

(seven females and four males) of severe congenital FXIII-B deficiency have been identified. Patients with congenital FXIII-B deficiency usually manifest much milder bleeding symptoms than those with congenital FXIII-A deficiency [2, 3], which may be because patients with congenital FXIII-B deficiency retain at least some FXIII activity (1–24 % of the normal, Table 1). Patients with congenital FXIII-B deficiency seldom bleed excessively unless they undergo a “hemostatic challenge”, such as surgery and trauma. Moreover, in contrast to patients with FXIII-A deficiency, bleeding episodes in these patients seldom require FXIII replacement therapy by blood products including whole blood, fresh frozen plasma and FXIII concentrates (Table 1).

FXIII-B is a carrier of FXIII-A and prevents the rapid clearance of FXIII-A from the circulation in humans [46] and mice [6]. Since thrombin-activated FXIII stabilizes hemostatic clots and extracellular matrices by cross-linking many proteins, its deficiency causes bleeding tendency, abnormal wound healing, and recurrent miscarriage in female patients. In fact, pregnancy in patients with severe congenital FXIII-A deficiency always results in miscarriage [47], unless they undergo FXIII replacement therapy with blood products containing FXIII throughout the term of pregnancy (Suppl. Table 1).

On the contrary, recurrent miscarriages (twice) occurred in only one 30-year-old Italian woman (Case 4 in Suppl. case review) [48], and the FXIII activity in this case was as low as 1 % of the normal [49]. She also manifested vaginal bleeding throughout a pregnancy period. The remaining cases were not reported to have any severe bleeding symptoms during pregnancy. Delivery is the most serious physiological hemostatic challenge in women at the end of pregnancy, and excessive postpartum bleeding was observed in five of the seven cases (Suppl. case review) [48, 50, 51]. Three out of five patients with severe postpartum bleeding were treated with blood products such as fresh frozen plasma and whole blood [48, 50]. It is a reasonable treatment method for these patients, because both the blood products contain exogenous FXIII tetramer as well as exogenous free FXIII-B that can stabilize the patients' endogenous free FXIII-A by forming FXIII tetramers [6]. In theory, administration of FXIII-B alone is supposed to be a more logical replacement therapy for severe congenital FXIII-B deficiency, because the patients synthesize normal amounts of FXIII-A [49, 50]. Recombinant FXIII-B may become commercially available in the future.

Thus, it is important to advise physicians to be aware of FXIII-B deficiency, in patients with excessive bleeding in the presence of hemostatic challenge, such as trauma, surgery, and delivery.

Conclusion

FXIII functions as a fibrin-stabilizing factor and an anti-fibrinolytic factor, and may be an innate immune factor, as well. Congenital FXIII deficiency, either FXIII-A or FXIII-B deficiency, is a rare life-long bleeding tendency, mainly caused by the degradation of misfolded mutant proteins. In contrast, the much more common acquired FXIII deficiency is mainly caused by hyper-consumption or hypo-synthesis, but its patients rarely bleed. Finally, less prevalent AH13 is caused by either anti-FXIII-A or anti-FXIII-B autoantibodies, and results in life-threatening bleeding. Therefore, a physician must measure FXIII activity whenever he/she encounters a patient with bleeding of unknown cause. When one treats a case with AH13, one must start immunosuppressive therapy together with administration of FXIII concentrates.

Acknowledgments We thank Dr. N. Hosono of Fukui Medical School, Prof. L. Muszbek of Debrecen University, Dr. V. Schroeder of Bern University, and Dr. M. Saito of Kanazawa University for communicating unpublished scientific or clinical data. This study was supported by a research grant from The Japanese Ministry of Health, Welfare, and Labor, and by a Grant-in-Aid for Scientific Research from Yamagata University, and was presented in part at the 23th ISTH meeting in Kyoto, Japan, in July 2011 and at the 73rd Annual Meeting of The Japanese Society of Hematology in Nagoya, Japan, in October 2011.

Conflict of interest The author declares no conflict of interests.

Appendix

Members of the Japanese collaborative research group on acquired/autoimmune hemorrhophilia due to factor XIII/13 deficiency include: Ichinose A, Souri M, Iwata H, Sakata Y, Yatomi Y, Maruyama I, Kawamae K, Shigematsu H, Kobayashi T, Murata K, Ikeda M, Yukawa M, Sugita K, Maeda M, Kawasugi, K, Ishida F, Matsushita T, Shima M, Shirahata A, Madoiwa S, Fukutake K, Kitajima I, Takamatsu J, Miyata S, Fujii T, Takano K, Nakao A, Eguchi Y, Sakon K, Ojira M, Ieko M, Tamai Y, Matsuura Y, Taki M, Wada H, Higasa S, and Nishikawa T.

