

200940021B

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

第 VIII、第 IX 因子製剤のインヒビター発生要因に関する研究

平成 19 年度～21 年度 総合研究報告書

研究代表者 吉岡 章

(公立大学法人奈良県立医科大学 理事長・学長)

平成 22 (2010) 年 3 月

目 次

I. 総合研究報告書	
第 VIII、第 IX 因子製剤のインヒビター発生要因に関する研究	1
吉岡 章	
(資料) 研究構成	9
(資料) J-HIS 研究とは	10
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	15
III. 研究成果の刊行物・別刷	21

第 VIII、第 IX 因子製剤のインヒビター発生要因に関する研究

主任研究者 吉岡 章（公立大学法人奈良県立医科大学 理事長・学長）

【研究要旨】

血友病治療上最も深刻であり、解決すべき重大な合併症はインヒビター（同種抗体）の発生である。しかし、わが国ではインヒビターに関する nation-wide なデータはもちろん、研究体制も十分ではない。本研究ではインヒビター患者の疫学調査と並行して、全国レベルでの新規血友病の登録システムを新たに構築する。加えてインヒビター検出・診断の検査法の標準化を図るとともに、発生要因の解析と機序の解明を行う。これらは、国際的動向との調和と標準化、さらにインヒビター患者の適正な診療ガイドラインの策定と診療体制の確立に資するものである。その結果、わが国の血友病診療施設が網羅された基盤整備が可能となる。以下、第 1～4 研究の詳細は分担研究報告書を参照されたい。

1. 第 1 研究として「インヒビター発生患者の実態ならびにインヒビター発生要因に関する後方視的調査研究：インヒビター発生患者の実態調査（J-HIS 1）と 20 歳未満血友病患者のインヒビター発生に関する後方視的研究（J-HIS1/U20）」を実施した。平成 19 年度作成した実施計画書、保護者への説明書および同意書及び調査票（症例報告書）を用いて株式会社名古屋臨床薬理研究所（伊藤順治代表、後藤倫代氏）に委託し、調査した。

その結果、J-HIS1 では、解析可能症例が 106 例集積され、このうち 53 例（50%）でインヒビターが消失していた。消失率に対する各種要因の影響についてロジスティック回帰分析を行ったところ、インヒビター発生までの治療方法（止血時投与か定期補充療法か）と、インヒビター最高値の影響が特に強いと考えられた。過去に、インヒビター発生要因に関して、患者側要因と治療側要因に関するリスクファクターの解析は数多くあるものの、本研究のごとき、インヒビター消失に関する要因の調査成績は極めて少なく、貴重なデータと考えられる。

J-HIS1/U20 では、インヒビター発生に関する補充療法関連の要因、特に、血漿由来製剤と遺伝子組換え製剤でのインヒビター発生の影響について、解析を行った。解析可能であった血友病 A 153 例中のインヒビター発生例は 41 例（26.8%）であったが、血漿由来製剤と遺伝子組換え製剤の間で、インヒビター発生率に差はなかった。このことは、本調査研究の最大の成果であった。

2. 第 2 研究として「新規血友病患者のデータベース構築によるコホート研究」を実施した。平成 19 年度に作成した実施計画書、保護者への説明書および同意書及び調査票（症例報告書）を用いて株式会社名古屋臨床薬理研究所（伊藤順治代表、後藤倫代氏）に委託し、調査した。本前方視的調査研究により、計 40 例（血友病 A 38 例、血友病 B 2 例）の登録とデータ収集が可能であった。症例数が少ないことから、今回のデータ解析では有意な要因分析は不可能であったが、今後も継続して新規患者の登録をデータベース化することで、今後の血友病治療における臨床研究の基盤整備を図ることが可能と考えられた。

3. 第 3 研究として「インヒビターの検出・診断の標準化に関する研究」を実施した。目的は、血液凝固第 VIII、第 IX 因子活性測定法の標準化とそれらのインヒビター測定法 (Bethesda 法、Nijmegen 変法) の標準化である。その結果、正常プール血漿に 1/20 量の 2N 緩衝化イミダゾールを添加する Tokyo 変法を設定した。今後、サーベイランス作業によって本変法の普遍性を検証し、施設間較差を解消する必要がある。
4. 第 4 研究として「インヒビターの発生要因の分析と発生機序の解明に関する研究」を実施した。
- ①インヒビターの分子生物学的解析：血友病遺伝子解析センターの構築を目的に、血友病 A の遺伝子解析システムを確立し、実施した。本システムはキャピラリー型オートシークエンサーを用いて第 VIII 因子遺伝子全領域を効率的に直接シークエンスする方法で、迅速かつ正確で多数の症例の遺伝子解析が可能であった。この 3 年間で、38 人 (35 家系) の遺伝子解析を行った。さらに、25 人 (19 家系) の保因者診断を行った。
- ②インヒビター発生機序におけるサイトカインの関与を知る目的で、BAFF を測定したところ、BAFF は健常者およびインヒビター非保有血友病患者に比べてインヒビター保有患者では有意に高値を示した ($p < 0.05$)
- ③インヒビターの凝血的、免疫学的特性に関する研究として平成 19 年度にビーズ法によるインヒビターを含む抗第 VIII 因子抗体の測定法を確立した。
- また、インヒビターの抑制機序に関する検討を行った。血友病 A の凝固能を *in vivo* の細胞基盤モデルに基づいて評価する方法として、トロンビン生成測定の有用性を検討した。組織因子にエラジン酸を添加する測定系が、極めて有用性が高いと判明した。

【分担研究者】

白幡 聡 (北九州総合病院 副院長)
 瀧 正志 (聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科 教授)
 日笠 聡 (兵庫医科大学血液内科 講師)
 岡 敏明 (医療法人徳洲会札幌徳洲会病院小児科・血液科 部長)
 三間屋純一 (静岡県熱海健康福祉センター医監兼熱海保健所 所長)
 福武勝幸 (東京医科大学臨床検査医学講座主任教授)
 嶋 緑倫 (公立大学法人奈良県立医科大学小児科 教授)
 高松純樹 (愛知県赤十字血液センター 所長)
 種市麻衣子 (国立感染症研究所血液・安全性研究部 主任研究官)

