

資料集

資料A. アンケート往復ハガキ

資料B. 全国アンケート調査の内訳

資料C. アンケート用紙

資料D. 報告症例のまとめ

資料E. 統一特別委託検査リスト改訂版

資料F. ファイルメーカー入力ページ

資料G. リーフレットを配布した関連学会

資料H. 臨床血液(一瀬 白帝) 表紙

資料I. 日本医師会雑誌(一瀬 白帝) 始頁

資料J. 日本血栓止血学会誌(惣宇利正善) 抄録 0-084

資料K. 第1回班会議プログラム

資料L. 第2回班会議プログラム

資料M. Haemophilia (Yamada S 5) 表紙

資料N. Int J Hematol (Suzuki K 5) 表紙

資料O. Am J Case Rep (Kageyama Y 5) 表紙

資料P. Clin Appl Thromb Hemost (Matsumoto T 5) 表紙

資料Q. Monoclon Antib Immunodiagn Immunother (Yokoyama C 5) 表紙

次ページ以降に資料等を添付した。

資料A. アンケート往復ハガキ

郵便往復はがき（往信）



宛先シール

日常生活に該当する症例に遭遇された場合は、遠慮なくご相談ください
〒990-9585 山形市飯田西二丁目二番二号
山形大学医学部 公衆衛生学・衛生学講座内
「均てん化」研究班 事務局
FAX: (023) 628-5280
E-mail: bunbyo@mws.id.yamatgata-u.ac.jp

お願い：このアンケートは、他科に回さず、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 2019/10/1

※ 自己免疫性出血病XIII/13、後天性血友病、自己免疫性薬V/5因子欠乏症(インヒビター)、自己免疫性薬X/10因子欠乏症、後天性フォン・ヴィレブランド(VW)症候群、後天性 α_2 プラスミンインヒビター(α_2 PI)欠乏症、後天性プラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1 (PAI-1)欠乏症など

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)を診察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。)

施設名()
診療科名()
記入者名()
メールアドレスあるいは連絡先()

「ある」と回答された方のみ後日詳しいアンケート(二次調査)を送付いたします。
ご協力ありがとうございました。
11月1日(金)までに返送してください。



郵便往復はがき（返信）

9 9 0 - 9 7 9 0

令和元年10月吉日

血液内科、循環器内科、
皮膚科、整形外科、救急部 の先生方

出血性後天性凝固異常症のアンケートへのご協力と検体提供のお願い

拝啓

晩秋の候、先生方におかれましては益々御健勝のことと存じます。さて、早速ですが、原因不明の重篤な出血を呈する症例が増えつつあることから、私共は厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）「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（略称：均てん化）」研究班の調査研究（5年目）を実施中です。

そこで、皆様がここ約1年間（平成30年10月以降）に、「出血性後天性凝固異常症」疑いの症例を診察されたご経験についてお尋ねします。主に後天性の第V/5因子、第X/10因子、第XIII/13因子、第VIII/8因子、von Willebrand因子、 α_2 プラスミンインヒビター、プラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1などの欠乏症を対象とします。

返信用ハガキのご回答を令和元年11月1日(金)までに、ご返送ください。

本疾患の実態を調べ、迅速に確定診断する方法を改良するために不可欠な調査ですので、ご協力くださいますよう、くれぐれもよろしくお願い申し上げます。なお、本調査活動の成果は、厚生省指定難病への追加や診断基準の改訂として活かされております。

[平成27年7月1日施行の指定難病（新規・更新）URL
<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000079293.html>
告示番号288：自己免疫性後天性凝固因子欠乏症]

厚生労働科学研究費補助金「均てん化」研究班代表 一瀬 白希 拝

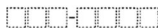
差出有効期間
2019年11月
30日まで
(切手不要)

(受取人)

山形市飯田西二丁目二番二号
山形大学医学部
公衆衛生学・衛生学講座内

「均てん化」研究班 事務局 行

返送者住所



資料B. 全国アンケート調査の内訳

令和元年度 出血性後天性凝固異常症についての全国アンケート

送付先		R19送付件数	有効送付数	回答数	回答率 = 回答件数 / (送付数 - 返送件数) x100	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	96	96	18	18.8	1	0	18	0
	整形外科	97	97	24	24.7	0	0	23	0
	救急部	41	41	4	9.8	0	0	4	0
	皮膚科	80	79	25	31.6	0	0	25	1
国立病院	循環器内科	78	78	21	26.9	0	0	21	0
	整形外科	68	67	22	32.8	0	0	21	1
	救急部	22	22	5	22.7	0	0	5	0
	皮膚科	56	56	22	39.3	1	0	21	0
大学病院	循環器内科	121	121	28	23.1	2	0	27	0
	整形外科	121	121	38	31.4	1	0	36	0
	救急部	113	113	23	20.4	1	0	22	0
	皮膚科	118	118	53	44.9	0	0	53	0
赤十字病院	循環器内科	82	82	13	15.9	0	0	13	0
	整形外科	76	76	25	32.9	0	0	25	0
	救急部	27	27	5	18.5	1	0	4	0
	皮膚科	66	66	29	43.9	0	0	29	0
個人		560	545	128	23.5	15	0	114	15
主治医		97	93	38	40.9	14	0	21	4
研究班		41	41	15	36.6	6	0	9	0
合計		1,960	1,939	536	27.6	42	0	491	21

症例数

循環器内科		377	377	80	21.2	3	0	79	0
整形外科		362	361	109	30.2	1	0	105	1
救急部		203	203	37	18.2	2	0	35	0
皮膚科		320	319	129	40.4	1	0	128	1
個人		560	545	128	23.5	15	0	114	15
主治医		97	93	38	40.9	14	0	21	4
有所見報告者(重複を除く)		41	41	15	36.6	6	0	9	0
合計		1,960	1,939	536	27.6	42	0	491	21

資料C. アンケート用紙

お願い：このアンケートは、他科に回さず、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

2019/11/2

※ 自己免疫性出血病 XIII/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・ウィレブラント(VW)症候群、後天性 α_2 プラスミンインヒビター(α_2 PI)欠乏症、
後天性プラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1(PAI-1)欠乏症など

施設名(コビペ) 診療科名(コビペ) 記入者名(コビペ) 通算番号()
メールアドレスあるいは連絡先(コビペ)

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)を診察されたことがありますか？

有 ない

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 13 因子(F13)、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。あるいは長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 (2000年 月 日)	活性値 (%)	抗原量 (%)
b. () 因子	測定年月日 (2000年 月 日)	活性値 (%)	抗原量 (%)
c. () 因子	測定年月日 (2000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. 2000年 月 日	F13 活性 (%)	F13 抗原量 (%)	
b. 2000年 月 日	F13-B 抗原量 ()	F13 インヒビター (無 ・ 有 ; 力価)	U/mL
c. 2000年 月 日	F10 活性 (%)	F10 インヒビター (無 ・ 有 ; 力価)	U/mL
d. 2000年 月 日	F8 活性 (%)	F8 インヒビター (無 ・ 有 ; 力価)	U/mL
e. 2000年 月 日	F5 活性 (%)	F5 インヒビター (無 ・ 有 ; 力価)	U/mL
f. 2000年 月 日	Fibrinogen 量 (mg/dL)	測定方法 ()	
g. 2000年 月 日	α_2 PI 活性 (%)	α_2 PI 抗原量 (% ; μ g/mL)	
h. 2000年 月 日	FDP (μ g/mL)		
i. 2000年 月 日	D-dimer (μ g/mL)		
j. 2000年 月 日	PIC* (μ g/mL)	*プラスミン・ α_2 PI 複合体	
k. 2000年 月 日	総 PAI-1 抗原量 (ng/mL)		
l. 2000年 月 日	VW 因子活性 (%)	VW 因子抗原量 (% ; μ g/mL)	
m. 2000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 (あるいは長四角で囲む)。

