

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 北島 勲 富山大学医学薬学研究部 教授

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。2013 年以降 AVWS が増加し、AVWS21 症例のうち 9 例（39%）が自己免疫性 AVWS であった報告より、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。従って、自己免疫性 AVWS のスクリーニング検査の確立が望まれる。

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（AVWS）」の実態を調査し、その詳細を明らかにするための検査法確立（スクリーニング検査としての point of care test）を目的とする。

B．研究方法

1) AVWS 報告に実態調査：PUB-MED を用いて acquired von Willebrand syndrome で 2015 年 12 月現在まで文献検索し文献を精読する。2) ヒト血漿中の抗 VWF 自己抗体検出は、抗原をリコンビナント VWF（IHvWF-1656、Inovative 社）二次抗体ヒト IgG-HRP を用いたウタンプロットを行った。3) 抗 VWF 自己抗体検出のための ELISA および EIA 構築とイムノクロマトをキューメイ研究所（大分市）との共同研究を実施した。

（倫理面への配慮）富山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と血栓性疾患の調査研究」の実施計画書を提出し、平成 27 年 7 月 7 日付けで承認を受けた。

C．研究結果

1) PUB-MED で検索すると 102 文献がヒットし、2015 年 11 件、2014 年 14 件、2013 年 10 件、2012 年 4 件、2011 年 9 件、2010 年 3 件、2009 年 3 件、2008 年 4 件、2007

件 3 件、2006 年 9 件、2005 年 1 件、2004 年 4 件、2003 年 3 件、2002 年 4 件、2001 年 6 件、2000 年 2 件、1999 年以前 19 件が AVWS に関する報告であった。2) ウエスタンブロット法による自己免疫性後天性 v W F 症候の群診断：臨床研究として、自己免疫性後天性 VWF 病疑例血漿をウエスタンブロット法で検討した。A 病院症例は、血漿 50 倍希釈に対して VWF(600ng)まで反応した。B 病院症例は、血漿 50 倍希釈に対して VWF(300ng)、C 症例は、血漿 50 倍希釈に対して VWF(37.5ng)まで反応した。なお、健康者血漿でも症例により、VWF(300ng)以上では弱い非特異バンドが検出されることがあった。

D．考察

2013 年以降 AVWS が増加し、AVWS21 症例のうち 9 例（39%）が自己免疫性 AVWS であった報告より、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。そこで、臨床現場で簡便に抗 VWF 自己抗体スクリーニング検査法の確立が重要と考えられた。まず、ウエスタンブロット法により臨床検体を検討した結果、臨床的に疑われた 3 症例で、抗 VWF 自己抗体を検出することができた。今後、EIA による定量検査とイムノクロマト法の確立が望まれる。

E．結論

AVWS は、2013 年以降、症例報告が増加しており、その中でも、わが国において自己免疫性 AVWS が診断されずに存在している可能性がウエスタンブロット法による解析で示唆された。そこで、本疾患を臨床現場で迅速・簡便に診断できる POC テストの確立が望まれる。

G . 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

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