

資料集

資料 1. アンケート用紙

資料 2. 統一特別委託検査リスト

資料 3. 手順フローチャート

資料 4. ファイルメーカー入力ページ

資料 5. 広報チラシ

資料 6. 日本血栓止血学会誌（一瀬白帝）表紙

資料 7. 日本血液学会 抄録 Best Poster Award PS3-28-4

資料 8. 研究班ホームページ(HP)

資料 9. 第 1 回班会議プログラム

資料 10. 第 2 回班会議プログラム

資料 11. Int.J. Hematol. (Ogawa H ら)表紙

資料 12. Int.J. Hematol. (Kadohira Y ら)表紙

資料 13. AiF10D 診断基準案

資料 14. 臨床病理（一瀬白帝）表紙

資料 15. Haemophilia (Mori M ら) 表紙

次ページ以降に目標・成果物の達成状況を証明する資料等を添付した。

資料 1. アンケート用紙

お願い: このアンケートは、他科に回らず、貴科にてご回答願います。	
出血性後天性凝固異常症[※]についてのアンケート	2018/12/25
<small>※ 自己免疫性出血病 XII/13、後天性血友病、自己免疫性第 V/5 因子欠乏症(インヒビター)、自己免疫性第 X/10 因子欠乏症、 後天性フォン・ウィレブランド(VW)症候群、後天性α_2プラスミンインヒビター(α_2PI)欠乏症、 後天性プラスミンゲンアクチベーターインヒビター(PAI-1)欠乏症など</small>	
施設名 ()	診療科名 ()
記入者名 ()	通算番号 ()
メールアドレスあるいは連絡先 ()	
① ここ 1 年間に、貴科で、血小板数が正常(基準)範囲あるいは正常(基準)範囲に近いものにも拘らず「原因不明」の出血症状を呈する症例(死亡例も含む)を診療されたことがありますか? ある ・ ない (いずれかに○をつけてください。あるいは 横四角 で囲んでください) ①で「ある」と回答された方のみ、②～④へお進みください。	
② 患者様について、以下をお知らせください。 性別 (男 ・ 女) 年齢 (才) 基礎疾患 (無 ・ 有 ; 疾患名)	
③ もし、出血時間を測定されていたらご記入ください。 測定年月日 20 年 月 日 出血時間 (分 秒) 測定方法 ()	
④ 凝固第 15 因子(F15)、第 8 因子(F8)、第 5 因子(F5)、第 10 因子(F10)、 α_2 PI、PAI-1、VW 因子などの活性、抗原量を測定されましたか? 測定した ・ 測定しなかった (いずれかに○をつけてください。あるいは 横四角 で囲んでください) ④で各因子の活性/抗原量を「測定した」と回答された方のみ、⑤～⑨へお進みください。 (空欄があっても結構です。複数の症例を経験された方は、本用紙をコピーしてご記入ください。)	
⑤ ④の中で重大な異常のあった因子の活性値/抗原量をご記入ください。(括弧内に因子名を明記してください)	
a. () 因子	測定年月日 (20 年 月 日) 活性値 (%) 抗原量 (%)
b. () 因子	測定年月日 (20 年 月 日) 活性値 (%) 抗原量 (%)
c. () 因子	測定年月日 (20 年 月 日) 活性値 (%) 抗原量 (%)
⑥ もし、以下の項目を測定されていたらご記入ください。	
	測定年月日
a.	20 年 月 日 F15 活性 (%) F15 抗原量 (%)
b.	20 年 月 日 F15-B 抗原量 (%) F15 インヒビター (無 ・ 有 ; 力値) U/mL
c.	20 年 月 日 F10 活性 (%) F10 インヒビター (無 ・ 有 ; 力値) U/mL
d.	20 年 月 日 F8 活性 (%) F8 インヒビター (無 ・ 有 ; 力値) U/mL
e.	20 年 月 日 F5 活性 (%) F5 インヒビター (無 ・ 有 ; 力値) U/mL
f.	20 年 月 日 Fibrinogen 量 (mg/dL) 測定方法 ()
g.	20 年 月 日 α_2 PI 活性 (%) α_2 PI 抗原量 (% ; μ g/mL)
h.	20 年 月 日 FDP (μ g/mL)
i.	20 年 月 日 D-dimer (μ g/mL)
j.	20 年 月 日 FIC* (μ g/mL) *プラスミン・ α_2 PI 複合体
k.	20 年 月 日 総 PAI-1 抗原量 (μ g/mL)
l.	20 年 月 日 VW 因子活性 (%) VW 因子抗原量 (% ; μ g/mL)
m.	20 年 月 日 ループスアンチコアグラント (方法名:) (無 ・ 有 ; 単位)
⑦ その症例の出血症状について、該当するものに○をつけてください (あるいは 横四角 で囲む)。 出血部位(1) (a.皮下、 b.筋肉内、 c.胸腔、 d.腹腔、 e.頭蓋内、 f.その他 ;) 出血部位(2) (a.下肢、 b.体幹、 c.上肢、 d.頭部、 e.その他 ;) 出血の誘因 (無 ・ 有 ; a.外傷 ; b.手術 ; c.薬剤 ; d.妊娠/分娩 ; e.その他 ;) その他: 後出血、ウー징グ様出血などの出血の性状・特徴、創傷治癒の異常(遅延、異常内芽等)など ()	
⑧ その症例の出血に対する治療について、該当するものに○をつけてください (あるいは 横四角 で囲む)。 薬剤 [a.血液製剤(名前)、 b.免疫抑制薬(名前)、 c.抗凝薬(名前)、 d.その他 ;] 薬剤の使用期間 (a.1ヶ月、 b.3ヶ月、 c.6ヶ月、 d.1年間、 e.その他 ;) 処置 (a.血漿交換、 b.その他 ;) 処置の期間 (a.3ヶ月、 b.6ヶ月、 c.1年間、 d.その他 ;) 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、 d.その他 ;)	
⑨ その症例の治療上、問題になった事柄がありましたら、自由にご記入ください。	

