

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

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

令和4年度 総括研究報告書

研究代表者 橋口 照人

令和5（2023）年 5月

目 次

I. 総括研究報告

- 自己免疫性出血症診療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成
に関する研究 ----- 1
橋口照人

II. 分担研究報告

1. 自己免疫性出血症診療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針 ----- 7
山口宗一
分担研究課題 自己免疫性後天性フォン・ヴィレブランド病に関する研究
2. 自己免疫性出血症診療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針 ----- 9
小川孔幸
分担研究課題 von Willebrand 因子抗体症例の調査と抗 FVIII 自己抗体測定の実施
3. 自己免疫性出血症診療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針 ----- 12
惣宇利正善
分担研究課題 自己免疫性第 XIII/13 因子欠乏症例の定期全国調査と精査
4. 自己免疫性出血症診療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針 ----- 16
和田英夫
分担研究課題 凝固波形解析 (CWA) を用いたトロンビン時間法による、トロンビンバースト
解析に関する研究
5. 自己免疫性出血症診療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針 ----- 18
朝倉英策
分担研究課題 自己免疫性後天性凝固第 V 因子欠乏症の的確な診断
6. 自己免疫性出血症診療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針 ----- 21
家子正裕
分担研究課題 自己免疫性凝固第 V(5)及び VIII(8)因子欠乏症における ELISA による凝固
因子自己抗体測定の意義に関する研究
7. 自己免疫性出血症診療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針 ----- 23
酒井道生
分担研究課題 小児領域での自己免疫性出血症診療の啓発・普及

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 26

IV. 資料集 ----- 35

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書

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

研究代表者 橋口照人 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 教授

研究要旨

本事業は、本症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、改定することを目的として、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、診療指針を普及させつつ、AMED事業と連携して構築した「難病プラットフォーム」を活用して、症例レジストリ運用を円滑化・拡充すると共に検体バイオレポジトリ運用を実施する。その結果、全国調査に基づいた患者の実態把握、エビデンスに基づいた診療ガイド等が普及するので、本症全体の診療水準が向上し、更に症例を直接診察する非専門医に本症について周知するので、診断、治療の「均てん化」が促進される。

今年度（3年計画の2年目）は研究代表機関が山形大学から鹿児島大学に移管したが全国からの症例相談を途絶えることなく受付け、自己免疫性凝固第XIII（13）因子欠乏症、VIII（8）因子欠乏症（後天性血友病A）、第V（5）因子欠乏症の確定診断により解析を依頼された症例の治療方針の決定に貢献した。凝固第XIII（13）因子、第VIII（8）因子の新規の測定法を開発するとともに積極的に学会発表、論文発表を行い、疾患の周知、啓発に努めた。令和5年度は既に構築している難病プラットフォームへのレジストリ、研究検体のレポジトリ及び研究検査を令和4年4月以降の蓄積された症例を含めて本格稼働させ疫学情報の基盤を構築する。

以上のように、本事業は順調に進捗している。

研究分担者

山口宗一

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 准教授

小川 孔幸

群馬大学・医学部附属病院 講師

惣字利 正善

山形大学大学院医学系研究科 准教授

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

家子 正裕

岩手県立中部病院 科長

酒井 道生

宗像水光会総合病院 部長

の診療の均てん化が究極の目標である。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、上述した診療指針を普及させつつ、AMEDと連携して構築した「難病プラットフォーム」を活用して、1年目は症例レジストリ運用を円滑化し、2、3年目は拡充すると共に検体バイオレポジトリ運用を開始して情報の完全性を担保し、記録を長期保存することによって、将来にわたって本症の実態解明と診療水準向上を可能にしたい。

II. 必要性

本症は、各凝固・抗線溶因子の後天性欠乏状態であり、活性や抗原量の低下という客観的な指標に基づく疾患概念が確立されている。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）等」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ている。

A. 研究目的

I. 目的

本事業は、本症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

AiF13D、AiF8D、AiVWFD、AiF5D、AiF10D は調査を継続しており、患者公的支援の「公平性」という点からは残る自己免疫性凝固因子欠乏症（AiCFD）も新たな対象疾患として調査し、診断基準を作成して指定難病 288 に追加したいと考える。

AiCFD は小児でも報告され、先天性凝固因子欠乏症も高齢で発見されているので、小児・成人を一体的に研究・診療する体制構築が望まれる。

Ⅲ. 特色・独創性

AiCFD 全体を網羅的に調査し、各疾患の診断基準を公平に統合することが本研究の特色であり、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。AiVWFD や AiF10D の頻度はこれまでに報告がない。

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、国内外で確立してきた。本研究を通じて AiF13D、AiF8D、AiVWFD、AiF5D、AiF10D はそれぞれ厚生労働省指定難病 288-1、288-2、288-3、288-4、288-5 として採用された。

【期待される効果】

本研究の全国調査に基づいた患者の実態把握、エビデンスに基づいた診療ガイド等の確立、普及及び改定等が実現するので、本症全体の診療水準の向上が期待される。また、症例を直接診察する非専門医に本症について周知するので、診断、治療の「均てん化」が促進される。現に、本研究により、出血症全体のデータが蓄積され、厚生労働関連の政策に資する情報が提供され、指定難病 288 の採用と追加に貢献している。また、本研究の成果を国際学会や国際学術雑誌で公表することによって、国際的にも本症の医療水準の向上に貢献することが可能になる。

【長期的な効果】

本研究は、AiF13D の実態調査として開始されたが、当初は除外されていた AiF8D、AiVWFD、AiF5D、AiF10D 等も包含して自己免疫性出血症全体を「公平に」対象とする網羅的な事業へ発展してきた。この過程で、一つの疾患で有用性が証明された検査、診断、治療方法が他の疾患にも応用され、各疾患を効率良く確定診断することができるようになる。AiCFD には共通の免疫機序が働いている可能性が高く、免疫抑制薬を用いた共通の「ステップアップ療法」あるいは「トップダウン療法」を適用することにより抗体産生をより効果的に停止させることが可能になるのみならず誤診・見逃しに基づく無用ある

いは有害な免疫抑制療法を回避できるので医療経済上も大きな利点がある。

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し、全国をカバーした組織体制を整備する。1) 研究代表者（橋口）；全体を統轄。2) 副代表者（小川、惣宇利）；代表者を補佐。3) 研究分担者 7 名；全国調査の実施（山口）、各疾患の診断；AiF13D（惣宇利）；AiF8D（家子、酒井、小川）；AiVWFD（小川、山口）；AiF5D と AiF10D（家子、和田、朝倉、酒井）。4) 研究協力者 47 名；症例の発掘、疫学統計専門家：鹿児島大学 郡山千早教授、レジストリ専門家：鹿児島大学 堀内正久教授

研究計画

Ⅱ. 基本デザイン

3 年間本症症例のデータを集積・分析し、そのエビデンスに基づいた全国共通の診断基準・重症度分類、総合的な診療指針の確立や改定及び普及等を行い、広報、講演、ホームページ(HP)での公開等を通じて国民へ研究成果を還元する。

全国調査結果をまとめて疾患実態の基礎データとする。また、症例相談ならびに対象者の臨床データ、鑑別診断、研究検査等を蓄積して、指針作成の参考にする。先天性や非自己免疫性（消費亢進、産生低下）の凝固因子低下症の鑑別法についても診療ガイドに明記する。

Ⅲ. 具体的な研究計画全期間：

1) 広報活動

学会、研究会発表、本研究班 HP、難病情報センター、日本血栓止血学会等の HP で本症や本研究事業を周知する。

2) 症例実態調査

- 主治医からの症例相談を事務局、研究分担者、研究協力者が通年受付ける。
- ホームページを基盤とした web アンケート調査を行う。
- 本研究班 HP に調査活動、症例登録活動状況等を掲示して連絡・回答を喚起する。
- 構築した AMED 難病プラ症例登録レジストリを活用し、症例情報を蓄積する。

- e. 主治医メーリングリストで新規症例の登録、診断済み症例情報の更新を促進する。
- f. 対象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。

3) 臨床研究・調査

- a. 症例相談、調査からの症例発掘、出血評価票等による登録スクリーニング
- b. 統一特別検査及び研究検査の実施と解析、まとめ
- c. インヒビター・自己抗体検出法の改良
- d. 高齢発症の先天性凝固因子欠乏症、AiCFD 類似疾患の鑑別方法の検討
- e. AiCFD 疑い小児症例のデータ収集と解析
- f. 止血療法と抗体根絶療法の追跡調査により治療効果判定法の策定と検証
- g. 複数凝固因子欠乏に対応する為に現行検査診断アルゴリズムを改定

令和4年度（抜粋）：

1) AiF13D

- a. AMED 事業で開発し、本事業で改良した抗 F13 自己抗体検出検査法を試用
- b. 凝固法による F13 活性測定法を試用
- c. 症例の多い大動脈瘤に伴う慢性 DIC による二次性 F13D との鑑別点を検討

2) AiF8D

- a. 合成基質による F8 活性、抗原量、抗 F8 自己抗体の測定結果で病態等を分類
- b. 新しい凝固波形解析（CWA-sTF/FIXa）を症例に試用

3) AiVWFD

- a. 抗 VWF 自己抗体の検出方法を改良
- b. 症例の多い循環器疾患に伴う後天性 VW 症候群との鑑別点を検討

4) AiF5D

- a. 改定型診断基準を検証
- b. F5 インヒビターと抗 F5 自己抗体の測定法を改良

5) AiF10D

- a. 指定難病候補の AiF10D 診断基準案を広報し、できるだけ多くの症例を発掘
- b. AiF10D 疑いの小児症例を検索して分析 c. 症例の多い AL アミロイドーシス及びその関連疾患との鑑別方法を提唱

6) その他の AiCFD

- a. AiFbgD や AiPRD 疑い症例を発掘して、詳細に解析

（倫理面への配慮）

全国からの症例相談により解析が必要とされた場合は 2021 年 6 月 30 日に施行された「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に準拠して、共同研究機関になっていただく臨床研究倫理審査の手続きを鹿児島大学にて一括審査として行う。原則として共同研究機関の倫理審査委員会の承認を得る必要はない。鹿児島大学の倫理委員会における一括審査・承認の後、共同研究機関における研究開始の前に、上記倫理指針に基づき共同研究機関の施設長より研究実施の許可を受ける必要がある。

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は症例の主治医に提供し、診療に活用していただく。

C. 研究結果

今年度も研究班員の努力により以下の成果を挙げた。

I. 研究班全体活動の成果

1) **臨床研究倫理審査**：研究代表機関の移管に伴う臨床研究倫理審査の手続きが完了して相談症例の機関の倫理委員会の一括審査が軌道に乗った（資料 1）。

2) **研究代表機関の移管に伴う HP の新設**：

<https://kintenka.jp/>

3) **診療ガイド**：AiVWFD と AiF5D の診療ガイドの改定、あるいは作成する準備を開始した。

4) **全国からの症例相談**：代表機関の移管後も全国からの症例相談は途絶えることなく継続した（資料 2）。

5) **抗凝固因子自己抗体検出法の確立と実験的精密検査実施**：抗 FXIII (13)-A サブユニット抗体、抗 FXIII (13)-B サブユニット抗体、抗 FV (5) 抗体、抗 FVIII (8) 抗体 などの抗凝固因子自己抗体検出法を活用、改良して本疾患疑い症例の実験的精密検査を実施した。

6) **レジストリ・レポジトリ**：研究代表機関移管後の臨床研究倫理委員会の一括審査の手続きが完了し

たため、難病プラットフォームへのレジストリ、研究検体のレポジトリ及び研究検査を令和4年4月以降の蓄積された症例から本格稼働させ疫学情報の基盤を構築する体制を整えた。

7) **疾患の広報**：研究班にて日本臨床化学会の機関誌「臨床化学」に指定難病288全体の解説シリーズ「自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の現状と課題」を掲載して広報した（資料3）。先天性や非自己免疫性（消費亢進、産生低下）の凝固因子低下症の鑑別法についても明記した。令和3年度より掲載している指定難病288全体の解説シリーズを第6回まで完了した（資料4～6）。

8) **研究成果公表**：本疾患に関する研究成果を多数の学会で報告し、特に研究のまとめや解説を多数の学術雑誌に発表して、周知に努めた。

9) **公開講座**：2022年9月10日の日本血栓止血学会理事会にて学会に共催いただくことの承認を得た（資料7）。

10) **研究班の連携と事業遂行**：オンラインで、8月と2月に班会議を開催して事業の円滑な実施を推進した（資料8）。

II. 疾患別の成果

1) AiF13D

a. 診断基準改訂

診断基準の改訂を指定難病検討委員会にて審議いただいており（資料9）、併せて日本血栓止血学会の承認の手続きを準備中である。

b. 第XIII/13因子の活性測定方法の検証

第XIII/13因子の活性測定方法を検証し、より高感度かつ的確に第XIII/13因子インヒビターを検出できるよう改良を行った。今年度の改良ではF13高値の血漿まで直線性を改善することができ、さらに α 2-PI欠乏の影響を除外することができるようになり、AiF13Dを診断する上でより信頼性が高まったと考えられる。

c. 病態の解析

1症例から提供を受けた白血球をもとに作成した抗F13-Aモノクローナル抗体について、酵素複合体形成を阻害するもの、活性化時の複合体解離を阻害するもの、阻害機能を有さないものの3タイプの抗体が存在することを明らかにし、国際的血栓止血学専門学術雑誌に投稿した(Souriら)。

d. 大動脈瘤に伴う慢性DICによる二次性F13Dとの鑑別点の検討

AiF13D疑いで相談される出血性素因のうち、多くの症例では大動脈瘤に起因する線溶亢進型DIC（しばしばXIII因子活性が低下）であった。AiF13Dと大動脈瘤に起因する線溶亢進型DICの鑑別のポイントや第XIII因子製剤による治療の可能性につき、学術専門誌で発表した（Land-Mark in Thrombosis & Haemostasis 2022（資料10）、救急医学2022（資料11）、Int J Mol Sci 2022）（資料12）。

e. 広報

AiF13Dの病態に関する総説を日本臨床化学会の機関誌「臨床化学」に掲載した（資料13）。

2) AiF8D

a. FVIII活性の新規測定方法の開発

凝固波形-トロンビン時間で、emicizumabを投与下においてFVIII活性を測定する方法を開発してJournal of Clinical Medicineに公表した（資料14）。

b. 小児での本邦における発生状況

本疾患に関する小児での発生状況の確認のため、日本小児・血液がん学会の疾患登録状況を調査した。2021年は、腫瘍性血液疾患と非腫瘍性疾患を合わせて1013例の登録があり、そのうち非腫瘍性疾患は676例、その中の血液凝固異常は76例であり、さらにその中で後天性凝固因子異常症は1例のみであった。但し、具体的な病名までは確認できなかった。

c. 小児での世界的な発生状況

PubMedを用いて、小児での後天性凝固因子異常症の世界的な発生状況を確認したが、抗リン脂質抗体症候群を除くと、小児での報告は、2013年以降は毎年2-5編にとどまっていたが、確定した病名としては後天性血友病Aがもっとも多かった。その他、日本血液学会、日本小児科学会、日本血液学会、日本血栓止血学会、日本小児血液・がん学会の各学術集会の最近2-5年間の症例報告を調査したが、3歳の後天性血友病Aの症例報告が1例あったのみであった。

d. 後天性血友病治療薬の適応拡大への参画

2022年に後天性血友病に対する治療薬として、「ヘムライブラ」と「バイクロット」の2剤が、と

もに定期投与の適応を取得した。その際に、ヘムライブラに関しては、日本血栓止血学会 血友病部会の部会長（酒井）として、専門医の意見を取りまとめ、必要時には「家庭注射療法」の選択ができるように要望書を作成した。要望書は、学会から厚労省に提出され、承認された。バイクロットに関しては、インヒビター陽性血友病患者を対象に施行されたバイクロット（治験薬名：MC710）の定期投与の臨床研究結果が承認にあたっての重要なエビデンスとなった。本臨床研究に参加するとともに、その結果をまとめた論文の筆頭著者となり、Haemophilia 誌に投稿し、アクセプトされた（資料 15）。

e. 広報

AiF8D の病態に関する総説を日本臨床化学会の機関誌「臨床化学」に掲載した（資料 16）。

3) AiVWFD

a. VWF マルチマー解析の技術習得

VWF マルチマー解析を鹿児島大学で実施するために、VWF の専門家である東北大学加齢医学研究所の堀内久徳教授にご指導をいただき鹿児島大学での解析が可能となった。

b. 後天性 VW 症候群の鑑別・除外方法の検討

AiVWFD の鑑別疾患について国内外の文献検索を更に進めている。特に、高齢者に多い心弁膜疾患との鑑別について、心臓血管外科学分野との共同研究を開始した。

c. 広報

AiVWFD のレビューを日本臨床化学会の機関誌「臨床化学」（資料 17）に発表して疾患概念の広報を行った。

4) AiF5D

a. 診断基準改訂

診断基準の改訂を指定難病検討委員会にて審議いただいております（資料 18）、併せて日本血栓止血学会の承認の手続きを準備中である。

b. 病態の解析

AiF5D の診断上のポイントとして、凝固一段法による凝固因子活性の測定では artifact 的に低値となる VIII 因子、IX 因子活性が、合成基質法ではより適切に測定されることを見出した。V 因子活性の

段階希釈法では、V 因子は低値のままであるが、その他の凝固因子は是正されることも見出した。第 V 因子特異的クロスミキシング試験は診断を進める上で有用であった。最終的には、本研究班で行なっている抗 FV 自己抗体の測定（ELISA）が確定診断に不可欠であった。

c. 広報

AiF5D の病態に関する総説を日本臨床化学会の機関誌「臨床化学」に掲載した（資料 19）。先天性や非自己免疫性（消費亢進、産生低下）の凝固因子低下症の鑑別法についても総説に明記した。

5) AiF10D

a. 代表的鑑別診断

AiF10D 症例は、AL-アミロイドーシスに起因する第 X 因子活性低下の症例と的確に鑑別することが臨床的に最も重要であり、広く学術専門誌での啓蒙活動を精力的に行なった（日本医師会雑誌 2022（資料 20）、Thrombosis Medicine 2022（資料 6））。

b. 広報

AiF10D の病態に関する総説を日本臨床化学会の機関誌「臨床化学」に掲載した（資料 21）。

6) その他の自己免疫性凝固因子欠乏症（自己免疫性第 II/2 因子（F2, プロトロンビン;PR）欠乏症 [AiF2D, AiPRD]、自己免疫性フィブリノゲン（Fbg, 第 I/1 因子;F1）欠乏症 [AiFbgD, AiF1D] など）

a. 疾患概念の啓発

「自己免疫性凝固第 II 因子欠乏症および自己免疫性凝固第 V 因子欠乏症とループスアンチコアグラント：Lupus anti-coagulant-hypoprothrombinemia syndrome を中心に」の総説を日本臨床化学会の機関誌「臨床化学」に掲載した（資料 22）。

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

今年度、研究代表機関が山形大学から鹿児島大学に移管したが全国からの症例相談を途絶えることなく受け、また分担研究者の役割が円滑に実行され自己免疫性凝固第 XIII（13）因子欠乏症、VIII（8）因子欠乏症（後天性血友病 A）、第 V（5）因子欠乏症

の確定診断により解析を依頼いただいた症例の治療に貢献できたことは喜ばしいことであった。

明確になった最も重要な知見は、原因不明の出血症状が現れた際、欠乏が推定される凝固因子の自己抗体の有無の確認が治療方針の決定に大きく貢献することである。これまでの研究班の活動により「自己免疫性後天性凝固因子欠乏症」の疾患概念は全国に認識されてきているため、本疾患の鑑別診断は益々重要性が高まっていると考える。

以下に、研究により得られた成果の今後の活用・提供の観点から4つの考察を述べる。

【客観的な診断基準・重症度分類の策定・向上の観点から】

- 1) 代表機関の移管後も全国からの症例相談は途絶えることなく継続され、研究代表機関移管後の臨床研究倫理委員会の一括審査の手続きが完了し、確定診断のための解析も順調に進捗した。令和5年度は既に構築している難病プラットフォームへのレジストリ、研究検体のレポジトリ及び研究検査を令和4年4月以降の蓄積された症例を含めて本格稼働させ疫学情報の基盤を構築する。
- 2) AiF13D と AiF5D の診断基準改訂を現在、指定難病検討委員会で審議いただいております、また AiVWFD と AiF5D の診療ガイドを改定、あるいは作成する準備を開始した。
- 3) 全国調査はこれまでの令和4年度に施行出来なかった。令和5年度にこれまでの郵送による書面回答ではなくホームページを基盤としたwebアンケートにて実施する予定である。

