

第44回 シスメックス学術セミナー

セミナー講演の説明資料



血液疾患：
診断がつむぐ
明日の医療

2022年6月4日(土)開催

企画趣旨

様々な革新的な技術の進歩により、多くの疾患における診断、治療、病態解明は飛躍的な進歩が続けている。血液は血球と血漿から構成され、人体の恒常性の維持に重要な役割を果たしているだけでなく、血液を調べることによって健康状態を把握することができるため、血液を用いた検査は日常診療においても最も汎用される検査といっても過言ではない。近年、多くの疾患において、その発症・進展に関与している分子異常が明らかにされてきており、血液を用いた分子診断は、より重要性を増してきている。

血液疾患においては、悪性疾患のみならず多数の分子異常が同定され、診断のみならず、予後予測や治療効果の判定、再発の早期予測など日常臨床における実用化が最も進んでいる。本セミナーでは、血液疾患の診療のなかでも、造血器腫瘍におけるゲノム診療、微少残存腫瘍細胞、リキッドバイオプシー、止血モニタリングに焦点をあて、革新的な診断技術の進歩が紡ぐ血液疾患診療の明日を共有できる機会としたい。

企画ご担当：清井 仁 先生

シスメックス学術セミナー企画委員会

企画委員長

矢富 裕（東京大学大学院医学系研究科 教授）

企画委員

小川 誠司（京都大学大学院医学研究科 教授）

清井 仁（名古屋大学大学院医学系研究科 教授）

熊ノ郷 淳（大阪大学大学院医学系研究科 教授）

平田 健一（神戸大学大学院医学研究科 教授）

前川 真人（浜松医科大学医学部 教授）

宮崎 泰司（長崎大学原爆後障害医療研究所 教授）

村田 満（慶応義塾大学 名誉教授）

顧問

池田 康夫（慶応義塾大学 名誉教授／学校法人根津育英会武蔵学園 学園長）

熊谷 俊一（社会医療法人神鋼記念会 総合医学研究センター センター長）

朝長 万左男（日本赤十字社長崎原爆病院 名誉院長）

直江 知樹（独立行政法人 国立病院機構 名古屋医療センター 名誉院長）

中原 一彦（東京大学 名誉教授）

西川 伸一（NPO法人 オール・アバウト・サイエンス・ジャパン 代表）

〈敬称略〉

プログラム (各講演には15分の質疑応答時間を含みます)



10:00
▼
10:05

はじめのことば

シスメックス学術セミナー企画委員会 委員長 矢富 裕 先生



10:05
▼
11:10

造血器腫瘍領域におけるゲノム診療の近未来

片岡 圭亮 先生 (慶應義塾大学医学部 血液内科 教授/
国立研究開発法人 国立がん研究センター研究所 分子腫瘍学分野 分野長)



11:10
▼
12:15

小児白血病における微小残存病変(MRD)

多賀 崇 先生 (滋賀医科大学 小児科 病院教授)

12:15 – 13:30 昼休憩



13:30
▼
14:35

血液疾患の実臨床における リキッドバイオプシーの利用

畠田 章裕 先生 (藤田医科大学 医学部 血液内科学 主任教授)

14:35 – 14:55 休憩



14:55
▼
16:00

血友病の診断と止血モニタリングの 進歩とイノベーション

野上 恵嗣 先生 (奈良県立医科大学 小児科 教授)



16:00
▼
16:05

おわりのことば

シスメックス学術セミナー企画委員会 第44回セミナー企画担当 清井 仁 先生

座 長

神戸会場：清井 仁 先生 (名古屋大学大学院医学系研究科 病態内科学講座 血液・腫瘍内科学 教授)

東京会場：直江 知樹 先生 (独立行政法人 国立病院機構 名古屋医療センター 名誉院長)



造血器腫瘍領域における ゲノム診療の近未来

片岡 圭亮 先生 (慶應義塾大学医学部 血液内科 教授/
国立研究開発法人 国立がん研究センター研究所 分子腫瘍学分野 分野長)