References

1. Muszbek L, Yee VC, Hevessy Z. Blood coagulation factor XIII: structure and function. *Thromb Res.* 1999;94:271–305.
2. Ichinose A. Physiopathology and regulation of factor XIII. *Thromb Haemost.* 2001;86:57–65.
3. Koseki S, Souri M, Koga S, Yamakawa M, Shichishima T, Maruyama Y, Yanai F, Ichinose A. Truncated mutant B subunit

- for factor XIII causes its deficiency due to impaired intracellular transportation. *Blood*. 2001;97:2667–72.
4. Ivaskевичius V, Biswas A, Loreth R, Schroeder V, Ohlenforst S, Rott H, Krause M, Kohler HP, Scharrer I, Oldenburg J. Mutations affecting disulphide bonds contribute to a fairly common prevalence of F13B gene defects: results of a genetic study in 14 families with factor XIII B deficiency. *Haemophilia*. 2010;16:675–82.
 5. Lauer P, Metzner HJ, Zettlmeissl G, Li M, Smith AG, Lathe R, Dickneite G. Targeted inactivation of the mouse locus encoding coagulation factor XIII-A: hemostatic abnormalities in mutant mice and characterization of the coagulation deficit. *Thromb Haemost*. 2002;88:967–74.
 6. Sourì M, Koseki-Kuno S, Takeda N, Degen JL, Ichinose A. Administration of factor XIII B subunit increased plasma factor XIII A subunit levels in factor XIII B subunit knock-out mice. *Int J Hematol*. 2008;87:60–8.
 7. Kasahara K, Sourì M, Kaneda M, Miki T, Yamamoto N, Ichinose A. Impaired clot retraction in factor XIII A subunit-deficient mice. *Blood*. 2010;115:1277–9.
 8. Cohen I, Gerrard JM, White JG. Ultrastructure of clots during isometric contraction. *J Cell Biol*. 1982;93:775–87.
 9. Woofter RT, Maurer MC. Role of calcium in the conformational dynamics of factor XIII activation examined by hydrogen–deuterium exchange coupled with MALDI-TOF MS. *Arch Biochem Biophys*. 2011;512:87–95.
 10. Ono A, Westein E, Hsiao S, Nesbitt WS, Hamilton JR, Schonenwaelder SM, Jackson SP. Identification of a fibrin-independent platelet contractile mechanism regulating primary hemostasis and thrombus growth. *Blood*. 2008;112:90–9.
 11. Rex S, Beaulieu LM, Perlman DH, Vitseva O, Blair PS, McComb ME, Costello CE, Freedman JE. Immune versus thrombotic stimulation of platelets differentially regulates signalling pathways, intracellular protein–protein interactions, and alpha-granule release. *Thromb Haemost*. 2009;102:97–110.
 12. Ohmori T, Yatomi Y, Asazuma N, Satoh K, Ozaki Y. Involvement of proline-rich tyrosine kinase 2 in platelet activation: tyrosine phosphorylation mostly dependent on alphaIIb beta3 integrin and protein kinase C, translocation to the cytoskeleton and association with Shc through Grb2. *Biochem J*. 2000;347:561–9.
 13. Carr ME Jr. Development of platelet contractile force as a research and clinical measure of platelet function. *Cell Biochem Biophys*. 2003;38:55–78.
 14. Léon C, Eckly A, Hechler B, Aleil B, Freund M, Ravanat C, Jourdain M, Nonne C, Weber J, Tiedt R, Gratacap MP, Severin S, Cazenave JP, Lanza F, Skoda R, Gachet C. Megakaryocyte-restricted MYH9 inactivation dramatically affects hemostasis while preserving platelet aggregation and secretion. *Blood*. 2007;110:3183–91.
 15. Magwenzi SG, Ajjan RA, Standeven KF, Parapia LA, Naseem KM. Factor XIII supports platelet activation and enhances thrombus formation by matrix proteins under flow conditions. *J Thromb Haemost*. 2011;9:820–33.
 16. Takizawa H, Nishimura S, Takayama N, Oda A, Nishikii H, Morita Y, Kakinuma S, Yamazaki S, Okamura S, Tamura N, Goto S, Sawaguchi A, Manabe I, Takatsu K, Nakauchi H, Takaki S, Eto K. Lnk regulates integrin alphaIIb beta3 outside-in signaling in mouse platelets, leading to stabilization of thrombus development in vivo. *J Clin Invest*. 2010;120:179–90.
 17. Randriamboavonjy V, Isaak J, Frömel T, Viollet B, Fisslthaler B, Preissner KT, Fleming I. AMPK α 2 subunit is involved in platelet signaling, clot retraction, and thrombus stability. *Blood*. 2010;116:2134–40.
