

#### IV. 資料集

- 資料 A ; 往復ハガキ
- 資料 B ; 全国アンケート調査の内訳
- 資料 C ; アンケート (二次調査) 用紙
- 資料 D ; 報告症例のまとめ
- 資料 E ; リーフレット配布・HP 掲載した関連学会
- 資料 F ; 第 1 回班会議議事次第
- 資料 G ; 第 2 回班会議議事次第
- 資料 H ; Thromb Med (一瀬白帝) 始頁
- 資料 I ; AiF13D 診断基準改定案 全頁
- 資料 J ; Haemophilia (A Ichinose ら) 始頁
- 資料 K ; Am J Hematol (S Shimoyama ら) 始頁
- 資料 L ; Int J Hematol (S Yamada ら) 始頁
- 資料 M ; Thromb Med (一瀬白帝) 始頁
- 資料 N ; Thromb Med (一瀬白帝) 始頁
- 資料 O ; J Clin Med (H Wada ら) 始頁
- 資料 P ; PLoS One (T Osaki ら) 始頁
- 資料 Q ; Int J Hematol (T Osaki ら) 始頁
- 資料 R ; Minds HP 初頁
- 資料 S ; Int J Hematol (M Ieko ら) 始頁
- 資料 T ; Thromb Res (T Osaki ら ; 印刷中) 始頁
- 資料 U ; STH (A Ichinose ら ; 印刷中) 始頁
- 資料 V ; AiF5D 診断基準改定案 全頁
- 資料 W ; 血液内科 (一瀬白帝ら) 始頁
- 資料 X ; Thromb Update (H. Wada ら) 始頁
- 資料 Y ; STH (A Ichinose ら) 始頁
- 資料 Z ; AiF10D 診断基準 全頁
- 資料 AA ; Thromb Haemost (A Ichinose ら) 始頁



## 資料B；全国アンケート調査の内訳

令和3年度 出血性後天性凝固異常症についての全国アンケート									
送付先		R3.10送付件数	有効送付数	回答数	回答率＝回答件数/(送付数－返送件数)×100	診察あり※	診察あり報告件数※	診察なし※	無効(返送数)
県立病院	循環器内科	97	96	18	18.8	0	0	18	1
	整形外科	97	97	27	27.8	0	0	27	0
	救急部	41	40	10	25.0	1	1	9	1
	皮膚科	80	79	31	39.2	0	0	31	1
国立病院	循環器内科	78	78	16	20.5	1	1	15	0
	整形外科	67	66	20	30.3	0	0	20	1
	救急部	22	22	8	36.4	1	1	7	0
	皮膚科	57	57	19	33.3	0	0	19	0
大学病院	循環器内科	122	122	22	18.0	2	2	20	0
	整形外科	123	123	40	32.5	1	1	39	0
	救急部	115	115	17	14.8	1	1	16	0
	皮膚科	119	119	65	54.6	0	0	65	0
赤十字病院	循環器内科	82	82	17	20.7	0	0	17	0
	整形外科	77	77	15	19.5	0	0	15	0
	救急部	28	28	2	7.1	0	0	2	0
	皮膚科	67	67	27	40.3	0	0	27	0
個人		507	503	96	19.1	10	10	86	4
主治医		104	102	38	37.3	9	9	29	2
研究班		46	46	22	47.8	2	2	20	0
その他(相談のみ)		75	74	23	31.1	8	8	15	1
合計		2,004	1,993	533	26.7	36	36	497	11
								※症例数	
循環器内科		379	378	73	19.3	3	3	70	1
整形外科		364	363	102	28.1	1	1	101	1
救急部		206	205	37	18.0	3	3	34	1
皮膚科		323	322	142	44.1	0	0	142	1
個人		507	503	96	19.1	10	10	86	4
主治医		104	102	38	37.3	9	9	29	2
有所見報告者(重複を除く)		46	46	22	47.8	2	2	20	0
その他(相談のみ)		75	74	23	31.1	8	8	15	1
合計		2,004	1,993	533	26.7	36	36	497	11

## 資料C；アンケート（二次調査）用紙

お願い：このアンケートは、他科に回らず、貴科にてご回答願います。

### 出血性後天性凝固異常症<sup>※</sup>についてのアンケート

2021/11/10

※ 自己免疫性第 XIII/13 因子欠乏症、後天性血友病(自己免疫性第 VIII/8 因子欠乏症)、自己免疫性第 V/5 因子欠乏症(インヒター)、自己免疫性第 X/10 因子欠乏症、自己免疫性フォン・ヴィレブランド(VW)症候群、自己免疫性 $\alpha_2$ プラスミンインヒター( $\alpha_2$ PI)欠乏症、自己免疫性プラスミノゲンアクチベーターインヒター-1(PAI-1)欠乏症など

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、血小板数が正常(基準)範囲あるいは正常(基準)範囲に近いものにも拘らず「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？

有 ・  ない

② 患者様について、以下をお知らせください。

性別 (男・女) 年齢 (才) 基礎疾患 (無・有 ; 疾患名 )

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 凝固第 13 因子(F13)、第 8 因子(F8)、第 5 因子(F5)、第 10 因子(F10)、 $\alpha_2$ PI、PAI-1、VW 因子などの活性、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。あるいは  長四角 で囲んでください)

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 (20〇〇年 月 日)	活性値 ( % )	抗原量 ( % )
b. ( ) 因子	測定年月日 (20〇〇年 月 日)	活性値 ( % )	抗原量 ( % )
c. ( ) 因子	測定年月日 (20〇〇年 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. 20〇〇年 月 日	F13 活性 ( % )	F13 抗原量 ( % )	
b. 20〇〇年 月 日	F13-B 抗原量 ( % )	F13 インヒター ( 無・有 ; 力価 )	
		U/mL	
c. 20〇〇年 月 日	F10 活性 ( % )	F10 インヒター ( 無・有 ; 力価 )	
		U/mL	
d. 20〇〇年 月 日	F8 活性 ( % )	F8 インヒター ( 無・有 ; 力価 )	
		U/mL	
e. 20〇〇年 月 日	F5 活性 ( % )	F5 インヒター ( 無・有 ; 力価 )	
		U/mL	
f. 20〇〇年 月 日	Fibrinogen 量 ( mg/dL )	測定方法 ( )	
g. 20〇〇年 月 日	$\alpha_2$ PI 活性 ( % )	$\alpha_2$ PI 抗原量 ( % ; $\mu$ g/mL )	
h. 20〇〇年 月 日	FDP ( $\mu$ g/mL )		
i. 20〇〇年 月 日	D-dimer ( $\mu$ g/mL )		
j. 20〇〇年 月 日	PIC* ( $\mu$ g/mL )	*プラスミン・ $\alpha_2$ PI 複合体	
k. 20〇〇年 月 日	総 PAI-1 抗原量 ( ng/mL )		
l. 20〇〇年 月 日	VW 因子活性 ( % )	VW 因子抗原量 ( % ; $\mu$ g/mL )	
m. 20〇〇年 月 日	ループスアンチコアグラント (方法名 : )	( 無・有 ; 単位 )	

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 (あるいは  長四角 で囲む)。

出血部位(1) ( a.皮下、 b.筋肉内、 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 ; )  
 出血の誘因 ( 無・有 ; a.外傷 ; b.手術 ; c.薬剤 ; d.妊娠/分娩 ; e.その他 ; )  
 その他：後出血、ワーキング様出血などの出血の性状・特徴、創傷治癒の異常(遅延、異肉芽等)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 (あるいは  長四角 で囲む)。

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 ; )

## 資料D；報告症例のまとめ

2021年度出血性後天性凝固異常症についての全国アンケート 症例ありの回答のまとめ(1)										
No.	①症例のありなし	②性別、年齢、基礎疾患	③年 月 日 出血時間・測定方法	④F13、WF、αPI、PAI-1 ずれかの因子の活性値または抗原濃度	⑤④の中の重大な異常があった因子の活性値/抗原濃度	⑥その他測定	⑦出血部位	⑧治療	⑨その他	
1	ある	男 71歳 基礎疾患(有 糖尿病)				h. 2021年5月19日 FDP(18.0ug/mL) i. 2021年5月19日 D-dimer(11.7ug/mL)	出血部位(1)(a皮下、b筋肉内) 出血部位(2)(b体幹、d頭部) 出血の誘因(無)		発熱、意識障害で当院へ緊急搬送となった方。CTで当院内に出血あり。APTTのみ著明に延長しており、mixing testでインヒターパターンを確認した。後天性血液病として当院内科に入院。その後の検査、治療は血液内科で行った。	
2	ある	院内諸事情により、患者情報に関する2次情報は見送る								
3	ある	諸般の事情により、それ以上の患者の情報はDiscloseできません								
4	ある	一次アンケートで回答しておりました症例は、後天性の血小板減少症例でありました。本アンケートには該当していませんでした								
5	ある	男 68歳 基礎疾患(有 高血圧症)		a. 第5凝固因子 2021年7月7日抗原量(<10%)		f. 2021年5月9日 Fibrinogen量(438mg/dL) i. 2021年7月6日 D-dimer (20.83ug/mL)	出血部位(1)(a皮下、b筋肉内) 出血部位(2)(a下肢) 出血の誘因(有、a外傷、打撲)	薬剤(a血液製剤名前 プロロガミンP)	血液内科に転科	
6	ある	男 77歳 基礎疾患(有 疾患名 高血圧症、前立腺肥大症)		a. 第5凝固因子 2020年11月11日 活性値(<1.0%)	e. 2020年11月11日 F10活性(79.8%) F10-F10ピタ(無) e. 2020年11月11日 F5活性(<1.0%) F5-F5ピタ(有、力価 2U/mL)	f. 2020年11月10日 Fibrinogen量(427mg/dL) 測定方法( ) h. 2020年11月10日 FDP(<2.5ug/mL) i. 2020年11月9日 D-dimer(0.5ug/mL)	出血部位(1)(a皮下、e頭蓋内、fその他、鼻出血) 出血部位(2)(a下肢、d頭部) 出血の誘因(無)	薬剤(a血液製剤名前 FFP4単位、dその他、ビタミンK製剤 30mg) 薬剤の使用期間(eその他:1日)	本症例は出血発症し、緊急搬送された病院で血腫除去術後2日に脳ヘルニアとなりました。入院時よりPT、APTT延長あり凝固因子異常を疑いFFP投与しましたが、PT、APTT正常化は得られませんでした。第5因子活性値、インヒターも測定しましたが、結果は死に直前に判明したため、治療が非常に遅かったです。	
7	ある	女 71歳 基礎疾患(有 原発性骨髄線維症)	測定年月日2020年1月21日 出血時間(1分0秒) 測定方法(Duke法)	測定した	a. 2020年5月11日 F13活性(94.7%) c. 2020年5月11日 F10活性(47.2%) d. 2020年5月11日 F8活性(109.9%) e. 2020年5月11日 F5活性(53.4%) f. 2020年5月11日 Fibrinogen量(320mg/dL) 測定方法( ) h. 2020年5月11日 FDP(2.8ug/mL) i. 2020年5月11日 D-dimer(1.2ug/mL) j. 2020年5月11日 PIC( 0.6ug/mL) + プラスミン・α2PI複合体 k. 2020年5月11日 VW因子活性(72%)	出血部位(1)(a皮下、b筋肉内、fその他関節) 出血部位(2)(a下肢、b体幹、c上半部) 出血の誘因(有、外傷、膝を床に打つ) その他(誘引なく皮下、関節内出血を繰り返す中、右膝外傷による右膝工筋内出血を生じた)	薬剤(a血液製剤名前: コンファク、新鮮凍結血漿)、dその他: アドナ錠) 薬剤の使用期間(b3ヶ月左記はアジダ錠についてのみ) 知照(bその他: 新鮮凍結血漿輸血、コンファクト投与) 処置の期間(dその他: 右膝工筋内出血後から開始し、翌日に死亡するまで) 効果・予後(dその他: 右膝工筋内出血によって死亡した)	血液内科主治医により、原発性骨髄線維症に伴う後天性VWDを疑われていたが診断確定に至っていませんでした。そのため十分な出血予防の治療が定まらないうちに、大出血を来して翌日に死亡しました。※上記の各種検査結果は、出血時間以外は大出血直後の検査値です		
8	ある	原発性であり2次性ではありませんので今回のアンケートへの回答はひかえさせていただきます								
9	ある	男 81歳 基礎疾患(有 パーキンソン病、認知症)	測定年月日2021年10月4日 出血時間(3分0秒)	測定した	a. 13因子 測定年月日(2021年10月6日) 活性値(4%) 抗原量(49%) b. 第5凝固因子 測定年月日(2021年10月6日) 活性値(88%) c. 2021年10月6日 F8活性(201%) F8-F8ピタ(無) d. 2021年10月6日 F5活性(133%) f. 2021年10月6日 Fibrinogen量(356.9mg/dL) g. 2021年10月20日 α2PI活性(89%) h. 2021年10月20日 FDP(6.2ug/mL) i. 2021年10月20日 D-dimer(12.1ug/mL) j. 2021年10月20日 PIC( 1.0ug/mL) k. プラスミン・α2PI複合体 l. 2021年10月20日 総PAI-1抗原量(21ng/mL) m. 2021年10月20日 VW因子活性(210%) n. 2021年10月20日 ルーブスアンチコグulant(方法名: ) (無、0.9単位)	出血部位(1)(a皮下、b筋肉内) 出血部位(2)(a下肢、b体幹、c上半部) 出血の誘因(無)	薬剤(b免疫抑制剤名前: プレドニゾン)、 薬剤の使用期間(a1ヶ月)	2021/6/23/2021/9/28に皮下出血、筋肉内出血を来したが、安静ののみで改善した。現在は免疫抑制療法中である。		
10	ある	男 86歳 基礎疾患(有 アルツハイマー型認知症)	未計測	測定した	a. 凝固因子測定年月日(2021年6月14日) 活性値(<1%) 抗原量(-%) b. 第5凝固因子測定年月日(2021年6月14日) 活性値(<1%) 抗原量(-%)	d. 2000年 月 日 F8-F8ピタ(有、力価 551 U/mL) e. 2000年 月 日 Fibrinogen量(150mg/dL) h. 2000年 月 日 FDP(9.4ug/mL) i. 2000年 月 日 D-dimer(6.8ug/mL) m. 2000年 月 日 ルーブスアンチコグulant(方法名: ) (無、0.9単位)	出血部位(1)(b筋肉内) 出血部位(2)(b体幹) 出血の誘因(無) その他(鼻出血あり)	薬剤(b免疫抑制剤名前: プレドニゾン)、 その他: /ボセレン) 処置の期間(a3ヶ月) 効果・予後(a止血が得られた、e治療中/プレドニゾン継続中です)	プレドニゾンを長期使用するもF8-F8ピタなかなか低下せず、長期入院を要しました。	
11	ある	男 84歳 基礎疾患(有 キヤッスルマン病、慢性腎臓病、特発性血小板減少症)	測定年月日2021年8月4日 出血時間(2分00秒) 測定方法(Duke)	測定した	a. F13因子 測定年月日(2021年7月20日) 抗原量(24%) b. 第5凝固因子測定年月日(2021年7月20日) 活性値(11%) c. 2021年7月21日 F10活性(52%) d. 2021年7月19日 F8活性(128%) F8-F8ピタ(無) e. 2021年7月19日 F5活性(54%) f. 2021年7月21日 Fibrinogen量(213 mg/dL) g. 2021年7月29日 α2PI活性(72%) h. 2021年7月21日 FDP(11.4ug/mL) i. 2021年7月21日 D-dimer(5.38ug/mL) k. 2021年7月29日 総PAI-1抗原量(19 ng/mL) l. 2021年7月21日 VW因子活性(166%) その他: 2021年7月29日 F13 1:1混合試験陰性	出血部位(1)(b筋肉内) 出血部位(2)(b体幹) 出血の誘因(無)	薬剤(a血液製剤名前: フィブリゲン)、b免疫抑制剤名前: アクテムラ(キヤッスルマン病治療として) 薬剤の使用期間(b3ヶ月、eその他: アクテムラは継続中)	出血の原因がはっきりしなかったこと、フィブリゲンをどこまで継続するべきか不明であり、クニニルエスチンとして異なる現状はアクテムラ継続して問題なく治療が継続しています。		
12	ある	男 71歳 基礎疾患(有 肺炎腫、脳梗塞、認知症)		測定した	a. 第9因子 測定年月日(2021年5月27日) 活性値(1%未満)	d. 2021年5月27日 F8活性(1未満) F8-F8ピタ(有、力価 5.1以上 U/mL) f. 2021年5月27日 Fibrinogen量(653mg/dL) h. 2021年5月27日 FDP(2.9ug/mL) i. 2021年5月27日 D-dimer(1ug/mL) l. 2021年5月27日 VW因子活性(258%) m. 2021年5月27日ルーブスアンチコグulant(方法名: ) (無)	出血部位(1)(a皮下、b筋肉内) 出血部位(2)(a下肢、b体幹) 出血の誘因(無) その他(筋肉内出血が主)	薬剤(a血液製剤名前: /ボセレン)、b免疫抑制剤名前: プレドニゾン) 薬剤の使用期間(cプレドニゾンは6ヶ月以上、eその他: /ボセレンは数日) 効果・予後(a止血が得られた、b因子の値が正常化した)		
13	ある	男 84歳 基礎疾患(有 急性冠動脈疾患)		測定した	a. 第9因子測定年月日(2021年9月27日) 活性値(<1%) b. 第X因子測定年月日(2021年9月27日) 活性値(94%) c. VW因子 測定年月日(2021年9月27日) 活性値(116%) 抗原量(239%)	d. 2021年9月27日F8活性(<1%) F8-F8ピタ(有、力価 12U/mL) f. 2021年9月27日Fibrinogen量(953mg/dL) h. 2021年9月27日 FDP(0.89 ug/mL) i. 2021年9月27日 D-dimer(3.11 ug/mL) m. 2021年9月27日ルーブスアンチコグulant(方法名: 希釈ラッセル蛇毒法) (有: 1:5)	出血部位(1)(a皮下、fその他: 鼻出血、カサ刺入部止血困難) 出血部位(2)(a下肢) 出血の誘因(有、b手術、PCO)	薬剤(a血液製剤名前: rFVIIa、FVIIa/FX、b免疫抑制剤名前: PSL) 薬剤の使用期間(eその他: 血液製剤は6日、PSLは1ヶ月投与を漸減中、) 効果・予後(a止血が得られた、dその他: PSL漸減中)	血栓性疾患と出血傾向の合併	
14	ある	男 35歳 基礎疾患(無)		測定した	a. X因子 測定年月日(2019年3月4日) 活性値(52%) b. X因子 測定年月日(2020年3月5日) 活性値(59%) c. X因子 測定年月日(2021年3月4日) 活性値(53%)	e. 2019年3月4日 F13活性(52%) f. 2000年 月 日 Fibrinogen量(164mg/dL) g. 2000年 月 日 α2PI活性(95.9%) i. 2000年 月 日 D-dimer(0.8ug/mL) j. 2000年 月 日 PIC(0.4ug/mL) + プラスミン・α2PI複合体 k. 2000年 月 日 VW因子活性(136%) VW因子抗原量(117%: ug/mL)	出血の誘因(無) その他: 30分以上鼻出血が続き、 発症したに伴う鉄欠乏性貧血がある	薬剤(c: 抗凝薬名前: トラネキサム酸)、dその他: カルバゾクロムスルホンナトリウム) 薬剤の使用期間(d1年間) 効果・予後(dその他: 明らか効果なし)	父親はOsteoporosisと診断されている。父親の第X因子活性値は正常、本人は膝や腕にAVFなOsteoporosisを患っている。本人は膝や腕にAVFなOsteoporosisを患っている。本人は膝や腕にAVFなOsteoporosisを患っている。本人は膝や腕にAVFなOsteoporosisを患っている。	

