

# 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

## 総括研究報告書

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

研究代表者 橋口照人 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 教授

#### 研究要旨

本事業は、本症の症例を確定診断して実態を解明し、診断基準、重症度分類、診療ガイドライン等を作成、確立、改定することを目的として、3年間にわたり本症の検査、診断、治療のデータを集積・分析しながら、診療指針を普及させつつ、AMED事業と連携して構築した「難病プラットフォーム」を活用して、症例レジストリ運用を円滑化・拡充すると共に検体バイオレポジトリ運用を実施する。その結果、全国調査に基づいた患者の実態把握、エビデンスに基づいた診療ガイド等が普及するので、本症全体の診療水準が向上し、更に症例を直接診察する非専門医に本症について周知するので、診断、治療の「均てん化」が促進される。

今年度（3年計画の2年目）は研究代表機関が山形大学から鹿児島大学に移管したが全国からの症例相談を途絶えることなく受け、自己免疫性凝固第XIII(13)因子欠乏症、VIII(8)因子欠乏症（後天性血友病A）、第V(5)因子欠乏症の確定診断により解析を依頼された症例の治療方針の決定に貢献した。凝固第XIII(13)因子、第VIII(8)因子の新規の測定法を開発するとともに積極的に学会発表、論文発表を行い、疾患の周知、啓発に努めた。。令和5年度は既に構築している難病プラットホームへのレジストリ、研究検体のレポジトリ及び研究検査を令和4年4月以降の蓄積された症例を含めて本格稼働させ疫学情報の基盤を構築する。

以上のように、本事業は順調に進捗している。

#### 研究分担者

山口宗一

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 准教授

小川 孔幸

群馬大学・医学部附属病院 講師

惣宇利 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

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

の診療の均てん化が究極の目標である。3年間にわたり本症の検査、診断、治療のデータを集積・分析しながら、上述した診療指針を普及させつつ、AMEDと連携して構築した「難病プラットフォーム」を活用して、1年目は症例レジストリ運用を円滑化し、2、3年目は拡充すると共に検体バイオレポジトリ運用を開始して情報の完全性を担保し、記録を長期保存することによって、将来にわたって本症の実態解明と診療水準向上を可能にしたい。

#### II. 必要性

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

#### 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

AiF13D、AiF8D、AiVWFD、AiF5D、AiF10D は調査を継続しており、患者公的支援の「公平性」という点からは残る自己免疫性凝固因子欠乏症 (AiCFD) も新たな対象疾患として調査し、診断基準を作成して指定難病 288 に追加したいと考える。

AiCFD は小児でも報告され、先天性凝固因子欠乏症も高齢で発見されているので、小児・成人を一体的に研究・診療する体制構築が望まれる。

### III. 特色・独創性

AiCFD 全体を網羅的に調査し、各疾患の診断基準を公平に統合することが本研究の特色であり、世界に例がなく極めて独創的である。また、AiF13D 研究では世界をリードして、情報発信している。AiVWFD や AiF10D の頻度はこれまでに報告がない。

### IV. 現在までの研究との関係

AiF13D の診断基準、検査・診断のアルゴリズムを作成し、国内外で確立してきた。本研究を通じて AiF13D、AiF8D、AiVWFD、AiF5D、AiF10D はそれぞれ厚労省指定難病 288-1, 288-2, 288-3, 288-4, 288-5 として採用された。

#### 【期待される効果】

本研究の全国調査に基づいた患者の実態把握、エビデンスに基づいた診療ガイド等の確立、普及及び改定等が実現するので、本症全体の診療水準の向上が期待される。また、症例を直接診察する非専門医に本症について周知するので、診断、治療の「均てん化」が促進される。現に、本研究により、出血症全体のデータが蓄積され、厚生労働関連の政策に資する情報が提供され、指定難病 288 の採用と追加に貢献している。また、班研究の成果を国際学会や国際学術雑誌で公表することによって、国際的にも本症の医療水準の向上に貢献することが可能になる。

