

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5年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 橋口 照人

令和6（2024）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	----- 1
橋口照人	

II. 分担研究報告

1. 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	----- 8
山口宗一	
2. von Willebrand 因子抗体症例の調査と抗 FVIII 自己抗体測定の実施	----- 11
小川孔幸	
3. 自己免疫性第 XIII/13 因子欠乏症例の定期全国調査と精査	----- 14
惣宇利正善	
4. 凝固波形解析 (CWA) を用いた、トロンビンバーストに基づく凝固 補充療法の作用機序の解析に関する研究	----- 17
和田英夫	
5. 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の的確な鑑別	----- 20
朝倉英策	
6. 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	----- 24
家子正裕	

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3年目）も全国からの症例相談を途絶えることなく受け、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、VWF 欠乏症の確定診断および除外診断により解析を依頼された症例の治療方針の決定に大きく貢献した。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年度の目標であった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は体制を整えたが進捗については課題として残った。以上のように、本事業は概ね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
札幌保健医療大学 教授

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。

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。

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

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、班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 6 名; 定期全国調査の実施(山口)、各疾患の診断; AiF13D(惣宇利); AiF8D(家子、小川); AiVWFD(小川、山口); AiF5D と AiF10D(家子、和田、朝倉)。4) 研究協力者 40 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、研究顧問: 山形大学 一瀬白帝名誉教授

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。
- 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。
- 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

- 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

- a. 本疾患の極めて多彩な症状と検査所見、病態との関連を解析
- b. F2 自己抗体に加え aPS/PT などの抗リン脂質抗体の出血への関与を検討
- c. 難プラデータベースに AiF2D に適合する入力項目を追加して、症例登録

1)～6)に共通

- a. 新規および蓄積症例のレジストリ・バイオレポジトリの本格的稼働による各疾患の病態解明を進捗させる（評価委員会のコメント）

IV. 令和 5 年度（抜粋）：

1) AiF13D

- a. 検査を中心に診療ガイドの改訂
- b. 引き続き症例を確定診断して情報を収集、症例の病態について解析
- c. FXIII (13)活性の新規測定法を診断基準に反映させる

2) AiF8D

- a. 引き続き症例情報・疾患病態を蓄積・検討する。
- b. 抗第 VIII 因子抗体測定を普遍化して、治療効果・寛解判定方法に反映させる

3) AiVWFD

- a. 引き続き診療ガイドの改訂作業、鑑別疾患の鑑別・除外方法を検討
- b. システマティックレビューを作成して疾患概念を広報
- c. 抗 VWF 抗体の検出方法を試作して実症例にて検討

4) AiF5D

- a. AiF5D 診療ガイドラインの作成
- b. 抗第 V 因子抗体測定を普遍化して確定診断法について広報する
- c. 引き続き情報を収集して症例の多彩な病態について解析する
- d. ループスアンチコアグラントとの鑑別方法を広報する

5) AiF10D

- a. AiF10D の診療ガイドを作成
- b. 引き続き症例を確定診断して情報を収集、症例の病態について解析、鑑別疾患について解析

6) その他の AiCFD

（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った。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。

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（3 年計画の 3 年目）も研究班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**：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った。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。

2) **HP の活用** : HP にリンクされている「均てん化」研究班の HP <https://kintanka.jp/> を参照して症例相談に至る件数が増加した。

3) **診療ガイド** : AiVWF 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。

令和 3 年 8 月に再提案して指定難病検討委員会にて審議いただいていた、AiFXIII(13)D と AiFV(5)D の診断基準の改訂案を令和 5 年 9 月に案内のあった「指定難病の診断基準等のアップデート」の折に提出して改訂された (資料 1)。

4) **全国からの症例相談** : 令和 4 年 4 月の山形大学から鹿児島大学への研究代表機関移管後も順調に全国より症例相談を受け新規の相談件数は 48 機関、52 症例であった。当該疾患疑い症例の解析・確定診断を行い、診断・治療に貢献するとともに臨床データを収集した (資料 2)。鹿児島大学臨床研究倫理審査委員会の一括審査にて承認を得た分担研究機関は全国 30 施設となり新たに 2 施設が申請中である。

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、抗 VWF 抗体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継続実施した。

6) **レジストリ・レポジトリ** : 研究班に症例相談があり一連の倫理審査の手続きを完了後に採取された解析後の検体はレポジトリして保管した。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により疫学情報を構築する体制を整えた。

7) **疾患の広報** : 指定難病 288 の啓発・周知を目的として当該疾患について日本臨床化学会の機関誌「臨床化学」の「オピニオン」欄に掲載した (資料 3)。

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) **研究班の連携と事業遂行** : オンラインで令和 5 年 8 月 3 日に令和 5 年度第 1 回班会議、令和 6 年 2 月 27 日に第 2 回班会議を行った (資料 4)。

II. 疾患別の成果

1) AiF13D

a. 診断基準改訂

令和 3 年 8 月に再提案して指定難病検討委員会にて審議いただいていた、AiF13D と AiF5D の診断基準の改訂案を令和 5 年 9 月に案内のあった「指定難病の診断基準等のアップデート」の折に提出して (資

料 1) 改訂された。

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に改良を行った。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 $\alpha 2$ -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

- ・ 8 例の AiF13D 疑い症例を精査し、4 例の抗 FXIII 抗体・インヒビター陽性症例を確認した (資料 5)。
- ・ 本年度診断確定した AiF13D 4 症例のうち、1 症例では FXIII-A 抗原が検出されるものの FXIII-A₂B₂ が検出されない典型的な Aa 型インヒビター症例であり、残る 3 症例では FXIII-A 抗原も検出されず、クリアランスの促進が強く示唆された。
- ・ 抗 FXIII 自己抗体の中で触媒活性のない B サブユニットに対する自己抗体が、第 XIII 因子のクリアランス亢進だけでなく第 XIII 因子のフィブリンへの架橋を阻害することを報告した (資料 6)。
- ・ AiF13D の発症は高齢者に多く、根治には免疫抑制療法を行うが、免疫抑制療法は致死的な感染症のリスク因子にもなることからフレイル状態にある高齢者の AiF13D の症例に免疫抑制療法を選択せず保存療法で経過観察をすることが有用な選択肢であることを報告した (資料 7)。
- ・ 血漿検体を FXIII(13)欠乏血漿で 2 倍に希釈して反応を行うことで、標準血漿の 200%を超えて抗原量との相関性を示せるように改善の上、実地に試用した。

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

3 年目においても AiF13D 疑いとして相談のあった出血性素因のうち、多くの症例では大動脈瘤に起因する線溶亢進型 DIC (しばしば第 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 の鑑別や治療のポイントにつき学術専門誌で発表した (内科 2023 (資料 8)、日本医師会雑誌 印刷中 (資料 9)、日本検査血液学会雑誌 印刷中 (資料 10))。

2) AiF8D

a. 病態の解析

- ・ 第 VIII 因子活性が 20%程度の軽症血友病 A でありながら APTT の延長が高度の場合、ループスアンチ

コアグラント陽性を併せ持った軽症血友病 A もありうることを発見した(第 46 回日本血栓止血学会学術集会(2024 年 6 月)発表予定、資料 11)。

- ・凝固波形解析による第 VIII 因子製剤とエミシズマブ投与症例の凝固能の比較を行い、エミシズマブの影響を受けずに第 VIII 因子活性の測定が可能であることを第 70 回日本臨床検査医学会学術集会で発表した。(資料 12)

3) AiVWFD

a. 病態の解析

- ・東北大学加齢医学研究所 堀内久徳先生のご指導ならびに必要な物品の購入等により VWF マルチマー解析を鹿児島大学にて実施可能となり、令和 5 年 6 月には、研究班に相談のあった自己免疫性 von Willebrand 病症例の病型、病因解析の依頼に対して、VWF マルチマー解析を行い、その解析結果を報告した(資料 13)。

- ・抗 VWF 自己抗体検出法の改良が進捗して測定法の詳細について検討中である(資料 14)。令和 6 年 3 月には検出法の試用が可能となった。

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報告例の調査を継続している(資料 15)。
- ・心弁膜疾患症例の後天性 VWD の病態解析ならびに発症予防を目的として心臓血管外科学分野との共同研究を進めている(資料 16)。

4) AiF5D

a. 診断基準改訂

令和 3 年 8 月に再提案して指定難病検討委員会にて審議いただいていた、AiF13D と AiF5D の診断基準の改訂案を令和 5 年 9 月に案内のあった「指定難病の診断基準等のアップデート」の折に提出して(資料 1) 改訂された。

b. 病態の解析

- ・第 V(5) 因子はその酵素作用を発揮するにあたって陰性荷電リン脂質を必要とする。そのため陰性荷電リン脂質阻害作用を有するループスアンチコアグラントが存在すると、第 V(5) 因子活性の見かけ上の低下、および第 V(5) 因子インヒビター偽陽性を示すことが分かった(資料 17: Int J Hematol. 2022)。
- ・したがって、AiFVD の確実な診断のためには、第 V

因子に対する自己抗体の存在を証明することが重要であり、ELISA による測定が最も簡便である。この点は、AiFVD に限らず、AiFVIIID や AiFIID でも同様である(資料 18: Explor Immunol. 2023)

- ・出血の原因が AiF5D の一つの病態ではなく、線溶亢進型 DIC の合併がありうることを世界で初めて発見した(資料 19: Int J Lab Hematol, in press)。この場合、AiF5D と線溶亢進型 DIC の両者の治療によって初めて良好な止血が可能となる。出血傾向の原因が複数の場合があることを念頭において診療にあたるべきと考えられた。

- ・上記の AiF5D と線溶亢進型 DIC 合併症例に対して、プレドニゾロン、アピキサバン、トラネキサム酸の併用療法は 4 年以上の「長期間」にわたり有効かつ安全な治療であることを明らかにした(第 46 回日本血栓止血学会学術集会(2024 年)で発表予定(資料 20)。

5) AiF10D

a. 病態の解析

- ・AiCFD は凝固因子に対して中和活性を持つインヒビター型とクリアランス亢進型の自己抗体、あるいはその両方の性質を持つ自己抗体が存在するがクリアランス亢進型の自己抗体はクロスミキシング試験や混合試験のような凝固因子活性阻害試験では検出できない。今回、中和活性を持たない抗 FX 自己抗体を検出し AiF10D と確定診断し報告した(資料 21)。

- ・Pubmed、医学中央雑誌を用いて文献検索を行い、54 名の後天性血液凝固 X 因子欠乏症を抽出し、非アミロイド、非免疫性と自己免疫性の臨床像と検査診断法について比較検証し国際学術雑誌に報告した(資料 22)

- ・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る。第 X 因子インヒビターとの鑑別が問題になった AL-アミロイドーシスの症例を英文専門誌で報告した(資料 23, Exp Hematol 2023)。

- ・AiF10D と AL-アミロイドーシスに起因する第 X 因子活性低下の鑑別のためには、線溶活性化マーカーである PIC を含む凝血学的検査の的確な施行が重要なことを書籍にて論文化した(臨床に直結する血栓止血学(改訂 3 版) 印刷中(資料 24))。

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. 病態の解析

・AiFIID のほとんどは Lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome (LAHPS) の1病態として存在しており、凝固因子に対する中和抗体を有する他の凝固因子インヒビター症例とは異なり、第II(2)因子(prothrombin)に対するクリアランス抗体による低プロトロンビン血症であることが分かった(資料25: 家子正裕, Int J Hematol. 2019)。したがって、確定診断のための検査は、第II(2)因子活性に加えて第II(2)因子に対する自己抗体量をELISA等で確認することが必要である。従来のベセスダ法によるインヒビター力価は正常な症例が多いが参考として必要と思われる。

・AiFIID は過去に報告された1例を除いて全例が Lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome (LAHPS)であり、第II(2)因子(prothrombin)に対するクリアランス抗体による低プロトロンビン血症であることが分かった。今後も引き続き慎重にAiFIID 単独例を調査するが、LAHPS の診断方法に関しては発表済みである(資料25: Int J Hematol. 2019、資料18: Explor Immunol. 2023)。これを基に診断基準を作成する予定である。

III. 各研究分担者の成果:

各研究分担報告書で詳述する。

D. 考察

令和5年度においても全国からの症例相談を途絶えることなく受付け、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。

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診断ならびに治療方針の決定に大きく貢献する。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】

- ・新規の症例相談を受けた際に臨床研究倫理委員会の一括審査の手続きが軌道に乗り、確定診断のための解析も順調に進捗した。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の稼働効率を上げて疫学情報の基盤を構築することが次年度の課題である。
- ・指定難病検討委員会で審議いただいていたAiF13DとAiF5Dの診断基準改訂がなされた。AiVWFDとAiF5Dの診療ガイドの改定、作成を継続する。
- ・令和5年度に予定していた本症の実態を把握するためのwebアンケートによる全国調査は得られる情報の正確性を保証できず施行しなかった。方法、アンケートの内容を吟味して次年度に実施したい。

【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】

- ・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。
- ・令和6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】

- ・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】

- ・本研究班の活動により本症の簡易診断の測定法の開発、実用化は非常に重要であることから、実用化に向けての研究も進めていく。

E. 結論

令和5年度(3年計画の3年目)も全国からの症例相談を途絶えることなく受付け、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える。

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

日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム
橋口照人、朝倉英策、家子正裕、小川孔幸、酒
井道生、惣宇利正善、山口宗一、和田英夫、一
瀬白帝（『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』研究班）自己免疫性凝固因子欠乏症：「均て
ん化」研究班活動の報告．2024 年 2 月 17 日，東
京．

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

自己免疫性後天性フォン・ヴィレブランド病の概念を啓蒙するために、文献的考察を遂行し、鑑別疾患・鑑別法についての検討を行なった。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の構築により、依頼症例の検査を通じて症例の診断治療に寄与した。また、改良型インヒビター検出法試用を目指した研究を進めた。

なる改良点を検討する。

A. 研究目的

システマティックレビューをもとに、疾患概念を社会に啓蒙し、医療界に鑑別疾患・鑑別法を周知する。本研究班においてフォン・ヴィレブランド病の病型診断に必要な検査一式を実施可能として、速やかな診断を目指し、自己免疫性後天性フォン・ヴィレブランド病の診療に寄与する。その確定診断として重要な改良型インヒビター検出法の構築を進める。

B. 研究方法

I. 診療ガイドの改訂：

2016年に発刊した診療ガイドを改訂するために、多くの症例の臨床的考察を目的として、これ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、昨年度途中経過を学術誌に発表したのを、引き続き検討を継続する。

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令和5年度も引き続き患者の相談受け入れを行う。相談を受けた症例について、研究班で実施可能な検査項目を測定して相談元の医療機関と情報を共有して患者の治療や学術面の支援を行う。

III. 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。臨床検体を使用して、改良検出法の試用により、学術的にその問題点、さら

C. 研究結果

I. 診療ガイドの改訂：

2017年までの国内31例の報告(Ichinose A et al. Semin Thromb Hemost 48(8):911-925, 2023)と2017年～2022年の5年間の国内外の症例報告を学術誌に発表した後の2年足らずに報告された症例を整理し

図1 2017年1月～2024年2月に報告されたAiAVWD症例

報告年	国	年齢	性別	基礎疾患	自己抗体
2017	USA	20歳	女性	全身性エリテマトーデス	不明
2017	日本	42歳	女性	抗リン脂質抗体症候群	IgG1/IgG2
2018	日本	40代	男性	食道がん	IgG
2019	イタリア	19歳	女性	全身性エリテマトーデス	IgG/IgM
2021	カナダ	92歳	男性	慢性リンパ性白血病	IgG
2022	ドイツ	80歳	男性	IgM蛋白異常症	IgM
2022	USA	59歳	男性	不明	不明
2023	無し				

* 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」に2022年以降の報告2例を追加

た。2例の後天性VWDを抽出したが、自己免疫性の確定までは至らなかった(図1)。

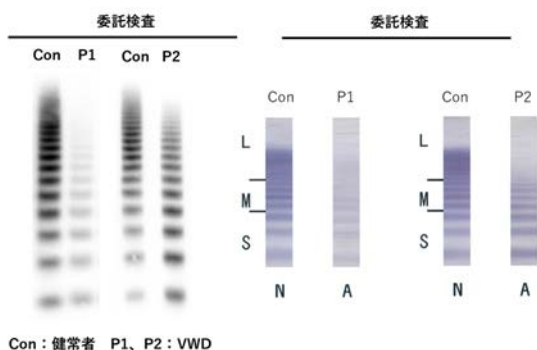
II. 鑑別疾患の鑑別・除外方法の提案と患者相談：

AiVWFDの除外診断、病型の同定のため、昨年度はVWFマルチマー解析の構築を行った。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、外部委託を行っているが、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を設備し、図2のように委託検査と同等の品質を得ることが出来た。

この検査構築を基に、本年度は6月にレジストリ・レポジトリの症例紹介が1例あったので、紹介元の医療機関と情報共有をしつつ、血漿検体の検査を行

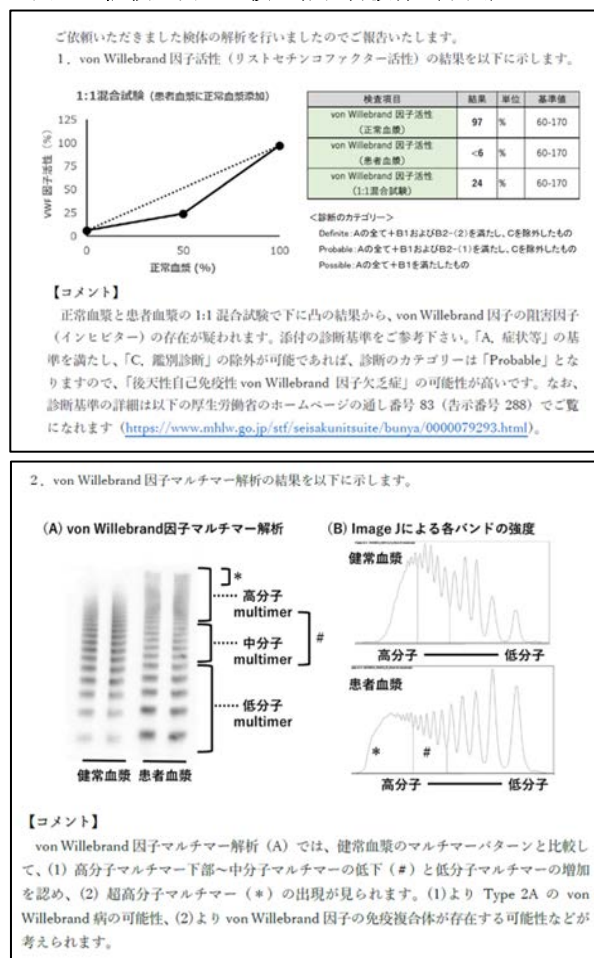
った。その結果と診断補助となる考察を報告書として提示した（図3）。

図2 VWFマルチマー解析（自験症例と委託検査の比較）



Con：健康者 P1、P2：VWD

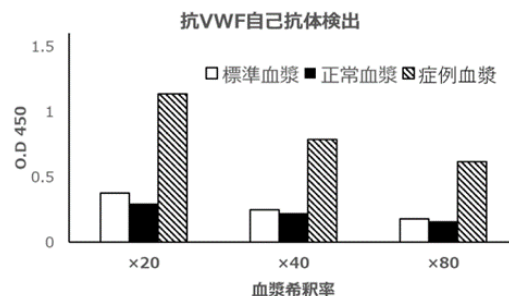
図3 依頼症例への検査報告書抜粋（下図）



III. インヒビター検出法の改良：

本疾患の確定診断に必要なVWFインヒビター検出法についての改良を行った。改良した検出法で前項の依頼された症例でインヒビター検出を試みた。図4のようにELISA法による検討で、患者血漿（症例血漿）中の抗VWF自己抗体を80倍希釈にて検出可能であった。標準血漿、健康者血漿と比較して有意に吸光度の高値、つまりインヒビターの存在が確認できた（図4）。

図4 ELISAによる抗VWF自己抗体検出解析例



D. 考察

文献検索により5例のAiVWFDに加え、可能性のある症例を抽出した。自己免疫性と考えられるが、確定診断に至らず、自己抗体の検出法確立の重要性が改めて認識できた。また、疾患概念が広く周知されていないために、多くの症例が見逃されている可能性があり、今後の社会への広報活動の必要性を感じた。

本年度は1症例の紹介、検査依頼があり、昨年度よりセットアップしてきたVWFマルチマー解析を含め多方面から検査、検討を行い、症例の診断治療などの助言を行うことが出来た。今後もレジストリ・レポジトリ症例を引き続き行い、症例の収集、学会、学術誌による啓蒙活動を積極的に行っていく。

確定診断に必要なVWF自己抗体検出法の改良を行い、依頼症例の自己抗体の検出についてELISA法を用いて行った。検出法の特異度を向上させる更なる改良工夫が必要である。

E. 結論

文献検索により更に得られた国内外のAiVWFD症例を検討し、AiVWFDの診断治療の課題を考察できた。構築したVWFマルチマー解析を使用して依頼症例の検査と診断補助を行うことが出来た。また本疾患の確定診断に重要な迅速で高感度な抗体検出法（ELISA法）を改良し試用した。以上から本疾患の学術的、臨床的、社会的貢献の一端を達成できた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

I. 関連論文発表

1. 橋口 照人. 出血性疾患と血栓性疾患 実地医家が見落とさないためのポイント 出血性疾患(先天性・後天性) 後天性出血性疾患 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症(後天性血友病以外). Medical Practice.

2023;40(6):891-895.

2. 東 貞行, 藤崎 知園子, 橋口 照人. 自己免疫性凝固因子欠乏症のすべて(第8回)「非」自己免疫性「後天性出血症」Thrombosis Medicine. 2023;13(1):68-73.

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 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 (=厚労省指定難病 288-3, 自己免疫性 von Willebrand 因子欠乏症: AIVWD) であったという報告より、潜在的に自己免疫性 AVWS が診断されずに多く存在する可能性が示唆された。また当院で免疫抑制療法により一旦寛解に至った後に再発し、治療に難渋する自己免疫性 AVWS 症例を経験した。従って、自己免疫性 AVWS の標準化されたスクリーニング検査の開発と治療法の標準化が必要であろう。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=厚労省指定難病 288-3) と定義される。AVWS の基礎疾患としては、心血管疾患や M 蛋白を伴うリンパ増殖性疾患、悪性腫瘍、自己免疫疾患が多いとされる。その病態はいまだ不明な点も多く、基礎疾患ごとに発症機序も異なり、強い抵抗力により高分子 VWF マルチマーが分解される、腫瘍細胞等により高分子 VWF マルチマーが吸着される、VWF の産生が低下する、自己抗体による免疫学的機序等多岐に渡っている。そのような多様性に富む AVWS の実態を文献検索により調査し、その詳細を明らかにする。その中でも本分担研究の対象となる von Willebrand 因子抗体を有し自己免疫性の機序で発症する自己免疫性 AVWS (AIVWD) に関する情報を発信することにより、疾患認知度を上げ、診断をされずに存在する症例を拾い上げる。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 症例の新規診断例を 5 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 2023 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 886 文献がヒットし、内容を目視で確認したところ、507 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、2023 年 33 件、であった。

(2) 2021 年 8 月～2023 年 9 月の 2 年間に経験した AIF8D 症例 9 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おり、より深い治療効果判定と再発予見のマーカーになり得ることを確認した。

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さらに症例を追加して検討を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. 小川 孔幸. 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の診断と治療. 臨床血液. 2023;64(9):1116-1123.
2. 小川孔幸. COVID-19 ワクチンと血栓止血異常 COVID-19 ワクチンと後天性血友病. Thrombosis Medicine. 2023;13(3):185-191.
3. 小川孔幸. 診断の糸口はここにある 手がかりから紐解く臨床推論 (第9章) 血液 [Case 2] 広範な皮下筋肉内出血 アザがどんどん広がってきて腰から足が痛いんです. 内科. 2023;132(3):625-628.
4. 小川孔幸. 出血性疾患と血栓性疾患 実地医家が見落とさないためのポイント 出血性疾患 (先天性・後天性) 後天性出血性疾患 後天性血友病 A. Medical Practice. 2023;40(6):884-890.
5. Tajika T, Kuboi T, Sakane H, Hatori Y, Saida R, Shinagawa S, Shitara H, Ogawa Y, Chikuda H. Total elbow arthroplasty for hemophilic osteoproliferative elbow arthritis with severe flexion contracture: A case report. SAGE Open Med Case Rep. 2023; Dec13:11:2050313X231216597.
6. Tsukagoshi M, Harimoto N, Araki K, Ishii N, Hagiwara K, Hoshino K, Yanagisawa K, Ogawa Y, Handa H, Shirabe K. Laparoscopic hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with hemophilia A and B: a report of two cases. Clin J Gastroenterol. 2023;16(6):884-890.
7. 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. A prospective, multicenter, open-label phase III study of emicizumab prophylaxis in patients with acquired hemophilia A. J Thromb Haemost. 2023;21(3):534-545.

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診断と治療. 第 85 回日本血液学会学術集会、東京、2023 年 10 月 15 日

2) 一般演題

1. 梶田樹矢、小川孔幸、柳澤邦雄、松本彬、小坂橋るみ子、野口紘幸、小林宣彦、宮澤悠里、一瀬白帝、半田寛. 後天性血友病 A 患者の抗 FVIII 結合抗体に関する臨床的検討. 第 45 回日本血栓止血学会学術集会、北九州、2022 年 6 月 16 日 (優秀ポスター賞)
2. 吉田源也、小川孔幸、惣宇利正善、明石直樹、金谷秀平、野口紘幸、小林宣彦、大崎洋平、宮澤悠里、一瀬白帝、半田寛. 寛解から 9 年後に再発した自己免疫性凝固第 13 因子欠乏症の 1 例. 第 45 回日本血栓止血学会学術集会、北九州、2022 年 6 月 16 日
3. 反町百花、小川孔幸、廣本宜峻、内山由理、松本

彬、井上真紀、森田晶人、柳澤邦雄、松本直通、半田寛. Type II 血小板無力症妊婦の分娩管理の経験. 第45回日本血栓止血学会学術集会、北九州、2022年6月17日

4. 内山由理、小川孔幸、内藤千晶、松本彬、柳澤邦雄、内海英貴、半田寛、松本直通. 成人期に初めて血小板減少を指摘された巨大血小板減少症の特徴. 第45回日本血栓止血学会学術集会、北九州、2022年6月17日

5. Matsumoto A, Ogawa Y, Naito C, Yanagisawa K, Kobayashi N, Miyazawa Y, Uchiumi H, Hirakata A, Kobayashi Y, Matsumoto M, Handa H. Outcomes of immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura at a single center in Japan. ISTH 2023, 2023/6/25, Montreal.

6. Uchiyama Y, Ogawa Y, Yanagisawa K, Matsumoto A, Mizuguchi T, Uchiumi H, Handa H, Matsumoto N. The utilities of multiple genetic analyses for rare coagulation deficiencies and rare bleeding disorders. ISTH 2023, 2023/6/25, Montreal.

7. Shima M, Suzuki N, Nishikii H, Amano K, Ogawa Y, Yoneyama K, Ozaki R, Kobayashi R, Mizuno N, Sakaida E, Saito M, Okamura T, Ito T, Hattori N, Higasa S, Seki Y, Nogami K. Final analysis results from a Phase III study of emicizumab prophylaxis for acquired hemophilia A (AGEHA). ISTH 2023, 2023/6/25, Montreal.

8. Ogawa Y, Yanagisawa K, Matsumoto A, Kajita M, Miyazawa Y, Kobayashi N, Osaki T, Souri M, Ichinose A, Handa H. A single-center study of reduced-dose corticosteroids therapy for patients with acquired hemophilia A. ISTH 2023, 2023/6/27, Montreal.

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

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

分担研究課題 自己免疫性第 XIII/13 因子欠乏症例の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医学部 准教授

研究要旨

・11 例の自己免疫性第 XIII/13 因子欠乏症 (AiF13D) 疑い症例を精査し、4 例を AiF13D と確定した。

A. 研究目的

自己免疫性第 XIII/13 因子欠乏症 (AiF13D) は、第 XIII 因子 (F13) に対する自己抗体を生じた結果、血中の F13 抗原・活性が著しく低下し、重篤な出血を呈する後天性疾患である。抗 F13 自己抗体には、不活性型の A サブユニット (F13-A) と結合し 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。

本年度は、AiF13D を疑われた 11 例について精査した。

B. 研究方法

F13 各サブユニットおよび異種四量体は ELISA により定量した。F13 活性およびその 5 段階混合試験について、昨年度に改良した PI-BAPA 法 (α_2 -プラスミンインヒビターへのビオチン化アミン取り込み測定法) で行った。フィブリン架橋反応について、血漿にトロンビンとカルシウム

を加えて生じた clot を SDS-PAGE 解析した。抗 F13 抗体は、免疫クロマト法および組換え体 F13-A、F13-B を用いた Dot blot 法により検出し、また、ELISA 法により定量した。

(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

11 例の AiF13D 疑い症例のうち、3 例は Dot blot 法、免疫クロマト法共に抗 F13-A 抗体陽性を認め、 A_2B_2 抗原の著しい低値と交差混合試験での強い阻害を示したことから、Aa 型の AiF13D と判断された。また、別の 1 例は Dot blot 法では陰性であったものの免疫クロマト法で抗 F13-A 抗体陽性であり、さらに A_2B_2 抗原が著しく低値であることと交差混合試験で強い阻害を示したことから Aa 型と判定した。

D. 考察

昨年度に改良を行った PI-BAPA 法について、本年度同定した AiF13D 4 例いずれも比活性の著しい低値と 5 段階混合試験での強い阻害パターンを示しており、あらためてインヒビター検出に有効であることが確認された。

免疫クロマト法で陽性を示した 4 例のうち 1 例は Dot blot 法では陰性であったことから、免疫クロマト法の感度が良好であり、かつ Dot blot 法と比べて抗 F13-A 抗体の検出により適していることが示された。免疫クロマト法では血漿中に存在する F13-A と結合した抗体 (結合型抗体) を検出

するのに対して、Dot blot 法では F13 と結合していない遊離型抗体を検出する。これまで分担者が経過を追った AiF13D 症例において、遊離型抗体は比較的早期に消失するのに対して、結合型抗体は長期にわたって残存する傾向にある。また、F13 活性の障害が比較的早期に消失することから、遊離型抗体のほとんどが中和抗体であるものとみなされる。したがって、発症から時期が経つにつれて、Dot blot 法での抗体および交差混合試験での障害の検出が困難になるため、診断においてはなるべく発症直後の血漿を用いることが望まれる。

E. 結論

本年度、AiF13D 4例を同定した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

I. 論文発表

1) 原著

1. Kadono M, Souri M, Shimomura T, Kuroda Y, Munemasa S, Ozaki T, Ichinose A. [Autoimmune acquired coagulation factor XIII/13 deficiency caused by type Ab anti-FXIII-A autoantibody]. *Rinsho Ketsueki*. 2023;64(12):1508-1513. *Japanese*.
2. Kaneda Y, Fukuno K, Minami H, Nonaka Y, Horinoue A, Kuroki Y, Osaki T, Souri M, Asakura H, Ichinose A. Autoimmune-acquired coagulation factor V deficiency with hyperfibrinolytic disseminated intravascular coagulation. *Int J Lab Hematol*. 2023 Dec 19. Epub ahead of print.
3. Onishi A, Shimura Y, Nakamura T, Souri M, Osaki T, Mizutani S, Tsukamoto T, Kobayashi T, Ichinose A, Kuroda J. Management of Acquired Factor X Deficiency Caused by In Vitro Non-neutralizing Anti-factor X Autoantibodies with Preemptive Corticosteroid Therapy. *Intern Med*. 2023;62(16):2401-2406.
4. Ichinose A, Osaki T, Souri M. Clinical features and laboratory diagnostic issues of non-immune, non-amyloid related acquired factor X deficiency. *Haemophilia*. 2023;29(4):1150-1154.
5. Matsumoto A, Ogawa Y, Osaki T, Souri M, Takei H, Ishikawa T, Kobayashi N, Miyazawa Y, Ishizaki T, Inoue M, Ichinose A, Handa H. [Coagulative complete remission following early gastric cancer resection in a patient with steroid-resistant acquired hemophilia A and nephrotic syndrome]. *Rinsho Ketsueki*. 2023;64(3):203-208. *Japanese*.
6. Ishimori N, Wakabayashi M, Sakurai K, Suda A, Souri M, Osaki T, Ichinose A. [Autoimmune coagulation factor V/5 deficiency during chronic disseminated intravascular coagulation]. *Rinsho Ketsueki*. 2023;64(2):113-118. *Japanese*.
7. Kaneko M, Ishimaru N, Nakajima T, Kanzawa Y, Seto H, Kinami S, Osaki T, Souri M, Ichinose A. Management of autoimmune factor XIII deficiency in a frail, elderly patient. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2023;34(6):408-413.
8. Osaki T, Yokoyama C, Magari Y, Souri M, Ichinose A. Novel Immunochromatographic Test for Anti-factor XIII B Subunit Autoantibodies to Diagnose Autoimmune Acquired Factor XIII Deficiency. *Thromb Haemost*. 2023;123(8):793-803.
9. Souri M, Yokoyama C, Osaki T, Ichinose A. Antibodies against Noncatalytic B Subunit of Factor XIII Inhibit Activation of Factor XIII and Fibrin Crosslinking. *Thromb Haemost*. 2023;123(9):841-854.
10. Osaki T, Souri M, Ozawa T, Muraguchi A, Ichinose A. Epitope analysis of human monoclonal antibodies from a patient with autoimmune factor XIII deficiency reveals their inhibitory mechanisms. *FEBS Lett*. 2023;597(9):1275-1289.
11. Sorimachi M, Ogawa Y, Matsumoto A, Souri M, Koitabashi R, Kajita M, Akashi N, Naito C, Ishikawa T, Kobayashi N, Miyazawa Y, Ichinose A, Handa H. [Acquired hemophilia A that developed after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination and worsened following re-vaccination]. *Rinsho Ketsueki*. 2023;64(1):60-65. *Japanese*.
12. Arakaki S, Ono S, Kawamata F, Ishino S, Uesato Y, Nakajima T, Nishi Y, Morishima S, Arakaki S, Maeshiro T, Souri M, Ichinose A, 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*. 2023;9(1):1-7 (Article number :16).

13. 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;21(2):255-268.
14. 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;123(4):478-481.
15. 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;29(2):555-563.
16. 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;12(1):91-97.
17. 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;62(4):605-611.

から9年後に再発した自己免疫性凝固第13因子欠乏症の1例. 日本血栓止血学会、北九州；2023年6月.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1). 特許取得

なし

2). 実用新案登録

なし

3). その他

なし

2) 総説・著書

1. 惣宇利 正善. 自己免疫性凝固第 XIII 因子欠乏症. 臨床検査. 2022;66(2):193-197.
2. 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.

II. 学会発表

1) 特別講演等

なし

2) 一般演題

1. 吉田源也、小川孔幸、惣宇利正善、明石直樹、金谷秀平、野口紘幸、小林宣彦、大崎洋平、宮澤悠里、一瀬白帝、半田寛. 寛解

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 凝固波形解析（CWA）を用いた、トロンビンバーストに基づく凝固補充療法の作用
機序の解析に関する研究

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

活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）、希釈プロトロンビン時間（dPT）、希釈トロンビン時間（dTT）は、凝固波形解析（CWA）により、トロンビンバースト現象を反映していることがわかった。このトロンビンバースト現象の Key になる蛋白は凝固 VIII 因子（FVIII）であり、血小板上のリン脂質がトロンビンバースト現象を増強させる。自己免疫性出血症における補充療法の作用機序を解明し、本成果をもとに、FVIII 測定系を構築する予定である。

A. 研究目的

活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）、希釈プロトロンビン時間（dPT）、希釈トロンビン時間（dTT）は、凝固波形解析（CWA）によりトロンビンバースト現象を反映していることがわかった。自己免疫性出血症における補充療法 CWA を用いて、止血機序、止血能などを解析し、有効なモニター法を提案する。

B. 研究方法

- 1) CWA-APTT、CWA-dPT ならびに CWA-TT を用いて、先天性 FVIII 欠乏症ならびに自己免疫性 FVIII 欠乏症に対する、凝固能を評価した。
- 2) 先天性 FVIII 欠乏症ならびに自己免疫性 FVIII 欠乏症に対して、濃縮 FVIII 製剤、バイパス製剤（FVIIa 製剤、活性化プロトロンビン複合体製剤、emicizumab）などを投与し、治療効果を検討した。
- 3) CWA-TT を用いて、上記患者の FVIII 活性を測定した。
- 4) 上記検討を多血小板血漿（PRP）ならびに乏血小板血漿（PPP）を用いて行った。
- 5) CWA-dPT ならびに CWA-dTT では、APTT 試薬の有無でも検討を行った。
（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) CWA-APTT、CWA-dPT、CWA-TT とも、先天性 FVIII 欠乏症ならびに自己免疫性 FVIII 欠乏症では、

peak time（PT）の延長とともに、著明な peak height（PH）の低下が認められた。

- 2) 濃縮 FVIII 製剤の投与により、先天性 FVIII 欠乏症は CWA により改善を認め、自己免疫性 FVIII 欠乏症では CWA の改善は軽度であった。
- 3) バイパス製剤の投与により、自己免疫性 FVIII 欠乏症の CWA 異常が著明に改善した。
- 4) 活性化プロトロンビン複合体製剤の投与により、CWA-APTT の異常は著明に改善した。
- 5) FVIIa の投与により、CWA-dPT の異常は著明に改善した。
- 6) emicizumab 投与下では、CWA-dTT によりモニターが可能であり、emicizumab の影響を受けずに FVIII 活性測定が可能になった。
- 7) 濃縮 FVIII 製剤の投与により、先天性 FVIII 欠乏症は過凝固状態であることが示唆された。

D. 考察

凝固第 VIII 欠乏血漿ではトロンビンバーストが起りにくいので、先天性 FVIII ならびに自己免疫性 FVIII 欠乏症では著明な出血症状を呈する。すなわち、これらの出血症状を理解するには、トロンビンバースト現象を評価する必要がある。しかし、ルーチンの APTT や PT ではトロンビンバースト現象を評価できない。トロンビン生成試験やトロンボエラストグラムは、トロンビンバースト現象を評価できるが、ルーチンには用いることができない。ルーチン検査である、APTT、dPT、dTT は CWA を持ちることにより、トロンビンバースト現象を評価できる。CWA-dTT、CWA-dPT、CWA-APTT の順に感度が良い。ま

た、トロンビンバースト現象の Key 蛋白は FVIII なので、トロンビンバースト現象を利用して FVIII 活性が可能になった。

自己免疫性 FVIII 欠乏症に対するバイパス療法の評価も CWA により可能になったが、CWA-APTT、CWA-dPT ならびに CWA-TT にはそれぞれ特性があり、CWA-APTT は活性化プロトロンビン複合体製剤のモニターに、CWA-dPT は FVIIa のモニターに有用であり、CWA-dTT は emicizumab 投与下の止血能モニターが可能であり、emicizumab の影響を受けずに FVIII 活性測定が可能になった。現在 emicizumab に対する中和抗体を用いて、emicizumab 投与例の FVIII 活性は測定されていたが、簡易な CWA-TT による FVIII 測定が普及することが望まれる。

また、濃縮 FVIII 製剤はトロンビンバースト現象を利用して止血効果を効率良く発揮しており、CWA-dPT により、高濃度の濃縮 FVIII 製剤投与は過凝固状態を起こす恐れも危惧された。今後さらに、高濃度の FVIII 製剤投与の可能性があり、血友病においても血栓症のリスクが増加する恐れが示唆された。

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-APTT、CWA-dPT、CWA-dTT によりトロンビンバースト現象を観察でき、種々のバイパス療法のモニターが可能となった。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、濃縮 FVIII 製剤の投与は過凝固状態を起こす恐れがあると考えられた。

F. 健康危険情報

濃縮 FVIII 製剤の過剰投与は過凝固状態を起こす恐れがある

G. 研究発表

I. 論文発表

1. 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, Wada H, Shiraki K. Predictive prognostic biomarkers in patients with COVID-19 infection. *Mol Med Rep.* 2023; 27: 15.

2. Kamon T, Horie S, Inaba T, Ito N, Shiraki K, Ichikawa Y, Ezaki M, Shimpō H, Shimaoka M, Nishigaki A, Shindo A, Wada H. The Detection of Hypercoagulability in Patients with Acute Cerebral Infarction Using a Clot Waveform Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2023; 29: 10760296231161591.

3. Ezaki M, Wada H, Ichikawa Y, Ikeda N, Shiraki K, Yamamoto A, Moritani I, Shimaoka M, Shimpō H. Plasma Soluble Fibrin Is Useful for the Diagnosis of Thrombotic Diseases. *J Clin Med.* 2023; 12: 2597

4. Yamamoto A, Wada H, Tomida M, Ichikawa Y, Ezaki M, Shiraki K, Shimaoka M, Iba T, Suzuki-Inoue K, Kawamura M, Shimpō H. Super Formula for Diagnosing Disseminated Intravascular Coagulation Using Soluble C-Type Lectin-like Receptor 2. *Diagnostics (Basel).* 2023;13: 2299

5. Matsumoto T, Wada H, Shiraki K, Suzuki K, Yamashita Y, Tawara I, Shimpō H, Shimaoka M. The Evaluation of Clot Waveform Analyses for Assessing Hypercoagulability in Patients Treated with Factor VIII Concentrate. *J Clin Med.* 2023; 12: 6320.

6. Shinkai T, Kuriyama N, Usui M, Hayasaki A, Fujii T, Iizawa Y, Tanemura A, Murata Y, Kishiwada M, Katoh D, Matsumoto T, Wada H, Yoshida T, Isaji S, Mizuno S. Clinical Significance of Plasma Tenascin-C Levels in Recipients with Prolonged Jaundice After Living Donor Liver Transplantation. *Transplant Proc.* 2023; 55: 913-923.

7. Wada H, Kawasugi K, Honda G, Kawano N, Uchiyama T, Madoiwa S, Takezako N, Suzuki K, Seki Y, Ikezoe T, Iba T, Okamoto K. Sepsis-Associated DIC with Decreased Levels of Antithrombin and Fibrinogen is the Target for Combination Therapy with Thrombomodulin Alfa and Antithrombin. *TH Open.* 2023; 7: e65-e75.

8. Iba T, Tanigawa T, Wada H, Levy JH. The antithrombin activity recovery after substitution therapy is associated with improved 28-day mortality in patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation. *Thromb J.* 2023; 21: 112.

9. Wada H, Teranishi H, Shimono A, Kato N, Maruyama S, Matsumoto M. Application of a scoring system in Japanese patients diagnosed with atypical hemolytic uremic syndrome to assess the relationship between the score and clinical responses to eculizumab. *Thromb J.* 2023; 21:43.

総説

1. Wada H. Biomarkers of Hypercoagulability in COVID-19. *J Clin Med.* 2023; 12: 3525.
2. Matsumoto M, Miyakawa Y, Kokame K, Ueda Y, Wada H, Higasa S, Yagi H, Ogawa Y, Sakai K, Miyata T, Morishita E, Fujimura Y; For TTP group of Blood Coagulation Abnormalities Research Study Team, Research on Rare and Intractable diseases, Health and Labour Sciences Research Grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan. Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) in Japan 2023. *Int J Hematol.* 2023; 118: 529-546.
3. Wada H, Shiraki K, Matsumoto T, Shimpo H, Shimaoka M. Clot Waveform Analysis for Hemostatic Abnormalities. *Ann Lab Med.* 2023; 43: 531-538.
4. Iba T, Wada H, Levy JH. Platelet Activation and Thrombosis in COVID-19. *Semin Thromb Hemost.* 2023; 49: 55-61.
5. Wada H, Shiraki K, Shimpo H, Shimaoka M, Iba T, Suzuki-Inoue K. Thrombotic Mechanism Involving Platelet Activation, Hypercoagulability and Hypofibrinolysis in Coronavirus Disease 2019. *Int J Mol Sci.* 2023; 24: 7975.
6. Wada H, Matsumoto T, Shiraki K. "Communication from the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Hemostasis on sepsis-induced coagulopathy in the management of sepsis": Comment from Wada et al. *J Thromb Haemost.* 2023; 21: 1677-1678.
7. Uchiyama S, Suzuki-Inoue K, Wada H, Okada Y, Hirano T, Nagao T, Kinouchi H, Itabashi R, Hoshino H, Oki K, Honma Y, Ito N, Sugimori H, Kawamura M. Soluble C-type lectin-like receptor 2 in stroke (CLECSTRO) study: protocol of a multicentre, prospective cohort of a novel platelet activation marker in acute ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *BMJ Open.* 2023; 13: e073708.
8. Wada H, Yamamoto A, Shiraki K, Shimpo H. Reply to Ishikura, H. What Does Soluble C-Type Lectin-like Receptor 2 (sCLEC-2) × D-Dimer/Platelet (PLT) (sCLEC-2 × D-Dimer/PLT) Mean for Coagulation/ Fibrinolysis Conditions? Comment on "Yamamoto et al. Super Formula for Diagnosing Disseminated Intravascular Coagulation Using Soluble C-Type Lectin-like Receptor 2. *Diagnostics* 2023, 13, 2299". *Diagnostics (Basel).* 2023; 14: 42.
9. 和田英夫、市川由布子、江崎実： COVID-19 の止血異常と血小板活性化、日本検査血液学会雑誌第 2023; 24: 448-459

10. 和田英夫、江崎実、市川由布子、池田望： 修正凝固波形解析、血栓止血誌、2023; 34: 36-42 著書監修
11. 和田英夫他 11 名：病気が見える、Vol.血液 改訂第 3 版、メディックメディア社、pp1-333、2023

II.学会発表

国際学会

Wada H: Anti Xa assays: current role in antithrombotic therapy. 12th Congress of The Asian-Pacific Society of Thrombosis and Haemostasis (APSTH) from October 18th to 21st 2023 at the Borneo Convention Centre Kuching (BCKK), Sarawak, Malaysia.

シンポジウム等

1. 和田英夫:CWA による自己免疫性後天性凝固異常症の診断 CWA 解析の UPDATE、第 17 回日本血栓止血学会 SSC シンポジウム、2023、2 月 18 日(東京)
2. 和田英夫:DIC 診断・治療における臨床検査の役割、第 45 回日本血栓止血学会学術集会、日本血栓止血学会・日本救急医学会、ジョイントシンポジウム DIC の再評価 (北九州)2023 年 6/15-17
3. 和田英夫:COVID-19 の止血異常と血小板活性化、第 45 回日本血栓止血学会学術集会、日本血栓止血学会・日本検査血液学会、ジョイントシンポジウム COVID-19 associated coagulopathy と血栓止血関連検査(北九州)2023 年 6/15-17

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因子欠乏症の的確な鑑別

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

APTT 延長や出血性素因の原因は単一とは限らない。特にループスアンチコアグラントや線溶亢進型 DIC の合併を適切に診断する必要がある。そのためには、合成基質法による凝固因子活性測定、各種分子マーカーの測定が重要である

A. 研究目的

本研究班の活躍により、自己免疫性後天性凝固因子欠乏症（凝固因子インヒビター）が周知されるようになった。それに伴い、原因不明の APTT 延長症例において本疾患ではないかとのコンサルトが増えている。ただし、精査の結果、本疾患ではないと診断されることの方が遥かに多い状況にある。

具体的には、自己免疫性後天性凝固第 VIII (8) 因子欠乏症 (AiF8D) が疑われてコンサルトがあった場合、実際は、AiF8D でなくループスアンチコアグラント (LA) 陽性であることが最も多い。誤診されやすくなる理由として、いずれの場合であっても APTT 混合試験が抑制型になることや、VIII 因子活性の低下と VIII 因子インヒビターが陽性になることが挙げられる。対策としては、出血の臨床症状の有無に注意することと、FVIII 活性を凝固一段法と合成基質法の両方で測定することが肝要である。

また、APTT の延長や出血症状がみられた場合、原因が一つとは限らない場合もある。

今後、誤診対策の啓蒙活動も重要と考えられる。

B. 研究方法

症例：80 歳代男性

主訴：凝固異常の精査

既往歴：幼少期から外傷時の止血困難を自覚。10 年前に抜歯時に止血困難。関節内出血や筋肉内出血の既往はなし。

家族歴：兄弟 5 人のうち、兄 1 人で出血傾向あり（外傷、抜歯時）。

現病歴：

X 年 6 月、泌尿器科で腎盂癌、膀胱癌の診断。

術前検査で APTT 65.1 秒と延長（PT は正常）。

第 VIII 因子が 21% と低下しており、vWF 低下は見られなかったため、軽症血友病 A と診断（インヒビターは陰性）。FVIII 因子製剤の補充療法についてコンサルトを受けた。

C. 研究結果

＜第 VIII 因子低下症例＞（APTT 延長の原因が複数）
凝固一般検査：PT 11.4 秒、APTT 65.6 秒、Fbg 566 mg/dL、FDP 3.3 μ g/mL、DD 0.9 μ g/mL、TAT 1.2 ng/mL、PIC 0.8 μ g/mL

凝固因子活性（凝固一段法）：II 82%、V 126%、VII 108%、VIII 21%、IX 79%、X 82%、XI 89%、XII 93%、XIII 145%

その他の因子など：VWF 活性 139%、VWF 抗原 146%、VIII インヒビター：陰性、IX インヒビター：陰性、抗リン脂質抗体パネル：陰性。

VIII（合成基質法）22%

LA（リン脂質中和法）：陽性

ここまでのデータの疑問

第 VIII 因子活性が 20% と低下してはいるものの、この程度の低下では APTT 65.6 秒と著明な延長は説明できない。

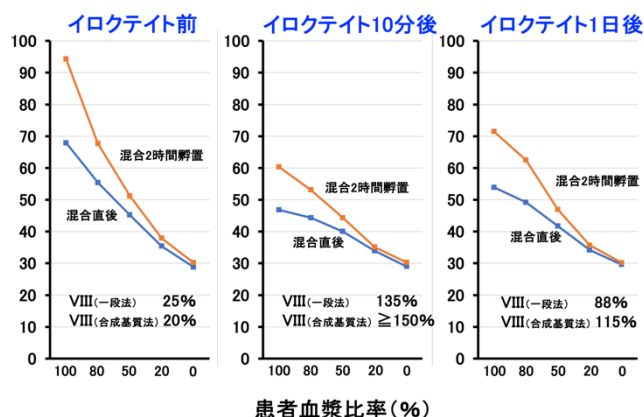
APTT 混合試験

混合直後、2 時孵置ともに直線的な曲線になった。

本症例では、手術を前提にしていたために、第 VIII 因子製剤の輸注試験が行われた。第 VIII 因子製剤輸注の 10 分後、1 日後にも混合試験が行われた。その結果、輸注に伴い、VIII 因子活性は 135%、88% と正常化した。やはり APTT は延長したままであった。また、混合試験のカーブは、上に凸が鮮

明になった。

APTTクロスミキシング試験



解釈

本症例は、血友病 A (軽症) に LA を合併した症例と考えられた。単独の病態で説明できない APTT 延長に遭遇した場合、LA 合併を意識すべきである (第 46 回日本血栓止血学会学術集会 2024 年にて発表予定)。

<第 V 因子低下症例> (出血の原因が複数)

80 歳代女性。胸腹部大動脈瘤を認め経過観察中、誘因なく大臀筋内血腫を発症。

WBC 2500/ μ l、Hb 9.3 g/dl、Plt 7.9 万/ μ l、APTT 71.7 秒、PT-INR 2.70、FV < 3%、FV インヒビター (-)、交差混合試験は凝固因子欠乏型。右後脛骨静脈に深部静脈血栓あり。

自己免疫性出血症治療の「均てん化」班による検査 (ELISA) では、抗第 V 因子抗体陽性。自己免疫性後天性凝固第 V 因子欠乏症 (AiF5D) と診断された。

一方で、Fbg 61.0 mg/dl、FDP 168.8 μ g/ml、D-dimer 59.3 μ g/ml、TAT 89.7 μ g/ml、SF 75.5 μ g/ml、PIC 8.4 μ g/ml。

すなわち、AiF5D に線溶亢進型 DIC の合併した症例であった。プレドニゾロン (PSL: 0.5mg/kg) で FV 活性が改善し、アピキサバン (5mg/日) とトラネキサム酸 (TXA) (500mg/日) の併用で DIC 改善を認め、血腫は消退した (Int J Lab Hematol, 2024)。その後も 4 年間安定している (第 46 回日本血栓止血学会学術集会 2024 年にて発表予定)。

出血の原因が自己免疫性後天性凝固因子欠乏症のみとは限らない。例えば、線溶亢進型 DIC の合併もありうる。

<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

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、学術専門誌や学術集会で発表した。

<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、学術専門誌で発表した。

D. 考察

後天性血友病などの自己免疫性後天性凝固因子欠乏症 (凝固因子インヒビター) の診断は、APTT の延長が契機となることが多い。ただし、APTT の延長が単一の原因とは限らないために注意が必要である。今回の経験症例のように、第 VIII 因子製剤補充療法後の APTT クロスミキシング試験によって病態が解明されることもある。

一つの出血性素因の確定診断がなされると、そのほかの出血性素因があっても見逃されることがありうる。各種分子マーカーを駆使して、全ての出血性素因の診断を行った上で、全ての病態に対する的確な治療を行うことが肝要である。

E. 結論

APTT 延長や出血性素因の原因は、単一とは限らない。特にループスアンチコアグラントや線溶亢進型 DIC の合併を適切に診断する必要がある。そのためには、合成基質法による凝固因子活性測定、凝固因子製剤補充療法後の APTT クロスミキシング試験、各種分子マーカーの測定が重要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

I. 論文発表

英文

- 1) Yamada S, Asakura H, Kubo M, Sakai K, Miyamoto T, Matsumoto M: Distinguishing immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura from septic disseminated intravascular coagulation using plasma levels of haptoglobin and factor XIII activity. Res Pract Thromb Haemost. 2023; 7(2): 100076.
- 2) Arahata M, Asakura H, Morishita E, Minami S, Shimizu Y: Identification and prognostication of end-of-life state using a Japanese guideline-based diagnostic method: A diagnostic accuracy study. Int J Gen Med 16: 23-36, 2023.