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様出血などの出血の性状・特徴、創傷治癒の異常(遅延、異常肉芽等)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 (あるいは長四角で囲む)。

薬剤 [a.血液製剤(名前)、b.免疫抑制薬(名前)、c.抗線溶薬(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2日(月)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

17	ある	女 36才 基礎疾患 (無)		測定した	a. 第13凝固因子 2018年4月22日 活性値 (32%)	出血部位(1) (a. 腹腔) 出血の誘因 (b. 手術)	2019年4月17日に腹式両側開腹腫瘍切除術を施行しました。術前のHb 12.3でして、術後に止血し手術を終了しました。4月18日術後1日目Hb 10.5、4月19日術後2日目Hb 9.3と低下傾向を示し、同日の経腸超音波検査では腸管周囲に血腫形成が認められました。4月20日術後3日目Hb 8.3と低下傾向を示し、同日の腹部CT検査でも腸管周囲に血腫形成が認められ、4月22日術後5日目Hb 8.3と低下傾向を示しました。同日の第13凝固因子活性値は32% (検査会社はBML)でした。左側の第13凝固因子活性値は32% (検査会社はBML)でした。右側の第13凝固因子活性値は32%と正常傾向を認めました。このためファイロミニPの投与はありせんとして、第13凝固因子欠乏を認めました。第13凝固因子は止血のため消費性に低下したのかどうかは不明でした。また5月8日術後22日目の第13凝固因子活性値は68%で、6月13日術後約2か月後の第13凝固因子活性値は70%でした。本例の様に手術後より再出血を認めることには注意し、重症出血の程度をお願ひ申し余す。この結果をご査収の程宜しくお願い申し上げます。
18	ある	男 58才 基礎疾患 (無)		測定した	a. 第8因子 2018年11月20日 活性値 (9%) b. 第13凝固因子 2018年11月20日 F8インヒビター (有; 力価 1 U/mL) (281mg/dL) h. 2018年11月20日 FDR (2.5ug/mL)	薬剤の使用期間 (4.1年間) 効果・予後 (c. 治療中)	2015年10月発症の後天性血小板減少の再発です。
19	ある	女 20才 基礎疾患 (無)		測定した	a. VW因子 2018年2月5日 活性値 (30%) b. 抗原量 (27%) c. 2018年2月5日 Fibrinogen量 (208mg/dL) l. 2018年2月5日 VW因子活性 (30%) m. VW因子抗原量 (27%ug/mL)	出血部位(1) (a. 皮下)	VWマルチマーマー解析は正常でした。血液型O型。
20	ある	男 83才 基礎疾患 (有: 2型糖尿病)	2018年7月20日 出血時間 (2分00秒)	測定した	a. 第8因子 2018年7月20日 活性値 (1%未満) b. F8インヒビター (有; 力価 232U/mL) c. 2018年7月20日 VW因子活性 (201%以上) m. 2018年7月20日 (無: 1.1単位)	出血部位(1) (a. 皮下, b. 筋肉内) 出血部位(2) (b. 痔瘻, c. 上肢)	薬剤 [b. 免疫抑制薬 (名前 フレドニゾン)] 効果・予後 (b. 因子の値が正常化した, c. 治療中)
21	ある	男 74才 (有: COPD, 狭心症, 心房細動, 総胆管結石, 胆管炎一治癒)		測定した	a. 2018年11月20日 F10活性 (希釈直線性なし) b. 2018年11月20日 F8活性 (希釈直線性なし) c. 2018年10月25日 F5活性 (<3%) d. F5インヒビター (有; 力価 12 U/mL) e. 2018年10月25日 Fibrinogen量 (300mg/dL) f. 測定法 (CIT法) (希釈直線性) g. 2018年10月25日 FDP (2.5ug/mL) h. 2018年10月25日 D-dimer (0.50ug/mL) i. 2018年10月25日 ループレックスアジコアグロント (方法名: dRVVT) (凝固せず算出不能)	出血部位(1) (a. その他, 菌肉) 出血の誘因 (有: b. 手術; 痔瘻)	処置 (b. その他, 圧迫) 効果・予後 (a. 止血が得られた)
22	ある	男 65才 基礎疾患 (有: 糖尿病, 肺動脈炎, 糖尿病)		測定した	a. VW因子 2018年11月29日 活性値 (6%) b. F8因子 2018年11月29日 活性値 (63%)	出血部位(1) (a. 皮下) 出血部位(2) (a. 下肢, b. 痔瘻, c. 上肢) 出血の誘因 (無)	薬剤 [b. 免疫抑制薬 (名前 フレドニゾン)] 効果・予後 (b. 因子の値が正常化した, c. 治療中) 現在 (10mg/日) 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)

