

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29年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 一瀬 白帝

平成30（2018）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	17
	尾崎 司	山形大学医学部 分子病態学 助教	20
	森兼 啓太	山形大学医学部附属病院 部長	23
	横山智哉子	山形大学大学院理工学研究科 助教	25
	和田 英夫	三重大学医学部 准教授	27
	朝倉 英策	金沢大学附属病院 准教授	30
	家子 正裕	北海道医療大学歯学部 教授	34
	橋口 照人	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 教授	37
	小川 孔幸	群馬大学大学院医学系研究科 助教	38
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 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	客員教授
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
	森兼 啓太	山形大学医学部附属病院 検査部	部長
	横山 智哉子	山形大学大学院理工学研究科 バイオ化学工学専攻	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
	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
	和田 英夫	三重大学大学院医学系研究科 検査医学	准教授
	朝倉 英策	金沢大学附属病院 高密度無菌治療部	准教授
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
	三井 哲夫	山形大学医学部 小児科学	教授
	石澤 賢一	山形大学医学部 血液・細胞治療内科学	教授
	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科 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
	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
	小澤 龍彦	富山大学大学院医学薬学研究部 免疫学	助教
	細野奈穂子	福井大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科	助教
	毛利 博	藤枝市立総合病院	事業管理者、名誉院長
	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
	小林 隆夫	浜松医療センター	名誉院長
	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
	松下 正	名古屋大学医学部附属病院 輸血部	教授
	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 臨床検査部	部長
	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
	村田 幸平	関西労災病院	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
	池田 正孝	兵庫医科大学 下部消化管外科	准教授
	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	特任教授
	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
	友寄 毅昭	沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 血液・腫瘍内科	医長

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

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

研究代表者 一瀬 白帝 山形大学医学部 教授

**研究要旨**

「後天性出血症」は誰でも罹患する可能性がある疾病であり、これまでは希少であったが、超高齢社会となった我が国では次第に症例数が増加している。特に「自己免疫性出血症」は難治性疾患であるため、本研究では、その総合的な診断基準・重症度分類、診療指針等の作成、改訂と確立などを目的として、全国調査活動を実施している。なお、昨年度は、5種類の凝固難病[自己免疫性出血病XIII/13（AH13）、自己免疫性von Willebrand病（AVWD）、後天性血友病A（AHA）、出血性後天性抗線溶因子欠乏症（HAAFFD）、自己免疫性第V/5因子欠乏症（AF5D）]を主な対象としたが、今年度は自己免疫性第X/10因子欠乏症（AF10D）を調査に追加した。

平成29年度は、先ず5月にリーフレットを作製して全国調査継続の通知と共に関連する診療科や血液専門医など2118件に配布し、例年通り10月に全国アンケート調査を実施した(2097件に送付)。その結果、388件の回答を得て、31例の後天性出血症例が報告されたので、二次調査中である。別途、研究班に直接相談があった症例の内23例について統一特別委託検査や実験的精密検査を実施するなど、基礎データを集積した。なお、年度の途中からAF10Dに関する検査を追加したので、統一特別委託検査は28項目に増加した。

また、研究班として、指定難病検討委員会の要請に応じて統合した3凝固難病（AH13、AHA、AVWD；厚労省指定難病「自己免疫性凝固因子欠乏症288-1, 288-2, 288-3」）の概要と診断基準を改訂するとともに、AF5Dの指定難病基礎資料を作成して厚労省に提出し、これら4疾患の臨床調査個人票を統一することに協力した。この活動は、平成30年4月1日からAF5Dが厚労省指定難病「自己免疫性凝固因子欠乏症288-4」として新規に公的医療費助成の対象となったことで実を結んだ。これは本研究の目的に適った特筆すべき成果である。

更に、AH13治療指針研究班案を元にした日本血栓止血学会AH13診療ガイドを作成して発刊した。なお、自己免疫性出血病検査アルゴリズムを改訂し、AH13診療ガイドの中に記載した。また、主要な研究班メンバーが日本血栓止血学会の「AHA診療ガイドライン改訂委員会」に参加して、後天性血友病A診療ガイドライン2017年改訂版を発刊した。

以上のように、本研究は極めて順調に進捗した。

**研究分担者**

惣宇利 正善  
山形大学医学部 准教授  
尾崎 司  
山形大学医学部 助教

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



朝倉 英策

金沢大学附属病院 准教授

家子 正裕

北海道医療大学歯学部 教授

橋口 照人

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 教授

小川 孔幸

群馬大学大学院医学系研究科 助教

## A. 研究目的

### .目的

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

### .必要性

「後天性出血症」に含まれる疾患は、各凝固・抗線溶因子の非遺伝性の欠乏状態であり、活性や抗原量の低下という客観的な指標に基づく疾患概念が確立されている。主な対象とする「自己免疫性出血症 [ 自己免疫性出血病 XIII/13 (AH13)、自己免疫性 von Willebrand 病 (AVWD)、後天性血友病 A (AHA)、自己免疫性第 V/5 因子欠乏症 (AF5D) など ]」は以下の難病 4 要素を満たす； 1) 主に高齢者に発症し、「自己免疫寛容の破綻」が原因であると推定されるものの、全く「発病の機構が明らかでない」。 2) AH13 は我が国で推定約 1.5 人 / 1,000 万人、AHA は英国で 1.5 人 / 100 万人、AVWD や AF5D は発症頻度不明の極めて「希少な疾病」である。 3) 症例が少ないため、系統的な介入的臨床研究が不可能であり、現在も「治療方法が確立していない」。 4) 完全寛解に到達するのに数ヶ月を要し、その後も再燃することが多い上、1 年以上経過しても寛解しない症例も多く、「長期の療養を必要とする」。誰でも罹患する可能性があり、世界に先駆けて超高齢社会となった我が国では次第に症例数が増加しつつある。

なお、平成 29 年度は、年度途中から自己免疫性第 X/10 因子欠乏症 (AF10D) を追加して、調査活動を発展させた。

## B. 研究方法

**.研究体制** 研究を効率的かつ効果的に推進するため、疾病ごとではなく一定の領域の研究者が組織的に研究を行う。領域内の主な疾病を網羅する班構成にして、組織的な研究を推進する体制を整備する。 1) 研究代表者 1 名；班研究全体を総轄。 2) 研究分担者 9 名；各疾患の確定診断；AH13 (惣宇利、尾崎班員)；AHA (家子、橋口班員)；AVWD (小川、横山班員)；AF5D (和田、朝倉、森兼班員)。 3) 研究協力者 42 名 (疫学統計専門

家；山形大学 佐藤秀則助教を含む)；疑い症例の発掘。

## 研究計画

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

JBAT シート、調査票、検査結果などをまとめて、指針作成の基礎データとする。なお、症例相談と班員による個別研究の対象者の一部を含めて指針作成の参考とするが、鑑別と確定診断用の統一特別委託検査の実施症例を選択する。

### .具体的な研究計画

- 1) 広報活動：代表者が主管  
チラシ配布で本症の周知を図り、年度末に報告書を送付して調査活動の成果を広め、難病情報センターや日本血栓止血学会などの HP で無料公開する。
- 2) 全国症例調査：代表者が主管  
毎年同一時期にアンケート用紙を送付して、1 年間相談がなかった症例の発掘に努める。
- 3) 臨床研究・調査：4 疾患群部門責任者が担当し、選別とまとめは代表者が主管
  - a) 症例相談の受付、全国アンケート調査からの症例発掘と JBAT によるスクリーニング
  - b) 統一特別委託検査 (計 28 項目に増加) の実施と解析
  - c) 実験室的精密検査の実施
  - d) 一次基礎疾患別に、二次性欠乏の機序、要因のデータ収集と解析
  - e) 自己免疫性出血症のリスク因子のデータ収集と解析
  - f) 免疫抑制薬を用いた「ステップアップ療法」、「トップダウン療法」の追跡調査
  - g) 止血と寛解段階での治療効果の判定など
  - h) 対象 4 疾患の症例報告を定期的に文献検索

**平成 29 年度の研究計画**：臨床調査を継続しつつ、前年度の研究結果に基づき、各出血病の診断基準 (案)、検査アルゴリズム (案)、診療指針 (案)、JBAT の使用方法、抗線溶薬の止血治療の推奨ランク、免疫抑制療法の推奨ランクなどを改訂、改良する。

1) AH13 治療指針作成の基礎資料として、治療 (止血療法 / 抗体根絶療法)、治療効果 / 寛解の判定等の新規及び追跡調査を実施

- 2) AVWD 疑い症例調査、実験的精密検査による臨床データの蓄積、診断基準案の検証、改訂
- 3) AHA 診断基準を改訂、抗体の消長を含む治療効果 / 寛解の判定基準案を作成、検証
- 4) AF5D 診断基準案を新たに作成、提唱し、総合的診療指針に統合
- 5) 自己免疫性出血病検査アルゴリズム、統一特別委託検査の検証、改訂

### (倫理面への配慮)

本研究では、重篤な出血症状を呈する症例の検体を使用して、遺伝子多型を含む各種の検査やタンパク質化学的実験を行うので、27年度に山形大学医学部の倫理委員会の承認を得ており、各主治医がそれぞれの所属機関の倫理審査委員会で承認を受けて症例あるいはその家族から文書による同意を得る。精密検査、家族調査の段階で先天性凝固・抗線溶因子欠乏症であることが判明した場合も症例を放置せず、既存の施設、組織と連携して適切な医療が受けられる協力体制を形成する。なお、調査活動の精密検査で得られたデータを症例の主治医に提供し、診療に活用することは妨げない。また、平成27年4月1日発効の倫理指針に則って倫理審査承認されていない医療機関、文書同意取得していない主治医との共同研究は実施しない、あるいは停止 / 中止する。

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

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

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

**検体使用目的に関する制限：**検体の売買あるいは検体の本研究目的以外の使用は、原則として行なわない。ただし、倫理審査委員会で承認された研究計画書に記述されている本疾患関連の実験的研究(学術的目的)、開発 / 実用化研究(医療、公衆衛生的目的)等はこの限りでない。

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

**情報開示義務：**本研究で得られた情報は対象者が希望する場合、結果が得られているものについて

は知見解釈を含めて原則全面開示とする。

## C. 研究結果

### 平成29年度の進捗状況と成果

#### I. 広報活動

本事業の開始にあたり、平成29年5月に全国調査再開の通知と共にリーフレットを2097件に配布した(参考資料D、E)。また、9つの関連学会の学術集会にリーフレットを送付して配布を依頼した(表1)。また、業績欄に記述した通り、7編の原著、総説を出版し、22回の学会講演、研究会発表などを実施し、本研究の対象疾患の広報、周知活動に努めた。

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

#### II. 全国調査

平成29年10月に全国アンケート調査を実施し(参考資料F)2097件送付して388件(18.9%)の回答を得た。その内訳は、表2の通りで、循環器内科、整形外科、救急部、皮膚科などの診療科は約15~35%の回収率で、個人の血液内科医などの回収率は約11%であった。出血症状のある症例の回答は33例であったが、血液内科医から12例で最多であった。

以上のように、合計31例の後天性出血症例が報告されたので、二次調査中である。なお、症例の詳細は表3に示した通りである。

#### III. 臨床症例研究

1)事務所に直接相談があった症例の内、23例について統一特別委託検査(表4)や実験的精密検査を実施した(平成30年3月31日現在)。今後、診断基準や治療ガイドの作成に活用するための基礎データとして集積中である。

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

各症例の調査票(参考資料C)、JBAT(参考資料A)、出血重症度分類(参考資料B)も症例の主治医から提出して頂いて、データを蓄積中である。

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

2)分担研究については、次の項で研究分担者が個別に記述する。

#### IV. 調査のまとめ

##### 1) AH13

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

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

## 2) AHA

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

## 3) AVWD

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

## 4) AF5D

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

## 5) 自己免疫性第 X/10 因子 (F10) 欠乏症 (AF10D)

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

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

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

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

## V. 診断基準、診療ガイドなど

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

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

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

4) AH13 治療指針研究班案を元にした日本血栓止血学会 AH13 診療ガイドを作成して発刊した (参考資料 G)。なお、自己免疫性出血病検査アルゴリズム案を改訂し、AH13 診療ガイドの中に記載した。

5) 主要な研究班メンバーが日本血栓止血学会の「AHA 診療ガイドライン改訂委員会」に参加して、後天性血友病 A 診療ガイドライン 2017 年改訂版を発刊した。

## D. 考察

### I. AH13

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

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

## II. AHA

これまでに研究班で精査したAHA症例の中には、免疫抑制薬の投与にも拘らず、遊離の中和型抗体が存続する例や、免疫複合体となっている抗体が残存する例もあり、本研究では統一特別委託検査のFVIII/8活性を指標にした機能的検査(FVIII/8インヒビター測定)のみならず本疾患の原因である抗VIII/8自己抗体自体を測定している。この自己抗体の測定により、免疫抑制薬の効果判定や投与終了、退院/外来診療の可否をより科学的に判定することが可能になることが期待される。

## III. AVWD

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

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

## IV. AF5D

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

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

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

## V. AF10D

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

## VI. その他の自己免疫性凝固因子欠乏症

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

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

## E. 結論

今年度は、凝固難病AF5Dを新しく厚労省指定難病に追加するのみならず指定難病検討委員会の要請に応じて従来の3疾患の概要と診断基準を改訂し、更にAH13診療ガイドを刊行するなど、大いに班研究の成果を挙げる事ができた。研究体制、主治医ネットワークなども強化され、広報活動、全国調査、臨床症例研究、診療ガイドライン関係の各実施計画も、スムーズに且つ順調に進捗した。来年度からは、新規の班研究の中でAF10Dの調査活動を強化しながら、自己免疫性凝固因子欠乏症診療の均てん化を達成するために邁進したい。特に、自己免疫性出血難病の予後を改善するためには、臨床現場迅速試験(point of care test; POCT)の普及による「正確かつ早期の診断」と自己抗体根絶のための最適な免疫抑制療法の確立が必要である。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

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

### 1. 論文発表

#### 1) 原著

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

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

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

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

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

## 2) 総説・図書

1. 自己免疫性出血病FXIII/13 日本血栓止血学会診療ガイド作成委員会(一瀬白帝, 和田英夫, 惣宇利正善, 橋口照人, 矢富裕, 小川孔幸, 北島勲, 朝倉英策, 岡本好司, 家子正裕, 山本晃士, 江口豊): 自己免疫性出血病FXIII/13 診療ガイド. 日本血栓止血学会誌. 2017; 28(3): 393-420

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

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

## .学会発表

### 1)国内学会 特別講演等

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

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

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

## 2) 国内学会 一般演題

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 3) 研究会 特別講演等

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

カンファレンス(名古屋市); 2017年 6月10日

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

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

### 4) 研究会 一般演題

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

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

### H. 知的財産権の出願・登録状況

#### 1). 特許取得

なし

#### 2). 実用新案登録

なし

#### 3). その他

なし

**表1：リーフレットを配布した関連学会**

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

**表2：全国アンケート調査の内訳**

平成29年度 出血性後天性凝固異常症についての全国アンケート

2018/3/7現在

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

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

\* 山形大学の4対象教室は学内メール便を使用

\* 山形大学医学部の各教室等に37部配布

その他

山形大学内講座	37	3
総計	2,097	388



表3：報告症例のまとめ

平成29年度出血性後天性凝固異常症についての全国アンケート 症例ありの回答のまとめ(1)

