタマーなど、様々な第XI因子インヒビターが開発段階にあり、それらを投与した際の出血症に対する中和薬に関しては、トラネキサム酸や第VIIa因子が提案された。一方で、ミルベクシアンと同様の低分子経口第XIa因子インヒビターであるアスンデキサンについて、心房細動患者に対する第II相臨床試験(PACIFIC-AF)において、アピキサバンに比較して出血の頻度が低減することが示され、第III相臨床試験(OCEANIC-AF)においては有効性がアピキサバンに比較して劣るため、第III相臨床試験(OCEANIC-AF)が中止されたが、脳卒中患者を対象

とする第 III 相臨床試験 (OCEANIC-STROKE) は継続されていることも報告された。最後に、アベラシマブやミルベクシアンについても、種々の第 III 相臨床試験が進行中であることが報告された。

2. Role of Protein Disulfide Isomerase in Contact Pathway of Coagulation to Regulate Thrombus Formation, *by Yi Wu (United States)*

これまでに、システインが血液凝固を抑制し、システインをシスチンに酸化すると血液凝固が促進されること、グルタチオンにより血液凝固が阻害されることが明らかになっている。一方で、プロテインジスルフィドイソメラーゼにより第 XI 因子を還元した時、その合成基質分解活性が促進されること、血漿に N-エチルマレイミド (NEM) を処理することにより分子内ジスルフィド結合の形成を阻害した時、APTT は延長し、第 XIa 因子の合成基質分解活性も低下することなども報告されている。これらのことは、内因系凝固や第 XI 因子の活性化にはジスルフィド結合の形成が重要であることを示すものである。第 XI 因子分子内には 17 ヶ所のジスルフィド結合が存在するが、活性発現に重要なジスルフィド結合を同定するため、第 XI 因子分子内のジスルフィド結合を形成するシステイン残基中の C 末端側システインをセリン残基に変異させた組換えタンパクを 293T 細胞で発現させたところ、C362-C482 中の C482S 変異体 (C362-C482S) と C553-C581 中の C581S 変異体 (C553-C581S) 以外のシステインのセリンへの変異体は細胞外に分泌されなかったため、細胞外に分泌された C362-C482S と C553-C581S について、第 XIa 因子活性を合成基質分解活性を指標として検討した。その結果、C362-C482S では活性は上昇し、C553-C581S では活性は消失することが明らかになった。加えて、第 XI 因子欠損血漿を用いたトロンビン生成試験の結果、両変異体及び C553-C581 の両方のシステインをセリンに変異させた変異体により血漿トロンビン生成が抑制された。以上の結果から、C362-C482 は第 IX 因子との相互作用に関わる H 鎖と触媒ドメインである L 鎖を連結する役割を有すること、及び C553-C581 は Ser557 近傍に位置することから、第 XI 因子の活性発現に関わる catalytic triad の構築に重要であることが示された。生理的なジスルフィド結合の形成は、血小板や血管内皮細胞から分泌される PDI、ERp5、ERp46、ERp57、ERp72 などの様々なプロテインジスルフィドイソメラーゼにより触媒されることが知られており、これらによるジスルフィド結合の形成は血小板凝集や血栓形成にも関係していることが報告されている。そこで、第 XI 因子の活性化過程におけるこれらのプロテインジスルフィドイソメラーゼによるジスルフィド結合の形成について検討した結果、還元型の PDI_r が第 XI 因子と相互作用し、その分子内 C553-C581 ジスルフィド結合を還元することにより第 XI 因子活性を阻害することが示された。加えて、

PDIr 欠損マウスではフィブリン形成が促進されることから、血小板から分泌される PDIr がフィブリン形成を抑制することも明らかになった。第 XII 因子の分子内ジスルフィド結合のうち、その活性発現には、第 XII 因子分子内の C340-C467 及び C540-C571 が重要であることが明らかになっているが、加えて、C513-C529 が触媒ドメインの構造の安定化に寄与すること、及び酸化型 ERp46 が C540-C571 を酸化することにより第 XII 因子のオートアクチベーションを促進することも明らかになった。以上の結果から、第 XI 因子の分子内ジスルフィド結合のうち、C362-C482 及び C553-C581 が第 XI 因子の活性発現に重要であること、PDIr が C553-C581 の還元に関わること、及び第 XII 因子の分子内ジスルフィド結合のうち、C540-C571 が第 XII 因子のオートアクチベーションに関係し、ERp46 による C540-C571 ジスルフィド結合の形成により第 XII 因子の活性化が促進されることが明らかになった。

3. Cooperative Zymogen and Enzymatic FXII Functions, by Dillon Bohinc (United States)

接触相活性化では、第 XII 因子が活性化され、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に関与し、プラスミノゲンを活性化することにより線溶系に関与し、C1s や C1r を活性化することにより免疫系に関与する。本講演は、第 XII 因子の多様な役割に関するものであった。CpaA は、メタロプロテアーゼの 1 つであり、抗生物質に対する耐性を有することが知られているアシネトバクター・バウマニが産生する毒素の 1 つである。CpaA は、第 XII 因子欠損血漿で認められる延長と同程度に血漿凝固時間を延長させるが、その延長は CpaA が第 XII 因子上のグリコシル化された Thr280 と Thr309 を含む Pro-Thr 結合を切断し不活性化することに起因すること、及び CpaA は第 XIIa 因子を同様に切断するが、その活性には影響しないことが明らかになった。C1 インヒビター、カリクレインや C1s もまたグリコシル化されたタンパク質として知られているが、CpaA は C1 インヒビターのプロテアーゼ阻害活性には影響せず、カリクレインや C1s のプロテアーゼ活性にも影響しないことも示された。CpaA は高分子キニノゲンや第 XII 因子を切断することによりブラジキニンの生成を阻害した。また、CpaA は好中球から分泌される第 XII 因子を切断・不活化することにより NET 形成を阻害し、切断された第 XII 因子はウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベータ受容体にも結合しないことが明らかになった。また、CpaA を欠損したアシネトバクター・バウマニでは、好中球により殺傷され易くなることから、CpaA は細菌を好中球の攻撃から守る役割を果たすと考えられた。続いて、上皮性の卵巣がんにおける第 XII 因子の役割についての検討結果が報告された。上皮性の卵巣がん患者では、静脈血栓症を発症する回数が多い患者では生存率が低いこと

