

平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

分担課題：後天性血友病 XIII(13)患者の発見と登録

研究分担者 湯川真生 近畿大学医学部奈良病院 外科准教授

研究要旨

まず自施設の多くの医師にこの疾患の存在を知らせ、出血傾向のある患者の報告を受けこれをスクリーニングし、院内で XIII(13)因子が測定された症例からさかのぼってスクリーニングしたが、新たな後天性血友病 XIII(13)患者を発見することができなかった。XIII(13)因子欠乏状態をより効率よくスクリーニングする方法が必要である。

A. 研究目的

後天性血友病 XIII(13)の発症機序の解明と治療法の開発のために、なるべく多くの後天性血友病 XIII(13)患者を発見することが必要である。

B. 研究方法

外科、心臓外科、において特発的な出血傾向、特に筋肉内出血を来した症例について、過去 1 年間についてカルテ検索した。

自施設で 1 年間に XIII 因子が測定された症例の内訳とその結果を検索した。

（倫理面への配慮）

カルテ閲覧に当たってはその主治医に趣旨を説明し了解を得た。

C. 研究結果

主治医から報告のあった症例

外科で突発性後腹膜出血の患者が発生したが、XIII 因子は消費による抗原量と活性の低下のみであった。原因も乳腺悪性葉状腫瘍の膵臓転移によるものであった。

心臓外科で胸部大動脈瘤緊急手術後に腸腰筋内出血のあった患者が発生したが凝固因子の検索は症状が治癒消失してからのことであったためか、XIII 因子の抗原量と活性に異常は見られなかった。

外科では消化管出血と術後の DIC と思わ

れる出血以外に筋肉内出血などの症例はなかった。心臓外科は担当医の記憶では数例筋肉内出血を認めたとのことであったが、実際の症例をカルテ検索できなかった。

院内で XIII 因子が測定された症例

52 例 66 検体

小児科、小児外科 23 例 30 検体

その他 29 例 36 検体

その他のうち

術後感染症 DIC 疑い 16 例

膵液漏 3 例

血小板数異常と出血傾向 2 例

血栓傾向 1 例

胆嚢炎 DIC 1 例

後腹膜血腫（転移性腫瘍） 1 例

その他特発性疑い 5 例

これらのうち XIII 因子の抗原量と活性の乖離が見られた症例はなかった。

D. 考察

出血傾向自体もあまり頻度は高くない。関係者に周知しているつもりだがよいタイミングで連絡が入るのは難しい。術後に XIII 因子活性が低下することは一定の頻度で見られることから、一定の侵襲以上の侵襲の術後に XIII 因子活性をスクリーニングし、低下症例で抗原量との乖離が出現するものを

探す方法も考えられるが、症例を選ぶのが難しい。

E. 結論

今回のスクリーニング方法では血友病 XIII(13)患者を発見することができなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担課題：小児期出血性疾患における第 XIII 因子の動態

研究分担者 杉田 憲一 獨協医科大学小児科学教授

研究要旨

アレルギー性紫斑病、血友病児の第 XIII 因子活性および抗原量を測定した。アレルギー性紫斑病では 6 症例中 2 例で活性、抗原量の低下を認めた。低下例はいずれも重症で、入院加療した。血友病 A 例の 1 例で持続した活性・抗原量の低下を認めた。出血時には、さらなる低下を示し、第 XIII 因子製剤の投与で活性および症状の改善を認めた。また、パルボウイルス感染時には通常の時と活性の変化はなかったが、顔以外に点状出血を認めた。そのうえ、母親も低値であり出血しやすい。そのため、遺伝的な質的異常の存在を考えている。

A. 研究目的

第 XIII 因子は通常の出血スクリーニングでは異常を見出せない。そのため、第 XIII 因子のかかわりを見出すことは容易でない。以前より出血症状が第 XIII 因子活性と深くかかわっている可能性のある血友病 A 症例を経過観察していた。また、アレルギー性紫斑病では第 XIII 因子の低下する例の存在することを経験している。

今回、小児期の出血性疾患の代表であるアレルギー性紫斑病と血友病の第 XIII 因子活性および抗原量の動態を測定し、その動態を検討した。

B. 研究方法

アレルギー性紫斑病、血友病児から末梢血を得て第 XIII 因子活性、第 XIII 因子抗原量の測定をした。

（倫理面への配慮）

検査項目は通常診療で行われるものであり特記すべきことはない。

C. 研究結果

1. アレルギー性紫斑病

6 例中 2 例で第 XIII 因子の低下を認めた。こ

の 2 例は入院加療が必要であった。

2. 血友病での検討

1) 出血に第 XIII 因子が変わっていた（第 XIII 因子製剤が著効した）症例を示す。

①帽状腱膜下血腫発症時から現在までの経過

インヒビター陽性のために免疫寛容療法施行中の 3 歳男時に帽状腱膜下血腫を認めた。活性型 VII 因子製剤、凝固因子抗体迂回活性複合体を投与したが症状は改善しなかった。第 XIII 因子の低下

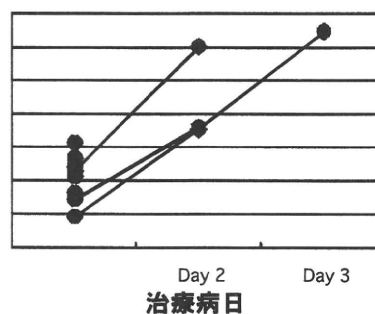


図 1 F-XIII の値と F-XIII 製剤投与後の変化

(14%) を認め第 XIII 因子製剤の投与をして著

効を得た。その後、出血時に数回第XIII因子製剤を投与した。臨床症状、検査値のいずれもの改善を認めた(図1)。以上の結果より、抗体の存在は否定的であった。インヒビターの消失後出血の頻度も減少した。

②パルボウイルス B19 感染時

顔以外に点状出血を認めた。2週後、母親も同症状を認めた。患児の血小板数 11.9 万、第XIII因子活性 54%で、出血斑の出現は通常では考えにくい値であった。

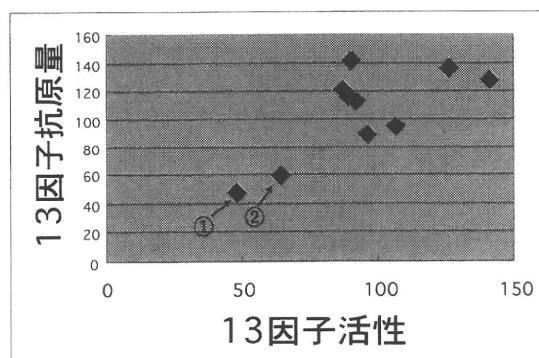


図2 血友病児の第XIII因子(①患児②母親)

2) 血友病での第XIII因子活性と抗原量

10例の検討で第XIII因子活性は48%から106%、抗原量は47%から113%であった(図2)。上記した症例は、今回の検査でも第XIII因子活性は47%(図2 矢印①)と低値であった。また、母も第XIII因子活性が2回の測定で43%、60%(図2 矢印②)、出産時1Lの出血、注射部位の止血困難を、祖母も原因不明の消化管出血の止血困難で死亡している。

D. 考察アレルギー性紫斑病での低下は出血に伴う消費性であると考えられる。今回の例は、重症例であったが、そうではないと言う報告もある。今後の検討課題と思われる。

出血症状のない血友病児での検討では、今回1症例を除いて活性が70%以下の例はみられなかった。低下例では出血時には、より低下した。その低下は消費によるものと考えた。すなわち、通常の活性は40-50%であるが、消費性にそれ以下に低下したと考えた。すなわち、抗体

の存在は否定的であった。そのことは第XIII因子製剤の投与で活性、臨床症状の改善もそれを支持するものと考えた。また、パルボウイルスB19感染時、血小板数11.9万、第XIII因子活性54%で、顔以外に強い点状出血を認めた。通常では、出血症状の発現しにくい検査所見より、第XIII因子機能の異常の存在している可能性を疑っている。加えて、通常活性の低い母親にも、2週後に同症状を認めた。そのため解明できていない機能(遺伝)的な異常が存在している可能性がある。

E. 結論

血友病例の検討から第XIII因子に機能異常の存在する可能性のある症例を見出した。また、アレルギー性紫斑病例で3分の1の症例に第XIII因子低下例が存在し、今回は重症例であった。しかし、必ずしも重症度とは関係ないという報告もあり、第XIII因子の低下を予測する因子の解明が必要かと思われた。

F. 健康危険情報

特に該当するものなし。

G. 研究発表

特になし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

分担課題：後天性第 XIII 因子欠乏疾患における止血血栓学的臨床研究
—Henoch-Schönlein Purpura における第 XIII 因子欠乏とその意義—

研究分担者 前田 美穂 日本医科大学小児科教授

研究要旨

Henoch-Schönlein Purpura(HSP)は、紫斑、腹部症状、関節症状、腎症状を主徴とする疾患であり、第 XIII 因子が低下する。第 XIII 因子の低下の原因および臨床症状との関係、他の凝固、線溶マーカーを HSP14 名について検討し、本症における第 XIII 因子の低下の原因の究明を行った。臨床症状はスコアリングしたものをを用いた。その結果腹部症状が強い場合は第 XIII 因子活性が低い傾向を認め、また第 XIII 因子が低いときは FDP、D-Dimer が上昇していた。腹部症状が強い場合は、FDP、D-Dimer の上昇傾向が見られた。今回の検討は症例数が多くなかったため、統計学的な処理が出来なかった。本症は小動脈毛細血管の血管炎といわれているので、第 XIII 因子活性や凝固線溶マーカーと炎症性サイトカインとの関係を見るのが病態解明に重要と考えられた。

A. 研究目的

Henoch-Schönlein Purpura(HSP)における第 XIII 因子の活性値と臨床症状との関係、他の凝固、線溶マーカーについて検討し、本症における第 XIII 因子低下の原因の究明を行う。

B. 研究方法

HSP と診断された 1~8 歳の 14 名(男子 7 名女子 7 名)について、臨床的スコアリングシステム(Deniz Yilmaz, et al. Pediatric Hematology and Oncology 22:41-48, 2005 を一部改変)により、皮膚(紫斑)、関節、腹部、腎臓の症状をスコアリング化し、重症度の評価を行った。腹部症状スコア 3 は、重度の腹痛と下血、スコア 2 は腹痛と便潜血 2+以上、スコア 1 は軽度の腹痛と便潜血 1+、スコア 0 は腹部症状なしとした。診断時に第 XIII 因子活性、FDP、D-Dimer、TAT、FDP、フィブリノーゲン、APTT、PT、 $\alpha 2$ プラスミンインヒビター、血算、CRP、IgA を測定し、臨床的スコアリングとの関係の評価し

た。

(倫理面への配慮)

本年の調査は、後ろ向きのカルテ調査の範囲で行われ、今後 XIII 因子活性と抗原量の測定などを行う場合は、倫理委員会の承認をとる予定である。

C. 研究結果

腹部症状のスコアが 3 点では第 XIII 因子活性は 12~56%、スコア 2 点では第 XIII 因子活性は 42~69%、スコア 1 点では第 XIII 因子活性は 50~88%、スコア 0 点では第 XIII 因子活性は 53~80%とスコアが高いほど第 XIII 因子活性が低い傾向を認めた。総臨床症状のスコア、紫斑、腎症状と第 XIII 因子活性の間には有意な関係は見られなかった。また第 XIII 因子活性が低いときは FDP、D-Dimer が上昇する傾向が見られた。腹部症状スコアが 0 ないし 1 の例では FDP は 0~4.9 μ g/ml、D-Dimer は 0~4.6 μ g/ml と FDP、D-Dimer の上昇は見られなかった。

紫斑の程度、関節症状、腎症状と FDP、D-Dimer の値に関係は見られなかった。

2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

D. 考察

HSP の病態は、小動脈、毛細血管の血管炎であると言われている。第 XIII 因子が低下することは広く知られているが、その原因については明確ではない。今回は腹部症状が強いと第 XIII 因子の低下が激しいという結果を得た。腸管における細小血管の広範な炎症により血管壁に接着している好中球から放出されたエラスターゼが第 XIII 因子を破壊しているか、または第 XIII 因子が血管外へ漏出していることが推察された。もし前者であれば、サイトカインが介在している可能性が考えられるので、今後炎症性サイトカインの動態にも注目していきたいと考えている。

今回は 14 症例という比較的少ない症例での検討であり、とくに関節症状においては中等度以上(スコア 2 以上)の症状を示したものは 2 例しかなく、十分な統計学的解析が出来なかった。今後症例数を増してさらに検討を進めたいと考えている。

E. 結論

腹部症状が強い場合は第 XIII 因子活性が低い傾向を認めたが、紫斑、腎症状と第 XIII 因子活性の間には有意な関係は見られなかった。また第 XIII 因子活性が低いときは FDP、D-Dimer が上昇する傾向が見られた。

F. 健康危険情報

とくになし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし

平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

分担課題：後天性血友病 XIII(13)の臨床研究

研究分担者 川杉 和夫 帝京大学医学部内科学講座 准教授

研究要旨

後天性血友病 XIII(13)の実態調査において、後天性血友病 XIII(13)が疑われた症例で Thrombin generation assay (TGA) を検討した。症例は 30 歳女性で、PT や APTT、あるいは血小板数等に異常はなかったが、第 XIII(13)は 41%と低下しており、後天性血友病 XIII(13)が疑われた。さらに、本患者で施行した TGA において、Peak height や ETP などのパラメーターが正常に比べて低下していることが判明した。この結果より、TGA は後天性血友病 XIII(13)患者の出血傾向のスクリーニング検査に有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

後天性血友病 XIII(13)の患者では、PT や APTT に異常が見られないために、出血傾向を評価する有用なスクリーニング検査がないのが現状である。そこで、TGA が後天性血友病 XIII(13)の出血傾向のスクリーニング検査として役立つか否かを検討した。

B. 研究方法

後天性血友病 XIII(13)が疑われた 30 歳女性で、TGA を施行した。TGA はサーモエレクトロン社のトロンビン生成蛍光測定システムによって測定し、Peak height や Area under the curve (ETP) などの各種パラメーターを健常人と比較した。さらに、第 XIII 因子欠乏血漿における TGA の測定や、正常人血漿に第 XIII 因子の抗体を添加した後にその血漿の TGA の測定も行った。

(倫理面への配慮)

TGA を測定するにあたり、患者さんにその旨を説明し、了解をいただいた。

C. 研究結果

本患者の検査結果では、PT%は 92%、APTT は 29.9 秒と正常で、血小板数や血小板凝集能に異常はなかった。しかし、第

XIII(13)は 41%と低下しており、後天性血友病 XIII(13)が疑われた。また、TGA の結果では、Lag time が 2.35 (健常人平均 2.75)、ETP が 1314 (健常人平均 1728)、Peak height が 208 (健常人平均 307) と TGA の各種パラメーターが正常に比べて低下していた。また、第 XIII 因子欠乏血漿における TGA でも、TGA の各種パラメーターが正常に比べて低下していた。しかし、正常人血漿に第 XIII 因子の抗体を添加した後に行った TGA では、正常コントロールに比して TGA の各種パラメーターが低下傾向にあったものの、有意ではなかった。

D. 考察

後天性血友病 XIII(13)が疑われた症例で、TGA の各種のパラメーターが正常に比べて低下していることが判明した。第 XIII 因子欠乏血漿でも同様に TGA の各種のパラメーターが低下していた。しかし、症例数が一例のため今後症例数を増やすことや、第 XIII 因子欠乏血症などを使って TGA における第 XIII 因子の役割などを解明することが必要と思われた。

E. 結論

TGA は後天性血友病 XIII(13)患者の出血傾向のスクリーニング検査に有用である可能性が示唆された。しかし、第 XIII 因子が欠乏すると、何故 TGA の各種パラメーターが低下するのが不明であり、さらなる検討が必要と思われた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

第 57 回日本臨床検査医学会学術集会、シンポジウム 7 (凝固線溶系検査と病態解析において) で発表

川杉和夫：トロンビン生成試験 (Thrombin generation assay) による血液凝固異常患者の病態解析と治療のモニタリングについて. 臨床病理 57 (補冊) : 46、2010

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担課題：後天性血友病 XIII(13)の実態調査研究

研究分担者 石田文宏 信州大学内科学 准教授

研究要旨

後天性血友病 XIII(13)の実態を調査するため、出血傾向で受診した症例で各種凝血学的調査および臨床情報に関して検討した。連続的登録の症例では後天性血友病 XIII と確定診断した症例は認めなかった。後ろ向きでの検討で、XIII 因子に対するインヒビターが副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤の投与なくして自然消退した後天性血友病 XIII 症例があり、後天性血友病 XIII の病態に関して新知見が得られた。

A. 研究目的

後天性血友病 XIII(13)の臨床的な背景、至適治療法、予後について情報を収集するため、出血傾向を呈した症例に関して、XIII 因子に関連する凝血学的検査を含め解析する。

B. 研究方法

後天性血友病 XIII(13)の実態を調べるため、原因が特定できない出血傾向が疑われて当科に受診する症例を前向きに連続的に登録し凝固 XIII 因子活性を含む各種凝血学的検査により XIII 因子低下や欠乏の関与、病態との関連性を検討する。

(倫理面への配慮)

「国内外の先天性および後天性の血友病を含む出血性疾患および血栓性疾患の調査研究」（研究代表施設：山形大学）の分担研究施設として信州大学医学部医倫理委員会より平成 22 年 6 月 7 日承認された。説明文書により対象症例より同意を得て検体を採取し、連結可能匿名化して研究に供している。

C. 研究結果

前向き研究での登録症例には XIII 因子活性の低下を認めた例は認めなかった。先天性 XIII 因子欠乏と診断されていた症例では

XIII 因子活性の低下を認めたが、正常血漿との混合試験ではインヒビターは検出されなかった。後ろ向き検討で 1 例の後天性 XIII 因子欠乏症が認められた。70 歳代で関連が疑われる疾患は認めず、表在出血傾向が主体で広汎であった。副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤は使用されず、XIII 因子製剤の定期的な補充療法により治療されていた。出血傾向は持続したが、コントロール可能であった。当初、XIII 因子に対するインヒビターが検出されたが、4 年後にインヒビターは自然消失していた。

D. 考察

前向きの研究では後天性血友病 XIII が疑われる症例は認めなかったが、検討症例数が充分とはいえないため、症例数を増やして引き続き検討する必要がある。

後天性 XIII 因子欠乏症と以前に診断された一症例では XIII 因子インヒビターが検出されているにもかかわらず、XIII 因子製剤の補充療法は出血傾向のコントロールに有効であり、治療法に関する示唆を与えた。また、凝固因子に対するインヒビターの自然消退は報告されているが後天性 XIII 因子欠乏では明確に示された症例は乏しく、後天性血友病 XIII の病態を考える上で興味深いと思われる。本例の状況が一般的な知見であるの

か、他症例との比較を含めさらに検討する必要がある。

E. 結論

後天性血友病 XIII の確定診断症例の頻度は未だ不明であり、また、臨床症候のみでの推定は困難であった。迅速な診断、適切な治療法確立に向けて更なる研究が必要である。また、XIII 因子に対するインヒビターの自然消退例を見いだしたことで後天性血友病 XIII の病態に関して新知見が得られた。

F. 健康危険情報

該当事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Fujihara N, Haneishi A, Yamauchi K, Terasawa F, Ito T, Ishida F, Okumura N. A C-terminal amino acid substitution in the γ -chain caused by a novel heterozygous frameshift mutation (Fibrinogen Matsumoto VII) results in hypofibrinogenaemia. *Thromb and Haemost* 2010 104: 213-223.

2) Ishida F, Okubo K, Ito T, Okumura N, Souri M, Ichinose A. Spontaneous regression of the inhibitor against the coagulation factor XIII A subunit in acquired factor XIII deficiency. *Thromb and Haemost* 2010 104: 1284-5

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当事項なし

2. 実用新案登録

該当事項なし

3. その他

なし

平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

分担課題：先天性 XIII 因子欠乏症における XIII 因子の動態

研究分担者 松下 正 名古屋大学医学部附属病院 輸血部教授

研究要旨

先天性 XIII 因子欠乏症は常染色体性劣性遺伝形式を取り、出血傾向、創傷治癒異常、女性では自然流産などを呈する。本研究では当院において止血管理されている症例の血漿・血清において後天性 XIII 因子インヒビター症例と同様の項目を検討し、インヒビター陽性症例との比較を行った。また血餅退縮能を検討した。症例は出生後、臍帯結紮後 1 週間で断端部の血痂の自壊による出血が 14 日間続いた。血餅退縮は、フィブリン塊を補強する役割を演じており、これまで血小板無力症など血小板機能障害では血餅退縮能は低下していることが知られていたが、血餅退縮能検査における XIII 因子の機能について新たな知見を得ることができた。

A. 研究目的

先天性 XIII 因子欠乏症は常染色体性劣性遺伝形式を取り、出血傾向、創傷治癒異常、女性では自然流産などを呈する。本研究では当院において止血管理されている症例の血漿・血清において後天性 XIII 因子インヒビター症例と同様の項目を検討し、インヒビター陽性症例との比較を行った。また血餅退縮能を検討した。

アンチプラスミン（血清） 135%

FDP <2 ug/ml

D dimer 0.17 ug/ml

B. 研究方法

症例は出生後、臍帯結紮後 1 週間で断端部の血痂の自壊による出血が 14 日間続いた。血漿、血清を分離し、以下結果に示すパラメーターにつき検討を行った。また、血餅退縮能についても検討を行った（別記）。（倫理面への配慮）

患者の同意を得て、日常診療用に採取した検体の残検体を用いて検討を行った。

D. 考察

血餅退縮は、フィブリン塊を補強する役割を演じており、これまで血小板無力症など血小板機能障害では血餅退縮能は低下していることが知られていたが、同様の検討結果を得ることができた。

C. 研究結果

FXIII 7%（健常人コントロール 75%）

1:1 mizture 46%

アンチプラスミン（血漿） 116%

E. 結論

血餅退縮能検査における XIII 因子の機能について新たな知見を得ることができた

F. 健康危険情報

該当する事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当するものなし

2. 学会発表

該当するものなし

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
該当するものなし
2. 実用新案登録
該当するものなし
3. その他
該当するものなし

分担課題：後天性第 XIII 因子インヒビターの凝固機能評価法

研究分担者 嶋 緑倫 奈良県立医科大学 小児科学教授

研究要旨

後天性第 XIII 因子インヒビターの凝固機能を評価するために評価解析法について基礎的検討を行った。方法は全血を用いるトロンボエラストグラフィ法、aPTT 条件下に全凝固過程を網羅する凝固波形解析および内因性トロンビン生成法などの 3 つのグローバル凝固測定を実施した。いずれの測定法も凝固機能の評価法としては有用であった。

A. 研究目的

後天性第 XIII 因子インヒビターの凝固機能評価を目的に、凝固機能をよりグローバルに評価する下記の測定方法について検討した。

B. 研究方法

1.凝固波形解析：第 XIII 因子はフィブリンの安定化に必要な凝固因子であるが、凝固過程のフィブリン形成過程に第 XIII 因子が関与する可能性は否定できない。この仮説にもとづき、クエン酸加血漿検体をエラグ酸、塩化カルシウム、合成リン脂質をトリガーとして凝固を開始させ、フィブリン形成速度をリアルタイムに透過度をモニタリングすることにより、凝固波形を描出させた。さらに透過度を 1 次微分、2 次微分することによりフィブリン形成速度、加速度さらにそれぞれの最大値を定量的パラメーターとして算出するシステムを構築した。また、凝固前後の透過度の差によりフィブリン形成量を評価した。

2. Rotating thromboelastometry:

ROTEM

第 XIII 因子欠乏状況における凝固機能の影

響を各種血液細胞存在下の全血検体で検討するために、凝固過程の粘性/弾性の変化をモニタリングして、デジタル化する ROTEM を使用した。本システムではクエン酸加全血に塩化カルシウムを添加して凝固を惹起させて実施する。得られた波形にて定性的解析を実施するのみならず、データをコンピュータ解析することにより、凝固開始までの時間 (Clotting time:CT)、凝固速度を反映する血餅形成時間 (Clot formation time:CFT)、産生された血餅の強度や硬度を反映する最大血餅硬度 (Maximum clot firmness) などの定量的パラメーターを算出した。

3. トロンビン生成試験

凝固反応はトロンビンが生成されてフィブリンが形成して終結する。したがって、トロンビン生成を評価することは凝固機能を評価する上にきわめて重要である。教室ではトロンビン生成能の感度を上げ、さらに、細胞基盤モデルに基づく生理的な凝固機構を反映する測定システムを開発した。凝固開始トリガーはきわめて微量な遺伝子組み替え型組織因子 (0.5pM)、合成リン脂質 (PC/PS/PE)、塩化カルシウム、エラグ酸を

用いた。生成されたトロンビンを Thrombinoscope 社のソフトウェアで解析し、トロンビン生成開始までの lag time, トロンビンピーク値である peak thrombin, ピークまでの時間 time to peak, 総トロンビン生成量 endogenous thrombin potential などの定量的パラメーターを算出した。本システムは内因系を活性化する微量のエラグ酸を添加しているが、lag time には影響を及ぼさなかった。トロンビン生成がきわめて低下する血友病 A などの低い凝固機能も評価することが可能であった。

C. 研究結果

凝固波形解析により凝固過程を波形として描出することにより、凝固機能の定量的評価が可能であるのみならず、最大凝固速度や加速度などの定量的パラメーターが有用であった。ROTEM 解析は全血を用いた生理的条件下に最も近い環境での測定であり、止血機構上重要な凝固および血小板凝集過程の両方を反映する点、凝固機能の評価に重要と考えられた。トロンビン生成試験はフィブリン形成過程の前のトロンビン生成レベルを評価する方法で、血友病を代表とする凝固因子欠乏症や後天性血友病 A の凝固機能評価には極めて有用であった。

D. 考察

凝固波形解析、ROTEM およびトロンビン生成測定は先天性および後天性凝固因子欠乏症における凝固機能解析に有用であった。第 X I I I 因子欠乏症はフィブリン形成が不安定になることからこれらの凝固機能解析で異常所見を呈する可能性がある。今後、先天性および後天性第 X I I I 因子欠乏症の患者血漿を用いた検討を実施する必要がある。

E. 結論

凝固波形解析、ROTEM およびトロンビン生成測定は先天性および後天性凝固因子欠乏症における凝固機能解析に有用であった。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

Midori Shima. Toward the standardization of clot waveform analysis-Report of the working party. 56th Annual Meeting of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. 2010, Cairo

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

分担課題：血友病患者における出血時と非出血時の第XIII因子活性の検討

研究分担者 白幡 聡 産業医科大学小児科
佐藤哲司 産業医科大学小児科

研究要旨

血液凝固第XIII因子はフィブリン安定化因子と呼ばれ、血液凝固過程の最終段階におけるフィブリンの安定化をはじめ、止血後の創傷治癒にも関与する幅広い役割を有する因と言われている。一方、血友病は第VIII因子活性もしくは第IX因子活性が先天的に消失もしくは低下している出血性疾患で、十分なフィブリンを形成することができず、また、できたフィブリン塊も脆弱と言われている。その様な脆弱なフィブリン塊しか形成できない血友病患者を対象に、出血時と非出血時の第XIII因子活性を測定比較し、検討を行った。

A. 研究目的

血友病患者における出血時と非出血時の第XIII因子活性を比較した。

B. 研究方法

当科に通院する血友病患者を対象とした。対象年齢は問わない。血友病患者の出血時と非出血時に、凝固第XIII因子活性を測定し、比較した。

（倫理面への配慮）

普段より、血友病患者が出血した場合や定期的な通院時に、ルチーンに凝血学的検査を施行している。今回、XIII因子のみを目的とした採血は施行していない。個人情報については、研究終了後、研究実施責任者の管理の下、直ちに廃棄する。

C. 研究結果

対象患者は血友病Aが11人、血友病Bが2人。全例重症型であった。年齢は6歳から45歳、性別は全例男性。

出血時の採血は6例、非出血時は7例であった。出血時の第XIII因子活性は27-108%（平均70.7%）、非出血時の第XIII因子活性は64-111%（平均84.9%）であった。二群間に統計学的有意差はなかった（p値0.16）。

D. 考察

測定症例数が13例であり、出血時は6例のみであったことから十分な検討ができなかった。症例数が増加し、その中でも重篤な出血と軽微な出血群に分けて検討すれば、違った結果になるかもしれない。

E. 結論

血友病患者における第XIII因子活性を検討した。出血時にXIII因子活性が低下すると予想していたが統計学的有意差はなかった。今後、症例数を増やして再検討するべきと思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）

1. 特許取得

- なし
- 2. 実用新案登録
なし
- 3. その他

IV. 班會議

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)[※]の実態調査、発症機序の解明と治療方法の開発」
班会議プログラム
(※ 出血性後天性第 XIII(13)因子欠乏症と同義)

日時： 平成 22 年 6 月 20 日(日) 10:00-15:00

場所： 東京国際フォーラム 会議室 G602 (東京都千代田区丸の内三丁目 5-1)

09:45-10:00 受付
10:00-10:30 21 年度報告(まとめと評価委員のコメント) 一瀬 白帝
10:30-11:00 22 年度研究計画(全体) 一瀬 白帝
SRL 検査報告書と検査経費負担について
最新調査票(初回), 二次調査票
アンケート用紙 とインセンティブについて
2010 年度版チラシ(案)
分担研究報告書と論文発表について

11:00-15:00 **研究分担者発表**
(11:00-11:50) 杉田 憲一 先生 獨協医科大学
22 年度研究計画(分子病態サブグループ)
惣字利 正善 山形大学医学部
坂田 洋一 先生 自治医科大学
丸山 征郎 先生 鹿児島大学医学部
矢富 裕 先生 東京大学医学部附属病院
討論

(11:50-12:50) 昼食 (お弁当とお茶)

(12:50-13:50) **22 年度研究計画(外科サブグループ)**
池田 正孝 先生 大阪大学大学院医学系研究科
川前 金幸 先生 山形大学医学部
(小林 隆夫 先生 県西部浜松医療センター)※
重松 宏 先生 東京医科大学
村田 幸平 先生 市立吹田市民病院
湯川 真生 先生 近畿大学医学部奈良病院
討論

(13:50-15:00) **22 年度研究計画(内科・小児科サブグループ)**
石田 文宏 先生 信州大学医学部
川杉 和夫 先生 帝京大学医学部
(嶋 緑倫 先生 奈良県立医科大学)※
(白幡 聡 先生 産業医科大学)※
松下 正 先生 名古屋大学医学部附属病院
前田 美穂 先生 日本医科大学
討論

※研究分担者欠席につき事務局が代読

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)の実態調査、発症機序の解明と治療方法の開発」
平成 22 年度 第 2 回班会議プログラム

日時： 平成 23 年 1 月 23 日(日) 10:00-15:00

場所： 東京国際フォーラム 会議室 G602（東京都千代田区丸の内三丁目 5-1）

- | | | |
|------------------------------|---|---|
| 09:45-10:00 | 受付 | |
| 10:00-11:00 | 22 年度の研究成果中間報告と
23 年度の実施計画(全体) | 一瀬 白帝 |
| 11:00-14:45
(11:00-11:45) | 22 年度の研究成果中間報告と
23 年度の実施計画(研究分担者)
・分子病態サブグループ
惣宇利 正善（山形大学医学部）
*坂田 洋一 先生（自治医科大学）
*丸山 征郎 先生（鹿児島大学）
矢富 裕 先生（東京大学医学部）
山本 正雅 先生（奥羽大学薬学部） 23 年度のみ | *研究分担者代理

*窓岩 清治 先生
*伊藤 隆史 先生 |
| (11:45-12:45) | 昼食 | |
| (12:45-13:55) | ・内科・小児科サブグループ
石田 文宏 先生（信州大学医学部）
川杉 和夫 先生（帝京大学医学部）
*嶋 緑倫 先生（奈良県立医科大学）
*白幡 聡 先生（産業医科大学） 22 年度のみ
杉田 憲一 先生（獨協医科大学） 22 年度のみ
*前田 美穂 先生（日本医科大学）
*松下 正 先生（名古屋大学医学部） 22 年度のみ
和田 英夫 先生（三重大学） 23 年度のみ
花房 規男 先生（東京大学） 23 年度のみ
家子 正裕 先生（北海道医療大学） 23 年度のみ | *一瀬 白帝
*一瀬 白帝

*小林 史子 先生
*一瀬 白帝 |
| (13:55-14:45) | ・外科・救急サブグループ
池田 正孝 先生（大阪大学） 22 年度のみ
*川前 金幸 先生（山形大学医学部）
*重松 宏 先生（東京医科大学） 22 年度のみ
小櫃由樹生 先生（東京医科大学） 23 年度のみ
村田 幸平 先生（市立吹田市民病院）
湯川 真生 先生（近畿大学医学部奈良病院）
22 年度のみ
小林 隆夫 先生（県西部浜松医療センター） | *岩淵 雅洋 先生
*小櫃由樹生 先生 |
| 14:45-15:00 | その他(22 年度の成果報告、経費報告とそれぞれの
報告書について) | 一瀬 白帝 |

V. 研究成果の刊行に関する一覧表