

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28年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 一瀬 白帝

平成29（2017）年 3月

目 次

I.	研究班 班員名簿	-----	1
II.	総括研究報告	-----	2
	研究代表者	一瀬 白帝	
III.	分担研究報告		
	惣宇利正善	山形大学医学部 分子病態学 准教授	20
	尾崎 司	山形大学医学部 分子病態学 助教	23
	家子 正裕	北海道医療大学歯学部 内科学 教授	26
	橋口 照人	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 血管代謝病態解析学講座 教授	28
	松下 正	名古屋大学医学部附属病院 輸血部 教授	29
	小川 孔幸	群馬大学大学院医学系研究科 血液内科 助教	31
	浦野 哲盟	浜松医科大学 医生理学 教授	33
	岩城 孝行	浜松医科大学 薬理学 准教授	35
	和田 英夫	三重大学大学院医学系研究科 検査医学 准教授	37
IV.	研究成果の刊行に関する一覧表	-----	41
V.	参考資料	-----	44

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調査研究班

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	一瀬 白帝	山形大学医学部 分子病態学	教授
研究分担者	惣宇利 正善	山形大学医学部 分子病態学	准教授
	尾崎 司	山形大学医学部 分子病態学	助教
	家子 正裕	北海道医療大学歯学部 内科学	教授
	橋口 照人	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 血管代謝病態解析学	教授
	松下 正	名古屋大学医学部附属病院 輸血部	教授
	小川 孔幸	群馬大学大学院医学系研究科 生体統御内科(血液内科)	助教
	浦野 哲盟	浜松医科大学 医生理学	教授
	岩城 孝行	浜松医科大学 薬理学	准教授
	和田 英夫	三重大学大学院医学系研究科 検査医学	准教授
研究協力者	丸藤 哲	北海道大学病院 先進急性期医療センター(救急科)	教授
	玉井 佳子	弘前大学医学部附属病院 輸血部	講師
	伊藤 俊広	国立病院機構 仙台医療センター 血液内科	医長
	佐藤 秀則	山形大学医学部 メディカルサイエンス推進研究所	助教
	山本 正雅	奥羽大学薬学部 生化学分野	教授
	関 義信	新潟大学魚沼教育センター 血液内科	教授
	黒澤 秀光	獨協医科大学 小児科学	教授
	山本 晃士	埼玉医科大学総合医療センター 輸血細胞医療部	教授
	松浦 康弘	井上記念病院 内科	主任部長
	川杉 和夫	帝京大学医学部 内科学	教授
	矢富 裕	東京大学医学部附属病院 検査部	教授
	安本 篤史	東京大学医学部附属病院 検査部	特任助教
	花房 規男	東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター 血液浄化療法科	准教授
	小山 高敏	東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究所 先端血液検査学	准教授
	窓岩 清治	東京都済生会中央病院 臨床検査医学科	部長
	小島 稔	海老名総合病院 血液内科	医長
	石田 文宏	信州大学医学部保健学系病因・病態検査学	教授
	北島 勲	富山大学大学院医学薬学研究部 臨床分子病態検査学講座	教授
	朝倉 英策	金沢大学附属病院 高密度無菌治療部	准教授
	細野奈穂子	福井大学医学部附属病院 がん診療推進センター	助教
	毛利 博	藤枝市立総合病院	事業管理者、名誉院長
	小林 隆夫	浜松医療センター	院長
	江口 豊	滋賀医科大学 救急集中治療医学講座	教授
	神谷 悦功	国立病院機構 東名古屋病院 血液・腫瘍内科	医長
	杉浦 真弓	名古屋市立大学大学院医学研究科 産科婦人科	教授
	宮田 茂樹	国立循環器病研究センター 輸血管理室	医長
	柏木 浩和	大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科	講師
	池田 正孝	国立病院機構 大阪医療センター 外科	医長
	村田 幸平	市立吹田市民病院	副院長
	湯川 真生	近畿大学医学部奈良病院 がんセンター外科	教授
	日笠 聡	兵庫医科大学 血液内科	講師
	川野 宏樹	神戸大学医学部附属病院 血液内科	医員
	羽藤 高明	愛媛大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部	病院教授
	岡本 好司	北九州市立八幡病院 消化器・肝臓病センター	副院長兼 センター長
	岡村 孝	聖マリア病院 血液・腫瘍内科センター	センター長
	内場 光浩	熊本大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部	助教
	丸山 征郎	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 システム血栓制御学	特任教授

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

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

研究代表者 一瀬 白帝 山形大学医学部 教授

研究要旨

「後天性出血症」は誰でも罹患する可能性がある疾病であり、これまでは希少であったが、超高齢社会となった我が国では次第に症例数が増加している。特に「自己免疫性出血症」は難治性疾患であるため、本研究では、その総合的な診断基準・重症度分類、診療指針等の作成、改訂と確立などを目的として、全国調査活動を実施している。平成27年度は、4種類の凝固難病[自己免疫性出血病XIII/13（AH13）、自己免疫性 von Willebrand 病（AVWD）、後天性血友病A（AHA）、出血性後天性抗線溶因子欠乏症（HAAFFD）]を主な対象としたが、今年度は、途中から自己免疫性第V/5因子欠乏症（F5 インヒビター）を調査に追加した。

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

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

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

以上のように、本研究は極めて順調に進捗している。

研究分担者

惣宇利 正善
山形大学医学部 准教授
尾崎 司
山形大学医学部 助教

家子 正裕
北海道医療大学歯学部 教授
橋口 照人
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 教授
松下 正
名古屋大学医学部附属病院 教授
小川 孔幸

群馬大学大学院医学系研究科 助教
浦野 哲 盟
浜松医科大学 教授
岩 城 孝 行
浜松医科大学 准教授
和 田 英 夫
三重大学大学院医学系研究科 准教授

A. 研究目的

目的： 本事業は、自己免疫性出血症の症例を確定診断して実態を解明し、診断基準、重症度分類、診療ガイドライン等を作成、確立、改訂することが主な目的であり、その治療の均てん化を目指す。

必要性： 「後天性出血症」に含まれる疾患は、各凝固・抗線溶因子の非遺伝性の欠乏状態であり、活性や抗原量の低下という客観的な指標に基づく疾患概念が確立されている。主な対象とする「自己免疫性出血症 [自己免疫性出血病 XIII/13 (AH13)、後天性血友病 A (AHA)、自己免疫性 von Willebrand 病 (AVWD)、出血性後天性抗線溶因子欠乏症 (HAAFFD) など]」は以下の難病 4 要素を満たす； 1) 主に高齢者に発症し、「自己免疫寛容の破綻」が原因であると推定されるものの、全く「発病の機構が明らかでない」。 2) AH13 は我が国で推定約 1.5 人/1,000 万人、AHA は英国で 1.5 人/100 万人、AVWD は発症頻度不明の極めて「希少な疾病」である。 3) 症例が少ないため、系統的な介入的臨床研究が不可能であり、現在も「治療方法が確立していない」。 4) 完全寛解に到達するのに数ヶ月を要し、その後も再燃することが多い上、1 年以上経過しても寛解しない症例も多く、「長期の療養を必要とする」。誰でも罹患する可能性があり、世界に先駆けて超高齢社会となった我が国では次第に症例数が増加しつつある。ただし、平成 26 年度は新規申請が不採択となったため、全国調査活動が 1 年間停止となり、各凝固難病症例の報告数は激減した。

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

B. 研究方法

研究体制： 研究を効率的かつ効果的に推進するため、疾病ごとではなく一定の領域の研究者が組織的に研究を行う。領域内の主な疾病を網羅する班構成にして、組織的な研究を推進する体制を整備した。1) 研究代表者 1 名；班研究全体を総轄。 2) 研究分担者 9 名；各疾患の確定診断；AH13 (惣

宇利、尾崎班員)；AHA (家子、橋口班員)；AVWD (小川、松下班員)；HAAFFD (浦野、岩城、和田班員)。 3) 研究協力者 37 名 (疫学統計専門家；山形大学 佐藤秀則助教を含む)；凝固難病疑い症例の発掘。

研究計画：

基本デザイン： 3 年間対象疾患症例のデータを集積・分析し、そのエビデンスに基づいた全国共通の診断基準・重症度分類の作成や改正、総合的な診療指針の確立や改正及び普及等を行って臨床現場における医療の質の向上を実現させ、広報講演、ホームページでの公開などを通じて国民へ研究成果を還元する。最初の 2 年で、各出血病の診断基準、診療指針を作成、充実させ、3 年目の終りに統合するのが基本方針である。

日本版出血評価票 (JBAT) シート (参考資料 A)、出血重症度分類 (参考資料 B)、調査票 (参考資料 C)、検査結果などをまとめて、診療指針作成の基礎データとする。なお、症例相談と班員による個別研究の対象者の一部 (年間 100 例が目標) を含めて指針作成の参考とするが、鑑別と確定診断用の統一特別委託検査の実施症例 (受託研究会社と契約する 1 件当りの所要経費と交付される研究費全体のバランスを考慮して、平成 28 年度は 20 名程度) を選択した。

具体的な研究計画：

- 1) 広報活動：代表者が主管
リーフレット配布と学会 / 論文発表などで本症の周知を図り、報告書などを送付して調査活動の成果を広め、難病情報センターや日本血栓止血学会などの HP で無料公開する。
- 2) 全国症例調査：代表者が主管
毎年同一時期にアンケート用紙を送付して、1 年間相談がなかった凝固難病症例の発見に努める。
- 3) 臨床研究・調査：4 疾患群部門責任者が担当し、選別とまとめは代表者が主管
 - a) 症例相談の受付、全国アンケート調査からの症例追跡調査と JBAT によるスクリーニング
 - b) 統一特別委託検査 (計 26 項目に増加) の実施と解析
 - c) 実験的精密検査の実施
 - d) 一次基礎疾患別に、二次性欠乏の機序、要因のデータ収集と解析
 - e) 自己免疫性出血症のリスク因子のデータ収集と解析
 - f) 免疫抑制薬を用いた「ステップアップ療法」、「トップダウン療法」の追跡調査
 - g) 止血と寛解段階での治療効果の判定
 - h) 4 疾患の症例報告について定期的に文献検索を実施・継続し、データ集積

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

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

（倫理面への配慮）

本研究では、重篤な出血症状を呈する症例の検体を使用して、遺伝子多型を含む各種の検査やタンパク質化学的実験を行うので、27年度に山形大学医学部の倫理委員会の承認を得ており、各主治医が症例あるいはその家族から文書による同意を得る。精密検査、家族調査の段階で先天性凝固・抗線溶因子欠乏症であることが判明した場合も症例を放置せず、既存の施設、組織と連携して適切な医療が受けられる協力体制を形成する。なお、研究活動のルールの遵守を条件に調査活動の精密検査で得られたデータを症例の主治医に提供し、診療に活用することは妨げない。

倫理規定の遵守：新GCPの倫理規定（1997）と現行の倫理指針を遵守する。作成された統一研究計画書の内容に関し原則として各施設ごとで倫理委員会の承認を得る。倫理委員会のない施設は、山形大学のものを遵守して、倫理指針適合を徹底する。

臨床研究参加における任意性の確保：本臨床試験への自発的意志に基づき同意が得られた症例のみを対象とする。なお、研究過程の如何なる時点における離脱も許容され、そのことにより診療上不利を受ける事の無い旨明記する。

個人情報漏洩に対する防御：得られた情報は主治医が分類番号等を付して個人が特定されないように匿名化し、一意の者が厳重に管理する。

検体使用目的に関する制限：検体の売買や検体の本研究目的（診断、病態解析）以外の使用は、原則として行なわない（なお、研究計画書に記述した通り新しい検査方法の開発に使用する）。

個人情報秘匿の担保：本研究で得られた成果の取り扱いには個人情報保護法に準拠する。

情報開示義務：本研究で得られた情報は対象者が希望する場合、結果が得られているものについては知見解釈を含めて原則全面開示とする。

C. 研究結果

平成28年度の進捗状況と成果

多数の臨床症例を調査し、以下にまとめた通り各出血病毎の診断基準案、検査アルゴリズム案、診療指針案、JBAT、治療方法評価案などを作成、検証、改訂した。

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

2) AVWD を含む後天性 von Willebrand 症候群（AVWS）参照ガイド刊行、診断基準案策定、指定難病資料作成

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

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

I. 広報活動

本事業の開始にあたり、平成28年5月にリーフレットを作製して全国調査再開の通知と共に2130件に配布した（参考資料D、E）。また、7つの関連学会の学術集会にリーフレットを送付して配布を依頼した（表1）。また、業績欄に記述した通り、12編の原著、総説を出版し、33回の学会講演、研究会発表などを実施し、本研究の対象疾患の広報、周知活動に努めた。その結果、論文や講演で知ったという前書きのある、症例の主治医からのコンサルテーションが増加している。

なお、今年度は日本血栓止血学会 AH13 診断ガイド別刷をリーフレットとともに配布した。更に、来年度初めには AVWS 診療ガイド別冊を後述する日本血栓止血学会 AH13 診療ガイド別刷と共に全国に配布して、更に本出血症の周知に資する予定である。

II. 全国調査

平成28年10月に全国アンケート調査を実施し（参考資料F）2130件（38件返送）送付して459件（21.9%）の回答を得た。その内訳は、表2の通りで、循環器内科、整形外科、救急部、皮膚科などの診療科は約18~33%の回収率で、個人の血液内科医などの回収率は約15%であった。出血症状のある症例の回答は32例であったが、血液内科医から半数の16例で最多であった。

以上のように、合計32例の後天性出血症例が報告されたので、二次調査中である。なお、症例の詳細は表3に示した通りである。

III. 臨床症例研究

1) 事務局に直接相談があった症例の内、19例について統一特別委託検査（26項目；表4）や実験的精密検査を実施した（平成29年3月31日現在）。今後、診断基準や治療ガイドの作成に活用するための基礎データとして集積中である。

平成27年度後半から、新たに事務局でも免疫学的に抗FVIII/8抗体検出を開始し、今年度も継続して、AHAの診断と治療における抗FVIII/8抗体量測定の意義と有用性を検討中である。

各症例の調査票、JBATも症例の主治医から提出して頂いて、データを蓄積中である。

2) 分担研究については、コンサルテーションのあった出血症を中心に、研究分担者が後に記述す

る。ここでは研究施設別に要約のみ記した。

- A) 北海道医療大学；21名のAHA疑い症例と12名のループスアンチコアグラント(LA)症例で抗VIII/8自己抗体量を測定した結果、出血症状を伴うLA症例とAHA症例の鑑別診断やAHAの免疫抑制療法の効果判定に抗VIII/8自己抗体量が有用であることを指摘した。
- B) 山形大学；19名の自己免疫性出血症疑い症例の統一特別委託検査を実施し、イムノクロマト法で7例の検体で抗F13A抗体を検出した。18名のAH13疑い症例の抗XIII/13自己抗体検出検査を含む実験的精密検査を行って7例を新たに確定診断した。1名は先天性F13A欠乏症である可能性が高く、遺伝子解析を実施する予定である。1名のF5インヒビター症例の検体で抗FV/5抗体を検出し、自己免疫性第V/5因子欠乏症であることを確定診断した。無フィブリノゲン血症疑い症例の遺伝子解析を実施し、ホモ接合性の遺伝子変異を同定した。また、7名のAHA疑い症例の抗VIII/8自己抗体検出検査を実施し、AHA4名を新たに確定診断した。5名のAVWD疑い症例の内3症例の検体で抗VWF抗体を検出した。
- C) 群馬大学；今年度は、AH13 1名、AHA 2名、AVWS1名、F5インヒビター症例1名を登録した。なお、昨年度登録したAVWDの1例は免疫抑制療法で一旦寛解したものの再燃し、治療に難渋している。文献検索調査ではAVWS21例の内9例がAVWDであったという報告があり、より多くのAVWDが潜在している可能性が考えられた。
- D) 浜松医科大学；通常のELISA法よりも2桁鋭敏なAlphaLISA法を用いて4例で微量PAI-1抗原量を測定したが、PAI-1活性低下が出血傾向の原因であるとは判定されなかった。
- E) 名古屋大学；VWFインヒビター疑いの3例で治療効果評価のため、トロンビン生成試験を実施したところ、2例で治療によりFVIII/8活性は回復したもののトロンビン生成の改善は認められず、FVIII/8活性は実際の止血能を反映していない可能性が考えられた。
- F) 三重大学；出血症例88名でaPTT波形解析を実施した。血友病インヒビター症例では、著しい加速度高の低下を示し、診断に有用である可能性があることを指摘した。
- G) 鹿児島大学；aPTT延長12例の検体を交差混合試験で精査し、AHAを除外診断した。系統的に学会報告例などを検索し、2018年は国内だけで42名のAHA症例を確認した。

IV. 診断基準、診療ガイドなど

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

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

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

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

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

- 1)-3 .AH13 指定難病改訂

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

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

- 2)-1 .AVWS 参照ガイド刊行

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

- 2)-2 .AVWD 診断基準案策定・厚労省提出と厚労省指定難病採択

本研究は、最終段階で「総合的」診療指針を作成することを目標にしているため、AH13診断基準を適応して作成し、平成27年11月厚労省に提出していた研究班案に対して、平成28年9月に指定難病検討委員会から他の2凝固難病との統合を要請され、指定難病288自己免疫性後天性凝固因子欠乏症のうちの288-3自己免疫性後天性 von Willebrand 因子欠乏症(あるいはAVWD)とすることとなった。この修正案を厚労省に再提出し、指定難病検討委員会で審議され、最終的に決定された(参考資料K)。その後、

平成 29 年 4 月 1 日から公的医療費助成が開始されている。

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

3)-1. AHA 診療ガイドライン改訂への協力

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

3)-2. AHA 厚労省指定難病採択

本研究は、最終段階で「総合的」診療指針を作成することを目標にしているため、AH13 診断基準を適応して作成し、平成 27 年 11 月厚労省に提出していた研究班案に対して、平成 28 年 9 月に指定難病検討委員会から他の 2 凝固難病との統合を要請され、指定難病 288 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症のうちの 288-2 自己免疫性後天性第 VIII/8 因子欠乏症（あるいは AHA）とすることとなった。この修正案を厚労省に再提出し、指定難病検討委員会で審議され、最終的に決定された（参考資料 L）。その後、平成 29 年 4 月 1 日から公的医療費助成が開始されている。

D. 考察

1) AH13

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

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

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

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

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

2) AVWD

本研究の対象疾患の内でも、AVWD はその実態が不明な疾患の最たるものである。今年度は本疾患疑いの相談症例数が事務局で 1 例、名古屋大で 5 例であった。山形大学でも医学中央雑誌や PUBMED を利用して綿密に文献検索をして逐一精密に読解したところ、研究班の症例を含めると国内で合計 31 症例が確認された。今後も広報活動を推進して新規症例の発見とエビデンスの蓄積に努め、本疾患の実態を解明して、その診療の改善と均てん化に繋げる必要がある。

3) AHA

「AHA 疑い」症例のコンサルテーションや全国アンケート調査で同疾患症例が増えていることが、これまでの班研究で明らかになっている。鹿児島大学での検索結果では平成 28 年 1 年間で 42 例とされており、平成 27 年度のアンケート調査で回答のあった 33 名より増加しているが、本疾患は頻度が高いため、症例報告がされにくくなっていると推定されるので、実際にはこれよりも多い可能性がある。

なお、精査した AHA 症例の中には、免疫抑制薬の投与にも拘らず、遊離の中和型抗体が存続する例や、免疫複合体となっている抗体が残存する例もあることが判明した。そこで、これまでは、本研究の統一特別委託検査では FVIII/8 活性を指標にした機能的検査（FVIII/8 インヒビター測定）のみを診断に用いてきたが、平成 27 年度の後半からは事務局でも本疾患の原因である抗 VIII/8 自己抗体自体を測定することとしている。この試みにより、これまで自己抗体を測定してきた北海道医療大学、鹿児島大学のデータに加えて、より多くの基礎データを蓄積して、本疾患の実態調査と病態の理解を推進し、成果を臨床に迅速に還元して診療を改善することが可能になると期待される。

これらの活動の成果を総合して、最終的な目的である本疾患の「診断と治療の指針作成」のために活用する予定である。

4) HAAFFD（出血性後天性抗線溶因子欠乏症）

2009 年に全国調査を開始して以来、抗線溶因子自己抗体が検出された症例は皆無であり、偶然、先天性欠乏症例が発見されたのみなので、本研究の方針を見直す時期にある。そこで、統一特別委託検査の PAI-1 については以前から感度に疑問があることが指摘されていたので、今年度は「高感度 PAI-1 測定法」を開発した浜松医大の岩城博士に研究分担者として参加して頂き、本研究の弱点の一つを強化した。

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

我が国では本疾患の症例はほとんど発生していない可能性が高い。貴重な税金を使用する調査活動なので、来年度からは班研究の主な標的から一段ランクを下げざるを得ないであろう。ただし、26項目の検査リストには₂PIとともにPAI-1が含まれているので、今後もスクリーニング検査は残されることになる。

5) 自己免疫性第V/F5因子欠乏症(F5インヒビター)

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

6) その他:

27年度は、研究協力者の施設に予め「統一特別委託検査」の採血キットを配布して、必要に応じて使用して頂く体制を整備した。しかし、採血キットの一部に使用期限があり、途中で差し替えが必要で、作業の手間、時間、費用が発生することが判明した。これは、研究予算を確実に圧迫するので、28年度からは新規に症例が発生した時点で事務局に連絡して頂き、必要に応じて発送するシステムに変更した(経費節減のため平成27年末から実施した)。そのため、最初の相談から統一特別委託検査の結果が届くまでの時間が長くなってしまっているのが問題である。

E. 結論

今年度は、2つの凝固難病を新しく厚労省指定難病に追加するのみならず指定難病検討委員会の要請に応じて3疾患の統合を実現し、更に国際AH13基準を刊行するなど、国内外で班研究の成果を挙げることができた。研究体制、主治医ネットワークなども強化され、広報活動、全国調査、臨床症例研究、診療ガイドライン関係の各実施計画も、スムーズに且つ順調に進捗している。来年度も、当初の実施計画に従いつつも、F5インヒビターの調査を強化するなど臨機応変に修正を加えながら、最終目標を達成するために邁進する。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

山形大学分のみをまとめた。他の研究機関のもの、それぞれの分担研究報告書に記載した。

1. 論文発表

(原著)

1. Souri M, Mokuda S, Inanami H, Osaki T, Takasugi K, Ichinose A. Non-autoimmune combined factor XIII A and B subunit deficiencies in rheumatoid arthritis patients treated with anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody (tocilizumab). *Thromb Res.* 2016 Apr;140:100-5.

