

厚生労働科学研究費補助金

(難治性疾患政策研究事業)

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

令和3年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 一瀬 白帝

令和4（2022）年 5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 山形大学 名誉教授	
III.	分担研究報告	-----	14
	橋口 照人	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 教授	
	惣宇利正善	山形大学大学院医学系研究科 准教授	
	和田 英夫	三重大学医学系研究科 リサーチアソシエイト	
	朝倉 英策	金沢大学附属病院 准教授	
	小川 孔幸	群馬大学医学部附属病院 講師	
	冢子 正裕	岩手県立中部病院 科長	
	酒井 道生	宗像水光会総合病院 部長	
IV.	資料集	-----	32
V.	研究成果の刊行に関する一覧表	-----	67

II. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業） 総括研究報告書

自己免疫性出血症診療の「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 名誉教授

研究要旨

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、改定することを目的として、3年間にわたり本症の検査、診断、治療のデータを集積・分析しながら、診療指針を普及させつつ、AMED事業と連携して構築した「難病プラットフォーム」を活用して、症例レジストリ運用を円滑化・拡充すると共に検体バイオレポジトリ運用を実施する。その結果、全国調査に基づいた患者の実態把握、エビデンスに基づいた診療ガイド等が普及するので、本症全体の診療水準が向上し、更に症例を直接診察する非専門医に本症について周知するので、診断、治療の「均てん化」が促進される。

今年度は、3年計画の1年目として、以下の業績を挙げた。

今年度再提案したAiF13DとAiF5Dの診断基準改訂を指定難病検討委員会で審議中であり、AiF10Dについては2021年11月1日から新規に施行された。昨年度末に開設した難病プラットフォーム（難プラ）レジストリを運用し、41名の主治医にアカウントを授与し、合計25名の症例を登録した。バイオレポジトリを拡充する為、各研究分担者の施設への検体保存用超低温冷凍庫の設置を開始した。研究体制を刷新して、実験的精密検査を集中型から分散型に変更し、来年度からの事務局移転準備を円滑に進めた。

以上のように、本事業は順調に進捗している。

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
惣宇利 正善
山形大学大学院医学系研究科 准教授
和田 英夫
三重大学医学系研究科 リサーチアソシエイ
ト
朝倉 英策
金沢大学附属病院 准教授
小川 孔幸
群馬大学・医学部附属病院 講師
家子 正裕
岩手県立中部病院 科長
酒井 道生
宗像水光会総合病院 部長

章である。)

A. 研究目的

I. 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、改定することが主な目的であり、その診療の均てん化が究極の目標である。3年間にわたり本症の検査、診断、治療のデータを集積・分析しながら、上述した診療指針を普及させつつ、昨年度AMEDと連携して構築した「難病プラットフォーム」を活用して、1年目は症例レジストリ運用を円滑化し、2、3年目は拡充すると共に検体バイオレポジトリ運用を開始して情報の完全性を担保し、記録を長期保存することによって、将来にわたって本症の実態解明と診療水準向上を可能にしたい（流れ図；省略）。

（赤字下線部は、交付申請書で変更・追加した文

II. 必要性

本症は、各凝固・抗線溶因子の後天性欠乏状態であり、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。対象とする「自己免疫性第 XIII/13 因子欠乏症

(AiF13D)、自己免疫性 von Willebrand 因子欠乏症 (AiVWF D)、自己免疫性第 VIII/8 因子欠乏症 (AiF8D)、自己免疫性第 V/5 因子欠乏症 (AiF5D)、自己免疫性第 X/10 因子欠乏症 (AiF10D) 等」は難病 4 要素を満たしており、超高齢社会となった我が国では症例数が増加している。

AiF13D、AiF8D、AiVWF D、AiF5D、AiF10D は調査を継続しており、患者公的支援の「公平性」という点からは残る自己免疫性凝固因子欠乏症 (AiCFD) を新たな対象疾患として調査し、診断基準を作成して指定難病 288 に追加すべきである。

AiCFD は小児でも報告され、先天性凝固因子欠損症も高齢で発見されているので、小児・成人を一体的に研究・診療する体制構築が望まれる。

III. 特色・獨創性

AiCFD 全体を網羅的に調査し、各疾患の診断基準を公平に統合することが本研究の特色であり、世界に例がなく極めて獨創的である。また、AiF13D 研究では世界をリードして、情報発信している。AiVWF D や AiF10D の頻度は全く報告がない。

IV. 現在までの研究との関係

AiF13D の診断基準、検査・診断のアルゴリズムを作成し、国内外で確立した。本研究を通じて AiF13D、AiF8D、AiVWF D、AiF5D はそれぞれ厚労省指定難病 288-1、288-2、288-3、288-4 として採用済みで、AiF10D も昨年末にノミネートしたところである。

【期待される効果】

本研究の全国調査に基づいた患者の実態把握、エビデンスに基づいた診療ガイド等の確立、普及及び改定等が実現するので、本症全体の診療水準の向上が期待される。また、症例を直接診察する非専門医に本症について周知するので、診断、治療の「均てん化」が促進される。現に、本研究により、出血症全体のデータが蓄積され、我が国の厚生労働関連の政策に資する情報が提供され、指定難病 288 の採用と追加に貢献している。また、本研究の成果を国際学会や国際学術雑誌で公表することによって、国際的にも本症の医療水準の向上に貢献することが可能になる。

【長期的な効果】

本研究は、AiF13D の実態調査として開始されたが、当初は除外されていた AiF8D、AiVWF D、AiF5D、AiF10D 等も包含して自己免疫性出血症全体を「公平に」対象とする網羅的な事業へ発展しつつある。この過程で、一つの疾患で有用性が証明された検査、診断、治療方法が他の疾患にも応用され、各疾患を効率良く確定診断することができるようになる。AiCFD には共通の免疫機序が働いている可能性が高く、免疫抑制薬を用いた共通の「ステップアップ療法」あるいは「トップダウン療法」を適用することにより抗体産生をより効果的に停止させることが可能になるのみならず誤診・見逃しに基づく無用あるいは有害な免疫抑制療法を回避できるので医療経済上も大きな利点がある。

B. 研究方法

I. 研究体制

研究を効率的かつ効果的に推進するため、領域内の主な疾病を網羅し、全国をカバーした組織体制を整備する。1) 研究代表者 (一瀬) ; 全体を統轄。2) 副代表者 (橋口) ; 代表者を補佐。3) 研究分担者 7 名 ; 定期全国調査の実施 (惣宇利)、各疾患の診断 ; AiF13D (惣宇利) ; AiF8D (家子、酒井) ; AiVWF D (小川、橋口) ; AiF5D と AiF10D (和田、朝倉、酒井)。4) 研究協力者 47 名 ; 症例の発掘、疫学統計専門家 : 山形大学 佐藤秀則助教、レジストリ専門家 : 自治医科大学 牧野伸子教授

研究計画

II. 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、総合的な診療指針の確立や改定及び普及等を行い、広報、講演、ホームページ (HP) での公開等を通じて国民へ研究成果を還元する (流れ図 ; 省略) 。

全国調査結果をまとめて疾患実態の基礎データとする。また、症例相談と研究分担者による個別研究の対象者 (年間 100 例) の臨床データや鑑別診断と確定診断用の統一特別検査と研究検査等を蓄積して、指針作成の参考にする。

先天性や非自己免疫性 (消費亢進、産生低下) の凝固因子低下症の鑑別法についても診療ガイドに明記する。

III. 具体的な研究計画

全期間 :

1) 広報活動

チラシ配布や学会、研究会発表、本研究班 HP、難病情報センター、日本血栓止血学会等の HP で本症や本研究事業を周知

2) 症例実態調査

- a. 主治医からの症例相談を事務局、研究分担者、研究協力者が通年受付
- b. 定期調査のアンケートで新症例有りと回答した主治医にメールで二次調査を依頼
- c. 本研究班 HP に調査活動、症例登録活動状況等を掲示して連絡・回答を喚起
- d. 構築した AMED 難病プラ症例登録レジストリを活用し、症例情報を蓄積
- e. 主治医メーリングリストで新規症例の登録、診断済み症例情報の更新を促進
- f. 対象疾患の症例報告を事務局、研究分担者が定期的に文献検索（図；省略）

3) 臨床研究・調査

- a. 症例相談、定期調査からの症例発掘、出血評価票等による登録スクリーニング
- b. 統一特別検査及び研究検査の実施と解析、まとめ
- c. インヒビター・自己抗体検出法の改良
- d. 高齢発症の先天性凝固因子欠損症、AiCFD 類似疾患の鑑別方法の検討
- e. AiCFD 疑い小児症例のデータ収集と解析
- f. 止血療法と抗体根絶療法の追跡調査により治療効果判定法の策定と検証
- g. 複数凝固因子欠乏に対応する為に現行検査診断アルゴリズムを改定

令和3年度（抜粋）：

1) AiF13D

- a. 治療効果判定基準案を作成
- b. AMED 事業で開発し、本事業で改良した抗 F13 自己抗体検出検査法を試用
- c. 凝固法による F13 活性測定法を試用
- d. 症例の多い大動脈瘤に伴う慢性 DIC による二次性 F13D との鑑別点を検討

2) AiF8D

- a. 合成基質による F8 活性、抗原量、抗 F8 自己抗体の測定結果で病態等を分類
- b. 新しい凝固波形解析 (CWA-sTF/FIXa) を症例に試用

3) AiVWF

- a. 抗 VWF 自己抗体の検出方法を改良

b. 症例の多い循環器疾患に伴う後天性 VW 症候群との鑑別点を検討

4) AiF5D

- a. 改定型診断基準を検証
- b. F5 インヒビターと抗 F5 自己抗体の測定法を改良

5) AiF10D

- a. 指定難病候補の AiF10D 診断基準案を広報し、できるだけ多くの症例を発掘
- b. AiF10D 疑いの小児症例を検索して分析
- c. 症例の多い AL アミロイドーシス及びその関連疾患との鑑別方法を提唱

6) その他の AiCFD

- a. AiFbgD や AiPRD 疑い症例を発掘して、詳細に解析

(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、既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、既存の組織、施設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で倫理委員会の承認を得る。倫理委員会のない施設は、山形大学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

今年度も研究費交付が8月中旬となり、全面的な研究開始は遅れたが、所属研究機関の支援や研究班員の努力により、少なくとも研究の一部は4月から開始して以下の成果を挙げた。

I. 研究班全体活動の成果

- 1) **診断基準：**昨年末に頭出しして本年8月に再提案した、AiF13DとAiF5Dの診断基準の改訂を指定難病検討委員会で審議中であり、AiF10Dについては2021年11月1日から新規に施行された。また、AiVWFDとAiF5Dについては、それぞれの診療ガイドを改定、あるいは作成する準備を開始した。
- 2) **レジストリ：**昨年度末に開設した難病プラットフォーム（難プラ）レジストリを運用し、症例相談とアンケート調査（[資料A；往復ハガキ](#)）（[資料B；全国アンケート調査の内訳](#)）[資料C；アンケート（二次調査）用紙](#)）（[資料D；報告症例のまとめ](#)）を通じて認定した41名の主治医（49症例）にアカウントを授与し、合計25例の症例を登録した。
- 3) **レポジトリ：**本事業の開始以来山形大学の研究班事務局で実施しているバイオレポジトリを拡充して、年次計画で各研究分担者の施設への検体保存用超低温冷凍庫の設置を開始した。先ず今年度は、来年度から研究班事務局を引き継ぐ鹿児島大学に1台を設置した。
- 4) **診療ガイド統合：**平成29年度以来の目標であった指定難病288全体の診療ガイドの統合をバーチャルに実現するために、指定難病288全疾患の解説シリーズを国内血栓止血学専門学術雑誌連載企画として開始し、第4回までの掲載を完了した。[先天性や非自己免疫性（消費亢](#)

[進、産生低下）の凝固因子低下症の鑑別法についても診療ガイドに明記した。](#)

- 5) **抗凝固因子自己抗体検出法確立：**抗F13-Aサブユニット、抗F13-Bサブユニット、抗VWFなどの抗凝固因子自己抗体検出法を活用、改良して本疾患疑い症例の実験的精密検査を実施し、合計22症例を確定診断した。
- 6) **実験的精密検査実施：**3疾患の確定診断担当者の変更に伴い、従来山形大学に集中していた担当施設を群馬大学、鹿児島大学、岩手県立中部病院と分散して交代し、AiF8Dについては確定診断のための抗F8自己抗体検出検査（実験的精密検査）の精度管理を、前担当施設の山形大学と新担当施設の群馬大学で実施した。
- 7) **研究成果公表：**本疾患に関する研究成果を多数の学会で報告し、特に研究のまとめや解説を多数の学術雑誌に発表して、周知に努めた（各論で具体的に記述する）。
- 8) **広報活動：**例年通り、調査研究活動再開の通知、全国アンケート調査、特にAiF10Dの指定難病への新規採択に伴い、難病医学情報センターHPや研究班HP掲載内容の更新、5関連学会の学術集会でのチラシ配布（[資料Eリーフレット配布・HP掲載した関連学会](#)）、2関連学会の学術集会HP掲載などより、本疾患と研究班の調査活動について広報した。
- 9) **研究班の連携と事業遂行：**新型コロナ禍のためオンラインで、6月に第1回班会議を開催して事業の円滑な実施を推進した（[資料F；第1回班会議議事次第](#)）。翌年2月に第2回班会議もオンラインで開催し、事業の成果の確認と次年度の実施計画を協議、検討した（[資料G；第2回班会議議事次第](#)）。また、メール会議を頻繁に開催し、審議、連絡、情報共有に努めた。
- 10) **研究事業継続：**研究事業を中断することなく継続しつつ、研究代表の交代と事務局の移転を行うために、毎月2回以上のオンライン会議、打ち合わせを実施し、年度末に円滑に継承した。

II. 疾患別の成果

1) AiF13D

a. 診断基準改訂

2020年12月に改訂を提案し（[資料H；Thromb Med（一瀬白帝）始頁](#)）、厚労省と打ち合わせをして2021年8月に再提出した。数回の検討後、現在指定難病検討委員会において審議中で

ある (資料 I ; AiF13D 診断基準改定案 全頁)。

b. スクリーニングに有用な検査項目検討

約 12 年間にわたって収集した 54 例の AiF13D 症例の凝固・線溶系のパラメーターを解析して、診断に有用な検査項目を国際的な血栓止血学専門学術雑誌である「Haemophilia」に発表した (資料 J ; Haemophilia (A Ichinose ら) 始頁)。

c. 症例情報の収集と広報

多数の症例相談を受けて新たに 9 症例を確定診断した。その中で、「世界初」の COVID-19/SARS-CoV-2 mRNA ワクチン接種後に発病した AiF13D 症例を、広報のため国際的な血液学専門学術雑誌である「American Journal of Hematology」で出版した (資料 K ; Am J Hematol (S Shimoyama ら) 始頁)。その後同様の AiF13D 症例を確定診断し、症例報告を国際的な血液学専門学術雑誌「Thrombosis and Haemostasis」に印刷中である。

d. 大動脈瘤に伴う慢性 DIC による二次性 F13D との鑑別点の検討

最も重要な鑑別疾患であり、症例数の多い腹部大動脈瘤に伴う慢性播種性血管内凝固症 (候群) (DIC) の診療についての総説を発表し、F13 含有製剤の投与の有効性について述べた (資料 L ; Int J Hematol (S Yamada ら) 始頁)。先天性や非自己免疫性 (消費亢進、産生低下) の凝固因子低下症の鑑別法についても総説 (資料 M ; Thromb Med (一瀬白帝) 始頁) に明記した。

e. 治療効果判定基準案の作成

2016 年以降の症例の予後と寛解のデータを解析してそのまとめを国際的な血栓止血学専門学術雑誌に投稿中であり、それを元に治療効果判定基準 (資料 N ; Thromb Med (一瀬白帝) 始頁) を作成する予定である。

f. 凝固波形解析による F13 活性測定法の改良
thrombin time 法で凝固波形解析を実施して F13 活性を測定し、新しい国際的臨床医学専門学術雑誌である「Journal of Clinical Medicine」 (資料 O ; J Clin Med (H Wada ら))

で発表した。今後、直線性を確認して臨床検体で試用する。

g. 遺伝的要因や環境要因の分子病態学的解析

AiF13D 症例の疾患感受性を調べるために全エクソン塩基配列解析を実施し、HLA クラス I, II 分子とその関連遺伝子が重要な働きをしている可能性を指摘して、国際的な学際的科学雑誌である「PLoS One」に発表した (資料 P ; PLoS One (T Osaki ら) 始頁)。また、AiF13D の原因と病態を検索するために 34 名の AiF13D 症例の血漿検体を用いてプロテオーム解析を行い、炎症が発症に関与している可能性を明らかにして、国際的な血栓止血学専門学術雑誌である「International Journal of Hematology」に発表した (資料 Q ; Int J Hematol (T Osaki ら) 始頁)。

なお、Minds ガイドラインライブラリに昨年度申請して採択された AiF13D の診療ガイドが、掲載された (資料 R ; MindsHP 初頁)。

2) AiF8D

a. 症例情報、疾患病態の検討と発表・周知

研究分担者が新たに 3 症例を確定診断したが、その内の 1 名は COVID-19/SARS-CoV-2 mRNA ワクチン接種後に発病した「本邦初」の AiF8D なので、広報のため来年度の日本血栓止血学会学術集會に抄録登録した (小川ら)。現在国際的な血液学専門学術雑誌に投稿するための論文作成中である。

b. 新しいスクリーニング法についての検討

研究分担者が昨年度提案した凝固波形解析による small tissue factor induced FIX activation (sTF/FIXa) を、AiF8D の新しいスクリーニング検査方法として追加できる可能性があるため、実際に検証を開始した。

また、新たにトロンビン時間 (TT) 法を用いて F8 活性測定のための CWA-TT 法を確立したので、「Journal of Clinical Medicine」 (資料 O ; J Clin Med (H Wada ら) 始頁) に発表した。今後 AiF8D の新しいスクリーニング検査方法として検証する。

c. 治療効果・寛解判定方法についての検討

研究分担者がこれまでの AiF8D 症例の検体を用いて後方視的に詳細な解析を実施し、確定診

断のみならず病勢や寛解判定における抗 F8 自己抗体測定の有用性を指摘・強調した論文を国際的血栓止血学専門学術雑誌である

「International Journal of Hematology」で発表した（資料 S ; Int J Hematol (M Ieko ら) 始頁）。

また、症例相談でこれまでに確定診断した AiF8D 症例の検体を用いて後方視的に詳細な解析を実施し、従来の凝固一段法による F8 活性過少評価の問題点を指摘し、発色性合成基質法による F8 活性測定や抗 F8 自己抗体測定の意義を強調した論文が国際的血栓止血学専門学術雑誌

「Thrombosis Research」に採択され、印刷中である（資料 T ; Thromb Res (T Osaki ら) 始頁）。

d. 関連学会との連携強化

日本血栓止血学会との連携については、AiF10D の診断基準の学会承認について理事会から支援を受け、研究分担者が日本血栓止血学会学術標準化委員会の血友病部会長として AiF8D 診療ガイドラインの Minds ガイドラインライブラリ掲載について検討を開始した。

e. 確定診断検査の担当交代と精度管理実施

抗 F8 抗体検出キットの輸入が中断し、輸入業者と販売方法も変更されたため、確定診断検査が停止していたが、従来の輸入業者が「自由」販売を再開したので確定診断を開始した。また、多数の同一（既存、新規）検体を用いた外部精度管理も新旧 2 施設で実施済みで、円滑な担当交代も実現した。

3) AiVWFD

a. 診療ガイド検証と改訂作業の開始

2016 年に発刊した診療ガイドを改訂するためには、できるだけ多くの症例の臨床的特徴のまとめが不可欠であるので、これまでに症例相談を受けた症例と文献検索でヒットした我が国の 40 症例の臨床所見の総合的な評価・解説を作成し、国際的血栓止血学専門学術雑誌「Seminar in Thrombosis and Hemostasis」に採択されて印刷中である（資料 U ; STH (A Ichinose ら) 印刷中）。これを元に本疾患の診療ガイドを作成中である。

b. 本疾患のスクリーニング方法の改良検討

本疾患のスクリーニング方法を確立するためには、VWF インヒビター 検出法の改良が必要不可欠である。これまでに症例相談を受けた症例の検体では一部が 1:1 混合検査で陽性となっているが、逆に残存活性が増加した症例検体もあるので、更なる検討が必要であることが示されている。この問題についても上述した論文で指摘した。

c. 抗 VWF 自己抗体検出法の改良検討

本疾患の確定診断方法を確立するためには、抗 VWF 自己抗体検出法の改良が必要不可欠である。これまでに症例相談を受けた症例では 3 名の検体が自己抗体陽性となっているが、2 名のインヒビター陽性検体では自己抗体陰性であり、検出法の結果が一致していないので、更なる改良が必要であることが示されている。これまでの検出方法で抗原として試用してきた VWF では、ヒト血漿から精製したタンパク質が ABO 血液型の A, B 抗原を含む為交叉反応を呈するので不適切である。そこで、動物細胞で培養した遺伝子組換えヒト VWF タンパク質を ELISA の抗原として用いたところ、これまで陰性であった AiVWFD 疑い症例の検体が陽性化した。今後も、自己抗体検出の感度を向上させる努力が必要である。

d. 後天性 VW 症候群の鑑別・除外方法の検討

AiVWFD の鑑別疾患は多く、特に心弁膜疾患も高齢者に多発するので、除外診断が不可欠である。また、外部委託による VWF マルチマー解析は高額で研究予算を圧迫する上、低解像度で定量的でないので、研究分担者がこれらの欠点を改良する試みをしている。なお、今年度は 2 名の AiVWFD 疑いの症例相談があったが、いずれも甲状腺機能低下症による二次性 VW 症候群であった。現在、一過性の VW 低下症の症例相談中で、実験的精密検査の準備中である。

4) AiF5D

a. 診断基準改訂案の検討と改定

2020 年 12 月に改訂を提案し（資料 H ; Thromb Med (一瀬白帝) 始頁）、厚労省と打ち合わせをして 2021 年 8 月に再提出した。数回の検討後、現在難病検討委員会において審議中で決定の最終段階にある（資料 V ; AiF5D 診断基準改訂案 全頁）。

b. AiF5D の診療ガイド作成

我が国の 201 症例をまとめた総説を基にして診療ガイドを作成して国内血液学専門学術雑誌「血液内科」に発表した (資料 W ; 血液内科 (一瀬白帝ら) 始頁)。 先天性や非自己免疫性 (消費亢進、産生低下) の凝固因子低下症の鑑別法についても総説に明記した。2022 年 1 月号に掲載されたので、「非」血液内科専門医や一般臨床医にも本疾患がより周知される見込みである。なお、これがこれから作成する診療ガイドラインの基礎になる予定である。

c. 収集した症例情報の発表・周知

PubMed 検索でヒットした世界中の症例報告の 150 例を詳細に解析して AiF5D の臨床的特徴をまとめ、新しい国際的血栓止血学専門学術雑誌である「Thrombosis Update」に掲載された (資料 X ; Thromb Update (H. Wada ら) 始頁)。

また、2016 年からの 5 年間に症例相談して診断した 24 症例と PubMed と医学中央雑誌の検索でヒットした我が国の症例報告の合計 201 症例を詳細に解析して AiF5D の臨床的特徴をまとめて国際的な血栓止血学専門学術雑誌である

「Seminars in Thrombosis and Haemostasis」に発表した (資料 Y ; STH (A Ichinose ら) 始頁)。

d. 症例のスクリーニング法、F5 インヒビターと

抗 F5 自己抗体の測定法についての検討
これまでに症例相談した AiF5D 症例の検体を用いて後方視的に解析を実施し、確定診断のみならず病勢や寛解判定における抗 F5 自己抗体測定の有用性を指摘・強調した論文を国際的血栓止血学専門学術雑誌である「International Journal of Hematology」で発表した (資料 S ; Int J Hematol (M Ieko ら) 始頁)。

また、2016 年からの 5 年間に症例相談して確定診断した AiF5D 症例の検体を用いて後方視的に詳細な解析を実施し、従来の凝固一段法による F5 活性過少評価の問題点を指摘し、抗 F5 自己抗体測定の意義を強調した論文が国際的血栓止血学専門学術雑誌「Thrombosis Research」に採択され、印刷中である (資料 T ; Thromb Res (T Osaki ら) 始頁)。

e. ループスアンチコアグラント (LA) との鑑別方法についての検討

本疾患の F5 インヒビターのスクリーニングにおいて最も鑑別が困難であるのは、所謂グローバルインヒビターである LA であり、上述した **Thromb Res** 論文で希釈法、合成基質法、抗 F5 因子抗体検出法、抗リン脂質抗体検出法など LA を除外する時、あるいは合併した時に判定する具体的な方法を提示した。現在、LA の鑑別方法についての解説を作成中であり、血栓止血学専門学術雑誌に投稿する予定である。また、LA 陽性の AiF5D 症例についてまとめた短報が国際的血栓止血学専門学術雑誌「International Journal of Hematology」に採択され、印刷中である。

f. 確定診断の要となる精密検査の推進

抗 F5 抗体検出キットの輸入が中断し、輸入業者と販売方法も変更されたため、確定診断検査の再開が頓挫している。以前から警鐘を鳴らしている通り、これが海外製品に依存した検査・診断体制の問題点であり、現在検査キットの購入契約を含め再開準備を進めているところである。

5) AiF10D

a. 新規の指定難病としての施行実現

度重なるメールやオンライン会議での打ち合わせの結果、新規に採択され、既存の指定難病 288 に 5 つ目の疾病として統合され、2021 年 1 月 1 日より施行された (資料 Z ; AiF10D 診断基準 全頁、資料 H ; Thromb Med (一瀬白帝) 始頁)。

b. 症例情報のまとめの発表と周知

世界中の AiF10D 症例 26 名の臨床的な特徴をまとめて国際的な血栓止血学専門学術雑誌である **Thrombosis and Haemostasis** に発表した (資料 AA ; Thromb Haemost (A Ichinose ら) 始頁)。

また、AiF10D 症例と比較するために世界中の AiF10D 「疑い (診断基準の「possible」)」 28 症例の臨床的な特徴をまとめて国際的血栓止血学専門学術雑誌に投稿した (**A Ichinose ら**)。

c. 症例の確定診断と情報収集

小児症例の AiF10D 疑いの症例相談やアンケート二次調査の回答はなかったが、我が国で第 3 例目の AiF10D 症例を抗 F10 自己抗体検出により確定診断したので、症例報告を国際的血栓止血学専門学術雑誌に投稿した。

d. 症例の病態解析

これまでに症例相談を受けた我が国の全 AiF10D 3 症例の抗 F10 自己抗体を含む検体を詳細に解析して、3 名とも非中和型で主に IgG 3 と 1 サブクラスであることを突き止め、国際的血栓止血学専門学術雑誌に投稿した (Souri ら)。

e. AL-アミロイドーシスの具体的な鑑別方法提案

これまでに症例相談を受けた我が国の AiF10D 症例と AL-アミロイドーシス症例の検体で、線溶系のパラメーターを中心に解析したところ、症例数が不十分なため統計学的有意水準に達しなかったため、症例数を増やして再試行する予定である。

