

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(3)

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 -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
15	ある	女 81才 (基礎疾患 無)	2015年5月29日 出血時間(5分00秒)	測定した	a.2015年5月27日 第8因子活性値(1%)	a.2015年5月27日 F13活性(94%) c.2015年5月27日 F8活性(1%)F8インヒビター有 d.2015年5月27日 Fibrinogen量(466mg/dL)測定方法(トロンビン時間法) f.2015年5月28日 FDP(24 μ g/mL) g.2015年5月27日 D-dimer(20.84 μ g/mL) j.2015年5月27日 VW因子活性(272%) k.2015年5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) 出血部位(2)(a.下肢、d.頭部) その他(舌、下腿筋肉内血腫、全身皮下血腫)	薬剤 [a.血液製剤(名前 ファイバ)] 薬剤の使用期間(e.その他;1日) 処置の期間(d.その他;1日) 効果・予後 (a.止血が得られた)	
16	ある	男 15才 (基礎疾患 無)		測定した	a.2015年10月20日 F13因子活性値(42%)	a.2015年10月20日 F13活性(42%) c.2015年10月20日 F8活性(200%) d.2015年10月10日 Fibrinogen量(143mg/dL) f.2015年10月10日 FDP(99.4 μ g/mL)	出血部位(1)(a.頭蓋内) 出血の誘因(a.外傷) その他(外傷にて硬膜下血腫あり、以後年令や臨床症状と合致しない進行性の出血)	薬剤 [a.血液製剤(名前 FFP)] 薬剤の使用期間(e.その他;2日間) その他(外傷にて硬膜下血腫あり、以後年令や臨床症状と合致しない進行性の出血) 効果・予後 (d.その他;症状固定のため無治療にて経過)	
17	ある	女 19才 (基礎疾患 無)		測定した	a.2015年10月24日 第XIII因子活性値(50%)		出血部位(1)(b.皮下) 出血部位(2)(c.上肢)		
18	ある	男 68才 (基礎疾患 有;高血圧症、高脂血症)	2015年3月27日 出血時間(2分30秒) 測定方法(Duke法)	測定した	a.2015年3月28日 第VIII因子活性値(1%以下)抗原量(未検)	c.2015年3月28日 F8活性(1%以下) F8インヒビター有 d.2015年3月27日 Fibrinogen量(358mg/dL)測定方法(凝固時間) f.2015年3月27日 FDP(3.7 μ g/mL) g.2015年3月27日 D-dimer(1.4 μ g/mL) j.2015年3月28日 VW因子活性(103%) VW因子抗原量(未検)	出血部位(1)(b.皮下、f.その他;歯肉出血)	薬剤 [b.免疫抑制薬(名前 PSL)] 処置の期間(b.6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)	
19	ある	男 82才 (基礎疾患 無)		測定した	a.2015年7月28日 第VIII因子活性値(1%) b.2015年7月28日 IX因子活性値(6%)	c.2015年7月28日 F8活性(1%) F8インヒビター有 d.2015年7月24日 Fibrinogen量(418mg/dL) f.2015年7月24日 FDP(8.7 μ g/mL) g.2015年7月24日 D-dimer(3.0 μ g/mL) j.2015年7月27日 VW因子活性(265%)	出血部位(1)(a.筋肉内、b.皮下) 出血部位(2)(c.上肢)	薬剤 [a.血液製剤(名前 ノボセパン) b.免疫抑制薬(名前 プレドニソロン、エンドキサソ)] 薬剤の使用期間(a.1ヶ月) 効果・予後 (a.止血が得られた)	肺炎合併にて死亡。
20	ある	女 29才 (基礎疾患 無)	2015年4月6日 出血時間(3分30秒) 測定方法(Duke法)	測定した	a.2015年4月6日 total PAI-1活性値<10ng/ml	a.2015年4月6日 F13活性(89%) c.2015年4月6日 F8活性(58%) d.2015年4月6日 Fibrinogen量(343mg/dL) f.2015年4月6日 FDP(2.1 μ g/mL) g.2015年4月6日 D-dimer(0.6 μ g/mL) i.2015年4月6日 総PAI-1抗原量(<10ng/mL) j.2015年4月6日 VW因子活性(58%) k.2015年4月6日 ルーブスアンチコアグラント 無;0.98単位	出血部位(1)(f.その他;扁桃後術創) 出血の誘因(b.扁桃摘出術) その他;後出血(術後3時間、10日後、14日後に最出血)	効果・予後 (a.止血が得られた)	母親もPAI-1活性低値より先天性と思われる。
21	ある	女 54才 (基礎疾患 無)	2015年7月2日 出血時間(2分00秒)	測定した	a.2015年7月2日 total PAI-1抗原量10ng/ml b.2015年7月10日 total PAI-1抗原量10未満ng/ml c.2015年8月27日 total PAI-1抗原量10未満ng/ml	a.2015年7月2日 F13活性(100%) c.2015年7月2日 F8活性(160%) d.2015年7月2日 Fibrinogen量(311mg/dL) e.2015年7月2日 α -PI活性(95%) f.2015年7月2日 FDP(2.2 μ g/mL) g.2015年7月2日 D-dimer(0.5 μ g/mL) i.2015年7月2日 総PAI-1抗原量(10ng/mL) j.2015年7月2日 VW因子活性(85%) VW因子抗原量(119%)	出血部位(1)(f.その他;鼻出血、抜歯後) 出血の誘因(d.妊娠/分娩;3回の出産のうち2回が止血困難)	不明	〇〇大〇〇先生に精査を依頼の予定です。
22	ある	女 33才 (基礎疾患 無)		測定した	a.2015年7月13日 第XIII因子活性値(59%) 抗原量(ND)	a.2015年5月26日 F13活性(53%) d.2015年7月13日 Fibrinogen量(266mg/dL) f.2015年5月24日 FDP(6.1 μ g/mL) g.2015年5月24日 D-dimer(1.9 μ g/mL) j.2015年5月26日 VW因子活性(183%) VW因子抗原量(ND%)	出血部位(1)(f.その他;分娩時及び分娩3日目の大量出血) 出血の誘因(d.妊娠/分娩)	処置(b.その他;子宮内バルーン留置) 効果・予後 (a.止血が得られた)	

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(4)