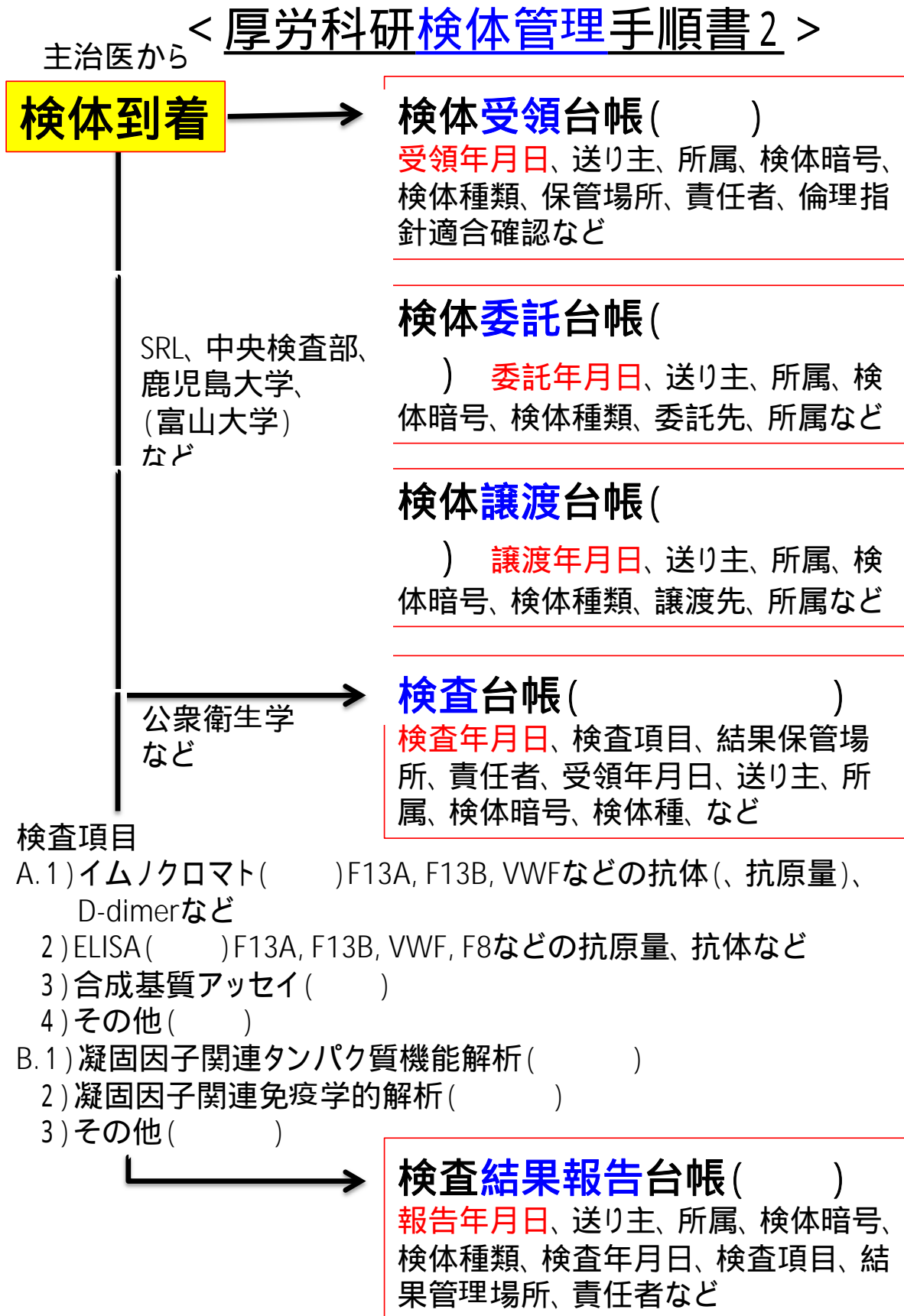
ご協力ありがとうございました。 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)
 12月25日(火)までに返送してください。 自己免疫性出血症治療の「均てん化」班 代表 一瀬 白帝

資料 2. 統一特別委託検査リスト

資料2統一特別委託検査リスト.xlsx

2018/12/25 13:19

	↓入力箇所↓		備考
病院番号			
主治医名			
匿名化後の番号			
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>		4.5 以下	
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)			



資料 4. ファイルメーカー入力ページ

新規検体

検体番号 - 対象疾患

送り先所属

送り先氏名

検体名

検体管理 検体変更 検体変更 検査結果通知

承認年月日

タイトル

受付番号

研究開始開始 研究開始終了

同意取得日

登録 削除

新規検体

検体番号 - 対象疾患

送り先所属

送り先氏名

検体名

検体管理 検体変更 検体変更 検査結果通知

委託日

委託先 担当者

血清

血清

血清

血清

血清

血清

登録 削除

新規検体

検体番号 - 対象疾患

送り先所属

送り先氏名

検体名

検体管理 検体変更 検体変更 検査結果通知

受領日

検体種類 保存場所

管理責任者

登録 削除

新規検体

検体番号 - 対象疾患

送り先所属

送り先氏名

検体名

検体管理 検体変更 検体変更 検査結果通知

検査実施日

検査実施者

AF13D A13A A13WB A13SD A13HD

検査項目 F13抗原 検査方法

抗F13抗体

F13遺伝子

5価陽性抗体検査

フィブリン原素

その他

結果保存場所 BUNBYO-LAN PC

ファイル

登録 削除



原因不明の出血！

出血症状があるのに原因の分からない患者さんを診たら？

後天性凝固異常症の可能性がります

・症状

- ① 出血性素因の家族歴、既往歴が無く、抗凝薬、抗血小板薬を服用中でない患者さんで、
- ② a. 原因不明の皮下出血、関節出血、筋肉出血、あるいは後出血（一旦止血した12～36時間後に再び出血すること）がある時、いわゆるウーキング標の（血が滲み出るような）出血が見られる時は、**自己免疫性第V/5因子欠乏症、自己免疫性第X/10因子欠乏症、自己免疫性第XIII/13因子欠乏症、自己免疫性第VIII/8因子欠乏症、抗凝因子（アルファ₂プラスミンインヒビターやプラスミノーゲンアクチベーターインヒビター1など）欠乏症の可能性。**
あるいは、
b. 原因不明の鼻出血、口腔内出血などの粘膜出血を繰り返す時は、後天性フォン・ウィレブラント症候群などである可能性があります。
なお、血小板の減少や機能低下を伴っている場合もあるので、ご注意ください。

