

資料 1 鹿児島大学 臨床研究倫理委員会 承認通知書

整理番号	220078 疫
------	----------

2022 年 9 月 2 日

研究に関する決定通知書

鹿児島大学桜ヶ丘地区の研究責任（医師）者
 大学院医歯学総合研究科 血管代謝病態解析学・教授
 橋口 照人 殿

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科長
 井 戸 章 雄 公印省略

下記の研究について、申請内容を承認いたします。

記

研究課題名	後天性の血友病を含む出血性疾患のゲノム解析を含まない調査研究 (Ver. 1)
研究責任（医師）者	橋口 照人
研究の種別	生命科学・医学系研究
研究開始予定日 ^{注1}	2022 年 9 月 2 日
研究終了予定日	2026 年 3 月 31 日
予定症例数	306
当該研究について 審査を行う委員会名称	鹿児島大学桜ヶ丘地区疫学研究等倫理委員会
申請区分	新規申請
委員会の承認日	2022 年 9 月 1 日

注 1) 新規申請に伴う研究実施や、変更申請に伴い鹿児島大学が新たに分担施設として研究に参加する場合、鹿児島大学における研究開始日は、研究機関の長の承認日以降となります。

資料 2 令和 4 年度 症例相談施設リスト

令和4年4月以降の相談症例		
施設	診療科	因子
長崎医療センター-1	血液内科	FV
長崎医療センター-2	血液内科	FV
新潟大学	検査部	FV
聖マリア病院	血液内科	FV
東北大学病院	救急科	FV
防衛医科大学校病院	血液内科	FV
北見赤十字病院	血液内科	FV
日本鋼管病院	血液内科	FV、FX
同愛記念病院	血液内科	FVII
群馬大学医学部附属病院-1	血液内科	FVIII
聖路加国際病院	血液内科	FVIII
イムス富士見総合病院	小児科	FXIII
京都大学	皮膚科	FXIII
群馬大学医学部附属病院-2	血液内科	FXIII
国保旭中央病院	アレルギー・膠原病内科	FXIII
国立病院機構 神奈川病院	呼吸器外科	FXIII
鹿児島大学病院	腎内科	FXIII
諏訪中央病院	総合診療科	FXIII
倉敷中央病院	血液内科	FXIII
東京医科大学八王子医療センター	リウマチ科	FXIII
東京都立大久保病院	腎内科	FXIII
東京北医療センター	小児科	FXIII
姫路赤十字病院	血液・腫瘍内科	FXIII
福島医大	血液内科	FXIII
兵庫県立淡路医療センター	血液内科	FXIII

資料 3 臨床化学誌_自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の現状と課題 (序文) (橋口照人)

《特集》自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の現状と課題

橋口照人(鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 血管代謝病態解析学分野)

自己免疫性後天性凝固因子欠乏症(AiCFD)は理論的には全ての凝固因子に起こりうる。現在、第V因子、第VIII因子、第X因子、第XIII因子、フォン・ヴィレブランド因子の自己免疫性後天性欠乏症が指定難病288に指定されている。これらの最大の特徴は、突然の出血症状をきたし、正確な診断に基づく治療が施されなければ、生命の危機に瀕することである。まれな病態であるが原因不明の出血症状を認めた際に必ず鑑別する必要があり、確定診断は自己抗体を証明することである。しかしながら、AiCFDの診断から治療までのプロセスは容易ではなく専門家へのコンサルトが必須である。本特集は「厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 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」の研究班のメンバーに執筆を依頼した。血栓止血学の領域において世界をリードする立場にある日本において医療従事者へのAiCFDの公衆衛生学的指導は重要課題であると考え、また、診断、治療のプロセスは未だ確立されておらず、各々の症例の情報を共有して最適化を検討すべき余地が多く残されている。AiCFDの病態の理解のためには(当然のことながら)止血凝固学の生理学的基礎の理解が必須である。その中で、最も大切な考え方をここに記載しておく。血小板・凝固線溶系は例えば外傷時にのみ作動するのではなく、平常時においても常に低次元レベルで作動して血管を修復している。逆に言えば、血管は常に傷つき、修復されているのである。そうであればこそ、AiCFDにおいては、外傷を負わずとも突然の出血症状をきたす。

本特集がAiCFDの診断、治療の指南役となり、一人でも多くの救命に役立つことを願う。最後に、これまで13年間にわたり本邦におけるAiCFDの疾患概念の普及と指定難病への取組みに心血を注がれた山形大学名誉教授 瀬白帝先生に心からの感謝の意を表して序文とする。

- 自己免疫性後天性凝固第 XIII (13) 因子欠乏症/惣宇利正善
- 後天性血友病 A /小川孔幸 酒井道生
- 自己免疫性後天性凝固第 V/5 因子 (FV/5) 欠乏症 (いわゆる FV/5 インヒビター)
/和田英夫 玉木茂久
- 自己免疫性凝固第 II 因子欠乏症および自己免疫性凝固第 V 因子欠乏症とループスアンチコアグラント:
Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome を中心に/家子正裕
- 自己免疫性後天性凝固第 X (10) 因子欠乏症/荒幡昌久 朝倉英策
- 自己免疫性後天性フォン・ヴィレブランド病/山口宗一 田上聖徳 東 貞行 藤崎知園子 橋口照人

第1回 自己免疫性凝固因子欠乏症のすべて

自己免疫性凝固因子欠乏症とは

一瀬白帝

Ichinose Akirada

山形大学(医学部) 元・分子病理学講座
厚生労働省「後天性出血症診療の円滑化(路線)」研究班

Points

- 高齢者に多い希少疾患であるが、超高齢社会を迎えたわが国では症例数が増加している。
- 本症に含まれる疾患によっては頻度に性差があるものの、誰でも発症し得る。
- 出血症状だけでは鑑別診断ができないので、迅速且つ正確な検査が必要である。
- 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須である。
- 長期予後が不明なので、難病プラットフォームレジストリの活用が期待される。

Key Words

◎多因子疾患 ◎中和型抗凝固因子自己抗体 ◎非中和型抗凝固因子自己抗体
◎抗体根絶療法 ◎難病プラットフォームレジストリ

はじめに

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栓を損傷箇所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、出血症状を呈する。各凝固因子の欠乏は、先天的あるいは後天的な各凝固因子の産生低下、後天的な消費・喪失亢進によって生じる。また、非常に希ではあるが、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: AICFD)と呼び、どの凝固因子に対しても起こり得る^{1,2)}。

筆者らは、2009年に厚生労働省科学研究費(厚労科研)を獲得して抗凝固第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: AHH3、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、厚生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。

本連載シリーズでは、上述した凝固難病をそれぞれの専門家に解説して頂いて、これらの希少疾患の理解と周知を促進する一助としたい。その端緒として、以下に最

第 5 回 自己免疫性凝固因子欠乏症のすべて

自己免疫性後天性 von Willebrand factor (VWF) 欠乏症 自己免疫性後天性 von Willebrand disease (VWD)