が知られており、担癌マウスにおけるトロンビン-アンチトロンビン複合体の濃度は、非担癌マウスにおけるそれに比較して有意に上昇し、その上昇は第 XII 因子欠損担癌マウスで著しく低下していた。上皮性卵巣がんの転移は、野生型マウスに比較して第 XII 因子欠損マウスやウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベータ受容体欠損マウスで低下していた。上皮系マーカーとしての E-カドヘリンや間葉系マーカーとしての PCNA の検討により、第 XII 因子は、卵巣がんにおいて上皮系から間葉系に形質を変化させる上皮間葉転換を促進することにより、浸潤や転移を促進したと考えられ、第 XII 因子欠損マウスやウロキナーゼ型プラスミノゲンアクチベータ受容体欠損マウスでは上皮間葉転換が抑制されることにより癌の転移が抑制された可能性が示唆され、このことは第 XII 因子の発現が高い患者で予後が悪いことにも矛盾しなかった。加えて、好中球は局所における第 XII 因子の供給源であり、血中の第 XII 因子とともに接触相による凝固活性化に関わり、それによるトロンビン生成の促進が深部静脈血栓症に関連することも示唆された。

4. Prekallikrein Inhibition by Hereditary Angioedema, by Remy S. Petersen (*the Netherlands*)

接触相活性化反応では、接触相活性化因子により第 XII 因子が活性化され、生成した第 XIIIa 因子は第 XI 因子を活性化することにより内因系凝固を活性化すると同時に、プレカリクレインをカリクレインに活性化し、生成したカリクレインは高分子キノーゲンを限定分解することによりブラジキニンの産生を促し、生成したブラジキニンは血管透過性を亢進させることにより浮腫を誘発することが知られている。遺伝性血管性浮腫は、カリクレインの生理的阻害因子である C1 インヒビターの質的・量的異常により引き起こされることが知られており、50,000~100,000 に 1 人の割合で発症し、浮腫発作が認められる。その治療法としては、C1 インヒビターの補充療法、弱化和ロゲン投与やトラネキサム酸投与などが実施されているが、本講演は、プレカリクレインを制御することによる浮腫の新規治療法に関するものであった。プレカリクレインの制御法として、アンチセンスオリゴヌクレオチド製剤であるドニダロールセン投与や CRISPR-Cas9 システムを用いたプレカリクレイン遺伝子のノックアウトなどが報告されている。ドニダロールセンの第 III 相臨床試験では、計 90 例を無作為に皮下注射によるドニダロールセンの 4 週ごと投与群 (45 例)、8 週ごと投与群 (23 例)、プラセボ投与群 (22 例) に分け、25 週目まで観察した所、プレカリクレインの血中濃度は、プラセボ群に比較して、4 週ごと投与群では 73%低下し、8 週ごと投与群では 47%低下し、発作発生率は、プラセボ群に比較して、4 週ごと投与群で 81%低下し、8 週ごと投与群で 55%低下した。ドニダロールセンの安全性については、注射の際の注射部

位の反応は観察されたが、有害作用の 98%までが、軽症あるいは中等症であり、血栓塞栓症の発症は認められなかった。NTLA-2002 は、カリクレイン B1 をコードする遺伝子 (*KLKB1*) を標的とする CRISPR-Cas9 システムを用いた治療法で、NTLA-2002 の第 I 相臨床試験では、25mg 投与群 3 例、50mg 投与群 4 例、75mg 投与群 3 例に分け、投与 4 週間後の血漿プレカリクレイン濃度の減少を検討した結果、25mg 投与群で約 60%減少し、50mg 投与群で約 80%減少し、75 mg 投与群では約 90%減少していた。発作発生率も約 98%減少し、有害作用については、注射に伴う反応がほとんどであり、血栓塞栓症の発症は確認されなかった。以上の結果から、ドニダロールセンや NTLA-2002 の投与により、血中プレカリクレイン濃度と血清カリクレイン濃度の低下が認められ、発作発生率も低下し、安全性についても問題となる事象は認められないことが明らかになった。

5. Big Data Meets Contact Activation, by *Evi Stavrou (United States)*

本講演は、新しい SSC プロジェクトの提案に関するものであった。これまでに、第 XII 因子の血栓形成や心血管疾患の発症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 を用いて検討されてきた。また、第 XII 因子と病原体との関連性では、第 XII 因子は病原体の拡散を抑制し、様々な細菌感染症について、第 XII(a)因子濃度が感染症の症状や組織障害に関わ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。遺伝に関する疫学的研究では、*F12* 遺伝子-4C>T 多型と深部静脈血栓症発症とは関連しないこと、ヘテロ接合体性の第 XII 因子の欠損により深部静脈血栓症に対して抵抗性になるが、敗血症のリスクとは無関係であることが示されている。第 XII 因子の測定では、測定の際の血漿の調整法が一定していないこと、遊離型第 XIIa 因子が不安定であること、第 XIIa 因子が C1 インヒビターやアンチトロンビン III と結合し、結合した第 XIIa 因子は抗第 XIIa 因子抗体と反応しなくなることなどの測定時の制限要因があり、aPTT アッセイが接触相活性化に関わる因子の測定に使用されることがあるが、実際、測定は 1 回のみで、第 XII 因子抗原は測定されないことが多く、第 XII 因子の濃度は大規模には測定されていないため、その正常範囲が不明であり、一過性の第 XII 因子の変化と疾患との関連性や様々な疾患における血漿第 XII 因子濃度の増減は明らかで

