

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））
総括研究報告書

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 国立大学法人山形大学 客員教授

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、本事業は、本症に含まれる各疾患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、改定することが主な目的であり、その治療の均てん化を可能にする。

これまでは、4種類の凝固難病「自己免疫性第XIII/13因子欠乏症（AiF13D）、自己免疫性von Willebrand因子欠乏症（AiVWFD）、自己免疫性第Ⅷ因子欠乏症（AiF8D）、自己免疫性第V/5因子欠乏症（AiF5D）」を主な調査対象としてきたが、昨年度からは自己免疫性第X/10因子欠乏症（AiF10D）を追加している。既にAiF13D、AiF8D、AiVWFD、AiF5Dは調査を継続的に実施しており、患者公的支援の「公平性」という点からもAiF10Dを新たな対象疾患として全国調査し、診断基準を作成して指定難病288に追加申請したい。

平成30年度は、本症の検査、診断、治療のデータを集積・分析しながら、各疾患の診断基準、重症度分類、診療指針を作成・確立・検証・改定しつつ、「難病プラットフォーム」の患者レジストリ構築の準備を開始した。

特筆すべき成果として、研究班ホームページの作成と運用を開始したこと、新たにモデル医療機関を指定して新規症例の迅速な確定診断と治療開始を試験的に実施し始めたこと、外部精度管理の一環として総F13-Bサブユニット抗原量の国際基準創設のための国際共同研究を実施したこと、AiF10D診断基準（最終版）を策定して学会誌で公表したことなどが挙げられる。

研究分担者

今田 恒夫
国立大学法人山形大学大学院医学系研究科
教授
惣宇利 正善
国立大学法人山形大学大学院医学系研究科
准教授
尾崎 司
国立大学法人山形大学大学院医学系研究科
助教
森兼 啓太
国立大学法人山形大学医学部附属病院 准教授
横山 智哉子
国立大学法人山形大学大学院理工学研究科

助教

和田 英夫
国立大学法人三重大学医学系研究科 准教授
朝倉 英策
国立大学法人金沢大学附属病院高密度無菌治療部 准教授
家子 正裕
北海道医療大学歯学部生体機能病態学系内科学分野 教授
橋口 照人
国立大学法人鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 教授
小川 孔幸
国立大学法人群馬大学医学部附属病院 講師

A. 研究目的

.目的

本事業は、本症に含まれる各疾患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、改定することが主な目的であり、その治療の均てん化を可能にする。

3年間にわたり本症の検査、診断、治療のデータを集積・分析しながら、診断基準、重症度分類、診療指針を作成、確立、改定しつつ、初年度から本格稼働する「難病プラットフォーム」を利用して、1年目は患者レジストリ構築の準備、2年目は試験的使用、3年目に運用を開始したい(流れ図)。

.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。対象とする「自己免疫性第XIII/13因子欠乏症(AiF13D)、自己免疫性 von Willebrand 因子欠乏症(AiVWF)、自己免疫性第VIII因子欠乏症(AiF8D)、自己免疫性第V/5因子欠乏症(AiF5D)、自己免疫性第X/10因子欠乏症(AiF10D)」は難病4要素を満たしており、超高齢社会となった我が国では症例数が増加しつつある。

既にAiF13D、AiF8D、AiVWF、AiF5Dは調査を実施しており、公的患者支援の公平性という点からもAiF10Dを新たな対象疾患として全国調査し、診断基準を作成して指定難病288に追加申請したい。

.特色・独創性

自己免疫性出血症全体を網羅して各疾患の診療指針を統合することが本研究の特色であり、このような研究は世界に例がなく極めて独創的である。また、AiF13D研究では世界をリードして、情報発信している。AiVWFやAiF10Dの頻度は全く報告がない。

IV. 現在までの研究との関係

AiF13Dの診断基準、検査・診断のアルゴリズムを作成し、国内外で確立した。AiVWFについてはVWF抗体を検出して的確な治療法の選択を可能にした。また、症例の出血症状の記録と客観的評価を可能にするため、日本語版出血スコア(JBAT)を作成して、約230例に適用した。