・原因

第V/5因子、第X/10因子、第XIII/13因子、第VIII/8因子、フォン・ウィレブラント因子、抗凝因子に対する抗体（や抑制物質）による中和や除去の亢進。
あるいは、
それらの因子の過剰な消費や産生減少による低下などが基礎となっています。

・検査・診断

凝固・線溶系検査で**第V/5因子、第X/10因子、第XIII/13因子、第VIII/8因子、フォン・ウィレブラント因子、抗凝因子**のいずれかの活性が著しく低下していること、確定診断には、各因子の抗原量、インヒビターや抗体の有無、力価などの精密検査が必要です。

・治療

- ① 診断確定時：止血療法：欠乏している各因子製剤の補充（**新鮮凍結血漿、血小板濃厚液、プロトロンビン複合体を含む**）、DICがなければ抗凝薬の投与（後天性フォン・ウィレブラント症候群では、デスマプレッシン投与も）
- ② 抗体確認後：抗体根絶療法：自己抗体の産生阻止のため、免疫抑制薬投与
抗体減少療法：自己抗体の除去のため、血漿交換、抗体吸着など

疑い症例検体の統一特別検査と精密検査を実施します。

出血性後天性凝固異常症の患者さんに遭遇された場合は、研究班代表（山形大学一瀬白帝 メールアドレス bunbyo@mws.id.yamagata-u.ac.jp）までご連絡/ご相談下さい。裏面の研究が担者あるいは協力者の方々にも症例相談を受け付けて頂いております。

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
自己免疫性出血症治療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成 研究班 事務局

一瀬 白帝（山形大学医学部公衆衛生学・衛生学講座内）

わ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

一瀬白帝*

The present condition of and clinical guidance for
autoimmune coagulation factor deficiencies in
Japan

Akitada ICHINOSE

要約：わが国では、自己免疫性凝固因子欠乏症の診断症例数が増加する傾向にある。自己抗体は、中和抗体（いわゆるインヒビター）か非中和抗体（主に除去充満）あるいは両者の混合型であり、凝固活性阻害や凝固因子著減の結果、出血に至る。自己抗体が生じる原因は不明であるが、自己免疫疾患、悪性腫瘍などの基礎疾患を伴う症例が半数であり、免疫寛容制御機構の破綻が推定される。残りの半数は特異性であり、高齢者に多いので加齢も危険因子であろう。出血重症度は、標的の凝固因子、症例によって、無症状から出血死までと大きく異なる。各凝固因子を補充するのが止血法の原則であるが、バイパス製剤が有効な疾患もある。抗体根絶療法として免疫抑制薬を投与するが、慢性化、寛解後再燃する症例も多く、最適の方法は未確立である。厚生省研究班による調査活動の結果、4種類の自己免疫性凝固因子欠乏症が指定難病 288 として公的医療費助成の対象疾患となっている。

Key words: acquired bleeding disorder, designated intractable disease, coagulation factor inhibitor, autoantibody, non-neutralizing antibody

1. 自己免疫性凝固因子欠乏症の概念

血液凝固反応機構は、外因系、内因系、共通経路からなり、約 10 種類のタンパク質（凝固因子）が酵素前駆体あるいは補助因子として逐次的活性化増幅反応を支えている。これらの凝固因子遺伝子の突然変異によって遺伝性凝固因子欠乏症が生じ、先天性



一瀬白帝

学 歴
1978年3月 鹿児島大学医学部卒業、医学士号取得
1978年5月 医職官録
1988年6月 九州大学理学部にて学位取得（理学博士号）
1989年12月 鹿児島大学医学部にて学位取得（医学博士号）
2003年5月 ハンガリー・デブレセン大学医学部（名誉博士号）

職 歴
1978年6月 鹿児島大学医学部第三内科研修医
1980年4月 自治医科大学研究生、内科非常勤医
1983年4月 鹿児島大学医学部第三内科医員
1983年9月 ワシントン大学医学部生化学部門上級研究員
1987年7月 同 研究助教授
1989年7月 同 研究准教授
1992年6月 山形大学医学部分子病態学講座血液病教授
(2006年1月 山形大学医学部副学部長)
(2014年4月 同 副学部長)
2017年4月 山形大学 名誉教授
山形大学医学部 客員教授
山形県立米沢栄誉大学・健康栄養学部健康栄養学科 教授
2018年4月 山形県立米沢栄誉大学・大学院研究科長

出血傾向を呈する。遺伝性凝固因子欠乏症の止血や出血予防には、それぞれの症例で欠乏している凝固因子を補充するのが原則であるが、遺伝的に欠如しているため免疫寛容を獲得していないため、治療目的で投与された凝固因子に対して同種抗体を生じることがある。とくに多いのは、遺伝性第 VIII/8 因子 (F8) 欠乏症（血友病 A）における抗 F8 中和抗体（F8 インヒビターあるいは循環抗凝固物質）で、約 1/4 の症例に発生する¹⁾。ところが、遺伝性第 IX/9 因子 (F9) 欠乏症（血友病 B）では F9 インヒビターは約 5% の症例にしか発生しない。この差異の原因は不明であるが、分子量の違い、とくに分子表面に現れる抗

*責任者連絡先：
山形県立米沢栄誉大学大学院研究科
〒992-0025 山形県米沢市通町 6-15-1
Tel: 0238-22-7330, Fax: 0238-93-2935
E-mail: aichinos@med.id.yamagata-u.ac.jp

PS3-28-3 A case with acquired hemophilia A induce by clopidogrel

O'aki Fujii, Ko Fujimoto, Mariko Fujita, Takahiro Shimada, Hitoshi Hanamoto (Department of Hematology, Nara Hospital, Kindai University Faculty of Medicine)

Acquired hemophilia A (AHA) is a rare bleeding disorder caused by autoantibodies against factor VIII (FVIII). Treatment with clopidogrel is a cause of AHA, but its clinical course is unknown. Recently, we treated a 72-year-old man who was hospitalized for acute myocardial infarction and had a prolonged activated partial thromboplastin time (aPTT) with the intramuscular hemorrhage of the thigh muscle after 21 months of clopidogrel use. The aPTT is 51.3 seconds, and the FVIII and FVIII inhibitor levels were less than 1% and 6.2 Bethesda units/mL, respectively. The hemoglobin had decreased from 11.6g/dl to 7.7g/dl in six days. We terminated clopidogrel administration and transfused the patient with fresh frozen plasma. Clopidogrel-associated AHA was considered, and we began steroid treatment. After 14 days, FVIII, FVIII inhibitor, and aPTT values were normalized. No further bleeding or aPTT prolongation has been reported during 1-month follow up period. Since we experienced a patient of AHA who had took clopidogrel and developed the intramuscular hemorrhage, we will report on literature considerations.

