

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

von Willebrand因子抗体症例の調査と実験の実施

研究分担者 小川 孔幸 群馬大学医学部附属病院 助教

研究要旨

「後天性von Willebrand症候群（AVWS）」の症例実態を明らかにするために、文献的検索調査を実施した。近年、特に2010年以降にAVWSの報告が増加し、AVWS21症例のうち9例(39%)が自己免疫性AVWS（＝厚労省指定難病288-3，自己免疫性von Willebrand因子欠乏症：AVWD）であったという報告より、潜在的に自己免疫性AVWSが診断されずに多く存在する可能性が示唆された。また当院で免疫抑制療法により一旦寛解に至った後に再発し、治療に難渋する自己免疫性AVWS症例を経験した。従って、自己免疫性AVWSの標準的化されたスクリーニング検査の開発と治療法の標準化、長期管理の指針が必要であろう。

A．研究目的

後天性出血症の中で、難病の要素を満たす「後天性 von Willebrand 症候群（以下 AVWS）」は、基礎疾患を背景に様々な機序により von Willebrand 因子(VWF)の質的・量的異常を呈する疾患の総称である。基礎疾患としては、心血管疾患や M 蛋白を伴うリンパ増殖性疾患、悪性腫瘍、自己免疫疾患が多いとされる。その病態はいまだ不明な点も多く、基礎疾患ごとに発症機序も異なり、強いずり応力により

高分子 VWF マルチマーが分解される、腫瘍細胞等により高分子 VWF マルチマーが吸着される、VWF の産生が低下する、自己抗体による免疫学的機序等多岐に渡っている。そのような多様性に富む AVWS の実態を文献検索により調査し、その詳細を明らかにする。その中でも本分担研究の対象となる von Willebrand 因子抗体を有し自己免疫性の機序で発症する自己免疫性 AVWS(＝厚労省指定難病 288-3，自己免疫性 von Willebrand 因子欠乏症：AVWD)に

関する情報を発信することにより、疾患認知度を上げ、診断をされずに存在する症例を拾い上げる。

B . 研究方法

(1) AVWSの報告による実態調査 : PUB-ME Dを用いてacquired von Willebrand syndr omeで2017年12月末現在まで文献検索し文献を精読する。

(2) 実症例の検討 : 当院で経験した自己免疫性AVWS症例の詳細な経過を考察し、報告する。

(3) 本研究の対象疾患の症例集積 : 本研究の全対象疾患の症例を集積し、調査活動に役立てる。

(倫理面への配慮) 本研究は、群馬大学倫理審査委員会に課題名「国内外の先天性および後天性の血友病を含む出血性疾患の調査研究」として承認を得た。

C . 研究結果

(1) PUB-MEDで検索すると579文献がヒットし、内容を目視で確認したところ、295文献がAVWSに関する報告であった。内訳は、1999年以前 67件、2000年 3件、2001年 7件、2002年 8件、2003年 8件、2004年 6件、2005年 3件、2006年 13件、2007年 7件、2008年 11件、2009年 10件、2010年 12件、2011年 16件、2012年 9件、2013年 13件、2014年 29件、2015年 25件、2016年 18件、2017年 30件であった。

(2) ステロイドによる免疫抑制療法により一旦寛解を達成した後に、再発した自己

免疫性AVWS症例の長期治療経過の詳細と考察について第38回日本血栓止血学会で発表し、その後、学術誌に掲載された(臨床血液. 2017.58:613-18)。

(3) 当院では、平成28年度に1名のAVWS、1名のAH13、2名のAHA症例を経験し、平成29年度に2名のAHA、1名のF5インヒビター症例を経験した。

D . 考察

1968年に全身性エリテマトーデスに合併した症例報告がなされて以来、2016年末までに265文献が報告されていた。1979年以前 18件(1.5件/年)、1980年代 26件(2.6件/年)、1990年代 23件(2.3件/年)、2000年代 76件(7.6件/年)、2010年代 152件(19.0件/年)と近年特に2010年以降に報告数が急増していた。

これまでの文献で最多であったのは、大動脈弁狭窄を主とした心血管疾患に伴うAVWSであり、近年は体外循環に関連したAVWSの報告が増えている。その他には、造血器腫瘍(リンパ増殖性疾患や骨髄増殖性疾患、特にMタンパクを有する疾患)やSLE等の自己免疫性疾患に合併する症例の報告が多かった。AVWSの21症例のうち9例(39%)が自己免疫性AVWSであったという報告より、相当数の自己免疫性AVWS症例が診断されず、潜在的に存在する可能性が示唆された。AVWSの治療の原則は基礎疾患の治療であり、出血時には止血治療が実施される。自己免疫性のAVWS症例に対しては、一般的に大量ガンマグロブリン治療やステロイドなどの免疫

抑制療法が検討される。当院で経験した再発難渋例の経過から自己免疫性のAVWSに対する免疫抑制療法の是非や種類、長期管理に関して、本邦においてさらなる症例の蓄積が必要であると考えられた。

E . 結論

自己免疫性 AVWS は、未だその診断法や治療法が標準化されていないため、本研究班で症例を蓄積し、将来の「均てん化」を目指す。また難治性の病態であり、長期の管理が必要となる場合がある。本研究の成果により、難病指定されたことが、患者の費用負担の軽減と実態把握に役立つと考える。

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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年.57:451-55.
- 2) 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年.57:456-60.
- 3) 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. 当院におけるリツキシマブによる遅発性好中球減少症を生じた自己免疫性

血栓止血性疾患の検討.臨床血液.2016年.58:42-46.

4) Ogawa Y, Yanagisawa K, Souri 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 hemophilia due to anti-factor XIII/13 antibodies complicated by pulmonary thromboembolism. Acta Haematol. 2017;137(3):141-147.

5) 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年.58:613-18.

6) Ogawa Y, Yanagisawa K, Uchiumi H, Ishizaki T, Mitsui T, Gouda F, Ieko M, Ichinose A, Nojima Y, Handa H. Clinical characteristics and outcome of acquired hemophilia A: experience at a single center in Japan. Int J Hematol. 2017;106:82-89.

2. 学会発表

- 1) 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, 野島美久, 半田寛. 免疫抑制療法中に病勢再燃した自己免疫性後天性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(奈良)、2016年6月16日-18日
- 2) 小川孔幸, 柳澤邦雄, 飯野宏允, 内藤千

晶，内山由理，小林宣彦，石崎卓馬，野島美久，半田寛. リツキシマブによる遅発性好中球減少症を生じた後天性凝固異常症の検討. 第38回日本血栓止血学会学術集会(奈良)、2016年6月16日-18日

3) 金谷秀平，柳澤邦雄，小川孔幸，田原研一，清水啓明，三井健揮，斉藤貴之，尾崎司，惣宇利正善，一瀬白帝，半田寛. 増悪寛解を繰り返す後天性von Willebrand Syndrome (AvWS)の1例. 第39回日本血栓止血学会学術集会(名古屋)、2017年6月8日-10日

4) 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. 第18回日本検査血液学会学術集会(札幌)、2017年7月22日-23日

5) 金谷秀平，小川孔幸，柳澤邦雄，石崎卓馬，大崎洋平，清水啓明，井上まどか，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. 第18回日本検査血液学会学術集会(札幌)、2017年7月22日-23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