はない。これらの問題を解決するため、第1段階として、第XII因子の定量法の至適化、第2段階として、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因子濃度の比較、第三段階として、様々な人種に対して、第二段階までに得られたデータを拡大する、というプロジェクトが本SSC小委員会に提案された。

Pediatric and Neonatal Thrombosis & Hemostasis

大砂光正、野上恵嗣 (奈良県立医科大学小児科)

2024 年 6 月 24 日 16:30–18:30 in Bangkok

Chairman – Neil Goldenberg(USA)

Co-chairman- Assaf Barg (ISR), Vince Faistino (USA), Madhvi Rajpurkar (USA),
Mattia Rizzi (CHE), Lakshmi Srivaths(USA) Hilary Whitworth(USA) Nongnuch
Sirachainan (THA)

10.1. Pediatric SSC Overview

Speaker: Dr Nongnuch Sirachainan

委員会の目的は、特に小児および新生児の血栓症や止血に関する臨床的および科学的な問題に取り組むことである。研究や臨床の面では、医師たちの提言を発信し、すべてのガイドラインや手引きを公表している。他の分科会や他の国際機関との国際協力やレジストリの面でも協力関係を築いている。小児科と新生児科の活動や主導に、それぞれのキャリア段階を代表する専門家が参加し、国際的な学際性を育む。このような目的を果たすため現在 11 のワーキングパーティーがある。それぞれ活動報告を行う。

016.2 - Update from Antithrombotic Trials Working Party

Speaker: Christoph Male

抗血栓試験ワーキンググループ

抗血栓試験ワーキンググループは、小児の抗血栓薬開発試験における方法論的アプローチのシステマティックレビューについて議論した。小児・新生児血栓止血分科会の傘下で活動することにより、世界的な実践を最適化し、調和させることを目的としている。その具体的な目的は、方法論的経験の開発、新しいアプローチの検証、方法論的標準の定義、学術試験や企業との共同研究のための手引きの発行などである。また、システマティックレビューの結果に基づいて、小児における今後の抗血栓薬開

発に関する新たな手引きを発表する予定である。さらに小児抗血栓性薬開発の方法論的アプローチをさらに最適化し、世界的に調和させる予定である。

このワーキングパーティーの主な目的は、過去や最近の研究から学ぶことによって、方法論的な経験を発展させ、拡大させることで、学术界や産業界からスピンオフプロジェクトを立ち上げ、バイオマーカーの検証や臨床試験からの二次解析などを行うこともできる。また、最近の臨床試験を系統的に分析している。例えばイヌの場合、様々な開発プログラムにおいてどのようにアプローチが異なっているかを比較することも行っており、また、小児科では通常あまり確立され検証されていないデザインやエンドポイントに関して、新しい革新的な方法論的アプローチを開発し、将来の試験にそのような新しいアプローチの検証を導入することにも取り組む予定である。新たな介入や新薬によって新たな結果を生み出すだけでなく、新たな方法を検証し、方法論的基準を定義することで、私たち SSC の中核的な業務は、学術的な臨床試験だけでなく、産業界や規制当局と協力する際の手引きを発行することである。

通常、規制当局は臨床経験や実務経験に基づいて手引書を発行し、業界がどのようにデータを作成し、有償での特許使用の許諾を得るために提出すべきかを説明します。小児科領域では、規制当局にも産業界にもあまり知られていない特有の問題が数多くある。方法論的には、臨床試験が行われた後にまだ残っている知識のギャップを特定し、患者サブグループに残っている治療ニーズを特定することがさらに重要である。新しい薬の小児科での使用の可能性を評価することが必要である。他の専門医や学術グループを含む他の利害関係者と広く協力する必要がある分野である。医薬品開発において医療界と産業界は互いに密接に関わっており、規制当局とも協力することとなる。ひいては、小児科での開発を促進し、最適化することができる。世界で同一の臨床試験を行うことが重要で、異なる臨床試験や実施されないことなどがないようにすることが必要である。また、患者や保護者の代表を参加させ、治療上のニーズを検証し、特定の試験を実施したり、特定の方法論で開発にアプローチしたりすることを模索することも検討すべきである。グループとして進行中の臨床試験をまとめ、周知することで、臨床試験に関心を持つすべての人と国が参加できるようにすることが必要である。

IPTN（国際小児血栓症ネットワーク）とは密接なつながりがあり、血栓症のエビデンスを増やすだけでなく、抗血栓療法の実験も積むことができる。他の利害関係者とのインターフェース・グループも設立し、個々の試験について産業界と協力したり、他の学術的アドバイス・グループや規制当局とも協力したりしている。現在進行中の重要なプロジェクトは、小児科ネットワーク試験の方法論に関するシステムティック・レビューに取り組んでいることである。主に第3相の有効性・安全性試験を検討し、それを治療試験と予防試験に分けることから始め、抗血栓試験ワーキンググルー

プト IPTN は、これらの開発、これらの試験、研究集団、試験デザイン、使用されたエンドポイント、分析によって対象とされた様々な適応症の調査に関して、大きく発達した。また、治療試験と予防試験に関しては、すべての用量探索研究のレビュー、システマティックレビューを行うことで、研究がどの程度必要であるか、どのように最適化できるか知ることができる。研究集団の適応症、外部参照データ（主に他の研究からのデータ）の使用法、革新的な研究デザインなど、多くの問題がある。システマティック・レビューを基に、今後の抗血栓薬の開発に関する新しいガイダンス文書を作成する予定である。

