

201510085A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

自己免疫性出血症治療の「均てん化」のための
実態調査と「総合的」診療指針の作成

平成27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 一 瀬 白 帝

平成28(2016)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	-----	25
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	
家子 正裕	北海道医療大学歯学部 内科学講座 教授	
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講座 教授	
北島 勲	富山大学大学院医学薬学研究部 教授	
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	
和田 英夫	三重大学大学院医学系研究科 検査医学 准教授	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	45
V. 参考資料	-----	83
日本版出血評票 (JBAT) シート		
出血重症度分類		
調査票 (AH13疑い用、AVWD疑い用、AHA疑い用)		
リーフレット		
全国アンケート調査様式		
AH13指定難病厚労省概要、診断基準等		
AH13治療ガイド 研究班試案		
AVWD指定難病診断基準 研究班案		
AHA指定難病診断基準 研究班案		

I. 研究班 班員名簿

自己免疫性出血症治療の「均てん化」のための実態調査と「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
	家子 正裕	北海道医療大学歯学部 内科学	教授
	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
	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
	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
	和田 英夫	三重大学大学院医学系研究科 検査医学	准教授
研究協力者	丸藤 哲	北海道大学病院 先進急性期医療センター(救急科)	教授
	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
	山本 正雅	奥羽大学薬学部 生化学分野	教授
	関 義信	新潟大学魚沼教育センター 血液内科	教授
	黒澤 秀光	獨協医科大学 小児科学	教授
	小川 孔幸	群馬大学大学院医学系研究科 生体統御内科(血液内科)	助教
	山本 晃士	埼玉医科大学総合医療センター 輸血細胞医療部	教授
	松浦 康弘	成田赤十字病院 第二血液腫瘍科	部長
	川杉 和夫	帝京大学医学部 内科学	教授
	矢富 裕	東京大学医学部附属病院 検査部	教授
	花房 規男	東京大学医学部附属病院 腎疾患総合医療学講座	特任准教授
	小山 高敏	東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科 先端血液検査学	准教授
	窓岩 清治	東京都済生会中央病院 臨床検査医学科	部長
	小島 稔	海老名総合病院 血液内科	医長
	石田 文宏	信州大学医学部保健学系病因・病態検査学	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
	細野奈穂子	福井大学医学部附属病院 がん診療推進センター	助教
	毛利 博	藤枝市立総合病院	事業管理者(院長)
	小林 隆夫	浜松医療センター	院長
	江口 豊	滋賀医科大学 救急集中治療医学講座	教授
	神谷 悦功	国立病院機構 東名古屋病院 血液・腫瘍内科	医長
	杉浦 真弓	名古屋市立大学大学院医学研究科 産科婦人科	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
	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
	池田 正孝	国立病院機構 大阪医療センター 外科	医長
	村田 幸平	市立吹田市民病院	副院長
	湯川 真生	近畿大学医学部奈良病院 がんセンター外科	教授
	日笠 聡	兵庫医科大学 血液内科	講師
	川野 宏樹	神戸大学医学部附属病院 血液内科	医員
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	
岡本 好司	北九州市立八幡病院 消化器・肝臓病センター	副院長兼センター長	
岡村 孝	聖マリア病院 血液・腫瘍内科センター	センター長	
内場 光浩	熊本大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部	助教	
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	

II. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
総括研究報告書

自己免疫性出血症治療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成
に関する研究

研究代表者 一瀬 白帝 山形大学医学部 教授

研究要旨

「後天性出血症」は誰でも罹患する可能性がある疾病であり、これまでは希少であったが、超高齢社会となった我が国では次第に症例数が増加している。特に「自己免疫性出血症」は難治性疾患であるため、本研究では、その総合的な診断基準・重症度分類、診療指針等の作成、改訂と確立などを目的として、全国調査活動を実施する。特に、以下の凝固難病を主な対象とする：自己免疫性出血病 XIII/13 (AH13)、自己免疫性 von Willebrand 病 (AVWD)、後天性血友病 A (AHA)、出血性後天性抗線溶因子欠乏症 (HAAFFD)。

平成 27 年度は初年度であったので、先ず、リーフレットを作製して全国調査再開の通知と共に、関連する診療科や血液専門医 2137 件に配布し、次に第 1 回全国アンケート調査を実施した。アンケートを 2116 件に送付した結果、485 件の回答を得て、52 例の後天性出血症例が報告されたので、現在二次調査中である（最多は AHA 疑い 36 症例で、次に AH13 疑い 4 症例、AVWD 疑い 3 症例、その他 4 症例、不明 5 症例の順である）。別途、直接研究班に相談があった症例の内、15 例について統一特別委託検査や実験的精密検査を実施する（平成 28 年 2 月 4 日現在）など、基礎データを集積中である。

また、本文で詳述するように、研究班として、AH13 診断基準研究班版改訂、AH13 診断基準日本血栓止血学会案策定を支援、AH13 指定難病資料提出、自己免疫性 AVWD 診断基準案策定・厚労省提出、AHA 診療ガイドライン改訂への協力、AHA 指定難病基礎資料作成・厚労省提出などを実現し、AH13 治療指針案作成、AVWS 参照ガイド刊行も進行中である。本研究班が提出した資料を元に AH13 が厚労省指定難病に採用され、平成 27 年 7 月 1 日から公的医療費助成の対象となったことは特筆すべき成果である。

以上のように、本研究は極めて順調に進捗している。

研究分担者

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
家子 正裕
北海道医療大学歯学部 教授
橋口 照人
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
教授
北島 勲
富山大学大学院医学薬学研究部 教授
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
和田 英夫
三重大学大学院医学系研究科 准教授

A. 研究目的

目的： 本事業は、自己免疫性出血症の症例を確定診断して実態を解明し、診断基準、重症度分類、診療ガイドライン等を作成、確立、改訂することが主な目的であり、その治療の均てん化を目指す。

必要性： 「後天性出血症」に含まれる疾患は、各凝固・抗線溶因子の非遺伝性の欠乏状態であり、活性や抗原量の低下という客観的な指標に基づく疾患概念が確立されている。主な対象とする「自己免疫性出血症 [自己免疫性出血病 XIII/13 (AH13)、後天性血友病 A (AHA)、自己免疫性 von Willebrand 病 (AVWD)、出血性後天性抗線溶因子欠乏症 (HAAFFD) など]」は以下の難病 4 要素を満たす；1) 主に高齢者に発症し、「自己免疫寛容の破綻」が原因であると推定されるものの、全

く「発病の機構が明らかでない」。2) AH13は我が国で推定約 1.5 人/1,000 万人、AHA は英国で 1.5 人/100 万人、AVWD は発症頻度不明の極めて「希少な疾病」である。3) 症例が少ないため、系統的な介入的臨床研究が不可能であり、現在も「治療方法が確立していない」。4) 完全寛解に到達するのに数ヶ月を要し、その後も再燃することが多い上、1年以上経過しても寛解しない症例も多く、「長期の療養を必要とする」。誰でも罹患する可能性があり、世界に先駆けて超高齢社会となった我が国では次第に症例数が増加しつつある。

平成 26 年度は新規申請が不採択となったため、全国調査活動が 1 年間停止となった。その結果、平成 25 年度には 15 名確定診断された AH13 症例数が平成 26 年度は僅か 6 名に激減し（文献検索でも研究班非登録症例はヒットしない）、平成 24, 25 年度の 2 年間に 7 例確定診断された AVWD 症例は「0 名」となった。平成 27 年度は、本研究活動を再開し、班員を増員して強化する。