 18. Jayo A, Conde I, Lastres P, Jiménez-Yuste V, González-Mancón C. New insights into the expression and role of platelet factor XIII-A. *J Thromb Haemost*. 2009;7:1184–91.
 19. Nagy B Jr, Simon Z, Bagoly Z, Muszbek L, Kappelmayer J. Binding of plasma factor XIII to thrombin-receptor activated human platelets. *Thromb Haemost*. 2009;102:83–9.
 20. Krarup A, Gulla KC, Gál P, Hajela K, Sim RB. The action of MBL-associated serine protease 1 (MASP1) on factor XIII and fibrinogen. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1784:1294–300.
 21. Gulla KC, Gupta K, Krarup A, Gal P, Schwaeble WJ, Sim RB, O'Connor CD, Hajela K. Activation of mannan-binding lectin-associated serine proteases leads to generation of a fibrin clot. *Immunology*. 2010;129:482–95.
 22. Wang Z, Wilhelmsson C, Hyrsi P, Loof TG, Dobes P, Klupp M, Loseva O, Mörgelin M, Iklé J, Cripps RM, Herwald H, Theopold U. Pathogen entrapment by transglutaminase—a conserved early innate immune mechanism. *PLoS Pathog*. 2010;6:e1000763.
 23. Loof TG, Mörgelin M, Johansson L, Oehmcke S, Olin AI, Dickneite G, Norrby-Teglund A, Theopold U, Herwald H. Coagulation, an ancestral serine protease cascade, exerts a novel function in early immune defense. *Blood*. 2011;118:2589–98.
 24. Kawabata S, Muta T. Sadaaki Iwanaga: discovery of the lipopolysaccharide- and beta-1,3-D-glucan-mediated proteolytic cascade and unique proteins in invertebrate immunity. *J Biochem*. 2010;147:611–8.
 25. Ding JL, Li P, Ho B. The Sushi peptides: structural characterization and mode of action against Gram-negative bacteria. *Cell Mol Life Sci*. 2008;65:1202–19.
 26. Töröcsik D, Szeles L, Paragh G Jr, Rakosy Z, Bardos H, Nagy L, Balazs M, Inbal A, Adány R. Factor XIII-A is involved in the regulation of gene expression in alternatively activated human macrophages. *Thromb Haemost*. 2010;104:709–17.
 27. Sárváry A, Szucs S, Balogh I, Becsky A, Bárdos H, Kávai M, Seligsohn U, Egring R, Lopaciuk S, Muszbek L, Adány R. Possible role of factor XIII subunit A in Fc gamma and complement receptor-mediated phagocytosis. *Cell Immunol*. 2004;228:81–90.
 28. Nahrendorf M, Sosnovik DE, Waterman P, Swirski FK, Pande AN, Aikawa E, Figueiredo JL, Pittet MJ, Weissleder R. Dual channel optical tomographic imaging of leukocyte recruitment and protease activity in the healing myocardial infarct. *Circ Res*. 2007;100:1218–25.
 29. Brinkhous KM (1975) A short history of hemophilia, with some comments on the word “Hemophilia.” In: Brinkhous KM, Hemker HC (eds). *Handbook of Hemophilia, Part 1*, Amsterdam, New York: Excerpta Medica, American Elsevier Pub. Co.; 1975, pp 3–20
 30. Boggio LN, Green D. Acquired hemophilia. *Rev Clin Exp Hematol*. 2001;5:389–404.
 31. Franchini M, Lippi G. Acquired factor VIII inhibitors. *Blood*. 2008;112:250–5.
 32. Collins PW, Hirsch S, Baglin TP, Dolan G, Hanley J, Makris M, for the UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation. Acquired hemophilia A in the United Kingdom: a 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Blood*. 2007;109:1870–7.
 33. Collins PW. Management of acquired haemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2011;9(Suppl 1):226–35.
 34. Ichinose A. Hemorrhagic acquired factor XIII (13) deficiency and acquired hemorrhaphilia 13 revisited. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37:382–8.
 35. Ichinose A, Japanese collaborative research group on “Acquired haemorrhaphilia due to factor XIII deficiency”. As many as 12 cases with hemorrhagic acquired factor XIII deficiency due to its inhibitors were recently found in Japan. *Thromb Haemost*. 2011;105:925–7.
 36. Lorand L. Acquired inhibitors of fibrin stabilization: a class of hemorrhagic disorders of diverse origins. In: Green D, editor. *Anticoagulants, physiologic, pathologic and pharmacologic*. Boca Raton: CRC Press; 1994. p. 169–91.