なお、本研究を通じてAiF13Dは厚労省指定難病288に認定され、AiF8DとAVWDもそれぞれ指定難病288-2、288-3として採用済みである。また、29年度は、我が国で2番目に症例が多いと推測されるAiF5Dを新たな対象疾患として全国

調査し、その診断基準を作成・提出したところ、指定難病288-4として採用された。

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、領域内の主な疾病を網羅する班構成にして、全国的に組織的な研究を推進する体制を整備する(リスト)。1)研究代表者1名;班研究全体を総轄。2)研究分担者10名;全国調査の実施(今田班員)、各疾患の確定診断;AiF13D(惣宇利、尾崎班員);AiF8D(家子、橋口班員);AiVWF(小川、横山班員);AiF5DとAiF10D(和田、朝倉、森兼班員)。3)研究協力者43名;症例の発掘、疫学統計専門家:山形大学 佐藤秀則助教、レジストリ専門家:自治医科大学 牧野伸子准教授を含む。

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定、総合的な診療指針の確立や改定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(流れ図)。

日本語版出血スコア(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(これまでの実績から年間100例が目標)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と研究的精密検査の実施症例数(研究費全体のバランスを考慮)を調整する。

.具体的な研究計画

全期間:

1) 広報活動

チラシ配布や学会発表で本症の周知を図り、調査活動の成果を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

a) 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。

b) 症例データベース構築に必須な項目を決定し、厚労省の「難病プラットフォーム」を利用して、症例レジストリを構築する。

3) 臨床研究・調査

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(計28項目)の実施と解析

c) 研究的精密検査の実施

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) 危険因子のデータ収集と解析
- f) 「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 5 疾患の症例報告を定期的に文献検索

平成 30 年度： 臨床調査を継続しつつ、各疾患の研究結果に基づきそれぞれの診断基準、検査アルゴリズム、診療指針、JBAT の使用方法、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検証、改定する。

- 1) AiF13D 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) AiVWFD 疑い症例調査、研究的精密検査による臨床データの蓄積、診断基準案の検証、改定
- 3) AiF8D 診断基準を改定、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) AiF5D 診断基準を検証し、必要に応じて微調整
- 5) AiF10D 診断基準案を新たに作成、提唱し、総合的診療指針に統合
- 6) 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、改定

各出血病の診療指針等の現状 AiF13D は、診断基準、検査・診断アルゴリズムを国内外で公表済み、日本血栓止血学会と厚労省の診断基準策定済み。AiF8D は同学会の診療ガイドライン 2017 が公開済み。AiVWFD は参照ガイドを国内雑誌に、AiF13D は診療ガイドを学会誌で刊行したので、別冊を 29 年度に配布済み。AiF13D, AiVWFD, AiF8D は厚労省との協同で統合済み。AiF5D 診断基準は新規に採択され、公的助成開始済み。

主たる関連学会との連携 「自己免疫性出血症」の各疾患に関連が深いのは、国際血栓止血学会 / 科学及び標準化委員会 (ISTH/SSC) の 5 小委員会であり、国内では日本血栓止血学会の SSC 委員会の 4 部会であるので、これらの関連組織と連携して各出血病の診療指針の整合性を確保する。

(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

・研究班全体活動の成果

1) 症例調査：

登録・調査票を作成してアンケート調査 (2018 件送付) を実施し、374 件 (18.7%) の回答を得た (資料 1 ; アンケート用紙)。27 例の後天性出血症例疑い症例が報告された。

2) 難病プラットフォーム：

レジストリについての説明会とシンポジウムに参加し、班員 3 名が出席した「個別相談」を実施し、正式参加への準備中である。

3) 文献検索：

調査研究対象5疾患について、事務局、研究分担者が適宜検索を実施し、最新の症例報告を精読して、本疾患群に該当する症例を集積した。

4) 主治医からの症例相談：

主治医から事務局に相談のあった本疾患疑い症例について検討し、本疾患の可能性が高い場合は、統一特別検査と実験的精密検査を実施した(資料2；統一特別委託検査リスト)。