なお、2022 年 2 月 19 日開催の日本血栓止血学会の科学標準化委員会シンポジウムで、AiF10D について講演し、本疾患を周知するための広報活動をした。

6) その他の自己免疫性凝固因子欠乏症 (自己免疫性第 II/2 因子 (F2, プロトロンビン;PR) 欠乏症 [AiF2D, AiPRD]、自己免疫性フィブリノゲン (Fbg, 第 I/1 因子;F1) 欠乏症 [AiFbgD, AiF1D] など)

a. 症例の症状と検査所見、病態のまとめ

研究分担者が、これまでに 20 例以上の Lupus anticoagulant hypoprothrombinemia syndrome (LAHPS) 症例における AiF2D を詳細に検討しており、今年度は更に 3 例の臨床情報を蓄積した。

b. AiFbgD や AiPRD 疑い症例の発掘と解析

研究分担者が、自己免疫性フィブリノゲン (第 1 因子 ; F1) 欠乏症疑い症例の検体を詳細に解析したが、抗 F1 自己抗体は検出されず、結論に至っていない。従って、症例登録はしなかった。

c. 抗第 II/2 因子 (F2 ; プロトロンビン) 自己抗体の検出と d. ホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体 (aPS/PT) などの抗リン脂質抗体の解析

研究分担者が、上述した 3 例の AiF2D (AiPRD) 疑い症例で、抗 F2 自己抗体と同時に抗リン脂質抗体も ELISA にて測定しており、実験的精密検

査として新規の AiPRD 疑い症例に適用できることを確認した。

7) COVID-19/SARS-CoV-2 mRNA ワクチンと AiCFD の関係

我々は COVID-19/SARS-CoV-2 mRNA ワクチン接種後の AiF13D 症例や AiF8D 症例を確定診断しており、感染後の AiF8D 症例、AiF5D 症例も報告されている。発症のタイミングからは炎症性免疫反応との関連が疑われるが、当該ワクチン接種者、当該ウイルス感染者の人数を勘案すると、現時点では相対的に多いとは言えない。今後も症例数の変動を綿密に観察し、慎重に判断すべきであろう。

III. 各研究分担者の成果 :

各研究分担報告書で詳述する。

D. 考察

I. AiCFD 診断基準 :

今年度の最大の成果は、本研究の主目的である AiCFD 診断基準の作成と改訂を実現したことである。まず、AiF10D が指定難病 288-5 として採用されて 2021 年 11 月 1 日から新規に施行された。

また、AiF13D と AiF5D について、診断基準のスクリーニング検査をより増やす条項を追加して、「ほぼ確定診断」の要件を緩和する方向での改訂を 2020 年 12 月末に提案したところ、これらの提案が指定難病検討委員会で審議され、決定の最終段階にあるという情報が得られている。採用されれば、より多くの医療機関を受診した本疾患の症例が公的医療費助成を申請することが容易になり、認定によって救済される症例が増加すると期待される。

その他の自己免疫性凝固因子欠乏症 (自己免疫性第 II/2 因子 (F2, プロトロンビン;PR) 欠乏症 [AiF2D, AiPRD]、自己免疫性フィブリノゲン (Fbg, 第 I/1 因子;F1) 欠乏症 [AiFbgD, AiF1D] など) についても対象疾患として調査研究中有るので、十分な症例情報が集まれば、研究班として診断基準案を作成して、公平な立場から新規の指定難病候補として提案する予定である。

II. 難病プラットフォームデータベース :

今年度は、難プラレジストリデータベースの実質的な運用を開始した。今年度のみならず昨

年度までの症例の登録を主治医に依頼している
ので、今後も継続することによって、1) 診療
指針の基礎となるエビデンス取得システムの構
築、2) 疾患の長期予後の解明、3) 主治医の
負担減と症例登録の促進、4) 症例データの信
頼性向上、5) 調査活動の成果還元促進、な
どが実現すると期待される。

難プラレジストリデータベースの現実的な問
題点は、新規の構築に高額の研究費を要するの
みならず、その後も多額の年間保守維持費を研
究班が払い続けなければならないことである。
その上、症例登録が進みユーザーである主治医
の人数が増えれば、更に課金額が増加し、研究
の進展に伴う調査項目の修正や追加にも費用が
必要である。このままでは、研究班の研究予算
が圧迫され、実質的な調査研究活動の費用が次
第に減少していくことが危惧される。また、も
し班研究が継続されなくなった場合は、データ
の蓄積も途絶えて価値が失われてしまう。難プ
ラレジストリデータベースは「我が国の宝」で
あるとして厚労、文科、経産省が音頭をとって
普及したのであるから、長期にわたって継続さ
れるように「国家予算」で公正に直接運用して
頂きたい。

III. バイオレポジトリ :

年次計画で各研究分担者の施設への検体保存
用超低温冷凍庫の設置を開始し、先ず今年度
は、鹿児島大学に1台を設置した。次年度から
も実験的精密検査を担当する残る研究分担者の
施設に導入して、貴重な血漿、血清、血球（
DNA, RNA）などの検体を将来出現する新しい解
析方法による研究検体・試料として備蓄するこ
とを可能にする予定である。

IV. 確定診断用検査 :

本疾患群の「確定診断」と的確な治療、治療
の「効果判定」には自己抗体を検出すること
が、必須である。既に、各凝固因子自己抗体の
検出方法はAMED事業で開発済みであるが、必ず
しも感度や特異度が十分であるとは言いがた
いので、不断に改良しつつある。

1) 抗凝固第 XIII/13 因子-A サブユニット

(FXIII/13-A) 抗体の検出方法 ; 先ず、AiF13D
については、AMEDで開発したイムノクロマト法
を改良して信号/雑音比を向上させて、感度を
改善した。

2) 抗凝固第 XIII/13 因子-B サブユニット

(FXIII/13-B) 抗体の検出方法 ; 同じくAMEDで
開発したイムノクロマト法に自家製ラットモノク
ローン抗体を採用して改良し、感度を改善してそ
の有用性を検証しつつある。

3) 抗 von Willebrand 因子抗体の検出方法 ; 同
じくAMEDで開発したELISAを抗原タンパク質を変
更することにより改良して感度を改善しつつあ
る。

なお、今年度は、FVIII/8 と FV/5 抗体検出キ
ットの輸入・供給が途切れた為、AiF8D と AiF5D
疑い症例の確定診断を長期間中断せざる得な
かった。以前から強調しているように、高品質・
高性能の抗凝固因子抗体およびその検出キット
の内製化と安定的供給を実現して「より一般
的」に利用されるように努力すべきである。

V. 全国調査 :

2019 年度から定期全国調査を2段階に分け、
先ず往復はがきを郵送して新症例有り回答し
た主治医のみに次にメールで症例登録を依頼し
ており、2年間は回収率、報告症例共に増加し
たものの今年度はやや停滞気味である。全国調
査は新症例の発掘に重要なので、改善策を考案
する必要がある。往復はがき郵送による一次調
査もメール送受信方式に変更して、労力、時
間、費用などを節減しつつ、簡便に情報収集す
ることも考案中であるが、現時点でも往復はが
きの郵送先が2,000件を超えているので、セキ
ュリティの確保を含め慎重且つ大胆な検討、改
善が必要である。

VI. 研究班ホームページ :

山形大学の研究班事務局 HP に、種々の通知を
掲示したり、各種の文書をダウンロードでき
るようにリンクしたりして、症例相談の主治医や
医療従事者の便宜を図ってきた。来年度からは
鹿児島大学に研究班事務局が移転するので、新
しいHPを作成して、今後も掲載内容を充実させ
て非専門医へ本研究事業や本症、特に診断方
法、医療費助成申請等の紹介、周知などにも活
用する予定である。

VII. その他

「論文刊行(費用)」について危機が発生し
ている。研究報告書の内容としては異例ではあ
るが、これは調査研究の成果発表、広報活動の
中心となる論文発表に関わる重大問題であり、
敢えて言及する。

次第に多くの国際的学術雑誌（所謂ハゲタカ雑誌ではない）が発表論文の有料オープンアクセスを進めており、論文1件につき30万円から50万円が請求されるようになってきた。（勿論、掲載論文に無料でアクセスできるので多くの読者にとっては有益なシステムではあるが、）以前は1万円程度の投稿料（手数料）と数万円から最高でも20万円以内の掲載料で済んでいたため、少額の研究費しか配分されない、特に申請金額から減額されることが多い科研費で研究活動を実施する研究者（＝論文責任著者）にとっては、大きな痛手（出費）である。本厚労科研事業でも、新規申請書、継続申請書（、研究成果申告書）、研究報告書などに発表論文のリストを記載する必要があり、研究業績の評価対象となっており、採択、査定の判定に関わるので、この高額な論文刊行費用「捻出」は喫緊の問題である。現時点では、これまでの通常の掲載費と有料オープンアクセスを選択できるhybrid方式の雑誌も残っているが、このままでは所謂先進国中唯一発表論文数が漸減している我が国の将来は益々危うくなると言わざるを得ない。

この件について、担当省庁、日本学術会議などに早急に対応するよう、例えば「論文刊行費用を研究費と別枠で配分・支給すること」などを、切に希望する。

E. 結論

今年度は、AiF10Dを新規に指定難病288-5として**施行開始**することができ、AiF13DとAiF5D**診断基準改訂**の指定難病検討委員会での審議をサポートすることができた。また、**難プラレジストリを維持・拡充し、バイオレジストリの運用を開始**した。3年間の事業の1年目を無事スタートさせ、確定診断検査の実施体制をこれまでの集中方式から分散方式に変更し、研究代表の交代に伴い事務局が移動する2年目からの事業をスムーズに継承する準備を整えた。今後も調査研究を継続してこの研究基盤を維持・拡充し、全ての指定難病288の症例が「公平に支援」され、その診療が「均てん化」されるように尽力したい。

（約13年間にわたり、協力・支援して頂いた全国的主治医・研究者、厚労省の担当者、企業・団体の皆さんに深く感謝の意を表します。）

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

山形大学事務局分のみをまとめた。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。

I. 論文発表

1) 原著

- Shingen Nakamura, Motoki Sugasaki, Masayoshi Souri, Hirohito Akazawa, Maiko Sogawa, Taiki Hori, Hiroki Yamagami, Makoto Takishita, Ken-ichi Aihara, Masahiro Abe, Atsushi Yasumoto, Eriko Morisihta, Akitada Ichinose. Autoimmune acquired factor XIII/13 deficiency after SARS-CoV-2 mRNA vaccination. *Thromb Haemost.* 2022, in press.
- Masahiro Ieko, Sumiyoshi Naito, Mika Yoshida, Kazumasa Ohmura, Nobuhiko Takahashi, Norifumi Sugawara, Kazuki Kiyohara, Kenji Shimosegawa, Akitada Ichinose. Lupus anticoagulant-hypoproaccelerin (factor V) syndrome (LAHPS-V): a new hemorrhagic condition associated with lupus anticoagulant. *Int J Hematol.* 2022, in press.
- Osaki T, Souri M, Ichinose A. Retrospective Examination of Coagulation Parameters in 33 Patients with Autoimmune Coagulation Factor Deficiencies in Japan: A Single-Center Analysis. *Thromb Res.* 2022, in press.
- Osaki T, Souri M, Ichinose A. Plasma proteomics associated with autoimmune coagulation factor deficiencies reveals the link between inflammation and autoantibody development. *Int J Hematol.* 2022 Feb 10. Epub ahead of print.
- Shimoyama S, Kanisawa Y, Ono K, Souri M, Ichinose A. First and fatal case of autoimmune acquired factor XIII/13 deficiency after COVID-19/SARS-CoV-2 vaccination. *Am J Hematol.* 2022 Feb 1;97(2):243-245.

6. ○ Osaki T, Souri M, Ichinose A. Important roles of the human leukocyte antigen class I and II molecules and their associated genes in the autoimmune coagulation factor XIII deficiency via whole-exome sequencing analysis. PLoS One. 2021 Sep 10;16(9):e0257322.
7. ○ Ieko M, Ohmura K, Naito S, Yoshida M, Saito M, Kiyohara K, Miyazima S, Maeta T, Ohtsu A, Shimosegawa K, Takahashi N, Ichinose A. Measurement of coagulation factor antibody levels is useful for diagnosis and determining therapeutic efficacy in hemorrhagic patients with autoantibodies to coagulation factor VIII and factor V: results from a single center in Japan. Int J Hematol. 2022 Jan;115(1):11-20.
8. ○ Ichinose A, Osaki T, Souri M. Pathological coagulation parameters in as many as 54 patients with autoimmune acquired factor XIII deficiency due to anti-factor XIII autoantibodies. Haemophilia. 2021 May;27(3):454-462.

2) 総説・著書

1. ○ Ichinose A, Osaki T, Souri M. A Review of Autoimmune Acquired von Willebrand Factor Deficiency in Japan. Semin Thromb Hemost. 2022 in press.
2. ○ Ichinose A, Osaki T, Souri M. A Review of Coagulation Abnormalities of Autoimmune Acquired Factor V Deficiency with a Focus on Japan. Semin Thromb Hemost. 2022 Mar;48(2):206-218.
3. ○ Ichinose A, Osaki T, Souri M. Autoimmune Coagulation Factor X Deficiency as a Rare Acquired Hemorrhagic Disorder: A Literature Review. Thromb Haemost. 2022 Mar;122(3):320-328.
4. ○ 一瀬 白帝. 自己免疫性凝固因子欠乏症のすべて(第4回) 自己免疫性凝固第XIII/13因子欠乏症. Thrombosis Medicine 12(1):52-60, 2022.
5. ○ 一瀬 白帝, 和田英夫, 朝倉英策. わが国の指定難病288-4自己免疫性後天性凝固第V/5因

子欠乏症(AiF5D)症例のための診療ガイド. 血液内科 84(1):129-142, 2022.

6. ○ 一瀬 白帝. 自己免疫性凝固因子欠乏症のすべて(第1回) 自己免疫性凝固因子欠乏症とは. Thrombosis Medicine 11(2):151-157, 2021.
7. ○ 一瀬 白帝. 【指定難病に見る出血・凝固の異常-病態研究と診療】自己免疫性後天性凝固因子欠乏症(指定難病288). Thrombosis Medicine 11(1):27-38, 2021.

II. 学会発表

1) 特別講演・一般演題等

1. ○ 一瀬白帝, 尾崎司, 惣宇利正善. 指定難病 288-5 自己免疫性第 X(10) 因子欠乏症の実態と診断基準. 第 16 回日本血栓止血学会 SSC シンポジウム「自己免疫性凝固因子欠乏症、凝固波形と抗凝固関連療法の新展開」2022 年 2 月 19 日, 東京(Web 開催).
2. ○ 兼松毅, 鈴木伸明, 岡本修一, 尾崎司, 惣宇利正善, 鈴木敦夫, 田村彰吾, 早川文彦, 小嶋哲人, 清井仁, 一瀬白帝, 松下正. Spontaneous remission of autoimmune factor V deficiency (AiF5D) with high titer inhibitor. 日本血液学会学術集会 83 回: PS-41-6, 2021.
3. ○ 尾張真維, 原田佳代, 深津真彦, 佐藤佑紀, 福地恒一郎, 遠藤麻美子, 高橋裕志, 大河原浩, 木村哲, 尾崎司, 惣宇利正善, 一瀬白帝, 池添隆之. MALT リンパ腫再発診断時に止血困難をきたした後天性フォンヴィレブランド症候群の 1 例. 臨床血液 62(9):1415, 2021.
4. ○ 松本彬, 小川孔幸, 尾崎司, 惣宇利正善, 武井寿史, 石川哲也, 小林宣彦, 宮澤悠里, 石崎卓馬, 井上まどか, 一瀬白帝, 半田寛. 早期胃癌切除により凝固能的完全寛解を達成した後天性血友病 A の一例. 日本血栓止血学会誌 32(2):219, 2021.
5. ○ 惣宇利正善, 尾崎司, 一瀬白帝. 自己免疫性第 XIII 因子欠乏症に関する update. 日本血栓止血学会誌 32(2):213, 2021.
6. ○ 尾崎司, 惣宇利正善, 一瀬白帝. 全エクソン解析と血漿プロテオーム解析から探る自己免疫性凝固因子欠乏症の危険因子. 日本血栓止血学会誌 32(2):212, 2021.

7. ○ 尾崎司, 横山智哉子, 高岡勇輝, 杉山大輔, 曲泰男, 惣宇利正善, 一瀬白帝. ラット抗ヒトモノクローン抗体を用いたB型抗第XIII/13因子自己抗体検出イムノクロマト法の改良. 日本血栓止血学会誌 32(2):199, 2021.

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

山形大学知的財産本部（国際事業化研究センター）に以下の3件の発明届を提出し、職務発明と認定された。

- 1) 新しい抗凝固第XIII/13因子-Aサブユニット (FXIII/13-A) 抗体の検出方法
- 2) 新しい抗凝固第XIII/13因子-Bサブユニット (FXIII/13-B) 抗体の検出方法
- 3) 新しい抗von Willebrand因子抗体の検出方法

III. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

自己免疫性出血症診療の「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 自己免疫性後天性フォン・ヴィレブランド病に関する研究

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

疾患概念を啓蒙するとともに多岐にわたる鑑別疾患・鑑別法について啓蒙を行なった。レジストリ・レポジトリのシステムは完了して、1症例のレポジトリーを行なった。改良型インヒビター検出法試用を目指す。

A. 研究目的

システマティックレビューを作成して疾患概念を啓蒙するとともに多岐にわたる鑑別疾患・鑑別法について啓蒙する。

また、レジストリ・レポジトリを進捗させ改良型インヒビター検出法の試用を目指す。

B. 研究方法

自己免疫性後天性フォン・ヴィレブランド病の疑われる症例のレジストリー・レポジトリー、ならびに診療支援、実験的精密検査を行った。

（倫理面への配慮）

鹿児島大学臨床研究倫理委員会の承認を得て実施。

C. 研究結果

レジストリ・レポジトリのシステムを構築した。1症例のレジストリー・レポジトリー、ならびに診療支援、実験的精密検査を行った。2例の症例相談を受けたが、いずれも甲状腺機能低下症による後天性非自己免疫性フォン・ヴィレブランド病であり、レジストリに至らなかった。文献収集したが（国内外を含め10年間に50症例以下と思われる）システマティックレビューの作成までには至らなかった。学会発表にて疾患概念、鑑別疾患・鑑別法について啓蒙した。インヒビター検出法の改良は未達成であった。

D. 考察

疾患概念の普及ならびに診断法の未発達により国内外において本疾患の多数の症例が見逃されている可能性がある。また、フォン・ヴィレブランド因子の低下を示す多数の類似病態との鑑

のための迅速な検査法の開発が必要と思われる。

E. 結論

本疾患の迅速な確定診断のための抗体の検出法（イムノクロマト法、ELISA法）の開発が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

日本血栓止血学会・日本検査血液学会ジョイントシンポジウム「新しい血栓止血関連検査と治療法への応用」：橋口照人

「自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の診断と治療」

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

自己免疫性出血症診療の「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 定期全国調査と自己免疫性第 XIII/13 因子欠乏症例の精査、
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 国立大学法人山形大学・大学院医学系研究科・准教授

研究要旨

- ・ 例年通り全国アンケート調査を実施し、29 件の症例情報を得た。
- ・ 9 例の自己免疫性第 XIII/13 因子欠乏症 (AiF13D) 疑い症例を精査し、9 例ともに抗 FXIII-A 自己抗体陽性を認めた。
- ・ 抗 FXIII-A 抗体を認めた 1 例を含めて 3 例の自己免疫性第 V/5 因子欠乏症疑い症例を解析した。
- ・ 1 例の自己免疫性第 X/10 因子欠乏症疑い症例に抗第 X 因子自己抗体を検出した。

A. 研究目的

自己免疫性第 XIII/13 因子欠乏症 (AiF13D) は、第 XIII 因子 (F13) に対する自己抗体を生じた結果、血中の F13 抗原・活性が著しく低下し、重篤な出血を呈する後天性疾患である。抗 F13 自己抗体には、不活性型の A サブユニット (F13-A) と結合し B サブユニット (F13-B) との異種四量体の形成および活性化を阻害する 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。AiF13D 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、他の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 自己抗体の免疫ブロット解析といった一連の精査が不可欠である。

自己免疫性第 V/5 因子欠乏症 (AiF5D) は、自己免疫性出血症の中でも後天性血友病 A に次いで頻度が高いとされている。また、頻度は低いものの自己免疫性第 X/10 因子欠乏症 (AiF10D) 症例も存在する。何とも、活性測定によりインヒビターの検出が可能であるものの、確定診断にあたっては抗第 V 因子 (F5)、抗第 X 因子 (F10) 自己抗体の検出が不可欠である。

本年度は、AiF13D を疑われた 9 例について精査し、AiF5D が疑われた症例 3 例および AiF10D 疑い症例 1 例について、抗 F5/F10 抗体の検出を検討した。AiF10D については過去に同定した症例を含めて抗 F10 自己抗体の性状を解析した。

B. 研究方法

定期全国調査は 2 段階に分け、先ず往復はがきを郵送して新症例有り と回答した主治医のみに次にメールで症例登録を依頼した。

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。F13 活性およびその 5 段階混合試験について、 α_2 -プラスミンインヒビター (α_2 -PI) へのビオチン標識アミン取り込みを ELISA で測定した (PI-BAPA 法)。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、免疫クロマト法および組換え体 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 および抗 F10 自己抗体について、精製 F5/F10 タンパク質を固相化したプレートを用いた ELISA により、F5/F10 と反応する IgG を検出した (固相法)。

(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

【全国調査】 今年度も、アンケート調査を2段階に分けて実施した全国の対象となる2004診療科あるいは血液分野の研究者にアンケート葉書を郵送し、533件の回答を得た(回答率26.7%)。そのうち、当該疾患の診察経験ありは36件、診察経験なしが497件であった。これをもとに二次調査を行った36件中、現時点で29件の該当症例について、性別、年齢、検査値(出血時間、凝固因子活性/抗原量)、出血の部位や誘因、出血に対して行った治療、などをまとめることができた。

【AiF13D 疑い症例の精査】 9例のAiF13D 疑い症例のうち、4例(症例2、6、7、9)はDot blot法、免疫クロマト法共に抗F13-A抗体陽性を認め、A₂B₂抗原の著しい低値と交差混合試験での強い阻害を示したことから、Aa型のAiF13Dと判断された。また、症例4はDot blot法では陰性であったものの免疫クロマト法で抗F13-A抗体陽性であり、さらにA₂B₂抗原が著しく低値であることと交差混合試験で強い阻害を示したことからAa型と判定した。症例1はDot blot法、免疫クロマト法ともに抗F13-A抗体陽性で、交差混合試験で阻害を認めなかったもののA₂B₂抗原の著しい低値とフィブリン γ 鎖二量体化の著しい遅延を示したことからAa型と判断した。症例8もDot blot法、免疫クロマト法共に抗F13-A抗体陽性で、交差混合試験で弱い阻害を認めF13-A抗原の著減とともにA₂B₂抗原の著しい低値を示した。

Dot blot法陰性・免疫クロマト法で抗F13-A抗体陽性を示した症例5は、比活性は明らかに低値であったものの交差混合試験では阻害を認めず、A₂B₂抗原はおおよそ半減していた。抗F13-A抗体をELISAで確認したところ、結合型の抗体が検出された一方で遊離型はほとんど検出されなかった。

AiF5Dも疑われていた症例3は、Dot blot法陰性・免疫クロマト法共に陰性であったものの交差混合試験での阻害とA₂B₂抗原の低値を認め、ELISA法で抗F13-A抗体が確認された。

【AiF5D 疑い症例】 2例のAiF5D 疑い症例について、精製F5を用いて抗F5交代のELISAを行ったところ、陽性判定は困難であった。これまでに陽性判定されたAiF5D 14症例と健常者14例によるROC解析では、Youden indexをcut off値とした場合に今回の2例はいずれも陽性と判定された。

AiF13Dの症例3では抗F5抗体が強く検出され、ベセスダ単位100を超える強いF5インヒビターが確認された。

【AiF10D 疑い症例】 AiF10D 疑い症例1例について、精製F10を用いたELISAで抗F10抗体が検出された。分泌型ルシフェラーゼ融合組換えF10(FX-MetLuc)を添加した血漿にProtein G-SepharoseでIgGを回収した場合にFX-MetLucも共沈降されたことから、抗F10抗体の存在が確定した。今回の症例の抗F10抗体にはIgG1、IgG3に加えてIgMも存在しており、IgMとIgG3にはCa²⁺依存性も確認された。以前に同定した2症例を含めて、3症例ともにGla残基を認識する抗体の存在も確認された一方で、交差混合試験ではF10活性の阻害を認めなかったこと、3症例ともに血漿中のF10抗原が著減していたことから、クリアランス亢進型の非中和抗体であることが示唆された。

D. 考察

【AiF13D について】 免疫クロマト法で陽性を示した8例のうち2例がDot blot法では陰性であったことから、免疫クロマト法の感度が良好であり、かつDot blot法と比べて抗F13-A抗体の検出により適していることが示された。

免疫クロマト法では血漿中に存在するF13-Aと結合した抗体(結合型抗体)を検出するのに対して、Dot blot法ではF13と結合していない遊離型抗体を検出する。これまで分担者が経過を追ったAiF13D症例において、遊離型抗体は比較的早期に消失するのに対して、結合型抗体は長期にわたって残存する傾向にある。また、F13活性の阻害が比較的早期に消失することから、遊離型抗体のほとんどが中和抗体であるものとみなされる。したがって、発症から時期が経つにつれて、Dot blot法での抗体および交差混合試験での阻害の検出が困難になるため、診断においてはなるべく発症直後の血漿を用いることが望まれる。また、症例3のように免疫クロマト法やDot blot法で陰性であっても交差混合試験で阻害を示し、ELISAで陽性が確認された例もこれまで数例経験しており、見落としを防ぐためには現状の精査は当面必要なようである。

本年度はまた、AiF13DとAiF5Dが併発した症例が認められた。F5・F13に対する抗体の産生機序に興味を持たれるとともに、注意深く検査を行う必要性をあらためて気付かされる。

【AiF5D について】

本年度解析した3症例のうち2症例は陽性判定が困難であった。ELISAでの抗FV抗体の検出では、精製F5を補足として用いているため主に遊離型抗体が検出される。結合型抗体を含めた検出のため、測定法に工夫が必要とされる。また、健常者における抗F5抗体の存在やcut off値の設定

などの検討が望まれる。

[AiF10D について]

本年度同定した1例を含め、これまでに同定したAiF10D 3症例とも、交差混合試験における凝固法での阻害が認められず、血漿中のF10抗原量が著しい低値を示していたことから、これらの症例の抗F10抗体がクリアランスを促進する非中和抗体であることが強く示唆された。一方で、リン脂質膜への結合に関わるGla残基を認識し、かつその反応性にCa²⁺依存性が認められることから、血小板を含めた実際の止血栓形成への影響も否定できない。

E. 結論

本年度、AiF13D 8例、AiF5D 2例、AiF5DとAiF13Dの併発例1例、AiF10D 1例を同定した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

