

# 希少出血性疾患 (Rare bleeding disorders) の診断と治療

野上恵嗣\*

## Diagnosis and treatment on rare bleeding disorders (RBD)

Keiji NOGAMI

**要約:** 血友病および von Willebrand 病以外の先天性凝固因子障害症を希少出血性疾患 (Rare bleeding disorders: RBD) と総称する。わが国における RBD は先天性第 VII 因子欠乏・低下/異常症が最も多く、次いで先天性フィブリノゲン欠乏・低下/異常症である。診断は血友病と同様に、詳細な病歴や家族歴を聴取し、出血症状を把握し、凝固スクリーニング検査と混合補正試験 (クロスミキシング試験) を行い、最終的に各凝固因子の活性値や抗原量を測定して診断される。その際に後天性凝固因子インヒビターやループスアンチコアグラントの除外などが必要である。臨床症状は欠損する凝固因子によって様々であり、症状の程度は活性値と相関する凝固因子があれば、そうでない凝固因子もあることも注意を要する。出血時や観血的手技や手術などの止血管理には、欠乏凝固因子を補充するために血液凝固因子製剤や新鮮凍結血漿による補充療法が行われる。本病態は臨床上極めて稀ではあるが、出血傾向を認める際の診断時には必ず考慮すべきである。

**Key words:** rare bleeding disorder, cross-mixing test, activity, antigen, replacement therapy

### 1. はじめに

血友病 A, 血友病 B および von Willebrand 病は各々血液凝固第 VIII 因子 (FVIII), 第 IX 因子 (FIX), von Willebrand 因子の遺伝子異常に基づく量的質的異常の先天性凝固障害症であり, 先天性凝固障害症のなかでも発症頻度は高い。一方, これらの疾患以外の先天性凝固因子障害症を希少出血性疾患 (Rare bleeding disorders: RBD) と総称する<sup>1,2)</sup>。先天性凝固因子欠損症は血液循環中の凝固因子の活性値と抗原量の関係から, 活性値と抗原量がともに同程度の低下または欠損を示すタイプ 1 (Cross-reacting material negative: CRM-) と抗原量は正常量存在するが活性値の低下または欠損を示すタイプ 2 (Cross-reacting material negative: CRM+) に一般的に分類され, タイプ 1 を凝固因子欠乏・低下症, タイプ 2 を凝固因子

異常症と呼ばれることが多い。本稿では凝固因子欠乏・低下/異常症を総称して凝固因子欠損症として, 凝固因子欠損症での RBD についての診断と治療について概説する。

### 2. 疫学

令和 2 年度の厚生労働省委託事業血液凝固異常症全国調査の報告書による本邦の RBD の患者数を表 1 に示す<sup>3)</sup>。血友病 A, 血友病 B や von Willebrand 病に比較して RBD は極めて少ないことがわかる。なかでも, 先天性第 VII 因子欠損症が最も多く, 次いで先天性フィブリノゲン欠損症が多い。

### 3. 診断

RBD の発症頻度, 原因遺伝子, 出血症状, 検査所見などの各疾患の特徴を表 2 に示す<sup>1,4,5)</sup>。まず, 本疾患群も血友病や von Willebrand 病と同様に詳細な問診が重要である。特に, 出血症状の既往歴, 家族歴, 薬剤内服歴, 発症時期, 抜歯や手術などの観血

\*責任者連絡先:

奈良県立医科大学小児科

〒634-8522 奈良県橿原市四条町 840

Tel: 0744-29-8881, Fax: 0744-24-9222

E-mail: roc-noga@naramed-u.ac.jp

表1 本邦における Rare bleeding disorders (RBDs) の患者数 (令和2年度報告)<sup>3)</sup>

疾患名	男性	女性	合計
先天性フィブリノゲン欠乏・低下／異常症	37	60	97
先天性プロトロンビン欠乏・低下／異常症	3	4	7
先天性第V因子欠乏・低下／異常症	22	28	50
先天性第VII因子欠乏・低下／異常症	65	57	122
先天性第X因子欠乏・低下／異常症	13	11	24
先天性第XI因子欠乏・低下／異常症	24	26	50
先天性第XII因子欠乏・低下／異常症	22	17	39
先天性第XIII因子欠乏・低下／異常症	42	36	78
先天性第V因子・第VIII因子欠乏・低下／異常症	6	3	9

的処置の際の出血傾向の有無などについて詳細に聴取することがRBDの診断には不可欠である。診察では、出血症状の程度や部位を把握し、また貧血や黄疸などの他の付随所見の有無も確認する。

臨床症状の特徴として、関節内や筋肉内などの深部出血が多いが、皮膚の出血斑や鼻出血も認めやすい。欠損する凝固因子によって出血症状は様々であることを知っておく必要がある。例えば、フィブリノゲン欠損症や第XIII因子(FXIII)欠損症は、新生児での遷延する臍出血が特徴的であり、また成人女性での自然流産(不育症)の原因の一つとしてあげられる。フィブリノゲン異常症では出血症状だけでなく、逆に約15%の患者に血栓傾向を認めることも知られている。FXIII欠損症では軽度の外傷後に再出血して遅延することや創傷治癒が遷延することも認めやすい。因子活性レベルと出血症状は概ね相関しているが、全く相関しない凝固因子もあることを知っておく必要がある。中でも第XII因子欠損症では基本的には出血症状は呈さなく、血栓症発症の関与も知られている。

検査では凝固スクリーニング検査のプロトロンビン時間(prothrombin time: PT)や活性化部分トロンボプラスチン時間(activated partial thromboplastin time: APTT)の検査から、各凝固因子活性を測定する。必要であれば、該当因子の抗原量測定、さらに遺伝子検査も実施することもある。特にタイプ別(異常症)の評価には該当因子の活性と抗原量の測定す

ることが必要になる。鑑別診断として後天性凝固因子自己抗体(インヒビター)や抗リン脂質抗体症候群などが挙げられるが、クロスミキシング試験が鑑別には簡便であり、臨床現場では極めて有用である。臨床現場における先天性凝固因子欠損症の診断におけるフローチャートを図1に示す。

#### 4. 治療<sup>1,6,7)</sup>

RBD患者が出血時または観血的処置を含む手術を実施する際には、欠乏している凝固因子を補充するために血液凝固因子製剤や新鮮凍結血漿(fresh frozen plasma: FFP)による補充療法が行われる。FFP輸注は欠乏している複数の凝固因子補充による治療が主目的であるため、他の安全でかつ効果的な血漿分画濃縮製剤や遺伝子組み換え型製剤の代替医薬品がない場合にのみ治療適応となること、そして凝固因子欠損症には各々の濃縮製剤を用いることが原則である。しかし、第V因子(FV)と第XI因子(FXI)欠損症に対する濃縮製剤は供給されておらず、これらの各凝固因子、またはこれらの因子を含む複数の凝固因子欠損症に対して、出血症状をきたしている、または観血的処置時にFFPが適応となる。FVおよびFXI欠損症以外は濃縮製剤や遺伝子組み換え製剤による治療が可能であり、FFP適応にはならない。なお、FFPには補充を要する当該因子は多量には含有されていないため、理論的に計算され

表2 Rare bleeding disorders (RBDs) の臨床的特徴<sup>1,4-7)</sup>

疾患名	発生頻度	遺伝子座	主な出血症状	検査所見	症状と検査値の相関
ファイブリノゲン欠乏症	1:100万人	第4番染色体 q31.3. A $\alpha$ コード FGA 変異半数以上	臍出血, 頭血腫, 頭蓋内・関節内・消化管出血, 自然流産(不妊症), 創傷治癒遅延	PT 延長, APTT 延長, 出血時間延長, 血小板凝集能低下, トロンビン時間延長	強い
ファイブリノゲン異常症	不明	第4番染色体 q31.3. FGA 変異大多数	無症候~出血, 血栓と多様, 自然流産, 出血症状は軽度	PT 延長, APTT 延長, 出血時間延長, 血小板凝集能低下, 一部亢進	強い
プロトロンビン欠損症	1:200万人	第11番染色体 q11-12	皮下・鼻・歯肉出血, 関節内・筋肉内出血,	PT 延長, APTT 延長	強い
第V因子欠損症	1:100万人	第1番染色体 q23-24	皮下・鼻・歯肉出血, 筋肉内出血, 月経過多	PT 延長, APTT 延長, 出血時間延長	弱い
第VII因子欠損症	1:10~50万人	第11番染色体 q11-q12	皮下・鼻・歯肉出血, 抜歯・外傷後出血, 月経過多, 頭蓋内出血	PT 延長, APTT 正常	弱い
第X因子欠損症	1:100万人	第13番染色体 q34	皮下・鼻・歯肉出血, 外傷後出血, 過多月経, 筋肉内・関節内出血	PT 延長, APTT 延長	強い
第XI因子欠損症	1:100万人	第4番染色体 q35	術後・外傷後出血,	PT 正常, APTT 延長	極めて弱い
第XII因子欠損症	1:400万人	第5番染色体	なし	PT 正常, APTT 延長	なし
第XIII因子欠損症	1:200万人	F13A 遺伝子: 第6番染色体 q25-26; F13B 遺伝子: 第1番染色体 q31-32.1	臍出血, 臍帯脱落遅延, 頭蓋内出血, 皮下出血, 関節内・消化管出血, 自然流産(不妊症)	PT 正常, APTT 正常	強い

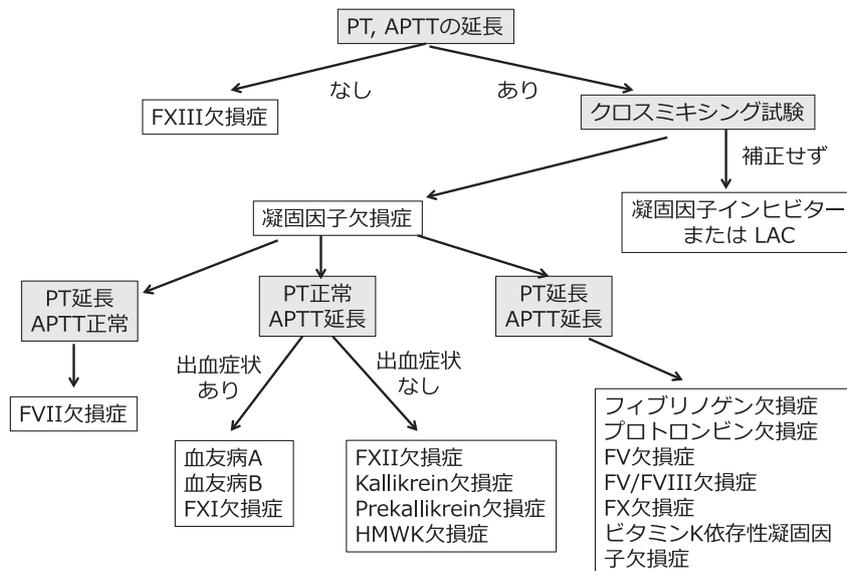


図1 先天性凝固因子欠損症の診断のフローチャート（文献6一部改変）

た必要量の補充を試みると、容量負荷の危険性があることを十分注意しなければならない。

投与量および投与間隔に関する投与レジメは、臨床的重症度と出血の度合い、当該凝固因子の必要止血レベル、生体内半減期や回収率などを考慮しながら治療計画を立案する。手術時には出血量や消費性の低下により、凝固因子レベルが容易に変動するため、臨床症状と適宜な因子活性の細やかなモニタリングを実施し、投与レジメを適宜変更しながら止血管理を行うことが重要である。RBDの補充療法について表3に示す。

## 5. RBDにおける各凝固因子欠損症の特徴<sup>1, 6-15)</sup>

### 1) フィブリノゲン欠損症<sup>1, 6-8)</sup>

フィブリノゲンは凝固機序、血小板凝集、接着因子としての創傷治癒や外的侵襲時での反応に参与する。また妊娠成立とその維持においての必須因子である。フィブリノゲン欠損症はフィブリノゲン欠乏症（無フィブリノゲン血症）、欠損症ヘテロ接合体型である低下症、機能異常症（下述）の3型に分類され、遺伝子異常の原因としては種々のものが報告されている。フィブリノゲン欠損症は肝臓でのフィブリノゲン合成障害に起因する。出血症状の程度は軽

度から重度まであり、出産時の臍帯出血、頭蓋内出血、消化管出血、筋肉内や関節内出血など多岐にわたる。創傷治癒の遷延も認め、さらに自然流産（不育症）の原因にもなる。ホモ接合体ではPTとAPTTはともに延長するが、ヘテロ接合体では正常範囲内の時もあるので注意を要する。

出血時の治療にはフィブリノゲン製剤を用いる。フィブリノゲンの止血レベルは60 mg/dL以上が必要であり、外科的手術（開腹手術など）には150～200 mg/dL（最低100 mg/dL以上）が必要である。血漿フィブリノゲン値を100 mg/dL上昇させるには、本製剤を100 mg/kgが必要である。不育症の場合はフィブリノゲン濃度を、自然流産防止には60（可能なら100）mg/dL以上、胎盤早期剝離防止には100～150 mg/dL、分娩中・分娩後の出血防止には150～200 mg/dL、また陣痛発来時には200 mg/dL以上に各々維持する。手術や出血時にはフィブリノゲンが消費されるので、フィブリノゲン値のモニタリングが必要である。一方、フィブリノゲン濃度が必要以上に高くなると血栓症を惹起する危険があるので注意を要する。また、フィブリノゲン製剤の反復投与による抗体産生やアナフィラキシーショックの報告例もある。

表3 Rare bleeding disorders (RBDs) の治療法, 当該因子の特徴と止血に関わる最小必要量<sup>1,2,6,7)</sup>

疾患名	推奨する治療薬	製品名	血漿区分	欠乏している凝固因子の半減期	止血に必須の凝固因子の最小必要量	保険収載
フィブリノゲン欠乏症・異常症	乾燥人フィブリノゲン	フィブリノゲン HT <sup>®</sup>	血漿由来	90 時間 (3~6 日)	60~100 mg/dL	あり
プロトロンビン欠損症	プロトロンビン複合体製剤	PPSB-HT 「ニチャク」	血漿由来	65 時間 (2~5 日)	10~40%	なし
第 V 因子欠乏症	FFP			15 時間 (15~36 時間)	25%	
第 VII 因子欠損症	プロトロンビン複合体製剤 遺伝子組換え活性型 第 VII 因子製剤	PPSB-HT 「ニチャク」 ノボセブ <sup>®</sup>	血漿由来 遺伝子組換え	5 時間 (2~7 時間)	10~25%	なし あり
第 X 因子欠損症	プロトロンビン複合体製剤	PPSB-HT 「ニチャク」	血漿由来	40 時間 (1.5~2 日)	10~30%	なし
第 XI 因子欠損症	FFP		血漿由来	45 時間 (2~4 日)	30%	
第 XIII 因子欠損症	ヒト血漿由来乾燥 第 XIII 因子製剤 遺伝子組換え 第 XIII 因子製剤	フィプロガミン P <sup>®</sup> ノボサーティーン <sup>®</sup>	血漿由来 遺伝子組換え	200 時間 (6~10 日)	2~5%	あり あり

## 2) フィブリノゲン異常症<sup>1,6-8)</sup>

フィブリノペプチド放出障害やフィブリン多量体形成障害などの構造異常により、機能変化したフィブリノゲン分子を産生することが原因である。約 50%の家系では無症状であり、偶然検査で発見されることが多い。約 25%に異常出血、約 15%の患者には血栓傾向を認める。一部の患者では、出血傾向と血栓傾向の両者を認める。出血症状は軽度である。不育症の原因ともなることがあり、分娩後に過剰出血や血栓塞栓症を認めることがある。フィブリノゲン量が正常であるが、機能活性が低下していることから診断される。出血時や手術予定の患者はフィブリノゲン製剤の補充療法を行う。一方、血栓塞栓症には抗凝固療法を行う。

## 3) プロトロンビン欠損症<sup>1,6,7,9)</sup>

プロトロンビンの合成低下、機能低下のプロトロンビン合成、あるいはこの両者が発症の原因となる。なお、活性と抗原を完全に欠失する無プロトロンビン血症の報告はない。プロトロンビンの欠損程度により、粘膜皮膚や軟部組織の出血、筋肉内や関節内出血、頭蓋内出血、尿路出血など、症状は様々であ

る。ホモ接合体で出血に対して迅速な治療が必要な場合や、手術前に予防投与する場合に補充療法を行う。補充療法には、プロトロンビン複合体濃縮製剤 (prothrombin complex concentrate: PCC) が用いられる。プロトロンビンの血中半減期は約 3 日間であり、止血レベルは活性 20~30%程度であるため、30%を維持するように PCC 製剤 20~30 単位/kg を投与する。血栓症を合併する危険性もあり、活性値を 150%以上超えないように注意する。

## 4) 第 V 因子 (FV) 欠損症 (パラ血友病)<sup>1,6,7,10)</sup>

FV 欠損によることが多いが、機能障害が原因になることもある。ホモ接合体例は出血症状があり、ヘテロ接合体例は一般的に無症状である。FV 活性と出血症状は相関が乏しく、FV 活性が 1%未満でも無症状の報告例もある。この理由として、FV は血小板  $\alpha$  顆粒にも約 20%は存在しているとされており、出血症状の重症度は血小板 FV に依存していると考えられる。出血症状は、鼻出血、歯肉や皮下の出血、過多月経などの粘膜出血が主体となるような軽度から中等度の場合から、関節内や筋肉内血腫、消化管や頭蓋内出血などの重篤な出血をきたす場合もある。

出血の可能性は個々の症例により異なるが、FV活性をもとに止血管理を計画する。手術時や外傷時、重症出血時などの止血管理はFFPの補充療法を行う。FFP中のFVは急速に失活するため、調整後2カ月以内のFFPを使用することが推奨される。遷延する出血には重症もしくは軽症であってもFFPの補充療法が必要である。止血レベルにはFV活性は25%あれば十分である。血中半減期は36時間であるため、重症のFV欠損症患者ではFFPはまず15~20 mL/kgを輸注し、続いて12時間毎に5~10 mL/kgを7~10日間続ければ止血可能である。鼻出血や歯肉出血には、抗線溶薬が有効である。

#### 5) 第VII因子 (FVII) 欠損症<sup>1,6,7,11)</sup>

FVII合成低下、機能低下のFVII合成、あるいはこの両者が発症の原因となる。まれに、FVIIとFX、FVIIとFIX、あるいはビタミンK依存性凝固因子の遺伝性欠損症がある。PT試薬の違いにより活性値に乖離を認める症例(FVII Padua)も報告されている。出血傾向は軽微であるが、FVIIレベルが1%以下の患者は、重症血友病に類似の重症出血を生じることがある。FVIIレベル5%以上の患者は、歯肉出血、鼻出血、月経過多などが特徴である。ヘテロ接合体症例の約20%に皮膚粘膜の出血症状を認める。FVIIと出血症状の重症度が一致しないこともあり、FVII活性が1%以下でも無症候の場合もある。

補充療法は関節内出血や頭蓋内出血の重症出血時に必要となる。欠損レベルの程度、出血歴、手術部位(抜歯、扁桃腺手術、泌尿生殖器など)により過剰出血が認めることがあるため、術前に補充療法が必要なことがある。補充療法には遺伝子組換え型活性型FVII製剤(rFVIIa)あるいはPCCが使用可能である。一般的にFVIIレベルが10~25%あれば止血可能である。FVIIレベルが10%以下の手術には補充療法が必要であり、術後3日間は15%以上維持するとの報告もある。rFVIIaは15~30 µg/kgを止血が得られるまで4~6時間毎に投与する。一方、rFVIIa投与後にFVIIに対する抗体の検出、または血栓症も報告されている。PCC投与時も他の凝固因子活性の増加により凝固能が亢進し、血栓形成などの合併症を併発した報告がある。無症候患者で抜歯など低侵襲の手術時には、抗線溶薬投与が極めて有効である。

#### 6) 第X因子 (FX) 欠損症<sup>1,6,7,12)</sup>

FXの合成低下、機能低下のFX産生、あるいはその両者の合併が原因で発症する。出血の程度はFX活性と相関し、1%以下の患者では、関節内、軟部組織、粘膜などからの重症出血を生じる。軽症~中等症レベルでは、外傷もしくは外科手術後に出血が生じやすくなる。ヘテロ接合体では50%程度のFXレベルであるが、出血症状は通常は認められない。出血時の治療や術前の出血予防としてPCCを使用する。止血のための最小必要レベルは10~30%であるが、補充療法は出血の重症度に応じて行うべきであり、軟部組織、粘膜、関節などの出血はFX活性値が正常の30%になるように補充し、出血がより重度な場合、FXレベルが50~100%になるように補充療法を行う。FX半減期は約30時間であり、維持療法は24時間毎に実施する。

#### 7) 第XI因子 (FXI) 欠損症 (血友病C)<sup>1,6,7,13)</sup>

出血症状は血友病に比し軽度である。ほとんどの患者でFXI産生低下が原因である。ホモ接合体や複合ヘテロ接合体はFXI活性は15%以下である。アシュケナージ系ユダヤ人に多い。遺伝子変異はタイプ1: Intron 14のsplicing変異(IVS14+1G>A)、タイプ2: Exon 5のnonsense変異(Glu117X)、タイプ3: Exon 9のmissense変異(Phe283Leu)に分類され、タイプ2と3はアシュケナージ系ユダヤ人に多くみられる。FXI活性の程度と出血傾向の強さは関連がないとされ、自然出血は稀であるが、FIXはCarboxypeptidase Bのトロンピンによる活性化に必須であるため、FXIが欠乏すると線溶活性が亢進し出血症状が生じる。ゆえに、線溶活性の高い部位である鼻、口腔内や泌尿生殖器領域からの出血が特徴的であり、関節や筋肉内の出血は稀である。外傷や外科的手術の際は、出血症状が出現し、遅発性出血がおこることもある。術前検査などで偶然発見されることが多い。

一般的に外傷後や手術時の止血管理にはFFP補充療法が行われる。止血レベルの最小必要量は30%である。異常出血の既往歴などにもよるが、高リスクの大手術や線溶の高い活性部位での手術や外傷の際には出血傾向が強く出現するため、FXI活性を10~14日間、45%以上を維持することが推奨されてい

る。また小手術でも30%以上を5日間維持することが推奨されている。FFP投与量は5~20 mL/kg/dayとされているが、出血症状の程度や出血量を予測して、FXI生体内半減期(48~84時間)も考慮し適宜調整する。抜歯後や高線溶活性部位での手術には補助的な抗線溶薬が有効である。出血傾向の既往がなく、FXI活性が45%以上のヘテロ接合体患者では手術時でも治療を要さないことがほとんどである。

#### 8) 第XII因子(FXII)欠損症<sup>14)</sup>

FXIIはプレカリクレインや高分子キニノゲンとともに接触因子に分類される。肝実質細胞により産生され、血液が異物面に接触して最初に活性化される接触因子であるも、*in vivo*での止血に関与しない。APTT延長は認めるが、出血症状を呈することはなく、凝固スクリーニング検査で偶然発見されることが多い。Exon 1; 46C/T変異はタンパク質翻訳に影響を及ぼしFXII活性低下をきたす。東洋人ではこの多型頻度が高く、東洋人は白人の約半分のFXII活性と抗原値しか持たない。大手術時でも欠損症に対する治療は必要ない。接触因子は凝固のみならず線溶にも関与するため、FXII欠損症の線溶低下により血栓症になりやすい。

#### 9) 第XIII因子(FXIII)欠損症<sup>1, 6, 7, 15)</sup>

FXIIIはトランスグルタミナーゼ本体であるAサブユニット(FXIII A)と、その保護に働くBサブユニット(FXIII B)のそれぞれ2つずつからなるヘテロ四量体として血中を循環している。欠乏症にはFXIII A遺伝子変異からなるFXIII A欠乏症とFXIII B遺伝子変異により二次的なFXIII A低下をきたすFXIII B欠乏症とがある。臍出血と頭蓋内出血が特徴的である。また、一時的に止血しても翌日に再出血する遷延性出血(後出血)も特徴的である。習慣性流産や創傷治癒遅延もフィブリノゲン欠損症と同様に認める。本症を疑うときはFXIII活性と抗原量を測定し、Aサブユニットが5%以下でBサブユニットが約半分ならFXIII A欠乏、A、Bサブユニットともに5%以下ならFXIII B欠乏を考える。

止血管理には、血漿由来FXIII濃縮製剤または遺伝子組換え型FXIII製剤(FXIII Aサブユニット欠乏症のみ適応)を用いる。半減期は長く、通常FXIIIの止血レベルは2~5%であり、1回輸注にて止血が

得られる。小出血は10%、筋肉内出血は20~30%、頭蓋内出血や手術管理には100%以上が望ましく、小手術では50%以上を目安とする。妊娠の維持にはFXIIIは必須であり、10%以上保つように妊娠初期からFXIII製剤の補充療法(10~40 U/kg/週)を行う。近年は重篤出血の既往がある患者への出血予防として、定期予防投与が試みられている。

## 6. 最後に

RBDの診断、臨床症状、そして治療について概説した。本病態は臨床上においては極めて稀ではあるものの、出血傾向を認める患者の診療においては必ず考慮すべきである。

著者の利益相反(COI)の開示:

講演料・原稿料など(Sanofi, Chugai), 臨床研究(治験)(Sanofi, Chugai, NovoNordisk, KMB, Fujimoto, Takeda), 研究費(受託研究, 共同研究, 寄付金等)(Chugai, NovoNordisk, Bayer, Takeda, Sanofi, KMB), 企業などが提供する寄附講座(CSL, Takeda, Chugai)

## 文献

- Mumford AD, Ackroyd S, Alikhan R, et al.: Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders: A United Kingdom Haemophilia Centre Doctor's Organization guideline on behalf of British Committee for Standards in haematology. *Br J Haematol* **167**: 304-326, 2014.
- Acharya SS: Rare bleeding disorders in children: Identification and primary care management. *Pediatrics* **132**: 882-892, 2013.
- 瀧正志, 他: 厚生労働省委託事業 血液凝固異常症全国調査 令和2年度報告書 2021.
- Peyvandi F, Duga S, Akhavan S, et al.: Rare coagulation deficiencies. *Haemophilia* **8**: 308, 2002.
- Peyvandi F, Bolton-Maggs PH, Batorova A, et al.: Rare bleeding deficiencies. *Haemophilia* **18**(Suppl 4): 148-153, 2012.
- 長江千愛: その他の先天性凝固因子欠乏症の診断と治療. *血栓止血誌* **29**: 707-714, 2018.
- 森下英理子: 稀な先天性凝固因子欠乏/異常症. 臨床に直結する血栓止血学 改訂2版. 中外医学社. 東京. pp 185-192.
- Laffan M: Fibrinogen deficiency. *Text of Hemophilia* 3<sup>rd</sup> Edition. Oxford, UK, WILEY Blackwell, 2014. 445-452.
- Astermark J: Factor II. *Text of Hemophilia* 3<sup>rd</sup> Edition.

- Oxford, UK, WILEY Blackwell, 2014. 399–402.
- 10) Peyvandi F, Menegatti M: Factor V and factor V and VIII deficiencies. Text of Hemophilia 3<sup>rd</sup> Edition. Oxford, UK, WILEY Blackwell, 2014. 403–412.
- 11) Batorova A: Congenital factor VII deficiency. Text of Hemophilia 3<sup>rd</sup> Edition. Oxford, UK, WILEY Blackwell, 2014. 413–420.
- 12) Perry DJ: Factor X and factor X deficiency. Text of Hemophilia 3<sup>rd</sup> Edition. Oxford, UK, WILEY Blackwell, 2014. 421–427.
- 13) Bolton-Maggs PHB, Seligsohn U: Factor XI deficiency. Text of Hemophilia 3<sup>rd</sup> Edition. Oxford, UK, WILEY Blackwell, 2014. 428–435.
- 14) Wheeler AP, Gailani D: Why factor XI deficiency is a clinical concern. *Expert Rev Haematol* **9**: 629–637, 2016.
- 15) Nugent D, Hsieh L: Factor XIII deficiency. Text of Hemophilia 3<sup>rd</sup> Edition. Oxford, UK, WILEY Blackwell, 2014. 436–444.