

研究計画書

1. 研究名称

ループスアンチコアグラント高感受性のレボヘムTMAPTT SLA 試薬における凝固第 VIII 因子活性値のクロスミキシングテストへの影響の解明とその対応方法の確立

2. 研究組織

研究責任者 徳永尚樹

研究分担者 原美月、高橋真美子、篠原正幸、安倍正博

3. 研究の背景及び目的

活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) におけるクロスミキシングテストは、原因不明の APTT 延長時のスクリーニング検査として日常的に実施される。当院の日常検査として使用されているレボヘムTMAPTT SLA 試薬 (シスメックス社) (以下 Rev) は、2019 年 9 月より販売されている APTT 試薬で、従来品よりもループスアンチコアグラント (LA) やヘパリン、凝固因子の感受性が高く設定された試薬である。令和 7 年度の日本医師会および日本臨床衛生検査技師会の精度管理調査の全国集計結果から、現在我が国の 57.1%~64.2%の施設が本試薬を使用していることが分かっている。Rev は LA の感受性が高いため、希釈ラッセル蛇毒時間 (dRVVT) やシリカクロッティングタイム (SCT) などの LA が陽性である場合には APTT が延長するが、同試薬を用いてクロスミキシングテストを実施すると、波形パターンの判定のみならず、国際血栓止血学会の推奨法である ICA (Index of Circulation Anticoagulant) をはじめとする各種数値判定法においてもインヒビターではなく、凝固因子欠乏の判定となることが多く、クロスミキシングテストでは正しく LA を判定できないことが全国的に問題となっている。

我々は、LA 陽性症例における Rev を用いたクロスミキシングテストによる判定乖離現象が、患者由来の内因系凝固因子活性値 (特に第 VIII 因子活性値) の増加に起因していると推測しており、臨床データの解析及び、添加実験による検証、APTT 凝固波形解析による病態鑑別を行うことで、本課題への適切な対処方法を確立し、全国のおよび実臨床における問題を解消することを目的とする。

4. 研究により予想される医学上の貢献及び意義

本研究により、APTT が延長している患者において、クロスミキシングテストで正しく LA を判定できない原因を同定し、クロスミキシングテストの結果が凝固因子欠乏パターンであっても第 VIII 因子活性値が高値である場合、あるいは第 VIII 因子活性の高値が疑われる場合には、LA を疑う必要性があることを支持するエビデンスになる。

5. 研究の方法及び期間

5.1 研究の方法

①判定乖離現象が起こる原因の解明と、LA 活性および第 VIII 因子活性値の閾値推定

APTT 延長があり、dRVVT-LA または APTT-LA が陽性で、内因系凝固因子活性値の低下を認めない症例の APTT クロスミキシングテスト結果の判定と、LA 活性値および凝固因子活性値を統計的に解析し、判定に乖離が起こる LA 活性値および第 VIII 因子活性値の閾値を推定する。（日常診療で行った臨床検査データを用いた解析）

②添加試験による検証

LA 陽性かつ内因系凝固因子活性値が正常レベルで、クロスミキシングテストがインヒビターパターンとなる検体（市販および患者血漿）に、遺伝子組み換え第 VIII 因子製剤を添加して第 VIII 因子活性増加 LA 陽性検体を作成し、クロスミキシングテストで凝固因子欠乏パターンになることを確認する。

③凝固波形解析パラメータを用いた臨床判断値の設定

対象検体の APTT を測定し、測定時の凝固波形解析で得られるパラメータ（最大速度値、最大加速度値、最大減速度値など）から、第 VIII 因子活性値の増加の有無を判断できる指標を確立する。

5.2 研究の種類・デザイン（いずれかをチェック）

	侵襲あり	軽微な侵襲あり	侵襲なし
介入研究			
観察研究 試料あり			○
観察研究 試料なし			

観察研究の場合（いずれかをチェック）

☐ 記述研究 ☐ 横断研究 ☐ 前向きコホート研究 ☐ 後向き研究

☒ 症例対照研究

5.3 研究実施期間

- ・登録期間：研究倫理委員会承認日～2028 年 12 月 31 日
- ・調査期間：2021 年 1 月 1 日～2028 年 12 月 31 日

5.4 研究実施施設

川島病院

6. 研究対象者の選定

6.1 選択基準

APTT 延長の原因が LA である患者

6.2 除外基準

APTT 延長の原因が LA 以外（抗凝固薬投与や凝固因子欠乏）である患者

6.3 予定する研究対象者数

目標症例数：選択基準の対象者の中で、クロスミキシングテストのパターンが凝固因子欠乏パターンとなる症例が 20 例に達するまで

7. 研究に使用するデータ

- (1) 患者情報（年齢、性別、疾患名、治療薬、合併症など）
- (2) 検体採取日または直近の臨床検査値（クロスミキシングテスト、抗リン脂質抗体関連検査、内因系凝固因子関連検査、一般的な凝固検査、血算、生化学・免疫検査）

