

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 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/8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、平成29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。

令和元年度は、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した。

主な成果としては、症例相談と全国アンケート調査の結果、合計29症例を研究班事務局リストに登録したこと、研究班ホームページを維持・更新して広報活動に活用したこと、新たにモデル医療機関を追加指定して新規症例の迅速な確定診断と治療開始を可能にする試みを拡大したこと、AMEDプロジェクトで開発した抗F13-Bサブユニット自己抗体検出法をラット抗ヒトF13-Bサブユニットモノクローン抗体を内製化することによって改良（高感度化）したこと等が挙げられる。

研究分担者

今田 恒夫

山形大学大学院医学系研究科 教授

惣宇利 正善

山形大学大学院医学系研究科 准教授

尾崎 司

山形大学大学院医学系研究科 助教

森兼 啓太

山形大学医学部附属病院 准教授

横山 智哉子

山形大学大学院理工学研究科 助教

和田 英夫

三重大学医学系研究科 リサーチアソシエイト

朝倉 英策

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

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 教授

小川 孔幸

群馬大学医学部附属病院 講師

A. 研究目的

I. 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）。

II. 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 V III/8 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。

III. 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。なお、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 については抗 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 300 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 AiVWF 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、平成 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・提出して、指定難病 288-4 として採用された。

B. 研究方法

I. 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

II. 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)。

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。

III. 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 30 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

令和元年度： 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

- a. AiF13D 治療指針作成の基礎資料として、止血療法／抗体根絶療法、治療効果／寛解判定等の追跡調査を実施
- b. 抗F13自己抗体検出迅速検査を試用し、確定診断した情報を蓄積
- c. 精度管理のため、国際標準血漿を用いてF13Bサブユニット濃度を測定する国際共同研究を完了

2) AiF8D

- a. 合成基質法によるF8活性、抗原量、抗F8自己抗体を測定することにより症例の病勢、病態等を解析
- b. F8インヒビター陰性化症例でも残存抗F8自己抗体量が多いと再燃することがあるので、より正確な寛解判定基準とすることを検討

3) AiVWFD

- a. 後天性VWF症候群と混同され易いAiVWFD疑い症例の調査、研究的精密検査によりデータを蓄積
- b. 複数の測定システムを用いて抗VWF自己抗体の検出感度、特異性を調査

4) AiF5D

- a. 本疾患の極めて多彩な症状と検査所見、病態との関連を解析
- b. F5インヒビターと抗F5自己抗体を測定し、非中和抗体の検出が診断と治療効果判定に有用か検討

5) AiF10D

- a. AiF10D診断基準案を周知し、本疾患の実態を調査
- b. F10インヒビターと抗F10自己抗体検査を実施し、非中和抗体の検出が診断と治療効果判定に有用か検討
- c. 類似したALアミロイドーシスにおける凝血学的検査結果について調査し、その鑑別診断法を提唱

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は厚労省との協力で統合済み。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、既に**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、既存の組織、施設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

I. 研究班全体活動の成果

1) 症例調査：

今年度は、全国アンケート調査を2段階に分けて実施した。第一段階では実態調査の往復ハガキ（1960件）を送付し（**資料 A；往復ハガキ**）、536件（27.6%）の回答を主治医から得た（**資料 B；全国アンケート調査の内訳**）。次に42件の症例有りの回答者に対して登録票を送付して二次調査を実施したところ（**資料 C；アンケート用紙**）、30例の後天性出血症疑い症例の情報が提供された。（**資料 D；報告症例のまとめ**）。現時点で13症例が登録されている。

2) 難病プラットフォーム：

昨年度末の難病プラットフォーム（難プラ）レジストリについての個別相談の結果に基づき、登録項目リストを作成して参加経費見積書を取得し、厚生労働省（厚労省）に補正（追加）予算の申請を行った。

3) 文献検索：

調査研究対象5疾患について、事務局及び各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40症例について検討し、本疾患の可能性が高く「倫理指針」に適合した16症例を登録して、統一特別検査と実験的精密検査を実施し、基礎データを蓄積中である。なお、検査リストにF10を追加して改訂した（**資料 E；統一特別委託検査リスト改訂版；**へパプラスチンテストは12月から受託停止された）。

5) 検体検査精度管理：

改正医療法に準じて昨年度策定した班研究における生体（検体）検査の管理台帳とその手続き等を遵守して実施中である。また、市販のデータベースソフトウェアで作成した検体検査精度管理のための台帳と難病プラ用のテンプレートを試用中である（**資料 F；ファイルメーカー入力ページ**）。

6) モデル医療機関：

群馬大学血液内科に次いで金沢大学高密度無菌治療部をモデル医療機関に加えて、新規症例の迅速な確定診断と治療開始を試行中である。

7) 広報活動：

リーフレット（**資料 G；広報リーフレット**）を全国アンケート調査に同封したり、6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、一昨年度末に開設した事務局HPにて疾患に関する情報を掲載、更新した。34件の学術論文を発表し（**資料 H；臨床血液（一瀬白帝）表紙、資料 I；日本医師会雑誌（一瀬白帝）始頁**）、国際学会発表を含む8件以上の学会報告をして本疾患について広報した。学会報告の内1件は日本血栓止血学会で優秀演題賞を受賞した（**資料 J；日本血栓止血学会誌（惣宇利正善）抄録**）。第81回日本血液学会において「凝固因子インヒビター」シンポジウムを開催した。

8) 研究班ホームページ（HP）：

一昨年度末に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）に開設した本研究班のホームページ（<http://square.umin.ac.jp/kintenk/index.html>）を維持・更新して、研究協力者や症例の主治医に研究活動の開始、一時休止、再開、調査における注意事項などを通知したり、本疾患に関する参考文献を追加して周知・広報活動に活用している。

9) 班会議：

6月上旬に第1回班会議を開催し、本年度の事業や難病プラへの参加について協議し、参加を決定した（**資料 K；第1回班会議プログラム**）。また、令和2年2月中旬に第2回班会議を開催し、厚労省難病対策課と国立保健医療科学院の担当者に出席して頂いて、本年度の事業進捗状況、難病プラへの参加経費の補正予算申請の結果と対策、来年度の事業計画等について討議した（**資料 L；第2回班会議プログラム**）。

II. 疾患別の成果

1) AiF13D：

1-a. AiF13D治療指針作成の基礎資料とするために、治療（止血療法／抗体根絶療法）、治療効果／寛解の判定等についての第2回追跡調査を開始し、現在回答を集計中である。

1-b. AiF13D疑い症例10例についてイムノクロ

マトグラフィ法による抗 F13A サブユニット自己抗体検出迅速検査を試用し、3 症例を新たに確定診断した。

1-c. 精度管理を実施するために国際標準血漿を用いて ELISA で F13B サブユニット濃度を測定した結果が、国際共同研究として国際血栓止血学会（於；メルボルン、オーストラリア）で発表された。また、抗 F13B サブユニット抗体によるフィブリン架橋結合反応阻害機構に関する研究発表が、日本血栓止血学会の優秀演題賞を受賞した（資料 J；日本血栓止血学会誌（惣宇利正善）抄録）。

なお、市販の抗 F13B サブユニット抗体の供給が途絶したので、数種類のラットモノクローン抗体を作製した。これらを用いて AMED プロジェクトで開発した抗 F13B サブユニット自己抗体検出 ELISA システムを改良（高感度化）することに成功した。

2) AiF8D :

2-a. AiF8D 疑い症例について F8 抗原量、F8 活性、抗 F8 自己抗体量を市販のキットで、F8 インヒビターをベセスダ法で測定し、新たに確定診断した。また、これまでに検体を蓄積している 14 例についてもこれらの検査を実施し、病態との関連を検討した。

特に、北海道後天性血友病診療ネットワークに支援要請があった AiF8D 15 例中 6 例では、治癒判定時（ベセスダ力価 < 1.0 BU/mL）に市販の ELISA で抗 F8 抗体量が陽性であり、4 例では後日ベセスダ力価の再上昇を認め、2 例では皮下出血などの出血傾向が再燃した（研究分担報告書を参照）。従って、ELISA による抗 F8 抗体量測定が正確な寛解・治療効果判定に有用である可能性が示唆された。