I. 論文発表

1) 原著

Shimoyama S, Kanisawa Y, Ono K, **Souri M**, Ichinose A. First and fatal case of autoimmune acquired Factor XIII/13 deficiency after COVID-19/SARS-CoV-2 vaccination. *Am J Hematol.* 2022 97(2):243-245. PMID: 34856014

Osaki T, **Souri M**, Ichinose A. Important roles of the human leukocyte antigen class I and II molecules and their associated genes in the autoimmune coagulation factor XIII deficiency via whole-exome sequencing analysis. *PLoS One.* 2021 Sep 10;16(9):e0257322. doi: 10.1371/journal.pone.0257322. eCollection 2021. PMID: 34506591

Ichinose A, Osaki T, **Souri M**. Autoimmune Coagulation Factor X Deficiency as a Rare Acquired Hemorrhagic Disorder: A Literature Review. *Thromb Haemost.* 2021 Apr 30. doi: 10.1055/a-1496-8527. Online ahead of print. PMID: 33930902

Ichinose A, Osaki T, **Souri M**. Pathological coagulation parameters in as many as 54 patients with autoimmune acquired factor XIII deficiency due to anti-factor XIII autoantibodies. *Haemophilia.* 2021 May;27(3):454-462. doi: 10.1111/hae.14298. Epub 2021 Apr 12. PMID: 33847063

2) 総説・著書

なし

II. 学会発表

1) 特別講演等

なし

2) 一般演題

- 尾崎司、横山智哉子、高岡勇輝、杉山大輔、曲泰男、**惣宇利正善**、一瀬白帝. ラット抗ヒトモノクローン抗体を用いたB型抗第XIII/13因子自己抗体検出イムノクロマト法の改良. 第43回日本血栓止血学会学術集会、オンライン、2021年5月29日
- 尾崎司、**惣宇利正善**、一瀬白帝. 全エクソン解析と血漿プロテオーム解析から探る自己免疫性凝固因子欠乏症の危険因子. 第43回日本血栓止血学会学術集会、オンライン、2021年5月29日
- 惣宇利正善**、尾崎司、一瀬白帝. 自己免疫性第XIII因子欠乏症に関するupdate. 第43回日本血栓止血学会学術集会、オンライン、2021年5月29日
- 松本彬、小川孔幸、尾崎司、**惣宇利正善**、武井寿史、石川哲也、小林宣彦、宮澤悠里、石崎卓馬、井上まどか、一瀬白帝、半田寛. 早期胃癌切除により凝固能的完全寛解を達成した後天性血友病Aの一例. 第43回日本血栓止血学会学術集会、オンライン、2021年5月29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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

自己免疫性出血症診療の「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 凝固波形解析（CWA）を用いたトロンビン時間法による、
トロンビンバースト解析に関する研究

研究分担者 和田英夫 三重大学 医学系研究科・リサーチアソシエイト

研究要旨

研究要旨：トロンビン時間(TT)がトロンビンバースト現象を反映するか否か、凝固波形解析（CWA）を用いて評価した。極少量のトロンビンは凝固第Ⅷ因子欠乏血漿を凝固させないが、正常血漿を凝固させ得る。また、正常血漿に比べて多くの凝固因子欠乏血漿では、少量のトロンビン添加によるCWAの異常が認められた。以上、トロンビンバースト現象には多くの凝固因子が関与し、ごく少量のトロンビンによるTTで評価できた。また、トロンビンバースト現象は血小板により増強され、血小板減少症血漿では低下した。この成果をもとに、FXIII測定系を構築する予定である。

A. 研究目的

トロンビン時間(TT)がトロンビンバースト現象を反映するか否か、凝固波形解析（CWA）を用いて評価した。また、トロンビンバースト現象に、血小板が関与するか否かも検討した。これらの成績をもとに、凝固第13因子活性法の開発を目指す予定である。

B. 研究方法

0.01～5.0 IU までのトロンビンを用いて、TTを測定し、ACL-TOP を用いて CWA を解析した（CWA-TT）。対象検体は、凝固第Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ、Ⅻ欠乏血漿、正常血漿ならびに患者血漿を用いた。健常人ならびに特発性血小板減少性紫斑病（ITP）ならびに担癌患者から採血し、多血小板血漿（PRP）ならびに乏血小板血漿（PPP）を作成した。

（倫理面への配慮）

当院の院内倫理委員会より研究実施の承認を得た。

C. 研究結果

- 1) トロンビン濃度が 0.01～0.1 IU/ml では、凝固第Ⅷ欠乏血漿では凝固しなかったが、正常血漿では peak 時間は延長するが凝固した。トロンビン濃度が 0.05 IU/ml 以上から増加するに従い、peak time ならびに peak height は増加した。
- 2) 凝固第Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ、ⅩならびにⅪ欠乏血漿では、CWA-TT の peak time あるいは peak height に異常を認めたが、凝固第ⅫならびにⅬ

欠乏血漿では異常を認めなかった。

- 2) 健常人 PRP と PPP の比較では、PRP では peak time が短縮し、peak height は増加した。また、PRP では 2 双性の peak を認めた。ITP 患者の PRP では 2 双性 peak が認められず、担癌患者では著明な 2 双性 peak の増加がみられた。

D. 考察

凝固第Ⅷ欠乏血漿ではトロンビンバーストが起こりにくいので、極小濃度のトロンビンでは凝固は起こらない。一方正常血漿ではトロンビンバーストが起こるので、極小濃度のトロンビンではフィブリンクロットを形成できないが、トロンビンバースト現象により、時間はかかるがトロンビン生成量を増加させ、フィブリンクロット形成に至った。トロンビンバースト現象が起こりにくいのは、凝固第Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ、ⅩならびにⅪ欠乏血漿であり、凝固第Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ、ⅩならびにⅪ因子がトロンビンバーストに関与すると考えられる。

PPP と PRP の比較から、血小板によりトロンビンバースト現象が増強することが確認された。また、2 番目の peak が主に血小板により増強される凝固反応と考えられた。ITP 患者ではトロンビンバーストがあまり起こらず、担癌患者では著明なトロンビンバーストの peak が認められた。CWA-TT は ITP 患者の凝固異常や担癌患者の過凝固状態の評価にも有用であることが示唆された。

また、これらのトロンビンバースト現象の成果

を用い、FXIII 活性の測定にも応用できることがわかった。

E. 結論

止血機構にトロンビンバースト現象は重要であり、CWA-TTによりトロンビンバースト現象を観察することは可能であった。また、トロンビンバースト現象は、血小板により増強され、凝固反応に血小板が重要な働きをすることが確認された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

I. 論文発表

原著

- 1) Wada H, Yamamoto A, Tomida M, Ichikawa Y, Ezaki M, Masuda J, Yoshida M, Fukui S, Moritani I, Inoue H, Shiraki K, Suzuki K, Imai H, Shimaoka M, Shimpo H.: J Clin Med. Proposal of Quick Diagnostic Criteria for Disseminated Intravascular Coagulation. 2022; 11: 1028.
- 2) Wada H, Ichikawa Y, Ezaki M, Yamamoto A, Tomida M, Yoshida M, Fukui S, Moritani I, Shiraki K, Shimaoka M, Iba T, Suzuki-Inoue K, Shimpo H.: Elevated Plasma Soluble C-Type Lectin-like Receptor 2 Is Associated with the Worsening of Coronavirus Disease 2019. J Clin Med. 2022; 11: 985.
- 3) Hiramatsu D, Ogihara Y, Matsumoto T, Sato K, Takasaki A, Kurita T, Okamoto R, Wada H, Dohi K.: Endovascular Treatment for Lower-extremity Arterial Thrombosis in a Patient with Congenital Afibrinogenemia and a History of Bleeding Complications. Intern Med. 2022; 61: 361-364
- 4) Ikeda N, Wada H, Ichikawa Y, Ezaki M, Tanaka M, Hiromori S, Shiraki K, Moritani I, Yamamoto A, Shimpo H, Shimaoka M.: D-dimer kit with a High FDP/D-Dimer Ratio is Useful for Diagnosing Thrombotic Diseases. Clin Appl Thromb Hemost. 2022 Jan-Dec; 28: 10760296211070584.
- 5) Wada H, Ichikawa Y, Ezaki M, Shiraki K, Moritani I, Yamashita Y, Matsumoto T, Masuya M, Tawara I, Shimpo H, Shimaoka M.: Clot Waveform Analysis Demonstrates Low Blood Coagulation Ability in Patients with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. J Clin Med. 2021 Dec 20;10: 5987
- 6) Kobayashi M, Wada H, Fukui S, Mizutani H, Ichikawa Y, Shiraki K, Moritani I, Inoue H, Shimaoka M, Shimpo H.: A Clot Waveform Analysis Showing a Hypercoagulable State in Patients with Malignant Neoplasms. J Clin Med. 2021; 10: 5352.
- 7) Seki Y, Honda G, Kawano N, Uchiyama T, Kawasugi K, Madoiwa S, Takezako N, Ikezoe T, Wada H: Clinical features of DIC according to the French-American-British (FAB) classification in patients with acute leukemia and thrombomodulin alfa treatment – A cohort study using a post-marketing surveillance database – Clin Appl Thromb Hemost. 2021 Jan-Dec; 27:10760296211054094.
- 8) Wada H, Ichikawa Y, Ezaki E, Matsumoto T, Yamashita Y, Shiraki K, Shimaoka M, Shimpo H: The reevaluation of thrombin time using a clot waveform analysis. J. Clin. Med. 2021, 10, 4840.
- 9) Yamamoto A, Wada H, Ichikawa Y, Mizuno H, Tomida M, Masuda J, Makino K, Kodama S, Yoshida M, Fukui S, Moritani I, Inoue H, Shiraki K, Shimpo H.: Evaluation of Biomarkers of Severity in Patients with COVID-19 Infection. J Clin Med. 2021; 10: 3775.
- 10) Hayashi K, Wada H, Shiraki K, Makino K.: Immune Thrombocytopenia and Cerebral Hemorrhaging Associated with COVID-19. Intern Med. 2021; 60: 3513.
- 11) Nishigaki A, Ichikawa Y, Ezaki E, Yamamoto A, Suzuki K, Tachibana K, Kamon T, Horie S, Masuda J, Makino K, Shiraki K, Shimpo H, Shimaoka M, Suzuki-Inoue K, Wada H: Soluble C-type lectin-like receptor 2 elevation in patients with acute cerebral infarction. J Clin Med. 2021; 10: 3408.
- 12) Madoiwa S, Honda G, Kawano N, Uchiyama T, Kawasugi K, Takezako N, Suzuki K, Seki Y, Ikezoe T, Okamoto K, Wada H.: An evaluation of the Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis criteria for disseminated intravascular coagulation as a predictor of prognosis in patients with infection. Int J Lab Hematol. 2021; 43: 1566-74.
- 13) Yamamoto A, Wada H, Ichikawa Y, Tanaka M, Tashiro H, Shiraki K, Shimpo H, Yamashita Y, Matsumoto T, Shimaoka M, Iba T, Suzuki-Inoue K.: Soluble C-Type Lectin-Like Receptor 2 Is a Biomarker for Disseminated Intravascular Coagulation. J Clin Med. 2021 Jun 28;10: 2860.
- 14) Habe K, Wada H, Mizutani K, Matsushima Y, Kondo M, Yamanaka K.: The clinical significance of a shortened activated partial thromboplastin time in patients with connective tissue disease. Clin Rheumatol. 2021 Jun 16.
- 15) Hasegawa M, Tone S, Wada H, Naito Y, Matsumoto T, Yamashita Y, Shimaoka M, Sudo A: The evaluation of hemostatic abnormalities using a CWA-small amount tissue factor induced FIX activation assay in major orthopedic surgery patients. Clin Appl Thromb Hemost. 2021 Jan-Dec; 27: 1076029620976913.
- 16) Maeda K, Wada H, Shinkai T, Tanemura A, Matsumoto T, Mizuno S.: Evaluation of hemostatic abnormalities in patients who underwent major hepatobiliary pancreatic surgery using activated partial thromboplastin

- time-clot waveform analysis. *Thromb Res.* 2021; 201:154-160.
- 17) Kawasaki K, Wada H, Honda G, Kawano N, Uchiyama T, Madoiwa S, Takezako N, Suzuki K, Seki Y, Ikezoe T, Iba T, Okamoto K.: Hypofibrinogenemia is associated with a high degree of risk in infectious diseases: a post-hoc analysis of post-marketing surveillance of patients with disseminated intravascular coagulation treated with thrombomodulin alfa. *Thromb J.* 2021; 19: 12.
- 18) Wada H, Shiraki K, Matsumoto T, Ohishi K, Shimpo H, Sakano Y, Nishii H, Shimaoka M. The Evaluation of APTT Reagents in Reference Plasma, Recombinant FVIII Products; Kovaltry® and Jivi® Using CWA, Including sTF/7FIX Assay. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021 Jan-Dec;27
- 19) Sakai K, Wada H, Nakatsuka Y, Kubo M, Hayakawa M, Matsumoto M: Characteristics Behaviors of Coagulation and Fibrinolysis Markers in Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Intensive Care Med.* 2021; 36: 436-442
- 総説**
- 20) Iba T, Umemura Y, Wada H, Levy H.: The Roles of Coagulation Disorder and Microthrombosis in Sepsis: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Arch Med Res.* 2021; 52: 788-797.
- 21) Wada H, Ichinose A, Katsuya Shiraki K, Shimpo H, Shimaoka M: Coagulation factor V inhibitors, a review of the case report literature. *Thrombosis Update* 2021; 4 100058
- 22) Iba T, Connors JM, Spyropoulos AC, Wada H, Levy JH: Ethnic differences in thromboprophylaxis for COVID-19 patients: should they be considered? *Int J Hematol.* 2021; 113: 330-6
- 23) 和田英夫、宮村優里：二次性 TMA、*Thrombosis Medicine*、2021; 11: 56-60
- 24) 和田英夫、池田望：自己免疫性凝固第 V/5 因子欠乏症、*Thrombosis Medicine*、2021; 11: 292-295

II. 学会発表

1) シンポジウム等

1. Wada H: Update on the management of DIC. Symposium: Janus Diseases with Thrombosis and Bleeding. Virtual Congress of the XIth APSTH 2021 (Korea, Gwangju), 2021, March 18-20
2. 和田英夫: Small amount tissue factor induced FIX activation (sTF/FIXa) assay、第15回日本血栓止血学会SSCシンポジウム、2021、2月27日（東京）Video発表

3. 和田英夫、本田剛一、河野 徳明、内山俊正、川杉和夫、窓岩清治、竹迫直樹、鈴木 圭、関 義信、池添隆之、岡本好司、射場敏明：後天性の著明アンチトロンビン低下は、線溶抑制を伴い、DICの予後を著しく悪くする。—リコモジュリン市販後調査成績の解析—第15回日本血栓止血学会SSCシンポジウム、2021、2月27日（東京）Video発表

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

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

分担研究課題 後天性血友病診断時の注意点

研究分担者 朝倉英策 金沢大学附属病院高密度無菌治療部准教授

研究要旨

後天性血友病の正しい診断のためには、第VIII因子は、一段法のみならず合成基質法による測定が不可欠と考えられた。特に、出血症状が軽度な場合は後天性血友病のみでなく、ループスアンチコアグラントも十分に鑑別すべきである。

A. 研究目的

後天性血友病（AHA）は、第VIII因子（FVIII：以下も凝固因子は同様に略）に対する自己抗体が出現することでFVIII活性が低下して、重症の出血傾向をきたす。活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）の延長でスクリーニングされ、確定診断には、FVIII低下とFVIIIに対するインヒビター（ベセスダ法）を検出して診断される。

一方、ループスアンチコアグラント（LA）は、抗リン脂質抗体症候群（APS）の診断に用いられる抗リン脂質抗体の一つである。AHAと同様に、しばしばAPTTの延長が見られる。LA陽性のAPSは血栓傾向のため、本来はLA陽性とAHAは簡単に鑑別しうるはずである。しかし、力価の高いLAでは、FVIIIを含む複数の凝固因子活性が低下したり、FVIIIなどに対するインヒビター活性が偽陽性となることがこれまでも報告されている。

本研究班の活躍により、AHAの疾患概念が臨床医に浸透してきている。そのため、臨床各科からの、AHAではないかとのコンサルトが増えている。一方で、臨床医が陥りやすいピットフォールも見えてきた。この度、AHAとして診断され長年治療されてきた症例において、FVIII凝固因子活性測定に「凝固一段法」のみならず「合成基質法」を併用することにより、簡単に正しい診断に到達できた教訓的な症例を経験したので報告する。

B. 研究方法

本年度は、AHAが疑われて、6症例の紹介があった。その内の1例が極めて教訓的であったため、詳細にデータを検討した。

症例：50歳代、女性

主訴：20XX年にAHAの経過観察中のコロナウイルスワクチン接種相談のため来院。

現病歴：

・20XX-16年 智歯抜歯後の止血困難のため、A病院でAHAと診断され副腎皮質ステロイド（PSL）1mg/kgより開始された。

・20XX-11年 PSL 5mg/日まで減量されてAPTTは50～60秒で推移していた。

・20XX-10年 M国に赴任し、AHAの診断の下で、リツキシマブ4回の投与が行われた。ステロイド治療も継続された。M国に居住期間中、尿路結石による血尿と、予防接種数回のうち1回のみ皮下出血が見られた。ベセスダ法によるFVIIIインヒビターは陽性であった。

・20XX-2年 日本へ帰国

・20XX年 COVID-19に対するワクチン接種に関してAHAが心配となり近医B病院を受診し、当院を紹介された。

C. 研究結果

A病院、M国病院、B病院、当院での検査結果について以下に示す。いずれの病院の検査でもAPTTの延長がみられた。凝固因子活性はA病院では、内因系凝固因子であるFVIII、IX、XI、XIIがいずれも著減し、FVIII&IXインヒビター活性ともに高力価であった。A病院にて、AHAの診断のもとステロイド治療が開始された。

M国病院およびB病院でも、FVIII（凝固一段法）は低下が持続しており、FVIIIインヒビター（ベ

セスダ法) 陽性も持続していた。

凝固因子活性	20XX-16年	20XX-10年	20XX年	20XX年
	A病院	M国病院	B病院	金沢大
II				76
V	66			76
VII	48			84
VIII(凝固一段法)	3	18	13	9
IX(凝固一段法)	3			11
X	49			66
XI	<3			10
XII	7			9
VIII INH	19	1.3	3	3
IX INH	30			3
VIII(合成基質法)				77
IX(合成基質法)				116.7

当院での結果は、FVIII、IX、XI、XII (いずれも凝固一段法) とともに低値であり、FVIII&IX インヒビター活性 (ベセスダ法) とともに陽性であった。一方、本症例は本院で初めて「合成基質法」による FVIII、IX 活性が測定された。その結果、合成基質法による両因子活性はいずれも正常値となり、凝固一段法の結果と大きく乖離していた。

FVIII希釈測定		凝固検査所見		基準
FVIII(×10)	9 %	第VIII因子 インヒビター (ベセスダ法)	3 BU/mL	検出 せず
FVIII(×20)	15 %			
FVIII(×30)	20 %	第VIII因子 自己抗体 IgG (ELISA法)	<1 AU/μL	≤12
FVIII(×40)	25 %			
FVIII(×80)	35 %			

さらに、FVIII 活性 (凝固一段法) の多段階希釈測定を行うと希釈率が高くなるにつれて FVIII 活性が高くなることが示された。ELISA 法による FVIII インヒビター-IgG 力価測定を行うと陰性となった。

APTT クロスミキシングテストは、A 病院、M 国病院、本院、いずれも上に凸のインヒビター陽性の判定となった。

本院では、合成基質法の FVIII&IX 活性が正常値であったこと、ELISA による FVIII インヒビター-IgG 力価陰性所見から AHA が否定された。さらに、APTT ミキシングテスト、FVIII 活性 (凝固一段法) による多段階希釈測定結果から LA 陽性症例であると診断した。つまり、本症例でこれまでなされていた AHA の診断は誤診であると結論づけた。

なお、本年度に相談を受けた AHA 疑いの 6 症例は、本例を含めて全て AHA ではなく LA 陽性症例であった。

D. 考察

本症例は、FVIII 活性低下、FVIII インヒビター活性陽性であっても、AHA とは限らないということが改めて示された教訓的な症例であった。LA

陽性の場合、凝固一段法の測定方法に影響を与えて、FVIII 活性の偽低値や凝固一段法を応用したインヒビター測定 (ベセスダ法) の偽陽性が起こりうることを念頭におき AHA と鑑別する必要がある。

本症例を通して、LA 陽性と AHA の鑑別に合成基質法による凝固因子活性測定が極めて有効であることが認識された。特に、AHA を疑っても出血症状が軽症である場合は、必ず合成基質法による凝固因子活性測定を併用し、真の凝固因子活性低下の有無を確認することによって簡便に誤診を防ぐことができると考えられた。

E. 結論

AHA の正しい診断のためには、FVIII は、一段法のみならず合成基質法による測定が不可欠と考えられた。特に、出血症状が軽度な場合は AHA のみでなく、LA も十分に鑑別すべきであると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

I. 論文発表

1) 原著

- 1) Yamada S, Asakura H: Management of disseminated intravascular coagulation associated with aortic aneurysm and vascular malformations. Int J Hematol 113: 15-23, 2021.
- 2) Asakura H: Diversity of disseminated intravascular coagulation and selection of appropriate treatments. Int J Hematol 113:10-14, 2021.
- 3) Asakura H, Ogawa H: COVID-19 associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. Int J Hematol 113:45-57, 2021.
- 4) Suga Y, Kubo A, Katsura H, Staub Y, Tashiro K, Yamada Y, Morishita E, Asakura H: Detailed exploration of pathophysiology involving inflammatory status and bleeding symptoms between LPS- and TF-induced disseminated intravascular coagulation in rats. Int J Hematol 114: 172-178, 2021.
- 5) Takahashi W, Yoneda T, Koba H, Ueda T, Tsuji N, Ogawa H, Asakura H: Potential mechanisms of nafamostat therapy for severe COVID-19 pneumonia with DIC. Int J Infect Dis 102: 529-531, 2021.

- 6) Yamada S, Ogawa H, Asakura H: Etiology and management of bleeding during ECMO in a COVID-19 patient. *J Atheroscler Thromb* 28: 402-403, 2021.
 - 7) Ogawa H, Kakuchi Y, Asakura H: Possibility of PMX-DHP therapy as a principal strategy against cytokine storm in COVID-19 - Insights from reconstructed coagulation data. *J Clin Apher* 36: 785-786, 2021.
 - 8) Yamada S, Asakura H: Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) - update on diagnosis and management considering different resources: COMMENT from Yamada et al. *J Thromb Haemost* 20 : 540-541. 2022.
 - 9) Suga Y, Tashiro K, Staub Y, Komura S, Yamada S, Morishita E, Asakura H: Potential of continuous tPA infusion for MOF from lipopolysaccharide-induced disseminated intravascular coagulation in rats. *Thromb Res* 206: 84-87. 2021.
 - 10) Yamada S, Arahata M, Morishita E, Asakura H: Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome Complicated by Enhanced-Fibrinolytic-Type DIC: A Case Report. *Ann Vasc Dis* 14: 252-255, 2021.
 - 11) Suga Y, Akita F, Yamada S, Morishita E, Asakura H: Recombinant human EPO attenuates hepatic dysfunction by suppressing the hepatocellular Apoptosis in LPS-induced disseminated intravascular coagulation in rats. *Biomed Rep* 2022; 16(1): 5.
 - 12) Yamada S, Asakura H: Therapeutic strategies for disseminated intravascular coagulation associated with aortic aneurysm. *Int J Mol Sci*, in press.
- 2) 総説
- 1) 山田真也、朝倉英策: 大動脈瘤・血管奇形とDIC。日本検査血液学会雑誌 22 : 58-67, 2021.
 - 2) 朝倉英策: DICの新しい診断基準。日本医師会雑誌 150 巻・特別号(1) (生涯教育シリーズ100) : 88-94, 2021.
 - 3) 朝倉英策: 内科疾患の診断基準・病型分類・重症度(播種性血管内凝固)。内科 127: 927-930, 2021.
 - 4) 朝倉英策、小川晴彦: COVID-19 と血栓症。心血管薬物療法 8: 9-20, 2021.
 - 5) 朝倉英策: COVID-19 の血栓症と出血リスクの評価。SRL 宝函 42:37-40, 2021.
 - 6) 朝倉英策: エキスパートに学ぶ DIC の診断と治療～ガイドラインと“オレ流”は共存できる?～。Thrombosis Medicine 11 : 132-138, 2021.
 - 7) 朝倉英策: なぜ血栓ができるのか。2021 年 LiSA (別刷秋号) 28: 33-39, 2021.
 - 8) 山田真也、朝倉英策: 凝血学的検査(迷わないための基礎知識 II)。救急医学 45: 857-866, 2021.
 - 9) 山田真也、朝倉英策: 凝固異常症の血液検査所見(COVID-19 凝固異常症)。Thrombosis Medicine 11 : 189-199, 2021.
 - 10) 山田真也、朝倉英策: COVID-19 と凝血学的異常。J-IDEO 5: 702-711, 2021.
 - 11) 山田真也、朝倉英策: 大動脈瘤に合併した DIC の治療。Thrombosis Medicine 11: 301-310, 2021.
 - 12) 山田真也、朝倉英策: 抗血小板薬の種類、薬理作用と適応。日本医師会雑誌 150: 1947-1951, 2022.
 - 13) 山田真也、朝倉英策: 凝固線溶検査。日本医師会雑誌 151 巻・特別号(1)、印刷中。
 - 14) 山田真也、朝倉英策: 凝固線溶検査。日本医師会雑誌 (特別号: 血液疾患のすべて)、印刷中。
 - 15) 荒幡昌久、朝倉英策: AL アミロイドーシスと出血傾向。日本医師会雑誌 151 巻 (特別号: 血液疾患のすべて)、印刷中。
 - 16) 山田真也、朝倉英策: 異常出血時における血液検査の進め方。救急医学、印刷中。
 - 17) 荒幡昌久、朝倉英策: AL アミロイドーシスと出血。救急医学、印刷中。
 - 18) 山田真也、朝倉英策: 大動脈瘤・血管奇形に起因する DIC。救急医学、印刷中。
- 3) 著書
- 1) 朝倉英策: 播種性血管内凝固。「スタンダード検査血液学第4版」(日本検査血液学会監修) 医歯薬出版株式会社、東京、400-403, 2021.
 - 2) 朝倉英策: 止血・線溶の生理学。臨床薬学テキストシリーズ(望月眞弓編)、中山書店、東京、8-14, 2021.
 - 3) 朝倉英策: 凝固線溶系分子マーカーと臨床検査(単著)。シスメックス、東京、1-68, 2021.
 - 4) 朝倉英策: 骨髄増殖性腫瘍に伴う血栓症(JAK2 遺伝子変異を含む)。「脳神経内科診断ハンドブック」(下畑 享良編)、中外医学社、東京、567-573, 2022.
 - 5) 朝倉英策: 播種性血管内凝固。「内科学 第12版」(矢崎義雄、小室一成総編集)、朝倉書店、東京、印刷中。
 - 6) 朝倉英策: 抗凝固薬と抗血小板薬。「血液疾

患 最新の治療 2023-2025」(松村到、張替秀郎、神田善伸編集)、南江堂、東京、印刷中。

II. 発表

1) 学会シンポジウム

- 1) 朝倉英策：COVID-19 と凝固線溶異常・血栓症。第 21 回日本抗加齢医学会総会シンポジウム「血管炎症としての COVID-19 の病態機序」2021.6.25.
- 2) 山田真也、朝倉英策：大動脈瘤・血管奇形に合併した DIC の病態と治療。第 16 回日本血栓止血学会学術標準化委員会(SSC)シンポジウム (WEB) 2022.2.19.

2) 学会講演

- 1) 朝倉英策:COVID-19 と血栓症。第 6 回日本心血管協会 (JCVA) 学術集会。2021.4.25.
- 2) 朝倉英策：静脈血栓塞栓症 (VTE) の臨床。日本離床学会。2021.5.23.
- 3) 朝倉英策：新型コロナウイルス感染症と血栓症。日本離床学会。2021.5.23.
- 4) 朝倉英策：DIC の臨床。第 43 回日本血栓止血学会学術集会 教育講演 (宮崎) 2021.5.28.
- 5) 朝倉英策:コロナ禍における凝固検査の重要性—臨床応用とピットフォール—。第 22 回日本検査血液学会学術集会 (神奈川) 2021.9.11.
- 6) 朝倉英策：成人血友病 A 治療の課題 と新たな治療戦略。令和 3 年度第 2 回愛知県病院薬剤師会 HIV 部会学術講演会 (愛知) 2021.10.11.
- 7) 朝倉英策：COVID-19 と血液凝固異常。日本臨床衛生検査技師会 北日本支部医学検査学会 (第 9 回) 2021.11.1.
- 8) 朝倉英策：血小板/凝固異常症の診断と治療 (後天性血友病を含めて)。第 11 回若手臨床血液学セミナー (日本血液学会)。2021.11.21.

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

自己免疫性出血症診療の「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 von Willebrand因子抗体症例の調査と抗FVIII自己抗体測定の実施

研究分担者 小川 孔幸 群馬大学医学部附属病院 血液内科 講師

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。また当院で経験した後天性血友病A（AiF8D）症例における抗FVIII自己抗体を測定し、その有用性を検証した。

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。その中で自己抗体産生に起因したAVWSが、自己免疫性von Willebrand因子欠乏症(AiVWD＝厚労省指定難病288-3)と定義される。AVWSの基礎疾患としては、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、強いつ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(AiVWD)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、AiF8D症例を4名経験した。AiF8D症例の検体を用いて抗FVIII自己抗体を測定し、自己抗体測定の意義を検証する。

B. 研究方法

(1) AVWSの報告による実態調査：PUB-MEDを用いてacquired von Willebrand syndromeで2021年12月末現在まで文献検索し文献を精読する。

(2) AiF8D症例の経時的検体を用いてELISA法で抗FVIII自己抗体を測定し、治療による変化をベセスダ法によるインヒビター力価と比較し、自己抗体測定の意義を検証した。

C. 研究結果

(1) PUB-MEDで検索すると796文献がヒットし、内容を目視で確認したところ、474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、2018年 49件、2019年 42件、2020年 41件、2020年 47件であった。

(2) 本年度に経験したAiF8D症例3例の抗FVIII自己抗体をELISA法で測定し、免疫抑制療法実施による変化をベセスダ法によるインヒビター力価と比較し、ほぼ並行して推移すること、ベセスダ法感度以下になっても少量の抗FVIII自己抗体が残存していることを確認した。

D. 考察

1968年に全身性エリテマトーデスに合併した症例報告がなされて以来、2018年末までに344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 243件(24.3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。特に2020年に発表された論文の半分以上(25/41文献)は体外循環に関連したAVWSに関するものであった。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AiVWD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。AiVWD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。AiVWD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AiVWD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。

また、抗FVIII自己抗体の有用性についても症例を追加して検討していく予定である。

E. 結論

AiVWD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

I. 論文発表

1) 原著

なし

II. 学会発表

1) 特別講演等

なし

2) 一般演題

1. 松本彬, 小川孔幸, 尾崎司, 惣宇利正善, 武井寿史, 石川哲也, 小林宣彦, 宮澤悠里, 石崎卓馬, 井上まどか, 一瀬白帝, 半田寛. 早期胃がん切除により凝固能的完全寛解を達成した後天性血友病Aの一例. 第43回日本血栓止血学会学術集会、宮崎WEB、2021年5月28日-31日

2. Ogawa Y, Amano K, Tezuka Y, Okada N, Murakami Y, Nakamura T, Suita H, Nogam

i K. ORIHIME Study: Real World Treatment Patterns and Clinical Outcomes of 338 Patients with Acquired Hemophilia A from a Japanese Health Claims Database. 63th ASH Annual Meeting and Exposition, 2021/12/11-12/14

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

自己免疫性出血症診療の「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V(5)及びVIII(8)因子欠乏症におけるELISAによる凝固因子
自己抗体測定の意味に関する研究

研究分担者 家子 正裕 岩手県立中部病院臨床検査科長

研究要旨

凝固第V(5)及び第VIII(8)因子に対する自己抗体をELISAで確認することにより、自己免疫性凝固第V(5)因子欠乏症(AiFVD)及びAiFVIIIIDの正確な診断が可能となった。特にLupus anticoagulant(LA)との鑑別が確実にできることを立証できた。また、免疫抑制療法の治療効果の判定においても、ELISAで抗第V因子抗体及び抗第VIII因子抗体の消失を確認する方法により再燃症例を減らす可能性が示唆された。

A. 研究目的

凝固第V(5)因子に対するインヒビター症例で、その診断及び治療効果判定にELISAによる抗第V(5)因子抗体の測定が有用であるか検討する。また、同時に凝固第VIII(8)因子抗体についても同様に検討する。

B. 研究方法

昨年度から当院に検査依頼のあった凝固第V(5)因子インヒビター症例6例と第VIII(8)因子インヒビター症例11例について、各々凝固因子活性、Bethesda法による凝固因子インヒビター価、及びELISA法(Hyphen社製、France)による抗凝固因子自己抗体量を測定した。各値を臨床症状と対比し、それらの検査の有用性を検討した。

C. 研究結果

1) AiFVD: 検討した6例中1例は、Bethesda法によるインヒビター力価は検出したが、ELISAでは抗第V(5)因子抗体は検出されなかった。この症例は強力なLupus anticoagulant(LA)を有しており、インヒビター力価は見かけ上の値であり、ELISA法により、正確な診断が可能となった。

2) AiFVIIIID: 検討した11例中全例が、診断時にBethesda法によるインヒビター力価及びELISA法による抗第VIII因子自己抗体を認めた。11例中8例でインヒビター力価が消失する

まで経過を追うことができたが、そのうち2例がELISAで測定する抗FVIII因子抗体が消失しなかった。うち1例はAiFVIIIIDの再燃を認めた。

D. 考察

インヒビター力価の検出だけでは、自己免疫性凝固因子インヒビター症例の正しい診断には至らない場合があったが、抗凝固因子自己抗体(IgG)の測定は診断に有用であった。また、インヒビター力価が消失しても、自己抗体が検出されるとAiFVIIIIDが再発することも確認した。これらの知見は、中和抗体の消失に関係なく、凝固因子に対するクリアランス抗体の存在が、対応する凝固因子の活性を低下させる可能性があることを示唆した。インヒビター力価の消失と対応する凝固因子活性の改善に基づいて治療効果を判断することは可能だが、ELISAによる自己抗体の測定は正確な診断と治療効果の判定につながると思われる。

E. 結論

ELISA法による抗凝固因子抗体の測定は自己免疫性凝固因子欠乏症の診断、治療効果判定に極めて有用である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表:

(1) Ieko M, Ohmura K, Naito S, Yoshida M, Saito M, Kiyohara K, Miyazima S, Maeta T, Ohtsu A, Shimosegawa K, Takahashi N, Ichinose A: Measurement of coagulation factor antibody levels is useful for diagnosis and determining therapeutic efficacy in hemorrhagic patients with autoantibodies to coagulation factor VIII and factor V: results from a single center in Japan. Int J Hematol. 2022;115: 11-20.

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

自己免疫性出血症診療の「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 小児領域での自己免疫性出血症診療の啓発・普及

分担代表者 酒井 道生 宗像水光会総合病院 小児科部長

研究要旨

本事業では、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、改定することを目的として、3年間にわたり本症の検査、診断、治療のデータを集積・分析しながら、診療指針を普及させつつ、AMED 事業と連携して構築した「難病プラットフォーム」を活用して、症例レジストリ運用を円滑化・拡充すると共に検体バイオレポジトリ運用を実施する。

初年度の今年は、診療ガイドラインに、新たに「自己免疫性第X/10因子欠乏症 (AiF10D)」を組み入れるとともに、これまでの内容の見直しを図り、実臨床に則した部分的な修正を行った。また、個人情報に十分配慮をした患者相談にも応じた。さらに、学会および講演会での講演時に、本研究事業の広報を行い、非専門医に本症についての周知を図った。

次年度以降は、上記の継続とともに、とくに小児領域において、本症全体に対する認知普及を図り、診療水準の向上に努める。そのため、今後は市民公開講座等の開催も検討する。

A. 研究目的

I. 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、改定することを目的として、3年間にわたり本症の検査、診断、治療のデータを集積・分析しながら、診療指針を普及させつつ、AMED 事業と連携して構築した「難病プラットフォーム」を活用して、症例レジストリ運用を円滑化・拡充すると共に検体バイオレポジトリ運用を実施する。

その結果、全国調査に基づいた患者の実態把握、エビデンスに基づいた診療ガイド等が普及するので、本症全体の診療水準が向上する。更に症例を直接診察する非専門医に本症について周知するので、診断、治療の「均てん化」が促進されることを目的とする。

II. 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。対象とする「自己免疫性第 XIII/13 因子欠乏症 (AiF13D)、自己免疫性 von Willebrand 因子欠乏症 (AiVWFD)、自己免疫性第 V III/8 因子欠乏症 (AiF8D)、自己免疫性第 V/5 因子欠乏症 (AiF5D)、自己免疫性第 X/10 因子欠乏症 (AiF10D)」は難病 4 要素を満たしており、超高齢社会となった我が国では症例数が増加しつつある。さらに、小児領域では、医療者の本症に対する認識も十分とは言えず、見逃されている症例を含めて、国内での発生数や治療状況に関する現状把握も必要である。

III. 特色・独創性

自己免疫性出血症全体を網羅して各疾患の診療指針を統合することが本研究の特色であり、このような研究は世界に例がなく極めて独創的

である。

IV. 現在までの研究との関係

本研究にはこれまでに十分な研究実績がある。しかし、小児領域での本症への認識は十分とは言えない。小児領域の出血性凝固異常症は、血友病に代表される先天性が主である。一方で、高リン脂質抗体症候群のように、感染症等に伴う一過性の凝固異常症は見逃されていることも少なくない。そのため、小児科医も本研究に参画し、本研究を推進する意義があると考えられる。

B. 研究方法

I. 研究体制

研究を効率的かつ効果的に推進するため、領域内の主な疾病を網羅する班構成で、全国的に組織的な研究を推進する体制を整備する。今回のその班員の中で、私は唯一の小児科医として参画した。

研究計画

II. 基本デザイン（研究班全体）

全国共通の診断基準・重症度分類の作成や改定、総合的な診療指針の確立や改定及び普及等を行い、広報、講演、ホームページ(HP)で公開する。

日本語版出血スコア(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。症例相談の結果に応じて、鑑別診断と確定診断用の統一特別委託検査と研究的精密検査を実施する。

III. 具体的な研究計画

全期間：

1) 広報活動

学会や研究会発表で、本症や本研究事業の周知に努める。

2) 患者相談

主治医からの症例相談に適宜応じる。

3) 診療ガイドラインの見直し

診断に必要な検査項目等で、一般診療では測定が難しい項目等があるため、実臨床に即した見直しを図る。

主たる関連学会との連携：「自己免疫性出血症」の各疾患に関連が深いのは、国際血栓止血学会

／科学及び標準化委員会（ISTH/SSC）の5小委員会であり、国内では日本血栓止血学会のSSC委員会の4部会であるので、これらの関連組織と連携して各出血病の診療指針の整合性を確保する。

(倫理面への配慮)

患者相談においては、患者が特定できない情報収集に留め、また、相談内容に関しては秘守する。

倫理規定の遵守：新GCPの倫理規定(1997)を遵守して施行する。

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。

C. 研究結果

今年度は、新型コロナ禍の影響で、人的交流が必要な活動に抑制がかかった。

I. 広報活動：

救急医を対象とした学会で講演し、本症の認知を推進し、本事業の活用方法に関しても広報した。

II. 患者相談：

主治医からの直接私宛の数件の患者相談に応じ、本症に対する理解をサポートするとともに、本事業の有効活用に関して助言を行った。

III. 診療ガイドラインの見直し

新たに、自己免疫性第X/10因子欠乏症(AiF10D)を組み入れた。

自己免疫性第VⅢ/8因子欠乏症(AiF8D)の確定診断のために検査項目に関して、実臨床に即した見直しを行った。

IV. 班会議：

開催された班会議に参加し、研究内容を共有するとともに、今後の課題と問題点について討議した。

D. 考察

今回の診療ガイドラインの改定により、自己免疫性第X/10因子欠乏症(AiF10D)に対する認知向上が期待される一方で、救急領域を含め、本症全体に対する診療水準はまだ不十分と考えられる。とくに、小児領域における本症に対する認識は不

足しており、医療者および市民に対する継続した広報活動が必要である。

E. 結論

診療ガイドラインの適切な使用より、本症全体の診断向上が期待される。しかし、医療者全体における本症に対する認知はまだ不十分であり、継続した広報活動が不可欠である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

I. 論文発表

特になし

II. 学会発表

1) 特別講演・一般演題等

1. ○ 酒井道生. 九州地区における血友病診療の現状とこれから. 第25回日本救急医学会九州地方会. 2021.6

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

V. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

丸印を付けたもの

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Ichinose A, Osaki T, Souri M</u>	Review of Autoimmune Acquired von Willebrand Factor Deficiency in Japan.	Semin Thromb Haemost.	in press	in press	2022
<u>Ichinose A, Osaki T, Souri M</u>	A Review of Coagulation Abnormalities of Autoimmune-Acquired Factor-V Deficiency with a Focus on Japan.	Semin Thromb Haemost.	48(2)	206-218	2022 Mar
<u>Ichinose A, Osaki T, Souri M</u>	Autoimmune Coagulation Factor X Deficiency as a Rare Acquired Hemorrhagic Disorder: A Literature Review.	Thromb Haemost.	122(3)	320-328	2022 Mar
<u>一瀬 白帝</u>	自己免疫性凝固因子欠乏症のすべて(第4回) 自己免疫性凝固第XIII/13因子欠乏症.r: A Literature Review.	Thrombosis Medicine.	12(1)	52-60	2022
<u>一瀬 白帝, 和田英夫, 朝倉英策</u>	わが国の指定難病288-4 自己免疫性後天性凝固第V/5因子欠乏症(AiF5D)症例のための診療ガイド.	血液内科	84(1)	129-142	2022
<u>一瀬 白帝</u>	自己免疫性凝固因子欠乏症のすべて(第1回) 自己免疫性凝固因子欠乏症とは.	Thrombosis Medicine	11(2)	151-157	2021
<u>一瀬 白帝</u>	【指定難病に見る出血・凝固の異常-病態研究と診療】自己免疫性後天性凝固因子欠乏症(指定難病288).	Thrombosis Medicine	11(1)	27-38	2021

Shingen Nakamura, Motoki Sugasaki, Masayoshi Souri, Hirohito Akazawa, Maiko Sogawa, Taiki Hori, Hiroki Yamagami, Makoto Takishita, Ken-ichi Aihara, Masahiro Abe, Atsushi Yasumoto, Eriko Morishta, Akitada Ichinose	Autoimmune acquired factor XIII/13 deficiency after SARS-CoV-2 mRNA vaccination.	Thromb Haemost.	in press	in press	2022
Masahiro Ieko, Sumiyoshi Naito, Mika Yoshida, Kazumasa Ohmura, Nobuhiko Takahashi, Norifumi Sugawara, Kazuki Kiyohara, Kenji Shimosegawa, Akitada Ichinose	Lupus anticoagulant-hypoproaccelerin (factor V) syndrome (LAHP S-V): a new hemorrhagic condition associated with lupus anticoagulant.	Int J Hematol.	in press	in press	2022
Osaki T, Souri M, Ichinose A.	Retrospective Examination of Coagulation Parameters in 33 Patients with Autoimmune Coagulation Factor Deficiencies in Japan: A Single-Center Analysis.	Thromb Res.	in press	in press	2022
Osaki T, Souri M, Ichinose A.	Plasma proteomics associated with autoimmune coagulation factor deficiencies reveals the link between inflammation and autoantibody development.	Int J Hematol.	Epub ahead of print.	Epub ahead of print.	2022 Feb 10
Shimoyama S, Kanisawa Y, Ono K, Souri M, Ichinose A.	First and fatal case of autoimmune acquired Factor XIII/13 deficiency after COVID-19/SARS-CoV-2 vaccination.	Am J Hematol.	97 (2)	243-245	2022 Feb 1
Osaki T, Souri M, Ichinose A.	Important roles of the human leukocyte antigen class I and II molecules and their associated genes in the autoimmune coagulation factor XIII deficiency via whole-exome sequencing analysis.	PLoS One	16 (9)	e0257322	2021 Sep 10

Ieko M, Ohmura K, Naito S, Yoshida M, Saito M, Kiyohara K, Miyazima S, Maeta T, Ohtsu A, Shimosegawa K, Takahashi N, <u>Ichinose A</u>	Measurement of coagulation factor antibody levels is useful for diagnosis and determining therapeutic efficacy in hemorrhagic patients with autoantibodies to coagulation factor VIII and factor V: results from a single center in Japan.	Int J Hematol.	115(1)	11-20	2022 Jan
<u>Ichinose A</u> , Osaki T, <u>Souri M</u> .	Pathological coagulation parameters in as many as 54 patients with autoimmune acquired factor XIII deficiency due to anti-factor XIII autoantibodies.	Haemophilia	27 (3)	454-462	2021 May
Kanda H, Yamakuchi M, Mastumoto K, Mukaiharu K, Shigehisa Y, Tachioka S, Okawa M, Takenouchi K, Oyama Y, <u>Hashiguchi T</u> , Imoto Y.	Dynamic changes in platelets caused by shear stress in aortic valve stenosis.	Clin Hemorheol Microcirc.	77(1)	71-81.	2021
<u>Wada H</u> , Ichikawa Y, Ezaki E, Matsumoto T, Yamashita Y, Shiraki K, Shimaoka M, Shimpo H	The reevaluation of thrombin time using a clot waveform analysis.	J Clin Med	10	4840	2021
<u>Wada H</u> , Ichinose A, Katsuya Shiraki K, Shimpo H, Shimaoka M	Coagulation factor V inhibitors, areview of the case report literature.	Thrombosis Update	4	100058	2021
小川孔幸	自己免疫性凝固因子欠乏症のすべて(第2回) 自己免疫性凝固第VIII/8 因子欠乏症	Thrombosis Medicine	11	216-220	2021
和田英夫、池田望	自己免疫性凝固因子欠乏症のすべて(第1回)自己免疫性凝固第V/5因子欠乏症	Thrombosis Medicine	11	292-295	2021
Yamada S, Ogawa H, <u>Asakura H</u>	Etiology and management of bleeding during ECMO in a COVID-19 patient	J Atheroscler Thromb	28	402-403	2021

Yamada S, Arahata M, Morishita E, <u>Asakura H</u>	Blue rubber bleb nevus syndrome complicated by enhanced-fibrinolytic-type DIC: a case report	Ann Vasc Dis	14	252-255	2021
Yamada S, <u>Asakura H</u>	Therapeutic strategies for disseminated intravascular coagulation associated with aortic aneurysm.	Int J Mol Sci	23(3)	1296	2022
山田真也、 <u>朝倉英策</u>	大動脈瘤に合併したDICの治療	Thrombosis Medicine	11	301-310	2021
荒幡昌久、 <u>朝倉英策</u>	ALアミロイドーシス	救急医学	46	244-249	2022
山田真也、 <u>朝倉英策</u>	大動脈瘤・血管奇形に起因するDIC	救急医学	46	143-150	2022
押田康一, 伊藤琢磨, 白山理恵, 楠原浩一, 佐藤哲司, <u>酒井道生</u> .	免疫抑制療法終了から10年後にインヒビターが再出現した後天性血友病 A.	臨床血液	62(3)	186-189.	2021
<u>酒井道生</u>	後天性凝固因子インヒビターに対する診断・治療の最前線.	EBM血液疾患の治療2021			2021-2022

IV. 資料集

- 資料 A ; 往復ハガキ
- 資料 B ; 全国アンケート調査の内訳
- 資料 C ; アンケート (二次調査) 用紙
- 資料 D ; 報告症例のまとめ
- 資料 E ; リーフレット配布・HP 掲載した関連学会
- 資料 F ; 第 1 回班会議議事次第
- 資料 G ; 第 2 回班会議議事次第
- 資料 H ; Thromb Med (一瀬白帝) 始頁
- 資料 I ; AiF13D 診断基準改定案 全頁
- 資料 J ; Haemophilia (A Ichinose ら) 始頁
- 資料 K ; Am J Hematol (S Shimoyama ら) 始頁
- 資料 L ; Int J Hematol (S Yamada ら) 始頁
- 資料 M ; Thromb Med (一瀬白帝) 始頁
- 資料 N ; Thromb Med (一瀬白帝) 始頁
- 資料 O ; J Clin Med (H Wada ら) 始頁
- 資料 P ; PLoS One (T Osaki ら) 始頁
- 資料 Q ; Int J Hematol (T Osaki ら) 始頁
- 資料 R ; Minds HP 初頁
- 資料 S ; Int J Hematol (M Ieko ら) 始頁
- 資料 T ; Thromb Res (T Osaki ら ; 印刷中) 始頁
- 資料 U ; STH (A Ichinose ら ; 印刷中) 始頁
- 資料 V ; AiF5D 診断基準改定案 全頁
- 資料 W ; 血液内科 (一瀬白帝ら) 始頁
- 資料 X ; Thromb Update (H. Wada ら) 始頁
- 資料 Y ; STH (A Ichinose ら) 始頁
- 資料 Z ; AiF10D 診断基準 全頁
- 資料 AA ; Thromb Haemost (A Ichinose ら) 始頁

資料B；全国アンケート調査の内訳

令和3年度 出血性後天性凝固異常症についての全国アンケート									
送付先		R3.10送付件数	有効送付数	回答数	回答率＝回答件数/(送付数－返送件数)×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	97	96	18	18.8	0	0	18	1
	整形外科	97	97	27	27.8	0	0	27	0
	救急部	41	40	10	25.0	1	1	9	1
	皮膚科	80	79	31	39.2	0	0	31	1
国立病院	循環器内科	78	78	16	20.5	1	1	15	0
	整形外科	67	66	20	30.3	0	0	20	1
	救急部	22	22	8	36.4	1	1	7	0
	皮膚科	57	57	19	33.3	0	0	19	0
大学病院	循環器内科	122	122	22	18.0	2	2	20	0
	整形外科	123	123	40	32.5	1	1	39	0
	救急部	115	115	17	14.8	1	1	16	0
	皮膚科	119	119	65	54.6	0	0	65	0
赤十字病院	循環器内科	82	82	17	20.7	0	0	17	0
	整形外科	77	77	15	19.5	0	0	15	0
	救急部	28	28	2	7.1	0	0	2	0
	皮膚科	67	67	27	40.3	0	0	27	0
個人		507	503	96	19.1	10	10	86	4
主治医		104	102	38	37.3	9	9	29	2
研究班		46	46	22	47.8	2	2	20	0
その他(相談のみ)		75	74	23	31.1	8	8	15	1
合計		2,004	1,993	533	26.7	36	36	497	11
								※症例数	
循環器内科		379	378	73	19.3	3	3	70	1
整形外科		364	363	102	28.1	1	1	101	1
救急部		206	205	37	18.0	3	3	34	1
皮膚科		323	322	142	44.1	0	0	142	1
個人		507	503	96	19.1	10	10	86	4
主治医		104	102	38	37.3	9	9	29	2
有所見報告者(重複を除く)		46	46	22	47.8	2	2	20	0
その他(相談のみ)		75	74	23	31.1	8	8	15	1
合計		2,004	1,993	533	26.7	36	36	497	11

資料C；アンケート（二次調査）用紙

お願い：このアンケートは、他科に回らず、貴科にてご回答願います。

出血性後天性凝固異常症[※]についてのアンケート

2021/11/10

※ 自己免疫性第 XIII/13 因子欠乏症、後天性血友病(自己免疫性第 VIII/8 因子欠乏症)、自己免疫性第 V/5 因子欠乏症(インヒター)、自己免疫性第 X/10 因子欠乏症、自己免疫性フォン・ヴィレブランド(VW)症候群、自己免疫性 α_2 プラスミンインヒター(α_2 PI)欠乏症、自己免疫性プラスミノゲンアクチベーターインヒター-1(PAI-1)欠乏症など

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

① ここ 1 年間に、貴科で、血小板数が正常(基準)範囲あるいは正常(基準)範囲に近いものにも拘らず「原因不明の」出血症状を呈する症例(死亡例も含む)を診療されたことがありますか？

有る ・ ない

② 患者様について、以下をお知らせください。

性別 (男 ・ 女) 年齢 (才) 基礎疾患 (無 ・ 有 ; 疾患名)

③ もし、出血時間を測定されていたらご記入ください。

測定年月日 20 年 月 日 出血時間 (分 秒) 測定方法 ()

④ 凝固第 13 因子(F13)、第 8 因子(F8)、第 5 因子(F5)、第 10 因子(F10)、 α_2 PI、PAI-1、VW 因子などの活性、抗原量を測定されましたか？

測定した ・ 測定しなかった (いずれかに○をつけてください。あるいは 長四角 で囲んでください)

④で各因子の活性/抗原量を「測定した」と回答された方のみ、⑤～⑨へお進みください。

(空欄があっても結構です。複数の症例を経験された方は、本用紙をコピーしてご記入ください。)

