

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している。平成27年度は、4種類の凝固難病[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）]を主な対象としたが、今年度は、途中から自己免疫性第V/5因子欠乏症（F5 インヒビター）を調査に追加した。

平成28年度は、先ず、5月にリーフレットを作製して全国調査継続の通知と共に関連する診療科や血液専門医など2130件に配布し、例年通り10月に全国アンケート調査を実施した。その結果、459件の回答を得て、32例の後天性出血症例が報告されたので、二次調査中である。別途、研究班に直接相談があった症例の内19例について統一特別委託検査や実験の精密検査を実施する（平成29年3月31日現在）など、基礎データを集積中である。なお、年度の途中からF5インヒビターに関する検査を追加したので、統一特別委託検査は26項目に増加した。

また、研究班として、AH13診断基準を改訂するとともに、AHAとAVWDの指定難病基礎資料を作成して厚労省に提出し、指定難病検討委員会の要請に応じて、これらの3凝固難病を厚労省指定難病「自己免疫性後天性凝固因子欠乏症288-1, 288-2, 288-3」として統合することに協力した。この活動は、平成29年4月1日からAHAとAVWDが新規に公的医療費助成の対象となったことで実を結んだ。これは本研究の目的に適った特筆すべき成果である。

更に、AH13診断基準研究班版を一部改訂して国際血栓止血学会の科学及び標準化委員会版とし、国際AH13診断基準として刊行した。国内でも、後天性 von Willebrand 症候群（AVWS）参照ガイドを刊行するとともに、AH13治療指針研究班案を元にした日本血栓止血学会AH13診療ガイドを完成して発刊を待っているところである。なお、自己免疫性出血病検査アルゴリズム案を改訂し、AH13診療ガイドの中に記載した。また、主要な研究班メンバーが日本血栓止血学会の「AHA診療ガイドライン改訂委員会」に参加している。

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
松下 正
名古屋大学医学部附属病院 教授
小川 孔幸

群馬大学大学院医学系研究科 助教
浦野 哲 盟
浜松医科大学 教授
岩 城 孝 行
浜松医科大学 准教授
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。ただし、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 年間停止となり、各凝固難病症例の報告数は激減した。

平成 27 年度から本研究が再採択されたので、活動を再開し、班員を増員して強化した結果、症例数は回復しつつある。平成 28 年度は、2009 年の班研究開始以来発見されていない HAAFFD 症例を探索するために Plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) の研究者をリクルートしたり、班研究の対象疾患に自己免疫性第 5 因子欠乏症 (F5 インヒビター) を追加して、調査活動を発展させた。

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した。1) 研究代表者 1 名；班研究全体を総轄。 2) 研究分担者 9 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 (小川、松下班員)；HAAFFD (浦野、岩城、和田班員)。 3) 研究協力者 37 名 (疫学統計専門家；山形大学 佐藤秀則助教を含む)；凝固難病疑い症例の発掘。

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 年目の終りに統合するのが基本方針である。

日本版出血評価票 (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、診療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 28 年度は 20 名程度) を選択した。

具体的な研究計画：

- 1) 広報活動：代表者が主管
リーフレット配布と学会 / 論文発表などで本症の周知を図り、報告書など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凝固難病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 26 項目に増加) 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
 - h) 4 疾患の症例報告について定期的に文献検索を実施・継続し、データ集積

平成 28 年度の研究計画： 臨床調査を継続しつつ、前年度の研究結果に基づき、各出血病の診断基準案、検査アルゴリズム案、診療指針案、JBAT の使用方法、抗線溶薬の止血治療の推奨ランク、免疫抑制療法の推奨ランクなどを改訂、改良する。
1) AH13 治療指針案作成の準備段階として、治

療（止血療法／抗体根絶療法）ガイド案、治療効果／寛解の判定基準案を作成
2) AVWD 疑い症例調査による症例の蓄積、診断基準案の検証、改訂
3) AHA 診断基準案を改訂、治療効果／寛解の判定基準案を作成
4) 自己免疫性出血病検査アルゴリズム案の検証、改訂

（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、研究活動のルールの遵守を条件に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）と現行の倫理指針を遵守する。作成された統一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して、倫理指針適合を徹底する。

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：得られた情報は主治医が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：検体の売買や検体の本研究目的（診断、病態解析）以外の使用は、原則として行なわない（なお、研究計画書に記述した通り新しい検査方法の開発に使用する）。

個人情報秘匿の担保：本研究で得られた成果の取り扱いに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28年度の進捗状況と成果

多数の臨床症例を調査し、以下にまとめた通り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、治療方法評価案などを作成、検証、改訂した。

1) AH13 診断基準研究班版を国際基準に改訂、日本血栓止血学会版一部改訂、治療指針研究班案から日本血栓止血学会版診療ガイド作成、指定難病改訂資料作成

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、指定難病資料作成

3) 日本血栓止血学会 AHA 診療ガイドライン改訂への協力、指定難病資料作成

なお、F5 インヒビター症例が初めて班研究で確定診断されたので、28年度後半から対象疾患に追加して、より多くの F5 インヒビター疑い症例について調査した。

I. 広報活動

本事業の開始にあたり、平成28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2130件に配布した（参考資料D、E）。また、7つ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、12編の原著、総説を出版し、33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ている。

なお、今年度は日本血栓止血学会 AH13 診断ガイド別刷をリーフレットとともに配布した。更に、来年度初めには AVWS 診療ガイド別冊を後述する日本血栓止血学会 AH13 診療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28年10月に全国アンケート調査を実施し（参考資料F）2130件（38件返送）送付して459件（21.9%）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18~33%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32例であったが、血液内科医から半数の16例で最多であった。

以上のように、合計32例の後天性出血症例が報告されたので、二次調査中である。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、19例について統一特別委託検査（26項目；表4）や実験的精密検査を実施した（平成29年3月31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。

平成27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、今年度も継続して、AHAの診断と治療における抗FVIII/8抗体量測定の意義と有用性を検討中である。

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。

- A) 北海道医療大学；21名のAHA疑い症例と12名のループスアンチコアグulant(LA)症例で抗VIII/8自己抗体量を測定した結果、出血症状を伴うLA症例とAHA症例の鑑別診断やAHAの免疫抑制療法の効果判定に抗VIII/8自己抗体量が有用であることを指摘した。
- B) 山形大学；19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、イムノクロマト法で7例の検体で抗F13A抗体を検出した。18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て7例を新たに確定診断した。1名は先天性F13A欠乏症である可能性が高く、遺伝子解析を実施する予定である。1名のF5インヒビター症例の検体で抗FV/5抗体を検出し、自己免疫性第V/5因子欠乏症であることを確定診断した。無フィブリノゲン血症疑い症例の遺伝子解析を実施し、ホモ接合性の遺伝子変異を同定した。また、7名のAHA疑い症例の抗VIII/8自己抗体検出検査を実施し、AHA4名を新たに確定診断した。5名のAVWD疑い症例の内3症例の検体で抗VWF抗体を検出した。
- C) 群馬大学；今年度は、AH13 1名、AHA 2名、AVWS1名、F5インヒビター症例1名を登録した。なお、昨年度登録したAVWDの1例は免疫抑制療法で一旦寛解したものの再燃し、治療に難渋している。文献検索調査ではAVWS21例の内9例がAVWDであったという報告があり、より多くのAVWDが潜在している可能性が考えられた。
- D) 浜松医科大学；通常のELISA法よりも2桁鋭敏なAlphaLISA法を用いて4例で微量PAI-1抗原量を測定したが、PAI-1活性低下が出血傾向の原因であるとは判定されなかった。
- E) 名古屋大学；VWFインヒビター疑いの3例で治療効果評価のため、トロンビン生成試験を実施したところ、2例で治療によりFVIII/8活性は回復したもののトロンビン生成の改善は認められず、FVIII/8活性は実際の止血能を反映していない可能性が考えられた。
- F) 三重大学；出血症例88名でaPTT波形解析を実施した。血友病インヒビター症例では、著しい加速度高の低下を示し、診断に有用である可能性があることを指摘した。
- G) 鹿児島大学；aPTT延長12例の検体を交差混合試験で精査し、AHAを除外診断した。系統的に学会報告例などを検索し、2018年は国内だけで42名のAHA症例を確認した。

IV. 診断基準、診療ガイドなど

1) AH13 診断基準研究班を国際基準に改訂、日本血栓止血学会版一部改訂、治療指針研究班案から日本血栓止血学会版診療ガイド作成、指定難病改訂資料作成

- 1)-1 国際AH13診断基準刊行(平成28年9月)
AH13診断基準研究班改訂版を2015年6月にトロントでの国際血栓止血学会科学及び標準化委員会第XIII/13因子とFIBRINOGEN小委員

会で国際基準として本研究代表が提案し、審議の結果採択された。それを研究代表者が小委員版として英文化し、血栓止血領域の国際雑誌THROMBOSIS AND HAEMOSTASISに発表した(参考資料G)。

- 1)-2 .AH13 診断基準日本血栓止血学会版一部改訂と治療指針研究班案から日本血栓止血学会版診療ガイド作成

研究班案を元にして作成したAH13診断基準日本血栓止血学会版を研究班員が参加している学会の診療ガイド作成委員会(本研究班代表が委員長)で改訂するとともに、研究班案を元にして作成したAH13治療ガイドと統合して、AH13診療ガイドを策定した。委員会案は理事会で3回審議され、パブリックコメントを経て承認され、最終的に学会AH13診療ガイドとして、学会誌平成29年6月号に発表される予定である(参考資料H)。その別冊を来年度の初めに新しい広報リーフレットとともに全国に配布する予定である。

- 1)-3 .AH13 指定難病改訂

平成27年7月1日から公的医療費助成開始されている指定難病288AH13の改訂について厚労省から依頼があり、研究分担者と研究協力者のメンバーでワーキンググループを作って資料を作成、提出した。その後、後述するように指定難病検討委員会から新規に提案した2凝固難病との統合を要請され、指定難病288自己免疫性後天性凝固因子欠乏症のうちの288-1AH13とすることとなった。この修正案を厚労省に再提出し、指定難病検討委員会で審議され、最終的に決定された(参考資料I)。

2) AVWD を含む後天性 von Willebrand 症候群 (AVWS) 参照ガイド刊行、診断基準案策定と厚労省指定難病採択

- 2)-1 .AVWS 参照ガイド刊行

平成26年度末の研究班作成委員会案を一部修正した改訂版を、発行部数の多い国内医学雑誌である「最新医学」に投稿し、平成28年4月に発刊された(参考資料J)。その別冊を来年度の初めに新しい広報リーフレットとともに全国に配布する予定である。

- 2)-2 .AVWD 診断基準案策定・厚労省提出と厚労省指定難病採択

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作成し、平成27年11月厚労省に提出していた研究班案に対して、平成28年9月に指定難病検討委員会から他の2凝固難病との統合を要請され、指定難病288自己免疫性後天性凝固因子欠乏症のうちの288-3自己免疫性後天性 von Willebrand 因子欠乏症(あるいはAVWD)とすることとなった。この修正案を厚労省に再提出し、指定難病検討委員会で審議され、最終的に決定された(参考資料K)。その後、

平成 29 年 4 月 1 日から公的医療費助成が開始されている。

3) 日本血栓止血学会 AHA 診療ガイドライン改訂への協力、厚労省指定難病採択

3)-1. AHA 診療ガイドライン改訂への協力

平成 27 年 9 月に日本血栓止血学会の改訂委員会が発足したので、その委員に研究班員を推薦して、改訂に協力している。委員会案が完成し次第、理事会で審議され、承認後は学会 HP に掲載される予定である。

3)-2. AHA 厚労省指定難病採択

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作成し、平成 27 年 11 月厚労省に提出していた研究班案に対して、平成 28 年 9 月に指定難病検討委員会から他の 2 凝固難病との統合を要請され、指定難病 288 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症のうちの 288-2 自己免疫性後天性第 VIII/8 因子欠乏症（あるいは AHA）とすることとなった。この修正案を厚労省に再提出し、指定難病検討委員会で審議され、最終的に決定された（参考資料 L）。その後、平成 29 年 4 月 1 日から公的医療費助成が開始されている。

D. 考察

1) AH13

昨年度末から、過去に班研究で確認された AH13 症例の追跡調査を実施して、中間まとめを行ったところ、発症初期（受診/入院直後を含む）に出血死する例が多いこと、初期の救命に成功した場合はその 2、3 年後に原疾患であるガンや感染症、その他の生活習慣病などで死亡することが多いこと、その後寛解が続いても数年後から最長 10 年後に再燃して出血死する例があることなどが判明した。このことは、本疾患の原因が自己免疫不全であり、一時的には完全寛解しても治癒することがないことを如実に示しており、長期にわたり綿密な経過観察が不可欠であるという研究班の見解を支持するデータである。

また、F13 インヒビターは交差混合試験などの機能的検査で検出されるが、免疫学的な自己抗体検出も不可欠であり、自己抗体の産生を停止させて根絶して完全寛解を目指すのか、遊離型自己抗体の増加を抑制するマイルドな（緩和的）治療を選択するのか、という主治医と症例、その家族の判断を左右する重要な検査項目である。この点でも、正しい理解を広げて行く必要がある。

なお、研究代表者が日本医療開発研究機構（AMED）の実用化事業で実施していた抗 F13-A サブユニット抗体検出イムノクロマトキットの開発は、残念ながら昨年度末で研究実施期間が終了した。今後は何らかの新規の研究資金を得て、キットを完成し、市販することが望まれる。

長らく主治医の皆さんから待望されてきた本疾患の治療についての指針は、本研究班案を元に

して日本血栓止血学会 AH13 診療ガイド作成委員会（委員長は研究班代表で、委員は研究班員）が診療ガイド（参考資料 H）を完成したので、早晩、学会誌に発表される予定である。来年度の広報リーフレットとともにその別冊を送付するので、是非とも活用して頂きたい。

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。今年度は本疾患疑いの相談症例数が事務局で 1 例、名古屋大で 5 例であった。山形大学でも医学中央雑誌や PUBMED を利用して綿密に文献検索をして逐一精密に読解したところ、研究班の症例を含めると国内で合計 31 症例が確認された。今後も広報活動を推進して新規症例の発見とエビデンスの蓄積に努め、本疾患の実態を解明して、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、これまで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では平成 28 年 1 年間で 42 例とされており、平成 27 年度のアンケート調査で回答のあった 33 名より増加しているが、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と推定されるので、実際にはこれよりも多い可能性がある。

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、平成 27 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ている。この試みにより、これまで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、先天性欠乏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。そこで、統一特別委託検査の PAI-1 については以前から感度に疑問があることが指摘されていたので、今年度は「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した。

しかるに、平成 28 年度の 1 年間の調査活動によっても HAAFFD 症例は発見されず、少なくとも

我が国では本疾患の症例はほとんど発生していない可能性が高い。貴重な税金を使用する調査活動なので、来年度からは班研究の主な標的から一段ランクを下げざるを得ないであろう。ただし、26項目の検査リストには α_2 PIとともにPAI-1が含まれているので、今後もスクリーニング検査は残されることになる。

5) 自己免疫性第V/F5因子欠乏症(F5インヒビター)

今年度、班研究として第1例のF5インヒビター症例を確定診断した。これを契機に綿密な文献検索を実施したところ、国内のみでも約100名の症例が存在していることが判明した。これは最も多いAHAに次ぐ症例数であり、その実態調査を継続するのみならず、診断基準や診療指針を作成する必要がある。また、可及的速やかにエビデンスをまとめ上げて、自己免疫性凝固因子欠乏症の一つとして厚労省指定難病に追加することが望ましい。

6) その他:

27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、途中で差し替えが必要で、作業の手間、時間、費用が発生することが判明した。これは、研究予算を確実に圧迫するので、28年度からは新規に症例が発生した時点で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した(経費節減のため平成27年末から実施した)。そのため、最初の相談から統一特別委託検査の結果が届くまでの時間が長くなってしまっているのが問題である。

E. 結論

今年度は、2つの凝固難病を新しく厚労省指定難病に追加するのみならず指定難病検討委員会の要請に応じて3疾患の統合を実現し、更に国際AH13基準を刊行するなど、国内外で班研究の成果を挙げる事ができた。研究体制、主治医ネットワークなども強化され、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も、スムーズに且つ順調に進捗している。来年度も、当初の実施計画に従いつつも、F5インヒビターの調査を強化するなど臨機応変に修正を加えながら、最終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、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, Mokuda S, Inanami H, Osaki T, Takasugi K, Ichinose A. Non-autoimmune combined factor XIII A and B subunit deficiencies in rheumatoid arthritis patients treated with anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody (tocilizumab). *Thromb Res.* 2016 Apr;140:100-5.

2. 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. 併存する食道がんに対する放射線治療後に寛解に至った後天性血友病. *臨床血液*. 2016 Apr; 57(4): 451-5.

3. 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維持療法中に発症した後天性血友病A. *臨床血液*. 2016 Apr; 57(4): 456-60.

4. Tsuda M, Kiyasu J, Sugio K, Hidaka D, Ikeda M, Fujioka E, Souri M, Osaki T, Yufu Y, Ichinose A. Spontaneous splenic rupture accompanied by hepatic arterial dissection in a patient with autoimmune haemorrhaphilia due to anti-factor XIII antibodies. *Haemophilia*. 2016 Jul;22(4):e314-7.

5. Ichinose A, Kohler HP, Philippou H; Factor XIII and Fibrinogen SSC Subcommittee of the ISTH. Recommendation for ISTH/SSC Criterion 2015 for autoimmune acquired factor XIII/13 deficiency. *Thromb Haemost.* 2016 Sep 27;116(4):772-774.

6. 小川孔幸, 柳澤邦雄, 石崎卓馬, 清水啓明, 三井健揮, 一瀬白帝, 野島美久, 半田 寛: 自己免疫性血栓止血性疾患に対するリツキシマブ療法後の遅発性好中球減少症 単施設における解析. *臨床血液*. 2017 Jan;58(1):42-46.

(総説・図書)

1. 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」AVWS診断の

参照ガイド作成委員会(毛利 博, 松下 正, 家子正裕, 田村俊寛, 一瀬白帝): 後天性von Willebrand症候群診断の参照ガイド. 最新医学. 2016; 71(4): 883-90 (2016年4月)

2. 一瀬白帝: 【図書】止血の仕組み. 永井良三 シリーズ総監修, 神田善伸 責任編集, 血液科 研修ノート. 東京; 株式会社 診断と治療社, 2016: 54-57 (2016年5月15日発行) 総560頁
3. 一瀬白帝: 後天性第XIII/13因子欠乏症の診断と課題. Thrombosis Medicine, 2016; 6(2): 23-31 (115-123). (2016年6月1日発行)
4. 一瀬白帝: 苦節12年! 自己免疫性出血(血友)病XIII/13 (AH13) の難病指定に至る道. 難病と在宅ケア. 2016; 22(7): 7-11 (2016年10月1日発行)
5. Ichinose A; Japanese Collaborative Research Group on AH13. Autoimmune acquired factor XIII deficiency due to anti-factor XIII/13 antibodies: A summary of 93 patients. Blood Rev. 2017 Jan;31(1):37-45.
6. 一瀬白帝: (著書)血液凝固第XIII/13因子欠乏症の分子病態と臨床検査. 神戸; シスメックス株式会社 学術本部 総66頁 (2017年1月発行)

2. 学会発表 (国際学会)

1. Ichinose A: Molecular Mechanisms of Autoimmune Hemorrhaphilia Due to Anti-Factor XIII Antibodies. The 9th Congress of the Asian-Pacific Society of Thrombosis and Hemostasis, Symposium 9 (S9-4), Taipei International Convention Center (TICC) (Taipei, Taiwan), October 6-9, 2016
2. Ieko M, Naito S, Yoshida M, Takahashi N, Ogawa Y, Ichinose A: Significance of quantity of factor VIII antibody in patients with acquired hemophilia A. The 9th Congress of the Asian-Pacific Society of Thrombosis and Hemostasis, Symposium 13 (S13-4), Taipei International Convention Center (TICC) (Taipei, Taiwan), October 6-9, 2016
3. Ichinose A: Acquired FXIII deficiency.

61st Annual Meeting of the Society of Thrombosis and Hemostasis Research (GTH), Special Symposium (Clinical Aspects of Factor XIII), Congress Center Basel (Switzerland), February 15-18, 2017

(国内学会 特別講演等)

1. 惣宇利正善, 尾崎 司, 一瀬白帝: A Novel Function of the Non-catalytic B Subunit of Coagulation Factor XIII: It Rather Accelerates Fibrin Cross-linking Than Inhibits: 第38回日本血栓止血学会学術集会, SPC1 学術推進委員会シンポジウム(血液凝固とその制御機構の最近の話題), 奈良春日野国際フォーラム 麓 ~I・RA・KA~ (奈良県奈良市); 2016年6月16日
2. 一瀬白帝, 武谷浩之: 単一分子、細胞レベルの血小板フィブリン血栓形成とその溶解過程を目撃しよう! 第89回日本生化学会大会 シンポジウム(1S17), 仙台国際センター/東北大学川内北キャンパス(宮城県仙台市); 2016年9月25~27日
3. 一瀬白帝: 凝固難病(疑い)症例に遭遇した時は? 日本血栓止血学会第4回教育セミナー, クロス・ウエーブ梅田(大阪府大阪市); 2016年10月29~30日
4. 一瀬白帝: 抗線溶因子としてのFXIII/13と自己免疫性出血病XIII/13診療ガイドについて. 第10回日本血栓止血学会学術標準化委員会(SSC)シンポジウム(口演), 野村コンファレンスプラザ日本橋(東京都中央区); 2017年1月21日

(国内学会 一般演題)

1. 一瀬白帝, 尾崎 司, 惣宇利正善: 自己免疫性出血病XIIIと非自己免疫性出血性後天性凝固第XIII因子欠乏症の凝固パラメーターの比較. 第38回日本血栓止血学会学術集会(O-008, P-12), 奈良春日野国際フォーラム 麓 ~I・RA・KA~(旧 奈良県新公会堂, 奈良県奈良市); 2016年6月16~18日
2. 尾崎 司, 杉浦真弓, 岩本尚太郎, 花房繁寿, 五味香織, 大島弘彰, 惣宇利正善, 一瀬白帝: 妊婦および不育症例におけるプロテインSの測定とプロテインZ依存性凝固インヒビターとの比較. 第38回日本血栓止血学会学術集会(O-034, P-05), 奈良春日野国際フォーラム 麓 ~I・RA・KA~(旧 奈良県新公会堂, 奈良県奈良市); 2016年6月16~18日

3. 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝: 先天性プラスミノゲン欠乏症例におけるフィブリン分解に関わるプロテアーゼの探索. 第38回日本血栓止血学会学術集会(O-036, P-44), 奈良春日野国際フォーラム 麓 ~I・RA・KA ~ (旧 奈良県新公会堂, 奈良県奈良市); 2016年6月16~18日
4. 小林宣彦, 小川孔幸, 柳澤邦雄, 石崎卓馬, 内海英貴, 半田 寛, 鈴木伸明, 松下 正, 一瀬白帝, 野島美久: 免疫抑制療法中に病勢悪化を認めた抗リン脂質抗体症候群合併後天性von Willebrand症候群の長期経過. 第38回日本血栓止血学会学術集会(O-069, P-61), 奈良春日野国際フォーラム 麓 ~I・RA・KA ~ (旧 奈良県新公会堂, 奈良県奈良市); 2016年6月16~18日
5. 惣宇利正善, 魚嶋伸彦, 阿部昂平, 武石岳大, 平井竣悟, 尾崎 司, 一瀬白帝: 遺伝性XIII因子Bサブユニット欠乏症家系で同定された新規G513R変異の分子病態学的解析. 第38回日本血栓止血学会学術集会(O-082), 奈良春日野国際フォーラム 麓 ~I・RA・KA ~ (旧 奈良県新公会堂, 奈良県奈良市); 2016年6月16~18日
6. 鈴木 聡, 遠藤雄大, 平岩 幹, 経塚 標, 安田 俊, 藤森敬也, 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝: 常位胎盤早期剥離を繰り返し妊娠性第XIII/13因子欠乏および家族性プロテインS欠乏症が疑われた1例. 第52回日本周産期・新生児医学会学術集会(P-241), 富山国際会議場 ほか(富山県富山市); 2016年7月16~18日
7. 惣宇利正善, 尾崎 司, 一瀬白帝: 凝固第XIII因子Aサブユニットの細胞内での活性化. 第89回日本生化学会大会, 仙台国際センター(宮城県仙台市); 2016年9月25~27日
8. 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝: 自己免疫性出血病XIII/13の発症機序解明に向けた全エクソームシーケンス解析および血漿プロテオーム解析. 第89回日本生化学会大会(3P-121), 仙台国際センター(宮城県仙台市); 2016年9月25~27日
9. 山田昌秀, 村田幸平, 近藤篤史, 三島麻衣, 徳永正浩, 井上慎也, 森田隆子, 富永信彦, 一瀬白帝: 胃癌術後の大量出血を契機に診断した自己免疫性出血病XIIIの一例. 第78回日本血液学会学術集会(PS-1-248), パシフィ
- コ横浜(神奈川県横浜市); 2016年10月13~15日
10. Katsuragi T, Tanaka A, Yamaguchi T, Kitamura N, Sato T, Osaki T, Souri M, Ichinose A, Tsukada J: Long-lasting anti-FXIII-A subunit autoAbs caused cerebral bleeding 9 years after clinical remission. 第78回日本血液学会学術集会(PS-1-249), パシフィコ横浜(神奈川県横浜市); 2016年10月13~15日
11. 嬉野博志, 木塚遥菜, 佐野晴彦, 西岡敦二郎, 進藤岳郎, 久保田寧, 安藤寿彦, 尾崎 司, 惣宇利正善, 片山義雄, 小島研介, 一瀬白帝, 木村晋也: 広範な皮下血腫と高度の貧血を呈した真性多血症と第XIII/13因子(F13)欠乏症の合併症例. 第78回日本血液学会学術集会(PS-1-250), パシフィコ横浜(神奈川県横浜市); 2016年10月13~15日
12. 沖 将行, 津田歩美, 小澤秀樹, 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝, 高木敦司: 8年の経過で診断された関節リウマチ(RA)合併自己免疫性出血病XIII/13(AH13). 第78回日本血液学会学術集会(PS-1-251), パシフィコ横浜(神奈川県横浜市); 2016年10月13~15日
13. 水原諒子, 沖 将行, 津田歩美, 堀田和子, 海老原吾郎, 小澤秀樹, 一瀬白帝, 高木敦司: DICによるF13欠乏症から慢性硬膜下血腫を合併したカサバツハメリット症候群. 第78回日本血液学会学術集会(OS-2-175), パシフィコ横浜(神奈川県横浜市); 2016年10月13~15日
14. 惣宇利正善, 北條宣政, 尾崎 司, 一瀬白帝: 致死性自己免疫性出血病XIII/13症例の実験的精密検査による病態解析. 第78回日本血液学会学術集会(OS-3-131), パシフィコ横浜(神奈川県横浜市); 2016年10月13~15日
15. 一瀬白帝, 惣宇利正善, 尾崎 司: 厚労省指定難病288自己免疫性出血病XIII/13の診療ガイドライン確立のための予後調査のまとめ. 第78回日本血液学会学術集会(OS-3-132), パシフィコ横浜(神奈川県横浜市); 2016年10月13~15日
16. 大嶺 謙, 窓岩清治, 畑野かおる, 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝, 大森 司, 坂田洋一, 村田 満, 神田善伸: 第XIII因子欠乏は第XI

因子インヒビターの出血症状を増悪させる。第78回日本血液学会学術集会（OS-3-133），パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）；2016年10月13～15日

17. 安本篤史，成島三長，尾崎 司，惣宇利正善，一瀬白帝，矢富 裕：広範な血管奇形に伴う消費性凝固異常症に対してダビガトランが奏功した一例。第78回日本血液学会学術集会（OS-3-138），パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）；2016年10月13～15日

18. 尾崎 司，惣宇利正善，小川孔幸，小林桂子，家子正裕，橋口照人，山口宗一，一瀬白帝：後天性血友病A（自己免疫性第VIII/8因子欠乏症）における抗第VIII/8因子自己抗体測定の意味。第78回日本血液学会学術集会（OS-3-148），パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）；2016年10月13～15日

（研究会 特別講演等）

1. 一瀬白帝：難治性後天性出血病と闘う！。第1回創傷治癒・出血疾患セミナー 特別講演，リーガロイヤルホテル小倉（福岡県北九州市）；2016年 8月26日

2. 一瀬白帝：抗第XIII/13因子抗体の性状：結合部位と親和性。第4回血栓竹田フォーラム教育講演，竹田市総合社会福祉センター（大分県竹田市）；2016年 9月10日

3. 一瀬白帝：小児の希少凝固難病。第69回東北小児白血病研究会 特別講演，山形テルサ（山形県山形市）；2016年10月 1日

（研究会 一般演題）

1. 嬉野博志，木塚遥菜，佐野晴彦，西岡敦二郎，進藤岳郎，久保田寧，安藤寿彦，尾崎 司，惣宇利正善，片山義雄，小島研介，一瀬白帝，木村晋也：広範な皮下血腫と高度の貧血を呈した真性多血症症例（口演）。佐賀・久留米凝固を学ぶ会，マリトピア（佐賀県佐賀市）；2016年5月27日

2. 惣宇利正善，尾崎 司，一瀬白帝：凝固第XIII因子Aサブユニットの細胞内での活性化。第6回トランスグルタミナーゼ研究会&日本ポリアミン学会 合同学術集会（口演），仙台国際センター（宮城県仙台市）；2016年9月24日

3. 尾崎 司，惣宇利正善，一瀬白帝：自己免疫性出血病XIII/13の発症機序解明に向けた全エクソームシーケンス解析および血漿

プロテオーム解析。第6回トランスグルタミナーゼ研究会&日本ポリアミン学会 合同学術集会（口演），仙台国際センター（宮城県仙台市）；2016年9月24日

4. 尾崎 司，惣宇利正善，小川孔幸，小林桂子，家子正裕，橋口照人，山口宗一，一瀬白帝：後天性血友病A（自己免疫性第VIII/8因子欠乏症）における抗第VIII/8因子自己抗体測定の意味。北日本後天性血友病診療ネットワーク学術集会・東北止血血栓研究会 合同学術集会（口演），キャンパス・イノベーションセンター（東京都港区）；2016年10月12日

5. 惣宇利正善，尾崎 司，一瀬白帝：凝固XIII因子インヒビターの検出における活性測定法の比較検討。第2回山形県血液研究会（口演），パレスグランデール（山形県山形市）；2016年11月18日

6. 惣宇利正善，尾崎 司，一瀬白帝：凝固第XIII因子Aサブユニットの細胞内での活性化。第24回山形分子生物学セミナー（口演），山形大学農学部（山形県鶴岡市）；2016年12月 3日

7. 尾崎 司，杉山大輔，高岡勇輝，曲 泰男，山口宗一，橋口照人，北島 勲，惣宇利正善，一瀬白帝：イムノクロマト法を用いた自己免疫性出血病XIII/13と出血性後天性XIII/13因子欠乏症の迅速鑑別診断（口演）。第17回TTMフォーラム学術集会，大手町サンケイプラザ（東京都千代田区）；2017年3月4日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

2件の特許願を提出したが、主たる研究費の交付元であるAMEDの指示により、非公開とした。

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. 抗第VIII/8因子抗体の検出方法の開発

2. 凝固第XIII因子（FXIII）活性測定イムノクロマトグラフィ法の開発

3. 抗ヒト凝固第XIII/13因子-Aサブユニット（FXIII-A）「ヒト単クローン」抗体の作製と医療への応用

4. 新しい抗凝固第XIII/13因子-Aサブユニット
(FXIII-A) 抗体の検出方法の開発
5. フィブリノーゲン固相化磁性粒子を用いた
血液凝固第XIII(13)因子の活性測定法

表1：リーフレットを配布した関連学会

	学会名	リーフレット 発送部数	発送年月日
1	第38回日本血栓止血学会学術集会	200	H28/06/14
2	第48回日本動脈硬化学会総会・学術集会	200	H28/07/12
3	第17回日本検査血液学会学術集会	200	H28/08/03
4	第63回日本臨床検査医学会学術集会 第65回日本医学検査学会 合同開催	200	H28/08/29
5	第78回日本血液学会学術集会	200	H28/10/11
6	第44回日本救急医学会総会・学術集会	200	H28/11/15
7	第58回日本小児血液・がん学会学術集会	200	H28/12/13
		1,400	

表2：全国アンケート調査の内訳

平成28年度出血性後天性凝固異常症についての調査票送付内訳及び回答状況

送付先	送付件数	返送件数	回答数	回答率=回答件数/(送付数-返送件数)×100	診察あり	診察あり報告件数	診察なし	
県立病院	循環器内科	101	1	17	17.0	0	0	17
	整形外科	101	1	22	22.0	1	1	21
	救急部	41	0	5	12.2	0	0	5
	皮膚科	83	1	18	22.0	0	0	18
国立病院	循環器内科	78	0	20	25.6	0	0	20
	整形外科	68	0	21	30.9	0	0	21
	救急部	22	0	3	13.6	0	0	3
	皮膚科	57	0	18	31.6	0	0	18
大学病院	循環器内科	124	0	31	25.0	2	2	29
	整形外科	126	0	44	34.9	1	1	43
	救急部	116	0	25	21.6	1	1	24
	皮膚科	121	0	54	44.6	1	1	53
赤十字病院	循環器内科	83	1	15	18.3	0	0	15
	整形外科	78	1	20	26.0	1	1	19
	救急部	28	1	4	14.8	1	1	3
	皮膚科	67	1	17	25.8	0	0	17
個人(班員、主治医含む)	688	20	98	14.7	12	16	86	
主治医	97	9	12	13.6	3	4	9	
有所見報告者(重複を除く)	25	1	9	37.5	0	0	9	
その他班員及び協力者	25	1	5	20.8	1	3	4	
その他	1	0	1		1	1	0	
合計	2,130	38	459	21.9	25	32	434	
循環器内科	386	2	83	21.6	2	2	81	
整形外科	373	2	107	28.8	3	3	104	
救急部	207	1	37	18.0	2	2	35	
皮膚科	328	2	107	32.8	1	1	106	
個人	688	20	98	14.7	12	16	86	
主治医	97	9	12	13.6	3	4	9	
有所見報告者(重複を除く)	25	1	9	37.5	0	0	9	
その他班員及び協力者	25	1	5	20.8	1	3	4	
その他	1	0	1		1	1	0	
合計	2,130	38	459	21.9	25	32	434	

表3：報告症例のまとめ

平成28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)

2017.1.13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、α2PI、 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	ある	男 32才 (基礎疾 患 有、慢性膵疾 症)	2016年11月9日 出血時間(3分30 秒) 測定方法 (Duke法)	測定した	a.2016年11月9日 第13因子 活性値(55%) e.2016年11月9日 Fibrinogen量 (496mg/dL) g.2016年11月9日 FDP(11.7ug/mL) h.2016年11月9日 D-dimer(5.7ug/mL)	a.2016年11月9日 F13活性(55%) e.2016年11月9日 Fibrinogen量 (496mg/dL) g.2016年11月9日 FDP(11.7ug/mL) h.2016年11月9日 D-dimer(5.7ug/mL)	出血部位①(b.皮下) 出血の誘因(b.手術、デブリードマ ン) その他、術後創部から2,000ml出血 あり	効果、予後 (a.止血が得られた)	PT、APTTは正常範囲内。炎症や出血によ る凝固因子消費亢進の可能性があり、F13 再検査予定。
2	ある	女 83才 (基礎疾 患 有、NHL、 DLBCL)	測定した	測定した	a.2016年8月3日 XⅢ因子 活性値(17%)		出血部位①(b.皮下)	薬剤 [a.その他、ワーファリン] 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)	詳細については、当院O.Dr.により、貴研 究室で精査が済んでおります。
3	ある	男 64才 (基礎疾 患 有、結節型類天 疱瘡)	測定した	測定した	a.2016年4月22日 第Ⅲ因子 活性値(<1.0%) 抗原量(未 検)	a.2016年4月22日 F8活性(<1.0%) F8活性 値(有) c.2016年4月22日 Fibrinogen量 (383mg/dL) 測定方法 (トロンビン凝固時 間法) g.2016年4月22日 FDP(27.75ug/mL) h.2016年4月22日 D-dimer(7.95ug/mL) k.2016年5月2日 VW因子活性(167%)	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、特になし)	薬剤 [a.血液製剤 (名前、プロセパン) b.免疫 抑制薬(名前、プレドニソン、エンタキサン) c.抗凝薬(名前、トランサミン)] 薬剤の使用期間 (a.1ヶ月、b.プロセパン、e.そ の他、プレドニソンは現在投与中) 効果、予後 (a.止血が得られた)	
4	ある	男 68才 (基礎疾 患 無)	測定した	測定した	a.2016年4月22日 第13因子 活性値(3%以下) 抗原量 (39%) F13-インヒビター 有 c.2016年4月22日 F8活性(175%) e.2016年4月22日 Fibrinogen量 (397mg/dL) h.2016年4月22日 D-dimer(1.9ug/mL) j.2016年5月9日 総PAI-1抗原量 (105ng/mL) k.2016年4月22日 VW因子活性(288%)	a.2016年4月22日 第13因子活性値(3%以 下) 抗原量(39%) F13-インヒビター 有 c.2016年4月22日 F8活性(175%) e.2016年4月22日 Fibrinogen量 (397mg/dL) h.2016年4月22日 D-dimer(1.9ug/mL) j.2016年5月9日 総PAI-1抗原量 (105ng/mL) k.2016年4月22日 VW因子活性(288%)	出血部位①(b.皮下、d.腹腔) 出血の誘因(e.その他、誘因なし)	薬剤 [a.血液製剤 (名前、フィブリンゲル) b. 免疫抑制薬(名前、プレドニソン)] 薬剤の使用期間 (e.その他、2ヶ月) 処置(a.血漿交換) 処置の期間(d.その他、1回) 効果、予後 (d.その他、死亡)	
5	ある	男 90才 (基礎疾 患 有)	2016年7月20日 出血時間(210秒)	測定した	a.2016年7月25日 第13因子 活性値(51.9%) b.2016年9月5日 第8因子活 性値(114%) c.2016年7月25日 第5因子活 性値(53%)	a.2016年7月15日 Fibrinogen量 (185mg/dL) b.2016年7月15日 P1Ck(9.5ug/mL) k.2016年7月15日 VW因子活性(126%)	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(b.手術、ペースメー カー)	薬剤の使用期間 (b.3ヶ月) 処置の期間(a.3ヶ月) 効果、予後 (c.治療中)	
6	ある	男 20才 (基礎疾 患 無)	測定した	測定した	a.2016年12月1日 第13因子 活性値(84%) F13-インヒビター 有 c.2016年12月1日 F8活性(89%) d.2016年12月1日 F5活性(84%) f.2016年12月1日 α2PI活性(104%) j.2016年12月1日 総PAI-1抗原量 (22ng/mL) k.2016年12月1日 VW因子活性(103%) VW 因子抗原量(94)	a.2016年12月1日 第13因子活性値(84%) F13-インヒビター 有 c.2016年12月1日 F8活性(89%) d.2016年12月1日 F5活性(84%) f.2016年12月1日 α2PI活性(104%) j.2016年12月1日 総PAI-1抗原量 (22ng/mL) k.2016年12月1日 VW因子活性(103%) VW 因子抗原量(94)	出血部位①((c.その他、硬膜下) 出血の誘因(e.その他、硬膜外麻 酔)		
7	ある	女 52才 (基礎疾 患 有、2型糖尿病)	2016年8月25日 出血時間は記載 なし	測定した	a.2016年7月23日 第13因子 活性値(50%) b.2016年8月28日 第13因子 活性値(29%)	a.2016年7月15日 Fibrinogen量 (210mg/dL) g.2016年9月16日 FDP(2.5ug/mL) h.2016年9月16日 D-dimer(0.5ug/mL)	出血部位①((c.その他、新鮮 凍結血漿)] 出血の誘因(e.その他、2日間) その他、右大腿Vの透折用カテーテ ル抜去部10分以上の圧迫止血を 行い、約2時間後に大量出血した。	薬剤 [a.血液製剤 (名前、フィブリンゲル、新鮮 凍結血漿)] 薬剤の使用期間 (e.その他、2日間) 効果、予後 (a.止血が得られた)	
8	ある	男 29才	測定した	測定した	a.2016年9月16日 第13因子 活性値(30%) 抗原量(33%)	a.2016年9月16日 Fibrinogen量 (210mg/dL) g.2016年9月16日 FDP(2.5ug/mL) h.2016年9月16日 D-dimer(0.5ug/mL)	出血部位①((c.その他、尿道)	薬剤 [a.血液製剤 (名前、フィブリンゲル)] 薬剤の使用期間 (e.その他、1日) 効果、予後 (a.止血が得られた)	

平成28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)

9	ある	男 患者 66才(基礎疾 有:水腎性類天 疱癬2型DM)	測定した	測定した	a.2016年8月29日 第9因子 活性値(48%) b.2016年8月28日 FDP(1.8ug/mL) c.2016年8月28日 D-dimer(1.3ug/mL) d.2016年8月30日 POC(0.3ug/mL) e.2016年8月29日ループスアンチコグラー ト(方法名:記載なし) 1.05単位	c.2016年8月29日 F8活性(<1%) F8インビ ター有 e.2016年8月28日 Fibrinogen量 (243mg/dL) g.2016年8月28日 FDP(1.8ug/mL) h.2016年8月28日 D-dimer(1.3ug/mL) i.2016年8月30日 POC(0.3ug/mL) j.2016年8月29日ループスアンチコグラー ト(方法名:記載なし) 1.05単位	出血部位①(a.筋肉内) 出血部位②(b.体幹、c.上肢、d.頭 部) 出血の誘因(a.外傷)	薬剤 [a.血液製剤(名前 ノボセロン、ファイ バ) b.免疫抑制薬(名前 フリドニゾン、エンド キサラン)] 薬剤の使用期間 (e.その他:現在も使用中) 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:2016/10/18退院)	2017.1.13現在 コイル塞栓術を行いました。シース抜去の 際になかなか止血できず苦勞しました。皮 下血腫の量が多く、皮膚壊死が心配されま したが、幸いに壊死は生じませんでした。
10	ある	女 患者 77才(基礎疾 無)	測定した	測定した	e.2015年12月11日 Fibrinogen量 (305mg/dL) g.2015年12月11日 FDP(2.2ug/mL) h.2015年12月11日 D-dimer(0.44ug/mL) k.2015年12月11日 VW因子活性(80%) VW因子抗原量(83)	出血部位①(b.皮下) 出血部位②(c.上肢)			
11	ある	女 患者 80才(基礎疾 無)	測定した	測定した	a.2016年7月28日 VW因子活性 値(<6%) 抗原量(7%) b.2016年9月9日 VW因子活性 値(<6%) 抗原量(<5%) c.2016年11月11日 VW因子活 性値(165%) 抗原量(151%) d.2016年8月4日 Fibrinogen量(236mg/dL) e.2016年8月4日 α2PI活性(98%) f.2016年8月4日 FDP(1.0ug/mL) g.2016年8月4日 D-dimer(0.63ug/mL) h.2016年8月4日 PIC*(0.4ug/mL) i.2016年8月4日 総PAI-1抗原量 (19ng/mL) j.2016年8月4日 VW因子活性(96%) VW因 子抗原量(100%) k.2016年8月4日ループスアンチコグラー ト(方法名:希釈ラセル錠毒時間法)(無: 1.03単位)	出血部位①(i.その他:口腔内) 出血の誘因(c.薬剤)	薬剤 [a.抗線溶薬(名前 トランサミン)] 薬剤の使用期間 (e.その他:数日) 効果・予後 (a.止血が得られた、b.因子の値が 正常化した)		
12	ある	女 患者 88才(基礎疾 有:高血圧症、 胃潰瘍)	測定した	測定した	a.2016年7月13日 第13因子活性値 (106%) c.2016年7月13日 F8活性(182%) d.2016年7月13日 F5活性(<1%) F5インビ ター有 e.2016年8月10日 Fibrinogen量 (100mg/dL) g.2016年7月21日 FDP(5.2ug/mL) h.2016年7月21日 D-dimer(2.4ug/mL) i.2016年9月8日ループスアンチコグラー ト(方法名:APTT法)(無)	出血部位①(a.筋肉内) 出血の誘因(e.その他:不詳)	薬剤 [a.血液製剤(名前 新鮮凍結血漿、血 小小板) b.免疫抑制薬(名前 フリドニン)] 薬剤の使用期間 (c.6ヶ月) 効果・予後 (b.因子の値が正常化した)		
13	ある	女 患者 92才(基礎疾 有:肺炎、心不 全、認知症)	測定した	測定した	a.2016年4月5日 第5因子活 性値(<3%) b.2016年4月5日 F8活性(93%) c.2016年4月5日 F5活性(3%) F5インビ ター有 d.2016年4月4日 FDP(2.7ug/mL) e.2016年4月4日 D-dimer(0.94ug/mL)	出血部位①(ほとんど肺炎、心不全の 為の入院でした)が、皮下出血、筋 肉内・関節内出血などの症状は明 らかでなく、検査異常(APTT、PT 延長)にて発見されました。	薬剤 [a.血液製剤(名前 新鮮凍結血漿、血 小小板) b.免疫抑制薬(名前 フリドニン)] 薬剤の使用期間 (c.6ヶ月) 効果・予後 (b.因子の値が正常化した)		その後、転院された為、経過の詳細は不明 です。

平成28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)

2017.1.13現在

19	女 80才(基礎疾患有:甲状腺機能低下症)	測定した	a.2016年5月26日 第8因子活性値(<1%) b.2016年5月26日 F8活性(<1%) c.2016年5月26日 F8活性(14%) d.2016年5月26日 F5活性(146%) e.2016年5月26日 Fibrinogen量(622mg/dL) 測定方法(凝固法) f.2016年5月26日 FDP(6.8ug/mL) g.2016年5月26日 D-dimer(2.6ug/mL) h.2016年5月26日 VW因子活性(219%) i.2016年5月26日 ルーブスアプスアプコアラント(方法名:希釈ラツセル蛇毒時間法)(無)	a.2016年5月26日 F8活性(<1%) b.2016年5月26日 F8活性(14%) c.2016年5月26日 F8活性(61%) d.2016年5月26日 F5活性(139%) e.2016年5月26日 Fibrinogen量(183mg/dL) f.2016年5月26日 FDP(3.2ug/mL) g.2016年5月26日 D-dimer(1.7ug/mL) h.2016年5月26日 PICX(0.5以下)ug/mL i.2016年5月26日 VW因子活性(207%) (方法名:記載なし)(無)	出血部位(1)(a.筋肉内、b.皮下、c.その他:膝関節内) 出血部位(2)(a.下肢、b.体幹、c.上肢)	薬剤 [a.血液製剤(名前/ホセパン) b.免疫抑制薬(名前/プレドニン、エンドキサンハル) c.その他:アスピリン、ロキソプロフェン、ロキソニン、ロキソマブ、プレドニン、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、b.因子の値が正常化した)	最初、プレドニン単剤加療を行いました。F8インヒビターの低下が悪く、PSL開始28日目にエンドキサンハルスを併用し、その後CRとまりました。エンドキサンを併用するタイミングとプレドニンのテーパリング方法が分かりにくく、参考になるものがあります。
20	女 79才(基礎疾患有:リウマチ性多発関節痛症)	測定した	a.2016年11月16日 第8因子活性値(<1%)	a.2016年11月16日 F8活性(<1%) b.2016年11月16日 Fibrinogen量(357mg/dL) 測定方法(凝固法) c.2016年11月16日 FDP(11.6ug/mL) d.2016年11月16日 D-dimer(5.1ug/mL) e.2016年11月16日 VW因子活性(183%) f.2016年11月16日 ルーブスアプスアプコアラント(方法名:希釈ラツセル蛇毒時間法)(無)	出血部位(1)(b.皮下) 出血部位(2)(c.上肢)	薬剤 [a.血液製剤(名前/ホセパン) 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)	
21	ある 女 55才(基礎疾患有:帯状疱疹、関節リウマチ)	測定した	a.2016年2月8日 第8因子活性値(<1%) 抗原量(194%)	a.2016年2月8日 第13因子活性値(61%) b.2016年2月8日 F8活性(<1%) F8インヒター有 c.2016年2月8日 F5活性(139%) d.2016年2月8日 Fibrinogen量(183mg/dL) e.2016年2月8日 FDP(3.2ug/mL) f.2016年2月8日 D-dimer(1.7ug/mL) g.2016年2月8日 PICX(0.5以下)ug/mL h.2016年2月8日 VW因子活性(207%) (方法名:記載なし)(無)	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、日常生活中心出現) その他:広範囲に皮下出血きたし、疼痛が出血の自覚時あり	薬剤 [a.血液製剤(名前/ホセパン) b.免疫抑制薬(名前/ロキソマブ、プレドニン、エンドキサン)] 処置の期間(d.その他:10ヶ月) 効果・予後 (c.治療中)	
22	ある 男 68才(基礎疾患有:帯状疱疹、橋本病)	測定した	a.2015年10月29日 第8因子活性値(<1.0%)	a.2015年10月29日 第13因子活性値(46%) b.2015年10月29日 F8活性(<10%) F8インヒター有 c.2015年10月29日 F5活性(68%) d.2015年10月29日 Fibrinogen(560mg/dL) 測定方法(トロンビン凝固法) e.2015年10月30日 FDP(13.3ug/mL) f.2015年10月30日 D-dimer(6.52ug/mL) g.2015年10月30日 VW因子活性(226%) h.2015年10月30日 ルーブスアプスアプコアラント(方法名:希釈ラツセル蛇毒時間法)(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/ホセパン) 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 (d.1年間)	後天性血友病の症例、エンドキサンハルスを併用して反応したが、インヒビターは1年間持続しており、PSLの継続投与を続けている。
23	ある 男 54才(基礎疾患無)	測定した	a.2016年2月1日 第8因子活性値(3%)	a.2016年2月1日 第13因子活性値(77%) b.2016年2月1日 F8活性(3%) F8インヒター有 c.2016年2月1日 F5活性(99%) d.2016年2月1日 Fibrinogen量(357mg/dL) 測定方法(トロンビン凝固法) e.2016年2月1日 FDP(1.1ug/mL) f.2016年2月1日 D-dimer(0.19ug/mL) g.2016年2月1日 VW因子活性(98%) h.2016年2月1日 ルーブスアプスアプコアラント(方法名:希釈ラツセル蛇毒時間法)(無)	出血部位(1)(a.筋肉内、b.皮下、c.胸壁) 出血部位(2)(a.下肢)	薬剤 [a.血液製剤(名前/ホセパン) 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 (e.その他:継続中)	後天性血友病の症例、インヒビター残存しており、PSL継続中。

平成28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)

24	ある	男 36才 (基礎疾患 有:糖尿病)	測定した	測定した	<p>a.2016年6月24日 第8因子活性値(<1%)</p> <p>b.2016年6月24日 F8活性(<1%)</p> <p>c.2016年6月24日 F8活性(<1%)</p> <p>d.2016年6月24日 F5活性(129%)</p> <p>e.2016年6月24日 Fibrinogen量(483mg/dL)</p> <p>f.2016年6月24日 測定方法(光散乱法)</p> <p>g.2016年6月24日 D-dimer(1.3µg/mL)</p> <p>h.2016年6月24日 VW因子活性(133%)</p> <p>i.2016年6月24日ループ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)</p>	<p>出血部位(1)(a.筋肉内、b.皮下)</p> <p>出血部位(2)(c.上肢)</p> <p>その他:上咽頭部のフーゼンがみとめられた</p>	<p>薬剤 [a.血液製剤 (名前:プロセブリン)]</p> <p>薬剤の使用期間 (e.その他:2日)</p> <p>効果・予後 (a.止血が得られた、b.因子の値が正常化した)</p>	特記なし
25	ある	男 55才 (基礎疾患 無)	測定した	測定した	<p>a.2015年10月1日 第8因子活性値(<1%)</p> <p>b.2015年10月1日 F8活性(<1%)</p> <p>c.2015年10月1日 F5活性(86%)</p> <p>d.2015年10月1日 Fibrinogen量(571mg/dL)</p> <p>e.FDP(4.6µg/mL)</p> <p>f.2015年10月1日 VW因子活性(116%)</p> <p>g.2015年10月1日ループスアンチコアグラント(方法名:CLβ 2GPI)(無)</p>	<p>出血部位(1)(a.筋肉内、b.皮下)</p> <p>出血部位(2)(c.上肢、d.体幹、e.上肢)</p> <p>出血の誘因 (e.その他:誘因なし)</p>	<p>薬剤 [b.免疫抑制薬(名前:プレドニン)]</p> <p>薬剤の使用期間 (d.1年間)</p> <p>効果・予後 (b.因子の値が正常化した)</p>	
26	ある	男 13才 (基礎疾患 無)	測定した	測定した	<p>a.2016年3月19日 第8因子活性値(1%)</p> <p>b.2016年3月19日 第9因子活性値(79%)</p>	<p>出血部位(1)(a.筋肉内)</p> <p>出血部位(2)(e.その他:腸腰筋内)</p> <p>出血の誘因 (e.その他:足をついた)</p>		<p>小児科と血液内科で加療中のため、詳細不明。</p>
27	ある	男 72才 (基礎疾患 有:大腿筋肉内出血、DM、十二指腸潰瘍)	測定した	測定した	<p>a.2015年11月27日 第8因子活性値(29%)</p> <p>b.2015年11月27日 第12因子活性値(41%)</p> <p>c.2015年11月27日 第11因子活性値(45%)</p> <p>d.2015年11月27日 F8活性(29%)</p> <p>e.2015年11月27日 F5活性(75%)</p> <p>f.2015年11月27日 Fibrinogen(149mg/dL)</p> <p>g.2015年11月12日 α2PI活性(0.4%)</p> <p>h.2015年11月12日 FDP(6.5µg/mL)</p> <p>i.2015年11月12日 D-dimer(2.0µg/mL)</p> <p>j.2015年11月27日 VW因子活性(232%)</p> <p>k.2015年12月1日ループスアンチコアグラント(方法名:希釈ラッセル蛇毒時間法)(1.04単位)</p>	<p>出血部位(1)(a.筋肉内)</p> <p>出血部位(2)(a.下肢)</p>	<p>薬剤 [b.免疫抑制薬(名前:プレドニン)]</p> <p>薬剤の使用期間 (d.1年間)</p> <p>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)</p>	
28	ある	男 74才 (基礎疾患 有:肺腫瘍(生検未) GU-AHA26)	測定した	測定した	<p>a.2016年10月25日 第8因子活性値(2.3%)</p> <p>b.2016年10月25日 Fibrinogen量(367mg/dL)</p> <p>c.2016年10月25日 FDP(4.1µg/mL)</p> <p>d.2016年10月25日 D-dimer(2.8µg/mL)</p> <p>e.2016年10月25日 PIC*(0.6µg/mL)</p> <p>f.2016年10月25日 VW因子活性(159%)</p> <p>g.2016年10月25日ループ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:1.17単位)</p>	<p>出血部位(1)(a.筋肉内、d.腹腔)</p>	<p>薬剤 [a.血液製剤 (名前:プロセブリン)]</p> <p>抑制薬(名前:プレドニン50mg/日)</p> <p>薬剤の使用期間 (a.1ヶ月)</p> <p>効果・予後 (a.止血が得られた、b.因子の値が正常化した)</p>	
29	ある	男 28才 (基礎疾患 無)	測定した	測定した	<p>a.2016年8月9日 VW因子活性(57%)</p> <p>b.2016年8月9日 Fibrinogen量(228.0mg/dL)</p> <p>c.2016年8月9日 D-dimer(<0.5µg/mL)</p> <p>d.2016年8月9日 VW因子活性(57%)</p> <p>e.2016年8月9日 F8活性(41%)</p> <p>f.2016年8月9日 Fibrinogen量(228.0mg/dL)</p> <p>g.2016年8月9日 PIC*(0.6µg/mL)</p> <p>h.2016年8月9日ループ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:1.17単位)</p>	<p>出血部位(1)(e.その他:腎のう胞)</p> <p>出血の誘因 (e.その他:不明)</p> <p>その他:腎部分切除後の貧血</p>	<p>薬剤 [a.血液製剤 (名前:コンファクト)]</p> <p>薬剤の使用期間 (a.1ヶ月)</p> <p>処置(d.その他:IAE)</p> <p>処置の期間(d.その他:1回)</p> <p>効果・予後 (a.止血が得られた)</p>	
30	ある				記載なし			
31	ある				データ使用停止中			

表4：統一特別委託検査項目リスト(26項目)

検体番号			
所属			
患者符号			
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. 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		
11. 凝固抑制因子検査 第VIII因子(F8)			
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. フォトグラフ			
12. プラスミノーゲン 患者血漿	75-125		
13. エラスターゼXDP 患者血漿			
14. トータルPAI-1 (tPA・PAI-1複合体) 患者血漿	50以下		
15. 凝固第XIII因子(F13)活性 患者	70-140		
19. 凝固第XIII因子(F13)活性 健常対照	70-140		
23. 凝固第XIII因子(F13)活性 患者と健常対照の1:1混合	70-140		
16. フォン・ウィルブランド因子活性 患者	60-170		
20. フォン・ウィルブランド因子活性 健常対照	60-170		
24. 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		
17. 凝固第V因子(F5)活性 患者	70-135		
21. 凝固第V因子(F5)活性 健常対照	70-135		
25. 凝固第V因子(F5)活性 患者と健常対照の1:1混合	70-135		
18. 凝固第VIII因子(F8)活性 患者	60-150		
22. 凝固第VIII因子(F8)活性 健常対照	60-150		
26. 凝固第VIII因子(F8)活性 患者と健常対照の1:1混合	60-150		
10. 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)			