

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）

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

平成30年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 一瀬 白帝

平成31（2019）年 3月

目 次

I.	研究班 班員名簿	-----	1
II.	総括研究報告	-----	2
	研究代表者	一瀬 白帝	
III.	分担研究報告		
	今田 恒夫	山形大学大学院医学系研科 教授	10
	惣宇利正善	山形大学大学院医学系研科 准教授	11
	尾崎 司	山形大学大学院医学研究科 助教	13
	森兼 啓太	山形大学医学部附属病院 准教授	15
	横山智哉子	山形大学大学院理工学研究科 助教	16
	和田 英夫	三重大学医学系研究科 准教授	18
	朝倉 英策	金沢大学附属病院高密度無菌治療部 准教授	20
	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	23
	橋口 照人	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 教授	25
	小川 孔幸	群馬大学大学院医学系研究科 助教	26
IV.	資料集	-----	28
V.	研究成果の刊行に関する一覧表	-----	49

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

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
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 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
	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
	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
研 究 協 力 者	早川 峰司	北海道大学病院 先進急性期医療センター	講 師
	玉井 佳子	弘前大学医学部附属病院 輸血部	講 師
	伊藤 俊広	国立病院機構 仙台医療センター 血液内科	医 長
	三井 哲夫	山形大学医学部 小児科学	教 授
	石澤 賢一	山形大学医学部 血液・細胞治療内科学	教 授
	佐藤 秀則	山形大学医学部 メディカルサイエンス推進研究所	助 教
	山本 正雅	奥羽大学薬学部 生化学分野	教 授
	関 義信	新潟大学魚沼教育センター 血液内科	教 授
	山本 晃士	埼玉医科大学総合医療センター 輸血細胞医療部	教 授
	松浦 康弘	井上記念病院 内科	主任部長
	川杉 和夫	帝京大学医学部 内科学	教 授
	矢富 裕	東京大学医学部附属病院 検査部	教 授
	安本 篤史	東京大学医学部附属病院 検査部	特任助教
	花房 規男	東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター 血液浄化療法科	准教授
	小山 高敏	東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科 先端血液検査学	准教授
	窓岩 清治	東京都済生会中央病院 臨床検査医学科	部 長
	石田 文宏	信州大学医学部保健学系病因・病態検査学	教 授
	北島 勲	富山大学大学院医学薬学研究部 臨床分子病態検査学講座	教 授
	小澤 龍彦	富山大学大学院医学薬学研究部 免疫学	助 教
	細野奈穂子	福井大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科	助 教
	毛利 博	藤枝市立総合病院	事業管理者、名誉院長
	浦野 哲盟	浜松医科大学 医生理学	教 授
	岩城 孝行	浜松医科大学 薬理学	准教授
	小林 隆夫	浜松医療センター	名誉院長
	江口 豊	滋賀医科大学 救急集中治療医学講座	教 授
	神谷 悦功	国立病院機構 東名古屋病院 血液・腫瘍内科	医 長
	松下 正	名古屋大学医学部附属病院 輸血部	教 授
	杉浦 真弓	名古屋市立大学大学院医学研究科 産科婦人科	教 授
	宮田 茂樹	国立循環器病研究センター 臨床検査部	部 長
	柏木 浩和	大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科	講 師
	村田 幸平	関西労災病院	副院長
	湯川 真生	近畿大学医学部奈良病院 がんセンター外科	教 授
	池田 正孝	兵庫医科大学 下部消化管外科	准教授
	日笠 聡	兵庫医科大学 血液内科	講 師
	川野 宏樹	神戸大学医学部附属病院 血液内科	医 員
	羽藤 高明	愛媛大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部	特任教授
	岡本 好司	北九州市立八幡病院 消化器・肝臓病センター	副院長兼 センター長
	岡村 孝	聖マリア病院 血液・腫瘍内科センター	センター長
	内場 光浩	熊本大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部	助 教
	丸山 征郎	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 システム血栓制御学	特任教授
	友寄 毅昭	沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 血液・腫瘍内科	医 長

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/kintenka/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) AiVWFD：

3-a. 主治医から相談のあった AiVWFD 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 であると思われる、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, Soury 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, Soury 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

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 全国調査の実施

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

研究要旨

出血性後天性凝固異常症の経験症例についての全国アンケート調査を実施し、本疾患 27 例について、分布、背景、診断、治療に関する情報を収集した。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。

A．研究目的

出血性後天性凝固異常症について、全国アンケート調査を行い、その現状を明らかにするとともに、症例の発掘を行う。

B．研究方法

出血性後天性凝固異常症を診察する可能性のある全国の診療科宛てに、アンケート用紙を郵送し、返信された用紙の症例情報をもとに、出血性後天性凝固異常症の分布や背景、診断、治療について解析する。

（倫理面への配慮）

本研究は、山形大学倫理委員会の承認を得て行った。アンケートでは、名前などの個人が特定される情報は削除し、匿名化された情報を収集した。

C．研究結果

全国の対象となる 2018 診療科にアンケートを郵送し、371 件の回答を得た（回答率 18.6%）。そのうち、当該疾患の診察経験ありは 27 件、診察経験なしが 344 件であった。現在、27 件の該当症例について、性別、年齢、検査値（出血時間、凝固因子活性/抗原量）、出血の部位や誘因、出血に対して行った治療、などをまとめている。研究班事務局にデータベースソフトウェア「ファイルメーカー」を導入し、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作成した（参考資料？）。

D．考察

アンケートによる全国調査により、出血性後天性凝固異常症の頻度や検査値、治療について、情報を収集することができた。これから、各症例をさらに詳細に解析することにより、我が国

における、本疾患の現状が明らかになれば、今後の本疾患の診断や治療法の改善に向けた基礎的情報になると思われる。導入したデータベースソフトウェア「ファイルメーカー」を使用して、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作成したので、試用を開始する。正確かつ効率良くデータ入力、記録、管理、解析が可能になると期待される。

E．結論

出血性後天性凝固異常症の経験症例についての全国アンケート調査により、本疾患のわが国における分布や背景、診断、治療について基本的情報を収集することができた。「ファイルメーカー」のテンプレートは、検査精度管理のための台帳と難病プラットフォームの症例情報のみならず、全国アンケート調査の回答項目も共用できるように改良を加えたい。

G．研究発表

1. 論文発表
特になし

H．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得
特になし

2. 実用新案登録
特になし

3. その他
特になし

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 研究的精密検査（主に F13）

研究分担者 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

研究要旨：

- ・ 4 例の自己免疫性第 XIII 因子欠乏症 (AiF13D) 疑い症例を精査し、Aa 型 XIII 因子インヒビター 2 例、Ab 型インヒビター 1 例を同定した。
- ・ 過去に AiF13D と診断された症例 1 例について、4 年経過後にインヒビターは消失しているものの、XIII 因子 A サブユニット結合型 IgG の残存と XIII 因子活性低値の持続が観察された。
- ・ 4 例の自己免疫性第 V 因子欠乏症について、抗 V/5 因子抗体の存在を確認した。

A. 研究目的

自己免疫性第 XIII 因子欠乏症 (AiF13D) は、第 XIII 因子 (F13) に対する自己抗体を生じた結果、血中の F13 抗原・活性が著しく低下し、重篤な出血を呈する後天性疾患である。抗 F13 自己抗体には、不活性型の A サブユニット (F13-A) と結合し活性化を阻害する Aa 型、活性化した F13-A を認識し触媒活性を阻害する Ab 型、B サブユニット (F13-B) に結合しクリアランスを促進する B 型が存在することを我々はこれまでに明らかにしている。AiF13D の確定診断にあたっては、抗 F13-A 抗体の検出に開発されたイムノクロマト法について、他の分担研究者により良好な成績が示されているものの、抗 F13-B 抗体に対するイムノクロマト法は現在も実用段階には至っておらず、ELISA による各サブユニットの定量、活性の 5 段階混合試験、フィブリン架橋反応、抗 F13 自己抗体の免疫ブロット解析といった一連の精査が不可欠である。

F13 の活性測定にはアンモニア放出法 (AR 法) が広く使われているが、特に Ab 型インヒビターを検出することが困難であった。本分担研究者は Aa 型・Ab 型を問わず阻害を検出できる新たな F13 活性測定法を開発し、良好なインヒビター検出実績を積み上げている。

自己免疫性第 V 因子欠乏症 (AiF5D) は、自己免疫性出血症の中でも後天性血友病 A に次いで頻度が高いとされている。活性測定によりインヒビターの検出が可能であるものの、確定診断にあたっては抗第 V 因子 (F5) 自己抗体の検出が不可欠であり、一昨年度から、少なくとも血漿から調製した IgG 分画について、ELISA 法による抗 F5 自己抗体の検出が可能であることを確認している。

本年度は、AiF13D を疑われた 4 例について精査し、過去に AiF13D と診断された 1 症例の経過測定を行なった。また、AiF5D が疑われた症例 4 例について、抗 F5 抗体の検出を検討した。

B. 研究方法

F13 各サブユニットおよび異種四量体は ELISA により定量した。F13 活性およびその 5 段階混合試験について、 α_2 -プラスミンインヒビター (α_2 -PI) へのビオチン標識アミン取り込みを ELISA で測定した (PI-BAPA 法)。フィブリン架橋反応について、血漿にトロンピンとカルシウムを加えて生じた clot を SDS-PAGE 解析した。抗 F13 抗体は、組換え体 F13-A、F13-B を用いた Dot blot 法により検出し、また、ELISA 法により定量した。

抗 F5 自己抗体について、Protein A-Sepharose を用いて症例血漿から IgG 分画を調製し、精製 F5 タンパク質を固相化したプレートを用いた ELISA により、F5 と反応する IgG を検出した (固相法)。また、あらかじめ精製 F5 と IgG 分画を液相でインキュベートした後、マウス抗 F5 抗体をコートしたプレートに F5 とともに結合する IgG を検出した (液相法)。

(倫理面への配慮)

本研究は、山形大学倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

[AiF13D 疑い症例の精査] AiF13D 疑い 4 例のうち、2 例は dot blot 解析にて抗 F13-A 抗体陽性を認め、PI-BAPA 法による 5 段階混合試験で著しい阻害を検出したこと、 A_2B_2 異種四量体が検出されない

ことから、Aa 型の AiF13D と診断された。

別の 1 例について、dot blot 解析では抗 F13 抗体が検出されず、PI-BAPA 法による 5 段階混合試験でも阻害を認めなかったものの、F13-A 抗原量に対する PI-BAPA 活性（比活性）の明らかな低値を示した。正常血漿と混合した場合にフィブリン 鎖の架橋反応に明らかな阻害を認めたこと、活性化 F13-A に結合する IgG が ELISA 法で検出されたことから、Ab 型の AiF13D と判断された。

残る 1 例は F13 抗原・活性の低下を認めるものの比活性は正常であり、抗 F13 抗体が検出されないことから、AiF13D ではないと判断した。

[AiF13D 症例の経過測定] 症例は 4 年前に AiF13D (Aa 型) と診断された。2018 年 10 月時点の血漿について、A₂B₂ 異種四量体の回復は認められるものの、F13-A 抗原と同様正常より低値であった。PI-BAPA 比活性も低値であったが、5 段階混合試験での阻害は認められなかった。総抗 F13-A 抗体は 4 年前と比べて大きく減少していたものの、F13-A 結合型抗体の残存が検出された。

[AiF5D の抗 F5 自己抗体検出] AiF5D が強く疑われた 4 例について、血漿から IgG 分画を調製し、ELISA を行なったところ、4 例ともに抗 F5 IgG が強く検出された。これら 4 例では、1,000 倍に希釈した血漿でも抗 F5 抗体の検出が可能であった。3 例については 1～4 ヶ月の抗 F5 抗体の推移も測定し、1 ヶ月以内に健常対照レベルへの低下を確認した。

D. 考察

[AiF13D 診断における PI-BAPA 法の有用性] 本年度、新たに 4 例目の Ab 型 AiF13D 症例を同定した。Ab 型インヒビターの特徴として、

- ・不活性型 F13 との反応が弱く、通常の免疫学的手法では自己抗体を検出できない例がある

- ・AR 法では活性阻害がほとんど検出されない

- ・フィブリン 鎖二量体化の遅延は認められないなどが挙げられ、症例を見落とす危険性をこれまで指摘してきた。PI-BAPA 法は Aa 型と同等に Ab 型インヒビターを鋭敏に検出する活性測定法として開発し、過去の 3 例いずれも、5 段階混合試験での明白な阻害を確認している。今回の症例では、5 段階混合試験において阻害を検出することはできなかったものの、AR 法で正常値を示した比活性が PI-BAPA 法では著しい低値を認めたことが、インヒビター（自己抗体）検出の大きな手がかりとなった。ELISA で比較した場合に不活性型 F13-A に結合する IgG は健常対照レベルであり、活性化 F13 に対する抗体の反応性も他の Ab 型症例と比べて極めて低いことから、自己抗体量が非常に少ないことが、5 段階混合試験で阻害が検出されなかった

原因であると考えられる。

[AiF13D における抗 F13 自己抗体の推移] 今回経過測定した AiF13D 症例では、確定診断から 4 年が経過し、インヒビターの消失は確認され、一定程度の異種四量体形成の回復も認められた。しかしながら、F13-A 結合型の自己抗体の残存が検出され、F13 抗原量も正常の半分程度にとどまっていることから、クリアランス亢進型の抗体が持続的に産生されているものと思われる。

