

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

令和2年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 一瀬 白帝

令和3（2021）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 山形大学 客員教授 | |
| III. | 分担研究報告 | ----- | 12 |
| | 今田 恒夫 | 山形大学大学院医学系研究科 教授 | |
| | 惣宇利正善 | 山形大学大学院医学系研究科 准教授 | |
| | 尾崎 司 | 山形大学大学院医学系研究科 助教 | |
| | 横山智哉子 | 山形大学大学院理工学研究科 助教 | |
| | 和田 英夫 | 三重大学医学系研究科 リサーチアソシエイト | |
| | 朝倉 英策 | 金沢大学附属病院 准教授 | |
| | 橋口 照人 | 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 教授 | |
| | 小川 孔幸 | 群馬大学医学部附属病院 講師 | |
| IV. | 資料集 | ----- | 30 |
| V. | 研究成果の刊行に関する一覧表 | ----- | 56 |

II. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業） 総括研究報告書

自己免疫性出血症治療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成 に関する研究

研究代表者 一瀬 白帝 山形大学 客員教授

研究要旨

「後天性出血症」は誰でも罹患する可能性がある疾病であり、これまでは希少であったが、超高齢社会となった我が国では次第に症例数が増加している。特に「自己免疫性出血症」は難治性疾患であるため、本事業は、本症に含まれる各疾患の症例を確定診断して実態を解明し、診断基準、重症度分類、診療ガイドライン等を作成、確立、改定することが主な目的であり、その治療の均てん化を可能にする。

これまでは、4種類の凝固難病「自己免疫性第XIII/13因子欠乏症（AiF13D）、自己免疫性von Willebrand因子欠乏症（AiVWFD）、自己免疫性第VIII/8因子欠乏症（AiF8D）、自己免疫性第V/5因子欠乏症（AiF5D）」を主な調査対象としてきたが、平成29年度からは自己免疫性第X/10因子欠乏症（AiF10D）を追加している。AiF13D、AiF8D、AiVWFD、AiF5Dは調査を継続的に実施してきており、今年度も患者公的支援の「公平性」という点からAiF10Dを新たな対象疾患として重視し、全国調査した。令和2年12月末にAiF10D診断基準を改訂・提出して指定難病288に新たに追加申請し、AiF13DとAiF5Dの診断基準改訂案を提出したことが特筆される。

また今年度は、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、3年を掛けて「難病プラットフォーム」の症例情報登録レジストリを完成し、運用を開始した。

その他の主な成果としては、症例相談と全国アンケート調査の結果、登録症例を蓄積したこと、研究班ホームページを維持・更新して広報活動に活用したこと、AiF13Dの統一特別委託検査のデータを国際専門誌に発表して凝固・線溶系の異常と1:1混合試験の有用性を証明したこと、AiF10DとAiF5Dの国内外の報告症例をレビュー論文としてまとめて、症例の症候や病態を明らかにしたこと、等が挙げられる。

研究分担者

今田 恒夫

山形大学大学院医学系研究科 教授

惣宇利 正善

山形大学大学院医学系研究科 准教授

尾崎 司

山形大学大学院医学系研究科 助教

横山 智哉子

山形大学大学院理工学研究科 助教

和田 英夫

三重大学医学系研究科 リサーチアソシエイト

朝倉 英策

金沢大学附属病院 准教授

橋口 照人

鹿児島大学医歯学総合研究科 教授

小川 孔幸

群馬大学医学部附属病院 講師

（赤字下線部は、交付申請書で変更・追加した文章である。）

A. 研究目的

I. 目的

本事業は、本症に含まれる各疾患の症例を確定診断して実態を解明し、診断基準、重症度分類、診療ガイドライン等を作成、確立、改定することが主な目的であり、その治療の均てん化を可能にする。

3年間にわたり本症の検査、診断、治療のデータを集積・分析しながら、診断基準、重症度分類、診療指針を作成、確立、改定しつつ、初年度から本格稼働する「難病プラットフォーム(以下難プラ)」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；省略)。

II. 必要性

「後天性出血症」に含まれる疾患は、各凝固・抗線溶因子の非遺伝性の欠乏状態であり、活性や抗原量の低下という客観的な指標に基づく疾患概念が確立されている。対象とする「自己免疫性第XIII/13因子欠乏症(AiF13D)、自己免疫性von Willebrand因子欠乏症(AiVWFD)、自己免疫性第VⅢ/8因子欠乏症(AiF8D)、自己免疫性第V/5因子欠乏症(AiF5D)、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、AiVWFD、AiF5Dは調査を実施しており、公的患者支援の公平性という点からもAiF10Dを新たな対象疾患として全国調査し、診断基準を作成して指定難病288に追加申請したい。

III. 特色・独創性

自己免疫性出血症全体を網羅して各疾患の診療指針を統合することが本研究の特色であり、このような研究は世界に例がなく極めて独創的である。また、AiF13D研究では世界をリードして、情報発信している。なお、AiVWFD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。AiVWFD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300例に適用した。本研究を通じてAiF13Dは厚労省指定難病288に認定され、AiF8D、AiVWFD、AiF5Dもそれぞれ指定難病288-2、288-3、288-4として採用済みである。なお、令和元年度は難プラ参加経費の見積りま

で進んだが追加予算申請が不採択で実現できなかったため、今年度は(分担研究費や旅費を削減して)当初予算に組み込んで実現する。

B. 研究方法

I. 研究体制 研究を効率的かつ効果的に推進するため、領域内の主な疾病を網羅する班構成で、全国的に組織的な研究を推進する体制を整備する(今年度は研究分担者を一部整理する)。1) 研究代表者；班研究全体を総轄。2) 研究分担者8名；定期全国調査の実施(今田班員)、各疾患の確定診断；AiF13D(惣宇利、尾崎班員)；AiF8D(橋口班員)；AiVWFD(小川、横山班員)；AiF5DとAiF10D(和田、朝倉班員)。3) 研究協力者45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

研究計画

II. 基本デザイン 3年間本症症例のデータを集積・分析し、そのエビデンスに基づいた全国共通の診断基準・重症度分類の作成や改定、総合的な診療指針の確立や改定及び普及等を行い、広報、講演、ホームページ(HP)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；省略)。

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(年間100例が目標)を含めて指針作成の参考とする。症例相談の結果に応じて、鑑別診断と確定診断用の統一特別委託検査と研究的精密検査を実施する。

III. 具体的な研究計画

全期間：

1) 広報活動

チラシ配布や学会、研究会発表、2018年度に作成した本研究班HPと難病情報センター、日本血栓止血学会などのHPで本症や本研究事業を周知

2) 症例実態調査

- 主治医からの症例相談：事務局、研究分担者、研究協力者が通年受付
- 本研究班HPからの登録：臨床調査票等を常時ダウンロード可能にしてメールで受付
- 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

d. 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

e. 難病プラに参加して新しい症例レジストリを構築し、症例を効率的に蓄積(図;省略)

3) 臨床研究・調査

a. 症例相談の受付、定期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. 抗体根絶療法の追跡調査

g. 止血と寛解段階での治療効果の判定など

h. 複数凝固因子欠乏に対応した検査診断アルゴリズムを作成

令和2年度:

平成30年、令和元年の2年間だけでも42症例の情報提供があり、今年度から使用開始する難プラのデータ及びそれまでに蓄積したデータと合わせて解析して診療指針を作成・改訂する予定である。

1) AiF13D

a. AiF13D 治療指針作成の基礎資料として、止血療法/抗体根絶療法、治療効果/寛解判定等の追跡調査を実施

b. AMED 事業で開発したイムノクロマトグラフィ法による抗F13自己抗体検出迅速検査を試用し、確定診断した結果を蓄積

c. 国際共同研究でF13Bサブユニット濃度を決定した国際標準血漿を用いて、精度管理を実施

2) AiF8D

a. 合成基質法によるF8活性、抗原量、抗F8自己抗体を測定することにより症例の病勢、病態などを解析

b. F8インヒビターが陰性化しても抗F8自己抗体量が高いと再燃する症例があるので、寛解判定基準の修正を検討

3) AiVWFD

a. 後天性VWF症候群と混同され易いAiVWFD疑い症例の調査、研究的精密検査によりデータを蓄積し、診断基準案を検証

b. 精度管理のため、複数の測定システムを

用いて抗VWF自己抗体の検出感度、特異性を検討

4) AiF5D

a. 本疾患の極めて多彩な症状と検査所見、病態との関連を解析

b. F5インヒビターと抗F5自己抗体を測定し、非中和抗体の検出が診断と治療効果判定に有用か否か検討

5) AiF10D

a. AiF10D診断基準案を周知し、本疾患の実態を調査

b. F10インヒビターと抗F10自己抗体検査を実施し、非中和抗体の検出が診断と治療効果判定に有用か検証

c. 本疾患に類似したALアミロイドーシスにおける凝血的検査結果について調査し、その鑑別診断法を提唱

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

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

(倫理面への配慮)

本研究では、重篤な出血症状を呈する症例の検体を使用して、遺伝子多型を含む各種の検査やタンパク質化学的実験を行うので、既に**山形大学医学部の倫理委員会の承認**を得ており、各主治医がそれぞれの所属機関の倫理審査委員会で承認を受けて症例あるいはその家族から文書による同意を得る。精密検査、家族調査の段階で先天性凝固・抗線溶因子欠乏症であることが判明した場合も症例を放置せず、既存の組織、施設と連携して適切な医療が受けられる協力体制を形成する。なお、調査活動の精密検査で得られたデータを症例の主治医に提供し、診療に活用することは妨げない。また、平成27年4月1日発効の倫理指針に則って倫理審査承認

されていない医療機関、文書同意取得していない主治医との共同研究は実施しない、あるいは停止／中止する。

倫理規定の遵守：新 GCP の倫理規定（1997）を遵守して施行する。作成された統一の研究計画書の内容に関し原則として各施設ごとで倫理委員会の承認を得る。倫理委員会のない施設は、山形大学あるいはグローバル倫理審査機関に外部審査を委託する。

臨床研究参加における任意性の確保：本臨床試験への自発的意志に基づき同意が得られた症例のみを対象とする。なお、研究過程の如何なる時点における離脱も許容され、そのことにより診療上不利益を受ける事の無い旨明記する。

個人情報漏洩に対する防御：得られた情報は分類番号等を付して個人が特定されないように匿名化し、一意の者が厳重に管理する。

検体使用目的に関する制限：検体の売買あるいは検体の本研究目的以外の使用は、原則として行なわない。ただし、倫理審査委員会で承認された研究計画書に記述されている本疾患関連の実験的研究（学術的目的）、開発／実用化研究（医療、公衆衛生的目的）等はこの限りでない。

個人情報秘匿の担保：本研究で得られた成果の取り扱いは個人情報保護法に準拠する。

情報開示義務：本研究で得られた情報は対象者が希望する場合、結果が得られているものについては知見・解釈を含めて原則全面開示とする。

C. 研究結果

今年度は、新型コロナ禍の影響で、研究費の交付が8月中旬となったため、全体的に事業の進捗が遅れたので、年度の後半に目標達成のために研究調査活動を継続・加速した。

I. 研究班全体活動の成果

今年度の最大の成果は難病プラットフォームレジストリ参加と完成である。

1) 難病プラットフォーム：

今年度は8月下旬に研究費入金が通知されたので直ちに「難病プラットフォームレジストリ」構築を開始して注力したところ、12月下旬に納入された。2021年度1月中に班員が入力を試行して、2月1日から主治医による最終版の実地使用を開始した。本報告書作成時点で、36名の主治医により14名の症例の登録が完了している。

2) 症例調査：

今年度も、全国アンケート調査を2段階に分けて実施した。第一段階では実態調査の往復ハガキ（2011件）を送付し（**資料A；往復ハガキ**）、609件（30.7%）の回答を主治医から得た（**資料B；全国アンケート調査の内訳**）。診察経験なしは561件であった。次に47件の症例有りの回答者に対して登録票を送付して二次調査を実施したところ（**資料C；アンケート（二次調査）用紙**）、32例の後天性出血症疑い症例の情報が提供された（**資料D；報告症例のまとめ**）。現時点で15症例が登録されている。

3) 文献検索：

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

班研究での実験的精密検査と文献検索の結果を総合すると、我が国におけるAiCFD症例数は、多い順にAiF8Dが推算で2,160名、AiF5Dは実数173名、AiF13Dは実数79名、AiVWFDは実数33名、AiF10Dは実数3名が確認されている（2021年3月31日現在）。

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44症例について検討し、本疾患の可能性が高く「倫理指針」に適合した15症例を登録して、統一特別検査と実験的精密検査を実施し、基礎データを蓄積中である。なお、検査リストにF10活性、1;1混合検査を追加して必要に応じて実施している。

5) 検体検査精度管理：

改正医療法に準じて令和元年度に策定した班研究における生体（検体）検査の管理台帳とその手続き等を遵守して実施中である。また、同様に市販の「ファイルメーカー」データベースソフトウェアで作成した検体検査精度管理のための台帳を試用中である（**資料E；難プラデータベースログイン画面**）。

6) モデル医療機関：

今年度も群馬大学血液内科と金沢大学高密度無菌治療部をモデル医療機関として、新規症例の迅速な確定診断と治療開始を試行中である。6症例が対象となって実際に「迅速登録」された。

7) 広報活動：

リーフレット（**資料F；リーフレット配布・HP掲載した関連学会**）を全国アンケート調査に同封したり、2関連学会の学術集会に送付したりして配布した。新型コロナ禍の影響で学術集会がオンライン開催になった1関連学会の学術集会のHP

にリーフレットとポスターを掲載して頂いた。広報した学会数が例年より激減しており、来年度は新型コロナ禍の影響でオンライン開催になる学術集会が殆どであると予想されるので、十分な期間の余裕を持って予めホームページ掲載を依頼する必要がある。

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、事務局 HP にて疾患に関する情報を掲載、更新した。6 件以上の学術論文を公表し (資料 G ; Haemophilia (Ichinose A ら) 始頁、資料 H ; Thrombosis and Haemostasis (Ichinose A ら) 始頁、資料 I. Thrombosis Medicine (一瀬 白帝) 始頁)、国際学会発表を含む 9 件以上の学会報告をして本疾患について広報した。

8) Minds 診療ガイドライン掲載 :

厚労省に提出する研究成果申告書に記載されている「Minds 診療ガイドライン」への掲載を実現するために、令和 2 年 12 月に公益財団法人日本医療機能評価機構に「自己免疫性出血病 FXIII/13 診療ガイド」の審査を申請したところ、令和 2 年 3 月中旬に選定された。現在掲載開始のための手続き中である。

9) 研究班ホームページ(HP) :

大学病院医療情報ネットワーク (UMIN = University hospital Medical Information Network) センター (通称 : UMIN センター) に開設して頂いている

(<http://square.umin.ac.jp/kintenka/index.html>) を維持・更新して、研究協力者や症例の主治医に研究活動の開始、一時休止、再開、調査における注意事項などを通知したり、本疾患に関する参考文献を追加して周知・広報活動に活用している。今年度は、自己免疫性第 X/10 因子欠乏症 (AiF10D) の診断基準や難プラ「症例レジストリ」の運用開始、AiF13D (F13 インヒビター) のスクリーニング検査の通知などを新たに掲載した。

10) 班会議 :

新型コロナ禍の影響で 6 月上旬に第 1 回班会議を資料文書送信の上でメール会議として開催し、本年度の事業や難病プラへの参加について協議し、確認した (資料 J ; 第 1 回班会議配布資料リスト)。第 2 回オンライン班会議を 9 月中旬に開催し、難プラデータベースに関する種々の問題と開発委託契約の是非について協議し、最終的に契約することを決定した (資料 K ; 第 2 回班会議議事次第)。また、令和 3 年 2 月中旬に第 3 回班会議をオンライン開催し、本年度の事業進捗状況、難プラデータベース登録の促進方

策や来年度からの新しい研究体制等について討議した (資料 L ; 第 3 回班会議議事次第)。

II. 疾患別の成果

1) AiF13D :

1-a. AiF13D 治療指針作成の基礎資料とするために、治療 (止血療法 / 抗体根絶療法)、治療効果 / 寛解の判定等についての第 2 回追跡調査を継続中である。症例の主治医は若手医師が多く頻繁な異動のため回答が得られたのは半数以下であるが、第 1 回追跡調査と合計した結果をまとめることを計画している。

1-b. AMED 事業で開発したイムノクロマトグラフィ法による抗 F13 自己抗体検出迅速検査の内、感度が不十分であった抗 F13B サブユニット自己抗体検出法のマウスモノクローン抗体を内製化した「ラット」モノクローン抗体に置換して高感度化を試みた。詳細な検討の結果、感度は不十分なままで、しかも抗 F13A サブユニット自己抗体陽性症例の検体でもテストラインが現れたので、その原因と改良方法を検討中である。

1-c. 国際共同研究で F13B サブユニット濃度を決定した国際標準血漿を用いて精度管理済みの方法で、本疾患疑い症例の検体の ELISA による F13B サブユニット抗原量を測定し、精密検査の結果を診断に活用している。