23	ある	女 37才 基礎疾患(無)	測定した	<p>a. 13因子 20年9月5日 活性値(76%) 抗原量(70%)</p> <p>b. 13因子 20年7月24日 抗原量(57.3%)</p> <p>a. 20年9月5日 F13活性(76%) F8因子活性(70%) F8インヒビター(無)</p> <p>b. 20年9月5日 F8活性(70%) F5インヒビター(無)</p> <p>c. 20年9月5日 F5活性(73%) F5インヒビター(無)</p> <p>d. 20年9月5日 Fibrinogen量(345mg/dL) 測定方法(ロビンペン法)</p> <p>e. 20年9月5日 α2PI活性(128%)</p> <p>f. 20年9月5日 FDP (2.2ug/mL)</p> <p>g. 20年9月5日 D-dimer(0.29ug/mL)</p> <p>h. 20年9月5日 PIC*(0.5ug/mL) *プラスミン・α2PI複合体</p> <p>i. 20年9月5日 総PAI-1抗原量(13ng/mL)</p> <p>j. 20年9月5日 VW因子活性(59%) VW因子抗原量(79ug/mL)</p> <p>k. 20年9月5日 ルーパスアネオアグラント(Cofactin, dRVVT) (無)</p>	<p>a. 20年9月5日 F13活性(76%) F8因子活性(70%) F8インヒビター(無)</p> <p>b. 20年9月5日 F8活性(70%) F5インヒビター(無)</p> <p>c. 20年9月5日 F5活性(73%) F5インヒビター(無)</p> <p>d. 20年9月5日 Fibrinogen量(345mg/dL) 測定方法(ロビンペン法)</p> <p>e. 20年9月5日 α2PI活性(128%)</p> <p>f. 20年9月5日 FDP (2.2ug/mL)</p> <p>g. 20年9月5日 D-dimer(0.29ug/mL)</p> <p>h. 20年9月5日 PIC*(0.5ug/mL) *プラスミン・α2PI複合体</p> <p>i. 20年9月5日 総PAI-1抗原量(13ng/mL)</p> <p>j. 20年9月5日 VW因子活性(59%) VW因子抗原量(79ug/mL)</p> <p>k. 20年9月5日 ルーパスアネオアグラント(Cofactin, dRVVT) (無)</p>	<p>出血部位① (a.皮下、b.筋肉内) 出血の誘因 (有、b.手術) その他、発出血、ワーキング様出血などの出血の症状・特徴、創傷、出血の経過(経過、手術除勢等)など、出血部位(出血部位からの出血、血腫で緊急手術)</p>	<p>薬剤[s.血液製剤(名前:ファイロガミンP)] 薬剤の使用期間 (e.その他:2日) 効果・予後 (a.止血が得られた)</p>	<p>薬剤[s.血液製剤(名前:ファイロガミンP)] 薬剤の使用期間 (e.その他:2日) 効果・予後 (a.止血が得られた)</p>
24	ある	男 84歳 基礎疾患(有:疾患名 脳梗塞)	測定した	<p>a. 8因子 2019年6月20日 活性値(3%)</p> <p>b. 8因子 2019年7月23日 活性値(4%)</p> <p>c. 8因子 2019年9月6日 活性値(78%)</p> <p>a. 2019年6月20日 F13活性(67%)</p> <p>b. 20年9月5日 F8活性(3%) F8インヒビター(有:力価 24U/mL)</p> <p>c. 20年9月5日 F5活性(92%)</p> <p>d. 20年9月5日 Fibrinogen量(302.7mg/dL)</p> <p>e. 20年9月5日 FDP (4.1ug/mL)</p> <p>f. 20年9月5日 PIC*(0.3ug/mL) *プラスミン・α2PI複合体</p> <p>g. 20年9月5日 VW因子活性(22%)</p> <p>h. 20年9月5日 (無)</p>	<p>a. 2019年6月20日 F13活性(67%)</p> <p>b. 20年9月5日 F8活性(3%) F8インヒビター(有:力価 24U/mL)</p> <p>c. 20年9月5日 F5活性(92%)</p> <p>d. 20年9月5日 Fibrinogen量(302.7mg/dL)</p> <p>e. 20年9月5日 FDP (4.1ug/mL)</p> <p>f. 20年9月5日 PIC*(0.3ug/mL) *プラスミン・α2PI複合体</p> <p>g. 20年9月5日 VW因子活性(22%)</p> <p>h. 20年9月5日 (無)</p>	<p>出血部位① (a.皮下、b.筋肉内) 出血の誘因 (a.外傷、b.体幹、c.その他:経口薬、d.妊娠/分娩) 出血の経過 (a.外傷、b.経口薬) 出血の誘因 (無 d.妊娠/分娩) 流産6月後</p>	<p>薬剤[s.血液製剤(名前:ハイクロロゲン)、b.免疫抑制薬(名前:プレドニソン)] 薬剤の使用期間 (a.1ヶ月、PSLは長期投与中) 効果・予後 (a.止血が得られた)</p>	<p>薬剤[s.血液製剤(名前:ハイクロロゲン)、b.免疫抑制薬(名前:プレドニソン)] 薬剤の使用期間 (a.1ヶ月、PSLは長期投与中) 効果・予後 (a.止血が得られた)</p>
25	ある	女 20才 基礎疾患(有:疾患名 流産)	測定した	<p>a. 8因子 2019年12月30日 活性値(3%)</p> <p>b. 8因子 2019年1月22日 活性値(20%)</p> <p>c. 8因子 2019年4月2日 活性値(75%)</p> <p>a. 2019年12月30日 F13活性(88%)</p> <p>b. 20年9月5日 F8活性(1%) F8インヒビター(有:力価 67U/mL)</p> <p>c. 20年9月5日 F5活性(40%)</p> <p>d. 20年9月5日 Fibrinogen量(322.5mg/dL)</p> <p>e. 20年9月5日 FDP (<0.5ug/mL)</p> <p>f. 20年9月5日 VW因子活性(90%)</p> <p>g. 20年9月5日 (無)</p>	<p>a. 2019年12月30日 F13活性(88%)</p> <p>b. 20年9月5日 F8活性(1%) F8インヒビター(有:力価 67U/mL)</p> <p>c. 20年9月5日 F5活性(40%)</p> <p>d. 20年9月5日 Fibrinogen量(322.5mg/dL)</p> <p>e. 20年9月5日 FDP (<0.5ug/mL)</p> <p>f. 20年9月5日 VW因子活性(90%)</p> <p>g. 20年9月5日 (無)</p>	<p>出血部位① (a.皮下) 出血の誘因 (b.手術:流産) その他、発出血、ワーキング様出血などの出血の症状・特徴、創傷、出血の経過(経過、手術除勢等)など、出血部位(出血部位からの出血、血腫で緊急手術) 日に再出血、同様のイベントを繰り返している。</p>	<p>薬剤[s.血液製剤(名前:ハイクロロゲン)、b.免疫抑制薬(名前:プレドニソン)] 薬剤の使用期間 (a.1ヶ月、PSLは長期投与中) 効果・予後 (a.止血が得られた)</p>	<p>薬剤[s.血液製剤(名前:ハイクロロゲン)、b.免疫抑制薬(名前:プレドニソン)] 薬剤の使用期間 (a.1ヶ月、PSLは長期投与中) 効果・予後 (a.止血が得られた)</p>
26	ある	女 75才 基礎疾患(有:LPL欠損症)	測定した	<p>a. PAI-1因子 2019年2月5日 活性値(密度以下%) 抗原量(密度以下%)</p> <p>b. 2019年2月5日 Fibrinogen量(282mg/dL)</p> <p>c. 2019年2月5日 α2PI活性(48.4%)</p> <p>d. 2019年2月5日 FDP(15.6ug/mL)</p> <p>e. 2019年2月5日 D-dimer (0.1ug/mL)</p> <p>f. 2019年2月5日 総PAI-1抗原量(<10ng/mL)</p> <p>g. 2019年2月5日 VW因子活性(>201%ug/mL)</p>	<p>a. 2019年2月5日 F13活性(102%)</p> <p>b. 2019年2月5日 Fibrinogen量(282mg/dL)</p> <p>c. 2019年2月5日 α2PI活性(48.4%)</p> <p>d. 2019年2月5日 FDP(15.6ug/mL)</p> <p>e. 2019年2月5日 D-dimer (0.1ug/mL)</p> <p>f. 2019年2月5日 総PAI-1抗原量(<10ng/mL)</p> <p>g. 2019年2月5日 VW因子活性(>201%ug/mL)</p>	<p>出血部位① (f.その他:流産後出血) 出血の誘因 (a.手術:流産) その他、発出血、ワーキング様出血などの出血の症状・特徴、創傷、出血の経過(経過、手術除勢等)など、出血部位(出血部位からの出血、血腫で緊急手術) 日に再出血、同様のイベントを繰り返している。</p>	<p>薬剤[s.血液製剤(名前:ハイクロロゲン)、b.免疫抑制薬(名前:プレドニソン)] 薬剤の使用期間 (a.1ヶ月、PSLは長期投与中) 効果・予後 (a.止血が得られた)</p>	<p>薬剤[s.血液製剤(名前:ハイクロロゲン)、b.免疫抑制薬(名前:プレドニソン)] 薬剤の使用期間 (a.1ヶ月、PSLは長期投与中) 効果・予後 (a.止血が得られた)</p>
27	ある	女 7才 基礎疾患(無)	測定した	<p>a. 2018年3月23日 F13活性(70%)</p> <p>b. 2018年3月23日 Fibrinogen量(327mg/dL)</p> <p>c. 2018年3月23日 α2PI活性(118%)</p> <p>d. 2018年3月23日 FDP(1.1ug/mL)</p> <p>e. 2018年3月23日 D-dimer (0.2ug/mL)</p> <p>f. 2018年3月23日 PIC*(1.4ug/mL) *プラスミン・α2PI複合体</p> <p>g. 2018年3月23日 総PAI-1抗原量(<10ng/mL)</p> <p>h. 2018年3月23日 VW因子活性(61%)</p>	<p>a. 2018年3月23日 F13活性(70%)</p> <p>b. 2018年3月23日 Fibrinogen量(327mg/dL)</p> <p>c. 2018年3月23日 α2PI活性(118%)</p> <p>d. 2018年3月23日 FDP(1.1ug/mL)</p> <p>e. 2018年3月23日 D-dimer (0.2ug/mL)</p> <p>f. 2018年3月23日 PIC*(1.4ug/mL) *プラスミン・α2PI複合体</p> <p>g. 2018年3月23日 総PAI-1抗原量(<10ng/mL)</p> <p>h. 2018年3月23日 VW因子活性(61%)</p>	<p>出血部位① (f.その他:関節) 出血の誘因 (有、a.その他:運動) 出血の経過 (有、a.その他:運動)</p>	<p>薬剤[s.抗凝薬(名前:ワーファリン)] 薬剤の使用期間 (e.その他:継続して内服)</p>	<p>薬剤[s.抗凝薬(名前:ワーファリン)] 薬剤の使用期間 (e.その他:継続して内服)</p>