#### 【長期的な効果】

本研究は、AiF13D の実態調査として開始されたが、当初は除外されていた AiF8D、AiVWFD、AiF5D、AiF10D 等も包含して自己免疫性出血症全体を「公平に」対象とする網羅的な事業へ発展してきた。この過程で、一つの疾患で有用性が証明された検査、診断、治療方法が他の疾患にも応用され、各疾患を効率良く確定診断することができるようになる。AiCFD には共通の免疫機序が働いている可能性が高く、免疫抑制薬を用いた共通の「ステップアップ療法」あるいは「トップダウン療法」を適用することにより抗体産生をより効果的に停止させることができるものならず誤診・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、領域内の主な疾患を網羅し、全国をカバーした組織体制を整備する。1) 研究代表者 (橋口) ; 全体を統轄。2) 副代表者 (小川、惣宇利) ; 代表者を補佐。3) 研究分担者 7 名 ; 全国調査の実施 (山口) 、各疾患の診断 ; AiF13D (惣宇利) ; AiF8D (家子、酒井、小川) ; AiVWFD (小川、山口) ; AiF5D と AiF10D (家子、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 : 鹿児島大学 郡山千早教授、レジストリ専門家 : 鹿児島大学 堀内正久教授

## 研究計画

### II. 基本デザイン

3 年間本症症例のデータを集積・分析し、そのエビデンスに基づいた全国共通の診断基準・重症度分類、総合的な診療指針の確立や改定及び普及等を行い、広報、講演、ホームページ(HP)での公開等を通じて国民へ研究成果を還元する。

全国調査結果をまとめて疾患実態の基礎データとする。また、症例相談ならびに対象者の臨床データ、鑑別診断、研究検査等を蓄積して、指針作成の参考にする。先天性や非自己免疫性 (消費亢進、産生低下) の凝固因子低下症の鑑別法についても診療ガイドに明記する。

### III. 具体的な研究計画全期間 :

#### 1) 広報活動

学会、研究会発表、本研究班 HP、難病情報センター、日本血栓止血学会等の HP で本症や本研究事業を周知する。

#### 2) 症例実態調査

- 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ける。
- b. ホームページを基盤とした web アンケート調査を行う。
- 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・回答を喚起する。
- d. 構築した AMED 難病プラ症例登録レジストリを活用し、症例情報を蓄積する。

- 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する。
- 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する。

### 3) 臨床研究・調査

- a. 症例相談、調査からの症例発掘、出血評価票等による登録スクリーニング
- b. 統一特別検査及び研究検査の実施と解析、まとめ
- c. インヒビター・自己抗体検出法の改良
- d. 高齢発症の先天性凝固因子欠乏症、AiCFD 類似疾患の鑑別方法の検討
- e. AiCFD 疑い小児症例のデータ収集と解析
- f. 止血療法と抗体根絶療法の追跡調査により治療効果判定法の策定と検証
- g. 複数凝固因子欠乏に対応する為に現行検査診断アルゴリズムを改定

### 令和4年度（抜粋）：

#### 1) AiF13D

- a. 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
- b. 凝固法による F13 活性測定法を試用
- c. 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）

全国からの症例相談により解析が必要とされた場合は 2021 年 6 月 30 日に施行された「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に準拠して、共同研究機関になっていただく臨床研究倫理審査の手続きを鹿児島大学にて一括審査として行う。原則として共同研究機関の倫理審査委員会の承認を得る必要はない。鹿児島大学の倫理委員会における一括審査・承認の後、共同研究機関における研究開始の前に、上記倫理指針に基づき共同研究機関の施設長より研究実施の許可を受ける必要がある。

精密検査、家族調査の段階で先天性凝固・抗線溶因子欠乏症であることが判明した場合も症例を放置せず、既存の組織、施設と連携して適切な医療が受けられる協力体制を形成する。なお、調査活動の精密検査で得られたデータは症例の主治医に提供し、診療に活用していただく。

### C. 研究結果

今年度も研究班員の努力により以下の成果を挙げた。

#### I. 研究班全体活動の成果

- 1) 臨床研究倫理審査：研究代表機関の移管に伴う臨床研究倫理審査の手続きが完了して相談症例の機関の倫理委員会の一括審査が軌道に乗った（資料 1）。
- 2) 研究代表機関の移管に伴う HP の新設：  
<https://kintenka.jp/>
- 3) 診療ガイド：AiVWF と AiF5D の診療ガイドの改定、あるいは作成する準備を開始した。
- 4) 全国からの症例相談：代表機関の移管後も全国からの症例相談は途絶えることなく継続した（資料 2）。

- 5) 抗凝固因子自己抗体検出法の確立と実験的精密検査実施：抗 FXIII (13)-A サブユニット抗体、抗 FXIII (13)-B サブユニット抗体、抗 FV(5) 抗体、抗 FVIII(8) 抗体 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た。

- 6) レジストリ・レポジトリ：研究代表機関移管後の臨床研究倫理委員会の一括審査の手続きが完了し

たため、難病プラットホームへのレジストリ、研究検体のレポジトリ及び研究検査を令和4年4月以降の蓄積された症例から本格稼働させ疫学情報の基盤を構築する体制を整えた。

7) **疾患の広報**：研究班にて日本臨床化学会の機関誌「臨床化学」に指定難病288全体の解説シリーズ「自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の現状と課題」を掲載して広報した（資料3）。先天性や非自己免疫性（消費亢進、產生低下）の凝固因子低下症の鑑別法についても明記した。令和3年度より掲載している指定難病288全体の解説シリーズを第6回まで完了した（資料4～6）。

8) **研究成果公表**：本疾患に関する研究成果を多数の学会で報告し、特に研究のまとめや解説を多数の学術雑誌に発表して、周知に努めた。

9) **公開講座**：2022年9月10日の日本血栓止血学会理事会にて学会に共催いただくことの承認を得た（資料7）。

10) **研究班の連携と事業遂行**：オンラインで、8月と2月に班会議を開催して事業の円滑な実施を推進した（資料8）。

## II. 疾患別の成果

### 1) AiF13D

#### a. 診断基準改訂

診断基準の改訂を指定難病検討委員会にて審議いただきしており（資料9）、併せて日本血栓止血学会の承認の手続きを準備中である。

#### b. 第XIII/13因子の活性測定方法の検証

第XIII/13因子の活性測定方法を検証し、より高感度かつ的確に第XIII/13因子インヒビターを検出できるよう改良を行った。今年度の改良ではF13高値の血漿まで直線性を改善することができ、さらに $\alpha$ 2-PI欠乏の影響を除外することができるようになり、AiF13Dを診断する上でより信頼性が高まったと考えられる。

#### c. 病態の解析

1症例から提供を受けた白血球をもとに作成した抗F13-Aモノクローナル抗体について、酵素複合体形成を阻害するもの、活性化時の複合体解離を阻害するもの、阻害機能を有さないものの3タイプの抗体が存在することを明らかにし、国際的血栓止血学専門学術雑誌に投稿した（Souriら）。

#### 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

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（資料10）、救急医学2022（資料11）、Int J Mol Sci 2022）（資料12）。

#### e. 広報

AiF13Dの病態に関する総説を日本臨床化学会の機関誌「臨床化学」に掲載した（資料13）。

### 2) AiF8D

#### a. FVIII活性の新規測定方法の開発

凝固波形-トロンビン時間で、emicizumabを投与下においてFVIII活性を測定する方法を開発してJournal of Clinical Medicineに公表した（資料14）。

