

- 一, 松本 智子, 柴田 優, 嶋 緑倫 第 33 回 日本血栓止血学会 4 月 24 日 鹿児島市
- 13) 血友病治療ガイドライン: 実践と今後の方向性 嶋 緑倫 第 113 回 日本小児科学会 4 月 24 日 盛岡市
- 14) Expression of coagulation factors from murine iPS-derived liver cells Tatsumi K, Sakurai Y, Ohashi K, Kasuda S, Kato J, Okano T, Shima M American Society of Gene & Cell Therapy, 13th Annual Meeting 5 月 22 日 Washington DC, USA
- 15) Towards standardization of clot wave form analysis Report of working party Shima M 56th Annual SSC Meeting 5 月 24 日 Cairo, Egypt
- 16) 後天性止血・凝固異常と輸血療法 「後天性血友病の診断と治療」 嶋 緑倫 第 58 回 日本輸血・細胞治療学会 5 月 28 日 名古屋市
- 17) 小児出血性疾患の診療 嶋 緑倫 第 152 回 大阪小児科医会学術講演会 5 月 29 日 大阪市
- 18) 血友病の診断と治療—最近の動向を踏まえて 嶋 緑倫 京滋小児血友病研究会 6 月 12 日 京都市
- 19) 肝細胞様分化 iPS 細胞における血液凝固関連因子発現 辰巳 公平, 櫻井 嘉彦, 粕田 承吾, 大橋 一夫, 岡野 光夫, 加藤 順子, 嶋 緑倫 第 17 回 肝細胞研究会 6 月 19 日 秋田市
- 20) Dynamics of Plasma Factor VIII during the Continuous Infusion of Factor VIII Concentrates in Patients with Hemophilia A Nishiya K, Tanaka I, Nogami K, Sakurai Y, Shibata M, Matsumoto T, Shima M 2010 East Asia Haemophilia Forum 6 月 20 日 Taipei, Taiwan
- 21) 産婦人科、小児科領域の出血性疾患～後天性血友病を中心に 嶋 緑倫 第 20 回 日本産婦人科・新生児血液学会 6 月 26 日 浜松市
- 22) Latex 法による新規 vonWillebrand 因子測定法の検討 松本 智子, 野上 恵嗣, 荻原 建一, 嶋 緑倫 第 11 回 日本検査血液学会 7 月 24 日 東京都
- 23) ベネフィクスの適正使用を国内外の臨床経験から考える 嶋 緑倫 ベネフィクス国内使用状況 ベネフィクス発売記念全国講演会 7 月 31 日 大阪市
- 24) 凝固波形解析を利用した止血血栓モニタリング 嶋 緑倫 シスメックス株式会社社内報告講演会 8 月 5 日 神戸市
- 25) 後天性血友病の診断と治療 嶋 緑倫 第 62 回 神奈川血液研究会 9 月 4 日 横浜市
- 26) 先天性血友病 A インヒビター患者の活性型プロトロンビン複合体製剤不応例における T F P I の関与 荻原 健一, 野上 恵嗣, 南博明, 田中 一郎, 松本 智子, 嶋 緑倫 第 72 回 日本血液学会 9 月 24 日 横浜市
- 27) Thrombin generation and genotyping as predictors of clinical manifestation in hemophilia A patients Yada K, Shibata M, Nogami K, Ogiwara K, Matsumoto T, Yoshioka A, Shima M 第 72 回 日本血液学会 9 月 24 日 横浜市
- 28) Dynamics of plasma factor VIII during the continuous infusion of factor VIII with hemophilia A Nishiya K, Tanaka I, Nogami K, Shibata M, Sakurai Y, Matsumoto T, Shima M 第 72 回 日本血液学会 9 月 24 日 横浜市
- 29) Novel approach for cell and gene therapy of hemophilia B based on a creation of alter ego Tatsumi K, Ohashi K, Tateno C, Nakai H, Nakai H, Yoshizato K, Shima M, Okano T 第 72 回 日本血液学会 9 月 24 日 横浜市
- 30) 全血流動状況下での血栓形成における固相化第 VIII 因子の機能 土井 政明, 志田 泰明, 松井 英人, 杉本 充彦, 嶋 緑倫 第 72 回 日本血液学会 9 月 24 日 横浜市
- 31) 後天性凝固異常症の病態と治療: 後天性血友病を中心に 嶋 緑倫 第 72 回 日本血液学会 9 月 24 日 横浜市
- 32) Development of a Novel Approach for Cell and Gene Therapy of Hemophilia B based on a Creation of Alter Ego 辰巳 公平, 大橋 一夫, 立野 知世, 中井 宏之, 吉里 勝利, 嶋 緑倫, 岡野 光夫 第 72 回 日本血液学会 9 月 24 日 横浜市
- 33) トロンビン生成および遺伝子変異の血友病 A 患者臨床フェノタイプ評価における有用性 矢田 弘史, 野上 恵嗣, 荻原 建一, 松本 智子, 柴田 優, 嶋 緑倫 第 72 回 日本血液学会 9 月 24 日 横浜市
- 34) 血友病診療施設を対象としたサーベイランスによる第 VIII 因子活性値測定の実態調査 稲葉 浩, 篠澤 圭子, 天野 景裕, 花房 秀次, 山崎 雅英, 表 美香, 酒井 道生, 榎本