資料 E. 統一特別委託検査リスト改訂版

14-返信用統一検査項目リスト_20191219.xlsx

2019/12/20 11:52

	↓入力箇所↓		備考
病院等名			
主治医名			
症例の匿名化暗号			
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・ウィルブランド因子抗原定量<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		+	
10-2. フォトグラフ			
13. プラスミノーゲン<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	
22. 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・ウィルブランド因子活性<患者>		60-170	
23. フォン・ウィルブランド因子活性<健常対照>		60-170	
(患者+健常)÷2	0		
27. 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	
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	
24. 凝固第V因子(F5)活性<健常対照>		70-135	
(患者+健常)÷2	0		
28. 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	
25. 凝固第VIII因子(F8)活性<健常対照>		60-150	
(患者+健常)÷2	0		
29. 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!		
21. 凝固第X因子(F10)活性<患者>		70-130	
26. 凝固第X因子(F10)活性<健常対照>		70-130	
(患者+健常)÷2	0		
30. 凝固第X因子(F10)活性<患者と健常対照の1:1混合>		70-130	
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!		
10. ルーブ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F. 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

送り主所属

送り主氏名

検体名

倫理審査 | 検体委託 | 検体受領 | 検査結果報告

承認年月日

タイトル

受付番号

研究期間開始 研究期間終了

同意取得日

新規検体

検体番号 - 対象疾患

送り主所属

送り主氏名

検体名

倫理審査 | 検体委託 | 検体受領 | 検査結果報告

委託日

委託先 担当者

血液 血液

新規検体

検体番号 - 対象疾患

送り主所属

送り主氏名

検体名

倫理審査 | 検体委託 | 検体受領 | 検査結果報告

受領日

検体種類 保存場所

管理責任者

新規検体

検体番号 - 対象疾患

送り主所属

送り主氏名

検体名

倫理審査 | 検体委託 | 検体受領 | 検査結果報告

検査実施日

検査実施者

AIF13D | AHA | AIVWD | AIF5D | AIF10D

検査項目 F13抗原量 検査方法

抗F13抗体

F13活性

S 段階文差適合試験

フィブリン原

その他

結果保管場所 BUNBYO-LAN PO

ファイル

資料 G. 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20回日本検査血液学会学術集会	200	R1/7/1
2	第51回日本動脈硬化学会総会・学術集会	200	R1/7/4
3	第51回日本臨床検査自動化学会大会	200	R1/9/26
4	第81回日本血液学会学術集会	200	R1/10/7
5	第61回日本小児血液・がん学会学術集会	200	R1/11/11
6	第66回日本臨床検査医学会学術集会	200	R1/11/15
		1,200	

特集

臨床医学 ―ゲノム医療の深化と今後の展望 2019 (血小板・凝固・線溶系疾患)―

自己免疫性後天性凝固因子欠乏症 ―診療の最前線―

一瀬 白帝^{1,2,3}

近年、抗凝固因子自己抗体が原因の自己免疫性凝固因子欠乏症の症例報告が増えつつある。自己抗体はどの凝固因子に対しても発生し、以下のタイプに分類される；1) 機能部位に対する抗体で活性を阻害する(インヒビター型)、2) 非機能部位に対する抗体で除去を促進する(クリアランス亢進型)、3) 両者の複合型。臨床症状は、無症候で臨床検査のみの異常から致死的な失血、逆に血栓症の合併まで、極めて多彩である。出血症状は各疾患に特異的ではないので、抗凝固因子自己抗体の検出を含む精密検査が、早期診断、治療法選択、治療効果判定などに不可欠である。重篤な出血に対しては、原則として欠乏している凝固因子を大量に補充する。希少疾患なので、抗体根絶療法の標準的治療法が確立されておらず、ほとんどの症例では免疫抑制療法の第一選択薬として副腎皮質ステロイドが投与されているが、治療抵抗性となったり、いったん寛解に達しても再燃する症例が少なくない。(臨床血液 60 (6) : 667~679, 2019)

Key words: Designated intractable disease, Autoimmune coagulopathy, Acquired bleeding disorder, Coagulation factor autoantibody

1. はじめに

止血機構を支える10種類以上の凝固因子に対する抗体が後天性に発生して(Fig. 1)、それまで出血傾向の家族歴や既往歴がなかった高齢者に「急に」出血症状が現れる。これが抗凝固因子自己抗体による自己免疫性後天性凝固因子欠乏症である(以下「後天性」は略する)。後述するように、ほとんど全ての凝固因子に対する自己抗体が発生しうる^{1,2)}。

突如として原因不明の出血症状が出始めるので、患者本人、その家族、診察した医師とも困惑することが多い。本疾患群に限らず凝固因子欠乏症の出血症状は通常は非特異的なので、病歴や臨床症状のみで診断することはできない。すなわち、凝固系スクリーニング検査と各凝固線溶因子測定、各凝固因子インヒビター/抗体の検出が、このような出血症の確定診断と的確な治療、さらに公的医療費助成認定にも不可欠である。

本稿では、長年にわたって筆者らが注力してきた「本疾患群の実態解明とその診療均てん化」への取り組みに

ついて紹介する。なお、昨年度末に研究班のホームページを作成して公開したので、是非ご覧いただきたい³⁾。

2. 厚生労働省(厚労)指定難病医療費助成制度

厚労省の定義では、「難病」とは「発病の機構が明らかでなく、かつ、治療方法が確立していない希少な疾病であって、当該疾病にかかることにより長期にわたり療養を必要とすることとなるもの」をいう⁴⁾。したがって、「稀少」、「原因不明」、「治療法未確立」、「長期困難継続」の4つが難病指定の要件であり、神経難病や遺伝性疾患がその性質上多く含まれている。なお、「指定難病」は、難病のうち「患者数が本邦において一定の人数(人口のおおむね0.1%程度)に達しないこと」と「客観的な診断基準(またはそれに準ずるもの)が確立していること」の要件を満たしているものを、患者の置かれている状況からみて良質かつ適切な医療の確保を図る必要性が高いものとして、厚生科学審議会の意見を聴いて厚生労働大臣が指定することになっている⁵⁾。

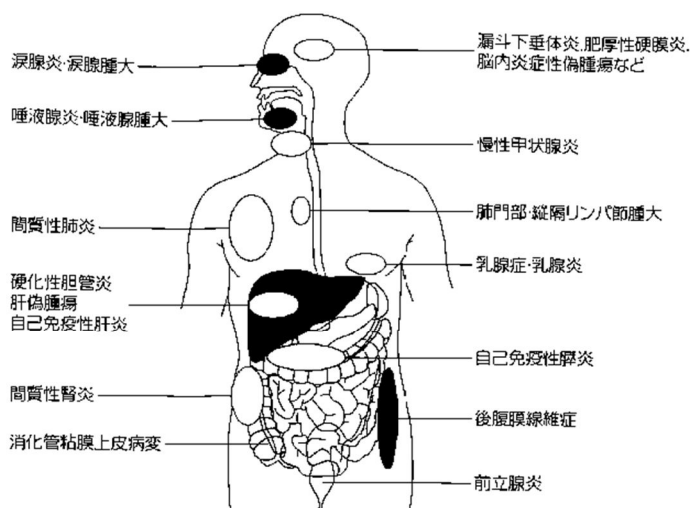
2014年に成立した「難病の患者に対する医療等に関する法律(平成26年度法律第五十号)(難病法)」の規定に基づいて⁶⁾、2015年1月1日より第1次実施分の110疾病が「厚生労働省指定難病医療費助成制度の対象疾病(指定難病)」となって公的医療費助成が開始され、半年後

