

## IV. 資料集

- 資料 A. アンケート往復ハガキ
- 資料 B. 全国アンケート調査の内訳
- 資料 C. アンケート（二次調査）用紙
- 資料 D. 報告症例のまとめ
- 資料 E. 難プラデータベースログイン画面
- 資料 F. リーフレット配布・HP 掲載した関連学会
- 資料 G. Haemophilia (Ichinose A ら) 始頁
- 資料 H. Thrombosis and Haemostasis (Ichinose A ら) 始頁
- 資料 I. Thrombosis Medicine (一瀬 白帝) 始頁
- 資料 J. 第 1 回班会議配布資料リスト
- 資料 K. 第 2 回班会議議事次第
- 資料 L. 第 3 回班会議議事次第
- 資料 M. 改訂版 AiF13D 診断基準
- 資料 N. Thrombosis Research (Wada H ら) 始頁
- 資料 O. 改訂版 AiF5D 診断基準
- 資料 P. 提出版 AiF10D 診断基準(案)

※ 次ページ以降に資料等を添付した。

## 資料 A. アンケート往復ハガキ

郵便往復はがき（往信）



日常診療中に該当する症例に遭遇された場合は、速慮なくご相談ください

〒990-9585 山形市飯田西二丁目二番二号

山形大学医学部 公衆衛生学・衛生学講座内

**「均てん化」研究班 事務局**

FAX: (023) 628-5280

E-mail: bunbyo@mws.id.yamagata-u.ac.jp

お願い：このアンケートは、他科に回さず、貴科にてご回答願います。

### 出血性後天性凝固異常症※についてのアンケート

2020/10/1

※ 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(インヒビター)、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 $\alpha_2$ プラスミンインヒビター( $\alpha_2$ PI)欠乏症、自己免疫性プラスミンゲンアクチベーターインヒビター-1(PAI-1)欠乏症など

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

**あ る ・ な い**

(いずれかに○をつけてください。)

施設名( )

診療科名( )

記入者名( )

メールアドレスあるいは連絡先  
( )

「ある」と回答された方のみ後日詳しいアンケート(二次調査)を送信いたします。

ご協力ありがとうございました。

11月2日(月)までに返送してください。

料金受取人払郵便



差出有効期間  
2020年11月  
30日まで  
(切手不要)

(受取人)

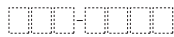
山形市飯田西二丁目二番二号

山形大学医学部

公衆衛生学・衛生学講座内

**「均てん化」研究班 事務局 行**

返送者住所



郵便往復はがき (返信)

9 9 0-9 7 9 0

血液内科、循環器内科、  
皮膚科、整形外科、救急部 の先生方

令和2年10月吉日

**出血性後天性凝固異常症のアンケートへのご協力と検体提供のお願い**

拝啓

初秋の候、先生方におかれましては益々御健勝のことと存じます。

さて、早速ですが、繰り返す後天性の重篤な出血を呈する症例が増えつつあることから、私共は厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）「自己免疫性出血症治療の『均てん化』のための実態調査と『総合的』診療指針の作成（略称：均てん化）」研究班の調査研究を実施中です。

そこで、皆様がここ約1年間（令和元年10月以降）に、「出血性後天性凝固異常症」疑いの症例を診療されたご経験についてお尋ねします。主に第V/5因子、第X/10因子、第XIII/13因子、第VIII/8因子、von Willebrand因子、 $\alpha_2$ プラスミンインヒビター、プラスミノゲンアクチベーターインヒビター1などの後天性欠乏症を対象とします。

返信用ハガキのご回答を令和2年11月2日（月）までに、ご返送ください。

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

[平成27年7月1日施行の指定難病（新規・更新）URL

<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000079293.html>

告示番号288：自己免疫性後天性凝固因子欠乏症]

厚生労働科学研究費補助金「均てん化」研究班代表 一瀬 白帝 拝

資料B. 全国アンケート調査の内訳

令和2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	R2.9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	98	97	30	30.9	2	2	28	1
	整形外科	98	96	32	33.3	0	0	32	2
	救急部	41	41	11	26.8	1	1	10	0
	皮膚科	81	79	36	45.6	0	0	35	2
国立病院	循環器内科	78	78	19	24.4	0	0	19	0
	整形外科	68	67	30	44.8	1	1	29	1
	救急部	22	22	4	18.2	0	0	4	0
	皮膚科	57	57	24	42.1	0	0	24	0
大学病院	循環器内科	122	121	22	18.2	0	0	22	1
	整形外科	122	122	47	38.5	0	0	47	0
	救急部	114	114	26	22.8	0	0	26	0
	皮膚科	118	118	52	44.1	0	0	52	0
赤十字病院	循環器内科	82	81	17	21.0	0	0	17	1
	整形外科	77	76	29	38.2	0	0	29	1
	救急部	28	27	4	14.8	0	0	4	1
	皮膚科	67	65	29	44.6	1	1	28	2
個人	537	528	122	23.1	11	11	111	9	
主治医	103	99	31	31.3	8	8	23	4	
研究班	42	42	21	50.0	6	6	15	0	
その他(相談のみ)	56	53	23	43.4	17	17	6	3	
合計	2,011	1,983	609	30.7	47	47	561	28	

※症例数

循環器内科	380	377	88	23.3	2	2	86	3
整形外科	365	361	138	38.2	1	1	137	4
救急部	205	204	45	22.1	1	1	44	1
皮膚科	323	319	141	44.2	1	1	139	4
個人	537	528	122	23.1	11	11	111	9
主治医	103	99	31	31.3	8	8	23	4
有所見報告者(重複を除く)	42	42	21	50.0	6	6	15	0
その他(相談のみ)	56	53	23	43.4	17	17	6	3
合計	2,011	1,983	609	30.7	47	47	561	28

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、他科に回さず、貴科にてご回答願います。

出血性後天性凝固異常症<sup>※</sup>についてのアンケート

2020/11/2

※ 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(インヒビター)、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 $\alpha_2$ プラスミンインヒビター( $\alpha_2$ PI)欠乏症、自己免疫性プラスミノーゲンアクチバターインヒビター-1(PAI-1)欠乏症など

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

① ここ1年間に、貴科で、血小板数が正常(基準)範囲あるいは正常(基準)範囲に近いものにも拘らず「原因不明の」出血症状を呈する症例(死亡例も含む)を診療されたことがありますか?  
 ある ・  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)、 $\alpha_2$ PI、PAI-1、VW因子などの活性、抗原量を測定されましたか?  
 測定した ・  測定しなかった (いずれかに○をつけてください。あるいは  長四角 で囲んでください)  
 ④で各因子の活性/抗原量を「測定した」と回答された方のみ、⑤～⑨へお進みください。  
 (空欄があっても結構です。複数の症例を経験された方は、本用紙をコピーしてご記入ください。)

⑤ ④の中で重大な異常のあった因子の活性値/抗原量をご記入ください。(括弧内に因子名を明記してください。)  
 a. ( ) 因子 測定年月日 (2000年 月 日) 活性値 ( %) 抗原量 ( %)  
 b. ( ) 因子 測定年月日 (2000年 月 日) 活性値 ( %) 抗原量 ( %)  
 c. ( ) 因子 測定年月日 (2000年 月 日) 活性値 ( %) 抗原量 ( %)

⑥ もし、以下の項目を測定されていたらご記入ください。  
 測定年月日  
 a. 2000年 月 日 F13 活性 ( %) F13 抗原量 ( %)  
 b. 2000年 月 日 F13-B 抗原量 ( %) F13 インヒビター ( 無・有 ; 力価 U/mL)  
 c. 2000年 月 日 F10 活性 ( %) F10 インヒビター ( 無・有 ; 力価 U/mL)  
 d. 2000年 月 日 F8 活性 ( %) F8 インヒビター ( 無・有 ; 力価 U/mL)  
 e. 2000年 月 日 F5 活性 ( %) F5 インヒビター ( 無・有 ; 力価 U/mL)  
 f. 2000年 月 日 Fibrinogen 量 ( mg/dL) 測定方法 ( )  
 g. 2000年 月 日  $\alpha_2$ PI 活性 ( %)  $\alpha_2$ PI 抗原量 ( % ;  $\mu$ g/mL)  
 h. 2000年 月 日 FDP (  $\mu$ g/mL)  
 i. 2000年 月 日 D-dimer (  $\mu$ g/mL)  
 j. 2000年 月 日 PIC\* (  $\mu$ g/mL) \*プラスミン・ $\alpha_2$ PI 複合体  
 k. 2000年 月 日 総 PAI-1 抗原量 ( ng/mL)  
 l. 2000年 月 日 VW 因子活性 ( %) VW 因子抗原量 ( % ;  $\mu$ g/mL)  
 m. 2000年 月 日 ループスアンチコアグラント (方法名 : ) ( 無・有 ; 単位)

⑦ その症例の出血症状について、該当するものに○をつけてください(あるいは  長四角 で囲む)。  
 出血部位(1) ( a.皮下、 b.筋肉内、 c.胸腔、 d.腹腔、 e.頭蓋内、 f.その他 ; )  
 出血部位(2) ( a.下肢、 b.体幹、 c.上肢、 d.頭部、 e.その他 ; )  
 出血の誘因 ( 無・有 ; a.外傷 ; b.手術 ; c.薬剤 ; d.妊娠/分娩 ; e.その他 ; )  
 その他：後出血、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、異常肉芽等)など ( )

⑧ その症例の出血に対する治療について、該当するものに○をつけてください(あるいは  長四角 で囲む)。  
 薬剤 [ a.血液製剤(名前)、 b.免疫抑制薬(名前)、 c.抗線溶薬(名前)、 d.その他 ; ]  
 薬剤の使用期間 ( a.1ヶ月、 b.3ヶ月、 c.6ヶ月、 d.1年間、 e.その他 ; )  
 処置 ( a.血漿交換、 b.その他 ; )  
 処置の期間 ( a.3ヶ月、 b.6ヶ月、 c.1年間、 d.その他 ; )  
 効果・予後 ( a.止血が得られた、 b.因子の値が正常化した、 c.治療中、 d.その他 ; )

⑨ その症例の治療上、問題になった事柄がありましたら、自由にご記入ください。  
 ○○○○○○○○○○○○○○○○○○○

ご協力ありがとうございました。 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業) 自己免疫性出血症治療の「均てん化」班 代表 一瀬 白帝  
 12月2日(水)までに返信してください。

資料D. 報告症例のまとめ

2020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性別の ありなし	②性別、年齢、基礎 疾患	③年 月 日 出 血開始・測定方法	④F13、WF、 PL、PAI-1の 測定結果	⑤④の中の重要な異常 あった因子の活性値/抗原量	⑥その他測定	⑦出血症状	⑧治療	⑨その他
1	ある	男、60歳、基礎疾患(有:糖尿病)	測定した	測定した	a. F13因子 2020年9月25日 活性値(10%) b. F8因子 2020年9月25日 活性値(未測定) c. F5因子 2020年9月25日 活性値(72.1%)	d. 2020年9月25日 F8活性(%) e. 2020年9月25日 F13活性(%) f. 2020年9月24日 Fibrinogen量(408mg/dL) g. 2020年9月24日 FDP (4.2 μg/mL) h. 2020年9月24日 D-dimer (1.6μg/mL) i. 2020年9月25日 VWF因子活性(200以上%) j. 2020年9月25日 VWF因子抗原量(386.2 μg/mL) k. 2020年9月25日 ルーブスアッセイ抗原量(方法名: ) (有:122単位)	出血部位①( ) ⑥筋肉内 )、 出血部位②( a.下肢、 e.その他、 出血の原因(有:a外傷)	薬剤( a.血液製剤名前/ボセゾン )、b.免疫抑制剤名前/プレドニソン、c.その他(治療) 効果:予後( c.治療中)	
2	ある	男、71才(基礎疾患:心筋梗塞、骨粗鬆症)	測定した	測定した	a. 第Ⅷ因子 2019年12月27日 活性値(10%) b. 第Ⅸ因子 2019年12月27日 活性値49%	d. 2020年10月7日 F8活性(1.0%) F9活性(11.1%) e. 2020年10月7日 F10活性(7.0%) f. 2020年10月7日 Fibrinogen量(688mg/dL) 測定方法(血液検査) g. 2020年10月7日 VWF因子活性(100%) h. 2020年10月7日 VWF因子抗原量(120.1919年12月27日 VWF因子活性(188%))	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、 出血の原因(有: a.薬剤、クロビド プレット)	薬剤( a.血液製剤名前/バイアスピリン、b.免疫抑制剤名前/プレドニソン、c.その他 ) 薬剤の使用期間( a.3ヶ月 ) 効果:予後( a.止血が得られた、b.因子の量が正常化した)	本症例は心筋梗塞後、バイアスピリンにもオメダリンにもアレルギー反応を呈し、その後、クロビドプレットによる薬剤性の後天性血友病Aを疑念し、⑧の効果を、予後については2020/11/9現在、ワーファリン 0.5mg、PSI 5mgで後天性血友病の症状は落ち着いてい
3	ある	男、71才(基礎疾患:CKD 維持透析中)	測定した	測定した	a. 5因子 2019年9月26日 活性値(0%) b. Ⅸ因子 2019年3月26日 抗原量(5%) c. Ⅸ因子 2020年4月4日 活性値11%/8%	a. 2020年4月10日 F8活性(0%) F9活性(0%) b. Ⅸ因子 2019年3月26日 抗原量(5%) c. Ⅸ因子 2020年4月4日 活性値11%/8%	出血部位①( )、f.その他(血尿) 出血部位②( d.頭部、 e.その他、 急性尿毒症下血腫) 出血の原因(無)	薬剤( a.血液製剤名前/ボセゾン、b.免疫抑制剤名前/プレドニソン ) 薬剤の使用期間( e.その他、2週間)	CKDで維持透析、肺動脈血酸素の低下ありワルファリン内服、前夜から経介不明であるがバイアスピリンも内服していた。コアピビタールを用いたVHD継続するも出血増加あり 死亡
4	ある	男、86才(基礎疾患:無)	測定した	測定した	a. VII因子 2019年9月26日 活性値(0%) b. IX因子 2019年3月26日 抗原量(5%) c. Ⅸ因子 2020年4月4日 活性値11%/8%	d. 2019年9月26日 F8活性(0%) F9活性(0%) e. Ⅸ因子 2019年3月26日 抗原量(5%) f. Ⅸ因子 2020年4月4日 活性値11%/8%	出血部位①( )、f.その他(血尿) 出血部位②( ) 出血の原因(無)	薬剤( a.血液製剤名前/ボセゾン、b.免疫抑制剤名前/プレドニソン ) 薬剤の使用期間( e.その他、継続中)	これまで既往なし、血尿で輸送、ノボセゾンでも有効な止血得られず、プレドニソン開始後も改善なく(rituximab投与、血尿改善した)がAPTT延長持続しておりプレドニソン継続
5	ある	男、88才(基礎疾患:無)	測定した	測定した	a. 5因子 2020年7月22日 活性値(1%) b. VWF因子 2019年7月16日 活性値(7%)	d. 2020年7月22日 F8活性(72%) e. 2020年7月22日 F9活性(72%) f. 2020年7月22日 F10活性(1%) F13活性(1%) g. 2020年7月22日 Fibrinogen量(422mg/dL) h. 2020年7月22日 FDP (9μg/mL) i. 2020年7月22日 D-dimer (0.4μg/mL) j. 2020年7月22日 PICO(0.4μg/mL) k. 2020年7月22日 総PAI-1抗原量(27ng/mL) l. 2020年7月22日 VWF因子抗原量(2020年7月22日 VWF因子抗原量) m. 2020年7月22日 ルーブスアッセイ抗原量(方法名: ) (有: 0.88 単位)	出血部位①( )、f.その他(血尿) 出血部位②( ) 出血の原因(無)	薬剤( b.免疫抑制剤名前/プレドニソン ) 薬剤の使用期間( d.1年間、 e.その他、継続中)	
6	ある	女、67才(基礎疾患:本態性血小版血症)	測定した	測定した	a. VWF因子 2019年7月16日 活性値(7%)	a. 2020年2月4日 F8活性(72%) F9抗原量(182%) b. 2020年2月4日 F8活性(72%) F9抗原量(182%) c. 2020年2月4日 F10活性(79%) d. 2020年2月4日 Fibrinogen量(218mg/dL) e. 2020年2月4日 FDP (9μg/mL) f. 2020年2月4日 D-dimer (0.4μg/mL) g. 2020年2月4日 PICO(0.4μg/mL) h. 2020年2月4日 総PAI-1抗原量(27ng/mL) i. 2020年2月4日 VWF因子抗原量(2020年2月4日 VWF因子抗原量) j. 2020年2月4日 ルーブスアッセイ抗原量(方法名: ) (有: 0.88 単位)	出血部位①( )、f.その他(歯肉瘻?)		
7	ある	男、88才(基礎疾患:大動脈弁症)	測定した	測定した	a. 8因子 20 年4月17日 活性値(>1%)	a. 20 年4月17日 F8活性(3%) b. 20 年4月17日 F9活性(<1.0%) F9抗原量(11.5U/mL) c. 20 年4月28日 F8活性(103%) d. 20 年4月28日 F9活性(228 mg/dL) e. 20 年4月28日 FDP (6.1μg/mL) f. 20 年4月28日 D-dimer(2.6μg/mL) g. 20 年4月17日 PICO(0.4μg/mL) h. 20 年4月17日 VWF因子抗原量(200μg/mL) i. 20 年4月17日 ルーブスアッセイ抗原量(方法名: ) (有: 1.5 単位)	出血部位①( )、⑥筋肉内 )、 出血部位②( )、f.その他(消化管胃十二指腸) 出血の原因(無)	薬剤( a.血液製剤名前/バイアスピリン、b.免疫抑制剤名前/プレドニソン ) 効果:予後( a.止血が得られた)	基礎疾患のない後天性血友病(FVIII/FIX欠乏) ステロイドの反応性良好