小山高敏

Koyama Takatoshi
東京医科大学血液内科

Points

- 後天性 von Willebrand 症候群 (AVWS) は、先天性 von Willebrand disease (VWD) と同様の検査所見を示すまれな後天性出血性疾患である。
- AVWS の中で、病態に von Willebrand factor (VWF) に対する自己抗体が関与するのが自己免疫性後天性 VWF 欠乏症である。
- AVWS は、悪性腫瘍細胞や血小板への VWF の吸着、すり応力や蛋白分解の亢進による VWF のクリアランスの増大に起因することが多く、自己免疫機序は意外に割合が少ない。
- 自己免疫性後天性 von Willebrand factor 欠乏症の治療には、基礎疾患の治療が優先される。VWF 含有凝固 VIII 因子製剤は止血に有効だが、半減期低下で、頻回大量の投与が必要となることが多い。自己抗体の治療として、免疫グロブリン大量療法が有効とされる。抗 CD20 モノクローナル抗体リツキシマブの有効性の報告もある。

Key Words

- ◎フォン・ヴィレブランド因子 (von Willebrand factor : VWF)
- ◎ von Willebrand 病 (VWD) ◎後天性 von Willebrand 症候群 (AVWS)
- ◎自己免疫性後天性 von Willebrand factor 欠乏症

はじめに

後天性 von Willebrand (フォン・ヴィレブランド) 症候群 (acquired von Willebrand syndrome : AVWS) ないし後天性 von Willebrand 病 (acquired von Willebrand disease : AVWD) は、先天性 VWD と同様の検査所見を示すまれな後天性出血性疾患である。先天性とは異なり、AVWS は一般的に、出血の既往歴または家族歴のない成人患者で発症する。AVWS は、さまざまな基礎疾患と関連する¹⁾²⁾、リンパ球または骨髄増殖性

障害及び心血管障害が最も一般的である^{2)~4)}。あまり一般的ではないが、AVWS は固形腫瘍及び自己免疫疾患でも報告されている。AVWS は、各年齢層で発生するが、高齢者に最も多く、診断時に 62 歳の中央値を有する³⁾。AVWS は、臨床症状及び検査成績から、診断が不十分で、時には誤診されている可能性がある。報告は「氷山の一角に過ぎないのではないか」という懸念もある³⁾⁶⁾。

本稿では、AVWS の中でも、病態に VWF に対する自己抗体、すなわち自己免疫学的機序が関与する自己免

第 6 回 自己免疫性凝固因子欠乏症のすべて

自己免疫性後天性 凝固第 X 因子 (FX) 欠乏症

荒幡昌久¹⁾ 朝倉英策²⁾

Arahata Masahisa, Asakura Hidesaku

1) 南砺市民病院 臨床教育・研究センター

2) 金沢大学附属病院 高密度無菌治療部

Points

- 1 自己免疫性後天性凝固第 X 因子欠乏症 (AIFXD) は、2018 年に国内第 1 例目が報告された希少疾患である。
- 2 AIFXD の症状は主に皮下出血と粘膜出血であり、他の自己免疫性凝固因子欠乏症に比べて重篤な出血を来す割合が高い。
- 3 血漿交差混合試験で「欠乏型」を示すことが多く、他の第 X 因子欠乏症 (特にアミロイドーシス) との鑑別に難渋する場合がある。
- 4 抗第 X 因子抗体の測定には、「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」研究班のホームページ (<https://square.umin.ac.jp/kintenka/>) を介して依頼が可能である。

Key Words

- ◎自己免疫性後天性凝固第 X 因子欠乏症
- ◎後天性凝固第 X 因子欠乏症
- ◎ AL アミロイドーシス

はじめに

自己免疫性後天性凝固第 X 因子欠乏症 (autoimmune coagulation factor X deficiency: AIFXD) とは、凝固第 X 因子 (FX) に対する自己抗体 (インヒビター) により、FX 欠乏をきたして出血傾向を示す後天性疾患である。本症を含め、自己抗体によって発症する自己免疫性後天性凝固因子欠乏症 (autoimmune coagulation factor deficiency: AiCFD) の発症メカニズムは不明である。近年、「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」研究班 (以

下、研究班と略す) が AiCFD の病態解明と診療指針作成のために研究活動を精力的に行っており、本連載開始時には 4 つの疾患が厚労省指定難病に指定されていたが (指定難病 288-1~288-4)、2021 年 11 月 1 付で AIFXD も新たに追加指定された (指定難病 288-5)。

1 | 疫学

AIFXD は、AiCFD の中でも特に稀な疾患であり、2018 年にわが国における第 1 例目が報告されたばかりである¹⁾。研究班による全国調査の結果、2021 年 3 月時

資料 7 日本血栓止血学会 理事会（令和 4 年 9 月 10 日） 議事次第

一般社団法人 日本血栓止血学会
2022 年度第 3 回理事会議事次第
2022 年 9 月 10 日 14 時-17 時（最大） Web

総務委員会報告（資料 1）
（森下理事）

審議事項

1. 学術奨励賞・岡本賞賞金の件（井上理事 資料 2）
2. SSC 副部会長・部会員および SPC 部会長承認の件（森下理事・小亀理事 資料 3）
3. 研究班『厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）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』の公開講座への共催について（橋口理事）
4. 内規改訂の件（岡本副理事長 資料 4）
 - ア) 血友病診療連携委員会
 - イ) 海外留学助成内規

報告事項

1. 第 31 回日本医学会総会奨励賞 候補者推薦の件（松下理事長 資料 5）
2. 第 44 回学術集会報告（堀内理事 資料 6）
3. 第 45 回学術集会準備報告（岡本理事 資料 7）
4. 第 47 回学術集会準備報告（松下理事長）
5. 2023 年度 SSC シンポジウム準備報告（森下理事 資料 8）
6. 第 10 回教育セミナー準備報告（松本理事）
7. 2022 年度研究助成事業選考委員会報告（井上理事 資料 9）
8. 血友病診療連携委員会 役員の報告（松下理事長 資料 10）

資料 8 第1回班会議（令和4年8月5日）、臨時班会議（令和4年11月25日）、第2回班会議（令和5年2月10日）資料

令和4年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

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
(21FC1008)

第1回班会議

令和4年8月5日

第1回班会議
議事

- ・開会の挨拶（5分）
- ・現状の全国からの相談内容の確認（15分）
- ・各分担の先生方の役割の確認（15分）
- ・倫理審査の承認後の検体の流れの確認（15分）
- ・統一委託検査について
- ・市民公開講座開催についての意見交換（10分）
- ・分担の先生方からの現状と方向性についてのご意見（60分）
- ・その他（5分）

令和4年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

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
(21FC1008)

（臨時）班会議

令和4年11月25日

（臨時）班会議
議事

- ・開会の挨拶
- ・成果報告書、継続申請書の記載について
- ・現状の全国からの相談内容の確認
- ・難病プラットフォームについて
- ・統一委託検査について
- ・公開講座開催について（学会の共催：理事会の承認済）
- ・ホームページ <https://kintenka.jp/> について
- ・全国アンケート調査について
- ・レジストリー・レポジトリーについて
- ・分担の先生方からの現状と方向性についてのご意見
- ・次回（第2回）班会議について
- ・その他

令和4年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

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
(21FC1008)