5) 検体検査精度管理：

厚生労働省(厚労省)難病対策課からの情報に対応して、改正医療法に準じて班研究における生体(検体)検査の管理台帳と手順/手続きを策定した(資料3；手順フローチャート)。また、外部精度管理の一環として総 F13-B サブユニット(F13B)抗原量の国際基準創設のための国際研究に参加し、国際標準血漿の値を測定した。更に、検体検査精度管理のための台帳と難病プラットフォーム用のテンプレートを市販のデータベースソフトウェアで作成した(資料4；ファイルメーカー入力ページ)。

6) モデル医療機関：

既に研究計画が倫理審査委員会で承認されている群馬大学血液内科を新たにモデル医療機関とした。予め採血キットを送付して、文書同意が得られ次第、直ちに精密検査を開始することを可能にし、新規症例の迅速な確定診断と治療開始を実施し始めた。

7) 広報活動：

チラシ(資料5；広報チラシ)を全国アンケート調査に同封したり、5関連学会の学術集會に送付したりして配布した。また、日本血栓止血学会のHPに全国調査活動のお知らせを掲載した。12件の原著論文を公表し、8件の総説を刊行して本疾患について広報した(資料6；日本血栓止血学会誌(一瀬白帝)表紙、資料7；日本血液学会抄録[BPA] PS3-28-4)。

8) 研究班ホームページ(HP)：

大学病院医療情報ネットワークセンター(通称：UMINセンター)の支援を受けて、大学病院医療情報ネットワーク(UMIN=University hospital Medical Information Network)に本研究班のホームページを開設した(資料8；研究班ホームページ；

<http://square.umin.ac.jp/kintenkai/index.html>)。当初は、インターネットで検索してもヒットしなかったが、研究協力者や主治医のネットワークに広報したり、論文で紹介したり、学会HPな

どにリンクして頂いたりした結果、現在では「厚労科研」と「均てん化」だけのキーワードでヒットするようになっている。

9) 班会議：

7月上旬に第1回班会議を開催し、本年度に事業や12月1日から施行される生体検査の精度管理について討議した(資料9；第1回班会議プログラム)。2月中旬に第2回班会議を開催し、生体検査の精度管理、難病プラットフォームへの参加、本年度の事業進捗等について討議した(資料10；第2回班会議プログラム)。

疾患別の成果：

1) AiF13D：

1-a. 全国一次アンケート回答の回収が終了したので、これまでの相談例と一緒に予後調査のための二次/追跡アンケート調査を準備中である。

1-b. AiF13D疑い4例をイムノクロマトグラフィ法、ドットプロット法、ELISAにより精査し、3例を確定診断した。また、4年前と1年前に確定診断された2例の追跡調査で、F13インヒビターは消失しているものの抗F13A抗体が残存していることを確認した。

1-c. 英国NIBSCとの国際共同研究として、WHO F13国際標準血漿の総F13Bサブユニット濃度を測定してその結果を自家製のELISAシステムと比較した。現在、NIBSCが参加施設全体のデータを取りまとめて解析中であり、近い将来完了する予定である。

2) AiF8D：

2-a. AiF8D疑い症例3例についてF8抗原量、発色合成基質を用いたF8活性、抗F8自己抗体量を測定し、確定診断した。更に多くの症例の検体を収集中で、臨床経過に伴う変動を調査する予定である。

なお、症例相談や精密検査の実施を含む診療支援を行ない、学会発表2件を行った。(日本臨床検査自動化学会 2018年10月「クロスミキシングテストを試行した28症例の考察」、日本血液学会 2018年10月〔資料7〕；米国血液学会 2018年12月「Overshoot of FVIII activity in patients with acquired hemophilia」)

3) AiVWF D：

3-a. 主治医から相談のあったAiVWF D疑い症例2例について、VWFインヒビターと抗VWF自己抗体を測定し、両者ともに陰性と判定した。

3-b. 本年度の2症例を含む6症例の検体を用

いて、ELISA およびイムノクロマト法により遊離型抗体、免疫複合型抗体の検出を実施した。精製VWF、マウスモノクローン抗体、ラットモノクローン抗体など使用する試薬、検出方法によって、感度、特異度に差がある可能性がある。

なお、実態調査の一環として該当疾患の論文検索を継続的に実施した。

4) AiF5D :

4-a. AiF5D 疑い症例 3 例の相談を受けて症状、検査所見を記録した。更に 2 症例の相談があるので、解析してデータを蓄積した。

血栓症を合併した AiF5D 症例を論文発表した(資料 1 1 ; Int.J. Hemato. (Ogawa H ら)表紙)。また、ヘパラスチンテストが F5 欠乏の除外に有用なスクリーニング検査であることを論文発表した(資料 1 2 ; Int.J. Hemato. (Kadohira Y ら)表紙)。

4-b. AiF5D 疑い症例 4 例中 4 例で抗 F5 自己抗体を検出し、4 症例とも F5 インヒビターの存在を確認した。昨年度 F5 インヒビター陽性で抗体陰性、両方とも陰性という症例があったので、今後詳細に検討する。

なお、文献検索と収集により 124 例の AiF5D を解析し、まとめた抄録を日本血栓止血学会に提出した。

5) AiF10D :

5-a. AiF10D 診断基準(最終版)を策定したので、学会誌で公表した。(資料 1 3 ; AiF10D 診断基準案、資料 1 4 ; 臨床病理(一瀬白帝)表紙)

5-b. F10 活性が高度に低下したにも拘らず F10 阻害が認められない「非中和型自己抗体」を持った症例を論文報告した(資料 1 5 ; Haemophilia (Mori M ら)表紙)。これは世界で第 2 例目であり、機能的検査で見逃されている症例を発見するキッカケとなることが期待される。

なお、AiF10D との鑑別が問題となる AL アミロイドーシス 24 症例(原発性 15 例、骨髄腫合併 9 例)における凝固線溶異常につき検討した。第 13 回日本血栓止血学会学術標準化委員会(SSC)シンポジウム(2019.2.16.)において発表した。論文原稿も完成したので、投稿する予定である。

各研究分担者の成果 :

各研究分担報告書で詳述する。

D. 考察

1) 研究班ホームページの作成と運用開始 :

これまでは、研究協力者や主治医のメーリングリストで直接長文のメールや添付ファイルを送

信して連絡を取っていたが、2019 年 2 月末に事務局で HP を開設して運用を開始したので、早速「今年度の調査休止のお知らせ」を新着情報にアップして、「年度末経理処理のため、3 月 12 日以降は統一特別委託検査の実施は休止すること、ただし症例相談は通常通り受け付けること」を掲示した。現在は、新規の本症疑い症例を相談する主治医に本 HP から必要な情報を得るように通知して、連絡を効率化、確実化している。

今後は、これを活用して非専門医へ本研究事業や本症、特に診断方法、医療費助成申請等の紹介、周知を図りたい。

2) モデル医療機関 :

新たにモデル医療機関として群馬大学血液内科を指定して新規症例の迅速な確定診断と治療開始を試験的に実施し始めている。既に研究計画が倫理審査委員会で承認されているので、本症疑い症例が受診し次第、文書同意を取得して統一特別検査と研究的精密検査を開始することが可能となり、迅速な確定診断と治療開始ができることを実証しつつある。

3) 「生体(検体)検査精度管理の確保」への対応

外部精度管理の一環として総 F13-B サブユニット抗原量の国際基準創設のための国際共同研究を実施した。また、班研究における生体(検体)検査の管理台帳と手順/手続きを策定したが、多数の台帳が存在するので極めて煩雑であり、実用的ではなかった。そこで、市販のデータベースソフトウェアを利用して検体検査精度管理のための台帳のテンプレートを作成した。一回入力した情報が、多数の台帳のそれぞれの項目に反映されるので、省力化、正確さの担保に貢献するものと期待される。また、難病プラットフォームとの統合にも活用できると思われるので、次年度から試用する予定である。