- 3) Yamada S, Suga Y, Morishita E, Asakura H: Effect of anticoagulant/antifibrinolytic combination therapy on enhanced-fibrinolytic-type DIC in end-of-life stage solid tumor patients. *J Palliat Med* 26: 307-311, 2023
- 4) Yasaka M, Yokota H, Suzuki M, Asakura H, Yamane T, Ogi Y, Kimoto T, Nakayama D: Idarucizumab for Emergency Reversal of the Anticoagulant Effects of Dabigatran: Final Results of a Japanese Postmarketing Surveillance Study. *Cardiol Ther* 12: 723-740, 2023.
- 5) Miyakawa Y, Imada K, Ichikawa S, Uchiyama H, Ueda Y, Yonezawa A, Fujitani S, Ogawa Y, Matsushita T, Asakura H, Nishio K, Suzuki K, Hashimoto Y, Murakami H, Tahara S, Tanaka T, Matsumoto M: The efficacy and safety of caplacizumab in Japanese patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: an open-label phase 2/3 study. *Int J Hematol* 117: 366-377, 2023.
- 6) Kaneda Y, Fukuno K, Minami H, Nonaka Y, Horinoue A, Kuroki Y, Osaki T, Souri M, Asakura H, Ichinose A: Autoimmune acquired coagulation factor V deficiency with hyperfibrinolytic disseminated intravascular coagulation. *Int J Lab Hematol* 46: 395-399, 2024.
- 7) Nishikage S, Fujisawa A, Endoh H, Suzuki T, Kanzawa M, Ishii S, Okano M, Nitta E, Yakushijin K, Asakura H, Nozu K, Katayama Y, Nitta R, Sakaguchi K: Amyloid deposition through endocytosis in vascular endothelial cells. *Exp Hematol* 129:104129, 2024.
- Practice 40 : 836-844, 2023.
- 6) 山田真也、朝倉英策：この症例から何を学ぶか（出血傾向の鑑別）。*Medical Practice* 40 : 958-963, 2023.
- 7) 朝倉英策：播種性血管内凝固。 *Medical Practice* 40 : 921-927, 2023.
- 8) 山田真也、朝倉英策：播種性血管内凝固 (DIC)。 *薬局* 74: 1438-1445, 2023.
- 9) 山田真也、朝倉英策：COVID-19 における凝固線溶異常。 *薬局* 74: 1446-1449, 2023.
- 10) 朝倉英策：匠から学ぶ 血栓止血検査ガイド (TAT)。「検査と技術」51 巻 9 号・増大号 989-992, 2023.
- 11) 朝倉英策：匠から学ぶ 血栓止血検査ガイド (DIC)。「検査と技術」51 巻 9 号・増大号 1082-1087, 2023.
- 12) 山田真也、朝倉英策：VITT と凝固線溶異常・DIC。 *Thrombosis Medicine* 13:162-168, 2023.
- 13) 山田真也、朝倉英策：COVID-19 と凝固線溶検査。 *臨床検査* 67 : 964-971, 2023.
- 14) 朝倉英策、山田真也：血栓・止血関連検査の読み方。 *内科* 132: 705-711, 2023.
- 15) 朝倉英策：外来で遭遇しやすい播種性血管内凝固。 *日本医師会雑誌* 152: 1373-1376, 2024.
- 16) 朝倉英策：DIC の病態解析から新しい治療法への挑戦。 *日本検査血液学会雑誌* 25 : 68-79, 2024.
- 17) 朝倉英策：抗凝固療法とその中和のポイントを知る。 *医学のあゆみ* 288 : 999-1000, 2024.

和文

- 1) 石坂真菜、遠藤俊祐、玉井亨、倉田多鶴子、寺崎靖、大田聡、石田陽一、朝倉英策、家子正裕、一瀬白帝：透析導入後に自己免疫性後天性凝固第Ⅴ因子欠乏症を発症し、脳出血を呈した血液透析患者の 1 例。 *日本透析医学会雑誌* 56(1):29~36, 2023.
- 2) 山田真也、朝倉英策：SARS-CoV-2 ワクチンと凝固線溶異常。 *日本検査血液学会雑誌* 24:11-23, 2023.
- 3) 山田真也、朝倉英策：COVID-19 における DIC の特徴—敗血症性 DIC との相違—。 *炎症と免疫* 31 : 41-47, 2023.
- 4) 山田真也、朝倉英策：領域別臨床検査データの診かた～凝固線溶系マーカー～臨床と研究 100 : 163-173, 2023.
- 5) 山田真也、朝倉英策：出血性疾患の医療面接・身体診察と臨床検査の進め方。 *Medical*

Ⅱ. 学会発表

- 1) 学会シンポジウム
 - 1) 山田真也、朝倉英策：血管関連疾患における DIC。第 45 回日本血栓止血学会学術集会会長企画シンポジウム（北九州）2023. 6. 16.
 - 2) 山田真也、朝倉英策：COVID-19 における凝固線溶検査の評価法。第 45 回日本血栓止血学会学術集会 日本血栓止血学会・日本検査血液学会ジョイントシンポジウム（北九州）2023. 6. 17.
 - 3) 山田真也、朝倉英策：DIC 診療を支える血栓止血関連検査（DIC 治療薬の選択に有用な検査は何か？）第 24 回日本検査血液学会学術集会（名古屋）日本検査血液学会/日本血栓止血学会ジョイントシンポジウム 2023. 7. 29.
 - 4) 朝倉英策：大動脈瘤・血管奇形に合併した DIC に対する治療戦略。第 64 回日本脈管学会学術総会シンポジウム（横浜）2023. 10. 26.
 - 5) 山田真也、古賀震、朝倉英策：血管異常。第 18 日本血栓止血学会学術標準化委員会（SSC）シンポジウム（東京）2024. 2. 17.

2) 学会講演

- 1) 朝倉英策：DIC の臨床。第 24 回日本検査血液学会学術集会 教育講演（名古屋） 2023. 7. 29.
- 2) 朝倉英策：血小板/凝固異常症の診断と治療。第 13 回若手臨床血液学セミナー（日本血液学会） 2023. 11. 25.
- 3) 朝倉英策：血栓症の予防と治療のいろは。市民公開講座 世界血栓症デー日本 2023 講演会（日本血栓止血学会） 2024. 1. 15.

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味に関する研究

研究分担者 家子 正裕 札幌保健医療大学 教授

研究要旨

今年度は、依頼症例 11 例中 6 例のみの解析できた。自己免疫性凝固第 V 因子欠乏症 (AiFVD) が 3 例、AiFVIII D 1 例、残り 2 例が血栓リスク因子であるループスアンチコアグラント (LA) 症例であった。AiFVD の 2 例が LA も合併していた。LA 合併 AiFVD では血栓症を呈する場合もあり、診断・治療方針決定に注意を要する。また、LA は臨床検査上、凝固第 V 因子 (FV) や FVIII などの見かけ上の活性低下やインヒビター偽陽性をもたらすため、AiFVD および AiFVIII D の真偽確認が重要である。AiFVD 2 症例では FV インヒビター力価 (Bethesda 法：中和抗体) は検出されなかったが、ELISA による抗 FV 抗体 (クリアランス抗体) が検出された。本研究で、ELISA 法による FV に対する自己抗体量の測定は、真の AiFVD の診断に有用であることを確認した。

対象となる症例では、インフォームドコンセントで患者および患者家族の同意を得て検
討試料を確保した。

A. 研究目的

本研究班に依頼のあった AiFVD および AiFVIII D 症例の解析を行い、LA 合併とその臨床所見上および検査所見上への影響を確認する。特に、LA 合併症例における診断および治療方針決定において、ELISA による抗 FV 抗体量の測定の有用性を検討する。

B. 研究方法

今年度、本研究班に検討依頼のあった AiFVD および AiFVIII D 症例について、FV 活性 (FV:C), FVIII:C, FV インヒビター力価 (FV-INH, Bethesda 法) および FVIII-INH を既存の方法で測定した。また、FV および FVIII に対する自己抗体 (aFV-Ab および aFVIII-Ab) を ELISA (Hyphen 社、France) で測定。LA 活性は dRVVT-LA (Gradipore LA, MBL 社) および APTT-LA (StacLOT-LA, 富士レビオ社) で測定した。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。

(倫理面への配慮)

本研究は、鹿児島大学および本学、北海道医療大学での倫理委員会で承認を得た。また、

C. 研究結果

令和 5 年度は、AiFVD および AiFVIII D 疑い 11 例の依頼があり、うち 6 例が解析できた。残り 5 例は測定 kit の確保ができなかったため、令和 6 年度で検討予定である。検討できた 6 例中、3 例が AiFVD、1 例が AiFVIII D および残り 2 例は LA 症例であった。AiFVD のうち 2 例が LA 合併例であった。AiFVD 症例 (平均 63 歳、全員男性) では FV:C <3%~24% であった。FV-INH (Bethesda 法) は 1 例で検出 (116.2BU) されたが、他 2 例では検出されなかった。aFV-Ab-IgG は全ての症例で検出され、FV-INH 陽性症例で 646.6AU/mL と強陽性で、FV-INH が検出陰性症例では 64.5, 104.8 AU/mL であった。FV-INH 陽性 1 症例と陰性 1 症例では LA も陽性であった。一方、AiFVIII D 症例 (59 歳、女性) では FVIII:C 5%, FVIII-INH 3.3BU/mL で、LA 陰性だったが aFVIII-Ab-IgG は 218 AU/mL であっ

た。また、2 例の LA 症例は、FVIII:C 16~38%、FVIII-INH 3.3~4.0BU/mL であり「AHA 疑い」での精査依頼があった。しかし、aFVIII-Ab は検出されず、LA が強陽性であった。

D. 考察

1. LA と AiFVD・AHA

LA 陽性者では、FV:C, FVIII:C 偽低下、FV-INH, FVIII-INH 偽陽性になることはよく知られているが、今年度私どもに依頼があった LA 2 症例のように、いまだに誤診されているケースが少なくない。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ることを再確認した。また、LA 合併 AiFVD および AiFVIII D 症例も少なくなく、文献上 (参考文献 1) 多数の症例が報告されており、今回我々の検討でも確認できた。これらの症例では、臨床症状に血栓症をきたすことも少なくなく (27.3~31.3%)、診断および治療決定に十分留意することが重要であると思われる。

2. AiFVD 診断における抗 FV 抗体測定の重要性

興味深いことに、今回検討した 3 例の AiFVD のうち 2 例が精査時に FV-INH が検出されなかった。FV 活性低下は間違いなかったため、ELISA による FV 自己抗体量の測定が行われ、2 例ともクリアランス抗体としての抗 FV 抗体が確認された。もし、抗 FV 抗体量の測定がなければ、FV 欠乏症として処理され、治療法が異なっていた可能性がある。AiFVIII D と比べ、AiFVD ではクリアランス抗体症例が多い印象がある。ELISA などの免疫学的手法による FV 自己抗体量の測定が保険収載下でルーチンに行われるべき必要性を痛感している。

E. 結論

LA 合併 AiFVD または AiFVIII D は少なくなく、また bethesda 法によるインヒビター力価の検出では不十分な症例が増えている。ELISA 法による抗凝固因子抗体量の測定は AiFVD や AiFVIII D の診断、治療効果判定に必須であることを確認した。

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, Ohmura K, Naito S, Yoshida M, Sasaki H, Satoh T, Sugawara N, Takahashi N, Ichinose A. Considerations for simultaneous detection of autoantibodies to coagulation factor and lupus anticoagulant. Explor Immunol. 2023; 3: 286-299.

II. 学会発表

- 1) 家子正裕. 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. 第 18 回日本血栓止血学会学術標準委員会シンポジウム. 東京. 2024 (2/17).

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

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
山田真也 朝倉英策	止血・抗血栓機序	日本血液学会	血液専門医 テキスト (改訂第4版)	南江堂	東京	2023	25-30
朝倉英策	播種性血管内凝固	福井次夫 高木 誠 小室一成	今日の治療指 針2025年版				印刷中

雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kaneda Y, Fukuno K, Minami H, Nonaka Y, Horinoue A, Kuroki Y, Osaki T, Souri M, Asakura H, Ichinose A.	Autoimmune acquired coagulation factor V deficiency with hyperfibrinolytic disseminated intravascular coagulation.	Int J Lab Hematol	46	395-399	2024
Nishikage S, Fujisawa A, Endoh H, Suzuki T, Kanzawa M, Ishii S, Okano M, Nitta E, Yakushijin K, Asakura H, Nozu K, Katayama Y, Nitta R, Sakaguchi K.	Amyloid deposition through endocytosis in vascular endothelial cells.	Exp Hematol	129	104129	2024
朝倉英策	外来で遭遇しやすい播種性血管内凝固	日本医師会雑誌	152	1373-1376	2024
朝倉英策	DIC の病態解析から新しい治療法への挑戦	日本検査血液学会雑誌	25	68-79	2024

Arakaki S, Ono S, Kawamata F, Ishino S, Uesato Y, Nakajima T, Nishi Y, Morishima S, Arakaki S, Maeshiro T, Souri M, Ichinose A, 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)	1-7 (Article number :16).	2023
Ichinose A, Osaki T, Souri M.	Clinical features and laboratory diagnostic issues of non-immune, non-amyloid related acquired factor X deficiency.	Haemophilia.	29(4)	1150-1154.	2023
Ieko M, Ohmura K, Naito S, Yoshida M, Sasaki H, Sato T, Sugawara N, Takahashi N, Ichinose A.	Considerations for simultaneous detection of autoantibodies to coagulation factor and lupus anticoagulant.	Explor Immunol.	3	286-299.	2023
Ishimori N, Wakabayashi M, Sakurai K, Suda A, Souri M, Osaki T, Ichinose A.	[Autoimmune coagulation factor V/5 deficiency during chronic disseminated intravascular coagulation].	Rinsho Ketsueki.	64(2)	113-118.	2023
Kadono M, Souri M, Shimomura T, Kuroda Y, Munemasa S, Ozaki T, Ichinose A.	[Autoimmune acquired coagulation factor XIII/13 deficiency caused by type Ab anti-FXIII-A autoantibody].	Rinsho Ketsueki.	64(12)	1508-1513	2023
Kamon T, Horie S, Inaba T, Ito N, Shiraki K, Ichikawa Y, Ezaki M, Shimpo H, Shimaoka M, Nishigaki A, Shindo A, Wada H.	The Detection of Hypercoagulability in Patients with Acute Cerebral Infarction Using a Clot Waveform Analysis.	Clin Appl Thromb Hemost.	29	10760296231161500	2023

Kaneda Y, Fukuno K, Minami H, Nonaka Y, Horinoue A, Kuroki Y, Osaki T, Souri M, Asakura H, Ichinose A.	Autoimmune-acquired coagulation factor V deficiency with hyperfibrinolytic disseminated intravascular coagulation.	Int J Lab Hematol.	Epub ahead of print.		2023
Kaneko M, Ishimaru N, Nakajima T, Kanzawa Y, Seto H, Kinami S, Osaki T, Souri M, Ichinose A.	Management of autoimmune factor XIII deficiency in a frail, elderly patient.	Blood Coagul Fibrinolysis.	34(6)	408-413.	2023
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.	12(1)	91-97.	2023
Matsumoto A, Ogawa Y, Osaki T, Souri M, Takei H, Ishikawa T, Kobayashi N, Miyazawa Y, Ishizaki T, Inoue M, Ichinose A, Handa H.	[Coagulative complete remission following early gastric cancer resection in a patient with steroid-resistant acquired hemophilia A and nephrotic syndrome].	Rinsho Ketsueki.	64(3)	203-208.	2023

Matsumoto T, Wada H, Shiraki K, Suzuki K, Yamashita Y, Tawara I, Shimpo H, Shimaoka M	The Evaluation of Clot Waveform Analyses for Assessing Hypercoagulability in Patients Treated with Factor VIII Concentrate.	J Clin Med.	12(19)	1-13.	2023
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
Onishi A, Shimura Y, Nakamura T, Souri M, Osaki T, Mizutani S, Tsukamoto T, Kobayashi T, Ichinose A, Kuroda J.	Management of Acquired Factor X Deficiency Caused by In Vitro Non-neutralizing Anti-factor X Autoantibodies with Preemptive Corticosteroid Therapy.	Intern Med.	62(16)	2401-2406.	2023
Osaki T, Souri M, Ozawa T, Muraguchi A, Ichinose A.	Epitope analysis of human monoclonal antibodies from a patient with autoimmune factor XIII deficiency reveals their inhibitory mechanisms.	FEBS Lett.	597(9)	1275-1289.	2023
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.	123(4)	478-481.	2023

Osaki T, Yokoyama C, Magari Y, Souri M, Ichinose A.	Novel Immunochromatographic Test for Anti-factor XIII B Subunit Autoantibodies to Diagnose Autoimmune Acquired Factor XIII Deficiency.	Thromb Haemost.	123(8)	793-803.	2023
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.	62(4)	605-611.	2023
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.	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
Sorimachi M, Ogawa Y, Matsumoto A, Souri M, Koitabashi R, Kajita M, Akashi N, Naito C, Ishikawa T, Kobayashi N, Miyazawa Y, Ichinose A, Handa H.	[Acquired hemophilia A that developed after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination and worsened following re-vaccination].	Rinsho Ketsueki.	64(1)	60-65.	2023

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.	29 (2)	555-563.	2023
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.	21 (2)	255-268.	2023
Souri M, Yokoyama C, Osaki T, Ichinose A.	Antibodies against Noncatalytic B Subunit of Factor XIII Inhibit Activation of Factor XIII and Fibrin Crosslinking.	Thromb Haemost.	123 (9)	841-854.	2023
Tajika T, Kuboi T, Sakane H, Hatori Y, Saida R, Shinagawa S, Shitara H, Ogawa Y, Chikuda H.	Total elbow arthroplasty for hemophilic osteoproliferative elbow arthritis with severe flexion contracture: A case report.	SAGE Open Med Case Rep.	11	2050313X231216597.	2023
Tsukagoshi M, Harimoto N, Araki K, Ishii N, Hagiwara K, Hoshino K, Yanagisawa K, Ogawa Y, Handa H, Shirabe K.	Laparoscopic hepatectomy for hepatocellular carcinoma in patients with hemophilia A and B: a report of two cases.	Clin J Gastroenterol.	16 (6)	884-890.	2023

Wada H, Shiraki K, Matsumoto T, Shimpo H, Shimaoka M.	Clot waveform analysis for hemostatic abnormalities.	Ann Lab Med.	43(6)	531-538.	2023
Wada H, Shiraki K, Shimpo H, Shimaoka M, Iba T, Suzuki-Inoue K.	Thrombotic Mechanism Involving Platelet Activation, Hypercoagulability and Hypofibrinolysis in Coronavirus Disease 2019.	Int J Mol Sci.	1	1-16.	2023
Yamada S, Asakura H, Kubo M, Sakai K, Miyamoto T, Matsumoto M.	Distinguishing immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura from septic disseminated intravascular coagulation using plasma levels of haptoglobin and factor XIII activity.	Res Pract Thromb Haemost.	7(2)	1-9.	2023
Arahata M, Asakura H, Morishita E, Minami S, Shimizu Y	Identification and prognostication of end-of-life state using a Japanese guideline-based diagnostic method: A diagnostic accuracy study.	Int J Gen Med	16	23-36	2023
Yamada S, Suga Y, Morishita E, Asakura H.	Effect of anticoagulant/antifibrinolytic combination therapy on enhanced-fibrinolytic-type DIC in end-of-life stage solid tumor patients.	J Palliat Med	26	307-311	2023
Yasaka M, Yokota H, Suzuki M, Asakura H, Yamane T, Ogi Y, Kimoto T, Nakayama D.	Idarucizumab for Emergency Reversal of the Anticoagulant Effects of Dabigatran: Final Results of a Japanese Postmarketing Surveillance Study.	Cardiol Ther	12	723-740	2023
Miyakawa Y, Imada K, Ichikawa S, Uchiyama H, Ueda Y, Yonezawa A, Fujitani S, Ogawa Y, Matsushita T, Asakura H, Nishio K, Suzuki K,	The efficacy and safety of caplacizumab in Japanese patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura: an open-label phase 2/3 study.	Int J Hematol	117	366-377	2023

Hashimoto Y, Murakami H, Tahara S, Tanaka T, Matsumoto M.					
一瀬 白帝.	自己免疫性後天性凝固因子欠乏症(厚生労働省指定難病 288) 診断ガイドと凝固検査.	検査と技術.	51 (9)	1139-1144.	2023
橋口 照人.	出血性疾患と血栓性疾患 実地医家が見落とさないためのポイント 出血性疾患(先天性・後天性) 後天性出血性疾患 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症(後天性血友病以外).	Medical Practice.	40 (6)	891-895.	2023
山田 真也, 朝倉 英策.	出血性疾患と血栓性疾患 実地医家が見落とさないためのポイント この症例から何を学ぶか 出血傾向の鑑別診断 見逃しの多い病態とその背景疾患.	Medical Practice.	40 (6)	958-963.	2023
小川 孔幸.	出血性疾患と血栓性疾患 実地医家が見落とさないためのポイント 出血性疾患(先天性・後天性) 後天性出血性疾患 後天性血友病 A.	Medical Practice.	40 (6)	884-890.	2023
小川 孔幸.	COVID-19 ワクチンと血栓止血異常 COVID-19 ワクチンと後天性血友病.	Thrombosis Medicine.	13 (3)	185-191.	2023
小川 孔幸.	診断の糸口はここにある 手がかりから紐解く臨床推論 (第9章) 血液 [Case 2] 広範な皮下筋肉内出血 アザがどんどん広がってきて腰から足が痛いんです.	内科.	132 (3)	625-628.	2023
小川 孔幸.	自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の診断と治療.	臨床血液.	64 (9)	1116-1123.	2023
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
石坂 真菜, 遠藤 俊祐, 玉井 亨, 倉田 多鶴子, 寺崎 靖, 大田 聡, 石田 陽一, 朝倉 英策,	透析導入後に自己免疫性後天性凝固第Ⅴ因子欠乏症を発症し,脳出血を呈した血液透析患者の1例.	日本透析医学会雑誌.	56 (1)	29-36.	2023

家子 正裕, 一瀬 白帝.					
東 貞行, 藤崎 知園子, 橋口 照人.	自己免疫性凝固因子欠乏症のすべて(第8回)「非」自己免疫性「後天性出血症	Thrombosis Medicine.	13(1)	68-73.	2023
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.	64(1)	60-65.	2023
山田真也, 朝倉英策.	出血性疾患の医療面接・身体診察と臨床検査の進め方	Medical Practice	40	836-844	2023
山田真也, 朝倉英策.	出血傾向の鑑別	Medical Practice	40	958-963	2023
朝倉英策.	播種性血管内凝固	Medical Practice	40	921-927	2023

目標・成果物の達成状況を証明する資料集

〈令和5年度リスト〉 資料1～25

- 資料1 AiF13D と AiF5D の診断基準の改訂案 提出版
- 資料2 令和4年4月以降の研究班への相談症例（疑いを含む）
- 資料3 日本臨床化学会の機関誌「臨床化学」掲載「オピニオン」
- 資料4 令和5年度第1回班会議（令和5年8月3日）及び
第2回班会議（令和6年2月27日）資料
- 資料5 AiF13D 疑い症例の主治医への診断確定の報告メール1～4
- 資料6 Throm Haemost 2023（惣宇利正善ら）始頁
- 資料7 Blood Coagul Fibrinolysis 2023（M. Kaneko ら）始頁
- 資料8 内科 2023（朝倉英策ら）始頁
- 資料9 日本医師会雑誌 2024（朝倉英策）始頁
- 資料10 日本検査血液雑誌 2024（朝倉英策）始頁
- 資料11 第46回日本血栓止血学会学術集会 2024 演題発表予定（萩原剛志ら）
- 資料12 第70回日本臨床検査医学会学術集会発表抄録 2023（和田英夫ら）
- 資料13 自己免疫性後天性 VWD の解析報告例（山口宗一ら）
- 資料14 自己免疫性後天性 VWD 診断のための抗 VWF 自己抗体検出法の改良（山口宗一ら）
- 資料15 後天性 VWD の国内外の報告症例検討（山口宗一ら）
- 資料16 循環器領域における後天性 VWD の解析 心臓血管外科との共同研究（山口宗一ら）
- 資料17 Int J Hematol 2022（家子正裕ら）始頁
- 資料18 Explor Immunol 2023（家子正裕ら）始頁
- 資料19 Int J Lab Hematol 2023（Y. Kaneda ら）始頁
- 資料20 第46回日本血栓止血学会学術集会 2024 演題発表予定（金田裕人ら）
- 資料21 Intern Med 2023（A. Onishi ら）始頁
- 資料22 Haemophilia 2023（一瀬白帝ら）始頁
- 資料23 Experimenal Hematology 2023（S. Nishikage ら）始頁
- 資料24 「臨床に直結する血栓止血学」2024 印刷中（荒幡昌久ら）
- 資料25 Int J Hematol 2019（家子正裕ら）始頁

資料 1 (1/5) AiF13D と AiF5D の診断基準の改定案 提出版

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) FXIII/13 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℃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な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 FXIII/13 活性を測定する(ベセスダ法)。
- 後述する治療的 FXIII/13 製剤投与試験で、投与直後の FXIII/13 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 FXIII/13 活性阻害が認められれば、FXIII/13 インヒビターの生体内での証明として良い。

- (2) 抗 FXIII/13 自己抗体が存在する*(以下のどれか一つ以上)。

資料 1 (2/5) AiF13D と AiF5D の診断基準の改定案 提出版

- 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(FXIII/13 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、あるいはブロテイン A-、ブロテイン G-セファロースなどでの吸着処理前後で FXIII/13 インヒビター力価の大幅な減少が認められれば、抗 FXIII/13 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及びB2-(2)を満たし、Cを除外したもの

Probable: Aの全て+B1及び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)FXIII/13 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。FXIII/13 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 1 (3/5) AiF13D と AiF5D の診断基準の改定案 提出版

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 V/5 因子インヒビター)の診断基準
Definite、Probable を対象とする。

A. 症状等

- (1) 過去 1 年以内に発症した出血症状がある。
- (2) パラ血友病(遺伝性 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): 通常は正常だが一部の症例で低下
- (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 及び 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 及び 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ブスアンチコアグラントでは、混合直後に PT 及び APTT を測定しても凝固時間の延長が認められ(即時型阻害)、一般に鑑別に有用とされている。

- (2) FV/5 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 FV/5 活性を測定する(ペセスダ法)。

- (3) 抗 FV/5 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。FV/5 インヒビター、すなわち阻害性抗 FV/5 自己抗体も、免疫学的方法で検出され、微量に残存する抗 FV/5 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(FV/5 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 FV/5 インヒビター力価の大幅な減少が認められれば、抗 FV/5 自己抗体の間接的証明として良い。

*: 当初交差混合試験で欠乏型(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、期間において複数回検査することが望ましい。

資料 1 (4/5) AiF13D と AiF5D の診断基準の改定案 提出版

**: 出血症状を生じない抗 FV/5 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 FX/10 欠乏症、全ての二次性 FX/10 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及びB2-(3)を満たし、Cを除外したもの

