

20123/153A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

診断困難な（原因不明の）出血性後天性
凝固異常症の総合的診療指針の作成
に関する研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 一瀬白帝

平成25(2013)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	17
惣宇利正善 山形大学医学部 分子病態学 准教授	
尾崎 司 山形大学医学部 分子病態学 助教	
松下 正 名古屋大学医学部附属病院 輸血部 教授	
浦野 哲盟 浜松医科大学 医生理学 教授	
IV. 班会議	29
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	31
VI. 参考資料	61

I. 研究班 班員名簿

診断困難な（原因不明の）出血性後天性凝固異常症の総合的診療指針の作成 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	准教授
	尾崎 司	山形大学医学部 分子病態学	助 教
	松下 正	名古屋大学医学部附属病院 輸血部	教 授
	浦野 哲盟	浜松医科大学 医生理学	教 授
研 究 協 力 者	山本 正雅	奥羽大学薬学部 生化学	准教授
	矢富 裕	東京大学医学部附属病院 検査部	教 授
	丸山 征郎	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 システム血栓制御学	特任教授
	小林 隆夫	浜松医療センター	院 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	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 検査医学	准教授
	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講座	教 授
	宮田 茂樹	国立循環器病研究センター 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
	湯川 真生	近畿大学医学部奈良病院 外科	准教授
	池田 正孝	国立病院機構 大阪医療センター 外科	医 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	国立病院機構 仙台医療センター 血液内科	医 長
	黒澤 秀光	獨協医科大学 小児科学	准教授
	朝倉 英策	金沢大学附属病院 高密度無菌治療部	准教授
	柏木 浩和	大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科	講 師
	日笠 聡	兵庫医科大学 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
	内場 光浩	熊本大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部	助 教
	毛利 博	藤枝市立総合病院	事業管理者（院長）
	岡村 孝	久留米大学 内科学講座 血液・腫瘍内科	教 授
	岡本 好司	北九州市立八幡病院 消化器・肝臓病センター 外科	センター長、外科主任部長

Ⅱ. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業))

総括研究報告書

診断困難な (原因不明の) 出血性後天性凝固異常症の総合的診療指針の作成

研究代表者 一瀬 白帝 山形大学医学部 教授

研究要旨

人口の高齢化と共に増加しつつある出血性後天性凝固異常症は、一般凝固検査でスクリーニングが容易なものと困難なものに分類され、前者は比較的容易に診療可能であるが、後者は臨床現場では原因不明の出血とされ易い。そこで、後者の実態を初めて調査して、特別精密検査により迅速に診断し、的確に治療するアルゴリズムを構築して、本疾患群の総合的診断基準と治療指針を作成することが本研究の目的である。

平成24年度の本研究は、代表者1名、分担者4名、協力者27名の体制で実施した。調査活動を広報し、全国アンケート調査で症例の発掘/集積を開始して、基礎疾患の同定、抗体の検出、作用機序の同定、新しい凝固因子抗体検査法の開発等を行った。平成25年2月13日現在で22例とその家族についてコンサルテーションと種々の検査を行って診断、治療を実施した。また、平成23年7月に、特に後天性血友病XIII(13)の治療に不可欠なXIII(13)因子濃縮製剤の保険適応外申請を提出しており、平成24年12月の厚生労働省担当部署の問合せに対応して、XIII(13)因子濃縮製剤の投与量についての緊急調査(メールアンケート)を実施して回答した。

2年目の平成25年度は、広報の範囲を拡大して更に多くの症例を集積し、症例ごとに検査、診断、治療の最適化を試みる。研究終了時に、蓄積した経験と集積したデータを元に、検査、診断、治療に関する指針を作成する予定である。

なお、本研究の特別精密検査は、山形大学医学部倫理委員会の承認と主治医が症例や家族から同意文書を得て実施している。

研究分担者

(氏名、所属研究機関名及び職名)

惣宇利 正 善

山形大学医学部 准教授

尾 崎 司

山形大学医学部 助教

松 下 正

名古屋大学医学部附属病院 教授

浦 野 哲 盟

浜松医科大学 教授

治療を開始するアルゴリズムを構築して、本疾患群全体の総合的診断基準と治療指針を作成することを目的とする。

具体的には、第一段階の目標である、以下の4項目の実現を目標とする。

- 1) 出血性後天性凝固異常症を診断容易な疾患と診断困難な疾患に分類し、確定診断に至るアルゴリズムを作成する。
- 2) 出血性後天性凝固異常症の実態を明らかにする。
- 3) 出血性後天性凝固異常症の総合的診断基準と治療指針を作成する。
- 4) 総合的診断基準と治療指針を全国に発信し、症例の発見を促進する。

A. 研究目的

出血性後天性凝固異常症(主に欠乏症)は、一般凝固検査でスクリーニングが可能なもの(診断容易群)と困難なもの(診断困難群)に分類され、診断容易群は比較的容易に診療可能である。本研究では、臨床現場では原因不明の出血とされて見逃され易い診断困難群の実態を初めて調査、かつ特別検査と精密検査により迅速に診断し、的確な

B. 研究方法

研究体制:

研究代表者1名、研究分担者4名、研究協力者27名からなる。

基本デザイン:

全国調査の実施を広報して、主治医からの相談を受け、特別精密検査を委託し、分子病態学的検

査を実施する。結果を迅速に通知し、診断、治療する。調査票（参考資料）をまとめて指針作成の基礎データとする。100名を年間目標症例数とする。

平成24年度研究方法：

- 1) 調査広報：山形大学の主管で実施した。
 - (1) 本疾患群の広報チラシを作製して、原因不明の出血症例に最初に遭遇する救急部、整形外科、皮膚科、老年科と、その相談を受ける検査科、血液内科に送付した。今年度中に開催されるそれらの学術集会で配布して、本疾患群の存在と全国調査活動の周知を図っている。
 - (2) 全国アンケート調査（参考資料）を実施して実態をまとめつつある。
 - (3) 国内外の学会や各種の研究会や学術雑誌で研究成果を発表して診断・治療に関する知識の伝達に努め、世界中で発生している症例の診療に国際貢献している。
- 2) 血栓止血学的臨床研究：研究代表者と研究協力者が実施した。
 - (1) 症例のスクリーニング：一般凝固検査によるスクリーニングで原因不明な本疾患群疑い症例の主治医からの相談を主に全国の研究協力者が受け、本疾患群の可能性の高い症例を選択した。
 - (2) 診断方法の検討：症例、健常対照、それらの1:1混合血漿のPT, aPTTやF13, vWF, F8などの活性と抗原量の測定を検査受託会社に特別委託し、迅速に検査結果を得て、迅速な診断・治療を可能にした。
 - (3) 止血療法の検討：何れかの凝固因子の著しい低下が認められた場合は、当該因子を含む血漿製剤を可及的速やかに投与して、止血効果を確認した。
 - (4) 免疫抑制療法の検討：何れかの凝固因子のインヒビターの存在が疑われた場合は、可及的速やかに副腎皮質ステロイド、シクロフォスファミドの投与を開始する。以後、インヒビターの消長を観察しつつ治療まで加療した。
 - (5) 代替的止血療法の検討：確定診断が付くまでの期間や欠乏した凝固因子を含む血漿製剤が入手できるまでの間は、トランサミンや活性型凝固因子製剤を投与し、止血効果を観察した。
- 3) 分子病態学的研究：主に山形大学と名古屋大学、浜松医科大学の研究分担者が実施した。
 - (1) インヒビターの同定：混合血漿の検査で凝固因子のインヒビターの存在が疑われた場合は、免疫学的な測定法で検出し、抗体があるか否かを判定した。
 - (2) 抗凝固因子モノクローン抗体産生細胞の樹立：インヒビターが抗体である場合は、末梢リンパ球から細胞株を樹立することを試みた。
 - (3) 迅速インヒビター検査の開発：免疫抑制療法の必要性を速やかに決定するために、イムノクロマト法を応用した検査法を考案した。
 - (4) 抗線溶反応のグローバルな検査法を開発：