4) AiF10D 診断基準の策定と鑑別診断

AiF10D 診断基準を策定して学会誌で公表した。本疾患はほとんど周知されておらず、抗 F10 自己抗体の検出方法も一般化されていないために、症例が見逃されているものと推定される。特に、凝固インヒビター陰性の重度の後天性 F10 欠乏症は世界で 15 例報告されており、国内の 3 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 AiF10D であると思われ、より多くの症例が見逃されている可能性がある。

今後、この AiF10D 診断基準案に則って、PT, APTT のクロスミキシングテスト、1:1 混合試験による F10 インヒビタースクリーニング、ベセスダ

法による F10 インヒビター力価測定、抗 F10 抗体検出検査などを組み合わせて、新しい AiF10D 症例が発見されることが期待される。(既に、本研究報告書を作成中に 2 症例の AiF10D 疑いの相談があり、研究的精密検査を実施することになった。)

なお、AL-アミロイドーシスに伴う後天性 F10 欠乏症はしばしば見られるので、鑑別診断に挙げて除外する必要がある。ところが、AL-アミロイドーシスの確定診断は必ずしも容易ではなく、検査・診断のアルゴリズムを作成することが望まれている。

5) 本症の確定診断用検査の安定的実施と一般化

本疾患群のスクリーニングには抗原量の測定(および比活性の算出)確定診断と的確な治療、治療効果の判定には自己抗体の検出が必要であるが、現時点では一般化されていない。抗原量測定と自己抗体検出のためには、高品質の抗凝固因子抗体の安定的供給が不可欠である。我々は、以前 AMED の実用化研究で、市販および自家製の F13A, F13B, F8, VWF などの抗体を用いて ELISA やイムノクロマトグラフィーによる自己抗体検出・測定キットを開発した。これまで厚労科研で実施している研究検査は、ところが、殆どの市販の凝固因子抗体は ELISA やイムノクロマトグラフィーに試用しても反応性や特異性が低く、反応性と特異性が良くても高価であるのみならずやがて供給が途絶することが多い。最近、これまで使用してきた F13B 抗体も海外の企業が製造を中止し、入手不能となった。また、自家製抗体も製造したものを消費してしまうと再現性良く再製造することは困難である。そこで、研究班で安定的に供給できるモノクローン抗体産生株を内製して、以前 AMED 実用化研究で開発した自家製凝固因子抗原量、抗体検出に試用中である。まずは症例相談の検体に適用して有用性を確認しつつあり、将来は研究用試薬としてより一般的に利用されるようにしたい。

6) 症例調査:

症例のアンケート調査の回答率は約 19%と低く、回答された実施前 1 年間の症例数も 27 例と少ない。そこで、次年度からは以下の方策を総合し、相互に補完するようにしたい。

- 主治医からの症例相談: 通年事務局、研究分担者、研究協力者が受付ける
- 本研究班 HP からの登録: 臨床調査票を常時ダウンロード可能にしてメールで受付ける
- 定期調査: 往復はがきで新症例有りとは回答した主治医にメールや HP 経由で症例登録を依頼する

- 対象 5 疾患の症例報告を事務局、研究分担者が定期的に文献検索する
- 「難病プラットフォーム」に参加して、新しい症例レジストリを構築する

E. 結論

本事業の究極の目的である自己免疫性出血症治療の「均てん化」のためには、疾患の周知、スクリーニング用、確定診断用検査の一般化、実態調査が不可欠である。特に疾患の実態については、「難病プラットフォーム」に参加して、新しい症例レジストリを構築することによって長期的な症例の追跡が可能になり、より正確な予後が判明すると期待される。また、ほとんどの AiF10D あるいはその疑い症例では何らかの出血症状があるので、今後も調査研究を継続して新しい指定難病 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。

