

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。**令和3年度（3年計画の1年目）**は再提案したAiF13DとAiF5Dの診断基準改訂を指定難病検討委員会に提出し、AiF10Dについては2021年11月1日から新規に施行された。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。また、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。**令和4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付け、分散型研究体制にて自己免疫性凝固第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（3年計画の3年目）**も全国からの症例相談を途絶えることなく受付け、解析を依頼された症例の治療方針の決定に大きく貢献した。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年度の目標であった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の体制は整えたが進捗については課題として残った。以上のように、本事業は概ね順調に進捗している。

令和3年度研究代表者

一瀬白帝

山形大学 名誉教授

令和4・5年度研究代表者

橋口照人

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 教授

研究分担者

橋口照人（令和3年度のみ）

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 教授

山口宗一（令和4・5年度のみ）

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（令和3・4年度）

札幌保健医療大学 教授（令和5年度）

酒井 道生（令和3・4年度のみ）

宗像水光会総合病院 部長

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、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。

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はそれぞれ厚生労働省指定難病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。

令和3年度

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）；AiVWFD（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

令和4年度

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

令和 5 年度

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(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 6 名; 定期全国調査の実施(山口)、各疾患の診断; AiF13D(惣宇利); AiF8D(家子、小川); AiVWFD(小川、山口); AiF5D と AiF10D(家子、和田、朝倉)。4) 研究協力者 40 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、研究顧問: 山形大学 一瀬白帝名誉教授

研究計画

II. 基本デザイン

3 年間本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。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

- 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。
- ホームページを基盤とした web アンケート調査を行う。
- 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。
- 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。
- 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。
- 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

- 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
- 統一特別検査及び研究検査の実施と解析、まとめ
- インヒビター・自己抗体検出法の改良
- 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
- AiCFD 疑い小児症例のデータ収集と解析
- 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
- 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

IV. 令和 3 年度(抜粋)

1) AiF13D

- 治療効果判定基準案を作成
- 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
- 凝固法による F13 活性測定法を試用
- 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

- 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
- 新しい凝固波形解析(CWA-sTF/FIXa)を症例に試用

3) AiVWFD

- 抗 VWF 自己抗体の検出方法を改良
- 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

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

5) AiF10D

- 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
 - AiF10D 疑いの小児症例を検索して分析
 - 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
- AiFbgD や AiPRD 疑い症例を発掘して、詳細に解析

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) AiVWFD

- 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

- c. 抗 VWF 抗体の検出方法を試作して実症例にて検討

4) AiF5D

- a. AiF5D 診療ガイドラインの作成
- b. 抗第 V 因子抗体測定を普遍化して確定診断法について広報する
- c. 引き続き情報を収集して症例の多彩な病態について解析する
- d. ループスアンチコアグラントとの鑑別方法を広報する

5) AiF10D

- a. AiF10D の診療ガイドを作成
- b. 引き続き症例を確定診断して情報を収集、症例の病態について解析、鑑別疾患について解析

6) その他の AiCFD

- 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. F2 自己抗体に加え aPS/PT などの抗リン脂質抗体の出血への関与を検討
- c. 難プラデータベースに AiF2D に適合する入力項目を追加して、症例登録

1)～6)に共通

- a. 新規および蓄積症例のレジストリ・バイオレポジトリの本格的稼働による各疾患の病態解明を進捗させる (評価委員会のコメント)

令和 5 年度 (抜粋)

1) AiF13D

- a. 検査を中心に診療ガイドの改訂
- b. 引き続き症例を確定診断して情報を収集、症例の病態について解析
- c. FXIII (13)活性の新規測定法を診断基準に反映させる

2) AiF8D

- a. 引き続き症例情報・疾患病態を蓄積・検討する。
- b. 抗第 VIII 因子抗体測定を普遍化して、治療効果・寛解判定方法に反映させる

3) AiVWFD

- a. 引き続き診療ガイドの改訂作業、鑑別疾患の鑑別・除外方法を検討
- b. システマティックレビューを作成して疾患概念を広報

(倫理面への配慮)

令和 3 年度 (1 年目) は代表機関である山形大学医学部の倫理審査委員会の承認の下に各担当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進めた。令和 4・5 年度 (2・3 年目) 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った。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。

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

3 年間にわたる研究班の活動により以下の成果を挙げた。

I. 研究班全体活動の成果

I. 研究班全体活動の成果

1) 本研究班の大きな成果の一つとして、令和 3 年度(1 年目)に AiF10D が指定難病 288-5 として採用され 2021 年 11 月 1 日から新規に施行された。

2) 臨床研究倫理審査: 令和 3 年度(1 年目)は代表機関である山形大学医学部の倫理審査委員会の承認の下に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進めていたが、令和 4・5 年度(2・3 年目)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、代表機関である鹿児島大学での一括審査の体制が整った(資料 1)。

3) 研究代表機関の移管に伴う HP の新設: HP にリンクされている「均てん化」研究班の HP <https://kintenka.jp/> を参照して症例相談に至る件数が増加した。

4) 診療ガイド: 令和 3 年度(1 年目)に AiVWFD 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ていたが令和 4 年度(2 年目)に進捗できなかった。しかしながら、令和 4 年度(2 年目)は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、産生低下)の凝固因子低下症の鑑別法についても明記した。また、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)。

5) 全国からの症例相談: 令和 4 年 4 月の山形大学から鹿児島大学への研究代表機関移管後も順調に全国より症例相談を受け新規の相談件数は 48 機関、52 症例であった。当該疾患疑い症例の解析・確定診断を行い、診断・治療に貢献するとともに臨床データを収集した。鹿児島大学臨床研究倫理審査委員会の一括審査にて承認を得た分担研究機関は全国 30 施設

となり新たに 2 施設が申請中である。(令和 4 年度資料 2、令和 5 年度 資料 21)。

6) 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継続実施した。

7) レジストリ・レポジトリ: 令和 3 年度(1 年目)に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。令和 4 年度(2 年目)は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に時間を要したため進捗しなかったが令和 5 年度は令和 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。また、令和 3 年度(1 年目)にバイオレポジトリを目的とした検体保存用超低温冷凍庫を鹿児島大学に 1 台設置した。令和 4 年度(2 年目)、令和 5 年度(3 年目)は研究班に症例相談があり一連の倫理審査の手続きを完了後に採取された解析後の検体はレポジトリして保管した。難病プラットフォームへのレジストリ、研究検体のレポジトリにより疫学情報を構築する体制を整えた。

8) 広報: 令和 3 年度(1 年目)に調査研究活動の通知、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。令和 5 年度(3 年目)には、指定難病 288 の啓発・周知を目的として当該疾患について日本臨床化学会の機関誌「臨床化学」の「オピニオン」欄に掲載した(資料 22)。

9) 研究成果公表: 令和 3・4・5 年度を通して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。

1 0) 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)。

1 1) 研究班の連携と事業遂行：令和 3 年度 (1 年目) はオンラインにて 6 月と 2 月に、令和 4 年度 (2 年目) は 8 月と 2 月に、令和 5 年度 (3 年目) は 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 F、G、8、23)。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。

II. 疾患別の成果

1) AiF13D

a. 診断基準改訂 (令和 3・4・5 年度)

診断基準の改訂を指定難病検討委員会にて審議いただいております (資料 I)、併せて日本血栓止血学会の承認の手続きを準備中であった。令和 5 年 9 月に案内のあった「指定難病の診断基準等のアップデート」の折に再提出して (資料 24) 改訂された。

b. 第 XIII/13 因子の活性測定方法の検証 (令和 4 年度)

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に改良を行った。改良の結果、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. スクリーニングに有用な検査項目検討 (令和 3 年度)

令和 3 年度 (1 年目) に、約 12 年間にわたって山形大学にて収集した 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 (Haemophilia (資料 J))。

d. 症例情報の収集と広報 (令和 3 年度)

令和 3 年度 (1 年目) に「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」に出版した (Am J Hematol (資料 K))。

e. 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 (令和 3・4・5 年度)

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 (Int J Hematol (資料 L), Thromb Med (資料 M), Land-Mark in Thrombosis & Haemostasis 2022 (資料 9), 救急・集中治療 2022 (資料 10), Int J Mol Sci 2022) (資料 11)。令和 5 年度 (3 年目) においても AiF13D 疑いとして相談のあった出血性素因のうち、多くの症例では大動脈瘤に起因する線溶亢進型 DIC (しばしば第 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 の鑑別や治療のポイントにつき学術専門誌で発表した (内科 2023 (資料 25)、日本医師会雑誌 印刷中 (資料 26)、日本検査血液学会雑誌 印刷中 (資料 27))。

f. 治療効果判定基準案の作成 (令和 3 年度)

2016 年以降の症例の予後と寛解のデータを解析したまとめを発表した。治療効果判定基準を作成する予定である (Thromb Med (資料 N))。

g. 病態の解析 (令和 3・4・5 年度)

- ・ (令和 3・4 年度) 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、国際的な血栓止血学専門学術雑誌 に投稿した (Souri ら)。
- ・ (令和 5 年度) 8 例の AiF13D 疑い症例を精査し、4 例の抗 FXIII 抗体・インヒビター陽性症例を確認した (資料 28)。
- ・ (令和 5 年度) 診断確定した AiF13D 4 症例のうち、1 症例では FXIII-A 抗原が検出されるものの FXIII-A₂B₂ が検出されない典型的な Aa 型インヒビター症例であり、残る 3 症例では FXIII-A 抗原も検出されず、クリアランスの促進が強く示唆された。
- ・ 抗 FXIII 自己抗体の中で触媒活性のない B サブユニットに対する自己抗体が、第 XIII 因子のクリアランス亢進だけでなく第 XIII 因子のフィブリンへの架橋を阻害することを報告した (資料 29)。
- ・ AiF13D の発症は高齢者に多く根治には免疫抑制療法を行うが、免疫抑制療法は致死的な感染症のリスク因子にもなることからフレイル状態にある高齢者

の AiF13D の症例に免疫抑制療法を選択せず保存療法で経過観察をすることが有用な選択肢であることを報告した (資料 30)。

- ・血漿検体を FXIII(13) 欠乏血漿で 2 倍に希釈して反応を行うことで、標準血漿の 200%を超えて抗原量との相関性を示せるように改善の上、実地に試用した。

h. (令和 3 年度) 凝固波形解析による F13 活性測定法の改良 thrombin time 法で 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」に発表した (J Clin Med (資料 0))。今後、臨床検体での試用を検討する。

i. 遺伝的要因や環境要因の分子病態学的解析 (令和 3 年度)

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 (PLoS One (資料 P))。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、国際的血栓止血学専門学術雑誌である「International Journal of Hematology」に発表した (Int J Hematol (資料 Q))。

j. (令和 3 年度) Minds ガイドラインライブラリに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)。

k. 広報 (令和 4 年度)

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 12)。

2) AiF8D

a. 症例情報、疾患病態の検討と発表・周知 (令和 3・4・5 年度)

- ・令和 3 年度 (1 年目) は新たに 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 であり、広報のため日本血栓止血学会学術集会にて発表した (小川ら)。

- ・第 VIII 因子活性が 20%程度の軽症血友病 A でありながら APTT の延長が高度の場合、ループスアンチコアグラント陽性を併せ持った軽症血友病 A もあり

うることを発見した (第 46 回日本血栓止血学会学術集会 (2024 年 6 月) 発表予定、資料 31)。

- ・AiFVIIID と AIFVD の確定診断に自己抗体の測定が極めて有効であることを報告した (資料 S)。

b. 新しいスクリーニング法についての検討 (令和 3・4・5 年度)

- ・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を考え検証中である。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」(J Clin Med (資料 0)) 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。

- ・凝固波形解析による第 VIII 因子製剤とエミシズマブ投与症例の凝固能の比較を行いエミシズマブの影響を受けずに第 VIII 因子活性の測定が可能であることを第 70 回日本臨床検査医学会学術集会で発表した (資料 32)

c. FVIII 活性の新規測定方法の開発 (令和 4 年度)

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 13)。

d. 治療効果・寛解判定方法についての検討 (令和 3 年度)

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」に発表した (Int J Hematol (資料 S))。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を国際的血栓止血学専門学術雑誌「Thrombosis Research」に発表した (Thromb Res (資料 T))。

e. 小児での本邦における発生状況 (令和 4 年度)

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った。

f. 小児での世界的な発生状況（令和 4 年度）

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。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 が最も多かった。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。

g. 後天性血友病治療薬の適応拡大への参画（令和 4 年度）

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 14）。

h. 広報（令和 4 年度）

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 15）。

3) AiVWFD

a. 診療ガイド検証と改訂作業の開始（令和 3・4 年度）

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、国際的血栓止血学学術雑誌「Seminar in Thrombosis and Hemostasis」に採択された（資料 U）。

b. 本疾患のスクリーニング方法の改良検討（令和 3・4 年度）

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（令和 3・4・5 年度）

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を継続する。

d. VWF マルチマー解析の技術習得（令和 4・5 年度）

・VWF マルチマー解析を鹿児島大学で実施するために、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。

・令和 5 年度（3 年目）には、研究班に相談のあった von Willebrand 病症例の病型、病因解析の依頼に対して、VWF マルチマー解析を行い、その解析結果を報告した（資料 33）。

e. 後天性 VW 症候群の鑑別・除外方法の検討（令和 4・5 年度）

・AiVWFD の鑑別疾患について国内外の報告例の調査を継続している（資料 34）。

・心弁膜疾患症例の後天性 VWD の病態解析ならびに発症予防を目的として心臓血管外科学分野との共同研究を進めている（資料 35）。

f. 広報（令和 4 年度）

AiVWFD のレビューを日本臨床化学会の機関誌「臨床化学」(資料 16) 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 (令和 3・4・5 年度)

診断基準の改訂を指定難病検討委員会にて審議いただいております (資料 V)、併せて日本血栓止血学会の承認の手続きを準備中であった。令和 5 年 9 月に案内のあった「指定難病の診断基準等のアップデート」の折に再提出して (資料 24) 改訂された。

b. AiF5D の診療ガイド作成 (令和 3 年度)

本邦の 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 (血液内科 (資料 W)。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。「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。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. 病態の解析 (令和 4・5 年度)

・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。

・V(5) 因子はその酵素作用を発揮するにあたって陰性荷電リン脂質を必要とする。そのため陰性荷電リン脂質阻害作用を有するループスアンチコアグラントが存在すると、第 V(5) 因子活性の見かけ上の低下、および第 V(5) 因子インヒビター偽陽性を示すことが分かった (資料 S: Int J Hematol. 2022, 資料 36: Int J Hematol. 2022)。

・したがって、AiFVD の確実な診断のためには、第 V 因子に対する自己抗体の存在を証明することが重要であり、ELISA による測定が最も簡便である。この点は、AiFVD に限らず、AiFVIIID や AiFIID でも同様である (資料 37: Explor Immunol. 2023)

・出血の原因が AiF5D の一つの病態ではなく、線溶亢進型 DIC の合併がありうることを世界で初めて発見した (資料 38: Int J Lab Hematol, in press)。

この場合、AiF5D と線溶亢進型 DIC の両者の治療によって初めて良好な止血が可能となる。出血傾向の原因が複数の場合があることを念頭において診療にあたるべきと考えられた。

・上記の AiF5D と線溶亢進型 DIC 合併症例に対して、プレドニゾロン、アピキサバン、トラネキサム酸の併用療法は 4 年以上の「長期間」にわたり有効かつ安全な治療であることを明らかにした (第 46 回日本血栓止血学会学術集会 (2024 年) で発表予定、資料 39)。

d. 収集した症例情報の発表・周知 (令和 3 年度)

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 (Thromb Update (資料 X))。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)。

e. 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 (令和 3 年度)

これまでに症例相談を受けた 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 (Int J Hematol (資料 S))。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」に採択された (Thromb Res (資料 T))。

f. 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 (令和 3 年度)

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」に採択された。

g. 広報（令和 4 年度）

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 17）。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. 新規の指定難病としての施行実現（令和 3 年度）

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）。

b. 症例情報のまとめの発表と周知（令和 3 年度）

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（Thromb Haemost（資料 AA）。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（令和 3 年度）

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（令和 3・4・5 年度）

・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）。

・AiCFD は凝固因子に対して中和活性を持つインヒビター型とクリアランス亢進型の自己抗体、あるいはその両方の性質を持つ自己抗体が存在するがクリアランス亢進型の自己抗体はクロスミキシング試験や混合試験のような凝固因子活性阻害試験では検出できない。今回、中和活性を持たない抗 FX 自己抗体を検出し AiF10D と確定診断し報告した（資料 40）。