【関連学会、医療従事者、患者及び国民への普及・啓発の観点から】

- 1) 研究代表機関の移管に伴い新設したホームページ（<https://kintenka.jp/>）を基盤として研究班の活動紹介を積極的に展開する。また、公開講座開催について2022年9月10日の日本血栓止血学会理事会にて学会に共催いただくことの承認を得た。若手医師への啓発を視野に入れて令和5年度に学会の共催にて開催予定である。
- 2) 研究班にて日本臨床化学会の機関誌「臨床化学」に掲載した指定難病288全体の特集「自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の現状と課題」ならびに令和3年度より掲載している指定難病288全体の解説シリーズを広報する。
- 3) 令和5年度も本研究班の研究成果を多数の学会、学術雑誌に発表して疾患概念の普及、啓発に努める。

【早期診断、移行期も踏まえた難病診療に協力の観点から】

- 1) 全国からの症例相談は相次いでおり、本症が疑われた際の早期診断、初期ならびに中長期の治療方

針、方法について難病診療連携拠点病院、難病相談センターとの連携をとって進めていく。難病相談センターの患者向けホームページの更新も積極的に行い新しい情報を提供する。

【AMED 実用化研究との連携との関係から】

- 1) 2017年に開発し、実症例で検討を行っていた FXIII 活性の新規測定法が極めて高感度かつ高特異度にインヒビター症例が検出できることが確認されたため実用化を目指す計画である。
- 2) 欧文誌に公表した凝固波形-トロンビン時間を応用した後天性血友病Aにおける emicizumab の投与下における FVIII 活性を測定する方法について実用化の可能性を検討する。

E. 結論

今年度（3年計画の2年目）は研究代表機関が山形大学から鹿児島大学に移管したが全国からの症例相談を途絶えることなく受け付け、確定診断のための解析を行い治療方針の決定に貢献した。また、第 XIII（13）因子活性、第 VIII（8）因子活性の新規の測定法を開発した。研究班の活動により本症の周知・啓発が進んでいることから、原因不明の出血症状を認めた際の本症の鑑別診断は益々重要性を増している。今年度の活動からも確定診断のための抗凝固因子抗体の測定は必須であると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

それぞれの分担研究報告書に記載した。

学会発表

シンポジウム

橋口照人. 自己免疫性出血性治療の「均てん化」
研究班の紹介. 第17回日本血栓止血学会 SSC シンポジウム「自己免疫性後天性凝固因子欠乏症、CWA」2023年2月18日、東京(Web開催)。

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 1) 特許取得
なし
- 2) 実用新案登録
なし
- 3) その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

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

分担研究課題 自己免疫性後天性フォン・ヴィレブランド病に関する研究

研究分担者 山口 宗一 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 准教授

研究要旨

疾患概念を啓蒙するために、文献的考察と多岐にわたる鑑別疾患・鑑別法について総説作成を行った。フォン・ヴィレブランド病の病型診断のために重要なフォン・ヴィレブランド因子マルチマー解析を当教室にて構築した。また、改良型インヒビター検出法試用を目指した研究を開始した。

A. 研究目的

システマティックレビューを作成して疾患概念を啓蒙し、多岐にわたる鑑別疾患・鑑別法を周知する。フォン・ヴィレブランド病の病型診断に必要な検査を当教室で実施可能として、速やかな診断を目指す。また、改良型インヒビター検出法の構築に着手する。

B. 研究方法

I. 診療ガイドの改訂：

多くの症例の臨床的考察が必要であるため、現在までに症例相談を受けた症例や文献検索による報告症例について、学術的な検討を行う。検討結果は学術誌へと発表を試みる。

II. 患者相談：

構築したレジストリ・レポジトリのシステムにて昨年度は1例の症例を得た。本年度も診療支援、実験的精密検査を行う。

III. AiVWFD 鑑別疾患判定のための検査構築：

AiVWFD の診断には、免疫機序の有無と同時に、高齢者に多い心弁膜疾患や甲状腺機能低下症等の除外診断を必要とする。これら鑑別に有用な検査の一つ、VWF マルチマー解析を当教室において構築する。

IV. インヒビター検出法の改良：

抗 VWF 自己抗体検出法を従来の方法を基に改良して、検出感度を向上する。

図1 2017年～2022年に報告された AiVWFD 症例

論文掲載	国	年齢	性別	基礎疾患	自己抗体
2017年	アメリカ	20代	女	全身性エリテマトーデス	不明
2017年	日本	40代	女	抗リン脂質抗体症候群	IgG1/IgG2
2018年	日本	40代	男	食道がん	IgG
2019年	イタリア	10代	女	全身性エリテマトーデス	IgG/IgM
2021年	カナダ	90代	男	慢性リンパ性白血病	IgG

山口 宗一ら, 臨床化学 51(4): 311-319, 2022
「自己免疫性後天性フォン・ヴィレブランド病」より改変

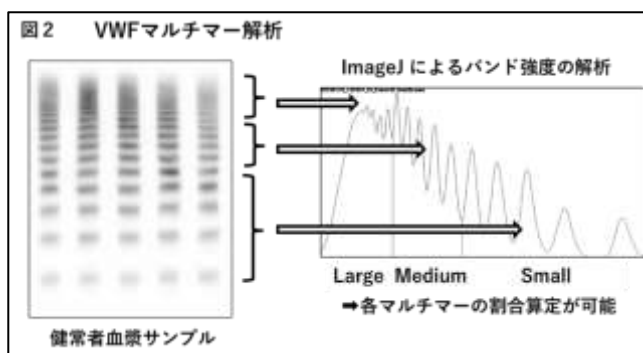
C. 研究結果

I. 診療ガイドの改訂：

文献検索による報告症例について、2017年までに国内で31例の報告(Ichinose A et al. Semin Thromb Hemost 48(8):911-925, 2023)がある。そこで、2017年から2022年の5年間について、国内外の報告を検索した。少なくとも、日本で2症例、海外で3症例のAiVWFDが確認できた(図1)。この5例のうち4例は自己抗体の検出が確認できている。

II. 患者相談：

本年度はレジストリ・レポジトリの症例紹介はな



かった。引き続き、症例の収集のためにも、学会、学術誌による啓蒙活動を行っていく。

III. AiVWF 鑑別疾患判定のための検査構築：

AiVWF の除外診断、病型の同定のため、VWF マルチマー解析の構築を試みた。VWF マルチマー解析は、本邦で解析施行・判定が可能な施設は少なく、多くは外部委託を行っている。東北大学の堀内久徳教授のご指導をいただき、図2のようなマルチマーの定量が可能な解析結果を得るシステムを構築できた。

このシステム構築には、化学発光によるマルチマーのバンドを高感度、高解像度で取り込み可能なカメラが必須であり、本年度はこのカメラ購入に研究予算を使用した。

IV. インヒビター検出法の改良：

本年度より担当を引き継ぎ、インヒビター検出法は未着手であったため、本年度は情報収集に留まった。次年度、インヒビター検出法改良に向けて研究を進める。

D. 考察

文献検索により、過去5年間で5例のAiVWFと考えられる症例を抽出した。いずれの症例も自己免疫性と考えられるが、自己抗体の検出法が独自の方法で行われていた。本疾患でありながら一定の診断

法が未熟であり、疾患概念があまり周知されていないために、多くの症例が見逃されていると考えられる。

VWF マルチマー解析は順調にセットアップすることができた。外部委託ではなく当教室における迅速でより精度の高いVWF マルチマー解析が可能となった点は、今後のレジストリ・レポジトリに有用と思われる。

分担の交代をスムーズに行うことができ、今年度の担当分は概ね着手できて、一部は達成できた。来年度は自己抗体検出法の開発に尽力する。

E. 結論

文献検索により得られた国内外のAiVWF症例を検討し、AiVWF 診断治療に必要な検査や今後の課題について考察できた。今年度はVWF マルチマー解析を構築できたので、次年度は、本疾患の確定診断のための、迅速で高感度な抗体検出法（イムノクロマト法またはELISA法）の構築を目指す。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

I. 論文発表

山口宗一、田上聖徳、東貞行、藤崎知園子、橋口照人 自己免疫性後天性フォン・ヴィレブランド病 臨床化学 51：311-19, 2022

II. 学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1). 特許取得

なし

2). 実用新案登録

なし

3). その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

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

分担研究課題 von Willebrand 因子抗体症例の調査と抗 FVIII 自己抗体測定の実施

研究分担者 小川 孔幸 群馬大学医学部附属病院 血液内科 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 (=厚生省指定難病 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。また当院で経験した後天性血友病 A (AiF8D) 症例における抗 FVIII 自己抗体を測定し、その有用性を検証した。

A. 研究目的

後天性出血症の中で、難病の要素を満たす「後天性 von Willebrand 症候群 (以下 AVWS)」は、基礎疾患を背景に様々な機序により von Willebrand 因子 (VWF) の質的・量的異常を呈する疾患の総称である。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=厚生省指定難病 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。また、本研究の対象 5 疾患 (AiF13D, AiF8D, AiF5D, AiF10D, AiVWD) の症例を集積、登録し実態調査に貢献をすることも目的としている。当院では今年度、AiF8D 症例を 2 名、AiF13D を 1 名経験した。その検体を用いて抗 FVIII 自己抗体を測定し、自己抗体測定の意義を検証する。

B. 研究方法

(1) AVWS の報告による実態調査: PUB-MED を用いて acquired von Willebrand syndrome で 2022 年 12 月末現在まで文献検索し文献を精読する。

(2) AiF8D 症例の経時的検体を用いて ELISA 法で抗 FVIII 自己抗体を測定し、治療による変化をベセスダ法によるインヒビター力価と比較し、自己抗体測定の意義を検証した。

C. 研究結果

(1) PUB-MED で検索すると 796 文献がヒットし、内容を目視で確認したところ、474 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、2021 年 47 件、2022 年 46 件であった。

(2) 2021 年 8 月～2022 年 7 月の 1 年間に経験した AiF8D 症例 4 例の抗 FVIII 自己抗体を ELISA 法で測定し、免疫抑制療法実施による変化をベセスダ法によるインヒビター力価と比較し、ほぼ並行して推移すること、ベセスダ法感度以下になっ

ても少量の抗 FVIII 自己抗体が残存していることを確認した。

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 年以降に発表された論文の半分以上は体外循環に関連した AVWS に関するものであった。

その他には、造血器腫瘍(リンパ増殖性疾患や骨髄増殖性疾患、特に M タンパクを有する疾患)や SLE 等の自己免疫性疾患に合併する症例の報告が多かった。AVWS の 21 症例のうち 9 例(39%)が自己免疫性 AVWS であったという報告より、相当数の AiVWD 症例が診断されず、潜在的に存在する可能性が示唆された。AiVWD の治療の原則は基礎疾患の治療であり、出血時には止血治療が実施される。AiVWD 症例に対しては、一般的に大量ガンマグロブリン治療やステロイドなどの免疫抑制療法が検討される。当院で経験した再発難渋例の経過から AiVWD に対する免疫抑制療法の是非や種類、長期管理に関して、本邦においてさらなる症例の蓄積が必要であると考えられた。また、抗 FVIII 自己抗体の有用性に関しても症例を追加して検討していく予定である。

E. 結論

AiVWD は、未だその診断法や治療法が標準化されていないため、本研究班で症例を蓄積し、将来の「均てん化」を目指す。また難治性の病態であり、長期の管理が必要となる場合がある。本研究の成果により、難病指定されたことが、患者の費用負担の軽減と実態把握に役立つと考える。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

I. 論文発表

1. 反町百花, 小川孔幸, 松本彬, 惣宇利正善, 小板橋るみ子, 梶田樹矢, 明石直樹, 内藤千晶, 石川哲也, 小林宣彦, 宮澤悠里, 一瀬白帝, 半田寛. NT162b2 mRNA COVID-19 ワクチン接種後に発症し再投与後に増悪した後天性血友病 A. 臨床血液. 64(1): 60-65. 2023 年.
2. 松本彬, 小川孔幸, 尾崎司, 惣宇利正善, 武井寿史, 石川哲也, 小林宣彦, 宮澤悠里, 石崎卓馬, 井上まどか, 一瀬白帝, 半田寛. 早期胃がん切除により凝固能的完全寛解を達成したネフローゼ症候群合併ステロイド抵抗性後天性血友病 A. 臨床血液. 64(3): 203-208. 2023 年.
3. 小川孔幸, 酒井道生. 後天性血友病 A. 臨床化学. 2022 ; 51(4):287-294.
4. 小川孔幸. 後天性血友病 A. 日本医師会雑誌 第 151 巻・特別号 (1) 血液疾患のすべて. pp320-322.
5. Ogawa Y, Amano K, Matsuo-Tezuka Y, Okada N, Murakami Y, Nakamura T, Yamaguchi-Suita H, Nogami K. ORIHIME study: real-world treatment patterns and clinical outcomes of 338 patients with acquired hemophilia A from a Japanese administrative database. Int J Hematol. 117(1):44-55, 2023.
6. Shima M, Amano K, Ogawa Y, Yoneyama K, Ozaki R, Kobayashi R, Sakaida E, Saito M, Okamura T, Ito T, Hattori N, Higasa S, Suzuki N, Eeki Y, Nogami K. A prospective, multicenter, open-label phase III study of emicizumab prophylaxis in patients with acquired hemophilia A. J Thromb Haemost. 21(3): 534-545, 2023.

II. 学会発表

1) 特別講演等

1. 小川孔幸. 教育講演: 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の臨床. 第 44 回日本血栓止血学会学術集会、仙台、2022 年 6 月 23 日
2. 小川孔幸. 自己免疫性凝固第 VIII 因子欠乏症における結合抗体の経時的解析. 第 17 回日本血栓止血学会 学術標準化委員会シンポジウム(凝固系/抗凝固療法部会)、東京、2023 年 2 月 18 日

2) 一般演題

1. 反町百花、小川孔幸、松本彬、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、一瀬白帝、半田寛. COVID-19 mRNA ワクチン接種後に発症した後天性血友病 A. 第 44 回日本血栓止血学会学術集会、仙台、2022 年 6 月 23 日
2. 梶田樹矢、小川孔幸、松本彬、明石直樹、石川哲也、内藤千晶、小林宣彦、宮澤悠里、柳澤邦雄、尾崎司、惣宇利正善、一瀬白帝、半田寛. 当院にお

ける後天性血友病 A の免疫抑制療法に関する臨床的検討. 第 44 回日本血栓止血学会学術集会、仙台、2022 年 6 月 23 日

3. 松本彬, 小川孔幸, 梶田樹矢、明石直樹、石川哲也、内藤千晶、小林宣彦、宮澤悠里、柳澤邦雄、尾崎司、惣宇利正善、一瀬白帝、半田寛. 当院における後天性血友病 A のリハビリテーションと転帰に関する臨床的検討. 第 44 回日本血栓止血学会学術集会、仙台、2022 年 6 月 23 日

4. Shima M, Amano K, Ogawa Y, Yoneyama K, Ozaki R, Kobayashi R, Sakaida E, Saito M, Okamura T, Ito T, Hattori N, Higasa S, Suzuki N, Seki Y, Nogami K. Efficacy, Safety, and pharmacokinetics of Emicizumab prophylaxis in patients with acquired hemophilia A: primary analysis results from a phase III study (AGEHA). ISTH 2022, 2022/7/11

5. Ogawa Y, Amano K, Ioka A, Nosaka D, Murakami Y, Adachi H, Nogami K. ORIHIME II

study: Background, Threatment status, and outcomes of patients with acquired hemophilia A with low activities of daily living scores or undergoing rehabilitation - A Japanes Health Claims Database Analysis. 64th ASH Annural Meeting and Exposition, 2022/12/13

H. 知的財産権の出願・登録状況

1). 特許取得

なし

2). 実用新案登録

なし

3). その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

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

分担研究課題 自己免疫性第 XIII/13 因子欠乏症例の定期全国調査と精査

研究分担者 惣宇利正善 国立大学法人山形大学 大学院医学系研究科 准教授

研究要旨

・第 XIII/13 因子の活性測定方法を検証し、より高感度かつ的確に第 XIII/13 因子インヒビターを検出できるよう改良を行った。

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 B サブユニット (F13-B) との異種四量体の形成および活性化を阻害する Aa 型、活性化した F13-A を認識し触媒活性を阻害する Ab 型、B サブユニット (F13-B) に結合しクリアランスを促進する B 型が存在することを我々はこれまでに明らかにしている。AiF13D の確定診断にあたっては、抗 F13-A 抗体の検出に開発されたイムノクロマト法について、他の分担研究者により良好な成績が示されているものの、抗 F13-B 抗体に対するイムノクロマト法は現在も実用段階には至っておらず、ELISA による各サブユニットの定量、活性の 5 段階混合試験、フィブリン架橋反応、抗 F13 自己抗体の免疫ブロット解析といった一連の精査が不可欠である。

F13 の活性測定にはアンモニア放出法 (AR 法) が広く使われているが、特に Ab 型インヒビターを検出することが困難であった。本分担研究者は、本研究事業の一環として、Aa 型・Ab 型を問わず阻害を検出できる新たな F13 活性測定法として、血漿中の α_2 -プラスミンインヒビター (α_2 -PI) へのビオチン化アミンの取り込みを検出する PI-BAPA 法を開発し、精査に用いてきた。PI-BAPA 法は Aa 型・Ab 型ともにインヒビターを特異的かつ高感度に検出できる一方で、特に F13 抗原高値の健常者で活性が低く測定される傾向があった。そこで、本年度は PI-BAPA 法の信頼性を高めるべく改良を行った。

B. 研究方法

F13 活性およびその 5 段階混合試験について、 α_2 -PI へのビオチン化アミンの取り込みを ELISA で

測定した (PI-BAPA 法)。検体血漿中の α_2 -PI 濃度を考慮し、F13 欠乏血漿を加えて反応を行なった。F13-A 抗原量は抗 F13-A 抗体を用いた ELISA で測定した。

(倫理面への配慮)

本研究は、山形大学倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

F13 抗原量が標準血漿の約 2 倍の健常者血漿について、F13 欠乏血漿で段階的に希釈した場合 検体血漿 50% (1 : 1 混合) までは検体血漿濃度と活性との直線性が確認された。そこで、健常者 31 名、非自己免疫性 F13 欠乏症 35 例について、それぞれの血漿を F13 欠乏血漿と 1 : 1 に混合して PI-BAPA アッセイを行なったところ、F13-A 抗原量と活性との良好な相関が確認された。また、Monodansylcadaverine - dimethylcasein を用いたアミン取り込み法 (MDC-AI 法) と良好な相関を示した。症例血漿と正常血漿との 1:1 交差混合試験について、阻害率の受信者動作特性 (ROC) 曲線の AUC は 0.992 と極めて高い特異性・感度を示した。

D. 考察

F13 によるフィブリンの架橋反応は、以下の過程で進行する。

① F13-B を介してフィブリノゲン 2 分子と複合体を形成している F13-A の活性化ペプチドがトロンビンにより切断されて部分的に活性化し、フィブリン γ 鎖どうしを架橋する (2 分以内)。

② γ 鎖間の架橋により F13-B が解離して F13-A は完全に活性化し (F13a)、 α_2 -PI をフィブリン α 鎖に架橋

し（10分以内）、さらに時間を追って α 鎖どうしを架橋してゆく（数時間）。

Aa型インヒビターはF13-Aに結合して①の過程を障害するため、 γ 鎖二量体化が遅延するのに対して、Ab型インヒビターはF13aに結合して②以降の触媒活性を阻害するため、 γ 鎖二量体化はほぼ正常に起こる。

基質間の結合反応で放出されるアンモニアを定量測定するAR法では、トロンビン添加による反応開始から10分程度で測定しているため、血漿内在の基質であるフィブリン γ 鎖の二量体化で放出されるアンモニアが強く反映される。したがって、Aa型インヒビターによる阻害は強く検出されるのに対してAb型インヒビターによる阻害は検出されにくくなる。

一方、MDC-AI法では、カゼインに取り込まれたMDCの蛍光強度をより高く測定するために30~60分の反応を行っており、活性化以降の触媒活性が強く反映される。したがって、Ab型による阻害は強く検出できるが、Aa型は触媒活性自体は阻害しないケースが多いためにその影響が弱まる傾向となる。

PI-BAPA法では反応時間5分でも十分活性の検出が可能であり、かつその反応が α 2-PIへのアミン取り込みに限定されるため、Aa型、Ab型いずれのインヒビターによる阻害とも的確に捉えることができる。これまでの当研究調査から、4例のAb型インヒビターが同定されているが、そのうち1例はAR法、MDC-AI法いずれとも症例血漿のF13活性は正常値を示したのに対し、PI-BAPA法では交差混合試験では阻害が検出されなかったものの症例血漿で著しい比活性低値を示したことからインヒビターを検出することができた。

今年度の改良ではF13 高値の血漿まで直線性を改善することができ、さらに α 2-PI 欠乏の影響を除外することができるようになり、AiF13Dを診断する上でより信頼性が高まったと考えられる。

E. 結論

PI-BAPA法の改良により、AiF13D診断においてより信頼性の高いF13活性測定が可能となった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

I. 論文発表

1) 原著

1. Souri M, Ozawa T, Osaki T, Koyama T, Muraguchi A, Ichinose A. Cloning of human anti-factor XIII monoclonal antibody dissects mechanisms of polyclonal

antibodies in a single patient. *J Thromb Haemost.* 2023 Feb;21(2):255-268.

PMID: 36700504

2. Osaki T, Souri M, Yokoyama C, Magari Y, Ichinose A. Unmet Need for Reliable Immunological Detection Method for Anti-von Willebrand Factor Autoantibodies. *Thromb Haemost.* 2023 Apr;123(4):478-481. PMID: 36539201
3. Souri M, Osaki T, Shimura Y, Ichikawa S, Mori M, Ogawa Y, Ichinose A. Identification of non-neutralizing anti-factor X autoantibodies in three Japanese cases of autoimmune acquired factor X deficiency. *Haemophilia.* 2023 Mar;29(2):555-563. PMID: 36478471
4. Ichinose A, Osaki T, Souri M. Autoimmune acquired factor XIII deficiency in Japan 2021 update: Focused on annual incidence and clinical features. *Haemophilia.* 2022 Sep;28(5):e121-e124. PMID: 35768905
5. Osaki T, Souri M, Ogawa Y, Sato H, Mitsui T, Ichinose A. Retrospective examination of coagulation parameters in 33 patients with autoimmune coagulation factor deficiencies in Japan: A single-center analysis. *Thromb Res.* 2022 May;213:154-162. PMID: 35378421
6. Osaki T, Souri M, Ichinose A. Plasma proteomics associated with autoimmune coagulation factor deficiencies reveals the link between inflammation and autoantibody development. *Int J Hematol.* 2022 May;115(5):672-685. PMID: 35143024
7. Ozaki S, Mizuguchi M, Okamoto Y, Yagi H, Kagawa K, Shibata H, Yoda K, Souri M, Ichinose A. Frequent bleeding symptoms associated with autoimmune acquired factor XIII/13 deficiency due to anti-factor XIII A and B subunit antibodies. *Am J Hematol.* 2022 Nov;97(11):1497-1500. PMID: 35957554
8. Shimoyama S, Kanisawa Y, Ono K, Souri M, Ichinose A. First and fatal case of autoimmune acquired factor XIII/13 deficiency after COVID-19/SARS-CoV-2

- vaccination. *Am J Hematol.* 2022 Feb 1;97(2):243-245. PMID: 34856014
9. Katsuren E, Kohagura K, Kinjyo T, Zamami R, Nakamura T, Oshiro N, Sunagawa Y, Omine K, Kudo Y, Shinzato Y, Osaki T, Souri M, Ichinose A, Yamazato M, Ishida A, Ohya Y. Acquired factor V inhibitor with erythema and eosinophilia in a patient with end-stage renal disease. *CEN Case Rep.* 2023 Feb;12(1):91-97. PMID: 35943699
 10. Owari M, Harada-Shirado K, Togawa R, Fukatsu M, Sato Y, Fukuchi K, Endo M, Takahashi H, Kimura S, Osaki T, Souri M, Ichinose A, Shibata Y, Hashimoto Y, Ikezoe T. Acquired von Willebrand Syndrome in a Patient with Multiple Comorbidities, Including MALT Lymphoma with IgA Monoclonal Gammopathy and Hyperviscosity Syndrome. *Intern Med.* 2023 Feb 15;62(4):605-611. PMID: 35871597
 11. Nakamura S, Sugasaki M, Souri M, Akazawa H, Sogawa M, Hori T, Yamagami H, Takishita M, Aihara KI, Abe M, Yasumoto A, Morishita E, Ichinose A. Autoimmune Acquired Factor XIII/13 Deficiency after SARS-CoV-2 mRNA Vaccination. *Thromb Haemost.* 2022 Oct;122(10):1837-1842. PMID: 35636450
 12. 石森紀子, 若林睦, 桜井健二, 須田明, 惣宇利正善, 尾崎司, 一瀬白帝. 慢性播種性血管内凝固症候群の経過中に発症した自己免疫性第V/5因子欠乏症. *臨床血液* 2023 64(2): 113-118. PMID: 36990730
 13. 反町百花, 小川孔幸, 松本彬, 惣宇利正善, 小板橋るみ子, 梶田樹矢, 明石直樹, 内藤千晶, 石川哲也, 小林宣彦, 宮澤悠里, 一瀬白帝, 半田寛. BNT162b2 mRNA COVID-19 ワクチン接種後に発症し再投与後に増悪した後天性血友病A. *臨床血液* 2023 64(1): 60-65. PMID: 36775309
- 2) 総説・著書
1. 惣宇利 正善. 自己免疫性後天性凝固第XIII(13)因子欠乏症. *臨床化学* 2022; 51(4): 281-286.
 2. Ichinose A, Osaki T, Souri M. A Review of Coagulation Abnormalities of Autoimmune Acquired Factor V Deficiency with a Focus on Japan. *Semin Thromb Hemost.* 2022 Mar;48(2):206-218. PMID: 34942668
 3. Ichinose A, Osaki T, Souri M, Favaloro EJ. A Review of Autoimmune Acquired von Willebrand Factor Deficiency in Japan. *Semin Thromb Hemost.* 2022 Nov;48(8):911-925. PMID: 35803264
- II. 学会発表
- 1) 特別講演等
なし
 - 2) 一般演題
 1. 下山紗央莉、小野賢人、蟹澤祐司、惣宇利正善、一瀬白帝. SARS-CoV-2 ワクチン接種後に発症し、脳出血で死亡した重症自己免疫性第XIII/13因子欠乏症の1例. 第44回日本血栓止血学会学術集会 2022年6月23日 仙台
 2. 反町百花、小川孔幸、松本彬、惣宇利正善、明石直樹、内藤千晶、石川哲也、小林宣彦、宮澤悠里、一瀬白帝、半田寛. COVID-19 mRNA ワクチン接種後に発症した後天性血友病A. 第44回日本血栓止血学会学術集会 2022年6月23日 仙台
 3. 一瀬白帝、尾崎司、惣宇利正善. COVID-19/SARS-CoV-2 感染とそのワクチン接種に関連した自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の発症. 第44回日本血栓止血学会学術集会 2022年6月23日 仙台
 4. 惣宇利正善、尾崎司、志村勇司、市川聡、森真樹子、小川孔幸、一瀬白帝. 我が国の自己免疫性後天性第X因子欠乏症例全3例における非中和型第X因子自己抗体の同定. 第44回日本血栓止血学会学術集会 2022年6月24日 仙台
 5. 志村勇司、大西朗生、塚本拓、水谷信介、古林勉、黒田純也、惣宇利正善、尾崎司、一瀬白帝. 遊離型抗第X因子自己抗体の存在と消失が確認された特発性自己免疫性第X因子欠乏症の1例. 第44回日本血栓止血学会学術集会 2022年6月24日 仙台
 6. 一瀬白帝、尾崎司、惣宇利正善. 我が国における指定難病 288-4 自己免疫性第V(5)因子欠

乏症の実態とその診断基準の改訂. 第 44 回日本血栓止血学会学術集会 2022 年 6 月 24 日 仙台

7. 尾崎修治、水口槇子、八木ひかる、賀川久美子、柴田泰伸、惣宇利正善、一瀬白帝. 広範囲に皮下・筋肉内出血を繰り返した特発性疑いの自己免疫性後天性第 XIII/13 因子欠乏症の 1 例. 第 44 回日本血栓止血学会学術集会 2022 年 6 月 24 日 仙台
8. 藤野貴久、小山田亮佑、山下卓也、惣宇利正善、尾崎司、一瀬白帝. 副腎皮質ステロイドとリツキシマブで寛解に到達した自己免疫性

第 XIII 因子欠乏症の 1 例. 第 44 回日本血栓止血学会学術集会 2022 年 6 月 24 日 仙台

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

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

分担研究課題 凝固波形解析（CWA）を用いたトロンビン時間法による、トロンビンバースト解析
に関する研究

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

トロンビン時間(TT)がトロンビンバースト現象を反映するか否か、凝固波形解析（CWA）を用いて評価した。極少量のトロンビンは凝固第Ⅷ因子欠乏血漿を凝固させないが、正常血漿を凝固させ得る。また、正常血漿に比べて多くの凝固因子欠乏血漿では、少量のトロンビン添加によるCWAの異常が認められた。以上、トロンビンバースト現象には多くの凝固因子が関与し、ごく少量のトロンビンによるTTで評価できた。また、トロンビンバースト現象は血小板により増強され、血小板減少症血漿では低下した。この成果をもとに、FXIII測定系を構築する予定である。

A. 研究目的

トロンビン時間(TT)がトロンビンバースト現象を反映するか否か、凝固波形解析（CWA）を用いて評価した。また、トロンビンバースト現象に、血小板が関与するか否かも検討した。これらの成績をもとに、凝固第13因子活性法の開発を目指す予定である。

B. 研究方法

0.01～5.0 IU までのトロンビンを用いて、TTを測定し、ACL-TOPを用いてCWAを解析した。

（CWA-TT）。対象検体は、凝固第Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ、Ⅻ欠乏血漿、正常血漿ならびに患者血漿を用いた。健常人ならびに特発性血小板減少性紫斑病(ITP)ならびに担癌患者から採血し、多血小板血漿（PRP）ならびに乏血小板血漿（PPP）を作成した。

（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) トロンビン濃度が 0.01～0.1 IU/ml では、凝固第Ⅷ欠乏血漿では凝固しなかったが、正常血漿では peak 時間は延長するが凝固した。トロンビン濃度が 0.05 IU/ml 以上から増加するに従い、peak time ならびに peak height は増加した。
- 2) 凝固第Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ、ⅩならびにⅪ欠乏血漿では、CWA-TT の peak time あるいは peak

height に異常を認めたが、凝固第ⅫならびにⅩⅢ欠乏血漿では異常を認めなかった。

- 3) 健常人 PRP と PPP の比較では、PRP では peak time が短縮し、peak height は増加した。また、PRP では2相性の peak を認めた。ITP 患者の PRP では2双性 peak が認められず、担癌患者では著明な2相性 peak の増加がみられた。

後天性血友病に emicizumab が保険収載され、多数の症例に使用される予定である。しかし、emicizumab を投与してしまうと、FVIII 活性が異常に高値に出てしまい、emicizumab を投与下では FVIII 活性が測定できない問題があった。そこで、emicizumab を投与下でも、FVIII 活性を測定する方法を開発した。

- 1) 簡易な CWA-TT でトロンビンバースト現象を評価する方法を確立した。
- 2) 凝固波形-トロンビン時間で、emicizumab を投与下でも、FVIII 活性を測定する方法を、Journal of Clinical Medicine に公表した。

D. 考察

凝固第Ⅷ欠乏血漿ではトロンビンバーストが起こりにくいので、極小濃度のトロンビンでは凝固は起こらない。一方正常血漿ではトロンビンバーストが起こるので、極小濃度のトロンビンではフィブリンクロットを形成できないが、トロンビンバースト現象により、時間はかかるがトロンビン生成量を増加させ、フィブリンクロット形成に至った。トロンビンバースト現象が起こりにくいのは、凝固第Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ、ⅩならびにⅪ欠乏血漿であり、

凝固第Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ、Ⅹ ならびに Ⅺ 因子が
トロンビンバーストに関与すると考えられる。

PPP と PRP の比較から、血小板によりトロンビン
バースト現象が増強することが確認された。また、
2 番目の peak が主に血小板により増強される凝固
反応と考えられた。ITP 患者ではトロンビンバース
トがあまり起こらず、担癌患者では著明なトロンビ
ンバーストの peak が認められた。CWA-TT は ITP
患者の凝固異常や担癌患者の過凝固状態の評価にも
有用であることが示唆された。また、これらのト
ロンビンバースト現象の成果を用い、FXIII 活性の
測定にも応用できることがわかった。

患者血漿や市販の FV 抗体を用い、FV インヒビタ
ーの診断ならびにループスインヒビターとの鑑別を
行う予定である。対象となる症例が少なく、最適な
抗 V 抗体の選択中である。

- ・血小板輸注の有効性の確認

血小板に存在する FV だけでなく、トロンビンバ
ースト現象により血小板輸注が有効であることを証
明する予定です。

- ・CWA による本インヒビターの診断

インヒビター症例を集める。

適当な抗 X 抗体を調べているところである。

- ・AI により、ループスと抗凝固インヒビターの鑑別
法を確立する。

凝固因子インヒビター症例ならびにループスインヒ
ビター例を集積し、AI にて解析予定です。現在、症
例を集積中。

- ・血友病患者、インヒビター患者、emicizumab 投与
例で、APTT 一段法、CWA-TT 法、発色基質法で FVIII
活性を実際に測定し、CWA-TT 法の有用性を確認す
る。

- ・多数例で、PRP を用いた CWA-TT が、インヒビター
例の実際の止血能をよりよく評価できることを証明
する。

E. 結論

止血機構にトロンビンバースト現象は重要であ
り、CWA-TT によりトロンビンバースト現象を観察
することは可能であった。また、トロンビンバ
ースト現象は、血小板により増強され、凝固反応に
血小板が重要な働きをすることが確認された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

- 1) Hideo Wada, Katsuya Shiraki, Takeshi
Matsumoto, Kei Suzuki, Yoshiki
Yamashita, Isao Tawara, Hideto
Shimpo, Motomu Shimaoka : A Clot Waveform
Analysis of Thrombin Time Using a Small Amount
of Thrombin Is Useful for Evaluating the
Clotting Activity of Plasma Independent of the
Presence of Emicizumab, J Clin Med.
. 2022 Oct 18;11(20):6142.
- 2) 和田英夫、玉木茂久：自己免疫性後天性凝固第
V/5 因子(F5/V)欠乏症（いわゆる FV/5 インヒビタ
ー）. 臨床化学 2022; 51:295-299.

II. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1). 特許取得

なし

2). 実用新案登録

なし

3). その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

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

分担研究課題 自己免疫性後天性凝固第Ⅴ因子欠乏症の的確な診断

研究分担者 朝倉英策 金沢大学附属病院高密度無菌治療部 准教授

研究要旨

自己免疫性後天性凝固第Ⅴ因子欠乏症の診断のためには、段階希釈法を併用した凝固因子活性測定、合成基質法による凝固因子活性測定、第Ⅴ因子特異的クロスミキシング試験、本研究班で行なっている抗 FV 自己抗体の測定が有用である

A. 研究目的

自己免疫性後天性凝固第Ⅴ因子欠乏症（AiF5D）は、発症率は100万人年あたり0.023～0.09と極めて稀な疾患である。インヒビター形成の原因として、感染症、抗生剤、手術、悪性腫瘍、自己免疫性疾患、薬剤などが知られている。症状は、検査値異常のみの無症候例から重症出血、時には出血とは対極的な病態である血栓症と多岐にわたる。診断は、PTやAPTTの延長、第Ⅴ因子活性値低下、クロスミキシング試験でインヒビターパターンを呈し、第Ⅴ因子インヒビター検出によりなされる。治療は止血療法、免疫抑制療法の2本柱となるが経過観察のみで良い場合がある。また、約半数の症例でインヒビターは自然消失するとされている。ただし、クロスミキシング試験でインヒビターパターンとなるループスアンチコアグラント（LA）との鑑別が極めて困難な場合がある。この度、教訓的な症例を経験した。

第XIII因子活性が低下して重症の出血症状をきたす症例が多々あり、AiF13Dを疑われての症例相談が多いが、そのほとんどはAiF13Dではなく、線溶亢進型DICである。今後も持続的な啓蒙活動が必要である。

AiF10Dは極めて稀な疾患である。また、AiF10Dを疑われて相談を受ける場合、実際にはその多くはALAミロイドーシスであり、その鑑別は極めて重要である。

B. 研究方法

症例：70歳代 女性
主訴：血液凝固異常

既往歴：高血圧症、心房細動、慢性心不全、慢性腎不全、右鼠径ヘルニア術後（止血困難なし）、右半月板損傷術後（止血困難なし）

家族歴：異常出血者なし

現病歴：

20XX-9年、ラクナ梗塞発症後よりクロピドグレルを内服。

20XX-1年12月に心不全にて入院時に心房細動の指摘あり、クロピドグレルは中止となり、エドキサバンが開始。開始前のPT-INR、APTTいずれも正常。エドキサバン開始後、INR 2.84、APTT 65.7と延長。エドキサバンは中止となるが、以降もINR、APTT延長の改善はなく経過観察。20XX年6月24日に胆嚢炎のため入院した際にも、凝固異常が持続。

C. 研究結果

<第Ⅴ因子低下症例>

凝固一般検査：PT 29.4%, PT(INR) 2.23, APTT 52.2sec, Fbg 379mg/dL, FDP 19.5 μ g/mL, D-dimer 14.4 μ g/mL, AT 60.8%, Plg 70.3%, α 2PI 102%, TAT 11.8 ng/mL, PIC 1.9 μ g/mL, クロスミキシング試験：PT、APTTともに即時型、遅延型ともにインヒビター型。

凝固因子：II 15%, V 1%, VII 36%, VIII 55%（一段法）、127%（合成基質法）、IX 21%（一段法）、 $\geq$ 150%（合成基質法）、X 24%, XI 11%, XII 8%（24%（x2希釈）、33%（x3希釈））、XIII 116%, vWF活性 90%

V因子（段階希釈）：1%（x10）、<1%（x20）、<1%（x40）、<1%（x80）

V因子インヒビター：24 BU/mL, VIII インヒビター 1 BU/mL, IX インヒビター 0.3 BU/mL

ループスアンチコアグラント (LA) : リン脂質中和法 陽性、dRVVT 法 陽性

V 因子特異的クロスミキシングテスト : 1 対 1 混合で、V 因子 < 0%

画像検査 : 深部静脈血栓症 (+)、肺血栓塞栓症 (+)

検査所見の解釈

- 1) 複数凝固因子活性の低下が見られた。V 因子活性は 1% と著減していたが、XII 因子も 8% と著減していた。ただし、段階希釈を行うと V 因子活性は低値のままであったが、XII 因子活性は是正された (凝固因子インヒビターは段階希釈でも是正されない)。
- 2) VIII 因子と IX 因子活性が一段法では低値であったが、合成基質法ではむしろ高値となり、大きな乖離が見られた (インヒビターを疑う根拠の一つ)。
- 3) V 因子インヒビターが陽性であったが、VIII 因子インヒビターと IX 因子インヒビターも陽性となった (artifact 現象 : 誤診に注意)。
- 4) LA が陽性となったが、実際に LA が存在するのか、V 因子インヒビターによる検査所見上の現象なのか判別できなかった。どちらであっても血栓症をきたす点も、鑑別に苦慮した理由である。

上記の解釈のもと、本研究班で抗 FV 自己抗体の測定 (ELISA) を行ったところ、陽性であることが明らかになった。AiF5D と診断された。

< 第 XIII 因子低下症例 >

AiF13D 疑いで相談される出血性素因のうち、多くの症例では大動脈瘤や大動脈乖離に起因する線溶亢進型 DIC (しばしば XIII 因子活性が低下) であった。AiF13D と大動脈瘤や大動脈乖離に起因する線溶亢進型 DIC の鑑別のポイントや第 XIII 因子製剤による治療の可能性につき、学術専門誌で発表した (Land-Mark in Thrombosis & Haemostasis 2022, 救急医学 2022, Int J Mol Sci 2022)。

< 第 X 因子低下症例 >

AiF10D 症例は、AL-アミロイドーシスに起因する第 X 因子活性低下の症例と的確に鑑別することが臨床的に最も重要であり、広く学術専門誌での啓蒙活動を精力的に行なった (日本医師会雑誌 2022, 救急医学 2022, Thrombosis Medicine 2022, 臨床化学 2022)

D. 考察

AiF5D の診断上のポイントとして、凝固一段法による凝固因子活性の測定では artifact 的に低値と

なる VIII 因子、IX 因子活性が、合成基質法ではより適切に測定されることを見出した。V 因子活性の段階希釈法では、V 因子は低値のままであるが、その他の凝固因子は是正されることも見出した。第 V 因子特異的クロスミキシング試験は診断を進める上で有用であった。最終的には、本研究班で行なっている抗 FV 自己抗体の測定 (ELISA) が確定診断に不可欠であった。また、AiF5D の特異性として、出血性素因と血栓性素

因を併せ持つ点が挙げられる。今年度の相談症例もこの点が対応の難しさとなっていた。今後の重要な検討課題である

E. 結論

AiF5D の的確な診断のためには、凝固一般検査に加えて、段階希釈法を併用した凝固因子活性測定、合成基質法による凝固因子活性測定、第 V 因子特異的クロスミキシング試験、そして何よりも本研究班で行なっている抗 FV 自己抗体の測定 (ELISA) は有用であった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

I. 論文発表

英文

- 1) Yamada S, Suga Y, Morishita E, Asakura H. Effect of Anticoagulant/Antifibrinolytic Combination Therapy on Enhanced Fibrinolytic-Type Disseminated Intravascular Coagulation in End-of-Life Stage Solid Tumor Patients. J Palliat Med. 2022 Sep 14.
- 2) Yamada S, Asakura H. Coagulopathy and Fibrinolytic Pathophysiology in COVID-19 and SARS-CoV-2 Vaccination. Int J Mol Sci. 2022; 23(6): 3338.
- 3) Yamada S, Asakura H. Therapeutic Strategies for Disseminated Intravascular Coagulation Associated with Aortic Aneurysm. Int J Mol Sci. 2022 Jan 24;23(3):1296.
- 4) Terakami T, Nagaya S, Hayashi K, Furusho H, Fujino N, Kato T, Asakura H, Morishita E. Effect on Plasma Protein S Activity in Patients Receiving the Factor Xa Inhibitors. J Atheroscler Thromb. 2022; 29(7): 1059-1068.

