

APTT波形解析による自己免疫性出血性疾患の診断に関する研究

研究分担者 和田 英夫 三重大学大学院医学系研究科 准教授

**研究要旨**

APTT波形解析により、自己免疫性出血性疾患の診断を試みた。対象症例は血友病、抗リン脂質抗体症候群（APS）、FVIIIに対するインヒビター例、抗凝固療法例、妊婦、血栓性素因などである。APTT波形はフィブリン生成曲線、一次微分した加速度、二次微分した加速度のピークに至る秒、幅、ピーク高を算定した。血友病、APS、DICなどでは、2相性波形が高頻度に見られた。ピークに至る秒は血友病やAPSなどで著しく延長した。加速度のピーク高は、抗FVIIIインヒビター例では著しく低下し、妊婦では増加した。以上、APTT波形解析は自己免疫性出血性疾患などの解析に有用である可能性が示唆された。

**A．研究目的**

活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）は、凝固時間の解析のみしか行えなかったが、凝固過程を可視化することにより、種々の解析が可能になった。本研究では、フィブリン生成曲線、一次微分した加速度、二次微分した加速度のピークに至る秒、幅、ピーク高(図1)を算定し、疾患の病態との関係を検討した。

**B．研究方法**

対象症例は、健常成人30名、血友病11例、FVIIIインヒビター例 5例、抗リン脂質抗体症候群(APS)12例、ワーファリン治療例10例、整形外科術後抗Xa剤投与18例、妊婦12例、播種性血管内凝固(DIC)20例であった。APTT-SP<sup>®</sup>/ACL-TOP<sup>®</sup> システム(IL社)を用いて、APTT波形解析を行った。

（倫理面への配慮）

インフォームドコンセントにより同意を得、匿名化などにより、個人情報の流出を防いだ。

**C．研究結果**

図1から、加速度、速度、フィブリン形成の速度、高さ、幅を算定した。血友病では、著しい凝固時間の延長と2相性の波形が認められた(図2)。血友病インヒビター例では、凝固時間の延長とともにピーク高の低下が認められた(図3)。加速度秒は血友病、イ

ンヒビター例、APS、抗凝固療法患者などで有意に延長した(図4)。加速度高は、血友病、APS、抗凝固療法患者で有意に低下し、特にインヒビター例では著しい低下を示した。また、妊婦などでは有意な増加を示した(図5)。

**D．考察**

APTT波形の解析は、従来は2相性波形の解析から始まったが、フィブリン形成、速度、加速度の3つのピークを解析でき、ピークになる時間の延長とピークの高さを解析できる。速度波形、加速度波形の詳細な意義はまだ解明されていないが、フィブリン形成秒を測る従来法に比べて、加速度波形を解析することにより、より正確なAPTTを算出できると考えられる。また、加速度高が著しく低くなると、インヒビターの存在が疑われる。

