

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
総合研究報告書

自己免疫性出血症治療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成
に関する研究

研究代表者 一瀬 白帝 山形大学医学部 教授

研究要旨

「後天性出血症」は誰でも罹患する可能性がある疾病であり、これまでは希少であったが、超高齢社会となった我が国では次第に症例数が増加している。特に「自己免疫性出血症」は難治性疾患であるため、本研究では、その総合的な診断基準・重症度分類、診療指針等の作成、改訂と確立などを目的として、全国調査活動を実施している。なお、初年度は、4種類の凝固難病〔自己免疫性出血病XIII/13（AH13）、自己免疫性von Willebrand病（AVWD）、後天性血友病A（AHA）、出血性後天性抗線溶因子欠乏症（HAAFFD）〕を主な対象としたが、平成28年度から自己免疫性第V/5因子欠乏症（AF5D）、平成29年度からは自己免疫性第X/10因子欠乏症（AF10D）を調査に追加した。

毎年5月にリーフレットを作製して全国調査継続の通知と共に関連する診療科や血液専門医など約2100件に配布し、毎年10月に全国アンケート調査を実施した（約2100件に送付）。その結果、平成27年度は485件、平成28年度は459件、平成29年度は388件の回答を得て、それぞれ52例、32例、31例の後天性出血症例が報告された。別途、研究班に直接相談があった症例の内、平成27年度は19例、平成28年度は15例、平成29年度は23例について統一特別委託検査や実験的精密検査を実施して基礎データを集積した。なお、平成28年度はAF5Dに関する検査を、平成29年度はAF10Dに関する検査を、年度の途中から追加したので、統一特別委託検査は28項目に増加した。

また、平成27年度はAH13診断基準研究班版改訂、AH13診断基準日本血栓止血学会案策定を主導、AH13指定難病資料提出、AVWD診断基準案策定・厚労省提出、AHA診療ガイドライン改訂への協力、AHA指定難病基礎資料作成・厚労省提出などを実現した。その結果、AH13が厚労省指定難病288に採用され、平成27年7月1日から公的医療費助成の対象となった。平成28年度はAH13診断基準を改訂するとともに、AHAとAVWDの指定難病基礎資料を作成して厚労省に提出し、指定難病検討委員会の要請に応じて、これらの3凝固難病（AH13、AHA、AVWD）を厚労省指定難病「自己免疫性後天性凝固因子欠乏症288-1、288-2、288-3」として統合することに尽力した。それにより、平成29年4月1日からAHAとAVWDが新規に公的医療費助成の対象となった。また、AH13診断基準研究班版を一部改訂して国際血栓止血学会の科学及び標準化委員会版とし、国際AH13診断基準として刊行した。国内でも、後天性von Willebrand症候群（AVWS）参照ガイドを刊行した。平成29年度は指定難病検討委員会の要請に応じて統合した3凝固難病（厚労省指定難病288-1、288-2、288-3）の概要と診断基準を改訂するとともに、AF5Dの指定難病基礎資料を作成して厚労省に提出し、これら4疾患の臨床調査個人票を統一することに尽力した。この活動は、平成30年4月1日からAF5Dが厚労省指定難病「自己免疫性凝固因子欠乏症288-4」として新規に公的医療費助成の対象となったことで実を結んだ。更に、AH13治療指針研究班案を元に日本血栓止血学会AH13診療ガイドを作成して発刊した。なお、自己免疫性出血病検査アルゴリズムを改訂し、AH13診療ガイドの中に記載した。また、主要な研究班メンバーが日本血栓止血学会の「AHA診療ガイドライン改訂委員会」に参加して、後天性血友病A診療ガイドライン2017年改訂版を発刊した。

以上のように、本研究は極めて順調に進捗した。

研究分担者

惣宇利 正善 (H27-29年度)
山形大学医学部 准教授
尾崎 司 (H27-29年度)
山形大学医学部 助教
森兼 啓太 (H29年度)
山形大学医学部附属病院 部長
横山 智哉子 (H29年度)
山形大学大学院理工学研究科 助教
和田 英夫 (H27-29年度)
三重大学大学院医学系研究科 准教授
朝倉 英策 (H29年度)
金沢大学附属病院 准教授
家子 正裕 (H27-29年度)
北海道医療大学歯学部 教授
橋口 照人 (H27-29年度)
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 教授
小川 孔幸 (H28、29年度)
群馬大学大学院医学系研究科 助教
松下 正 (H27、28年度)
名古屋大学医学部附属病院 教授
浦野 哲盟 (H27、28年度)
浜松医科大学 医生理学 教授
岩城 孝行 (H28年度)
浜松医科大学医学部 准教授
北島 勲 (H27年度)
富山大学医学薬学研究部 教授

A. 研究目的

目的: 本事業は、本症の症例を確定診断して実態を解明し、診断基準、重症度分類、診療ガイドライン等を作成、確立、改訂することが主な目的であり、その治療の均てん化を目指す。

必要性: 「後天性出血症」に含まれる疾患は、各凝固・抗線溶因子の非遺伝性の欠乏状態であり、活性や抗原量の低下という客観的な指標に基づく疾患概念が確立されている。主な対象とする「自己免疫性出血症 [自己免疫性出血病 XIII/13 (AH13)、自己免疫性 von Willebrand 病 (AVWD)、後天性血友病 A (AHA)、自己免疫性第 V/5 因子欠乏症 (AF5D) など]」は以下の難病 4 要素を満たす; 1) 主に高齢者に発症し、「自己免疫寛容の破綻」が原因であると推定されるものの、全く「発病の機構が明らかでない」。2) AH13 は我が国で推定約 1.5 人 / 1,000 万人、AHA は英国で 1.5 人 / 100 万人、AVWD や AF5D は発症頻度不明の極めて「希少な疾病」である。

3) 症例が少ないため、系統的な介入的臨床研究が不可能であり、現在も「治療方法が確立していない」。4) 完全寛解に到達するのに数ヶ月を要し、その後も再燃することが多い上、1年以上経過しても寛解しない症例も多く、「長期の療養を必要とする」。誰でも罹患する可能性があり、世界に先駆けて超高齢社会となった我が国では次第に症例数が増加しつつある。

なお、平成 28 年度は自己免疫性第 5 因子欠乏症 (F5 インヒビター) を、平成 29 年度は自己免疫性第 X/10 因子欠乏症 (AF10D) を、年度途中から追加して、調査活動を発展させた。

B. 研究方法

研究体制: 研究を効率的かつ効果的に推進するため、疾病ごとではなく一定の領域の研究者が組織的に研究を行う。領域内の主な疾病を網羅する班構成にして、組織的な研究を推進する体制を整備する。

平成 27 年度:

1) 研究代表者 1 名; 班研究全体を総轄。2) 研究分担者 8 名; 各疾患の確定診断; AH13 (惣宇利、尾崎班員); AHA (家子、橋口班員); AVWD (北島、松下班員); HAAFFD (浦野、和田班員)。3) 研究協力者 35 名; 疑い症例の発掘。

平成 28 年度:

1) 研究代表者 1 名; 班研究全体を総轄。2) 研究分担者 9 名; 各疾患の確定診断; AH13 (惣宇利、尾崎班員); AHA (家子、橋口班員); AVWD (小川、松下班員); HAAFFD (浦野、岩城、和田班員)。3) 研究協力者 37 名 (疫学統計専門家: 山形大学 佐藤秀則助教を含む); 凝固難病疑い症例の発掘。

平成 29 年度:

1) 研究代表者 1 名; 班研究全体を総轄。2) 研究分担者 9 名; 各疾患の確定診断; AH13 (惣宇利、尾崎班員); AHA (家子、橋口班員); AVWD (小川、横山班員); AF5D (和田、朝倉、森兼班員)。3) 研究協力者 42 名 (疫学統計専門家: 山形大学 佐藤秀則助教を含む); 疑い症例の発掘。

研究計画:

基本デザイン: 3 年間本症症例のデータを集積・分析し、そのエビデンスに基づいた全国共通の診断基準・重症度分類の作成や改正、総合的な診療指針の確立や改正及び普及等を行って臨床現場における医療の質の向上を実現させ、広報、講演、ホームページでの公開などを通じて国民へ研究成果を還元する。最初の 2 年で、各出血病の診断基準、診療指針を作成、充実させ、3 年目の終わりに統合するのが基本方針である。

JBAT シート、調査票、検査結果などをまとめて、指針作成の基礎データとする。なお、症例相談と

班員による個別研究の対象者の一部を含めて指針作成の参考とするが、鑑別と確定診断用の統一特別委託検査の実施症例を選択する。

具体的な研究計画：

- 1) 広報活動：代表者が主管
リーフレット配布で本症の周知を図り、年度末に報告書を送付して調査活動の成果を広め、難病情報センターや日本血栓止血学会などのHPで無料公開する。
- 2) 全国症例調査：代表者が主管
毎年同一時期にアンケート用紙を送付して、1年間相談がなかった症例の発掘に努める。
- 3) 臨床研究・調査：4疾患群部門責任者が担当し、選別とまとめは代表者が主管
 - a) 症例相談の受付、全国アンケート調査からの症例発掘とJBATによるスクリーニング
 - b) 統一特別委託検査の実施と解析
 - c) 実験室的精密検査の実施
 - d) 一次基礎疾患別に、二次性欠乏の機序、要因のデータ収集と解析
 - e) 自己免疫性出血症のリスク因子のデータ収集と解析
 - f) 免疫抑制薬を用いた「ステップアップ療法」、「トップダウン療法」の追跡調査
 - g) 止血と寛解段階での治療効果の判定など
 - h) 対象4疾患の症例報告を定期的に文献検索

平成 27 年度：

臨床症例を調査し、各出血病毎の診断基準案、検査アルゴリズム案、診療指針案、JBATを用いた抗線溶薬の止血効果、治療方法評価案などを作成、検証する。

- 1) AH13 診断基準研究班版改訂、日本血栓止血学会案策定、指定難病資料提出、治療指針案作成
- 2) AVWD を含む後天性 von Willebrand 症候群 (AVWS) 参照ガイド刊行、診断基準案策定
- 3) AHA 診療ガイドライン改訂への協力、指定難病基礎資料作成

なお、予算の追加が可能になったので、27年度後半から、より多くのAHA疑い症例について免疫学的に抗FVIII/8抗体を検出する。

平成 28 年度：

臨床調査を継続しつつ、前年度の研究結果に基づき、各出血病の診断基準案、検査アルゴリズム案、診療指針案、JBATの使用法、抗線溶薬の止血治療の推奨ランク、免疫抑制療法の推奨ランクなどを改訂、改良する。

- 1) AH13 治療指針案作成の準備段階として、治療（止血療法/抗体根絶療法）ガイド案、治療効果/寛解の判定基準案を作成
- 2) AVWD 疑い症例調査による症例の蓄積、診断基準案の検証、改訂
- 3) AHA 診断基準案を改訂、治療効果/寛解の判定基準案を作成
- 4) 自己免疫性出血病検査アルゴリズム案の検証、

改訂

平成 29 年度：

臨床調査を継続しつつ、前年度の研究結果に基づき、各出血病の診断基準（案）、検査アルゴリズム（案）、診療指針（案）、JBATの使用法、抗線溶薬の止血治療の推奨ランク、免疫抑制療法の推奨ランクなどを改訂、改良する。

- 1) AH13 治療指針作成の基礎資料として、治療（止血療法/抗体根絶療法）治療効果/寛解の判定等の新規及び追跡調査を実施
- 2) AVWD 疑い症例調査、実験的精密検査による臨床データの蓄積、診断基準案の検証、改訂
- 3) AHA 診断基準を改訂、抗体の消長を含む治療効果/寛解の判定基準案を作成、検証
- 4) AF5D 診断基準案を新たに作成、提唱し、総合的診療指針に統合
- 5) 自己免疫性出血病検査アルゴリズム、統一特別委託検査の検証、改訂

（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、遺伝子多型を含む各種の検査やタンパク質化学的実験を行うので、27年度に山形大学医学部の倫理委員会の承認を得ており、各主治医がそれぞれの所属機関の倫理審査委員会で承認を受けて症例あるいはその家族から文書による同意を得る。精密検査、家族調査の段階で先天性凝固・抗線溶因子欠乏症であることが判明した場合も症例を放置せず、既存の施設、組織と連携して適切な医療が受けられる協力体制を形成する。なお、調査活動の精密検査で得られたデータを症例の主治医に提供し、診療に活用することは妨げない。また、平成27年4月1日発効の倫理指針に則って倫理審査承認されていない医療機関、文書同意取得していない主治医との共同研究は実施しない、あるいは停止/中止する。

倫理規定の遵守：新GCPの倫理規定（1997）を遵守して施行する。作成された統一の研究計画書の内容に関し原則として各施設ごとで倫理委員会の承認を得る。倫理委員会のない施設は、山形大学あるいはグローバル倫理審査機関に外部審査を委託する。

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する。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する。

個人情報漏洩に対する防御：得られた情報は分類番号等を付して個人が特定されないように匿名化し、一意の者が厳重に管理する。

検体使用目的に関する制限：検体の売買あるいは

は検体の本研究目的以外の使用は、原則として行なわない。ただし、倫理審査委員会で承認された研究計画書に記述されている本疾患関連の実験的研究（学術的目的）、開発／実用化研究（医療、公衆衛生的目的）等はこの限りでない。

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。

C. 研究結果

平成27年度：

臨床症例を調査し、各出血病毎の診断基準案、検査アルゴリズム案、診療指針案、JBATを用いた抗線溶薬の止血効果、治療方法評価案などを作成、検証した。

I. 広報活動

本事業の開始にあたり、平成27年5月にリーフレットを作製して全国調査再開の通知と共に2137件に配布した。また、10の関連学会の学術集会にリーフレットを送付して配布を依頼した。また、業績欄に記述した通り、14編の原著、総説を出版し、36回の学会講演、研究会発表などを実施し、本研究の対象疾患の広報、周知活動に努めた。その結果、論文や講演で知ったという前書きのある、症例の主治医からのコンサルテーションが増加しつつある。

なお、今年度中に、本冊子体報告書も後述する日本血栓止血学会 AH13 診断ガイド別刷と共に、全国に配布して、更に本出血症の周知に資する予定である。

II. 全国調査

平成27年10月に全国アンケート調査を実施し、2116件（30件無効）送付して485件（23.3%）の回答を得た。その内訳は、循環器内科、整形外科、救急部、皮膚科などの診療科は約20~33%の回収率で、個人の血液内科医などの回収率は約15%であった。出血症状のある症例の回答は52例であったが、血液内科医からが約半数の25例で最多であった。

以上のように、合計52例の後天性出血症例が報告されたので、現在二次調査中である（最多はAHA疑い36症例で、AH13疑い4症例、AVWD疑い3症例、その他4症例、不明5症例であった）。

III. 臨床症例研究

1) 事務局に直接相談があった症例の内、15例について統一特別委託検査（22項目）や実験的精密検査を実施した（平成28年2月4日現在）。今後、診断基準や治療ガイドの作成に活用するための基礎データとして集積中である。

本年度後半から、新たに事務局でも免疫学的に抗FVIII/8抗体検出を開始したところ、測定法に

よる抗体量の相違が認められたので、機能的測定法と比較してより合理的であるものを選定するために、引き続き検討中である。

各症例の調査票、JBATも症例の主治医から提出して頂いて、データを蓄積中である。

2) 分担研究については、研究分担者が後に記述する。

以上を合計すると、平成28年2月4日現在で74例が登録されている。なお、現在までにHAAFFD症例は発見されていない。

IV. 診断基準

1) AH13 診断基準研究班版改訂、日本血栓止血学会案策定、指定難病資料提出、治療指針案作成

1. AH13 診断基準研究班版改訂

班員のメール会議で、研究班案の文言の修正を提案し、了承された。

2. AH13 診断基準日本血栓止血学会案策定

研究班案を元にして、研究班員が参加している学会の診断基準作成委員会で基準を策定した。その後、委員会案は理事会で3回審議され、承認された。最終的に学会診断基準として、学会誌に発表された。

3. AH13 指定難病資料提出

研究班案の修正案を厚労省に再提出し、これが指定難病検討委員会で審議され、平成27年5月に最終的に採択された。その後、平成27年7月1日から公的医療費助成が開始されている。

4. AH13 治療ガイド試案作成

現在、研究班案が班員にメールで配布され、検討中である。

2) AVWS 参照ガイド刊行、診断基準案策定

1. AVWS 参照ガイド刊行

平成26年度末の作成委員会案を継続して検討し、改訂版を国内誌に投稿した。

2. AVWD 診断基準案策定・厚労省提出

本研究は、最終段階で「総合的」診療指針を作成することを目標にしているため、AH13 診断基準を適応して班員有志で研究班案を作成し、厚労省に提出した。現在、この研究班案の改訂を、メール会議で検討中である。

3) AHA 診療ガイドライン改訂への協力、指定難病基礎資料作成

1. AHA 診療ガイドライン改訂への協力

日本血栓止血学会の改訂委員会に研究班員が参加しており、改訂に協力した。改訂案を学会理事会で審議した結果、承認されたので、平成27年度補遺版として学会HPに掲載される予定である。

2. AHA 指定難病基礎資料作成・厚労省提出

本研究は、最終段階で「総合的」診療指針を作成することを目標にしているため、AH13 診断基準を適応して班員有志で研究班案を作成し、厚労省に提出した。現在、この研究班案の改訂を、メール会議で検討中である。

平成 28 年度：

多数の臨床症例を調査し、以下にまとめた通り各出血病毎の診断基準案、検査アルゴリズム案、診療指針案、JBAT、治療方法評価案などを作成、検証、改訂した。

1) AH13 診断基準研究班版を国際基準に改訂、日本血栓止血学会版一部改訂、治療指針研究班案から日本血栓止血学会版診療ガイド作成、指定難病改訂資料作成

2) 「AVWD を含む後天性 von Willebrand 症候群 (AVWS) 参照ガイド」刊行、診断基準案策定、指定難病資料作成

3) 日本血栓止血学会 AHA 診療ガイドライン改訂への協力、指定難病資料作成

なお、F5 インヒビター症例が初めて班研究で確定診断されたので、28 年度後半から対象疾患に追加して、より多くの F5 インヒビター疑い症例について調査した。

I. 広報活動

本事業の開始にあたり、平成 28 年 5 月にリーフレットを作製して全国調査再開の通知と共に 2130 件に配布した。また、7 つの関連学会の学術集会にリーフレットを送付して配布を依頼した。また、12 編の原著、総説を出版し、33 回の学会講演、研究会発表などを実施し、本研究の対象疾患の広報、周知活動に努めた。その結果、論文や講演で知ったという前書きのある、症例の主治医からのコンサルテーションが増加している。

なお、今年度は日本血栓止血学会 AH13 診療ガイド別刷をリーフレットとともに配布した。更に、来年度初めには AVWS 診療ガイド別冊を後述する日本血栓止血学会 AH13 診療ガイド別刷と共に全国に配布して、更に本出血症の周知に資する予定である。

II. 全国調査

平成 28 年 10 月に全国アンケート調査を実施し、2130 件 (38 件返送) 送付して 459 件 (21.9%) の回答を得た。循環器内科、整形外科、救急部、皮膚科などの診療科は約 18~33% の回収率で、個人の血液内科医などの回収率は約 15% であった。出血症状のある症例の回答は 32 例であったが、血液内科医からが半数の 16 例で最多であった。

以上のように、合計 32 例の後天性出血症例が報告されたので、二次調査中である。

III. 臨床症例研究

1) 事務局に直接相談があった症例の内、19 例について統一特別委託検査 (26 項目) や実験的精密検査を実施した (平成 29 年 3 月 31 日現在)。今後、診断基準や治療ガイドの作成に活用するための基礎データとして集積中である。

平成 27 年度後半から、新たに事務局でも免疫学的に抗 FVIII/8 抗体検出を開始し、今年度も継続して、AHA の診断と治療における抗 FVIII/8 抗体量測定の意義と有用性を検討中である。

各症例の調査票、JBAT も症例の主治医から提出して頂いて、データを蓄積中である。

2) 分担研究については、研究分担者が後に記述する。

IV. 診断基準、診療ガイドなど

1) AH13 診断基準研究班版を国際基準に改訂、日本血栓止血学会版一部改訂、治療指針研究班案から日本血栓止血学会版診療ガイド作成、指定難病改訂資料作成

1. 国際 AH13 診断基準刊行 (平成 28 年 9 月)

AH13 診断基準研究班改訂版を 2015 年 6 月にトロントでの国際血栓止血学会科学及び標準化委員会第 XIII/13 因子と FIBRINOGEN 小委員会で国際基準として本研究代表が提案し、審議の結果採択された。それを研究代表者が小委員版として英文化し、血栓止血領域の国際雑誌 THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS に発表した。

2. AH13 診断基準日本血栓止血学会版一部改訂と治療指針研究班案から日本血栓止血学会版診療ガイド作成

研究班案を元にして作成した AH13 診断基準日本血栓止血学会版を研究班員が参加している学会の診療ガイド作成委員会 (本研究班代表が委員長) で改訂するとともに、研究班案を元にして作成した AH13 治療ガイドと統合して、AH13 診療ガイドを策定した。委員会案は理事会で 3 回審議され、パブリックコメントを経て承認され、最終的に学会 AH13 診療ガイドとして、学会誌平成 29 年 6 月号に発表される予定である。その別冊を来年度の初めに新しい広報リーフレットとともに全国に配布する予定である。

3. AH13 指定難病改訂

平成 27 年 7 月 1 日から公的医療費助成開始されている指定難病 288 AH13 の改訂について厚労省から依頼があり、研究分担者と研究協力者のメンバーでワーキンググループを作って資料を作成、提出した。その後、後述するように指定難病検討委員会から新規に提案した 2 凝固難病との統合を要請され、指定難病 288 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症のうちの 288-1 AH13 とすることとなった。この修正案を厚労省に再提出し、指定難病検討委員会で審議され、最終的に決定された。

2) AVWD を含む後天性 von Willebrand 症候群 (AVWS) 参照ガイド刊行、診断基準案策定と厚労省指定難病採択

1. AVWS 参照ガイド刊行

平成 26 年度末の研究班作成委員会案を一部修正した改訂版を、発行部数の多い国内医学雑誌である「最新医学」に投稿し、平成 28 年 4 月に発刊された。その別冊を来年度の初めに新しい広報リーフレットとともに全国に配布する予定である。

2. AVWD 診断基準案策定・厚労省提出と厚労省指定難病採択

本研究は、最終段階で「総合的」診療指針を作成することを目標にしているため、AH13 診断基準を適応して作成し、平成 27 年 11 月厚労省に提出していた研究班案に対して、平成 28 年 9 月に指定難病検討委員会から他の 2 凝固難病

との統合を要請され、指定難病 288 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症のうちの 288-3 自己免疫性後天性 von Willebrand 因子欠乏症（あるいは AVWD）とすることとなった。この修正案を厚労省に再提出し、指定難病検討委員会で審議され、最終的に決定された。その後、平成 29 年 4 月 1 日から公的医療費助成が開始されている。

3) 日本血栓止血学会 AHA 診療ガイドライン改訂への協力、厚労省指定難病採択

1. AHA 診療ガイドライン改訂への協力

平成 27 年 9 月に日本血栓止血学会の改訂委員会が発足したので、その委員に研究班員を推薦して、改訂に協力している。委員会案が完成し次第、理事会で審議され、承認後は学会 HP に掲載される予定である。