8	ある	女 58才(基礎疾患無)		測定した	測定した	<p>a. 第8因子 2020年9月4日 活性値(1.0%)</p> <p>b. 第9因子 2020年9月4日 活性値(1.45%)</p> <p>c. 第10因子 2020年9月4日 活性値(1.3%)</p> <p>d. F8因子 2020年9月4日 F8抗原量(18.3ng/mL)</p> <p>e. F9因子 2020年9月4日 F9抗原量(33.0μg/mL)</p> <p>f. F10因子 2020年9月4日 F10抗原量(150%)</p> <p>g. F11因子 2020年9月4日 F11抗原量(42.2%)</p> <p>h. F12因子 2020年9月4日 F12抗原量(18.6μg/mL)</p> <p>i. F13因子 2020年9月4日 F13抗原量(2.3ng/mL)</p> <p>j. F14因子 2020年9月4日 F14抗原量(1.7μg/mL)</p> <p>k. F15因子 2020年9月4日 F15抗原量(0.9μg/mL)</p> <p>l. F16因子 2020年9月4日 F16抗原量(1.0μg/mL)</p> <p>m. F17因子 2020年9月4日 F17抗原量(1.0μg/mL)</p> <p>n. F18因子 2020年9月4日 F18抗原量(0.8μg/mL)</p> <p>o. F19因子 2020年9月4日 F19抗原量(0.8μg/mL)</p> <p>p. F20因子 2020年9月4日 F20抗原量(0.8μg/mL)</p> <p>q. F21因子 2020年9月4日 F21抗原量(0.8μg/mL)</p> <p>r. F22因子 2020年9月4日 F22抗原量(0.8μg/mL)</p> <p>s. F23因子 2020年9月4日 F23抗原量(0.8μg/mL)</p> <p>t. F24因子 2020年9月4日 F24抗原量(0.8μg/mL)</p> <p>u. F25因子 2020年9月4日 F25抗原量(0.8μg/mL)</p> <p>v. F26因子 2020年9月4日 F26抗原量(0.8μg/mL)</p> <p>w. F27因子 2020年9月4日 F27抗原量(0.8μg/mL)</p> <p>x. F28因子 2020年9月4日 F28抗原量(0.8μg/mL)</p> <p>y. F29因子 2020年9月4日 F29抗原量(0.8μg/mL)</p> <p>z. F30因子 2020年9月4日 F30抗原量(0.8μg/mL)</p>	出血部位① (a.皮下、b.筋肉、f.その他、出血部位内) 出血部位② (a.下肢、b.体幹、e.上肢) 出血部位③ (a.下肢、b.体幹、e.上肢) 出血の誘因(無)	薬剤(a.血液製剤(名前)ノボセプトン、b.免疫抑制剤(名前)プレドニゾン) 薬剤の使用期間(その他、ノボセプトン3日、プレドニゾン2ヶ月) 効果・予後(a.止血が得られた、c.治療(プレドニゾン継続))	
9	ある	男 年齢85才 基礎疾患(有:糖尿病、認知症)		測定した	測定した	<p>a. VII因子 2020年7月8日 活性値(3%)</p> <p>b. VIII因子 測定年月日(2020年8月6日) 活性値(&lt;1.0%)</p> <p>c. IX因子 測定年月日(2020年8月6日) 活性値(&lt;1.0%)</p> <p>d. X因子 測定年月日(2020年8月6日) 活性値(32.2%)</p> <p>e. XI因子 測定年月日(2020年8月6日) 活性値(44.8ng/dL)</p> <p>f. XII因子 測定年月日(2020年8月6日) 活性値(5.9ng/mL)</p> <p>g. XIII因子 測定年月日(2020年8月6日) 活性値(1.7μg/mL)</p> <p>h. XIV因子 測定年月日(2020年8月6日) 活性値(0.8μg/mL)</p> <p>i. XV因子 測定年月日(2020年8月6日) 活性値(0.8μg/mL)</p> <p>j. XVI因子 測定年月日(2020年8月6日) 活性値(0.8μg/mL)</p> <p>k. XVII因子 測定年月日(2020年8月6日) 活性値(0.8μg/mL)</p> <p>l. XVIII因子 測定年月日(2020年8月6日) 活性値(0.8μg/mL)</p> <p>m. XIX因子 測定年月日(2020年8月6日) 活性値(0.8μg/mL)</p> <p>n. XX因子 測定年月日(2020年8月6日) 活性値(0.8μg/mL)</p> <p>o. XXI因子 測定年月日(2020年8月6日) 活性値(0.8μg/mL)</p> <p>p. XXII因子 測定年月日(2020年8月6日) 活性値(0.8μg/mL)</p> <p>q. XXIII因子 測定年月日(2020年8月6日) 活性値(0.8μg/mL)</p> <p>r. XXIV因子 測定年月日(2020年8月6日) 活性値(0.8μg/mL)</p> <p>s. XXV因子 測定年月日(2020年8月6日) 活性値(0.8μg/mL)</p> <p>t. XXVI因子 測定年月日(2020年8月6日) 活性値(0.8μg/mL)</p> <p>u. XXVII因子 測定年月日(2020年8月6日) 活性値(0.8μg/mL)</p> <p>v. XXVIII因子 測定年月日(2020年8月6日) 活性値(0.8μg/mL)</p> <p>w. XXIX因子 測定年月日(2020年8月6日) 活性値(0.8μg/mL)</p> <p>x. XXX因子 測定年月日(2020年8月6日) 活性値(0.8μg/mL)</p>	出血部位① (a.皮下、f.その他、出血部位内) 出血部位② (a.下肢、b.体幹、e.上肢) 出血部位③ (a.下肢、b.体幹、e.上肢) 出血の誘因(有:a外傷)	薬剤(a.血液製剤(名前)ノボセプトン、b.免疫抑制剤(名前)プレドニゾン) 薬剤の使用期間(a.1ヶ月) 効果・予後(a.止血が得られた、d.その他、認知症高頻度で入院となった)	入院前に前医(岸和田徳洲会病院 口分田先生)で嚥食診断あり/ノボセプトン投与後経過 当該での因子活性やインビテターは、薬剤前からの測定です
10	ある	女 年齢85才 基礎疾患(無)		測定した	測定した	<p>a. VIII因子 2020年7月8日 活性値(1.0%)</p> <p>b. IX因子 2020年7月8日 活性値(0.8%)</p> <p>c. X因子 2020年7月8日 活性値(0.8%)</p> <p>d. XI因子 2020年7月8日 活性値(0.8%)</p> <p>e. XII因子 2020年7月8日 活性値(0.8%)</p> <p>f. XIII因子 2020年7月8日 活性値(0.8%)</p> <p>g. XIV因子 2020年7月8日 活性値(0.8%)</p> <p>h. XV因子 2020年7月8日 活性値(0.8%)</p> <p>i. XVI因子 2020年7月8日 活性値(0.8%)</p> <p>j. XVII因子 2020年7月8日 活性値(0.8%)</p> <p>k. XVIII因子 2020年7月8日 活性値(0.8%)</p> <p>l. XIX因子 2020年7月8日 活性値(0.8%)</p> <p>m. XX因子 2020年7月8日 活性値(0.8%)</p> <p>n. XXI因子 2020年7月8日 活性値(0.8%)</p> <p>o. XXII因子 2020年7月8日 活性値(0.8%)</p> <p>p. XXIII因子 2020年7月8日 活性値(0.8%)</p> <p>q. XXIV因子 2020年7月8日 活性値(0.8%)</p> <p>r. XXV因子 2020年7月8日 活性値(0.8%)</p> <p>s. XXVI因子 2020年7月8日 活性値(0.8%)</p> <p>t. XXVII因子 2020年7月8日 活性値(0.8%)</p> <p>u. XXVIII因子 2020年7月8日 活性値(0.8%)</p> <p>v. XXIX因子 2020年7月8日 活性値(0.8%)</p> <p>w. XXX因子 2020年7月8日 活性値(0.8%)</p>	出血部位① (a.皮下、b.筋肉内) 出血部位② (a.下肢、b.体幹、e.上肢) 出血部位③ (a.下肢、b.体幹、e.上肢) 出血の誘因(有:a外傷)	薬剤(a.血液製剤(名前)ノボセプトン、b.免疫抑制剤(名前)プレドニゾン) 薬剤の使用期間(a.1ヶ月) 効果・予後(a.止血が得られた、b.因子の値が正常化した)	入院前に前医(岸和田徳洲会病院 岸和田先生)で嚥食診断あり/ノボセプトン投与後経過 当該での因子活性やインビテターは、薬剤前からの測定です
11	ある	男 75才(基礎疾患:糖尿病、慢性腎臓病、気管支喘息)		測定せず	測定せず	<p>a. VIII因子 2020年7月8日 活性値(0.8%)</p> <p>b. IX因子 2020年7月8日 活性値(0.8%)</p> <p>c. X因子 2020年7月8日 活性値(0.8%)</p> <p>d. XI因子 2020年7月8日 活性値(0.8%)</p> <p>e. XII因子 2020年7月8日 活性値(0.8%)</p> <p>f. XIII因子 2020年7月8日 活性値(0.8%)</p> <p>g. XIV因子 2020年7月8日 活性値(0.8%)</p> <p>h. XV因子 2020年7月8日 活性値(0.8%)</p> <p>i. XVI因子 2020年7月8日 活性値(0.8%)</p> <p>j. XVII因子 2020年7月8日 活性値(0.8%)</p> <p>k. XVIII因子 2020年7月8日 活性値(0.8%)</p> <p>l. XIX因子 2020年7月8日 活性値(0.8%)</p> <p>m. XX因子 2020年7月8日 活性値(0.8%)</p> <p>n. XXI因子 2020年7月8日 活性値(0.8%)</p> <p>o. XXII因子 2020年7月8日 活性値(0.8%)</p> <p>p. XXIII因子 2020年7月8日 活性値(0.8%)</p> <p>q. XXIV因子 2020年7月8日 活性値(0.8%)</p> <p>r. XXV因子 2020年7月8日 活性値(0.8%)</p> <p>s. XXVI因子 2020年7月8日 活性値(0.8%)</p> <p>t. XXVII因子 2020年7月8日 活性値(0.8%)</p> <p>u. XXVIII因子 2020年7月8日 活性値(0.8%)</p> <p>v. XXIX因子 2020年7月8日 活性値(0.8%)</p> <p>w. XXX因子 2020年7月8日 活性値(0.8%)</p>	出血部位① (a.皮下) 出血部位② (a.下肢) 出血部位③ (a.下肢) 出血の誘因(無)	薬剤(a.血液製剤(名前)ノボセプトン、b.免疫抑制剤(名前)プレドニゾン) 薬剤の使用期間(a.1ヶ月) 効果・予後(a.止血が得られた、b.因子の値が正常化した)	入院前に前医(岸和田徳洲会病院 岸和田先生)で嚥食診断あり/ノボセプトン投与後経過 当該での因子活性やインビテターは、薬剤前からの測定です
12	ある	女 93才(基礎疾患:大動脈狭窄)		測定した	測定した	<p>a. VIII因子 測定年月日(2019年11月11日) 活性値(31%)</p> <p>b. IX因子 測定年月日(2019年11月11日) 活性値(56%)</p> <p>c. X因子 測定年月日(2019年11月11日) 活性値(53%)</p> <p>d. XI因子 測定年月日(2019年11月11日) 活性値(3以下%)</p> <p>e. XII因子 測定年月日(2019年11月11日) 活性値(96.9μg/mL)</p> <p>f. XIII因子 測定年月日(2019年11月11日) 活性値(8.4%)</p> <p>g. XIV因子 測定年月日(2019年11月11日) 活性値(92.7μg/mL)</p> <p>h. XV因子 測定年月日(2019年11月11日) 活性値(28.4μg/mL)</p> <p>i. XVI因子 測定年月日(2019年11月11日) 活性値(88.7μg/mL)</p> <p>j. XVII因子 測定年月日(2019年11月11日) 活性値(15%)</p> <p>k. XVIII因子 測定年月日(2019年11月11日) 活性値(20%)</p> <p>l. XIX因子 測定年月日(2019年11月11日) 活性値(1.06%)</p>	出血部位① (a.皮下、b.筋肉内) 出血部位② (a.下肢) 出血部位③ (a.下肢) 出血の誘因(無)	薬剤(a.血液製剤(名前)ノボセプトン、b.免疫抑制剤(名前)プレドニゾン、c.抗凝薬(名前)ワーファリン、d.その他、エリトス、ワーファリン) 薬剤の使用期間(d.1年間) 効果・予後(a.止血が得られた、b.因子の値が正常化した)	入院前に前医(岸和田徳洲会病院 岸和田先生)で嚥食診断あり/ノボセプトン投与後経過 当該での因子活性やインビテターは、薬剤前からの測定です
13	ある	女 38才(基礎疾患:MALTリンパ腫)		測定した	測定した	<p>a. VII因子 測定年月日(2019年12月2日) 活性値(7%)</p> <p>b. VIII因子 測定年月日(2019年12月2日) 活性値(24%)</p> <p>c. IX因子 測定年月日(2019年12月2日) 活性値(24%)</p> <p>d. X因子 測定年月日(2019年12月2日) 活性値(24%)</p> <p>e. XI因子 測定年月日(2019年12月2日) 活性値(24%)</p> <p>f. XII因子 測定年月日(2019年12月2日) 活性値(24%)</p> <p>g. XIII因子 測定年月日(2019年12月2日) 活性値(24%)</p> <p>h. XIV因子 測定年月日(2019年12月2日) 活性値(24%)</p> <p>i. XV因子 測定年月日(2019年12月2日) 活性値(24%)</p> <p>j. XVI因子 測定年月日(2019年12月2日) 活性値(24%)</p> <p>k. XVII因子 測定年月日(2019年12月2日) 活性値(24%)</p> <p>l. XVIII因子 測定年月日(2019年12月2日) 活性値(24%)</p> <p>m. XIX因子 測定年月日(2019年12月2日) 活性値(24%)</p> <p>n. XX因子 測定年月日(2019年12月2日) 活性値(24%)</p> <p>o. XXI因子 測定年月日(2019年12月2日) 活性値(24%)</p> <p>p. XXII因子 測定年月日(2019年12月2日) 活性値(24%)</p> <p>q. XXIII因子 測定年月日(2019年12月2日) 活性値(24%)</p> <p>r. XXIV因子 測定年月日(2019年12月2日) 活性値(24%)</p> <p>s. XXV因子 測定年月日(2019年12月2日) 活性値(24%)</p> <p>t. XXVI因子 測定年月日(2019年12月2日) 活性値(24%)</p> <p>u. XXVII因子 測定年月日(2019年12月2日) 活性値(24%)</p> <p>v. XXVIII因子 測定年月日(2019年12月2日) 活性値(24%)</p> <p>w. XXIX因子 測定年月日(2019年12月2日) 活性値(24%)</p> <p>x. XXX因子 測定年月日(2019年12月2日) 活性値(24%)</p>	出血部位① (a.皮下、b.筋肉内) 出血部位② (a.下肢) 出血部位③ (a.下肢) 出血の誘因(有:b手術)	薬剤(a.血液製剤(名前)ノボセプトン、b.免疫抑制剤(名前)プレドニゾン、c.抗凝薬(名前)ワーファリン、d.その他、エリトス、ワーファリン) 薬剤の使用期間(a.その他、10日間) 効果・予後(a.止血が得られた)	入院前に前医(岸和田徳洲会病院 岸和田先生)で嚥食診断あり/ノボセプトン投与後経過 当該での因子活性やインビテターは、薬剤前からの測定です