- 5) Yamada S, Asakura H: Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) - update on diagnosis and management considering different resources: COMMENT from Yamada et al. J Thromb Haemost. 2022; 20(2): 540-541.
- 6) Suga Y, Akita F, Yamada S, Morishita E, Asakura H: Recombinant human erythropoietin attenuates hepatic dysfunction by suppressing the hepatocellular Apoptosis in lipopolysaccharide-induced disseminated intravascular coagulation in rats. Biomed Rep. 2022; 16(1): 5.

和文

- 1) 荒幡昌久、朝倉英策：AL アミロイドーシスと出血傾向。日本医師会雑誌（特別号：血液疾患のすべて）151：325-327，2022.
- 2) 荒幡昌久、朝倉英策：自己免疫性後天性凝固第 X (10) 因子欠乏症。臨床化学 51：305-310，2022.
- 3) 朝倉英策：播種性血管内凝固。「内科学 第12版」（矢崎義雄、小室一成総編集）、朝倉書店、東京、155-158，2022. 3.
- 4) 一瀬白帝、和田英夫、朝倉英策：我が国の指定難病 288-4 自己免疫性後天性凝固第 V/5 因子欠乏症 (AiF5D) 症例のための診療ガイド。血液内科 84：129-142，2022.
- 5) 山田真也、朝倉英策：異常出血時における血液検査の進め方。救急医学 46：126-133，2022.
- 6) 荒幡昌久、朝倉英策：AL アミロイドーシス。救急医学 46：244-249，2022.
- 7) 山田真也、朝倉英策：大動脈瘤に合併した DIC の治療戦略。Land-Mark in Thrombosis & Haemostasis 2：87-91，2022.
- 8) 山田真也、朝倉英策：後天性血友病：乾燥濃縮人血液凝固第 X 因子加活性化第 VII 因子製剤使用例。Land-Mark in Thrombosis & Haemostasis 2：138-139，2022.
- 9) 荒幡昌久、朝倉英策：自己免疫性後天性凝固第 X 因子 (FX) 欠乏症。Thrombosis Medicine 12：222-227，2022.

II. 学会発表

1) 学会シンポジウム

- 1) 朝倉英策：新型コロナウイルス感染症と凝固異常症。第 70 回日本輸血・細胞治療学会学術総会ワークショップ（名古屋）2022. 5. 28.
- 2) 朝倉英策：TMA と DIC の鑑別。第 44 回 日本血栓止血学会学術集会シンポジウム（仙台）2022. 6. 23.
- 3) 朝倉英策：COVID-19 における凝血的検査所見。第 44 回日本血栓止血学会学術集会学術推進 (SPC) シンポジウム（仙台）2022. 6. 25.

2) 学会講演

- 1) 朝倉英策：血小板/凝固異常症の診断と治療。第 12 回若手臨床血液学セミナー（日本血液学会）(WEB) 2022. 11. 13.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1). 特許取得

なし

2). 実用新案登録

なし

3). その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

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

分担研究課題 自己免疫性凝固第Ⅴ(5)及びⅧ(8)因子欠乏症における ELISA による
凝固因子自己抗体測定の意義に関する研究

研究分担者 家子 正裕 岩手県立中部病院臨床検査科長

研究要旨

凝固第Ⅴ(5)因子に対する自己抗体を ELISA で確認することにより、自己免疫性凝固第Ⅴ(5)因子欠乏症（AiFVD）の正確な診断が可能となった。今回は Lupus anticoagulant（LA）合併例の依頼症例はなく、LA 合併例における鑑別の検討はできなかった。今回は ELISA 法による IgG クラス自己抗体量に加え、IgM クラス自己抗体の測定も診断に有用であることを確認した。

A. 研究目的

凝固第Ⅴ(5)因子に対するインヒビター症例（自己免疫性後天性凝固第Ⅴ因子欠乏症：AiFVD）および AiFVIIID で、その診断及び治療効果判定に ELISA による抗第Ⅴ(5)因子抗体の測定が有用であるか検討する。また、同時に凝固第Ⅷ(8)因子抗体についても同様に検討する。

B. 研究方法

今度に当院に検査依頼のあった凝固第Ⅴ(5)因子インヒビター症例は6例で、うち5例について凝固第Ⅴ因子活性、Bethesda 法による凝固第Ⅴ因子インヒビター価、及び ELISA 法（Hyphen 社製、France）による抗凝固第Ⅴ因子自己抗体量を測定した。各値を臨床症状と対比し、それらの検査の有用性を検討した。なお、今年度は AiFVIIID と思われる症例の検討依頼はなかった。

C. 研究結果

検討した5例において、全例で Bethesda 法によるインヒビター力価は検出された、ELISA による抗第Ⅴ(5)因子抗体も全例で検出された。5症例中、IgG クラス自己抗体陽性例が全例で、また1例において IgM クラス自己抗体が弱陽性になった（1症例で IgG クラス抗体強陽性および IgM クラス抗体弱陽性例）。今年度の依頼症例には Lupus anticoagulant (LA) を有する症例がなかった。また、残念ながら、経過を追って凝固因子活性、凝固因子インヒビター値などを検討できた症例もなかった。今回は、ELISA 法に

より凝固第Ⅴ因子自己抗体の確認でより正確な AiFVD の診断ができた。

D. 考察

インヒビター力価の検出だけでは、自己免疫性凝固因子インヒビター症例（AiCFD）の正しい診断には至らない場合もあるが、抗凝固因子自己抗体（IgG のみならず IgM クラス抗体）の測定は診断に有用であった。また、インヒビター力価が消失しても、自己抗体が検出されると AiFVIIID が再発することは昨年度の研究で確認し報告している。可能なら Bethesda 法におけるインヒビター力価の検出に加え、ELISA で抗凝固因子抗体量も確認すべきである。

これらの知見は、中和抗体の消失に関係なく、凝固因子に対するクリアランス抗体の存在が、対応する凝固因子の活性を低下させる可能性がある。また、中和抗体およびクリアランス抗体以外の ELISA で測定される抗体がある場合には、患者体内において自己免疫異常が継続しており、再燃する可能性を示唆する可能性があると思われる。また、これまでのガイドラインで推奨されている「インヒビター力価の消失と対応する凝固因子活性の改善」に基づいて治療効果を判断することは可能だが、ELISA による自己抗体の測定は、より正確な診断と治療効果の判定につながると考えられた。この ELISA による抗凝固因子自己抗体量の測定が我が国においても容易に（保険収載のもとで）行われることを切に望む。

E. 結論

ELISA 法による抗凝固因子抗体の測定は自己免疫性凝固因子欠乏症の診断、治療効果 判定に極めて有用であることを、症例数を重ねて確認した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

I. 論文発表

英文

- 1) Ieko M, Naito S, Yoshida M, Ohmura K, Takahashi N, Sugawara N, Kiyohara K, Shimosegawa K, Ichinose A. Lupus anticoagulant-hypoproaccelerin (factor V) syndrome (LAHPS-V): a new hemorrhagic condition associated with lupus anticoagulant. Int J Hematol. 2022 1; 116: 152-154.
- 2) Ieko M, Ohmura K, Naito S, Yoshida M, Saito M, Kiyohara K, Miyazima S, Maeta T, Ohtsu A, Shimosegawa K, Takahashi N, Ichinose A: Measurement of coagulation factor antibody levels is useful for diagnosis and determining therapeutic efficacy in hemorrhagic patients with autoantibodies to coagulation factor VIII and factor results from a single center in Japan. Int J Hematol. 2022; 115: 11-20.

和文

- 1) 内藤 澄悦, 家子 正裕. 複数の凝固因子インヒビター陽性 (LAHPS/LLS). 臨床検査. 2022; 66: 1272-1275.
- 2) 家子 正裕. 自己免疫性凝固第 II 因子欠乏症および自己免疫性凝固第 V 因子欠乏症とループスアンチコアグラント : Lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome を中心に. 臨床化学. 2022; 51: 300-304.
- 3) 家子正裕, 佐々木久臣, 千葉美怜, 倉田一男. 自己免疫性凝固第 II 因子欠乏症とその類縁病態～LAHPS を中心に～. Thrombosis Medicine. 2022; 12: 320-325.

II. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1). 特許取得

なし

2). 実用新案登録

なし

3). その他

なし

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

分担研究課題 小児領域での自己免疫性出血症診療の啓発・普及

分担代表者 酒井 道生 宗像水光会総合病院 小児科部長

研究要旨

本事業では、本症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、改定することを目的として、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、診療指針を普及させつつ、AMED 事業と連携して構築した「難病プラットフォーム」を活用して、症例レジストリ運用を円滑化・拡充すると共に検体バイオレポジトリ運用を実施する。2年目の今年は、改めて診療ガイドラインの内容の見直しを図った。また、個人情報に十分配慮をした患者相談にも応じた。さらに、学会および講演会での講演時に、本研究事業の広報を行い、非専門医に本症についての周知を図った。その他に、小児領域における本症の発生状況等に関して文献検索等を行い、その実状把握に努めた。次年度は、上記の継続とともに、小児領域を含めて、本症全体に対する認知普及を図り、診療水準の向上に努める。そのため、今後は市民公開講座等の開催も検討する。

A. 研究目的

I. 目的

本事業は、本症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、改定することを目的として、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、診療指針を普及させつつ、AMED 事業と連携して構築した「難病プラットフォーム」を活用して、症例レジストリ運用を円滑化・拡充すると共に検体バイオレポジトリ運用を実施する。

その結果、全国調査に基づいた患者の実態把握、エビデンスに基づいた診療ガイド等が普及することで、本症全体の診療水準が向上する。更に症例を直接診察する非専門医に本症について周知するので、診断、治療の「均てん化」が促進されることを目的とする。

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。さらに、小児領域では、医療者の本症に対する認識も十分とは言えず、見逃されている症例を含めて、国内での発生数や治療状況に関する現状把握も必要である。

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。

IV. 現在までの研究との関係

本研究にはこれまでに十分な研究実績がある。しかし、小児領域での本症への認識は十分とは言えない。小児領域の出血性凝固異常症は、血友病に代表される先天性が主である。一方で、高リン脂質抗体症候群のように、感染症等に伴う一過性の凝固異常症は見逃されていることも少なくない。さらに、最近の我々の研究では、本症と抗リン脂質抗体症候群の合併も少なからずあることが明らかとなったため、小児科医も本研究に参画し、本研究を推進する意義があると考えられる。

B. 研究方法

I. 研究体制

研究を効率的かつ効果的に推進するため、領域内の主な疾病を網羅する班構成で、全国的に組織的な研究を推進する体制を整備する。今回のその班員の中で、私は唯一の小児科医として参画した。

研究計画

II. 基本デザイン（研究班全体）

全国共通の診断基準・重症度分類の作成や改定、総合的な診療指針の確立や改定及び普及等を行い、広報、講演、ホームページ(HP)で公開する。日本語版出血スコア（JBAT）シート、調査票、検査結果などをまとめて、指針作成の基礎データとする。症例相談の結果に応じて、鑑別診断と確定診断用の統一特別委託検査と研究的精密検査を実施する。

III. 具体的な研究計画

全期間：

1) 広報活動

学会や研究会発表で、本症や本研究事業の周知に努める。

2) 患者相談

主治医からの症例相談に適宜応じる。

3) 診療ガイドラインの見直し診断に必要な検査項目等で、一般診療では測定が難しい項目等があるため、実臨床に即した見直しを図る。

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）

患者相談においては、患者が特定できない情報収集に留め、また、相談内容に関しては秘守する。

倫理規定の遵守：新 GCP の倫理規定（1997）を遵守して施行する。

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。

C. 研究結果

今年度も、新型コロナ禍の影響で、人的交流が必要な活動に抑制がかかった。

I. 広報活動：

本領域の研究会等で講演し、本症の認知を推進し、本事業の活用方法に関しても広報した。

II. 患者相談：

患者相談に応じ、本症に対する理解をサポートするとともに、本事業の有効活用に関して助言を行った。

III. 診療ガイドラインの見直し

改めて、実臨床に即した見直しを行った。

IV. 小児症例の文献等検索

国内外の本症を含めた後天性凝固インヒビターの小児の発生状況を文献検索した。最近 10 年間では、まとまった疫学調査は行われておらず、国内外とも症例報告が散見される程度であった。また、本症の報告と比較して、抗リン脂質抗体症候群の報告数が多かったものの、抗リン脂質抗体症候群では、成人と比較して、血栓傾向ではなく出血傾向を呈する症例が多い特徴が認められた。本研究班の検討でも、本症と抗リン脂質抗体症候群の合併例の存在が明らかとなり、小児例では抗リン脂質抗体症候群に合併する本症の存在が見逃されている可能性が示唆された。

IV. 班会議：開催された班会議に参加し、研究内容を共有するとともに、今後の課題と問題点について討議した。

D. 考察

診療ガイドラインの適宜改定により、本症に対する認知向上が期待される一方で、小児領域、救急領域を含め、本症全体に対する診療水準はまだ不十分と考えられる。とくに、小児領域における本症に対する認識は不足しており、医療者および市民に対する継続した広報活動が必要である。一方で、小児では、その体格ゆえ、採血量が限られ、十分な検査が施行できない場合もある。今後は、より少量の検体で本症の精査が可能な検査法の工夫も必要と考えられる。

E. 結論

診療ガイドラインの適切な使用より、本症全体の診断向上が期待される。しかし、医療者全体における本症に対する認知はまだ不十分であり、継続した広報活動が不可欠である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

I. 論文発表

- 1) Sakai M, Amano K, Chin M, Takedani H, Ishida H, Sakashita K, Taki M, Migita M, Watanabe H, Ishimura M, Nogami K, Harano S, Shirahata A. Plasma-derived factor VIIa and factor X mixture agent

(MC710) prophylaxis in haemophilia B patients with inhibitors. Haemophilia. 2023 Mar;29(2):456-465. PMID: 36516312.

II. 総説

小川 孔幸, 酒井 道生. 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の現状と課題 後天性血友病 A. 臨床化学 51 : 287-294, 2022

III. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1). 特許取得

なし

2). 実用新案登録

なし

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
<u>朝倉英策</u>	播種性血管内凝固	矢崎義雄 小室一成	内科学 第12版	朝倉書店		2022	155-158

雑誌

著者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Osaki T, <u>Souri M</u> , Yokoyama C, Magari Y, <u>Ichinose A</u> .	Unmet Need for Reliable Immunological Detection Method for Anti-von Willebrand Factor Autoantibodies.	Thromb Haemost	123(4)	478-48	2023
Arakaki S, Ono S, Kawamata F, Ishino S, Uesato Y, Nakajima T, Nishi Y, Morishima S, Arakaki S, Maeshiro T, <u>Souri M</u> , <u>Ichinose A</u> , Masuzaki H, Takatsuki M	Fatal acquired coagulation factor V deficiency after hepatectomy for advanced hepatocellular carcinoma as a possible immune checkpoint inhibitor-related adverse event:a case report.	Surg Case Rep	9(1)	16	2023
Fukui S, Ikeda K, Kobayashi M, Nishida K, Yamada K, Horie S, Shimada Y, Miki H, Goto H, Hayashi K, Nakazawa Y, Mizutani H, Kamon T, Tanigaito Y, Kodama S, Kato T, Nishiura Y, Suga D, Terashima T, Ichikawa Y, Moritani I, Yamamoto A, Takaba K, Yasumoto K, <u>Wada H</u> , Shiraki K.	Predictive prognostic biomarkers in patients with COVID-19 infection.	Mol Med Rep	27(1)	15	2023

Shima M, Amano K, <u>Ogawa Y</u> , Yoneyama K, Ozaki R, Kobayashi R, Sakaida E, Saito M, Okamura T, Ito T, Hattori N, Higasa S, Suzuki N, Eeki Y, Nogami K.	A prospective, multicenter, open-label phase III study of emicizumab prophylaxis in patients with acquired hemophilia A.	J Thromb Haemost	21(3)	534-545	2023
<u>Souri M</u> , Ozawa T, Osaki T, Koyama T, Muraguchi A, <u>Ichinose A</u> .	Cloning of human anti-factor XIII monoclonal antibody dissects mechanisms of polyclonal antibodies in a single patient.	J Thromb Haemost	21(2)	255-268	2023
<u>Ogawa Y</u> , Amano K, Matsuo-Tezuka Y, Okada N, Murakami Y, Nakamura T, Yamaguchi-Suita H, Nogami K.	ORIHIME study: real-world treatment patterns and clinical outcomes of 338 patients with acquired hemophilia A from a Japanese administrative database.	Int J Hematol	117(1)	44-55	2023
Owari M, Harada-Shirado K, Togawa R, Fukatsu M, Sato Y, Fukuchi K, Endo M, Takahashi H, Kimura S, Osaki T, <u>Souri M</u> , <u>Ichinose A</u> , Shibata Y, Hashimoto Y, Ikezoe T.	Acquired von Willebrand Syndrome in a Patient with Multiple Comorbidities, Including MALT Lymphoma with IgA Monoclonal Gammopathy and Hyperviscosity Syndrome.	Intern Med	62(4)	605-611	2023
<u>Souri M</u> , Osaki T, Shimura Y, Ichikawa S, Mori M, <u>Ogawa Y</u> , <u>Ichinose A</u> .	Identification of non-neutralizing anti-factor X autoantibodies in three Japanese cases of auto-immune acquired factor X deficiency.	Haemophilia	29(2)	555-563	2023
<u>Michio Sakai</u> , Kagehiro Amano, Motoaki Chin, Hideyuki Takedani, Hiroyuki Ishida, Kazuo Sakashita, Masashi Taki, Masahiro Migita, Hiroyoshi Watanabe, Masataka Ishimura, Keiji Nogami, Sho Harano, Akira Shirahata.	Plasma-derived factor VIIa and factor X mixture agent (MC710) prophylaxis in hemophilia B patients with inhibitors.	Haemophilia	29(2)	456-465	2023