2. AHA 厚労省指定難病採択

本研究は、最終段階で「総合的」診療指針を作成することを目標にしているため、AH13 診断基準を適応して作成し、平成 27 年 11 月厚労省に提出していた研究班案に対して、平成 28 年 9 月に指定難病検討委員会から他の 2 凝固難病との統合を要請され、指定難病 288 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症のうちの 288-2 自己免疫性後天性第 VIII/8 因子欠乏症（あるいは AHA）とすることとなった。この修正案を厚労省に再提出し、指定難病検討委員会で審議され、最終的に決定された。その後、平成 29 年 4 月 1 日から公的医療費助成が開始されている。

平成 29 年度：

I. 広報活動

本事業の開始にあたり、平成 29 年 5 月に全国調査再開の通知と共にリーフレットを 2097 件に配布した。また、9 つの関連学会の学術集會にリーフレットを送付して配布を依頼した。また、業績欄に記述した通り、7 編の原著、総説を出版し、22 回の学会講演、研究会発表などを実施し、本研究の対象疾患の広報、周知活動に努めた。

なお、同時に日本血栓止血学会 AH13 診療ガイド別刷を全国に配布して、更に本出血症の周知に努めた。

II. 全国調査

平成 29 年 10 月に全国アンケート調査を実施し、2097 件送付して 388 件(18.9%)の回答を得た。その内訳は、循環器内科、整形外科、救急部、皮膚科などの診療科は約 15-35%の回収率で、個人の血液内科医などの回収率は約 11%であった。出血症状のある症例の回答は 33 例であったが、血液内科医から 12 例で最多であった。

以上のように、合計 31 例の後天性出血症例が報告されたので、二次調査中である。

III. 臨床症例研究

1) 事務局に直接相談があった症例の内、23 例について統一特別委託検査や実験的精密検査を実施した(平成 30 年 3 月 31 日現在)。今後、診断基準や治療ガイドの作成に活用するための基礎データとして集積中である。

平成 27 年度後半から、新たに事務局でも免疫学的に抗 FVIII/8 抗体検出を開始し、今年度も継続して、AHA の診断と治療における抗 FVIII/8 抗体量測定の意味と有用性を検討中である。

各症例の調査票、JBAT、出血重症度分類も症例の主治医から提出して頂いて、データを蓄積中である。

なお、年度の途中から AF10D に関する検査を追加したので、統一特別委託検査は 28 項目に増加した。

2) 分担研究については、研究分担者が個別に記述する。

IV. 各疾患のまとめ

1) AH13

今年度は 14 名の AH13 症例が新規に報告され、4 名の AH13 症例が新たに診断されたので、これまでにわが国だけで 67 症例の AH13 が確認された。診断時の平均年齢は 70.1 歳と高齢者に多く、やや男性が多い。海外では 38 例で、やや女性が多い。予後は良くない。出血死後に検体が届いて確定診断される例が約 1 割、急性期に出血死する例が約 1 割、年余にわたり遷延して出血死する例が約 1 割、遷延して長期療養中の症例が約 2 割、発症後 1 年未満で治療中の症例が約 2 割、寛解中の症例が約 3 割である。

2) AHA

今年度は 14 名の AHA 症例が新規に報告された。我が国全体の AHA 症例の総数は不明であるが、人口 193 万人の県でこれまでに 29 症例が診断されているので、1,500 名以上は発症しているものと推定される。本研究班による全国アンケート調査でも 2014 年度は 15 例、2015 年度には 33 症例の回答があり、最も多い自己免疫性凝固因子欠乏症であることは確実である。2015 年度の症例の初期死亡率は 21%と高く、出血死よりも免疫抑制療法中の感染死が多いので、AHA の診療には細心の注意が必要なことを示している。

3) AVWD

今年度は 1 名の AVWD 症例が新規に報告された。後天性 VWF 欠乏症の多くは二次性 VW 症候群で、研究班による論文と学会抄録の詳細な検討、実験的精密検査によって確認された AVWD 症例は 31 名である。男性 14 名、女性 17 名で、平均年齢は 54.1 (12~84) 歳、中央値は 58 歳であった。基礎疾患は、なし、自己免疫性疾患、骨髄増殖性疾患、リンパ増殖性疾患(MUGS を含む)が多かった。VWF 抗原量平均 26.1%、VWF 活性平均 9.0%、比活性平均 0.34 で、F8 活性平均 14.7%であった。半数は改善(回復)しており、死亡者は 1 名で誤嚥性肺炎が原因であった。我々が知る限り出血死した症例は無いので、本疾患の出血症状は、AH13 や AHA に比較して軽症である可能性がある。

4) AF5D

今年度は 3 名の AF5D 症例が新規に報告された。これまでの研究班による論文と抄録の検討、実験

的精密検査によって確認された AVWD 症例は 100 名で、男性 74 名、女性 26 名と男性が多い(約 3:1)、平均年齢は 70.9 (42~93) 歳で、中央値 72.5 歳である。平均 F5 活性は 3.4(0.6-14)%、平均 PT は 56.7(19.2-142)秒、平均 APTT は 125.6(35-400)秒、インヒビター力価は 19.9(0.7-1500)BU/mL である。出血症状は尿路出血や消化管出血が多いが、頭蓋内出血(6 例)など致命的出血も少なくない。従来の「軽症の出血傾向」という評価とは異なり、死亡した症例(12%)の半数は出血死であるので、認識を改めることを研究班は提唱している。一方、無治療と明記された 1 例以外にも記載無しの 47 例があり、経過観察のみの症例も多いものと推察される。

5) AF10D

今年度に後天性 F10 欠乏症の 80 代女性症例の相談があり、F10 活性は 1%未満と著減していたが、F10 活性の交差混合試験は欠乏パターン、F10 インヒビターは検出感度以下であった。ところが、研究班の実験的精密検査で ELISA により IgG 型抗 F10 自己抗体が同定され、AF10D と確定診断された。そこで、綿密に文献検索したところ、F10 インヒビター陽性で抗 F10 抗体が証明されているのは 5 症例しか論文報告されておらず、全て海外の症例であった。また、F10 インヒビター陽性であるが抗 F10 抗体検出検査がされていない症例も 14 例報告されており、中和型抗 F10 抗体が原因の AF10D である可能性が高い。これらも全て海外の症例である。

一方、F10 インヒビター陰性の重度の後天性 F10 欠乏症は 13 例報告されており、我が国の 2 症例が含まれる。少なくともこれらの症例の一部は非中和型の抗 F10 自己抗体が原因の AF10D であると思われる、より多くの症例が見逃されている可能性がある。

6) 本研究による全国調査活動をまとめた「我が国における自己免疫性凝固因子欠乏症の実態と診療ガイド」を、総説として日本血栓止血学会誌に寄稿したので(資料)、本疾患群に対する理解が更に深まることが期待される。

V. 診断基準、診療ガイドなど

1) 指定難病検討委員会の要請に応じて統合した 3 凝固難病 (AH13、AHA、AVWD; 厚労省指定難病「自己免疫性凝固因子欠乏症 288-1, 288-2, 288-3」) の概要と診断基準を改訂した。

2) AF5D の指定難病基礎資料を作成して厚労省に提出し、平成 30 年 4 月 1 日から厚労省指定難病「自己免疫性凝固因子欠乏症 288-4」として新規に公的医療費助成の対象となった。

3) 指定難病検討委員会の要請に応じて、これら 4 疾患の臨床調査個人票を統一することに協力した。

4) AH13 治療指針研究班案を元にした日本血栓止血学会 AH13 診療ガイドを作成して発刊した。なお、自己免疫性出血病検査アルゴリズム案を改訂し、AH13 診療ガイドの中に記載した。

5) 主要な研究班メンバーが日本血栓止血学会の「AHA 診療ガイドライン改訂委員会」に参加して、後天性血友病 A 診療ガイドライン 2017 年改訂版を発刊した。

D. 考察

平成 27 年度:

1) AH13

事務局に直接相談のあった症例に統一特別委託検査や実験的精密検査を実施したが、今年度新しく確定診断された AH13 症例は僅か 2 名に過ぎない(平成 28 年 2 月 4 日現在)。その内のある AH13 症例の主治医は、「平成 26 年度は後天性出血病の全国調査が中断されていたので、症例相談を保留していた」とのコメントを寄せておられるので、昨年度相談症例数が激減した原因の一つであると推測される。全国調査再開を通知する文書とリーフレットを配布したり、全国アンケート調査を実施したものの、まだ十分に周知されていない可能性もある。また、厚労省指定難病 288 の診断基準において、「『ほぼ確定 probable』の症例を本疾患と診断する」と記述したため、F13 インヒビターを機能的検査で検出して、確定診断のための免疫学的な自己抗体検出を省略している可能性もあり、事務局への相談を妨げている要因となっているものと思われる。自己抗体の産生を停止させて根絶しなければ、完全寛解とはならないので、今後、正しい理解を広げて行く必要がある。

AH13 の確定診断法の詳細については、研究分担者の各論的な報告書に譲るが、新しい検査診断のアルゴリズム(総説 4 の図 3) で実施しており、現時点では自己抗体のターゲットの違いや性状によって複数の検査が必要である。本研究とは異なるが、日本医療開発研究機構 (AMED) の実用化事業において、今後も検査技術の開発を推進することが求められている。

AH13 の診断については、研究班の診断基準を元にして、日本血栓止血学会の診断基準が作成され、刊行されたので、今後、徐々に全国に広まって行くことが期待される。従って、厚労省指定難病 288 として診断されて、公的医療費助成の対象となり、経済的に救済される症例が増えると思われる。

しかし、治療についての指針は、本研究班の前身が平成 24~25 年度総合研究報告書に原案を記載した後、組織的に検討が加えられていないままである。症例の主治医から、診断についてと同時に治療についての相談もあるので、治療ガイドも必要であるのは明白であり、前述した原案を一部修

正して、本研究班としての治療ガイド試案を作成する試みを早急に開始する。

なお、平成 28 年 1 月末に、日本血栓止血学会に AH13 診断ガイド作成委員会が設立されたので、本研究班の治療ガイド案を叩き台として提供する予定である。

特に、治療効果判定、寛解判定、経過観察などについて、F13 阻害能以上に抗体量が重要であると予想されているが、基礎的なデータの蓄積が必要である。これまでの症例の追跡調査を実施して、寛解、再燃などの実態も明らかにする必要がある。

2) AVWD

本研究の対象疾患の内でも、AVWD はその実態が不明な疾患の最たるものである。昨年度の相談症例数は 0 名であったが、今年度は疑い症例が事務局で 1 例、名古屋大で 5 例と、(平成 25 年度以前と比較して) やや回復した。富山大学での文献検索ではより多数の症例がヒットしているので、今後も広報活動を推進して新規症例の発見に努めて、本疾患の実態を解明し、その診療の改善と均てん化に繋げる必要がある。

3) AHA

「AHA 疑い」症例のコンサルテーションや全国アンケート調査など今年度前半の班研究で、同疾患症例が増えていることが明らかになっている。鹿児島大学での文献検索結果は 27 例と少ないが、本疾患は頻度が高いため、症例報告がされにくくなっているのが一因であろう。

なお、精査した AHA 症例の中には、免疫抑制薬の投与にも拘らず、遊離の中和型抗体が存続する例や、免疫複合体となっている抗体が残存する例もあることが判明した。そこで、これまでは、本研究の統一特別委託検査では FVIII/8 活性を指標にした機能的検査 (FVIII/8 インヒビター測定) のみを診断に用いてきたが、今年度の後半からは事務局でも本疾患の原因である抗 VIII/8 自己抗体自体を測定することとした。この試みにより、これまで自己抗体を測定してきた北海道医療大学、鹿児島大学のデータに加えて、より多くの基礎データを蓄積して、本疾患の実態調査と病態の理解を推進し、成果を臨床に迅速に還元して診療を改善することが可能になると期待される。

これらの活動の成果を総合して、最終的な目的である本疾患の「診断と治療の指針作成」のために活用する予定である。

4) HAAFFD (出血性後天性抗線溶因子欠乏症)