EPA PS3-28-4 Overshoot of FVIII activity after remission in patients with acquired hemophilia A

O'Chiaki Naito¹, Yoshiyuki Ogawa^{1,2}, Kunio Yanagisawa¹, Hidaki Uchiyama^{1,2}, Takuma Ishizaki¹, Hiroaki Shimizu¹, Masahiro Ieko^{2,4}, Akitada Ichinose^{2,5}, Hiroshi Handa¹ (Dept Hematology, Gunma Univ, Maebashi, Japan¹, The Japanese Collaborative Research Group on Acquired Coagulopathies², Shirano Clinic, Numata, Japan³, Dept Internal Med, Health Sciences Univ of Hokkaido, Ishikari-Tonetsu, Japan⁴, Dept Mol Patho-Biochem and Patho-Biology, Yamagata Univ, Yamagata, Japan⁵)

Background: Acquired hemophilia A (AHA) is a rare, life-threatening bleeding disorder caused by autoantibodies against coagulation factor VIII (FVIII). The goal of AHA therapy is arrest of bleeding by eliminating FVIII inhibitors with immunosuppressive therapy. The overshoot of FVIII activity after complete remission (CR) in some patients has been anecdotally known but the detail is unclear. Patients and methods: Data of 15 AHA patients (median age, 74 y; range, 30-87 y; male, n=10) who achieved CR by immunosuppressive therapy between 2009 and 2017 at Gunma University Hospital were retrospectively analyzed. The overshoot of FVIII activity was defined as 150% or higher. Results: Factor VIII activity was low in all patients (median, 2.3%; range, <1.0-8.0) by FVIII inhibitor (median, 13.0 BU/mL; range, 2.0-234). Eleven patients required bypassing agents therapy. All 15 patients achieved CR by immunosuppressive therapy with median of 39 (range; 19-173) days. The overshoot was observed in ten (66.7%) patients. The maximum FVIII activity was higher than 200% in 5 patients. The median duration from CR to overshoot was 17 (range 0-154) days. Venous thromboembolism as severe complication caused by the overshoot was observed in a patient with compressed iliac vein by giant hematoma. Conclusion: Overshoot of FVIII activity after CR in AHA patients occurs more frequently than assumed, and it may be a risk of thromboembolism when combined with other thrombotic triggers.

PS3-28-5 A case with prolonged aPTT due to LA who was excluded from acquired hemophilia by ROTEM

O'Yushi Chikasawa¹, Kagehiro Amano^{1,2}, Ryui Miyashita¹, Yoshiko Kamikubo¹, Akio Ichiki¹, Masato Bingo¹, Ryoko Sekiya¹, Kazuhisa Yokota¹, Makoto Kaneko¹, Mihoko Yotsumoto¹, Keiko Shinozawa¹, Takashi Hagiwara¹, Hiroshi Inaba¹, Katsuyuki Fukutake^{1,2} (Department of Laboratory Medicine, Tokyo Medical University, Tokyo, Japan¹, Department of Molecular Genetics of Coagulation Disorders, Tokyo Medical University²)

Introduction: The cross-mixing test (CMT) is important in distinguishing congenital coagulation factor deficiency, coagulation factor inhibitor (CFI) including acquired hemophilia (AH), and lupus anticoagulant (LA) positivity in cases of prolonged aPTT. However, some confusions may occur in interpreting the results of this test because it is not well standardized and relies on visual information. In a case with a confusion on LA by a result of CMT, a result of rotational thromboelastometry (ROTEM) test suggested denying AH. Case: A man in his 30s developed cervical spondylosis, and his preoperative exam indicated prolonged aPTT. CMT was judged as CFI and both anti-phospholipid antibody and FVIII inhibitor were detected, while FVIII and FIX activity was 25% and 33%, respectively, in a former hospital. After his referring to our hospital, his CMT showed LA-positive and other results were consistent with the previous test. Therefore, he was suggested LA-positive. However, a precise surgical planning with exclusion of AH was necessary for safety in conditions with CMT inconsistency between facilities, and we performed ROTEM in NATEM mode. Consequently, his blood showed clotting ability comparable or more with normal controls, and we decided to perform surgery as a case without AH. Discussion: We have to be cautious to utilize the results which may vary between facilities like this case, because neither aPTT nor CMT are standardized. Conclusion: In this LA-positive case with different CMT results among facilities, the result indicating exclusion of AH was obtained by ROTEM.

PS3-28-6 High titer of factor V inhibitor presenting with pseudo-deficiency of multiple coagulation factors

OMizuki Asako, Fuka Mima, Ryota Minami, Hitomi Matsunaga, Shuji Ueda (Hyogo Prefectural Nishinomiya Hospital, Nishinomiya, Japan)

A diagnosis of factor V inhibitor is usually confirmed by measuring factor V activity and the inhibitor titer, which are determined using a clotting assay and the Bethesda assay. Here we present a patient with acquired factor V inhibitor who showed a decrease in the activity of multiple coagulation factors because of a very high factor V inhibitor titer. A 72-year-old Japanese woman was referred to our hospital with sepsis and urinary tract infection due to *Klebsiella pneumoniae*. She had a history of chronic kidney disease (CKD) due to hypertensive nephrosclerosis. She responded well to antibiotic therapy but routine coagulation tests revealed progressive prolongation of APTT and PT. Activity of factors XII, XI, IX, and VIII involved in the intrinsic coagulation pathway was undetectable, and factor VII activity (extrinsic pathway) was decreased to 20%. Factors X, V, and II (common coagulation pathway) were also markedly decreased, with factor V being undetectable. On the other hand, factor XIII activity was normal. We thought that a high titer of factor V inhibitor presumably led to marked inhibition of factor V activity in the specific factor-deficient plasma used in coagulation factor activity assays based on the APTT or PT clotting assay, resulting in false low values of coagulation activity. We re-examined coagulation factor activity using several dilutions of the patient's plasma and confirmed that the high factor V inhibitor titer had caused an apparent decrease of multiple coagulation factor activities.

