包括的凝固検査を用いた血友病診療の発展

野上恵嗣*

Recent advance in hemophilia practice utilizing the comprehensive coagulation function evaluation

Keiji NOGAMI

要約：血友病は当該因子活性レベルが臨床の重症度と相関を示すため、活性レベル <1 IU/dL は重症、1~5 IU/dL は中等症、>5~<40 IU/dL は軽症と分類される。一方、活性レベルと臨床症状が相関しない症例もしばしば経験する。この乖離の要因の1つに、凝固1段階法による因子活性が生体内全体の止血凝固能を十分には反映しないことが考えられる。現在では細胞基盤型凝固モデルで生体内凝固機序が説明されており、この概念を反映するような、包括的な血液凝固機能評価の測定法が発展している。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その代表である。コンピューター化され、凝固過程の定性的評価、さらに算出したパラメータによる定量的評価も可能である。包括的凝固評価により、患者本来の凝固学的止血能を把握し、また出血の重症度予測や止血管理の方針や、長期にわたる止血方針も立案することも可能と考えられている。さらに先天性血友病のみならず、重篤な出血症状を呈する後天性血友病Aおよび他の凝固障害症の診断や治療効果判定などにも多く応用されている。今後、止血関連研究や治療止血効果の評価法の中心的役割としてますます発展していくことが期待される。

Key words: hemophilia A, factor VIII, inhibitor, global coagulation assay

1. 緒言

血友病は血液凝固第VIII因子(FVIII)および第IX因子(FIX)の遺伝子異常による量的質的異常症であり、それぞれを血友病A、血友病Bという。先天性凝固障害症の中では最も頻度の高い疾患である。両型の血友病の臨床的病態はほぼ同じであり、血液凝固反応機序の中軸である内因性第X因子(FX)複合体でのFX活性化反応の障害により、関節内および筋肉内を中心とした重篤な出血症状を呈する。血友

野上恵嗣

1991年

自治医科大学 卒業
卒業後は僻地、救急医療などの地域医療に従事

2000年

奈良県立医科大学
救急医学 助手

2002年~2005年

米国 University of Rochester
(Fay教授)に留学

2005年

奈良県立医科大学小児科
助教

2009年

同上 講師

2012年~

同上 准教授

病診療において、臨床的重症度の評価や当該因子製剤投与による止血効果の評価のために因子活性の測定が一般的に行われている。一方、臨床の場で因子活性のみの評価では困難な症例も存在する。このため、単一因子のみでの評価だけでなく、凝固機能を包括的に評価する測定法も近年注目されており、従来の因子活性測定法と包括的凝固機能測定法を組み合わせることにより、患者個々の凝固学的止血能をさらに把握することが可能となっている。本稿では、包括的凝固機能測定の現状と、これらを取り入れた血友病診療および今後の発展について述べる。

*責任者連絡先：

奈良県立医科大学小児科
〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840
Tel: 0744-29-8881, Fax: 0744-24-9222
E-mail: roc-noga@naramed-u.ac.jp

2. 包括的凝固機能評価法

1) 発展までの背景

血友病はFVIIIおよびFIX活性レベルが臨床的重症度と相関を示す。凝固一段法で測定される因子活性において、 <1 IU/dLは重症、 $1\sim5$ IU/dLは中等症、 $>5\sim40$ IU/dLは軽症と定義される¹⁾。ところが実際には、重症血友病と診断された症例でも出血症状が極めて軽度である場合、逆に中等症または軽症血友病と診断された症例でも、重度な出血症状を呈する場合も臨床の現場でしばしば経験する²⁾。このように因子活性と臨床的重症度の乖離には様々な要因が考えられ、一つに測定方法がある。凝固一段法では非生理的条件下での活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)測定を用いるため、本法にて求められるFVIIIおよびFIX活性のみで生体内全体の凝固止血能を十分に反映する考えに限界があるかもしれない。また、他の凝固因子により臨床的重症度に影響を及ぼすことも知られている³⁾。

