

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

平成30年度～令和2年度 総合・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
	平成30年度 班員名簿	
	令和元年度 班員名簿	
	令和 2年度 班員名簿	
II.	総括研究報告 -----	4
	研究代表者 一瀬 白帝	
III.	分担研究報告 -----	24
	今田 恒夫 山形大学大学院医学系研究科 教授	
	惣宇利正善 山形大学大学院医学系研究科 准教授	
	尾崎 司 山形大学大学院医学系研究科 助教	
	森兼 啓太 山形大学医学部附属病院 准教授	
	横山智哉子 山形大学大学院理工学研究科 助教	
	和田 英夫 三重大学医学系研究科 リサーチアソシエイト	
	朝倉 英策 金沢大学附属病院 准教授	
	冢子 正裕 北海道医療大学歯学部 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.	研究成果の刊行に関する一覧表 -----	52
	平成30年度	
	令和元年度	
	令和 2年度	

## II. 総括・総合研究報告書

### 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業） 総合研究報告書

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

研究代表者 一瀬 白帝 山形大学 客員教授

#### 研究要旨

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

これまでは、4種類の凝固難病「自己免疫性第XIII/13因子欠乏症（AiF13D）、自己免疫性von Willebrand因子欠乏症（AiVWFD）、自己免疫性第VIII/8因子欠乏症（AiF8D）、自己免疫性第V/5因子欠乏症（AiF5D）」を主な調査対象としてきたが、平成29年度からは自己免疫性第X/10因子欠乏症（AiF10D）を追加している。既にAiF13D、AiF8D、AiVWFD、AiF5Dは調査を継続的に実施しており、平成30～令和2年度の3年間も患者公的支援の「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。平成30年度に既存の本症の診断基準を元にAiF10D診断基準案を作成学会誌で発表し、令和2年12月末には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、平成30年度に「難病プラットフォーム」の患者レジストリ構築の準備を開始し、令和元年度には開発費用の見積りを得て追加予算を申請して開発を試みた。そして令和2年度には3年掛りで「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。

3年間本症の検査、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、本症の診療レベルの向上と「均てん化」に資するよう事業を実施した結果、以下のようなその他の成果を挙げることができた。平成30年度は研究班ホームページの作成と運用を開始したこと、新たにモデル医療機関を指定して新規症例の迅速な確定診断と治療開始を試験的に実施し始めたこと、外部精度管理の一環として総F13-Bサブユニット抗原量の国際基準創設のための国際共同研究を実施したこと、令和元年度は研究班ホームページを維持・更新して広報活動に活用したこと、新たにモデル医療機関を追加指定して新規症例の迅速な確定診断と治療開始を可能にする試みを拡大したこと、AMEDプロジェクトで開発した抗F13-Bサブユニット自己抗体検出法をラット抗ヒトF13-Bサブユニットモノクローン抗体を内製化することによって改良（高感度化）したこと、令和2年度は54名にも上る世界に類のないAiF13D症例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、等々である。

以上のように、本研究は極めて順調に進捗した。

## 研究分担者

今田 恒夫 (平成30年～令和2年)  
山形大学大学院医学系研究科 教授  
惣宇利 正善 (平成30年～令和2年)  
山形大学大学院医学系研究科 准教授  
尾崎 司 (平成30年～令和2年)  
山形大学大学院医学系研究科 助教  
森兼 啓太 (平成30年～令和元年)  
山形大学医学部附属病院 准教授  
横山 智哉子 (平成30年～令和2年)  
山形大学大学院理工学研究科 助教  
和田 英夫 (平成30年～令和2年)  
三重大学医学系研究科 リサーチアソシエイト  
朝倉 英策 (平成30年～令和2年)  
金沢大学附属病院 准教授  
家子 正裕 (平成30年～令和元年)  
北海道医療大学歯学部 教授  
橋口 照人 (平成30年～令和2年)  
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 教授  
小川 孔幸 (平成30年～令和2年)  
群馬大学医学部附属病院 講師

### A. 研究目的

(赤字下線部)は、令和2年度に変更・追加した文章である。)

#### I. 目的

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

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

#### 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については抗VWF抗体を検出して的確な治療法の選択を可能にした。また、症例の出血症状の記録と客観的評価を可能にするため、日本語版出血スコア (JBAT) を作成して、約300例に適用した。

本研究を通じてAiF13Dは厚労省指定難病288に認定され、AiF8DとAiVWFDもそれぞれ指定難病288-2、288-3として採用済みである。また、平成29年度は、我が国で2番目に症例が多いと推測されるAiF5Dを新たな対象疾患として全国調査し、その診断基準を作成・提出して、指定難病288-4として採用された。

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もので、令和2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にして、全国的に組織的な研究を推進する体制を整備する(班員名簿参照)。

#### 平成30年度;

1) 研究代表者1名;班研究全体を総轄(一瀬班員)。2) 研究分担者10名;全国調査の実施(今田班員)、各疾患の確定診断;AiF13D(惣宇利、尾崎班員);AiF8D(家子、橋口班員);AiVWFD(小川、横山班員);AiF5DとAiF10D(和田、朝倉、森兼班員)。3) 研究協力者43名;症例の発掘、疫学統計専門家:山形大学 佐藤秀則助教、レジストリ専門家:自治医科大学 牧野伸子准教授を含む。

#### 令和元年度;

1) 研究代表者 1 名；班研究全体を総轄（一瀬班員）。2) 研究分担者 10 名；全国調査の実施（今田班員）、各疾患の確定診断；AiF13D（惣宇利、尾崎班員）；AiF8D（家子、橋口班員）；AiVWFD（小川、横山班員）；AiF5D と AiF10D（和田、朝倉、森兼班員）。3) 研究協力者 43 名；症例の発掘、疫学統計専門家：山形大学 佐藤秀則助教、レジストリ専門家：自治医科大学 牧野伸子准教授を含む。

### 令和 2 年度：

**研究分担者を一部整理した。** 1) 研究代表者；班研究全体を総轄（一瀬班員）。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 牧野伸子准教授を含む。

**II. 研究の基本デザイン** 3 年間本症症例のデータを集積・分析し、そのエビデンスに基づいた全国共通の診断基準・重症度分類の作成や改定、総合的な診療指針の確立や改定及び普及等を行って臨床現場における医療の質の向上を実現させ、広報、講演、ホームページでの公開などを通じて国民へ研究成果を還元する（流れ図；省略）。

JBAT シート、調査票、検査結果などをまとめて、指針作成の基礎データとする。なお、症例相談と班員による個別研究の対象者の一部（これまでの実績から年間 100 例が目標）を含めて指針作成の参考とするが、鑑別と確定診断用の統一特別委託検査と研究的精密検査の実施症例数（研究費全体のバランスを考慮）を調整する。

### III. 具体的な研究計画

#### 全期間：

- 1) 広報活動  
チラシ配布や学会発表で本症の周知を図り、調査活動の成果を難病情報センターや日本血栓止血学会などの HP で無料公開する。
- 2) 全国症例調査
  - a. 毎年同一時期にアンケート用紙を送付して 1 年間相談がなかった症例の発掘に努める。
  - b. 症例データベース構築に必須な項目を決定し、厚労省の「難病プラットフォーム」を利用して、症例レジストリを構築する。
- 3) 臨床研究・調査
  - a. 症例相談の受付、全国アンケート調査からの症例発掘と JBAT によるスクリーニング
  - b. 統一特別委託検査（計 30 項目）の実施と解析

- c. 研究的精密検査の実施
- d. 一次基礎疾患別に、二次性欠乏の機序、要因のデータ収集と解析
- e. 危険因子のデータ収集と解析
- f. 「ステップアップ療法」、「トップダウン療法」の追跡調査
- g. 止血と寛解段階での治療効果の判定など
- h. 対象 5 疾患の症例報告を定期的に文献検索

**平成 30 年度：** 臨床調査を継続しつつ、各疾患の研究結果に基づきそれぞれの診断基準、検査アルゴリズム、診療指針、JBAT の使用方法、抗線溶薬の止血治療の推奨ランク、免疫抑制療法の推奨ランクなどを検証、改定する。

- 1) AiF13D 治療指針作成の基礎資料として、治療（止血療法／抗体根絶療法）、治療効果／寛解の判定等の新規及び追跡調査を実施
- 2) AiVWFD 疑い症例調査、研究的精密検査による臨床データの蓄積、診断基準案の検証、改定
- 3) AiF8D 診断基準を改定、抗体の消長を含む治療効果／寛解の判定基準案を作成、検証
- 4) AiF5D 診断基準を検証し、必要に応じて微調整
- 5) AiF10D 診断基準案を新たに作成、提唱し、総合的診療指針に統合
- 6) 自己免疫性出血病検査アルゴリズム、統一特別委託検査の検証、改定

**令和元年度：** 臨床調査を継続しつつ、各疾患の研究結果に基づきそれぞれの診断基準、検査アルゴリズム、診療指針、JBAT の使用方法、抗線溶薬の止血治療の推奨ランク、免疫抑制療法の推奨ランクなどを検証、改定する。

#### 1) AiF13D

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

#### 2) AiF8D

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

#### 3) AiVWFD

- a. 後天性 VWF 症候群と混同され易い AiVWFD 疑

い症例の調査、研究的精密検査によりデータを蓄積

- b. 複数の測定システムを用いて抗 VWF 自己抗体の検出感度、特異性を調査

#### 4) AiF5D

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

#### 5) AiF10D

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

### 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学的検査結果について調査し、その鑑別診断法を提唱

**各出血病の診療指針等の現状：**AiF13D は、診断基準、検査・診断アルゴリズムを国内外で公表済み、日本血栓止血学会と厚労省の診断基準策定済み。AiF8D は同学会の診療ガイドライン 2017 が公開済み。AiVWFD は参照ガイドを国内雑誌に、AiF13D は診療ガイドを学会誌で刊行したので、別冊を平成 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

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に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に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

平成30年度；

### I. 研究班全体活動の成果

#### 1) 症例調査：

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

#### 2) 難病プラットフォーム：

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

#### 3) 文献検索：

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

#### 4) 主治医からの症例相談：

主治医から事務局に相談のあった本疾患疑い

症例について検討し、本疾患の可能性が高い場合は、統一特別検査と実験的精密検査を実施した（資料2；統一特別委託検査リスト；省略）。

#### 5) 検体検査精度管理：

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

#### 6) モデル医療機関：

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

#### 7) 広報活動：

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

#### 8) 研究班ホームページ(HP)：

大学病院医療情報ネットワークセンター（通称：UMINセンター）の支援を受けて、大学病院医療情報ネットワーク（UMIN=University hospital Medical Information Network）に本研究班のホームページを開設した（資料8；研究班ホームページ；<http://square.umin.ac.jp/kintenk/index.html>；省略）。当初は、インターネットで検索してもヒットしなかったが、研究協力者や主治医のネットワークに広報したり、論文で紹介したり、学会HPなどにリンクして頂いたりした結果、現在では「厚労科研」と「均てん化」だけのキーワードでヒットするようになっている。

#### 9) 班会議：

7月上旬に第1回班会議を開催し、本年度の事業や12月1日から施行される生体検査の精度管理について討議した（資料9；第1回班会議プロ

グラム；省略)。2月中旬に第2回班会議を開催し、生体検査の精度管理、難病プラットフォームへの参加、本年度の事業進捗等について討議した(資料10；第2回班会議プログラム；省略)。

## II. 疾患別の成果：

### 1) AiF13D：

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

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

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

### 2) AiF8D：

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

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

### 3) AiVWFD：

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

3-b. 本年度の2症例を含む6症例の検体を用いて、ELISAおよびイムノクロマト法により遊離型抗体、免疫複合型抗体の検出を実施した。精製VWF、マウスモノクローン抗体、ラットモノクローン抗体など使用する試薬、検出方法によって、感度、特異度に差がある可能性がある。

なお、実態調査の一環として該当疾患の論文検索を継続的に実施した。

### 4) AiF5D：

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

血栓症を合併したAiF5D症例を論文発表した(資料11；Int. J. Hemato. (Ogawa Hら)表紙；省略)。また、ヘパプラスチンテストがF5欠乏の除外に有用なスクリーニング検査であることを論文発表した(資料12；Int. J. Hemato. (Kadohira Yら)表紙；省略)。

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

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

### 5) AiF10D：

5-a. AiF10D診断基準(最終版)を策定したので、学会誌で公表した。(資料13；AiF10D診断基準案；省略、資料14；臨床病理(一瀬白帝)表紙；省略)

5-b. F10活性が高度に低下したにも拘らずF10阻害が認められない「非中和型自己抗体」を持った症例を論文報告した(資料15；Haemophilia (Mori Mら)表紙；省略)。これは世界で第2例目であり、機能的検査で見逃されている症例を発見するキッカケとなることが期待される。

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

## III. 各研究分担者の成果：

各研究分担報告書で詳述する。

### 令和元年度：

#### I. 研究班全体活動の成果

##### 1) 症例調査：

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



が提供された。(資料D; 報告症例のまとめ; 省略)。現時点で13症例が登録されている。

## 2) 難病プラットフォーム:

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

## 3) 文献検索:

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

## 4) 主治医からの症例相談:

主治医から事務局に相談のあった本疾患疑い40症例について検討し、本疾患の可能性が高く「倫理指針」に適合した16症例を登録して、統一特別検査と実験的精密検査を実施し、基礎データを蓄積中である。なお、検査リストにF10を追加して改訂した(資料E; 統一特別委託検査リスト改訂版; ヘパプラスチンテストは12月から受託停止された; 省略)。

## 5) 検体検査精度管理:

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

## 6) モデル医療機関:

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

## 7) 広報活動:

リーフレット(資料G; 広報リーフレット; 省略)を全国アンケート調査に同封したり、6関連学会の学術集会に送付したりして配布した。また、日本血栓止血学会のHPに全国調査活動のお知らせを掲載し、一昨年度末に開設した事務局HPにて疾患に関する情報を掲載、更新した。34件の学術論文を発表し(資料H; 臨床血液(一瀬白帝)表紙; 省略、資料I; 日本医師会雑誌(一瀬白帝)始頁; 省略)、国際学会発表を含む8件以上の学会報告をして本疾患について広報した。学会報告の内1件は日本血栓止血学会で優秀演題賞を受賞した(資料J; 日本血栓止血学会誌(惣宇利正善)抄録; 省略)。第81回日本血液学会において