15	ある	女 29歳 基礎疾患(有 疾患名 Osler病の疑い)	測定年月日2018年1月11日 出血時間(1分30秒) 測定方法(Ivy法)	測定した	a. X因子 測定年月日(2018年5月17日) 活性値(41%) b. X因子 測定年月日(2019年6月6日) 活性値(52%) c. X因子 測定年月日(2020年3月4日) 活性値(55%)	a. 2018年5月17日 F13活性(41%) b. 2020年 月 日 F8活性(73%) F8-インヒビター(無) f. 2020年 月 日 Fibrinogen量(175mg/dL) g. 2020年 月 日 α2PI活性(124.0%) i. 2020年 月 日 D-dimer(1.3μg/mL) j. 2020年 月 日 POC(0.4μg/mL)+プラスミン・α2PI複合体 l. 2020年 月 日 VW因子活性(52%) m. VW因子抗原量(64: μg/mL)	出血の誘因(無) その他:30分以上鼻出血が頻りに発生し出血に伴う顕著な貧血がある	薬剤(c.抗凝薬(名前 トラネキサム酸)、d.その他:カルバマゾール、スルピリド) 薬剤の使用期間(d.1年間) 効果・予後(d.その他:明らかな効果なし)	父親はOsler病と診断されている。父親の第X因子活性は正常。本人は第X因子が低下しOsler病の疑いがある。病歴の追跡番号1の実績である。
16	ある	女 67歳 基礎疾患(有 13骨折 脳梗塞後)		測定した	a. F8因子 測定年月日(2021年4月7日) 活性値(<1%)	a. 2021年4月7日 F13活性(43%) d. 2021年4月7日 F8活性(<1%) F8-インヒビター(有:力価 14U/mL) e. 2021年4月7日 F5活性(78%) f. 2021年4月7日 Fibrinogen量(273mg/dL)測定方法(凝固時間測定法) h. 2021年4月7日 FDP(4.7μg/mL) i. 2021年4月7日 D-dimer(3.38μg/mL) l. 2021年4月7日 VW因子活性(79%) m. 2021年4月7日 ルーパスアンチコアグラント(方法名:リン脂質中和法)(無)	出血部位(1)(a.皮下、b.筋肉内、c.関節、f.その他:浮腫管内) 出血部位(2)(a.下肢、b.体幹、c.上肢) 出血の誘因(有:b.手術)	薬剤(a.血液製剤(名前 ノボセパン)、b.免疫抑制剤(名前 プレドニゾン)) 薬剤の使用期間(e.6ヶ月) 効果・予後(a.止血が得られた、b.因子の値が正常化した)	
17	ある	男 71歳 基礎疾患(有 脳梗塞術後、汎下重体機能低下、高血圧、高脂血症)		測定した	a. F8因子 測定年月日(2021年3月11日) 活性値(1%以下)	d. 2021年3月11日 F8活性(以下) F8-インヒビター(有:力価 255U/mL) f. 2021年3月11日 Fibrinogen量(247mg/dL)測定方法(トロンビン法) h. 2021年3月11日 FDP(10.0μg/mL) i. 2021年3月11日 D-dimer(5.0μg/mL) l. 2021年3月11日 VW因子活性(192%) m. 2021年3月11日 ルーパスアンチコアグラント(方法名:希釈ラッセル蛇毒試験)(無)	出血部位(1)(a.皮下、b.筋肉内) 出血部位(2)(a.下肢、b.体幹、c.上肢) 出血の誘因(無)	薬剤(b.免疫抑制剤(名前 PSL、CPA)) 薬剤の使用期間(e.その他:5か月以上、リハビリ施設のためその後はわかりませんが、継続中と思われる。) 効果・予後(b.因子の値が正常化した)	
18	ある	女 96歳 基礎疾患(有 関節炎、骨粗鬆症、心房細動)		測定した	a. F8因子 測定年月日(2021年4月19日) 活性値(1.8%)	d. 2021年4月19日 F8活性(1.8%) F8-インヒビター(無:力価14U/mL) f. 2021年4月19日 Fibrinogen量(582mg/dL) h. 2021年4月19日 FDP(5.7μg/mL) i. 2021年4月19日 D-dimer(0.9μg/mL) m. 2021年4月19日 ルーパスアンチコアグラント(方法名: ) (有:1.2単位)	出血部位(1)(a.皮下、b.筋肉内) 出血部位(2)(c.上肢) 出血の誘因(無)	薬剤(a.血液製剤(名前 ファイバ、ノボセパン)、b.免疫抑制剤(名前 エンドキサン、プレドニゾン)) 薬剤の使用期間(d.1年間) 効果・予後(b.因子の値が正常化した、c.治療中)	
19	ある	女 69歳 基礎疾患(有 気管支喘息、アルツハイマー型認知症)		測定した	a. F8因子 測定年月日(2021年8月19日) 活性値(<1%)	d. 2021年8月19日 F8活性(<1%) F8-インヒビター(有:力価 12 U/mL) f. 2021年8月19日 Fibrinogen量(286mg/dL) h. 2021年8月19日 FDP(9.8μg/mL) i. 2021年8月19日 D-dimer(4.1μg/mL) l. 2021年8月19日 VW因子活性(221%) m. 2021年8月19日 ルーパスアンチコアグラント(方法名: ) (有:1.0単位)	出血部位(1)(a.皮下、b.筋肉内) 出血部位(2)(a.下肢、c.上肢) 出血の誘因(無)	薬剤(a.血液製剤(名前 ファイバ、ノボセパン、バイロクト)、b.免疫抑制剤(名前 プレドニゾン、エンドキサン)) 薬剤の使用期間(c.6ヶ月) 効果・予後(b.因子の値が正常化した、c.治療中)	
20	ある	男 51歳 基礎疾患(有 急性放射線障害)		測定した	a. F8因子 測定年月日(2021年7月27日) 活性値(4.1%)	d. 2021年7月27日 F8活性(4.4%) F8-インヒビター(有:力価 6 U/mL) f. 2021年7月27日 Fibrinogen量(542mg/dL) h. 2021年7月27日 FDP(3.8μg/mL) i. 2021年7月27日 D-dimer(1.5μg/mL) l. 2021年7月27日 VW因子活性(244%) m. 2021年7月27日 ルーパスアンチコアグラント(方法名: ) (有:1.3単位)	出血部位(1)(a.皮下) 出血部位(2)(a.下肢)	薬剤(b.免疫抑制剤(名前 プレドニゾン)) 薬剤の使用期間(c.6ヶ月) 効果・予後(b.因子の値が正常化した、c.治療中)	
21	ある	女 36歳 基礎疾患(無)		測定した	a. F8因子 測定年月日(2021年11月2日) 活性値(3%) b. F13因子 測定年月日(2021年11月1日) 活性値(29%)	a. 2021年11月1日 F13活性(29%) c. 2021年11月2日 F10活性(105%) e. 2021年11月1日 F8活性(79%) f. 2021年11月2日 F5活性(38%) h. 2021年10月26日 Fibrinogen量(59mg/dL) i. 2021年10月26日 FDP(80以上μg/mL) j. 2021年10月26日 D-dimer(30以上μg/mL) k. 2021年10月30日 POC(7.5μg/mL)+プラスミン・α2PI複合体 l. 2021年10月30日 VW因子活性(160%)	出血部位(1)(b.筋肉内、f.その他:肺動脈) 出血部位(2)(a.下肢、e.その他:臀部、脚)	薬剤(a.血液製剤(名前 フィブログラミン)、b.免疫抑制剤(名前 プレドニゾン)、c.抗凝薬(名前 アプロマスタ)) 薬剤の使用期間(e.その他:2ヶ月) 処置(a.血漿交換) 処置の期間(d.その他:4日間) 効果・予後(a.止血が得られた、c.治療中)	
22	ある	男 63歳 基礎疾患(有 慢性青膿性白血球、胸腺腫大動脈瘤)		測定した	a. F8因子 測定年月日(2021年3月8日) 活性値(<3%)	c. 2021年3月8日 F10活性(85%) e. 2021年3月8日 F5活性(<3%) F5-インヒビター(有:力価 1U/mL) f. 2021年3月5日 Fibrinogen量(>2000mg/dL) h. 2021年3月5日 FDP(13μg/mL)	出血部位(1)(c.胸動脈、d.腹股) 出血部位(2)(a.下肢、c.上肢) 出血の誘因(無)	薬剤(a.血液製剤(名前 新鮮凍結赤血球、赤血球濃厚液)、b.免疫抑制剤(名前 プレドニゾン)) 薬剤の使用期間(c.6ヶ月) 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)	
23	ある	女 78歳 基礎疾患(無)		測定した	a. F13因子 測定年月日(2021年8月16日) 活性値(3%) 抗凝薬量(59%)	a. 2021年6月16日 F13活性(3%) F13抗凝薬量(59%) c. 2021年8月13日 F10活性(97%) d. 2021年8月13日 F8活性(201%) e. 2021年8月13日 F5活性(121%) f. 2021年8月12日 Fibrinogen量(318mg/dL) g. 2021年8月13日 α2PI活性(116%) i. 2021年8月12日 D-dimer(16.7μg/mL) j. 2021年8月12日 POC(0.6μg/mL)+プラスミン・α2PI複合体 l. 2021年8月12日 VW因子活性(241%) m. 2021年8月12日 ルーパスアンチコアグラント(方法名:希釈ラッセル蛇毒試験法)(無:有:0.9単位)	出血部位(1)(a.皮下、b.筋肉内、c.頭蓋内) 出血部位(2)(a.下肢、c.上肢、e.その他) 出血の誘因(無) その他: (手術出血に対するコンパートメント血検群に対して、血腫除去術後創部出血の遅延あり)	薬剤(a.血液製剤(名前 フィブログラミン)、b.免疫抑制剤(名前 プレドニゾン)) 薬剤の使用期間(e.その他:PSL 19日間、フィブログラミン5日間) 効果・予後(a.その他:一旦止血効果あつたものの、他部位から出血し死亡)	当初、左手臂の出血に対しては、フィブログラミンが実行し止血されたが、13因子インヒビターが判明後のPSL投与開始後10日に、他部位から出血。19日目に創部出血をきたし永眠されました。
24	ある	男 71歳 基礎疾患(有 2型糖尿病)	測定年月日2021年6月14日 出血時間(2分00秒) 測定方法(Duke法)	測定した	a. X因子 測定年月日(2021年6月14日) 活性値(3%)	a. 2021年6月14日 F13活性(3%) F13抗凝薬量(45%) d. 2021年9月6日 F8活性(98%) e. 2021年9月6日 F5活性(4%) f. 2021年9月6日 Fibrinogen量(82mg/dL)測定方法(トロンビン時間法) g. 2021年9月6日 α2PI活性(84%) h. 2021年10月26日 FDP(14μg/mL) i. 2021年9月6日 D-dimer(10.9μg/mL) j. 2021年9月6日 POC(0.6μg/mL)+プラスミン・α2PI複合体 k. 2021年9月6日 抗PAI-1抗原量(101ng/mL) l. 2021年9月6日 VW因子活性(46%) m. 2021年9月6日 ルーパスアンチコアグラント(方法名:αRVVT 1.0)(無)	出血部位(1)(b.筋肉内) 出血部位(2)(a.下肢) 出血の誘因(無) その他(なし)	薬剤(a.血液製剤(名前 フィブログラミン)、b.免疫抑制剤(名前 プレドニゾン、エンドキサン)) 薬剤の使用期間(e.その他:2ヶ月) 効果・予後(a.止血が得られた、c.その他:aseptic肺炎、CMV肺炎で死亡)	免疫抑制療法に難反応性。2ヶ月の経過の後、感染症で死亡した。



資料E；リーフレット配布・HP掲載した関連学会

ポスター・リーフレットを掲示した学会				
2021年度				
会期	学会名	会場	ポスター発送部数	
1	2021年5月20日(木)～23日(日)	第94回日本整形外科学会学術総会	東京国際フォーラム	ポスター2枚、チラシ200枚
2	2021年6月10日(木)～13日(日)	第120回日本皮膚科学会総会	パシフィコ横浜	ポスター2枚、チラシ200枚
3	2021年10月8日(金)～10日(日)	第53回日本医療検査科学会	パシフィコ横浜	ポスター2枚、チラシ200枚
4	2021年10月23日(土)～24日(日)	第53回日本動脈硬化学会総会・学術集会	国立京都国際会館	ポスター2枚、チラシ200枚
5	2021年11月21日(日)～23日(火)	第49回日本救急医学会総会・学術集会	ベルサール東京日本橋・ベルサール八重洲・コングレスクエア日本橋	ポスター2枚、チラシ200枚
リーフレットを学会のホームページに掲載した学会				
会期	学会名	会場		
1	2021年5月28日(金)～30日(日)	第43回日本血栓止血学会学術集会	宮崎	リンクの掲載済み
2	2021年9月23日(木)～25日(土)	第83回日本血液学会学術集会	仙台国際センター	リンクの掲載済み



資料 F ; 第 1 回班会議議事次第

**令和3年度 第1回班会議議事次第**

2021 年 6 月 6 日(日) 13:00~17:00(4時間)

**(Zoom によるオンライン会議)**

- 1) 代表者挨拶(資料;本日のプログラム)
- 2) 新任者挨拶、自己紹介など
- 3) 研究報告書の提出(資料;総括研究報告書、総合研究報告書、A6, A8, A10文書)
- 4) 難病新規追加、改訂の進捗状況(資料;提出メール、原発性APS)
- 5) 全体の研究方針(資料;交付申請書)  
レジストリとレポジトリ
- 6) 研究分担者研究方針(資料;各研究分担者スライド)
- (休憩)
- 7) 今年度の研究体制・計画(資料;登録の手順現行、概念図)  
レジストリ;難プラ登録促進、倫理指針適合は維持して登録管理化  
レポジトリ;超低温冷凍庫+保冷库(鹿大、群大、県立中部病院)
- 8) 今年度の研究計画(資料;均てん化経費リスト、EP保守費見積書、手順)
- 9) 来年度への準備  
代表交代、事務局移転
- 10) その他(資料;AHA初版画面)  
Mindsガイドラインライブラリ

資料 G；第 2 回班会議議事次第

**令和3年度 第2回班会議議事次第**

2022 年 2 月 6 日(日) 13:00~17:00(4時間)

**(Zoom によるオンライン会議)**

- 1) 代表者挨拶  
メンバー挨拶
  - 2) 研究班全体の研究報告  
難病診断基準改訂の進捗状況  
令和3年度成果申告書
  - 3) 研究分担者研究成果報告  
(一人10分程度)  
  
(休憩)
  - 4) 来年度からの研究計画  
継続申請書  
レジストリ;難プラ登録促進  
レポジトリ;超低温冷凍庫整備  
来年度からの研究体制(集中方式と分散方式の混合方式)
  - 5) 今年度の研究報告書提出  
昨年度の報告書様式で仮作成(締め切り2月末)  
今年度の報告書様式が届き次第追加修正(締め切り3月15日)
  - 6) その他
- 
- 1) 代表者挨拶(資料;本日のプログラム)
  - 2) 新任者挨拶、自己紹介など

特集

指定難病に見る出血・凝固の異常—病態研究と診療

# 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症 (指定難病 288)

一瀬白帝

Ichinose Akitada  
山形大学 (医学部)

厚生労働省「後天性出血症診療の「均てん化」(略称)」研究班代表

## Summary

筆者らは、自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の実態を調査して診療ガイドライン等を整備するための研究を実施している。自己免疫性第 XIII/13, von Willebrand, 第 VIII/8, 第 V/5, 第 X/10 因子欠乏症等が対象で、前の 4 疾患は厚生労働省指定難病として採用済み、最後の自己免疫性第 X/10 因子欠乏症も 2020 年末にノミネートした。自身の凝固因子に対する免疫寛容機構の破綻により自己抗体が出現するが、原因は不明である。各因子欠乏症は出血症状に若干の差があるが、どの部位にも出血しうるので、早期診断して的確な止血・抗体根絶療法を開始する必要がある。

## Key Words

・指定難病 ・出血傾向 ・自己抗体 ・凝固因子インヒビター ・凝固因子欠乏

## はじめに

筆者らは、自己免疫性後天性凝固因子欠乏症 (autoimmune acquired coagulation factor deficiency: AiCPD) の症例を確定診断して実態を解明し、その診断基準、重症度分類、診療ガイドライン等を作成、確立、改訂するために、厚生労働省 (厚労省) 難治性疾患政策研究事業 (以下、厚労科研)「自己免疫性出血症診療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成 (以下、「均てん化」研究)」の班研究を実施している。本症は、各凝固・抗凝因子の後天性欠乏状態であり、活性や抗原量の低下という客観的な指標に基づく疾患概念が確立されている。研究班が対象とする自己免疫性第 XIII/13 因子欠乏症 (AiF13D)、自己免疫性 von Willebrand 因子 (VWF) 欠乏症 (AiVWFD)、自己免疫性第 VIII/8

因子欠乏症 (AiF8D)、自己免疫性第 V/5 因子欠乏症 (AiF5D)、自己免疫性第 X/10 因子欠乏症 (AiF10D) 等は、希少、原因不明、治療法未確立、困難長期療法の難病 4 要素を満たしており、前世紀から世界一の超高齢社会となっているわが国では症例数が増加している<sup>1)</sup>。

前述した AiF13D, AiF8D, AiVWFD, AiF5D の 4 疾患は、それぞれ厚労省指定難病 288-1, 288-2, 288-3, 288-4 として採用済みで、残る AiF10D も 2020 年末にノミネートしたところである (表 1)。

厚労科研の「政策研究事業」の副産物として、その求められる成果の中に「病態研究」というキーワードが含まれていないことであり、本特集のタイトルにそぐわないところがある。また、本誌の主な読者は凝固学の専門家であるので、本稿では主治医からの症例相談、厚労科研での調査活動のスクリーニング検査、確定診断のための実験

1) 自己免疫性後天性凝固第 XIII/13 因子 (FXIII/13) 欠乏症 (旧称 : 自己免疫性出血病 XIII : AHXIII/13) の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状等

- (1) 過去 1 年以内に発症した出血症状がある。
- (2) 先天性／遺伝性凝固 FXIII/13 欠乏症の家族歴がない。
- (3) 出血性疾患の既往歴がない。特に過去の止血負荷 (hemostatic challenge ; 外傷、手術、抜歯、分娩など) に伴った出血もない。
- (4) 抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与がない。

B. 検査所見

1. 特異的検査で FXIII/13 に関する以下の 3 つの項目の内 1 つ以上の異常がある (通常は活性、抗原量が 50%以下)。

- (1) FXIII/13 活性、FXIII/13 抗原量 : 通常、両者とも低下。

ただし、一部の症例、例えば、抗 FXIII/13-B サブユニット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もある。FXIII/13 単独の高度の低下は本疾患を疑う。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播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation; DIC)、重度の肝疾患などによる二次性 FXIII/13 欠乏症であることが多い。

- (2) FXIII/13 比活性 (活性／抗原量) : 抗 FXIII/13-A サブユニット自己抗体が原因のほとんどの症例では低下しているが、抗 FXIII/13-B サブユニット自己抗体が原因の症例では正常である。

- (3) FXIII/13-A サブユニット、FXIII/13-B サブユニット、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。

2. 確定診断用検査

- (1) FXIII/13 インヒビター (阻害性抗体) が存在する\* (以下のどれか一つ以上)。

- 標準的なアンモニア放出法やアミン取り込み法などによる正常血漿との 1 : 1 混合試験、交差混合試験 (37°C で 2 時間加温後) などの機能的検査で陽性。
- 力価測定 : 一定量の健常対照血漿に様々な段階希釈した症例の血漿を混合して、2 時間 37°C で加温してから残存 FXIII/13 活性を測定する (ベセスダ法)。

- 後述する治療的 FXIII/13 製剤投与試験で、投与直後の FXIII/13 活性の回収率、比活性(活性/抗原量)の大幅な低下などにより FXIII/13 活性阻害が認められれば、FXIII/13 インヒビターの生体内での証明として良い。

(2) 抗 FXIII/13 自己抗体が存在する\* (以下のどれか一つ以上)。

- イムノブロット法、ELISA、イムノクロマト法などの免疫学的検査で陽性。
- 阻害性抗体(FXIII/13 インヒビター)の場合は、抗ヒトIg抗体や抗血清による中和前後、あるいはプロテイン A-、プロテイン G-セファロースなどでの吸着処理前後で FXIII/13 インヒビター力価の大幅な減少が認められれば、抗 FXIII/13 自己抗体の間接的証明として良い。

\* : 非抗体、非タンパク質が原因であるとした欧米の報告が複数あるので、誤診とそれに基づく免疫抑制薬投与による有害事象に注意する。

### C. 鑑別診断

遺伝性(先天性) FXIII/13 欠乏症(における同種抗体)、二次性 FXIII/13 欠乏症 [播種性血管内凝固症候群(DIC)、手術、外傷、白血病などの血液悪性腫瘍、重症肝疾患、肝硬変、ヘノッホ・シェンライン紫斑病、慢性炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病など)、自己免疫性後天性 FVIII/8 欠乏症(後天性血友病 A)や後天性 von Willebrand(VW)症候群(AVWS)(特に自己免疫性後天性 von Willebrand factor (VWF) 欠乏症)、自己免疫性後天性第 V/5 因子(FV/5) 欠乏症などの他の全ての自己免疫性後天性出血病などを除外する。