・Pubmed、医学中央雑誌を用いて文献検索を行い、54

名の後天性血液凝固 X 因子欠乏症を抽出し、非アミロイド、非免疫性と自己免疫性の臨床像と検査診断法について比較検証し国際学術雑誌に報告した（資料 41）。

・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る。第 X 因子インヒビターとの鑑別が問題になった AL-アミロイドーシスの症例を英文専門誌で報告した（資料 42、Exp Hematol 2023）。

・AiF10D と AL-アミロイドーシスに起因する第 X 因子活性低下の鑑別のためには、線溶活性化マーカーである PIC を含む凝血的検査の的確な施行が重要なことを書籍にて論文化した（臨床に直結する血栓止血学（改訂 3 版）印刷中（資料 43））。

e. 代表的鑑別診断（令和 4 年度）

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（資料 18）、Thrombosis Medicine 2022（資料 6））。

f. 広報（令和 4 年度）

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 19）。

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（令和 3・4・5 年度）

・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、令和 3 年度（1 年目）は更に 3 例の臨床情報を蓄積した。

・AiFIID のほとんどは Lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome (LAHPS) の 1 病態として存在しており、凝固因子に対する中和抗体を有する他の凝固因子インヒビター症例とは異なり、第 II(2)因子(prothrombin)に対するクリアランス抗体による低プロトロンビン血症であることが分かった（資料 44：家子正裕. Int J Hematol. 2019）。したがって、確定診断のための検査は、第 II(2)因子活性に加えて第 II(2)因子に対する自己抗体量を ELISA 等で確認することが必要である。従来のベセスダ法によるインヒビター力価は正常な症例が多いが参考と

して必要と思われる。

・AiFIID は過去に報告された 1 例を除いて全例が Lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome (LAHPS)であり、第 II(2)因子(prothrombin)に対するクリアランス抗体による低プロトロンビン血症であることが分かった。今後も引き続き慎重に AiFIID 単独例を調査するが、LAHPS の診断方法に関しては発表済みである(資料 44: Int J Hematol. 2019、資料 37: Explor Immunol. 2023)。これを基に診断基準を作成する予定である。

b. (令和 3・4 年度) AiFbgD や AiPRD 疑い症例の発掘と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(令和 3 年度)

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。

d. 疾患概念の普及・啓発(令和 4 年度)

「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 20)。

7) COVID-19/SARS-CoV-2 mRNA ワクチンと AiCFD の関係(令和 3 年度)

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

研究代表機関の山形大学から鹿児島大学への移管後も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た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) 本研究班の大きな成果の一つとして、令和 3 年度(1 年目)に AiF10D が指定難病 288-5 として採用され 2021 年 11 月 1 日から新規に施行された。

2) AiF13D と AiF5D の診断基準改訂について指定難病検討委員会で審議いただき、令和 5 年 9 月に案内のあった「指定難病の診断基準等のアップデート」の折に再提出して改訂された。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ている。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、新規の指定難病候補として提案する予定である。

3) 令和 3 年度(1 年目)に難プラレジストリデータベースの実質的な運用が開始され、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の促進、などが実現すると期待される。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。今後も既に構築している難病プラットフォ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の稼働を充実させて疫学情報の基盤を構築する。

4) 定期全国調査を2019年度から2段階に分け、先ず往復はがきを郵送して新症例有りと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、2年間回収率、報告症例共に増加したものの令和3年度(1年目)はやや停滞気味であった。令和3年度(1年目)は施行出来なかった。令和5年度に予定していたwebアンケートによる全国調査は得られる情報の正確性を保証できず施行しなかった。方法、アンケートの内容を吟味して次年度に実施したい。

【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】

- ・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。
- ・令和6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】

- ・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】

- ・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。各凝固因子自己抗体の検出方法はAMED 事業で開発してきたが、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。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。抗凝固第XIII/13 因子-Bサブユニット(FXIII/13-B)抗体の検出方法については、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。抗 von Willebrand 因子抗体の検出方法については、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。

E. 結論

全国からの症例相談を途絶えることなく受付け、

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

「該当なし」

なお、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

2) 実用新案登録

なし

3) その他

なし