

## II. 総括研究報告書

### 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 一瀬 白帝 山形大学 名誉教授

#### 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。

今年度は、3年計画の1年目として、以下の業績を挙げた。

今年度再提案したAiF13DとAiF5Dの診断基準改訂を指定難病検討委員会で審議中であり、AiF10Dについては2021年11月1日から新規に施行された。昨年度末に開設した難病プラットフォーム（難プラ）レジストリを運用し、41名の主治医にアカウントを授与し、合計25名の症例を登録した。バイオレポジトリを拡充する為、各研究分担者の施設への検体保存用超低温冷凍庫の設置を開始した。研究体制を刷新して、実験的精密検査を集中型から分散型に変更し、来年度からの事務局移転準備を円滑に進めた。

以上のように、本事業は順調に進捗している。

#### 研究分担者

橋口 照人  
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 教授  
惣宇利 正善  
山形大学大学院医学系研究科 准教授  
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  
小川 孔幸  
群馬大学・医学部附属病院 講師  
家子 正裕  
岩手県立中部病院 科長  
酒井 道生  
宗像水光会総合病院 部長

章である。)

#### 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、昨年度AMEDと連携して構築した「難病プラットフォーム」を活用して、1年目は症例レジストリ運用を円滑化し、2、3年目は拡充すると共に検体バイオレポジトリ運用を開始して情報の完全性を担保し、記録を長期保存することによって、将来にわたって本症の実態解明と診療水準向上を可能にしたい（流れ図；省略）。

（赤字下線部は、交付申請書で変更・追加した文

## 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 (AiVWF D)、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、AiVWF D、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) を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 に追加すべきである。

AiCFD は小児でも報告され、先天性凝固因子欠損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・獨創性

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獨創的である。また、AiF13D 研究では世界をリードして、情報発信している。AiVWF D 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。本研究を通じて AiF13D、AiF8D、AiVWF D、AiF5D はそれぞれ厚労省指定難病 288-1、288-2、288-3、288-4 として採用済みで、AiF10D も昨年末にノミネートしたところである。

### 【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、我が国の厚生労働関連の政策に資する情報が提供され、指定難病 288 の採用と追加に貢献している。また、本研究の成果を国際学会や国際学術雑誌で公表することによって、国際的にも本症の医療水準の向上に貢献することが可能になる。

### 【長期的な効果】

本研究は、AiF13D の実態調査として開始されたが、当初は除外されていた AiF8D、AiVWF D、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つつある。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 (一瀬) ; 全体を統轄。2) 副代表者 (橋口) ; 代表者を補佐。3) 研究分担者 7 名 ; 定期全国調査の実施 (惣宇利)、各疾患の診断 ; AiF13D (惣宇利) ; AiF8D (家子、酒井) ; AiVWF D (小川、橋口) ; AiF5D と AiF10D (和田、朝倉、酒井)。4) 研究協力者 47 名 ; 症例の発掘、疫学統計専門家 : 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 (流れ図 ; 省略) 。

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、症例相談と研究分担者による個別研究の対象者 (年間 100 例) の臨床データや鑑別診断と確定診断用の統一特別検査と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

チラシ配布や学会、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

## 2) 症例実態調査

- a. 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
- b. 定期調査のアンケートで新症例有りとは回答した主治医にメールで二次調査を依頼
- c. 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
- d. 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
- e. 主治医メーリングリストで新規症例の登録、診断済み症例情報の更新を促進
- f. 対象疾患の症例報告を事務局、研究分担者が定期的に文献検索（図；省略）

## 3) 臨床研究・調査

- a. 症例相談、定期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損症、AiCFD 類似疾患の鑑別方法の検討
- e. AiCFD 疑い小児症例のデータ収集と解析
- f. 止血療法と抗体根絶療法の追跡調査により治療効果判定法の策定と検証
- g. 複数凝固因子欠乏に対応する為に現行検査診断アルゴリズムを改定

## 令和3年度（抜粋）：

### 1) AiF13D

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

### 2) AiF8D

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

### 3) AiVWF

- a. 抗 VWF 自己抗体の検出方法を改良

b. 症例の多い循環器疾患に伴う後天性 VW 症候群との鑑別点を検討

### 4) AiF5D

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

### 5) AiF10D

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

### 6) その他の AiCFD

- a. AiFbgD や AiPRD 疑い症例を発掘して、詳細に解析

## (倫理面への配慮)

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で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

今年度も研究費交付が8月中旬となり、全面的な研究開始は遅れたが、所属研究機関の支援や研究班員の努力により、少なくとも研究の一部は4月から開始して以下の成果を挙げた。

