

III. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業） 分担研究報告書

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

分担研究課題 全国調査の実施と症例登録レジストリの構築

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

研究要旨

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

A. 研究目的

出血性後天性凝固異常症について、全国アンケート調査を行い、その現状を明らかにするとともに、症例の発掘を行う。

B. 研究方法

出血性後天性凝固異常症を診察する可能性のある全国の診療科宛てに、アンケート用紙を郵送し、返信された用紙の症例情報をもとに、出血性後天性凝固異常症の分布や背景、診断、治療について解析する。

（倫理面への配慮）

本研究は、山形大学倫理委員会の承認を得て行った。アンケートでは、名前などの個人が特定される情報は削除し、匿名化された情報を収集した。

C. 研究結果

今年度は、アンケート調査を 2 段階に分けて実施した全国の対象となる 2011 診療科あるいは血液分野の研究者にアンケート葉書を郵送し、609 件の回答を得た（回答率 30.7%）。そのうち、当該疾患の診察経験ありは 47 件、診察経験なしが 561 件であった。これをもとに二次調査を行った 47 件中、現時点で 32 件の該当症例について、性別、年齢、検査値（出血時間、凝固因子活性/抗原量）、出血の部位や誘因、出血に対して行った治療、などをまとめることができた。

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

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

D. 考察

二段階方式のアンケートによる全国調査により、出血性後天性凝固異常症の頻度や検査値、治療について、情報を収集することができた。各症例をさらに蓄積して詳細に解析することにより、我が国における本疾患の現状が明らかになれば、今後の本疾患の診断や治療法の改善に向けた基礎的情報になると期待される。一昨年度に導入したデータベースソフトウェア「ファイルメーカー」を使用して難病プラットフォーム用のテンプレートを作成していたので、約 3 ヶ月という短期間でデータベース開発が完了し、1 ヶ月間試用した後、運用を開始することができた。今後もこれを維持・拡充することにより、正確かつ効率良くデータ入力、記録、管理、解析が可能になる。

E. 結論

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

にも類のない国家規模の症例記録データベースを築く計画である。

F. 研究発表

1. 論文発表
特になし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
特になし
2. 実用新案登録
特になし
3. その他
特になし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

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

分担研究課題 自己免疫性第 XIII/13 因子欠乏症例の精査、
ならびに自己免疫性第 V/5・第 X/10 因子欠乏症の自己抗体検出

研究分担者 惣宇利正善 山形大学大学院医学系研究科 准教授

研究要旨

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

A. 研究目的

自己免疫性第 XIII/13 因子欠乏症 (AiF13D) は、第 XIII 因子 (F13) に対する自己抗体を生じた結果、血中の F13 抗原・活性が著しく低下し、重篤な出血を呈する後天性疾患である。抗 F13 自己抗体には、不活性型の A サブユニット (F13-A) と結合し活性化を阻害する Aa 型、活性化した F13-A を認識し触媒活性を阻害する Ab 型、B サブユニット (F13-B) に結合しクリアランスを促進する B 型が存在することを我々はこれまでに明らかにしている。AiF13D の確定診断にあたっては、抗 F13-A 抗体の検出に開発されたイムノクロマト法について、他の分担研究者により良好な成績が示されているものの、抗 F13-B 抗体に対するイムノクロマト法は現在も実用段階には至っておらず、ELISA による各サブユニットの定量、活性の 5 段階混合試験、フィブリン架橋反応、抗 F13 自己抗体の免疫ブロット解析といった一連の精査が不可欠である。

自己免疫性第 V/5 因子欠乏症 (AiF5D) は、自己免疫性出血症の中でも後天性血友病 A に次いで頻度が高いとされている。また、頻度は低いものの自己免疫性第 X/10 因子欠乏症 (AiF10D) 症例も存在する。何となく、活性測定によりインヒビターの検出が可能であるものの、確定診断にあつ

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

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

B. 研究方法

F13 各サブユニットおよび異種四量体は ELISA により定量した。F13 活性およびその 5 段階混合試験について、 α_2 -プラスミンインヒビター (α_2 -PI) へのビオチン標識アミン取り込みを ELISA で測定した (PI-BAPA 法)。フィブリン架橋反応について、血漿にトロンビンとカルシウムを加えて生じた clot を SDS-PAGE 解析した。抗 F13 抗体は、組換え体 F13-A、F13-B を用いた Dot blot 法により検出し、また、ELISA 法により定量した。抗 F13-B 自己抗体については、分泌型ルシフェラーゼ (MetLuc) 融合組換え F13-B を用いた免疫沈降を検討した。