Probable: Aの全て+B1+B2-(1)又は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 及び 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、抗カルジオリピン(CL)抗体 (IgG, IgM) や抗 CL・ β_2 GPI 複合体抗体 (IgG, IgM) 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 1 (5/5) AiF13D と AiF5D の診断基準の改定案 提出版

<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。

資料 2 (1/2) 令和4年4月以降の研究班への相談症例（疑いを含む）

告示番号 288-1	自己免疫性第XIII/I3因子欠乏症 (AiFI3D)		
相談年月	施設	診療科	欠乏因子
令和4年 4月	イムス富士見総合病院	小児科	FXIII
令和4年 5月	兵庫県立淡路医療センター	血液内科	FXIII
令和4年 6月	鹿児島大学病院	腎内科	FXIII
令和4年 6月	京都大学	皮膚科	FXIII
令和4年 6月	東京北医療センター	小児科	FXIII
令和4年 6月	国保旭中央病院-1	アレルギー・膠原病内科	FXIII
令和4年 7月	東京都立大久保病院	腎内科	FXIII
令和4年 7月	福島医大	血液内科	FXIII
令和4年 9月	国立病院機構 神奈川病院	呼吸器外科	FXIII
令和4年 9月	姫路赤十字病院	血液・腫瘍内科	FXIII
令和4年10月	諏訪中央病院	総合診療科	FXIII
令和4年10月	東京医科大学八王子医療センター	リウマチ科	FXIII
令和4年11月	倉敷中央病院	血液内科	FXIII
令和4年12月	国保旭中央病院-2	アレルギー・膠原病内科	FXIII
令和5年 1月	群馬大学医学部附属病院	血液内科	FXIII
令和5年 2月	東海大学	総合内科学	FXIII
令和5年 4月	新潟大学医歯学総合病院	血液内科	FXIII
令和5年 4月	愛育病院	血液内科	FXIII
令和5年 5月	日本医科大学付属病院	血液内科	FXIII
令和5年 5月	天理よろづ相談所病院	血液内科	FXIII
令和5年 6月	三重大学大学院	血液・腫瘍内科	FXIII
令和5年 6月	東京ベイ・浦安市川医療センター	救急集中治療科	FXIII
令和5年 6月	聖隷浜松病院	総合診療内科	FXIII
令和5年 6月	大阪大学医学部附属病院	血液・腫瘍内科	FXIII
令和5年 7月	慶応義塾大学	臨床検査医学	FXIII
令和5年 7月	筑波大学	血液内科	FXIII
令和5年 8月	福山医療センター	小児科	FXIII
令和5年10月	自治医科大学	血液学部門	FXIII
令和5年11月	東京大学	検査部	FXIII
令和5年12月	大阪母子医療センター	消化器・内分泌科	FXIII

資料 2 (2/2) 令和4年4月以降の研究班への相談症例（疑いを含む）

告示番号 288-2	自己免疫性第VIII/8因子欠乏症 (AiF8D)		
令和4年 3月	群馬大学医学部附属病院-1	血液内科	FVIII
令和4年 9月	聖路加国際病院	血液内科	FVIII
令和5年 3月	群馬大学医学部附属病院-2	血液内科	FVIII
令和5年 4月	富山市立富山市民病院	血液内科	FVIII
令和5年11月	福井県立病院	血液・腫瘍内科	FVIII
告示番号 288-3	自己免疫性VW因子欠乏症 (AiVWD)		
令和5年 5月	京都第二赤十字病院	血液内科	VWF
告示番号 288-4	自己免疫性第V/5因子欠乏症 (AiF5D)		
令和4年 3月	東北大学病院	救急科	FV
令和4年 4月	防衛医科大学校病院	血液内科	FV
令和4年 4月	日本鋼管病院	血液内科	FV
令和4年 7月	新潟大学	検査部	FV
令和4年 8月	北見赤十字病院	血液内科	FV
令和4年10月	聖マリア病院	血液内科	FV
令和4年10月	長崎医療センター-1	血液内科	FV
令和4年11月	長崎医療センター-2	血液内科	FV
令和5年 2月	山梨大学医学部附属病院	検査部	FV
令和5年 3月	鹿児島大学大学院	呼吸器内科学分野	FV
令和5年 5月	さいたま赤十字病院	血液内科	FV
令和5年10月	中国中央病院	血液内科/感染症内科	FV
令和5年11月	滝川市立病院内科	内科	FV
令和5年12月	中国中央病院	血液内科/感染症内科	FV
告示番号 288-5	自己免疫性第X/10因子欠乏症 (AiF10D)		
令和4年 4月	日本鋼管病院	血液内科	FX

オピニオン

出血傾向の鑑別疾患に挙げてください！ 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症 (指定難病 288)

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

止血困難の出血に遭遇した時、是非疑って欲しい病態に自己免疫性後天性凝固因子欠乏症(AiCFD)があります。AiCFDにおける出血症状の出現を理解する考え方として、血管壁は「ずり応力」や「壁圧」といった物理的刺激により、常に傷つき修復されていると考えるべきです。「血小板・凝固・線溶」の生体システムは外傷などによる血管の破綻時のみに作動するのではなく、低次元のレベルで平常時においても常に作動して血管を修復しています。従って、凝固因子に対する自己抗体による凝固機能の破綻は打撲、外傷等の有無にかかわらず出血をきたすことになります。AiCFDは理論的にはどの凝固因子にも起こり得ますが、疾患背景として(1)過去1年以内に発症した出血症状がある、(2)家族歴がない、(3)出血症状の既往がない(特に外傷、手術、抜歯、分娩など)、(4)抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与がない、ことが重要であり、止血困難の出血は生命に直結することから、その原因解明は実に重要です。後天性の凝固因子欠乏症は先天性のそれよりも遥かに頻度は高く、その中で頻度は少ないながらもAiCFDは常に鑑別診断にあげるべき病態です。プロトロンビン時間(PT)、あるいは活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)の延長を認める場合は、次のステップとして多くの施設でクロスミキシングテスト(CMT)を行うと思います。CMTの判定を行う際の留意点は明らかに下に凸(因子欠乏パターン)でない場合は、仮に少し下に凸であっても、

AiCFDを鑑別から外さないことです。第XIII因子欠乏症、一部のフィブリノゲン欠乏症、一部のフォン・ヴィレブランド病、更に線溶系の異常である α 2-PI, PAI-1, TAFI欠乏症においてはPT, APTTの異常に反映されません。第XIII因子欠乏症では、アンモニア放出法による2時間インキュベーション後のクロスミキシングテスト(外部委託にて検査可能)では異種4量体に結合するType Aaインヒビターは鋭敏に検出できますが、活性化FXIII(FXIIIa)に結合するType Abインヒビターは検出できません。フォン・ヴィレブランド病においては、VWFと血小板膜上のGPIbとの相互作用を阻害するインヒビターが存在すれば、VWF:Rco(リストセチンコファクター活性、外部委託にて検査可能)あるいはRistocetin-induced platelet agglutination(RIPA)アッセイによるクロスミキシングテストが有用です。また、注意すべきことに凝固因子活性を阻害することなく凝固因子に結合して、そのクリアランスを亢進させる抗体の場合はCMTは下に凸となります。AiCFDの診断の際は活性/抗原量比、インヒビターの証明に努めるとともに慎重に非自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の可能性を除外しなければなりません。肝機能低下、大動脈瘤による慢性的な凝固線溶系の亢進による凝固因子の消費、ALアミロイドーシスによる第X因子の低下、体外循環によるVWFの消費(後天性フォン・ヴィレブランド病)はその例です。自己抗体を良好な感度・特異度をもって検出できる検査法が未だ存在しないため、AiCFDではないにも関わらず、副腎皮質ステロイドが投与される例も希ではないと思われます。したがってインヒビターの簡易検出法の開発はこれからの重要課題であると思われます。

資料 4 (1/11) 令和 5 年度第 1 回班会議 (令和 5 年 8 月 3 日) 及び
第 2 回班会議 (令和 6 年 2 月 2 7 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
(2IFC1008)

令和5年度第1回班会議
Zoom

令和5年8月3日

顧問 山形大学 名誉教授 一瀬白帝

出席者

金沢大学 朝倉英策
札幌保健医療大学 家子正裕
群馬大学 小川孔幸（副代表）
山形大学 惣宇利正善（副代表）
鹿児島大学 橋口照人（代表）
鹿児島大学 山口宗一
三重大学 和田英夫

ご臨席 厚生労働省健康局難病対策課
課長補佐 西條 晴貴 先生

令和5年度第1回班会議

議事

- ・開会の挨拶（研究課題の概要）
- ・令和4年度研究課題の評価結果
- ・現状の全国からの相談症例の確認
- ・難治性疾患政策研究班 意見交換会（令和5年5月18日）
のご指導を踏まえて令和5年度の計画について
- ・全国アンケート調査について
- ・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）
- ・分担の先生方からの現状と方向性についてのご意見
- ・令和6年度の新規申請について
- ・その他

研究課題の概要

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。

橋口 照人 殿

国立保健医療科学院
院長 曾根 智史

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）に
係る研究課題の評価結果について

標記については、「難治性疾患政策研究事業中間・事後評価委員会（令和5年2月17日開催）」において、令和4年度研究課題について、専門的・学術的観点及び行政的観点からの総合的な評価が行われました。

貴会の研究課題に関する評価結果は別添のとおりであり、令和5年度においても引き続き採択することとしたので通知します。

なお、交付基準額については、別途通知します。

別添 中間評価結果表

研究事業名（年度）：難治性疾患政策研究事業（令和4年度）

研究代表者名：橋口 照人

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

課題の採択結果	可
評価点数	7.3（平均点 7.1）

○評価点数の分布

点数	0.1～2.0	2.1～4.0	4.1～6.0	6.1～8.0	8.1～10
課題数	0	0	0	17	0

資料 4 (2/11) 令和 5 年度第 1 回班会議 (令和 5 年 8 月 3 日) 及び
第 2 回班会議 (令和 6 年 2 月 2 7 日) 資料

【評価委員会のコメント】

- | |
|--|
| 1 評価できる点、推進すべき点 |
| <ul style="list-style-type: none">■ 多くの疾患について具体的な目標を掲げ、研究を進めた。■ 指定難病 288 の解説が学術誌上で行われ疾患の啓発が行われている点、相談症例の鑑定診断および臨床データの収集が進められている点が評価できる。■ 患者の予後調査や診断基準改定が順調に行われている。■ 多くの自己免疫性出血症の診断・治療の均てん化を目指した実証調査が進むなど、計画に沿って研究が進捗している。 |
| 2 疑問点、その他助言等 |
| <ul style="list-style-type: none">■ 難病症例のレジストリ整備により各疾患の病態解明が進むことが望まれる。 |

2022. 4月以降
(代表機関 鹿児島大学)
の症例相談 44症例

- 陽性
- 陰性

[illegible]

研究により得られた成果の今後の活用・提供

難治性疾患政策研究班 意見交換会(令和5年5月18日)
のご指導を踏まえて

【客観的な診断基準・重症度分類の策定・向上の観点から】

- ・疾患レジストリの構築、疫学調査などで疾患概念を確立
- ・指定難病化がゴールではない

- 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症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が審議いただいており、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。

1. 診療ガイドライン				
ガイドライン名	承認学会	発行日	公開URL	
自己免疫性炎症性腸病(NKH)診療ガイド	日本消化医学会	2015年12月15日	http://www.jstn.org/gu/line/	
自己免疫性炎症性腸病(NKH)診療ガイド	日本消化医学会	2017年6月16日	http://www.jstn.org/gu/line/	
狭小腸炎(炎症性腸病)診療ガイド(2017年改訂版)	日本消化医学会	2017年12月15日	http://www.jstn.org/gu/line/	
狭小腸炎(炎症性腸病)診療ガイド	なし	なし	なし (未公開)	
狭小腸炎(炎症性腸病)診療ガイド	なし	2017年4月10日	http://rui.medicalionline.jp/archive/search?jty=ap/taisai&y=216&v=71&size=4 の「メディアカコレクション」 websiteで有難でダウンロードし	
Minisiteガイドライン(英語版)	なし	2016年8月18日	http://rui.medicalionline.jp/archive/search?jty=ap/taisai&y=216&v=71&size=4	

研究により得られた成果の今後の活用・提供

難治性疾患政策研究班 意見交換会(令和5年5月18日)
のご指導を踏まえて

【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】

- ・患者団体と二人三脚で（市民公開講座、治験リクルートなど）
- ・学会で研究班の活動を紹介（若手医師への啓発）

- 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経緯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 全例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。

資料 4 (3/11) 令和 5 年度第 1 回班会議 (令和 5 年 8 月 3 日) 及び
第 2 回班会議 (令和 6 年 2 月 2 7 日) 資料

研究により得られた成果の今後の活用・提供

難治性疾患政策研究班 意見交換会 (令和 5 年 5 月 18 日)
のご指導を踏まえて

【早期診断、移行期も踏まえた難病診療に協力の観点から】

- ・難病診療連携拠点病院、難病相談センターなどへのアドバイス
- ・難病情報センターの患者向けHPの更新

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。

研究により得られた成果の今後の活用・提供

難治性疾患政策研究班 意見交換会 (令和 5 年 5 月 18 日)
のご指導を踏まえて

【AMED実用化研究との連携との関係から】

- ・病態解明にとどまらず、「新薬開発」に結びつける視点での研究を
(製薬企業との連携、医師主導治験など)

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AI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。
3) 抗フォン・ウィルブランド因子抗体検出ELISAの構築を検討する。

13

14

均てん化班「全国アンケート調査」(案) <https://kintenka.jp/>

・アンケートの同意

・施設名(必須)/名前(匿名希望も可)/診療科名

・令和3年10月～令和5年9月の間に後天性自己免疫性凝固因子欠乏症の経験したことがありますか

(はい/いいえ)
例) 後天性血友病A(後天性自己免疫性凝固因子欠乏症)など凝固因子に対
する自己抗体の出現による出血症

・どの凝固因子欠乏症でしたか

- * 第V因子 - 1例・2例・3例・4例・5例以上
- * 第X因子 - 1例・2例・3例・4例・5例以上
- * 第XIII因子 - 1例・2例・3例・4例・5例以上
- * von Willebrand factor - 1例・2例・3例・4例・5例以上
- * その他(凝固因子名:)
- * 1例・2例・3例・4例・5例以上

・診断方法または疑った根拠を教えてください。

- ・自己抗体の証明(ELISA法、WB法など)
- ・インヒビターの証明(Bethesda法など)
- ・クロスミキシング試験、または混合試験の結果
- ・その他()
- 例) 家族歴がないなどの問診からの推定

・性別/年齢について教えてください。

- (男・女)
- (20歳未満、20～39歳、40～59歳、60～74歳、75歳以上)

* 以下に記載されている後天性自己免疫性凝固因子欠乏症は指定難病に認定されていることをご存知ですか
(第V因子、第X因子、第XIII因子、von Willebrand factor)

ご協力ありがとうございました。もし疑う症例でお困りでしたら研究班までご相談ください。(研究班のアドレス、HPの
URLを記載)

・難病プラットフォームについて

9. 得られた試料・情報について

9.1. 試料・情報の保管の方法

個人情報を含む試料等は壁のかかる保管庫に研究代表者及び研究分担者が責任
を持って、少なくとも、当該研究の終了について報告された日から5年を経過し
た日又は当該研究の結果の最終の公表について報告された日から3年を経過した
日のいずれか遅い日まで保管する。対応表を含む個人情報を処理するコンピュ
ターは、ウイルス対策ソフト等が最新の状態でアップデートされる環境で使用管
理し、研究代表者及び研究分担者のみが知るパスワードを設定する。なお、個人
情報を含まない研究データは2031年3月31日まで保管する。

また、AMED が指定する公的データベースとして認定されている「難病プラット
ホーム」 <https://www.raddarj.org> に登録する。

→学会への呼び掛け

15

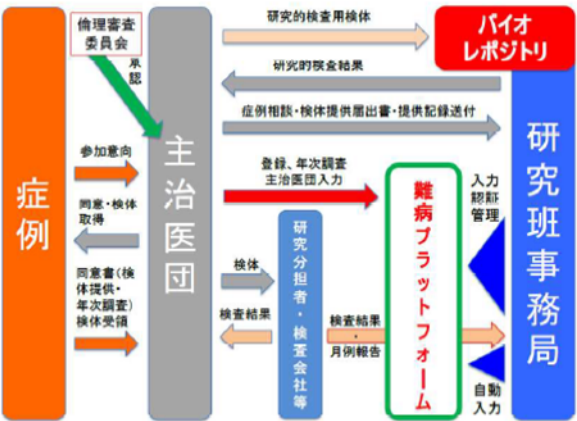


図1 症例レジストリと検体バイオレポトリの構築

統一委託検査について

- ① 【SRL三ツ股さんへ連絡】
 - ・患者さんの発生した病院名を伝える
 - ・SRLとの契約の有無を確認後、三ツ股さんより連絡があった病院コードを記載
- ② 検査項目が決まる
- ③ 項目を伝票にチェックする
- ④ 検体量を算出する (1.8ml 採血管から0.6 mlの血漿を考える)
- ⑤ 採血管必要本数を準備する
- ⑥ 注用のスピッツを必要本数準備する (1項目1本)
- ⑦ 一式をビニール袋に入れる (伝票、採血管、分注スピッツ)
- ⑧ SRLがビニール袋を回収
- ⑨ 主治医の先生にSRLからビニール袋 (多施設共同研究資料) が届く事を伝える
- ⑩ 主治医と管轄のSRL担当にて調整

16

資料 4 (4/11) 令和 5 年度第 1 回班会議 (令和 5 年 8 月 3 日) 及び
第 2 回班会議 (令和 6 年 2 月 2 7 日) 資料

項目別 検体量一覧			
項目別	検体名	検体量 (mL)	検体性状
血液	02215	0.5	全血 (EDTA)
	04004	0.4	全血 (EDTA)
	02216	0.5	全血 (EDTA)
	02984	0.2	全血 (EDTA)
	01998	0.3	全血 (EDTA)
	02043	0.5	全血 (EDTA)
	06050	0.5	全血 (EDTA)
	01478	0.4	全血 (EDTA)
	07621	0.2	全血 (EDTA)
	06040	0.4	全血 (EDTA)
尿	05239	1.0	尿 (EDTA)
	04811	1.0	尿 (EDTA)
	07610	1.0	尿 (EDTA)
	08934	0.5	尿 (EDTA)
	04827	0.5	尿 (EDTA)
	02223	0.4	尿 (EDTA)
	02254	0.5	尿 (EDTA)
	07610	0.4	尿 (EDTA)
	07610	0.4	尿 (EDTA)
	07642	0.4	尿 (EDTA)
その他	02223	0.4	尿 (EDTA)
	02254	0.5	尿 (EDTA)
	07610	0.4	尿 (EDTA)
	07610	0.4	尿 (EDTA)
	07642	0.4	尿 (EDTA)
	02223	0.4	尿 (EDTA)
	02254	0.5	尿 (EDTA)
	07610	0.4	尿 (EDTA)
	07610	0.4	尿 (EDTA)
	07642	0.4	尿 (EDTA)

統一委託検査について

07711	遺伝性第 X 因子 (F10)	0.4	21946	遺伝性第 X 因子 (F10)	有
09412	アンチトロンビン III (AT III)	0.5			有
21946	トロンビン-アンチトロンビン複合体 (TAT)	0.5			有
A1092	遺伝性第 II 因子 (F2)	1.0			有
A1102	遺伝性第 V 因子 (F5)	1.0			有
07655	遺伝性第 VIII 因子 (F8)	1.0			有
A1134	遺伝性第 X 因子 (F10)	2.0			有

合成基質法
での測定も考慮

FV/FVIII inhibitor kit

2023/07/27 (木) 15:40

鹿児島大学医学部総合研究科等総務課契約係
〇〇〇様

お世話になります。
お待ちしております。契約書の件ですが、社内での
フローがようやく進み、現在決済を待っている
状況です。
間もなく契約書を送付できる見込みでございますので、
今しばらくお待ちください。

どうぞ、よろしくお願いいたします。

シスメックス株式会社
〇〇〇

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 副会長・部会長および SPC 部会長承認の件 (森下理事・小島理事 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

公開講座開催についての意見交換

- ・開催時期
- ・開催方法: オンライン開催、60分または90分
- ・日本血栓止血学会との連携・共催
- ・対象者
- ・コンテンツ (案)
 - 疾患の概要の説明
 - 【疫学・症状・臨床経過】【分子病態】【検査】【鑑別診断】【治療】
 - 指定難病288の紹介
 - レジストリーの現状

先生方からの現状と方向性についてのご意見

家子 先生
朝倉 先生
小川 先生
惣宇利 先生
和田 先生
山口 先生

資料 4 (5/11) 令和 5 年度第 1 回班会議 (令和 5 年 8 月 3 日) 及び
第 2 回班会議 (令和 6 年 2 月 2 7 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
(2IFC1008)

令和5年度第2回班会議
Zoom

令和6年2月27日

出席者

鹿児島大学	橋口照人
群馬大学	小川孔幸 先生
山形大学	惣宇利正善 先生
三重大学	和田英夫 先生
金沢大学	朝倉英策 先生
札幌保健医療大学	家子正裕 先生
鹿児島大学	山口宗一 先生

ご臨席 国立保健医療科学院 研究事業推進官
武村真治 先生

議事 I

令和5年度第2回班会議

議事

1. 開会の挨拶（研究課題の概要）
2. レジストリー（難病プラットフォーム）について
3. 倫理審査（一括審査）の進捗について
4. 研究班への相談症例の状況について
5. 診断基準、診療ガイドの改訂、作成について
6. 公開講座の開催について
7. 難病情報センターの患者向けHPの更新について
8. 「新薬開発」に結びつける視点での研究について
9. アンケート調査について
10. 統一委託検査について
11. FV/III inhibitor kit について
12. 研究分担者の先生方からの報告

研究課題の概要

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。

議事2

令和5年度第2回班会議

議事

1. 開会の挨拶（研究課題の概要）
2. レジストリー（難病プラットフォーム）について
3. 倫理審査（一括審査）の進捗について
4. 研究班への相談症例の状況について
5. 診断基準、診療ガイドの改訂、作成について
6. 公開講座の開催について
7. 難病情報センターの患者向けHPの更新について
8. 「新薬開発」に結びつける視点での研究について
9. アンケート調査について
10. 統一委託検査について
11. FV/III inhibitor kit について
12. 研究分担者の先生方からの報告

令和4年度評価結果より

【評価委員会のコメント】

1 評価できる点、推進すべき点

- 多くの疾患について具体的な目標を掲げ、研究を進めた。
- 指定難病 288 の解説が学術誌上で行われ疾患の啓発が行われている点、相談症例の確定診断および臨床データの収集が進められている点が評価できる。
- 患者の予後調査や診断基準改定が順調に行われている。
- 多くの自己免疫性出血症の診断・治療の均てん化を目指した実態調査が進むなど、計画に沿って研究が進捗している。

2 疑問点、その他助言等

- 蓄積症例のレジストリ稼働により各疾患の病態解明が進むことが望まれる。

資料 4 (6/11) 令和 5 年度第 1 回班会議 (令和 5 年 8 月 3 日) 及び
第 2 回班会議 (令和 6 年 2 月 2 7 日) 資料

議事2

・難病プラットフォームについて

9. 得られた試料・情報について

9.1. 試料・情報 の保管の方法

個人情報を含む試料等は鍵のかかる保管庫に研究代表者及び研究分担者が責任を持って、少なくとも、当該研究の終了について報告された日から5年を経過した日又は当該研究の結果の最終の公表について報告された日から5年を経過した日のいずれか遅い日までに保管する。対応表を含む個人情報と処理するコンピュータは、ウイルス対策ソフト等が最新の状態でアップロードされる環境で使用管理し、研究代表者及び研究分担者のみを知るパスワードを設定する。なお、個人情報を含まない研究データは2031年3月31日まで保管する。

また、AMED が指定する公的データベースとして認定されている「難病プラットフォーム <https://www.raddarj.org>」に登録する。

→レジストリー作業を進める

議事2



図1 症例レジストリと検体バイオレポジトリの構築

議事2



令和5年度第2回班会議

議事

1. 開会の挨拶（研究課題の概要）
2. レジストリー（難病プラットフォーム）について
3. 倫理審査（一括審査）の進捗について
4. 研究班への相談症例の状況について
5. 診断基準、診療ガイドの改訂、作成について
6. 公開講座の開催について
7. 難病情報センターの患者向けHPの更新について
8. 「新薬開発」に結びつける視点での研究について
9. アンケート調査について
10. 統一委託検査について
11. FV/III inhibitor kitについて
12. 研究分担者の先生方からの報告

令和5年度第2回班会議

議事

1. 開会の挨拶（研究課題の概要）
2. レジストリー（難病プラットフォーム）について
3. 倫理審査（一括審査）の進捗について
4. 研究班への相談検査の状況について
5. 診断基準、診療ガイドの改訂、作成について
6. 公開講座の開催について
7. 難病情報センターの患者向けHPの更新について
8. 「新薬開発」に結びつける視点での研究について
9. アンケート調査について
10. 統一委託検査について
11. FV/III inhibitor kitについて
12. 研究分担者の先生方からの報告

研究 分野	研究 氏名	所 属	関 与
研究 代表者	猪俣 大祐	鹿児島大学大学院国際医療科学研究科	所 長
研 究 員	上田 大祐		専任講師
研 究 員 助 手	大野 正太郎	鹿児島大学大学院国際医療科学研究科	専任講師
	小川 大樹	鹿児島大学大学院国際医療科学研究科	専任講師
	佐藤 大樹	鹿児島大学大学院国際医療科学研究科	専任講師
	猪俣 大祐	鹿児島大学大学院国際医療科学研究科	専任講師
	猪俣 大祐	鹿児島大学大学院国際医療科学研究科	専任講師
	猪俣 大祐	鹿児島大学大学院国際医療科学研究科	専任講師
	猪俣 大祐	鹿児島大学大学院国際医療科学研究科	専任講師
	猪俣 大祐	鹿児島大学大学院国際医療科学研究科	専任講師
	猪俣 大祐	鹿児島大学大学院国際医療科学研究科	専任講師
	猪俣 大祐	鹿児島大学大学院国際医療科学研究科	専任講師
	猪俣 大祐	鹿児島大学大学院国際医療科学研究科	専任講師
	猪俣 大祐	鹿児島大学大学院国際医療科学研究科	専任講師
	猪俣 大祐	鹿児島大学大学院国際医療科学研究科	専任講師
	猪俣 大祐	鹿児島大学大学院国際医療科学研究科	専任講師
	猪俣 大祐	鹿児島大学大学院国際医療科学研究科	専任講師
研 究 員 助 手	猪俣 大祐	鹿児島大学大学院国際医療科学研究科	専任講師
	猪俣 大祐	鹿児島大学大学院国際医療科学研究科	専任講師
	猪俣 大祐	鹿児島大学大学院国際医療科学研究科	専任講師
	猪俣 大祐	鹿児島大学大学院国際医療科学研究科	専任講師
	猪俣 大祐	鹿児島大学大学院国際医療科学研究科	専任講師
	猪俣 大祐	鹿児島大学大学院国際医療科学研究科	専任講師
	猪俣 大祐	鹿児島大学大学院国際医療科学研究科	専任講師
	猪俣 大祐	鹿児島大学大学院国際医療科学研究科	専任講師
	猪俣 大祐	鹿児島大学大学院国際医療科学研究科	専任講師
	猪俣 大祐	鹿児島大学大学院国際医療科学研究科	専任講師
	猪俣 大祐	鹿児島大学大学院国際医療科学研究科	専任講師
	猪俣 大祐	鹿児島大学大学院国際医療科学研究科	専任講師
	猪俣 大祐	鹿児島大学大学院国際医療科学研究科	専任講師
	猪俣 大祐	鹿児島大学大学院国際医療科学研究科	専任講師
	猪俣 大祐	鹿児島大学大学院国際医療科学研究科	専任講師