第2回班会議

令和5年2月10日

議事

- ・開会の挨拶
- ・研究課題の進捗について（概要）
- ・現状の全国からの相談内容の確認
- ・難病プラットフォームについて
- ・レジストリー・レポジトリーについて
- ・統一委託検査について
- ・ホームページ <https://kintenka.jp/> について
- ・全国アンケート調査について
- ・公開講座開催について（学会の共催：理事会の承認済）
- ・分担の先生方からの現状と方向性についてのご発表
- ・令和5年度以降
- ・その他

資料 9 Aif13D診断基準改定案 1/3 頁

288 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症

<診断基準>

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がある。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-A₂B₂ 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) F13 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 F13 活性を測定する (ベセスダ法)。
- 後述する治療的 F13 製剤投与試験で、投与直後の F13 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 F13 活性阻害が認められれば、F13 インヒビターの生体内での証明として良い。

資料 9 AiF13D診断基準改定案 2/3 頁

(2) 抗 F13 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 (F13 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 F13 インヒビター力価の大幅な減少が認められれば、抗 F13 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 + B1 および B2-(2) を満たし、C を除外したもの

Probable: A の全て + B1 および B2-(1) を満たし、C を除外したもの

Possible: A の全て + B1 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) F13 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。**F13 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。

資料 9 AiF13D診断基準改定案 3/3 頁

<重症度分類>

過去1年間に重症出血の(1)～(4)のいずれかを1回以上起こした例を重症例とし対象とする。

1. 重症出血

(1) 致命的な出血

(2) 重要部位、重要臓器の出血(例えば、頭蓋内、脊髄内、眼球内、気管、胸腔内、腹腔内、後腹膜、関節内、心嚢内、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血等)

(3) ヘモグロビン値8g/dL以下の貧血あるいは2g/dL以上の急速なヘモグロビン値低下をもたらす出血

(4) 24時間内に2単位以上の全血あるいは赤血球輸血を必要とする出血

2. 軽症出血*

上記以外の全ての出血**

*: 日本語版簡略版出血評価票(JBAT)も参考にすることを推奨

**: 多発性及び有痛性の出血は、重症に準じて止血治療を考慮すべき

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

Part 2 DIC の治療戦略

⑤大動脈瘤に合併した DIC の治療戦略

山田真也 | 金沢大学附属病院血液内科

朝倉英策 | 金沢大学附属病院高密度無菌治療部臨床教授

はじめに

大動脈瘤では時に、著明な出血症状を伴う線溶亢進型播種性血管内凝固 (disseminated intravascular coagulation ; DIC) を合併する。大動脈瘤症例の 0.5~4% で血小板数減少や出血症状がみられ¹⁾、約半数の症例で、フィブリン/フィブリノゲン分解産物 (fibrin/fibrinogen degradation products ; FDP) や D-ダイマーの上昇を認める^{2, 3)}。他の疾患に合併した DIC と同様、大動脈瘤に合併した DIC においても治療の第一選択は原疾患に対する治療である⁴⁾。ただし、大動脈瘤に合併した DIC では、原疾患への治療が困難な場合や、安全に治療を行うために DIC をコントロールしておきたいケースが多い。本稿では大動脈瘤に合併した DIC の治療戦略をどのように考えるかを記述する。

1. 検査所見

DIC は線溶活性化の程度に応じて、「線溶抑制型 DIC」、「線溶亢進型 DIC」、「線溶均衡型 DIC」に分類される。いずれの病型でも著しい凝固活性化は共通した病態であるが、基礎疾患により線溶活性化の程度は大きく異なってくる⁵⁾。

敗血症に代表される線溶抑制型 DIC では、線溶阻止因子であるプラスミノゲンアクチベーターインヒビター (plasminogen activator inhibitor)-1 が著増し、凝固活性化マーカーであるトロンビン-アンチトロンビン複合体 (thrombin-antithrombin complex ; TAT) の上昇に比べて、線溶活性化マーカーであるプラス

ミン- α_2 プラスミンインヒビター複合体 (plasmin- α_2 plasmin inhibitor complex ; PIC) の上昇が軽度にとどまる⁶⁻⁸⁾。そのため、多発した血栓が溶解されにくく、虚血性臓器障害が顕著になる。

大動脈瘤や急性前骨髄球性白血病 (acute promyelocytic leukemia ; APL) に代表される線溶亢進型 DIC では、凝固活性化を上回る線溶活性化を認め、フィブリン血栓が次々に溶解されるため、臓器障害は認めにくく⁹⁾、出血症状を呈しやすくなる。

固形腫瘍に代表される線溶均衡型 DIC では、線溶亢進型と線溶抑制型の中間的な性格を示す。臓器障害や出血症状はみられにくい¹⁰⁾が、ひとたび均衡が破綻すると臓器障害や出血症状が顕著になる。

DIC の 3 病型における検査所見の比較を表 1 に、また、線溶亢進型 DIC の病態診断を行うための指針を表 2 に示す。ここで注意すべきなのは、大動脈瘤に合併した線溶亢進型 DIC において、プロトロンビン時間 (prothrombin time ; PT) や活性化部分トロンボプラスチン時間 (activated partial thromboplastin time ; APTT) が正常値を取りうる点である。APTT に至っては軽度短縮する例も存在する。そのため、PT, APTT のみの検査では DIC の診断も否定もできない^{10, 11)}。少なくとも DIC の診断には PT, APTT に加えて、フィブリノゲンや FDP, D-ダイマーの検査が必須であり¹²⁾、病型・病態の把握にはアンチトロンビン (antithrombin ; AT), TAT, PIC, α_2 plasmin inhibitor (α_2 PI), プラスミノゲンも測定すべきである。

SAMPLE

Land-Mark in Thrombosis & Haemostasis No.2 2022 87

特集 徹底ガイド DIC のすべて 2022-23

Ⅲ. 概念と定義, 分類

4 線溶抑制型 DIC と線溶亢進型 DIC

回答: 1) 金沢市立病院 血液内科 2) 金沢大学附属病院 高度医療部 林 朋恵¹⁾, 朝倉英策²⁾

ここがポイント!

- ✓ DIC の病型は, 線溶活性化の程度によって分類できる。
- ✓ 線溶抑制型 DIC では微小血栓による臓器症状が, 線溶亢進型 DIC では出血症状がみられやすい。
- ✓ 基礎疾患の種類や, 各種凝血学的検査所見からそれぞれの病型を判断することができる。
- ✓ 病型に合った適切な治療法の選択が重要である。

AQ DIC の病型分類について教えてください

DIC は単一の病態ではなく, さまざまな基礎疾患に合併する症候群であり, その病態は症例ごとに大きく異なります。この多様な DIC の病態を理解し, 適切な治療法を選択するためにも, DIC の病型分類は非常に有用な考え方です (図 1)¹⁾。

血管内における著しい凝固活性化は DIC の本態であり, 全症例に共通してみられますが, その他の点, 特に線溶活性化の程度は症例によって相当異なっています。

図 1 DIC の病型分類

TAT: トロンビン-アンチトロンビン複合体
PIC: プラスミン-α₂ プラスミンインヒビター複合体
PAI: プラスミノゲンアクチベーターインヒビター
APL: 急性前骨髄球性白血病
(文献 1 より引用)

病 型	凝固 (TAT)	線溶 (PIC)	症 状	D-dimer	PAI	代表的疾患
線溶抑制型 (凝固優位型)	↑	↓	臓器症状	微増	著増	敗血症
線溶均衡型	↑	↑		↑	↑	固形がん
線溶亢進型 (線溶優位型)	↓	↑	出血症状	上昇	微増	腹部大動脈瘤 APL



Review

Therapeutic Strategies for Disseminated Intravascular Coagulation Associated with Aortic Aneurysm

Shinya Yamada ^{*,†} and Hidesaku Asakura [†]

Department of Hematology, Kanazawa University Hospital, Kanazawa 920-8641, Japan; hasakura@staff.kanazawa-u.ac.jp

* Correspondence: abacus3shinya@gmail.com; Tel.: +81-76-265-2275; Fax: +81-76-234-4252

† These authors contributed equally to this work.