B. 研究方法

研究体制： 研究を効率的かつ効果的に推進するため、疾病ごとではなく一定の領域の研究者が組織的に研究を行う。領域内の主な疾病を網羅する班構成にして、組織的な研究を推進する体制を整備する。1) 研究代表者 1 名；班研究全体を総轄。2) 研究分担者 8 名；各疾患の確定診断；AH13（惣宇利、尾崎班員）；AHA（家子、橋口班員）；AVWD（北島、松下班員）；HAAFFD（浦野、和田班員）。3) 研究協力者 35 名；疑い症例の発掘。

研究計画：

基本デザイン： 3 年間対象疾患症例のデータを集積・分析し、そのエビデンスに基づいた全国共通の診断基準・重症度分類の作成や改正、総合的な診療指針の確立や改正及び普及等を行って臨床現場における医療の質の向上を実現させ、広報、講演、ホームページでの公開などを通じて国民へ研究成果を還元する。最初の 2 年で、各出血病の診断基準、診療指針を作成、充実させ、3 年目の終わりに統合するのが基本方針である。

日本版出血評票（JBAT）シート（参考資料 A）、出血重症度分類（参考資料 B）、調査票（参考資料 C）、検査結果などをまとめて、指針作成の基礎データとする。な

お、症例相談と班員による個別研究の対象者の一部（年間 100 例が目標）を含めて指針作成の参考とするが、鑑別と確定診断用の統一特別委託検査の実施症例（受託研究会社と契約する 1 件当りの所要経費と交付される研究費全体のバランスを考慮して、平成 27 年度は 40 名程度）を選択する。

具体的な研究計画：

- 1) 広報活動：代表者が主管
リーフレット配布で本症の周知を図り、年度末に報告書を送付して調査活動の成果を広め、難病情報センターや日本血栓止血学会などの HP で無料公開する。
- 2) 全国症例調査：代表者が主管
毎年同一時期にアンケート用紙を送付して、1 年間相談がなかった症例の発見に努める。
- 3) 臨床研究・調査：4 疾患群部門責任者が担当し、選別とまとめは代表者が主管
 - a) 症例相談の受付、全国アンケート調査からの症例追跡調査と JBAT によるスクリーニング
 - b) 統一特別委託検査（計 22 項目）の実施と解析
 - c) 実験的精密検査の実施
 - d) 一次基礎疾患別に、二次性欠乏の機序、要因のデータ収集と解析
 - e) 自己免疫性出血症のリスク因子のデータ収集と解析
 - f) 免疫抑制薬を用いた「ステップアップ療法」、「トップダウン療法」の追跡調査
 - g) 止血と寛解段階での治療効果の判定など
 - h) 例年通り、4 疾患の症例報告を定期的に文献検索

平成 27 年度：臨床症例を調査し、各出血病毎の診断基準案、検査アルゴリズム案、診療指針案、JBAT を用いた抗線溶薬の止血効果、治療方法評価案などを作成、検証する。

- 1) AH13 診断基準研究班版改訂、日本血栓止血学会案策定、指定難病資料提出、治療指針案作成
- 2) AVWD を含む後天性 von Willebrand 症候群（AVWS）参照ガイド刊行、診断基準案策定
- 3) AHA 診療ガイドライン改訂への協力、指定難病基礎資料作成

なお、予算の追加が可能になったので、27 年度後半から、より多くの AHA 疑い症例について免疫学的に抗 FVIII/8 抗体を検

出する。

(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、27年度に山形大学医学部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る。精密検査、家族調査の段階で先天性凝固・抗線溶因子欠乏症であることが判明した場合も症例を放置せず、既存の施設、組織と連携して適切な医療が受けられる協力体制を形成する。なお、調査活動の精密検査で得られたデータを症例の主治医に提供し、診療に活用することは妨げない。

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原則として各施設ごとで倫理委員会の承認を得る。倫理委員会のない施設は、山形大学のものを遵守する。

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等を付して個人が特定されないように匿名化し、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、原則として行なわない。

個人情報秘匿の担保：本研究で得られた成果の取り扱いは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。

C. 研究結果

平成27年度の進捗状況と成果

臨床症例を調査し、各出血病毎の診断基準案、検査アルゴリズム案、診療指針案、

JBAT を用いた抗線溶薬の止血効果、治療方法評価案などを作成、検証した。

I. 広報活動

本事業の開始にあたり、平成27年5月にリーフレットを作製して全国調査再開の通知と共に2137件に配布した(参考資料D、E)。また、10の関連学会の学術集会にリーフレットを送付して配布を依頼した(表1)。また、業績欄に記述した通り、14編の原著、総説を出版し、36回の学会講演、研究会発表などを実施し、本研究の対象疾患の広報、周知活動に努めた。その結果、論文や講演で知ったという前書きのある、症例の主治医からのコンサルテーションが増加しつつある。

なお、今年度中に、本冊子体報告書も後述する日本血栓止血学会 AH13 診断ガイド別刷と共に、全国に配布して、更に本出血症の周知に資する予定である。

II. 全国調査

平成27年10月に全国アンケート調査を実施し(参考資料F)、2116件(30件無効)送付して485件(23.3%)の回答を得た。その内訳は、表2の通りで、循環器内科、整形外科、救急部、皮膚科などの診療科は約20~33%の回収率で、個人の血液内科医などの回収率は約15%であった。出血症状のある症例の回答は52例であったが、血液内科医から約半数の25例で最多であった。

以上のように、合計52例の後天性出血症例が報告されたので、現在二次調査中である(最多はAHA 疑い36症例で、AH13 疑い4症例、AVWD 疑い3症例、その他4症例、不明5症例であった)。なお、症例の詳細は表3に示した通りである。

III. 臨床症例研究

1) 事務局に直接相談があった症例の内、15例について統一特別委託検査(22項目；表4)や実験的精密検査を実施した(平成28年2月4日現在)。今後、診断基準や治療ガイドの作成に活用するための基礎データとして集積中である。

本年度後半から、新たに事務局でも免疫学的に抗FVIII/8抗体検出を開始したところ、測定法による抗体量の相違が認められたので、機能的測定法と比較してより合理的であるものを選定するために、引き続き検討中である。

各症例の調査票、JBATも症例の主治医から提出して頂いて、データを蓄積中である。

2) 分担研究については、コンサルテーションのあった出血症を中心に、研究分担者が後に記述する。ここでは研究施設別に要約のみ記した。

- 1) 北海道医療大学；8名のAHA疑い症例を精査し、2名をAHAと確定診断した。AHA症例の治療効果判定に抗VIII/8自己抗体量を利用することを検討中である。
- 2) 山形大学；15名の自己免疫性出血症疑い症例の統一特別委託検査を実施し、11名のAH13疑い症例の抗XIII/13自己抗体検出検査を含む実験的精密検査を行った。また、別途6名のAHA疑い症例の抗VIII/8自己抗体検出検査を実施した。
- 3) 富山大学；2名の検査依頼症例で抗VWF抗体を検出した。系統的文献検索調査で合計102件がヒットし、2015年は11件であった。2013年以降では、21名のAVWS症例中9例(39%)がAVWDであった。
- 4) 浜松医科大学；5例でPAI-1活性、微量抗原量、中和活性などの検討を行った。
- 5) 名古屋大学；5例でVWFインヒビターの検討を行った。
- 6) 三重大学；30例の特発性出血症例を調査した。
- 7) 鹿児島大学；9例を精査し、2名のAHA症例を診断した。系統的に学会報告例などを検索し、27名のAHA症例を確認した。

以上を合計すると、平成28年2月4日現在で74例が登録されている。なお、現在までにHAAFFD症例は発見されていない。

IV. 診断基準

1) AH13 診断基準研究班版改訂、日本血栓止血学会案策定、指定難病資料提出、治療指針案作成

1)-1. AH13 診断基準研究班版改訂 (研究班；27年4月)

班員のメール会議で、研究班案の文言の修正を提案し、了承された。

1)-2. AH13 診断基準日本血栓止血学会案策定 (日本血栓止血学会；27年9月・27年10月学会承認/27年12月学会誌刊行)

研究班案を元にして、研究班員が参加

している学会の診断基準作成委員会で基準を策定した。その後、委員会案は理事会で3回審議され、承認された。最終的に学会診断基準として、学会誌に発表された。

1)-3. AH13 指定難病資料提出 (研究班；27年5月・27年7月公的医療費助成開始)

研究班案の修正案を厚労省に再提出し、これが指定難病検討委員会で審議され、平成27年5月に最終的に採択された (参考資料G)。その後、平成27年7月1日から公的医療費助成が開始されている。

1)-4. AH13 治療ガイド試案作成 (研究班；28年3月見込み)

現在、研究班素案が班員にメールで配布され、検討中である (参考資料H)。

2) AVWS 参照ガイド刊行、診断基準案策定

2)-1. AVWS 参照ガイド刊行 (研究班；28年3月見込み)

平成26年度末の作成委員会案を継続して検討し、改訂版を国内誌に投稿した。

2)-2. 自己免疫性 AVWD 診断基準案策定 (研究班；27年11月)・厚労省提出 (研究班；27年11月)

本研究は、最終段階で「総合的」診療指針を作成することを目標にしているため、AH13診断基準を適応して班員有志で研究班案を作成し、厚労省に提出した。現在、この研究班案の改訂を、メール会議で検討中である (参考資料I)。

3) AHA 診療ガイドライン改訂への協力、指定難病基礎資料作成

3)-1. AHA 診療ガイドライン改訂への協力 (研究班；27年9月)

日本血栓止血学会の改訂委員会に研究班員が参加しており、改訂に協力した。改訂案を学会理事会で審議した結果、承認されたので、平成27年度補遺版として学会HPに掲載される予定である。

3)-2. AHA 指定難病基礎資料作成 (研究班；27年11月)・厚労省提出 (研究班；27年11月)

本研究は、最終段階で「総合的」診療指針を作成することを目標にしているため、AH13診断基準を適応して班員有志で研究班案を作成し、厚労省に提出し

た。現在、この研究班案の改訂を、メール会議で検討中である（参考資料 J）。

D. 考察

1) AH13

事務局に直接相談のあった症例に統一特別委託検査や実験的精密検査を実施したが、今年度新しく確定診断された AH13 症例は僅か 2 名に過ぎない（平成 28 年 2 月 4 日現在）。その内のある AH13 症例の主治医は、「平成 26 年度は後天性出血病の全国調査が中断されていたので、症例相談を保留していた」とのコメントを寄せておられるので、昨年度相談症例数が激減した原因の一つであると推測される。全国調査再開を通知する文書とリーフレットを配布したり、全国アンケート調査を実施したものの、まだ十分に周知されていない可能性もある。また、厚労省指定難病 288 の診断基準において、『「ほぼ確定 probable」の症例を本疾患と診断する』と記述したため、F13 インヒビターを機能的検査で検出して、確定診断のための免疫学的な自己抗体検出を省略している可能性もあり、事務局への相談を妨げている要因となっているものと思われる。後述するように、自己抗体の産生を停止させて根絶しなければ、完全寛解とはならないので、今後、正しい理解を広げて行く必要がある。

AH13 の確定診断法の詳細については、研究分担者の各論的な報告書に譲るが、新しい検査診断のアルゴリズム（総説 4 の図 3）で実施しており、現時点では自己抗体のターゲットの違いや性状によって複数の検査が必要である。本研究とは異なるが、日本医療開発研究機構（AMED）の実用化事業において、今後も検査技術の開発を推進することが求められている。

AH13 の診断については、研究班の診断基準を元にして、日本血栓止血学会の診断基準が作成され、刊行されたので、今後、徐々に全国に広まって行くことが期待される。従って、厚労省指定難病 288 として診断されて、公的医療費助成の対象となり、経済的に救済される症例が増えると思われる。

しかし、治療についての指針は、本研究班の前身が平成 24~25 年度総合研究報告書に原案を記載した後、組織的に検討が加えられていないままである。症例の主治医から、診断についてと同時に治療についての相談もあるので、治療ガイドも必要であるのは明白であり、前述した原案を一部修正して、本研究班としての治療ガイド試案

（参考資料 H）を作成する試みを早急に開始する。

なお、平成 28 年 1 月末に、日本血栓止血学会に AH13 診断ガイド作成委員会が設立されたので、本研究班の治療ガイド案を叩き台として提供する予定である。

特に、治療効果判定、寛解判定、経過観察などについて、F13 阻害能以上に抗体量が重要であると予想されているが、基礎的なデータの蓄積が必要である。これまでの症例の追跡調査を実施して、寛解、再燃などの実態も明らかにする必要がある。

2) AVWD

本研究の対象疾患の内でも、AVWD はその実態が不明な疾患の最たるものである。昨年度の相談症例数は 0 名であったが、今年度は疑い症例が事務局で 1 例、名古屋大で 5 例と、（平成 25 年度以前に比較して）やや回復した。富山大学での文献検索ではより多数の症例がヒットしているので、今後も広報活動を推進して新規症例の発見に努めて、本疾患の実態を解明し、その診療の改善と均てん化に繋げる必要がある。

3) AHA

「AHA 疑い」症例のコンサルテーションや全国アンケート調査で同疾患症例が増えていることが、今年度前半の班研究で明らかになっている。鹿児島大学での検索結果は 27 例と少ないが、本疾患は頻度が高いため、症例報告がされにくくなっているのが一因であろう。

なお、精査した AHA 症例の中には、免疫抑制薬の投与にも拘らず、遊離の中和型抗体が存続する例や、免疫複合体となっている抗体が残存する例もあることが判明した。そこで、これまでは、本研究の統一特別委託検査では FVIII/8 活性を指標にした機能的検査（FVIII/8 インヒビター測定）のみを診断に用いてきたが、今年度の後半からは事務局でも本疾患の原因である抗 VIII/8 自己抗体自体を測定することとした。この試みにより、これまでも自己抗体を測定してきた北海道医療大学、鹿児島大学のデータに加えて、より多くの基礎データを蓄積して、本疾患の実態調査と病態の理解を推進し、成果を臨床に迅速に還元して診療を改善することが可能になると期待される。

これらの活動の成果を総合して、最終的な目的である本疾患の「診断と治療の指針作成」のために活用する予定である。

4) HAAFFD (出血性後天性抗線溶因子欠乏症)

2009年に全国調査を開始して以来、抗線溶因子自己抗体が検出された症例は皆無であり、偶然、先天性症例が発見されたのみなので、本研究の方針を見直す時期にある。特に、統一特別委託検査の内、PAI-1については以前から感度に疑問があると指摘されているので、来年度からは「高感度 PAI-1 測定法」を開発した浜松医大の岩城博士に研究分担者として参加して頂き、本研究の弱点の一つを強化することとした。

従って、平成 28, 29 年度の 2 年間の調査活動により、世界で初めて HAAFFD が我が国で発見される可能性がある。

5) その他：

初年度は、研究協力者の施設に予め「統一特別委託検査」の採血キットを配布して、必要に応じて使用して頂く体制を整備した。しかし、採血キットの一部に使用期限があり、年度の途中で差し替えが必要であるため、作業の手間、時間、費用が発生することが判明した。このことは、本研究の予算を確実に圧迫するので、来年度からは新規に症例が発生した時に事務局に連絡して頂き、必要に応じて発送するシステムに変更する（経費節減のため平成 27 年末から実施している）。

E. 結論

1 年間のブランクはあったものの、研究体制、主治医ネットワークなどが健在であったので、広報活動、全国調査、臨床症例研究、診療ガイドライン関係の各実施計画は、スムーズにスタートし、順調に進捗している。来年度からも、実施計画に沿いつつ、臨機応変に修正を加えながら、当初の目標を達成するために邁進する。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

山形大学分のみをまとめた。他の研究機関のものは、それぞれの分担研究報告書に記載した。

1. 論文発表 (原著)

1. Souri M, Osaki T, Ichinose A.
Anti-factor XIII A subunit (FXIII-A)

autoantibodies block FXIII-A₂B₂ assembly and steal FXIII-A from native FXIII-A₂B₂. *J Thromb Haemost.* 2015 May;13(5):802-14.