37. Egbring R, Kröniger A, Seitz R. Erworbene Inhibitoren gegen Faktor XIII. *Hämostaseologie*. 1996;16:174–9.
38. Ishida F, Okubo K, Ito T, Souri M, Ichinose A. Spontaneous regression of the inhibitor against the coagulation factor XIII A subunit in acquired factor XIII deficiency. *Thromb Haemost*. 2010;104:1284–5.
39. 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;95:47–50.
40. Sakata Y, Aoki N. Significance of cross-linking of alpha2-plasmin inhibitor to fibrin in inhibition of fibrinolysis and in hemostasis. *J Clin Invest*. 1982;69:536–42.
41. Mutch NJ, Koikkalainen JS, Fraser SR, Duthie KM, Griffin M, Mitchell J, et al. Model thrombi formed under flow reveal the role of factor XIII-mediated cross-linking in resistance to fibrinolysis. *J Thromb Haemost*. 2010;8:2017–24.
42. Fraser SR, Booth NA, Mutch NJ. The antifibrinolytic function of factor XIII is exclusively expressed through α_2 -antiplasmin cross-linking. *Blood*. 2011;117:6371–4.
43. Sakata Y, Aoki N. Cross-linking of alpha2-plasmin inhibitor to fibrin by fibrin-stabilizing factor. *J Clin Invest*. 1980;65:290–7.
44. Koseki-Kuno S, Yamakawa M, Dickneite G, Ichinose A. Factor XIII A subunit-deficient mice developed severe uterine bleeding events and subsequent spontaneous miscarriages. *Blood*. 2003;102:4410–2.
45. Souri M, Koseki-Kuno S, Takeda N, Yamakawa M, Takeishi Y, Degen JL, et al. Male-specific cardiac pathologies in mice lacking either the A or B subunit of factor XIII. *Thromb Haemost*. 2008;99:401–8.
46. Lovejoy AE, Reynolds TC, Visich JE, Butine MD, Young G, Belvedere MA, Blain RC, Pederson SM, Ishak LM, Nugent DJ. Safety and pharmacokinetics of recombinant factor XIII-A2 administration in patients with congenital factor XIII deficiency. *Blood*. 2006;108:57–62.
47. Asahina T, Kobayashi T, Takeuchi K, Kanayama N. Congenital blood coagulation factor XIII deficiency and successful deliveries: a review of the literature. *Obstet Gynecol Surv*. 2007;62:255–60.
48. Girolami A, Burul A, Sticchi A. Congenital deficiency of factor XIII with normal subunit S and lack of subunit A. Report of a new family. *Acta Haematol*. 1977;58:17–26.
49. Izumi T, Hashiguchi T, Castaman G, Tosetto A, Rodeghiero F, Girolami A, Ichinose A. Type I factor XIII deficiency is caused by a genetic defect of its b subunit: insertion of triplet AAC in exon III leads to premature termination in the second Sushi domain. *Blood*. 1996;87:2769–74.
50. Saito M, Asakura H, Yoshida T, Ito K, Okafuji K, Yoshida T, Matsuda T. A familial factor XIII subunit B deficiency. *Br J Haematol*. 1990;74:290–4.
51. Capellato MG, Lazzaro AR, Marafioti F, Polato G, Girolami A. A new family with congenital factor XIII deficiency showing a deficit of both subunit A and B. Type I factor XIII deficiency. *Haematologia (Budap)*. 1987;20:179–87.
52. Hashiguchi T, Saito M, Morishita E, Matsuda T, Ichinose A. Two genetic defects in a patient with complete deficiency of the b-subunit for coagulation factor XIII. *Blood*. 1993;82:145–50.
53. Souri M, Izumi T, Higashi Y, Girolami A, Ichinose A. A founder effect is proposed for factor XIII B subunit deficiency caused by the insertion of triplet AAC in exon III encoding the second Sushi domain. *Thromb Haemost*. 1998;80:211–3.
54. Alvarado LR, Lovejoy AE, Nakagawa P, Hsieh LB, Chediak J, Williams SA, Nugent DJ. A novel mutation in exon 10 of factor XIII subunit B. *J Thromb Haemost*. 2007;5(Suppl 2):P-T-043.