- 誠, 高木 義弘, 山崎 哲, 瀧 正志,  
矢富 裕, 金子 誠, 竹谷 秀之, 松本  
智子, 嶋 緑倫, 藤井 輝久, 金子 正裕,  
内藤 澄悦, 松本 剛史, 池尻 誠, 福武  
勝幸 第 72 回 日本血液学会 9 月 25 日  
横浜市
- 35) Acquired hemophilia A Shima M 6th  
Congress of the Asia Pacific Society on  
Thrombosis and Haemostasis 10 月 13 日  
Bali, Indonesia
- 36) 海外から見たわが国の血友病医療 嶋 緑  
倫 第 5 回 日本血栓止血学会学術標準化委  
員会シンポジウム 10 月 30 日 東京都
- 37) A haemophilia patient with inhibitors who  
became ambulant after physio-  
therapy under cover of bypassing agents  
Kajiwara M, Shima M, Yoshioka A  
9th Novo Nordisk Symposium on  
Haemostasis Management 11 月 15 日  
Barcelona, Spain
- 38) 血液凝固第 IX 因子産生責任細胞の同定 ~  
血友病 B の細胞治療確立にむけて~ 辰巳  
公平, 大橋 一夫, 立野 知世, 吉里 勝利,  
嶋 緑倫, 岡野 光夫 第 37 回 日本臓  
器保存生物医学会 11 月 20 日 新潟市
- 39) Procoagulant Activity of Antifibrinolytic  
Agents; A Novel Hemostatic Mechanism of  
Tranexamic Acid and Epsilon-  
Aminocaproic Acid )Ogiwara K, Nogami  
K, Nishiya K, Tsujii N, Shima M 52th  
American Society of Hematology Annual  
Meeting and Exposition 12 月 4 日  
Orland, USA
- 40) Determination of coagulation functions and  
inhibitory mechanisms in acquired  
hemophilia A with type 1 and type 2  
inhibitors Matsumoto T, Nogami K,  
Ogiwara K, Tsujii N, Shima M 52th  
American Society of Hematology Annual  
Meeting and Exposition 12 月 6 日  
Orland, USA
- 41) Tissue Factor Pathway Inhibitor Causes  
Unresponsiveness to Activated Pro-  
thrombin Complex Concentrates for  
Hemophilia A Patients with Inhibitors  
Ogiwara K, Nogami K, Tanaka I, Nishiya  
K, Tsujii N, Shima M 52th American  
Society of Hematology Annual Meeting and  
Exposition 12 月 6 日 Orland, USA
- 42) インヒビターの基礎と臨床: 発生機序からみ  
た臨床応用の可能性 嶋 緑倫 第 52 回  
日本小児血液学・第 26 回 日本小児がん学  
会・第 8 回 日本小児がん看護学会・第 15  
回 財団法人がんの子供を守る会 12 月 17  
日 大阪市
- (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  
特許 4671823 血液凝固因子の不活性  
化及び血液凝固因子
  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：心臓血管外科手術における出血と第 13 因子の関連性