016.3 - Update from Arterial Thromboembolism Working Party

Speaker: Mattia Rizzi, MD, PhD

動脈血栓塞栓症部会

動脈血栓塞栓症部会は、カテーテル関連動脈血栓症に関する研究を発表した。システマティック・レビューを実施し、知識のギャップを特定し、さらなる研究を提案した。カテーテル関連動脈血栓症の管理方法を理解するための調査も行った。現在進行中のプロジェクトには、カテーテル関連動脈血栓症の予防、スクリーニング、治療法、治療期間、フォローアップに関するガイダンスの作成が含まれる。さらに、国際小児血栓症ネットワーク（IPTN）と協力して前向きデータ収集研究を行う予定である。動脈血栓塞栓症ワーキングパーティーは、ISTHの小児新生児SSCの一部であり、特に国際小児血栓症ネットワークと連携して活動している。3つの着目点を提示する。

1 つ目の着目点は、最も頻度が高く、致命的となるカテーテル関連心房血栓症である。システマティック・レビューを実施し、抗血栓療法に関する知識や情報が、特にカテーテルに関連した動脈血栓症、一般的な動脈血栓性合併症に関しては、非常に少ない。カテーテル関連動脈血栓症は主に3種類のカテーテル、臍動脈カテーテル、四肢の動脈留置カテーテル、心臓カテーテル治療または心臓カテーテル治療に続発する。ほとんどの子どもは生後6ヵ月未満で、実際には新生児か生後2ヵ月前後の子どもがほとんどであり、未熟児や心疾患もある。また、静脈血栓性イベントと比較して、治療率が非常に高いことも確認されている。長期にわたる後遺症の発生率はそれほど高くない。

2 つ目の着目点は、主に急性期における動脈血栓性事象に対して、ヘパリンが最も使用される薬剤である。治療期間や対応にはかなりばらつきがあり、治療期間は5日間から7日間、3ヵ月あるいはそれ以上ということもあり、現在、現行のガイドライ

ン（2012年版）に従っているのはわずか50%未満であった。

3つ目の着目点は、長期的な転帰とどれくらいの期間フォローアップを行うべきか、何を診るべきか検討している。

日常生活でどのように対処すべきかの知識を提供するため、エビデンスを集め、動脈血栓症の予防、スクリーニング、治療法、経過観察などのガイドラインを作成する予定である。

ガイドラインに掲載する内容の例として、予防方法である。例えば、心筋梗塞の場合、ヘパリンは有用であり、ランダム化試験のおかげで、確実性の高いエビデンスが得られており、カテーテル関連の血栓症で心筋梗塞を起こす可能性があり、予防のためヘパリンを使用することを推奨する。もう一つの例は、治療期間で、エビデンスはデータとしてなく、かなりばらつきがある。部外としては、7日間から最長12週間の治療期間を提案する。治療期間の決定には、主に観察研究で追跡調査が必要である。他にも、抗血栓療法、特に心原性奇形血栓症に関する知識をさらに充実させなければならぬことやカテーテル関連動脈血栓症に特化した症例報告書の改善が課題である。

16:55 – 17:05 ICTSSC 016.4 - Update from Cardiac Disease T&H Working Party

Room: Ballroom B4

Speaker: Amy Kiskaddon, PharmD, MBA – Johns Hopkins University

心臓病・血栓症・止血ワーキングパーティー

心臓病・血栓症・止血ワーキングパーティーは、先天性および後天性の心疾患を有する小児における血栓症、止血および血栓予防に関する知識のギャップと研究の機会を特定することである。予防のための勧告と手引きを作成することを目的としている。

血栓症や止血、心疾患を持つ子供たちに関する特定の課題や知識のギャップに対処する必要があり、出血リスクや血栓リスクが高いため、予防と管理の重要性が注目されている。機械的循環補助、心臓シャント予防薬、乳児用人工弁、心臓カテーテル治療を受けている患者、血栓後症候群、不整脈、肺高血圧症、心不全、心筋症、川崎病、さらには血管内スタントやペースメーカーなどの他のデバイスなどが、現在検討しているトピックである。止血検査やモニタリングなどに関する話題も含まれる。

この作業班の全体的な目標は、心疾患を持つ小児における血栓予防、血栓症治療、止血に関して、知識のギャップを明らかにし、解決のため研究計画を、立案し、実施し、最終的に特に小児の心疾患患者における血栓症、止血、血栓予防のための推奨事

項やガイドンスを開発することで、現在は、文献でエビデンスを明らかにし、研究の優先順位をつけ、目標に向け進行中である。

17:05 – 17:15 ICTSSC 016.5 - Update from Hemostasis Working Party

Room: Ballroom B4

Speaker: Bhavya S. Doshi – Division of Hematology, Children's Hospital of Philadelphia

止血ワーキングパーティー

止血ワーキングパーティーでは、小児の後天性止血障害(小児肝疾患におけるビタミンK欠乏症、小児肝疾患における後天性止血障害、小児腎疾患における血小板機能障害)に関するシステマティックレビューが発表され、抗凝固薬や抗血小板薬を使用している思春期の女性における性器出血の有病率に関する調査について、女性と女兒における血友病Aの検査と診断に関する進行中のプロジェクトについても言及されている。ビタミンK欠乏症に関連した出血は、普遍的な予防が推奨されているが、いまだに非常に多い。

1つ目のプロジェクトは、ビタミンK欠乏症に関連した出血を起こす患者の多くは、実は基礎疾患として肝疾患や下痢があり、ビタミンK欠乏症関連出血の現在の程度、臨床像、管理パターン、転帰を理解し、ビタミンK予防に対する世界的な障壁を評価することを目的に調査を開始した。結果として、国や国の所得によって予防が不十分であり、さらに中枢神経系出血を経験する患者の割合も多いことが明らかになった。