【研究協力者】

濱口 功 (国立感染症研究所血液・安全性

研究部 部長)

山口一成 (国立感染症研究所血液・安全性研究部 前部長)

A. 研究目的と必要性

血友病における止血療法の原則は、血漿由来 (pd) または遺伝子組み換え型 (r) の第 VIII 因子 (FVIII)、または第 IX 因子 (FIX) 製剤の補充療法であり、極めて効果的である。しかし、反復する補充療法の結果、血友病 A, B 患者のそれぞれ 20~30%、1~5% で、FVIII、FIX を不活化 (中和) するインヒビター (同種抗体) が発生し、以後の止血治療は著しく困難となり、患者の QOL は低下する。インヒビター患者に適切な止血療法を行うには高い技能と豊富な経験に加え、高額な医療費を必要とする。インヒビター発生には患者関連の要因 (遺伝子異常、蛋白異常、応答免疫機構、人種

など)と補充療法関連の要因(製剤の種類、投与法、治療開始年齢など)とが関与する。このうち後者に関して、最近、血友病 A の rFVIII 投与群では pdFVIII 投与群に比べてインヒビターの発生頻度が高いとの報告 (Goudemand J, *et al.* Blood, 107, 2006) があり、医師はもちろん、患者や企業にも動揺が拡がっており、早急に解決すべき重要な課題の一つである。しかし、我が国ではインヒビターに関する nation-wide なデータが十分でなく、また、その基礎となる血友病に特化した全国レベルでの前方視的な患者登録システムが構築されておらず、欧米はもちろん、アジア諸国との比較検討も行えない状況にある。さらに、インヒビター発生要因の分析や発生機序の解明はほとんど行われていない。また、その前提となるインヒビター測定法やその標準化も未開発、未確立である。ここに、本研究班編成の目的と意義がある。本研究を通じてわが国の血友病診療施設を網羅した血友病診療・研究の基盤整備を構築する。

1. 第 1 研究では、インヒビター発生患者の実態調査 (J-HIS1) と 20 歳未満血友病患者のインヒビター発生に関する後方視的調査研究 (J-HIS1/U20) を実施する。これによってインヒビター発生に関する補充療法の要因、特に、血漿由来製剤と遺伝子組換え製剤でのインヒビター発生の影響を解明する。また、インヒビター消失に関する要因についても検討する。
2. 第 2 研究では、全新規血友病患者の包括的な情報を前方視的に把握し、解析するための全国登録システムを構築し、調査研究を開始する (J-HIS2)。本システムを確立し、適正に運用することによって、わが国の全血友病の実態が判明し、インヒビター発生に関する前方

視的観察と発生要因の解析が可能となる臨床研究基盤が整備される。

3. 第 3 研究では、インヒビターの検出・診断の共通化・標準化に関する研究を行う。

わが国ではこれまで、全国レベルでの FVIII, FIX 測定法の共通化・標準化はもとより、FVIII, FIX インヒビター測定法の開発・標準化は全くなかった。本研究では、血友病診療と臨床研究の基本とも言うべき FVIII, FIX 測定法および、FVIII, FIX インヒビター測定法の開発とそれらの共通化・標準化を行う。これにより、インヒビター患者を含む血友病の正確な重症度診断とインヒビター力価測定が可能となり、血友病の実態把握と診療ガイドライン策定のための基盤が整備されることになる。

4. 第 4 研究では、インヒビターの発生要因の分析と発生機序の解明に関する研究を行う。

現在最もホットな議論となっているインヒビター発生要因の分析は、日常の血友病診療では早急に対応・解決すべき重要な課題の一つである。患者側要因としては FVIII, FIX 遺伝子解析や蛋白構造と機能相関の解析が必須であるが、解析施設のセンター化により全国レベルでのより迅速で、より均一で、より正確な検査、解析情報の提供が可能となる。治療側要因としては、製剤の種類や投与法の比較検討により、インヒビター発生のリスクファクターの抽出が可能となる。発生機序の解明は極めて困難で大きな課題であるが、疫学、統計学、血液凝固学、免疫学、分子生物学等の方法論と知恵を結集して、機序解明に挑戦する。

B. 研究方法

1. インヒビター発生患者の実態ならびにインヒビター発生要因に関する後方視的調査研究（第1研究）

（分担研究者：白幡 聡）

本年度は、平成19年度に作成した実施計画書（平成20年4月22日に奈良県立医科大学附属病院臨床研究審査委員会にて承認）に従い、「Japan Hemophilia Inhibitor Study (J-HIS1)」を実施する。インヒビターの実態把握に特化した後方視的全国調査である。本研究では協力者として国内FVIII, FIX製剤および、インヒビター用止血製剤の製造・販売企業の協力を求め、平成19年度に選定したCRO（(株)名古屋臨床薬理研究所）を介して全国調査を実施する。

2. 新規血友病患者のデータベース構築によるコホート研究（第2研究）

（分担研究者：瀧 正志）

血友病研究の全ての基礎データとなる前方視的な新規患者の全国登録を行う。平成19年度に構築した前方視的登録システムを用いて調査研究を実施する。上記1.と同様、委託CROと企業の協力の下に行う。

上記第1、2研究には、全国の小児慢性特定疾患治療研究申請書が協力施設の選定上有用と考えられるので、国立成育医療センターの成育政策科学研究部の協力を要請する。

3. インヒビターの検出・診断の標準化に関する研究（第3研究）

（分担研究者：福武勝幸）

FVIII, FIX活性の定量法、特に、微量測定法を開発し、一般化する。活性測定法は凝固一段法とする。これらの測定法の標準化を図るための方法論を討議し、計画して実施する。

具体的には、全自動血液凝固検査測定機器としてACL9000を、APTT試薬としてヒモスアイエル APTT-SPを基準測定法および試薬として用いて、凝固一段法の標準化を図る。Bethesda法とNijmegen変法を比較して、正常プール血漿に1/20量の2N緩衝化イミダゾールを添加する新しいTokyo変法を創出し、本変法の普遍性を検証する。