VI. 參考資料

原因不明の出血！

出血症状があるのに、ハッキリした原因が分らない患者さんを診たら？

出血性後天性凝固異常症の可能性がります

特徴

1. 出血性素因の家族歴、既往歴のない患者さんで、
2. 原因不明の皮下出血、筋肉内出血、あるいは（開放創の）後出血（いったん止血した12~36時間後に再び出血する）があるとき、
3. 血が滲みでるような、いわゆるウー징グ様の出血が見られるとき、
4. 通常の止血療法の効果が見られないとき、

自己免疫性血友病XIII/13や後天性FXIII/13欠乏症、後天性フォン・ヴィレブランド病、後天性抗線溶因子（アルファ2プラスミンインヒターやプラスミノゲンアクチベーターインヒター1など）欠乏症などである可能性があります。
（なお、血小板の減少や機能低下、PTやaPTTの延長を伴っている場合もあるので、御注意ください。）

原因

自己の第XIII/13因子やフォン・ヴィレブランド因子、抗線溶因子に対する抗体（インヒター）による中和、あるいはそれらの過剰な消費や産生減少による低下などが基盤となっています。

診断

出血症状の原因が分らない症例で、第XIII/13因子、フォン・ヴィレブランド因子、抗線溶因子いずれかの活性が著しく低下していること。（各因子抗原量、インヒターの有無、力価を含め精密検査が必要です。）

治療

当面の止血療法；欠乏する各因子製剤の補充、DICがなければ抗線溶薬の投与
インヒターの産生阻止、除去；免疫抑制薬、血漿交換など（抗体確認後は可及的速やかに開始する必要があります。）

全国調査中です。

出血性後天性凝固異常症疑いの患者さんに遭遇された場合は、研究班代表（山形大学・一瀬白帝）、あるいは最寄りの班員の方にご連絡／ご相談下さい。（裏面に班員のリストがあります。）
日本血栓止血学会のホームページもご覧下さい。（班研究の大まかな内容も記載されています。）

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）
出血性後天性凝固異常症研究班 研究代表者

一瀬 白帝

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」研究班

(所在地によって北から南の順に記載した。)

研究代表者

一瀬 白帝 山形大学医学部 分子病態学 教授 aichinos@med.id.yamagata-u.ac.jp

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 msouri@med.id.yamagata-u.ac.jp
 尾崎 司 山形大学医学部 分子病態学 助教 tosaki@med.id.yamagata-u.ac.jp
 浦野 哲盟 浜松医科大学 医生理学 教授 uranot@hama-med.ac.jp
 松下 正 名古屋大学医学部附属病院 輸血部 教授 tmatsu@med.nagoya-u.ac.jp

研究協力者

家子 正裕 北海道医療大学歯学部 内科学 教授 iekom@hoku-iryu-u.ac.jp
 玉井 佳子 弘前大学医学部附属病院 輸血部 講師 ytamai@cc.hirosaki-u.ac.jp
 川前 金幸 山形大学医学部 麻酔科学 主任教授 kkawamae@med.id.yamagata-u.ac.jp
 伊藤 俊広 国立病院機構 仙台医療センター 血液内科 医長 toshi_ito_ito@yahoo.co.jp
 山本 正雅 奥羽大学薬学部 生化学 准教授 n-yamamoto@pha.ohu-u.ac.jp
 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 madochan@jichi.ac.jp

黒澤 秀光 獨協医科大学 小児科学 准教授 hidekuro@dokkyomed.ac.jp
 矢富 裕 東京大学医学部附属病院 検査部 教授 yatoyuta-ky@umin.ac.jp
 花房 規男 東京大学医学部附属病院 血液浄化療法部 講師 hanafusa-ky@umin.ac.jp
 川杉 和夫 帝京大学医学部 内科学 教授 kaz@med.teikyo-u.ac.jp
 毛利 博 藤枝市立総合病院 薬理部長(院長) mohrih@hospital.fujieda.shizuoka.jp
 小林 隆夫 浜松医療センター 院長 tkoba@hmedc.or.jp
 石田 文宏 信州大学医学部 内科学第二 准教授 fumishi@shinshu-u.ac.jp
 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 kitajima@med.u-toyama.ac.jp

