

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

自己免疫性出血症治療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成
に関する研究

分担研究課題 相談と研究的精密検査（主に F5, F10）

研究分担者 朝倉英策 国立大学法人金沢大学附属病院 高密度無菌治療部 准教授

研究要旨

後天性第 X 因子欠乏症の原因としては、インヒビターとともに AL アミロイドーシスを鑑別する必要がある。第 X 因子活性の低下とともに線溶活性化所見の有無に留意すべきである。

A．研究目的

第X因子インヒビターは稀な疾患であるが、時に致命的な出血を来すために、早期診断、早期治療が必要である。ただし、後天性にFX活性が低下する疾患として、ALアミロイドーシスもあり、その鑑別は重要である。

ALアミロイドーシスの一部で凝固線溶異常が報告されているが、臨床医に周知されていないために出血性素因の存在が見逃されている症例が存在すると考えられる。また、第X因子インヒビターが疑われた場合の鑑別すべき疾患として最重要である。

この度、ALアミロイドーシスにおいて、実臨床で施行されている凝固線溶検査の実態を把握する。また、凝固線溶系の検査異常と出血症状や治療経過との関連について把握する。

B．研究方法

対象は、金沢大学附属病院の病理検査のデータベースより、2006年3月1日～2018年7月31日の間にコンゴレッド染色を用いた病理診断が行われた症例とした。

分析方法は、データベースの各例について、後方視的に診療録を参照し、全身性ALアミロイドーシスと診断された症例のみを分析対象として登録した。各登録例について、診断の契機となった症候、アミロイドーシスに対する治療介入前の出血の有無、凝固線溶検査等を調査した。

（倫理面への配慮）

当院の院内倫理委員会より研究実施の承認を得た。

C．研究結果

< 研究対象症例の抽出 >

・調査機関中の対象症例は、207例、293検体であ

った。そのうちコンゴレッド染色が陰性であった157例がまず除外された。

・次に、コンゴレッド染色陽性の50例のうち、家族性アミロイドーシス9例、AAアミロイドーシス3例、透析アミロイドーシス2例、分類不明8例が除外された。

・ALアミロイドーシス28例であったが、限局性3例、治療後寛解状態の1例を除外した。

・その結果、調査対象となった登録症例は24例となった。

< 患者背景 >

・年齢：65 ± 13歳、男性/女性 10/24

・7例（29%）に出血が見られた。

・内訳は、消化管3例、血尿2例、関節内1例、紫斑1例であった。

< 出血群と対照群の比較 >

出血群（n=7）と対照群（n=17）を比較すると、血小板数、Hb、Alb、LDH、ALP、Cr、 γ MG、BNP、NT-proBNP、Trop T、Urine Protein/Cr、Stageは、両群間に有意差は見られなかった。

凝固線溶検査実施率を調査した。調査項目は、PT、APTT、フィブリノゲン、FDP、D-ダイマー、アンチトロンピン、TAT、PIC、 α 2PI、プラスミノゲン、第X因子である。実施率は、出血群で、100, 100, 100, 100, 100, 100, 67, 67, 67（%）、対照群で、100, 100, 100, 87, 80, 47, 53, 53, 33, 40, 33（%）であった。

項目	出血群 N=6		対照群 N=15		P
年齢 (平均±SD)	54±10		70 ±11		0.01
男性/女性	3 / 3		6 / 9		1.00
原発性/二次性	4 / 2		10 / 5		1.00
異常遊離軽鎖	κ 4, λ 2		κ 5, λ 10		0.33
検査 (中央値, 範囲)					
PT(sec)	14.5	11.9-28.3	11.6	10.3-13.8	0.01
APTT(sec)	29.0	24.8-54.7	28.4	22.6-35.6	0.51
Fbg(mg/dL)	295	148-538	357	233-801	0.44
FDP(μg/mL)	13.4	3.1-43.0	6.0	1.0-20.0	0.11
DD(μg/mL)	2.5	1.6-19.8	2.5	0.4-8.0	0.64
AT(%)	101	59-107	93	71-120	0.78
TAT(ng/mL)	7.6	1.9-58.7	4.6	1.3-13.7	0.48
PIC(μg/mL)	11.7	1.3-18.4	5.1	1.1-8.7	0.03
α ₂ PI(%)	47	39-59	66	46-99	0.11
Plg(%)	52	29-62	73	59-100	0.11
FX(%)	37	6-52	92	46-98	0.02

出血群で対照群と比較して有意な差が見られたのは、PT延長、PIC上昇、第X因子低下であった。有意傾向が見られたのは、FDP上昇、 α_2 PI低下、プラスミノゲン低下であった。

<出血群の所見>

出血群7例のうち、3例ではPTとAPTTが正常でも出血症状で発症していた(2例では詳細な凝固線溶検査では異常所見がみられた)。1例では凝固線溶検査に全く異常がみられなかった。

出血群のうち3例では、軽度の凝固活性化に見合わない過剰な線溶活性化と第X因子活性の低下がみられた。2例では、トラネキサム酸の投与が行われて、出血症状の明らかな改善と、過剰な線溶活性化の是正がみられた。興味あることにこの2例では、PICが低下するのみではなく、第X因子活性が回復した。

<凝固線溶異常で診断された症例>

腎障害、蛋白尿、紫斑で腎臓内科に入院中の症例(60歳代、女性)。紫斑の精査目的に血液内科に紹介された。第X因子活性の低下と線溶活性化(PIC上昇)という特徴的な検査所見から、血液学的にALアミロイドーシスの診断に到達した。

D. 考察

出血症状がないALアミロイドーシスでは、詳細な凝固線溶検査は行われておらず、本症の凝固線溶異常が周知されていないと考えられた。PT、APTTが正常でも出血する例があるため、本症を鑑別に考慮した場合は、生検前に詳細な凝固線溶検査で異常の有無を確認すべきと考えられた。過剰な線溶活性化と第X因子活性低下が本症の特徴と思われ、これがALアミロイドーシス診断契機となった症例も存在した。

しかし、このような凝固線溶検査でALアミロイドーシスの出血リスクを正確に予測できるか否かは未だ明確ではない。出血群と対照群の間に有意差が

あっても検査実施率が低く(PIC、第X因子活性)、選択バイアスが大きき可能性がある(検査異常のしやすい特殊な出血例にのみ検査された可能性など)。また、線溶亢進がない出血例もあり、出血の原因については多様な病態を考慮する必要がある。

本症の希少性、出血合併率の低さ、非出血例での線溶検査の未実施のため、十分な統計学的検討を行えたとは言えず、今後の更なる検討が必要である。

E. 結論

出血例における過剰な線溶活性化と第X因子活性低下は、ALアミロイドーシスの鑑別に有用な所見となり得る。また、この病態にトラネキサム酸が有効である可能性が示唆された。

本研究では、凝固線溶異常と出血との関係について、十分な検討は行えなかった。今後、出血がない例であっても凝固線溶検査を詳細に行い、再検討すべきである。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1)Kadohira Y, Asakura H, et al: A discrepancy between prothrombin time and Normotest results is useful for diagnosis of acquired factor V inhibitors. Int J Hematol. 2018; 108:145-150.
- 2)門平靖子, 朝倉英策: 第V因子インヒビター。臨床に直結する血栓止血学改訂2版(朝倉英策編), 中外医学社, 東京, p60-62, 2018.
- 3)朝倉英策: トロンボテスト, ヘパプラスチンテスト。臨床に直結する血栓止血学改訂2版(朝倉英策編), 中外医学社, 東京, p63-65, 2018.
- 4)Arahata M, Asakura H: Antithrombotic therapies for elderly patients: handling problems originating from their comorbidities. Clin Interv Aging. 2018; 13: 1675-1690.
- 5)Nagaya S, Asakura H, et al: Congenital coagulation FX deficiency: Genetic analysis of five patients and functional characterization of mutant FX proteins. Haemophilia. 201;24:774-785.
- 6)Iba T, Asakura H, et al: A proposal of the modification of Japanese Society on Thrombosis and Hemostasis (JSTH) DIC diagnostic criteria for sepsis-associated DIC. Clin Appl Thromb Hemost. 2018; 24: 439-445.

2. 学会発表

- 1) 荒幡昌久, 高松博幸, 朝倉英策: ALアミロイドーシスにおける凝固線溶異常。第13回日本血栓止血学会学術標準化委員会(SSC)シンポジウム(2019.2.16)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得：なし。
2. 実用新案登録：なし。
3. その他：なし。