### I. 研究班全体活動の成果

- 1) **診断基準：**昨年末に頭出しして本年8月に再提案した、AiF13DとAiF5Dの診断基準の改訂を指定難病検討委員会で審議中であり、AiF10Dについては2021年11月1日から新規に施行された。また、AiVWFDとAiF5Dについては、それぞれの診療ガイドを改定、あるいは作成する準備を開始した。
- 2) **レジストリ：**昨年度末に開設した難病プラットフォーム（難プラ）レジストリを運用し、症例相談とアンケート調査（[資料A；往復ハガキ](#)）（[資料B；全国アンケート調査の内訳](#)）[資料C；アンケート（二次調査）用紙](#)）（[資料D；報告症例のまとめ](#)）を通じて認定した41名の主治医（49症例）にアカウントを授与し、合計25例の症例を登録した。
- 3) **レポジトリ：**本事業の開始以来山形大学の研究班事務局で実施しているバイオレポジトリを拡充して、年次計画で各研究分担者の施設への検体保存用超低温冷凍庫の設置を開始した。先ず今年度は、来年度から研究班事務局を引き継ぐ鹿児島大学に1台を設置した。
- 4) **診療ガイド統合：**平成29年度以来の目標であった指定難病288全体の診療ガイドの統合をバーチャルに実現するために、指定難病288全疾患の解説シリーズを国内血栓止血学専門学術雑誌連載企画として開始し、第4回までの掲載を完了した。[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した。](#)

- 5) **抗凝固因子自己抗体検出法確立：**抗F13-Aサブユニット、抗F13-Bサブユニット、抗VWFなどの抗凝固因子自己抗体検出法を活用、改良して本疾患疑い症例の実験的精密検査を実施し、合計22症例を確定診断した。
- 6) **実験的精密検査実施：**3疾患の確定診断担当者の変更に伴い、従来山形大学に集中していた担当施設を群馬大学、鹿児島大学、岩手県立中部病院と分散して交代し、AiF8Dについては確定診断のための抗F8自己抗体検出検査（実験的精密検査）の精度管理を、前担当施設の山形大学と新担当施設の群馬大学で実施した。
- 7) **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（各論で具体的に記述する）。
- 8) **広報活動：**例年通り、調査研究活動再開の通知、全国アンケート調査、特にAiF10Dの指定難病への新規採択に伴い、難病医学情報センターHPや研究班HP掲載内容の更新、5関連学会の学術集会でのチラシ配布（[資料Eリーフレット配布・HP掲載した関連学会](#)）、2関連学会の学術集会HP掲載などより、本疾患と研究班の調査活動について広報した。
- 9) **研究班の連携と事業遂行：**新型コロナ禍のためオンラインで、6月に第1回班会議を開催して事業の円滑な実施を推進した（[資料F；第1回班会議議事次第](#)）。翌年2月に第2回班会議もオンラインで開催し、事業の成果の確認と次年度の実施計画を協議、検討した（[資料G；第2回班会議議事次第](#)）。また、メール会議を頻繁に開催し、審議、連絡、情報共有に努めた。
- 10) **研究事業継続：**研究事業を中断することなく継続しつつ、研究代表の交代と事務局の移転を行うために、毎月2回以上のオンライン会議、打ち合わせを実施し、年度末に円滑に継承した。

### II. 疾患別の成果

#### 1) AiF13D

##### a. 診断基準改訂

2020年12月に改訂を提案し（[資料H；Thromb Med（一瀬白帝）始頁](#)）、厚労省と打ち合わせをして2021年8月に再提出した。数回の検討後、現在指定難病検討委員会において審議中で



ある (資料 I ; AiF13D 診断基準改定案 全頁)。

**b. スクリーニングに有用な検査項目検討**

約 12 年間にわたって収集した 54 例の AiF13D 症例の凝固・線溶系のパラメーターを解析して、診断に有用な検査項目を国際的な血栓止血学専門学術雑誌である「Haemophilia」に発表した (資料 J ; Haemophilia (A Ichinose ら) 始頁)。

**c. 症例情報の収集と広報**

多数の症例相談を受けて新たに 9 症例を確定診断した。その中で、「世界初」の COVID-19/SARS-CoV-2 mRNA ワクチン接種後に発病した AiF13D 症例を、広報のため国際的な血液学専門学術雑誌である「American Journal of Hematology」で出版した (資料 K ; Am J Hematol (S Shimoyama ら) 始頁)。その後同様の AiF13D 症例を確定診断し、症例報告を国際的な血液学専門学術雑誌「Thrombosis and Haemostasis」に印刷中である。