朝倉 英策 金沢大学附属病院 高密度無菌治療部 准教授 hasakura@staff.kanazawa-u.ac.jp
 和田 英夫 三重大学大学院医学系研究科 検査医学 准教授 wadahide@clin.medic.mie-u.ac.jp
 宮田 茂樹 国立循環器病研究センター 輸血管理室 医長 smiyata@hsp.ncvc.go.jp
 湯川 真生 近畿大学医学部奈良病院 外科 准教授 yukawa@nara.med.kindai.ac.jp
 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 kashi@hp-blood.med.osaka-u.ac.jp
 池田 正孝 国立病院機構 大阪医療センター 外科 医長 mikeda@onh.go.jp
 日笠 聡 兵庫医科大学 血液内科 講師 parasol@mua.biglobe.ne.jp
 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 takahato@m.ehime-u.ac.jp
 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、kohji.okamot@gmail.com 外科主任部長

岡村 孝 久留米大学医学部 内科学講座 血液・腫瘍内科 教授 okamura@med.kurume-u.ac.jp
 内場 光浩 熊本大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部 助教 mituhiro-uchiba@fc.kuh.kumamoto-u.ac.jp
 丸山 征郎 鹿児島大学大学院医学総合研究科 システム血栓制御学 特任教授 rinken@m3.kufm.kagoshima-u.ac.jp

橋口 照人 鹿児島大学大学院医学総合研究科 血管代謝病態解析学 教授 terutoha@m3.kufm.kagoshima-u.ac.jp

施設・診療科名				調査票記載 医師名と記入年月日	医師名	記入年月日 2012年 月 日
患者略名(匿名化)*2	登録番号*2			発症(出血)の年月日	西暦 年 月 日	
患者生年月 (年齢)・性別	西暦 年 月生(才) 男・女			出血の有無(過去) 初発時・最悪時	出血の頻度(初発時・最悪時):	出血部位(初発時・最悪時):
原(基礎)疾患名	有() 不明			出血の有無(現在)	出血の頻度:	出血部位:
F13低下に関する手術・輸血歴・薬剤歴等				貧血の有無(Hb値)	有・無	Hb値(g/dL)
現在の状況	入院・外来(西暦 年 月現在)			創傷治癒異常の有無	有(具体的に) 無	
診断の年月日	西暦 年 月 日			出血初発時の第13因子 (F13投与前・後)	第13因子活性(F13:C): %	第13因子抗原量(F13:Ag): %
診断/転帰	病名()/ 不変・軽快 死亡(死因)			最悪時の第13因子 (F13投与前・後)	第13因子活性(F13:C): %	第13因子抗原量(F13:Ag): %
止血の年月日	西暦 年 月 日			止血時の第13因子 (F13投与前・後)	第13因子活性(F13:C): %	第13因子抗原量(F13:Ag): %
止血時の第13因子製剤	名称() 量(単位)	体重(kg)		家族*5の第13因子 (続柄: と)	第13因子活性(F13:C): %と %	第13因子抗原量(F13:Ag): %と %
出血治療・ 予防の方法	F13以外の血液製剤()・抗線溶薬()・その他()					
インヒビターの有無*3	現在有・無・不明・過去に有			インヒビター 確認年月日	西暦 年 月 日 / 不明	
インヒビターの 治療方法	免疫抑制薬: ステロイド リツキシマブ その他 () () ()			血漿交換:	その他:	
	治療効果: 薬剤名()により インヒビターが(消失・減少・不変・上昇)した					
直近のフィブリ ノゲン(Fbg)濃度	Fbg() mg/dL	その他*4				

*1 調査票の Word ファイルをメールでお送りしますので、ご記入の上、事務局(山形大学)まで返送してください。メールが使えない場合は郵送でも結構です。

*2 患者略名は各施設が匿名化している略名等を、登録番号は貴施設/科内での患者番号等を記載してください。

*3 なお、インヒビターの測定は事務局でも精密に行いますので、予め連絡の上検体をお送りください。2, 3ヶ月程度の間隔で2回以上実施してください。

*4 HIV, HCV, HBV など陽性の場合は、各施設の取り決めに従って検体にその旨記載してください。

*5 家族は、なるべく多数の症例本人の両親、子供等の血縁関係者としてください。

記入上の不明な点については、後天性血友病 XIII(13)研究班 事務局(山形大学医学部 分子病態学 Tel: 023-628-5276)にお問い合わせください。

下線部は、適当な項目に○を付けてください。

臨床経過表

病名		患者略名*		年齢		性別	
----	--	-------	--	----	--	----	--

*調査票と一致させてください。

						備考
治療	F13 製剤					
	輸血など					
	免疫抑制薬					
	その他					
症状	① 出血					
	② 創傷治癒					
	③ その他					
検査値	F13 活性(%)					Hb 値 (g/dL)
	100					
	80					16
	60					12
	40					8
	20					4
	0					0
	抗 F13 抗体					
その他	(血小板数)					
	(PT)					
	(APTT)					
	(FDP など)					
年月日		年	月	日		