これまで見逃されていた可能性の高い抗線溶因子欠乏症を検索する方法を考案した。

(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、遺伝子多型を含む各種の検査やタンパク質化学的実験を行うので、24年度に山形大学医学部の倫理委員会の承認を得ており（承認年月日：平成24年5月7日）、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る。

また、将来、各種の凝固因子ノックアウトマウスなどを使用して病態の解析をする場合は、本学の遺伝子組換え実験安全委員会の許可を得る。

倫理規定の遵守：新GCPの倫理規定（1997）を遵守して施行する。作成された統一の研究計画書の内容に関し必要に応じて各施設ごとで倫理委員会の承認を得る。

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する。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する。**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て個人が特定されないようにし一意の者が厳重に管理する。

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：動物実験を取り扱う場合は、「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) 本疾患群の実態調査

全国調査活動については、アンケート様式を新たに作成した（参考資料）。1,899件にアンケート調査を依頼して平成25年2月13日現在350件の回答が届いており（参考資料）、その集計を進めたところ、21例の原因不明の後天凝固異常症例の報告があった（表）。その内4例について代表者から問合せをして、平成25年2月13日現在1例の精査を実施したところである。また、学会、研究会などでの講演で、本疾患群の広報活動を行っている（研究発表の欄を参照）。新しい広報チラシを作製して、アンケート様式と共に1,899件に配布した。

2) 臨床的研究

症例相談については、2月13日現在22名を精査し、8名を自己免疫性血友病13と確定診断し、1名を後天性von Willebrand病と判定した。なお、1名は「3歳半の時に先天性F13欠損症と診断されたことがあるという32歳の男性症例で、FXIII <40%（軽度低下）」との主治医からの報告であったので精査したところ、重症欠損症

であることが判明した。また、本人の遺伝子解析と家族の遺伝子診断により、2種類の新規のF13Aの変異が発見され、この遺伝形式とFXIII活性、抗原量の多寡が一致したため先天性FXIII-A欠損症と診断された(投稿中)。それ以外は、一過性の出血性後天性FXIII欠乏症であった。今年度は、早期診断に基づく的確な治療に成功しているため、班研究で症例相談した22名の中に死亡例はない。その他、各研究分担者および研究協力者が個別に研究対象症例についての臨床研究を推進中である。

3) 迅速診断のためのイムノクロマト法の実地応用と新規開発

本疾患群を早期診断する為の、イムノクロマト法による抗FXIII-Aサブユニット抗体検出法の開発に成功したので、これを実地に試用しつつある。これまでに診断されている後天性血友病13症例と非後天性血友病13症例、即ち既知の症例でのdot blotとの一致率も高く、2月中旬に新しい後天13疑い症例に初めて応用する予定である。また、抗FXIII-Bサブユニット抗体検出のためのイムノクロマト法を新規に開発するよう、準備中である。

4) グローバル抗線溶能検査の開発と実地試用

本疾患群に共通する病態は抗線溶能の低下であると推定されるので、グローバル抗線溶能検査を世界で初めて考案し、受託検査会社に検査キット化を依頼して作製し、実地試用を開始した。暦年が2013年が変わってからの実施開始であるので、データを蓄積中であり、その有用性は不明である。

5) 後天性von Willebrand病の検査・診断プロトコルの新規作成

初めて後天性von Willebrand病疑い症例の相談があったので、新たに各種の検査の組み合わせについて検討して本疾患用の採血セットを構成した。現在、他の症例も適用するよう準備しつつある。von Willebrand因子の抗原量測定法については、新たに開発する予定である。

6) 各分担研究項目の成果 (各研究分担者の報告書を参照)

7) 研究協力者等の成果(箇条書き)

家子正裕

1. 後天性凝固第XIII因子活性低下例の解析
インヒビターによる後天性凝固第XIII因子活性の低下例はなかったが、大量出血に合併した第XIII因子活性低下症例や薬物によると思われる第XIII因子活性低下症例はそれぞれ1例経験した。

2. 後天性血友病A症例の解析

自己抗体による第VIII(8)因子活性が低下する後天性血友病Aを3例経験した。現在、症例をまとめている。

3. フィブリン重合能を用いた凝固第XIII因子活性の測定方法の開発

ベリクロームを用いた第XIII因子活性が正

常下限で異常出血を求めた症例があり、フィブリンの投与により著しい止血の改善を認めた。ベリクローム法による第XIII因子活性が臨床症状を正確に反映していない可能性があり、新たにフィブリン重合能を用いた第XIII因子活性の測定方法を開発中である。

窓岩清治

「造血幹細胞移植における第XIII因子の変動と病態に関する研究」を継続し、移植後1年以内の死亡例では移植後低下する第XIII因子活性の回復遷延することを示し、第XIII因子活性が造血幹細胞移植患者の生命予後に関わることを明らかにした。(投稿準備中)

矢富 裕

血液凝固第XIII因子活性測定に関して、既存の臨床検査試薬を各種検査機器で測定できるように検討している。

出血モニタリングが困難な抗凝固療法に対して、新しいモニタリング法の開発を行っている。

凝固検査にて、診断が困難な異常フィブリノゲン血症に関して、詳細に解析した。

花房規男

・血漿交換のモダリティによるFXIIIの除去量の違い

血漿吸着と、二重濾過血漿分離交換法とのFXIII除去量に対する影響の違いについて、臨床データをもとにして検討を行い、血漿吸着療法はIgGの除去能は劣るものの、IgGの除去に比較したFXIIIの除去は少ないという結果を得た。

生体腎移植前の交代除去に対する血漿交換療法において、FFP置換の単純血漿交換と、二重濾過血漿分離交換法とのFXIIIに対する影響の違いを検討した。術前の血漿交換療法では、FFP置換の単純血漿交換がFXIIIを正常まで回復させることを示した。

・よりFXIIIの低下の少ない二重濾過血漿分離交換法の開発

従来の血漿分離膜より小孔径が小さく、IgGは濾過されるが、フィブリノゲン、FXIIIについては、濾過されにくい血漿分離膜を使用した二重濾過血漿分離交換法を行い、FXIIIの推移を検討した。IgGの除去能が劣るなど改善の余地は残るが、FXIIIの除去がIgGの除去より軽微であることが示された。

和田秀穂

①先天性FXIII-B欠損症(常染色体劣性遺伝)にFXIII濃縮製剤投与によって抗FXIII-B同種抗体が生じた初の症例を報告した。

②免疫抑制療法(PSL)を施行し、出血症状に対しては抗線溶薬とFXIII濃縮製剤(960~1,200単位/日)を用いて止血治療をした。

③本例は、FXIII活性低下に加え、経過中に骨髓異形成症候群(RAEB-1)が顕在化した。今後治療に難渋することが予想された。

④止血異常を有する場合、血小板減少症が存在しても、FXIII欠乏症を除外してはならないことを、本例は示している。

D. 考察

1) 達成できた目的・目標

(1) 調査広報

本疾患群の広報、アンケート調査、研究成果の発表等、計画通りに順調に進行している。ただし、後天13の知名度が上がったと思われるのにも拘らず、全国調査のアンケート回答率が平成23年度18.1%から18.8%への微増に留まっている。これは、1) 班研究のタイトルがインパクトのない平凡なものに変わったこと、2) 予算上の理由からインセンティブをなくしたこと、3) 4つの診療科に依頼しているが、結局、血液内科に回されることが多いので母数が最大3-4倍になっていることが主な原因であると思われる。