⑤ ④の中で重大な異常のあった因子の活性値/抗原量をご記入ください。(括弧内に因子名を明記してください。)

a. () 因子	測定年月日 (20〇〇年 月 日)	活性値 (%)	抗原量 (%)
b. () 因子	測定年月日 (20〇〇年 月 日)	活性値 (%)	抗原量 (%)
c. () 因子	測定年月日 (20〇〇年 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. 20〇〇年 月 日	F13 活性 (%)	F13 抗原量 (%)	
b. 20〇〇年 月 日	F13-B 抗原量 (%)	F13 インヒター (無 ・ 有 ; 力価)	
		U/mL	
c. 20〇〇年 月 日	F10 活性 (%)	F10 インヒター (無 ・ 有 ; 力価)	
		U/mL	
d. 20〇〇年 月 日	F8 活性 (%)	F8 インヒター (無 ・ 有 ; 力価)	
		U/mL	
e. 20〇〇年 月 日	F5 活性 (%)	F5 インヒター (無 ・ 有 ; 力価)	
		U/mL	
f. 20〇〇年 月 日	Fibrinogen 量 (mg/dL)	測定方法 ()	
g. 20〇〇年 月 日	α_2 PI 活性 (%)	α_2 PI 抗原量 (% ; μ g/mL)	
h. 20〇〇年 月 日	FDP (μ g/mL)		
i. 20〇〇年 月 日	D-dimer (μ g/mL)		
j. 20〇〇年 月 日	PIC* (μ g/mL)	*プラスミン・ α_2 PI 複合体	
k. 20〇〇年 月 日	総 PAI-1 抗原量 (ng/mL)		
l. 20〇〇年 月 日	VW 因子活性 (%)	VW 因子抗原量 (% ; μ g/mL)	
m. 20〇〇年 月 日	ループスアンチコアグラント (方法名 :)	(無 ・ 有 ; 単位)	

⑦ その症例の出血症状について、該当するものに○をつけてください (あるいは 長四角 で囲む)。

出血部位(1) (a.皮下、 b.筋肉内、 c.胸腔、 d.腹腔、 e.頭蓋内、 f.その他 ;)
出血部位(2) (a.下肢、 b.体幹、 c.上肢、 d.頭部、 e.その他 ;)
出血の誘因 (無 ・ 有 ; a.外傷 ; b.手術 ; c.薬剤 ; d.妊娠/分娩 ; e.その他 ;)
その他：後出血、ワーキング様出血などの出血の性状・特徴、創傷治癒の異常(遅延、異肉芽等)など ()

⑧ その症例の出血に対する治療について、該当するものに○をつけてください (あるいは 長四角 で囲む)。

薬剤 [a.血液製剤(名前)、 b.免疫抑制薬(名前)、 c.抗線溶薬(名前)、 d.その他 ;]
薬剤の使用期間 (a.1ヶ月、 b.3ヶ月、 c.6ヶ月、 d.1年間、 e.その他 ;)
処置 (a.血漿交換、 b.その他 ;)
処置の期間 (a.3ヶ月、 b.6ヶ月、 c.1年間、 d.その他 ;)
効果・予後 (a.止血が得られた、 b.因子の値が正常化した、 c.治療中、 d.その他 ;)

資料 D ; 報告症例のまとめ

2021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、Wf、αPI、PAI-1 ずれかの因子の活性値または抗原濃度	⑤④の中の重大な異常があった因子の活性値/抗原濃度	⑥その他測定	⑦出血症状	⑧治療	⑨その他	
1	ある	男 71歳 基礎疾患(有 糖尿病)				h. 2021年5月19日 FDP(18.0ug/mL) i. 2021年5月19日 D-dimer(11.7ug/mL)	出血部位(1)(a皮下、b筋肉内) 出血部位(2)(b体幹、d頭部) 出血の誘因(無)		発熱、意識障害で当院へ緊急搬送となった方。CTで当院内に出血あり。APTTのみ著明に延長しており、mixing testでインヒビターパターンを確認した。後天性血友病として当院内科に入院。その後の検査、治療は血液内科で行った。	
2	ある	院内諸事情により、患者情報に関する2次報告は見送る								
3	ある	諸般の事情により、それ以上の患者の情報はDiscloseできません								
4	ある	一次アンケートで回答しておりました症例は、後天性の血小板減少症例でありました。本アンケートには該当していませんでした								
5	ある	男 68歳 基礎疾患(有 高血圧症)		a. 第5凝固因子 2021年7月7日抗原量(<10%)		f. 2021年5月9日 Fibrinogen量(438mg/dL) i. 2021年7月6日 D-dimer (20.83ug/mL)	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(有、a外傷、打撲)	薬剤(a血液製剤名前 プロロガミンP)	血液内科に転科	
6	ある	男 77歳 基礎疾患(有 疾患名 高血圧症、前立腺肥大症)		a. 第5凝固因子 2020年11月11日 活性値(<1.0%)	e. 2020年11月11日 F10活性(79.8%) F10-インヒビター(有、力価 2U/mL) f. 2020年11月10日 Fibrinogen量(427mg/dL) 測定方法() h. 2020年11月10日 FDP(2.5ug/mL) i. 2020年11月9日 D-dimer(0.5ug/mL)	出血部位(1)(a皮下、e 頭蓋内、fその他、鼻出血) 出血部位(2)(a下肢、d頭部) 出血の誘因(無)	薬剤(a血液製剤名前 FFP4単位、dその他、ビタミンK製剤 30mg) 薬剤の使用期間(eその他:1日) 効果・予後(dその他:治療中に出血で死亡)	本症例は出血発症し、緊急搬送された病院で血腫除去術後2日に脳ヘルニアとなり入院。入院時よりPT、APTT延長あり凝固因子異常を疑いFFP投与しましたが、PT、APTT正常化は得られませんでした。第5因子活性値・インヒビターも測定しましたが、結果は死に直前に判明しましたので、治療期間が非常に短かったです。		
7	ある	女 71歳 基礎疾患(有 原発性骨髄線維症)	測定年月日2020年1月21日 出血時間(1分0秒) 測定方法(Duke法)	測定した	a. 2020年5月11日 F13活性(94.7%) c. 2020年5月11日 F10活性(47.2%) d. 2020年5月11日 F8活性(109.9%) e. 2020年5月11日 F5活性(53.4%) f. 2020年5月11日 Fibrinogen量(208mg/dL) h. 2020年5月11日 FDP(2.8ug/mL) i. 2020年5月11日 D-dimer(1.2ug/mL) j. 2020年5月11日 PIC(0.6ug/mL) + プラスミン・α2PI複合体 k. 2020年5月11日 VW因子活性(72%)	出血部位(1)(a皮下、b筋肉内、fその他関節) 出血部位(2)(a下肢、b体幹、c. 上肢) 出血の誘因(有、外傷、膝を床に打つ) その他(誘引なく皮下・関節内出血を繰り返す中、右膝外傷による右膝工筋内出血を生じた)	薬剤(a血液製剤名前: コンファク、新鮮凍結血漿)、dその他: アジチン 薬剤の使用期間(b3ヶ月左記はアジチンについてのみ) 知照(bその他: 新鮮凍結血漿輸血、コンファクト投与) 処置の期間(dその他: 右膝工筋内出血後から開始し、翌日に死亡するまで) 効果・予後(dその他: 右膝工筋内出血によって死亡した)	血液内科主治医により、原発性骨髄線維症に伴う後天性 VWD を疑われていたが診断確定に至っていませんでした。そのため十分な出血予防の治療が定まらないうちに、大出血を来して翌日に死亡しました。※上記の各種検査結果は、出血時間以外は大出血直後の検査値です		
8	ある	原発性であり2次性ではありませんので今回のアンケートへの回答はひかえさせていただきます								
9	ある	男 81歳 基礎疾患(有 パーキンソン病、認知症)	測定年月日2021年10月4日 出血時間(3分0秒)	測定した	a. 13因子 測定年月日(2021年10月6日) 活性値(4%) 抗原量(49%) b. 第5凝固因子 測定年月日(2021年10月6日) 活性値(88%) c. 2021年10月6日 F10活性(88%) d. 2021年10月6日 F8活性(201%) F8-インヒビター(無) e. 2021年10月6日 F5活性(133%) f. 2021年10月6日 Fibrinogen量(356.9mg/dL) g. 2021年10月20日 α2PI活性(89%) h. 2021年10月20日 FDP(6.2ug/mL) i. 2021年10月20日 D-dimer(12.1ug/mL) j. 2021年10月20日 PIC(1.0ug/mL) k. プラスミン・α2PI複合体 l. 2021年10月20日 総PAI-1抗原量(21ng/mL) m. 2021年10月20日 VW因子活性(210%) n. 2021年10月20日 ルーブスアンチコグulant(方法名:) (無、有: 0.9単位)	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(無)	薬剤(b免疫抑制剤名前: プレドニゾン)、 薬剤の使用期間(a1ヶ月)	2021/6/23/2021/9/28に皮下出血、筋肉内出血を来したが、安静ののみで改善した。現在は免疫抑制療法中である。		
10	ある	男 86歳 基礎疾患(有 アルツハイマー型認知症)	未計測	測定した	a. 凝固因子測定年月日(2021年6月14日) 活性値(<1%) 抗原量(-%) b. 第5凝固因子測定年月日(2021年6月14日) 活性値(<1%) 抗原量(-%)	d. 2020年 月 日 F8-インヒビター(有、力価 551 U/mL) e. 2020年 月 日 Fibrinogen量(150mg/dL) h. 2020年 月 日 FDP(9.4ug/mL) i. 2020年 月 日 D-dimer(6.8ug/mL) m. 2020年 月 日 ルーブスアンチコグulant(方法名:) (無、有: 0.9単位)	出血部位(1)(b筋肉内) 出血部位(2)(b体幹) 出血の誘因(無) その他(鼻出血あり)	薬剤(b免疫抑制剤名前: プレドニゾン)、dその他: /ボセゾン 処置の期間(a3ヶ月) 効果・予後(a止血が得られた、e治療中/プレドニゾン継続中です)	プレドニゾンを長期使用するもF8-インヒビターなかなか低下せず、長期入院を要しました。	
11	ある	男 84歳 基礎疾患(有 キヤッスルマン病、慢性腎臓病、特発性血小板減少症)	測定年月日2021年8月4日 出血時間(2分0秒) 測定方法(Duke)	測定した	a. F13因子 測定年月日(2021年7月20日) 抗原量(24%) b. 第5凝固因子測定年月日(2021年7月20日) 活性値(11%) c. 2021年7月21日 F10活性(52%) d. 2021年7月19日 F8活性(128%) F8-インヒビター(無) e. 2021年7月19日 F5活性(54%) f. 2021年7月21日 Fibrinogen量(213 mg/dL) g. 2021年7月29日 α2PI活性(72%) h. 2021年7月21日 FDP(11.4ug/mL) i. 2021年7月21日 D-dimer(5.38ug/mL) k. 2021年7月29日 総PAI-1抗原量(19 ng/mL) l. 2021年7月21日 VW因子活性(166%) その他: 2021年7月29日 F13 1:1混合試験陰性	出血部位(1)(b筋肉内) 出血部位(2)(b体幹) 出血の誘因(無)	薬剤(a血液製剤名前: フィブリゲン)、b免疫抑制剤名前: アクテムラ(キヤッスルマン病治療として) 薬剤の使用期間(b3ヶ月、eその他: アクテムラは継続中)	出血の原因がはっきりしなかったこと、フィブリゲンをどこまで継続するべきか不明であり、クニニルエスチンとして異なる現状はアクテムラ継続して問題なく治療が継続できています。		
12	ある	男 71歳 基礎疾患(有 肺炎腫、脳梗塞、認知症)		測定した	a. 第9因子 測定年月日(2021年5月27日) 活性値(1%未満)	d. 2021年5月27日 F8活性(1未満) F8-インヒビター(有、力価 5.1以上 U/mL) f. 2021年5月27日 Fibrinogen量(653mg/dL) h. 2021年5月27日 FDP(2.9ug/mL) i. 2021年5月27日 D-dimer(1ug/mL) l. 2021年5月27日 VW因子活性(258%) m. 2021年5月27日ルーブスアンチコグulant(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) 出血の誘因(無) その他(筋肉内出血が主)	薬剤(a血液製剤名前: /ボセゾン)、b免疫抑制剤名前: プレドニゾン 薬剤の使用期間(cプレドニゾンは6ヶ月以上、eその他: /ボセゾンは数日) 効果・予後(a止血が得られた、b因子の値が正常化した)		
13	ある	男 84歳 基礎疾患(有 急性冠動脈疾患)		測定した	a. 第9因子測定年月日(2021年9月27日) 活性値(<1%) b. 第X因子測定年月日(2021年9月27日) 活性値(94%) c. VW因子 測定年月日(2021年9月27日) 活性値(116%) 抗原量(239%)	d. 2021年9月27日F8活性(<1%) F8-インヒビター(有、力価 12U/mL) f. 2021年9月27日Fibrinogen量(953mg/dL) h. 2021年9月27日 FDP(0.89 ug/mL) i. 2021年9月27日 D-dimer(3.11 ug/mL) m. 2021年9月27日ルーブスアンチコグulant(方法名: 希釈ラッセル蛇毒法) (有: 1.5)	出血部位(1)(a皮下、fその他: 顔面再出血、カテ刺入部止血困難) 出血部位(2)(a下肢) 出血の誘因(有、b手術、PCO)	薬剤(a血液製剤名前: rFVIIa、FVIIa/FX、b免疫抑制剤名前: PSL) 薬剤の使用期間(eその他: 血液製剤は6日、PSLは1ヶ月投与を漸減中) 効果・予後(a止血が得られた、dその他: PSL漸減中)	血栓性疾患と出血傾向の合併	
14	ある	男 35歳 基礎疾患(無)		測定した	a. X因子 測定年月日(2019年3月4日) 活性値(52%) b. X因子 測定年月日(2020年3月5日) 活性値(59%) c. X因子 測定年月日(2021年3月4日) 活性値(53%)	e. 2019年3月4日 F13活性(52%) f. 2020年 月 日 Fibrinogen量(164mg/dL) g. 2020年 月 日 α2PI活性(95.9%) i. 2020年 月 日 D-dimer(0.8ug/mL) j. 2020年 月 日 PIC(0.4ug/mL) + プラスミン・α2PI複合体 k. 2020年 月 日 VW因子活性(136%) VW因子抗原量(117% ug/mL)	出血の誘因(無) その他: 30分以上鼻出血が続き、他部位に伴う鉄欠乏性貧血がある	薬剤(c: 抗凝薬名前: トラネキサム酸)、dその他: カルバゾクロムスルホンナトリウム 薬剤の使用期間(d1年間) 効果・予後(dその他: 明らか効果なし)	父親はOsler病と診断されている。父親の第X因子活性値は正常、本人は肺や脳にAVFなOsler病を有する臨床所見なし。当院の通算報告の裏である。	

15	ある	女 29歳 基礎疾患(有 疾患名 Osler病の疑い)	測定年月日2018年1月11日 出血時間(1分30秒) 測定方法(Ivy 法)	測定した	a. X因子 測定年月日(2018年5月17日) 活性値(41%) b. X因子 測定年月日(2019年6月6日) 活性値(52%) c. X因子 測定年月日(2020年3月4日) 活性値(55%)	a. 2018年5月17日 F13活性(41%) b. 2020年 月 日 F8活性(73%) F8-インヒビター(無) f. 2020年 月 日 Fibrinogen量(175mg/dL) g. 2020年 月 日 α2PI活性(124.0%) i. 2020年 月 日 D-dimer(1.3μg/mL) j. 2020年 月 日 POC(0.4μg/mL) + プラスミン・α2PI複合体 l. 2020年 月 日 VW因子活性(52%) m. VW因子抗原量(64: μg/mL)	出血の誘因(無) その他:30分以上鼻出血が頻りに発生し出血に伴う顕著な貧血がある	薬剤(c.抗凝薬(名前 トラネキサム酸)、d.その他:カルバマゾール、スルピジン) 薬剤の使用期間(d.1年間) 効果・予後(d.その他:明らかな効果なし)	父親はOsler病と診断されている。父親の第X因子活性は正常。本人は第X因子が劣りOsler病の疑いがある。病歴の追尋番号1の実妹である。
16	ある	女 67歳 基礎疾患(有 13骨折 脳梗塞後)		測定した	a. F8因子 測定年月日(2021年4月7日) 活性値(<1%)	a. 2021年4月7日 F13活性(43%) d. 2021年4月7日 F8活性(<1%) F8-インヒビター(有:力価 14U/mL) e. 2021年4月7日 F5活性(78%) f. 2021年4月7日 Fibrinogen量(273mg/dL)測定方法(凝固時間測定法) h. 2021年4月7日 FDP(4.7μg/mL) i. 2021年4月7日 D-dimer(3.38μg/mL) l. 2021年4月7日 VW因子活性(79%) m. 2021年4月7日 ルーパスアンチコアグラント(方法名:リン脂質中和法)(無)	出血部位(1)(a.皮下、b.筋肉内、c.関節、f.その他:浮腫管内) 出血部位(2)(a.下肢、b.体幹、c.上肢) 出血の誘因(有:b.手術)	薬剤(a.血液製剤(名前 ノボセパン)、b.免疫抑制剤(名前 プレドニゾン)) 薬剤の使用期間(e.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)	
17	ある	男 71歳 基礎疾患(有 脳梗塞術後、汎下重体機能低下、高血圧、高脂血症)		測定した	a. F8因子 測定年月日(2021年3月11日) 活性値(1%以下)	d. 2021年3月11日 F8活性(以下) F8-インヒビター(有:力価 255U/mL) f. 2021年3月11日 Fibrinogen量(247mg/dL)測定方法(トロンビン法) h. 2021年3月11日 FDP(10.0μg/mL) i. 2021年3月11日 D-dimer(5.0μg/mL) l. 2021年3月11日 VW因子活性(192%) m. 2021年3月11日 ルーパスアンチコアグラント(方法名:希釈ラッセル蛇毒試験)(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(無)	薬剤(b.免疫抑制剤(名前 PSL、CPA)) 薬剤の使用期間(e.その他:5か月以上、リハビリ施設のためその後はわかりませんが、継続中と思われる。) 効果・予後(b.因子の値が正常化した)	
18	ある	女 96歳 基礎疾患(有 関節炎、骨粗鬆症、心房細動)		測定した	a. F8因子 測定年月日(2021年4月19日) 活性値(1.8%)	d. 2021年4月19日 F8活性(1.8%) F8-インヒビター(無:力価14U/mL) f. 2021年4月19日 Fibrinogen量(582mg/dL) h. 2021年4月19日 FDP(5.7μg/mL) i. 2021年4月19日 D-dimer(0.9μg/mL) m. 2021年4月19日 ルーパスアンチコアグラント(方法名:) (有:1.2単位)	出血部位(1)(a.皮下、b.筋肉内) 出血部位(2)(c.上肢) 出血の誘因(無)	薬剤(a.血液製剤(名前 ファイバ、ノボセパン)、b.免疫抑制剤(名前 エンドキサン、プレドニゾン)) 薬剤の使用期間(e.1年間) 効果・予後(b.因子の値が正常化した、c.治療中)	
19	ある	女 89歳 基礎疾患(有 気管支喘息、アルツハイマー型認知症)		測定した	a. F8因子 測定年月日(2021年8月19日) 活性値(<1%)	d. 2021年8月19日 F8活性(<1%) F8-インヒビター(有:力価 12 U/mL) f. 2021年8月19日 Fibrinogen量(286mg/dL) h. 2021年8月19日 FDP(9.8μg/mL) i. 2021年8月19日 D-dimer(4.1μg/mL) l. 2021年8月19日 VW因子活性(221%) m. 2021年8月19日 ルーパスアンチコアグラント(方法名:) (有:1.0単位)	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(無)	薬剤(a.血液製剤(名前 ファイバ、ノボセパン、バイロクト)、b.免疫抑制剤(名前 プレドニゾン、エンドキサン)) 薬剤の使用期間(e.6ヶ月) 効果・予後(b.因子の値が正常化した、c.治療中)	
20	ある	男 51歳 基礎疾患(有 急性放射線障害)		測定した	a. F8因子 測定年月日(2021年7月27日) 活性値(4.1%)	d. 2021年7月27日 F8活性(4.4%) F8-インヒビター(有:力価 6 U/mL) f. 2021年7月27日 Fibrinogen量(542mg/dL) h. 2021年7月27日 FDP(3.8μg/mL) i. 2021年7月27日 D-dimer(1.5μg/mL) l. 2021年7月27日 VW因子活性(244%) m. 2021年7月27日 ルーパスアンチコアグラント(方法名:) (有:1.3単位)	出血部位(1)(a.皮下) 出血部位(2)(a.下肢)	薬剤(b.免疫抑制剤(名前 プレドニゾン)) 薬剤の使用期間(e.6ヶ月) 効果・予後(b.因子の値が正常化した、c.治療中)	
21	ある	女 36歳 基礎疾患(無)		測定した	a. F8因子 測定年月日(2021年11月2日) 活性値(3%) b. F13因子 測定年月日(2021年11月1日) 活性値(29%)	a. 2021年11月1日 F13活性(29%) c. 2021年11月2日 F10活性(105%) e. 2021年11月1日 F8活性(79%) f. 2021年11月2日 F5活性(38%) h. 2021年10月26日 Fibrinogen量(59mg/dL) i. 2021年10月30日 FDP(80以上μg/mL) j. 2021年10月26日 D-dimer(30以上μg/mL) k. 2021年10月30日 POC(7.5μg/mL) + プラスミン・α2PI複合体 l. 2021年10月30日 VW因子活性(160%)	出血部位(1)(b.筋肉内、f.その他:肺動脈) 出血部位(2)(a.下肢、e.その他:臀部、脚)	薬剤(a.血液製剤(名前 フィブログラミンP)、b.免疫抑制剤(名前 プレドニゾン)、c.抗凝薬(名前 アファモスタット)) 薬剤の使用期間(e.その他:2ヶ月) 処置(a.血漿交換) 処置の期間(d.その他:4日間) 効果・予後(b.因子の値が正常化した、c.治療中)	
22	ある	男 83歳 基礎疾患(有 慢性青膿性白血球、胸腺腫大動脈瘤)		測定した	a. F5因子 測定年月日(2021年3月8日) 活性値(<3%)	c. 2021年3月8日 F10活性(85%) e. 2021年3月8日 F5活性(<3%) F5-インヒビター(有:力価 1U/mL) f. 2021年3月5日 Fibrinogen量(>2000mg/dL) h. 2021年3月5日 FDP(13μg/mL)	出血部位(1)(c.胸腺、d.腹股) 出血部位(2)(a.下肢、c.上肢) 出血の誘因(無)	薬剤(a.血液製剤(名前 新鮮凍結赤血球、赤血球濃厚液)、b.免疫抑制剤(名前 プレドニゾン)) 薬剤の使用期間(e.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、c.治療中)	
23	ある	女 78歳 基礎疾患(無)		測定した	a. F13因子 測定年月日(2021年8月16日) 活性値(3%) 抗凝薬量(59%)	a. 2021年6月16日 F13活性(3%) F13抗凝薬量(59%) c. 2021年8月13日 F10活性(97%) d. 2021年8月13日 F8活性(201%) e. 2021年8月13日 F5活性(121%) f. 2021年8月12日 Fibrinogen量(318mg/dL) g. 2021年8月13日 α2PI活性(116%) i. 2021年8月12日 D-dimer(16.7μg/mL) j. 2021年8月12日 POC(0.6μg/mL) + プラスミン・α2PI複合体 l. 2021年8月12日 VW因子活性(241%) m. 2021年8月12日 ルーパスアンチコアグラント(方法名:希釈ラッセル蛇毒試験法)(無:有:0.9単位)	出血部位(1)(a.皮下、b.筋肉内、c.頭蓋内) 出血部位(2)(a.下肢、c.上肢、e.その他) 出血の誘因(無) その他: (手術出血に対するコンバートメント検査群に対して、血腫除去術後創部出血の遅延あり)	薬剤(a.血液製剤(名前 フィブログラミンP)、b.免疫抑制剤(名前 プレドニゾン)) 薬剤の使用期間(e.その他:PSL 19日間、ファイブログラミン5日間) 効果・予後(a.その他:一旦止血効果あつたものの、他部位から出血し死亡)	当初、左手臂の出血に対しては、フィブログラミンが実行し止血されたが、13因子インヒビターが判明後のPSL投与開始後10日に、他部位から出血。19日目に創部出血をきたし永眠されました。
24	ある	男 71歳 基礎疾患(有 2型糖尿病)	測定年月日2021年6月14日 出血時間(2分00秒) 測定方法(Duke法)	測定した	a. X因子 測定年月日(2021年6月14日) 活性値(3%)	a. 2021年6月14日 F13活性(3%) F13抗凝薬量(45%) d. 2021年9月6日 F8活性(98%) e. 2021年9月6日 F5活性(4%) f. 2021年9月6日 Fibrinogen量(82mg/dL)測定方法(トロンビン時間法) g. 2021年9月6日 α2PI活性(84%) h. 2021年10月26日 FDP(14μg/mL) i. 2021年9月6日 D-dimer(10.9μg/mL) j. 2021年9月6日 POC(0.6μg/mL) + プラスミン・α2PI複合体 k. 2021年9月6日 抗PAI-1抗原量(101ng/mL) l. 2021年9月6日 VW因子活性(46%) m. 2021年9月6日 ルーパスアンチコアグラント(方法名:αRVVT 1.0)(無)	出血部位(1)(b.筋肉内) 出血部位(2)(a.下肢) 出血の誘因(無) その他(なし)	薬剤(a.血液製剤(名前 フィブログラミンP)、b.免疫抑制剤(名前 プレドニゾン、エンドキサン)) 薬剤の使用期間(e.その他:2ヶ月) 効果・予後(a.止血が得られた、d.その他:esophageal、肺炎、CMV肺炎で死亡)	免疫抑制療法に難反応性。2ヶ月の経過の後、感染症で死亡した。