Osaki T, <u>Souri M</u> , Oza wa T, Muraguchi A, <u>Ichinose A</u> .	Epitope analysis of human monoclonal antibodies from a patient with autoimmune factor XIII deficiency reveals their inhibitory mechanisms.	FEBS Let	597(9)	1275-1289	2023
Kamon T, Horie S, Inaba T, Ito N, Shiraki K, Ichikawa Y, Ezaki M, Shimpo H, Shimaoka M, Nishigaki A, Shindo A, <u>Wada H</u> .	The Detection of Hyper- coagulability in Patients with Acute Cerebral Infarction Using a Clot Waveform Analysis.	Clin Appl Thromb Hemost	29		2023
Katsuren E, Kohagura K, Kinjyo T, Zamami R, Nakamura T, Oshiro N, Sunagawa Y, Omine K, Kudo Y, Shinzato Y, Osaki T, <u>Souri M</u> , <u>Ichinose A</u> , Yamazato M, Ishida A, Ohya Y.	Acquired factor V inhibitor with erythema and eosinophilia in a patient with end-stage renal disease.	CEN Case Rep	12(1)	91-97	2023
Kaneko M, Ishimaru N, Nakajima T, Kanzawa Y, Seto H, Kinami S, Osaki T, <u>Souri M</u> , <u>Ichinose A</u> .	Management of autoimmune factor XIII deficiency in a frail, elderly patient.	Blood Coagul Fibrinolysis	Online ahead of print		2023
<u>Wada H</u> , Shiraki K, Matsumoto T, Suzuki K, Yamashita Y, Tawara I, Shimpo H, Shimaoka M.	A Clot Waveform Analysis of Thrombin Time Using a Small Amount of Thrombin Is Useful for Evaluating the Clotting Activity of Plasma Independent of the Presence of Emicizumab.	J Clin Med	11(20)	6142	2022
<u>Ichinose A</u> , Osaki T, <u>Souri M</u> , Favaloro EJ. A.	A Review of Auto-immune Acquired von Willebrand Factor Deficiency in Japan.	Semin Thromb Hemost	48(8)	911-925	2022
<u>Ichinose A</u> , Osaki T, <u>Souri M</u> .	A Review of Coagulation Abnormalities of Autoimmune Acquired Factor V Deficiency with a Focus on Japan.	Semin Thromb Hemost	48(2)	206-218	2022

Nakamura S, Sugasaki M, <u>Souri M</u> , Akazawa H, Sogawa M, Hori T, Yamagami H, Takishita M, Aihara KI, Abe M, Yasumoto A, Morishita E, <u>Ichinose A</u> .	Autoimmune Acquired Factor XIII/13 Deficiency after SARS-CoV-2 mRNA Vaccination.	Thromb Haemost	122(10)	1837-1842	2022
Azusa Nagao, Akiko Ioka, Takao Nakamura, Yoichi Murakami, Misako Makishima, Norihiro Okada, <u>Michio Sakai</u> .	Burden of congenital hemophilia A requiring treatment in Japan: The HIKOBOSHI study.	Res Pract Thromb Haemost	28;6(7)	e12825	2022
Ozaki S, Mizuguchi M, Okamoto Y, Yagi H, Kagawa K, Shibata H, Yoda K, <u>Souri M</u> , <u>Ichinose A</u> .	Frequent bleeding symptoms associated with autoimmune acquired factor XIII/13 deficiency due to anti-factor XIII A and B subunit antibodies.	Am J Hematol	97(11)	1497-1500	2022
Osaki T, <u>Souri M</u> , <u>Ogawa Y</u> , Sato H, Mitsui T, <u>Ichinose A</u> .	Retrospective examination of coagulation parameters in 33 patients with autoimmune coagulation factor deficiencies in Japan: A single-center analysis.	Thromb Res	213	154-162	2022
Osaki T, <u>Souri M</u> , <u>Ichinose A</u> .	Plasma proteomics associated with autoimmune coagulation factor deficiencies reveals the link between inflammation and auto-antibody development.	Int J Hematol	115(5)	672-685	2022
Shimoyama S, Kanisawa Y, Ono K, <u>Souri M</u> , <u>Ichinose A</u> .	First and fatal case of autoimmune acquired factor XIII/13 deficiency after COVID-19/SARS-CoV-2 vaccination.	Am J Hematol	97(2)	243-245	2022
<u>Ichinose A</u> , Osaki T, <u>Souri M</u> .	Autoimmune acquired factor XIII deficiency in Japan 2021 update:Focused on annual incidence and clinical features.	Haemophilia	28(5)	e121-e124	2022

Yamada S, <u>Asakura H.</u>	Therapeutic Strategies for Disseminated Intra- vascular Coagulation Associated with Aortic Aneurysm.	Int J Mol Sci	23(3) 1296.	1296.	2022
Yamada S, <u>Asakura H.</u>	Coagulopathy and Fibrinolytic Pathophysiology in COVID-19 and SARS-CoV-2 Vaccination.	Int J Mol Sci	23(6)	3338	2022
Yamada S, Suga Y, Morishita E, <u>Asakura H.</u>	Effect of Anticoagulant/ Antifibrinolytic Combination Therapy on Enhanced Fibrinolytic-Type Disseminated Intra-vascular Coagulation in End-of-Life Stage Solid Tumor Patients.	J Palliat Med	26(2)	307-311	2022
Yamada S, <u>Asakura H.</u>	Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) -update on diagnosis and management considering different resources: COMMENT from Yamada et al.	J Thromb Haemost	20(2)	540-541.	2022
Terakami T, Nagaya S, Hayashi K, Furusho H, Fujino N, Kato T, <u>Asakura H.</u> , Morishita E.	Effect on Plasma Protein S Activity in Patients Receiving the Factor Xa Inhibitors.J Atheroscler Thromb	J Atheroscler Thromb	29(7)	1059-1068	2022
Suga Y, Akita F, Yamada S, Morishita E, <u>Asakura H.</u>	Recombinant human erythropoietin attenuates hepatic dysfunction by suppressing the hepatocellular Apoptosis in lipopolysaccharide-induced disseminated intravascular coagulation in rats.	Biomed Rep	16(1)	5	2022
Ieko M, Naito S, Yoshida M, Ohmura K, Takahashi N, Sugawara N, Kiyohara K, Shimosegawa K, <u>Ichinose A.</u>	Lupus-anticoagulant-hypoproaccelerin (factor V) syndrome (LAHPS-V): a new hemorrhagic condition associated with lupus anticoagulant.	Int J Hematol	116(1)	152-154.	2022

Ieko M, Ohmura K, Naito S, Yoshida M, Saito M, Kiyohara K, Miyazima S, Maeta T, Ohtsu A, Shimosegawa K, Takahashi N, <u>Ichinose A.</u>	Measurement of coagulation factor antibody levels is useful for diagnosis and determining therapeutic efficacy in hemorrhagic patients with autoantibodies to coagulation factor VIII and factor V: results from a single center in Japan.	Int J Hematol	115	11-20	2022
Kashiwakura Y, Baatarsogt N, Yamazaki S, Nagao A, Amano K, Suzuki N, Matsushita T, Sawada A, Higasa S, Yamasaki N, Fujii T, Ogura T, Takedani H, Taki M, Matsumoto T, Yamanouchi J, <u>Sakai M.</u> Nishikawa M, Yatomi Y, Yada K, Nogami K, Watano R, Hiramoto T, Hayakawa M, Kamoshita N, Kume A, Mizukami H, Ishikawa S, Sakata Y, Ohmori T.	The seroprevalence of neutralizing antibodies against the adeno-associated virus capsids in Japanese hemophiliacs.	Mol Ther Methods Clin Dev	27	404-414	2022

Keiji Nogami, Masashi Taki, Tadashi Matsushita, Tetsuhito Kojima, Toshiaki Oka, Shouichi Ohga, Kiyoshi Kawakami, <u>Michio Sakai</u> , Takashi Suzuki, Satoshi Higasa, Yasuo Horikoshi, Keiko Shinozawa, Shogo Tamura, Koji Yada, Masue Imaizumi, Yoshitoshi Ohtsuka, Fuminori Iwasaki, Masao Kobayashi, Junki Takamatsu, Hideyuki Takedani, Hisaya Nakadate, Yoko Matsuo, Takeshi Matsumoto, Teruhisa Fujii, Katsuyuki Fukutake, Akira Shirahata, Akira Yoshioka, Midori Shima, J-HIS2 study group.	Clinical conditions and risk factors for inhibitor-development in patients with haemophilia: A decade-long prospective cohort study in Japan, J-HIS2 (Japan Hemophilia Inhibitor Study 2)	Haemophilia	28(5)	745-759	2022
東貞行, 藤崎知園子, <u>橋口照人</u>	「非」自己免疫性「後天性出血症」	Thrombosis Medicine	13(1)	68-73	2023
反町百花, <u>小川孔幸</u> , 松本彬, <u>惣宇利正善</u> , 小坂橋るみ子, 梶田樹矢, 明石直樹, 内藤千晶, 石川哲也, 小林宣彦, 宮澤悠里, 一瀬 白帝, 半田寛	BNT162b2 mRNA COVID-19 ワクチン接種後に発症し再投与後に増悪した後天性血友病 A.	臨床血液	64(1)	60-65	2023
松本彬, <u>小川孔幸</u> , 尾崎司, <u>惣宇利正善</u> , 武井寿史, 石川哲也, 小林宣彦, 宮澤悠里, 石崎卓馬, 井上まどか, <u>一瀬白帝</u> , 半田寛	早期胃がん切除により凝固能的完全寛解を達成したネフローゼ症候群合併ステロイド抵抗性後天性血友病 A.	臨床血液	64(3)	203-208	2023
石森紀子, 若林睦, 桜井健二, 須田明, <u>惣宇利正善</u> , 尾崎司, <u>一瀬白帝</u>	慢性播種性血管内凝固症候群の経過中に発症した自己免疫性第V/5因子欠乏症	臨床血液	64(2)	113-118	2023
<u>小川孔幸</u>	自己免疫性凝固第V因子インヒビター	臨床検査	66 (2)	188-192	2022

内藤澄悦, 家子正裕	複数の凝固因子インヒビター陽性(LAHPS/LLS).	臨床検査	66(10)	1272-1275.	2022
惣宇利正善	自己免疫性後天性凝固第XI II(13)因子欠乏症.	臨床化学	51(4)	281-286	2022
小川孔幸, 酒井道生	自己免疫性後天性凝固因子 欠乏症の現状と課題 後天 性血友病A.	臨床化学	51(4)	287-294	2022
和田英夫, 玉木茂久	自己免疫性後天性凝固第V/ 5因子(F5/V)欠乏症 (いわゆ るFV/5インヒビター)	臨床化学	51(4)	295-299	
家子正裕	自己免疫性凝固第II因子欠 乏症および自己免疫性凝固 第V因子欠乏症とループス アンチコアグラント : Lupu s anticoagulant hypoprotho mbinemia syndromeを中心 に.	臨床化学	51(4)	300-304	2022
荒幡昌久, 朝倉英策	自己免疫性後天性凝固第X (10) 因子欠乏症	臨床化学	51(4)	305-310	2022
山口宗一, 田上聖徳, 東貞行, 藤崎知園子, 橋口照人	自己免疫性後天性凝固因子 欠乏症の現状と課題 自己 免疫性後天性フォン・ヴィ レブランド病	臨床化学	51(4)	311-319	2022
小川孔幸, 一瀬白帝	わが国の指定難病288-3自 己免疫性後天性von Willebr and因子欠乏症(AiVWFD)症 例のための診療ガイド.	血液内科	85 (3)	431-444	2022
一瀬白帝, 和田英夫, 朝倉英策	我が国の指定難病288-4 自 己免疫性後天性凝固第V/5 因子 欠乏症(AiF5D)症例の ための診療ガイド	血液内科	84 (1)	129-142	2022
山田真也, 朝倉英策	異常出血時における血液検 査の進め方	救急医学	46	126-133	2022
橋口照人	自己免疫性後天性凝固因子 欠乏症の診断と治療	日本検査血液学会 雑誌	23(2)	259-264	2022

橋口照人	【血液疾患のすべて】出血・血栓性疾患 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症(後天性血友病A以外)	日本医師会雑誌	151(1)	S323-S324	2022
小川孔幸	出血・血栓性疾患 後天性血友病A	日本医師会雑誌	151 (特別1)	S320-S322	2022
荒幡昌久、 <u>朝倉英策</u>	ALアミロイドーシスと出血傾向	日本医師会雑誌 (特別号：血液疾患のすべて)	151	325-327	2022
山田真也、 <u>朝倉英策</u>	大動脈瘤に合併したDICの治療戦略	Land-Mark in Thrombosis & Haemostasis	2	87-91	2022
山田真也、 <u>朝倉英策</u>	後天性血友病：乾燥濃縮人血液凝固第X因子加活性化第VII因子製剤使用例	Land-Mark in Thrombosis & Haemostasis	2	138-139	2022
荒幡昌久、 <u>朝倉英策</u>	自己免疫性後天性凝固第X因子 (FX) 欠乏症	Thrombosis Medicine	12	222-227	2022
家子正裕，佐々木久臣，千葉美怜，倉田一男	自己免疫性凝固第II因子欠乏症とその類縁病態～LAHPSを中心に～	Thrombosis Medicine.	12	320-325	2022

目標・成果物の達成状況を証明する資料集

〈令和4年度リスト〉 資料1～20

- 資料 1 鹿児島大学 臨床研究倫理委員会 承認通知書
- 資料 2 令和4年度 症例相談施設リスト
- 資料 3 臨床化学誌_自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の現状と課題（序文）（橋口照人）
- 資料 4 Thromb Med 連載 4（一瀬白帝）始頁
- 資料 5 Thromb Med 連載 5（小山高敏）始頁
- 資料 6 Thromb Med 連載 6（荒幡昌久ら）始頁
- 資料 7 日本血栓止血学会 理事会（令和4年9月10日）議事次第
- 資料 8 第1回班会議（令和4年8月5日）、臨時班会議（令和4年11月25日）、
第2回班会議（令和5年2月10日）資料
- 資料 9 AiF13D 診断基準改定案 全頁
- 資料 10 Land-Mark in Thrombosis & Haemostasis 2022（山田真也ら）始頁
- 資料 11 救急・集中治療 2022（林 朋恵ら）始頁
- 資料 12 Int J Mol Sci 2022（山田真也ら）始頁
- 資料 13 臨床化学誌_自己免疫性後天性凝固第 XIII(13) 因子欠乏症（惣宇利正善）始頁
- 資料 14 Journal of Clinical Medicine 2022（和田英夫ら）始頁
- 資料 15 Haemophilia 2022（酒井道生ら）始頁
- 資料 16 臨床化学誌 後天性血友病 A（小川孔幸ら）始頁
- 資料 17 臨床化学誌_自己免疫性後天性フォン・ヴィレブランド病（山口宗一ら）始頁
- 資料 18 AiF5D 診断基準改定案 全頁
- 資料 19 臨床化学誌 自己免疫性後天性凝固第 V/5 因子(F5/V) 欠乏症（いわゆる FV/5 イン
ヒビター）（和田英夫ら）始頁
- 資料 20 日本医師会雑誌 2022（荒幡昌久ら）始頁
- 資料 21 臨床化学誌 自己免疫性後天性凝固第 X(10) 因子欠乏症（荒幡昌久ら）始頁
- 資料 22 臨床化学誌 自己免疫性凝固第 II 因子欠乏症および自己免疫性凝固第 V 因子欠乏
症とループスアンチコアグラント：Lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome を
中心に（家子正裕）始頁

資料 1 鹿児島大学 臨床研究倫理委員会 承認通知書

整理番号	220078 疫
------	----------

2022 年 9 月 2 日

研究に関する決定通知書

鹿児島大学桜ヶ丘地区の研究責任（医師）者
 大学院医歯学総合研究科 血管代謝病態解析学・教授
 橋口 照人 殿

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科長
 井 戸 章 雄 公印省略

下記の研究について、申請内容を承認いたします。

記

研究課題名	後天性の血友病を含む出血性疾患のゲノム解析を含まない調査研究 (Ver. 1)
研究責任（医師）者	橋口 照人
研究の種別	生命科学・医学系研究
研究開始予定日 ^{注1}	2022 年 9 月 2 日
研究終了予定日	2026 年 3 月 31 日
予定症例数	306
当該研究について 審査を行う委員会名称	鹿児島大学桜ヶ丘地区疫学研究等倫理委員会
申請区分	新規申請
委員会の承認日	2022 年 9 月 1 日

注 1) 新規申請に伴う研究実施や、変更申請に伴い鹿児島大学が新たに分担施設として研究に参加する場合、鹿児島大学における研究開始日は、研究機関の長の承認日以降となります。

資料 2 令和 4 年度 症例相談施設リスト

令和4年4月以降の相談症例		
施設	診療科	因子
長崎医療センター-1	血液内科	FV
長崎医療センター-2	血液内科	FV
新潟大学	検査部	FV
聖マリア病院	血液内科	FV
東北大学病院	救急科	FV
防衛医科大学校病院	血液内科	FV
北見赤十字病院	血液内科	FV
日本鋼管病院	血液内科	FV、FX
同愛記念病院	血液内科	FVII
群馬大学医学部附属病院-1	血液内科	FVIII
聖路加国際病院	血液内科	FVIII
イムス富士見総合病院	小児科	FXIII
京都大学	皮膚科	FXIII
群馬大学医学部附属病院-2	血液内科	FXIII
国保旭中央病院	アレルギー・膠原病内科	FXIII
国立病院機構 神奈川病院	呼吸器外科	FXIII
鹿児島大学病院	腎内科	FXIII
諏訪中央病院	総合診療科	FXIII
倉敷中央病院	血液内科	FXIII
東京医科大学八王子医療センター	リウマチ科	FXIII
東京都立大久保病院	腎内科	FXIII
東京北医療センター	小児科	FXIII
姫路赤十字病院	血液・腫瘍内科	FXIII
福島医大	血液内科	FXIII
兵庫県立淡路医療センター	血液内科	FXIII

資料 3 臨床化学誌_自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の現状と課題 (序文) (橋口照人)

《特集》自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の現状と課題

橋口照人(鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 血管代謝病態解析学分野)

自己免疫性後天性凝固因子欠乏症(AiCFD)は理論的には全ての凝固因子に起こりうる。現在、第V因子、第VIII因子、第X因子、第XIII因子、フォン・ヴィレブランド因子の自己免疫性後天性欠乏症が指定難病288に指定されている。これらの最大の特徴は、突然の出血症状をきたし、正確な診断に基づく治療が施されなければ、生命の危機に瀕することである。まれな病態であるが原因不明の出血症状を認めた際に必ず鑑別する必要があり、確定診断は自己抗体を証明することである。しかしながら、AiCFDの診断から治療までのプロセスは容易ではなく専門家へのコンサルトが必須である。本特集は「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」の研究班のメンバーに執筆を依頼した。血栓止血学の領域において世界をリードする立場にある日本において医療従事者へのAiCFDの公衆衛生学的指導は重要課題であると考え、また、診断、治療のプロセスは未だ確立されておらず、各々の症例の情報を共有して最適化を検討すべき余地が多く残されている。AiCFDの病態の理解のためには(当然のことながら)止血凝固学の生理学的基礎の理解が必須である。その中で、最も大切な考え方をここに記載しておく。血小板・凝固線溶系は例えば外傷時にのみ作動するのではなく、平常時においても常に低次元レベルで作動して血管を修復している。逆に言えば、血管は常に傷つき、修復されているのである。そうであればこそ、AiCFDにおいては、外傷を負わずとも突然の出血症状をきたす。

本特集がAiCFDの診断、治療の指南役となり、一人でも多くの救命に役立つことを願う。最後に、これまで13年間にわたり本邦におけるAiCFDの疾患概念の普及と指定難病への取組みに心血を注がれた山形大学名誉教授 瀬白帝先生に心からの感謝の意を表して序文とする。

