

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

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

分担研究課題 自己免疫性後天性フォン・ヴィレブランド病に関する研究

研究分担者 山口 宗一 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 准教授

研究要旨

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

I. 診療ガイドの改訂：

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

II. 患者相談：

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

III. AiVWFD 鑑別疾患判定のための検査構築：

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

IV. インヒビター検出法の改良：

抗 VWF 自己抗体検出法を従来の方法を基に改良して、検出感度を向上する。

図1 2017年～2022年に報告された AiVWFD 症例

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

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

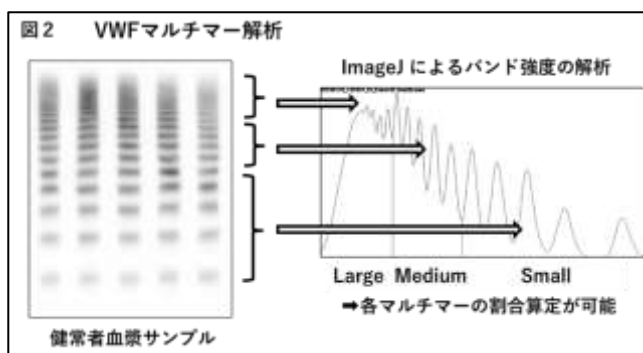
C. 研究結果

I. 診療ガイドの改訂：

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

## II. 患者相談：

本年度はレジストリ・レポジトリの症例紹介はな



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

## III. AiVWF 鑑別疾患判定のための検査構築：

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

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

## IV. インヒビター検出法の改良：

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

## D. 考察

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

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

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

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

## E. 結論

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

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### I. 論文発表

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

### II. 学会発表

特になし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1). 特許取得

なし

### 2). 実用新案登録

なし

### 3). その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

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

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

研究分担者 小川 孔幸 群馬大学医学部附属病院 血液内科 講師

研究要旨

「後天性 von Willebrand 症候群 (AVWS)」の症例実態を明らかにするために、文献的検索調査を実施した。近年、特に 2010 年以降に AVWS の報告が増加し、AVWS21 症例のうち 9 例 (39%) が自己免疫性 AVWS (=厚労省指定難病 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 の標準的化されたスクリーニング検査の開発と治療法の標準化が必要であろう。また当院で経験した後天性血友病 A (AiF8D) 症例における抗 FVIII 自己抗体を測定し、その有用性を検証した。

A. 研究目的

後天性出血症の中で、難病の要素を満たす「後天性 von Willebrand 症候群 (以下 AVWS)」は、基礎疾患を背景に様々な機序により von Willebrand 因子 (VWF) の質的・量的異常を呈する疾患の総称である。その中で自己抗体産生に起因した AVWS が、自己免疫性 von Willebrand 因子欠乏症 (AiVWD=厚労省指定難病 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、強いずり応力により高分子 VWF マルチマーが分解される、腫瘍細胞等により高分子 VWF マルチマーが吸着される、VWF の産生が低下する、自己抗体による免疫学的機序等多岐に渡っている。そのような多様性に富む AVWS の実態を文献検索により調査し、その詳細を明らかにする。その中でも本分担研究の対象となる von Willebrand 因子抗体を有し自己免疫性の機序で発症する自己免疫性 AVWS (AiVWD) に関する情報を発信することにより、疾患認知度を上げ、診断をされずに存在する症例を拾い上げる。また、本研究の対象 5 疾患 (AiF13D, AiF8D, AiF5D, AiF10D, AiVWD) の症例を集積、登録し実態調査に貢献をすることも目的としている。当院では今年度、AiF8D 症例を 2 名、AiF13D を 1 名経験した。その検体を用いて抗 FVIII 自己抗体を測定し、自己抗体測定の意義を検証する。

B. 研究方法

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

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

C. 研究結果

(1) PUB-MED で検索すると 796 文献がヒットし、内容を目視で確認したところ、474 文献が AVWS に関する報告であった。内訳は、1999 年以前 67 件、2000 年 3 件、2001 年 7 件、2002 年 8 件、2003 年 8 件、2004 年 6 件、2005 年 3 件、2006 年 13 件、2007 年 7 件、2008 年 11 件、2009 年 10 件、2010 年 12 件、2011 年 16 件、2012 年 9 件、2013 年 13 件、2014 年 29 件、2015 年 25 件、2016 年 18 件、2017 年 30 件、2018 年 49 件、2019 年 42 件、2020 年 41 件、2021 年 47 件、2022 年 46 件であった。

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

ても少量の抗 FVIII 自己抗体が残存していることを確認した。

#### D. 考察

1968 年に全身性エリテマトーデスに合併した症例報告がなされて以来、2018 年末までに 344 文献が報告されていた。1979 年以前 18 件(1.5 件/年)、1980 年代 26 件(2.6 件/年)、1990 年代 23 件(2.3 件/年)、2000 年代 76 件(7.6 件/年)、2010 年代 243 件(24.3 件/年)と近年特に 2010 年以降に報告数が急増していた。これまでの文献で最多であったのは、大動脈弁狭窄を主とした心血管疾患に伴う AVWS であり、近年は体外循環に関連した AVWS の報告が増えている。特に 2020 年以降に発表された論文の半分以上は体外循環に関連した AVWS に関するものであった。