2009 年に全国調査を開始して以来、抗線溶因子自己抗体が検出された症例は皆無であり、偶然、先天性症例が発見されたのみなので、本研究の方針を見直す時期にある。特に、統一特別委託検査の内、PAI-1 については以前から感度に疑問があると指摘されているので、来年度からは「高感度 PAI-1 測定法」を開発した浜松医大の岩城博士に研究分担者として参加して頂き、本研究の弱点の一つを強化することとした。

従って、平成 28、29 年度の 2 年間の調査活動により、世界で初めて HAAFFD が我が国で発見さ

れる可能性がある。

5) その他:

初年度は、研究協力者の施設に予め「統一特別委託検査」の採血キットを配布して、必要に応じて使用して頂く体制を整備した。しかし、採血キットの一部に使用期限があり、年度の途中で差し替えが必要であるため、作業の手間、時間、費用が発生することが判明した。このことは、本研究の予算を確実に圧迫するので、来年度からは新規に症例が発生した時に事務局に連絡して頂き、必要に応じて発送するシステムに変更する(経費節減のため平成 27 年末から実施している)。

平成 28 年度:

1) AH13

昨年度末から、過去に班研究で確認された AH13 症例の追跡調査を実施して、中間まとめを行ったところ、発症初期(受診/入院直後を含む)に出血死する例が多いこと、初期の救命に成功した場合はその 2、3 年後に原疾患であるガンや感染症、その他の生活習慣病などで死亡することが多いこと、その後寛解が続いても数年後から最長 10 年後に再燃して出血死する例があることなどが判明した。このことは、本疾患の原因が自己免疫不全であり、一時的には完全寛解しても治癒することがないことを如実に示しており、長期にわたり綿密な経過観察が不可欠であるという研究班の見解を支持するデータである。

また、F13 インヒビターは交差混合試験などの機能的検査で検出されるが、免疫学的な自己抗体検出も不可欠であり、自己抗体の産生を停止させて根絶して完全寛解を目指すのか、遊離型自己抗体の増加を抑制するマイルドな(緩和的)治療を選択するのか、という主治医と症例、その家族の判断を左右する重要な検査項目である。この点でも、正しい理解を広げて行く必要がある。

なお、研究代表者が日本医療開発研究機構 (AMED) の実用化事業で実施していた抗 F13-A サブユニット抗体検出イムノクロマトキットの開発は、残念ながら昨年度末で研究実施期間が終了した。今後は何らかの新規の研究資金を得て、キットを完成し、市販することが望まれる。

長らく主治医の皆さんから待望されてきた本疾患の治療についての指針は、本研究班案を元にして日本血栓止血学会 AH13 診療ガイド作成委員会(委員長は研究班代表で、委員は研究班員)が診療ガイドを完成したので、早晚、学会誌に発表される予定である。来年度の広報リーフレットとともにその別冊を送付するので、是非とも活用して頂きたい。

2) AVWD

本研究の対象疾患の内でも、AVWD はその実態が不明な疾患の最たるものである。今年度は本疾患疑いの相談症例数が事務局で 1 例、名古屋大で 5 例であった。山形大学でも医学中央雑誌や PUBMED を利用して綿密に文献検索をして逐一精密に読解したところ、研究班の症例を含めると国内で合計 31 症例が確認された。今後も広報活動を推進

して新規症例の発見とエビデンスの蓄積に努め、本疾患の実態を解明して、その診療の改善と均てん化に繋げる必要がある。

3) AHA

「AHA 疑い」症例のコンサルテーションや全国アンケート調査で同疾患症例が増えていることが、これまでの班研究で明らかになっている。鹿児島大学での検索結果では平成 28 年 1 年間で 42 例とされており、平成 27 年度のアンケート調査で回答のあった 33 名より増加しているが、本疾患は頻度が高いため、症例報告がされにくくなっていると推定されるので、実際にはこれよりも多い可能性がある。

なお、精査した AHA 症例の中には、免疫抑制薬の投与にも拘らず、遊離の中和型抗体が存続する例や、免疫複合体となっている抗体が残存する例もあることが判明した。そこで、これまで、本研究の統一特別委託検査では FVIII/8 活性を指標にした機能的検査 (FVIII/8 インヒビター測定) のみを診断に用いてきたが、平成 27 年度の後半からは事務局でも本疾患の原因である抗 VIII/8 自己抗体自体を測定することとしている。この試みにより、これまで自己抗体を測定してきた北海道医療大学、鹿児島大学のデータに加えて、より多くの基礎データを蓄積して、本疾患の実態調査と病態の理解を推進し、成果を臨床に迅速に還元して診療を改善することが可能になると期待される。

これらの活動の成果を総合して、最終的な目的である本疾患の「診断と治療の指針作成」のために活用する予定である。

4) HAAFFD (出血性後天性抗線溶因子欠乏症)

2009 年に全国調査を開始して以来、抗線溶因子自己抗体が検出された症例は皆無であり、偶然、先天性欠乏症例が発見されたのみなので、本研究の方針を見直す時期にある。そこで、統一特別委託検査の PAI-1 については以前から感度に疑問があることが指摘されていたので、今年度は「高感度 PAI-1 測定法」を開発した浜松医大の岩城博士に研究分担者として参加して頂き、本研究の弱点の一つを強化した。

しかるに、平成 28 年度の 1 年間の調査活動によっても HAAFFD 症例は発見されず、少なくとも我が国では本疾患の症例はほとんど発生していない可能性が高い。貴重な税金を使用する調査活動なので、来年度からは班研究の主な標的から一段ランクを下げざるを得ないであろう。ただし、26 項目の検査リストには α_2 PI とともに PAI-1 が含まれているので、今後もスクリーニング検査は残されることになる。

5) AF5D

今年度、班研究として第 1 例の F5 インヒビター症例を確定診断した。これを契機に綿密な文献検索を実施したところ、国内のみでも約 100 名の症例が存在していることが判明した。これは最も多い AHA に次ぐ症例数であり、その実態調査を継続するのみならず、診断基準や診療指針を作成す

る必要がある。また、可及的速やかにエビデンスをまとめ上げて、自己免疫性凝固因子欠乏症の一つとして厚労省指定難病に追加することが望ましい。

6) その他:

27年度は、研究協力者の施設に予め「統一特別委託検査」の採血キットを配布して、必要に応じて使用して頂く体制を整備した。しかし、採血キットの一部に使用期限があり、途中で差し替えが必要で、作業の手間、時間、費用が発生することが判明した。これは、研究予算を確実に圧迫するので、28年度からは新規に症例が発生した時点で事務局に連絡して頂き、必要に応じて発送するシステムに変更した(経費節減のため平成27年末から実施した)。そのため、最初の相談から統一特別委託検査の結果が届くまでの時間が長くなってしまっているのが問題である。

平成 29 年度:

I. AH13

AH13 症例は保険適応のある副腎皮質ステロイド薬を経口投与されていることが多く、1ヶ月投与して効果が認められなければ、サイクロフォスファミドやサイクロスポリン A などの免疫抑制薬に変更したり、併用したりされている(ステップアップ療法)。治療抵抗性で慢性化したり、いったん寛解しても再燃する症例が少なくないので、研究班では最初からステロイドパルス療法やリツキシマブ投与を考慮するよう推奨している(トップダウン療法)が、これらは保険適応外である。

今後班研究の実態調査の結果をまとめて、本疾患の最適な治療法を提唱することが望ましい。

II. AHA

これまでに研究班で精査した AHA 症例の中には、免疫抑制薬の投与にも拘らず、遊離の中和型抗体が存続する例や、免疫複合体となっている抗体が残存する例もあり、本研究では統一特別委託検査の FVIII/8 活性を指標にした機能的検査 (FVIII/8 インヒビター測定) のみならず本疾患の原因である抗 VIII/8 自己抗体自体を測定している。この自己抗体の測定により、免疫抑制薬の効果判定や投与終了、退院/外来診療の可否をより科学的に判定することが可能になることが期待される。

III. AVWD

後天性 VW 症候群症例は多いが、その中で AVWD は稀である。現時点では抗 VWF 抗体検出キットが市販されていないので、多くの症例が見逃されている可能性がある。

AVWD では、致命的な出血をする症例から自然に寛解に達する症例まで多彩であるが、治療に抵抗して長年にわたって遷延する症例も少なくない。さらに、いったん寛解した後に再燃する症例もあるので、定期的検査を含む長期間の経過観察が必要である。

IV. AF5D

昨年度、研究班に70代女性のF5インヒビター疑い症例の相談があり、実験的精密検査でIgG型抗F5抗体が同定されたので、AF5Dと確定診断された。その後4例のF5インヒビター疑い症例が続いたので、概要と臨床調査個人票を提出し、厚労省指定難病288-4として採択された。

本疾患は自然に寛解に達する症例から致死的な出血をする症例まで多彩であり、治療に抵抗して長年にわたって遷延する症例も少なくない。さらに、いったん寛解した後には再燃する症例も報告されているので、定期的検査を含む長期間の経過観察が必要である。なお、偶然発見された無症状の症例でも、将来出血症状が現われる可能性があるため、定期的な経過観察が必要である。

我が国には、AHAに次ぐ頻度で多発していると推察されるので、今後も重点的に調査したい。

V. AF10D

前述したように、より多くのAF10D症例が見逃されていると思われるので、2018年度からの新規の班研究では全国調査対象疾患に新たに追加する予定である。なお、ほとんどのAF10DあるいはAF10D疑い症例では、何らかの出血症状があるので、調査研究の進捗状況に応じて新しい指定難病288-5として追加採用を申請し、「公平な支援」による診療の均てん化に貢献したい。

VI. その他の自己免疫性凝固因子欠乏症

第VII/7因子や第IX/9因子などその他の凝固因子の自己免疫性欠乏症も発生していると予想されるが、我々が知る範囲では症例報告の論文はほとんどない。少なくともビタミンK依存性凝固因子には相同性があり、分子量/表面積も似ているので、抗F10抗体と同様に自己抗体が生じる可能性は否定できない。事実、プロトロンビン、F10、F9に交差反応する自己抗体の報告もあるので、今後も注意を払う必要がある。

以上をまとめると、我が国における自己免疫性凝固因子欠乏症の症例数は、多い方からF8、F5、F13、VWF、F10の順である。原因不明の後天性出血症の診療に当たる際は、このことを念頭におくことを推奨する。

E. 結論

平成27年度：

1年間のブランクはあったものの、研究体制、主治医ネットワークなどが健在であったので、広報活動、全国調査、臨床症例研究、診療ガイドライン関係の各実施計画は、スムーズにスタートし、順調に進捗している。来年度からも、実施計画に沿いつつ、臨機応変に修正を加えながら、当初の目標を達成するために邁進する。

平成28年度：

2つの凝固難病を新しく厚労省指定難病に追加

するのみならず指定難病検討委員会の要請に応じて3疾患の統合を実現し、更に国際AH13基準を刊行するなど、国内外で班研究の成果を挙げることができた。研究体制、主治医ネットワークなども強化され、広報活動、全国調査、臨床症例研究、診療ガイドライン関係の各実施計画も、スムーズに且つ順調に進捗している。来年度も、当初の実施計画に従いつつも、F5インヒビターの調査を強化するなど臨機応変に修正を加えながら、最終目標を達成するために邁進する。

平成29年度：

凝固難病AF5Dを新しく厚労省指定難病に追加するのみならず指定難病検討委員会の要請に応じて従来の3疾患の概要と診断基準を改訂し、更にAH13診療ガイドを刊行するなど、大いに班研究の成果を挙げることができた。研究体制、主治医ネットワークなども強化され、広報活動、全国調査、臨床症例研究、診療ガイドライン関係の各実施計画も、スムーズに且つ順調に進捗した。来年度からは、新規の班研究の中でAF10Dの調査活動を強化しながら、自己免疫性凝固因子欠乏症診療の均てん化を達成するために邁進したい。特に、自己免疫性出血難病の予後を改善するためには、臨床現場迅速試験(point of care test; POCT)の普及による「正確かつ早期の診断」と自己抗体根絶のための最適な免疫抑制療法の確立が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