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は、それぞれの分担研究報告書に記載した。

1. 論文発表

1) 原著

- Mori M, Mochizuki K, Souri M, Nakamura Y, Tokuman N, Kanouchi K, Morikane K, **Ichinose A**. Complete remission in a bleeding patient with idiopathic autoimmune factor X deficiency caused by non-neutralizing anti-factor X autoantibody. *Haemophilia*. 2019; 25(2):e106-e109
- Ogawa H, Souri M, Kanouchi K, Osaki T, Ohkubo R, Kawanishi T, Wakai S, Morikane K, **Ichinose A**. A high titer of acquired factor V inhibitor in a hemodialysis patient who developed arterial thrombosis. *Int J Hematol*. 2019; 109(2):214-220
- Kadohira Y, Yamada S, Hayashi T, Morishita E, Asakura H, **Ichinose A**. A discrepancy between prothrombin time and Normotest (Hepaplastintest) results is useful for diagnosis of acquired factor V inhibitors. *Int J Hematol*. 2018 Aug;108(2):145-150.
- 明石直樹, **小川孔幸**, 柳澤邦雄, 大崎洋平,

- 清水啓明, 石崎卓馬, 井上まどか, 村上正巳, 惣宇利正善, 一瀬白帝, 半田寛. 初回寛解から4年後に再発した後天性凝固第V因子インヒビター. 臨床血液. 2019年. 60(1):46-50.
5. 鈴木 聡, 安田 俊, 遠藤 雄太, 平岩 幹, 石橋 真輝帆, 齋藤 史子, 経塚 標, 山口 明子, 尾崎 司, 惣宇利 正善, 一瀬白帝, 藤森 敬也. 常位胎盤早期剥離を繰り返した妊娠性第XIII因子欠乏および家族性プロテインS欠乏症の1例・日本周産期・新生児医学会雑誌・2018.05; 54(1):178-183
 6. Wada H, et al: Routine measurements of factor VIII activity and inhibitor titer in the presence of emicizumab utilizing anti-idiotypic monoclonal antibodies: comment. J Thromb Haemost, 2019; 17(3): 555-55
 7. Matsumoto T, Wada H, et al: Modified clot waveform analysis to measure plasma coagulation potential in the presence of the anti-factor IXa/factor X bispecific antibody emicizumab: comment. J Thromb Haemost, 2018; 16 (7): 1665-1666
 8. Katayama H, Wada H, et al: An Evaluation of Hemostatic Abnormalities in Patients with Hemophilia According to the Activated Partial Thromboplastin Time Waveform Clin Appl Thromb Hemost, 2018; 24(7): 1170-1176
 9. Matsumoto T, Wada H, et al: An Evaluation of the Activated Partial Thromboplastin Time Waveform Clin Appl Thromb Hemost. 2018; 24(3): 764-770
 10. Arahata M, Asakura H: Antithrombotic therapies for elderly patients: handling problems originating from their comorbidities. Clin Interv Aging. 2018; 13: 1675-1690.
 11. Nagaya S, Asakura H, et al: Congenital coagulation FX deficiency: Genetic analysis of five patients and functional characterization of mutant FX proteins. Haemophilia. 201;24:774-785
 12. Iba T, Asakura et al: A proposal of the modification of Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis (JSTH) DIC diagnostic criteria for sepsis-associated DIC. Clin Appl Thromb Hemost. 2018; 24: 439-445.
- 2) 総説・著書
1. 一瀬白帝. 自己免疫性凝固因子欠乏症における検査医学の意義. 臨床病理. 66 (12); 2018:1324-1337
 2. 一瀬白帝. 第XIII/13因子インヒビター (厚生労働省指定難病288-1). 臨床に直結する血栓止血学 改訂2版 (朝倉英策編), 中外医学社, 東京, 2018:56-59
 3. 一瀬白帝. 自己免疫性第XIII/13因子欠乏症 (厚労省指定難病288-1). 臨床に直結する血栓止血学 改訂2版 (朝倉英策編), 中外医学社, 東京, 2018:221-227
 4. 一瀬白帝. 指定難病最前線 (Volume69) 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症. 新薬と臨床. 2018.09;67(9) :1132-1139
 5. 一瀬白帝. 【自己抗体による出血・血栓:基礎と臨床の現状】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・日本血栓止血学会誌・2018.06;29(3):251-261
 6. 小川孔幸. 後天性血友病Aの診断と治療. 血栓止血誌. 2018. 29(3):262-272.
 7. 門平靖子, 朝倉英策: 第V因子インヒビター. 臨床に直結する血栓止血学改訂2版 (朝倉英策編), 中外医学社, 東京, 60-62, 2018.
 8. 朝倉英策: トロンボテスト, ヘパプラスチンテスト. 臨床に直結する血栓止血学改訂2版 (朝倉英策編), 中外医学社, 東京, 63-65, 2018.
- .学会発表
- 1) 特別講演等
1. 一瀬白帝: 「血栓止血学の温故知新-炎症・止血・創傷治療におけるクロストーク-」凝固・線溶反応から創傷の修復・治療に至る過程. 日本血栓止血学会誌 (0915-7441)29巻

2. 惣宇利正善, 尾崎司, 小澤龍彦, 村口篤, 一瀬白帝: 自己免疫性第XIII因子欠乏症例で生じた抗第XIII因子自己抗体のモノクローン化による機能解析. 日本生化学会国立京都国際会館(京都府京都市); 2018年9月23日
 3. 一瀬白帝: 橋渡し研究のシーズとなった止血血栓学領域の基礎研究. 日本生化学会国立京都国際会館(京都府京都市); 2018年9月23日
 4. 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
 5. 尾崎司, 惣宇利正善, 一瀬白帝: 厚労省指定難病288-2自己免疫性第XIII因子欠乏症(後天性血友病A)の凝血学的解析. 第4回山形県血液研究会; 2018年10月5日
 6. 横山智哉子, 尾崎司, 惣宇利正善, 一瀬白帝: ヒト血液凝固関連von Willebrand因子およびヒト血液凝固FXIII/13因子Bサブユニット特異的ラットモノクローナル抗体の樹立と臨床応用. 第26回山形分子生物学セミナー, 山形; 2018年11月
 7. 内藤千晶, 小川孔幸, 柳澤邦雄, 内海英貴, 石崎卓馬, 清水啓明, 家子正裕, 一瀬白帝, 半田寛. 後天性血友病A患者における寛解後のFVIII活性overshootに関する検討. 第80回日本血液学会学術集会(大阪), 2018年10月12日-14日
 8. Ogawa Y, Yanagisawa K, Ishizaki T, Shimizu H, Ichinose A, Handa H. Overshoot of FVIII activity in patients with acquired hemophilia. 60th ASH Annual Meeting (San Diego), 2018年11月30日-12月4日
- 2) 一般演題
1. 明石直樹, 小川孔幸, 柳澤邦雄, 松村郁子, 寺崎幸恵, 大崎洋平, 清水啓明, 惣宇利正善, 一瀬白帝, 半田寛: 寛解後4年で再発した後天性凝固第V因子インヒビターの治療経過(抄録登録 [10094]). 第40回日本血栓止血学会学術集会, ロイトン札幌(札幌市中央区); 2018年6月28日~30日
 2. 寺崎幸恵, 小川孔幸, 柳澤邦雄, 中山敬太, 田原研一, 石崎卓馬, 惣宇利正善, 一瀬白帝, 半田寛: 機能的寛解達成後2年以上経過して病勢再燃した自己免疫性出血病FXIII/13症例(抄録登録 [10123]). 第40回日本血栓止血学会学術集会, ロイトン札幌(札幌市中央区); 2018年6月28日~30日
 3. 森真樹子, 徳満尚子, 中村友佳, 高田千夏, 望月果奈子, 惣宇利正善, 叶内和範, 森兼啓太, 一瀬白帝: 輸血を要する出血症状を呈した特発性と考えられる自己免疫性後天性第X因子欠乏症の一例, 日本検査血液学会雑誌(1347-2836)19巻学術集会 Page S169(2018.06)
 4. 横山智哉子, 尾崎司, 惣宇利正善, 一瀬白帝: ヒト血液凝固関連von Willebrand因子特異的ラットモノクローナル抗体の樹立と性状解析. 日本生化学会国立京都国際会館(京都府京都市); 2018年9月

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