資料 8. 研究班ホームページ(HP)

「自己免疫性出血症治療の『均てん化』のための実態調査と『総合的』診療指針の作成」研究班(略称『均てん化』研究班)

2019/05/28 13:06

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

自己免疫性出血症治療の『均てん化』のための実態調査と『総合的』診療指針の作成 研究班
(略称『均てん化』研究班)

[トップページ](#)

研究者代表

一瀬白帝

山形大学(医学部)

名誉教授

「均てん化」研究班について



「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ます。研究班が対象とする「自己免疫性出血病XIII/13(AiF13D)、自己免疫性von Willebrand病(AiVWF)、後天性血友病A(AiF8D)、自己免疫性第V/5因子欠乏症(AiF5D)、自己免疫性第X/10因子欠乏症(AiF10D)」は難病4要素を満たしており、超高齢社会となった我が国では症例数が増加しつつあります。

既にAiF13D、AiF8D、AiVWF、AiF5Dは調査を実施、継続しており、患者公的支援の「公平性」という点からもAiF10Dを新たな対象疾患として全国調査し、診断基準を作成して指定難病288に追加申請したいと願っています。

288-1 自己免疫性出血病XIII/13(AiF13D)

- ・厚生労働省ホームページ「指定難病ページ」より概要をご覧ください。
通し番号83、告示番号288、^①自己免疫性後天性凝固因子欠乏症より【概要、診断基準等】、【臨床調査個人票】をご覧ください。
- ・日本血栓止血学会ホームページより、[診断ガイド](#) [PDF]、[診療ガイド](#) [PDF]をご覧ください。

288-2 自己免疫性出血病VIII/8(AiF8D)

- ・厚生労働省ホームページ「指定難病ページ」より概要をご覧ください。
通し番号83、告示番号288、^②自己免疫性後天性凝固因子欠乏症より【概要、診断基準等】、【臨床調査個人票】をご覧ください。
- ・日本血栓止血学会ホームページより、[診療ガイド](#) [PDF]をご覧ください。

288-3 自己免疫性von Willebrand病(AiVWF)

- ・厚生労働省ホームページ「指定難病ページ」より概要をご覧ください。
通し番号83、告示番号288、^③自己免疫性後天性凝固因子欠乏症より【概要、診断基準等】、【臨床調査個人票】をご覧ください。

288-4 自己免疫性第V/5因子欠乏症(AiF5D)

- ・厚生労働省ホームページ「指定難病ページ」より概要をご覧ください。
通し番号83、告示番号288、^④自己免疫性後天性凝固因子欠乏症より【概要、診断基準等】、【臨床調査個人票】をご覧ください。

未指定 自己免疫性第X/10因子欠乏症(AiF10D)

<http://square.umin.ac.jp/kintenka/overview.html>

1 / 2 ページ



研究を効率的かつ効果的に推進するため、領域内の主な疾病を網羅する班構成にして、全国的に組織的な研究を推進する体制を整備しています。1) 研究代表者1名(一瀬班長); 班研究全体を総轄。2) 研究分担者10名; 全国調査の実施(今田班員)、各疾患の確定診断; AiF13D(惣宇利、尾崎班員); AiF8D(家子、橋口班員); AiVWFD(小川、横山班員); AiF5DとAiF10D(和田、朝倉、森兼班員)。3) 研究協力者43名; 症例の発掘、疫学統計専門家: 山形大学 佐藤秀則助教、レジストリ専門家: 自治医科大学 牧野伸子准教授など。

お問い合わせ



山形大学大学院医学系研究科 公衆衛生学・衛生学講座内

厚労科研「均てん化」班(一瀬代表) 事務局

矢作美和

〒990-9585 山形市飯田西二丁目2番2号

FAX: 023-628-5280

E-mail: bunbyo_mws.id.yamagata-u.ac.jp (を"@ "に変えてご使用下さい。)

資料 9. 第 1 回班会議プログラム

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

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

平成30年度 第1回班会議 プログラム

日時: 平成30年 7月 8日(日) 13:00~17:00

場所: キャンパス・イノベーションセンター リエゾンコーナー501AB
(東京都港区芝浦3-3-6)

12:45~13:00 受付

13:00~17:00

- 1) 29年度の事業報告(まとめ)
 - ・ 29年度報告書
 - ・ 指定難病 288
概要など
臨床調査個人票 288-1 AH13
臨床調査個人票 288-2 AHA
臨床調査個人票 288-3 AVWD
臨床調査個人票 288-4 AF5D
- 2) 30年度の実施計画(全体)
 - ・ 30年度事前評価結果(30年度採択可否)
 - ・ 30年度交付申請書
 - ・ 交付決定通知書(予定)
 - ・ 調査活動
 - 説明文書
 - 倫理審査関係書類
 - 出血評価票(JBAT)
 - 調査票と臨床経過表
 - 実験的精密検査用検体
 - SRL 統一特別委託検査の検査項目
 - 提供の記録
 - 提供の届出書
 - ・ 社会広報活動
 - 原因不明の出血!(リーフレット)
- 3) 4月12日意見交換会(検体検査について)
 - 議事次第
 - アンケート
 - とりまとめ
- 4) 6月8日全体説明会
(難病プラットフォームについて)
議事次第
- 5) 30年度の実施計画(研究分担者)
 - XIII/13 因子抗体症例
 - ・ 惣宇利 正善 先生(山形大学医学部)
 - ・ 尾崎 司 先生(山形大学医学部)

V/5 と AFX/10D 因子抗体症例

- ・ 森兼 啓太 先生 (山形大学医学部)*
- ・ 和田 英夫 先生 (三重大学)
- ・ 朝倉 英策 先生 (金沢大学)

von Willebrand 因子抗体症例

- ・ 横山 智哉子 先生 (山形大学工学部)
- ・ 小川 孔幸 先生 (群馬大学)*

VIII/8 因子抗体症例

- ・ 家子 正裕 先生 (北海道医療大学)
- ・ 橋口 照人 先生 (鹿児島大学)

