

200936091A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

後天性血友病XIIIの実態調査、
発症機序の解明と治療方法の開発
に関する研究

平成21年度 総括研究報告書

研究代表者 一 瀬 白 帝

平成22 (2010)年 3月

目 次

I. 総括研究報告

後天性血友病XIIIの実態調査、
発症機序の解明と治療方法の開発に関する研究

研究代表者 一瀬 白帝 1

II. 参考資料

1. 後天性血友病XIII (13)とは？ (ポスター) 11

2. 1次アンケート 13

3. 2次アンケート 14

4. 調査票 15

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 17

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

後天性血友病 XIII の実態調査、発症機序の解明と治療方法の開発

一瀬 白帝 山形大学医学部

研究要旨

研究の目的は、原因不明の後天性凝固 XIII (F13) 因子(F13) 欠損症(後天性血友病 13 と命名)の実態を明らかにし、検査、診断と治療の方法を確立することであり、本年度は、広報・調査活動、止血血拴学的臨床研究、病態の解析と診断に関する実験研究を実施した。

広報調査活動は予定した事項を完全に達成し、臨床研究でも症例は少数ではあるが良好な止血管理を実現している。病態の解析と診断に関する実験研究では、F13 による架橋結合反応の解析や症例で発見されたインヒビターの解析を進めた。特に、実験研究面については、詳細な生化学的研究の結果、精査した 10 症例中 4 例がインヒビターによる後天性血友病 13 であり、これらの全例は F13 の A サブユニット(F13-A)に対する抗体で、3 例はタイプ I の完全阻害型(中和型)、また、残り 1 例はタイプ II の不完全阻害型(結合型)であることが判明した。F13-A と F13 B サブユニット(F13-B)の結合を阻害する抗体も世界で初めて同定され、以前の症例が持っていた F13-A 活性化反応を阻害する抗体や F13-B に対する抗体などを含めると、インヒビターの標的部位は多岐にわたると思われる。

研究分担者

惣宇利正善 山形大学医学部 講師
岩田 宏紀 山形大学医学部 助教
張 偉光 山形大学医学部 リサーチアシスタント

A. 研究目的

原因不明の後天性血友病 13 の実態を明らかにし、検査、診断と治療の方法を確立することが本研究の目的である。

B. 研究方法

1. 広報・調査活動

1) 全国調査；2009 年 10 月に電子メール経由で日本血拴止血学会、日本血液

学会の代議員・評議員 896 名に後天性血友病 13 症例のアンケート用紙を送付して予備調査を行った。次に、2010 年 1 月に小児血液学会評議員を含む血液学者、大学病院と公立病院の整形外科、皮膚科などに、2009 年 11 月開催の班会議での協議を元に改訂したアンケート用紙 1757 通を送付した。なお、予算に計上していなかったため、回答に対するインセンティブは付けなかった。

2) 文献調査；2009 年 4 月に Pubmed で検索した。2010 年 1 月に医学中央雑誌の文献検索システムを利用して検索した。

3) 広報活動；後天性血友病 13 に関するポスター(添付)を作製し、全国調査の予備調査では PDF ファイルとして送付し、本調査では 1757 箇所現物を送付した。日本血栓止血学会の HP に全国調査のお知らせと PDF ファイルを掲示した。

4) 研究発表と講演；本研究代表者が、依頼に応じて本疾患に関する総説を執筆した。また、学会やセミナーで後天性血友病 13 についての講演を行った。また、第 2 回後天性 13 因子欠乏症研究会を開催して基調講演及び症例発表を行った。

2. 止血血栓学的臨床研究

1) 症例の選別；27 名の研究班員が症状と病歴を元に、後天性血友病 13 の疑いのある症例を選別して研究代表者に連絡し、下記のスクリーニング検査と確定診断の為に精査を行った。

2) 基本検査項目；当初は、F13 活性のみをスクリーニング検査項目に定めたが、班会議やその他での協議を元に、

alpha₂-Plasmin Inhibitor (α_2 -PI)活性, FDP 濃度, D-dimer 濃度を項目に加えて生体内での F13 活性を推定すること、Factor VIII (8) 活性, Factor IX (9)活性を加えて後天性血友病 A, B との鑑別を試みた。

3) 止血管理とインヒビターに対する免疫抑制療法；当面の出血制御のための F13 濃縮製剤の投与前後の F13 活性の変動と臨床的な止血の有無を元に、薬理的、臨床的効果を判定して治療した。混合試験や免疫学的精査によりインヒビターの存在の可能性が高い場合はステロイドを中心に免疫抑制療法を実施した。

3. 病態の解析と診断に関する実験研究

1) 低分子基質と生理的高分子基質(血漿中のフィブリン)を用いて F13 活性を定量的あるいは定性的に測定し、また F13-A, F13-B 抗原量と分子量を測定した。

2) インヒビターは、5 段階希釈混合試験、及び抽出した IgG 添加により検索した。また、組換え F13-A、精製血漿 F13-B、精製血漿 F13 (A₂B₂ 複合体)を用いたドットプロット法および ELISA 法により F13 結合抗体の検出を試みた。