25	ある	男 68歳 基礎疾患 (有: 自己免疫性肝 炎、胃癌(ESD検、 根治))	測定した	a. 8因子 測定年月日(2021 年 4月30日) 活性値 (2.9%)	a. 2021年4月30日F13活性(104%) F13抗原 量(133%) b. 2021年4月30日 F13-インヒビター(無:力価 U/mL) d. 2021年4月30日 F8活性(2.9%) F8-インヒ ビター(有:力価 2.9 BU/mL) e. 2021年4月30日F5活性(61%) f. 2021年4月30日Fibrinogen量(455mg/dL) g. 2021年4月30日 α 2PI活性(78%) h. 2021年4月30日FDP(10 μ g/mL) i. 2021年4月30日D-dimer(6.51 μ g/mL) j. 2021年4月30日PVC(2.8 μ g/mL)+プラス ミン- α 2PI複合体 k. 2021年4月30日総PAI-1抗原量 (32mg/mL) l. 2021年4月30日VWF因子抗原量 (228 μ g/mL) m. 2021年4月30日 ループスアンチコアグラ ン(方法名:DRVVT)(無:1.00単位)	出血部位(1)(a.皮下、下肢皮下出 血発症) 出血部位(2)(e.その他:鼻出血) 出血の誘因(無)	薬剤(a.免疫抑制剤(名前 プレドニン 0.5mg/kg) 薬剤の使用期間(e.6ヶ月) 効果+予後(b.因子の値が正常化した)	GU-AHA37症例	
26	ある	男 85歳 基礎疾患 (無)	測定した	a. 8因子 測定年月日(2021 年 8月10日) 活性値 (1.7%)	a. 2021年8月10日 F13活性(80%) F13抗原 量(63%) b. 2021年8月10日 F13-インヒビター(無) d. 2021年8月10日F8活性(1.7%) F8-インヒ ビター(有:力価15.0 BU/mL) e. 2021年8月10日F5活性(121%) F5-イン ヒビター(無) f. 2021年8月10日Fibrinogen量(378mg/dL) g. 2021年8月10日 α 2PI活性(87%) h. 2021年8月10日FDP(9.4 μ g/mL) i. 2021年8月10日D-dimer(11.2 μ g/mL) j. 2021年8月10日PVC(1.1 μ g/mL)+プラス ミン- α 2PI複合体 k. 2021年8月10日総PAI-1抗原量 (20mg/mL) l. 2021年8月10日VWF因子抗原量(270%) VV 因子抗原量(242% μ g/mL) m. 2021年8月10日 ループスアンチコアグラ ン(方法名:DRVVT)(無:1.00単位)	出血部位(1)(b.筋肉内(左大腿)) 出血部位(2)(a.下肢皮下出血) 出血の誘因(無)	薬剤(a.血液製剤(名前 ノボセパン、バイコロ ット)、b.免疫抑制剤(名前 PSL 0.5mg/kg) 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)	GU-AHA38症例	
27	ある	女 80歳 基礎疾患 (有: 疾患名 70- K型Mタンパク血 症)	測定した	a. 8因子 測定年月日(2021年 11月8日) 活性値(1.8%)	a. 2021年11月8日 F10活性(121.3%) F10- インヒビター(無) d. 2021年11月8日F8活性(1.8%) F8-イン ビター(有:力価25.0 BU/mL) e. 2021年11月8日F5活性(113.2%) F5-イン ヒビター(無) f. 2021年11月8日Fibrinogen量(419mg/dL) g. 2021年11月8日FDP(9.4 μ g/mL) h. 2021年11月8日D-dimer(5.4 μ g/mL) i. 2021年11月8日VWF因子抗原量(254%) m. 2021年11月8日 ループスアンチコアグラ ン(方法名:DRVVT)(無:1.10 単位)	出血部位(1)(b.筋肉内) 出血部位(2)(a.下肢) 出血の誘因(無)	薬剤(a.血液製剤(名前 バイコロット)、b.免疫抑 制剤(名前 PSL 0.5mg/kg) 薬剤の使用期間(a.1ヶ月) 効果+予後(b.因子の値が正常化した)	GU-AHA39症例	
28	ある	男 75歳 基礎疾患 (有: 疾患名 十二 指腸潰瘍 高血圧)	測定した	a. 8因子 測定年月日(2021年 7月1日) 活性値(1%)	a. 2021年7月1日 F8活性(1%) F8-インヒ ビター(有:力価 >=5.1 U/mL) f. 2021年7月8日 Fibrinogen量(385 mg/dL) g. 2021年7月8日 VWF因子活性(145%) m. 2021年7月14日ループスアンチコアグラ ン(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(無)	薬剤(a.血液製剤(名前 ファイロ、バイコロ ット)、b.免疫抑制剤(名前 PSL EDX) 薬剤の使用期間(b.3ヶ月) 経過の期間(a.3ヶ月) 効果+予後(a.止血が得られた)	バイコロット著効いたしました。	
29	ある	男 87歳 基礎疾患 (有: 疾患名 肺結 核、前立腺癌、副 腎腺腫、肝SPMN疑 い)	測定した	a. 13因子 測定年月日(2020 年11月18日) 活性値(44%) b. 5因子 測定年月日(2020年 11月24日) 活性値(55.9%)	a. 2020年11月18日 F13活性(44%) f. 2020年11月24日 F8活性(55.2%) F8-イン ヒビター(無) e. 2020年11月24日 F5活性(55.9%) f. 2020年11月18日 Fibrinogen量 (163mg/dL) 測定方法(トロンビン時間法) h. 2020年11月18日 FDP(12.2 μ g/mL) i. 2020年11月18日 D-dimer(14.7 μ g/mL) l. 2020年11月18日 VWF因子活性(200%)	出血部位(1)(b.筋肉内) 出血の誘因(無) その他 一度腎臓に出血しRCC補 血施行。その後、輸血不要となり 血腫も軽小傾向となったが、再出 血し再びRCC補血施行。	薬剤(a.血液製剤(名前 フィブロガミン)) 薬剤の使用期間(e.その他 計13日) 経過の期間(a.3ヶ月) 効果+予後(a.止血が得られた、c.治療中)	4週に1回、定期的にフィロガミン補充しており、一度狭 心の再発出血となり、止血がやや不発であったが、当初の 経過の期間(d.その他、現在外来で定期的に補 充中) 効果+予後(a.止血が得られた、c.治療中) は適宜測定しているが低値持続。	
30	ある	女 70歳 基礎疾患 (無)	測定した	a. 凝固第13因子 測定年月日 (2020年3月25日) 活性値(3 > %)抗原量(55%) b. 凝固第13因子 測定年月日 (2020年7月27日) 活性値(3 > %)抗原量(70%) c. 凝固第13因子 測定年月日 (2020年8月4日) 活性値 (6%)抗原量(30%)	a. 2020年 月 日 F13活性(左記 %) F13抗原量(左記 %) f. 2020年7月23日 Fibrinogen量(317mg/dL) 測定方法(凝固時間法) h. 2020年7月23日 FDP(2.7 μ g/mL) i. 2020年7月23日 D-dimer(0.8 μ g/mL)	出血部位(1)(b.筋肉内、c.頭蓋 内) 出血部位(2)(a.下肢、c.上肢、d.頭 部) 出血の誘因(無)	薬剤(a.血液製剤(名前 フィブロガミン)) 薬剤の使用期間(e.その他 計13日) 経過の期間(a.3ヶ月) 効果+予後(a.止血が得られた)	2020年7月23日くも膜下出血発症、意識はなく、神経学 的に回復する見込みはない状態でした。	
31	ある	女 63歳 基礎疾患 (有: 疾患名 MDS/MPN)	測定した	a. 13因子測定年月日(2021年 2月12日) 活性値(20%)	a. 2021年2月16日F13活性(24%) F13抗原 量(23%) f. 2021年2月12日Fibrinogen量(219mg/dL) 測定方法(凝固時間法) h. 2021年2月12日FDP(1.8 μ g/mL) i. 2021年2月12日D-dimer(9.2 μ g/mL)	出血部位(1)(b.筋肉内) 出血部位(2)(a.下肢) 出血の誘因(無) その他 後出血や創傷治癒遅延は 認めなかった	薬剤(a.血液製剤(名前 血小板輸血)、d.その 他:TAE) 薬剤の使用期間(e.その他 7日間)	出血時PT、APTTは正常値で血小板2万と低値だったた め、血小板は5万を目標に輸血対応を行いました。13因 子活性抗凝薬とも低下していたため、凝固抑制剤13因子 を投与しましたが、正常血液と検査血液の混合の13因子 活性は免疫後と理論値とで相違は認めず抑制因子の存 在は否定的と考えました。	
32	ある	女 65歳 基礎疾患 (無)	測定した	a.F13因子測定年月日(2021 年8月12日) 活性値(9%) b.F13因子 測定年月日(2021 年8月1日) 活性値(91%) c.F13因子 測定年月日(2021 年10月1日) 活性値(56%)	a. 2021年8月12日 F13活性(9%) f. 2021年8月20日 Fibrinogen量(713mg/dL) i. 2021年8月12日 D-dimer(0.8 μ g/mL)	出血部位(1)(c.頭蓋内) 出血の誘因(有:手術)	薬剤(a.血液製剤(名前 フィブロガミン)4.5日 間(8/18-)) 薬剤の使用期間(a.1ヶ月) 効果+予後(b.因子の値が正常化した)		
33									今回ご連絡申し上げた患者様につきましては、山梨大学医学部附属病院血液・腫瘍内科にて紹介し、同科で診断され急性期の治療を受けられました。 このような状況ですので、当科でのアンケート調査の記載は困難です。 山梨大学血液・腫瘍内科からの登録がある場合に同科にてご記載をお願いしたいと考えます。

資料E；リーフレット配布・HP掲載した関連学会

ポスター・リーフレットを掲示した学会				
2021年度				
会期	学会名	会場	ポスター発送部数	
1	2021年5月20日(木)～23日(日)	第94回日本整形外科学会学術総会	東京国際フォーラム	ポスター2枚、チラシ200枚
2	2021年6月10日(木)～13日(日)	第120回日本皮膚科学会総会	パシフィコ横浜	ポスター2枚、チラシ200枚
3	2021年10月8日(金)～10日(日)	第53回日本医療検査科学会	パシフィコ横浜	ポスター2枚、チラシ200枚
4	2021年10月23日(土)～24日(日)	第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会	国立京都国際会館	ポスター2枚、チラシ200枚
5	2021年11月21日(日)～23日(火)	第49回日本救急医学会総会・学術集会	ベルサール東京日本橋・ベルサール八重洲・コングレスクエア日本橋	ポスター2枚、チラシ200枚
リーフレットを学会のホームページに掲載した学会				
会期	学会名	会場		
1	2021年5月28日(金)～30日(日)	第43回日本血栓止血学会学術集会	宮崎	リンクの掲載済み
2	2021年9月23日(木)～25日(土)	第83回日本血液学会学術集会	仙台国際センター	リンクの掲載済み

資料 F ; 第 1 回班会議議事次第

令和3年度 第1回班会議議事次第

2021 年 6 月 6 日(日) 13:00~17:00(4時間)

(Zoom によるオンライン会議)

- 1) 代表者挨拶(資料;本日のプログラム)
- 2) 新任者挨拶、自己紹介など
- 3) 研究報告書の提出(資料;総括研究報告書、総合研究報告書、A6, A8, A10文書)
- 4) 難病新規追加、改訂の進捗状況(資料;提出メール、原発性APS)
- 5) 全体の研究方針(資料;交付申請書)
レジストリとレポジトリ
- 6) 研究分担者研究方針(資料;各研究分担者スライド)
- (休憩)
- 7) 今年度の研究体制・計画(資料;登録の手順現行、概念図)
レジストリ;難プラ登録促進、倫理指針適合は維持して登録管理化
レポジトリ;超低温冷凍庫+保冷库(鹿大、群大、県立中部病院)
- 8) 今年度の研究計画(資料;均てん化経費リスト、EP保守費見積書、手順)
- 9) 来年度への準備
代表交代、事務局移転
- 10) その他(資料;AHA初版画面)
Mindsガイドラインライブラリ

資料 G；第 2 回班会議議事次第

令和3年度 第2回班会議議事次第

2022 年 2 月 6 日(日) 13:00~17:00(4時間)

(Zoom によるオンライン会議)

- 1) 代表者挨拶
メンバー挨拶
 - 2) 研究班全体の研究報告
難病診断基準改訂の進捗状況
令和3年度成果申告書
 - 3) 研究分担者研究成果報告
(一人10分程度)

(休憩)
 - 4) 来年度からの研究計画
継続申請書
レジストリ;難プラ登録促進
レポジトリ;超低温冷凍庫整備
来年度からの研究体制(集中方式と分散方式の混合方式)
 - 5) 今年度の研究報告書提出
昨年度の報告書様式で仮作成(締め切り2月末)
今年度の報告書様式が届き次第追加修正(締め切り3月15日)
 - 6) その他
-
- 1) 代表者挨拶(資料;本日のプログラム)
 - 2) 新任者挨拶、自己紹介など

特集

指定難病に見る出血・凝固の異常—病態研究と診療

自己免疫性後天性凝固因子欠乏症 (指定難病 288)

一瀬白帝

Ichinose Akitada

山形大学 (医学部)

厚生労働省「後天性出血症診療の「均てん化」(略称)」研究班代表

Summary

筆者らは、自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の実態を調査して診療ガイドライン等を整備するための研究を実施している。自己免疫性第 XIII/13, von Willebrand, 第 VIII/8, 第 V/5, 第 X/10 因子欠乏症等が対象で、前の 4 疾患は厚生労働省指定難病として採用済み、最後の自己免疫性第 X/10 因子欠乏症も 2020 年末にノミネートした。自身の凝固因子に対する免疫寛容機構の破綻により自己抗体が出現するが、原因は不明である。各因子欠乏症は出血症状に若干の差があるが、どの部位にも出血しうるので、早期診断して的確な止血・抗体根絶療法を開始する必要がある。

Key Words

・指定難病 ・出血傾向 ・自己抗体 ・凝固因子インヒビター ・凝固因子欠乏

はじめに

筆者らは、自己免疫性後天性凝固因子欠乏症 (autoimmune acquired coagulation factor deficiency: AiCPD) の症例を確定診断して実態を解明し、その診断基準、重症度分類、診療ガイドライン等を作成、確立、改訂するために、厚生労働省 (厚労省) 難治性疾患政策研究事業 (以下、厚労科研) 「自己免疫性出血症診療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成 (以下、「均てん化」研究)」の班研究を実施している。本症は、各凝固・抗凝因子の後天性欠乏状態であり、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。研究班が対象とする自己免疫性第 XIII/13 因子欠乏症 (AiF13D)、自己免疫性 von Willebrand 因子 (VWF) 欠乏症 (AiVWF D)、自己免疫性第 VIII/8

因子欠乏症 (AiF8D)、自己免疫性第 V/5 因子欠乏症 (AiF5D)、自己免疫性第 X/10 因子欠乏症 (AiF10D) 等は、希少、原因不明、治療法未確立、困難長期療法の難病 4 要素を満たしており、前世紀から世界一の超高齢社会となっているわが国では症例数が増加している¹⁾。

前述した AiF13D, AiF8D, AiVWF D, AiF5D の 4 疾患は、それぞれ厚労省指定難病 288-1, 288-2, 288-3, 288-4 として採用済みで、残る AiF10D も 2020 年末にノミネートしたところである (表 1)。

厚労科研の「政策研究事業」の副産物として、その求められる成果の中に「病態研究」というキーワードが含まれていないことであり、本特集のタイトルにそぐわないところがある。また、本誌の主な読者は凝固学の専門家であるので、本稿では主治医からの症例相談、厚労科研での調査活動のスクリーニング検査、確定診断のための実験

1) 自己免疫性後天性凝固第 XIII/13 因子 (FXIII/13) 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 FXIII/13 欠乏症の家族歴がない。
- (3) 出血性疾患の既往歴がない。特に過去の止血負荷 (hemostatic challenge ; 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 FXIII/13 に関する以下の 3 つの項目の内 1 つ以上の異常がある (通常は活性、抗原量が 50% 以下)。

- (1) FXIII/13 活性、FXIII/13 抗原量 : 通常、両者とも低下。

ただし、一部の症例、例えば、抗 FXIII/13-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 FXIII/13 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。FXIII/13 単独の高度の低下は本疾患を疑う。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 FXIII/13 欠乏症であることが多い。

- (2) FXIII/13 比活性 (活性／抗原量) : 抗 FXIII/13-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 FXIII/13-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) FXIII/13-A サブユニット、FXIII/13-B サブユニット、FXIII/13-A₂B₂ 抗原量 : 抗 FXIII/13 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) FXIII/13 インヒビター (阻害性抗体) が存在する* (以下のどれか一つ以上)。

- 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 1 : 1 混合試験、交差混合試験 (37°C で 2 時間加温後) などの機能的検査で陽性。
- 力価測定 : 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°C で加温してから残存 FXIII/13 活性を測定する (ベセスダ法)。

- 後述する治療的 FXIII/13 製剤投与試験で、投与直後の FXIII/13 活性の回収率、比活性(活性/抗原量)の大幅な低下などにより FXIII/13 活性阻害が認められれば、FXIII/13 インヒビターの生体内での証明として良い。

(2) 抗 FXIII/13 自己抗体が存在する* (以下のどれか一つ以上)。

- 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。
- 阻害性抗体(FXIII/13 インヒビター)の場合は、抗ヒトIg抗体や抗血清による中和前後、あるいはプロテイン A-、プロテイン G-セファロースなどでの吸着処理前後で FXIII/13 インヒビター力価の大幅な減少が認められれば、抗 FXIII/13 自己抗体の間接的証明として良い。

* : 非抗体、非タンパク質が原因であるとし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) FXIII/13 欠乏症(における同種抗体)、二次性 FXIII/13 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 FVIII/8 欠乏症(後天性血友病 A)や後天性 von Willebrand(VW)症候群(AVWS)(特に自己免疫性後天性 von Willebrand factor (VWF) 欠乏症)、自己免疫性後天性第 V/5 因子(FV/5) 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。

<診断のカテゴリー>

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

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

Possible : A の全て + B 1 を満たすもの

<参考所見>

1. 一般的凝固検査

(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 FXIII/13-A 抗原量(あるいは FXIII/13 活性): 洗浄血小板を調製して測定すると正常量が検出されるので、先天性/遺伝性 FXIII/13 欠乏症の可能性を

除外するのに有用である。

- (2) FXIII/13 製剤投与試験：抗 FXIII/13 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、FXIII/13 を含有する血液製剤の FXIII/13 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、除去亢進は本疾患に特異的な所見ではない。FXIII/13 インヒビター（阻害性抗体）では、FXIII/13 活性の回収率や半減期を計算することによって、FXIII/13 活性阻害が確認される。FXIII/13 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 FXIII/13 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。

Pathological coagulation parameters in as many as 54 patients with autoimmune acquired factor XIII deficiency due to anti-factor XIII autoantibodies

Akitada Ichinose^{1,2}  | Tsukasa Osaki^{1,2,3} | Masayoshi Souri^{1,2,3}

¹Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan

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

³Department of Public Health and Hygiene, Yamagata University Graduate School of Medical Science, Yamagata, Japan

Correspondence

Akitada Ichinose, Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, 990-9585 Japan.
Email: aichinose@med.id.yamagata-u.ac.jp

Funding information

This study was supported in part by research aids from the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare (MHLW) and the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT)

Abstract

Introduction: Autoimmune factor XIII (FXIII) deficiency (AIF13D) due to anti-FXIII autoantibodies is an extremely rare, life-threatening bleeding disorder that mostly occurs in the elderly. The number of patients diagnosed with AIF13D has been increasing in Japan, probably because of the nationwide survey on AIF13D supported by the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare.

Aim: To explore the pathologic characteristics of coagulation parameters in AIF13D.

Methods: AIF13D-suspected cases were consulted, and underwent unified/integrated coagulation screening and were definitively diagnosed as AIF13D separately.

Results: AIF13D patients had lower FXIII antigen levels than non-AIF13D patients, but their values overlapped. Among a series of 22-item screening tests and their resulting parameters, the 'FXIII inhibitory potential' yielded by a 1:1 mixing test of the patient's and healthy control's plasma and its 'residual FXIII activity' in 54 AIF13D cases were most distinguishable from 139 non-AIF13D cases, followed by FXIII activity per se and FXIII-specific activity. While the cross-linked α_2 -plasmin inhibitor level reduced, the levels of D-dimer, fibrin/fibrinogen degradation products and plasmin-plasmin inhibitor complex increased, probably because the patients' haematoma nonspecifically induced secondary fibrinolysis in both AIF13D and non-AIF13D patients.

Conclusion: AIF13D appears to induce a hypocoagulopathy combined with a hyperfibrinolytic state secondary to severe FXIII deficiency caused by anti-FXIII autoantibodies, and the consequent bleeding further modifies its pathological conditions. In addition, the 1:1 mixing test of FXIII activity was confirmed to be a reliable screening method for AIF13D, especially when its derivative parameter, such as the 'FXIII inhibitory potential' or 'FXIII inhibitory potential ratio', is employed.

KEYWORDS

autoantibody, coagulation factor deficiency, coagulation factor inhibitor, factor XIII, haemorrhagic diathesis

In this article, a case of AIF13D is defined as a patient who has both anti-FXIII autoantibodies and haemorrhagic symptoms.



Received: 10 November 2021 | Revised: 25 November 2021 | Accepted: 29 November 2021

DOI: 10.1002/ajh.25426

DIAGNOSTIC IMAGING IN HEMATOLOGY



First and fatal case of autoimmune acquired factor XIII/13 deficiency after COVID-19/SARS-CoV-2 vaccination

Saori Shimoyama¹ | Yuji Kanisawa¹ | Kento Ono¹ | Masayoshi Souri^{2,3} | Akitada Ichinose^{2,3} ¹Department of Hematology, Oji General Hospital, Tomakomai, Japan²Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan³The Japanese Collaborative Research Group (JCRG) on Autoimmune Acquired Coagulation Factor Deficiencies, Yamagata, Japan

Correspondence

Akitada Ichinose, Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, 990-9585, Japan.
Email: aichinose@med.id.yamagata-u.ac.jp

Funding information

Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare, Grant/Award Number: 21PC1008

A 78-year-old woman with no personal or family history of abnormal bleeding noticed a bruise on her thigh 2 weeks after her second COVID-19 (SARS-CoV-2) mRNA vaccination (Pfizer-BioNTech; day 1; not shown). Otherwise, she had no serious adverse events following vaccination. Her skin bruise persisted. On day 38, a new skin bruise appeared on her left hand. On day 50, she visited a hospital because of pain and swelling in the left hand (Figure 1A). She had no evidence of any malignancies or autoimmune disorders and no medication intake. Her SARS-CoV-2 antigen was negative. The hematoma was removed to treat her compartment syndrome of the left hand. However, she had persistent postoperative bleeding and red blood cell units were transfused (2 units/day for 3 days). On day 55, she was transferred to our hematology department.

Her physical examination revealed ecchymosis on her hind upper arms and left knee (not shown). Computed tomography (CT) scans showed intra-articular bleeding in her left shoulder (Figure 1B) and asymptomatic central nervous system (CNS) bleeding (Figure 1C). Accordingly, the patient received 2 units of fresh frozen plasma for 4 days with no apparent effect.

Blood tests revealed normocytic anemia (red cell count $2.40 \times 10^{12}/\mu\text{L}$, reference range $3.86\text{--}4.92 \times 10^{12}/\mu\text{L}$; hemoglobin 7.8 g/dL, 11.6–14.8 g/dL; hematocrit 22.8%, 35.1%–44.4%) with normal platelet count ($159 \times 10^3/\mu\text{L}$, $158\text{--}348 \times 10^3/\mu\text{L}$), prothrombin time (10.9 s, 9.5–13.5 s), and activated partial thromboplastin time (25.9 s, 25.0–38.0 s). Fibrinogen level was 288 mg/dL (155–415 mg/dL). Factor VIII/8 (F8) activity was >201% (62%–140%), von Willebrand factor (VWF) activity 243% (50%–150%), and its antigen level was >201% (50%–150%). F8 inhibitor was negative. Hepatitis B surface antigen, Hepatitis C antibody, and HIV-1 and -2

antibodies were negative or nonreactive. No monoclonal protein was detected by initial screening.

While factor XIII/13 (F13) antigen level was slightly reduced (59%, reference range >70%), its activity was below the detection limit (<3%, 70%–140%; measured by an ammonia release assay using a Berichrom FXIII kit [Sysmex Corporation, Kobe, Japan] at a commercial laboratory service [SRL Ltd., Hachioji, Japan]). Administration of F13 concentrates (1200 units/day for 5 days) significantly improved her symptoms, and she was discharged home on day 74. In an experimental work-up conducted by the Japanese collaborative research group for autoimmune coagulation factor deficiencies (AICFD), a 5-step dilution mixing test with a healthy control plasma showed an F13 inhibitor pattern (Figure 1E) and anti-F13-A subunit autoantibodies were detected by immunochromatography and enzyme-linked immunosorbent assay (Figure 1G,H, respectively). Therefore, we made a definite diagnosis of autoimmune F13 deficiency (AIF13D), according to the ISTH/SSC criterion 2015.¹ Immediately, prednisolone (0.5 mg/kg daily) was administered orally on day 91, but she noticed a new bruise on her right hand on day 100. Since F13 activity was still low (14%), she was re-hospitalized on day 100. Screening CT did not detect any internal bleeding. Prednisolone was increased to 1 mg/kg, and intravenous (IV) immunoglobulin (IVIg, 400 mg/kg for 5 days) was administered. However, she was found lying on the floor in the early morning on day 109. She had a mild disturbance of consciousness but did not complain of headache. She had no elevated blood pressure, vomiting, paralysis, or other focal neurological deficits. She was given 1200 units of F13 concentrates and her F13 activity increased to 33%; however, she died of CNS bleeding [i.e., cerebral hemorrhage



Management of disseminated intravascular coagulation associated with aortic aneurysm and vascular malformations

Shinya Yamada¹ · Hidesaku Asakura¹Received: 29 September 2020 / Revised: 4 October 2020 / Accepted: 22 October 2020 / Published online: 11 November 2020
© Japanese Society of Hematology 2020

Abstract

Aortic aneurysms and vascular malformations are sometimes associated with disseminated intravascular coagulation (DIC). A typical blood coagulation test shows decrease in platelet count and fibrinogen, and increases in fibrin/fibrinogen degradation products (FDP) and D-dimer. The coagulation activation marker thrombin–antithrombin complex (TAT) and the fibrinolysis activation marker plasmin- α_2 plasmin inhibitor (PIC) are significantly increased. α_2 plasmin inhibitor (α_2 PI) is significantly reduced. Since no prolongation of prothrombin time (PT) is noticeable and activated partial thromboplastin time (APTT) is shortened in some cases, DIC cannot be diagnosed or ruled out by PT and APTT alone. The cornerstone of treatment for DIC is to treat the underlying disease. However, surgery is not possible in some cases. Follow-up may be appropriate in patients with abnormal results from coagulation tests and no bleeding. However, pharmacotherapy is often required in cases with bleeding. Unfractionated heparin, low molecular weight heparin, protease inhibitors, recombinant thrombomodulin, direct oral anticoagulants, and factor XIII preparations are effective. If PIC is significantly increased and α_2 PI is significantly decreased, or if the bleeding is severe, tranexamic acid is used as an antifibrinolytic therapy with anticoagulant therapy. In such cases, attention should be paid not only to TAT but also changes in PIC.

Keywords Aortic aneurysm · Vascular malformations · Disseminated intravascular coagulation · Fibrinolytic activation · Direct oral anticoagulant (DOAC)

Introduction

The normal arterial wall comprises a three-layered structure from the intravascular lumen to the intima, media, and adventitia. The aorta is an elastic-type artery in which the intima comprises vascular endothelial cells, a subendothelial layer, and an internal elastic lamina composed of elastic fibers. The media is the thickest layer of the aortic wall, comprising 40–70 layers of fenestrated elastic membrane, vascular smooth muscle, and external elastic lamina. The adventitia is composed of fibroblasts, collagen fibers, and vasa vasorum, and is continuous with the surrounding connective tissue.

An aneurysm in which an artery expands while maintaining the three-layered structure of intima, media, and adventitia is called a true aneurysm. When formed by only some of the three layers (e.g., only the adventitia or only the adventitia and media), the pathology is known as a pseudoaneurysm. Aneurysms are also classified as spindle-shaped or saccular according to the overall morphology (Fig. 1).

Thoracic aortic aneurysms are classified as ascending, arch, or descending, depending on the location of the aneurysm. Abdominal aortic aneurysms are classified as upper or lower aneurysms, according to their position compared to the bifurcation of the renal artery.

Causes of aortic aneurysm include arteriosclerosis, trauma, inflammation, infection, and congenital factors. Arteriosclerosis reportedly accounts for >90% of aortic aneurysms [1].

✉ Shinya Yamada
shacx3shinya@gmail.com

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



Points

- 希少疾患であるが、2021 年末で症例数が累計 84 名と我が国の自己免疫性凝固因子欠乏症の中では 3 番目に多い。
- 第 XIII/13 因子は、遺伝反応で生成したフィブリンを架橋結合する酵素なので、一般凝固時間検査に異常はない。
- 第 XIII/13 因子の特異的な活性測定には、アンモニア放出法やアミン取り込み法が用いられる。
- 第 XIII/13 因子インヒビターや抗第 XIII/13 因子自己抗体の検出が確定診断の要件である。
- 致死性出血性疾患なので早期診断・治療が必須で、寛解後も再発するので長期経過観察が必要である。

Key Words

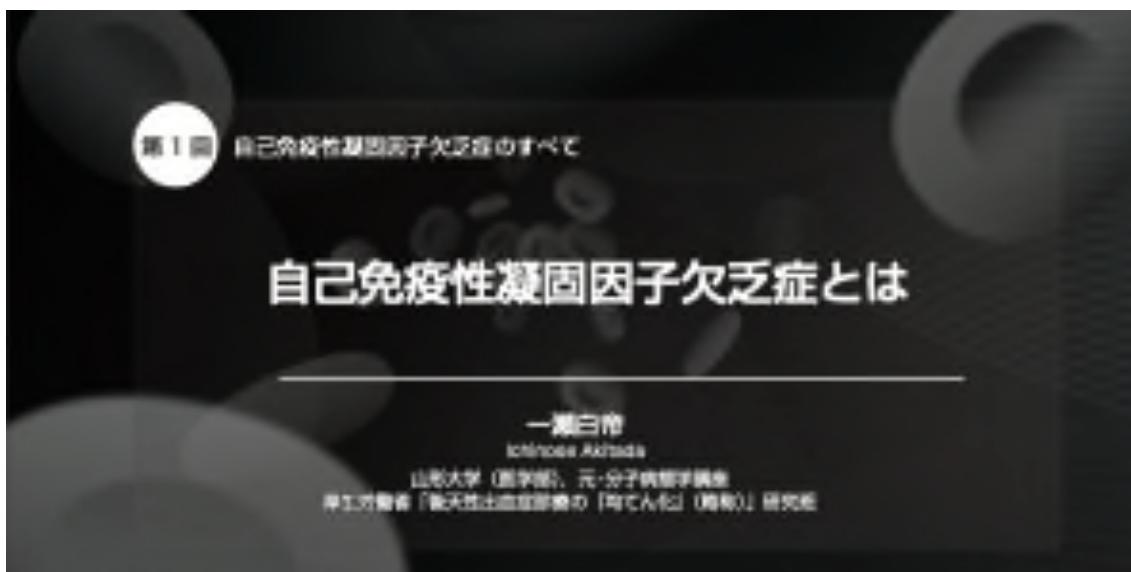
- 多因子疾患 ●中和型抗第 XIII/13 因子自己抗体 ●非中和型抗第 XIII/13 因子自己抗体
- 抗体根絶療法 ●厚生労働省指定難病 ●公的医療費助成制度

はじめに

凝固第 XIII/13 因子 (FXIII/13) は、血液凝固反応の最終段階で生じたトロンビンによって活性化され、フィブリン分子同士を架橋結合して、物理的に安定化する。また、フィブリン分解酵素であるプラスミンの阻害因子 α_2 -プラスミンインヒビター (α_2 -PI) をフィブリンに架橋結合させて、フィブリン分解 (線溶) に対する抵抗性を増強する。FXIII/13 はタンパク質架橋結合酵素 (トランスグルタミナーゼ) 酵素活性部位を持つ A サブユニット (FXIII/13-A) 二量体とそれを安定化する B サブユニット (FXIII/13-B) 二量体が結合した異種四量

体 (A₂B₂) としてそれぞれ単球・マクロファージ、巨細胞で産生・放出されて¹⁾、血中を循環している。

先天 (遺伝) 性、後天性の如何に拘らず FXIII/13 が欠損すると、フィブリン同士の架橋結合と共にフィブリン- α_2 -PI 間の架橋結合が著しく遅延あるいは著減するので、物理的安定化と線溶抵抗性の両方が減弱する結果、止血栓が容易に失われて異常出血に至る。フィブリン生成自体には影響が少ないので、一旦は止血するが、半日〜2日後に再出血することが特徴である。これを「後出血」と呼ぶ。特に、頭蓋内出血は最多の死因である。酵素活性部位を持つ FXIII/13-A の欠損症の出血傾向は高度でしばしば致命的であるが、そのキャリア



Points	<ul style="list-style-type: none"> ■ 高齢者に多い病態であるが、超高齢社会を迎えた社会では診断が増加している。 ■ 本症に合併する疾患によっては病態に性差があるものの、誰でも発症し得る。 ■ 診断だけでなく鑑別診断ができないので、迅速かつ確実な検査が必要である。 ■ 致死性出血性疾患であるので、早期診断と的確な治療が必要である。 ■ 長期予後が不明確なので、薬病プラットフォームレジストリへの登録が期待される。
Key Words	<p>◎先天性疾患 ◎中枢性凝固因子自己抗体 ◎産生性凝固因子自己抗体 ◎抗体産絶滅法 ◎薬病プラットフォームレジストリ</p>

はじめに

血凝固反応は、白血に即して10種類あまりの凝固因子が逐次的に活性化され、最終的にフィブリン線維からなる血塊を凝縮物に形成することによって止血をもたらす生体防御機構の一部である(図1)。従って、いずれかの凝固因子が欠乏すると止血が障害されるため、出血傾向を呈する。各凝固因子の欠乏は、先天性あるいは後天的な各凝固因子の産生低下、再次的な消費-喪失亢進によって生じる。また、非常に稀ではあるが、各凝固因子に対する自己抗体が産生されることによっても後天性凝固因子欠乏状態が生じる。これを自己免疫性凝固因子欠乏症(autoimmune coagulation factor deficiency)とACFDと呼び、どの凝固因子に対しても起こり得る¹⁾。

筆者らは、2009年に厚生労働省科学研究費(医学科)を獲得して抗凝剤抗 XIII/13 因子 (F13) 自己抗体

に基づく後天性血友病 XIII/13 (acquired haemophilia XIII/13 : AHD)。現在は自己免疫性 F13 欠乏症(autoimmune F13 deficiency : AFD13 と統一)の全国的実態調査を開始し、その後自己免疫性 von Willebrand factor (vWF) 欠乏症(autoimmune vWF deficiency : A/vWFD)、自己免疫性凝固因子 VIII-8 因子 (F8) 欠乏症(autoimmune F8 deficiency : AFD8)、自己免疫性凝固因子 V 因子 (F5) 欠乏症(autoimmune F5 deficiency : AFD5)、自己免疫性凝固因子 X/10 因子 (F10) 欠乏症(autoimmune F10 deficiency : AFD10) を調査対象に追加し、それらの診断基準や診療ガイドを作成・発表して、厚生労働省難病対策番号 288 に追加しながら、現在に至っている。

本連載シリーズでは、上述した凝固因子をそれぞれの専門家に解説してもらって、これらの発症メカニズムの理解と周知を促進する一助としたい。その経緯として、以下に後

Article

The Reevaluation of Thrombin Time Using a Clot Waveform Analysis

Hideo Wada ^{1,*}, Yukiko Ishikawa ², Mitsuho Ezaki ³, Takashi Nishimura ⁴, Yoshiki Yamashita ⁵, Katsuya Shiraki ⁶, Motomu Shimazaki ⁷ and Hideto Shimizu ⁸

- ¹ Department of General and Laboratory Medicine, Mie Prefectural General Medical Center, Yokkaichi 515-8585, Japan; hideo-wada@mie-pgc.jp
- ² Department of Central Laboratory, Mie Prefectural General Medical Center, Yokkaichi 515-8585, Japan; ishikawayukiko@mie-pgc.jp (Y.I.); aly403@mie-pgc.jp (M.E.)
- ³ Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Mie University Hospital, Tsu 514-8507, Japan; ezaki@doc.mie-u.ac.jp
- ⁴ Department of Hematology and Oncology, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu 514-8507, Japan; nishimura@doc.mie-u.ac.jp
- ⁵ Department of Molecular Pathobiology and Cell Adhesion Biology, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu 514-8507, Japan; yoshikiyamashita@doc.mie-u.ac.jp
- ⁶ Mie Prefectural General Medical Center, Yokkaichi 515-8585, Japan; shiraki@mie-pgc.jp
- ⁷ Correspondence: wada-hideo@doc.mie-u.ac.jp; Tel.: +81-59-563-2521

Citation: Wada, H.; Ishikawa, Y.; Ezaki, M.; Nishimura, T.; Yamashita, Y.; Shiraki, K.; Shimazaki, M.; Shimizu, H. The Reevaluation of Thrombin Time Using a Clot Waveform Analysis. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 4648. <https://doi.org/10.3390/jcm10124648>

Academic Editor: Giuseppe Galisano

Received: 29 August 2021
Accepted: 24 October 2021
Published: 11 October 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright © 2021 by the author(s). Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Object: Although thrombin burst has attracted attention as a physiological coagulation mechanism, clinical evidence from a routine assay for it is scarce. This mechanism was therefore evaluated by a clot waveform analysis (CWA) to assess the fibrinolytic time (TT). Material and Methods: The TT with a low concentration of fibrinolytic was evaluated using a CWA. We evaluated the CWA-TT of plasma deficient in various clotting factors, calibration plasma, platelet-poor plasma (PPP), and platelet-rich plasma (PRP) obtained from healthy volunteers, patients with thrombocytopenia, and patients with malignant disease. Results: Although the TT-CWA of calibration plasma was able to be evaluated with 0.01 U/mL of thrombin, that of FVII-deficient plasma could not be evaluated. The peak time of CWA-TT was significantly longer, and the peak height significantly lower, in various deficient plasma, especially in FVII-deficient plasma compared to calibration plasma. The second peak of the first derivative (1st DF-2) was detected in PRP from healthy volunteers, and was shorter and higher in PRP than in PPP. The 1st DF-2 was not detected in PPP from patients with thrombocytopenia, and the 1st DF-2 in PRP was significantly lower in patients with thrombocytopenia and significantly higher in patients with malignant disease than in healthy volunteers. Conclusion: The CWA-TT became abnormal in plasma deficient in various clotting factors, and was significantly affected by platelets, suggesting that the CWA-TT may be a useful test for hemostatic abnormalities.

Keywords: CWA; fibrinolytic time; platelet; thrombin burst

1. Introduction

It is well known that thrombin directly activates fibrinogen to generate fibrin formation [1]. Furthermore, thrombin activates many coagulation factors in the upper stream, such as clotting factor XI (FXI), FVIII, Factor X, and Factor V, resulting in thrombin generation to enhance coagulation reaction, a process known as thrombin burst [2,3]. The thrombin time (TT) is generally used to detect abnormalities of fibrinogen, such as dysfibrinogenemia [4,5], disseminated intravascular coagulation (DIC) [6], and liver dysfunction [7]. Therefore, the TT is used to measure fibrinogen concentrations [8]. In addition, it is also used to monitor anti-thrombin agents [9]. Thrombin burst has generally been evaluated by thromboelastography (TEG) [10] and the thrombin generation test (TGT) [11,12].

RESEARCH ARTICLE

Important roles of the human leukocyte antigen class I and II molecules and their associated genes in the autoimmune coagulation factor XIII deficiency via whole-exome sequencing analysis

Tsukasa Osaki^{1,2,3*}, Masayoshi Souri^{1,2,3}, Akitada Ichinose^{1,2}

1 Japanese Collaborative Research Group on Autoimmune Coagulation Factor Deficiencies (JCRG supported by the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare), Yamagata, Japan, **2** Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan, **3** Department of Public Health and Hygiene, Yamagata University Faculty of Medicine, Yamagata, Japan

* tosaki@med.id.yamagata-u.ac.jp



OPEN ACCESS

Citation: Osaki T, Souri M, Ichinose A (2021) Important roles of the human leukocyte antigen class I and II molecules and their associated genes in the autoimmune coagulation factor XIII deficiency via whole-exome sequencing analysis. PLoS ONE 16(9): e0257322. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257322>

Editor: Arijit Biswas, Institute of Experimental Hematology and Transfusion Medicine, University Clinic of Bonn, GERMANY

Received: February 4, 2021

Accepted: August 30, 2021

Published: September 10, 2021

Peer Review History: PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257322>

Copyright: © 2021 Osaki et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Abstract

Autoimmune coagulation factor XIII deficiency is a bleeding disorder caused by the formation of autoantibodies against the coagulation factor XIII (FXIII); however, the molecular mechanism underlying this process is unknown. Therefore, in the present study, we aimed to elucidate this mechanism by performing whole-exome sequencing analysis of 20 cases of autoimmune FXIII deficiency. We identified approximately 21,788–23,916 variants in each case. In addition to their ability to activate T cells, present antigens, and immune tolerance, the candidate alleles were further narrowed down according to their allelic frequencies and the magnitude of damage caused by the substitution of amino acids. After selecting 44 candidate alleles, we investigated whether they were associated with the FXIII inhibitory titers and/or the anti-FXIII autoantibodies. We found that two polymorphisms whose variant allele frequencies were significantly lower in the patients tended to decrease FXIII inhibitory titers as the number of variant alleles increased. We also found that five polymorphisms whose variant allele frequencies were significantly higher in the patients tended to increase the levels of the anti-FXIII autoantibodies as the number of variant alleles increased. All of these polymorphisms were found in the human leukocyte antigen (HLA) class I and II molecules and their associated genes. In particular, the HLA class II molecule and its associated genes were found to be involved in the presentation of foreign antigens as well as the negative regulation of the proliferation of T-cells and the release of cytokines. Polymorphisms in the HLA class II molecules and the cytotoxic T lymphocyte antigen 4 have been reported to be associated with the development of autoantibodies in acquired hemophilia A. Therefore, we hypothesized that these polymorphisms may be associated with the development of autoantibodies in autoimmune FXIII deficiency.



Plasma proteomics associated with autoimmune coagulation factor deficiencies reveals the link between inflammation and autoantibody development

Tsukasa Osaki^{1,2,3} · Masayoshi Souri^{1,2,3} · Akitada Ichinose^{1,2}Received: 1 October 2021 / Revised: 27 January 2022 / Accepted: 27 January 2022
© Japanese Society of Hematology 2022

Abstract

Autoimmune coagulation factor deficiency (AiCFD) is characterized by sudden excessive bleeding due to autoantibodies against coagulation factors. This occurs primarily in elderly patients with no family history or previous clotting issues. However, the detailed mechanisms underlying autoantibody development are not well understood. Here, we evaluated the plasma proteome in patients with AiCFD and compared it with that of 22 healthy controls and 17 patients with non-autoimmune acquired factor XIII deficiency (acF13D). We identified eighteen proteins whose plasma levels were higher in AiCFD than in either healthy controls or patients with acF13D. Most of these proteins were found to be acute-phase reactants or immunoglobulins. Patients with acF13D had lower levels of nine of these proteins and higher levels of the remaining nine compared to healthy controls. However, in all cases, these protein levels were much higher in patients with AiCFD than in those with acF13D. These results suggest that an inflammatory response independent of the acute inflammation caused by bleeding can occur, which may lead to the development of AiCFD. Therefore, we believe that severe and/or chronic inflammation, probably due to an underlying disease or aging, is the most important factor in autoantibody development.

Keywords Acquired coagulation disorders · Autoantibodies · Autoimmune diseases · Plasma proteome · Inflammation

Abbreviations

AiCFD	Autoimmune coagulation factor deficiency	MHC	Major histocompatibility complex
autoAb	Autoantibody	CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4
FVIII	Factor VIII	FXIII-A	FXIII-A subunit
AiF8D	Autoimmune FVIII deficiency	SLE	Systemic lupus erythematosus
FV	Factor V	acF13D	Acquired FXIII deficiency
AiF5D	Autoimmune FV deficiency	Ig	Immunoglobulin
FXIII	Factor XIII	FIX	Factor IX
AiF13D	Autoimmune FXIII deficiency	HB	Hemophilia B
AiF10D	Autoimmune factor X deficiency	iBAQ	Intensity-based absolute quantification
		alloAb	Alloantibody
		GO	Gene ontology
		ORM1	Alpha-1-acid glycoprotein 1
		ORM2	Alpha-1-acid glycoprotein 2
		A1BG	Alpha-1B-glycoprotein
		CP	Ceruloplasmin
		C1S	Complement C1s subcomponent
		C2	Complement C2
		C4B	Complement C4B
		C9	Complement component C9
		CFB	Complement factor B
		CFI	Complement factor I
		FGA	Fibrinogen alpha chain
		FGB	Fibrinogen beta chain

✉ Tsukasa Osaki
tosaki@med.id.yamagata-u.ac.jp

¹ Japanese Collaborative Research Group on Autoimmune Coagulation Factor Deficiencies (JCRG Supported by the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare), Yamagata, Japan

² Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan

³ Department of Public Health and Hygiene, Yamagata University Faculty of Medicine, 2-2-2 Iida-Nishi, Yamagata 990-9585, Japan

Published online: 10 February 2022

Springer

資料 R ; Minds HP 初頁

Minds ガイドラインライブラリ

このサイトの使い方 | 診療ガイドラインの評価・掲載をご希望の方へ

Mindsについて | 診療ガイドラインとは | Mindsの診療ガイドライン掲載方針 | 診療ガイドラインの活用 | 診療ガイドライン作成方法 | 患者・市民の方へ

トップページ | 患者・テーマの選択 | 診療ガイドライン一覧 | ガイドライン | 書誌情報

書誌情報


タイトル	自己免疫性出血病FXR/13診療ガイド
タイトル (カナ)	ジユメンシキセイシュツケツツビョウFXR13シンリョウガイド
発行年月日	2016/04/18
版	第1版

自己免疫性出血病FXR/13診療ガイド

書誌情報



Measurement of coagulation factor antibody levels is useful for diagnosis and determining therapeutic efficacy in hemorrhagic patients with autoantibodies to coagulation factor VIII and factor V: results from a single center in Japan

Masahiro Ieko^{1,2,3}  · Kazumasa Ohmura³ · Sumiyoshi Naito⁴ · Mika Yoshida⁵ · Makoto Saito⁶ · Kazuki Kiyohara¹ · Shinri Miyazima¹ · Takahiro Maeta¹ · Akihiro Ohtsu³ · Kenji Shimosegawa¹ · Nobuhiko Takahashi³ · Akitada Ichinose⁷

Received: 19 April 2021 / Revised: 26 August 2021 / Accepted: 26 August 2021
© Japanese Society of Hematology 2021

Abstract

Coagulation factor inhibitors (CFIs) sometimes cause fatal bleeding conditions. Determination of an inhibitor titer (INH-titer) using the Bethesda method is essential for diagnosing diseases associated with CFIs and examining the effects of immunosuppressive therapy. We reviewed 17 cases with CFIs (acquired hemophilia A, $n = 11$; FV inhibitor, $n = 6$) to examine the usefulness of determining quantities of an autoantibody to a coagulation factor (CF-IgG) by ELISA for diagnosis and therapeutic efficacy, as compared with INH-titer. One patient with an INH-titer and no evidence of CF-IgG was lupus anti-coagulant (LA)-positive, and thus the positive INH-titer may have been a false positive caused by LA. Although INH-titer alone was insufficient to correctly identify patients with CFI, determination of CF-IgG appeared to be useful. In addition, even after INH-titer disappearance, hemorrhagic conditions recurred when CF-IgG was detected. These findings suggest that the presence of a clearance antibody against the coagulation factor might reduce the activity of that coagulation factor even after disappearance of the corresponding neutralizing antibody. Although the diagnosis and therapeutic efficacy can also be determined by INH-titer disappearance and improvement of corresponding coagulation factor activity, determination of CF-IgG by ELISA can improve the accuracy of these assessments.

Keywords Acquired hemophilia A · Factor V inhibitor · Coagulation factor antibody quantity · Bethesda method · ELISA

✉ Masahiro Ieko
iekoma2020@gmail.com

¹ Department of Hematology, Iwate Prefectural Chiba Hospital, 17-10, Murakami, Kitakami, Iwate 024-8507, Japan

² Department of Clinical Laboratory, Iwate Prefectural Chiba Hospital, Kitakami, Japan

³ Department of Internal Medicine, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido, Ishikari-Tobetsu, Japan

⁴ Department of Clinical Laboratory, Health Sciences University of Hokkaido Hospital, Sapporo, Japan

⁵ Dental Clinic, Health Sciences University of Hokkaido, Ishikari-Tobetsu, Japan

⁶ Department of Internal Medicine, Aikou Hospital, Sapporo, Japan

⁷ Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan

Introduction

Acquired hemophilia A (AHA) is a rare autoimmune disease and affected patients demonstrate a clinically significant bleeding diathesis due to inhibition of factor VIII (FVIII) by circulating autoantibodies. Incidence has been gradually increasing in recent years due to wider recognition of this disease, with an annual rate of 1.48 per 1 million reported [1]. Development of AHA, which occurs most often in older patients, is associated with underlying disorders, such as autoimmune diseases, cancer, and use of certain drugs, or is seen during pregnancy or the postpartum period [2]. In some cases, an underlying disease cannot be found, though cancer and autoimmune diseases are often subsequently revealed over time [3]. Bleeding usually occurs in the skin, mucous membranes, or soft tissues, while joint bleeding is rare, in contrast to congenital hemophilia [3, 4].



Full Length Article

Retrospective examination of coagulation parameters in 33 patients with autoimmune coagulation factor deficiencies in Japan: A single-center analysis

Tsukasa Osaki^{a,b,c}, Masayoshi Souri^{a,b,c}, Yoshiyuki Ogawa^{a,d}, Hiroko Sato^c, Tetsuo Mitsui^c, Akitada Ichinose^{a,b,e,*}

^a Japanese Collaborative Research Group (JCRC) on Autoimmune Coagulation Factor Deficiency (AICFD) supported by the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW), Yamagata, Japan

^b Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan

^c Department of Public Health and Hygiene, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan

^d Department of Hematology, Gaijin University Graduate School of Medicine, Morioka, Japan

^e Department of Pediatrics, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan

ARTICLE INFO

Keywords:

Autoantibody

Autoimmune coagulation factor deficiency

Chromogenic substrate assay

Coagulation factor inhibitor

One-stage (telling) assay

Pseudo-coagulation factor deficiency

ABSTRACT

Background: The early diagnosis and prompt treatment of autoimmune coagulation factor deficiencies (AICFDs) are challenging for physicians when patients present with pseudo-deficiencies or pseudo-inhibitors of multiple coagulation factors. A reason for this is the diagnostic confusion caused by the apparent reduction in coagulation factor activity when using common one-stage coagulation factor measurement assays.

Methods: After confirming the presence of autoantibodies against each coagulation factor, we retrospectively examined the activity of factors X, VIII, and IX (FX, FVIII, and FIX, respectively) and each coagulation factor inhibitor using their chromogenic substrates among 33 patients with AICFD.

Results: Because the apparent coagulation factor deficiency was completely or partially restored in the chromogenic assay, 4, 9, and 22 patients with AICFD were suspected of having pseudo-FX, pseudo-FVIII, and pseudo-FIX deficiencies, respectively. Moreover, in the chromogenic assay, the specific activities of FX, FVIII, and FIX (determined by their antigen levels) were higher than those in the one-stage assay. The titers for FV inhibitors showed negative correlations with the ratios of FX, FVIII, and FIX activities measured via the one-stage assay and the chromogenic assay. An especially high titer of one coagulation factor inhibitor tends to either cause pseudo-deficiencies or get mistaken for being a pseudo-inhibitor of other coagulation factors.

Conclusion: Chromogenic assays appear to be superior to conventional one-stage assays when measuring coagulation factor activity in AICFD cases. Detection of anti-coagulation factor autoantibodies is recommended to avoid overlooking the presence of non-neutralizing autoantibodies.

1. Introduction

Blood coagulation is an essential biological self-defense system involving the sequential activation and amplification of approximately 10 coagulation factors at the wound site and subsequent fibrin thrombus

formation [1,2]. Severe congenital or acquired coagulation factor deficiencies may result in bleeding symptoms [3–5]. Rarely, autoantibodies may be formed against any coagulation factor, causing bleeding [6–8]; this is referred to as autoimmune coagulation factor deficiency (AICFD) [9,10]. Most cases of AICFD involve coagulation factor

Abbreviations: AICFD, autoimmune coagulation factor deficiency; JCRC, Japanese Collaborative Research Group; MHLW, Ministry of Health, Labor and Welfare; DED, Designated Intractable Disease; KST, integrated/unified coagulation screening test; LA, lupus anticoagulant; dRVVT, diluted Russell's viper venom time; CMT, cross-mixing test; BU, Bethesda unit; AU, arbitrary unit; FVIII, factor VIII; FV, factor V; FXII, factor XII; VWF, von Willebrand factor; FX, factor X; AIFSD, autoimmune FVIII deficiency; AIFSD, autoimmune FV deficiency; AIFIXD, autoimmune FIX deficiency; AIVWFD, autoimmune VWF deficiency; AIFIXD, autoimmune FX deficiency; PT, prothrombin time; aPTT, activated partial thromboplastin time.

* Corresponding author at: Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata 990-9585, Japan. E-mail address: ichinose@med.id.yamagata-u.ac.jp (A. Ichinose).

<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2022.03.006>

Received 1 December 2021; Received in revised form 22 February 2022; Accepted 7 March 2022

A Review of Autoimmune Acquired von Willebrand Factor Deficiency in Japan

Akitada Ichinose¹, MD, PhD^{1,2} Tsukasa Osaki, PhD^{1,2,3} Masayoshi Souri, PhD^{1,2,3}
Emmanuel J. Favaloro, PhD, FFSc (RCPA)^{4,5}

¹Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan

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

³Department of Public Health and Hygiene, Yamagata University Graduate School of Medical Science, Iida-Nishi, Yamagata, Japan

⁴Department of Haematology, Sydney Centres for Thrombosis and Haemostasis, Institute of Clinical Pathology and Medical Research (ICPMR), NSW Health Pathology, Westmead, New South Wales, Australia

⁵Faculty of Science and Health, Charles Sturt University, Wagga Wagga, New South Wales, Australia

Address for correspondence Akitada Ichinose, MD, PhD, Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, 990-9585, Japan (e-mail: aichinos@med.id.yamagata-u.ac.jp).

Semin Thromb Hemost 2022;00:1–16.

Abstract

von Willebrand factor (VWF) forms high-molecular-weight multimers and plays an essential role in hemostasis, and thus its deficiency leads to bleeding symptoms. Acquired von Willebrand syndrome (AVWS) is rare, but potentially underdiagnosed, and develops in various underlying disorders. AVWS caused by anti-VWF autoantibodies is a rare subcategory of AVWS that can also be referred to as autoimmune VWF deficiency (AiVWFD). We performed a search of patients with autoimmune coagulation factor deficiencies in our nationwide survey in Japan. Among these, suspected cases of AiVWFD were extremely few, with only 11 case consultations in the last 10 years. Of these, three and five were respectively positive for anti-VWF autoantibodies (anti-VWF-Ab) and VWF inhibitor (VWF-inh). We also performed an extensive literature search of other cases from Japan, and in total, 40 cases were finally identified to have AiVWFD, with mean age of 55.0 years. Most underlying disorders were lympho- or myeloproliferative diseases, followed by autoimmune diseases. The major bleeding sites were subcutaneous and mucosal, the bleeding severity was moderate, and there were no hemorrhagic deaths. Bleeding time was prolonged; factor VIII activity, VWF antigen, and VWF activity were decreased, and high-molecular-weight VWF multimers were absent or decreased. These are similar to the common abnormal laboratory findings observed among general AVWS cases. Hemostatic therapy often involved VWF concentrates and vasopressin, and antibody eradication therapy often included corticosteroids and achieved remission. Notably, of all cases, 68% had anti-VWF-Abs, and 83% of anti-VWF-Ab-positive patients were also VWF-inh positive. To accumulate precise clinical information on AiVWFD, it is necessary to verify and improve the measurement methods for both anti-VWF-Ab and anti-VWF-inh. These findings from Japan should be confirmed in other geographic localities.

Keywords

- ▶ von Willebrand factor
- ▶ deficiency
- ▶ inhibitor
- ▶ autoantibody
- ▶ neutralizing antibody
- ▶ nonneutralizing antibody
- ▶ lymphoproliferative disease

Issue Theme Celebrating 50 years of Seminars in Thrombosis and Hemostasis –Part I; Guest Editor: Emmanuel J. Favaloro PhD, FFSc (RCPA)

© 2022, Thieme. All rights reserved. Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, 18th Floor, New York, NY 10001, USA

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0042-1749088>. ISSN 0094-6176.

4) 自己免疫性後天性凝固第 V/5 因子 (FV/5) 欠乏症 (いわゆる第 V/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 FV/5 欠乏症) の家族歴がない。
- (3) 出血性疾患の既往歴がない。特に過去の止血負荷 (hemostatic challenge; 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 FV/5 関連の以下の 3 つの項目の内 1 つ以上の異常がある (通常は FV/5 活性、FV/5 抗原量が基準値の 50%以下)。

- (1) FV/5 活性 (FV/5:C) : 必ず著しく低下
- (2) FV/5 抗原量 (FV/5:Ag) : 通常は正常だが一部の症例で低下
- (3) FV/5 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 及び APTT 交差混合試験でインヒビター型である*。

症例の血漿と健常対照の血漿を 5 段階に希釈混合して、37°C で 2 時間加温してから PT 及び APTT を測定する。明らかに下に凸でなければインヒビターの存在を疑う。なお、抗リン脂質抗体症候群のループスアンチコアグラントでは、混合直後に PT 及び APTT を測定しても凝固時間の延長が認められ (即時型阻害)、一般に鑑別に有用とされている。

- (2) FV/5 インヒビター (凝固抑制物質) が存在する*。

力価測定 : 一定量の健常対照血漿に様々な段階希釈した症例の血漿を混合して、2 時間 37°C で加温してから残存 FV/5 活性を測定する (ベセスダ法)。

- (3) 抗 FV/5 自己抗体**が存在する。

非阻害性抗体は、主に結合試験 (イムノブロット法、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。FV/5 インヒビター、すなわち阻害性抗 FV/5 自己抗体も、免疫学的方法で検出され、微量に残存する抗 FV/5 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。

なお、阻害性抗体（FV/5 インヒビター）の場合は、抗ヒト Ig 抗体や抗血清による中和前後、あるいはプロテイン A-、プロテイン G -セファロースなどでの吸着処理前後で FV/5 インヒビター力価の大幅な減少が認められれば、抗 FV/5 自己抗体の間接的証明として良い。

*：当初交差混合試験で欠乏型（下に凸）であっても、その後インヒビター型に変化することもあるので、期間をおいて複数回検査することが望ましい。

**：出血症状を生じない抗 FV/5 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

パラ血友病（遺伝性 FV/5 欠乏症）、先天性 FV/5・FVIII/8 複合欠乏症、全ての二次性 FV/5 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 FXIII/13 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 + B 1 及び B 2-（3）を満たし、C を除外したもの

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

Possible：A の全て + B 1 を満たすもの

<参考所見>

1. 一般的血液凝固検査

- （1）出血時間：通常は正常
- （2）PT 及び APTT：必ず延長
- （3）血小板数：通常は正常

2. その他の検査

ループスアンチコアグラントが陽性あるいは測定不能の場合は、抗カルジオリピン（CL）抗体（IgG, IgM）や抗 CL・ β_2 GPI 複合体抗体（IgG, IgM）を測定して、FV/5 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。



総説

わが国の指定難病288-4自己免疫性後天性凝固第V/5因子欠乏症(AiF5D)症例のための診療ガイド*

一瀬白帝^{1,2} 和田英夫^{3,4} 朝倉英策^{5*}

Key Words : autoimmune coagulation factor deficiency, designated intractable disease, acquired hemorrhagic disorder, coagulation factor inhibitor, neutralizing autoantibody, non-neutralizing autoantibody, hemostatic therapy, antibody eradication therapy

1. これまでの経緯

血液凝固反応は、出血に際して10種類あまりの凝固因子が働く生体防御機構である。非管に種ではあるが、凝固因子に対する自己抗体が産生されることによって後天性凝固因子欠乏状態が生じ、出血症状を呈する。これを自己免疫性凝固因子欠乏症(autoimmune coagulation factor deficiency; AiCFD)と呼び、どの凝固因子に対しても起こりうる。

筆者らは、2009年に厚生労働省科学研究費(厚労科研)を得て抗凝固第XIII/13因子(F13)自己抗体に基づく後天性出血症XIII/13(acquired haemorrhaphilia XIII/13)¹⁾。現在は自己免疫性F13欠乏症; autoimmune F13 deficiency; AiF13Dと統一)の全国的実態調査を開始し、その後自己免疫性von Willebrand factor(VWF)欠乏症(autoimmune VWF deficiency; AiVWFD)、自己免疫性凝固第VIII/8因子(F8)欠乏症(autoimmune F8 deficiency; AiF8D)、自己免疫

性凝固第V/5因子(F5)欠乏症(autoimmune F5 deficiency; AiF5D)、自己免疫性凝固第X/10因子(F10)欠乏症(autoimmune F10 deficiency; AiF10D)を調査対象に追加し、それらの診断基準や診療ガイドを作成・提案して、厚労省指定難病告示番号288に追加しながら、現在に至っている。AiF13D, AiF8D, AiVWFD, AiF5Dはそれぞれ2016年7月, 2017年4月, 2017年4月, 2018年4月に指定難病288-1, 288-2, 288-3, 288-4となった。AiF10Dも2021年11月1日から指定難病288-5となり、公的医療費助成を申請できるようになっている。

これらの指定難病288の5疾患のうち、AiF13DとAiVWFDは本研究が診療ガイドを作成済みであり、前者はそれを元にして日本血栓止血学会が診断ガイドと診療ガイドを作成し²⁾、Mindsガイドオンラインブックにも記載されている。AiF8Dも日本血栓止血学会が診療ガイドを作成済みである³⁾。ところが、AiF5Dについては、国内外でも2番目に多いAiCFDである

* Guidance for diagnosis and management of patients with Japan's designated intractable disease 288-4 autoimmune acquired coagulation factor V/5 deficiency (AiF5D). (Accepted December 9, 2021).

¹⁾ Akitaichi ICHINOSE, M.D., Ph.D., Hiromi WADA, M.D., Ph.D. & Hiromitsu ASAKURA, M.D., Ph.D.: 厚生労働省科学研究費「均てん化(俗称)」研究班(自己免疫性凝固因子欠乏症に関する共同研究グループ)(費4904585 山形県山形市鶴田西2-2-2); Research Group of Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare Scientific Research Fund "Equalization (abbreviation)." (Japanese Collaborative Research Group on Autoimmune Coagulation Factor Deficiency), Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Yamagata 990-9585, JAPAN

²⁾ 山形大学医学部分子病態学講座, ³⁾ 三重県立総合医療センター, ⁴⁾ 三重大学医学部分子病態学講座, ⁵⁾ 金沢大学附属病院高次免疫血液治療部



Contents lists available at ScienceDirect

Thrombosis Update

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jthromb

Coagulation factor V inhibitors, a review of the case report literature

Hideo Wada^{a,b,*}, Akitada Ichinose^c, Katsuya Shiraki^{a,b}, Hideto Shimpo^d, Motomu Shimaoka^e^a Department of General and Laboratory Medicine, Mie Prefectural General Medical Center, Yokkaichi, Japan^b Associated Department with Mie Graduate School of Medicine, Mie Prefectural General Medical Center, Yokkaichi, Japan^c Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan^d Mie Prefectural General Medical Center, Yokkaichi, Japan^e Department of Molecular Pathology and Cell Adhesion Biology, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu, Japan

ARTICLE INFO

Keywords

Factor V

Inhibitor

Acquired immune FV deficiency

Supplement therapy

Immunosuppressive therapy

ABSTRACT

Background: Coagulation factor V (FV) inhibitor is a rare disease and few reviews of relevant literature on FV inhibitor have been reported.**Methods:** A PubMed search identified 1065 reports on factor V inhibitors, in which 150 patients met the criteria for inclusion in this review.**Result:** One hundred fifty cases with prolonged clotting times and FV inhibitor positivity were selected. The main underlying conditions were the postoperative state, infection, malignant neoplasm, and autoimmune disease; 18.4% showed an idiopathic onset. FV activity was $\leq 28\%$ in all FV inhibitors and major bleeding (MB) was observed in 48.7% of cases. There were no significant differences in MB or mortality among the underlying conditions. The main therapies for bleeding were fresh frozen plasma and platelet concentrate, and the main immunosuppressive therapies were prednisolone, cyclophosphamide and intravenous immunoglobulin. There were no differences in laboratory data between FV inhibitors with and without MB or between survivors and non-survivors. The mortality rate was 14.6% (23.3% in FV inhibitor with MB vs. 10.0% in FV inhibitor without MB; odds ratio 2.732) and the median survival period was 0.8 months.**Conclusion:** FV activity was $\leq 28\%$ in all patients with FV inhibitor. While half of the patients did not have MB, the risk of dying was 2-fold higher in those with MB.

1. Introduction

Coagulation factor V (FV) is primarily synthesized by the liver, and most FV is detected in plasma, with approximately 20% of the circulating FV found within platelet α -granules [1,2]. Activated FV is the plasma cofactor for the prothrombinase complex that activates prothrombin to thrombin [1,2]. FV specific inhibitor, a heteroantibody for FV most often develops after exposure to preparations of bovine thrombin containing bovine FV in patients who have undergone cardiac surgery, and an alloantibody can also develop in FV deficient patients after treatment with fresh frozen plasma [3,4]. FV autoantibodies are detected in patients in the postoperative state, those who have received blood transfusion, patients treated with antibiotics, and those with immune diseases [5,6].

An autoimmune acquired factor XIII deficiency is often associated with severe bleeding and results in a poor outcome; however, the clinical

symptoms and outcomes of patients with acquired immune FV inhibitor (AIFVD) vary greatly. Patients are often asymptomatic or have mild to severe hemorrhagic manifestations; there are also reports of thrombotic complications [5–7]. Although some AIFVD patients without severe bleeding were sometimes not treated, most patients with AIFVD were treated with supplement therapy or immunosuppressive therapy [8].

Cases of AIFVD have been reported in the USA and Canada [9–42], Europe [43–81], Japan [82–123], and other countries [124–136]. As there were few systematic reviews of AIFVD, we analyzed the reports in the relevant literature and examined the characteristics, treatments, and outcomes in patients with FV inhibitor.

1.1. Strategy of search

The inclusion criteria were as follows; the PubMed database (<http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) was searched for articles published

* Corresponding author. Department of General and Laboratory Medicine, Mie Prefectural General Medical Center, Associated Department with Mie Graduate School of Medicine, 5450-132 Ohaza Hinaga, Yokkaichi, Mie, 510-8561, Japan.
E-mail address: wadahl@rin.medic.mie-u.ac.jp (H. Wada).

<https://doi.org/10.1016/j.jth.2021.100058>

Received 2 October 2020; Received in revised form 15 June 2021; Accepted 18 June 2021

Available online 25 June 2021

2666-5727/© 2021 The Authors. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

A Review of Coagulation Abnormalities of Autoimmune Acquired Factor V Deficiency with a Focus on Japan

Akitada Ichinose, MD, PhD^{1,2} Tsukasa Osaki, PhD^{1,2,3} Masayoshi Souri, PhD^{1,2,3}

¹Department of Molecular Pathobiochemistry and Pathobiology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan

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

³Department of Public Health and Hygiene, Yamagata University Graduate School of Medical Science, Iida-Nishi, Yamagata, Japan

Address for correspondence: Akitada Ichinose, MD, PhD, Department of Molecular Pathobiochemistry and Pathobiology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata 990-0585, Japan (e-mail: aichinos@med.id.yamagata-u.ac.jp).

Semin Thromb Hemost

Abstract

Coagulation factor V (or FV for the purpose of medical safety) is an essential cofactor of coagulation factor X in the common pathway of coagulation; severe FV deficiency leads to a bleeding tendency. Although both congenital and acquired FV deficiencies are widely recognized, FV deficiency also presents as an autoimmune disorder. A nationwide survey on autoimmune coagulation factor deficiencies (AICFDs) conducted in Japan by our Japanese Collaborative Research Group identified 24 new patients with autoimmune FV deficiency (AIFVD) in the past 5 years. Furthermore, our extensive literature search confirmed that 177 AIFVD cases have been reported in previous articles published from Japan. Patients with AIFVD in Japan were predominantly men, with age similar to those with other AICFDs. AIFVD was confirmed as a relatively mild type of bleeding diathesis, associated with lower mortality rate than that for AIFVD and other AICFDs reported in previous studies. Patients with AIFVD had variable FV inhibitor titers and both neutralizing anti-FV autoantibodies and nonneutralizing counterparts. Although spontaneous resolution occurs in some patients, timely initiation of hemostatic and immunosuppressive therapies helps arrest the bleeding and eliminate anti-FV antibodies, resulting in a high cumulative recovery rate. Immunological anti-FV antibody detection is recommended to avoid missing AIFVD cases for the presence of nonneutralizing anti-FV autoantibodies. Further investigation is necessary to clarify the long-term prognosis and optimal management of AIFVD.

Keywords

- ▶ acquired coagulation factor deficiency
- ▶ autoantibody
- ▶ bleeding disorder
- ▶ factor V
- ▶ inhibitor
- ▶ nonneutralizing antibody

Coagulation factor V (or FV for the purpose of medical safety) is a cofactor of factor X (FX) in the amplification process of the clotting reaction in the coagulation cascade. Severe FV deficiency, either congenital or acquired, causes various bleeding symptoms.¹⁻³

Due to increasing incidence of autoimmune coagulation factor deficiency (AICFD) in Japan, the Japanese Collaborative Research Group (JCRG) conducted a nationwide survey on

this hemorrhagic disorder during the past decade, with support of the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare (MHLW).⁴⁻⁶ Consequently, autoimmune deficiencies of coagulation factor XIII (or FXIII), coagulation factor VIII (or FVIII), FV, and the von Willebrand factor (VWF) have been enacted by the Japanese MHLW as the Designated Intractable Diseases (DIDs) codes 288-1, 288-2, 288-4, and 288-3, respectively. Patients with such DIDs are financially

Issue Theme Editorial Compilation by:
Emmanuel J. Pavakou, PhD, FFS (REDA)
and Giuseppe Uppi, MD

© 2021, Thieme. All rights reserved.
Thieme Medical Publishers, Inc.,
333 Seventh Avenue, 18th Floor,
New York, NY 10001, USA

DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1740149>
ISSN 0094-6176

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

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状等

- (1) 最近発症した持続性又は再発性の出血症状がある。
- (2) 遺伝性 FX/10 欠乏症の家族歴がない。
- (3) 出血性疾患の既往歴がない。特に過去の止血負荷 (hemostatic challenge; 外傷、手術、抜歯、分娩 など) に伴った出血もない。
- (4) 抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与がない。

B. 検査所見

1. 凝固一般検査で PT と APTT が延長しており、特異的検査で FX 関連の以下の 3 つの項目の内 1 つ以上の異常がある (通常は FX 活性、FX 抗原量が基準値の 50%以下)。

- (1) FX/10 活性 (FX/10:C) : 必ず著しく低下
- (2) FX/10 抗原量 (FX/10:Ag) : 通常は著しく低下
- (3) FX/10 比活性 (活性/抗原量) : 通常は著しく低下
(令和 3 年現在 FX/10 抗原量の検査は保険収載されていない)

2. 確定診断用検査

(1) PT 及び APTT の 1:1 混合試験、交差混合試験でインヒビター型である*。

症例の血漿と健常対照の血漿を 5 段階に希釈混合して、37° C で 2 時間加温してから PT 及び APTT を測定する。明らかに下に凸でなければインヒビターの存在を疑う。なお、抗リン脂質抗体症候群のループスアンチコアグラントでは、混合直後に PT 及び APTT を測定しても、37° C で 2 時間加温後と同等の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) FX/10 インヒビター (凝固抑制物質) が存在する*。

力価測定 : 一定量の健常対照血漿に様々に段階希釈した症例の血漿を混合して、2 時間 37° C で加温してから残存 FX/10 活性を測定する (ベセスダ法)。

(3) 抗 FX/10 自己抗体**が存在する。

非阻害性抗体は、主に結合試験 (イムノブロット法、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、FX/10 の血中からのクリアランスを亢進して上記の交差混合試験では「欠乏型」を示し本症の原因となりうる。FX/10 インヒビター、すなわち阻害性抗 FX/10 自己抗体も、免疫学的方法で検出され、微量に残存する抗 FX/10 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

果、寛解の判定や経過観察に有用である（令和3年現在抗 FX/10 自己抗体の検査は保険収載されていない）。

*：当初 1:1 混合試験、交差混合試験で欠乏型であっても、その後インヒビターがベセスダ法で検出されることもあるので、複数の方法を用いる、又は期間をおいて複数回検査することが望ましい。

**：出血症状を生じない抗 FX/10 自己抗体保有症例も存在する可能性があるため、A-（1）と B-1 のないものは、原則として検査対象に含めない。ただし、検査上の異常のみでその時点では出血症状の無い症例でも、その後出血症状を呈することも予想されるので、綿密な経過観察が必須である。

C. 鑑別診断

遺伝性 FX/10 欠乏症、全ての二次性 FX/10 欠乏症（播種性血管内凝固症候群（DIC）、AL-アミロイドーシスなど）、（遺伝性）第 FV/5 欠乏症、自己免疫性後天性 FV/5 欠乏症、全ての二次性 FV/5 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 FXIII/13 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の全てを満たし、B 1 及び B 2 -（3）を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable 1：Aの全てを満たし、B 1 及び B 2 -（1）を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable 2：Aの全てを満たし、B 1 及び B 2 -（2）を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible：Aの全て及び B 1 を満たすもの

<参考所見>

1. 一般的血液凝固検査

- （1）出血時間：通常は正常
- （2）PT 及び APTT：必ず延長
- （3）血小板数：通常は正常

2. その他の検査

A. 症状等を認めた際に、ループスアンチコアグラントが陽性又は測定不能の場合は、抗カルジオリピン（CL）抗体（IgG,IgM）や抗 CL・ β_2 GPI 複合体抗体（IgG,IgM）の測

定及び交差混合試験で、FX/10 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。

<診断のカテゴリーの表示>

	Possible*	Probable**	Definite***
A. 症状等			
(1) 出血症状がある	○	○	○
(2) 遺伝性 FX/10 欠乏症の家族歴無し	○	○	○
(3) 出血症状の既往無し	○	○	○
(4) 抗凝固薬や抗血小板薬の過剰投与無し	○	○	○
B. 検査所見			
1. PT と APTT 延長、以下の FX/10 関連項目の異常	○	○	○
(1) FX/10 活性 (FX/10:C) : 著しく低下	(1) ~ (3) のうち一つ以上 ○	(1) ~ (3) のうち一つ以上 ○	(1) ~ (3) のうち一つ以上 ○
(2) FX/10 抗原量 (FX/10:Ag) : 著しく低下			
(3) FX/10 比活性 (活性/抗原量) : 著しく低下			
2. 確定診断用検査			
(1) PT 及び APTT 交差混合試験がインヒビター型		(1)、 (2) のうち一つ以上 ○	
(2) FX/10 インヒビター (凝固抑制物質) が存在			
(3) 抗 FX/10 自己抗体が存在			○
C. 鑑別診断			
類似疾患を除外		○	○

*; Possible: A の全て及び B 1 を満たすもの

**Probable 1 : A の全てを満たし、B 1 及び B 2 -(1) を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外したもの

**Probable 2 : A の全てを満たし、B 1 及び B 2 -(2) を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外したもの

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

Autoimmune Coagulation Factor X Deficiency as a Rare Acquired Hemorrhagic Disorder: A Literature Review

Akitada Ichinose^{1,2} Tsukasa Osaki^{1,2,3} Masayoshi Souri^{1,2,3}

¹Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan

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

³Department of Public Health and Hygiene, Yamagata University Graduate School of Medical Science, Iida-Nishi, Yamagata, Japan

Address for correspondence: Akitada Ichinose, MD, PhD, Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata 990-9585, Japan (e-mail: aichinose@med.id.yamagata-u.ac.jp).

Thromb Haemost

Abstract

Coagulation factor X (F10) amplifies the clotting reaction in the middle of the coagulation cascade, and thus F10 deficiency leads to a bleeding tendency. Isolated acquired F10 deficiency is widely recognized in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis or plasma cell dyscrasias. However, its occurrence as an autoimmune disorder is extremely rare. The Japanese Collaborative Research Group has been conducting a nationwide survey on autoimmune coagulation factor deficiencies (AICFDs) starting in the last decade; we recently identified three patients with autoimmune F10 deficiency (AIF10D). Furthermore, an extensive literature search was performed, confirming 26 AIF10D and 28 possible cases. Our study revealed that AIF10D patients were younger than patients with other AICFDs; AIF10D patients included children and were predominantly male. AIF10D was confirmed as a severe type of bleeding diathesis, although its mortality rate was not high. As AIF10D patients showed only low F10 inhibitor titers, they were considered to have nonneutralizing anti-F10 autoantibodies rather than their neutralizing counterparts. Accordingly, immunological anti-F10 antibody detection is highly recommended. Hemostatic and immunosuppressive therapies may help arrest bleeding and eliminate anti-F10 antibodies, leading to a high recovery rate. However, further investigation is necessary to understand the basic characteristics and proper management of AIF10D owing to the limited number of patients.

Keywords

- coagulation
- factor X
- bleeding disorders
- autoantibodies
- nonneutralizing

Introduction

Coagulation factor X (F10) is one of the vitamin K (vit. K)-dependent coagulation factors and functions as an essential proenzyme in the common pathway. Its deficiency, either congenital or acquired in nature, leads to variable bleeding symptoms.^{1,2}

As the number of patients with autoimmune coagulation factor deficiency (AICFD) has been increasing in Japan, the Japanese Collaborative Research Group (JCRG) has been conducting a nationwide survey on this hemorrhagic disorder starting in the last decade.^{3,4} Owing to this, autoimmune deficiencies of coagulation factors XIII (F13), VIII (F8), V (F5), and von Willebrand factor (VWF) have been approved as

received
March 1, 2021
accepted after revision
April 27, 2021

© 2021, Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG,
Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1496-8527>
ISSN 0340-6245

I. 研究班 班員名簿

			令和3年度
自己免疫性出血症診療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成			
区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	一瀬 白帝	山形大学	名誉教授
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
	惣宇利 正善	山形大学大学院医学系研究科	准教授
	和田 英夫	三重大学医学系研究科	リサーチアソシエイト
	朝倉 英策	金沢大学附属病院高密度無菌治療部	准教授
	小川 孔幸	群馬大学医学部附属病院 血液内科	講師
	家子 正裕	岩手県立中部病院 臨床検査科	科長
	酒井 道生	宗像水光会総合病院 小児科	部長
研究協力者	大村 一将	北海道医療大学歯学部 内科学	准教授
	早川 峰司	北海道大学病院 救急科	准教授
	安本 篤史	北海道大学病院 検査・輸血部	助教
	玉井 佳子	弘前大学大学院医学研究科 輸血・再生医学	教授
	伊藤 俊広	国立病院機構 仙台医療センター 血液内科	医長
	今田 恒夫	山形大学医学部 公衆衛生学・衛生学講座	教授
	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 血液内科	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	新潟大学魚沼地域医療教育センター 血液内科	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 (千葉市) 内科	診療部長
	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
	西川 真子	東京大学医学部附属病院 検査部	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	准教授
	小山 高敏	東京医科歯科大学医学部附属病院 血液内科	臨床教授
	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
	細野奈穂子	福井大学医学部附属病院 血液・腫瘍内科	講師
	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	中東遠総合医療センター 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
	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 外科	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	主任教授
	日笠 聡	兵庫医科大学 血液内科	講師
	川野 宏樹	留学中 (ロチェスター大学Wilmot Cancer Center)	博士研究員
	羽藤 高明	愛媛県赤十字血液センター	所長
	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	沖縄赤十字病院 血液内科	部長	

国立保健医療科学院長 殿

機関名 山形大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 玉手 英利

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 自己免疫性出血症診療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成
3. 研究者名 (所属部署・職名) 名誉教授

(氏名・フリガナ) 一瀬 白帝・イチノセ アキタダ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	山形大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	山形大学	<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口をチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立大学法人鹿児島大学
 所属研究機関長 職 名 学長
 氏 名 佐野 輝

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 自己免疫性出血症診療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医歯学総合研究科・教授
 (氏名・フリガナ) 橋口 照人・ハシグチ テルト

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科疫学研究等倫理委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 山形大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 玉手 英利

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 自己免疫性出血症診療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科・准教授

(氏名・フリガナ) 惣宇利 正善・ソウリ マサヨシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	山形大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	山形大学	<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 4 年 3 月 8 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人三重大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 伊藤 正明

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 自己免疫性出血症診療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学系研究科・リサーチアソシエイト

(氏名・フリガナ) 和田英夫・ワダヒデオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立大学法人三重大学 三重県総合医療センター	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和4年3月22日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人金沢大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山崎 光悦

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 自己免疫性出血症診療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成
3. 研究者名 (所属部署・職名) 附属病院・准教授
(氏名・フリガナ) 朝倉 英策・アサクラ ヒデサク

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	金沢大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和4年2月18日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人群馬大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 石崎 泰樹

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 自己免疫性出血症診療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部附属病院・講師

(氏名・フリガナ) 小川 孔幸・オガワ ヨシユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	群馬大学臨床試験審査委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 岩手県立中部病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 吉田 徹

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業2. 研究課題名 自己免疫性出血症診療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成3. 研究者名 (所属部署・職名) 科長(氏名・フリガナ) 家子 正裕 イエコ マサヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	岩手県立中部病院	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 宗像水光会総合病院

所属研究機関長 職 名 院長

氏 名 田山 慶一郎

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 自己免疫性出血症診療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成
3. 研究者名 部長
酒井 道生 サカイ ミチオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	宗像水光会総合病院	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	同上	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。