¹山形大学(医学部)名誉教授

²山形県立米沢栄養生大学大学院研究科長/教授

³厚生労働省「後天性出血病診療の「均てん化」(略称)」研究班代表

資料 1. 日本医師会雑誌(一瀬 白帝) 始頁



IgG4 関連疾患の各臓器病変

(Okazaki K, et al: Recent advances in the concept and diagnosis of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *J Gastroenterol* 2011; 46: 277-288 より改変)

IgG4 陽性形質細胞数が 10 /HPF (high power field) を超える」とされているが、自己免疫性膵炎や IgG4 関連硬化性胆管炎などの生検により十分な組織の採取できない臓器病変では単に「10 /HPF を超える」とされている。一方、血清 IgG4 高値や病変部位への IgG4 陽性形質細胞浸潤は、しばしばアトピー性皮膚炎、天疱瘡、気管支喘息や多中心性キャスルマン病などの類似疾患でもみられること、また一部の悪性腫瘍でも稀に認められるため、疾患特徴的ではあるが特異的ではないことに留意することが重要である。

IgG4 関連疾患の申請における個人調査票で注意すべき点は、重症度分類の記載である。厚生労働省研究班により定義されている軽症とは治療介入不要例(寛解導入後を含む)である一方、中等症以上は要治療介入例であり、重症はステロイド抵抗性(維持療法中の再発・再燃を含む)で治療しても生命維持や QOL の低下をきたすような臓器機能障害を認めるか、外科的治療や緊急インターベンション治療を要するものとされている。治療介入を要する場合、初発と再発・再燃では重症度が異なることに留意して、詳細な臨床症状や臨床経過

を記載するように心がける必要がある。

IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究。

(岡崎和一)

16 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症

[指定難病 288]

自己抗体の出現によって血液凝固因子が後天的に著しく減少したり、その活性が著しく阻害されたりするために、止血栓ができにくくなったり、脆くなって簡単に壊れやすくなり、その結果、自然にあるいは軽い打撲などでさえ出血を起こす疾病である。2018 年 12 月現在、欠乏する凝固因子の種類により「自己免疫性後天性凝固第 XIII/13 因子(F13) 欠乏症 (AiF13D)」、「自己免疫性後天性凝固第 VIII/8 因子(F8) 欠乏症 (AiF8D)」、「自己免疫性後天性フォンウィルブランド因子(von Willebrand factor: VWF) 欠乏症 (AiVWFD)」、「自己免疫性後天性凝固第 V/5 因子(F5) 欠乏症 (AiF5D)」の 4 疾病が、厚生労働省指定難病 288-1、288-2、288-3、288-4 として公的医療費助成の対象となっている。

自己抗体によって凝固因子の活性が阻

個別の指定難病
—
免疫系

O-083 難治性自己免疫性第XIII/13因子欠乏症の一例

○野崎 華加¹, 北原 茉莉², 植木 俊充²,
中澤 英之³, 惣宇利正善⁴, 尾崎 司⁴,
一瀬 白帝⁴, 小林 光²

¹ 長野赤十字病院臨床研修センター

² 長野赤十字病院臨床研修センター血液内科

³ 信州大学医学部付属病院血液内科

⁴ 山形大学医学部分子病態学講座厚労科研「自己免疫性凝固因子欠乏症診療の均てん化(略称)」研究班

自己免疫性第XIII/13因子欠乏症は、後天的に第XIII因子に対する自己抗体が出現し第XIII因子活性が著しく低下することで出血症状を来す稀な疾患である。免疫抑制療法と止血療法を行うが死亡率30%と予後不良の致死性疾患とされる。今回、リツキシマブ(RIT)を含め4剤での治療を試みるもいずれも奏功しない難治例を経験したため報告する。

67歳、男性。X-1年9月に右下腿筋肉内血腫を発症したが自然軽快した。X年5月にも左大腿部血腫が出現したため受診し、反復する出血傾向に対し精査するも血小板数やPT, APTTは正常で再度経過観察された。その後、筋肉内血腫による貧血の進行を認め、第XIII因子活性が測定され5%と低値を示したため第XIII因子欠乏が疑われ当科紹介となった。当科の再検でも第XIII因子活性4%。第XIII因子抗原量35%と低値を示し、厚労科研「均てん化(略称)」研究班の実験的精密検査により、F13結合F13B抗原量検出不能、F13インヒビターパターン、抗F13A自己抗体陽性の所見から自己免疫性第XIII/13因子欠乏症Aa型と確定診断された。X年9月よりプレドニゾロン(PSL)1mg/kg/日で加療するも第XIII因子活性、抗原量の改善に乏しく10月からシクロフォスファミド(CY)100mg/日を追加した。11月に右大腿部血腫が出現し、CYを中止してシクロスポリンに変更するも改善しなかった。X+1年3月より信州大学倫理委員会の承認を得て同院でRITを合計4回投与するも無効であった。X+1年8月に再度、新規の左大腿部血腫と貧血の進行を認めたためフィプロガミンを併用しステロイドパルス療法を行い、血腫は改善したが、右大腿部筋肉内血腫は残存し一部石灰化を認め、右股関節屈曲制限が続いている。第XIII因子活性は3%未満、第XIII因子抗原量は19%と不変であり、抗F13A自己抗体はやや減少していたものの残存している。

自己免疫性第XIII/13因子欠乏症の第一選択薬はPSLが推奨されるが単独での奏効率は低く他の治療法は確立していない。本症はPSL単剤で奏功せず、CY、シクロスポリン、RITに対しても治療抵抗性を示した。アザチオプリンや免疫グロブリン製剤、血漿交換が奏効したとする報告もあるが、いずれも本邦では保険適応外である。本症のような難治例に対する治療法は未だ確立しておらず今後新たな治療法の開発が望まれる。

O-084 凝固第XIII因子の非酵素サブユニット認識抗体によるフィブリン架橋阻害

○惣宇利正善¹, 横山智哉子², 尾崎 司¹,
和田 秀穂³, 一瀬 白帝⁴

¹ 山形大学大学院医学系研究科公衆衛生学・衛生学

² 山形大学大学院理工学研究科バイオ化学工学

³ 川崎医科大学血液内科

⁴ 山形県立米沢栄養大学

タンパク質分子間の架橋反応によりフィブリンの安定化に働く凝固第XIII因子(FXIII)は、酵素本体であるAサブユニット(FXIII-A)二量体と、そのキャリアであるBサブユニット(FXIII-B)二量体とが結合した酵素前駆体として血中に存在する。非酵素サブユニットであるFXIII-Bについて、フィブリノゲンとの相互作用を介してFXIIIの活性化およびフィブリン架橋反応を促進することを我々はこれまでに見出している。本研究では、先天性FXIII-B欠乏症例に生じたFXIII-Bに対する同種抗体(allo-Abs)と、ラットを用いて産生した抗FXIII-Bモノクローナル抗体(mAbs)について、フィブリン架橋反応への影響を検証した。

先天性FXIII-B欠乏症例へのFXIII(血液由来A₂B₂製剤)の複数回投与により、抗FXIII-B allo-Abs量の上昇とともに、血漿におけるFXIII-A活性化ペプチドのトロンビンによる切断およびフィブリン架橋反応の強い阻害が認められた。FXIII-Bを構成する10個のスドドメインそれぞれと融合した分泌型ルシフェラーゼを患者血漿に加えてIgGを免疫沈降したところ、第2, 5, 7を除くスドドメインを持つルシフェラーゼが回収され、特に第1, 4, 8~10スドドメインに対するallo-Absの増加が確認された。一方、組換え体FXIII-Bをラットに免疫し、腸骨リンパ節法により得られた19クローンの抗FXIII-B mAbsのうち、第10スドドメインを認識するものについて、血漿中でのFXIII-A活性化ペプチドの切断およびフィブリン架橋反応の阻害を認めた。さらに、抗FXIII-B mAbsによるFXIII-A活性化ペプチド切断の阻害は、FXIII-Bおよびフィブリノゲン(フィブリン)に依存することが確認された。

以上の結果から、FXIII-Bのフィブリン架橋反応への寄与が改めて証明され、FXIII-Bの機能における第10スドドメインの重要性が再確認された。非酵素部位であるFXIII-Bに対する抗体がフィブリンの安定化を阻害しうるのは、先天性FXIII欠乏症におけるFXIIIの補充療法や自己免疫性FXIII欠乏症の病態の理解や診断において考慮すべきである。

資料K. 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

令和元年度 第1回班会議 プログラム

日時: 令和元年 6月16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) 挨拶	
	2) 難病プラットフォーム	
	説明スライド	資料 1-1
	平成 31 年度研究班・研究疾病対応リスト	資料 1-2
	3) 研究検査	
	厚労省からの10月の送付文	資料 2-1
	手順(山大)	資料 2-2
	ファイルメーカー文書の雛型(山大)	資料 2-3
	4) 評価と対策	
	成果申告書	資料 3-1
	中間評価	資料 3-2
	5) 研究成果報告書	
	成果報告書 web	資料 4-1
	総括報告書	資料 4-2
	分担報告書	資料 4-3
	6) 症例検討	
	主治医のスライド	資料 5
	7) 継続申請書	資料 6-1
	交付申請書	資料 6-2
	8) 今年度の計画と進捗状況	資料 7
	・ 今田 恒夫 先生 (山形大学医学部)	
	・ 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)	
	・ 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)	
	・ 横山 智哉子 先生 (山形大学工学部)	
	・ 小川 孔幸 先生 (群馬大学)	
	・ 家子 正裕 先生 (北海道医療大学)	
	・ 橋口 照人 先生 (鹿児島大学)	
	9) その他	
	指定難病患者データベースの データ提供依頼	資料 8
	10) 報告の手続きと日程	
	年間スケジュール	資料 9-1
	事務手続きの流れ	資料 9-2
	昨年度分の様式(例)	資料 9-3
	昨年度分の留意事項(例)	資料 9-4

資料L. 第2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

令和元年度 第2回班会議 プログラム

日時: 令和2年 2月16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)難病対策課担当者ご挨拶(国立保健医療科学院担当者ご挨拶:到着され次第適宜)	
	2)難病プラットフォーム(難プラ)の構築	
	難プラの概要	資料1-1、資料5-2
	個別相談	資料1-2
	入力項目	資料1-3、資料1-4
	難プラ参加経費	資料1-5
	追加予算申請	資料1-6
	3)今年度の成果	
	事務局	資料2-1、
	研究分担者	資料2-3
	4)来年度の研究計画	
	継続申請書	資料3
	経費の検討	
	(難プラ、グローバルRB, 班会議旅費、会場費、分担研究費など)	
	5)調査活動の課題・問題点と対策	
	診断基準の改訂:間接的抗体検査	
	改正医療法に基づく検体検査	資料4-1
	免疫学的検査の精度管理	資料4-2、資料4-3
	確定診断用検査の一般化	
	モデル医療機関	
	中央倫理審査	資料4-3
	ホームページの更新と維持	資料4-4
	その他	資料4-5
	6)困難症例検討	
	事務局	
	分担研究者	
	7)研究活動の評価	
	求められる成果	資料5-1
	平成29年度交付額確定通知書	資料5-3
	事前評価結果	資料5-4
	中間評価結果	資料5-5
	平成30年度交付額確定通知書	未着
	8)今後の予定	
	事務処理(特に経費処理)	資料5-2、資料6-1
	本研究事業の目的	
	年間スケジュール	資料6-2
	令和元年度報告書の準備	資料6-3
	依頼文書	資料6-4
	実績報告書	資料6-5
	研究報告書	資料6-6
	総括報告書	資料6-7
	9)その他	

The first reported case of acquired haemophilia A in which bleeding episodes were successfully treated via administration of a single-dose mixture of activated factor VIIa/X

Dear editor,

Around the world,

- recombinant activated factor VII (rFVIIa) and
- activated prothrombin complex concentrate (APCC)

are administered as bypass therapy to achieve haemostasis in patients with acquired haemophilia A.

That said,

- a mixture of activated factor VII (FVIIa) and factor X (FX) (FVIIa/FX) (FVIIa:FX = 1:10) can be used as a bypass agent for haemophilic patient with inhibitor including acquired haemophilia A as health insurance system in Japan since November 2014.

The haemostatic effect and safety of these 3 agents have not undergone comparative investigation among patients with acquired haemophilia A. Nevertheless, data from the European Acquired Hemophilia (EACH2) registry indicated that rFVIIa and APCC had roughly the same haemostatic effect in patients with acquired haemophilia A, with both proving extremely effective (93% each).¹ Data from the Surveillance des Auto antiCorps au cours de l'Hémophilie Acquis (SACHA) registry similarly indicated that these two agents were highly effective at achieving haemostasis (81% vs. 100%, respectively) in patients with acquired haemophilia A.² Although few previous studies have reported outcomes of administering FVIIa/FX, a mixture of the two agents was administered to control 5 bleeding episodes in three patients with acquired haemophilia A; these agents in combination proved effective at controlling three bleeding episodes in two patients.³ In these cases, FVIIa/FX was used as add-on therapy because rFVIIa was not effective, according to KM Biologics Corporation which is a dealer of FVIIa/FX. In clinical practice, FVIIa/FX is often administered as an 'alternative' when rFVIIa or APCC is ineffective at controlling bleeding episodes or as an 'add-on' when rFVIIa is ineffective at controlling bleeding episodes in patients with acquired haemophilia A. In the present case of acquired haemophilia A, we used FVIIa/FX from the 'initial' bleeding episode with patient's consent. In an apparent world first, because no report has seen in PubMed or MEDLINE, we successfully treated bleeding episodes following administration of a single dose of monotherapy. We report the results herein.

The patient was a Japanese man in his 60s. He was injured in a traffic accident and transported to the emergency department. On arrival, he weighed 40 kg. Haematoma was identified in the iliopsoas muscle, and anaemia was noted (haemoglobin [Hb], 5.6 g/dL). Coagulation testing revealed a prothrombin time (PT) of 11.9 s (reference range, 10.5–13.0 seconds), an activated partial thromboplastin time (APTT) of 130.0 seconds (reference range, 26.9–38.1 seconds), a fibrinogen level of 281 mg/dL (reference range, 200–400 mg/dL), a fibrin/fibrinogen degradation product level of 4.2 µg/mL (reference level, <5.0 µg/mL), a D-dimer level of 2.1 µg/mL (reference level, <1.0 µg/mL), an antithrombin level of 97%, a VWF antigen level of 152%, VWF activity of 174%, factor VIII activity <1% and a factor VIII inhibitor level of 11.0 Bethesda Units (BU)/mL. An APTT cross-mixing study revealed an inhibitor pattern, so acquired haemophilia A was diagnosed. Soon after diagnosis, the patient started taking prednisolone at 40 mg/day (1 mg/kg body weight), but no reduction in inhibitor titre or increase in factor VIII activity was noted with that drug alone. Rather, the drug caused an increase in the inhibitor titre. On day 61, the patient started taking cyclophosphamide at 50 mg/day as well. A reduction in the inhibitor titre and an increase in factor VIII activity were noted. Ultimately, the inhibitor titre remained at 1.0 BU/mL on and after day 129 (Figure 1).

Over the course of treatment, massive bleeds were noted in the latissimus dorsi on days 23, 31 and 63. In all 3 instances, bleeding corresponded to grade 3 bleeding on the World Health Organization Bleeding Scale.⁴ Changes in Hb levels are shown in Figure 1. In all three instances, sufficient haemostasis was achieved via a single dose of FVIIa/FX. The dose of activated factor VII was 75 µg/kg (recommended dose, 60–120 µg/kg). Bleeding was not noted for at least 1 week after administration of a single dose of FVIIa/FX. In addition, no significant increase was seen in FDP or thrombin-antithrombin complex concentrations (a coagulation activation marker), and no significant decrease was seen in platelet number and fibrinogen levels (Figure 2). There is no thrombosis or disseminated intravascular coagulation. DIC score from ISTH (International Society on Thrombosis and Haemostasis)⁵ was 'zero' both before and after administration of FVIIa/FX. These findings indicate that sufficient haemostasis was safely achieved via administration of a single dose of FVIIa/FX monotherapy.

A phase I trial has indicated that a shortened APTT and PT are sustained for at least 24 hours after administration of FVIIa/FX.⁶

CASE REPORT



Clinicopathological features of TAFRO syndrome complicated by acquired hemophilia A and development of cardiopulmonary arrest that were successfully treated with VA-ECMO and tocilizumab

Kei Suzuki^{1,2} · Takeshi Matsumoto¹ · Yoshiaki Iwashita² · Ken Ishikura² · Masaki Fujioka² · Hideo Wada³ · Naoyuki Katayama¹ · Hiroshi Imai²Received: 10 October 2018 / Revised: 16 January 2019 / Accepted: 17 January 2019 / Published online: 24 January 2019
© Japanese Society of Hematology 2019

Abstract

TAFRO syndrome and acquired hemophilia A (AHA) are rare, life-threatening diseases; however, the relationship between these two diseases is unknown. A 25-year-old man was transferred to our hospital because of bleeding tendency accompanied by multiple organ failure with generalized edema, massive pleural effusion, and ascites. He was diagnosed with AHA. Bypass therapy for hemostasis and cyclophosphamide with prednisolone to eradicate possible inhibitors were provided. However, he suffered from cardiopulmonary arrest. Veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation (VA-ECMO) was initiated as rescue therapy. His hemodynamic status stabilized and he was weaned from VA-ECMO in 1 week. We confirmed normal FVIII activity and disappearance of the inhibitor, and bypass therapy was discontinued. However, generalized edema with massive ascites, pleural effusion, and renal insufficiency persisted. Bone marrow biopsy showed reticulin fibrosis. These symptoms fulfilled the diagnostic criteria of TAFRO syndrome. He received tocilizumab (TCZ) and steroid was tapered off. After four cycles of TCZ, symptoms of TAFRO syndrome gradually improved. To the best of our knowledge, this is the first report of TAFRO syndrome accompanied by AHA with rescue by VA-ECMO. Additionally, AHA and TAFRO syndrome were well controlled by TCZ.

Keywords TAFRO syndrome · Acquired hemophilia A · Tocilizumab · Extracorporeal life support

Introduction

Thrombocytopenia, Anasarca, Fever, Reticulin Fibrosis, and Organomegaly (TAFRO) syndrome is a newly proposed systemic inflammatory disorder. This disorder manifests as thrombocytopenia, anasarca (pleural effusion/ascites and

systemic edema), fever, reticulin myelofibrosis, renal dysfunction, and organomegaly [1]. In 2015, the diagnostic criteria, disease severity classification, and treatment strategy for this syndrome were reported [2]. However, the pathophysiology of TAFRO syndrome is not fully understood.

Acquired hemophilia A (AHA) is a disease caused by acquired autoantibodies that inhibit coagulation factor VIII (FVIII) activity and it leads to severe hemorrhage. Although AHA is associated with malignancies, drug allergies, and autoimmune disease, the relationship between AHA and TAFRO syndrome has not been reported. We report the first case of TAFRO syndrome complicated by AHA, and the relationship of both diseases and the unique clinical course are discussed.

Kei Suzuki and Takeshi Matsumoto have contributed equally to this work.

✉ Kei Suzuki
keis@clin.medic.mie-u.ac.jp

¹ Department of Hematology and Oncology, Mie University Graduate School of Medicine, 2-174, Edobashi, Tsu, Mie 514-8507, Japan

² The Emergency and Critical Care Center, Mie University Hospital, 2-174, Edobashi, Tsu, Mie 514-8507, Japan

³ Department of Molecular and Laboratory Medicine, Mie University Graduate School of Medicine, 2-174, Edobashi, Tsu, Mie 514-8507, Japan



Received: 2019.03.11
Accepted: 2019.05.08
Published: 2019.07.15

e-ISSN 1941-5923
© Am J Case Rep, 2019; 20: 1022-1026
DOI: 10.12659/AJCR.916151

Life-Threatening Tongue and Retropharyngeal Hemorrhage in a Patient with Hemophilia A with Inhibitors

Authors' Contribution: ABCDEF 1 Yuki Kageyama
Study Design A ACDEF 2 Takeshi Matsumoto
Data Collection B CDE 1 Isao Tawara
Statistical Analysis C CDF 3 Hideo Wada
Data Interpretation D DE 1 Naoyuki Katayama
Manuscript Preparation E
Literature Search F
Funds Collection G

1 Department of Hematology and Oncology, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu, Mie, Japan
2 Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Mie University Hospital, Tsu, Mie, Japan
3 Department of Molecular and Laboratory Medicine, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu, Mie, Japan

Corresponding Author: Yuki Kageyama, e-mail: ykageyama@clin.medic.mie-u.ac.jp

Conflict of interest: H. Wada received speaking fees from Alexion and IL Japan, outside of the submitted work. N. Katayama received honoraria from Chugai Pharmaceutical and research support from Kyowa Hakko Kirin, Ono Pharmaceutical, Takeda Pharmaceutical, and Astellas Pharma, outside of the submitted work.

Patient: Male, 71
Final Diagnosis: Hemophilia A
Symptoms: Dysarthria • dysphagia • dyspnea
Medication: —
Clinical Procedure: Cricothyrotomy • tracheotomy
Specialty: Hematology

Objective: Unusual clinical course
Background: Massive tongue hemorrhage in patients with hemophilia is a medical emergency because it can lead to airway obstruction. However, managing bleeding in patients with inhibitors is more difficult than in patients without inhibitors. We report a case of life-threatening massive tongue and retropharyngeal hematoma in a patient with hemophilia A who had inhibitors.

Case Report: The patient was a 71-year-old man with severe hemophilia A with high-responding inhibitors. He was admitted to our hospital with dysarthria and dysphagia secondary to a massive tongue hematoma. Although bypassing therapy was started immediately after admission, he rapidly developed an airway obstruction and cardiopulmonary arrest secondary to suffocation. Cardiopulmonary resuscitation and surgical cricothyrotomy were performed, which restored his pulse and breathing. On day 5 of hospitalization, he underwent tracheotomy under inhibitor-neutralizing therapy, and we began emicizumab on day 19 of hospitalization to prevent further bleeding events. He recovered and was transferred to another hospital for rehabilitation on day 64 of hospitalization.

Conclusions: Because tongue hematomas progress dramatically within a few days, prompt airway maintenance by tracheotomy under appropriate hemostatic therapy must be considered. Furthermore, emicizumab induction after primary hemostasis prevents further bleeding. We suggest that initiating emicizumab therapy is a good choice to prevent further bleeding after critical bleeding events if the patient has not received the drug previously.

MeSH Keywords: Asphyxia • Cardiopulmonary Resuscitation • Heart Arrest • Hemophilia A • Tracheotomy

Full-text PDF: <https://www.amjcaserep.com/abstract/index/idArt/916151>

1577 — 2 21




1022

This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0)

Indexed in: [PMC] [PubMed] [Emerging Sources Citation Index (ESCI)] [Web of Science by Clarivate]

Comments to: An Evaluation of Hemostatic Abnormalities in Patients With Hemophilia by APTT Waveform, Peak Heights of APTT Waveform Are Useful for Diagnosing Hemophilia or Inhibitor

Clinical and Applied
Thrombosis/Hemostasis
Volume 25: 1-2
© The Author(s) 2019
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/1076029618824419
journals.sagepub.com/home/cat


Takeshi Matsumoto, MD, PhD¹, Hideo Wada, MD, PhD²✉,
Kohshi Ohishi, MD, PhD², Yoshiki Yamashita, MD, PhD³,
Makoto Ikejiri, PhD⁴, and Naoyuki Katayama, MD, PhD³

Keywords

APTT, waveform, inhibitor, hemophilia, lupus anticoagulant

Date received: 2 November 2018; revised: 30 November 2018; accepted: 10 December 2018.

The optical end point coagulation analyzers can visualize the clot reaction curve as the activated partial thromboplastin time (APTT) and an abnormal biphasic curve of APTT waveform have been reported to be associated with the early detection of disseminated intravascular coagulation.^{1,2} The ACL TOP analyzer (the Instrumentation Laboratory [IL], Bedford, Massachusetts) automatically calculates the absorbance data furthermore to display the first and second derivative curves (DCs) of APTT. The first and second DCs reflect the velocity and acceleration, respectively, throughout the clotting reaction.³ Evaluations for the first and second DCs in APTT waveform are reported to be useful for detecting any coagulation factor deficiency and coagulation inhibitor.⁴⁻⁶ Katayama et al recently reported that APTT waveform is useful for analysis in hemostatic abnormalities in hemophilia.⁷ The correlation with coagulation factor VIII (FVIII) activity was the highest in the height of second DC. The peak times of second and first DC were significantly longer, and the heights of first and

second DC were significantly low in hemophilia with inhibitor. However, ACL-TOP analyzer automatically modified the size of APTT waveform to see large waveform, and most of technicians and physicians cannot evaluate real size of APTT waveform, indicating that the differential diagnosis among hemophilia with and without inhibitor and lupus anticoagulant is difficult based on APTT waveform with automodification at a glance (Figure 1A, 2A, and 3A). The difference among above diseases is clear in APTT waveform without automodification (Figure 1B, 2B, and 3B). The height of both first and second DCs were low in hemophilia and significantly low in hemophilia with inhibitor, and only the peak of second DC was low in lupus anticoagulant. Although IL is now depending on previous biphasic waveform, IL should show true height of first and second DC correctly. The height of first and second DCs *without automatic modification* was more useful for the diagnosis of hemophilia with and without inhibitor than *the* biphasic waveform.

¹ Blood Transfusion Service and Cell Therapy, Mie University Hospital, Tsu, Japan

² Department of Molecular and Laboratory Medicine, Mie University Graduate School of Medicine, Mie, Japan

³ Department of Hematology and Oncology, Tsu, Mie, Japan

⁴ Central Laboratory, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu, Mie, Japan

Corresponding Author:

Hideo Wada, Department of Molecular and Laboratory Medicine, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu, Mie 514-8507, Japan.
Email: wadahide@clin.medic.mie-u.ac.jp



Creative Commons Non Commercial CC BY-NC: This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 License (<http://www.creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits non-commercial use, reproduction and distribution of the work without further permission provided the original work is attributed as specified on the SAGE and Open Access pages (<https://us.sagepub.com/en-us/nam/open-access-at-sage>).

Generation and Application of Rat Monoclonal Antibodies Specific for a Human Blood Coagulation Protein: von Willebrand Factor

Chikako Yokoyama,¹ Saki Ikeda,¹ Tsukasa Osaki,^{2,3,4} Masayoshi Souri,^{2,3,4} and Akitada Ichinose^{2,3}

von Willebrand factor (VWF) is a glycoprotein that plays a central role in the initiation of blood coagulation. VWF performs two important functions: it acts as a molecular bridge between platelets and as a carrier for coagulation factor VIII (FVIII). von Willebrand disease (VWD) and acquired von Willebrand syndrome (AVWS) are caused by the absence of and/or abnormality in VWF. The pathophysiology of VWD and AVWS is complex and, therefore, it is difficult to diagnose them by conducting the same laboratory tests in all patients. To develop useful monoclonal antibodies (mAbs) for the diagnosis of VWD and AVWS, rat mAbs against human VWF were generated. Immunoblotting analysis revealed that mAbs recognized the reduced and non-reduced VWF protein and endogenous VWF in normal human plasma. Furthermore, we developed a highly sensitive monoclonal antibody-based sandwich enzyme-linked immunosorbent assay technique. In conclusion, the development of VWF-specific mAbs would be useful in the diagnosis of VWD and AVWS.

Keywords: von Willebrand factor, monoclonal antibodies, blood coagulation protein

Introduction

VON WILLEBRAND FACTOR (VWF) is a large glycoprotein that circulates in plasma at a concentration of 5–10 µg/mL and plays a central role in the initiation of blood coagulation.^(1,2) VWF mediates platelet adhesion to the subendothelium during vascular injury. It is synthesized as a monomer of ~220 kDa containing multiple domains and secreted by endothelial cells and megakaryocytes.^(3–6) VWF translation product contains 2813 amino acids that consist of a 22-amino acid signal peptide, a 741-amino acid propeptide, and a mature subunit of 2050 amino acids.⁽⁷⁾ VWF is composed of multiple domains; some domains contribute to dimerization, whereas others mediate binding to various proteins. The C-terminal cysteine knot domain dimerizes VWF.^(8,9) Many interactions with VWF binding partners, including binding to platelet GPIb and collagen, are localized in the A domain.⁽¹⁰⁾ D' and D3 domains bind coagulation factor VIII (FVIII).⁽¹¹⁾ These interactions depend upon its location, the local microenvironment, and physiological or pathological cues.

Any deficiency and/or abnormality of VWF leads to increased bleeding tendency, and this disorder was named von

Willebrand disease (VWD).⁽¹²⁾ VWD is the most common bleeding disorder, with a prevalence in up to 1% of the population, and caused by inherited defects in the concentration, structure, or function of VWF.^(13,14) Mutations in VWF have been described that affect platelet binding, collagen binding, secretion, and synthesis; however, these do not necessarily lead to VWD. Therefore, knowing personal and family medical history is sufficient to make a diagnosis of VWD by laboratory testing.⁽¹⁵⁾ In addition, acquired von Willebrand syndrome (AVWS) is another disorder related to diseases, such as malignancies, hypothyroidism, cardiovascular diseases, and cardiac replacement devices,^(16,17) and occurs predominantly in older patients. The mechanism of an AVWS subtype involves the development of an anti-VWF antibody that can induce both a loss of function and increased clearance of VWF.⁽¹⁸⁾ However, the pathophysiology of VWD and AVWS is complex, and it is difficult to diagnose them by performing the same laboratory tests in all patients.

Therefore, the first aim of this investigation was to generate useful monoclonal antibodies (mAbs) for the diagnosis of VWD and AVWS. In this study, we report the generation and application of a series of three mAbs. These mAbs would be useful in immunoblotting, enzyme-linked immunosorbent

¹Department of Biochemical Engineering, Graduate School of Science and Engineering, Yamagata University, Yamagata, Japan.

²Japanese Collaborative Research Group on Autoimmune Coagulation Factor Deficiencies (JCRG), Yamagata, Japan.

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

⁴Department of Public Health and Hygiene, Yamagata University Graduate School of Medical Science, Yamagata, Japan.