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

#### E. 結論

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

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### I. 論文発表

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

##### II. 学会発表

###### 1) 特別講演等

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

###### 2) 一般演題

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

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

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

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

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

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

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1). 特許取得

なし

2). 実用新案登録

なし

3). その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

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

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

研究分担者 惣宇利正善 国立大学法人山形大学 大学院医学系研究科 准教授

研究要旨

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

研究目的

自己免疫性第 XIII/13 因子欠乏症 (AiF13D) は、第 XIII 因子 (F13) に対する自己抗体を生じた結果、血中の F13 抗原・活性が著しく低下し、重篤な出血を呈する後天性疾患である。抗 F13 自己抗体には、不活性型の A サブユニット (F13-A) と結合し B サブユニット (F13-B) との異種四量体の形成および活性化を阻害する Aa 型、活性化した F13-A を認識し触媒活性を阻害する Ab 型、B サブユニット (F13-B) に結合しクリアランスを促進する B 型が存在することを我々はこれまでに明らかにしている。AiF13D の確定診断にあたっては、抗 F13-A 抗体の検出に開発されたイムノクロマト法について、他の分担研究者により良好な成績が示されているものの、抗 F13-B 抗体に対するイムノクロマト法は現在も実用段階には至っておらず、ELISA による各サブユニットの定量、活性の 5 段階混合試験、フィブリン架橋反応、抗 F13 自己抗体の免疫ブロット解析といった一連の精査が不可欠である。

F13 の活性測定にはアンモニア放出法 (AR 法) が広く使われているが、特に Ab 型インヒビターを検出することが困難であった。本分担研究者は、本研究事業の一環として、Aa 型・Ab 型を問わず阻害を検出できる新たな F13 活性測定法として、血漿中の  $\alpha_2$ -プラスミンインヒビター ( $\alpha_2$ -PI) へのビオチン化アミンの取り込みを検出する PI-BAPA 法を開発し、精査に用いてきた。PI-BAPA 法は Aa 型・Ab 型ともにインヒビターを特異的かつ高感度に検出できる一方で、特に F13 抗原高値の健常者で活性が低く測定される傾向があった。そこで、本年度は PI-BAPA 法の信頼性を高めるべく改良を行った。

B. 研究方法

F13 活性およびその 5 段階混合試験について、 $\alpha_2$ -PI へのビオチン化アミンの取り込みを ELISA で

測定した (PI-BAPA 法)。検体血漿中の  $\alpha_2$ -PI 濃度を考慮し、F13 欠乏血漿を加えて反応を行なった。F13-A 抗原量は抗 F13-A 抗体を用いた ELISA で測定した。

(倫理面への配慮)

本研究は、山形大学倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

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

D. 考察

F13 によるフィブリンの架橋反応は、以下の過程で進行する。

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

②  $\gamma$  鎖間の架橋により F13-B が解離して F13-A は完全に活性化し (F13a)、 $\alpha_2$ -PI をフィブリン  $\alpha$  鎖に架橋

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

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

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

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

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

今年度の改良ではF13 高値の血漿まで直線性を改善することができ、さらに $\alpha$ 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。

## E. 結論

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

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### I. 論文発表

#### 1) 原著

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

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

PMID: 36700504

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

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

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

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

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

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

- 1). 特許取得  
なし
- 2). 実用新案登録  
なし

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時間法による、トロンビンバースト解析  
に関する研究

研究分担者 和田英夫 三重大学 医学系研究科 リサーチアソシエイト

研究要旨

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

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

（倫理面への配慮）当院の院内倫理委員会より研究実施の承認を得た。

C. 研究結果

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

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

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

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

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

D. 考察

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

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

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

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

- ・血小板輸注の有効性の確認

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

- ・CWA による本インヒビターの診断

インヒビター症例を集める。

適当な抗 X 抗体を調べているところである。

- ・AI により、ループスと抗凝固インヒビターの鑑別  
法を確立する。

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

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

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

## E. 結論

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

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

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

## Ⅱ. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1). 特許取得

なし

### 2). 実用新案登録

なし

### 3). その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

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

分担研究課題 自己免疫性後天性凝固第Ⅴ因子欠乏症の的確な診断

研究分担者 朝倉英策 金沢大学附属病院高密度無菌治療部 准教授

研究要旨

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

A. 研究目的

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

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

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

B. 研究方法

症例：70歳代 女性  
主訴：血液凝固異常

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

家族歴：異常出血者なし

現病歴：

20XX-9年、ラクナ梗塞発症後よりクロピドグレルを内服。

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

C. 研究結果

<第Ⅴ因子低下症例>

凝固一般検査：PT 29.4%, PT(INR) 2.23, APTT 52.2sec, Fbg 379mg/dL, FDP 19.5 μg/mL, D-dimer 14.4 μg/mL, AT 60.8%, Plg 70.3%, α2PI 102%, TAT 11.8 ng/mL, PIC 1.9 μg/mL, クロスミキシング試験：PT、APTTともに即時型、遅延型ともにインヒビター型。

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

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

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

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

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

画像検査 : 深部静脈血栓症 (+)、肺血栓塞栓症 (+)

#### 検査所見の解釈

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

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

#### < 第 XIII 因子低下症例 >

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

#### < 第 X 因子低下症例 >

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

#### D. 考察

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

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

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

#### E. 結論

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

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### I. 論文発表 英文

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

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

#### 和文

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

#### II. 学会発表

##### 1) 学会シンポジウム

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

##### 2) 学会講演

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

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1). 特許取得

なし

##### 2). 実用新案登録

なし

##### 3). その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

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

分担研究課題 自己免疫性凝固第Ⅴ(5)及びⅧⅢ(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 岩手県立中部病院臨床検査科長

研究要旨

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

C. 研究結果

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

より凝固第Ⅴ因子自己抗体の確認でより正確な AiFVD の診断ができた。

D. 考察

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

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

## E. 結論

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

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### I. 論文発表

英文

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

和文

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

### II. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1). 特許取得

なし

### 2). 実用新案登録

なし

### 3). その他

なし

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

分担研究課題 小児領域での自己免疫性出血症診療の啓発・普及

分担代表者 酒井 道生 宗像水光会総合病院 小児科部長

#### 研究要旨

本事業では、本症の症例を確定診断して実態を解明し、診断基準、重症度分類、診療ガイドライン等を作成、確立、改定することを目的として、3年間にわたり本症の検査、診断、治療のデータを集積・分析しながら、診療指針を普及させつつ、AMED 事業と連携して構築した「難病プラットフォーム」を活用して、症例レジストリ運用を円滑化・拡充すると共に検体バイオレポジトリ運用を実施する。2年目の今年は、改めて診療ガイドラインの内容の見直しを図った。また、個人情報に十分配慮をした患者相談にも応じた。さらに、学会および講演会での講演時に、本研究事業の広報を行い、非専門医に本症についての周知を図った。その他に、小児領域における本症の発生状況等に関して文献検索等を行い、その実状把握に努めた。次年度は、上記の継続とともに、小児領域を含めて、本症全体に対する認知普及を図り、診療水準の向上に努める。そのため、今後は市民公開講座等の開催も検討する。

#### A. 研究目的

##### I. 目的

本事業は、本症の症例を確定診断して実態を解明し、診断基準、重症度分類、診療ガイドライン等を作成、確立、改定することを目的として、3年間にわたり本症の検査、診断、治療のデータを集積・分析しながら、診療指針を普及させつつ、AMED 事業と連携して構築した「難病プラットフォーム」を活用して、症例レジストリ運用を円滑化・拡充すると共に検体バイオレポジトリ運用を実施する。

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

##### II. 必要性

「後天性出血症」に含まれる疾患は、各凝固・抗線溶因子の非遺伝性の欠乏状態であり、活性や抗原量の低下という客観的な指標に基づく疾患概念が確立されている。対象とする「自己免疫性第 XIII/13 因子欠乏症 (AiF13D)、自己免

疫性 von Willebrand 因子欠乏症 (AiVWFD)、自己免疫性第 VⅢ/8 因子欠乏症 (AiF8D)、自己免疫性第 V/5 因

子欠乏症 (AiF5D)、自己免疫性第 X/10 因子欠乏症 (AiF10D)」は難病 4 要素を満たしており、超高齢社会となった我が国では症例数が増加しつつある。さらに、小児領域では、医療者の本症に対する認識も十分とは言えず、見逃されている症例を含めて、国内での発生数や治療状況に関する現状把握も必要である。

##### III. 特色・独創性

自己免疫性出血症全体を網羅して各疾患の診療指針を統合することが本研究の特色であり、このような研究は世界に例がなく極めて独創的である。

##### IV. 現在までの研究との関係

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

## B. 研究方法

### I. 研究体制

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

### 研究計画

#### II. 基本デザイン（研究班全体）

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

#### III. 具体的な研究計画

##### 全期間：

##### 1) 広報活動

学会や研究会発表で、本症や本研究事業の周知に努める。

##### 2) 患者相談

主治医からの症例相談に適宜応じる。

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

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

##### （倫理面への配慮）

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

倫理規定の遵守：新 GCP の倫理規定（1997）を遵守して施行する。

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

## C. 研究結果

今年度も、新型コロナ禍の影響で、人的交流が必要な活動に抑制がかかった。

### I. 広報活動：

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

### II. 患者相談：

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

### III. 診療ガイドラインの見直し

改めて、実臨床に即した見直しを行った。

### IV. 小児症例の文献等検索

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

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

## D. 考察

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

#### E. 結論

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

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### I. 論文発表

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

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

##### II. 総説

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

##### III. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1). 特許取得

なし

##### 2). 実用新案登録

なし