

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

自己免疫性FV欠乏症の文献検索・解析に関する研究

研究分担者 和田 英夫 三重大学医学部 准教授

研究要旨

2010年～2018年に報告された62例の自己免疫性FV欠乏症について解析した。男女比は2:1で、高齢者に多くみられた。寛解率は58%で、死亡率は16%であった。種々の出血症状が見られた。基礎疾患は、特発性、感染症、術後、悪性腫瘍などが多かった。免疫抑制療法は約半数に、補充療法は約30%に行われた。

A．研究目的

自己免疫性凝固第5因子（FV）欠乏症は、自己免疫性F欠乏症について多い自己免疫性の出血性疾患である。しかし、自己免疫性FV欠乏症の病態は、いまだよく解明されていない。本研究は、文献検索により、自己免疫性FV欠乏症の病態解明を目指すものである。

B．研究方法

PubMedにより、FVとinhibitorの組み合わせを検索した。2010年から2018年に報告された62例について、年齢、性出血症状、基礎疾患、生命予後、FV活性治療法について調べた。（倫理面への配慮）匿名化について配慮した。

C．研究結果

発症年齢は0歳から92歳までに分布し、ピークは60台に認められた。性差は、女性21例、男性41例であった。生命予後は2例が不明で、60例の解析では寛解率は58%、死亡率は16%であった。基礎疾患は、特発性25%、感染症19%、術後16%、悪性腫瘍11%、虚血性疾患/抗凝固療法8%、肝移植後4%、FV欠乏症4%であった。出血症状は、無症血23%、血尿19%、消化管出血18%、皮下出血13%、全身性出血11%、血腫11%、口腔内出血11%、鼻血10%、頭蓋内出血8%、腹腔内出血3%、その他の出血10%であった。FV活性は、3例が不明、低値あるいは50%以下の記載が6例、10～20%が3例、3～10%が10例、

3%以下が40例であった。インヒビターは

不明7例、陰性3例、陽性のみ記載5例で、数値記載がある47例の検討では、0～10 BU/mlが最も高頻度であった。

免疫抑制療法は、ステロイド52%、シクロホスファミド11%、リツキシマブ11%、免疫グロブリン大量療法11%、シクロスポリン3%、その他2%であった。補充療法では、新鮮凍結血漿32%、濃厚血小板液21%、血漿交換8%、プロトロンビン複合体6%、リコンビナントFVIIa5%などであった。

D．考察

2010年～2018年に報告された62例について解析した。現時点では、症例数が少なく欠損値も多くみられた。男女比は2:1で、高齢者に多くみられた。基礎疾患は、特発性、感染症、術後、悪性腫瘍などが多かったことから、高齢者と男性に多いことの理由と考えられた。寛解率は58%で、死亡率は16%で、意外と治療成績が悪いことが驚かされた。臨床症状も、種々の出血症状が見られ、治療法も血漿輸血から血小板輸血も行われていた。

免疫抑制療法は半数に、補充療法は約30%に行われ、もう少し積極的に治療が行われれば、治療成績も良くなることが示唆された。さらに、文献的考察を加えて、診療ガイドなどの作成が望まれる。

三重大学での、自己免疫性F欠乏症は2例であったが、その他の自己免疫性凝固因子欠乏症は認められなかった。

E．結論

自己免疫性FV欠乏症の男女比は2:1で、高齢者に多くみられた。寛解率は58%で、

死亡率は16%であった。種々の出血症状が見られた。基礎疾患は、特発性、感染症、術後、悪性腫瘍などが多かった。免疫抑制療法は半数に、補充療法は約30%に行われた。

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

- 1) Katayama H, Wada H, et al: An Evaluation of Hemostatic Abnormalities in Patients With Hemophilia According to the Activated Partial Thromboplastin Time Waveform. Clin Appl Thromb Hemost. 2018
- 2) Iba T, Wada H, et al: A Proposal of the Modification of Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis (JSTH) Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) Diagnostic Criteria for Sepsis-Associated DIC. Clin Appl Thromb Hemost. 2018; 24: 439-445. doi: 10.1177/1076029617720069
- 3) Hasegawa M, Wada H, et al: Monitoring of hemostatic abnormalities in major orthopedic surgery patients treated with edoxaban by APTT waveform. Int J Lab Hematol. 2018; 40(1): 49-55.
- 4) Matsui T, Wada H, et al: Platelet Activation Assessed by Glycoprotein VI/Platelet Ratio Is Associated With Portal Vein Thrombosis After Hepatectomy and Splenectomy in Patients With Liver Cirrhosis. Clin Appl Thromb Hemost. 2018; 24: 254-262
- 5) Takahashi N, Wada H, et al: Elevated Soluble Platelet Glycoprotein VI Levels in Patients After Living Donor Liver Transplantation. Clin Appl Thromb Hemost. 2017; 23: 274-281
- 6) Ikejiri M, Wada H, et al: High prevalence of congenital thrombophilia in patients with pregnancy-related or idiopathic venous thromboembolism/pulmonary embolism. Int J Hematol. 2017; 105: 272-279
- 7) Hasegawa M, Wada H, et al: The Evaluation of D-Dimer Levels for the Comparison of Fibrinogen and Fibrin Units Using Different D-Dimer Kits to Diagnose VTE. Clin Appl Thromb Hemost. 2017;
- 8) Tanaka Y, Wada H, et al: Attempt to Harvest a Sufficient Number of Mononuclear Cells in an Appropriate Blood Product Volume By Modification of the Default Apheresis Setting. Ther Apher Dial. 2017; 21:507-511
- 9) Matsumoto T, Wada H, et al: An Evaluation of the Activated Partial Thromboplastin Time Waveform. Clin Appl Thromb Hemost. 2017
- 10) Ikejiri M, Wada H, et al: Comparison of three different anti-Xa assays in

- major orthopedic surgery patients treated with direct oral anticoagulant. *Thromb J.* 2017
- 11) Habe K, Wada H, et al: The Plasma Levels of ADAMTS-13, von Willebrand Factor, VWFpp, and Fibrin-Related Markers in Patients With Systemic Sclerosis Having Thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017
- 12) Ikejiri M, Wada H, et al: Protection From Pregnancy Loss in Women With Hereditary Thrombophilia When Associated With Fibrinogen Polymorphism Thr331Ala. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017; 23: 494-495.
- 13) Matsumoto M, Wada H, et al; For TTP group of Blood Coagulation Abnormalities Research Team, Research on Rare and Intractable Disease supported by Health, Labour, and Welfare Sciences Research Grants.: Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan. *Int J Hematol.* 2017; 106: 3-15
- 14) Wada H, et al; DIC subcommittee of the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis.: The approval of revised diagnostic criteria for DIC from the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. *Thromb J.* 2017; 15: 17
- 15) Usui M, Wada H, et al: Platelet activation and liver transplantation. *Journal of Liver* 2017; 6: 2
- 16) Wada H, et al: Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med.* 2017; 377: 2193-4.
2. 学会発表
- 1)和田英夫：血栓症/出血マーカー、シンポジウム「臨床検査の最新知見」、第56回 日本臨床検査医学会東海・北陸支部総会第334回 日本臨床化学会東海・北陸支部例会連合大会、国際会議場（名古屋）、2017年3月12日
- 2)Wada H: Natural history of disseminated intravascular coagulation. JSLH/ISLH Joint symposium 1: Disseminated intravascular coagulation (DIC), 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、2017年7月22日—23日
- 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