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、 $\alpha$ PI、PAI-1いず れかの因子の 活性または抗 原量測定	⑤④の中の重大な異常の あった因子の活性値/抗原量	⑥その他測定	⑦出血症状	⑧治療	⑨その他
1	ある	男 74才 (基礎疾患有、S状結腸癌)	測定した		a.2016年12月27日 第V因子活性値(3%以下)	a.2016年12月27日 F5活性(3%以下) F5イソビクター有 f.2016年12月27日 Fibrinogen量 (427mg/dL) h.2016年12月27日FDP(0.2 $\mu$ g/mL) 以下	出血部位(1)(d.腹腔)	薬剤 [a.血液製剤 (名前 FFP) b.免疫抑制剤(名前 メチルpredニゾロン)] 薬剤の使用期間 (b.3ヶ月) 処置(a.血漿交換) 処置の期間(d.その他:1ヶ月) 効果・予後 (b.因子の値が正常化した)	S状結腸のopeで一時的に改善。癌の再発でV因子↓↓。ステロイドで↑↑。
2	ある	女 86才 (基礎疾患有、誤嚥性肺炎、慢性心疾患、大動脈弁置換前後状態)	測定した		a.2017年2月14日 第5因子活性値<(1.0%) b.2017年2月14日 第2,7,8,9,10因子活性値<(1.0%)	c.2017年2月14日 F10活性(<(1.0%) F10イソビクター有 31B d.2017年2月14日 F8活性(<(1.0%) F8イソビクター有 4.9B e.2017年2月14日 F5活性(<(1.0%) F5イソビクター有 968B f.2017年2月13日 Fibrinogen量(576mg/dL) l.2017年2月13日 D-dimer(0.8 $\mu$ g/mL) m.2017年2月14日ルーブスアンチコアグラント方法名: PLI-LA) 有 33.3秒	なし	薬剤 [b.免疫抑制剤(名前 PSL+CPA)] 薬剤の使用期間 (a.2ヶ月)	FV inhibitor症と診断+Lup anticoagulant ●●大学●●先生にもコンサルト済 クロスミキシング:上に凸、遅延反応は明らかに上方移動 F2インヒビター 91 Bethesda F9インヒビター 4.9 カルジオリグ 6 U/mL $\alpha$ CL $\cdot\beta$ 2GP <1.3 (2/14) 抗毒・検査不能(凝固反応できず)
3	ある	男 66才 (基礎疾患無)	測定した		a.2017年4月5日 第5因子活性値(2.5%)	a.2017年5月10日 F13活性(152%) d.2017年5月10日 F8活性(78%) F8イソビクター無 e.2017年5月10日 F5活性(4%) F5イソビクター有 f.2017年5月10日 Fibrinogen量(313mg/dL) g.2017年5月10日 $\alpha$ 2PI活性(98%) h.2017年5月10日FDP(2.0 $\mu$ g/mL) i.2017年5月10日 D-dimer(0.4 $\mu$ g/mL) j.2017年5月10日 PIC*(0.9 $\mu$ g/mL) k.2017年5月10日 総PAI-1抗原量(24ng/mL) l.2017年5月10日 VW因子活性(150%) VW因子抗原量(120%) m.2017年5月10日ルーブスアンチコアグラント方法名: DRWT) 無	出血部位(1)(f.その他:結膜下出血)	薬剤 [b.免疫抑制剤(名前 プレドニソロン 40mg/日から漸減)] 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)	併存症: DM, OMI OMIでCDAPT(バイアスピリン、プラビックス)服薬中 AFV102
4	ある	女 75才 (基礎疾患有、膵管癌術後)	測定した		a.2016年12月21日 第8因子活性値(1%)	a.2016年12月21日 F13活性(102%) c.2016年12月21日 F10活性(60%) d.年 月 日 F8活性(1%) F8イソビクター有 e.2016年12月21日 F5活性(116%) f.2016年12月21日 Fibrinogen量 (377.7mg/dL) h.2016年12月21日FDP(7.9 $\mu$ g/mL) i.2016年12月21日 D-dimer(3.8 $\mu$ g/mL) m.2016年12月21日ルーブスアンチコアグラント方法名: 抗カルジオリビンG抗体) 有	出血部位(1)(a.皮下、b.筋肉内) 出血部位(2)((a.下肢、c.上肢) 出血の誘因(b.その他:膵管癌術後)	薬剤 [a.血液製剤 (名前 ファイバ) b.免疫抑制剤(名前 ソルメドロール、プレドニゾロン)] 薬剤の使用期間 (a.その他:ファイバ10日間、ソルメドロール→3日間、プレドニゾロン30mg→現在5mg維持量) 効果・予後 (a.止血が得られた)	膵管がん術後、後天性血友病Aの症例、治療によく反応。現在、8因子抑制活性検出せず。PSL5mg維持。
5	ある	女 61才 (基礎疾患無)	測定した		a.2017年10月27日 第8因子活性値(<(1%)	d.2017年10月27日 F8活性(<(1%) F8イソビクター有 f.年 月 日 Fibrinogen量(317mg/dL) h.2017年10月27日FDP(20.1 $\mu$ g/mL) l.2017年10月27日 VW因子活性(149%) m.2017年10月30日ルーブスアンチコアグラント方法名: ) 無	出血部位(1)(a.皮下) 出血部位(2)((a.下肢、c.上肢、e.その他:血尿)	薬剤 [a.血液製剤 (名前 バイクロット) b.免疫抑制剤(名前 プレドニソロン、エンドキサン)] 薬剤の使用期間 (e.その他:使用中) 効果・予後 (a.止血が得られた、c.治療中)	
6	ある	男 80才 (基礎疾患有、胃がん)	測定した		a.2017年1月23日 第8因子活性値(<(1%)	d.2017年1月23日 F8活性(<(1%) F8イソビクター有 f.2017年1月22日 Fibrinogen量 (360mg/dL) h.2017年1月23日FDP(21.3 $\mu$ g/mL)	出血部位(1)(a.皮下、b.筋肉内) 出血部位(2)((a.下肢、c.上肢、e.その他:吐血下血(食道))	薬剤 [a.血液製剤 (名前 ノボセプトン) b.免疫抑制剤(名前 プレドニソロン、エンドキサン)] 薬剤の使用期間 (d.1年間、e.その他:使用中) 効果・予後 (a.止血が得られた、c.治療中)	

平成29年度出血性後天性凝固異常症についての全国アンケート 症例ありの回答のまとめ(2)

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

平成29年度出血性後天性凝固異常症についての全国アンケート 症例ありの回答のまとめ(3)

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

平成29年度出血性後天性凝固異常症についての全国アンケート 症例ありの回答のまとめ(4)

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

表4：統一特別委託検査項目リスト（28項目）

	↓入力箇所↓		備考
病院等名			
主治医名			
匿名化後の暗号名			
採取日(採血/測定年月日)		xxxx/xx/xx	
採血時間			
	↓測定結果↓	↓正常値↓	
01. アンチプラスミン(患者血清)			
02. トロンボモジュリン(患者血清)			
03. アンチプラスミン(患者血漿)		85-115	
血漿×1.2	0		
(血漿×1.2)-血清	0		
[(血漿×1.2)-血清]÷(血漿×1.2)	#DIV/0!		
04. α2PIプラスミン複合体(PIC)(患者血漿)		0.8以下	
05. FDP定量(患者血漿)		4以下	
06. Dダイマー(患者血漿)		1.0未満	
Dダイマー÷FDP×100	#DIV/0!		
07. フィブリノーゲン(患者血漿)		150-400	
08. 凝固第XIII因子(F13)抗原量(患者血漿)		70以上	
比活性 F13活性/F13抗原量	#DIV/0!		
09. フォン・ウィルブラント因子抗原定量(患者血漿)		50-155	
比活性 活性/抗原量	#DIV/0!		
12. 凝固抑制因子検査 第VIII因子(F8)		0.5 以下	
10-1. フォン・ウィルブラント因子マルチマー解析(患者血漿)		NORMAL	
LARGE マルチマー		+	
MEDIUM マルチマー		+	
SMALL マルチマー		+	
SMALLEST マルチマー		+	
10-2. フォトグラフ			
13. プラスミノノーゲン(患者血漿)		75-125	
14. エラスターゼXDP(患者血漿)			
15. トータルPAI-1 (tPA・PAI-1複合体)(患者血漿)		50以下	
16. ヘパラスチンテスト(HPT)(患者血漿)		70-130	
17. 凝固第XIII因子(F13)活性(患者)		70-140	
21. 凝固第XIII因子(F13)活性(健常対照)		70-140	
(患者+健常)÷2	0		
25. 凝固第XIII因子(F13)活性(患者と健常対照の1:1混合)		70-140	
阻害値 [(患者+健常)÷2]-(1:1混合)	0		
阻害率 阻害値÷[(患者+健常)÷2]	#DIV/0!		
18. フォン・ウィルブラント因子活性(患者)		60-170	
22. フォン・ウィルブラント因子活性(健常対照)		60-170	
(患者+健常)÷2	0		
26. フォン・ウィルブラント因子活性(患者と健常対照の1:1混合)		60-170	
阻害値 [(患者+健常)÷2]-(1:1混合)	0		
阻害率 阻害値÷[(患者+健常)÷2]	#DIV/0!		
19. 凝固第V因子(F5)活性(患者)		70-135	
23. 凝固第V因子(F5)活性(健常対照)		70-135	
(患者+健常)÷2	0		
27. 凝固第V因子(F5)活性(患者と健常対照の1:1混合)		70-135	
阻害値 [(患者+健常)÷2]-(1:1混合)	0		
阻害率 阻害値÷[(患者+健常)÷2]	#DIV/0!		
20. 凝固第VIII因子(F8)活性(患者)		60-150	
24. 凝固第VIII因子(F8)活性(健常対照)		60-150	
(患者+健常)÷2	0		
28. 凝固第VIII因子(F8)活性(患者と健常対照の1:1混合)		60-150	
阻害値 [(患者+健常)÷2]-(1:1混合)	0		
阻害率 阻害値÷[(患者+健常)÷2]	#DIV/0!		
11. ループスアンチコアグラント(dRVVT)		1.3未満	
中和前 凝固時間(秒)			
中和後 凝固時間(秒)			

参考資料 A : 日本版出血評価票 (JBAT) シート

参考資料 B : 出血重症度分類

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

参考資料 D : リーフレット (表)

参考資料 E : リーフレット (裏)

参考資料 F : 全国アンケート調査様式

参考資料 G : AH13 診療ガイド 別冊

参考資料 H : 厚労省指定難病 288 AH13 概要、診断基準等

参考資料 I : 厚労省指定難病 288-臨床調査個人票

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、  
ならびに自己免疫性第 V/5・第 X/10 因子欠乏症の自己抗体検出

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、5 例の自己免疫性出血病 XIII/13 (AH13) 疑い症例を精査し、2 例の AH13 を同定した。1 例について、FXIII/13 に対する抗体は陰性であるものの、トロンビン作用の阻害が疑われた。4 例の自己免疫性第 V/5 因子欠乏症について、3 例に抗 V/5 因子抗体を検出した。また、後天性第 X/10 因子欠乏症例 1 例について、第 X/10 因子に対する自己抗体を検出した。

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、不活性化型の 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。一昨年度、F13 インヒビターの検出に向けた新しい活性測定法を開発し、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 5 例について、新規活性測定法を加えた精査を行っ

た。また、第 V 因子 (F5) インヒビターが疑われた症例が 4 例、第 X 因子 (F10) インヒビターが疑われた症例 1 例が現れたことから、抗 F5、抗 F10 抗体の検出を検討した。

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、一昨年度に開発した  $\alpha_2$ -プラスミンインヒビター ( $\alpha_2$ -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、血漿にトロンビンとカルシウムを加えて生じた clot 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 タンパク質を固相化したプレートを用いた ELISA により、F5 と反応する IgG を検出した (固相法)。また、あらかじめ精製 F5 と IgG 分画を液相でインキュベートした後、マウス抗 F5 抗体をコートしたプレートに F5 とともに結合する IgG を検出した (液相法)。

抗 F10 自己抗体は、精製 F10 タンパク質を固相化したプレートに希釈した血漿を反応させて検出した。

(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 5 例のうち、1 例は 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 1 例は dot blot 解析では抗 F13 抗体が検出されなかったものの ELISA 法で抗 F13-A 抗体陽性を認め、5 段階希釈試験で強い阻害を示したことから AH13 と判断された。

別の 1 例について、F13-A 抗原量に対する比活性が低いにもかかわらず、5 段階希釈試験で阻害を認めず、抗 F13 抗体も陰性であった。トロンビン処理後の血漿についてフィブリノゲン B 鎖の切断の遅延を認め、F13-A 活性化ペプチドの切断の障害も Western blot 解析で確認された。正常血漿との混合試験で活性化ペプチドの切断が阻害されること、患者血漿をより高濃度のトロンビンで処理した場合に F13 比活性が正常レベルに回復することから、トロンビン活性の阻害(インヒビター)が強く示唆された。

[自己免疫性 F5 欠乏症の抗 F5 自己抗体検出] F5 インヒビターの存在が強く疑われた 4 例について、血漿から IgG 分画を調製し、dot blot 解析を行ったものの、昨年度抗 F5 抗体陽性が確認された症例では抗 F5 IgG が検出されたにもかかわらず、4 例いずれも IgG が検出されなかった。精製 F5 タンパク質を用いた固相法による ELISA を行なったところ、2 例に抗 F5 IgG の存在が確認された。液相法での ELISA も検討したところ、固相法で陰性であった 1 例に F5 と結合する IgG が検出された。

[自己免疫性 F10 欠乏症の抗 F10 抗体検出] F10 インヒビターの存在が疑われた

1 例について、精製 F10 を用いた固相法 ELISA により抗 F10 IgG が検出された。本症例の抗 F10 IgG は、2 ヶ月後に再読された血漿ではほぼ検出不可能なレベルにまで抗 F10 IgG が消失していた。

### D. 考察

一昨年度に開発した活性測定法により、Dot blot で抗体を検出できなかった症例についても強い阻害を検出することができ、ELISA 法で抗 F13-A 抗体を確認するに至った。これまでも、Dot blot で陰性～弱陽性の症例を検出しており、あらためて、的確な AH13 診断に有効であることが示された。本症例での抗 F13-A 抗体は固相法よりも液相法 ELISA でより強く検出されており、Dot blot と ELISA での検出力の相違は、液相と固相とでの反応性の違いを反映している可能性がある。

本年度、F13 抗体が陰性でありながら、F13 の活性化に障害を示し、トロンビンインヒビターの存在が疑われる症例に遭遇した。過去にはフィブリン形成が阻害された症例も経験したが、本症例ではフィブリノゲン B 鎖の切断も部分的に障害されているものの、フィブリンクロットの形成には遅延を認められなかった。(プロ)トロンビンに対する抗体の検出も試みたが、健常人コントロールでも陽性に検出されるなど、信頼できる検出方法を確立できていない。今後、合成基質を用いた直接的なトロンビン活性測定によるインヒビター検出を検討する必要がある。

今年度、新たに抗 F5 抗体を有する症例 3 例が確認された。昨年度に同定した症例と比べ、dot blot では抗体を検出することができず、固相法の ELISA でも反応性は低かった。3 例のうち一例は固相法では陰性であるものの液相法では陽性に認められ、逆に、昨年度の症例では液相法では著しく反応性が低下するなど、症例(抗体)による液相と固相との反応性の違いは、抗体を検出する上で考慮すべき問題である。また、血漿・血清で直接検出することは今のところ不可能であり、



新たな抗体検出法を検討する必要がある。  
本研究事業では初めて F10 に対する自己抗体を有する症例が確認された。本症例の抗 F10 抗体は直接血漿から検出でき、抗 F5 抗体と比べて容易であった。しかしながら、抗 F5 抗体と同様の液相と固相との反応性の問題を生じる可能性は十分予想され、今後の注意が必要である。

2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

#### E. 結論

本年度、新たに 2 例の AH13 症例を同定し、また 1 例のトロンビンインヒビター疑い症例を見出した。F5 インヒビター症例 3 例について、抗 F5 抗体の検出に成功した。F10 インヒビター症例について、抗 F10 抗体を検出した。抗体の検出に際して、液相と固相との反応性の違いを考慮すべきであることを指摘した。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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

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.

#### 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

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 自己免疫性凝固第 XIII/13 因子欠乏症 (AH13) と後天性血友病 A (AHA) の  
自己抗体検出  
および AHA の FVIII 抗原量、活性、抗 FVIII 自己抗体量の経時変化の測定

研究分担者 尾崎 司 山形大学医学部 助教

研究要旨

自己免疫性凝固第XIII/13因子欠乏症 (AH13; 厚労省指定難病288-1) 疑い16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2例を同定した。また、後天性血友病A (AHA; 厚労省指定難病288-2) 疑い14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2例を同定した。また、AHA症例5例についてF8抗原量、F8活性、および抗F8自己抗体量の経時変化を測定したところ、自己抗体が短期間で消失 (2週間で半減) し、抗原量、活性が回復した集団 (3例) と自己抗体が長期間 (2か月以上) 消失せず、活性が回復しなかった集団 (2例) に大別されることが判明した。

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凝固第XIII/13因子欠乏症 (AH13)、後天性血友病A (AHA)、自己免疫性後天性フォンウィルブランド病 (AVWD)、自己免疫性後天性凝固第V/5因子欠乏症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)、フォンウィルブランド因子 (vWF)、第V/5因子 (F5) 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、実態把握のためにAH13疑い16症例とAHA疑い14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、AHAの予後を知るために、AHA症例5例についてF8抗原量、F8活性、および抗F8自己抗体量の経時変化を測定した。

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 Ig (G+M+A) 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 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実施した (混合法)。

### ELISA キットによる F8 抗原量、および抗 F8 自己抗体の検出

市販の ELISA キットを用いて F8 抗原量、および遊離の抗 F8 自己抗体量を測定した。抗 F8 自己抗体の有無は説明書に従って判定した。

### F8 活性の測定

合成基質法を測定原理として用いた市販のキットにより、F8 活性を測定した。市販の標準血漿 (コアグトロール N) の活性を 100% として算出した。

(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 6 症例について直接法、混合法を実施し、判定を行ったところ、2 例は直接法、混合法いずれも陽性、4 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 4 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、2 例は陽性、2 例は陰性であった。

### AHA 症例の F8 抗原量、F8 活性、抗 F8 自己抗体量の経時変化の測定

AHA 症例 5 例の F8 抗原量、F8 活性、抗 F8 自己抗体量の経時変化を測定したところ、3 例は比較的早期に自己抗体が消失 (2 週間で半減) し、抗原量、活性も回復したのに対して、2 例は長期間 (2 か月以上) 自己抗体が消失せず、活性も全く回復しなかった。

## D . 考察

AH13 疑い 6 症例のうちイムノクロマト陽性だった 2 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 自己抗体検出イムノクロマト法は現在改良中であり、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 4 症例のうち、2 例は自己抗体が検出されたが、2 例は検出されなかった。この 2 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。

AHA 症例 5 例の F8 活性、F8 抗原量、抗 F8 自己抗体量の経時変化を調べたところ、自

己抗体が短期間で消失し、抗原量、活性が回復した集団と自己抗体が長期間消失せず、活性が回復しなかった集団に大別されることが判明した。免疫抑制療法などの治療が有効な症例と自己抗体の消失が困難な症例の違いについては今後検討する必要がある。

#### 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、現在改良中の抗 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。

#### F . 健康危険情報 なし

#### G . 研究発表 1. 論文発表

##### 原著論文

1. Ogawa Y, Yanagisawa K, Sourì 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. イムノクロマト法による A 型自己免疫性出血病 XIII/13 の迅速診断, 口頭, 尾崎 司, 高岡 勇輝、杉山大輔、曲 泰男、惣宇利 正善、一瀬 白帝, 愛知県名古屋市 (第39回日本血栓止血学会学術集会), 2017/6/10, 国内.

#### H . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。) 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

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

研究分担者 森兼啓太 山形大学医学部附属病院 部長

研究要旨：後天性の原因不明の出血の素因の解析を行い、特に第 V 因子活性低下および第 X 因子活性低下が疑われる症例における凝固異常症の診断と詳細な因子解析を行った。5 症例の解析を行い、その原因が因子活性低下によるものと自己抗体産生の可能性があるものに大別された。

A．研究目的

後天性の原因不明の出血の素因の診断および解析を行う。

B．研究方法

患者に残存している因子活性および、その因子に対する自己抗体の検索のために正常血漿補正混合試験を PT, APTT で行い、凝固因子の特定を行った。凝固第 X 因子活性の低下症例が 1 例、凝固第 V 因子活性の低下症例が 4 例判明した。5 症例の凝固因子活性値の測定、およびインヒビターの検索をベセスダ法にて定量測定を行った。

（倫理面への配慮）

患者情報は連結不可能匿名化して行い、情報管理を徹底して行った。

C．研究結果

5 症例の解析を行い、凝固第 X 因子活性の低下症例が 1 例、凝固第 V 因子活性の低下症例が 4 例であった。凝固第 X 因子の 1 例は因子欠乏症の可能性が疑われる症例であり、凝固第 V 因子の 4 例については 2 例が自己抗体産生の可能性があり、2 例は欠乏症例の可能性のある症例であった。

D．考察

後天性出血性疾患に関しては、その疫学や素因に関して不明な点が多い。更に、血液凝固の機序に関与する凝固因子をはじめとする様々な因子のいずれか一つが欠落しても出血性疾患に至る可能性があり、詳細な病態把握が治療に不可欠である。本研究班では、様々な凝固因子の障害に関して分担して研究を進めており、我々は第 V 因子と第 X 因子の障害に起因すると考えられる 5 症例に対して障害の本態を検討した。

その結果、因子活性または欠乏と自己抗体産生という大きく異なる病態が推定された。このような詳細な検討を今後も重ねていくことにより、後天性出

血性疾患に対する理解が更に深まり、早期診断と治療に結びつけることができると考えられた。

E．結論

第 V 因子および第 X 因子の障害に起因すると考えられる後天性出血性疾患の 5 症例を解析した。因子欠乏と自己抗体という大きく異なる病態が推定された。このような詳細な検討を今後も重ねていくことにより、後天性出血性疾患に対する理解が更に深まり、早期診断と治療に結びつけることができると考えられた。

F．健康危険情報

（総括研究報告書にまとめて記入した）

G．研究発表

1. 論文発表

Kanouchi K, Narimatsu H, Ohnuma O, Morikane K, Fukao A. Clinical usefulness of the dilute Russell viper venom time test for patients taking warfarin. Int J Hematol. 2017 Aug;106(2):206-211.

2. 学会発表

叶内和範、惣宇利正善、小川ひな、大久保里枝、若井幸子、森兼啓太、一瀬白帝 複合的凝固系異常所見を示した高力価の中和型抗V因子抗体(第V因子インヒビター)の実験的解析 第39回日本血栓止血学会学術集会 2017年6月9日 名古屋市、口演

小川ひな、大久保里枝、川西智子、若井幸子、叶内和範、惣宇利正善、森兼啓太、一瀬白帝 透析後止血困難で当初第VIII, 第IX 因子インヒビターが疑われた高力価第V因子インヒビター症例 第39回日本血栓止血学会学術集会 2017年6月9日 名古屋市、口演

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

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 血液凝固関連von Willebrand因子、血液凝固第XIII/13因子Bサブユニットおよび第V/5因子に  
対するモノクローナル抗体の作製

研究分担者 横山 智哉子 山形大学大学院理工学研究科 助教

研究要旨

自己免疫性von Willebrand因子（VWF）欠乏症、自己免疫性凝固第XIII/13因子（F13）欠乏症および自己免疫性凝固第V/5因子（F5）欠乏症の診断および治療効果判定には、それぞれの因子（抗原）や自己抗体の検出が不可欠である。本年度は、これらの検出に用いる、VWF、F13-BサブユニットおよびF5に対するモノクローナル抗体を作製した。また、作製したモノクローナル抗体を用いたELISA法により、正常血漿および患者血漿中のVWF、F13-Bおよび抗F13-B自己抗体を測定した。

A．研究目的

自己免疫性VWF欠乏症（AVWD）、自己免疫性F13欠乏症（AH13）および自己免疫性F5欠乏症（AH5）の診断および治療効果判定には、それぞれの抗原や自己抗体の検出が不可欠である。これらの診断基準・重症度分類、診療指針等の作成に基準となる有用なモノクローナル抗体の作製と安定供給を目的とした。

B．研究方法

モノクローナル抗体の作製

リコンビナントVWFタンパク質、リコンビナントF13-Bサブユニットタンパク質およびヒト精製F5タンパク質をそれぞれラットに免疫し、腸骨リンパ節法により、モノクローナル抗体産生ハイブリドーマ細胞を樹立した。作製したモノクローナル抗体産生ハイブリドーマ細胞クローンのスクリーニングは、ELISA法およびウェスタンブロット法を用いた。

抗原および自己抗体の検出

作製したラットモノクローナル抗体および市販の抗体を用いたELISA法にて、抗原および自己抗体の検出をおこなった。

（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こなった。

C．研究結果

抗VWFモノクローナル抗体の作製とELISA法による抗原の検出

樹立したモノクローナル抗体産生ハイブリドーマ細胞のスクリーニングにより、内在性VWFを認識するラットモノクローナル抗体を3クローン得た。また、樹立したモノクローナル抗体を2種用いたサンドウィッチELISA法により、正常血漿および患者血漿中のVWF抗原の検出が可能であった。

抗F13-Bモノクローナル抗体の作製とELISA法による抗原および自己抗体の検出

樹立したモノクローナル抗体産生ハイブリドーマ細胞のスクリーニングにより、内在性F13-Bを認識するラットモノクローナル抗体を21クローン得た。また、樹立したモノクローナル抗体と市販のウサギポリクローナル抗体を用いたサンドウィッチELISA法により、正常血漿および患者血漿中のF13-B抗原の検出が可能であった。さらに、作製したモノクローナル抗体を捕捉抗体として用いたELISA法により、患者血漿中の自己抗体の検出が可能であった。

抗F5モノクローナル抗体の作製

樹立したモノクローナル抗体産生ハイブリドーマ細胞のスクリーニングにより、内在性F5を認識するラットモノクローナル抗体を22クローン得た。

D．考察

抗VWFモノクローナル抗体および抗F13-Bモノクローナル抗体は、正常および患者血漿中の抗原の検出に有用であり、抗F13-Bモノクローナル抗体は患者血漿中の自己抗体の検出も可能であった。したがって、これらの抗体はAVWD、AH13およびAH5の診断および治療効果判定に有用であると考えられる。現在、抗VWFモノクローナル抗体による自己抗体の検出の条件検討および抗F5モノクローナル抗体を用いたELISA法の検討をおこなっている。

E．結論

本年度は、ヒト血漿中の内在性の因子を認識するモノクローナル抗体を作製し、抗原および自己抗体の検出のため、これらの抗体を用いたELISA法を確立した。これらはモノクローナル抗体であり、半永久的に均一な品質の抗体が安定供給できる。したがって、正確で確実な診断および治療効果判定において、これらのモノクローナル抗体は

非常に有用であると考えられる。

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。)

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

自己免疫性FV欠乏症の文献検索・解析に関する研究

研究分担者 和田 英夫 三重大学医学部 准教授

研究要旨

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

A．研究目的

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

B．研究方法

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

C．研究結果

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

3%以下が40例であった。インヒビターは

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

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

D．考察

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

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

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

E．結論

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

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

F . 健康危険情報

( 分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入 )

G . 研究発表

1. 論文発表

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

- major orthopedic surgery patients treated with direct oral anticoagulant. *Thromb J.* 2017
- 11) Habe K, Wada H, et al: The Plasma Levels of ADAMTS-13, von Willebrand Factor, VWFpp, and Fibrin-Related Markers in Patients With Systemic Sclerosis Having Thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017
- 12) Ikejiri M, Wada H, et al: Protection From Pregnancy Loss in Women With Hereditary Thrombophilia When Associated With Fibrinogen Polymorphism Thr331Ala. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2017; 23: 494-495.
- 13) Matsumoto M, Wada H, et al; For TTP group of Blood Coagulation Abnormalities Research Team, Research on Rare and Intractable Disease supported by Health, Labour, and Welfare Sciences Research Grants.: Diagnostic and treatment guidelines for thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) 2017 in Japan. *Int J Hematol.* 2017; 106: 3-15
- 14) Wada H, et al; DIC subcommittee of the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis.: The approval of revised diagnostic criteria for DIC from the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis. *Thromb J.* 2017; 15: 17
- 15) Usui M, Wada H, et al: Platelet activation and liver transplantation. *Journal of Liver* 2017; 6: 2
- 16) Wada H, et al: Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med.* 2017; 377: 2193-4.
2. 学会発表
- 1)和田英夫：血栓症/出血マーカー、シンポジウム「臨床検査の最新知見」、第56回 日本臨床検査医学会東海・北陸支部総会第334回 日本臨床化学会東海・北陸支部例会連合大会、国際会議場（名古屋）、2017年3月12日
- 2)Wada H: Natural history of disseminated intravascular coagulation. JSLH/ISLH Joint symposium 1: Disseminated intravascular coagulation (DIC), 第18回日本検査血液学会学術集会、札幌コンベンションセンター、2017年7月22日—23日
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)
1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
- 3.その他  
なし

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  
に関する研究

分担研究課題 第V因子インヒビターの診断と治療に関する検討

研究分担者 朝倉 英策 金沢大学附属病院 准教授

研究要旨

後天性第V因子インヒビターの診断においては、突然のPT、APTTの延長とHPTとの乖離所見が有用であり、HPTはクロスミキシング試験と同様にFVインヒビターの診断に欠かせない検査と考えられた。治療においては、無症候の症例では自然軽快が期待される一方で、致命的出血をきたす例もあり注意が必要である。

A. 研究目的

第V因子（FV）インヒビター（自己免疫性第5因子欠乏症（AFV/5D））発生例において、実際には診断に要する時間が課題である。クロスミキシング試験は即日結果が得られる施設が増えているが、凝固因子活性やインヒビター力価は、院内測定可能な施設は限られており、外注している医療機関では結果が判明するまでに日本では1週間程度を要することが多い。

そこで、我々は、多くの施設で即日検査可能であるヘパラスチンテスト（HPT）に注目した。突然のPT、APTT両者の延長を認めた際に、HPTを測定し、両者の間に乖離を認めた場合、HPT検査の特性からFV欠乏あるいはFVインヒビターの存在を疑い、クロスミキシング試験の結果と併せてより迅速にFVインヒビターの診断が可能になるか検討した。

B. 研究方法

2009年から2017年に当施設で経験したFVインヒビターを集積した。その結果、5例の後天性FVインヒビター症例が判明した。

いずれも発症時のPTとHPTとの間に乖離を認めており、FVインヒビターの診断においてHPTは有用な検査と想定されたので、これらの症例について検討を加えた。

また、出血症状のない症例はいずれも自然軽快しており、発症当初よりFVインヒビターを疑うことで、治療介入の必要性の有無について迅速に判断を行うことが可能であった点においてもHPT測定の意義があるかどうか検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、金沢大学の倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

【Case 1】50歳代男性。2008年にB型肝炎硬変、食道静脈瘤と診断された。同年に肝細胞癌を指摘され当院へ紹介となり、ラジオ波焼灼術（radiofrequency ablation: RFA）を施行した。2009年に食道静脈瘤の治療目的に当院再入院となった。入院時血液検査では血小板数  $35 \times 10^9/L$ （基準値： $130-350 \times 10^9/L$ ）、PT13.6秒（基準値：10.5-12.9秒）、APTT32.2秒（基準値：27.3-40.3秒）、肝予備能はChild - Pugh A（6点）であった。第2病日に食道静脈瘤に対し内視鏡的硬化療法（endoscopic sclerotherapy: EIS）を施行した。この際、穿刺部にトロンピン（ウシトロンピン製剤）を散布し、穿刺後の止血に問題を認めなかった。第9病日に再度EISを施行し、抜針後に針孔出血を認め、圧迫止血に約30分要した。第10病日の採血で、PT28.9秒、APTT59.6秒と延長を認め当科紹介となった。PTが変動したのにもかかわらずHPTは不変であったことより、FVインヒビターを疑った。クロスミキシング試験は遅延型のインヒビターパターンを示し、FV活性1%、FVインヒビター16.0BU/mLであり、後天性FVインヒビターと診断した。第10病日以降、出血症状を認めず、自然経過にて約3週間でPTは改善した。

【Case 2】70歳代男性。2009年下血を認め、精査の結果、進行性直腸癌、多発肝転移と診断された。前医の術前検査にてPT79.0秒、APTT132.5秒と延長を認め、新鮮凍結血漿（FFP）輸注が行われたが改善しなかった。HPT90%と正常であり、FV欠乏症またはFVインヒビターが疑われ、当院外科転院および当科紹介となった。クロスミキシング試験は、遅延型のインヒビターパターンを示し、FV活性1%、FVインヒビター4.2BU/mLであり、後天性FVインヒビターと診断した。腫瘍による腸閉塞の危険性が高く、早

急に手術が必要となり、第 9 病日、第 11 病日、第 13 病日に血漿交換を施行した。血漿交換 3 回施行後に PT15.7 秒、APTT32.3 秒まで改善し、第 14 病日に腹腔鏡補助下直腸低位前方切除術を施行した。また、術後に血小板製剤 (PC) 10 単位輸注し、止血は良好であった。しかしながら、術後 1 週間で PT70.0 秒、APTT160.1 秒と再延長し、術後 2 週間頃より再び下血を認めるようになった。インヒビターに対し免疫抑制療法を検討したが、転移巣が増大し、大腸癌に対し積極的な治療を行わない方針となったこと、高齢であること、術後であることなどから免疫抑制療法によるメリットが少ないと判断し、下血の際は PC 輸注で対応することとし、術後約 3 週間で転院した。

【Case 3】60 歳代男性。C 型肝硬変にて通院中、2009 年に食道静脈瘤破裂に対し内視鏡的静脈瘤結紮術 (endoscopic variceal ligation: EVL) を施行、2010 年に肝細胞癌に対し RFA を施行、2010 年 2011 年に食道静脈瘤に対し複数回 EIS を施行された。2012 年肝細胞癌再発、食道静脈瘤の加療目的に当院入院となった。入院時検査所見では、血小板数  $6.4 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 、PT14.5 秒、APTT33.2 秒、肝予備能は Child - Pugh B (9 点) であった。第 3 病日に肝動脈化学塞栓療法を施行し、第 12 病日に EVL を施行した。EVL の際にトロンビン (ウシトロンビン製剤) 散布を行い止血に問題を認めなかった。第 13 病日に PT 20.0 秒、APTT 42.5 秒と延長、HPT の推移は不変であり、後天性 FV インヒビターの疑いで当科紹介となった。クロスミキシング試験の結果は直線的で典型的なインヒビターパターンではなかったが、FV 活性 22% と低下を認め、後天性 FV インヒビターと診断した。診断時には出血症状を認めず、自然経過にて約 2 週間で PT は改善した。

【Case 4】70 歳代女性。C 型肝硬変、肝細胞癌にて通院中、2013 年肝細胞癌に対する加療目的に当院入院となった。入院時検査所見では、血小板数  $18.8 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 、PT11.8 秒、APTT27.9 秒、肝予備能は Child - Pugh A (6 点) であった。第 12 病日に RFA を施行し、セフトリアキソンを開始した。第 19 病日に蕁麻疹が出現したため、セフトリアキソンを中止し、レボフロキサシンを開始した。第 22 病日の検査で PT 30.5 秒、APTT 72.0 秒と延長を認め当科紹介となった。HPT87% と正常であり、後天性 FV インヒビターを疑った。クロスミキシング試験は遅延型のインヒビターパターンであり、FV 活性 7% と低下を認め、後天性 FV インヒビターと診断した。診断時には出血症状を認めず、自然経過にて約 1 週間で PT は改善した。

【Case 5】70 歳代女性。C 型慢性肝炎にて通院中、2017 年肝細胞癌に対する加療目的に当院入院となった。入院時検査所見では、血小板数  $12.8 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 、

PT11.4 秒であった。第 2 病日、第 9 病日に RFA を施行し、セフトリアキソンを開始した。第 10 病日に皮疹が出現し、蕁麻疹の疑いでセフトリアキソンを中止した。第 14 病日の検査で PT 24.3 秒、APTT 48.0 秒と延長を認め当科紹介となった。HPT92% と正常であり、後天性 FV インヒビターを疑った。クロスミキシング試験は遅延型のインヒビターパターンであり、FV 活性 26% と低下を認め、後天性 FV インヒビターと診断した。診断時には出血症状を認めず、自然経過にて約 1 週間で PT は改善した。

なお、Case3、4、5 は、当科紹介時、既に PT は改善傾向にあり、出血症状も認めていなかったため、FV インヒビター (Bethesda 法) の測定は行わなかったが、クロスミキシング試験のインヒビターパターンと一時的な FV 活性低下より、後天性 FV インヒビターと確診された。

#### D. 考察

後天性 FV インヒビターに関する過去の報告の多くは、手術時の止血目的に用いられるウシトロンビン分画を含むフィブリン糊の使用後に発生している。ウシトロンビン分画中に少量混入しているウシ FV が、ヒト FV との共通抗原に対して抗体産生を促すと考えられている。ウシ由来トロンビン分画からヒト血漿由来トロンビン分画への変更や遺伝子組換えトロンビンの使用の増加により、ウシ FV 関連の FV インヒビター症例は今後減少していくと考えられる。なお、ヒト血漿由来トロンビン分画による FV インヒビターも報告されているが、発症の原因として、過去のウシトロンビン暴露との関連が考えられている。

ウシトロンビン関連や FV 欠損症患者で発生する FV インヒビター症例を除くと、基礎疾患として自己免疫性疾患や悪性腫瘍を認める症例は約 30% である。何らかの薬剤を使用していた症例は約 40% で、抗生剤の投与が最も多く、その他手術、感染症、移植なども発症要因としてあげられる。実際には、悪性腫瘍、手術、感染症、抗生剤使用などいくつかの要因が重なることが多く、インヒビター発生の要因の特定は困難である。また、約 20% は特発性であった。自験例では、いずれの症例も消化器悪性腫瘍が背景にあり、症例 1、3 では食道静脈瘤の治療に際してウシトロンビン製剤を使用していること、症例 4、5 では RFA 後に抗生剤を使用していることやその他肝炎ウイルスなどもインヒビター発症の要因と考えられ、要因を一つに特定することは困難であった。

これら基礎疾患や薬剤使用の有無、出血症状の有無に関わらず、突如、PT、APTT の延長を認めた際には、凝固因子インヒビターの存在を念頭に、診断に必要な検査を進める。今回の症例は、いずれも入院経過中に、突如 PT、APTT 両者の延長を認め、全例で発症時の PT、APTT と HPT との間に乖離所見を認めた。5 例全例で、この乖離所見が最初に FV インヒビター

を疑う契機となった。

HPT は、PT に類似した検査で、外因系凝固因子活性を反映する。測定試薬に組織因子および硫酸バリウム吸着ウシ血漿が添加され、FV、フィブリノゲンが補われているため、外因系凝固活性化機序のうち FV とフィブリノゲンの影響が除かれ、ビタミン K 依存性凝固因子である第 VII、X、II 因子の変化を反映する。このため、PT が延長しているにも関わらず、HPT が正常であれば、FV の低下が疑われる（フィブリノゲンの低下がないことが前提）。PIVKA の影響を受けにくい点がトロンボテストと異なる。HPT は肝で生成される第 VII、X、II 因子活性を総合的に反映するため、肝予備能のマーカーとして使用される。日本では、近年まで全国の医療機関、特に消化器内科や肝臓専門医によって頻りに測定されてきた。

肝予備能の低下した症例では HPT の低下を認める。ただし、PT、APTT の突然の延長にもかかわらず HPT が低下しなければ、両者の間に乖離があると判断する。今回とくに、症例 1、3 では肝予備能の評価目的に HPT が定期的に検査されていたため、PT、APTT 延長時の HPT が低下していたにも関わらず、その推移は不変であり、乖離所見があると即座に判断できた。そして、この乖離所見より、後天性 FV インヒビターを疑い、クロスミキシング試験、FV 活性値、臨床経過などから総合的に判断し、FV インヒビターの診断を確定した。

HPT を評価する際の注意として、前述の肝予備能が低下している症例のほか、測定試薬に硫酸バリウム吸着ウシ血漿が添加され、FV が補われているが、FV インヒビター力価の高い症例では、試薬中の FV が中和されてしまうので HPT が低下する可能性もあると推測される。また、HPT は主に肝予備能のマーカーとして用いられてきたが、PT でも代用可能な検査であるため、本邦では 2018 年 4 月から、保険点数のつかない検査となった。しかしながら、HPT は FV インヒビターの診断のためには簡便かつ有用な検査であり、今後も果たす役割は大きいと考えられる。

クロスミキシング試験は、FV インヒビターの診断に欠かせない検査であり、患者血漿に正常血漿を添加し、延長している凝固時間が短縮しなければインヒビターの存在を考える。第 VIII 因子に対するインヒビターの反応は通常、2 時間の加温が必要な遅延型であるが、FV インヒビターは 15 分以内で FV を不活化する即時型が多いとの報告もある。しかし、我々の 5 例中全例で、クロスミキシング試験曲線の即時反応はいずれもほぼ直線的であり、インヒビターの確認のために 2 時間の加温（遅延型インヒビターの精査）も必要とした。この点については、同様の報告も見られており、インヒビター力価との関連が示唆されるが、FV インヒビターを疑った場合のクロスミキシング試験は混合直後（0 時間）のみならず 37、2 時間加温後も実施することが望ましい。

FV インヒビターは、約半数は自然に抗体が消失す

るため、通常、無症候性の場合には治療の必要がない。我々の経験例でも、症例 2 以外は無症候性であり、発症時より FV インヒビターが疑われたため、慎重に経過観察とした。出血症状に対する止血治療としては、FFP、PC、活性型プロトロンビン複合体製剤（APCC）、遺伝子組換え活性型凝固第 VII 因子製剤（rFVIIa）などが用いられるが、FFP 中に含まれる FV は少量のためインヒビターにより容易に不活化され、止血効果は期待できない。血小板には顆粒中に FV が多量に存在しており、活性化して脱顆粒するまではインヒビターから保護されるため、PC 輸注は臨床的に効果があると考えられる。また、重症出血に対しては rFVIIa も使用されるようになってきており効果を得ている。出血症状を認めた症例 2 においても、FFP の効果は得られなかったが、血漿交換を実施し、PC10 単位を輸注したところ、術後の止血コントロールは良好であった。

インヒビターに対する免疫抑制療法としては、副腎皮質ホルモン単独投与あるいは cyclophosphamide、azathioprine などの併用で約 70% が良好な反応を得られると報告されている。また、近年は抗 CD20 抗体である rituximab の有効性も報告されている。血漿交換や免疫吸着療法も、急速にインヒビター力価が低下し効果的である。症例 2 は、早急に手術を行う必要があり、短期間でのインヒビター除去を目的として術前に計 3 回の血漿交換を施行し、良好な反応を得た。しかしながら、抗体を一時的に除去するだけで抗体産生自体を抑制しないため、効果は持続せず、約 1 週間程度であった。症例 2 を除いてはいずれも発症時に明らかな出血症状を認めなかったため、治療の介入は行わず慎重に経過観察したところ、出血症状をきたすことなく約 1-3 週間で自然軽快し、その後再発は認めていない。

（その他の自己免疫性凝固因子欠乏症に関する成果）

後天性血友病 A は、重症の出血症状をきたすことが知られている。止血治療として、遺伝子組換え活性型凝固第 VII 因子製剤、血漿由来活性型プロトロンビン複合体製剤に加えて、血漿由来第 X 因子加活性化第 VII 因子製剤が加わった。我々の使用経験から、血漿由来第 X 因子加活性化第 VII 因子製剤は、即効性および効果持続の両面で有効である可能性が考えられた。

## E. 結論

FV インヒビターは、後天性凝固因子インヒビターの中でも稀な疾患で症状が多彩である。出血症状が軽微あるいは無症状で自然軽快する場合もあれば、致命的な出血症状を呈し、治療を要する場合もあり、診断と治療介入の迅速な判断が重要である。

当施設で経験した 5 例の後天性 FV インヒビター症例は、いずれも悪性疾患を背景に突如、PT、APTT 両者の延長を認め、全例で PT と HPT に乖離を認めた。1 例を除いて診断時に出血症状は認めず、1-3 週間

で自然軽快した。出血症状を認めた1例では血漿交換、血小板輸血を行った。

後天性 FV インヒビターの診断においては、突然の PT、APTT の延長と HPT との乖離所見が診断に有用と考えられた。出血症状が軽微である場合は、自然軽快が期待される。

#### G . 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kadohira Y, Yamada S, Hayashi T, Morishita E, Asakura H, Ichinose A: A discrepancy between prothrombin time and Normotest (Hepaplastintest) results is useful for diagnosis of acquired factor V inhibitors. Int J Hematol, in press.

##### 2. 学会発表

- 1) 門平靖子、寺上貴子、朝倉英策：後天性凝固因子インヒビター～第 VIII、第 V 因子を中心に～。第 11 回日本血栓止血学会学術標準化委員会（SSC）シンポジウム。2017.1.21.

#### 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

後天性血友病 A 診断及び治療に関する検討

研究分担者 家子 正裕 北海道医療大学歯学部 教授

研究要旨

AHAと診断において最も難しい鑑別診断は、出血傾向も有するループスアンチコアグラント(LA)、特にLA-hypoprothrombinemia syndrome (LAHPS)である。その鑑別に有用であるのはAPTT交差混合試験(cross-mixing test: CMT)である。CMTの検査方法は標準化されておらず、今回標準化を試みた。即時反応(incubation時間なし)では患者血漿0, 10, 20, 50, 100%と5ポイント、遅延反応(2時間incubation)では患者血漿0, 50, 100%の3ポイントでの検討が有用であることを確認した。LAは遅延反応の10, 20%に表示されやすく、またAHAでは50%の混合血漿で即時反応と遅延反応に差異を認めることが確認された。また、AHAの免疫抑制療法中止時期は、Bethesda法による凝固第VIII因子インヒビター(FVIII-INH)活性の消失(<1.0 BU/mL)のみで判断せずに、ELISA法(Zymutest Anti-VIII IgG Mono Strip; Hyphen, France)によるインヒビター蛋白量の低下を確認する必要があることが示唆された。

A. 研究目的

後天性血友病A(AHA; 凝固第VIII因子自己抗体)の正確な診断方法および有効な治療方法の確立のため、AHA診断における交差混合試験(クロスミキシングテスト)標準化およびAHA治療終了時の判定における抗第VIII因子抗体量の測定意義を確認する。

B. 研究方法

1. 後天性血友病 A(AHA) 治療終了時の判定における抗第 VIII 因子抗体 (FVIII-INH) 量測定意義

1) AHA患者血漿: 当科に検査依頼のあったAHA患者血漿をサンプルとした。

2) FVIII-INH の測定: FVIII-INH 活性をBethesda法で、FVIII-INH(蛋白)量をELISA法(Zymutest

Anti-VIII IgG Mono Strip; Hyphen, France)で測定した。活性は<1.0 BU/mL、また蛋白量は<12.0 AU/mLをインヒビター陰性とした。

3) 凝固因子活性: 目的凝固因子の欠乏血漿(Sysmex, Kobe)を用いて既存の方法に従って測定した。

2. HA診断における交差混合試験(クロスミキシングテスト)の標準化

平成29年度当科に検査依頼あった症例の2例がLupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome (LAHPS)、およびその類似疾患(LAHPS like syndrome: LLS)であった。LAHPS

及び LLS が時に出血症状をきたすこと、見かけ上FVIII 活性低下や FVIII-INH 活性を示すことを考えれば、AHAとLA 症例の鑑別は極めて難しい。サンプルを希釈処理し活性を測定し、希釈倍数で掛け戻しても区別つかない例も少なくない。交差混合試験(クロスミキシングテスト:CMT)が唯一判別可能と思われる。しかし、CMTは標準化されておらず、患者血漿とコントロール血漿比率やポイント数など明確でない。そこで、CMTの標準化を試みた。

1) AHA患者血漿: 当科に検査依頼のあったAHA患者血漿をサンプルとした。

2) 交差混合試験 (CMT)

(1) APTT試薬: APTT-TC, APTT-TC-SLA(以上Sysmex社), コアグピアAPTT-N(積水メディカル社), PTT-LA (Roche社)を用いた。

(2) コントロール血漿の検討: 日本ミキシングテスト研究会の検討結果より Precision Biological社製コントロール血漿、および健常人10名より作成したHome-made血漿も用いた。

(3) 患者血漿混合比およびポイント数の検討: 患者血漿0, 10, 20, 50, 80, 90, 100%の混合血漿を作成し、即時に測定する即時反応と2時間37°Cインキュベーション後APTTを測定する遅延反応を行なって、変化率(=実測APTT/予想された混合血漿のAPTT)を求めて、凝固因子欠損症(血友病A)、AHAおよびLAで最も有用な混合比を求めた。

(4) 判定方法: 視覚的判定方法(上に凸および



直線はインヒビターパターン、下に凸は因子欠損パターン)と判断した。

(倫理面への配慮)

本研究は、北海道医療大学歯学部倫理委員会で承認されている。

### C. 研究結果

#### 1. 後天性血友病 A(AHA)治療終了時の判定における FVIII インヒビター量の測定意義

当科に AHA の検査依頼があった 5 例、17 検体について、Bethesda 法による FVIII-INH 活性と ELISA 法による FVIII-INH 蛋白量を測定し比較した(表 1)。5 例中 1 例(H29-4)において、FVIII-INH 活性が消失した(<1.0 BU/mL)にもかかわらず FVIII 活性低下が持続し、FVIII-INH 蛋白量は陽性であった。軽度だが出血症状も出現しており、治癒とは言えない状況であった。

Table.1 2017年度 北海道 AHA network 依頼サンプルのVIII-INH

Case	sample-No	age	Sex	Day after Therapy (day)	Underlying Dis	VIII:C	VIII-INH		
							activity(BU)	quantity (AU)	
						>60%	<1.0 BU/mL	<24 AU/mL	
H29-1	1	81	F	0	unknown	18.2	14.7	68.2	
	2			7		21.6	7.2	48.8	
	3			14		28.2	7.8	42.5	
	4			28		40.4	0.8	18.4	治癒
H29-2	1	66	F	0	Brest Cancer	8.8	56.1	122.2	
	2			14		7.8	72.8	144.8	死亡
H29-3	1	67	M	0	DM, Hyperlipidemia	18.6	3.2	44.2	
	2			7		24.5	2.2	31.2	予後不明
H29-4	1	86	F	0	unknown	12.7	121.8	865.6	
	2			7		13.6	86.6	791.2	
	3			28		12.5	65.1	306.6	
	4			49		18.2	8.3	106.6	
	5			64		22.4	0.6	48.2	再発?
H29-5	1	76	M	0	RA ?Hypertension	8.3	66.3	256	
	2			14		10.2	40.8	188.3	
	3			28		18.4	8.6	50.8	
	4			42		33.1	0.6	10.6	治癒

(2017.4/1~2018.2/28)

#### 2) 1) で用いた抗第 VIII 因子抗体量測定 ELISA kit 性能評価

Zymutest Anti-VIII IgG Mono Strip (Hyphen) で検出される VIII-INH 性状を調べることを目的に、本 ELISA kit 性能評価を行なった。表 H29-4 患者血漿(0 日目+64 日目)を G200-Gel filtration column を用いて分子量で分画した。各 fraction を上記 ELISA で測定し、FVIII-INH 出現を確認した。分子量約 150 Kd 付近に大ピーク(①ピーク)を、約 500 Kd 付近に微小ピーク(②ピーク)を認めた。①ピークは IgG(おそらく free FVIII-INH)で、②ピークは FVIII-FVIII-INH 複合体である可能性が示唆された。

#### 3) AHA 診断における交差混合試験(クロスミキシングテスト)の標準化

AHA と判別が難しいのは LA であり、LA の CMT における特徴を確認した。患者血漿 10 および 20% 混合血漿で上に凸となる傾向が強く、LA の検出には患者血漿 10 および 20% 混合血漿が重要であった。一方、AHA では混合血漿のインキュベーション時間

(0 分と 120 分)が重要で、AHA を最も顕著に示したのは患者血漿 50% の混合血漿であった。

CMT は視覚的に判断するが、最も判断が難しいのは LA パターンで、同じ LA サンプルでも結果が直線になる試薬と上に凸になる試薬が存在した。視覚的判断上は上に凸が明確である方が有用であり、APTT CMT で使用を推奨される APTT 試薬は LAM 感受性の高い試薬(APTT-TC SLA やコアグピア APTT-N)であった。

また、コントロール血漿としてリン脂質残存血漿を用いると LA パターンが不明瞭になることより、残存血小板数の少ないホームメイドコントロール血漿が最も有用であった。しかし、市販されているコントロール血漿も良好な結果であり、PB 社製のコントロール血漿も推奨できた。

### D. 考察

#### 1. 後天性血友病 A(AHA)治療終了時の判定における FVIII インヒビター量の測定意義

AHA 症例で、FVIII-INH の活性と蛋白量に差があった症例では FVIII に対するクリアランス抗体型 FVIII-INH が残存しており、FVIII 活性低下を引き起こしている可能性が示唆された。AHA における免疫抑制療法の中止は FVIII-INH 蛋白量の消失を ELISA にて確認した上で行うことが推奨される。

#### 2. 抗第 VIII 因子抗体量測定 ELISA kit 性能評価

保険等結果より、FVIII-INH のうちクリアランス抗体は複合体を形成後速やかにクリアランスされる可能性を考慮すると、FVIII-INH 蛋白量測定 Kit は FVIII-INH でクリアランス抗体以外の FVIII-INH と FVIII の複合体を検出している可能性が示唆された。AHA 患者血漿中には、様々なタイプの FVIII-INH が存在することが示唆された。

#### 3. AHA 診断における交差混合試験(クロスミキシングテスト)の標準化

APTT-CMT は、コントロール血漿としてホームメイドコントロール血漿または市販コントロール血漿、共に推奨できた。また、APTT 試薬は、LA 感受性の良好な試薬が推奨できる。混合血漿の患者血漿比率は、即時反応では 0, 10, 20, 50, 100% が、遅延反応では 0, 50, 100% が推奨できた。この結果は、秘剣血漿の量も少なく、標準化案として推奨できるものと考えられる。

### E. 結論

1. APTT-CMT は、患者血漿比率 0, 10, 20, 50, 100% を用いて、即時反応は 5 ポイントで、遅延反応は 3 ポイントで行うことが推奨できる。

2. AHA の免疫抑制療法は FVIII-INH 量を ELISA で確認した上で中止することが推奨できる。

F．健康危険情報

なし

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G．研究発表

1. 論文発表

1. 家子正裕．ループスアンチコアグラント：測定法から見える謎多き病態．日本検査血液学会雑誌 2017; 18: 409-418.

2. 学会発表

1．篠沢圭子，天野景裕，備後眞登，鈴木隆史，稲葉浩，小島奈央，橋本祐樹，本倉徹，家子正裕，福武勝幸．先天性第V因子欠乏患者に同定した3つのミスセンス変異．日本血栓止血学会誌．2017: 28: 36.

2．内藤澄悦，家子正裕，吉田美香，鈴木健史，高橋伸彦，若宮信隆，森谷満．Lupus anticoagulant陽性症例に認められる凝固因子インヒビター活性の確認．日本血栓止血学会誌．2017: 28: 38.

3．金谷秀平，小川孔幸，柳澤邦雄，石崎卓馬，大崎洋平，清水啓明，井上まどか，家子正裕，一瀬白帝，半田寛．ステロイド治療中に深部静脈血栓症と腸管気腫症を合併した後天性血友病Aの1例．日本検査血液学会雑誌. 2017: 18: S32.

4．吉田美香，内藤澄悦，大村一将，高橋伸彦，家子正裕．凝固因子活性低下を伴うループスアンチコアグラント症例における凝固因子インヒビター量の確認の意義．日本検査血液学会雑誌. 2017: 18: S36.

5．内藤澄悦，家子正裕，須長宏行，吉田美香，福武勝幸．APTT交差混合試験の標準化への試みーコアプレスタミキングテスト研究会推奨法の普及と課題(第9報)．日本検査血液学会雑誌. 2017: 18: S37.

6．家子正裕．ループスアンチコアグラント：測定法から見える謎多き病態．日本検査血液学会雑誌．2017: 18: S79.

7．Osaki T, Souri M, Ogawa Y, Kobayashi K, Ieko M, Hashiguti T, Yamakuchi M, Ichinose A. 臨床血液 2017: 57: 1561.

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

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

自己免疫性凝固因子欠乏症の診断のスクリーニングに有用とされるクロスミキシングテストの客観的評価方法についてAPTTクロスミキシングテストを施行した25症例について検討を行った。その結果、結果の解釈は従来の上凸、下凸の波形パターンではなく、たとえ下凸であっても正常血漿の混合によってしっかりと補正されなければ自己免疫性凝固因子欠乏症の病態の可能性を考えて検査室より報告するべきであると考えた。（厚生労働科学研究費補助金「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」の一環として日本臨床検査自動化学会第49回大会にて報告した）

A．研究目的

自己免疫性凝固因子欠乏症の診断の過程においてクロスミキシングテストが有用であり、その判定は一般的に上凸をインヒビターパターン、下凸を凝固因子欠損パターンとされる。しかし判定に苦慮する症例が少なくない。本研究ではクロスミキシングテストの判定において上凸、下凸の波形パターンに依存しない解釈を試みた。

B．研究方法

クロスミキシングテストを施行した25症例を下凸、上凸、下上凸以外（判定困難）に分類した上で手術を施行した症例、インヒビターあるいは因子欠損の診断のついた症例、数値判定（CMT / Rosner index）について検討した。また20%の正常血漿の混合における2時間インキュベーション後のAPTT 補正率を検討した。

（倫理面への配慮）

「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」の課題名にて鹿児島大学病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得た。しかしながら、今回の検討は日常臨床の範囲で施行されたものであり、患者からの同意を必要とした症例は存在しなかった。

C．研究結果

波形パターンにて下凸は10症例、上凸は4症例、判定困難は11症例であった。最終診断のついた症例はLA：7症例、自己免疫性凝固因子欠乏症（VII I/8因子抗体症例）：2症例、凝固因子欠損：5症例であった。判定困難の11症例のうち7症例が数値判定ではインヒビターであった。20%の正常血漿の混合により下凸10症例中4症例においてAPTTが35%以上補正されなかった。また上凸ならびに判定困難の15症例の全症例が35%以上補正されなかった。手術を施行した16症例中2症例は因子欠損の最終診断であり、8症例は判定困難であったが術中の異常出血はなかった。

D．考察

クロスミキシングテストの解釈は上凸・下凸ではなく、正常血漿の混合によってしっかりと補正されなければ自己免疫性凝固因子欠乏症の病態の存在の可能性を考えて検査室より報告するべきであると考えた。今後、このような観点から症例を重ね、自己免疫性凝固因子欠乏症の存在を疑うための正常血漿の添加によるAPTTの補正率のカットオフ値について検討していきたいと考える。

E．結論

自己免疫性凝固因子欠乏症の診断のスクリーニングに有用とされるクロスミキシングテストの評価方法においては上凸、下凸の波形パターンではなく客観的評価方法が必要である。

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

中村 政敏、宮内 恵美、佐藤 香奈子、伊藤 隆史、山口 宗一、政元 いずみ、橋口 照人：当院でクロスミキシングテストが有用であった波形/数値判定パターン解析について（日本臨床検査自動化学会第49回大会、2017年 9月）

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 群馬大学医学部附属病院 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（=厚労省指定難病288-3, 自己免疫性von Willebrand因子欠乏症：AVWD）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の標準的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(=厚労省指定難病288-3, 自己免疫性von Willebrand因子欠乏症：AVWD)。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。尚、当院では今年度、2名のAHA、1名のF5インヒビター症例を経験した。

B．研究方法

(1) AVWSの報告による実態調査：PubMedを用いてacquired von Willebrand syndromeで2017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579文献がヒットし、内容を目視で確認したところ、295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、2017年 30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、その後、学術誌に掲載された(臨床血液. 2017.58:613-18)。

### 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 152件(19.0

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。本研究の成果により、難病指定されたことが、患者の費用負担の軽減と実態把握に役立つと考える。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

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, 半田寛. 抗リン脂質抗体症候群を合併した自己免疫性の後天性von Willebrand症候群. 臨床血液.2017年.58:613-18.

2) Ogawa Y, Yanagisawa K, Uchiumi 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;106:82-89.

2. 学会発表

1) 金谷秀平, 柳澤邦雄, 小川孔幸, 田原研一, 清水啓明, 三井健揮, 斉藤貴之, 尾崎司, 惣宇利正善, 一瀬白帝, 半田寛. 増悪寛解を繰り返す後天性von Willebrand Syndrome (AvWS)の1例. 第39回日本血栓止血学会学術集会(名古屋)、2017年6月8日-10日

2) 松村郁子, 小川孔幸, 柳澤邦雄, 小倉秀充, 尾崎司, 惣宇利正善, 一瀬白帝, 半田寛. 止血に難渋した気道出血を契機に診断された成人発症の凝固第XIII/13因子欠乏症例. 第18回日本検査血液学会学術集会(札幌)、2017年7月22日-23日

3) 金谷秀平, 小川孔幸, 柳澤邦雄, 石崎卓

馬, 大崎洋平, 清水啓明, 井上まどか, 家子正裕, 一瀬白帝, 半田寛.ステロイド治療中に深部静脈血栓症と腸管気腫症を合併した後天性血友病Aの1例. 第18回日本検査血液学会学術集会(札幌)、2017年7月22日-23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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
一瀬白帝	後天性フォンヴィルブランド症候群(病)	日本臨床増刊 動脈・静脈の疾患(下)	75(Supp15)	918-925	2017

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
一瀬白帝, 和田英夫, 惣宇利正善, 橋口照人, 矢富裕, 小川孔幸, 北島勲, 朝倉英策, 岡本好司, 家子正裕, 山本晃士, 江口豊	自己免疫性出血病FXIII/13 診療ガイド	日本血栓止血学会誌	28(3)	393-420	2017
Ogawa Y, Yanagisawa K, Souris M, Mihara M, Naito C, Takizawa M, Ishizaki T, Mitsui T, Handa H, Oshizaki T, Nojima Y, Ichinose A	Successful Management of a Patient with Autoimmune Hemorrhaphilia due to Anti-Factor XIII/13 Antibodies Complicated by Pulmonary Thromboembolism.	<i>Acta Haematol.</i>	137	141-147	2017
小林宣彦, 小川孔幸, 柳澤邦雄, 石崎卓馬, 内海英貴, 鈴木伸明, 松下正, 一瀬白帝, 半田寛	抗リン脂質抗体症候群を合併した自己免疫性の後天性von Willebrand症候群	臨床血液	58(6)	613-618	2017June
Ogawa Y, Yanagisawa K, Uchiyama H, Ishizaki T, Mitsui T, Gouda F, Ieko M, Ichinose A, Nojima Y, Handa H	Clinical characteristics and outcomes of acquired hemophilia A experience at a single center in Japan	<i>Int J Hematol</i>	106(1)	82-89	2017Jul

Arishima H, Neishi H, Kikuta K, I, Morita M, Hoso-sono N, Yamauchi T, Souri M, Ichinose A	Lobar Hemorrhage Induced by Acquired Fibrinolytic Factor XIII Deficiency in a Patient with Cerebral Amyloid Angiopathy	J Stroke Cerebrovasc Dis	26(10)	e203-e205	2017 Oct
酒井道生, 天野景裕, 小川孔幸, 高見昭良, 徳川多津子, 野上恵嗣, 羽藤高明, 藤井輝久, 松本功, 松本剛史	後天性血友病A 診療ガイドライン2017改訂版	血栓止血誌	28(6)	715-747	2017
Kanouchi K, Narimatsu H, Ohnuma O, Morikane K, Fukao A.	Clinical usefulness of the dilute Russell viper venom time test for patients taking warfarin.	International Journal of Hematology	106(2)	206-211	2017
Katayama H, Wada H, et al	An Evaluation of Hemostatic Abnormalities in Patients With Hemophilia According to the Activated Partial Thromboplastin Time Waveform.	Clin Appl Thromb Hemost.	Open access	Open access	2018
Hasegawa M, Wada H, et al	Monitoring of hemostatic abnormalities in major orthopedic surgery patients treated with edoxaban by APTT waveform.	Int J Lab Hematol	40	49-55	2018
Ikejiri M, Wada H, et al	High prevalence of congenital thrombophilia in patients with pregnancy-related or idiopathic venous thromboembolism/pulmonary embolism.	Int J Hematol	105	272-279	2017
Hasegawa M, Wada H, et al	The Evaluation of D-Dimer Levels for the Comparison of Fibrinogen and Fibrin Units Using Different D-Dimer Kits to Diagnose VTE.	Clin Appl Thromb Hemost.	Epub	Epub	2017



Matsumoto T, Wada H, et al	An Evaluation of the Activated Partial Thromboplastin Time Waveform.	Clin Appl Thromb Hemost.	Epub	Epub	2017
Ikejiri M, Wada H, et al	Comparison of three different anti-Xa assays in major orthopedic surgery patients treated with direct oral anticoagulant.	Thromb J.	Open access	Open access	2017
Ikejiri M, Wada H, et al	Protection From Pregnancy Loss in Women With Hereditary Thrombophilia When Associated With Fibrinogen Polymorphism Thr331Ala.	Clin Appl Thromb Hemost.	23	494-495	2017
Wada H, et al	DIC subcommittee of the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis.: The approval of revised diagnostic criteria for DIC from the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis.	Thromb J	Open access	Open access	2017
Kadohira Y, Yamada S, Hayashi T, Morishita E, Asakura H, Ichinose A	A discrepancy between prothrombin time and Normotest (Hepaplastintest) results is useful for diagnosis of acquired factor V inhibitors.	Int J Hematol	Epub	Epub	2018
家子正裕	ループスアンチコアグラント：測定法から見える謎多き病態．	日本検査血液学会雑誌	18(3)	409-418	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, Coller 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  
(国内外の後天性の血友病を含む出血性疾患のゲノム解析を含まない調査研究)

AH13 疑い用 臨床調査票 (新規)

Ver. 20170714

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13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	有	無	
Hb値	g/dL		
創傷治療異常の有無	有	無	
有の場合:具体的に			

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	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	血漿交換:	その他:	
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  
(国内外の後天性の血友病を含む出血性疾患のゲノム解析を含まない調査研究)

AH13 疑い用 臨床経過表

Ver. 20170714

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	出血 創傷治療 その他			
検査値	F13活性(%) 100 80 60 40 20 0 抗F13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 月 日	第 一 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  
(国内外の後天性の血友病を含む出血性疾患のゲノム解析を含まない調査研究)

## AHA疑い用 臨床調査票 (新規)

Ver. 20170714

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 登録番号等					
患者生年月 年齢	西暦	年	月	生まれ	
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 有の場合: 疾患名	有	無	不明		
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	死亡	死因:			
止血の年月日	西暦	年	月	日	
止血時の第8因子関連製剤: 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	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				

  

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)	%	APTT	秒
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)	%	APTT	秒
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)	%	APTT	秒
家族の第8因子	続柄	%	APTT 秒
(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	%	APTT 秒
	続柄	%	APTT 秒

  

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:
	血漿交換:	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  
(国内外の後天性の血友病を含む出血性疾患のゲノム解析を含まない調査研究)

## AHA疑い用 臨床経過表

Ver. 20170714

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	出血 創傷治癒 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 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  
(国内外の後天性の血友病を含む出血性疾患のゲノム解析を含まない調査研究)

AVWD疑い用 臨床調査票 (新規)

Ver. 20170714

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 登録番号等						
患者生年月日	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 有の場合: 疾患名	有	無	不明			
VWF 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					
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						
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)	%		
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)	%		
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)	%		
家族の VWF (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					
	VWF 活性 (VWF:C)	%	VWF 抗原量 (VWF:Ag)	%		
	続柄					
	VWF 活性 (VWF:C)	%	VWF 抗原量 (VWF:Ag)	%		
直近の第 8 因子 (F8) 活性	%					
出血治療・予防の方法	VWF 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:	
	血漿交換:		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
その他					不変	上昇
					した	

山形大学医学部 分子病態学講座  
(国内外の後天性の血友病を含む出血性疾患のゲノム解析を含まない調査研究)

AVWD疑い用 臨床経過表

Ver. 20170714

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	出血 創傷治癒 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 月 日	第 一 病 期	

**参考資料 C : 調査票 (AF5D 疑い用)**

山形大学医学部 分子病態学講座  
(国内外の後天性の血友病を含む出血性疾患のゲノム解析を含まない調査研究)

**F5欠乏症疑い用 臨床調査票 (新規)** Ver. 20170714

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5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5因子含有止血薬剤	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	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			

出血初発時の第5因子	F5 投与前	F5 投与後	どちらかを選んでください
第5因子活性 (F5:C)	%	HPT	%
出血最悪時の第5因子	F5 投与前	F5 投与後	どちらかを選んでください
第5因子活性 (F5:C)	%	HPT	%
止血時の第5因子	F5 投与前	F5 投与後	どちらかを選んでください
第5因子活性 (F5:C)	%	HPT	%
家族の第5因子	続柄	第5因子活性 (F5:C)	% HPT %
(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5因子活性 (F5:C)	% HPT %
	続柄	第5因子活性 (F5:C)	% HPT %
			*ヘパラスチンテスト
直近の凝固時間 (PTとaPTT)	PT	秒	aPTT 秒

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:
血漿交換:	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  
(国内外の後天性の血友病を含む出血性疾患のゲノム解析を含まない調査研究)

**F5欠乏症疑い用 臨床経過表** Ver. 20170714

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	出血 創傷治癒 その他			
検査値	F5活性 (%) 100 80 60 40 20 0			Hb値 (g/dL) 16 12 8 4 0
その他	抗F5抗体 ベセスダ単位 血小板数 PT APTT ヘパラスチンテスト			
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ります

### 症状

- ① 出血性素因の家系歴、既往歴が無く、抗凝薬、抗血小板薬を服用中でない患者さんで、
- ② a. 原因不明の皮下出血、尿路出血、筋肉出血、あるいは便出血(一旦止血した12～36時間後に再び出血すること)がある時、いわゆるウーヅグ様の(血が滲み出るような)出血が見られる時は、**自己免疫性第V/5因子欠乏症**、**自己免疫性第X/10因子欠乏症**、**自己免疫性出血素XIII/13**、**後天性血友病**、**抗凝固因子(アルファ<sub>2</sub>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・ウ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V/5因子**、**第X/10因子**、**第XIII/13因子**、**第VIII/8因子**、**フォン・ウィレブランド因子**、**抗凝固因子**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・溶糸系検査で**第V/5因子**、**第X/10因子**、**第XIII/13因子**、**第VIII/8因子**、**フォン・ウィレブランド因子**、**抗凝固因子**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(**新鮮凍結血漿**、**血小板濃厚液**、**プロトロンビン複合体を含む**)、DICがなければ抗凝固薬の投与(後天性フォン・ウィレブランド症候群では、デスマプレクシン投与も)
- 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(山形大学一瀨白帝 メールアドレス [bunbyo@mws.id.yamagata-u.ac.jp](mailto: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(難治性疾患成疾研究事業)  
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

一瀨 白帝 (山形大学医学部分子病態学講座)

参考資料E:リーフレット(裏)

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-iryu-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@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_jto_ito@yahoo.co.jp
石澤 賢一	山形大学医学部 血液内科	kishizaw@med.id.yamagata-u.ac.jp
三井 哲夫	山形大学医学部 小児科学	tmitsui@med.id.yamagata-u.ac.jp
森兼 啓太	山形大学医学部附属病院 検査部	morikane-ky@umin.net
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 内科学講座 血液内科学分野	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	井上記念病院(千葉市) 内科	ushishishi0819@yahoo.co.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	東京女子医科大学 腎臓病総合医療センター 血液浄化療法科	hanafusa@twmu.ac.jp
小山 高敏	東京医科歯科大学 血液内科	koyama.lmg@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
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系研究部 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 血液・腫瘍内科	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@e-nagoya.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 臨床検査部	smiyata@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
村田 幸平	関西労災病院 外科	murata-kohei@kansaih.johas.go.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
池田 正孝	兵庫医科大学 下部消化管外科	ms-ikeda@hyo-med.ac.jp
日笠 聡	兵庫医科大学 血液内科	parasoi@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 孝	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 光浩	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学総合研究科 システム血栓制御学	maruyama@m2.kufm.kagoshima-u.ac.jp
友寄 毅昭	沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 血液・腫瘍内科	ttomoyos@ryudai2nai.com

2017.10.02

**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。	
<b>出血性後天性凝固異常症<sup>*</sup>についてのアンケート</b> <span style="float: right;">2017/11/01</span>	
※ 自己免疫性出血病 XIII/13、後天性血友病、自己免疫性第 V/5 因子欠乏症(インヒビター)、自己免疫性第 X/10 因子欠乏症、 後天性フォン・ウィレブラント(VW)症候群、後天性 $\alpha_2$ プラスミンインヒビター( $\alpha_2$ PI)欠乏症、 後天性プラスミノゲンアクチベーターインヒビター1(PAI-1)欠乏症など	
施設名( )	診療科名( )
メールアドレスあるいは連絡先( )	記入者名( ) 通算番号( )
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)を診察されたことがありますか？ 出血症状を呈する症例(死亡例も含む)を診察されたことがありますか？ ある ・ ない (いずれかに○をつけてください。) ①で「ある」と回答された方のみ、②～④へお進みください。	
② 患者様について、以下をお知らせください。 性別 ( 男 ・ 女 ) 年齢 ( 才 ) 基礎疾患 ( 無 ・ 有 ; 疾患名 )	
③ もし、出血時間を測定されていたらご記入ください。 測定年月日 20 年 月 日 出血時間 ( 分 秒 ) 測定方法 ( )	
④ 凝固第 13 因子(F13)、第 8 因子(F8)、第 5 因子(F5)、第 10 因子(F10)、 $\alpha_2$ PI、PAI-1、VW 因子などの活性、抗原量を測定されましたか？ 測定した ・ 測定しなかった (いずれかに○をつけてください。) 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 F10 活性 ( % ) F10 インヒビター ( 無 ・ 有 ) d. 20 年 月 日 F8 活性 ( % ) F8 インヒビター ( 無 ・ 有 ) e. 20 年 月 日 F5 活性 ( % ) F5 インヒビター ( 無 ・ 有 ) f. 20 年 月 日 Fibrinogen 量 ( mg/dL ) 測定方法 ( ) g. 20 年 月 日 $\alpha_2$ PI 活性 ( % ) $\alpha_2$ PI 抗原量 ( ) h. 20 年 月 日 FDP ( $\mu$ g/mL ) i. 20 年 月 日 D-dimer ( $\mu$ g/mL ) j. 20 年 月 日 PIC* ( $\mu$ g/mL ) *プラスミン・ $\alpha_2$ PI 複合体 k. 20 年 月 日 総 PAI-1 抗原量 ( ng/mL ) l. 20 年 月 日 VW 因子活性 ( % ) VW 因子抗原量 ( ; ) m. 20 年 月 日 ループスアンチコアグラント (方法名: ) ( 無 ・ 有 ; 単位 )	
⑦ その症例の出血症状について、該当するものに○をつけてください。 出血部位(1) ( a.皮下、 b.筋肉内、 c.胸腔、 d.腹腔、 e.頭蓋内、 f.その他 ; ) 出血部位(2) ( a.下肢、 b.体幹、 c.上肢、 d.頭部、 e.その他 ; ) 出血の誘因 ( a.外傷 ; b.手術 ; c.薬剤 ; d.妊娠/分娩 ; e.その他 ; ) その他：後出血、ウーピング様出血などの出血の性状・特徴、創傷治癒の異常(遅延、異常肉芽等)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25日(月)までに返送してください。 自己免疫性出血症治療の「均てん化」班 代表 一瀬 白帝



Contents	
I. 概要	395
1. 病態、診断	395
2. 治療	395
3. 予後・効果判定	396
治療の考え方(図1)	396
止血療法と免疫抑制療法のアプローチ(図2)	397
CQリスト	398
II. 本ガイドのスタンス	399
1. 目的	399
2. 本ガイドの使用法	399
3. 本ガイドの作成法	399
4. 作成の経緯	401
5. 資金	402
6. 今後の改訂	402
7. 公表	402
8. COI	402
9. 免責事項	402
II 章の参考文献	402
III. AHFXIII/13 の病態・診断	403
Q & A 1-6	403
III 章の参考文献	406
IV. 治療	407
1. 総論	407
Q & A 7	407
IV 章 1 の参考文献	408
2. 補充療法	408
Q & A 8-12	408
IV 章 2 の参考文献	409
3. その他の止血療法	410
Q & A 13-16	410
IV 章 3 の参考文献	411
4. 免疫抑制療法	411
Q & A 17-24	411
IV 章 4 の参考文献	416
V. 予後・効果判定	417
Q & A 25-28	417
V 章の参考文献	419
附表	420
略語リスト	420
用語の定義	420

# 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 (AHFXIII/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

第 0.0 版 平成 28 年 2 月 28 日作成  
 第 1.0 版 平成 28 年 4 月 18 日作成  
 第 1.1 版 平成 28 年 9 月 5 日作成  
 第 2.0 版 平成 28 年 11 月 30 日作成  
 第 3.0 版 平成 28 年 12 月 20 日作成

(本誌では、病名は国際疾病分類に、用語は日本医学学会用語集に準拠する)

### 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<sup>\*1†</sup>(委員長, 担当理事), 和田英夫<sup>\*2†</sup>(副委員長, 担当理事), 惣字和正<sup>\*1†</sup>,  
 橋口照人<sup>\*3†</sup>, 矢雷 裕<sup>\*4</sup>, 小川孔幸<sup>\*5†</sup>, 北島 颯<sup>\*6†</sup>, 朝倉英策<sup>\*7†</sup>, 岡本好司<sup>\*8†</sup>, 家子正裕<sup>\*9†</sup>,  
 山本光士<sup>\*10†</sup>, 江口 豊<sup>\*11†</sup>

<sup>\*1</sup> 山形大学医学部分子病態学(〒990-9585 山形市銀田西 2-2-2)  
<sup>\*2</sup> 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)  
<sup>\*3</sup> 鹿児島大学大学院医学総合研究科血管代謝病態学(〒890-8520 鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1)  
<sup>\*4</sup> 東京大学大学院医学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)  
<sup>\*5</sup> 群馬大学大学院医学系研究科生体統御内科学講座(〒371-8511 群馬県前橋市相和町 3-39-22)  
<sup>\*6</sup> 富山大学大学院医学研究科臨床分子病態検査学講座(〒930-0194 富山県市杉谷 2630)  
<sup>\*7</sup> 金沢大学附属病院高度医療部(〒920-8641 石川県金沢市宝町 13-1)  
<sup>\*8</sup> 北九州市立八幡病院外科/消化器・肝臓科センター(〒805-8534 福岡県北九州市八幡東区西本町 4-1 目 18-1)  
<sup>\*9</sup> 北海道医療大学医学部内科学分野(〒061-0293 北海道石狩郡当別町金沢 1757)  
<sup>\*10</sup> 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)  
<sup>\*11</sup> 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 顧問/顧問療法部会  
 † 日本血栓止血学会学術標準化委員会 血栓溶解部会  
 † 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)

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、止血のための止血剤がでにくくなったり、弱くなったり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))」、4)「自己免疫性後天性凝固第 V/5 因子 (F5) 欠乏症 (いわゆる第 5 因子インヒビター)」の 4 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、身体のだるさな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。
  - 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起すこともある。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) 自己免疫性後天性 F5 欠乏症の出血症状は、極めて多彩であるが、尿路出血や消化管出血が多い。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。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、ショック状態を起すこともある。特に、死亡例の半数は脳出血を含む頭蓋内出血が原因であるので注意が必要である。

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。

- 1) 自己免疫性後天性 F13 欠乏症では、出血を止めるために F13 濃縮製剤を注射することが必要である。ただし、自己抗体によるインヒビターや免疫複合体除去亢進があるので、注射した F13 が著しく早く効かなくなるため、止血するまで投与量の増量、追加を試みるべきである。
- 2) 自己免疫性後天性 F8 欠乏症では、活動性出血に対しては速やかに止血薬を投与する必要がある。ただし、F8 補充療法には反応しないことが多いので、活性第 VII/7 因子あるいは活性化プロトロンビン複合体製剤を投与する (ヴィイパス止血療法)。
- 3) 自己免疫性後天性 VWF 欠乏症では、出血を止めるために DDAVP あるいは VWF 含有凝固 F8 濃縮製剤を投与するが、症例の自己抗体の量や性質によって VWF の回収率と半減期が大きく異なるので、それぞれ症例の症状に合った個別化治療が必要である。
- 4) 自己免疫性後天性 F5 欠乏症では、活動性出血に対して速やかに止血薬を投与する必要がある。ただし、F5 濃縮製剤は市販されていないので、新鮮凍結血漿あるいは濃厚血小瓶 (F5 を顆粒中に含む) などと投与することが多い。活動性出血が無い症例でも、長期にわたって綿密な経過観察が必要である。

- B. 抗体機能/除去療法
 

自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の真の原因は不明であるが、それぞれの凝固因子に対する自己抗体が出血の原因であるので、対症療法として免疫反応を抑えて自己抗体の産生を止める必要がある。症例によって免疫抑制剤の効果が異なり、画一的な治療は推奨されない。

  - a. 副腎皮質ステロイド薬やサイクロフォスファミドなどの免疫抑制剤が有効であることが多い (後者は保険適応がない)。糖尿病、血栓症、感染症などがある場合は、副腎皮質ステロイド薬の投与を抑える。
  - b. 治療抵抗性の症例にはリツキシマブ (rituximab) やサイクロスポリン A、アザチオプリンなどの投与も考慮する (保険適応はない)。
  - c. 通常、高用量イムノグロブリン静注 (IVIg) は推奨されていない。ただし、自己免疫性後天性 VWF 欠乏症では、IVIg を正常レベルに数日間回復させることがある。
  - d. 止血治療に難渋する場合は、抗体を一時的に除去するために血漿交換、免疫吸着療法も考慮する。特に、自己免疫性後天性 F5 欠乏症では、緊急時には F5 補充療法を兼ねて血漿交換を実施することが合理的である。
  - e. ヨーロッパでは、自己免疫性後天性 F8 欠乏症に F8 投与と免疫抑制剤の多剤併用による寛解導入療法も試みられている。

5. 予後
  - 1) 自己免疫性後天性 F13 欠乏症の予後は良くない。出血死後に検体が届いて確定診断される例が約 1割、急性期に出血死する例が約 1割、年余にわたり遷延して出血死する例が約 1割、遷延して長期療養中の

＜診断基準＞

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: AHXIII/13) の診断基準  
Definite, Probable を対象とする。

A. 症状等

- (1) 過去 1 年以内に発症した出血症状がある。
- (2) 先天性／遺伝性凝固 F13 欠乏症の家歴がない。
- (3) 出血症状の既往歴がない。特に過去の止血負荷(外傷、手術、抗癌、分娩など)に伴った出血もない。
- (4) 抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与がない。

B. 検査所見

1. 特異的検査で F13 に関するパラメーターの異常がある(通常は活性、抗原量が 50%以下)。
  - (1) F13 活性、F13 抗原量: 通常、両者とも低下。  
ただし、一部の症例、例えば、抗 F13-B サブユニット自己抗体が原因の症例では、病歴全体での時期や F13 製剤による治療によって両者とも正常範囲に近くなることもある。F13 単独の高度の低下は AHXIII /13 を疑う。他の複数の凝固因子の低下を伴って軽度～中等度に低下する場合は播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation: DIC)、重度の肝疾患などによる二次性 F13 欠乏症であることが多い。
  - (2) F13 比活性(活性/抗原量): 抗 F13-A サブユニット自己抗体が原因のほとんどの症例では低下しているが、抗 F13-B サブユニット自己抗体が原因の症例では正常である。
  - (3) F13-A サブユニット、F13-B サブユニット、F13-A:B、抗原量: 抗 F13 自己抗体のタイプ/性状によって、様々な程度まで低下している。
2. 確定診断用検査
  - (1) F13 インヒビターが存在する\*。  
標準的なアンモニア放出法やアミン取り込み法などによる正常血漿との交差混濁試験 (37℃で2時間加温後) などの機能的検査で陽性。
  - (2) 抗 F13 自己抗体が存在する\*。  
イムノブロット法、ELISA、イムノクロマト法などの免疫学的検査で陽性。

\*: 非抗体、非タンパク質が原因であった欧米の報告が複数あるので、誤診とそれに基づく免疫抑制薬投与による有害事象に注意する。

C. 鑑別診断

遺伝性(先天性)F13 欠乏症(における同種抗体)、二次性 F13 欠乏症[播種性血管内凝固症候群(DIC)、手術、外傷、白血病などの血液悪性腫瘍、重症肝疾患、肝硬変、ヘノッホ・シェンライン紫斑病、慢性炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病など)]、自己免疫性後天性 F8 欠乏症(後天性血友病 A)や後天性フォンウィルブランド(VWF)症候群(AVWS)(特に自己免疫性後天性 VWF 病(AVWD))、自己免疫性後天性第 V/5 因子(F5)欠乏症などの他の全ての自己免疫性後天性出血病などを除外する。

症例が約2割、発症後1年未満で治療中の症例が約2割、寛解中の症例が約3割である。

- 2) 自己免疫性後天性 F8 欠乏症では、F8 インヒビターは、免疫抑制療法によりいついっいつは寛解することが多いが、再燃することもない。F8 自己抗体が残存していることもあり、定期的検査を含む長期の経過観察が必要である。死亡率は2～3割と高く、出血死よりも免疫抑制療法中の感染死が多いので、厳重な管理が必要である。
- 3) 自己免疫性後天性 VWF 欠乏症では、致死的な出血を伴う症例から自然に寛解に達する症例まで多彩であるが、治療に抵抗して長年にわたって遷延する症例も少なくない。さらに、いついっいつに再燃する症例もある。定期的検査を含む長期間の経過観察が必要である。
- 4) 自己免疫性後天性 F5 欠乏症でも、自然に寛解に達する症例から致死的な出血を伴う症例まで多彩であり、治療に抵抗して長年にわたって遷延する症例も少なくない。さらに、いついっいつに再燃する症例も報告されているので、定期的検査を含む長期間の経過観察が必要である。なお、偶発発見された無症状の症例でも、将来出血症状が現われる可能性がある。定期的な経過観察が必要である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数  
約 700 人
2. 発病の機構  
不明(自己免疫寛容機構の破綻が推定されるが解明されていない。)
3. 効果的な治療方法  
未確立(対症療法や免疫抑制薬を用いるが十分に確立されていない。)
4. 長期の療養  
必要(根治せず、寛解と再燃を繰り返す。)
5. 診断基準  
あり(研究班作成と日本血栓止血学会の診断基準)
6. 重症度分類  
過去1年間に重症出血を1回以上起こした例を重症例とし、対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業「自己免疫性出血治療の『均てん化』のための実態調査と『総合的』診療指針の作成」

研究代表者 山形大学医学部分子病態学 名誉教授 一瀬白帝

日本血栓止血学会 後天性血友病Aガイドライン作成委員会

代表者 奈良医科大学小児科学 准教授 田中一郎

日本血栓止血学会 自己免疫性出血病 FXIII/13 診断基準作成委員会

代表者 山形大学医学部分子病態学 名誉教授 一瀬白帝

<診断のカテゴリ>

Define: Aの全て+B1およびB2-(2)を満たし、Cを除外したもの  
 Probable: Aの全て+B1+B2-(1)を満たし、Cを除外したもの  
 Possible: Aの全て+B1を満たすもの

<参考所見>

1. 一般的凝固検査
  - (1)出血時間: 通常は正常
  - (2)PT と APTT: 通常は正常
  - (3)血小板数: 通常は正常
2. その他の検査
  - (1)血小板内 F13-A 抗原量 (あるいは F13 活性): 洗浄血小板を調整して測定すると正常量が検出されるので、先天性/遺伝性 F13 欠乏症の可能性を除外するのに有用である。
  - (2)F13 製剤投与試験: AHXIII/13 の抗体の性状を、治療試験で明らかにできることがある。クリアランス亢進型抗体では、F13 を含有する血液製剤の F13 抗原量の回収率や半減期を計算することによって、除去の亢進が明確になる。ただし、除去亢進は AHXIII/13 に特異的な所見ではない。中和型抗体では、F13 活性の回収率や半減期を計算することによって、F13 活性阻害が確認される。F13 活性と抗原量を同時に測定すると比活性(活性/抗原量)も計算できる。これらの検査は、次回からの F13 製剤の投与量や間隔、期間等の止血治療計画を立てる上でも有用である。

- 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) の診断基準  
 Define, Probable を対象とする。

A. 症状等

- (1)過去 1 年以内に発症した出血症状がある。
- (2)血友病 A(遺伝性 F8 欠乏症)の家族歴がない。
- (3)出血症状の既往がない。特に過去の止血負荷(外傷、手術、抜歯、分娩など)に伴った出血もない。
- (4)抗凝固薬や血小板薬などの過剰投与がない。

B. 検査所見

1. 特異的検査で F8 関連のハラメーターの異常がある(通常は F8 活性、F8 抗原量が基準値の 50%以下)。
  - (1)F8 活性 (F8:C): 必ず著しく低下
  - (2)F8 抗原量(F8:Ag): 通常は著しく低下
  - (3)F8 比活性(活性/抗原量): 通常は著しく低下
2. 確定診断用検査
  - (1)APTT 交差混合試験でインヒビター型である。

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

(2) F8 インヒビター (凝固抑制因子)が存在する。

方面測定: 一定量の健常対照血漿に様々な段階希釈した症例の血漿を混合して、2 時間 37℃で加温してから残存 F8 活性を測定する(ベセスダ法)。完全阻害型(タイプ1)と不完全阻害型(タイプ2)インヒビターがあり、後天性血友病 A では後者が多く、残存 F8 活性が 50%を超えた希釈倍率を用いてインヒビター力価を算出すると良い。

(3) 抗 F8 自己抗体\*が存在する。

非阻害性抗体は、主に結合試験(イムノプロット法、ELISA 法、イムノクロマト法など)を用いて免疫学的に検出される。F8 インヒビター、すなわち中和型抗 F8 自己抗体も、免疫学的方法で検出され、微量に残存する抗 F8 自己抗体も鋭敏に検出することが可能なので、病勢、免疫抑制療法の効果、寛解の判定や経過観察に有用であると期待されている。

\*: 出血症状を生じない抗 F8 自己抗体(非病原性自然自己抗体)も存在することが報告されているので、A-(1)とB-1のないものは検査対象に含めない。

C. 鑑別診断

血友病 A(遺伝性 F8 欠乏症)、先天性第 V/5 因子 (F5)・F8 複合欠乏症、全ての二次性 F8 欠乏症(播種性血管内凝固症候群(DIC)など)、(遺伝性)フォンウィルブラント病(VWD)、自己免疫性後天性フォンウィルブラント病(AVWD)、全ての二次性フォンウィルブラント症候群(心血管疾患、木樨性血小板増多症、甲狀腺機能低下症、リンパ又は骨髄増殖性疾患などの明確な原因疾患がある非自己免疫性後天性フォンウィルブラント症候群(AVWS))、自己免疫性後天性 F13 欠乏症、自己免疫性後天性 F5 欠乏症、抗リン脂質抗体症候群などを除外する。

<診断のカテゴリ>

Define: Aの全て+B1+B2-(3)を満たし、Cを除外したもの  
 Probable: Aの全て+B1+B2-(1)またはB2-(2)を満たし、Cを除外したもの  
 Possible: Aの全て+B1を満たすもの

<参考所見>

1. 一般的血液凝固検査
  - (1)出血時間: 通常は正常
  - (2)APTT: 必ず延長
  - (3)血小板数: 通常は正常
2. その他の検査
  - (1)フォンウィルブラント因子 Ristocetin cofactor 活性 (VWF:RCo): 通常、正常あるいは増加(出血時)
  - (2)VWF 抗原量 (VWF:Ag): 通常、正常あるいは増加(出血時)

3) 自己免疫性後天性フォンウィルブラント因子 (VWF) 欠乏症 (自己免疫性後天性フォンウィルブラント病 (AVWD)) の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状等

- (1) 過去 1 年以内に発症した出血症状がある。
- (2) フォンウィルブラント病 (VWD)：遺伝性 VWF 欠乏症) の家族歴がない。
- (3) 出血症状の既往がない。特に過去の止血負荷 (手術、外傷、抜歯、分娩など) に伴った出血もない。
- (4) 抗凝薬や抗血小板薬などの過剰投与がない。

B. 検査所見

1. 特異的検査で VWF 関連のパラメーターの異常がある (通常は VWF Ristocetin cofactor 活性 (VWF:RCo)、VWF 抗原量 (VWF:Ag) が基準値の 50% 以下)。

- (1) FVIII/8 活性 (F8:C)：低下あるいは正常
- (2) VWF:RCo と VWF:Ag：通常は両者とも減少
- (3) VWF 比活性 (VWF:RCo/VWF:Ag)：通常は中等度から高度に減少

2. 確定診断用検査

- (1) VWF インヒビターが存在する。  
VWF と GP (Glycoprotein) IIb との相互作用を阻害する中和抗体 (インヒビター) が存在すれば、VWF:RCo か Ristocetin-induced platelet agglutination (RIPA) アッセイを用いた正常血漿との交差混合試験 (37°C で 2 時間加熱後) で機能的に検出することができる。
- (2) 抗 VWF 自己抗体が存在する。  
非中和型 (非阻害性) 抗体は、主に結合試験 (イムノプロット法、ELISA 法、イムノクロマト法など) を用いて免疫学的に検出される。中和型抗 VWF 自己抗体 (インヒビター) も、免疫学的方法で検出される。

C. 鑑別診断

フォンウィルブラント病 (遺伝性 VWF 欠乏症)、全ての二次性フォンウィルブラント症候群 (心血管疾患、慢性血小板増多症、甲状腺機能低下症、リンパ又は骨髄増殖性疾患などの明確な原因疾患がある非自己免疫性後天性フォンウィルブラント症候群)、自己免疫性後天性 F13 欠乏症、自己免疫性後天性 F8 欠乏症 (後天性血友病 A)、自己免疫性後天性 F5 欠乏症などを除外する。

< 診断のカテゴリリー >

Definite: A の全て + B1 および B2-(2) を満たし、C を除外したもの  
Probable: A の全て + B1 および B2-(1) を満たし、C を除外したもの  
Possible: A の全て + B1 を満たしたもの

< 参考所見 >

- 1. 一般的血液凝固検査

- (1) 出血時間: 延長または正常
- (2) APTT: 延長または正常
- (3) 血小板数: 正常、減少または増加

2. その他の検査

- (1) RIPA: 正常、減少あるいは欠如
- (2) VWF マルチマー: 正常あるいは異常 (高分子量マルチマー欠如あるいは減少)
- (3) VWF 投与試験: VWF 含有 F8 濃縮製剤を投与して、経時的に VWF 活性と抗原量を測定し、その回収率、半減期を計算することによって、血中からの除去促進 (クリアランス促進型抗体) や活性阻害 (中和型抗体) の有無と病態を推定することができる。ただし、回収率の低下や半減期の短縮は AVWD に特異的な所見ではない。

4) 自己免疫性後天性凝固障害 Vノ5 因子 (F5) 欠乏症 (いわゆる第 5 因子インヒビター) の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状等

- (1) 過去 1 年以内に発症した出血症状がある。
- (2) パラ血友病 (遺伝性 F5 欠乏症) の家族歴がない。
- (3) 出血症状の既往がない。特に過去の止血負荷 (手術、抜歯、分娩など) に伴った出血もない。
- (4) 抗凝薬や抗血小板薬などの過剰投与がない。

B. 検査所見

1. 特異的検査で F5 関連のパラメーターの異常がある (通常は F5 活性、F5 抗原量が基準値の 50% 以下)。

- (1) F5 活性 (F5:C)：必ず著しく低下
- (2) F5 抗原量 (F5:Ag)：通常は著しく低下
- (3) F5 比活性 (活性/抗原量)：通常は著しく低下

2. 確定診断用検査

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

- (2) F5 インヒビター (凝固抑制物質) が存在する。  
方面測定: 一定量の健康対照血漿に徐々に段階希釈した症例の血漿を混合して、2 時間 37°C で加熱してから残存 F5 活性を測定する (ベセスダ法)。

- (3) 抗 F5 自己抗体が存在する。

非阻害性抗体は、主に結合試験 (イムノプロット法、ELISA 法、イムノクロマト法など) を用いて免疫学的に検出される。F5 インヒビター、すなわち中和型抗 F5 自己抗体も、免疫学的方法で検出され、微量に残



存在する抗 F5 自己抗体も鋭敏に検出することが可能なので、病勢、免疫抑制療法の効果、寛解の判定や経過観察に有用であると期待される。  
 \*：出血症状を生じない抗 F5 自己抗体保有症例も多数も存在することが報告されているので、A-(1)と B-1 のないものは検査対象に含めない。

C. 鑑別診断

パルボウイルス(遺伝性 F5 欠乏症)、先天性 F5-F8 複合欠乏症、全ての二次性 F5 欠乏症(播種性血管内凝固症候群(DIC)など)、(遺伝性)第 X/10 因子(F10)欠乏症、自己免疫性後天性 F10 欠乏症、全ての二次性 F10 欠乏症、(遺伝性)プロトロンビン欠乏症、自己免疫性後天性プロトロンビン欠乏症、全ての二次性プロトロンビン欠乏症、自己免疫性後天性 F13 欠乏症、抗リン脂質抗体症候群などを除外する。

<診断のカテゴリー>

Definite: A の全て + B1 および B2-(3) を満たし、C を除外したもの  
 Probable: A の全て + B1 + B2-(1) または B2-(2) を満たし、C を除外したもの  
 Possible: A の全て + B1 を満たすもの

<参考所見>

1. 一般的血液凝固検査
  - (1) 出血時間: 正常は正常
  - (2) PT および APTT: 必ず延長
  - (3) 血小板数: 正常は正常

2. その他の検査

ルーミアンチコアグラントが陽性あるいは測定不能の場合は、抗 CL-β2GPI 抗体や抗カルジオリジン IgG を測定して、F5 インヒビターが原因の偽陽性である可能性を除外すると良い。

<重症度分類>

過去 1 年間に重症出血の (1)~(4) のいずれかを 1 回以上起こした例を重症例とし対象とする。

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、腎臓内、気管、胸腔内、腹腔内、後腹膜、腸管内、心室内、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血等)
- (3) ヘモグロビン値 8g/dL 以下の貧血あるいは 2g/dL 以上の急激なヘモグロビン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

\*\* : 多発性及び有痛性の出血は、重症に準じて止血治療を考慮すべき

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項  
 1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)  
 2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近 6 か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。  
 3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

臨床調査個人票

新規  更新

288 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症

行方不明

受給者番号	<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)	<input type="text"/>		名(かな)	<input type="text"/>							
姓(漢字)	<input type="text"/>		名(漢字)	<input type="text"/>							
郵便番号	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>						
住所	<input type="text"/>										
生年月日	西暦	<input type="text"/>	<input type="text"/>	年	<input type="text"/>	月	<input type="text"/>	日	<input type="text"/>	<input type="text"/>	*以降、数字は右詰め 記入
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)	<input type="text"/>		名(かな)	<input type="text"/>						
	姓(漢字)	<input type="text"/>		名(漢字)	<input type="text"/>						

家族歴

発症者続柄	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明										
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	* II を選択の場合、以下に記入										
続柄	<input type="text"/>										
発症年月	西暦	<input type="text"/>	<input type="text"/>	年	<input type="text"/>	月	<input type="text"/>	<input type="text"/>			

社会保障	<input type="checkbox"/> 1. 要介護 <input type="checkbox"/> 2. 要支援 <input type="checkbox"/> 3. なし				
介護認定	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5				
要介護度					
生活状況	<input type="checkbox"/> 1. 歩き回るのが問題はない <input type="checkbox"/> 2. いくらか問題がある <input type="checkbox"/> 3. 寝たきりである				
移動の程度	<input type="checkbox"/> 1. 洗面や着替えに問題はない <input type="checkbox"/> 2. いくらか問題がある <input type="checkbox"/> 3. 自分でできない				
身の回りの管理	<input type="checkbox"/> 1. 問題はない <input type="checkbox"/> 2. いくらか問題がある <input type="checkbox"/> 3. 行うことができない				
ふだんの活動	<input type="checkbox"/> 1. ない <input type="checkbox"/> 2. 中程度ある <input type="checkbox"/> 3. ひどい				
痛み/不快感	<input type="checkbox"/> 1. 問題はない <input type="checkbox"/> 2. 中程度 <input type="checkbox"/> 3. ひどい				
不安/ふさぎ込み	<input type="checkbox"/> 1. 問題はない <input type="checkbox"/> 2. 中程度 <input type="checkbox"/> 3. ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる				

■ 診断基準に照らす事項  
診断【必ず記入のこと】

<input type="checkbox"/> 1) 自己免疫性後天性凝固因子(F13)欠乏症	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 2) 自己免疫性後天性凝固因子(F8)欠乏症(後天性血友病A)	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 3) 自己免疫性後天性フォンウィルブランド因子(VWF)欠乏症(自己免疫性後天性フォンウィルブランド病(AWBD))	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 4) 自己免疫性後天性凝固因子(F5)欠乏症	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 5) その他	<input type="checkbox"/>

A. 症状

1. 過去1年以内に発症した出血症状がある	<input type="checkbox"/> 1. 該当	<input type="checkbox"/> 2. 非該当	<input type="checkbox"/> 3. 不明
2. 家族歴がない	<input type="checkbox"/> 1. 該当	<input type="checkbox"/> 2. 非該当	<input type="checkbox"/> 3. 不明
3. 出血症状の既往歴がない、特に過去の止血負荷(外傷、手術、拔牙、分娩など)に伴った出血もない	<input type="checkbox"/> 1. 該当	<input type="checkbox"/> 2. 非該当	<input type="checkbox"/> 3. 不明
4. 抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与がない	<input type="checkbox"/> 1. 該当	<input type="checkbox"/> 2. 非該当	<input type="checkbox"/> 3. 不明

2. 検査項目 \*小文字も1文字として記入する  
 1) 自己免疫性先天性凝縮因子(VIII/IX)因子 (F8) 欠乏症 (先天性血友病A)

1. 特異的検査		以下の特異的検査でF8関連のパラメーターの異常がある (通常F8活性、F8抗原量が基準値の50%以下)		<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし	<input type="checkbox"/> 3. 不明
F8活性 (F8:C)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 正常	<input type="checkbox"/> 低下
F8抗原量 (F8:Ag)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 正常	<input type="checkbox"/> 減少
F8比活性 (活性/抗原量)	<input type="text"/>	<input type="text"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 正常	<input type="checkbox"/> 低下
2. 確定診断用検査						
(1) APTT 交差混合試験	<input type="checkbox"/> 1. 陽性	<input type="checkbox"/> 2. 陰性	<input type="checkbox"/> 3. 不明			
(2) F8インヒビター力価測定	力価	<input type="text"/>	<input type="text"/>	ベセスダ単位/mL		
(3) 抗F8自己抗体	<input type="checkbox"/> 1. 陽性	<input type="checkbox"/> 2. 陰性	<input type="checkbox"/> 3. 不明			
	<input type="checkbox"/> 1. 陽性	<input type="checkbox"/> 2. 陰性	<input type="checkbox"/> 3. 不明			
測定方法	<input type="checkbox"/> ELISA法	<input type="checkbox"/> イムノブロット法				
	<input type="checkbox"/> イムノクロマト法	その他の方法				
*その他の方法を選択の場合、以下に記入						

3) 自己免疫性先天性フォンウィルブラント因子 (VWF) 欠乏症 (自己免疫性先天性フォンウィルブラント病 (AVWD))

1. 特異的検査		以下の特異的検査でフォンウィルブラント因子(VWF)関連のパラメーターの異常がある (通常はVWF:RCo(VWF Ristocetin cofactor, 活性)、VWF抗原量が基準値の50%以下)		<input type="checkbox"/> 1. 該当	<input type="checkbox"/> 2. 非該当	<input type="checkbox"/> 3. 不明
F8活性 (F8:C)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 正常	<input type="checkbox"/> 低下
VWF:RCo (活性)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 正常	<input type="checkbox"/> 低下
VWF:Ag (抗原量)	<input type="text"/>	<input type="text"/>	%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 正常	<input type="checkbox"/> 減少
VWF比活性 (VWF:RCo/VWF:Ag)	<input type="text"/>	<input type="text"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 正常	<input type="checkbox"/> 低下
2. 確定診断用検査						
(1) VWF 活性交差混合試験	<input type="checkbox"/> 1. 陽性	<input type="checkbox"/> 2. 陰性	<input type="checkbox"/> 3. 不明			

1. 特異的検査		以下の特異的検査でF13関連のパラメーターの異常がある (通常F13活性、抗原量が50%以下)		<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし	<input type="checkbox"/> 3. 不明
F13活性	<input type="text"/>	<input type="text"/>	%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 正常	<input type="checkbox"/> 低下
F13抗原量	<input type="text"/>	<input type="text"/>	%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 正常	<input type="checkbox"/> 減少
F13比活性 (活性/抗原量)	<input type="text"/>	<input type="text"/>		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 正常	<input type="checkbox"/> 低下
F13-Aサブユニット抗原量	<input type="text"/>	<input type="text"/>	%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 正常	<input type="checkbox"/> 減少
F13-Bサブユニット抗原量	<input type="text"/>	<input type="text"/>	%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 正常	<input type="checkbox"/> 減少
F13-A&B抗原量	<input type="text"/>	<input type="text"/>	%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 正常	<input type="checkbox"/> 減少
2. 確定診断用検査						
(1) F13 活性交差混合試験	<input type="checkbox"/> 1. 陽性	<input type="checkbox"/> 2. 陰性	<input type="checkbox"/> 3. 不明			
(2) F13インヒビター力価測定	力価	<input type="text"/>	<input type="text"/>	ベセスダ単位/mL		
(3) 抗F13自己抗体	<input type="checkbox"/> 1. 陽性	<input type="checkbox"/> 2. 陰性	<input type="checkbox"/> 3. 不明			
	<input type="checkbox"/> 1. 陽性	<input type="checkbox"/> 2. 陰性	<input type="checkbox"/> 3. 不明			
測定方法	<input type="checkbox"/> ELISA法	<input type="checkbox"/> イムノブロット法				
	<input type="checkbox"/> イムノクロマト法	その他の方法				
*その他の方法を選択の場合、以下に記入						

**C. 鑑別診断**  
以下の疾病を鑑別し、全て除外できる。  1. 全て除外可  2. 除外不可  3. 不明  
除外できなかった疾病には  を記入する。

1) 自己免疫性後天性凝固因子 XIII/F13 因子 (F13) 欠乏症

<input type="checkbox"/> 遺伝性 (先天性) F13 欠乏症 (における同種抗体)	<input type="checkbox"/> 播種性血管内凝固症候群 (DIC)
<input type="checkbox"/> 手術	<input type="checkbox"/> 外傷
<input type="checkbox"/> 重症肝疾患	<input type="checkbox"/> 肝硬変
<input type="checkbox"/> 慢性炎症性腸疾患 (潰瘍性大腸炎、クローン病など)	<input type="checkbox"/> ヘムソッホ・シェンライン薬液病
<input type="checkbox"/> 自己免疫性後天性 F8 欠乏症 (後天性血友病 A)	
<input type="checkbox"/> 後天性フォンウィルブラント症候群 (特に自己免疫性後天性フォンウィルブラント病; AWD)	
<input type="checkbox"/> 自己免疫性後天性第 V/5 因子欠乏症	

2) 自己免疫性後天性凝固因子 VIII/8 因子 (F8) 欠乏症 (後天性血友病 A)

<input type="checkbox"/> 血友病 (遺伝性 F8 欠乏症)	<input type="checkbox"/> 先天性 F5・F8 複合欠乏症
<input type="checkbox"/> 全ての二次性 F8 欠乏症 [播種性血管内凝固症候群 (DIC) など]	
<input type="checkbox"/> (遺伝性)フォンウィルブラント病 (VWD)	<input type="checkbox"/> 自己免疫性後天性フォンウィルブラント病
<input type="checkbox"/> 全ての二次性フォンウィルブラント症候群 (心血管疾患、本態性血小板增多症、甲狀腺機能低下症、リンパまたは骨髄腫瘍性疾患などの明確な原因疾患がある非自己免疫性後天性フォンウィルブラント症候群)	
<input type="checkbox"/> 自己免疫性後天性 F13 欠乏症	<input type="checkbox"/> 自己免疫性後天性 F5 欠乏症
<input type="checkbox"/> 抗リン脂質抗体症候群	

3) 自己免疫性後天性フォンウィルブラント因子 (VWF) 欠乏症 (自己免疫性後天性フォンウィルブラント病 (AWD))

<input type="checkbox"/> フォンウィルブラント病 (遺伝性 VWF 欠乏症)	
<input type="checkbox"/> 全ての二次性フォンウィルブラント症候群 (心血管疾患、本態性血小板增多症、甲狀腺機能低下症、リンパまたは骨髄腫瘍性疾患などの明確な原因疾患がある非自己免疫性後天性フォンウィルブラント症候群)	
<input type="checkbox"/> 自己免疫性後天性 F13 欠乏症	<input type="checkbox"/> 自己免疫性後天性 F8 欠乏症 (後天性血友病 A)
<input type="checkbox"/> 自己免疫性後天性 F5 欠乏症	

(2) VWF インヒビター 力価測定	力価	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ベセスダ単位/mL
	<input type="checkbox"/> 1. 陽性 <input type="checkbox"/> 2. 陰性 <input type="checkbox"/> 3. 不明				
(3) 抗 VWF 自己抗体	<input type="checkbox"/> 1. 陽性 <input type="checkbox"/> 2. 陰性 <input type="checkbox"/> 3. 不明				
	測定方法	<input type="checkbox"/> ELISA 法 <input type="checkbox"/> イムノブロット法	<input type="checkbox"/> イムノクロマト法 <input type="checkbox"/> その他の方法		
*その他の方法を選択した場合、以下に記入					

  

**4) 自己免疫性後天性凝固因子 V/5 因子 (F5) 欠乏症**

1. 特異的検査	以下の特異的検査で F5 関連のパラメーターの異常がある (通常 F5 活性、F5 抗原量が基準値の 50%以下)		<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明		
F5 活性 (F5-C)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	% <input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 低下		
F5 抗原量 (F5-Ag)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	% <input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 減少		
F5 比活性 (活性/抗原量)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 低下		
2. 確定診断用検査					
(1)-a PT 交差混合試験	<input type="checkbox"/> 1. 陽性 <input type="checkbox"/> 2. 陰性 <input type="checkbox"/> 3. 不明				
(1)-b APTT 交差混合試験	<input type="checkbox"/> 1. 陽性 <input type="checkbox"/> 2. 陰性 <input type="checkbox"/> 3. 不明				
(2) F5 インヒビター 力価測定	力価	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ベセスダ単位/mL	
<input type="checkbox"/> 1. 陽性 <input type="checkbox"/> 2. 陰性 <input type="checkbox"/> 3. 不明					
(3) 抗 F5 自己抗体	<input type="checkbox"/> 1. 陽性 <input type="checkbox"/> 2. 陰性 <input type="checkbox"/> 3. 不明				
	測定方法	<input type="checkbox"/> ELISA 法 <input type="checkbox"/> イムノブロット法	<input type="checkbox"/> イムノクロマト法 <input type="checkbox"/> その他の方法		
*その他の方法を選択した場合、以下に記入					

2) 自己免疫性血小板凝集病 VIII/9 因子 (F8) 欠乏症 (後天性血小板病 A)  
 4) 自己免疫性血小板凝集病 V/6 因子 (F5) 欠乏症

Definite : A の全て + B の 1 および 2-③ (自己抗体陽性) を満たし、C を除外したものの  
 Probable : A の全て + B の 1 および 2-② (インヒビター陽性) を満たし、  
 C を除外したものの  
 Possible : A の全て + B の 1 を満たすもの  
 いずれにも該当しない

症状の経過、経過、特徴すべき事項など \*250文字以内かつ1行以内

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

■ 治療その他

止血療法	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし	<input type="checkbox"/> 3. 不明
	<input type="checkbox"/> F13 補充療法	<input type="checkbox"/> F8 補充療法	<input type="checkbox"/> VWF 補充療法
抗体根絶/ 除去療法	<input type="checkbox"/> バイパス止血療法	<input type="checkbox"/> 新鮮凍結血漿又は濃厚血小板投与	
	<input type="checkbox"/> 抗凝療法	<input type="checkbox"/> その他の療法	
*その他の療法を選択する場合、以下に記入			
抗体根絶/ 除去療法	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし	<input type="checkbox"/> 3. 不明
	使用した 免疫抑制薬名		
抗体減少療法	その他の薬名		
	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし	<input type="checkbox"/> 3. 不明
*その他の療法を選択した場合、以下に記入			
<input type="checkbox"/> 血漿交換 <input type="checkbox"/> 免疫吸着療法 <input type="checkbox"/> その他の療法			

4) 自己免疫性血小板凝集病 V/5 因子 (F5) 欠乏症

パラ血友病 (遺伝性 F5 欠乏症)       先天性 F5・F8 複合欠乏症  
 全ての二次性 F5 欠乏症 [播種性血管内症候群 (DIC) など]  
 (遺伝性) 第 X/10 因子 (F10) 欠乏症       自己免疫性後天性 F10 欠乏症  
 全ての二次性 F10 欠乏症       (遺伝性) プロトロンビン欠乏症  
 自己免疫性後天性プロトロンビン欠乏症       全ての二次性プロトロンビン欠乏症  
 自己免疫性後天性 F13 欠乏症       抗リン脂質抗体症候群

D. 遺伝子検査

遺伝子検査の実施	<input type="checkbox"/> 1. 実施	<input type="checkbox"/> 2. 未実施
F13-A サブユニット遺伝子	<input type="checkbox"/> 1. 変異	<input type="checkbox"/> 2. 多型性 <input type="checkbox"/> 3. 変異なし
F13-B サブユニット遺伝子	<input type="checkbox"/> 1. 変異	<input type="checkbox"/> 2. 多型性 <input type="checkbox"/> 3. 変異なし
免疫関連遺伝子	<input type="checkbox"/> 1. 変異	<input type="checkbox"/> 2. 多型性 <input type="checkbox"/> 3. 変異なし
F8 遺伝子	<input type="checkbox"/> 1. 変異	<input type="checkbox"/> 2. 多型性 <input type="checkbox"/> 3. 変異なし
VWF 遺伝子	<input type="checkbox"/> 1. 変異	<input type="checkbox"/> 2. 多型性 <input type="checkbox"/> 3. 変異なし
F5 遺伝子	<input type="checkbox"/> 1. 変異	<input type="checkbox"/> 2. 多型性 <input type="checkbox"/> 3. 変異なし

<診断のカテゴリー>

1) 自己免疫性血小板凝集病 VIII/9 因子 (F8) 欠乏症  
 4) 自己免疫性血小板凝集病 V/5 因子 (F5) 欠乏症 (自己免疫性後天性 F5/F8 複合欠乏症)

Definite : A の全て + B の 1 および 2-③ (自己抗体陽性) を満たし、C を除外したもの  
 Probable : A の全て + B の 1 および 2-② (インヒビター陽性) を満たし、C を除外したもの  
 Possible : A の全て + B の 1 を満たすもの  
 いずれにも該当しない

生活状況	入浴	<input type="checkbox"/> 自立	<input type="checkbox"/> 部分介助/不可能
	歩行	<input type="checkbox"/> 自立	<input type="checkbox"/> 軽度介助 <input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助
	階段昇降	<input type="checkbox"/> 自立	<input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 不能
	着替え	<input type="checkbox"/> 自立	<input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助
	排便コントロール	<input type="checkbox"/> 自立	<input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助
	排尿コントロール	<input type="checkbox"/> 自立	<input type="checkbox"/> 部分介助 <input type="checkbox"/> 全介助

医療機関名	
指定電話番号	□□□□□□□□□□□□□□□□
医療機関所在地	
電話番号	□□□□□□□□□□□□□□□□ *ハイフンを除き、左詰めで記入
医師の氏名	印 ※自筆または押印のこと
記載年月日	西暦 □□□□年□□月□□日

・病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えありません。(ただし、当該病種の経過を示す臨床所見等であって、確認可能なものに限ります。)

・治療開始後における重症度分類については、適切な臨床的管理の下で治療が行われている状態で、直近6か月間で最も悪い状態を記載してください。

・診断基準、重症度分類については、「指定難病に係る診断基準及び重症度分類等について」(平成29年11月12日難発1112第1号健康局医通函)を参照の上、ご記入ください。

・審査のため、検査結果等について別途提出をお願いすることがあります。

基礎疾患の治療	<input type="checkbox"/> 1. あり	<input type="checkbox"/> 2. なし	<input type="checkbox"/> 3. 不明
	疾患名		
	治療法		

■ 重症出血に関する事項

1. 重症出血 (過去1年間に1回以上起こしたことがある項目に☑を記入する)

致命的な出血

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

ヘモグロビン値8g/dL以下の貧血あるいは2g/dL以上の急激なヘモグロビン値低下をもたらす出血

24時間以内に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

■ 人工呼吸器に関する事項 (初発時のみ記入)

使用の有無  1. あり

開始時期 西暦 □□□□年□□月□□日

離脱の見込み  1. あり  2. なし

種類

1. 気管切開孔を介した人工呼吸器

2. 鼻マスク又は顔マスクを介した人工呼吸器

施行状況

1. 間欠的施行  2. 夜間継続的に施行

3. 一日中施行  4. 現在は未施行

食事  自立  部分介助  全介助

生活状況

車椅子とベッド間の移動  自立  軽度介助  
 部分介助  全介助

整容  自立  部分介助/不可能

トイレ動作  自立  部分介助  全介助