研究分担者 川前金幸 山形大学医学部麻酔科学講座 教授

研究要旨

胸部大動脈瘤、腹部大動脈瘤、心臓弁膜症などの手術では、大量出血でコントロールに難渋する症例がある。本研究では、大量出血が予測される症例において、13 因子のかかわりについて検討する。現在、研究は進行中であり、最終結論を提出するには至っていない。

A. 研究目的

心臓血管外科手術において、胸部大動脈瘤、腹部大動脈瘤、心臓弁膜症などの手術では、人工心肺装置を使用することもあって、大量出血で止血コントロールに難渋する症例がある。凝固因子が体外循環等でかなり消費されることはすでに理解されているが、第 13 因子に関する報告はない。本研究では、特に大量出血が予測される人工心肺を使用する大血管手術において出血量と 13 因子の関連性について検討した。

B. 研究方法

大血管手術を受ける患者を対象とする。第 13 因子の活性を、麻酔導入後、人工心肺中、人工心肺離脱後、手術終了後の 4 点で測定し、術中の出血量との相関を検討する。また、同時に TEG(thromboelastogram)を測定し、消費される因子について検討する。

(倫理面への配慮)

家族に同意書で、説明し同意をとる。

C. 研究結果

現在、進行中である。

D. 考察

E. 結論

F. 健康危険情報

特に問題はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

(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

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：後天性血友病 XIII(13)の臨床研究

研究分担者 重松 宏 東京医科大学血管外科 主任教授

研究要旨

目的：腹部大動脈瘤（AAA）に伴う消費性凝固障害は数%にみられ、周術期の出血性合併症の原因となり、AAA の術前検査として凝固線溶機能の測定は必須である。また、消費性凝固障害を呈していない AAA 例においても分子マーカーレベルでは凝固線溶亢進状態を認める。そこで、AAA の凝固線溶系における XIII 因子の状態を検索し、手術時の出血性合併症に及ぼす影響について検討する。

方法：AAA の術前、術後検査として、血小板数、TAT、D-dimer、fibrinogen、FDP、XIII 因子を測定し、周術期の出血量、輸血量に及ぼす影響について検討する。また、血管内治療施行例についても同様に検索し、血栓化に及ぼす影響についても検討する。

A. 研究目的

腹部大動脈瘤（AAA）に伴う消費性凝固障害は数%にみられ、周術期の出血性合併症の原因となり、AAA の術前検査として凝固線溶機能の測定は必須である。また、消費性凝固障害を呈していない AAA 例においても分子マーカーレベルでは凝固線溶亢進状態を認める。そこで、AAA の凝固線溶系における XIII 因子の状態を検索し、手術時の出血性合併症に及ぼす影響について検討する。

B. 研究方法

AAA の術前、術後検査として、血小板数、TAT、D-dimer、fibrinogen、FDP、XIII 因子を測定し、周術期の出血量、輸血量に及ぼす影響について検討する。また、血管内治療施行例についても同様に検索し、血栓化に及ぼす影響についても検討する。

（倫理面への配慮）

C. 研究結果

D. 考察

E. 結論

F. 健康危険情報

G. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

（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
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：腹部外科術後原因不明出血患者における後天性血友病 XIII(13)の実態調査