なお、複数の凝固因子に対するインヒビター疑い症例の相談が相次いでおり、高力価インヒビターの影響を考慮した検査診断アルゴリズムの再構築を提唱している。また、先天性血友病 B インヒビター疑い症例 1 例について第 IX/9 因子（F9）抗原量、F9 活性を測定し、抗 F9 同種抗体量を自家製 ELISA 法で検出して確定診断した。これは今後遭遇する可能性の高い自己免疫性 F9 欠乏症（AiF9D）疑い症例の実験的精密検査と診断基準の確立に必須のアプローチである。

その他、APTT 凝固波形を利用した F8, F5 インヒビター測定法の改良等、検査、診断、治療に関する研究成果があった（資料 M-P）。

3) AiVWFD :

3-a. 新規 AiVWFD 疑い症例を精査したが自己抗体は陰性であった。疑い症例の相談が稀であるのは、VWF 活性測定や抗体検出が一般化されていないことが一因であると推測されるので、広報活動を更に強化する必要がある。

3-b. 昨年度までに作製した抗ヒト VWF モノクローナル抗体を用いて既存検体の抗 VWF 自己抗体検出を試行した。また、その抗体作製と抗原量測定系への応用を学術論文として報告した（資料 Q：Monoclon Antib Immunodiagn Immunother (Yokoyama C ら) 表紙）。今後、従来の測定システムと抗 VWF 自己抗体の検出感度、特異性を比較する予定である。

なお、報告症例の論文検索は、令和元年 10 月末、12 月末、令和 2 年 2 月に繰り返し実施し、本年度分の結果をまとめつつある。

4) AiF5D :

4-a. 4 例の新規症例を精査して確定診断し、登録した。また、AiF5D 症例のシステミックレビューを行い、日本血栓止血学会で発表した。

4-b. F5 インヒビターと抗 F5 自己抗体検査を実施し、新規の F5 インヒビター陰性症例と過去の F5 比活性低下例で抗 F5 自己抗体非中和抗体を検出して確定診断し、非中和抗体検出が診断に必須であることを実証した。前者は経過観察中であり、非中和抗体量の変動により治療効果を判定する予定である。

なお、抗 F5 抗体吸着試験と精製 F5 補充試験の有用性を確認したので、それぞれ「確定診断」と「ほぼ確定診断」の判定項目に追加し、現行の AiF5D 診断基準を改定する。

5) AiF10D :

5-a. 昨年度策定した AiF10D 診断基準を日本血液学会誌で公表した（資料 H；臨床血液（一瀬白帝）表紙）。また、令和 2 年 2 月の日本血栓止血学会学術標準化委員会（SSC）シンポジウムに招待され、抄録を提出した（COVID-19 の影響により誌上発表となった）。

5-b. 新規 AiF10D 疑い症例 1 名を精査したが、最終的にアミロイドーシスと診断された。後天性凝固異常である F10 インヒビターとの鑑別が問題となる AL アミロイドーシス 26 例の症候・病態を解

析し、SSC シンポジウム（令和2年2月）に招待されて抄録を提出した（COVID-19の影響により誌上発表となった）。

5-c. 上述した新規症例の検体と既存検体を用いてF10 インヒビターと抗F10 自己抗体を検査したが両者とも陰性であった。アミロイドーシスでは、F10 がアミロイドに吸着されるとされており、鑑別診断に抗F10 自己抗体検査が必須であることが示された。

III. 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

I. 研究班ホームページの運用と維持：

2019年2月末に事務局でHPを開設し、それ以来「今年度の調査休止のお知らせ」、「全国アンケート調査のお知らせ」、「へパプラスチンテスト検査中止のお知らせ」、「本疾患に関する参考文献の追加」などを掲示したり、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ことを可能にしている。

今後も、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、周知にも活用したい。

II. モデル医療機関の追加：

昨年度初めて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た。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たので、今年度は新たに金沢大学高密度無菌治療部を追加してその有用性を確認する予定である。

III. 難病プラットフォーム参加の意義

今年度は難病プラットフォーム（以下難プラ）レジストリに使用する具体的な項目リストを作成して参加経費の見積書を取得したが、残念ながら追加予算申請が不採択に終わったので、参加は実現しなかった。しかし、難プラに参加することには、以下の通り、非常に大きな意義がある：

1) 診療指針の基礎となるエビデンス取得システムの構築：

「均てん化」研究班の目的は、症例の実態調査とそのまとめに基づく診療指針の作成、確立、改定であるので、その基礎となるエビデンスを収集するためには、症例の新規登録と追跡が不可欠であり、難