1	山梨大学	18	札幌医科大学
2	群馬大学	19	日本医科大学
3	三重大学	20	富山大学
4	金沢大学	21	京都第一赤十字病院
5	香川県立中央病院	22	香川県立病院
6	香川県立中央病院	23	香川県立病院
7	香川県立中央病院	24	香川県立病院
8	香川県立中央病院	25	香川県立病院
9	香川県立中央病院	26	香川県立病院
10	香川県立中央病院	27	香川県立病院
11	香川県立中央病院	28	香川県立病院
12	香川県立中央病院	29	香川県立病院
13	香川県立中央病院	30	香川県立病院
14	香川県立中央病院	31	香川県立病院
15	香川県立中央病院	32	香川県立病院
16	香川県立中央病院	33	香川県立病院

表2：鹿児島大学にて一括倫理審査承認
全国33共同研究機関（承認順）

表1：全国調査研究協力者リスト
(難病情報センターHPより)

資料 4 (8/11) 令和 5 年度第 1 回班会議 (令和 5 年 8 月 3 日) 及び
第 2 回班会議 (令和 6 年 2 月 2 7 日) 資料

議事 6

研究により得られた成果の今後の活用・提供

難治性疾患政策研究班 意見交換会 (令和 5 年 5 月 18 日)
のご指導を踏まえて

【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】

- ・患者団体と二人三脚で (市民公開講座、治験リクルートなど)
- ・学会で研究班の活動を紹介 (若手医師への啓発)

- 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。

19

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

20

公開講座開催についての意見交換

- ・開催時期:
- ・開催方法: オンライン開催、60 分または 90 分
- ・日本血栓止血学会との連携・共催
- ・対象者
- ・コンテンツ (案)

疾患の概要の説明
【疫学・症状・臨床経過】【分子病態】【検査】【鑑別診断】【治療】
指定難病 288 の紹介
レジストリーの現状

21

議事 6

第 71 回日本臨床検査医学会学術集会
The 71st Annual Meeting of Japanese Society of Laboratory Medicine

開催概要	開催概要
名称 第 71 回日本臨床検査医学会学術集会	名称 第 71 回日本臨床検査医学会学術集会
大会場 日野 健之 (大阪公立大学大学院医学研究科 腫瘍病態内科学講座 血液腫瘍学講座)	大会場 日野 健之 (大阪公立大学大学院医学研究科 腫瘍病態内科学講座 血液腫瘍学講座)
副大会場 橋本 亨 (京都府立医科大学 感染制御・検査医学/京都府立医科大学附属病院 臨床検査部)	副大会場 橋本 亨 (京都府立医科大学 感染制御・検査医学/京都府立医科大学附属病院 臨床検査部)
開催 2024 年 11 月 28 日 (木) ~ 12 月 1 日 (日)	開催 2024 年 11 月 28 日 (木) ~ 12 月 1 日 (日)
会場 グランキューブ大阪 (大阪府の国際会議場) (〒530-0005 大阪府大阪市北区中之島 5 丁目 3-5-1)	会場 グランキューブ大阪 (大阪府の国際会議場) (〒530-0005 大阪府大阪市北区中之島 5 丁目 3-5-1)
テーマ 臨床検査学の未来と可能性	テーマ 臨床検査学の未来と可能性
事務局 大阪公立大学大学院医学研究科 臨床検査・医療情報医学/血液腫瘍学講座 〒545-8585 大阪府大阪市北区中之島 1-4-3	事務局 大阪公立大学大学院医学研究科 臨床検査・医療情報医学/血液腫瘍学講座 〒545-8585 大阪府大阪市北区中之島 1-4-3
運営事務局 株式会社サンフロンティア メディカルコンベンションユニット 〒112-0012 東京都文京区大塚 3-5-10 佐和成ビル 6F TEL: 03-5940-2634 FAX: 03-3942-6396 E-mail: jslm71@sanfria-cmu.com	運営事務局 株式会社サンフロンティア メディカルコンベンションユニット 〒112-0012 東京都文京区大塚 3-5-10 佐和成ビル 6F TEL: 03-5940-2634 FAX: 03-3942-6396 E-mail: jslm71@sanfria-cmu.com
リンク	リンク
関連学会/協賛申込	関連学会/協賛申込

ご提案: 日本医療検査科学会との共催企画

22

議事 6

おどろき

出血傾向の鑑別診断に役立てたい!
自己免疫性後天性凝固因子欠乏症
(指定難病 288)

橋口 麗人
東京医科大学難治性疾患政策研究班
血液腫瘍学講座

止血機構の制御は複雑で、止血因子は数多く存在し、その相互作用によって止血が実現されています。自己免疫性後天性凝固因子欠乏症 (ACFD) は、止血因子の一種である凝固因子の遺伝的欠損による止血機能の障害です。ACFD は稀な疾患ですが、出血傾向が特徴であり、診断は困難です。本報告では、ACFD の病態と診断、治療について、最新の知見を基に解説します。また、ACFD の患者の生活の質 (QOL) の向上に向けた取り組みについても紹介します。

ACFD は稀な疾患ですが、診断は困難です。本報告では、ACFD の病態と診断、治療について、最新の知見を基に解説します。また、ACFD の患者の生活の質 (QOL) の向上に向けた取り組みについても紹介します。

臨床化学 53 巻 1 号 2024

23

令和 5 年度第 2 回班会議

議事

1. 開会の挨拶 (研究課題の概要)
2. レジストリー (難病プラットフォーム) について
3. 倫理審査 (一括審査) の進捗について
4. 研究班への相談事例の状況について
5. 診断基準、診療ガイドの改訂、作成について
6. 公開講座の開催について
7. 難病情報センターの患者向け HP の更新について
8. 「新薬開発」に結びつける視点での研究について
9. アンケート調査について
10. 統一委託検査について
11. FV/III inhibitor kit について
12. 研究分担者の先生方からの報告

24

資料 4 (9/11) 令和 5 年度第 1 回班会議 (令和 5 年 8 月 3 日) 及び
第 2 回班会議 (令和 6 年 2 月 27 日) 資料

議事 7

研究により得られた成果の今後の活用・提供

難治性疾患政策研究班 意見交換会 (令和 5 年 5 月 18 日)
のご指導を踏まえて

【早期診断、移行期も踏まえた難病診療に協力の観点から】

- ・難病診療連携拠点病院、難病相談センターなどへのアドバイス
- ・難病情報センターの患者向けHPの更新

- 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。



25

令和 5 年度第 2 回班会議

議事

1. 開会の挨拶 (研究課題の概要)
2. レジストリー (難病プラットフォーム) について
3. 倫理審査 (一括審査) の進捗について
4. 研究班への相談症例の状況について
5. 診断基準、診療ガイドの改訂、作成について
6. 公開講座の開催について
7. 難病情報センターの患者向けHPの更新について
8. 「新薬開発」に結びつける視点での研究について
9. アンケート調査について
10. 統一委託検査について
11. FV/III inhibitor kit について
12. 研究分担者の先生方からの報告

26

議事 8

研究により得られた成果の今後の活用・提供

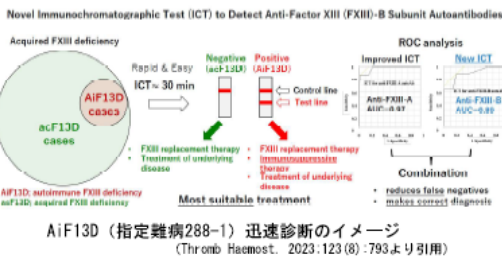
難治性疾患政策研究班 意見交換会 (令和 5 年 5 月 18 日)
のご指導を踏まえて

【AMED 実用化研究との連携との関係から】

- ・病態解明にとどまらず、「新薬開発」に結びつける視点での研究を (製薬企業との連携、医師主導治験など)

- 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。→次頁参照
- 2) 欧文誌に公表した凝固波形・トロニ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。
- 3) 抗フォン・ウィルブラント因子抗体検出 ELISA の構築を検討する。→次々頁参照

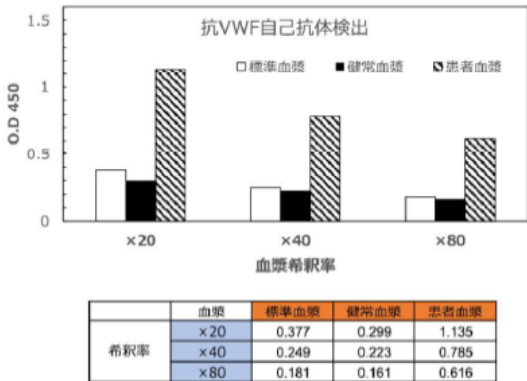
議事 8



27

28

議事 8



- von Willebrand 病患者の血漿中抗 VWF 自己抗体を 80 倍希釈にて検出した。標準血漿、健康血漿と比較して有意に吸光度が高値である。

令和 5 年度第 2 回班会議

議事

1. 開会の挨拶 (研究課題の概要)
2. レジストリー (難病プラットフォーム) について
3. 倫理審査 (一括審査) の進捗について
4. 研究班への相談症例の状況について
5. 診断基準、診療ガイドの改訂、作成について
6. 公開講座の開催について
7. 難病情報センターの患者向けHPの更新について
8. 「新薬開発」に結びつける視点での研究について
9. アンケート調査について
10. 統一委託検査について
11. FV/III inhibitor kit について
12. 研究分担者の先生方からの報告

29 52

30

議事9	均てん化班「全国アンケート調査」(案) https://kintenkajp/			議事9	均てん化班「全国アンケート調査」(案) https://kintenkajp/					
	・アンケートの同意 ・施設名(必須)/名前(匿名希望可)/診療科名 ・令和3年10月~令和5年9月の間に後天性自己免疫性凝固因子欠乏症の経験したことがありますか(はい/いいえ) 例) 後天性血友病A(後天性自己免疫性凝固因子欠乏症)など凝固因子に対する自己抗体の出現による出血症 ・どの凝固因子欠乏症でしたか ※第Ⅴ因子 - 1例 - 2例 - 3例 - 4例 - 5例以上 ※第Ⅷ因子 - 1例 - 2例 - 3例 - 4例 - 5例以上 ※第Ⅹ因子 - 1例 - 2例 - 3例 - 4例 - 5例以上 ※第XIII因子 - 1例 - 2例 - 3例 - 4例 - 5例以上 ※ von Willebrand factor - 1例 - 2例 - 3例 - 4例 - 5例以上 ※ その他(凝固因子名: - 1例 - 2例 - 3例 - 4例 - 5例以上 ・診断方法または疑った根拠を教えてください。 自己抗体の証明(ELISA法、WB法など) ・インヒビターの証明(Bethesda法など) ・クロスミキシング試験、または混合試験の結果 ・その他 例) 家族歴がないなどの問診からの推定 ・性別/年齢について教えてください。 (男・女) (20歳未満、20~39歳、40~59歳、60~74歳、75歳以上) ※以下に記載されている後天性自己免疫性凝固因子欠乏症は指定難病に認定されていることをご存知ですか(第Ⅴ因子、第Ⅶ因子、第Ⅹ因子、第XIII因子、von Willebrand factor) ご協力ありがとうございます。もし疑う症例でお困りしたら研究班までご相談ください。(研究班のアドレス、HPのURLを記載)				・アンケートの同意 ・氏名(・以下に記載されている血液凝固因子の自己免疫性後天性凝固因子欠乏症は指定難病に認定されていることをご存知ですか。 第Ⅴ因子、第Ⅶ因子、第Ⅹ因子、第XIII因子、フォン・ヴィレブランド因子 (全て知っている/一部知っている/全く知らない) —令和3年10月—令和5年9月の間に後天性自己免疫性凝固因子欠乏症の経験したことがありますか (はい/いいえ) —例) 後天性血友病A(後天性自己免疫性凝固因子欠乏症)など凝固因子に対する自己抗体の出現による出血症					
令和5年度第2回班会議				議事10						
議事				統一委託検査						
1. 開会の挨拶(研究課題の概要) 2. レジストリー(難病プラットフォーム)について 3. 倫理審査(一括審査)の進捗について 4. 研究班への相談症例の状況について 5. 診断基準、診療ガイドの改訂、作成について 6. 公開講座の開催について 7. 難病情報センターの患者向けHPの更新について 8. 「新薬開発」に結びつける視点での研究について 9. アンケート調査について 10. 統一委託検査について 11. FV/III inhibitor kit について 12. 研究分担者の先生方からの報告				議事						
追加項目	07711	凝固活性 X因子(FⅩ)	0.4	917機NaI,8mI	有	議事				
	09412	アンチロビンⅢ(ATⅢ)	0.5			議事				
追加項目	21946	トロンピン・アンチトロンシン複合体(TAT)	0.5		有	議事				
	A1092	凝固抑制因子検査 第Ⅱ因子(FⅡ)	1.0			議事				
追加項目	A1102	凝固抑制因子検査 第Ⅴ因子(FⅤ)	1.0		有	議事				
	D7655	凝固抑制因子検査 第Ⅵ因子(FⅥ)	1.0			議事				
追加項目	A1134	凝固抑制 第Ⅹ因子(XⅩ)	2.0		有	議事				
						議事				
主治医 → 検体 → 鹿児島大学 → 検体 → SRL → 検査結果請求書 → 鹿児島大学				議事						
↑ ↑ ↑ ↑ ↑				議事						
レポジットリー				議事						
				議事						
				議事						
				議事						
				議事						
				議事						
				議事						
				議事						
				議事						
				議事						
				議事						
				議事						
				議事						
				議事						
				議事						
				議事						
				議事						
				議事						
				議事						
				議事						
				議事						

資料 4 (11/11) 令和 5 年度第 1 回班会議 (令和 5 年 8 月 3 日) 及び
第 2 回班会議 (令和 6 年 2 月 2 7 日) 資料

議事 11

FVIII inhibitor kit
配布済み (小川 先生による成果発表)

FV inhibitor kit
近日中に入荷予定

鹿児島大学
〇〇様

CC. 橋口先生

お世話になっております。
ご返信ありがとうございました。
3月中には、請求書が送付できるように進めたいと思います。

よろしくお願いいたします。

シスメックス株式会社
〇〇

令和5年度第2回班会議

議事

- 1. 開会の挨拶 (研究課題の概要)
- 2. レジストリー (難病プラットフォーム) について
- 3. 倫理審査 (一括審査) の進捗について
- 4. 研究班への相談症例の状況について
- 5. 診断基準、診療ガイドの改訂、作成について
- 6. 公開講座の開催について
- 7. 難病情報センターの患者向けHPの更新について
- 8. 「新薬開発」に結びつける視点での研究
- 9. アンケート調査について
- 10. 統一委託検査について
- 11. FV/III inhibitor kit について
- 12. 研究分担者の先生方からの報告

37

議事 12

研究分担者の先生方からの報告

鹿児島大学	橋口照人
群馬大学	小川孔幸 先生
山形大学	惣宇利正善 先生
三重大学	和田英夫 先生
金沢大学	朝倉英策 先生
札幌保健医療大学	家子正裕 先生
鹿児島大学	山口宗一 先生

資料 5 (1/8) AiF13D疑い症例の主治医への診断確定の報告メール 1

筑波大学 血液内科より依頼メール
指定難病 288-1 (自己免疫性後天性凝固第XIII因子欠乏症)

From: 惣宇利正善 <msouri@med.id.yamagata-u.ac.jp>
Sent: Thursday, July 27, 2023 10:30 AM
To: [REDACTED]
Cc: HASHIGUCHI Teruto_JPN <k1581347@kadai.jp>
Subject: 検体の解析結果 [Re: AiFXIII(13)D 疑い症例につきまして]

筑波大学 血液内科
[REDACTED] 先生

昨日お送りいただきました検体の解析結果をお送りいたします。
抗 FXIII 自己抗体（インヒビター）陽性でした。
ppt ファイルをご確認ください。

惣宇利 正善

山形大学大学院医学研究科
公衆衛生学・衛生学
990-9585 山形市飯田西 2-2-2
Tel: 023-628-5260
Fax: 023-628-5261
<mailto:msouri@med.id.yamagata-u.ac.jp>

資料 5 (2/8) AiF13D疑い症例の主治医への診断確定の報告メール 1

筑波大学 血液内科より依頼症例の解析結果
指定難病 288-1 (自己免疫性後天性凝固第XIII因子欠乏症)

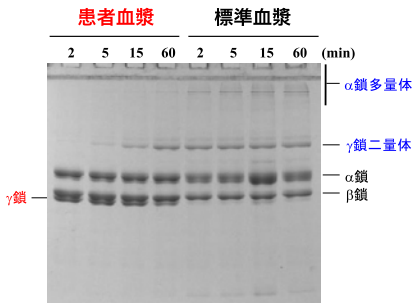
血漿中のXIII因子抗原量および活性

	Aサブユニット (FXIII-A)	Bサブユニット (FXIII-B)	A ₂ B ₂ 四量体	FXIII活性	Aサブユニット あたりの活性 (比活性)
	(%)	(%)	(%)	(%)	
患者血漿	20	41	< 1	0.6	0.05
標準血漿	100	100	100	100	1.00

XIII因子は酵素部位であるFXIII-Aと非酵素部位であるFXIII-Bで構成され、FXIII-AはFXIII-Bとの四量体として存在する。抗FXIII-A抗体がある場合、A₂B₂四量体が検出されない、あるいは比活性が著しく低下している場合が多い。

A₂B₂四量体は検出感度未満
FXIII活性もきわめて低い

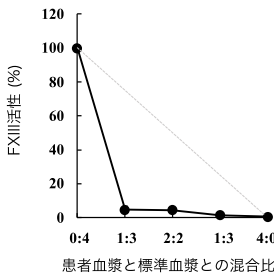
血漿中でのフィブリンの架橋反応



- フィブリン（ノグ）は(A)α鎖、(B)β鎖、γ鎖で構成される
- 活性化XIII因子はフィブリンのγ鎖同士、α鎖同士を結合（架橋）させて、γ鎖二量体、α鎖多量体を形成する
- γ鎖はおよそ2分以内にそのほとんどが二量体となり、単量体は残らない
- α鎖多量体化はγ鎖二量体化よりも遅れて起こり、時間を追って進行が進む

患者血漿で、フィブリンの架橋が著しく遅延
反応60分でもγ鎖の単量体が残っている
α鎖の多量体化は60分でもほとんど認めない

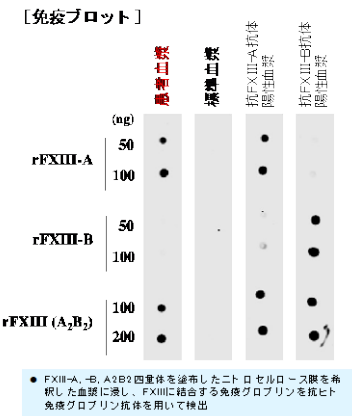
FXIII活性の交差混合試験



下に凸の活性抑制を認める

FXIIIインヒビターが確認

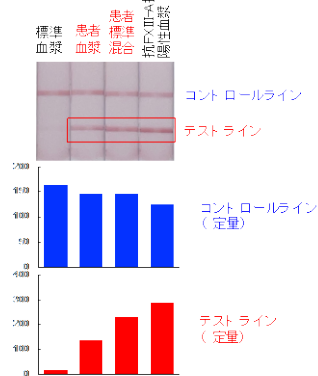
FXIIIに対する自己抗体の検出



- FXIII-A、-B、A₂B₂四量体を塗布したニトロセルロース膜を希釈した血漿に浸し、FXIIIに結合する免疫グロブリンを抗ヒト免疫グロブリン抗体を用いて検出

抗FXIII-A抗体陽性が確認

【免疫クロマトグラフ】



- 抗FXIII-Aモノクローン抗体をテストラインに、抗ヒト免疫グロブリン抗体をコントロールラインに塗布したニトロセルロース膜に希釈した血漿を展開。それぞれのラインに留まる免疫グロブリンを抗ヒト免疫グロブリン抗体を用いて検出
- 決定したFXIIIを補うための、標準血漿と混合している

資料 5 (3/8) AiF13D疑い症例の主治医への診断確定の報告メール 2

日本医科大学付属病院 血液内科より依頼メール
指定難病 288-1 (自己免疫性後天性凝固第XIII因子欠乏症)

From: 惣宇利正善 <msouri@med.id.yamagata-u.ac.jp>

Sent: Tuesday, May 30, 2023 9:03 AM

To: [REDACTED]

Cc: HASHIGUCHI Teruto_JPN <k1581347@kadai.jp>

Subject: Re: 後天性第 13 因子欠乏症の検体について

日本医科大学付属病院

血液内科

[REDACTED] 先生

先日前日お送りいただきました検体の測定結果をお送りいたします。
抗 FXIII 自己抗体陽性が確認されました。

惣宇利 正善

山形大学大学院医学研究科

公衆衛生学・衛生学

990-9585 山形市飯田西 2-2-2

Tel: 023-628-5260

Fax: 023-628-5261

<mailto:msouri@med.id.yamagata-u.ac.jp>

資料 5 (4/8) AiF13D疑い症例の主治医への診断確定の報告メール 2

日本医科大学付属病院 血液内科より依頼症例の解析結果 指定難病 288-1 (自己免疫性後天性凝固第XIII因子欠乏症)

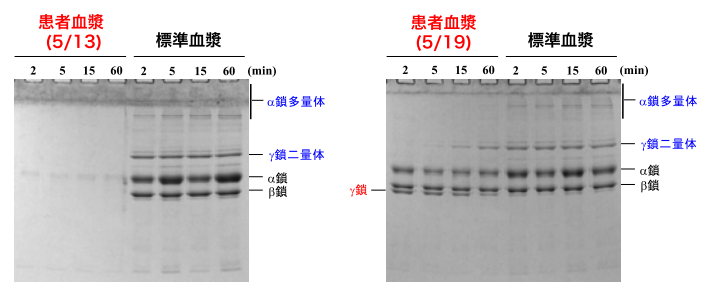
血漿中のXIII因子抗原量および活性

	Aサブユニット (FXIII-A)	Bサブユニット (FXIII-B)	A ₂ B ₂ 四量体	FXIII活性	Aサブユニット あたりの活性 (比活性)
	(%)	(%)	(%)	(%)	
患者血漿 (5/13)	< 1	44	< 1	0.4	-
(5/19)	< 1	49	< 1	0.8	-
標準血漿	100	100	100	100	1.00

XIII因子は酵素部位であるFXIII-Aと非酵素部位であるFXIII-Bで構成され、FXIII-AはFXIII-Bとの四量体として存在する。抗FXIII-A抗体がある場合、A₂B₂四量体が検出されない、あるいは比活性が著しく低下している場合が多い。

**FXIII-A、A₂B₂四量体は検出感度未満
FXIII活性もほとんど検出できない**

血漿中でのフィブリンの架橋反応

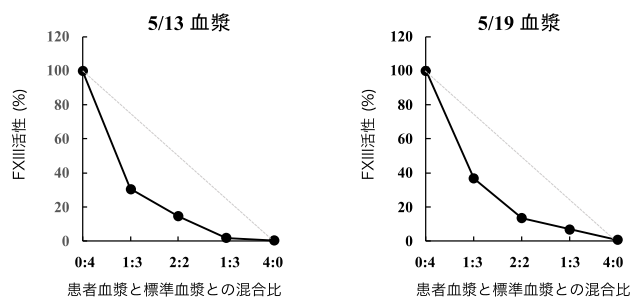


- フィブリン (ノゲ) は(A)α鎖、(B)β鎖、γ鎖で構成される
- 活性化XIII因子はフィブリンのγ鎖同士、α鎖同士を結合 (架橋) させて、γ鎖二量体、α鎖多量体を形成する
- γ鎖はおおよそ2分以内にそのほとんどが二量体となり、単量体は残らない
- α鎖多量体化はγ鎖二量体化よりも遅れて起こり、時間を追って進行が進む

5/19血漿で、フィブリンの架橋が著しく遅延
γ鎖の二量体化は反応15分から検出
反応60分でもγ鎖の単量体が残っている
α鎖の多量体化は60分でもほとんど認めない

*5/13血漿ではフィブリン形成を認めない
血清?
出血による消費?

FXIII活性の交差混合試験

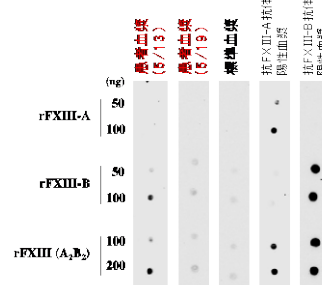


下に凸の活性減少を認める

FXIIIインヒビターが確認

FXIIIに対する自己抗体の検出

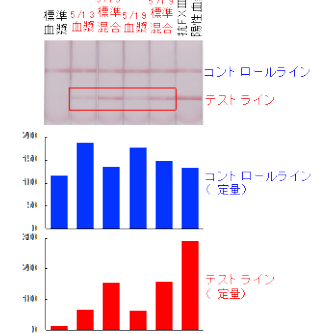
【免疫プロット】



- FXIII-A・B、A₂B₂四量体を塗布したニトロセルロース膜を希釈した血清に浸し、FXIIIに結合する免疫グロブリンを抗ヒト免疫グロブリン抗体を用いて検出

免疫クロマトグラフにて 抗FXIII-A抗体陽性確認
5/13血漿では抗FXIII-B抗体も若干存在? (免疫プロット)

【免疫クロマトグラフ】



- 抗FXIII-Aモノクローナル抗体をテストラインに、抗ヒト免疫グロブリン抗体をコントロールラインに塗布したニトロセルロース膜に希釈した血清を滴加し、それぞれのラインに留まる免疫グロブリンを抗ヒト免疫グロブリン抗体を用いて検出
- 欠乏したFXIIIを補うため、標準血漿と混合している

資料 5 (5/8) AiF13D疑い症例の主治医への診断確定の報告メール 3

群馬大学病院 血液内科より依頼メール
指定難病 288-1 (自己免疫性後天性凝固第XIII因子欠乏症)

From: 惣宇利正善 <msouri@med.id.yamagata-u.ac.jp>

Sent: Friday, January 13, 2023 12:00 PM

To: [REDACTED]

Cc: HASHIGUCHI Teruto_JPN <k1581347@kadai.jp>; 山形大学 2 aichinos

<aichinos@med.id.yamagata-u.ac.jp>

Subject: Re: 検体解析のご依頼：2023 年血栓止血学会での共同発表のご承認 (AiF13D 再発症例) とご相談

[REDACTED] 先生

先日お送りいただきました検体の解析結果をお送りいたします。

やはり、抗 FXIII-A 抗体が陽性に検出されました。

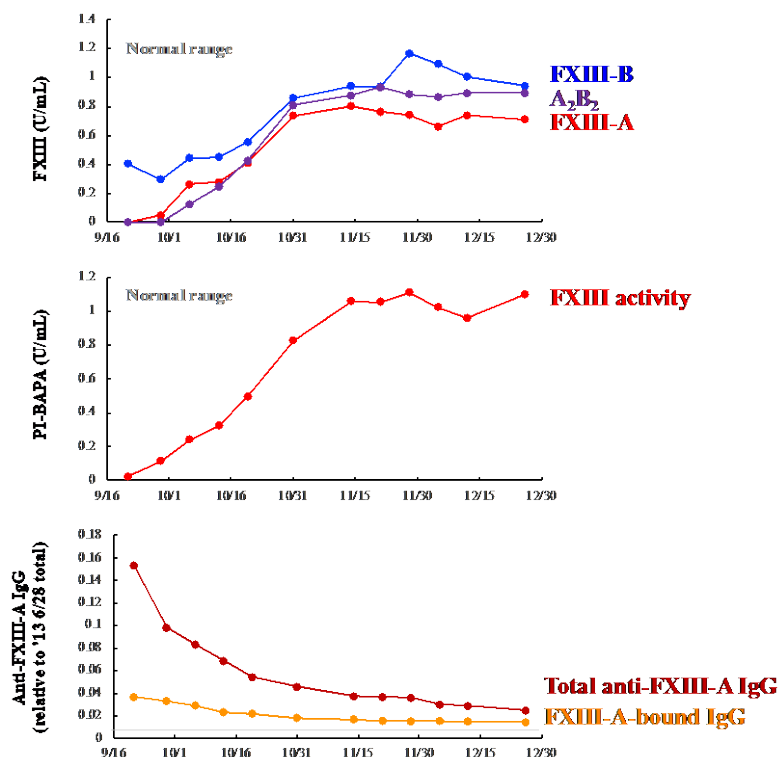
ただし、5 段階交差混合試験でインヒビターは検出されず、

クリアランス抗体の再発（新規発生？）のようです。

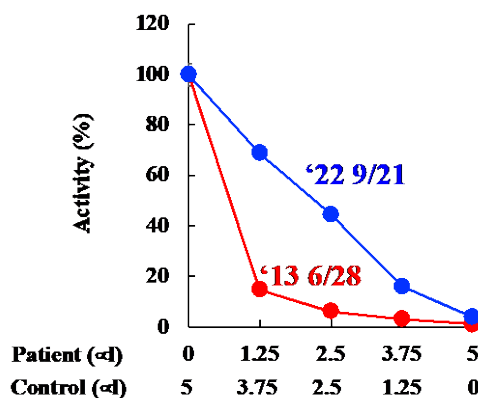
惣宇利

資料 5 (6/8) AiF13D疑い症例の主治医への診断確定の報告メール 3

群馬大学病院 血液内科より依頼症例の解析結果
 指定難病 288-1 (自己免疫性後天性凝固第XIII因子欠乏症)



FXIII活性の交差混合試験



資料 5 (7/8) AiF13D疑い症例の主治医への診断確定の報告メール 4

聖隷浜松病院 総合診療内科より依頼メール
指定難病 288-1 (自己免疫性後天性凝固第XIII因子欠乏症)

From: 惣宇利正善 <msouri@med.id.yamagata-u.ac.jp>

Sent: Wednesday, September 13, 2023 3:53 PM

To: [REDACTED]

Cc: HASHIGUCHI Teruto_JPN <k1581347@kadai.jp>

Subject: Re: 「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」の検体を送付しましたためご連絡いたします。

聖隷浜松病院

総合診療内科

[REDACTED] 先生

昨日お送りいただきました症例検体の測定結果をお送りいたします。

FXIII 抗体・インヒビター陽性でした。

以前（2021 年 9 月）に貴院の前沢めぐみ先生よりご依頼いただきました症例も陽性でしたが、採血の日付が今回の検体とほぼ一致（2021 年 8 月 5 日）しているようです。

同一の症例ということはないでしょうか？

ご確認頂ければ幸いです。

惣宇利 正善

山形大学大学院医学研究科

公衆衛生学・衛生学

990-9585 山形市飯田西 2-2-2

Tel: 023-628-5260

Fax: 023-628-5261

資料 5 (8/8) AiF13D疑い症例の主治医への診断確定の報告メール 4

聖隷浜松病院 総合診療内科より依頼症例の解析結果
指定難病 288-1 (自己免疫性後天性凝固第XIII因子欠乏症)

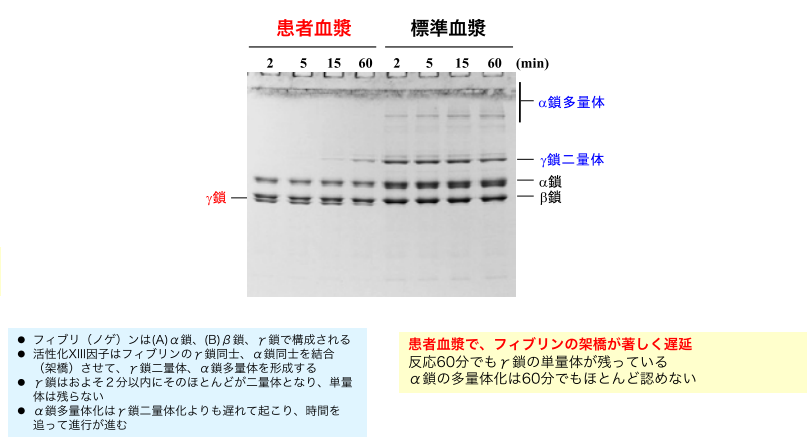
血漿中のXIII因子抗原量および活性

	Aサブユニット (FXIII-A)	Bサブユニット (FXIII-B)	A ₂ B ₂ 四量体	FXIII活性	Aサブユニット あたりの活性 (比活性)
	(%)	(%)	(%)	(%)	
患者血漿	<1	47	< 1	0.6	-
標準血漿	100	100	100	100	1.00

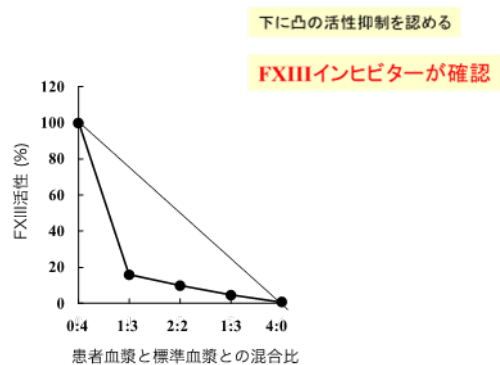
XIII因子は酵素部位であるFXIII-Aと非酵素部位であるFXIII-Bで構成され、FXIII-AはFXIII-Bとの四量体として存在する。抗FXIII-A抗体がある場合、A₂B₂四量体が検出されない、あるいは比活性が著しく低下している場合が多い。

FXIII-AおよびA₂B₂四量体は検出感度未満
FXIII活性もきわめて低い

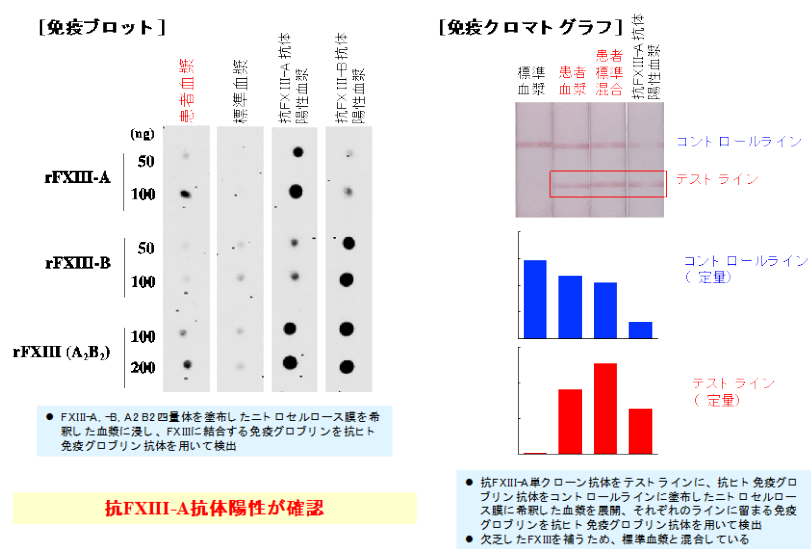
血漿中でのフィブリンの架橋反応



FXIII活性の交差混合試験



FXIIIに対する自己抗体の検出



Antibodies against Noncatalytic B Subunit of Factor XIII Inhibit Activation of Factor XIII and Fibrin Crosslinking

Masayoshi Souri^{1,2,3} Chikako Yokoyama^{2,4} Tsukasa Osaki^{1,2,3} Akitada Ichinose^{1,2} 

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

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

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

⁴Department of Biochemical Engineering, Graduate School of Science and Engineering, Yamagata University, Yamagata, Japan

Address for correspondence: Akitada Ichinose, MD, PhD, Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, 2-2-2, Iida-Nishi, Yamagata University School of Medicine, Yamagata 990-9585, Japan (e-mail: aichinos@med.id.yamagata-u.ac.jp).

Thromb Haemost 2023;123:841–854.

Abstract

Background Coagulation factor XIII (FXIII) is a proenzyme of plasma transglutaminase. It comprises two catalytic A subunits (FXIII-A) and two carrier B subunits (FXIII-B). We previously reported that alloantibodies against FXIII-B could promote FXIII clearance in a patient with congenital FXIII-B deficiency who had received infusions of plasma-derived human FXIII (A₂B₂ heterotetramer).

Objectives We aimed to investigate whether anti-FXIII-B antibodies affect the catalytic function of FXIII.

Methods FXIII activation and fibrin crosslinking were examined in the presence of patient plasma, isolated patient IgG, or rat anti-FXIII-B monoclonal antibodies.

Results Alloantibody levels were increased by repeated infusions of plasma-derived A₂B₂ heterotetramer, which enhanced binding to the functionally important FXIII-B sushi domains. The patient plasma strongly inhibited cleavage of the FXIII-A activation peptide, amine incorporation, and fibrin crosslinking in normal plasma. Furthermore, anti-FXIII-B alloantibodies blocked the formation of the complex of FXIII-B with FXIII-A, and fibrinogen. Rat monoclonal antibodies against the 10th sushi domain of FXIII-B inhibited the incorporation of FXIII-B to fibrin, FXIII activation (i.e., cleavage of FXIII-A activation peptide), and ultimately fibrin crosslinking in normal plasma, independent of their effect on heterotetramer assembly with FXIII-A. Alloantibody binding to the A₂B₂ heterotetramer blocked the access of thrombin to the FXIII-A cleavage site, as indicated by the reaction of the alloantibodies to the A₂B₂ heterotetramer and FXIII-B, but not to FXIII-A.

Conclusion Anti-FXIII-B antibodies binding to the A₂B₂ heterotetramer and FXIII-B inhibited FXIII activation and its crosslinking function despite being directed against its noncatalytic subunit (FXIII-B).

Keywords

- ▶ autoantibody
- ▶ activation peptide
- ▶ fibrin crosslinking
- ▶ A₂B₂ heterotetramer
- ▶ sushi domain

received
December 17, 2022
accepted after revision
March 14, 2023
accepted manuscript online
March 19, 2023
article published online
April 19, 2023

© 2023, Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG,
Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

DOI <https://doi.org/10.1055/a-2057-8710>
ISSN 0340-6245



Blood Coagulation & Fibrinolysis



Articles & Issues ▾ For Authors ▾ Journal Info ▾

CASE REPORT

Management of autoimmune factor XIII deficiency in a frail, elderly patient

Kaneko, Masahiro^a; Ishimaru, Naoto^a; Nakajima, Takahiro^a; Kanzawa, Yohei^a; Seto, Hiroyuki^a; Kinami, Saori^a; Osaki, Tsukasa^{b,c}; Souri, Masayoshi^{b,c}; Ichinose, Akitada^{b,c}

Author Information 

Blood Coagulation & Fibrinolysis 34(6):p 408-413, September 2023. | DOI: 10.1097/MBC.0000000000001202

BUY

 Metrics

Abstract

Autoimmune factor XIII/13 deficiency (aFXIII deficiency) is a rare hemorrhagic disorder, for which typical guideline-directed treatment is aggressive immunosuppressive therapy. Approximately 20% of patients are over 80 years old; however, and optimum management of such patients has not reached consensus. Our elderly patient had massive intramuscular hematoma, and aFXIII deficiency was diagnosed. The patient opted against aggressive immunosuppressive therapy, so he was managed with conservative treatment only. Thorough survey of other correctable causes of bleeding and anemia is also required in similar cases. Our patient's serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor use and multivitamin deficiency (vitamin C, B₁₂ and folic acid) were revealed to be aggravating factors. Fall prevention and muscular stress prevention are also important in elderly patients. Our patient had two relapses of bleeding within 6 months, which were improved spontaneously by bed rest without factor XIII replacement therapy or blood transfusion. Conservative management may be preferred for frail and elderly patients with aFXIII deficiency when they opt against standard therapy.

Copyright © 2023 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

血栓・止血関連検査の読み方

- 血小板数、プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)のみの術前検査を行った場合には、過度の線溶活性化に伴う出血性素因を診断できない。
- APTT 延長時には出血性疾患のみならず、血栓性病態であるループスアンチコアグラント(LA)が原因のこともある。
- 第VII因子は半減期が短いために、ビタミンK欠乏症や肝不全では早々にPTが延長する。
- 血栓が形成されてプラスミンで分解されると、フィブリノゲン・フィブリン分解産物(FDP)、Dダイマーが上昇する。具体的には、播種性血管内凝固(DIC)や静脈血栓塞栓症で上昇する。
- 大量胸水、大量腹水、大血腫においても、FDP、Dダイマーは上昇する。
- トロンビン-アンチトロンビン複合体(TAT)は凝固活性化、プラスミン- α_2 プラスミンインヒビター複合体(PIC)は線溶活性化のマーカーである。
- 血栓性疾患の検査には、先・後天性血栓性素因の診断、血栓症の病勢評価、抗血栓療法モニタリングを目的とした検査が存在する。

朝倉英策 あさくら ひでさく
山田真也 やまだ しんや
金沢大学附属病院 血液内科

Keywords

プロトロンビン時間(PT)
活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)
フィブリノゲン
Dダイマー

血栓・止血関連検査が臨床的に最も重要な意義を有するのは、出血性疾患および血栓性疾患の診断や病態把握においてである。また、出血性疾患および血栓性疾患に対する薬物治療を行っている場合のモニタリングとしての意義も大きい。

病的出血の原因としては、①血小板数の減少、②血小板機能の低下、③凝固異常、④過度の線溶活性化、⑤血管壁の脆弱性、の5病態に大別できる。最も見逃されやすいのが過度の線溶活性化である。その理由の一つは、術前検査項目の不備である。具体的には、血小板数、プロトロンビン時間(prothrombin time : PT)、活性化部分トロンボプラスチン

特集 血小板減少症の診かた

外来で遭遇しやすい播種性血管内凝固

朝倉英策

キーワード●播種性血管内凝固 (DIC)、大動脈瘤、大動脈解離

1 播種性血管内凝固 (DIC)

播種性血管内凝固 (disseminated intravascular coagulation: DIC) は、基礎疾患の存在下に全身性持続性の著しい凝固活性化を来し、細小血管内に微小血栓が多発する重篤な病態である¹⁾。

1. 疫学

日本血栓止血学会が行った全国規模の疫学調査 (2009 年度) によると、入院患者の DIC 発症頻度は 1.31%、死亡率は 40.0% であった¹⁾。特に、敗血症や進行性の悪性腫瘍に合併した DIC の予後が厳しい。一方で大動脈瘤に合併した場合のように、外来診療が可能な DIC 症例の予後は良い。ただし、観血的検査・治療を行う際に、DIC の認識がないと大出血する。

2. 基礎疾患と病態

DIC では凝固活性化と共に線溶活性化 (血栓を溶解する機序) が見られるが、その程度は基礎疾患により相当な差違が見られる^{2,3)} (図 1)¹⁾。DIC の 2 大症状は出血症状と臓器症状であるが、予後改善のためこれらの臨床症状がない時点で治療を開始するのが理想である。DIC の基礎疾患は多く知られている (表 1)⁴⁾。基礎疾患により DIC の発症機序は異なるが、多くの場合は組織因子 (tissue factor: TF) が重要な役割を果たしている¹⁻³⁾。

病型	凝固 (TAT)	線溶 (PIC)	症状	D-ダイマー	PAI	代表的疾患
線溶抑制型	↑	↓	臓器症状	軽度上昇	著増	敗血症
線溶均衡型	↑	↑		↑	↑	固形がん
線溶亢進型	↓	↑	出血症状	上昇	微増	大動脈瘤 APL

図 1 DIC の病型分類

(朝倉英策編著：臨床に直結する血栓止血学、改訂 2 版、中外医学社、東京、2018: 286-299 より改変)

(1) 敗血症 (重症感染症)

重症感染症に合併した DIC の発症にはサイトカインが大きく関与している。敗血症においては、LPS や TNF、IL-1 などの炎症性サイトカインの作用により、単球/マクロファージや血管内皮から大量の TF が産生され、著しい凝固活性化を生じる¹⁻³⁾。血管内皮から線溶阻止因子の PAI (plasminogen activator inhibitor) が過剰発現し線溶が抑制されるために、多発性微小血栓が残存し、微小循環障害による多臓器不全が進行する。

(2) 悪性腫瘍

急性白血病や固形がんなどの悪性腫瘍においては、腫瘍細胞中の TF により外因系凝固が活性化されることが、DIC 発症の原因と考えられている。血管内皮や炎症の関与がほとんどない点において、より直接的な凝固活性化の病態となっている¹⁻³⁾。

あさくら・ひでさく：金沢大学附属病院血液内科 病院臨床教授

DIC の病態解析から新しい治療法への挑戦

朝倉 英策

金沢大学附属病院血液内科

要 旨

播種性血管内凝固 (DIC) は、基礎疾患の存在下に全身性持続性の著しい凝固活性化をきたし、細小血管内に微小血栓が多発する重篤な病態である。凝固活性化は DIC の共通病態であるが、線溶活性化の程度から DIC の病型分類を行うことができる。DIC に対して適切な治療を行うためにも、病型分類は意義を有している。DIC に対する抗線溶療法は通常は禁忌であるが、線溶亢進型 DIC に対してヘパリン類などの抗凝固療法とともに抗線溶療法を行うと、致命的な出血に対して劇的な効果を発揮することがある。一方、DIC に対する線溶療法も通常は禁忌であるが、ラット DIC モデルでの実験結果から線溶抑制型 DIC に対しては有効である可能性がある。

外来診療が可能な慢性 DIC 患者 (大動脈瘤など) に対して、経口薬治療は患者にメリットが大きい。経口抗凝固薬のうちワルファリンは DIC に対して無効かつ危険な治療であるが、直接経口抗凝固薬 (DOAC) は有効との症例報告が多数あり、今後の展開が期待される。

血液凝固検査として、PT、APTT は有名であるが、これらのみでは重症の DIC ですら見逃してしまうために、フィブリノゲンや FDP (ないし D ダイマー) も含めたスクリーニングが肝要である。

1. はじめに

播種性血管内凝固 (disseminated intravascular coagulation: DIC) は、基礎疾患の存在下に全身性持続性の著しい凝固活性化をきたし、細小血管内に微小血栓が多発する重篤な病態である^{1)~7)}。基礎疾患により DIC の発症機序は異なるが、多くの場合は組織因子 (tissue factor: TF) が重要な役割を

演じている。DIC 病型分類は、DIC の病態を理解するのみならず、適切な治療法を選択する上でも重要な概念である^{8,9)}。また、新しい治療法の開発の上でも、DIC 病型分類の概念を基盤とすべきであろう。

2. 疫学

旧厚生省研究班の疫学調査は、平成 4 年度、平成 10 年度に行われている。平成 10 年度の疫学調査によると、わが国における DIC 年間患者数は 73,000 人 (1 施設 9.2 人/年、発症頻度 1.87%) であり、死亡率は 56.0% (平成 4 年度は 65.2%) と報告されている。

その後、日本血栓止血学会で全国規模の疫学調査 (平成 21 年度) が行われた。1 施設あたりの年

朝倉 英策

Hidesaku Asakura

E-mail: hasakura@staff.kanazawa-u.ac.jp

キーワード: 播種性血管内凝固, 線溶亢進型 DIC, 線溶抑制型 DIC, 線溶療法, 直接経口抗凝固薬

資料 11 第46回日本血栓止血学会学術集会 2024 演題発表予定 (萩原剛志ら)

第 46 回日本血栓止血学会学術集会（登録演題）

2024 年 6 月 13 日(木)～15 日(土)

ループスアンチコアグラント（LA）陽性を併せ持った軽症血友病 A

○萩原 剛志¹、米山 聖子¹、寺崎 靖¹、朝倉 英策²

¹富山市立富山市民病院血液内科

²金沢大学附属病院血液内科

【症例】83 歳男性。幼少期から外傷時や抜歯時に止血困難あり。関節内および筋肉内出血の既往や、異常出血の家族歴はなし。X 年 6 月に当院泌尿器科で腎盂癌、膀胱癌と診断され、術前検査で APTT 65.1 秒(基準値:24.0-39.0 秒)と延長 (PT は基準値内)のため当科紹介。LA は dRVVT、リン脂質中和法ともに陰性であったが、APTT クロスミキシング試験 (APTT-CMT) での混合曲線は混合直後、2 時間孵置ともに直線的であった。第 VIII 因子 (FVIII) 活性は一段法 21%、合成基質法 22%と低下し (他の凝固因子および VWF 活性は全て基準値内)、FVIII インヒビターは陰性であったため、軽症血友病 A と診断した。ただし、FVIII 活性に対して APTT 延長が目立っていた。FVIII 製剤による輸注試験を行ったところ、製剤投与 10 分後、24 時間後の APTT-CMT は投与前と比較してインヒビター型が明瞭化した。また、輸注により FVIII 活性は 150%であったが、APTT の明らかな延長は持続した。

【考察】軽症血友病 A は成人になって外傷性出血や術前検査で診断される例は少なくない。本症例は軽症血友病 A と診断したが、FVIII 活性と比較して APTT の延長が高度であった。また、APTT-CMT の混合曲線は、判定が微妙であったが、FVIII 製剤投与後に混合曲線のインヒビター型が明瞭化した点も特徴的であった。本症例は、血友病 A に加えて LA が陽性であったため、FVIII 活性と比較し、APTT の延長が高度と考えられた。

【総括】FVIII 製剤輸注試験は、原因が一つとは限らない APTT 延長の診断にも有用と考えられた。また血友病で LA の合併もあることを認識することは、観血的処置に伴う周術期管理の観点から重要と考えられた。

資料 12 第70回日本臨床検査医学会学術集会発表抄録 2023 (和田英夫ら)

—第70回日本臨床検査医学会学術集会—

O-061

CWA 解析による FVIII 製剤と Emicizumab 投与例の凝固能の比較

○和田 英夫

三重県立総合医療センター 総合内科

【背景】血友病 A に対する代替療法には 2 種類の方法がある。Emicizumab は FIX と FX に対する二重特異性抗体で、約 2 週間に一度の皮下投与で FVIII に相当する活性を約 15% に維持する。一方、FVIII 製剤は半減期延長型製剤においても、週 2 回の静脈注射が必要で、FVIII 濃度を 70% から 1% に維持する。また、凝固波形 (CWA) による small amount of tissue factor induced FIX assay (sTF/FIXa) は過凝固 (前血栓症) 状態を診断するとの報告がある。今回、両製剤投与例での凝固能を CWA により解析したので報告する。【方法】活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、希釈プロトロンビン時間 (PT) である sTF/FIXa、少量のトロンビンによる thrombin time (TT) を CWA にて解析した。FVIII 活性の測定は、APTT 一段法、CWA-TT、発色基質法にて

おこなった。

【成績】CWA-TT により、emicizumab に影響を受けずに FVIII 活性測定が可能になった。Emicizumab 非投与例では、3 つの測定法は良好な相関を示した。emicizumab 投与例でも、CWA-TT と発色基質法は良好な相関を示した。FVIII 活性は、CWA-TT 法の方が、APTT 法や発色基質法に比べて約 2 倍高値であった。FVIII 製剤投与例では、APTT 法では凝固能が低いように見えるが、CWA-sTF/FIXa や CWA-TT では過凝固状態を呈した。

【考察】FVIII 活性の測定法は、APTT 一段法が gold standard でなく、種々の方法で評価できる。定期補充療法の凝固能を再評価する必要があると考えられた。

O-062

凝固波形解析を用いた過凝固状態の評価

○和田 英夫、白木 克哉

三重県立総合医療センター 総合内科

【目的】

ルーチンの activated partial thromboplastin time (APTT) や prothrombin time (PT) は、抗凝固療法のモニターや出血リスクの評価にはある程度有用であるが、過凝固状態 (前血栓症状態) の評価には用いられない。我々は凝固波形解析 (CWA) を用いて、APTT、希釈 PT (sTF/FIXa; small amount of tissue factor induced FIX activation assay) 希釈トロンビン時間 (sTT; small amount of thrombin time) を再評価している。今回は、CWA-APTT、CWA-sTF/FIXa ならびに CWA-TT を用いて、過凝固状態を評価する

【対象・方法】

脳梗塞患者 100 例、心筋梗塞患者 100 例、担癌患者 100 例、肝疾患 100 例を用いて、CWA-APTT、CWA-sTF/FIXa

ならびに CWA-TT を測定した。CWA-APTT は乏血小板血漿 (PPP) で、CWA-sTF/FIXa は多血小板血漿 (PRP) で、CWA-sTT は PPP と PRP で測定した。

【結果】

血栓症患者ならびに担癌患者では CWA-APTT ならびに CWA-sTF/FIXa で、peak height が著明に増加した。また、CWA-sTT は PPP に比べて PRP で著しく peak height が増加し、血小板を介した thrombin burst が起こっていることが示唆された。

【結語】

CWA-APTT や CWA-sTF/FIXa の著しい peak height は前血栓症状態 (過凝固状態) の診断に有効である可能性が示唆された。

資料 13 (1/2) 自己免疫性後天性 VWD の解析報告例（山口宗一ら）

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

von Willebrand 因子関連検査報告書 1/2

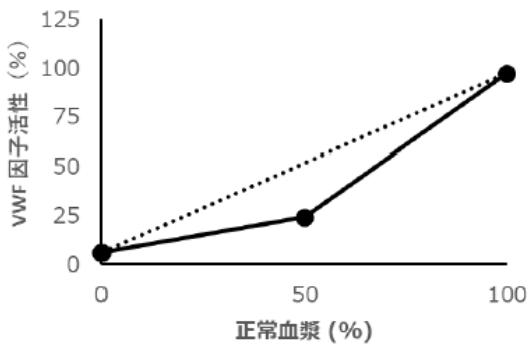
検体受領日 令和 5 年 6 月 9 日
結果報告日 令和 5 年 6 月 21 日

京都第二赤十字病院 血液内科
先生 御侍史

ご依頼いただきました検体の解析を行いましたのでご報告いたします。
1. von Willebrand 因子活性（リストセチンコファクター活性）の結果を以下に示します。

検査項目	結果	単位	基準値
von Willebrand 因子活性 (正常血漿)	97	%	60-170
von Willebrand 因子活性 (患者血漿)	<6	%	60-170
von Willebrand 因子活性 (1:1混合試験)	24	%	60-170

1:1混合試験（患者血漿に正常血漿添加）



【コメント】

正常血漿と患者血漿の 1:1 混合試験で下に凸の結果から、von Willebrand 因子の阻害因子（インヒビター）の存在が疑われます。添付の診断基準をご参考下さい。「A. 症状等」の基準を満たし、「C. 鑑別診断」の除外が可能であれば、診断のカテゴリーは「Probable」となりますので、「後天性自己免疫性 von Willebrand 因子欠乏症」の可能性が高いです。なお、診断基準の詳細は以下の厚生労働省のホームページの通し番号 83（告示番号 288）でご覧になれます（<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000079293.html>）。

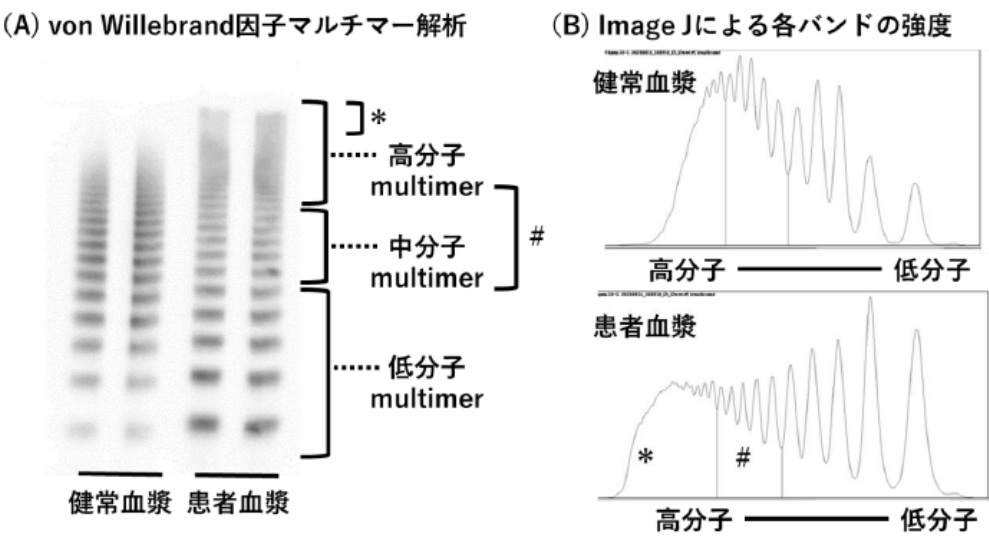
—本研究は、「自己免疫性出血症治療の均てん化のための実態調査と総合的診療指針の作成研究班」の活動の一環です。—

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

von Willebrand 因子関連検査報告書 2/2

検体受領日 令和 5 年 6 月 9 日
結果報告日 令和 5 年 6 月 21 日

2. von Willebrand 因子マルチマー解析の結果を以下に示します。



マルチマー(multimer)	健常血漿	単位	患者血漿	単位
高分子 multimer	26.8	%	33.6	%
中分子 multimer	37.2	%	23	%
低分子 multimer	36	%	44.4	%

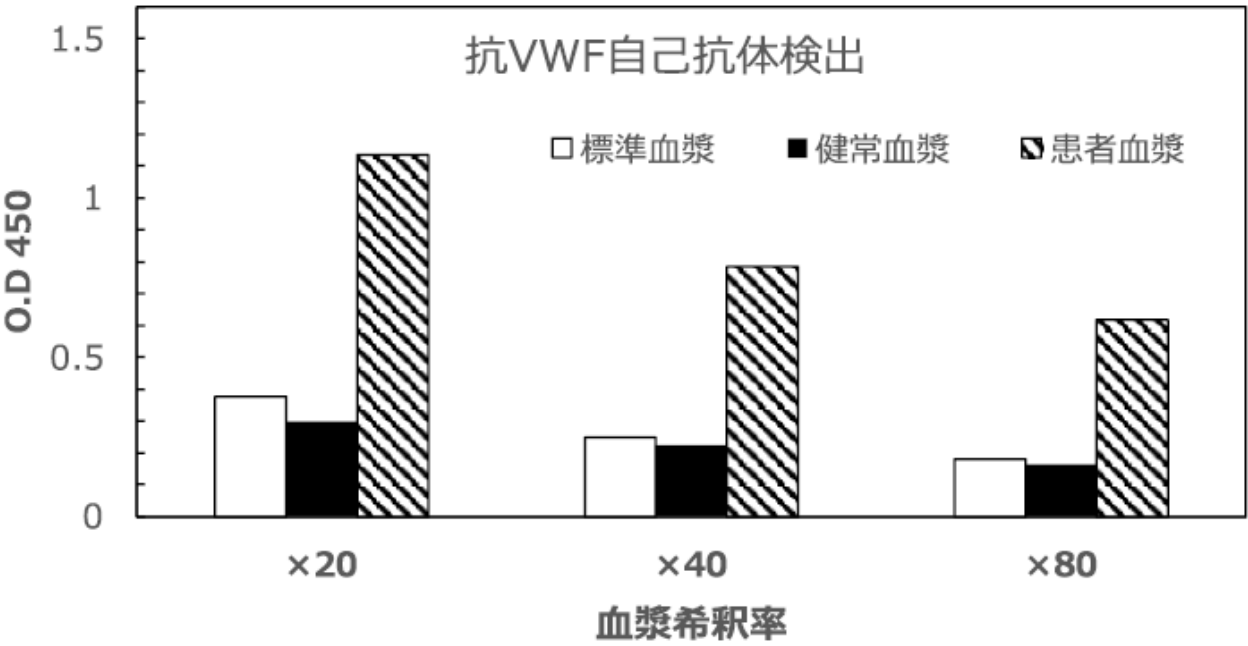
【コメント】

von Willebrand 因子マルチマー解析 (A) では、健常血漿のマルチマーパターンと比較して、(1) 高分子マルチマー下部～中分子マルチマーの低下 (#) と低分子マルチマーの増加を認め、(2) 超高分子マルチマー (*) の出現が見られます。(1)より Type 2A の von Willebrand 病の可能性、(2)より von Willebrand 因子の免疫複合体が存在する可能性などが考えられます。

解析・報告担当者
山口宗一、立岡修治、東貞行

資料 14 自己免疫性後天性 VWD 診断のための抗 VWF 自己抗体
検出法の改良（山口宗一ら）

サンドイッチ ELISA 法による血漿中の抗 VWF 自己抗体の検出



	血漿	標準血漿	健常血漿	患者血漿
希釈率	×20	0.377	0.299	1.135
	×40	0.249	0.223	0.785
	×80	0.181	0.161	0.616

- von Willebrand 病患者の血漿中抗 VWF 自己抗体を 80 倍希釈にて検出した。標準血漿、健常血漿と比較して有意に吸光度が高値である。

資料 15 後天性 VWD の国内外の報告症例検討（山口宗一ら）

AiVWFD 症例の文献検索

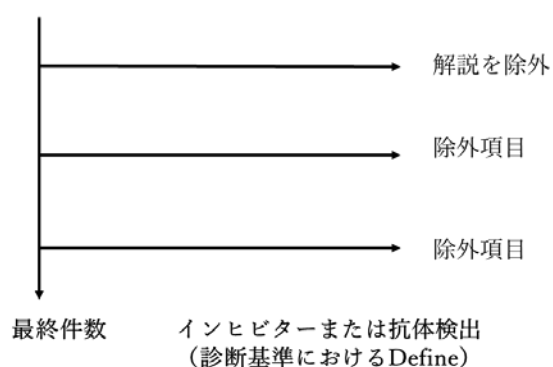
2017年1月～2023年11月に報告されたAiAVWD症例

報告年	国	年齢	性別	基礎疾患	自己抗体
2017	USA	20歳	女性	全身性エリテマトーデス	不明
2017	日本	42歳	女性	抗リン脂質抗体症候群	IgG1/IgG2
2018	日本	40代	男性	食道がん	IgG
2019	イタリア	19歳	女性	全身性エリテマトーデス	IgG/IgM
2021	カナダ	92歳	男性	慢性リンパ性白血病	IgG
2022	ドイツ	80歳	男性	IgM蛋白異常症	IgM
2022	USA	59歳	男性	不明	不明
2023	—				

自己免疫性後天性von Willebrand 因子欠乏症
国内症例 検索絞り込み手順

“von Willebrand症候群 後天性” を医中誌で検索
フォンヴィレブランド症候群 or フォン・ヴィレブランド症候群
検索結果

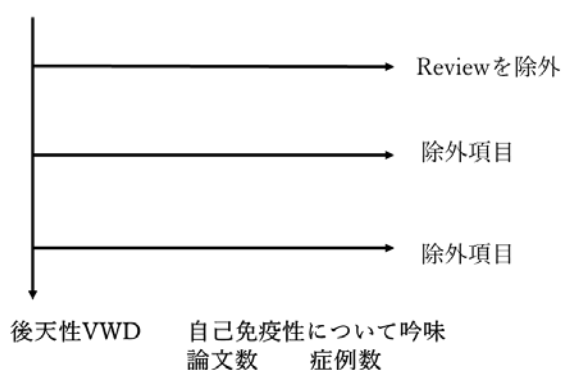
件数（内訳：解説件数、原著論文件数、会議録件数）



自己免疫性後天性von Willebrand 因子欠乏症
海外症例 検索絞り込み手順

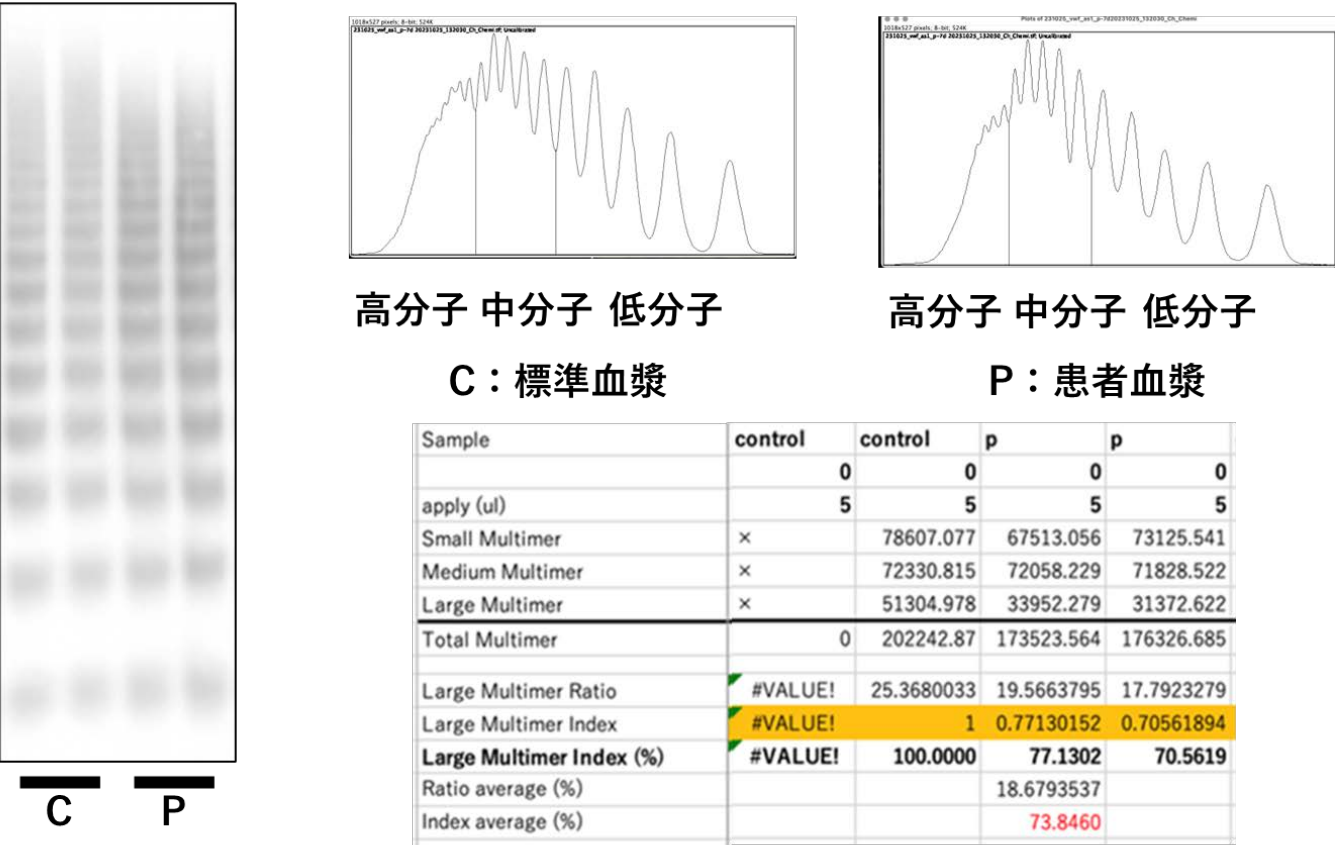
“von Willebrand Diseases”[Mesh] acquired
をPubMed (nih.gov) で検索
Search Results

論文数 (件数)



資料 16 循環器領域における後天性 VWD の解析 心臓血管外科との共同研究（山口宗一ら）

VWFマルチマー解析 （大動脈弁狭窄症：AS）



AS患者血漿のLarge multimer index = 73.8(%)
標準血漿を用いた基準範囲は80%以上であり、本症例は80未満であるため、Large multimer 減少ありと考えられる.



Lupus anticoagulant-hypoproaccelerin (factor V) syndrome (LAHPS-V): a new hemorrhagic condition associated with lupus anticoagulant

Masahiro Ieko^{1,2,3} · Sumiyoshi Naito⁴ · Mika Yoshida⁴ · Kazumasa Ohmura³ · Nobuhiko Takahashi³ · Norifumi Sugawara¹ · Kazuki Kiyohara¹ · Kenji Shimosegawa¹ · Akitada Ichinose⁵

Received: 28 February 2022 / Revised: 16 May 2022 / Accepted: 17 May 2022 / Published online: 24 May 2022
 © Japanese Society of Hematology 2022

Dear Editor,

Lupus anticoagulant (LA) is not only an essential marker for the diagnosis of antiphospholipid syndrome, a common form of acquired thrombophilia, but is also an independent risk factor for thrombosis. Two conditions are generally considered when an LA-positive patient develops bleeding symptoms. One is antiphospholipid antibody (aPL)-associated thrombocytopenia (aPL-TP), which is related to thrombocytopenia, while the other is LA-hypoprothrombinemia syndrome (LAHPS), which presents as mild to severe bleeding symptoms (e.g., intracranial hemorrhage) in an LA-positive patient with decreased blood prothrombin levels. Additionally, one-third of patients with LAHPS develop thrombosis at the same time. Hypoprothrombinemia is thought to be caused by autoantibodies to prothrombin [1].

There are several pathological conditions in which autoantibodies to coagulation factors cause serious bleeding symptoms, including acquired hemophilia A (AHA) caused by autoantibodies to coagulation factor VIII (FVIII). Recently, several cases of FV deficiency due to autoantibodies to FV (autoimmune factor V deficiency: AiFVD) have

been reported, with some having LA as well. Table 1(A) shows details of the LA-positive AiFVD cases we found in a literature search. The presence of autoantibodies to FV was also confirmed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in several cases. In patients with AiFVD, in addition to LA, other aPLs such as anticardiolipin antibodies have been detected in some cases [2]. In conditions associated with autoimmune disorders, such as production of autoantibodies to coagulation factors, aPL-containing LA may be produced simultaneously. LA has been detected not only in AiFVD, but also in acquired hemophilia A [3]. Patients A-1, A-3, and A-4 in Table 1 developed thrombosis. Patient 2 had no clinical symptoms, and was diagnosed with AiFVD based on preoperative laboratory abnormalities. It is unclear whether the onset of thrombosis was due to the influence of coexisting LA or inhibition of the protein C anticoagulant system of FV by anti-FV antibody (refer to A-9 in Table 1). In other patients, bleeding symptoms likely caused by decreased FV activity were observed.

LA was detected using dilute Russell viper venom time (dRVVT) in seven patients listed in Table 1(A), and by other methods in four patients. As shown in Table 1(B), the sample did not coagulate during dRVVT testing in three patients, leading to an indeterminate LA test result. LA can affect not only FV activity but also FV inhibitor measurement, as LA is an autoantibody that inhibits phospholipids involved in the coagulation reaction, and FV activation may also be a phospholipid-dependent process. On the other hand, the FV inhibitor binds to FV in a time-dependent manner and reduces its activity but does not directly inhibit the phospholipids. LA testing measures the difference or ratio in the clotting time with and without the addition of excess phospholipids. As FV inhibitors do not directly influence the differences or ratio, it is unlikely that the presence of FV inhibitors will affect the LA measurement system. The LA testing results of the patients listed in Table 1(A) are described according to the ratio or time difference. However, Tripodi

✉ Masahiro Ieko
 iekomNo2020@gmail.com

¹ Department of Hematology, Iwate Prefectural Chubu Hospital, 17-10 Murasakino, Kitakami, Iwate 023-8507, Japan

² Department of Clinical Laboratory, Iwate Prefectural Chubu Hospital, Kitakami, Japan

³ Department of Internal Medicine, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido, Ishikari-Tobetsu, Japan

⁴ Department of Clinical Laboratory, Health Sciences University of Hokkaido Hospital, Ishikari-Tobetsu, Japan

⁵ Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan



Considerations for simultaneous detection of autoantibodies to coagulation factor and lupus anticoagulant

Masahiro Ieko^{1,2*}, Kazumasa Ohmura³, Sumiyoshi Naito⁴, Mika Yoshida⁴, Hisaomi Sasaki², Tsuyoshi Sato¹, Norifumi Sugawara¹, Nobuhiko Takahashi³, Akitada Ichinose⁵

¹Department of Hematology Laboratory, Iwate Prefectural Chubu Hospital, Kitakami 024-8507, Japan

²Department of Clinical Laboratory, Iwate Prefectural Chubu Hospital, Kitakami 024-8507, Japan

³Department of Internal Medicine, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido, Ishikari 061-0293, Japan

⁴Department of Clinical Laboratory, Health Sciences University of Hokkaido Hospital, Sapporo 001-8071, Japan

⁵Department of Molecular Patho-Biochemistry, Yamagata University School of Medicine, Yamagata 990-9585, Japan

*Correspondence: Masahiro Ieko, Department of Hematology Laboratory, Iwate Prefectural Chubu Hospital, Kitakami 024-8507, Japan. iekono2020@gmail.com

Academic Editor: Jean Amiral, Hyphen BioMed, France

Received: March 8, 2023 Accepted: June 12, 2023 Published: August 30, 2023

Cite this article: Ieko M, Ohmura K, Naito S, Yoshida M, Sasaki H, Sato T, et al. Considerations for simultaneous detection of autoantibodies to coagulation factor and lupus anticoagulant. *Explor Immunol.* 2023;3:286–99. <https://doi.org/10.37349/ei.2023.00103>

Abstract

In patients with autoimmune coagulation factor deficiency (AiCFD), the production of autoantibodies that inhibit coagulation factors in the blood reduces the activity of those relevant coagulation factors, resulting in severe bleeding symptoms. Recently, reports of patients with AiCFD have noted the concomitant detection of lupus anticoagulant (LA), a risk factor for thrombosis. LA-positive patients may show bleeding symptoms due to decreased activity of coagulation factor II (FII) caused by autoantibodies against FII, in addition to thrombotic symptoms, a condition termed LA-hypoprothrombinemia syndrome (LAHPS). Anti-FII antibodies in LAHPS cases are frequently cleared antibodies that can be detected using immunological techniques, such as enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Recently, several cases of coagulation FV inhibitors, known as autoimmune FV deficiency, have been reported. Some of these cases may be complicated by LA, which can cause thrombosis. False-positive results for anticoagulant inhibitors are known to occur in LA cases; therefore, immunological confirmation of antibodies against coagulation factors is recommended. Additionally, acquired hemophilia A (AHA), caused by autoantibodies against FVIII, is a typical acquired hemorrhagic diathesis, although affected patients may present with thrombosis associated with LA. Thus, it is important to remember that hemorrhagic diathesis due to autoantibodies against clotting factors can also result in thrombosis, as demonstrated by the co-detection of LA. When clotting factor inhibitors are detected in LA-positive individuals, it is important to confirm the presence of autoantibodies against coagulation factors using immunological methods, such as ELISA, to avoid false-positive results.



Received: 27 September 2023 | Accepted: 4 December 2023
DOI: 10.1111/ijlh.14218

LETTER TO THE EDITOR



WILEY

Autoimmune-acquired coagulation factor V deficiency with hyperfibrinolytic disseminated intravascular coagulation

Dear Editors,

Autoimmune-acquired factor V deficiency (AIFVD) is an autoimmune disease where autoantibodies against factor V are acquired. The incidence is estimated to be 0.01, 0.04, and 0.09 per million persons per year in Singapore, Japan, and Australia, respectively.^{1–3} Limited reports of AIFVD exist, and among them, only a few involve AIFVD due to non-neutralizing anti-factor V antibody (anti-FVAb).^{4,5} Antifibrinolytic therapy for disseminated intravascular coagulation (DIC) is contraindicated in principle due to the risk of systemic thrombosis⁶; however, there have been reports of significant improvement in bleeding symptoms in enhanced-fibrinolytic-type DIC⁷ when tranexamic acid is administered in combination with anticoagulation therapy.⁸ We experienced a case of inhibitor-negative, non-neutralizing, anti-FVAb-positive AIFVD combined with enhanced-fibrinolytic-type DIC, and gluteal muscle hematoma. We treated the AIFVD with prednisolone immunosuppressive therapy and the DIC with a combination of tranexamic acid and apixaban, a direct oral anticoagulant, and reported our successful treatment outcomes managing both conditions.

We report the case of an 87-year-old Japanese female patient who underwent cardiac catheterization for acute myocardial infarction 11 years ago (2011, 79 years old). She later experienced thoracoabdominal aortic dissection Stanford B, underwent conservative treatment 7 years ago, and was being followed up. Approximately 2 months before her next admission, she experienced swelling with pain in the right gluteus, and a computed tomography (CT) scan revealed a hematoma (size: 63 mm × 22 mm) in the right gluteus maximus. The hematoma shrank only at follow-up; however, 2 months later, she experienced swelling pain in the contralateral left gluteus maximus. Another CT scan revealed a hematoma (size: 65 mm × 28 mm) in the left gluteus maximus (Figure 1A), and she was hospitalized.

Vital signs on admission were as follows: blood pressure, 132/88 mmHg; pulse rate, 80 beats/min; respiratory rate, 18 breaths/min; and body temperature of 36.5°C. Swelling and tenderness with subcutaneous hematoma were noted in the left buttock. No other lung, heart, or abdominal abnormalities were noted. The results of clinical tests are presented in Table 1.

The cross-mixing tests, prothrombin time (PT), and activated partial thromboplastin time (APTT) showed a typical coagulation factor deficiency pattern immediately after mixing and after 2 h of incubation (Figure 1C,D). Contrast-enhanced CT showed a hematoma in the left gluteus maximus and extravasation of contrast medium.

The descending thoracic and abdominal aorta were dilated to 46 mm and 33 mm, respectively.

Factor V (FV) activity was below sensitivity; however, the FV inhibitor determined using the Bethesda method was negative. The patient's clinical course after admission is shown in Figure 2. Initially, fresh frozen plasma transfusion was performed; however, improvements in PT and APTT values were slow. There was no family history of coagulation factor deficiency, and PT and APTT were normal 4 years before the onset of hematoma. FV activity approximately 24 h after fresh frozen plasma (12 mL/kg) transfusion was 5%, which was lower than the expected FV activity of 12%, suggesting AIFVD. Additionally, a marked decrease in fibrinogen, significant increase in fibrin/fibrinogen degradation products (FDP), increase in D-dimer, a phenomenon of dissociation between FDP and D-dimer, a marked increase in plasmin- α 2-plasmin inhibitor complex, and a significant decrease in α 2 plasmin inhibitor were observed, and the patient was diagnosed with a complication of enhanced fibrinolytic-type DIC^{9,10} due to thoracoabdominal aortic aneurysm. Due to suspected AIFVD, prednisolone (0.5 mg/kg) was started on the 18th day of hospitalization, and FV activity gradually improved. Anti-FVAb was detected in the initial specimen using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) by the Japanese Collaborative Research Group on Acquired Coagulopathies Supported by the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare, Japan. The diagnosis of AIFVD due to non-neutralizing Anti-FVAb was confirmed, based on the AIFVD diagnostic criteria of the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare (Figure 1E).² Fresh frozen plasma administration was continued as a coagulation factor replacement for enhanced fibrinolytic-type DIC. The CT on the 16th day of hospitalization showed that the hematoma of the buttocks shrank slightly to 50 mm × 17 mm; however, the DIC did not improve. On the 32nd day of hospitalization, a right eye fundus hemorrhage developed. At this time, the platelet count was 109 000/ μ L, and fibrinogen, FDP, and D-dimer levels were 73.6 mg/dL, 92.6 μ g/mL, and 37.0 μ g/mL, respectively. On the 35th day of hospitalization, the patient experienced deep vein thrombosis in the right posterior tibial vein. Apixaban (dose: 2.5 mg twice daily) and tranexamic acid (dose: 250 mg twice daily; oral) were administered from the 40th day of hospitalization, and fibrinogen increased for the first time. DIC improved with a gradual decrease in the FDP and D-dimer levels. Additionally, both the left gluteus maximus hematoma and deep venous thrombosis disappeared (Figure 1B). Since thoracoabdominal aortic aneurysm, which is the underlying disease of DIC, remained present, the administration of apixaban and tranexamic acid was continued even after the

資料 20 第46回日本血栓止血学会学術集会 2024 演題発表予定 (金田裕人ら)

第 46 回日本血栓止血学会学術集会 (登録演題)
2024 年 6 月 13 日(木)～15 日(土)

4 年間寛解を維持している自己免疫性後天性第 V 因子欠乏症と線溶亢進型 DIC 合併症例

○金田 裕人¹⁾、福野 賢二²⁾、早瀬 直輝²⁾、堀之上 亜紀子³⁾、野中 有利³⁾、南 裕貴³⁾、黒木 泰則³⁾、朝倉 英策⁴⁾、一瀬 白帝⁵⁾

1 岐阜大学医学部附属病院 血液・感染症内科

2 高山赤十字病院 血液内科

3 高山赤十字病院 検査部

4 金沢大学附属病院 血液内科

5 山形大学医学部

【症例】87 歳、女性。【既往歴】79 歳、急性心筋梗塞。【現病歴】胸腹部大動脈瘤を認め経過観察中、誘因なく大臀筋内血腫を発症。【診断時検査】WBC 2500/ μ l, Hb 9.3 g/dl, Plt 7.9 万/ μ l, APTT 71.7 sec, PT-INR 2.70, fibrinogen 61.0 mg/dl, AT 83.6%, FDP 168.8 μ g/ml, D-dimer 59.3 μ g/ml, TAT 89.7 μ g/ml, SF 75.5 μ g/ml, PIC 8.4 μ g/ml, 第 V 因子 (FV) $\leq$ 3%, FV インヒビター (-), 交差混合試験 (PT, APTT) は凝固因子欠乏型。右後脛骨静脈に深部静脈血栓あり。

【経過】FV インヒビター陰性の FV 活性低下であったが、ELISA 法で抗 FV 抗体が検出 (自己免疫性出血症治療の「均てん化」班)、自己免疫性後天性 FV 欠乏症 (AiF5D) と線溶亢進型 DIC の合併と診断した。プレドニゾロン (PSL : 0.5mg/kg) で FV 活性が改善し、アピキサバン (5mg/日) とトラネキサム酸 (TXA) (500mg/日) の併用で DIC 改善を認め、血腫は消退した。PSL を漸減し 3mg/日で継続投与し、DIC 改善後もアピキサバン、TXA も継続投与とした。その後も治療を継続し 4 年間 FV 活性低下や DIC 再燃を認めていない。【考察】本症例は第 42 回本学会学術集会で既に報告した症例であるが、AiF5D と線溶亢進型 DIC 合併症例に対して、PSL、アピキサバン、TXA の併用療法を長期間継続し、FV 活性が維持され DIC の軽快状態を 4 年間にわたり有効かつ安全に維持している貴重な症例であるため報告する (Int J Lab Hematol, 2024)。

[CASE REPORT]

Management of Acquired Factor X Deficiency Caused by *In Vitro* Non-neutralizing Anti-factor X Autoantibodies with Pre-emptive Corticosteroid Therapy

Akio Onishi¹, Yuji Shimura^{1,2}, Takahisa Nakamura¹, Masayoshi Souri^{3,4}, Tsukasa Osaki^{3,4},
Shinsuke Mizutani¹, Taku Tsukamoto¹, Tsutomu Kobayashi¹, Akitada Ichinose^{3,4} and
Junya Kuroda¹

Abstract:

Coagulation factor X (FX) deficiency causes severe hemorrhagic symptoms. We herein report a 90-year-old man with hemorrhagic symptoms and prolongation of prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT). Cross-mixing tests showed a factor deficiency pattern, but administration of plasma products was not effective. Acquired coagulation factor deficiency was suspected, and immunosuppressive therapy was started. After the intervention, his hemorrhagic symptoms improved. A decrease in FX activity was later confirmed, and anti-FX autoantibody was retrospectively detected by an enzyme-linked immunosorbent assay. Immediate intervention is important for patients suspected of having acquired coagulation factor deficiency.

Key words: acquired hemophilia, factor X deficiency, corticosteroid

(Intern Med 62: 2401-2406, 2023)

(DOI: 10.2169/internalmedicine.0849-22)

Introduction

While acquired deficiency of factor VIII, i.e. acquired hemophilia A, is the most common form of acquired immune-mediated hemophilia, acquired immunologic deficiencies of other coagulation factors, such as factors II, V, IX, XIII, and X, are extremely rare, and their diagnostic methodology and therapeutic strategy have not been completely established (1-3).

We herein report a case of acquired coagulation factor X (FX) deficiency that was successfully managed with corticosteroid treatment initiated prior to confirmation of the deficiency.

Case Report

A 90-year-old man was initially referred to the emergency department of our hospital and subsequently referred to our division with a complaint of weakness, right leg pain, and systemic hemorrhagic symptoms with left periorbital ecchymosis, scattered petechiae and purpura on his extremities (Fig. 1) and abdomen, and oral mucosal bleeding. His left eyelid and both thighs had moderate swelling, which were subsequently determined to be hematomas on computed tomography. The patient had mild pyrexia of 37.4°C with an unknown cause and moderate tachycardia, but the remainder of his vital signs, including his blood pressure and respiratory status, were normal. His medical history included hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and previous

¹Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan, ²Department of Blood Transfusion, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan, ³Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine, Japan and ⁴The Japanese Collaborative Research Group on Autoimmune Acquired Coagulation Factor Deficiencies supported by the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan
Received for publication August 17, 2022; Accepted for publication November 27, 2022
Correspondence to Dr. Yuji Shimura, yshimura@koto.kpu-m.ac.jp

Clinical features and laboratory diagnostic issues of non-immune, non-amyloid related acquired factor X deficiency

Dear Sir,

As the number of diagnosed patients with autoimmune coagulation factor deficiency (AiCFD) increases in Japan, we have conducted a nationwide survey on this haemorrhagic disorder with the support of the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare (JMHLW). Consequently, AiCFDs of coagulation factors XIII, VIII, V and von Willebrand factor have been enacted by JMHLW as designated intractable diseases (DID). Autoimmune coagulation factor X (FX) deficiency (AiF10D) was recently added to DIDs.

AiF10D is much less prevalent than the other AiCFDs, and only nine AiF10D cases with anti-FX autoantibodies (anti-FX-autoAbs) have been confirmed.¹⁻³ During the last 4 years, we focused our search on AiF10D, including FX inhibitors (FX-inh) and identified three new cases. Moreover, we identified six cases of "non-immune and non-amyloid related (termed NINA)" acquired FX deficiency (acF10D) in Japanese individuals through periodic extensive literature searches using the PubMed and Igaku Chuo Zasshi databases (last accessed on 21 December 2021).¹

In total, 54 carefully selected cases with suspected AiF10D were classified into two groups, 28 NINA acF10D and 26 confirmed AiF10D, depending on the absence or presence of anti-FX-autoAbs or FX-inh in patient specimens, following the diagnostic criteria defined by JMHLW.¹ There are at least three types of isolated acF10D; 1) NINA of anti-FX-autoAbs (-) & FX-inh (-); 2) AiF10D of anti-FX-autoAbs (+) & FX-inh (-); 3) AiF10D of anti-FX-autoAbs (+) & FX-inh (+).¹⁻³ Unfortunately, there are neither standardised immunological anti-FX-autoAbs nor functional FX-inh assays.

Although we published a review of AiF10D to clarify its basic characteristics,¹ further investigation is necessary to distinguish between NINA and AiF10D due to their different treatments. This study presents the clinical features of NINA compared with those of AiF10D¹ to improve the understanding and awareness of these diseases.

The number of male patients was slightly higher than that of females in the NINA ($p = .019$) and AiF10D groups (Table 1). The sex ratio (M/F) in patients with NINA was lower than in AiF10D. The sex ratio of the former was similar to that reported in a previous review ($15/13 = 1.15$ vs. $18/16 = 1.13$) involving both FX-inh-suspected and FX-inh-positive cases.⁴

The mean age of patients with NINA was 51.0 years (median 57.0 years) and was insignificantly younger than patients with AiF10D (Table 2). The mean ages of both NINA and AiF10D groups were lower than other AiCFDs, mostly occurring in the elderly.

Most patients with NINA had some underlying diseases/conditions (82%), while none was found in 18% of patients (Table 1); 25% of patients with NINA had infectious diseases (mostly respiratory system).

Notably, both hematopoietic malignancies (18%) and solid cancers (14%) were found only in NINA but not in AiF10D ($p = .026$ and $p = .049$, respectively). Some patients with acute myelocytic leukaemia (AML) and those with cancer showed disseminated intravascular coagulation (DIC) complication, wherein FX levels might be decreased due to hyper-consumption. However, this inference may be incorrect because patients with DIC generally have mild "multiple" clotting factor deficiencies rather than severe "isolated" FX deficiency.^{5,6}

Most patients with NINA showed bleeding in soft tissue regions, such as subcutaneous tissues (43%), the intestines (50%) and the urinary tract (46%) (Table 1). Patients with NINA demonstrated less frequent intramuscular bleeding than patients with AiF10D ($p = .014$). However, most bleeding symptoms were similar between the two groups ($p > .05$), indicating that NINA may belong to severe haemorrhagic disorders. When applied the categories of clinical bleeding severity,⁷ it was noted that 46% of patients with NINA and 22% of patients with AiF10D¹ demonstrated Grade II bleeding ($p = .034$). While 46% of patients with NINA showed Grade III bleeding, 70% of patients with AiF10D did¹; this value of NINA is higher than that (23.5%) in congenital FXD.⁷ The remaining 8% of patients with NINA showed Grade 0 (no bleeding).

The mean haemoglobin concentration in patients with NINA was higher than that in AiF10D ($p = .015$) (Table 2), reflecting the lower severity of bleeding in the NINA group: patients with NINA presented less bleeding frequency than patients with AiF10D¹ (2.29 vs. 3.35 sites/events on average) and lower bleeding severity grade than patients with AiF10D.

The platelet count of patients with NINA was insignificantly lower than AiF10D,¹ which is partly explained by the fact that patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) and those with AML were included (4 and $57 \times 10^9/L$, respectively) in the NINA group.

Both prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (aPTT) were considerably or extremely prolonged in both the NINA and AiF10D groups (Table 2).

FX activity (FX:C) was also severely reduced in both the NINA and AiF10D groups (Table 2). There was a weak negative correlation between FX:C levels and the severity grade of bleeding symptoms only in patients with NINA ($R = -0.3870$, $p = .0461$), inconsistent with the previous report.⁴ FX antigen (FX:Ag) was always decreased severely

ARTICLE IN PRESS

BRIEF COMMUNICATION

Amyloid deposition through endocytosis in vascular endothelial cells

Seiji Nishikage^a, Akira Fujisawa^a, Hiromi Endoh^b, Hirotaka Sakamoto^c, Tomohide Suzuki^d,
Maki Kanzawa^e, Shinichi Ishii^d, Mitsumasa Okano^a, Eriko Nitta^b, Kimikazu Yakushiji^f,
Hidesaku Asakura^g, Kandai Nozu^h, Ryo Nitta^b, Yoshio Katayama^{d*}, and Kazuhiko Sakaguchi^{a**}

^aDivision of General Internal Medicine, Department of Internal Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, Chuo-ku, Kobe, Japan; ^bDivision of Structural Medicine and Anatomy, Department of Physiology and Cell Biology, Kobe University Graduate School of Medicine, Chuo-ku, Kobe, Japan; ^cDepartment of Biology, Faculty of Environmental, Life, Natural Science and Technology, Okayama University, Kita-ku, Okayama, Japan; ^dDivision of Hematology, Department of Internal Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, Chuo-ku, Kobe, Japan; ^eDivision of Diagnostic Pathology, Kobe University Graduate School of Medicine, Chuo-ku, Kobe, Japan; ^fDivision of Oncology/Hematology, Department of Internal Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, Chuo-ku, Kobe, Japan; ^gDepartment of Hematology, Kanazawa University Hospital, Kanazawa, Japan; ^hDepartment of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine, Chuo-ku, Kobe, Japan

No mechanistic lead is known for establishing AL amyloid deposits in organs. We here report an electron microscopic (EM) analysis in a case of intestinal AL amyloidosis before initiating treatment for amyloidosis. The dense deposits of amyloid fibrils are concentrated around the small blood vessels in the submucosal area of intestinal tissue. Surprisingly, we observed endothelial cells (ECs) of blood vessels containing plenty of endocytotic (pinocytotic) and transcytotic vesicles at the luminal side and above the basement membrane, indicating the one-way active trafficking of either the immunoglobulin (Ig) light chain or preassembled amyloid fibrils from the luminal side of ECs to the extraluminal area of ECs. Immunoelectron microscopy displayed that the immuno-gold signals were observed in the vascular cavity and the subendothelial area of amyloid deposits. However, there is no sign of an Ig light chain in pinocytotic vesicles. Therefore, the intestinal ECs may actively pump out mainly the preassembled amyloid fibrils (not light chains) from the blood stream into the subendothelial area as a physiologic function. © 2023 ISEH – Society for Hematology and Stem Cells. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

HIGHLIGHTS

- Massive endocytosis by endothelial cells was found in intestinal AL amyloidosis.
- Endothelial cells likely pump out the amyloid fibrils to form tissue amyloidosis.
- Amyloidosis is established using the physiologic function of endothelial cells.

Primary amyloidosis (AL amyloidosis) is a disease form of amyloid deposition in multiple organs in plasma cell dyscrasias that produces amyloidogenic monodonal immunoglobulin (Ig)-free-light chains. The heart is the most vulnerable organ in this disease because amyloidogenic light chain proteins directly cause cardiomyocyte dysfunction and apoptosis, independent of amyloid fibril deposition [1]. In addition, the deposition of amyloid fibrils in multiple organs causes cell

damage and tissue architecture distortion, resulting in organ dysfunction and a poor prognosis (approximately 30% survival probability in 10 years from diagnosis, even in stage II patients) [2]. As critical prognostic factors, cardiac soluble biomarkers (troponin T/troponin I and brain natriuretic peptide [BNP]/N-terminal pro-BNP) and the difference between involved and uninvolved light chains are used for staging models [3–6]. Amyloid fibrils are proposed to be assembled in mesangial cells in kidneys through the endocytosis of free-light chains, followed by the fusion of endosomes containing misfolded light chains with lysosomes [7]. However, no mechanistic lead is known for establishing amyloid accumulation in vivo. One of the reasons why this study stagnates may be that the clinical diagnosis of amyloidosis is usually made by the pathologic examination of biopsy specimens or autopsy tissues that are often too small, partial, or damaged at the terminal stage to assess the disease process.

We treated a case of AL amyloidosis complicated with colon cancer in which the intestinal tissue was obtained using hemicolectomy

Address correspondence to Yoshio Katayama, Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, 7-5-1 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650-0017, Japan; E-mail: katayama@med.kobe-u.ac.jp.

Address correspondence to Kazuhiko Sakaguchi, Division of General Internal Medicine, Department of Internal Medicine, Kobe University Graduate School of

Medicine, 7-5-1 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650-0017, Japan; E-mail: kzhskgc@med.kobe-u.ac.jp.

0301-472X/© 2023 ISEH – Society for Hematology and Stem Cells. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

<https://doi.org/10.1016/j.exphem.2023.11.003>

資料 24 「臨床に直結する血栓止血学」 2024 印刷中 (荒幡昌久ら)

「臨床に直結する血栓止血学 改訂第 3 版」
2024 年 6 月発刊予定

第 3 章 出血性疾患

自己免疫性後天性凝固第 X (10) 因子欠乏症

著者

荒幡昌久 南砺市民病院 診療部 内科部長

朝倉英策 金沢大学附属病院 血液内科 病院臨床教授

著者連絡先

〒932-0211 富山県南砺市井波 938 番地

南砺市民病院 診療部内科

荒幡昌久

Tel : 0763-82-1475(代)、Fax : 0763-82-1853

E-mail (個人用) : rqxhf297@yahoo.co.jp



Contents lists available at ScienceDirect

Thrombosis Research

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



Letter to the Editors-in-Chief

Newly developed modified diluted prothrombin time reagent: A multi-centre validation in patients with non-valvular atrial fibrillation under direct oral anticoagulant therapy



ARTICLE INFO

Keywords

Apixaban
Edoxaban
Rivaroxaban
Oral anticoagulant
Prothrombin time

Dear Editors,

In recent years, direct oral anticoagulants (DOACs) that target thrombin and factor Xa have been developed, and DOACs have many advantages over vitamin K antagonists (VKA). The use of DOACs without the routine monitoring and frequent dose adjustment has been shown to be safe and effective in the majority of patients making them more convenient anticoagulants than VKA [1–3]. However, it was reported that the measurement of DOACs effects would be required in the clinical circumstances of specific patients with renal impairment, liver disease, low residual coagulation activity or major bleeding [4]. One of the measurement assays is diluted prothrombin time (dPT), which has been optimized for increased sensitivity by reducing the concentration of tissue factor [5]. We previously developed a novel dPT assay with a new formula to normalize the effect of thrombin generation, the values showed the positive correlation against DOACs concentrations [6]. As a further study, we have tried to develop a reagent with higher sensitivity than dPT and have now developed modified diluted PT (mdPT) assay. Although the coagulation screening assay called as global assays are affected by endogenous coagulation activity changes and coagulation inhibitors and lack the specificity for the measurements of DOACs anticoagulation, it is also hypothesized that the results include the effects of not only DOACs concentration but also coagulation activity and inhibitors and might find the tendency and risk of bleeding and thrombosis. The purpose of this study was to perform the validation of mdPT reagent and investigate whether mdPT reagent could find these tendencies by comparing the results with the drug concentrations.

Samples were collected from non-valvular atrial fibrillation (NVAf) patients taking apixaban, edoxaban or rivaroxaban, to prevent cardio-genic cerebral embolism, who were recruited from patients visiting The Cardiovascular Institute, Tokyo Women's Medical University, National Hospital Organization Kyoto Medical Center or National Hospital Organization Kyushu Medical Center from January 2017 to September 2019. The number of samples in apixaban, edoxaban and rivaroxaban groups were 275, 257 and 243, respectively. Informed consent was obtained from all patients and the study was approved by the research ethics committees of all institutions and conducted in accordance with

the Declaration of Helsinki. Blood samples were collected as plasmas and stored at -80°C until use. The mdPT reagent was developed based on dPT method in Sysmex Corporation (Kobe, Japan). DOACs concentrations in the samples were detected using BIOPHEN DiXaI (HYPHEN BioMed, Neuville-sur-Oise, France) with each calibrator for apixaban, edoxaban and rivaroxaban. For these samples, coagulation factor assays for factor II, V, VII and X were performed using Dade INNOVIN (Siemens Healthineers, Erlanger, Germany) with low interference of DOACs and factor deficient plasmas for factor II, V, VII and X (Siemens Healthineers) by high dilutions to reduce DOACs interference in the assays, respectively [7,8]. All measurements were performed using an automated coagulation analyser CS-5100 or CS-2400 (Sysmex Corporation). For the evaluation of the effect of DOAC concentrations on mdPT, a ratio of inhibited thrombin generation (RITG) was calculated, as previously described [6]. $\text{RITG} = (X - Y)/Y \times 100$, where X = the clotting time of patient sample and Y = the clotting time of normal sample. The following data analysis was performed for apixaban, edoxaban and rivaroxaban samples, respectively. First, the correlation between drug concentration and RITG in mdPT was investigated by the correlation coefficient. Second, the distributions of coagulation factors were evaluated, 1) In each treatment group, the range of 99th percentile confidence interval in the data distribution was determined on the scatter plot based on the linear regression equation; 2) The samples were divided into three groups: Group 1, lower discrepancy group; Group 2, within the 99th percentile group; Group 3, higher discrepancy group, and 3) The distribution of factor II, V, VII and X were compared among group 1, 2, and 3 in each treatment group, where the difference was tested by Mann-Whitney U test. P-value below 0.05 was considered to be statistically significant.

We found that there were many discrepancy samples at three drugs in the correlation analysis, although the values of correlation coefficient were more than 0.814 (Fig. 1). In the comparison of coagulation activity among three groups, the numbers of samples in group 1, 2, and 3 were 107, 74 and 94 for apixaban, 102, 53 and 102 for edoxaban, and 110, 45 and 88 for rivaroxaban, respectively (Fig. 2). The coagulation activities of group 3 were significantly lower than those of group 1 at all four coagulation factors in apixaban and edoxaban. It was also confirmed

<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.12.028>

Received 4 September 2021; Received in revised form 2 November 2021; Accepted 27 December 2021

Available online 4 January 2022

0049-3848/© 2022 Elsevier Ltd. All rights reserved.



Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome and similar diseases: experiences at a single center in Japan

Masahiro Ieko¹ · Mika Yoshida² · Sumiyoshi Naito² · Kazumasa Ohmura¹ · Nobuhiko Takahashi¹

Received: 27 January 2019 / Revised: 16 May 2019 / Accepted: 21 May 2019 / Published online: 4 June 2019
© Japanese Society of Hematology 2019

Abstract

Patients with lupus anticoagulant (LA), a thrombotic risk factor, along with decreased prothrombin (FII) activity are classified as lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome (LAHPS) and occasionally show bleeding symptoms, although this is not essential for diagnosis. We treated 20 cases of LAHPS over a 3-year period. Median FII activity was 20.9% and the anti-prothrombin antibody (anti-FII Ab), shown by ELISA findings, was detected in 55%. Bleeding symptoms were observed in 20%, although that finding was not correlated with FII activity or anti-FII Ab quantity. We also observed 21 LA cases with decreased activity of coagulation factors other than FII, which we have designated LAHPS-like syndrome (LLS). Among LLS patients, anti-FII Ab and bleeding symptoms were seen in 47.6% and 14.3%, respectively. Our findings suggest that bleeding in LAHPS and LLS cannot be explained only by FII activity decreased by anti-FII Ab. Low FVIII activity and the anti-FVIII antibody (anti-FVIII Ab) were detected in some LAHPS and LLS patients, making it difficult to distinguish those from acquired hemophilia A cases. Detection of anti-FVIII Ab quantity by ELISA may be useful for accurate determination, as that was not performed in our LAHPS or LLS patients.

Keywords Lupus anticoagulant · Prothrombin activity · Anti-prothrombin antibodies · Anti-factor VIII antibodies

Introduction

Lupus anticoagulant (LA) is an immunoglobulin that inhibits phospholipid-dependent clotting time without inhibiting the activity of individual coagulation factors [1]. LA is used as a diagnostic test for antiphospholipid syndrome (APS) [2], a typical acquired thrombotic predisposition. Furthermore, LA is also an independent risk factor for thrombosis (odds ratio reported to range from 4.0 to 11.4) [3, 4]. The antibody responsible for LA has not been clarified, though the anti- β 2-glycoprotein I (a β 2GPI) and phosphatidylserine-dependent anti-prothrombin (aPS/PT) antibodies have been speculated as candidates [3, 5].

Patients with LA and bleeding symptoms often have thrombocytopenia as well. LA is also associated with

bleeding as a consequence of hypoprothrombinemia. Patients with concomitant acute acquired hypoprothrombinemia and LA, termed lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome (LAHPS), sometimes show decreased coagulation factor activity and positivity for coagulation factor inhibitor activity [6, 7]. LAHPS is mainly found in children with LA [8] and accompanied by a decrease in plasma prothrombin activity. Bleeding symptoms are occasionally seen in these cases, which are thought to be due to a reduction in prothrombin (FII) activity by autoantibodies against FII, an anti-prothrombin antibody (anti-FII Ab) that is not an antiphospholipid antibody (aPL) [9].

In recent years, several cases of LAHPS have been reported in Japan [10]. In the present study, we summarized the characteristics of LAHPS and similar diseases based on analysis of aPLs and coagulation factors in cases experienced at our facility over a period of 3 years.

✉ Masahiro Ieko
iekom@hoku-iryu-u.ac.jp

¹ Department of Internal Medicine, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido, 1757-Kanazawa, Ishikari, Tobetsu, Hokkaido 061-0293, Japan

² Division of Clinical Laboratory, Health Sciences University Hospital, Tobetsu, Japan



Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome and similar diseases: experiences at a single center in Japan

Masahiro Ieko¹ · Mika Yoshida² · Sumiyoshi Naito² · Kazumasa Ohmura¹ · Nobuhiko Takahashi¹

Received: 27 January 2019 / Revised: 16 May 2019 / Accepted: 21 May 2019 / Published online: 4 June 2019
© Japanese Society of Hematology 2019

Abstract

Patients with lupus anticoagulant (LA), a thrombotic risk factor, along with decreased prothrombin (FII) activity are classified as lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome (LAHPS) and occasionally show bleeding symptoms, although this is not essential for diagnosis. We treated 20 cases of LAHPS over a 3-year period. Median FII activity was 20.9% and the anti-prothrombin antibody (anti-FII Ab), shown by ELISA findings, was detected in 55%. Bleeding symptoms were observed in 20%, although that finding was not correlated with FII activity or anti-FII Ab quantity. We also observed 21 LA cases with decreased activity of coagulation factors other than FII, which we have designated LAHPS-like syndrome (LLS). Among LLS patients, anti-FII Ab and bleeding symptoms were seen in 47.6% and 14.3%, respectively. Our findings suggest that bleeding in LAHPS and LLS cannot be explained only by FII activity decreased by anti-FII Ab. Low FVIII activity and the anti-FVIII antibody (anti-FVIII Ab) were detected in some LAHPS and LLS patients, making it difficult to distinguish those from acquired hemophilia A cases. Detection of anti-FVIII Ab quantity by ELISA may be useful for accurate determination, as that was not performed in our LAHPS or LLS patients.

Keywords Lupus anticoagulant · Prothrombin activity · Anti-prothrombin antibodies · Anti-factor VIII antibodies

Introduction

Lupus anticoagulant (LA) is an immunoglobulin that inhibits phospholipid-dependent clotting time without inhibiting the activity of individual coagulation factors [1]. LA is used as a diagnostic test for antiphospholipid syndrome (APS) [2], a typical acquired thrombotic predisposition. Furthermore, LA is also an independent risk factor for thrombosis (odds ratio reported to range from 4.0 to 11.4) [3, 4]. The antibody responsible for LA has not been clarified, though the anti- β 2-glycoprotein I (a β 2GPI) and phosphatidylserine-dependent anti-prothrombin (aPS/PT) antibodies have been speculated as candidates [3, 5].

Patients with LA and bleeding symptoms often have thrombocytopenia as well. LA is also associated with

bleeding as a consequence of hypoprothrombinemia. Patients with concomitant acute acquired hypoprothrombinemia and LA, termed lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome (LAHPS), sometimes show decreased coagulation factor activity and positivity for coagulation factor inhibitor activity [6, 7]. LAHPS is mainly found in children with LA [8] and accompanied by a decrease in plasma prothrombin activity. Bleeding symptoms are occasionally seen in these cases, which are thought to be due to a reduction in prothrombin (FII) activity by autoantibodies against FII, an anti-prothrombin antibody (anti-FII Ab) that is not an antiphospholipid antibody (aPL) [9].

In recent years, several cases of LAHPS have been reported in Japan [10]. In the present study, we summarized the characteristics of LAHPS and similar diseases based on analysis of aPLs and coagulation factors in cases experienced at our facility over a period of 3 years.

✉ Masahiro Ieko
iekom@hoku-iryo-u.ac.jp

¹ Department of Internal Medicine, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido, 1757-Kanazawa, Ishikari, Tobetsu, Hokkaido 061-0293, Japan

² Division of Clinical Laboratory, Health Sciences University Hospital, Tobetsu, Japan

令和6年5月10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5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 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5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・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 6 年 3 月 7 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人群馬大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 石崎 泰樹

次の職員の令和5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 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)	☒ ☐	☒	群馬大学	☐
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 6 年 4 月 3 0 日

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5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)	☒ ☐	☒	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	☒ ☐	☒	鹿児島大学	☐
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 6 年 3 月 8 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5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)
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。

令和 6 年 4 月 1 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人金沢大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 和田 隆志

次の職員の令和5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 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)	☒ ☐	☒	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 6 年 4 月 1 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 札幌保健医療大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 大日向 輝美

次の職員の令和5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) 札幌保健医療大学 保健医療学部 教授
(氏名・フリガナ) 家子 正裕・イエコ マサヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 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)	☒ ☐	☒	札幌保健医療大学倫理委員会	☐
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。