2. 柳澤邦雄, 小川孔幸, 三井健揮, 野口紘幸, 清水啓明, 石崎卓馬, 半田 寛, 家子正裕, 一瀬白帝, 野島美久. 併存する食道がんに対する放射線治療後に寛解に至った後天性血友病. *臨床血液*. 2016 Apr; 57(4): 451-5.

3. 小川孔幸, 柳澤邦雄, 石崎卓馬, 内藤千晶, 三原正大, 半田 寛, 静 怜子, 井上まどか, 内藤澄悦, 家子正裕, 一瀬白帝, 野島美久. 免疫性血小板減少症の維持療法中に発症した後天性血友病A. *臨床血液*. 2016 Apr; 57(4): 456-60.

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

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

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

(総説・図書)

1. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)「診断困難な(原因不明の)出血性後天性凝固異常症の総合的診療指針の作成」AVWS診断の

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

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

2. 学会発表 (国際学会)

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

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

(国内学会 特別講演等)

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

(国内学会 一般演題)

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

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

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

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

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

（研究会 特別講演等）

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

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

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

（研究会 一般演題）

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

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

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

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

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

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

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

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

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

2. 実用新案登録

なし

3. その他

山形大学に以下の発明届けを提出した。

1. 抗第VIII/8因子抗体の検出方法の開発

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

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

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

表1：リーフレットを配布した関連学会

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

表2：全国アンケート調査の内訳

平成28年度出血性後天性凝固異常症についての調査票送付内訳及び回答状況

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

表3：報告症例のまとめ

No.	①症例の ありなし	②性別、年齢、基礎 疾患	③年 月 日 出血時間・測定方 法	④F13、vWF、α2PI、 PAI-1いずれかの因 子の活性または抗 原量測定	⑤④の中の最大の異常の あった因子の活性値/抗原量 活性値(55%)	⑥その他測定	⑦出血症状	⑧治療	⑨その他
1	ある	男 32才 (基礎疾 患 有、慢性膵炎 症)	2016年11月9日 出血時間(3分30 秒) 測定方法 (Duke法)	測定した	a.2016年11月9日 第13因子 活性値(55%) e.2016年11月9日 Fibrinogen量 (496mg/dL) g.2016年11月9日 FDP(11.7ug/mL) h.2016年11月9日 D-dimer(5.7ug/mL)	a.2016年11月9日 F13活性(55%) e.2016年11月9日 Fibrinogen量 (496mg/dL) g.2016年11月9日 FDP(11.7ug/mL) h.2016年11月9日 D-dimer(5.7ug/mL)	出血部位①(1)(b.皮下) 出血の誘因(b.手術、デブリードマ ン) その他、術後創部から2,000ml出血 あり	効果、予後 (a.止血が得られた)	PT、APTTは正常範囲内。炎症や出血によ る凝固因子消費亢進の可能性があり、F13 再検査予定。
2	ある	女 83才 (基礎疾 患 有、NHL、 DLBCL)	測定した	測定した	a.2016年8月3日 XⅢ因子 活性値(17%)		出血部位①(1)(b.皮下)	薬剤 [a.その他、ワーファリン] 薬剤の使用期間 (b.3ヶ月) 効果、予後 (b.因子の値が正常化した)	詳細については、当院O.Dr.により、貴研 究室で精査が済んでおります。
3	ある	男 64才 (基礎疾 患 有、結節型類天 疱瘡)	測定した	測定した	a.2016年4月22日 第Ⅳ因子 活性値(<1.0%) 抗原量(未 検)	a.2016年4月22日 F8活性(<1.0%) F8イン ヒター有 c.2016年4月22日 Fibrinogen量 (383mg/dL) 測定方法 (ロビンリン凝固時 間法) g.2016年4月22日 FDP(27.75ug/mL) h.2016年4月22日 D-dimer(7.95ug/mL) k.2016年5月2日 VW因子活性(167%)	出血部位①(1)(a.筋肉内、b.皮下) 出血部位②(2)(a.下肢、b.体幹、c.上 肢) 出血の誘因(e.その他、特になし)	薬剤 [a.血液製剤 (名前、プロセパン) b.免疫 抑制薬(名前、プレドニソン、エンコキサ ン) c.抗凝薬(名前、トランキサミン)] 薬剤の使用期間 (a.1ヶ月、b.プロセパン、e.そ の他、プレドニソンは現在投与中) 効果、予後 (a.止血が得られた)	
4	ある	男 68才 (基礎疾 患 無)	測定した	測定した	a.2016年4月22日 第13因子 活性値(3%以下) 抗原量 (39%) F13-インヒター一有 c.2016年4月22日 F8活性(175%) Fibrinogen量 (397mg/dL) h.2016年4月22日 D-dimer(1.9ug/mL) i.2016年5月8日 総PAI-1抗原量 (105ng/mL) k.2016年4月22日 VW因子活性(288%)	a.2016年4月22日 第13因子活性値(3%)以 下) 抗原量(39%) F13-インヒター一有 c.2016年4月22日 F8活性(175%) Fibrinogen量 (397mg/dL) h.2016年4月22日 D-dimer(1.9ug/mL) i.2016年5月8日 総PAI-1抗原量 (105ng/mL) k.2016年4月22日 VW因子活性(288%)	出血部位①(1)(b.皮下、d.腹腔) 出血の誘因(e.その他、誘因なし)	薬剤 [a.血液製剤 (名前、フィブリンゲ ン) 免疫抑制薬(名前、プレドニソン)] 薬剤の使用期間 (e.その他、2ヶ月) 処置(a.血漿交換) 処置の期間(d.その他、1回) 効果、予後 (d.その他、死亡)	
5	ある	男 90才 (基礎疾 患 有)	2016年7月20日 出血時間(210秒)	測定した	a.2016年7月25日 第13因子 活性値(51.9%) b.2016年9月5日 第8因子活 性値(114%) c.2016年7月25日 第5因子活 性値(53%)	a.2016年7月15日 Fibrinogen量 (185mg/dL) b.2016年7月15日 P1Ck(9.5ug/mL) k.2016年7月15日 VW因子活性(126%)	出血部位①(1)(b.皮下) 出血部位②(2)(a.下肢、b.体幹、c.上 肢) 出血の誘因(b.手術、ペースメー カー)	薬剤の使用期間 (b.3ヶ月) 処置の期間(a.3ヶ月) 効果、予後 (c.治療中)	
6	ある	男 20才 (基礎疾 患 無)	測定した	測定した	a.2016年12月1日 第13因子 活性値(84%) F13-インヒター一有 c.2016年12月1日 F8活性(89%) d.2016年12月1日 F5活性(84%) f.2016年12月1日 α2PI活性(104%) j.2016年12月1日 総PAI-1抗原量 (22ng/mL) k.2016年12月1日 VW因子活性(103%) VW 因子抗原量(94)	a.2016年12月1日 第13因子活性値(84%) F13-インヒター一有 c.2016年12月1日 F8活性(89%) d.2016年12月1日 F5活性(84%) f.2016年12月1日 α2PI活性(104%) j.2016年12月1日 総PAI-1抗原量 (22ng/mL) k.2016年12月1日 VW因子活性(103%) VW 因子抗原量(94)	出血部位①(1)(c.その他、硬膜下) 出血の誘因(e.その他、硬膜外麻 酔)		
7	ある	女 52才 (基礎疾 患 有、2型糖尿病)	2016年8月25日 出血時間は記載 なし	測定した	a.2016年7月23日 第13因子 活性値(50%) b.2016年8月28日 第13因子 活性値(29%)	a.2016年7月23日 第13因子 活性値(50%) b.2016年8月28日 第13因子 活性値(29%)	出血部位①(1)(c.その他、鼠径部、CV ルーート除去部) 出血の誘因(e.その他、DFPP) その他、右大腿Vの透折用カテーテ ル抜去部10分以上の圧迫止血を 行い、約2時間後に大量出血した。	薬剤 [a.血液製剤 (名前、赤血球輸血、新鮮 凍結血漿)] 薬剤の使用期間 (e.その他、2日間) 効果、予後 (a.止血が得られた)	
8	ある	男 29才	測定した	測定した	a.2016年9月16日 第13因子 活性値(30%) 抗原量(33%)	a.2016年9月16日 Fibrinogen量 (210mg/dL) g.2016年9月16日 FDP(2.5ug/mL) h.2016年9月16日 D-dimer(0.5ug/mL)	出血部位①(1)(c.その他、尿道)	薬剤 [a.血液製剤 (名前、フィブリンゲ ン)] 薬剤の使用期間 (e.その他、1日) 効果、予後 (a.止血が得られた)	

平成28年度出血性後天性凝固異常症についての全国アンケート 症例ありの回答のまとめ(1)

2017.1.13現在

平成28年度出血性後天性凝固異常症についての全国アンケート 症例ありの回答のまとめ(2)

9	ある	男 患者 66才(基礎疾 病:有,水腎性類天 疱癬2型DM)	測定した	a.2016年8月29日 第9因子 活性値(48%) b.2016年8月28日 FDP(1.8ug/mL) c.2016年8月28日 D-dimer(1.3ug/mL) d.2016年8月30日 POC(0.3ug/mL) e.2016年8月29日ループスアンチコグラー ン(方法名:記載なし) 1.05単位	c.2016年8月29日 F8活性(<1%) F8インビ ター有 e.2016年8月28日 Fibrinogen量 (243mg/dL) g.2016年8月28日 FDP(1.8ug/mL) h.2016年8月28日 D-dimer(1.3ug/mL) i.2016年8月30日 POC(0.3ug/mL) j.2016年8月29日ループスアンチコグラー ン(方法名:記載なし) 1.05単位	出血部位①(a.筋肉内) 出血部位②(b.体幹, c.上肢, d.頭 部) 出血の誘因(a.外傷)	薬剤 [a.血液製剤(名前 ノボセロン,ファイ バ) b.免疫抑制薬(名前 フリドニゾン, エンド キサラン)] 薬剤の使用期間 (e.その他:現在も使用中) 効果・予後 (a.止血が得られた, b.因子の値が 正常化した, d.その他:2016/10/18退院)	2017.1.13現在 コイル塞栓術を行いました。シース抜去の 際になかなか止血できず苦勞しました。皮 下血腫の量が多く、皮膚壊死が心配されま したが、幸いに壊死は生じませんでした。
10	ある	女 患者 77才(基礎疾 病:無)	測定した	e.2015年12月11日 Fibrinogen量 (305mg/dL) g.2015年12月11日 FDP(2.2ug/mL) h.2015年12月11日 D-dimer(0.44ug/mL) k.2015年12月11日 VW因子活性(80%) VW因子抗原量(83)	出血部位①(b.皮下) 出血部位②(c.上肢)			
11	ある	女 患者 80才(基礎疾 病:無)	測定した	a.2016年7月28日 VW因子活性 値(<6%) 抗原量(7%) b.2016年9月9日 VW因子活性 値(<6%) 抗原量(<5%) c.2016年11月11日 VW因子活 性値(165%) 抗原量(151%) d.2016年8月4日 Fibrinogen量(236mg/dL) e.2016年8月4日 α2PI活性(98%) f.2016年8月4日 FDP(1.0ug/mL) g.2016年8月4日 D-dimer(0.63ug/mL) h.2016年8月4日 PIC*(0.4ug/mL) i.2016年8月4日 総PAI-1抗原量 (19ng/mL) j.2016年8月4日 VW因子活性(96%) VW因 子抗原量(100%) k.2016年8月4日ループスアンチコグラー ン(方法名:希釈ラッセル錠毒時間法)(無: 1.03単位)	a.2016年8月4日 第13因子活性値(88%) 抗原量(81%) c.2016年8月4日 F8活性(59%) F8インビ ター無 e.2016年8月4日 Fibrinogen量(236mg/dL) f.2016年8月4日 α2PI活性(98%) g.2016年8月4日 FDP(1.0ug/mL) h.2016年8月4日 D-dimer(0.63ug/mL) i.2016年8月4日 PIC*(0.4ug/mL) j.2016年8月4日 総PAI-1抗原量 (19ng/mL) k.2016年8月4日 VW因子活性(96%) VW因 子抗原量(100%) l.2016年8月4日ループスアンチコグラー ン(方法名:希釈ラッセル錠毒時間法)(無: 1.03単位)	出血部位①(i.その他:口腔内) 出血の誘因(c.薬剤)	薬剤 [a.抗線溶薬(名前 トランサミン)] 薬剤の使用期間 (e.その他:数日) 効果・予後 (a.止血が得られた, b.因子の値が 正常化した)	
12	ある	女 患者 88才(基礎疾 病:有,高血圧症, 胃潰瘍)	測定した 2016年9月5日 出血時間(2分30 秒) 測定方法 (Duke法)	a.2016年7月13日 第V因子 活性値(<1%)	a.2016年7月13日 第13因子活性値 (106%) c.2016年7月13日 F8活性(182%) d.2016年7月13日 F5活性(<1%) F5インビ ター有 e.2016年8月10日 Fibrinogen量 (100mg/dL) g.2016年7月21日 FDP(5.2ug/mL) h.2016年7月21日 D-dimer(2.4ug/mL) i.2016年9月8日ループスアンチコグラー ン(方法名:APTT法)(無)	出血部位①(a.筋肉内) 出血の誘因(e.その他:不詳)	薬剤 [a.血液製剤(名前 新鮮凍結血漿, 血 小漿) b.免疫抑制薬(名前 フリドニン)] 薬剤の使用期間 (c.6ヶ月) 効果・予後 (b.因子の値が正常化した)	
13	ある	女 患者 92才(基礎疾 病:有,肺炎,心不 全,認知症)	測定した	a.2016年4月5日 第5因子活 性値(<3%)	c.2016年4月13日 F8活性(93%) d.2016年4月5日 F5活性(3%) F5インビ ター有 g.2016年4月4日 FDP(2.7ug/mL) h.2016年4月4日 D-dimer(0.94ug/mL)	出血部位①(ととも肺炎, 心不全の 為の入院でした)が, 皮下出血, 筋 肉内・関節内出血などの症状は明 らかでなく, 検査異常(APTT, PT 延長)にて発見されました。	薬剤 [a.血液製剤(名前 新鮮凍結血漿, 血 小漿) b.免疫抑制薬(名前 フリドニン)] 薬剤の使用期間 (c.6ヶ月) 効果・予後 (b.因子の値が正常化した)	その後, 転院された為, 経過の詳細は不明 です。

平成28年度出血性後天性凝固異常症についての全国アンケート 症例ありの回答のまとめ(4)

2017.1.13現在

19	女 80才 (基礎疾患有: 甲状腺機能低下症)	測定した	a.2016年5月26日 第8因子活性値(<1%) b.2016年5月26日 F5活性(146%) c.2016年5月26日 Fibrinogen量(622mg/dL) 測定方法(凝固法) d.2016年5月26日 D-dimer(2.6ug/mL) e.2016年5月26日 VW因子活性(219%) f.2016年5月26日 ルーブスアプスアプコアラント(方法名: 希釈ラツセル蛇毒時間法) (無)	a.2016年5月26日 F8活性(<1%) F8インヒター有 b.2016年5月26日 F5活性(146%) c.2016年5月26日 Fibrinogen量(622mg/dL) 測定方法(凝固法) d.2016年5月26日 D-dimer(2.6ug/mL) e.2016年5月26日 VW因子活性(219%) f.2016年5月26日 ルーブスアプスアプコアラント(方法名: 希釈ラツセル蛇毒時間法) (無)	出血部位(1)(a.筋肉内, b.皮下, c.その他: 膝関節内) 出血部位(2)(a.下肢, b.体幹, c.上肢)	薬剤 [a.血液製剤 (名前 /ホセブ) b.免疫抑制薬(名前: プレドニン, エンドキサンハル) c.その他: 抗血小板薬 (c.6ヶ月) 薬剤の使用期間 (a.1ヶ月) 効果・予後 (a.止血が得られた, b.因子の値が正常化した)	最初、プレドニン単剤加療を行いました。F8インヒター低下が著しく、PSL開始28日目にエンドキサンハルスを併用し、その後CRとまりました。エンドキサンを併用するタイミングとプレドニンのテーパリング方法が分かりにくく、参考になるものがあります。
20	女 79才 (基礎疾患有: リウマチ性多発関節痛症)	測定した	a.2016年11月16日 第8因子活性値(<1%)	a.2016年11月16日 F8活性(<1%) F8インヒター有 b.2016年11月16日 Fibrinogen量(357mg/dL) 測定方法(凝固法) c.2016年11月16日 FDP(11.6ug/mL) d.2016年11月16日 D-dimer(5.1ug/mL) e.2016年11月16日 VW因子活性(183%) f.2016年11月16日 ルーブスアプスアプコアラント(方法名: 希釈ラツセル蛇毒時間法) (無)	出血部位(1)(b.皮下) 出血部位(2)(c.上肢)	薬剤 [a.血液製剤 (名前 /ホセブ) b.免疫抑制薬(名前: プレドニン) c.その他: 抗血小板薬 (c.治療中) 薬剤の使用期間 (a.1ヶ月) 効果・予後 (c.治療中)	
21	女 55才 (基礎疾患有: 帯状疱疹、関節リウマチ)	測定した	a.2016年2月8日 第8因子活性値(<1%) 抗原量(194%)	a.2016年2月8日 第13因子活性値(61%) F8インヒター有 b.2016年2月8日 F8活性(<1%) F8インヒター有 c.2016年2月8日 F5活性(139%) d.2016年2月8日 Fibrinogen量(183mg/dL) e.2016年2月8日 FDP(3.2ug/mL) f.2016年2月8日 D-dimer(1.7ug/mL) g.2016年2月8日 PICX (0.5以下, ug/mL) h.2016年2月8日 VW因子活性(207%) i.2016年2月8日 ルーブスアプスアプコアラント(方法名: 記載なし) (無)	出血部位(1)(b.皮下) 出血部位(2)(a.下肢, b.体幹, c.上肢) 出血の誘因(e.その他: 特になし、日常生活中心出現) その他: 広範囲に皮下出血きたし、疼痛が出血の自覚時あり	薬剤 [a.血液製剤 (名前 /ホセブ) b.免疫抑制薬(名前: リツキシマブ, プレドニン, エンドキサン) 処置の期間(d.その他: 10ヶ月) 効果・予後 (c.治療中)	
22	男 68才 (基礎疾患有: 帯状疱疹、橋本病)	測定した	a.2015年10月29日 第8因子活性値(<1.0%)	a.2015年10月29日 第13因子活性値(46%) b.2015年10月29日 F8活性(<10%) F8インヒター有 c.2015年10月29日 Fibrinogen量(560mg/dL) 測定方法(トロンビン凝固法) d.2015年10月30日 FDP(13.3ug/mL) e.2015年10月30日 D-dimer(652ug/mL) f.2015年10月30日 VW因子活性(226%) g.2015年10月30日 ルーブスアプスアプコアラント(方法名: 希釈ラツセル蛇毒時間法) (無)	出血部位(1)(a.筋肉内, b.皮下) 出血部位(2)(a.下肢, b.体幹, c.上肢)	薬剤 [a.血液製剤 (名前 /ホセブ) b.免疫抑制薬(名前: プレドニン, エンドキサン) c.その他: 抗血小板薬 (a.1年間) 薬剤の使用期間 (a.1年間)	後天性血友病の症例、エンドキサンハルスを併用して反応したが、インヒターは1年間持続しており、PSLの継続投与を続けている。
23	男 54才 (基礎疾患無)	測定した	a.2016年2月1日 第8因子活性値(3%)	a.2016年2月1日 第13因子活性値(77%) F8インヒター有 b.2016年2月1日 F8活性(3%) c.2016年2月1日 F5活性(99%) d.2016年2月1日 Fibrinogen量(357mg/dL) 測定方法(トロンビン凝固法) e.2016年2月1日 D-dimer(1.1ug/mL) f.2016年2月1日 VW因子活性(98%) g.2016年2月1日 ルーブスアプスアプコアラント(方法名: 希釈ラツセル蛇毒時間法) (無)	出血部位(1)(a.筋肉内, b.皮下, c.関節) 出血部位(2)(a.下肢)	薬剤 [a.血液製剤 (名前 /ホセブ) b.免疫抑制薬(名前: プレドニン, エンドキサン) c.その他: 抗血小板薬 (e.その他: 継続中) 薬剤の使用期間 (e.その他: 継続中)	後天性血友病の症例、インヒター残存しており、PSL継続中。

平成28年度出血性後天性凝固異常症についての全国アンケート 症例ありの回答のまとめ(5)

24	ある	男 36才 (基礎疾患 有:糖尿病)	測定した	測定した	a.2016年6月24日 第8因子活性値(<1%) b.2016年6月24日 F8活性(<1%) c.2016年6月24日 F8活性(<1%) d.2016年6月24日 F5活性(129%) e.2016年6月24日 Fibrinogen量(483mg/dL) 測定方法(光散乱法) f.2016年6月24日 D-dimer(1.3µg/mL) g.2016年6月24日 VW因子活性(133%) h.2016年6月24日ループスアンチコアグラント(方法名:希釈ラッセル蛇毒時間法)(無)	a.2016年6月24日 F8活性(<1%) b.2016年6月24日 F5活性(86%) c.2016年6月24日 Fibrinogen量(571mg/dL) d.2016年6月24日 FDP(4.6µg/mL) e.2016年6月24日 VW因子活性(116%) f.2016年6月24日ループスアンチコアグラント(方法名:CLβ 2GPI)(無)	出血部位(1)(a.筋肉内、b.皮下) 出血部位(2)(c.上肢) その他:上肢腫脹のウーゼンがみとめられた	薬剤 [a.血液製剤(名前:プロセブリン) 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、b.因子の値が正常化した)]	特記なし
25	ある	男 55才 (基礎疾患 無)	測定した	測定した	a.2016年10月1日 第8因子活性値(<1%) b.2016年10月1日 F8活性(<1%) c.2016年10月1日 F5活性(86%) d.2016年10月1日 Fibrinogen量(571mg/dL) e.2016年10月1日 FDP(4.6µg/mL) f.2016年10月1日 VW因子活性(116%) g.2016年10月1日ループスアンチコアグラント(方法名:CLβ 2GPI)(無)	出血部位(1)(a.筋肉内、b.皮下) 出血部位(2)(c.上肢、b.体幹、c.上肢) 出血の誘因 (e.その他:誘因なし)	薬剤 [b.免疫抑制剤(名前:プレドニン)] 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)		
26	ある	男 13才 (基礎疾患 無)	測定した	測定した	a.2016年3月19日 第8因子活性値(1%) b.2016年3月19日 第9因子活性値(79%)	出血部位(1)(a.筋肉内) 出血部位(2)(e.その他:腸腰筋内) 出血の誘因 (e.その他:足をついた)			小児科と血液内科で加療中のため、詳細不明。
27	ある	男 72才 (基礎疾患 有:大腿筋肉内出血、DM、十二指腸潰瘍)	測定した	測定した	a.2016年11月27日 第8因子活性値(29%) b.2016年11月27日 第12因子活性値(41%) c.2016年11月27日 第11因子活性値(45%) d.2016年11月27日 F8活性(29%) e.2016年11月27日 F5活性(75%) f.2016年11月27日 Fibrinogen量(149mg/dL) g.2016年11月27日 α2PI活性(0.4%) h.2016年11月27日 FDP(6.5µg/mL) i.2016年11月27日 D-dimer(2.0µg/mL) j.2016年11月27日 VW因子活性(232%) k.2016年11月27日ループスアンチコアグラント(方法名:希釈ラッセル蛇毒時間法)(1.04単位)	出血部位(1)(a.筋肉内) 出血部位(2)(a.下肢)	薬剤 [b.免疫抑制剤(名前:プレドニン)] 薬剤の使用期間 (d.1年間) 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)		
28	ある	男 74才 (基礎疾患 有:肺腫瘍(生検未) GU-AHA26)	測定した	測定した	a.2016年10月25日 第8因子活性値(2.3%) b.2016年10月25日 F8活性(2.3%) c.2016年10月25日 Fibrinogen量(367mg/dL) d.2016年10月25日 FDP(4.1µg/mL) e.2016年10月25日 D-dimer(2.8µg/mL) f.2016年10月25日 PIC*(0.6µg/mL) g.2016年10月25日 VW因子活性(159%) h.2016年10月25日ループスアンチコアグラント(方法名:希釈ラッセル蛇毒時間法)(無:1.17単位)	出血部位(1)(a.筋肉内、d.腹腔)	薬剤 [a.血液製剤(名前:プロセブリン) b.免疫抑制剤(名前:プレドニン50mg/日)] 薬剤の使用期間 (a.1ヶ月) 効果・予後 (a.止血が得られた、b.因子の値が正常化した)		
29	ある	男 28才 (基礎疾患 無)	測定した	測定した	a.2016年8月9日 VW因子活性(57%) VW因子抗原量(62.0%) b.2016年8月9日 第8因子活性値(41%) c.2016年8月9日 F8活性(41%) d.2016年8月9日 Fibrinogen量(228.0mg/dL) e.2016年8月9日 D-dimer(<0.5µg/mL) f.2016年8月9日 VW因子活性(57%) VW因子抗原量(62.0%)	出血部位(1)(e.その他:腎のう胞) 出血の誘因 (e.その他:不明) その他:腎部分切除後の貧血	薬剤 [a.血液製剤(名前:コンファクト)] 薬剤の使用期間 (a.1ヶ月) 効果・予後 (a.止血が得られた)		
30	ある				記載なし				
31	ある				データ使用停止中				

表4：統一特別委託検査項目リスト(26項目)

検体番号			
所属			
患者符号			
採取日			
測定項目	正常値	測定結果	備考
01. アンチプラスミン 患者血清			
02. アンチプラスミン 患者血漿	85-115		
03. 2PIプラスミン複合体(PIC) 患者血漿	0.8以下		
04. FDP定量 患者血漿	4以下		
05. Dダイマー 患者血漿	1.0未満		
06. フィブリノーゲン 患者血漿	150-400		
07. 凝固第XIII因子(F13)抗原量 患者血漿	70以上		
08. フォン・ウィルブランド因子抗原定量 患者血漿	50-155		
11. 凝固抑制因子検査 第VIII因子(F8)			
09-1. フォン・ウィルブランド因子マルチマー解析 患者血漿	NORMAL		
LARGE マルチマー	+		
MEDIUM マルチマー	+		
SMALL マルチマー	+		
SMALLEST マルチマー	+		
09-2. フォトグラフ			
12. プラスミノーゲン 患者血漿	75-125		
13. エラスターゼXDP 患者血漿			
14. トータルPAI-1 (tPA・PAI-1複合体) 患者血漿	50以下		
15. 凝固第XIII因子(F13)活性 患者	70-140		
19. 凝固第XIII因子(F13)活性 健常対照	70-140		
23. 凝固第XIII因子(F13)活性 患者と健常対照の1:1混合	70-140		
16. フォン・ウィルブランド因子活性 患者	60-170		
20. フォン・ウィルブランド因子活性 健常対照	60-170		
24. フォン・ウィルブランド因子活性 患者と健常対照の1:1混合	60-170		
17. 凝固第V因子(F5)活性 患者	70-135		
21. 凝固第V因子(F5)活性 健常対照	70-135		
25. 凝固第V因子(F5)活性 患者と健常対照の1:1混合	70-135		
18. 凝固第VIII因子(F8)活性 患者	60-150		
22. 凝固第VIII因子(F8)活性 健常対照	60-150		
26. 凝固第VIII因子(F8)活性 患者と健常対照の1:1混合	60-150		
10. ループスアンチコアグラント(dRVVT)	1.3未満		
中和 前 凝固時間(秒)			
中和 後 凝固時間(秒)			

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））
分担研究報告書

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

分担研究課題 自己免疫性出血病XIII/13症例の精査と
抗XIII因子自己抗体の経過追跡

研究分担者 惣宇利 正善 山形大学医学部 准教授

研究要旨

本年度、18例のAH13疑い症例を精査し、7例のAH13を同定した。AH13症例4例のF13抗原及び抗F13抗体の推移について、2例では年を超えて低レベルに抗F13抗体が持続し、また、自己抗体が検出感度以下に減少したにもかかわらずF13抗原が回復しない例もあった。第V因子インヒビター疑い症例1例について、抗V因子自己抗体の検出に成功した。無フィブリノゲン血症疑い症例から、フィブリノゲン 鎖遺伝子の変異を同定した。

A．研究目的

自己免疫性出血病XIII/13（AH13）は、第XIII因子（F13）に対する自己抗体を生じた結果血中のF13抗原・活性が著しく低下し、重篤な出血を呈する後天性疾患である。抗F13自己抗体には、不活性型のAサブユニット（F13-A）と結合し活性化を阻害するAa型、活性化したF13-Aを認識し触媒活性を阻害するAb型、Bサブユニット（F13-B）に結合しクリアランスを促進するB型が存在することを我々はこれまでに明らかにしている。AH13の確定診断にあたっては、抗F13-A抗体の検出にAMED事業で開発されたイムノクロマト法について、分担研究者により良好な成績が示されているものの、抗F13-B抗体に対するイムノクロマト法は現在も実用段階には至っておらず、ELISAによる各サブユニットの定量、活性の5段階混合試験、フィブリン架橋反応、抗F13自己抗体のドットプロット解析といった一連の精査が不可欠である。昨年度、F13インヒビターの検出に向けた新しい活性測定法をAMED事業で別途開発したので、その感度と信頼性を実証する必要がある。

本年度は、AH13を疑われた18例について、新規活性測定法を加えた精査を行い、また、4例のAH13症例についてF13抗原及び抗F13自己抗体の推移を検討した。また、第V因子（F5）インヒビターが疑われた症例が現れたことから、抗F5抗体の検出を検討した。さらに、症例のスクリーニングにおいて無

フィブリノゲン（Fbg）血症が疑われた症例について、遺伝子変異の検索を行った。

B．研究方法

F13各サブユニットおよび異種四量体はELISAにより定量した。5段階混合試験は、昨年度にAMED事業で開発した α_2 -プラスミンインヒビター（ α_2 -PI）へのビオチン標識アミン取り込みをELISAで測定する活性測定法で行った。フィブリン架橋反応について、血漿にトロンピンとカルシウムを加えて生じたc lotをSDS-PAGE解析した。抗F13抗体は、組換え体F13-A、F13-Bを用いたDot blot法により検出し、また、ELISA法により定量した。

抗F5自己抗体について、Protein A-Sepharoseを用いて症例血漿からIgG分画を調製し、精製F5タンパク質を用いたdot blot法にて検出を検討した。

無Fbg血症疑い症例のFbgの3種類の遺伝子（FGA, FGB, FGG）について、PCR増幅してその塩基配列を決定した。

（倫理面への配慮）

本研究は、山形大学倫理委員会の承認を得て行った。

C．研究結果

[AH13疑い症例の精査] AH13疑い18例のうち7例

について、dot blot 解析にて抗F13-A抗体陽性を認め、新規活性測定法による5段階混合試験で著しい阻害を検出したことから、AH13と診断された。別の2例にはdot blot解析にてF13-Bと反応するイムノグロブリンが検出されたが、そのうち1例について、F13-A抗原量が検出感度以下であったことから洗浄血小板のF13-Aを検討したところ、immunoblot解析で検出を認めず先天性F13-A欠乏症が強く示唆された。

[AH13症例の経過追跡] 過去にAH13(Aa型)と診断された4例について、F13抗原および抗F13-A抗体の経過を測定した。1例は診断後5年経過しても結合型抗F13-A抗体が残存していた。1例は診断5ヶ月後に、別の1例は3年半後の血漿に結合型抗体が検出されていたものの、F13抗原量の回復傾向が認められた。残る1例について、1年で抗F13-A自己抗体は検出感度以下に低下していたが、F13抗原は低レベルのままであった。この症例の洗浄血小板内F13-Aは健常者と同レベル存在しており、先天性欠乏症の可能性は低いと考えられた。

[抗F5自己抗体検出の検討] 1例の症例血漿について、交差混合試験によりF5インヒビターが強く疑われた。ニトロセルロース膜にプロットした精製F5抗原を希釈血漿と反応させた場合、正常血漿においても抗F5抗体について偽陽性となった。そこでProtein A-SepharoseによりIgG分画を調製して検討したところ、正常血漿からのIgG分画ではF5との反応を認めず、症例のIgG分画で強い陽性シグナルが検出された。

[無Fbg血症の遺伝子解析]

班研究調査の過程で無Fbg血症が疑われた症例について、Fbg遺伝子(FGA, FGB, FGG)の塩基配列を解析した。FGAのイントロンCからエクソンIVにかけて、大規模な欠失がホモ接合性に同定された。FGB, FGGには遺伝子変異を認めなかった。FGA欠失は母親にもヘテロ接合性に確認されたことから、先天性無Fbg血症であると判断された。

D. 考察

昨年度に別途AMED事業で開発した活性測定法を本年度の精査に導入し、7例にF13インヒビターを検出した。この7例ともに、Dot blot解析及び抗F13-Aイムノクロマト法のいずれでも抗F13-A抗体陽性と判定されており、的確なAH13診断を裏付けている。過去の症例も合わせて検討したところ、Aa型、Ab型ともに1:1交差混合試験で50%以上の阻害率を示すこと、ROC試験で極めて良好な感度および特異性を表していることから、F13インヒビターの検出に有用であると考えられる。

現在、本法の免疫クロマト化も実現可能であることを実証しており、別途AMED事業で開発を進めている。

本年度精査した症例のうち2例に抗F13-B抗体が

陽性に検出されたが、F13-B抗原量の著しい低下は認めず、活性阻害も検出されていない。過去に抗F13-B抗体陽性に検出された症例のほとんどでF13-B抗原の著しい低下を認めておらず、イムノプロット法ではしばしば健常人血漿でも抗F13-B抗体が陽性に検出されていることから、本法では疾患原因であるか否かの判断は極めて難しい。本年度に抗F13-B抗体が陽性に検出された2例のうち1例は、血漿のみならず血小板内のF13-Aも検出されなかったことから先天性F13-A欠乏症の可能性が極めて高い。後天性F13欠乏症疑いで精査した結果先天性F13-B欠乏症と同定された症例もあり、常に先天性欠乏症も考慮すべきである。

AH13(抗F13-A抗体陽性)の多くの症例では、低レベルの抗体を保持しながらもF13異種四量体の回復が認められている。昨年度にAH13と診断された症例について、抗F13-A自己抗体は検出感度以下に低下していたが、F13-Aおよび異種四量体は正常の20%と低レベルのままであった。洗浄血小板では健常人と同レベルのF13-Aが検出されたことから、先天性欠乏症の可能性は低いと考えられる。細胞外放出の障害、あるいは分子異常によるF13-Bとの結合障害も考えられ、解析を続ける必要がある。

本年度、本研究では初めて抗F5インヒビター症例が同定された。抗F5抗体の検出について、希釈血漿では正常血漿でも陽性に検出されたことから、Protein A-Sepharoseで調製したIgG分画で特異的な自己抗体の検出が可能となった。しかしながら、Protein Aで回収されないアイソタイプの抗F5自己抗体が存在する可能性もあり、F5抗原の安定入手を含め、血漿もしくは血清での抗F5自己抗体の検出法を検討する必要がある。

AH13疑い症例の精査でしばしばフィブリ(ノゲン)が低下した例に遭遇する。本年度は無Fbg血症症例が遺伝子解析で確定診断された。同定された欠失は先に日本人症例で報告があり、日本人の創始者変異である可能性がある。Fbg欠乏についても的確な抽出・診断が望まれる。

E. 結論

本年度、新たに7例のAH13症例を同定し、また1例の先天性F13-A欠乏症を見出した。抗F13抗体が検出感度以下に低下してもF13抗原の回復が認められない症例が存在した。F5インヒビター症例について、抗F5抗体の検出に成功した。無Fbg血症例から遺伝子変異を同定した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Tsuda M, Kiyasu J, Sugio K, Hidaka D, Ikeda

M, Fujioka E, Souri M, Osaki T, Yufu Y, Ichinose A. Spontaneous splenic rupture accompanied by hepatic arterial dissection in a patient with autoimmune haemorrhaphilia due to anti-factor XIII antibodies. Haemophilia. 2016, 22:e314-7.

- 2) Souri M, Mokuda S, Inanami H, Osaki T, Takasugi K, Ichinose A. Non-autoimmune combined factor XIII A and B subunit deficiencies in rheumatoid arthritis patients treated with anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody (tocilizumab). Thromb Res. 2016, 140:100-5.
- 3) Kojima M, Ichinose A, Souri M, Osaki T, Kawai H, Amaki J, Numata H, Miyamoto M, Ogiya D, Tsuboi K, Ogawa Y, Ozawa S, Ando K. Successful bypass surgery for esophageal carcinoma under adequate factor XIII/13 replacement therapy in a case of intractable autoimmune hemorrhaphilia due to anti-Factor XIII/13 antibodies. Int J Hematol. 2016, 103:341-7.

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
F13活性測定法 (出願中)
2. 実用新案登録
3. その他

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

分担研究課題 自己免疫性出血病 XIII/13 (AH13) と後天性血友病 A (AHA) の自己抗体検出および自己免疫性後天性フォンヴィルブランド病 (AVWD) の自己抗体検出法の検討

研究分担者 尾崎 司 山形大学医学部 助教

研究要旨

自己免疫性出血病XIII/13 (AH13) 疑い15症例についてイムノクロマト法を用いて確定診断を行い、新たに7例を同定した。また、後天性血友病A (AHA) 疑い7症例について市販のELISA キットを用いて確定診断を行い、新たに4例を同定した。一方、自己免疫性後天性フォンヴィルブランド病 (AVWD) 疑い5症例についてイムノクロマト法とELISA法を用いて自己抗体の検出を行い、いずれも3例陽性判定が得られた。しかし、いずれもフォンヴィルブランド因子 (VWF) を固相化して遊離の自己抗体を検出する方法で抗VWF自己抗体-VWF複合体は認識しない。今後は、抗VWF抗体を作製し、抗VWF自己抗体-VWF複合体を検出する測定系を確立する予定である。

A. 研究目的

自己免疫性後天性凝固因子欠乏症は自己免疫性出血病XIII/13 (AH13)、後天性血友病A (AHA)、自己免疫性後天性フォンヴィルブランド病 (AVWD) からなる難治性出血性疾患である。それぞれ第XIII/13因子 (F13)、第VIII/8因子 (F8)、フォンヴィルブランド因子 (VWF) に対する自己抗体が原因で出血傾向をきたす疾患である。これらの自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の総合的な診断基準・重症度分類、診療指針等の作成を最終的な目的として、まず実態把握のためにAH13疑い15症例とAHA疑い7症例についてそれぞれイムノクロマト法、あるいはELISA法によって確定診断を行った。また、AVWD疑い5症例についてイムノクロマト法、およびELISA法による自己抗体検出法について検討を行った。

B. 研究方法

イムノクロマト法による抗 F13 自己抗体の検出

イムノクロマト法は抗 F13A サブユニット (F13-A) モノクローナル抗体を塗布したストリップを用いた。希釈血漿、洗浄液、金コロイド標識抗ヒト IgG 抗体希釈溶液を順次展開した (直接法)。陽性コントロールの吸光度を 1 とした時の吸光度 0.18 を

カットオフ値に設定し、判定を行った。F13-A 抗原量が極端に少ない症例での偽陰性を避けるために、健常人血漿と 37℃ で 5 分間混合後の検体についてもイムノクロマト法を行った (混合法)。

ELISA キットによる抗 F8 自己抗体の検出

市販の ELISA キットを用いて遊離の抗 F8 自己抗体量を測定し、説明書に従って自己抗体の有無を判定した。

抗 VWF 自己抗体の検出

精製 VWF を用いて遊離の抗 VWF 自己抗体量の測定を行った。

イムノクロマト法は VWF を塗布したストリップを用いて AVWD 疑い症例 5 例、および健常対照 4 例について検討を行った。希釈血漿、洗浄液、金コロイド標識抗ヒト Ig 抗体希釈溶液を順次展開後、テストラインの強度を自動読み取り装置で数値化して、健常対照 4 例の吸光度の平均+2SD をカットオフ値に設定して判定を行った。

ELISA 法は VWF を固相化した 96 ウェルプレートを用いて AVWD 疑い症例 5 例、および健常対照 40 例について検討を行った。ブロッキング後、希釈血漿、HRP 標識抗ヒト Ig 抗体を順次反応し、TMB で発色を行って 450 nm の吸光度を測定した。健常対照

40 例の吸光度の平均+2SD をカットオフ値に設定して判定を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、山形大学の倫理委員会の承認を得ており、検体使用に関しては、各主治医が症例あるいはその家族から文書による同意を得ている。

C . 研究結果

AH13 の確定診断

AH13 疑い 15 症例について直接法、混合法で測定を行ったところ、1 例は混合法でのみ陽性、6 例は直接法、混合法いずれも陽性、8 例は直接法、混合法いずれも陰性であった。

AHA の確定診断

AHA 疑い 7 症例について市販の ELISA キットを用いて測定を行ったところ、4 例は陽性、3 例は陰性であった。

抗 VWF 自己抗体の測定

イムノクロマト法では AVWD 疑い 15 症例のうち 3 例陽性、2 例陰性判定であった。また、健常対照は 4 例すべて陰性判定であった。

一方、ELISA 法でも AVWD 疑い 15 症例のうち 3 例陽性、2 例陰性判定であった。また、健常対照は 40 例のうち 2 例陽性判定、38 例陰性判定であった。

D . 考察

AH13 疑い 15 症例のうちイムノクロマト陽性だった 7 例は、抗 F13-A 自己抗体検出のための ELISA 法、ドットプロット法でも陽性だったので、迅速診断に有用であると考えられる。しかし、抗 F13-B 自己抗体陽性の 1 例は検出できなかった。抗 F13-B 自己抗体検出イムノクロマト法は別途 AMED 事業で開発中であり、これが使用できるようになると、より効率良く検出が可能になると考えられる。

AHA 疑い 7 症例のうち、4 例は自己抗体が検出されたが、3 例は検出されなかった。この 3 例遊離の抗 F8 自己抗体は存在しないと考えられるが、抗 F8 自己抗体-F8 複合体については存在する可能性も考えられる。

抗 VWF 自己抗体検出については症例を増やして検証する必要があるが、健常対照のイムノクロマト法は 3 例すべて陰性、ELISA 法は 40 例中 38 例陰性だったことから無病正診率は高いといえる (100% と 95%)。一方、AVWD 疑い 15 症例はイムノクロマト法、ELISA 法いずれも 3 例陽性、2 例陰性だったことから感度を向上させる必要があると考えられる。今回用いた測定系は遊離抗 VWF 自己抗体を検出するもので、抗 VWF 自己抗体-VWF 複合体は検出しないことから、今後は抗 VWF 自己抗体-VWF 複合体を検出する系の確立を予定している。

E . 結論

AH13 疑い症例の自己抗体の検出については現行

のイムノクロマト法が有用であると考えられる。また、現在 AMED 事業で開発中の抗 F13-B 自己抗体検出用イムノクロマト法も使用できるようになるとより効率的に迅速診断が可能になる。

遊離の抗 F8 自己抗体検出には市販の ELISA キットが有用であると考えられるが、今後は抗 F8 自己抗体-F8 複合体を検出できる測定法を確立する必要がある。

遊離の抗 VWF 自己抗体検出は今回確立したイムノクロマト法と ELISA 法で可能であると考えられる。今後は、抗 VWF 自己抗体-VWF 複合体を検出できる測定法を確立する予定である。

F . 健康危険情報

特になし。

G . 研究発表

1. 論文発表

原著論文

1. Tsuda M, Kiyasu J, Sugio K, Hidaka D, Ikeda M, Fujioka E, Souri M, Osaki T, Yufu Y, Ichinose A. Spontaneous splenic rupture accompanied by hepatic arterial dissection in a patient with autoimmune haemorrhaphilia due to anti-factor XIII antibodies. *Haemophilia*. 2016; **22**: e314-e317.
2. 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; **137**:141-147.

2. 学会発表

1. 後天性血友病 A (自己免疫性第 VIII/8 因子欠乏症) における抗第 VIII/8 因子自己抗体測定の意義, 口頭, 尾崎 司, 惣宇利 正善, 小川 孔幸, 小林 桂子, 平瀬 伸尚, 家子 正裕, 橋口 照人, 山口 宗一, 一瀬 白帝, 東京都港区芝浦 (北日本後天性血友病診療ネットワーク学術集会・東北止血血栓研究会 合同学術集会), 2016/10/12, 国内.
2. Anti-factor VIII/8 (FVIII/8) autoantibodies in acquired hemophilia A (autoimmune FVIII/8 deficiency). 口頭, 尾崎 司, 惣宇利 正善, 小川 孔幸, 小林 桂子, 平瀬 伸尚, 家子 正裕, 橋口 照人, 山口 宗一, 一瀬 白帝, 横浜市 (第 78 回日本血液学会学術集会), 2016/10/15, 国内.
3. イムノクロマト法を用いた自己免疫性出血病 XIII/13 と出血性後天性 XIII/13 因子欠乏症の迅速鑑別診断, 口頭, 尾崎 司, 杉山 大輔, 高岡 勇輝, 曲 泰男, 山口 宗

一、橋口 照人、北島 勲、惣宇利 正善、
一瀬 白帝、東京都千代田区大手町（第 17
回 TTM フォーラム）、2017/3/4、国内。

H . 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

後天性血友病Aにおける抗第VIII因子抗大量の測定の有用性に関する研究

研究分担者 家子 正裕 北海道医療大学歯学部内科学分野 教授

研究要旨

後天性血友病 A (AHA) の診断及び治療効果判定には抗第 VIII 因子抗体の測定が必須である。本研究では抗第 VIII 因子抗体量を ELISA で測定し、診断及び治療判定に有用であるかを検討した。当科に解析依頼のあった 21 症例の AHA を対象とし、類似する症状や検査結果を示す 12 症例のループスアンチコアグラント (LA) 症例を比較対象とした。AHA 及び LA の抗第 VIII 因子抗体活性 (ベセスダ法) は 15.8 BU/mL 及び 2.1 BU/mL で陽性であった。ELISA (Hyphen 社製) で測定した抗第 VIII 因子抗体量は AHA で 197.7 (6.4~383.5) AU/mL だったが、LA では全て陰性 (<24.0 AU/mL) であった。また、ベセスダ法による抗第 VIII 因子抗体活性と ELISA で測定される抗体量の相関は弱く ($r=0.417$) であった。また、免疫抑制療法で抗体活性が陰性となったサンプルでも抗体量は陽性を示す症例もあった。出血症状を伴う LA 症例との鑑別診断や免疫抑制法中止の判断には、ELISA による抗第 VIII 因子抗体量の測定は有用であると考えられた。

A . 研究目的

後天性血友病A (AHA) は凝固第VIII因子に対する自己抗体によって発症する重篤な出血性病態である。AHAの診断及び治療効果判定には抗第VIII因子抗体の測定が必須である。一方、血栓リスクであるループスアンチコアグラント (LA) の中には、出血症状を示すものもあり、凝固第VIII因子の見かけ上の低下や抗第VIII因子抗体活性がベセスダ法で検出されることもある (偽陽性)。従って、AHA診断はLAの除外診断を正確に行なわなければならない。また、AHAの免疫抑制療法中止の判断は抗第VIII因子抗体活性の消失 (1.0 BU/mL未満) で行うが、AHAの再発は約20%と報告されている。このようなAHAの誤診例や再発例を少なくするために、ELISAで測定される抗第VIII因子抗体量の有用性の有無を検討することを目的とした。

B . 研究方法

1 . 対象 : 当科に解析依頼のあった後天性血友病A (AHA) 21症例51サンプルを対象とした。一方、診断上問題となる出血を伴うループスアンチコアグラント (LA) 症例12例18サンプルを比較対照群として同様の検討を行った。

2 . 方法 : 1) 凝固第VIII因子活性は第VIII因子欠乏血漿 (シスメックス社) を用いて測定した。2) 抗第VIII因子抗体活性はベセスダ法で測定した。3) 抗第VIII因子抗体量はZymutest Anti-VIII IgG Mono Strip (Hyphen社, France)で測定した。4) 治療開始から終了まで検討できた4症例のAHA例で、再発の可能性を検討した。

C . 研究結果

1 . 凝固第VIII因子活性 : AHA 51サンプルの凝固第VIII因子活性は、中央値 3.0% (0.9~55.7%)であった。LA18サンプルでは、中央値 19.8% (0.1~57.5%)であった。治療終了まで追えたAHA4例では、治療開始時は2.9, 2.4, 0.9, 1.1%で、治療終了時にはそれぞれ55.7, 12.6, 23.5, 19.2%であった。

2 . 抗第VIII因子抗体活性 : AHA 51サンプルの抗第VIII因子抗体活性は、15.8 BU/mL (中央値) (0~1364.9 BU/mL)で、LAの18サンプルでは2.1 BU/mL (中央値) (0~242.1 BU/mL)であった。治療終了まで追えたAHA4例では、治療開始時は2.7, 6.7, 1364.9, 5.2 BU/mLで、治療終了時にはそれぞれ0, 0.4, 0.3, 0.4 BU/mLであった。

3 . 抗第VIII因子抗体量 : AHA 51サンプルの抗第

VIII因子抗体活性は、197.7 AU/mL（中央値）（6.4~383.5 AU/mL）であったが、LAの18サンプルでは8.2 AU/mL（中央値）（5.0~12.9 AU/mL）ですべて陰性（<24.0 AU/mL）であった。2で測定した抗第VIII因子抗体活性とは弱い相関を示した（ $r=0.417$, Spearman rank correlation coefficient）。

治療終了まで追えたAHA4例では、治療開始時は163.0, 260.7, 197.7, 42.9 AU/mLで、治療終了時にはそれぞれ6.4, 63.5, 25.4, 18.0 BU/mLであり、2症例では陰性化しなかった。この2例は、免疫抑制療法中止時期の第VIII因子活性が12.6, 23.5%と回復が悪かった症例であった。

D．考察

AHAの診断は、APTT延長でスクリーニングし、第VIII因子活性低下、抗第VIII因子抗体活性が1.0 BU/mL以上でAHAと診断する。しかし、我々が検討した様に、LA症例でも第VIII因子活性低下、抗第VIII因子抗体活性妖精の場合も少なくない。LAは血栓症のリスクファクターであり、その基本的な治療は抗血栓療法である。もし、LA症例をAHAと誤診し止血剤を投与することになれば、重大な副作用を生じる可能性が出る。本研究の結果のように抗第VIII因子抗体量は、LA症例ではすべて陰性であり、診断が疑わしい症例ではELISAによる抗凝固第VIII因子抗体量の測定が有用になると思われる。

AHAの免疫抑制療法中止判断も抗第VIII因子抗体活性で判断される。通常、1.0 BU/mL以下であれば抗第VIII因子抗体は消失と判断され、免疫抑制療法は中止される。しかし、我々の検討で示されたように、抗第VIII因子抗体活性が1.0 BU/mL未満になっても、ELISAで測定される抗第VIII因子抗体量が陰性にならない症例もある。ELISAで測定された抗第VIII因子抗体のすべてが第VIII因子活性を中和する抗体ではないが、その一部は第VIII因子のクリアランス抗体として作用するものも含まれる可能性がある。ELISAで測定された抗体も、凝固第VIII因子活性に影響する可能性も否定できない。もし、再発を予防するなら、ELISA法で抗第VIII因子抗体量が消失したことを確認した上で免疫抑制療法を中止するのが理想的と考えられる。

E．結論

AHAの診断が明確でない場合には、ELISAで抗第VIII因子抗体量を確認することが有用である。また、免疫抑制療法中止時期は、抗第VIII因子抗体の活性だけでなくELISAで抗体量を確認することにより再発を予防できる可能性がある。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Ieko M, Naito S, Yoshida M, Takahashi N, Ogawa Y, Ichinose A. Significance of quantity of anti-factor VIII antibody in patients with acquired hemophilia A. The 9th Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis. (Program Book, p111, 2016)

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

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））
分担研究報告書

VIII/8因子抗体症例の鋭敏かつ包括的なスクリーニング検査法の有用性の検証

研究分担者 橋口 照人 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 教授

研究要旨

VIII/8因子抗体症例の出血症状は重篤であり致死率も高い。集積した症例検体を利用して、鋭敏かつ包括的なスクリーニング検査法の有用性を検証した。

A．研究目的

VIII/8因子抗体症例は、これまでは希少とされているが、超高齢社会となった我が国では次第に症例数が増加しつつある。その症状は重篤であり、生命の危機に瀕する可能性が高いため、その総合的な診断基準・重症度分類・診療指針等の整備を目的として、鋭敏かつ包括的なスクリーニング検査法の有用性を検証した。

B．研究方法

イムノクロマトグラフィーの試作品を用いて、VIII/8 因子抗体を有する症例の血清との反応性の基礎的検討を試みた。

（倫理面への配慮）

鹿児島大学病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得た。

C．研究結果

山形大学にて検体の収集は順調に行われた。補足抗体として候補に挙がった4種類の抗体を用いたイムノクロマト法の試作品を用いて、山形大学にて収集された6症例のVIII/8因子抗体症例の血清に対してその反応性を評価した。自己抗体の検出には成功したが、特異度に問題を残す結果となった。

D．考察

本邦におけるVIII/8因子抗体症例の発生は医中誌に2018年に報告された数だけでも42件に及ぶ。従ってその鋭敏かつ包括的なスクリーニング検査法を確立することの意義は大きい。今回の検討において、イムノクロマトグラフィーによる簡易診断は可能であることが示された。臨床応用への実

現を目指して、感度、特異度の更なる改良を進めていく必要がある。

E．結論

VIII/8因子抗体症例の背景にある様々な病態（自己免疫疾患、悪性腫瘍、炎症など）に対する非特異的反応の検討とその対処法を確立して実用化への検討を継続する。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

インヒビターによると考えられるAcquired von Willebrand Syndrome (AvWS)の診断法確立と
病勢評価法の開発に関する研究

研究分担者 松下 正 名古屋大学医学部附属病院 輸血部 教授

研究要旨

インヒビターによると考えられる Acquired von Willebrand Syndrome (AvWS)の診断法確立と病勢評価法の開発を行った。インヒビターにより発症したと考えられる AvWS 症例の血液検体を対象として、ELISA による抗体の検出、リストセチンコファクターベースのベセスダ法によるインヒビター力価の評価、トロンビン生成試験、ROTEM について検討した。ELISA によるインヒビターの半定量を行ったところ、約半数の症例で抗体が同定されず、非働化血漿・血清を用いる等今後の課題が必要と考えられた。ベセスダ法に関しては検出される力価の範囲が非常に狭く、また値自体が低値であるため、病勢評価の利用について今後の検討を要する。VWF には血小板 GPIb と結合し、血小板凝集を進める働きと FVIII と結合し、FVIII を安定化させる内因系凝固因子としての働きがある。AvWS においては VWF 活性だけでなく、FVIII 活性が低下している症例も多く見られるため、VWF 活性のみを対象にした評価だけでなく、FVIII 活性も含めた評価を行うことが、実臨床では重要であると考えた。

A . 研究目的

インヒビターによると考えられる Acquired von Willebrand Syndrome (AvWS)の診断法確立と病勢評価法の開発を行う。

B . 研究方法

インヒビターにより発症したと考えられる AvWS 症例の血液検体を用いて、以下の検討を行った。

1. ELISA による抗体の検出（診断法）
2. リストセチンコファクターベースのベセスダ法によるインヒビター力価の評価（病勢評価法）
3. トロンビン生成試験(治療効果評価)
4. ROTEM(治療効果評価)

以上の凝血学的パラメータについて検討を行った。

（倫理面への配慮）

名古屋大学医学部生命倫理委員会の許可の下研究を行った。

C . 研究結果

インヒビターにより発症したと考えられる AvWS 症例の血液検体を用いて、以下の検討を行った。

1. ELISA による抗体の検出（診断法）:感度と特異

度の両方に問題があり、実用には引き続き改良を行っていく必要がある。

2. リストセチンコファクターベースのベセスダ法によるインヒビター力価の評価（病勢評価法）：病勢評価を行うには結果の力価が低いため、利用には課題が多いが、症例を積み重ねていく事により、診断法としての可能性が見出された。
3. トロンビン生成試験(治療効果評価)：治療前後の検体を用いて、検討を行った。3例中2例で治療により FVIII 活性が回復したもののトロンビン生成の改善は認められず、FVIII 活性は実際の止血能を反映していない可能性が考えられた。
4. ROTEM(治療効果評価)：治療により、FVIII 活性とリストセチンコファクター活性が改善した症例において検討したが、ROTEM においては改善が見られなかった。特にトロンビン生成試験において改善が見られた症例でも、ROTEM では改善が見られなかった。これらの結果は AvWS の止血異常メカニズムが単一因子、経路の阻害でなく、もっと複雑である可能性を示唆している。

D. 考察

ELISAによるインヒビターの半定量を行い、確定診断と病勢評価の検査法としての可能性を追求したが、約半数の症例で抗体が同定されず、非働化血漿・血清を用いてアッセイを行う等試みているが、感度の改善は得られていない。ベセスダ法に関しては検出される力価の範囲が非常に狭く、また値自体が低値であるため、病勢評価の利用について今後の検討を要する。

VWFには血小板GPIbと結合し、血小板凝集を進める働きとFVIIIと結合し、FVIIIを安定化させる内因系凝固因子としての働きがある。AvWSにおいてはVWF活性だけでなく、FVIII活性が低下している症例も多く見られるため、VWF活性のみを対象にした評価だけでなく、FVIII活性も含めた評価を行うことが、実臨床では重要であると考えた。そのため、治療評価の方法として、トロンビン生成試験やROTEMを用いた包括的凝固能の評価方法を検討した。興味深いことに、FVIII活性が回復した症例でも必ずしもトロンビン生成が改善していない症例や、FVIII活性とVWF活性が共に回復した症例でもROTEMで改善が見られない症例が多く見られた。

E. 結論

AvWSの凝固異常が、単にVWFの働きのみを阻害しているのか、ほかの経路も阻害しているのかを今後検討する必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Suzuki N, Hirakawa A, Kishimoto M, Kanematsu T, Ogawa M, Kiyoi H, Matsushita T. Retrospective analysis of in vivo recovery and clearance during continuous infusion of recombinant factor VIII products: a single-institution study. Haemophilia. 2017 Feb 24 ;23:215-221

2. 学会発表

1. VWF 抗原が偽高値を示した von Willebrand 病症例 ポスター 三田直美、梶浦容子、小川実加、兼松毅、岸本磨由子、鈴木伸明、小嶋哲人、中村栄男、松下正 第38回日本血栓止血学会学術集会 2016/6/17 国内
2. 凝固障害症診断と治療の進歩 von Willebrand 病の治療戦略 口頭 松下正 第38回日本血栓止血学会学術集会 2016/6/18 国内

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

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））
分担研究報告書

分担研究課題 von Willebrand因子抗体症例の調査と実験の実施

研究分担者 小川 孔幸 群馬大学大学院医学系研究科 血液内科 助教

研究要旨

「後天性von Willebrand症候群(AVWS)」の症例実態を明らかにするために、文献的検索調査を実施した。近年、特に2010年以降にAVWSの報告が増加し、AVWS21症例のうち9例(39%)が自己免疫性AVWSであったという報告より、潜在的に自己免疫性AVWSが診断されずに多く存在する可能性が示唆された。また当院で免疫抑制療法により一旦寛解に至った後に再発し、治療に難渋する自己免疫性AVWS症例を経験した。従って、自己免疫性AVWSの標準化されたスクリーニング検査の開発と治療法の標準化が必要であろう。

A．研究目的

後天性出血症の中で、難病の要素を満たす「後天性von Willebrand症候群（以下AVWS）」は、基礎疾患を背景に様々な機序により von Willebrand因子(VWF)の質的・量的異常を呈する疾患の総称である。基礎疾患としては、心血管疾患やM蛋白を伴うリンパ増殖性疾患、悪性腫瘍、自己免疫疾患が多いとされる。その病態はいまだ不明な点も多く、基礎疾患ごとに発症機序も異なり、強いはずり応力により高分子VWFマルチマーが分解される、腫瘍細胞等により高分子VWFマルチマーが吸着される、VWFの産生が低下する、自己抗体による免疫学的機序等多岐に渡っている。そのような多様性に富むAVWSの実態を文献検索により調査し、その詳細を明らかにする。その中でも本分担研究の対象となる von Willebrand因子抗体を有し自己免疫性の機序で発症する自己免疫性AVWSに関する情報を発信することにより、疾患認知度を上げ、診断をされずに存在する症例を拾い上げる。

B．研究方法

(1) AVWSの報告による実態調査：PUB-MEDを用いてacquired von Willebrand syndromeで2016年12月末現在まで文献検索し文献を精読する。
(2) 実症例の検討：当院で経験した自己免疫性AVWS症例の詳細な経過を考察し、報告する。

(倫理面への配慮)本研究は、群馬大学倫理審査委員会に課題名「国内外の先天性および後天性の血友病を含む出血性疾患の調査研究」として承認を得た。

C．研究結果

(1) PUB-MEDで検索すると551文献がヒットし、内容を目視で確認したところ、265文献がAVWSに関する報告であった。内訳は、1999年以前 67件、2000年 3件、2001年 7件、2002年 8件、2003年 8件、2004年 6件、2005年 3件、2006年 13件、2007年 7件、2008年 11件、2009年 10件、2010年 12件、2011年 16件、2012年 9件、2013年 13件、2014年 29件、2015年 25件、2016年 18件であった。
(2) ステロイドによる免疫抑制療法により一旦寛解を達成した後に、再発した自己免疫性AVWS症例の長期治療経過の詳細と考案について第38回日本血栓止血学会で発表した。
(3) 当院では今年度、1名のAVWS、1名のAH13、2名のAHA、1名のF5インヒビター疑い症例を経験した。

D．考察

1968年に全身性エリテマトーデスに合併した症例報告がなされて以来、2016年末までに265文献が報告されていた。1979年以前 18件(1.5件/年)、1980年代 26件(2.6件/年)、1990年代 23件(2.3件/

年)、2000年代 76件(7.6件/年)、2010年代 122件(17.4件/年)と近年特に2010年以降に報告数が急増していた。

これまでの文献で最多であったのは、大動脈弁狭窄を主とした心血管疾患に伴うAVWSであり、近年は体外循環に関連したAVWSの報告が増えている。その他には、造血器腫瘍(リンパ増殖性疾患や骨髄増殖性疾患、特にMタンパクを有する疾患)やSLE等の自己免疫性疾患に合併する症例の報告が多かった。AVWSの21症例のうち9例(39%)が自己免疫性AVWSであったという報告より、相当数の自己免疫性AVWS症例が診断されず、潜在的に存在する可能性が示唆された。AVWSの治療の原則は基礎疾患の治療であり、出血時には止血治療が実施される。自己免疫性のAVWS症例に対しては、一般的に大量ガンマグロブリン治療やステロイドなどの免疫抑制療法が検討される。当院で経験した再発難渋例の経過から自己免疫性のAVWSに対する免疫抑制療法の是非や種類、長期管理に関して、本邦においてさらなる症例の蓄積が必要であると考えられた。

E . 結論

自己免疫性AVWSは、未だその診断法や治療法が標準化されていないため、本研究班で症例を蓄積し、将来の「均てん化」を目指す。また難治性の病態であり、長期の管理が必要となる場合があるため、患者負担を考慮すると、難病指定が望まれる。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) 柳澤邦雄, 小川孔幸, 三井健揮, 野口紘幸, 清水啓明, 石崎卓馬, 半田寛, 家子正裕, 一瀬白帝, 野島美久. 併存する食道がんに対する放射線治療後に寛解に至った後天性血友病. 臨床血液. 2016年. 57:451-55.
- 2) 小川孔幸, 柳澤邦雄, 石崎卓馬, 内藤千晶, 三原正大, 半田寛, 静怜子, 井上まどか, 内藤澄悦, 家子正裕, 一瀬白帝, 野島美久. 免疫性血小板減少症の維持療法中に発症した後天性血友病A. 臨床血液. 2016年. 57:456-60.
- 3) 小川孔幸, 柳澤邦雄, 石崎卓馬, 清水啓明, 三井健揮, 一瀬白帝, 野島美久, 半田寛. 当院におけるリツキシマブによる遅発性好中球減少症を生じた自己免疫性血栓止血性疾患の検討. 臨床血液. 2016年. 58:42-46.
- 4) 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; 137(3): 141-147.

- 5) Ogawa Y, Yanagisawa K, Uchiyama H, Ishizaki T, Mitsui T, Gouda F, Ieko M, Ichinose A, Nojima Y, Handa H. Clinical characteristics and outcome of acquired hemophilia A: experience at a single center in Japan. Int J Hematol. 2017; in press.

2. 学会発表

- 1) 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, 野島美久, 半田寛. 免疫抑制療法中に病勢再燃した自己免疫性後天性von Willebrand症候群の長期経過. 第38回日本血栓止血学会学術集会(奈良)、2016年6月16日-18日
- 2) 小川孔幸, 柳澤邦雄, 飯野宏允, 内藤千晶, 内山由理, 小林宣彦, 石崎卓馬, 野島美久, 半田寛. リツキシマブによる遅発性好中球減少症を生じた後天性凝固異常症の検討. 第38回日本血栓止血学会学術集会(奈良)、2016年6月16日-18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

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

分担研究課題 後天性線溶異常症に関する研究

研究分担者 浦野 哲盟 浜松医科大学医学部 教授

研究要旨

自己免疫性出血症の内、線溶系因子に対する自己抗体による症例の診断及び重症度分類の基盤となる、検査法の確立を目指す。具体的には「包括的線溶活性測定法」と「微量PAI-1活性測定法」の確率を目指す。

A．研究目的

自己免疫性出血症の内、線溶系因子に対する自己抗体による症例の診断及び重症度分類の基盤となる、検査法の確立を目指す。

B．研究方法

包括的線溶活性測定法の確立

前回の厚労科研時に取り組んだ「包括的線溶活性測定法」の検証に関して、凝固あるいはフィブリン形成過程がどのようにフィブリン溶解時間に影響するかという基礎的事項を検討した。ユーグロブリン溶解時間では、クロット形成に必要とするトロンビン濃度に応じて溶解時間は短縮する。これはトロンビンによる plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) の高分子複合体形成による活性中和による。血漿を用いた系においてもクロット形成に要する添加トロンビン量を増加させると高濃度では溶解時間が短縮したが、低濃度では逆に延長した。また血漿クロット作成時に外因系、並びに内因系凝固カスケードを活性化させ内因性トロンビン産生を増加させると溶解時間は短縮した。その際 2Antiplasmin をフィブリンに架橋するFXIIIa の阻害薬、及び thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) の阻害薬を添加しておく、溶解時間はさらに短縮した。これらの結果を基盤に後述のようにTAFIの活性をより良く反映する方法も含め、条件を再検討している。

微量PAI-1活性測定法の確立

AlphaLISA法を用いた、微量PAI-1抗原量、並びに活性型PAI-1測定法を本学薬理学講座の岩城孝行准教授と共同で開発している。抗原量に関しては、

通常のELISA法に比べ2オーダー高い感度で測定可能である結果をすでに得ている。現在home madeの種々抗体を用い、最適な組み合わせを検討している。

PAI-1中和抗体の同定及び活性測定法の確立

PAI-1欠損症例は、euglobulin clot lysis time (ECLT) がcalcium ion (Ca⁺⁺) 存在下で短縮するというPAI-1依存性及びトロンビン依存性の現象を欠く事実より発見された。同法を用いて、正常血漿の患者血漿添加に伴うCa⁺⁺ 依存性ECLTの短縮が患者血漿により消失する現象を用い、PAI-1中和抗体存在のスクリーニングが可能か検討する。これにもstandard として用いる。

(倫理面への配慮)

症例の解析においては、連結可能匿名化により検体を扱い、患者保護を徹底する。

C．研究結果

包括的線溶活性測定法の確立

依然健常人ボランティアの検査に限っており、患者検体はPAI-1欠損症例1例のみの解析でそれ以降の解析は進んでいない。

微量PAI-1活性測定法の確立

AlphaLISA法を用いた、微量PAI-1抗原量、並びに活性型PAI-1測定法を本学生理学講座及び薬理学講座の共同研究で開発している。抗原量に関しては、通常のELISA法に比べ2オーダー高い感度で測定可能である結果をすでに得ている。Biotin標識uPAを用いて活性型PAI-1の良好な検量線を得た。当初準備したBiotin標識uPAが、活性中心mol濃度の測定に

は十分な高濃度でなかったため、再度標識中である。測定法の一部は新規の PAI-1 欠損症例の報告に際し紹介した(Iwaki T et al, Thromb Haemost 2017 117(5):860-869)。

PAI-1中和抗体の同定及び活性測定法の確立

現在PAI-1中和抗体を用いて正常血漿を用いたECLT (Calcium ion存在下及び非存在下) への影響を解析しているところである。PAI-1欠損を疑わせるECLT所見を有しながら遺伝子解析で異常が認められなかった2症例で自己抗体の有無を検査予定である。また現在臨床治験が進んでいるPAI-1阻害薬の検体を用いてECLTを測定している。

新規TAFI活性測定法の確立

tPA添加血漿クロット溶解時間を用いたTAFI活性測定法が報告されており我々も使用してきたが、今回血漿の有する総TAFI活性を測定する方法を考案し、現在その有用性を検証中である。これはtPA添加血漿クロット溶解時間を用いたTAFI活性測定法を改変した方法で、多血小板血漿と可溶性トロンボモジュリンを用いて凝固と線溶のクロストークを解析した我々の報告(Brzoska T et al, Thromb Haemost 2017 7. 682-690)を基盤に確立した方法である。従来法との組み合わせで、先天性あるいは後天性のTAFI活性低下に伴う出血症例の同定に貢献すると期待する。

D . 考察

線溶異常症の解析には現在進行中の「包括的線溶活性測定法」、「微量PAI-1活性測定法」と「新規TAFI活性測定法」が有効と考え、早期の確立を目指している。その中で後天性の異常症に関しては中和抗体の存在とその活性を解析する必要があり、「PAI-1中和抗体の同定及び活性測定法」を中心に、その手法の確立を目指している。

E . 結論

線溶異常症の同定方法の確立と、異常症を惹起する自己抗体の同定方法および活性測定方法の確立に向け努力中である。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

- . Iwaki T, Nagahashi K, Takano K, Suzuki-Inoue K, Kanayama N, Umemura K, Urano T. Mutation in a highly conserved glycine residue in strand 5B of plasminogen activator inhibitor 1 causes polymerization. Thromb Haemost 2017 117(5):860-869
- 2. Brzoska T, Suzuki Y, Sano H, Suzuki A, Tanaka H, Urano T. Imaging analyses of coagulation-dependent initiation of fibrinolysis on activated platelets and its

modification by thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. Thromb Haemost 2017 7. 682-690.

2. 学会発表

- . Urano T, Demonstration of Coagulation-Dependent Initiation of Fibrinolysis by Real Time Imaging Analyses in Vitro and in Vivo, The 9th Congress of Asia Pacific Society of Thrombosis and Hemostasis, Taipei(Taiwan), October2016

H . 知的財産権の出願・登録状況

なし

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））
分担研究報告書

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

分担研究課題 後天性線溶異常症に関する研究

研究分担者 岩城 孝行 浜松医科大学医学部 准教授

研究要旨

先天性plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1)欠損症患者では生命の危険を伴うような後出血を特徴とする出血傾向を呈する。本研究では、PAI-1に対する自己抗体産生に伴う後天性PAI-1低下症により出血傾向を呈する患者のスクリーニング法の確立を目指す。

A．研究目的

PAI-1に対する自己抗体産生に伴う出血傾向を呈する症例の診断及び重症度分類の基盤となる、検査法の確立を目指す。

B．研究方法

微量PAI-1活性測定法の確立

AlphaLISA法を用いた、微量PAI-1抗原量、並びに活性型PAI-1測定法を開発している。抗原量に関しては、通常のELISA法に比べ2オーダー高い感度で測定可能である結果をすでに得ている。現在home made の種々抗体を用い、最適な組み合わせを検討している。

PAI-1中和抗体の同定及び活性測定法の確立

PAI-1欠損症例は、euglobulin clot lysis time (ECLT) がcalcium ion (Ca⁺⁺) 存在下で短縮するというPAI-1依存性及びトロンビン依存性の現象を欠く事実より発見された。昆虫細胞を利用した抗体ライブラリーのスクリーニングを通して、PAI-1抗体を作出しECLT法やAlphaLISA法による中和抗体のスクリーニング並びに精製を行う。

ライブラリーより作出されたPAI-1中和抗体を標準物質として使用し、PAI-1抗体産生による後天性PAI-1低下症患者をスクリーニングする。

症例の解析においては、連結可能匿名化により検体を扱い、患者保護を徹底する。

C．研究結果

微量PAI-1活性測定法の確立

AlphaLISA法を用いた、微量PAI-1抗原量、並び

に活性型PAI-1測定法を開発している。抗原量に関しては、通常のELISA法に比べ2オーダー高い感度で測定可能である結果をすでに得ている。Biotin標識uPAを用いて活性型PAI-1の良好な検量線を得た。当初準備したBiotin標識uPAが、活性中心mol濃度の測定には十分な高濃度でなかったため、再度標識中である。測定法の一部は新規の PAI-1 欠損症例の報告に際し紹介した(Iwaki T et al, Thromb Haemost 2017 117(5):860-869)。

PAI-1中和抗体の同定及び活性測定法の確立

現在PAI-1中和抗体を用いて正常血漿を用いたECLT (Calcium ion存在下及び非存在下) への影響を解析しているところである。PAI-1欠損を疑わせるECLT所見を有しながら遺伝子解析で異常が認められなかった2症例で自己抗体の有無を検査予定である。

D．考察

「微量PAI-1活性測定法」は先天性PAI-1欠損症の発見に非常に有用であるが、後天性の異常症に関しては中和抗体の存在とその活性を解析する必要がある、「PAI-1中和抗体の同定及び活性測定法」を中心に、その手法の確立を目指している。

E．結論

後天性PAI-1異常症の同定方法の確立と、異常症を惹起する自己抗体の同定方法および活性測定方法の確立に向け努力中である。

F．健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

- . Iwaki T, Nagahashi K, Takano K, Suzuki-Inoue K, Kanayama N, Umemura K, Urano T. Mutation in a highly conserved glycine residue in strand 5B of plasminogen activator inhibitor 1 causes polymerization. Thromb Haemost 2017 117(5):860-869

2. 学会発表

H . 知的財産権の出願・登録状況

なし

APTT波形解析による自己免疫性出血性疾患の診断に関する研究

研究分担者 和田 英夫 三重大学大学院医学系研究科 准教授

研究要旨

APTT波形解析により、自己免疫性出血性疾患の診断を試みた。対象症例は血友病、抗リン脂質抗体症候群（APS）、FVIIIに対するインヒビター例、抗凝固療法例、妊婦、血栓性素因などである。APTT波形はフィブリン生成曲線、一次微分した加速度、二次微分した加速度のピークに至る秒、幅、ピーク高を算定した。血友病、APS、DICなどでは、2相性波形が高頻度に見られた。ピークに至る秒は血友病やAPSなどで著しく延長した。加速度のピーク高は、抗FVIIIインヒビター例では著しく低下し、妊婦では増加した。以上、APTT波形解析は自己免疫性出血性疾患などの解析に有用である可能性が示唆された。

A．研究目的

活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）は、凝固時間の解析のみしか行えなかったが、凝固過程を可視化することにより、種々の解析が可能になった。本研究では、フィブリン生成曲線、一次微分した加速度、二次微分した加速度のピークに至る秒、幅、ピーク高(図1)を算定し、疾患の病態との関係を検討した。

B．研究方法

対象症例は、健常成人30名、血友病11例、FVIIIインヒビター例 5例、抗リン脂質抗体症候群(APS)12例、ワーファリン治療例10例、整形外科術後抗Xa剤投与18例、妊婦12例、播種性血管内凝固(DIC)20例であった。APTT-SP[®]/ACL-TOP[®] システム(IL社)を用いて、APTT波形解析を行った。

（倫理面への配慮）

インフォームドコンセントにより同意を得、匿名化などにより、個人情報の流出を防いだ。

C．研究結果

図1から、加速度、速度、フィブリン形成の速度、高さ、幅を算定した。血友病では、著しい凝固時間の延長と2相性の波形が認められた(図2)。血友病インヒビター例では、凝固時間の延長とともにピーク高の低下が認められた(図3)。加速度秒は血友病、イ

ンヒビター例、APS、抗凝固療法

患者などで有意に延長した(図4)。加速度高は、血友病、APS、抗凝固療法患者で有意に低下し、特にインヒビター例では著しい低下を示した。また、妊婦などでは有意な増加を示した(図5)。

D．考察

APTT波形の解析は、従来は2相性波形の解析から始まったが、フィブリン形成、速度、加速度の3つのピークを解析でき、ピークになる時間の延長とピークの高さを解析できる。速度波形、加速度波形の詳細な意義はまだ解明されていないが、フィブリン形成秒を測る従来法に比べて、加速度波形を解析することにより、より正確なAPTTを算出できると考えられる。また、加速度高が著しく低くなると、インヒビターの存在が疑われる。

E．結論

APTT波形の解析により、より詳細な止血能を測定できるようになった。加速度高の減少は、特にインヒビターの診断に有用である可能性が示唆された。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

1. 論文発表

- 1) Aota T, Wada H, Yamashita Y, Matsumoto T, Ohishi K, Suzuki K, Imai H, Usui M, Isaji S, Katayama N.: The efficacy of the administration of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with DIC. *Int J Hematol.* 2016; 103: 173-179
- 2) Aota T, Wada H, Fujimoto N, Sugimoto K, Yamashita Y, Matsumoto T, Ohishi K, Suzuki K, Imai H, Kawasugi K, Madoiwa S, Asakura H, Katayama N.: The valuable diagnosis of DIC and pre-DIC and prediction of a poor outcome by the evaluation of diagnostic criteria for DIC in patients with hematopoietic injury established by the Japanese Society of Thrombosis and Hemostasis. *Thromb Res.* 2016; 147:80-84
- 3) Aota T, Wada H, Fujimoto N, Yamashita Y, Matsumoto T, Ohishi K, Suzuki K, Imai H, Usui M, Isaji S, Uchiyama T, Seki Y, Katayama N: Evaluation of the Diagnostic Criteria for the Basic Type of DIC Established by the Japanese Society of Thrombosis and Hemostasis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016 Oct 11
- 4) Aota T, Wada H, Yamashita Y, Matsumoto T, Ohishi K, Suzuki K, Imai H, Usui M, Isaji S, Asakura H, Okamoto K, Katayama N. An Evaluation of the Modified Diagnostic Criteria for DIC Established by the Japanese Society of Thrombosis and Hemostasis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016 Jun 14
- 5) Iba T, Di Nisio M, Thachil J, Wada H, Asakura H, Sato K, Kitamura N, Saitoh D.: Revision of the Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) disseminated intravascular coagulation (DIC) diagnostic criteria using antithrombin activity. *Crit Care.* 2016; 20: 287.
- 6) Iba T, Gando S, Saitoh D, Wada H, Di Nisio M, Thachil J.: Antithrombin supplementation and risk of bleeding in patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation. *Thromb Res.* 2016; 145:46-50
- 7) Squizzato A, Hunt BJ, Gary T, Kinasevitz GT, Wada H, ten Cate H, Thachil J, Levi M, Vicente V, Angelo AD, Di Nisio M: Supportive management strategies for disseminated intravascular coagulation-An international consensus, *Thromb Haemost.* 2016;115: 896-904
- 8) Asakura H, Takahashi H, Uchiyama T, Eguchi Y, Okamoto K, Kawasugi K, Madoiwa S, Wada H; DIC subcommittee of the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis.: Proposal for new diagnostic criteria for DIC from the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. *Thromb J.* 2016 Sep 28;14:42. Review.
- 9) Nagatsuka K, Miyata S, Kada A, Kawamura A, Nakagawara J, Furui E, Takiuchi S, Taomoto K, Kario K, Uchiyama S, Saito K, Nagao T, Kitagawa K, Hosomi N, Tanaka K, Kaikita K, Katayama Y, Abumiya T, Nakane H, Wada H, Hattori A, Kimura K, Isshiki T, Nishikawa M, Yamawaki T, Yonemoto N, Okada H, Ogawa H, Minematsu K, Miyata T: Cardiovascular events occur independently of high on-aspirin platelet reactivity and residual COX-1 activity in stable cardiovascular patients. *Thromb Haemost.* 2016; 116: 356-68
- 10) Toyoda H, Wada H, Miyata T, Amano K, Kihira K, Iwamoto S, Hirayama M, Komada Y : Disease recurrence after early discontinuation of eculizumab in a patient with atypical hemolytic uremic syndrome with complement C3 I1157T mutation" *J Pediatr Hematol Oncol.* 2016; 38: e137-9
- 11) Nakajima H, Dohi K, Tanabe M, Nakamura A, Kanemitsu S, Wada H, Yamada N, Nobori T, Shinpo H, Ito M: Infective Endocarditis Caused by Pantone-Valentine Leukocidin-producing Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* Identified by the Broad-range PCR Method. *Intern Med.* 2016; 55: 1871-5
- 12) Habe K, Wada H, Matsumoto T, Ohishi K, Ikejiri M, Matsubara K, Morioka T, Kamimoto Y, Ikeda T, Katayama N, Mizutani H. Presence of Antiphospholipid Antibodies as a Risk Factor for Thrombotic Events in Patients with Connective Tissue Diseases and Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Intern Med.* 2016; 55: 589-95.
- 13) Habe K, Wada H, Matsumoto T, Ohishi K, Ikejiri M, Tsuda K, Kondo M, Kamimoto Y, Ikeda T, Katayama N, Mizutani H: Plasma ADAMTS13, von Willebrand Factor (VWF), and VWF Propeptide Profiles in Patients With Connective Tissue Diseases and Antiphospholipid Syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016 Jan 11.
- 14) Ikejiri M, Wada H, Yamaguchi T, Miyazaki S, Hasegawa M, Wakabayashi H, Asanuma K, Sakaguchi A, Matsumoto T, Ohishi K, Fujimoto N, Yamada N, Ito M, Katayama N, Sudo A: Comparison of three different anti-Xa assays in major orthopedic surgery patients treated with fondaparinux. *Int J Hematol* 2016;103:554-559
- 15) Ikejiri M, Wada H, Kamimoto Y, Nakatani K, Ikeda T: Protection From Pregnancy Loss in Women With Hereditary Thrombophilia When Associated With Fibrinogen Polymorphism Thr331Ala. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2016 Apr 20.
- 16) Ikejiri M, Wada H, Yamada N, Nakamura M, Fujimoto N, Nakatani K, Matsuda A, Ogihara Y, Matsumoto T, Kamimoto Y, Ikeda T, Katayama N, Ito M.: High prevalence of congenital thrombophilia in patients with pregnancy-related or idiopathic venous thromboembolism/pulmonary embolism. *Int J Hematol.* 2016 Oct 20.
- 17) Yamaguchi T, Wada H, Miyazaki S, Hasegawa M, Wakabayashi H, Asanuma K, Fujimoto N, Matsumoto T, Ohishi K, Sakaguchi A, Yamada N, Ito M, Katayama N, Sudo A: Fibrin related markers for diagnosing acute or chronic venous thromboembolism in patients with major orthopedic surgery. *Int J Hematol,* 2016; 103: 560-566
- 18) Wada H, Matsumoto T, Aota T, Yamashita Y, Suzuki K, Katayama N.: Management of cancer-associated disseminated intravascular coagulation: guidance from the SSC of the ISTH: comment. *J Thromb Haemost.* 2016; 14: 1314-5
- 19) Wada H, Matsumoto T, Aota T, Imai H, Suzuki K, Katayama N.: Efficacy and safety of anticoagulant therapy in three specific populations with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials: comment. *J Thromb Haemost.* 2016; 14:2308-9
- 20) Wada H, Matsumoto T, Fujimoto N, Imai H, Suzuki K, Katayama N.: Shock, acute disseminated intravascular coagulation, and microvascular thrombosis: is 'shock liver' the unrecognized

2. 学会発表

Symposium

- 1) Wada H: Diagnosis and treatment of DIC. The 33rd World Congress of Internal Medicine, WCIM Bali 2016, Bali, Indonesia, August 22-25, 2016
- 2) 和田英夫: 止血系マーカーによる過凝固(前血栓)状態の検討、第5回プロテインS研究会シンポジウム、第38回日本血栓止血学会学術集会、奈良春日野国際フォーラム、2016年6月16-18日
- 3) 和田英夫: 悪性腫瘍と静脈血栓塞栓症、悪性腫瘍に合併する血栓止血異常、第17回日本検査血液学会、福岡国際会議場、2016年8月6日~7日
- 4) Wada H: Guide for managing TTP and aHUS. シンポジウム7 血栓止血領域の診療ガイド、第78回日本血液学会学術集会、10/13-15/2016、パシフィコ横浜+Luncheon Seminar
- 5) Wada H: Monitoring the hemostatic state in orthopedic surgery patients using fibrin related markers. Fibrin related markers in clinical practice. The 9th Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Hemostasis, Taipei International Convention Center (TICC), 10/6-9, 2016

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
特になし

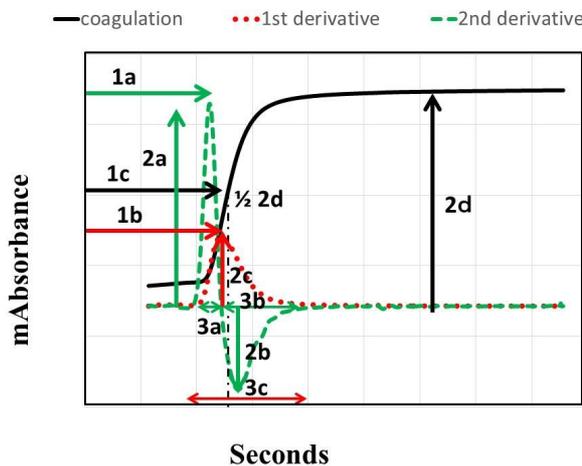


図1 健常者のAPTT波形

1a; 加速度秒、1b; 速度秒、1c; フィブリン形成秒、2a; 加速度高、2c 速度高、2dフィブリン形成高

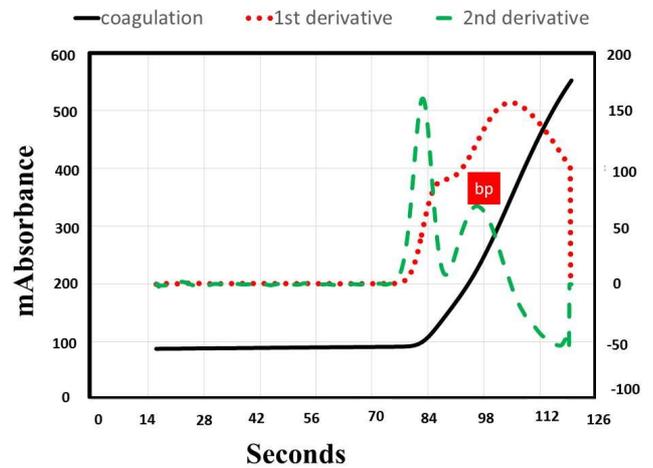


図2 血友病のAPTT波形

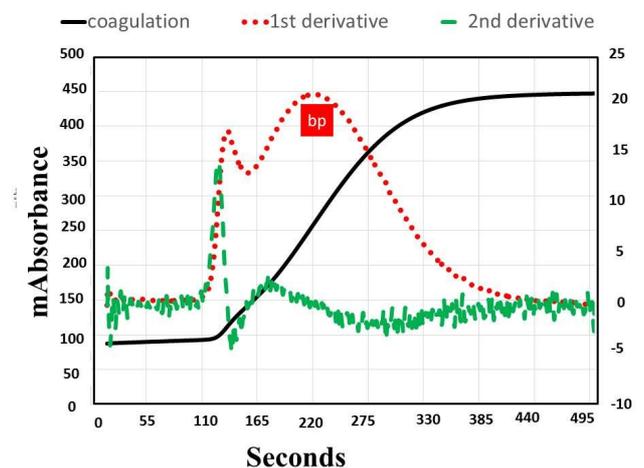


図3 血友病inhibitor例のAPTT波形

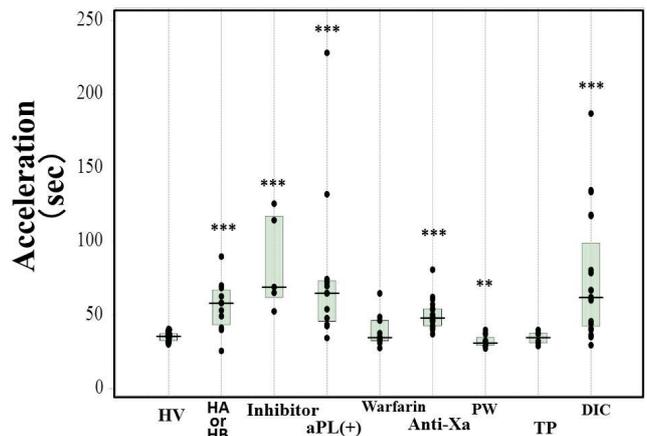


図4 各種疾患における加速度秒

HV; 健常人、HAorHB; 血友病、PW; 妊婦、TP; 血栓性素因

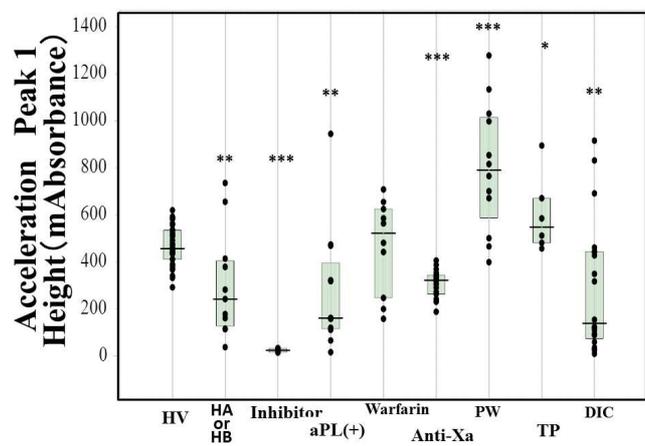


図5 各種疾患における加速度高
 HV; 健常人、HAorHB; 血友病、PW; 妊婦、TP;
 血栓性素因

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
一瀬白帝	止血の仕組み .	永井良三 シリーズ 総監修, 神田善伸 責任編集	血液科 研修 ノート .	株式会 社 診断 と治療 社	東京	2016	総560頁 54-57
一瀬白帝	血液凝固第 XIII/13因子欠乏 症の分子病態と 臨床検査 .		血液凝固第 XIII/13因子 欠乏症の分子 病態と臨床 検査 .	シスメ ックス 株式会 社 学術 本部	神戸	2017	総66頁

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業)「診断困難な(原因不明の)出血性後天性凝固異常症の総合的診療指針の作成」AVWS 診断の参照ガイド作成委員会 (毛利博, 松下 正, 家子正裕, 田村俊寛, 一瀬白帝).	後天性 von Willebrand 症候群診断の参照ガイド .	最新医学 .	71(4)	883-90.	2016
一瀬白帝 .	後天性第 XIII/13 因子欠乏症の診断と課題 .	Thrombosis Medicine	6(2)	115-23.	2016

一瀬白帝 .	苦節 12 年！自己免疫性出血（血友）病 XIII/13 (AH13) の難病指定に至る道 .	難病と在宅ケア .	22(7)	7-11.	2016
Ichinose A; Japanese Collaborative Research Group on AH13.	Autoimmune acquired factor XIII deficiency due to anti-factor XIII/13 antibodies: A summary of 93 patients.	Blood Rev.	31(1)	37-45.	2017
Souri M, Mokuda S, Inanami H, Osaki T, Takasugi K, Ichinose A.	Non-autoimmune combined factor XIII A and B subunit deficiencies in rheumatoid arthritis patients treated with anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody (tocilizumab).	Thromb Res.	140	100-5.	2016
柳澤邦雄 , 小川孔幸 , 三井健揮 , 野口紘幸 , 清水啓明 , 石埼卓馬 , 半田 寛 , 家子正裕 , 一瀬白帝 , 野島美久 .	併存する食道がんに対する放射線治療後に寛解に至った後天性血友病 .	臨床血液 .	57(4)	451-5.	2016
小川孔幸 , 柳澤邦雄 , 石埼卓馬 , 内藤千晶 , 三原正大 , 半田 寛 , 静 怜子 , 井上まどか , 内藤澄悦 , 家子正裕 , 一瀬白帝 , 野島美久 .	免疫性血小板減少症の維持療法中に発症した後天性血友病 A .	臨床血液 .	57(4)	456-60.	2016

Tsuda M, Kiyasu J, Sugio K, Hidaka D, Ikeda M, Fujioka E, Souri M, Osaki T, Yufu Y, Ichinose A.	Spontaneous splenic rupture accompanied by hepatic arterial dissection in a patient with autoimmune haemorrhaphilia due to anti-factor XIII antibodies.	Haemophilia.	22(4)	e314-7.	2016
Ichinose A, Kohler HP, Philippou H; Factor XIII and Fibrinogen SSC Subcommittee of the ISTH.	Recommendation for ISTH/SSC Criterion 2015 for autoimmune acquired factor XIII/13 deficiency.	Thromb Haemost.	116(4)	772-4.	2016
小川孔幸 , 柳澤邦雄 , 石崎卓馬 , 清水啓明 , 三井健揮 , 一瀬白帝 , 野島美久 , 半田 寛 .	自己免疫性血栓止血性疾患に対するリツキシマブ療法後の遅発性好中球減少症単施設における解析	臨床血液 .	58(1)	42-6.	2017

参考資料 A : 日本版出血評価票 (JBAT) シート

ISTH/SSC 出血評価票 (日本語試用版*1)

症例の 匿名化暗号: 調査年月日: 性別: 生年月:

評価時(何れかに○) 最重症期・ 初診時・ 診断時・ 治療前・ 治療後・ 治療後・寛解後・ 退院時/現在

症状	出血スコア				
	0	1	2	3	4
鼻出血	無しか 軽微	・年5回以上†か ・10分間以上	診察/検査のみ	パッキングか 焼灼術か 抗線溶薬	輸血か 補充療法(止血因子、rFVIIaの使用) (か デスマプレッシン)*2
皮膚の(出血)	無しか 軽微	露出部に年5回以上の挫傷 (1cm以上)†	診察/検査のみ	広範囲	自発性血腫で輸血が必要
軽度外傷からの出血	無しか 軽微	・年5回以上†か ・10分間以上	診察/検査のみ	手術による止血	輸血か 補充療法 (か デスマプレッシン)
口腔(内出血)	無しか 軽微	有り	診察/検査のみ	手術による止血か 抗線溶薬	輸血か 補充療法 (か デスマプレッシン)
胃腸出血	無しか 軽微	有り(潰瘍、門脈圧亢進症、痔、血管形成異常に伴わない)	診察/検査のみ	手術による止血か 抗線溶薬	輸血か 補充療法 (か デスマプレッシン)
血尿	無しか 軽微	有り(肉眼的)	診察/検査のみ	手術による止血か 鉄剤投与	輸血か 補充療法 (か デスマプレッシン)
抜歯(時出血)	無しか 軽微か 未施術	全ての施術の25%以下で報告/申告、無介入	全ての施術の25%以上で報告/申告、無介入	再縫合か パッキング	輸血か 補充療法 (か デスマプレッシン)
手術(関連出血)	無しか 軽微か 未施術	全ての施術の25%以下で報告/申告、無介入	全ての施術の25%以上で報告/申告、無介入	手術による止血か 抗線溶薬	輸血か 補充療法 (か デスマプレッシン)
過多月経	無しか 軽微	診察/検査のみか ・2時間おき以上頻繁にパッド交換か ・凝血塊を伴う多量出血 ・経血量図評価チャートスコア100以上	・年2回以上の欠勤/欠席か ・抗線溶薬か 女性ホルモンか 鉄剤投与必要	・抗線溶薬と女性ホルモン両方必要か ・初経以来12ヶ月以上有り	・入院と緊急治療が必要な急性出血か ・輸血か 補充療法 (か デスマプレッシン)必要か ・子宮内容除去術か 子宮内膜焼灼か 子宮摘出術必要
産後出血	無しか 軽微か 未分娩	診察/検査のみか ・オキシトシン使用か ・6週以上の悪露	・鉄剤投与か ・抗線溶薬	・輸血か 補充療法 (か デスマプレッシン)か ・麻酔下の検査と子宮へのバルーン設置、タンポナーデ必要	緊急治療か 手術介入(子宮摘出術、内腸骨動脈結紮、子宮動脈塞栓術か子宮ブレース縫合)必要
筋肉血腫	一度も無い	外傷後で無治療	自発性で無治療	自発性か 外傷性で補充療法(か デスマプレッシン)必要	自発性か 外傷性で手術介入か 輸血必要
関節出血	一度も無い	外傷後で無治療	自発性で無治療	自発性か 外傷性で補充療法(か デスマプレッシン)必要	自発性か 外傷性で手術介入か 輸血必要
中枢神経系出血	一度も無い	—	—	硬膜下出血で全ての介入	脳内出血で全ての介入
その他の出血*3	無しか 軽微	有り	診察/検査のみ	手術による止血か 抗線溶薬	輸血か 補充療法 (か デスマプレッシン)

† 2回目の評価からは点数を加算しない。最後の評価から1年以上経過した場合は加算可

*1 Vicenza groupの協力を得て翻訳、一部改訂した(赤字部分)

*2 (か デスマプレッシン)は後天性von Willebrand症候群用

*3 体腔内(胸腔内、腹腔内など)の出血を含めて評価し、自由記入欄に詳述する

用語は、日本医学会医学用語辞典一英和一第3版、内科学用語集第5版、文部科学省学術用語集医学編に準拠した

自由記入欄:

合計点

SYMPTOMS (up to the time of diagnosis)	SCORE				
	0§	1§	2	3	4
Epistaxis	No/trivial	- > 5/year or - more than 10 minutes	Consultation only*	Packing or cauterization or antifibrinolytic	Blood transfusion or replacement therapy (use of hemostatic blood components and rFVIIa) or desmopressin
Cutaneous	No/trivial	For bruises 5 or more (> 1cm) in exposed areas	Consultation only*	Extensive	Spontaneous hematoma requiring blood transfusion
Bleeding from minor wounds	No/trivial	- > 5/year or - more than 10 minutes	Consultation only*	Surgical hemostasis	Blood transfusion, replacement therapy, or desmopressin
Oral cavity	No/trivial	Present	Consultation only*	Surgical hemostasis or antifibrinolytic	Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
GI bleeding	No/trivial	Present (not associated with ulcer, portal hypertension, hemorrhoids, angiodysplasia)	Consultation only*	Surgical hemostasis or antifibrinolytic	Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
Hematuria	No/trivial	Present (macroscopic)	Consultation only*	Surgical hemostasis or iron therapy	Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
Tooth extraction	No/trivial or none done	Reported in <25% of all procedures, and no intervention**	Reported in >25% of all procedures, and no intervention**	Resuturing or packing	Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
Surgery	No/trivial or none done	Reported in <25% of all procedures, and no intervention**	Reported in >25% of all procedures, and no intervention**	Surgical hemostasis or antifibrinolytic	Blood transfusion, replacement therapy or desmopressin
Menorrhagia	No/trivial	Consultation only* or - Changing pads more frequently than every 2 hours or - Clot and flooding or - PBAC score>100#	- Time off work/school > 2/year or - Requiring antifibrinolytics or hormonal or iron therapy	- Requiring combined treatment with antifibrinolytics and hormonal therapy or - Present since menarche and > 12 months	- Acute menorrhagia requiring hospital admission and emergency treatment or - Requiring blood transfusion, Replacement therapy, or Desmopressin, or - Requiring dilatation & curettage or endometrial ablation or hysterectomy)
Post-partum hemorrhage	No/trivial or no deliveries	Consultation only* or - Use of syntocin or - Lochia > 6 weeks	- Iron therapy or - Antifibrinolytics	- Requiring blood transfusion, replacement therapy, or desmopressin or - Requiring examination under anaesthesia and/or the use of uterine balloon/package to tamponade the uterus	- Any procedure requiring critical care or surgical intervention (e.g. hysterectomy, internal iliac artery ligation, uterine artery embolization, or uterine brace sutures)
Muscle hematomas	Never	Post trauma, and no therapy	Spontaneous, and no therapy	Spontaneous or traumatic, requiring desmopressin or replacement therapy	Spontaneous or traumatic, requiring surgical intervention or blood transfusion
Hemarthrosis	Never	Post trauma, and no therapy	Spontaneous, and no therapy	Spontaneous or traumatic, requiring desmopressin or replacement therapy	Spontaneous or traumatic, requiring surgical intervention or blood transfusion
CNS bleeding	Never	-	-	Subdural, and any intervention	Intracerebral, and any intervention
Other bleedings^	No/trivial	Present	Consultation only*	Surgical hemostasis, or antifibrinolytics	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin

IF YOU HAVE ANY QUESTIONS, PLEASE REFERE TO (疑問がある場合は以下の原著を参照すること) :

Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold DM, Collier B, James P, Neuner C, Lillicrap D; ISTH/SSC joint VWF and Perinatal/Pediatric Hemostasis Subcommittees Working Group. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost.* 2010;**8**:2063-5.

参考資料 B : 出血重症度分類

表. 出血性凝固異常症の重症度分類案 2014 (Schulman et al., 2005; Baudo et al., 2012 の重症出血の定義を改変)

1. 重症出血 :

(1) 致命的な出血

(2) 重要部位, 重要臓器の出血(例えば, 頭蓋内, 脊髄内, 眼球内, 気管, 胸腔内, 腹腔内, 後腹膜, 関節内, 心嚢内, コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血等)

(3) Hb 値 8 g/dL 以下の貧血, あるいは 2 g/dL 以上の急速な Hb 値低下をもたらす出血

(4) 24 時間内に 2 単位以上の全血あるいは赤血球輸血を必要とする出血

2. 軽症出血* :

上記以外の全ての出血**

* : 日本語版簡略版出血評価票 (JBAT) も参考にすることを推奨

** ; 多発性および有痛性の出血は, 重症に準じて止血治療を考慮すべき

参考資料 C : 調査票 (AH13 疑い用)

山形大学医学部 分子病態学講座
(国内外の先天性および後天性の血友病を含む出血性疾患の調査研究)

AH13疑い用 臨床調査票(新規)

ver.20160818

施設名・診療科名 本症例の担当医師名 調査票記入年月日	西暦 年 月 日		
匿名化した患者略名 登録番号(カルテNo.等)			
患者生年月日 年齢 性別	西暦 年 月 生まれ	歳	男 女
血液型(ABO式) 血液型(Rh式)	A B O AB	+	-
原(基礎)疾患の有無 有の場合:疾患名	有 無 不明		
第13因子低下に関する 手術歴・輸血症・薬剤歴など			
現在の状況	入院 外来 (西暦 年 月現在)		
診断の年月日	西暦 年 月 日		
診断(病名)			
転帰	治癒 軽快 不変 悪化 死亡 死因:		
止血の年月日	西暦 年 月 日		
止血時の第13因子製剤:名称 量	単位		
患者の体重	kg		
発症(出血)の年月日	西暦 年 月 日		
初発時の状態:出血の頻度 出血部位			
最悪時の状態:出血の頻度 出血部位			
現在の状態:出血の頻度 出血部位			
貧血の有無 Hb値	有 無	g/dL	
創傷治癒異常の有無 有の場合:具体的に	有 無		
出血初発時の第13因子	F13 投与前 F13 投与後	→どちらかを選んでください	
	第13因子活性(F13:C) %	第13因子抗原量(F13:Ag) %	
出血最悪時の第13因子	F13 投与前 F13 投与後	→どちらかを選んでください	
	第13因子活性(F13:C) %	第13因子抗原量(F13:Ag) %	
止血時の第13因子	F13 投与前 F13 投与後	→どちらかを選んでください	
	第13因子活性(F13:C) %	第13因子抗原量(F13:Ag) %	
家族の第13因子 (家族は、なるべく多数の 症例本人の両親、子供等の 血縁関係者としてください。)	続柄		
	第13因子活性(F13:C) %	第13因子抗原量(F13:Ag) %	
	続柄		
	第13因子活性(F13:C) %	第13因子抗原量(F13:Ag) %	
直近のフィブリノゲン(Fbg)濃度	mg/dL		
出血治療・予防の方法	第13因子以外の血液製剤:	抗線溶薬:	その他:
インヒビターの有無	現在 有 無 不明 過去に有	インヒビター確認年月日	西暦 年 月 日
インヒビターの治療方法	免疫抑制薬: ステロイド:	リツキシマブ:	その他:
インヒビターの治療効果	薬剤名:	により、インヒビターが	消失 減少 不変 上昇 した
その他			

山形大学医学部 分子病態学講座
(国内外の先天性および後天性の血友病を含む出血性疾患の調査研究)

AH13疑い用 臨床経過表

ver.20160913

病名	匿名化した患者略名*	年齢	性別	備考
*調査票と一致させてください。				
治療	F13製剤 輸血など 免疫抑制薬 その他			
症状	①出血 ②創傷治癒 ③その他			
検査値	F13活性(%) 100 80 60 40 20 0 抗F13抗体 ベッセダ単位			Hb値 (g/dL) 16 12 8 4 0
その他	血小板数 PT APTT FDP, D-dimerなど			
年月日	年 月 日	第 一 病 期		

参考資料 C : 調査票 (AVWD 疑い用)

山形大学医学部 分子病態学講座
(国内外の先天性および後天性の血友病を含む出血性疾患の調査研究)

AVWD疑い用 臨床調査票(新規)

ver.20160818

施設名・診療科名 本症例の担当医師名 調査票記入年月日	西暦 年 月 日	発症(出血の)年月日 西暦 年 月 日	初発時の状態: 出血の頻度 出血部位
匿名化した患者略名 登録番号(カルテNo.等)		最悪時の状態: 出血の頻度 出血部位	現在の状態: 出血の頻度 出血部位
患者生年月 年齢	西暦 年 月 生まれ 歳	貧血の有無	有 無
性別	男 女	Hb値	g/dL
血液型(ABO式)	A B O AB	創傷治療異常の有無	有 無
血液型(Rh式)	+ -	有の場合: 具体的に	
原(基礎)疾患の有無	有 無 不明	出血初発時のVWF	VWF 投与前 VWF 投与後 →どちらかを選んでください VWF活性(VWF:C) % VWF抗原量(VWF:Ag) %
有の場合: 疾患名		出血最悪時のVWF	VWF 投与前 VWF 投与後 →どちらかを選んでください VWF活性(VWF:C) % VWF抗原量(VWF:Ag) %
VWF低下に関する 手術歴・輸血症・薬剤歴など		止血時のVWF	VWF 投与前 VWF 投与後 →どちらかを選んでください VWF活性(VWF:C) % VWF抗原量(VWF:Ag) %
現在の状況	入院 外来 (西暦 年 月現在)	家族のVWF	続柄 (家族は、なるべく多数の 症例本人の両親、子供等の 血縁関係者としてください。) VWF活性(VWF:C) % VWF抗原量(VWF:Ag) %
診断の年月日	西暦 年 月 日	直近の第8因子(F8)活性	%
診断(病名)			
転帰	治癒 軽快 不変 悪化 死亡 死因:		
止血の年月日	西暦 年 月 日		
止血時のVWF製剤: 名称 量 単位			
患者の体重	kg		
出血治療・予防の方法	VWF以外の血液製剤: インヒビターの有無 現在 有 無 不明 過去に有	抗線溶薬: インヒビター確認年月日 西暦 年 月 日	その他: リツキシマブ: その他:
インヒビターの治療方法	免疫抑制薬: ステロイド: 血漿交換:		
インヒビターの治療効果 その他	薬剤名: により、インヒビターが	消失 減少 不変 上昇 した	

山形大学医学部 分子病態学講座
(国内外の先天性および後天性の血友病を含む出血性疾患の調査研究)

AVWD疑い用 臨床経過表

ver.20160913

病名	匿名化した患者略名*	年齢	性別	備考
*調査票と一致させてください。				
治療	VWF製剤 輸血など 免疫抑制薬 その他			
症状	①出血 ②創傷治療 ③その他			
検査値	VWF活性(%) 100 80 60 40 20 0 抗VWF抗体 ベセスダ単位			Hb値 (g/dL) 16 12 8 4 0
その他	血小板数 PT APTT FDP, D-dimerなど			
年月日	年 第 月 一 日 病 期			

参考資料 C : 調査票 (AHA 疑い用)

山形大学医学部 分子病態学講座
(国内外の先天性および後天性の血友病を含む出血性疾患の調査研究)

AHA疑い用 臨床調査票(新規)

ver.20160818

施設名・診療科名	
本症例の担当医師名	
調査票記入年月日	西暦 年 月 日

発症(出血)の年月日	西暦 年 月 日
初発時の状態:出血の頻度	
出血部位	
最悪時の状態:出血の頻度	
出血部位	
現在の状態:出血の頻度	
出血部位	
貧血の有無	有 無
Hb値	g/dL
創傷治癒異常の有無	有 無
有の場合:具体的に	

匿名化した患者略名	
登録番号(カルテNo.等)	
患者生年月	西暦 年 月 生まれ
年齢	歳
性別	男 女
血液型(ABO式)	A B O AB
血液型(Rh式)	+ -
原(基礎)疾患の有無	有 無 不明
有の場合:疾患名	
第8因子低下に関する手術歴・輸血歴・薬剤歴など	
現在の状況	入院 外来 (西暦 年 月現在)
診断の年月日	西暦 年 月 日
診断(病名)	
転帰	治癒 軽快 不変 悪化
	死亡 死因:
止血の年月日	西暦 年 月 日
止血時の第8因子製剤・名称	
量	単位
患者の体重	kg

出血初発時の第8因子	F8 投与前 F8 投与後	---どちらかを選んでください
第8因子活性(F8:C)	%	第8因子抗原量(F8:Ag) %
出血最悪時の第8因子	F8 投与前 F8 投与後	---どちらかを選んでください
第8因子活性(F8:C)	%	第8因子抗原量(F8:Ag) %
止血時の第8因子	F8 投与前 F8 投与後	---どちらかを選んでください
第8因子活性(F8:C)	%	第8因子抗原量(F8:Ag) %
家族の第8因子 (家族は、なるべく多数の症例本人の両親、子供等の血縁関係者としてください。)	続柄	
第8因子活性(F8:C)	%	第8因子抗原量(F8:Ag) %
	続柄	
第8因子活性(F8:C)	%	第8因子抗原量(F8:Ag) %
直近のVWF活性と抗原量	VWF活性 %	抗原量 %

出血治療・予防の方法	第8因子以外の血液製剤:	抗線溶薬:	その他:
インヒビターの有無	現在 有 無 不明 過去に有	インヒビター確認年月日	西暦 年 月 日
インヒビターの治療方法	免疫抑制薬: ステロイド:	リツキシマブ:	その他:
インヒビターの治療効果	薬剤名:	により、インヒビターが	消失 減少 不変 上昇 した
その他			

山形大学医学部 分子病態学講座
(国内外の先天性および後天性の血友病を含む出血性疾患の調査研究)

AHA疑い用 臨床経過表

ver.20160913

病名	匿名化した患者略名*	年齢	性別	備考
*調査票と一致させてください。				
治療	F8製剤 輸血など 免疫抑制薬 その他			
症状	①出血 ②創傷治癒 ③その他			
検査値	F8活性(%) 100 80 60 40 20 0 抗F8抗体 ベセスダ単位			Hb値 (g/dL) 16 12 8 4 0
その他	血小板数 PT APTT FDP, D-dimerなど			
年月日	年 第 月 一 日 病 期			

参考資料 C : 調査票 (F5 インヒビター疑い用)

山形大学医学部 分子病態学講座
(国内外の先天性および後天性の血友病を含む出血性疾患の調査研究)

F5欠乏症疑い用 臨床調査票(新規) ver.20160818

施設名・診療科名 本症例の担当医師名 調査票記入年月日	西暦 年 月 日	発症(出血の)年月日 西暦 年 月 日	初発時の状態:出血の頻度 出血部位	
匿名化した患者略名 登録番号(カルテNo.等)		最悪時の状態:出血の頻度 出血部位		
患者生年月 年齢	西暦 年 月 生まれ 歳	現在の状態:出血の頻度 出血部位		
性別	男 女	貧血の有無 Hb値	有 無 g/dL	
血液型(ABO式) 血液型(Rh式)	A B O AB + -	創傷治療異常の有無 有の場合:具体的に	有 無	
原(基礎)疾患の有無 有の場合:疾患名	有 無 不明	出血初発時の第5因子	F5 投与前 F5 投与後 第5因子活性(F5:C) % 第5因子抗原量(F5:Ag) %	
第5因子低下に関する 手術歴・輸血歴・薬剤歴など		出血最悪時の第5因子	F5 投与前 F5 投与後 第5因子活性(F5:C) % 第5因子抗原量(F5:Ag) %	
現在の状況	入院 外来 (西暦 年 月現在)	止血時の第5因子	F5 投与前 F5 投与後 第5因子活性(F5:C) % 第5因子抗原量(F5:Ag) %	
診断の年月日	西暦 年 月 日	家族の第5因子	続柄 (家族は、なるべく多数の 症例本人の両親、子供等の 血縁関係者としてください。) 第5因子活性(F5:C) % 第5因子抗原量(F5:Ag) %	
診断(病名)		直近の凝固時間(PTとaPTT)	PT 秒 aPTT 秒	
転帰	治癒 軽快 不変 悪化 死亡 死因:			
止血の年月日	西暦 年 月 日			
止血時の第5因子含有止血薬剤 名称	単位			
患者の体重	kg			

出血治療・予防の方法	第5因子以外の止血薬剤:	抗線溶薬:	その他:
インヒビターの有無	現在 有 無 不明 過去に有	インヒビター確認年月日	西暦 年 月 日
インヒビターの治療方法	免疫抑制薬: ステロイド:	リツキシマブ:	その他:
インヒビターの治療効果 その他	薬剤名:	により、インヒビターが	消失 減少 不変 上昇 した

山形大学医学部 分子病態学講座
(国内外の先天性および後天性の血友病を含む出血性疾患の調査研究)

F5欠乏症疑い用 臨床経過表 ver.20160913

病名	匿名化した患者略名*	年齢	性別	備考
*調査票と一致させてください。				
治療	新鮮凍結血漿 濃厚血小板輸血など 免疫抑制薬 その他			
症状	①出血 ②創傷治療 ③その他			
検査値	F5活性(%) 100 80 60 40 20 0 抗F5抗体 ベセスダ単位			Hb値 (g/dL) 16 12 8 4 0
その他	血小板数 PT APTT FDP, D-dimerなど			
年月日	年 第 月 一 日 病 期			

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あります

・症状

- ① 出血性素因の家族歴、既往歴が無く、抗凝固薬、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、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징グ様の（血が滲み出るような）出血が見られる時は、自己免疫性出血病XIII/13、後天性血友病、抗線溶因子（アルファ₂プラスミンインヒビターやプラスミノ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・ヴィレブランド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XIII/13因子、第VIII/8因子、フォン・ヴィレブランド因子、抗線溶因子に対する抗体（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盤となっています。

・検査・診断

凝固・線溶系検査で第XIII/13因子、第VIII/8因子、フォン・ヴィレブランド因子、抗線溶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 診断後即時止血療法：欠乏している各因子製剤の補充、DICがなければ抗線溶薬の投与（後天性フォン・ヴィレブランド症候群では、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。裏面の研究分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

一瀬白帝（山形大学医学部分子病態学講座）

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

症例相談の連絡先(北から南の順)

氏名	所属	メールアドレス
一瀬 白帝	山形大学医学部 分子病態学	aichinos@med.id.yamagata-u.ac.jp
家子 正裕	北海道医療大学歯学部 内科学	iekom@hoku-iryo-u.ac.jp
丸藤 哲	北海道大学病院 先進急性期救急センター	gando@med.hokudai.ac.jp
玉井 佳子	弘前大学医学部附属病院 輸血部	ytamai@cc.hirosaki-u.ac.jp
伊藤 俊広	国立病院機構 仙台医療センター 血液内科	toshi_ito_ito@yahoo.co.jp
山本 正雅	奥羽大学薬学部 生化学分野	n-yamamoto@pha.ohu-u.ac.jp
関 義信	新潟大学魚沼教育センター 血液内科	y-seki@med.niigata-u.ac.jp
黒澤 秀光	獨協医科大学 小児科学	hidekuro@dokkyomed.ac.jp
小川 孔幸	群馬大学大学院医学系研究科 生体統御内科(血液内科)	yo-ogawa@gunma-u.ac.jp
山本 晃士	埼玉医科大学総合医療センター 輸血細胞医療部	kojiy@saitama-med.ac.jp
松浦 康弘	成田赤十字病院 第二血液腫瘍科	ymatsuura@naritasekijyuji.jp
川杉 和夫	帝京大学医学部 内科学	kaz@med.teikyo-u.ac.jp
矢富 裕	東京大学医学部附属病院 検査部	yatoyuta-ky@umin.ac.jp
安本 篤史	東京大学医学部附属病院 検査部	yasuatsu0219@yahoo.co.jp
花房 規男	東京大学医学部附属病院 腎疾患総合医療学講座	hanafusa-ky@umin.ac.jp
小山 高敏	東京医科歯科大学 生体検査科学/血液内科	koyama.img@tmd.ac.jp
窓岩 清治	東京都済生会中央病院 臨床検査医学科	smadoiwa@saichu.jp
小島 稔	海老名総合病院 血液内科	kojima@tokai-u.jp
石田 文宏	信州大学医学部 保健学系病因・病態検査学	fumishi@shinshu-u.ac.jp
北島 勲	富山大学大学院医学薬学研究部 臨床分子病態検査学講座	kitajima@med.u-toyama.ac.jp
朝倉 英策	金沢大学附属病院 高密度無菌治療部	hasakura@staff.kanazawa-u.ac.jp
細野 奈穂子	福井大学医学部附属病院 がん診療推進センター	hosono@u-fukui.ac.jp
毛利 博	藤枝市立総合病院	mohrih@hospital.fujieda.shizuoka.jp
小林 隆夫	浜松医療センター	tkoba@hmedc.or.jp
浦野 哲盟	浜松医科大学 医生理学	uranot@hama-med.ac.jp
岩城 孝行	浜松医科大学 薬理学	tiwaki@hama-med.ac.jp
江口 豊	滋賀医科大学 救急集中治療医学講座	eguchi@belle.shiga-med.ac.jp
神谷 悦功	国立病院機構 東名古屋病院 血液・腫瘍内科	yskzkmy@hosp.go.jp
松下 正	名古屋大学医学部附属病院	tmatsu@med.nagoya-u.ac.jp
杉浦 真弓	名古屋市立大学大学院医学研究科 産婦人科	og.mym@med.nagoya-cu.ac.jp
和田 英夫	三重大学大学院医学系研究科 検査医学	wadahide@clin.medic.mie-u.ac.jp
宮田 茂樹	国立循環器病研究センター 輸血管理室	smiyata@hsp.ncvc.go.jp
柏木 浩和	大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科	kashi@hp-blood.med.osaka-u.ac.jp
池田 正孝	国立病院機構 大阪医療センター 外科	mikeda@onh.go.jp
村田 幸平	市立吹田市民病院	kmuratajp@yahoo.co.jp
湯川 真生	近畿大学医学部奈良病院 がんセンター外科	yukawa@nara.med.kindai.ac.jp
日笠 聡	兵庫医科大学 血液内科	parasol@mua.biglobe.ne.jp
川野 宏樹	神戸大学医学部附属病院 血液内科	hkawano@med.kobe-u.ac.jp
羽藤 高明	愛媛大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部	takahato@m.ehime-u.ac.jp
岡本 好司	北九州市立八幡病院 消化器・肝臓病センター	kohji.okamot@gmail.com
岡村 光浩	聖マリア病院 血液・腫瘍内科センター	t-okamura@st-mary-med.or.jp
内場 孝治	熊本大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部	mituhiro-uchiba@fc.kuh.kumamoto-u.ac.jp
橋口 照人	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 血管代謝病態解析学	terutoha@m3.kufm.kagoshima-u.ac.jp
丸山 征郎	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 システム血制御学	maruyama@m2.kufm.kagoshima-u.ac.jp

2016.06.03

参考資料 F：全国アンケート調査様式

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

2016/11/01

※ 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)、後天性フォン・ウィレブランド(VW)症候群、後天性 a₂ プラスミンインヒビター(a₂PI)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() 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。)

①で「ある」と回答された方のみ、②と③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 13 因子(F13)、第 8 因子(F8)、第 5 因子(F5)、α₂PI、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。)

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 F13 活性 (%) F13 抗原量 (%)
b. 20 年 月 日 F13-B 抗原量 (%) F13 インヒビター (無 ・ 有)
c. 20 年 月 日 F8 活性 (%) F8 インヒビター (無 ・ 有)
d. 20 年 月 日 F5 活性 (%) F5 インヒビター (無 ・ 有)
e. 20 年 月 日 Fibrinogen 量 (mg/dL) 測定方法 ()
f. 20 年 月 日 α₂PI 活性 (%) α₂PI 抗原量 ()
g. 20 年 月 日 FDP (μg/mL)
h. 20 年 月 日 D-dimer (μg/mL)
i. 20 年 月 日 PIC* (μg/mL) *α₂PI 複合体
j. 20 年 月 日 総 PAI-1 抗原量 (ng/mL)
k. 20 年 月 日 VW 因子活性 (%) VW 因子抗原量 (;)
l. 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。

出血部位(1) (a.筋肉内、 b.皮下、 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 (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。

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5日(月)までにお送りください。 自己免疫性出血症治療の「均てん化」班 代表 一瀬 白帝

Recommendation for ISTH/SSC Criterion 2015 for autoimmune acquired factor XIII/13 deficiency

Akiyada Ichimose¹, Hans P. Kohler², Heien Philippou², on behalf of the Factor XIII and Fibrinogen SSC Subcommittee of the ISTH

¹Department of Molecular Patho-Biochemistry, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan; ²Experimental Haemostasis Group, Department of Clinical Research, University of Bern, and Department of Internal Medicine, Tübingen Hospital, Inselspital, 7083, Switzerland; ³Section on Mechanisms of Thrombosis, Leeds Institute for Health, Genetics and Therapeutics, University of Leeds, Leeds, UK

Dear Sirs,

Coagulation factor XIII (FXIII), or FXIII/13 to avoid confusion with FVIII and F XII for medical safety measures) is a fibrin-stabilising factor composed of two catalytic A subunits (FXIII/13-A) and two carrier B subunits (FXIII/13-B). Hereditary congenital FXIII/13 deficiency is a rare bleeding disease. Acquired FXIII/13 deficiency is much more common but rarely results in bleeding, mostly because of a mild or moderate decrease in FXIII/13 resulting from its hypo-synthesis and/or hyper-consumption secondary to primary diseases (1). By contrast, autoimmune acquired FXIII/13 deficiency (AA-XIII/13D; or 'autoimmune haemorrhaphilia due to anti-FXIII/13 antibodies' or 'acquired FXIII/13 inhibitor') is also a form of acquired FXIII/13 deficiency but an extremely rare life-threatening bleeding disorder mainly in the elderly (2-4). The purpose of this article is to provide an experts' proposal for the criterion (and algorithm) of laboratory tests to diagnose AA-XIII/13D correctly and promptly to save patients' lives.

Correspondence to:

Prof. Akiyada Ichimose, MD, PhD
Department of Patho-Biochemistry
Yamagata University School of Medicine
Yamagata, 990-8585 Japan
Tel: +81 23 628 5275; fax: +81 23 628 5280
E-mail: aichimose@med.id.yamagata-u.ac.jp

Received: May 11, 2016

Accepted after minor revision: June 22, 2016

Epub ahead of print: July 21, 2016

http://dx.doi.org/10.11607/116-05-0362

Thromb Haemost 2016; 116: 772-774

Supplementary Material to this article is available online at www.thrombosis-online.com.

Letter to the Editor

772

Letter to the Editor

773

- Associated with prolonged drug use (isoniazid, penicillin, procainamide, antipsychotics, etc.)
- Others (pregnancy-related).

Mechanisms

The pathological mechanisms of AA-XIII/13D are due to neutralising autoantibodies against activated FXIII/13 (FXIII/13a), inhibition of its activation by thrombin and accelerated clearance of FXIII/13 by binding autoantibodies to FXIII/13-A or FXIII/13-B (5) (see Suppl. Figure 1, available online at www.thrombosis-online.com).

Presentation

The clinical presentation of AA-XIII/13D is variable from most common multiple mucocutaneous and/or intramuscular bleedings to less frequent life-threatening internal hemorrhages, such as intracranial, intra-thoracic, intra-peritoneal bleeding, etc.

A standardised bleeding questionnaire, e.g. the condensed ISTH/SSC Bleeding Assessment Tool (6) (Suppl. Figure 2, available online at www.thrombosis-online.com), would be useful for precise and objective evaluation of such varying bleeding symptoms in cases with

Table 1: ISTH/SSC Diagnostic Criterion 2015 for AA-XIII/13D

Possible AA-XIII/13D
1. Recent onset of bleeding symptoms mainly in the older adult
2. No family history of congenital/inherited deficiency of FXIII/13 or other coagulation factors
3. Lack of previous bleeding symptoms especially in association with previous haemostatic challenges (e.g. surgery, invasive tests, trauma, etc.)
4. Not explained by excessive medication such as anticoagulants and antiplatelet drugs
5. Abnormality of FXIII/13 parameter(s) on laboratory testing (FXIII/13 activity and/or antigen <50%)
Probable AA-XIII/13D
Items 1-5 plus the presence of FXIII/13 inhibitors* (positive by cross-mixing tests between patient's and healthy control's plasma using standard functional tests, such as an ammonia release assay and an amine incorporation assay, after 2 hours incubation at 37°C)
Definite AA-XIII/13D
Items 1-5 plus the presence of anti-FXIII/13 autoantibodies (positive by immunological methods, such as immuno-blot, ELISA, and immunoelectrophoresis, etc.)
* not always autoantibodies because non-immunoglobulin inhibitors were reported before.

© Schattauer 2016

Thrombosis and Haemostasis 116:4/2016

Downloaded from www.thrombosis-online.com on 2016-11-04 10:10:05 (9073) | IP: 133.24.128.54
For personal or educational use only. No other uses without permission. All rights reserved.

AA-XIII/13D. In addition, the objective criteria for major bleeding recommended by the Control of Anticoagulation Subcommittee of ISTH/SSC should be applied to these patients to avoid overlooking serious haemorrhagic symptoms (7, 8). Others (pregnancy-related) (9). Other factor Deficiency/Suspected (F13, VWF, α₂-PI, PAI-1) Extrinsic pathway Factor deficiency Suspected (F7) F13 activity TEST

ISTH/SSC AA-XIII/13D Criterion 2015

AA-XIII/13D is classified into three categories (► Table 1): Possible AA-XIII/13D should be considered in all patients with unexplained bleeding in the presence of abnormality of FXIII/13 parameter(s); FXIII/13 activity (Act) and/or antigen (Ag) <50%. Probable and Definite AA-XIII/13D diagnoses require the presence of FXIII/13 inhibitors determined by functional assays and anti-FXIII/13 autoantibodies identified by immunological methods, respectively.

Differential diagnosis

- Severely reduced F13 activity: hereditary/congenital F13 deficiency; and haemorrhagic acquired F13 deficiencies including disseminated intravascular coagulation (DIC) must be excluded because of different treatments from AA-XIII/13D.
- Severe bleeding symptoms; all other autoimmune coagulation factor deficiencies such as acquired haemophilia A (AHA) and autoimmune von Willebrand disease, must be ruled out by employing an algorithm of laboratory tests (► Figure 1).

Laboratory findings

- Specific FXIII/13 tests (9): a) The FXIII/13-Agn and FXIII/13-Act levels – FXIII/13-Act is always reduced, while FXIII/13-Agn level usually reduced; b) The ratio of FXIII/13-Act to FXIII/13-Agn – is reduced in most cases with anti-FXIII/13-A autoantibodies, but it is normal in cases with anti-FXIII/13-B autoantibodies. When FXIII/13 is extremely low, the ratio is no longer informative; c) Antigen levels of

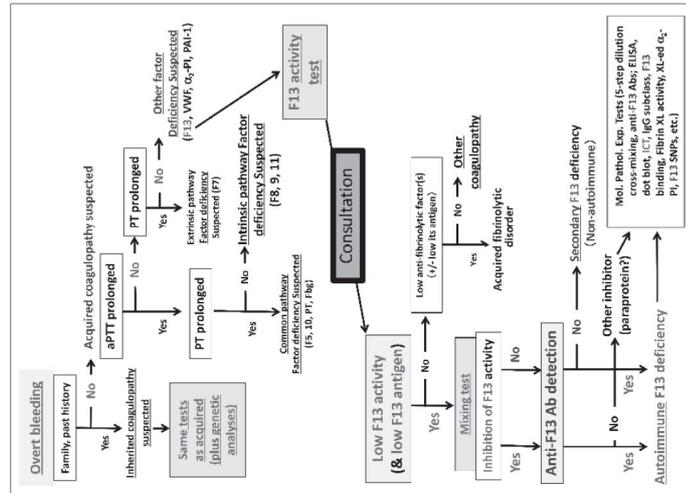


Figure 1: Algorithm of laboratory tests for AA-XIII/13D.

concave 'inhibitor' pattern from a straight deficiency' pattern. Serial dilution of patient's plasma can be carried out to determine the titer of inhibitors (9). Like the Bethesda unit for Factor VIII/8 inhibitors; b) Immunological assay for autoantibodies – must be performed since not all cases of AA-XIII/13D are due to neutralising/inhibitory autoantibodies. Non-neutralising/non-inhibitory antibodies have been detected by binding assays using an ELISA-based method, immuno-blot

© Schattauer 2016

Downloaded from www.thrombosis-online.com on 2016-11-04 10:10:05 (9073) | IP: 133.24.128.54
For personal or educational use only. No other uses without permission. All rights reserved.

自己免疫性出血病 FXIII/13 診療ガイド
Guidance on Diagnosis and Management
of Autoimmune Hemorrhaphilia FXIII/13(AH-FXIII/13)

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

Contents	
I. 概要	000
1. 病態・診断	000
2. 治療	000
3. 予後・効果判定	000
治療の考え方 (図 1)	000
止血療法と免疫抑制療法のアプローチ (図 2)	000
CQ リスト	000
II. 本ガイドのスタンス	000
1. 目的	000
2. 本ガイドの使用法	000
3. 本ガイドの作成法	000
4. 作成の経緯	000
5. 資金	000
6. 今後の改訂	000
7. 公表	000
8. COI	000
9. 免責事項	000
II 章の参考文献	000
III. AH-FXIII/13 の病態・診断	000
Q & A 1~6	000
III 章の参考文献	000
IV. 治療	000
1. 総論	000
Q & A 7	000
IV 章 1 の参考文献	000
2. 補充療法	000
Q & A 8~12	000
IV 章 2 の参考文献	000
3. その他の止血療法	000
Q & A 13~16	000
IV 章 3 の参考文献	000
4. 免疫抑制療法	000
Q & A 17~24	000
IV 章 4 の参考文献	000
V. 予後・効果判定	000
Q & A 25~28	000
V 章の参考文献	000
附表	000
略語リスト	000
用語の定義	000

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 (敬称略)

一瀬白帝^{*17†} (委員長), 和田英夫^{*21} (副委員長, 担当理事), 惣宇利正善^{*11},
橋口照人^{*37}, 矢部 裕^{*4}, 小川孔幸^{*45†}, 北島 敷^{*61}, 朝倉英策^{*67†}, 岡本好司^{*67†}, 冢子正裕[†],
山本晃士^{*10#}, 江口 豊^{*11#}

- *1 山形大学医学部分子病態学 (〒 990-9585 山形市鍛田西 2-2-2)
- *2 三重大学大学院医学系研究科検査医学 (〒 514-8507 三重県津市江戸橋 2-174)
- *3 鹿児島大学大学院医学総合研究科血管代謝病態解析学分野 (〒 890-8520 鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1)
- *4 東京大学大学院医学系研究科内科学専攻病態診断医学講座臨床病態検査医学分野 (〒 113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1)
- *5 群馬大学大学院医学系研究科生体統御内科学講座 (〒 371-8511 群馬県前橋市昭和町 3-39-22)
- *6 富山大学大学院医学系研究科臨床分子病態検査学講座 (〒 930-0194 富山市杉谷 2630)
- *7 金沢大学附属病院高密度無菌治療部 (〒 920-8641 石川県金沢市宝町 13-1)
- *8 北九州市立八幡病院外科/消化器・肝臓病センター (〒 805-8534 福岡県北九州市八幡東区西本町 4 丁目 18-1)
- *9 北海道医療大学歯学部内科学分野 (〒 061-0293 北海道石狩郡当別町金沢 1757)
- *10 埼玉医科大学総合医療センター輸血細胞医療部 (〒 350-8550 埼玉県川越市鴨田 1981)
- *11 滋賀医科大学救急集中治療医学講座 (〒 520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町)
- † 日本血栓止血学会学術標準化委員会 凝固/凝固療法部会
- # 日本血栓止血学会学術標準化委員会 血栓溶解部会
- (外部レビュアー: 北海道大学大学院医学研究科・保田晋助
筑波大学大学院人間総合科学研究科・松本 功)

(本稿では, 病名は国際疾病分類に, 用語は日本医学学会医学用語集に準拠する)

臨床調査個人票

新規 更新

288-1 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症
(自己免疫性後天性凝固第 XIII/13 因子欠乏症)

(旧称：自己免疫性出血病 XIII)

■ 行政記載欄

受給者番号	<input type="text"/>	判定結果	<input type="checkbox"/> 認定 <input type="checkbox"/> 不認定						
-------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	------	--

■ 基本情報

姓 (かな)	名 (かな)												
姓 (漢字)	名 (漢字)												
郵便番号	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>						
住所													
生年月日	西暦	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	年	<input type="text"/>	<input type="text"/>	月	<input type="text"/>	日	<input type="text"/>	<input type="text"/>	*以降、数字は右詰めで記入
性別	<input type="checkbox"/> 1. 男 <input type="checkbox"/> 2. 女												
出生市区町村													
出生時氏名 (変更のある場合)	姓 (かな)						名 (かな)						
	姓 (漢字)						名 (漢字)						
	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明												
家族歴	発症者続柄 <input type="checkbox"/> 1. 父 <input type="checkbox"/> 2. 母 <input type="checkbox"/> 3. 子 <input type="checkbox"/> 4. 同胞 (男性) <input type="checkbox"/> 5. 同胞 (女性) <input type="checkbox"/> 6. 祖父 (父方) <input type="checkbox"/> 7. 祖母 (父方) <input type="checkbox"/> 8. 祖父 (母方) <input type="checkbox"/> 9. 祖母 (母方) <input type="checkbox"/> 10. いとこ <input type="checkbox"/> 11. その他 *11 を選択の場合、以下に記入												
発症年月	西暦	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	年	<input type="text"/>	<input type="text"/>	月	<input type="text"/>	<input type="text"/>		

288 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症

○ 概要

1. 概要

血液が凝固するために必要なタンパク質である凝固因子が、先天性や遺伝性ではない理由で著しく減少するため、止血のための止血栓ができなくなったり、弱くなって簡単に壊れやすくなり、自然にあるいは軽い打撲などでささ重い出血を起こす疾病である。

ここでは、欠乏する凝固因子の種類により、1)「自己免疫性後天性凝固第 XIII/13 因子 (F13) 欠乏症 (旧称: 自己免疫性出血病 XIII)」、2)「自己免疫性後天性凝固第 VIII/8 因子 (F8) 欠乏症 (後天性血友病 A)」、3)「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 (自己免疫性後天性フォンウィルブランド病 (von Willebrand Disease: VWD))」の3疾病を対象とする。

2. 原因

自己抗体による凝固因子の活性阻害 (インヒビター) や、それぞれの凝固因子との免疫複合体が迅速に除去されるために各凝固因子が失われることが、出血の原因となる場合が多いと推測される。多様な基礎疾患・病態 (他の自己免疫性疾患、腫瘍性疾患、妊娠/分娩など) を伴っているが、症例の約半数は特発性 (基礎疾患が見つかからない) である。後天的に自己抗体ができる理由は不明である。

3. 症状

- 自己免疫性後天性 F13 欠乏症では、血の固まる速さを調べる一般的な検査 (PT、APTT などの凝固時間) の値はあまり異常ではないにもかかわらず、突然出血する。体の軟らかい部分である筋肉・皮膚の出血が多いが、身体どの部位でも出血する可能性がある。急に大量に出血するので貧血になり、ショック状態を起こすこともある。出血する部位によって様々な症状 (合併症) が起きる可能性がある。特に脳を含む頭蓋内の出血では脳神経系に、心臓や肺がある胸腔内の出血では循環器系に重い障害を起こし、致命的となる場合もある。
- 自己免疫性後天性 F8 欠乏症では、出血症状が重篤なものが多く、突然広範な皮下出血や筋肉内出血を多発することが多いが、血友病 A (遺伝性 F8 欠乏症) と異なり、関節内出血はまれである。特に、頭蓋内、胸腔内、腹腔内出血や後腹膜出血などは、致命的となり得るので注意が必要である。
- 自己免疫性後天性 VWF 欠乏症の出血症状は、極めて多彩である。症例は、軽症から致死性のものまで種々の重症度の出血症状を突然発症するが、まれに検査上の異常のみを示す症例も存在する。急に大量に出血して貧血になり、ショック状態を起こすこともある。特に脳を含む頭蓋内の出血では脳神経系に、心臓や肺がある胸腔内の出血では循環器系に重い障害を起こし、致命的となる場合もある。

4. 治療法

A. 止血療法

救命のためには、まずどの凝固因子が低下しているかを確かめてから、可及的速やかに止血療法を実施する必要がある。

たとおりである。これを「叫き台」として、将来、我が国における知見を踏まえた「後天性 von Willebrand 症候群診断参照ガイド日本版」を作成する予定である。

(2) 国際的にも AVWS 専用の診療ガイドラインは存在しないこと、現時点では各国の専門家の経験に基づいて診療されており、エビデンスの高い臨床試験は実施困難であること、保険適用のない検査、治療、実験的な精密検査(例えば抗体検出等)も含まれていること等々の理由により、国内で普く適用できること等々「正式な診療ガイドライン」を一気呵成に作成するのは、現時点では不可能である。しかし、現実に AVWS 疑い症例の相談が増加し始め、おそらくより多数の症例が見逃されていると推定されることを鑑み、我が国の専門家の知見を踏まえて一部加筆・修正し(斜字下線部分)、臨床現場でそのような症例に最初に遭遇する主治医の方々のために「参照ガイド」として公表することとした。この研究班はあくまで主治医に参照していただくのが目的であり、主治医の主体的な診療行為に何らかの制約を与えるものではないことをよくご理解いただいたうえで、実地診療にご活用いただければ幸いである。

なお、次の B 章は多忙な臨床現場の医師のために英国血友病センター医師機構(UKHCDO) VWD ガイドライン¹²⁾から作成した簡略版である。また、C 章から E 章は時間の余裕がある医師のために、米国心臓・肺・血液研究所ガイドライン³⁴⁾から作成した、より詳しい解説である。

B. AVWS 簡略参照ガイド
(出血性凝固異常症研究班)

1. 定義
AVWS は、多彩な基礎疾患や薬剤に関係し、起きる von Willebrand 因子 (VWF) の後天性欠陥に基づく疾患であり、遺伝性の von Willebrand 病 (VWD)³⁵⁾ に似た臨床症状を生じる。

会の国際共同研究活動として、自己免疫性出血(血友)病Ⅷ/13 (AHⅧ/13; 平成 27 年 7 月 1 日より厚労省指定難病 288 となった) の診断基準と検査アルゴリズム改訂案 [AHⅧ/13 の診断基準と検査アルゴリズム 2013 案 (JAPAN CRITERION FOR AH13 2012 に加筆・改訂)] を完成させ、

(2) 平成 25 年度に入って症例が蓄積され始めている後天性 von Willebrand 症候群 (acquired von Willebrand syndrome: AVWS) については、英国と米国の von Willebrand 病診療ガイドラインの一部を抜粋して日本語版診断基準案 (AVWS 診断の参照ガイド) を作成した。

(3) 診断容易群ではあるが、現時点で最も発症頻度が高いと推定されている後天性血友病 A (AHA) を除外することなくスクリーニングシステムに組み入れ、その診療ガイドライン (2011 年、日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会作成) を使用することを推奨した。

(4) 出血性後天性抗線溶因子欠乏症は現時点では二次的なものしか診断されていないが、原因不明のものもあるので、グローバル抗線溶能検査を開発して試用しつつある。本研究の途上で発見された plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) の先天性欠損症や先天性 α₂-plasmin inhibitor (α₂-PI) 欠損症の特徴についてまとめた (研究班平成 25 年度報告書)。

2. 研究班の見解

(1) この「AVWS 診断の参照ガイド」は、本研究班の調査研究活動の登録症例は 2 年間で 5 名であるため、独自の診療ガイドラインを作成するには時期尚早であると判断し、登録症例数が多数蓄積するまでの応急処置として英国の遺伝性/先天性の von Willebrand 病 (VWD) ガイドライン¹²⁾の当該部分を日本語訳し、専門医の方々に参加していただくこととした。同時に、米国の VWD ガイドライン³⁴⁾の当該部分の日本語訳と統合させ、それぞれのガイドライン作成責任者の許可を得たことは後述し

2 (000) 総 説

後天性 von Willebrand 症候群診断の参照ガイド

厚生労働科学研究補助金 難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業) 「診断困難な(原因不明の)出血性後天性凝固異常症の総合的診療指針の作成」:
AVWS 診断の参照ガイド作成委員会

毛利 博*1 松下 正*2 家子 正裕*3
田村 俊寛*4 一瀬 白帝*5

要 旨

後天性 von Willebrand 症候群 (AVWS) は、von Willebrand 病様の病態を呈する比較的にまれな後天性凝固異常症である。その基礎疾患は、リンパ増殖性疾患、自己免疫疾患、骨髄増殖性疾患、心血管疾患、悪性疾患、甲狀腺機能低下症など多岐にわたる。出血症状は紫斑や粘膜内出血がほとんどで、比較的軽微なことが多い。発症機序は、von Willebrand 因子 (VWF) 産生低下、抗 VWF 自己抗体、すり応力変化による VWF の分解亢進、腫瘍細胞への VWF 吸着などである。VWF 活性の低下により診断され、VWF 抗原、第Ⅲ/8 因子活性、APTT、出血時間などを検討する。VWF マルチマー解析が可能な施設は少なく、VWF 抗原/VWF 活性比を検討することにより病型を診断する。混合試験にて VWF 活性阻害の有無、ELISA にて VWF に対する抗体の存在を検索する。AVWS は、基礎疾患に対する治療が奏効するときに、基礎疾患の改善が第一である。基礎疾患の治療が奏効しないときには、DDAVP、VWF 含有第Ⅲ/8 因子製剤などの投与にて止血管理を行う。

A. 本参照ガイドの作成と公表に当たって

1. これまでの経緯
人口の高齢化とともに増加しつつある出血性後天性凝固異常症(線溶異常症を含む)は、一般凝固検査 (PT, APTT) でスクリーニングが容易なもの(診断容易群)と、スクリーニングが困難なもの(診断困難群)に分類され、診断容易群は比較的容易に診療可能であるが、診断困難群は臨床現場では原因不明の出血とされ、見逃されやすい。
そこで本研究班は、これらの疾患群を包括した総合的な診療指針を構築するための研究を、平成 24、25 年度の 2 年にわたって実施した。研究期間が短期であったため、本症に含まれるすべての疾患の診療指針案を個別に作成することは不可能である。そこで、
(1) 国際血栓止血学会/科学及び標準化委員

*1 藤枝市立総合病院 内科
*2 名古屋大学医学部 輸血科
*3 北海道医療大学医学部 内科学
*4 天理よろづ相談所病院 循環器内科 (外務委員)
*5 山形大学医学部 分子病態学
キーワード: 後天性出血症、von Willebrand 因子、原因、診断

臨床調査個人票

新規 更新

288-3 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症
(自己免疫性後天性フォンウィルブランド (von Willebrand) 因子欠乏症
(自己免疫性後天性フォンウィルブランド病))

■ 行政記載欄															
受給者番号		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	判定結果	<input type="checkbox"/> 認定	<input type="checkbox"/> 不認定	
■ 基本情報															
姓 (かな)		名 (かな)													
姓 (漢字)		名 (漢字)													
郵便番号		<input type="text"/>													
住所		<input type="text"/>													
生年月日	西暦	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	年	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	月	<input type="text"/>	<input type="text"/>	日	<input type="text"/>	<small>*以降、数字は右詰めで記入</small>
性別	<input type="checkbox"/> 1. 男 <input type="checkbox"/> 2. 女														
出生市区町村	<input type="text"/>														
出生時氏名 (変更のある場合)	姓 (かな)	名 (かな)													
	姓 (漢字)	名 (漢字)													
家族歴	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明														
	発症者続柄														
1. 父		<input type="checkbox"/>	2. 母		<input type="checkbox"/>	3. 子		<input type="checkbox"/>	4. 同胞 (男性)			<input type="checkbox"/>			
5. 同胞 (女性)		<input type="checkbox"/>	6. 祖父 (父方)		<input type="checkbox"/>	7. 祖母 (父方)		<input type="checkbox"/>	8. 祖父 (母方)			<input type="checkbox"/>			
9. 祖母 (母方)		<input type="checkbox"/>	10. いとこ		<input type="checkbox"/>	11. その他		<input type="checkbox"/>	<small>*11を選択の場合、以下に記入</small>						
続柄		<input type="text"/>													
発症年月	西暦	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	年	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	月	<input type="text"/>	<input type="text"/>			

288 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症

○ 概要

1. 概要

血液が凝固するために必要なタンパク質である凝固因子が、先天性や遺伝性ではない理由で著しく減少するため、止血のための止血栓ができにくくなったり、弱くなって簡単に壊れやすくなり、自然にあるいは軽い打撲などでさえ重い出血を起こす疾病である。

ここでは、欠乏する凝固因子の種類により、1)「自己免疫性後天性凝固第 XIII/13 因子 (F13) 欠乏症 (旧称: 自己免疫性出血病 XIII)」、2)「自己免疫性後天性凝固第 VIII/8 因子 (F8) 欠乏症 (後天性血友病 A)」、3)「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 (自己免疫性後天性フォンウィルブランド病 (von Willebrand Disease: VWD))」の3疾病を対象とする。

2. 原因

自己抗体による凝固因子の活性阻害 (インヒビター) や、それぞれの凝固因子との免疫複合体が迅速に除去されるために各凝固因子が失われることが、出血の原因となる場合が多いと推測される。多様な基礎疾患・病態 (他の自己免疫性疾患、腫瘍性疾患、妊娠/分娩など) を伴っているが、症例の約半数は特発性 (基礎疾患が見つからない) である。後天的に自己抗体ができる理由は不明である。

3. 症状

1) 自己免疫性後天性 F13 欠乏症では、血の固まる速さを調べる一般的な検査 (PT、APTT などの凝固時間) の値はあまり異常ではないにもかかわらず、突然出血する。体の軟らかい部分である筋肉・皮膚の出血が多いが、身体どの部位にも出血する可能性がある。急に大量に出血するので貧血になり、ショック状態を起こすこともある。出血する部位によって様々な症状 (合併症) が起きる可能性がある。特に脳を含む頭蓋内の出血では脳神経系に、心臓や肺がある胸腔内の出血では循環器系に重い障害を起こし、致命的となる場合もある。

2) 自己免疫性後天性 F8 欠乏症では、出血症状が重篤なものが多く、突然広範な皮下出血や筋肉内出血を多発することが多いが、血友病 A (遺伝性 F8 欠乏症) と異なり、関節内出血はまれである。特に、頭蓋内、胸腔内、腹腔内出血や後腹膜出血などは、致命的となり得るので注意が必要である。

3) 自己免疫性後天性 VWF 欠乏症の出血症状は、極めて多彩である。症例は、軽症から致死性のものまで種々の重症度の出血症状を突然発症するが、まれに検査上の異常のみを示す症例も存在する。急に大量に出血して貧血になり、ショック状態を起こすこともある。特に脳を含む頭蓋内の出血では脳神経系に、心臓や肺がある胸腔内の出血では循環器系に重い障害を起こし、致命的となる場合もある。

4. 治療法

A. 止血療法

救命のためには、まずどの凝固因子が低下しているかを確かめてから、可及的速やかに止血療法を実施する必要がある。

臨床調査個人票 新規 更新

288-2 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症
(自己免疫性後天性凝固第VIII/8因子欠乏症 (後天性血友病A))

行政記載欄		受給者番号		判定結果		<input type="checkbox"/> 認定 <input type="checkbox"/> 不認定	
基本情報		姓 (かな)		名 (かな)			
		姓 (漢字)		名 (漢字)			
郵便番号		〒					
住所		西暦		年		月	
生年月日		西暦		年		月	
性別		<input type="checkbox"/> 1. 男 <input type="checkbox"/> 2. 女					
出生市区町村		姓 (かな)		名 (かな)			
		姓 (漢字)		名 (漢字)			
発症者続柄		<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明					
家族歴		<input type="checkbox"/> 1. 父 <input type="checkbox"/> 2. 母 <input type="checkbox"/> 3. 子 <input type="checkbox"/> 4. 同胞 (男性)					
		<input type="checkbox"/> 5. 同胞 (女性) <input type="checkbox"/> 6. 祖父 (父方) <input type="checkbox"/> 7. 祖母 (父方)					
		<input type="checkbox"/> 8. 祖父 (母方) <input type="checkbox"/> 9. 祖母 (母方) <input type="checkbox"/> 10. いとこ					
		<input type="checkbox"/> 11. その他 *11を選択の場合、以下に記入					
続柄							
発症年月		西暦		年		月	

概要

1. 概要

血液が凝固するために必要なタンパク質である凝固因子が、先天性や遺伝性ではない理由で著しく減少するため、止血のための止血栓ができにくくなったり、弱くなって簡単に壊れやすくなり、自然にあるいは軽い打撲などでさえ重い出血を起こす疾病である。

ここでは、欠乏する凝固因子の種類により、1)「自己免疫性後天性凝固第 XIII/13 因子 (F13) 欠乏症 (旧称: 自己免疫性出血病 XIII)」、2)「自己免疫性後天性凝固第 VIII/8 因子 (F8) 欠乏症 (後天性血友病 A)」、3)「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 (自己免疫性後天性フォンウィルブランド病 (von Willebrand Disease: VWD))」の3疾病を対象とする。

2. 原因

自己抗体による凝固因子の活性阻害 (インヒビター) や、それぞれの凝固因子との免疫複合体が迅速に除去されるために各凝固因子が失われることが、出血の原因となる場合が多いと推測される。多様な基礎疾患・病態 (他の自己免疫性疾患、腫瘍性疾患、妊娠/分娩など) を伴っているが、症例の約半数は特発性 (基礎疾患が見つかからない) である。後天的に自己抗体ができる理由は不明である。

3. 症状

- 自己免疫性後天性 F13 欠乏症では、血の固まる速さを調べる一般的な検査 (PT、APTT などの凝固時間) の値はあまり異常ではないにもかかわらず、突然出血する。体の軟らかい部分である筋肉・皮膚の出血が多いが、身体どの部位にも出血する可能性がある。急に大量に出血するので貧血になり、ショック状態を起こすこともある。出血する部位によって様々な症状 (合併症) が起きる可能性がある。特に肺を含む頭蓋内の出血では脳神経系に、心臓や肺がある胸腔内の出血では循環器系に重い障害を起こし、致命的となる場合もある。
- 自己免疫性後天性 F8 欠乏症では、出血症状が重篤なものが多く、突然広範な皮下出血や筋肉内出血を多発することが多いが、血友病 A (遺伝性 F8 欠乏症) と異なり、関節内出血はまれである。特に、頭蓋内、胸腔内、腹腔内出血や後腹膜出血などは、致命的となり得るので注意が必要である。
- 自己免疫性後天性 VWF 欠乏症の出血症状は、極めて多彩である。症例は、軽症から致死性のものまで種々の重症度の出血症状を突然発症するが、まれに検査上の異常のみを示す症例も存在する。急に大量に出血して貧血になり、ショック状態を起こすこともある。特に肺を含む頭蓋内の出血では脳神経系に、心臓や肺がある胸腔内の出血では循環器系に重い障害を起こし、致命的となる場合もある。

4. 治療法

A. 止血療法

救命のためには、まずどの凝固因子が低下しているかを確かめてから、可及的速やかに止血療法を実施する必要がある。