- 自己免疫性後天性凝固第 XIII (13) 因子欠乏症/惣宇利正善
- 後天性血友病 A /小川孔幸 酒井道生
- 自己免疫性後天性凝固第 V/5 因子 (FV/5) 欠乏症 (いわゆる FV/5 インヒビター)
/和田英夫 玉木茂久
- 自己免疫性凝固第 II 因子欠乏症および自己免疫性凝固第 V 因子欠乏症とループスアンチコアグラント:
Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome を中心に/家子正裕
- 自己免疫性後天性凝固第 X (10) 因子欠乏症/荒幡昌久 朝倉英策
- 自己免疫性後天性フォン・ヴィレブランド病/山口宗一 田上聖徳 東 貞行 藤崎知園子 橋口照人

第1回 自己免疫性凝固因子欠乏症のすべて

自己免疫性凝固因子欠乏症とは

一瀬白帝

Ichinose Akirada

山形大学(医学部) 元・分子病理学講座
厚生労働省「後天性出血症診療の円滑化(路線)」研究班

Points

- 高齢者に多い希少疾患であるが、超高齢社会を迎えたわが国では症例数が増加している。
- 本症に含まれる疾患によっては頻度に性差があるものの、誰でも発症し得る。
- 出血症状だけでは鑑別診断ができないので、迅速且つ正確な検査が必要である。
- 致死性出血性疾患であるので、早期診断と的確な治療が必須である。
- 長期予後が不明なので、難病プラットフォームレジストリの活用が期待される。

Key Words

- ◎多因子疾患 ◎中和型抗凝固因子自己抗体 ◎非中和型抗凝固因子自己抗体
- ◎抗体根絶療法 ◎難病プラットフォームレジストリ

はじめに

血液凝固反応は、出血に際して10種類あまりの凝固因子が逐次的に活性化され、最終的にフィブリン線維からなる血栓を損傷箇所形成することによって止血をもたらす生体防御機構の一部である(図1)。従って、いずれかの凝固因子が欠乏すると止血が障害されるため、出血症状を呈する。各凝固因子の欠乏は、先天的あるいは後天的な各凝固因子の産生低下、後天的な消費・喪失亢進によって生じる。また、非常に希ではあるが、各凝固因子に対する自己抗体が産生されることによっても後天性凝固因子欠乏状態が生じる。これを自己免疫性凝固因子欠乏症(autoimmune coagulation factor deficiency: AICFD)と呼び、どの凝固因子に対しても起こり得る^{1,2)}。

筆者らは、2009年に厚生労働省科学研究費(厚労科研)を獲得して抗凝固第XIII/13因子(F13)自己抗体

に基づく後天性出血症XIII/13(acquired haemorrhaphilia XIII/13: AHH3、現在は自己免疫性F13欠乏症:autoimmune F13 deficiency: AiF13Dと統一)の全国的実態調査を開始し、その後自己免疫性 von Willebrand factor (VWF) 欠乏症(autoimmune VWF deficiency: AiVWFD)、自己免疫性凝固第VIII/8因子(F8)欠乏症(autoimmune F8 deficiency: AiF8D)、自己免疫性凝固第V/5因子(F5)欠乏症(autoimmune F5 deficiency: AiF5D)、自己免疫性凝固第X/10因子(F10)欠乏症(autoimmune F10 deficiency: AiF10D)を調査対象に追加し、それらの診断基準や診療ガイドを作成・提案して、厚生省指定難病告示番号288に追加しながら、現在に至っている。

本連載シリーズでは、上述した凝固難病をそれぞれの専門家に解説して頂いて、これらの希少疾患の理解と周知を促進する一助としたい。その端緒として、以下に最

第 5 回 自己免疫性凝固因子欠乏症のすべて

自己免疫性後天性 von Willebrand factor (VWF) 欠乏症 自己免疫性後天性 von Willebrand disease (VWD)

小山高敏

Koyama Takatoshi
東京医科歯科大学血液内科

Points

- 後天性 von Willebrand 症候群 (AVWS) は、先天性 von Willebrand disease (VWD) と同様の検査所見を示すまれな後天性出血性疾患である。
- AVWS の中で、病態に von Willebrand factor (VWF) に対する自己抗体が関与するのが自己免疫性後天性 VWF 欠乏症である。
- AVWS は、悪性腫瘍細胞や血小板への VWF の吸着、すり応力や蛋白分解の亢進による VWF のクリアランスの増大に起因することが多く、自己免疫機序は意外に割合が少ない。
- 自己免疫性後天性 von Willebrand factor 欠乏症の治療には、基礎疾患の治療が優先される。VWF 含有凝固 VIII 因子製剤は止血に有効だが、半減期低下で、頻回大量の投与が必要となることが多い。自己抗体の治療として、免疫グロブリン大量療法が有効とされる。抗 CD20 モノクローナル抗体リツキシマブの有効性の報告もある。

Key Words

- ◎フォン・ヴィレブランド因子 (von Willebrand factor : VWF)
- ◎ von Willebrand 病 (VWD) ◎後天性 von Willebrand 症候群 (AVWS)
- ◎自己免疫性後天性 von Willebrand factor 欠乏症

はじめに

後天性 von Willebrand (フォン・ヴィレブランド) 症候群 (acquired von Willebrand syndrome : AVWS) ないし後天性 von Willebrand 病 (acquired von Willebrand disease : AVWD) は、先天性 VWD と同様の検査所見を示すまれな後天性出血性疾患である。先天性とは異なり、AVWS は一般的に、出血の既往歴または家族歴のない成人患者で発症する。AVWS は、さまざまな基礎疾患と関連する¹⁾²⁾、リンパ球または骨髄増殖性

障害及び心血管障害が最も一般的である^{2)~4)}。あまり一般的ではないが、AVWS は固形腫瘍及び自己免疫疾患でも報告されている。AVWS は、各年齢層で発生するが、高齢者に最も多く、診断時に 62 歳の中央値を有する³⁾。AVWS は、臨床症状及び検査成績から、診断が不十分で、時には誤診されている可能性がある。報告は「氷山の一角に過ぎないのではないか」という懸念もある³⁾⁶⁾。

本稿では、AVWS の中でも、病態に VWF に対する自己抗体、すなわち自己免疫学的機序が関与する自己免

第 6 回 自己免疫性凝固因子欠乏症のすべて

自己免疫性後天性 凝固第 X 因子 (FX) 欠乏症

荒幡昌久¹⁾ 朝倉英策²⁾

Arahata Masahisa, Asakura Hidesaku

1) 南砺市民病院 臨床教育・研究センター

2) 金沢大学附属病院 高密度無菌治療部

Points

- 1 自己免疫性後天性凝固第 X 因子欠乏症 (AIFXD) は、2018 年に国内第 1 例目が報告された希少疾患である。
- 2 AIFXD の症状は主に皮下出血と粘膜出血であり、他の自己免疫性凝固因子欠乏症に比べて重篤な出血を来す割合が高い。
- 3 血漿交差混合試験で「欠乏型」を示すことが多く、他の第 X 因子欠乏症 (特にアミロイドーシス) との鑑別に難渋する場合がある。
- 4 抗第 X 因子抗体の測定には、「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」研究班のホームページ (<https://square.umin.ac.jp/kintenka/>) を介して依頼が可能である。

Key Words

- ◎ 自己免疫性後天性凝固第 X 因子欠乏症
- ◎ 後天性凝固第 X 因子欠乏症
- ◎ AL アミロイドーシス

はじめに

自己免疫性後天性凝固第 X 因子欠乏症 (autoimmune coagulation factor X deficiency: AIFXD) とは、凝固第 X 因子 (FX) に対する自己抗体 (インヒビター) により、FX 欠乏をきたして出血傾向を示す後天性疾患である。本症を含め、自己抗体によって発症する自己免疫性後天性凝固因子欠乏症 (autoimmune coagulation factor deficiency: AiCFD) の発症メカニズムは不明である。近年、「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 (以

下、研究班と略す) が AiCFD の病態解明と診療指針作成のために研究活動を精力的に行っており、本連載開始時には 4 つの疾患が厚労省指定難病に指定されていたが (指定難病 288-1~288-4)、2021 年 11 月 1 付で AIFXD も新たに追加指定された (指定難病 288-5)。

1 | 疫学

AIFXD は、AiCFD の中でも特に稀な疾患であり、2018 年にわが国における第 1 例目が報告されたばかりである¹⁾。研究班による全国調査の結果、2021 年 3 月時

資料 7 日本血栓止血学会 理事会（令和 4 年 9 月 10 日） 議事次第

一般社団法人 日本血栓止血学会
2022 年度第 3 回理事会議事次第
2022 年 9 月 10 日 14 時-17 時（最大） Web

総務委員会報告（資料 1）
（森下理事）

審議事項

1. 学術奨励賞・岡本賞賞金の件（井上理事 資料 2）
2. SSC 副部会長・部会員および SPC 部会長承認の件（森下理事・小亀理事 資料 3）
3. 研究班『厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）自己免疫性出血症診療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成』の公開講座への共催について（橋口理事）
4. 内規改訂の件（岡本副理事長 資料 4）
ア） 血友病診療連携委員会
イ） 海外留学助成内規

報告事項

1. 第 31 回日本医学会総会奨励賞 候補者推薦の件（松下理事長 資料 5）
2. 第 44 回学術集会報告（堀内理事 資料 6）
3. 第 45 回学術集会準備報告（岡本理事 資料 7）
4. 第 47 回学術集会準備報告（松下理事長）
5. 2023 年度 SSC シンポジウム準備報告（森下理事 資料 8）
6. 第 10 回教育セミナー準備報告（松本理事）
7. 2022 年度研究助成事業選考委員会報告（井上理事 資料 9）
8. 血友病診療連携委員会 役員の報告（松下理事長 資料 10）

資料 8 第1回班会議（令和4年8月5日）、臨時班会議（令和4年11月25日）、第2回班会議（令和5年2月10日）資料

令和4年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

自己免疫性出血症診療の「均てん化」のための実態調査と
「総合的」診療指針の作成
(21FC1008)

第1回班会議

令和4年8月5日

第1回班会議
議事

- ・開会の挨拶（5分）
- ・現状の全国からの相談内容の確認（15分）
- ・各分担の先生方の役割の確認（15分）
- ・倫理審査の承認後の検体の流れの確認（15分）
- ・統一委託検査について
- ・市民公開講座開催についての意見交換（10分）
- ・分担の先生方からの現状と方向性についてのご意見（60分）
- ・その他（5分）

令和4年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

自己免疫性出血症診療の「均てん化」のための実態調査と
「総合的」診療指針の作成
(21FC1008)

（臨時）班会議

令和4年11月25日

（臨時）班会議
議事

- ・開会の挨拶
- ・成果報告書、継続申請書の記載について
- ・現状の全国からの相談内容の確認
- ・難病プラットフォームについて
- ・統一委託検査について
- ・公開講座開催について（学会の共催：理事会の承認済）
- ・ホームページ <https://kintenko.jp/> について
- ・全国アンケート調査について
- ・レジストリー・レポジトリーについて
- ・分担の先生方からの現状と方向性についてのご意見
- ・次回（第2回）班会議について
- ・その他

令和4年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

自己免疫性出血症診療の「均てん化」のための実態調査と
「総合的」診療指針の作成
(21FC1008)

第2回班会議

令和5年2月10日

議事

- ・開会の挨拶
- ・研究課題の進捗について（概要）
- ・現状の全国からの相談内容の確認
- ・難病プラットフォームについて
- ・レジストリー・レポジトリーについて
- ・統一委託検査について
- ・ホームページ <https://kintenko.jp/> について
- ・全国アンケート調査について
- ・公開講座開催について（学会の共催：理事会の承認済）
- ・分担の先生方からの現状と方向性についてのご発表
- ・令和5年度以降
- ・その他

資料 9 AiF13D診断基準改定案 1/3 頁

288 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症

<診断基準>

1) 自己免疫性後天性凝固第 XIII/13 因子 (FXIII/13) 欠乏症 (旧称: 自己免疫性出血病 XIII: AHXIII/13) の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状等

- (1) 過去 1 年以内に発症した出血症状がある。
- (2) 先天性／遺伝性凝固 FXIII/13 欠乏症の家族歴がない。
- (3) 出血性疾患の既往歴がない。特に過去の止血負荷 (hemostatic challenge: 外傷、手術、抜歯、分娩 などに伴った出血もない。
- (4) 抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与がない。

B. 検査所見

1. 特異的検査で FXIII/13 に関する以下の3つの項目の内1つ以上の異常がある (通常は活性、抗原量が 50% 以下)。

(1) FXIII/13 活性、FXIII/13 抗原量: 通常、両者とも低下。

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

(2) FXIII/13 比活性 (活性／抗原量): 抗 FXIII/13-A サブユニット自己抗体が原因のほとんどの症例では低下しているが、抗 FXIII/13-B サブユニット自己抗体が原因の症例では正常である。

(3) FXIII/13-A サブユニット、FXIII/13-B サブユニット、FXIII/13-A₂B₂ 抗原量: 抗 FXIII/13 自己抗体のタイプ／性状によって、様々な程度まで低下している。

2. 確定診断用検査

(1) F13 インヒビター (阻害性抗体) が存在する* (以下のどれか一つ以上)。

- 標準的なアンモニア放出法やアミン取り込み法などによる正常血漿との 1:1 混合試験、交差混合試験 (37°C で 2 時間加温後) などの機能的検査で陽性。
- 力価測定: 一定量の健常対照血漿に様々に段階希釈した症例の血漿を混合して、2 時間 37°C で加温してから残存 F13 活性を測定する (ベセスダ法)。
- 後述する治療的 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。

資料 9 AiF13D診断基準改定案 2/3 頁

(2) 抗 F13 自己抗体が存在する* (以下のどれか一つ以上)。

- イムノブロット法、ELISA、イムノクロマト法などの免疫学的検査で陽性。
- **阻害性抗体 (F13 インヒビター)** の場合は、抗ヒト Ig 抗体や抗血清による中和前後、あるいはプロテイン A-、プロテイン G -セファロースなどでの吸着処理前後で F13 インヒビター力価の大幅な減少が認められれば、抗 F13 自己抗体の間接的証明として良い。

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

C. 鑑別診断

遺伝性 (先天性) FXIII/13 欠乏症 (における同種抗体)、二次性 FXIII/13 欠乏症 [播種性血管内凝固症候群 (DIC)、手術、外傷、白血病などの血液悪性腫瘍、重症肝疾患、肝硬変、ヘノッホ・シェンライン紫斑病、慢性炎症性腸疾患 (潰瘍性大腸炎、クローン病など)]、自己免疫性後天性 FVIII/8 欠乏症 (後天性血友病 A) や後天性 von Willebrand (VW) 症候群 (AVWS) (特に自己免疫性後天性 von Willebrand factor (VWF) 欠乏症)、自己免疫性後天性第 V/5 因子 (FV/5) 欠乏症などの他の全ての自己免疫性後天性出血病などを除外する。

< 診断のカテゴリー >

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

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

Possible: A の全て + B1 を満たすもの

< 参考所見 >

1. 一般的凝固検査

- (1) 出血時間: 通常は正常
- (2) PT と APTT: 通常は正常
- (3) 血小板数: 通常は正常

2. その他の検査

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

資料 9 AiF13D診断基準改定案 3/3 頁

<重症度分類>

過去1年間に重症出血の(1)～(4)のいずれかを1回以上起こした例を重症例とし対象とする。

1. 重症出血

(1) 致命的な出血

(2) 重要部位、重要臓器の出血(例えば、頭蓋内、脊髄内、眼球内、気管、胸腔内、腹腔内、後腹膜、関節内、心嚢内、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血等)

(3) ヘモグロビン値8g/dL以下の貧血あるいは2g/dL以上の急速なヘモグロビン値低下をもたらす出血

(4) 24時間内に2単位以上の全血あるいは赤血球輸血を必要とする出血

2. 軽症出血*

上記以外の全ての出血**

*: 日本語版簡略版出血評価票(JBAT)も参考にすることを推奨

**: 多発性及び有痛性の出血は、重症に準じて止血治療を考慮すべき

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。))。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

Part 2 DIC の治療戦略

⑤大動脈瘤に合併した DIC の治療戦略

山田真也 | 金沢大学附属病院血液内科

朝倉英策 | 金沢大学附属病院高密度無菌治療部臨床教授

はじめに

大動脈瘤では時に、著明な出血症状を伴う線溶亢進型播種性血管内凝固 (disseminated intravascular coagulation ; DIC) を合併する。大動脈瘤症例の 0.5~4% で血小板数減少や出血症状がみられ¹⁾、約半数の症例で、フィブリン/フィブリノゲン分解産物 (fibrin/fibrinogen degradation products ; FDP) や D-ダイマーの上昇を認める^{2,3)}。他の疾患に合併した DIC と同様、大動脈瘤に合併した DIC においても治療の第一選択は原疾患に対する治療である⁴⁾。ただし、大動脈瘤に合併した DIC では、原疾患への治療が困難な場合や、安全に治療を行うために DIC をコントロールしておきたいケースが多い。本稿では大動脈瘤に合併した DIC の治療戦略をどのように考えるかを記述する。

1. 検査所見

DIC は線溶活性化の程度に応じて、「線溶抑制型 DIC」、「線溶亢進型 DIC」、「線溶均衡型 DIC」に分類される。いずれの病型でも著しい凝固活性化は共通した病態であるが、基礎疾患により線溶活性化の程度は大きく異なってくる⁵⁾。

敗血症に代表される線溶抑制型 DIC では、線溶阻止因子であるプラスミノゲンアクチベーターインヒビター (plasminogen activator inhibitor)-1 が著増し、凝固活性化マーカーであるトロンビン-アンチトロンビン複合体 (thrombin-antithrombin complex ; TAT) の上昇に比べて、線溶活性化マーカーであるプラス

ミン- α_2 プラスミンインヒビター複合体 (plasmin- α_2 plasmin inhibitor complex ; PIC) の上昇が軽度にとどまる⁶⁻⁸⁾。そのため、多発した血栓が溶解されにくく、虚血性臓器障害が顕著になる。

大動脈瘤や急性前骨髄球性白血病 (acute promyelocytic leukemia ; APL) に代表される線溶亢進型 DIC では、凝固活性化を上回る線溶活性化を認め、フィブリン血栓が次々に溶解されるため、臓器障害は認めにくく⁹⁾、出血症状を呈しやすくなる。

固形腫瘍に代表される線溶均衡型 DIC では、線溶亢進型と線溶抑制型の中間的な性格を示す。臓器障害や出血症状はみられにくい¹⁰⁾が、ひとたび均衡が破綻すると臓器障害や出血症状が顕著になる。

DIC の 3 病型における検査所見の比較を表 1 に、また、線溶亢進型 DIC の病態診断を行うための指針を表 2 に示す。ここで注意すべきなのは、大動脈瘤に合併した線溶亢進型 DIC において、プロトロンビン時間 (prothrombin time ; PT) や活性化部分トロンボプラスチン時間 (activated partial thromboplastin time ; APTT) が正常値を取りうる点である。APTT に至っては軽度短縮する例も存在する。そのため、PT, APTT のみの検査では DIC の診断も否定もできない^{10,11)}。少なくとも DIC の診断には PT, APTT に加えて、フィブリノゲンや FDP, D-ダイマーの検査が必須であり¹²⁾、病型・病態の把握にはアンチトロンビン (antithrombin ; AT), TAT, PIC, α_2 plasmin inhibitor (α_2 PI), プラスミノゲンも測定すべきである。

SAMPLE

Land-Mark in Thrombosis & Haemostasis No.2 2022 87

特集 徹底ガイド DIC のすべて 2022-23

Ⅲ. 概念と定義, 分類

4

線溶抑制型 DIC と線溶亢進型 DIC

回答: 1) 金沢市立病院 血液内科 2) 金沢大学附属病院 高度医療部 林 朋恵¹⁾, 朝倉英策²⁾

ここがポイント!