第 一 病 日
 (10/06/XX)

施設・診療科名				調査票記載 医師名と記入年月日	医師名	記入年月日 西暦 年 月 日	
患者略名(匿名化)*2		登録番号*2		発症(出血)の年月日	西暦 年 月 日		
患者生年月 (年齢)・性別	西暦	年	月生(才) 男・女	出血の有無(過去) 初発時・最悪時	出血の頻度(初発時・最悪時):	出血部位(初発時・最悪時):	
原(基礎)疾患名	有 () 不明			出血の有無(現在)	出血の頻度:	出血部位:	
vWF 低下に関する 手術・輸血歴・薬剤歴				貧血の有無(Hb 値)	有・無	Hb 値 (g/dL)	
現在の状況	入院・外来 (西暦 年 月現在)			創傷治癒異常の有無	有 (具体的に) 無		
診断の年月日	西暦	年	月 日	出血初発時の vWF (vWF 投与前・後)	vWF 活性 (F13:C):	%	vWF 抗原量 (F13:Ag):
診断 / 転帰	病名 () / 不変・軽快 死亡(死因)			最悪時の vWF (vWF 投与前・後)	vWF 活性 (F13:C):	%	vWF 抗原量 (F13:Ag):
止血の年月日	西暦	年	月 日	止血時の vWF (vWF 投与前・後)	vWF 活性 (F13:C):	%	vWF 抗原量 (F13:Ag):
止血時の vWF 製剤	名称 () 量 (単位)	体重 (kg)		家族*5 の vWF (続柄: と)	vWF 活性 (F13:C):	%と %	vWF 抗原量 (F13:Ag):
出血治療・ 予防の方法	vWF 以外の血液製剤 () ・ 抗線溶薬 () ・ その他 ()						
インヒビターの有無*3	現在有・無・不明・過去に有			インヒビター 確認年月日	西暦 年 月 日 / 不明		
インヒビターの 治療方法	免疫抑制薬:	ステロイド	リツキシマブ	その他	血漿交換:	その他:	
	治療効果: 薬剤名 () により インヒビターが (消失・減少・不変・上昇) した						
直近のフィブリ ノゲン (Fbg) 濃度	Fbg () mg/dL	その他*4					

*1 調査票の Word ファイルをメールでお送りしますので、ご記入の上、事務局(山形大学)まで返送してください。メールが使えない場合は郵送でも結構です。

*2 患者略名は各施設が匿名化している略名等を、登録番号は貴施設/科内での患者番号等を記載してください。

*3 なお、インヒビターの測定は事務局でも精密に行いますので、予め連絡の上検体をお送りください。2,3ヶ月程度の間隔で2回以上実施してください。

*4 HIV, HCV, HBV など陽性の場合、各施設の取り決めに従って検体にその旨記載してください。

*5 家族は、なるべく多数の症例本人の両親、子供等の血縁関係者としてください。

記入上の不明な点については、出血性後天性凝固異常症研究班 事務局 (山形大学医学部 分子病態学 Tel: 023-628-5276) にお問い合わせください。

下線部は、適当な項目に○を付けてください。

病名		患者略名*		年齢		性別	
----	--	-------	--	----	--	----	--

*調査票と一致させてください。

						備考
治療	vWF 製剤					
	輸血など					
	免疫抑制薬					
	その他					
症状	① 出血					
	② 創傷治癒					
	③ その他					
検査値	vWF 活性(%)					Hb 値 (g/dL)
	100					
	80					16
	60					12
	40					8
	20					4
	0					0
	抗 vWF 抗体					
その他	(血小板数)					
	(PT)					
	(APTT)					
	(FDP など)					
年月日		年	月	日		

第一病日
 (1006XX)
 年 月 日

出血性後天性凝固異常症※についてのアンケート

2012.11.15

(※ 自己免疫性血友病 XIII/13、後天性フォン・ヴィレブランド病、後天性 α_2 プラスミンインヒビター欠乏症、後天性プラスミノゲンアクチベーターインヒビター1欠乏症など)

施設名 () 診療科名 () 記入者名 () 通算番号 ()
メールアドレスあるいは連絡先 ()

① ここ 1 年間に、貴科で、PT、aPTT が正常(基準)範囲あるいは正常(基準)範囲に近いのにも拘らず「原因不明」の出血症状を呈する症例(死亡例も含む)を診療されたことがありますか?