研究分担者 池田 正孝 大阪大学大学院 外科学講座消化器外科学 助教

研究要旨

後天性 FXIII 欠損症は原因不明の異常出血の原因となる。本研究は腹部外科術後の原因不明の異常出血の原因として後天性 FXIII 欠損症がどの程度関与しているかを調査し診断方法・治療方法の確立を目的としている。腹部外科術後の原因不明の異常出血を認めた患者を対象とし、FXIII 活性、インヒビター活性等を測定し原因検索を行う。平成 22 年度は当院での腹部手術後原因不明異常出血患者は認めず、次年度も引きつづき本研究を継続する予定である。

A. 研究目的

凝固 XIII 因子(FXIII)は、フィブリンを安定化する酵素であり、その先天性欠損症の主症状は異常出血である。家族歴、既往歴のない重篤な出血症状と FXIII の著減が認められる症例が増加しつつあり、本研究代表者らは既に 10 数例をまとめている。しかし、FXIII 欠乏状態は、PT や aPTT などの凝固スクリーニング検査では検出できないし、従来のクロット溶解試験では検出できないことが多いので、多数の症例が見逃されている可能性が高い。そこで、腹部外科術後の原因不明の後天性 FXIII 欠損症(後天性血友病 XIII 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が本研究の目的である。

B. 研究方法

大阪大学消化器外科で手術を受けた患者で以下の条件を満たす患者を対象にスクリーニング検査を行う。

1. 出血性素因の家族歴・既往歴がない
2. 血小板減少・機能低下、PT や aPTT の延長を認めない
3. 原因不明の皮下出血・筋肉内出血、術後出血
4. 通常の止血法により止血されない

スクリーニング検査内容

患者血漿の FXIII 因子活性。対照正常血漿と 1 : 1 混合して、37℃ 2 時間インキュベート後の残存 FXIII 因子活性。血漿および血清中の  $\alpha_2$ -Plasmin Inhibitor ( $\alpha_2$ PI)活性あるいは抗原量。

(倫理面への配慮)

本臨床試験に関与する全ての者は「世界医師会ヘルシンキ宣言」、「疫学研究に関する倫理指針」および「臨床研究に関する倫理指針」に従う。試験登録は連結可能匿名化を行い、個人情報を保護する。

C. 研究結果

平成 22 年度阪大消化器外科においてスクリーニング対象となるような術後出血症例は認められなかった。

D. 考察

今回の検討では本試験のスクリーニング対象となる原因不明の術後異常出血を認める患者がいなかった。

E. 結論

今後も術後原因不明異常出血発生患者に

において後天性 FXIII 欠損症が関与していないか調査を続ける予定である。

F. 健康危険情報  
特記すべきものなし

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。

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。

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。

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。

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

膝液漏 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。

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膝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

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 10 症例 3 例で活性、抗原量の低下を認めた。低下例はいずれも入院加療した。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、さらに低下し、第 XIII 因子製剤の投与で活性および出血症状の改善を認めた。最近の *in vitro* での結果の報告から、インヒビター陽性者のバイパス療法時に第 XIII 因子製剤の併用の有効性の有無については今後検討すべきと考えた。また、患者の母親も第 XIII 因子活性が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 因子のかかわりについて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、出血症状に第 XIII 因子がかかわっているか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はすでに知られている。

今回、小児期の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（10 例）、血友病（9 例）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）

検査項目は通常の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での検討

10 例中 3 例で第 XIII 因子の低下を認めた。低下例 3 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 因子が関わっていた（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

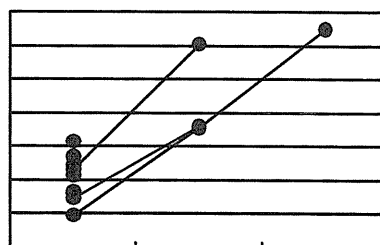


図 1 F-XIII の値と F-XIII 製剤投与後の変化

（14%）を認め第 XIII 因子製剤の投与をして著効を得た。その後、出血時には数回第 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）。また、患者、健常人血漿を用いて、それぞれを混合して XIII 因子活性を測定し