プラ参加を一刻も早く実現する必要がある。

2) 疾患の長期予後の解明：

年度が変われば症例の主治医達が異動して、連絡が取れなくなることが多いので、現時点では本疾患群の予後は必ずしも明確ではないと考えられる。それを明らかにするためには、症例自身の追跡調査を可能にする必要があり、早急に難プラに参加して一例でも多くの症例の長期経過観察を開始すべきである。

3) 主治医の負担減と症例登録の促進：

今年度は、5月22日に調査活動を再開し、約5ヶ月間で症例相談件数は39件となったが、実際の正式登録完了症例数は8件であった。難プラに参加して主治医が直接手元のPCから簡便・迅速にデータ入力できるようになれば、正式登録症例数が増加すると期待される。

4) 症例データの信頼性向上：

主治医が難プラに直接データ入力できるようになれば、データの誤入力の可能性が少なくなる上、事務局からの指摘・質疑・修正要請などに迅速に対応できるようになるので、データの再確認やクリーニングが可能となり、データの信頼性が増すものと期待される。

5) 調査活動の成果還元促進：

上述した難プラ参加の種々の効果により、業績のまとめも早期に完了すると予想されるので、各種の学会報告、論文発表なども早期に準備できるようになり、成果の社会還元が促進される。

医学・医療の調査研究結果は「将来の症例の救命」に直結するので、データの正確性、信頼性が最も重要である。特に、研究班事務局ではこれまで主治医からの症例情報を手動入力で登録しており、

1) 現在の方式では、第3者が目視で入力するため必ずエラーが発生するのみならず、主治医の入力エラーの修正も不可能であるが、難プラを利用して主治医自身が入力すれば本人がエラーを修正することが可能となること

2) 事務局は早晚主治医にコンタクトを取れなくなる可能性があるが、主治医は難プラに永続的にアクセスできること

3) 現在の方式では、将来研究班が解散すればそれまでに蓄積したデータも埋没してしまうが、難プラでは中央のデータベースに残るので長く活用できること

4) 難プラ参加の高額な経費や消極的な評価に関しては、そもそも「希少性」が難病の4大要件の一つなので、対象症例の人数、費用対効果などを指標にするのは不適切であること

等の理由から、来年度は研究班の活動の一部を抑制してでも、難プラ参加経費を当初予算に組み込んで実現させたい。

IV. 確定診断用検査の安定的実施と一般化

本疾患群の「スクリーニング検査」には抗原量の測定（および比活性の算出）を用い、「確定診断」と的確な治療、治療の「効果判定」には自己抗体の検出が必須である。しかし、これらは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を普及させるためには、高品質・高性能の抗凝固因子抗体の安定的供給が不可欠である（平成30年度総括報告書参照）。そこで、我々はF13A, F13B, F8, VWFなどのモノクローン抗体を内製して、以前AMED実用化研究で企業と共同開発したELISAやイムノクロマトグラフィーによる自己抗体検出・測定検査を改良（高感度且つ高特異度化）しつつある。

今年度は、市販の抗F13Bサブユニット抗体の供給が途絶したので、数種類のラットモノクローン抗体を作製し、これらを用いてAMEDプロジェクトで企業と協働して開発した抗F13Bサブユニット自己抗体検出システムを高感度化することに成功した。来年度は、これまでに収集した症例の検体のみならず新規の症例相談の検体に適用して自己抗体検出・測定検査の有用性を確認し、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。

また、北海道後天性血友病診療ネットワークのAiF8D症例の解析でELISAによる抗F8抗体量測定が確実な寛解・治療効果判定に有用である可能性が示唆されたにも拘らず、海外の製造元からのELISAキットの供給が停滞したため、その後の検討は延期されている。近い将来、研究班で作製した抗F8モノクローン抗体を用いた自家製ELISAキットやイムノクロマトグラフィキットを安定的に使用できるようにしたい。

V. 全国調査の改善：

昨年度までは、症例のアンケート調査の回答率は約19%と低かった。そこで、今年度からは定期全国調査を2段階に分け、先ず往復はがきを郵送して新症例有りとは回答した主治医のみに次にメールで症例登録を依頼したところ、一次回答率が約27%と改善した（42%増）。また、昨年度は27例であった新症例有りの回答数も今年度は42例に増加したので（56%増）、来年度も「2段階方式」で全国調査を実施し、その効果を検証する予定である。