講演要旨

この数年で本邦においてもがんゲノム医療体制の構築が急速に進み、2019年度からは実際に臨床現場においてがんゲノム検査が開始された。造血器腫瘍では、固形がんとは対象とする遺伝子の種類が異なるだけでなく、固形がんが主目的とする「治療法選択」に加えて、「診断」、「予後予測」においてもゲノム検査が重要となる、という違いがあるが、現状は固形がんを中心とする動きであり、造血器腫瘍のゲノム医療は立ち遅れている。特に、国内で保険承認された造血器腫瘍を対象とした遺伝子パネル検査が存在しないことに問題がある。本発表では、造血器腫瘍のゲノム異常の特徴および臨床的意義やその背景にある基礎的研究の成果について概説するとともに、造血器腫瘍に特化したパネル開発の試みについて紹介する。

説明資料

がんゲノム医療: precision medicine

「がんゲノム医療」とは、次世代シーケンスなどにより測定された個人の「ゲノム情報」を元にして、患者の体質や病状に適した「個別化医療」を提供する医療を指す。具体的には、質と信頼性の担保されたゲノム検査結果などをはじめとした種々の医療情報を用いて診断を行い、最も有効と期待される予防、治療および発症予測が行われる。例えば、EGFR阻害剤であるゲフィチニブは、当初は手術不能な非小細胞肺癌を対象に保険適応が承認されたが、その際の奏効率は20～30%であった。しかし、その後EGFR遺伝子異常がある非小細胞肺癌のみに有効であることが示され、効能効果が変更された。その結果、本薬剤の奏効率は70～80%程度に上昇している。この事実、ゲノム情報により有効と考えられる患者を選択し、層別化することで、無効例への投薬を回避し、有効性を改善できることを示している。これまでもコンパニオン診断薬として一つの遺伝子異常を調べることが可能であったが、近年、次世代シーケンスの登場により、1度に多数のがん関連遺伝子を調べることが可能となっている。

悪性腫瘍におけるゲノム異常

造血器腫瘍を含むすべての悪性腫瘍は、がん発症・進展に関連する遺伝子の機能変化を引き起こす体細胞異常を獲得することにより生じる。近年、米国のThe Cancer Genome Atlas (TCGA) や世界中のがん研究機関で構成する国際がんゲノムコンソーシアム (International Cancer Genome Consortium: ICGC) などによる大規模・包括的なゲノムシーケンスが行われてきた。そのような流れの中で、我々も本邦に多い成人T細胞白血病リンパ腫 (Adult T-cell Leukemia/lymphoma: ATL) を中心に遺伝子解析を行い、様々な新規ゲノム異常を同定してきた。このような試みを合わせると、現在までに100を超える異なる組織型の悪性腫瘍について数十万例のゲノム解析データが得られており、その数は増加の一途を辿っている。これらのデータを用いることによって、各がん腫における遺伝子変異やコピー数異常、染色体再構成などのゲノム異常の全体像が解明され、腫瘍化に至る生物学的過程が明らかになりつつある。さらに、多数の潜在的な治療標的および治療反応性や予後に影響を与えるバイオマーカーが同定されてきた。

造血器腫瘍におけるゲノム医療の臨床的意義

がんゲノム検査のあり方について、固形がんに関しては、日本臨床腫瘍学会・日本癌治療学会・日本癌学会合同で「次世代シーケンサー等を用いた遺伝子パネル検査に基づくがん診療ガイドランス(第1.0版)」が平成29年度に公表されている。造血器腫瘍に関しては、固形腫瘍とゲノム検査に対する考え方が異なるとの立場から、平成30年度に日本血液学会から「造血器腫瘍ゲノム検査ガイドライン」が公表されている(<http://www.jschem.or.jp/genomgl/>)。本ガイドラインでは、最新のエビデ

ンスに基づいて、造血器腫瘍において臨床的意義が認められる遺伝子異常が選別され、遺伝子パネル検査を用いたゲノム医療の基盤となる情報が提供されるのみならず、その臨床的有用性についても詳細に記述されている。特に、造血器腫瘍に対する遺伝子パネル検査は、「診断」、「治療法選択」、「予後予測」において有用である点が固形がんと大きく異なる点である。このような臨床的有用性は、様々な前向き試験により検証されており、今後、本邦においても実際の臨床に応用されることが期待されている。