「凝固因子インヒビター」シンポジウムを開催した。

## 8) 研究班ホームページ(HP):

一昨年度末に大学病院医療情報ネットワークセンター(通称:UMINセンター)の支援を受けて、大学病院医療情報ネットワーク(UMIN = University hospital Medical Information Network)に開設した本研究班のホームページ(<http://square.umin.ac.jp/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。

## 9) 班会議:

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

## II. 疾患別の成果

### 1) AiF13D:

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

1-b. AiF13D疑い症例10例についてイムノクロマトグラフィ法による抗F13Aサブユニット自己抗体検出迅速検査を試用し、3症例を新たに確定診断した。

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

なお、市販の抗F13Bサブユニット抗体の供給が途絶したので、数種類のラットモノクローン抗

体を作製した。これらを用いて AMED プロジェクトで開発した抗 F13B サブユニット自己抗体検出 ELISA システムを改良（高感度化）することに成功した。

## 2) AiF8D :

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

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

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

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

## 3) AiVWFD :

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

3-b. 昨年度までに作製した抗ヒト VWF モノクローナル抗体を用いて既存検体の抗 VWF 自己抗体検出を試行した。また、その抗体作製と抗原量測定系への応用を学術論文として報告した（資料 Q：Monoclon Antib Immunodiagn Immunother

（Yokoyama C ら）表紙；省略）。今後、従来の測定システムと抗 VWF 自己抗体の検出感度、特異性を比較する予定である。

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

## 4) AiF5D :

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

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

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

## 5) AiF10D :

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

5-b. 新規 AiF10D 疑い症例 1 名を精査したが、最終的にアミロイドーシスと診断された。後天性凝固異常である F10 インヒビターとの鑑別が問題となる AL アミロイドーシス 26 例の症候・病態を解析し、SSC シンポジウム（令和 2 年 2 月）に招待されて抄録を提出した（COVID-19 の影響により誌上発表となった）。

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

## III. 各研究分担者の成果：

各研究分担報告書で詳述する。

## 令和 2 年度：

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;省略)、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;省略)。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;省略)、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;省略)。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2019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;省略)。

### 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;省略)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発表し(資料G;Haemophilia(Ichinose Aら)始頁;省略、資料H;Thrombosis and Haemostasis(Ichinose Aら)始頁;省略、資料I.Thrombosis Medicine(一瀬白帝)始頁;省略)、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。

### 1 0) 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; 省略)。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; 省略)。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; 省略)。

## 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; 省略)。

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; 省略)。

### 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; 省略)。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ため、検証中である。

### 3) AiVWF:

3-a. AiVWF 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12月末に厚労省に提出して提案した(資料 O;改訂版 AiF5D 診断基準;省略)。

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 A ら) 始頁;省略)。

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12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);省略)。

5-e. 2019 年の報告書に記載した原著論文(Int J Hematol (Asakura H 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

##### 平成 30 年度;

##### 1) 研究班ホームページの作成と運用開始 :

これまでは、研究協力者や主治医のメーリングリストで直接長文のメールや添付ファイルを送信して連絡を取っていたが、2019年2月末に事務局で HP を開設して運用を開始したので、早速「今年度の調査休止のお知らせ」を新着情報にアップ

して、「年度末経理処理のため、3月12日以降は統一特別委託検査の実施は休止すること、ただし症例相談は通常通り受け付けること」を掲示した。現在は、新規の本症疑い症例を相談する主治医に本HPから必要な情報を得るように通知して、連絡を効率化、確実化している。

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

## **2) モデル医療機関：**

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

## **3) 「生体（検体）検査精度管理の確保」への対応**

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

## **4) AiF10D 診断基準の策定と鑑別診断**

AiF10D 診断基準を策定して学会誌で公表した。本疾患はほとんど周知されておらず、抗 F10 自己抗体の検出方法も一般化されていないために、症例が見逃されているものと推定される。特に、凝固インヒビター陰性の重度の後天性F10欠乏症は世界で15例報告されており、国内の3症例が含まれる。少なくともこれらの症例の一部は非中和型の抗 F10 自己抗体が原因の AiF10D であると思われ、より多くの症例が見逃されている可能性がある。

今後、この AiF10D 診断基準案 に則って、PT, APTT のクロスミキシングテスト、1:1 混合試験による F10 インヒビタースクリーニング、ベセスダ法による F10 インヒビター力価測定、抗 F10 抗体検出検査などを組み合わせて、新しい AiF10D 症例が発見されることが期待される。（既に、本研

究報告書を作成中に2症例の AiF10D 疑いの相談があり、研究的精密検査を実施することになった。）

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

## **5) 本症の確定診断用検査の安定的実施と一般化**

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

## **6) 症例調査：**

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

- 主治医からの症例相談：通年事務局、研究分担者、研究協力者が受け付ける
- 本研究班 HP からの登録：臨床調査票を常時ダウンロード可能にしてメールで受け付ける
- 定期調査：往復はがきで新症例有りと回答した主治医にメールや HP 経由で症例登録を依頼する
- 対象 5 疾患の症例報告を事務局、研究分担者が定期的に文献検索する
- 「難病プラットフォーム」に参加して、新し

い症例レジストリを構築する

## 令和元年度:

### I. 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「今年度の調査休止のお知らせ」、「全国アンケート調査のお知らせ」、「へパプラスチンテスト検査中止のお知らせ」、「本疾患に関する参考文献の追加」などを掲示したり、新規の本症疑い症例を相談する主治医に本HPから必要な情報を得ることを可能にしている。

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

### II. モデル医療機関の追加:

昨年度初めてモデル医療機関として群馬大学血液内科を指定して新規症例の迅速な確定診断と治療開始を試験的に実施した。既に研究計画が倫理審査委員会で承認されているので、本症疑い症例が受診し次第、文書同意を取得して統一特別検査と研究的精密検査を開始することが可能となり、迅速な確定診断と治療開始ができることを実証したので、今年度は新たに金沢大学高密度無菌治療部を追加してその有用性を確認する予定である。

### III. 難病プラットフォーム参加の意義

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

1) 診療指針の基礎となるエビデンス取得システムの構築:

「均てん化」研究班の目的は、症例の実態調査とそのまとめに基づく診療指針の作成、確立、改定であるので、その基礎となるエビデンスを収集するためには、症例の新規登録と追跡が不可欠であり、難プラ参加を一刻も早く実現する必要がある。

2) 疾患の長期予後の解明:

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

3) 主治医の負担減と症例登録の促進:

今年度は、5月22日に調査活動を再開し、約5ヶ月間で症例相談件数は39件となったが、実

際の正式登録完了症例数は8件であった。難プラに参加して主治医が直接手元のPCから簡便・迅速にデータ入力できるようになれば、正式登録症例数が増加すると期待される。

4) 症例データの信頼性向上:

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

5) 調査活動の成果還元促進:

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

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

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

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

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

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

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

### IV. 確定診断用検査の安定的実施と一般化

本疾患群の「スクリーニング検査」には抗原量の測定（および比活性の算出）を用い、「確定診断」と的確な治療、治療の「効果判定」には自己抗体の検出が必須である。しかし、これらは現時点では一般化されていない。抗原量測定と自己抗体検出を普及させるためには、高品質・高性能の抗凝固因子抗体の安定的供給が不可欠である（平成30年度総括報告書参照）。そこで、我々はF13A, F13B, F8, VWFなどのモノクローン抗体を内製して、以前AMED実用化研究で企業と共同開発した

ELISA やイムノクロマトグラフィーによる自己抗体検出・測定検査を改良（高感度且つ高特異度化）しつつある。

今年度は、市販の抗 F13B サブユニット抗体の供給が途絶したので、数種類のラットモノクローン抗体を作製し、これらを用いて AMED プロジェクトで企業と協働して開発した抗 F13B サブユニット自己抗体検出システムを高感度化することに成功した。来年度は、これまでに収集した症例の検体のみならず新規の症例相談の検体に適用して自己抗体検出・測定検査の有用性を確認し、将来は研究用試薬として「より一般的」に利用されるようにしたい。

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

## V. 全国調査の改善：

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

## 令和 2 年度：

### 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ので、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児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、期間に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ー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')<sub>2</sub>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 A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> 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 A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> 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、ドットプロット法のように 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：

2018 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、2019 年度からは定期全国調査を 2 段階に分け、先ず往復はがきを郵送して新症例有りとは回答した主治医のみに次にメールで症例登録を依頼している。その結果、2019 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、2018 年度は 27 例であった新症例有りの回答数も 2019 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：

2019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、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

##### 平成30年度；

本事業の究極の目的である自己免疫性出血症治療の「均てん化」のためには、疾患の周知、スクリーニング用、確定診断用検査の一般化、実態調査が不可欠である。特に疾患の実態については、「難病プラットフォーム」に参加して、新しい症例レジストリを構築することによって長期的な症例の追跡が可能になり、より正確な予後が判明すると期待される。また、ほとんどのAiF10Dあるいはその疑い症例では何らかの出血症状があるので、今後も調査研究を継続して新しい指定難病288-5として追加採用を申請し、「公平な支援」による診療の均てん化に貢献したい。

##### 令和元年度；

今年度は症例相談と全国アンケート調査の結果、合計29症例を登録することができた。本事業の究極の目的である自己免疫性出血症治療の「均てん化」のためには、疾患の周知、スクリーニング用、確定診断用検査の一般化、実態調査が不可欠である。特に疾患の実態把握については、「難病プラットフォーム」に参加して、新しい症例レジストリを構築することによって長期的な症例の追跡調査が可能になり、より正確な予後を明らかにすることができることが期待される。今後も調査研究を継続して全ての指定難病288の症例が「公平に支援」され、その診療が「均てん化」されるように努力したい。

##### 令和2年度；

今年度は、3年間にわたる研究の主たる目標である難病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、厚労省の担当者、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

##### 平成30年度；

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

##### I. 論文発表

###### 1) 原著

- Mori M, Mochizuki K, Souri M, Nakamura Y, Tokuman N, Kanouchi K, Morikane K, Ichinose A. Complete remission in a bleeding patient with idiopathic autoimmune factor X deficiency caused by non-neutralizing anti-factor X autoantibody. *Haemophilia*. 2019; 25(2):e106-e109
- Ogawa H, Souri M, Kanouchi K, Osaki T, Ohkubo R, Kawanishi T, Wakai S, Morikane K, Ichinose A. A high titer of acquired factor V inhibitor in a hemodialysis patient who developed arterial thrombosis. *Int J Hematol*. 2019; 109(2):214-220
- Kadohira Y, Yamada S, Hayashi T, Morishita E, Asakura H, Ichinose A. A discrepancy between prothrombin time and Normotest (Hepaplastintest) results is useful for diagnosis of acquired factor V inhibitors. *Int J Hematol*. 2018 Aug;108(2):145-150.
- 明石直樹, 小川孔幸, 柳澤邦雄, 大崎洋平, 清水啓明, 石崎卓馬, 井上まどか, 村上正巳, 惣宇利正善, 一瀬白帝, 半田寛. 初回寛解から4年後に再発した後天性凝固第V因子インヒビター. *臨床血液*. 2019年. 60(1):46-50.
- 鈴木 聡, 安田 俊, 遠藤 雄太, 平岩 幹, 石橋 真輝帆, 齋藤 史子, 経塚 標, 山口 明子, 尾崎 司, 惣宇利 正善, 一瀬白帝, 藤森 敬也. 常位胎盤早期剥離を繰り返した妊娠性第XIII因子欠乏および家族性プロテインS欠

## 2) 総説・著書

1. ○ 一瀬白帝. 自己免疫性凝固因子欠乏症における検査医学の意義. 臨床病理. 66 (12); 2018:1324-1337
2. ○ 一瀬白帝. 第XIII/13因子インヒビター (厚生労働省指定難病288-1). 臨床に直結する血栓止血学 改訂2版 (朝倉英策編), 中外医学社, 東京, 2018:56-59
3. ○ 一瀬白帝. 自己免疫性第XIII/13因子欠乏症 (厚労省指定難病288-1). 臨床に直結する血栓止血学 改訂2版 (朝倉英策編), 中外医学社, 東京, 2018:221-227
4. ○ 一瀬白帝. 指定難病最前線 (Volume69) 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症. 新薬と臨床. 2018.09;67(9):1132-1139
5. ○ 一瀬白帝. 【自己抗体による出血・血栓:基礎と臨床の現状】わが国における自己免疫性凝固因子欠乏症の実態と診療ガイド・日本血栓止血学会誌・2018.06;29(3):251-261

## II. 学会発表

### 1) 特別講演等

1. 一瀬白帝: 「血栓止血学の温故知新-炎症・止血・創傷治癒におけるクロストーク-」凝固・線溶反応から創傷の修復・治癒に至る過程. 日本血栓止血学会誌 (0915-7441)29巻2号Page124(2018.05)
2. 惣宇利正善, 尾崎司, 小澤龍彦, 村口篤, 一瀬白帝: 自己免疫性第XIII因子欠乏症例で生じた抗第XIII因子自己抗体のモノクローン化による機能解析. 日本生化学会国立京都国際会館 (京都府京都市); 2018年9月23日
3. 一瀬白帝: 橋渡し研究のシーズとなった止血血栓学領域の基礎研究. 日本生化学会国立京都国際会館 (京都府京都市); 2018年9月23日
4. 小川孔幸, 一瀬白帝: 群馬大学での自己免疫性出血病XIII/13の診療経験. 第12回日本血栓止血学会学術標準化委員会 (SSC) シンポジウム, 野村コンファレンスプラザ日本橋 (東京都中央区); 2018年2月10日

### 2) 一般演題

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

Shimizu H, Ichinose A, Handa H.  
Overshoot of FVIII activity in patients  
with acquired hemophilia. 60th ASH Annual  
Meeting (SanDiego) 、2018年11月30日-12  
月4日

## 令和元年度:

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

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

### 2) 総説・著書

1. ○一瀬 白帝. 【臨床医学-ゲノム医療の深化と今後の展望2019(血小板・凝固・線溶系疾患)-】自己免疫性後天性凝固因子欠乏症 診療の最前線(解説/特集). 臨床血液. 2019. 06; 6(6):667-679
2. ○一瀬 白帝. 【指定難病ペディア2019】個別の指定難病 免疫系 自己免疫性後天性

凝固因子欠乏症[指定難病288](解説/特集).  
日本医師会雑  
誌 . 2019. 06;148(1):S173-S175

3. ○一瀬 白帝. ガイドライン ここがポイント! 指定難病288-1 自己免疫性出血病 FXIII/13診療ガイド(解説). Thrombosis Medicine. 2019. 06;9(2):161-166