2つ目のプロジェクトは、大腸性肝疾患を持つ小児に対するエビデンスに基づいたビタミンK予防ガイドンスを開発することである。特に大腸性肝疾患の子供におけるビタミンK欠乏症の有病率は、エビデンスのある研究では約26%で、ビタミンKの予防投与をしないよりも、ビタミンKの内服や注射を早く開始することで出血の頻度は低下した。

3つ目のプロジェクトは、小児の肝疾患における後天性止血障害に関するシステマティック・レビューである。肝疾患には、出血しやすい体質と凝固しやすい体質の両方があり、肝疾患を持つ0-18歳の小児患者において、バランスのとれた止血に関して理解することを目的とした。1つ目は、小児におけるリバランスした体液量の凝固決定因子を理解すること。2つ目は、スクリーニング対象に、検査値や出血評価ツールで何をを用いるべきか検討すること。3つ目は、どのように診断するかという点で、血小板形態学などのSSCガイド血小板検査を用いるべきか。また出血時は薬剤投与をどうすべきか、その結果出血と凝固がどうなるか検討している。

今後の研究は、抗凝固療法と抗血小板療法を受けている思春期の女性の性器出血に関して、性器出血の有病率を評価することであり、副次的な目的として妊娠前の毛細血管拡張のそれぞれの内科的合併症の有病率を明らかにすることである。入院歴、ICU 入室歴、外科的処置の有無など、性器出血の有病率や重症度が受けている抗凝固療法の種類、期間、量によって異なるかどうかとも評価の対象となっている。

17:15 – 17:25 ICTSSC 016.6 - Update from Medication Adherence Working Party

Room: Ballroom B4

**Speaker: Lori Luchtman-Jones, MD – Cincinnati Children's Hospital Med Ctr/U
Cincinnati College of Medicine**

服薬アドヒアランスワーキングパーティー

服薬アドヒアランスワーキングパーティーは、小児臨床試験における服薬アドヒアランスの評価と集計に関する最近発表されたガイダンスを共有した。彼らは、アドヒアランス要素の特定、アドヒアランスの定義、測定戦略の選択、アドヒアランスへの介入、統計解析計画におけるアドヒアランスの考慮、主要論文におけるアドヒアランスの報告に関する推奨事項を提示した。次のステップとしては、アドヒアランスの障壁を特定するための調査の実施と、特に抗凝固療法におけるアドヒアランスを改善するための介入の開発が挙げられている。

比較的新しい概念であるアドヒアランスの欠如は研究現場でも臨床現場でもよくあることである。元々はコンプライアンスと呼ばれ、現在はアドヒアランスと用語は変化し、これは人の行動が医療や健康上のアドバイスと一致している度合いと定義されている。アドヒアランスを測定する方法はいくつかあり、最も低コストで簡便、かつ一般的に使われているのが患者やケア提供者に尋ねる方法で、また、体内の機能レベルや薬物レベルを測定する方法もある。現在の服薬アドヒアランス研究のゴールド・スタンダードは電子服薬アドヒアランス装置で、例えば、スマートチップを搭載した箱やボトル、容器にアクセスされると、日時のスタンプがクラウドに送信されさらに、患者がデータ送信装置を使用する場合は、我々がリアルタイムで確認することができる。アドヒアランスにも種類があり、予防のために内服すべき患者が2週間抗凝固薬を開始しなかったとしたら、開始時アドヒアランスの失敗であり、日々の薬の飲み方でも1日3回服用する場合、内服間隔が正しいものであるかどうかによって安全性と有効性に影響する可能性がある。最後に、患者が薬を止めるように言った際に、その薬を止めているかということで、罹患率と死亡率、安全性などデータに影響

する可能性がある。研究分野では、患者の服薬アドヒアランスが悪いと、臨床的に効果的な薬剤を特定できなかつたり、本当は患者が薬を飲んでいないだけなのに増量を行ったりする可能性がある。臨床的には、すべての年齢層で服薬不遵守は25～50%であり、小児で約 40%である。研究グループは、患者と医療提供者にアドヒアランスの障壁について質問し、誤投与の自己報告も求めたパイロット研究を行い、ガイダンスを作成した。臨床試験では倫理的に適切でない場合があり、統計解析計画でアドヒアランスを考慮すべきである。アドヒアランス、アドヒアランスのすべての要素、定義、評価、分析計画は、安全性と有効性を報告する主要論文に記載することを推奨する。

部会として皆のフィードバックが必要で、障壁を特定し、目的にすることで、あらゆる凝固、アドヒアランス、転帰を改善できるという仮説を立てるために必要である。また人口統計を調べることが障壁を改善することに必要であると考えている。

17:25 – 17:35 ICTSSC 016.7 - Update from Post-Thrombotic Sequelae Working Party

Room: Ballroom B4

Speaker: Marisol Betensky, MD MPH – Johns Hopkins University

血栓後遺症ワーキングパーティー

Post-Thrombotic Sequelae Working Party は、最近発表された小児血栓後症候群の臨床治療のためのガイダンスの最新情報を提供した。また、小児の血栓後合併症のスクリーニングと管理における世界的な実践に関する現在進行中の調査についても説明した。この調査は、四肢および非四肢の血栓後遺症に対するフォローアップの頻度と期間、利用可能なリソース、および提供されるケアを理解することを目的としている。フォローアップのために考慮される因子と、血栓後合併症についてモニターされる解剖学的領域に関することが発表されている。

研究の焦点は、静脈血栓塞栓症(VTE)再発と血栓後症候群という主要な有害転帰に重点を置いた小児 VTE 転帰の予後因子の調査と予後モデルの開発である。

グループの主な目標は、VTE に罹患した子供に発生しうる血栓後遺症の特徴を明らかにすること、そして血栓後遺症が子供の機能障害、QOL に与える影響をよく理解することである。血栓後遺症に関して最初に考えるのは、最も多い血栓後症候群(PTS)の発症であり、他のタイプの、たとえば脳洞静脈血栓症、腎血栓症や背側血栓症など、部位特異的あるいは四肢以外の VTE 後遺症も注意する。基本的には、診断、フォローアップ、危険因子、予防、治療、生活の質への影響など、血栓後症候群に関する質問などを考えた。システムティックレビューを行い、PTS のリスクがあるのはどんな人