**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**

最も重要な鑑別疾患であり、症例数の多い腹部大動脈瘤に伴う慢性播種性血管内凝固症 (候群) (DIC) の診療についての総説を発表し、F13 含有製剤の投与の有効性について述べた (資料 L ; Int J Hematol (S Yamada ら) 始頁)。先天性や非自己免疫性 (消費亢進、産生低下) の凝固因子低下症の鑑別法についても総説 (資料 M ; Thromb Med (一瀬白帝) 始頁) に明記した。

**e. 治療効果判定基準案の作成**

2016 年以降の症例の予後と寛解のデータを解析してそのまとめを国際的な血栓止血学専門学術雑誌に投稿中であり、それを元に治療効果判定基準 (資料 N ; Thromb Med (一瀬白帝) 始頁) を作成する予定である。

**f. 凝固波形解析による F13 活性測定法の改良**  
thrombin time 法で凝固波形解析を実施して F13 活性を測定し、新しい国際的臨床医学専門学術雑誌である「Journal of Clinical Medicine」 (資料 O ; J Clin Med (H Wada ら)

始頁) で発表した。今後、直線性を確認して臨床検体で試用する。

**g. 遺伝的要因や環境要因の分子病態学的解析**

AiF13D 症例の疾患感受性を調べるために全エクソン塩基配列解析を実施し、HLA クラス I, II 分子とその関連遺伝子が重要な働きをしている可能性を指摘して、国際的な学際的科学雑誌である「PLoS One」に発表した (資料 P ; PLoS One (T Osaki ら) 始頁)。また、AiF13D の原因と病態を検索するために 34 名の AiF13D 症例の血漿検体を用いてプロテオーム解析を行い、炎症が発症に関与している可能性を明らかにして、国際的な血栓止血学専門学術雑誌である「International Journal of Hematology」に発表した (資料 Q ; Int J Hematol (T Osaki ら) 始頁)。

なお、Minds ガイドラインライブラリに昨年度申請して採択された AiF13D の診療ガイドが、掲載された (資料 R ; MindsHP 初頁)。

**2) AiF8D**

**a. 症例情報、疾患病態の検討と発表・周知**

研究分担者が新たに 3 症例を確定診断したが、その内の 1 名は COVID-19/SARS-CoV-2 mRNA ワクチン接種後に発病した「本邦初」の AiF8D なので、広報のため来年度の日本血栓止血学会学術集會に抄録登録した (小川ら)。現在国際的な血液学専門学術雑誌に投稿するための論文作成中である。

**b. 新しいスクリーニング法についての検討**

研究分担者が昨年度提案した凝固波形解析による small tissue factor induced FIX activation (sTF/FIXa) を、AiF8D の新しいスクリーニング検査方法として追加できる可能性があるため、実際に検証を開始した。

また、新たにトロンビン時間 (TT) 法を用いて F8 活性測定のための CWA-TT 法を確立したので、「Journal of Clinical Medicine」 (資料 O ; J Clin Med (H Wada ら) 始頁) に発表した。今後 AiF8D の新しいスクリーニング検査方法として検証する。

**c. 治療効果・寛解判定方法についての検討**

研究分担者がこれまでの AiF8D 症例の検体を用いて後方視的に詳細な解析を実施し、確定診

断のみならず病勢や寛解判定における抗 F8 自己抗体測定の有用性を指摘・強調した論文を国際的血栓止血学専門学術雑誌である

「International Journal of Hematology」で発表した（資料 S ; Int J Hematol (M Ieko ら) 始頁）。

また、症例相談でこれまでに確定診断した AiF8D 症例の検体を用いて後方視的に詳細な解析を実施し、従来の凝固一段法による F8 活性過少評価の問題点を指摘し、発色性合成基質法による F8 活性測定や抗 F8 自己抗体測定の意義を強調した論文が国際的血栓止血学専門学術雑誌

「Thrombosis Research」に採択され、印刷中である（資料 T ; Thromb Res (T Osaki ら) 始頁）。

#### d. 関連学会との連携強化

日本血栓止血学会との連携については、AiF10D の診断基準の学会承認について理事会から支援を受け、研究分担者が日本血栓止血学会学術標準化委員会の血友病部会長として AiF8D 診療ガイドラインの Minds ガイドラインライブラリ掲載について検討を開始した。

#### e. 確定診断検査の担当交代と精度管理実施

抗 F8 抗体検出キットの輸入が中断し、輸入業者と販売方法も変更されたため、確定診断検査が停止していたが、従来の輸入業者が「自由」販売を再開したので確定診断を開始した。また、多数の同一（既存、新規）検体を用いた外部精度管理も新旧 2 施設で実施済みで、円滑な担当交代も実現した。