(2) 血栓止血学的臨床研究

症例のスクリーニング、診断方法の検討、止血療法の検討、免疫抑制療法の検討、代替的止血療法の検討も順調に進行しつつある。

(3) 分子病態学的研究

インヒビターの同定、迅速インヒビター検査の開発、抗線溶反応のグローバルな検査法を開発は順調に達成されつつある。

2) 達成できていない目的・目標

症例の抗凝固因子モノクローン抗体産生細胞の樹立：インヒビターが抗体である場合は、末梢リンパ球から細胞株を樹立することとしていたが、方法論に問題があることが判明し、研究協力者の山本教授が基礎的検討を継続している。

3) 計画の一部変更の可能性

平成24年度計画の中で唯一残された課題である症例の「抗凝固因子モノクローン抗体産生細胞の樹立」については、厚生労働省と文部科学省の連携事業である「疾患特異的iPS細胞を活用した難病研究」事業によって、京都大学iPS細胞研究所の江藤教授との共同研究で、まず末梢血からiPS細胞を樹立して抗体産生B細胞に分化誘導する試みを行なう。また、本疾患の難治性症例の治療方法改善のために、以下の実験を追加する可能性がある。

(1) iPS細胞に関連する研究項目の具体的な内容（達成目標及び期待される成果、研究全体における位置づけ、研究計画）

平成24年度 交付申請書の中の平成25年度研究計画で、以下の項目を予定している。

2) 血栓止血学的臨床研究 (4) 免疫抑制療法の改良：副腎皮質ステロイド、シクロフォスファミドとリツキシマブのインヒビター消失効果を比較する。

現在までに同定した症例の一部は難治性で長期にわたって免疫抑制薬の効果がなく難渋している。そこで、これらの症例と免疫抑制薬が奏効した症例のiPS細胞を樹立して、肝細胞やBリンパ球に分化させ、免疫抑制薬に対する反応性と耐性の相違を明らかにする。それにより、各

症例に最適な治療法を選択したり、難治性症例の治療法を改良あるいは新規に開発したい。

(2) iPS細胞共同研究拠点との連携・役割分担の内容

症例に京都大学iPS外来を受診して頂き、京都大学iPS研究所の担当チームによってiPS細胞を樹立して、山形大学に送付して頂く。肝細胞やBリンパ球への分化誘導は山形大学で実施し、免疫抑制薬の影響を解析する。

・ 研究期間内に目的・目標を達成するために重点的に取り組む内容等

引き続き、研究調査活動を維持して、以下の目標を達成する。

平成25年度内の目標：

- 1) 本疾患群を一般凝固検査でスクリーニングが容易な疾患と困難な疾患に分類し、確定診断に到達するアルゴリズムを作成する。
- 2) 欧米でも国内でも良く知られていない本疾患群の実態を明らかにする。
- 3) 出血性後天性凝固異常症の総合的診断基準と治療指針を作成する。

E. 結論

上述したように、殆どの目標は達成しつつある。次年度に向けて更にデータを蓄積し、目標を達成する予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表（代表者）

一瀬白帝、惣宇利正善、尾崎 司

1. 論文発表

1. Wada H, Souri M, Matsumoto R, Sugihara T, Ichinose A. Alloantibodies against the B subunit of plasma factor XIII developed in its congenital deficiency. *Thromb Haemost.* 2013 in press.
2. Kawano H, Yamamoto D, Uchihashi Y, Wakahashi K, Kawano Y, Sada A, Minagawa K, Katayama Y, Kohmura E, Souri M, Ichinose A. Severe inhibitor-negative acquired factor XIII/13 deficiency with aggressive subdural hemorrhage. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013 Jan; in press.
3. Zhang WG, Souri M, Ichinose A. Proteosomal degradation of naturally recurring R260C missense and exon-IV deletion mutants of factor XIII A-subunit expressed in mammalian cells. *Haemophilia.* 2012 Dec 20. doi: 10.1111/hae.12072. [Epub ahead of print]
4. Sugiyama H, Uesugi H, Suzuki S, Tanaka

- K, Souri M, Ichinose A. Aggressive fatal case of autoimmune hemorrhaphilia resulting from anti-Factor XIII antibodies. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2013;24(1):85-9.
5. Matsuoka M, Majima T, Onodera T, Ieko M, Souri M, Ichinose A, Kurita T, Kasahara Y, Inoue M, Takahashi D. Hemorrhagic-acquired factor XIII deficiency associated with tocilizumab for treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Hematol*. 2012;96(6):781-5.
6. Maeda S, Zhang WG, Souri M, Yee VC, Ichinose A. Impaired dimer assembly and decreased stability of naturally recurring R260C mutant A subunit for coagulation factor XIII. *J Biochem*. 2012 Nov; 152(5): 471-8.
7. Souri M, Yee VC, Fujii N, Ichinose A. Molecular modeling predicts structural changes in the A subunit of factor XIII caused by two novel mutations identified in a neonate with severe congenital factor XIII deficiency. *Thromb Res*. 2012 Sep;130(3):506-10.
8. Hayashi T, Kadohira Y, Morishita E, Asakura H, Souri M, Ichinose A. A case of acquired FXIII deficiency with severe bleeding symptoms. *Haemophilia*. 2012 Jul;18(4):618-20.
9. Ichinose A. Factor XIII is a key molecule at the intersection of coagulation and fibrinolysis as well as inflammation and infection control. *Int J Hematol*. 2012 Apr; 95(4):362-70.
10. 尾崎 司, 一瀬白帝 : 血液凝固制御のメカニズム. *医学のあゆみ*. 2012 ; 242(2) : 153-8. (2012.07.14日号)
11. 一瀬白帝 : 流産や死産繰り返す不育症—原因と治療. *山形新聞 (やまがたわいわい子育て, 教えて先生)*. 2012年7月3日
12. 一瀬白帝 : フィブリン重合・安定化と血栓の消長. *Thrombosis Medicine*, 2012 ; 2(2) : 166-70. (2012.06)
13. 尾崎 司, 一瀬白帝 : 高Lp(a)血症. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.20 先天代謝異常症候群 (第2版) 下—病因・病態研究, 診断・治療の進歩—, 2012 ; 149-53. (2012.12.20日号)
14. 一瀬白帝 : 第VII因子欠損症/分子異常症. 日本臨床, 日本臨床社, 大阪, 2013 ; 印刷中
15. 尾崎 司, 一瀬白帝 ; プレカリクレイン欠乏症. 日本臨床, 日本臨床社, 大阪, 2013 ; 印刷中
16. 惣宇利正善, 一瀬白帝 ; 第XIII因子AおよびBサブユニット欠損症. 日本臨床, 日本臨床社, 大阪, 2013 ; 印刷中
17. 尾崎 司, 一瀬白帝 : 高凝固第VII因子血症. 日本臨床, 日本臨床社, 大阪, 2013 ; 印刷中
18. 一瀬白帝 : 線溶系異常症 ; 先天性プラスミノゲン欠乏症の分子病態. 日本臨床, 日本臨床社, 大阪, 2013 ; 印刷中
2. 学会発表
1. Ichinose A: Japanese criterion 2012 for the diagnosis and treatment of acquired hemorrhaphilia XIII/13. 58th Annual Meeting of the Scientific and Standardization Committee (SSC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), June 27-30, 2012, Liverpool, England
2. Magari Y, Kawato S, Ninomiya K, Souri M, Ichinose A: Anovel point-of-care test for the detection of anti-factor XIII antibodies in patients with autoimmune hemorrhaphilia XIII/13, by using immunochromatography. 58th Annual Meeting of the Scientific and Standardization Committee (SSC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), June 27-30, 2012, Liverpool, England
3. Ichinose A: (Transglutaminases in Human Disease Processes) Molecular and clinical approach to autoimmune hemorrhaphilia FXIII. Gordon Research Conferences 2012, July 15-20, 2012, Davidson, NC, USA (Davidson College)
4. Ichinose A, Osaki T, Souri M: Molecular pathological analyses of acquired hemorrhaphilia due to anti-factor XIII autoantibodies. International Factor XIII Workshop (Invited Lectures), September 27-29, 2012, Debrecen, Hungary
5. Ichinose A: 34 Japanese cases with Autoimmune Hemorrhaphilia XIII/13 (AH13) in comparison with 28 non-Japanese cases A. The Annual International Factor XIII Symposium/Workshop in 2013, February 20, 2013, Munich, Germany
6. 笠原浩二, 兼田瑞穂, 三木俊明, 飯田和子, 鈴木英紀, 小林俊秀, 岡崎俊朗, 一瀬白帝, 山本正雅 : 血小板スフィンゴミエリン特異的膜ラフトへのフィブリン移行と血餅退縮. 第34回日本血栓止血学会学術集会, 東京 ; 2012年6月7-9日(O-031)

