

教育講演 I

「苦節 12 年！ 難病指定に至る道 ：AH13 の診断は検査が全て」

一瀬 白帝

山形大学医学部分子病態学講座



凝固第 XIII/13 因子 (FXIII/13) は、凝固のカスケード反応の最終段階で生じたトロンビンによって活性化され、不安定フィブリンを安定化する酵素の前駆体である。我々は、1990 年代までは主に FXIII/13 の生化学的解析や分子生物学的解析、先天性 FXIII/13 欠乏症の分子病態学的解析などに従事していた。ところが、2003 年に北九州市から重篤な出血症状を呈する 55 歳男性症例の相談があり、出血傾向の家族歴、既往歴も凝固時間や血小板数の異常もなく、FXIII/13 活性が 4% まで低下していた。先天性 FXIII/13 欠乏症に準じて詳細な実験的解析を実施したところ、この症例の血漿検体は健常対照血漿との 5 段階希釈混合試験で、下に凸のインヒビターパターンを示した。更に、免疫学的なドットプロット検査で抗 FXIII/13-A 抗体が検出された。当初、我々は「国内第 1 例目の後天性血友病 XIII/13 (現在は自己免疫性出血病 XIII/13; 以後 AH13 と略)」と色めき立ったが、PubMed で検索すると 1988 年に医科歯科大から報告された 87 歳男性例が見つかった。やや意気消沈して、「国内第 2 例目の後天性血友病 XIII/13」と思い込みを訂正した。しかし、その論文を一読すると 1986 年に帝京大からの 47 歳男性例が引用されていた。結局、本症例は「国内第 2 例目」でもなかったのだが、後にその原因が判明した。何と PubMed の論文タイトルには「An inhibitor to factor VIII interacting with its activated catalytic subunit」と記載されていたのである。その後も後天性 FXIII/13 欠乏症や AH13 の症例の主治医の方々が、しばしば FVIII と混同されるため、2009 年に厚労科研補助金で研究班を立ち上げた時には、FXIII/13、FVIII/8 とそれぞれにアラビア数字を併記することとした。なお、賢明な我が国の大手受託検査センターは初めからそうしている。

「後天性血友病 XIII/13」研究班による全国調査活動を開始するまでは、毎年 1 例程度しか確定診断されなかった症例数は次第に増加し、2013 年度には 14 例に達し

た。ところが、厚労科研補助金が不採択となった 2014 年度には 6 例と半分以下に減少した。再び厚労科研補助金が採択された 2015 年度の調査活動の結果が注目される。なお、数年間班研究で全国調査を実施したため、厚生労働省健康局疾病対策課からの要請を受けて、難病医療費助成制度の対象疾病(指定難病)の候補として AH13 に関する資料を平成 26 年 10 月 22 日に提出した。その後平成 27 年 3 月 19 日に指定難病の公的医療費助成第二次実施分の 196 疾患の一つとして難病検討委員会から答申され、5 月 1 日に厚生科学審議会・疾病対策部会です承されて 5 月 13 日付けで告示されたので、平成 27 年 7 月 1 日から対象となった。従って、公的医療費助成によって AH13 症例の経済的負担が軽減されることが大いに期待されている。

出血性疾患は、出血部位、出血の時期/タイミングに特徴はあるものの、出血症状だけで確定診断することは不可能であり、出血の原因である凝固、線溶因子を特異的な検査により特定して診断・治療する必要がある。AH13 疑い症例では、FXIII/13 活性をアンモニア放出法(あるいはアミン取り込み法)で測定し、抗原量を ELISA、ラテックス凝集反応などで測定する。活性が低下していれば、必ず抗原量を測定して比活性を計算するべきである。もし低下していれば「遊離型中和型抗体」=インヒビターの存在が推定される。「遊離型中和型抗体」の存在は、症例検体と健常対照血漿との 1:1 交差混合試験や 5 段階希釈混合試験で下向きに凸のインヒビターパターンで確認できる。ただし、これらの「機能的検査方法」では非中和型抗体や免疫複合体の存在は検出できない。特に後者は、既に大量の FXIII/13 補充療法が開始された後の症例の検体には多かれ少なかれ存在することが多く、遊離型自己抗体が飽和されて全て免疫複合体(=FXIII/13 結合抗 FXIII/13 抗体)になっている場合はインヒビター陰性となるので、判定には細心の注意を払うべきである。

現在も、我々は、厚労科研「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」の班研究で本疾患及び後天性血友病 A や後天性 von Willebrand 症候群などの類縁疾患の診療の均てん化を目指しつつ、AMED（日本医療研究開発機構）の支援を受けて「後天性凝固異常症の P.O.C.テストによる迅速診断システムの開発」の班研究を実施中である。可及的速やかに「いつでもどこでもイムノクロマト検査」の抗体検出法（抗第 XIII/13 因子抗体、抗第 VIII/8 因子抗体、抗 von Willebrand 因子抗体など）や「全分子量 D-dimer 均等測定法」を普及させて、多くの主治医、検査部技師、研究班員の皆さんと協力しつつ、各種の出血症や血栓症の症例の救命に貢献したい。

【略歴】

一瀬 白帝

【学歴】

昭和 53 年 3 月 鹿児島大学医学部卒業、
医学士号取得
昭和 53 年 5 月 医籍登録
昭和 63 年 7 月 九州大学理学部にて学位取得
(理学博士号)
平成元年 12 月 鹿児島大学医学部にて学位取得
(医学博士号)
平成 15 年 5 月 ハンガリー・デブレッセン大学医学部
(名誉医学博士号)

【職歴】

昭和 53 年 6 月 鹿児島大学医学部第三内科研修医
昭和 55 年 4 月 自治医科大学研究生、内科非常勤医
昭和 58 年 4 月 鹿児島大学医学部第三内科医員
昭和 58 年 9 月 ワシントン大学医学部生化学部門
上級研究員
昭和 62 年 7 月 ワシントン大学医学部生化学部門
研究助教授
平成 元年 7 月 ワシントン大学医学部生化学部門
研究準教授
平成 4 年 6 月 山形大学医学部分子病態学講座教授
(平成 18 年 1 月 山形大学医学部副学部長)
(平成 26 年 4 月 山形大学医学部副学部長)
現在に至る

【研究歴】

昭和 53 年 6 月 鹿児島大学医学部第三内科において
臨床血液凝固学について研究
昭和 55 年 4 月 自治医科大学血液学研究所止血血栓
部門において
線維素溶解現象について研究
昭和 58 年 9 月 ワシントン大学医学部生化学部門に
おいて
血液凝固・線溶の分子生物学について
研究
平成 4 年 6 月 山形大学医学部分子病態学講座に
おいて
血液凝固・線溶・動脈硬化の分子病態学
について研究

【所属学会】

国際血栓止血学会（元科学標準化委員会 XIII 因子小委員会委員長）
日本血栓止血学会（理事、学術推進委員会委員長）
日本血液学会（評議員）
日本生化学会（元理事、評議員）
日本内科学会