Abstract: Aortic aneurysms are sometimes associated with enhanced-fibrinolytic-type disseminated intravascular coagulation (DIC). In enhanced-fibrinolytic-type DIC, both coagulation and fibrinolysis are markedly activated. Typical cases show decreased platelet counts and fibrinogen levels, increased concentrations of fibrin/fibrinogen degradation products (FDP) and D-dimer, and increased FDP/D-dimer ratios. Thrombin-antithrombin complex or prothrombin fragment 1 + 2, as markers of coagulation activation, and plasmin- α_2 plasmin inhibitor complex, a marker of fibrinolytic activation, are all markedly increased. Prolongation of prothrombin time (PT) is not so obvious, and the activated partial thromboplastin time (APTT) is rather shortened in some cases. As a result, DIC can be neither diagnosed nor excluded based on PT and APTT alone. Many of the factors involved in coagulation and fibrinolysis activation are serine proteases. Treatment of enhanced-fibrinolytic-type DIC requires consideration of how to control the function of these serine proteases. The cornerstone of DIC treatment is treatment of the underlying pathology. However, in some cases surgery is either not possible or exacerbates the DIC associated with aortic aneurysm. In such cases, pharmacotherapy becomes even more important. Unfractionated heparin, other heparins, synthetic protease inhibitors, recombinant thrombomodulin, and direct oral anticoagulants (DOACs) are agents that inhibit serine proteases, and all are effective against DIC. Inhibition of activated coagulation factors by anticoagulants is key to the treatment of DIC. Among them, DOACs can be taken orally and is useful for outpatient treatment. Combination therapy of heparin and nafamostat allows fine-adjustment of anticoagulant and antifibrinolytic effects. While warfarin is an anticoagulant, this agent is ineffective in the treatment of DIC because it inhibits the production of coagulation factors as substrates without inhibiting activated coagulation factors. In addition, monotherapy using tranexamic acid in cases of enhanced-fibrinolytic-type DIC may induce fatal thrombosis. If tranexamic acid is needed for DIC, combination with anticoagulant therapy is of critical importance.

Keywords: enhanced-fibrinolytic-type disseminated intravascular coagulation; serine protease; synthetic protease inhibitor; nafamostat; direct oral anticoagulant



Citation: Yamada, S.; Asakura, H. Therapeutic Strategies for Disseminated Intravascular Coagulation Associated with Aortic Aneurysm. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 1296. <https://doi.org/10.3390/ijms23031296>

Academic Editors:
Anna Kwiakowska and
Frédéric Couture

Received: 17 November 2021

Accepted: 22 January 2022

Published: 24 January 2022

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

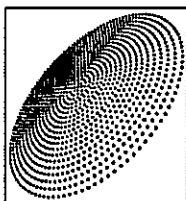


Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Relationship between Aortic Aneurysm and Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)

In 1967, Fine et al. first reported that aortic aneurysm can be complicated by DIC [1]. Over the subsequent 50 years, many reports have described cases of aortic aneurysm complicated by DIC. Although only 0.5–4.0% of aortic aneurysms show clinical symptoms such as decreased platelet count and bleeding symptoms, as many as 40% of cases show increased levels of fibrin/fibrinogen degradation products (FDP) and D-dimer [2,3]. Various hypotheses have been put forward regarding the mechanisms underlying DIC in patients with aortic aneurysms.

Some reports have revealed that radioisotope-labeled fibrinogen accumulates in the inner wall of aortic aneurysms [4] and that radioisotope-labeled platelets accumulate in



特集●Vol.51 No.4 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の現状と課題

自己免疫性後天性凝固第XIII(13)因子欠乏症

惣宇利正善^{1,2)}

はじめに

血液凝固因子の多くが基質タンパク質の限定分解に働くセリンプロテアーゼおよびその補酵素であるのに対して、血液凝固第XIII(13)因子(F13)は、タンパク質分子間のグルタミン残基とリジン残基の側鎖同士を共有結合(架橋結合)でつなぐトランスグルタミナーゼ(TGase)である。F13は、TGase本体であるAサブユニット(F13-A)とそのキャリアであるBサブユニット(F13-B)のそれぞれ2つずつで構成される異種四量体(F13-A₂B₂)の酵素前駆体として血中に存在する(図1)。凝固反応の過程で生成するトロンビンによってF13-Aアミノ末端の活性化ペプチドが切断され、さらにCa²⁺イオンおよびフィブリン存在下でF13-Bが解離して、活性型F13(F13a)となる。F13aは、フィブリンγ鎖間ならびにα鎖間の架橋結合(γ-γ二量体、α鎖多量体)を形成してフィブリン塊の物理的強度を高めるとともに、α₂-プラスミンインヒビター(α₂-PI)をフィブリンα鎖へ架橋してフィブリンに抗線溶能を与えて、止血栓の維持に重要な役割を担っている。このF13に対する自己抗体が生じた結果、F13の質的・量的欠乏を招いて出血を呈するのが自己免疫性後天性凝固第XIII(13)因子欠乏症(autoimmune acquired coagulation factor XIII(13) deficiency, AiF13D)である。

1. 疫学・症状・臨床経過

筆者らは2003年以降2022年8月現在の20年間に、日本国内で67例のAiF13D症例を同定している。平均70.1歳(中央値71歳、四分位65.75~78.25歳)と高齢で発症しており、男性63%、女性37%と男性に多い。基礎疾患について、他の自己免疫性疾患が約15%の症例に認められるほか、糖尿病、悪性腫瘍、肝炎などが認められるが、およそ半数には基礎疾患が認められない^{1,3)}。

出血が主症状であり、筋肉内出血、皮下出血が多く、頭蓋内や胸腔内、腹腔内、後腹膜出血など致命的となりうる出血も少なくない^{2,3)}。血尿や術後出血でみつかるとあるケースもある。本疾患全体の死亡率は約20%であり、そのうち出血死は約15%である。死亡例では頭蓋内出血が多く、出血性ショックの例もある。死亡後に確定診断された症例も数例ある。

2. 分子病態

F13-A、F13-Bいずれか、もしくは両方に対する自己抗体が産生されてF13に結合することにより、F13の活性・血中抗原量が著しく低下する。筆者らが同定した67例では、抗F13自己抗体はF13-Aを抗原とするAa型、F13a(活性化したF13-A)に結合するAb型、F13-Bを抗原とするB型の3タイプに分類される⁴⁾。