#### <診断のカテゴリー>

Definite : A の全て + B 1 及び B 2 - (2) を満たし、C を除外したもの

Probable : A の全て + B 1 及び B 2 - (1) を満たし、C を除外したもの

Possible : A の全て + B 1 を満たすもの

#### <参考所見>

##### 1. 一般的凝固検査

(1) 出血時間: 通常は正常

(2) PT と APTT: 通常は正常

(3) 血小板数: 通常は正常

##### 2. その他の検査

(1) 血小板内 FXIII/13-A 抗原量(あるいは FXIII/13 活性): 洗浄血小板を調製して測定すると正常量が検出されるので、先天性/遺伝性 FXIII/13 欠乏症の可能性を

除外するのに有用である。

- (2) FXIII/13 製剤投与試験：抗 FXIII/13 抗体の性状を、治療試験で明らかにできることがある。クリアランス亢進型抗体では、FXIII/13 を含有する血液製剤の FXIII/13 抗原量の回収率や半減期を計算することによって、除去の亢進が明確になる。ただし、除去亢進は本疾患に特異的な所見ではない。FXIII/13 インヒビター（阻害性抗体）では、FXIII/13 活性の回収率や半減期を計算することによって、FXIII/13 活性阻害が確認される。FXIII/13 活性と抗原量を同時に測定すると比活性（活性／抗原量）も計算できる。これらの検査は、次回からの FXIII/13 製剤の投与量や間隔、期間等の止血治療計画を立てる上でも有用である。

## Pathological coagulation parameters in as many as 54 patients with autoimmune acquired factor XIII deficiency due to anti-factor XIII autoantibodies

Akitada Ichinose<sup>1,2</sup>  | Tsukasa Osaki<sup>1,2,3</sup> | Masayoshi Souri<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan

<sup>2</sup>The Japanese Collaborative Research Group (JCRG) on Autoimmune Acquired Coagulation Factor Deficiencies supported by the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW), Yamagata, Japan

<sup>3</sup>Department of Public Health and Hygiene, Yamagata University Graduate School of Medical Science, Yamagata, Japan

### Correspondence

Akitada Ichinose, Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, 990-9585 Japan. Email: aichinose@med.id.yamagata-u.ac.jp

### Funding information

This study was supported in part by research aids from the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare (MHLW) and the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT)

### Abstract

**Introduction:** Autoimmune factor XIII (FXIII) deficiency (AIF13D) due to anti-FXIII autoantibodies is an extremely rare, life-threatening bleeding disorder that mostly occurs in the elderly. The number of patients diagnosed with AIF13D has been increasing in Japan, probably because of the nationwide survey on AIF13D supported by the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare.

**Aim:** To explore the pathologic characteristics of coagulation parameters in AIF13D.

**Methods:** AIF13D-suspected cases were consulted, and underwent unified/integrated coagulation screening and were definitively diagnosed as AIF13D separately.

**Results:** AIF13D patients had lower FXIII antigen levels than non-AIF13D patients, but their values overlapped. Among a series of 22-item screening tests and their resulting parameters, the 'FXIII inhibitory potential' yielded by a 1:1 mixing test of the patient's and healthy control's plasma and its 'residual FXIII activity' in 54 AIF13D cases were most distinguishable from 139 non-AIF13D cases, followed by FXIII activity per se and FXIII-specific activity. While the cross-linked  $\alpha_2$ -plasmin inhibitor level reduced, the levels of D-dimer, fibrin/fibrinogen degradation products and plasmin-plasmin inhibitor complex increased, probably because the patients' haematoma nonspecifically induced secondary fibrinolysis in both AIF13D and non-AIF13D patients.

**Conclusion:** AIF13D appears to induce a hypocoagulopathy combined with a hyperfibrinolytic state secondary to severe FXIII deficiency caused by anti-FXIII autoantibodies, and the consequent bleeding further modifies its pathological conditions. In addition, the 1:1 mixing test of FXIII activity was confirmed to be a reliable screening method for AIF13D, especially when its derivative parameter, such as the 'FXIII inhibitory potential' or 'FXIII inhibitory potential ratio', is employed.

### KEYWORDS

autoantibody, coagulation factor deficiency, coagulation factor inhibitor, factor XIII, haemorrhagic diathesis

In this article, a case of AIF13D is defined as a patient who has both anti-FXIII autoantibodies and haemorrhagic symptoms.



Received: 10 November 2021 | Revised: 25 November 2021 | Accepted: 29 November 2021  
 DOI: 10.1002/ajh.25426

DIAGNOSTIC IMAGING IN HEMATOLOGY



## First and fatal case of autoimmune acquired factor XIII/13 deficiency after COVID-19/SARS-CoV-2 vaccination

Saori Shimoyama<sup>1</sup> | Yuji Kanisawa<sup>1</sup> | Kento Ono<sup>1</sup> | Masayoshi Souri<sup>2,3</sup> | Akitada Ichinose<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Hematology, Oji General Hospital, Tomakomai, Japan

<sup>2</sup>Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan

<sup>3</sup>The Japanese Collaborative Research Group (JCRG) on Autoimmune Acquired Coagulation Factor Deficiencies, Yamagata, Japan

### Correspondence

Akitada Ichinose, Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, 990-9585, Japan.  
 Email: aichinose@med.id.yamagata-u.ac.jp

### Funding information

Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare, Grant/Award Number: 21PC1008

A 78-year-old woman with no personal or family history of abnormal bleeding noticed a bruise on her thigh 2 weeks after her second COVID-19 (SARS-CoV-2) mRNA vaccination (Pfizer-BioNTech; day 1; not shown). Otherwise, she had no serious adverse events following vaccination. Her skin bruise persisted. On day 38, a new skin bruise appeared on her left hand. On day 50, she visited a hospital because of pain and swelling in the left hand (Figure 1A). She had no evidence of any malignancies or autoimmune disorders and no medication intake. Her SARS-CoV-2 antigen was negative. The hematoma was removed to treat her compartment syndrome of the left hand. However, she had persistent postoperative bleeding and red blood cell units were transfused (2 units/day for 3 days). On day 55, she was transferred to our hematology department.

Her physical examination revealed ecchymosis on her hind upper arms and left knee (not shown). Computed tomography (CT) scans showed intra-articular bleeding in her left shoulder (Figure 1B) and asymptomatic central nervous system (CNS) bleeding (Figure 1C). Accordingly, the patient received 2 units of fresh frozen plasma for 4 days with no apparent effect.

Blood tests revealed normocytic anemia (red cell count  $2.40 \times 10^{12}/\mu\text{L}$ , reference range  $3.86\text{--}4.92 \times 10^{12}/\mu\text{L}$ ; hemoglobin 7.8 g/dL, 11.6–14.8 g/dL; hematocrit 22.8%, 35.1%–44.4%) with normal platelet count ( $159 \times 10^3/\mu\text{L}$ ,  $158\text{--}348 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), prothrombin time (10.9 s, 9.5–13.5 s), and activated partial thromboplastin time (25.9 s, 25.0–38.0 s). Fibrinogen level was 288 mg/dL (155–415 mg/dL). Factor VIII/8 (F8) activity was >201% (62%–140%), von Willebrand factor (VWF) activity 243% (50%–150%), and its antigen level was >201% (50%–150%). F8 inhibitor was negative. Hepatitis B surface antigen, Hepatitis C antibody, and HIV-1 and -2

antibodies were negative or nonreactive. No monoclonal protein was detected by initial screening.

While factor XIII/13 (F13) antigen level was slightly reduced (59%, reference range >70%), its activity was below the detection limit (<3%, 70%–140%; measured by an ammonia release assay using a Berichrom FXIII kit [Sysmex Corporation, Kobe, Japan] at a commercial laboratory service [SRL Ltd., Hachioji, Japan]). Administration of F13 concentrates (1200 units/day for 5 days) significantly improved her symptoms, and she was discharged home on day 74. In an experimental work-up conducted by the Japanese collaborative research group for autoimmune coagulation factor deficiencies (AICFD), a 5-step dilution mixing test with a healthy control plasma showed an F13 inhibitor pattern (Figure 1E) and anti-F13-A subunit autoantibodies were detected by immunochromatography and enzyme-linked immunosorbent assay (Figure 1G,H, respectively). Therefore, we made a definite diagnosis of autoimmune F13 deficiency (AIF13D), according to the ISTH/SSC criterion 2015.<sup>1</sup> Immediately, prednisolone (0.5 mg/kg daily) was administered orally on day 91, but she noticed a new bruise on her right hand on day 100. Since F13 activity was still low (14%), she was re-hospitalized on day 100. Screening CT did not detect any internal bleeding. Prednisolone was increased to 1 mg/kg, and intravenous (IV) immunoglobulin (IVIg, 400 mg/kg for 5 days) was administered. However, she was found lying on the floor in the early morning on day 109. She had a mild disturbance of consciousness but did not complain of headache. She had no elevated blood pressure, vomiting, paralysis, or other focal neurological deficits. She was given 1200 units of F13 concentrates and her F13 activity increased to 33%; however, she died of CNS bleeding [i.e., cerebral hemorrhage





## Management of disseminated intravascular coagulation associated with aortic aneurysm and vascular malformations

Shinya Yamada<sup>1</sup> · Hidesaku Asakura<sup>1</sup>Received: 29 September 2020 / Revised: 4 October 2020 / Accepted: 22 October 2020 / Published online: 11 November 2020  
© Japanese Society of Hematology 2020

### Abstract

Aortic aneurysms and vascular malformations are sometimes associated with disseminated intravascular coagulation (DIC). A typical blood coagulation test shows decrease in platelet count and fibrinogen, and increases in fibrin/fibrinogen degradation products (FDP) and D-dimer. The coagulation activation marker thrombin–antithrombin complex (TAT) and the fibrinolysis activation marker plasmin- $\alpha_2$  plasmin inhibitor (PIC) are significantly increased.  $\alpha_2$  plasmin inhibitor ( $\alpha_2$ PI) is significantly reduced. Since no prolongation of prothrombin time (PT) is noticeable and activated partial thromboplastin time (APTT) is shortened in some cases, DIC cannot be diagnosed or ruled out by PT and APTT alone. The cornerstone of treatment for DIC is to treat the underlying disease. However, surgery is not possible in some cases. Follow-up may be appropriate in patients with abnormal results from coagulation tests and no bleeding. However, pharmacotherapy is often required in cases with bleeding. Unfractionated heparin, low molecular weight heparin, protease inhibitors, recombinant thrombomodulin, direct oral anticoagulants, and factor XIII preparations are effective. If PIC is significantly increased and  $\alpha_2$ PI is significantly decreased, or if the bleeding is severe, tranexamic acid is used as an antifibrinolytic therapy with anticoagulant therapy. In such cases, attention should be paid not only to TAT but also changes in PIC.

**Keywords** Aortic aneurysm · Vascular malformations · Disseminated intravascular coagulation · Fibrinolytic activation · Direct oral anticoagulant (DOAC)

### Introduction

The normal arterial wall comprises a three-layered structure from the intravascular lumen to the intima, media, and adventitia. The aorta is an elastic-type artery in which the intima comprises vascular endothelial cells, a subendothelial layer, and an internal elastic lamina composed of elastic fibers. The media is the thickest layer of the aortic wall, comprising 40–70 layers of fenestrated elastic membrane, vascular smooth muscle, and external elastic lamina. The adventitia is composed of fibroblasts, collagen fibers, and vasa vasorum, and is continuous with the surrounding connective tissue.

An aneurysm in which an artery expands while maintaining the three-layered structure of intima, media, and adventitia is called a true aneurysm. When formed by only some of the three layers (e.g., only the adventitia or only the adventitia and media), the pathology is known as a pseudoaneurysm. Aneurysms are also classified as spindle-shaped or saccular according to the overall morphology (Fig. 1).

Thoracic aortic aneurysms are classified as ascending, arch, or descending, depending on the location of the aneurysm. Abdominal aortic aneurysms are classified as upper or lower aneurysms, according to their position compared to the bifurcation of the renal artery.

Causes of aortic aneurysm include arteriosclerosis, trauma, inflammation, infection, and congenital factors. Arteriosclerosis reportedly accounts for >90% of aortic aneurysms [1].

✉ Shinya Yamada  
shacx3shinya@gmail.com

<sup>1</sup> Department of Hematology, Kanazawa University Hospital,  
13-1 Takaranashi, Kanazawa, Ishikawa 920-8641, Japan



Points

- 希少疾患であるが、2021 年末で症例数が累計 84 名と我が国の自己免疫性凝固因子欠乏症の中では 3 番目に多い。
- 第 XIII/13 因子は、遺伝反応で生成したフィブリンを架橋結合する酵素なので、一般凝固時間検査に異常はない。
- 第 XIII/13 因子の特異的な活性測定には、アンモニア放出法やアミン取り込み法が用いられる。
- 第 XIII/13 因子インヒビターや抗第 XIII/13 因子自己抗体の検出が確定診断の要件である。
- 致死性出血性疾患なので早期診断・治療が必須で、寛解後も再発するので長期経過観察が必要である。

Key Words

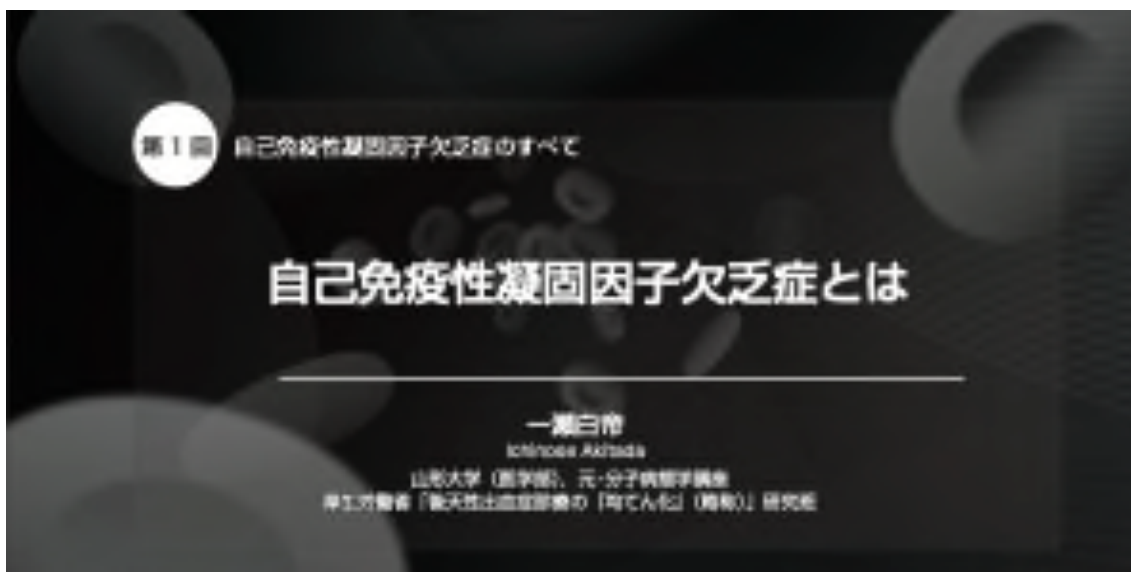
- 多因子状態 ●中和型抗第 XIII/13 因子自己抗体 ●非中和型抗第 XIII/13 因子自己抗体
- 抗体根絶療法 ●厚生労働省指定難病 ●公的医療費助成制度

はじめに

凝固第 XIII/13 因子 (FXIII/13) は、血液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、フィブリン分子同士を架橋結合して、物理的に安定化する。また、フィブリン分解酵素であるプラスミンの阻害因子  $\alpha_2$ -プラスミンインヒビター ( $\alpha_2$ -PI) をフィブリンに架橋結合させて、フィブリン分解 (線溶) に対する抵抗性を増強する。FXIII/13 はタンパク質架橋結合酵素 (トランスグルタミナーゼ) 酵素活性部位を持つ A サブユニット (FXIII/13-A) 二量体とそれを安定化する B サブユニット (FXIII/13-B) 二量体が結合した異種四量

体 (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>) としてそれぞれ単球・マクロファージ、巨細胞で産生・放出されて<sup>1)</sup>、血中を循環している。

先天 (遺伝) 性、後天性の如何に拘らず FXIII/13 が欠損すると、フィブリン同士の架橋結合と共にフィブリン・ $\alpha_2$ -PI 間の架橋結合が著しく遅延あるいは著減するので、物理的安定化と線溶抵抗性の両方が減弱する結果、止血栓が容易に失われて異常出血に至る。フィブリン生成自体には影響が少ないので、一旦は止血するが、半日〜2日後に再出血することが特徴である。これを「後出血」と呼ぶ。特に、頭蓋内出血は最多の死因である。酵素活性部位を持つ FXIII/13-A の欠損症の出血傾向は高度でしばしば致命的であるが、そのキャリア



Points	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 高齢者に多い病態であるが、超高齢社会を迎えた社会では診断が増加している。</li> <li>■ 本症に合併する疾患によっては病態に性差があるものの、誰でも発症し得る。</li> <li>■ 診断状態だけでは鑑別診断ができないので、迅速かつ確実な検査が必要である。</li> <li>■ 致死性出血性疾患であるので、早期診断と的確な治療が必要である。</li> <li>■ 長年予後が不明なので、薬病プラットフォームレジストリへの登録が期待される。</li> </ul>
Key Words	<p>◎先天性疾患 ◎中絶性凝固因子自己抗体 ◎産中絶性凝固因子自己抗体 ◎出血性疾患 ◎薬病プラットフォームレジストリ</p>

### はじめに

血凝固反応は、白血に即して10種類あまりの凝固因子が逐次的に活性化され、最終的にフィブリン線維からなる血塊を凝固物に形成することによって止血をもたらす生体防御機構の一部である(図1)。従って、いずれかの凝固因子が欠乏すると止血が障害されるため、出血傾向を呈する。各凝固因子の欠乏は、先天性あるいは後天的な各凝固因子の産生低下、再次的な消費-喪失亢進によって生じる。また、非常に稀ではあるが、各凝固因子に対する自己抗体が産生されることによっても後天性凝固因子欠乏状態が生じる。これを自己免疫性凝固因子欠乏症(autoimmune coagulation factor deficiency: ACDF)と呼び、どの凝固因子に対しても起こり得る<sup>1)</sup>。

筆者らは、2009年に厚生労働省科学研究費(医学科)を獲得して抗凝剤抗 XIII/13 因子 (F13) 自己抗体

に基づく後天性出血症 XIII/13 (acquired haemorrhaphia XIII/13: AHD)。現在は自己免疫性 F13 欠乏症(autoimmune F13 deficiency: AFD)と統一)の全国的実態調査を開始し、その後自己免疫性 von Willebrand factor (vWF) 欠乏症(autoimmune vWF deficiency: A/vWFD)、自己免疫性凝固因子 VIII-8 因子 (F8) 欠乏症(autoimmune F8 deficiency: AFD)、自己免疫性凝固因子 V 因子 (F5) 欠乏症(autoimmune F5 deficiency: AFD)、自己免疫性凝固因子 X/10 因子 (F10) 欠乏症(autoimmune F10 deficiency: AFD)を調査対象に追加し、それらの診断基準や診療ガイドを作成・発表して、厚生労働省難病対策番号 288 に追加しながら、現在に至っている。

本連載シリーズでは、上述した凝固因子をそれぞれの専門家に解説してもらって、これらの患者疾患の理解と周知を促進する一助としたい。その経緯として、以下に後



## Article

# The Reevaluation of Thrombin Time Using a Clot Waveform Analysis

Hideo Wada <sup>1,\*</sup>, Yukiko Ishikawa <sup>2</sup>, Mitsuho Ezaki <sup>3</sup>, Takashi Nishimura <sup>4</sup>, Yoshiki Yamashita <sup>5</sup>, Katsuya Shiraki <sup>6</sup>, Motomu Shimazaki <sup>7</sup> and Hideto Shimizu <sup>8</sup>

- <sup>1</sup> Department of General and Laboratory Medicine, Mie Prefectural General Medical Center, Yokkaichi 515-8585, Japan; [hideo-wada@mie-pgc.jp](mailto:hideo-wada@mie-pgc.jp)
- <sup>2</sup> Department of Central Laboratory, Mie Prefectural General Medical Center, Yokkaichi 515-8585, Japan; [ishikawayukiko@mie-pgc.jp](mailto:ishikawayukiko@mie-pgc.jp) (Y.I.); [aly403@mie-pgc.jp](mailto:aly403@mie-pgc.jp) (M.E.)
- <sup>3</sup> Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Mie University Hospital, Tsu 514-8507, Japan; [mshimada@doc.mie-u.ac.jp](mailto:mshimada@doc.mie-u.ac.jp)
- <sup>4</sup> Department of Hematology and Oncology, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu 514-8507, Japan; [tshimizu@doc.mie-u.ac.jp](mailto:tshimizu@doc.mie-u.ac.jp)
- <sup>5</sup> Department of Molecular Pathobiology and Cell Adhesion Biology, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu 514-8507, Japan; [yoshikiyamashita@doc.mie-u.ac.jp](mailto:yoshikiyamashita@doc.mie-u.ac.jp)
- <sup>6</sup> Mie Prefectural General Medical Center, Yokkaichi 515-8585, Japan; [kshiraki@mie-pgc.jp](mailto:kshiraki@mie-pgc.jp)
- <sup>8</sup> Correspondence: [wada@doc.mie-pgc.jp](mailto:wada@doc.mie-pgc.jp); Tel.: +81-59-561-2521

Citation: Wada, H.; Ishikawa, Y.; Ezaki, M.; Nishimura, T.; Yamashita, Y.; Shiraki, K.; Shimazaki, M.; Shimizu, H. The Reevaluation of Thrombin Time Using a Clot Waveform Analysis. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 4648. <https://doi.org/10.3390/jcm10124648>

Academic Editor: Giuseppe Galisano

Received: 29 August 2021  
Accepted: 24 October 2021  
Published: 11 October 2022

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** Object: Although thrombin burst has attracted attention as a physiological coagulation mechanism, clinical evidence from a routine assay for it is scarce. This mechanism was therefore evaluated by a clot waveform analysis (CWA) to assess the fibrinolytic time (TT). Material and Methods: The TT with a low concentration of fibrinolytic was evaluated using a CWA. We evaluated the CWA-TT of plasma deficient in various clotting factors, calibration plasma, platelet-poor plasma (PPP), and platelet-rich plasma (PRP) obtained from healthy volunteers, patients with thrombocytopenia, and patients with malignant disease. Results: Although the TT-CWA of calibration plasma was able to be evaluated with 0.01 U/mL of thrombin, that of FVII-deficient plasma could not be evaluated. The peak time of CWA-TT was significantly longer, and the peak height significantly lower, in various deficient plasma, especially in FVII-deficient plasma compared to calibration plasma. The second peak of the first derivative (1st DF-2) was detected in PRP from healthy volunteers, and was shorter and higher in PRP than in PPP. The 1st DF-2 was not detected in PPP from patients with thrombocytopenia, and the 1st DF-2 in PRP was significantly lower in patients with thrombocytopenia and significantly higher in patients with malignant disease than in healthy volunteers. Conclusion: The CWA-TT became abnormal in plasma deficient in various clotting factors, and was significantly affected by platelets, suggesting that the CWA-TT may be a useful test for hemostatic abnormalities.

**Keywords:** CWA; fibrinolytic time; platelet; thrombin burst

## 1. Introduction

It is well known that thrombin directly activates fibrinogen to generate fibrin formation [1]. Furthermore, thrombin activates many coagulation factors in the upper stream, such as clotting factor XI (FXI), FVIII, Factor X, and Factor V, resulting in thrombin generation to enhance coagulation reaction, a process known as thrombin burst [2,3]. The thrombin time (TT) is generally used to detect abnormalities of fibrinogen, such as dysfibrinogenemia [4,5], disseminated intravascular coagulation (DIC) [6], and liver dysfunction [7]. Therefore, the TT is used to measure fibrinogen concentrations [8]. In addition, it is also used to monitor anti-thrombin reagents [9]. Thrombin burst has generally been evaluated by thromboelastography (TEG) [10] and the thrombin generation test (TGT) [11,12].

## RESEARCH ARTICLE

# Important roles of the human leukocyte antigen class I and II molecules and their associated genes in the autoimmune coagulation factor XIII deficiency via whole-exome sequencing analysis

Tsukasa Osaki<sup>1,2,3\*</sup>, Masayoshi Souri<sup>1,2,3</sup>, Akitada Ichinose<sup>1,2</sup>

**1** Japanese Collaborative Research Group on Autoimmune Coagulation Factor Deficiencies (JCRG supported by the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare), Yamagata, Japan, **2** Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan, **3** Department of Public Health and Hygiene, Yamagata University Faculty of Medicine, Yamagata, Japan

\* [tosaki@med.id.yamagata-u.ac.jp](mailto:tosaki@med.id.yamagata-u.ac.jp)



## OPEN ACCESS

**Citation:** Osaki T, Souri M, Ichinose A (2021) Important roles of the human leukocyte antigen class I and II molecules and their associated genes in the autoimmune coagulation factor XIII deficiency via whole-exome sequencing analysis. PLoS ONE 16(9): e0257322. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257322>

**Editor:** Arijit Biswas, Institute of Experimental Hematology and Transfusion Medicine, University Clinic of Bonn, GERMANY

**Received:** February 4, 2021

**Accepted:** August 30, 2021

**Published:** September 10, 2021

**Peer Review History:** PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257322>

**Copyright:** © 2021 Osaki et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

## Abstract

Autoimmune coagulation factor XIII deficiency is a bleeding disorder caused by the formation of autoantibodies against the coagulation factor XIII (FXIII); however, the molecular mechanism underlying this process is unknown. Therefore, in the present study, we aimed to elucidate this mechanism by performing whole-exome sequencing analysis of 20 cases of autoimmune FXIII deficiency. We identified approximately 21,788–23,916 variants in each case. In addition to their ability to activate T cells, present antigens, and immune tolerance, the candidate alleles were further narrowed down according to their allelic frequencies and the magnitude of damage caused by the substitution of amino acids. After selecting 44 candidate alleles, we investigated whether they were associated with the FXIII inhibitory titers and/or the anti-FXIII autoantibodies. We found that two polymorphisms whose variant allele frequencies were significantly lower in the patients tended to decrease FXIII inhibitory titers as the number of variant alleles increased. We also found that five polymorphisms whose variant allele frequencies were significantly higher in the patients tended to increase the levels of the anti-FXIII autoantibodies as the number of variant alleles increased. All of these polymorphisms were found in the human leukocyte antigen (HLA) class I and II molecules and their associated genes. In particular, the HLA class II molecule and its associated genes were found to be involved in the presentation of foreign antigens as well as the negative regulation of the proliferation of T-cells and the release of cytokines. Polymorphisms in the HLA class II molecules and the cytotoxic T lymphocyte antigen 4 have been reported to be associated with the development of autoantibodies in acquired hemophilia A. Therefore, we hypothesized that these polymorphisms may be associated with the development of autoantibodies in autoimmune FXIII deficiency.



## Plasma proteomics associated with autoimmune coagulation factor deficiencies reveals the link between inflammation and autoantibody development

Tsukasa Osaki<sup>1,2,3</sup> · Masayoshi Souri<sup>1,2,3</sup> · Akitada Ichinose<sup>1,2</sup>Received: 1 October 2021 / Revised: 27 January 2022 / Accepted: 27 January 2022  
© Japanese Society of Hematology 2022

### Abstract

Autoimmune coagulation factor deficiency (AiCFD) is characterized by sudden excessive bleeding due to autoantibodies against coagulation factors. This occurs primarily in elderly patients with no family history or previous clotting issues. However, the detailed mechanisms underlying autoantibody development are not well understood. Here, we evaluated the plasma proteome in patients with AiCFD and compared it with that of 22 healthy controls and 17 patients with non-autoimmune acquired factor XIII deficiency (acF13D). We identified eighteen proteins whose plasma levels were higher in AiCFD than in either healthy controls or patients with acF13D. Most of these proteins were found to be acute-phase reactants or immunoglobulins. Patients with acF13D had lower levels of nine of these proteins and higher levels of the remaining nine compared to healthy controls. However, in all cases, these protein levels were much higher in patients with AiCFD than in those with acF13D. These results suggest that an inflammatory response independent of the acute inflammation caused by bleeding can occur, which may lead to the development of AiCFD. Therefore, we believe that severe and/or chronic inflammation, probably due to an underlying disease or aging, is the most important factor in autoantibody development.

**Keywords** Acquired coagulation disorders · Autoantibodies · Autoimmune diseases · Plasma proteome · Inflammation

### Abbreviations

AiCFD	Autoimmune coagulation factor deficiency	MHC	Major histocompatibility complex
autoAb	Autoantibody	CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4
FVIII	Factor VIII	FXIII-A	FXIII-A subunit
AiF8D	Autoimmune FVIII deficiency	SLE	Systemic lupus erythematosus
FV	Factor V	acF13D	Acquired FXIII deficiency
AiF5D	Autoimmune FV deficiency	Ig	Immunoglobulin
FXIII	Factor XIII	FIX	Factor IX
AiF13D	Autoimmune FXIII deficiency	HB	Hemophilia B
AiF10D	Autoimmune factor X deficiency	iBAQ	Intensity-based absolute quantification
		alloAb	Alloantibody
		GO	Gene ontology
		ORM1	Alpha-1-acid glycoprotein 1
		ORM2	Alpha-1-acid glycoprotein 2
		A1BG	Alpha-1B-glycoprotein
		CP	Ceruloplasmin
		C1S	Complement C1s subcomponent
		C2	Complement C2
		C4B	Complement C4B
		C9	Complement component C9
		CFB	Complement factor B
		CFI	Complement factor I
		FGA	Fibrinogen alpha chain
		FGB	Fibrinogen beta chain

✉ Tsukasa Osaki  
tosaki@med.id.yamagata-u.ac.jp

<sup>1</sup> Japanese Collaborative Research Group on Autoimmune Coagulation Factor Deficiencies (JCRG Supported by the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare), Yamagata, Japan

<sup>2</sup> Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan

<sup>3</sup> Department of Public Health and Hygiene, Yamagata University Faculty of Medicine, 2-2-2 Iida-Nishi, Yamagata 990-9585, Japan

Published online: 10 February 2022

Springer

資料 R 検索結果 公益財団法人日本医療機能評価機構

# Minds ガイドラインライブラリ

このサイトの使い方 診療ガイドラインの評価・掲載をご希望の方へ

GRADE 日本語 ENGLISH

サイト内検索 検索 検索結果を絞り込む

Mindsについて 診療ガイドラインとは Mindsの診療ガイドライン掲載方針 診療ガイドラインの活用 診療ガイドライン作成方法 患者・市民の方へ

トップページ 高度・テーマの選択 診療ガイドライン一覧 ボイドライン 書誌情報

## 書誌情報

タイトル	自己免疫性出血病FXR/13診療ガイド
タイトル (カナ)	ジユメンシキセイシュツケツビョウFXR13シンショウガイド
発行年月日	2016/04/18
版	第1版


自己免疫性出血病FXR/13診療ガイド

書誌情報

資料 R 検索結果



## Measurement of coagulation factor antibody levels is useful for diagnosis and determining therapeutic efficacy in hemorrhagic patients with autoantibodies to coagulation factor VIII and factor V: results from a single center in Japan

Masahiro Ieko<sup>1,2,3</sup>  · Kazumasa Ohmura<sup>3</sup> · Sumiyoshi Naito<sup>4</sup> · Mika Yoshida<sup>5</sup> · Makoto Saito<sup>6</sup> · Kazuki Kiyohara<sup>1</sup> · Shinri Miyazima<sup>1</sup> · Takahiro Maeta<sup>1</sup> · Akihiro Ohtsu<sup>3</sup> · Kenji Shimosegawa<sup>1</sup> · Nobuhiko Takahashi<sup>3</sup> · Akitada Ichinose<sup>7</sup>

Received: 19 April 2021 / Revised: 26 August 2021 / Accepted: 26 August 2021  
© Japanese Society of Hematology 2021

### Abstract

Coagulation factor inhibitors (CFIs) sometimes cause fatal bleeding conditions. Determination of an inhibitor titer (INH-titer) using the Bethesda method is essential for diagnosing diseases associated with CFIs and examining the effects of immunosuppressive therapy. We reviewed 17 cases with CFIs (acquired hemophilia A,  $n = 11$ ; FV inhibitor,  $n = 6$ ) to examine the usefulness of determining quantities of an autoantibody to a coagulation factor (CF-IgG) by ELISA for diagnosis and therapeutic efficacy, as compared with INH-titer. One patient with an INH-titer and no evidence of CF-IgG was lupus anti-coagulant (LA)-positive, and thus the positive INH-titer may have been a false positive caused by LA. Although INH-titer alone was insufficient to correctly identify patients with CFI, determination of CF-IgG appeared to be useful. In addition, even after INH-titer disappearance, hemorrhagic conditions recurred when CF-IgG was detected. These findings suggest that the presence of a clearance antibody against the coagulation factor might reduce the activity of that coagulation factor even after disappearance of the corresponding neutralizing antibody. Although the diagnosis and therapeutic efficacy can also be determined by INH-titer disappearance and improvement of corresponding coagulation factor activity, determination of CF-IgG by ELISA can improve the accuracy of these assessments.

**Keywords** Acquired hemophilia A · Factor V inhibitor · Coagulation factor antibody quantity · Bethesda method · ELISA

✉ Masahiro Ieko  
iekoma2020@gmail.com

<sup>1</sup> Department of Hematology, Iwate Prefectural Chiba Hospital, 17-10, Murakami, Kitakami, Iwate 924-8507, Japan

<sup>2</sup> Department of Clinical Laboratory, Iwate Prefectural Chiba Hospital, Kitakami, Japan

<sup>3</sup> Department of Internal Medicine, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido, Ishikari-Tobetsu, Japan

<sup>4</sup> Department of Clinical Laboratory, Health Sciences University of Hokkaido Hospital, Sapporo, Japan

<sup>5</sup> Dental Clinic, Health Sciences University of Hokkaido, Ishikari-Tobetsu, Japan

<sup>6</sup> Department of Internal Medicine, Aiku Hospital, Sapporo, Japan

<sup>7</sup> Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan

### Introduction

Acquired hemophilia A (AHA) is a rare autoimmune disease and affected patients demonstrate a clinically significant bleeding diathesis due to inhibition of factor VIII (FVIII) by circulating autoantibodies. Incidence has been gradually increasing in recent years due to wider recognition of this disease, with an annual rate of 1.48 per 1 million reported [1]. Development of AHA, which occurs most often in older patients, is associated with underlying disorders, such as autoimmune diseases, cancer, and use of certain drugs, or is seen during pregnancy or the postpartum period [2]. In some cases, an underlying disease cannot be found, though cancer and autoimmune diseases are often subsequently revealed over time [3]. Bleeding usually occurs in the skin, mucous membranes, or soft tissues, while joint bleeding is rare, in contrast to congenital hemophilia [3, 4].





Full Length Article

## Retrospective examination of coagulation parameters in 33 patients with autoimmune coagulation factor deficiencies in Japan: A single-center analysis

Tsukasa Osaki<sup>a,b,c</sup>, Masayoshi Souri<sup>a,b,c</sup>, Yoshiyuki Ogawa<sup>a,d</sup>, Hiroko Sato<sup>c</sup>, Tetsuo Mitsui<sup>c</sup>, Akitada Ichinose<sup>a,b,e,\*</sup>

<sup>a</sup> Japanese Collaborative Research Group (JCRC) on Autoimmune Coagulation Factor Deficiency (AICFD) supported by the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW), Yamagata, Japan

<sup>b</sup> Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan

<sup>c</sup> Department of Public Health and Hygiene, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan

<sup>d</sup> Department of Hematology, Gama University Graduate School of Medicine, Morioka, Japan

<sup>e</sup> Department of Pediatrics, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan

### ARTICLE INFO

#### Keywords:

Autoantibody

Autoimmune coagulation factor deficiency

Chromogenic substrate assay

Coagulation factor inhibitor

One-stage (telling) assay

Pseudo-coagulation factor deficiency

### ABSTRACT

**Background:** The early diagnosis and prompt treatment of autoimmune coagulation factor deficiencies (AICFDs) are challenging for physicians when patients present with pseudo-deficiencies or pseudo-inhibitors of multiple coagulation factors. A reason for this is the diagnostic confusion caused by the apparent reduction in coagulation factor activity when using common one-stage coagulation factor measurement assays.

**Methods:** After confirming the presence of autoantibodies against each coagulation factor, we retrospectively examined the activity of factors X, VIII, and IX (FX, FVIII, and FIX, respectively) and each coagulation factor inhibitor using their chromogenic substrates among 33 patients with AICFD.

**Results:** Because the apparent coagulation factor deficiency was completely or partially restored in the chromogenic assay, 4, 9, and 22 patients with AICFD were suspected of having pseudo-FX, pseudo-FVIII, and pseudo-FIX deficiencies, respectively. Moreover, in the chromogenic assay, the specific activities of FX, FVIII, and FIX (determined by their antigen levels) were higher than those in the one-stage assay. The titers for FV inhibitors showed negative correlations with the ratios of FX, FVIII, and FIX activities measured via the one-stage assay and the chromogenic assay. An especially high titer of one coagulation factor inhibitor tends to either cause pseudo-deficiencies or get mistaken for being a pseudo-inhibitor of other coagulation factors.

**Conclusion:** Chromogenic assays appear to be superior to conventional one-stage assays when measuring coagulation factor activity in AICFD cases. Detection of anti-coagulation factor autoantibodies is recommended to avoid overlooking the presence of non-neutralizing autoantibodies.

### 1. Introduction

Blood coagulation is an essential biological self-defense system involving the sequential activation and amplification of approximately 10 coagulation factors at the wound site and subsequent fibrin thrombus

formation [1,2]. Severe congenital or acquired coagulation factor deficiencies may result in bleeding symptoms [3–5]. Rarely, autoantibodies may be formed against any coagulation factor, causing bleeding [6–8]; this is referred to as autoimmune coagulation factor deficiency (AICFD) [9,10]. Most cases of AICFD involve coagulation factor

**Abbreviations:** AICFD, autoimmune coagulation factor deficiency; JCRC, Japanese Collaborative Research Group; MHLW, Ministry of Health, Labor and Welfare; DED, Designated Intractable Disease; KST, integrated/unified coagulation screening test; LA, lupus anticoagulant; dRVVT, diluted Russell's viper venom time; CMT, cross-mixing test; BU, Bethesda unit; AU, arbitrary unit; FVIII, factor VIII; FV, factor V; FXIII, factor XIII; vWF, von Willebrand factor; FX, factor X; AIFSD, autoimmune FVIII deficiency; AIFSD, autoimmune FV deficiency; AIFIXD, autoimmune FIX deficiency; AIFVWF, autoimmune vWF deficiency; AIFIXD, autoimmune FX deficiency; PT, prothrombin time; aPTT, activated partial thromboplastin time.

\* Corresponding author at: Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata 990-9585, Japan. E-mail address: [ichinose@med.id.yamagata-u.ac.jp](mailto:ichinose@med.id.yamagata-u.ac.jp) (A. Ichinose).

<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2022.03.006>

Received 1 December 2021; Received in revised form 22 February 2022; Accepted 7 March 2022

## A Review of Autoimmune Acquired von Willebrand Factor Deficiency in Japan

Akitada Ichinose<sup>1</sup>, MD, PhD<sup>1,2</sup> Tsukasa Osaki, PhD<sup>1,2,3</sup> Masayoshi Souri, PhD<sup>1,2,3</sup>  
Emmanuel J. Favaloro, PhD, FFSc (RCPA)<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan

<sup>2</sup>The Japanese Collaborative Research Group (JCRG) on Autoimmune Acquired Coagulation Factor Deficiencies supported by the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW), Tokyo, Japan

<sup>3</sup>Department of Public Health and Hygiene, Yamagata University Graduate School of Medical Science, Iida-Nishi, Yamagata, Japan

<sup>4</sup>Department of Haematology, Sydney Centres for Thrombosis and Haemostasis, Institute of Clinical Pathology and Medical Research (ICPMR), NSW Health Pathology, Westmead, New South Wales, Australia

<sup>5</sup>Faculty of Science and Health, Charles Sturt University, Wagga Wagga, New South Wales, Australia

**Address for correspondence** Akitada Ichinose, MD, PhD, Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, 990-9585, Japan (e-mail: aichinos@med.id.yamagata-u.ac.jp).

Semin Thromb Hemost 2022;00:1–16.