14	ある(GU-AHA34)	女 82才 (基礎疾患: 関節リウマチ)	測定した	a. F8因子 測定年月日(2020年4月6日) 活性値(<1.0%) b. F9因子 測定年月日(2020年4月6日) 活性値(<1.0%) c. F10因子 測定年月日(2020年4月6日) 活性値(<1.0%) d. F13因子 測定年月日(2020年4月6日) 活性値(123.6%) e. α <sub>2</sub> P <sub>1</sub> 活性 測定年月日(2020年4月6日) 活性値(300%) f. α <sub>2</sub> PI活性 測定年月日(2020年4月6日) 活性値(116%) g. FDP 測定年月日(2020年4月6日) 活性値(43.3 µg/mL) h. D-dimer 測定年月日(2020年4月6日) 活性値(24.2 µg/mL) i. VW因子 測定年月日(2020年4月6日) 活性値(248%) j. VW因子抗原量 測定年月日(2020年4月6日) 活性値(21.0%) k. ルーブスアンチオグラント(方法名: DRVVT)(無: 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(ノボセプン) 0.6mg/kg、b.免疫抑制剤(プレシクリル) 0.6mg/kg、c.6ヶ月] 効果:予後、b因子の値が正常化した)	寛解後にADL低下のため、リハビリ開始に転院し、約1ヶ月間のリハビリを実施した。
15	ある(GU-AVWS-KT)	女 82才 (基礎疾患: Mタンパク血症、うつ病)	測定した	a. VW因子 測定年月日(2020年7月17日) 活性値(<6%) b. F8因子 測定年月日(2020年7月17日) 活性値(109.1%) c. F9因子 測定年月日(2020年7月17日) 活性値(109.1%) d. F10因子 測定年月日(2020年7月17日) 活性値(5%) e. F13因子 測定年月日(2020年7月17日) 活性値(94%) f. α <sub>2</sub> PI活性 測定年月日(2020年7月17日) 活性値(459 mg/dL) g. α <sub>2</sub> P <sub>1</sub> 活性 測定年月日(2020年7月17日) 活性値(100%) h. FDP 測定年月日(2020年7月17日) 活性値(3.0 µg/mL) i. D-dimer 測定年月日(2020年7月17日) 活性値(0.36µg/mL) j. 総PAP-I抗原量 測定年月日(2020年7月17日) 活性値(0.5 µg/mL) k. プラスミン・α <sub>2</sub> PI複合体 測定年月日(2020年7月17日) 総PAP-I抗原量(51 ng/mL) l. VW因子 測定年月日(2020年7月17日) 活性値(<6%) m. VW因子抗原量 測定年月日(2020年7月17日) 活性値(13%) n. ルーブスアンチオグラント(方法名: DRVVT)(無: 単位)	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(無)	薬剤[ a.血液製剤(ノボセプン) 1.2mg/kg、b.免疫抑制剤(プレシクリル) 0.6mg/kg、c.6ヶ月] 効果:予後、b因子の値が正常化した)	寛解後にADL低下のため、リハビリ開始に転院し、約1ヶ月間のリハビリを実施した。
16	ある(GU-AHA35)	男 87才 (基礎疾患: 糖尿病、SJK、網膜剥離)	測定した	a. F8因子 測定年月日(2020年9月14日) 活性値(<1.0%) b. F9因子 測定年月日(2020年9月14日) 活性値(57.7%) c. F10因子 測定年月日(2020年9月14日) 活性値(<1.0%) d. F13因子 測定年月日(2020年9月14日) 活性値(112.2%) e. α <sub>2</sub> PI活性 測定年月日(2020年9月14日) 活性値(333 mg/dL) f. α <sub>2</sub> P <sub>1</sub> 活性 測定年月日(2020年9月14日) 活性値(84%) g. FDP 測定年月日(2020年9月14日) 活性値(2.5µg/mL) h. D-dimer 測定年月日(2020年9月14日) 活性値(0.9 µg/mL) i. 総PAP-I抗原量 測定年月日(2020年9月14日) 活性値(0.4 µg/mL) j. プラスミン・α <sub>2</sub> PI複合体 測定年月日(2020年9月14日) 総PAP-I抗原量(26 ng/mL) k. VW因子 測定年月日(2020年9月14日) 活性値(231%) l. VW因子抗原量 測定年月日(2020年9月14日) 活性値(197%) m. ルーブスアンチオグラント(方法名: DRVVT)(無: 単位)	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(無)	薬剤[ a.血液製剤(ノボセプン) 0.6mg/kg、b.免疫抑制剤(プレシクリル) 0.6mg/kg、c.6ヶ月] 効果:予後、b因子の値が正常化した)	寛解後にADL低下のため、リハビリ開始に転院し、約1ヶ月間のリハビリを実施した。