**E．結論**

APTT波形の解析により、より詳細な止血能を測定できるようになった。加速度高の減少は、特にインヒビターの診断に有用である可能性が示唆された。

**F．健康危険情報**

なし

**G．研究発表**

1. 論文発表

- 1) Aota T, Wada H, Yamashita Y, Matsumoto T, Ohishi K, Suzuki K, Imai H, Usui M, Isaji S, Katayama N.: The efficacy of the administration of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with DIC. *Int J Hematol.* 2016; 103: 173-179
- 2) Aota T, Wada H, Fujimoto N, Sugimoto K, Yamashita Y, Matsumoto T, Ohishi K, Suzuki K, Imai H, Kawasugi K, Madoiwa S, Asakura H, Katayama N.: The valuable diagnosis of DIC and pre-DIC and prediction of a poor outcome by the evaluation of diagnostic criteria for DIC in patients with hematopoietic injury established by the Japanese Society of Thrombosis and Hemostasis. *Thromb Res.* 2016; 147:80-84
- 3) Aota T, Wada H, Fujimoto N, Yamashita Y, Matsumoto T, Ohishi K, Suzuki K, Imai H, Usui M, Isaji S, Uchiyama T, Seki Y, Katayama N: Evaluation of the Diagnostic Criteria for the Basic Type of DIC Established by the Japanese Society of Thrombosis and Hemostasis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016 Oct 11
- 4) Aota T, Wada H, Yamashita Y, Matsumoto T, Ohishi K, Suzuki K, Imai H, Usui M, Isaji S, Asakura H, Okamoto K, Katayama N. An Evaluation of the Modified Diagnostic Criteria for DIC Established by the Japanese Society of Thrombosis and Hemostasis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016 Jun 14
- 5) Iba T, Di Nisio M, Thachil J, Wada H, Asakura H, Sato K, Kitamura N, Saitoh D.: Revision of the Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) disseminated intravascular coagulation (DIC) diagnostic criteria using antithrombin activity. *Crit Care.* 2016; 20: 287.
- 6) Iba T, Gando S, Saitoh D, Wada H, Di Nisio M, Thachil J.: Antithrombin supplementation and risk of bleeding in patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res.* 2016; 145:46-50
- 7) Squizzato A, Hunt BJ, Gary T, Kinasevitz GT, Wada H, ten Cate H, Thachil J, Levi M, Vicente V, Angelo AD, Di Nisio M: Supportive management strategies for disseminated intravascular coagulation-An international consensus, *Thromb Haemost.* 2016;115: 896-904
- 8) Asakura H, Takahashi H, Uchiyama T, Eguchi Y, Okamoto K, Kawasugi K, Madoiwa S, Wada H; DIC subcommittee of the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis.: Proposal for new diagnostic criteria for DIC from the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. *Thromb J.* 2016 Sep 28;14:42. Review.
- 9) Nagatsuka K, Miyata S, Kada A, Kawamura A, Nakagawara J, Furui E, Takiuchi S, Taomoto K, Kario K, Uchiyama S, Saito K, Nagao T, Kitagawa K, Hosomi N, Tanaka K, Kaikita K, Katayama Y, Abumiya T, Nakane H, Wada H, Hattori A, Kimura K, Isshiki T, Nishikawa M, Yamawaki T, Yonemoto N, Okada H, Ogawa H, Minematsu K, Miyata T: Cardiovascular events occur independently of high on-aspirin platelet reactivity and residual COX-1 activity in stable cardiovascular patients. *Thromb Haemost.* 2016; 116: 356-68