4. インヒビターの発生要因の分析と発生機序の解明に関する研究（第4研究）

（分担研究者：嶋 緑倫）

①血友病遺伝子解析センターの構築を目的に、血友病Aの遺伝子解析システムを確立し、センターを設立する。測定系として、キャピラリー型オートシーケンサーによる第VIII因子遺伝子全領域の直接シーケンス法の有用性を検討する。

②インヒビター発生機序におけるサイトカインの関与を知る目的でBAFFを測定する。

③インヒビターの凝血的、免疫学的測定法に関する研究として、ビーズ法による抗第VIII因子抗体測定系を開発する。また、インヒビターの因子活性阻害機序について新たにトロンビン生成試験を用いた評価法を開発する。

【倫理面への配慮】

第1～4研究のうち、

第1研究：インヒビター発生患者の実態ならびにインヒビター発生要因に関する後方視的調査研究

1) インヒビター発生患者の実態調査 (J-JIS1)

2) 20歳未満血友病患者のインヒビター発生に関する後方視的調査研究 (J-HIS1/U20)

第2研究：新規血友病患者のデータベース構築によるコホート研究

ヘルシンキ宣言、疫学研究に関する倫理指針（平成 19 年 11 月 1 日 文部科学省・厚生労働省）に従って実施する。そのため、同指針に従い、奈良県立医科大学附属病院臨床研究審査委員会（IRB）の審査承認を得る（平成 20 年 4 月 22 日に承認済）。また、各施設での倫理委員会の承認が必要な場合は、各施設にて取得する。

第 3 研究：インヒビターの検出・診断の標準化に関する研究については基礎的な研究であり、個人情報が必要としないことから、検査の残余検体を用いて匿名化の上、試験に用いる。

第 4 研究：インヒビターの発生要因の分析と発生機序の解明に関する研究では、対象となる患者・代諾者に十分な説明を行い、また、文書にて同意書を取って実施する。血友病遺伝子解析に関する研究に関しては、既に奈良県立医科大学の倫理委員会の承認を取得済みである。

C. 研究結果

1. インヒビター発生患者の実態ならびにインヒビター発生要因に関する後方視的調査研究（第 1 研究）[分担研究者：白幡 聡、研究協力者：瀧 正志、日笠 聡、岡 敏明、三間屋純一]

平成 19 年度作成した、実施計画書、保護者への説明書および同意書及び調査票（症例報告書）を用いて株式会社名古屋臨床薬理研究所（伊藤順治代表、後藤倫代氏）に委託し、調査を実施した。

「インヒビター発生患者の実態調査（J-HIS1）」では、2 年間にわたる調査の結果、目標症例数 150 例に対して、解析可能症例が 106 例（70.7%）集積された。このうち、インヒビター消失例 53 例（50%）における、各種要因のロジスティック回帰分析から、インヒビター発生までの治療方法（出血時投与か定期補充療法か）とインヒビター最高値が、消失率に強い影響を与

えることが判明した。「20 歳未満血友病患者のインヒビター発生に関する後方視的研究（J-HIS1/U20）」では、遺伝子組換え製剤が発売された 1988 年以降の治療歴を調査しうる患者の中で、製剤投与開始後 2 年間のインヒビター発生状況とインヒビター発生要因、特に、使用凝固因子製剤の種類によるインヒビター発生率の比較検討を行った。解析可能例は、血友病 A が 153 例で、発生は 41 例（26.8%）であった。解析の結果、インヒビター発生に及ぼす有意差のある背景因子としては、重症度と家系内のインヒビター保有血友病患者の存在の 2 つであった。今回の調査の最大の成果は、血漿由来第 VIII 因子製剤と遺伝子組換え第 VIII 因子製剤の両方でインヒビター発生率に差異を認めなかったことである。

J-HIS1 と J-HIS1/U20 の成果の詳細は、平成 21 年度分担（白幡）報告書を参照のこと。

2. 新規血友病患者のデータベース構築によるコホート研究（第 2 研究）[分担研究者：瀧 正志、研究協力者：白幡 聡、日笠 聡、岡 敏明、三間屋純一]

平成 19 年度作成した、実施計画書、保護者への説明書および同意書及び調査票（症例報告書）を用いて株式会社名古屋臨床薬理研究所（伊藤順治代表、後藤倫代氏）に委託し、調査を実施した。前方視的調査研究により、計 40 例（血友病 A が 38 例、血友病 B が 2 例）の登録とデータ収集が可能であった。症例数が少ないことから、今回のデータ解析では有意な要因分析は不可能であったが、今後も継続して新規患者の登録をデータベース化することで、今後の血友病治療における臨床研究の基盤整備を図る。J-HIS2 の成果の詳細は平成 21 年度分担（瀧）報告書を参照のこと。

3. インヒビターの検出・診断の標準化に関

する研究 (第 3 研究) [分担研究者: 福武勝幸、研究協力者: 嶋 緑倫、高松純樹、種市麻衣子]

測定機器 ACL9000 と APTT 試薬ヒューズアイエル APTT-SP を基準測定系とし、第 VIII 因子活性測定法の精度を検討し、インヒビター測定の方法である Bethesda を改良した Nijmegen 変法をさらに改良し、多くの検査室において簡便に導入できるように Tokyo 変法を設定した。それは、正常プール血漿に 1/20 量の 2N 緩衝化イミダゾールを添加するものである。その成果の詳細は平成 21 年度分担 (福武) 報告書を参照のこと。

4. インヒビターの発生要因の分析と発生機序の解明に関する研究 (第 4 研究) [分担研究者: 嶋 緑倫、研究協力者: 福武勝幸、高松純樹、種市麻衣子]