24	ある	男 64才 (基礎疾患) 患有 多発性骨髄腫 (骨髄腫) 確定方法(自家)	2016年7月20日出血時間(20分)測定方法(自家)	測定した	a. 13因子 2016年10月20日 活性(21%) a. 2016年10月20日 F13活性 (21%) b. 2016年10月20日 F5活性 (20%) c. 2016年10月20日 F10活性 (20%) d. 2016年10月20日 F8活性 (20%) e. 2016年10月20日 F9活性 (20%) f. 2017年2月2日 Fibrinogen量 (542 mg/dL) g. 2017年2月2日 FDP (<1µg/mL) h. 2017年2月2日 D-dimer (0.81µg/mL)	出血部位① (1) その他の他(筋・関節) 出血の原因 (b)手術(止血剤)	a. 2016年10月20日 F13活性 (59%) b. 2016年10月20日 F5活性 (59%) c. 2016年10月20日 F10活性 (59%) d. 2016年10月20日 F8活性 (59.3%) e. 2016年10月20日 F9活性 (59.3%) f. 2017年2月2日 Fibrinogen量 (204 mg/dL) g. 2017年2月2日 FDP α2PI活性 (94%) h. 2017年2月2日 FDP (5.0µg/mL) i. 2017年2月2日 D-dimer (1.0µg/mL) j. 2017年2月2日 FPG(0.9µg/mL) xPFASミ (0.9%) k. 2017年2月2日 総PAI-1抗原量 (13ng/mL) l. 2017年2月2日 VW因子活性 (88% VW因子抗原量 (107µg/mL)	a. 2016年10月20日 F13活性 (21%) F13抗原量 (34.6%) b. 2016年10月20日 F5活性 (20%) F5抗原量 (100.3%) c. 2016年10月20日 F10活性 (20%) F10抗原量 (100.3%) d. 2016年10月20日 F8活性 (20%) F8抗原量 (118.1%) e. 2016年10月20日 F9活性 (20%) F9抗原量 (118.1%) f. 2016年10月20日 Fibrinogen量 (165mg/dL) g. 2016年10月20日 FDP α2PI抗原量 (1.3%) h. 2016年10月20日 FDP抗原量 (5.0µg/mL) i. 2016年10月20日 D-dimer抗原量 (1.0µg/mL) j. 2016年10月20日 FPG抗原量 (0.9%) k. 2016年10月20日 総PAI-1抗原量 (13ng/mL)	出血部位① (1) その他の他(筋・関節) 出血の原因 (b)手術(止血剤)	2017-2019年ごろに、直接メールで一歳生ごみ二週間受診して頂いた方(2019年10月20日)に、α2PIとFPGとPTとAPTTとPTとFibrinogenとD-dimerとFPGと総PAI-1とVW因子と血小板の検査をしていただきました。その後、検査結果を踏まえて、薬物療法と併せて、出血傾向を軽減させるための治療を行っています。現在も生存されており、ご家族の方の健康をお祈りいたします。もし先生方のアンケートには、いくつかの項目は申し訳ございません。	2020/06/11 SPMC 40.8 µg/mL、可溶性 fibrinogen、D-ダイマー 0.96 µg/mL	2020/06/11 SPMC 40.8 µg/mL、可溶性 fibrinogen、D-ダイマー 0.96 µg/mL	2020/06/11 SPMC 40.8 µg/mL、可溶性 fibrinogen、D-ダイマー 0.96 µg/mL
25	ある	男 77才 (基礎疾患) 患有 多発性骨髄腫 (骨髄腫) 確定方法(自家)	2017年5月30日出血時間(19分30秒)測定方法(自家)	測定した	a. 7因子 2017年5月30日 活性(33%) a. 2017年5月30日 F13活性 (33%) b. 2017年5月30日 F5活性 (33%) c. 2017年5月30日 F10活性 (33%) d. 2017年5月30日 F8活性 (33%) e. 2017年5月30日 F9活性 (33%) f. 2017年5月30日 Fibrinogen量 (206mg/dL) g. 2017年5月30日 FDP α2PI活性 (94%) h. 2017年5月30日 FDP (5.0µg/mL) i. 2017年5月30日 D-dimer (1.0µg/mL) j. 2017年5月30日 FPG(0.9µg/mL) xPFASミ (0.9%) k. 2017年5月30日 総PAI-1抗原量 (13ng/mL) l. 2017年5月30日 VW因子活性 (88% VW因子抗原量 (107µg/mL)	出血部位① (1) その他の他(筋・関節) 出血の原因 (b)手術(止血剤)	a. 2017年5月30日 F13活性 (33%) b. 2017年5月30日 F5活性 (33%) c. 2017年5月30日 F10活性 (33%) d. 2017年5月30日 F8活性 (33%) e. 2017年5月30日 F9活性 (33%) f. 2017年5月30日 Fibrinogen量 (206mg/dL) g. 2017年5月30日 FDP α2PI活性 (94%) h. 2017年5月30日 FDP (5.0µg/mL) i. 2017年5月30日 D-dimer (1.0µg/mL) j. 2017年5月30日 FPG (0.9%) k. 2017年5月30日 総PAI-1抗原量 (13ng/mL) l. 2017年5月30日 VW因子抗原量 (107µg/mL)	出血部位① (1) その他の他(筋・関節) 出血の原因 (b)手術(止血剤)	2017年5月30日出血時間(19分30秒)測定方法(自家)	2020/06/11 SPMC 40.8 µg/mL、可溶性 fibrinogen、D-ダイマー 0.96 µg/mL	2020/06/11 SPMC 40.8 µg/mL、可溶性 fibrinogen、D-ダイマー 0.96 µg/mL	2020/06/11 SPMC 40.8 µg/mL、可溶性 fibrinogen、D-ダイマー 0.96 µg/mL	
26	ある	男 84才 (基礎疾患) 患有 多発性骨髄腫 (骨髄腫) 確定方法(自家)	2018年12月14日出血時間(20分)測定方法(自家)	測定した	a. FV因子 2018年12月14日 活性(1.0%) a. FV因子 2018年12月14日 活性(1.0%) b. 2018年12月14日 F13活性 (34.6%) c. 2018年12月14日 F5活性 (20%) d. 2018年12月14日 F10活性 (20%) e. 2018年12月14日 F8活性 (20%) f. 2018年12月14日 F9活性 (20%) g. 2018年12月14日 Fibrinogen量 (165mg/dL) h. 2018年12月14日 FDP α2PI抗原量 (1.3%) i. 2018年12月14日 FDP抗原量 (5.0µg/mL) j. 2018年12月14日 D-dimer抗原量 (1.0µg/mL) k. 2018年12月14日 FPG抗原量 (0.9%) l. 2018年12月14日 総PAI-1抗原量 (13ng/mL)	出血部位① (1) その他の他(筋・関節) 出血の原因 (b)手術(止血剤)	a. 2018年12月14日 F13活性 (34.6%) b. 2018年12月14日 F5活性 (20%) c. 2018年12月14日 F10活性 (20%) d. 2018年12月14日 F8活性 (20%) e. 2018年12月14日 F9活性 (20%) f. 2018年12月14日 Fibrinogen量 (165mg/dL) g. 2018年12月14日 FDP α2PI抗原量 (1.3%) h. 2018年12月14日 FDP抗原量 (5.0µg/mL) i. 2018年12月14日 D-dimer抗原量 (1.0µg/mL) j. 2018年12月14日 FPG抗原量 (0.9%) k. 2018年12月14日 総PAI-1抗原量 (13ng/mL)	出血部位① (1) その他の他(筋・関節) 出血の原因 (b)手術(止血剤)	2018年12月14日出血時間(20分)測定方法(自家)	2020/06/11 SPMC 40.8 µg/mL、可溶性 fibrinogen、D-ダイマー 0.96 µg/mL	2020/06/11 SPMC 40.8 µg/mL、可溶性 fibrinogen、D-ダイマー 0.96 µg/mL	2020/06/11 SPMC 40.8 µg/mL、可溶性 fibrinogen、D-ダイマー 0.96 µg/mL	
27	ある	男 97才 (基礎疾患) 患有 多発性骨髄腫 (骨髄腫) 確定方法(自家)	2017年5月30日出血時間(19分30秒)測定方法(自家)	測定した	a. F13因子 2017年5月30日 活性(33%) a. F13因子 2017年5月30日 活性(33%) b. 2017年5月30日 F5活性 (33%) c. 2017年5月30日 F10活性 (33%) d. 2017年5月30日 F8活性 (33%) e. 2017年5月30日 F9活性 (33%) f. 2017年5月30日 Fibrinogen量 (206mg/dL) g. 2017年5月30日 FDP α2PI活性 (94%) h. 2017年5月30日 FDP (5.0µg/mL) i. 2017年5月30日 D-dimer (1.0µg/mL) j. 2017年5月30日 FPG(0.9µg/mL) xPFASミ (0.9%) k. 2017年5月30日 総PAI-1抗原量 (13ng/mL) l. 2017年5月30日 VW因子活性 (88% VW因子抗原量 (107µg/mL)	出血部位① (1) その他の他(筋・関節) 出血の原因 (b)手術(止血剤)	a. 2017年5月30日 F13活性 (33%) b. 2017年5月30日 F5活性 (33%) c. 2017年5月30日 F10活性 (33%) d. 2017年5月30日 F8活性 (33%) e. 2017年5月30日 F9活性 (33%) f. 2017年5月30日 Fibrinogen量 (206mg/dL) g. 2017年5月30日 FDP α2PI活性 (94%) h. 2017年5月30日 FDP (5.0µg/mL) i. 2017年5月30日 D-dimer (1.0µg/mL) j. 2017年5月30日 FPG (0.9%) k. 2017年5月30日 総PAI-1抗原量 (13ng/mL) l. 2017年5月30日 VW因子抗原量 (107µg/mL)	出血部位① (1) その他の他(筋・関節) 出血の原因 (b)手術(止血剤)	2017年5月30日出血時間(19分30秒)測定方法(自家)	2020/06/11 SPMC 40.8 µg/mL、可溶性 fibrinogen、D-ダイマー 0.96 µg/mL	2020/06/11 SPMC 40.8 µg/mL、可溶性 fibrinogen、D-ダイマー 0.96 µg/mL	2020/06/11 SPMC 40.8 µg/mL、可溶性 fibrinogen、D-ダイマー 0.96 µg/mL	
28	ある	男 年輪14才 基礎疾患 患有 多発性骨髄腫 (骨髄腫) 確定方法(自家)	2017年5月30日出血時間(19分30秒)測定方法(自家)	測定した	a. X因子 2017年5月30日 活性(55%) b. 13因子 2017年5月30日 活性(38%) a. X因子 2017年5月30日 活性(55%) b. 13因子 2017年5月30日 活性(38%) c. 2017年5月30日 F13活性 (59%) d. 2017年5月30日 F5活性 (59%) e. 2017年5月30日 F10活性 (59%) f. 2017年5月30日 F8活性 (59%) g. 2017年5月30日 F9活性 (59%) h. 2017年5月30日 Fibrinogen量 (206mg/dL) i. 2017年5月30日 FDP α2PI活性 (94%) j. 2017年5月30日 FDP (5.0µg/mL) k. 2017年5月30日 D-dimer (1.0µg/mL) l. 2017年5月30日 FPG(0.9µg/mL) xPFASミ (0.9%) m. 2017年5月30日 総PAI-1抗原量 (13ng/mL)	出血部位① (1) その他の他(筋・関節) 出血の原因 (b)手術(止血剤)	a. 2017年5月30日 F13活性 (59%) b. 2017年5月30日 F5活性 (59%) c. 2017年5月30日 F10活性 (59%) d. 2017年5月30日 F8活性 (59%) e. 2017年5月30日 F9活性 (59%) f. 2017年5月30日 Fibrinogen量 (206mg/dL) g. 2017年5月30日 FDP α2PI活性 (94%) h. 2017年5月30日 FDP (5.0µg/mL) i. 2017年5月30日 D-dimer (1.0µg/mL) j. 2017年5月30日 FPG (0.9%) k. 2017年5月30日 総PAI-1抗原量 (13ng/mL)	出血部位① (1) その他の他(筋・関節) 出血の原因 (b)手術(止血剤)	2017年5月30日出血時間(19分30秒)測定方法(自家)	2020/06/11 SPMC 40.8 µg/mL、可溶性 fibrinogen、D-ダイマー 0.96 µg/mL	2020/06/11 SPMC 40.8 µg/mL、可溶性 fibrinogen、D-ダイマー 0.96 µg/mL	2020/06/11 SPMC 40.8 µg/mL、可溶性 fibrinogen、D-ダイマー 0.96 µg/mL	
29	ある	男 年輪79才 基礎疾患 患有 多発性骨髄腫 (骨髄腫) 確定方法(自家)	2017年5月30日出血時間(19分30秒)測定方法(自家)	測定した	a. 10因子 2017年5月30日 活性(73%) a. 10因子 2017年5月30日 活性(73%) b. 2017年5月30日 F13活性 (33%) c. 2017年5月30日 F5活性 (33%) d. 2017年5月30日 F10活性 (33%) e. 2017年5月30日 F8活性 (33%) f. 2017年5月30日 F9活性 (33%) g. 2017年5月30日 Fibrinogen量 (206mg/dL) h. 2017年5月30日 FDP α2PI活性 (94%) i. 2017年5月30日 FDP (5.0µg/mL) j. 2017年5月30日 D-dimer (1.0µg/mL) k. 2017年5月30日 FPG(0.9µg/mL) xPFASミ (0.9%) l. 2017年5月30日 総PAI-1抗原量 (13ng/mL)	出血部位① (1) その他の他(筋・関節) 出血の原因 (b)手術(止血剤)	a. 2017年5月30日 F13活性 (33%) b. 2017年5月30日 F5活性 (33%) c. 2017年5月30日 F10活性 (33%) d. 2017年5月30日 F8活性 (33%) e. 2017年5月30日 F9活性 (33%) f. 2017年5月30日 Fibrinogen量 (206mg/dL) g. 2017年5月30日 FDP α2PI活性 (94%) h. 2017年5月30日 FDP (5.0µg/mL) i. 2017年5月30日 D-dimer (1.0µg/mL) j. 2017年5月30日 FPG (0.9%) k. 2017年5月30日 総PAI-1抗原量 (13ng/mL)	出血部位① (1) その他の他(筋・関節) 出血の原因 (b)手術(止血剤)	2017年5月30日出血時間(19分30秒)測定方法(自家)	2020/06/11 SPMC 40.8 µg/mL、可溶性 fibrinogen、D-ダイマー 0.96 µg/mL	2020/06/11 SPMC 40.8 µg/mL、可溶性 fibrinogen、D-ダイマー 0.96 µg/mL	2020/06/11 SPMC 40.8 µg/mL、可溶性 fibrinogen、D-ダイマー 0.96 µg/mL	