2. Souri M, Osaki T, Ichinose A. The Non-catalytic B Subunit of Coagulation Factor XIII Accelerates Fibrin Cross-linking. *J Biol Chem.* 2015 May 8;290(19):12027-39.
3. Osaki T, Sugiyama D, Magari Y, Souri M, Ichinose A. Rapid immunochromatographic test for detection of anti-factor XIII A subunit antibodies can diagnose 90 % of cases with autoimmune haemorrhaphilia XIII/13. *Thromb Haemost.* 2015 May 26;113(6):1347-56.
4. Kotake T, Souri M, Takada K, Kosugi S, Nakata S, Ichinose A. Report of a patient with chronic intractable autoimmune hemorrhaphilia due to anti-factor XIII/13 antibodies who died of hemorrhage after sustained clinical remission for 3 years. *Int J Hematol.* 2015 Jun;101(6):598-602.
5. 井原章裕, 鈴木伸明, 松下 正, 一瀬白帝: ITP に合併した抗 VWF 抗体による 76 歳後天性 von Willebrand 症候群. *臨床血液* 2015 Jul;56(7): 901-4.
6. Uchida E, Watanabe K, Arai R, Yamamoto M, Souri M, Osaki T, Ichinose A, Miura O, Koyama T. Autoimmune Hemorrhaphilia Resulting from Autoantibody against the A Subunit of Factor XIII. *Intern Med.* 2015;54(18):2383-7.
7. Ichinose A, Osaki T, Souri M; Japanese Collaborative Research Group (JCRG) on AH13 (supported by the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare). Clinical features of 32 new Japanese cases with autoimmune haemorrhaphilia due to anti-factor XIII antibodies. *Haemophilia.* 2015 Sep;21(5):653-8.
8. Yoshida T, Souri M, Osaki T, Saito S, Meijers JC, Kurachi H, Ichinose A. The plasma levels of protein

Z-dependent protease inhibitor increase after gynecological surgery independently of estrogen. *Thromb Res.* 2015 Nov;136(5):980-6.

9. Kojima M, Ichinose A, Souri M, Osaki T, Kawai H, Amaki J, Numata H, Miyamoto M, Ogiya D, Tsuboi K, Ogawa Y, Ozawa S, Ando K. Successful bypass surgery for esophageal carcinoma under adequate factor XIII/13 replacement therapy in a case of intractable autoimmune hemorrhaphilia due to anti-Factor XIII/13 antibodies. *Int J Hematol.* 2015 Nov 30. [Epub ahead of print]. doi: 10.1007/s12185-015-1917-7
10. 柳澤邦雄, 小川孔幸, 三井健揮, 野口紘幸, 清水啓明, 石崎卓馬, 半田 寛, 家子正裕, 一瀬白帝, 野島美久. 併存する食道癌に対する放射線治療後に寛解に至った後天性血友病の一例. *臨床血液.* 2016 ; in press.
11. 小川孔幸, 柳澤邦雄, 石崎卓馬, 内藤千晶, 三原正大, 半田 寛, 静 怜子, 井上まどか, 内藤澄悦, 家子正裕, 一瀬白帝, 野島美久. 免疫性血小板減少症の治療中に発症した後天性血友病 A に関する検討. *臨床血液.* 2016 ; in press.

(総説)

1. 一瀬白帝: オーバービュー. 鈴木重統, 後藤信哉, 松野一彦編集, 止血・血栓ハンドブック. 2015 ; 2-11 (2015年4月24日発行)
2. 一瀬白帝: プロテインZ依存性プロテアーゼインヒビターの構造と機能. *日本血栓止血学会誌.* 2015 ; 26(3) : 330-8 (2015年6月1日発行)
3. 一瀬白帝, 丸山征郎: I 止血機構と血栓症 オーバービュー. 一瀬白帝, 丸山征郎, 内山真一郎 編著, 新・血栓止血血管学 分冊1 : 血管と血小板. 京都 ; 株式会社金芳堂, 2015 : 1-14 (2015年8月1日発行)
4. 一瀬白帝: III 凝固線溶系因子の名称と国際疾病分類. 一瀬白帝, 丸山征郎, 内山真一郎 編著, 新・血栓止血血管学 分冊1 : 血管と血小板. 京都 ; 株式会社金芳堂, 2015 : 19-27 (2015年8月1日

発行)

5. 一瀬白帝: フィブリノゲンと第XIII/13因子の分子病態. 一瀬白帝, 丸山征郎, 家子正裕 編著, 新・血栓止血血管学 分冊2 : 凝固と炎症. 京都 ; 株式会社金芳堂, 2015 : 8-19 (2015年9月1日発行)
6. 一瀬白帝: 自己免疫性出血病 XIII/13 と出血性後天性第 XIII/13 因子欠乏症. 一瀬白帝, 丸山征郎, 家子正裕 編著, 新・血栓止血血管学 分冊2 : 凝固と炎症. 京都 ; 株式会社金芳堂, 2015 : 115-125 (2015年9月1日発行)
7. 一瀬白帝: 後天性出血(血友)病の病態と診断. *The Word on Hematology* 2015 ; 1 : 4-5. (2015年9月)
8. 一瀬白帝: 線溶系 オーバービュー. 一瀬白帝, 丸山征郎, 和田英夫 編著, 新・血栓止血血管学 分冊3 : 抗凝固と線溶. 京都 ; 株式会社金芳堂, 2015 : 115-125 (2015年10月1日発行)
9. 一瀬白帝: 後天性第 XIII/13 因子欠乏症の診断と治療 -全ての難病指定医のために-. *臨床血液* 2015 ; 56(10):2110-22. (2015年10月)
10. 自己免疫性出血病 FXIII/13 日本血栓止血学会診断基準作成委員会(一瀬白帝, 和田英夫, 惣宇利正善, 橋口照人, 矢富裕, 小川孔幸, 北島 勲, 朝倉英策, 岡本好司, 家子正裕, 山本晃士, 江口豊): 自己免疫性出血病 FXIII/13 診断ガイド. *日本血栓止血学会誌.* 2015 ; 26(6) : 658-68 (2015年12月)

2. 学会発表 (国際学会)

1. Ichinose A: A Historic Recollection of Factor XIII Research. The XXV(25)th International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) Congress with 61st Annual Scientific and Standardization Committee (SSC) Meeting, SSC Subcommittee Sessions (Factor XIII and Fibrinogen), Metro Toronto Convention Centre (MTCC) (Toronto, Canada); June 20-25, 2015
2. Souri M, Osaki T, Ichinose A: Development of a novel assay method of coagulation factor XIII activity for

the detection of its inhibitor in plasma (OR250). The 25th International Society on Thrombosis and Haemostasis (XXV ISTH) Congress and 61st Annual Scientific and Standardization Committee (SSC) Meeting, Metro Toronto Convention Centre (MTCC), Toronto, Canada, June 20-25, 2015.