血友病 A の分子生物学的解析では、平成 19 年度に開発した第 VIII 因子のプロモーター、全エキソンおよびエキソン/イントロン境界領域を網羅して直接シーケンシングを行う解析システムを用いた。合計 38 人 (35 家系) の遺伝子解析をおこなった。内訳は、イントロン 22 逆位 7 名、ナンセンス変異 9 名、ミスセンス変異 10 名 (9 家系)、欠失 4 名、挿入 2 名、スプライシング変異 6 名 (4 家系) であった。うち 8 変異は血友病 A 遺伝子変異データベース HAMSTeRS に未登録であった。さらに、25 人 (19 家系) の保因者診断を行った。うち、19 名が保因者、6 名が非保因者と診断された。なお、血友病遺伝子解析センターとして、東京医科大学臨床検査医学講座、名古屋大学医学部血液内科学講座、同保健学科病因・病態検査学科、および奈良県立医科大学小児科学講座の 3 施設を選択した。

インヒビター発生機序におけるサイトカインの関与を知る目的で、BAFF を測定したところ、BAFF は健常者およびインヒビ

ター非保有血友病患者に比べてインヒビター保有患者では有意に高値を示した ($p < 0.05$)。

また、インヒビターの凝血的、免疫学的特性に関する研究として平成 19 年度にビーズ法によるインヒビターを含む抗第 VIII 因子抗体の測定法を確立した。

血友病 A および血友病 B インヒビターの因子活性抑制機序に関する検討では、血友病 A の凝固能を *in vivo* の細胞基盤モデルに基づいて評価する方法としてトロンビン生成試験を考案した。その成果の詳細は、平成 21 年度分担 (嶋) 報告書を参照のこと。

D. 考察

「インヒビター発生患者の実態ならびにインヒビター発生要因に関する後方視的調査研究 (第 1 研究)」のうち、「インヒビター発生患者の実態調査 (J-HIS1)」では、2 年間にわたる調査の結果、目標症例数 150 例に対して、解析可能症例が 106 例 (70.7%) 集積された。このうち、インヒビター消失例 53 例 (50%) における、各種要因のロジスティック回帰分析から、インヒビター発生までの治療方法 (出血時投与か定期補充療法か) とインヒビター最高値が、消失率に強い影響を与えることが判明した。過去に、インヒビター発生要因に関して、患者側要因と治療側要因に関するリスクファクターの解析は数多くあるものの、本研究のごとき、インヒビター消失に関する要因の調査成績は極めて少なく、貴重なデータと考えられる。

また、第 1 研究のもう 1 つのパートである、「20 歳未満血友病患者のインヒビター発生に関する後方視的研究 (J-HIS1/U20)」では、遺伝子組換え製剤が発売された 1988 年以降の治療歴を調査しうる患者の中で、製剤投与開始後 2 年間のインヒビター発生状況とインヒビター発生要因、特に、使用凝固因子製剤の種類によるインヒビター発

生率の比較検討を行った。解析可能例は、血友病 A が 153 例で、発生は 41 例 (26.8%) であった。解析の結果、インヒビター発生に及ぼす有意差のある背景因子としては、重症度と家系内のインヒビター保有血友病患者の存在の 2 つであった。一方、出血時投与に比べて定期補充療法を受けている患者では、インヒビター発生率が低いという既報告があるが、本研究では両者に差はなかった。

今回の調査の最大の成果は、血漿由来第 VIII 因子製剤と遺伝子組換え第 VIII 因子製剤の両者でインヒビター発生率に差異を認めなかったことである。

「新規血友病患者のデータベース構築によるコホート研究 (第 2 研究)」は、前方視的研究である。2008~2009 年の 2 年間で計 40 例 (血友病 A 38 例、B 2 例) の登録とデータ収集が行われた。この数は、目標症例数 100 例/年を大きく下回っており、今回のデータ解析では有意な要因分析は不可能であった。今後、継続して新規患者の登録とデータベース化を図る必要がある。

「インヒビターの検出・診断の標準化に関する研究 (第 3 研究)」は、わが国では初の第 VIII、第 IX 因子インヒビター測定法の標準化を目指す検査医学的研究である。本研究では、まずインヒビター力値測定的前提となる、第 VIII、第 IX 因子測定法の標準化が必要であった。昨年度と本年度で、測定機器 (ACL9000) と APTT 試薬ヒモスアイエル APTT-SP を基準測定系と定め、インヒビター力値測定法として Tokyo 変法を設定した。キーポイントは、正常プール血漿に 1/20 量の 2N 緩衝化イミダゾールを添加することであった。今後、サーベイランス作業によって本変法の普遍性を検証し、施設間較差を解消する必要がある。

「インヒビターの発生要因の分析と発生機序の解明に関する研究 (第 4 研究)」では、まず、昨年度においてインヒビター発生の

患者側要因として重要と考えられる第 VIII 因子遺伝子の解析法を検討し、直接シーケンス法が迅速かつ正確で、多数症例の遺伝子解析が可能であることを確認した。本年度は 13 人 (13 家系) の解析を行い、加えて、14 人 (10 家系) の保因者診断を行った。直接シーケンス法は実際に極めて有用であった。また、インヒビター抑制機序に関する検討についてはトロンビン生成測定法を用いて行い、組織因子にエラジン酸を添加する測定系が極めて有用性が高いと判明した。

E. 結論

本研究の最終年度も、4 つのプロジェクトを並行して実施した。「インヒビター発生患者の実態ならびにインヒビター発生要因に関する後方視的調査研究 (第 1 研究)」として、「インヒビター患者の実態調査 (J-HIS1)」と「20 歳未満血友病患者のインヒビター発生に関する後方視的研究 (J-HIS1/U20)」を実施した。本研究の最大の成果の一つは、インヒビター消失率にはインヒビター発生までの治療方法 (出血時投与か定期補充療法か) とインヒビター最高値が強い影響を与えること、もう一つは、インヒビターの発生率には、血漿由来製剤と遺伝子組換え製剤とで差異がないことを明らかにしたことである。

「新規血友病患者のデータベース構築のためのコホート研究 (第 2 研究)」を実施した。集積症例数が不十分で、有意な解析は不能であった。今後の継続性が求められる。

「第 VIII、第 IX 因子インヒビター検出・診断の標準化に関する研究 (第 3 研究)」では、第 VIII、第 IX 因子凝固一段法およびインヒビター測定法の主要な要素と考えられる測定機器 (ACL9000) と APTT 試薬 (ヒモスアイエル APTT-SP) を用いてインヒビター測定法を検討し、Tokyo 変法を設定した。

「インヒビター発生要因の分析と発生機序の解明 (第 4 研究)」では、患者側要因として重要な第 VIII 因子遺伝子解析を行い、直接シーケンス法が有効であることを示した。また、本法は保因者診断にも有用であった。抗第 VIII 因子抗体測定法 (ビーズ法) を開発した他、インヒビターの因子活性抑制機序の評価には、トロンビン生成試験が有用であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

[原著、総説等]

1) 吉岡 章 : 血友病 B の Translational research—私の血友病診療と研究の軌跡—。日本小児科学会雑誌 113(9):1365-1372, 2009

2) Tanaka Y, Shinohara Y, Narikawa K, Kumai T, Takakura Y, Sakurai Y, Tanaka I, Shima M, Yoshioka A: Arthroscopic synovectomies combined with reduced weight-bearing using patella tendon-bearing braces were very effective for progressed haemophilic ankle arthropathy in three paediatric patients. Haemophilia 15(3): 833-6, 2009

3) 吉岡 章 : ISTH Council Meeting (理事会) 報告書。2008 年国際血栓止血学会 SSC 報告書 7-15, 2009

4) 吉岡 章 : 第 54 回 SSC 小委員会報告 3:Factor VIII and IX. 2008 年度国際血栓止血学会 SSC 報告書 135-149, 2009

5) 白幡 聡 : 血友病 A の疫学と病因。小児看護 32(12):1564~1571, 2009

6) 瀧 正志 : 血友病に対する補充療法の革新—定期補充療法—。聖マリアンナ医科大学雑誌 37(5):319-325, 2009

7) 山崎哲、山崎法子、鈴木典子、後藤宏実、高山成伸、瀧 正志 : 第 VIII 因子インヒビター測定法 4 法の特性比較と補正值による評価法の検討。日本検査血液学会雑誌

10(2):167-173, 2009

8) Takeyama M, Nogami K, Okuda M, Shima M. Von Willebrand factor protects the Ca²⁺-dependent structure of the factor VIII light chain. British Journal of Haematology 146(5) : 531-537, 2009

9) Takeyama M, Nogami K, Okuda M, Shima M. Identification of a protein S-interactive site within the A2 domain of the factor VIII heavy chain. Thrombosis and Haemostasis 102(4) : 645-655, 2009

10) Nogami K, Nishiya K, Saenko EL, Takeyama M, Ogiwara K, Yoshioka A, Shima M. Identification of plasmin-interactive sites in the light chain of factor VIII responsible for proteolytic cleavage at Lys36. Journal of Biological Chemistry 284(11) : 6934-6945, 2009

11) 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. International Journal of Hematology 90 (5) : 576-582, 2009

G. 知的財産権の出願・登録情報

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

研究構成

第1研究： 略称 J-HIS1 ・ J-HIS1/U20

- ・ インヒビター患者の実態調査
- ・ 20歳未満血友病患者のインヒビター発生要因に関する後方視的研究

第2研究： 略称 J-HIS2

- ・ 新規血友病のデータベース構築によるコホート研究

第3研究：

- ・ インヒビターの検出・診断の標準化に関する研究

第4研究：

- ・ インヒビターの発生要因の分析と発生机序の解明に関する研究



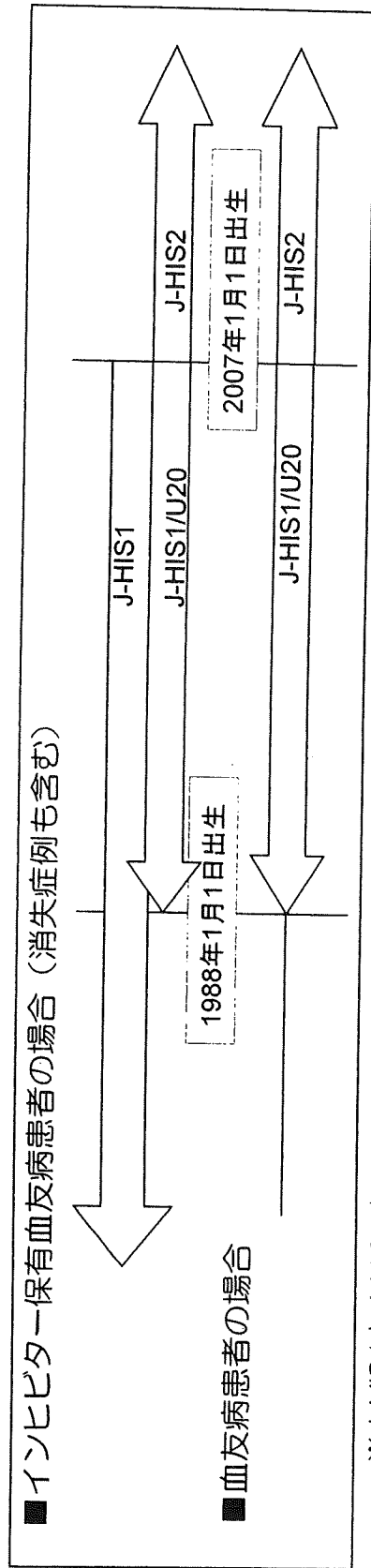
(Japan Hemophilia Inhibitor Study)

「第Ⅷ因子、第Ⅸ因子製剤のインヒビター発生要因に関する研究」

J-HIS研究とは、

第Ⅷ因子、第Ⅸ因子製剤のインヒビター発生に関する疫学研究で、以下3つの研究を同時に実施します。

J-HIS 1	「インヒビター発生患者の実態調査」 【対象】インヒビター発生患者（消失症例も含む）
J-HIS 1/U20	「20歳未満血友病患者のインヒビター発生に関する後方視的研究」 J-HIS1付随研究【対象】20歳未満の血友病患者
J-HIS 2	「新規血友病患者のデータベース構築によるコホート研究」 【対象】2007年1月1日以降に出生した先天性血友病患者