なお、令和 2 年 10 月に厚労省から診断方法の一般化の状況について問い合わせがあったので、大手検査受託センターと相談したところ、症例の血漿検体と健常対照の血漿検体の 1:1 混合試験によって F13 インヒビター検出を外注することが可能になった。また、長年にわたって実施してきた本研究活動で蓄積された合計 54 症例の凝固・線溶系パラメーターのデータをまとめて解析し、上述した 1:1 混合試験が AiF13D における F13 インヒビターのスクリーニングに有用であることを証明した (資料 G ; Haemophilia (Ichinose A ら) 始頁)。

後述するように、AiF13D 診断基準を一部改訂して厚労省に提案した (資料 M ; 改訂版 AiF13D 診断基準)。

2) AiF8D :

2-a. AiF8D 症例の検体を解析したところ、F8 抗原量は正常であるが残存 F8 活性は低い症例や残存 F8 活性が 20%程度である症例には抗原抗体複

合体が血中に存在し、F8 抗原量も残存 F8 活性も激減している症例は強い F8 阻害作用のみならずクリアランス亢進型抗体を持つという相異なる病態が示唆された。

2-b. ループスアンチコアグラント (LA) が陽性であったり、F8 以外の凝固因子活性も激減している複数因子欠乏症 (あるいはインヒビター) 疑い症例の鑑別診断が、迅速な治療開始に不可欠である。そこで、F8 インヒビターや抗 F8 自己抗体が検出されて「ほぼ確定」、「確定」診断された AiF8D 症例の 18 検体を用いて実験的精密検査を実施したところ、「合成基質を用いた活性」測定や抗原量との比活性の算出が有用であることが判明した。これらと ELISA による F8 自己抗体検出結果を総合することにより、迅速な診断と的確な治療を開始することが可能になると期待される。

発症時と治療開始後の複数回採血された AiF8D 症例の検体を収集中であり、抗 F8 自己抗体量を測定して、抗体の消長を含む治療効果/寛解の判定基準案を作成し、必要に応じて AiF8D 診断基準を修正する予定である。

2-c. 凝固波形による small tissue factor induced FIX activation (sTF/FIXa) を考案して論文発表した ([資料 N ; Thromb Res \(H. Wada ら\) 始頁](#))。AiF8D の新しい検査方法として新しく追加できる可能性があるので、検証中である。

3) AiVWFD :

3-a. AiVWFD 疑い 2 症例について ELISA 法で抗 VWF 自己抗体の有無を判定したところ、共に陰性であることが確認された。特に、現行の診断基準では「ほぼ確定診断」項目である VWF インヒビター陽性例も自己抗体陰性であったので、より多くの症例のデータを蓄積して診断基準の「インヒビター」と「自己抗体」条項を再検証する必要があることが確認された。

3-b. 上述した AiVWFD 疑い症例で遊離型と複合体型の自己抗体検出法を用いたが、何れも陰性と判定された。3 年間のデータをまとめて検出感度、特異性を検定する予定であったが、高感度化が必要である可能性が大であり、自家製ラット抗ヒト VWF モノクローン抗体を用いて抗体検出方法を改良することが次の課題となっている。

なお、令和 3 年 3 月末までの本疾患の論文検索は終了しており、本年度分の成果をまとめて総説論文を作成中である。

4) AiF5D :

4-a. 本疾患の極めて多彩な症状と検査所見、

病態との関連を明らかにするために、原著文献を検索・精読し、国内外の 152 例を選択して症例解析を行い、システマティックレビューの論文を完成・投稿した。

4-b. F5 インヒビターと抗 F5 自己抗体検査を実施して確定診断した症例を追跡調査し、中和型、非中和型の如何に拘らず抗体検出が診断と治療効果判定に有用であることを立証した。特に非中和型では抗体検出が必須であった。

また、症例検体を Ig 吸着処理前後に F5 インヒビターを測定することによって、抗 F5 自己抗体の有無と阻害能を間接的に確認することを可能にした。

4-c. 上述したように、間接的抗 F5 自己抗体検出方法を利用することにより、「ほぼ確定診断」の要件を満たすことを確認したので、AiF5D 診断基準の一部改訂案を令和 2 年 1 2 月末に厚労省に提出して提案した ([資料 0 ; 改訂版 AiF5D 診断基準](#))。

4-d. AiF8D 以上に、ループスアンチコアグラント (LA) が陽性であったり、F5 以外の凝固因子活性も激減している複数因子欠乏症 (あるいはインヒビター) 疑い症例が多く、その鑑別診断が迅速な治療開始に不可欠である。そこで、F5 インヒビターや抗 F5 自己抗体が検出されて「ほぼ確定」、「確定」診断された AiF5D 症例の 13 検体を用いて実験的精密検査を実施したところ、「合成基質を用いた活性」測定や抗原量との比活性の算出が有用であることが判明した。これらと ELISA による F5 自己抗体検出結果を総合することにより、迅速な診断と的確な治療を開始することが可能になると期待される。

5) AiF10D :

5-a. これまでに学会誌等で提案して研究班 HP に掲示してきた AiF10D 診断基準案を、文言を修正したり、診断のカテゴリーを分かりやすくするために表にまとめるなどして一部改訂し、最終版を作成して差し替えた。また、執筆中の AiCFD の総説シリーズに掲載するなど、今後も周知活動を継続する予定である。

5-b. 新規の AiF10D 疑いの症例相談があり、当初 F10 活性が激減していたのに拘らず aPTT クロスミキシングテスト陰性であったが、その後弱いインヒビター力価が確認されて「ほぼ確定」診断と判定された。年度末に倫理指針適合状態が確認され、確定診断のための実験的精密検査の準備中である。

我が国ではまだ 3 例しか発見されていないので、前項の周知活動を推進することにより、より多く

の症例を集積して本疾患の実態解明を継続する必要がある。

5-c. 新規の症例のF10 インヒビターと抗 F10 自己抗体検査を含む研究検査を実施してこれまでの症例と海外の症例の情報をまとめてレビュー論文を作成し、抗体検出が確定診断と鑑別診断、治療効果判定に必須であることを強調した。この論文は止血血栓領域の国際専門誌である Thrombosis and Haemostasis に採択され、印刷中である (資料 H ; Thrombosis and Haemostasis (Ichinose ら) 始頁)。

5-d. 止血血栓領域の学会誌等に掲載し、研究班 HP に掲示していた AiF10D 診断基準案を一部改訂した最終版を令和 2 年 1 2 月末に厚労省に提出し、指定難病 288-5 としてノミネートした (資料 P ; 提出版 AiF10D 診断基準 (案))。

5-e. 令和元年の報告書に記載した原著論文 (Int J Hematol (H Asakura ら)) でも指摘した通り、出血を伴う AL アミロイドーシス 症例では F10 活性が著減していることが多いので、本疾患から鑑別する方法を見定めることが喫緊の課題である。

III. 各研究分担者の成果：

各研究分担報告書で詳述する。

D. 考察

I. 難病プラットフォームデータベース完成の意義と問題点：

今年度は、3 年間の到達目標であった難プラレジストリデータベースの構築に成功し、運用を開始した。昨年度の報告書に記述したように、難プラデータベースを完成したことには非常に大きな意義がある：

- 1) 診療指針の基礎となるエビデンス取得システムの構築
- 2) 疾患の長期予後の解明
- 3) 主治医の負担減と症例登録の促進
- 4) 症例データの信頼性向上
- 5) 調査活動の成果還元促進

また、実際的にも

- 1) 主治医自身が入力するので本人が確認してエラーを修正することが可能となる
- 2) 主治医が難プラに永続的にアクセスできる
- 3) 蓄積したデータが中央のデータベースに残るので長く活用できる

等の利点がある。

ただし、難プラ参加には問題点も多く、その維持・拡充にも相当な労力が必要だと予想される。

1) 難プラレジストリに参加するための費用が高額な上、維持するための保守・維持費用もユーザー数と共に増大するので、今後の難プラレジストリの維持・拡充にも経済的な負担が大きい。公的なレジストリである筈の難プラデータベースの構築・運用の経費を個別の研究班が負担するという現在のシステムには再考の余地がある。

2) 難プラレジストリに既に参加している厚労科研研究班の具体的な情報が全くなく、現在も参加済み研究班名さえ不明なままであるので、公的な難プラデータベースに関する情報を公開すべきである。

3) 上述した理由により、他の研究班のデータベースのアクセス権の設定や入力項目や入力方法やなども参考にすることができず、暗中模索のままデータベースを構築せざるを得なかったため、全ての研究班に難プラ参加を促し、症例情報を我が国の財産とするためには、より細かな支援（直接、相互の両方）が必要である。

4) AMED「難プラ」研究班事務局とデータベース開発受託会社との契約に関する情報が得られなかったのみならず突然データベース開発受託会社の体制や社名も変更されたため、データベース開発受託会社と「本研究班が全く未経験の」開発契約を締結するのが躊躇された。最終的には、1 ヶ月以上を要して厚労省担当部署の方とオンライン面談で相談しつつ、急遽班会議を開催してデータベース開発契約を決断したが、公的な難プラデータベースの開発であるから公的運用機関である難プラ事務局が個別の研究班を代表して直接契約することが望ましい。

5) 決算期である 3 月に突然「難プラデータベースのメインコンピュータシステムを難プラ研究班代表者が所属する国立大学から海外企業に移転する」という通知が難プラ事務局から届き、移行期間は運用が停止した。我が国独自の症例情報を蓄積して国の貴重な財産にするという難プラデータベースの説明に基づいて参加したので、セキュリティに懸念がある。

6) 難プラデータベースに入力するまでの行程が、症例相談、倫理審査関連文書送付、倫理審査承認、文書同意取得、倫理指針適合状態報告・確認、レジストリアカウント作成と授与、難プラ事務局への通知、ライセンス認証通知、ライセンス取得、難プラデータベースへのアクセス・ログイン、と極めて長大且つ煩雑なので、主治医の負担を軽減するために大幅に簡潔化されることが「強く」望まれる。

II. AiCFD 診断基準の作成と改訂：

今年度の最大の成果は、本研究の主目的である AiCFD 診断基準の作成と改訂を実施したことである。

令和 2 年 12 月末に、先ず AiF10D 診断基準案を厚労省に提出して AiCFD の一疾患として指定難病告示番号 288 への追加を申請した。診断基準と重症度分類の関係学会での承認が令和 2 年度から新規追加の要件になっていたとの情報提供があったので、日本血栓止血学会理事であり研究班副代表の橋口鹿兒島大学教授に依頼して理事会に提案したところである。現在までに、難病検討委員会で審議するための資料として、学会承認の進捗状況、重症症例の割合、基礎疾患などの情報を厚労省に提供している。AiF10D が指定難病 288-5 として採用されれば、現時点では我が国で 3 例、国外でも 23 例しか報告されていない本疾患症例がより多く発見されるようになり、その実態が明らかにされると期待される。

次に、研究成果の章で述べたように、厚労省からの問い合わせに対応して、1) 原著論文で有用性を証明した、1：1 混合試験を用いた AiF13D のスクリーニング検査を研究班以外の一般病院からも外注可能にしたり、2) 治療的 F13 製剤投与試験で、投与直後の F13 活性の回収率、比活性（活性／抗原量）の大幅な低下などにより F13 活性阻害が認められれば、F13 インヒビターの生体内での証明として良い、という条項を追加したり、3) 阻害性抗体（F13 インヒビター）の場合は、抗ヒト Ig 抗体や抗血清による中和前後、あるいはプロテイン A、プロテイン G -セファロースなどでの吸着処理前後で F13 インヒビター力価の大幅な減少が認められれば、抗 F13 自己抗体の間接的証明として良い、という条項を追加したりして、「ほぼ確定診断」の要件を緩和する方向での改訂を令和 2 年 12 月末に提案した。

更に、AiF5D についても同様に、阻害性抗体（F5 インヒビター）の場合は、抗ヒト Ig 抗体や抗血清による中和前後、あるいはプロテイン A、プロテイン G -セファロースなどでの吸着処理前後で F5 インヒビター力価の大幅な減少が認められれば、抗 F5 自己抗体の間接的証明として良い、という条項を追加して、「ほぼ確定診断」の要件を緩和することを提案した。なお、当初交差混合試験で欠乏型であっても、その後インヒビター型に変化することもあるので、期間をおいて複数回検査することが望ましい、という文言も追加（改訂）することを提案した。

これらの提案が指定難病検討委員会で採用されれば、より多くの医療機関を受診した本疾患の症例が公的医療費助成を申請することが容易になり、認定によって救済される症例が増加すると期待される。

III. 確定診断用検査の改良と安定的実施

本疾患群の「スクリーニング検査」には抗原量の測定（および比活性の算出）を参考にし、「確定診断」と的確な治療、治療の「効果判定」には自己抗体を検出することを必須としている。抗原量測定と自己抗体検出を普及させるために、高品質・高性能の抗凝固因子抗体の内製化と安定的供給を目標として、F13A, F13B, F8, VWF などのモノクローン抗体を内製して、以前 AMED 実用化研究で企業と共同開発した ELISA やイムノクロマトグラフィによる自己抗体検出・測定検査の改良（高感度且つ高特異度化）を試みてきた。

今年度までに、ラット抗 F13B モノクローン抗体を作製し、これらを用いて AMED プロジェクトで企業と協働して開発した抗 F13B 自己抗体検出システムを改良したり、ラット抗 VWF モノクローン抗体を作製して ELISA 法で AiVWF 疑い症例の検体で自己抗体検出を試みているが、現時点では高感度且つ高特異的な結果を得ることに成功していない。F(ab')₂化が完了していないため非特異反応が残存することや、検出に使用している抗ラット IgG 抗体がヒト IgG に反応していることが、その一因と思われる。

特に F13 の場合は、理論的にはキャプチャー抗体が抗 F13A 抗体あるいは抗 F13 B 抗体のどちらであっても、同様に A₂B₂ 四量体を認識して結合するので、測定検体中に抗 F13 B 抗体あるいは抗 F13A 抗体が存在すれば、同様に陽性反応を呈する（偽陽性反応）と推定される。従って、感度を上げるために A₂B₂ 四量体を追加供給する混合法では、却って直接法よりも偽陽性反応を生じ易くなると考えられる。

そこで、ドットブロット法のように F13-B タンパク質を固相に塗付するなどの工夫をして B 型特異的なイムノクロマト (ICT) 法や ELISA を開発すれば、「殆ど」の抗 F13 自己抗体陽性症例を判定できるようになる可能性がある。また、A 型、B 型検出用の抗体を混合して塗付することで「全て」の抗 F13 自己抗体陽性症例を判定することを可能にし、ICT キットの感度を改良して「より一般的」に利用されるようにしたい。

IV. 全国調査の改善：

平成 30 年度までは、症例のアンケート調査の回答率は約 19%と低かったので、令和元年度からは定期全国調査を 2 段階に分け、先ず往復はがきを郵送して新症例有りと回答した主治医のみに次にメールで症例登録を依頼している。その結果、令和元年度は一次回答率が約 27%、令和 2 年度は約 31%と改善した。また、平成 30 年度は 27 例であった新症例有りの回答数も令和元年度は 42 例、令和 2 年度は 47 例に増加したの

で、今後も「2段階方式」で全国調査を実施してその効果を検証し、更なる改善策を検討する予定である。

V. 研究班ホームページの運用と維持:

令和元年2月末に事務局でHPを開設し、それ以来「調査開始・休止のお知らせ」、「全国アンケート調査実施のお知らせ」、「本疾患に関する参考文献の追加」、「二次調査のお知らせ」などを掲示したり、各種の文書をダウンロードできるようにリンクしたりして、新規の本症疑い症例を相談する主治医に本HPから必要な情報を得ることを可能にしている。

今後も、これを充実させて非専門医へ本研究事業や本症、特に診断方法、医療費助成申請等の紹介、周知にも活用したい。

E. 結論

今年度は、3年間にわたる研究の主たる目標である**難プラレジストリの運用を開始**し、本研究の目的である**新しい診断基準案の作成と既存の診断基準の改訂案**を作成して提案することができた。今後も調査研究を継続してこの研究基盤を維持・拡充し、全ての指定難病288の症例が「公平に支援」され、その診療が「均てん化」されるように努力したい。

(協力・支援して頂いた全国の主治医・研究者、厚生省の担当者、企業・団体の皆さんに深く感謝の意を表します。)

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

山形大学事務局分のみをまとめた。他の研究機関のものは、それぞれの分担研究報告書に記載した。

I. 論文発表

1) 原著

- Ichinose A, Osaki T, Souri M. Autoimmune Coagulation Factor X Deficiency as a Rare Acquired Hemorrhagic Disorder: A Literature Review. *Thromb Haemost.* 2021 in press.
- Ichinose A, Osaki T, Souri M. Pathological coagulation parameters in as many as 54 patients with autoimmune acquired factor XIII deficiency due to

anti-factor XIII autoantibodies. *Haemophilia.* 2021 in press.