- ✓ DIC の病型は, 線溶活性化の程度によって分類できる。
- ✓ 線溶抑制型 DIC では微小血栓による臓器症状が, 線溶亢進型 DIC では出血症状がみられやすい。
- ✓ 基礎疾患の種類や, 各種凝血学的検査所見からそれぞれの病型を判断することができる。
- ✓ 病型に合った適切な治療法の選択が重要である。



DIC の病型分類について教えてください

DIC は単一の病態ではなく, さまざまな基礎疾患に合併する症候群であり, その病態は症例ごとに大きく異なります。この多様な DIC の病態を理解し, 適切な治療法を選択するためにも, DIC の病型分類は非常に有用な考え方です (図 1)¹⁾。

血管内における著しい凝固活性化は DIC の本態であり, 全症例に共通してみられますが, その他の点, 特に線溶活性化の程度は症例によって相当異なっています。

図 1 DIC の病型分類

TAT: トロンビン-アンチトロンビン複合体
PIC: プラスミン-α₂ プラスミンインヒビター複合体
PAI: プラスミノゲンアクチベーターインヒビター
APL: 急性前骨髄球性白血病
(文献 1 より引用)

病 型	凝固 (TAT)	線溶 (PIC)	症 状	D-dimer	PAI	代表的疾患
線溶抑制型 (凝固優位型)	↑	↓	臓器症状	微増	著増	敗血症
線溶均衡型	↑	↑		↑	↑	固形がん
線溶亢進型 (線溶優位型)	↓	↑	出血症状	上昇	微増	腹部大動脈瘤 APL



Review

Therapeutic Strategies for Disseminated Intravascular Coagulation Associated with Aortic Aneurysm

Shinya Yamada ^{*,†} and Hidesaku Asakura [†]Department of Hematology, Kanazawa University Hospital, Kanazawa 920-8641, Japan;
hasakura@staff.kanazawa-u.ac.jp

* Correspondence: abacus3shinya@gmail.com; Tel.: +81-76-265-2275; Fax: +81-76-234-4252

† These authors contributed equally to this work.

Abstract: Aortic aneurysms are sometimes associated with enhanced-fibrinolytic-type disseminated intravascular coagulation (DIC). In enhanced-fibrinolytic-type DIC, both coagulation and fibrinolysis are markedly activated. Typical cases show decreased platelet counts and fibrinogen levels, increased concentrations of fibrin/fibrinogen degradation products (FDP) and D-dimer, and increased FDP/D-dimer ratios. Thrombin-antithrombin complex or prothrombin fragment 1 + 2, as markers of coagulation activation, and plasmin- α_2 plasmin inhibitor complex, a marker of fibrinolytic activation, are all markedly increased. Prolongation of prothrombin time (PT) is not so obvious, and the activated partial thromboplastin time (APTT) is rather shortened in some cases. As a result, DIC can be neither diagnosed nor excluded based on PT and APTT alone. Many of the factors involved in coagulation and fibrinolysis activation are serine proteases. Treatment of enhanced-fibrinolytic-type DIC requires consideration of how to control the function of these serine proteases. The cornerstone of DIC treatment is treatment of the underlying pathology. However, in some cases surgery is either not possible or exacerbates the DIC associated with aortic aneurysm. In such cases, pharmacotherapy becomes even more important. Unfractionated heparin, other heparins, synthetic protease inhibitors, recombinant thrombomodulin, and direct oral anticoagulants (DOACs) are agents that inhibit serine proteases, and all are effective against DIC. Inhibition of activated coagulation factors by anticoagulants is key to the treatment of DIC. Among them, DOACs can be taken orally and is useful for outpatient treatment. Combination therapy of heparin and nafamostat allows fine-adjustment of anticoagulant and antifibrinolytic effects. While warfarin is an anticoagulant, this agent is ineffective in the treatment of DIC because it inhibits the production of coagulation factors as substrates without inhibiting activated coagulation factors. In addition, monotherapy using tranexamic acid in cases of enhanced-fibrinolytic-type DIC may induce fatal thrombosis. If tranexamic acid is needed for DIC, combination with anticoagulant therapy is of critical importance.

Keywords: enhanced-fibrinolytic-type disseminated intravascular coagulation; serine protease; synthetic protease inhibitor; nafamostat; direct oral anticoagulant



Citation: Yamada, S.; Asakura, H. Therapeutic Strategies for Disseminated Intravascular Coagulation Associated with Aortic Aneurysm. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 1296. <https://doi.org/10.3390/ijms23031296>

Academic Editors:
Anna Kwiakowska and
Frédéric Couture

Received: 17 November 2021

Accepted: 22 January 2022

Published: 24 January 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

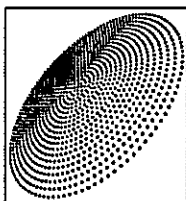


Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Relationship between Aortic Aneurysm and Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)

In 1967, Fine et al. first reported that aortic aneurysm can be complicated by DIC [1]. Over the subsequent 50 years, many reports have described cases of aortic aneurysm complicated by DIC. Although only 0.5–4.0% of aortic aneurysms show clinical symptoms such as decreased platelet count and bleeding symptoms, as many as 40% of cases show increased levels of fibrin/fibrinogen degradation products (FDP) and D-dimer [2,3]. Various hypotheses have been put forward regarding the mechanisms underlying DIC in patients with aortic aneurysms.

Some reports have revealed that radioisotope-labeled fibrinogen accumulates in the inner wall of aortic aneurysms [4] and that radioisotope-labeled platelets accumulate in



特集●Vol.51 No.4 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の現状と課題

自己免疫性後天性凝固第XIII(13)因子欠乏症

惣宇利正善^{1,2)}

はじめに

血液凝固因子の多くが基質タンパク質の限定分解に働くセリンプロテアーゼおよびその補酵素であるのに対して、血液凝固第XIII(13)因子(F13)は、タンパク質分子間のグルタミン残基とリジン残基の側鎖同士を共有結合(架橋結合)でつなぐトランスグルタミナーゼ(TGase)である。F13は、TGase本体であるAサブユニット(F13-A)とそのキャリアであるBサブユニット(F13-B)のそれぞれ2つずつで構成される異種四量体(F13-A₂B₂)の酵素前駆体として血中に存在する(図1)。凝固反応の過程で生成するトロンビンによってF13-Aアミノ末端の活性化ペプチドが切断され、さらにCa²⁺イオンおよびフィブリン存在下でF13-Bが解離して、活性型F13(F13a)となる。F13aは、フィブリンγ鎖間ならびにα鎖間の架橋結合(γ-γ二量体、α鎖多量体)を形成してフィブリン塊の物理的強度を高めるとともに、α₂-プラスミンインヒビター(α₂-PI)をフィブリンα鎖へ架橋してフィブリンに抗線溶能を与えて、止血栓の維持に重要な役割を担っている。このF13に対する自己抗体が生じた結果、F13の質的・量的欠乏を招いて出血を呈するのが自己免疫性後天性凝固第XIII(13)因子欠乏症(autoimmune acquired coagulation factor XIII(13) deficiency, AiF13D)である。

1. 疫学・症状・臨床経過

筆者らは2003年以降2022年8月現在の20年間に、日本国内で67例のAiF13D症例を同定している。平均70.1歳(中央値71歳、四分位65.75~78.25歳)と高齢で発症しており、男性63%、女性37%と男性に多い。基礎疾患について、他の自己免疫性疾患が約15%の症例に認められるほか、糖尿病、悪性腫瘍、肝炎などが認められるが、およそ半数には基礎疾患が認められない^{1,3)}。

出血が主症状であり、筋肉内出血、皮下出血が多く、頭蓋内や胸腔内、腹腔内、後腹膜出血など致命的となりうる出血も少なくない^{2,3)}。血尿や術後出血でみつかるとあるケースもある。本疾患全体の死亡率は約20%であり、そのうち出血死は約15%である。死亡例では頭蓋内出血が多く、出血性ショックの例もある。死亡後に確定診断された症例も数例ある。

2. 分子病態

F13-A、F13-Bいずれか、もしくは両方に対する自己抗体が産生されてF13に結合することにより、F13の活性・血中抗原量が著しく低下する。筆者らが同定した67例では、抗F13自己抗体はF13-Aを抗原とするAa型、F13a(活性化したF13-A)に結合するAb型、F13-Bを抗原とするB型の3タイプに分類される⁴⁾。

2.1 Aa型自己抗体の分子病態

F13-Aは単球・マクロファージや巨核球といった骨髄由来の細胞で産生され、肝臓では発現していな

1) 山形大学大学院医学系研究科 公衆衛生学・衛生学
2) 厚生労働科学研究補助金(地域医療基盤開発推進研究事業)「自己免疫性出血性疾患の「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



Article

A Clot Waveform Analysis of Thrombin Time Using a Small Amount of Thrombin Is Useful for Evaluating the Clotting Activity of Plasma Independent of the Presence of Efficizumab

Hideo Wada ^{1,*}, Katsuya Shiraki ¹, Takeshi Matsumoto ², Kei Suzuki ³, Yoshiki Yamashita ⁴, Isao Tawara ⁴, Hideto Shimpo ⁵ and Motomu Shimaoka ⁶

¹ Department of General and Laboratory Medicine, Mie Prefectural General Medical Center, Yokkaichi 510-0885, Japan

² Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Mie University Hospital, Tsu 514-8507, Japan

³ Emergency Critical Care Center, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu 514-8507, Japan

⁴ Department of Hematology and Oncology, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu 514-8507, Japan

⁵ Mie Prefectural General Medical Center, Yokkaichi 510-0885, Japan

⁶ Department of Molecular Pathobiology and Cell Adhesion Biology, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu 514-8507, Japan

* Correspondence: wadahide@clin.medic.mie-u.ac.jp; Tel.: +81-59-345-2321



Citation: Wada, H.; Shiraki, K.; Matsumoto, T.; Suzuki, K.; Yamashita, Y.; Tawara, I.; Shimpo, H.; Shimaoka, M. A Clot Waveform Analysis of Thrombin Time Using a Small Amount of Thrombin Is Useful for Evaluating the Clotting Activity of Plasma Independent of the Presence of Efficizumab. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 6142. <https://doi.org/10.3390/jcm11206142>

Academic Editor: Emmanuel J. Favaloro

Received: 16 September 2022

Accepted: 16 October 2022

Published: 18 October 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Objective: Although emicizumab is a bispecific, monoclonal antibody that has led to a significant improvement of treatment for hemophilia A patients with inhibitors, the routine monitoring of patients treated with emicizumab is difficult. Thrombin time (TT) reflects thrombin burst, which mainly depends on activation of factor V (FV) and FVIII. Methods: We, therefore, developed a method for evaluating clotting activity independent of the presence of emicizumab. Normal plasma (NP) or FVIII-deficient plasma (FVIIIIDP) with and without emicizumab was measured using clot waveform analysis (CWA)-activated partial thromboplastin time (APTT) and TT. Results: Emicizumab caused clot formation in FVIIIIDP using the CWA-APTT; however, the coagulation peaks of plasma with and without emicizumab measured by the CWA-TT did not differ to a statistically significant extent. Regarding the mixing tests with NP and FVIIIIDP, CWA-APTT showed large differences between each mixing test in plasma with and without emicizumab, whereas the CWA-TT showed similar patterns in mixing plasma with and without emicizumab. Regarding the standard curve of FVIII activity, the CWA-APTT showed an FVIII-concentration-dependent increase; however, the values with each concentration of FVIII differed between samples with and without emicizumab, whereas CWA-TT showed FVIII-concentration-dependent fluctuations independent of the presence of emicizumab, and the values with each concentration of FVIII were similar in samples with and without emicizumab. Conclusions: As CWA-TT using a small amount of thrombin (0.5 IU/mL) can reflect thrombin burst and be useful for evaluating FVIII activity, independent of the presence of emicizumab, it is useful for monitoring clotting activity in patients with an anti-FVIII inhibitor treated with emicizumab.

Keywords: CWA-APTT; CWA-TT; emicizumab; FVIII activity; monitoring; thrombin burst

1. Introduction

The mortality in patients with hemophilia A has decreased because of advances in the treatment of bleeding [1]. Although prophylactic treatment with coagulation factor VIII (FVIII) concentrate is preferred to prevent bleeding and joint damage in children with severe hemophilia [2,3], there are still several risk factors for the treatment of hemophilia A [4]. One of the most important risk factors for the treatment of hemophilia A is posed by inhibitors of FVIII [5]. Recently, emicizumab, which is a bispecific, monoclonal antibody that bridges activated factor IX and factor X to replace the function of missing activated factor VIII, has been developed and has led to the significant improvement in treatment of

Received: 25 August 2022 | Revised: 15 November 2022 | Accepted: 17 November 2022

DOI: 10.1111/hae.14710

ORIGINAL ARTICLE

Haemophilia  WILEY

Plasma-derived factor VIIa and factor X mixture agent (MC710) prophylaxis in haemophilia B patients with inhibitors

Michio Sakai¹ | Kagehiro Amano² | Motoaki Chin³ | Hideyuki Takedani⁴ |
Hirofumi Ishida⁵ | Kazuo Sakashita⁶ | Masashi Taki⁷ | Masahiro Migita⁸ |
Hirofumi Watanabe⁹ | Masataka Ishimura¹⁰ | Keiji Nogami¹¹ | Sho Harano¹² |
Akira Shirahata¹³

¹Department of Pediatrics, Munakata Suikokai General Hospital, Fukuoka, Japan

²Department of Laboratory Medicine, Tokyo Medical University Hospital, Tokyo, Japan

³Department of Pediatrics, Nihon University Itabashi Hospital, Tokyo, Japan

⁴Department of Joint Surgery, IMSUT Hospital, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

⁵Department of Pediatrics, Kyoto City Hospital, Kyoto, Japan

⁶Department of Hematology Oncology, Nagano Children's Hospital, Nagano, Japan

⁷Department of Pediatrics, St. Marianna University Hospital, Kanagawa, Japan

⁸Department of Pediatrics, Japanese Red Cross Kumamoto Hospital, Kumamoto, Japan

⁹Department of Pediatrics, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

¹⁰Department of Pediatrics, Kyushu University Hospital, Fukuoka, Japan

¹¹Department of Pediatrics, Nara Medical University, Nara, Japan

¹²Department of Clinical Development, KM Biologics Co., Ltd., Kumamoto, Japan

¹³Kitakyushu Yahata Higashi Hospital, Fukuoka, Japan

Correspondence

Michio Sakai, Department of Pediatrics,
Munakata Suikokai General Hospital, 5-7-1
Himakino, Fukuoka-shi, Fukuoka, 811-3298,
Japan.
Email: kenkenms@med.uoeh-u.ac.jp

Abstract

Introduction: Haemophilia B patients with factor IX inhibitors have particularly unmet needs for conventional therapy.

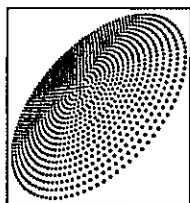
Aim: Phase II/III clinical trial, multicentre, open-label, prospective, self-controlled study was conducted to assess MC710 prophylaxis in haemophilia B patients with inhibitors.

Methods: We enrolled haemophilia patients who had received episodic or prophylactic treatment with bypassing agents up to that time. The participants continued their conventional therapy for 24 weeks and then MC710 was prophylactically infused intravenously every 2 or 3 days at 60 to 120 µg as FVIIa per kilogram of body weight for 24 weeks. The primary endpoint was the annual bleeding rate (ABR) requiring bypassing agents, which was compared intraindividually between the conventional therapy period and the MC710 prophylaxis period.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/), which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.
© 2022 The Authors. Haemophilia published by John Wiley & Sons Ltd.

Haemophilia. 2022;1-10.

[wileyonlinelibrary.com/journal/hae](https://onlinelibrary.com/journal/hae) | 1



特集●Vol.51 No.4 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の現状と課題

後天性血友病A

小川 孔幸^{#1)} 酒井 道生^{#2)}

はじめに

後天性血友病A(acquired hemophilia A: AHA)は、出血傾向の既往や家族歴のない個人において、血液凝固第VIII因子(FVIII)に対する阻害作用を有する自己抗体(以下、インヒビター)が後天的に産生されることによりFVIII活性(FVIII:C)が著しく低下し、その結果として突発的に広範な皮下出血や筋肉内出血等の重篤な出血症状を呈する難治性の出血性疾患である。近年、人口の高齢化に伴い、わが国でも報告症例数が増加しており、疾患啓発の推進と相まって注目されている。

わが国におけるAHAのまとまった報告は限られており、日本血栓止血学会が実施した2回の全国アンケート調査(以下、全国調査)^{1,2)}がその主なものとして挙げられる。それらの結果と海外のエビデンスを元に、2011年に日本血栓止血学会から「後天性血友病A診療ガイドライン」³⁾が公表され、2017年にその改訂版(以下、改訂版ガイドライン)⁴⁾が刊行された。一方、群馬大学病院(以下、当院)では1999~2015年の17年間に25例のAHA症例の診療経験がある⁵⁾。本稿では、改訂版ガイドラインに触れるとともに、当院の診療データも提示しながら、AHAの診断と治療について概説する。

1. 疫学

AHAはまれな疾患であり、その正確な発症頻度は不明である。2001~2003年の2年間に英国で実施された調査では1.48人/100万人・年の発症率と報告された⁶⁾。このデータから推計するとわが国の年間予測症例数は180人程度と考えられる。わが国では、日本血栓止血学会が2003~2006年の3年間に実施した調査研究⁷⁾でAHA 55例が報告されたが、これは実際の症例の一部しか登録されていないと考えられる。当院のデータから群馬県における発症頻度を推計すると0.74人/100万人・年(17年間)であり、近年は1.83人/100万人・年(2013~2015年)と増加傾向にある⁸⁾。この発症頻度は英国のデータとほぼ同程度であり、現在のわが国におけるAHAの発症率も1~2人/100万人・年と推測される。

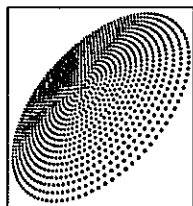
2. 基礎疾患

AHA患者が基礎疾患を有する場合があることはよく知られている。一方、基礎疾患の明らかでない特発性症例も少なからず存在し(25~63%)^{2,5,9)}。AHAが高齢者に多くみられることから、加齢自体も重要な発症要因の一つと考えられる。頻度の高い基礎疾患は、自己免疫性疾患(11.8~18.4%:関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎など)^{2,5,7,9)}と悪性腫瘍(5.5~17%:肺がん、胃がん、大腸がんなどの固形がんが多く、血液腫瘍では悪性リンパ腫が多い)^{2,5,7,9,10)}である。それ以外に若年女性における妊娠・分娩を契機としたAHA発症の

1) 群馬大学大学院医学系研究科 内科学講座 血液内科 学分野

2) 宗像水光会総合病院 小児科

Contributed equally



特集●Vol.51 No.4 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の現状と課題

自己免疫性後天性フォン・ヴィレブランド病

山口宗一 田上聖徳 東 貞行 藤崎知園子 橋口照人

はじめに

フォン・ヴィレブランド因子(von Willebrand factor: VWF)は、止血機構の重要な因子の一つであり、血小板の粘着作用(一次止血)と凝固第VIII因子(FVIII)のキャリア蛋白として血中FVIIIを安定化する作用をもつ¹⁾。VWFの量的な欠乏または質的な異常は、粘膜、皮下出血などの全身性の出血症状をきたし、フォン・ヴィレブランド病(von Willebrand disease: VWD)と命名されている²⁾。主に遺伝子異常に基づく(先天性)VWDに対して、さまざまな2次的な要因でVWFの量的または質的異常をきたすVWDを後天性フォン・ヴィレブランド病(acquired von Willebrand disease(or syndrome): AVWD(AVWS))と呼ぶ³⁾。AVWDの中でも、自己抗体が原因で発症したと考えられるAVWDが自己免疫性後天性フォン・ヴィレブランド病(autoimmune AVWD: AiAVWD)である⁴⁾。AVWDの基礎疾患が多岐にわたるため、AiAVWDを診断し治療するためにはVWDの病態、鑑別疾患、検査法などを熟知する必要がある。これらについて概説する。

1. 疫学・症状・臨床経過

1.1 疫学

比較的まれな疾患とされるAVWDの中でもAiAVWDは、厚生省研究班による論文と学会抄録
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 血管代謝病態解析学分野

の詳細な検討、実験的精密検査によって、国内でこれまで31名の発症例が2018年に報告されている⁵⁾。その内訳は、男性14名、女性17名で、平均年齢は54.1(12~84)歳、中央値は58歳であった。基礎疾患が明らかな症例は、自己免疫性疾患7例、骨髄増殖性疾患8例、リンパ増殖性疾患5例、その他2例だった。半数は改善(回復)しており、死亡者は1名で誤嚥性肺炎が原因であった⁶⁾。引き続いて行われた一瀬らの研究では、2021年までにAiAVWDと診断可能な症例を40例見出し、これらの高い抗VWF抗体陽性率、さまざまな基礎疾患の内訳をはじめ詳細な検討結果を報告している⁷⁾。