30	ある	男 年齢73才 基礎疾患(有 痔瘻名 骨髄異形成/骨髄増殖性腫瘍)	測定した	測定した	a. F13因子 2020年8月12日 活性値(16%) b. F13因子 2020年8月12日 活性値(16%)	c. 2020年8月12日 F13活性 (79.9%) d. 2020年8月12日 F8活性 (113%) e. 2020年8月12日 F5活性 (94.1%) f. 2020年8月12日 Fibrinogen(155mg/dL) g. 2020年8月12日 FDP(92.3µg/mL) h. 2020年8月13日 D-dimer(27.6µg/mL) i. 2020年8月13日 PIC*(6.5 µg/mL)*プラスミン・α2P1抗体 k. 2020年8月13日 総PAI-1抗原量(12ng/mL) l. 2020年8月12日 VW因子活性(126%)	出血部位(1) (a.皮下 f.その他) 出血部位(2) (a.下肢、b.体幹、c.上肢 e.その他:眼球結膜) 出血の誘因(無)	薬剤[a.血液製剤(フィボガミン)、b.免疫抑制剤 薬剤(プレドニゾン)] 薬剤の使用期間(c.6ヶ月) 効果・予後(a.止血が得られた)	なし
31	ある	男 年齢70才 基礎疾患(有 痔瘻名 口唇癌)	測定した	測定した	a. F13因子 2020年9月18日 活性値(7%) b. F13因子 2020年9月18日 活性値(7%)	a. 2020年10月5日 F13活性 (8%) F13抗原量(99ng/mL) b. 2020年10月5日 F13-B抗原量(検出限界以下%) F13-A抗原量(検出限界以下%) c. 2020年9月18日 F8活性 (104%) F8インヒビター(無) d. 2020年10月5日 F5活性 (49%) e. 2020年10月5日 Fibrinogen量(257mg/dL) f. 2020年10月5日 α2P1活性 (93%) g. 2020年10月5日 FDP(28µg/mL) h. 2020年10月5日 D-dimer(8.60µg/mL) i. 2020年10月5日 PIC*(0.5µg/mL)*プラスミン・α2P1抗体 k. 2020年10月5日 総PAI-1抗原量(23ng/mL) l. 2020年9月18日 VW因子活性(242%) m. 2020年10月5日 ルーミスアンチコグラーント(用法名:drVVV)(無)	出血部位(1) (a.皮下) 出血部位(2) (a.下肢、b.体幹) 出血の誘因(無)	処置の期間(d.その他:1週間) 効果・予後(a.止血が得られた)	
32	ある	女 71歳 基礎疾患(有 オーストリア一歩速い、稀性心筋梗動)	測定した	測定した	a. F10因子 2020年10月28日 活性値(60%) b. F10因子 2020年10月28日 活性値(60%)	a. 2020年10月28日 F13活性 (131%) b. 2020年10月28日 F10活性 (60%) c. 2020年10月28日 F8活性 (71%) d. 2020年10月28日 F5活性 (80%) e. 2020年10月28日 Fibrinogen量(213mg/dL) f. 2020年10月28日 D-dimer(0.5µg/mL) g. 2020年10月28日 PIC*(0.4µg/mL) h. 2020年10月28日 総PAI-1抗原量(48ng/mL) i. 2020年10月28日 VW因子活性(118%)	出血部位(1) (f.その他:鼻出血) 出血部位(2) (a.その他:胃血管腫) 出血の誘因(有 c.薬剤:リクシアナ)	処置(b.その他:鼻腔内強約止血) 処置の期間(d.その他:何年にも渡り、時々旅行) 効果・予後(a.止血が得られた)	オーストリア一歩速いかどうか、F10低下は軽度、PT/APTTは延長しているが、F10減少とまではいえないかどうか、CHADS2スコア 2点、HAS-BLED 3点、左心耳閉鎖性血栓のリスクをどうするか。

資料 E. 難プラデータベースログイン画面



## 資料 F. リーフレット配布・HP 掲載した関連学会

### ポスターを掲示した学会

2020年度

会期	学会名	会場	ポスター発送部数	発送年月日
1 2020年11月18日(水)～20日(金)	第48回日本救急医学会総会・学術集会	岐阜長良川	ポスター表裏1部ずつ	R2/11/12

### リーフレットを配布した学会

会期	学会名	会場	ポスター・リーフレット発送部数	発送年月日
1 2020年11月19日(木)～22日(日)	第67回日本臨床検査医学会学術集会	盛岡市	ポスター表裏1部ずつチラシ200部	R2/11/13
2 2021年 3月26日(金)～28日(日)	第85回日本循環器学会学術集会	パシフィコ横浜	ポスター表裏1部ずつチラシ200部	R3/3/19

### 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 2020年11月20日(金)～22日(日)	第62回日本小児血液・がん学会学術集会	ビッグバレットふくしま	チラシ表裏と均てん化事務局のHPを学会のHPに掲載

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

Akitada Ichinose<sup>1,2</sup>  | Tsukasa Osaki<sup>1,2,3</sup> | Masayoshi Souri<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan

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

<sup>3</sup>Department 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: aichinos@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  $\alpha_2$ -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.

Accepted Manuscript

Submission Date: 2021-03-01  
Accepted Date: 2021-04-27  
Publication Date:

## Thrombosis and Haemostasis

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

Akitada Ichinose, Tsukasa Osaki, Masayoshi Souri.

Affiliations below.

DOI: 10.1055/a-1496-8527

Please cite this article as: Ichinose A, Osaki T, Souri M. Autoimmune Coagulation Factor X Deficiency as a Rare Acquired Hemorrhagic Disorder: A Literature Review. *Thromb Haemost* 2021. doi: 10.1055/a-1496-8527

Conflict of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

This study was supported by the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare (MHLW), a research aid

#### 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); 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 non-neutralizing 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.

#### Corresponding Author:

Akitada Ichinose, Yamagata University, Department of Molecular Patho-Biochemistry, Iida-Nishi 2-2-2, 990-9585 Yamagata, Japan, aichinos@med.id.yamagata-u.ac.jp

#### Affiliations:

Akitada Ichinose, Yamagata University, Department of Molecular Patho-Biochemistry, Yamagata, Japan

Tsukasa Osaki, Yamagata University, Department of Biomedical Information Engineering, Graduate School of Medical Science, Yamagata, Japan

Masayoshi Souri, Yamagata University, Department of Biomedical Information Engineering, Graduate School of Medical Science, Yamagata, Japan

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Accepted Manuscript

This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.



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 疾患は厚労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: AiCFD) 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。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 (AiVWFD)、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、困難長期継続の難病 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<sup>1)</sup>。

前述した AiF13D, AiF8D, AiVWFD, 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」の弱点は、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



## 資料 J. 第 1 回班会議配布資料リスト

### 第 1 回班会議（メール会議）配布資料

- 1-厚生労働科学研究費補助金交付申請書（一瀬白帝）
- 2-厚生労働科学研究費補助金総括研究報告書（研究代表者 一瀬白帝）
- 3-分担研究報告書（各分担研究者）
- 4-令和元年登録版厚生労働科学研究成果データベース 報告システム（PDF ファイル）
- 5-中間評価結果表（助成班 令和 2 年 3 月 16 日付）
- 6-令和 2 年度交付基準額等について（助成班 令和 2 年 3 月 31 日付）

## 資料 K. 第 2 回班会議議事次第

### 1. 難プラデータ入力システム契約について

- A. 経緯
- B. 随意契約
- C. 受託会社の分割吸収承継
- D. 締結の責任者
- E. 来年度以降の継続
- F. 入力法の要件
- G. 均てん化用改良
- H. 難プラ実態不明
- I. グローバル IRB

### 2. 新規申請について

- A. 今年度研究費
- B. 来年度研究費
- C. 部門担当者交代
- D. 将来計画

### 3. 今年度の成果

- A. 診断基準の改定
- B. AiF10D の追加申請
- C. 調査研究業績（学会報告、論文発表）の促進

### 4. その他

## 資料L. 第3回班会議議事次第

### 第3回班会議プログラム（オンライン会議）

- 1) 代表者挨拶
- 2) 全体の研究成果報告  
難病追加検討の進捗状況  
研究成果申告書
- 3) 研究分担者研究成果報告  
(休憩)
- 4) 来年度からの研究計画  
新規申請書  
難プラ登録促進  
来年度からの体制
- 5) 最終年度の研究報告  
昨年度の報告書様式
- 6) その他

## 資料 M. 改訂版 AiF13D 診断基準

1) 自己免疫性後天性凝固第 XIII/13 因子 (F13) 欠乏症 (旧称: 自己免疫性出血病 XIII: AHXIII/13) の診断基準  
Definite、Probable を対象とする。

### A. 症状等

- (1) 過去 1 年以内に発症した出血症状がある。
- (2) 先天性/遺伝性凝固 F13 欠乏症の家族歴がない。
- (3) 出血症状の既往歴がない。特に過去の止血負荷 (外傷、手術、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 F13 に関するパラメーターの異常がある (通常は活性、抗原量が 50% 以下)。

(1) F13 活性、F13 抗原量: 通常、両者とも低下。

ただし、一部の症例、例えば、抗 F13-B サブユニット自己抗体が原因の症例では、病歴全体での時期や F13 製剤による治療によって両者とも正常範囲に近くなることもある。F13 単独の高度の低下は AHXIII/13 を疑う。他の複数の凝固因子の低下を伴って軽度～中等度に低下する場合は播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation: DIC)、重度の肝疾患などによる二次性 F13 欠乏症であることが多い。

(2) F13 比活性 (活性/抗原量): 抗 F13-A サブユニット自己抗体が原因のほとんどの症例では低下しているが、抗 F13-B サブユニット自己抗体が原因の症例では正常である。

(3) F13-A サブユニット、F13-B サブユニット、F13-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> 抗原量: 抗 F13 自己抗体のタイプ/性状によって、様々な程度まで低下している。

