

201024129A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

後天性血友病XIII(13)の実態調査、
発症機序の解明と治療方法の開発
に関する研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 一 瀬 白 帝

平成23(2011)年 3月

目 次

I. 研究班 班員名簿	1
II. 総括研究報告	3
研究代表者 一瀬 白帝	
III. 分担研究報告	21
坂田 洋一 自治医科大学医学部分子病態研究部 教授	
矢富 裕 東京大学大学院医学系研究科臨床病態検査医学 教授	
丸山 征郎 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 特任教授	
川前 金幸 山形大学医学部麻酔科学講座 教授	
重松 宏 東京医科大学血管外科 主任教授	
小林 隆夫 県西部浜松医療センター 院長	
村田 幸平 吹田市民病院外科 主任部長	
池田 正孝 大阪大学大学院外科学講座消化器外科学 助教	
湯川 真生 近畿大学医学部奈良病院外科 准教授	
杉田 憲一 獨協医科大学小児科学 教授	
前田 美穂 日本医科大学小児科 教授	
川杉 和夫 帝京大学医学部内科学講座 准教授	
石田 文宏 信州大学医学部内科学 准教授	
松下 正 名古屋大学医学部附属病院輸血部 教授	
嶋 緑倫 奈良県立医科大学小児科学 教授	
白幡 聡 産業医科大学小児科 名誉教授	
IV. 班会議	53
第1回プログラム	
第2回プログラム	
V. 研究成果の刊行に関する一覧表	55
VI. 参考資料	97

I. 研究班 班員名簿

後天性血友病XIII(13)の実態調査、発症機序の解明と治療方法の開発研究班

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	一瀬 白帝	山形大学医学部 分子病態学	教授
研究分担者	惣字利正善	山形大学医学部 分子病態学	講師
	岩田 宏紀	山形大学医学部 分子病態学	助教
	坂田 洋一	自治医科大学 分子病態治療研究センター 分子病態研究部	教授
	丸山 征郎	鹿児島大学医学部 システム血制御学	特任教授
	矢富 裕	東京大学医学部附属病院 検査部	教授
	池田 正孝	大阪大学大学院 医学系研究科 消化器外科	助教
	川前 金幸	山形大学医学部 麻酔科学	主任教授
	小林 隆夫	県西部浜松医療センター (産婦人科)	院長
	重松 宏	東京医科大学 血管外科	主任教授
	村田 幸平	市立吹田市民病院 外科	主任部長
	湯川 真生	近畿大学医学部奈良病院 乳腺外科・消化器外科	准教授
	石田 文宏	信州大学医学部 内科(2)	准教授
	川杉 和夫	帝京大学医学部 血液学	准教授
	嶋 緑倫	奈良県立医科大学 小児科 血液凝固学	教授
	白幡 聡	産業医科大学 小児科学	名誉教授
	杉田 憲一	獨協医科大学 小児科学	教授
前田 美穂	日本医科大学 小児科	教授	
松下 正	名古屋大学医学部附属病院 血栓止血学・輸血学	教授	
研究協力者	北島 勲	富山大学大学院医学薬学研究部 臨床分子病態検査学	教授
	高松 純樹	愛知県赤十字血液センター	所長
	福武 勝幸	東京医科大学 臨床検査医学	主任教授
	藤井 輝久	広島大学病院 輸血部	部長・准教授
	窓岩 清治	自治医科大学医学部 分子病態研究部	講師
	宮田 茂樹	国立循環器病研究センター 臨床検査科	医長
	江口 豊	滋賀医科大学附属病院 救急・集中治療部	教授
	小代 正隆	鹿児島県立大島病院 (血液・血管外科)	院長
	左近 賢人	西宮市立中央病院 (外科)	院長
	高野 邦夫	山梨大学医学部附属病院 第二外科(小児外科)	講師
	中野 昭公	名古屋大学医学部附属病院 消化器外科二	教授
	家子 正裕	北海道医療大学歯学部 内科学	教授
	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
	玉井 佳子	弘前大学医学部附属病院 輸血部	講師
	西川 拓朗	鹿児島大学医学部 小児科学	医員
	日笠 聡	兵庫医科大学 内科学講座 血液内科	講師
	松浦 康弘	成田赤十字病院 内科	副部長
	和田 英夫	三重大学大学院医学系研究科 臨床検査医学	准教授

Ⅱ. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

後天性血友病 XIII(13)の実態調査、発症機序の解明と治療方法の開発

研究代表者 一瀬 白帝 山形大学医学部 教授

研究要旨

研究の目的は、原因不明の出血性後天性凝固第 XIII (13)因子 (FXIII/13)欠損症と抗 FXIII/13 抗体による自己免疫性の後天性血友病(後天性血友病 13 と命名)の実態を明らかにし、検査、診断と治療の方法を確立することであり、本年度も、広報・調査活動、止血血栓学的臨床研究、病態の解析と診断に関する実験研究を実施した。

広報調査活動は予定した事項を完全に達成し、臨床研究でも 22 症例と少数ではあるが良好な止血管理を実現している。また、計 73 例の各種疾患の症例が個別の研究者に登録され、FXIII/13 の解析がなされた。

病態の解析と診断に関する実験研究では、FXIII/13 による架橋結合反応の解析や症例で発見されたインヒビターの解析を進めた。特に、本年度の詳細な生化学的研究の結果、精査した 22 症例中 6 例がインヒビターによる後天性血友病 13 であり、これらの 2 例は FXIII/13 の A サブユニット(FXIII/13-A)に対する抗体、3 例は B サブユニット(FXIII/13-B)に対する抗体、1 例は両者に対する抗体が原因であることが判明した。