6) 今後の予定

- ・ 年間スケジュール
- ・ 事務手続の流れ

9)今後の予定	
・年間スケジュール	資料 8
・平成 30 年度報告書の準備	
依頼文書(平成 29 年度メール本文)	資料 9-1
実績報告書(平成 29 年度様式 A6)	資料 9-2
研究報告書(平成 29 年度様式 A8)	資料 9-3
総括報告書	資料 9-4
(平成 29 年度データベース登録用)	
総合研究報告書	資料 9-5
(平成 27-29 年度様式 A10)	
総合研究報告書	資料 9-6
(平成 27-29 年度データベース登録用)	

10)その他



A high titer of acquired factor V inhibitor in a hemodialysis patient who developed arterial thrombosis

Hina Ogawa¹ · Masayoshi Souri^{2,3,5} · Kazunori Kanouchi^{2,4} · Tsukasa Osaki^{2,3,5} · Rie Ohkubo¹ · Tomoko Kawanishi¹ · Sachiko Wakai¹ · Keita Morikane^{2,4} · Akitada Ichinose^{2,3}

Received: 3 February 2018 / Revised: 12 November 2018 / Accepted: 13 November 2018
© The Japanese Society of Hematology 2018

Abstract

An 87-year-old man with diabetes mellitus was admitted to control recurrent bleeding from hemodialysis puncture sites. He was a smoker and had been diagnosed with arteriosclerosis obliterans. His PT and APTT were markedly prolonged, and all coagulation factors were markedly decreased (factor V [FV] activity < 1%) or below the measurement threshold, with the exception of fibrinogen and factor XIII. Neither PT nor APTT were corrected upon mixing with normal plasma. A high titer of FV inhibitor was found at 415 BU/mL, and anti-FV autoantibody was detected by both immunoblot assay and ELISA. Prednisolone administration and plasma exchange partially improved prolonged PT and APTT and decreased the FV inhibitor level. Five months later, he manifested symptoms of severe ischemia in both legs. Angiography revealed diffuse stenosis downstream of both common iliac arteries. Endovascular therapy was repeated four times, the prednisolone dose was reduced, and low-dose antiplatelet therapy was initiated. After the final successful endovascular therapy, arterial thrombosis was detected using ultrasound and angiography. Aspiration thrombectomy and thrombolytic therapy failed to achieve recanalization, and necrosis of the legs worsened. Despite the severe coagulation abnormalities, vascular interventions should have been performed with regular-dose antiplatelet therapy, as the patient exhibited multiple risk factors for atherothrombosis.

Keywords Anti-factor V autoantibody · Bleeding/hemorrhage · Thrombosis · False multiple factor deficiencies · False multiple factor inhibitors

Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s12185-018-2561-9>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Akitada Ichinose
aichinos@med.id.yamagata-u.ac.jp

¹ Department of Nephrology, Ohkubo Hospital, Tokyo, Japan

² Japanese Collaborative Research Group on Autoimmune Coagulation Factor Deficiencies (JCRG supported by the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare), Yamagata, Japan

³ Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine, 2-2-2 Iida-Nishi, Yamagata 990-9585, Japan

⁴ Department of Clinical Laboratory Medicine, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan

⁵ Present Address: Department of Public Health, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan

Introduction

'Acquired hemophilia' is a category of rare autoimmune diseases characterized by 'the presence of autoantibodies directed against clotting factors [1]'. The incidence of the most frequently acquired hemophilia, acquired hemophilia A (AHA) due to anti-factor VIII (FVIII) inhibitors, has been estimated at 1.5 cases per one million population per year [2]. Fewer cases of acquired factor V (FV) inhibitor (AFV-I) or autoimmune-acquired FV deficiency due to anti-FV antibodies (so to speak, acquired parahemophilia) have been reported; their incidences are estimated at 0.09–0.29 cases per million person-years [3, 4]. AFV-I is likely under-recognized [5], as its clinical manifestations range from asymptomatic laboratory abnormalities to fatal exsanguination, or even to thromboembolic events [6]; however, most patients with AFV-I will exhibit some bleeding symptoms [3–6]. Historically, AFV-I has often developed in patients treated with bovine thrombin and is occasionally observed on an



A discrepancy between prothrombin time and Normotest (Hepaplastintest) results is useful for diagnosis of acquired factor V inhibitors

Yasuko Kadohira¹ · Shinya Yamada¹ · Tomoe Hayashi¹ · Eriko Morishita¹ · Hidesaku Asakura^{1,2} · Akitada Ichinose^{2,3}Received: 18 January 2018 / Revised: 27 March 2018 / Accepted: 28 March 2018 / Published online: 2 April 2018
© The Japanese Society of Hematology 2018

Abstract

Acquired coagulation factor inhibitors are rare. Among them, coagulation factor V (FV) inhibitor is particularly uncommon and presents with variable clinical manifestations. Certain acquired FV inhibitor patients have only mild bleeding or, in select cases, no symptoms at all, leading to spontaneous recovery. Others have life-threatening bleeding that requires medical attention. Thus, a prompt decision regarding diagnosis and clinical intervention is crucial for such patients. In five acquired FV inhibitor cases treated in our facility, each patient had a malignancy as an underlying disease and all unexpectedly showed prolongation of both prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT). They all also displayed a discrepancy between PT and Normotest (Hepaplastintest, HPT) results. All but one patient experienced no bleeding at the time of diagnosis and achieved spontaneous recovery in 1–3 weeks. The patient with bleeding symptoms received plasma exchanges and a platelet transfusion. Useful markers in diagnosing the presence of an acquired FV inhibitor were a sudden prolongation of PT and APTT, and a discrepancy between the PT/APTT and HPT assays. Spontaneous recovery can be expected for patients with only minor bleeding.

Keywords Acquired factor V inhibitors · Normotest (Hepaplastintest) · Cross-mixing test · Diagnosis

Introduction

Acquired inhibitors to coagulation factors are rare. In particular, the occurrence of an acquired FV inhibitor is exceptionally infrequent in clinical medicine. Since this disorder was first reported in 1955, approximately 200 cases have been documented as of 2016 [1, 2]. A study conducted in Japan indicated that its incidence (one case per 50 million population per year) is one-fiftieth of that of acquired hemophilia A [3]. However, we will likely learn that the actual incidence of an acquired FV inhibitor is higher than this,

once our understanding and diagnostic accuracy of this disease are improved as well as acquired hemophilia A [4]. In fact, according to an investigation by the Health and Labour Science Research “Healthcare Equalization” Study Group, approximately 120 cases were confirmed in Japan alone (as of December 2017; Ichinose, unpublished data). The clinical presentation of patients with an acquired FV inhibitor is highly variable. Certain patients are asymptomatic or have only mild bleeding symptoms, leading to spontaneous recovery. Conversely, others present with life-threatening bleeding and require medical care, such as hemostatic treatment and immunosuppressive therapy. Thus, it is of utmost importance to make a timely decision regarding diagnosis and appropriate clinical interventions for patients with an acquired FV inhibitor.

When prolongation of both PT and APTT is suddenly observed in patients with a suspected acquired FV inhibitor, hematologists normally consider a potential reduction in the activity of any of the factors (X, V, II, and fibrinogen) involved in the common coagulation pathway, irrespective of the presence or absence of bleeding symptoms. Hence, the activities of these coagulation factors are examined first.

✉ Yasuko Kadohira
y.kadohira@staff.kanazawa-u.ac.jp

¹ Department of Hematology, Kanazawa University Hospital, 13-1 Takaramachi, Kanazawa, Ishikawa 920-8641, Japan

² Japanese Collaborative Research Group on Autoimmune Haemorrhaphilia Supported by the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare, Yamagata, Japan

³ Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School, Yamagata, Japan

資料 13. AiF10D 診断基準案

自己免疫性後天性凝固第 X/10 因子 (F10) 欠乏症の診断基準 (案)

Definite、Probable を対象とする。

A . 症状等

- (1) 最近発症した持続性あるいは再発性の出血症状がある。
- (2) 遺伝性 F10 欠乏症の家族歴がない。
- (3) 出血症状の既往がない。特に過去の止血負荷 (外傷、手術、抜歯、分娩など) に伴った異常出血もない。
- (4) 抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与がない。

B . 検査所見

1 . 凝固一般検査で PT と APTT が延長しており、特異的検査で F10 関連のパラメーターの異常がある (通常は F10 活性、F10 抗原量が基準値の 50% 以下) 。

- (1) F10 活性 (F10:C) : 必ず著しく低下
- (2) F10 抗原量 (F10:Ag) : 通常は著しく低下
- (3) F10 比活性 (活性 / 抗原量) : 通常は著しく低下

2 . 確定診断用検査

- (1) PT および APTT 交差混合試験でインヒビター型である。

症例の血漿と健常対照の血漿を 5 段階に希釈混合して、37 ° C で 2 時間加温してから PT および APTT を測定する。下向きに凸であれば「欠乏型」でインヒビター陰性、上向きに凸であれば「インヒビター型」で陽性と判定する。なお、抗リン脂質抗体症候群のループスアンチコアグラントでは、混合直後に PT および APTT を測定しても凝固時間の延長が認められるので (即時型阻害)、鑑別に有用である。

- (2) F10 インヒビター (凝固抑制物質) が存在する。

力価測定 : 一定量の健常対照血漿に様々に段階希釈した症例の血漿を混合して、2 時間 37 ° C で加温してから残存 F10 活性を測定する (ベセスダ法) 。

- (3) 抗 F10 自己抗体* が存在する。

非阻害性抗体は、主に結合試験 (イムノプロット法、ELISA 法、イムノクロマト法など) を用いて免疫学的に検出される。F10 インヒビター、すなわち中和型抗 F10 自己抗体も、免疫学的方法で検出され、微量に残存する抗 F10 自己抗体も鋭敏に検出することが可能なので、病勢、免疫抑制療法の効果、寛解の判定や経過観察に有用である。

* : 出血症状を生じない抗 F10 自己抗体保有症例も存在することが予想されるので、A - (1) と B - 1 のないものは検査対象に含めない。

C . 鑑別診断

遺伝性 F10 欠乏症、全ての二次性 F10 欠乏症 (播種性血管内凝固症候群 (DIC)、AL アミロ

イドーシスなど) (遺伝性) 第Ⅴ/Ⅴ因子(F5)欠乏症、自己免疫性後天性 F5 欠乏症、全ての二次性 F5 欠乏症、(遺伝性) プロトロンビン欠乏症、自己免疫性後天性プロトロンビン欠乏症、全ての二次性プロトロンビン欠乏症、自己免疫性後天性 F13 欠乏症、抗リン脂質抗体症候群などを除外する。

< 診断のカテゴリリー >

Definite : A の全て + B 1 および B 2 - (3) を満たし、C を除外したもの

Probable : A の全て + B 1 + B 2 - (1) または B 2 - (2) を満たし、C を除外したもの

Possible : A の全て + B 1 を満たすもの

< 参考所見 >

1 . 一般的血液凝固検査

(1) 出血時間 : 通常は正常

(2) PT および APTT : 必ず延長

(3) 血小板数 : 通常は正常

2 . その他の検査

A . 症状等を認めた際に、ループスアンチコアグラントが陽性あるいは測定不能の場合は、抗 CL・ 2GPI 抗体や抗カルジオリピン IgG の測定および交差混合試験で、F10 インヒビターが原因の偽陽性である可能性を除外すると良い。

第 50 回東北支部総会

会 期：2018 年 7 月 21 日
会 場：山形大学医学部内 医学交流会館
総会長：森兼 啓太(山形大学医学部附属病院検査部)

特別講演

▷第 50 回東北支部総会 特別講演◁

自己免疫性凝固因子欠乏症における検査医学の意義

一 瀬 白 帝*

**The Significance of Laboratory Medicine in the Diagnosis and Management of
Autoimmune Coagulation Factor Deficiencies**

*Akitada ICHINOSE, MD, PhD**

Recently, the number of patients with autoimmune acquired coagulation factor deficiency (AiCFD) due to anti-coagulation factor autoantibodies has been on the rise in Japan. Autoantibodies can be generated against any coagulation factor. There are several types of anti-coagulation factor autoantibodies: 1) the neutralising type binds to functional regions of a coagulation factor to inhibit its functional activities (inhibitor type); 2) the non-neutralising type binds to non-functional regions of a coagulation factor and enhances its clearance from circulation (hyper-clearance type); 3) the combination of types 1) and 2) inhibits the functions of a coagulation factor and promotes its rapid clearance. Other types of autoantibodies bind to non-functional regions of a coagulation factor to have little, if any, effect on its properties; another type may alter the function of a clotting protein.