山形大学分のみをまとめた。他の研究機関のものも、それぞれの分担研究報告書に記載した。

平成27年度：

1. 論文発表

(原著)

1. Souri M, Osaki T, Ichinose A. Anti-factor XIII A subunit (FXIII-A) autoantibodies block FXIII-A₂B₂ assembly and steal FXIII-A from native FXIII-A₂B₂. J Thromb Haemost. 2015 May;13(5):802-14.
2. Souri M, Osaki T, Ichinose A. The Non-catalytic B Subunit of Coagulation Factor XIII Accelerates Fibrin Cross-linking. J Biol Chem. 2015 May 8;290(19):12027-39.
3. Osaki T, Sugiyama D, Magari Y, Souri M, Ichinose A. Rapid immunochromatographic test for detection of anti-factor XIII A subunit antibodies can diagnose 90 % of

- cases with autoimmune haemorrhaphilia XIII/13. *Thromb Haemost.* 2015 May 26;113(6):1347-56.
4. Kotake T, Souri M, Takada K, Kosugi S, Nakata S, Ichinose A. Report of a patient with chronic intractable autoimmune hemorrhaphilia due to anti-factor XIII/13 antibodies who died of hemorrhage after sustained clinical remission for 3 years. *Int J Hematol.* 2015 Jun;101(6):598-602.
 5. 井原章裕, 鈴木伸明, 松下 正, 一瀬白帝: ITP に合併した抗 VWF 抗体による 76 歳後天性 von Willebrand 症候群. *臨床血液* 2015 Jul;56(7): 901-4.
 6. Uchida E, Watanabe K, Arai R, Yamamoto M, Souri M, Osaki T, Ichinose A, Miura O, Koyama T. Autoimmune Hemorrhaphilia Resulting from Autoantibody against the A Subunit of Factor XIII. *Intern Med.* 2015;54(18):2383-7.
 7. Ichinose A, Osaki T, Souri M; Japanese Collaborative Research Group (JCRG) on AH13 (supported by the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare). Clinical features of 32 new Japanese cases with autoimmune haemorrhaphilia due to anti-factor XIII antibodies. *Haemophilia.* 2015 Sep;21(5):653-8.
 8. Yoshida T, Souri M, Osaki T, Saito S, Meijers JC, Kurachi H, Ichinose A. The plasma levels of protein Z-dependent protease inhibitor increase after gynecological surgery independently of estrogen. *Thromb Res.* 2015 Nov;136(5):980-6.
 9. Kojima M, Ichinose A, Souri M, Osaki T, Kawai H, Amaki J, Numata H, Miyamoto M, Ogiya D, Tsuboi K, Ogawa Y, Ozawa S, Ando K. Successful bypass surgery for esophageal carcinoma under adequate factor XIII/13 replacement therapy in a case of intractable autoimmune hemorrhaphilia due to anti-Factor XIII/13 antibodies. *Int J Hematol.* 2015 Nov 30. [Epub ahead of print]. doi: 10.1007/s12185-015-1917-7
 10. 柳澤邦雄, 小川孔幸, 三井健揮, 野口紘幸, 清水啓明, 石崎卓馬, 半田 寛, 家子正裕, 一瀬白帝, 野島美久. 併存する食道癌に対する放射線治療後に寛解に至った後天性血友病の一例. *臨床血液*. 2016; in press.
 11. 小川孔幸, 柳澤邦雄, 石崎卓馬, 内藤千晶, 三原正大, 半田 寛, 静 怜子, 井上まどか, 内藤澄悦, 家子正裕, 一瀬白帝, 野島美久. 免疫性血小板減少症の治療中に発症した後天性血友病 A に関する検討. *臨床血液*. 2016; in press.
- (総説)
1. 一瀬白帝: オーバービュー. 鈴木重統, 後藤信哉, 松野一彦編集, *止血・血栓ハンドブック*. 2015; 2-11 (2015年4月24日発行)
 2. 一瀬白帝: プロテイン Z 依存性プロテアーゼインヒビターの構造と機能. *日本血栓止血学会誌*. 2015; 26(3): 330-8 (2015年6月1日発行)
 3. 一瀬白帝, 丸山征郎: 止血機構と血栓症 オーバービュー. 一瀬白帝, 丸山征郎, 内山真一郎 編著, *新・血栓止血血管学 分冊 1: 血管と血小板*. 京都; 株式会社金芳堂, 2015: 1-14 (2015年8月1日発行)
 4. 一瀬白帝: 凝固線溶系因子の名称と国際疾病分類. 一瀬白帝, 丸山征郎, 内山真一郎 編著, *新・血栓止血血管学 分冊 1: 血管と血小板*. 京都; 株式会社金芳堂, 2015: 19-27 (2015年8月1日発行)
 5. 一瀬白帝: フィブリノゲンと第 XIII/13 因子の分子病態. 一瀬白帝, 丸山征郎, 家子正裕 編著, *新・血栓止血血管学 分冊 2: 凝固と炎症*. 京都; 株式会社金芳堂, 2015: 8-19 (2015年9月1日発行)
 6. 一瀬白帝: 自己免疫性出血病 XIII/13 と出血性後天性第 XIII/13 因子欠乏症. 一瀬白帝, 丸山征郎, 家子正裕 編著, *新・血栓止血血管学 分冊 2: 凝固と炎症*. 京都; 株式会社金芳堂, 2015: 115-125 (2015年9月1日発行)
 7. 一瀬白帝: 後天性出血(血友)病の病態と診断. *The Word on Hematology* 2015; 1: 4-5. (2015年9月)
 8. 一瀬白帝: 線溶系 オーバービュー. 一瀬白帝, 丸山征郎, 和田英夫 編著, *新・血栓止血血管学 分冊 3: 抗凝固と線溶*. 京都; 株式会社金芳堂, 2015: 115-125 (2015年10月1日発行)
 9. 一瀬白帝: 後天性第 XIII/13 因子欠乏症の診断と治療 - 全ての難病指定医のために -. *臨床血液* 2015; 56(10):2110-22. (2015年10月)
 10. 自己免疫性出血病 FXIII/13 日本血栓止血学会診断基準作成委員会(一瀬白帝, 和田英夫, 惣宇利正善, 橋口照人, 矢富 裕, 小川孔幸, 北島 勲, 朝倉英策, 岡本好司, 家子正裕, 山本晃士, 江口 豊): 自己免疫性出血病 FXIII/13 診断ガイド. *日本血栓止血学会誌*. 2015; 26(6): 658-68 (2015年12月)
2. 学会発表 (国際学会)

1. Ichinose A: A Historic Recollection of Factor XIII Research. The XXV(25)th International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Congress with 61st Annual Scientific and Standardization Committee (SSC) Meeting, SSC Subcommittee Sessions (Factor XIII and Fibrinogen), Metro Toronto Convention Centre (MTCC) (Toronto, Canada); June 20-25, 2015
 2. Sourì M, Osaki T, Ichinose A: Development of a novel assay method of coagulation factor XIII activity for the detection of its inhibitor in plasma (OR250). The 25th International Society on Thrombosis and Haemostasis (XXV ISTH) Congress and 61st Annual Scientific and Standardization Committee (SSC) Meeting, Metro Toronto Convention Centre (MTCC), Toronto, Canada, June 20-25, 2015.
- (国内学会：特別講演等)**
1. 一瀬白帝：後天性第XIII因子欠乏症．第37回日本血栓止血学会学術集会 教育講演，甲府市総合市民会館（山梨）；2015年5月21～23日
 2. 一瀬白帝：von Willebrand 因子(vWF)の機能と後天性 von Willebrand 症候群（AVWS）．第47回日本動脈硬化学会総会・学術集会 シンポジウム1（動脈硬化に起因する大動脈弁狭窄症をめぐる最近の進歩），仙台国際センター（仙台）；2015年7月9～10日
 3. 一瀬白帝：後天性第XIII/13因子欠乏症の診断と治療 - 全ての難病指定医のために- ．第77回日本血液学会学術集会 教育講演，石川県立音楽堂、他（金沢市）；2015年10月16～18日（教育講演は10月16日）臨床血液 2015；56(10):2110-22, 2015年10月
 4. 一瀬白帝，小嶋聡一，人見清隆：医科学へ進歩し続けるトランスグルタミナーゼ研究．BMB2015（第38回日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会 合同大会）ワークショップ（2W26-p），神戸ポートアイランド（神戸）；2015年12月1～4日
 5. Sourì M, Osaki T, Ichinose A: Overlooked role of the non-catalytic B subunit for coagulation factor XIII (plasma transglutaminase) in fibrin cross-linking. BMB2015（第38回日本分子生物学会年会、第88回日本生化学会大会 合同大会）ワークショップ（2W26-p-3），神戸ポートアイランド（神戸）；2015年12月2日
- (国内学会：一般演題)**
1. 白澤由加里，井上澄子，藤澤慶子，宮原祥子，福澤正男，惣宇利正善，尾崎司，一瀬白帝：異なる原因で発症した出血性後天性FXIII欠乏症
 - 2 症例の確定診断的検査の重要性．第64回日本医学検査学会 血液 17 No. 64，福岡国際会議場（福岡）；2015年5月16～17日 医学検査 2015；64(別冊)：64 (2015.05)
 2. 竹内一夫，沼田 修，惣宇利正善，一瀬白帝．出生時より広範囲な脳出血を認めた複合ヘテロ接合体による重症型プロテインC欠乏症の新生児例．第37回日本血栓止血学会学術集会（0-005），甲府市総合市民会館（山梨県甲府市）；2015年5月21～23日 日本血栓止血学会誌 2015；26(2)：179 (2015.04)
 3. 惣宇利正善，尾崎 司，一瀬白帝：先天性プロテインC欠損症の新生児例で同定された触媒残基 Asp299Asn(D299N)変異体の解析．第37回日本血栓止血学会学術集会（0-006, P-005），甲府市総合市民会館（山梨県甲府市）；2015年5月21～23日 日本血栓止血学会誌 2015；26(2)：179 (2015.04)
 4. 尾崎 司，惣宇利正善，一瀬白帝：先天性プラスミノゲン欠損症例における代替的線溶経路に關与するプロテアーゼの検索．第37回日本血栓止血学会学術集会（0-041），甲府市総合市民会館（山梨県甲府市）；2015年5月21～23日 日本血栓止血学会誌 2015；26(2)：197 (2015.04)
 5. 津田麻理子，喜安純一，杉尾勝代，日高大輔，池田元彦，藤岡絵里子，惣宇利正善，尾崎 司，一瀬白帝：自発性脾破裂を契機に診断され、肝動脈解離を併発した出血性自己免疫性第13因子欠乏症の一例．第37回日本血栓止血学会学術集会（0-054, P-038），甲府市総合市民会館（山梨県甲府市）；2015年5月21～23日 日本血栓止血学会誌 2015；26(2)：203 (2015.04)
 6. 後藤あずさ，柳澤邦雄，小川孔幸，三井健揮，野口紘幸，内藤千晶，三原正大，清水啓明，石崎卓馬，半田 寛，家子正裕，一瀬白帝，野島美久．後天性血友病Aの急性期に食道癌への放射線治療を併用した一例．第37回日本血栓止血学会学術集会（0-055, P-030），甲府市総合市民会館（山梨県甲府市）；2015年5月21～23日 日本血栓止血学会誌 2015；26(2)：204 (2015.04)
 7. 来住 修，根津櫻子，惣宇利正善，尾崎 司，毛利 博，一瀬白帝：過多月経、貧血を呈した、持続性第13因子欠乏症とtype 1 von Willebrand 病(VWD)疑いの14才女児．第37回日本血栓止血学会学術集会（P-010），甲府市総合市民会館（山梨県甲府市）；2015年5月21～23日 日本血栓止血学会誌 2015；26(2)：234 (2015.04)
 8. 小川孔幸，柳澤邦雄，内海英貴，合田 史，石崎卓馬，半田 寛，惣宇利正善，尾崎 司，家子正裕，一瀬白帝，野島美久．当院における