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

(倫理面への配慮)

本研究は、山形大学倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

[AiF13D 疑い症例の精査] AiF13D 疑い 3 例のうち、2 例に dot blot 解析にて抗 F13-A 抗体陽性を認め、PI-BAPA 法による 5 段階混合試験で著しい阻害を検出したこと、 A_2B_2 異種四量体が検出されないことから、Aa 型の AiF13D と診断された。

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

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

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

D. 考察

[AiF13D について]

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

[抗 F13-B 自己抗体について]

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

[AiF5D について]

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

E. 結論

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

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

I. 論文発表

1) 原著

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

2) 総説・著書

なし

II. 学会発表

1) 特別講演等

なし

2) 一般演題

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

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

1). 特許取得

なし

2). 実用新案登録

なし

3). その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

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

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

研究分担者 尾崎 司 山形大学大学院医学系研究科 助教

研究要旨

自己免疫性凝固第 XIII/13 因子 (F13) 欠乏症 (AiF13D; 厚労省指定難病 288-1) 疑い 4 症例についてイムノクロマト法を用いて確定診断を行い、新たに 2 例を同定した。自己免疫性凝固第 VIII/8 因子 (F8) 欠乏症 (AiF8D; 厚労省指定難病 288-2) 疑い 3 症例について市販の ELISA キットを用いて確定診断を行い、新たに 3 例を同定した。自己免疫性後天性フォンヴィルブランド因子 (vWF) 欠乏症 (AiVWF; 厚労省指定難病 288-3) 疑い 2 症例についてイムノクロマト法による自己抗体の検出を試みたが陰性だった。

A. 研究目的

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

これら自己免疫性凝固因子欠乏症の総合的な診断基準・重症度分類、診療指針等の作成を最終的な目的として実態把握のため、AiF13D 疑い 4 症例、AiF8D 疑い 3 症例、AiVWF 疑い 2 症例についてイムノクロマト法、あるいは ELISA 法によって確定診断を行った。

B. 研究方法

イムノクロマト法による抗 F13 自己抗体の検出

イムノクロマト法は抗 F13A サブユニット (F13-A) モノクローナル抗体、あるいは抗 F13B サブユニット (F13-B) モノクローナル抗体を塗布したストリップを用いた。希釈血漿、洗浄液、金コロイド標識抗ヒト Ig (G+M+A) 抗体希釈溶液を順次展開した (直接法)。陽性コントロールの吸光度を 1 とした時の吸光度 0.18 をカットオフ値に設定し、判定を行った。F13 抗原量が極端に少ない症例での偽陰性を避けるために、健康人血漿と 37°C で 5 分間混合後の検体についてもイムノクロマト法を実施した (混合法)。

ELISA キットによる F8 抗原量の測定、および抗

F8 自己抗体の検出

市販の ELISA キットを用いて F8 抗原量の測定、および遊離の抗 F8 自己抗体の検出を行った。抗 F8 自己抗体の有無は説明書に従って判定した。

F8 活性の測定

合成基質法を測定原理として用いた市販のキットにより、F8 活性を測定した。市販の標準血漿 (コアグトロール N) の活性を 100% として算出した。

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

イムノクロマト法による抗 vWF 自己抗体の検出

遊離の抗 vWF 自己抗体は市販の精製 vWF を塗布したストリップを用いた。希釈血漿、洗浄液、金コロイド標識抗ヒト Ig (G+M+A) 抗体希釈溶液を順次展開した (直接法)。陽性コントロールの吸光度を 1 とした時の吸光度 0.18 をカットオフ値に設定し、判定を行った。