8. 評価項目

8.1 主要評価項目

クロスミキシングテストの結果をインヒビターパターンと凝固因子欠乏パターンの 2 群化し、それぞれの LA 活性値および凝固因子活性値の統計的有意差を評価する。

8.2 副次評価項目

LA 活性および内因系凝固因子活性値が既知である LA 陽性市販血漿および LA 陽性患者残余血漿に遺伝子組み換え第 VIII 因子製剤（アドベイド）を添加して LA 陽性第 VIII 因子活性増加検体を作成し、添加前のクロスミキシングテストの結果と、添加後のクロスミキシングテストの結果を比較する。また、APTT 測定で得られる凝固波形解析パラメータ（最大速度値、最大加速度値、最大減速度値など）値を、クロスミキシングテスト結果のインヒビターパターンと凝固因子欠乏パターンの 2 群間で比較し、統計学的有意差を評価する。

9. 統計解析方法

- ・統計解析には EZR version 1.68 (Bone Marrow Transplantation 2013: 48, 452-458) を用いる。
- ・添加試験では、添加前後の各指標の比較に、対応のある t 検定などを用いる。
- ・患者背景や各指標の相関などの比較は、student t または Pearson χ^2 検定、正規性に応

じた比較検定などで比較する

1 0．研究終了後の対応

研究終了（中止・中断）報告書により結果報告を行う。研究の成果は専門学会や論文として公表する場合がある。

1 1．試料、記録等の保存および他の機関等の資料の利用

原本は川島ホスピタルグループで使用する S ドライブに保存する。患者対応表を作成し個人が特定されない形でデータを L ドライブに移し、編集・解析作業を行う。他の機関等の資料は利用しない。

1 2．研究対象者に説明し同意を得る方法

- ☐ 文書による同意（文書でのインフォームドコンセント）
- ☐ 口頭同意・記録作成（口頭でのインフォームドコンセント）
- ☐ 適切な同意
- ☒ 通知とオプトアウトの保障

1 3．中止基準

- ① 患者から研究参加辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- ② 本研究自体が中止された場合
- ③ その他の理由により、研究責任者が研究の中止が適当と判断した場合

1 4．有害事象発生時の取り扱い

14.1 有害事象発生時の被験者への対応

観察研究であり、検体は日常診療の臨床検査を終えた残余検体を用いるため、研究による有害事象は発生しない。

14.2 報告すべき有害事象

14.2.1 報告の対象となる有害事象について：特記事項なし

14.2.2 報告経路：特記事項なし

14.2.3 報告期限：特記事項なし

14.3 その他の有害事象：特記事項なし

1 5．実施計画書からの変更、逸脱に対する取り扱い

変更があった場合は再度研究倫理委員会へ申請して承認を得る

1 6．研究対象者の人権および安全性・不利益に対する配慮

16.1 人権への配慮（個人情報取り扱い）

研究責任者等は、識別コードで研究対象者に関する記録を特定することとする。

研究結果を公表する際は、研究対象者に関する記録を特定できる情報を含まないように

する

16.2 安全性・不利益への配慮

本研究に参加することによる安全性の問題および不利益は特別に生じない。

17. 研究対象者の費用負担

本研究の対象者の費用負担はない

18. 健康被害の補償および保険への加入（補償の有無について）

18.1 健康被害の補償

本研究による特別な補償は行われない

18.2 賠償保険への加入

本研究における賠償保険の加入は行われない

19. 倫理的配慮

本研究のすべての担当者は、「ヘルシンキ宣言（2013 年改定）」および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和3年3月23日公布、令和4年6月6日一部改訂、令和5年4月17日一部改訂、令和6年4月1日一部改訂）を遵守して実施する

20. 研究結果の帰属と公開

研究結果は社会医療法人川島会川島病院に帰属する。

研究結果は、日本血栓止血学会や日本検査血液学会などの専門学会等で公表する。

21. 研究資金および利益相反

本研究では使用する以下の試薬・消耗品類を購入して使用する。

APTT 試薬（APTT-SP：凝固波形解析用、シンサシル APTT：凝固因子活性測定用）、第 VIII 因子欠乏血漿、LA 陽性血漿、正常血漿、アドベイド静注用キット 250、LA 測定試薬マイクロピペット・チップ、リンスソリューション、ACL-TOP 用キュベット、クリーン A、ファクターダイリユーエント

22. 研究のオリジナリティー、類似研究の有無

LA 陽性症例報告の結果の一部として、クロスミキシングテストの判定乖離があったことの症例報告はあるが、その原因について詳しく検討された報告はない。

23. 参考資料・文献リスト

- 1) 下村大樹, 他, Sysmex Journal Web Vol:22(2)31-49, 2021.
- 2) 下村大樹, 他, Sysmex Journal Web Vol:22(3)62-77, 2021.