

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））

分担研究報告書

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

分担研究課題

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

研究分担者 橋口 照人 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 教授

研究要旨

自己免疫性出血症であるVIII/8因子抗体症例の出血症状は重篤であり致死率も高い。集積した症例検体を利用して、簡易診断キットの試作品による鋭敏かつ包括的なスクリーニング検査法の有用性を検証した。また、本症の診断のスクリーニングに有用とされるクロスミキシングテストの客観的評価方法についてAPTTクロスミキシングテストを施行した25症例について検討を行った。その結果、結果の解釈は従来の上凸、下凸の波形パターンではなく、たとえ下凸であっても正常血漿の混合によってしっかりと補正されなければ本症の病態の可能性を考えて検査室より報告するべきであると考えられた

A．研究目的

VIII/8因子抗体症例は、これまでは希少とされているが、超高齢社会となった我が国では次第に症例数が増加しつつある。その症状は重篤であり、生命の危機に瀕する可能性が高いため、その総合的な診断基準・重症度分類・診療指針等の整備を目的として、鋭敏かつ包括的なスクリーニング検査法の有用性を検証した。また、自己免疫性凝固因子欠乏症の診断の過程においてクロスミキシングテストが有用であり、その判定は一般的に上凸

がインヒビターパターン、下凸が凝固因子欠損パターンとされる。しかし判定に苦慮する症例が少なくない。本研究ではクロスミキシングテストの判定において上凸、下凸の波形パターンに依存しない解釈を試みた。

B．研究方法

平成27年度に完成させたイムノクロマトグラフィーの試作品を用いて、抗FVIII/8抗体を有する患者検体との反応性の基礎的検討を試みた。また、応性の基礎的検討クロス

ミキシングテストを施行した25症例を下凸、上凸、下上凸以外（判定困難）に分類した上で手術を施行した症例、インヒビターあるいは因子欠損の診断のついた症例、数値判定（CMT / Rosner index）について検討した。また20%の正常血漿の混合における2時間インキュベーション後のAPTT補正率を検討した。

（倫理面への配慮）

鹿児島大学病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得た。

### C . 研究結果

山形大学にて検体の収集は順調に行われた。補足抗体として候補に挙がった4種類の抗体を用いたイムノクロマト法の試作品を用いて、6症例の後天性血友病患者の血清に対してその反応性を評価した。自己抗体の検出には成功したが、特異度に問題を残す結果となった。APTTクロスミキシングテストの波形パターンにて下凸は10症例、上凸は4症例、判定困難は11症例であった。最終診断のついた症例はLA：7症例、自己免疫性凝固因子欠乏症（VIII / 8因子抗体症例）：2症例、凝固因子欠損：5症例であった。判定困難の11症例のうち7症例が数値判定ではインヒビターであった。20%の正常血漿の混合により上凸ならびに判定困難の15症例の全症例が35%以上補正されずLAまたはインヒビターの可能性を示唆した

### D . 考察

本邦における後天性血友病症例の発生は医中誌に2018年に報告された数だけでも42

件に及ぶ。従ってその簡易診断法を確立することの意義は大きい。今回の検討において、イムノクロマトグラフィーによる簡易診断は可能であることが示された。臨床応用への実現を目指して、感度、特異度の更なる検証を進めていく必要がある。クロスミキシングテストの解釈は上凸・下凸ではなく、正常血漿の混合によってしっかりと補正されなければ自己免疫性凝固因子欠乏症、LA、インヒビターの病態の存在の可能性を考えて検査室より報告するべきであると考え。今後、このような観点から症例を重ね、自己免疫性凝固因子欠乏症の存在を疑うための正常血漿の添加によるAPTTの補正率のカットオフ値について検討していきたい。

### E . 結論

後天性血友病の背景にある様々な病態（自己免疫疾患、悪性腫瘍、炎症など）に対する非特異的反応の検討とその対処法を確立して実用化への検討を継続する。

自己免疫性凝固因子欠乏症の診断のスクリーニングに有用とされるクロスミキシングテストの評価方法においては上凸、下凸の波形パターンではなく客観的評価方法が必要である。

### F . 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
パターン解析について（日本臨床検査自動

化学会第49回大会、2017年 9月)

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

なし

G . 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし