

## II. 総括・総合研究報告書

### 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業） 総合研究報告書

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

研究代表者 一瀬 白帝 山形大学 客員教授

#### 研究要旨

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

これまでは、4種類の凝固難病「自己免疫性第XIII/13因子欠乏症（AiF13D）、自己免疫性von Willebrand因子欠乏症（AiVWFD）、自己免疫性第VIII/8因子欠乏症（AiF8D）、自己免疫性第V/5因子欠乏症（AiF5D）」を主な調査対象としてきたが、平成29年度からは自己免疫性第X/10因子欠乏症（AiF10D）を追加している。既にAiF13D、AiF8D、AiVWFD、AiF5Dは調査を継続的に実施しており、平成30～令和2年度の3年間も患者公的支援の「公平性」という点からAiF10Dを新たな対象疾患として重視し、全国調査した。平成30年度に既存の本症の診断基準を元にAiF10D診断基準案を作成学会誌で発表し、令和2年12月末にはAiF10D診断基準を改訂・提出して指定難病288に新たに追加申請し、AiF13DとAiF5Dの診断基準改訂案を提出したことが特筆される。

また、平成30年度に「難病プラットフォーム」の患者レジストリ構築の準備を開始し、令和元年度には開発費用の見積りを得て追加予算を申請して開発を試みた。そして令和2年度には3年掛りで「難病プラットフォーム」の症例情報登録レジストリを完成し、運用を開始した。

3年間本症の検査、診断、治療のデータを集積・分析しながら、各疾患の診断基準、重症度分類、診療指針を作成・確立・検証・改定しつつ、本症の診療レベルの向上と「均てん化」に資するよう事業を実施した結果、以下のようなその他の成果を挙げることができた。平成30年度は研究班ホームページの作成と運用を開始したこと、新たにモデル医療機関を指定して新規症例の迅速な確定診断と治療開始を試験的に実施し始めたこと、外部精度管理の一環として総F13-Bサブユニット抗原量の国際基準創設のための国際共同研究を実施したこと、令和元年度は研究班ホームページを維持・更新して広報活動に活用したこと、新たにモデル医療機関を追加指定して新規症例の迅速な確定診断と治療開始を可能にする試みを拡大したこと、AMEDプロジェクトで開発した抗F13-Bサブユニット自己抗体検出法をラット抗ヒトF13-Bサブユニットモノクローン抗体を内製化することによって改良（高感度化）したこと、令和2年度は54名にも上る世界に類のないAiF13D症例の統一特別委託検査のデータを国際専門誌に発表して凝固・線溶系の異常と1:1混合試験の有用性を証明したこと、AiF10DとAiF5Dの国内外の報告症例をレビュー論文としてまとめて、症例の症候や病態を明らかにしたこと、等々である。

以上のように、本研究は極めて順調に進捗した。

## 研究分担者

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

### A. 研究目的

(赤字下線部)は、令和2年度に変更・追加した文章である。)

#### I. 目的

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

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

#### II. 必要性

「後天性出血症」に含まれる疾患は、各凝固・抗線溶因子の非遺伝性の欠乏状態であり、活性や抗原量の低下という客観的な指標に基づく疾患概念が確立されている。対象とする「自己免疫性第XIII/13因子欠乏症 (AiF13D)、自己免疫性 von Willebrand 因子欠乏症 (AiVWFD)、自己免疫性第VⅢ/8因子欠乏症 (AiF8D)、自己免疫性第V/5因子欠乏症 (AiF5D)、自己免疫性第X/10因子欠乏症 (AiF10D)」は難病4要素を満たしており、超高齢社会となった我が国では症例数が

増加しつつある。

既にAiF13D、AiF8D、AiVWFD、AiF5Dは調査を実施しており、公的患者支援の公平性という点からもAiF10Dを新たな対象疾患として全国調査し、診断基準を作成して指定難病288に追加申請したい。

### III. 特色・独創性

自己免疫性出血症全体を網羅して各疾患の診療指針を統合することが本研究の特色であり、このような研究は世界に例がなく極めて独創的である。また、AiF13D研究では世界をリードして、情報発信している。なお、AiVWFDやAiF10Dの頻度は全く報告がない。

### IV. 現在までの研究との関係

AiF13Dの診断基準、検査・診断のアルゴリズムを作成し、国内外で確立した。AiVWFDについては抗VWF抗体を検出して的確な治療法の選択を可能にした。また、症例の出血症状の記録と客観的評価を可能にするため、日本語版出血スコア (JBAT) を作成して、約300例に適用した。

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

なお、令和元年度は難プラ参加経費の見積りまで進んだが追加予算申請が不採択で実現できなかったので、令和2年度は(分担研究費や旅費を削減して)当初予算に組み込んで実現する。

### B. 研究方法

**I. 研究体制** 研究を効率的かつ効果的に推進するため、領域内の主な疾病を網羅する班構成にして、全国的に組織的な研究を推進する体制を整備する(班員名簿参照)。

#### 平成30年度;

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

#### 令和元年度;

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

### 令和 2 年度：

**研究分担者を一部整理した。** 1) 研究代表者；班研究全体を総轄（一瀬班員）。2) 研究分担者 8 名；定期全国調査の実施（今田班員）、各疾患の確定診断；AiF13D（惣宇利、尾崎班員）；AiF8D（橋口班員）；AiVWFD（小川、横山班員）；AiF5D と AiF10D（和田、朝倉班員）。3) 研究協力者 45 名；症例の発掘、疫学統計専門家：山形大学 佐藤秀則助教、レジストリ専門家：自治医科大学 牧野伸子准教授を含む。

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

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

### III. 具体的な研究計画

#### 全期間：

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

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

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

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

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

#### 1) AiF13D

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

#### 2) AiF8D

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

#### 3) AiVWFD

- a. 後天性 VWF 症候群と混同され易い AiVWFD 疑

い症例の調査、研究的精密検査によりデータを蓄積

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

#### 4) AiF5D

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

#### 5) AiF10D

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

### 令和 2 年度：

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

#### 1) AiF13D

- a. AiF13D 治療指針作成の基礎資料として、止血療法／抗体根絶療法、治療効果／寛解判定等の追跡調査を実施
- b. AMED 事業で開発したイムノクロマトグラフィ法による抗 F13 自己抗体検出迅速検査を試用し、確定診断した結果を蓄積
- c. 国際共同研究で F13B サブユニット濃度を決定した国際標準血漿を用いて、精度管理を実施

#### 2) AiF8D

- a. 合成基質法による F8 活性、抗原量、抗 F8 自己抗体を測定することにより症例の病勢、病態などを解析
- b. F8 インヒビターが陰性化しても抗 F8 自己抗体量が高いと再燃する症例があるので、寛解判定基準の修正を検討

#### 3) AiVWFD

- a. 後天性 VWF 症候群と混同され易い AiVWFD 疑い症例の調査、研究的精密検査によりデータを蓄積し、診断基準案を検証
- b. 精度管理のため、複数の測定システムを用いて抗 VWF 自己抗体の検出感度、特異性を検討