### Abstract

von Willebrand factor (VWF) forms high-molecular-weight multimers and plays an essential role in hemostasis, and thus its deficiency leads to bleeding symptoms. Acquired von Willebrand syndrome (AVWS) is rare, but potentially underdiagnosed, and develops in various underlying disorders. AVWS caused by anti-VWF autoantibodies is a rare subcategory of AVWS that can also be referred to as autoimmune VWF deficiency (AiVWFD). We performed a search of patients with autoimmune coagulation factor deficiencies in our nationwide survey in Japan. Among these, suspected cases of AiVWFD were extremely few, with only 11 case consultations in the last 10 years. Of these, three and five were respectively positive for anti-VWF autoantibodies (anti-VWF-Ab) and VWF inhibitor (VWF-inh). We also performed an extensive literature search of other cases from Japan, and in total, 40 cases were finally identified to have AiVWFD, with mean age of 55.0 years. Most underlying disorders were lympho- or myeloproliferative diseases, followed by autoimmune diseases. The major bleeding sites were subcutaneous and mucosal, the bleeding severity was moderate, and there were no hemorrhagic deaths. Bleeding time was prolonged; factor VIII activity, VWF antigen, and VWF activity were decreased, and high-molecular-weight VWF multimers were absent or decreased. These are similar to the common abnormal laboratory findings observed among general AVWS cases. Hemostatic therapy often involved VWF concentrates and vasopressin, and antibody eradication therapy often included corticosteroids and achieved remission. Notably, of all cases, 68% had anti-VWF-Abs, and 83% of anti-VWF-Ab-positive patients were also VWF-inh positive. To accumulate precise clinical information on AiVWFD, it is necessary to verify and improve the measurement methods for both anti-VWF-Ab and anti-VWF-inh. These findings from Japan should be confirmed in other geographic localities.

### Keywords

- ▶ von Willebrand factor
- ▶ deficiency
- ▶ inhibitor
- ▶ autoantibody
- ▶ neutralizing antibody
- ▶ nonneutralizing antibody
- ▶ lymphoproliferative disease

**Issue Theme** Celebrating 50 years of Seminars in Thrombosis and Hemostasis –Part I; Guest Editor: Emmanuel J. Favaloro PhD, FFSc (RCPA)

© 2022, Thieme. All rights reserved. Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, 18th Floor, New York, NY 10001, USA

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0042-1749088>. ISSN 0094-6176.

#### 4) 自己免疫性後天性凝固第 V/5 因子 (FV/5) 欠乏症 (いわゆる第 V/5 因子インヒビター) の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

##### A. 症状等

- (1) 過去 1 年以内に発症した出血症状がある。
- (2) パラ血友病 (遺伝性 FV/5 欠乏症) の家族歴がない。
- (3) 出血性疾患の既往歴がない。特に過去の止血負荷 (hemostatic challenge; 外傷、手術、抜歯、分娩 など) に伴った出血もない。
- (4) 抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与がない。

##### B. 検査所見

1. 特異的検査で FV/5 関連の以下の 3 つの項目の内 1 つ以上の異常がある (通常は FV/5 活性、FV/5 抗原量が基準値の 50% 以下)。

- (1) FV/5 活性 (FV/5:C) : 必ず著しく低下
- (2) FV/5 抗原量 (FV/5:Ag) : 通常は正常だが一部の症例で低下
- (3) FV/5 比活性 (活性/抗原量) : 通常は著しく低下

##### 2. 確定診断用検査

- (1) PT 及び APTT 交差混合試験でインヒビター型である\*。

症例の血漿と健常対照の血漿を 5 段階に希釈混合して、37°C で 2 時間加温してから PT 及び APTT を測定する。明らかに下に凸でなければインヒビターの存在を疑う。なお、抗リン脂質抗体症候群のループスアンチコアグラントでは、混合直後に PT 及び APTT を測定しても凝固時間の延長が認められ (即時型阻害)、一般に鑑別に有用とされている。

- (2) FV/5 インヒビター (凝固抑制物質) が存在する\*。

力価測定: 一定量の健常対照血漿に様々な段階希釈した症例の血漿を混合して、2 時間 37°C で加温してから残存 FV/5 活性を測定する (ベセスダ法)。

- (3) 抗 FV/5 自己抗体\*\*が存在する。

非阻害性抗体は、主に結合試験 (イムノブロット法、ELISA 法、イムノクロマト法など) を用いて免疫学的に検出される。FV/5 インヒビター、すなわち阻害性抗 FV/5 自己抗体も、免疫学的方法で検出され、微量に残存する抗 FV/5 自己抗体も鋭敏に検出することが可能なので、病勢、免疫抑制療法の効果、寛解の判定や経過観察に有用であると期待される。

なお、阻害性抗体（FV/5 インヒビター）の場合は、抗ヒト Ig 抗体や抗血清による中和前後、あるいはプロテイン A-、プロテイン G -セファロースなどでの吸着処理前後で FV/5 インヒビター力価の大幅な減少が認められれば、抗 FV/5 自己抗体の間接的証明として良い。

\*：当初交差混合試験で欠乏型（下に凸）であっても、その後インヒビター型に変化することもあるので、期間をおいて複数回検査することが望ましい。

\*\*：出血症状を生じない抗 FV/5 自己抗体保有症例も多数も存在することが報告されているので、A-（1）と B-1 のないものは検査対象に含めない。

### C. 鑑別診断

パラ血友病（遺伝性 FV/5 欠乏症）、先天性 FV/5・FVIII/8 複合欠乏症、全ての二次性 FV/5 欠乏症（播種性血管内凝固症候群（DIC）など）、（遺伝性）第 X/10 因子（F10）欠乏症、自己免疫性後天性 F10 欠乏症、全ての二次性 F10 欠乏症、（遺伝性）プロトロンビン欠乏症、自己免疫性後天性プロトロンビン欠乏症、全ての二次性プロトロンビン欠乏症、自己免疫性後天性 FXIII/13 欠乏症、抗リン脂質抗体症候群などを除外する。

#### <診断のカテゴリー>

Definite：A の全て + B 1 及び B 2-（3）を満たし、C を除外したもの

Probable：A の全て + B 1 + B 2-（1）又は B 2-（2）を満たし、C を除外したもの

Possible：A の全て + B 1 を満たすもの

#### <参考所見>

##### 1. 一般的血液凝固検査

- （1）出血時間：通常は正常
- （2）PT 及び APTT：必ず延長
- （3）血小板数：通常は正常

##### 2. その他の検査

ループスアンチコアグラントが陽性あるいは測定不能の場合は、抗カルジオリピン（CL）抗体（IgG, IgM）や抗 CL・ $\beta_2$ GPI 複合体抗体（IgG, IgM）を測定して、FV/5 インヒビターが原因の偽陽性である可能性を除外すると良い。



## 総説

# わが国の指定難病288-4自己免疫性後天性凝固第V/5因子欠乏症(AiF5D)症例のための診療ガイド\*

一瀬白帝<sup>1,2</sup> 和田英夫<sup>3,4</sup> 朝倉英策<sup>5\*</sup>

**Key Words :** autoimmune coagulation factor deficiency, designated intractable disease, acquired hemorrhagic disorder, coagulation factor inhibitor, neutralizing autoantibody, non-neutralizing autoantibody, hemostatic therapy, antibody eradication therapy

### 1. これまでの経緯

血液凝固反応は、出血に際して10種類あまりの凝固因子が働く生体防御機構である。血管に稀ではあるが、凝固因子に対する自己抗体が産生されることによって後天性凝固因子欠乏状態が生じ、出血症状を呈する。これを自己免疫性凝固因子欠乏症(autoimmune coagulation factor deficiency; AiCFD)と呼び、どの凝固因子に対しても起こりうる。

筆者らは、2009年に厚生労働省科学研究費(厚労科研)を得て抗凝固第XIII/13因子(F13)自己抗体に基づく後天性出血症XIII/13(acquired haemorrhaphilia XIII/13)<sup>1)</sup>。現在は自己免疫性F13欠乏症; autoimmune F13 deficiency; AiF13Dと統一)の全国的実態調査を開始し、その後自己免疫性von Willebrand factor(VWF)欠乏症(autoimmune VWF deficiency; AiVWFD)、自己免疫性凝固第VIII/8因子(F8)欠乏症(autoimmune F8 deficiency; AiF8D)、自己免疫

性凝固第V/5因子(F5)欠乏症(autoimmune F5 deficiency; AiF5D)、自己免疫性凝固第X/10因子(F10)欠乏症(autoimmune F10 deficiency; AiF10D)を調査対象に追加し、それらの診断基準や診療ガイドを作成・提案して、厚労省指定難病告示番号288に追加しながら、現在に至っている。AiF13D, AiF8D, AiVWFD, AiF5Dはそれぞれ2016年7月, 2017年4月, 2017年4月, 2018年4月に指定難病288-1, 288-2, 288-3, 288-4となった。AiF10Dも2021年11月1日から指定難病288-5となり、公的医療費助成を申請できるようになっている。

これらの指定難病288の5疾患のうち、AiF13DとAiVWFDは本研究班が診療ガイドを作成済みであり<sup>2)</sup>、前者はそれを元にして日本血栓止血学会が診断ガイドと診療ガイドを作成し<sup>3)</sup>、Mindsガイドオンラインブックにも記載されている。AiF8Dも日本血栓止血学会が診療ガイドを作成済みである<sup>4)</sup>。ところが、AiF5Dについては、国内外でも2番目に多いAiCFDである

\* Guidance for diagnosis and management of patients with Japan's designated intractable disease 288-4 autoimmune acquired coagulation factor V/5 deficiency (AiF5D). (Accepted December 9, 2021).

<sup>1)</sup> Akitada ICHINOSE, M.D., Ph.D., Hiromi WADA, M.D., Ph.D. & Hiromitsu ASAKURA, M.D., Ph.D.: 厚生労働省科学研究費「均てん化(俗称)」研究班(自己免疫性凝固因子欠乏症に関する共同研究グループ)(費8904585 山形県山形市鶴田西2-2-2); Research Group of Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare Scientific Research Fund "Equalization (abbreviation)." (Japanese Collaborative Research Group on Autoimmune Coagulation Factor Deficiency), Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Yamagata 990-9585, JAPAN

<sup>2)</sup> 山形大学医学部分子病態学講座, <sup>3)</sup> 三重県立総合医療センター, <sup>4)</sup> 三重大学医学部分子病態学講座, <sup>5)</sup> 金沢大学附属病院高次医療推進治療部



Contents lists available at ScienceDirect

## Thrombosis Update

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jthromb](http://www.elsevier.com/locate/jthromb)

## Coagulation factor V inhibitors, a review of the case report literature

Hideo Wada<sup>a,b,\*</sup>, Akitada Ichinose<sup>c</sup>, Katsuya Shiraki<sup>a,b</sup>, Hideto Shimpo<sup>d</sup>, Motomu Shimaoka<sup>e</sup><sup>a</sup> Department of General and Laboratory Medicine, Mie Prefectural General Medical Center, Yokkaichi, Japan<sup>b</sup> Associated Department with Mie Graduate School of Medicine, Mie Prefectural General Medical Center, Yokkaichi, Japan<sup>c</sup> Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan<sup>d</sup> Mie Prefectural General Medical Center, Yokkaichi, Japan<sup>e</sup> Department of Molecular Pathology and Cell Adhesion Biology, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu, Japan

## ARTICLE INFO

## Keywords

Factor V

Inhibitor

Acquired immune FV deficiency

Supplement therapy

Immunosuppressive therapy

## ABSTRACT

**Background:** Coagulation factor V (FV) inhibitor is a rare disease and few reviews of relevant literature on FV inhibitor have been reported.**Methods:** A PubMed search identified 1065 reports on factor V inhibitors, in which 150 patients met the criteria for inclusion in this review.**Result:** One hundred fifty cases with prolonged clotting times and FV inhibitor positivity were selected. The main underlying conditions were the postoperative state, infection, malignant neoplasm, and autoimmune disease; 18.4% showed an idiopathic onset. FV activity was  $\leq 28\%$  in all FV inhibitors and major bleeding (MB) was observed in 48.7% of cases. There were no significant differences in MB or mortality among the underlying conditions. The main therapies for bleeding were fresh frozen plasma and platelet concentrate, and the main immunosuppressive therapies were prednisolone, cyclophosphamide and intravenous immunoglobulin. There were no differences in laboratory data between FV inhibitors with and without MB or between survivors and non-survivors. The mortality rate was 14.6% (23.3% in FV inhibitor with MB vs. 10.0% in FV inhibitor without MB; odds ratio 2.732) and the median survival period was 0.8 months.**Conclusion:** FV activity was  $\leq 28\%$  in all patients with FV inhibitor. While half of the patients did not have MB, the risk of dying was 2-fold higher in those with MB.

## 1. Introduction

Coagulation factor V (FV) is primarily synthesized by the liver, and most FV is detected in plasma, with approximately 20% of the circulating FV found within platelet  $\alpha$ -granules [1,2]. Activated FV is the plasma cofactor for the prothrombinase complex that activates prothrombin to thrombin [1,2]. FV specific inhibitor, a heteroantibody for FV most often develops after exposure to preparations of bovine thrombin containing bovine FV in patients who have undergone cardiac surgery, and an alloantibody can also develop in FV deficient patients after treatment with fresh frozen plasma [3,4]. FV autoantibodies are detected in patients in the postoperative state, those who have received blood transfusion, patients treated with antibiotics, and those with immune diseases [5,6].

An autoimmune acquired factor XIII deficiency is often associated with severe bleeding and results in a poor outcome; however, the clinical

symptoms and outcomes of patients with acquired immune FV inhibitor (AIFVD) vary greatly. Patients are often asymptomatic or have mild to severe hemorrhagic manifestations; there are also reports of thrombotic complications [5–7]. Although some AIFVD patients without severe bleeding were sometimes not treated, most patients with AIFVD were treated with supplement therapy or immunosuppressive therapy [8].