- Ogawa Y, Yanagisawa K, Naito C, Uchiyama H, Ishizaki T, Shimizu H, Gohda F, Ieko M, Ichinose A, Handa H. Overshoot of FVIII activity in patients with acquired hemophilia A who achieve complete remission. *Int J Hematol.* 2020 Apr;111(4):544-549.
- Arahata M, Takamatsu H, Morishita E, Kadohira Y, Yamada S, Ichinose A, Asakura H. Coagulation and fibrinolytic features in AL amyloidosis with abnormal bleeding and usefulness of tranexamic acid. *Int J Hematol.* 2020 Apr;111(4):550-558.
- 松本 彬, 小川 孔幸, 尾崎 司, 惣宇利 正善, 柳澤 邦雄, 石崎 卓馬, 内藤 千晶, 石川 哲也, 宮澤 悠里, 清水 啓明, 井上 まどか, 早川 昌基, 村上 正巳, 一瀬 白帝, 半田 寛. 血液透析導入後早期に発症した自己免疫性凝固第V/5因子欠乏症の管理. *臨床血液.* 2020.05;61(5):445-450.

2) 総説・著書

- 一瀬 白帝. 厚生労働省「後天性出血症診療の『均てん化』(略称)」研究班. 【指定難病に見る出血・凝固の異常-病態研究と診療】自己免疫性後天性凝固因子欠乏症(指定難病288)(解説/特集). *Thrombosis Medicine.* 2021.03;11(1):27-38.

II. 学会発表

1) 特別講演・一般演題等

- 長谷川 広大, 白蓋 万葉子, 渡邊 弘樹, 仲田 真弓, 渡邊 眞一郎, 尾崎 司, 惣宇利 正善, 一瀬 白帝, 中島 秀明, 藤巻 克通. 自己免疫性後天性凝固 FXIII/13 因子欠乏症の一例(抄録) 第33回 藤沢市内科医学会;2021.2
- 尾崎 司, 惣宇利 正善, 一瀬 白帝. 自己免疫性凝固第 XIII / 13 因子欠乏症の全エクソン解析により明らかになったヒト白血球抗原クラス I および II 遺伝子とその関連遺伝子の重要性. 第28回 山形分子生物学セミナー プログラム・要旨集;2020.11
- 惣宇利 正善, 尾崎 司, 一瀬 白帝. タンパク質架橋化反応から展開する医療と創薬へ向けた基礎研究 細胞内凝固第 XIII 因子(血漿ト

ランスグルタミンナーゼ)の役割(会議録). 日本生化学会大会プログラム・講演要旨集 93回;2020.09 :2S02a-03

4. ○ 金田 裕人, 福野 賢二, 堀之上 亜紀子, 野中 有利, 南 裕貴, 黒木 泰則, 惣宇利 正善, 尾崎 司, 朝倉 英策, 一瀬 白帝. 厚労科研「均てん化(略称)」研究班. 線溶亢進型 DIC を合併した自己免疫性後天性凝固第V因子欠乏症(会議録/症例報告). 日本検査血液学会雑誌. 2020.06;21:S226
5. ○ 明石 直樹, 小川 孔幸, 尾崎 司, 惣宇利 正善, 杉崎 真人, 石川 哲也, 内藤 千晶, 小林 宣彦, 宮澤 悠里, 石崎 卓馬, 朝倉 英策, 一瀬 白帝, 半田 寛. 後天性凝固第X因子欠乏、線溶異常を契機にALアミロイドーシスの診断に至った一症例(会議録). 日本血栓止血学会誌. 2020.05;31(2):256
6. ○ 金田 裕人, 福野 賢二, 堀之上 亜紀子, 野中 有利, 南 裕貴, 黒木 泰則, 惣宇利 正善, 尾崎 司, 朝倉 英策, 一瀬 白帝. 凝固第V因子インヒビター陰性、非中和型抗第V因子抗体陽性の自己免疫性後天性第V因子欠乏症(会議録). 日本血栓止血学会誌. 2020.05;31(2):255
7. ○ 尾崎 司, 惣宇利 正善, 一瀬 白帝. 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の血漿プロテオーム解析(会議録). 日本血栓止血学会誌. 2020.05;31(2):253
8. ○ 惣宇利 正善, 尾崎 司, 一瀬 白帝. 自己免疫性第XIII因子欠乏症における自己抗体の消失について(会議録). 日本血栓止血学会誌. 2020.05;31(2):253
9. ○ 杉崎 真人, 小川 孔幸, 尾崎 司, 惣宇利 正善, 明石 直樹, 石川 哲也, 内藤 千晶, 小林 宣彦, 宮澤 悠里, 石崎 卓馬, 一瀬 白帝, 半田 寛. 経時的な抗 FXIII 自己抗体の測定をガイドとして治療を遂行した自己免疫性凝固第XIII因子欠乏症例(会議録). 日本血栓止血学会誌. 2020.05;31(2):252

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

III. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（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 全国調査の実施と症例登録レジストリの構築

研究分担者 今田 恒夫 山形大学大学院医学系研究科 教授
惣宇利 正善 山形大学大学院医学系研究科 准教授

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「2段階方式」で実施し、本疾患 32 例について、分布、背景、診断、治療に関する情報を収集した。また、今年度は一昨年度市販のデータベースソフトウェアを用いて作成したテンプレートを利用して、AMED プロジェクトの「難病プラットフォームレジストリシステム」を完成して運用を開始して倫理指針に適合した症例の臨床情報を入力し、長期にわたってデータを蓄積する事業を推進した。

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

今年度は、アンケート調査を 2 段階に分けて実施した全国の対象となる 2011 診療科あるいは血液分野の研究者にアンケート葉書を郵送し、609 件の回答を得た（回答率 30.7%）。そのうち、当該疾患の診察経験ありは 47 件、診察経験なしが 561 件であった。これをもとに二次調査を行った 47 件中、現時点で 32 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、などをまとめることができた。

また、3 年にわたって準備を進めてきた AMED プロジェクトの「難病プラットフォームレジストリシステム」を構築して、2021 年 2 月 1 日から実際に運用を開始したので、全国調査の二次調査に回答

し、且つ倫理指針に適合した一部の症例の主治医にはデータベースにアクセスするアカウントを授与して症例情報を登録して頂いた。入力された情報は電子的に記録され、長期にわたって症例のデータが保存・蓄積されるので、本疾患の実態調査の基盤となった。

D. 考察

二段階方式の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。各症例をさらに蓄積して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期待される。一昨年度に導入したデータベースソフトウェア「ファイルメーカー」を使用して難病プラットフォーム用のテンプレートを作成していたので、約 3 ヶ月という短期間でデータベース開発が完了し、1 ヶ月間試用した後、運用を開始することができた。今後もこれを維持・拡充することにより、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。

E. 結論

今年度も定期全国調査を 2 段階に分けて実施したところ、回答率も新症例有りの回答数も増加したので、今後も「2段階方式」で全国調査を実施し、その効果を検証する予定である。また、3 年掛りで完成した「難病プラットフォームレジストリシステム」を活用することにより、本症の調査研究活動の成果を半永久的に保存・蓄積し、世界

にも類のない国家規模の症例記録データベースを築く計画である。

F. 研究発表

1. 論文発表
特になし

G. 知的財産権の出願・登録状況

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

厚生労働科学研究費補助金（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 自己免疫性第 XIII/13 因子欠乏症例の精査、
ならびに自己免疫性第 V/5・第 X/10 因子欠乏症の自己抗体検出

研究分担者 惣宇利正善 山形大学大学院医学系研究科 准教授

研究要旨

- ・ 3 例の自己免疫性第 XIII/13 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 例を同定した。また、過去に AiF13D と診断された症例 1 例の追跡解析を行った。
- ・ 過去の AiF13D 症例について抗 F13-B 自己抗体の有無を再検討し、1 例について F13-B 抗原の著しい低下を伴った強陽性を確認した。
- ・ 3 例の自己免疫性第 V/5 因子欠乏症について、抗第 V 因子抗体の存在を確認した。また、昨年度に同定した 2 症例を含めて 5 例の自己抗体量の推移を測定したところ、4 例では陰性レベルに低下していることを確認したが、1 例では 4 ヶ月の時点で陽性であった。
- ・ 1 例の自己免疫性第 X/10 因子欠乏症疑い症例に抗第 X 因子自己抗体を検出した。

A. 研究目的

自己免疫性第 XIII/13 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。

自己免疫性第 V/5 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。また、頻度は低いものの自己免疫性第 X/10 因子欠乏症 (AiF10D) 症例も存在する。何となく、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、確定診断にあつ

ては抗第 V 因子 (F5)、抗第 X 因子 (F10) 自己抗体の検出が不可欠である。

本年度は、AiF13D を疑われた 3 例について精査し、AiF5D が疑われた症例 3 例および AiF10D 疑い症例 1 例について、抗 F5/F10 抗体の検出を検討した。また、過去に AiF13D と診断された症例について、抗 F13-B 自己抗体の有無を再検討した。

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、血漿にトロンビ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 F13-B 自己抗体については、分泌型ルシフェラーゼ (MetLuc) 融合組換え F13-B を用いた免疫沈降を検討した。

抗 F5 および抗 F10 自己抗体について、精製 F5/F10 タンパク質を固相化したプレートを用いた ELISA により、F5/F10 と反応する IgG を検出した (固相法)。

(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 3 例のうち、2 例に 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。

昨年度に AiF13D と診断された 1 例について、 A_2B_2 異種四量体の回復が確認されたものの、結合型抗 F13-A 自己抗体の残存が認められた。

[AiF13D 症例における抗 F13-B 自己抗体の再検討] 過去に Dot blot で抗 F13-B 自己抗体が陽性に検出された症例 13 例について、ELISA により抗 F13-B 自己抗体 (IgG) の有無を再検討した。固相において 9 例に IgG 陽性を認め、そのうち 4 例は液相でも陽性であった。ELISA で強陽性であった 1 例は MetLuc 融合 F13-B を高効率での免疫沈降が確認され、第 6 スドメインを認識することも判明した。この抗 F13-B 強陽性症例は Aa 型自己抗体も検出されていたが、診断時点で F13-B 抗原が検出されておらず、抗 F13-B IgG の消失に伴い F13-B 抗原の回復が認められたことから、抗 F13-B 自己抗体による F13-B のクリアランス亢進が強く示唆された。

[AiF5D/AiF10D 疑い症例の抗 F5/F10 自己抗体検出] AiF5D が強く疑われた 3 例いずれにも ELISA により抗 F5 IgG が検出された。弱陽性であった 2 例では、1～3 ヶ月ではほぼ陰性レベルにまで抗 F5 IgG が低下したが、強陽性の 1 例は徐々に減少しているものの 4 ヶ月の時点でも明白な陽性であった。また、昨年度に AiF5D と診断された 2 例のうち、1 例は抗 F5 IgG が 2 ヶ月で半減したものの、陰性レベルに至ったのは 9 ヶ月以降であった。残る 1 例は増減を繰り返しながら 3 ヶ月で半減、5 ヶ月以降は陰性レベルとなった。AiF10D 疑い症例 1 例について、2019 年 5 月の血漿で抗 F10 抗体 (IgG) が強く検出されたが、2021 年 2 月の時点では陰性となっていた。

D. 考察

[AiF13D について] 本年度の 2 症例を含めてこれまでに 60 例の AiF13D を検出しており、そのうちの 9 割近く (53 例) が Aa 型である。 A_2B_2 異種四量体および PI-BAPA 比活性の著減を併せ持つのが Aa 型の特徴であり、本年度の 2 例も Aa 型と判断される。Aa 型自己抗体産生の機序に興味もたれる。

[抗 F13-B 自己抗体について]

抗 F13-B 自己抗体はこれまで、dot blot 解析において 13 例に陽性を認めていたものの、Aa 型抗 F13-A 自己抗体が同時に検出されていたか、もしくは抗原量・活性に顕著な低下を認めていなかったこと、さらに健常者にもしばしば dot blot 陽性を認めていたことから、F13 欠乏症への関与について判断が困難であった。今回の再検討で抗 F13-B 抗体強陽性が判明した Aa 型陽性 1 例は F13-A、 A_2B_2 異種四量体に加えて F13-B も検出されておらず、抗 F13-B IgG の消失に伴い F13-B 抗原の回復を認めたことから、抗 F13-B 自己抗体による F13-B のクリアランス亢進が強く示唆される。本症例では F13-B 抗原の回復後も A_2B_2 異種四量体の著減と活性阻害の持続、抗 F13-A 抗体の存在が継続して検出されており、Aa 型と B 型の複合症例として注目される。

[AiF5D について]

昨年度の解析から、AiF5D は AiF13D と比べて自己抗体の半減期が短いことが示唆されていた (平均 AiF13D = 84 日、AiF5D = 19 日)。本年度同定した 3 例のうち、2 例は半減期が 10 日以内であり、1～3 ヶ月で検出感度以下に低下していた。AiF5D における抗 F5 自己抗体の検出は、発症後速やかに行うべきである。一方、残る 1 例は 4 ヶ月の時点で半減に至っておらず、症状を含めて今後の経過を中止する必要がある。

E. 結論

本年度、AiF13D Aa 型 2 例、AiF5D 3 例、AiF10D 1 例を同定した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

I. 論文発表

1) 原著

1. 松本彬、小川孔幸、尾崎司、惣宇利正善、柳澤邦雄、石崎卓馬、内藤千晶、石川哲也、宮澤悠里、清水啓明、井上まどか、早川昌基、村上正巳、一瀬白帝、半田寛：血液透析導入後早期に発症した自己免疫性凝固第 V/5 因子欠乏症の管理. 臨床血液 261 巻 5 号: 445-450 (2020).

2) 総説・著書

なし

II. 学会発表

1) 特別講演等

なし

2) 一般演題

1. 杉崎真人、小川孔幸、尾崎司、惣宇利正善、明石直樹、石川哲也、内藤千晶、小林宣彦、宮澤悠里、石崎卓馬、一瀬白帝、半田寛：継時的な抗FXIII自己抗体の測定をガイドとして治療を遂行した自己免疫性凝固第XIII因子欠乏症例. 第42回日本血栓止血学会学術集会 誌面開催
2. 惣宇利正善、尾崎司、一瀬白帝：自己免疫性第XIII因子欠乏症における自己抗体の消失について. 第42回日本血栓止血学会学術集会 誌面開催
3. 尾崎司、惣宇利正善、一瀬白帝：自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の血漿プロテオーム解析. 第42回日本血栓止血学会学術集会 誌面開催
4. 金田裕人、福野賢二、堀之上亜紀子、野中有利、南裕貴、黒木泰則、惣宇利正善、尾崎司、朝倉英策、一瀬白帝：凝固第V因子インヒビター陰性、非中和型抗第V因子抗体陽性の自己免疫性後天性第V因子欠乏症. 第42回日本血栓止血学会学術集会 誌面開催
5. 明石直樹、小川孔幸、尾崎司、惣宇利正善、

杉崎真人、石川哲也、内藤千晶、小林宣彦、宮澤悠里、石崎卓馬、朝倉英策、一瀬白帝、半田寛：後天性凝固第X因子欠乏、線溶異常を契機にALアミロイドーシスの診断に至った一症例. 第42回日本血栓止血学会学術集会 誌面開催

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 自己免疫性凝固第 XIII/13 因子欠乏症 (AiF13D)、自己免疫性凝固第 VIII/8 因子
欠乏症 (AiF8D)、自己免疫性後天性フォンヴィルブランド因子欠乏症 (AiVWF)
の自己抗体検出

研究分担者 尾崎 司 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 (F13) 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。自己免疫性凝固第 VIII/8 因子 (F8) 欠乏症 (AiF8D; 厚労省指定難病 288-2) 疑い 3 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 3 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 (AiVWF; 厚労省指定難病 288-3) 疑い 2 症例についてイムノクロマト法による自己抗体の検出を試みたが陰性だった。

A. 研究目的

自己免疫性凝固因子欠乏症は AiF13D、AiF8D、AiVWF、AiF5D、AiF10D からなる難治性出血性疾患であり、それぞれ F13、F8、vWF、F5、F10 に対する自己抗体が原因で出血傾向を来す。

これら自己免疫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 4 症例、AiF8D 疑い 3 症例、AiVWF 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。

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、あるいは抗 F13B サブユニット (F13-B) 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、健康人血漿と 37°C 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 活性を測定した。市販の標準血漿 (コアグトロール N) の活性を 100% として算出した。

F8 インヒビターの力価の測定は、56°C、30 分で非働化した検体を生理食塩水で希釈し、等量の標準血漿と混合し、37°C、2 時間反応後、上述の方法で残存する F8 活性を測定した。等量の生理食塩水と標準血漿を混合後の F8 活性と比較して 50% 失活した場合を 1 BU/mL とした。

イムノクロマト法による抗 vWF 自己抗体の検出

遊離の抗 vWF 自己抗体は市販の精製 vWF 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。

vWF-抗 vWF 自己抗体抗原抗体複合体の検出のために 2 種類の抗 vWF モノクローナル抗体をそれぞれ塗布したストリップを用いた。vWF 抗原

量が極端に少ない症例での偽陰性を避けるために、vWF (40 μ g/mL) と患者血漿を 1:1 で混合後、37°C で 1 時間反応後の検体のイムノクロマト法を実施した (混合法)。

自家製 ELISA 法による抗 vWF 自己抗体の検出

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 自己抗体抗原抗体複合体の検出のために 3 種類の抗 vWF 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-抗 vWF 自己抗体抗原抗体複合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。

(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。

AiF8D の確定診断

AiF8D 疑い 3 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、いずれも陽性であった。F8 抗原量は 0.75, 0.11, 0.75 IU/mL (正常範囲 0.64-1.89 IU/mL)、F8 活性は 21.6%, 0.0%, 5.6% (正常範囲 50-200%)、インヒビター力価は 5.8, 90.0, 1.1 BU/mL だった。

AiVWFD の確定診断

AiVWFD 疑い 2 症例について ELISA 法、1 症例についてはイムノクロマト法も用いて自己抗体の有無を判定したが、遊離型、複合体型ともいずれも陰性であった。

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 例はいずれも抗 F13-A 自己抗体検出用 ELISA 法、ドットブロット法でも陽性だったので AiF13D と確定した。

AiF8D 疑い 3 症例はいずれも自己抗体が検出されたので AiF8D と確定した。いずれも F8 活性、比活性ともに低値を示し、混合試験でも阻害が

認められたので中和型抗体が存在していると考えられる。また、F8 抗原量は 2 例が正常範囲内だったが、1 例はかなり低値を示し、この症例のインヒビター力価は 90.0 BU/mL と非常に高かった。

AiVWFD 疑い 2 症例は自己抗体が検出されなかったが、疑い症例の自己抗体陽性率が低いので、カットオフ値の再考も必要であると考えられる。

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。F13-B に対する自己抗体を検出するイムノクロマト法の感度の問題は改善されたので現在有効性についての実証を行っている。抗 vWF 自己抗体検出についてはカットオフ値の再考が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

I. 論文発表

1) 原著

1. O Matsumoto A, Ogawa Y, **Osaki T**, Souri M, Yanagisawa K, Ishizaki T, Naito C, Ishikawa T, Miyazawa Y, Shimizu H, Inoue M, Hayakawa M, Murakami M, Ichinose A, Handa H. [Successful management of acquired factor V deficiency developing shortly after induction of hemodialysis]. *Rinsho Ketsueki*. 2020; **61**: 445-450.