[AiF5D の抗 F5 自己抗体検出] 本年度解析した 4 例はいずれも F5 に対して高い反応性を示す自己抗体が検出され、希釈血漿でも十分に陽性判定が可能であった。Protein A-Sepharose などを用いて調製した IgG 分画で自己抗体を検出・測定する場合、サブクラスによって回収効率が異なること、異なる検体間での量的比較が的確ではないこと、多検体を同時に調製・測定するのが困難なことなどが問題としてあげられる。今回、血漿を十分に希釈することで、健常対照検体の偽陽性（非特異）反応を抑えつつ抗 F5 自己抗体を検出できることが示され、自己抗体の経過推移を測定できるようになった。しかし、一昨年度に同定した弱陽性例については陽性判定が難しく、感度・特異度のさらなる改善を検討する必要がある。

E. 結論

本年度、AiF13D について Aa 型 2 例と Ab 型 1 例を、AiF5D について 4 例を同定した。AiF13D Ab 型症例は現在の F13 活性測定に広く用いられている AR 法では検出できず、また自己抗体量が少ない場合免疫学的手法でも見落とす危険性を指摘した。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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

2) 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

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

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 研究的精密検査（主に F13）

研究分担者 尾崎 司 国立大学法人山形大学大学院医学系研究科 助教

研究要旨

自己免疫性凝固第 XIII/13 因子欠乏症 (AiF13D; 厚労省指定難病 288-1) 疑い 4 症例についてイムノクロマト法を用いて確定診断を行い、新たに 2 例を同定した。また、4 年前と 1 年前に同定した 2 例について自己抗体が消失したかイムノクロマト法を用いて確認したところ、自己抗体が検出されたことから抗体は消失していないことが確認された。

自己免疫性凝固第 VIII/8 因子欠乏症 (AiF8D; 厚労省指定難病 288-2) 疑い 2 症例について市販の ELISA キットを用いて確定診断を行い、新たに 2 例を同定した。

自己免疫性後天性フォンヴィルブランド因子 (vWF) 欠乏症 (AiVWFD; 厚労省指定難病 288-3) 疑い 2 症例について ELISA 法による自己抗体の検出を試みたがいずれも陰性だった。vWF 抗原量は 1 例低値、1 例正常値であった。

AiF8D や自己免疫性凝固第 V/5 因子欠乏症 (AiF5D; 厚労省指定難病 288-4) では凝固法で測定すると F8 活性や凝固第 IX/9 因子 (F9) 活性はいずれも阻害されるため、鑑別診断が困難になる。そこで AiF8D 13 例、AiF5D 2 例について各々の F8、F9 活性を合成基質法で測定した。AiF8D ではいずれも F8 活性は低値を示したが、F9 活性は 1 例を除いて正常値であった。AiF5D ではいずれも F8 活性、F9 活性ともに正常値を示した。合成基質法では各々の凝固因子に特異的な阻害が検出されたことから、鑑別診断に有用であると考えられた。

A. 研究目的

自己免疫性後天性凝固因子欠乏症は AiF13D、AiF8D、AiVWFD、AiF5D からなる難治性出血性疾患である。それぞれ F13、F8、vWF、F5 に対する自己抗体が原因で出血傾向をきたす疾患である。

これら自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の総合的な診断基準・重症度分類、診療指針等の作成を最終的な目的として実態把握のため、AiF13D 疑い 5 症例、AiF8D 疑い 2 症例、AiVWFD 疑い 2 症例についてイムノクロマト法、あるいは ELISA 法によって確定診断を行った。

また、凝固因子に対して高力価の自己抗体が存在する場合、凝固法で測定すると自己抗体が認識する凝固因子以外の凝固因子に対しても見かけ上活性阻害が認められることがあり、自己抗体が認識する凝固因子の特定が困難になる。そこで、合成基質法を用いた検査で特異的な阻害が検出されるか検討した。

B. 研究方法

イムノクロマト法による抗 F13 自己抗体の検出

イムノクロマト法は抗 F13A サブユニット (F13-A) モノクローナル抗体を塗布したストリップを用いた。希釈血漿、洗浄液、金コロイド標識抗ヒト Ig (G+M+A) 抗体希釈溶液を順次展開した (直接法)。陽性コントロールの吸光度を 1 とした時の吸光度 0.18 をカットオフ値に設定し、判定を行った。F13 抗原量が極端に少ない症例での偽陰性を避けるために、健常人血漿と 37 で 5 分間混合後の検体についてもイムノクロマト法を実施した (混合法)。

ELISA キットによる F8 抗原量の測定、および抗 F8 自己抗体の検出

市販の ELISA キットを用いて F8 抗原量の測定、および遊離の抗 F8 自己抗体の検出を行った。抗 F8 自己抗体の有無は説明書に従って判定した。

F8 活性、および F9 活性の測定

合成基質法を測定原理として用いた市販のキットにより、F8 活性、および F9 活性を測定活性を 100% として算出した。

ELISA 法による vWF 抗原量の測定、および抗 vWF 自己抗体の検出

vWF 抗原量の測定はラット抗ヒト vWF モノクローナル抗体を用いて実施した。モノクローナル抗体を固相化したプレートに希釈検体を入れ、結合した vWF をペルオキシダーゼ標識した別のモノクローナル抗体と TMB により検出した。

遊離の抗 vWF 自己抗体は市販の精製 vWF をプレートに固相化して測定した。vWF を固相化したプレートに希釈検体を入れ、結合した抗 vWF 自己抗体をペルオキシダーゼ標識抗ヒト Ig (G+M+A) 抗体と TMB により検出した。vWF-抗 vWF 自己抗体複合体は上述のモノクローナル抗体を固相化したプレートを用いた。希釈検体を入れ、プレートに結合した vWF-抗 vWF 自己抗体複合体の検出は上述の抗 vWF 自己抗体の検出と同様に実施した。判定のカットオフ値は健常対照の平均+2SD を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は、山形大学の倫理委員会の承認を得ており、検体使用に関しては、各主治医が症例あるいはその家族から文書による同意を得ている。

C. 研究結果

AiF13D の確定診断

AiF13D 疑い 4 症例について直接法、混合法を実施し、判定を行ったところ、2 例は直接法、混合法いずれも陽性、2 例は直接法、混合法いずれも陰性であった。

4 年前と 1 年前に同定した 2 例について自己抗体が消失したか調べるためにイムノクロマト法を実施したところ、直接法、混合法いずれも陽性であった。

AiF8D の確定診断

AiF8D 疑い 2 症例について市販の ELISA キットを用いて自己抗体の有無を判定したところ、2 例とも陽性であった。F8 活性はそれぞれ 3%、12%、F8 抗原量は 0.47 IU/mL、0.56 IU/mL で F8 比活性は 0.06、0.22 であった。

AiVWFD の確定診断

AiVWFD 疑い 2 症例について ELISA 法を用いて自己抗体の有無を判定したところ、遊離型、複合体型とも 2 例とも陰性であった。vWF 抗原量はそれぞれ、97% と 14% だった。

AiF8D、AiF5D の F8 活性、および F9 活性

AiF8D 13 例、AiF5D 2 例について合成基質法により F8 活性を測定したところ、AiF8D は 1-12% (中央値 4%: 基準値 50-200%) と非常に低値を示したのに対し、AiF5D はそれぞれ 91%、186% と正常値を示した。

一方、F9 活性は AiF8D の 1 例は 6% と非常に低値を示した (基準値 60-140%) のに対し、残り 12 例は正常値、あるいはやや高値 (85-145%; 中央値 107%) を示した。AiF5D はそれぞれ 94%、116% と常値を示した。

D. 考察

AiF13D 疑い 4 症例のうちイムノクロマト陽性だった 2 例は、抗 F13-A 自己抗体検出のための

ELISA 法、ドットプロット法でも陽性だったので、迅速診断に有用であると考えられる。しかし、陰性だった 2 例のうち、1 例はインヒビター陽性で微量の自己抗体が存在することが後に判明した。感度の問題で偽陰性になる可能性も考慮に入れる必要がある。

AiVWFD 疑い 2 症例はいずれも自己抗体が検出されなかった。しかし、1 例は vWF 抗原量が低値を示しており、クリアランスされている可能性は考えられる。vWF-抗 vWF 自己抗体複合体は健常対照でも高値を示すものがあり、カットオフ値についてはさらなる検討が必要である。

AiF8D と AiF5D の合成基質法による F8 活性、F9 活性測定の結果、AiF8D では F8 活性は非常に低値を示したが、F9 活性は 1 例を除き、正常値で、AiF5D では F8 活性、F9 活性いずれも正常値だったことから、鑑別に有用であると考えられた。

E. 結論

AH13 疑い症例の自己抗体の検出については現行のイムノクロマト法が有用であると考えられるが、感度の問題で偽陰性になる可能性も考慮に入れる必要がある。

抗 vWF 自己抗体検出には健常対照でさらに検討し、最良のカットオフ値を設定する必要がある。

合成基質法による F8 活性、F9 活性の測定は自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の鑑別診断、除外診断にも有用であると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

症例報告

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.

2. 学会発表

研究会

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 VIII/8 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, 山形; 2018 年 10 月 5 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当なし

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 研究的精密検査（主にF5, F10）

研究分担者 森兼啓太 山形大学医学部附属病院・准教授

研究要旨：後天性の原因不明の出血の素因の解析を行い、特に第Ⅴ因子活性低下が疑われる症例における凝固異常症の診断と詳細な因子解析を行った。3症例の解析を行い、その原因が因子活性低下によるものと自己抗体産生の可能性があるものに大別された。

A．研究目的

後天性の原因不明の出血の素因の診断および解析を行う。

B．研究方法

患者に残存している因子活性および、その因子に対する自己抗体の検索のために正常血漿補正混合試験をPT, APTTで行い、凝固因子の特定を行った。凝固第Ⅴ因子活性の低下症例が3例判明した。それらに対し、凝固因子活性値の測定、およびインヒビターの検索をベセスダ法にて定量測定を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、山形大学倫理委員会の承認を得て行った。患者情報は連結不可能匿名化して行い、情報管理を徹底して行った。

C．研究結果

凝固第Ⅴ因子活性の低下症例3例のうち、2例が因子欠乏の可能性があり、1例が自己抗体産生の可能性がある症例であった。

D．考察

後天性出血性疾患に関しては、その疫学や素因に関して不明な点が多い。更に、血液凝固の機序に与する凝固因子をはじめとする様々な因子のいずれか一つが欠落しても出血性疾患に至る可能性があり、詳細な病態把握が治療に不可欠である。本研究班では、様々な凝固因子の障害に関して分担して研究を進めており、我々は第Ⅴ因子の障害に起因すると考えられる3症例に対して障害の本態を検討した。

その結果、因子活性または欠乏と自己抗体産生と

いう大きく異なる病態が推定された。このような詳細な検討を今後も重ねていくことにより、後天性出血性疾患に対する理解が更に深まり、早期診断と治療に結びつけることができると考えられた。

E．結論

第Ⅴ因子の障害に起因すると考えられる後天性出血性疾患の3症例を解析した。因子欠乏と自己抗体という大きく異なる病態が推定された。このような詳細な検討を今後も重ねていくことにより、後天性出血性疾患に対する理解が更に深まり、早期診断と治療に結びつけることができると考えられた。

G．研究発表

1. 論文発表

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 Feb;109(2):214-220.

2. 学会発表

なし

H．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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 研究的精密検査（主に VWF）

研究分担者 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
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

研究要旨

自己免疫性後天性凝固第 XIII / 13 因子 (F13) 欠乏症、自己免疫性凝固第 V/5 因子 (F5) 欠乏症 (AH5) および後天性血友病 A (AHA) などの診断および治療効果判定に用いる F5 および第 VIII/8 因子 (F8) に対するモノクローナル抗体を作製し、抗原量測定、自己抗体検出に使用するための解析を実施した。

A. 研究目的

AH5 および AHA の診断および治療効果判定には、それぞれの抗原や自己抗体の検出が不可欠である。これらの診断基準・重症度分類、診療指針等の作成に基準となる有用なモノクローナル抗体の作製と安定供給を目的とした。

B. 研究方法

組換えヒト F13B タンパク質、精製ヒト F5 タンパク質および半減期延長型遺伝子組換え F8 製剤 アドベイトなどを抗原としてそれぞれラットに免疫し、腸骨リンパ節法により、モノクローナル抗体産生ハイブリドーマ細胞を樹立した。作製したモノクローナル抗体産生ハイブリドーマ細胞クローンのスクリーニングは、ELISA 法およびウェスタンブロット法を用いた。

vWF 抗原量の測定はラット抗ヒト vWF モノクローナル抗体を用いて実施した。モノクローナル抗体を固相化したプレートに希釈検体を入れ、結合した vWF をペルオキシダーゼ標識した別のモノクローナル抗体と TMB により検出した。

vWF-抗 vWF 自己抗体複合体は上述のモノクローナル抗体を固相化したプレートを用いた。希釈検体を入れ、プレートに結合した vWF-抗 vWF 自己抗体複合体の検出は上述の抗 vWF 自己抗体の検出と同様に実施した。判定のカットオフ値は健常対照の平均+2SD を用いた。

（倫理面への配慮）

本研究は、山形大学の倫理委員会の承認を得ておこなった。

C. 研究結果

ELISA 法による vWF 抗原量の測定、および抗 vWF 自己抗体の検出

抗 vWF 抗体を使用したヒト血中 vWF 濃度測定と抗 vWF 抗体の検出を試みて、その有用性を検証、確

認した。また、樹立した抗 vWF モノクローナル抗体について、その有用性を検討した成果を学会にて発表した。

AiVWFD の確定診断

複合体型抗 vWF 自己抗体は 2 例とも陰性であった。vWF 抗原量はそれぞれ、97% と 14% だった。

抗 F13-B サブユニット (F13B) 抗体の作製と性伏の解析

これまで使用してきた市販の抗 F13B 抗体の供給が途絶したのでラットモノクローナル抗体を作成し、10 以上のクローンを得た。その内、8 クローンはヒト F13B と反応することが確認され、測定に有用であることが示唆された。

抗 F5 モノクローナル抗体の作製と ELISA 法による抗原の検出

前年度作製したモノクローナル抗体を用いたサンドウィッチ ELISA 法により、4 クローンがヒト正常血漿中の F5 を認識するモノクローナル抗体として得られた。

抗 F8 モノクローナル抗体の作製

ラット腸骨リンパ節法により、ELISA 法およびウェスタンブロット法において、抗原であるアドベイトを認識する抗体を 6 クローン得た。

D. 考察

AiVWFD 疑い 2 症例はいずれも自己抗体が検出されなかった。しかし、1 例は vWF 抗原量が低値を示しており、クリアランスされている可能性は考えられる。vWF-抗 vWF 自己抗体複合体は健常対照でも高値を示すものがあり、カットオフ値についてはさらなる検討が必要である。

樹立した抗 vWF、F13B、F5 モノクローナル抗体を用いた、正常血漿中の抗原の検出法が確立できたため、今後患者血漿を用いた検査や診断に用いられると期待される。また、抗 F8 モノクローナル抗体につ

いては、血漿中のF8抗原量が非常に少ないため、樹立した抗体の評価系の確立が必要である。

E. 結論

本年度は、別途作成した抗 vWF、F13B モノクローナル抗体を試用し、新たに抗 F5 および F8 モノクローナル抗体を作製した。

抗 vWF 自己抗体検出には健常対照でさらに検討し、最良のカットオフ値を設定する必要がある。

抗 F5 モノクローナル抗体について、抗原および自己抗体の検出のための ELISA 法を確立した。モノクローナル抗体は、半永久的に均一な品質の抗体が安定供給できる。したがって、正確で確実な診断および治療効果判定において、これらのモノクローナル抗体は非常に有用であると考えられる

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

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、横山智哉子、尾崎司、惣宇利正善、一瀬白帝、京都市（第91回日本生化学会大会）、2018年9月

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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 相談と研究的精密検査（主に F5, F10）

研究分担者 和田 英夫 国立大学法人三重大学医学系研究科・准教授

研究要旨

FV 欠乏症のシステミックレビューを行った。死亡率 16.8%、寛解率 66.7%であった。基礎疾患は特発性、感染症、悪性腫瘍、循環器疾患、自己免疫疾患の順であった。無出血も含めて、種々の出血症状が認められた。種々の補充療法ならびに免疫抑制療法が行われた。

A．研究目的

出血性後天性凝固異常症について、全国アンケート調査を行い、その現状を明らかにするとともに、症例の発掘を行う。

B．研究方法

出血性後天性凝固異常症を診察する可能性のある全国の診療科宛てに、アンケート用紙を郵送し、返信された用紙の症例情報をもとに、出血性後天性凝固異常症の分布や背景、診断、治療について解析する。

（倫理面への配慮）

アンケートでは、名前などの個人が特定される情報は削除し、匿名化された情報を収集した。

C．研究結果

全国の対象となる 2018 診療科にアンケートを郵送し、371 件の回答を得た（回答率 18.6%）。そのうち、当該疾患の診察経験ありは 27 件、診察経験なしが 344 件であった。現在、27 件の該当症例について、性別、年齢、検査値（出血時間、凝固因子活性/抗原量）、出血の部位や誘因、出血に対して行った治療、などをまとめている。

D．考察

自己免疫性 FV 欠乏症は高齢者、感染症、術後、悪性腫瘍などに多く見られた。寛解率は低く、死亡率はまだまだ高く、意外と治療成績が悪いことが驚かされた。治療法も血漿輸血から血小板輸血も行われ、強力な免疫抑制療法は約半数に行われ、もう少し積極的に治療が行われれば、治療成績も改善され得ることが示唆された。

E．結論

自己免疫性 FV 欠乏症はまだよく知られていない疾患で、エビデンスを確立して、積極的な診断治療がなされることが期待される。

G．研究発表

1. 論文発表

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) Matsumoto T, Wada H, et al: An Evaluation of the Activated Partial Thromboplastin Time Waveform Clin Appl Thromb Hemost. 2018; 24(3): 764-770.

2. 学会発表

- 1) 和田英夫：新DIC診断基準の評価とDIC診断の問題点、第19回日本検査血液学会学術集会、大宮ソニックシティ、2018年7月21日(土)
- 2) 和田英夫：血栓・出血のバイオマーカー、第58回日本臨床化学学会年次学術集会教育講演5、名古屋国際会議場、2018年8月26日(日)

H．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
とくになし

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 相談と研究的精密検査（主に F5, F10）

研究分担者 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

研究要旨

後天性第 X 因子欠乏症の原因としては、インヒビターとともに AL アミロイドーシスを鑑別する必要がある。第 X 因子活性の低下とともに線溶活性化所見の有無に留意すべきである。

A．研究目的

第X因子インヒビターは稀な疾患であるが、時に致命的な出血を来すために、早期診断、早期治療が必要である。ただし、後天性にFX活性が低下する疾患として、ALアミロイドーシスもあり、その鑑別は重要である。

ALアミロイドーシスの一部で凝固線溶異常が報告されているが、臨床医に周知されていないために出血性素因の存在が見逃されている症例が存在すると考えられる。また、第X因子インヒビターが疑われた場合の鑑別すべき疾患として最重要である。

この度、ALアミロイドーシスにおいて、実臨床で施行されている凝固線溶検査の実態を把握する。また、凝固線溶系の検査異常と出血症状や治療経過との関連について把握する。

B．研究方法

対象は、金沢大学附属病院の病理検査のデータベースより、2006年3月1日～2018年7月31日の間にコンゴレッド染色を用いた病理診断が行われた症例とした。

分析方法は、データベースの各例について、後方視的に診療録を参照し、全身性ALアミロイドーシスと診断された症例のみを分析対象として登録した。各登録例について、診断の契機となった症候、アミロイドーシスに対する治療介入前の出血の有無、凝固線溶検査等を調査した。

（倫理面への配慮）

当院の院内倫理委員会より研究実施の承認を得た。

C．研究結果

< 研究対象症例の抽出 >

・調査機関中の対象症例は、207例、293検体であ

った。そのうちコンゴレッド染色が陰性であった157例がまず除外された。

・次に、コンゴレッド染色陽性の50例のうち、家族性アミロイドーシス9例、AAアミロイドーシス3例、透析アミロイドーシス2例、分類不明8例が除外された。

・ALアミロイドーシス28例であったが、限局性3例、治療後寛解状態の1例を除外した。

・その結果、調査対象となった登録症例は24例となった。

< 患者背景 >

・年齢：65 ± 13歳、男性/女性 10/24

・7例（29%）に出血が見られた。

・内訳は、消化管3例、血尿2例、関節内1例、紫斑1例であった。

< 出血群と対照群の比較 >

出血群（n=7）と対照群（n=17）を比較すると、血小板数、Hb、Alb、LDH、ALP、Cr、 γ MG、BNP、NT-proBNP、Trop T、Urine Protein/Cr、Stageは、両群間に有意差は見られなかった。

凝固線溶検査実施率を調査した。調査項目は、PT、APTT、フィブリノゲン、FDP、D-ダイマー、アンチトロンピン、TAT、PIC、 α 2PI、プラスミノゲン、第X因子である。実施率は、出血群で、100, 100, 100, 100, 100, 100, 67, 67, 67（%）、対照群で、100, 100, 100, 87, 80, 47, 53, 53, 33, 40, 33（%）であった。

項目	出血群 N=6		対照群 N=15		P
年齢 (平均±SD)	54±10		70 ±11		0.01
男性/女性	3 / 3		6 / 9		1.00
原発性/二次性	4 / 2		10 / 5		1.00
異常遊離軽鎖	κ 4, λ 2		κ 5, λ 10		0.33
検査 (中央値, 範囲)					
PT(sec)	14.5	11.9-28.3	11.6	10.3-13.8	0.01
APTT(sec)	29.0	24.8-54.7	28.4	22.6-35.6	0.51
Fbg(mg/dL)	295	148-538	357	233-801	0.44
FDP(μg/mL)	13.4	3.1-43.0	6.0	1.0-20.0	0.11
DD(μg/mL)	2.5	1.6-19.8	2.5	0.4-8.0	0.64
AT(%)	101	59-107	93	71-120	0.78
TAT(ng/mL)	7.6	1.9-58.7	4.6	1.3-13.7	0.48
PIC(μg/mL)	11.7	1.3-18.4	5.1	1.1-8.7	0.03
α ₂ PI(%)	47	39-59	66	46-99	0.11
Plg(%)	52	29-62	73	59-100	0.11
FX(%)	37	6-52	92	46-98	0.02

出血群で対照群と比較して有意な差が見られたのは、PT延長、PIC上昇、第X因子低下であった。有意傾向が見られたのは、FDP上昇、 α_2 PI低下、プラスミノゲン低下であった。

<出血群の所見>

出血群7例のうち、3例ではPTとAPTTが正常でも出血症状で発症していた(2例では詳細な凝固線溶検査では異常所見がみられた)。1例では凝固線溶検査に全く異常がみられなかった。

出血群のうち3例では、軽度の凝固活性化に見合わない過剰な線溶活性化と第X因子活性の低下がみられた。2例では、トラネキサム酸の投与が行われて、出血症状の明らかな改善と、過剰な線溶活性化の是正がみられた。興味あることにこの2例では、PICが低下するのみではなく、第X因子活性が回復した。

<凝固線溶異常で診断された症例>

腎障害、蛋白尿、紫斑で腎臓内科に入院中の症例(60歳代、女性)。紫斑の精査目的に血液内科に紹介された。第X因子活性の低下と線溶活性化(PIC上昇)という特徴的な検査所見から、血液学的にALアミロイドーシスの診断に到達した。

D. 考察

出血症状がないALアミロイドーシスでは、詳細な凝固線溶検査は行われておらず、本症の凝固線溶異常が周知されていないと考えられた。PT、APTTが正常でも出血する例があるため、本症を鑑別に考慮した場合は、生検前に詳細な凝固線溶検査で異常の有無を確認すべきと考えられた。過剰な線溶活性化と第X因子活性低下が本症の特徴と思われ、これがALアミロイドーシス診断契機となった症例も存在した。

しかし、このような凝固線溶検査でALアミロイドーシスの出血リスクを正確に予測できるか否かは未だ明確ではない。出血群と対照群の間に有意差が

あっても検査実施率が低く(PIC、第X因子活性)、選択バイアスが大きい可能性がある(検査異常のしやすい特殊な出血例にのみ検査された可能性など)。また、線溶亢進がない出血例もあり、出血の原因については多様な病態を考慮する必要がある。

本症の希少性、出血合併率の低さ、非出血例での線溶検査の未実施のため、十分な統計学的検討を行えたとは言えず、今後の更なる検討が必要である。

E. 結論

出血例における過剰な線溶活性化と第X因子活性低下は、ALアミロイドーシスの鑑別に有用な所見となり得る。また、この病態にトラネキサム酸が有効である可能性が示唆された。

本研究では、凝固線溶異常と出血との関係について、十分な検討は行えなかった。今後、出血がない例であっても凝固線溶検査を詳細に行い、再検討すべきである。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1)Kadohira Y, Asakura H, et al: A discrepancy between prothrombin time and Normotest results is useful for diagnosis of acquired factor V inhibitors. Int J Hematol. 2018; 108:145-150.
- 2)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, p60-62, 2018.
- 3)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, p63-65, 2018.
- 4)Arahata M, Asakura H: Antithrombotic therapies for elderly patients: handling problems originating from their comorbidities. Clin Interv Aging. 2018; 13: 1675-1690.
- 5)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.
- 6)Iba T, Asakura H, 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. 学会発表

- 1) 荒幡昌久, 高松博幸, 朝倉英策: ALアミロイドーシスにおける凝固線溶異常。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)

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得：なし。
2. 実用新案登録：なし。
3. その他：なし。

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 相談と研究的精密検査（主に F8）

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) の治療効果の判定に関する検討を行った。今年度は 9 例の AHA をコンサルトし、30 サンプルを検討した。AHA における免疫抑制療法の中止時期の判定は現在抗第 VIII 因子抗体 (VIII-INH) 活性の消失で判断されるが、今回の検討により、症例によっては VIII-INH 量が残存しており、再発する可能性があることが分かった。AHA の治療は、VIII-INH 量の消失をもって判断するオプションも必要である。

A. 研究目的

後天性血友病 A (AHA) は、凝固第 VIII 因子 (FVIII) に対する自己抗体により FVIII 活性 (VIII:C) が低下し、時に突然の致死的な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 FVIII 抗体 (VIII-INH) 活性の低下でその中止を考慮する。しかし、AHA の再燃率は比較的高く、20~30%とされている [1]。今回の検討では、AHA の免疫抑制療法の終了判断として VIII-INH 活性の測定が適切であるか確認することを目的とした。VIII-INH 活性と VIII-INH 量と比較して検討した。

B. 研究方法

1. 対象：2017~2018 年度に当科にコンサルト依頼があった 9 症例 (30 サンプル) を対象とした。9 例中、1 例は Lupus Anticoagulant (LA) であり、解析対象は 8 例であった。血漿サンプルは、凝固検査検体取り扱いに関するコンセンサス [2] に従って作成し、測定まで -80℃ で保存した。

2. 方法：(1) FVIII 活性は FVIII 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) VIII-INH 活性および量の測定：VIII-INH 活性は Bethesda 法で測定した。また、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。

(倫理面への配慮)
本研究は北海道医療大学歯学部倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

1. 個々の症例における検討：対象 9 例中、治療の判断まで終えた症例は 3 例であった。それぞれ治療と判断した時点の VIII-INH 活性、VIII-INH 量および VIII:C を Table 1 に示す。

Table 1 3 症例の VIII-INH 値

症例	VIII-INH 活性	VIII-INH 量	VIII:C
(症例 6)	0.58 BU/mL	436.5 AU/mL	36.2%
(症例 8)	0.80 BU/mL	75.7 AU/mL	38.6%
(症例 9)	0 BU/mL	18.8 AU/mL	109.1%

AHA 8 例中 7 例では治療後再燃はなかったが、症例 8 は再燃と寛解を繰り返し、現在なお治療中である。

2. VIII:C の回復に関する検討：症例 9 をのぞいて VIII-INH 活性が消失しても VIII:C は回復しなかった。VIII-INH 活性が消失 (<1.0 BU/mL) しても、VIII:C が回復しない理由は明確ではない。

症例 9 では VIII-INH 量がほぼ消失していたため、VIII:C と VIII-INH 活性および量との相関を全症例 (30 サンプル) で検討した。VIII:C と VIII-INH 活性は相関を認めなかった (Fig. 1) が、VIII:C と VIII-INH 量には弱い相関 ($r^2=0.2353$, $r=0.4850$) を認めた (Fig. 2)。

Fig.1 VIII 因子活性とインヒビター活性

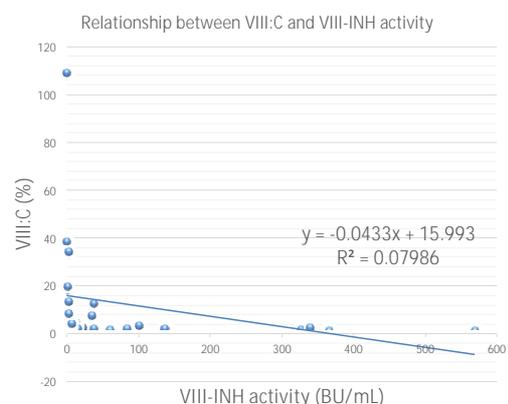
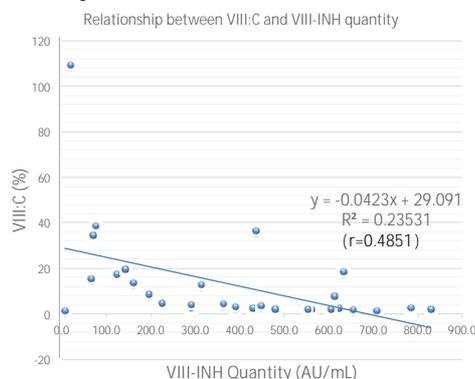


Fig.2 VIII因子活性とインヒビター量



D. 考察

VIII-INH量が残存している場合には再燃する可能性が示唆されるが、症例6のように再燃しない場合もある。しかし、再燃例では免疫抑制療法の中止をVIII-INH量で確認することは有用と思われる。治療終了の最終判断は、将来的にはVIII-INH量の消失をもって判断すべきである。

以前より、AHA においては VIII:C と VIII-INH 活性が相関しないことが言われている。特に、免疫抑制剤療法終了後も VIII:C の回復が遅い原因の1つには、VIII-INH 量で測定され FVIII に対するクリアランス抗体が存在する可能性[3]が示唆された。FVIII-INH には、中和抗体、クリアランス抗体そして非機能抗体があると推定される。我々が用いた VIII-INH 量測定キットはその全てを測定するが、中和抗体とクリアランス抗体の総和もある程度反映するため、VIII:C と弱い相関を示すものと推察される。見方を変えれば、VIII:C の回復が悪い場合には、まだ血液中に中和抗体のみならずクリアランス抗体が残存しており、再発の可能性があることになる。VIII-INH 量の測定ができない場合の簡便な治療中止目安として、VIII:C の回復程度を参考にすることも有用と考えられる。

(参考文献)

1. 酒井道生 他、後天性血友病 A 診療ガイドライン 2017 年改訂版 日本血栓止血学会誌 2017; 28: 715-747. □
2. 家子正裕、他.凝固検査検体取扱いに関するコンセンサス.日本検査血液学会雑誌 2016; 17: 149-168 □
3. 家子正裕.その他の後天性インヒビター - 後天性抗凝固因子抗体—.図説 血栓・止血・血管学,一瀬白帝 編.中外医学社(東京).2005, pp422-430.

E. 結論

1. AHA における免疫抑制療法の中止時期の判定は現在 VIII-INH 活性の消失で判断されるが、症例によっては不十分な場合があり、VIII-INH 量の消失を持って判断するオプションも必要である。
2. AHA における VIII:C の低下は、VIII-INH 量と弱い相関を示した。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし(現在準備中)
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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 相談と研究的精密検査（主に F8）

研究分担者 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

研究要旨

自己免疫性出血症の疑われる症例について、コンサルトを行ない、本症の診断指針に有益であるとされるクロスミキシングテストの解釈上の問題点を検討した。肝予備能の低下した症例においては本症との鑑別において注意が必要である。

A．研究目的

自己免疫性出血症の一般臨床での検査データの解釈を凝固を専門としない医師に対して理解を深め、診断の効率を高めることを目的とした。

B．研究方法

APTTの延長した症例ならびに後天性の出血傾向を示す症例のクロスミキシングテストを含む一般臨床での凝固検査データのコンサルトを行った。

（倫理面への配慮）

自己免疫性出血症を含む後天性の出血性疾患の疑われる症例の一般臨床で得られた凝固検査データのコンサルトであり、倫理的問題は発生しない。

C．研究結果

クロスミキシングテストにおける凝固因子の欠損あるいはインヒビター、LA の存在の判定は上・下凸の波形判断では不十分である。また、肝予備能の低下した症例では、後天性に凝固因子が低下することより、自己免疫性出血症との鑑別に苦慮される可能性がある。

D．考察

クロスミキシングテストの解釈結果は診断・治療方針に影響することから、上・下凸による解釈ではなく、本質的な解釈を一般臨床医に周知すべきである。また、実臨床においては、肝予備能の低下による凝固因子の低下から出血傾向をきたす症例が多く存在しており、自己免疫性出血症との鑑別を要する場合がある。

E．結論

一般臨床医に対して、自己免疫性出血症の存在と凝固検査データの解釈について更に周知する活動を継続する必要がある。

G．研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H．知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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

分担研究課題 相談と研究的精密検査（主にVWF）

研究分担者 小川 孔幸 国立大学法人群馬大学医学部附属病院・講師

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の標準化されたスクリーニング検査の開発と治療法の標準化が必要であろう。尚、当院では今年度、2名のAHA、2名のF5インヒビター症例を経験した。

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(=厚労省指定難病288-3、自己免疫性von Willebrand因子欠乏症:AVWD)。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、強いは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-MEDを用いてacquired von Willebrand syndromeで2018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。
(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633文献がヒットし、内容を目視で確認したところ、344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、2018年 49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案について第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)。

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、2018年末までに344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 201件(22.3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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 明石直樹, **小川孔幸**, 柳澤邦雄, 大崎洋平, 清水啓明, 石埼卓馬, 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.

2) **小川孔幸**. 後天性血友病Aの診断と治療. 血栓止血誌. 2018年. 29(3): 262-272.

2. 学会発表

1) 寺崎幸恵, **小川孔幸**, 柳澤邦雄, 中山敬太, 田原研一, 石埼卓馬, 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. 第40回日本血栓止血学会学術集会(札幌)、2018年6月28日-30日

2) 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. 第40回日本血栓止血学会学術集会(札幌)、2018年6月28日-30日

3) 内藤千晶, **小川孔幸**, 柳澤邦雄, 内海英貴, 石埼卓馬, 清水啓明, 冢子正裕, 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

4) 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(SanDiego)、2018年11月30日-12月4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

資料集

資料 1. アンケート用紙

資料 2. 統一特別委託検査リスト

資料 3. 手順フローチャート

資料 4. ファイルメーカー入力ページ

資料 5. 広報チラシ

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 Best Poster Award PS3-28-4

資料 8. 研究班ホームページ(HP)

資料 9. 第 1 回班会議プログラム

資料 10. 第 2 回班会議プログラム

資料 11. Int.J. Hematol. (Ogawa H ら)表紙

資料 12. Int.J. Hematol. (Kadohira Y ら)表紙

資料 13. AiF10D 診断基準案

資料 14. 臨床病理（一瀬白帝）表紙

資料 15. Haemophilia (Mori M ら) 表紙

次ページ以降に目標・成果物の達成状況を証明する資料等を添付した。

資料 1. アンケート用紙

お願い: このアンケートは、他科に回らず、貴科にてご回答願います。	
出血性後天性凝固異常症[※]についてのアンケート	
2018/12/25	
※ 自己免疫性出血病 XII/13、後天性血友病、自己免疫性第 V/5 因子欠乏症(インヒター)、自己免疫性第 X/10 因子欠乏症、 後天性フォン・ウィレブランド(VW)症候群、後天性 α_2 プラスミンインヒター(α_2 PI)欠乏症、 後天性プラスミンゲンアクトチベーターインヒター(PAI-1)欠乏症など	
施設名 ()	診療科名 ()
メールアドレスあるいは連絡先 ()	記入者名 () 通算番号 ()
① ここ 1 年間に、貴科で、血小板数が正常(基準)範囲あるいは正常(基準)範囲に近いものにも拘らず「原因不明」の出血症状を呈する症例(死亡例も含む)を診療されたことがありますか? ある ・ ない (いずれかに○をつけてください。あるいは 横四角 で囲んでください) ①で「ある」と回答された方のみ、②～④へお進みください。	
② 患者様について、以下をお知らせください。 性別 (男・女) 年齢 (才) 基礎疾患 (無 ・ 有 ; 疾患名)	
③ もし、出血時間を測定されていたらご記入ください。 測定年月日 20 年 月 日 出血時間 (分 秒) 測定方法 ()	
④ 凝固第 15 因子(F15)、第 8 因子(F8)、第 5 因子(F5)、第 10 因子(F10)、 α_2 PI、PAI-1、VW 因子などの活性、抗原量を測定されましたか? 測定した ・ 測定しなかった (いずれかに○をつけてください。あるいは 横四角 で囲んでください) ④で各因子の活性/抗原量を「測定した」と回答された方のみ、⑤～⑩へお進みください。 (空欄があっても結構です。複数の症例を経験された方は、本用紙をコピーしてご記入ください。)	
⑤ ④の中で重大な異常のあった因子の活性値/抗原量をご記入ください。(括弧内に因子名を明記してください)	
a. () 因子	測定年月日 (20 年 月 日) 活性値 (%) 抗原量 (%)
b. () 因子	測定年月日 (20 年 月 日) 活性値 (%) 抗原量 (%)
c. () 因子	測定年月日 (20 年 月 日) 活性値 (%) 抗原量 (%)
⑥ もし、以下の項目を測定されていたらご記入ください。	
	測定年月日
a.	20 年 月 日 F15 活性 (%) F15 抗原量 (%)
b.	20 年 月 日 F15-B 抗原量 (%) F15 インヒター (無 ・ 有 ; 力値 U/mL)
c.	20 年 月 日 F10 活性 (%) F10 インヒター (無 ・ 有 ; 力値 U/mL)
d.	20 年 月 日 F8 活性 (%) F8 インヒター (無 ・ 有 ; 力値 U/mL)
e.	20 年 月 日 F5 活性 (%) F5 インヒター (無 ・ 有 ; 力値 U/mL)
f.	20 年 月 日 Fibrinogen 量 (mg/dL) 測定方法 ()
g.	20 年 月 日 α_2 PI 活性 (%) α_2 PI 抗原量 (% ; μ g/mL)
h.	20 年 月 日 FDP (μ g/mL)
i.	20 年 月 日 D-dimer (μ g/mL)
j.	20 年 月 日 PIC* (μ g/mL) *プラスミン・ α_2 PI 複合体
k.	20 年 月 日 総 PAI-1 抗原量 (μ g/mL)
l.	20 年 月 日 VW 因子活性 (%) VW 因子抗原量 (% ; μ g/mL)
m.	20 年 月 日 ループスアンチコアグラント (方法名:) (無 ・ 有 ; 単位)
⑦ その症例の出血症状について、該当するものに○をつけてください (あるいは 横四角 で囲む)。 出血部位(1) (a.皮下、 b.筋肉内、 c.胸腔、 d.腹腔、 e.頭蓋内、 f.その他 ;) 出血部位(2) (a.下肢、 b.体幹、 c.上肢、 d.頭部、 e.その他 ;) 出血の誘因 (無 ・ 有 ; a.外傷 ; b.手術 ; c.薬剤 ; d.妊娠/分娩 ; e.その他 ;) その他: 後出血、ウー징グ様出血などの出血の性状・特徴、創傷治癒の異常(遅延、異常内芽等)など ()	
⑧ その症例の出血に対する治療について、該当するものに○をつけてください (あるいは 横四角 で囲む)。 薬剤 [a.血液製剤(名前)、 b.免疫抑制薬(名前)、 c.抗凝薬(名前)、 d.その他 ;] 薬剤の使用期間 (a.1ヶ月、 b.3ヶ月、 c.6ヶ月、 d.1年間、 e.その他 ;) 処置 (a.血漿交換、 b.その他 ;) 処置の期間 (a.3ヶ月、 b.6ヶ月、 c.1年間、 d.その他 ;) 効果・予後 (a.止血が得られた、 b.因子の値が正常化した、 c.治療中、 d.その他 ;)	
⑨ その症例の治療上、問題になった事柄がありましたら、自由にご記入ください。	

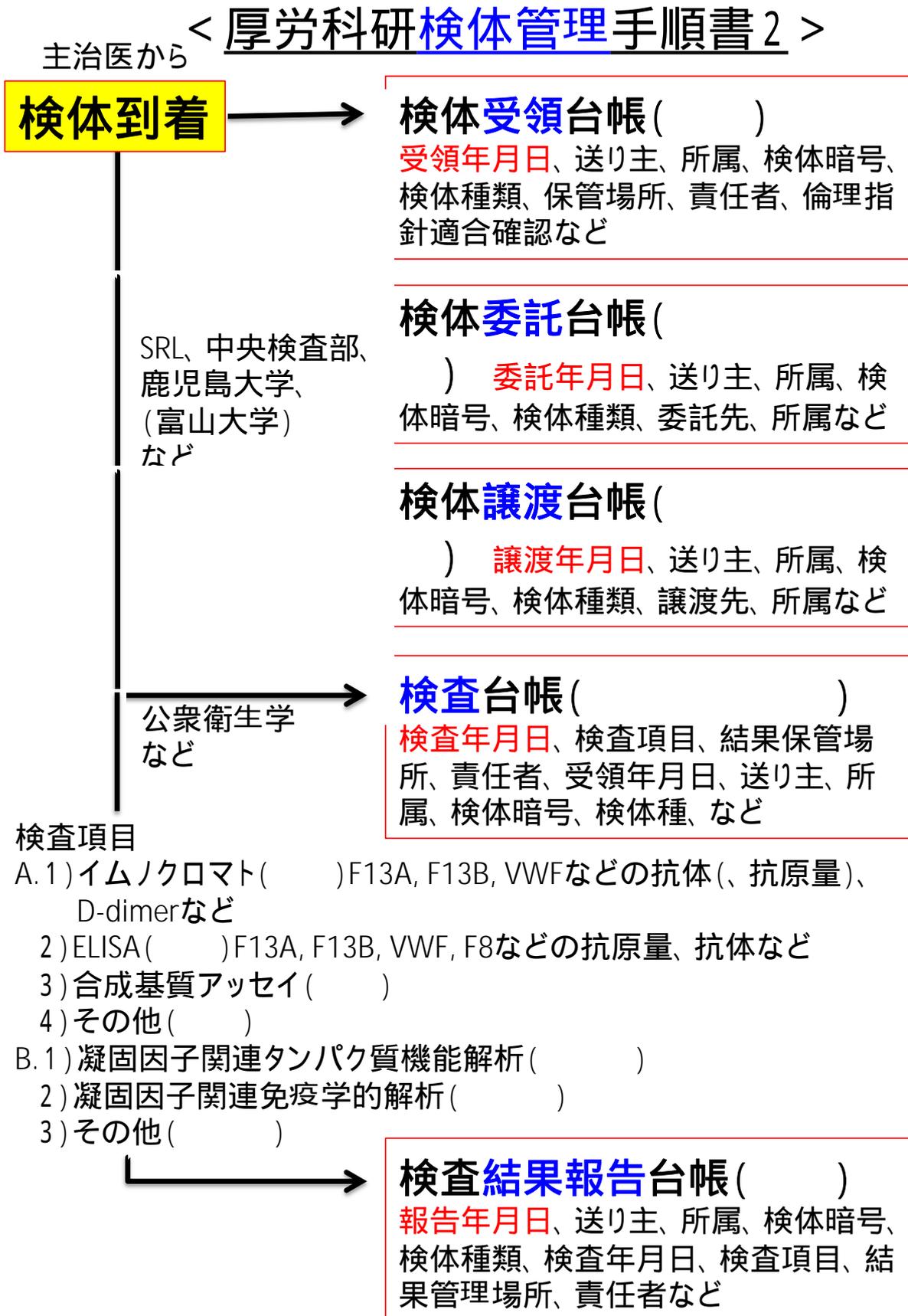
ご協力ありがとうございました。 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業) 12月25日(火)までに返送してください。 自己免疫性出血症治療の「均てん化」班 代表 一瀬 白帝

資料 2. 統一特別委託検査リスト

資料2統一特別委託検査リスト.xlsx

2018/12/25 13:19

	↓入力箇所↓		備考
病院番号			
主治医名			
匿名化後の番号			
採取日(採血/測定年月日)		xxxx/xx/xx	
採血時間			
	↓測定結果↓	↓正常値↓	
01. アンチプラスミン<患者血清>			
02. トロンボモジュリン<患者血清>		4.5 以下	
03. アンチプラスミン<患者血漿>		85-115	
血漿×1.2	0		
(血漿×1.2)-血清	0		
[(血漿×1.2)-血清]÷(血漿×1.2)	#DIV/0!		
04. α2PIプラスミン複合体(PIC)<患者血漿>		0.8以下	
05. FDP定量<患者血漿>		4以下	
06. Dダイマー<患者血漿>		1.0未満	
Dダイマー÷FDP×100	#DIV/0!		
07. フィブリノーゲン<患者血漿>		150-400	
08. 凝固第XIII因子(F13)抗原量<患者血漿>		70以上	
比活性 F13活性/F13抗原量	#DIV/0!		
09. フォン・ウィルブラント因子抗原定量<患者血漿>		50-155	
比活性 活性/抗原量	#DIV/0!		
12. 凝固抑制因子検査 第VIII因子(F8)		0.5 以下	
10-1. フォン・ウィルブラント因子マルチマー解析<患者血漿>		NORMAL	
LARGE マルチマー		+	
MEDIUM マルチマー		+	
SMALL マルチマー		+	
SMALLEST マルチマー		+	
10-2. フォトグラフ			
13. プラスミノノーゲン<患者血漿>		75-125	
14. エラスターゼXDP<患者血漿>			
15. トータルPAI-1 (tPA・PAI-1複合体)<患者血漿>		50以下	
16. ヘパラスチンテスト(HPT)<患者血漿>		70-130	
17. 凝固第XIII因子(F13)活性<患者>		70-140	
21. 凝固第XIII因子(F13)活性<健常対照>		70-140	
(患者+健常)÷2	0		
25. 凝固第XIII因子(F13)活性<患者と健常対照の1:1混合>		70-140	
阻害値 [(患者+健常)÷2]-(1:1混合)	0		
阻害率 阻害値÷[(患者+健常)÷2]	#DIV/0!		
18. フォン・ウィルブラント因子活性<患者>		60-170	
22. フォン・ウィルブラント因子活性<健常対照>		60-170	
(患者+健常)÷2	0		
26. フォン・ウィルブラント因子活性<患者と健常対照の1:1混合>		60-170	
阻害値 [(患者+健常)÷2]-(1:1混合)	0		
阻害率 阻害値÷[(患者+健常)÷2]	#DIV/0!		
19. 凝固第V因子(F5)活性<患者>		70-135	
23. 凝固第V因子(F5)活性<健常対照>		70-135	
(患者+健常)÷2	0		
27. 凝固第V因子(F5)活性<患者と健常対照の1:1混合>		70-135	
阻害値 [(患者+健常)÷2]-(1:1混合)	0		
阻害率 阻害値÷[(患者+健常)÷2]	#DIV/0!		
20. 凝固第VIII因子(F8)活性<患者>		60-150	
24. 凝固第VIII因子(F8)活性<健常対照>		60-150	
(患者+健常)÷2	0		
28. 凝固第VIII因子(F8)活性<患者と健常対照の1:1混合>		60-150	
阻害値 [(患者+健常)÷2]-(1:1混合)	0		
阻害率 阻害値÷[(患者+健常)÷2]	#DIV/0!		
11. ループスアンチコアグラント (dRVVT)		1.3未満	
中和前 凝固時間(秒)			
中和後 凝固時間(秒)			





原因不明の出血！

出血症状があるのに原因の分からない患者さんを診たら？

後天性凝固異常症の可能性がります

・症状

- ① 出血性素因の家系歴、既往歴が無く、抗凝薬、抗血小板薬を服用中でない患者さんで、
- ② a. 原因不明の皮下出血、関節出血、筋肉出血、あるいは後出血（一旦止血した12～36時間後に再び出血すること）がある時、いわゆるウーピング様の（血が滲み出るような）出血が見られる時は、**自己免疫性第V/5因子欠乏症**、**自己免疫性第X/10因子欠乏症**、**自己免疫性第XIII/13因子欠乏症**、**自己免疫性第VIII/8因子欠乏症**、**抗凝因子（アルファ₂プラスミンインヒビターやプラスミノーゲンアクチベーターインヒビター1など）欠乏症**の可能性。
あるいは、
b. 原因不明の鼻出血、口腔内出血などの粘膜出血を繰り返す時は、後天性フォン・ウィレブラント症候群などである可能性があります。
なお、血小板の減少や機能低下を伴っている場合もあるので、ご注意ください。

・原因

第V/5因子、**第X/10因子**、**第XIII/13因子**、**第VIII/8因子**、**フォン・ウィレブラント因子**、**抗凝因子**に対する抗体（や抑制物質）による中和や除去の亢進。
あるいは、
それらの因子の過剰な消費や産生減少による低下などが基礎となっています。

・検査・診断

凝固・線溶系検査で**第V/5因子**、**第X/10因子**、**第XIII/13因子**、**第VIII/8因子**、**フォン・ウィレブラント因子**、**抗凝因子**のいずれかの活性が著しく低下していること。確定診断には、各因子の抗原量、インヒビターや抗体の有無、力価などの精密検査が必要です。

・治療

- ① 診断後即時：止血療法：欠乏している各因子製剤の補充（**新鮮凍結血漿**、**血小板濃厚液**、**プロトロンビン複合体を含む**）、DICがなければ抗凝薬の投与（後天性フォン・ウィレブラント症候群では、デスマプレッシン投与も）
- ② 抗体確認後：抗体根絶療法：自己抗体の産生阻止のため、免疫抑制薬投与
抗体減少療法：自己抗体の除去のため、血漿交換、抗体吸着など

疑い症例検体の統一特別検査と精密検査を実施します。

出血性後天性凝固異常症の患者さんに遭遇された場合は、研究班代表（山形大学一瀬白帝 メールアドレス bunbyo@mws.id.yamagata-u.ac.jp）までご連絡/ご相談下さい。裏面の研究が担者あるいは協力者の方々にも症例相談を受け付けて頂いております。

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）
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 事務局

一瀬 白帝（山形大学医学部公衆衛生学・衛生学講座内）

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

一瀬白帝*

The present condition of and clinical guidance for
autoimmune coagulation factor deficiencies in
Japan

Akitada ICHINOSE

要約：わが国では、自己免疫性凝固因子欠乏症の診断症例数が増加する傾向にある。自己抗体は、中和抗体（いわゆるインヒビター）か非中和抗体（主に除去充満）あるいは両者の混合型であり、凝固活性阻害や凝固因子著減の結果、出血に至る。自己抗体が生じる原因は不明であるが、自己免疫疾患、悪性腫瘍などの基礎疾患を伴う症例が半数であり、免疫寛容制御機構の破綻が推定される。残りの半数は特異性であり、高齢者に多いので加齢も危険因子であろう。出血重症度は、標的の凝固因子、症例によって、無症状から出血死までと大きく異なる。各凝固因子を補充するのが止血法の原則であるが、バイパス製剤が有効な疾患もある。抗体根絶療法として免疫抑制薬を投与するが、慢性化、寛解後再燃する症例も多く、最適の方法は未確立である。厚生省研究班による調査活動の結果、4種類の自己免疫性凝固因子欠乏症が指定難病 288 として公的医療費助成の対象疾患となっている。

Key words: acquired bleeding disorder, designated intractable disease, coagulation factor inhibitor, autoantibody, non-neutralizing antibody

1. 自己免疫性凝固因子欠乏症の概念

血液凝固反応機構は、外因系、内因系、共通経路からなり、約 10 種類のタンパク質（凝固因子）が酵素前駆体あるいは補助因子として逐次的活性化増幅反応を支えている。これらの凝固因子遺伝子の突然変異によって遺伝性凝固因子欠乏症が生じ、先天性



一瀬白帝

学 歴
1978年3月 鹿児島大学医学部卒業、医学士号取得
1978年5月 医職管理職
1988年6月 九州大学理学部にて学位取得（理学博士号）
1989年12月 鹿児島大学医学部にて学位取得（医学博士号）
2003年5月 ハンガリー・デブレセン大学医学部（名誉博士号）

職 歴
1978年6月 鹿児島大学医学部第三内科研修医
1980年4月 自治医科大学研究生、内科非常勤医
1983年4月 鹿児島大学医学部第三内科医員
1983年9月 ワシントン大学医学部生化学部門上級研究員
1987年7月 同 研究助教授
1989年7月 同 研究准教授
1992年6月 山形大学医学部分子病態学講座血液病教授
(2006年1月 山形大学医学部副学部長)
(2014年4月 同 副学部長)
2017年4月 山形大学 名誉教授
山形大学医学部 客員教授
山形県立米沢栄養大学・健康栄養学部健康栄養学科 教授
2018年4月 山形県立米沢栄養大学・大学院研究科長

出血傾向を呈する。遺伝性凝固因子欠乏症の止血や出血予防には、それぞれの症例で欠乏している凝固因子を補充するのが原則であるが、遺伝的に欠如しているため免疫寛容を獲得していないため、治療目的で投与された凝固因子に対して同種抗体を生じることがある。とくに多いのは、遺伝性第 VIII/8 因子 (F8) 欠乏症(血友病 A) における抗 F8 中和抗体 (F8 インヒビターあるいは循環抗凝固物質) で、約 1/4 の症例に発生する¹⁾。ところが、遺伝性第 IX/9 因子 (F9) 欠乏症(血友病 B) では F9 インヒビターは約 5% の症例にしか発生しない。この差異の原因は不明であるが、分子量の違い、とくに分子表面に現れる抗

*責任者連絡先：
山形県立米沢栄養大学大学院研究科
〒992-0025 山形県米沢市通町 6-15-1
Tel: 0238-22-7330, Fax: 0238-93-2935
E-mail: aichinos@med.id.yamagata-u.ac.jp

PS3-28-3 A case with acquired hemophilia A induce by clopidogrel

O'aki Fujii, Ko Fujimoto, Mariko Fujita, Takahiro Shimada, Hitoshi Hanamoto (Department of Hematology, Nara Hospital, Kindai University Faculty of Medicine)

Acquired hemophilia A (AHA) is a rare bleeding disorder caused by autoantibodies against factor VIII (FVIII). Treatment with clopidogrel is a cause of AHA, but its clinical course is unknown. Recently, we treated a 72-year-old man who was hospitalized for acute myocardial infarction and had a prolonged activated partial thromboplastin time (aPTT) with the intramuscular hemorrhage of the thigh muscle after 21 months of clopidogrel use. The aPTT is 51.3 seconds, and the FVIII and FVIII inhibitor levels were less than 1% and 8.2 Bethesda units/mL, respectively. The hemoglobin had decreased from 11.6g/dl to 7.7g/dl in six days. We terminated clopidogrel administration and transfused the patient with fresh frozen plasma. Clopidogrel-associated AHA was considered, and we began steroid treatment. After 14 days, FVIII, FVIII inhibitor, and aPTT values were normalized. No further bleeding or aPTT prolongation has been reported during 1-month follow up period. Since we experienced a patient of AHA who had took clopidogrel and developed the intramuscular hemorrhage, we will report on literature considerations.

EPA PS3-28-4 Overshoot of FVIII activity after remission in patients with acquired hemophilia A

O'Chiaki Naito¹, Yoshiyuki Ogawa^{1,2}, Kunio Yanagisawa¹, Hidaki Uchiyama^{1,2}, Takuma Ishizaki¹, Hiroaki Shimizu¹, Masahiro Ieko^{2,4}, Akitada Ichinose^{2,5}, Hiroshi Handa¹ (Dept Hematology, Gunma Univ, Maebashi, Japan¹, The Japanese Collaborative Research Group on Acquired Coagulopathies², Shirano Clinic, Numata, Japan³, Dept Internal Med, Health Sciences Univ of Hokkaido, Ishikari-Tonetsu, Japan⁴, Dept Mol Patho-Biochem and Patho-Biology, Yamagata Univ, Yamagata, Japan⁵)

Background: Acquired hemophilia A (AHA) is a rare, life-threatening bleeding disorder caused by autoantibodies against coagulation factor VIII (FVIII). The goal of AHA therapy is arrest of bleeding by eliminating FVIII inhibitors with immunosuppressive therapy. The overshoot of FVIII activity after complete remission (CR) in some patients has been anecdotally known but the detail is unclear. Patients and methods: Data of 15 AHA patients (median age, 74 y; range, 30-87 y; male, n=10) who achieved CR by immunosuppressive therapy between 2009 and 2017 at Gunma University Hospital were retrospectively analyzed. The overshoot of FVIII activity was defined as 150% or higher. Results: Factor VIII activity was low in all patients (median, 2.3%; range, <1.0-8.0) by FVIII inhibitor (median, 13.0 BU/mL; range, 2.0-234). Eleven patients required bypassing agents therapy. All 15 patients achieved CR by immunosuppressive therapy with median of 39 (range; 19-173) days. The overshoot was observed in ten (66.7%) patients. The maximum FVIII activity was higher than 200% in 5 patients. The median duration from CR to overshoot was 17 (range 0-154) days. Venous thromboembolism as severe complication caused by the overshoot was observed in a patient with compressed iliac vein by giant hematoma. Conclusion: Overshoot of FVIII activity after CR in AHA patients occurs more frequently than assumed, and it may be a risk of thromboembolism when combined with other thrombotic triggers.

PS3-28-5 A case with prolonged aPTT due to LA who was excluded from acquired hemophilia by ROTEM

O'Yoshi Chikasawa¹, Kagehiro Amano^{1,2}, Ryui Miyashita¹, Yoshiko Kamikubo¹, Akio Ichiki¹, Masato Bingo¹, Ryoko Sekiya¹, Kazuhisa Yokota¹, Makoto Kaneko¹, Mihoko Yotsumoto¹, Keiko Shinozawa¹, Takashi Hagiwara¹, Hiroshi Inaba¹, Katsuyuki Fukutake^{1,2} (Department of Laboratory Medicine, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan¹, Department of Molecular Genetics of Coagulation Disorders, Tokyo Medical University²)

Introduction: The cross-mixing test (CMT) is important in distinguishing congenital coagulation factor deficiency, coagulation factor inhibitor (CFI) including acquired hemophilia (AH), and lupus anticoagulant (LA) positivity in cases of prolonged aPTT. However, some confusions may occur in interpreting the results of this test because it is not well standardized and relies on visual information. In a case with a confusion on LA by a result of CMT, a result of rotational thromboelastometry (ROTEM) test suggested denying AH. Case: A man in his 30s developed cervical spondylosis, and his preoperative exam indicated prolonged aPTT. CMT was judged as CFI and both anti-phospholipid antibody and FVIII inhibitor were detected, while FVIII and FIX activity was 25% and 33%, respectively, in a former hospital. After his referring to our hospital, his CMT showed LA-positive and other results were consistent with the previous test. Therefore, he was suggested LA-positive. However, a precise surgical planning with exclusion of AH was necessary for safety in conditions with CMT inconsistency between facilities, and we performed ROTEM in NATEM mode. Consequently, his blood showed clotting ability comparable or more with normal controls, and we decided to perform surgery as a case without AH. Discussion: We have to be cautious to utilize the results which may vary between facilities like this case, because neither aPTT nor CMT are standardized. Conclusion: In this LA-positive case with different CMT results among facilities, the result indicating exclusion of AH was obtained by ROTEM.

PS3-28-6 High titer of factor V inhibitor presenting with pseudo-deficiency of multiple coagulation factors

OMizuki Asako, Fuka Mima, Ryota Minami, Hitomi Matsunaga, Shuji Ueda (Hyogo Prefectural Nishinomiya Hospital, Nishinomiya, Japan)

A diagnosis of factor V inhibitor is usually confirmed by measuring factor V activity and the inhibitor titer, which are determined using a clotting assay and the Bethesda assay. Here we present a patient with acquired factor V inhibitor who showed a decrease in the activity of multiple coagulation factors because of a very high factor V inhibitor titer. A 72-year-old Japanese woman was referred to our hospital with sepsis and urinary tract infection due to *Klebsiella pneumoniae*. She had a history of chronic kidney disease (CKD) due to hypertensive nephrosclerosis. She responded well to antibiotic therapy but routine coagulation tests revealed progressive prolongation of APTT and PT. Activity of factors XII, XI, IX, and VIII involved in the intrinsic coagulation pathway was undetectable, and factor VII activity (extrinsic pathway) was decreased to 20%. Factors X, V, and II (common coagulation pathway) were also markedly decreased, with factor V being undetectable. On the other hand, factor XIII activity was normal. We thought that a high titer of factor V inhibitor presumably led to marked inhibition of factor V activity in the specific factor-deficient plasma used in coagulation factor activity assays based on the APTT or PT clotting assay, resulting in false low values of coagulation activity. We re-examined coagulation factor activity using several dilutions of the patient's plasma and confirmed that the high factor V inhibitor titer had caused an apparent decrease of multiple coagulation factor activities.

資料 8. 研究班ホームページ(HP)

「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(略称『均てん化』研究班)

2019/05/28 13:06

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

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
(略称『均てん化』研究班)

[トップページ](#)

研究者代表

一瀬白帝

山形大学(医学部)

名誉教授

「均てん化」研究班について



「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ます。研究班が対象とする「自己免疫性出血病XIII/13(AiF13D)、自己免疫性von Willebrand病(AiVWF D)、後天性血友病A(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ります。

既にAiF13D、AiF8D、AiVWF D、AiF5Dは調査を実施、継続しており、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に追加申請したいと願っています。

288-1 自己免疫性出血病XIII/13(AiF13D)

- ・厚生労働省ホームページ「指定難病ページ」より概要をご覧ください。
通し番号83、告示番号288、^①自己免疫性後天性凝固因子欠乏症より【概要、診断基準等】、【臨床調査個人票】をご覧ください。
- ・日本血栓止血学会ホームページより、[診断ガイド](#) [PDF]、[診療ガイド](#) [PDF]をご覧ください。

288-2 自己免疫性出血病VIII/8(AiF8D)

- ・厚生労働省ホームページ「指定難病ページ」より概要をご覧ください。
通し番号83、告示番号288、^②自己免疫性後天性凝固因子欠乏症より【概要、診断基準等】、【臨床調査個人票】をご覧ください。
- ・日本血栓止血学会ホームページより、[診療ガイド](#) [PDF]をご覧ください。

288-3 自己免疫性von Willebrand病(AiVWF D)

- ・厚生労働省ホームページ「指定難病ページ」より概要をご覧ください。
通し番号83、告示番号288、^③自己免疫性後天性凝固因子欠乏症より【概要、診断基準等】、【臨床調査個人票】をご覧ください。

288-4 自己免疫性第V/5因子欠乏症(AiF5D)

- ・厚生労働省ホームページ「指定難病ページ」より概要をご覧ください。
通し番号83、告示番号288、^④自己免疫性後天性凝固因子欠乏症より【概要、診断基準等】、【臨床調査個人票】をご覧ください。

未指定 自己免疫性第X/10因子欠乏症(AiF10D)

<http://square.umin.ac.jp/kintenka/overview.html>

1 / 2 ページ



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しています。1) 研究代表者1名(一瀬班長); 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); AiVWFD(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 牧野伸子准教授など。

お問い合わせ



山形大学大学院医学系研究科 公衆衛生学・衛生学講座内

厚労科研「均てん化」班(一瀬代表) 事務局

矢作美和

〒990-9585 山形市飯田西二丁目2番2号

FAX: 023-628-5280

E-mail: bunbyo_mws.id.yamagata-u.ac.jp (を"@ "に変えてご使用下さい。)

資料 9. 第 1 回班会議プログラム

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)

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

平成30年度 第1回班会議 プログラム

日時: 平成30年 7月 8日(日) 13:00~17:00

場所: キャンパス・イノベーションセンター リエゾンコーナー501AB
(東京都港区芝浦3-3-6)

12:45~13:00 受付

13:00~17:00

- 1) 29年度の事業報告(まとめ)
 - ・ 29年度報告書
 - ・ 指定難病 288
概要など
 - 臨床調査個人票 288-1 AH13
 - 臨床調査個人票 288-2 AHA
 - 臨床調査個人票 288-3 AVWD
 - 臨床調査個人票 288-4 AF5D
- 2) 30年度の実施計画(全体)
 - ・ 30年度事前評価結果(30年度採択可否)
 - ・ 30年度交付申請書
 - ・ 交付決定通知書(予定)
 - ・ 調査活動
 - 説明文書
 - 倫理審査関係書類
 - 出血評価票(JBAT)
 - 調査票と臨床経過表
 - 実験的精密検査用検体
 - SRL 統一特別委託検査の検査項目
 - 提供の記録
 - 提供の届出書
 - ・ 社会広報活動
 - 原因不明の出血!(リーフレット)
- 3) 4月12日意見交換会(検体検査について)
 - 議事次第
 - アンケート
 - とりまとめ
- 4) 6月8日全体説明会
(難病プラットフォームについて)
 - 議事次第
- 5) 30年度の実施計画(研究分担者)
 - XIII/13 因子抗体症例
 - ・ 惣宇利 正善 先生(山形大学医学部)
 - ・ 尾崎 司 先生(山形大学医学部)

V/5 と AFX/10D 因子抗体症例

- ・ 森兼 啓太 先生 (山形大学医学部)*
- ・ 和田 英夫 先生 (三重大学)
- ・ 朝倉 英策 先生 (金沢大学)

von Willebrand 因子抗体症例

- ・ 横山 智哉子 先生 (山形大学工学部)
- ・ 小川 孔幸 先生 (群馬大学)*

VIII/8 因子抗体症例

- ・ 家子 正裕 先生 (北海道医療大学)
- ・ 橋口 照人 先生 (鹿児島大学)

6) 今後の予定

- ・ 年間スケジュール
- ・ 事務手続の流れ

9)今後の予定	
・年間スケジュール	資料 8
・平成 30 年度報告書の準備	
依頼文書(平成 29 年度メール本文)	資料 9-1
実績報告書(平成 29 年度様式 A6)	資料 9-2
研究報告書(平成 29 年度様式 A8)	資料 9-3
総括報告書	資料 9-4
(平成 29 年度データベース登録用)	
総合研究報告書	資料 9-5
(平成 27-29 年度様式 A10)	
総合研究報告書	資料 9-6
(平成 27-29 年度データベース登録用)	

10)その他



A high titer of acquired factor V inhibitor in a hemodialysis patient who developed arterial thrombosis

Hina Ogawa¹ · Masayoshi Souri^{2,3,5} · Kazunori Kanouchi^{2,4} · Tsukasa Osaki^{2,3,5} · Rie Ohkubo¹ · Tomoko Kawanishi¹ · Sachiko Wakai¹ · Keita Morikane^{2,4} · Akitada Ichinose^{2,3}

Received: 3 February 2018 / Revised: 12 November 2018 / Accepted: 13 November 2018
© The Japanese Society of Hematology 2018

Abstract

An 87-year-old man with diabetes mellitus was admitted to control recurrent bleeding from hemodialysis puncture sites. He was a smoker and had been diagnosed with arteriosclerosis obliterans. His PT and APTT were markedly prolonged, and all coagulation factors were markedly decreased (factor V [FV] activity < 1%) or below the measurement threshold, with the exception of fibrinogen and factor XIII. Neither PT nor APTT were corrected upon mixing with normal plasma. A high titer of FV inhibitor was found at 415 BU/mL, and anti-FV autoantibody was detected by both immunoblot assay and ELISA. Prednisolone administration and plasma exchange partially improved prolonged PT and APTT and decreased the FV inhibitor level. Five months later, he manifested symptoms of severe ischemia in both legs. Angiography revealed diffuse stenosis downstream of both common iliac arteries. Endovascular therapy was repeated four times, the prednisolone dose was reduced, and low-dose antiplatelet therapy was initiated. After the final successful endovascular therapy, arterial thrombosis was detected using ultrasound and angiography. Aspiration thrombectomy and thrombolytic therapy failed to achieve recanalization, and necrosis of the legs worsened. Despite the severe coagulation abnormalities, vascular interventions should have been performed with regular-dose antiplatelet therapy, as the patient exhibited multiple risk factors for atherothrombosis.

Keywords Anti-factor V autoantibody · Bleeding/hemorrhage · Thrombosis · False multiple factor deficiencies · False multiple factor inhibitors

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s12185-018-2561-9>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Akitada Ichinose
aichinos@med.id.yamagata-u.ac.jp

¹ Department of Nephrology, Ohkubo Hospital, Tokyo, Japan

² Japanese Collaborative Research Group on Autoimmune Coagulation Factor Deficiencies (JCRG supported by the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare), Yamagata, Japan

³ Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine, 2-2-2 Iida-Nishi, Yamagata 990-9585, Japan

⁴ Department of Clinical Laboratory Medicine, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan

⁵ Present Address: Department of Public Health, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan

Introduction

'Acquired hemophilia' is a category of rare autoimmune diseases characterized by 'the presence of autoantibodies directed against clotting factors [1]'. The incidence of the most frequently acquired hemophilia, acquired hemophilia A (AHA) due to anti-factor VIII (FVIII) inhibitors, has been estimated at 1.5 cases per one million population per year [2]. Fewer cases of acquired factor V (FV) inhibitor (AFV-I) or autoimmune-acquired FV deficiency due to anti-FV antibodies (so to speak, acquired parahemophilia) have been reported; their incidences are estimated at 0.09–0.29 cases per million person-years [3, 4]. AFV-I is likely under-recognized [5], as its clinical manifestations range from asymptomatic laboratory abnormalities to fatal exsanguination, or even to thromboembolic events [6]; however, most patients with AFV-I will exhibit some bleeding symptoms [3–6]. Historically, AFV-I has often developed in patients treated with bovine thrombin and is occasionally observed on an



A discrepancy between prothrombin time and Normotest (Hepaplastintest) results is useful for diagnosis of acquired factor V inhibitors

Yasuko Kadohira¹ · Shinya Yamada¹ · Tomoe Hayashi¹ · Eriko Morishita¹ · Hidesaku Asakura^{1,2} · Akitada Ichinose^{2,3}Received: 18 January 2018 / Revised: 27 March 2018 / Accepted: 28 March 2018 / Published online: 2 April 2018
© The Japanese Society of Hematology 2018

Abstract

Acquired coagulation factor inhibitors are rare. Among them, coagulation factor V (FV) inhibitor is particularly uncommon and presents with variable clinical manifestations. Certain acquired FV inhibitor patients have only mild bleeding or, in select cases, no symptoms at all, leading to spontaneous recovery. Others have life-threatening bleeding that requires medical attention. Thus, a prompt decision regarding diagnosis and clinical intervention is crucial for such patients. In five acquired FV inhibitor cases treated in our facility, each patient had a malignancy as an underlying disease and all unexpectedly showed prolongation of both prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT). They all also displayed a discrepancy between PT and Normotest (Hepaplastintest, HPT) results. All but one patient experienced no bleeding at the time of diagnosis and achieved spontaneous recovery in 1–3 weeks. The patient with bleeding symptoms received plasma exchanges and a platelet transfusion. Useful markers in diagnosing the presence of an acquired FV inhibitor were a sudden prolongation of PT and APTT, and a discrepancy between the PT/APTT and HPT assays. Spontaneous recovery can be expected for patients with only minor bleeding.

Keywords Acquired factor V inhibitors · Normotest (Hepaplastintest) · Cross-mixing test · Diagnosis

Introduction

Acquired inhibitors to coagulation factors are rare. In particular, the occurrence of an acquired FV inhibitor is exceptionally infrequent in clinical medicine. Since this disorder was first reported in 1955, approximately 200 cases have been documented as of 2016 [1, 2]. A study conducted in Japan indicated that its incidence (one case per 50 million population per year) is one-fiftieth of that of acquired hemophilia A [3]. However, we will likely learn that the actual incidence of an acquired FV inhibitor is higher than this,

once our understanding and diagnostic accuracy of this disease are improved as well as acquired hemophilia A [4]. In fact, according to an investigation by the Health and Labour Science Research “Healthcare Equalization” Study Group, approximately 120 cases were confirmed in Japan alone (as of December 2017; Ichinose, unpublished data). The clinical presentation of patients with an acquired FV inhibitor is highly variable. Certain patients are asymptomatic or have only mild bleeding symptoms, leading to spontaneous recovery. Conversely, others present with life-threatening bleeding and require medical care, such as hemostatic treatment and immunosuppressive therapy. Thus, it is of utmost importance to make a timely decision regarding diagnosis and appropriate clinical interventions for patients with an acquired FV inhibitor.

When prolongation of both PT and APTT is suddenly observed in patients with a suspected acquired FV inhibitor, hematologists normally consider a potential reduction in the activity of any of the factors (X, V, II, and fibrinogen) involved in the common coagulation pathway, irrespective of the presence or absence of bleeding symptoms. Hence, the activities of these coagulation factors are examined first.

✉ Yasuko Kadohira
y.kadohira@staff.kanazawa-u.ac.jp

¹ Department of Hematology, Kanazawa University Hospital, 13-1 Takaramachi, Kanazawa, Ishikawa 920-8641, Japan

² Japanese Collaborative Research Group on Autoimmune Haemorrhaphilia Supported by the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare, Yamagata, Japan

³ Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School, Yamagata, Japan

資料 13. AiF10D 診断基準案

自己免疫性後天性凝固第 X/10 因子 (F10) 欠乏症の診断基準 (案)

Definite、Probable を対象とする。

A . 症状等

- (1) 最近発症した持続性あるいは再発性の出血症状がある。
- (2) 遺伝性 F10 欠乏症の家族歴がない。
- (3) 出血症状の既往がない。特に過去の止血負荷 (外傷、手術、抜歯、分娩など) に伴った異常出血もない。
- (4) 抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与がない。

B . 検査所見

1 . 凝固一般検査で PT と APTT が延長しており、特異的検査で F10 関連のパラメーターの異常がある (通常は F10 活性、F10 抗原量が基準値の 50% 以下) 。

- (1) F10 活性 (F10:C) : 必ず著しく低下
- (2) F10 抗原量 (F10:Ag) : 通常は著しく低下
- (3) F10 比活性 (活性 / 抗原量) : 通常は著しく低下

2 . 確定診断用検査

- (1) PT および APTT 交差混合試験でインヒビター型である。

症例の血漿と健常対照の血漿を 5 段階に希釈混合して、37 ° C で 2 時間加温してから PT および APTT を測定する。下向きに凸であれば「欠乏型」でインヒビター陰性、上向きに凸であれば「インヒビター型」で陽性と判定する。なお、抗リン脂質抗体症候群のループスアンチコアグラントでは、混合直後に PT および APTT を測定しても凝固時間の延長が認められるので (即時型阻害)、鑑別に有用である。

- (2) F10 インヒビター (凝固抑制物質) が存在する。

力価測定 : 一定量の健常対照血漿に様々に段階希釈した症例の血漿を混合して、2 時間 37 ° C で加温してから残存 F10 活性を測定する (ベセスダ法) 。

- (3) 抗 F10 自己抗体* が存在する。

非阻害性抗体は、主に結合試験 (イムノプロット法、ELISA 法、イムノクロマト法など) を用いて免疫学的に検出される。F10 インヒビター、すなわち中和型抗 F10 自己抗体も、免疫学的方法で検出され、微量に残存する抗 F10 自己抗体も鋭敏に検出することが可能なので、病勢、免疫抑制療法の効果、寛解の判定や経過観察に有用である。

* : 出血症状を生じない抗 F10 自己抗体保有症例も存在することが予想されるので、A - (1) と B - 1 のないものは検査対象に含めない。

C . 鑑別診断

遺伝性 F10 欠乏症、全ての二次性 F10 欠乏症 (播種性血管内凝固症候群 (DIC)、AL アミロ

イドーシスなど) (遺伝性) 第Ⅴ/Ⅴ因子(F5)欠乏症、自己免疫性後天性 F5 欠乏症、全ての二次性 F5 欠乏症、(遺伝性) プロトロンビン欠乏症、自己免疫性後天性プロトロンビン欠乏症、全ての二次性プロトロンビン欠乏症、自己免疫性後天性 F13 欠乏症、抗リン脂質抗体症候群などを除外する。

< 診断のカテゴリー >

Definite : A の全て + B 1 および B 2 - (3) を満たし、C を除外したもの

Probable : A の全て + B 1 + B 2 - (1) または B 2 - (2) を満たし、C を除外したもの

Possible : A の全て + B 1 を満たすもの

< 参考所見 >

1 . 一般的血液凝固検査

(1) 出血時間 : 通常は正常

(2) PT および APTT : 必ず延長

(3) 血小板数 : 通常は正常

2 . その他の検査

A . 症状等を認めた際に、ループスアンチコアグラントが陽性あるいは測定不能の場合は、抗 CL・ 2GPI 抗体や抗カルジオリピン IgG の測定および交差混合試験で、F10 インヒビターが原因の偽陽性である可能性を除外すると良い。

第 50 回東北支部総会

会 期：2018 年 7 月 21 日
会 場：山形大学医学部内 医学交流会館
総会長：森兼 啓太(山形大学医学部附属病院検査部)

特別講演

▷第 50 回東北支部総会 特別講演◁

自己免疫性凝固因子欠乏症における検査医学の意義

— 瀬 白 帝*

**The Significance of Laboratory Medicine in the Diagnosis and Management of
Autoimmune Coagulation Factor Deficiencies**

*Akitada ICHINOSE, MD, PhD**

Recently, the number of patients with autoimmune acquired coagulation factor deficiency (AiCFD) due to anti-coagulation factor autoantibodies has been on the rise in Japan. Autoantibodies can be generated against any coagulation factor. There are several types of anti-coagulation factor autoantibodies: 1) the neutralising type binds to functional regions of a coagulation factor to inhibit its functional activities (inhibitor type); 2) the non-neutralising type binds to non-functional regions of a coagulation factor and enhances its clearance from circulation (hyper-clearance type); 3) the combination of types 1) and 2) inhibits the functions of a coagulation factor and promotes its rapid clearance. Other types of autoantibodies bind to non-functional regions of a coagulation factor to have little, if any, effect on its properties; another type may alter the function of a clotting protein.

Although clinical manifestations of AiCFD range from asymptomatic laboratory abnormalities to fatal exsanguination, or even to thromboembolic events, most patients with AiCFD exhibit some bleeding symptoms.

Because of severe on-going hemorrhages and anemia, most patients are administered large amounts of the coagulation factors they are deficient in. Because of the rarity of this disease, there is no standardized therapeutic modality for antibody eradication. Most patients receive corticosteroid as a first-line immunosuppressive medicine, but some of them become treatment-resistant or develop recurrence despite having once achieved remission.

The major symptoms of AiCFD are various types of bleeding and are not specific to individual diseases. Accordingly, laboratory tests for AiCFD are essential for its early diagnosis, selection of appropriate treatment, and assessment of the therapy's efficacy. Especially, measurements of anti-coagulation factor autoantibodies

*山形大学(医学部)名誉教授(〒990-8636 山形県山形市飯田西2-2-2 山形大学医学部公衆衛生学講座内「均てん化」研究室事務局)
山形県立栄養大学大学院研究科長、厚生労働省「後天性出血病診療の『均てん化』(略称)」研究室代表

Complete remission in a bleeding patient with idiopathic autoimmune factor X deficiency caused by non-neutralizing anti-factor X autoantibody

1 | INTRODUCTION

Coagulation factor X/F10 (F10) is a vitamin K-dependent protease precursor. F10 functions in the common pathway of the clotting cascade, and its severe deficiency, whether inherited or acquired, leads to variable bleeding symptoms.¹ Isolated acquired F10 deficiency (AcF10D) is an uncommon coagulation disorder; about 10% of cases with amyloid light chain amyloidosis develop AcF10D, probably due to F10 absorption by amyloid fibrils.² In contrast, non-amyloidosis-related AcF10D is quite rare and is associated with various disorders/conditions in the limited number of patient reports. Among them, few patients demonstrated the presence of autoantibodies against F10, termed immune-mediated AcF10D or autoimmune F10 deficiency (AiF10D).³

Autoantibodies can be generated against any coagulation factor.³ The following are the types of anti-coagulation factor autoantibodies: (a) the neutralizing type binds the functional regions of a coagulation factor to inhibit its functional activities; (b) the non-neutralizing type binds the non-functional regions of a coagulation factor and enhances its clearance from circulation (hyper-clearance); and (c) the combination of types (a) and (b) inhibits the functions of a coagulation factor and promotes its rapid clearance. Other types of autoantibodies bind the non-functional regions of a coagulation factor to have little, if any, effect on its properties; another type may alter the function of a clotting protein.

Here, we present a case of AiF10D caused by a non-neutralizing anti-F10 autoantibody in bleeding patient.

2 | CASE REPORT

An 89-year-old Japanese woman with no history of bleeding presented to our hospital with haematuria 4 days before hospitalization. Her urinalysis showed occult blood 3+ and neutrophils 3+; thus, she was administered sulfamethoxazole-trimethoprim (400/80 mg × 4/d) for 5 days for suspected acute bacterial cystitis.

She was previously treated by a local physician for diabetes, dyslipidaemia and Alzheimer's disease for 18 years. At our hospital, she was diagnosed with adult Still disease about 3 years prior when her coagulation test findings were normal (prothrombin

time [PT] 13.8 seconds [reference range 10.1–12.7 seconds] and activated partial thromboplastin time [APTT] 33.5 seconds [reference range 24.0–37.7 seconds]). At that time, an abdominal aortic aneurysm was identified, and she was taking aspirin (100 mg/d) thereafter.

The patient presented to our emergency room because of genital bleeding, haematuria, fever and vomiting. Physical examination revealed anaemic palpebral conjunctiva, intraoral bleeding, subcutaneous haemorrhage on the bilateral upper extremities and blood clots around the vagina. She was given ceftriaxone sodium hydrate (1 g × 2/d) intravenously for suspected bacterial cystitis for 7 days.

Laboratory findings on hospital admission (day-1), including abdominal and pelvic computed tomography (CT), revealed haematomas in the left perirenal and pararenal spaces, and in subcutaneous tissue of the left buttock. A routine haematological examination revealed anaemia (haemoglobin [Hb] 8.8 g/dL). Her PT and APTT were markedly prolonged (>100 and 103.2 seconds, respectively). Cross-mixing tests by PT and APTT showed downward concave patterns before and after 2 hours incubation at 37°C, indicating a factor deficiency (Figure S1).

Individual coagulation factor assays revealed FII/2, FV/5, FVII/7 and FIX/9 activities within normal ranges (Table S1). However, the F10 activity was <1%. A cross-mixing test of F10 activity showed a straight pattern (data not shown), indicating F10 deficiency rather than its inhibition. A Bethesda assay was also negative for F10 inhibitor.

Fibrinogen and CRP levels were high probably because of bacterial cystitis, while FDP and D-dimer levels were slightly increased, likely due to her excessive multiple bleedings. Although lupus anticoagulant (LA) assayed by diluted Russell's viper venom test was immeasurable (not clottable <300 seconds), she was negative for anticardiolipin immunoglobulin G (IgG) and anti-cardiolipin (CL)- β_2 GP-I antibody. Her LA became measurable and was negative 53 days after admission (day-53).

Immunological studies, including rheumatoid factor, antinuclear antibody and free light chain κ / λ ratio, as well as immune-electrophoretic patterns of both urine and serum, were normal. Bone marrow aspiration and biopsy revealed neither haematopoietic malignancy nor amyloidosis. Abdominal and pelvic contrast-enhanced CT did not detect malignancy on day-43.

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
門平靖子、朝倉英策	第V因子インヒビター	朝倉英策	臨床に直結する血栓止血学 改訂2版	中外医学社	東京	2018	60-62
朝倉英策	トロンボテスト,ヘパラスチンテスト	朝倉英策	臨床に直結する血栓止血学 改訂2版	中外医学社	東京	2018	63-65

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	25	e106-e109	2019
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.	109	214-220	2019
Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y, Ohishi K, Ikejiri M, Katayama N	Routine measurements of factor VIII activity and inhibitor titer in the presence of emicizumab utilizing anti-idiotypic monoclonal antibodies: comment	J Thromb Haemost	17(3)	555-556	2019
Matsumoto T, Wada H, Toyoda H, Hirayama M, Yamashita Y, Katayama N	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	16 (6)	1665-1666	2018

Katayama H, Matsumoto T, Wada H, Fujimoto N, Toyoda J, Abe Y, Ohishi K, Yamashita Y, Ikejiri M, Habe K, Katayama N	An Evaluation of Hemostatic Abnormalities in Patients With Hemophilia According to the Activated Partial Thromboplastin Time Waveform	Thromb Hemost	24(7)	1170-1176	2018
Matsumoto T, Wada H, Fujimoto N, Toyoda J, Abe Y, Ohishi K, Yamashita Y, Ikejiri M, Hasegawa K, Suzuki K, Imai H, Nakatani K, Katayama N.	An Evaluation of the Activated Partial Thromboplastin Time Waveform Clin Appl	Clin Appl Thromb Hemost	24(5)	764-770	2018
Kadohira Y, Asakura H, et al:	A discrepancy between prothrombin time and INR. Normotest results is useful for diagnosis of acquired factor V inhibitors.	Int J Hematol	108	145-150	2018
Arahata M, Asakura H	Antithrombotic therapies for elderly patients: handling problems originating from their comorbidities.	Clin Interv Aging	13	1675-1690	2018
Nagaya S, Asakura H, et al	Congenital coagulation factor deficiency: Genetic analysis of five patients and functional characterization of mutant FX proteins.	Haemophilia.	24	439-445	2019
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	60(1)	46-50	2019
小川孔幸	後天性血友病Aの診断と治療	血栓止血誌	29(3)	262-272	2018
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	54(1)	178-183	2018
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)	1324-1337	2018

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)	東京	56-59	2018
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)	東京	221-227	2018
一瀬白帝	指定難病最前線(Volume 69)自己免疫性後天性凝固因子欠乏症	新薬と臨床	67(9)	1132-1139	2018
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	29(3)	251-261	2018
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号	124	2018
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	(1347-2836)19巻学術集会	S169	2018
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活性オーバーシュート(Overshoot of FVIII activity after remission in patients with acquired hemophilia A)(英語)	臨床血液(0485-1439)	59巻9号	1809	2018

平成31年3月6日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人山形大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 小山 清人 印

次の職員の平成30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。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 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
- 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。

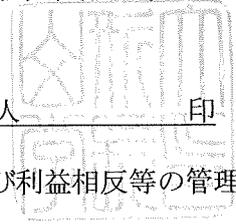
平成31年3月6日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人山形大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 小山 清人 印



次の職員の平成30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。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 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
- 研究者名（所属部局・職名） 大学院医学系研究科・教授
(氏名・フリガナ) 今田 恒夫（コンタ ツネオ）

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。

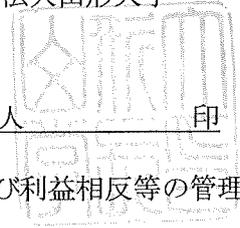
平成31年3月6日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人山形大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 小山 清人 印



次の職員の平成30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 難治性疾患等政策研究事業（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) 大学院医学系研究科・准教授
(氏名・フリガナ) 惣宇利 正善 (ソウリ マサヨシ)

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。

平成31年3月6日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人山形大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 小山 清人 印

次の職員の平成30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 難治性疾患等政策研究事業（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） 大学院医学系研究科・助教
(氏名・フリガナ) 尾崎 司 (オサキ ツカサ)

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。

平成31年3月6日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人山形大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 小山 清人 印

次の職員の平成30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 難治性疾患等政策研究事業（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） 医学部附属病院・准教授
（氏名・フリガナ） 森兼 啓太（モリカネ ケイタ）

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。

平成31年3月6日

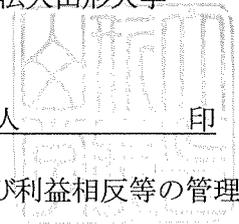
国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人山形大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 小山 清人

印



次の職員の平成30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。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 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
- 研究者名（所属部局・職名） 大学院理工学研究科・助教
(氏名・フリガナ) 横山 智哉子（ヨコヤマ・チカコ）

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）未審査の場合は、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。

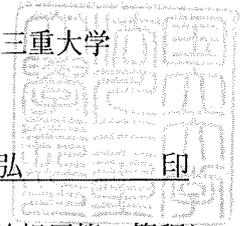
2019年4月10日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人三重大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 駒田 美弘



次の職員の平成30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。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学系研究科・准教授
(氏名・フリガナ) 和田 英夫 ・ワダ ヒデオ

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"/>	三重大学	<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"/>	三重大学	<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) 未審査の場合は、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。

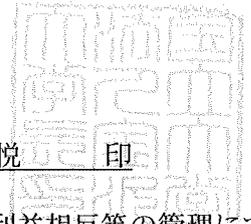
平成31年 2月 15日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 金沢大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山崎 光悦 印



次の職員の平成30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。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 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
- 研究者名 （所属部局・職名） 附属病院高密度無菌治療部・准教授
（氏名・フリガナ） 朝倉 英策・アサクラ ヒデサク

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"/>	金沢大学	<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。

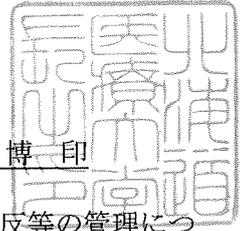
平成31年 4月 1日

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



次の職員の平成30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 難治性疾患等政策研究事業（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) 家子 正裕 (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。

平成31年 4 月 1 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人鹿児島大学
所属研究機関長 職 名 学長
氏 名 佐野 輝 印

次の職員の平成30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 難治性疾患等政策研究事業（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）鹿児島大学大学院医歯学総合研究科・教授
（氏名・フリガナ） 橋口 照人 ・ ハシグチ テルト

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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<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）

現在までにおいては倫理指針に抵触する研究は施行しておりません。

（※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

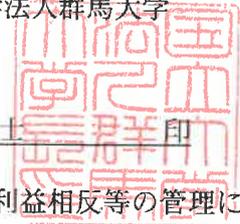
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はそ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

令和元年5月7日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人群馬大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 平塚 浩士



次の職員の平成30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。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 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
- 研究者名（所属部局・職名） 医学部附属病院・講師
(氏名・フリガナ) 小川 孔幸・オガワ ヨシユキ

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"/>	群馬大学臨床試験審査委員会	<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。