一方、血友病患者の止血治療において、繰り返す凝固因子製剤の補充により、当該因子の同種抗体(インヒビター)が出現する。当該因子製剤の補充療法の止血効果は減弱～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、その際、因子活性値による凝固学的評価は困難となる。これらの状況において、因子活性に代わり、包括的凝固止血能を評価できる測定法が血友病専門施設において従来から行われてきた。現在、トロンボエラストグラフィ、凝固波形解析、トロンビン生成試験が発展してきている³⁾。いずれの測定法もコンピューター化され、凝固過程の定性的評価、さらに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。

2) 包括的凝固機能検査法

(a) トロンボエラストグラフィ(thromboelastography: TEG)

TEGは凝固過程中的凝固の粘性や弾性変化をモニタリングして、凝固過程を波形として描出することにより、凝固機能の評価する方法である。古くから凝固・線溶・血小板機能の評価として利用されてきた。本法は全血で測定可能であるが、再現性が悪く、また同時に多数の検体を測定することが困難であった。そこで、TEGの改良型であるROTEM

(rotational thromboelastometry)が近年開発され、コンピューター化されることにより、clotting time(CT), clot formation time (CFT), maximum clot firmness (MCF)の種々のパラメータの算出や解析が可能となった(図1)。さらに、リアルタイムの生波形を処理することにより、凝固波形、最大凝固速度、最大凝固速度時間などのパラメータの算出が可能で、定性かつ定量的な解析がさらに可能となった。測定方法は、CaCl₂添加(NATEM)、カオリンまたはエラジン酸添加(INTEM)、イノビン®添加(EXTEM)があり、用途に合わせ施行される⁴⁾。

(b) 凝固波形解析(clot waveform analysis: CWA)

一般的な凝固機能検査として、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、いずれの検査もCaCl₂添加から凝固開始までの凝固前相のみを評価している。しかしながら凝固反応とは凝固前相、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の過程を通じて進行していくため、全過程を評価することが必要である。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、凝固の全過程を凝固波形として描出することができる。得られたデータのコンピューター解析を行い、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(図2)。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⁵⁾。なお現在、CWAが可能である測定機器も増えてきている⁶⁾。

(c) トロンビン生成試験(thrombin generation assay: TGA)

トロンビンが血液凝固反応系の中心的存在であるため、内因性のトロンビン生成量を測定することは、凝固機能を包括的に評価することにつながる。近年開発されたcalibrated automated thrombogram(CAT)システムは蛍光発色基質の使用で脱フィブリン処理が不要であり、多検体の測定や自動的にリアルタイムな測定が可能である⁷⁾。TGAはフィブリン形成の前段階のトロンビン生成を高感度に検出することができ、フィブリノゲンに影響されない。また、本法は

図1 正常血漿における ROTEM 波形

各パラメータ CT: clotting time, CFT: clot formation time, MCF: maximum clot firmness, α : α 角度, を表す.

図2 正常血漿における凝固波形解析(CWA)

正常血漿から得られる凝固波形とそのパラメータを示す.

図3 正常血漿におけるトロンビン生成試験(TGA)

正常血漿から得られるトロンボグラムとそのパラメータを示す.

乏血小板血漿(PPP)のみならず多血小板血漿(PRP)の検体でも測定可能であり, 血小板存在下にて生理的に近い状態での凝固反応も評価できる. 血液凝固機序の概念として, 組織因子(TF)存在下で活性型第VII因子(FVIIa)により凝固反応が始動し, 微量のトロンビンが産生後, 内因性FX複合体およびプロトロンビン複合体反応が増幅されてトロンビンバース

トが起こり多量のフィブリンが生成される⁸⁾という細胞基盤型凝固が現在支持されており, TGAによる凝固機能評価は本機序に基づかれている. TGAではTF惹起(トリガー)にて凝固反応を開始させ, 凝固過程におけるトロンビン生成率をモニタリングして波形として描出する(図3). Lag time(潜時), peak thrombin(トロンビン頂値), time to peak(ピークに達

図4 重症血友病A患者のaPTTトリガーによるCWA凝固一段法によるFVIII活性<1 IU/dLの血友病A患者血漿の凝固波形を示す。症例により凝固波形およびパラメータが異なっていることがわかる。(文献9から引用一部改変)

する時間), ETP(総トロンビン生成量)のパラメータが算出でき, より定量的に評価することができる。

3. 包括的凝固機能解析の実際

1) 微量FVIII活性の評価

FVIIIおよびFIX活性の測定限界は1 IU/dLとされる。しかし, 興味深いことにFVIII活性<1 IU/dLの血友病A患者血漿のaPTT凝固波形解析を行うと, 波形パターンが症例により異なっていた(図4)⁹⁾。全例とも<1 IU/dL活性であるが, 症例1では凝固前相は長く, 凝固開始後の傾斜も極めて緩徐であるが, 症例2から順に凝固前相は短く, 凝固相の傾斜も鋭くなっており, 重症血友病患者でも凝固機能が異なる症例が存在することを初めて示唆した。そこで, FVIII欠乏血漿に順次希釈した遺伝子組換えFVIIIを添加した標準検量線を作成し, CWAでは<1.0 IU/dLの微量FVIIIの検出が可能であり, 検出感度は<0.2 IU/dLであった。FVIII活性<1 IU/dLの重症血友病A患者血漿(32名)をCWAで解析したところ, 27名は<0.2 IU/dLであり, |min2|も極めて低値であった。

しかし5名は0.2<1.0 IU/dLの活性レベルを示した。さらに27名中24名の症状は重症であったが, 他の3名の症状は軽症であったことから, <0.2 IU/dLの血友病Aの大部分が臨床的に重症であるが, 一部には軽症も存在していた^{9, 10)}。このことからCWAは微量FVIIIを十分反映できることが示された。

TGAでは, TF惹起TGAを用いた血友病の凝血的評価は多数報告されている。FVIII活性はETP, ピーク値, ピークに達する時間のパラメータと比較的相関するとされている¹¹⁾。本法の欠点として, 微量因子レベルでの測定は不確実であり, CWAに比し感度が低いことであった。われわれは, 微量TFにエラジン酸を添加し, 内因系・外因系の両者を反映させるトリガー試薬(混合法)によるTGAを確立した。本法では, ETP, トロンビンピーク値, ピーク時間のパラメータが微量FVIIIレベル0.2~10 IU/dLの低濃度域と高い相関を示し¹²⁾, 血友病の凝固機能評価に極めて有用であるとされている。また, <1 IU/dLの重症血友病Aでもトロンビン生成能に差異を認める症例も存在していた¹³⁾。

図5 血友病A症例(<1.0 IU/dL)のROTEMとパラメータ

ROTEM波形から得られたCTやCFTのパラメータが、FVIII:C 1.0 IU/dLの血友病A患者より著明に短縮している。重症血友病A患者全血にFVIII各濃度を添加して得られた検体のパラメータの標準曲線(○)から、症例(●)の凝固止血能はFVIII活性で5~10 IU/dL相等を示す。

(文献14から引用一部改変)

2) 血友病患者の凝固学的評価：概念“Coagulotype”

われわれは、臨床の場において重症型のみならず中等症・軽症血友病患者の活性とともに包括的凝固機能評価も同時に行い、患者本来の凝固止血潜在能を総合的に評価することにより、将来的な止血(予防)管理の計画立案の一助としている。われわれはこのような患者本来の包括的な凝固止血能を“Coagulotype”と呼んでいる。とくに中等症・軽症血友病はFVIII(FIX)遺伝子の点変異により生じることが多く、時に因子活性と包括的凝固能とが異なることも経験することがある。当科で経験した、重症血友病AであるがCoagulotypeでは軽症型を示した症例を提示する(図5)¹⁴⁾。

27歳血友病A(R1781H点変異)。2歳時、前額部切創の止血困難のため、精査にてFVIII活性<1 IU/dLで重症血友病Aと診断。それ以降、出血回数が少なく、FVIII製剤総投与量も極めて少なく、定期