我々は、独自に最近5年間の国内外における症例を論文検索にて調査した。国内症例は、医中誌で検索式"von Willebrand症候群+後天性"で検索し、国外症例はPubMedで検索式"von Willebrand Diseases"[Mesh] acquiredで検索した。2017年1月から2022年8月現在までの約5年間では、医中誌88件、PubMed 181件が検索式に該当した。この中から、総説とReviewを除き、抗VWF自己抗体またはVWFインヒビターが陽性となった症例を、AiAVWDの確定診断例として抽出した。その結果、国内では2症例(2017年1例、2018年1例)、国外では3症例(2017年アメリカ合衆国1例、2019年イタリア1例、2021年カナダ1例)を確認できた⁸⁻¹²⁾。この5症例は、表1のように年齢は19~92歳まで幅広く、性別は男性2名、女性3名で、基礎疾患は自己免疫疾患の全身性エリテマトーデス2例、固

資料 18 AiF5D 診断基準改定案 1/3 頁

288 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症

<診断基準>

4) 自己免疫性後天性凝固第 V/5 因子(FV/5)欠乏症(いわゆる第 5 因子インヒビター)の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状等

- (1) 過去 1 年以内に発症した出血症状がある。
- (2) パー血友病(遺伝性 FV/5 欠乏症)の家族歴がない。
- (3) 出血性疾患の既往歴がない。特に過去の止血負荷(hemostatic challenge: 外傷、手術、抜歯、分娩など)に伴った出血もない。
- (4) 抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与がない。

B. 検査所見

1. 特異的検査で FV/5 関連の以下の3つの項目の内1つ以上の異常がある(通常は FV/5 活性、FV/5 抗原量が基準値の 50%以下)。

- (1) FV/5 活性(FV/5:C): 必ず著しく低下
- (2) FV/5 抗原量(FV/5:Ag): 通常は著しく低下
- (3) FV/5 比活性(活性/抗原量): 通常は著しく低下

2. 確定診断用検査

- (1) PT および APTT 交差混合試験でインヒビター型である*。

症例の血漿と健常対照の血漿を5段階に希釈混合して、37℃で2時間加温してから PT および APTT を測定する。明らかに下に凸でなければインヒビターの存在を疑う。なお、抗リン脂質抗体症候群のループスアンチコアグulantでは、混合直後に PT および APTT を測定しても凝固時間の延長が認められるので(即時型阻害)、鑑別に有用である。

- (2) F5 インヒビター(凝固抑制物質)が存在する*。

力価測定: 一定量の健常対照血漿に様々に段階希釈した症例の血漿を混合して、2時間 37℃で加温してから残存 F5 活性を測定する(ベセスダ法)。

- (3) 抗 F5 自己抗体**が存在する。

非阻害性抗体は、主に結合試験(イムノブロット法、ELISA 法、イムノクロマト法など)を用いて免疫学的に検出される。F5 インヒビター、すなわち阻害性抗 F5 自己抗体も、免疫学的方法で検出され、微量に残存する抗 F5 自己抗体も鋭敏に検出することが可能なので、病勢、免疫抑制療法の効果、寛解の判定や経過観察に有用であると期待される。

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

資料 18 AiF5D 診断基準改定案 2/3 頁

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

** : 出血症状を生じない抗 F5 自己抗体保有症例も多数も存在することが報告されているので、A-(1)とB-1のないものは検査対象に含めない。

C. 鑑別診断

パラ血友病(遺伝性 FV/5 欠乏症)、先天性 FV/5・FVIII/8 複合欠乏症、全ての二次性 FV/5 欠乏症(播種性血管内凝固症候群(DIC)など)、(遺伝性)第 X/10 因子(F10)欠乏症、自己免疫性後天性 F10 欠乏症、全ての二次性 F10 欠乏症、(遺伝性)プロトロンビン欠乏症、自己免疫性後天性プロトロンビン欠乏症、全ての二次性プロトロンビン欠乏症、自己免疫性後天性 FXIII/13 欠乏症、抗リン脂質抗体症候群などを除外する。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aの全て+B1およびB2-(3)を満たし、Cを除外したもの

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

Possible: Aの全て+B1 を満たすもの

<参考所見>

1. 一般的血液凝固検査

(1)出血時間: 通常は正常

(2)PT および APTT: 必ず延長

(3)血小板数: 通常は正常

2. その他の検査

ループスアンチコアグラントが陽性あるいは測定不能の場合は、抗 CL・ β 2GPI 抗体や抗カルジオリピン IgG を測定して、FV/5 インヒビターが原因の偽陽性である可能性を除外すると良い。

資料 18 AiF5D 診断基準改定案 3/3 頁

<重症度分類>

過去1年間に重症出血の(1)～(4)のいずれかを1回以上起こした例を重症例とし対象とする。

1. 重症出血

- (1) 致命的な出血
- (2) 重要部位、重要臓器の出血(例えば、頭蓋内、脊髄内、眼球内、気管、胸腔内、腹腔内、後腹膜、関節内、心嚢内、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血等)
- (3) ヘモグロビン値8g/dL以下の貧血あるいは2g/dL以上の急速なヘモグロビン値低下をもたらす出血
- (4) 24時間内に2単位以上の全血あるいは赤血球輸血を必要とする出血

2. 軽症出血*

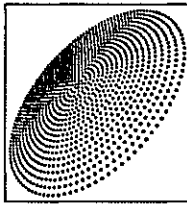
上記以外の全ての出血**

*: 日本語版簡略版出血評価票(JBAT)も参考にすることを推奨

**: 多発性及び有痛性の出血は、重症に準じて止血治療を考慮すべき

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。))。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。



特集●Vol.51 No.4 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の現状と課題

自己免疫性後天性凝固第V/5因子(FV/5)欠乏症(いわゆるFV/5インヒビター)

和田英夫¹⁾ 玉木茂久²⁾

はじめに

「自己免疫性後天性凝固第V/5因子(FV/5)欠乏症(いわゆるFV/5インヒビター)」(AFVD)¹⁾は、自己免疫性後天性凝固第VIII/8因子(F8)欠乏症、自己免疫性後天性凝固第XIII/13因子(F13)欠乏症、自己免疫性後天性フォン・ヴィレブランド因子欠乏症、自己免疫性後天性凝固第X因子(FX)欠乏症とともに、自己免疫性後天性凝固因子欠乏症(指定難病288)²⁾に含まれる。インヒビターによるFVの低下は出血の原因となる場合が多いが、無症状のFVインヒビターの報告³⁾もある。また、AFVDに血栓症の発症も報告⁴⁾されている。ここでは、最近公表された我々のレビュー⁵⁾を基に、AFVDについて述べる。

疫学・症状・臨床経過

主なAFVDの報告国⁶⁾は、米国、日本、フランス、中国、英国などで、一般に止血系研究の盛んな国での報告が多い。FVインヒビターの発症年齢は、中央値が68歳で、25~75パーセンタイルは54.0~77.0歳であり、比較的高齢者に多い傾向である。女性：男性比は0.47で、男女差はみられなかった⁵⁾。近年わが国では、毎年3例程度のFVインヒビター例が報告されている。

我々の検討⁵⁾では、AFVDの基礎疾患ならびに病

表1 AFVDの基礎疾患ならびに病態

基礎疾患ならびに病態	症例数	パーセント
術後	38	25.3%
特発性	28	18.7%
感染症	19	12.7%
悪性腫瘍	11	7.3%
自己免疫疾患	11	7.3%
腎疾患	8	5.3%
虚血性疾患	6	4.0%
肝不全	4	2.7%
高血圧	3	2.0%
不整脈	3	2.0%
心不全	2	1.3%
皮膚疾患	2	1.3%
糖尿病	2	1.3%
その他	5	3.3%
詳細不明	8	5.3%
計	150	100%
半FVへの曝露	27	18.0%

文献5より引用

AFVD：自己免疫性後天性凝固第V/5因子(FV/5)欠乏症

態については、術後発症例が25.3%と最も多く、続いて感染症、悪性腫瘍ならびに自己免疫疾患などに合併する例も多いが、基礎疾患、原因や誘因が特定されない特発性症例も18.7%に認められた(表1)。他の凝固因子インヒビターと比べて、FVインヒビターに特徴的なのは、術中における半FVへの曝露症例が18.0%にみられることである。少数例の検

1) 三重県立総合医療センター 大学院連携講座

2) 伊勢赤十字病院 血液内科

X 出血・血栓性疾患

ALアミロイドーシスと出血傾向

荒幡昌久, 朝倉英策

病態・疫学

ALアミロイドーシスは、腫瘍化した形質細胞が産生するモノクローナルな免疫グロブリン軽鎖が、循環血液中で重合して不溶性のアミロイドタンパクとなり、各種組織に沈着して臓器障害を来す予後不良の疾患である。ALアミロイドーシスにおける出血傾向の原因として、①後天性第X因子欠乏(まれにその他の凝固因子欠乏を合併)、②線溶活性化、③後天性 von Willebrand 症候群、④フィブリン重合に対するインヒビター、⑤血小板凝集能低下、⑥消化管吸収障害に基づくビタミン

ンK欠乏、⑦肝不全による凝固因子産生障害、⑧血管脆弱性や組織脆弱性が示唆されている(表1)。症例ごと病態は多様であるが、特に①と②が出血時の主病態、⑥～⑧はアミロイド沈着組織の臓器障害の結果として生じる。

ALアミロイドーシスの10～30%に出血症状がみられるが、中には重篤な出血を初発症状とする例が存在する。全国調査の報告によると、わが国では消化管出血が多い¹⁾。

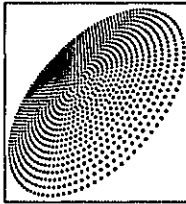
検査の進め方

臨床的に出血傾向を示しても、プロトロンビン時間(PT)や活性化部分トロンボプラス

表1 ALアミロイドーシスにおける出血傾向の病態と治療法

病態	考える治療または報告されている治療法	文献
①後天性第X因子欠乏	血漿交換(血漿アミロイドタンパクの除去と第X因子補充)	Am J Hematol 1997; 54: 68-71.
	凝固因子製剤(第X因子補充、バイパス止血) ※わが国では使用不可	Haemophilia 2013; 19: e375-376. Am J Hematol 2014; 89: 1153-1154. Blood 2014; 123: 2899-2900. Blood Transfus 2016; 14: 585-586.
②線溶活性化	トラネキサム酸(線溶抑制)	Int J Hematol 2020; 111: 550-558.
	ナファモスタット(線溶抑制)	Amyloid 2009; 16: 89-93. Int J Hematol 2008; 87: 371-374.
③後天性 von Willebrand 症候群	デスマプレシン、VWF含有濃縮製剤、トラネキサム酸、IVIg	von Willebrand 病の診療ガイドライン(血栓止血誌 2021; 32: 413-481.)
④凝固因子インヒビター	rFⅧa製剤、APCC、FⅧa/FX製剤(バイパス止血)、ステロイド±免疫抑制剤(インヒビター産生抑制)	(参考) 後天性血友病A診療ガイドライン2017年改訂版(血栓止血誌 2017; 28: 715-747.) Haemophilia 2019; 25: e350-352.
⑤血小板凝集能低下	濃厚血小板輸血(凝集能のある血小板の補充)	なし
⑥ビタミンK欠乏	ビタミンK製剤	なし
⑦肝不全	新鮮凍結血漿	日本輸血細胞治療学会誌 2019; 65: 525-537.
⑧組織・血管脆弱性	消化管出血の内視鏡的止血術、トロンビン散布	なし
	トラネキサム酸などの止血薬	Intern Med 1993; 32: 879-881.

VWF: von Willebrand 因子, IVIg: 免疫グロブリン大量療法, rFⅧa: 遺伝子組換え活性化第Ⅷ因子, APCC: 活性型プロトロンビン複合体製剤, FⅧa/FX: 乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子加活性化第Ⅷ因子, FFP: 新鮮凍結血漿



特集●Vol.51 No.4 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の現状と課題

自己免疫性後天性凝固第X(10)因子欠乏症

荒幡昌久¹⁾ 朝倉英策²⁾

はじめに

自己免疫性後天性凝固第X因子欠乏症(autoimmune coagulation factor X deficiency: AiFXD)とは、凝固第X因子(FX)に対する自己抗体(インヒビター)により、FX欠乏をきたして出血傾向を示す後天性疾患である。FX以外の凝固因子に対する自己抗体を産生する疾患群を含め、自己免疫性後天性凝固因子欠乏症(autoimmune coagulation factor deficiency: AiCFD)と総称されている。近年、「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(以下、研究班と略す)がAiCFDの病態解明と診療指針作成のために研究活動を精力的に行っており、本症は2021年11月1日付で厚労省指定難病に指定された(指定難病288-5)。

1. 疫学・症状・臨床経過

AiFXDは、AiCFDの中でも特にまれな疾患であり、2018年に国内第1例目が報告されたばかりである¹⁾。研究班による全国調査の結果、2021年3月時点での国内発症数は3例であった²⁾。この全国調査の結果を含めた世界の症例報告のレビューによると、本症は他のAiCFDとは異なり、発症年齢が比較的若年に分布し、男性に多い傾向がある(男女比3:1)。2022年7月末現在、PubMedと医中誌Webを用いた検索により得られた国内報告例の臨床情報を表1にまとめた^{1,3-5)}。

1) 南砺市民病院 臨床教育・研究センター

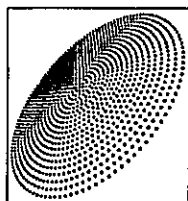
2) 金沢大学附属病院 高密度無菌治療部

を表1にまとめた^{1,3-5)}。

AiFXDは重篤な出血症状をきたす割合が高く、国際血栓止血学会の臨床的出血重症度グレードⅢ(0～Ⅲの4段階中、最も重度の出血)の割合は約6割であり、AiCFDの中では自己免疫性後天性凝固第XIII因子欠乏症(約9割)に次ぐ高さである⁶⁾。全国調査と症例報告のレビューによる分析では、出血症状の大半は皮下出血と粘膜出血(下血、血尿、口内出血)であった²⁾。国内の3症例では、いずれも重篤な出血症状によりヘモグロビン値が5 g/dL前後まで減少していた(表1)。

2. 分子病態

AiCFDにおける自己抗体は、凝固因子に対する中和抗体型(いわゆるインヒビターとして凝固因子を失活させる作用)と非中和抗体型(主に凝固因子の除去を促進させる作用)、あるいは両者の混合型があり、凝固活性が阻害されたり、凝固因子自体が著減したりするため、出血に至る⁷⁾。後述するように、国内で報告されているAiFXDの3例は、全て非中和抗体型であると推察されるが、これが本症に特徴的であるかは定かではない。自己抗体の産生に至る根本的な発症メカニズムは、AiCFD全体で不明であるが、基礎疾患として悪性腫瘍や自己免疫疾患が存在する例が約半数存在しており、免疫寛容/制御機構の破綻が発症要因の1つとして推定されている⁷⁾。一方、AiFXDに関しては、これまで悪性腫瘍を合併していた報告例はなく、腫瘍随伴症候群とし



特集●Vol.51 No.4 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の現状と課題

自己免疫性凝固第Ⅱ因子欠乏症および自己免疫性凝固第Ⅴ因子欠乏症とループスアンチコアグラント: Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome を中心に

家子正裕

はじめに

自己免疫性凝固因子欠乏症(autoimmune coagulation factor deficiency: AiCFD)は、血中の凝固因子に対する自己抗体(インヒビター)が産生されたことにより該当する凝固因子活性が低下し、重篤な出血症状をきたす後天性出血性素因である¹⁾。AiCFDは指定難病(288)に認定されており、凝固第Ⅷ因子(coagulation factor VIII: FVIII)に対する自己抗体による後天性血友病Aはその代表的疾患である。一方、ループスアンチコアグラント(Lupus anticoagulant: LA)は、抗リン脂質抗体症候群(antiphospholipid syndrome: APS)などを引き起こす強力な血栓リスク因子である²⁾。近年、AiCFDとLAが同時に検出される病態が指摘されており、本稿では、FII インヒビター症例(AiFID)およびFV インヒビター症例(AiFVD)とLA合併病態について解説する。

1. 自己免疫病態としてのAiCFDとLA

1) AiCFD

AiCFDは、「何らかの基礎疾患を背景として血中凝固因子に対する自己抗体が形成され、その結果該当する凝固因子活性が著しく低下しさまざまな出血症状をきたす疾患」と定義される¹⁾。基礎疾患に伴う自己免疫病態がもたらす代表的後天性出血性

素因である。凝固因子活性を低下させる抗凝固因子抗体(自己抗体)にはクリアランス抗体と中和抗体があるが、AiCFDでは一般的に中和抗体の場合が多い。Bethesda法は中和抗体の検出に用いるが、クリアランス抗体を検出することはできない。クリアランス抗体はWestern Blot法やEnzyme-linked immune-sorbent assay (ELISA)などの免疫学的手法で検出可能だが、中和抗体や非機能抗体も検出される(図1)³⁾。

2) LA

LAは「個々の凝固因子活性を阻害することなく、活性化部分トロンボプラスチン時間(activated partial thromboplastin time: APTT)や希釈ラッセル蛇毒時間(dilute Russell's Viper venom time: dRVVT)などのリン脂質依存性凝固時間を阻害する免疫グロブリン」と定義される²⁾。LAの本体はまだ明確ではないが、抗リン脂質抗体(antiphospholipid antibodies: aPL)の抗 β_2 -GPI抗体(anti- β_2 GPI antibodies: a β_2 GPI)やホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体(phosphatidylserine dependent anti-prothrombin antibodies: aPS/PT)がその一部を説明する⁴⁾。やはり、LAも自己免疫性疾患や悪性腫瘍などに伴う自己免疫病態により産生される。LAは、抗リン脂質抗体症候群の診断的検査所見のひとつであり血栓症・不育症の独立したリスク因子でもある²⁾。

岩手県立中部病院 臨床検査科・血液内科

令和5年5月11日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人鹿児島大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 佐野 輝

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 自己免疫性出血症診療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医歯学総合研究科・教授
- (氏名・フリガナ) 橋口 照人・ハシグチ テルト

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科疫学研究等倫理委員会	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐ ☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	☐ ☒	☐		☐

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

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

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

令和5年5月11日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人鹿児島大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 佐野 輝

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 自己免疫性出血症診療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成
- 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医歯学総合研究科・准教授
(氏名・フリガナ) 山口 宗一・ヤマクチ ムネカズ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査(※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	☒ ☐	☒	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科疫学研究等倫理委員会	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐ ☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐ ☒	☐		☐

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

その他(特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

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

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

令和 5 年 3 月 17 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人群馬大学
所属研究機関長 職 名 学長
氏 名 石崎 泰樹

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 自己免疫性出血症診療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部附属病院・講師
(氏名・フリガナ) 小川 孔幸・オガワ ヨシユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	群馬大学臨床試験審査委員会	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 山形大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 玉手 英利

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

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

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科・准教授

(氏名・フリガナ) 惣宇利 正善・ソウリ マサヨシ

4. 倫理審査の状況

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

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

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

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

令和 5 年 3 月 13 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人三重大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 伊藤 正明

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 自己免疫性出血症診療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学系研究科・リサーチアソシエイト

(氏名・フリガナ) 和田 英夫・ワダ ヒデオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	国立大学法人三重大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐ ☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐ ☒	☐		☐

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

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

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

令和5年4月3日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人金沢大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 和田 隆志

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 自己免疫性出血症診療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成

3. 研究者名 (所属部署・職名) 附属病院・准教授

(氏名・フリガナ) 朝倉 英策・アサクラ ヒデサク

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	金沢大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

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

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

令和 5 年 3 月 31 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 岩手県立中部病院

所属研究機関長 職 名 院長

氏 名 吉田 徹

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 自己免疫性出血症診療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成

3. 研究者名 (所属部署・職名) 臨床検査科・科長

(氏名・フリガナ) 家子 正裕・イエコ マサヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	鹿児島大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐	☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	☐	☒	☐		☐

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

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

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 宗像水光会総合病院

所属研究機関長 職 名 院長

氏 名 田山 慶一郎

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 自己免疫性出血症診療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成
3. 研究者名 (所属部署・職名) 小児科・部長
- (氏名・フリガナ) 酒井 道生・サカイ ミチオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	宗像水光会総合病院	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	☐ ☒	☐		☐
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	☐ ☒	☐		☐

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

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

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

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