【参考文献】 2021年11月30日現在

- Koya J, Saito Y, Kataoka K (corresponding), et al. Single-cell analysis of the multicellular ecosystem in viral carcinogenesis by HTLV-1. *Blood Cancer Discov.* 2021; 2(5): 450-467.
- Saito Y, Koya J, Kataoka K (corresponding), et al. Landscape and function of multiple mutations within individual oncogenes. *Nature.* 2020; 582(7810): 95-99.
- Watatani Y, Sato Y, Kataoka K (corresponding), et al. Molecular heterogeneity in peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified revealed by comprehensive genetic profiling. *Leukemia.* 2019; 33(12): 2867-2883.
- Kataoka K, Shiraishi Y, Ogawa S, et al. Aberrant PD-L1 expression through 3'-UTR disruption in multiple cancers. *Nature.* 2016; 534(7607): 402-406.
- Kataoka K, Nagata Y, Ogawa S, et al. Integrated molecular analysis of adult T cell leukemia/lymphoma. *Nat Genet.* 2015; 47(11): 1304-1315.



小児白血病における 微小残存病変(MRD)

多賀 崇 先生 (滋賀医科大学 小児科 病院教授)

講演要旨

近年、小児白血病は、最も頻度の高い急性リンパ性白血病(ALL)を中心に、多くが治癒を目指すようになってきている。その一方で、再発難治例も少なからず存在し、これらを早期に見出し、予想される予後に応じた層別化治療を行うことが重要である。治療層別化因子としては、白血病の病型、遺伝子異常などに加え、治療反応性が用いられているが、近年その治療反応性の評価指標として注目されているのが、微小残存病変(MRD)である。MRDは、形態学的寛解時に“寛解の深さ”を測るもので、測定方法としてはマルチカラーフローサイトメトリー(FCM)法、キメラ遺伝子あるいは白血病細胞特異的異常に基づくPCR法によるものが主流である。小児白血病治療の歴史的変遷を提示しながら、MRD研究の現状、将来などについて講演する。

説明資料

白血病の微小残存病変(MRD)

健常な状態では、骨髄には 10^{12} 個の細胞があるとされ、白血病初診時にはこのほぼすべての細胞が白血病細胞で置換されている。従来、白血病の治療効果判定は、末梢血および骨髄血の塗抹標本を光学顕微鏡を用いた観察によって行われ、白血病細胞が十分減少し、正常造血が回復すると血液学的寛解(hematological complete remission: CR)と表現される。しかしながら、急性リンパ性白血病(ALL)においては、初回寛解導入療法で血液学的寛解に至った時点でも 10^{10} 個の白血病細胞が存在するとされるが、光学顕微鏡による白血病細胞の検出感度はせいぜい 10^{-2} 程度であり、 10^{10} 個以下に減少した白血病細胞を評価することはできない。この血液学的寛解時に残存している病変を微小残存病変(Minimal Residual Disease: 以下、MRD)と呼ぶ。最近では測定可能残存病変(Measurable Residual Disease)と呼ぶことが推奨されている。また、MRDレベルで白血病細胞が検出できなくなったものをimmunophenotypic CRやmolecular CRと呼び、新たな寛解の定義になりつつある。

MRDの測定方法

1) FCM-MRD

文字どおり、フローサイトメトリー(FCM)を用いてMRDを測定する方法である。白血病細胞の表面抗原の表現型に基づき、マルチパラメーターで白血病細胞を検出する。汎用性が高く、短期間で解析が可能である。一方、すべての白血病細胞が異常な表現型を示すわけではないこと、再発や病気の進展などにより表現型が変化すること、PCR法より感度が低いこと、測定にあたっては専門性、経験が必要なことが問題点である。測定感度は6カラーまでの解析では 10^{-3} ～ 10^{-4} 未満で、EuroFlowコンソーシアムによる多次元FCMを用いた8カラーパネルでは、 10^{-4} ～ 10^{-5} レベルである。