補充療法を施行されず。最近のFVIII活性は<1.0 IU/dL(凝固一段法)、抗原量は1.8 IU/dL。血友病性関節症はほとんど認めなかった。活性値と臨床症状に乖離を認めたため、包括的凝固機能評価を行った。ROTEMでは、患者の凝固止血能はFVIII活性5~10 IU/dL相等、CWAおよびTGAでも、10 IU/dL相等のパラメータを示した。以上から、患者の実際の凝固潜在能はFVIII活性<1.0 IU/dLの重症型でなく、Coagulotypeで~10 IU/dL相等の軽症型レベルを有していることがわかった。詳細な検討からR1781H点変異により生じるFX結合能の増強が、患者の臨床的重症度に影響を与えていた。

3) インヒビター保有血友病患者のバイパス止血療法のモニタリング

抗凝固因子抗体(インヒビター)は血友病A患者の20~30%、血友病B患者の3~5%に出現し、当該因子製剤の補充療法の止血効果は減弱~消失する。

バイパス止血製剤により止血管理が行われるが、通常の因子活性による評価は困難になる。しかし、バイパス止血製剤による止血モニタリングが十分に確立していないため、患者の症状、画像評価やHb値などで対応されている現状である。なお、止血モニタリングとしてROTEMの包括的機能検査による止血評価の施行可能な専門施設も少しずつではあるが増えてきている。

(a) バイパス止血製剤の不応

以前より、インヒビター保有血友病A患者へのバイパス止血療法における不応例についての報告は散見されていたが、詳細な機序は明らかでなかった。最近われわれも、止血管理中での活性化プロトロンビン複合体製剤(aPCC)の連日投与による効果減弱を繰り返す小児重症血友病A患者を経験した^{15,16)}。当科ではバイパス止血療法の止血モニタリングとしてROTEMを施行しており、本症例においてaPCCの不応状態を早期に把握することにより、遺伝子組換えFVIIIa製剤に速やかに切り替えることができ、良好な止血管理を行うことができた。なお本機序としてaPCC投与により増加する組織因子経路インヒビター(TFPI)の増加によるトロンビン生成能の低下であることがTGAを用いた実験から明らかになった¹⁶⁾。

(b) CWAを用いたバイパス止血療法の止血モニタリング

わが国でもバイパス止血療法の止血モニタリングとしてROTEMが少しずつ普及してきているが、測定には全血サンプルが必要であり、サンプル採取後4~5時間以内に施行しなければならない。一方、TGAは海外では利用されており、サンプルは血漿であるが、機器が高価であり、また手技が煩雑であるため汎用性が乏しい。そこでわれわれは、汎用性の高いCWAを用いたバイパス止血療法の止血モニタリングの有用性を報告した。aPTTによるCWAはバイパス止血製剤の効果を十分に反映できないため、微量TFにエラジン酸を添加し、内因系・外因系の両者を反映させるトリガー試薬(混合法)によるCWAを確立した¹⁷⁾。混合法を用いることにより、aPCCおよびrFVIIIa製剤の輸注効果をモニタリングすることが可能となった(図6A, B)。また、本法を用いてパラメータ(CT, |min2|)をモニタリングすることによ

り、周術期止血管理を良好に行うことができた¹⁷⁾。

4) 後天性血友病の凝血的評価

後天性血友病Aは健常人に突然発症する抗FVIII自己抗体が原因で非常に重篤な出血を引き起こす疾患であり、FVIII活性値やインヒビター力価は臨床的重症度における病態を全く反映しないとされる¹⁸⁾。TGAにより、同活性レベルを有する後天性血友病Aは先天性血友病Aよりpeak thrombin, time to Peak, ETPで有意に低下すること、すなわち凝固機能が著しく障害されていることがわかった(図7)¹³⁾。後天性血友病AのFVIII阻害様式に違いはあるものの、FVIII/IgG複合体の存在が、FXa複合体生成を阻害することにより、トロンビン生成を強く障害させていることが明らかになった¹³⁾。また、後天性血友病Aの鑑別診断として、抗リン脂質抗体症候群(APS)もしくはループスアンチコアグラント陽性(LA+)症例がある。凝固一段法では診断に苦慮することが多い。その際、TGAを用いてlag timeはAPSまたはLA+症例では正常より延長していることが多いため、われわれは診断の一助としている¹⁹⁾。