- 10) Toyoda H, Wada H, Miyata T, Amano K, Kihira K, Iwamoto S, Hirayama M, Komada Y : Disease recurrence after early discontinuation of eculizumab in a patient with atypical hemolytic uremic syndrome with complement C3 I1157T mutation" *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016; 38: e137-9
- 11) Nakajima H, Dohi K, Tanabe M, Nakamura A, Kanemitsu S, Wada H, Yamada N, Nobori T, Shinpo H, Ito M: Infective Endocarditis Caused by Pantone-Valentine Leukocidin-producing Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* Identified by the Broad-range PCR Method. *Intern Med.* 2016; 55: 1871-5
- 12) Habe K, Wada H, Matsumoto T, Ohishi K, Ikejiri M, Matsubara K, Morioka T, Kamimoto Y, Ikeda T, Katayama N, Mizutani H. Presence of Antiphospholipid Antibodies as a Risk Factor for Thrombotic Events in Patients with Connective Tissue Diseases and Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Intern Med.* 2016; 55: 589-95.
- 13) Habe K, Wada H, Matsumoto T, Ohishi K, Ikejiri M, Tsuda K, Kondo M, Kamimoto Y, Ikeda T, Katayama N, Mizutani H: Plasma ADAMTS13, von Willebrand Factor (VWF), and VWF Propeptide Profiles in Patients With Connective Tissue Diseases and Antiphospholipid Syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016 Jan 11.
- 14) Ikejiri M, Wada H, Yamaguchi T, Miyazaki S, Hasegawa M, Wakabayashi H, Asanuma K, Sakaguchi A, Matsumoto T, Ohishi K, Fujimoto N, Yamada N, Ito M, Katayama N, Sudo A: Comparison of three different anti-Xa assays in major orthopedic surgery patients treated with fondaparinux. *Int J Hematol* 2016;103:554-559
- 15) Ikejiri M, Wada H, Kamimoto Y, Nakatani K, Ikeda T: Protection From Pregnancy Loss in Women With Hereditary Thrombophilia When Associated With Fibrinogen Polymorphism Thr331Ala. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016 Apr 20.
- 16) Ikejiri M, Wada H, Yamada N, Nakamura M, Fujimoto N, Nakatani K, Matsuda A, Ogihara Y, Matsumoto T, Kamimoto Y, Ikeda T, Katayama N, Ito M.: High prevalence of congenital thrombophilia in patients with pregnancy-related or idiopathic venous thromboembolism/pulmonary embolism. *Int J Hematol.* 2016 Oct 20.
- 17) Yamaguchi T, Wada H, Miyazaki S, Hasegawa M, Wakabayashi H, Asanuma K, Fujimoto N, Matsumoto T, Ohishi K, Sakaguchi A, Yamada N, Ito M, Katayama N, Sudo A: Fibrin related markers for diagnosing acute or chronic venous thromboembolism in patients with major orthopedic surgery. *Int J Hematol,* 2016; 103: 560-566
- 18) Wada H, Matsumoto T, Aota T, Yamashita Y, Suzuki K, Katayama N.: Management of cancer-associated disseminated intravascular coagulation: guidance from the SSC of the ISTH: comment. *J Thromb Haemost.* 2016; 14: 1314-5
- 19) Wada H, Matsumoto T, Aota T, Imai H, Suzuki K, Katayama N.: Efficacy and safety of anticoagulant therapy in three specific populations with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials: comment. *J Thromb Haemost.* 2016; 14:2308-9
- 20) Wada H, Matsumoto T, Fujimoto N, Imai H, Suzuki K, Katayama N.: Shock, acute disseminated intravascular coagulation, and microvascular thrombosis: is 'shock liver' the unrecognized