2) 総説・著書

なし

II. 学会発表

1) 特別講演等

なし

2) 一般演題

6. **尾崎 司**, 惣宇利 正善, 一瀬 白帝: 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の血漿プロテオーム解析. 日本血栓止血学会, 大阪 (リモート, 抄録のみ); 2020年6月20日
7. **尾崎司**, 惣宇利正善, 一瀬白帝: 自己免疫性凝固第 XIII / 13 因子欠乏症の全エクソソーム解析により明らかになったヒト白血球抗原クラス I および II 遺伝子とその関連遺伝子の重要性. 山形分子生物学セミナー, 山形 (リモート); 2020年11月7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

厚生労働科学研究費補助金（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 VWF）

研究分担者 横山 智哉子 山形大学大学院理工学研究科 助教
惣宇利 正善 山形大学大学院医学系研究科 准教授
尾崎 司 山形大学大学院医学系研究科 助教

研究要旨

自己免疫性凝固第IX/9因子 (F9) 欠乏症 (AH9)、自己免疫性凝固第X/10因子 (F10) 欠乏症 (AH10) および自己免疫性後天性凝固第XIII/13因子 (F13) 欠乏症 (AH13) などの診断および治療効果判定に用いるモノクローン抗体を作製し、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

AH9、AH10およびAH13の診断および治療効果判定には、それぞれの抗原量の測定や自己抗体の検出が不可欠である。これらの疾患の診断基準・重症度分類、診療指針等に必要で、確定診断の基準となる精密検査の一般化に必須なモノクローン抗体の作製と安定供給を目的とした。

B. 研究方法

トロンビン処理により調整した活性型 F13aA'、F9およびF10タンパク質を抗原としてラットに免疫し、腸骨リンパ節法により、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ン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。

（倫理面への配慮）

山形大学医学部の倫理委員会より研究実施の承認を得た。また、動物実験は山形大学動物実験センターより研究実施の承認を得た。

C. 研究結果

① 抗 F13aA' モノクローン抗体の作製

ラット腸骨リンパ節法により、トロンビン処理により調整した F13aA' タンパク質を免疫し、抗体産生ハイブリドーマ細胞を作製した。不活性型 F13A、活性型 F13aA' およびトロンビンを抗原とした ELISA 法のサブトラクションにおいて、目的とした F13aA' 特異的な抗体は得られなかった。

② 抗 F9 モノクローン抗体の作製

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、F9 タンパク質を認識する抗体を 2 クローン得た。また、これら 2 クローンは、精製抗原を用いたウェスタンブロットにおいて、1 つは非還元状態、もう一方は還元状態の抗原を特異的に認識した。

③ 抗 F10 モノクローン抗体の作製

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、F10 タンパク質を認識する抗体を 4 クローン得た。また、正常ヒト血漿を用いたウェスタンブロットにおいて、4 クローンは、非還元ヒト血漿を用いた場合においてのみ、バンドを検出した。

D. 考察

抗 F13aA' 抗体の作製について、目的の活性型 F13aA' を特異的に認識する抗体は得られず、免疫する抗原やスクリーニング方法の検討の必要がある。また、抗 F9 モノクローン抗体については、正常ヒト血漿での検出系は未確立であるため、今後の課題である。さらに、抗 F10 モノクローン抗体について、今後はこれらの抗体を用いたサンドウィッチ ELISA 法の確立により、患者血漿を用いた診断基準に用いられると期待される。

E. 結論

本年度は、抗F9、F10モノクローン抗体を作製した。特に、抗F10モノクローン抗体について、正常

血漿中の抗原を認識すると示したため、今後は患者血漿中の抗原および自己抗体の検出のためのELISA法の確立が必要である。モノクローン抗体は、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ン抗体は非常に有用であると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

I. 論文発表

1) 原著

なし

2) 一般演題

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1). 特許取得

なし

2). 実用新案登録

なし

3). その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（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 Small amount tissue factor induced FIX activation assay (sTF/FIXa)の開発

研究分担者 和田英夫 三重大学医学系研究科 リサーチアソシエイト

研究要旨

生理的な止血能を評価するため、少量のリコンビナント組織因子 (TF) を添加し、乏血小板血漿 (PPP) の代わりに多血小板血漿 (PRP) を用いる small TF induced FIX activation (sTF/FIXa) 測定法を開発した。sTF/FIXa では、PPP に比べ PRP のほうが良好な成績が得られ、peak time や peak height は血小板数に依存し、血小板数の影響を反映した。

A. 研究目的

血小板数の影響を反映するルーチン検査は今までなかった。また、生理的な凝固反応を評価するため、少量の組織因子 (TF) により FIX を活性化する small TF induced FIX activation (sTF/FIXa) Assay を開発した。凝固波形 (CWA) を用いて、本法の有用性を検討する。

B. 研究方法

TF は IL Japan 社のリコンビナント TF を使用した。既存の活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 試薬を使用せず、リン脂質として、乏血小板血漿 (PPP) の代わりに多血小板血漿 (PRP) を使用した。CWA は、IL Japan 社の ACL-Top を使用して、peak time (PT) ならびに peak height (PH) を解析した。

(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

TF の至適希釈は 2000 倍が有効であった。PPP に比べて PRP のほうが、PT は短縮し、PH は増加した。既存の APTT 試薬を加えると、PPP と PRP 間における PT ならびに PH の差は消失した。血小板数が減少するに従って、PRP の PT は延長し、PH は低下した。特発性血小板減少性紫斑病やループスアンチコアグラント症例では、sTF/FIXa の PK は延長し、PH は低下を示した。

D. 考察

少量の TF を用い、既存の APTT 試薬の代わりに、PRP を用いる sTF/FIXa 測定法は、血小板数の影響を反映し、血小板数減少例の止血能を評価できる可能性が示唆された。また、生理的な凝固能を反映する可能性も示唆された。

E. 結論

sTF/FIXa 測定法は、血小板数の影響を反映する生理的な止血能評価法であり、血小板数減少例の止血能も評価できる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

I. 論文発表

1) 原著

1. Wada H, Shiraki K, Matsumoto T, Ohishi K, Shimpo H, Shimaoka M: Effects of platelet and phospholipids on clot formation activated by a small amount of tissue factor. *Thromb Res.* 2020; 193: 146-153
2. Wada H, Honda G, Kawano N, Uchiyama T, Kawasugi K, Madoiwa S, Takezako N, Suzuki K, Seki Y, Ikezoe T, Iba T, Okamoto K: Severe Antithrombin Deficiency May be Associated With a High Risk of Pathological Progression of DIC With Suppressed

Fibrinolysis. Clin Appl Thromb Hemost. 2020 Jan-Dec

3. Wada H, Shiraki K, Matsumoto T, Shimpo H, Yamashita Y, Shimaoka M: The evaluation of a scoring system for diagnosing atypical hemolytic uremic syndrome - A review analysis for Japanese aHUS - Thrombosis Update. 2020; 1: Dec
4. Ichikawa Y, Wada H, Ezaki E, Tanaka M, Hiromori S, Shiraki S, Moritani I, Yamamoto A, Tashiro H, Shimpo H, Shimaoka M: Elevated D-dimer levels predict a poor outcome in critically ill patients. Clin Appl Thromb Hemost. 2020 Jan-Dec
5. Wada H, Shiraki K, Matsumoto T, Ohishi K, Shimpo H, Sakano Y, Nishii H, Shimaoka M: The evaluation of APTT reagents in reference plasma, recombinant FVIII products; Kovaltry® and Jivi® using CWA, including sTF/FIX assay. Clin Appl Thromb Hemost. (in press)
6. Wada H, Shiraki K, Shimaoka M: The prothrombin time ratio is not a more effective marker for evaluating sepsis - induced coagulopathy than fibrin - related markers. J Thromb Hemost. 2020; 18: 1506-1507.
7. Wada H, Shiraki K, Shimaoka M.: Errors in the diagnosis for DIC due to a statistical misunderstanding. J Thromb Haemost. 2020; 18: 1791-1792.

2) 総説・著書

1. Wada H, Matsumoto T, Ohishi K, Shiraki K, Shimaoka M: Update on the Clot Waveform Analysis. Clin Appl Thromb Hemost. 2020 Jan-Dec; 26

II. 学会発表

1) 特別講演等

8. 和田英夫: DICに対するトロンボモジュリン製剤の臨床試験ならびに市販後調査などの解析、日本血栓止血学会・日本救急医学会ジェントシンポジウム「新しいDIC診療ガイドライン作成への問題点」、第42回日本血栓止血学会学術集会（オンデマンド発表2020年7月）

2) 一般演題

1. Wada H, Honda G, Kawano N, Uchiyama T, Kawasugi K, Madoiwa S, Takezako N, Suzuki K, Seki Y, Ikezoe T, Iba T, Okamoto K: Hypofibrinogenemia is a high risk factor for infectious-type disseminated intravascular coagulation. the XXVIII Virtual Congress of the International Society on Thrombosis and Hemostasis, 2020, July 12-14

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 後天性第 X 因子欠乏症の鑑別

研究分担者 朝倉英策 金沢大学附属病院 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。線溶活性化マーカー PIC の上昇や、PT 延長、第 X 因子活性の低下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、後天性に第 X 因子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。凝固線溶系の検査異常の特徴と出血症状や治療経過との関連について把握する。

COVID-19 では血栓症の合併が病態を悪化させる要因としてよく知られている。一方で、ECMO 装着例や剖検例での報告から、重症例では致命的な出血症状の出現も多い。しかし、COVID-19 における出血の機序は不明である。我々は、全世界から発信されている多数論文の精査を行い、COVID-19 における出血の原因についての検討を行った。

B. 研究方法

対象は、金沢大学附属病院と南砺市民病院の 2 施設において、2005 年 4 月 1 日～2020 年 3 月 31 日の間に全身性 AL アミロイドーシスを診断された全例を対象とした。

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）

2 施設において院内倫理委員会より研究実施の承認を得た。

COVID-19 については、凝固線溶異常に言及している全ての論文を PubMed から抽出して精査した。

C. 研究結果

2 施設で診断された AL アミロイドーシス全例を抽出した。抽出された症例毎に、診断の契機となった症候、化学療法開始前の出血症状の有無、凝固線溶検査所見、基礎疾患、M 蛋白の種類、病理検査所見等を調査した。

| 項目 | 出血群 | 非出血群 | P |
|-----------------------|------------------|------------------|-------|
| | N=8 | N=16 | |
| PT (sec.) | 13.7 (11.9-28.3) | 11.6 (10.3-13.8) | <0.01 |
| APTT (sec.) | 32.3 (24.8-54.7) | 28.3 (22.0-35.6) | 0.11 |
| Fbg (mg/dL) | 322 (148-538) | 341 (233-801) | 0.55 |
| FDP (μ g/mL) | 11.8 (3.1-43.0) | 6.4 (1.0-20.0) | 0.09 |
| D-dimer (μ g/mL) | 2.5 (1.6-19.8) | 2.8 (0.4-8.0) | 0.72 |
| AT (%) | 97 (59-107) | 93 (71-120) | 0.95 |
| TAT (ng/mL) | 7.6 (1.9-58.7) | 4.2 (1.3-13.7) | 0.2 |
| PIC (μ g/mL) | 10.9 (1.3-18.4) | 4.3 (1.1-8.7) | 0.04 |
| α_2 PI (%) | 52 (39-62) | 67 (46-99) | 0.08 |
| PIg (%) | 62 (29-62) | 66 (58-100) | 0.19 |
| Factor X (%) | 47 (6-52) | 90 (76-98) | <0.01 |

その結果、27 例の AL アミロイドーシス（原発性 16 例、骨髄腫合併 10 例、悪性リンパ腫 1 例）が抽出された。年齢中央値は 69 (39-90) 歳、男性 11 例、女性 16 例であり、初診時に出血症状を伴った例が 9 例（以下、「出血群」）、出血症状のない例は 18 例（以下、「非出血群」）であった。出血症状は、消化管出血 3 例、肉眼的血尿 2 例、関節内出血 1 例、皮下出血 3 例であった。そのうち 7 例は出血が初発症状（主訴）であったが、他の 2 例は心不全兆候で発症し、初診時の身体所見

で異常な皮下出血斑を指摘されていた。

出血群は、非出血群と比較して有意に PT 延長 (中央値 13.7 vs. 11.6 秒; $P < 0.01$) と FX 活性低下 (47 vs. 90%; $P < 0.01$) を認め、FDP と PIC が高値であった (それぞれ、11.8 vs. $6.4 \mu\text{g/mL}$; $P = 0.09$ 、10.9 vs. $4.3 \mu\text{g/mL}$; $P = 0.04$)。出血症状と FX 欠乏、PIC 増加の特徴的な凝固線溶所見を伴った AL アミロイドーシスの 1 剖検例では、全身の血管壁に特異的に強いアミロイド沈着を認めていた。

COVID-19 における出血の原因については、多数論文の精査の結果、現時点では以下が出血の原因となっていることを究明した。1) 抗凝固療法の副作用としての出血、2) 線溶亢進型 DIC の合併、3) 血管炎 (血管の脆弱性)、4) 後天性 von Willebrand 症候群の合併、5) 血小板数の低下 (COVID-19 そのもの、DIC、免疫性血小板減少性紫斑病、血球貪食症候群、HIT、薬剤性など)。この中でも、特に線溶亢進型 DIC の合併については、著者自身が気付いていない報告がほとんどであった。

D. 考察

今年度は、AL アミロイドーシスの症例数が更に増えたことにより、統計学的に更に有意な結果を得ることができた。AL アミロイドーシスにおける FX 欠乏の病態は、血管壁に沈着したアミロイド蛋白による FX の吸着であるとされる。一方、FXa が一定の条件下で線溶活性化のトリガーとなり得ることも報告されている。これら一連の機序 (FX の血管壁への吸着→活性化→線溶活性化トリガーとしての消費) により、特徴的な凝固線溶異常と出血傾向を呈している可能性がある。PT 延長、FX 欠乏および線溶亢進が AL アミロイドーシスにおける出血傾向を惹起し得る。その病態の証明については、今後のさらなる検討が必要である。

COVID-19 における血栓症、出血の両者を管理するためには、適切な検査項目の選択が重要であることを明らかにした。

E. 結論

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。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。アミロイド沈着の証明は生検に依らざるをえないが、深部血管にのみ沈着している例があり、その場合は通常生検では検出されないことがある点にも注意が必要である。

COVID-19 に線溶亢進型 DIC を合併するとしばしば大出血をきたすが、適切に診断、加療すること

により救命可能である。適切な検査項目の選択と追跡は極めて重要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

I. 論文発表

1) 原著

- 1) Arahata M, Takamatsu H, Morishita E, Kadohira Y, Yamada S, Ichinose A, Asakura H: Coagulation and fibrinolytic features in AL amyloidosis with abnormal bleeding and usefulness of tranexamic acid. *Int J Hematol.* 2020; 111(4): 550-558.
- 2) Ogawa H, Asakura H: Consideration of Tranexamic Acid Administration to COVID-19 Patients. *Physiol Rev.* 2020; 100(4): 1595-1596.
- 3) Yamada S, Okumura H, Morishita E, Asakura H: Complete hemostasis achieved by factor XIII concentrate administration in a patient with bleeding after teeth extraction as a complication of aplastic anemia and chronic disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2020; 31: 274-278.
- 4) Asakura H, Ogawa H: COVID-19 associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol.* 2021; 113: 45-57.
- 5) Yamada S, Ogawa H, Asakura H: Etiology and management of bleeding during ECMO in a COVID-19 patient. *J Atheroscler Thromb*, in press.
- 6) Yamada S, Asakura H: Management of disseminated intravascular coagulation associated with aortic aneurysm and vascular malformations. *Int J Hematol.* 2021; 113: 15-23.
- 7) Asakura H: Diversity of disseminated intravascular coagulation and selection of appropriate treatments. *Int J Hematol.* 2021; 113: 10-14.
- 8) Asakura H, Ogawa H: Potential of heparin and nafamostat combination therapy for COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18: 1521-1522.
- 9) Asakura H, Ogawa H: Perspective on fibrinolytic therapy in COVID-19: The potential of inhalation therapy against

suppressed-fibrinolytic-type DIC. J Intensive Care. 2020; 8: 71-.

- 10) Ogawa H, Asakura H: The adjunctive therapies for early withdrawal from extracorporeal membrane oxygenation. J Card Surg. 2020; 35: 3671- 3672-.
- 11) Asakura H, Ogawa H: Overcoming bleeding events related to extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19. Lancet Respir Med. 2020; 8(12): e87-8-.
- 12) Takahashi W, Yoneda T, Koba H, Ueda T, Tsuji N, Ogawa H, Asakura H: Potential mechanisms of nafamostat therapy for severe COVID-19 pneumonia with disseminated intravascular coagulation. Int J Infect Dis. 2021;102: 529-531-.

2) 総説

- 1) 朝倉英策: 臨床に直結する凝固線溶検査の第一歩。日本検査血液学会雑誌 2020-;21: 336-343-
- 2) 朝倉英策: COVID-19と検査血液学。日本検査血液学会雑誌 21: 344-357-
- 3) 朝倉英策: COVID-19と凝固検査。日本血栓止血学会誌 2020-;31: 604-618-

II. 学会発表

1) シンポジウム

- 1) 荒幡昌久、朝倉英策: ALアミロイドーシスにおける出血傾向と凝固線溶異常 (第3報)。第15回日本血栓止血学会学術標準化委員会 (SSC) シンポジウム (東京) 2021. 02. 27.
- 2) 朝倉英策、山田真也: COVID-19の凝固線溶異常とその意義。第15回日本血栓止血学会学術標準化委員会 (SSC) シンポジウム (東京) 2021. 02. 27.
- 3) 菅 幸生、朝倉英策: ラット DIC モデルを用いた研究のピットフォール—DIC 誘発物質による病態の違い—。第15回日本血栓止血学会学術標準化委員会 (SSC) シンポジウム (東京) 2021. 02. 27.

2) 講演

- 1) 朝倉英策: COVID-19と検査血液学。第21回日本検査血液学会学術集会 (大会長講演) (金沢) 2020. 7. 11.
- 2) 朝倉英策: 臨床に直結する凝固線溶検査の第一歩。第21回日本検査血液学会学術集会 (大会長講演) (金沢) 2020. 7. 11.

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（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

自己免疫性出血症治療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成
に関する研究

分担研究課題 調査と実験の実施（主に VIII/8 因子抗体症例）

研究分担者 橋口照人 鹿児島大学医歯学総合研究科 教授

研究要旨

原因不明の出血症状をきたす場合、自己免疫性凝固因子欠乏症は必ず鑑別診断に挙がる。自己抗体の証明がなされないままに本症の診断となり免疫抑制薬の投与がなされている症例もある。本症は生命を脅かす重篤な出血をきたす一方、積極的な治療のためには確定診断が必要である。今後、迅速な確定診断法の開発が必須である。

A. 研究目的

自己免疫性凝固因子欠乏症の鑑別診断となりうる病態候補を挙げる

B. 研究方法

原因不明の出血症状をきたした症例の相談を受けるにあたって診断のプロセスと治療介入が適切に実行されているかを検証した。

（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（190041 疫）

C. 研究結果

自己免疫性第 V 因子欠乏症、自己免疫性第 VIII 因子欠乏症（後天性血友病）の診断にあたっては、PT、APTT、クロスミキシングテスト、凝固因子活性の測定がなされ、結果として正しい診断のもとに治療介入がなされていた。しかし、自己免疫性第 XIII 因子欠乏症においては、第 XIII 因子の抗原量のみでの測定にてその確定診断がなされないままに免疫抑制薬が投与された症例、あるいは最終的に自己抗体が証明されなかった第 XIII 因子低下症例や IgA 血管炎において当初、自己免疫性第 XIII 因子欠乏症が鑑別に挙がっていた。

D. 考察

PT、APTT、クロスミキシングテスト、凝固因子活性の測定が有効な自己免疫性凝固因子欠乏症においては正しい診断がなされる確率が高いが最終診断に必要な凝固因子活性および自己抗体の結果を待たずに治療を介入せざるを得ない現状である。自己免疫性第 XIII 因子欠乏症は第 XIII 因子の抗原量の測定のみでは非自己免疫性との鑑別が困難であり診断方法の普及が必要である。

E. 結論

自己免疫性凝固因子欠乏症の診断において簡便に行なえる自己抗体の証明法の確立が必須の課題である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

I. 論文発表

1) 原著

なし

2) 総説・著書

なし

II. 学会発表

1) 特別講演等

1. T. Hashiguchi.
Coagulation Factor XIII Disorder.
APSTH, Korea, 2021

2) 一般演題

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1). 特許取得

なし

2). 実用新案登録

なし

3). その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

分担研究課題 von Willebrand因子抗体症例の調査と実験の実施

研究分担者 小川 孔幸 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。

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。その中で自己抗体産生に起因したAVWSが、自己免疫性von Willebrand因子欠乏症(AiVWD＝厚労省指定難病288-3)と定義される。AVWSの基礎疾患としては、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、強い抵抗力により高分子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(AiVWD)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。尚、当院では今年度、AiF8D症例を3名、非免疫性のAVWSを1名、後天性フィブリノゲン欠乏症を1名経験した。

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2020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AVWD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758文献がヒットし、内容を目視で確認したところ、427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、2019年 42件、2020年 41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AVWD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 243件(24.3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。特に2020年に発表された論文の半分以上(25/41文献)は体外循環に関連したAVWSに関するものであった。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AiVWD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。AiVWD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。AiVWD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AiVWD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

AiVWD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

I. 論文発表

1) 原著

1. Ogawa Y, Ynagisawa K, Nauto C, Uchiumi H, Ishizaki T, Shimizu H, Gohda F, Ieko M, Ichinose A, Handa H. Overshoot of FVIII activity in patients with acquired hemophilia A who achieve complete remission. *Int J Hematol.* 2020; 111: 544-549,-.
2. 松本彬, 小川孔幸, 尾崎司, 惣宇利正善, 柳澤邦雄, 石崎卓馬, 内藤千晶, 石川哲也, 宮澤悠里, 清水啓明, 井上まどか, 早川昌基, 村上正巳, 一瀬白帝, 半田寛. 血液透析導入後早期に発症した自己免疫性凝固第V/5因子欠乏症の管理. *臨床血液.* 2020年; 61(5): 445-450.

2) 総説

1. 小川孔幸. 自己免疫性後天性凝固第XIII/13因子欠乏症. *臨床血液.* 2020年;61(7): 799-808,-.

II. 学会発表

1) 特別講演等

1. 小川孔幸. 「いつか、どこかで、あなたも遭遇する：後天性血友病Aの診断と治療」. 第64回日本輸血・細胞治療学会近畿支部総会（ランチョンセミナー）、奈良、2020年11月21日.

2) 一般演題

1. 杉崎真人, 小川孔幸, 尾崎司, 惣宇利正善, 明石直樹, 石川哲也, 内藤千晶, 小林宜彦, 宮澤悠里, 石崎卓馬, 一瀬白帝, 半田寛. 経時的な抗FXIII自己抗体の測定をガイドとして治療を遂行した自己免疫性凝固第XIII因子欠乏症. 第42回日本血栓止血学会学術集会、大阪、2020年6月18日-20日
2. 明石直樹, 小川孔幸, 尾崎司, 惣宇利正善, 杉崎真人, 石川哲也, 内藤千晶, 小林宜彦, 宮澤悠里, 石崎卓馬, 朝倉英策, 一瀬白帝, 半田寛. 後天性凝固第X因子欠乏, 線溶異常を契機にALアミロイドーシスの診断に至った一症例. 第42回日本血栓止血学会学術集会、大阪、2020年6月18日-20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

V. 研究成果の刊行に関する一覧表

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 |
|---|---|--------------------------|-------|-------------|-----------|
| Ichinose A, Osa ki T, Sourì M. | Autoimmune Coagulation Factor X Deficiency as a Rare Acquired Hemorrhagic Disorder: A Literature Review. | Thromb Haemost. | | | in press. |
| Ichinose A, Osa ki T, Sourì M. | Pathological coagulation parameters in as many as 54 patients with autoimmune acquired factor XIII deficiency due to anti-factor XIII autoantibodies. | Haemophilia. | | | in press. |
| 一瀬 白帝 | 【自己免疫性凝固因子欠乏症の全て 第1回】自己免疫性凝固因子欠乏症とは(解説/特集) | Thrombosis Medicine. | | | 印刷中 |
| 一瀬 白帝 | 【指定難病に見る出血・凝固の異常-病態研究と診療】自己免疫性後天性凝固因子欠乏症(指定難病288)(解説/特集) | Thrombosis Medicine. | 11(1) | 27-38 | 2021 |
| Wada H, Shiraki K, Matsumoto T, Ohishi K, Shimpo H, Shimaoka M. | Effects of platelet and phospholipids on clot formation activated by a small amount of tissue factor. | Thromb Res. | 193 | 146-153 | 2020 |
| Wada H, Shiraki K, Matsumoto T, Shimpo H, Yamashita Y, Shimaoka M. | The evaluation of a scoring system for diagnosing atypical hemolytic uremic syndrome - A review analysis for Japanese and US. | Thrombosis Update. | | Open access | 2020 |
| Ichikawa Y, Wada H, Ezaki E, Tanaka M, Hiromori S, Shiraki S, Moritani I, Yamamoto A, Tashiro H, Shimpo H, Shimaoka M. | Elevated D-dimer levels predict a poor outcome in critically ill patients. | Clin Appl Thromb Hemost. | 26 | Open access | 2020 |

| | | | | | |
|--|---|---------------------------------|--------|-------------|-----------|
| Wada H, Shiraki K, Shimaoka M. | The prothrombin time ratio is not a more effective marker for evaluating sepsis-induced coagulopathy than fibrin-related markers. | J Thromb Hemost. | 18 | 1506-1507 | 2020 |
| Wada H, Shiraki K, Shimaoka M. | Errors in the diagnosis for DIC due to a statistical misunderstanding. | J Thromb Hemost. | 18 | 1791-1792 | 2020 |
| Wada H, Matsumoto T, Ohishi K, Shiraki K, Shimaoka M. | Update on the Clot Waveform Analysis. | Clin Appl Thromb Hemost. | 26 | Open access | 2020 |
| Arahata M, Takamatsu H, Morishita E, Kadohira Y, Yamada S, Ichinose A, Asakura H. | Coagulation and fibrinolytic features including AL amyloidosis with abnormal bleeding and usefulness of tranexamic acid. | Int J Hematol. | 111(4) | 550-558 | 2020 |
| Ogawa H, Asakura H. | Consideration of Tranexamic Acid Administration to COVID-19 Patients. | Physiol Rev. | 100(4) | 1595-1596 | 2020 |
| Yamada S, Okumura H, Morishita E, Asakura H. | Complete hemostasis achieved by factor XIII concentrate administration in a patient with bleeding after teeth extraction as a complication of aplastic anemia and chronic disseminated intravascular coagulation. | Blood Coagulation Fibrinolysis. | 31 | 274-278 | 2020 |
| Asakura H, Ogawa H. | COVID-19 associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. | Int J Hematol. | 113 | 45-57 | 2021 |
| Yamada S, Ogawa H, Asakura H. | Etiology and management of bleeding during ECMO in a COVID-19 patient. | J Atherosclerosis Thromb. | | | in press. |
| Ogawa Y, Yagisawa K, Nauto C, Uchiumi H, Ishizaki T, Shimizu H, Gohda F, Iwano M, Ichinose A, Handa H. | Overshoot of FVIII activity in patients with acquired hemophilia A who achieve complete remission. | Int J Hematol. | 111 | 544-549 | 2020 |

| | | | | | |
|---|---|-------------|--------------|----------------|-------------|
| <p>松本彬, 小川孔幸, 尾崎司, 惣宇利正善, 柳澤邦雄, 石崎卓馬, 内藤千晶, 石川哲也, 宮澤悠里, 清水啓明, 井上まどか, 早川昌基, 村上正巳, 一瀬白帝, 半田寛.</p> | <p>血液透析導入後早期に発症した自己免疫性凝固第V/5因子欠乏症の管理.</p> | <p>臨床血液</p> | <p>61(5)</p> | <p>445-450</p> | <p>2020</p> |
| <p>小川孔幸</p> | <p>【総説】自己免疫性後天性凝固第XIII/13因子欠乏症.</p> | <p>臨床血液</p> | <p>61(7)</p> | <p>799-808</p> | <p>2020</p> |

IV. 資料集

- 資料 A. アンケート往復ハガキ
- 資料 B. 全国アンケート調査の内訳
- 資料 C. アンケート（二次調査）用紙
- 資料 D. 報告症例のまとめ
- 資料 E. 難プラデータベースログイン画面
- 資料 F. リーフレット配布・HP 掲載した関連学会
- 資料 G. Haemophilia (Ichinose A ら) 始頁
- 資料 H. Thrombosis and Haemostasis (Ichinose A ら) 始頁
- 資料 I. Thrombosis Medicine (一瀬 白帝) 始頁
- 資料 J. 第 1 回班会議配布資料リスト
- 資料 K. 第 2 回班会議議事次第
- 資料 L. 第 3 回班会議議事次第
- 資料 M. 改訂版 AiF13D 診断基準
- 資料 N. Thrombosis Research (Wada H ら) 始頁
- 資料 O. 改訂版 AiF5D 診断基準
- 資料 P. 提出版 AiF10D 診断基準(案)

※ 次ページ以降に資料等を添付した。

資料 A. アンケート往復ハガキ

郵便往復はがき（往信）



日常診療中に該当する症例に遭遇された場合は、速慮なくご相談ください

〒990-9585 山形市飯田西二丁目二番二号

山形大学医学部 公衆衛生学・衛生学講座内

「均てん化」研究班 事務局

FAX: (023) 628-5280

E-mail: bunbyo@mws.id.yamagata-u.ac.jp

お願い：このアンケートは、他科に回さず、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

2020/10/1

※ 自己免疫性第XIII/13因子欠乏症、後天性血友病(自己免疫性第VIII/8因子欠乏症)、自己免疫性第V/5因子欠乏症(インヒビター)、自己免疫性第X/10因子欠乏症、自己免疫性フォン・ヴィレブランド(VW)症候群、自己免疫性 α_2 プラスミンインヒビター(α_2 PI)欠乏症、自己免疫性プラスミンゲンアクチベーターインヒビター-1(PAI-1)欠乏症など

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「繰り返す後天性」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。)

施設名()

診療科名()

記入者名()

メールアドレスあるいは連絡先
()

「ある」と回答された方のみ後日詳しいアンケート(二次調査)を送信いたします。

ご協力ありがとうございました。

11月2日(月)までに返送してください。

料金受取人払郵便



差出有効期間
2020年11月
30日まで
(切手不要)

(受取人)

山形市飯田西二丁目二番二号

山形大学医学部

公衆衛生学・衛生学講座内

「均てん化」研究班 事務局 行

返送者住所



郵便往復はがき (返信)

9 9 0-9 7 9 0

血液内科、循環器内科、
皮膚科、整形外科、救急部 の先生方

令和2年10月吉日

出血性後天性凝固異常症のアンケートへのご協力と検体提供のお願い

拝啓

初秋の候、先生方におかれましては益々御健勝のことと存じます。

さて、早速ですが、繰り返す後天性の重篤な出血を呈する症例が増えつつあることから、私共は厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）「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（略称：均てん化）」研究班の調査研究を実施中です。

そこで、皆様がここ約1年間（令和元年10月以降）に、「出血性後天性凝固異常症」疑いの症例を診療されたご経験についてお尋ねします。主に第V/5因子、第X/10因子、第XIII/13因子、第VIII/8因子、von Willebrand因子、 α_2 プラスミンインヒビター、プラスミノゲンアクチベーターインヒビター1などの後天性欠乏症を対象とします。

返信用ハガキのご回答を令和2年11月2日(月)までに、ご返送ください。

本疾患の実態を調べ、迅速に確定診断する方法を改良するために不可欠な調査ですので、ご協力くださいますよう、くれぐれもよろしくお願い申し上げます。なお、本調査活動の成果は、厚労省指定難病への追加や診断基準の改訂として活かされております。

[平成27年7月1日施行の指定難病（新規・更新）URL

<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000079293.html>

告示番号288：自己免疫性後天性凝固因子欠乏症]

厚生労働科学研究費補助金「均てん化」研究班代表 一瀬 白帝 拝

資料B. 全国アンケート調査の内訳

令和2年度 出血性後天性凝固異常症についての全国アンケート

| 送付先 | R2.9送付件数 | 有効送付数 | 回答数 | 回答率=回答件数/(送付数-返送件数)×100 | 診察あり※ | 診察あり報告件数※ | 診察なし※ | 無効(返送数) | |
|-----------|----------|-------|-----|-------------------------|-------|-----------|-------|---------|---|
| 県立病院 | 循環器内科 | 98 | 97 | 30 | 30.9 | 2 | 2 | 28 | 1 |
| | 整形外科 | 98 | 96 | 32 | 33.3 | 0 | 0 | 32 | 2 |
| | 救急部 | 41 | 41 | 11 | 26.8 | 1 | 1 | 10 | 0 |
| | 皮膚科 | 81 | 79 | 36 | 45.6 | 0 | 0 | 35 | 2 |
| 国立病院 | 循環器内科 | 78 | 78 | 19 | 24.4 | 0 | 0 | 19 | 0 |
| | 整形外科 | 68 | 67 | 30 | 44.8 | 1 | 1 | 29 | 1 |
| | 救急部 | 22 | 22 | 4 | 18.2 | 0 | 0 | 4 | 0 |
| | 皮膚科 | 57 | 57 | 24 | 42.1 | 0 | 0 | 24 | 0 |
| 大学病院 | 循環器内科 | 122 | 121 | 22 | 18.2 | 0 | 0 | 22 | 1 |
| | 整形外科 | 122 | 122 | 47 | 38.5 | 0 | 0 | 47 | 0 |
| | 救急部 | 114 | 114 | 26 | 22.8 | 0 | 0 | 26 | 0 |
| | 皮膚科 | 118 | 118 | 52 | 44.1 | 0 | 0 | 52 | 0 |
| 赤十字病院 | 循環器内科 | 82 | 81 | 17 | 21.0 | 0 | 0 | 17 | 1 |
| | 整形外科 | 77 | 76 | 29 | 38.2 | 0 | 0 | 29 | 1 |
| | 救急部 | 28 | 27 | 4 | 14.8 | 0 | 0 | 4 | 1 |
| | 皮膚科 | 67 | 65 | 29 | 44.6 | 1 | 1 | 28 | 2 |
| 個人 | 537 | 528 | 122 | 23.1 | 11 | 11 | 111 | 9 | |
| 主治医 | 103 | 99 | 31 | 31.3 | 8 | 8 | 23 | 4 | |
| 研究班 | 42 | 42 | 21 | 50.0 | 6 | 6 | 15 | 0 | |
| その他(相談のみ) | 56 | 53 | 23 | 43.4 | 17 | 17 | 6 | 3 | |
| 合計 | 2,011 | 1,983 | 609 | 30.7 | 47 | 47 | 561 | 28 | |

※症例数

| | | | | | | | | |
|---------------|-------|-------|-----|------|----|----|-----|----|
| 循環器内科 | 380 | 377 | 88 | 23.3 | 2 | 2 | 86 | 3 |
| 整形外科 | 365 | 361 | 138 | 38.2 | 1 | 1 | 137 | 4 |
| 救急部 | 205 | 204 | 45 | 22.1 | 1 | 1 | 44 | 1 |
| 皮膚科 | 323 | 319 | 141 | 44.2 | 1 | 1 | 139 | 4 |
| 個人 | 537 | 528 | 122 | 23.1 | 11 | 11 | 111 | 9 |
| 主治医 | 103 | 99 | 31 | 31.3 | 8 | 8 | 23 | 4 |
| 有所見報告者(重複を除く) | 42 | 42 | 21 | 50.0 | 6 | 6 | 15 | 0 |
| その他(相談のみ) | 56 | 53 | 23 | 43.4 | 17 | 17 | 6 | 3 |
| 合計 | 2,011 | 1,983 | 609 | 30.7 | 47 | 47 | 561 | 28 |

資料C. アンケート（二次調査）用紙

お願い：このアンケートは、他科に回さず、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

2020/11/2

※ 自己免疫性第XIII/13因子欠乏症、後天性血友病(自己免疫性第VIII/8因子欠乏症)、自己免疫性第V/5因子欠乏症(インヒビター)、自己免疫性第X/10因子欠乏症、自己免疫性フォン・ヴィレブランド(VW)症候群、自己免疫性 α_2 プラスミンインヒビター(α_2 PI)欠乏症、自己免疫性プラスミゲンアクチバーターインヒビター-1(PAI-1)欠乏症など

施設名(コピペ) 診療科名(コピペ) 記入者名(コピペ) 通算番号()
 メールアドレスあるいは連絡先(コピペ)

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？

有る ・ ない

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13因子(F13)、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 長四角 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、⑤～⑨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 (2000年 月 日) 活性値 (%) 抗原量 (%)
 b. () 因子 測定年月日 (2000年 月 日) 活性値 (%) 抗原量 (%)
 c. () 因子 測定年月日 (2000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. 2000年 月 日 | F13 活性 (%) | F13 抗原量 (%) | |
| b. 2000年 月 日 | F13-B 抗原量 (%) | F13 インヒビター (無・有 ; 力価) | U/mL |
| c. 2000年 月 日 | F10 活性 (%) | F10 インヒビター (無・有 ; 力価) | U/mL |
| d. 2000年 月 日 | F8 活性 (%) | F8 インヒビター (無・有 ; 力価) | U/mL |
| e. 2000年 月 日 | F5 活性 (%) | F5 インヒビター (無・有 ; 力価) | U/mL |
| f. 2000年 月 日 | Fibrinogen 量 (mg/dL) | 測定方法 () | |
| g. 2000年 月 日 | α_2 PI 活性 (%) | α_2 PI 抗原量 (% ;) | μ g/mL |
| h. 2000年 月 日 | FDP (μ g/mL) | | |
| i. 2000年 月 日 | D-dimer (μ g/mL) | | |
| j. 2000年 月 日 | PIC* (μ g/mL) | *プラスミン・ α_2 PI 複合体 | |
| k. 2000年 月 日 | 総 PAI-1 抗原量 (ng/mL) | | |
| l. 2000年 月 日 | VW 因子活性 (%) | VW 因子抗原量 (% ;) | μ g/mL |
| m. 2000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 長四角 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、ワーキング様出血などの出血の性状・特徴、創傷治癒の異常(遅延、異常肉芽等)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 長四角 で囲む)。

薬剤 [a.血液製剤(名前)、 b.免疫抑制薬(名前)、 c.抗線溶薬(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 (難治性疾患政策研究事業) 自己免疫性出血症治療の「均てん化」班 代表 一瀬 白帝
 12月2日(水)までに返信してください。

| | | | | | | | | | |
|----|----|------------------------------|------|------|---|--|---|---|---|
| 17 | ある | 男 85才 (基礎疾患: 糖尿病、高血圧、慢性腎臓病) | 測定した | 測定した | <ul style="list-style-type: none"> a. F13因子 測定年月日 (2020年10月25日) 活性量 (73%) b. F13因子 測定年月日 (2020年10月25日) F13活性 (84.4%) c. F13因子 測定年月日 (2020年10月22日) F13活性 (80.7%) d. F13因子 測定年月日 (2020年10月22日) Fibrinogen (346 mg/dL) e. F13因子 測定年月日 (2020年10月22日) FDP (2.5μg/mL) f. F13因子 測定年月日 (2020年10月22日) D-dimer (0.8μg/mL) g. F13因子 測定年月日 (2020年10月22日) PT/C (0.6) h. F13因子 測定年月日 (2020年10月22日) VWF因子活性 (268%) i. F13因子 測定年月日 (2020年10月22日) VWF因子抗原量 (255%) j. F13因子 測定年月日 (2020年10月22日) ルーブスアンチコアグラント (汚染名: DRVT) (無: 単位) | 出血部位① (a. 肺動脈、出血部位② (c. その他、肺動脈)) | 薬剤 (a. 血液凝固剤、b. 血小板抑制剤、c. 抗血小板薬、d. 止血薬) (b. 3ヶ月) 効果、その後 (a. 止血が得られた) | ADL低下 認知の進行 | |
| 18 | ある | 男 87才 (基礎疾患: 糖尿病、高血圧、慢性腎臓病) | 測定した | 測定した | <ul style="list-style-type: none"> a. F13因子 測定年月日 (2020年4月22日) 活性量 (48%) b. F13因子 測定年月日 (2020年4月22日) F13活性 (19%) c. F13因子 測定年月日 (2020年4月22日) Fibrinogen (282 mg/dL) d. F13因子 測定年月日 (2020年4月22日) FDP (150 μg/mL) e. F13因子 測定年月日 (2020年4月22日) D-dimer (0.8μg/mL) f. F13因子 測定年月日 (2020年4月22日) PT/C (1.1) g. F13因子 測定年月日 (2020年4月22日) VWF因子活性 (257%) h. F13因子 測定年月日 (2020年4月22日) VWF因子抗原量 (282) i. F13因子 測定年月日 (2020年4月22日) ルーブスアンチコアグラント (汚染名: DRVT) (無: 単位) | 出血部位① (a. 肺動脈、出血部位② (c. その他、肺動脈)) | 薬剤 (a. 血液凝固剤、b. 血小板抑制剤、c. 抗血小板薬、d. 止血薬) (b. 3ヶ月) 効果、その後 (a. 止血が得られた、c. その他、安静で止血薬因子用量が変更) | ADL低下 認知の進行 | |
| 19 | ある | 男 78才 (基礎疾患: 糖尿病、高血圧、慢性腎臓病) | 測定した | 測定した | <ul style="list-style-type: none"> a. F13因子 測定年月日 (2020年2月23日) 活性量 (19%) b. F13因子 測定年月日 (2020年2月23日) F13活性 (19%) c. F13因子 測定年月日 (2020年2月23日) Fibrinogen (388.1 mg/dL) d. F13因子 測定年月日 (2020年2月23日) FDP (63 μg/mL) e. F13因子 測定年月日 (2020年2月23日) D-dimer (242 μg/mL) f. F13因子 測定年月日 (2020年2月23日) VWF因子活性 (240%) g. F13因子 測定年月日 (2020年2月23日) VWF因子抗原量 (240%) h. F13因子 測定年月日 (2020年2月23日) ルーブスアンチコアグラント (汚染名: DRVT) (無: 単位) | 出血部位① (a. 皮下、出血部位② (b. 肺動脈、出血部位③ (c. その他、肺動脈)) | 薬剤 (a. 血液凝固剤、b. 血小板抑制剤、c. 抗血小板薬、d. 止血薬) (b. 3ヶ月) 効果、その後 (a. 止血が得られた、c. その他、安静で止血薬因子用量が変更) | 薬剤 (a. 血液凝固剤、b. 血小板抑制剤、c. 抗血小板薬、d. 止血薬) (b. 3ヶ月) 効果、その後 (a. 止血が得られた、c. その他、安静で止血薬因子用量が変更) | 薬剤 (a. 血液凝固剤、b. 血小板抑制剤、c. 抗血小板薬、d. 止血薬) (b. 3ヶ月) 効果、その後 (a. 止血が得られた、c. その他、安静で止血薬因子用量が変更) |
| 20 | ある | 男 85才 (基礎疾患: 糖尿病、高血圧) | 測定した | 測定した | <ul style="list-style-type: none"> a. F13因子 測定年月日 (2019年10月25日) 活性量 (25%) b. F13因子 測定年月日 (2019年10月25日) F13活性 (69%) c. F13因子 測定年月日 (2019年10月25日) Fibrinogen (563.0 mg/dL) d. F13因子 測定年月日 (2019年10月25日) FDP (5.6 μg/mL) e. F13因子 測定年月日 (2019年10月25日) D-dimer (420 μg/mL) f. F13因子 測定年月日 (2019年10月25日) PT/C (1.1) g. F13因子 測定年月日 (2019年10月25日) VWF因子活性 (200%) h. F13因子 測定年月日 (2019年10月25日) VWF因子抗原量 (200%) i. F13因子 測定年月日 (2019年10月25日) ルーブスアンチコアグラント (汚染名: DRVT) (無: 単位) | 出血部位① (a. 皮下、出血部位② (b. 肺動脈、出血部位③ (c. その他、肺動脈)) | 薬剤 (a. 血液凝固剤、b. 血小板抑制剤、c. 抗血小板薬、d. 止血薬) (b. 3ヶ月) 効果、その後 (a. 止血が得られた、c. その他、安静で止血薬因子用量が変更) | 薬剤 (a. 血液凝固剤、b. 血小板抑制剤、c. 抗血小板薬、d. 止血薬) (b. 3ヶ月) 効果、その後 (a. 止血が得られた、c. その他、安静で止血薬因子用量が変更) | 薬剤 (a. 血液凝固剤、b. 血小板抑制剤、c. 抗血小板薬、d. 止血薬) (b. 3ヶ月) 効果、その後 (a. 止血が得られた、c. その他、安静で止血薬因子用量が変更) |
| 21 | ある | 女 61才 (基礎疾患: 糖尿病、高血圧、慢性腎臓病) | 測定した | 測定した | <ul style="list-style-type: none"> a. F13因子 測定年月日 (2020年3月31日) 活性量 (37%) b. F13因子 測定年月日 (2020年3月31日) F13活性 (24%) c. F13因子 測定年月日 (2020年3月31日) Fibrinogen (586 mg/dL) d. F13因子 測定年月日 (2020年3月31日) FDP (33.9μg/mL) e. F13因子 測定年月日 (2020年3月31日) D-dimer (28.9μg/mL) f. F13因子 測定年月日 (2020年3月31日) VWF因子活性 (365%) g. F13因子 測定年月日 (2020年3月31日) VWF因子抗原量 (365%) h. F13因子 測定年月日 (2020年3月31日) ルーブスアンチコアグラント (汚染名: DRVT) (無: 単位) | 出血部位① (a. 皮下、出血部位② (b. 肺動脈、出血部位③ (c. その他、肺動脈)) | 薬剤 (a. 血液凝固剤、b. 血小板抑制剤、c. 抗血小板薬、d. 止血薬) (b. 3ヶ月) 効果、その後 (a. 止血が得られた、c. その他、安静で止血薬因子用量が変更) | 薬剤 (a. 血液凝固剤、b. 血小板抑制剤、c. 抗血小板薬、d. 止血薬) (b. 3ヶ月) 効果、その後 (a. 止血が得られた、c. その他、安静で止血薬因子用量が変更) | 薬剤 (a. 血液凝固剤、b. 血小板抑制剤、c. 抗血小板薬、d. 止血薬) (b. 3ヶ月) 効果、その後 (a. 止血が得られた、c. その他、安静で止血薬因子用量が変更) |
| 22 | ある | 男 85才 (基礎疾患: 糖尿病、高血圧、慢性腎臓病) | 測定した | 測定した | <ul style="list-style-type: none"> a. F13因子 測定年月日 (2020年4月21日) 活性量 (10.9%) b. F13因子 測定年月日 (2020年4月21日) F13活性 (<10.9%) c. F13因子 測定年月日 (2020年4月21日) Fibrinogen (883 mg/dL) d. F13因子 測定年月日 (2020年4月21日) FDP (0.8 μg/mL) e. F13因子 測定年月日 (2020年4月21日) D-dimer (0.6 μg/mL) f. F13因子 測定年月日 (2020年4月21日) VWF因子活性 (170%) g. F13因子 測定年月日 (2020年4月21日) VWF因子抗原量 (170%) h. F13因子 測定年月日 (2020年4月21日) ルーブスアンチコアグラント (汚染名: DRVT) (無: 単位) | 出血部位① (a. 皮下、出血部位② (b. 肺動脈、出血部位③ (c. その他、肺動脈)) | 薬剤 (a. 血液凝固剤、b. 血小板抑制剤、c. 抗血小板薬、d. 止血薬) (b. 3ヶ月) 効果、その後 (a. 止血が得られた、c. その他、安静で止血薬因子用量が変更) | 薬剤 (a. 血液凝固剤、b. 血小板抑制剤、c. 抗血小板薬、d. 止血薬) (b. 3ヶ月) 効果、その後 (a. 止血が得られた、c. その他、安静で止血薬因子用量が変更) | 薬剤 (a. 血液凝固剤、b. 血小板抑制剤、c. 抗血小板薬、d. 止血薬) (b. 3ヶ月) 効果、その後 (a. 止血が得られた、c. その他、安静で止血薬因子用量が変更) |
| 23 | ある | 女性 87才 (基礎疾患: 糖尿病、高血圧、慢性腎臓病) | 測定した | 測定した | <ul style="list-style-type: none"> a. F13因子 測定年月日 (2020年3月14日) 活性量 (70%) b. F13因子 測定年月日 (2020年3月14日) F13活性 (70%) c. F13因子 測定年月日 (2020年3月14日) Fibrinogen (700 mg/dL) d. F13因子 測定年月日 (2020年3月14日) FDP (150 μg/mL) e. F13因子 測定年月日 (2020年3月14日) D-dimer (0.8 μg/mL) f. F13因子 測定年月日 (2020年3月14日) VWF因子活性 (257%) g. F13因子 測定年月日 (2020年3月14日) VWF因子抗原量 (257%) h. F13因子 測定年月日 (2020年3月14日) ルーブスアンチコアグラント (汚染名: DRVT) (無: 単位) | 出血部位① (a. 皮下、出血部位② (b. 肺動脈、出血部位③ (c. その他、肺動脈)) | 薬剤 (a. 血液凝固剤、b. 血小板抑制剤、c. 抗血小板薬、d. 止血薬) (b. 3ヶ月) 効果、その後 (a. 止血が得られた、c. その他、安静で止血薬因子用量が変更) | 薬剤 (a. 血液凝固剤、b. 血小板抑制剤、c. 抗血小板薬、d. 止血薬) (b. 3ヶ月) 効果、その後 (a. 止血が得られた、c. その他、安静で止血薬因子用量が変更) | 薬剤 (a. 血液凝固剤、b. 血小板抑制剤、c. 抗血小板薬、d. 止血薬) (b. 3ヶ月) 効果、その後 (a. 止血が得られた、c. その他、安静で止血薬因子用量が変更) |

| | | | | | | | | | |
|----|----|-----------------------------------|--|------|--|--|---|---|--|
| 30 | ある | 男 年齢73才 基礎疾患(有 痔瘻名 骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍) | 測定した 2020年9月19日出血時間(1分30秒)測定方法(Duke法) | 測定した | a. F13因子 2020年8月12日 活性値(16%) a. 13因子 2020年8月12日 活性値(16%) | c. 2020年8月12日 F13活性 (79.9%) d. 2020年8月12日 F8活性 (113%) e. 2020年8月12日 F5活性 (94.1%) f. 2020年8月12日 Fibrinogen(155mg/dL) g. 2020年8月12日 FDP(92.3µg/mL) h. 2020年8月13日 D-dimer(27.6µg/mL) i. 2020年8月13日 PIC*(6.5 µg/mL)*プラスミン・α2PI濃合体 k. 2020年8月13日 総PAI-1抗原量(12ng/mL) l. 2020年8月12日 VW因子活性(126%) | 出血部位(1) (a.皮下 f.その他) 出血部位(2) (a.下肢、b.体幹、c.上肢 e.その他:眼球結膜) 出血の誘因(無) | 薬剤[a.血液製剤(フィボガミン)、b.免疫抑制剤 薬剤(プレドニゾン)] 薬剤の使用期間(c.6ヶ月) 効果・予後(a.止血が得られた) | なし |
| 31 | ある | 男 年齢70才 基礎疾患(有 痔瘻名 口唇癌) | 測定した 2020年9月18日出血時間(1分30秒)測定方法(Duke法) | 測定した | a. F13因子 2020年9月18日 活性値(7%) a. F13因子 2020年9月18日 活性値(7%) | a. 2020年10月5日 F13活性 (8%) F13抗原量(99ng/dL) b. 2020年10月5日 F13-B抗原量(検出限界以下%) F13-A抗原量(検出限界以下%) c. 2020年9月18日 F8活性 (104%) F8インヒビター(無) d. 2020年10月5日 F5活性 (49%) e. 2020年10月5日 Fibrinogen(257mg/dL) f. 2020年10月5日 α2PI活性 (93%) g. 2020年10月5日 FDP(28µg/mL) h. 2020年10月5日 D-dimer(8.60µg/mL) i. 2020年10月5日 PIC*(0.5µg/mL)*プラスミン・α2PI濃合体 k. 2020年10月5日 総PAI-1抗原量(23ng/mL) l. 2020年9月18日 VW因子活性(242%) m. 2020年10月5日 ルーミスアンチコグラーント(方法名: dRVVT)(無) | 出血部位(1) (a.皮下) 出血部位(2) (a.下肢、b.体幹) 出血の誘因(無) | 処置の期間(d.その他:1週間) 効果・予後(a.止血が得られた) | |
| 32 | ある | 女 71歳 基礎疾患(有 オーストラリア産 痙攣性心筋症) | 測定した | 測定した | a. F10因子 2020年10月28日 活性値(60%) a. F10因子 2020年10月28日 活性値(60%) | a. 2020年10月28日 F13活性 (131%) b. 2020年10月28日 F10活性 (60%) c. 2020年10月28日 F8活性 (71%) d. 2020年10月28日 F5活性 (80%) e. 2020年10月28日 Fibrinogen量(213mg/dL) f. 2020年10月28日 D-dimer(0.5µg/mL) g. 2020年10月28日 PIC*(0.4µg/mL) h. 2020年10月28日 総PAI-1抗原量(48ng/mL) i. 2020年10月28日 VW因子活性(118%) | 出血部位(1) (f.その他:鼻出血) 出血部位(2) (a.その他:胃血管腫) 出血の誘因(有 c.薬剤:リクシアナ) | 処置(b.その他:鼻腔内強約止血) 処置の期間(d.その他:何年にも渡り、時々旅行) 効果・予後(a.止血が得られた) | オーストラリア産でよいかどうか、F10低下は軽度、PT/APTTは延長しているが、F10欠乏症とまではいえないかどうか、CHADS2スコア 2点、HAS-BLED 3点、左心耳閉鎖性血栓のリスクはどうか。 |

資料 E. 難プラデータベースログイン画面

出血症診療の実態調査

RADDAR-J
RARE DISEASE DATA REGISTRY OF JAPAN

ログインID
パスワード

[ログイン](#)
[パスワードを忘れた方はこちらへ](#)

[お問い合わせ・FAQ](#)

資料 F. リーフレット配布・HP 掲載した関連学会

ポスターを掲示した学会

2020年度

| 会期 | 学会名 | 会場 | ポスター発送部数 | 発送年月日 |
|-------------------------|--------------------|-------|------------|----------|
| 1 2020年11月18日(水)～20日(金) | 第48回日本救急医学会総会・学術集会 | 岐阜長良川 | ポスター表裏1部ずつ | R2/11/12 |

リーフレットを配布した学会

| 会期 | 学会名 | 会場 | ポスター・リーフレット発送部数 | 発送年月日 |
|-------------------------|-------------------|---------|-------------------|----------|
| 1 2020年11月19日(木)～22日(日) | 第67回日本臨床検査医学会学術集会 | 盛岡市 | ポスター表裏1部ずつチラシ200部 | R2/11/13 |
| 2 2021年 3月26日(金)～28日(日) | 第85回日本循環器学会学術集会 | パシフィコ横浜 | ポスター表裏1部ずつチラシ200部 | R3/3/19 |

リーフレットを学会のホームページに掲載した学会

| 会期 | 学会名 | 会場 | |
|-------------------------|---------------------|-------------|---------------------------|
| 1 2020年11月20日(金)～22日(日) | 第62回日本小児血液・がん学会学術集会 | ビッグバレットふくしま | チラシ表裏と均てん化事務局のHPを学会のHPに掲載 |

Pathological coagulation parameters in as many as 54 patients with autoimmune acquired factor XIII deficiency due to anti-factor XIII autoantibodies

Akitada Ichinose^{1,2}  | Tsukasa Osaki^{1,2,3} | Masayoshi Souri^{1,2,3}

¹Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan

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

³Department of Public Health and Hygiene, Yamagata University Graduate School of Medical Science, Yamagata, Japan

Correspondence

Akitada Ichinose, Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, 990-9585 Japan.
Email: aichinos@med.id.yamagata-u.ac.jp

Funding information

This study was supported in part by research aids from the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare (MHLW) and the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT)

Abstract

Introduction: Autoimmune factor XIII (FXIII) deficiency (AiF13D) due to anti-FXIII autoantibodies is an extremely rare, life-threatening bleeding disorder that mostly occurs in the elderly. The number of patients diagnosed with AiF13D has been increasing in Japan, probably because of the nationwide survey on AiF13D supported by the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare.

Aim: To explore the pathologic characteristics of coagulation parameters in AiF13D.

Methods: AiF13D-suspected cases were consulted, and underwent unified/integrated coagulation screening and were definitively diagnosed as AiF13D separately.

Results: AiF13D patients had lower FXIII antigen levels than non-AiF13D patients, but their values overlapped. Among a series of 22-item screening tests and their resulting parameters, the 'FXIII inhibitory potential' yielded by a 1:1 mixing test of the patient's and healthy control's plasma and its 'residual FXIII activity' in 54 AiF13D cases were most distinguishable from 139 non-AiF13D cases, followed by FXIII activity per se and FXIII-specific activity. While the cross-linked α_2 -plasmin inhibitor level reduced, the levels of D-dimer, fibrin/fibrinogen degradation products and plasmin-plasmin inhibitor complex increased, probably because the patients' haematoma nonspecifically induced secondary fibrinolysis in both AiF13D and non-AiF13D patients.

Conclusion: AiF13D appears to induce a hypocoagulopathy combined with a hyperfibrinolytic state secondary to severe FXIII deficiency caused by anti-FXIII autoantibodies, and the consequent bleeding further modifies its pathological conditions. In addition, the 1:1 mixing test of FXIII activity was confirmed to be a reliable screening method for AiF13D, especially when its derivative parameter, such as the 'FXIII inhibitory potential' or 'FXIII inhibitory potential ratio', is employed.

KEYWORDS

autoantibody, coagulation factor deficiency, coagulation factor inhibitor, factor XIII, haemorrhagic diathesis

In this article, a case of AiF13D is defined as a patient who has both anti-FXIII autoantibodies and haemorrhagic symptoms.

Accepted Manuscript

Submission Date: 2021-03-01
Accepted Date: 2021-04-27
Publication Date:

Thrombosis and Haemostasis

Autoimmune Coagulation Factor X Deficiency as a Rare Acquired Hemorrhagic Disorder: A Literature Review

Akitada Ichinose, Tsukasa Osaki, Masayoshi Souri.

Affiliations below.

DOI: 10.1055/a-1496-8527

Please cite this article as: Ichinose A, Osaki T, Souri M. Autoimmune Coagulation Factor X Deficiency as a Rare Acquired Hemorrhagic Disorder: A Literature Review. *Thromb Haemost* 2021. doi: 10.1055/a-1496-8527

Conflict of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

This study was supported by the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare (MHLW), a research aid

Abstract:

Coagulation factor X (F10) amplifies the clotting reaction in the middle of the coagulation cascade; and thus, F10 deficiency leads to a bleeding tendency. Isolated acquired F10 deficiency is widely recognized in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis or plasma cell dyscrasias. However, its occurrence as an autoimmune disorder is extremely rare. The Japanese Collaborative Research Group has been conducting a nationwide survey on autoimmune coagulation factor deficiencies (AiCFDs); we recently identified three patients with autoimmune F10 deficiency (AiF10D). Furthermore, an extensive literature search was performed, confirming 26 AiF10D and 28 possible cases.

Our study revealed that AiF10D patients were younger than patients with other AiCFDs; AiF10D patients included children and were predominantly male. AiF10D was confirmed as a severe type of bleeding diathesis, although its mortality rate was not high. As AiF10D patients showed only low F10 inhibitor titers, they were considered to have non-neutralizing anti-F10 autoantibodies rather than their neutralizing counterparts. Accordingly, immunological anti-F10 antibody detection is highly recommended. Hemostatic and immunosuppressive therapies may help arrest bleeding and eliminate anti-F10 antibodies, leading to a high recovery rate. However, further investigation is necessary to understand the basic characteristics and proper management of AiF10D owing to the limited number of patients.

Corresponding Author:

Akitada Ichinose, Yamagata University, Department of Molecular Patho-Biochemistry, Iida-Nishi 2-2-2, 990-9585 Yamagata, Japan, aichinos@med.id.yamagata-u.ac.jp

Affiliations:

Akitada Ichinose, Yamagata University, Department of Molecular Patho-Biochemistry, Yamagata, Japan

Tsukasa Osaki, Yamagata University, Department of Biomedical Information Engineering, Graduate School of Medical Science, Yamagata, Japan

Masayoshi Souri, Yamagata University, Department of Biomedical Information Engineering, Graduate School of Medical Science, Yamagata, Japan

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Accepted Manuscript

This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.



特集

指定難病に見る出血・凝固の異常—病態研究と診療

自己免疫性後天性凝固因子欠乏症 (指定難病 288)

一瀬白帝

Ichinose Akitada
山形大学 (医学部)

厚生労働省「後天性出血症診療の『均てん化』(略称)」研究班代表

Summary

筆者らは、自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の実態を調査して診療ガイドライン等を整備するための研究を実施している。自己免疫性第 XIII/13, von Willebrand, 第 VIII/8, 第 V/5, 第 X/10 因子欠乏症等が対象で、前の 4 疾患は厚労省指定難病として採用済み、最後の自己免疫性第 X/10 因子欠乏症も 2020 年末にノミネートした。自身の凝固因子に対する免疫寛容機構の破綻により自己抗体が出現するが、原因は不明である。各因子欠乏症は出血症状に若干の差があるが、どの部位にも出血しうるので、早期診断して的確な止血・抗体根絶療法を開始する必要がある。

Key Words

・指定難病 ・出血傾向 ・自己抗体 ・凝固因子インヒビター ・凝固因子欠乏

はじめに

筆者らは、自己免疫性後天性凝固因子欠乏症 (autoimmune acquired coagulation factor deficiency: AiCFD) の症例を確定診断して実態を解明し、その診断基準、重症度分類、診療ガイドライン等を作成、確立、改訂するために、厚生労働省 (厚労省) 難治性疾患政策研究事業 (以下、厚労科研) 「自己免疫性出血症診療の『均てん化』のための実態調査と『総合的』診療指針の作成 (以下、『均てん化』研究)」の班研究を実施している。本症は、各凝固・抗線溶因子の後天性欠乏状態であり、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。研究班が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 (VWF) 欠乏症 (AiVWFD)、自己免疫性第 VIII/8

因子欠乏症 (AiF8D)、自己免疫性第 V/5 因子欠乏症 (AiF5D)、自己免疫性第 X/10 因子欠乏症 (AiF10D) 等は、希少、原因不明、治療法未確立、困難長期継続の難病 4 要素を満たしており、前世紀から世界一の超高齢社会となっているわが国では症例数が増加している¹⁾。

前述した AiF13D, AiF8D, AiVWFD, AiF5D の 4 疾患は、それぞれ厚労省指定難病 288-1, 288-2, 288-3, 288-4 として採用済みで、残る AiF10D も 2020 年末にノミネートしたところである (表①)。

厚労科研の「政策研究事業」の弱点は、その求められる成果の中に「病態研究」というキーワードが含まれていないことであり、本特集のタイトルにそぐわないところがある。また、本誌の主な読者は凝固学の専門家であるので、本稿では主治医からの症例相談、「厚労科研での調査活動」のスクリーニング検査、確定診断のための

資料 J. 第 1 回班会議配布資料リスト

第 1 回班会議（メール会議）配布資料

- 1-厚生労働科学研究費補助金交付申請書（一瀬白帝）
- 2-厚生労働科学研究費補助金総括研究報告書（研究代表者 一瀬白帝）
- 3-分担研究報告書（各分担研究者）
- 4-令和元年登録版厚生労働科学研究成果データベース 報告システム（PDF ファイル）
- 5-中間評価結果表（助成班 令和 2 年 3 月 16 日付）
- 6-令和 2 年度交付基準額等について（助成班 令和 2 年 3 月 31 日付）

資料 K. 第 2 回班会議議事次第

1. 難プラデータ入力システム契約について

- A. 経緯
- B. 随意契約
- C. 受託会社の分割吸収承継
- D. 締結の責任者
- E. 来年度以降の継続
- F. 入力法の要件
- G. 均てん化用改良
- H. 難プラ実態不明
- I. グローバル IRB

2. 新規申請について

- A. 今年度研究費
- B. 来年度研究費
- C. 部門担当者交代
- D. 将来計画

3. 今年度の成果

- A. 診断基準の改定
- B. AiF10D の追加申請
- C. 調査研究業績（学会報告、論文発表）の促進

4. その他

資料 L. 第 3 回班会議議事次第

第 3 回班会議プログラム（オンライン会議）

- 1) 代表者挨拶
- 2) 全体の研究成果報告
難病追加検討の進捗状況
研究成果申告書
- 3) 研究分担者研究成果報告
(休憩)
- 4) 来年度からの研究計画
新規申請書
難プラ登録促進
来年度からの体制
- 5) 最終年度の研究報告
昨年度の報告書様式
- 6) その他