### 3) AiVWFD

#### a. 診療ガイド検証と改訂作業の開始

2016 年に発刊した診療ガイドを改訂するためには、できるだけ多くの症例の臨床的特徴のまとめが不可欠であるので、これまでに症例相談を受けた症例と文献検索でヒットした我が国の 40 症例の臨床所見の総合的な評価・解説を作成し、国際的血栓止血学専門学術雑誌「Seminar in Thrombosis and Hemostasis」に採択されて印刷中である（資料 U ; STH (A Ichinose ら) 印刷中）。これを元に本疾患の診療ガイドを作成中である。

#### b. 本疾患のスクリーニング方法の改良検討

本疾患のスクリーニング方法を確立するためには、VWF インヒビター 検出法の改良が必要不可欠である。これまでに症例相談を受けた症例の検体では一部が 1:1 混合検査で陽性となっているが、逆に残存活性が増加した症例検体もあるので、更なる検討が必要であることが示されている。この問題についても上述した論文で指摘した。

#### c. 抗 VWF 自己抗体検出法の改良検討

本疾患の確定診断方法を確立するためには、抗 VWF 自己抗体検出法の改良が必要不可欠である。これまでに症例相談を受けた症例では 3 名の検体が自己抗体陽性となっているが、2 名のインヒビター陽性検体では自己抗体陰性であり、検出法の結果が一致していないので、更なる改良が必要であることが示されている。これまでの検出方法で抗原として試用してきた VWF では、ヒト血漿から精製したタンパク質が ABO 血液型の A, B 抗原を含む為交叉反応を呈するので不適切である。そこで、動物細胞で培養した遺伝子組換えヒト VWF タンパク質を ELISA の抗原として用いたところ、これまで陰性であった AiVWFD 疑い症例の検体が陽性化した。今後も、自己抗体検出の感度を向上させる努力が必要である。

#### d. 後天性 VW 症候群の鑑別・除外方法の検討

AiVWFD の鑑別疾患は多く、特に心弁膜疾患も高齢者に多発するので、除外診断が不可欠である。また、外部委託による VWF マルチマー解析は高額で研究予算を圧迫する上、低解像度で定量的でないため、研究分担者がこれらの欠点を改良する試みをしている。なお、今年度は 2 名の AiVWFD 疑いの症例相談があったが、いずれも甲状腺機能低下症による二次性 VW 症候群であった。現在、一過性の VW 低下症の症例相談中で、実験的精密検査の準備中である。

### 4) AiF5D

#### a. 診断基準改訂案の検討と改定

2020 年 12 月に改訂を提案し（資料 H ; Thromb Med (一瀬白帝) 始頁）、厚労省と打ち合わせをして 2021 年 8 月に再提出した。数回の検討後、現在難病検討委員会において審議中で決定の最終段階にある（資料 V ; AiF5D 診断基準改訂案 全頁）。

## b. AiF5D の診療ガイド作成

我が国の 201 症例をまとめた総説を基にして診療ガイドを作成して国内血液学専門学術雑誌「血液内科」に発表した ([資料 W ; 血液内科 \(一瀬白帝ら\) 始頁](#))。 [先天性や非自己免疫性 \(消費亢進、産生低下\) の凝固因子低下症の鑑別法についても総説に明記した](#)。2022 年 1 月号に掲載されたので、「非」血液内科専門医や一般臨床医にも本疾患がより周知される見込みである。なお、これがこれから作成する診療ガイドラインの基礎になる予定である。

## c. 収集した症例情報の発表・周知

PubMed 検索でヒットした世界中の症例報告の 150 例を詳細に解析して AiF5D の臨床的特徴をまとめ、新しい国際的血栓止血学専門学術雑誌である「Thrombosis Update」に掲載された ([資料 X ; Thromb Update \(H. Wada ら\) 始頁](#))。

また、2016 年からの 5 年間に症例相談して診断した 24 症例と PubMed と医学中央雑誌の検索でヒットした我が国の症例報告の合計 201 症例を詳細に解析して AiF5D の臨床的特徴をまとめて国際的な血栓止血学専門学術雑誌である

「Seminars in Thrombosis and Haemostasis」に発表した ([資料 Y ; STH \(A Ichinose ら\) 始頁](#))。

## d. 症例のスクリーニング法、F5 インヒビターと

抗 F5 自己抗体の測定法についての検討  
これまでに症例相談した AiF5D 症例の検体を用いて後方視的に解析を実施し、確定診断のみならず病勢や寛解判定における抗 F5 自己抗体測定の有用性を指摘・強調した論文を国際的血栓止血学専門学術雑誌である「International Journal of Hematology」で発表した ([資料 S ; Int J Hematol \(M Ieko ら\) 始頁](#))。

また、2016 年からの 5 年間に症例相談して確定診断した AiF5D 症例の検体を用いて後方視的に詳細な解析を実施し、従来の凝固一段法による F5 活性過少評価の問題点を指摘し、抗 F5 自己抗体測定の意義を強調した論文が国際的血栓止血学専門学術雑誌「Thrombosis Research」に採択され、印刷中である ([資料 T ; Thromb Res \(T Osaki ら\) 始頁](#))。

## e. ループスアンチコアグラント (LA) との鑑別方法についての検討

本疾患の F5 インヒビターのスクリーニングにおいて最も鑑別が困難であるのは、所謂グローバルインヒビターである LA であり、上述した [Thromb Res](#) 論文で希釈法、合成基質法、抗 F5 因子抗体検出法、抗リン脂質抗体検出法など LA を除外する時、あるいは合併した時に判定する具体的な方法を提示した。現在、LA の鑑別方法についての解説を作成中であり、血栓止血学専門学術雑誌に投稿する予定である。また、LA 陽性の AiF5D 症例についてまとめた短報が国際的血栓止血学専門学術雑誌「International Journal of Hematology」に採択され、印刷中である。

## f. 確定診断の要となる精密検査の推進

抗 F5 抗体検出キットの輸入が中断し、輸入業者と販売方法も変更されたため、確定診断検査の再開が頓挫している。以前から警鐘を鳴らしている通り、これが海外製品に依存した検査・診断体制の問題点であり、現在検査キットの購入契約を含め再開準備を進めているところである。

## 5) AiF10D

### a. 新規の指定難病としての施行実現

度重なるメールやオンライン会議での打ち合わせの結果、新規に採択され、既存の指定難病 288 に 5 つ目の疾病として統合され、2021 年 1 月 1 日より施行された ([資料 Z ; AiF10D 診断基準 全頁、資料 H ; Thromb Med \(一瀬白帝\) 始頁](#))。

### b. 症例情報のまとめの発表と周知

世界中の AiF10D 症例 26 名の臨床的な特徴をまとめて国際的な血栓止血学専門学術雑誌である [Thrombosis and Haemostasis](#) に発表した ([資料 AA ; Thromb Haemost \(A Ichinose ら\) 始頁](#))。

また、AiF10D 症例と比較するために世界中の AiF10D 「疑い (診断基準の「possible」)」 28 症例の臨床的な特徴をまとめて国際的血栓止血学専門学術雑誌に投稿した ([A Ichinose ら](#))。

### c. 症例の確定診断と情報収集

[小児症例の AiF10D 疑いの症例相談やアンケート二次調査の回答はなかったが、我が国で第 3 例目の AiF10D 症例を抗 F10 自己抗体検出により確定診断したので、症例報告を国際的血栓止血学専門学術雑誌に投稿した。](#)

#### d. 症例の病態解析

これまでに症例相談を受けた我が国の全 AiF10D 3 症例の抗 F10 自己抗体を含む検体を詳細に解析して、3 名とも非中和型で主に IgG 3 と 1 サブクラスであることを突き止め、国際的血栓止血学専門学術雑誌に投稿した (Souri ら)。

#### e. AL-アミロイドーシスの具体的な鑑別方法提案

これまでに症例相談を受けた我が国の AiF10D 症例と AL-アミロイドーシス症例の検体で、線溶系のパラメーターを中心に解析したところ、症例数が不十分なため統計学的有意水準に達しなかったため、症例数を増やして再試行する予定である。

なお、2022 年 2 月 19 日開催の日本血栓止血学会の科学標準化委員会シンポジウムで、AiF10D について講演し、本疾患を周知するための広報活動をした。

#### 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. 症例の症状と検査所見、病態のまとめ

研究分担者が、これまでに 20 例以上の Lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome (LAHPS) 症例における AiF2D を詳細に検討しており、今年度は更に 3 例の臨床情報を蓄積した。

##### b. AiFbgD や AiPRD 疑い症例の発掘と解析

研究分担者が、自己免疫性フィブリノゲン (第 1 因子 ; F1) 欠乏症疑い症例の検体を詳細に解析したが、抗 F1 自己抗体は検出されず、結論に至っていない。従って、症例登録はしなかった。

##### c. 抗第 II/2 因子 (F2 ; プロトロンビン) 自己抗体の検出と d. ホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体 (aPS/PT) などの抗リン脂質抗体の解析

研究分担者が、上述した 3 例の AiF2D (AiPRD) 疑い症例で、抗 F2 自己抗体と同時に抗リン脂質抗体も ELISA にて測定しており、実験的精密検

査として新規の AiPRD 疑い症例に適用できることを確認した。

#### 7) COVID-19/SARS-CoV-2 mRNA ワクチンと AiCFD の関係

我々は COVID-19/SARS-CoV-2 mRNA ワクチン接種後の AiF13D 症例や AiF8D 症例を確定診断しており、感染後の AiF8D 症例、AiF5D 症例も報告されている。発症のタイミングからは炎症性免疫反応との関連が疑われるが、当該ワクチン接種者、当該ウイルス感染者の人数を勘案すると、現時点では相対的に多いとは言えない。今後も症例数の変動を綿密に観察し、慎重に判断すべきであろう。

#### 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

##### I. AiCFD 診断基準 :

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現したことである。まず、AiF10D が指定難病 288-5 として採用されて 2021 年 11 月 1 日から新規に施行された。

また、AiF13D と AiF5D について、診断基準のスクリーニング検査をより増やす条項を追加して、「ほぼ確定診断」の要件を緩和する方向での改訂を 2020 年 12 月末に提案したところ、これらの提案が指定難病検討委員会で審議され、決定の最終段階にあるという情報が得られている。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。

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) についても対象疾患として調査研究なので、十分な症例情報が集まれば、研究班として診断基準案を作成して、公平な立場から新規の指定難病候補として提案する予定である。

##### II. 難病プラットフォームデータベース :

今年度は、難プラレジストリデータベースの実質的な運用を開始した。今年度のみならず昨



年度までの症例の登録を主治医に依頼している  
ので、今後も継続することによって、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、な  
どが実現すると期待される。

難プラレジストリデータベースの現実的な問  
題点は、新規の構築に高額の研究費を要するの  
みならず、その後も多額の年間保守維持費を研  
究班が払い続けなければならないことである。  
その上、症例登録が進みユーザーである主治医  
の人数が増えれば、更に課金額が増加し、研究  
の進展に伴う調査項目の修正や追加にも費用が  
必要である。このままでは、研究班の研究予算  
が圧迫され、実質的な調査研究活動の費用が次  
第に減少していくことが危惧される。また、も  
し班研究が継続されなくなった場合は、データ  
の蓄積も途絶えて価値が失われてしまう。難プ  
ラレジストリデータベースは「我が国の宝」で  
あるとして厚労、文科、経産省が音頭をとって  
普及したのであるから、長期にわたって継続さ  
れるように「国家予算」で公正に直接運用して  
頂きたい。

### III. バイオレポジトリ :

年次計画で各研究分担者の施設への検体保存  
用超低温冷凍庫の設置を開始し、先ず今年度  
は、鹿児島大学に1台を設置した。次年度から  
も実験的精密検査を担当する残る研究分担者の  
施設に導入して、貴重な血漿、血清、血球（  
DNA, RNA）などの検体を将来出現する新しい解  
析方法による研究検体・試料として備蓄するこ  
とを可能にする予定である。

### IV. 確定診断用検査 :

本疾患群の「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  
が、必須である。既に、各凝固因子自己抗体の  
検出方法はAMED事業で開発済みであるが、必ず  
しも感度や特異度が十分であるとは言いがた  
いので、不断に改良しつつある。

#### 1) 抗凝固第 XIII/13 因子-A サブユニット

(FXIII/13-A) 抗体の検出方法 ; 先ず、AiF13D  
については、AMEDで開発したイムノクロマト法  
を改良して信号/雑音比を向上させて、感度を  
改善した。

#### 2) 抗凝固第 XIII/13 因子-B サブユニット

(FXIII/13-B) 抗体の検出方法 ; 同じくAMEDで  
開発したイムノクロマト法に自家製ラットモノク  
ローン抗体を採用して改良し、感度を改善してそ  
の有用性を検証しつつある。

3) 抗 von Willebrand 因子抗体の検出方法 ; 同  
じくAMEDで開発したELISAを抗原タンパク質を変  
更することにより改良して感度を改善しつつあ  
る。

なお、今年度は、FVIII/8 と FV/5 抗体検出キ  
ットの輸入・供給が途切れた為、AiF8D と AiF5D  
疑い症例の確定診断を長期間中断せざる得な  
かった。以前から強調しているように、高品質・  
高性能の抗凝固因子抗体およびその検出キット  
の内製化と安定的供給を実現して「より一般  
的」に利用されるように努力すべきである。

### V. 全国調査 :

2019 年度から定期全国調査を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  
ており、2年間は回収率、報告症例共に増加し  
たものの今年度はやや停滞気味である。全国調  
査は新症例の発掘に重要なので、改善策を考案  
する必要がある。往復はがき郵送による一次調  
査もメール送受信方式に変更して、労力、時  
間、費用などを節減しつつ、簡便に情報収集す  
ることも考案中であるが、現時点でも往復はが  
きの郵送先が2,000件を超えているので、セキ  
ュリティの確保を含め慎重且つ大胆な検討、改  
善が必要である。

### VI. 研究班ホームページ :

山形大学の研究班事務局 HP に、種々の通知を  
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、症例相談の主治医や  
医療従事者の便宜を図ってきた。来年度からは  
鹿児島大学に研究班事務局が移転するので、新  
しいHPを作成して、今後も掲載内容を充実させ  
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、周知などにも活  
用する予定である。

### VII. その他

「論文刊行（費用）」について危機が発生し  
ている。研究報告書の内容としては異例ではあ  
るが、これは調査研究の成果発表、広報活動の  
中心となる論文発表に関わる重大問題であり、  
敢えて言及する。

次第に多くの国際的学術雑誌（所謂ハゲタカ雑誌ではない）が発表論文の有料オープンアクセスを進めており、論文1件につき30万円から50万円が請求されるようになってきた。（勿論、掲載論文に無料でアクセスできるので多くの読者にとっては有益なシステムではあるが、）以前は1万円程度の投稿料（手数料）と数万円から最高でも20万円以内の掲載料で済んでいたため、少額の研究費しか配分されない、特に申請金額から減額されることが多い科研費で研究活動を実施する研究者（＝論文責任著者）にとっては、大きな痛手（出費）である。本厚労科研事業でも、新規申請書、継続申請書（、研究成果申告書）、研究報告書などに発表論文のリストを記載する必要があり、研究業績の評価対象となっており、採択、査定の判定に関わるので、この高額な論文刊行費用「捻出」は喫緊の問題である。現時点では、これまでの通常の掲載費と有料オープンアクセスを選択できるhybrid方式の雑誌も残っているが、このままでは所謂先進国中唯一発表論文数が漸減している我が国の将来は益々危うくなると言わざるを得ない。

この件について、担当省庁、日本学術会議などに早急に対応するよう、例えば「論文刊行費用を研究費と別枠で配分・支給すること」などを、切に希望する。

## E. 結論

今年度は、AiF10Dを新規に指定難病288-5として**施行開始**することができ、AiF13DとAiF5D**診断基準改訂**の指定難病検討委員会での審議をサポートすることができた。また、**難プラレジストリを維持・拡充し、バイオレジストリの運用を開始**した。3年間の事業の1年目を無事スタートさせ、確定診断検査の実施体制をこれまでの集中方式から分散方式に変更し、研究代表の交代に伴い事務局が移動する2年目からの事業をスムーズに継承する準備を整えた。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」されるように尽力したい。

（約13年間にわたり、協力・支援して頂いた全国的主治医・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

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

- Shingen Nakamura, Motoki Sugasaki, Masayoshi Souri, Hirohito Akazawa, Maiko Sogawa, Taiki Hori, Hiroki Yamagami, Makoto Takishita, Ken-ichi Aihara, Masahiro Abe, Atsushi Yasumoto, Eriko Morisihta, Akitada Ichinose. Autoimmune acquired factor XIII/13 deficiency after SARS-CoV-2 mRNA vaccination. *Thromb Haemost.* 2022, in press.
- Masahiro Ieko, Sumiyoshi Naito, Mika Yoshida, Kazumasa Ohmura, Nobuhiko Takahashi, Norifumi Sugawara, Kazuki Kiyohara, Kenji Shimosegawa, Akitada Ichinose. Lupus anticoagulant-hypoproaccelerin (factor V) syndrome (LAHPS-V): a new hemorrhagic condition associated with lupus anticoagulant. *Int J Hematol.* 2022, in press.
- Osaki T, Souri M, Ichinose A. Retrospective Examination of Coagulation Parameters in 33 Patients with Autoimmune Coagulation Factor Deficiencies in Japan: A Single-Center Analysis. *Thromb Res.* 2022, in press.
- Osaki T, Souri M, Ichinose A. Plasma proteomics associated with autoimmune coagulation factor deficiencies reveals the link between inflammation and autoantibody development. *Int J Hematol.* 2022 Feb 10. Epub ahead of print.
- Shimoyama S, Kanisawa Y, Ono K, Souri M, Ichinose A. First and fatal case of autoimmune acquired factor XIII/13 deficiency after COVID-19/SARS-CoV-2 vaccination. *Am J Hematol.* 2022 Feb 1;97(2):243-245.

6. ○ Osaki T, Souri M, Ichinose A. Important roles of the human leukocyte antigen class I and II molecules and their associated genes in the autoimmune coagulation factor XIII deficiency via whole-exome sequencing analysis. PLoS One. 2021 Sep 10;16(9):e0257322.
7. ○ Ieko M, Ohmura K, Naito S, Yoshida M, Saito M, Kiyohara K, Miyazima S, Maeta T, Ohtsu A, Shimosegawa K, Takahashi N, Ichinose A. Measurement of coagulation factor antibody levels is useful for diagnosis and determining therapeutic efficacy in hemorrhagic patients with autoantibodies to coagulation factor VIII and factor V: results from a single center in Japan. Int J Hematol. 2022 Jan;115(1):11-20.
8. ○ 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 May;27(3):454-462.

## 2) 総説・著書

1. ○ Ichinose A, Osaki T, Souri M. A Review of Autoimmune Acquired von Willebrand Factor Deficiency in Japan. Semin Thromb Hemost. 2022 in press.
2. ○ Ichinose A, Osaki T, Souri M. A Review of Coagulation Abnormalities of Autoimmune Acquired Factor V Deficiency with a Focus on Japan. Semin Thromb Hemost. 2022 Mar;48(2):206-218.
3. ○ Ichinose A, Osaki T, Souri M. Autoimmune Coagulation Factor X Deficiency as a Rare Acquired Hemorrhagic Disorder: A Literature Review. Thromb Haemost. 2022 Mar;122(3):320-328.
4. ○ 一瀬 白帝. 自己免疫性凝固因子欠乏症のすべて(第4回) 自己免疫性凝固第XIII/13因子欠乏症. Thrombosis Medicine 12(1):52-60, 2022.
5. ○ 一瀬 白帝, 和田英夫, 朝倉英策. わが国の指定難病288-4自己免疫性後天性凝固第V/5因

子欠乏症(AiF5D)症例のための診療ガイド. 血液内科 84(1):129-142, 2022.

6. ○ 一瀬 白帝. 自己免疫性凝固因子欠乏症のすべて(第1回) 自己免疫性凝固因子欠乏症とは. Thrombosis Medicine 11(2):151-157, 2021.
7. ○ 一瀬 白帝. 【指定難病に見る出血・凝固の異常-病態研究と診療】自己免疫性後天性凝固因子欠乏症(指定難病288). Thrombosis Medicine 11(1):27-38, 2021.

## II. 学会発表

### 1) 特別講演・一般演題等

1. ○ 一瀬白帝, 尾崎司, 惣宇利正善. 指定難病 288-5 自己免疫性第 X(10) 因子欠乏症の実態と診断基準. 第 16 回日本血栓止血学会 SSC シンポジウム「自己免疫性凝固因子欠乏症、凝固波形と抗凝固関連療法の新展開」2022 年 2 月 19 日, 東京(Web 開催).
2. ○ 兼松毅, 鈴木伸明, 岡本修一, 尾崎司, 惣宇利正善, 鈴木敦夫, 田村彰吾, 早川文彦, 小嶋哲人, 清井仁, 一瀬白帝, 松下正. Spontaneous remission of autoimmune factor V deficiency (AiF5D) with high titer inhibitor. 日本血液学会学術集会 83 回: PS-41-6, 2021.
3. ○ 尾張真維, 原田佳代, 深津真彦, 佐藤佑紀, 福地恒一郎, 遠藤麻美子, 高橋裕志, 大河原浩, 木村哲, 尾崎司, 惣宇利正善, 一瀬白帝, 池添隆之. MALT リンパ腫再発診断時に止血困難をきたした後天性フォンヴィレブランド症候群の 1 例. 臨床血液 62(9):1415, 2021.
4. ○ 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. 早期胃癌切除により凝固能的完全寛解を達成した後天性血友病 A の一例. 日本血栓止血学会誌 32(2):219, 2021.
5. ○ 惣宇利正善, 尾崎司, 一瀬白帝. 自己免疫性第 XIII 因子欠乏症に関する update. 日本血栓止血学会誌 32(2):213, 2021.
6. ○ 尾崎司, 惣宇利正善, 一瀬白帝. 全エクソン解析と血漿プロテオーム解析から探る自己免疫性凝固因子欠乏症の危険因子. 日本血栓止血学会誌 32(2):212, 2021.

7. ○ 尾崎司, 横山智哉子, 高岡勇輝, 杉山大輔, 曲泰男, 惣宇利正善, 一瀬白帝. ラット抗ヒトモノクローン抗体を用いたB型抗第XIII/13因子自己抗体検出イムノクロマト法の改良. 日本血栓止血学会誌 32(2):199, 2021.

## **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**

山形大学知的財産本部（国際事業化研究センター）に以下の3件の発明届を提出し、職務発明と認定された。

- 1) 新しい抗凝固第XIII/13因子-Aサブユニット (FXIII/13-A) 抗体の検出方法
- 2) 新しい抗凝固第XIII/13因子-Bサブユニット (FXIII/13-B) 抗体の検出方法
- 3) 新しい抗von Willebrand因子抗体の検出方法