た。その結果より、活性を抑制する抗体の存在は否定的であった。インヒビター消失後の出血はよくコントロールされた。

## ② パルボウイルス B19 感染時の出血症状

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。

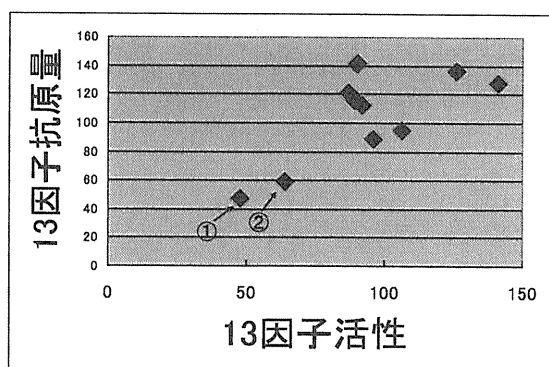


図 2 血友病児の第 XIII 因子 (① 患児 ② 母親)

## 2) 血友病での第 XIII 因子活性と抗原量

出血症状のないときの 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 1 L 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。健常者血漿との混合試験よ

り抗体の存在は否定的であった。そのことは第 XIII 因子製剤の投与での活性、臨床症状の改善もそれを支持するものと考えた。また、最近、活性型 VII 因子製剤と第 XIII 因子製剤の併用が凝固能をより改善するとの報告 (C J Rea et al. J Thrombo Haematost 2011;9:510-6.) があり、臨床経過はそれを支持するものであった。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 因子が出血の増悪に関与したと思われた症例を見出した。インヒビター陽性例用でのバイパス製剤使用時に第 XIII 因子製剤の有効性の検討は今後必要と思われた。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る。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：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。

#### 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

#### 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%

#### 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

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 X III 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 X III 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 X III 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 X III 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 X III 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、ルチーンに凝血的検査を施行している。今回、X III 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 X III 因子活性は 27-108%（平均 70.7%）、非出血時の第 X III 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 X III 因子活性を検討した。出血時に X III 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. 研究成果の刊行に関する一覧表

平成22年度 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
<u>Ichinose A, Souri M; on behalf of the Japanese collaborative research group on “Acquired haemorrhaphilia due to factor XIII deficiency”</u>	As many as 12 cases with haemorrhagic acquired factor XIII deficiency due to its inhibitors were recently found in Japan.	Thromb Haemost.	105(5):	in press	2011
<u>Ishida F, Okubo K, Ito T, Okumura N, Souri M, Ichinose A.</u>	Spontaneous regression of the inhibitor against the coagulation factor XIII A subunit in acquired factor XIII deficiency.	Thromb Haemost.	104(6):	1284-5.	2010
一瀬 白帝	後天性血友病 XIII(13) (出血性後天性凝固第13因子欠乏症)とは？	日本内科学会雑誌	99(8)	1934-43.	2010



一瀬 白帝	炎症と凝固第XIII(13)因子(基礎編); 第XIII(13)因子と炎症性タンパク質、細胞とのクロストーク.	Coagulation & Inflammation	4(2)	1-8.	2010
一瀬 白帝	血液凝固と凝固制御.	臨床検査	印刷中	印刷中	2011
一瀬 白帝	後天性血友病XIII/13と出血性後天性第13因子欠乏症.	山形医学	印刷中	印刷中	2011
Madoiwa S, Tanaka H, Nagahama Y, Dokai M, Kashiwakura Y, Ishiwata A, Sakata A, Yasumoto A, Ohmori T, Mimuro J, <u>Sakata Y.</u>	Degradation of cross-linked fibrin by leukocyte elastase as alternative pathway for plasmin-mediated fibrinolysis in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation.	Thromb Res.	in press	in press	2011
Mimuro J, Mizuta K, Kawano Y, Hishikawa S, Hamano A, Kashiwakura Y, Ishiwata A, Ohmori T, Madoiwa S, Kawarasaki H, <u>Sakata Y.</u>	Impact of acute cellular rejection on coagulation and fibrinolysis biomarkers within the immediate post-operative period in pediatric liver transplantation.	Pediatr Transplant.	14(3)	369-76.	2010