4. 最近のトピックス

トロンビン・プラスミン生成試験(thrombin/plasmin generation assay: T/P-GA)

T/P-GAは、TGAでのトリガー試薬であるTF/リン脂質にさらに組織型プラスミノゲンアクチベータ(t-PA)を添加し、トロンビンとプラスミンそれぞれの蛍光発色基質を反応させることで、凝固・線溶機能を同時に評価する測定法である²⁰⁾。本法は、プラスミン生成が凝固と連動して惹起されることから、患者血漿中の凝固能のみならず線溶機能を評価しうる。先天性血友病Aは、トロンビン生成が低下するがプラスミン生成は正常、FX欠乏症は、両者共に低下する。一方フィブリノゲン欠乏およびプラスミノゲン欠乏症は、トロンビン生成はほぼ正常だがプラスミン生成は認めないことなど、T/P-GAを用いると凝固と線溶のバランスが崩れていることがわかる。最近、後天性血友病Aの急性期の重篤な出血症状時はプラスミン生成も極めて低下しており、患者の病勢にプラスミン生成の評価が有用であることを報告している(図8)²¹⁾。

図6 CWAによるインヒビター保有血友病A患者へのバイパス止血剤の輸注効果の評価

インヒビター保有血友病A患者へのバイパス止血剤(rFVIIa(A), aPCC(B))輸注前後の患者血漿におけるTF/エラジン酸惹起CWAによる凝固波形を示す。臨床症状と一致しており、両剤の止血効果評価としてCWAによる止血モニタリングは有用である。(文献17から引用一部改変)

図7 先天性中等症血友病Aと後天性血友病Aのトロンビン生成試験
(A)ともにFVIII活性~2 IU/dLレベルの中等症血友病Aと後天性血友病Aの患者血漿のトロンビン生成能を示す。(B)TGAから得られたパラメータを示す。後天性血友病Aの凝固止血能が、FVIII活性の同レベルの中等症先天性血友病Aよりも著明に低下していることがわかる。
(文献13から引用一部改変)

図8 後天性血友病A患者のトロンビン・プラスミン生成能の経時的変化
症例のトロンビン生成(TG)とプラスミン生成(PG)の経時的変化を示す。Day0は入院当日を示す。急性期の重篤な出血症状時はプラスミン生成も極めて低下しており、病勢にプラスミン生成の評価が有用である。
(文献21から引用一部改変)

5. 終わりに

因子活性と包括的凝固機能測定を組み合わせることにより、血友病患者の本来の凝血学的止血能の把握をすることが可能であると思われる。さらに、これら種々の組み合わせの評価を用いることにより、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ろう。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していく予定である。

著者の利益相反(COI)の開示：

臨床研究(治験)(中外製薬)、
研究費(受託研究、共同研究、寄附金等)(Novo Nordisk, Shire, Biogen, Chugai)

文献

- White GC, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J; Factor VIII and Factor IX Subcommittee: Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* **85**, 560; 2001.
- Nogami K, Shima M: Phenotypic heterogeneity of hemostasis in severe hemophilia. *Semin Thromb Hemost* **41**: 826–831, 2015.
- 野上恵嗣：血液凝固の動的把握と血友病診療の進歩。血栓止血誌 **25**; 371–379; 2014.
- Nogami K. The utility of thromboelastography in inherited and acquired bleeding disorders. *Br J Haematol* **174**: 503–514; 2016.
- Shima M, Matsumoto T, Fukuda K, Kubota Y, Tanaka I, Nishiya K, Giles AR, Yoshioka A: 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* **87**: 436–441, 2002.
- Shima M, Thachil J, Nair SC, Srivastava A; Scientific and Standardization Committee: Towards standardization of clot waveform analysis and recommendations for its clinical applications. *J Thromb Haemost* **11**: 1417–1420, 2013.
- Hemker HC, Giesen P, Al Dieri R, Regnault V, de Smedt E, Wagenvoort R, Lecomte T, Béguin S: Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiol Haemost Thromb* **33**: 4–15, 2003.
- Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Rev* **17**(Suppl 1): S1–5, 2003.
- Matsumoto T, Shima M, Takeyama M, Yoshida K, Tanaka I, Sakurai Y, Giles AR, Yoshioka A: The measurement of low levels of factor VIII or factor IX in hemophilia A and hemophilia B plasma by clot waveform analysis and thrombin generation assay. *J Thromb Haemost* **4**: 377–384, 2006.
- Shima M, Matsumoto T, Ogiwara K. New assays for monitoring haemophilia treatment. *Haemophilia* **14**(Suppl 3): 83–92; 2008.
- Dargaud Y, Béguin S, Lienhart A, Al Dieri R, Trzeciak C, Bordet JC, Hemker HC, Negrier C: Evaluation of thrombin generating capacity in plasma from patients with haemophilia A and B. *Thromb Haemost* **93**: 475–480, 2005.
- Matsumoto T, Nogami K, Ogiwara K, Shima M: A modified thrombin generation test for investigating very low levels of factor VIII activity in hemophilia A. *Int J Hematol* **90**: 576–582, 2009.
- Matsumoto T, Nogami K, Ogiwara K, Shima M: A putative inhibitory mechanism in the tenase complex responsible for loss of coagulation function in acquired haemophilia A patients with anti-C2 autoantibodies. *Thromb Haemost* **107**: 288–301, 2012.
- Yada K, Nogami K, Wakabayashi H, Fay PJ, Shima M: The mild phenotype in severe hemophilia A with Arg1781His mutation is associated with enhanced binding affinity of factor VIII for factor X. *Thromb Haemost* **109**: 1007–1015, 2013.
- Hayashi T, Tanaka I, Shima M, Yoshida K, Fukuda K, Sakurai Y, Matsumoto T, Giddings JC, Yoshioka A: Unresponsiveness to factor VIII inhibitor bypassing agents during haemostatic treatment for life-threatening massive bleeding in a patient with haemophilia A and a high responding inhibitor. *Haemophilia* **10**: 397–400, 2004.
- Ogiwara K, Nogami K, Matsumoto T, Shima M: Tissue factor pathway inhibitor in activated prothrombin complex concentrates (aPCC) moderates the effectiveness of therapy in some severe hemophilia A patients with inhibitor. *Int J Hematol* **99**: 577–587, 2014.
- Haku J, Nogami K, Matsumoto T, Ogiwara K, Shima M: Optimal monitoring of bypass therapy in hemophilia A patients with inhibitors by the use of clot waveform analysis. *J Thromb Haemost* **12**: 355–362, 2014.
- 田中一郎, 天野景裕, 瀧正志, 岡敏明, 酒井道生, 白幡聡, 高田昇, 高松純樹, 竹谷英之, 花房秀次, 日笠聡, 福武勝幸, 藤井輝久, 松下正, 三間屋純一, 吉岡章, 嶋緑倫：わが国における後天性凝固因子インヒビターの実態に関する3年間の継続調査。予後因子に関する検討。血栓止血誌 **19**: 140–153; 2008.
- Matsumoto T, Nogami K, Shima M: A combined approach using global coagulation assays quickly differentiates coagulation disorders with prolonged aPTT and low levels of FVIII activity. *Int J Hematol* **105**: 174–183, 2017.
- Matsumoto T, Nogami K, Shima M: Simultaneous measurement of thrombin and plasmin generation to assess the interplay between coagulation and fibrinolysis. *Thromb Haemost* **110**: 761–768, 2013.
- Takeyama M, Nogami K, Matsumoto T, Taguchi M, Yada K, Okahashi N, Amano I, Kimura H, Shima M: Possible assessment of coagulation function and haemostasis therapy using comprehensive coagulation assays in a patient with acquired haemophilia A. *Haemophilia* **23**: e46–50, 2017.