7. 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. 第34回日本血栓止血学会学術集会, 東京; 2012年6月7-9日(O-100)
8. Usui E, Oka H, Shibasaki T, Tamaki S, Tanigawa M, Tsuji K, Souri M, Ichinose A: A refractory case of acquired factor XIII/13 deficiency. 第74回日本血液学会学術集会, 京都; 2012年10月19-21日(PS-2-256)
9. 神谷悦功, 朴 智栄, 間宮均人, 内海 眞, 松原えり奈, 惣宇利正善, 一瀬白帝: 初発から長い経過をとった自己抗体による出血性後天性第XIII因子 (F13) 欠乏症. 第74回日本血液学会学術集会, 京都; 2012年10月19-21日(PS-2-264)
10. Takai M, Hosono N, Yamauchi T, Urasaki Y, Ueda T, Neishi H, Takeuchi H, Kikuta K, Souri M, Ichinose A: Intracerebral hemorrhage developed in a patient with idiopathic autoimmune factor XIII deficiency. 第74回日本血液学会学術集会, 京都; 2012年10月19-21日(PS-2-265)
11. Kawano H, Yamamoto D, Uchihashi Y, Wakahashi K, Kawano Y, Sada A, Minagawa K, Katayama Y, Kohmura E, Souri M, Ichinose A: Inhibitor-negative severe acquired factor XIII/13 deficiency with aggressive subdural hemorrhage. 第74回日本血液学会学術集会, 京都; 2012年10月19-21日(PS-2-266)
12. Matsumoto R, Wada H, Sugihara T, Souri M, Ichinose A: Bleeding phenotype of factor XIII B deficiency aggravated by thrombocytopenia and alloantibodies. 第74回日本血液学会学術集会, 京都; 2012年10月19-21日(PS-2-284)
13. 惣宇利正善, 尾崎 司, 一瀬白帝: 後天性血友病XIII/13における抗XIII因子自己抗体の阻害特性. 第85回日本生化学会大会, 福岡; 2012年12月14-16日
14. 一瀬白帝: 出血性後天性凝固異常症; 特に後天性血友病について. 第89回埼玉県小児血液同好会 特別講演, 大宮; 2012年4月12日
15. Ichinose A: (Lecture) Acquired hemophilia-like disease due to anti-Factor XIII autoantibodies, the most under-diagnosed bleeding disorder. Puget Sound Blood Center, Seattle, WA, July 20, 2012
16. 尾崎 司, 惣宇利正善, 曲 泰男, 一瀬白帝: 後天性血友病XIII(13)の診断に有用な、抗凝固第13因子モノクローナル抗体のエピトープ探索. 第50回東北止血・血栓研究会, 仙台; 2012年9月8日
17. 惣宇利正善, 一瀬白帝: 日本人後天性血友病XIII(13) 19症例におけるFXIIIインヒビターの生化学的特徴. 第50回東北止血・血栓研究会, 仙台; 2012年9月8日
18. 一瀬白帝: 高齢化社会で増加しつつある後天性血友病XIII/13の分子病態、診断と治療. 第16回岡山血液セミナー 特別講演, 岡山; 2012年10月6日
19. 一瀬白帝: 出血性後天性第XIII/13因子欠乏症と自己免疫性血友病XIII/13の診断と治療. 第17回近畿血栓症研究会 特別講演, 大阪; 2012年10月27日
20. 惣宇利正善, 尾崎 司, 一瀬白帝: 細胞核における凝固第XIII因子のトランスグルタミナーゼ活性. 第20回山形分子生物学セミナー, 鶴岡; 2012年11月26日
21. 尾崎 司, 惣宇利正善, 杉山大輔, 曲 泰男, 一瀬白帝: 凝固XIII因子Aサブユニットに対するモノクローナル抗体のエピトープ探索. 第20回山形分子生物学セミナー, 鶴岡; 2012年11月26日
22. 一瀬白帝: 自己免疫性血友病XIII/13 の検査のアルゴリズムと診断の指針(試案). 第7回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウムScientific Standardization Committee Symposium 2013, 東京; 2013年1月12日

G. 研究発表 (研究協力者・主治医)

家子正裕

1. 論文発表

1. Matsuoka M, Majima T, Onodera T, Ieko M, Souri M, Ichinose A, Kurita T, Kasahara Y, Inoue M, Takahashi D. Hemorrhagic-acquired factor XIII deficiency associated with tocilizumab for treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Hematol.* 2012; 96: 781-5.

2. 齊藤誠, 若狭健太郎, 盛暁生, 入江達朗, 田中雅則, 森岡正信, 家子正裕. 高齢者後天性血友病 A 3 例の臨床的検討. *臨床血液.* 2012; 53: 240~5.

2. 学会発表

1. 内藤澄悦, 家子正裕, 他. 凝固時間法による凝固第XIII因子活性測定を試み. 第46回日本臨床検査医学会北海道支部総会, シンポジウム「凝固検査学の進歩」. 札幌. 2012年9月22日.

矢富 裕

1. 論文発表

1. Kanno N, Kaneko M, Suzuki A, Yatomi

Y. Evaluation of Factor XIII Activity Using Berichrom FXIII Chromogenic Assay on the Fully-Automated Coagulation Analyzer CS-2000i - Based on Comparisons with Universal Biochemical Analyzer and Antigen Method -. Sysmex Journal International, 2013年2月25日(web)

2. 菅野信子, 金子 誠, 田邊久美子, 常名政弘, 横田浩充, 矢富 裕. 全自動血液凝固分析装置COAGTRON-350におけるBerichrom FX III®を用いた血液凝固第XIII因子活性測定条件の検討. 臨床病理 60(12) 1131-38, 2012.

2. 学会発表

1. 和田英夫, 松野一彦, 川杉和夫, 金子 誠, 遠見真理, 阪田敏幸, 田中秀明, 矢富 裕, 尾崎由基男, 村田 満, 登 勉. 抗Xa活性のモニター法の開発と標準化. 第52回日本臨床化学会年次学術集会, 盛岡, 2012年9月6日

2. 田中亮子, 金子 誠, 小野佳一, 久米幸夫, 菅野信子, 内野康志, 小池和彦, 横田浩充, 矢富 裕. 光学的検出法で測定不可能であった凝固検体の一例. 第13回日本検査血液学会学術集会, 高槻, 2012年7月29日

花房規男

1. 論文発表

1. Hanafusa, N., Noiri, E., and Nangaku, M., Differences in Reduction of Coagulation factor XIII (F13) Between Immunoabsorption Plasmapheresis and Double Filtration Plasmapheresis. Ther Apher Dial, 2013. in press.

2. 花房規男, 野入英世, 中尾彰秀, 他. アフェレシスと希少疾患 血液型不適合妊娠(p型)とアフェレシス日本アフェレシス学会雑誌 31(2) 164-166, 2012.

2. 学会発表

1. Hanafusa N, Hamasaki Y, Kawarasaki H, et al. The choice of modality for antibody removal in ABO-blood type incompatible living donor renal transplantation. The 14th Congress of the World Apheresis Association, Istanbul, Turkey, 2012年9月.

2. 花房規男, 野入英世, 南学正臣. 新たな二重濾過血漿分離交換法の試み(第1報)第33回日本アフェレシス学会学術大会, 長崎, 2012年11月

3. 花房規男, 南学正臣. 高効率免疫吸着療法. 第33回日本アフェレシス学会学術大会, 長崎, 2012年11月

4. 花房規男. アフェレシスにおける凝固因子第13因子(井上学術奨励賞受賞記念講演). 第33回日本アフェレシス学会学術大会, 長崎, 2012年11月

5. 第57回日本透析医学会学術集会・総会: ワークショップ 各種血液浄化療法の効率と予後を考える, PE, DFPP, 吸着, 2012, 札幌.

6. 第19回神奈川腎不全セミナー. 腎専門医が診るアフェレシス療法~最新の流れ~. 2012. 横浜.

朝倉英策

1. 論文発表

1. Hayashi T, Kadohira Y, Morishita E, Asakura H, Souri M, Ichinose A. A case of acquired FXIII deficiency with severe bleeding symptoms. Haemophilia. 2012 Jul;18(4):618-20.

岡村 孝

1. 論文発表

1. Kanaji T, Ware J, Okamura T, Newman PJ. GPIIb/IIIa regulates platelet size by controlling the subcellular localization of filamin. Blood 119: 2906-2913, 2012

2. Nakamura T, Oku E, Nomura K, Morishige S, Takata Y, Seki R, Imamura R, Osaki K, Hashiguchi M, Yakushiji K, Mouri F, Mizuno S, Yoshimoto K, Ohshima K, Nagafuji K, Okamura T. Unrelated cord blood transplantation for patients with adult T-cell leukemia/lymphoma: experience at a single institute. Int J Hematol 96: 657-663, 2012

3. Hatada T, Wada H, Kawasugi K, Okamoto K, Uchiyama T, Kushimoto S, Seki Y, Okamura T, Imai H, Kaneko T, Nobori T, and Japanese Society of Thrombosis Hemostasis/DIC subcommittee. Analysis of the cutoff values in fibrin-related markers for the Diagnosis of overt DIC. Clinical and Applied Thrombosis / Hemostasis 18: 495-500, 2012

4. Takata Y, Kanaji T, Moroi M, Seki R, Sano M, Nakasato S, Sueoka E, Imamura Y, Okamura T. Platelets with a W127X mutation in GPIIb/IIIa express sufficient residual amounts of GPIIb/IIIa to support adhesion to von Willebrand factor and collagen. Int J Hematol 96: 733-742, 2012.

5. 天本貴広, 江頭弘一, 川野洋之, 東谷孝徳, 石丸 健, 佐藤進一郎, 奥英二郎, 今村理恵, 中島 収, 岡村 孝, 佐川公矯. 混合型自己免疫性溶血性貧血をともなうEvans症候群の1症例. 日本輸血・細胞治療学会誌 58: 539-546, 2012

6. Imamura R, Mouri F, Nomura K,

Nakamura T, Oku E, Morishige S, Takata Y, Seki R, Osaki K, Hashiguchi M, Yoshimoto K, Ohshima K, Nagafuji K, Okamura T. Successful treatment of small cell variant anaplastic large cell lymphoma with allogeneic peripheral blood stem cell transplantation, and review of the literature. Int J Hematol 2012

7. 長藤宏司、山田研太郎、岡村 孝. 糖尿病に合併する感染症 造血幹細胞移植. 糖尿病 2012; 4: 117-126
8. 岡村 孝. 標本に学ぶ血液疾患症例「骨髄線維症」. 血液フロンティア創刊20周年記念刊 p171-177, 2012

神谷悦功

1. 学会発表

1. 朴智栄、神谷悦功、他：スニチニブ内服開始4日後に肺出血、腫瘍崩壊に伴う重篤な有害事象を来した1例 分子標的薬開始時に潜在する危険性について、第10回日本臨床腫瘍学会学術集会 大阪、2012年7月26日
2. 神谷悦功、他：初発から長い経過をとった自己抗体による出血性後天性第XIII因子 (F13) 欠乏症 (自己免疫性血友病13)、第74回日本血液学会学術集会 京都、2012年10月20日
3. 神谷悦功、他：超高齢化社会におけるがん診療のあり方を提言する 病院完結型医療から地域完結型医療へ 第2報、第66回国立病院総合医学会 神戸、2012年11月17日

和田秀穂

1. 学会発表

1. Matsumoto R, Wada H, Sugihara T, Souri M, Ichinose A. Bleeding phenotype of factor XIII B deficiency aggravated by thrombocytopenia and alloantibodies. 第74

回日本血液学会学術集会 (ポスター発表). 京都、2012年10月20日

川野宏樹

1. 学会発表

1. 川野宏樹. Inhibitor-negative severe acquired factor XIII/13 deficiency with aggressive subdural hemorrhage. 第74回日本血液学会学術集会 (ポスター発表), 京都, 2012年10月20日

沼田透効

1. 学会発表

1. 沼田透効. 後出血を繰り返し、後天性血友病13が疑われた鼻背の基底細胞上皮腫の1例. 第76回日本皮膚科学会東部支部学術大会, 札幌, 2012年9月

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

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	99	2	97	12	12.4%	0	12
	整形外科 ※1	106	1	105	26	24.8%	1	25
	救急部 ※2	116	0	116	13	11.2%	1	12
国立病院	皮膚科	98	4	94	25	26.6%	0	25
	整形外科 ※3	115	3	112	32	28.6%	0	32
	救急部 ※4	130	2	128	17	13.3%	0	17
大学病院	皮膚科	125	1	124	36	29.0%	1	35
	整形外科	129	1	128	26	20.3%	1	25
	救急部	132	2	130	21	16.2%	0	21
個人 (班員21名含む)	(血液)	810	18	792	133	16.8%	15	123
その他班員		15	0	15	2	13.3%	0	2
主治医(個人会員外)		24	3	21	7	33.3%	2	5
合計		1,899	37	1,862	350	18.8%	21 ※7	334

