

AH13 as of June 2010<sup>7</sup> according to the protocol "JAPAN CRITERION FOR AH13." The mean age of Japanese patients was 64.9 years. The incidence of AH13 has increased to a total of 51 cases as of July 2014. It is important to note that the mean age of the latest Japanese cohort is 70.4 years (unpublished data), which is 5.5 years older than that observed 4 years previously. Aging may be one of the most important risk factors of AH13, probably because of the loss of "self-immune tolerance." In fact, although approximately a half of AH13 cases are idiopathic, the remaining half of the cases have some underlying diseases, such as common autoimmune diseases and solid tumors,<sup>7,8</sup> which are related to immunological disturbance. These findings are consistent with the author's idea that as Japan becomes a super-aging society, the number of AH13 cases will increase with increasing awareness of this life-threatening condition in Japan.

**Unchanged Worldwide AH Cases**

AH13 was thought to be rare in older literature,<sup>9-11</sup> and only 19 cases were reported by 1994.<sup>9</sup> Nevertheless, to the best of our knowledge, a total of only 32 non-Japanese cases have been reported worldwide; this is likely due to lack of its awareness and to the absence of global screening tests for F13 deficiency.

**Prevention of the High Mortality in AH13**

AH13 is a chronic intractable disease. Affected patients may require long-term medical care. At the same time, AH13 is definitely a life-threatening disease. Unless treated promptly and aggressively,<sup>12</sup> the patient may die of hemorrhage either during the acute stage<sup>13</sup> or after a prolonged period (unpublished data).

Because the bleeding symptoms in AH13 are indistinguishable from those of other hemorrhagic acquired diseases, it is necessary to use diagnostic criteria for AH13 and the algorithm of laboratory tests, provided by an expert panel.

The following is based on 'the Japanese Criterion and Algorithm of Laboratory Tests for Autoimmune Hemo(rrho)philia due to anti-F13 Antibodies 2013 (a revised version of JAPAN CRITERION FOR AH13 2012<sup>14</sup>)' proposed by the Japanese Collaborative Research Group (JCRG) in February 2014.

**Japanese Criterion and Algorithm of Laboratory Tests for AH13**

**Synonym of AH13**

Bleeding/hemorrhagic disease/disorder due to acquired inhibitor against F13, F13 inhibitor, acquired inhibitor of fibrin cross-linking/stabilization, antibody/IgG against F13, autoantibody/autoimmune antibody/inhibitor against F13.

**Introduction**

Autoimmune hemorrhaphilia due to Factor XIII/13 (FXIII, or F13 to avoid confusion with FVIII and FXII) antibodies (AH13) is a very rare life-threatening bleeding disorder mainly in the older adult.<sup>9,10</sup> It has been on the increase at least in Japan where a superaging society has begun since the beginning of

**Table 1** Underlying diseases of AH13

A. Autoimmune diseases (SLE, RA, Sjogren syndrome, etc.)
B. Solid neoplasm (all types)
C. Myeloproliferative diseases
D. Lymphoproliferative diseases (including MGUS)
E. Associated with prolonged drug use (Isoniazid, penicillin, procainamide, antipsychotics, etc.)
F. Others (pregnancy related)

Abbreviations: AH 13, anti-F13; MGUS, monoclonal gammopathy of unknown significance; RA, rheumatoid arthritis; SLE, systemic lupus erythematosus.

the 21st century; a total of 51 Japanese cases with AH13 have been confirmed whereas 32 non-Japanese patients were reported worldwide (as of July 2014). The purpose of this article is to provide an experts' proposal for the criterion of AH13 and the algorithm of laboratory tests to diagnose this disease correctly, easily, and quickly (→Fig. 1).

**Definition**

AH13 is an acquired (noninherited) isolated defect/disorder of F13 that is either idiopathic or associated with a variety of underlying disorders or pharmaceutical agents (→Table 1). The disease is caused by anti-F13 autoantibodies, and develops multiple bleeding symptoms similar to inherited/congenital F13 deficiency.

**Major Symptoms**

The clinical presentation of AH13 is variable from most common multiple mucocutaneous and/or intramuscular bleedings to somewhat rarer life-threatening internal hemorrhages. Patients may present with a sudden onset of bleeding symptoms of varying severity, reflecting the diverse coexisting conditions and pathological mechanisms, such as neutralizing autoantibodies against activated F13 (F13a), inhibition of activation, accelerated clearance of F13 because of binding autoantibodies to the A subunit (F13-A) or the B subunit (F13-B) of F13, etc.

A standardized bleeding questionnaire, for example, the condensed ISTH/SSC Bleeding Assessment Tool (BAT) ver. 2010<sup>15</sup> (→Fig. 2), would be useful for precise and objective evaluation of such aforementioned varying bleeding symptoms in cases with AH13. At the same time, the objective criteria for major bleeding should be applied to these patients to avoid overlooking serious hemorrhagic symptoms<sup>16,17</sup> (→Table 2).

Although about one-half of patients have been reported to be idiopathic, a search for an underlying condition should be made in all patients.

**Criteria for Diagnosis**

The AH13 should be considered in all patients who match with the following conditions:

1. Recent onset of bleeding symptoms mainly in the older adult.

SYMPTOMS (up to the time of diagnosis)	SCORE				
	0 <sup>a</sup>	1 <sup>a</sup>	2	3	4
Epistaxis	No/never	> 5/year or more than 10 minutes	Consultation only <sup>a</sup>	Packing or cauterization or antifibrinolytic	Blood transfusion or replacement therapy (use of hemostatic blood components and rFVIIa) or desmopressin
Cutaneous	No/never	For bruises 5 or more (> 1cm) in exposed areas	Consultation only <sup>a</sup>	Extensive	Spontaneous hematomata requiring blood transfusion
Bleeding from minor wounds	No/never	> 5/year or more than 10 minutes	Consultation only <sup>a</sup>	Surgical hemostasis	Blood transfusion, replacement therapy, or desmopressin
Oral cavity	No/never	Present	Consultation only <sup>a</sup>	Surgical hemostasis or antifibrinolytic	Blood transfusion, replacement therapy, or desmopressin
GI bleeding	No/never	Present (not associated with ulcers, portal hypertension, hemorrhoids, angiodysplasia)	Consultation only <sup>a</sup>	Surgical hemostasis or antifibrinolytic	Blood transfusion, replacement therapy, or desmopressin
Hematuria	No/never	Present (macroscopic)	Consultation only <sup>a</sup>	Surgical hemostasis or iron therapy	Blood transfusion, replacement therapy, or desmopressin
Tooth extraction	No/never or none done	Reported in <25% of all procedures, and no intervention <sup>a</sup>	Reported in >25% of all procedures, and no intervention <sup>a</sup>	Resuturing or packing	Blood transfusion, replacement therapy, or desmopressin
Surgery	No/never or none done	Reported in <25% of all procedures, and no intervention <sup>a</sup>	Reported in >25% of all procedures, and no intervention <sup>a</sup>	Surgical hemostasis or antifibrinolytic	Blood transfusion, replacement therapy, or desmopressin
Menorrhagia	No/never	Consultation only <sup>a</sup> 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, Replacement therapy, or Desmopressin, or - Requiring dilation & curettage or endometrial ablation or hysterectomy
Post-partum hemorrhage	No/never or no disorder	Consultation only <sup>a</sup> or - Use of sytomb or - Lochia > 6 weeks	- Iron therapy or - Antifibrinolytics	- Requiring blood transfusion, replacement therapy, or desmopressin or - Requiring discontinuation under anesthesia and/or the use of uterine balloon/packing to tamponade the uterus	- Any procedure requiring critical care or surgical intervention (e.g. hysterectomy, internal iliac artery ligation, uterine artery embolization, or uterine brace/staples)
Muscle hematomas	Never	Post-trauma, and no therapy	Spontaneous, and no therapy	Spontaneous or traumatic, requiring desmopressin or replacement therapy	Spontaneous or traumatic, requiring surgical intervention or blood transfusion
Hemarthrosis	Never	Post-trauma, and no therapy	Spontaneous, and no therapy	Spontaneous or traumatic, requiring desmopressin or replacement therapy	Spontaneous or traumatic, requiring surgical intervention or blood transfusion
CNS bleeding	Never	-	-	Surgical and any intervention	Intracranial, and any intervention
Other bleedings <sup>a</sup>	No/never	Present	Consultation only <sup>a</sup>	Surgical hemostasis, or antifibrinolytics	Blood transfusion or replacement therapy or desmopressin

**Fig. 2** ISTH/SSC BAT<sup>15</sup> (slightly modified by A.I., A.T., and F.R. in November 2013). When epistaxis or cutaneous bleeding, or bleeding from minor wound is disappeared by treatment, these symptoms must be scored "0" from a second assessment. Bleedings in multiple sites should also be described in a free space at the bottom in the Japanese version of BAT (not shown).

**Table 2** Definition of major bleeding<sup>16,17</sup> modified by JCRG

A. Major (severe) bleeding:
1. Fatal bleeding, and/or
2. Symptomatic bleeding in a critical area or organ, such as intracranial, intraspinal, intraocular, tracheal, intrathoracic, intraperitoneal, retroperitoneal, intra-articular or pericardial, or intramuscular with compartment syndrome, etc. and/or
3. Bleeding causing anemia with hemoglobin (Hb) level of 8 g/dL or less, or a fall in Hb level of 2 g/dL or more, or
4. Bleeding leading to transfusion of two or more units of red cells or whole blood.
B. Mild (nonsevere) bleeding <sup>a</sup> :
All other bleeding episodes <sup>b</sup>

Abbreviation: JCRG, Japanese Collaborative Research Group.

<sup>a</sup>ISTH/SSC BAT should be also applied to evaluate patients' clinical conditions.

<sup>b</sup>Multiple and/or painful hemorrhages at different sites should be considered to be serious and may require prompt hemostatic treatment.

2. No family history of congenital/inherited deficiency of F13.
3. Lack of previous bleeding symptoms especially in association with previous hemostatic challenges (e.g., surgery, invasive tests, trauma, etc.).
4. Not on excessive medication such as anticoagulants and antiplatelet drugs.
5. Abnormality of F13 parameter(s) on laboratory testing.
6. The presence of anti-F13 autoantibodies.

**Laboratory Findings**

**Routine Coagulation Tests**

1. **Bleeding time:** Normal in most cases but may be prolonged depending upon the underlying diseases.
2. **Prothrombin time and activated partial thromboplastin time:** Normal in most cases but may be prolonged depending upon the volume of blood loss by preceding hemorrhages and/or the underlying diseases.
3. **The platelet count:** Normal in most cases but may be reduced depending upon the volume of blood loss by preceding hemorrhages and/or the underlying diseases.

**Specific Coagulation Tests<sup>1</sup>**

1. **The F13:Ag and F13:Act levels:** Both F13:Act and F13:Ag levels are usually reduced. However, in some cases, for example, due to anti-F13-B autoantibodies, the F13:Ag and F13:Act levels can vary depending on a phase/period during the whole clinical course of an individual case or replacement therapy with F13 concentrates, up to near normal levels. Isolated severe F13 deficiency suggests AH13, whereas mild or moderate F13 deficiency associated with deficiencies of other multiple coagulation factors, in general, indicates acquired F13 deficiency secondary to disseminated intravascular coagulation (DIC), severe liver disorder, etc.
2. **Specific F13:Act:** The ratio of F13:Act to F13:Ag is reduced in most cases with anti-F13-A autoantibodies, but it is normal in cases with anti-F13-B autoantibodies.
3. **Antigen levels of F13-A, F13-B, and F13-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>:** The antigen levels of F13-A, F13-B, and F13-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> are reduced to variable extents depending on the types/properties of anti-F13 autoantibodies.

**Definite Diagnostic Tests**

1. **Functional assay for F13 inhibitors:** This is performed by mixing studies using either the amine incorporation or ammonia-release F13 activity assay. However, one must be aware that these methods will only detect antibodies that interfere with the F13 activation or the enzymatic activity of F13a. There is a screening method for detecting F13 inhibitors; most popular 1:1 cross-mixing test of F13:Act between the patient's and normal control plasma; five-step dilution mixing test is also useful to discriminate a concave "inhibitor" pattern from a straight "deficiency" pattern, as a cause of F13 deficiency. Serial dilution of the patient's plasma can be performed to determine the titer of inhibitors, just as the

Bethesda unit for factor VIII/8 inhibitors, by measuring the residual F13 activity after incubation.

2. **Immunological assay for anti-F13 autoantibodies:** This must be performed as not all cases of AH13 are due to the production of neutralizing/inhibitory anti-F13 autoantibodies. Nonneutralizing/noninhibitory antibodies have been detected exclusively by (F13 antigen-antibody) binding assays using an enzyme-linked immunosorbent assay-based method, immune/dot-blot assay, (immuno-chromatographic test), etc. Theoretically, it must be noted that nonneutralizing autoantibodies without any harm may appear in the circulation, as a mere coincidence with hemorrhagic symptoms due to secondary acquired F13 deficiency. In such a case, bleeding symptoms will respond to treatment of the underlying disorder alone.

**Therapeutic Trials/Additional Investigations**

**F13 Administration Trial**

The diagnosis of AH13 may be clarified by therapeutic trials to a certain extent. Accelerated clearance of F13 after infusion of F13-containing concentrates is dependent on the pathogenic mechanism and antibodies' nature. It is also useful to make a hemostatic plan in terms of subsequent dosage and dosing intervals.

**Cross-Linking Reactions of  $\gamma$  Chain and  $\alpha$  Chain of Fibrin**  
 $\gamma$ -dimerization and  $\alpha$ -polymerization, respectively, are usually significantly retarded or absent.

**Ratio of Cross-Linked (XL-ed)  $\alpha_2$ -Plasmin Inhibitor**

The plasma minus serum levels of  $\alpha_2$ -PI, that is, both the amount and ratio of XL-ed  $\alpha_2$ -PI may be reduced if F13:Act is decreased to < 50% of the normal,<sup>18</sup> although it is not specific for AH13.

**Intraplatelet F13-A Level**

The F13-A level in platelets is normal in AH13. This test is useful to exclude the possibility of congenital F13 deficiency.

Thorough investigations for an underlying disorder associated with AH13 should be made.

**Appendix 1. Management of AH13**

**Fundamental Policy**

AH13 is a complex disorder with multiple autoantibodies against F13-A or F13-B that lead to various low levels of both and/or either subunit of F13 (**Table 3**). Because diverse characteristics of patients' antibodies, for example, inhibitory or hyperclearance type, their target subunit or epitope region, titer, and the severity of bleeding symptoms, each patient needs individualized/tailored medicine. It is, therefore, difficult to give uniform, clear treatment guidelines for this condition. Patients with suspected AH13 should be referred to a coagulation-specialist for management of any bleeding episodes, until the achievement of complete remission (**Table 4**).

**Table 3** Treatment guide for AH13 (revised JAPAN CRITICON FOR AH13 2012) proposed by JCRG

<b>A. All hemorrhagic acquired F13 deficiency</b>
1. <b>Prediagnostic hemostatic therapy:</b> if DIC is absent, antifibrinolytics such as tranexamic acid are recommended, especially for mucocutaneous bleeding (except for urinary bleeding), until hemostasis is achieved; 1–2 g/d orally or by intravenous infusion.
<b>B. AH13 (autoantibodies/inhibitor-type F13 deficiency)</b>
1. <b>Hemostatic therapy:</b> prolonged large-dose administration of F13 concentrates (because of the presence of neutralizing antibodies and hyper-clearance type antibodies, larger dose than in cases with congenital F13 deficiency must be administered). The increase in F13 activity levels must be confirmed whenever appropriate.
a. <b>Severe bleeding (intracranial, intrathoracic, intraperitoneal, etc.):</b> more than 50 units/kg (try to achieve more than 100% of normal)
b. <b>Minor bleeding (subcutaneous, intramuscular, etc.):</b> more than 25 units/kg (try to achieve more than 50% of normal) When hemostasis is obtained, replacement therapy can be stopped after 5 days or so (after confirmation of the absence of "delayed bleeding")
2. <b>Antibody eradication therapy (immunosuppressive treatment):</b> this "must" be started immediately after definite diagnosis of AH13; if possible, before the administration of F13 concentrates. As there are extensive genetic polymorphisms in the F13-A gene, one cannot exclude a possible occurrence of "boost or anamnestic reaction."
a. <b>First-line therapy:</b> corticosteroid, 0.5–1 mg/kg/d
b. <b>Second line therapy:</b> cyclophosphamide, 1–2 mg/kg/d, or 100 mg/d
c. <b>Off-label use of rituximab:</b> when refractory to the above therapy: 375 mg/m <sup>2</sup> /wk
d. <b>Other immunosuppressive therapy:</b> cyclosporine, azathioprine, tacrolimus, etc.
Immunosuppressive treatment should be discontinued only after confirmation of the absence/disappearance of F13 inhibitor and anti-F13 autoantibodies which has been repeatedly confirmed; if the normalization of F13 activity is employed as an indicator of remission, F13 activity must be repeatedly confirmed. AH13 cases have to be followed up for several years for relapse.
If an AH13 patient is not treated with any immunosuppressants, she/he must be closely monitored with meticulous care for possible bleeding.
<b>C. Nonautoimmune hemorrhagic acquired F13 deficiency (secondary F13 deficiency type)</b>
1. <b>Hemostatic therapy:</b> short-term replacement therapy with F13 concentrates (an increase in F13 activity must be confirmed at appropriate intervals). However, patients should be treated as chronic F13 deficiency to continuously receive F13 replacement therapy, if her/his underlying disease is not curable. (If normalization of F13 activity is used as an indicator to decide when to stop F13 administration, F13 activity must be confirmed repeatedly.)
2. <b>Treatment of underlying disease:</b> mandatory

Abbreviation: JCRG, Japanese Collaborative Research Group.

**Hemostatic Therapy**

When bleeding occurs or if any invasive procedures including surgery are planned, F13-containing concentrates should be used (if not available in an emergency, fresh frozen plasma is applicable), but in many cases the responses to these infusions will be relatively short due to increased clearance and/or inhibition of F13 by autoantibodies.

In addition, large doses are required to overwhelm inhibitory autoantibodies or counterbalance accelerated clearance. Usually, larger doses than those regularly used for congenital F13 deficiency are required. The administration of recombinant F13-A to a patient with anti-F13-B autoantibodies may boost an immune response (or anamnestic reaction) to exogenous F13-B present in plasma-derived F13

**Table 4** Criteria for response to comprehensive treatment proposed by JCRG

<b>A. Immunological remission (complete response):</b> total disappearance of autoantibodies against F13, F13 inhibitor and bleeding symptoms (order of months).
It takes longer to normalize F13 activity and antigen.
<b>B. Functional or laboratory remission (partial response I):</b> disappearance of both clinical symptoms and inhibitor, but anti-FXIII/13 autoantibodies remain (order of weeks to months)
<b>C. Clinical remission (partial response II):</b> disappearance of only clinical symptoms, but anti-F13 inhibitory activity and anti-F13 autoantibodies remain (order of days to weeks)
<b>D. Failure of response:</b> no change in clinical symptoms. "Clinical remission" can be usually achieved by proper hemostatic treatment and then patients advance to "Functional remission" and "Immunological remission" by successful eradication therapy of antibodies.

Abbreviation: JCRG, Japanese Collaborative Research Group.

**Table 5** Definition of hemostatic treatment failure<sup>19</sup> proposed by JCRG<sup>3</sup>

A. Overt bleeding; no change in blood loss (volume or rate) per unit time
B. Hb; unchanged or decreased despite red blood cell replacement
C. Increasing dimensions of internal or organ bleeding on imaging studies
D. Evidence of continued bleeding after 48 h despite appropriate treatment (24 h if site is critical)
E. Bleeding at a new site while on hemostatic treatment
F. Increasing pain associated with hematoma despite hemostatic treatment
G. No change or increase in Bleeding Score assessed by the condensed ISTH/SSC BAT ver. 2010 <sup>15</sup> (→Fig. 2)

Abbreviation: JCRG, Japanese Collaborative Research Group.

<sup>3</sup>The efficacy of hemostatic therapy must be determined based on a decrease in clinical symptoms such as pain and swelling and improvement of anemia, etc. The following signs indicate treatment failure in hemostasis, and thus repeat of treatment and/or change in modality need to be considered.

concentrates, that is F13-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>. Hemostatic therapy should be repeated until overt bleeding is controlled (→Table 5).

**Antibody Eradication Therapy**

Immunosuppression to eradicate the antibodies should be started as soon as the diagnosis of AH13 has been made, because these patients are always at risk of recurrent bleeding, especially when severe bleeding is present.

Treatment of an underlying condition alone may not result in F13 levels improving or returning to normal, unless anti-F13 autoantibodies are eliminated. It is, however, recommended to discontinue the drugs suspected to have induced AH13 (→Table 1).

**Table 6** Monitoring frequency of coagulation following immunological remission<sup>19</sup> proposed by JCRG

Time after remission (mo)	F13 activity (mo)	F13 antigen (mo)
< 6	Monthly	Monthly
6–12	Every 2–3	Every 2–3
>12 <sup>a</sup>	Every 6	Every 6

Abbreviation: JCRG, Japanese Collaborative Research Group.

<sup>a</sup>To be continued for several years.

**Table 7** Terminology

Attribute	Abbreviations
Mature protein	FXIII/13 or F13
Antigen	FXIII/13:Agg or F13:Agg
A subunit	FXIII/13-A or F13-A
B subunit	FXIII/13-B or F13-B
FXIII-A homodimer	FXIII/13-A <sub>2</sub> or F13-A <sub>2</sub>
FXIII-B homodimer	FXIII/13-B <sub>2</sub> or F13-B <sub>2</sub>
FXIII tetramer complex	FXIII/13-A <sub>2</sub> B <sub>2</sub> or F13-A <sub>2</sub> B <sub>2</sub>
Plasma FXIII	pFXIII/13 or pF13
Cellular FXIII-A	cFXIII/13 or cF13
FXIII-A coagulant activity	FXIII/13:Act or F13: Act
Activated FXIII	FXIII/13a or F13a

**Antibody Reduction Therapy**

Plasma exchange or immunoabsorption could also be considered in emergency.

**Long-Term Follow-up and Monitoring**

It is imperative to follow-up patients regularly for several years after remission<sup>19</sup> (→Table 6), regardless of whether the patient has partial or complete remission, as AH13 can relapse and may result in sudden hemorrhagic death.

**Appendix 2. Anti-F13 Alloantibodies**

Alloantibodies against F13 may develop in patients with inherited/congenital F13 deficiency, although only eight cases with anti-F13-A alloantibodies and one case with anti-F13-B alloantibodies have been reported to date.

Emerging alloantibodies should be suspected when bleeding symptoms of patients become refractory to therapeutic dosing of F13 concentrates. Although the diagnosis and treatment for alloantibodies can be done similarly to those for autoantibodies, one must pay more attention to a possible anamnestic reaction/boosting effect to therapeutic exogenous F13.

**Appendix 3. Note on Nomenclature**

The nomenclature used for F13 and its properties are those recommended by the factor XIII/Fibrinogen Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis.<sup>20</sup> As errors of the Roman numerals, such as VIII and XII, are frequently found in various papers and even in official documents, the Arabic numerals are added or used in Japan, especially in the clinical setting, for example, booklets and order sheets/forms of commercial laboratory services, for clarity (→Table 7).

**Conflict of Interests**

The author has no conflict of interests.

**Acknowledgments**

This study was supported by research grants from the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare. The

author acknowledges Dr. Francesco Rodeghiero, Dr. Alberto Tosetto, and Dr. Paula James for their assistance in slightly modifying the ISTH/SSC BAT ver. 2010.<sup>15</sup> The author also thanks Prof. Hau C. Kwaan for his critical reading of the article, Ms. Yuriko Shibue for her help in the preparation of the manuscript, and Prof. David Green for his long-term discussion on AH13.

**References**

- Kohler HP, Ichinose A, Seitz R, Ariens RA, Muszbek L. Factor XIII And Fibrinogen SSC Subcommittee Of The ISTH. Diagnosis and classification of factor XIII deficiencies. *J Thromb Haemost* 2011; 9(7):1404–1406
- Muszbeck L, Berezcky Z, Bagoly Z, Komáromi I, Katona É. Factor XIII: a coagulation factor with multiple plasmatc and cellular functions. *Physiol Rev* 2011;91(3):931–972
- Ichinose A. Factor XIII is a key molecule at the intersection of coagulation and fibrinolysis as well as inflammation and infection control. *Int J Hematol* 2012;95(4):362–370
- Ariens RA, Kohler HP, Mansfield MW, Grant PJ. Subunit antigen and activity levels of blood coagulation factor XIII in healthy individuals. Relation to sex, age, smoking, and hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19(8):2012–2016
- Gemmati D, Serino ML, Ongaro A, et al. A common mutation in the gene for coagulation factor XIII-A (VAL34Leu): a risk factor for primary intracerebral hemorrhage is protective against atherothrombotic diseases. *Am J Hematol* 2001;67(3): 183–188
- Egbring R, Kröniger A, Seitz R. Factor XIII deficiency: pathogenic mechanisms and clinical significance. *Semin Thromb Hemost* 1996;22(5):419–425
- Ichinose A, Souri M; Japanese collaborative research group on "Acquired haemorrhaphilia due to factor XIII deficiency". As many as 12 cases with hemorrhagic acquired factor XIII deficiency due to its inhibitors were recently found in Japan. *Thromb Haemost* 2011;105(5):925–927
- Ichinose A. Hemorrhagic acquired factor XIII (13) deficiency and acquired hemorrhaphilia 13 revisited. *Semin Thromb Hemost* 2011;37(4):382–388
- Lorand L. Acquired inhibitors of fibrin stabilization: a class of hemorrhagic disorders of diverse origins. In: Green D ed. *Anticoagulants Physiologic, Pathologic, and Pharmacologic*. Boca Raton, FL: CRC Press 1994:169–191
- Egbring R, Kröniger A, Seitz R. Erworbene Inhibitoren gegen Faktor XIII [German]. *Hamostaseologie* 1996;16:174–179

- Boehlen F, Casini A, Chizzolini C, et al. Acquired factor XIII deficiency: a therapeutic challenge. *Thromb Haemost* 2013; 109(3):479–487
- Ogawa Y, Mihara M, Souri M, et al. Complete remission achieved by steroid pulse therapy following rituximab treatment in a case with autoimmune haemorrhaphilia due to anti-factor XIII antibodies (ePub ahead of print). *Thromb Haemost* 2014;112(4):doi: 10.1160/TH14-04-0323
- Sugiyama H, Uesugi H, Suzuki S, Tanaka K, Souri M, Ichinose A. Aggressive fatal case of autoimmune haemorrhaphilia resulting from anti-Factor XIII antibodies. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2013; 24(1):85–89
- Ichinose A. Japanese criterion 2012 for the diagnosis and treatment of acquired haemorrhaphilia XIII/13. In: 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 haemorrhaphilia 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)
- Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, et al; 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(9):2063–2065
- 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(4):692–694
- Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, et al; EACH2 registry contributors. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood* 2012;120(1):39–46
- Ichinose A, Souri M. Reduced difference of α<sub>2</sub>-plasmin inhibitor levels between plasma and serum in patients with severe factor XIII deficiency, including autoimmune haemorrhaphilia due to anti-factor XIII antibodies. *Int J Hematol* 2012;95(1):47–50
- Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009;94(4):566–575
- Muszbeck L, Ariens RA, Ichinose A; ISTH SSC SUBCOMMITTEE ON FACTOR XIII. Factor XIII: recommended terms and abbreviations. *J Thromb Haemost* 2007;5(1):181–183

## Factor XIII

一瀬白帝<sup>1,3\*</sup>

## Factor XIII

Akitada ICHINOSE

要約：凝固第 XIII/13 因子 (FXIII あるいは F13) は、トロンビンで活性化され、フィブリンを架橋結合して安定化する。したがって、その先天性欠損症は重篤な出血症状を呈する。FXIII-A サブユニット (FXIII-A) と FXIII-B サブユニット (FXIII-B) からなり、前者が触媒活性部位を持ち、後者によって安定化される。近年、FXIII が血管新生、感染防御、骨形成、神経再生などにも働いている可能性が示されている。遺伝子クローニングにより構造機能関連のみならず先天性欠損症の分子病態の解析が進み、欠損の分子機序も明らかになった。欧米では組換え FXIII-A タンパク質製剤が登場し、新しい補充療法時代が到来した。一方、発展途上国では FXIII 活性定量検査試薬や FXIII 濃縮製剤が入手できず、国際間医療格差が拡大している。後天性 FXIII 欠乏症はありふれた病態で、その重症型のみ出血症状を示す。その一部は抗 FXIII 自己抗体が原因の自己免疫性出血 (血友) 病 XIII/13 であり、超高齢化社会に突入したわが国では症例数が年々増加し、昨年は年間 15 名に達した。筆者らが、本疾患の診断基準「案」を作成したので、症例とその主治医の方々の参考用に提供する。

**Key words:** pleiotropic plasma transglutaminase, cross-linking reaction, autoimmune hemorrhaphilia, experts' recommendation, criterion and algorithm

## 1. はじめに

先ず最初に、日本血栓止血学会の方々に、2013 年 5 月 30 日から 6 月 1 日の 3 日間、山形市で開催させて頂いた「第 35 回日本血栓止血学会学術集しゃまがた大会」へのご協力、ご支援について厚く御礼申し上げます。御蔭様で交通不便な地方での開催にも拘らず 900 名を超える方にご参加頂くことができ、財政的にも学会に大いに貢献することができました。「本当に有難うございました。」

<sup>1</sup> 山形大学医学部分子病態学講座

<sup>2</sup> 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 「後天性血友病 XIII (13) の実態調査、発症機序の解明と治療方法の開発」研究班

<sup>3</sup> 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 「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

\* 責任者連絡先:

山形大学医学部 分子病態学講座  
〒990-9585 山形市飯田西 2-2-2  
Tel: 023-628-5276, Fax: 023-628-5280  
E-mail: aichinos@med.id.yamagata-u.ac.jp

さて、しゃまがた大会での会長講演でもお話したが、筆者は 1978 年に鹿児島大学を卒業して DIC の凝固パラメーターの解析をして以来、36 年間にわたって凝固第 XIII/13 因子 (FXIII、ただし医療安全のために臨床用には FXIII/13 と併記するか F13 と記載する) の研究に携わってきた。今回は、野上編集委員の「血液凝固研究/臨床最前線」の企画趣旨に賛同して、FXIII 研究のトピックスと筆者らの到達点について解説させて頂く。

## 2. FXIII とは

FXIII は、A サブユニット (FXIII-A) 二量体と B サブユニット (FXIII-B) 二量体からなる異種四量体 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>) として血中に存在するが、巨核球/血小板、単球/マクロファージなどの骨髄系細胞の細胞質には FXIII-A 二量体のみが存在する<sup>1,2</sup>。一方、FXIII-B 二量体は肝細胞で産生・分泌され、骨髄系細胞から未知の機序で放出される FXIII-A 二量体と結合して、互いに安定化しているものと考えられる (相互安定

化仮説)。なお、両サブユニットの遺伝子は 6 番、1 番と別々の染色体に存在し、遺伝子発現領域にもタンパク質分子構造にも共通性はないので、進化の過程で偶然親和性を獲得して協働するようになったもの (神様の実験) と推定される。

FXIII は、凝固反応の最終段階で生じたトロンビンによって活性化され (FXIIIa)、フィブリン同士やフィブリンと α<sub>2</sub>-plasmin inhibitor、フィブロンectin などのタンパク質の間に共有結合を形成して分子間を架橋結合させる。その結果、フィブリンは安定化され、物理的な力にも plasmin のようなフィブリン分解酵素に対しても抵抗性を増す。

したがって、その先天性欠損症では、生涯続く重篤な出血傾向や創傷治癒異常、女性患者では不生育症/習慣性流産などの症状を呈する<sup>1,3</sup>。先天性 FXIII 欠損症の頻度は 100 万人に 1~2 人と比較的稀である。FXIIIa は、試験管内では多数のタンパク質を基質とするが、その機能に関連する臨床症状が先天性 FXIII 欠損症で認められないので、それらの反応の生体内での意義は不明である。

## 3. 基礎研究におけるトピックス

ゲノム時代からポストゲノム時代へ；1986 年に筆者がシアトルのワシントン大学で *F13-A*、*F13-B* 遺伝子をクローニングして以来、その構造機能関連<sup>4</sup> や遺伝子発現調節機構、3 次元構造の解析が分子生物学的手法を用いて進められた。現在では、血管新生、感染防御<sup>5</sup>、炎症、骨・軟骨形成、視神経再生<sup>6</sup> などの機能に焦点を当てた研究が言わば「百花繚乱」の状態であるが<sup>1,2</sup>、残念ながらそれらの機能に関連する臨床症状は先天性 FXIII 欠損症で確認されていない。生体機能は多くの場合複数の経路/反応系で支えられているので、FXIII 依存性の経路一つだけが障害されても影響がみられない可能性がある (いわゆる redundancy 冗長性)。

最近、プロテオーム解析で数十種のタンパク質が FXIII の基質として同定された<sup>7</sup>。筆者の経験では、試験管内で FXIII を働かせると、多くのタンパク質が表面にある Gln 残基にアミノ基質を取り込み、自己架橋結合する。複数のタンパク質の間でも同様に架橋結合が生じる (未発表データ)。Bioinformatics

と生化学、生理学などと協働した包括的理解が不可欠である。

**血栓止血領域の話題：**今月、FXIII が静脈血栓中の赤血球の停留に関与しているという報告がされた<sup>8</sup>。これは、古くからヒト先天性 FXIII 欠損症の全血で認められていた現象であり、静脈血栓症の進展の阻止に FXIII 阻害薬を用いる可能性が提唱されている。全血の血栓は血漿の血栓よりも線溶抵抗性が高いので、合理的なアイデアである。

筆者らは *F13-A*、*F13-B* 遺伝子ノックアウト (KO) マウスを用いて、「症候と現象の観察から本態と本質の解明」を目指しているが、今のところヒト先天性 FXIII 欠損症の病態を再現して詳細に機序を解析しただけに留まっている。最近も、*F13-A* KO マウスにおける血餅退縮欠如の観察から「FXIII-Fibrin-GPIIb/IIIa-Actomyosin Axis」仮説を展開したが<sup>9</sup>、ヒトでは必ずしも必須ではなく副次的に働いていると思われるので、種の違いを痛感した次第である。ただし、前述した両サブユニットの「相互安定化仮説」は、KO マウスを用いた生体内研究の結果であり、研究手法の適切な評価と実施が必要であることは言うまでもない。

**前世紀からの宿題：**1986 年のクローニング当時から今も残されている最大の謎は、N 末端に分泌シグナルペプチドを持たない FXIII-A が細胞質から細胞外に放出される機構である。われわれは以前「細胞死による放出仮説」を提唱したものの、以後「細胞内、核内、細胞膜表面への移動」も観察しており (未発表データ)、いまだに模索を続けている。他の研究グループも同様に FXIII-A が細胞質内を移動することを報告しているが、細胞外への放出は確認されていない。

## 4. 臨床研究におけるトピックス

**F13 遺伝子の多型性：**90 年代から *F13-A* 遺伝子 Single Nucleotide Polymorphism が血栓症、出血性疾患、その他の疾患/病態の危険因子であるという夥しい報告があるが、何れも弱い相関に留まっている。著者らは、*F13-B* 遺伝子についてアレル特異性完全拮一的スプライシングが、モンゴロイド特異的アレルの原因であることを証明した。ただし、その臨床的

意義については異論があり、定まっていない。

**先天性 FXIII 欠損症の病態**：本態が不明であった先天性 FXIII 欠損症については、筆者らが 1990 年代に遺伝子解析した結果それぞれ FXIII-A 欠損症、FXIII-B 欠損症を新しく定義して分類し、先天性欠損症を惹起する機序について分子生物学的に解析したので<sup>10)</sup>、その分子病態と症状、重症度、補充療法との関係などが明らかにされている。また、近年、女性欠損症例の反復性流産、産後の過剰出血の詳細についての理解も進んでいる<sup>1)</sup>。

**発展途上国の症例**：重大な問題は、世界人口の多くを占める発展途上国において FXIII 活性の定量的測定方法、FXIII 濃縮剤の供給が無いために先天性欠損症の多くが見逃されたり、十分なケアを受けられないことである。前者については筆者らも新しい測定法の開発に取り組んでいるが、後者は経済的問題なので残念ながら解決は困難である。

**組換え FXIII-A タンパク質製剤の登場**：シアトルでのクローニング開始から 30 年後、ようやく組換え FXIII-A タンパク質製剤の市販が欧米で開始された<sup>11)</sup>。わが国ではまだ導入されていないが、これも白人の遺伝子産物なので日本人の FXIII-A とアミノ酸配列の違いがあり、市販されてからも抗原性についての注意が必要である。クローニングしてベクターを作成して提供した本人(筆者)が、ある症例の治療のために供与を申し入れたが、250 万円支払えば OK という回答であった。企業の論理とはそういうものなのであろう。

**血中 FXIII レベルと出血**：前世紀までは、止血に必要な FXIII 活性レベルは 1~5% であり、先天性欠損症のヘテロ接合体は出血しなと言われてきたが、現在は、正常の 17%<sup>12)</sup> あるいは約 50%<sup>13,14)</sup> でも止血負荷時には過剰/異常出血するので加療が必要であるというパラダイムシフトが起きつつある。

**出血性後天性 FXIII 欠乏症**：今世紀の最大の問題は、超高齢化社会の到来と共に、出血性後天性凝固異常症が増加しつつあることである。とくに、「自己免疫性出血病 FXIII/13」については、筆者らが 2009 年から厚労科研の研究班を組織して全国的な調査活動を実施し、世界の研究と臨床を先導している。その結果、今世紀に入ってからも 10 年は年間 1 人か 0 であった症例数が、平成 25 年度(2013 年)は 15 人

になり、平成 26 年 7 月 28 日現在合計 43 例に達して、筆者は昼夜を問わず主治医とコンサルテーションしている。

残念ながら、研究班が診断した症例の約 2 割は出血死しており、4 例は Dead On Arrival of Sample 検体到着時死亡で、実際には死後 1 週間から 4 カ月に確定診断されている。恐らく検査されずに見逃されている症例が多いものと推定される。少なくとも 1 割は年余にわたり治療中で、寛解後の再燃もあることから、本疾患は「慢性難治性致死性疾患」であるので長期観察が必要であると、筆者はパラダイムシフトを提唱している(診断基準案を参照)。

以下に、5 年間の班研究の成果をまとめた「診断基準と検査アルゴリズム案」を紹介するので、日常診療で症例に遭遇する可能性のある臨床医の方々に参考にして頂き、救命に貢献して頂きたい。

また、学会員の方々には、これを叩き台にした、新しい日本血球止血学会の診断基準や診療ガイドの作成に協力して頂きたい。学会には国民と症例に対して社会的責任があり、学会員の方々にはその認識と自覚があると筆者は信じている。

最後のメッセージは、以下の「貴方も、貴方のご家族も、誰でもなりうる本疾患に注意しましょう!!!」である。

## 謝辞

ここに記述した研究は、長年にわたる文部省科学研究費、厚労省科学研究費、その他の財団助成金の支援で行われた。関係各位に深く感謝したい。また、山形大学の惣宇利正善博士、尾崎司博士、渋谷由里子女士が研究の実施に協力した。更に、厚労科研「出血性後天性凝固異常症」の研究班員は以下の通りである。ここに明記して、深甚なる感謝の意を表する。**班員(敬称略)**：

一瀬白帝、惣宇利正善、尾崎 司、松下 正、浦野哲盟、家子正裕、玉井佳子、伊藤俊広、川前金幸、山本正雅、窓若清治、黒澤秀光、小川孔幸、矢富 裕、花房規男、川村和夫、石田文宏、北島 勲、朝倉英策、細野奈穂子、毛利 博、小林隆夫、和田英夫、宮田茂樹、柏木浩和、池田正孝、湯川真生、日笠 聡、

羽藤高明、岡本好司、岡村 孝、内場光浩、橋口照人、丸山征郎

著者全員の利益相反(COI)の開示：

本論文発表内容に関連して開示すべき企業との利益相反なし

## 文献

- 1) Ichinose A: Factor XIII is a key molecule at the intersection of coagulation and fibrinolysis as well as inflammation and infection control. *Int J Hematol* 95: 362-370, 2012.
- 2) Muszbek L, Berezky Z, Bagoly Z, Komáromi I, Katona É: Factor XIII: a coagulation factor with multiple plasmatic and cellular functions. *Physiol Rev* 91: 931-972, 2011.
- 3) Kohler HP, Ichinose A, Seitz R, Ariens RA, Muszbek L; Factor XIII And Fibrinogen SSC Subcommittee Of The ISTH: Diagnosis and classification of factor XIII deficiencies. *J Thromb Haemost* 9: 1404-1406, 2011.
- 4) Smith KA, Pease RJ, Avery CA, Brown JM, Adamson PJ, Cooke EJ, Neergaard-Petersen S, Cordell PA, Ariens RA, Fishwick CW, Philippou H, Grant PJ: The activation peptide cleft exposed by thrombin cleavage of FXIII-A<sub>2</sub> contains a recognition site for the fibrinogen α chain. *Blood* 121: 2117-2126, 2013.
- 5) Loof TG, Mörgelin M, Johansson L, Oehmcke S, Olin AI, Dickneite G, Norrby-Teglund A, Theopold U, Herwald H: Coagulation, an ancestral serine protease cascade, exerts a novel function in early immune defense. *Blood* 118: 2589-2598, 2011.
- 6) Sugitani K, Ogai K, Koriyama Y, Kato S: Reciprocal changes in factor XIII and retinal transglutaminase expressions in the fish retina during optic nerve regeneration. *Adv Exp Med Biol* 801: 759-764, 2014.
- 7) Nikolajsen CL, Dyrland TF, Poulsen ET, Enghild JJ, Scavenius C: Coagulation factor XIIIa substrates in human plasma: identification and incorporation into the clot. *J Biol Chem* 289: 6526-6534, 2014.

## 自己免疫性出血病 XIII/13 の診断基準と検査アルゴリズム研究班案 (JAPAN CRITERION FOR AH13 2012<sup>a)</sup>) 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。

- 8) Aleman MM, Byrnes JR, Wang JG, Tran R, Lam WA, Di Paola J, Mackman N, Degen JL, Flick MJ, Wolberg AS: Factor XIII activity mediates red blood cell retention in venous thrombi. *J Clin Invest*. [Epub ahead of print] 2014
- 9) 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, Ichinose A, Yamamoto N: Clot retraction is mediated by factor XIII-dependent fibrin-αIIbβ3-myosin axis in platelet sphingomyelin-rich membrane rafts. *Blood* 122: 3340-3348, 2013.
- 10) Zhang WG, Souri M, Ichinose A: Proteosomal degradation of naturally recurring R260C missense and exon-IV deletion mutants of factor XIII A-subunit expressed in mammalian cells. *Haemophilia* 19: 415-419, 2013.
- 11) Inbal A, Oldenburg J, Carcao M, Rosholm A, Tehranchi R, Nugent D: Recombinant factor XIII: a safe and novel treatment for congenital factor XIII deficiency. *Blood* 119: 5111-5117, 2012.
- 12) Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Siboni SM, Halimeh S, Faeser B, Pergantou H, Platokouki H, Giangrande P, Peerlinc K, Celkan T, Ozdemir N, Bidlingmaier C, Ingerslev J, Giansily-Blaizot M, Schved JF, Gilmore R, Gadisseur A, Benedik-Dolnicar M, Kitanovski L, Mikovic D, Musallam KM, Rosendaal FR; European Network of Rare Bleeding Disorders Group: Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. *J Thromb Haemost* 10: 615-621, 2012.
- 13) Seitz R, Duckert F, Lopaciuk S, Muszbek L, Rodeghiero F, Seligsohn U: ETRO Working Party on Factor XIII questionnaire on congenital factor XIII deficiency in Europe: status and perspectives. Study Group. *Semin Thromb Hemost* 22: 415-418, 1996.
- 14) Ivaskevicius V, Biswas A, Bevans C, Schroeder V, Kohler HP, Rott H, Halimeh S, Petrides PE, Lenk H, Krause M, Mitterski B, Harbrecht U, Oldenburg J: Identification of eight novel coagulation factor XIII subunit A mutations: implied consequences for structure and function. *Haematologica* 95: 956-962, 2010.

### 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<sup>b,c)</sup>。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)。

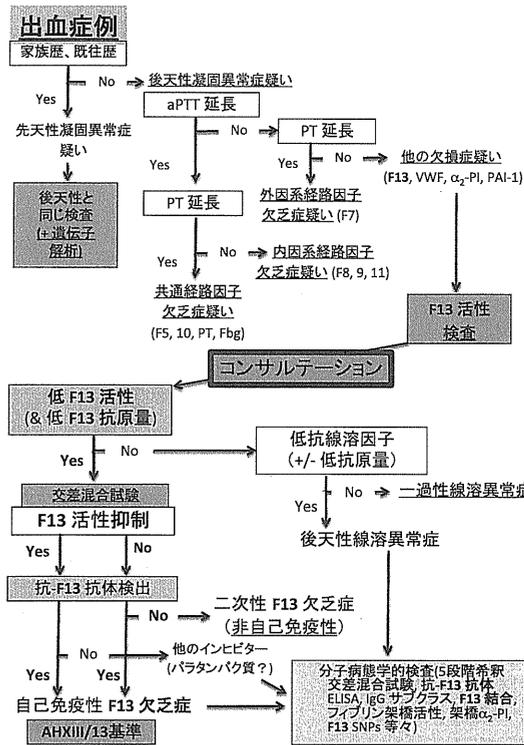


図1 AHXIII/13 診断のための検査アルゴリズム

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)

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、部分的、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の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。

簡略版国際血止止血学会/科学および標準化委員会の出血評価票 2010 年版(Bleeding Assessment Tool ver. 2010<sup>9)</sup>; 図2)のような標準化出血質問題票は、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る。また、重症度分類<sup>9)</sup>(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) とくに過去の止血負荷(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<sup>9)</sup>

(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がある。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、FXIII/13-B、FXIII/13-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> 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 交叉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) FXIII/13 製剤投与試験: 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有用である。

(2) フィブリンγ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

ISTH/SSC 出血評価票 (日本語試用版\*)

症例の匿名化コード: 調査年月日: 性別: 生年月日:

採血時(採れが30) 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

Table with 5 columns: Symptom, 0, 1, 2, 3, 4. Rows include: 鼻出血, 皮膚(出血), 軽度外傷からの出血, 口腔(内出血), 胃腸管出血, 血尿, 抜歯(時出血), 手術(関連出血), 過多月経, 産後出血, 筋肉出血, 関節出血, 中枢神経系出血, その他出血\*3.

\*1 Vicenza groupの協力を得て翻訳、一部改訂した(赤字部分)
\*2 (か デスマプレッシン)は後天性ven 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

自由記入欄

作成者: 一瀬 自衛 2014/2/7

図2 国際血栓止血学会/科学および標準化委員会の簡略版出血評価票 2010年版(Bleeding Assessment Tool ver. 2010)の日本語翻訳版(A.I., F.R., A.T.により2013年11月に改訂)
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。異なる箇所にも発症する出血は、その旨自由記入欄に記載する。

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)\*,†

- 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、心室内、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血等)
(3)Hb値8g/dL以下の貧血、あるいは2g/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
\*\*: 多発性および有痛性の出血は、重症に準じて止血治療を考慮すべき

別表1 自己免疫性出血病 XIII/13 の治療指針案 2014(厚生労働省難治疾患調査研究班治療の指針案 2012 と JAPAN CRITERION FOR AH13 2012 を改訂)

- A. 出血性後天性 FXIII/13 欠乏症全体
診断前止血治療: DICが無ければ、とくに粘膜出血にトランサミン等の抗線溶薬の投与を推奨
持続的な止血を得るまで: 1-2g/日内服、点滴静注など(尿路出血には用いない)
B. 自己免疫性出血病 XIII/13(自己抗体/インヒビター型 FXIII/13 欠乏症)
1)止血治療: 長期にわたる FXIII/13 濃縮製剤の大量投与(中和抗体やクリアランスを亢進させる抗体が存在するので、先天性欠損症の治療時よりも多く投与し、適宜 FXIII/13 活性の上昇を確認)
重症出血(頭蓋内、胸腔内、後腹膜など): 50単位/kg以上(正常の活性約100%以上を目標)
軽症出血(皮下、筋肉内など): 25単位/kg以上(正常の活性約50%を目標)止血が得られた場合は、数日後に投与終了(後出血がないことを確認)
2)抗体根絶治療(免疫抑制療法): 必ず診断直後から投与開始、できるだけ FXIII/13 濃縮製剤投与前に開始(FXIII/13 は遺伝的多型性に重むので boost reaction の可能性を否定できない)
第一選択薬: 副腎皮質ステロイド: 0.5-1 mg/kg/日
第二選択薬: サイクロフォスファミド: 1-2 mg/kg/日, 100 mg/日
保険適応外薬: リツキシミブ(上記薬に不応例、糖尿病、感染、免疫不全合併例など): 375 mg/m^2/週
その他: サイクロスポリン、アザチオプリン、タクロリムスなど
免疫抑制療法の終了は、インヒビターと自己抗体の陰性化を確認してから(FXIII/13 活性の正常化を指標にする場合は、必ず複数回確認してから)
数年間は再発に注意して必ず経過観察
やむを得ず免疫抑制療法をしない場合は、とくに注意深く出血の経過観察
C. 非自己免疫性出血性後天性 FXIII/13 欠乏症(二次性 FXIII/13 欠乏症)
1)止血治療: 短期間の FXIII/13 濃縮製剤投与(適宜 FXIII/13 活性の上昇を確認); ただし、原因疾患の根治が出来ない場合は、慢性欠乏症として対処
濃縮製剤投与終了の判定に FXIII/13 活性正常化を指標にする場合は、複数回確認
2)原因疾患の治療

しているか欠如している。

- (3) 架橋 alpha-2-plasmin inhibitor (alpha-2-PI) (血漿 alpha-2-PI から血清 alpha-2-PI を減じる); FXIII/13 活性が正常の 50% 以下に低下すると、架橋 alpha-2-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: 正常量が検出されるので、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

別表2 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FXIII/13自己抗体の消失が見られる(通常、月の単位)ただし、FXIII/13活性、抗原量の正常化にはより長期間を要する。
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、抗FXIII/13自己抗体が存続する(通常、週～月の単位)
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抗FXIII/13自己抗体が存続する(通常、日～週の単位)
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

別表3 止血治療の効果判定基準(試案)<sup>b)</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) 国際血栓止血学会/科学および標準化委員会の簡略版出血評価票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

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-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>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。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<sup>b)</sup>(別表3)。

(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、とく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

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>b)</sup>

寛解後の期間	FXIII/13:Act	FXIII/13:Agn
6カ月以内	毎月	毎月
6～12カ月	2, 3カ月毎	2, 3カ月毎
12カ月以上*	6カ月毎	6カ月毎

\*：数年間は継続する

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、AHXIII/13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<sup>b)</sup>(別表4)。

## 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/科学および標準化委員会の「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<sup>1)</sup>。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、医療安全のために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 <sub>2</sub>
FXIII/13-B二量体	FXIII/13-B <sub>2</sub>
FXIII/13四量体	FXIII/13-A <sub>2</sub> B <sub>2</sub>
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

- a Ichinose A: Japanese criterion 2012 for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia XII/13. 58th Annual Meeting of the Scientific and Standardization Committee (SSC) of the International Society on Thrombosis and Hae-

mostasis (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 hemophilia 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)

- b 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.
- c Egbring R, Kröniger A, Seitz R. Erworbene Inhibitoren gegen Faktor XIII. *Hamostaseologie*. 1996;16:174–9.
- d Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold DM, Coller B, James P, Neumert 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.
- e 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 anti-hemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005;3:692–4.
- f 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 Hemophilia (EACH2) Registry. *Blood*. 2012;120:39–46.
- g 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.
- h 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.
- i 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.

## VII. 參考資料

# 原因不明の出血！（血栓症疑いも）

出血症状（や血栓症疑い）があるのに原因の分らない患者さんを診たら？

## 後天性凝固異常症の可能性があります

### ・症状

- ① 出血性素因の家族歴、既往歴が無く、抗凝固薬、抗血小板薬を服用中でない患者さんで、
- ② a. 原因不明の皮下出血、筋肉出血、あるいは後出血（一旦止血した12～36時間後に再び出血すること）がある時、いわゆるウージン様（血が滲み出るような）出血が見られる時は、自己免疫性出血病XIII/13、後天性血友病、抗線溶因子（アルファ<sub>2</sub>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）欠乏症の可能性、  
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時は、後天性フォン・ヴィレブランド症候群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を伴っている場合もあるので、ご注意ください。

### ・原因

第XIII/13因子、第VIII/8因子、フォン・ヴィレブランド因子、抗線溶因子に対する抗体（や抑制物質）による中和や除去の亢進、  
あるいは、  
それらの因子の過剰な消費や産生減少による低下などが基盤となっています。

### ・検査・診断

凝固・線溶系検査で第XIII/13因子、第VIII/8因子、フォン・ヴィレブランド因子、抗線溶因子のいずれかの活性が著しく低下していること。確定診断には、各因子の抗原量、インヒビターや抗体の有無、力価などの精密検査が必要です。

### ・治療

- ① 診断後即時：止血療法：欠乏してい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 抗体確認後：抗体根絶療法：自己抗体の産生阻止のため、免疫抑制薬投与  
抗体減少療法：自己抗体の除去のため、血漿交換、抗体吸着など

提供検体の統一特別検査と精密検査を実施します。

出血性後天性凝固異常症（血栓症疑いも対象です）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）までご連絡／ご相談下さい。裏面の研究分担者あるいは協力者の施設に「統一特別検査用採血キット」を保管して頂いております。

厚労委託・難治性疾患実用化研究事業「後天性凝固異常症のP.O.C.テストによる迅速診断システムの開発（後天異常POCT）」研究班 研究代表者

一瀬白帝（山形大学医学部分子病態学講座）

厚生労働科学研究委託費 難治性疾患等実用化研究事業(難治性疾患実用化研究事業)

「後天性凝固異常症のP.O.C.テストによる迅速診断システムの開発」研究班

統一特別検査用採血キットのある医療機関と連絡先(北から南の順)

氏名	所 属	メールアドレス
一瀬 白帝	山形大学医学部 分子病態学	aichinos@med.id.yamagata-u.ac.jp
家子 正裕	北海道医療大学歯学部 内科学	iekom@hoku-iryo-u.ac.jp
丸藤 哲	北海道大学病院 先進急性期救急センター	gando@med.hokudai.ac.jp
玉井 佳子	弘前大学医学部附属病院 輸血部	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	toshi_ito_ito@yahoo.co.jp
山本 正雅	奥羽大学薬学部 生化学	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	madochan@jichi.ac.jp
黒澤 秀光	獨協医科大学 小児科学	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)	yo-ogawa@gunma-u.ac.jp
矢富 裕	東京大学医学部附属病院 検査部	yatoiyuta-tky@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	hanafusa-tky@umin.ac.jp
小山 高敏	東京医科歯科大学 生体検査科学/血液内科	koyama.lmg@tmd.ac.jp
川杉 和夫	帝京大学医学部 内科学	kaz@med.teikyo-u.ac.jp
石田 文宏	信州大学医学部 内科学第二	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	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	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	hosono@u-fukui.ac.jp
毛利 博	藤枝市立総合病院	mohrih@hospital.fujieda.shizuoka.jp
小林 隆夫	浜松医療センター	tkoba@hmedc.or.jp
浦野 哲盟	浜松医科大学 医生理学	uranot@hama-med.ac.jp
松下 正	名古屋大学医学部附属病院	tmatsu@med.nagoya-u.ac.jp
杉浦 真弓	名古屋市立大学大学院医学研究科 産婦人科	og.mym@med.nagoya-cu.ac.jp
和田 英夫	三重大学大学院医学系研究科 検査医学	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	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	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	mikedada@onh.go.jp
湯川 真生	近畿大学医学部奈良病院 外科	yukawa@nara.med.kindai.ac.jp
日笠 聡	兵庫医科大学 血液内科	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	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	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	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	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	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	rinken@m3.kufm.kagoshima-u.ac.jp

### AHA疑い用 臨床調査票(新規)

施設名・診療科名	
本症例の担当医師名	
調査票記入年月日	西暦 年 月 日

発症(出血の)年月日	西暦 年 月 日
初発時の状態:出血の頻度	
出血部位	
最悪時の状態:出血の頻度	
出血部位	
現在の状態:出血の頻度	
出血部位	
貧血の有無	有 無
Hb値	g/dL
創傷治療異常の有無	有 無
有の場合:具体的に	

匿名化した患者略名	
登録番号(カルテNo.等)	
患者生年月	西暦 年 月 生まれ
年齢	歳
性別	男 女
血液型(ABO式)	A B O AB
血液型(Rh式)	+ -
原(基礎)疾患の有無	有 無 不明
有の場合:疾患名	
第8因子低下に関する手術歴・輸血歴・薬剤歴など	
現在の状況	入院 外来 (西暦 年 月現在)
診断の年月日	西暦 年 月 日
診断(病名)	
転帰	治癒 軽快 不変 悪化
死亡 死因:	
止血の年月日	西暦 年 月 日
止血時の第8因子製剤:名称	
量	
単位	
患者の体重	kg

出血初発時の第8因子	F8 投与前 F8 投与後	どちらかを選んでください
	第8因子活性(F8:C)	% 第8因子抗原量(F8:Ag) %
出血最悪時の第8因子	F8 投与前 F8 投与後	どちらかを選んでください
	第8因子活性(F8:C)	% 第8因子抗原量(F8:Ag) %
止血時の第8因子	F8 投与前 F8 投与後	どちらかを選んでください
	第8因子活性(F8:C)	% 第8因子抗原量(F8:Ag) %
家族の第8因子	続柄	
(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。)	第8因子活性(F8:C)	% 第8因子抗原量(F8:Ag) %
	続柄	
	第8因子活性(F8:C)	% 第8因子抗原量(F8:Ag) %

直近のフィブリノゲン(Fbg)濃度	mg/dL
-------------------	-------

出血治療・予防の方法	第8因子以外の血液製剤:	抗線溶薬:	その他:
インヒビターの有無	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
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:	
インヒビターの治療効果	薬剤名:	により、インヒビターが	消失 減少 不変 上昇 した
その他			

### AHA疑い用 臨床経過表

病名	患者略名*	年齢	性別
----	-------	----	----

\*調査票と一致させてください。

治療	F8製剤 輸血など 免疫抑制薬 その他							備考
症状	①出血 ②創傷治癒 ③その他							
検査値	F8活性(%) 100 80 60 40 20 0							Hb値 (g/dL) 16 12 8 4 0
	抗F8抗体							
その他	血小板数 PT APTT FDPなど							
年月日		年 第 月 一 日 病 期						

### AH13疑い用 臨床調査票(新規)

ver.20140901

施設名・診療科名			
本症例の担当医師名			
調査票記入年月日	西暦	年	月 日
匿名化した患者略名			
登録番号(カルテNo.等)			
患者生年月	西暦	年	月 生まれ
年齢	歳		
性別	男	女	
血液型(ABO式)	A	B	O AB
血液型(Rh式)	+	-	
原(基礎)疾患の有無	有	無	不明
有の場合:疾患名			
第13因子低下に関する手術歴・輸血歴・薬剤歴など			
現在の状況	入院	外来	(西暦 年 月現在)
診断の年月日	西暦	年	月 日
診断(病名)			
転帰	治癒	軽快	不変 悪化
	死亡	死因:	
止血の年月日	西暦	年	月 日
止血時の第13因子製剤:名称			
	量	単位	
患者の体重	kg		

発症(出血)の年月日	西暦	年	月 日
初発時の状態:出血の頻度			
出血部位			
最悪時の状態:出血の頻度			
出血部位			
現在の状態:出血の頻度			
出血部位			
貧血の有無	有	無	
Hb値	g/dL		
創傷治癒異常の有無	有	無	
有の場合:具体的に			

出血初発時の第13因子	F13 投与前	F13 投与後	→どちらかを選んでください
	第13因子活性(F13:C)	%	第13因子抗原量(F13:A <sub>2</sub> ) %
出血最悪時の第13因子	F13 投与前	F13 投与後	→どちらかを選んでください
	第13因子活性(F13:C)	%	第13因子抗原量(F13:A <sub>2</sub> ) %
止血時の第13因子	F13 投与前	F13 投与後	→どちらかを選んでください
	第13因子活性(F13:C)	%	第13因子抗原量(F13:A <sub>2</sub> ) %
家族の第13因子	続柄		
(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。)	第13因子活性(F13:C)	%	第13因子抗原量(F13:A <sub>2</sub> ) %
	続柄		
	第13因子活性(F13:C)	%	第13因子抗原量(F13:A <sub>2</sub> ) %
直近のフィブリノゲン(Fbg)濃度	mg/dL		

出血治療・予防の方法	第13因子以外の血液製剤:	抗線溶薬:	その他:
インヒビターの有無	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
インヒビターの治療方法	免疫抑制薬: ステロイド:	リンキシマブ:	その他:
	血漿交換:	その他:	
インヒビターの治療効果	薬剤名:	により、インヒビターが	消失 減少 不変 上昇 した
その他			

### AH13疑い用 臨床経過表

ver.20140901

病名	患者略名*	年齢	性別	備考
*調査票と一致させてください。				
治療	F13製剤 輸血など 免疫抑制薬 その他			
症状	①出血 ②創傷治癒 ③その他			
検査値	F13活性(%) 100 80 60 40 20 0 抗F13抗体			Hb値 (g/dL) 16 12 8 4 0
その他	血小板数 PT APTT FDPなど			
年月日		年 第 月 一 日 病 期		

施設名・診療科名	
本症例の担当医師名	
調査票記入年月日	西暦 年 月 日

発症(出血の)年月日	西暦 年 月 日
初発時の状態:出血の頻度	
出血部位	
最悪時の状態:出血の頻度	
出血部位	
現在の状態:出血の頻度	
出血部位	
貧血の有無	有 無
Hb値	g/dL
創傷治癒異常の有無	有 無
有の場合:具体的に	

匿名化した患者略名	
登録番号(カルテNo.等)	
患者生年月	西暦 年 月 生まれ
年齢	歳
性別	男 女
血液型(ABO式)	A B O AB
血液型(Rh式)	+ -
原(基礎)疾患の有無	有 無 不明
有の場合:疾患名	
VWF低下に関する手術歴・輸血歴・薬剤歴など	
現在の状況	入院 外来 (西暦 年 月現在)
診断の年月日	西暦 年 月 日
診断(病名)	
転帰	治癒 軽快 不変 悪化
死亡 死因:	
止血の年月日	西暦 年 月 日
止血時のVWF製剤:名称	
量	単位
患者の体重	kg

出血初発時のVWF	VWF投与前 VWF投与後 どちらかを選んでください
VWF活性(VWF:C)	% VWF抗原量(VWF:Ag) %
出血最悪時のVWF	VWF投与前 VWF投与後 どちらかを選んでください
VWF活性(VWF:C)	% VWF抗原量(VWF:Ag) %
止血時のVWF	VWF投与前 VWF投与後 どちらかを選んでください
VWF活性(VWF:C)	% VWF抗原量(VWF:Ag) %
家族のVWF	続柄
(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。)	VWF活性(VWF:C) % VWF抗原量(VWF:Ag) %
	続柄
	VWF活性(VWF:C) % VWF抗原量(VWF:Ag) %

直近のフィブリノゲン(Fbg)濃度	mg/dL
-------------------	-------

出血治療・予防の方法	VWF以外の血液製剤:	抗線溶薬:	その他:
インヒビターの有無	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
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:	
インヒビターの治療効果	薬剤名:	により、インヒビターが	消失 減少 不変 上昇 した
その他			

病名	患者略名*	年齢	性別
----	-------	----	----

\*調査票と一致させてください。

治療	VWF製剤 輸血など 免疫抑制薬 その他	症状	①出血 ②創傷治癒 ③その他	検査値	VWF活性(%) 100 80 60 40 20 0	抗VWF抗体	その他	血小板数 PT APTT FDPなど	年月日	年 月 日 病 期	備考
											Hb値 (g/dL) 16 12 8 4 0

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 デスマプレッシン)*2
皮膚の(出血)	無しか 軽微	露出部に年5回以上の挫傷(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 デスマプレッシン)
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 デスマプレッシン)
胃腸出血	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 デスマプレッシン)
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 デスマプレッシン)
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 デスマプレッシン)
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 デスマプレッシン)
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 デスマプレッシン)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 デスマプレッシン)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 子宮プレース縫合)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 デスマプレッシン)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 デスマプレッシン)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 デスマプレッシン)

† 2回目の評価からは点数を加算しない。最後の評価から1年以上経過した場合は加算可

\*1 Vicenza groupの協力を得て翻訳、一部改訂した(赤字部分)

\*2 (か デスマプレッシン)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

用語は、日本医学会医学用語辞典一英和第一版、内科学用語集第5版、文部科学省学術用語集医学編に準拠した

合計点
-----

自由記入欄:

表. 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)

- 
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

\*\* ; 多発性および有痛性の出血は, 重症に準じて止血治療を考慮すべき
-

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

2015.01.20

※ 自己免疫性出血病 XIII/13、後天性血友病、後天性 $\alpha_2$  プラスミンインヒビター( $\alpha_2$ PI)欠乏症、

後天性プラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1(PAI-1)欠乏症、後天性フォン・ヴィレブランド(VW)症候群など

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

① ここ 1 年間に、貴科で、血小板数が正常(基準)範囲あるいは正常(基準)範囲に近いのにも拘らず「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 (いずれかに○をつけてください。)

①で「ある」と回答された方のみ、②と③へお進みください。

② 以下について、お知らせください。

性別 ( 男 ・ 女 ) 年齢 ( ) 才 基礎疾患 ( 有 ; 疾患名 ) ・ 無 )

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 症例の凝固第 13 因子(F13)、第 8 因子(F8)、 $\alpha_2$ PI、PAI-1、VW 因子などの因子の活性、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。)

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

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

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

a. ( ) 因子 測定年月日 (20 年 月 日) 活性値 ( % ) 抗原量 ( % )  
b. ( ) 因子 測定年月日 (20 年 月 日) 活性値 ( % ) 抗原量 ( % )  
c. ( ) 因子 測定年月日 (20 年 月 日) 活性値 ( % ) 抗原量 ( % )

⑥ もし、以下の項目を測定されていたらご記入ください。

測定年月日  
a. 20 年 月 日 F13 活性 ( % ) F13 抗原量 ( % )  
b. 20 年 月 日 F13-B 抗原量 ( % ) F13 インヒビター ( 有 ・ 無 )  
c. 20 年 月 日 F8 活性 ( % ) F8 インヒビター ( 有 ・ 無 )  
c. 20 年 月 日 Fibrinogen 量 ( mg/dL ) 測定方法 ( )  
d. 20 年 月 日  $\alpha_2$ PI 活性 ( % )  $\alpha_2$ PI 抗原量 ( )  
e. 20 年 月 日 FDP (  $\mu$ g/mL )  
f. 20 年 月 日 D-dimer (  $\mu$ g/mL )  
g. 20 年 月 日 PIC\* (  $\mu$ g/mL ) \*プラスミン- $\alpha_2$ プラスミンインヒビター複合体  
h. 20 年 月 日 総 PAI-1 抗原量 ( ng/mL )  
i. 20 年 月 日 VW 因子活性 ( % ) VW 因子抗原量 ( ; )

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。

出血部位(1) ( a.筋肉内、 b.皮下、 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 ; n )  
出血の誘因 ( a.外傷 ; b.手術 ; c.薬剤 ; d.妊娠/分娩 ; e.その他 ; )  
その他 : 後出血、ウー징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。

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。 厚生労働科学研究委託費 難治性疾患等実用化研究事業 (難治性疾患実用化研究事業) [ 2 月 13 日(金)までにお送りください。 ] 後天異常 POCT 研究班長 一瀬 白帝

## 血栓塞栓症※についてのアンケート

2015.01.21

※深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症、不育症（習慣性流産）、抗リン脂質抗体症候群、

アンチトロンビン（AT）欠乏症、プロテインC（PC）欠乏症、プロテインS（PS）欠乏症、高ホモシスチン尿症など

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

① ここ1年間に、貴科で、「原因不明の」血栓・塞栓症状を呈する症例(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。)

①で「ある」と回答された方のみ、②と③へお進みください。

② 症例について、お知らせください。 性別（男・女）年齢（ 才）  
基礎疾患（有 ; 疾患名 無 )

③ もし、D-dimer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 D-dimer ( μg/mL) 測定方法 ( )

④ 症例のAT, PC, PS など、いずれかの因子の活性、あるいは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。)  
(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.	測定年月日 (20 年 月 日)	( )	因子	活性値 ( %)	抗原量 ( %)
b.	測定年月日 (20 年 月 日)	( )	因子	活性値 ( %)	抗原量 ( %)
c.	測定年月日 (20 年 月 日)	( )	因子	活性値 ( %)	抗原量 ( %)

⑥ もし、以下の項目を測定されていたらご記入ください。

	測定年月日				
a.	20 年 月 日	AT 活性 ( %)	AT 抗原量 ( %)		
b.	20 年 月 日	PC 活性 ( %)	PC 抗原量 ( %)		
c.	20 年 月 日	PS 活性 ( %)	PS 抗原量 ( %)		
d.	20 年 月 日	Fibrinogen 量 ( mg/dL)	測定方法 ( )		
e.	20 年 月 日	FDP ( μg/mL)			
f.	20 年 月 日	総PAI-1抗原量 ( ng/mL)			
g.	20 年 月 日	VWF 活性 ( %)	VWF 抗原量 ( %)		
h.	20 年 月 日	総ホモシスチン濃度 ( nmole/mL)			
i.	20 年 月 日	抗リン脂質抗体 ( U/mL)	測定項目 ( )		

⑦ その症例の血栓・塞栓症状について、該当するものに○をつけてください。

初発血栓タイプ ( a.静脈性、 b.動脈性、 c.両方)

血栓の部位など ( a.深部静脈、 b.肺塞栓、 c.表在性静脈炎、 d.非典型部位、 e.心筋梗塞、 f.脳梗塞、 g.末梢動脈血栓症、 h.その他の動脈血栓症、 i.その他 ; )

危険因子/誘因 ( a.外傷、 b.手術、 c.薬剤、 d.経口避妊薬、 e.妊娠/分娩、 f.悪性腫瘍、 g.血栓症の既往、 h.血栓症の家族歴、 i.不動/寡動、 j.長距離旅行、 k.動脈硬化、 l.糖尿病、 m.脂質異常症、 n.高尿酸血症、 o.肥満、 p.脱水、 q.多血症、 r.その他 ; )

再発イベント：血栓塞栓症のタイプ、部位、危険因子/誘因など ( )

⑧ その症例の血栓症に対する検査、診断、治療について、該当するものに○をつけてください。

検査 ( a.超音波エコー、 b.CT、 c.MRI、 d.血管造影、 e.その他 ; )

薬剤 [ a.抗凝固薬(名前 )、 b.抗血小板薬(名前 )、 c.血栓溶解薬(名前 )、 d.その他 ; ]

処置 ( a.血栓摘出術、 b.カテーテル、 c.ステント、 d.その他 ; )

効果・転帰 ( a.治癒した、 b.因子の値が正常化した、 c.治療中、 d.死亡、 e.その他 ; )

⑨ その症例の検査、診断、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。