Cases of AIFVD have been reported in the USA and Canada [9–42], Europe [43–81], Japan [82–123], and other countries [124–136]. As there were few systematic reviews of AIFVD, we analyzed the reports in the relevant literature and examined the characteristics, treatments, and outcomes in patients with FV inhibitor.

## 1.1. Strategy of search

The inclusion criteria were as follows; the PubMed database (<http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) was searched for articles published

\* Corresponding author. Department of General and Laboratory Medicine, Mie Prefectural General Medical Center, Associated Department with Mie Graduate School of Medicine, 5450-132 Ohaza Hinaga, Yokkaichi, Mie, 510-8561, Japan.  
E-mail address: [wadahl@rin.medic.mie-u.ac.jp](mailto:wadahl@rin.medic.mie-u.ac.jp) (H. Wada).

<https://doi.org/10.1016/j.jth.2021.100058>

Received 2 October 2020; Received in revised form 15 June 2021; Accepted 18 June 2021

Available online 25 June 2021

2666-5727/© 2021 The Authors. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

## A Review of Coagulation Abnormalities of Autoimmune Acquired Factor V Deficiency with a Focus on Japan

Akitada Ichinose, MD, PhD<sup>1,2</sup> Tsukasa Osaki, PhD<sup>1,2,3</sup> Masayoshi Souri, PhD<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Molecular Pathobiochemistry and Pathobiology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan

<sup>2</sup>The Japanese Collaborative Research Group (JCRG) on Autoimmune Acquired Coagulation Factor Deficiencies supported by the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW), Yamagata, Japan

<sup>3</sup>Department of Public Health and Hygiene, Yamagata University Graduate School of Medical Science, Iida-Nishi, Yamagata, Japan

**Address for correspondence:** Akitada Ichinose, MD, PhD, Department of Molecular Pathobiochemistry and Pathobiology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata 990-9585, Japan (e-mail: aichinos@med.id.yamagata-u.ac.jp).

Semin Thromb Hemost

### Abstract

Coagulation factor V (or FV for the purpose of medical safety) is an essential cofactor of coagulation factor X in the common pathway of coagulation; severe FV deficiency leads to a bleeding tendency. Although both congenital and acquired FV deficiencies are widely recognized, FV deficiency also presents as an autoimmune disorder. A nationwide survey on autoimmune coagulation factor deficiencies (AICFDs) conducted in Japan by our Japanese Collaborative Research Group identified 24 new patients with autoimmune FV deficiency (AIFVD) in the past 5 years. Furthermore, our extensive literature search confirmed that 177 AIFVD cases have been reported in previous articles published from Japan. Patients with AIFVD in Japan were predominantly men, with age similar to those with other AICFDs. AIFVD was confirmed as a relatively mild type of bleeding diathesis, associated with lower mortality rate than that for AIFVD and other AICFDs reported in previous studies. Patients with AIFVD had variable FV inhibitor titers and both neutralizing anti-FV autoantibodies and nonneutralizing counterparts. Although spontaneous resolution occurs in some patients, timely initiation of hemostatic and immunosuppressive therapies helps arrest the bleeding and eliminate anti-FV antibodies, resulting in a high cumulative recovery rate. Immunological anti-FV antibody detection is recommended to avoid missing AIFVD cases for the presence of nonneutralizing anti-FV autoantibodies. Further investigation is necessary to clarify the long-term prognosis and optimal management of AIFVD.

### Keywords

- ▶ acquired coagulation factor deficiency
- ▶ autoantibody
- ▶ bleeding disorder
- ▶ factor V
- ▶ inhibitor
- ▶ nonneutralizing antibody

Coagulation factor V (or FV for the purpose of medical safety) is a cofactor of factor X (FX) in the amplification process of the clotting reaction in the coagulation cascade. Severe FV deficiency, either congenital or acquired, causes various bleeding symptoms.<sup>1-3</sup>

Due to increasing incidence of autoimmune coagulation factor deficiency (AICFD) in Japan, the Japanese Collaborative Research Group (JCRG) conducted a nationwide survey on

this hemorrhagic disorder during the past decade, with support of the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare (MHLW).<sup>4-6</sup> Consequently, autoimmune deficiencies of coagulation factor XIII (or FXIII), coagulation factor VIII (or FVIII), FV, and the von Willebrand factor (VWF) have been enacted by the Japanese MHLW as the Designated Intractable Diseases (DIDs) codes 288-1, 288-2, 288-4, and 288-3, respectively. Patients with such DIDs are financially

Issue Theme Editorial Compilation by:  
Emmanuel J. Pavakou, PhD, FFS (REDA)  
and Giuseppe Uppi, MD

© 2021, Thieme. All rights reserved.  
Thieme Medical Publishers, Inc.,  
333 Seventh Avenue, 18th Floor,  
New York, NY 10001, USA

DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1740149>  
ISSN 0094-6176

## 5) 自己免疫性後天性凝固第 X/10 因子 (FX/10) 欠乏症の診断基準

Definite、Probable を対象とする。

### A. 症状等

- (1) 最近発症した持続性又は再発性の出血症状がある。
- (2) 遺伝性 FX/10 欠乏症の家族歴がない。
- (3) 出血性疾患の既往歴がない。特に過去の止血負荷 (hemostatic challenge; 外傷、手術、抜歯、分娩 など) に伴った出血もない。
- (4) 抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与がない。

### B. 検査所見

1. 凝固一般検査で PT と APTT が延長しており、特異的検査で FX 関連の以下の 3 つの項目の内 1 つ以上の異常がある (通常は FX 活性、FX 抗原量が基準値の 50% 以下)。

- (1) FX/10 活性 (FX/10:C) : 必ず著しく低下
- (2) FX/10 抗原量 (FX/10:Ag) : 通常は著しく低下
- (3) FX/10 比活性 (活性/抗原量) : 通常は著しく低下  
(令和 3 年現在 FX/10 抗原量の検査は保険収載されていない)

2. 確定診断用検査

(1) PT 及び APTT の 1:1 混合試験、交差混合試験でインヒビター型である\*。

症例の血漿と健常対照の血漿を 5 段階に希釈混合して、37° C で 2 時間加温してから PT 及び APTT を測定する。明らかに下に凸でなければインヒビターの存在を疑う。なお、抗リン脂質抗体症候群のループスアンチコアグラントでは、混合直後に PT 及び APTT を測定しても、37° C で 2 時間加温後と同等の凝固時間の延長が認められるので (即時型阻害)、鑑別に有用である。

(2) FX/10 インヒビター (凝固抑制物質) が存在する\*。

力価測定 : 一定量の健常対照血漿に様々に段階希釈した症例の血漿を混合して、2 時間 37° C で加温してから残存 FX/10 活性を測定する (ベセスダ法)。

(3) 抗 FX/10 自己抗体\*\*が存在する。

非阻害性抗体は、主に結合試験 (イムノブロット法、ELISA 法、イムノクロマト法など) を用いて免疫学的に検出され、FX/10 の血中からのクリアランスを亢進して上記の交差混合試験では「欠乏型」を示し本症の原因となりうる。FX/10 インヒビター、すなわち阻害性抗 FX/10 自己抗体も、免疫学的方法で検出され、微量に残存する抗 FX/10 自己抗体も鋭敏に検出することが可能なので、病勢、免疫抑制療法の効果



果、寛解の判定や経過観察に有用である（令和3年現在抗 FX/10 自己抗体の検査は保険収載されていない）。

\*：当初 1:1 混合試験、交差混合試験で欠乏型であっても、その後インヒビターがベセスダ法で検出されることもあるので、複数の方法を用いる、又は期間をおいて複数回検査することが望ましい。

\*\*：出血症状を生じない抗 FX/10 自己抗体保有症例も存在する可能性があるため、A-（1）と B-1 のないものは、原則として検査対象に含めない。ただし、検査上の異常のみでその時点では出血症状の無い症例でも、その後出血症状を呈することも予想されるので、綿密な経過観察が必須である。

### C. 鑑別診断

遺伝性 FX/10 欠乏症、全ての二次性 FX/10 欠乏症（播種性血管内凝固症候群（DIC）、AL-アミロイドーシスなど）、（遺伝性）第 FV/5 欠乏症、自己免疫性後天性 FV/5 欠乏症、全ての二次性 FV/5 欠乏症、（遺伝性）プロトロンビン欠乏症、自己免疫性後天性プロトロンビン欠乏症、全ての二次性プロトロンビン欠乏症、自己免疫性後天性 FXIII/13 欠乏症、抗リン脂質抗体症候群などを除外する。

#### <診断のカテゴリー>

Definite：Aの全てを満たし、B 1 及び B 2 -（3）を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable 1：Aの全てを満たし、B 1 及び B 2 -（1）を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable 2：Aの全てを満たし、B 1 及び B 2 -（2）を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible：Aの全て及び B 1 を満たすもの

#### <参考所見>

##### 1. 一般的血液凝固検査

- （1）出血時間：通常は正常
- （2）PT 及び APTT：必ず延長
- （3）血小板数：通常は正常

##### 2. その他の検査

A. 症状等を認めた際に、ループスアンチコアグラントが陽性又は測定不能の場合は、抗カルジオリピン（CL）抗体（IgG,IgM）や抗 CL・ $\beta_2$ GPI 複合体抗体（IgG,IgM）の測

定及び交差混合試験で、FX/10 インヒビターが原因の偽陽性である可能性を除外すると良い。

<診断のカテゴリーの表示>

	Possible*	Probable**	Definite***
A. 症状等			
(1) 出血症状がある	○	○	○
(2) 遺伝性 FX/10 欠乏症の家族歴無し	○	○	○
(3) 出血症状の既往無し	○	○	○
(4) 抗凝固薬や抗血小板薬の過剰投与無し	○	○	○
B. 検査所見			
1. PT と APTT 延長、以下の FX/10 関連項目の異常	○	○	○
(1) FX/10 活性 (FX/10:C) : 著しく低下	(1) ~ (3) のうち一つ以上 ○	(1) ~ (3) のうち一つ以上 ○	(1) ~ (3) のうち一つ以上 ○
(2) FX/10 抗原量 (FX/10:Ag) : 著しく低下			
(3) FX/10 比活性 (活性/抗原量) : 著しく低下			
2. 確定診断用検査			
(1) PT 及び APTT 交差混合試験がインヒビター型		(1)、 (2) のうち一つ以上 ○	
(2) FX/10 インヒビター (凝固抑制物質) が存在			
(3) 抗 FX/10 自己抗体が存在			○
C. 鑑別診断			
類似疾患を除外		○	○

\*; Possible: A の全て及び B1 を満たすもの

\*\*Probable 1: A の全てを満たし、B1 及び B 2-(1) を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外したもの

\*\*Probable 2: A の全てを満たし、B1 及び B 2-(2) を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外したもの

\*\*\*; Definite: A の全て + B1 及び B 2-(3) を満たし、C を除外したもの

## Autoimmune Coagulation Factor X Deficiency as a Rare Acquired Hemorrhagic Disorder: A Literature Review

Akitada Ichinose<sup>1,2</sup> Tsukasa Osaki<sup>1,2,3</sup> Masayoshi Souri<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan

<sup>2</sup>The Japanese Collaborative Research Group (JCRG) on Autoimmune Acquired Coagulation Factor Deficiencies supported by the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW), Japan

<sup>3</sup>Department of Public Health and Hygiene, Yamagata University Graduate School of Medical Science, Iida-Nishi, Yamagata, Japan

Address for correspondence: Akitada Ichinose, MD, PhD, Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata 990-9585, Japan (e-mail: aichinose@med.id.yamagata-u.ac.jp).

Thromb Haemost

### Abstract

Coagulation factor X (F10) amplifies the clotting reaction in the middle of the coagulation cascade, and thus F10 deficiency leads to a bleeding tendency. Isolated acquired F10 deficiency is widely recognized in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis or plasma cell dyscrasias. However, its occurrence as an autoimmune disorder is extremely rare. The Japanese Collaborative Research Group has been conducting a nationwide survey on autoimmune coagulation factor deficiencies (AICFDs) starting in the last decade; we recently identified three patients with autoimmune F10 deficiency (AIF10D). Furthermore, an extensive literature search was performed, confirming 26 AIF10D and 28 possible cases. Our study revealed that AIF10D patients were younger than patients with other AICFDs; AIF10D patients included children and were predominantly male. AIF10D was confirmed as a severe type of bleeding diathesis, although its mortality rate was not high. As AIF10D patients showed only low F10 inhibitor titers, they were considered to have nonneutralizing anti-F10 autoantibodies rather than their neutralizing counterparts. Accordingly, immunological anti-F10 antibody detection is highly recommended. Hemostatic and immunosuppressive therapies may help arrest bleeding and eliminate anti-F10 antibodies, leading to a high recovery rate. However, further investigation is necessary to understand the basic characteristics and proper management of AIF10D owing to the limited number of patients.

### Keywords

- coagulation
- factor X
- bleeding disorders
- autoantibodies
- nonneutralizing

### Introduction

Coagulation factor X (F10) is one of the vitamin K (vit. K)-dependent coagulation factors and functions as an essential proenzyme in the common pathway. Its deficiency, either congenital or acquired in nature, leads to variable bleeding symptoms.<sup>1,2</sup>

As the number of patients with autoimmune coagulation factor deficiency (AICFD) has been increasing in Japan, the Japanese Collaborative Research Group (JCRG) has been conducting a nationwide survey on this hemorrhagic disorder starting in the last decade.<sup>3,4</sup> Owing to this, autoimmune deficiencies of coagulation factors XIII (F13), VIII (F8), V (F5), and von Willebrand factor (VWF) have been approved as

received  
March 1, 2021  
accepted after revision  
April 27, 2021

© 2021, Thieme. All rights reserved.  
Georg Thieme Verlag KG,  
Rüdigerstraße 14,  
70469 Stuttgart, Germany

DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1496-8527>  
ISSN 0340-6245