#### 4) AiF5D

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

#### 5) AiF10D

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

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

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

#### (倫理面への配慮)

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

は停止／中止する。

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

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

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

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

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

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

## C. 研究結果

平成 30 年度；

### I. 研究班全体活動の成果

#### 1) 症例調査：

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

#### 2) 難病プラットフォーム：

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

#### 3) 文献検索：

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

#### 4) 主治医からの症例相談：

主治医から事務局に相談のあった本疾患疑い

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

#### 5) 検体検査精度管理：

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

#### 6) モデル医療機関：

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

#### 7) 広報活動：

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

#### 8) 研究班ホームページ(HP)：

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

#### 9) 班会議：

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

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

## II. 疾患別の成果：

### 1) AiF13D：

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

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

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

### 2) AiF8D：

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

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

### 3) AiVWF D：

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

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

なお、実態調査の一環として該当疾患の論文検索を継続的に実施した。

### 4) AiF5D：

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

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

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

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

### 5) AiF10D：

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

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

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

## III. 各研究分担者の成果：

各研究分担報告書で詳述する。

### 令和元年度：

#### I. 研究班全体活動の成果

##### 1) 症例調査：

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

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

## 2) 難病プラットフォーム:

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

## 3) 文献検索:

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

## 4) 主治医からの症例相談:

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

## 5) 検体検査精度管理:

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

## 6) モデル医療機関:

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

## 7) 広報活動:

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

「凝固因子インヒビター」シンポジウムを開催した。

## 8) 研究班ホームページ(HP):

一昨年度末に大学病院医療情報ネットワークセンター(通称:UMINセンター)の支援を受けて、大学病院医療情報ネットワーク(UMIN = University hospital Medical Information Network)に開設した本研究班のホームページ(<http://square.umin.ac.jp/kintenka/index.html>)を維持・更新して、研究協力者や症例の主治医に研究活動の開始、一時休止、再開、調査における注意事項などを通知したり、本疾患に関する参考文献を追加して周知・広報活動に活用している。

## 9) 班会議:

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

## II. 疾患別の成果

### 1) AiF13D:

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

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

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

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

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

## 2) AiF8D :

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

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

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

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

## 3) AiVWFD :

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

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

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

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

## 4) AiF5D :

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

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

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

## 5) AiF10D :

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

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

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

## III. 各研究分担者の成果：

各研究分担報告書で詳述する。

## 令和 2 年度：



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

## **I. 研究班全体活動の成果**

今年度の最大の成果は難病プラットフォームレジストリ参加と完成である。

### **1) 難病プラットフォーム：**

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

### **2) 症例調査：**

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

### **3) 文献検索：**

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

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

### **4) 主治医からの症例相談：**

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

### **5) 検体検査精度管理：**

改正医療法に準じて2019年度に策定した班研究における生体(検体)検査の管理台帳とその手続き等を遵守して実施中である。また、同様に市販の「ファイルメーカー」データベースソフトウェアで作成した検体検査精度管理のための台帳を試用中である(資料E;難プラデータベースログイン画面;省略)。

### **6) モデル医療機関：**

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

### **7) 広報活動：**

リーフレット(資料F;リーフレット配布・HP掲載した関連学会;省略)を全国アンケート調査に同封したり、2関連学会の学術集会に送付したりして配布した。新型コロナ禍の影響で学術集会がオンライン開催になった1関連学会の学術集会のHPにリーフレットとポスターを掲載して頂いた。広報した学会数が例年より激減しており、来年度は新型コロナ禍の影響でオンライン開催になる学術集会が殆どであると予想されるので、十分な期間の余裕を持って予めホームページ掲載を依頼する必要がある。

また、日本血栓止血学会のHPに全国調査活動のお知らせを掲載し、事務局HPにて疾患に関する情報を掲載、更新した。6件以上の学術論文を発表し(資料G;Haemophilia(Ichinose Aら)始頁;省略、資料H;Thrombosis and Haemostasis(Ichinose Aら)始頁;省略、資料I.Thrombosis Medicine(一瀬白帝)始頁;省略)、国際学会発表を含む9件以上の学会報告をして本疾患について広報した。

### **8) Minds 診療ガイドライン掲載：**

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

### **9) 研究班ホームページ(HP)：**

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

(<http://square.umin.ac.jp/kintenka/index.html>)を維持・更新して、研究協力者や症例の主治医に研究活動の開始、一時休止、再開、調査に

おける注意事項などを通知したり、本疾患に関する参考文献を追加して周知・広報活動に活用している。今年度は、自己免疫性第 X/10 因子欠乏症 (AiF10D) の診断基準や難プラ「症例レジストリ」の運用開始、AiF13D (F13 インヒビター) のスクリーニング検査の通知などを新たに掲載した。

### 1 0) 班会議:

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

## II. 疾患別の成果

### 1) AiF13D:

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

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

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

なお、令和2年10月に厚労省から診断方法の一般化の状況について問い合わせがあったので、大手検査受託センターと相談したところ、症例の血漿検体と健常対照の血漿検体の 1:1 混合試験によって

F13 インヒビター検出を外注することが可能になった。また、長年にわたって実施してきた本研究活動で蓄積された合計 54 症例の凝固・線溶系パラメーターのデータをまとめて解析し、上述した 1:1 混合試験が AiF13D における F13 インヒビターのスクリーニングに有用であることを証明した(資料 G; Haemophilia (Ichinose A ら) 始頁; 省略)。

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

### 2) AiF8D:

2-a. AiF8D 症例の検体を解析したところ、F8 抗原量は正常であるが残存 F8 活性は低い症例や残存 F8 活性が 20%程度である症例には抗原抗体複合体が血中に存在し、F8 抗原量も残存 F8 活性も激減している症例は強い F8 阻害作用のみならずクリアランス亢進型抗体を持つという相異なる病態が示唆された。

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

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

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

### 3) AiVWF:

3-a. AiVWF 疑い2症例について ELISA 法で抗 VWF 自己抗体の有無を判定したところ、共に陰性であることが確認された。特に、現行の診断基準では「ほぼ確定診断」項目である VWF インヒビター陽性例も自己抗体陰性であったので、より多くの症例の

データを蓄積して診断基準の「インヒビター」と「自己抗体」条項を再検証する必要があることが確認された。

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

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

#### 4) AiF5D :

4-a. 本疾患の極めて多彩な症状と検査所見、病態との関連を明らかにするために、原著文献を検索・精読し、国内外の152例を選択して症例解析を行い、システマティックレビューの論文を完成・投稿した。

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

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

4-c. 上述したように、間接的抗 F5 自己抗体検出方法を利用することにより、「ほぼ確定診断」の要件を満たすことを確認したので、AiF5D 診断基準の一部改訂案を令和2年12月末に厚労省に提出して提案した(資料 O;改訂版 AiF5D 診断基準;省略)。

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

#### 5) AiF10D :

5-a. これまでに学会誌等で提案して研究班 HP

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

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

我が国ではまだ3例しか発見されていないので、前項の周知活動を推進することにより、より多くの症例を集積して本疾患の実態解明を継続する必要がある。

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

5-d. 止血血栓領域の学会誌等に掲載し、研究班 HP に掲示していた AiF10D 診断基準案を一部改訂した最終版を令和2年12月末に厚労省に提出し、指定難病 288-5 としてノミネートした(資料 P;提出版 AiF10D 診断基準(案);省略)。

5-e. 2019 年の報告書に記載した原著論文(Int J Hematol (Asakura H ら))でも指摘した通り、出血を伴う AL アミロイドーシス症例では F10 活性が著減していることが多いので、本疾患から鑑別する方法を見定めることが喫緊の課題である。

### III. 各研究分担者の成果 :

各研究分担報告書で詳述する。

#### D. 考察

##### 平成 30 年度;

##### 1) 研究班ホームページの作成と運用開始 :

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

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

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

## **2) モデル医療機関：**

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

## **3) 「生体（検体）検査精度管理の確保」への対応**

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

## **4) AiF10D 診断基準の策定と鑑別診断**

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

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

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

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

## **5) 本症の確定診断用検査の安定的実施と一般化**

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

## **6) 症例調査：**

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

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

い症例レジストリを構築する

## 令和元年度:

### I. 研究班ホームページの運用と維持:

令和元年2月末に事務局でHPを開設し、それ以来「今年度の調査休止のお知らせ」、「全国アンケート調査のお知らせ」、「へパプラスチンテスト検査中止のお知らせ」、「本疾患に関する参考文献の追加」などを掲示したり、新規の本症疑い症例を相談する主治医に本HPから必要な情報を得ることを可能にしている。

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

### II. モデル医療機関の追加:

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

### III. 難病プラットフォーム参加の意義

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

1) 診療指針の基礎となるエビデンス取得システムの構築:

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

2) 疾患の長期予後の解明:

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

3) 主治医の負担減と症例登録の促進:

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

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

4) 症例データの信頼性向上:

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

5) 調査活動の成果還元促進:

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

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

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

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

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

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

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

### IV. 確定診断用検査の安定的実施と一般化

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

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

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

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

## V. 全国調査の改善：

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

## 令和 2 年度：

### I. 難病プラットフォームデータベース完成の意義と問題点：

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

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

また、実際的にも

- 1) 主治医自身が入力するので本人が確認してエラーを修正することが可能となる
- 2) 主治医が難プラに永続的にアクセスできる

- 3) 蓄積したデータが中央のデータベースに残るので長く活用できる等の利点がある。

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

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

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

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

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

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

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

まれる。

## II. AiCFD 診断基準の作成と改訂：

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

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

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

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

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

## III. 確定診断用検査の改良と安定的実施

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

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

特に F13 の場合は、理論的にはキャプチャー抗体が抗 F13A 抗体あるいは抗 F13 B 抗体のどちらであっても、同様に A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> 四量体を認識して結合するので、測定検体中に抗 F13 B 抗体あるいは抗 F13A 抗体が存在すれば、同様に陽性反応を呈する(偽陽性反応)と推定される。従って、感度を上げるために A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> 四量体を追加供給する混合法では、却って直接法よりも偽陽性反応を生じ易くなると考えられる。

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

## IV. 全国調査の改善：

2018 年度までは、症例のアンケート調査の回答率は約 19%と低かったので、2019 年度からは定期全国調査を 2 段階に分け、先ず往復はがきを郵送して新症例有りとは回答した主治医のみに次にメールで症例登録を依頼している。その結果、2019 年度は一次回答率が約 27%、令和 2 年度は約 31%と改善した。また、2018 年度は 27 例であった新症例有りの回答数も 2019 年度は 42 例、令和 2 年度は 47 例に増加したので、今後も「2 段階方式」で全国調査を実施してその効果を検証し、更

なる改善策を検討する予定である。

#### V. 研究班ホームページの運用と維持：

2019年2月末に事務局でHPを開設し、それ以来「調査開始・休止のお知らせ」、「全国アンケート調査実施のお知らせ」、「本疾患に関する参考文献の追加」、「二次調査のお知らせ」などを掲示したり、各種の文書をダウンロードできるようにリンクしたりして、新規の本症疑い症例を相談する主治医に本HPから必要な情報を得ることを可能にしている。

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

#### E. 結論

##### 平成30年度；

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

##### 令和元年度；

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

##### 令和2年度；

今年度は、3年間にわたる研究の主たる目標である難病レジストリの運用を開始し、本研究の目的である新しい診断基準案の作成と既存の診断基準の改訂案を作成して提案することができた。今後も調査研究を継続してこの研究基盤を維持・拡充し、全ての指定難病288の症例が「公平

に支援」され、その診療が「均てん化」されるように努力したい。

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

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 平成30年度；

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

##### I. 論文発表

###### 1) 原著

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



## 2) 総説・著書

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

## II. 学会発表

### 1) 特別講演等

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

### 2) 一般演題

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

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

## 令和元年度:

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

## I. 論文発表

### 1) 原著

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

### 2) 総説・著書

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

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

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

## II. 学会発表

### 1) 特別講演・一般演題等

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

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

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

## 令和2年度:

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

## I. 論文発表

### 1) 原著

1. O Ichinose A, Osaki T, Souri M. Autoimmune Coagulation Factor X Deficiency as a Rare Acquired Hemorrhagic Disorder: A Literature Review. Thromb Haemost. 2021 in press.
2. O Ichinose A, Osaki T, Souri M. Pathological coagulation parameters in as many as 54 patients with autoimmune acquired factor XIII deficiency due to anti-factor XIII autoantibodies. Haemophilia. 2021 in press.
3. O Ogawa Y, Yanagisawa K, Naito C, Uchiumi H, Ishizaki T, Shimizu H, Gohda F, Ieko M, Ichinose A, Handa H. Overshoot of FVIII activity in patients with acquired hemophilia A who achieve complete remission. Int J Hematol. 2020 Apr;111(4):544-549.
4. O Arahata M, Takamatsu H, Morishita E, Kadohira Y, Yamada S, Ichinose A, Asakura H. Coagulation and fibrinolytic features in AL amyloidosis with abnormal bleeding and usefulness of tranexamic acid. Int J Hematol. 2020 Apr;111(4):550-558.
5. O 松本 彬, 小川 孔幸, 尾崎 司, 惣宇利 正善, 柳澤 邦雄, 石崎 卓馬, 内藤 千晶, 石川 哲也, 宮澤 悠里, 清水 啓明, 井上 まどか,

早川 昌基, 村上 正巳, 一瀬 白帝, 半田 寛. 血液透析導入後早期に発症した自己免疫性凝固第 V/5 因子欠乏症の管理. 臨床血液. 2020.05;61 (5) :445-450.

## 2) 総説・著書

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

## II. 学会発表

### 1) 特別講演・一般演題等

1. O 長谷川 広大, 白蓋 万葉子, 渡邊 弘樹, 仲田 真弓, 渡邊 眞一郎, 尾崎 司, 惣宇利 正善, 一瀬 白帝, 中島 秀明, 藤巻 克通. 自己免疫性後天性凝固 FXIII/13 因子欠乏症の一例(抄録) 第 33 回藤沢市内科医学会;2021.2
2. O 尾崎 司, 惣宇利 正善, 一瀬 白帝. 自己免疫性凝固第 XIII / 13 因子欠乏症の全エクソン解析により明らかになったヒト白血球抗原クラス I および II 遺伝子とその関連遺伝子の重要性. 第 28 回 山形分子生物学セミナー プログラム・要旨集;2020.11
3. O 惣宇利 正善, 尾崎 司, 一瀬 白帝. タンパク質架橋化反応から展開する医療と創薬へ向けた基礎研究 細胞内凝固第 XIII 因子(血漿トランスグルタミナーゼ)の役割(会議録). 日本生化学会大会プログラム・講演要旨集 93 回;2020.09 :2S02a-03
4. O 金田 裕人, 福野 賢二, 堀之上 亜紀子, 野中 有利, 南 裕貴, 黒木 泰則, 惣宇利 正善, 尾崎 司, 朝倉 英策, 一瀬 白帝. 厚生労働省「均てん化(略称)」研究班. 線溶亢進型 DIC を合併した自己免疫性後天性凝固第 V 因子欠乏症(会議録/症例報告). 日本検査血液学会雑誌. 2020.06;21:S226
5. O 明石 直樹, 小川 孔幸, 尾崎 司, 惣宇利 正善, 杉崎 真人, 石川 哲也, 内藤 千晶, 小林 宣彦, 宮澤 悠里, 石崎 卓馬, 朝倉 英策, 一瀬 白帝, 半田 寛. 後天性凝固第 X 因子欠乏、線溶異常を契機に AL アミロイドーシスの診断に至った一症例(会議録). 日本血栓止血学会誌. 2020.05;31(2):256

6. ○ 金田 裕人, 福野 賢二, 堀之上 亜紀子, 野中 有利, 南 裕貴, 黒木 泰則, 惣宇利 正善, 尾崎 司, 朝倉 英策, 一瀬 白帝. 凝固第 V 因子インヒビター陰性、非中和型抗第 V 因子抗体陽性の自己免疫性後天性第 V 因子欠乏症(会議録). 日本血栓止血学会誌. 2020.05;31(2):255

7. ○ 尾崎 司, 惣宇利 正善, 一瀬 白帝. 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の血漿プロテオーム解析(会議録). 日本血栓止血学会誌. 2020.05;31(2):253

8. ○ 惣宇利 正善, 尾崎 司, 一瀬 白帝. 自己免疫性第 XIII 因子欠乏症における自己抗体の消失について(会議録). 日本血栓止血学会誌. 2020.05; 31(2):253

9. ○ 杉崎 真人, 小川 孔幸, 尾崎 司, 惣宇利 正善, 明石 直樹, 石川 哲也, 内藤 千晶, 小林 宣彦, 宮澤 悠里, 石崎 卓馬, 一瀬 白帝, 半田 寛. 経時的な抗 FXIII 自己抗体の測定をガイドとして治療を遂行した自己免疫性凝固第 XIII 因子欠

乏症例(会議録). 日本血栓止血学会誌. 2020.05; 31(2):252

#### **II. 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