2. 確定診断用検査

(1) F13 インヒビターが存在する\*。

標準的なアンモニア放出法やアミン取り込み法などによる正常血漿との交差混合試験 (37°C で 2 時間加温後) などの機能的検査で陽性。

(2) 抗 F13 自己抗体が存在する\*。

イムノブロット法、ELISA、イムノクロマト法などの免疫学的検査で陽性。

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

#### <診断のカテゴリー>

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

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

Possible: Aの全て+B1を満たすもの

#### <参考所見>

1. 一般的凝固検査

(1) 出血時間: 通常は正常

(2) PT と APTT: 通常は正常

(3) 血小板数: 通常は正常

## 2. その他の検査

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



Contents lists available at ScienceDirect

Thrombosis Research

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/thromres](http://www.elsevier.com/locate/thromres)

Full Length Article

## Effects of platelet and phospholipids on clot formation activated by a small amount of tissue factor

Hideo Wada<sup>a,b,\*</sup>, Katsuya Shiraki<sup>a,b</sup>, Takeshi Matsumoto<sup>c</sup>, Kohshi Ohishi<sup>c</sup>, Hideto Shimpo<sup>d</sup>, Motomu Shimaoka<sup>e</sup><sup>a</sup> Department of General and Laboratory Medicine, Mie Prefectural General Medical Center, Yokkaichi, Japan<sup>b</sup> Associated Department with Mie Graduate School of Medicine, Tsu, Japan<sup>c</sup> Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Mie University Hospital, Tsu, Japan<sup>d</sup> Mie Prefectural General Medical Center, Yokkaichi, Japan<sup>e</sup> Department of Molecular Pathobiology and Cell Adhesion Biology, Mie University Graduate School of medicine, Tsu, Japan

## ARTICLE INFO

## Keywords:

CWA

APTT

sTF

Platelet

Phospholipid

## ABSTRACT

**Introduction:** Physiological coagulation is considered to activate coagulation factor IX (FIX) by a small amount of tissue factor (TF) and activated coagulation factor VII (FVIIa) with the presence of platelets. A Clot waveform analysis (CWA) may be useful for evaluating physiological coagulation.

**Material and methods:** A CWA using a small amount of TF (CWA/sTF) was performed in platelet-rich plasma (PRP), platelet-poor plasma (PPP), several phospholipids (PLs) and patients with lupus anticoagulant (LA), idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) or inhibitor for FVIII.

**Results:** The CWA/sTF without PLs showed a shorter peak time and higher peak height in PRP than in PPP. The effect of PRP on the CWA/sTF depended on the platelet count, and PLs showed a similar effect on the CWA/sTF results in PPP. The peak time of the CWA/sTF in PRP was prolonged in patient with ITP. The CWA/sTF in PRP showed a prolonged peak time and decreased peak height of the second derivative in patient with LA. Both a shortened peak time and elevated peak height were observed in the CWA/sTF of patient with inhibitor after treatment with activated recombinant human FVII.

**Conclusion:** A CWA can be conducted using a small amount of TF and platelets or PL without contact activation and may be able to detect not only hemostatic abnormalities but also changes in platelet counts.

## 1. Introduction

The activated partial thromboplastin time (APTT) and prothrombin time (PT), which are frequently measured as routine assays, are inexpensive to examine and allow for the easy performance of multiple assays; however, the information they provide has some limitations. In contrast, thromboelastography (TEG) [1] and the thrombin generation test (TGT) [2] provide different types of information. Where the APTT and PT reflect only a single dimension such as the clotting time, the TEG and TGT are able to present two dimensions such as the time, width, height or area. In addition, TEG can reflect with platelet function. However, these tests are expensive and time-consuming to perform as routine assays at present. The blood coagulation system involves a number of specific mechanisms, including the cascade system [3], thrombin burst [4] and the enhancement of clotting activation by

phospholipids (PLs) [5]. Physiological coagulation starts after small amounts of tissue factor (TF) and activated clotting factor VII (FVIIa) activate clotting factor IX (FIX). As the APTT assay includes more PL and contact activation than physiological coagulation, it cannot sufficiently reflect the activation of FIX by a small amount of TF (sTF).

Automatic optical end-point coagulation analyzers have the ability to show the clot reaction curve of the PT and APTT and to reflect the “thrombin burst” and “enhancement of clotting activation by PLs”; this is referred to as, a clot waveform analysis (CWA) [6,7]. The MDA automated coagulation analyzer was the first to show the clot reaction curve, which present in a biphasic form in disseminated intravascular coagulation (DIC) [8,9]. This biphasic clot reaction curve was reported to be caused by a complex with C-reactive protein, very low-density lipoprotein and calcium ion [10]. In addition, clot reaction curves with an abnormal biphasic pattern have been linked to morbidity and

\* Corresponding author at: 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: [wadahide@clin.medic.mie-u.ac.jp](mailto:wadahide@clin.medic.mie-u.ac.jp) (H. Wada).

<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.018>

Received 14 March 2020; Received in revised form 3 June 2020; Accepted 8 June 2020

Available online 10 June 2020

0049-3848/ © 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.

## 資料 0. 改訂版 AiF5D 診断基準

4) 自己免疫性後天性凝固第 V/5 因子 (F5) 欠乏症 (いわゆる第 5 因子インヒビター) の診断基準  
Definite、Probable を対象とする。

### A. 症状等

- (1) 過去 1 年以内に発症した出血症状がある。
- (2) パラ血友病 (遺伝性 F5 欠乏症) の家族歴がない。
- (3) 出血症状の既往がない。特に過去の止血負荷 (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 F5 関連のパラメーターの異常がある (通常は F5 活性、F5 抗原量が基準値の 50% 以下)。

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

2. 確定診断用検査

(1) PT および APTT 交差混合試験でインヒビター型である\*。

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

(2) F5 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 F5 活性を測定する (ベセスダ法)。

(3) 抗 F5 自己抗体\*\* が存在する。

非阻害性抗体は、主に結合試験 (イムノブロット法、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。F5 インヒビター、すなわち中和型抗 F5 自己抗体も、免疫学的方法で検出され、微量に残存する抗 F5 自己抗体も鋭敏に検出することが可能なので、病勢、免疫抑制療法の効果、寛解の判定や経過観察に有用であると期待される。

なお、阻害性抗体 (F5 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 F5 インヒビター力価の大幅な減少が認められれば、抗 F5 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 F5 自己抗体保有症例も多数も存在することが報告されているので、A-(1) と B-1 のないものは検査対象に含めない。

### C. 鑑別診断

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

#### <診断のカテゴリー>

Definite: Aの全て+B1およびB2-(3)を満たし、Cを除外したもの

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

Possible: Aの全て+B1を満たすもの

#### <参考所見>

1. 一般的血液凝固検査

- (1) 出血時間: 通常は正常

(2)PT および APTT:必ず延長

(3)血小板数:通常は正常

## 2. その他の検査

ループスアンチコアグラントが陽性あるいは測定不能の場合は、抗 CL・ $\beta$  2GPI 抗体や抗カルジオリピン IgG を測定して、F5 インヒビターが原因の偽陽性である可能性を除外すると良い。



## 資料 P. 提出版 AiF10D 診断基準(案)

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

Definite、Probable を対象とする。

#### A. 症状等

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

#### B. 検査所見

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

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

#### 2. 確定診断用検査

(1)PT および APTT 交差混合試験でインヒビター型である\*。

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

(2)F10 インヒビター(凝固抑制物質)が存在する\*。

力価測定:一定量の健常対照血漿に様々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 F10 活性を測定する(ベセスダ法)。

(3)抗 F10 自己抗体\*\*が存在する。

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

\*:当初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、複数の方法を用いたり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 F10 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 F10 欠乏症、全ての二次性 F10 欠乏症(播種性血管内凝固症候群(DIC)、AL アミロイドーシスなど)、(遺伝性)第 V/5 因子(F5)欠乏症、自己免疫性後天性 F5 欠乏症、全ての二次性 F5 欠乏症、(遺伝性)プロトロンビン欠乏症、自己免疫性後天性プロトロンビン欠乏症、全ての二次性プロトロンビン欠乏症、自己免疫性後天性 F13 欠乏症、抗リン脂質抗体症候群などを除外する。

#### <診断のカテゴリー>

Definite:Aの全て+B1およびB2-(3)を満たし、Cを除外したもの

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

Possible:Aの全て+B1 を満たすもの

#### <参考所見>

##### 1. 一般的血液凝固検査

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

2. その他の検査

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

<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F10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が延長、以下のF10パラメーター異常	○	○	○
(1) F10活性 (F10:C) : 著しく低下	一つ以上○	一つ以上○	一つ以上○
(2) F10抗原量 (F10:Ag) : 著しく低下			
(3) F10比活性 (活性/抗原量) : 著しく低下			
2. 確定診断用検査			
(1) PTおよびAPTT交差混合試験がインヒビター型		一つ以上○	
(2) F10インヒビター (凝固抑制物質) が存在			
(3) 抗F10自己抗体が存在			○
C. 鑑別診断			
類似疾患を除外		○	○
*: Possible : Aの全て+B1を満たすもの			
**: Probable : Aの全て+B1+B2-(1)またはB2-(2)を満たし、Cを除外したもの			
***: Definite : Aの全て+B1およびB2-(3)を満たし、Cを除外したもの			