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

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

自家製 ELISA 法による抗 vWF 自己抗体の検出

遊離の抗 vWF 自己抗体は市販の精製 vWF をプレートに固相化して測定した。vWF を固相化したプレートに希釈検体を入れ、結合した抗 vWF 自己抗体をペルオキシダーゼ標識抗ヒト Ig (G+M+A) 抗体と TMB により検出した。

vWF-抗 vWF 自己抗体抗原抗体複合体の検出のために 3 種類の抗 vWF モノクローナル抗体を固相化したプレートに希釈検体を入れ、結合した vWF-抗 vWF 自己抗体抗原抗体複合体をペルオキシダーゼ標識抗ヒト Ig (G+M+A) 抗体と TMB により検出した。

(倫理面への配慮)

本研究は、山形大学の倫理委員会の承認を得ており、検体使用に関しては、各主治医が症例あるいはその家族から文書による同意を得ている。

C. 研究結果

AiF13D の確定診断

AiF13D 疑い 4 症例について直接法、混合法を実施し、判定を行ったところ、2 例は直接法、混合法いずれも陽性、2 例は直接法、混合法いずれも陰性であった。

AiF8D の確定診断

AiF8D 疑い 3 症例について市販の ELISA キットを用いて自己抗体の有無を判定したところ、いずれも陽性であった。F8 抗原量は 0.75, 0.11, 0.75 IU/mL (正常範囲 0.64-1.89 IU/mL)、F8 活性は 21.6%, 0.0%, 5.6% (正常範囲 50-200%)、インヒビター力価は 5.8, 90.0, 1.1 BU/mL だった。

AiVWFD の確定診断

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

D. 考察

AiF13D 疑い 4 症例のうちイムノクロマト陽性だった 2 例はいずれも抗 F13-A 自己抗体検出用 ELISA 法、ドットブロット法でも陽性だったので AiF13D と確定した。

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

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

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

E. 結論

AH13 疑い症例の自己抗体の検出については現行のイムノクロマト法が有用であると考えられる。F13-B に対する自己抗体を検出するイムノクロマト法の感度の問題は改善されたので現在有効性についての実証を行っている。抗 vWF 自己抗体検出についてはカットオフ値の再考が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

I. 論文発表

1) 原著

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

2) 総説・著書

なし

II. 学会発表

1) 特別講演等

なし

2) 一般演題

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

1). 特許取得

なし

2). 実用新案登録

なし

3). その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

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

分担研究課題 研究的精密検査（主に VWF）

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

研究要旨

自己免疫性凝固第IX/9因子 (F9) 欠乏症 (AH9)、自己免疫性凝固第X/10因子 (F10) 欠乏症 (AH10) および自己免疫性後天性凝固第XIII/13因子 (F13) 欠乏症 (AH13) などの診断および治療効果判定に用いるモノクローン抗体を作製し、抗原量測定、自己抗体検出に使用するための解析を実施した。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

トロンビン処理により調整した活性型 F13aA'、F9およびF10タンパク質を抗原としてラットに免疫し、腸骨リンパ節法により、抗体産生ハイブリドーマ細胞を樹立した。作製したモノクローン抗体産生ハイブリドーマ細胞クローンのスクリーニングは、ELISA 法およびウェスタンブロット法を用いた。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

① 抗 F13aA' モノクローン抗体の作製

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

② 抗 F9 モノクローン抗体の作製

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

③ 抗 F10 モノクローン抗体の作製

ラット腸骨リンパ節法により、ELISA 法およびウェスタンブロット法において、F10 タンパク質を認識する抗体を 4 クローン得た。また、正常ヒト血漿を用いたウェスタンブロットにおいて、4 クローンは、非還元ヒト血漿を用いた場合においてのみ、バンドを検出した。

D. 考察

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

E. 結論

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

血漿中の抗原を認識すると示したため、今後は患者血漿中の抗原および自己抗体の検出のためのELISA法の確立が必要である。モノクローン抗体は、半永久的に均一な品質の抗体が安定供給できる。したがって、正確で確実な診断および治療効果判定において、これらのモノクローン抗体は非常に有用であると考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

I. 論文発表

1) 原著

なし

2) 一般演題

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1). 特許取得

なし

2). 実用新案登録

なし

3). その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

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

分担研究課題 Small amount tissue factor induced FIX activation assay (sTF/FIXa)の開発

研究分担者 和田英夫 三重大学医学系研究科 リサーチアソシエイト

研究要旨

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

(倫理面への配慮)

