

**別表 3. 止血治療の効果判定基準 (試案)<sup>8)</sup>**

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) 的確な治療実施 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）の日本語版（JBAT；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

**別表 4. 免疫学的寛解後の凝血学的モニター頻度の基準 (試案)<sup>8)</sup>**

寛解後の期間	FXIII/13:Act	FXIII/13: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

「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 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\* (意味不明な箇所は必ず末尾の原文で確認すること)

1. 定義

AVWS は、多彩な基礎疾患や薬剤に関係して起きる von Willebrand 因子(VWF)の後天性欠陥に基づく疾患であり、遺伝性の von Willebrand 病 (VWD) に似た臨床症状を生じる。

2. 症候

- (1) 多様な基礎疾患・病態 (表1) や病因機構 (産生低下、自己抗体、タンパク質分解亢進、細胞への VWF 吸着や高ずり応力による機械的な分解) を反映して、AVWS の臨床症状は極めて多彩である。
- (2) 症例は、種々の重症度の出血症状を突然発症したり、検査上の異常のみを示したりする。
- (3) 時々、特発性 (原因不明) の症例も報告されているが、基礎となる病態を検索するべきである<sup>2)</sup>。

3. 診断基準

以下の条件に合う全ての症例では、AVWS を考慮するべきである：

- (1) 最近初発した出血症状がある；
- (2) VWD の家族歴が無い；
- (3) 出血症状の既往が無い、特に過去の止血負荷 (手術や外傷等\*\*) に伴った出血も無い；
- (4) 臨床検査で VWF 関連のパラメーターの異常がある

4. 検査所見

- (1) 出血時間；延長あるいは正常
- (2) APTT；延長あるいは正常 (中には、甲状腺機能低下症のように延長した APTT が FVIII/8:C の低下を伴わない症例もある)
- (3) 血小板数；正常、減少、あるいは増加
- (4) FVIII/8 レベル；低下あるいは正常
- (5) VWF:Ag と VWF:RCo レベル；通常、両者とも減少 (中には、心臓に欠陥のある症例のように、VWF:Ag と VWF:RCo レベルは正常だが、VWF:RCo/VWF:Ag 比が低下しており、VWF マルチマーパターンが高分子量マルチマー減少という異常を示す症例がある)
- (6) VWF:CB レベル；VWF:RCo レベルと同様に減少
- (7) RIPA；正常、減少、あるいは欠如
- (8) VWF マルチマー；正常、あるいは異常 (高分子量マルチマー欠如あるいは減少)
- (9) VWF インヒビター；これを検出するのに信頼できる検査方法は無いし、必ずしも全ての AVWS 症例で、抗 VWF 自己抗体産生が原因ではない。

もし、インヒビターが存在すれば、「RIPA か VWF:RCo アッセイを用いた混合試験で機能的に検出することができる」、これらの方法は、VWF と GPIb との相互作用を阻害する抗体を検出するだけである。

一方、非阻害性抗体は ELISA を原理とする結合試験を用いて免疫学的に検出されている。

5. 治療試験/追加検査

- (1) AVWS の診断は、治療試験で明確にすることが可能である；
  - a. DDAVP 投与後、あるいは VWF 含有濃縮製剤注射後の VWF クリアランス亢進 (病因機構に依存する)
  - b. 免疫グロブリン静注 (IVIG) 試験は有用であるかも知れない (IgG モノクローン性ガンマグロブリン血症に伴う AVWS の中には、IVIG 注射後に VWF パラメーターの一時的な改善や正常化を示す症例もある)
- (2) VWF propeptide: 正常、あるいはレベルの増加が AVWS でみられることがある。
- (3) AVWS を合併する基礎疾患の検索を実施するべきである<sup>3,4)</sup>。

表 1. AVWS を合併する疾患<sup>5)</sup>

- (1) リンパ増殖性疾患 (MGUS を含む)
- (2) 骨髄増殖性疾患
- (3) 新生物 (固形腫瘍)
- (4) 自己免疫疾患
- (5) 心血管障害  
構造的な心臓障害 (例；大動脈弁狭窄や心室中隔欠損など)  
血管異形成
- (6) その他 (薬剤、甲状腺機能低下症を含む)

表 2. von Willebrand 因子関連の用語

属性	推奨される略語
成熟タンパク質	VWF
抗原	VWF:Ag
リストセチン補因子活性	VWF:RCo
リストセチン惹起血小板凝集	RIPA
コラーゲン結合能	VWF:CB
第 VIII/8 因子結合能	VWF:FVIII/8B
第 VIII/8 因子凝固活性	FVIII/8:C

附. AVWS の治療<sup>6)</sup>

- (1) AVWS は、VWF 低値を来す多数の病因を伴う複雑な疾患である<sup>7)</sup>。
  - a. 従って、この病態に明確な治療ガイドラインを提案することは困難である。
  - b. AVWS が疑われる症例は、如何なる出血症状の管理についても止血学の専門家に照会されるべきである。
- (2) 基礎疾患・病態 (表1) の治療によって VWF レベルが改善したり、正常に戻るかも知れない。

- a. 改善あるいは正常化しない場合で、出血する時、あるいは手術を予定している時には、VWFを含む濃縮製剤を使用すると良い。ただし、多くの場合注射への反応（効果）は比較的短期間となろう。
  - b. DDAVPの投与も一過性の反応（効果）に過ぎないかも知れない。
- (3) 抗VWF自己抗体が原因である場合は、
- a. corticosteroidや免疫抑制薬が有効である可能性がある。
  - b. IVIGがVWFを正常レベルに数日間回復させるかも知れない。
  - c. 血漿交換あるいは免疫吸着療法も考慮して良い。

\*、英国血友病センター医師機構（UKHCDO）VWDガイドライン<sup>1,6)</sup>のAVWSに関する部分をPasi教授の許可を得て日本語訳（一部抜粋、修正）した。なお、米国心臓、肺、血液研究所ガイドライン<sup>8,9)</sup>も参考にすることを推奨する。

\*\*、研究班が註記した。

#### 参考文献

- 1) 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.
- 2) Federici AB, Rand JH, Bucciarelli P, Budde U, van Genderen PJ, Mohri H, Meyer D, Rodeghiero F, Sadler JE; Subcommittee on von Willebrand Factor. Acquired von Willebrand syndrome: data from an international registry. *Thromb Haemost* 2000;**84**: 345-9.
- 3) Kumar S, Pruthi RK, Nichols WL. Willebrand disease. *Mayo Clin Proc* 2002;**77**: 181-7.
- 4) Sánchez-Luceros A, Meschengieser SS, Woods AI, Blanco AN, Kempfer AC, Casais P, Salviú MJ, Lazzari MA. Acquired von Willebrand factor abnormalities in myeloproliferative disorders and other hematologic diseases: a retrospective analysis by a single institution. *Haematologica* 2002;**87**: 264-70.
- 5) Zhang ZP, Blomback M, Nyman D, Anvret M. Mutations of von Willebrand factor gene in families with von Willebrand disease in the Aland Islands. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;**90**: 7937-40.
- 6) 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.
- 7) Keeney S, Cumming AM. The molecular biology of von Willebrand disease. *Clin Lab Haem* 2001;**23**:209-30.
- 8) 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.
- 9) Tiede A, Rand JH, Budde U, Ganser A, Federici AB. How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood*. 2011;**117**:6777-85.

#### Acquired von Willebrand syndrome (Original English Version)

\*\*\*\*\*

**The diagnosis of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors Organization (UKHCDO)**<sup>1)</sup>

#### Acquired von Willebrand syndrome

##### Definition

Acquired von Willebrand syndrome (AVWS) is due to an acquired defect in VWF that is associated with a variety of underlying disorders or pharmaceutical agents, and results in clinical symptoms similar to VWD.

##### Presentation

The clinical presentation of AVWS is extremely variable, reflecting the diverse underlying conditions (Table 4) and pathological mechanisms (decreased synthesis, autoantibody, increased proteolytic degradation, adsorption of VWF onto cells and mechanical degradation by high shear stress). Patients may present with a sudden onset of bleeding symptoms of varying severity or only laboratory abnormalities. A search for an underlying condition should be made, although occasional idiopathic cases have been described [88].

##### Criteria for diagnosis

The AVWS should be considered in all patients with

- 1 recent onset of bleeding symptoms;
- 2 no family history of VWD;
- 3 lack of previous bleeding symptoms especially in association with previous haemostatic challenges;
- 4 abnormality of VWF parameter(s) on laboratory testing.

##### Laboratory findings

Bleeding time – may be prolonged or normal.

The APTT – may be prolonged or normal. In some cases the prolonged APTT is not associated with a decreased FVIII:C level (e.g. hypothyroidism).

The platelet count may be normal, reduced or increased.

The FVIII level may be normal or reduced.

The VWF:Ag and VWF:RCo levels are usually both reduced. In some cases, associated with cardiac defects, the VWF:Ag and VWF:RCo levels are both normal, but the ratio of VWF:RCo to VWF:Ag is reduced and the VWF multimer pattern is abnormal (reduced HMW multimers).

The VWF:CB level is affected similarly to the VWF:RCo level.

The RIPA may be normal, decreased or absent.

The VWF multimers may be normal, abnormal with loss of HMW multimers or reduced.

There is no reliable method for detecting VWF inhibitors and not all cases of AVWS are because of the production of a VWF autoantibody. Inhibitors, if present, can be detected by mixing studies using either the RIPA or VWF:RCo assay, but these methods will only detect antibodies that interfere with the VWF-GPIb interaction. Non-inhibitory antibodies have been detected by using an ELISA-based method.

**Additional investigations/therapeutic trials**

The diagnosis of AVWS may be clarified by therapeutic trials:

1 accelerated clearance of VWF post-DDAVP or after infusion of VWF containing concentrates (dependent on the pathogenic mechanism);

2 a trial of intravenous immunoglobulin (IVIg) may be helpful. Some individuals with AVWS associated with an IgG monoclonal gammopathy show a temporary improvement or normalization of VWF parameters following an infusion of IVIg. The VWF propeptide: normal or increased levels are seen in AVWS.

Investigations for an underlying disorder associated with AVWS should be made [89,90].

\*\*\*\*\*

**Management of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization<sup>2)</sup>**

**Acquired von Willebrand syndrome**

Acquired von Willebrand syndrome (AVWS) is a complex disorder with a multiple aetiologies that lead to low levels of VWF [73]. It is, therefore, difficult to give clear treatment guidelines for this condition. Patients with identified AVWS should be referred to a Comprehensive Care Centre for management of any bleeding episodes.

Treatment of the underlying condition may result in VWF levels improving or returning to normal. If this is not so and bleeding occurs or surgery is planned then VWF containing concentrates may be used, but in many cases the responses to these infusions will be relatively short. Similarly, the use of DDAVP may lead to only transient responses. In cases due to an autoantibody, i.v. immunoglobulins may restore normal levels for several days. Plasma exchange or immunoabsorption could also be considered.

**Table 4. Diseases associated with acquired von Willebrand syndrome [86].**

- Lymphoproliferative
  - Including MGUS
- Myeloproliferative
- Neoplasia
- Autoimmune disease
- Cardiovascular
  - Structural cardiac defects
  - Angiodysplasia
- Miscellaneous
  - Including drugs

**Note on nomenclature**

The nomenclature used for VWF and its properties is that recommended by the VWF Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (<http://www.med.unc.edu/isth/vwf2.htm>)

<u>Attribute</u>	<u>Recommended abbreviations</u>
Mature protein	VWF
Ristocetin cofactor activity	VWF:RCo
Antigen	VWF:Ag
Collagen-binding capacity	VWF:CB
Factor VIII-binding capacity	VWF:FVIIIb
<u>Factor VIII coagulant activity</u>	<u>FVIII:C</u>

\*\*\*\*\*

**Reference**

- 1) 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.
- 2) 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.
- 73) Keeney S, Cumming AM. The molecular biology of von Willebrand disease. *Clin Lab Haem* 2001; **23**:209-30.
- 86) Zhang ZP, Blomback M, Nyman D, Anvret M. Mutations of von Willebrand factor gene in families with von Willebrand disease in the Aland Islands. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;**90**: 7937-40.
- 88) Federici AB, Rand JH, Bucciarelli P et al. Acquired von Willebrand syndrome: data from an international registry. *Thromb Haemost* 2000;**84**: 345-9.
- 89) Kumar S, Pruthi RK, Nichols WL. Willebrand disease. *Mayo Clin Proc* 2002;**77**: 181-7.
- 90) Sanchez-Luceros A, Meschengieser SS, Woods AI et al. Acquired von Willebrand factor abnormalities in myeloproliferative disorders and other hematologic diseases: a retrospective analysis by a single institution. *Haematologica* 2002;**87**: 264-70.

**「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 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 2：米国版\* (意味不明な箇所は必ず末尾の原文で確認すること)

**AVWS 診断の概要：**

非遺伝性で他の疾患の結果二次性に生じた von Willebrand 因子 (VWF) 活性の低下 (濃度、構造あるいは機能の異常/欠陥などが原因) に基づく出血症を「後天性 von Willebrand 症候群 (AVWS)」と称する。

AVWS の検査所見は、先天性 von Willebrand 病 (VWD) に似て、VWF 抗原量 (VWF:Ag)、VWF リストセチン補因子活性 (VWF:RCo) 値、第 VIII/8 因子 (FVIII/8) レベルの低下を示す。VWF マルチマー分子量の分布は正常であることが多いが、タイプ 2A VWD で見られるようにしばしば高分子量マルチマーの減少を認める。

AVWS は、通常、以下の 3 つのメカニズムの内のどれかによって発症する：自己免疫性の VWF 除去 (クリアランス) あるいは活性阻害、ずり応力増加による VWF の分解亢進、血小板や他の細胞表面への VWF の結合/吸着増加である。

- 1) 自己免疫性メカニズムは、リンパ増殖性疾患、モノクローン性ガンマグロブリン血症 (MGUS)、SLE や他の自己免疫疾患、悪性腫瘍などに伴った AVWS を起こすことが多いが、抗 VWF 自己抗体は検索された症例の 20% 以下でしか検出されない。これは、抗体検出方法が鋭敏でないか、必ずしも自己免疫性機序ではないことを示唆している。
- 2) 血液のずり応力の病的な増加は、心室中隔欠損や大動脈弁狭窄のような心血管病、あるいは原発性肺高血圧症で起こりうる。ずり応力増加は ADAMTS13 による VWF タンパク質分解を亢進させて、特に高分子量マルチマーを枯渇させる。それにより、タイプ 2A VWD に似た出血傾向 (出血症) を示す。基礎疾患の心血管病の治療に成功すれば、高分子量 VWF マルチマー分布も正常化する。
- 3) VWF の細胞表面、特に血小板への結合増加も、高分子量 VWF マルチマーを消費させる。血小板数と VWF マルチマーサイズは逆相関し、恐らく血小板との遭遇/衝突の増加が、ADAMTS13 による VWF 分解を亢進させるものと思われる。この機序は、骨髄増殖疾患に伴う AVWS の原因となり、血小板数を減少させると正常な VWF マルチマー分布を回復する。稀に、腫瘍細胞に異所性に発現された Glycoprotein Ib (GPIb) に結合すると報告されている。
- 4) その他、甲状腺低下症では、非免疫性機序で AVWS が起きる。また、幾つかの薬物、valproic acid (抗てんかん薬)、ciprofloxacin (抗生物質)、griseofulvin (抗真菌薬)、hydroxyethyl starch (血漿増量剤) が、最も一般的に本疾患に関与していた。

AVWS の頻度を決定し、それが関与している多くの疾患や病態への関与を明らかにするために、より多くの研究が必要である。

**AVWS 症例の診断と評価：**

病歴、徴候、症状を重視する。

AVWS 症例は、VWD について記述されたものに似た出血症状を呈するが、出血症状

の既往歴や家族歴を欠くことが特徴。

AVWS は、1) 自然発症するか、2) 他の疾患 (モノクローン性ガンマグロブリン血症、他の形質細胞腫、リンパ増殖性疾患、骨髄増殖性疾患 (例えば、本態性血小板増多症)、自己免疫疾患、弁膜性や先天性心疾患、ある種の悪性腫瘍、甲状腺機能低下症等) に合併する。

評価は、AVWS に伴う所見・状態に合わせるべきである。

**表 1. 初期止血機能検査の評価**

- ・ 血算と血小板数
- ・ (活性化) トロンボプラスチン時間 (aPTT)
- ・ プロトロンビン時間 (PT)
- ・ フィブリノゲンかトロンビン時間 (TT)

**表 2. AVWS の為の初期検査**

- ・ von Willebrand 因子抗原量 (VWF:Ag)
- ・ von Willebrand 因子活性 (VWF:RCo)
- ・ 第 VIII/8 因子活性 (FVIII/8:C)

**表 3. AVWS のサブタイプに分類する為の他の精密検査**

- VWF マルチマーテスト
- 低用量 RIPA
- VWF: platelet-binding (VWF:PB) アッセイ
- VWF: collagen-binding (VWF:CB) アッセイ
- VWF: FVIII/8 binding (VWF:FVIII/8B) アッセイ
- VWF: RCo/VWF:Ag 比
- ABO 血液型
- 血小板 VWF 検査

**抗 VWF 抗体を検出する検査**

抗 VWF 抗体を検出する検査方法は、血友病 A 症例の抗 FVIII/8 抗体を検出する方法ほど完成されていない。AVWS 症例の一部は、確かに抗 VWF 抗体を持っており、輸注された VWF の半減期を短縮させる。抗 VWF 抗体の一部は、確かに VWF の機能を阻害し、「VWF:RCo アッセイを用いた正常血漿との 1:1 混合試験で検出することができるが、」殆どの抗 VWF 抗体は VWF 機能の「インヒビター」ではない。しかし、これらの抗 VWF 抗体の存在は、VWF の急速なクリアランスを促進する。

VWF プロペプチド (VWFpp) の血漿レベルは、正常では VWF:Ag レベルと釣り合っているため、これを測定すれば VWF の急速なクリアランスを検出する助けになる。即ち、AVWS 症例の一部でみられるように、VWF:Ag の血漿での急速なクリアランスは、VWFpp の VWF:Ag に対する比率の上昇を伴っている。

AVWS の症例は、DDAVP あるいは VWF 濃縮製剤の投与後の VWF 残存量を測定することによって調べることが出来る。

### AVWS 治療の概要：

国際登録された 189 名の AVWS 例では、その 1/3 で DDAVP 投与によって臨床的且つ検査上の改善が認められたが、しばしばその効果は短期間しか持続しなかった。FVIII/8 活性と(a)PTT は異常で、DDAVP 投与に対する良好な反応も先天性/遺伝性 VWD に比較すると多くなく、反応があっても短期間であった。

国際症例登録では、AVWS 症例の殆どは、VWF 含有 FVIII/8 濃縮製剤を投与されているが、その反応の程度（回収率）と持続時間（半減期）にはバラツキがあった。従って、AVWS 症例では、DDAVP や VWF 含有 FVIII/8 濃縮製剤投与の前後に、FVIII/8 の回収率と半減期を計算し、次の投与量や投与間隔を決める指標とするために、WF:RCo と FVIII/8 レベルを測定するべきである。

DDAVP や VWF 含有 FVIII/8 濃縮製剤投与に対して不十分な反応を示した症例では、過剰出血を示した MGUS 症例 8 名全てで、免疫グロブリン G (IVIG; 1 g/kg/日 2 日間)単独の静注が止血のコントロールと 3 週間におたる VWF:RCo 活性の上昇に効果があった。国際症例登録でも、高用量 IVIG を投与された 63 例の 1/3 は治療に良く反応した。これらの治療高反応者の基礎疾患は、リンパ増殖疾患 (MGUS を含む)、固形腫瘍、自己免疫疾患であった。治療高反応者の 2/3 においては、試験管内で抗 VWF 抗体が検出できた。AVWS では、高用量 IVIG 療法は適応外であるが、DDAVP や VWF 含有 FVIII/8 濃縮製剤投与で出血症状を十分制御できなかった場合は、投与を考慮すべきである。

免疫原性の AVWS 症例は、血漿交換療法、副腎皮質ステロイドホルモンや免疫抑制薬に反応した。ただし、国際登録症例の多くは、多数の治療法を受けているので、それが臨床的な改善に貢献したか、不明である。

もし、他の全ての治療法が止血に十分に奏効しなかった場合は、組換え FVIIa 製剤の注射を考慮しても良いが、この薬剤は、VWD における使用経験の報告が少なく、投与には注意が必要である。胃消化管出血のあった 50 歳男性のタイプ 2A の遺伝性 VWD 症例に 2 回目の 90 µg/kg を投与した直後、急性心筋梗塞を発症したという報告がある。

**心臓弁膜疾患：**先天性あるいは後天性心疾患は、AVWS に関与している。狭窄した弁や中隔欠損の付近の上昇したずり応力ストレスが、高分子量 VWF マルチマーのタンパク質分解と枯渇を促進するかも知れない。大動脈狭窄や他の心臓弁膜疾患に合併した AVWS 症例は、上述したどの治療法にも反応することが稀である。VWF マルチマー検査をされたほとんどの症例では、心臓の欠陥を手術的に矯正した後、少なくとも一時的に VWF マルチマーの分子量分布パターンが改善する。試験投与で一時的な VWF 活性の改善を示した症例では、手術の直前に VWF 含有 FVIII/8 濃縮製剤を投与することを考慮するべきである。

**血管異形成 (形成異常)：**胃消化管の血管異形成からの出血が、AVWS 症例のみならず様々なタイプの先天性 VWD 症例で報告されている。例えば、血管異形成からの出血は、大動脈狭窄に伴う AVWS の古典的な症候であり (Heyde 症候群と呼ばれる\*\*)、しばしば治療抵抗性なので、出血症状を改善する為には弁膜疾患を手術的に矯正する必要がある。矯正できる血管異形成の基礎疾患がない AVWS や先天性 VWD の出血症例では、全ての症例に奏効する単一の治療法は存在しないので、病状の管理は容易ではない。

**血小板増多症：**特に本態性血小板増多症の症例では、高分子部分の VWF マルチマーの相対的減少を伴う。この異常の出血との関連は一貫していないが、治療は血小板数の減少を目標とする。

**甲状腺機能低下症：**上述した症候群とは異なり、甲状腺機能低下症に合併した AVWS は VWF 産生低下が原因で起き、VWF マルチマー分子量の分布パターンは正常である。甲状腺機能低下症の内、正常範囲以下の VWF レベルを示すのは少数派で、また、低 VWF レベルの症例全員が必ずしも出血症状を呈する訳ではない。この VWF 減少は甲状腺ホルモン補充療法で改善する。

### 推奨する AVWS 治療方針

- A. AVWS 症例で手術をする必要がある場合は、DDAVP と VWF 濃縮製剤を用いた治療の薬物動態試験を実施して、VWF のクリアランスが亢進している可能性を評価するために、VWF:RCo と FVIII/8 レベルをモニターするべきである。(グレード C、レベル IV)
- B. AVWS 症例で DDAVP と VWF 濃縮製剤を用いた治療にも拘らず、過剰出血する場合、特に IgG イソタイプの MGUS では、大量の IVIG による治療を考慮すべきである。(グレード B、レベル IIa)

\*、米国心臓、肺、血液研究所ガイドライン<sup>8,9)</sup>の AVWS に関する部分を Nicholus 教授の許可を得て日本語訳 (一部抜粋、修正) した。なお、米英国血友病センター医師機構 (UKHCDO) VWD ガイドライン<sup>1,6)</sup>も参考にすることを推奨する。

\*\*、研究班が註記した。

Haematologica 2009; 94:566-575.

International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A

#### (NIH) FULL REPORT

#### The Diagnosis, Evaluation, and Management of von Willebrand Disease

By NHLBI von Willebrand Disease Expert Panel (Chair: William L. Nichols, Jr., M.D.

[Mayo Clinic, Rochester, MN])

#### Scientific Overview:

##### Acquired von Willebrand Syndrome

Acquired von Willebrand syndrome (AVWS) refers to defects in VWF concentration, structure, or function that are not inherited directly but are consequences of other medical disorders. Laboratory findings in AVWS are similar to those in VWD and may include decreased values for VWF:Ag, VWF:RCo, or FVIII. The VWF multimer distribution may be normal, but the distribution often shows a decrease in large multimers similar to that seen in type 2A VWD.<sup>117,118</sup> AVWS usually is caused by one of three mechanisms: autoimmune clearance or inhibition of VWF, increased shear-induced proteolysis of VWF, or increased binding of VWF to platelets or other cell surfaces. Autoimmune mechanisms may cause AVWS in association with lymphoproliferative diseases, monoclonal gammopathies, systemic lupus erythematosus, other autoimmune disorders, and some cancers. Autoantibodies to VWF have been detected in less than 20 percent of patients in whom they have been sought, suggesting that the methods for antibody detection may not be sufficiently sensitive or that AVWS in these settings may not always have an autoimmune basis.

Pathologic increases in fluid shear stress can occur with cardiovascular lesions, such as ventricular septal defect and aortic stenosis, or with primary pulmonary hypertension. The increased shear stress can increase the proteolysis of VWF by ADAMTS13 enough to deplete large VWF multimers and thereby produce a bleeding diathesis that resembles type 2A VWD. The VWF multimer distribution improves if the underlying cardiovascular condition is treated successfully.<sup>117-122</sup>

Increased binding to cell surfaces, particularly platelets, also can consume large VWF multimers. An inverse relationship exists between the platelet count and VWF multimer size, probably because increased encounters with platelets promote increased cleavage of VWF by ADAMTS13. This mechanism probably accounts for AVWS associated with myeloproliferative disorders; reduction of the platelet count can restore a normal VWF multimer distribution.<sup>123-125</sup> In rare instances, VWF has been reported to bind GPIb that was expressed ectopically on tumor cells.<sup>118,126</sup> AVWS has been described in hypothyroidism caused by nonimmune mechanism.<sup>127</sup> Several drugs have been associated with AVWS; those most commonly reported include valproic acid, ciprofloxacin, griseofulvin, and hydroxyethyl starch.<sup>117,118</sup>

AVWS occurs in a variety of conditions, but other clinical features may direct attention away from this potential cause of bleeding. More studies are needed to determine the incidence of AVWS and to define its contribution to bleeding in the many diseases and conditions with which it is associated.

#### Scientific Overview 17

#### Diagnosis and Evaluation

#### Evaluation of the Patient

##### History, Signs, and Symptoms

**Acquired von Willebrand Syndrome (AVWS).** Persons who have AVWS present with bleeding symptoms similar to those described, except that the past personal and family history are negative for bleeding symptoms. AVWS may occur spontaneously or in association with other diseases, such as monoclonal gammopathies, other plasma cell dyscrasias, lymphoproliferative diseases, myeloproliferative disorders (e.g., essential thrombocythemia), autoimmune disorders, valvular and congenital heart disease, certain tumors, and hypothyroidism.<sup>117,157</sup> The evaluation should be tailored to finding conditions associated with AVWS.

#### Laboratory Diagnosis and Monitoring

#### Other Assays To Measure VWF, Define/Diagnose VWD, and Classify Subtypes

##### Box 2. Initial Laboratory Evaluation of Hemostasis

- CBC and platelet count
- (a)PTT
- PT
- Fibrinogen or TT (optional)

##### 2. Initial Tests for VWD

##### Box 3. Initial Tests for VWD

- VWF:Ag
- VWF:RCo
- FVIII/8:C

##### 3. Other Assays To Measure VWF, Define/Diagnose VWD, and Classify Subtypes

*The VWF multimer test,*

*Low-Dose RIPA.*

*VWF: platelet-binding (VWF:PB) assay*

*VWF collagen-binding (VWF:CB) assay*

*VWF:FVIII binding (VWF:FVIII) assay*

*The VWF:RCo to VWF:Ag ratio*

*ABO blood types*

*Platelet VWF studies*

*DNA sequencing*

#### Assays for Detecting VWF Antibody

Assays for detecting anti-VWF antibodies are not as well established as the assays for detecting antibodies to FVIII in patients who have hemophilia A. Some patients who have AVWS do appear to have anti-VWF antibodies that decrease the half-life of infused VWF. Although a few antibodies do inhibit VWF function and can be demonstrated in 1:1 mixing studies with normal plasma using the VWF:RCo assay, most anti-VWF antibodies are not “inhibitors” of VWF function. The presence of these antibodies, however, promotes rapid clearance of VWF. The plasma level of VWF propeptide (VWFpp) is normally proportionate to the level of VWF:Ag, and the VWFpp level can be measured to aid in the detection of the rapid clearance of VWF. Accelerated plasma clearance of VWF:Ag—as occurs in some patients who have AVWS, in those who have certain type 1 VWD variants, or in those who have type 3 VWD and have alloantibodies to VWF—is associated with an increase in the ratio of VWFpp to VWF:Ag.<sup>201,202</sup> Persons who have type 3 VWD, with large deletions of the VWF gene, are prone to develop alloantibodies to transfused VWF.<sup>203</sup> Patients who have AVWS, VWF antibodies, or mutations that affect VWF clearance can be studied using VWF-survival testing after administration of DDAVP or VWF concentrate.

#### Management of VWD

##### Treatment of AVWS

In an international registry of 189 cases of AVWS, DDAVP produced clinical and laboratory improvement in one-third of cases, although this effect was often short lived.<sup>117</sup> FVIII activity and the PTT were abnormal, a good DDAVP response was less common than in hereditary VWD and was often brief. In the international registry series, most patients who had AVWS also received VWF/FVIII concentrates; the extent and duration of response was varied. Therefore, VWF:RCo and FVIII levels must be measured pre- and postinfusion of DDAVP or VWF/FVIII concentrates in patients who have AVWS to determine the extent and duration of response and to guide subsequent dosage and dosing intervals.<sup>117,157</sup>

In patients who had a previous inadequate response to DDAVP and VWF/FVIII concentrates, intravenous immunoglobulin G (IGIV; 1 g/kg daily for 2 days) given alone was effective in controlling bleeding and raising VWF:RCo activity for 3 weeks in all eight patients who had excessive bleeding and an IgG monoclonal gammopathy of uncertain significance (MGUS).<sup>303</sup> In the international registry series, one-third of the 63 patients treated with high-dose IGIV had a good response.<sup>117</sup> The underlying diagnoses of the responders were lymphoproliferative disorders (including MGUS), solid tumors, and autoimmune diseases. An anti-VWF antibody could be demonstrated in vitro in about two thirds of those responders. High dose IGIV therapy in the setting of AVWS is an off-label use but should be considered when DDAVP and VWF/FVIII concentrate therapy fail to control bleeding symptoms adequately.<sup>304–306</sup> Some patients who have immune-mediated AVWS have responded to plasmapheresis, corticosteroids, and immunosuppressive agents.<sup>117</sup> Because many patients in the international registry series received multiple therapeutic modalities, the independent contribution of each therapy to clinical improvement was unclear.

When all other therapeutic modalities fail to control bleeding adequately, the infusion of recombinant FVIIa may be considered, but this agent should be used with caution.

Little experience has been reported for its use in treating VWD. A recent report described acute myocardial infarction immediately after the second dose of 90 microgram/kilogram in a 50 year old man who had hereditary type 2A VWD, gastrointestinal bleeding, and several risk factors for, but no history of, coronary artery disease.<sup>307</sup>

Cardiac Valvular Diseases. Congenital or acquired heart disease has been associated with AVWS.<sup>117,119,308</sup> Elevated shear stress around a stenotic valve or septal defect may promote the proteolysis and depletion of high-molecular-weight VWF multimers.<sup>134</sup> Patients who had associated aortic stenosis or other cardiac valvular disorders infrequently responded to any of the therapies described above.<sup>117,122</sup> After surgical correction of the cardiac defect, the multimer pattern has improved at least transiently in most patients studied.<sup>119,122,308</sup> Administration of VWF/FVIII concentrate immediately preoperatively should be considered for patients who demonstrate transient improvement in VWF activity with a test dose.

Angiodysplasia. Bleeding from gastrointestinal angiodysplasia has been reported in persons who have AVWS<sup>309</sup> as well as in persons who have various types of congenital VWD. For example, bleeding from angiodysplasia is a classic presentation of AVWS associated with aortic stenosis<sup>122,310</sup> and is often resistant to medical therapy, requiring surgical correction of the valve defect to ameliorate bleeding symptoms. In the absence of a correctable underlying etiology of angiodysplasia and bleeding associated with AVWS or congenital VWD, management of the condition can be challenging, as no single treatment modality is successful in all cases.<sup>311</sup>

Thrombocytosis. Thrombocytosis, especially in persons who have essential thrombocythemia, is associated with a relative reduction in the proportion of high-molecular-weight multimers.<sup>125</sup> Although the relation of this abnormality to bleeding is inconsistent, treatment is aimed at reduction of the platelet count.

Hypothyroidism. In contrast to the above syndromes, AVWS that occurs in hypothyroidism is caused by decreased synthesis, and the VWF multimer patterns are normal.<sup>312,313</sup> A minority of patients who have hypothyroidism have VWF levels below normal, and not all who have low VWF levels have bleeding symptoms. The decrease in VWF is corrected by thyroid hormone replacement.<sup>127,313</sup>

#### Management of Acquired von Willebrand Syndrome

##### Management Recommendations

##### X. Acquired von Willebrand Syndrome

A. Individuals who have AVWS and who require surgery should be considered for a pharmacokinetic trial of therapy with DDAVP and/or VWF concentrate, with monitoring of VWF:RCo and FVIII levels, to evaluate for possible accelerated clearance of VWF. Grade C, level IV<sup>117,157</sup>

B. For persons who have AVWS and who bleed excessively despite therapy with DDAVP and VWF concentrate, treatment with high-dose IGIV should be considered, especially in IgG isotype MGUS (see page 47 for discussion of this non-FDA-approved use).

Grade B, level IIa<sup>117,303–306</sup> See Evidence Table 13.



## 「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3

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)

### 1. はじめに:

この疾患カテゴリーは現在迄に確立されていないが、 $\alpha_2$  plasmin inhibitor ( $\alpha_2$ -PI) や plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) などの抗線溶因子 (anti-fibrinolytic factor=fibrinolysis inhibitor, 線溶制御因子) の高度な欠陥に基づく出血性後天性抗線溶因子欠乏症が存在する可能性があり、二次的な線溶亢進状態によって遺伝性/先天性抗線溶因子欠損症に似た臨床症状を生じるものと推定される。

肝障害や急性前骨髄急性白血病 (APL)、播種性血管内凝固症 (DIC) などに伴う産生低下や消費亢進などに基づく二次的な抗線溶因子欠乏症、特に軽度~中等度の $\alpha_2$ -PI欠乏症にはしばしば遭遇するが、重度のものは少なく、直接的な出血症状の原因であるか否かは不明である。一方、先天性 $\alpha_2$ -PI欠損症のヘテロ接合体(正常の約50%程度に低下)の少なくとも一部の症例では、主に止血負荷(手術、外傷等)に伴って過剰/異常出血するので、軽度~中等度の後天性 $\alpha_2$ -PI欠乏症が誘発性の出血の原因となることを否定できない。同様に、種々の程度のPAI-1低下を示す症例もあるが、現時点では正常下限が未定であり、出血症状の原因となっているか否かの確実な判定は困難である。従って、今後も引き続き調査活動を継続して症例と知見を蓄積する必要がある。

診断の参考として頂く為に、以下に、先天性抗線溶因子欠損症について簡潔に記述する。

### 2. 先天性 $\alpha_2$ -PI欠損症の主要症状と特徴

- (1) 説明出来ない(=原因不明の)異常/過剰出血がある
- (2) 一旦止血するが、後出血(delayed bleeding)が認められる
- (3) 出生後、臍出血がみられることがある
- (4) 誘発性出血;外傷、抜歯や虫垂切除を含む手術などの侵襲に伴う出血がみられる
- (5) 軽度外傷後の遷延性出血や皮下、関節内出血を示す
- (6) 特発(自発)性の皮下、鼻、関節内、筋肉内、胃消化管出血、骨髄内血腫がある
- (7) 稀に血尿、血胸、腹腔内出血、中枢神経系出血を起こすことがある
- (8) 女性症例では、月経過多がある
- (9) 重篤な分娩後出血がある
- (10) 抗線溶薬投与により止血効果が認められることが多い
- (11) 新鮮凍結血漿の投与が有効である
- (12) 家族に $\alpha_2$ -PI活性、抗原量の低下が認められる(後天性では認められない)

### 3. 先天性 $\alpha_2$ -PI欠損症の主要検査所見

- (1) 一般凝固検査は正常
- (2) FXIII/13活性、抗原量は正常
- (3) Tissue-plasminogen activator (tPA)抗原量は正常
- (4) PAI-1活性、抗原量は正常
- (5) 全血血栓、ユーグロブリン血栓溶解時間は短縮、あるいは正常

- (6) Plasmin- $\alpha_2$ -PI複合体(PIC)量が著減
- (7)  $\alpha_2$ -PI活性の高度な低下がある
- (8)  $\alpha_2$ -PI抗原量の高度な低下があることが多い(分子異常症では正常)
- (9) 出血後はFDP、D-dimerが上昇している(ただし特異的な所見ではない)
- (10) もし、同種抗体(後天性では自己抗体)が存在する場合は、免疫プロットティング、ELISAなどで陽性など

### 4. 先天性PAI-1欠損症の主要症状と特徴

- (1) 説明出来ない(=原因不明の)異常/過剰出血がある
- (2) 一旦止血するが、後出血(delayed bleeding)が認められる
- (3) 出生後に臍出血がある
- (4) 誘発性出血;外傷、手術などの侵襲に伴う、異常/過剰な出血が多い
- (5) 中等度の出血が主で、膝、肘の関節内出血が軽度外傷に誘発され易い
- (6) 通常、抜歯や虫垂切除等を含む手術後の出血が遷延/継続する
- (7) 女性症例では、月経出血が重度である
- (8) 妊娠に関して、通常、重篤な出産前の出血、分娩後出血がある
- (9) 妊娠中期に、流産に至ることがある
- (10) 特発(自発)性出血;稀であるが、抗線溶因子活性低下が重度の場合、明らかな誘因無く起きることがある
- (11) 抗線溶薬投与により止血効果が認められる
- (12) 新鮮凍結血漿の投与が有効である
- (13) 家族にPAI-1活性、抗原量の低下が認められる(後天性では認められない)

### 5. 先天性PAI-1欠損症の主要検査所見

- (1) 一般凝固検査は正常
- (2) FXIII/13活性、抗原量は正常
- (3) Tissue-plasminogen activator (tPA)抗原量は正常か低下、活性はやや増加していることがある
- (4)  $\alpha_2$ -PI活性、抗原量は正常
- (5) ユーグロブリン血栓溶解時間の短縮がある(fibrinogen低値では適切)
- (6) 短縮したユーグロブリン血栓溶解時間がカルシウム添加で不変
- (7) tPA-PAI-1複合体量が著減
- (8) 血漿PAI-1活性の高度な持続的低下がある(ただし、正常/基準下限値が未定)
- (9) 血漿PAI-1抗原量の高度な持続的低下がある(複数回採血して確認;ただし午前中は高値)
- (10) 血清でもPAI-1活性、抗原量の高度な低下がある
- (11) 血小板内PAI-1抗原量の高度な低下がある
- (12) 出血時にD-dimerが上昇する(ただし特異的な所見ではない)
- (13) もし、抗PAI-1同種抗体(後天性では自己抗体)が存在する場合は、免疫プロットティング、ELISAなどで陽性など

### 参考文献( $\alpha_2$ PI)

1. Maino A, Garagiola I, Artoni A, Al-Humood S, Peyvandi F. A novel mutation of alpha2-plasmin inhibitor gene causes an inherited deficiency and a bleeding tendency. *Haemophilia*. 2008;14(1):166-9.
2. Hayward CP, Cinà CS, Staunton M, Jurriaans E. Bleeding and thrombotic problems in a patient with alpha2 plasmin inhibitor deficiency. *J Thromb*

- Haemost.* 2005;**3**(2):399-401.
3. Morimoto Y, Yoshioka A, Imai Y, Takahashi Y, Minowa H, Kirita T. Haemostatic management of intraoral bleeding in patients with congenital deficiency of alpha2-plasmin inhibitor or plasminogen activator inhibitor-1. *Haemophilia*. 2004;**10**(5):669-74.
  4. Zarnovicanova M, Mocikova K. [A homozygous quantitative defect of alpha 2-antiplasmin in a family from central Slovakia]. *Bratisl Lek Listy*. 2000;**101**(1):28-30.
  5. Devaussuzenet VM, Ducou-le-Pointe HA, Doco AM, Mary PM, Montagne JR, Favier R. A case of intramedullary haematoma associated with congenital alpha2-plasmin inhibitor deficiency. *Pediatr Radiol*. 1998;**28**(12):978-80.
  6. Paqueron X, Favier R, Richard P, Maillet J, Murat I. Severe postadenoidectomy bleeding revealing congenital alpha 2 antiplasmin deficiency in a child. *Anesth Analg*. 1997;**84**(5):1147-9.
  7. Guermazi S, Khelif A, Conrad J, Ennabli S, Dellagi K. [Hemorrhagic syndrome and isolated alpha 2-antiplasmin deficiency. Apropos of a case]. *Pathol Biol (Paris)*. 1997;**45**(6):483-6.
  8. Klufft C, Nieuwenhuis HK, Rijken DC, Groeneveld E, Wijngaards G, van Berkel W, Dooijewaard G, Sixma JJ. alpha 2-Antiplasmin Enschede: dysfunctional alpha 2-antiplasmin molecule associated with an autosomal recessive hemorrhagic disorder. *J Clin Invest*. 1987;**80**(5):1391-400.
  9. Kettle P, Mayne EE. A bleeding disorder due to deficiency of alpha 2-antiplasmin. *J Clin Pathol*. 1985;**38**(4):428-9.
  10. Miles LA, Plow EF, Donnelly KJ, Hougie C, Griffin JH. A bleeding disorder due to deficiency of alpha 2-antiplasmin. *Blood*. 1982;**59**(6):1246-51.
  11. Yoshioka A, Kamitsuji H, Takase T, Iida Y, Tsukada S, Mikami S, Fukui H. Congenital deficiency of alpha 2-plasmin inhibitor in three sisters. *Haemostasis*. 1982;**11**(3):176-84.
  12. Klufft C, Vellenga E, Brommer EJ. Homozygous alpha 2-antiplasmin deficiency. *Lancet*. 1979;**2**(8135):206.
  13. Aoki N, Saito H, Kamiya T, Koie K, Sakata Y, Kobakura M. Congenital deficiency of alpha 2-plasmin inhibitor associated with severe hemorrhagic tendency. *J Clin Invest*. 1979;**63**(5):877-84.
  14. Koie K, Kamiya T, Ogata K, Takamatsu J. Alpha2-plasmin-inhibitor deficiency (Miyasato disease). *Lancet*. 1978;**2**(8104-5):1334-6. (文献 13 と同一症例)
  15. Dawley B. Alpha II Antiplasmin Deficiency Complicating Pregnancy: A Case Report. *Obstet Gynecol Int*. 2011;**2011**:698648.
  16. Vijapurkar M, Mota L, Shetty S, Ghosh K. Menorrhagia and reproductive health in rare bleeding disorders: a study from the Indian subcontinent. *Haemophilia*. 2009;**15**(1):199-202.
  17. Brands-Nijenhuis AV, van Geel PP, Meijer K. Acute myocardial ischemia in a patient with heterozygous alpha 2-plasmin inhibitor deficiency. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2009;**20**(7):599-600.
  18. Harish VC, Zhang L, Huff JD, Lawson H, Owen J. Isolated antiplasmin deficiency presenting as a spontaneous bleeding disorder in a 63-year-old man. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2006;**17**(8):673-5.
  19. Hanss MM, Farcis M, Ffrench PO, de Mazancourt P, Dechavanne M. A splicing donor site point mutation in intron 6 of the plasmin inhibitor (alpha2 antiplasmin) gene with heterozygous deficiency and a bleeding tendency. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003;**14**(1):107-11.
  20. Levi M, Peters M, Briët E. [Blind spots of the diagnostic hemostasis screen]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2000;**144**(10):457-60.
  21. Lind B, Thorsen S. A novel missense mutation in the human plasmin inhibitor (alpha2-antiplasmin) gene associated with a bleeding tendency. *Br J Haematol*. 1999;**107**(2):317-22.
  22. Ikematsu S, Fukutake K, Aoki N. Heterozygote for plasmin inhibitor deficiency developing hemorrhagic tendency with advancing age. *Thromb Res*. 1996;**82**(2):129-16.
  23. Griffin GC, Mammen EF, Sokol RJ, Perrotta AL, Stoyanovich A, Abildgaard CF. Alpha 2-antiplasmin deficiency. An overlooked cause of hemorrhage. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1993;**15**(3):328-30.
  24. Shahian DM, Levine JD. Open-heart surgery in a patient with heterozygous alpha 2-antiplasmin deficiency. Perioperative strategies in the first reported case. *Chest*. 1990;**97**(6):1488-90.
  25. Leebeek FW, Stibbe J, Knot EA, Klufft C, Gomes MJ, Beudeker M. Mild haemostatic problems associated with congenital heterozygous alpha 2-antiplasmin deficiency. *Thromb Haemost*. 1988;**59**(1):96-100.
  26. Knot EA, ten Cate JW, Lamping RJ, Gie LK. Alpha 2-antiplasmin: functional characterization and metabolism in a heterozygote deficient patient. *Thromb Haemost*. 1986;**55**(3):375-8.
  27. Kordich L, Feldman L, Porterie P, Lago O. Severe hemorrhagic tendency in heterozygous alpha 2-antiplasmin deficiency. *Thromb Res*. 1985;**40**(5):645-51.
  28. Stormorken H, Gogstad GO, Brosstad F. Hereditary alpha2-antiplasmin deficiency. *Thromb Res*. 1983;**31**(4):647-51.
  29. Klufft C, Vellenga E, Brommer EJ, Wijngaards G. A familial hemorrhagic diathesis in a Dutch family: an inherited deficiency of alpha 2-antiplasmin. *Blood*. 1982;**59**(6):1169-80.
- (後天性欠乏症)
1. Colucci G, Alberio L, Jahns M, Keller P, Steiner S, Rüsge-Wolter I, Lämmle B. Effective therapy with tranexamic acid in a case of chronic disseminated intravascular coagulation with acquired alpha2-antiplasmin deficiency associated with AL amyloidosis. *Thromb Haemost*. 2009;**102**(6):1285-7.
  2. Williams EC. Plasma alpha 2-antiplasmin activity. Role in the evaluation and management of fibrinolytic states and other bleeding disorders. *Arch Intern Med*. 1989;**149**(8):1769-72.
  3. Avvisati G, ten Cate JW, Sturk A, Lamping R, Petti MG, Mandelli F. Acquired alpha 2-antiplasmin deficiency in acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 1988;**70**(1):43-8.
  4. Taberner DA, Ralston AJ, Ackrill P. Acquired alpha 2 antiplasmin deficiency in glomerular proteinuria. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;**282**(6270):1121.

**参考文献 (PAI-1)**

1. Heiman M, Gupta S, Shapiro AD. The obstetric, gynaecological and fertility

- implications of homozygous PAI-1 deficiency: single-centre experience. *Haemophilia*. 2013; in press.
2. Iwaki T, Urano T, Umemura K. PAI-1, progress in understanding the clinical problem and its aetiology. *Br J Haematol*. 2012;157(3):291-8.
  3. Iwaki T, Tanaka A, Miyawaki Y, Suzuki A, Kobayashi T, Takamatsu J, Matsushita T, Umemura K, Urano T, Kojima T, Terao T, Kanayama N. Life-threatening hemorrhage and prolonged wound healing are remarkable phenotypes manifested by complete plasminogen activator inhibitor-1 deficiency in humans. *J Thromb Haemost*. 2011;9(6):1200-6.
  4. Smith C, Thornton YS. Pregnancy complicated by plasminogen activator inhibitor type 1 deficiency. *South Med J*. 2010;103(12):1259-60.
  5. Goddeau RP Jr, Caplan LR, Alhazzani AA. Intraparenchymal hemorrhage in a patient with osteogenesis imperfecta and plasminogen activator inhibitor-1 deficiency. *Arch Neurol*. 2010;67(2):236-8.
  6. Jankun J, Skrzypczak-Jankun E. Bleeding diathesis is associated with an A15T heterozygous mutation in exon 2 of the plasminogen activator inhibitor type 1. *Exp Ther Med*. 2010;1(4):575-7.
  7. Kuhl C, Luchtenberg M, Scharrer I, Hattenbach LO. Massive subhyaloidal hemorrhage associated with severe PAI-1 deficiency. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;43(10):963-6.
  8. Zhang ZY, Wang ZY, Dong NZ, Bai X, Zhang W, Ruan CG. A case of deficiency of plasma plasminogen activator inhibitor-1 related to Ala15Thr mutation in its signal peptide. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005;16(1):79-84.
  9. Zhang ZY, Wang ZY, Fu JX, Dong NZ, Zhang W, Bai X, Ruan CG. Report of a case of congenital plasminogen activator inhibitor-1 deficiency. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2004;25(3):129-31. (文献8と同一症例)
  10. Morimoto Y, Yoshioka A, Imai Y, Takahashi Y, Minowa H, Kirita T. Haemostatic management of intraoral bleeding in patients with congenital deficiency of alpha2-plasmin inhibitor or plasminogen activator inhibitor-1. *Haemophilia*. 2004;10(5):669-74.
  11. Repine T, Osswald M. Menorrhagia due to a qualitative deficiency of plasminogen activator inhibitor-1: case report and literature review. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2004;10(3):293-6.
  12. 梶原 淳久, 吳原 弘吉, 北口 勝康, 古家 仁, 森本 佳成, 桐田 忠昭, 福田 和由, 高橋 幸博. 先天性 plasminogen activator inhibitor-1 欠乏症患者の智歯抜歯術の麻酔経験. *麻酔*. 2003;52(1):73-5.
  13. Matsui H, Takahashi Y, Matsunaga T, Tanaka-Horie T, Minowa H, Sugimoto M, Tsukino R, Mii Y, Giddings J, Yoshioka A. Successful arthroscopic treatment of pigmented villonodular synovitis of the knee in a patient with congenital deficiency of plasminogen activator inhibitor-1 and recurrent haemarthrosis. *Haemostasis*. 2001;31(2):106-12.
  14. Minowa H, Takahashi Y, Tanaka T, Naganuma K, Ida S, Maki I, Yoshioka A. Four cases of bleeding diathesis in children due to congenital plasminogen activator inhibitor-1 deficiency. *Haemostasis*. 1999;29(5):286-91.
  15. Fay WP, Parker AC, Condrey LR, Shapiro AD. Human plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) deficiency: characterization of a large kindred with a null mutation in the PAI-1 gene. *Blood*. 1997;90(1):204-8.
  16. Takahashi Y, Tanaka T, Minowa H, Ookubo Y, Sugimoto M, Nakajima M, Miyauchi Y, Yoshioka A. Hereditary partial deficiency of plasminogen activator inhibitor-1 associated with a lifelong bleeding tendency. *Int J Hematol*. 1996;64(1):61-8.
  17. Tanimura LK, Weddell JA, McKown CG, Shapiro AD, Mulherin J. Oral management of a patient with a plasminogen activator inhibitor (PAI-1) deficiency: case report. *Pediatr Dent*. 1994;16(2):133-5.
  18. Lee MH, Vosburgh E, Anderson K, McDonagh J. Deficiency of plasma plasminogen activator inhibitor 1 results in hyperfibrinolytic bleeding. *Blood*. 1993;81(9):2357-62.
  19. Fay WP, Shapiro AD, Shih JL, Schleef RR, Ginsburg D. Brief report: complete deficiency of plasminogen activator inhibitor type 1 due to a frame-shift mutation. *N Engl J Med*. 1992;327(24):1729-33.
  20. Diéval J, Nguyen G, Gross S, Delobel J, Kruithof EK. A lifelong bleeding disorder associated with a deficiency of plasminogen activator inhibitor type 1. *Blood*. 1991;77(3):528-32.
  21. Stankiewicz AJ, Crowley JP, Steiner M. Increased levels of tissue plasminogen activator with a low plasminogen activator inhibitor-1 in a patient with postoperative bleeding. *Am J Hematol*. 1991;38(3):226-9.
  22. Schleef RR, Higgins DL, Pillemer E, Levitt LJ. Bleeding diathesis due to decreased functional activity of type 1 plasminogen activator inhibitor. *J Clin Invest*. 1989;83(5):1747-52.
  23. Agren A, Wiman B, Stiller V, Lindmarker P, Sten-Linder M, Carlsson A, Holmström M, Odeberg J, Schulman S. Evaluation of low PAI-1 activity as a risk factor for hemorrhagic diathesis. *J Thromb Haemost*. 2006;4(1):201-8.

## RECOMMENDATIONS AND GUIDELINES

### **Recommendations for Criterion and Algorithm of Laboratory Tests for Autoimmune Hemorrhaphilia due to anti-Factor XIII/13 Antibodies**

A. ICHINOSE,\* H. P. KOHLER,† L. MUSZBEK,‡ and H. PHILLIPPOU§ ON BEHALF OF THE FACTOR XIII AND FIBRINOGEN SSC SUBCOMMITTEE OF THE ISTH

*\*Department of Molecular Patho-Biochemistry, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan; †Laboratory for Hemostasis Research, Department of Hematology, University Hospital of Bern, Bern and Department of Internal Medicine, Spital Netz Bern Hospitals, Bern, Switzerland; ‡Clinical Research Center and Research Group of the Hungarian Academy of Sciences, University of Debrecen, Medical and Health Science Center, Debrecen, Hungary; and §Section on Mechanisms of Thrombosis, Leeds Institute for Health, Genetics and Therapeutics, University of Leeds, Leeds, UK*

Corresponding author: Prof. Akitada Ichinose, MD & PhDs, Department of Molecular Patho-Biochemistry, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, 990-9585 Japan

Tel: +81-23-628-5275

FAX: +81-23-628-5280

E-mail: aichinos@med.id.yamagata-u.ac.jp

---