ある ・ ない (いずれかに○をつけてください。)

①で「ある」と回答された方のみ、②と③へお進みください。

② 以下について、お知らせください。

性別 (男・女) 年齢 (才) 基礎疾患 (有 ; 疾患名) ・ 無)

③ もし、出血時間を測定されていたらご記入ください。

測定年月日 20 年 月 日 出血時間 (分 秒) 測定方法 ()

④ 症例の凝固第 13 因子(F13)、vWF、 α_2 PI、PAI-1 いずれかの因子の活性、あるいは抗原量を測定されましたか?

測定した ・ 測定しなかった (いずれかに○をつけてください。)

④で各因子の活性/抗原量を「測定した」と回答された方のみ、⑤~⑨へお進みください。

(空欄があっても結構です。複数の症例を経験された方は、本用紙をコピーしてご記入ください。)

⑤ ④の中で重大な異常のあった因子の活性値/抗原量をご記入ください。(括弧内に因子名を明記してください。)

a. () 因子 測定年月日 (20 年 月 日) 活性値 (%) 抗原量 (%)
b. () 因子 測定年月日 (20 年 月 日) 活性値 (%) 抗原量 (%)
c. () 因子 測定年月日 (20 年 月 日) 活性値 (%) 抗原量 (%)

⑥ もし、以下の項目を測定されていたらご記入ください。

測定年月日

a. 20 年 月 日 F13 活性 (%) F13 抗原量 (%)
b. 20 年 月 日 F13-B 抗原量 (%) F13 インヒビター (有 ・ 無)
c. 20 年 月 日 Fibrinogen 量 (mg/dL) 測定方法 ()
d. 20 年 月 日 α_2 PI 活性 (%) α_2 PI 抗原量 ()
e. 20 年 月 日 FDP (μ g/mL)
f. 20 年 月 日 D-dimer (μ g/mL)
g. 20 年 月 日 PIC* (μ g/mL) *プラスミン- α_2 プラスミンインヒビター複合体
h. 20 年 月 日 vWF 活性 (%) vWF 抗原量 (;)
i. 20 年 月 日 総 PAI-1 抗原量 (ng/mL)

⑦ その症例の出血症状について、該当するものに○をつけてください。

出血部位(1) (a.筋肉内、 b.皮下、 c.胸腔、 d.腹腔、 e.頭蓋内、 f.その他 ;)
出血部位(2) (a.下肢、 b.体幹、 c.上肢、 d.頭部、 e.その他 ;)
出血の誘因 (a.外傷 ; b.手術 ; c.薬剤 ;
d.妊娠/分娩 ; e.その他 ;)
その他 : 後出血、ウー징様出血などの出血の性状・特徴、創傷治癒の異常 (遅延、異常肉芽等) など ()

⑧ その症例の出血に対する治療について、該当するものに○をつけてください。

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

⑨ その症例の治療上、問題になった事柄がありましたら、自由にご記入ください。

メールアンケート（実施年月日：平成 24 年 12 月 25 日）

本日、厚生労働省から以下のような問合せが参りました。
フィブログミン適応外投与を保険で承認して頂いて、新しい症例の発生時の止血治療に備えるために、以下のアンケート調査にご協力頂ければ幸いです。

- 1) 貴症例は、実際に F13 の低下が確認されたでしょうか？
確認された 確認されなかった （正常値の 70%以下）
- 2) 抗 F13 抗体が検出されたでしょうか？
検出された 検出されなかった
- 3) 貴症例に、F13 濃縮製剤（フィブログミン）を投与されたでしょうか？
投与した 投与しなかった
- 4) 3) の問いに「投与した」と回答された方だけにお伺いします。
F13 濃縮製剤（フィブログミン）をどのように投与されましたか？
当てはまる数字を御記入願います。
() 単位/kg（体重）/日
() 日間
() クール/コース

ご協力ありがとうございました。
できるだけ 12 月 26 日(水)までにご回答頂ければ幸いです。

2012 年 12 月 25 日

山形大学
一瀬先生

平素より難治性疾患克服研究事業の研究では大変お世話になっております。
医薬食品局審査管理課から血液凝固第 XIII 因子の要望について意見が出されております。

用法・用量の設定根拠として、この研究班の報告書を引用しようと考えており、ご報告いただきました研究成果からは詳細まで分かりがたい部分がありますので、お電話でもお問い合わせさせていただきます。

ご検討いただきますようお願いいたします。

厚生労働省健康局疾病対策課