## II. 学会発表

### 1) 特別講演・一般演題等

1. ○玉木 恒平, 清水 康太, 松本 剛史, 山下 芳樹, 和田 英夫, 一瀬 白帝. 自験例も含めた自己免疫性FV欠乏症のシステマティックレビュー(会議録). 日本血栓止血学会誌. 2019. 05 ; 30(2) : 466
2. ○落合 友則, 三澤 恭平, 岩尾 憲明, 小池 道明, 小松 則夫, 叶内 和範, 森兼 啓太, 惣宇利 正善, 一瀬 白帝. 内視鏡下胃瘻造設術を契機に自己免疫性第V因子欠乏症を発症した大脳皮質基底核変性症(会議録). 日本血栓止血学会誌. 2019. 05 ; 30(2) : 465
3. ○松本 彬, 小川 孔幸, 柳澤 邦雄, 内藤 千晶, 石川 哲也, 宮澤 悠里, 石崎 卓馬, 井上 まどか, 泉 絢子, 北沢 早希, 早川 昌基, 惣宇利 正善, 一瀬 白帝, 半田 寛, 厚労科研 「自己免疫性出血症治療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成」研究班維持透析導入後早期に発症した後天性凝固第V因子インヒビター症例(会議録). 日本血栓止血学会誌. 2019. 05 ; 30(2) : 443
4. ○島崎 裕正, 三宅 隆明, 伊藤 俊輔, 井上 政弥, 高橋 勉, 鈴木 律朗, 尾崎 司, 惣宇利 正善, 一瀬 白帝, 鈴木 淳司. 治療抵抗性の自己免疫性第13因子欠乏症の1症例(会議録). 日本血栓止血学会誌. 2019. 05 ; 30(2) : 435
5. ○惣宇利 正善, 横山 智哉子, 尾崎 司, 和田 秀穂, 一瀬 白帝. 凝固第XIII因子の非酵素サブユニット認識抗体によるフィブリン架橋阻害(会議録). 日本血栓止血学会誌. 2019. 05;30(2):434
6. ○野崎 華加, 北原 茉莉, 植木 俊充, 中澤 英之, 惣宇利 正善, 尾崎 司, 一瀬 白帝, 小林 光. 難治性自己免疫性第XIII/13因子欠乏症の一例(会議録). 日本血栓止血学会誌. 2019. 05;30(2):434
7. ○青木 志門, 田中 智之, 佐藤 直子, 矢野

敏雄, 黒羽 高志, 森山 雅人, 惣宇利 正善, 尾崎 司, 桐戸 敬太, 一瀬 白帝, 古川 達雄. 13因子欠乏によると思われる出血症状をきたした慢性好中球性白血病(会議録/症例報告). 臨床血液. 2019. 05;60(5):521

8. Oogawa Y, Yanagisawa K, Uchiumi H, Uchiyama Y, Naito C, Ishizaki T, Shimizu H, Ichinose A, Handa H. Single center analysis of clinical characteristics and outcomes of patients with acquired hemophilia A. ISTH2019, Melbourne, 2019年7月6日-10日

## 令和2年度:

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

1. O 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.
2. O 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.
3. O Ogawa Y, Yanagisawa K, Naito 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 Apr;111(4):544-549.
4. O 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.
5. O 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

1. O 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

1. O 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
2. O 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
3. O 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. O 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. 厚生労働省「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. O 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・総合研究報告書

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

2018年度；出血性後天性凝固異常症の経験症例についての全国アンケート調査を実施し、本疾患27例について、分布、背景、診断、治療に関する情報を収集した。検体検査精度管理のための台帳と難病プラットフォーム用のテンプレートを市販のデータベースソフトウェアで作成した。

2019年度；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新たな「2段階方式」で実施し、本疾患30例について、分布、背景、診断、治療に関する情報を収集した。2018年度に市販のデータベースソフトウェアを用いて作成した検体検査精度管理のための台帳と難病プラットフォーム用のテンプレートを利用して記録した。

2020年度；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再度「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、2018年度に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、倫理指針に適合した症例の臨床情報を入力して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

2018年度；全国の対象となる2018診療科にアン

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

研究班事務局にデータベースソフトウェア「ファイルメーカー」を導入し、検体検査精度管理のための台帳と難病プラットフォーム用のテンプレートを作成した。

2019年度；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1960診療科にアンケート葉書を郵送し、536件の回答を得た（回答率27.6%）。そのうち、当該疾患の診察経験ありは42件、診察経験なしが491件であった。二次調査を行った42件中、現在、30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。研究班事務局にデータベースソフトウェア「ファイルメーカー」を導入し、昨年度作成した検体検査精度管理のための台帳と難病プラットフォーム用のテンプレートを用いて、記録・保存した。

2020年度；今年度も、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

2018年度；アンケートによる全国調査により、出血性後天性凝固異常症の頻度や検査値、治療について、情報を収集することができた。これから、各症例をさらに詳細に解析することにより、我が国における、本疾患の現状が明らかになれば、今後の本疾患の診断や治療法の改善に向けた基礎的情報になると思われる。導入したデータベースソフトウェア「ファイルメーカー」を使用して、検体検査精度管理のための台帳と難病プラットフォーム用のテンプレートを作成したので、試用を開始する。正確かつ効率良くデータ入力、記録、管理、解析が可能になると期待される。

2019年度；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。昨年度導入したデータベースソフトウェア「ファイルメーカー」を使用して、検体検査精度管理のための台帳と難病プラットフォーム用のテンプレートを作成したので、試用を開始した。これにより、正確かつ効率良くデータ入力、記録、管理、解析が可

能になりつつある。

2020年度；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

1年目は、従来通り1回の全国アンケート調査により、本疾患のわが国における分布や背景、診断、治療について基本的情報を収集したが、2年目からは定期全国調査を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、1年目に検査精度管理のための台帳と難病プラットフォームの症例情報の「ファイルメーカー」テンプレートを試作し、2年目に全国アンケート調査の回答項目も共用できるように改良を加えた。これを利用して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

なし

#### G. 知的所有権の取得状況

##### 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**

- ・ AiF13D：17 例の AiF13D 疑い症例を精査し、8 例を AiF13D と判定した。
- ・ AiF5D：11 例の AiF5D 疑い症例すべてに、抗 F5 自己抗体を検出した。
- ・ AiF10D：2 例の AiF10D 疑い症例を検討し、1 例に抗 F10 自己抗体を検出した。
- ・ 過去の症例を含めて診断後の追跡解析を行い、AiF13Dにおける自己抗体の持続傾向とF13異種4量体の長期欠乏傾向が明らかとなった。

**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。何とも、活性測定によりインヒビターの検出が可能であるものの、確定診断にあたっては抗第 V 因子 (F5)、抗第 X 因子 (F10) 自己抗体の検出が不可欠である。

本研究期間において、AiF13Dを疑われた17例について精査し、また、AiF5D疑い症例11例、AiF10D疑い症例2例について、抗F5/F10抗体の検出を検討した。さらに、過去にAiF13Dと診断された症例の自己抗体・インヒビター消失とFXIII抗原・活性の回復について詳細に解析した。

**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、 $\alpha_2$ -プラスミンインヒビター ( $\alpha_2$ -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]

17 例の AiF13D 疑い症例のうち、dot blot 解析で抗 F13-A 抗体陽性が認められたのは 5 例であった。この 5 例はいずれも 5 段階交差混合試験で著しい阻害を示し、かつ A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> 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。

Dot blot 陰性の症例について、1 例は PI-BAPA 法による 5 段階交差混合試験で阻害を認め、A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> 異種四量体が検出されないこと、ELISA 法で F13-A と反応する IgG が検出されたことから、Aa 型 AiF13D と判断された。

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

さらに、別の 1 例では、症状発症後数ヶ月後の血漿を用いて精査を行ったところ dot blot 陰性、5 段階交差混合試験で欠乏パターンを示したものの、フィブリン架橋反応は遅延を認めた。そこで、発症直後の血清を正常血漿と混合したところ、明らかな PI-BAPA 活性の阻害が認められ、また、ELISA において抗 F13-A IgG が検出されたことから、AiF13D と判断された。

[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。

[AiF13D 症例の経過解析]

経過測定を行なった Aa 型 24 例について、抗 F13-A IgG 半減期の平均は 84 日 (中央値 50 日) であり、AiF5D の抗 F5 IgG の半減期 (平均 23 日) と比べて長期化傾向が認められた。6 例では、追跡期間 (平均 457 日、中央値 298 日) 終日に 10% 以上の抗 F13-A 自己抗体が残存していた。インヒビターの消失と比活性の回復は自己抗体の消失とほぼ同期していた一方で、A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> 異種四量体の回復は著

しく遅延しており、追跡期間終日において、15 例に渡り A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> 異種四量体抗原量が未回復 (70%未満) であった。

[AiF5D の抗 F5 自己抗体検出]

AiF5D が強く疑われた 11 例について、ELISA により 11 例ともに抗 F5 IgG が検出された。6 例について、1 年以内に陰性レベルに抗 F5 IgG が減少し、そのうち 4 例では 2 ヶ月以内で陰性となっていた。1 例は抗 F5 IgG が 2 ヶ月で半減したものの、陰性との境界レベルで 1 年以上推移していた。

[AiF10D 疑い症例の抗 F10 自己抗体検出]

AiF10D 疑い症例 2 例のうち、1 例では 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。別の 1 例では抗 F10 抗体は検出されなかった。

## D. 考察

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

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

[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<sub>2</sub>B<sub>2</sub> 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<sub>2</sub>B<sub>2</sub> 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。

[AiF13D における抗 F13 自己抗体の推移と F13 抗原・活性の回復]

Aa 型 AiF13D において、抗 F13-A 抗体が長期にわたって残存し、特に A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> 異種四量体抗原量の回復が著しく遅延していることが今回改めて浮き彫りとなった。F13 活性の阻害は見かけ上抗 F13-A 抗体の消失と同期しており、出血症状の軽減・回復につながっているものと考えられる。しかし、およそ 1/3 の症例では比活性が正常レベルに回復しておらず、インヒビターの残存が検出されている。さらに、A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> 異種四量体にいたっては 2/3 の症例で回復が認められず、クリアランス型抗体の長期持続が強く疑われる。免疫抑制療法の有無や出血症状の推移について現在調査中であるが、AiF13D について長期にわたる経過観察の必要性は明白である。

研究期間中同定された AiF13D 症例のうち、3 例は精査において Dot blot 偽陰性であった。1 例は 5 段階希釈試験で阻害が検出され、1 例は日活性の低下が確認されたものの、もう 1 例は発症後数ヶ月を経て採血された血漿であったため、阻害も認められなかった。確実に症例を捉える上で、極力発症から間を置かずに精査する必要がある。

[AiF5D の抗 F5 自己抗体検出] 研究期間中に解析した 11 例はいずれも F5 に対して比較的高い反応性を示す自己抗体が検出され、希釈血漿でも十分に陽性判定が可能であった。しかし、しばしば偽陽性を示す健常対象者も存在するため、陽性判定が難しい場合もありうる。感度・特異度のさらなる改善を検討する必要がある。

AiF5D は AiF13D と比べて自己抗体の半減期が短く (平均 AiF13D = 84 日、AiF5D = 23 日)。1 ~ 3 ヶ月で検出感度以下に低下する症例も認められた。したがって、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。

## E. 結論

AiF13D 症例 8 例、AiF5D 症例 11 例、AiF10D 症例 2 例を同定した。Aa 型 AiF13D では自己抗体が長期にわたって持続する傾向があり、経過観察の必要性が示された。

## F. 研究発表

## I. 論文発表

### 1) 原著

1. ○ Mori M, Mochizuki K, **Souri M**, Nakamura Y, Tokuman N, Kanouchi K, Morikane K, Ichinose A. Complete remission in a bleeding patient with idiopathic autoimmune factor X deficiency caused by non-neutralizing anti-factor X autoantibody. *Haemophilia*. 2019; 25(2):e106-e109

2. ○ Ogawa H, **Souri M**, Kanouchi K, Osaki T, Ohkubo R, Kawanishi T, Wakai S, Morikane K, Ichinose A. A high titer of acquired factor V inhibitor in a hemodialysis patient who developed arterial thrombosis. *Int J Hematol*. 2019; 109(2):214-220

3. 明石直樹, 小川孔幸, 柳澤邦雄, 大崎洋平, 清水啓明, 石崎卓馬, 井上まどか, 村上正巳, **惣宇利正善**, 一瀬白帝, 半田寛. 初回寛解から4年後に再発した後天性凝固第V因子インヒビター. *臨床血液*. 2019;60(1):46-50.

4. ○鈴木 聡, 安田 俊, 遠藤 雄太, 平岩 幹, 石橋 真輝帆, 齋藤 史子, 経塚 標, 山口 明子, 尾崎 司, **惣宇利 正善**, 一瀬白帝, 藤森敬也. 常位胎盤早期剥離を繰り返した妊性第XIII因子欠乏および家族性プロテインS欠乏症の1例・日本周産期・新生児医学会雑誌. 2018;05; 54(1):178-183

5. ○Yokoyama C, Ikeda S, Osaki T, **Souri M**, Ichinose A: Generation and Application of Rat Monoclonal Antibodies Specific for a Human Blood Coagulation Protein: von Willebrand Factor. *Monoclon Antib Immunodiagn Immunother*. 2019;38(3):133-136.

6. ○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(5): 445-450.

### 2) 総説・著書

## II. 学会発表

### 1) 特別講演等

1. **惣宇利正善**, 尾崎司, 小澤龍彦, 村口篤、一瀬白帝: 自己免疫性第XIII因子欠乏症例で生じた抗第XIII因子自己抗体のモノクローン化による機能解析. 日本生化学会国立京都国際会館(京都府京都市); 2018年9月23日
2. **惣宇利正善**, 尾崎司, 一瀬白帝: 細胞内凝固第XIII因子(血漿トランスグルタミナーゼ)の役割. 第93回日本生化学会大会; Web開催; 2020年9月

### 2) 一般演題

1. 横山知哉子, 尾崎司, **惣宇利正善**, 一瀬白帝: ヒト血液凝固関連 von Willebrand 因子特異的ラットモノクローナル抗体の樹立と性状解析. 第91回日本生化学会大会, 京都; 2018年9月26日
2. 明石直樹, 小川孔幸, 柳澤邦雄, 松村郁子, 寺崎幸恵, 大崎洋平, 清水啓明, **惣宇利正善**, 一瀬白帝, 半田寛: 寛解後4年で再発した後天性凝固第V因子インヒビターインヒビターの治療経過. 第40回日本血栓止血学会学術集会, 札幌; 2018年6月29日
3. 寺崎幸恵, 小川孔幸, 柳澤邦雄, 中山敬太, 田原研一, 石崎卓馬, **惣宇利正善**, 一瀬白帝, 半田寛: 機能的寛解達成後2年以上経過して病勢再燃した自己免疫性出血病FXIII/13症例. 第40回日本血栓止血学会学術集会, 札幌; 2018年6月29日
4. **惣宇利正善**, 横山智哉子, 尾崎司, 和田秀穂, 一瀬白帝: 凝固第XIII因子の非酵素サブユニット認識抗体によるフィブリン架橋阻害. 第41回日本血栓止血学会学術集会, 津; 2019年6月22日
5. 野崎華加, 北原茉莉, 植木俊充, 中澤英之, **惣宇利正善**, 尾崎司, 一瀬白帝, 小林光: 難治性自己免疫性第XIII/13因子欠乏症の一例. 第41回日本血栓止血学会学術集会, 津; 2019年6月22日
6. 島崎裕正, 三宅隆明, 伊藤俊輔, 井上政弥, 高橋勉, 鈴木律朗, 尾崎司, **惣宇利正善**, 一瀬白帝, 鈴宮淳司: 治療抵抗性の自己免疫性第13因子欠乏症の1症例. 第41回日本血栓止血学会学術集会, 津; 2019年6月22日
7. 松本彬, 小川孔幸, 柳澤邦雄, 内藤千晶, 石川哲也, 宮澤悠里, 石崎卓馬, 井上まどか, 泉絢子, 北沢早希, 早川昌基, **惣宇利正善**, 一瀬白帝, 半田寛: 維持透析導入後早期に発症した後天性凝固第V因子インヒビター症

例. 第41回日本血栓止血学会学術集会, 津; 2019年6月22日

8. 落合友則, 三澤恭平, 岩尾憲明, 小池道明, 小松則夫, 叶内和範, 森兼啓太, **惣宇利正善**, 一瀬白帝: 内視鏡下胃瘻造設術を契機に自己免疫性第V/5因子欠乏症を発症した大脳皮質基底核変性症. 第41回日本血栓止血学会学術集会, 津; 2019年6月22日
9. **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, 大阪(紙面発表); 2020年6月
10. 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, 大阪(紙面発表); 2020年6月
11. 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, 大阪(紙面発表); 2020年6月
12. 金田裕人, 福野賢二, 堀之上亜希子, 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, 大阪(紙面発表); 2020年6月
13. 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, 大阪(紙面発表); 2020年6月

## G. 知的所有権の取得状況

### 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 (AiVWFD)  
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) 疑い症例については 3 年間で 19 例の検査を実施し、新たに合計 8 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) 疑い症例については 3 年間で 6 例の検査を実施し、新たに合計 6 例を同定した。自己免疫性後天性フォンヴィルブランド因子 (vWF) 欠乏症 (AiVWFD; 厚労省指定難病 288-3) 疑い症例については 3 年間で 5 例の検査を実施したが、いずれも自己抗体陰性だった。

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

自己免疫性凝固第 IX/9 因子 (F9) 欠乏症 (AiF9D) 患者は確認されていないが、検査体制を確立するために、F9 を固相化したプレートを用いて血友病 B インヒビター症例の同種抗体を検出することに成功した。同様な手法で AiF9D 疑い症例について自己抗体の検出は可能であると考えられた。

**A. 研究目的**

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

これら自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の総合的な診断基準・重症度分類、診療指針等の作成を最終的な目的として実態把握のため、AiF13D 疑い症例については 3 年間で 19 例、AiF8D 疑い症例については 3 年間で 6 例、AiVWFD 疑い症例については 3 年間で 5 例をイムノクロマト法、あるいは ELISA 法によって確定診断を行った。

また、凝固因子に対して高力価の自己抗体が存在する場合、凝固法で測定すると自己抗体が認識する凝固因子以外の凝固因子に対しても見かけ上活

性阻害が認められることがあり、自己抗体が認識する凝固因子の特定が困難になる。そこで、合成基質法を用いた検査で特異的な阻害が検出されるか検討した。

さらに、F9 など他の凝固因子に対する自己抗体が原因の症例も存在する可能性があり、実態把握のためには診断法の確立が必要である。

**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、および F9 活性の測定

合成基質法を測定原理として用いた市販のキットにより、F8活性を測定した。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 µg/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。

#### 自家製 ELISA 法による抗 F9 同種抗体の検出

遊離の抗F9同種抗体は市販の精製F9をプレートに固相化して測定した。F9を固相化したプレートに希釈検体を入れ、結合した抗F9同種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。

(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 19 症例についてイムノクロマト直接法、混合法を実施し、自己抗体の有無を判定したところ、8 例は直接法、混合法いずれも陽性、11 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 6 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。

### AiF8D、AiF5D の F8 活性、および F9 活性

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

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

### AiVWFD の確定診断

AiVWFD 疑い 5 症例についてイムノクロマト法、あるいはELISA法を用いて自己抗体の有無を判定したところ、遊離型、複合体型ともいずれも陰性であった。

### 血友病 B インヒビター症例の抗 F9 同種抗体検出

血友病 B インヒビター疑い 1 症例についてELISA法を用いて同種抗体の検出を行ったところ、インヒビター力価と抗体量の増減に相関が認められた。

## **D. 考察**

AiF13D 疑い 19 症例のうちイムノクロマト陽性だった 8 例のうち 7 例は、抗 F13-A 自己抗体検出のための ELISA 法、ドットプロット法でも陽性だった。1 例はドットプロット法で陰性だったが、ELISA 法で自己抗体が検出されており、イムノクロマト法は迅速診断に有用であると考えられる。しかし、陰性だった 11 例のうち、1 例はインヒビター陽性で微量の自己抗体が存在することが後に判明した。感度の問題で偽陰性になる可能性も考慮に入れる必要がある。

AiF8D 疑い 6 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。一方、AiVWFD 疑い 5 症例はいずれも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。また、vWF-抗vWF自己抗体複合体は健常対照でも高値を示すものがあり、カットオフ値についてはさらなる検討が必要である。

AiF8DとAiF5Dの合成基質法によるF8活性、F9

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

血友病Bインヒビター症例の同種抗体量とインヒビター力価に相関が認められたことから、自家製ELISAはある程度正確に測定出来ており、今後出てくる可能性のあるAiF9D疑い症例の診断に有用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が、感度の問題で偽陰性になる可能性も考慮に入れる必要がある。

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

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

AH13 疑い症例の自己抗体の検出については現行のイムノクロマト法が有用であると考えられるが、特にF13Bに対する自己抗体については感度の問題で偽陰性になる可能性も考慮に入れる必要がある。同様に抗vWF自己抗体検出についても感度の問題で偽陰性になる可能性はあるので改良が必要である。

## F. 研究発表

### I. 論文発表

#### 1) 原著

- Ogawa H, Souri M, Kanouchi K, **Osaki T**, Ohkubo R, Kawanishi T, Wakai S, Morikane K, Ichinose A.: A high titer of acquired factor V inhibitor in a hemodialysis patient who developed arterial thrombosis. *Int J Hematol.* 2019; 109(2): 214-220.
- Yokoyama C, Ikeda S, **Osaki T**, Souri M, Ichinose A. Generation and Application of Rat Monoclonal Antibodies Specific for a Human Blood Coagulation Protein: von Willebrand Factor. *Monoclon Antib Immunodiagn Immunother.* 2019; 38(3):133-136.
- 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

- 尾崎司, 惣宇利正善, 一瀬白帝: 厚労省指定難病288-2 自己免疫性第VIII/8因子欠乏症(後天性血友病A)の凝血的解析, 第4回山形県血液研究会, 山形; 2018年10月5日
- 尾崎司, 惣宇利正善, 一瀬白帝: 厚労省指定難病288 自己免疫性凝固因子欠乏症(AiCFD)関連疾患の病態検査. 東北ヘマトロジーネットワークセミナー2019, ホテルメトロポリタン仙台(仙台市青葉区); 2019年9月1日
- 尾崎司, 惣宇利正善, 佐藤裕子, 三井哲夫, 一瀬白帝: 血液凝固第V/5因子、第IX/9因子インヒビターの分子病態学的解析. 第5回山形県血液研究会, 山形国際ホテル(山形市); 2019年11月8日
- 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
- 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. 山形分子生物学セミナー, 山形(リモート); 2020年11月7日

## G. 知的所有権の取得状況

### 1). 特許取得

なし

### 2). 実用新案登録

なし

### 3). その他

なし

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

研究分担者 森兼啓太 山形大学医学部附属病院 准教授

研究要旨：後天性の原因不明の出血の素因の解析を行い、第 V 因子活性低下症例 3 例と第 IX 因子活性低下症例に対して凝固異常症の診断と詳細な因子解析を行った。4 症例の出血傾向の原因は、凝固因子欠乏・自己抗体産生・インヒビター存在の可能性のあるものに大別された。凝固因子活性低下症例には、様々な病態があることが推定される。

**A. 研究目的**

後天性の原因不明の出血の素因の診断および解析を行う。

**B. 研究方法**

後天性原因不明出血素因の存在が疑われる患者の血液検体を用いて、各種血液凝固関連臨床検査値、各種凝固因子活性、その因子に対する自己抗体検索を目的とした正常血漿補正混合試験を行った。更に、インヒビターの検索として、ベセスダ法にて定量測定を行った。

（倫理面への配慮）

患者情報は連結不可能匿名化して行い、情報管理を徹底して行った。

**C. 研究結果**

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

また、凝固第 IX 因子活性の低下症例 1 例を検討した。インヒビターによるものと推定された。

**D. 考察**

後天性出血性疾患に関しては、その疫学や素因に関して不明な点が多い。更に、血液凝固の機序に関与する凝固因子をはじめとする様々な因子のいずれか一つが欠落しても出血性疾患に至る可能性があり、詳細な病態把握が治療に不可欠である。本研究班では、様々な凝固因子の障害に関して分担して研究を進めており、我々は第 V 因子活性低下の 3 症例、および第 IX 因子活性低下の 1 症例に対して、障害の本態を検討した。

その結果、第 V 因子活性低下症例では因子自体の欠乏と自己抗体産生という大きく異なる病態が推定

された。また、第 IX 因子活性低下症例では、インヒビターの存在が推定された。

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

**E. 結論**

第 V 因子の障害に起因すると考えられる後天性出血性疾患の 3 症例、および第 IX 因子の障害に起因すると考えられる出血性疾患の 1 症例を解析した。因子欠乏と自己抗体・インヒビターの存在という多様な異なる病態が推定された。このような詳細な検討を今後も重ねていくことにより、後天性出血性疾患に対する理解が更に深まり、早期診断と治療に結びつけることができると考えられた。

**F. 研究発表**

1. 論文発表

Ogawa H, Souri M, Kanouchi K, Osaki T, Ohkubo R, Kawanishi T, Wakai S, Morikane K, Ichinose A. A high titer of acquired factor V inhibitor in a hemodialysis patient who developed arterial thrombosis. Int J Hematol. 2019 Feb;109(2):214-220.

2. 学会発表

なし

**G. 知的財産権の出願・登録状況**

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
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**

自己免疫性後天性凝固第XIII／13因子 (F13) 欠乏症 (AiF13D) をはじめ、F5, F8, F9, F10について、それぞれの自己免疫性後天性凝固因子欠乏症および自己免疫性 von Willebrand病 (AiVWFD) 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**

AiF13Dなど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内製化と安定供給を目的とした。

**B. 研究方法**

F13AおよびBについては組換えヒトタンパク質、F5, F9, F10 については各精製ヒトタンパク質、および半減期延長型遺伝子組換え F8 製剤アドベイトを抗原とした。また、活性型 F13aA' はトロンビン処理により調整した。それぞれの抗原をラットに免疫し、腸骨リンパ節法により、モノクローン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。

サンドウィッチ ELISA 法による各抗原量の測定はラット抗モノクローン抗体を用いて実施した。モノクローン抗体を固相化したプレートに希釈検体を入れ、結合した vWF をペルオキシダーゼ標識した別のモノクローン抗体と TMB により検出した。

（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**

① サンドウィッチ ELISA 法による vWF 抗原量の測定、および抗 vWF 自己抗体の検出

抗 vWF 抗体を使用したヒト血中 vWF 濃度測定と抗 vWF 抗体の検出を試みて、その有用性を検証、確認した。また、樹立した抗 VWF モノクローン抗体について、その有用性を検討した成果を学会にて発表した。さらに、抗ヒト VWF ラットモノクローン抗体の樹立とこれらを用いた検出系の確立を学術論文としてまとめた。

② 抗 F13B モノクローン抗体の作製

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

③ 抗 F5 モノクローン抗体の作製

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

④ 抗 F8 モノクローン抗体の作製

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

⑤ 抗 F13A モノクローン抗体の作製

抗 F13A 抗体の安定供給のためラット抗体を作製し、10 以上のクローンを得た。

#### ⑥ 抗 F13aA' モノクローン抗体の作製

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。

#### ⑦ 抗 F9 モノクローン抗体の作製

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。

#### ⑧ 抗 F10 モノクローン抗体の作製

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

樹立した抗 vWF、F13B、F5 モノクローン抗体を用いた、正常血漿中の抗原の検出法が確立できたため、今後患者血漿を用いた診断基準に用いられると期待される。抗 F8 モノクローン抗体については、血漿中の F8 抗原量が非常に少ないため、樹立した抗体の評価系の確立が必要である。抗 F13A 抗体の作製について、10 クローン以上の陽性ハイブリドーマ細胞が得られたが、モノクローン化ができていないため、今後クローニングが必要である。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。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

本研究課題において、多くの血液凝固関連因子および血液凝固因子についてのモノクローン抗体が樹立された。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. 研究発表

#### I. 論文発表

##### 1) 原著

1. ○ Yokoyama C, Ikeda S, Osaki T, Souri M, Ichinose A. Generation and Application of Rat Monoclonal Antibodies Specific for a Human Blood Coagulation Protein: von Willebrand Factor. *Monoclon Antib Immunodiagn Immunother.* 2019; 38(3):133-136.

##### 2) 総説・著書

該当なし

#### II. 学会発表

##### 1) 特別講演等

該当なし

##### 2) 一般演題

6. 横山智哉子, 尾崎司, 惣宇利正善, 一瀬白帝: ヒト血液凝固関連 von Willebrand 因子特異的ラットモノクローナル抗体の樹立と性状解析. 第91回日本生化学会大会, 国立京都国際会館(京都市左京区); 2018年9月24日~26日

### G. 知的所有権の取得状況

#### 1). 特許取得

該当なし

#### 2). 実用新案登録

該当なし

#### 3). その他

該当なし

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

分担研究課題 凝固波形（CWA）による small amount of tissue factor induced FIX activation  
（CWA-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

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

活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）に対する凝固波形（CWA）による評価では、FVIII濃度が低下する検体ではAPTT試薬により凝固時間が異なり、標準化が必要と考えられた。また、従来のAPTTやプロトロンビン時間（PT）に換る生理的凝固反応測定系として、small amount of tissue factor induced FIX activation（sTF/FIXa）法を開発した。本法は血小板の異常による止血異常も反映し、バイパス療法のモニターにも有用であった。APTTでは捉えられない、血小板減少ならびに抗凝固療法による止血異常や癌や妊娠に伴う過凝固状態を鋭敏に反映し、新しい検査法として有用と考えられた。

### A. 研究目的

自己免疫性 FV 欠乏症の文献的にシステミックレビューし、自己免疫性 FV 欠乏症の頻度、病態、検査値異常、生命予後、治療効果などを解析し、自己免疫性 FV 欠乏症の診断基準ならびにガイドライン作成の資料とする。同時に自己免疫性凝固因子欠乏症の診療相談を行う。

従来の活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）やプロトロンビン時間（PT）は、過剰のリン脂質、組織因子（TF）、接触因子の活性化物質を含み、生理的な凝固反応を反映していない。また、血小板の異常を反映する、ルーチン検査法が必要とされており、多血小板血漿（PRP）を用いた small amount of tissue factor induced FIX activation（CWA-sTF/FIXa）法を開発した。本法は、インヒビター測定法の改良にも有用と考えられる。

### B. 研究方法

#### I. 2018 年度

PubMed で FV inhibitor で検索した 205 例のなかから、FV 活性 20%以下で、FV インヒビターを有する 146 症例をピックアップした。患者背景因子、検査値、症状、治療法、治療効果ならびに生命予後を抽出し、統計解析をおこなった。

#### II. 2019 年度

1) HemosIL APTT-SP, HemosIL SynthASil, STA Cephascreen, STA PTT Automate, C.K. Prest, Coagpia APTT-N, Thrombocheck APTT-SLA,

Thrombocheck APTT, Dade<sup>®</sup> Actin<sup>®</sup> FS Activated PTT Reagent, Dade<sup>®</sup> Actin<sup>®</sup> FSL Activated PTT Reagent, Dade<sup>®</sup> Actin<sup>®</sup> FSL Activated Cephaloplastin Reagent, Pathromtin<sup>®</sup> SL の 12 種類の APTT 試薬を用い、CWA-APTT を測定した。検体は FVIII濃度が 100%、10%、1%の血漿を用いた。

2) PT 試薬(HemosIL RecombiPlasTin 2G)を希釈して、正常血漿を活性化するが FVIII欠乏血漿を活性化しない、希釈濃度を決定する。

3) 2)で決定した系（CWA/sTF と呼ぶ）で、多血小板血漿（PRP）を持ちることにより、血小板減少症の止血異常を同定する。

#### III. 2020 年度

対象は健康人 30 人、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）7 例、造血器腫瘍 12 例、良性貧血 8 例、妊婦 7 例、固形癌 12 例、抗凝固療法患者 12 例、抗血小板療法患者 14 例であった。検体は、100g ならびに 1400g の遠心で調節した PRP ならびに PPP を使用した。

CWA-APTT は、PPP に APTT-SP<sup>®</sup>を添加し、CWA-sTF/FIXa は PRP に HemosIL RecombiPlasTin 2G を添加し、ACL-TOP system にて測定した。CWA 解析では、peak height と peak time を評価した。

（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

## I. 2018 年度

死亡率 16.8%、寛解率 66.7%であった。基礎疾患は特発性、感染症、悪性腫瘍、循環器疾患、自己免疫疾患の順であった。無出血も含めて、種々の出血症状が認められた。種々の補充療法ならびに免疫抑制療法が行われた。

## II. 2019 年度

1) FVIII濃度が 100%では、12 の APTT 試薬で波形変化は認められなかったが、FVIII濃度が低下するに従い、APTT 試薬の波形に著明な差が認められた。

2) 3000 倍希釈 PT 試薬は、正常血漿を活性化するが FVIII欠乏血漿を活性化しなかった。この系を用いて、FVIII活性の測定が可能であり、APTT 法による FVIII活性との相関は良好であった。

3) PRP を用いた CWA/sTF は、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) のピーク高が低下し、ループスアンチコアグラント (LA) のピーク時間が延長し、ITP と LA の合併例の、ピーク時間と高さの両者の異常をきたした。後天性血友病 A のバイパス療法のモニターでは、CWA/APTT は活性化プロトロンビン複合体製剤 (APCC) に、CWA/sTF は rhFVIIa に有用であった。

## III. 2020 年度

1) ITP や造血器腫瘍患者では APTT の延長などの異常は認められないが、血小板減少のために、CWA-sTF/FIXa の peak height 低下と peak time 延長が認められた。

2) 妊婦や固形癌患者では、過凝固状態のため、CWA-APTT の peak height 増加ならびに、CWA-sTF/FIXa の peak height の著明増加が認められた。

3) 抗凝固療法患者では、CWA-APTT の peak time は延長し、CWA-sTF/FIXa の peak time 延長ならびに peak height 低下が認められた。

4) 抗血小板療法患者では、CWA-sTF/FIXa の peak time 延長が認められた。

## D. 考察

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

インヒビター測定の基となる APTT で、FVIII濃度の低下により、APTT 試薬で値が異なった。今後、APTT 試薬の標準化が必要になるであろう。また、低濃度の TF による CWA/sTF では、血小板の凝固系に対する作用が確認された。CWA/sTF により、ITP や LA、インヒビター症例の鑑別がより容易になると考えられた。また、CWA/sTF は後天性血友病などにおけるバイパス療法のモニターに有用

であった。

血小板減少症で、従来の CWA-APTT と異なり、CWA-sTF/FIXa では peak time 延長や PH 低下が認められ、血小板系の異常を含めた総合的な止血異常が診断できる可能性が示唆された。また、抗血小板療法のモニターに有用である可能性もあり、今後検討が必要である。

また、従来の APTT や PT は出血性疾患の診断に有用であるが、過凝固状態の診断は困難であった。本研究では、妊婦や固形癌で CWA-sTF/FIXa の peak height が著明に増加し、過凝固状態であることが示唆された。CWA-sTF/FIXa により血栓症リスクがより鋭敏に予測できることが期待される。

さらに、CWA-sTF/FIXa は PRP を持ちいることにより、リン脂質試薬の影響を受けない。このため、抗リン脂質抗体などの影響を受けずにインヒビター測定が可能になるかもしれない。

## E. 結論

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

後天性自己免疫性凝固因子欠乏症の診断には、APTT 試薬の標準化が必要である。また、少量の TF と特殊なリン脂質を用いた、CWA-sTF/FIXa は血小板異常による止血異常の診断や、バイパス療法のモニターにも有用であった。また、抗凝固療法や抗血小板療法のモニターにも有用である可能性が示唆された。

## F. 研究発表

### I. 論文発表

#### 1) 原著

1. Katayama H, Wada H, et al: An Evaluation of Hemostatic Abnormalities in Patients With Hemophilia According to the Activated Partial Thromboplastin Time Waveform Clin Appl Thromb Hemost, 2018; 24(7): 1170-1176
2. Matsumoto T, Wada H, et al: An Evaluation of the Activated Partial Thromboplastin Time Waveform Clin Appl Thromb Hemost. 2018; 24(3): 764-770.
3. Suzuki K, Matsumoto T, Iwashita Y, Ishikura K, Fujioka M, Wada H, Katayama N, Imai H.: Clinicopathological features of TAFRO syndrome complicated by acquired hemophilia A and development of cardiopulmonary arrest that were successfully treated with VA-ECMO and tocilizumab. Int J Hematol. 2019; 109(6): 737-743
4. Habe K, Wada H, Higashiyama A, Akeda T, Tsuda K, Mori R, Kakeda M, Yamanaka K, Mizutani H: Elevated plasma D-dimer levels

- in dermatomyositis patients with cutaneous manifestations. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 1410.
5. Iba T, Arakawa M, Mochizuki K, Nishida O, Wada H, Levy JH.: Usefulness of Measuring Changes in SOFA Score for the Prediction of 28-Day Mortality in Patients with Sepsis-Associated Disseminated Intravascular Coagulation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019 Jan-Dec 25:1076029618824044
  6. Yamashita Y, Suzuki K, Mastumoto T, Ikejiri M, Ohishi K, Katayama N, Suzuki-Inoue K, Wada H.: Elevated plasma levels of soluble C-type lectin-like receptor 2 (CLEC2) in patients with thrombotic microangiopathy. *Thromb Res.* 2019; 178: 54-58
  7. Suzuki K, Wada H, Matsumoto T, Ikejiri M, Ohishi K, Yamashita Y, Imai H, Iba T, Katayama N: Usefulness of the APTT waveform for the diagnosis of DIC and prediction of the outcome or bleeding risk. *Thromb J* 2019; 17:12
  8. Kageyama Y, Matsumoto T, Tawara I, Wada H, Katayama N: Life-Threatening Tongue and Retropharyngeal Hemorrhage in a Patient with Hemophilia A with Inhibitors. *Am J Case Rep.* 2019;20: 1022-1026
  9. Suzuki Y, Shiba M, Wada H, Yasuda R, Toma N, Suzuki H.: Case of Hemorrhagic Moyamoya Disease Associated with Von Willebrand Disease. *World Neurosurg.* 2019; 130: 335-338
  10. Ichkawa 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; 26:
  11. Kawano N, Wada H, Uchiyama T, Kawasugi K, Madoiwa S, Takezako N, Suzuki K, Seki Y, Ikezoe T, Hattori T, Okamoto K.: Analysis of the association between resolution of disseminated intravascular coagulation (DIC) and treatment outcomes in post-marketing surveillance of thrombomodulin alpha for DIC with infectious disease and with hematological malignancy by organ failure. *Thromb J.* 2020; 18: 2.
  12. 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
  13. 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;26
  14. 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: December
  15. Sakai K, Wada H, Nakatsuka Y, Kubo M, Hayakawa M, Matsumoto M: Characteristics Behaviors of Coagulation and Fibrinolysis Markers in Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Intensive Care Med.* 2021; 36: 436-442
  16. Iba T, Connors JM, Spyropoulos AC, Wada H, Levy JH: Ethnic differences in thromboprophylaxis for COVID-19 patients: should they be considered? *.Int J Hematol.* 2021; 113: 330-336
  17. 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/7FIX Assay. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021 Jan-Dec;27
  18. Kawasugi K, Wada H, Honda G, Kawano N, Uchiyama T, Madoiwa S, Takezako N, Suzuki K, Seki Y, Ikezoe T, Iba T, Okamoto K.: Hypofibrinogenemia is associated with a high degree of risk in infectious diseases: a post-hoc analysis of post-marketing surveillance of patients with disseminated intravascular coagulation treated with thrombomodulin alfa. *Thromb J.* 2021; 19: 12
- 2) 総説・著書
1. Matsumoto T, Wada H, et al: Modified clot waveform analysis to measure plasma coagulation potential in the presence of the anti-factor IXa/factor X bispecific antibody emicizumab: comment. *J Thromb Haemost*, 2018; 16 (7): 1665-1666
  2. Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y, Ohishi K, Ikejiri M, Katayama N.: Routine measurements of factor VIII activity and inhibitor titer in the presence of emicizumab utilizing anti-idiotypic monoclonal antibodies: comment. *J Thromb Haemost.* 2019; 7(3):555-556.
  3. Wada H, Matsumoto T, Wada H, Ohishi K, Yamashita Y, Ikejiri M, Katayama N: Comments to: An

- Evaluation of Hemostatic Abnormalities in Patients With Hemophilia by APTT Waveform, Peak Heights of APTT Waveform Are Useful for Diagnosing Hemophilia or Inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019 Jan-Dec; 25:
4. Iba T, Watanabe E, Umemura Y, Wada T, Hayashida K, Kushimoto S; Japanese Surviving Sepsis Campaign Guideline Working Group for disseminated intravascular coagulation, Wada H: Sepsis-associated disseminated intravascular coagulation and its differential diagnoses. *J Intensive Care.* 2019 May 20; 7: 32
  5. Iba T, Levy JH, Thachil J, Wada H, Levi M; Scientific and Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis and Haemostasis; The progression from coagulopathy to disseminated intravascular coagulation in representative underlying diseases. *Thromb Res.* 2019 Apr 29; 179:11-14.
  6. 和田英夫: 播種性血管内凝固、未来型血液治療学、編集小松則夫、中外医学社、pp263-269、2019
  7. 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
  8. Wada H, Shiraki K, Shimaoka M: Errors in the diagnosis for DIC due to a statistical misunderstanding. *J Thromb Haemost.* 2020; 18: 1791-1792.
  9. Wada H, Matsumoto T, Ohishi K, Shiraki K, Shimaoka M: Update on the Clot Waveform Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020 Jan-Dec; 26
  10. Iba T, Connors JM, Spyropoulos AC, Wada H, Levy JH: Ethnic differences in thromboprophylaxis for COVID-19 patients: should they be considered? *Int J Hematol.* 2021 Jan 20.
  11. 和田英夫: 血栓性微小血管症、診療ガイドライン UP-T0-DADE 2020-2021, 門脇 孝、小室一成、宮地良樹 監修、メディカルレビュー社、大阪市、2020年、pp513-517
- 名古屋国際会議場、2018年8月26日(日)
3. 鈴木圭、今井寛、和田英夫、松本剛史: DIC 患者の凝固波形解析、第13回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム、野村コンファレンスプラザ日本橋、2019年2月16日
  4. 和田英夫: APTT 波形による出血能のモニター、第13回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム、野村コンファレンスプラザ日本橋、2019年2月16日
  5. 和田英夫: APTT 波形による抗凝固療法のモニター、第13回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム、野村コンファレンスプラザ日本橋、2019年2月16日
  6. 和田英夫: 凝固波形解析 (CWA) の有用性、プロジェクト報告、血栓・止血専門委員会、題 59 回日本臨床化学会年次学術集会、仙台国際センター会議棟、2019年9月27日-29日
  7. 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・日本救急医学会ジョイントシンポジウム「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)
  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・日本救急医学会ジョイントシンポジウム「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)
  9. Wada H: Update on the management of DIC. Symposium: Janus Diseases with Thrombosis and Bleeding. Virtual Congress of the XIth APSTH 2021 (Korea, Gwangju), 2021, March 18-20 (Virtual)

## II. 学会発表

### 1) 特別講演・シンポジウム等

1. 和田英夫: 新DIC診断基準の評価とDIC診断の問題点、第19回日本検査血液学会学術集会、大宮ソニックシティ、2018年7月21日
2. 和田英夫: 血栓・出血のバイオマーカー、第58回日本臨床化学会年次学術集会教育講演5、
3. 和田英夫: Small amount tissue factor induced FIX activation (sTF/FIXa) assay、第15回日本血栓止血学会 SSC シンポジウム、2021、2月27日 (東京) Video 発表
4. 和田英夫、本田剛一、河野 徳明、内山俊正、

川杉和夫、窓岩清治、竹迫直樹、鈴木 圭、  
関 義信、池添隆之、岡本好司、射場敏明：  
後天性の著明アンチトロンビン低下は、線溶  
抑制を伴い、D I Cの予後を著しく悪くする。  
ーリコモジュリン市販後調査成績の解析ー第  
15 回日本血栓止血学会 SSC シンポジウム、  
2021、2月27日（東京）Video 発表

2). 実用新案登録

なし

3). その他

なし

**G. 知的財産権の出願・登録状況**

1). 特許取得

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**

臨床的に問題となりやすい後天性第 X 因子欠乏症の原因としては、インヒビターとともに AL アミロイドーシスが挙げられる。この3年間で、凝固、線溶マーカーを用いて適切に鑑別する方法について、検討を重ねてきた。

**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～2021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。

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。

（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。

**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			
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 ( $\mu$ g/mL)	11.8	(3.1-43.0)	6.4 (1.0-20.0)	0.09
D-dimer ( $\mu$ 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 ( $\mu$ g/mL)	10.9	(1.3-18.4)	4.3 (1.1-8.7)	0.04
$\alpha_2$ 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

AL アミロイドーシスの症例を蓄積したことにより、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、その場合は通常の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. 研究発表

##### I. 論文発表

##### 1) 原著

1. ○ Kadohira Y, Asakura H, et al: A discrepancy between prothrombin time and Normotest results is useful for diagnosis of acquired factor V inhibitors. *Int J Hematol.* 2018; 108:145-150.
2. Arahata M, Asakura H: Antithrombotic therapies for elderly patients: handling problems originating from their comorbidities. *Clin Interv Aging.* 2018; 13: 1675-1690.
3. Nagaya S, Asakura H, et al: Congenital coagulation FX deficiency: Genetic analysis of five patients and functional characterization of mutant FX proteins. *Haemophilia.* 2018; 24: 774-785.
4. Iba T, Asakura H, et al: A proposal of the modification of Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis (JSTH) DIC diagnostic criteria for sepsis-associated DIC. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018; 24: 439-445.
5. ○ Yamada S, Asakura H, et al: The first reported case of acquired haemophilia A in which bleeding episodes were successfully treated via administration of a single-dose mixture of activated factor VIIa/X. *Haemophilia.* 2019; 25(5): e350-e352.
6. Ito T, Thachil J, Asakura H, Levy JH, Iba T: Thrombomodulin in disseminated intravascular coagulation and other critical conditions—a multi-faceted anticoagulant protein with therapeutic potential. *Crit Care.* 2019; 23(1):280.
7. Togashi T, Nagaya S, Nagasawa M, Meguro-Horike M, Nogami K, Imai Y, Kuzasa K, Sekiya A, Horike SI, Asakura H, Morishita E: Genetic analysis of a compound heterozygous patient with congenital factor X deficiency and regular replacement therapy with a prothrombin complex concentrate. *Int J Hematol.* 2020; 111: 51-56.
8. ○ 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.
9. Ogawa H, Asakura H: Consideration of Tranexamic Acid Administration to COVID-19 Patients. *Physiol Rev*. 2020; 100(4): 1595-1596.
  10. ○ 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.
  11. Asakura H, Ogawa H: Potential of heparin and nafamostat combination therapy for COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18: 1521-1522.
  12. 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.
  13. Ogawa H, Asakura H: The adjunctive therapies for early withdrawal from extracorporeal membrane oxygenation. *J Card Surg* 35: 3671- 3672, 2020.
  14. Asakura H, Ogawa H: Overcoming bleeding events related to extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19. *Lancet Respir Med* 8(12): e87-8, 2020.
  15. Asakura H, Ogawa H: COVID-19 associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol* 113:45-57, 2021.
  16. Yamada S, Asakura H: Management of disseminated intravascular coagulation associated with aortic aneurysm and vascular malformations. *Int J Hematol* 113: 15-23, 2021.
  17. Asakura H: Diversity of disseminated intravascular coagulation and selection of appropriate treatments. *Int J Hematol* 113:10-14, 2021.
  18. 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* 102: 529-531, 2021.
  19. Yamada S, Ogawa H, Asakura H: Etiology and management of bleeding during ECMO in a COVID-19 patient. *J Atheroscler Thromb*, in press.
- ## 2) 総説・著書
1. ○ 門平靖子、朝倉英策: 第V因子インヒビター。臨床に直結する血栓止血学改訂2版(朝倉英策編), 中外医学社, 東京, p60- 62, 2018.
  2. ○ 朝倉英策: トロンボテスト, ヘパプラスチンテスト。臨床に直結する血栓止血学改訂2版(朝倉英策編), 中外医学社, 東京, p63- 65, 2018.
  3. ○ 門平靖子、朝倉英策: 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症(後天性血友病)。私の治療[2019-2020年度版]、日本医事新報、東京、\$ 9-38, 2019.
  4. 朝倉英策: 播種性血管内凝固症候群。中山書店「内科学書 改訂第9版」248-254、中山書店、東京、2019.
  5. 朝倉英策: 播種性血管内凝固症候群(DIC)。「血液専門医テキスト(改訂第3班)」(日本血液学会編)南江堂、東京、416-419, 2019.
  6. 朝倉英策: 血栓・止血・凝固線溶について。「新臨床静脈学」(日本静脈学会編)メディカルビュー社、東京、32-37, 2019.
  7. 朝倉英策: 悪性腫瘍と血栓症。日本検査血液学会誌 20: 89-97, 2019.
  8. 朝倉英策: 出血と凝固。日本外科学会誌 120: 475-477, 2019.
  9. 朝倉英策: 播種性血管内凝固症候群。臨床検査 63: 510-511, 2019.
  10. 朝倉英策: 線溶亢進型DIC-造血器腫瘍-Thrombosis Medicine 9: 333-339, 2019.
  11. 朝倉英策: 播種性血管内凝固症候群(DIC)。「今日の治療指針2020年版」(福井次夫、高木誠、小室一成編)医学書院、東京、717-719, 2020.
  12. 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 21: 336-343, 2020.
  13. 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, 2020.
  14. 朝倉英策: COVID-19と凝固検査。日本血栓止血学会誌 31: 604-618, 2020.
- ## II. 学会発表
- ### 1) シンポジウム等
1. ○ 荒幡昌久、高松博幸、朝倉英策: ALアミロイドーシスにおける凝固線溶異常。第13回日本血栓止血学会学術標準化委員会(SSC)シ

- ンポジウム（東京）2019.2.16.
- 山田真也、朝倉英策：後天性第V因子インヒビター。第81回日本血液学会学術集会（東京）2019.10.11.
  - 荒幡昌久、朝倉英策：ALアミロイドーシスにおける凝固線溶異常（第2報）。第14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）2020.2.22.
  - 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.
  - 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.
  - 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) 講演等

- 朝倉英策：止血系検査結果の読み解き方。第47回日本集中治療医学会学術集会エキスパートセミナー（名古屋）2020.3.8.
- 朝倉英策：DIC診断のPitfall。第47回日本集中治療医学会学術集会教育セミナー（名古屋）2020.3.8.
- 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.
- 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.

## G. 知的所有権の取得状況

### 1). 特許取得

なし

### 2). 実用新案登録

なし

### 3). その他

なし

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

分担研究課題 調査と実験の実施（主にVIII/8因子抗体症例）：

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

研究分担者 家子 正裕 北海道医療大学歯学部生体機能病態学系内科学分野 教授

### 研究要旨

後天性血友病A（AHA）では、診断と共に免疫抑制療法を開始し、抗FVIII抗体（FVIII-INH）活性<1.0 BU/mLで治癒と判断する。しかし、AHAの再燃率は20～30%と比較的高く、FVIII-INH活性による治癒判定が適切であるかを、ELISAで測定したFVIII-INH量と比較検討した。本研究期間内に当科に診断補助依頼のあったAHA症例11例を対象とした。FVIII-INH活性で治癒判定をしたが、FVIII-INH量が高かった症例は、FVIII活性も低く、再燃例も出現した。一方、FVIII-INH量も基準値以内の症例ではFVIII活性も回復し再燃例は認めなかった。FVIII-INH活性の消失による治癒判断は不十分であり、Bethesda法では測定できないFVIIIに対するクリアランス抗体が残存している可能性がある。AHAの治癒判定は、ELISAで測定するFVIII-INH量も参考にする必要があると考えられた。

### A. 研究目的

後天性血友病A（AHA）は、凝固第VIII因子（FVIII）に対する自己抗体によりFVIII活性（FVIII:C）が低下することにより、時に致死的な突然の出血をきたす指定難病である。AHA診療ガイドラインでは、AHAと診断されたなら即時に免疫抑制療法を開始し、Bethesda法で測定する抗FVIII抗体（FVIII-INH）活性の低下でその中止を考慮するとされている。AHA治癒の判定はFVIII-INH 活性 < 1.0 BU/mLとされているが、AHAの再燃率は比較的高く20～30%と言われている。AHA再燃率が高い原因とAHA治療終了の判断としてFVIII-INH活性の測定が適切であるかを、ELISAで測定したFVIII-INH量と比較して検討した。

### B. 研究方法

1. 対象：本研究期間内に当科にAHA診断補助の依頼があったANA 11症例（51サンプル）を対象とした。うち、3例は初診時のみの検討であった。  
2. 方法：（1）FVIII活性はFVIII欠乏血漿（Sysmex）を用いて、凝固検査測定汎用機CP3000（積水メディカル）で測定した。（2）FVIII-INH活性および量の測定：FVIII-INH活性はBethesda法で測定した。また、FVIII-INH量は、Hyphen Biomedical社製測定キ

ット（Zymutest Anti-VIII IgG Mono Strip）を用い、取り扱い説明書に従い12.0 AU/mL以下を正常域、12.0～24.0 AU/mLをグレイゾーン（±）とした。24.0 AU/mL以上を陽性とした。

（倫理面への配慮）

本学歯学部倫理委員会より研究実施の承認を得た。

### C. 研究結果

1. 本研究期間内に当科に診断補助依頼のあったAHA 11症例中、FVIII-INH活性が<1.0 BU/mLとなり治癒判断まで追えた8症例を対象とした。（表1）。
2. 8例中5例はFVIII-INH活性が陰性化した際に、FVIII-INH量は基準値以上であった。この5例の治癒判定時のFVIII:Cは全例基準値未満であった。そのうち、2例はさらに免疫抑制療法を継続しFVIII-INH量も基準値以下となった。残りの3例中1例は、238日後に再燃を認めた。我々の症例における再燃率は12.5%であった。
3. 治癒判定時（FVIII-INH活性<1.0 BU/mL）にFVIII-INH量が基準値以下であった3症例ではFVIII:Cは基準値内であった。
4. AHA11例において、FVIII:CはFVIII-INH活性と極めて弱い相関を認めた（ $r = -0.384$ ,  $P = 0.009$ ）が、FVIII-INH量とは強い相関を示した（ $r$

= -0.623, P < 0.001)。また、FVIII-INH 活性と FVIII-INH 量も良好な相関を示した (r = 0.731, P < 0.001)。

表 1. 後天性血友病 A 症例の詳細

Patient no	Sample no.	Gender	Age (years)	Time after hospitalization (days)	APTT (sec)	FVIII:C (%)	FVIII-INH (BU/mL)	Anti-FVIII Ab IgG (AU/mL)
VIII-1	1	M	74	1	90.6	1.2	285.3	1073.6
	2			20	98.9	1.2	239.5	939.7
	3			28	99.4	1.3	227.5	884.4
	4			46	90.8	2.3	103.8	726.1
	5			61	88.9	4.3	49.7	509.0
	6			76	76.0	10.3	9.7	241.4
	7			90	56.7	23.6	1.4	68.8
	8			111	42.9	64.4	0.0	15.1
VIII-2	1	M	87	1	77.9	2.2	136.3	559.9
	2			8	85.2	2.4	92.4	623.1
	3			29	86.9	2.2	83.1	608.3
	4			43	79.0	2.1	83.9	552.4
	5			56	85.9	2.1	60.1	480.6
	6			85	73.7	2.8	22.0	291.5
	7			113	53.2	15.4	1.9	66.3
	8			127	42.0	37.5	0.0	46.3
VIII-3	1	F	87	1	86.4	2.0	327.0	829.2
	2			20	86.2	2.9	339.8	784.2
	3			47	50.7	18.5	0.7	633.3
	4			70	47.2	36.2	0.6	36.5
	5			87	39.4	73.0	0.0	14.2
VIII-4	1	F	55	1	74.3	7.6	35.0	613.6
	2			6	82.9	2.1	36.7	605.6
	3			21	94.5	2.3	15.2	429.8
	4			35	78.5	4.4	6.7	362.6
	5			49	60.8	8.5	2.5	196.0
	6			56	47.8	19.7	1.1	142.5
	7			63	41.1	38.6	0.0	75.7
	8			301	77.5	4.3	25.2	229.0
	9			322	54.5	12.0	3.8	45.0
	10			407	41.5	36.1	0.0	21.4
VIII-5	1	M	84	1	110.6	1.3	365.9	708.4
	2			10	122.4	1.5	568.5	654.8
	3			50	116.3	3.6	100.7	448.6
	4			85	52.2	34.5	1.7	71.2
	5			100	39.9	109.1	0.0	18.8
VIII-6	1	M	72	1	109.1	3.2	8.9	297.0
	2			14	89.1	3.7	6.8	214.2
	3			35	52.4	20.6	0.5	60.2
	4			48	47.4	29.3	0.0	34.2
VIII-7	1	F	73	1	111.1	4.1	10.8	257.7
	2			35	54.9	29.6	1.6	63.2
	3			48	65.7	16.6	4.0	105.1
	4			70	68.2	30.9	2.4	92.8
	5			103	55.8	82.2	0.0	16.0
VIII-8	1	M	68	1	79.8	3.5	3.2	370.1
	2			27	37.4	37.9	0.0	50.2
	3			34	29.5	92.6	0.0	13.7
Normal range						≥60.0	<1.0	≥24.0

FVIII:C: activity of factor VIII,

FVIII-INH: activity of inhibitor to factor VIII,

## D. 考察

今回の検討から、FVIII-INH 活性による治癒判定 (<1.0 BU/mL) 時においても、FVIII-INH 量が高値で FVIII に対する自己抗体が存在している症例があり、FVIII:C も回復していないことが明らかとなった。FVIII-INH 活性に反映されない抗 FVIII 自己抗体の一部がクリアランス抗体として FVIII:C の低下を引き起こしている可能性が示唆された。一般的には、FVIII-INH 活性と FVIII:C は相関を示さないことが報告されているが、我々の症例は弱い相関を認めた。一方、FVIII:C は FVIII-INH 量と極めて良好な相関を示し、AHA 患者血中には FVIII に対する中和抗体だけではなく、クリアランス抗体も大きな影響を与えている可能性があると思われた。

FVIII-INH 量の高値は FVIII に対するなんらかの自己抗体の残存を示し、AHA の再燃を予測している可能性がある。AHA の治癒判定には ELISA で測定される FVIII-INH 量が有用であると思われた。

## E. 結論

AHA の治療効果判定および治癒判断は、FVIII-INH 活性消失に加えて、ELISA による FVIII-INH 量の消失をも確認することが必要である。

## F. 研究発表

### I. 論文発表

#### 1) 原著

1. Ogawa Y, Yanagisawa K, Naito 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. 吉田こず恵, 柳谷綾子, 村井一範, 濱田宏之, 佐藤彰宜, 宮入泰郎, **家子正裕**, 和野雅治. 免疫性血小板減少症を伴って発症した後天性血友病

A. 臨床血液 2019; 60: 1567~1572.

#### 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

なし

## G. 知的所有権の取得状況

### 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 相談と研究的精密検査（主に F8）

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

自己免疫性出血症の疑われる症例について、コンサルトを行ない、本症の診断指針に有益であるとされるクロスミキシングテストの解釈上の問題点を検討した。肝予備能の低下した症例においては本症との鑑別において注意が必要である（2018年度）。自己免疫性出血症の検査データの解釈について、止血血栓領域を専門としない医師のコンサルトを行い、診断の効率を高めることを目的とした。肝予備能の低下した症例、慢性の播種性血管内凝固症候群の症例では、後天性に凝固因子が低下することより、自己免疫性出血症との鑑別を要する患者は実臨床において多く存在する（2019年度）。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（2020年度）。

### A. 研究目的

自己免疫性出血症の一般臨床での検査データの解釈について凝固を専門としない医師のコンサルトを行い理解を深め、診断の効率を高める（2018～19年度）。実臨床にて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（2020年度）。

### B. 研究方法

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

### C. 研究結果

クロスミキシングテストにおける凝固因子の欠乏あるいはインヒビター、LA の存在の判定は上・下凸の波形判断では不十分である。また、肝予備

能の低下した症例では、後天性に凝固因子が低下することより、自己免疫性出血症との鑑別に苦慮される可能性がある（2018～19年度）。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（2020年度）。

### D. 考察

クロスミキシングテストの結果の解釈は診断・治療方針に影響することから、上・下凸による解釈ではなく、本質的な解釈を一般臨床医に周知すべきである。また、実臨床においては、肝予備能の低下による凝固因子の低下から出血傾向をきたす症例が多く存在しており、自己免疫性出血症との鑑別を要する場合があることから自己免疫性出血症患者の血液中の抗体を検出する診断キットの開発が望まれる（2018～19年度）。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（2020年度）。

## E. 結論

止血血栓領域を専門としない一般臨床医に対して、自己免疫性出血症の存在と凝固検査データの解釈について更に周知する活動を継続する必要がある（2018～19年度）。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（2020年度）。

## F. 研究発表

### I. 論文発表

#### 1) 原著

なし

### II. 学会発表

#### 1) シンポジウムの企画

第81回 日本血液学会学術集会（2019.10.11-13 東京国際フォーラム）凝固因子インヒビター（座長 橋口照人、朝倉英策）

1. 出血性後天性凝固異常症の診断  
鈴木伸明
2. 後天性血友病 A～診断と治療～  
徳川多津子
3. 後天性第 V 因子インヒビター  
山田真也、朝倉英策
4. 自己免疫性後天性凝固第 XIII/13 因子欠乏症  
小川孔幸

5. 後天性フォンヴィレブランド症候群について  
早川正樹

## 2) 特別講演等

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

## 3) 一般演題

1. 中島 篤人、山口 宗一、吉村 明子、古城 剛、小濱 祐行、竹之内 和則、大山 陽子、政元 いずみ、高嶋 博、橋口 照人：親子間で病型の異なるフォン・ヴィレブランド病の一家系. 第41回 日本血栓止血学会学術集会，三重県総合文化センター；2019年6月20日～22日

## G. 知的所有権の取得状況

### 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の標準的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、強いはずり応力により高分子VWFマルチマーが分解される、腫瘍細胞等により高分子VWFマルチマーが吸着される、VWFの産生が低下する、自己抗体による免疫学的機序等多岐に渡っている。そのような多様性に富むAVWSの実態を文献検索により調査し、その詳細を明らかにする。その中でも本分担研究の対象となるvon Willebrand因子抗体を有し自己免疫性の機序で発症する自己免疫性AVWS(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、当院ではこの3年間でAiF8D症例を5名、AiF13D症例を1名、AiF5D症例を1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で毎年12月末時点までの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、その後専門誌に掲載されたが(臨床血液. 2017. 58:613-18)、それ以降3年間に同様の自己免疫性VW欠乏症(autoimmun vWF deficiency; AiVWFD)症例は報告されていない。

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治例の経過から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. 研究発表

##### I. 論文発表

###### 1) 原著

1. 明石直樹, 小川孔幸, 柳澤邦雄, 大崎洋平, 清水啓明, 石崎卓馬, 井上まどか, 村上正巳, 惣宇利正善, 一瀬白帝, 半田寛. 初回寛解から4年後に再発した後天性凝固第V因子インヒビター. 臨床血液. 2019;60(1):46-50.

2. Ogawa Y, Yanagisawa K, Nauto C, Uchi mi H, Ishizaki T, Shimizu H, Gohda F, Ieko M, Ichinose A, Handa H. Overshoot of FVII I activity in patients with acquired hemophilia A who achieve complete remission. Int J Hematol. 2020;111: 544-549.

3. 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;61(5): 445-450.

###### 2) 総説

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

2. 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;61(7): 799-808.

#### II. 学会発表

##### 1) 特別講演等

1. 小川孔幸. 自己免疫性後天性凝固第XIII/13因子欠乏症. 第81回日本血液学会学術集会(シンポジウム4)、東京、2019年10月11日

2. 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. 寺崎幸恵, 小川孔幸, 柳澤邦雄, 中山敬太, 田原研一, 石崎卓馬, 惣宇利正善, 一瀬白帝, 半田寛.

機能的寛解達成後2年以上経過して病勢再燃した自己免疫性出血病FXIII/13症例. 第40回日本血栓止血学会学術集会(札幌)、2018年6月28日-30日

2. 明石直樹, 小川孔幸, 柳澤邦雄, 松村郁子, 寺崎幸恵, 大崎洋平, 清水啓明, 惣宇利正善, 一瀬白帝, 半田寛. 寛解後4年で再発した後天性凝固第V因子インヒビターの治療経過. 第40回日本血栓止血学会学術集会(札幌)、2018年6月28日-30日

3. 内藤千晶, 小川孔幸, 柳澤邦雄, 内海英貴, 石崎卓馬, 清水啓明, 冢子正裕, 一瀬白帝, 半田寛. 後天性血友病A患者における寛解後のFVIII活性overshootに関する検討. 第80回日本血液学会学術集会(大阪)、2018年10月12日-14日

4. Ogawa Y, Yanagisawa K, Ishizaki T, Shimizu H, Ichinose A, Handa H. Overshoot of FVIII activity in patients with acquired hemophilia. 60<sup>th</sup> ASH Annual Meeting (SanDiego)、2018年11月30日-12月4日

5. 松本彬, 小川孔幸, 柳澤邦雄, 内藤千晶, 石川哲也, 宮澤悠里, 石崎卓馬, 井上まどか, 泉絢子, 北沢早希, 早川昌基, 惣宇利正善, 一瀬白帝, 半田寛. 維持透析導入後早期に発症した後天性凝固第V因子インヒビター症例. 第41回日本血栓止血学会学術集会、三重・津、2019年6月20日-22日

6. Ogawa Y, Yanagisawa K, Uchi mi H, Uchiyama Y, Naito C, Ishizaki T, Shimizu H, Ichinose A, Handa H. Single center analysis of clinical characteristics and outcomes of patients with acquired hemophilia A. ISTH2019, Melbourne, 2019年7月6日-10日

7. 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

8. 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

G. 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

## IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

平成30年度

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

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

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Mori M, Mochizuki K, Souri M, Nakamura Y, Tokuman N, Kanouchi K, Morikane K, Ichinose A.	Complete remission in a bleeding patient with idiopathic autoimmune factor X deficiency caused by non-neutralizing anti-factor X autoantibody.	Haemophilia	25	e106-e109	2019
Ogawa H, Souri M, Kanouchi K, Osaki T, Ohkubo R, Kawanishi T, Wakai S, Morikane K, Ichinose A	A high titer of acquired factor V inhibitor in a hemodialysis patient who developed arterial thrombosis.	Int J Hematol.	109	214-220	2019
Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y, Ohishi K, Ikejiri M, Katayama N	Routine measurements of factor VIII activity and inhibitor titer in the presence of emicizumab utilizing anti-idiotypic monoclonal antibodies: comment	J Thromb Haemost	17(3)	555-556	2019
Matsumoto T, Wada H, Toyoda H, Hirayama M, Yamashita Y, Katayama N	Modified clot waveform analysis to measure plasma coagulation potential in the presence of the anti-factor IXa/factor X bispecific antibody emicizumab: comment.	J Thromb Haemost	16 (6)	1665-1666	2018

Katayama H, Matsumoto T, Wada H, Fujimoto N, Toyoda J, Abe Y, Ohishi K, Yamashita Y, Ikejiri M, Habe K, Katayama N	An Evaluation of Hemostatic Abnormalities in Patients With Hemophilia According to the Activated Partial Thromboplastin Time Waveform	Thromb Hemost	24(7)	1170-1176	2018
Matsumoto T, Wada H, Fujimoto N, Toyoda J, Abe Y, Ohishi K, Yamashita Y, Ikejiri M, Hasegawa K, Suzuki K, Imai H, Nakatani K, Katayama N.	An Evaluation of the Activated Partial Thromboplastin Time Waveform Clin Appl	Clin Appl Thromb Hemost	24(5)	764-770	2018
Kadohira Y, Asakura H, et al:	A discrepancy between prothrombin time and Normotest results is useful for diagnosis of acquired factor V inhibitors.	Int J Hematol	108	145-150	2018
Arahata M, Asakura H	Antithrombotic therapies for elderly patients: handling problems originating from their comorbidities.	Clin Interv Aging	13	1675-1690	2018
Nagaya S, Asakura H, et al	Congenital coagulation FX deficiency: Genetic analysis of five patients and functional characterization of mutant FX proteins.	Haemophilia.	24	439-445	2019
明石直樹, 小川孔幸, 柳澤邦雄, 大崎洋平, 清水啓明, 石崎卓馬, 井上まどか, 村上正巳, 惣宇利正善, 一瀬白帝, 半田寛.	初回寛解から4年後に再発した後天性凝固第V因子インヒビター.	臨床血液	60(1)	46-50	2019
小川孔幸	後天性血友病Aの診断と治療	血栓止血誌	29(3)	262-272	2018
鈴木 聡, 安田俊, 遠藤 雄太, 平岩 幹, 石橋 真輝帆, 齋藤 史子, 経塚 標, 山口 明子, 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝, 藤森敬也.	常位胎盤早期剥離を繰り返した妊娠性第XIII因子欠乏および家族性プロテインS欠乏症の1例	日本周産期・新生児医学会雑誌	54(1)	178-183	2018
一瀬白帝	自己免疫性凝固因子欠乏症における検査医学の意義.	臨床病理	66(12)	1324-1337	2018

一瀬白帝	第XIII/13因子インヒビター（厚生労働省指定難病288-1）	臨床に直結する血栓止血学改訂2版（朝倉英策編）	東京	56-59	2018
一瀬白帝	自己免疫性第XIII/13因子欠乏症（厚労省指定難病288-1）	臨床に直結する血栓止血学改訂2版（朝倉英策編）	東京	221-227	2018
一瀬白帝	指定難病最前線 (Volume 69) 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症	新薬と臨床	67(9)	1132-1139	2018
一瀬白帝	【自己抗体による出血・血栓：基礎と臨床の現状】わが国における自己免疫性凝固因子欠乏症の実態と診療ガイド	日本血栓止血学会誌	29(3)	251-261	2018
一瀬白帝	「血栓止血学の温故知新-炎症・止血・創傷治療におけるクロストーク-」凝固・線溶反応から創傷の修復・治療に至る過程	日本血栓止血学会誌 (0915-7441)	29巻2号	124	2018
森 真樹子, 徳満尚子, 中村 友佳, 高田 千夏, 望月 果奈子, 惣宇利 正善, 叶内和範, 森兼 啓太, 一瀬 白帝	輸血を要する出血症状を呈した特発性と考えられる自己免疫性後天性第X因子欠乏症の一例	日本検査血液学会雑誌 (1347-2836) 19巻学術集会	(1347-2836) 19巻学術集会	S169	2018
内藤 千晶, 小川 孔幸, 柳澤 邦雄, 内海 英貴, 石崎 卓馬, 清水 啓明, 家子 正裕, 一瀬 白帝, 半田 寛	後天性血友病A患者における寛解後のFVIII活性オーバーシュート (Overshoot of FVIII activity after remission in patients with acquired hemophilia A) (英語)	臨床血液 (0485-1439)	59巻9号	1809	2018

## 令和元年度

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
門平靖子、 朝倉英策	自己免疫性後天性 凝固因子欠乏症 (後天性血友病)	猿田享男、 北村惣一郎	私の治療[20 19-2020年度 版]	日本医事 新報	東京	2019	9-38.
和田英夫	播種性血管内凝 固.	小松則夫.	未来型血液 治療学.	中外医学 社.		2019	263-269.
和田英夫	血栓性微小血管 症.	門脇 孝、 小室一成、 宮地良樹監 修.	診療ガイド ライン UP-TO-DADE 2020-2021.	メディカ ルレビュー 社.	大阪市.	2020	513-517.
朝倉英策	播種性血管内凝 固症候群.	南学正臣、 塩沢昌英.	内科学書 改訂第9版	中山書店.	東京.	2019	248-254.
朝倉英策	播種性血管内凝 固症候群 (DIC) .	日本血液学 会編	血液専門医 テキスト (改 訂第3版)	南江堂.	東京.	2019	416-419.
朝倉英策	血栓・止血・凝固 線溶について.	日本静脈学 会編	新臨床静脈 学	メディカ ルビュー 社.	東京.	2019	32-37.
朝倉英策	播種性血管内凝 固症候群 (DIC) .	福井次夫、 高木誠、小 室一成編	今日の治療 指針2020年 版	医学書院.	東京.	2020	717-719.

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
Yokoyama C, Ikeda S, Osaki T, Souri M, Ichinose A.	Generation and Application of Rat Monoclonal Antibodies Specific for a Human Blood Coagulation Protein: von Willebrand Factor.	Monoclonal Antibody Immunodiagnosis and Immunotherapy	38(3)	133-136	2019
Arahata M, Asakura H, et al.	Coagulation and fibrinolytic features in AL amyloidosis with abnormal bleeding and usefulness of tranexamic acid.	Int J Hematology	in press		2020
Yamada S, Asakura H, et al.	The first reported case of acquired haemophilia A in which bleeding episodes were successfully treated via administration of a single-dose mixture of activated factor VIIa/X.	Haemophilia.	25	e350-e352	2019
家子正裕	後天性血友病Aの対応抗原と治療.	炎症と免疫	27	36-40	2019
家子正裕	再燃を認めた後天性血友病Aと凝固第Ⅷ因子インヒビター量測定の意義.	Frontiers in Haemophilia	6(1)	44-45	2019
Ogawa Y, Ynagisawa K, Nauto C, Uchiumi H, Ishizaki T, Shimizu H, Gohda F, Iwamoto M, Ichinose A, Handa H.	Overshoot of FVIII activity in patients with acquired hemophilia A who achieve complete remission.	Int J Hematology	Online ahead of print		2020

Suzuki K, Matsumoto T, Iwashita Y, Ishikura K, Fujioka M, Wada H, Katayama N, Imai H.	Clinicopathological features of TAFRO syndrome complicated by acquired hemophilia A and development of cardiopulmonary arrest that were successfully treated with VA-ECMO and tocilizumab.	Int J Hematol	109(6)	737-743	2019
Habe K, Wada H, Higashiyama A, Akeda T, Tsuda K, Mori R, Kakeda M, Yamanaka K, Mizutani H.	Elevated plasma D-dimer levels in dermatomyositis patients with cutaneous manifestations.	Sci Rep.	9(1)	1410	2019
Iba T, Arakawa M, Mochizuki K, Nishida O, Wada H.	Levy JH. Usefulness of Measuring Changes in SOFA Score for the Prediction of 28-Day Mortality in Patients with Sepsis-Associated Disseminated	Thromb Hemostas	Jan-Dec25		2019
Yamashita Y, Suzuki K, Mastumoto T, Ikejiri M, Ohishi K, Katayama N, Suzuki-Iinoue K, Wada H.	Elevated plasma levels of soluble C-type lectin-like receptor 2 (CLEC2) in patients with thrombotic microangiopathy.	Thromb Res.	178	54-58	2019
Suzuki K, Wada H, Matsumoto T, Ikejiri M, Ohishi K, Yamashita Y, Imai H, Iba T, Katayama N.	Usefulness of the APPT waveform for the diagnosis of DIC and prediction of the outcome or bleeding risk.	Thromb J.	17	12	2019
Kageyama Y, Matsumoto T, Tawara I, Wada H, Katayama N.	Life-Threatening Tongue and Retropharyngeal Hemorrhage in a Patient with Hemophilia A with Inhibitors.	Am J Case Rep	20	1022-1026	2019



Suzuki Y, Shiba M, <u>Wada H</u> , Yasuda R, Toma N, Suzuki H.	Case of Hemorrhagic Moyamoya Disease Associated with Von Willebrand Disease.	World Neurosurg.	130	335-338	2019
Sakai K, <u>Wada H</u> , Nakatsuka Y, Kubo M, Hayakawa M, Matsumoto M.	Characteristics Behaviors of Coagulation and Fibrinolysis Markers in Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura.	J Intensive Care Med.	Epub ahead of print		2020
Kawano N, <u>Wada H</u> , Uchiyama T, Kawasugi K, Madoiwa S, Takezako N, Suzuki K, Seki Y, Ikezoe T, Hattori T, Okamoto K.	Analysis of the association between resolution of disseminated intravascular coagulation (DIC) and treatment outcomes in post-marketing surveillance of thrombomodulin alpha for DIC with infectious disease and with hematological malignancy by organ failure.	Thromb J.	18	2	2020
Ito T, Thachil J, <u>Asakura H</u> , Levy JH, Iba T.	Thrombomodulin in disseminated intravascular coagulation and other critical conditions—a multifaceted anticoagulant protein with therapeutic potential.	Crit Care.	23(1)	280	2019
Togashi T, Nagaya S, Nagasawa M, Meguro-Horike M, Nogami K, Imai Y, Kuzasa K, Sekiya A, Horike SI, <u>Asakura H</u> , Morishita E.	Genetic analysis of a compound heterozygous patient with congenital factor X deficiency and regular replacement therapy with a prothrombin complex concentrate.	Int J Hematol.	111	51-56	2020

一瀬 白帝	【臨床医学-ゲノム医療の深化と今後の展望2019(血小板・凝固・線溶系疾患)-】自己免疫性後天性凝固因子欠乏症 診療の最前線(解説/特集).	臨床血液.	6(6)	667-679	2019
一瀬 白帝	【指定難病ペディア2019】個別の指定難病 免疫系 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症 [指定難病288](解説/特集).	日本医師会雑誌.	148(1)	S173-S175	2019
一瀬 白帝	ガイドライン ここがポイント! 指定難病288-1 自己免疫性出血病FXIII/13診療ガイド(解説) .	Thrombosis Medicine.	9(2)	161-166	2019
Matsumoto T, Wada H, Ohishi K, Yamashita Y, Ikejiri M, Katayama N.	Comments to: An Evaluation of Hemostatic Abnormalities in Patients With Hemophilia by APTT Waveform, Peak Heights of APTT Waveform Are Useful for Diagnosing Hemophilia or Inhibitor.	Clin Appl Thromb Hemost.	25		2019
Iba T, Watanabe E, Umemura Y, Wada H, Hayashida K, Kushimoto S.	Japanese Surviving Sepsis Campaign Guideline Working Group for disseminated intravascular coagulation, Wada H.: Sepsis-associated disseminated intravascular coagulation and its differential diagnoses.	SJ Intensive Care.	7	32	2019
Iba T, Levy JH, Thachil J, Wada H, Levi M.	Scientific and Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis and Haemostasis; The progression from coagulopathy to disseminated intravascular coagulation in representative underlying diseases.	Thromb Res.	179	11-14	2019

朝倉英策	悪性腫瘍と血栓症.	日本検査血液学会誌.	20	89-97	2019
朝倉英策	出血と凝固.	日本外科学会誌.	120	475-477	2019
朝倉英策	播種性血管内凝固症候群.	臨床検査.	63	510-511	2019
朝倉英策	線溶亢進型DIC-造血器腫瘍.	Thrombosis Medicine.	M9	333-339	2019

研究成果の刊行に関する一覧表

令和2年度

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, Souri M.	Autoimmune Coagulation Factor X Deficiency as a Rare Acquired Hemorrhagic Disorder: A Literature Review.	Thromb Haemost.			in press.
Ichinose A, Osa ki 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.			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 aHUS.	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 in 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 Atheroscler Thromb.			in press.
Ogawa Y, Yagisawa K, Nauto C, Uchiyama 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>

# I. 研究班 班員名簿

## 平成30年度 班員名簿

			平成30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 研究班			
区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	一瀬 白帝	国立大学法人山形大学	客員教授
研究分担者	今田 恒夫	国立大学法人山形大学大学院医学系研究科	教授
	惣宇利 正善	国立大学法人山形大学大学院医学系研究科	准教授
	尾崎 司	国立大学法人山形大学大学院医学系研究科	助教
	森兼 啓太	国立大学法人山形大学医学部附属病院	准教授
	横山 智哉子	国立大学法人山形大学大学院理工学研究科	助教
	家子 正裕	北海道医療大学歯学部生体機能病態学系内科学分野	教授
	橋口 照人	国立大学法人鹿児島大学大学院医歯学総合研究科	教授
	小川 孔幸	国立大学法人群馬大学医学部附属病院	講師
	和田 英夫	国立大学法人三重大学医学系研究科	准教授
	朝倉 英策	国立大学法人金沢大学附属病院高密度無菌治療部	准教授
研究協力者	早川 峰司	北海道大学病院 先進急性期医療センター	講師
	玉井 佳子	弘前大学医学部附属病院 輸血部	講師
	伊藤 俊広	国立病院機構 仙台医療センター 血液内科	医長
	三井 哲夫	山形大学医学部 小児科学	教授
	石澤 賢一	山形大学医学部 血液・細胞治療内科学	教授
	佐藤 秀則	山形大学医学部 メディカルサイエンス推進研究所	助教
	山本 正雅	奥羽大学薬学部 生化学分野	教授
	関 義信	新潟大学魚沼教育センター 血液内科	教授
	山本 晃士	埼玉医科大学総合医療センター 輸血細胞医療部	教授
	松浦 康弘	井上記念病院 内科	主任部長
	川杉 和夫	帝京大学医学部 内科学	教授
	矢富 裕	東京大学医学部附属病院 検査部	教授
	安本 篤史	東京大学医学部附属病院 検査部	特任助教
	花房 規男	東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター 血液浄化療法科	准教授
	小山 高敏	東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科 先端血液検査学	准教授
	窓岩 清治	東京都済生会中央病院 臨床検査医学科	部長
	石田 文宏	信州大学医学部保健学系病因・病態検査学	教授
	北島 勲	富山大学大学院医学薬学研究部 臨床分子病態検査学講座	教授
	小澤 龍彦	富山大学大学院医学薬学研究部 免疫学	助教
	細野奈穂子	福井大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科	助教
	毛利 博	藤枝市立総合病院	事業管理者、名誉院長
	浦野 哲盟	浜松医科大学 医生理学	教授
	岩城 孝行	浜松医科大学 薬理学	准教授
	小林 隆夫	浜松医療センター	名誉院長
	江口 豊	滋賀医科大学 救急集中治療医学講座	教授
	神谷 悦功	国立病院機構 東名古屋病院 血液・腫瘍内科	医長
	松下 正	名古屋大学医学部附属病院 輸血部	教授
	杉浦 真弓	名古屋市立大学大学院医学研究科 産科婦人科	教授
	宮田 茂樹	国立循環器病研究センター 臨床検査部	部長
	柏木 浩和	大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科	講師
村田 幸平	関西労災病院	副院長	
湯川 真生	近畿大学医学部奈良病院 がんセンター外科	教授	
池田 正孝	兵庫医科大学 下部消化管外科	准教授	
日笠 聡	兵庫医科大学 血液内科	講師	
川野 宏樹	神戸大学医学部附属病院 血液内科	医員	
羽藤 高明	愛媛大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部	特任教授	
岡本 好司	北九州市立八幡病院 消化器・肝臓病センター	副院長兼 センター長	
岡村 孝	聖マリア病院 血液・腫瘍内科センター	センター長	
内場 光浩	熊本大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部	助教	
丸山 征郎	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 システム血栓制御学	特任教授	
友寄 毅昭	沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 血液・腫瘍内科	医長	

# 令和元年度 班員名簿

令和元年

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

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	一瀬 白帝	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
	惣字利 正善	山形大学大学院医学系研究科	准教授
	尾崎 司	山形大学大学院医学系研究科	助教
	森兼 啓太	山形大学医学部附属病院	准教授
	横山 智哉子	山形大学大学院理工学研究科	助教
	家子 正裕	北海道医療大学歯学部生体機能病態学系内科学分野	教授
	橋口 照人	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科	教授
	小川 孔幸	群馬大学医学部附属病院	講師
	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	早川 峰司	北海道大学病院 救急科	講師
	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
	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	主任部長
	川杉 和夫	帝京大学医学部 内科学	教授
	矢富 裕	東京大学医学部附属病院 検査部	教授
	安本 篤史	東京大学医学部附属病院 検査部	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
	北島 勲	富山大学	理事・副学長
	小澤 龍彦	富山大学大学院医学薬学研究部 免疫学	助教
	細野奈穂子	福井大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科	助教
	毛利 博	藤枝市立総合病院	事業管理者、名誉院長
	浦野 哲盟	浜松医科大学 医生理学	教授
	岩城 孝行	浜松医科大学 薬理学	准教授
	小林 隆夫	浜松医療センター	名誉院長
	江口 豊	滋賀医科大学 救急集中治療医学講座	教授
	神谷 悦功	国立病院機構 東名古屋病院 血液・腫瘍内科	医長
	松下 正	名古屋大学医学部附属病院 輸血部	教授
	杉浦 真弓	名古屋市立大学大学院医学研究科 産科婦人科	教授
	宮田 茂樹	国立循環器病研究センター 臨床検査部	部長
	柏木 浩和	大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科	講師
	村田 幸平	関西労災病院 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	臨床教授
	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	愛媛大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部	特任教授
	岡本 好司	北九州市立八幡病院 消化器・肝臓病センター	副院長兼 センター長
	岡村 孝	聖マリア病院 血液・腫瘍内科センター	センター長
	内場 光浩	熊本大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部	助教
	丸山 征郎	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 システム血栓制御学	特任教授
友寄 毅昭	沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 血液・腫瘍内科	医長	



令和 2 年度 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
	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
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	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	