当院の院内倫理委員会より研究実施の承認を得た。

C. 研究結果

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

D. 考察

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

E. 結論

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

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

I. 論文発表

1) 原著

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

Fibrinolysis. Clin Appl Thromb Hemost. 2020 Jan-Dec

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

2) 総説・著書

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

II. 学会発表

1) 特別講演等

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

2) 一般演題

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

1). 特許取得

なし

2). 実用新案登録

なし

3). その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

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

分担研究課題 後天性第 X 因子欠乏症の鑑別

研究分担者 朝倉英策 金沢大学附属病院 准教授

研究要旨

後天性第 X 因子欠乏症の原因としては、インヒビターとともに AL アミロイドーシスを鑑別する必要がある。線溶活性化マーカー PIC の上昇や、PT 延長、第 X 因子活性の低下に留意すべきである。

A. 研究目的

第 X 因子インヒビターは稀な疾患であるが、時に致命的な出血を来すために、早期診断、早期治療が必要である。ただし、後天性に第 X 因子活性が低下する疾患として、AL アミロイドーシスもあり、その鑑別は重要である。

AL アミロイドーシスの一部で凝固線溶異常が報告されているが、臨床医に周知されていないために出血性素因の存在が見逃されている症例が存在すると考えられる。また、第 X 因子インヒビターが疑われた場合の鑑別すべき疾患として最重要である。凝固線溶系の検査異常の特徴と出血症状や治療経過との関連について把握する。

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

B. 研究方法

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

分析方法は、データベースの各例について、後方視的に診療録を参照し、全身性 AL アミロイドーシスと診断された症例のみを分析対象として登録した。各登録例について、診断の契機となった症候、アミロイドーシスに対する治療介入前の出血の有無、凝固線溶検査等を調査した。

（倫理面への配慮）

2 施設において院内倫理委員会より研究実施の承認を得た。

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

C. 研究結果

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

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

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

で異常な皮下出血斑を指摘されていた。

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

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

D. 考察

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

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

E. 結論

後天性第 X 因子欠乏症の原因としては、インヒビターとともに AL アミロイドーシスを鑑別する必要がある。出血例における過剰な線溶活性化と第 X 因子活性低下は、AL アミロイドーシスの鑑別に有用な所見となり得る。アミロイド沈着の証明は生検に依らざるをえないが、深部血管にのみ沈着している例があり、その場合は通常生検では検出されないことがある点にも注意が必要である。

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

により救命可能である。適切な検査項目の選択と追跡は極めて重要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

I. 論文発表

1) 原著

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

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

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

2) 総説

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

II. 学会発表

1) シンポジウム

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

2) 講演

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

1). 特許取得

なし

2). 実用新案登録

なし

3). その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

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

分担研究課題 調査と実験の実施（主に VIII/8 因子抗体症例）

研究分担者 橋口照人 鹿児島大学医歯学総合研究科 教授

研究要旨

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

A. 研究目的

自己免疫性凝固因子欠乏症の鑑別診断となりうる病態候補を挙げる

B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）

当院の院内倫理委員会より研究実施の承認を得た（190041 疫）

C. 研究結果

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

D. 考察

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

E. 結論

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

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

I. 論文発表

1) 原著

なし

2) 総説・著書

なし

II. 学会発表

1) 特別講演等

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

2) 一般演題

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1). 特許取得

なし

2). 実用新案登録

なし

3). その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

分担研究課題 von Willebrand因子抗体症例の調査と実験の実施

研究分担者 小川 孔幸 群馬大学医学部附属病院 講師

研究要旨

「後天性von Willebrand症候群 (AVWS)」の症例実態を明らかにするために、文献的検索調査を実施した。近年、特に2010年以降にAVWSの報告が増加し、AVWS21症例のうち9例(39%)が自己免疫性AVWS（＝厚労省指定難病288-3、自己免疫性von Willebrand因子欠乏症：AVWD）であったという報告より、潜在的に自己免疫性AVWSが診断されずに多く存在する可能性が示唆された。また当院で免疫抑制療法により一旦寛解に至った後に再発し、治療に難渋する自己免疫性AVWS症例を経験した。従って、自己免疫性AVWSの標準化されたスクリーニング検査の開発と治療法の標準化が必要であろう。