Although clinical manifestations of AiCFD range from asymptomatic laboratory abnormalities to fatal exsanguination, or even to thromboembolic events, most patients with AiCFD exhibit some bleeding symptoms.

Because of severe on-going hemorrhages and anemia, most patients are administered large amounts of the coagulation factors they are deficient in. Because of the rarity of this disease, there is no standardized therapeutic modality for antibody eradication. Most patients receive corticosteroid as a first-line immunosuppressive medicine, but some of them become treatment-resistant or develop recurrence despite having once achieved remission.

The major symptoms of AiCFD are various types of bleeding and are not specific to individual diseases. Accordingly, laboratory tests for AiCFD are essential for its early diagnosis, selection of appropriate treatment, and assessment of the therapy's efficacy. Especially, measurements of anti-coagulation factor autoantibodies

*山形大学(医学部)名誉教授(〒990-8636 山形県山形市飯田西2-2-2 山形大学医学部公衆衛生学講座内「均てん化」研究棟事務局)
山形県立栄養大学大学院研究科長、厚生労働省「後天性出血病診療の『均てん化』(略称)」研究棟代表

Complete remission in a bleeding patient with idiopathic autoimmune factor X deficiency caused by non-neutralizing anti-factor X autoantibody

1 | INTRODUCTION

Coagulation factor X/F10 (F10) is a vitamin K-dependent protease precursor. F10 functions in the common pathway of the clotting cascade, and its severe deficiency, whether inherited or acquired, leads to variable bleeding symptoms.¹ Isolated acquired F10 deficiency (AcF10D) is an uncommon coagulation disorder; about 10% of cases with amyloid light chain amyloidosis develop AcF10D, probably due to F10 absorption by amyloid fibrils.² In contrast, non-amyloidosis-related AcF10D is quite rare and is associated with various disorders/conditions in the limited number of patient reports. Among them, few patients demonstrated the presence of autoantibodies against F10, termed immune-mediated AcF10D or autoimmune F10 deficiency (AiF10D).³

Autoantibodies can be generated against any coagulation factor.³ The following are the types of anti-coagulation factor autoantibodies: (a) the neutralizing type binds the functional regions of a coagulation factor to inhibit its functional activities; (b) the non-neutralizing type binds the non-functional regions of a coagulation factor and enhances its clearance from circulation (hyper-clearance); and (c) the combination of types (a) and (b) inhibits the functions of a coagulation factor and promotes its rapid clearance. Other types of autoantibodies bind the non-functional regions of a coagulation factor to have little, if any, effect on its properties; another type may alter the function of a clotting protein.

Here, we present a case of AiF10D caused by a non-neutralizing anti-F10 autoantibody in bleeding patient.

2 | CASE REPORT

An 89-year-old Japanese woman with no history of bleeding presented to our hospital with haematuria 4 days before hospitalization. Her urinalysis showed occult blood 3+ and neutrophils 3+; thus, she was administered sulfamethoxazole-trimethoprim (400/80 mg \times 4/d) for 5 days for suspected acute bacterial cystitis.

She was previously treated by a local physician for diabetes, dyslipidaemia and Alzheimer's disease for 18 years. At our hospital, she was diagnosed with adult Still disease about 3 years prior when her coagulation test findings were normal (prothrombin

time [PT] 13.8 seconds [reference range 10.1-12.7 seconds] and activated partial thromboplastin time [APTT] 33.5 seconds [reference range 24.0-37.7 seconds]). At that time, an abdominal aortic aneurysm was identified, and she was taking aspirin (100 mg/d) thereafter.

The patient presented to our emergency room because of genital bleeding, haematuria, fever and vomiting. Physical examination revealed anaemic palpebral conjunctiva, intraoral bleeding, subcutaneous haemorrhage on the bilateral upper extremities and blood clots around the vagina. She was given ceftriaxone sodium hydrate (1 g \times 2/d) intravenously for suspected bacterial cystitis for 7 days.

Laboratory findings on hospital admission (day-1), including abdominal and pelvic computed tomography (CT), revealed haematomas in the left perirenal and pararenal spaces, and in subcutaneous tissue of the left buttock. A routine haematological examination revealed anaemia (haemoglobin [Hb] 8.8 g/dL). Her PT and APTT were markedly prolonged (>100 and 103.2 seconds, respectively). Cross-mixing tests by PT and APTT showed downward concave patterns before and after 2 hours incubation at 37°C, indicating a factor deficiency (Figure S1).

Individual coagulation factor assays revealed FII/2, FV/5, FVII/7 and FIX/9 activities within normal ranges (Table S1). However, the F10 activity was <1%. A cross-mixing test of F10 activity showed a straight pattern (data not shown), indicating F10 deficiency rather than its inhibition. A Bethesda assay was also negative for F10 inhibitor.

Fibrinogen and CRP levels were high probably because of bacterial cystitis, while FDP and D-dimer levels were slightly increased, likely due to her excessive multiple bleedings. Although lupus anticoagulant (LA) assayed by diluted Russell's viper venom test was immeasurable (not clottable <300 seconds), she was negative for anticardiolipin immunoglobulin G (IgG) and anti-cardiolipin (CL)- β_2 GP-I antibody. Her LA became measurable and was negative 53 days after admission (day-53).

Immunological studies, including rheumatoid factor, antinuclear antibody and free light chain κ / λ ratio, as well as immune-electrophoretic patterns of both urine and serum, were normal. Bone marrow aspiration and biopsy revealed neither haematopoietic malignancy nor amyloidosis. Abdominal and pelvic contrast-enhanced CT did not detect malignancy on day-43.