#### b. 小児での本邦における発生状況

本疾患に関する小児での発生状況の確認のため、日本小児・血液がん学会の疾患登録状況を調査した。2021年は、腫瘍性血液疾患と非腫瘍性疾患を合わせて1013例の登録があり、そのうち非腫瘍性疾患は676例、その中の血液凝固異常は76例であり、さらにその中で後天性凝固因子異常症は1例のみであった。但し、具体的な病名までは確認できなかつた。

#### c. 小児での世界的な発生状況

PubMedを用いて、小児での後天性凝固因子異常症の世界的な発生状況を確認したが、抗リン脂質抗体症候群を除くと、小児での報告は、2013年以降は毎年2-5編にとどまっていたが、確定した病名としては後天性血友病Aがもっとも多かった。その他、日本血液学会、日本小児科学会、日本血液学会、日本血栓止血学会、日本小児血液・がん学会の各学術集会の最近2～5年間の症例報告を調査したが、3歳の後天性血友病Aの症例報告が1例あったのみであった。

#### d. 後天性血友病治療薬の適応拡大への参画

2022年に後天性血友病に対する治療薬として、「ヘムライブラ」と「バイクロット」の2剤が、と

もに定期投与の適応を取得した。その際に、ヘムライブラに関しては、日本血栓止血学会 血友病部会の部会長（酒井）として、専門医の意見を取りまとめ、必要時には「家庭注射療法」の選択ができるよう必要に要望書を作成した。要望書は、学会から厚労省に提出され、承認された。バイクロットに関しては、インヒビター陽性血友病患者を対象に施行されたバイクロット（治験薬名：MC710）の定期投与の臨床研究結果が承認にあたっての重要なエビデンスとなった。本臨床研究に参加するとともに、その結果をまとめた論文の筆頭著者となり、Haemophilia誌に投稿し、アクセプトされた（資料 15）。

#### e. 広報

AiF8D の病態に関する総説を日本臨床化学会の機関誌「臨床化学」に掲載した（資料 16）。

### 3) AiVWF

#### a. VWF マルチマー解析の技術習得

VWF マルチマー解析を鹿児島大学で実施するため、VWF の専門家である東北大学加齢医学研究所の堀内久徳教授にご指導をいただき鹿児島大学での解析が可能となった。

#### b. 後天性 VW 症候群の鑑別・除外方法の検討

AiVWF の鑑別疾患について国内外の文献検索を更に進めている。特に、高齢者に多い心弁膜疾患との鑑別について、心臓血管外科学分野との共同研究を開始した。

#### c. 広報

AiVWF のレビューを日本臨床化学会の機関誌「臨床化学」（資料 17）に発表して疾患概念の広報を行った。

### 4) AiF5D

#### a. 診断基準改訂

診断基準の改訂を指定難病検討委員会にて審議いただきており（資料 18）、併せて日本血栓止血学会の承認の手続きを準備中である。

#### b. 病態の解析

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正常されることも見出した。第 V 因子特異的クロスマ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。

#### c. 広報

AiF5D の病態に関する総説を日本臨床化学会の機関誌「臨床化学」に掲載した（資料 19）。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。

### 5) AiF10D

#### a. 代表的鑑別診断

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の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（資料 20）、Thrombosis Medicine 2022（資料 6））。

#### b. 広報

AiF10D の病態に関する総説を日本臨床化学会の機関誌「臨床化学」に掲載した（資料 21）。

### 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. 疾患概念の啓発

「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 anti-coagulant-hypoprothrombinemia syndrome を中心に」の総説を日本臨床化学会の機関誌「臨床化学」に掲載した（資料 22）。

## 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

今年度、研究代表機関が山形大学から鹿児島大学に移管したが全国からの症例相談を途絶えることなく受け、また分担研究者の役割が円滑に実行され自己免疫性凝固第 XIII (13) 因子欠乏症、VIII (8) 因子欠乏症（後天性血友病 A）、第 V(5) 因子欠乏症

の確定診断により解析を依頼いただいた症例の治療に貢献できることは喜ばしいことであった。

明確になった最も重要な知見は、原因不明の出血症状が現れた際、欠乏が推定される凝固因子の自己抗体の有無の確認が治療方針の決定に大きく貢献することである。これまでの研究班の活動により「自己免疫性後天性凝固因子欠乏症」の疾患概念は全国に認識されてきているため、本疾患の鑑別診断は益々重要性が高まっていると考える。

以下に、研究により得られた成果の今後の活用・提供の観点から 4 つの考察を述べる。

#### 【客観的な診断基準・重症度分類の策定・向上の観点から】

- 1) 代表機関の移管後も全国からの症例相談は途絶えることなく継続され、研究代表機関移管後の臨床研究倫理委員会の一括審査の手続きが完了し、確定診断のための解析も順調に進捗した。令和 5 年度は既に構築している難病プラットホームへのレジストリ、研究検体のレポジトリ及び研究検査を令和 4 年 4 月以降の蓄積された症例を含めて本格稼働させ医学情報の基盤を構築する。
- 2) AiF13D と AiF5D の診断基準改訂を現在、指定難病検討委員会で審議いただいており、また AiVWFD と AiF5D の診療ガイドを改定、あるいは作成する準備を開始した。
- 3) 全国調査はこれまでの令和 4 年度に施行出来なかった。令和 5 年度にこれまでの郵送による書面回答ではなくホームページを基盤とした web アンケートにて実施する予定である。

#### 【関連学会、医療従事者、患者及び国民への普及・啓発の観点から】

- 1) 研究代表機関の移管に伴い新設したホームページ（<https://kintenka.jp/>）を基盤として研究班の活動紹介を積極的に展開する。また、公開講座開催について 2022 年 9 月 10 日の日本血栓止血学会理事会にて学会に共催いただくことの承認を得た。若手医師への啓発を視野に入れて令和 5 年度に学会の共催にて開催予定である。
- 2) 研究班にて日本臨床化学会の機関誌「臨床化学会」に掲載した指定難病 288 全体の特集「自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の現状と課題」ならびに令和 3 年度より掲載している指定難病 288 全体の解説シリーズを広報する。
- 3) 令和 5 年度も本研究班の研究成果を多数の学会、学術雑誌に発表して疾患概念の普及、啓発に努める。

#### 【早期診断、移行期も踏まえた難病診療に協力の観点から】

- 1) 全国からの症例相談は相次いでおり、本症が疑われた際の早期診断、初期ならびに中長期の治療方

針、方法について難病診療連携拠点病院、難病相談センターとの連携をとって進めていく。難病相談センターの患者向けホームページの更新も積極的に行い新しい情報を提供する。

#### 【AMED 実用化研究との連携との関係から】

- 1) 2017 年に開発し、実症例で検討を行っていた FXIII 活性の新規測定法が極めて高感度かつ高特異度にインヒビター症例が検出できることが確認されたため実用化を目指す計画である。
- 2) 欧文誌に公表した凝固波形-トロンビン時間を応用した後天性血友病 A における emicizumab の投与下における FVIII 活性を測定する方法について実用化の可能性を検討する。

#### E. 結論

今年度（3 年計画の 2 年目）は研究代表機関が山形大学から鹿児島大学に移管したが全国からの症例相談を途絶えることなく受け、確定診断のための解析を行い治療方針の決定に貢献した。また、第 XIII (13) 因子活性、第 VIII (8) 因子活性の新規の測定法を開発した。研究班の活動により本症の周知・啓発が進んでいることから、原因不明の出血症状を認めた際の本症の鑑別診断は益々重要性を増している。今年度の活動からも確定診断のための抗凝固因子抗体の測定は必須であると考える。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

それぞれの分担研究報告書に記載した。

#### 学会発表

##### シンポジウム

橋口照人. 自己免疫性出血性治療の「均てん化」研究班の紹介. 第 17 回日本血栓止血学会 SSC シンポジウム「自己免疫性後天性凝固因子欠乏症、CWA」2023 年 2 月 18 日, 東京 (Web 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