その他、多くの班員が臨床研究を行ない、その成果を発表している。以下にその一部を簡単に記載するが、詳細は各分担研究報告書を参照して頂きたい。

以上、本班研究は順調に進行している。

研究分担者

惣宇利 正善

山形大学医学部 講師

岩田 宏紀

山形大学医学部 助教

坂田 洋一

自治医科大学 分子病態治療研究
センター 教授

矢富 裕

東京大学医学部附属病院 教授

丸山 征郎

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
特任教授

川前 金幸

山形大学医学部 教授

重松 宏

東京医科大学 主任教授

小林 隆夫
県西部浜松医療センター 院長
村田 幸平
市立吹田市民病院 外科主任部長
池田 正孝
大阪大学大学院医学系研究科 助教
湯川 真生
近畿大学医学部奈良病院 准教授
杉田 憲一
獨協医科大学 教授
前田 美穂
日本医科大学 教授
川杉 和夫
帝京大学医学部 准教授
石田 文宏
信州大学医学部 准教授
松下 正
名古屋大学医学部附属病院 教授
嶋 緑倫
奈良県立医科大学 教授
白幡 聡
産業医科大学 名誉教授

A. 研究目的

家族歴、既往歴のない重篤な出血症状と凝固第 XIII(13)因子(FXIII/13)の著減が認められる症例が増加しつつある。そこで、2009年に原因不明の後天性 FXIII/13 欠乏症と後天性血友病 13 の実態を明らかにし、検査、診断と治療の方法を確立することを目的として、本研究を開始した。2010年度からは、班員を増員し、後述する3つのサブグループを設けて、よりターゲットを絞って前述した目的を達成するための研究を継続中である。

B. 研究方法

1. 研究体制

研究代表者 1 名、研究分担者 18 名、研究協力者 18 名から成る。本年度は、分子病態、外科・救急、内科・小児科の各サブグループを構成

して、各々の課題に取り組んだ。

研究代表者は研究計画を立案し、研究分担者を指導して、本疾患を合併しやすい基礎疾患や病態の調査、生体内での FXIII/13 低下を反映する分子マーカーの検索、FXIII/13 低下のスクリーニング法の開発、インヒビターの作用メカニズムの同定、新しいインヒビタースクリーニング法の開発などを行った。また、全国の研究分担者と研究協力者は、症例の発掘と確認検査を行って診断し、精査のために検体を研究代表者に送付した。

研究代表者、研究分担者、研究協力者は、年に 2 回研究班会議を開催して、調査結果を解析、中間まとめの報告と討議、症例検討会、講演会などを行った。

2. 研究計画・方法

(1) 調査広報活動

年間症例数の目標を 100 名として、山形大学が主管して実施した。

(a) 血液学者、皮膚科、整形外科を対象に改良したアンケートを依頼して、実態調査を行った。なお、本年度は回答者にインセンティブとして図書券をお贈りした。

(b) 後天性血友病 13 疑いの症例についてコンサルテーションを継続し、形成しつつあるネットワークを拡大した。

(c) 関連の深い学会や研究会で、研究発表や講演等を行い、後天性血友病 13 に関する知識の伝達に努めた。

(d) 本疾患について啓発するポスターを改良して、2009年度よりも広い範囲に配布した。

(2) 止血血栓学的臨床研究

主に全国の研究分担者と研究協力者（計 36 名）が行った。

- (a) 症例の選別：本疾患疑いの症例を選択した。これとは別に、外科・救急領域、内科・小児科領域の各種疾患の症例を各サブグループのメンバーが抽出して解析した。
- (b) 基本検査項目：患者血漿の FXIII/13 因子活性、対照正常血漿と混合した後の残存 FXIII/13 因子活性、血漿および血清中の α_2 -Plasmin Inhibitor (α_2 PI) 活性を測定して、架橋 α_2 PI 量を算出し、生理的高分子基質の架橋結合反応のマーカーとした。
- (c) 追加検査：2010 年度からは、D-ダイマーと FDP、フィブリノゲン、FXIII/13 抗原量、 α_2 PI-Plasmin complex (PIC) などの測定を追加して、基礎疾患に応じて、FXIII/13 低下に影響あるいは相関し得る因子を探究した。
- (d) FXIII/13 製剤投与による止血管理：投与前後の薬理的効果、臨床的效果を検討した。
- (e) インヒビター例の代替的止血療法：FXIII/13 製剤投与により抗体価が上昇する可能性があるため、抗線溶薬による止血を試みた。
- (f) インヒビター例への免疫抑制療法：副腎皮質ステロイド、シクロフォスファミド、リツキシマブなどで抗体産生を阻止した。

(3) 病態と分子機序の解析に関する実験研究

主に分子病態サブグループの研究分担者が実施した。

- (a) FXIII/13 活性、抗原量、分子

量の測定

- (b) FXIII/13 インヒビターの検索
- (c) FXIII/13 結合抗体の検出
- (d) FXIII/13 活性化阻害物質の検出
- (e) FXIII/13 の生理的基質に結合する抗体の検出
- (f) 抗体の性状の検討：FXIII/13 補充療法と代替的止血療法に対する抗体価の推移の解析
- (g) FXIII/13 ノックアウトマウス (KO) におけるエンドトキシンの FXIII/13 に対する影響；山形大学で作製済の FXIII/13 ノックアウトマウスおよび野生型マウスに、リポポリサッカライドを投与して FXIII/13 の変動を解析した。

(4) インヒビターの検査と診断

分子病態サブグループの研究分担者が実施した。

- (a) 新しいインヒビター検出法の開発：2009 年度の成果を元にして、抗原・抗体複合体を検出する ELISA 法を開発した。
- (b) インヒビター診断のアルゴリズムの作成：新しい症例が発生した場合の検討項目を最も合理的かつ効率良く配置して診断確定に至るプロトコル試案を作成した。

(倫理面への配慮)

本研究では、重篤な出血症状を呈する症例の検体を使用して、各種の検査やタンパク質化学的実験を行うので、山形大学の倫理委員会の承認を得た後、各主治医が症例あるいはその家族から文書による同意を得た。

また、個体における実験で、各種の KO マウスを使用するため、山形大学の遺伝子組換え実験安全委員会の許可を

得て実施した。

倫理規定の遵守:新しいGCPの倫理規定(1997)を遵守し施行した。作成された統一の研究計画書の内容に関して各施設ごとに倫理委員会の承認を得た。

臨床研究参加における任意性の確保:本臨床試験への自発的意志に基づき同意が得られた症例のみを対象とした。なお、研究過程の如何なる時点における離脱も許容され、そのことにより診療上不利益を受ける事の無い旨明記した。

個人情報漏洩に対する防御:得られた情報は分類番号を付し個人が同定されないようにし一意の者が厳重に管理した。

検体使用目的に関する制限:検体の売買あるいは検体の本研究目的以外の使用は一切行なわない。

個人情報秘匿の担保:本研究で得られた成果の取り扱いは個人情報保護法に準拠する。

情報開示義務:本研究で得られた情報は対象者が希望する場合、結果が得られているものについては知見・解釈を含めて原則全面開示とする。

実験動物の取り扱い:「動物の愛護及び管理に関する法律」及び「カルタヘナ議定書趣旨」に準拠する。

C. 研究結果

1. 調査広報

2009年度の全国アンケート調査では59例の本疾患疑い例の回答があった。今年度は11月に改良版アンケートとポスターを1,577カ所に郵送して419カ所から回答を得た(表1)。内訳は皮膚科122(回答36%)、

整形外科105(29%)、血液学者192(23%)であった。本疾患疑い例は19症例であったが、その内2例は既にコンサルテーションをした患者であった。

また、調査活動再開の通知を国内血液関係3学会のHPと学会誌に掲載した。学会誌に総説、医学系新聞に1頁記事も掲載され、国内外の学会で講演して広報に努めた。総説、新聞、講演で知ったという相談が増えており、広報の成果が上がりつつある。コンサルテーションした主治医とのネットワークも広がっている。

2. 臨床研究

本年度は新たに22例(通算42例)のコンサルテーションを行った。内5例は、インヒビターを持つ後天性血友病13であった。別項で述べるように外科・救急、内科・小児科サブグループで合計73例が登録され、FXIII/13レベルと出血症状の関係が検討された。

グローバル凝固機能の測定によりFXIII/13活性低下例でトロンビン生成のパラメーターも低下していることが判明し、凝固異常との関連が示唆された。

特別検査では、混合試験は単純欠乏型と抗FXIII/13-Aインヒビター型を鑑別することには有用であるが、抗FXIII/13-B抗体型を検出できないことが判明した。

架橋 α_2 -PI量は、高度のFXIII/13活性低下の指標となることが初めて臨床例で確認された。

治療面ではFXIII/13製剤が止血に、抗FXIII/13インヒビター例では免疫抑制療法が著効し、死亡例はなかった。

また、後天性血友病13関連疾患

の新分類を提案して疾患概念を整理した(表 2, 図 1)。

2011年2月28日現在、実施しているスクリーニング検査を表 3 に示した。

3. 病態研究

臨床研究で通算 42 例が登録され、17 例(2011年2月28日現在)にインヒビターが検出されている。

これまでに抗 FXIII/13 自己抗体陽性であった 16 例を解析して全例とも IgG 型であることを確認した。世界で第 2, 3, 4, 5 例目の抗 FXIII/13-B 抗体を発見し、FXIII/13 活性低下は軽度で検査の時期によって変動する傾向があることを認めた。

FXIII/13-A インヒビター保有症例では、FXIII/13-A 抗原量が大きくばらつき、A₂B₂複合体量が著しく低下、遊離 FXIII/13-B 量が有意に増加、比活性は著しく低下していた。

FXIII/13-A と FXIII/13-B の結合を阻害する抗体が世界で初めて同定され、以前の症例が持っていた FXIII/13-A 活性化反応を阻害する抗体や FXIII/13-B に対する抗体などを含めると、インヒビターの標的部位は多岐にわたることが分かった。

なお、自己抗体を産生する原因を調べるために、FXIII/13-A, FXIII/13-B 遺伝子の多型性を調べたところ、健常対照と頻度が異なるタイプが見つかったが、症例数が少ないので有為差はなかった。

新開発の血餅退縮能検査を 3 例に適用し、退縮速度が低下していることを初めて臨床例で示した。

また、幹細胞移植において、FXIII/13 活性が激減後漸増するにも拘らず抗原量は維持されるとい

う新知見を得た。

4. 開発研究

ELISA 法を改良し、FXIII/13 抗原に結合したインヒビターを検出するシステムを開発した。新しい疑い症例発生時の検査、診断のアルゴリズム案を作成したが、なお改良が必要である。

抗 FXIII/13 抗体の簡便で迅速なスクリーニング方法を考案し、その開発を開始した。

D. 考察

本研究班は、引き続き後天性血友病 13 を廻る以下の 13 項目の課題(順不同)について検討している。

- 1) 実態が分からない
- 2) ルーチンの凝固時間測定では分からない
- 3) 適当なスクリーニング検査がない
- 4) FXIII/13 活性、抗原量の測定ができない、時間がかかる
- 5) インヒビターの検出が難しい
- 6) 一般的な FXIII/13 活性検査では生理的基質の架橋結合不全が検出できない
- 7) FXIII/13 活性低下が出血の原因かどうか分からない
- 8) 適正な FXIII/13 投与量が分からない
- 9) FXIII/13 投与が効いたのかどうか分からない
- 10) FXIII/13 投与量に保険上の制約がある
- 11) FXIII/13 濃縮製剤の代替薬、バイパス薬がない
- 12) リツキシマブの保険適応がない
- 13) 病名が適切でないという指摘がある

これらを、関連する幾つかの項目に

まとめて現状分析し、打開策を考案した。

1. 本疾患の実態

本年度の研究再開から報告書作成までの実質的な研究期間は7ヶ月であったが、今回のアンケート調査で回答のあった17症例と、コンサルテーションから実際に解析した22症例を合わせると、合計39例が新たに本疾患疑いとなったことになる。その内、インヒビターの存在が確認されたのは、6例であり、これまでの症例を加えると計26例のFXIII/13インヒビター症例が我が国に存在したことになる。

なお、単純なFXIII/13欠乏による出血症例と抗FXIII/13抗体が原因である後天性血友病13では、治療方法が異なるので峻別する必要がある。

今後、更に研究協力者を増員してネットワークの強化を図ったり、本研究を継続して広報の蓄積効果が出て来るようにすれば、国内での本疾患の実態は必ず明らかにすることができる。

2. 自己抗体の性状について

本研究で発見された抗FXIII/13抗体は、FXIII/13活性化を阻害するもの、FXIII/13活性自体を阻害するもの、FXIII/13-AとFXIII/13-Bの結合を阻害する全く新しいタイプの抗体、FXIII/13-Aに結合するもの、FXIII/13-Bに結合するものなどである。ただし、今のところA₂B₂複合体にのみ結合するものやA₂B₂複合体の解離を阻害するものの有無や、それぞれのサブユニットのどの部位に結合しているのかは不明である。

そこで、遺伝子組み換えで作製したFXIII/13-AやFXIII/13-Bの多数

の段階的短縮型タンパク質を利用して抗体の結合部位を調べたり、奥羽大の山本教授の協力を得てヒト型モノクローン抗体産生細胞株を樹立する実験を開始している。これが成功すれば、抗体の性状を更に詳細に調べることが可能になる。

また、ヒト型モノクローン抗体産生細胞株を樹立できれば、新しい方法による抗FXIII/13抗体検出にも利用できる。

3. 検査に関わる問題について

現行のルーチンな凝固時間測定法ではFXIII/13活性の低下を検出することは不可能なので、昨年開始した血小板/フィブリン血栓の退縮能を利用した迅速かつユビキタス（どの施設でも実施可能）かつ安価なスクリーニング法の開発を、東大の矢富グループが継続している。ただし、マウスに比べてヒトでは退縮能に与えるFXIII/13活性の影響は限定的で、5、10分目の値が異なるだけで、長時間経過すると差が認められない。即ち、ヒトではFXIII/13活性は退縮の速度を規定していることが判明した。

今後、更に研究を継続することにより、この新しい検査方法が全国で利用できるようになる可能性がある。

これまでのFXIII/13活性測定法は、生理的基質を用いていないため、FXIII/13活性値が必ずしも出血の原因を示すとは言えなかった。そこで、血清と血漿におけるα₂-PI活性の差異、即ちex vivoでの架橋α₂-PI量を算出することにより、in vivoの生理的高分子基質に対するFXIII/13活性を推測することを可能にした。事実、50%以下に低下したFXIII/13活性は架橋α₂-PIの減少

に有意に相関しており、架橋 α_2 -PI レベルは D-dimer, 即ち架橋フィブリン分解産物と負の相関があった。活性化 FXIII/13 によって架橋された α_2 -PI が、血栓内で架橋フィブリンのプラスミンによる分解を抑制して、早過ぎる止血栓溶解に基づく出血を阻止しているのが正常状態であるが、本疾患では架橋 α_2 -PI が減少するので止血栓が溶解されて出血するのであろう。

4. 診断に関する問題について

本研究班では、これまで、血小板の数と機能異常、凝固時間の延長を伴う症例は FXIII/13 以外の原因で説明できるとして、むしろ除外する方向で鑑別診断してきており、チラシにもそのように記載してきた。ところが、最近、PA IgG 高値の自己免疫性血小板減少性紫斑病で FXIII/13 活性低値を示す症例が本研究班の 2010 年 11 月の全国アンケート調査で回答されたり（川崎医大例）、学会報告され（栃木がんセンター例；第 165 回日本血液学会例会、2011 年 2 月）ており、これは重大な問題である。後者は既にステロイド投与で出血症状は回復し、FXIII/13 活性も正常化していたので、抗 FXIII/13 抗体は検出されなかったが、前者は研究代表者が連絡を取って精査したところ、抗 FXIII/13-B 抗体が検出された。

従って、少なくとも血小板数の異常があっても、それだけでは説明できない出血症状がある場合は、FXIII/13 活性を測定し、更に抗 FXIII/13 抗体を検査する必要があることを周知することとなった。大幅な方針変更であり、急遽、チラシも改訂して印刷中である。

また、これらの 2 症例で血小板数低下だけでは説明できない出血症状とは、再出血と oozingであったので、

今後は特に強調するべきであろう。

もう一つの重大な問題は、抗 FXIII/13-B 抗体である。世界第一例目の抗 FXIII/13-B 抗体による後天性血友病 13 はハンガリーから報告され、FXIII/13 活性低下は高度で出血症状も重篤であった。世界第二例は成田の症例で同様に高度な FXIII/13 活性低下と重篤な出血症状を伴っていた。ところが、第 3、第 4 例目では出血症状があった時期には高度な FXIII/13 活性低下を示したものの、山形大学で精査をした時期には出血症状は軽快しており、彼等の検体の FXIII/13 活性は正常範囲にあった。第 5 例目は前述した自己免疫性血小板減少性紫斑病の症例（川崎医大例）であり、精査の時期には FXIII/13 活性低下は軽度であったにも拘らず抗 FXIII/13-B 抗体が検出された。

以上のように、抗 FXIII/13-B 抗体を持つ症例では、時期によって FXIII/13 活性が変動し、重症の時期を逃せば容易に診断できない可能性が大である。従って、このような症例を正しく診断するためには、本疾患疑い症例の全てに抗 FXIII/13 抗体検査をする必要がある。

5. 治療に関する問題について

本疾患では、FXIII/13 を含む製剤、例えば血漿由来 FXIII/13 濃縮製剤、クリオプレシピテート、新鮮凍結血漿などにより、欠乏した FXIII/13 を投与して、出血の重症度に応じて FXIII/13 レベルを上昇させることが当面の止血管理であり、コンサルテーションした症例では全例救命されている。

幸運にも我が国では、血漿由来 FXIII/13 濃縮製剤（240 単位 / 4 mL / バイアル）が認可され、十分に供

給されているが、1440 単位/日×5 日間という保険上の制約があり、特に高力価のインヒビター症例や大出血、持続的出血例では不十分である。今後、症例のデータがまとまった時点で、改訂を要請する予定である。

FXIII/13 濃縮製剤が即時入手不能である場合は、クリオプレシピテート、新鮮凍結血漿を投与すべきであるが、それぞれ 3, 1 単位/mL しか FXIII/13 が含まれないので、循環血液量の増加に留意しながら止血に十分な FXIII/13 を投与する必要がある。

前述したように、我が国と英国、ドイツなどの欧州諸国、カナダなどでは FXIII/13 濃縮製剤が市販されているが、米国やブラジル、イランなどでは未だであり、主治医や患者自身から援助を求められることがある。勿論、直接の援助はできないが、本研究班の成果を海外発信することにより、各国の医療行政担当者の意識変革を促すことは可能であり、2011 年 7 月に京都で開催される第 23 回国際血栓止血学会の FXIII/13 and Fibrinogen 小委員会でも再び本班研究の経過を報告し、国際共同研究を提唱する。

抗 FXIII/13 自己抗体が原因の後天性血友病 13 症例でも、バイパス製剤も代替薬も無いので、架橋結合反応を進行させるためには FXIII/13 を含む製剤を投与せざるを得ない。しかし、単に FXIII/13 濃縮製剤を投与するだけでは boost 効果によって抗体価が急上昇する危険性がある。従って、免疫抑制療法を同時に行う必要があり、ステロイド、サイクロフォスファミド、両者の併用の順に治療を試みることも多

い。これらが無効である場合や高齢者、感染症のある症例では使いにくいことがあるので、保険適応外ではあるが リツキシマブ を使用すべきである。本研究期間中に、既に 3 例で用いられており、国民の健康と命を守る目的であるから、致命的な出血を合併する本疾患では例外規定を設けるよう要請するものである。

6. 検査、診断と治療のアルゴリズムについて

上述したように、本年度の研究結果をまとめると、検査と診断、治療のアルゴリズムは予想した以上に複雑なものならざるを得ないので、現在改訂版を作成中である。

7. 広報活動の成果

特筆すべき事項として、今年度は日本血栓止血学会の HP、日本小児血液学会雑誌、日本内科学会雑誌、メディカルトリビューンの記事で知ったという主治医からの相談が増えた。これは広報活動の成果であり、厚生科研によるご支援、研究班員各位のご努力の賜物である。本疾患を認識しておられるのはまだまだ医療従事者の極く一部ではあると推測されるが、今後も本疾患の存在を周知して、見逃される症例の救済をはかる必要がある。

8. 凝固因子の名称についての問題

本凝固因子の名称については、一人の元研究班員から国際血栓止血学会で決定されているローマ数字標記 XIII を使うべきであるという意見があった。また、F13 は遺伝子名に使用されているから不適切であるという。

しかし、医学生生の約 20% が第 XIII

因子と第 VIII 因子を間違えること、ある大学病院血液内科病棟で第 VIII 因子の検査を第 XIII 因子と間違えて発注した実例があること、本班研究の全国アンケート調査で血液学者でさえ抗第 VIII 因子抗体の症例を抗第 XIII 因子抗体例と間違えて回答していること、PubMed や論文自体に第 XIII 因子が第 VIII、XII 因子と誤記されていたり、どちらかが紛らわしいことがあることなどから、本班研究では「XIII/13」あるいは「XIII (13)」を使用している。

特に最初に症例に遭遇する一般医師にこそ周知して貰う必要があるので、VIII や XII と間違い易いローマ数字標記 XIII をアラビア数字標記 13 に変えたり、XIII(13)あるいは XIII/13 と併記して、混乱を避けるよう工夫し、研究結果に応じて適宜修正を加えながら広報に努めている。

前述したように、学生の試験や学術論文において第 XIII/13 因子と第 VIII/8 因子を間違えること自体は講義室や研究室の中なので、その時点では実害がないが、臨床現場で患者の生命予後を左右する検査、診断、治療を誤る(即ち検査項目や治療薬を取り違える)ことは、文字通り「致命的」である可能性があるため、警鐘を鳴らし続けるべきであろう。

なお、文部科学省の学術用語集医学編(現行)にも第 5, 8, 9 因子などとアラビア数字が併用されている。以前から、国内の大手臨床検査受託会社の多くが、全ての凝固因子のローマ数字標記にアラビア数字標記を併記、例えば XIII (13)としており、ことの重大性を認識した極めて賢明で適切な措置である。

9. 本疾患名についての問題

「後天性血友病」という名称についても、同じ元班員から異論が出されている。歴史的に「血友病」は第 VIII/8 因子欠損に基づく遺伝的出血性疾患であると定義されているから、後天的第 XIII/13 因子欠損に基づく出血性疾患には適さないという意見である。

また、本班研究の広報活動の一環として本研究代表者が 2010 年 4 月の日本血栓止血学会鹿児島学術集会において行った教育講演「後天性血友病 13」の内容をまとめた総論「後天性血友病 XIII(13)と出血性後天性第 13 因子欠乏症」を、日本血栓止血学会編集委員長からの執筆依頼を受けて寄稿したところ、「後天性血友病 XIII (13)は、これまで専門誌では私は見たことがない用語であり、云々」というクレームが付き、掲載をキャンセルすることになった。

確かに、国内外でも国際的にも「後天性血友病」は正式名称ではないが、多数の総説や症例報告が発表されている(2011 年 2 月 28 日現在、PubMed で acquired hemophilia を検索すると 2339 件がヒットする。また、医学中央雑誌で後天性血友病を検索すると 244 件がヒットした)。更に、日本血栓止血学会の学会誌には 2009 年に教育講演 4 「Acquired Hemophilia XIII (後天性血友病 XIII) (Hans Peter Kohler 教授)」、2010 年は教育講演 5 「後天性血友病 13(出血性後天性 13 因子欠乏症)(本研究代表者)」の抄録が刊行されており、我が国唯一の血栓止血領域の専門誌に毎年記載されていることは厳正な事実である。また、日本小児血液学会雑誌には「凝固 13 因子関連疾患の基礎と臨床-特に後天性血友病 13(出血性後天性 13 因子欠乏症)

について」、日本内科学会雑誌には「後天性血友病 XIII(13) (出血性後天性第 XIII(13)因子欠乏症)とは？」が刊行されている。

研究代表者は、毎年国際血栓止血学会 FXIII/13 and Fibrinogen 小委員会や統合血栓止血学会の State of the Art Lecture や国際 FXIII/13 シンポジウムで、業績リストにあるようなタイトルの講演をして、本班研究の成果を発表し、海外に情報発信しており、少なくとも国際的には次第に認知されつつある。

因みに、「後天性血友病」という仮称/通称は、約 30 年前から後天的第 VIII/8 因子欠損に基づく出血性疾患(後天性血友病 A と呼ばれることもある)に使用されるようになっており、最近では英国で 100 万人当り毎年 1.5 名の症例が診断されている。1981 年に 215 例を報告した Green 博士は、「後天性血友病とは、凝固因子に対する自己抗体の存在に基づく自己免疫疾患である」と定義しており、自己抗体のターゲットは第 VIII/8 因子が最も多く、第 IX/9, V/5, VII/7, X/10 因子はやや少なく、FXIII/13 とプロトロンビンは稀であるという。

「後天性血友病」という仮称/通称は、前述したようにこれまでに多くの論文や国際学会や委員会の発表でも使用されているのに拘らず、最新の国際疾病分類 10 (ICD10) の 2007 年版には含まれていないので、本研究代表者は国際疾病分類の改訂版 (ICD11) の検討委員の一人としてこれを正式名称として入れるよう努力しつつある。

10. 残されている課題 (順不同)

以下に、主なものを列挙する。

(1) FXIII/13 活性低下と出血の因果関係

先天性 FXIII/13 欠損症のホモ接合体のように FXIII/13 活性がほとんど 0% までに低下していても常時出血症状がある訳ではない。一方、FXIII/13 活性が約 50% 残存している先天性 FXIII/13 欠損症のヘテロ接合体でも、手術、外傷、分娩など誘因があれば出血することが分って来た。特に FXIII/13-B の先天的欠損症では FXIII/13 活性低下がやや軽度で変動しやすく、誘因がある時に出血することが多い。手術時の二次的な FXIII/13 欠乏でも、活性低下が軽度であっても出血量と比例する傾向がある。本研究班がコンサルテーションしている後天性血友病 13 症例でも、中等度に FXIII/13 活性が低下していても、出血の誘因を防ぐように注意して生活していると長期間出血が見られないことが多い。

このように、FXIII/13 活性低下と出血症状の間には相関関係があるものの誘因の関与が大であると考えられるが、まだ決定的な証拠はない。本年度設けた外科・救急、内科・小児科などのサブグループが今後もデータを集積して立証する必要がある。

特に、来年度からは、二重濾過膜を用いた血液透析症例の FXIII/13 活性低下と出血症状の関係を解析する予定なので、この課題に大きな進展が期待される。

(2) FXIII/13 製剤の代替薬、バイパス薬

後天性血友病 A, B に対する活性型組換え VII 因子のような代替薬、バイパス薬が、後天性血友病 13 にはない。FXIII/13 本来の血栓安定化

作用、抗線溶作用機能の内、後者を代替する抗線溶薬の効果を検証したいが、重篤な出血時に抗線溶薬単独投与で止血を試みることは実際的には容易ではないので、軽症例でデータを蓄積するべきであろう。

(3) インヒビターの検出について

現在、抗 FXIII/13 抗体の有無の判定は dot blot の結果が決め手となっているが、時間と手間が掛かること、山形大学でのみ実施可能なことが欠点である。そこで、より迅速により定量的に何処でも検査できるように、新しい抗 FXIII/13 抗体検出システムの開発を開始したところである。

(4) インヒビター発生原因の追究

何故高齢になってから自己の FXIII/13 に対する抗体を産生するようになるのかという根本的な問題を追究するために、症例の FXIII/13-A, FXIII/13-B の多型性と抗体産生との関係の解析を開始した。まだ症例数が少ないため、有意なタイプを判定するに至っていないので、今後も症例を蓄積することによって、結論が出せるようになると期待される。

E. 結論

昨年度と本年度の2回の全国アンケート調査により、我が国では少なくとも通算 76 名以上の後天性血友病 13 疑い症例が存在することが判明し、別途研究代表者らがコンサルテーションした例は通算 42 症例に上る。また、本年度に限れば、17 名のアンケート調査の回答例と 22 名

のコンサルテーション例を加えると通算 39 名が疑い症例となった。従って、約 7 ヶ月の実質調査期間で平均すると 5.5 例/月と昨年より約 3 倍に増加したことになるが、本疾患の知名度が低いので、まだまだ見逃されている症例が多いと思われる。

これまで世界中で約 30 例足らずしか報告されていなかったインヒビター症例が我が国一国だけで少なくとも 26 例も存在することを、2011 年 2 月のドイツでの統合血栓止血学会における State of the Art 講演で発表して注目された。今後の調査の継続如何によっては更に増加することが予想され、多数存在することが明らかになるであろう。

個別の疾患における FXIII/13 の動態や意義についての研究は、今年度新たに 16 名の研究分担者に研究費を配布して開始したばかりなので、まだ症例の収集と解析が進行中であり、一定の成果を上げるためには、研究継続が不可欠である。

検査方法開発、病態解析については満足すべき成果が得られつつあり、応用への準備が進んでいる。特に抗体の性状や FXIII/13 の動態について新知見が続々と得られているので、今後も積極的に世界に向けて情報発信して行く予定である。

以上のように、本研究は、本疾患の啓発、周知と医療レベルの向上、症例の救命に繋がっており、迅速な診断と適確な治療により、医療経済の健全化にも僅かではあるが貢献していると言える。

後天性 FXIII/13 欠乏症(無数)

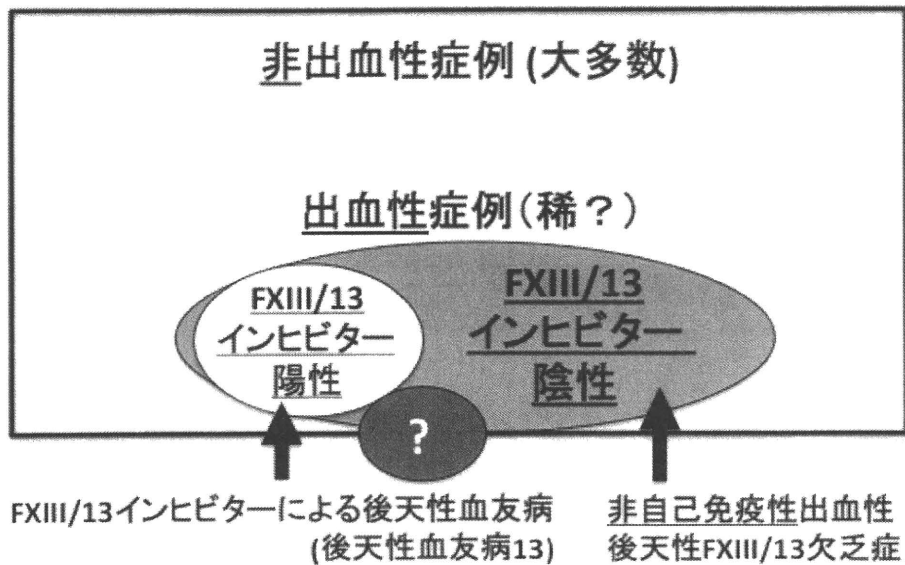


図1. 後天性血友病 13 と出血性後天性 FXIII/13 欠乏症の関係

種々の基礎疾患のために FXIII/13 活性が軽度低下している症例は極めて多いが、それが原因で出血に至ることは少ない。正常の 50%前後に FXIII/13 活性が低下している症例でも稀に異常出血することがあるが、一般に軽症である。抗 FXIII/13 自己抗体のために高度に FXIII/13 活性が低下すると (後天性血友病 13)、通常の止血手技や輸血だけでは止血できないことが多く、早期の FXIII/13 濃縮剤の大量投与や免疫抑制療法を必要とする。なお「?」は、現在検査されていない FXIII/13 の生理的基質に対する自己抗体による疾患 (の可能性) を含む。

表 1. 後天性血友病 XIII(13)についてのアンケート集計 (2011.02.25 現在)

アンケート送付先	送付件数	宛名不明	実送付件数	回答	回答率	あり	なし
県立病院 皮膚科	115	8	107	31	29.0%	1	30
整形外科 ※1	118	6	112	30	26.8%	0	30
国立病院 皮膚科 ※2	109	6	103	33	32.0%	2	31
整形外科 ※3	122	3	119	31	26.1%	0	31
大学病院 皮膚科	133	4	129	58	45.0%	1	57
整形外科	136	2	134	44	32.8%	0	44
個人 (血液学)	844	7	837	192	22.9%	15	177
合計	1,577	36	1,541	419	27.2%	19	400

※1 精神科 1 件含む ※2 精神科 1 件含む ※3 神経内科 1 件, 内科 1 件 含む

アンケート送付先	送付件数	宛名不明	実送付件数	回答	回答率	あり	なし
皮膚科 ※4	357	18	339	122	36.0%	4	118
整形外科 ※5	376	11	365	105	28.8%	0	105
個人 (血液学)	844	7	837	192	22.9%	15	177
合計	1,577	36	1,541	419	27.2%	19	400

※4 精神科 1 件含む ※5 精神科 1 件, 神経内科 1 件, 内科 1 件含む

図書カード送付先	送付件数 (辞退者)
県立病院 皮膚科	30 (1)
整形外科	28 (2)
国立病院 皮膚科	33
整形外科	30 (1)
大学病院 皮膚科	57 (1)
整形外科	43 (1)
個人 (血液学)	188 (4)
合計	409 (10)

表 2. FXIII/13 欠乏症の新分類

- A. 先天性 FXIII/13 欠乏症
- 1) 先天性 FXIII/13-A 欠損症
 - 2) 先天性 FXIII/13-B 欠損症
 - 3) 先天性 FXIII/13-A&FXIII/13-B 複合欠損症 (理論的にはあり得るが未発見)
- B. 後天性 FXIII/13 欠乏症
- 1) 出血性後天性 FXIII/13 欠乏症
後天性血友病 XIII(13); 抗 FXIII/13 自己抗体 (I 型 = 中和型、II 型 = 結合型など)
非自己免疫性出血性後天性 FXIII/13 欠乏症 ;
その他の FXIII/13 インヒビター (パラプロテイン血症など)
重度の二次性 FXIII/13 欠乏症 (DIC、大手術、外傷、肝障害、白血病など)
特発性出血性後天性 FXIII/13 欠乏症
 - 2) 非出血性後天性 FXIII/13 欠乏症 (無症候性 = 検査上の後天性 FXIII/13 欠乏症)
軽度の二次性 FXIII/13 欠乏症 (DIC、大手術、外傷、肝障害、白血病など)
- C. 後天性血友病 13 類縁疾患 (FXIII/13 関連因子の機能的異常による出血性疾患)
- 1) FXIII/13 基質 (フィリノゲン、 α_2 -PI など) に対する自己抗体
 - 2) FXIII/13 基質 (フィリノゲン、 α_2 -PI など) に対するインヒビター
- D. アーチファクト
- 1) 検体の間違い (血清、健常対照とのミスラベルなど)
 - 2) 血漿検体中の FXIII/13 消費 (不適切な採血による凝固など)
 - 3) 血漿検体中の FXIII/13 失活 (長期間の保存など)
 - 4) 試薬の入れ忘れ (カルシウム、トロンビンなど)

表 3. 後天性血友病 XIII(13)の基本的検査

A. 対象症例の条件

- 1) PT, aPTT、血小板数、血小板凝集能；正常、あるいはほぼ正常（ただし、除外項目ではない）
- 2) 出血傾向の既往歴、家族歴；無し
- 3) 特定の出血の原因；無し（ただし、除外項目ではない）

B. スクリーニング検査

1) FXIII/13 活性

- a) 症例 FXIII/13 活性（症例血漿を 37°C で 2 時間保温後測定）；50%以下は後天性血友病 13/後天性 FXIII/13 欠乏症疑い
- b) 健常対照 FXIII/13 活性（健常対照血漿を 37°C で 2 時間保温後測定）；100%前後であること
- c) 混合血漿の FXIII/13 活性（症例と健常対照血漿を 1:1 で混合して 37°C で 2 時間保温後測定）；(a + b)/2 の値より低い場合は、インヒビターを疑い、精査へ

2) α_2 -PI 活性

- a) 血漿 α_2 -PI 活性；100%前後
- b) 血清 α_2 -PI 活性；80%前後；血漿の値に近い場合は、生理的基質に対する FXIII/13 活性が低下している可能性がある
- c) 架橋 α_2 -PI 量；約 20%;10%以下に低下している場合は、重度 FXIII/13 欠乏症の可能性はある

3) FDP; 異常値 5 $\mu\text{g/mL}$ 以上は、FXIII/13 の抗線溶活性が低下している可能性がある（ただし、ほとんどの場合他の原因である）

4) D-dimer; FDP 値の異常に比較して低値の場合は、生理的基質に対する FXIII/13 の架橋結合活性が低下している可能性がある

C. 除外診断

- 5) FVIII/8 活性; 100%前後、顕著に低下している場合は後天性血友病 A(ただし、合併する可能性はある)
- 6) FIX/9 活性; 100%前後、顕著に低下している場合は後天性血友病 B(ただし、合併する可能性はある)