回答件数の中に ※1 外科1件、精神科1件含む、※2 内科7件、腎臓科1件、事務1件含む ※3 精神科1件、内科1件含む

※4 内科8件、外科1件、精神科1件、医事1件含む、※7 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		322	7	315	73	23.2%	1	72
整形外科	※5	350	5	345	84	24.3%	2	82
救急部	※6	378	4	374	51	13.6%	1	50
個人(班員21名含む)	(血液)	810	18	792	133	16.8%	15	123
その他班員		15	0	15	2	13.3%	0	2
主治医(個人会員外)		24	3	21	7	33.3%	2	5
合計		1,899	37	1,862	350	18.8%	21 ※7	334

回答件数の中に ※5 外科1件、精神科2件、内科1件含む ※6 内科15件、外科1件、精神科1件、腎臓科1件、事務1件、医事1件含む

※7 複数回答を含む

平成24年度出血性後天性凝固異常症についての全国アンケート 症例ありの回答のまとめ(1)

2013.2.5 現在

No.	②性別、年齢、基礎疾患	③年月日 出血時間・測定方法	④F13、vWF、 α 2PI、PAI-1いずれかの因子の活性または抗原量測定	⑤④の中の重大な異常のあった因子の活性値/抗原量	⑥その他測定	⑦出血症状	⑧治療	⑨その他
1	男 61才 (HCV肝炎)	2012年2月23日 出血時間 (3分00秒)	測定した	a.2012年2月23日 F13因子活性値(48%)抗原量(73.8%)	a.2012年2月23日 F13活性(48%) F13抗原量(73.8%) d.2012年2月22日 α 2PI活性 (83%) e.2012年2月22日 FDP(86.6 μ g/mL) f.2012年2月22日 D-dimer(60.64 μ g/mL) g.2012年2月22日 PIC (2.0 μ g/mL) h.2012年2月14日 vWF活性(225%)	出血部位(1) a.筋肉内、b.皮下、d.腹腔 出血部位(2) a.下肢、b.体幹、c.上肢	薬剤 a.血液製剤(名前 フィブロガミンP) 薬剤の使用期間 (e.その他:1週間) 効果・予後 (a.止血が得られた)	
2	女 34才 (基礎疾患無)	2011年6月21日 出血時間 (4分30秒)	測定した	a.2011年5月31日 vWF因子活性値(34%)抗原量(67%) b.2011年8月vWF因子活性値(52%)抗原量(50%) *他院にて再検	c.2011年1月31日 Fibrinogen量(402.3mg/dL) d.2011年5月31日 α 2PI(アンチプラスミン)活性(99%) e.2011年1月31日 FDP(14.9 μ g/mL) f.2011年1月31日 D-dimer(7.2 μ g/mL) g.2011年1月28日 PIC (1.1 μ g/mL) h.2011年5月31日 vWF活性(34%) vWF抗原量(67%)	出血部位(1) a.筋肉内、d.腹腔 出血部位(2) b.体幹 出血の誘因 d.妊娠/分娩:PIH、帝王切開	薬剤 a.F13製剤(名前 MAP8単位、FFP11単位) 薬剤の使用期間 (d.その他:術後のみ) 処置 (b.その他:再開腹手術) 処置の期間 (e.その他:術後のみ) 効果・予後 (a.止血が得られた)	2011.1.25 PIH 骨盤位にて帝王切開術施行。術後2日目歩行後腹腔内出血出現、再開腹にて止血(出血1700g)。 術後5日目ドレーン抜去時腹壁より出血・血腫形成あり止血手術施行。帝切後の再出血に対し2度の止血手術を必要とした。
3	男 35才(基礎疾患無)	2012年11月22日 出血時間 (2分30秒) 測定方法(Duke法)	測定した	記載なし	a.2012年11月22日 F13活性(59%) c.2012年11月22日Fibrinogen量(210mg/dL)測定方法(トロンビン時間法) d.2012年11月22日 α 2PI活性 (90%) e.2012年11月22日 FDP(4.8 μ g/mL) f.2012年11月22日 D-dimer(1.4 μ g/mL) h.2012年11月22日 vWF活性(109%) i.2012年11月29日 総PAI-1抗原量(13ng/mL)	出血部位(1) a.筋肉内 出血部位(2) e.その他:頸部 出血の誘因 e.その他:なし	薬剤 d.その他:経過観察で消失	
4	女 16才 (基礎疾患無)		測定した	記載なし	a.2009年9月14日 F13活性(71%) c.2009年9月14日Fibrinogen量(317mg/dL) e.2009年9月14日 FDP(1.6 μ g/mL) f.2009年6月26日 D-dimer(0.1 μ g/mL) h.2009年9月14日 vWF活性(73%)	出血部位(1)b.皮下 出血部位(2) e.その他:四肢を中心(下肢) その他:なし	薬剤 d.その他:トランサミン(250g) 6C 3xN 薬剤の使用期間 (d.その他:2009年~) 効果・予後 (d.その他:時に皮下に限局する紫斑の出現・消滅をくり返す)	紫斑を形成してくる慢性蕁麻疹と考えフオロー中です
5	女 36才 (基礎疾患無)	2012年8月17日 出血時間 (4分30秒)	測定した	a.2012年11月29日 α 2PI因子 (67%)	a.2012年10月12日 F13活性(99%) c.2010年10月12日Fibrinogen量(489mg/dL) d.2012年11月29日 α 2PI活性 (67%) e.2012年10月5日 FDP(4.0 μ g/mL) f.2012年10月5日 D-dimer(0.9 μ g/mL) g.2012年11月29日 PIC (0.8 μ g/mL) h.2012年10月12日 vWF活性(122%) i.2012年11月29日 総PAI-1抗原量(7.2ng/mL)	出血部位(1) a.筋肉内 出血部位(2) c.上肢、 出血の誘因 e.その他:重いものを選んでいた その他:右上腕三頭筋内に出血性病変をCTで確認	薬剤 c.抗線溶薬(名前 トランサミン)d.その他:アドナ 薬剤の使用期間 (a.1ヶ月)	

平成24年度出血性後天性凝固異常症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性別、年齢、基礎疾患	③年月日 出血時間・測定方法	④F13、vWF、α ₂ PI、PAI-1いずれかの因子の活性または抗原量測定	⑤④の中の重大な異常のあった因子の活性値/抗原量	⑥その他測定	⑦出血症状	⑧治療	⑨その他
6	女 13才 (骨肉腫)	2012年6月11日 出血時間 (8分30秒) 測定方法(Duke法)	測定した	a. vWF因子 異常認めず	e.2012年5月28日 FDP(84.7μg/mL) f.2012年5月26日 D-dimer(76.9μg/mL) h.2012年6月9日 vWF活性(107%) vWF抗原量(133)	出血部位(1)b.皮下 出血部位(2) a.下肢 出血の誘因 b.手術; 部位(1)はポート留置、(2)は生検 その他: 術後の皮下の内出血が通常より広範囲に及んだ	薬剤 a.血液製剤 (名前 濃厚赤血球) 薬剤の使用期間 (a.1ヶ月) 処置(b.その他: 輸血での対処、その間、術前化学療法行なった) 処置の期間(d.その他: 1週間) 効果・予後 (a.止血が得られた D-dimerは正常化した。FDPは2012/5/28の採血でしているし、又、出血時間は2012/8/20の結果では10分30秒で遅延を認めた。	
7	女 44才	2005年8月2日 出血時間 (5分00秒) 測定方法(IVY)	測定した	a.2001年11月5日 F13 抗原量(66%) b.2001年11月5日 vWF因子 活性値(127%) 抗原量(106%) c.2001年11月5日 α ₂ PI因子 抗原量(109%)		出血部位(1)b.皮下、f.その他; 術後の出血 出血の誘因 b.手術	薬剤 a.血液製剤 (名前 血小板)、c.抗線溶薬(名前 トランサミン) 処置 (e.その他; 親血的処置を行った) 処置の期間(d.その他) 効果・予後 (a.止血が得られた)	
8	女 42才		測定した	a.2012年9月14日 vWF因子 活性値(<6%) 抗原量(6%)	a.2012年9月14日 F13活性(93%) c.2012年8月30日Fibrinogen量(308mg/dL) e.2012年8月30日 FDP(1.9μg/mL) f.2012年8月30日 D-dimer(0.7μg/mL) h.2012年9月14日 vWF活性(<6%) vWF抗原量(6)	出血部位(1) f.その他; 鼻出血 出血部位(2) e.その他; 鼻腔 その他: 鼻出血の止血遅延	処置(b.その他; 圧迫止血)	
9	男 59才 (本態性血小板血病、口底がん)		測定した	a.2012年11月14日 vWF因子 活性値(17%) 抗原量(60%)	c.2012年12月14日Fibrinogen量(501mg/dL) 測定方法(PT法)	その他; 抜歯後止血困難	薬剤 d.その他; ハイドレア 薬剤の使用期間 (e.その他; 継続中) 効果・予後 (d.その他; 治療中)	
10	女 42才		測定した		a.2012年7月17日 F13活性(135%) c.2012年7月17日Fibrinogen量(369mg/dL) d.2012年7月17日 α ₂ PI活性 (120%) e.2012年7月17日 FDP(3.2μg/mL) g.2012年7月17日 PIC (0.75μg/mL) h.2012年7月17日 vWF活性(69%) vWF抗原量(68%)	出血部位(1)b.皮下 出血部位(2) b.体幹 出血の誘因 e.ストレス		Autoerythrocyte sensitivity 疑
11	女 24才 (白皮症)		測定した	記載なし	c.20年月日Fibrinogen量(243mg/dL) d.20年月日 α ₂ PI活性 (99%) e.20年月日 FDP(1.9μg/mL) g.20年月日 PIC (<0.5μg/mL) h.20年月日 vWF活性(44%) vWF抗原量(47)	出血部位(1)b.皮下 その他; 抜歯後止血困難	効果・予後 (d.その他; 観察中)	Hermansky-Padlak症候群 疑
12	女 61才 (先天性股関節症)	2012年1月23日 出血時間 (3分00秒)	測定した	a.2012年1月25日 F13因子活性値(44%) 抗原量(144%)	a.2012年1月25日 F13活性(44%) F13抗原量(144%) c.2012年1月23日Fibrinogen量(119mg/dL) e.2012年1月23日 FDP(18.7μg/mL)	出血部位(1)f.その他; 手術創 出血の誘因 b.手術	薬剤 a.血液製剤 (名前 フィブログミン) 薬剤の使用期間 (e.その他; 5日間) 効果・予後 (a.止血が得られた)	

平成24年度出血性後天性凝固異常症についての全国アンケート 症例ありの回答のまとめ(3)

No.	②性別、年齢、基礎疾患	③年月日 出血時間・測定方法	④F13、vWF、 α_2 PI、PAI-1いずれかの因子の活性または抗原量測定	⑤④の中の重大な異常のあった因子の活性値/抗原量	⑥その他測定	⑦出血症状	⑧治療	⑨その他
13	女 65才 (Sheehan症候群)		測定した	a.2012年2月29日 F13因子抗原量(18%)	a.2012年2月29日 F13抗原量(18%) c.2012年2月29日Fibrinogen量(249mg/dL) e.2012年2月29日 FDP(8.2 μ g/mL) f.2012年2月29日 D-dimer(4.7 μ g/mL) g.2012年3月8日 PIC (2.3 μ g/mL) h.2012年2月29日 vWF活性(200%)	出血部位(1)d.腹腔	薬剤 a.血液製剤 (名前 フィブログミン) 薬剤の使用期間 (e.その他:5日間) 効果・予後 (a.止血が得られた、b.因子の値が正常化した)	
14	女 79才 (再生不良性貧血、薬剤性腎不全)		測定した	a.2012年7月20日 F13因子活性値(39%)抗原量(34%)	a.2012年7月20日 F13活性(39%) F13抗原量(34%) c.2012年7月19日Fibrinogen量(123mg/dL) f.2012年7月19日 D-dimer(2.1 μ g/mL) h.2012年7月20日 vWF抗原量(173%)	出血部位(1)c.胸腔	効果・予後 (a.止血が得られた)	
15	女 65才 (gastric ope 後 (curative))	2012年7月2日 出血時間 (1分00秒)	測定した	a.2012年7月2日 F13活性値(120%)	c.2012年7月2日Fibrinogen量(275mg/dL)測定方法(Thrombin time) f.2012年7月2日 D-dimer(0.1 μ g/ml)	出血部位(1)b.皮下 出血部位(2) c.上肢 出血の誘因 e.不明	効果・予後 (a.止血が得られた)	
16	女 19才	2012年1月19日 出血時間 (4分00秒) 測定方法(Duke)	測定した	a.2012年1月19日 vWF因子活性値(>201%) b.2012年1月19日 α_2 PI因子活性値(116.3%) c.2012年1月19日 F13因子活性値(71%)	c.2012年1月19日Fibrinogen量(175mg/dL)測定方法(Thrombin time) f.2012年1月19日 D-dimer(0.5 μ g/mL)	出血部位(1)b.皮下 出血部位(2) c.上肢 出血の誘因 e.不明	効果・予後 (d.その他:経過観察中)	
17	女 81才 (糖尿病、高血圧)			a.2012年9月25日 F13因子活性値(9%) b.2012年10月23日 F13因子活性値(6%) c.2012年11月20日 F13因子活性値(9%)	a.2012年11月20日 F13活性(9%)	出血部位(1)a.筋肉内、b.皮下、d.腹腔 出血部位(2) a.下肢、b.体幹	薬剤 a.血液製剤 (名前 フィブログミン)、b.免疫抑制薬(名前 プレドニン)、c.抗線溶薬(名前 トランサミンアドナ)、d.その他:エンドキサン 薬剤の使用期間 (a.1ヶ月) 効果・予後 (a.止血が得られた)	ステロイド、エンドキサン、免疫抑制剤治療後、13因子回復はないが、出血しなくなった。
18	男 53才 (基礎疾患無)		測定した	記載なし	a.2012年 月 日 F13活性(110%) F13抗原量(101%) c.2012年 月 日Fibrinogen量(311mg/dL) e.2012年 月 日 FDP(7.0 μ g/mL) f.2012年 月 日 D-dimer(2.99 μ g/mL) h.2012年 月 日 vWF活性(166%)	出血部位(1)a.筋肉内 出血部位(2) a.下肢 出血の誘因 a.外傷、打撲?	薬剤 d.その他:なし 処置の期間(d.その他:近医より照会、経過観察のみ)	過去に2~3度同様のエピソードあり。未診断
19	男 才 すでに報告していたただ2名です		測定した			出血部位(1)b.皮下 出血部位(2) a.下肢		
20	男 62才 (基礎疾患無)		測定した	a.2010年10月5日 F13活性値(2%)	c.2010年10月5日Fibrinogen量(438mg/dL) e.2010年10月5日 FDP(2.0 μ g/mL) f.2010年10月5日 D-dimer(0.6 μ g/mL) h.2010年10月5日 vWF活性(116%)	出血部位(1)a.筋肉内 出血部位(2) a.下肢 出血の誘因 e.その他:なし	薬剤 a.血液製剤 (名前 ファイバ)、b.免疫抑制薬(名前 プレドニン) 効果・予後 (c.治療中)	プレドニン減量により、後天性血友病増悪あり。現在もプレドニン内服中
21	男 17才 (第13因子欠乏症)		測定しなかった					H24.7.23 AM3:00頃より急に下肢麻痺、歩行不能、〇〇〇、硬膜外血腫で発症

メールアンケートまとめ

到着 順	1		2		3		4		捕捉1	捕捉2
	F13の低下が確認		抗F13抗体が検出		フィプロガミンを投与				年齢	F13活性
	された	されなかった	された	されなかった	した	しなかった	フィプロガミン投与量	備考	才	%
1	○		○		○		24 mL/日 5日間 1クール/コース	現在は週一回24 mL投与	49	8%
2	○		○		○		4 mLを1日投与		63	6%
3	○		○		○		12-20 mL/日 1日間 約30クール/コース	当科の症例で、抗体陽性、	76	12%
4-1	○			○	○		12 mL/日 3日間	(16) 単位/kg (体重) /日 (3) 日間 (1) クール/コース	48	50%
4-2	○			○	○		20 mL/日 3日間 2コース	平成19年発症の62歳男性	62	22%
4-3	○			○	○		24 mL/日 1日間 1クール		86	37%
4-4	○		○		○		24 mL/日 5日間 1クール/コース		75	9%
5	○		○		○		24 mL/日 5日間 1クール/コース		81	11%
6	○			○	○		20 mL/日 2日間 1クール/コース		79	5%
7	○		○		○		16 mL/日 2日 1クール/コース	(論文; 投与試験 24mL/日)	75	10%
8	○				○		4 mL/日 8回	2については、未検査	80	36%
9	○		○		○		20 mL/日 2009/11/10~16連日 2009/11/18~26隔日 2009/11/28~12/9連日 2009/12/11~2010/1/25隔日 2010/1/28/~2/15三日ごと 2010/2/25~3/1連日 2010/3/9、10連日 2010/3/28~4/2連日	患者ON (体重53kg)	83	9%
10-1	○		○		○		24 mL/日 2010/5/15~5/29連日 2010/5/30~6/12隔日	患者YN (体重64kg)	58	5%
10-2	○		○		○		16-20 mL/日 1~2日間、7クール/コース	FX111-B抗体	74	10%
11	○			○		○			79	34%
12	○		○			○		FX111-B抗体	72	34%
13	○				○		詳細は不明	(フィプロガミンを) 出産時の大出血に使用したとの本人の弁、F13正常化	22	73%
14	○			○		○			35	66%
15	○				○		歯科術中に24 mL/日 1日間	抗F13抗体については「不明」の回答、	15、先天性疑い	38%
16	○		○			○			90	58%
17	○			○	○		24 mL/日 5日間 1クール		81	48%
18	○			○	○		24 mL/日 5日間 1クール		61	44%
19	○			○		○		13因子の問題ではないと言う結論であったかと記憶	84	73%
20	○			○		○			36	72%
21	○			○		○		XIII活性の低下は見られたが、フィプロガミンは投与していない。	31	60%
22-1	○		○			○			76	25%
22-2	○		○			○	(FFP)	死亡	66	6%
23	○		○			○			88	8%
24	○			○	○		24 mL/日 5日間 1クール		不明	18%
	29	0	14	12	19	10				

Ⅲ. 分担研究報告

分担研究報告書

抗FXIII抗体の分子病態学的解析

研究分担者 惣宇利 正善 山形大学医学部分子病態学 准教授

研究要旨

・本年度、新たに6例の自己免疫性血友病 XIII/13 (AH13)患者を同定し、5例はAa型の凝固 XIII 因子 (FXIII) インヒビターを有すること、2例はFXIII Aサブユニット (FXIII-A) および B サブユニット (FXIII-B) のそれぞれに対する抗体を持つことを明らかにした。
・これまでに同定されていた6例の AH13-A 症例について、数週間～数ヶ月にわたるFXIII 抗原、アミン取込み活性、結合型及び遊離型抗 FXIII-A IgG の変動を調べた。
・Aa型、Ab型いずれかのインヒビターを有する血漿において、 α_2 -プラスミンインヒビターのフィブリンへの取込みが著しく阻害されていることを確認した。
・フィブリンの架橋結合反応において、FXIII-Bがフィブリノゲンと直接結合してFXIII-Aをフィブリノゲン分子上の的確な位置に配置し、トロンビンによる活性化ペプチドの切断ならびにフィブリン γ 鎖間の架橋結合を促進している可能性を見出した。加えて、Aa型インヒビターによる四量体形成阻害がフィブリン架橋反応を著しく遅延させる一因であることを新たに提唱した。

A. 研究目的

凝固第XIII因子 (FXIII) は、フィブリン分子間およびフィブリンと α_2 プラスミンインヒビター (α_2 PI) やフィブロネクチンとの間に架橋結合を形成して、止血の維持と創傷治癒の促進に働く血漿トランスグルタミナーゼであり、酵素部位である2つのAサブユニット (FXIII-A) とそのキャリアである2つのBサブユニット (FXIII-B) から成る異種四量体として、血中に存在する。自己免疫性血友病XIII/13 (AH13) は、FXIIIに対する自己抗体 (インヒビター) の産生によるFXIIIの質的・量的低下が原因で重篤な出血傾向を示す後天性FXIII欠乏症である。昨年度までの我々の研究から、FXIIIインヒビターは、それぞれの阻害様式の違いから、FXIII-Aに結合して異種四量体形成とトロンビンによる活性化ペプチドの切断を阻害するAa型、活性化したFXIII-Aの触媒作用を阻害するAb型、FXIII-Bと結合してFXIII異種四量体のクリアランスを促進するB型、に分類されることを見出している。

活性化したFXIIIは、まず迅速にフィブリン γ 鎖2分子間を架橋し、引き続いて多分子の α 鎖間を架橋する。Aa型インヒビター症例では γ 鎖間、 α 鎖間いずれの架橋反応とも著しく遅延するのに対して、Ab型インヒビター症例では γ 鎖間は正常に架橋されるにもかかわらず、重篤な止血異常を示す。

AH13疑いの症例の確定診断を引き続き行なうとともに、Aa型とAb型との間でフィブリン架橋反応における阻害作用に違いを生じる分子機序、ならびにAb型インヒビターで重篤な止血異常を引き起こす原因を明らかにすることを目的とし、本研究を行なった。

B. 研究方法

血漿中のFXIII-A、-B、および異種四量体抗原量は、抗FXIII-Aおよび抗FXIII-B抗体を用いたELISAにより定量した。

FXIIIの活性は、モノダンシルカダベリンおよびN,N-ジメチルカゼインを基質としたアミン取込み法にて測定した。

抗FXIII自己抗体は、組換えFXIII-Aおよび組換えFXIII-Bを用いて、ドットプロット法により検出した。また、組換えFXIII-Aおよび抗FXIII-Aモノクローナル抗体をそれぞれ固相化したプレートを用いたELISAにより、遊離型と結合型の抗FXIII-A自己抗体を定量した。

フィブリン架橋反応は、血漿に塩化カルシウムおよびトロンビンを添加して生じたフィブリン塊をSDS-PAGE解析して調べた。

(倫理面への配慮)

患者検体は各主治医がインフォームドコンセントを得た上で提供を受けている。すべての研究は山形大学医学部倫理委員会、遺伝子組換え