平成23年度 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
嶋 緑倫	血友病、von Willebrand病	日本血液学会	血液専門医テキスト	南江堂	東京都	2011	386-389 391-393
嶋 緑倫	後天血友病・後天性 von Willebrand病の診断と治療	日本血栓止血学会	わかりやすい血栓と止血の臨床	南江堂	東京都	2011	91-95

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
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.	107(3)	in press [Epub ahead of print]	2012
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.	95(1)	47-50	2012
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.	9(7)	1404-6.	2011

Ichinose A.	Hemorrhagic acquired factor XIII (13) deficiency and acquired hemorrhaphilia 13 revisited.	Semin Thromb Hemost.	37(4)	382-8.	2011
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.	105(5)	925-7.	2011
菅原宏文, 鈴木宗三, 惣宇利正善, 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	29(2)	37-44.	2011
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	12(2)	161-75.	2011
一瀬白帝	血液凝固と凝固制御機構.	臨床検査	55(4)	328-39.	2011
一瀬白帝	TAFI (thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor).	International Review of Thrombosis	5(4)	270-3.	2010
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 Haemost.	104(6)	1284-5.	2010
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	炎症と凝固第 XIII(13)因子(基礎編); 第 XIII(13)因子と炎症性タンパク質、細胞とのクロストーク.	Coagulation & Inflammation	4(2)	1-8.	2010
一瀬白帝	後天性血友病 XIII(13) (出血性後天性凝固第 13 因子欠乏症)とは?	日本内科学会雑誌	99(8)	1934-43.	2010

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
Madoiwa, S., Kobayashi, E., Kashiwakura, Y., Sakata, A., Yasumoto, A., Ohmori, T., Mimuro, J., Sakata, Y.	Immune response against serial infusion of factor VIII antigen through an implantable venous access device system in haemophilia A mice.	Haemophilia.	in press		2012
Dokai, M., Madoiwa, S., Yasumoto, A., Kashiwakura, Y., Ishiwata, A., Sakata, A., Makino, N., Ohmori, T., Mimuro, J., Sakata, Y.	Local regulation of neutrophil elastase activity by endogenous $\alpha_1$ -antitrypsin in lipopolysaccharide-primed hematological cells.	Thromb Res.	128.	283-292.	2011
Madoiwa, S., Tanaka, H., Nagahama, Y., Dokai, M., Kashiwakura, Y., Ishiwata, A., Sakata, A., Yasumoto, A., Ohmori, T., Mimuro, J., Sakata, Y.	Degradation of cross-linked fibrin by leukocyte elastase as alternative pathway for plasmin-mediated fibrinolysis in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation.	Thromb Res.	127	349-355	2011
鈴木明子, 菅野信子, 金子 誠.	技術講座 血液 血液凝固第XIII因子測定法.	検査と技術	39	277-282	2011
菅野信子, 金子 誠, 鈴木明子, 矢 富 裕.	ベリクロームFXIII (Berichrom FXIII)を用いた血液凝固第XIII因子活性測定 全自動血液凝固測定装置 CS-2000iでの基礎的検討と他機種での比較.	Sysmex Journal	34	72-80	2011
Hanafusa N.	Theoretical basis of pathogenic substance removal during plasmapheresis.	Ther Apher Dial.	15 (5)	421 - 30	2011
Hanafusa N, Aozasa N, Fujita T.	A patient whose factor XIII level was decreased by double filtrate plasmapheresis and successfully recovered by infusion of factor XIII concentrate.	Ther Apher Dial.	14(4)	432 - 3	2010