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 PI、PAI-1いずれかの因子の活性または抗原量測定	⑤ ④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
23	ある	男 84才 (基礎疾患 有; 前立腺癌)		測定した	a.2015年10月16日 第Ⅷ因子活性値(17%) b.2015年10月16日 Ⅸ因子活性値(51%)	c.2015年10月16日 F8活性(17%) F8インヒビター 有 d.2015年10月11日 Fibrinogen量(431mg/dL) f.2015年10月11日 FDP(2.8 μ g/mL) g.2015年10月23日 D-dimer(0.6 μ g/mL) i.2015年10月19日 VⅤ因子活性(234%) k.2015年10月19日 ループスアンチコアグラント 無	出血部位(1)(f.その他; 歯肉) 出血の誘因(e.その他; 抜歯) その他; ウー징様出血などの出血の症状	薬剤 [b.免疫抑制薬(名前 プレドニゾン)] 薬剤の使用期間(e.その他; 現在投与中) 効果・予後 (a.止血が得られた)	
24	ある	男 86才 (基礎疾患 有; 尿管癌)		測定した	a.2015年3月26日 第Ⅷ因子活性値(1%未満)	c.2015年3月26日 F8活性(1%未満) F8インヒビター 有	出血部位(1)(b.皮下、f.その他; 尿路) 出血の誘因(e.その他; Cancer(上記))	薬剤 [b.免疫抑制薬(名前 PSL、CY)] 処置の期間(b.3ヶ月) 効果・予後 (a.止血が得られた、d.その他; APTTは正常化した)	肺炎で死亡に到った(2015.06)。
25	ある	男 78才 (基礎疾患 無)	2015年4月30日 出血時間(4分00秒) 測定方法(耳染血)	測定した	a.2015年4月30日 第Ⅷ因子活性値(1%未満) b.2015年4月30日 第Ⅸ因子活性値(27%) c.2015年4月30日 第Ⅹ因子活性値(22%)	c.2015年4月30日 F8活性(1%未満) F8インヒビター 有 d.2015年4月29日 Fibrinogen量(420mg/dL) f.2015年4月29日 FDP(4 μ g/mL) g.2015年4月30日 D-dimer(1.90 μ g/mL) j.2015年4月30日 VⅤ因子活性(1%) VⅤ因子抗原量(224%)	出血部位(1)(a.筋肉内、b.皮下) 出血部位(2)(a.下肢、c.上肢) 出血の誘因 なし その他 なし	薬剤 [a.血液製剤(名前 ノボセプン、ファイバ) b.免疫抑制薬(名前 プレドニン、エンドキサン)] 薬剤の使用期間(a.1ヶ月) 処置(b.その他; なし) 効果・予後 (a.止血が得られた)	
26	ある	男 48才 (基礎疾患 無)	2015年4月1日 出血時間(1分30秒)	測定した	a.2015年3月18日 第8因子活性値(1%未満) b.2015年4月16日 第9因子活性値(39%) c.2015年4月16日 第11因子活性値(31%) d.2015年4月16日 第12因子活性値(30%)	a.2015年4月2日 F13活性(123%) c.2015年3月18日 F8活性(1%未満) F8インヒビター 有 d.2015年3月18日 Fibrinogen量(649mg/dL) f.2015年3月18日 FDP(5 μ g/mLmi未満) g.2015年4月2日 VⅤ因子活性(217%) k.2015年3月24日 ループスアンチコアグラント 無	出血部位(1)(b.皮下) 出血部位(2)(a.下肢)	薬剤 [b.免疫抑制薬(名前 ステロイド)] 薬剤の使用期間(c.6ヶ月) 効果・予後 (c.治療中)	
27	ある	女 83才 (基礎疾患 無)		測定した	a.2015年7月23日 第8因子活性値(1%未満)	a.2015年7月23日 F13抗原量(55%) c.2015年7月23日 F8活性(1%未満) F8インヒビター 有 d.2015年7月23日 Fibrinogen量(295.2mg/dL) f.2015年7月23日 FDP(4.3 μ g/mLmi) g.2015年7月23日 D-dimer(2.2 μ g/mL) j.2015年7月23日 VⅤ因子活性(424%) VⅤ因子抗原量(364%) k.2015年7月23日 ループスアンチコアグラント(方法名; DRVVT) 無	出血部位(1)(a.筋肉内、b.皮下) 出血部位(2)(a.下肢、b.体幹)	薬剤 [a.血液製剤(名前 ノボセプン) b.免疫抑制薬(名前 プレドニン)] 薬剤の使用期間(b.3ヶ月) 効果・予後 (a.止血が得られた)	特記事項なし
28	ある	女 85才 (基礎疾患 有; 骨髄異形成症候群)	2015年4月3日 出血時間(4分) 測定方法(テューク法)	測定した		a.2015年4月27日 F13活性(85%) c.2015年6月26日 F8活性(108.7%) F8インヒビター 無 d.2015年6月26日 Fibrinogen量(323mg/dL) 測定方法(トロンピン時間法) e.2015年6月26日 α PI活性(88%) f.2015年6月26日 FDP(19.9 μ g/mL) g.2015年6月29日 D-dimer(10.1 μ g/mL) j.2015年4月27日 VⅤ因子活性(152%)	出血部位(1)(a.筋肉内、b.皮下、e.頭蓋内) 出血部位(2)(a.下肢、c.上肢、d.頭部)	薬剤 [d.その他; カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム(アドナ)] 薬剤の使用期間(b.3ヶ月) 効果・予後 (a.止血が得られた)	著名な白血球増加と末梢血芽球出現を認めMPD/MDSの様な病態であり、現在アザシチジン療法を続けています。以前から口腔粘膜下出血や四肢皮下出血斑多発、2015年6月に少しひねった程度で右大腿筋肉内出血、10月に誘因なく慢性硬膜下血腫を認めています。血小板数は10万以上を維持しておりPT、APTT延長も軽度です。
29	ある	女 64才 (基礎疾患 有; 類天疱瘡)		測定した	a.2015年3月13日 第8因子活性値(1%未満)	c.2015年3月13日 F8活性(1%未満) F8インヒビター 有 31ベセスダU/mL d.2015年3月13日 Fibrinogen量(361mg/dL) 測定方法(トロンピン時間法) f.2015年3月13日 FDP(18.3 μ g/mL) g.2015年3月13日 D-dimer(9.5 μ g/mL) j.2015年3月13日 VⅤ因子活性(138%) k.2015年3月13日 ループスアンチコアグラント(方法名; 蛇毒法) 1.05	出血部位(1)(b.皮下) 出血部位(2)(a.下肢、c.上肢) 出血の誘因(e.その他; 特になし)	薬剤 [b.免疫抑制薬(名前 プレドニゾン)] 薬剤の使用期間(c.6ヶ月(継続中)) 効果・予後 (a.止血が得られた、c.治療中)	2015年10月現在も、F8インヒビター 5ベセスダU/mLでF8活性4%であり、PSLの効果は不十分である。

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(5)

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
30	ある	男 76才 (基礎疾患有;O型肝硬変)		測定した	a.2014年10月14日 第8因子活性値(1%未満)	c.2014年10月14日 F8活性(1%未満)F8インヒター 有 d.2014年10月13日 Fibrinogen量(140mg/dL) f.2014年10月13日 FDP(5.7 μ g/mL) g.2014年10月13日 D-dimer(2.6 μ g/mL)	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) 出血の誘因(e.その他;感染)	薬剤 [b.免疫抑制薬(名前 PSL)] 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、d.その他;約3ヶ月後に敗血症で死亡)	
31	ある	女 33才 (基礎疾患無)		測定した	a.2015年3月24日 第Ⅷ因子インヒター(8?) b.2015年3月24日 第Ⅺ因子活性値(79.8%) c.2015年3月26日 第Ⅻ因子活性値(85%)	a.2015年3月26日 F13活性(32%) d.2015年3月28日 Fibrinogen量(194.8mg/dL) f.2015年3月24日 FDP(0.9 μ g/mL) g.2015年3月24日 D-dimer(0.83 μ g/mL) j.2015年3月24日 VW因子活性(98.9%) k.2015年3月24日 ループスアンチコアグラント 無	出血部位(1)(a.筋肉内、b.皮下) 出血部位(2)(c.上肢、e.その他;右エキマ) 出血の誘因(e.その他;不明) その他;右上肢にコンバートメント症候群	薬剤 [a.血液製剤(名前 RCC)、d.その他;ノボセプ] 処置の期間(d.その他;3日間) 効果・予後(d.その他;転院)	
32	ある	女 61才 (基礎疾患有;慢性腎不全)		測定しなかった		d.2015年9月14日 Fibrinogen量(311.9mg/dL) g.2015年9月14日 D-dimer(6.1 μ g/mL)	出血部位(1)(b.皮下、f.その他;膀胱) 出血部位(2)(c.上肢、e.その他;膀胱、穿刺部)		ブロックにてペースメーカーの埋込みの検討を行ったが、出血コントロール困難のため、施行しなかった。
33	ある	女 30才 (基礎疾患有;ITP)		測定した	a.2014年11月17日 第8因子活性値(7.7%)	a.2014年11月21日 F13活性(90%) F13抗原量(170%) c.2014年11月17日 F8活性(7.7%) F8インヒター 有 d.2014年11月21日 Fibrinogen量(398mg/dL) e.2014年11月21日 α_2 PI活性(102%) f.2014年11月21日 FDP(2 μ g/mL) g.2014年11月21日 D-dimer(0.12 μ g/mL) h.2014年11月21日 PIC*(0.5 μ g/mL) i.2014年11月21日 総PAI-1抗原量(38ng/mL) j.2014年11月21日 VW因子活性(120%) VW因子抗原量(133%) k.2014年11月17日 ループスアンチコアグラント(方法名;DRVVT) 無	出血部位(1)(b.皮下) 出血の誘因(e.その他;なし)	薬剤 [b.免疫抑制薬(名前 プレドニン)] 薬剤の使用期間(c.6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)	
34	ある	女 92才 (基礎疾患無)		測定した	a.2014年11月27日 第8因子活性値(4.4%)	a.2014年11月27日 F13活性(63%) F13抗原量(67%) c.2014年11月27日 F8活性(4.4%) F8インヒター 有 d.2014年11月27日 Fibrinogen量(368mg/dL) e.2014年11月28日 α_2 PI活性(95%) f.2014年11月27日 FDP(3 μ g/mL) g.2014年11月27日 D-dimer(0.48 μ g/mL) h.2014年11月27日 PIC*(0.9 μ g/mL) i.2014年11月27日 総PAI-1抗原量(28ng/mL) j.2014年11月27日 VW因子活性(248%) VW因子抗原量(212%)	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)	効果・予後(d.死亡)	

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(6)

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の中の重大な異常が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
35	ある	男 78才 (基礎疾患有:胃潰瘍)		測定した	a.2015年1月13日 第8因子活性値(2.0%)	a.2015年1月13日 F13活性(98%) F13抗原量(86%) c.2015年1月13日 F8活性(2.0%) F8インヒビター有 d.2015年1月13日 Fibrinogen量(438mg/dL) e.2015年1月13日 α_2 PI活性(113%) f.2015年1月13日 FDP(1.0 μ g/mL) g.2015年1月13日 D-dimer(0.53 μ g/mL) h.2015年1月13日 PIC*(1.6 μ g/mL) i.2015年1月13日 総PAI-1抗原量(12ng/mL) j.2015年1月13日 VW因子活性(571%) VW因子抗原量(604%) k.2015年1月13日 ルーブスアンチコアグラント(方法名:DRVVT) 無	出血部位(1)(f.その他:胃) 出血の誘因(e.その他:なし)	薬剤 [b.免疫抑制薬(名前 リツキサン、プレドニン)] 薬剤の使用期間 (c.6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)	
36	ある	男 69才 (基礎疾患無)		測定した	a.2015年1月15日 第8因子活性値(2.6%)	a.2015年1月15日 F13活性(75%) F13抗原量(58%) c.2015年1月15日 F8活性(2.6%) F8インヒビター有 d.2015年1月15日 Fibrinogen量(684mg/dL) e.2015年1月15日 α_2 PI活性(99%) f.2015年1月15日 FDP(29 μ g/mL) g.2015年1月15日 D-dimer(10.95 μ g/mL) h.2015年1月15日 PIC*(2.7 μ g/mL) i.2015年1月15日 総PAI-1抗原量(35ng/mL) j.2015年1月15日 VW因子活性(326%) VW因子抗原量(215%)	出血部位(1)(a.筋肉内、b.皮下) 出血部位(2)(b.体幹、c.上肢)	薬剤 [b.免疫抑制薬(名前 プレドニン)] 効果・予後(a.止血が得られた、b.因子の値が正常化した、d.その他:肺炎で死亡)	
37	ある	男 81才		測定した	a.2015年4月21日 第8因子活性値(6.5%)	a.2015年4月21日 F13活性(95%) F13抗原量(94%) c.2015年4月21日 F8活性(6.5%) F8インヒビター有 d.2015年4月21日 Fibrinogen量(226mg/dL) e.2015年4月21日 α_2 PI活性(84%) f.2015年4月21日 FDP(8 μ g/mL) g.2015年4月21日 D-dimer(2.15 μ g/mL) h.2015年4月21日 PIC*(0.7 μ g/mL) i.2015年4月21日 総PAI-1抗原量(20ng/mL) j.2015年4月21日 VW因子活性(150%) k.2015年4月21日 ルーブスアンチコアグラント(方法名:DRVVT) 無	出血部位(1)(a.筋肉内、b.皮下) 出血部位(2)(a.下肢、b.体幹)	薬剤 [b.免疫抑制薬(名前 プレドニン)] 薬剤の使用期間 (c.8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)	
38	ある	女 61才 (基礎疾患有:糖尿病(II型))		測定した	a.2015年9月10日 第VIII因子活性値(1%) 抗原量(96%)	c.2015年9月10日 F8インヒビター有 >5.1 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) j.2015年9月10日 VW因子活性(73%) k.2015年9月10日 ルーブスアンチコアグラント 無	出血部位(1)(b.皮下) 出血部位(2)(c.上肢) 出血の誘因(e.その他:誘因なし)	薬剤 [b.免疫抑制薬(名前 プレドニゾン 50mg/日(1mg/Kg))] 効果・予後(10/5 VW活性47% F8インヒビター消失)	
39	ある	女 89才 (基礎疾患有:大動脈弁狭窄症)		測定した		g.2015年12月1日 D-dimer(4.5 μ g/mL) j.2015年12月1日 VW因子活性(134%)	出血部位(1)(b.皮下) 出血部位(2)(a.下肢) 出血の誘因(e.その他:不明) その他:右足背に原因不明の血腫を繰り返した	効果・予後(a.止血が得られた)	ドレナージと圧迫で止血しました。

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(7)

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 PI、PAI-1いずれかの因子の活性または抗原量測定	⑤④の中の重大な異常が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
40	ある	男 54才 (基礎疾患有:脳梗塞)		測定した	a.2015年10月8日 第8因子活性値(8.0%)	a.2015年10月8日 F13活性(79%) F13抗原量(79%) c.2015年10月8日 F8活性(8.0%) F8インヒター有 d.2015年10月8日 Fibrinogen量(658mg/dL) e.2015年10月8日 α_2 PI活性(129%) f.2015年10月8日 FDP(10 μ g/mL) g.2015年10月8日 D-dimer(3.07 μ g/mL) h.2015年10月8日 PIC*(1.3 μ g/mL) i.2015年10月8日 総PAI-1抗原量(30ng/mL) j.2015年10月8日 VW因子活性(174%) VW因子抗原量(174%) k.2015年4月21日 ルーブスアンチコアグラント(方法名:DRVVT) 無	出血部位(1)(a.筋肉内、e.頭蓋内、f.その他;血尿) 出血部位(2)(a.下肢)	薬剤 [b.免疫抑制薬(名前 プレドニ)] 薬剤の使用期間 (a.1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)	
41	ある	男 76才 (基礎疾患有:腫瘍随伴性天疱瘡疑い)		測定した	a.2015年4月14日 第8因子活性値(1.0%未満)	c.2015年4月14日 F8活性(1.0%未満) F8インヒター有 d.2015年4月14日 Fibrinogen量(391mg/dL) f.2015年4月14日 FDP(3.3 μ g/mL) g.2015年4月14日 D-dimer(0.5 μ g/mL) j.2015年4月14日 VW因子活性(200%)	出血部位(1)(f.その他;鼻腔、口腔粘膜) 出血の誘因 (e.その他:天疱瘡に伴うひらん)	薬剤 [a.血液製剤(名前 ファイバ) b.免疫抑制薬(名前 コンドキサン) d.その他:水溶性プレドニ注射] 薬剤の使用期間 (e.その他:ファイバ3日、コンドキサン3ヶ月、水溶性プレドニ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)	
42	ある	男 74才 (基礎疾患有:糖尿病、高血圧)		測定した	a.2015年6月18日 第Ⅳ因子活性値(2.2%) b.2015年6月18日 第Ⅺ因子活性値(68.9%) c.2015年6月18日 VW因子活性値(200%)	c.2015年6月18日 F8インヒター有 2.2 d.2015年6月18日 Fibrinogen量(604mg/dL) g.2015年6月8日 D-dimer(3.22 μ g/mL) j.2015年6月18日 VW因子活性(200%) k.2015年6月18日 ルーブスアンチコアグラント有;1.0単位	出血部位(1)(a.筋肉内、b.皮下) 出血部位(2)(c.上肢) 出血の誘因 (e.その他:穿刺(採血、点滴))	薬剤 [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:1.5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)	
43	ある	男 43才 (基礎疾患無)		測定した	a.2015年3月18日 ADAMTS-13因子活性値(0.6%)	f.2015年3月18日 FDP(15.4 μ g/mL) g.2015年3月18日 D-dimer(0.85 μ g/mL) h.2015年3月18日 PIC*(1.52 μ g/mL) j.2015年3月18日 VW因子活性(137%) VW因子抗原量(203%) k.2015年3月18日 ルーブスアンチコアグラント negative	出血部位(1)(b.皮下) 出血部位(2)(a.下肢、b.体幹、c.上肢) 出血の誘因 (e.その他:特になし) その他:皮下出血、紫斑を認める	薬剤 [b.免疫抑制薬(名前 mPSL、PSL、リツキシマク、シクロスポリン)] 薬剤の使用期間(a.1ヶ月) 処置(a.血漿交換) 処置の期間(d.その他:1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)	典型的TTP症例で、著名な血小板減少により、初診時皮下出血ありましたが、治療が奏功して出血は治まりました。
44	ある	男 72才 (基礎疾患有:高血圧、高脂血症)		測定した	a.2015年9月14日 第Ⅷ(8)因子活性値(16%)	c.2015年9月14日 F8活性(16%) F8インヒター無 d.2015年9月14日 Fibrinogen量(452mg/dL) f.2015年9月14日 FDP(57.0 μ g/mL) g.2015年9月14日 D-dimer(25.8 μ g/mL) j.2015年9月14日 VW因子活性(296%) k.2015年9月10日 ルーブスアンチコアグラント(方法名:蛇毒法) 1.0	出血部位(1)(f.その他;後腹膜) 出血の誘因 (e.その他:infection)	薬剤 [a.血液製剤(名前 アドベイト)] 薬剤の使用期間(a.1ヶ月) 効果・予後 (a.止血が得られた)	
45	ある	男 80才 (後天性フォンビルブラント病疑い)		測定した	a.2015年11月2日 VW因子活性値(12%) b.2015年11月2日 第Ⅷ因子活性値(47.8%)	d.2015年11月1日 Fibrinogen量(323mg/dL) f.2015年11月1日 FDP(7.8 μ g/mL) g.2015年11月1日 D-dimer(3.6 μ g/mL)	出血部位(1)(e.頭蓋内) 出血の誘因 (a.外傷) その他:(血腫の増大)	薬剤 [a.血液製剤(名前 コンファクトF)] 薬剤の使用期間(e.治療中)	
46	ある	男 63才 (基礎疾患有:肺癌)		測定した	a.2015年7月6日 第Ⅷ因子活性値(1%) b.2015年7月8日 VW因子活性値(200%)	c.2015年7月6日 F8活性(1%) F8インヒター有 d.2015年7月1日 Fibrinogen量(746mg/dL) f.2015年7月1日 FDP(9.8 μ g/mL) g.2015年7月1日 D-dimer(3.5 μ g/mL) j.2015年7月8日 VW因子活性(200%)	出血部位(1)(f.その他;血尿)	薬剤 [b.免疫抑制薬(名前 プレドニゾロン)] 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、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(8)

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
47	ある	女 88才 (基礎疾患 有; 冠動脈バイパス術後、大動脈弁置換術後)		測定した	a.2015年3月19日 第8因子活性値(1%未満)	a.2015年3月19日 F13活性(12%) c.2015年3月19日 F8活性(1%未満) d.2015年3月19日 Fibrinogen量(295mg/dL) g.2015年3月19日 D-dimer(5.40μg/mL) j.2015年3月19日 VW因子活性(190%) k.2015年3月19日 ループスアンチコアグラント 有;1.0単位	出血部位(1)(a.筋肉内、b.皮下) 出血部位(2)(b.体幹、c.上肢)	薬剤 [b.免疫抑制薬(名前 プレドニゾン、シクロホスファイド)] 薬剤の使用期間 (b.3ヶ月) 処置(b.その他;輸血) 処置の期間(a.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)	
48	ある	男 67才 (基礎疾患 有;胆管癌、下咽頭癌)		測定した	a.2015年10月19日 第8因子活性値(1%未満)	c.2015年10月19日 F8活性(1%未満) F8インヒター 有 d.2015年10月19日 Fibrinogen量(337mg/dL) f.2015年10月19日 FDP(3.9μg/mL) g.2015年10月19日 D-dimer(1.3μg/mL) j.2015年10月19日 VW因子活性(263%) VW因子抗原量 (>201%)	出血部位(1)(f.その他;下血、消化管出血(創部)) 出血の誘因(b.手術:膝頭十二指腸切除術)	薬剤 [a.血液製剤(名前 ンボセピン) b.免疫抑制薬(名前 プレドニン、エンドキサン、リツキシマブ)] 薬剤の使用期間 (b.3ヶ月、e.その他;現在も使用中) 効果・予後 (a.止血が得られた、c.治療中)	
49	ある	男 80才 (基礎疾患 有;狭心症)	2015年9月18日 出血時間(2分00秒)	測定しなかった			記載なし		後日、他医にて血友病と診断。
50	ある	女 87才 (基礎疾患 有;アルツハイマー型認知症)	測定不可	測定しなかった			記載なし		
51	ある	女 70才		測定しなかった			記載なし		術後出血が続き退院が遅れた。
52	ある	男 71才 (基礎疾患 無)	2015年8月15日 出血時間(1分00秒)	測定した	a.2015年8月6日 第8因子活性値(3%未満)	c.2015年8月6日 F8活性(3%) F8インヒター 有 d.2015年8月5日 Fibrinogen量(388mg/dL) g.2015年8月5日 D-dimer(1.6μg/mL) j.2015年8月6日 VW因子活性(179%) k.2015年8月6日 ループスアンチコアグラント 無	出血部位(1)(b.皮下) 出血部位(2)(b.体幹)	薬剤 [b.免疫抑制薬(名前 プレドニン)] 薬剤の使用期間 (c.6ヶ月(治療中)) 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)	

表4：統一特別委託検査リスト（22項目）

検体番号	経費種目		
所属	H27??		
患者符号	??県??病院		
採取日	??		
測定項目	正常値	測定結果	備考
01. アンチプラスミン〈患者血清〉			
02. アンチプラスミン〈患者血漿〉	85-115		
03. α 2PIプラスミン複合体(PIC)〈患者血漿〉	0.8以下		
04. FDP定量〈患者血漿〉	4以下		
05. Dダイマー〈患者血漿〉	1.0未満		
06. フィブリノーゲン〈患者血漿〉	150-400		
07. 凝固第XIII因子(F13)抗原量〈患者血漿〉	70以上		
08. フォン・ウィルブランド因子抗原定量〈患者血漿〉	50-155		
09-1. フォン・ウィルブランド因子マルチマー解析〈患者血漿〉	NORMAL		
LARGE マルチマー	+		
MEDIUM マルチマー	+		
SMALL マルチマー	+		
SMALLEST マルチマー	+		
09-2. フोटグラフ			
10. プラスミノーゲン〈患者血漿〉	75-125		
11. エラスターゼXDP〈患者血漿〉			
12. トータルPAI-1 (tPA・PAI-1複合体)〈患者血漿〉	50以下		
13. 凝固第XIII因子(F13)活性〈患者〉	70-140		
16. 凝固第XIII因子(F13)活性〈健常対照〉	70-140		
19. 凝固第XIII因子(F13)活性〈患者と健常対照の1:1混合〉	70-140		
15. 凝固第VIII因子(F8)活性〈患者〉	60-150		
18. 凝固第VIII因子(F8)活性〈健常対照〉	60-150		
21. 凝固第VIII因子(F8)活性〈患者と健常対照の1:1混合〉	60-150		
14. フォン・ウィルブランド因子活性〈患者〉	60-170		
17. フォン・ウィルブランド因子活性〈健常対照〉	60-170		
20. フォン・ウィルブランド因子活性〈患者と健常対照の1:1混合〉	60-170		
22. ループスアンチコアグラント(dRVVT)	1.3未満		
中和 前 凝固時間(秒)			
中和 後 凝固時間(秒)			

Ⅲ. 分担研究報告

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））
分担研究報告書

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

分担研究課題 自己免疫性出血病 XIII/13 症例の精査と
抗 XIII 因子自己抗体の経過追跡

研究分担者 惣宇利正善 山形大学医学部 准教授

研究要旨

本年度、11 例の AH13 疑い症例を精査し、2 例の AH13 を新たに確定診断した。また、既に確定診断済みの 9 例の AH13 症例について F13 抗原及び抗 F13 抗体の経過を長期間追跡したところ、多くの症例では年余にわたって低レベルに抗 F13 抗体が持続していた。

A. 研究目的

自己免疫性出血病 XIII/13 (AH13) は、第 XIII 因子 (F13) に対する自己抗体を生じた結果血中の F13 抗原・活性が著しく低下し、重篤な出血を呈する後天性疾患である。抗 F13 自己抗体には、不活性型の A サブユニット (F13-A) と結合し活性化を阻害する Aa 型、活性化した F13-A を認識し触媒活性を阻害する Ab 型、B サブユニット (F13-B) に結合しクリアランスを促進する B 型が存在することを我々はこれまでに明らかにしている。AH13 の確定診断にあたっては、抗 F13-A 抗体の検出に開発されたイムノクロマト法について、分担研究者により良好な成績が示されているものの、抗 F13-B 抗体に対するイムノクロマト法は現在も実用段階には至っておらず、ELISA による各サブユニットの定量、活性の 5 段階混合試験、フィブリン架橋反応、抗 F13 自己抗体のドットプロット解析といった一連の精査が不可欠である。

本年度は、AH13 を疑われた 11 例の精査、および、9 例の AH13 症例の経過追跡を行った。

B. 研究方法

F13 各サブユニットおよび異種四量体は ELISA により定量した。5 段階混合試験は、昨年度に開発した α_2 -プラスミンイ

ンヒビター (α_2 -PI) N 末端ペプチド融合アルカリフォスファターゼ基質 (PI-AP) を用いて行った。フィブリン架橋反応について、血漿にトロンビンとカルシウムを加えて生じた clot を SDS-PAGE 解析した。抗 F13 抗体は、組換え体 F13-A、F13-B を用いた Dot blot 法により検出し、また、ELISA 法により定量した。

(倫理面への配慮)

本研究は、山形大学倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

[AH13 疑い症例の精査] AH13 疑い 11 例のうち 2 例について、dot blot 解析にて抗 F13 抗体陰性でありながら、5 段階混合試験で阻害を認めた。いずれも ELISA により F13-A に対する抗体が検出されたことから、AH13 と診断された。1 例は症例の血漿によりトロンビンによる活性化が阻害されたことから、Aa 型と判断した。もう 1 例も F13-A が検出されるにもかかわらず異種四量体が検出されないことから Aa 型の可能性が示唆された。

[AH13 症例の経過追跡] 過去に AH13 (Aa 型) と診断された 9 例について、F13 抗原および抗 F13-A 抗体の経過を測定した。1 例は診断後 6 ヶ月から、他の 1 例は 3 ヶ月から抗 F13-A 抗体が検出されなく

なると同時に F13 異種四量体の回復を認め、それぞれ 25 ヶ月後、12 ヶ月後でも抗 F13-A 抗体の出現は認められなかった。残る 7 例とも、総抗 F13-A 抗体量は診断当時と比べて大幅に減少していた。5 例では検出可能なレベルの抗 F13-A 抗体が残存するにもかかわらず、ほぼ正常レベルに異種四量体が検出された。1 例は 13 ヶ月後に抗 F13-A 抗体がほぼ検出不可能なレベルにまで低下したにもかかわらず、F13 抗原量は依然として低レベルであった。残る 1 例は診断から 5 年が経過しても抗 F13-A 抗体陽性かつ異種四量体陰性であった。

D. 考察

本年度に同定された 2 例とも、dot blot 解析では抗 F13-A 抗体は検出できなかった。うち 1 例は、分担研究者によるイムノクロマト解析でも弱陽性であり、抗原量測定及び 5 段階混合試験といった精査は AH13 を診断する上で不可欠である。本年度の 2 症例から、PI-AP を用いた 5 段階混合試験は AH13 の診断に有用であることが示された。一方で、フィブリン架橋反応に基づいた方法であるが故に、特に高フィブリノゲン血漿においては F13 抗原量に一致しない高い活性値を表しており、課題が浮き彫りとなっている。

複数の測定項目と合わせた総合的な診断が必要である。

AH13 と診断された症例のうち、今回経過を追跡した 9 例とも、総抗 F13-A 抗体は大幅に減少しており、免疫抑制療法の効果が認められる。しかしながら、一年以上にわたって一定レベルの抗体が残存するケースが多くあり、ほぼ完全に抗体が消失していたのは 2 例のみであった。2 例ともに診断当時の抗体レベルが他の症例と比べて相対的に低く、3～6 ヶ月と短期間で検出可能レベル以下に減少していた。従って、抗体発生から比較的早期に診断され、適切な治療を受けたことで、免疫抑制薬が有効に働いたものと推測される。多くの症例では低レベルの抗体を保持しながらも F13 異種四量体の回復が認められていることから、多クローンに発生した抗体のうち、異種四量体のクリアランスを亢進させる

クローンは低減・消失し、クリアランスに影響を与えないクローンが主に残っているものと思われる。

これらの症例では、今後、抗体産生が再び亢進して再燃する可能性を否定できず、持続的な長期モニタリングが必要であろう。

E. 結論

本年度、新たに 2 例の AH13 症例を確定診断した。多くの症例で、抗 F13 抗体は低レベルに持続する可能性が高く、長期にわたるモニタリングが必要であろう。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 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 Jun;113(6):1347-56.
- 4) **Souri M**, Osaki T, Ichinose A. Anti-factor XIII A subunit (FXIII-A) autoantibodies block FXIII-A2 B2 assembly and steal FXIII-A from native

FXIII-A2 B2. J Thromb Haemost. 2015
May;13(5):802-14.

- 6) 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.

2. 学会発表

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.
XXV Congress of the International
Society on Thrombosis and
Haemostasis. Toronto, Canada. June,
2015.

Souri M, Osaki T, Ichinose A.
Overlooked role of the non-catalytic B
subunit for coagulation factor XIII
(plasma transglutaminase) in fibrin
cross-linking. 第38回日本分子生物学
会・第88回日本生化学会合同大会 神戸
2015年12月

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

特になし

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））
分担研究報告書

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

分担研究課題 自己免疫性出血病 XIII/13 (AH13)のイムノクロマト法を用いた自己抗体の
検出および後天性血友病 A (AHA)の自己抗体検出法の検討

研究分担者 尾崎 司 山形大学医学部 助教

研究要旨

自己免疫性出血病 XIII/13 (AH13) 疑い 11 症例についてイムノクロマト法を用いて確定診断を行い、新たに 2 症例を同定した。また、後天性血友病 A (AHA) 疑い 6 症例について市販の色素生成活性検査キット、あるいは ELISA キットを用いて F8 活性、F8 抗原量の測定を行った。6 症例の検体はいずれも比活性が非常に低かったため、市販の ELISA キット 2 種 (A 社、B 社) を用いて自己抗体の有無を調べた。いずれのキットでも共通の 5 症例から自己抗体が検出されたが、A 社のキットの方が容易に陰性、陽性の判定が可能であると考えられた。

A. 研究目的

自己免疫性出血病 XIII/13 (AH13)、後天性血友病 A (AHA) はそれぞれ第 XIII/13 因子 (F13) あるいは第 VIII/8 因子 (F8) に対する自己抗体が原因で出血傾向をきたす疾患である。これらの後天性出血症の総合的な診断基準・重症度分類、診療指針等の作成を最終的な目的として、まず実態調査のために AH13 疑い 11 症例についてイムノクロマト法による確定診断を行った。また、AHA 疑い 6 症例についても ELISA 法による自己抗体検出法について検討を行った。

B. 研究方法

イムノクロマト法による抗 F13 自己抗体の検出 イムノクロマト法は抗 F13A サブユニット (F13-A) モノクローナル抗体を塗布したストリップを用いた。希釈血漿、洗浄液、金コロイド標識抗ヒト IgG 抗体希釈溶液を順次展開した (直接法)。陽性コントロールの吸光度を 1 とした時の吸光度 0.18 をカットオフ値に設定し、判定を行った。F13-A 抗原量が極端に少ない症例での偽陰性を避けるために、健常人血漿と 37℃で 2

時間混合後の検体についてもイムノクロマト法を行った (混合法)。

F8 活性および抗原量の測定 AHA 疑い症例 6 例および健常対照 8 例の活性および抗原量を測定した。F8 活性は市販の色素生成活性検査キット FVIII:C (C 社)を用いて測定を行った。F8 抗原量は ELISA キット FVIII Antigen Kit (D 社) を用いて測定した。

抗 F8 自己抗体の検出 AHA 疑い症例 6 例および健常対照 3 例の抗 F8 自己抗体の有無を測定した。測定には ELISA キット Anti-VIII IgG (A 社) および Factor VIII Antibody (B 社) を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は、山形大学の倫理委員会の承認を得ており、検体使用に関しては、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ている。

C. 研究結果

AH13 の確定診断 AH13 疑い 11 症例について直接法、混合法で測定を行ったところ、

9 症例は直接法、混合法いずれも陰性 (0.18 未満) であったが、2 症例はいずれも陽性 (それぞれ 0.20 と 0.22、0.68 と 1.24) であった。

F8 活性および抗原量 健常対照 8 例の F8 活性は平均 97%であったが、AHA 疑い 6 症例はすべて 1~5%と非常に低値を示した。一方、抗原量は健常対照の平均 114% に対して AHA 疑い 6 症例は平均 66%とやや低値を示したものの、比活性は平均 0.10 と非常に低値であった。一方、健常人の比活性は平均 0.85 であった。

今回測定した色素生成活性検査キットによる F8 活性と、凝固時間法による SRL 社の凝固因子活性検査第 VIII 因子の結果との相関を調べたところ、相関係数 0.79、 $P=0.0008$ で強い相関が認められた。

抗 F8 自己抗体 AHA 疑い 6 症例はいずれのキットで測定した場合も 5 症例陽性、1 症例陰性だった。健常対照については A 社のキットではいずれも陰性であったが、B 社のキットでは 2 例陽性、1 例陰性であった。

D. 考察

AH13 疑い 11 症例については ELISA 法、ドットプロット法でも同じ 2 症例で抗 F13 自己抗体が検出されており、迅速診断に有用であると考えられる。ただし、1 例 (直接法 0.20、混合法 0.22) はカットオフ値近傍で判定が困難であった。この症例では、F13 B サブユニット (F13-B) を認識する自己抗体が主で、抗 F13-A 自己抗体が極少量しか存在していなかったためと考えられる。抗 F13-B 自己抗体検出イムノクロマト法の開発が不可欠であり、これが使用できるようになると、より効率良く検出が可能になると考えられる。

AHA 疑い 6 症例についてはいずれも比活性が非常に低値を示していたのでインヒビターが存在すると考えられる。5 症例に関しては自己抗体が検出されたが、1 例については検出されなかった。この 1 例については捕捉抗体と自己抗体が競合して偽陰性となった可能性も考えられる。

自己抗体検出に関してはいずれのキットも AHA 疑い 5 症例陽性、1 症例陰性であったが、A 社のキットは健常対照 3 例す

べて陰性であったのに対し、B 社のキットはカットオフ値付近で 2 例陽性、1 例陰性であった。したがって、A 社のキットの方が陰性と陽性の判定が容易であると考えられる。

E. 結論

AH13 疑い症例の自己抗体の検出については現行のイムノクロマト法が有用であると考えられる。また、現在開発中の抗 F13-B 自己抗体検出用イムノクロマト法も使用できるようになるとより効率的に迅速診断が可能になる。

現時点では、抗 F8 自己抗体の検出には A 社のキットが判定に適していると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

原著論文

1. 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; in press.
2. 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**: 2383-2387.
3. 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; **21**: 653-658.

4. Souri M, Osaki T, Ichinose A. Anti-factor XIII A subunit (FXIII-A) autoantibodies block FXIII-A2 B2 assembly and steal FXIII-A from native FXIII-A2 B2. *J Thromb Haemost*. 2015; **13**: 802-814.

2. 学会発表

研究会発表

1. 尾崎 司、杉山 大輔、曲 泰男、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回山形血液研究会, 山形; 2015年9月25日

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

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

分担研究課題 後天性血友病 A の診断と治療に関する検討

研究分担者 家子 正裕 北海道医療大学歯学部内科学分野 教授

研究要旨

後天性血友病 A は時に致死的な疾患であり、確実な診断と治療が必要である。今年度の疫学的調査では本疾患の認知度は高くなっているが、まだ十分な鑑別診断が必要とされる疾患がある。また、抗第 VIII 因子抗体の活性と抗体量には解離があり、Besethda 法による活性測定だけでは抗体消失を判断できない。ELISA 法による抗体量の確認が本疾患の再発防止のためにも必要である。以上より、後天性血友病 A の診断／治療に関するエキスパートコンセンサスが必要であることを確認した。

A. 研究目的

後天性血友病 A は診断、治療が遅れると時に致死的になる場合がある。より正確な診断と確実な治療方法の確立を目指し、後天性血友病 A の診断方法の検討および治療方針に関わる検査方法の検討を行った。最終的には、後天性血友病 A の診断／治療のエキスパートコンセンサスの作成を目的とする。

B. 研究方法

1. 疫学的調査：北海道地区における後天性血友病 A の発生状況および初診時の臨床症状、検査結果などを、北海道後天性血友病診療ネットワークを通して調査した。
2. 抗凝固第 VIII 因子抗体の確認：初診時および治療時における凝固第 VIII 因子に対する抗体の活性を Besethda 法で、また抗体量を ELISA ホウ（ZYMUTEST anti-VIII Mono-strip, IgG：Hyphen 社）で測定した。サンプルは、北日本診療ネットワークおよび北海道後天性血友病 A 診療ネットワークを通じて依頼のあった後天性血友病患者血漿を用いた。

（倫理面への配慮）

北日本診療ネットワークおよび北海道後天性血友病診療ネットワークを通じて依

頼のあったサンプルは、当研究室では個人名が特定できない様に各担当医により匿名化された。

C. 研究結果

1. 疫学的調査：平成 27 年度（現在まで）で北海道後天性血友病 A 診療ネットワークに診療援助依頼のあったのは 8 例で、うち 2 例が後天性血友病 A であった。年齢は、いずれも 65 歳以上の男性で、初診時の APTT は 66.1~78.2 秒、第 VIII 因子活性は 5.2~7.0%、インヒビター活性は 3.18~7.7 BU/mL であった。残りの 6 例は、すべて出血を伴った Lupus anticoagulant (LA) 例であり、後天性血友病 A との鑑別が難しい症例である。6 例中 4 例は、血中プロトロンビン活性低下を伴う LA-Hypoprothrombinemia syndrome (LAHPS) であった。

2. 抗凝固第 VIII 因子抗体の確認：

1) 北海道後天性血友病 A 診療ネットワーク依頼サンプル

①抗第 VIII 因子抗体活性：本ネットワークに依頼のあった LA 症例 6 例の第 VIII 因子抗体活性 (Besethda 法) は 2 例で 60% 未満、4 例で 60% 以上であった。60% 未満の 1 症例で 1.56 BU/mL と抗第 VIII 因子

活性を認めた。60%未満のもう一例および60%以上の4例では抗第 VIII 因子抗体活性を認めなかった。

②抗第 VIII 因子抗体量：ELISA 法で測定した抗第 VIII 因子抗体量は、前記第 VIII 因子活性 60%未満の LA 2 例では、すべて検出されなかった。一方、後天性血友病症例の 2 例では、ELISA 法による抗第 VIII 因子抗体は基準値以上であった。

2) 北日本診療ネットワーク依頼サンプル：北日本診療ネットワークより依頼のあった症例のうち 1 例において、発症初期から回復期までの経過を追った 12 サンプルの抗第 VIII 因子抗体の活性と抗体量の確認を行った。発症初期より抗体活性 (Besethda 法) および抗体量 (ELISA 法) は陽性であったが、約 2 ヶ月間の免疫抑制療法で Besethda 法による抗体活性は消失した (正確には、 <0.5 BU/mL) が、ELISA 法で検出した抗 VIII 因子抗体はさらに 4 ヶ月間継続して基準値以上であった。

D. 考察

1. 疫学的調査：例年、北海道後天性血友病 A 病診療ネットワークには 10~14 例の依頼があり、うち 4~6 例が後天性血友病 A と診断される。今年度は、依頼数が少なく、しかも後天性血友病 A ではなかった症例は、後天性血友病 A と鑑別診断が非常に困難な出血を伴う LA 症例であったことより、後天性血友病 A は疾患概念として比較的認知され始めており、各医療機関で早期診断、早期治療が出来るようになってきたことを示していると思われた。また、鑑別診断として LAHPS を含む出血を伴う LA 症例が上げられ、やはり後天性血友病 A の正確な診断を目的としたエキスパートコンセンサスが必要であると考えられる。

2. 抗凝固第 VIII 因子抗体の確認：抗第 VIII 因子抗体の活性と抗体量に解離を認めたが、Besethda 法という検査特性上微小な抗体活性は Besethda 法では検出できないためと考えられる。このような微小な抗体活性が生理的にどれだけの意義があるかは明確ではないが、治療方針上で抗体が残存しているか否かは大きな問題である。後天性血友病 A において再発例が多い

のは、完全に抗体が消失しないうちに免疫抑制療法を行うためと考えることができる。ELISA 法で測定した第 VIII 因子抗体が完全に消失するまで免疫抑制療法を行う必要があるケースも多いと考えられる。我々の検討結果から、治療終了には ELISA 法による抗体量の確認が必要と思われた。

E. 結論

後天性血友病 A は近年疾患概念として認知されつつあるが、その診断にはまだ十分な注意が必要であり、そのためのコンセンサスなどは必要である。加えて、治療として行われる免疫抑制療法の終了においても ELISA 法での抗体量を確認することが必要で、この点もコンセンサスとして記載が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表

1. 小川孔幸、他：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、平成 27 年 5 月 21, 22 日

(日本血栓止血学会誌 26: 204, 2015)

2. Yoshiyuki Ogawa, et al: Acquired hemophilia A that developed during immunosuppressive therapy for immune thrombocytopenia. 第 77 回日本血液学会、平成 27 年 10 月 16-18 日、金沢市

(臨床血液 56: 1723, 2015)

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

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））
分担研究報告書

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

分担研究課題 後天性血友病 A における調査と実験の実施

研究分担者 橋口 照人 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 教授

研究要旨

後天性血友病 A の迅速な診断と治療、救命を目的として、本邦における実態調査と、その疾患概念の周知（均てん化）を図る。

A. 研究目的

後天性血友病 A 症例の総合的な診断基準・重症度分類、診療指針等の作成、改訂と確立を目的とする。

B. 研究方法

後天性血友病 A における日本版出血スコアシート、調査票、精密検査結果、文献検索による症例報告などをまとめて、指針作成の基礎データにするとともに簡易診断のための方法を確立する。

（倫理面への配慮）

今回の研究の実施・報告において臨床研究倫理審査の承認を必要とする事項は含まれていない。

C. 研究結果

（1）平成 27 年度の研究計画に記載されている凝固因子インヒビター・抗体の、どこの施設においても実施可能である簡易診断法としてのイムノクロマトグラフィの作成に取り組み、試作品を作成した。

（2）後天性血友病 A は、これまで年間 100～400 万人に 1 人の発症率と考えられてきたが、最近、英国で行われた全国規模の調査では年間 100 万人に対して 1.48 人の発症と報告された。本邦においては日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会が行なった 3 年間のコホート調査研究（2008 年）で 55 例が報告されている。しかしながら、本邦での 2015 年の 1 年間に

において 27 例の報告を数え、実際の患者数は統計学的数よりも遥かに多いと予測される。

D. 考察

後天性血友病 A の診療ガイドラインは、日本血栓止血学会より公開されている。しかしながら、その確定診断には、第 VIII 因子活性の測定、あるいはインヒビターの力価測定といった、一般には実施されていない検査が必須であり、診断・治療が後手になる症例が多く存在するのが実情である。本疾患における生命予後の向上のために疾患概念の周知（均てん化）とともに簡易診断法の開発が必須である。

E. 結論

疾患概念の周知（均てん化）と簡易診断法の開発は、言わば「公衆衛生的」活動であり、本活動は今後、行政を含めて全国的に展開される必要があると考える。

F. 健康危険情報

○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○
（分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入）

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表

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
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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））
分担研究報告書

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

分担研究課題 von Willebrand 因子抗体症例の調査と実験の実施

研究分担者 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 教授

研究要旨

「後天性 von Willebrand 症候群 (AVWS)」の症例実態を明らかにするために、文献的検索調査を実施した。2013 年以降後天性 VWS が増加し、後天性 VWS21 症例のうち 9 例 (39%) が自己免疫性 AVWS であった報告より、潜在的に自己免疫性 AVWS が診断されずに多く存在する可能性が示唆された。従って、自己免疫性 AVWS のスクリーニング検査の開発が必要であろう。

A. 研究目的

後天性出血症の中で、難病の要素を満たす「後天性 von Willebrand 症候群 (AVWS)」の実態を調査し、その詳細を明らかにするための検査法確立 (スクリーニング検査としての point care test) を目的とする。

B. 研究方法

1) AVWS 報告に実態調査: PUB-MED を用いて acquired von Willebrand syndrome で 2015 年 12 月現在まで文献検索し文献を精読する。2) ヒト血漿中の抗 VWF 自己抗体検出は、抗原をリコンビナント VWF (IHvWF-1656、Inovative 社)、二次抗体ヒト IgG-HRP を用いたウタンブロットを行った。3) 3) 抗 VWF 自己抗体検出のための ELISA および EIA 構築とイムノクロマトをキューメイ研究所 (大分市) との共同研究を実施した。

(倫理面への配慮) 富大学倫理審査委員会に課題名「国内外の先天性および後天性の血友病を含む出血性疾患と血栓性疾患の調査研究」の実施計画書を提出し、平成 27 年 7 月 7 日付けで承認を受けた。

C. 研究結果

1) PUB-MED で検索すると 102 文献がヒットし、2015 年 11 件、2014 年 14 件、

2013 年 10 件、2012 年 4 件、2011 年 9 件、2010 年 3 件、2009 年 3 件、2008 年 4 件、2007 年 3 件、2006 年 9 件、2005 年 1 件、2004 年 4 件、2003 年 3 件、2002 年 4 件、2001 年 6 件、2000 年 2 件、1999 年以前 19 件が AVWS に関する報告であった。2) ウェスタンブロット法による自己免疫性後天性 vWF 症候の群診断: 臨床研究として、自己免疫性後天性 VWF 病疑例血漿をウェスタンブロット法で検討した。A 病院症例は、血漿 50 倍希釈に対して VWF(600ng)まで反応した。B 病院症例は、血漿 50 倍希釈に対して VWF(300ng)、C 症例は、血漿 50 倍希釈に対して VWF(37.5ng)まで反応した。なお、健常者血漿でも症例により、VWF(300ng)以上では弱い非特異バンドが検出されることがあった。

D. 考察

2013 年以降後天性 VWS が増加し、後天性 VWS21 症例のうち 9 例 (39%) が自己免疫性 AVWS であった報告より、潜在的に自己免疫性 AVWS が診断されずに多く存在する可能性が示唆された。そこで、臨床現場で簡便に抗 VWF 自己抗体スクリーニング検査法の確立が重要と考えられた。まず、ウェスタンブロット法により臨床検体を検討

した結果、臨床的に疑われた3症例で、抗VWF自己抗体を検出することができた。今後、EIAによる定量検査とイムノクロマト法の作成が必要である。

E. 結論

後天性 von Willebrand 症候群 (AVWS) は、2013 年以降、症例報告が増加しており、その中でも、わが国において自己免疫性 AVWS が診断されずに存在している可能性がウスタンプロット法による解析で示唆された。そこで、本疾患を臨床現場で迅速・簡便に診断できる POC テスト開発が必要であろう。

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

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし