

たとおりである、これを「叫き台」として、将来、我が国における知見を踏まえた「後天性 von Willebrand 症候群診断参照ガイド日本版」を作成する予定である。

(2) 国際的にも AVWS 専用の診療ガイドラインは存在しないこと、現時点では各国の専門家の経験に基づいて診療されており、エビデンスの高い臨床試験は実施困難であること、保険適用のない検査、治療、実験的な精密検査(例えば抗体検出等)も含まれていること等々の理由により、国内で普く適用できること等々「正式な診療ガイドライン」を一気呵成に作成するのは、現時点では不可能である。しかし、現実に AVWS 疑い症例の相談が増加し始め、おそらくより多数の症例が見逃されていると推定されることを鑑み、我が国の専門家の知見を踏まえて一部加筆・修正し(斜字下線部分)、臨床現場でそのような症例に最初に遭遇する主治医の方々のために「参照ガイド」として公表することとした。この研究班はあくまで主治医に参照していただくのが目的であり、主治医の主体的な診療行為に何らかの制約を与えようものではないことをよくご理解いただいたうえで、実地診療にご活用いただければ幸いである。

なお、次の B 章は多忙な臨床現場の医師のために英国血友病センター医師機構(UKHCDO) VWD ガイドライン<sup>12)</sup>から作成した簡略版である。また、C 章から E 章は時間の余裕がある医師のために、米国心臓・肺・血液研究所ガイドライン<sup>34)</sup>から作成した、より詳しい解説である。

**B. AVWS 簡略参照ガイド**  
(出血性凝固異常症研究班)

1. 定義  
AVWS は、多彩な基礎疾患や薬剤に関係し、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)<sup>35)</sup> に似た臨床症状を生じる。

会の国際共同研究活動として、自己免疫性出血(血友)病Ⅷ/13 (AHⅧ/13; 平成 27 年 7 月 1 日より厚労省指定難病 288 となった) の診断基準と検査アルゴリズム改訂案 [AHⅧ/13 の診断基準と検査アルゴリズム 2013 案 (JAPAN CRITERION FOR AH13 2012 に加筆・改訂)] を完成させ、

(2) 平成 25 年度に入って症例が蓄積され始めている後天性 von Willebrand 症候群 (acquired von Willebrand syndrome: AVWS) については、英国と米国の von Willebrand 病診療ガイドラインの一部を抜粋して日本語版診断基準案 (AVWS 診断の参照ガイド) を作成した。

(3) 診断容易群ではあるが、現時点で最も発症頻度が高いと推定されている後天性血友病 A (AHA) を除外することなくスクリーニングシステムに組み入れ、その診療ガイドライン (2011 年、日本血栓止血学会学術標準化委員会血友病部会作成) を使用することを推奨した。

(4) 出血性後天性抗線溶因子欠乏症は現時点では二次的なものしか診断されていないが、原因不明のものもあるので、グローバル抗線溶能検査を開発して試用しつつある。本研究の途上で発見された plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) の先天性欠損症や先天性 α<sub>2</sub>-plasmin inhibitor (α<sub>2</sub>-PI) 欠損症の特徴についてまとめた (研究班平成 25 年度報告書)。

**2. 研究班の見解**

(1) この「AVWS 診断の参照ガイド」は、本研究班の調査研究活動の登録症例は 2 年間で 5 名であるため、独自の診療ガイドラインを作成するには時期尚早であると判断し、登録症例数が多数蓄積するまでの応急処置として英国の遺伝性/先天性の von Willebrand 病 (VWD) ガイドライン<sup>12)</sup> の当該部分を日本語訳し、専門医の方々に参加していただくこととした。同時に、米国の VWD ガイドライン<sup>34)</sup> の当該部分の日本語訳と統合させ、それぞれのガイドライン作成責任者の許可を得たことは後述し

総 説

## 後天性 von Willebrand 症候群診断の参照ガイド

厚生労働科学研究補助金 難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業) 「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」:  
AVWS 診断の参照ガイド作成委員会

毛利 博\*<sup>1)</sup> 松下 正\*<sup>2)</sup> 家子 正裕\*<sup>3)</sup>  
田村 俊寛\*<sup>4)</sup> 一瀬 白帝\*<sup>5)</sup>

### 要 旨

後天性 von Willebrand 症候群 (AVWS) は、von Willebrand 病様の病態を呈する比較的にまれな後天性凝固異常症である。その基礎疾患は、リンパ増殖性疾患、自己免疫疾患、骨髄増殖性疾患、心血管疾患、悪性疾患、甲狀腺機能低下症など多岐にわたる。出血症状は紫斑や粘膜内出血がほとんどで、比較的軽微なことが多い。発症機序は、von Willebrand 因子 (VWF) 産生低下、抗 VWF 自己抗体、ずり応力変化による VWF の分解亢進、腫瘍細胞への VWF 吸着などである。VWF 活性の低下により診断され、VWF 抗原、第Ⅲ/8 因子活性、APTT、出血時間などを検討する。VWF マルチマー解析が可能な施設は少なく、VWF 抗原/VWF 活性比を検討することにより病型を診断する。混合試験にて VWF 活性阻害の有無、ELISA にて VWF に対する抗体の存在を検索する。AVWS は、基礎疾患に対する治療が奏効するときに、基礎疾患の改善が第一である。基礎疾患の治療が奏効しないときには、DDAVP、VWF 含有第Ⅲ/8 因子製剤などの投与にて止血管理を行う。

**A. 本参照ガイドの作成と公表に当たって**

1. これまでの経緯  
人口の高齢化とともに増加しつつある出血性後天性凝固異常症(線溶異常症を含む)は、一般凝固検査 (PT, APTT) でスクリーニング

が容易なもの(診断容易群)と、スクリーニングが困難なもの(診断困難群)に分類され、診断容易群は比較的容易に診療可能であるが、診断困難群は臨床現場では原因不明の出血とされ、見逃されやすい。

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

(1) 国際血栓止血学会/科学及び標準化委員

\*<sup>1)</sup> 藤枝市立総合病院 内科  
\*<sup>2)</sup> 名古屋大学医学部 輸血部  
\*<sup>3)</sup> 北海道医療大学医学部 内科学  
\*<sup>4)</sup> 天理よろづ相談所病院 循環器内科 (外務委員)  
\*<sup>5)</sup> 山形大学医学部 分子病態学  
キーワード: 後天性出血症、von Willebrand 因子、原因、診断

臨床調査個人票  新規  更新

288-3 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症  
(自己免疫性後天性フォンウィルブランド (von Willebrand) 因子欠乏症  
(自己免疫性後天性フォンウィルブランド病))

行政記載欄		判定結果 <input type="checkbox"/> 認定 <input type="checkbox"/> 不認定	
受給者番号	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
■ 基本情報			
姓 (かな)	名 (かな)		
姓 (漢字)	名 (漢字)		
郵便番号	<input type="text"/>		
住所	<input type="text"/>		
生年月日	西暦 <input type="text"/>	年 <input type="text"/>	月 <input type="text"/> 日 <input type="text"/>
性別	<input type="checkbox"/> 1. 男 <input type="checkbox"/> 2. 女		
出生市区町村	<input type="text"/>		
出生時氏名 (変更のある場合)	姓 (かな)	名 (かな)	
	姓 (漢字)	名 (漢字)	
家族歴	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明		
	発症者続柄		
	<input type="checkbox"/> 1. 父 <input type="checkbox"/> 2. 母 <input type="checkbox"/> 3. 子 <input type="checkbox"/> 4. 同胞 (男性)		
	<input type="checkbox"/> 5. 同胞 (女性) <input type="checkbox"/> 6. 祖父 (父方) <input type="checkbox"/> 7. 祖母 (父方)		
	<input type="checkbox"/> 8. 祖父 (母方) <input type="checkbox"/> 9. 祖母 (母方) <input type="checkbox"/> 10. いとこ		
	<input type="checkbox"/> 11. その他 *11を選択の場合、以下に記入		
発症年月	西暦 <input type="text"/>	年 <input type="text"/>	月 <input type="text"/>

288 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症

○ 概要

1. 概要

血液が凝固するために必要なタンパク質である凝固因子が、先天性や遺伝性ではない理由で著しく減少するため、止血のための止血栓ができにくくなったり、弱くなって簡単に壊れやすくなり、自然にあるいは軽い打撲などでさえ重い出血を起こす疾病である。

ここでは、欠乏する凝固因子の種類により、1)「自己免疫性後天性凝固第 XIII/13 因子 (F13) 欠乏症 (旧称: 自己免疫性出血病 XIII)」、2)「自己免疫性後天性凝固第 VIII/8 因子 (F8) 欠乏症 (後天性血友病 A)」、3)「自己免疫性後天性フォンウィルブランド因子 (von Willebrand factor: VWF) 欠乏症 (自己免疫性後天性フォンウィルブランド病 (von Willebrand Disease: VWD))」の3疾病を対象とする。

2. 原因

自己抗体による凝固因子の活性阻害 (インヒビター) や、それぞれの凝固因子との免疫複合体が迅速に除去されるために各凝固因子が失われることが、出血の原因となる場合が多いと推測される。多様な基礎疾患・病態 (他の自己免疫性疾患、腫瘍性疾患、妊娠/分娩など) を伴っているが、症例の約半数は特発性 (基礎疾患が見つからない) である。後天的に自己抗体ができる理由は不明である。

3. 症状

1) 自己免疫性後天性 F13 欠乏症では、血の固まる速さを調べる一般的な検査 (PT、APTT などの凝固時間) の値はあまり異常ではないにもかかわらず、突然出血する。体の軟らかい部分である筋肉・皮膚の出血が多いが、身体どの部位にも出血する可能性がある。急に大量に出血するので貧血になり、ショック状態を起こすこともある。出血する部位によって様々な症状 (合併症) が起きる可能性がある。特に脳を含む頭蓋内の出血では脳神経系に、心臓や肺がある胸腔内の出血では循環器系に重い障害を起こし、致命的となる場合もある。

2) 自己免疫性後天性 F8 欠乏症では、出血症状が重篤なものが多く、突然広範な皮下出血や筋肉内出血を多発することが多いが、血友病 A (遺伝性 F8 欠乏症) と異なり、関節内出血はまれである。特に、頭蓋内、胸腔内、腹腔内出血や後腹膜出血などは、致命的となり得るので注意が必要である。

3) 自己免疫性後天性 VWF 欠乏症の出血症状は、極めて多彩である。症例は、軽症から致死性のものまで種々の重症度の出血症状を突然発症するが、まれに検査上の異常のみを示す症例も存在する。急に大量に出血して貧血になり、ショック状態を起こすこともある。特に脳を含む頭蓋内の出血では脳神経系に、心臓や肺がある胸腔内の出血では循環器系に重い障害を起こし、致命的となる場合もある。

4. 治療法

A. 止血療法

救命のためには、まずどの凝固因子が低下しているかを確かめてから、可及的速やかに止血療法を実施する必要がある。

臨床調査個人票

新規  更新

288-2 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症  
(自己免疫性後天性凝固第VIII/8因子欠乏症 (後天性血友病A))

行政記載欄	
受給者番号	判定結果 <input type="checkbox"/> 認定 <input type="checkbox"/> 不認定
基本情報	
姓 (かな)	名 (かな)
姓 (漢字)	名 (漢字)
郵便番号	
住所	
生年月日	西暦 <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> 年 <input type="text"/> 月 <input type="text"/> 日 <small>*以降、数字は右詰め記入</small>
性別	<input type="checkbox"/> 1. 男 <input type="checkbox"/> 2. 女
出生市区町村	
出生時氏名 (変更のある場合)	姓 (かな) 名 (かな)
	姓 (漢字) 名 (漢字)
家族歴	<input type="checkbox"/> 1. あり <input type="checkbox"/> 2. なし <input type="checkbox"/> 3. 不明 <small>発症者続柄</small> <input type="checkbox"/> 1. 父 <input type="checkbox"/> 2. 母 <input type="checkbox"/> 3. 子 <input type="checkbox"/> 4. 同胞 (男性) <input type="checkbox"/> 5. 同胞 (女性) <input type="checkbox"/> 6. 祖父 (父方) <input type="checkbox"/> 7. 祖母 (父方) <input type="checkbox"/> 8. 祖父 (母方) <input type="checkbox"/> 9. 祖母 (母方) <input type="checkbox"/> 10. いとこ <input type="checkbox"/> 11. その他 *11を連打の場合、以下に記入
発症年月	西暦 <input type="text"/> / <input type="text"/> 年 <input type="text"/> 月

**概要**

1. 概要  
血液が凝固するために必要なタンパク質である凝固因子が、先天性や遺伝性ではない理由で著しく減少するため、止血のための止血栓ができにくくなったり、弱くなって簡単に壊れやすくなり、自然にあるいは軽い打撲などでさえ重い出血を起こす疾病である。  
ここでは、欠乏する凝固因子の種類により、1)「自己免疫性後天性凝固第 XIII/13 因子 (F13) 欠乏症 (旧称: 自己免疫性出血病 XIII)」, 2)「自己免疫性後天性凝固第 VIII/8 因子 (F8) 欠乏症 (後天性血友病 A)」, 3)「自己免疫性後天性フォンウィルブランド因子 (von Willebrand factor: VWF) 欠乏症 (自己免疫性後天性フォンウィルブランド病 (von Willebrand Disease: VWD))」の3疾病を対象とする。

2. 原因  
自己抗体による凝固因子の活性阻害 (インヒビター) や、それぞれの凝固因子との免疫複合体が迅速に除去されるために各凝固因子が失われることが、出血の原因となる場合が多いと推測される。多様な基礎疾患・病態 (他の自己免疫性疾患、腫瘍性疾患、妊娠/分娩など) を伴っているが、症例の約半数は特発性 (基礎疾患が見つかからない) である。後天的に自己抗体ができる理由は不明である。

3. 症状  
1) 自己免疫性後天性 F13 欠乏症では、血の固まる速さを調べる一般的な検査 (PT, APTT などの凝固時間) の値はあまり異常ではないにもかかわらず、突然出血する。体の軟らかい部分である筋肉/皮膚の出血が多いが、身体どの部位にも出血する可能性がある。急に大量に出血するので貧血になり、ショック状態を起こすこともある。出血する部位によって様々な症状 (合併症) が起きる可能性がある。特に肺を含む頭蓋内の出血では脳神経系に、心臓や肺がある胸腔内の出血では循環器系に重い障害を起こし、致命的となる場合もある。  
2) 自己免疫性後天性 F8 欠乏症では、出血症状が重篤なものが多く、突然広範な皮下出血や筋肉内出血を多発することが多いが、血友病 A (遺伝性 F8 欠乏症) と異なり、関節内出血はまれである。特に、頭蓋内、胸腔内、腹腔内出血や後腹膜出血などは、致命的となり得るので注意が必要である。  
3) 自己免疫性後天性 VWF 欠乏症の出血症状は、極めて多彩である。症例は、軽症から致死性のものまで種々の重症度の出血症状を突然発症するが、まれに検査上の異常のみを示す症例も存在する。急に大量に出血して貧血になり、ショック状態を起こすこともある。特に肺を含む頭蓋内の出血では脳神経系に、心臓や肺がある胸腔内の出血では循環器系に重い障害を起こし、致命的となる場合もある。

4. 治療法  
A. 止血療法  
救命のためには、まずどの凝固因子が低下しているかを確かめてから、可及的速やかに止血療法を実施する必要がある。