A. 研究目的

後天性出血症の中で、難病の要素を満たす「後天性von Willebrand症候群（以下AVWS）」は、基礎疾患を背景に様々な機序によりvon Willebrand因子(VWF)の質的・量的異常を呈する疾患の総称である。その中で自己抗体産生に起因したAVWSが、自己免疫性von Willebrand因子欠乏症(AiVWD＝厚労省指定難病288-3)と定義される。AVWSの基礎疾患としては、心血管疾患やM蛋白を伴うリンパ増殖性疾患、悪性腫瘍、自己免疫疾患が多いとされる。その病態はいまだ不明な点も多く、基礎疾患ごとに発症機序も異なり、強い抵抗力により高分子VWFマルチマーが分解される、腫瘍細胞等により高分子VWFマルチマーが吸着される、VWFの産生が低下する、自己抗体による免疫学的機序等多岐に渡っている。そのような多様性に富むAVWSの実態を文献検索により調査し、その詳細を明らかにする。その中でも本分担研究の対象となるvon Willebrand因子抗体を有し自己免疫性の機序で発症する自己免疫性AVWS(AiVWD)に関する情報を発信することにより、疾患認知度を上げ、診断をされずに存在する症例を拾い上げる。尚、当院では今年度、AiF8D症例を3名、非免疫性のAVWSを1名、後天性フィブリノゲン欠乏症を1名経験した。

B. 研究方法

(1) AVWSの報告による実態調査：PUB-MEDを用いてacquired von Willebrand syndromeで2020年12月末現在まで文献検索し文献を精読する。

(2) 実症例の検討：当院で経験したAVWD症例の詳細な経過を考察し、報告する。

(倫理面への配慮)本研究は、群馬大学倫理審査委員会に課題名「国内外の先天性および後天性の血友病を含む出血性疾患の調査研究」として承認

を得た。

C. 研究結果

(1) PUB-MEDで検索すると758文献がヒットし、内容を目視で確認したところ、427文献がAVWSに関する報告であった。内訳は、1999年以前 67件、2000年 3件、2001年 7件、2002年 8件、2003年 8件、2004年 6件、2005年 3件、2006年 13件、2007年 7件、2008年 11件、2009年 10件、2010年 12件、2011年 16件、2012年 9件、2013年 13件、2014年 29件、2015年 25件、2016年 18件、2017年 30件、2018年 49件、2019年 42件、2020年 41件であった。

(2) ステロイドによる免疫抑制療法により一旦寛解を達成した後に、再発したAVWD症例の長期治療経過の詳細と考案について第38回日本血栓止血学会で発表し、その後、学術誌に掲載された(臨床血液. 2017;58:613-18)。

D. 考察

1968年に全身性エリテマトーデスに合併した症例報告がなされて以来、2018年末までに344文献が報告されていた。1979年以前 18件(1.5件/年)、1980年代 26件(2.6件/年)、1990年代 23件(2.3件/年)、2000年代 76件(7.6件/年)、2010年代 243件(24.3件/年)と近年特に2010年以降に報告数が急増していた。

これまでの文献で最多であったのは、大動脈弁狭窄を主とした心血管疾患に伴うAVWSであり、近年は体外循環に関連したAVWSの報告が増えている。特に2020年に発表された論文の半分以上(25/41文献)は体外循環に関連したAVWSに関するものであった。その他には、造血器腫瘍(リンパ増殖性疾患や骨髄増殖性疾患、特にMタンパクを有する

疾患)やSLE等の自己免疫性疾患に合併する症例の報告が多かった。AVWSの21症例のうち9例(39%)が自己免疫性AVWSであったという報告より、相当数のAiVWD症例が診断されず、潜在的に存在する可能性が示唆された。AiVWDの治療の原則は基礎疾患の治療であり、出血時には止血治療が実施される。AiVWD症例に対しては、一般的に大量ガンマグロブリン治療やステロイドなどの免疫抑制療法が検討される。当院で経験した再発難渋例の経過からAiVWDに対する免疫抑制療法の是非や種類、長期管理に関して、本邦においてさらなる症例の蓄積が必要であると考えられた。

E. 結論

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

I. 論文発表

1) 原著

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

2) 総説

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

II. 学会発表

1) 特別講演等

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

2) 一般演題

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし