

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。なお、昨年度は、5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）、自己免疫性第V/5因子欠乏症（AF5D）]を主な対象としたが、今年度は自己免疫性第X/10因子欠乏症（AF10D）を調査に追加した。

平成29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2118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(2097件に送付)。その結果、388件の回答を得て、31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23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など、基礎データを集積した。なお、年度の途中からAF10Dに関する検査を追加したので、統一特別委託検査は28項目に増加した。

また、研究班として、指定難病検討委員会の要請に応じて統合した3凝固難病（AH13、AHA、AVWD；厚労省指定難病「自己免疫性凝固因子欠乏症288-1, 288-2, 288-3」）の概要と診断基準を改訂するとともに、AF5Dの指定難病基礎資料を作成して厚労省に提出し、これら4疾患の臨床調査個人票を統一することに協力した。この活動は、平成30年4月1日からAF5Dが厚労省指定難病「自己免疫性凝固因子欠乏症288-4」として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診療ガイドを作成して発刊した。なお、自己免疫性出血病検査アルゴリズムを改訂し、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、後天性血友病A診療ガイドライン2017年改訂版を発刊した。

以上のように、本研究は極めて順調に進捗した。

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

森兼 啓太
山形大学医学部附属病院 部長
横山 智哉子
山形大学大学院理工学研究科 助教
和田 英夫
三重大学大学院医学系研究科 准教授

朝倉 英策

金沢大学附属病院 准教授

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

小川 孔幸

群馬大学大学院医学系研究科 助教

A. 研究目的

.目的

本事業は、本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)、自己免疫性 von Willebrand 病 (AVWD)、後天性血友病 A (AHA)、自己免疫性第 V/5 因子欠乏症 (AF5D) 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 や AF5D 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。

なお、平成 29 年度は、年度途中から自己免疫性第 X/10 因子欠乏症 (AF10D) 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する。 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、横山班員)；AF5D (和田、朝倉、森兼班員)。 3) 研究協力者 42 名 (疫学統計専門

家；山形大学 佐藤秀則助教を含む)；疑い症例の発掘。

研究計画

.基本デザイン 3 年間本症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。

JBAT シート、調査票、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を選択する。

.具体的な研究計画

- 1) 広報活動：代表者が主管
チラシ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掘に努める。
- 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発掘と JBAT によるスクリーニング
 - b) 統一特別委託検査 (計 28 項目に増加) の実施と解析
 - c) 実験室的精密検査の実施
 - 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) 対象 4 疾患の症例報告を定期的に文献検索

平成 29 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 治療指針作成の基礎資料として、治療 (止血療法 / 抗体根絶療法)、治療効果 / 寛解の判定等の新規及び追跡調査を実施

- 2) AVWD 疑い症例調査、実験的精密検査による臨床データの蓄積、診断基準案の検証、改訂
- 3) AHA 診断基準を改訂、抗体の消長を含む治療効果 / 寛解の判定基準案を作成、検証
- 4) AF5D 診断基準案を新たに作成、提唱し、総合的診療指針に統合
- 5) 自己免疫性出血病検査アルゴリズム、統一特別委託検査の検証、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、各主治医がそれぞれの所属機関の倫理審査委員会で承認を受けて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。また、平成27年4月1日発効の倫理指針に則って倫理審査承認されていない医療機関、文書同意取得していない主治医との共同研究は実施しない、あるいは停止 / 中止する。

倫理規定の遵守：新GCPの倫理規定(1997)を遵守して施行する。作成された統一の研究計画書の内容に関し原則として各施設ごとに倫理委員会の承認を得る。倫理委員会のない施設は、山形大学あるいはグローバル倫理審査機関に外部審査を委託する。

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。ただし、倫理審査委員会で承認された研究計画書に記述されている本疾患関連の実験的研究(学術的目的)、開発 / 実用化研究(医療、公衆衛生的目的)等はこの限りでない。

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29年度の進捗状況と成果

I. 広報活動

本事業の開始にあたり、平成29年5月に全国調査再開の通知と共にリーフレットを2097件に配布した(参考資料D、E)。また、9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、7編の原著、総説を出版し、22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。

なお、同時に日本血栓止血学会AH13診療ガイド別刷(参考資料G)を全国に配布して、更に本出血症の周知に努めた。

II. 全国調査

平成29年10月に全国アンケート調査を実施し(参考資料F)2097件送付して388件(18.9%)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15~35%の回収率で、個人の血液内科医などの回収率は約11%であった。出血症状のある症例の回答は33例であったが、血液内科医から12例で最多であった。

以上のように、合計31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)事務所に直接相談があった症例の内、23例について統一特別委託検査(表4)や実験的精密検査を実施した(平成30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(参考資料C)、JBAT(参考資料A)、出血重症度分類(参考資料B)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。

なお、年度の途中からAF10Dに関する検査を追加したので、統一特別委託検査は28項目に増加した。

2)分担研究については、次の項で研究分担者が個別に記述する。

IV. 調査のまとめ

1) AH13

今年度は14名のAH13症例が新規に報告され、4名のAH13症例が新たに診断されたので、これまでにわが国だけで67症例のAH13が確認された。診断時の平均年齢は70.1歳と高齢者に多く、や

や男性が多い。海外では 38 例で、やや女性が多い。予後は良くない。出血死後に検体が届いて確定診断される例が約 1 割、急性期に出血死する例が約 1 割、年余にわたり遷延して出血死する例が約 1 割、遷延して長期療養中の症例が約 2 割、発症後 1 年未満で治療中の症例が約 2 割、寛解中の症例が約 3 割である。

2) AHA

今年度は 14 名の AHA 症例が新規に報告された。我が国全体の AHA 症例の総数は不明であるが、人口 193 万人の県でこれまでに 29 症例が診断されているので、1,500 名以上は発症しているものと推定される。本研究班による全国アンケート調査でも 2014 年度は 15 例、2015 年度には 33 症例の回答があり、最も多い自己免疫性凝固因子欠乏症であることは確実である。2015 年度の症例の初期死亡率は 21%と高く、出血死よりも免疫抑制療法中の感染死が多いので、AHA の診療には細心の注意が必要なことを示している。

3) AVWD

今年度は 1 名の AVWD 症例が新規に報告された。後天性 VWF 欠乏症の多くは二次性 VW 症候群で、研究班による論文と学会抄録の詳細な検討、実験的精密検査によって確認された AVWD 症例は 31 名である。男性 14 名、女性 17 名で、平均年齢は 54.1 (12~84) 歳、中央値は 58 歳であった。基礎疾患は、なし、自己免疫性疾患、骨髄増殖性疾患、リンパ増殖性疾患 (MUGS を含む) が多かった。VWF 抗原量平均 26.1%、VWF 活性平均 9.0%、比活性平均 0.34 で、F8 活性平均 14.7% であった。半数は改善 (回復) しており、死亡者は 1 名で誤嚥性肺炎が原因であった。我々が知る限り出血死した症例は無いので、本疾患の出血症状は、AH13 や AHA に比較して軽症である可能性がある。

4) AF5D

今年度は 3 名の AF5D 症例が新規に報告された。これまでの研究班による論文と抄録の検討、実験的精密検査によって確認された AVWD 症例は 100 名で、男性 74 名、女性 26 名と男性が多い (約 3:1)、平均年齢は 70.9 (42~93) 歳で、中央値 72.5 歳である。平均 F5 活性は 3.4 (0.6-14)%、平均 PT は 56.7 (19.2-142) 秒、平均 APTT は 125.6 (35-400) 秒、インヒビター力価は 19.9 (0.7-1500) BU/mL である。出血症状は尿路出血や消化管出血が多いが、頭蓋内出血 (6 例) など致命的出血も少なくない。従来の「軽症の出血傾向」という評価とは異なり、死亡した症例 (12%) の半数は出血死であるので、認識を改めることを研究班は提唱している。一方、無治療と明記された 1 例以外にも記載無しの 47 例があり、経過観察のみの症例も多いものと推察される。

5) 自己免疫性第 X/10 因子 (F10) 欠乏症 (AF10D)

今年度に後天性 F10 欠乏症の 80 代女性症例の相談があり、F10 活性は 1%未満と著減していたが、F10 活性の交差混合試験は欠乏パターン、F10 インヒビターは検出感度以下であった。ところが、

研究班の実験的精密検査で ELISA により IgG 型抗 F10 自己抗体が同定され、AF10D と確定診断された。そこで、綿密に文献検索したところ、F10 インヒビター陽性で抗 F10 抗体が証明されているのは 5 症例しか論文報告されておらず、全て海外の症例であった。また、F10 インヒビター陽性であるが抗 F10 抗体検出検査がされていない症例も 14 例報告されており、中和型抗 F10 抗体が原因の AF10D である可能性が高い。これらも全て海外の症例である。

一方、F10 インヒビター陰性の重度の後天性 F10 欠乏症は 13 例報告されており、我が国の 2 症例が含まれる。少なくともこれらの症例の一部は非中和型の抗 F10 自己抗体が原因の AF10D であると思われ、より多くの症例が見逃されている可能性がある。

6) 本研究による全国調査活動をまとめた「我が国における自己免疫性凝固因子欠乏症の実態と診療ガイド」を、総説として日本血栓止血学会誌に寄稿したので、本疾患群に対する理解が深まることが期待される。

V. 診断基準、診療ガイドなど

1) 指定難病検討委員会の要請に応じて統合した 3 凝固難病 (AH13、AHA、AVWD; 厚労省指定難病「自己免疫性凝固因子欠乏症 288-1, 288-2, 288-3」) の概要と診断基準を改訂した (参考資料 H)。

2) AF5D の指定難病基礎資料を作成して厚労省に提出し (参考資料 H)、平成 30 年 4 月 1 日から厚労省指定難病「自己免疫性凝固因子欠乏症 288-4」として新規に公的医療費助成の対象となった。

3) 指定難病検討委員会の要請に応じて、これら 4 疾患の臨床調査個人票を統一することに協力した (参考資料 I)。

4) AH13 治療指針研究班案を元にした日本血栓止血学会 AH13 診療ガイドを作成して発刊した (参考資料 G)。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。

5) 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、後天性血友病 A 診療ガイドライン 2017 年改訂版を発刊した。

D. 考察

I. AH13

AH13 症例は保険適応のある副腎皮質ステロイド薬を経口投与されていることが多く、1 ヶ月投与して効果が認められなければ、サイクロフォスファミドやサイクロスポリン A などの免疫抑制薬に変更したり、併用したりされている (ステップ

アップ療法)。治療抵抗性で慢性化したり、いったん寛解しても再燃する症例が少なくないので、研究班では最初からステロイドパルス療法やリツキシマブ投与を考慮するよう推奨している(トッパダウン療法)が、これらは保険適応外である。今後班研究の実態調査の結果をまとめて、本疾患の最適な治療法を提唱することが望ましい。

II. AHA

これまでに研究班で精査した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り、本研究では統一特別委託検査の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)のみならず本疾患の原因である抗VIII/8自己抗体自体を測定している。この自己抗体の測定により、免疫抑制薬の効果判定や投与終了、退院/外来診療の可否をより科学的に判定することが可能になることが期待される。

III. AVWD

後天性VW症候群症例は多いが、その中でAVWDは稀である。現時点では抗VWF抗体検出キットが市販されていないので、多くの症例が見逃されている可能性がある。

AVWDでは、致死的な出血をする症例から自然に寛解に達する症例まで多彩であるが、治療に抵抗して長年にわたって遷延する症例も少なくない。さらに、いったん寛解した後に再燃する症例もあるので、定期的検査を含む長期間の経過観察が必要である。

IV. AF5D

昨年度、研究班に70代女性のF5インヒビター疑い症例の相談があり、実験的精密検査でIgG型抗F5抗体が同定されたので、AF5Dと確定診断された。その後4例のF5インヒビター疑い症例が続いたので、概要と臨床調査個人票を提出し、厚労省指定難病288-4として採択された。

本疾患は自然に寛解に達する症例から致死的な出血をする症例まで多彩であり、治療に抵抗して長年にわたって遷延する症例も少なくない。さらに、いったん寛解した後に再燃する症例も報告されているので、定期的検査を含む長期間の経過観察が必要である。なお、偶然発見された無症状の症例でも、将来出血症状が現われる可能性があるため、定期的な経過観察が必要である。

我が国には、AHAに次ぐ頻度で多発していると推察されるので、今後も重点的に調査したい。

V. AF10D

前述したように、より多くのAF10D症例が見逃されていると思われるので、2018年度からの新規の班研究では全国調査対象疾患に新たに追加する予定である。なお、ほとんどのAF10DあるいはAF10D疑い症例では、何らかの出血症状があるので、調査研究の進捗状況に応じて新しい指定難病288-5として追加採用を申請し、「公平な支援」による診療の均てん化に貢献したい。

VI. その他の自己免疫性凝固因子欠乏症

第VII/7因子や第IX/9因子などその他の凝固因子の自己免疫性欠乏症も発生していると予想されるが、我々が知る範囲では症例報告の論文はほとんどない。少なくともビタミンK依存性凝固因子には相同性があり、分子量/表面積も似ているので、抗F10抗体と同様に自己抗体が生じる可能性は否定できない。事実、プロトロンビン、F10、F9に交差反応する自己抗体の報告もあるので、今後も注意を払う必要がある。

以上をまとめると、我が国における自己免疫性凝固因子欠乏症の症例数は、多い方からF8、F5、F13、VWF、F10の順である。原因不明の後天性出血症の診療に当たる際は、このことを念頭におくことを推奨する。

E. 結論

今年度は、凝固難病AF5D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従来の3疾患の概要と診断基準を改訂し、更にAH13診療ガイドを刊行するなど、大いに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た。来年度からは、新規の班研究の中でAF10Dの調査活動を強化しながら、自己免疫性凝固因子欠乏症診療の均てん化を達成するために邁進したい。特に、自己免疫性出血難病の予後を改善するためには、臨床現場迅速試験(point of care test; POCT)の普及による「正確かつ早期の診断」と自己抗体根絶のための最適な免疫抑制療法の確立が必要である。

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

1) 原著

1. Ogawa Y, Yanagisawa K, Souri M, Mihara M, Naito C, Takizawa M, Ishizaki T, Mitsui T, Handa H, Osaki T, Nojima Y, Ichinose A: Successful Management of a Patient with Autoimmune Hemorrhaphilia due to Anti-Factor XIII/13 Antibodies Complicated by Pulmonary

Thromboembolism. Acta Haematol. 2017 Apr 6;137(3):141-147

2. 小林宣彦, 小川孔幸, 柳澤邦雄, 石崎卓馬, 内海英貴, 鈴木伸明, 松下正, 一瀬白帝, 半田寛: 抗リン脂質抗体症候群を合併した自己免疫性の後天性von Willebrand症候群. 臨床血液. 2017 June; 58(6): 613-618

3. Ogawa Y, Yanagisawa K, Uchiumi H, Ishizaki T, Mitsui T, Gouda F, Ieko M, Ichinose A, Nojima Y, Handa H: Clinical characteristics and outcomes of acquired hemophilia A: experience at a single center in Japan. Int J Hematol. 2017 Jul;106(1):82-89

4. Arishima H, Neishi H, Kikuta KI, Morita M, Hosono N, Yamauchi T, Souri M, Ichinose A: Lobar Hemorrhage Induced by Acquired Factor XIII Deficiency in a Patient with Cerebral Amyloid Angiopathy. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2017 Oct;26(10):e203-e205

2) 総説・図書

1. 自己免疫性出血病FXIII/13 日本血栓止血学会診療ガイド作成委員会(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 診療ガイド. 日本血栓止血学会誌. 2017; 28(3): 393-420

2. 後天性血友病A 診療ガイドライン作成委員会(酒井道生, 天野景裕, 小川孔幸, 高見昭良, 徳川多津子, 野上恵嗣, 羽藤高明, 藤井輝久, 松本功, 松本剛史): 後天性血友病A 診療ガイドライン2017年改訂版. 血栓止血誌. 2017; 28(6): 715-747

3. 一瀬白帝: 後天性フォンヴィルブランド症候群(病). 日本臨床増刊 動脈・静脈の疾患(下). 2017; 75(Suppl5): 918-925

. 学会発表

1) 国内学会 特別講演等

1. 尾崎 司, 惣宇利正善, 小澤龍彦, 村口 篤, 一瀬白帝: 自己免疫性出血病XIII/13症例より作製したヒト単クローン抗体のエピトープ解析(ワークショップ 1AW06-7). 2017年度生

命科学系学会合同年次大会(第40回日本分子生物学会年会, 第90回日本生化学会大会), 神戸ポートアイランド(神戸市中央区); 2017年12月6日

2. 小川孔幸, 一瀬白帝: 群馬大学での自己免疫性出血病XIII/13の診療経験. 第12回日本血栓止血学会学術標準化委員会(SSC)シンポジウム, 野村コンファレンスプラザ日本橋(東京都中央区); 2018年2月10日

2) 国内学会 一般演題

1. 一瀬白帝: 我が国の自己免疫性凝固因子欠乏症の実態(ポスター126). 第114回日本内科学会総会・講演会, 東京国際フォーラム(東京都千代田区); 2017年4月14~16日

2. 小川ひな, 大久保里枝, 川西智子, 若井幸子, 叶内和範, 惣宇利正善, 森兼啓太, 一瀬白帝: 透析後止血困難で当初第VIII、第IX因子インヒビターが疑われた高力価第V因子インヒビター症例(0-018). 第39回日本血栓止血学会学術集会, 名古屋国際会議場(愛知県名古屋市); 2017年6月8~10日

3. 叶内和範, 惣宇利正善, 小川ひな, 大久保里枝, 若井幸子, 森兼啓太, 一瀬白帝: 複合的凝固系異常所見を示した高力価の中和型抗V因子抗体(第V因子インヒビター)の実験的解析(0-020, P-008). 第39回日本血栓止血学会学術集会, 名古屋国際会議場(愛知県名古屋市); 2017年6月8~10日

4. 金谷秀平, 柳澤邦雄, 小川孔幸, 田原研一, 清水啓明, 三井健揮, 齋藤貴之, 一瀬白帝, 半田 寛: 自然軽快と再燃を繰り返した後天性von Willebrand症候群(AvWS)の1例. 第39回日本血栓止血学会学術集会(0-033, P-074), 名古屋国際会議場

5. 惣宇利正善, 尾崎 司, 一瀬白帝: 凝固第XIII因子の細胞内活性および基質タンパク質の探索(0-073). 第39回日本血栓止血学会学術集会, 名古屋国際会議場(愛知県名古屋市); 2017年6月8~10日

6. 尾崎 司, 高岡勇輝, 杉山大輔, 曲 泰男, 惣宇利正善, 一瀬白帝: イムノクロマト法によるA型自己免疫性出血病XIII/13の迅速診断(0-074). 第39回日本血栓止血学会学術集会, 名古屋国際会議場(愛知県名古屋市); 2017年6月8~10日

7. 一瀬白帝, 惣宇利正善, 尾崎 司: 厚労省指定難病288診療ガイド作成の基礎となる自己免疫性出血病XIII/13症例追跡調査結果のまとめ(0-075). 第39回日本血栓止血学会学術集会, 名古屋国際会議場(愛知県名古屋市); 2017年6月8~10日

8. 上村由樹, 西村拓哉, 富田秀春, 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝: 長年出血症状を多発するも診断を得られずに経過していた自己免疫性出血病XIII/13の1例(P-013). 第39回日本血栓止血学会学術集会, 名古屋国際会議場(愛知県名古屋市); 2017年6月8~10日

9. 松村郁子, 小川孔幸, 柳澤邦雄, 小倉秀充, 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝, 半田 寛: 止血に難渋した気道出血を契機に診断された成人発症の凝固第XIII/13因子欠乏症例(一般演題No.15). 第18回日本検査血液学会学術集会, 札幌コンベンションセンター(北海道札幌市); 2017年7月22~23日

10. 金谷秀平, 小川孔幸, 柳澤邦雄, 石崎卓馬, 大崎洋平, 清水啓明, 家子正裕, 一瀬白帝, 半田 寛: ステロイド治療中に深部静脈血栓症と腸管気腫症を合併した後天性血友病Aの1例(一般演題No.16). 第18回日本検査血液学会学術集会, 札幌コンベンションセンター(北海道札幌市); 2017年7月22~23日

11. Tsutsumi Y, Okamoto H, Komori Y, Sasaki N, Kawata E, Akaogi T, Souri M, Osaki T, Ichinose A, Uoshima N, Kobayashi Y: Autoimmune hamorrhaphilia XIII/13(AH13) initially presenting subcutaneous & intraabdominal bleeding(OS3-11C-2). 第79回日本血液学会学術集会, 東京国際フォーラム(東京都千代田区) 2017年10月20~22日

12. 杉田聖子, 瀧島 勳, 甲斐貴彦, 鈴木浩二, 猪野友里, 沢登貴雄, 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝: 原因不明で多彩な出血症状を繰り返す自己免疫性出血病XIII/13と診断した1例(口演). 日本内科学会 第633回関東地方会, 日内会館(東京都文京区); 2017年6月10日

3) 研究会 特別講演等

1. 一瀬白帝: 後天性第13因子欠乏症の全て. 第7回後天性第XIII(13)因子欠乏症研究会学術集会 特別講演, JPタワー名古屋ホール&

カンファレンス(名古屋市); 2017年 6月10日

2. 一瀬白帝: 我が国の難知性疾患(難病)対策の進展と血液凝固難病について. 第5回血栓竹田フォーラム・第3回Q-may凝固線溶セミナー学術集会 教育講演, 竹田市総合社会福祉センター(大分県竹田市); 2017年 9月2日

3. 一瀬白帝: 指定難病に追加された特発性血栓症と追加提案中のF5インヒビター. 第3回山形県血液研究会 教育セミナー, 山形国際ホテル(山形県山形市); 2017年10月6日

4) 研究会 一般演題

1. 惣宇利正善, 尾崎 司, 一瀬白帝: 巨核球における凝固XIII因子の活性と基質(口演). 第25回山形分子生物学セミナー, 山形大学工学部 百周年記念会館(山形県米沢市); 2017年11月11日

2. 尾崎 司, 惣宇利正善, 一瀬白帝: 自己免疫性出血病XIII/13症例より作製したヒト単クローン抗体のエピトープ解析(口演). 第25回山形分子生物学セミナー, 山形大学工学部 百周年記念会館(山形県米沢市); 2017年11月11日

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

3). その他

なし

表1：リーフレットを配布した関連学会

会期	学会名	会場
1 2017年 6月 8日(木)～10日(土)	第39回日本血栓止血学会学術集会	名古屋国際会議場
2 2017年 6月17日(土)～18日(日)	第66回日本医学検査学会	幕張メッセ国際会議場・国際展示場
3 2017年 7月 6日(木)～ 7日(金)	第49回日本動脈硬化学会総会・学術集会	グランドプリンスホテル広島
4 2017年 7月22日(土)～23日(日)	第18回日本検査血液学会学術集会	札幌コンベンションセンター
5 2017年 9月21日(木)～23日(土)	第49回日本臨床検査自動化学会大会	パシフィコ横浜
6 2017年10月20日(金)～22日(日)	第79回日本血液学会学術集会	東京国際フォーラム
7 2017年10月24日(火)～26日(木)	第45回日本救急医学会総会・学術集会	リーガロイヤルホテル大阪
8 2017年11月 9日(木)～11日(土)	第59回日本小児血液・がん学会学術集会	ひめぎんホール(愛媛県民文化会館)
9 2017年11月16日(木)～19日(日)	第64回日本臨床検査医学会学術集会	国立京都国際会館

表2：全国アンケート調査の内訳

平成29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

2018/3/7現在

送付先		H29.11送付件数	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	無効(返送数)
県立病院	循環器内科	100	16	16.0	0	0	16	0
	整形外科	100	21	21.2	0	0	21	1
	救急部	41	6	14.6	0	0	6	0
	皮膚科	81	14	17.3	0	0	14	0
国立病院	循環器内科	78	24	30.8	0	0	24	0
	整形外科	68	24	35.3	0	0	24	0
	救急部	22	3	13.6	1	1	2	0
	皮膚科	57	13	22.8	0	0	13	0
大学病院	循環器内科	124	30	24.2	1	1	29	0
	整形外科	126	38	30.2	0	0	38	0
	救急部	116	19	16.4	2	2	17	0
	皮膚科	121	35	28.9	0	0	35	0
赤十字病院	循環器内科	83	14	16.9	0	0	14	0
	整形外科	78	16	20.5	0	0	16	0
	救急部	28	4	14.3	1	1	3	0
	皮膚科	67	18	26.9	2	2	16	0
個人(班員、主治医含む)		653	68	10.7	11	12	57	17
主治医		79	13	16.9	3	7	10	2
有所見報告者(重複を除く)		6	4	66.7	0	0	4	0
その他班員及び協力者		32	5	16.1	2	5	3	1
合計		2,060	385	18.9	23	31	362	21

循環器内科	385	84	21.8	1	1	83	0
整形外科	372	99	26.7	0	0	99	1
救急部	207	32	15.5	4	4	28	0
皮膚科	326	80	24.5	2	2	78	0
個人	653	68	10.7	11	12	57	17
主治医	79	13	16.9	3	7	10	2
有所見報告者(重複を除く)	6	4	66.7	0	0	4	0
その他班員及び協力者	32	5	16.1	2	5	3	1
合計	2,060	385	18.9	23	31	362	21

* 山形大学の4対象教室は学内メール便を使用

* 山形大学医学部の各教室等に37部配布

その他

山形大学内講座	37	3
総計	2,097	388

平成29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)

7	ある	女 83才 (基礎疾患 無)		測定した	a.2017年6月30日 第Ⅳ因子活性値(<0.2%)	d.2017年6月30日 F8活性(<0.2%) F8Ⅱb抗体有 h.2017年6月30日 FDP(17.1μg/mL) i.2017年6月30日 D-dimer(7.6μg/mL)	出血部位(1)(a.皮下、b.筋肉内) 出血部位(2)((a.下肢、b.体幹、c.上肢) 出血の誘因(e.その他:なし)	薬剤 [a.血液製剤(名前 ノボセパン、RCC) b.免疫抑制薬(名前 プレドニ、エンドキサソ)] 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)	
8		女 79才 (基礎疾患 有:リウマチ性多発筋痛症)		測定した	a.2016年11月16日 第Ⅳ因子活性値(<1%)	d.2016年11月16日 F8活性(<1%) F8Ⅱb抗体有 f.2016年11月16日 Fibrinogen量(357mg/dL)測定方法(凝固法) i.2016年11月16日 D-dimer(5.1μg/mL) l.2016年11月16日 VW因子活性(18%) m.2016年11月16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) 基準値1.3未満	出血部位(1)(a.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)] 薬剤の使用期間 (e.その他:ノボセパン 1日、プレドニは現在も使用中) 効果・予後 (a.止血が得られた、b.因子の値が正常化した、c.治療中)	
9	ある	男 75才 (基礎疾患 有:膵臓癌、大腸癌)		測定した	a.2017年7月10日 第Ⅳ因子活性値(<1%)	d.2017年6月26日 F8活性(<1%) F8Ⅱb抗体有 f.2017年7月10日 Fibrinogen量(268mg/dL)測定方法(採血) i.2017年7月10日 D-dimer(10.7μg/mL) j.2017年7月10日 PIC*(1.3μg/mL)	出血部位(1)(a.皮下) 出血部位(2)((a.下肢) 出血の誘因(a.外傷)	薬剤 [a.血液製剤(名前 赤血球、FFP、第Ⅳ因子) b.免疫抑制薬(名前 ステロイド)] 薬剤の使用期間 (e.その他:2017.12.26現在プレドニゾン20mg内服継続中) 効果・予後 (b.因子の値が正常化した)	2017.6.24皮下血腫による出血性ショックで救命救急センター入院後、TAE後も出血傾向続つき、2017.6.28に当院血液内科へ転科し、加療継続されています。
10	ある	女 76才 (基礎疾患 有:膵がん)		測定した	a.2017年2月14日 第8因子活性値(1%)	a.2017年2月14日 F13活性(96%) b. 年 月 日 F13Ⅱb抗体無 c.2017年2月14日 F10活性(101%) F10Ⅱb抗体無 d.2017年2月14日 F8活性(1%) F8Ⅱb抗体有 e. 年 月 日 F5Ⅱb抗体無 h.2017年2月14日 FDP(4.1μg/mL) i.2017年3月23日 D-dimer(36.3μg/mL) j. 年 月 日 PIC*(7.7μg/mL) l.2017年2月14日 VW因子活性(159%) m.2017年2月14日ループスアンチコアグラント方法名:) 無	出血部位(1)(a.皮下) 出血部位(2)((b.体幹) 出血の誘因(b.手術:膵がんope後)	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)] 薬剤の使用期間 (b.3ヶ月) 処置の期間(a.3ヶ月) 効果・予後 (a.止血が得られた)	opeが原因で悪化したのか膵がんが原因で後天性血友病になったのかdiscussionになったが、両方の原因ということになった。
11	ある	男 86才 (基礎疾患 有:出血性胆のう炎、膵臓下胆のう摘出術後)		測定した	a.2017年9月13日 第8因子活性値(19%)	d.2017年9月13日 F8活性(19%) F8Ⅱb抗体有(13ベセスタ w/mL) f.2017年9月12日 Fibrinogen量(302mg/dL) h.2017年9月12日 FDP(4.0μg/mL) i.2017年9月12日 D-dimer(1.21μg/mL) l. 年 月 日 VW因子活性(226%) VW因子抗原量(238%) m.2017年9月13日ループスアンチコアグラント方法名:) 無 1.08単位	出血部位(1)(d.腹腔(後腹膜血腫)) 出血の誘因(b.手術:胆のう摘出術)	薬剤 [b.免疫抑制薬(名前 プレドニ 60mg/日)] 薬剤の使用期間 (e.その他:2ヶ月、減量し、5mg/日で近医へ転院) 効果・予後 (a.止血が得られた、b.因子の値が正常化した)	APTT 72.6秒、ミキシングテストで上に凸、PT83.2%
12	ある	男 52才 (基礎疾患 有:糖尿病、狭心症)		測定した	a.2017年5月25日 第8因子活性値(4%)	d.2017年5月25日 F8活性(4%) F8Ⅱb抗体有 f.2017年5月25日 Fibrinogen量(459mg/dL) h.2017年5月25日 FDP(3μg/mL) i.2017年5月25日 D-dimer(0.8μg/mL) l.2017年5月25日 VW因子活性(19%) m.2017年5月25日ループスアンチコアグラント方法名: PL中和法) 無	出血部位(1)(f.その他:手術創) 出血の誘因(b.手術:声帯筋大術)	薬剤 [a.血液製剤(名前 ノボセパン) b.免疫抑制薬(名前 PSL)] 効果・予後 (a.止血が得られた、b.因子の値が正常化した)	
13	ある	男 87才 (基礎疾患 無)		測定した	a.2017年12月22日 第8因子活性値(2.04%)	a.2017年12月25日 F13抗原量(161%) c.2017年12月25日 F10活性(未着) d.2017年12月22日 F8活性(2.04%) F8Ⅱb抗体有(140.2) f.2017年12月22日 Fibrinogen量(401mg/dL) h.2017年12月22日 FDP(80.0μg/mL) l.2017年12月25日 VW因子活性(未着) m.2017年12月25日ループスアンチコアグラント方法名:) 無	出血部位(1)(a.皮下、b.筋肉内) 出血部位(2)((a.下肢、b.体幹、c.上肢) 出血の誘因(a.外傷、e.その他:自然) その他:ウーシング様出血	薬剤 [b.免疫抑制薬(名前 PSL+CPA)d.その他:ノボセパン] 薬剤の使用期間 (a.1ヶ月) 効果・予後 (c.治療中)	後天性血友病A。5名を経験しました。4名分は学会に報告しています。→添付しました。残り、1名を記載します。

平成29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)

14	ある	男 69才 (基礎疾患 有 悪性リンパ腫)	測定した	a.2017年5月16日 第8因子活性値(1%)	a.2017年5月22日 F13活性(67%) d.2017年5月16日 F8活性(<1%) F8インヒター 有 (4.5) f.2017年5月27日 Fibrinogen量 (138.5mg/dL) h.2017年5月16日FDP(5.0μg/mL)	出血部位(1)(a.皮下、b.筋肉内) 出血部位(2)((a.下肢、b.体幹、c.上肢) 出血の誘因(e.その他:)	薬剤 [a.血液製剤(名前 ノボセプン ファイバー) b.免疫抑制剤(名前 プレドニゾン) c.抗線溶薬(名前 トラネキサム酸)] 薬剤の使用期間 (e.その他:6Wで転院) 効果・予後 (a.止血が得られた)	AHA マンデル細胞リンパ腫再発に伴い発症、リツキサン併用
15	ある	男 74才 (基礎疾患 有 肺癌)	測定した	a.2016年10月25日 第8因子活性値(2.3%)	d.2016年10月25日 F8活性(2.3%) F8インヒター(有: 14.7BU/ml) f.2016年10月25日 Fibrinogen量 (367mg/dL) h.2016年10月25日FDP(4.1μg/mL) i.2016年10月25日 D-dimer(2.8μg/mL) j.2016年10月25日 PIC*(0.6μg/mL) l.2016年10月25日 VW因子活性(158%) VW因子抗原量(208%) m.2017年10月25日ループスアンチコアグulant(方法名: DRWT) 無	出血部位(1)(d.腹腔)	薬剤 [a.血液製剤(名前 ノボセプン) b.免疫抑制剤(名前 PSL 50mg/日~)] 薬剤の使用期間 (d.1年間) 効果・予後 (b.因子の値が正常化した)	●●-AHA-26
16	ある	女 81才 (基礎疾患 無)	測定した	a.2017年7月31日 第8因子活性値(2.1%)	a.2017年8月3日 F13活性(85%) F13抗原量(68%) b. 年 月 日 F13インヒター 無 d.2017年8月3日 F8活性(<1.0%) F8インヒター 有 e.2017年8月3日 F5活性(56%) F5インヒター 無 f.2017年8月3日 Fibrinogen量(374mg/dL) g.2017年8月3日 α2PI活性(104%) h.2017年8月3日FDP(5μg/mL) i.2017年8月3日 D-dimer(1.24μg/mL) j.2017年8月3日 PIC*(0.4μg/mL) k.2017年8月3日 総PAI-1抗原量(47ng/mL) l.2017年8月3日 VW因子活性(60%) VW因子抗原量(96%) m.2017年8月3日ループスアンチコアグulant(方法名: DRWT) 無	出血部位(1)(b.筋肉内) 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.免疫抑制剤(名前 PSL 20mg/日~)] 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)	●●-AHA-28
17	ある	男 74才 (基礎疾患 有 COPD)	測定した	a.2017年11月16日 第8因子活性値(1.3%)	d.2017年11月16日 F8活性(1.3%) F8インヒター 有 (13BU/ml) f.2017年11月16日 Fibrinogen量 (283mg/dL) h.2017年11月16日FDP(2.5μg/mL) i.2017年11月16日 D-dimer(1.1μg/mL) l.2017年11月16日 VW因子活性(204%) VW因子抗原量(194%) m.2017年11月16日ループスアンチコアグulant(方法名: DRWT) 無	出血部位(1)(a.皮下) 出血部位(2)((a.下肢、c.上肢)	薬剤 [a.血液製剤(名前 ノボセプン) b.免疫抑制剤(名前 PSL 30mg/日~)] 薬剤の使用期間 (a.1ヶ月) 効果・予後 (c.治療中)	●●-AHA-29
18	ある	女 22才 (基礎疾患 無)	測定した		a.2017年6月30日 F13活性(67%) F13抗原量 (42%) d.2017年6月30日 F8活性(66%) F8インヒター 無 e.2017年6月30日 F5活性(58%) f.2017年6月30日 Fibrinogen量(466mg/dL) g.2017年6月30日 α2PI活性(97%) h.2017年6月30日FDP(47μg/mL) i.2017年6月30日 D-dimer(14.6μg/mL) j.2017年6月30日 PIC*(0.8μg/mL) k.2017年6月30日 総PAI-1抗原量 (29ng/mL) l.2017年6月30日 VW因子活性(183%) VW因子抗原量(176%) m.2017年6月30日ループスアンチコアグulant(方法名: DRWT) 無	出血部位(1)(b.筋肉内) 出血部位(2)((b.体幹、e.その他:右肩)	薬剤 [c.抗線溶薬(名前 トランサミン)、d.その他:ナファモスタット、リコモジュリン] 薬剤の使用期間 (a.1ヶ月) 効果・予後 (a.止血が得られた)	

平成29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)

19	ある	男 67才 (基礎疾患 無)		測定した	a.2017年6月23日 第XIII因子活性値(6%) 抗原量(35%)	a.2017年6月23日 F13活性(6%) F13抗原量(35%) b.2017年7月27日 F13インヒビター 有	出血部位(1)(a.皮下、b.筋肉内) 出血部位(2)(a.下肢) 出血の誘因(a.その他:なし)	薬剤 [b.免疫抑制薬(名前 PSL、CY、CyA)] 薬剤の使用期間 (b.3ヶ月) 効果・予後 (c.治療中)	PSL、CY、CyAいずれも現在のところ不応、リツキサン治療を自費で行うことを考えています。
20	ある	男 78才 (基礎疾患 有:大動脈解離)		測定した	a.2016年11月25日 第XIII因子活性値(22%) b.2017年2月16日 第XIII因子活性値(38%)	a.2016年11月22日 F13活性(22%) f.2016年11月22日Fibrinogen量(130mg/dL) h.2016年11月22日FDP(80μg/mL) j.2016年11月22日PIC*(6.8μg/mL)	出血部位(1)(a.皮下、b.筋肉内) 出血部位(2)(a.下肢)		ole 15.3万 大動脈解離に伴うDICとXIII低下による出血、DOACで転換
21	ある	女 62才 (基礎疾患 無)		測定した	a.2017年2月28日 第XIII因子活性値(21%)	a.2017年2月28日 F13活性(21%) f.2017年2月28日 Fibrinogen量(36.4mg/dL) h.2017年2月28日FDP(>160μg/mL) i.2017年2月28日 D-dimer(>30μg/mL) j.2017年2月28日 PIC*(18.6μg/mL) k.2017年2月28日 VW因子活性(21%)	出血部位(1)(a.皮下、b.筋肉内) 出血部位(2)(a.下肢、b.体幹)	薬剤 [a.血液製剤(名前 FFP) c.抗線溶薬(名前 トラネキサム酸)、d.その他:ヘパリン硫酸] 効果・予後 (d.その他)	ole 2.7万 原因不明のDIC(激しい)、3日で千葉大に転院するも死亡
22	ある	女 55才 (基礎疾患 有:大動脈解離)		測定した	a.2017年7月14日 第13因子活性値(31%)	a.2017年7月14日 F13活性(31%) h.2017年7月14日FDP(40.7μg/mL) j.2017年7月14日 PIC*(5.1μg/mL) k.2017年7月14日 VW因子活性(24%)	出血部位(1)(a.皮下、b.筋肉内)		大動脈解離に伴うDIC→XIII低下による出血、DOAC無効、ヘパリン自己注射連絡
23	ある	男 77才 (基礎疾患 有:肝血管肉腫)		測定した	a.2016年10月13日 第13因子活性値(26%) b.2016年10月13日 第8因子活性値(99%)	a.2016年10月13日 F13活性(26%) d.2016年10月13日 F8活性(99%) f.2016年10月13日 Fibrinogen量(242mg/dL)	出血部位(1)(a.皮下、d.腹腔) 出血の誘因(a.手術 a.穿刺 b.腫瘍) その他:a-一仮性動脈瘤 b-腫瘍破裂	薬剤 [a.血液製剤 フィブログミン] 薬剤の使用期間 (e.その他:1週間以内) 処置(b.その他:手術) 効果・予後 (d.その他:死亡)	
24	ある	男 63才 (基礎疾患 無)		測定した		a.2017年1月6日 F13活性(48%) c.2017年1月6日 F10活性(56%) d.2017年1月6日 F8活性(>100%) e.2017年1月6日 F5活性(60%) f.2016年11月22日 Fibrinogen量(698mg/dL) 測定方法(物理的検出方式) h.2016年11月22日FDP(34.4μg/mL) i.2016年11月22日 D-dimer(6.0μg/mL)	出血部位(1)(a.皮下) 出血部位(2)(b.体幹)	薬剤 [a.血液製剤(名前 赤血球製剤、血小板製剤)、d.その他:トリスリマブ、プレドニゾン] 薬剤の使用期間 (d.1年間) 効果・予後 (c.治療中)	
25	ある	女 86才 (基礎疾患 有:糖尿病、喘息、骨粗鬆症、高血圧)	2009年12月4日出血時間(3分00秒)	測定した	a.2017年11月16日 第13因子活性値(30%) b.2017年9月14日 第13因子活性値(33%) c.2017年7月6日 第13因子活性値(28%) d.2017年4月27日 第13因子活性値(16%)	a.2010年3月2日 F13活性(4%) b.年月日 F13インヒビター 有 f.2010年2月15日 Fibrinogen量(206.8mg/dL) g.2015年12月10日 α2PI活性(117%) α2PI抗原量(0.6) h.2008年8月8日FDP(2以下μg/mL) i.2015年12月15日 D-dimer(0.41μg/mL) j.2015年12月15日 PIC*(0.6μg/mL) k.2015年12月10日 VW因子活性(90%) m.2015年12月10日ルーブスアンチコアグラント(方法名:) 無 1.05単位	過去にあったが、現在はなし 出血部位(1)(b.筋肉内、d.腹腔) 出血部位(2)(a.下肢、c.上肢)	薬剤 [a.血液製剤 フィブログミン b.免疫抑制薬(名前 プレドニゾン30mg、エンドキサソ 50mg)] 薬剤の使用期間 (a.1ヶ月) 処置の期間(a.3ヶ月) 効果・予後 (a.止血が得られた)	
26	ある	女 67才 (基礎疾患 無)		測定した	a.2017年11月日 第13因子活性値(94%)		出血部位(1)(a.皮下) 出血部位(2)(a.下肢) 出血の誘因(a.外傷) その他:ウーキング様出血	薬剤 [d.その他:ビタミンC点滴、(他医より指示されて継続中)]	PT、APTTはWNL、クリニックのためBTやリンベルレーテ施行せず、CBCもWNL、傷の治りが悪いが、日常生活は問題ない、インプラントはどうしたらよいかとの質問あり→すずめなかった。
27	ある	女 84才 (基礎疾患 有:AS、PBC)		測定した	a.2017年10月11日 vWF因子活性値(215%) 抗原量(201%)		出血部位(1)(f.その他:胃) その他:ウーキング様出血	TAVIにて改善した。胃の血管拡張症も改善。ハイド症候群。	
28	ある	男 64才 (基礎疾患 無)		測定しなかった					
29	ある	女 79才 (基礎疾患 有:敗血症)		測定しなかった					
30	ある	男 46才 (基礎疾患 有:関節症性乾燥)							同一患者を当院血液内科が主科で診ています。皮膚科はこれ(関節症性乾燥)でfollow中です。
31	ある	記載なし		記載なし					

表4：統一特別委託検査項目リスト（28項目）

	↓入力箇所↓		備考
病院等名			
主治医名			
匿名化後の暗号名			
採取日(採血/測定年月日)		xxxx/xx/xx	
採血時間			
	↓測定結果↓	↓正常値↓	
01. アンチプラスミン(患者血清)			
02. トロンボモジュリン(患者血清)			
03. アンチプラスミン(患者血漿)		85-115	
血漿×1.2	0		
(血漿×1.2)-血清	0		
[(血漿×1.2)-血清]÷(血漿×1.2)	#DIV/0!		
04. α2PIプラスミン複合体(PIC)(患者血漿)		0.8以下	
05. FDP定量(患者血漿)		4以下	
06. Dダイマー(患者血漿)		1.0未満	
Dダイマー÷FDP×100	#DIV/0!		
07. フィブリノーゲン(患者血漿)		150-400	
08. 凝固第XIII因子(F13)抗原量(患者血漿)		70以上	
比活性 F13活性/F13抗原量	#DIV/0!		
09. フォン・ウィルブラント因子抗原定量(患者血漿)		50-155	
比活性 活性/抗原量	#DIV/0!		
12. 凝固抑制因子検査 第VIII因子(F8)		0.5 以下	
10-1. フォン・ウィルブラント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		+	
10-2. フォトグラフ			
13. プラスミノノーゲン(患者血漿)		75-125	
14. エラスターゼXDP(患者血漿)			
15. トータルPAI-1 (tPA・PAI-1複合体)(患者血漿)		50以下	
16. ヘパラスチンテスト(HPT)(患者血漿)		70-130	
17. 凝固第XIII因子(F13)活性(患者)		70-140	
21. 凝固第XIII因子(F13)活性(健常対照)		70-140	
(患者+健常)÷2	0		
25. 凝固第XIII因子(F13)活性(患者と健常対照の1:1混合)		70-140	
阻害値 [(患者+健常)÷2]-(1:1混合)	0		
阻害率 阻害値÷[(患者+健常)÷2]	#DIV/0!		
18. フォン・ウィルブラント因子活性(患者)		60-170	
22. フォン・ウィルブラント因子活性(健常対照)		60-170	
(患者+健常)÷2	0		
26. フォン・ウィルブラント因子活性(患者と健常対照の1:1混合)		60-170	
阻害値 [(患者+健常)÷2]-(1:1混合)	0		
阻害率 阻害値÷[(患者+健常)÷2]	#DIV/0!		
19. 凝固第V因子(F5)活性(患者)		70-135	
23. 凝固第V因子(F5)活性(健常対照)		70-135	
(患者+健常)÷2	0		
27. 凝固第V因子(F5)活性(患者と健常対照の1:1混合)		70-135	
阻害値 [(患者+健常)÷2]-(1:1混合)	0		
阻害率 阻害値÷[(患者+健常)÷2]	#DIV/0!		
20. 凝固第VIII因子(F8)活性(患者)		60-150	
24. 凝固第VIII因子(F8)活性(健常対照)		60-150	
(患者+健常)÷2	0		
28. 凝固第VIII因子(F8)活性(患者と健常対照の1:1混合)		60-150	
阻害値 [(患者+健常)÷2]-(1:1混合)	0		
阻害率 阻害値÷[(患者+健常)÷2]	#DIV/0!		
11. 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)			

参考資料 A : 日本版出血評価票 (JBAT) シート

参考資料 B : 出血重症度分類

参考資料 C : 調査票 (AH13 疑い、AVWD 疑い、AHA 疑い、F5 インヒビター疑い用)

参考資料 D : リーフレット (表)

参考資料 E : リーフレット (裏)

参考資料 F : 全国アンケート調査様式

参考資料 G : AH13 診療ガイド 別冊

参考資料 H : 厚労省指定難病 288 AH13 概要、診断基準等

参考資料 I : 厚労省指定難病 288-臨床調査個人票