

201128035A

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  
に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 一 瀬 白 帝

平成24(2012)年 3月

# 目 次

I. 研究班 班員名簿 .....	1
II. 総括研究報告 .....	3
研究代表者 一瀬 白帝	
III. 分担研究報告 .....	23
惣宇利正善 山形大学医学部 分子病態学 講師	
山本 正雅 奥羽大学薬学部 生化学 准教授	
坂田 洋一 自治医科大学医学部 分子病態研究部 教授	
矢富 裕 東京大学大学院医学系研究科 臨床病態検査医学 教授	
丸山 征郎 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 特任教授	
小林 隆夫 浜松医療センター 院長	
村田 幸平 吹田市民病院外科 主任部長	
家子 正裕 北海道医療大学歯学部 内科学分野 教授	
川杉 和夫 帝京大学医学部 内科学講座 准教授	
前田 美穂 日本医科大学 小児科 教授	
花房 規男 東京大学 血液浄化療法部 講師	
石田 文宏 信州大学医学部 内科学 准教授	
和田 英夫 三重大学 検査医学 准教授	
嶋 緑倫 奈良県立医科大学 小児科学 教授	
IV. 班会議 .....	61
第1回プログラム	
第2回プログラム	
V. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	63
VI. 参考資料 .....	83

# I. 研究班 班員名簿

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 研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研 究 代 表 者	一瀬 白帝	山形大学医学部 分子病態学	教 授
研 究 分 担 者	惣宇利 正善	山形大学医学部 分子病態学	講 師
	山本 正雅	奥羽大学薬学部 生化学	准 教 授
	坂田 洋一	自治医科大学 分子病態治療研究センター 分子病態研究部	教 授
	矢富 裕	東京大学大学院医学系研究科 臨床病態検査医学	教 授
	丸山 征郎	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 システム血拴制御学	特 任 教 授
	小林 隆夫	浜松医療センター	院 長
	村田 幸平	市立吹田市民病院 外科	主 任 部 長
	家子 正裕	北海道医療大学歯学部 内科学	教 授
	川杉 和夫	帝京大学医学部 内科学	准 教 授
	前田 美穂	日本医科大学 小児科	教 授
	花房 規男	東京大学医学部附属病院 血液浄化療法部	講 師
	石田 文宏	信州大学医学部 内科学第二	准 教 授
	和田 英夫	三重大学大学院医学系研究科 臨床医学検査	准 教 授
	嶋 緑倫	奈良県立医科大学 小児科	教 授
研 究 協 力 者	窓岩 清治	自治医科大学 分子病態治療研究センター 分子病態研究部	講 師
	北島 勲	富山大学大学院医学薬学研究部 臨床分子病態検査学	教 授
	高松 純樹	愛知県赤十字血液センター	所 長
	宮田 茂樹	国立循環器病研究センター 臨床検査部 (臨床検査科輸血管理室)	医 長
	橋口 照人	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 血管代謝病態解析学	教 授
	川前 金幸	山形大学医学部 麻酔科学	主 任 教 授
	小櫃 由樹生	国際医療福祉大学三田病院 血管外科	教 授
	高野 邦夫	山梨大学医学部附属病院 第二外科(小児外科)	講 師
	江口 豊	滋賀医科大学附属病院 救急・集中治療部	教 授
	湯川 真生	近畿大学医学部奈良病院 乳腺外科・消化器外科	准 教 授
	池田 正孝	大阪大学大学院 医学系研究科 消化器外科	助 教
	左近 賢人	西宮市立中央病院	院 長
	小代 正隆	鹿児島県立大島病院	院 長
	玉井 佳子	弘前大学医学部附属病院 輸血部	講 師
	伊藤 俊広	仙台医療センター 血液内科	医 長
	杉田 憲一	獨協医科大学 小児科学	教 授
	内海 英貴	群馬大学医学部 生体統御内科	助 教
	瀧 正志	聖マリアンナ医科大学 横浜市西部病院 小児科	教 授
	朝倉 英策	金沢大学附属病院 高密度無菌治療部	准 教 授
	松下 正	名古屋大学医学部附属病院 輸血部	教 授
	柏木 浩和	大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科	助 教
	日笠 聡	兵庫医科大学 内科学講座 血液内科	講 師
	羽藤 高明	愛媛大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部	病 院 教 授
	西川 拓朗	九州がんセンター 小児科	

## II. 総括研究報告

平成 23 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）  
総括研究報告書

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

研究代表者 一瀬 白帝 山形大学医学部 教授

### 研究要旨

研究の目的は、原因不明の出血性後天性凝固第 XIII (13)因子[FXIII(13)]欠乏症と抗 FXIII(13)抗体による自己免疫性の後天性血友病(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、2 年間にわたり、広報・調査活動、止血血栓学的臨床研究、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 48 症例と少数ではあるが良好な止血管理を実現している(平成 24 年 2 月現在)。また、各種疾患の 340 症例が個々の研究分担者に登録され、FXIII(13)の解析がなされた。

病態の解析と診断に関する研究では、FXIII(13)依存性の架橋 $\alpha_2$ -Plasmin Inhibitor ( $\alpha_2$ -PI)量が低下することに基づく抗線溶能低下や、血餅退縮能の低下が出血のメカニズムの一部であることを明らかにした。また、症例で発見されたインヒビターの解析を進め、精査した 48 症例中 7 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 5 例は FXIII(13)の A サブユニット[FXIII(13)-A]に対する抗体、2 例は B サブユニット[FXIII(13)-B]に対する抗体が原因であることを確認し、それぞれの FXIII(13)活性抑制のメカニズムを明らかにした。特に、抗 FXIII(13)抗体の検出を迅速かつ簡便化して臨床現場でも実施可能にするため、イムノクロマト法の開発に着手した。

その他、多くの班員が臨床研究を行ない、その成果を発表している。(C.研究結果にその一部を簡単に記載する。)

以上、本班研究は順調に進行し、本疾患の実態、原因とメカニズムの解明や検査、診断、治療の改善に貢献した。

### 研究分担者

惣宇利 正善  
山形大学医学部 講師  
山本 正雅  
奥羽大学薬学部 准教授  
坂田 洋一  
自治医科大学 分子病態治療研究  
センター 教授  
矢富 裕  
東京大学医学部附属病院 教授  
丸山 征郎  
鹿児島大学大学院歯学総合研究科

特任教授  
小林 隆夫  
浜松医療センター 院長  
村田 幸平  
市立吹田市民病院 外科主任部長  
家子 正裕  
北海道医療大学歯学部 教授  
川杉 和夫  
帝京大学医学部 准教授  
前田 美穂  
日本医科大学 教授  
花房 則男  
東京大学医学部附属病院 講師

石田 文宏  
信州大学医学部 准教授  
和田 英夫  
三重大学大学院 准教授  
嶋 緑倫  
奈良県立医科大学 教授

## A. 研究目的

原因不明の出血性後天性凝固第 XIII(13)因子 [FXIII(13)]欠乏症(後天性血友病 13 を含む)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

**研究体制：**23 年度は、研究代表者 1 名、研究分担者 14 名、研究協力者 24 名の計 39 名から成る。

体制強化のため、22 年度に設置した 3 つのサブグループの組織改編を行った。

研究代表者は、研究分担者と協同して本疾患の実態調査と広報活動を継続し、開発した生体内での FXIII(13)低下を反映する分子マーカー [架橋  $\alpha_2$ -Plasmin Inhibitor ( $\alpha_2$ -PI)]、FXIII(13)低下のスクリーニング法(血餅退縮能)、新しいインヒビター検出法の確立、インヒビターの作用メカニズムの解明、診断と治療のプロトコール作成等を試みた。

### 研究計画・方法

#### 1. 調査広報活動：

- (1) アンケートを全国の医療機関に送付し、実態調査を行った。
- (2) 後天性血友病 13 疑いの症例についてコンサルテーションを継続し、22 年度迄に形成したネットワークを更に拡大した。
- (3) 関連の深い国内外の学会や研究会で、研究発表や講演等を行い、後天性血友病 13 に関する知識、診断・治療方法の伝達に努めた。
- (4) 本疾患について啓発するポスターの改良版と研究のまとめを作成して、広範囲に配布した。

#### 2. 止血血栓学的臨床研究：年間症例数の目標を 100 名(1/3 はコンサルテーション分、残り 2/3 は各班員の臨床研究分)とした。

- (1) 症例の選別：本疾患疑いの症例を主治

医からの相談に基づき検討した。また、各領域の後天性 FXIII(13)欠乏症の症例を各サブグループのメンバーが抽出して解析した。一部の症例では凝固機能(凝固波形、トロンビン生成試験など)に対する FXIII(13)欠乏の影響を検討した。

- (2) **特別検査：**患者と対照正常血漿と混合試験の FXIII(13)活性、血漿および血清中の  $\alpha_2$ -PI 活性などの測定と結果の報告を迅速化して、より早期の診断/治療を可能にした。
- (3) **家族検査：**先天性 FXIII(13)欠損症の可能性を除外するために、家族の FXIII(13)を測定した。
- (4) **FXIII(13)製剤投与量と止血レベルの解析：**投与前後の薬理的効果、臨床的効果を検討した。
- (5) **インヒビター例の代替的止血療法：**抗線溶薬による止血管理が可能か検討した。

#### 3. 病態と分子機序の解析に関する実験研究：以下の項目を検討した。

- (1) FXIII(13)インヒビターの性状の検討
- (2) ヒト抗 FXIII(13)モノクローン抗体産生細胞の樹立と解析
- (3) FXIII(13)ノックアウト(KO)マウスにおける抗 FXIII(13)抗体作製
- (4) 血漿・血小板それぞれに由来する FXIII(13)の血餅退縮への関与の解析、臨床症例において FXIII(13)活性を反映する血餅退縮能のデータを更に蓄積
- (5) FXIII(13)産生に関わる血液幹細胞移植症例、血球系細胞株やマウスモデル実験系での FXIII(13)動態
- (6) FXIII(13)活性化に対する HMGB1 (High mobility group box-1)の影響

#### 4. インヒビターの検査と診断方法の確立：以下の項目を検討した。

- (1) ELISA による新しいインヒビター検出法の応用
- (2) グローバルな FXIII(13)機能アッセイの開発
- (3) インヒビター診断のアルゴリズムの作成
- (4) 本疾患の原因別の治療のプロトコールの作成、公表

### (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、21年度に山形大学の倫理委員会の承認を得ており、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、22、23年度に動物における実験を実施した。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いる。

**倫理規定の遵守:**新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ている。

**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保護法に準拠した。

**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っていない。

**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している。

**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」に準拠している。

名の主治医を含むネットワークへと更に拡大した。

(3) 業績欄に記した国内外の学会や研究会で、研究発表や講演等を行い、後天性血友病13に関する知識、診断・治療方法の伝達に努めた。

(4) 本疾患について啓発する広報チラシの改良版と研究のまとめを作成して、広範囲に配布した。特に、日本検査血液学会、日本臨床化学会、日本臨床検査医学会、日本老年医学会の中国支部会・北陸支部会・四国支部会にて合計3,100枚の広報チラシを配布した。

**2. 止血血栓学的臨床研究:**平成24年2月20日現在コンサルテーション分の症例数は48名、各班員の臨床研究分は合計340名である。

(1) **症例の選別と解析:**本疾患疑いの症例を主治医からの相談に基づき検討した。また、各領域の後天性FXIII(13)欠乏症の症例を各サブグループのメンバーが抽出して解析し、以下の主な対象疾患における実態をまとめつつある。外科・救急サブグループ:絨毛膜下血腫、分娩周辺期の異常出血;外科手術症例において術後原因不明の出血、術後創傷治癒の遅延する症例など。内科・小児科サブグループ:出血傾向を有する症例;Henoch-Schonlein紫斑病;整形外科人工股関節置換術後、心臓手術後、肝切除術後、特発性出血;人工透析と血漿交換;膠原病を中心とする自己抗体を有する疾患など。

一部の血友病A症例で凝固機能(凝固波形、トロンビン生成試験)に対するFXIII(13)欠乏の影響を検討し、測定値の異常がFXIII(13)補充で改善することが分かった。後天性血友病13症例でも同様の所見が得られており、スクリーニング検査に有用である可能性が示された。

血液浄化療法における免疫吸着療法は、二重濾過血漿交換と比べてFXIII(13)の低下は軽微であることが明らかになった。

(2) **特別検査:**特別委託検査の試験管セットを予め研究班員の所属施設に配布して備蓄し、症例の相談があり次第使用するというシステムを用いて患者と対照正常血漿と混合試験のFXIII(13)活性、血漿および血清中の $\alpha_2$ -PI活性などの測定と結果の報告を迅速化した。これらにより、より早

## C. 研究結果

### 1. 調査広報活動:

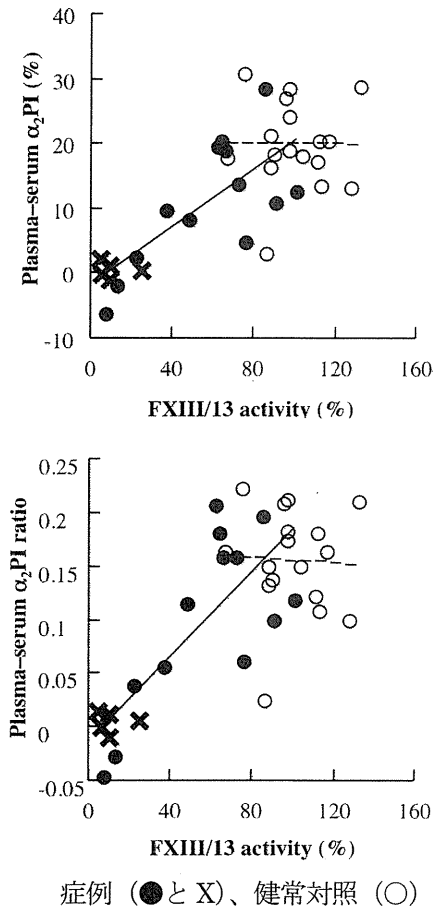
(1) 22年度のアンケートを改良して23年度に全国の医療機関(1919件)に送付し、3回目の実態調査を行った。平成24年2月16日現在343通の回答があり(別掲1)、後天性血友病13疑いの症例13名のうち9名でFXIII(13)が測定されており、5名は低値であった。

(2) 後天性血友病13疑いの症例48例についてコンサルテーションを実施し、通算57



期の診断/治療を可能にした。血漿と血清における $\alpha_2$ -PI濃度の差、即ち活性型FXIII(13)による架橋 $\alpha_2$ -PIレベルがFXIII(13)レベルに依存することを *ex vivo* で初めて実証し、生理的高分子基質によるFXIII(13)活性の測定を可能にした(図1)。

図1 血漿-血清(架橋結合) $\alpha_2$ -PI量(前)および割合(後)とFXIII(13)活性の相関



- (3) 家族検査：多くの症例で家族のFXIII(13)活性を測定して、先天性FXIII(13)欠損症の可能性が低いことを確認した。
- (4) FXIII(13)止血レベルと製剤投与量の解析：投与前後の薬理的効果、臨床的効果を検討するために、主治医のアンケート調査を行った(別掲2)。出血FXIII(13)レベルについては14名が数値を回答し、1名が3%、7名が10-20%、6名が50-60%であった。また、11名から止血FXIII(13)レベルについて数値の回答があり、1名が10%、6名は20-30%、4名が40-70%、不明あるいは該当無しは3名であった。

- (5) インヒビター例の代替的止血法：FXIII(13)製剤投与により抗体価が上昇する可能性があるため、抗線溶薬による止血が可能か検討するために、主治医のアンケート調査を行った。トランサミン投与の効果有りが7名、無しが4名、不明が3名であった。

### 3. 病態と分子機序の解析に関する実験研究：

- (1) FXIII(13)インヒビターの性状を検討した結果、ほとんどは、FXIII(13) Aサブユニット(FXIII(13)-A)に結合する抗体で、Bサブユニット(FXIII(13)-B)との複合体形成を阻害すると共に、トロンビンによる活性化を阻害するものであった。稀に、活性型FXIII(13)-Aに結合して酵素活性を阻害するものも発見された。抗FXIII(13)-B抗体はFXIII(13)-Bのターンオーバーを促進して、FXIII(13)-A保護能を減少させるため、その結果としてFXIII(13)が低下していると考えられた。
- (2) ヒト抗FXIII(13)モノクローン抗体産生細胞の樹立は7名分で試みられたが、現在のところ成功していない。
- (3) FXIII(13) KOマウスにおける抗FXIII(13)抗体作製は動物実験施設での感染事故のため、延期された。なお、妊娠・分娩は自己免疫疾患の誘因の一つであるが、FXIII(13)-A KOマウスに、FXIII(13)-B KOマウスの白血球を輸注して妊娠時の失血死を予防することができたので、血球細胞のFXIII(13)が止血に貢献している可能性がある。
- (4) 臨床症例においてFXIII(13)活性を反映する血餅退縮能のデータを更に蓄積し、後天性血友病13症例では明らかな退縮反応の遅延が認められたが、現在のところ臨床現場でFXIII(13)活性測定の代替法となるまでには至っていない。
- (5) FXIII(13)産生に関わる血液幹細胞移植症例のFXIII(13)動態が調べられ、移植後1年以内の死亡例では、生存例に比較して移植後低下するFXIII(13)活性の回復が遷延しており、FXIII(13)活性と移植前後の病態が密接に関連することが示唆された。
- (6) トロンビンによるFXIII(13)の活性化をHMGB1 (High mobility group box-1)が阻害する可能性が示され、更に詳しい分子機序の解明が望まれている。



本疾患の症例は、何の前触れもなく大量出血して生命の危険に曝されるので、早期診断、早期治療が不可欠であるが、これまで抗FXIII(13)抗体の検出に時間と手間が必要とされていた。

本研究の中で、イムノクロマト法を用いて抗FXIII(13)抗体を数分で検出する方法を考案し、開発研究で成果が得られつつある。これまでのドットプロット法で確定診断された2症例で陽性反応があり、40名の健康人では陰性であったので、将来これをキット化できれば全国どこでも自己免疫性血友病13が診断可能となることが期待される。

#### IV. FXIII(13)濃縮製剤の適応外薬要望

本研究により、本疾患の実態が明らかになり、自己免疫性血友病13と出血性後天性FXIII(13)欠乏症に分類できるようになった。両疾患とも、低下したFXIII(13)を補充することが止血に不可欠なので、これまで先天性FXIII(13)欠損症と創傷治癒異常とHenoch-Schoenlein紫斑病にしか投与が保険適応されていなかったFXIII(13)濃縮製剤の適応を拡大する必要性が明らかになった。そこで、2011年9月に未承認薬・適応外薬の要望書を提出し(別掲3)、現在その認可を待っているところである。

申請が承認されれば、査定を恐れて本製剤の投与を躊躇する主治医の苦悩はなくなり、今後発症する症例にとって大きな福音となるであろう。

#### V. 主たる課題

(1) 抗FXIII(13)-B抗体陽性の2例が発見されたが、これらの症例では、FXIII(13)-B抗原量や抗FXIII(13)-B抗体も変動するので、見逃される可能性が高い。現在ドットプロット法で確定診断しているが、市販の測定キットがないため班研究終了後の対応は困難である。

研究代表者は国際FXIII(13)標準化ワーキングパーティーの代表であり、FXIII(13)-B抗原の標準化を提唱しており、近日中にその国際共同研究を開始する予定である。

(2) ヒト抗FXIII(13)モノクローン抗体やFXIII(13) KO マウスを用いた抗FXIII(13)抗体の作製に成功していないため、これらを利用した実験や抗FXIII(13)抗体測定システムへの応用ができていな

い。今後、他のプロジェクトで別途実現させて、検査診断、病態解析に貢献すべきである。

(3) 出血するFXIII(13)レベルと止血に必要なFXIII(13)レベルは臨床的に最も必要な情報であるが、50%前後とする研究者と10%内外とする研究者の両者が研究班内にも存在する。これは、本人が経験した症例の臨床経過の違いによって見解が分かれるものと思われ、より多くの症例経験を蓄積することが必要であろう。(なお、研究代表者は50%のFXIII(13)活性があれば通常は出血しないが、外傷、手術、分娩等の“止血チャレンジ”が加わると過剰出血すると考えている。)

(4) 人生の大半を体内で止血に働いてきた自分のFXIII(13)に対して何故自己抗体が産生されるのかという根源的な疑問に解答が得られていない。FXIII(13)側の問題として、FXIII(13)-AやFXIII(13)-Bの遺伝子多型を検討したが、一部のタイプが多い傾向があるものの、統計学的に有意ではないので、更なる症例の蓄積が結論を出すために必要である。

#### E. 結論

平成24年2月現在、第3回全国アンケート調査の集計結果と個々の研究分担者の報告から推定すると、年間約100例の本疾患症例が発生し、その約1/3~1/4は自己抗体が原因と考えられる。また、3年間にわたる検査、診断、治療の経験がまとめられ、検査のアルゴリズムや診療のエキスパートコンセンサスが作成されたので、今後、臨床医の試用に供される。

班研究の終了後は、本研究班の班員たちが、その信頼性、有用性を検証し、各種の機会に情報発信を継続すると共に、他の原因不明の出血性後天性凝固異常症を含めた総合的な診療ガイドラインの作成を目指した研究へと発展することが望まれる。

#### F. 研究発表(研究代表者、研究分担者の惣宇利正善を含む)

##### 1. 論文発表

- (1) Fujii N, Souri M, Ichinose A. A short half life of the administered factor XIII (FXIII) concentrates after the first

- replacement therapy in a newborn with severe congenital FXIII deficiency. *Thromb Haemost.* 2011; in press.
- (2) Ichinose A, Souri M. Reduced difference of  $\alpha(2)$ -plasmin inhibitor levels between plasma and serum in patients with severe factor XIII deficiency, including autoimmune hemorrhaphilia due to anti-factor XIII antibodies. *Int J Hematol.* 2012;95(1):47-50.
- (3) Kohler HP, Ichinose A, Seitz R, Ariens RAS, Muszbek L, on behalf of the factor XIII and fibrinogen SSC subcommittee of the ISTH. Diagnosis and classification of factor XIII deficiencies. *J Thromb Haemost.* 2011;9(7)1404-6.
- (4) Ichinose A. Hemorrhagic acquired factor XIII (13) deficiency and acquired hemorrhaphilia 13 revisited. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37(4):382-8.
- (5) Ichinose A, Souri M; Japanese collaborative research group on "Acquired haemorrhaphilia due to factor XIII deficiency". As many as 12 cases with haemorrhagic acquired factor XIII deficiency due to its inhibitors were recently found in Japan. *Thromb Haemost.* 2011;105(5):925-7.
- (6) 菅原宏文, 鈴木宗三, 惣守利正善, 小嶋哲人, 一瀬白帝: 東北地方における血友病インヒビター調査のまとめ. *山形医学*, 2011 ; 29(2) : 37-44.
- (7) 一瀬白帝: 血栓の退縮-血栓の運命を決める血餅退縮反応のメカニズムとその意義. *血管医学*, 2011 ; 12(2) : 161-75.
- (8) 一瀬白帝: 血液凝固と凝固制御機構. *臨床検査*, 2011 ; 55(4) : 328-39.
2. 学会発表
- (1) 国際学会
- 1) Hanafusa N, Noiri E, Kaneko M, Yatomi Y, Ichinose A, Fujita T: Removal of Coagulation Factor XIII during Immunoabsorption Plasmapheresis. 8th International Society for Apheresis Congress (ISFA), September 14-17, 2011, Vienna, Austria.
- 2) Ichinose A: Acquired/Autoimmune Hemorrhaphilia XIII/13 in Japan. 6th Japanese-German Conference on Thrombosis and Hemostasis, July 29-30, 2011, Sapporo, Japan.
- 3) Murata K, Ikeda M, Souri M, Ichinose A: Unexplained post-operational bleeding in a patient with anti-factor XIII B subunit antibody. XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH2011) and 57th Annual SSC Meeting, July 23-28, 2011, Kyoto, Japan.
- 4) Ichinose A: Diverse molecular mechanisms of congenital and acquired factor XIII/13 deficiency and its newly proposed biological functions. XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH2011) and 57th Annual SSC Meeting, July 23-28, 2011, Kyoto, Japan.
- 5) Kaneko M, Kanno N, Suzuki A, Tanaka R, Souri M, Yatomi Y, Ichinose A. A novel quick point of care test of coagulation factor XIII activity based on clot retraction in humans. XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH2011) and 57th Annual SSC Meeting, July 23-28, 2011, Kyoto, Japan.
- 6) Fujii N, Souri M, Shima M, Tomoyasu C, Isoda K, Ichinose A. Markedly shortened half-life of the administered factor XIII (FXIII) concentrates during first replacement therapy in a newborn with severe congenital FXIII deficiency. XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH2011) and 57th Annual SSC Meeting, July 23-28, 2011, Kyoto, Japan.
- 7) Kasahara K, Kaneda M, Miki T, Iida K, Suzuki H, Hara Y, Shimonaka M, Arai M, Kobayashi T, Ichinose A, Yamamoto N: Translocation of Fibrin and myosin into platelet membrane rafts is an important

- process for clot retraction via a functional property of GPIIb/IIIa. XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH2011) and 57th Annual SSC Meeting, July 23-28, 2011, Kyoto, Japan.
- 8) Nagate Y, Kosugi S, Nakata S, Kotake T, Kida T, Take H, Souri M, Katagiri S, Ichinose A: Successful rituximab-treatment of two patients with acquired hemorrhaphilia 13 (hemorrhagic acquired factor 13 deficiency due to its autoantibodies). XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH2011) and 57th Annual SSC Meeting, July 23-28, 2011, Kyoto, Japan.
- 9) Ishida F, Okubo K, Ito T, Okumura N, Souri M, Ichinose A: Discrepancy between activity and antigen levels of factor (F) XIII concentrates in hemorrhagic acquired FXIII deficiency due to its autoantibody. XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH2011) and 57th Annual SSC Meeting, July 23-28, 2011, Kyoto, Japan.
- 10) Souri M, Iwata H, Zhang WG, Ichinose A: Biochemical characterization of anti-factor XIII autoantibodies in patients with hemorrhagic acquired factor XIII deficiency. XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH2011) and 57th Annual SSC Meeting, July 23-28, 2011, Kyoto, Japan.
- 11) Ichinose A: Update of the nation-wide campaign/study on acquired hemophilia XIII (13) and proposal for international collaboration. SSC Session (Factor XIII and Fibrinogen), XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH2011) and 57th Annual SSC Meeting, July 23-28, 2011, Kyoto, Japan.
- 12) Ichinose A: Is acquired hemophilia XIII (autoimmune FXIII deficiency) an overlooked or forgotten disease in europe? Symposium (Factor XIII) at the 55th Annual Meeting Society of Thrombosis and Haemostasis Reserch (GTH), 2011 February, Wiesbaden, Germany.
- 13) Kaneko M, Yatomi Y, Ichinose A: Point-of-care assay of FXIII (13) activity by utilizing clot retraction reaction in clinical settings. International workshop Factor XIII - recent advances in the FXIII research at the 55th Annual Meeting Society of Thrombosis and Haemostasis Reserch (GTH), 2011 February, Wiesbaden, Germany.
- 14) Ichinose A: Relationship between FXIII (13) activity and cross-linked alpha2-plasmin inhibitor in patients with acquired hemophilia XIII (13). International workshop Factor XIII - recent advances in the FXIII research at the 55th Annual Meeting Society of Thrombosis and Haemostasis Reserch (GTH), 2011 February, Wiesbaden, Germany.
- (2) 国内学会
- 1) Ogawa Y, Uchiumi H, Yanagisawa K, Nojima Y, Souri M, Ichinose A: An acquired factor XIII/13 deficiency due to an inhibitor against FXIII/13 B subunit. 第73回日本血液学会学術集会, 名古屋; 2011年10月14-16日 (PS-2-71)
- 2) 一瀬白帝: 血液凝固第XIII/13因子の新機能と疾患における意義. 第73回日本血液学会学術集会 (シンポジウム6: 血栓止血学・血管生物学の最近の進歩), 名古屋; 2011年10月14-16日 (SY-6-4)
- 3) 惣宇利正善, 一瀬白帝: 生体内における細胞内凝固XIII因子Aサブユニットの新たな機能. 第84回日本生化学会大会シンポジウム [1S14p トランスグルタミナーゼ (タンパク質架橋化酵素)の進化と機能分化], 京都; 2011年9

月 21-24 日

- 4) 藤井法子, 惣宇利正善, 嶋 緑倫, 一瀬白帝: 補充した凝固第 13 因子(F13) 製剤の半減期短縮が認められた先天性 F13 欠損症複合ヘテロ接合体の新生児例. 日本血液学会第 165 回例会, 東京; 2011 年 2 月 5 日

### (3) 研究会

- 1) 惣宇利正善, 一瀬白帝: 凝固 XIII 因子 A サブユニット欠損マウスにおける血球の分化について. 山形大学医学部 実験動物セミナー第 22 回研究成果発表会, 山形; 2011 年 12 月 8 日
- 2) 惣宇利正善, 一瀬白帝: 血球の分化における凝固 XIII 因子 A サブユニットの関与について. 第 19 回山形分子生物学セミナー, 山形; 2011 年 11 月 16 日
- 3) 惣宇利正善, 一瀬白帝: 生体内における細胞内凝固 XIII 因子 A サブユニットの新たな機能. 第 4 回トランスグルタミナーゼ研究会&日本ポリアミン学会合同学術集会, 京都; 2011 年 9 月 20 日
- 4) 張 偉光, 惣宇利正善, 岩田宏紀, 一瀬白帝: 妊娠期の止血における凝固第 XIII 因子陽性細胞の存在意義. 第 9 回血液・血管オルビス, 東京; 2011 年 8 月 20-21 日
- 5) 一瀬白帝: 最近のトピックス. 第 4 回後天性 XIII(13)因子欠乏症研究会 基調講演, 京都; 2011 年 7 月 23 日
- 6) Ichinose A, Souri M; on behalf of the Japanese collaborative research group on “Acquired haemorrhaphilia due to factor XIII/13 deficiency”. Amounts of cross-linked  $\alpha$ 2-plasmin inhibitor decreased in patients with ‘haemorrhagic acquired factor XIII/13 deficiency’ and ‘acquired hemorrhaphilla XIII/13’. 第 11 回 TTM フォーラム学術集会, 東京; 2011 年 3 月 5 日
- 7) 金子 誠, 菅野信子, 鈴木明子, 田中亮子, 惣宇利正善, 矢富 裕, 一瀬白帝: 血餅退縮反応を用いた新しい迅速第 XIII 因子活性測定法. 第 11 回 TTM フォーラム学術集会, 東京; 2011 年 3

月 5 日

- 8) 一瀬白帝, 惣宇利正善: 後天性血友病 13 疑い症例における抗線溶因子の変動. 第 12 回 TTM フォーラム学術集会, 東京; 2012 年 3 月 10 日

## F. 研究発表 (研究分担者)

山本 正雅

### 1. 学会発表

#### (1) 国際学会

- 1) Kasahara K, Kaneda M, Miki T, Iida K, Suzuki H, Hara Y, Shimonaka M, Arai M, Kobayashi T, Ichinose A, Yamamoto N: Translocation of Fibrin and myosin into platelet membrane rafts is an important process for clot retraction via a functional property of GPIIb/IIIa. XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH2011) and 57th Annual SSC Meeting, July 23-28, 2011, Kyoto, Japan.

矢富 裕

### 1. 学会発表

#### (1) 国際学会

- 1) Kaneko M, Kanno N, Suzuki A, Tanaka R, Souri M, Yatomi Y, Ichinose A. A novel quick point of care test of coagulation factor XIII activity based on clot retraction in humans. XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH2011) and 57th Annual SSC Meeting, July 23-28, 2011, Kyoto, Japan.
- 2) Kaneko M, Yatomi Y, Ichinose A: Point-of-care assay of FXIII (13) activity by utilizing clot retraction reaction in clinical settings. International workshop Factor XIII - recent advances in the FXIII research at the 55th Annual Meeting Society of Thrombosis and Haemostasis Reserch (GTH), 2011 February, Wiesbaden, Germany.

Ther Apher Dial. 2011;15(4):A9. (2nd Best Poster Award 受賞)

丸山 征郎

1.論文発表

- 1) Sugiura S, Ishihara Y, Komatsu T, Hagiwara M, Tanigawa N, Kato Y, Mizutani H, Kawahara K, Maruyama I, Noguchi T, Matsushita K. Valproic acid increases susceptibility to endotoxin shock through enhanced release of high-mobility group box 1. Shock. 2011;36(5):494-500.

村田 幸平

1.学会発表

- 1) Murata K, Ikeda M, Souri M, Ichinose A: Unexplained post-operational bleeding in a patient with anti-factor XIII B subunit antibody. XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH2011) and 57th Annual SSC Meeting, July 23-28, 2011, Kyoto, Japan.

家子 正裕

1.学会発表

(1)国内学会

- 1) 内藤澄悦、家子正裕、他：血漿第 XIII 因子測定法の評価—抗原量測定と活性測定との比較—。第 12 回日本検査血液学会総会，平成 23 年 7 月、倉敷
- 2) 内藤澄悦、家子正裕、他：血漿凝固第 XIII 因子活性測定法の評価。第 45 回日本臨床検査医学会北海道支部総会。平成 23 年 11 月，旭川。

花房 則男

1.論文発表

- 1) Hanafusa N. Theoretical basis of pathogenic substance removal during plasmapheresis. Ther Apher Dial. 2011;15(5):421-30.

2.学会発表

(1)国際学会

- 1) 第 8 回国際アフエレシス学会 (2011 年 9 月 : ウィーン) Hanafusa N, Noiri E, Kaneko M, Yatomi Y, Ichinose A, Fujita T. Removal of Coagulation Factor XIII during Immunoabsorption Plasmapheresis.

石田 文宏

1.学会発表

(1)国際学会

- 1) Ishida F, Okubo K, Ito T, Okumura N, Souri M, Ichinose A: Discrepancy between activity and antigen levels of factor (F) XIII concentrates in hemorrhagic acquired FXIII deficiency due to its autoantibody (P-MO-204). XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH2011) and 57th Annual SSC Meeting, July 23-28, 2011, Kyoto, Japan.

嶋 緑倫

1.論文発表

- 1) Shibata M, Nakagawa T, Akioka S, Giddings JC, Kanehiro H, Matsumoto T, Ogiwara K, Yada K, Shima M. Hemostatic Treatment Using Factor VIII Concentrates for Neutralizing High-Responding Inhibitors Prior to CVAD Insertion for Immune-Tolerance Induction Therapy. Clin Appl Thromb Hemost. 2011; in press.
- 2) Yada K, Nogami K, Ogiwara K, Shibata M, Shima M. Effects of anti-factor VIII inhibitor antibodies on factor VIIa/tissue factor-catalysed activation and inactivation of factor VIII. Thromb Haemost. 2011;105(6): 989-98.

F. 研究発表 (研究協力者・主治医)

内海 英貴

1.学会発表

- 1) 小川孔幸, 内海英貴. An acquired factor XIII/13 deficiency due to an inhibitor against FXIII/13 B subunit. 第 73 回日本血液学会学術集会, 名古屋; 2011 年 10 月. 臨床血液. 2011; 52(9) : 1279.

和田 秀穂

1.学会発表

- 1) 松本るい, 和田秀穂, 杉原 尚, 惣宇利正善, 一瀬白帝: 血小板減少症の経過観察中に先天性第 XIII B サブユニット欠損症で、後天的に A サブユニットの低下、同種抗体を認めた MDS の 1 例. 第 51 回日本血液学会中国四国地方会, 2012 年 3 月 3 日

小杉 智

1.学会発表

- 1) Nagate Y, Kosugi S, Nakata S, Kotake T, Kida T, Take H, Souri M, Katagiri S, Ichinose A: Successful rituximab-treatment of two patients with acquired hemorrhaphilia 13 (hemorrhagic acquired factor 13 deficiency due to its autoantibodies) (P-MO-531). XXIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH2011) and 57th Annual SSC Meeting, July 23-28, 2011, Kyoto, Japan.

小池 道明

1.学会発表

- 1) 小池道明, 筒井深雪, 八幡悠里子. 人工股関節置換術後出血ショックと DIC を合併した第 13 因子低下症. 第 28 回静岡県血液凝固疾患研究会, 2011 年 7 月 30 日

G. 知的所有権の取得状況
---------------

1. 特許取得

特許 4671823 血液凝固因子の不活性化及び血液凝固因子 (嶋緑倫; 奈良医大教授)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



第3回(2011年度)『後天性血友病 XIII(13)』についての全国アンケート』集計 2012.01.19 現在

アンケート送付先		送付数	宛名不明 該当部門なし	実送付数	回答(通)	回答率	あり (件)	なし (件)
県立病院	皮膚科	102	2	100	23	23.0%	1	22
	整形外科	108	1	107	10	9.3%	0	10
	救急部	121	4	117	12	10.3%	0	12
国立病院	皮膚科 ※1	100	1	99	22	22.2%	0	22
	整形外科 ※2	117	1	116	24	20.7%	0	24
	救急部	138	5	133	17	12.8%	0	17
大学病院	皮膚科	127	2	125	46	36.8%	1	45
	整形外科	132	2	130	29	22.3%	0	29
	救急部	136	2	134	19	14.2%	2	17
個人 (班員 21名含む)	(血液学)	822	8	814	140	17.2%	9	134
その他班員		16	0	16	1	6.3%	0	1
合計		1,919	28	1,891	343	18.1%	13 ※5	333

回答件数の中に ※1 精神科1件含む ※2 内科1件含む ※5 複数回答を含む

アンケート送付先		送付数	宛名不明 該当部門なし	実送付数	回答(通)	回答率	あり (件)	なし (件)
皮膚科 ※3		329	5	324	91	28.1%	2	89
整形外科 ※4		357	4	353	63	17.8%	0	63
救急部		395	11	384	48	12.5%	2	46
個人(班員 21名含む)	(血液学)	822	8	814	140	17.2%	9	134
その他班員		16	0	16	1	6.3%	0	1
合計		1,919	28	1,891	343	18.1%	13 ※5	333

回答件数の中に ※3 精神科1件含む ※4 内科1件含む ※5 複数回答を含む

図書カード送付先		送付数	辞退者数
県立病院	皮膚科	23	
	整形外科	10	
	救急部	12	
国立病院	皮膚科	22	
	整形外科	22	2
	救急部	14	3
大学病院	皮膚科	46	
	整形外科	27	2
	救急部	19	
個人 (班員 21名含む)	(血液学)	132	8
その他班員		1	
合計		328	15

第3回(2011年度)後天性血友病XIIIについての全国アンケート 症例ありの回答のまとめ(1)

2012.1.19現在

No.	②出血時間	③F13測定	④ 性別、年齢、基礎疾患	⑤F13値	⑥ その他の測定値	⑦ 出血症状	⑧ 治療	⑨ その他
1	_____	_____	女 41才	_____	a.F13抗原量 (44%) a.F13抗原量 (29%) b.Fibrinogen量 (302 mg/dl) 測定方法 ( ) d.FDP (29.3 µg/ml)	出血部位(1) f.その他: 四肢皮膚、回腸末端	薬剤 (プレドニゾロン 50mg/日) 効果・予後 c.治療中	皮膚生検では、HE上 leukocytoclastic vasculitis を示す像(+) ただし、蛍光抗体直接法では血管壁に免疫グロブリン、補体の沈着は確認されず
2	6分	有	男 61才 (拡張型心筋症、 肝硬変疑い)	a. 出血初発時(投与前) 活性値(69%)	b.Fibrinogen量 (454 mg/dl) 測定方法 ( ) d.FDP (14 µg/ml)	出血部位(1) f.その他: 潰瘍部 出血部位(2) a.下肢  出血の誘因 e.その他: ガーゼ交換  その他:ウー징様出血 下肢 うっ滞性皮膚炎に、広汎な皮下血腫→潰瘍	_____	治療予定:ワーファリン併用中→中止→INR 1.2、ただし PT 77%  したたりおちるようウー징あり
3	_____	無	男 46才 (アルコール依存症)	_____	b.Fibrinogen量 (400 mg/dl) 測定方法 ( ) d.FDP (10.2 µg/ml) e.D-dimer (5.3 µg/ml)	出血部位(1) b.皮下  出血部位(2) a.下肢  その他:皮下出血	_____	これまで意識していなかった病態のため、鑑別、検査、治療についても不十分であったと考えている  今後の治療時には役立てていきたい
4	_____	有	女 43才 (子宮筋腫)	a. 出血初発時(投与前) 活性値(47%) b. 止血時(投与後) 活性値(59%) c. 現在/直近(投与前) 活性値(78%)抗原量	b.Fibrinogen量 (778 mg/dl) 測定方法 ( ) e.D-dimer (6.2 µg/ml)	出血部位(1)d.腹腔  出血部位(2) e.その他:術後出血  出血の誘因 b手術: 腹式単純子宮全摘手術	薬剤 (フィブログミンP) 使用期間 (2日) 処置の期間 (7日) 効果・予後 (止血が得られた)	_____
5	_____	有	男 32才 (褥瘡、精神遅滞性精神病)	a. 出血初発時(投与前) 活性値(45%) b. 止血時(投与後) 活性値(83%) c. 現在/直近(投与前) 活性値(58%)抗原量	b.Fibrinogen量 (422 mg/dl) 測定方法 ( ) d.FDP (6 µg/ml)	出血部位(1) b.皮下  出血の誘因 b手術: 右坐骨部褥瘡、術後出血	薬剤 (フィブログミンP) 薬剤の使用期間 (5日) 処置の期間 (1ヶ月以上間歇的に継続中) 効果・予後 (止血が得られた、治療中出血のくり返しあり)	_____
6	_____	無	_____	_____	_____	_____	_____	_____

第3回(2011年度)後天性血友病XIIIについての全国アンケート 症例ありの回答のまとめ(2)

No.	②出血時間	③F13測定	④性別、年齢、基礎疾患	⑤F13値	⑥その他の測定値	⑦出血症状	⑧治療	⑨その他
7	—	無	—	—	—	—	—	—
8	—	無	—	—	—	—	—	—
9	—	有	女 56才 (多発脳出血)	a. 出血初発時(投与前) 活性値(109%)	b.Fibrinogen量(417 mg/dl) 測定方法(トロンビン時間) c. $\alpha_2$ PI活性(140.5%) d.FDP(4.6 $\mu$ g/ml) e.D-dimer(20 $\mu$ g/ml) f.PIC(1.4 $\mu$ g/ml)	出血部位(1) e.頭蓋内 出血部位(2) d.頭部 出血の誘因 eその他; 不明	—	原因の特定されない多発脳出血例
10	—	有	女 35才 (妊娠 絨毛下血腫)	a. 出血初発時 抗原量(45%) b. 止血時 抗原量(56%) c. 現在/直近 抗原量(50%)	a.F13インヒビター(無) b.Fibrinogen量(433 mg/dl) c. $\alpha_2$ PI活性(123.3%) e.D-dimer(70.7 $\mu$ g/ml) f.PIC(170.2-4.5 $\mu$ g/ml)	出血の誘因 d.妊娠/分娩; 絨毛 下血腫	薬剤(無治療)	FXIII欠乏症のヘテロの可能性
11	—	有	男 50才	a. 出血初発時 抗原量(117%)	c. $\alpha_2$ PI抗原量(114%) d.FDP(4.7 $\mu$ g/ml) f.PIC(0.2 $\mu$ g/ml)	出血部位(1) a.筋肉内 出血部位(2) c.上肢 出血の誘因 a.外傷 その他: 一過性 右腕全体に皮下 出血斑	—	物理的に血管を損傷したと考えた 機械工
12	—	有	男 43才 (家族性大腸腺腫 症)	a. 出血初発時 抗原量(95.5%)	b.Fibrinogen量(150 mg/dl) c. $\alpha_2$ PI活性(164%) $\alpha_2$ PI抗原量(104%) d.FDP(1.4 $\mu$ g/ml) f.PIC(0.4 $\mu$ g/ml)	出血部位(1) f.その他; 消化管 出血の誘因 b.手術 その他: 後出血 10日ぐらい 内視 鏡処置にて出血 輸血している	—	軽度の血小板機能障害 腺腫による線溶系因子の放出と考 えている
13	—	有	女 49才 (大理石病)	a. 出血初発時(投与前) 活性値(83%)	b.Fibrinogen量(535 mg/dl) 測定方法(トロンビン時間) d.FDP(19.8 $\mu$ g/ml) e.D-dimer(8.3 $\mu$ g/ml) f.PIC(2.8 $\mu$ g/ml)	出血部位(1) a.筋肉内 b.皮下 出血部位(2) a.下肢 c.上肢 出血の誘因 eその他; 採血、静 脈路確保などの刺入部 その他: 臍部からの動脈血採決 後、血腫の増大(左臀部 出血)、左右の大腿の明らかな太 さの差を認めた	—	FVIII因子低下に伴うもの

アンケート	送付数	回答	回答率
1回目(2011.12.19)	44	15	34.1%
2回目(2011.12.27)	44	4	9.1%
3回目(2012.01.16)	44	11	25.0%