

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 調査と実験の実施（主に V/5 因子抗体症例）：  
後天性第 X 因子欠乏症の検討（主に AL アミロイドーシス）

研究分担者 朝倉英策 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が見られた場合には、AL アミロイドーシスの可能性が高い。

### A. 研究目的

後天性の凝固異常である第 X 因子インヒビターとの鑑別が問題となる AL アミロイドーシスにおける凝固線溶異常につき検討を進めている。

昨年度は、「過剰な線溶活性化」と「第 X 因子（FX）欠乏」の所見が、出血傾向を有する例における AL アミロイドーシスの鑑別診断に有用であることを示唆した。また、AL アミロイドーシスにおけるこのような凝固線溶異常に対して、トラネキサム酸が有効であった 2 例を報告した。しかし、出血症状を伴わない AL アミロイドーシスでは詳細な凝固線溶検査が行われていなかったことから、十分な統計学的分析ができず、その病態を検討するには至らなかった。本年度は、AL アミロイドーシス例において、出血症状に関連する凝固線溶異常についてより詳細に検討し、その病態を把握する。

### B. 研究方法

#### <対象>

金沢大学附属病院と南砺市民病院の 2 施設において、2005年4月1日から2019年9月30日の間（14.5年）に全身性ALアミロイドーシスを診断された全例。昨年度の報告より症例数を増やすため、過去15年間に当院および関連施設 1 件の計 2 施設で診断されたALアミロイドーシス全例を抽出した。

#### <分析方法>

1. 抽出された症例ごとに、診療録を参照して後方視的に以下の項目を調査した：診断の契機となった症候、アミロイドーシスに対する化学療法開始前の出血の有無、凝固線溶検査所見、基礎疾患、M 蛋白の種類、病理検査所見（コンゴレッド染色）、等。

2. 出血症状の有無により「出血群」と「非出血群」に分類し、各調査項目について 2 群間で統計学的に比較検討した（Fisher の正確確率検定または Mann-Whitney の U 検定）。P 値 0.05 未満を統計学的有意とした。

#### <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

その結果、26 例の AL アミロイドーシス（原発性 15 例、骨髄腫合併 10 例、基礎疾患不明 1）が抽出された。平均年齢は 65 ± 13 歳、男性 11 例、女性 15 例であり、初診時に出血症状を伴った例が 9 例（以下、「出血群」、出血症状のない例は 17 例（以下、「非出血群」）であった。

出血症状は、消化管出血 2 例、肉眼的血尿 2 例、関節内出血 1 例、皮下出血 3 例であった。そのうち 7 例は出血が初発症状（主訴）であったが、他の 2 例は心不全兆候で発症し、初診時の身体所見で異常な皮下出血斑を指摘されていた。

出血群は、非出血群と比較して有意に PT 延長（中央値 13.7 vs. 11.6 秒；P < 0.01）と FX 活性低下（47 vs. 92%；P = 0.01）を認め、FDP と PIC が高い傾向があった（それぞれ、11.8 vs. 6.0 μg/mL；P = 0.09、10.9 vs. 5.1 μg/mL；P = 0.054）。

出血症状と FX 欠乏、PIC 増加の特徴的な凝固線溶所見を伴った AL アミロイドーシスの 1 剖検例では、全身深部の血管壁と横紋筋にのみ特異的に強いアミロイド沈着を認めていた。ただし、本症例では、生検（胃粘膜生検、十二指腸粘膜生検、直腸粘膜生検）ではアミロイド沈着は証明されて

いなかった。

#### D. 考察

今年度は、症例数が増えたことにより、統計学的に有意な結果を得ることができた。AL アミロイドーシスにおける FX 欠乏の病態は、血管壁に沈着したアミロイド蛋白による FX の吸着であるとされる。一方、FXa が一定の条件下で線溶活性化のトリガーとなり得ることも報告されている。これら一連の機序(FX の血管壁への吸着 活性化線溶活性化トリガーとしての消費)により、特徴的な凝固線溶異常と出血傾向を呈している可能性がある。

AL アミロイドーシスでは、生検検体ではアミロイド沈着を証明できないことがある。X 因子活性低下が見られた場合に、特徴的な凝固線溶異常(PT 延長、FX 活性低下、FDP・PIC 上昇)を伴っていれば、X 因子インヒビターとともに最後まで AL アミロイドーシスの可能性を考える必要がある。

#### E. 結論

PT延長、FX欠乏および線溶亢進がALアミロイドーシスにおける出血傾向を惹起し得る。その病態の証明については、今後のさらなる検討が必要である。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

##### 1) 原著

- 1) Arahata M, Asakura H, et al. Coagulation and fibrinolytic features in AL amyloidosis with abnormal bleeding and usefulness of tranexamic acid. *Int J Hematol.* 2020 Jan 3. doi: 10.1007/s12185-019-02811-x. [Epub ahead of print]
- 2) Yamada S, Asakura H, et al. The first reported case of acquired haemophilia A in which bleeding episodes were successfully treated via administration of a single-dose mixture of activated factor VIIa/X. *Haemophilia.* 2019; 25(5): e350-e352.
- 3) Ito T, Thachil J, Asakura H, Levy JH, Iba T. Thrombomodulin in disseminated intravascular coagulation and other critical conditions-a multi-faceted anticoagulant protein with therapeutic potential. *Crit Care.* 2019;23(1):280.

- 4) Togashi T, Nagaya S, Nagasawa M, Meguro-Horike M, Nogami K, Imai Y, Kuzasa K, Sekiya A, Horike SI, Asakura H, Morishita E. Genetic analysis of a compound heterozygous patient with congenital factor X deficiency and regular replacement therapy with a prothrombin complex concentrate. *Int J Hematol* 2020;111: 51-56.

##### 2) 総説・著書

- 1) 門平靖子, 朝倉英策. 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症(後天性血友病). 私の治療 [2019-2020年度版]. 日本医事新報. 東京. 2019.7:9-38.
- 2) 朝倉英策. 播種性血管内凝固症候群. 中山書店「内科学書 改訂第9版」. 中山書店. 東京. 2019.8: 248-254.
- 3) 朝倉英策. 播種性血管内凝固症候群(DIC). 血液専門医テキスト(改訂第3版). 日本血液学会編. 南江堂. 東京. 2019.10: 416-419.
- 4) 朝倉英策. 血栓・止血・凝固線溶について. 新臨床静脈学. 日本静脈学会編. メディカルビュー社. 東京. 2019.10: 32-37.
- 5) 朝倉英策. 播種性血管内凝固症候群(DIC). 今日の治療指針 2020 年版. 福井次夫, 高木誠, 小室一成編. 医学書院. 東京. 2020.1: 717-719.
- 6) 朝倉英策. 悪性腫瘍と血栓症. 日本検査血液学会誌 2019; 20: 89-97.
- 7) 朝倉英策. 出血と凝固. 日本外科学会誌 2019;120: 475-477.
- 8) 朝倉英策. 播種性血管内凝固症候群. 臨床検査 2019;63: 510-511.
- 9) 朝倉英策. 線溶亢進型DIC-造血器腫瘍-Thrombosis Medicine 2019;9: 333-339.

##### .学会発表

##### 1) シンポジウム

- 1) 山田真也, 朝倉英策. 後天性第V因子インヒビター. 第81回日本血液学会学術集会(東京) 2019年10月11日.
- 2) 荒幡昌久, 朝倉英策. ALアミロイドーシスにおける凝固線溶異常(第2報). 第14回日本血栓止血学会学術標準化委員会(SSC)シンポジウム(東京) 2020年2月22日.

##### 2) 講演

- 1) 朝倉英策: 止血系検査結果の読み解き方. 第47回日本集中治療医学会学術集会エキスパートセミナー(名古屋) 2020年3月8日.
- 2) 朝倉英策: DIC診断のPitfall. 第47回日本集中治療医学会学術集会教育セミナー(名古屋)

2020年3月8日.

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

**1). 特許取得**

なし

**2). 実用新案登録**

なし

**3). その他**

なし

機関名 国立大学法人金沢大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山崎 光悦



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 附属病院高密度無菌治療部・准教授  
(氏名・フリガナ) 朝倉 英策・アサクラ ヒデサク

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	金沢大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。