3) 抗体のターゲットとなる活性化反応や活性自体、F13-A, F13-B の結合と解離、生理的基質の認識や結合などの各ステップを個別に解析した。

4) F13-A ノックアウト(KO)マウスで血小板/フィブリンの血餅退縮の欠如が F13 欠損症の止血異常の一因である可能性を発見し、迅速診断に応用する実験を行った。

5) F13-A や F13-B KO マウスに F13 濃縮製剤や組換え F13-A を同時に投与して、その消長と抗体産生の有無を検索した。

(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、各種の検査やタンパク質化学的実験を行うので、山形大学の倫理委員会の承認を得た後、各主治医が症例あるいはその家族から文書による同意を得た。

また、将来的には個体における実験を考えているので、各種の KO マウスを使用するため、本学の遺伝子組換え実験安全委員会の許可を得て実施した。

倫理規定の遵守：新しい GCP の倫理規定 (1997) を遵守し施行した。作成された統一の研究計画書の内容に関して各施設ごとで倫理委員会の承認を得た。

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した。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した。

個人情報漏洩に対する防御：得られた情報は分類番号を付し個人が同定されないようにし一意の者が厳重に管理した。

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一切行なわない。

個人情報秘匿の担保：本研究で得られた成果の取り扱い個人情報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。

実験動物の取り扱い：「動物の愛護及び管理に関する法律」及び「カルタヘナ議定書趣旨」に準拠する。

C. 研究結果

1. 広報・調査活動

- 1) 全国調査；2009 年 10 月に電子メール経由で日本血栓止血学会、日本血液学会の代議員・評議員 896 名に後天性血友病 13 症例のアンケート用紙を送付して予備調査を行ったところ、9 名の症例疑いが見つかった。2010 年 1 月に改訂アンケート用紙 1757 通を送付したところ、59 名の本症疑いの回答があり、F13 活性の軽度低下(40%以上～70%未満)11 名、高度減少(40%未満)8 名が見つかった。残りの 6 名は正常範囲、3 名は記載なしであった。また、31 名では F13 活性の測定がされていなかった。なお、これらの症例は現症のある患者ではないので、精査の対象にはしなかった。
- 2) 文献調査；2009 年 4 月に Pubmed で検索したところ、国内からインヒビター 2 症例の報告が見つかった。2010 年 1 月に医学中央雑誌の文献検索システムを利用して検索したところ、1083 件がヒットし、我々が報告した症例を除くと最終的に後天性血友病 13 の症例 13 名(内インヒビター 7 例)と 2 例の疑いが見つかった。
- 3) 広報活動；後天性血友病 13 に関するポスターを作製し、全国調査の予備調査では PDF ファイルとして、日本血栓止血学会、日本血液学会の代議員・評議員 896 名に後天性血友病 13 症例のアンケート用紙と共に送付した。本調査では前述した 1757 箇所現物を送付したところ、436 件の回答

があった。また、92 件は当該科の閉鎖や廃止などの理由で送り返された。日本血栓止血学会の HP に全国調査のお知らせと PDF ファイルを掲示したところ、直接、代表研究者に主治医からの連絡もあったので、有効な周知方法であると思われた。

- 4) 研究発表と講演；本研究代表者が、小児血液学会雑誌と日本内科学雑誌に本疾患に関する総説を執筆した。また、Hans Kohler 教授が 2009 年 6 月の日本血栓止血学会で、研究代表者が 2009 年 10 月の栃木血液セミナーと 2010 年 1 月の VTE セミナーで後天性血友病 13 についての講演を行った。また、2009 年 11 月には後天性 XIII 因子欠乏症研究会を開催して基調講演及び症例発表を行った。

2. 止血血栓学的臨床研究

- 1) 症例の選別；27 名の研究班員が症状と病歴を元に、後天性血友病 13 の疑いのある症例を選別して研究代表者に連絡し、2009 年 9 月から 2010 年 1 月までの 5 ヶ月間に、10 名の症例に対して下記のスクリーニング検査と確定診断の為の精査を行った。
- 2) 基本検査項目；当初は、F13 活性のみをスクリーニング検査項目に定めたが、班会議やその他での協議を元に、 α_2 -PI 活性、FDP 濃度、D-dimer 濃度を項目に加えて生体内での F13 活性を推定することを試みた。血漿、血清の α_2 -PI 活性の差は、F13 活性の高度低下と相関している傾向があるが、単独のマーカーとはなり難いと思われた。Factor VIII (8) 活性、Factor IX (9) 活性を加えて、これらが正常範囲であることにより後天性血友病 A、B との鑑別を可能にした。治療法が全く異なるので、重要である。

- 3) 止血管理とインヒビターに対する免疫抑制療法；当面の出血制御のための F13 濃縮製剤の投与前後の F13 活性の変動と臨床的な止血の有無を元に、薬理的、臨床的効果を判定して治療した。殆どの病例では、F13 濃縮製剤により止血を得ている。混合試験や免疫学的精査によりインヒビターの存在の可能性が高い場合はステロイドを中心に免疫抑制療法を実施した。ただし、1 例ではリツキサン投与を開始数ヵ月後もインヒビターの消失は見られず、複数の薬剤の混合投与の必要性が示唆された。

3. 病態の解析と診断に関する実験研究

- 1) F13 活性を定量的あるいは定性的に測定し、また F13-A、F13-B 抗原量と分子量を測定したところ、多くの場合は活性と抗原量は一致していたが、乖離する例もあり、抗原抗体複合体が血中に存在するものと思われた。
- 2) インヒビターは、5 段階希釈混合試験、及び抽出した IgG 添加により検索した。また、組換え F13-A、精製血漿 F13-B、精製血漿 F13 (A₂B₂ 複合体) を用いたドットプロット法および ELISA 法により F13 結合抗体の検出を可能にした。その結果、4 例にインヒビターの存在が確認された。ただし、後者は background が高いため特異的診断には使用できなかった。
- 3) 抗体のターゲットとなる活性化反応や活性自体、F13-A、F13-B の結合と解離、生理的基質の認識や結合などの各ステップを個別に解析し、異種 4 量体の形成を阻害するものを新たに発見した。
- 4) F13-A KO マウスで血小板/フィブ

リンの血餅退縮の欠如が F13 欠損症の止血異常の一因である可能性を発見し、ヒト血漿を用いて迅速診断に応用する試みを実施した。

- 5) F13-A や F13-B KO マウスに F13 濃縮製剤や組換え F13-A を同時に投与して、その消長と抗体産生の有無を検索したところ、F13-B KO マウスでは、組換え F13-B の投与により、血中 F13-A が増加した。従って、F13-B が F13-A を安定化することを動物の生体内で確認できた。

D. 考察

後天性血友病 13 を廻る課題；以下の 13 項目の課題がある（順不同）。

- 1) 実態が分からない
- 2) ルーチンの凝固時間測定では分からない
- 3) 適当なスクリーニング検査がない
- 4) F13 活性、抗原量の測定ができない、時間がかかる
- 5) インヒビターの検出が難しい
- 6) 一般的な F13 活性検査では生理的基質の架橋結合不全が検出できない
- 7) F13 活性低下が出血の原因かどうか分からない
- 8) 適正な F13 投与量が分からない
- 9) F13 投与が効いたのかどうか分からない
- 10) F13 投与量に保険上の制約がある
- 11) F13 濃縮製剤の代替薬、バイパス薬がない
- 12) リツキシマブの保険適応がない
- 13) 病名が適切でないという指摘がある

これらの内、幾つかについて考案した。

1. 当面の課題と方針

1) 本疾患の実態について

報告書作成までの実質的な研究期

間は 5 ヶ月余りであった。研究代表者がこれまでにまとめていた 16 例と今回の 10 症例を合わせると、26 症例を実際に解析したことになる。その内、インヒビターの存在が確認されたのは、以前の 6 例と今回の 4 例で計 10 例であり、医学中央雑誌の文献検索でインヒビターによる後天性血友病 13 疑いと判定された 7 例と Pubmed で検索された 2 例を加えると計 19 例の F13 インヒビター症例が我が国に存在したことになる。アンケート調査では 47 例が後天性血友病 13 で、その中にインヒビター例が含まれている可能性があるが、精査によって確定した訳ではないので、あくまで参考データとすべきであろう。

今後、更に研究班員を増員してネットワークの強化を図る、専門領域に従って外科、内科、小児科などのサブグループを設けて基礎疾患別の症例を発掘するシステムを構築する、広報の蓄積効果が出て来るように本研究を継続する、などの方策により、国内での本疾患の実態は必ず明らかにすることができるかと期待される。

2) 検査の諸問題について

現行のルーチンな凝固時間測定法では F13 活性の低下を検出することは不可能なので、前述した血小板／フィブリン血栓の退縮能を利用した迅速かつユビキタス（どの施設でも実施可能）かつ安価なスクリーニング法の開発を開始した。研究が継続されれば、来年度にはプロトタイプを提案し、実際に症例に使用しながら改良を加えて、可及的速やかに最終版を完成したい。また、F13 本来の血栓安定化作用、抗線溶作用機能を反映するグローバル架橋結合試験を研究代表者がデザインしており、新たに開発する予定である。これらの新しい検査方法は、

協力企業を募って全国で利用できるようにしたい。

現行の F13 活性測定法は、生理的基質を用いていないため、F13 活性が必ずしも出血の原因を示すとは言えない。そこで、現在、血清と血漿における α_2 -PI 活性、FDP 濃度と D-dimer 濃度の測定を検査項目に加えて、指標となる可能性を検討中である。特に、血清と血漿における α_2 -PI 活性に差が無い場合は F13 活性が著減していることが多い傾向があるので、今後更に症例を増やして確証を得たい。

また、現在 IgG 型のインヒビターを検出するシステムを構築して実施しているが、IgM 型のものを見逃している可能性があるため、今後改善する必要がある。

3) 治療に関する問題について

当面の止血管理には、幸運にも我が国では F13 濃縮製剤が市販されており、十分に供給されているが、1440 単位/日×5 日間という保険上の制約があり、特に高力価のインヒビター症例や大出血、持続的出血例では不十分である。これについては、症例のデータをまとめて改訂を申し入れたい。

また、インヒビター症例の免疫抑制療法では、後天性血友病 A, B と同様に、ステロイド、サイクロフォスファミド、両者の使用の順に治療を試みることが多いが、これらが無効である場合や老人、感染症のある症例では使いにくいことがあるので、リツキシマブを使用したい。国民の健康と命を守る目的であるから、致命的な出血を合併する本疾患では例外規定を設けるよう要請したい。

4) 診断と治療のアルゴリズムについて

診断と治療のアルゴリズムができつつあり、来年度の半ばにはプロトタ

イプを完成させる予定である。

5) 本疾患名について

最初に症例に遭遇する一般医師にこそ周知して貰う必要があるため、VIII(8)と間違い易いローマ数字標記をアラビア数字標記に変えたり、併記したり、括弧内に出血性後天性 F13 欠損症と記載して、混乱を避けるよう工夫し、広報に努める。

2. 中・長期的な課題と方針

1) F13 活性低下と出血の因果関係について

後天性血友病 13 の病因論に関わる本質的な問題なので、早急に解答は得られないものと予想される。そこで、専門領域に従って外科、内科、小児科などのサブグループを設けて基礎疾患別の症例を発掘し、データを集積するシステムを構築して、例えば、大きな手術時や Henoch-Shonlein 紫斑病での F13 の消費と産生低下の機序を詳細に検討して、F13 活性と出血の関係を明らかにすることにより、病態に応じた止血に必要な F13 レベルを推定する。このレベルを参考に、各症例に応じた適正な F13 投与量も明らかにすることができるようになる。一定の F13 投与量でのデータを多数蓄積することにより、止血効果の判定を標準化する。

2) F13 濃縮製剤の代替薬、バイパス薬について

後天性血友病 A, B に対する活性型組換え VII 因子のような代替薬、バイパス薬が、F13 濃縮製剤にはない。現在は、F13 本来の血栓安定化作用、抗線溶作用機能の内、後者を代替する抗線溶薬を、例えば、止血治療の初期にインヒビターの有無が分からない場合に、免疫増強を避けるために使用す

ることがあるが、効果が検証されている訳ではない。今後は、より多くの症例で試みて、データを出す予定である。

また、ヒトには 10 種類のトランスグルタミナーゼ遺伝子があり、その内 F13 の次に良く研究されている組織型トランスグルタミナーゼ(tTGase)は、フィブリンを架橋結合することが知られている。研究代表者はその cDNA を保有しているので、将来的には、これを発現させて F13 の血栓安定化作用と抗線溶作用の両機能の代替薬として応用する可能性も追究する予定である。

3) インヒビターの検出について

タイプ I の活性完全阻害型は、1:1 混合試験で比較的容易に検出されていて問題は少ないが、残りのタイプ II の不完全阻害型の検出法を確立する必要がある。その為に、F13 残存活性、血漿中の F13 と抗体の同時存在を迅速に証明する方法を開発する。また、現在では見逃されている可能性が高い、F13 の生理的基質に対するインヒビターの検出法も、それぞれのタンパク質を用いて新規に開発する予定である。

4) インヒビター発生の原因究明について

現時点では何故高齢の症例が自己の F13 に対するインヒビターを産生するようになるのか全く不明である。まずは、インヒビター症例の F13-A, F13-B の多型性を遺伝子診断して、インヒビター産生との関係を調べる予定である。また、他の後天性血友病 A, B での研究を参考にして、症例の免疫系の遺伝的多型との関連も調べたい。

E. 結論

1. 学術的意義

実態調査により、我が国では、過去に少なくとも 47 名以上の後天性血友病 13 疑いが存在すること、また、自己抗体産生による F13 インヒビター症例は 19 例であることが判明した。

これまで、後天性血友病 13 の調査は全くされたことが無いので、これは 国内の症例についての重要な新発見 である。研究代表者が解析した F13 インヒビター症例では、F13-A 抗体が多いこと、タイプ I の活性完全阻害型が多いこと、タイプ II の不完全阻害型は少ないことなどが明らかになった。抗体のタンパク質化学的な解析により、F13-A と F13-B の結合を阻害する抗体が世界で初めて同定されたので、F13-A の F13-B への結合部位を同定するツールになると期待される。また、F13-A 活性化反応を阻害する抗体や F13-B に対する抗体もタンパク質化学的な解析により同定されており、F13-A と F13-B の 構造機能 連関 を解析する上で、重要な知見である。

更に、F13-A KO マウスにおいては出血時間が延長する傾向にあることから、血小板/フィブリンの血餅退縮を解析したところ、この反応が欠如することが判明した。従って、全く新しい F13 の血小板機能が発見された訳である。この血小板機能異常が本疾患の止血異常の一因になっていると共に F13 活性の指標となる可能性がある。急遽、血小板研究の権威である東大の矢富教授のグループと共同で、血餅退縮反応を後天性血友病 13 のスクリーニング検査として迅速診断に応用する研究を開始した。現在、血餅退縮の程度と血漿 F13 活性の比例関係を調べているところであり、これまで全く不明であった 血小板内

F13:A の意義も今後、明らかになるものと期待されている。

2. 国際的意義

これまで、世界中で約 30 例足らずしか報告されていなかったインヒビター症例が、我が国一国のみで少なくとも 19 例も存在することが確定しており、今後の調査の継続如何によっては更に増加することが予想される。従って、世界の F13 研究者が本研究の動向に注目しており、2010 年 5 月の国際血栓止血学会／科学及び標準化委員会でも、本研究代表者が「日本における後天性血友病 13 の調査報告と国際共同研究の提言」をする予定である。本研究の遂行により、本疾患のスクリーニング検査の開発、診断基準、治療のガイドラインが創設されれば、我が国のみならず世界中の後天性血友病 13 の症例にとって大きな福音となることが期待される。

3. 社会的意義

本年度、厚生科研による本研究が開始されるまでは、研究代表者の個人的なつながりによって後天性血友病 13 疑いの症例の相談があった時のみ、診断と治療がなされてきているので、放置されている症例も少なくないと思われる。然るに、今回の研究開始後、特に 2009 年 9 月初めから 2010 年 1 月末までの正味 5 ヶ月間には、多数の関係者からの連絡と相談の結果、合計 10 例の特別委託検査＋精密検査が実施されており、少なくとも 2 例／月のペースで全国からの症例が集りつつある。これらの症例は、例外無く診断後にインヒビターの有無に応じた適切な治療を受けているので、免疫抑制療法の制限はあるものの、心タンポナーデを合併した極めて重篤な症例を救命したという実績含め生命予後

は良い。日本血栓止血学会の HP に掲載したお知らせを見た医師や患者からの問い合わせもある。従って、本研究は、本疾患の啓発、周知と医療レベルの向上、症例の救命に貢献していることは明白である。また、迅速な診断と適確な治療により、医療経済の健全化にも繋がっている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) Iwata H, Kitano T, Umetsu K, Yuasa I, Yamazaki K, Kemkes-Matthes B, Ichinose A: Distinct C-terminus of the B subunit of factor XIII in a population-associated major phenotype: the first case of complete allele-specific alternative splicing products in the coagulation and fibrinolytic systems. J Thromb Haemost. 2009;7(7):1084-91.

(2) Kasahara K, Souri M, Kaneda M, Miki T, Yamamoto N, Ichinose A. Impaired clot retraction in factor XIII A subunit-deficient mice. Blood. 2010;115(6):1277-9.

(3) 一瀬白帝：不育症と凝固 XIII 因子。日本血栓止血学会誌，2009；20(5)：519-26.

(4) 一瀬白帝：血栓の安定化と関連因子。Heart View，2009；13(13)：1386-93.

(5) 一瀬白帝：凝固 13 因子関連疾患の基礎と臨床 -とくに後天性血友病 13(出血性後天性凝固 13 因子欠乏症)について。日本小児血液学会雑誌，2010；24(1)：3-13.

2. 学会発表

(1) Ichinose A, Kasahara K, Souri M: A novel function of the A subunit of Factor XIII (FXIII-A) in platelet-fibrin clot retraction. International Factor XIII Symposium/Workshop at the 54th

Annual Meeting Society of
Thrombosis and Haemostasis
Reserch (GTH), Feb.24-27 2010,
Nürnberg, Germany.

- (2) 笠原浩二, 兼田瑞穂, 三木俊明, 鈴木英紀, 小嶋聡一, 新井盛大, 一瀬白帝, 山本正雅: 血小板脂質ラフトに局在するトランスグルタミナーゼ基質. 第32回日本血栓止血学会学術集会, 北九州; 2009年6月4-6日
- (3) 惣宇利正善, 張 偉光, 岩田宏紀, 一瀬白帝: 凝固 XIII 因子 A サブユニットの細胞表面への移動と放出における細胞骨格の関与. 第32回日本血栓止血学会学術集会, 北九州; 2009年6月4-6日
- (4) 惣宇利正善, 久野しおり, 一瀬白帝: 凝固 XIII 因子ノックアウトマウスの止血異常と病態. 第14回日本病態プロテアーゼ学会 招待講演, 大阪; 2009年8月21-22日
- (5) 一瀬白帝, 笠原浩二, 岩田宏紀, 小関久野しおり, 惣宇利正善: 循環器疾患とトランスグルタミナーゼ: 凝固 XIII 因子の新機能. 第82回日本生化学会大会シンポジウム (3S9p タンパク質架橋酵素反応を標的とした病態解析と制御), 神戸; 2009年10月21-24日
- (6) 惣宇利正善, 張 偉光, 岩田宏紀, 一瀬白帝: リポポリサッカライド投与によるマウスの初期炎症反応における凝固 XIII 因子の役割. 第82回日本生化学会大会, 神戸; 2009年10月21-24日
- (7) 張 偉光, 前田勝子, 惣宇利正善, 一瀬白帝: 先天性凝固第 XIII 因子欠損症 2 例の分子病態学的解析. 日本生化学会東北支部 第75回例会・シンポジウム, 仙台; 2009年5月9日
- (8) Kasahara K, Souri M, Zhang WG, Kaneda M, Miki T, Yamamoto N, Melino G, Degen JL, Ichinose A: A novel role of factor XIII in platelet-related function: Impaired clot retraction in factor XIII A subunit-deficient mice. 第7回血液・血管オルビス, 東京; 2009年8月22-23日
- (9) 惣宇利正善, 張 偉光, 一瀬白帝: エンドトキシンで惹起された炎症における凝固 XIII 因子の役割. 第47回東北止血・血栓研究会, 福島; 2009年9月12日
- (10) 惣宇利正善, 張 偉光, 岩田宏紀, 一瀬白帝: リポポリサッカライド投与によるマウスの初期炎症反応における凝固 XIII 因子の役割. 第3回トランスグルタミナーゼ研究会&ポリアミン研究会 合同学術集会, 神戸; 2009年10月22日
- (11) 河田岳人, 上田智朗, 城友泰, 岡田和也, 新井康之, 伊藤健, 森田怜子, 前田猛, 大西達人, 水谷知里, 松山文男, 上田恭典, 惣宇利正善, 一瀬白帝: 自己抗体産生による後天性第 XIII 因子欠乏症 (後天性血友病 XIII) の一例. 第71回日本血液学会学術集会, 京都; 2009年10月23-25日
- (12) 張 偉光, 惣宇利正善, 岩田宏紀, 小関久野しおり, 一瀬白帝: 凝固 XIII 因子 B サブユニットノックアウトマウスの妊娠中の止血における細胞内 A サブユニットの意義. 第17回山形分子生物学セミナー, 鶴岡; 2009年12月16日
- (13) 張 偉光, 惣宇利正善, 岩田宏紀, 小関久野しおり, 一瀬白帝: 凝固 XIII(13)因子ノックアウトマウスを用いた妊娠期の出血機序の解明. 実験動物セミナー 第20回研究成果発表会, 山形; 2009年12月17日

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

II. 参考資料

原因不明の出血！

出血症状があるのに、凝固時間が延長していない患者さんを診たら？

後天性血友病XIII(13)*とは？

特徴

1. 出血性素因の家族歴、既往歴のない患者さんで、
2. 血小板数減少や機能低下、PTやaPTTの延長がない、
3. 原因不明の皮下出血、筋肉内出血、あるいは(開放創の)後出血(いったん止血した12~24時間後の再出血)があるか、
4. 血が滲み出るような、所謂ウー징グが見られるとき、
5. 通常の止血療法の効果が見られないとき、
後天性血友病13*、すなわち後天性13因子欠損症による出血である可能性があります。

原因

多くの症例では、自己の13因子に対する抗体による中和、あるいは13因子の『過剰な』消費による低下などが基盤となっています。

診断

出血症状の原因が分からない症例で、13因子活性が著しく低下していること。(ただし、13因子活性が正常範囲であってもフィブリン架橋結合反応が障害されている場合もあり、自己抗体の有無を含め精査が必要です。)

治療

当面の出血対策：13因子補充療法、(抗線溶療法)
インヒビターの産生阻止：免疫抑制療法、血漿交換 など

全国調査を開始しました。

後天性血友病13*疑いの患者さんに遭遇された場合は、研究班代表(山形大学・一瀬白帝)、あるいは最寄りの班員の方にご連絡/ご相談ください。(裏面に班員のリストがあります。)
日本血栓止血学会のホームページもご覧ください。(班員のメールアドレスも記載されています。)

厚生労働省 科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
後天性血友病XIII(13)*研究班 研究代表者

一瀬 白帝

※出血性後天性13因子欠乏症の仮称

研究体制

研究代表者1名、研究分担者3名、研究協力者27名から成る。

敬称略、五十音順

【研究代表者】	一瀬 白帝	山形大学医学部	分子病態学
【研究分担者】	惣宇利 正善	山形大学医学部	分子病態学
	岩田 宏紀	山形大学医学部	分子病態学
	張 偉光	山形大学医学部	分子病態学
【研究協力者】	坂田 洋一	自治医科大学医学部	分子病態研究部
	白幡 聡	北九州総合病院	小児科
	池田 正孝	大阪大学医学部附属病院	消化器外科
	石田 文宏	信州大学医学部附属病院	血液内科
	江口 豊	滋賀医科大学附属病院	救急・集中治療部
	小代 正隆	鹿児島県立大島病院	血液・血管外科
	小林 隆夫	県西部浜松医療センター	産婦人科
	左近 賢人	西宮市立中央病院	外科
	重松 宏	東京医科大学	血管外科
	嶋 緑倫	奈良県立医科大学	小児科
	杉田 憲一	獨協医科大学	小児科
	高野 邦夫	山梨大学医学部附属病院	第二外科(小児外科)
	高松 純樹	愛知県赤十字血液センター	
	玉井 佳子	弘前大学医学部附属病院	血液内科
	中尾 昭公	名古屋大学医学部附属病院	消化器外科
	西川 拓朗	鹿児島大学病院	小児科
	日笠 聡	兵庫医科大学病院	血液内科
	福武 勝幸	東京医科大学	臨床検査医学科
	藤井 輝久	広島大学病院	輸血部
	前田 美穂	日本医科大学	小児科
	松浦 康弘	成田赤十字病院	内科
	窓岩 清治	自治医科大学医学部	分子病態研究部
	丸山 征郎	鹿児島大学歯学総合研究科	血管代謝病態解析学
	宮田 茂樹	国立循環器病センター	輸血管理室
	村田 幸平	市立吹田市民病院	外科
	湯川 真生	近畿大学医学部奈良病院	外科
	吉岡 章	奈良県立医科大学	小児科

後天性血友病 XIII についてのアンケート

施設名 () 記入担当者名 ()
 メールアドレスあるいは連絡先 ()

① 貴科で、血小板数や PT、aPTT が正常範囲あるいは正常範囲に近いのに拘らず「原因不明の」出血症状を呈す症例を診療されたことがありますか？

ある ・ ない (いずれかに○をつけてください。)

①で「ある」と回答された方のみ、②へお進みください。

② 症例の凝固 XIII 因子(FXIII)活性 (あるいは抗原量) を測定されましたか？

測定した ・ 測定しなかった (いずれかに○をつけてください。)

②で FXIII 活性を「測定した」と回答された方のみ、③へお進みください。
 (空欄があっても結構です。複数の症例を経験された方は、本用紙をコピーしてご記入ください。)

③ 以下について、お知らせください。

性別 (男 ・ 女) 年齢 (才) 基礎疾患 (なし ・ あり ; 疾患名)

④ 症例の FXIII 活性値をご記入ください。

- a. 測定年月日 (西暦 年 月 日) 活性値 ()
 b. 測定年月日 (西暦 年 月 日) 活性値 ()
 c. 測定年月日 (西暦 年 月 日) 活性値 ()

⑤ もし、以下の項目を測定されていたらご記入ください。

- a. 測定年月日 (西暦 年 月 日) FXIII-A 抗原量 () FXIII-B 抗原量 ()
 b. 測定年月日 (西暦 年 月 日) Fibrinogen 量 () 測定方法 ()
 c. 測定年月日 (西暦 年 月 日) α_2 PI 活性 () 抗原量 ()
 d. 測定年月日 (西暦 年 月 日) 血小板凝集能 (%) 惹起測定物質濃度 ()
 測定年月日 (西暦 年 月 日) 血小板凝集能 (%) 惹起測定物質濃度 ()
 e. 測定年月日 (西暦 年 月 日) 出血時間 (分 秒) 測定方法 ()

⑥ その症例の出血症状について、該当するものに○をつけてください。

出血部位(1) (a.筋肉内、b.皮下、c.胸腔、d.腹腔、e.頭蓋内、f.その他 ;)
 出血部位(2) (a.下肢、b.体幹、c.上肢、d.頭部、e.その他 ;)
 その他：後出血、ウー징ングなどの出血の性状・特徴など ()

⑦ その症例の出血に対する治療について、該当するものに○をつけてください。

薬剤 [a.FXIII 製剤(名前)、b.免疫抑制薬(名前)、
 c.抗線溶薬(名前)、d.その他 ;]
 薬剤の使用頻度・期間 (a.3ヶ月、b.6ヶ月、c.1年間、d.その他 ;)
 処置 (a.血漿交換、b.その他 ;)
 処置の頻度・期間 (a.3ヶ月、b.6ヶ月、c.1年間、d.その他 ;)
 効果・予後 (a.止血が得られた、b.FXIII が正常化した、c.治療中、d.その他 ;)

⑧ その症例の治療上、問題になった事柄がありましたら、自由にご記入ください。

ご協力ありがとうございました。

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)
 後天性血友病 XIII 研究班長 一瀬 白帝

後天性血友病 XIII(13) についてのアンケート

施設名 () 記入担当者名 ()
 メールアドレスあるいは連絡先 ()

① 貴科で、血小板数や PT、aPTT が正常範囲あるいは正常範囲に近いのに拘らず「原因不明の」出血症状を呈す症例を診療されたことがありますか？

ある ・ ない (いずれかに○をつけてください。)

①で「ある」と回答された方のみ、②へお進みください。

② 症例の凝固 13 因子(F13)活性 (あるいは抗原量) を測定されましたか？

測定した ・ 測定しなかった (いずれかに○をつけてください。)

②で F13 活性/抗原量を「測定した」と回答された方のみ、③へお進みください。
 (空欄があっても結構です。複数の症例を経験された方は、本用紙をコピーしてご記入ください。)

③ 以下について、お知らせください。

性別 (男 ・ 女) 年齢 (才) 基礎疾患 (なし ・ あり ; 疾患名)

④ 症例の F13 活性値をご記入ください。

a. 測定年月日 (西暦 年 月 日) 活性値 () 抗原量 ()
 b. 測定年月日 (西暦 年 月 日) 活性値 () 抗原量 ()
 c. 測定年月日 (西暦 年 月 日) 活性値 () 抗原量 ()

⑤ もし、以下の項目を測定されていたらご記入ください。

測定年月日

a. 西暦 年 月 日 F13-A 抗原量() F13-B 抗原量()
 b. 西暦 年 月 日 Fibrinogen 量() 測定方法()
 c. 西暦 年 月 日 α_2 PI 活性() α_2 PI 抗原量()
 d. 西暦 年 月 日 FDP()
 e. 西暦 年 月 日 D-dimer()
 f. 西暦 年 月 日 VIII (8)因子活性()
 g. 西暦 年 月 日 IX (9)因子活性()
 h. 西暦 年 月 日 血小板凝集能(%) 惹起物質名と濃度(; %)
 西暦 年 月 日 血小板凝集能(%) 惹起物質名と濃度(; %)
 i. 西暦 年 月 日 出血時間(分 秒) 測定方法()

⑥ その症例の出血症状について、該当するものに○をつけてください。

出血部位(1) (a.筋肉内、b.皮下、c.胸腔、d.腹腔、e.頭蓋内、f.その他 ;)
 出血部位(2) (a.下肢、b.体幹、c.上肢、d.頭部、e.その他 ;)
 その他：後出血、ウー징グなどの出血の性状・特徴など
 ()

⑦ その症例の出血に対する治療について、該当するものに○をつけてください。

薬剤 [a.F13 製剤(名前)、b.免疫抑制薬(名前)、
 c.抗線溶薬(名前)、d.その他 ;]
 薬剤の使用頻度・期間 (a.3ヶ月、b.6ヶ月、c.1年間、d.その他 ;)
 処置 (a.血漿交換、b.その他 ;)
 処置の頻度・期間 (a.3ヶ月、b.6ヶ月、c.1年間、d.その他 ;)
 効果・予後 (a.止血が得られた、b.F13 が正常化した、c.治療中、d.その他 ;)

⑧ その症例の治療上、問題になった事柄がありましたら、自由にご記入ください。

ご協力ありがとうございました。

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)
 後天性血友病 XIII (13)研究班長 一瀬 白帝

後天性血友病 XIII 調査票

		施設名・診療科	
記載医師名	患者略名(匿名化)		
記載日	年 月 日	登録番号	
生年月日	年 月 日生	XIII 因子欠損の程度 (原疾患名) XIII 因子活性(FXIII:C) : % (. 不明)	
現在の状況	年 月 日 現在	入院・通院	出血の有無： 現在有 . 過去に有 出血の頻度： 出血部位：
出血予防・治療の方法	XIII 因子製剤 ・ 抗線溶薬 ・ その他 ()		
インヒビターの精査 (インヒビター-加)	現在有 ・ 無 ・ 不明 ・ 過去に有 (BU/ml)	インヒビター確認日	年 月 日 / 不明
インヒビターの治療方法	免疫抑制薬：	血漿交換：	その他：
その他			

*重症度は、重度はXIII因子活性が1%未満。中等度は1~5%未満。軽度は5%以上。不明の場合は、直近の診断データを参考として記載する。

- ※ 患者略名は、各施設が匿名化している略名で可。
- ※ 登録番号は、貴施設/科内での患者番号を記載してください。
- ※ HIV陽性の場合は、各施設の取り決めに従って検体にその旨記載してください。
- ※ 調査票の Word ファイルをメールでお送りしますので、適宜記入して頂き、メールで後天性血友病 XIII 研究班 事務局 (山形大学) までお送りください。メールが使えない場合は郵送でも結構です。
- ※ 記入上の不明な点については、後天性血友病 XIII 研究班 事務局 (山形大学医学部 分子病態学 Tel: 023-628-5276) にお問い合わせください。
- ※ なお、インヒビターの測定は事務局でも行いますので、予め連絡の上検体をお送りください。2,3ヶ月程度の間隔をおいてなるべく2回実施してください。

【事務局記入欄】

インヒビター測定(初回)	年 月 日	インヒビターの種類 [FXIII-A、FXIII-B、A ₂ B ₂ 、その他 ()]
インヒビター測定(2回目)	年 月 日	インヒビターの種類 [FXIII-A、FXIII-B、A ₂ B ₂ 、その他 ()]

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Iwata H, Kitano T, Umetsu K, Yuasa I, Yamazaki K, Kemkes-Matthes B, Ichinose A	Distinct C-terminus of the B subunit of factor XIII in a population-associated major phenotype: the first case of complete allele-specific alternative splicing products in the coagulation and fibrinolytic systems.	J Thromb Haemost.	7 (7)	1084-91	2009
Kasahara K, Souri M, Kaneda M, Miki T, Yamamoto N, Ichinose A.	Impaired clot retraction in factor XIII A subunit-deficient mice.	Blood	115(6)	1277-9	2010
一瀬白帝	不育症と凝固XIII因子	日本血栓止血学会誌	20(5)	519-26	2009
一瀬白帝	血栓の安定化と関連因子	Heart View	13(13)	1386-93	2009
一瀬白帝	凝固13因子関連疾患の基礎と臨床 -とくに後天性血友病13(出血性後天性凝固13因子欠乏症)について-	日本小児血液学会雑誌	24(1)	3-13	2010