(国内学会：特別講演等)

1. 一瀬白帝：後天性第 XIII 因子欠乏症. 第 37 回日本血栓止血学会学術集会 教育講演, 甲府市総合市民会館 (山梨); 2015 年 5 月 21~23 日
2. 一瀬白帝: von Willebrand 因子(vWF)の機能と後天性 von Willebrand 症候群 (AVWS). 第 47 回日本動脈硬化化学会総会・学術集会 シンポジウム 1 (動脈硬化に起因する大動脈弁狭窄症をめぐる最近の進歩), 仙台国際センター (仙台); 2015 年 7 月 9~10 日
3. 一瀬白帝：後天性第 XIII/13 因子欠乏症の診断と治療 一全ての難病指定医のために-. 第 77 回日本血液学会学術集会 教育講演, 石川県立音楽堂、他 (金沢市); 2015 年 10 月 16~18 日 (教育講演は 10 月 16 日) (臨床血液 2015; 56(10):2110-22, 2015 年 10 月)
4. 一瀬白帝, 小嶋聡一, 人見清隆: 医学へ進歩し続けるトランスグルタミナーゼ研究. BMB2015 (第 38 回日本分子生物学会年会、第 88 回日本生化学会大会 合同大会) ワークショップ (2W26-p), 神戸ポートアイランド (神戸); 2015 年 12 月 1~4 日
5. Souri M, Osaki T, Ichinose A : Overlooked role of the non-catalytic B subunit for coagulation factor XIII (plasma transglutaminase) in fibrin cross-linking. BMB2015 (第 38 回日本分子生物学会年会、第 88 回日本生化学会大会 合同大会) ワークショップ (2W26-p-3), 神戸ポートアイランド (神戸); 2015 年 12 月 2 日

(国内学会：一般演題)

1. 白澤由加里, 井上澄子, 藤澤慶子, 宮原祥子, 福澤正男, 惣宇利正善, 尾崎司, 一瀬白帝: 異なる原因で発症した出血性後天性 FXIII 欠乏症 2 症例の確定診断的

検査の重要性. 第 64 回日本医学検査学会 血液 17 No.64, 福岡国際会議場 (福岡); 2015 年 5 月 16~17 日 (医学検査 2015; 64(別冊): 64 (2015.05))

2. 竹内一夫, 沼田 修, 惣宇利正善, 一瀬白帝. 出生時より広範囲な脳出血を認めた複合ヘテロ接合体による重症型プロテイン C 欠乏症の新生児例. 第 37 回日本血栓止血学会学術集会 (O-005), 甲府市総合市民会館 (山梨県甲府市); 2015 年 5 月 21~23 日 (日本血栓止血学会誌 2015; 26(2): 179 (2015.04))
3. 惣宇利正善, 尾崎 司, 一瀬白帝: 先天性プロテイン C 欠損症の新生児例で同定された触媒残基 Asp299Asn(D299N)変異体の解析. 第 37 回日本血栓止血学会学術集会 (O-006, P-005), 甲府市総合市民会館 (山梨県甲府市); 2015 年 5 月 21~23 日 (日本血栓止血学会誌 2015; 26(2): 179 (2015.04))
4. 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝: 先天性プラスミノゲン欠損症例における代替的線溶経路に關与するプロテアーゼの検索. 第 37 回日本血栓止血学会学術集会 (O-041), 甲府市総合市民会館 (山梨県甲府市); 2015 年 5 月 21~23 日 (日本血栓止血学会誌 2015; 26(2): 197 (2015.04))
5. 津田麻理子, 喜安純一, 杉尾勝代, 日高大輔, 池田元彦, 藤岡絵里子, 惣宇利正善, 尾崎 司, 一瀬白帝: 自発性脾破裂を契機に診断され、肝動脈解離を併発した出血性自己免疫性第 13 因子欠乏症の一例. 第 37 回日本血栓止血学会学術集会 (O-054, P-038), 甲府市総合市民会館 (山梨県甲府市); 2015 年 5 月 21~23 日 (日本血栓止血学会誌 2015; 26(2): 203 (2015.04))
6. 後藤あずさ, 柳澤邦雄, 小川孔幸, 三井健揮, 野口紘幸, 内藤千晶, 三原正大, 清水啓明, 石崎卓馬, 半田 寛, 家子正裕, 一瀬白帝, 野島美久. 後天性血友病 A の急性期に食道癌への放射線治療を併用した一例. 第 37 回日本血栓止血学会学術集会 (O-055, P-030), 甲府市総合市民会館 (山梨県甲府市); 2015 年 5 月 21~23 日 (日本血栓止血学会誌 2015; 26(2): 204 (2015.04))

7. 来住 修, 根津櫻子, 惣宇利正善, 尾崎 司, 毛利 博, 一瀬白帝: 過多月経、貧血を呈した、持続性第 13 因子欠乏症と type 1 von Willebrand 病(VWD)疑いの 14 才女児. 第 37 回日本血栓止血学会学術集会 (P-010), 甲府市総合市民会館 (山梨県甲府市); 2015 年 5 月 21~23 日 (日本血栓止血学会誌 2015; 26(2): 234 (2015.04))
8. 小川孔幸, 柳澤邦雄, 内海英貴, 合田史, 石崎卓馬, 半田 寛, 惣宇利正善, 尾崎 司, 家子正裕, 一瀬白帝, 野島美久. 当院における後天性血友病 A 症例の診療経験. 第 37 回日本血栓止血学会学術集会 (P-031), 甲府市総合市民会館 (山梨県甲府市); 2015 年 5 月 21~23 日 (日本血栓止血学会誌 2015; 26(2): 242 (2015.04))
9. 大塚泰幸, 惣宇利正善, 尾崎 司, 一瀬白帝, 錦織桃子, 高折晃史: 後天性血友病 XIII(13)が疑われた、播種性血管内凝固症候群を併発した慢性骨髓単球性白血病の一例. 第 37 回日本血栓止血学会学術集会 (P-039), 甲府市総合市民会館 (山梨県甲府市); 2015 年 5 月 21~23 日 (日本血栓止血学会誌 2015; 26(2): 245 (2015.04))
10. 福澤正男, 三宅知美, 上條史尚, 妹尾紀子, 伊藤俊朗, 惣宇利正善, 尾崎 司, 一瀬白帝. 薬剤性過敏症候群の治療中に発症した後天性血友病 13 の 1 例. 第 37 回日本血栓止血学会学術集会 (P-040), 甲府市総合市民会館 (山梨県甲府市); 2015 年 5 月 21~23 日 (日本血栓止血学会誌 2015; 26(2): 245 (2015.04))
11. 三宅知美, 芦田敦子, 宇原 久, 奥山隆平, 福澤正男, 一瀬白帝. 皮膚癌の術後出血が診断の契機となった後天性 13 因子欠乏症の 1 例. 第 114 回日本皮膚科学会総会 (P48-1), パシフィコ横浜 (横浜); 2015 年 5 月 29~31 日. (日本皮膚科学会雑誌 2015; 125(4): 955)
12. 杉山大輔, 山本莉央, 曲 泰男, 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝: 後天性自己免疫性血友病 FXIII(AHF13)迅速診断キットの検討. 第 16 回日本検査血液学会学術集会 (口演), 名古屋国際会議場 (名古屋); 2015 年 7 月 11~12 日 (日本検査血液学会雑誌 2015; 16(学術集会): S153)
13. 川野宏樹, 鈴木知秀, 石井慎一, 若橋香奈子, 川野裕子, 定 明子, 一瀬白帝, 片山義雄: 後天性出血症における臨床出血スコアと凝固第 13 因子活性の相関に関する単施設での後方視的解析. 第 77 回日本血液学会学術集会 (OS-1-79), 石川県立音楽堂 ほか (石川県金沢市); 2015 年 10 月 16~18 日
14. 能野翔太, 山下浩司, 藤井由香里, 鈴木宗弘, 畑尾克裕, 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝: 皮質ステロイド薬単独による免疫抑制療法で完全寛解が得られた後天性自己免疫性出血 (血友) 病 XIII/13. 第 77 回日本血液学会学術集会 (PS-1-265), 石川県立音楽堂 ほか (石川県金沢市); 2015 年 10 月 16~18 日
15. 岸本磨由子, 小川実加, 兼松 毅, 鈴木伸明, 松下 正, 清井 仁, 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝: 膝関節置換術後の再発性出血で発症し、筋肉内出血を反復した後天性自己免疫性出血 (血友) 病 XIII/13 の一例. 第 77 回日本血液学会学術集会 (PS-1-266), 石川県立音楽堂 ほか (石川県金沢市); 2015 年 10 月 16~18 日 (臨床血液 2015; 56(9): 1654 (2015.09))
16. 小山田亮祐, 樋口敬和, 岡田 定, 島彰吾, 藤井本晴, 惣宇利正善, 尾崎 司, 一瀬白帝: 凝固第 XIII/13 因子補充療法下で成功した自己免疫性出血病 XIII/13 症例における致死性脳出血の血腫摘出術. 第 77 回日本血液学会学術集会 (PS-1-267), 石川県立音楽堂 ほか (石川県金沢市); 2015 年 10 月 16~18 日
17. 中村洋祐, 齊藤達也, 迎 純一, 半田誠, 一瀬白帝, 山本 晃: 真性多血症の経過中に広範な皮下血腫を合併した後天性第 XIII 因子欠乏症の一例. 第 77 回日本血液学会学術集会 (PS-1-268), 石川県立音楽堂 ほか (石川県金沢市); 2015 年 10 月 16~18 日 (臨床血液 2015; 56(9) 1655 (2015.09))
18. 魚嶋伸彦, 一瀬白帝, 惣宇利正善, 尾崎 司, 伊佐玲子, 山口順子, 丹波和奈, 堤 康彦, 河田英里, 赤荻照章, 内山人二, 小林 裕: 先天性 XIII 因子 B サブユニット欠損症: 世界で 12 例目の症例報告. 第 77 回日本血液学会学術集会

(PS-1-269), 石川県立音楽堂 ほか (石川県金沢市); 2015 年 10 月 16~18 日

19. 小川孔幸, 柳澤邦雄, 石崎卓馬, 内藤千晶, 半田 寛, 静 怜子, 井上まどか, 内藤澄悦, 家子正裕, 一瀬白帝, 野島美久: ITP の治療中に発症した後天性血友病 A に関する検討. 第 77 回日本血液学会学術集会 (PS-2-109), 石川県立音楽堂 ほか (石川県金沢市); 2015 年 10 月 16~18 日

(研究会: 特別講演等)

1. 一瀬白帝: 厚労省指定難病となった凝固異常症. 第 3 回血栓竹田フォーラム 特別講演, 竹田市総合社会福祉センター (大分); 2015 年 9 月 5 日
2. 一瀬白帝: 難治性後天性出血性疾患と闘う!. 第 1 回新潟血液凝固線溶研究会 特別講演, 新潟第一ホテル (新潟); 2015 年 9 月 12 日
3. 一瀬白帝: 苦節 12 年! 難病指定に至る道: AH13 の分子病態と検査. 第 50 回日臨技九州支部医学検査学会 特別講演, 城山観光ホテル (鹿児島); 2015 年 11 月 14~15 日 (講演は 14 日)

(研究会: 一般演題)

1. 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝: 後天性自己免疫性出血病 FXIII/13 の原因となる自己抗体のエピトープ解析 (O-13). 日本生化学会東北支部会第 81 回例会, 東北大学片平さくらホール (仙台); 2015 年 5 月 9 日
2. 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝: 指定難病「自己免疫性出血病 XIII/13」のイムノクロマト法による確定診断. 第 1 回山形県血液研究会, ホテルメトロポリタン山形 (山形); 2015 年 9 月 25 日
3. 惣宇利正善, 尾崎 司, 一瀬白帝: Overlooked role of the non-catalytic B subunit for coagulation factor XIII (plasma transglutaminase) in fibrin cross-linking (ポスター). 第 18 回トランスグルタミナーゼ研究会学術集会, 理化学研究所 神戸事業所 (神戸); 2015 年 12 月 4 日
4. 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝: 抗 FXIII/13 自己抗体の質量分析を用いたエピトープ解析 (ポスター). 第 18 回ト

ランスグルタミナーゼ研究会学術集会, 理化学研究所 神戸事業所 (神戸); 2015 年 12 月 4 日

5. 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝: 質量分析を用いた後天性自己免疫性出血病 FXIII/13 の原因となる自己抗体のエピトープ解析 (演題 03). 第 23 回山形分子生物学セミナー, 山形大学医学部 (山形); 2015 年 12 月 21 日
6. 惣宇利正善, 尾崎 司, 一瀬白帝: 凝固 XIII 因子インヒビターの鋭敏な検出のための新規 XIII 因子活性測定法の開発 (演題 04). 第 23 回山形分子生物学セミナー, 山形大学医学部 (山形); 2015 年 12 月 21 日
7. 惣宇利正善, 尾崎 司, 一瀬白帝: 凝固 XIII 因子インヒビターの鋭敏な検出の為に新規 XIII 因子活性測定法の有用性. 第 16 回 TTM フォーラム学術集会, 大手町サンケイプラザ (東京); 2016 年 3 月 5 日

Ⅳ. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

山形大学分のみをまとめた。他の研究機関のものは、それぞれの分担研究報告書に記載した。

1. 特許取得

以下の特許願を提出したが、本研究とは直接関係しない。

1. 出願番号: 特許出願 2015-236432

出願日: 2015 年 12 月 3 日

出願人: 国立大学法人山形大学

発明者: 一瀬白帝, 惣宇利正善

発明の名称: FXIII 活性測定法

2. 出願番号: 特許出願 2016-000247

出願日: 2016 年 1 月 4 日

出願人: 株式会社キューメイ研究所, 国立大学法人山形大学

発明者: 一瀬白帝, 曲泰男

発明の名称: 抗 von Willebrand 因子 (VWF) 抗体検出法

3. 出願番号: 特許出願 2016-011035

出願日: 2016 年 1 月 22 日

出願人: 株式会社キューメイ研究所

発明者: 一瀬白帝, 尾崎司, 曲泰男, 杉山大輔

発明の名称: 抗第 XIII/13 因子 B サブユ

ニット抗体検出法

2. 実用新案登録

なし

3. その他

山形大学に以下の発明届けを提出した。

1. 凝固第 XIII/13 因子 (A_2B_2 四量体) と遊離 B サブユニット (B_2) を同時に測定する方法
2. スマートフォンを用いたイムノクロマトグラフィ法による検査結果の数値化システム (いつでもどこでもインスタント・イムノクロマト)
3. 凝固第 XIII 因子 (FXIII) の生理的基質を模倣した発色酵素 (タンパク質) 融合基質
4. 抗 von Willebrand 因子抗体の検出方法の開発
5. 新しい抗凝固第 XIII/13 因子-B サブユニット (FXIII-B) 抗体の検出方法の開発

表1：リーフレットを配布した関連学会

学会名		ポスター	チラシ	発送年月日
1 日本医学検査学会	第64回	1式	500	H27.05.14 PM
2 日本血栓止血学会	第37回学術集会	1式	500	H27.05.19 PM
3 日本皮膚科学会	第114回総会	1式	200	H27.05.25 PM
4 日本老年医学会	第57回学術集会	1式	500	H27.06.09 PM
5 日本動脈硬化学会	第47回総会・学術集会	1式	200	H27.07.06 PM
6 日本検査血液学会	第16回学術集会	1式	300	H27.07.08 PM
7 日本血液学会	第77回学術集会	3式	750	H27.10.09 PM
8 日本救急医学会	第43回総会・学術集会	1式	200	H27.10.16 PM
9 日本臨床検査医学会	第62回学術集会	1式	200	H27.11.16 PM
10 日本小児血液・がん学会	第57回学術集会	1式	150	H27.11.24 PM
			3,500	

表2：全国アンケート調査の内訳

平成27年度 アンケート回答結果

H28.1.18現在

				出血性後天性凝固異常症					
送付先		送付件数	送付無効数*	回答あり	回答率(%)	症例あり	(延患者数)	症例なし	その他
県立病院	循環器内科	104	1	19	18.4	2	2	17	
	整形外科	104	1	22	21.4	1	1	21	
	救急部	42		9	21.4	0	0	9	
	皮膚科	85	1	20	23.8	0	0	20	
国立病院	循環器内科	79		19	24.1	1	1	18	
	整形外科	68		23	33.8	0	0	23	
	救急部	22		6	27.3	0	0	6	
	皮膚科	57		22	38.6	2	2	20	
大学病院	循環器内科	124	1	48	39.0	1	1	47	
	整形外科	125		34	27.2	0	0	34	
	救急部	116		25	21.6	3	3	22	
	皮膚科	121		48	39.7	3	3	45	
赤十字病院	循環器内科	83		17	20.5	0	0	17	
	整形外科	78		22	28.2	0	0	22	
	救急部	28		2	7.1	0	0	2	
	皮膚科	67		20	29.9	2	2	18	
個人(班員、主治医含む)		721	23	107	15.3	20	25	87	
主治医		68	3	14	21.5	4	5	10	
その他班員及び協力者		24		8	33.3	2	7	6	
合計		2,116	30	485	23.3	41	52	444	

*転居・退職等により調査票の配達が出来なかった数(メール便返品)

循環器内科	390	2	103	26.5	4	4	99
整形外科	375	1	101	27.0	1	1	100
救急部	208	0	42	20.2	3	3	39
皮膚科	330	1	110	33.4	7	7	103
個人	721	23	107	15.3	20	25	87
主治医	68	3	14	21.5	4	5	10
その他班員及び協力者	24	0	8	33.3	2	7	6
合計	2,116	30	485	23.3	41	52	444

*有効発送数=送付件数-送付無効数

患者の内訳

異常の原因因子	8因子	13因子	VW	その他	不明	合計
症例件数	36	4	3	4	5	52

回答状況(累計)

	11月30日 〆	12月24日 〆	1月18日 〆
後天性凝固異常調査	462	481	485
	22.10%	23.1%	23.2%

平成27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)

2016.1.18現在

表3：報告症例のまとめ

No.	①症例のあり・なし	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の中の重大な異常で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	ある	男 78才 (基礎疾患有:貧血、脳梗塞)	2015年 出血時間(2分30秒)	測定した	a.2015年 8因子 活性値(1%) b.2015年 vWF因子活性値(2.26%)	c.2015年6月4日 F8活性(1%)F8インヒター有 f.2015年6月8日 FDP(35.4 μ g/mL) g.2015年6月8日 D-dimer(18.5 μ g/mL) j.2015年6月12日 VW因子活性(188%) k.2015年5月27日 ルーブスアンチコアグラント 無 1.0単位	出血部位(1)(b.皮下) 出血部位(2)(d.頭部(硬膜下血腫)) その他:褥瘡部デブリートメント時想定外の出血	薬剤 [b.免疫抑制薬(名前 プレドニン30mg)、d.その他 Cys50mg] 薬剤の使用期間 (b.3ヶ月) 効果・予後(a.止血が得られた、b.因子の値が正常化した)	2015.〇月〇〇県皮膚科地方会で発表しました。
2	ある	女 64才 (基礎疾患有:水疱性類天疱瘡)		測定した	a.2015年3月13日 第Ⅷ因子活性値(<=1%) b.2015年3月13日 第Ⅻ因子活性値(69%)	c.2015年3月13日 F8活性(<=1%)F8インヒター有 d.2015年3月13日 Fibrinogen量(361mg/dL) f.2015年3月13日 FDP(18.3 μ g/mL) g.2015年3月13日 D-dimer(9.9 μ g/mL) j.2015年3月13日 VW因子活性(138%) k.2015年3月13日 ルーブスアンチコアグラント(方法名:蛇毒) 1.05単位	出血部位(1)(a.筋肉内) 出血部位(2)(a.下肢、c.上肢) その他:血尿もあった	薬剤 [b.免疫抑制薬(名前 プレドニゾロン 45mgより開始)] 薬剤の使用期間 (c.6ヶ月) 効果・予後 (c.治療中)	
3	ある	女 84才 (基礎疾患有:DM、COPD、高脂血症)		測定した	a.2015年10月15日 第13因子活性値(8%)	a.2015年10月15日 第13因子 活性値(8%)	出血部位(1)(a.筋肉内、b.皮下、d.腹腔)	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30mg、エンドキサン 50mg内服)] 薬剤の使用期間 (a.1ヶ月) 効果・予後 (a.止血が得られた)	13因子活性低値も出血合併なく、落ち着いている
4	ある	男 80才 (基礎疾患有:慢性C型肝炎)		測定した	a.2015年3月23日 FⅧ:C因子活性値(1%未満)	d.2015年3月23日 Fibrinogen量(284mg/dL) f.2015年3月23日 FDP(7.0 μ g/mL) g.2015年3月23日 D-dimer(1.9 μ g/mL) j.2015年3月23日 VW因子活性(234%) VW因子抗原量(224%) k.2015年3月23日 ルーブスアンチコアグラント(方法名:CL β GPI) 1.2U/ml以下	出血部位(1)(b.皮下) 出血の誘因(e.その他、後天性血友病A)	薬剤 [b.免疫抑制薬(名前 プレドニン、エンドキサン)d.その他:ノボセプン] 処置の期間(b.6ヶ月) ノボセプンは3日間12回使用、現在プレドニン減量中 効果・予後 (a.止血が得られた)	初診時上肢、下肢(左)広範な皮下血腫によるコンパートメント症候群のリスクがありました
5	ある	男 72才 (基礎疾患有:狭心症、WPW症候群)		測定した	a.2015年9月29日 第8因子活性値(1%以下) b.2015年9月29日抑制8因子活性値(48%)	a.2015年9月29日 F13活性(105%) c.2015年9月29日 F8活性(1%以下)F8インヒター有 d.2015年9月29日 Fibrinogen量(267mg/dL) f.2015年9月29日 FDP(16.3 μ g/mL) g.2015年9月29日 D-dimer(7.2 μ g/mL) j.2015年9月29日 VW因子活性(243%) k.2015年9月29日 ルーブスアンチコアグラント(方法名:蛇毒法) 無	出血部位(1)(a.筋肉内、b.皮下、f.その他:大腸憩室出血) 出血の誘因(e.その他:大腸憩室)	薬剤 [b.免疫抑制薬(名前 プレドニン)] 薬剤の使用期間 (a.1ヶ月) 効果・予後 (c.治療中)	
6	ある	男 77才 (基礎疾患有:形質細胞腫)		測定した	a.2014年12月24日 第Ⅷ因子活性値(1%未満)	c.2014年12月24日 F8活性(1%未満)F8インヒター有 d.2014年12月24日 Fibrinogen量(540.1mg/dL)測定方法(凝固時間測定法) f.2014年12月24日 FDP(8.9 μ g/mL) j.2014年12月24日 VW因子活性(280%) VW因子抗原量(364%) k.2014年12月24日 ルーブスアンチコアグラント(方法名:希釈ラッセル蛇毒時間法) 無	出血部位(1)(a.筋肉内、b.皮下) 出血部位(2)(a.下肢、b.体幹、c.上肢)	薬剤 [a.血液製剤(名前 ノボセプン) b.免疫抑制薬(名前 プレドニゾロン)] 薬剤の使用期間 (e.その他:ノボセプン8日間、PSLは12/28~継続中) 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)	
7	ある	女 61才 (基礎疾患無)		測定した	a.2015年9月10日 第Ⅷ因子活性値(1%)	c.2015年9月10日 F8活性(1%)F8インヒター有 d.2015年9月10日 Fibrinogen量(310mg/dL) f.2015年9月10日 FDP(2.6 μ g/mL) g.2015年9月10日 D-dimer(0.8 μ g/mL)	出血部位(1)(a.筋肉内) 出血部位(2)(a.下肢、b.体幹、c.上肢)	薬剤 [b.免疫抑制薬(名前 プレドニン50mg/日(1mg/Kg/日))] 薬剤の使用期間(b.3ヶ月) 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)	

平成27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)

2016.1.18現在

No.	①症例のありなし	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
8	ある	男 76才 (基礎疾患有;尋常性顔面瘡瘡)		測定した	a.2015年8月20日 第Ⅷ因子活性値(2%)	a.2015年9月16日 F13活性(48%) c.2015年8月20日 F8活性(2%)F8インヒビター有 d.2015年8月18日 Fibrinogen量(312.1mg/dL)測定方法(凝固時間測定法) f.2015年8月18日 FDP(5.1μg/mL) g.2015年8月18日 D-dimer(1.9μg/mL) j.2015年8月20日 VW因子活性(336%) VW因子抗原量(416%) k.2015年8月20日ルーブスアンチコアグラント(方法名:希釈ラッセル蛇毒時間法)無	出血部位(1)(a.筋肉内、b.皮下、f.その他;胆のう内) 出血部位(2)(a.下肢、b.体幹、c.上肢) 出血の誘因(e.その他:顔面瘡瘡発症と平行して)	薬剤 [a.血液製剤(名前 ノボセパン) b.免疫抑制剤(名前 プレドニゾン、シクロフォスファミド)] 薬剤の使用期間(e.その他;ノボセパンは9日(のべ日数)) 免疫抑制剤(PSL)は減量継続中 処置(b.その他;PTGBD(胆のう出血のため)処置の期間(d.その他;9/6~継続中) 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)	
9	ある	男 78才 (基礎疾患無)		測定した	a.2015年4月13日 第9因子活性値(2.1%) b.2015年4月13日 第9因子活性値(52.2%) c.2015年4月13日 VW因子活性値(265%) 抗原量(248%)	c.2015年4月13日 F8活性(2.1%) d.2015年4月13日 Fibrinogen量(406mg/dL) f.2015年4月13日 FDP(26.7μg/mL) g.2015年4月13日 D-dimer(12.47μg/mL) j.2015年4月13日 VW因子活性(265%) VW因子抗原量(248%) ルーブスアンチコアグラント (方法名:dRVVT) 0.95 (T1 36.8", T2 38.5")	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) 出血の誘因(a.外傷)	薬剤 [a.血液製剤(名前 FFP、赤血球) b.免疫抑制剤(名前 プレドニゾン)] 薬剤の使用期間(e.その他;7日間)	プレドニン、FFP投与にて一時出血は止まったが、その後、急激な後腹膜血腫がみられ失血性ショックで死亡した。
10	ある	男 80才 (基礎疾患有;COPD、UC)		測定した	a.2014年10月28日 F8因子活性値(2%)	c.2014年10月28日 F8活性(2%)F8インヒビター有 d.2014年10月28日 Fibrinogen量(337.3mg/dL) k.2014年10月28日ルーブスアンチコアグラント 無	出血部位(1)(a.筋肉内、b.皮下、f.その他;消化管・肺) 出血部位(2)(c.上肢)	薬剤 [a.血液製剤(名前 赤血球輸血、ノボセパン) b.免疫抑制剤(名前 プレドニン) c.抗線溶薬(名前 トランサミン)] 効果・予後 (d.その他;死亡 2014.12.5)	後天性血友病A、肺出血で死亡
11	ある	女 80才 (基礎疾患有;高血圧、糖尿病)		測定した	a.2015年10月29日 第8因子活性値(3%)	c.2015年10月29日 F8活性(3%) F8インヒビター有 d.2015年10月29日 Fibrinogen量(278.7mg/dL) f.2015年10月29日 FDP(10.6μg/mL)	出血部位(1)(a.筋肉内、b.皮下) 出血部位(2)(a.下肢、c.上肢)	薬剤 [a.血液製剤(名前 赤血球輸血) b.免疫抑制剤(名前PSL)] 効果・予後 (c.治療中)	後天性血友病A
12	ある	男 66才 (基礎疾患有;COPD、IgG4関連疾患)	2015年8月10日出血時間(2分30秒) 測定方法(Duke法)	測定した	a.2015年8月10日 第Ⅴ因子活性値(1未満%)	a.2015年8月10日 F13活性(115%) b.2015年8月10日 F13-インヒビター未測定 c.2015年8月10日 F8インヒビター無 d.2015年8月10日 Fibrinogen量(375mg/dL)測定方法(トロンビン時間法) f.2015年8月10日 FDP(1.6μg/mL) g.2015年8月10日 D-dimer(<0.5μg/mL) j.2015年8月10日 VW因子活性(154%) k.2015年8月10日ルーブスアンチコアグラント(方法名:希釈ラッセル蛇毒試験法(DRVVT)) (無:1.1 ratio)	その他(出血症状なし)	薬剤 [b.免疫抑制剤(名前 プレドニゾン)] 薬剤の使用期間(b.3ヶ月) 効果・予後(b.因子の値が正常化した)	上記症例は、頸部リンパ節腫大精査中にPT、APTTの延長を認め、後天性凝固第Ⅴ因子低下症と診断しました。
13	ある	男 54才 (基礎疾患有;大動脈弁置換後、膝関節症)	2015年9月15日出血時間(4分30秒)	測定した	a.2015年9月15日 VW因子活性値(37%) 抗原量(124%)	c.2015年9月15日 F8活性(100%) d.2015年9月15日 Fibrinogen量(247.5mg/dL)測定方法(トロンビン時間法) f.2015年9月15日 FDP(0.9μg/mL) g.2015年9月15日 D-dimer(0.51μg/mL) j.2015年9月15日 VW因子活性(37%) VW因子抗原量(124%)	出血部位(1)(f.その他;関節内) 出血部位(2)(a.下肢) 出血の誘因(b.手術;2013.8月、2014.8月) その他(関節手術後、誘因なく関節内出血2回あり(ワーファリン内服中もINR1.5~2.0でcontrol))	薬剤 [d.その他;出血時デスマプレシン使用指 処置(b.その他;経過観察)	VWマルチで解析、正常のためVWD type2Mと診断し現在は経過観察。
14	ある	男 40才 (基礎疾患無)	2014年8月19日出血時間(8分30秒)	測定した	a.2014年10月15日 VW因子活性値(6%) 抗原量(42%) b.2014年10月15日 F8因子活性値(41%)	c.2014年10月15日 F8活性(41%) d.2014年10月24日 Fibrinogen量(221mg/dL)測定方法(トロンビン時間法) f.2014年10月24日 FDP(1.0μg/mL) g.2014年10月24日 D-dimer(0.35μg/mL) j.2014年10月15日 VW因子活性(6%) VW因子抗原量 (42%)	出血部位(1)(b.皮下) 出血部位(2)(e.その他;咽頭より(左右とも))	処置(b.その他;焼灼(ハイポラーによる) 効果・予後 (a.止血が得られた)	