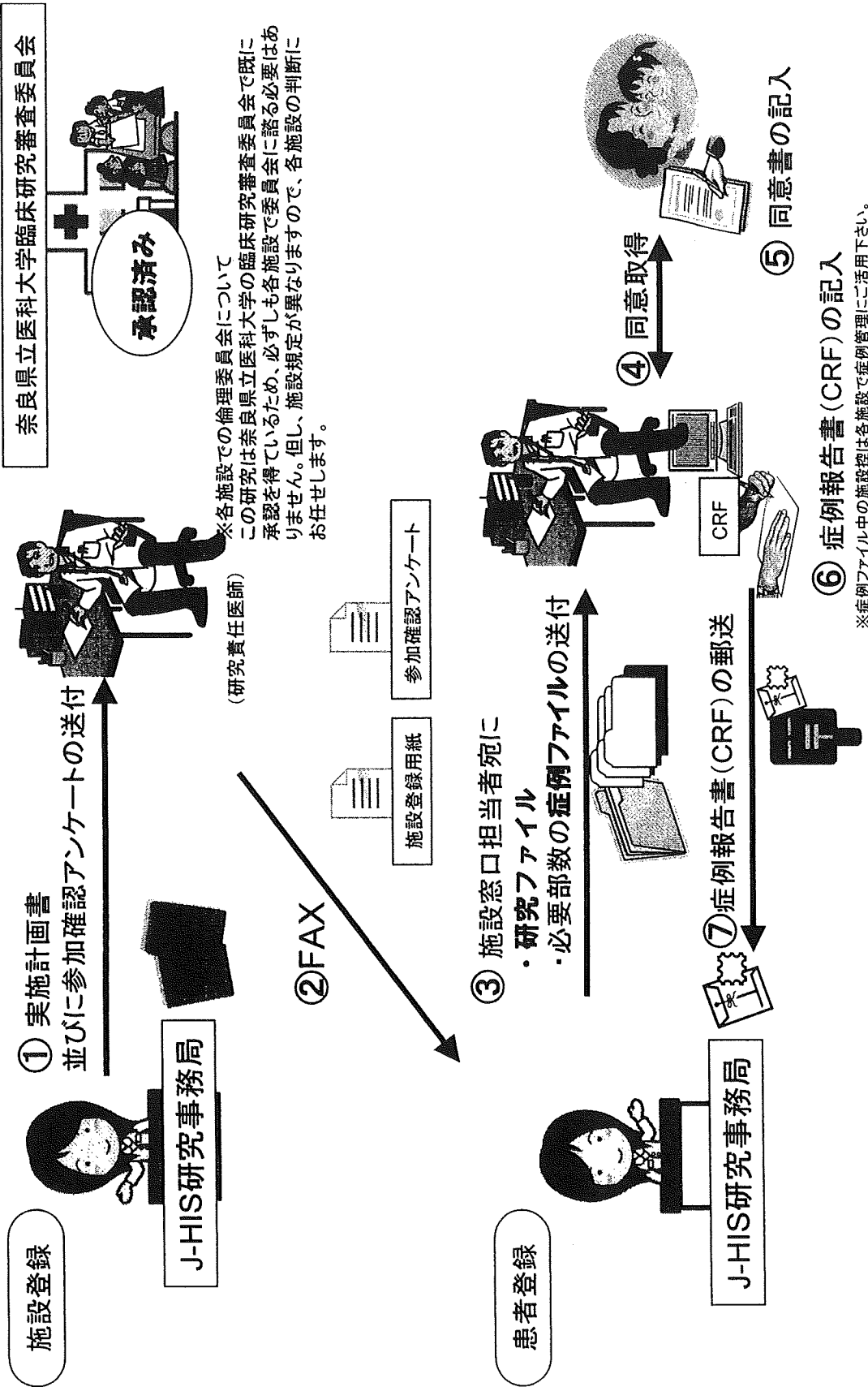


※J-HIS1とJ-HIS1/U20は、調査項目が同一のため、患者説明文書・症例報告書は同一のものを使用します。

J-HIS研究にご協力をお願いいたします。

J-HIS研究の流れ

J-HIS 1 ……「インビビター発生患者の突発調査」
 J-HIS 1/U20 ……「20歳未満血友病患者のインビビター発生に関する後方視的研究」
 J-HIS 2 ……「新線血友病患者のデータベース構築によるコホート研究」



※各施設での倫理委員会について
 この研究は奈良県立医科大学の臨床研究審査委員会で既に承認を得ているため、必ずしも各施設で委員会に諮る必要はありません。但し、施設規定が異なりますので、各施設の判断にお任せします。

※症例ファイル中の施設は各施設で症例管理にご活用下さい。

J-HIS1

「インヒビター発生患者の実態調査」

【目的】血友病患者のインヒビター発生要因の検討

【研究デザイン】インヒビター保有血友病患者の実態調査

【選択基準】

- 過去に一度でもインヒビターの発生を確認した先天性血友病患者
- 患者から文書による同意を得ていること
- 患者が未成年の場合は保護者より同意を得ていること。
- 但し、患者が16歳以上の場合は、本人からも同意を得ていること

【実施期間】2008年1月1日から2009年10月31日までとする

【目標登録症例数】約150例とする。

なお、研究期間中は、150例に達した場合でも、登録を行う事とする。

J-HIS1/U20

「20歳未満血友病患者のインヒビター発生に関する後方視的研究」

【目的】 J-HIS1の付随研究として、リコンビナント製剤が発売された1988年以降の治療歴を調査できる主要血友病施設を選定し20歳以下の血友病患者を対象として、凝固因子製剤の投与開始後2年間のインヒビターの発生状況、凝固因子製剤の使用状況を更に詳細に調査する事により、インヒビター発生要因、特に使用凝固因子製剤の種類におけるインヒビター発生の比較検討を行う。