E. 結論

今年度は症例相談と全国アンケート調査の結果、合計29症例を登録することができた。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。特に疾患の実態把握については、「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調査が可能になり、より正確な予後を明らかにすることができることが期待される。今後も調査研究を継続して全ての指定難病288の症例が「公平に支援」され、その診療が「均てん化」されるように努力したい。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 原著

1. ○Arahata M, Takamatsu H, Morishita E, Kadohira Y, Yamada S, Ichinose A, Asakura H. Coagulation and fibrinolytic features in AL amyloidosis with abnormal bleeding and usefulness of tranexamic acid. Int J Hematol. Epub 2020 Jan 3.
2. ○Yamada S, Arahata M, Morishita E, Ichinose A, Asakura H. The first reported case of acquired haemophilia A in which bleeding episodes were successfully treated via administration of a single-dose mixture of activated factor VIIa/X. Haemophilia. 2019 Sep;25(5): e350-e352.
3. ○Yokoyama C, Ikeda S, Osaki T, Souri M, Ichinose A. Generation and Application of Rat Monoclonal Antibodies Specific for a Human Blood Coagulation Protein: von Willebrand Factor. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother. 2019 Jun;38(3): 133-136.
4. ○Ogawa Y, Ynagisawa K, Nauto C, Uchiumi H, Ishizaki T, Shimizu H, Gohda F, Ieko M, Ichinose A, Handa H. Overshoot of FVIII activity in patients with acquired hemophilia A who achieve complete remission. Int J Hematol. 2020. Epub 2020 Jan 14.
5. ○Suzuki K, Matsumoto T, Iwashita Y, Ishikura K, Fujioka M, Wada H, Katayama N, Imai H. Clinicopathological features of TAFRO syndrome complicated by acquired

- hemophilia A and development of cardiopulmonary arrest that were successfully treated with VA-ECMO and tocilizumab. *Int J Hematol.* 2019; 109(6):737-743
6. Habe K, Wada H, Higashiyama A, Akeda T, Tsuda K, Mori R, Kakeda M, Yamanaka K, Mizutani H. Elevated plasma D-dimer levels in dermatomyositis patients with cutaneous manifestations. *Sci Rep.* 2019; 9(1):1410.
7. Iba T, Arakawa M, Mochizuki K, Nishida O, Wada H, Levy JH. Usefulness of Measuring Changes in SOFA Score for the Prediction of 28-Day Mortality in Patients with Sepsis-Associated Disseminated Intravascular Coagulation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019 Jan-Dec;25:1076029618824044
8. Yamashita Y, Suzuki K, Mastumoto T, Ikejiri M, Ohishi K, Katayama N, Suzuki-Inoue K, Wada H. Elevated plasma levels of soluble C-type lectin-like receptor 2 (CLEC2) in patients with thrombotic microangiopathy. *Thromb Res.* 2019;178:54-58
9. Suzuki K, Wada H, Matsumoto T, Ikejiri M, Ohishi K, Yamashita Y, Imai H, Iba T, Katayama N. Usefulness of the APTT waveform for the diagnosis of DIC and prediction of the outcome or bleeding risk. *Thromb J.* 2019;17:12
10. Kageyama Y, Matsumoto T, Tawara I, Wada H, Katayama N. Life-Threatening Tongue and Retropharyngeal Hemorrhage in a Patient with Hemophilia A with Inhibitors. *Am J Case Rep.* 2019;20:1022-1026
11. Suzuki Y, Shiba M, Wada H, Yasuda R, Toma N, Suzuki H. Case of Hemorrhagic Moyamoya Disease Associated with Von Willebrand Disease. *World Neurosurg.* 2019;130:335-338
12. Sakai K, Wada H, Nakatsuka Y, Kubo M, Hayakawa M, Matsumoto M. Characteristics Behaviors of Coagulation and Fibrinolysis Markers in Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Intensive Care Med.* 2020 Jan 22:[Epub ahead of print].
13. Kawano N, Wada H, Uchiyama T, Kawasugi K, Madoiwa S, Takezako N, Suzuki K, Seki Y, Ikezoe T, Hattori T, Okamoto K. Analysis of the association between resolution of disseminated intravascular coagulation (DIC) and treatment outcomes in post-marketing surveillance of thrombomodulin alpha for DIC with infectious disease and with hematological malignancy by organ failure. *Thromb J.* 2020;18:2
14. Ito T, Thachil J, Asakura H, Levy JH, Iba T. Thrombomodulin in disseminated intravascular coagulation and other critical conditions—a multi-faceted anticoagulant protein with therapeutic potential. *Crit Care.* 2019 ; 23(1):280.
15. Togashi T, Nagaya S, Nagasawa M, Meguro-Horike M, Nogami K, Imai Y, Kuzasa K, Sekiya A, Horike SI, Asakura H, Morishita E. Genetic analysis of a compound heterozygous patient with congenital factor X deficiency and regular replacement therapy with a prothrombin complex concentrate. *Int J Hematol.* 2020;111:51-56.

2) 総説・著書

1. 〇一瀬 白帝. 【臨床医学-ゲノム医療の深化と今後の展望2019(血小板・凝固・線溶系疾患)-】自己免疫性後天性凝固因子欠乏症 診療の最前線(解説/特集). *臨床血液.* 2019. 06; 6(6):667-679
2. 〇一瀬 白帝. 【指定難病ペディア2019】個別の指定難病 免疫系 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症[指定難病288](解説/特集). *日本医師会雑誌.* 2019. 06;148(1):S173-S175
3. 〇一瀬 白帝. ガイドライン ここがポイント! 指定難病288-1 自己免疫性出血病 FXIII/13診療ガイド(解説). *Thrombosis Medicine.* 2019. 06;9(2):161-166
4. 〇Matsumoto T, Wada H, Ohishi K, Yamashita Y, Ikejiri M, Katayama N. Comments to: An Evaluation of Hemostatic Abnormalities in Patients With Hemophilia

- by APTT Waveform, Peak Heights of APTT Waveform Are Useful for Diagnosing Hemophilia or Inhibitor. Clin Appl Thromb Hemost. 2019 Jan-Dec;25: 1076029618824419
5. Iba T, Watanabe E, Umemura Y, Wada H, Hayashida K, Kushimoto S. Japanese Surviving Sepsis Campaign Guideline Working Group for disseminated intravascular coagulation, Wada H.: Sepsis-associated disseminated intravascular coagulation and its differential diagnoses. J Intensive Care. 2019 May 20;7:32
 6. Iba T, Levy JH, Thachil J, Wada H, Levi M. Scientific and Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis and Haemostasis; The progression from coagulopathy to disseminated intravascular coagulation in representative underlying diseases. Thromb Res. 2019 Apr 29;179:11-14
 7. 和田英夫. 播種性血管内凝固. 未来型血液治療学. 編集小松則夫. 中外医学社. 2019 : 263-269.
 8. 和田英夫. 血栓性微小血管症. 診療ガイドラインUP-TO-DADE 2020-2021. 門脇 孝、小室一成、宮地良樹監修. メディカルレビュー社. 大阪市. 2020 : 513-517
 9. ○門平靖子, 朝倉英策. 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症 (後天性血友病). 私の治療 [2019-2020年度版]. 日本医事新報. 東京. 2019 7 : 9-38.
 10. 朝倉英策. 播種性血管内凝固症候群. 内科学書 改訂第9版. 中山書店. 東京. 2019 8 : 248-254.
 11. 朝倉英策. 播種性血管内凝固症候群 (DIC) . 血液専門医テキスト (改訂第3版) . 日本血液学会編. 南江堂. 東京. 2019 10 : 416-419.
 12. 朝倉英策. 血栓・止血・凝固線溶について. 新臨床静脈学. 日本静脈学会編. メディカルレビュー社. 東京. 2019 10 : 32-37.
 13. 朝倉英策. 播種性血管内凝固症候群 (DIC) . 今日の治療指針 2020 年版. 福井次夫、高木誠、小室一成編. 医学書院. 東京. 2020 1 : 717-719.
 14. 朝倉英策. 悪性腫瘍と血栓症. 日本検査血液学会誌. 2019 ; 20 : 89-97.
 15. 朝倉英策. 出血と凝固. 日本外科学会誌 . 2019 ; 120 : 475-477.
 16. 朝倉英策. 播種性血管内凝固症候群. 臨床検査. 2019 ; 63 : 510-511.
 17. 朝倉英策. 線溶亢進型DIC-造血器腫瘍. Thrombosis Medicine. 2019 ; 9 : 333-339.
 18. ○家子正裕. 後天性血友病Aの対応抗原と治療. 炎症と免疫. 2019 ; 27 : 36-40.
 19. ○家子正裕. 再燃を認めた後天性血友病 A と凝固第Ⅷ因子インヒビター量測定の意義. Frontiers in Haemophilia. 2019;6(1) : 44-45.
- ## II. 学会発表
- 山形大学事務局分のみをまとめた。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) 特別講演・一般演題等
1. ○玉木 恒平, 清水 康太, 松本 剛史, 山下 芳樹, 和田 英夫, 一瀬 白帝. 自験例も含めた自己免疫性FV欠乏症のシステマティックレビュー(会議録). 日本血栓止血学会誌. 2019. 05 ; 30 (2) : 466
 2. ○落合 友則, 三澤 恭平, 岩尾 憲明, 小池道明, 小松 則夫, 叶内 和範, 森兼 啓太, 惣宇利 正善, 一瀬 白帝. 内視鏡下胃瘻造設術を契機に自己免疫性第Ⅴ因子欠乏症を発症した大脳皮質基底核変性症(会議録) . 日本血栓止血学会誌. 2019. 05 ; 30 (2) : 465
 3. ○松本 彬, 小川 孔幸, 柳澤 邦雄, 内藤 千晶, 石川 哲也, 宮澤 悠里, 石崎 卓馬, 井上まどか, 泉 絢子, 北沢 早希, 早川 昌基, 惣宇利 正善, 一瀬 白帝, 半田 寛, 厚労科研 「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」研究班維持透析導入後早期に発症した後天性凝固第Ⅴ因子インヒビター症例(会議録). 日本血栓止血学会誌. 2019. 05 ; 30 (2) : 443
 4. ○島崎 裕正, 三宅 隆明, 伊藤 俊輔, 井上政弥, 高橋 勉, 鈴木 律朗, 尾崎 司, 惣宇利

正善, 一瀬 白帝, 鈴宮 淳司. 治療抵抗性の自己免疫性第13因子欠乏症の1症例(会議録). 日本血栓止血学会誌. 2019. 05 ; 30(2) : 435

outcomes of patients with acquired hemophilia A. ISTH2019, Melbourne, 2019年7月6日-10日

5. ○惣宇利 正善, 横山 智哉子, 尾崎 司, 和田 秀穂, 一瀬 白帝. 凝固第XIII因子の非酵素サブユニット認識抗体によるフィブリン架橋阻害(会議録). 日本血栓止血学会誌. 2019. 05;30(2):434
6. ○野崎 華加, 北原 茉莉, 植木 俊充, 中澤 英之, 惣宇利 正善, 尾崎 司, 一瀬 白帝, 小林 光. 難治性自己免疫性第XIII/13因子欠乏症の一例(会議録). 日本血栓止血学会誌. 2019. 05;30(2):434
7. ○青木 志門, 田中 智之, 佐藤 直子, 矢野 敏雄, 黒羽 高志, 森山 雅人, 惣宇利 正善, 尾崎 司, 桐戸 敬太, 一瀬 白帝, 古川 達雄. 13因子欠乏によると思われる出血症状をきたした慢性好中球性白血病(会議録/症例報告). 臨床血液. 2019. 05;60(5):521
8. ○Ogawa Y, Ynagisawa K, Uchiumi H, Uchiyama Y, Naito C, Ishizaki T, Shimizu H, Ichinose A, Handa H. Single center analysis of clinical characteristics and

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

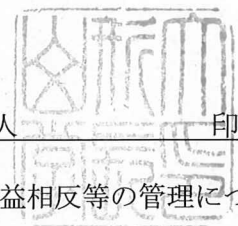
令和2年3月11日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 山形大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 小山 清人 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 客員教授
(氏名・フリガナ) 一瀬 白帝・イチノセ アキタダ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	山形大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	山形大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。