なのか、PTS の診断に有効な手段はどこにあるのか、PTS の治療について手引書を作成し、発表した。現在進行中のプロジェクトは AstraKit 調査で、小児患者における血栓症合併症のスクリーニングと治療の評価である。基本的にこの調査の目的は、この臨床的な世界的な実践と小児の脳卒中後遺症の管理を調査することであり、背景には小児における血栓後合併症に対する明確なスクリーニング戦略の欠如があると考えられる。このような子供たちをどのようにフォローするかについての指針や標準化の欠如は、リスクのある患者等への迅速な対応ができないことがありうる。部会では 10-15 分のできる REDCap 調査を作成し、四肢の VTE の患者さんとそうでない患者さんの一般的な情報、頻度、フォローアップの期間について情報を集める。この調査の背景には、基本的に世界中の外傷後-後遺症ケアの日常的な実践を洞察することで、他の人々や他の臨床医が世界中でどのようなことをしているかをよく理解し、外傷後症候群について発表したばかりのガイドラインのような、将来の臨床実践ガイドラインの作成に役立てることにある。具体的には、四肢を含め、脳洞静脈血栓症、肺血栓症、腎血栓症、門脈血栓症などの部位について調査している。現在、119 人から回答を得ている。

VTE と診断された小児患者についての調査は新生児に対して行うことと新生児以外の患者に対して行うこと、四肢 DVT 患者に対して行うことと四肢以外の血栓症患者に対して行うことの 4 つに分けた。四肢の VTE に注目した場合、患者を追跡調査する時期を決定する際に、対応する医師が考慮する最も重要な要素は 血栓の消失と血栓の初期範囲である。しかし、非四肢 VTE に注目すると、回答者の大多数が選んだ最も重要な因子は、非四肢 VTE の解剖学的領域であった。脳洞静脈と大胸筋血栓症も頻繁にフォローアップされるが、腎血栓症についてはフォローアップが少なく、回答者のほぼ 4 分の 1 が、血栓後の後遺症の発症について、これらのいずれについてもフォローアップしていない。

Favorite

17:35 – 17:45 ICTSSC 016.8 - Update from Pulmonary Embolism Working Party

Room: Ballroom B4

Speaker: Madhvi Rajpurkar, MD – Central Michigan University

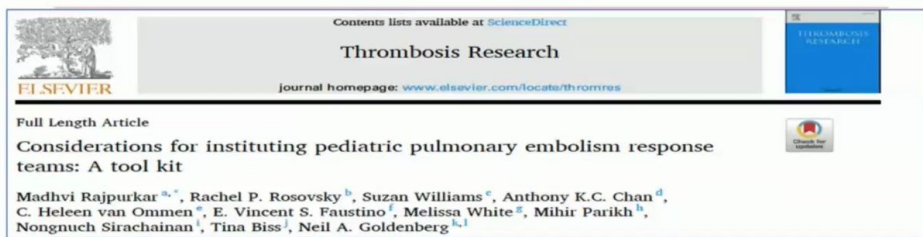
一次塞栓症作業部会の最新情報

マシュー・ラスペルガー博士は、一次塞栓症ワーキングパーティーの 4 つのプロジ

エクトに関する最新情報を提供した。

1つ目は、一貫した管理を行うための小児肺塞栓症(PE)の臨床的・ケア・パスウェイまたは肺塞栓レスポンスチーム(PERT)作成に関して、小児では未作成のチームであり、各施設でのチームの構成と管理アルゴリズムの作成を目標としている。(図1)各施設でPERTを開始するためのツールキットを作成したが、実践的なステップを提供しています。PEの管理に対する360度からのアプローチを得ることができ、症例数の少ないセンターでの管理、あるいは症例数の多いセンターでの管理のためのアルゴリズムがある。

1. Pulmonary embolism response team (PERT) manuscript



- “Tool kit” for initiating PERTs at individual centers-provides practical steps
- Multispecialty and multinational physicians: Expertise in adult PERTs, pediatric Anesthesiologist, ICU physician, Emergency room physician
- Algorithms for management of PE at low-volume and high-volume centers
- Examples of current pediatric PERT teams, with team structure, management guidelines etc.

Thrombosis Research 236 (2024) 97–107



(図1)

2つ目は、小児PE後のアウトカムの標準化と定量化に関するガイドランスである。PE後の転帰に関するガイドランスで、小児PEの割合が増加するにつれて、PE関連の転帰を標準化し、定量化する必要性が高まっている。小児科で発表された論文の文献レビューを行い、関連する学会のガイドラインから特定されたアウトカムの定義を確認する。あるいは成人のPE文献で発表されているアウトカムの定義を参照している。

3つ目は、小児PEにおけるECMOの役割を評価するため、ELSO(Extracorporeal life support organization) データベースを分析し、サブタイプ間の差異、有害転帰の予測因子を特定し、長期リスク予測モデルを開発することである。ECMOは小児PEの一部の患者にとって選択肢であるがELSOデータベースの分析に関する報告が1件のみである。今後は、有害転帰の予測因子を特定し、最終的には長期的なリスク予測モデルを開発して、どのような患者でリスクが高い、あるいは有害転帰に至るのかを明らかにする予定である。

4つ目は PROSPECT (Prospective evaluation of PE in children study) - 小児 PE を評価する前向き観察研究であり、その目的は、発生率、早期有害事象の予後因子の決定、従来の抗凝固療法期間と延長した抗凝固療法期間の比較、PE 後の機能制限の特徴づけ、登録間でデータ要素を標準化することの実現可能性の検証である。まずは2つの目的がある。1つ目は、PE 後の30日以内の早い時期での副作用イベントの起きる要素あるいは診断要素を明らかにすること、2つ目は、初回のPE後の抗凝固療法の期間について、従来の12週間の治療期間と延長した治療期間を比較し、2年後の安全性と有効性を比較することである。その他肺合併症やPE後合併症を発症した患者における機能制限の頻度と種類を明らかにすることである。そして、様々な血栓症登録でデータ要素を標準化することの実現可能性を検証することである。

現在、REDCapのフォームを開発中で、さまざまな小児PEレジストリやVTEレジストリのすべてのデータ要素を整合させている。

Favorite

17:45 – 18:05 ICTSSC 016.9 - Update from VTE Risk Factors and Thromboprophylaxis Working Party

Room: Ballroom B4

Speaker: Hilary Whitworth, MD, MSCE – Division of Hematology, Children's Hospital of Philadelphia

VTE 危険因子と血栓予防に関するワーキングパーティの最新情報

Whitworth 博士は、2つの主要プロジェクトに関する最新情報を提供した：

1. 臨床的に重要な出血と臨床的に明らかな VTE リスクのバランスに関する臨床家の見解に関する調査。

2. 小児の VTE リスクの評価と予防に関すること

リスク因子の特定とリスク評価のモデル開発、そして VTE 予防における臨床試験が多く行われている。CREAT 試験は、ICU 患者におけるカテーテル関連一次予防や UNIVERES 試験ではリバーロキサバンをフォンタン後予防になど他にも多くの試験がある。臨床的に重要な出血と臨床的に明らかな VTE のバランスに関する臨床医の見解についてアンケート調査を行い、VTE 予防のための効果的な実施戦略を検討している。クラウドソーシング調査による小児の VTE 予防に関する研究の優先順位の特定制も行っている。この調査では、いくつかの研究課題(図 2)を提示し、回答者に優先順位をつけてもらった。優先順位上位 3~4 位を特定し、それぞれの質問の文献調査を実施し、

それぞれの質問への研究デザインを作成している。

Research Priorities for Pediatric VTE Prevention

Question

What are the risk/benefit (bleeding vs reduction in thrombosis) thresholds that providers are willing to accept for prophylaxis?

Should we investigate the role of biomarkers to improve VTE prediction models?

Should pediatric risk prediction models focus on subgroups or all-hospitalized patients?

What is the optimal anticoagulant intensity for pediatric VTE prophylaxis?

What is the significance of asymptomatic CVC-related VTE?

What is the role of mechanical prophylaxis in children? Is there a benefit?

What are effective implementation strategies for VTE prophylaxis (including EMR clinical decision support)?

Can we better characterize mobility/immobility to understand its degree of contribution within risk models?

Which pediatric patients should receive thromboprophylaxis?

(図 2)

アーリーキャリア・ワーキング・パーティーの紹介

このワーキング・パーティーは、学位取得後 10 年以内の人を対象としており、このワーキング・パーティーの目標は、早期キャリアを積んだプロフェッショナルの会員を増やすことで、早期キャリアのプロフェッショナルのマンパワー、モチベーション、エネルギーを活用して、これらのプロジェクトの多くを前進させることができると考えている。

Favorite

18:05 – 18:15 ICTSSC 016.10 - Update from the International Pediatric Thrombosis Network

Room: Ballroom B4

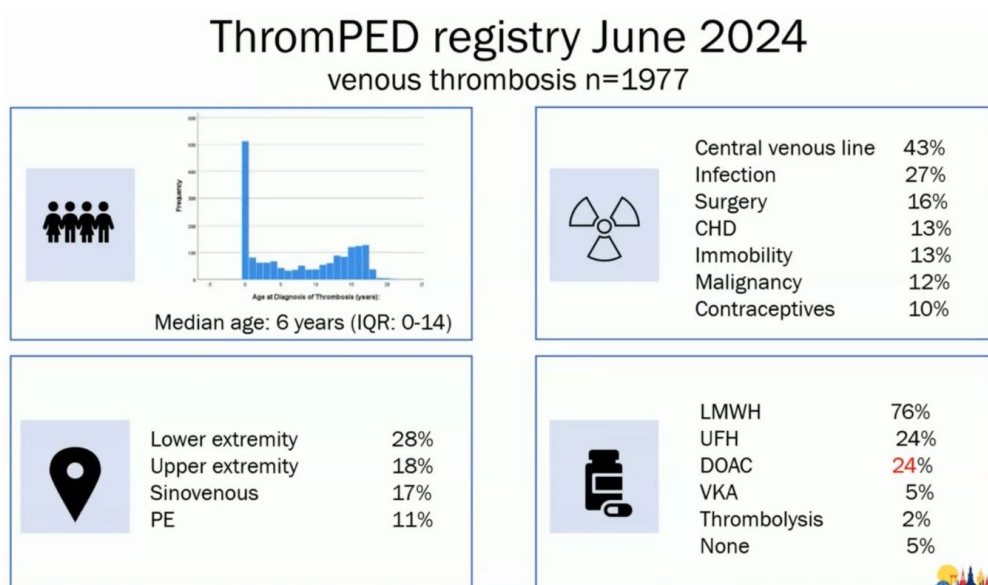
Speaker: Heleen Van Ommen, MD, PhD – Erasmus University Medical Center, Sophia Children's Hospital Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands

国際小児血栓症ネットワーク (IPTN) の最新情報

Helene van Ommen 博士は、IPTN とその TRUMPET レジストリに関する最新情報を提供した：- TRUMPET 登録は、17 歳までの小児の静脈および動脈血栓症に関する前向き観察データを収集するもので、これまでに 2,000 例以上の患者が登録され、患者の特徴、

血栓症のタイプ、危険因子、治療法に関するデータが収集されている。

静脈血栓症 1,977 例のうち、年齢中央値は 6 歳で、一般的な部位は下肢/上肢、20%近くが静脈洞、11%が肺動脈であった。約 25%が DOAC による治療を受けていた。危険因子は、静脈洞カテーテル、感染、手術の順で、静脈血栓症の治療に関しては、すでに患者のほぼ 4 分の 1 が DOAC による治療を受けている。DOAC で治療を受けている患者の年齢は 10 代であることが多かったが、現在ではさらに若い患者さんも DOAC で治療を受けている。(図 3)



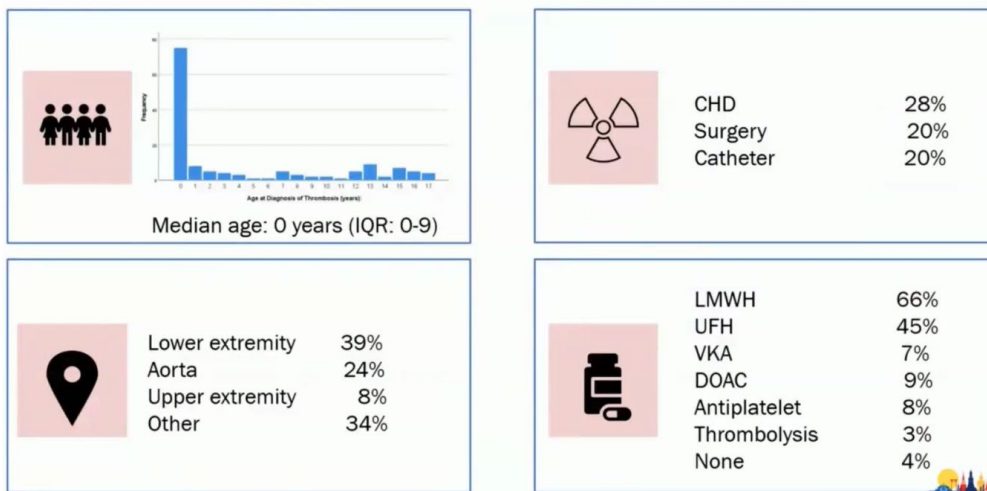
(図 3)

動脈血栓症 142 例のうち、年齢中央値は 0 歳であり、好発部位は下肢と大動脈であった。先天性心疾患が主な危険因子であった。

未分画ヘパリンと低分子量ヘパリンが最も頻度の高い治療法ですが、DOAC が 9%の患者に投与されている。(図 4)

ThromPED registry June 2024

arterial thrombosis n=142



(図 4)

今後の計画としては、データコーディネーターとの協力、原稿の出版、教育のための小児血栓症アカデミーの開発などがある。

IPTN 全体として、世界中の血栓症を持つすべての子供たちのケアを改善するため、国際的な研究協力と教育によって実現したいと考えている。IPTN には世界 31 カ国から 104 人が参加し、41 カ国がコンソーシアム契約を結んでいる。35 のセンターから情報を集めている。現在の IPTN の主な目的はトランプット登録で、前向き観察登録で静脈血栓症や動脈血栓症の 17 歳までの若い患者のデータを集めています。登録は基本登録と IPTN プロジェクトのすべてのデータから構成されている。

現在、7つのプロジェクトがある。DOAC に関するプロジェクトがあり、肝臓疾患も含まれている。新生児静脈血栓症、カテーテル関連動脈血栓症、新生児の血栓症、10 代の血栓症、肺塞栓症、そして抗リン脂質症候群に関するプロジェクトもある。移植後の血栓症に関する新しいプロジェクトを立ちあげることになっている。基本的な登録では、年齢、性別、血栓症の種類、部位、危険因子、治療法などのごく簡単なデータを収集している。

Favorite

18:15 – 18:25 ICTSSC 016.11 - Question/Answer Session

Room: Ballroom B4

Moderator: Nongnuch Sirachainan, MD – Department of Pediatrics, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

①第1番目の発表に関する質問

患者を対象とした臨床試験の問題点の1つとして、薬が承認された後、欧州や北米の他の地域に普及しないことがある。SSEの委員会の役割のひとつは、企業にとって利益が見込めない世界の地域も治験をすること、最終的に薬へのアクセスができるようにすることである。治験へのアクセス、すべての国で治験を行うことだけでなく、最終的には医薬品へのアクセス、つまりすべての国で小児用医薬品が認可され、市場に出回ることが重要であると考えているがいかがでしょうか。

→ワーキングパーティーの中で、取り組むべき課題の一つとして議論されている。今後も新しい薬などの承認が困難であることは予想され、治験責任医師として治験のみに着手するといったことを今後の臨床試験のガイダンス文書に記載するポイントの一つであると主張する必要がある。

②第4番目の演題に関する質問

血小板機能障害と肝疾患を追求する具体的な理由はあるのでしょうか？

→最初の目的は凝固因子も含めたもので、さらに進んだ課題は小児におけるリバランスされた止血とはどのようなものかという点になる。興味の対象は主に障害に対する後天的なものであるが、凝固因子の欠乏を除外してはいない。

③第5番目の演題に関する質問

アドヒアランス研究に関して、他の小児科の領域と交流はありますか。例えば、ネフローゼ症候群に対するステロイド内服や糖尿病に関連するものなどありますかいかがでしょうか。

→他の医療分野でのアドヒアランス研究については、内服も注射もあるが、成人分野では同じように守って使っているようである。

Favorite

18:25 – 18:30 ICTSSC 016.12 - Session Wrap-up

Room: Ballroom B4

Moderator: Nongnuch Sirachainan, MD – Department of Pediatrics, Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand

閉会の辞を述べられた。