資料 M. 改訂版 AiF13D 診断基準

1) 自己免疫性後天性凝固第 XIII/13 因子 (F13) 欠乏症 (旧称: 自己免疫性出血病 XIII: AHXIII/13) の診断基準
Definite、Probable を対象とする。

A. 症状等

- (1) 過去 1 年以内に発症した出血症状がある。
- (2) 先天性/遺伝性凝固 F13 欠乏症の家族歴がない。
- (3) 出血症状の既往歴がない。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. 特異的検査で F13 に関するパラメーターの異常がある (通常は活性、抗原量が 50% 以下)。

(1) F13 活性、F13 抗原量: 通常、両者とも低下。

ただし、一部の症例、例えば、抗 F13-B サブユニット自己抗体が原因の症例では、病歴全体での時期や F13 製剤による治療によって両者とも正常範囲に近くなることもある。F13 単独の高度の低下は AHXIII/13 を疑う。他の複数の凝固因子の低下を伴って軽度～中等度に低下する場合は播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation: DIC)、重度の肝疾患などによる二次性 F13 欠乏症であることが多い。

(2) F13 比活性 (活性/抗原量): 抗 F13-A サブユニット自己抗体が原因のほとんどの症例では低下しているが、抗 F13-B サブユニット自己抗体が原因の症例では正常である。

(3) F13-A サブユニット、F13-B サブユニット、F13-A₂B₂ 抗原量: 抗 F13 自己抗体のタイプ/性状によって、様々な程度まで低下している。

2. 確定診断用検査

(1) F13 インヒビターが存在する*。

標準的なアンモニア放出法やアミン取り込み法などによる正常血漿との交差混合試験 (37°C で 2 時間加温後) などの機能的検査で陽性。

(2) 抗 F13 自己抗体が存在する*。

イムノブロット法、ELISA、イムノクロマト法などの免疫学的検査で陽性。

なお、阻害性抗体 (F13 インヒビター) の場合は、抗ヒト Ig 抗体や抗血清による中和前後、あるいはプロテイン A-、プロテイン G-セファロースなどでの吸着処理前後で F13 インヒビター力価の大幅な減少が認められれば、抗 F13 自己抗体の間接的証明として良い。

*: 非抗体、非タンパク質が原因であるとした欧米の報告が複数あるので、誤診とそれに基づく免疫抑制薬投与による有害事象に注意する。

C. 鑑別診断

遺伝性 (先天性) F13 欠乏症 (における同種抗体)、二次性 F13 欠乏症 [播種性血管内凝固症候群 (DIC)、手術、外傷、白血病などの血液悪性腫瘍、重症肝疾患、肝硬変、ヘノッホ・シェンライン紫斑病、慢性炎症性腸疾患 (潰瘍性大腸炎、クローン病など)]、自己免疫性後天性 F8 欠乏症 (後天性血友病 A) や後天性フォンウィルブランド (VW) 症候群 (AVWS) (特に自己免疫性後天性 VW 病 (AVWD))、自己免疫性後天性第 V/5 因子 (F5) 欠乏症などの他の全ての自己免疫性後天性出血病などを除外する。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの全て+B1およびB2-(2)を満たし、Cを除外したもの

Probable: Aの全て+B1およびB2-(1)を満たし、Cを除外したもの

Possible: Aの全て+B1を満たすもの

<参考所見>

1. 一般的凝固検査

(1) 出血時間: 通常は正常

(2) PT と APTT: 通常は正常

(3) 血小板数: 通常は正常

2. その他の検査

- (1) 血小板内 F13-A 抗原量(あるいは F13 活性): 洗浄血小板を調製して測定すると正常量が検出されるので、先天性/遺伝性 F13 欠乏症の可能性を除外するのに有用である。
- (2) F13 製剤投与試験: AHXIII/13 の抗体の性状を、治療試験で明らかにできることがある。クリアランス亢進型抗体では、F13 を含有する血液製剤の F13 抗原量の回収率や半減期を計算することによって、除去の亢進が明確になる。ただし、除去亢進は AHXIII/13 に特異的な所見ではない。中和型抗体では、F13 活性の回収率や半減期を計算することによって、F13 活性阻害が確認される。F13 活性と抗原量を同時に測定すると比活性(活性/抗原量)も計算できる。これらの検査は、次回からの F13 製剤の投与量や間隔、期間等の止血治療計画を立てる上でも有用である。



Contents lists available at ScienceDirect

Thrombosis Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/thromres

Full Length Article

Effects of platelet and phospholipids on clot formation activated by a small amount of tissue factor

Hideo Wada^{a,b,*}, Katsuya Shiraki^{a,b}, Takeshi Matsumoto^c, Kohshi Ohishi^c, Hideto Shimpo^d, Motomu Shimaoka^e^a Department of General and Laboratory Medicine, Mie Prefectural General Medical Center, Yokkaichi, Japan^b Associated Department with Mie Graduate School of Medicine, Tsu, Japan^c Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Mie University Hospital, Tsu, Japan^d Mie Prefectural General Medical Center, Yokkaichi, Japan^e Department of Molecular Pathobiology and Cell Adhesion Biology, Mie University Graduate School of medicine, Tsu, Japan

ARTICLE INFO

Keywords:

CWA

APTT

sTF

Platelet

Phospholipid

ABSTRACT

Introduction: Physiological coagulation is considered to activate coagulation factor IX (FIX) by a small amount of tissue factor (TF) and activated coagulation factor VII (FVIIa) with the presence of platelets. A Clot waveform analysis (CWA) may be useful for evaluating physiological coagulation.

Material and methods: A CWA using a small amount of TF (CWA/sTF) was performed in platelet-rich plasma (PRP), platelet-poor plasma (PPP), several phospholipids (PLs) and patients with lupus anticoagulant (LA), idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) or inhibitor for FVIII.

Results: The CWA/sTF without PLs showed a shorter peak time and higher peak height in PRP than in PPP. The effect of PRP on the CWA/sTF depended on the platelet count, and PLs showed a similar effect on the CWA/sTF results in PPP. The peak time of the CWA/sTF in PRP was prolonged in patient with ITP. The CWA/sTF in PRP showed a prolonged peak time and decreased peak height of the second derivative in patient with LA. Both a shortened peak time and elevated peak height were observed in the CWA/sTF of patient with inhibitor after treatment with activated recombinant human FVII.

Conclusion: A CWA can be conducted using a small amount of TF and platelets or PL without contact activation and may be able to detect not only hemostatic abnormalities but also changes in platelet counts.

1. Introduction

The activated partial thromboplastin time (APTT) and prothrombin time (PT), which are frequently measured as routine assays, are inexpensive to examine and allow for the easy performance of multiple assays; however, the information they provide has some limitations. In contrast, thromboelastography (TEG) [1] and the thrombin generation test (TGT) [2] provide different types of information. Where the APTT and PT reflect only a single dimension such as the clotting time, the TEG and TGT are able to present two dimensions such as the time, width, height or area. In addition, TEG can reflect with platelet function. However, these tests are expensive and time-consuming to perform as routine assays at present. The blood coagulation system involves a number of specific mechanisms, including the cascade system [3], thrombin burst [4] and the enhancement of clotting activation by

phospholipids (PLs) [5]. Physiological coagulation starts after small amounts of tissue factor (TF) and activated clotting factor VII (FVIIa) activate clotting factor IX (FIX). As the APTT assay includes more PL and contact activation than physiological coagulation, it cannot sufficiently reflect the activation of FIX by a small amount of TF (sTF).

Automatic optical end-point coagulation analyzers have the ability to show the clot reaction curve of the PT and APTT and to reflect the “thrombin burst” and “enhancement of clotting activation by PLs”; this is referred to as, a clot waveform analysis (CWA) [6,7]. The MDA automated coagulation analyzer was the first to show the clot reaction curve, which present in a biphasic form in disseminated intravascular coagulation (DIC) [8,9]. This biphasic clot reaction curve was reported to be caused by a complex with C-reactive protein, very low-density lipoprotein and calcium ion [10]. In addition, clot reaction curves with an abnormal biphasic pattern have been linked to morbidity and

* Corresponding author at: Department of General and Laboratory Medicine, Mie Prefectural General Medical Center, Associated Department with Mie Graduate School of Medicine, 5450-132 Ohaza Hinaga, Yokkaichi, Mie 510-8561. Japan.
E-mail address: wadahide@clin.medic.mie-u.ac.jp (H. Wada).

<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.018>

Received 14 March 2020; Received in revised form 3 June 2020; Accepted 8 June 2020

Available online 10 June 2020

0049-3848/ © 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.

資料 0. 改訂版 AiF5D 診断基準

4) 自己免疫性後天性凝固第 V/5 因子 (F5) 欠乏症 (いわゆる第 5 因子インヒビター) の診断基準
Definite、Probable を対象とする。

A. 症状等

- (1) 過去 1 年以内に発症した出血症状がある。
- (2) パラ血友病 (遺伝性 F5 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. 特異的検査で F5 関連のパラメーターの異常がある (通常は F5 活性、F5 抗原量が基準値の 50% 以下)。
 - (1) F5 活性 (F5:C): 必ず著しく低下
 - (2) F5 抗原量 (F5:Ag): 通常は著しく低下
 - (3) F5 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) F5 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な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 F5 活性を測定する (ベセスダ法)。

- (3) 抗 F5 自己抗体** が存在する。

非阻害性抗体は、主に結合試験 (イムノブロット法、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。F5 インヒビター、すなわち中和型抗 F5 自己抗体も、免疫学的方法で検出され、微量に残存する抗 F5 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と期待される。

なお、阻害性抗体 (F5 インヒビター) の場合は、抗ヒト Ig 抗体や抗血清による中和前後、あるいはプロテイン A-、プロテイン G-セファロースなどでの吸着処理前後で F5 インヒビター力価の大幅な減少が認められれば、抗 F5 自己抗体の間接的証明として良い。

*: 当初交差混合試験で欠乏型であっても、その後インヒビター型に変化することもあるので、期間をおいて複数回検査することが望ましい。

** : 出血症状を生じない抗 F5 自己抗体保有症例も多数も存在することが報告されているので、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

パラ血友病 (遺伝性 F5 欠乏症)、先天性 F5・F8 複合欠乏症、全ての二次性 F5 欠乏症 (播種性血管内凝固症候群 (DIC) など)、(遺伝性) 第 X/10 因子 (F10) 欠乏症、自己免疫性後天性 F10 欠乏症、全ての二次性 F10 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+B1およびB2-(3)を満たし、Cを除外したもの

Probable: Aの全て+B1+B2-(1)またはB2-(2)を満たし、Cを除外したもの

Possible: Aの全て+B1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

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・ β 2GPI 抗体や抗カルジオリピン IgG を測定して、F5 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。

資料 P. 提出版 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な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(イムノブロット法、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。

*:当初交差混合試験で欠乏型であっても、その後インヒビターがベセスダ法で検出されることもあるので、複数の方法を用いたり期間をおいて複数回検査することが望ましい。

** :出血症状を生じない抗 F10 自己抗体保有症例も存在する可能性があるため、A-(1)と B-1 のないものは、原則として検査対象に含めない。ただし、検査上の異常のみでその時点では出血症状の無い症例でも、その後出血症状を呈することも予想されるので、綿密な経過観察が必須である。

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/5 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+B1およびB2-(3)を満たし、Cを除外したもの

Probable: Aの全て+B1+B2-(1)またはB2-(2)を満たし、Cを除外したもの

Possible: Aの全て+B1 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・β 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。

<診断のカテゴリーの表示>

| | Possible* | Probable** | Definite*** |
|---|-----------|------------|-------------|
| A. 症状等 | | | |
| (1) 出血症状がある | ○ | ○ | ○ |
| (2) 遺伝性F10欠乏症の家族歴無し | ○ | ○ | ○ |
| (3) 出血症状の既往無し | ○ | ○ | ○ |
| (4) 抗凝固薬や抗血小板薬の過剰投与無し | ○ | ○ | ○ |
| B. 検査所見 | | | |
| 1. PTとAPTTが延長、以下のF10パラメーター異常 | ○ | ○ | ○ |
| (1) F10活性 (F10:C) : 著しく低下 | 一つ以上○ | 一つ以上○ | 一つ以上○ |
| (2) F10抗原量 (F10:Ag) : 著しく低下 | | | |
| (3) F10比活性 (活性/抗原量) : 著しく低下 | | | |
| 2. 確定診断用検査 | | | |
| (1) PTおよびAPTT交差混合試験がインヒビター型 | | 一つ以上○ | |
| (2) F10インヒビター (凝固抑制物質) が存在 | | | |
| (3) 抗F10自己抗体が存在 | | | ○ |
| C. 鑑別診断 | | | |
| 類似疾患を除外 | | ○ | ○ |
| *: Possible : Aの全て+B1を満たすもの | | | |
| **: Probable : Aの全て+B1+B2-(1)またはB2-(2)を満たし、Cを除外したもの | | | |
| ***: Definite : Aの全て+B1およびB2-(3)を満たし、Cを除外したもの | | | |

I. 研究班 班員名簿

令和2年度

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」診療指針の作成班

| 区分 | 氏名 | 所属等 | 職名 |
|-------|--------|------------------------------------|------------|
| 研究代表者 | 一瀬 白帝 | 山形大学 | 客員教授 |
| 研究分担者 | 今田 恒夫 | 山形大学大学院医学系研究科 | 教授 |
| | 惣宇利 正善 | 山形大学大学院医学系研究科 | 准教授 |
| | 尾崎 司 | 山形大学大学院医学系研究科 | 助教 |
| | 横山 智哉子 | 山形大学大学院理工学研究科 | 助教 |
| | 橋口 照人 | 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 | 教授 |
| | 小川 孔幸 | 群馬大学医学部附属病院 血液内科 | 講師 |
| | 和田 英夫 | 三重大学医学系研究科 | リサーチアソシエイト |
| | 朝倉 英策 | 金沢大学附属病院高密度無菌治療部 | 准教授 |
| 研究協力者 | 大村 一将 | 北海道医療大学歯学部 内科学 | 准教授 |
| | 早川 峰司 | 北海道大学病院 救急科 | 准教授 |
| | 安本 篤史 | 北海道大学病院 検査・輸血部 | 助教 |
| | 玉井 佳子 | 弘前大学大学院医学研究科 輸血・細胞医学講座 | 教授 |
| | 家子 正裕 | 岩手県立中部病院 臨床検査科 | 科長 |
| | 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 | 新潟大学魚沼地域医療教育センター 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 | 診療部長 |
| | 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 |
| | 西川 真子 | 東京大学医学部附属病院 検査部 | 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 | 東京医科歯科大学医学部附属病院 血液内科 | 臨床教授 |
| | 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 |
| | 小澤 龍彦 | 富山大学 学術研究部医学系 免疫学 | 助教 |
| | 細野奈穂子 | 福井大学医学部附属病院 輸血部 | 講師 |
| | 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 |
| | 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 外科 | 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 | 主任教授 |
| | 日笠 聡 | 兵庫医科大学 血液内科 | 講師 |
| | 川野 宏樹 | 留学中 (ロチェスター大学Wilmot Cancer Center) | 博士研究員 |
| | 羽藤 高明 | 愛媛県赤十字血液センター | 所長 |
| | 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 | 沖縄赤十字病院 | 部長 |

国立保健医療科学院長 殿

機関名 山形大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 玉手 英利 印

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 自己免疫性出血症治療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成
3. 研究者名 (所属部局・職名) 客員教授
(氏名・フリガナ) 一瀬 白帝・イチノセ アキタダ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、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) ・該当する口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。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 山形大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 玉手 英利 印



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 自己免疫性出血症治療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成
3. 研究者名 (所属部局・職名) 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。

機関名 山形大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 玉手 英利 印



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 自己免疫性出血症治療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 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。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 山形大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 玉手 英利 印



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 自己免疫性出血症治療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成
3. 研究者名 (所属部局・職名) 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:) |

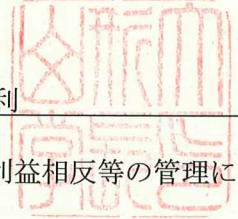
- (留意事項)
- ・該当する□にチェックを入れること。
 - ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 山形大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 玉手 英利 印



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 自己免疫性出血症治療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成
3. 研究者名 (所属部局・職名) 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) ・該当する口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 3 年 3 月 16 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 印



次の職員の令和2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・リサーチアソシエイト
(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 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"/> | 三重大学医学部附属病院 | <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。

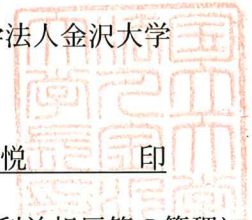
令和3年 4月 1日

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



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 自己免疫性出血症治療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成
3. 研究者名 (所属部局・職名) 附属病院・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。

令和3年 3月30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



次の職員の令和2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 checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> | 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 疫学研究等倫理委員会 | <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。

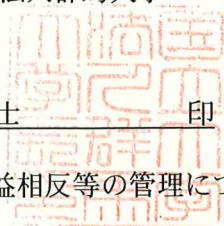
令和 3 年 3 月 24 日

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 印



次の職員の令和2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 | <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。