

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 調査と実験の実施（主にVIII/8因子抗体症例）:

後天性血友病Aの治療効果の判定に関する検討～抗第 VIII 因子抗体量の測定意義と抗体活性との比較～

研究分担者 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

研究要旨

後天性血友病 A (AHA) は、診断と共に免疫抑制療法を開始し、抗 F_Ⅷ 抗体 (F_Ⅷ-INH) 活性 < 1.0 BU/mL で治癒と判断する。しかし、AHA の再燃率は 20~30% と比較的高く、F_Ⅷ-INH 活性による治癒判定が適切であるかを、ELISA で測定した F_Ⅷ-INH 量と比較して検討した。前年度および今年度に診断補助依頼のあった 6 例について検討した。治癒判定時 (F_Ⅷ-INH 活性 < 1.0 BU/mL) に ELISA で測定した F_Ⅷ-INH 量は 6 例で陽性となり、そのうち 4 例は後日 (治癒と判定してから平均 35.3 日後) に F_Ⅷ-INH 活性の上昇を認め、2 例では皮下出血などの出血傾向を認めた。治療判定には、ELISA で測定する F_Ⅷ-INH 量が有用である可能性が示唆された。F_Ⅷ-INH 活性の消失で治癒判断では不十分で、この時点で ELISA にて測定した F_Ⅷ-INH 量が残存している場合があり、F_Ⅷ-INH 量の測定で判断することが確実と考えられた。

A . 研究目的

後天性血友病 A (AHA) は、凝固第 VIII 因子 (F_Ⅷ) に対する自己抗体により F_Ⅷ 活性 (F_Ⅷ:C) が低下することにより、時に致死的な突然の出血をきたす難病である。AHA は、診断と共に免疫抑制療法を開始し、抗 F_Ⅷ 抗体 (F_Ⅷ-INH) 活性の低下でその中止を考慮し、F_Ⅷ-INH < 1.0 BU/mL で治癒と判断する。しかし、AHA の再燃率は比較的高く、20~30% と言われている。AHA の治療終了の判断として F_Ⅷ-INH 活性の測定が適切であるかを、ELISA で測定した F_Ⅷ-INH 量と比較して検討する。

B . 研究方法

1 . 対象 : 2018~2019 年度に北海道後天性血友病診療ネットワーク (Hokkaido AHA Network) に診断補助の依頼があった ANA 15 症例 (56 サンプル) を対象とした。うち、2 症例で治癒判定後に出血症状の再燃を認めた。
 2 . 方法 : (1) F_Ⅷ 活性は F_Ⅷ 欠乏血漿 (Sysmex) を用いて、凝固検査測定汎用機 CP3000 (積水メディカル) で測定した。(2) F_Ⅷ-INH 活性および量の測定 : F_Ⅷ-INH 活性は Bethesda 法で測定した。また、F_Ⅷ-INH 量 (quantity) は、Hyphen 社製測定キット (Zymutest Anti-VIII IgG Mono Strip) を用い、取り扱い説明書に従い 12.0 AU/mL 以下を正常域、12.0~24.0 AU/mL をグレイゾーン (±) とした。24.0 AU/mL 以上を陽性と

した。

(倫理面への配慮)

本学歯学部倫理委員会より研究実施の承認を得た。

C . 研究結果

1 . 令和元年度は、前年度および今年度に診断補助依頼のあった 15 例中、F_Ⅷ-INH 活性が < 1.0 BU/mL となった 6 例について検討した (表 1)。

表 1 . 治癒判定時に F_Ⅷ-INH 量陽性症例

Case	Sample No.	age	sex	Day after therapy (Day)	Underlying disease	VIII:C (%)	VIII-INH activity (BU) < 1.0 BU/mL	VIII-INH quantity (AU) < 24.0 AU/mL	転帰
1	1	66	M	0	DM, Stomach Cancer	8.0	81.2	154.4	
	2			7		10.2	68.4	88.2	
	3			21		12.4	12.8	62.6	
	4			35		30.8	0.6	44.4	治癒
	5			86		18.4	26.4	70.4	再燃**
2	1	81	F	0	unknown	18.2	14.7	68.2	
	2			7		21.6	7.2	48.8	
	3			14		28.2	7.8	42.5	
	4			28		40.4	0.8	18.4	治癒
	5			56		68.8	0.0	12.6	
3	1	86	F	0	unknown	12.7	121.8	865.6	
	2			7		13.6	86.6	791.2	
	3			28		12.5	65.1	306.6	
	4			49		18.2	8.3	106.6	
	5			64		22.4	0.6	48.2	治癒
	6	87		118		10.7	2.2	146.2	再燃**
4	1	76	M	0	RA, Hypertension	8.3	66.3	256.0	
	2			14		10.2	40.8	188.3	
	3			28		18.4	8.6	50.8	
	4			42		33.1	0.6	30.6	治癒
	5			70		12.2	20.8	465.4	再燃**
5	1	88	F	0	S/S, DM, Hypertension	4.6	320.2	665.4	
	2			7		5.2	296.0	622.0	
	3			14		10.8	86.4	283.4	
	4			28		18.7	20.4	98.6	
	5			56		28.9	0.8	34.4	治癒
	6			96		19.5	10.8	55.8	再燃*
6	1	71	F	0	unknown	20.7	34.8	80.6	
	2			14		28.5	30.4	66.8	
	3			28		24.4	5.2	35.2	
	4			56		39.4	0.8	28.0	治癒
	5			112		55.7	0	18.8	

2 . 6 例中 4 例 (表 1 中の*および**) は後日 (治癒と判定してから平均 35.3 日後) に F_Ⅷ-INH 活性の上昇を認め再燃を確認した。検査所見から判定する再燃率は 26.7% であった。

3. 再燃例 4 例中、2 例 (表 1 中の**) では皮下出血などの出血傾向を認めた。臨床症状から判定する再燃率は 13.3%であった。

4. 検討した ANA 15 例の治癒判定時の F₁:C は 46.1%だったが、F₁-INH 量が陽性だった 6 例の F₁:C は 32.5%で有意な低下を認めた (P<0.05)。検査所見再燃例 (26.6%) と臨床症状再燃例 (31.0%) の F₁:C には有意差を認めなかった。

D. 考察

今回の検討から、F₁-INH 活性で治療判定した時点でも、まだ F₁ に対する自己抗体が存在しており、その中の一部がクリアランス抗体として F₁:C の低下を引き起こしている可能性が示唆された。一昨年の本検討で、F₁-INH 量と F₁:C に弱い相関を認めたことは報告している。

F₁-INH の一部のクリアランス抗体の残存が、AHA の再燃を予測している可能性があり、ELISA で測定される F₁-INH 量が有用であると思われた。より確実な治療判定のためには、F₁-INH 量の消失を確認することが確実 (definite) である。この点は、ANA 診断時に、F₁-INH を ELISA やドットプロットなどで確認された場合を診断の definite とすることと同様の意義があると思われる。

E. 結論

AHA の治療効果判定および治癒判断は、ELISA で F₁-INH 量の消失を確認することが必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

I. 論文発表

1) 原著

なし

2) 総説・著書

1. 家子正裕. 後天性血友病 A の対応抗原と治療. 炎症と免疫. 27; 2019: 36-40.
2. 家子正裕. 再燃を認めた後天性血友病 A と凝固第 Ⅲ 因子インヒビター量測定の意義. Frontiers in Haemophilia. 6; 2019; 44-45.

. 学会発表

1) 特別講演等

1. 家子正裕. 後天性血友病. (シンポジウム 16: 診断に迷う出血性疾患). 日本輸血細胞治療学会. ホテル日航熊本(熊本市); 2019 年 5 月 23 日 ~ 25 日

2) 一般演題

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

3). その他

なし

2020年4月6日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 北海道医療大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 浅香 正博 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) 歯学部 生体機能病態学系 内科学分野 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 浅香 正博 (イエコ マサヒロ)

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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<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"/>	北海道医療大学	<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。