- 後天性血友病 A 症例の診療経験．第 37 回日本血栓止血学会学術集会 (P-031), 甲府市総合市民会館 (山梨県甲府市); 2015 年 5 月 21~23 日 日本血栓止血学会誌 2015; 26(2): 242 (2015.04)
9. 大塚泰幸, 惣宇利正善, 尾崎 司, 一瀬白帝, 錦織桃子, 高折晃史: 後天性血友病 XIII(13) が疑われた、播種性血管内凝固症候群を併発した慢性骨髄単球性白血病の一例．第 37 回日本血栓止血学会学術集会 (P-039), 甲府市総合市民会館 (山梨県甲府市); 2015 年 5 月 21~23 日 日本血栓止血学会誌 2015; 26(2): 245 (2015.04)
10. 福澤正男, 三宅知美, 上條史尚, 妹尾紀子, 伊藤俊朗, 惣宇利正善, 尾崎 司, 一瀬白帝. 薬剤性過敏症症候群の治療中に発症した後天性血友病 13 の 1 例．第 37 回日本血栓止血学会学術集会 (P-040), 甲府市総合市民会館 (山梨県甲府市); 2015 年 5 月 21~23 日 日本血栓止血学会誌 2015; 26(2): 245 (2015.04)
11. 三宅知美, 芦田敦子, 宇原 久, 奥山隆平, 福澤正男, 一瀬白帝. 皮膚癌の術後出血が診断の契機となった後天性 13 因子欠乏症の 1 例．第 114 回日本皮膚科学会総会 (P48-1), パシフィコ横浜 (横浜); 2015 年 5 月 29~31 日. 日本皮膚科学会雑誌 2015; 125(4): 955
12. 杉山大輔, 山本莉央, 曲 泰男, 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝: 後天性自己免疫性血友病 FXIII(AHF13)迅速診断キットの検討．第 16 回日本検査血液学会学術集会 (口演), 名古屋国際会議場(名古屋); 2015 年 7 月 11~12 日 日本検査血液学会雑誌 2015; 16(学術集会): S153
13. 川野宏樹, 鈴木知秀, 石井慎一, 若橋香奈子, 川野裕子, 定 明子, 一瀬白帝, 片山義雄: 後天性出血症における臨床出血スコアと凝固第 13 因子活性の相関に関する単施設での後方視的解析．第 77 回日本血液学会学術集会 (OS-1-79), 石川県立音楽堂 ほか (石川県金沢市); 2015 年 10 月 16~18 日
14. 能野翔太, 山下浩司, 藤井由香里, 鈴川宗弘, 畑尾克裕, 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝: 皮質ステロイド薬単独による免疫抑制療法で完全寛解が得られた後天性自己免疫性出血 (血友) 病 XIII/13. 第 77 回日本血液学会学術集会 (PS-1-265), 石川県立音楽堂 ほか (石川県金沢市); 2015 年 10 月 16~18 日
15. 岸本磨由子, 小川実加, 兼松 毅, 鈴木伸明, 松下 正, 清井 仁, 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝: 膝関節置換術後の再発性出血で発症し、筋肉内出血を反復した後天性自己免疫性出血 (血友) 病 XIII/13 の一例．第 77 回日本血液学会学術集会 (PS-1-266), 石川県立音楽堂 ほか (石川県金沢市); 2015 年 10 月 16~18 日 臨床血液 2015; 56(9): 1654 (2015.09)
16. 小山田亮祐, 樋口敬和, 岡田 定, 島 彰吾, 藤井本晴, 惣宇利正善, 尾崎 司, 一瀬白帝: 凝固第 XIII/13 因子補充療法下で成功した自己免疫性出血病 XIII/13 症例における致死性脳出血の血腫摘出術．第 77 回日本血液学会学術集会 (PS-1-267), 石川県立音楽堂 ほか (石川県金沢市); 2015 年 10 月 16~18 日
17. 中村洋祐, 齊藤達也, 迎 純一, 半田 誠, 一瀬白帝, 山本 晃: 真性多血症の経過中に広範な皮下血腫を合併した後天性第 XIII 因子欠乏症の一例．第 77 回日本血液学会学術集会 (PS-1-268), 石川県立音楽堂 ほか (石川県金沢市); 2015 年 10 月 16~18 日 臨床血液 2015; 56(9) 1655 (2015.09)
18. 魚嶋伸彦, 一瀬白帝, 惣宇利正善, 尾崎 司, 伊佐玲子, 山口順子, 丹波和奈, 堤 康彦, 河田英里, 赤荻照章, 内山人二, 小林 裕: 先天性 XIII 因子 B サブユニット欠損症: 世界で 12 例目の症例報告．第 77 回日本血液学会学術集会 (PS-1-269), 石川県立音楽堂 ほか (石川県金沢市); 2015 年 10 月 16~18 日
19. 小川孔幸, 柳澤邦雄, 石崎卓馬, 内藤千晶, 半田 寛, 静 怜子, 井上まどか, 内藤澄悦, 家子正裕, 一瀬白帝, 野島美久: ITP の治療中に発症した後天性血友病 A に関する検討. 第 77 回日本血液学会学術集会 (PS-2-109), 石川県立音楽堂 ほか (石川県金沢市); 2015 年 10 月 16~18 日
- (研究会: 特別講演等)**
1. 一瀬白帝: 厚労省指定難病となった凝固異常症. 第 3 回血栓竹田フォーラム 特別講演, 竹田市総合社会福祉センター (大分); 2015 年 9 月 5 日
2. 一瀬白帝: 難治性後天性出血性疾患と闘う!. 第 1 回新潟血液凝固線溶研究会 特別講演, 新潟第一ホテル (新潟); 2015 年 9 月 12 日
3. 一瀬白帝: 苦節 12 年! 難病指定に至る道: AH13 の分子病態と検査. 第 50 回日臨技九州支部医学検査学会 特別講演, 城山観光ホテル (鹿児島); 2015 年 11 月 14~15 日 (講演は 14 日)
- (研究会: 一般演題)**
1. 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝: 後天性自己免疫性出血病 FXIII/13 の原因となる自己抗体のエピトープ解析 (0-13). 日本生化学会東北支部会第 81 回例会, 東北大学片平さくらホール (仙台); 2015 年 5 月 9 日
2. 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝: 指定難病「自己免疫性出血病 XIII/13」のイムノクロマ

ト法による確定診断．第1回山形県血液研究会，ホテルメトロポリタン山形（山形）；2015年9月25日

3. 惣宇利正善，尾崎 司，一瀬白帝：Overlooked role of the non-catalytic B subunit for coagulation factor XIII (plasma transglutaminase) in fibrin cross-linking（ポスター）．第18回トランスグルタミナーゼ研究会学術集会，理化学研究所 神戸事業所（神戸）；2015年12月4日
4. 尾崎 司，惣宇利正善，一瀬白帝：抗FXIII/13自己抗体の質量分析を用いたエピトープ解析（ポスター）．第18回トランスグルタミナーゼ研究会学術集会，理化学研究所 神戸事業所（神戸）；2015年12月4日
5. 尾崎 司，惣宇利正善，一瀬白帝：質量分析を用いた後天性自己免疫性出血病FXIII/13の原因となる自己抗体のエピトープ解析（演題03）．第23回山形分子生物学セミナー，山形大学医学部（山形）；2015年12月21日
6. 惣宇利正善，尾崎 司，一瀬白帝：凝固XIII因子インヒビターの鋭敏な検出のための新規XIII因子活性測定法の開発（演題04）．第23回山形分子生物学セミナー，山形大学医学部（山形）；2015年12月21日
7. 惣宇利正善，尾崎 司，一瀬白帝：凝固XIII因子インヒビターの鋭敏な検出のための新規XIII因子活性測定法の有用性．第16回TTMフォーラム学術集会，大手町サンケイプラザ（東京）；2016年3月5日

平成28年度：

1. 論文発表 （書籍）

1. 一瀬白帝：【図書】止血の仕組み．永井良三 シリーズ総監修，神田善伸 責任編集，血液科 研修ノート．東京；株式会社 診断と治療社，2016：54-57（2016年5月15日発行）総560頁
2. 一瀬白帝：（著書）血液凝固第XIII/13因子欠乏症の分子病態と臨床検査．神戸；シスメックス株式会社 学術本部 総66頁（2017年1月発行）

（雑誌）

1. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）「診断困難な（原因不明の）出血性後天性凝固異常症の総合的診療指針の作成」AVWS 診断の参照ガイド作成委員会（毛利 博，松下 正，家子正裕，田村俊寛，一瀬白帝）：後天性 von

Willebrand 症候群診断の参照ガイド．最新医学．2016；71(4)：883-890（2016年4月）

2. 一瀬白帝：後天性第XIII/13因子欠乏症の診断と課題．Thrombosis Medicine，2016；6(2)：115-123．（2016年6月1日発行）
3. 一瀬白帝：苦節12年！自己免疫性出血（血友）病XIII/13(AH13)の難病指定に至る道．難病と在宅ケア．2016；22(7)：7-11（2016年10月1日発行）
4. Ichinose A； Japanese Collaborative Research Group on AH13. Autoimmune acquired factor XIII deficiency due to anti-factor XIII/13 antibodies: A summary of 93 patients. Blood Rev. 2017 Jan;31(1):37-45.
5. Souri M, Mokuda S, Inanami H, Osaki T, Takasugi K, Ichinose A. Non-autoimmune combined factor XIII A and B subunit deficiencies in rheumatoid arthritis patients treated with anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody (tocilizumab). Thromb Res. 2016 Apr;140:100-105.
6. 柳澤邦雄，小川孔幸，三井健揮，野口紘幸，清水啓明，石崎卓馬，半田 寛，家子正裕，一瀬白帝，野島美久．併存する食道がんに対する放射線治療後に寛解に至った後天性血友病．臨床血液．2016 Apr；57(4)：451-455.
7. 小川孔幸，柳澤邦雄，石崎卓馬，内藤千晶，三原正大，半田 寛，静 怜子，井上まどか，内藤澄悦，家子正裕，一瀬白帝，野島美久．免疫性血小板減少症の維持療法中に発症した後天性血友病A．臨床血液．2016 Apr；57(4)：456-460.
8. Tsuda M, Kiyasu J, Sugio K, Hidaka D, Ikeda M, Fujioka E, Souri M, Osaki T, Yufu Y, Ichinose A. Spontaneous splenic rupture accompanied by hepatic arterial dissection in a patient with autoimmune haemorrhaphilia due to anti-factor XIII antibodies. Haemophilia. 2016 Jul;22(4):e314-e317.
9. Ichinose A, Kohler HP, Philippou H; Factor XIII and Fibrinogen SSC Subcommittee of the ISTH. Recommendation for ISTH/SSC Criterion 2015 for autoimmune acquired factor XIII/13 deficiency. Thromb Haemost. 2016 Sep 27;116(4):772-774.
10. 小川孔幸，柳澤邦雄，石崎卓馬，清水啓明，三井健揮，一瀬白帝，野島美久，半田 寛：自己免疫性血栓止血性疾患に対するリツキシマ

ブ療法後の遅発性好中球減少症 単施設における解析 . 臨床血液 . 2017 Jan;58(1):42-46 .