2) Molecular-MRD

白血病細胞特異的なDNAやキメラmRNAをPCRで検出し、測定する方法である。ALLにおいては、TCRおよびIg遺伝子の再構成を利用して診断時の白血病細胞から遺伝子再構成の特異的な配列を同定(再構成スクリーニング)し、これをもとにクローン特異的(Allele-

Specific Oligonucleotide: 以下、ASO)プライマーを作成し、治療後検体でReal-time Quantitative PCR(RQ-PCR)を行い、MRDを測定する方法が汎用されている。再構成スクリーニングは、欧州の国際共同研究 株式会社Biomedical Solutionsで確立された *IgH*, *Igk*, *TCRδ*, *TCRγ*, *TCRβ*, *TAL1*の各遺伝子群についてPCRを行うことで、90～95%の症例をカバーしている。また、RQ-PCRによる測定とその結果の解釈は、BFMグループのMRD研究の専門機関EuroMRDのガイドラインによって詳細に規定され、標準化が達成されている。検出感度は 10^{-4} 以上、最大 10^{-5} と報告されている。手技が複雑で解析に時間を要することが欠点である。本邦では2019年保険収載され、初診時を除く2ポイントで測定が可能となった。近年、High-Throughput Sequencing (以下、HTS)により、診断時の白血病細胞からIg/TCR遺伝子断片の塩基配列を網羅的に解析し、ALLに特異的な配列を含むすべてのクローナルな遺伝子再構成を同定した後、同じくHTSによって治療後の検体の塩基配列からMRDを検出する方法も開発されている。その検出感度は 10^{-6} に達し、さらにすべての白血病細胞の再構成を同時に検出することで、従来法の課題で

あったクローナルエボリューションにより経過観察中にMRDが偽陰性になるという問題がクリアされる。また、ASOプライマー設計不要などの利点も備え、将来的に現行のMRD測定法にとってかわる可能性がある。

AMLにおいては、全体の25～30%、正常核型の45～60%に変異が見られる核小体蛋白質、Nucleophosmin (NPM1)の変異転写産物のRQ-PCRによる測定がMRDとして用いられている。また、非特異的ではあるがWT1遺伝子のmRNA定量も保険収載され汎用性が高いことから用いられている。

キメラ遺伝子を用いたMRD測定はALLにおいてはフィラデルフィア染色体陽性ALLのBCR-ABL、乳児ALLのMLL-AF4など、AMLにおいてはCBF白血球のRUNX1-RUNX1T1, CBFB-MYH11, APLのPML-RARAなどをターゲットとして行われている。費用・手技・解析時間の点で優れ、測定感度も 10^{-4} ～ 10^{-6} と高感度である。一方、RNAを用いるため不安定であること、コンタミネーションの問題があり取り扱いに注意が必要なこと、多くが保険収載され検査会社で測定可能であるが標準化がなされておらず、検査会社間での感度の違いの可能性があることが問題である。



血液疾患の実臨床における リキッドバイオプシーの利用

富田 章裕 先生 (藤田医科大学 医学部 血液内科学 主任教授)

講演要旨

悪性リンパ腫は、血液悪性腫瘍の中で最も頻度の高い疾患であり、その数は近年上昇傾向にある。悪性リンパ腫に対する主な治療戦略は、長らく多剤併用化学療法であったが、近年のモノクローナル抗体医薬や小分子化合物などの標的薬の登場にともない、抗体薬併用化学療法ほか、化学療法薬を用いない、いわゆる「chemo free」治療の割合も高まってきている。疾患の分子診断や病型分類に加え、標的薬治療の選択においても、臨床現場における遺伝子解析の重要性が認識されつつある。悪性リンパ腫の遺伝子解析を行う際には、腫瘍組織生検検体が必須であるが、腫瘍形成を認めない例や生検が困難な部位に発症する例もあり、このような症例においては病理診断や遺伝子解析の実施が極めて困難となる。本講演では、患者の血漿、脳脊髄液などの体液を用いた遺伝子診断の可能性や微小残存病変解析などについて現状を概説し、悪性リンパ腫診療におけるリキッドバイオプシーの有用性について考察したい。