【研究デザイン】

主要血友病診療施設における20歳未満血友病患者を対象とした、横断研究背景因子とくに投与された凝固因子製剤の種類を比較する研究

【選択基準】

- 1988年1月1日から2006年12月31日までに出生した先天性血友病患者
- 凝固因子製剤の初回投与から2年間の製剤投与歴が把握できる
- 凝固因子製剤の初回投与から2年間のインヒビターの有無が確認できる
- 保護者から文書による同意を得ていること
- 16歳以上の患者については、本人からも文書による同意を得ていること

【実施期間】 2008年1月1日から2009年10月31日までとする。

【目標登録症例数】 300例

なお、研究期間中は、300例に達した場合でも、登録を行う事とする。

J-HIS2

「新規血友病患者のデータベース構築によるコホート研究」

【目的】

新規血友病患者を長期的に前向きに調査することで、インヒビター発生のリスク要因を解析する。また、血友病患者の登録をデータベース化する事で、今後の血友病研究における基盤整備を図る。

【研究デザイン】 新規発生血友病患者を対象としたコホート研究

【選択基準】

- 2007年1月1日以降に出生した先天性血友病患者
- 保護者から文書による同意を得ていること
- 先天性血友病は遺伝性疾患であり、保護者の同意を取得することとする。
- 未同意の症例については、未同意症例として人数の把握のみ行う。

【実施期間】 2008年1月1日より～2027年12月31日までの20年間
追跡期間：血友病診断後、10年間

【登録症例数】 約2000例

研究成果の刊行に関する一覧表

【平成19年】

著書

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	ページ
吉岡 章、 杉本充彦	アンチトロンビン (AT), プロテインC (PC), プロテインS (PS)	橋本信也	最新 臨床検査のABC	医学書院	東京	89-90
吉岡 章、 田中一郎	その他の凝固因子	橋本信也	最新 臨床検査のABC	医学書院	東京	91-93
吉岡 章	血液・造血器疾患	飯沼一字、 有坂 治、 竹村 司、 渡辺 博	小児科学・新生児学テキスト (全面改訂第5版)	診断と治療社	東京	445-470
田中一郎、 吉岡 章	血友病	大田 健、 奈良信雄	今日の診断基準	南江堂	東京	476-477
田中一郎、 吉岡 章	von Willebrand病	大田 健、 奈良信雄	今日の診断基準	南江堂	東京	478-479
白幡 聡	von Willebrand病に対する治療法は？	押味和夫、 別所正美、 岡本真一郎、 加藤 淳	EBM 血液疾患の治療 2008-2009	中外医学社	東京	506-510
瀧 正志	血友病	五十嵐 隆	小児科診療ガイドライン -最新の治療方針-	総合医学社	東京	226-229

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ
白幡 聡	海外における遺伝子組換え活性型凝固第VII因子製剤 (注射用ノボセプン®) の高用量単回投与に関する臨床研究	日本血栓止血学会誌	18(3)	255-264
白幡 聡、嶋 緑倫、岡 敏明、天野景裕、花房秀次、瀧 正志、三間屋純一、松下 正、高松純樹、日笠 聡、小阪嘉之、須賀健一、酒井道生、梶原真清恵、高田 昇、吉岡 章	国内における遺伝子組換え活性型凝固第VII因子製剤 (注射用ノボセプン®) の高用量単回投与に関する臨床研究 第I相試験結果-安全性についての報告	日本血栓止血学会誌	18(6)	614-618
白幡 聡	ルリオクトゴクアルファ (遺伝子組換え)	クリニカルプラクティス	26(7)	572-574
Tatsunami S, Taki M, Kuwabara R, Mimaya J, Shirahata A	Tracing patients with lipodystrophy on the bubble chart of antiretroviral drug usage resulted from categorical principal component analysis	56 th Session of the ISI		4 pages in CD Rom

Nogami K, <u>Shima M</u> , Giddings JC, Takeyama M, Tanaka I, <u>Yoshioka A</u>	Relationship between the binding sites for von Willebrand factor, phospholipid, and human factor VIII C2 inhibitor alloantibodies within the factor VIII C2 domain	International Journal of Hematology	85(4)	317-322	2007
Nogami K, Saenko EL, Takeyama M, Giddings JC, <u>Yoshioka A</u> , <u>Shima M</u>	Identification of a thrombin-interactive site within the FVIII A2 domain that is responsible for the cleavage at Arg372	British Journal of Haematology	140(4)	433-443	2008

【平成20年】

著書

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	ページ	出版年
田中一郎、 <u>吉岡 章</u>	血友病の歴史	白幡 聡	血友病の基礎と臨床	医薬ジャーナル社	東京	20-29	2009
<u>福武勝幸</u>	血友病の病態 1) 止血機構	白幡 聡	血友病の基礎と臨床	医薬ジャーナル社	東京	38-45	2009
<u>三間屋純一</u>	臨床症状	白幡 聡	血友病の基礎と臨床	医薬ジャーナル社	東京	106-116	2009
長江千愛、 <u>瀧 正志</u>	血友病の止血療法1) 補充療法 (iv) 類縁疾患	白幡 聡	血友病の基礎と臨床	医薬ジャーナル社	東京	164-173	2009
<u>岡 敏明</u>	血友病の止血療法3) 補助的治療	白幡 聡	血友病の基礎と臨床	医薬ジャーナル社	東京	182-189	2009
<u>瀧 正志</u>	定期補充療法	白幡 聡	血友病の基礎と臨床	医薬ジャーナル社	東京	190-197	2009
<u>嶋 緑倫</u>	インヒビター保有患者の治療 (i) 止血治療	白幡 聡	血友病の基礎と臨床	医薬ジャーナル社	東京	216-235	2009
<u>白幡 聡</u>	凝固因子製剤改良の方向性	白幡 聡	血友病の基礎と臨床	医薬ジャーナル社	東京	280-289	2009
<u>高松純樹</u>	安全な製剤を供給するためには	白幡 聡	血友病の基礎と臨床	医薬ジャーナル社	東京	318-324	2009