2. 学会発表 (国際学会)

1. Ichinose A: Molecular Mechanisms of Autoimmune Hemorrhaphilia Due to Anti-Factor XIII Antibodies. The 9th Congress of the Asian-Pacific Society of Thrombosis and Hemostasis, Symposium 9 (S9-4), Taipei International Convention Center (TICC) (Taipei, Taiwan), October 6-9, 2016
2. Ieko M, Naito S, Yoshida M, Takahashi N, Ogawa Y, Ichinose A: Significance of quantity of factor VIII antibody in patients with acquired hemophilia A. The 9th Congress of the Asian-Pacific Society of Thrombosis and Hemostasis, Symposium 13 (S13-4), Taipei International Convention Center (TICC) (Taipei, Taiwan), October 6-9, 2016
3. Ichinose A: Acquired FXIII deficiency. 61st Annual Meeting of the Society of Thrombosis and Hemostasis Research (GTH), Special Symposium (Clinical Aspects of Factor XIII), Congress Center Basel (Switzerland), February 15-18, 2017

(国内学会 特別講演等)

1. 惣宇利正善, 尾崎 司, 一瀬白帝: A Novel Function of the Non-catalytic B Subunit of Coagulation Factor XIII: It Rather Accelerates Fibrin Cross-linking Than Inhibits: 第38回日本血栓止血学会学術集会, SPC1 学術推進委員会シンポジウム(血液凝固とその制御機構の最近の話題), 奈良春日野国際フォーラム 薨 ~I・RA・KA~ (奈良県奈良市); 2016年6月16日
2. 一瀬白帝, 武谷浩之: 単一分子、細胞レベルの血小板フィブリン血栓形成とその溶解過程を目撃しよう! 第89回日本生化学会大会 シンポジウム(1S17), 仙台国際センター/東北大学川内北キャンパス(宮城県仙台市); 2016年9月25~27日
3. 一瀬白帝: 凝固難病(疑い)症例に遭遇した時は? 日本血栓止血学会第4回教育セミナー, クロス・ウエーブ梅田(大阪府大阪

市); 2016年10月29~30日

4. 一瀬白帝: 抗線溶因子としてのFXIII/13と自己免疫性出血病XIII/13診療ガイドについて. 第10回日本血栓止血学会学術標準化委員会(SSC)シンポジウム(口演), 野村コンファレンスプラザ日本橋(東京都中央区); 2017年1月21日

(国内学会 一般演題)

1. 一瀬白帝, 尾崎 司, 惣宇利正善: 自己免疫性出血病XIIIと非自己免疫性出血性後天性凝固第XIII因子欠乏症の凝固パラメーターの比較. 第38回日本血栓止血学会学術集会(0-008, P-12), 奈良春日野国際フォーラム 薨 ~I・RA・KA~ (旧 奈良県新公会堂, 奈良県奈良市); 2016年6月16~18日
2. 尾崎 司, 杉浦真弓, 岩本尚太郎, 花房繁寿, 五味香織, 大島弘彰, 惣宇利正善, 一瀬白帝: 妊婦および不育症例におけるプロテインSの測定とプロテインZ依存性凝固インヒビターとの比較. 第38回日本血栓止血学会学術集会(0-034, P-05), 奈良春日野国際フォーラム 薨 ~I・RA・KA~ (旧 奈良県新公会堂, 奈良県奈良市); 2016年6月16~18日
3. 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝: 先天性プラスミノゲン欠乏症例におけるフィブリン分解に関わるプロテアーゼの探索. 第38回日本血栓止血学会学術集会(0-036, P-44), 奈良春日野国際フォーラム 薨 ~I・RA・KA~ (旧 奈良県新公会堂, 奈良県奈良市); 2016年6月16~18日
4. 小林宣彦, 小川孔幸, 柳澤邦雄, 石崎卓馬, 内海英貴, 半田 寛, 鈴木伸明, 松下 正, 一瀬白帝, 野島美久: 免疫抑制療法中に病勢悪化を認めた抗リン脂質抗体症候群合併後天性von Willebrand症候群の長期経過. 第38回日本血栓止血学会学術集会(0-069, P-61), 奈良春日野国際フォーラム 薨 ~I・RA・KA~ (旧 奈良県新公会堂, 奈良県奈良市); 2016年6月16~18日
5. 惣宇利正善, 魚嶋伸彦, 阿部昂平, 武石岳大, 平井竣悟, 尾崎 司, 一瀬白帝: 遺伝性XIII因子Bサブユニット欠乏症家系で同定された新規G513R変異の分子病態学的解析. 第38回日本血栓止血学会学術集会(0-082), 奈良春日野国際フォーラム 薨 ~I・RA・KA~ (旧 奈良県新公会堂, 奈良県奈良市); 2016年6月16~18日

6. 鈴木 聡, 遠藤雄大, 平岩 幹, 経塚 標, 安田 俊, 藤森敬也, 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝: 常位胎盤早期剥離を繰り返し妊娠性第XIII/13因子欠乏および家族性プロテインS欠乏症が疑われた1例. 第52回日本周産期・新生児医学会学術集会 (P-241), 富山国際会議場 ほか (富山県富山市); 2016年7月16~18日
7. 惣宇利正善, 尾崎 司, 一瀬白帝: 凝固第XIII因子Aサブユニットの細胞内での活性化. 第89回日本生化学会大会, 仙台国際センター (宮城県仙台市); 2016年9月25~27日
8. 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝: 自己免疫性出血病XIII/13の発症機序解明に向けた全エクソームシーケンス解析および血漿プロテオーム解析. 第89回日本生化学会大会 (3P-121), 仙台国際センター (宮城県仙台市); 2016年9月25~27日
9. 山田昌秀, 村田幸平, 近藤篤史, 三島麻衣, 徳永正浩, 井上慎也, 森田隆子, 富永信彦, 一瀬白帝: 胃癌術後の大量出血を契機に診断した自己免疫性出血病XIIIの一例. 第78回日本血液学会学術集会 (PS-1-248), パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市); 2016年10月13~15日
10. Katsuragi T, Tanaka A, Yamaguchi T, Kitamura N, Sato T, Osaki T, Souri M, Ichinose A, Tsukada J: Long-lasting anti-FXIII-A subunit autoAbs caused cerebral bleeding 9 years after clinical remission. 第78回日本血液学会学術集会 (PS-1-249), パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市); 2016年10月13~15日
11. 嬉野博志, 木塚遥菜, 佐野晴彦, 西岡敦二郎, 進藤岳郎, 久保田寧, 安藤寿彦, 尾崎 司, 惣宇利正善, 片山義雄, 小島研介, 一瀬白帝, 木村晋也: 広範な皮下血腫と高度の貧血を呈した真性多血症と第XIII/13因子 (F13) 欠乏症の合併症例. 第78回日本血液学会学術集会 (PS-1-250), パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市); 2016年10月13~15日
12. 沖 将行, 津田歩美, 小澤秀樹, 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝, 高木敦司: 8年の経過で診断された関節リウマチ (RA) 合併自己免疫性出血病XIII/13 (AH13). 第78回日本血液学会学術集会 (PS-1-251), パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市); 2016年10月13~15日
13. 水原諒子, 沖 将行, 津田歩美, 堀田和子, 海老原吾郎, 小澤秀樹, 一瀬白帝, 高木敦司: DICによるF13欠乏症から慢性硬膜下血腫を合併したカサバツハメリット症候群. 第78回日本血液学会学術集会 (OS-2-175), パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市); 2016年10月13~15日
14. 惣宇利正善, 北條宣政, 尾崎 司, 一瀬白帝: 致死性自己免疫性出血病XIII/13症例の実験的精密検査による病態解析. 第78回日本血液学会学術集会 (OS-3-131), パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市); 2016年10月13~15日
15. 一瀬白帝, 惣宇利正善, 尾崎 司: 厚労省指定難病288自己免疫性出血病XIII/13の診療ガイドライン確立のための予後調査のまとめ. 第78回日本血液学会学術集会 (OS-3-132), パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市); 2016年10月13~15日
16. 大嶺 謙, 窓岩清治, 畑野かおる, 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝, 大森 司, 坂田洋一, 村田 満, 神田善伸: 第XIII因子欠乏は第XI因子インヒビターの出血症状を増悪させる. 第78回日本血液学会学術集会 (OS-3-133), パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市); 2016年10月13~15日
17. 安本篤史, 成島三長, 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝, 矢富 裕: 広範な血管奇形に伴う消費性凝固異常症に対してダビガトランが奏功した一例. 第78回日本血液学会学術集会 (OS-3-138), パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市); 2016年10月13~15日
18. 尾崎 司, 惣宇利正善, 小川孔幸, 小林桂子, 家子正裕, 橋口照人, 山口宗一, 一瀬白帝: 後天性血友病A (自己免疫性第VIII/8因子欠乏症) における抗第VIII/8因子自己抗体測定の意義. 第78回日本血液学会学術集会 (OS-3-148), パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市); 2016年10月13~15日
- (研究会 特別講演等)**
1. 一瀬白帝: 難治性後天性出血病と闘う! . 第1回創傷治癒・出血疾患セミナー 特別講演, リーガロイヤルホテル小倉 (福岡県北九州市); 2016年 8月26日

2. 一瀬白帝：抗第XIII/13因子抗体の性状：結合部位と親和性．第4回血栓竹田フォーラム 教育講演，竹田市総合社会福祉センター（大分県竹田市）；2016年 9月10日
3. 一瀬白帝：小児の希少凝固難病．第69回東北小児白血病研究会 特別講演，山形テルサ（山形県山形市）；2016年10月 1日

（研究会 一般演題）

1. 嬉野博志，木塚遙菜，佐野晴彦，西岡敦二郎，進藤岳郎，久保田寧，安藤寿彦，尾崎 司，惣宇利正善，片山義雄，小島研介，一瀬白帝，木村晋也：広範な皮下血腫と高度の貧血を呈した真性多血症症例（口演）．佐賀・久留米凝固を学ぶ会，マリトピア（佐賀県佐賀市）；2016年5月27日
2. 惣宇利正善，尾崎 司，一瀬白帝：凝固第XIII因子Aサブユニットの細胞内での活性化．第6回トランスグルタミナーゼ研究会&日本ポリアミン学会 合同学術集会（口演），仙台国際センター（宮城県仙台市）；2016年9月24日
3. 尾崎 司，惣宇利正善，一瀬白帝：自己免疫性出血病XIII/13の発症機序解明に向けた全エクソームシーケンス解析および血漿プロテオーム解析．第6回トランスグルタミナーゼ研究会&日本ポリアミン学会 合同学術集会（口演），仙台国際センター（宮城県仙台市）；2016年9月24日
4. 尾崎 司，惣宇利正善，小川孔幸，小林桂子，家子正裕，橋口照人，山口宗一，一瀬白帝：後天性血友病A（自己免疫性第VIII/8因子欠乏症）における抗第VIII/8因子自己抗体測定の意味．北日本後天性血友病診療ネットワーク学術集会・東北止血血栓研究会 合同学術集会（口演），キャンパス・イノベーションセンター（東京都港区）；2016年10月12日
5. 惣宇利正善，尾崎 司，一瀬白帝：凝固XIII因子インヒビターの検出における活性測定法の比較検討．第2回山形県血液研究会（口演），パレスグランデール（山形県山形市）；2016年11月18日
6. 惣宇利正善，尾崎 司，一瀬白帝：凝固第XIII因子Aサブユニットの細胞内での活性化．第24回山形分子生物学セミナー（口演），山

形大学農学部（山形県鶴岡市）；2016年12月3日

7. 尾崎 司，杉山大輔，高岡勇輝，曲 泰男，山口宗一，橋口照人，北島 勲，惣宇利正善，一瀬白帝：イムノクロマト法を用いた自己免疫性出血病XIII/13と出血性後天性XIII/13因子欠乏症の迅速鑑別診断（口演）．第17回TTMフォーラム学術集会，大手町サンケイプラザ（東京都千代田区）；2017年3月4日

平成29年度：

1. 論文発表

（原著）

1. Ogawa Y, Yanagisawa K, Souris M, Mihara M, Naito C, Takizawa M, Ishizaki T, Mitsui T, Handa H, Osaki T, Nojima Y, Ichinose A: Successful Management of a Patient with Autoimmune Hemorrhaphilia due to Anti-Factor XIII/13 Antibodies Complicated by Pulmonary Thromboembolism. *Acta Haematol.* 2017 Apr 6;137(3):141-147
2. 小林宣彦，小川孔幸，柳澤邦雄，石崎卓馬，内海英貴，鈴木伸明，松下正，一瀬白帝，半田寛：抗リン脂質抗体症候群を合併した自己免疫性の後天性von Willebrand症候群．*臨床血液* .2017 June; 58(6): 613-618
3. Ogawa Y, Yanagisawa K, Uchiumi H, Ishizaki T, Mitsui T, Gouda F, Ieko M, Ichinose A, Nojima Y, Handa H: Clinical characteristics and outcomes of acquired hemophilia A: experience at a single center in Japan. *Int J Hematol.* 2017 Jul;106(1):82-89
4. Arishima H, Neishi H, Kikuta KI, Morita M, Hosono N, Yamauchi T, Souris M, Ichinose A: Lobar Hemorrhage Induced by Acquired Factor XIII Deficiency in a Patient with Cerebral Amyloid Angiopathy. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017 Oct;26(10):e203-e205

（総説・図書）

1. 自己免疫性出血病FXIII/13 日本血栓止血学会診療ガイド作成委員会（一瀬白帝，和田英夫，惣宇利正善，橋口照人，矢富裕，小川孔幸，北島勲，朝倉英策，岡本好司，家子正裕，山本晃士，江口豊）：自己免疫性出血病

FXIII/13 診療ガイド．日本血栓止血学会誌．
2017；28(3)：393-420

2. 後天性血友病A 診療ガイドライン作成委員会（酒井道生，天野景裕，小川孔幸，高見昭良，徳川多津子，野上恵嗣，羽藤高明，藤井輝久，松本功，松本剛史）：後天性血友病A 診療ガイドライン2017 年改訂版．血栓止血誌．2017；28(6)：715-747
3. 一瀬白帝：後天性フォンヴィルブランド症候群（病）．日本臨床増刊 動脈・静脈の疾患（下）．2017；75(Suppl5)：918-925

2. 学会発表

（国内学会 特別講演等）

1. 尾崎 司，惣宇利正善，小澤龍彦，村口 篤，一瀬白帝：自己免疫性出血病XIII/13症例より作製したヒト単クローン抗体のエピトープ解析（ワークショップ 1AW06-7）．2017年度生命科学系学会合同年次大会（第40回日本分子生物学会年会，第90回日本生化学会大会），神戸ポートアイランド（神戸市中央区）；2017年12月6日
2. 小川孔幸，一瀬白帝：群馬大学での自己免疫性出血病XIII/13の診療経験．第12回日本血栓止血学会学術標準化委員会（SSC）シンポジウム，野村コンファレンスプラザ日本橋（東京都中央区）；2018年2月10日

（国内学会 一般演題）

1. 一瀬白帝：我が国の自己免疫性凝固因子欠乏症の実態（ポスター126）．第114回日本内科学会総会・講演会，東京国際フォーラム（東京都千代田区）；2017年4月14～16日
2. 小川ひな，大久保里枝，川西智子，若井幸子，叶内和範，惣宇利正善，森兼啓太，一瀬白帝：透析後止血困難で当初第VIII、第IX因子インヒビターが疑われた高力価第V因子インヒビター症例（0-018）．第39回日本血栓止血学会学術集会，名古屋国際会議場（愛知県名古屋市）；2017年6月8～10日
3. 叶内和範，惣宇利正善，小川ひな，大久保里枝，若井幸子，森兼啓太，一瀬白帝：複合的凝固系異常所見を示した高力価の中和型抗V因子抗体（第V因子インヒビター）の実験的解析（0-020，P-008）．第39回日本血栓止血学会学術集会，名古屋国際会議場（愛知県名古屋市）；2017年6月8～10日

4. 金谷秀平，柳澤邦雄，小川孔幸，田原研一，清水啓明，三井健揮，齋藤貴之，一瀬白帝，半田 寛：自然軽快と再燃を繰り返した後天性von Willebrand症候群（AvWS）の1例．第39回日本血栓止血学会学術集会（0-033，P-074），名古屋国際会議場

5. 惣宇利正善，尾崎 司，一瀬白帝：凝固第XIII因子の細胞内活性および基質タンパク質の探索（0-073）．第39回日本血栓止血学会学術集会，名古屋国際会議場（愛知県名古屋市）；2017年6月8～10日

6. 尾崎 司，高岡勇輝，杉山大輔，曲 泰男，惣宇利正善，一瀬白帝：イムノクロマト法によるA型自己免疫性出血病XIII/13の迅速診断（0-074）．第39回日本血栓止血学会学術集会，名古屋国際会議場（愛知県名古屋市）；2017年6月8～10日

7. 一瀬白帝，惣宇利正善，尾崎 司：厚生省指定難病288診療ガイド作成の基礎となる自己免疫性出血病XIII/13症例追跡調査結果のまとめ（0-075）．第39回日本血栓止血学会学術集会，名古屋国際会議場（愛知県名古屋市）；2017年6月8～10日

8. 上村由樹，西村拓哉，富田秀春，尾崎 司，惣宇利正善，一瀬白帝：長年出血症状を多発するも診断を得られずに経過していた自己免疫性出血病XIII/13の1例（P-013）．第39回日本血栓止血学会学術集会，名古屋国際会議場（愛知県名古屋市）；2017年6月8～10日

9. 松村郁子，小川孔幸，柳澤邦雄，小倉秀充，尾崎 司，惣宇利正善，一瀬白帝，半田 寛：止血に難渋した気道出血を契機に診断された成人発症の凝固第XIII/13因子欠乏症例（一般演題No.15）．第18回日本検査血液学会学術集会，札幌コンベンションセンター（北海道札幌市）；2017年7月22～23日

10. 金谷秀平，小川孔幸，柳澤邦雄，石崎卓馬，大崎洋平，清水啓明，家子正裕，一瀬白帝，半田 寛：ステロイド治療中に深部静脈血栓症と腸管気腫症を合併した後天性血友病Aの1例（一般演題No.16）．第18回日本検査血液学会学術集会，札幌コンベンションセンター（北海道札幌市）；2017年7月22～23日

11. Tsutsumi Y, Okamoto H, Komori Y, Sasaki N, Kawata E, Akaogi T, Soury M, Osaki T,

Ichinose A, Uoshima N, Kobayashi Y:
Autoimmune hamorrhaphilia XIII/13(AH13)
initially presenting subcutaneous &
intraabdominal bleeding (OS3-11C-2). 第
79回日本血液学会学術集会, 東京国際フォー
ラム (東京都千代田区) 2017年10月20~22日

12. 杉田聖子, 瀧島 勳, 甲斐貴彦, 鈴木浩二,
猪野友里, 沢登貴雄, 尾崎 司, 惣宇利正善,
一瀬白帝: 原因不明で多彩な出血症状を繰り返
し自己免疫性出血病XIII/13と診断しえた
1例(口演). 日本内科学会 第633回関東地
方会, 日内会館 (東京都文京区); 2017年6
月10日

(研究会 特別講演等)

1. 一瀬白帝: 後天性第13因子欠乏症の全て.
第7回後天性第XIII(13)因子欠乏症研究会学
術集会 特別講演, JPタワー名古屋ホール&
カンファレンス (名古屋市); 2017年 6月10
日
2. 一瀬白帝: 我が国の難知性疾患(難病)対
策の進展と血液凝固難病について. 第5回血栓
竹田フォーラム・第3回Q-may凝固線溶セミナ
ー学術集会 教育講演, 竹田市総合社会福祉
センター (大分県竹田市); 2017年 9月2日
3. 一瀬白帝: 指定難病に追加された特発性血
栓症と追加提案中のF5インヒビター. 第3回山
形県血液研究会 教育セミナー, 山形国際ホ
テル (山形県山形市); 2017年10月6日

(研究会 一般演題)

1. 惣宇利正善, 尾崎 司, 一瀬白帝: 巨核球
における凝固XIII因子の活性と基質(口演).
第25回山形分子生物学セミナー, 山形大学工
学部 百周年記念会館 (山形県米沢市); 2017
年11月11日
2. 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝: 自己免
疫性出血病XIII/13症例より作製したヒト単
クローン抗体のエピトープ解析(口演). 第
25回山形分子生物学セミナー, 山形大学工学
部 百周年記念会館 (山形県米沢市); 2017
年11月11日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

わが国における自己免疫性凝固因子欠乏症の実態と診療ガイド

一瀬白帝*

The present condition of and clinical guidance for autoimmune coagulation factor deficiencies in Japan

Akitada ICHINOSE

要約：わが国では、自己免疫性凝固因子欠乏症の診断症例数が増加する傾向にある。自己抗体は、中和抗体(いわゆるインヒビター)が非中和抗体(主に除去亢進)あるいは両者の混合型であり、凝固活性阻害や凝固因子著減の結果、出血に至る。自己抗体が生じる原因は不明であるが、自己免疫疾患、悪性腫瘍などの基礎疾患を伴う症例が半数であり、免疫寛容/制御機構の破綻が推定される。残りの半数は特発性であり、高齢者に多いので加齢も危険因子であろう。出血重症度は、標的の凝固因子、症例によって、無症状から出血死までと大きく異なる。各凝固因子を補充するのが止血療法の原則であるが、バイパス製剤が有効な疾患もある。抗体根絶療法として免疫抑制薬を投与するが、慢性化、寛解後再燃する症例も多く、最適の方法は未確立である。厚労省研究班による調査活動の結果、4種類の自己免疫性凝固因子欠乏症が指定難病288として公的医療費助成の対象疾患となっている。

Key words: acquired bleeding disorder, designated intractable disease, coagulation factor inhibitor, autoantibody, non-neutralizing antibody

1. 自己免疫性凝固因子欠乏症の概念

血液凝固反応機構は、外因系、内因系、共通経路からなり、約10種類のタンパク質(凝固因子)が酵素前駆体あるいは補助因子として逐次的活性化増幅反応を支えている。これらの凝固因子遺伝子の突然変異によって遺伝性凝固因子欠乏症が生じ、先天性

*責任者連絡先：
山形県立米沢栄養大学大学院研究科
〒992-0025 山形県米沢市通町6-15-1
Tel: 0238-22-7330, Fax: 0238-93-2935
E-mail: aichinos@med.id.yamagata-u.ac.jp



一瀬白帝

学 歴
1978年3月 鹿児島大学医学部卒業、医学士号取得
1978年5月 医籍登録
1988年6月 九州大学理学部にて学位取得(理学博士号)
1989年12月 鹿児島大学医学部にて学位取得(医学博士号)
2003年5月 ハンガリー・デブレセン大学医学部(名誉博士号)

職 歴
1978年6月 鹿児島大学医学部第三内科研修医
1980年4月 自治医科大学研究生、内科非常勤医
1983年4月 鹿児島大学医学部第三内科医員
1983年9月 ワシントン大学医学部生化学部門 上級研究員
1987年7月 同 研究助教授
1989年7月 同 研究准教授
1992年6月 山形大学医学部分子病態学講座教授
(2006年1月 山形大学医学部副学部長)
(2014年4月 同 副学部長)
2017年4月 山形大学 名誉教授
山形大学医学部 客員教授
山形県立米沢栄養大学・健康栄養学部健康栄養学科 教授
2018年4月 山形県立米沢栄養大学・大学院研究科長

出血傾向を呈する。遺伝性凝固因子欠乏症の止血や出血予防には、それぞれの症例で欠乏している凝固因子を補充するのが原則であるが、遺伝的に欠如しているため免疫寛容を獲得していないため、治療目的で投与された凝固因子に対して同種抗体を生じることがある。とくに多いのは、遺伝性第VIII/8因子(F8)欠乏症(血友病A)における抗F8中和抗体(F8インヒビターあるいは循環抗凝固物質)で、約1/4の症例に発生する¹⁾。ところが、遺伝性第IX/9因子(F9)欠乏症(血友病B)ではF9インヒビターは約5%の症例にしか発生しない、この差異の原因は不明であるが、分子量の違い、とくに分子表面に現れる抗