説明資料

悪性リンパ腫における遺伝子異常

悪性リンパ腫は、成熟リンパ球に遺伝子異常が蓄積することで発症し、遺伝子異常が生じた成熟段階や発生場所、遺伝子異常の違いなどによって、病型の違いが生じることが明らかとなってきた。びまん性大細胞型B細胞リンパ腫は、成人悪性リンパ腫のうち約半数を占める最も頻度が高い病型であるが、腫瘍細胞における遺伝子発現や蛋白発現のプロファイルから、これまで胚中心B細胞様 (GCB type) と活性型B細胞様 (ABCもしくは non-GCB type) に分類されてきた¹⁾。これらの亜分類は、予後を含めた臨床症状にも関連することから、臨床現場においても重視されてきた。最近の網羅的遺伝子変異解析から、背景にそれぞれ特徴的な遺伝子異常が存在することが明らかとなり^{2,3)}、これらを検討することで、病理診断に加えてさらに精緻な病型分類が可能となってきた。また、最近の分子標的薬の開発も相まって、個々の患者さんの遺伝子異常に即した標的薬の選択、個別化医療の可能性も現実味を帯びてきた。

リキッドバイオプシーとは

悪性リンパ腫における遺伝子解析を行う際には、通常腫瘍組織生検が必須である。しかし、腹腔内や中枢神経など、生検困難な部位に発症する場合の他、血管内大細胞型B細胞リンパ腫 (Intravascular Large B-cell Lymphoma: 以下、IVLBCL) のように、腫瘍を形成しない例もあり、生検検体から遺伝子を抽出することは、実臨床ではしばしば困難が伴う。そこで注目されるのがリキッドバイオプシー (Liquid Biopsy: 以下、LB) である。LBとは、患者さんの体液に存在する腫瘍由来成分を抽出して解析を行う、新たな腫瘍生検の方法である⁴⁾。末梢血中には、循環腫瘍細胞、循環腫瘍DNA (circulating tumor DNA: 以下、ctDNA)、無細胞遊離DNA (cell-free DNA: 以下、cfDNA)、遊離RNA、マイクロRNA、細胞外小胞などの存在が確認されている。cfDNAは液体中に含まれる断片化したDNA全体を指し、腫瘍由来のDNA (ctDNA) の他、正常組織由来のDNAも含んでいる。腫瘍由来DNAは、血漿以外にも、唾液、便、尿、脳

脊髄液の他、胸水、腹水などの体液にも存在する可能性があり、低侵襲の腫瘍由来成分の生検方法として注目されている。

悪性リンパ腫診療における リキッドバイオプシーの利用

これまでに私たちの研究室では、悪性リンパ腫の診断や治療実施後の微小残存病変の評価に、LBが有効であるかどうかについて検討をしてきた。IVLBCL症例の末梢血(血漿)から抽出したcfDNAの検討では⁵⁾、cfDNA濃度は正常コントロール群に比べて有意に高く、治療経過に沿った経時的な解析では、cfDNA濃度は血清LD値とも相関し、腫瘍量を反映するバイオマーカーとして有用である可能性が示唆された。また、cfDNAを用いた全エクソン解析も可能であり、IVLBCLのcfDNAには腫瘍由来DNAがより蓄積していること、そしてIVLBCLに特有

の遺伝子異常のプロファイルを明らかにすることができた。これらを背景として現在では、臨床的に悪性リンパ腫を疑うが通常の生検では診断が困難である症例にcfDNAを用いた遺伝子解析を実施し、悪性リンパ腫特有の遺伝子異常を検出できるかどうか、そしてこの手法がリンパ腫診断に寄与するかどうかについて、前向きな臨床試験を実施している。また、脳脊髄液を用いた変異解析も実施しており、特定の遺伝子変異の検出において、生検が困難である中枢神経リンパ腫の検出、診断補助として有用である可能性について確認している⁶⁾。

LBの手法を用いた遺伝子変異解析は、実臨床で患者さんへの侵襲を最小限に抑えたリンパ腫診断の補助手段として有用である可能性が高いと考えられるが、どの病型において有効であるのか、そして変異検出の感度および特異度などについて、さらなる知見の蓄積が望まれる。

【参考文献】 2021年12月30日現在

- 1) Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Nature. 2000; 403(6769): 503-511.
- 2) Wright GW, Huang DW, Phelan JD, et al. A Probabilistic Classification Tool for Genetic Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma with Therapeutic Implications. Cancer Cell. 2020; 37(4): 551-568 e514.
- 3) 富田章裕. 悪性リンパ腫における遺伝子変異—その臨床的意義と治療開発への応用—. 臨床血液. 2013; 54(10): 1788-1798.
- 4) 富田章裕. 悪性リンパ腫におけるリキッドバイオプシーの現状と展望. 血液内科. 2020; 81(2): 266-272.
- 5) Shimada K, Yoshida K, Suzuki Y, et al. Frequent genetic alterations in immune checkpoint-related genes in intravascular large B-cell lymphoma. Blood. 2021; 137(11): 1491-1502.
- 6) Iriyama C, Murate K, Iba S, et al. Detection of circulating tumor DNA in cerebrospinal fluid prior to diagnosis of spinal cord lymphoma by flow cytometric and cytologic analyses. Ann Hematol. 2021.



血友病の診断と止血モニタリングの 進歩とイノベーション

野上 恵嗣 先生 (奈良県立医科大学 小児科 教授)

講演要旨

血友病の診断は血液凝固第Ⅷ(IX)因子活性値に基づき行われる。本活性はAPTTによる凝固一段法で測定されるが、活性値から見た重症度と臨床症状が相関しない症例もしばしば経験する。血友病医療で課題となっている同種抗体(インヒビター)出現時の止血モニタリングも困難である。さらに血友病治療薬は革新的進歩を遂げているが、製剤により正確な凝固能を測定できないことがあり、従来のAPTT-baseのモニタリングに限界がある。そこで止血凝固機能を評価するための包括的凝固機能測定が発展してきている。中でも凝固波形解析(CWA)は通常のPTやAPTT測定反応系のフィブリン形成過程における血漿試料の透過度変化をモニタリングし、凝固全過程を凝固波形として描出することができる。データをコンピューター解析し、本波形とパラメータから凝固動的過程の定量的評価が可能となった。凝固測定機器のイノベーションが、血友病患者の凝血的評価をより正確に反映することを可能とし、現在、血友病医療の向上に繋がっている。

説明資料

血友病

血友病は、血液凝固第Ⅷ因子(FⅧ)、第Ⅸ因子(FⅨ)の遺伝子異常による量的質的異常症であり(血友病A、血友病B)、先天性凝固障害症では最も頻度の高い疾患である。血友病は凝固反応機序における内因性第Ⅹ因子(FⅩ)複合体でのFⅩ活性化障害により、深部出血(関節や筋肉内)を中心とした重篤な出血症状を呈する。関節内出血を反復すると慢性滑膜炎を発症し、最終的に非可逆的な血友病性関節症に至る。血友病治療製剤の開発と治療の進歩により、出血予防を図る目的での当該因子製剤の定期補充療法が幼児期から導入され、関節症発症が抑制されてQOL向上に大きく貢献してきた。

治療のパラダイムシフト

因子製剤の血中半減期は短く、頻回の経静脈内投与が必要であること、血管アクセスの問題、同種抗体の

出現の問題が、血友病医療のアンメットニーズであった。これらを克服するため、いくつかの半減期延長型製剤が市販化され、非凝固因子製剤である活性化FⅧ補因子機能代替バイスペシフィック抗体も市販化されている。また遺伝子治療も臨床試験中であり、治療のパラダイムシフトが起こっている¹⁾。

包括的凝固機能検査とは？

血友病は因子活性レベルと臨床的重症度が相関を示す。凝固一段法による因子活性では、 <1 IU/dLは重症、 $1\sim<5$ IU/dLは中等症、 $5\sim<40$ IU/dLは軽症と定義される。実際には、重症型の症例でも出血症状が極めて軽度である場合、逆に軽症型の症例でも、重度な出血症状を呈する場合もしばしば経験する²⁾。因子活性と臨床的重症度の乖離の一つの原因に測定方法の限界がある。凝固一段法は非生理的条件下の活性化部分トロンボ

ラスチン時間測定を用いるため、本法での因子活性のみで生体内全体の凝固止血能評価に限界がある。他凝固因子により臨床的重症度に影響を及ぼすこともある。一方、頻回の因子製剤補充により同種抗体(インヒビター)が出現する。製剤の補充療法の止血効果は消失するため、バイパス止血製剤により止血管理が行われるが、因子活性値による凝血的評価が困難であるため、包括的凝固能を評価する測定が専門施設のみで行われてきた。現在、トロンボエラストグラフィー、凝固波形解析、トロンビン生成試験が発展している³⁾。測定法もコンピューター化され、凝固過程の定性的評価、種々の算出パラメータを用いた定量的評価が可能である。

凝固波形解析(Clots Waveform Analysis:以下、CWA)

従来は一般的にプロトロンビン時間(PT)と活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)を用いるが、いずれもカルシウム添加から凝固開始までの凝固前相のみを評価している。しかし、凝固反応は凝固前相、凝固開始後に一定速度でフィブリン形成を生じる凝固相、凝固反応が終了後に生じる凝固後相に至るすべてを進行するため、

全過程を評価することが必要である。このCWAは通常のPTやAPTT測定反応系のフィブリン形成過程における血漿サンプルの透過度の変化をモニタリングし、凝固全過程を凝固波形として描出することができる⁴⁾。得られたデータをコンピューター解析し、凝固波形を一次微分して凝固速度、二次微分して凝固加速度を算出し、その最大値をそれぞれ最大凝固速度(|min1|)、最大凝固加速度(|min2|)としてパラメータが得られる。この凝固波形とパラメータにより凝固の動的過程を把握し、定量的に評価することができる。

現状と今後の展望

因子活性と包括的凝固機能測定の組み合わせにより、血友病患者の本来の凝血的止血能を把握することが可能であり、現在臨床的に応用されている⁵⁾。そして、患者個々の出血の重症度の予測や今後の止血管理の方針、さらに長期にわたる止血方針も立案することも可能である。今後、症例数を蓄積していき、包括的凝固機能評価が臨床の場でより有用であることを示す予定である。

【参考文献】 2021年11月30日現在

- 1) 野上恵嗣. 血友病インヒビターA患者の治療戦略. 日本小児血液・がん学会雑誌. 2019; 56(3): 282-286.
- 2) Nogami K, et al. Phenotypic heterogeneity of hemostasis in severe hemophilia. Semin Thromb Hemost. 2015; 41: 826-831.
- 3) 野上恵嗣. 包括的凝固検査を用いた血友病診療の発展. 日本血栓止血学会誌. 2017; 28(4): 451-459.
- 4) Shima M, et al. The utility of activated partial thromboplastin time (aPTT) clot waveform analysis in the investigation of hemophilia A patients with very low levels of factor VIII activity (FVIII:C). Thromb Haemost. 2002; 87(3): 436-441.
- 5) Matsumoto T, et al. A combined approach using global coagulation assays quickly differentiates coagulation disorders with prolonged aPTT and low levels of FVIII activity. Int J Hematol. 2017; 105(2): 174-183.

お申し込み、詳細はこちら！

シスメックス学術セミナー
Webサイトからお申し込みください。
※ 各会場とも定員になり次第締め切らせていただきます。

シスメックス学術セミナー

検索

<https://scientific-seminar.sysmex.co.jp>



お問い合わせ先

シスメックス学術セミナー事務局 〒650-0034 神戸市中央区京町83 Tel 078-945-7320(ダイヤルイン)