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>白幡 聡</u> 、 <u>嶋 緑倫</u> 、 <u>岡 敏明</u> 他	国内のインヒビター保有血友病患者における遺伝子組換え活性型血液凝固VII因子製剤(注射用ノボセブン®)の高用量単回投与に関する研究	血栓止血誌	19 (2)	244-256	2008

立浪 忍、三間屋純一、白幡 聡 他	本邦のHIV感染血友病におけるHIV/AIDS関連の集計数	日本エイズ学会誌	10 (3)	131-136	2008
Tatsunami S, <u>Mimaya J, Shirahata A, et al.</u>	Current status of Japanese HIV infected patients with coagulation disorders: coinfection with both HIV and HCV.	International Journal of Hematology	88	304-310	2008
白幡 聡、酒井道生	インヒビター保有血友病患者の治療：バイパス製剤をめぐる最近の話題	日本小児血液学会雑誌	22	167-172	2008
酒井道生、白幡 聡	血友病Aの凝固因子補充療法とEBM	血液フロンティア	18 (9)	1423-1433	2008
<u>Taki M, Shirahata A</u>	Current situation of regular replacement therapy (prophylaxis) for haemophilia in Japan.	Haemophilia	15 (1)	48-82	2009
瀧 正志	血友病に対する一次定期補充療法の動向	日本小児血液学会雑誌	22 (3)	173-178	2008
瀧 正志	血友病インヒビターの産生と制御	臨床検査	52 (13)	1593-1597	2008
Nogami K, Nishiya K, Evgueni LS, Takeyama M, Tanaka I, <u>Yoshioka A, Shima M</u>	Identification of a plasmin-interactive site within the A2 domain of the factor VIII heavy chain	Biochimica et Biophysica Acta	1784 (5)	753-763	2008
Takeyama M, Nogami K, Okuda M, Sakurai Y, Matsumoto T, Tanaka I, <u>Yoshioka A, Shima M</u>	Selective factor VIII and V inactivation by iminodiacetate ion exchange resin through metal ion adsorption	British Journal of Haematology.	142 (6)	962-970	2008
柴田真理、櫻井嘉彦、山田佳代、嶋 緑倫、飯田順三、吉岡 章	多彩な解離性障害を呈した重症型血友病Aの1男子例	日本小児科学会雑誌	112 (8)	1266-1270	2008
Takeda T, Sakurai Y, Tatsumi K, Kato J, Kasuda S, <u>Yoshioka A, Shima M</u>	Elevation of B cell-activating factor belonging to the tumour necrosis factor family (BAFF) in haemophilia A patients with inhibitor	Thrombosis and Haemostasis	101 (2)	408-10	2009
Soeda T, Nogami K, Nishiya K, Takeyama M, Ogiwara K, Sakata Y, <u>Yoshioka A, Shima M</u>	The factor VIIIa C2 domain (residues 2228-2240) interacts with the factor IXa Gla domain in the factor Xase complex	The Journal of Biological Chemistry	284 (6)	3379-88	2009
Tatsumi K, Ohashi K, <u>Shima M, Nakajima Y, Okano T, Yoshioka A</u>	Therapeutic effects of hepatocyte transplantation on hemophilia B	Transplantation	86 (1)	167-170	2008
Tatsumi K, Ohashi K, Kataoka M, Tateno C, Shibata M, Naka H, <u>Shima M, Hisanaga M, Kanehiro H, Okano T, Yoshizato K, Nakajima Y, Yoshioka A</u>	Successful in vivo propagation of factor IX-producing hepatocytes in mice: potential for cell-based therapy in haemophilia B	Thrombosis and Haemostasis	99 (5)	883-891	2008

嶋 緑倫	血友病の治療—最近の進歩	日本医事新報	4413	59-66	2008
野上恵嗣, 吉岡 章	血友病Aインヒビターに対するバイパス止血療法の新展開	日本検査血液学会雑誌	9(1)	1-7	2008
田中一郎, 嶋 緑倫	海外のガイドラインにみるインヒビター保有血友病患者に対する止血治療の原状—わが国のガイドライン作成に向けて—	日本小児血液学会雑誌	22(3)	179-187	2008
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—	日本血栓止血学会誌	19(1)	140-153	2008
松下 正, 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, 田中一郎, 三間屋純一, 吉岡 章, 嶋 緑倫	インヒビターのない血友病患者の急性止血・処置・手術における凝固因子補充療法のガイドライン	日本血栓止血学会誌	19(4)	510-519	2008
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	インヒビター保有先天性血友病患者に対する止血ガイドライン	日本血栓止血学会誌	19(4)	520-539	2008

【平成21年】
雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
吉岡 章	血友病BのTranslational research—私の血友病診療と研究の軌跡—	日本小児科学会雑誌	113(9)	1365-1372	2009
Tanaka Y, Shinohara Y, Narikawa K, Kumai T, Takakura Y, Sakurai Y, Tanaka I, Shima M, Yoshioka A	Arthroscopic synovectomies combined with reduced weight-bearing using patella tendon-bearing braces were very effective for progressed haemophilic ankle arthropathy in three paediatric patients	Haemophilia	15(3)	833-836	2009
吉岡 章	ISTH Council Meeting (理事会) 報告書	2008年度国際血栓止血学会SSC報告書		7-15	2009
吉岡 章	第54回SSC小委員会報告 3:Factor VIII and IX	2008年度国際血栓止血学会SSC報告書		135-149	2009
白幡 聡	血友病Aの疫学と病因	小児看護	32(12)	1564-1571	2009
瀧 正志	血友病に対する補充療法の革新—定期補充療法—	聖マリアンナ医科大学雑誌	37(5)	319-325	2009
山崎 哲, 山崎法子, 鈴木典子, 後藤宏実, 高山成伸, 瀧 正志	第VIII因子インヒビター測定法4法の特性比較と補正值による評価法の検討	日本検査血液学会雑誌	10(2)	167-173	2009