## 2. 学会発表

### Symposium

- 1) Wada H: Diagnosis and treatment of DIC. The 33<sup>rd</sup> World Congress of Internal Medicine, WCIM Bali 2016, Bali, Indonesia, August 22-25, 2016
- 2) 和田英夫: 止血系マーカーによる過凝固(前血栓)状態の検討、第5回プロテインS研究会シンポジウム、第38回日本血栓止血学会学術集会、奈良春日野国際フォーラム、2016年6月16-18日
- 3) 和田英夫: 悪性腫瘍と静脈血栓塞栓症、悪性腫瘍に合併する血栓止血異常、第17回日本検査血液学会、福岡国際会議場、2016年8月6日~7日
- 4) Wada H: Guide for managing TTP and aHUS. シンポジウム7 血栓止血領域の診療ガイド、第78回日本血液学会学術集会、10/13-15/2016、パシフィコ横浜+Luncheon Seminar
- 5) Wada H: Monitoring the hemostatic state in orthopedic surgery patients using fibrin related markers. Fibrin related markers in clinical practice. The 9<sup>th</sup> Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis, Taipei International Convention Center (TICC), 10/6-9, 2016

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
特になし

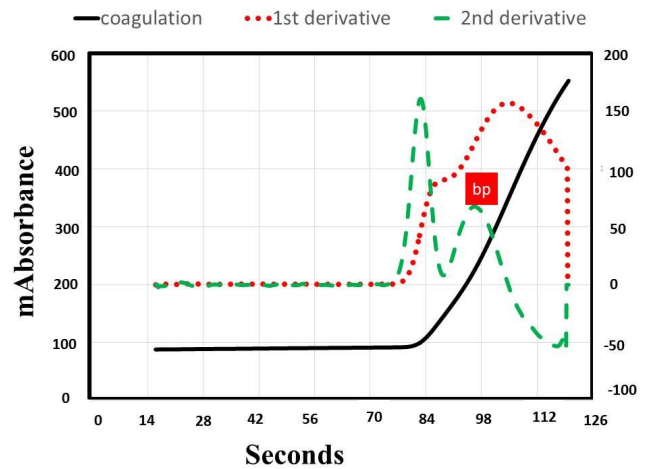


図2 血友病のAPTT波形

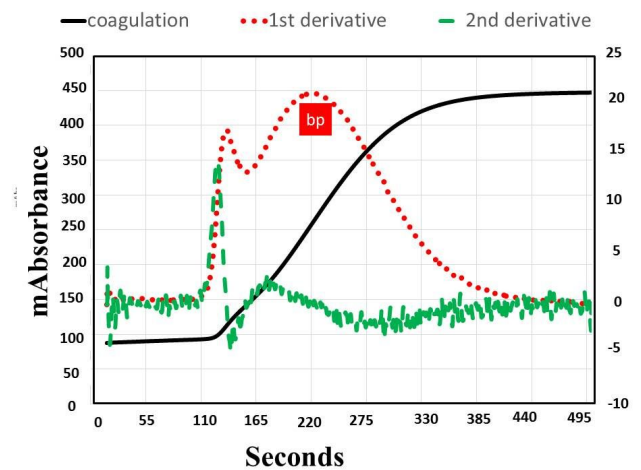


図3 血友病inhibitor例のAPTT波形

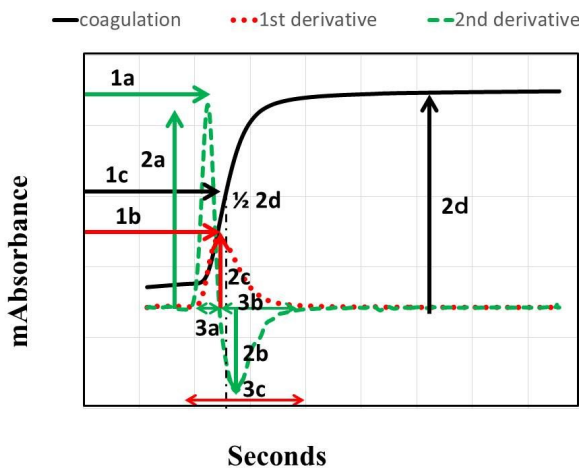


図1 健常者のAPTT波形

1a; 加速度秒、1b; 速度秒、1c; フィブリン形成秒、2a; 加速度高、2c 速度高、2dフィブリン形成高

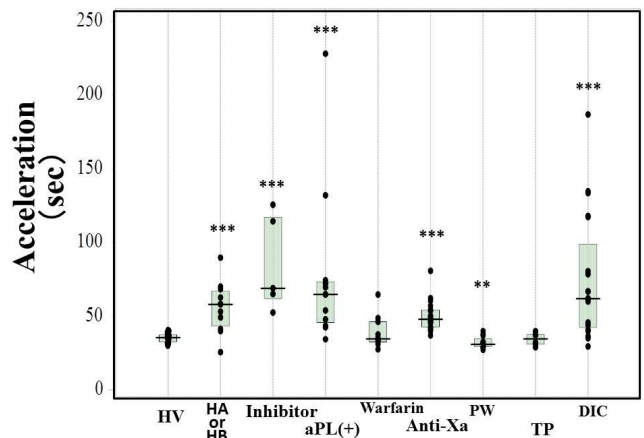


図4 各種疾患における加速度秒

HV; 健常人、HAorHB; 血友病、PW; 妊婦、TP; 血栓性素因

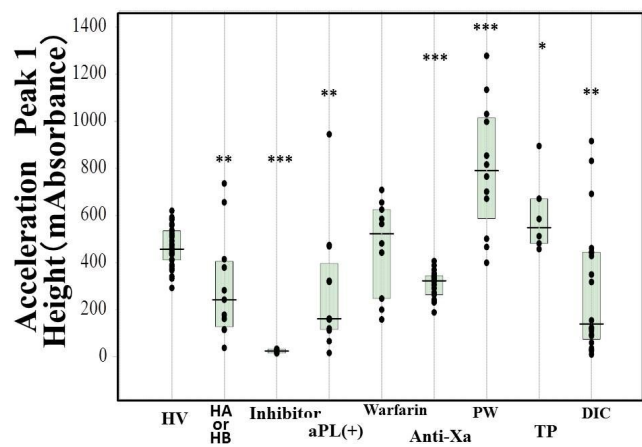


図5 各種疾患における加速度高  
 HV; 健常人、HAorHB; 血友病、PW; 妊婦、TP;  
 血栓性素因