2.1 Aa型自己抗体の分子病態

F13-Aは単球・マクロファージや巨核球といった骨髄由来の細胞で産生され、肝臓では発現していな

1) 山形大学大学院医学系研究科 公衆衛生学・衛生学
2) 厚生労働科学研究補助金(地域医療基盤開発推進研究事業)「自己免疫性出血性疾患の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成」研究班



Article

A Clot Waveform Analysis of Thrombin Time Using a Small Amount of Thrombin Is Useful for Evaluating the Clotting Activity of Plasma Independent of the Presence of Efficizumab

Hideo Wada ^{1,*}, Katsuya Shiraki ¹, Takeshi Matsumoto ², Kei Suzuki ³, Yoshiki Yamashita ⁴, Isao Tawara ⁴, Hideto Shimpo ⁵ and Motomu Shimaoka ⁶

¹ Department of General and Laboratory Medicine, Mie Prefectural General Medical Center, Yokkaichi 510-0885, Japan

² Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Mie University Hospital, Tsu 514-8507, Japan

³ Emergency Critical Care Center, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu 514-8507, Japan

⁴ Department of Hematology and Oncology, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu 514-8507, Japan

⁵ Mie Prefectural General Medical Center, Yokkaichi 510-0885, Japan

⁶ Department of Molecular Pathobiology and Cell Adhesion Biology, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu 514-8507, Japan

* Correspondence: wadahide@clin.medic.mie-u.ac.jp; Tel.: +81-59-345-2321



Citation: Wada, H.; Shiraki, K.; Matsumoto, T.; Suzuki, K.; Yamashita, Y.; Tawara, I.; Shimpo, H.; Shimaoka, M. A Clot Waveform Analysis of Thrombin Time Using a Small Amount of Thrombin Is Useful for Evaluating the Clotting Activity of Plasma Independent of the Presence of Efficizumab. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 6142. <https://doi.org/10.3390/jcm11206142>

Academic Editor: Emmanuel J. Favaloro

Received: 16 September 2022

Accepted: 16 October 2022

Published: 18 October 2022

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



Copyright: © 2022 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 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Objective: Although emicizumab is a bispecific, monoclonal antibody that has led to a significant improvement of treatment for hemophilia A patients with inhibitors, the routine monitoring of patients treated with emicizumab is difficult. Thrombin time (TT) reflects thrombin burst, which mainly depends on activation of factor V (FV) and FVIII. Methods: We, therefore, developed a method for evaluating clotting activity independent of the presence of emicizumab. Normal plasma (NP) or FVIII-deficient plasma (FVIIIIDP) with and without emicizumab was measured using clot waveform analysis (CWA)-activated partial thromboplastin time (APTT) and TT. Results: Emicizumab caused clot formation in FVIIIIDP using the CWA-APTT; however, the coagulation peaks of plasma with and without emicizumab measured by the CWA-TT did not differ to a statistically significant extent. Regarding the mixing tests with NP and FVIIIIDP, CWA-APTT showed large differences between each mixing test in plasma with and without emicizumab, whereas the CWA-TT showed similar patterns in mixing plasma with and without emicizumab. Regarding the standard curve of FVIII activity, the CWA-APTT showed an FVIII-concentration-dependent increase; however, the values with each concentration of FVIII differed between samples with and without emicizumab, whereas CWA-TT showed FVIII-concentration-dependent fluctuations independent of the presence of emicizumab, and the values with each concentration of FVIII were similar in samples with and without emicizumab. Conclusions: As CWA-TT using a small amount of thrombin (0.5 IU/mL) can reflect thrombin burst and be useful for evaluating FVIII activity, independent of the presence of emicizumab, it is useful for monitoring clotting activity in patients with an anti-FVIII inhibitor treated with emicizumab.

Keywords: CWA-APTT; CWA-TT; emicizumab; FVIII activity; monitoring; thrombin burst

1. Introduction

The mortality in patients with hemophilia A has decreased because of advances in the treatment of bleeding [1]. Although prophylactic treatment with coagulation factor VIII (FVIII) concentrate is preferred to prevent bleeding and joint damage in children with severe hemophilia [2,3], there are still several risk factors for the treatment of hemophilia A [4]. One of the most important risk factors for the treatment of hemophilia A is posed by inhibitors of FVIII [5]. Recently, emicizumab, which is a bispecific, monoclonal antibody that bridges activated factor IX and factor X to replace the function of missing activated factor VIII, has been developed and has led to the significant improvement in treatment of

Received: 25 August 2022 | Revised: 15 November 2022 | Accepted: 17 November 2022

DOI: 10.1111/hae.14710

ORIGINAL ARTICLE

Haemophilia  WILEY

Plasma-derived factor VIIa and factor X mixture agent (MC710) prophylaxis in haemophilia B patients with inhibitors

Michio Sakai¹ | Kagehiro Amano² | Motoaki Chin³ | Hideyuki Takedani⁴ |
Hirofumi Ishida⁵ | Kazuo Sakashita⁶ | Masashi Taki⁷ | Masahiro Migita⁸ |
Hirofumi Watanabe⁹ | Masataka Ishimura¹⁰ | Keiji Nogami¹¹ | Sho Harano¹² |
Akira Shirahata¹³

¹Department of Pediatrics, Munakata Suikokai General Hospital, Fukuoka, Japan

²Department of Laboratory Medicine, Tokyo Medical University Hospital, Tokyo, Japan

³Department of Pediatrics, Nihon University Itabashi Hospital, Tokyo, Japan

⁴Department of Joint Surgery, IMSUT Hospital, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

⁵Department of Pediatrics, Kyoto City Hospital, Kyoto, Japan

⁶Department of Hematology Oncology, Nagano Children's Hospital, Nagano, Japan

⁷Department of Pediatrics, St. Marianna University Hospital, Kanagawa, Japan

⁸Department of Pediatrics, Japanese Red Cross Kumamoto Hospital, Kumamoto, Japan

⁹Department of Pediatrics, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan

¹⁰Department of Pediatrics, Kyushu University Hospital, Fukuoka, Japan

¹¹Department of Pediatrics, Nara Medical University, Nara, Japan

¹²Department of Clinical Development, KM Biologics Co., Ltd., Kumamoto, Japan

¹³Kitakyushu Yahata Higashi Hospital, Fukuoka, Japan

Correspondence

Michio Sakai, Department of Pediatrics,
Munakata Suikokai General Hospital, 5-7-1
Himakino, Fukuoka-shi, Fukuoka, 811-3298,
Japan.
Email: kenkenms@med.uoeh-u.ac.jp

Abstract

Introduction: Haemophilia B patients with factor IX inhibitors have particularly unmet needs for conventional therapy.

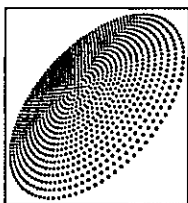
Aim: Phase II/III clinical trial, multicentre, open-label, prospective, self-controlled study was conducted to assess MC710 prophylaxis in haemophilia B patients with inhibitors.

Methods: We enrolled haemophilia patients who had received episodic or prophylactic treatment with bypassing agents up to that time. The participants continued their conventional therapy for 24 weeks and then MC710 was prophylactically infused intravenously every 2 or 3 days at 60 to 120 µg as FVIIa per kilogram of body weight for 24 weeks. The primary endpoint was the annual bleeding rate (ABR) requiring bypassing agents, which was compared intraindividually between the conventional therapy period and the MC710 prophylaxis period.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/), which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.
© 2022 The Authors. Haemophilia published by John Wiley & Sons Ltd.

Haemophilia. 2022;1-10.

[wileyonlinelibrary.com/journal/hae](https://onlinelibrary.com/journal/hae) | 1



特集●Vol.51 No.4 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の現状と課題

後天性血友病 A

小川 孔幸^{#1)} 酒井 道生^{#2)}

はじめに

後天性血友病 A (acquired hemophilia A: AHA) は、出血傾向の既往や家族歴のない個人において、血液凝固第 VIII 因子 (FVIII) に対する阻害作用を有する自己抗体 (以下、インヒビター) が後天的に産生されることにより FVIII 活性 (FVIII:C) が著しく低下し、その結果として突発的に広範な皮下出血や筋肉内出血等の重篤な出血症状を呈する難治性の出血性疾患である。近年、人口の高齢化に伴い、わが国でも報告症例数が増加しており、疾患啓発の推進と相まって注目されている。

わが国における AHA のまとまった報告は限られており、日本血栓止血学会が実施した 2 回の全国アンケート調査 (以下、全国調査)^{1,2)} がその主なものとして挙げられる。それらの結果と海外のエビデンスを元に、2011 年に日本血栓止血学会から「後天性血友病 A 診療ガイドライン」³⁾ が公表され、2017 年にその改訂版 (以下、改訂版ガイドライン)⁴⁾ が刊行された。一方、群馬大学病院 (以下、当院) では 1999~2015 年の 17 年間に 25 例の AHA 症例の診療経験がある⁵⁾。本稿では、改訂版ガイドラインに触れるとともに、当院の診療データも提示しながら、AHA の診断と治療について概説する。

1. 疫学

AHA はまれな疾患であり、その正確な発症頻度は不明である。2001~2003 年の 2 年間に英国で実施された調査では 1.48 人/100 万人・年の発症率と報告された⁶⁾。このデータから推計するとわが国の年間予測症例数は 180 人程度と考えられる。わが国では、日本血栓止血学会が 2003~2006 年の 3 年間に実施した調査研究⁷⁾ で AHA 55 例が報告されたが、これは実際の症例の一部しか登録されていないと考えられる。当院のデータから群馬県における発症頻度を推計すると 0.74 人/100 万人・年 (17 年間) であり、近年は 1.83 人/100 万人・年 (2013~2015 年) と増加傾向にある⁸⁾。この発症頻度は英国のデータとほぼ同程度であり、現在のわが国における AHA の発症率も 1~2 人/100 万人・年と推測される。

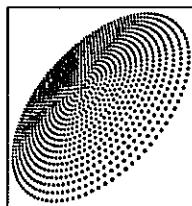
2. 基礎疾患

AHA 患者が基礎疾患を有する場合があることはよく知られている。一方、基礎疾患の明らかでない特発性症例も少なからず存在し (25~63%)^{2,5,9)}。AHA が高齢者に多くみられることから、加齢自体も重要な発症要因の一つと考えられる。頻度の高い基礎疾患は、自己免疫性疾患 (11.8~18.4%: 関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎など)^{2,5,7,9)} と悪性腫瘍 (5.5~17%: 肺がん、胃がん、大腸がんなどの固形がんが多く、血液腫瘍では悪性リンパ腫が多い)^{2,5,7,9,10)} である。それ以外に若年女性における妊娠・分娩を契機とした AHA 発症の

1) 群馬大学大学院医学系研究科 内科学講座 血液内科 学分野

2) 宗像水光会総合病院 小児科

Contributed equally



特集●Vol.51 No.4 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の現状と課題

自己免疫性後天性フォン・ヴィレブランド病

山口宗一 田上聖徳 東 貞行 藤崎知園子 橋口照人

はじめに

フォン・ヴィレブランド因子(von Willebrand factor: VWF)は、止血機構の重要な因子の一つであり、血小板の粘着作用(一次止血)と凝固第VIII因子(FVIII)のキャリア蛋白として血中FVIIIを安定化する作用をもつ¹⁾。VWFの量的な欠乏または質的な異常は、粘膜、皮下出血などの全身性の出血症状をきたし、フォン・ヴィレブランド病(von Willebrand disease: VWD)と命名されている²⁾。主に遺伝子異常に基づく(先天性)VWDに対して、さまざまな2次的な要因でVWFの量的または質的異常をきたすVWDを後天性フォン・ヴィレブランド病(acquired von Willebrand disease(or syndrome): AVWD(AVWS))と呼ぶ³⁾。AVWDの中でも、自己抗体が原因で発症したと考えられるAVWDが自己免疫性後天性フォン・ヴィレブランド病(autoimmune AVWD: AiAVWD)である⁴⁾。AVWDの基礎疾患が多岐にわたるため、AiAVWDを診断し治療するためにはVWDの病態、鑑別疾患、検査法などを熟知する必要がある。これらについて概説する。

1. 疫学・症状・臨床経過

1.1 疫学

比較的まれな疾患とされるAVWDの中でもAiAVWDは、厚生省研究班による論文と学会抄録
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 血管代謝病態解析学分野

の詳細な検討、実験的精密検査によって、国内でこれまで31名の発症例が2018年に報告されている⁵⁾。その内訳は、男性14名、女性17名で、平均年齢は54.1(12~84)歳、中央値は58歳であった。基礎疾患が明らかな症例は、自己免疫性疾患7例、骨髄増殖性疾患8例、リンパ増殖性疾患5例、その他2例だった。半数は改善(回復)しており、死亡者は1名で誤嚥性肺炎が原因であった⁶⁾。引き続いて行われた一瀬らの研究では、2021年までにAiAVWDと診断可能な症例を40例見出し、これらの高い抗VWF抗体陽性率、さまざまな基礎疾患の内訳をはじめ詳細な検討結果を報告している⁷⁾。

我々は、独自に最近5年間の国内外における症例を論文検索にて調査した。国内症例は、医中誌で検索式"von Willebrand症候群+後天性"で検索し、国外症例はPubMedで検索式"von Willebrand Diseases"[Mesh] acquiredで検索した。2017年1月から2022年8月現在までの約5年間では、医中誌88件、PubMed 181件が検索式に該当した。この中から、総説とReviewを除き、抗VWF自己抗体またはVWFインヒビターが陽性となった症例を、AiAVWDの確定診断例として抽出した。その結果、国内では2症例(2017年1例、2018年1例)、国外では3症例(2017年アメリカ合衆国1例、2019年イタリア1例、2021年カナダ1例)を確認できた⁸⁻¹²⁾。この5症例は、表1のように年齢は19~92歳まで幅広く、性別は男性2名、女性3名で、基礎疾患は自己免疫疾患の全身性エリテマトーデス2例、固

資料 18 AiF5D 診断基準改定案 1/3 頁

288 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症

<診断基準>

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 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) パー血友病 (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): 通常は著しく低下
- (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 および 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℃で2時間加温してから PT および 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ulantでは、混合直後に PT および APTT を測定しても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) F5 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℃で加温してから残存 F5 活性を測定する (ベセスダ法)。

- (3) 抗 F5 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。F5 インヒビター、すなわち阻害性抗 F5 自己抗体も、免疫学的方法で検出され、微量に残存する抗 F5 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 (F5 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 F5 インヒビター力価の大幅な減少が認められれば、抗 F5 自己抗体の間接的証明として良い。

資料 18 AiF5D 診断基準改定案 2/3 頁

*: 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、期間を置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 F5 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+B1およびB2-(3)を満たし、Cを除外したもの

Probable: Aの全て+B1+B2-(1)またはB2-(2)を満たし、Cを除外したもの

Possible: Aの全て+B1 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 および 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 CL・ β 2GPI 抗体や抗カルジオリピン IgG 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。

資料 18 AiF5D 診断基準改定案 3/3 頁

<重症度分類>

過去1年間に重症出血の(1)～(4)のいずれかを1回以上起こした例を重症例とし対象とする。

1. 重症出血

- (1) 致命的な出血
- (2) 重要部位、重要臓器の出血(例えば、頭蓋内、脊髄内、眼球内、気管、胸腔内、腹腔内、後腹膜、関節内、心嚢内、コンパートメント症候群を伴う筋肉内出血等)
- (3) ヘモグロビン値8g/dL以下の貧血あるいは2g/dL以上の急速なヘモグロビン値低下をもたらす出血
- (4) 24時間内に2単位以上の全血あるいは赤血球輸血を必要とする出血

2. 軽症出血*

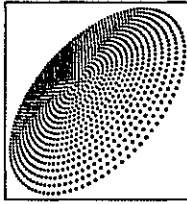
上記以外の全ての出血**

*: 日本語版簡略版出血評価票(JBAT)も参考にすることを推奨

**: 多発性及び有痛性の出血は、重症に準じて止血治療を考慮すべき

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。))。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。



特集●Vol.51 No.4 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の現状と課題

自己免疫性後天性凝固第V/5因子(FV/5)欠乏症(いわゆるFV/5インヒビター)

和田英夫¹⁾ 玉木茂久²⁾

はじめに

「自己免疫性後天性凝固第V/5因子(FV/5)欠乏症(いわゆるFV/5インヒビター)」(AFVD)¹⁾は、自己免疫性後天性凝固第VIII/8因子(F8)欠乏症、自己免疫性後天性凝固第XIII/13因子(F13)欠乏症、自己免疫性後天性フォン・ヴィレブランド因子欠乏症、自己免疫性後天性凝固第X因子(FX)欠乏症とともに、自己免疫性後天性凝固因子欠乏症(指定難病288)²⁾に含まれる。インヒビターによるFVの低下は出血の原因となる場合が多いが、無症状のFVインヒビターの報告³⁾もある。また、AFVDに血栓症の発症も報告⁴⁾されている。ここでは、最近公表された我々のレビュー⁵⁾を基に、AFVDについて述べる。

疫学・症状・臨床経過

主なAFVDの報告国⁶⁾は、米国、日本、フランス、中国、英国などで、一般に止血系研究の盛んな国での報告が多い。FVインヒビターの発症年齢は、中央値が68歳で、25~75パーセンタイルは54.0~77.0歳であり、比較的高齢者に多い傾向である。女性：男性比は0.47で、男女差はみられなかった⁵⁾。近年わが国では、毎年3例程度のFVインヒビター例が報告されている。

我々の検討⁵⁾では、AFVDの基礎疾患ならびに病

表1 AFVDの基礎疾患ならびに病態

基礎疾患ならびに病態	症例数	パーセント
術後	38	25.3%
特発性	28	18.7%
感染症	19	12.7%
悪性腫瘍	11	7.3%
自己免疫疾患	11	7.3%
腎疾患	8	5.3%
虚血性疾患	6	4.0%
肝不全	4	2.7%
高血圧	3	2.0%
不整脈	3	2.0%
心不全	2	1.3%
皮膚疾患	2	1.3%
糖尿病	2	1.3%
その他	5	3.3%
詳細不明	8	5.3%
計	150	100%
半FVへの曝露	27	18.0%

文献5より引用

AFVD：自己免疫性後天性凝固第V/5因子(FV/5)欠乏症

態については、術後発症例が25.3%と最も多く、続いて感染症、悪性腫瘍ならびに自己免疫疾患などに合併する例も多いが、基礎疾患、原因や誘因が特定されない特発性症例も18.7%に認められた(表1)。他の凝固因子インヒビターと比べて、FVインヒビターに特徴的なのは、術中における半FVへの曝露症例が18.0%にみられることである。少数例の検

1) 三重県立総合医療センター 大学院連携講座

2) 伊勢赤十字病院 血液内科

X 出血・血栓性疾患

ALアミロイドーシスと出血傾向

荒幡昌久, 朝倉英策

病態・疫学

ALアミロイドーシスは、腫瘍化した形質細胞が産生するモノクローナルな免疫グロブリン軽鎖が、循環血液中で重合して不溶性のアミロイドタンパクとなり、各種組織に沈着して臓器障害を来す予後不良の疾患である。ALアミロイドーシスにおける出血傾向の原因として、①後天性第X因子欠乏(まれにその他の凝固因子欠乏を合併)、②線溶活性化、③後天性 von Willebrand 症候群、④フィブリン重合に対するインヒビター、⑤血小板凝集能低下、⑥消化管吸収障害に基づくビタミ

ンK欠乏、⑦肝不全による凝固因子産生障害、⑧血管脆弱性や組織脆弱性が示唆されている(表1)。症例ごと病態は多様であるが、特に①と②が出血時の主病態、⑥～⑧はアミロイド沈着組織の臓器障害の結果として生じる。

ALアミロイドーシスの10～30%に出血症状がみられるが、中には重篤な出血を初発症状とする例が存在する。全国調査の報告によると、わが国では消化管出血が多い¹⁾。

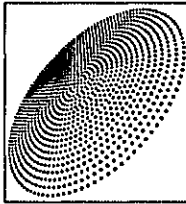
検査の進め方

臨床的に出血傾向を示しても、プロトロンビン時間(PT)や活性化部分トロンボプラス

表1 ALアミロイドーシスにおける出血傾向の病態と治療法

病態	考える治療または報告されている治療法	文献
①後天性第X因子欠乏	血漿交換(血漿アミロイドタンパクの除去と第X因子補充)	Am J Hematol 1997; 54: 68-71.
	凝固因子製剤(第X因子補充、バイパス止血) ※わが国では使用不可	Haemophilia 2013; 19: e375-376. Am J Hematol 2014; 89: 1153-1154. Blood 2014; 123: 2899-2900. Blood Transfus 2016; 14: 585-586.
②線溶活性化	トラネキサム酸(線溶抑制)	Int J Hematol 2020; 111: 550-558.
	ナファモスタット(線溶抑制)	Amyloid 2009; 16: 89-93. Int J Hematol 2008; 87: 371-374.
③後天性 von Willebrand 症候群	デスマプレシン、VWF含有濃縮製剤、トラネキサム酸、IVIG	von Willebrand 病の診療ガイドライン(血栓止血誌 2021; 32: 413-481.)
④凝固因子インヒビター	rFⅧa製剤、APCC、FⅧa/FX製剤(バイパス止血)、ステロイド±免疫抑制剤(インヒビター産生抑制)	(参考) 後天性血友病A診療ガイドライン2017年改訂版(血栓止血誌 2017; 28: 715-747.) Haemophilia 2019; 25: e350-352.
⑤血小板凝集能低下	濃厚血小板輸血(凝集能のある血小板の補充)	なし
⑥ビタミンK欠乏	ビタミンK製剤	なし
⑦肝不全	新鮮凍結血漿	日本輸血細胞治療学会誌 2019; 65: 525-537.
⑧組織・血管脆弱性	消化管出血の内視鏡的止血術、トロンビン散布	なし
	トラネキサム酸などの止血薬	Intern Med 1993; 32: 879-881.

VWF: von Willebrand 因子, IVIG: 免疫グロブリン大量療法, rFⅧa: 遺伝子組換え活性化第Ⅷ因子, APCC: 活性型プロトロンビン複合体製剤, FⅧa/FX: 乾燥濃縮人血液凝固第Ⅷ因子加活性化第Ⅷ因子, FFP: 新鮮凍結血漿



特集●Vol.51 No.4 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の現状と課題

自己免疫性後天性凝固第X(10)因子欠乏症

荒幡昌久¹⁾ 朝倉英策²⁾

はじめに

自己免疫性後天性凝固第X因子欠乏症(autoimmune coagulation factor X deficiency: AiFXD)とは、凝固第X因子(FX)に対する自己抗体(インヒビター)により、FX欠乏をきたして出血傾向を示す後天性疾患である。FX以外の凝固因子に対する自己抗体を産生する疾患群を含め、自己免疫性後天性凝固因子欠乏症(autoimmune coagulation factor deficiency: AiCFD)と総称されている。近年、「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」研究班(以下、研究班と略す)がAiCFDの病態解明と診療指針作成のために研究活動を精力的に行っており、本症は2021年11月1日付で厚労省指定難病に指定された(指定難病288-5)。

1. 疫学・症状・臨床経過

AiFXDは、AiCFDの中でも特にまれな疾患であり、2018年に国内第1例目が報告されたばかりである¹⁾。研究班による全国調査の結果、2021年3月時点での国内発症数は3例であった²⁾。この全国調査の結果を含めた世界の症例報告のレビューによると、本症は他のAiCFDとは異なり、発症年齢が比較的若年に分布し、男性に多い傾向がある(男女比3:1)。2022年7月末現在、PubMedと医中誌Webを用いた検索により得られた国内報告例の臨床情報を表1にまとめた^{1,3-5)}。

1) 南砺市民病院 臨床教育・研究センター

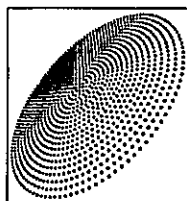
2) 金沢大学附属病院 高密度無菌治療部

を表1にまとめた^{1,3-5)}。

AiFXDは重篤な出血症状をきたす割合が高く、国際血栓止血学会の臨床的出血重症度グレードⅢ(0～Ⅲの4段階中、最も重度の出血)の割合は約6割であり、AiCFDの中では自己免疫性後天性凝固第XIII因子欠乏症(約9割)に次ぐ高さである⁶⁾。全国調査と症例報告のレビューによる分析では、出血症状の大半は皮下出血と粘膜出血(下血、血尿、口内出血)であった²⁾。国内の3症例では、いずれも重篤な出血症状によりヘモグロビン値が5 g/dL前後まで減少していた(表1)。

2. 分子病態

AiCFDにおける自己抗体は、凝固因子に対する中和抗体型(いわゆるインヒビターとして凝固因子を失活させる作用)と非中和抗体型(主に凝固因子の除去を促進させる作用)、あるいは両者の混合型があり、凝固活性が阻害されたり、凝固因子自体が著減したりするため、出血に至る⁷⁾。後述するように、国内で報告されているAiFXDの3例は、全て非中和抗体型であると推察されるが、これが本症に特徴的であるかは定かではない。自己抗体の産生に至る根本的な発症メカニズムは、AiCFD全体で不明であるが、基礎疾患として悪性腫瘍や自己免疫疾患が存在する例が約半数存在しており、免疫寛容/制御機構の破綻が発症要因の1つとして推定されている⁷⁾。一方、AiFXDに関しては、これまで悪性腫瘍を合併していた報告例はなく、腫瘍随伴症候群とし



特集●Vol.51 No.4 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の現状と課題

自己免疫性凝固第Ⅱ因子欠乏症および自己免疫性凝固第Ⅴ因子欠乏症とループスアンチコアグラント: Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndromeを中心に

家子正裕

はじめに

自己免疫性凝固因子欠乏症(autoimmune coagulation factor deficiency: AiCFD)は、血中の凝固因子に対する自己抗体(インヒビター)が産生されたことにより該当する凝固因子活性が低下し、重篤な出血症状をきたす後天性出血性素因である¹⁾。AiCFDは指定難病(288)に認定されており、凝固第Ⅷ因子(coagulation factor VIII: FVIII)に対する自己抗体による後天性血友病Aはその代表的疾患である。一方、ループスアンチコアグラント(Lupus anticoagulant: LA)は、抗リン脂質抗体症候群(antiphospholipid syndrome: APS)などを引き起こす強力な血栓リスク因子である²⁾。近年、AiCFDとLAが同時に検出される病態が指摘されており、本稿では、FIIインヒビター症例(AiFID)およびFVインヒビター症例(AiFVD)とLA合併病態について解説する。

1. 自己免疫病態としてのAiCFDとLA

1) AiCFD

AiCFDは、「何らかの基礎疾患を背景として血中凝固因子に対する自己抗体が形成され、その結果該当する凝固因子活性が著しく低下しさまざまな出血症状をきたす疾患」と定義される¹⁾。基礎疾患に伴う自己免疫病態がもたらす代表的後天性出血性

素因である。凝固因子活性を低下させる抗凝固因子抗体(自己抗体)にはクリアランス抗体と中和抗体があるが、AiCFDでは一般的に中和抗体の場合が多い。Bethesda法は中和抗体の検出に用いるが、クリアランス抗体を検出することはできない。クリアランス抗体はWestern Blot法やEnzyme-linked immune-sorbent assay (ELISA)などの免疫学的手法で検出可能だが、中和抗体や非機能抗体も検出される(図1)³⁾。

2) LA

LAは「個々の凝固因子活性を阻害することなく、活性化部分トロンボプラスチン時間(activated partial thromboplastin time: APTT)や希釈ラッセル蛇毒時間(dilute Russell's Viper venom time: dRVVT)などのリン脂質依存性凝固時間を阻害する免疫グロブリン」と定義される²⁾。LAの本体はまだ明確ではないが、抗リン脂質抗体(antiphospholipid antibodies: aPL)の抗 β_2 -GPI抗体(anti- β_2 GPI antibodies: a β_2 GPI)やホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体(phosphatidylserine dependent anti-prothrombin antibodies: aPS/PT)がその一部を説明する⁴⁾。やはり、LAも自己免疫性疾患や悪性腫瘍などに伴う自己免疫病態により産生される。LAは、抗リン脂質抗体症候群の診断的検査所見のひとつであり血栓症・不育症の独立したリスク因子でもある²⁾。

岩手県立中部病院 臨床検査科・血液内科