

解時間と負の相関、血中プラスミノゲン量と正の相関を認めた。

(3) 異常出血症例の解析

plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) 活性の低下している異常出血症例を解析した。後天性では無く、新規の先天性 PAI-1 欠損症であった。その他に2例の異常出血例の相談があり、1例はフィブリンノーゲン異常が疑われたが遺伝子解析の結果異常は見いだされなかった。他の1例は骨髓異形成症候群 (MDS) の症例の筋肉内出血で後天性 FXIII 欠損症が疑われたが、FXIII 活性が70% 程度あり、確定診断にはいたらなかった。

D. 考察

トロンビン処理及び組織因子処理の両方の検体を測定することで、FXIII や α 2-antiplasmin の機能異常がより明確に検出することが可能であり、各検体固有の線溶活性、並びに固有のフィブリン安定化程度を検出可能であると期待される。また健常人において euglobulin clot 溶解時間と負の相関、血中プラスミノゲン量と正の相関を認めたことから、線溶因子の関連した「出血性後天性凝固異常症」のスクリーニングに有用であると考えられた。今後、PAI-1 欠損症を始めとする、先天性及び後天性線溶阻害因子異常症におけるデータを集積し、その有用性を検証したい。同時に、他の線溶系マーカーとの関連をさらに調べるとともに、原因不明の出血患者、および外傷性の異常出血患者の線溶異常の評価が可能か、検討したい。

E. 結論

本研究において確立したグローバル線溶能検査は、線溶因子の関連した「出血性後天性凝固異常症」のスクリーニングに有用であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Kramkowski K, Leszczynska A, Mogielnicki A, Chlopicki S, Fedorowicz A, Grochal E, Mann B, Brzoska T, Urano T, Motterlini R, Buczko W. Anti-thrombotic properties of water-soluble carbon monoxide-releasing molecules (CO-RMS). Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32, 2149-2157

- Iwaki T, Urano T and Umemura K. PAI-1, progress in understanding the clinical problem and its aetiology. Br J Haematol, 2012, 157, 291-298
- Urano T and Suzuki Y. Accelerated fibrinolysis and its propagation on vascular endothelial cells by secreted and retained tPA. J Biomed Biotechnol, 2012, Article ID 208108.
- Brzoska T, Suzuki Y, Mogami H, Sano H, Urano T. Binding of thrombin-activated platelets to a fibrin scaffold through $\alpha_{IIb}\beta_3$ evokes phosphatidylserine exposure on their cell surface. Plos One, 2013 8: E55466
- Yasui H, Suzuki Y, Sano H, Suda T, Chida K, Dan T, Miyata T, Urano T. TM5275 prolongs secreted tissue plasminogen activator retention and enhances fibrinolysis on vascular endothelial cells. Thromb Res, 2013 Jul;132(1):100-5.

2. 学会発表

- 浦野哲盟、鈴木優子 シンポジウム「血管病を考える」：血管内皮細胞上の線溶活性発現ポテンシャル維持機構とその破綻 第17回日本病態プロテアーゼ学会 浜松 2012 08 10
- Urano T, Suzuki Y. Symposium “Fibrinolysis” Membrane-retained secreted tPA effectively triggers fibrinolysis on vascular endothelial cells. The VIIth congress on Asia-Pacific Thrombosis and Haemostasis, Melbourne 2012 10 27-31
- Nagahashi K, Iwaki T, Takano K, Ozaki Y, Kanayama N, Umemura K, Urano T. Is the phenotype manifested by complete PAI-1 deficiency in human compatible to that in mouse? XIV International Workshop Molecular and Cellular Biology of Plasminogen Activation South Bend (USA) 2013. June. 4-8
- Sano H, Otsu M, Iwaki T, Nagahashi K, Suzuki Y, Kanayama N, Urano T. Generation of inducible pluripotent stem(iPS)cells from plasminogen activator inhibitor-1 deficient patient XIV International Workshop Molecular and Cellular Biology of Plasminogen Activation South Bend (USA) 2013. June. 4-8

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（平成24年度）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
	なし						

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sugiyama H, Uesugi H, Suzuki S, Tanaka K, <u>Souri M</u> , <u>Ichinose A</u> .	Aggressive fatal case of autoimmune hemorrhaphilia resulting from anti-Factor XIII antibodies.	Blood Coagul Fibrinolysis	24(1)	85-9.	2013
Matsuoka M, Majima T, Onodera T, Ieko M, <u>Souri M</u> , <u>Ichinose A</u> , Kurita T, Kasahara Y, Inoue M, Takahashi D.	Hemorrhagic-acquir ed factor XIII deficiency associated with tocilizumab for treatment of rheumatoid arthritis.	Int J Hematol.	96(6)	781-5.	2012
<u>Souri M</u> , Yee VC, Fujii N, <u>Ichinose A</u> .	Molecular modeling predicts structural changes in the A subunit of factor XIII caused by two novel mutations identified in a neonate with severe congenital factor XIII deficiency.	Thromb Res.	130(3)	506-10.	2012

Hayashi T, Kadohira Y, Morishita E, Asakura H, <u>Souri M,</u> <u>Ichinose A.</u>	A case of acquired FXIII deficiency with severe bleeding symptoms.	Haemophili a.	18(4)	618-20.	2012
<u>Ichinose A</u>	Factor XIII is a key molecule at the intersection of coagulation and fibrinolysis as well as inflammation and infection control.	Int J Hematol.	95(4)	362-70	2012

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（平成25年度）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
	なし						

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kasahara K, Kaneda M, Miki T, Iida K, Sekino-Suzuki N, Kawashima I, Suzuki H, Shimonaka M, Arai M, Ohno-Iwashita Y, Kojima S, Abe M, Kobayashi T, Okazaki T, Souri M, <u>Ichinose A</u> , Yamamoto N.	Clot retraction is mediated by factor XIII-dependent fibrin- α IIb β 3-myosin axis in platelet sphingomyelin-rich membrane rafts.	Blood.	122(19):	3340-8.	2013
Kawano H, Yamamoto D, Uchihashi Y, Wakahashi K, Kawano Y, Sada A, Minagawa K, Katayama Y, Kohmura E, Souri M, <u>Ichinose A</u> .	Severe inhibitor-negative acquired factor XIII/13 deficiency with aggressive subdural haemorrhage.	Blood Coagul Fibrinolysis.	24(6):	638-41.	2013
Wada H, Souri M, Matsumoto R, Sugihara T, Ichinose A.	Alloantibodies against the B subunit of plasma factor XIII developed in its congenital deficiency.	Thromb Haemost.	109(4):	661-8.	2013

V. 參考資料

原因不明の出血！

出血症状があるのに、ハッキリした原因が分らない患者さんを診たら？

出血性後天性凝固異常症の可能性が 있습니다

● 症状

- ① 出血性素因の家族歴、既往歴がなく、抗凝固薬、抗血小板薬を服用中ではない患者さんで、
- ② a. 原因不明の皮下出血、筋肉内出血、あるいは(開放創の)後出血(いったん止血した12~36時間後に再び出血する)があるとき、血が滲みでるような、いわゆるウーヅング様の出血が見られるとき、
あるいは、
- b. 原因不明の鼻出血、口腔内出血などの粘膜出血を繰り返すとき、
- ③ 通常の止血療法の効果が見られないとき、

a. 自己免疫性血友病(出血病)XIII/13や後天性FXIII/13欠乏症、後天性抗線溶因子(アルファ₂プラスミンインヒビターやプラスミノゲンアクチベーターインヒビター1など)欠乏症、

あるいは、

b. 後天性フォン・ヴィレブランド症候群(後天性フォン・ヴィレブランド因子欠乏症)などである可能性があります。

なお、血小板の減少や機能低下、PTやaPTTの延長を伴っている場合もあるので、御注意ください。

● 原因

第XIII/13因子や、抗線溶因子、フォン・ヴィレブランド因子の過剰な消費や産生減少による低下、あるいはそれらの因子に対する自己の抗体(インヒビター)による中和などが基盤となっています。

● 検査・診断

出血症状の原因が分からない症例で、第XIII/13因子、抗線溶因子、フォン・ヴィレブランド因子いずれかの活性が著しく低下していること。
(各因子抗原量、インヒビターの有無、力値を含め精密検査が必要です。)

● 治療

- ① 当面の止血療法;欠乏する各因子製剤の補充、DICがなければ抗線溶薬の投与(後天性フォン・ヴィレブランド症候群では、デスマプレッシン投与も)
- ② インヒビターの産生阻止、除去;免疫抑制薬、血漿交換など(抗体確認後は可及的速やかに開始する必要があります。)

全国調査中です。

出血性後天性凝固異常症疑いの患者さんに遭遇された場合は、研究班代表(山形大学・一瀬白帝)、あるいは最寄りの班員の方にご連絡/ご相談下さい。(裏面に班員のリストがあります。)
日本血栓止血学会のホームページもご覧ください。(班研究の大まかな内容も記載されています。)

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)
出血性後天性凝固異常症研究班 研究代表者

一瀬白帝

「診断困難な(原因不明の)出血性後天性凝固異常症の総合的診療指針の作成」研究班

(所在地によって北から南の順に記載した。)

研究代表者

一瀬 白帝 山形大学医学部 分子病態学 教授 aichinos@med.id.yamagata-u.ac.jp

研究分担者

惣宇利 正善 山形大学医学部 分子病態学 准教授 msouri@med.id.yamagata-u.ac.jp
 尾崎 司 山形大学医学部 分子病態学 助教 tosaki@med.id.yamagata-u.ac.jp
 浦野 哲盟 浜松医科大学 医生理学 教授 uranot@hama-med.ac.jp
 松下 正 名古屋大学医学部附属病院 輸血部 教授 tmatsu@med.nagoya-u.ac.jp

研究協力者

家子 正裕 北海道医療大学歯学部 内科学 教授 iekom@hoku-iryu-u.ac.jp
 玉井 佳子 弘前大学医学部附属病院 輸血部 講師 ytamai@cc.hirosaki-u.ac.jp
 伊藤 俊広 国立病院機構 仙台医療センター 血液内科 医長 toshi_ito_ito@yahoo.co.jp
 川前 金幸 山形大学医学部 麻酔科学 主任教授 kkawamae@med.id.yamagata-u.ac.jp
 山本 正雅 奥羽大学薬学部 生化学 准教授 n-yamamoto@pha.ohu-u.ac.jp
 窓岩 清治 自治医科大学 分子病態治療研究センター
 分子病態研究部 講師 madochan@jichi.ac.jp
 黒澤 秀光 獨協医科大学 小児科学 准教授 hidekuro@dokkyomed.ac.jp
 小川 孔幸 群馬大学大学院医学系研究科
 生体統御内科(血液内科) 助教 yo-ogawa@med.gunma-u.ac.jp
 矢富 裕 東京大学医学部附属病院 検査部 教授 yatoyuta-tyk@umin.ac.jp
 花房 規男 東京大学医学部附属病院 血液浄化療法部 講師 hanafusa-tyk@umin.ac.jp
 川杉 和夫 帝京大学医学部 内科学 教授 kaz@med.teiky-u.ac.jp
 石田 文宏 信州大学医学部 内科学第二 准教授 fumishi@shinshu-u.ac.jp
 北島 勲 富山大学大学院医学薬学研究部
 臨床分子病態検査学講座 教授 kitajima@med.u-toyama.ac.jp
 朝倉 英策 金沢大学附属病院 高密度無菌治療部 准教授 hasakura@staff.kanazawa-u.ac.jp
 細野 奈穂子 福井大学医学部附属病院 血液腫瘍内科 助教 hosono@u-fukui.ac.jp
 毛利 博 藤枝市立総合病院 専業管理者(院長) mohrih@hospital.fujieda.shizuoka.jp
 小林 隆夫 浜松医療センター 院長 tkoba@hmedc.or.jp
 和田 英夫 三重大学大学院医学系研究科 検査医学 准教授 wadahide@clin.medic.mie-u.ac.jp
 宮田 茂樹 国立循環器病研究センター 輸血管理室 医長 smiyata@hsp.ncvc.go.jp
 柏木 浩和 大阪大学大学院医学系研究科 血液・腫瘍内科 講師 kashi@hp-blood.med.osaka-u.ac.jp
 池田 正孝 国立病院機構 大阪医療センター 外科 医長 mikeda@onh.go.jp
 湯川 真生 近畿大学医学部奈良病院 外科 准教授 yukawa@nara.med.kindai.ac.jp
 日笠 聡 兵庫医科大学 血液内科 講師 parasol@mua.biglobe.ne.jp
 羽藤 高明 愛媛大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部 病院教授 takahato@m.ehime-u.ac.jp
 岡本 好司 北九州市立八幡病院
 消化器・肝臓病センター 外科 センター長、
 外科主任部長 kohji.okamot@gmail.com
 岡村 孝 久留米大学医学部 内科学講座 血液・腫瘍内科 教授 okamura@med.kurume-u.ac.jp
 内場 光浩 熊本大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部 助教 mituhiro-uchiba@fc.kuh.kumamoto-u.ac.jp
 橋口 照人 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
 血管代謝病態解析学 教授 terutoha@m3.kufm.kagoshima-u.ac.jp
 丸山 征郎 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
 システム血栓制御学 特任教授 rinkens@m3.kufm.kagoshima-u.ac.jp

原因不明の出血性後天性凝固異常症とは？

1. あらまし

血が固まる(凝固)ために必要なタンパク質である凝固因子が、生まれつきではない(遺伝ではない)理由で著しく少なくなるため、血を止める(止血)ための血の塊(血栓)ができにくくなり、自然に、あるいは軽い打撲などによって激しく出血する病気。診断や治療には、主治医から血液の専門家に相談してもらうのが望ましい。

2. 患者さんの数／発生頻度

不明(約 100 人／年 以上と推測)

3. 病気の原因

自分の凝固因子に結び付く抗体(自己抗体)が作られてその凝固因子が働かなくなること(インヒビター)や、外傷・事故・手術などによる大出血や各種の病気による過剰な消費のためにその凝固因子が大量に失われることが、出血の原因となる場合が多いと推測される。血の固まる速さを調べる一般的な検査(PT、aPTT などの凝固時間)の値が異常である場合は内因系、外因系凝固因子の低下症であり診断が容易であるが、正常である場合はそれ以外の凝固因子の低下症(第 XIII/13 因子やフォンウィルブランド因子など)を個別に詳細に精密検査する必要があり、確定診断は困難である。

4. 症状

出血の既往歴や家族歴もなく、血を固める小さな血球(血小板)の数も減っていないのにも拘らず、突然出血する。体の軟らかい部分である筋肉・皮膚の出血が多いが、身体のどの部位にでも出血する可能性がある。急に大量に出血したり、持続的あるいは再発性に出血するので貧血になり、ショック状態を起こすこともある。

5. この病気に伴って起きる症状

出血する部位によっては様々な症状が合わさって起こる(合併症)可能性がある。特に脳を含む頭蓋内の出血では脳神経系に、心臓や肺がある胸腔内の出血では循環系に重い障害を起こし、致命的となる場合もある。また、大量出血で失血死することもある。

6. 治療法

出血を止めるためにそれぞれの因子製剤を注射することが必要であるが、「3. 原因」に書いた自己抗体によるインヒビターの例では、注射した凝固因子製剤が効かなくなるため、それだけで出血を止めることは難しい。それぞれの凝固因子に加えて、免疫を弱める薬(免疫抑制薬)を注射して自己抗体を作らせないようにする必要がある。それぞれの因子製剤が緊急に入手できない場合は、まず血栓が溶けにくくなる薬(抗線溶薬)を使用すると、ある程度止血に有効であると予想される。

7. 研究班

診断困難な(原因不明の)出血性後天性凝固異常症の総合的診療指針の作成 研究班

施設・診療科名			調査票記載 医師名と記入年月日	医師名	記入年月日 西暦 年 月 日
患者略名(匿名化) ^{*2}	登録番号 ^{*2}		発症(出血)の年月日	西暦 年 月 日	
患者生年月 (年齢)・性別	西暦 年 月生(才) 男・女		出血の有無(過去) 初発時・最悪時	出血の頻度(初発時・最悪時):	出血部位(初発時・最悪時):
原(基礎)疾患名	有() 不明()		出血の有無(現在)	出血の頻度:	出血部位:
F13 低下に関する手 術・輸血歴・薬剤歴等			貧血の有無(Hb 値)	有・無	Hb 値 (g/dL)
現在の状況	入院・外来 (西暦 年 月現在)		創傷治療異常の有無	有(具体的に 無)	
診断の年月日	西暦 年 月 日		出血初発時の第13因子 (F13 投与前・後)	第13因子活性(F13:C): %	第13因子抗原量(F13:Ag): %
診断/経過	病名() 治療・軽快・不変・悪化・死亡(死因)		最悪時の第13因子 (F13 投与前・後)	第13因子活性(F13:C): %	第13因子抗原量(F13:Ag): %
止血の年月日	西暦 年 月 日		止血時の第13因子 (F13 投与前・後)	第13因子活性(F13:C): %	第13因子抗原量(F13:Ag): %
止血時の第13因子製剤	名称() 量(単位) 体重(kg)		家族 ^{*3} の第13因子 (続柄: と)	第13因子活性(F13:C): %と %	第13因子抗原量(F13:Ag): %と %
出血治療・ 予防の方法	F13以外の血液製剤()・抗線溶薬()・その他()				
インヒビターの有無 ^{*3}	現在 有・無・不明・過去に有	インヒビター 確認年月日	西暦 年 月 日 / 不明		
インヒビターの 治療方法	免疫抑制薬: ステロイド () リツキシマブ () その他 ()	血漿交換:	その他:		
	治療効果: 薬剤名()により インヒビターが(消失・減少・不変・上昇)した				
直近のフィブリ ノゲン(Fbg)濃度	Fbg () mg/dL	その他 ^{*4}			

^{*1}調査票の Word ファイルをメールでお送りしますので、ご記入の上、事務局(山形大学)まで返送してください。メールが使えない場合は郵送でも結構です。
^{*2}患者略名は各施設が匿名化している略名等を、登録番号は各施設/科内での患者番号等を記載してください。
^{*3}なお、インヒビターの測定は事務局でも精密に行いますので、予め連絡の上検体をお送りください。2,3ヶ月程度の間隔で2回以上実施してください。
^{*4}HIV, HCV, HBV など陽性の場合は、各施設の取り決めに従って検体にその旨記載してください。
^{*5}家族は、なるべく多数の症例本人の両親、子供等の血縁関係者としてください。
記入上の不明な点については、出血性後天性凝固異常症研究班 事務局 (山形大学医学部 分子病態学 Tel: 023-628-5276) にお問い合わせください。
下線部分は、適当な項目に○を付けてください。

施設・診療科名			調査票記載 医師名と記入年月日	医師名	記入年月日 西暦 年 月 日
患者略名(匿名化) ^{*2}	登録番号 ^{*2}		発症(出血)の年月日	西暦 年 月 日	
患者生年月 (年齢)・性別	西暦 年 月生(才) 男・女		出血の有無(過去) 初発時・最悪時	出血の頻度(初発時・最悪時):	出血部位(初発時・最悪時):
原(基礎)疾患名	有() 不明()		出血の有無(現在)	出血の頻度:	出血部位:
F13 低下に関する手 術・輸血歴・薬剤歴等			貧血の有無(Hb 値)	有・無	Hb 値 (g/dL)
現在の状況	入院・外来 (西暦 年 月現在)		創傷治療異常の有無	有(具体的に 無)	
診断の年月日	西暦 年 月 日		出血初発時の第13因子 (F13 投与前・後)	第13因子活性(F13:C): %	第13因子抗原量(F13:Ag): %
診断/経過	病名() 治療・軽快・不変・悪化・死亡(死因)		最悪時の第13因子 (F13 投与前・後)	第13因子活性(F13:C): %	第13因子抗原量(F13:Ag): %
止血の年月日	西暦 年 月 日		止血時の第13因子 (F13 投与前・後)	第13因子活性(F13:C): %	第13因子抗原量(F13:Ag): %
止血時の第13因子製剤	名称() 量(単位) 体重(kg)		家族 ^{*3} の第13因子 (続柄: と)	第13因子活性(F13:C): %と %	第13因子抗原量(F13:Ag): %と %
出血治療・ 予防の方法	F13以外の血液製剤()・抗線溶薬()・その他()				
インヒビターの有無 ^{*3}	現在 有・無・不明・過去に有	インヒビター 確認年月日	西暦 年 月 日 / 不明		
インヒビターの 治療方法	免疫抑制薬: ステロイド () リツキシマブ () その他 ()	血漿交換:	その他:		
	治療効果: 薬剤名()により インヒビターが(消失・減少・不変・上昇)した				
臨床経過	(前回の回答からの変化を中心に、具体的に記述)				

^{*1}調査票の Word ファイルをメールでお送りしますので、ご記入の上、事務局(山形大学)まで返送してください。メールが使えない場合は郵送でも結構です。
^{*2}患者略名は各施設が匿名化している略名等を、登録番号は各施設/科内での患者番号等を記載してください。
^{*3}なお、インヒビターの測定は事務局でも精密に行いますので、予め連絡の上検体をお送りください。2,3ヶ月程度の間隔で2回以上実施してください。
^{*4}家族は、なるべく多数の症例本人の両親、子供等の血縁関係者としてください。
記入上の不明な点については、出血性後天性凝固異常症研究班 事務局 (山形大学医学部 分子病態学 Tel: 023-628-5276) にお問い合わせください。
下線部分は、適当な項目に○を付けてください。

ISTH/SSC 出血 評価票 (日本語試用版*1)

症例の 匿名化暗号:

調査年月日:

性別:

生年月:

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

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

*1 Vicenza groupの協力を得て翻訳、一部改訂した(赤字部分)
 *2 (か デスマプレッソ)は後天性von Willebrand症候群用
 *3 体腔内(胸腔内、腹腔内など)の出血を含めて評価し、自由記入欄に詳述する

合計点

自由記入欄:

Table 1. Bleeding score (partly changed)

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

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

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

「診断困難な(原因不明の)出血性後天性凝固異常症の
総合的診療指針の作成」班研究のまとめ；総論

参照ガイド総論

1. はじめに

人口の高齢化と共に増加しつつある出血性後天性凝固異常症(線溶異常症を含む)は、一般凝固検査(PT, aPTT)でスクリーニングが容易なもの(診断容易群)と、スクリーニング困難なもの(診断困難群)に分類され(表1)、診断容易群は比較的容易に診療可能であるが、診断困難群は臨床現場では原因不明の出血とされ、見逃され易い。

そこで、本研究班は、これらの疾患群を包括した総合的な診療指針を構築する為の研究を、平成24、25年度の2年にわたって実施した。研究期間が短期であったため、本症に含まれる全ての疾患の診療指針案を個別に作成することは不可能であり、

- 1) 先ず、国際血栓止血学会/科学及び標準化委員会(ISTH/SSC)の国際共同研究活動として、自己免疫性血友(出血)病XIII/13(AHXIII/13)の診断基準と検査アルゴリズム改訂案を完成させ(各論1)、
- 2) 次に、平成25年度に入って症例がコンサルテーションされ始めている後天性 von Willebrand 症候群(Acquired von Willebrand Syndrome; AVWS)については、英国と米国の von Willebrand 病診療ガイドラインの一部を抜粋して日本語版参照ガイド案(各論2)を作成した(表2)。
- 3) また、診断容易群ではあるが、現時点で最も発生頻度が高いと推定されている後天性血友病A(AHA)を除外することなくスクリーニングシステムに組み入れ、その診療ガイドライン(2011年；日本血栓止血学会SSC委員会血友病部会作成)を使用することを推奨した。
- 4) 後述するように、出血性後天性抗線溶因子欠乏症は現時点では二次性のものしか診断されていないが、原因不明のものもあるので、グローバル線溶能検査を開発して試用しつつある。本稿では、班研究の途上で発見された Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)の先天性欠損症や先天性 alpha₂-plasmin inhibitor (α₂-PI, α₂-antiplasmin と呼ばれる)欠損症の特徴についてまとめて(各論3)、今後、出血性後天性 PAI-1 欠乏症や出血性後天性 α₂-PI 欠乏症の診断基準を作成する際の「叩き台」としたい。
上述した疾患群を診断するために研究班が実施している実際の調査活動の流れをまとめたので(図1)、本症の診療の参考にして頂きたい。

表1. 後天性凝固異常症の臨床検査的分類(改訂案)

(いずれの疾患も自己免疫性、非自己免疫性の両者を含む個別の疾患をまとめて異常症とした)

1. 一般凝固検査でスクリーニング可能な疾患(診断容易群)

- (1) 後天性内因系凝固異常症
 - 1) 第VIII/8因子(F8)欠乏症(AHAを含む)
 - 2) 第IX/9因子(F9)欠乏症
 - 3) 第XI/11因子(F11)欠乏症
- (2) 後天性外因系凝固異常症
 - 1) 第VII/7因子(F7)欠乏症

- (3) 後天性共通経路凝固異常症
 - 1) 第X/10因子(F10)欠乏症
 - 2) 第V/5因子(F5)欠乏症
 - 3) プロトロンビン(PT)欠乏症
 - 4) フィブリノゲン(Fbg)欠乏症*

2. 一般凝固検査でスクリーニング困難な疾患(診断困難群)

- (1) 後天性フィブリン安定化異常症
 - 1) 第XIII/13因子(F13)欠乏症(AHXIII/13を含む)
 - 2) フィブリノゲン(Fbg)欠乏症*
- (2) 後天性二次性凝固異常症
 - 1) von Willebrand 因子(VWF)欠乏症*(AVWSを含む)
- (3) 後天性線溶異常症
 - 1) alpha₂-plasmin inhibitor (alpha₂-PI)欠乏症
 - 2) plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)欠乏症
- (4) その他(一次的な血小板異常症は他の研究班が活動中なので除外)
* ; 抗体の標的部位に依存して異なる検査測定値となると推定される
なお、第XII/12因子(F12)、プレカリクレイン、高分子キニノーゲン欠乏症については、出血症状を示さないで除外した。

表2. 出血性後天性凝固異常症の各疾患の診断基準と資料

1. 診断基準等

- (1) 自己免疫性出血病XIII/13(AHXIII/13)の診断基準と検査アルゴリズム2013案(JAPAN CRITERION FOR AH13 2012に加筆・改訂)
- (2) 後天性 von Willebrand 症候群(Acquired von Willebrand Syndrome; AVWS)の日本語版参照ガイド2013(出血性凝固異常症研究班素案)その1:英国版(英国血友病センター医師機構の von Willebrand 病診療ガイドラインの一部を翻訳)
[出典] Laffan M, Brown SA, Collins PW, Cumming AM, Hill FG, Keeling D, Peake IR, Pasi KJ. The diagnosis of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia*. 2004;10:199-217; Pasi KJ, Collins PW, Keeling DM, Brown SA, Cumming AM, Dolan GC, Hay CR, Hill FG, Laffan M, Peake IR. Management of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization. *Haemophilia*. 2004;10:218-31.
・後天性 von Willebrand 症候群(Acquired von Willebrand Syndrome; AVWS)の日本語版参照ガイド2013(出血性凝固異常症研究班素案)その2:米国版(米国心臓、肺、血液研究所の von Willebrand 病診療ガイドラインの一部を翻訳)
[出典] Nichols WL, Hultin MB, James AH, Manco-Johnson MJ, Montgomery RR, Ortel TL, Rick ME, Sadler JE, Weinstein M, Yawn BP. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia*. 2008;14:171-232; Tiede A, Rand JH, Budde U, Ganser A, Federici AB. How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood*. 2011;117:6777-85.

- (3) 後天性血友病 A(AHA)診療ガイドライン (日本血栓止血学会 SSC 委員会血友病部会作成)
 [出典] 田中一郎, 天野景裕, 松下正, 日笠聡, 嶋緑倫, 瀧正志, 渥美達也, 錦木淳一, 富山佳昭, 高橋芳右, 家子正裕, 山崎雅英, 酒井道生, 藤井輝久, 花房秀次, 新谷憲治, 毛利博, 岡敏明, 白幡聡, 高田昇, 高松純樹, 竹谷英之, 福武勝幸, 堀越泰雄, 松本剛史, 三間屋純一, 三室淳, 吉岡章, 「後天性血友病 A 診療ガイドライン」. 日本血栓止血学会雑誌 22: 295-322, 2011.
- (4) 出血性後天性抗線溶因子欠乏症 (HAAFF-D) 参照ガイド 2013 (出血性凝固異常症研究班素案)
- 2. 資料等**
- (1) 図. 出血性後天性凝固異常症の診療の流れ案 (フローチャート)
 (2) 図. 簡略版国際血栓止血学会/科学及び標準化委員会の出血評価票 2010 年版 (日本語翻訳版)
 (3) 図. 出血性後天性凝固異常症のスクリーニング (案)
 (4) 図. AHXIII/13 診断の為の検査アルゴリズム (改訂案)
 (5) 表. 後天性凝固異常症の臨床検査的分類基準 (改訂案)
 (6) 表. 出血性後天性凝固異常症の重症度分類案 (試案)
 (7) 表. 出血性凝固異常症の止血治療の効果判定基準 (試案)
 (8) 表. 出血性凝固異常症の統合的治療に対する反応の判定基準 (試案)
 (9) 表. 出血性凝固異常症の免疫学的寛解後の凝血的モニター頻度 (試案)
 (10) 表. FXIII/13 欠乏症の分類基準 2014(改訂案)
 (11) 表. 自己免疫性出血病 XIII/13 の治療指針案 2014 (改訂案)

2. 原因不明の出血症例の検査・診断・治療の流れ (図 1)

原因不明の出血症例の主治医からコンサルテーションが有った場合は、まず、日本語版簡略版 ISTH/SSC 出血評価票 (JBAT ; 図 2) に症例の症状を記入して頂き、正常範囲の生理的出血であるか、詳細な検査や診療が必要な病的な出血であるかを、迅速且つ客観的に判定する。また、重症度分類 (表 3) も同時に判定して、重症例を見逃さないように努める。その後、出血症状が増悪した場合も、再度 JBAT のシートを作成して頂いて、出血症状の推移を正確に記録し、前後の合計点を比較して再判定する。精密検査で各因子の欠乏が確認されたり、各因子に対するインヒビターや自己抗体が検出された場合 (図 3) は、それぞれの疾患の診断基準に従って診断し、早期に的確な治療を開始する。止血療法、あるいは抗体根絶療法の治療効果を適宜判定し (表 4、表 5)、必要に応じて治療を繰り返す。寛解に達した場合でも、長期間、定期的に診察、検査を実施して、再燃を監視する (表 6)。

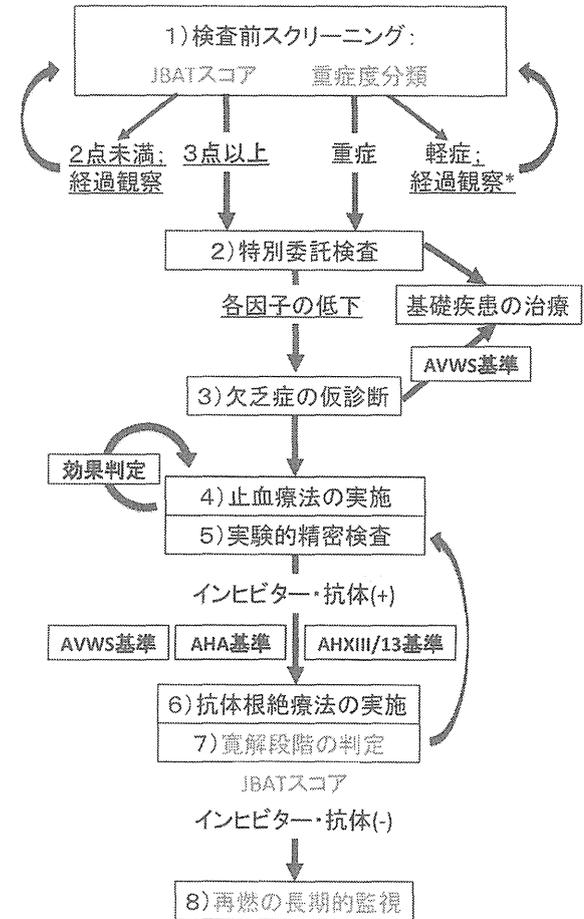


図 1. 出血性後天性凝固異常症の診療の流れ案

* ; 多発性及び有痛性の出血は、重症に準じて止血治療を考慮すべきである。

ISTH/SSC 出血評価票 (日本語試用版*1)

症例の匿名化番号: 調査年月日: 性別: 生年月日:

経緯(何れか1つ) 最重症期・初診時・診断時・治療前・治療後・治療後・寛解後・退院時/現在

症状	出血スコア			
	0	1	2	3
鼻出血	無しか軽微	年6回以上かつ10分以上	診察/検査のみ	パッキングか焼灼所か抗凝固薬
皮膚の(出血)	無しか軽微	傷痕に年10回以上の発赤(1cm以上)	診察/検査のみ	皮膚削
経皮外傷からの出血	無しか軽微	年6回以上かつ10分以上	診察/検査のみ	手術による止血
口腔内出血	無しか軽微	有り	診察/検査のみ	手術による止血か抗凝固薬
胃腸管出血	無しか軽微	有り(消化管、門脈圧亢進症、痔、血管形成異常に非なる)	診察/検査のみ	手術による止血か抗凝固薬
血尿	無しか軽微	有り(肉眼的)	診察/検査のみ	手術による止血か抗凝固薬
抜歯(時出血)	無しか軽微か高出血	全ての歯槽の25%以下で凝血/止血、無介入	全ての歯槽の25%以上で凝血/止血、無介入	再縫合かパッキング
手術(関連出血)	無しか軽微か高出血	全ての歯槽の25%以下で凝血/止血、無介入	全ての歯槽の25%以上で凝血/止血、無介入	手術による止血か抗凝固薬
過多月経	無しか軽微	診察/検査のみか、2時間以上閉経に伴った変化か、経血過多に伴う多量出血(経血量計評価チャートスコア100以上)	年2回以上の次期/次期か抗凝固薬か女性ホルモンか抗凝固薬が必要	抗凝固薬と女性ホルモン両方必要か初経以来12ヶ月以上有り
産後出血	無しか軽微か未分娩	診察/検査のみか、オキシトシン使用か6週以上の悪露	抗凝固薬か抗凝固薬	輸血か補充療法(かデスマプレッシン)が必要
筋肉血腫	一度も無い	外傷後で発症	自発性で発症	自発性か外傷性で補充療法(かデスマプレッシン)が必要
関節出血	一度も無い	外傷後で発症	自発性で発症	自発性か外傷性で補充療法(かデスマプレッシン)が必要
中枢神経系出血	一度も無い	—	—	硬膜下出血で全ての介入
その他の出血*3	無しか軽微	有り	診察/検査のみ	手術による止血か抗凝固薬

*1 Vienna groupの協力を得て翻訳、一部改訂した(赤字部分)
 *2 (か デスマプレッシン)は後天性von Willebrand因子不足
 *3 体腔内(胸腔内、腹腔内など)の出血を含めて詳細し、自由記入欄に詳述する

合計点

自由記入欄:

図2. 日本語版簡略版 ISTH/SSC 出血評価票 (JBAT)

なお、鼻出血、皮膚出血、軽度外傷からの出血の既往1点は、2回目以降治療等によって消失した場合は0点とする。異なる箇所が多発する出血は、その旨自由記入欄に記載する。

表3. 出血性後天性凝固異常症の重症度分類案 2014 (Schulman et al., 2005¹⁾; Baudo et al., 2012²⁾ の重症出血の定義を一部改変)

1. 重症出血:
- (1) 致命的な出血
 - (2) 重要部位、重要臓器の出血 (例えば、頭蓋内、脊髄内、眼球内、胸腔内、腹腔内、後腹膜、関節内、心嚢内、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血等)
 - (3) Hb 値 8 g/dL 以下の貧血、あるいは 2 g/dL 以上の急速な Hb 値低下をもたらす出血
 - (4) 24 時間内に 2 単位以上の全血あるいは赤血球輸血を必要とする出血
2. 軽症出血*:
- 上記以外の全ての出血**
- *: 日本語版簡略版出血評価票(JBAT)も参考にすることを推奨
 **: 多発性及び有痛性の出血は、重症に準じて止血治療を考慮すべき

表4. 出血性後天性凝固異常症の止血治療の効果判定基準案 (Huth-Kühne et al., 2009³⁾ の効果判定基準を一部改変)

- 止血治療の効果は、疼痛や腫脹などの臨床症状の軽減、貧血の改善を参考にして判定する。以下の所見は、止血療法が無効であることを示すので、治療の再実施や方法の変更を検討する必要がある。
- 1) 顕性出血; 単位時間当りの失血量 (速度) に変化なし
 - 2) 赤血球補充に拘らず Hb レベル不変、あるいは低下
 - 3) 画像解析で体腔内、器官/臓器内出血のサイズ増大
 - 4) 適切な治療実施 48 時間後 (重要部位ならば 24 時間後) も継続する出血の証拠
 - 5) 止血治療中にも拘らず新しい部位へ出血
 - 6) 止血治療にも拘らず血腫に関わる疼痛の増大
 - 7) 簡略版国際血栓止血学会/科学及び標準化委員会の出血評価票 2010 年版 (Bleeding Assessment Tool ver. 2010; 図 2) で評価された出血スコア (BS) の増加あるいは変化無し

表5. 自己免疫性出血性後天性凝固異常症の統合的治療に対する反応の判定基準 (試案)

- 1) 免疫学的寛解 (完全寛解); 出血症状、インヒビター、抗凝固因子自己抗体の全ての消失が見られる (通常、月の単位)
 - 2) 機能的寛解 (部分寛解 I 型); 出血症状と検査上のインヒビターの消失が認められるが、凝固因子に対する自己抗体が存続する (通常、週の単位)
 - 3) 臨床的寛解 (部分寛解 II 型); 出血症状の消失が認められるが、検査上インヒビターと凝固因子に対する自己抗体が存続する (通常、日の単位)
 - 4) 無効; 治療に全く反応しないもの
- 通常、適切な止血療法により 3) へ、抗体根絶療法により 2)、1) へと進む

表 6. 自己免疫性出血性後天性凝固異常症の免疫学的寛解後のモニター頻度の基準案(Huth-Kühne *et al.*, 2009³⁾の効果判定基準を一部改変)

寛解後の期間	凝固因子:Act	凝固因子:Agn
6ヶ月以内	毎月	毎月
6~12ヶ月	2,3ヶ月毎	2,3ヶ月毎
12ヶ月以上*	6ヶ月毎	6ヶ月毎

* ; 数年間は継続する

3. 出血性後天性凝固異常症の各疾患の診断基準等策定の現状 (表 2)

平成 26 年 1 月 15 日現在、策定済み、あるいは策定中の診療指針案（診断基準案あるいは参照ガイド案）は、AHXIII/13、AVWS、AHA；日本血栓止血学会 SSC 委員会血友病部会作成の 3 疾患である（表 2）。なお、a₂-PI、PAI-1 などの抗線溶因子については、軽度の後天性欠乏症の症例が多数認められているが、これらの大部分は産生低下や消費亢進に基づく二次性の低下が原因と診断され、基礎疾患の治療で改善することが多い。原因不明の線溶亢進状態を示す症例も稀に存在するものの持続的でなく、現在迄に自己免疫性の抗線溶因子低下症は診断されていない。

参考文献

1. Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost.* 2005;**3**:692-4.
2. Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Lévesque H, Marco P, Nemes L, Pellegrini F, Tengborn L, Knoebl P; EACH2 registry contributors. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood.* 2012;**120**:39-46.
3. Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Lévesque H, Castellano ME, Shima M, St-Louis J. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica.* 2009;**94**:566-75.

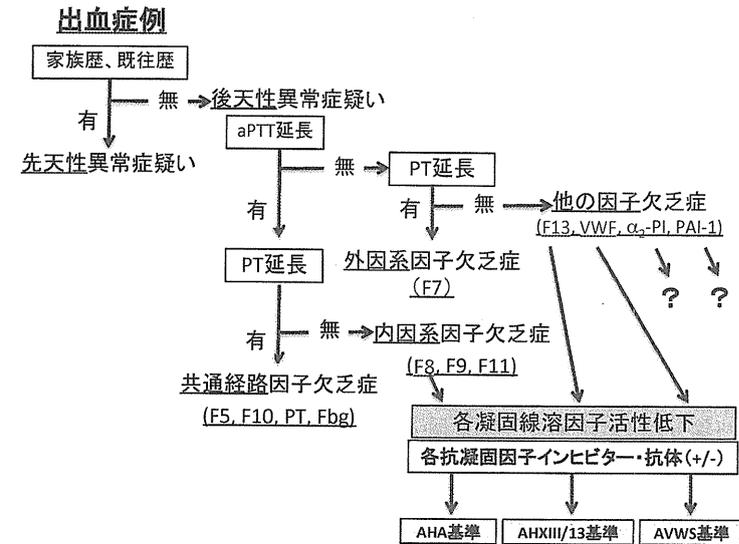


図 3. 出血性後天性凝固異常症のスクリーニング (案)

「診断困難な(原因不明の)出血性後天性凝固異常症の 総合的診療指針の作成」班研究のまとめ；各論1

自己免疫性出血病 XIII/13 の診断基準と検査アルゴリズム 2013 案 (JAPAN CRITERION FOR AHXIII/13 2012¹⁾ に加筆・改訂)；日本版

同義語

Factor XIII/13 (FXIII/13)に対する後天性インヒビター、FXIII/13 インヒビター、フィブリン架橋結合/安定化の後天性インヒビター、FXIII/13 に対する抗体/IgG、FXIII/13 に対する自己抗体・自己免疫性抗体/インヒビターによる出血性疾患/障害等。

1. はじめに

抗 FXIII/13 抗体による自己免疫性出血病 (Autoimmune Hemorrhaphilia XIII/13, AHXIII/13)は、主に高齢者に起きる極めて稀な致死性の出血性疾患である^{2,3)}。21 世紀の初頭、超高齢社会に到達した日本で増加しつつあり、計 46 日本人症例が確認されている。一方、非日本人症例は世界中で合計 32 例が報告されている (2014 年 1 月 15 日現在)。本論文の目的は、AHXIII/13 を正確、容易、且つ迅速に診断する為の検査と診断のアルゴリズムについての専門家の提案事項を周知させることである (図 1)。

2. 定義

AHXIII/13 とは、特発性、あるいは様々な基礎疾患や薬物が関与して生じた抗 FXIII/13 自己抗体がもたらす後天性 (非遺伝性) の FXIII/13 単独の障害/欠陥である (表 1)。先天性/遺伝性 FXIII/13 欠損症に似て、部位的、時間的に出血症状が多発する疾患である。

3. 主要症状

AHXIII/13 の臨床症状は、多発性の皮膚・粘膜出血から致死性の体腔内出血に至るまで多彩である。症例は、多様な合併する病態や病因機構 (例えば、活性型 FXIII/13 に対する中和性自己抗体、活性化の阻害、FXIII/13-A サブユニット、FXIII/13-B サブユニットに結合性する自己抗体によるクリアランス亢進等) を反映して、様々な重症度の出血症状を突然発症する。

簡略版国際血栓止血学会/科学及び標準化委員会出血評価票 2010 年版 (Bleeding Assessment Tool ver. 2010⁴⁾；図 2) のような標準化出血質問票は、AHXIII/13 症例における上述したような多様な出血症状の正確且つ客観的な評価に有用であろう。また、重症度分類^{5,6)} (表 2) も同時に判定して、重症例を見逃さないように努めるべきである。

症例の半数は特発性と報告されているが、全例で基礎疾患の検索を実施するべきである。

4. 診断基準

以下の項目に合う全ての症例では、AHXIII/13 を考慮すべきである；

- (1) 主に高齢者において最近発症した出血症状
- (2) 先天性/遺伝性 FXIII/13 欠損症の家族歴が無い
- (3) 特に過去の止血負荷 (手術や外傷等) に関係した出血症状の既往歴が無い
- (4) 抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与が無い
- (5) 検査上、FXIII/13 に関するパラメーターの異常がある
- (6) 抗 FXIII/13 自己抗体が存在する

5. 検査所見⁷⁾

(1) 一般凝固検査

出血時間 - 殆どの症例では正常だが、基礎疾患によっては延長していることがある。

PT と aPTT - 殆どの症例では正常だが、先行する出血による失血量や基礎疾患によっては延長していることがある。

血小板数 - 殆どの症例では正常だが、先行する出血による失血量や基礎疾患によっては減少していることがある。

(2) 特異的凝固検査

FXIII/13 活性、FXIII/13 抗原量 - 通常、両者とも低下している。ただし、一部の症例、例えば、抗 FXIII/13-B 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 AHXIII/13 を疑い、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 DIC、重度の肝障害などによる二次性 FXIII/13 欠乏症であることが多い。

FXIII/13 比活性 - 抗 FXIII/13-A 自己抗体が原因の殆どの症例では低下しているが、抗 FXIII/13-B 自己抗体が原因の症例では正常である。FXIII/13-A 抗原量が著減している場合は、注意が必要である。

FXIII/13-A、FXIII/13-B、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。

(3) 確定診断的検査

FXIII/13 インヒビターの機能的検査 - これはアミン取込み法やアンモニア放出法などを用いた混合検査法で実施されるが、両者とも FXIII/13 活性化や活性型 FXIII/13 (FXIII/13a) の酵素活性を阻害する抗体のみを検出するので、注意が必要である。FXIII/13 インヒビターを検出するスクリーニング法としては、症例の血漿と健常対照の血漿を用いた 1:1 交差混合試験が一般的である。5段階希釈混合試験も、FXIII/13 低下が「インヒビター型」であるか「因子欠乏型」であるかを区別するのに有用である。FVIII/8 インヒビターの Bethesda 単位のように、症例の検体を段階的希釈して健常対照の検体と混合し、残存活性を測定することにより、FXIII/13 インヒビターの力価を決定することも可能である。

抗 FXIII/13 自己抗体の免疫学的検査 - 必ずしも全ての AHXIII/13 症例の原因が中和型/阻害型抗 FXIII/13 自己抗体の産生ではないので、抗体の検出検査の実施は必須である。非中和型/非阻害型抗 FXIII/13 自己抗体は、ELISA が原理の方法や、イムノ/ドットプロットアッセイ、イムノクロマトグラフィ法等を用いた抗原抗体結合検査法で検出されている。理論的には、二次性 FXIII/13 欠乏症に偶然合併した、無害な FXIII/13 結合抗体もあり得るが、その場合は基礎疾患の治療により、出血症状も消失する。

6. 治療試験/追加検査

(1) AHXIII/13 の診断を、治療試験である程度明らかにできることがある；AHXIII/13 の病因や抗体の性状によっては、FXIII/13 を含有する濃縮血液製剤の投与後クリアランスの亢進が確認される。これは、次回からの FXIII/13 製剤の投与量や投与間隔等の止血治療計画を立てる上でも有用である。

(2) **フィブリン鎖、α鎖の架橋結合反応**；即ち、γ鎖二量体化、α鎖多量体化は、それぞれ通常著しく遅延しているか欠如している。

(3) **架橋α₂-plasmin inhibitor (α₂-PI) (血漿α₂-PI 値から血清α₂-PI 値を減じる)；**FXIII/13 活性が正常の 50%以下に低下すると、架橋α₂-PI 量と比率も低下する。ただ

し、AHXIII/13 に特異的な検査所見ではない。

(4) **血小板内 FXIII/13 量**；正常に検出されるので、先天性 FXIII/13 欠損症の可能性を除外するのに有用である。

AHXIII/13 を伴う基礎疾患の検索を実施することは不可欠である。

附 1. AHXIII/13 の治療 (別表 1)

- (1) AHXIII/13 は、複数の FXIII/13-A あるいは FXIII/13-B に対する自己抗体を伴う複雑な疾患であり、両方あるいは一方の FXIII/13 サブユニットの様々なレベルの低下がもたらされる。阻害型、クリアランス亢進型の違いや標的部位の違い、重症度の違いなどによって、細やかな個別化医療が必要となるので、本疾患に対する画一的な、明確な診療指針を示すのは困難である。AHXIII/13 疑い症例は、如何なる出血症状のエピソードの治療についても、完全寛解に達するまで凝固専門家に照会／相談するべきである (別表 2)。
- (2) **止血治療**；出血症状が起きた場合や、手術を含む如何なる侵襲的な処置を計画する場合は、FXIII/13 含有濃縮製剤 (緊急に入手不能の場合は、新鮮凍結血漿も可) を使用する。ただし、自己抗体による FXIII/13 のクリアランス亢進や活性阻害の為、多くの場合、輸注に対する反応は比較的短い期間に過ぎないであろう。また、阻害性抗体を凌駕したり、クリアランス亢進に対抗・均衡する為に、通常先天性欠損症に投与するより大量の投与が必要である。抗 FXIII/13-B 自己抗体の症例では、血漿由来 FXIII/13 濃縮製剤に含まれる外来性の FXIII/13-B、即ち FXIII/13-A₂B₂ に対する既往反応／免疫増幅効果 (ブースト効果) のリスクを減らす為に、組換え FXIII/13-A 製剤を輸注するのが合理的である (ただし、我が国では未発売)。顕 (在) 性出血を停止させるまで、止血治療を繰り返すべきである (別表 3)⁸⁾。
- (3) **抗体根絶治療**；AHXIII/13 の症例は、繰り返す出血の危険に常に曝されているので、特に重篤な出血がある場合は、本疾患と診断され次第、抗体を根絶する為の免疫抑制療法を開始するべきである。
抗 FXIII/13-A 抗体が消失しない限り、基礎疾患を治療しても FXIII/13-A レベルが改善したり、正常化したりすることは期待できないが、出血を誘発したと思われる薬剤は中止することが望ましい。
- (4) **抗体減少治療**；緊急の場合は、血漿交換あるいは免疫吸着療法の実施を考慮してもよい。
- (5) **長期的経過観察**；AHXIII/13 は再燃するし、的確に治療されないと突然出血死する可能性があるため、完全寛解、部分寛解の如何に拘らず、寛解後も定期的且つ長期的に経過観察することが極めて大事である (別表 4)⁸⁾。

附 2. 抗 FXIII/13 同種抗体

先天性／遺伝性 FXIII/13 欠損症の症例に、抗 FXIII/13 同種抗体が発生する可能性がある。ただし、これまでに抗 FXIII/13-A 同種抗体が 7 例、抗 FXIII/13-B 同種抗体は 1 例の報告があるのみである。FXIII/13 濃縮製剤や組換え FXIII/13-A 製剤の治療的投与に対して、症例の出血症状が反応しなくなった場合、同種抗体の出現を疑うべきである。その診断と治療は、自己抗体の場合と同様であるが、既往反応／免疫増強効果により強く注意すべきであろう。

用語についての注解

FXIII/13 に関して用いられる用語と特性は、国際血栓止血学会／科学及び標準化委員会の「FXIII/13 とフィブリノゲン小委員会」によって推奨されたものである⁹⁾。ただし、各種の論文や文書で、VIII, XII などローマ数字の間違いがしばしばみられるので、アラビア数字を付記した。

属性	推奨される略語
成熟タンパク質	FXIII/13
抗原	FXIII/13:Agn
A サブユニット	FXIII/13-A
B サブユニット	FXIII/13-B
FXIII/13-A 二量体	FXIII/13-A ₂
FXIII/13-B 二量体	FXIII/13-B ₂
FXIII/13 四量体	FXIII/13-A ₂ B ₂
血漿 FXIII/13	pFXIII/13
細胞内 FXIII/13	cFXIII/13
FXIII/13 因子凝固活性	FXIII/13:Act
活性型 FXIII/13	FXIII/13a

参考文献

- 1 Ichinose A: Japanese criterion 2012 for the diagnosis and treatment of acquired hemorrhophilia XIII/13. 58th Annual Meeting of the Scientific and Standardization Committee (SSC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), June 27-30, 2012, ACC Liverpool (Liverpool, England); Ichinose A: An update on Japanese criterion 2012 for the diagnosis and treatment of autoimmune/acquired hemorrhophilia XIII/13; a proposal of algorithm of laboratory tests and differential diagnosis. XXIV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, 59th SSC Program, Subcommittee session, June 29-July 4, 2013, Amsterdam RAI (Amsterdam, The Netherlands)
- 2 Lorand L. Acquired Inhibitors of Fibrin Stabilization: A Class of Hemorrhagic Disorders of Diverse Origins. In: Green D ed. Anticoagulants Physiologic, Pathologic, and Pharmacologic. CRC Press, 1994:169-91.
- 3 Egbring R, Kröniger A, Seitz R. Erworbene Inhibitoren gegen Faktor XIII. *Hamostaseologie*. 1996;16:174-9.
- 4 Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold DM, Coller B, James P, Neunert C, Lillicrap D; ISTH/SSC joint VWF and Perinatal/Pediatric Hemostasis Subcommittees Working Group. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2010;8:2063-5.
- 5 Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3:692-4.
- 6 Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Lévesque H, Marco P, Nemes L, Pellegrini F, Tengborn L, Knoebl P; EACH2 registry contributors. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood*. 2012;120:39-46

- 7 Kohler HP, Ichinose A, Seitz R, Ariens RA, Muszbek L on behalf of the Factor XIII And Fibrinogen SSC Subcommittee Of The ISTH. Diagnosis and classification of factor XIII deficiencies. *J Thromb Haemost.* 2011;9:1404-6.
- 8 Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Lévesque H, Castellano ME, Shima M, St-Louis J. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica.* 2009;94:566-75.
- 9 Muszbek L, Ariens RA, Ichinose A; ISTH SSC SUBCOMMITTEE ON FACTOR XIII. Factor XIII: recommended terms and abbreviations. *J Thromb Haemost.* 2007;5:181-3.

表 1. AHXIII/13 の基礎疾患

- (1) 自己免疫疾患 (SLE, RA, シェーグレン症候群等)
- (2) 全ての固形腫瘍
- (3) 骨髄増殖性疾患
- (4) リンパ増殖性疾患 (MGUS を含む)
- (5) 長期の薬剤投与 (INH, ペニシリン、プロカインアミド、抗精神疾患薬等)
- (6) その他 (妊娠を含む)

表 2. 出血性凝固異常症の重症度分類案 2014 (Schulman *et al.*, 2005; Baudo *et al.*, 2012 の重症出血の定義を改変)^{5,6)}

1. 重症出血:

- (1) 致命的な出血
- (2) 重要部位、重要臓器の出血 (例えば、頭蓋内、脊髄内、眼球内、気管、胸腔内、腹腔内、後腹膜、関節内、心嚢内、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血等)
- (3) Hb 値 8 g/dL 以下の貧血、あるいは 2 g/dL 以上の急速な Hb 値低下をもたらす出血
- (4) 24 時間内に 2 単位以上の全血あるいは赤血球輸血を必要とする出血

2. 軽症出血*:

上記以外の全ての出血**

*: 日本語版簡略版出血評価票(JBAT)も参考にすることを推奨

** : 多発性及び有痛性の出血は、重症に準じて止血治療を考慮すべき

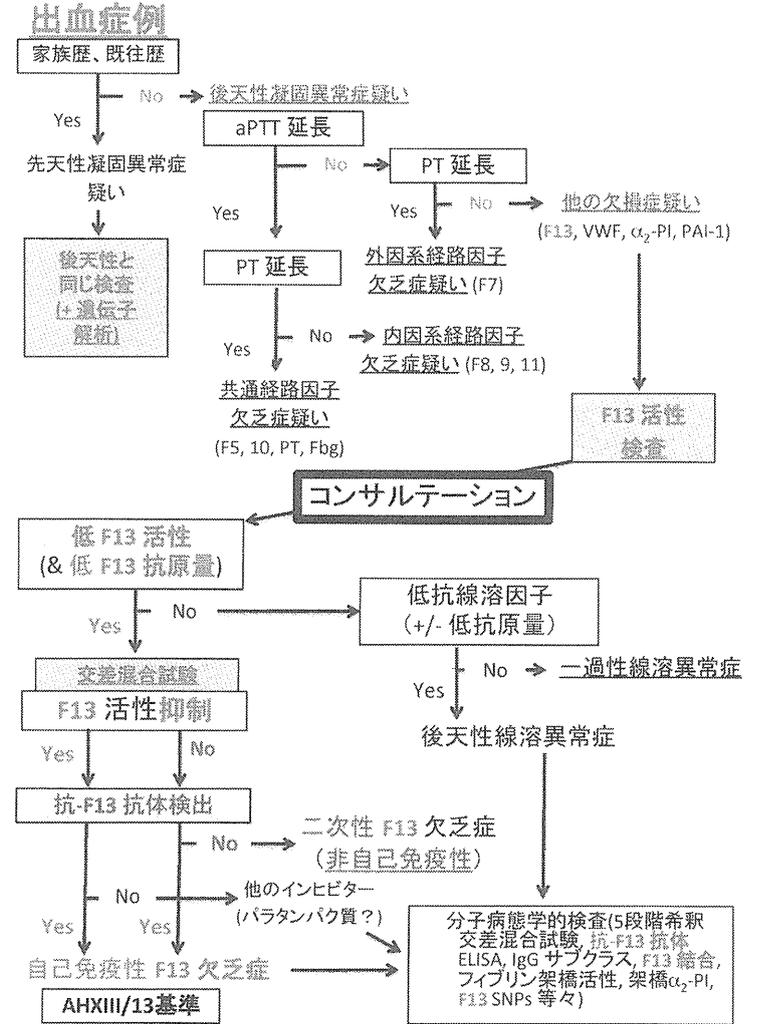


図 1. AHXIII/13 診断の為の検査アルゴリズム

