

資料 1 (1/5) AiF13D と AiF5D の診断基準の改定案 提出版

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) 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)。

資料 1 (2/5) AiF13D と AiF5D の診断基準の改定案 提出版

- 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、あるいはブロテイン A-、ブロテイン 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+B1及びB2-(2)を満たし、Cを除外したもの

Probable: Aの全て+B1及び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)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。

資料 1 (3/5) AiF13D と AiF5D の診断基準の改定案 提出版

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ブ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 FV/5 活性を測定する(ペセスタ法)。

(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(イムノプロット法、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、期間において複数回検査することが望ましい。

資料 1 (4/5) AiF13D と AiF5D の診断基準の改定案 提出版

** : 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 FX/10 欠乏症、全ての二次性 FX/10 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及びB2-(3)を満たし、Cを除外したもの

Probable: Aの全て+B1+B2-(1)又は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 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・ β_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。

資料 1 (5/5) AiF13D と AiF5D の診断基準の改定案 提出版

<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。

資料 2 (1/2) 令和4年4月以降の研究班への相談症例（疑いを含む）

告示番号 288-1	自己免疫性第XIII/I3因子欠乏症 (AiF I 3D)		
相談年月	施設	診療科	欠乏因子
令和4年 4月	イムス富士見総合病院	小児科	FXIII
令和4年 5月	兵庫県立淡路医療センター	血液内科	FXIII
令和4年 6月	鹿児島大学病院	腎内科	FXIII
令和4年 6月	京都大学	皮膚科	FXIII
令和4年 6月	東京北医療センター	小児科	FXIII
令和4年 6月	国保旭中央病院-1	アレルギー・膠原病内科	FXIII
令和4年 7月	東京都立大久保病院	腎内科	FXIII
令和4年 7月	福島医大	血液内科	FXIII
令和4年 9月	国立病院機構 神奈川病院	呼吸器外科	FXIII
令和4年 9月	姫路赤十字病院	血液・腫瘍内科	FXIII
令和4年10月	諏訪中央病院	総合診療科	FXIII
令和4年10月	東京医科大学八王子医療センター	リウマチ科	FXIII
令和4年11月	倉敷中央病院	血液内科	FXIII
令和4年12月	国保旭中央病院-2	アレルギー・膠原病内科	FXIII
令和5年 1月	群馬大学医学部附属病院	血液内科	FXIII
令和5年 2月	東海大学	総合内科学	FXIII
令和5年 4月	新潟大学医歯学総合病院	血液内科	FXIII
令和5年 4月	愛育病院	血液内科	FXIII
令和5年 5月	日本医科大学付属病院	血液内科	FXIII
令和5年 5月	天理よろづ相談所病院	血液内科	FXIII
令和5年 6月	三重大学大学院	血液・腫瘍内科	FXIII
令和5年 6月	東京ベイ・浦安市川医療センター	救急集中治療科	FXIII
令和5年 6月	聖隷浜松病院	総合診療内科	FXIII
令和5年 6月	大阪大学医学部附属病院	血液・腫瘍内科	FXIII
令和5年 7月	慶応義塾大学	臨床検査医学	FXIII
令和5年 7月	筑波大学	血液内科	FXIII
令和5年 8月	福山医療センター	小児科	FXIII
令和5年10月	自治医科大学	血液学部門	FXIII
令和5年11月	東京大学	検査部	FXIII
令和5年12月	大阪母子医療センター	消化器・内分泌科	FXIII

資料 2 (2/2) 令和4年4月以降の研究班への相談症例（疑いを含む）

告示番号 288-2	自己免疫性第VIII/8因子欠乏症 (AiF8D)		
令和4年 3月	群馬大学医学部附属病院-1	血液内科	FVIII
令和4年 9月	聖路加国際病院	血液内科	FVIII
令和5年 3月	群馬大学医学部附属病院-2	血液内科	FVIII
令和5年 4月	富山市立富山市民病院	血液内科	FVIII
令和5年11月	福井県立病院	血液・腫瘍内科	FVIII
告示番号 288-3	自己免疫性VW因子欠乏症 (AiVWD)		
令和5年 5月	京都第二赤十字病院	血液内科	VWF
告示番号 288-4	自己免疫性第V/5因子欠乏症 (AiF5D)		
令和4年 3月	東北大学病院	救急科	FV
令和4年 4月	防衛医科大学校病院	血液内科	FV
令和4年 4月	日本鋼管病院	血液内科	FV
令和4年 7月	新潟大学	検査部	FV
令和4年 8月	北見赤十字病院	血液内科	FV
令和4年10月	聖マリア病院	血液内科	FV
令和4年10月	長崎医療センター-1	血液内科	FV
令和4年11月	長崎医療センター-2	血液内科	FV
令和5年 2月	山梨大学医学部附属病院	検査部	FV
令和5年 3月	鹿児島大学大学院	呼吸器内科学分野	FV
令和5年 5月	さいたま赤十字病院	血液内科	FV
令和5年10月	中国中央病院	血液内科/感染症内科	FV
令和5年11月	滝川市立病院内科	内科	FV
令和5年12月	中国中央病院	血液内科/感染症内科	FV
告示番号 288-5	自己免疫性第X/10因子欠乏症 (AiF10D)		
令和4年 4月	日本鋼管病院	血液内科	FX

オピニオン

出血傾向の鑑別疾患に挙げてください！ 自己免疫性後天性凝固因子欠乏症 (指定難病288)

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

止血困難の出血に遭遇した時、是非疑って欲しい病態に自己免疫性後天性凝固因子欠乏症(AiCFD)があります。AiCFDにおける出血症状の出現を理解する考え方として、血管壁は「ずり応力」や「壁圧」といった物理的刺激により、常に傷つき修復されていると考えるべきです。「血小板・凝固・線溶」の生体システムは外傷などによる血管の破綻時のみに作動するのではなく、低次元のレベルで平常時においても常に作動して血管を修復しています。従って、凝固因子に対する自己抗体による凝固機能の破綻は打撲、外傷等の有無にかかわらず出血をきたすこととなります。AiCFDは理論的にはどの凝固因子にも起こり得ますが、疾患背景として(1)過去1年以内に発症した出血症状がある、(2)家族歴がない、(3)出血症状の既往がない(特に外傷、手術、抜歯、分娩など)、(4)抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与がない、ことが重要であり、止血困難の出血は生命に直結することから、その原因解明は実に重要です。後天性の凝固因子欠乏症は先天性のそれよりも遥かに頻度は高く、その中で頻度は少ないながらもAiCFDは常に鑑別診断にあげるべき病態です。プロトロンビン時間(PT)、あるいは活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)の延長を認める場合は、次のステップとして多くの施設でクロスミキシングテスト(CMT)を行うと思います。CMTの判定を行う際の留意点は明らかに下に凸(因子欠乏パターン)でない場合は、仮に少し下に凸であっても、

AiCFDを鑑別から外さないことです。第XIII因子欠乏症、一部のフィブリノゲン欠乏症、一部のフォン・ヴィレブランド病、更に線溶系の異常である α 2-PI, PAI-1, TAFI欠乏症においてはPT, APTTの異常に反映されません。第XIII因子欠乏症では、アンモニア放出法による2時間インキュベーション後のクロスミキシングテスト(外部委託にて検査可能)では異種4量体に結合するType Aaインヒビターは鋭敏に検出できますが、活性化FXIII(FXIIIa)に結合するType Abインヒビターは検出できません。フォン・ヴィレブランド病においては、VWFと血小板膜上のGPIbとの相互作用を阻害するインヒビターが存在すれば、VWF:Rco(リストセチンコファクター活性、外部委託にて検査可能)あるいはRistocetin-induced platelet agglutination(RIPA)アッセイによるクロスミキシングテストが有用です。また、注意すべきことに凝固因子活性を阻害することなく凝固因子に結合して、そのクリアランスを亢進させる抗体の場合はCMTは下に凸となります。AiCFDの診断の際は活性/抗原量比、インヒビターの証明に努めるとともに慎重に非自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の可能性を除外しなければなりません。肝機能低下、大動脈瘤による慢性的な凝固線溶系の亢進による凝固因子の消費、ALアミロイドーシスによる第X因子の低下、体外循環によるVWFの消費(後天性フォン・ヴィレブランド病)はその例です。自己抗体を良好な感度・特異度をもって検出できる検査法が未だ存在しないため、AiCFDではないにも関わらず、副腎皮質ステロイドが投与される例も希ではないと思われます。したがってインヒビターの簡易検出法の開発はこれからの重要課題であると思われます。

資料 4 (1/11) 令和 5 年度第 1 回班会議 (令和 5 年 8 月 3 日) 及び 第 2 回班会議 (令和 6 年 2 月 27 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)

顧問 山形大学 名誉教授 一瀬白帝

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)

出席者

金沢大学 朝倉英策
札幌保健医療大学 家子正裕
群馬大学 小川孔幸(副代表)
山形大学 惣宇利正善(副代表)
鹿児島大学 橋口照人(代表)
鹿児島大学 山口宗一
三重大学 和田英夫

令和5年度第1回班会議
Zoom

ご臨席 厚生労働省健康局難病対策課
課長補佐 西條 晴貴 先生

令和5年8月3日

1

2

令和5年度第1回班会議

議事

- ・開会の挨拶(研究課題の概要)
- ・令和4年度研究課題の評価結果
- ・現状の全国からの相談症例の確認
- ・難治性疾患政策研究班 意見交換会(令和5年5月18日)のご指導を踏まえて令和5年度の計画について
- ・全国アンケート調査について
- ・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
- ・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意見
- ・令和6年度の新規申請について
- ・その他

3

研究課題の概要

本事業は、本症の症例を確定診断して実態を解明し、診断基準、重症度分類、診療ガイドライン等を作成、確立、改定することを目的として、3年間にわたり本症の検査、診断、治療のデータを集積・分析しながら、診療指針を普及させつつ、AMED 事業と連携して構築した「難病プラットフォーム」を活用して、症例レジストリ運用を円滑化・拡充すると共に検体バイオレポジトリー運用を実施する。その結果、全国調査に基づいた患者の実態把握、エビデンスに基づいた診療ガイド等が普及するので、本症全体の診療水準が向上し、更に症例を直接診察する非専門医に本症について周知するので、診断、治療の「均てん化」が促進される。

4

科学院発 0308 第 74 号
令和 5 年 3 月 8 日

橋口 照人 殿

国立保健医療科学院
院長 曾根 智史



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)に係る研究課題の評価結果について

標記については、「難治性疾患政策研究事業中間・事後評価委員会(令和5年2月17日開催)」において、令和4年度研究課題について、専門的・学術的観点及び行政的観点からの総合的な評価が行われました。

貴台の研究課題に関する評価結果は別添のとおりであり、令和5年度においても引き続き採択することとしたので通知します。

なお、交付基準額については、別途通知します。

5

別添 中間評価結果表

研究事業名(年度): 難治性疾患政策研究事業(令和4年度)

研究代表者名: 橋口 照人

研究課題名: 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

課題の採択結果	可
評価点数	7.3 (平均点 7.1)

○評価点数の分布

点数	0.1~2.0	2.1~4.0	4.1~6.0	6.1~8.0	8.1~10
課題数	0	0	0	17	0

6

資料 4 (3/11) 令和 5 年度第 1 回班会議 (令和 5 年 8 月 3 日) 及び 第 2 回班会議 (令和 6 年 2 月 27 日) 資料

研究により得られた成果の今後の活用・提供

難治性疾患政策研究班 意見交換会(令和5年5月18日)
のご指導を踏まえて

【早期診断、移行期も踏まえた難病診療に協力の観点から】

- ・難病診療連携拠点病院、難病相談センターなどへのアドバイス
- ・難病情報センターの患者向けHPの更新

1) 全国からの症例相談は相次いでおり、本症が疑われた際の早期診断、初期ならびに中長期的治療方針、方法について難病診療連携拠点病院、難病相談センターとの連携をとって進めていく。難病相談センターの患者向けホームページの更新も積極的に行い新しい情報を提供する。

13

研究により得られた成果の今後の活用・提供

難治性疾患政策研究班 意見交換会(令和5年5月18日)
のご指導を踏まえて

【AMED実用化研究との連携との関係から】

- ・病態解明にとどまらず、「新薬開発」に結びつける視点での研究を(製薬企業との連携、医師主導治験など)

- 1) 2017年に開発し、実症例で検討を行っていたFXIII活性の新規測定法が極めて高感度かつ高特異度にインヒビター症例が検出できることが確認されたため実用化を目指す計画である。
- 2) 欧文誌に公表した凝固波形-トロンビン時間を応用した後天性血友病Aにおけるemicizumabの投与下におけるFVIII活性を測定する方法について実用化の可能性を検討する。
- 3) 抗フォン・ヴィルブランド因子抗体検出ELISAの構築を検討する。

14

均てん化班「全国アンケート調査」(案) <https://kintenkajp/>

・アンケートの同意

・施設名(必須)/名前(匿名希望も可)/診療科名

・令和3年10月~令和5年9月の間に後天性自己免疫性凝固因子欠乏症の経験したことがありますか

(はい/いいえ)
例) 後天性血友病A(後天性自己免疫性凝固因子欠乏症)など凝固因子に対する自己抗体の出現による出血

・どの凝固因子欠乏症でしたか

- * 第V因子 - 1例・2例・3例・4例・5例以上
- * 第VII因子 - 1例・2例・3例・4例・5例以上
- * 第X因子 - 1例・2例・3例・4例・5例以上
- * 第XIII因子 - 1例・2例・3例・4例・5例以上
- * von Willebrand factor - 1例・2例・3例・4例・5例以上
- * その他(凝固因子名:)
- 1例・2例・3例・4例・5例以上

・診断方法または疑った根拠を教えてください。

- ・自己抗体の証明(ELISA法、WB法など)
- ・インヒビターの証明(Bethesda法など)
- ・クロスミキシング試験、または混合試験の結果
- ・その他()
- 例) 家族歴がないなどの問診からの推定

・性別/年齢について教えてください。

(男・女)
(20歳未満、20~39歳、40~59歳、60~74歳、75歳以上)

* 以下に記載されている後天性自己免疫性凝固因子欠乏症は指定難病に認定されていることをご存知ですか
(第V因子、第VII因子、第X因子、第XIII因子、von Willebrand factor)

ご協力ありがとうございました。もし疑う症例でお困りでしたら研究班までご相談ください。(研究班のアドレス、HPのURLを記載)

・難病プラットフォームについて

9. 得られた試料・情報について

9.1. 試料・情報の保管の方法

個人情報を含む試料等は壁のかかる保管庫に研究代表者及び研究分担者が責任を持って、少なくとも、当該研究の終了について報告された日から5年を経過した日又は当該研究の結果の最終の公表について報告された日から3年を経過した日のいずれか遅い日まで保管する。対応表を含む個人情報を処理するコンピュータは、ウイルス対策ソフト等が最新の状態でアップデートされる環境で使用管理し、研究代表者及び研究分担者のみしか知るパスワードを設定する。なお、個人情報を含まない研究データは2031年3月31日まで保管する。

また、AMEDが指定する公的データベースとして認定されている「難病プラットフォーム」<https://www.raddarj.org>に登録する。

→学会への呼び掛け

16

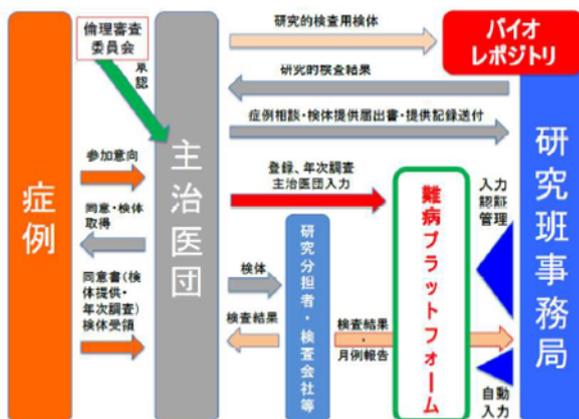


図1 症例レジストリと検体バイオレポジトリの構築

統一委託検査について

- ① 【SRL三ツ股さんへ連絡】
 - ・患者さんの発生した病院名を伝える
 - ・SRLとの契約の有無を確認後、三ツ股さんより連絡があった病院コードを記載
- ② 検査項目が決まる
- ③ 項目を伝票にチェックする
- ④ 検体量を算出する (1.8ml 採血管から0.6 mlの血漿を考慮する)
- ⑤ 採血管必要本数を準備する
- ⑥ 注用のスピッツを必要本数準備する (1項目1本)
- ⑦ 一式をビニール袋に入れる (伝票、採血管、分注スピッツ)
- ⑧ SRLがビニール袋を回収
- ⑨ 主治医の先生にSRLからビニール袋(多施設共同研究資材)が届く事を伝える
- ⑩ 主治医と管轄のSRL担当にて調整

18

資料 4 (4/11) 令和 5 年度第 1 回班会議 (令和 5 年 8 月 3 日) 及び 第 2 回班会議 (令和 6 年 2 月 27 日) 資料

項目別	検体量一覧	項目別	検体量一覧
02216	ADP/ADP	0.5	血小板中のADP
04004	ADP/ADP	0.4	
02216	ADP/ADP	0.5	血小板中のADP (合併症あり)
02984	ADP/ADP (合併症あり)	0.2	血小板中のADP (合併症あり)
01998	ADP/ADP	0.3	血小板中のADP (合併症あり)
03043	ADP/ADP	0.5	血小板中のADP (合併症あり)
04050	ADP/ADP	0.5	血小板中のADP (合併症あり)
01478	ADP/ADP (合併症あり)	0.4	血小板中のADP (合併症あり)
07621	ADP/ADP (合併症あり)	0.2	血小板中のADP (合併症あり)
04040	ADP/ADP (合併症あり)	0.4	血小板中のADP (合併症あり)
05224	ADP/ADP (合併症あり)	0.4	血小板中のADP (合併症あり)
04811	ADP/ADP (合併症あり)	1.0	血小板中のADP (合併症あり)
07655	ADP/ADP (合併症あり)	1.0	血小板中のADP (合併症あり)
09934	ADP/ADP (合併症あり)	0.5	血小板中のADP (合併症あり)
20227	ADP/ADP (合併症あり)	0.5	血小板中のADP (合併症あり)
02223	ADP/ADP (合併症あり)	0.4	血小板中のADP (合併症あり)
02254	ADP/ADP (合併症あり)	0.5	血小板中のADP (合併症あり)
07670	ADP/ADP (合併症あり)	0.4	血小板中のADP (合併症あり)
07684	ADP/ADP (合併症あり)	0.4	血小板中のADP (合併症あり)
07642	ADP/ADP (合併症あり)	0.4	血小板中のADP (合併症あり)
02223	ADP/ADP (合併症あり)	0.4	血小板中のADP (合併症あり)
02254	ADP/ADP (合併症あり)	0.5	血小板中のADP (合併症あり)
07670	ADP/ADP (合併症あり)	0.4	血小板中のADP (合併症あり)
07684	ADP/ADP (合併症あり)	0.4	血小板中のADP (合併症あり)
07642	ADP/ADP (合併症あり)	0.4	血小板中のADP (合併症あり)

統一委託検査について

追加項目	項目名	検体量	検体名	有
07711	凝固活性 第Ⅹ因子(F10)	0.4	血清No1,8ml	有
09412	アンチトロンビンⅢ (ATⅢ)	0.5		有
21946	トロンビン-アンチトロンビン複合体(TAT)	0.5		有
A1092	凝固抑制因子検査 第Ⅱ因子(F2)	1.0		無
A1102	凝固抑制因子検査 第Ⅴ因子(F5)	1.0		無
07655	凝固抑制因子検査 第Ⅷ(8)因子	1.0		有
A1134	凝固抑制 第Ⅹ(10)因子	2.0		無

合成基質法での測定も考慮

FV/FVIII inhibitor kit

2023/07/27 (木) 15:40

鹿児島大学医学総合研究科等総務課契約係
〇〇様

お世話になります。
お待ちしておりますが、社内のフローがようやく進み、現在決済を待っている状況です。
間もなく契約書を送付できる見込みでございますので、今しばらくお待ちください。

どうぞ、よろしくお願いいたします。

シスメックス株式会社
〇〇〇

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

公開講座開催についての意見交換

- ・開催時期
- ・開催方法: オンライン開催、60分または90分
- ・日本血栓止血学会との連携・共催
- ・対象者
- ・コンテンツ (案)
 - 疾患の概要の説明
【疫学・症状・臨床経過】【分子病態】【検査】【鑑別診断】【治療】
 - 指定難病288の紹介
 - レジストリーの現状

先生方からの現状と方向性についてのご意見

家子 先生
朝倉 先生
小川 先生
惣宇利 先生
和田 先生
山口 先生

資料 4 (5/11) 令和 5 年度第 1 回班会議 (令和 5 年 8 月 3 日) 及び 第 2 回班会議 (令和 6 年 2 月 27 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)

令和5年度第2回班会議
Zoom

令和6年2月27日

出席者

鹿児島大学	橋口照人
群馬大学	小川孔幸 先生
山形大学	惣宇利正善 先生
三重大学	和田英夫 先生
金沢大学	朝倉英策 先生
札幌保健医療大学	家子正裕 先生
鹿児島大学	山口宗一 先生

ご臨席 国立保健医療科学院 研究事業推進官
武村真治 先生

1

2

議事 I

令和5年度第2回班会議

議事

1. 開会の挨拶 (研究課題の概要)
2. レジストリー (難病プラットフォーム) について
3. 倫理審査 (一括審査) の進捗について
4. 研究班への相談症例の状況について
5. 診断基準、診療ガイドの改訂、作成について
6. 公開講座の開催について
7. 難病情報センターの患者向けHPの更新について
8. 「新薬開発」に結びつける視点での研究について
9. アンケート調査について
10. 統一委託検査について
11. FV/III inhibitor kit について
12. 研究分担者の先生方からの報告

3

研究課題の概要

本事業は、本症の症例を確定診断して実態を解明し、診断基準、重症度分類、診療ガイドライン等を作成、確立、改定することを目的として、3年間にわたり本症の検査、診断、治療のデータを集積・分析しながら、診療指針を普及させつつ、AMED 事業と連携して構築した「難病プラットフォーム」を活用して、症例レジストリ運用を円滑化・拡充すると共に検体バイオレポジトリ運用を実施する。その結果、全国調査に基づいた患者の実態把握、エビデンスに基づいた診療ガイド等が普及するので、本症全体の診療水準が向上し、更に症例を直接診察する非専門医に本症について周知するので、診療の「均てん化」が促進される。

4

議事 2

令和5年度第2回班会議

議事

1. 開会の挨拶 (研究課題の概要)
2. レジストリー (難病プラットフォーム) について
3. 倫理審査 (一括審査) の進捗について
4. 研究班への相談症例の状況について
5. 診断基準、診療ガイドの改訂、作成について
6. 公開講座の開催について
7. 難病情報センターの患者向けHPの更新について
8. 「新薬開発」に結びつける視点での研究について
9. アンケート調査について
10. 統一委託検査について
11. FV/III inhibitor kit について
12. 研究分担者の先生方からの報告

令和4年度評価結果より

【評価委員会のコメント】

- 1 評価できる点、推進すべき点
 - 多くの疾患について具体的な目標を掲げ、研究を進めた。
 - 指定難病 288 の解説が学術誌上で行われ疾患の啓発が行われている点、相談症例の確定診断および臨床データの収集が進められている点が評価できる。
 - 患者の予後調査や診断基準改定が順調に行われている。
 - 多くの自己免疫性出血症の診断・治療の均てん化を目指した実態調査が進むなど、計画に沿って研究が進捗している。
- 2 疑問点、その他助言等
 - 審議症例のレジストリ稼働により各疾患の病態解明が進むことが望まれる。

資料 4 (6/11) 令和 5 年度第 1 回班会議 (令和 5 年 8 月 3 日) 及び 第 2 回班会議 (令和 6 年 2 月 27 日) 資料

議事 2

・難病プラットフォームについて

- 9. 得られた試料・情報について
- 9.1. 試料・情報の保管の方法

個人情報を含む試料等は鍵のかかる保管庫に研究代表者及び研究分担者が責任を持って、少なくとも、当該研究の終了について報告された日から5年を経過した日又は当該研究の結果の最終の公表について報告された日から3年を経過した日のいずれか遅い日まで保管する。対応表を含む個人情報を処理するコンピューターは、ウイルス対策ソフト等が最新の状態でアップデートされる環境で使用管理し、研究代表者及び研究分担者のみが知るパスワードを設定する。なお、個人情報を含まない研究データは2031年3月31日まで保管する。

また、AMED が指定する公的データベースとして認定されている「難病プラットフォーム <https://www.raddarj.org>」に登録する。

→レジストリー作業を進める

議事 2

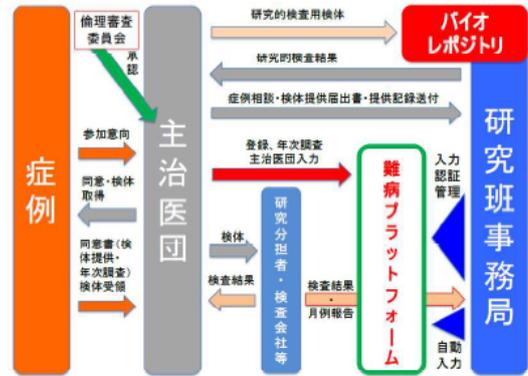


図1 症例レジストリと検体バイオレポジトリの構築

議事 2

研究ID	研究番号	研究の主要な実施機関	内務省	研究機関	中法	臨床ID-15	一部	山形	山形	山形	山形
500012576	A002	山形大学	2022/02/04	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学
500012598	A004	山形大学	2022/02/08	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学
500012616	A001	山形大学	2022/02/07	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学
500012621	A005	山形大学	2022/02/07	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学
500012622	A006	山形大学	2022/02/07	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学
500012623	A007	山形大学	2022/02/07	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学
500012624	A003	山形大学	2022/02/07	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学
500012627	A011	山形大学	2022/02/07	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学
500012704	A008	山形大学	2022/02/07	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学
500012725	A009	山形大学	2022/02/07	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学

令和5年度第2回班会議

議事

1. 開会の挨拶 (研究課題の概要)
2. レジストリー (難病プラットフォーム) について
3. 倫理審査 (一括審査) の進捗について
4. 研究班への相談症例の状況について
5. 診断基準、診療ガイドの改訂、作成について
6. 公開講座の開催について
7. 難病情報センターの患者向けHPの更新について
8. 「新薬開発」に結びつける視点での研究について
9. アンケート調査について
10. 統一委託検査について
11. FV/III inhibitor kit について
12. 研究分担者の先生方からの報告

10

自己報告型自由発症者「てんかん」のみの実施施設と「総合的診療連携」の有無

研究ID	研究番号	研究の主要な実施機関	内務省	研究機関	中法	臨床ID-15	一部	山形	山形	山形	山形
1	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学
2	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学
3	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学
4	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学
5	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学
6	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学
7	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学
8	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学
9	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学
10	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学
11	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学
12	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学
13	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学
14	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学
15	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学
16	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学
17	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学	山形大学

表2: 鹿児島大学にて一括倫理審査承認 全国33共同研究機関 (承認済)

令和5年度第2回班会議

議事

1. 開会の挨拶 (研究課題の概要)
2. レジストリー (難病プラットフォーム) について
3. 倫理審査 (一括審査) の進捗について
4. 研究班への相談症例の状況について
5. 診断基準、診療ガイドの改訂、作成について
6. 公開講座の開催について
7. 難病情報センターの患者向けHPの更新について
8. 「新薬開発」に結びつける視点での研究について
9. アンケート調査について
10. 統一委託検査について
11. FV/III inhibitor kit について
12. 研究分担者の先生方からの報告

12

表1: 全国調査研究協力者リスト (難病情報センターHPより)

資料 4 (7/11) 令和5年度第1回班会議 (令和5年8月3日) 及び 第2回班会議 (令和6年2月27日) 資料

議事4

令和4年4月以降の研究班への相談症例(疑いを含む)

患者番号	研究班	相談	診断	検査項目	担当医師
令和4年 0-8	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII		
令和4年 0-9	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII		
令和4年 0-10	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII		
令和4年 0-11	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII		
令和4年 0-12	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII		
令和4年 0-13	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII		
令和4年 0-14	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII		
令和4年 0-15	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII		
令和4年 0-16	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII		
令和4年 0-17	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII		
令和4年 0-18	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII		
令和4年 0-19	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII		
令和4年 0-20	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII		
令和4年 0-21	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII		
令和4年 0-22	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII		
令和4年 0-23	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII		
令和4年 0-24	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII		
令和4年 0-25	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII		
令和4年 0-26	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII		
令和4年 0-27	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII		
令和4年 0-28	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII		
令和4年 0-29	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII		
令和4年 0-30	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII		
令和4年 0-31	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII		
令和4年 0-32	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII		
令和4年 0-33	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII		
令和4年 0-34	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII		
令和4年 0-35	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII		
令和4年 0-36	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII		
令和4年 0-37	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII		
令和4年 0-38	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII		
令和4年 0-39	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII		
令和4年 0-40	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII		
令和4年 0-41	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII		
令和4年 0-42	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII		
令和4年 0-43	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII		
令和4年 0-44	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII		
令和4年 0-45	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII		
令和4年 0-46	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII		
令和4年 0-47	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII		
令和4年 0-48	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII		
令和4年 0-49	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII		
令和4年 0-50	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII		

患者番号	研究班	相談	検査項目	担当医師
令和4年 228-1	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII	
令和4年 228-2	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII	
令和4年 228-3	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII	
令和4年 228-4	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII	
令和4年 228-5	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII	
令和4年 228-6	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII	
令和4年 228-7	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII	
令和4年 228-8	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII	
令和4年 228-9	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII	
令和4年 228-10	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII	
令和4年 228-11	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII	
令和4年 228-12	自己免疫性血小板減少症(AITP)	血小板減少	FVIIII	

13

令和5年度第2回班会議

議事

- 開会の挨拶 (研究課題の概要)
- レジストリー (難病プラットフォーム) について
- 倫理審査 (一括審査) の進捗について
- 研究班への相談症例の状況について
- 診断基準、診療ガイドの改訂、作成について
- 公開講座の開催について
- 難病情報センターの患者向けHPの更新について
- 「新薬開発」に結びつける視点での研究
- アンケート調査について
- 統一委託検査について
- FV/III inhibitor kit について
- 研究分担者からの報告

14

議事5

研究により得られた成果の今後の活用・提供

難治性疾患政策研究班 意見交換会 (令和5年5月18日) のご指導を踏まえて

【客観的な診断基準・重症度分類の策定・向上的観点から】

- 疾患レジストリの構築、疫学調査などで疾患概念を確立
- 指定難病化がゴールではない

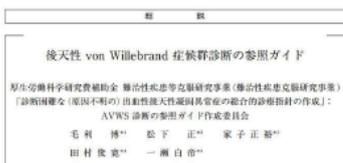
- 代表機関の移管後も全国からの症例相談は途絶えず継続され、研究代表機関移管後の臨床研究倫理委員会の一括審査の手続きが完了し、確定診断のための解析も順調に進捗した。令和5年度は既に構築している難病プラットフォームへのレジストリ、研究検体のレポジトリ及び研究検査を令和4年4月以降の蓄積された症例を含めて本格稼働させ疫学情報の基盤を構築する。
- AiFi 3D と AiF5D の診断基準改訂を現在、指定難病検討委員会にて審議いただいており、また AiVWFD と AiF5D の診療ガイドを改定、あるいは作成する準備を開始した。
- 全国調査はこれまでの令和4年度に施行出来なかった。令和5年度にこれまでの郵送による書面回答ではなくホームページを基盤としたwebアンケートにて実施する予定である。

※: 三養総合研究所より送られてくる「診断基準のアップデート希望に関する調査票」では改訂されているが、厚労省のHPには反映されていない。AiFiXIII(D)、AiFIII(D)、AiVWFD、AiFV(D)については学会承認の確認が必要?

15

議事5

後天性 von Willebrand 症候群診断の参照ガイド 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業) 「診断困難な (原因不明の) 出血性後天性凝固異常症の総合的診断指針の作成」: AiVWS 診断の参照ガイド作成委員会
毛利博*1、松下正*2、家子正希*3、田村俊寛*4、一瀬白裕*5
*1 藤沢市立総合病院 内科、*2 名古屋大学医学部 輸血部、*3 北海道医療大学歯学部 内科学、*4 天理よろこび相談所病院 循環器内科 (外部委員)、*5 山形大学医学部 分子病態学 最新医学 71(4):583-590, 2016



後天性 von Willebrand 症候群 (AiVWS) は、von Willebrand 病態の病態を引き起こす比較的年長後天性凝固異常症である。その基礎疾患は、リンパ増殖性疾患、自己免疫性疾患、骨髄増殖性疾患、心血管疾患、悪性疾患、芽球腫瘍様性下等と多岐にわたる。出血症状は臨床的に軽微なものから、比較的重篤なものまであり、発症機序は、von Willebrand 因子 (VWF) の産生低下、若しくは VWF の異常変異による VWF の不安定性、糖鎖病変への VWF 凝集などである。VWF 活性の低下により診断され、VWF 抗原、第Ⅲ因子活性、APTT、出血時間などを用いた。VWF マルチマー分析と同様に出血は少ない。VWF 抗原/VWF 活性比を算出することにより病態を診断する。遺伝的診断で VWF 遺伝変異の有無、ELISA にて VWF に対する抗体の存在を診断する。AiVWS は、基礎疾患に対する治療が有効であると認められるため、基礎疾患の治療が第一である。基礎疾患の治療が有効でない場合には、DDAVP、VWF 含有製剤、糖鎖除去剤などの投与にて治療を行う。

議事5

令和5年度第2回班会議

議事

- 開会の挨拶 (研究課題の概要)
- レジストリー (難病プラットフォーム) について
- 倫理審査 (一括審査) の進捗について
- 研究班への相談症例の状況について
- 診断基準、診療ガイドの改訂、作成について
- 公開講座の開催について
- 難病情報センターの患者向けHPの更新について
- 「新薬開発」に結びつける視点での研究について
- アンケート調査について
- 統一委託検査について
- FV/III inhibitor kit について
- 研究分担者の先生方からの報告

18

資料 4 (9/11) 令和 5 年度第 1 回班会議 (令和 5 年 8 月 3 日) 及び 第 2 回班会議 (令和 6 年 2 月 27 日) 資料

議事 7

研究により得られた成果の今後の活用・提供

難治性疾患政策研究班 意見交換会 (令和 5 年 5 月 18 日) のご指導を踏まえて

【早期診断、移行期も踏まえた難病診療に協力の観点から】

- ・難病診療連携拠点病院、難病相談センターなどへのアドバイス
- ・難病情報センターの患者向けHPの更新

- 1) 全国からの症例相談は相次いでおり、本症が疑われた際の早期診断、初期ならびに中長期の治療方針、方法について難病診療連携拠点病院、難病相談センターとの連携をとって進めていく。難病相談センターの患者向けホームページの更新も積極的に行い新しい情報を提供する。



25

令和 5 年度第 2 回班会議

議事

1. 開会の挨拶 (研究課題の概要)
2. レジストリー (難病プラットフォーム) について
3. 倫理審査 (一括審査) の進捗について
4. 研究班への相談症例の状況について
5. 診断基準、診療ガイドの改訂、作成について
6. 公開講座の開催について
7. 難病情報センターの患者向けHPの更新について
8. 「新薬開発」に結びつける視点での研究について
9. アンケート調査について
10. 統一委託検査について
11. FV/III inhibitor kit について
12. 研究分担者の先生方からの報告

26

議事 8

研究により得られた成果の今後の活用・提供

難治性疾患政策研究班 意見交換会 (令和 5 年 5 月 18 日) のご指導を踏まえて

【AMED 実用化研究との連携との関係から】

- ・病態解明にとどまらず、「新薬開発」に結びつける視点での研究を (製薬企業との連携、医師主導治験など)

- 1) 2017 年に開発し、実症例で検討を行っていた FXIII 活性の新規測定法が極めて高感度かつ高特異度にインヒビター症例が検出できることが確認されたため実用化を目指す計画である。→次頁参照
- 2) 欧文誌に公表した凝固波形-トロンビン時間を応用した後天性血友病 A における emicizumab の投与下における FVIII 活性を測定する方法について実用化の可能性を検討する。
- 3) 抗フォン・ウィルブランド因子抗体検出 ELISA の構築を検討する。→次々頁参照

27

議事 8

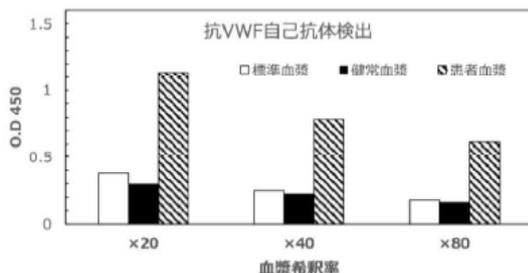
Novel Immunochromatographic Test (ICT) to Detect Anti-Factor XIII (FXIII)-B Subunit Autoantibodies



AiF13D (指定難病 288-1) 迅速診断のイメージ (Thromb Haemost. 2023;123(8):793より引用)

28

議事 8



希釈率	血漿	抗VWF自己抗体検出		
		標準血漿	健常血漿	患者血漿
x20		0.377	0.299	1.135
x40		0.249	0.223	0.785
x80		0.181	0.161	0.616

- ・ von Willebrand 病患者の血漿中抗 VWF 自己抗体を 80 倍希釈にて検出した。標準血漿、健常血漿と比較して有意に吸光度が高値である。

29 52

令和 5 年度第 2 回班会議

議事

1. 開会の挨拶 (研究課題の概要)
2. レジストリー (難病プラットフォーム) について
3. 倫理審査 (一括審査) の進捗について
4. 研究班への相談症例の状況について
5. 診断基準、診療ガイドの改訂、作成について
6. 公開講座の開催について
7. 難病情報センターの患者向けHPの更新について
8. 「新薬開発」に結びつける視点での研究について
9. アンケート調査について
10. 統一委託検査について
11. FV/III inhibitor kit について
12. 研究分担者の先生方からの報告

30

資料 4 (10/11) 令和 5 年度第 1 回班会議 (令和 5 年 8 月 3 日) 及び 第 2 回班会議 (令和 6 年 2 月 27 日) 資料

議事 9 均てん化班「全国アンケート調査」(案) <https://kintenka.jp/>

- ・アンケートの同意
 - ・施設名(必須)/名前(匿名希望可)/診療科名
 - ・令和3年10月～令和5年9月の間に後天性自己免疫性凝固因子欠乏症の経験したことがありますか (はい/いいえ)
 - 例) 後天性血友病A(後天性自己免疫性凝固因子欠乏症)など凝固因子に対する自己抗体の出現による出血症
 - ・どの凝固因子欠乏症でしたか
 - * 第V因子 -1例 -2例 -3例 -4例 -5例以上
 - * 第VII因子 -1例 -2例 -3例 -4例 -5例以上
 - * 第X因子 -1例 -2例 -3例 -4例 -5例以上
 - * 第XIII因子 -1例 -2例 -3例 -4例 -5例以上
 - * von Willebrand factor -1例 -2例 -3例 -4例 -5例以上
 - * その他(凝固因子名:) -1例 -2例 -3例 -4例 -5例以上
 - ・診断方法または疑った根拠を教えてください。
 - ・自己抗体の証明(ELISA法、WB法など)
 - ・インヒビターの証明(Berthel法など)
 - ・クロスリンク試験、または混合試験の結果
 - ・その他()
 - 例) 家族歴がないなどの問診からの推定
 - ・性別/年齢について教えてください。
 - (男・女)
 - (20歳未満、20～39歳、40～59歳、60～74歳、75歳以上)
 - ・以下に記載されている後天性自己免疫性凝固因子欠乏症は指定難病に認定されていることをご存知ですか (第V因子、第VII因子、第X因子、第XIII因子、von Willebrand factor)
- ご協力ありがとうございました。もし疑う症例でお困りでしたら研究班までご相談ください。(研究班のアドレス or HPのURLを記載)

議事 9 均てん化班「全国アンケート調査」(案) <https://kintenka.jp/>

- ・アンケートの同意
- ・氏名()
- ・以下に記載されている血液凝固因子の自己免疫性後天性凝固因子欠乏症は指定難病に認定されていることをご存知ですか。
 - 第V因子、第VII因子、第X因子、第XIII因子、フォン・ヴィレブランド因子
 - (全て知っている/一部知っている/全く知らない)
- ・令和3年10月～令和5年9月の間に後天性自己免疫性凝固因子欠乏症の経験したことがありますか (はい/いいえ)
 - 例) 後天性血友病A(後天性自己免疫性凝固因子欠乏症)など凝固因子に対する自己抗体の出現による出血症

令和5年度第2回班会議

議事

1. 開会の挨拶 (研究課題の概要)
2. レジストリー (難病プラットフォーム) について
3. 倫理審査 (一括審査) の進捗について
4. 研究班への相談症例の状況について
5. 診断基準、診療ガイドの改訂、作成について
6. 公開講座の開催について
7. 難病情報センターの患者向けHPの更新について
8. 「新薬開発」に結びつける視点での研究について
9. アンケート調査について
10. 統一委託検査について
11. FV/III inhibitor kit について
12. 研究分担者の先生方からの報告

33

議事 10

統一委託検査

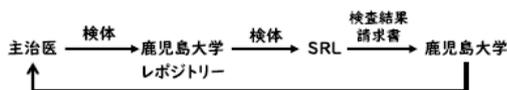
項目別	検査項目	検査単価	検査実施状況	備考	
検体	00234	FV/FIII	0.5	〇(ELISA/F4+)	〇
	00095	抗FII/FIII	0.4		〇
	00216	FV/FIII	0.5	〇(凝縮法)	〇
	02084	抗FII/FIII	0.2		〇
	01946	FV/FIII	0.3		〇
	00445	FV/FIII	0.5		〇
	00502	FV/FIII	0.5		〇
	01018	凝固因子抑制因子検査	0.1		〇
	01023	凝固因子抑制因子検査	0.2		〇
	02040	FV/FIII	0.4		〇
	02229	FV/FIII	1.0		〇
	03011	FV/FIII	1.0		〇
検体	01620	凝固因子抑制因子検査 第V因子	1.0		〇
	00934	FV/FIII	0.5		〇
	02027	凝固因子抑制因子検査	0.5		〇
	02223	凝固因子抑制因子検査	0.4		〇
	02254	FV/FIII	0.5		〇
	01620	凝固因子抑制因子検査 第V因子 (F5)	0.4		〇
	01644	凝固因子抑制因子検査	0.4		〇
	01642	凝固因子抑制因子検査	0.4		〇
	02223	凝固因子抑制因子検査	0.4		〇
	02254	FV/FIII	0.5		〇
	01620	凝固因子抑制因子検査 第V因子 (F5)	0.4		〇
	01644	凝固因子抑制因子検査	0.4		〇
検体	02223	凝固因子抑制因子検査	0.4		〇
	02254	FV/FIII	0.5		〇
	01620	凝固因子抑制因子検査 第V因子 (F5)	0.4		〇
	01644	凝固因子抑制因子検査	0.4		〇

合成基質法での測定も考慮

34

議事 10

追加項目	07711	凝固因子抑制因子検査 第V因子(F5)	0.4	FV/FIII	有
	09412	アンチトロンビンIII (AT III)	0.5		有
	21946	トロンビン-アンチトロンビンIII複合体(TAT)	0.5		有
	A1092	凝固因子抑制因子検査 第II因子(F2)	1.0		有
	A1102	凝固因子抑制因子検査 第V因子(F5)	1.0		有
	07655	凝固因子抑制因子検査 第VIII (b) 因子	1.0		有
	A1134	凝固因子抑制因子検査 第XIII(13)因子	2.0		有



令和5年度第2回班会議

議事

1. 開会の挨拶 (研究課題の概要)
2. レジストリー (難病プラットフォーム) について
3. 倫理審査 (一括審査) の進捗について
4. 研究班への相談症例の状況について
5. 診断基準、診療ガイドの改訂、作成について
6. 公開講座の開催について
7. 難病情報センターの患者向けHPの更新について
8. 「新薬開発」に結びつける視点での研究
9. アンケート調査について
10. 統一委託検査について
11. FV/III inhibitor kit について
12. 研究分担者の先生方からの報告

資料 4 (11/11) 令和 5 年度第 1 回班会議 (令和 5 年 8 月 3 日) 及び 第 2 回班会議 (令和 6 年 2 月 2 7 日) 資料

議事 11

FVIII inhibitor kit 配布済み (小川 先生による成果発表)

FV inhibitor kit 近日中に入荷予定

鹿児島大学
〇〇様

CC. 橋口先生

お世話になっております。
ご返信ありがとうございました。
3月中には、請求書が送付できるように進めたいと思います。

よろしく願いいたします。

シスメックス株式会社
〇〇

令和5年度第2回班会議

議事

1. 開会の挨拶 (研究課題の概要)
2. レジストリー (難病プラットフォーム) について
3. 倫理審査 (一括審査) の進捗について
4. 研究班への相談症例の状況について
5. 診断基準、診療ガイドの改訂、作成について
6. 公開講座の開催について
7. 難病情報センターの患者向けHPの更新について
8. 「新薬開発」に結びつける視点での研究
9. アンケート調査について
10. 統一委託検査について
11. FV/III inhibitor kit について
12. 研究分担者の先生方からの報告

37

議事 12

研究分担者の先生方からの報告

鹿児島大学	橋口照人
群馬大学	小川孔幸 先生
山形大学	惣宇利正善 先生
三重大学	和田英夫 先生
金沢大学	朝倉英策 先生
札幌保健医療大学	家子正裕 先生
鹿児島大学	山口宗一 先生

資料 5 (1/8) AiF13D疑い症例の主治医への診断確定の報告メール 1

筑波大学 血液内科より依頼メール
指定難病 288-1 (自己免疫性後天性凝固第XIII因子欠乏症)

From: 惣宇利正善 <msouri@med.id.yamagata-u.ac.jp>

Sent: Thursday, July 27, 2023 10:30 AM

To: [REDACTED]

Cc: HASHIGUCHI Teruto_JPN <k1581347@kadai.jp>

Subject: 検体の解析結果 [Re: AiFXIII(13)D 疑い症例につきまして]

筑波大学 血液内科

[REDACTED] 先生

昨日お送りいただきました検体の解析結果をお送りいたします。
抗 FXIII 自己抗体 (インヒビター) 陽性でした。
ppt ファイルをご確認ください。

惣宇利 正善

山形大学大学院医学研究科

公衆衛生学・衛生学

990-9585 山形市飯田西 2-2-2

Tel: 023-628-5260

Fax: 023-628-5261

<mailto:msouri@med.id.yamagata-u.ac.jp>

資料 5 (2/8) AiF13D疑い症例の主治医への診断確定の報告メール 1

筑波大学 血液内科より依頼症例の解析結果 指定難病 288-1 (自己免疫性後天性凝固第XIII因子欠乏症)

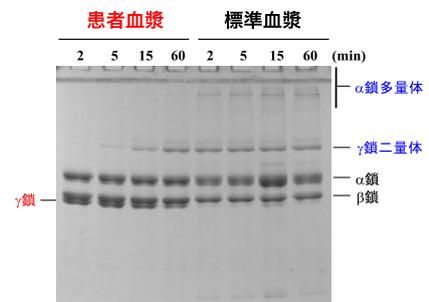
血漿中のXIII因子抗原量および活性

	Aサブユニット (FXIII-A)	Bサブユニット (FXIII-B)	A ₂ B ₂ 四量体	FXIII活性	Aサブユニットあたりの活性 (比活性)
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
患者血漿	20	41	< 1	0.6	0.05
標準血漿	100	100	100	100	1.00

FXIII因子は酵素部位であるFXIII-Aと非酵素部位であるFXIII-Bで構成され、FXIII-AはFXIII-Bとの四量体として存在する。抗FXIII-A抗体がある場合、A₂B₂四量体が検出されない、あるいは比活性が著しく低下している場合が多い。

**A₂B₂四量体は検出感度未満
FXIII活性もきわめて低い**

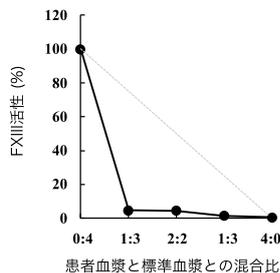
血漿中でのフィブリンの架橋反応



- フィブリン(ノグ)は(A)α鎖、(B)β鎖、γ鎖で構成される
- 活性化XIII因子はフィブリンのγ鎖同士、α鎖同士を結合(架橋)させて、γ鎖二量体、α鎖多量体を形成する
- γ鎖はおよそ2分以内にそのほとんどが二量体となり、単量体は残らない
- α鎖多量体化はγ鎖二量体化よりも遅れて起こり、時間を追って進行が進む

**患者血漿で、フィブリンの架橋が著しく遅延
反応60分でもγ鎖の単量体が残っている
α鎖の多量体化は60分でもほとんど認めない**

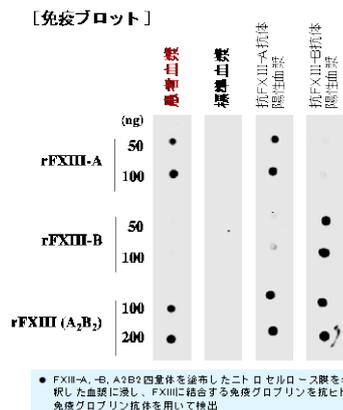
FXIII活性の交差混合試験



下に凸の活性抑制を認める

FXIIIインヒビターが確認

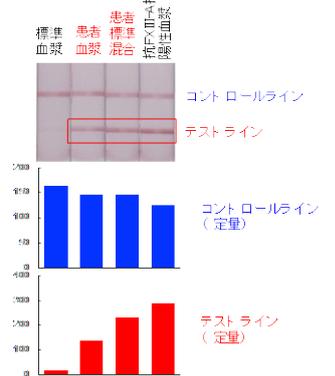
FXIIIに対する自己抗体の検出



- FXIII-A、-B、A₂B₂四量体を塗布したニトロセルロース膜を希釈した血漿に浸し、FXIIIに結合する免疫グロブリンを抗ヒト免疫グロブリン抗体を用いて検出

抗FXIII-A抗体陽性が確認

[免疫クロマトグラフ]



- 抗FXIII-A単クローン抗体をテストラインに、抗ヒト免疫グロブリン抗体をコントロールラインに塗布したニトロセルロース膜に希釈した血漿を展開。それぞれのラインに蓄まる免疫グロブリンを抗ヒト免疫グロブリン抗体を用いて検出
- 次定したFXIIIを調うための、標準血漿と混合している

資料 5 (3/8) AiF13D疑い症例の主治医への診断確定の報告メール 2

日本医科大学付属病院 血液内科より依頼メール
指定難病 288-1 (自己免疫性後天性凝固第XIII因子欠乏症)

From: 惣宇利正善 <msouri@med.id.yamagata-u.ac.jp>

Sent: Tuesday, May 30, 2023 9:03 AM

To: [REDACTED]

Cc: HASHIGUCHI Teruto_JPN <k1581347@kadai.jp>

Subject: Re: 後天性第 13 因子欠乏症の検体について

日本医科大学付属病院

血液内科

[REDACTED] 先生

先日前日お送りいただきました検体の測定結果をお送りいたします。
抗 FXIII 自己抗体陽性が確認されました。

惣宇利 正善

山形大学大学院医学研究科

公衆衛生学・衛生学

990-9585 山形市飯田西 2-2-2

Tel: 023-628-5260

Fax: 023-628-5261

<mailto:msouri@med.id.yamagata-u.ac.jp>

資料 5 (4/8) AiF13D疑い症例の主治医への診断確定の報告メール 2

日本医科大学付属病院 血液内科より依頼症例の解析結果 指定難病 288-1 (自己免疫性後天性凝固第XIII因子欠乏症)

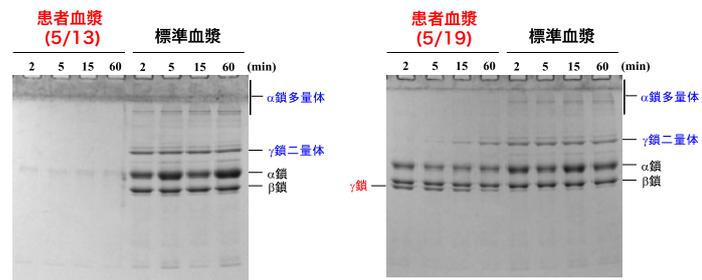
血漿中のXIII因子抗原量および活性

	Aサブユニット (FXIII-A)	Bサブユニット (FXIII-B)	A ₂ B ₂ 四量体	FXIII活性	Aサブユニット あたりの活性 (比活性)
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
患者血漿 (5/13)	< 1	44	< 1	0.4	-
患者血漿 (5/19)	< 1	49	< 1	0.8	-
標準血漿	100	100	100	100	1.00

XIII因子は酵素部位であるFXIII-Aと非酵素部位であるFXIII-Bで構成され、FXIII-AはFXIII-Bとの四量体として存在する。抗FXIII-A抗体がある場合、A₂B₂四量体が検出されない、あるいは比活性が著しく低下している場合が多い。

**FXIII-A、A₂B₂四量体は検出感度未満
FXIII活性もほとんど検出できない**

血漿中でのフィブリンの架橋反応

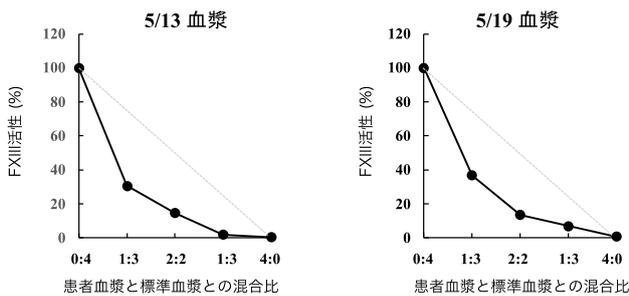


- フィブリン (ノゲ) は(A)α鎖、(B)β鎖、γ鎖で構成される
- 活性化XIII因子はフィブリンのγ鎖同士、α鎖同士を結合 (架橋) させて、γ鎖二量体、α鎖多量体を形成する
- γ鎖はおよそ2分以内にはほとんどが二量体となり、単量体は残らない
- α鎖多量体化はγ鎖二量体化よりも遅れて起こり、時間を追って進行が進む

5/19血漿で、フィブリンの架橋が著しく遅延
γ鎖の二量体化は反応15分から検出
反応60分でもγ鎖の単量体が残っている
α鎖の多量体化は60分でもほとんど認めない

*5/13血漿ではフィブリン形成を認めない
血清?
出血による消費?

FXIII活性の交差混合試験

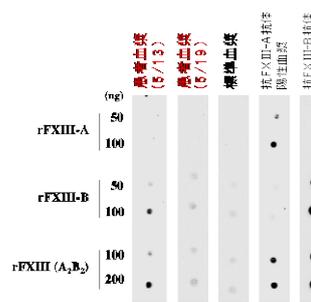


下に凸の活性減少を認める

FXIIIインヒビターが確認

FXIIIに対する自己抗体の検出

【免疫プロット】

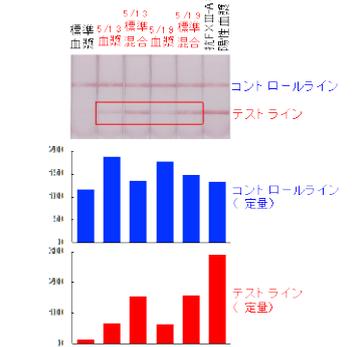


- FXIII-A-B₂四量体を塗布したニトロセルロース膜を希釈した血漿に浸し、FXIIIに結合する免疫グロブリンを抗ヒト免疫グロブリン抗体を用いて検出

免疫クロマトグラフにて 抗FXIII-A抗体陽性確認

5/13血漿では抗FXIII-B抗体も若干存在?
(免疫プロット)

【免疫クロマトグラフ】



- 抗FXIII-Aモノクローンを抗体をテストラインに、抗ヒト免疫グロブリン抗体をコントロールラインに塗布したニトロセルロース膜に希釈した血漿を滴し、それぞれのラインに吸着する免疫グロブリンを抗ヒト免疫グロブリン抗体を用いて検出
- 欠乏したFXIIIを補うため、標準血漿と混合している

資料 5 (5/8) AiF13D疑い症例の主治医への診断確定の報告メール 3

群馬大学病院 血液内科より依頼メール
指定難病 288-1 (自己免疫性後天性凝固第XIII因子欠乏症)

From: 惣宇利正善 <msouri@med.id.yamagata-u.ac.jp>

Sent: Friday, January 13, 2023 12:00 PM

To: [REDACTED]

Cc: HASHIGUCHI Teruto_JPN <k1581347@kadai.jp>; 山形大学 2 aichinos

<aichinos@med.id.yamagata-u.ac.jp>

Subject: Re: 検体解析のご依頼：2023 年血栓止血学会での共同発表のご承認 (AiF13D 再発症例) とご相談

[REDACTED] 先生

先日お送りいただきました検体の解析結果をお送りいたします。

やはり、抗 FXIII-A 抗体が陽性に検出されました。

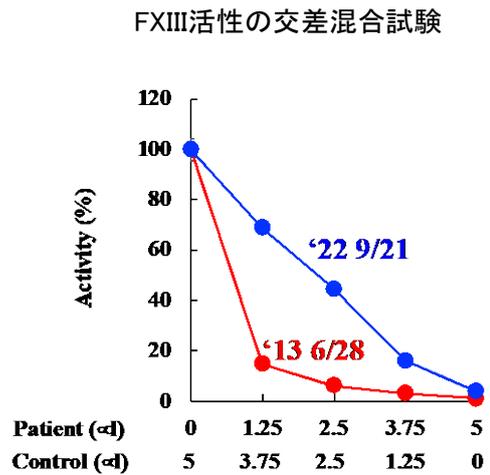
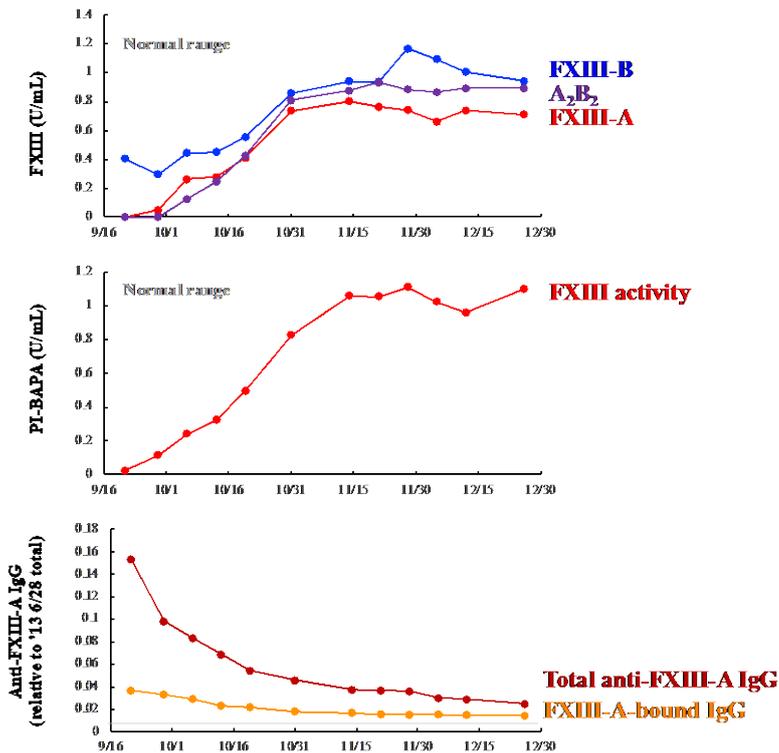
ただし、5 段階交差混合試験でインヒビターは検出されず、

クリアランス抗体の再発 (新規発生?) のようです。

惣宇利

資料 5 (6/8) AiF13D疑い症例の主治医への診断確定の報告メール 3

群馬大学病院 血液内科より依頼症例の解析結果
 指定難病 288-1 (自己免疫性後天性凝固第XIII因子欠乏症)



資料 5 (7/8) AiF13D疑い症例の主治医への診断確定の報告メール 4

聖隷浜松病院 総合診療内科より依頼メール 指定難病 288-1 (自己免疫性後天性凝固第XIII因子欠乏症)

From: 惣宇利正善 <msouri@med.id.yamagata-u.ac.jp>

Sent: Wednesday, September 13, 2023 3:53 PM

To: [REDACTED]

Cc: HASHIGUCHI Teruto_JPN <k1581347@kadai.jp>

Subject: Re: 「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」の検体を送付しましたためご連絡いたします。

聖隷浜松病院

総合診療内科

[REDACTED] 先生

昨日お送りいただきました症例検体の測定結果をお送りいたします。

FXIII 抗体・インヒビター陽性でした。

以前（2021年9月）に貴院の前沢めぐみ先生よりご依頼いただきました症例も陽性でしたが、採血の日付が今回の検体とほぼ一致（2021年8月5日）しているようです。

同一の症例ということはないでしょうか？

ご確認頂ければ幸いです。

惣宇利 正善

山形大学大学院医学研究科

公衆衛生学・衛生学

990-9585 山形市飯田西 2-2-2

Tel: 023-628-5260

Fax: 023-628-5261

資料 5 (8/8) AiF13D疑い症例の主治医への診断確定の報告メール 4

聖隷浜松病院 総合診療内科より依頼症例の解析結果 指定難病 288-1 (自己免疫性後天性凝固第XIII因子欠乏症)

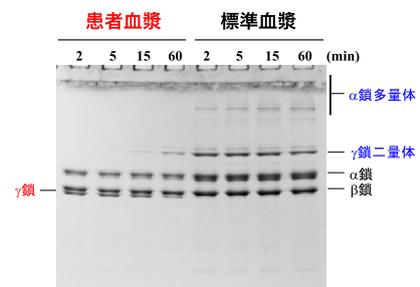
血漿中のXIII因子抗原量および活性

	Aサブユニット (FXIII-A)	Bサブユニット (FXIII-B)	A ₂ B ₂ 四量体	FXIII活性	Aサブユニット あたりの活性 (比活性)
	(%)	(%)	(%)	(%)	
患者血漿	<1	47	<1	0.6	-
標準血漿	100	100	100	100	1.00

XIII因子は酵素部位であるFXIII-Aと非酵素部位であるFXIII-Bで構成され、FXIII-AはFXIII-Bとの四量体として存在する。抗FXIII-A抗体がある場合、A₂B₂四量体が検出されない、あるいは比活性が著しく低下している場合が多い。

**FXIII-AおよびA₂B₂四量体は検出感度未満
FXIII活性もきわめて低い**

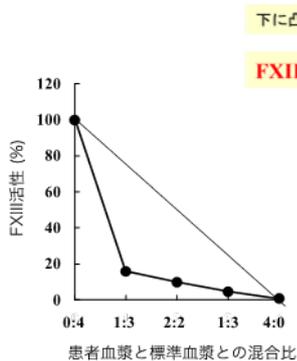
血漿中でのフィブリンの架橋反応



- フィブリ(ノ)ゲンは(A)α鎖、(B)β鎖、γ鎖で構成される
- 活性化XIII因子はフィブリンのγ鎖同士、α鎖同士を結合(架橋)させて、γ鎖二量体、α鎖多量体を形成する
- γ鎖はおよそ2分以内にそのほとんどが二量体となり、単量体は残らない
- α鎖多量体化はγ鎖二量体化よりも遅れて起こり、時間を追って進行が進む

**患者血漿で、フィブリンの架橋が著しく遅延
反応60分でもγ鎖の単量体が残っている
α鎖の多量体化は60分でもほとんど認めない**

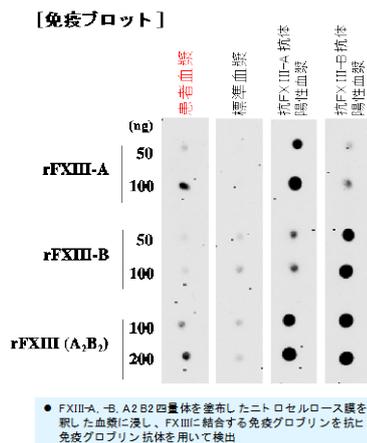
FXIII活性の交差混合試験



下に凸の活性抑制を認める

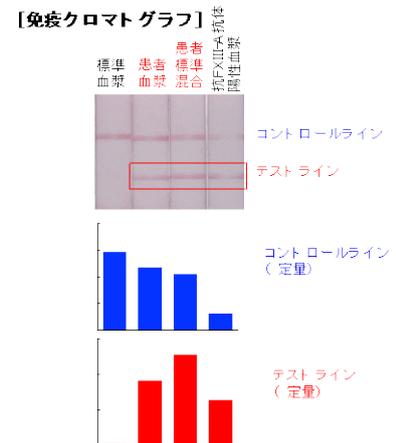
FXIIIインヒビターが確認

FXIIIに対する自己抗体の検出



- FXIII-A、-B、A₂B₂四量体を塗布したニトロセルロース膜を希釈した血漿に浸し、FXIIIに結合する免疫グロブリンを抗ヒト免疫グロブリン抗体を用いて検出

抗FXIII-A抗体陽性が確認



- 抗FXIII-A単クローン抗体をテストラインに、抗ヒト免疫グロブリン抗体をコントロールラインに塗布したニトロセルロース膜に希釈した血漿を覆膜。それぞれのラインに留まる免疫グロブリンを抗ヒト免疫グロブリン抗体を用いて検出
- 欠乏したFXIIIを補うため、標準血漿と混合している

Antibodies against Noncatalytic B Subunit of Factor XIII Inhibit Activation of Factor XIII and Fibrin Crosslinking

Masayoshi Souri^{1,2,3} Chikako Yokoyama^{2,4} Tsukasa Osaki^{1,2,3} Akitada Ichinose^{1,2} 

¹Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan

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

³Department of Public Health and Hygiene, Yamagata University Graduate School of Medical Science, Yonezawa, Japan

⁴Department of Biochemical Engineering, Graduate School of Science and Engineering, Yamagata University, Yamagata, Japan

Address for correspondence: Akitada Ichinose, MD, PhD, Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, 2-2-2, Iida-Nishi, Yamagata University School of Medicine, Yamagata 990-9585, Japan (e-mail: aichinos@med.id.yamagata-u.ac.jp).

Thromb Haemost 2023;123:841–854.

Abstract

Background Coagulation factor XIII (FXIII) is a proenzyme of plasma transglutaminase. It comprises two catalytic A subunits (FXIII-A) and two carrier B subunits (FXIII-B). We previously reported that alloantibodies against FXIII-B could promote FXIII clearance in a patient with congenital FXIII-B deficiency who had received infusions of plasma-derived human FXIII (A₂B₂ heterotetramer).

Objectives We aimed to investigate whether anti-FXIII-B antibodies affect the catalytic function of FXIII.

Methods FXIII activation and fibrin crosslinking were examined in the presence of patient plasma, isolated patient IgG, or rat anti-FXIII-B monoclonal antibodies.

Results Alloantibody levels were increased by repeated infusions of plasma-derived A₂B₂ heterotetramer, which enhanced binding to the functionally important FXIII-B sushi domains. The patient plasma strongly inhibited cleavage of the FXIII-A activation peptide, amine incorporation, and fibrin crosslinking in normal plasma. Furthermore, anti-FXIII-B alloantibodies blocked the formation of the complex of FXIII-B with FXIII-A, and fibrinogen. Rat monoclonal antibodies against the 10th sushi domain of FXIII-B inhibited the incorporation of FXIII-B to fibrin, FXIII activation (i.e., cleavage of FXIII-A activation peptide), and ultimately fibrin crosslinking in normal plasma, independent of their effect on heterotetramer assembly with FXIII-A. Alloantibody binding to the A₂B₂ heterotetramer blocked the access of thrombin to the FXIII-A cleavage site, as indicated by the reaction of the alloantibodies to the A₂B₂ heterotetramer and FXIII-B, but not to FXIII-A.

Conclusion Anti-FXIII-B antibodies binding to the A₂B₂ heterotetramer and FXIII-B inhibited FXIII activation and its crosslinking function despite being directed against its noncatalytic subunit (FXIII-B).

Keywords

- ▶ autoantibody
- ▶ activation peptide
- ▶ fibrin crosslinking
- ▶ A₂B₂ heterotetramer
- ▶ sushi domain

received

December 17, 2022

accepted after revision

March 14, 2023

accepted manuscript online

March 19, 2023

article published online

April 19, 2023

© 2023, Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG,
Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

DOI <https://doi.org/10.1055/a-2057-8710>
ISSN 0340-6245.



CASE REPORT

Management of autoimmune factor XIII deficiency in a frail, elderly patient

Kaneko, Masahiro^a; Ishimaru, Naoto^a; Nakajima, Takahiro^a; Kanzawa, Yohei^a; Seto, Hiroyuki^a; Kinami, Saori^a; Osaki, Tsukasa^{b,c}; Souri, Masayoshi^{b,c}; Ichinose, Akitada^{b,c}

[Author Information](#)

Blood Coagulation & Fibrinolysis 34(6):p 408-413, September 2023. | DOI: 10.1097/MBC.0000000000001202

BUY

Metrics

Abstract

Autoimmune factor XIII/13 deficiency (aFXIII deficiency) is a rare hemorrhagic disorder, for which typical guideline-directed treatment is aggressive immunosuppressive therapy. Approximately 20% of patients are over 80 years old; however, and optimum management of such patients has not reached consensus. Our elderly patient had massive intramuscular hematoma, and aFXIII deficiency was diagnosed. The patient opted against aggressive immunosuppressive therapy, so he was managed with conservative treatment only. Thorough survey of other correctable causes of bleeding and anemia is also required in similar cases. Our patient's serotonin–norepinephrine reuptake inhibitor use and multivitamin deficiency (vitamin C, B₁₂ and folic acid) were revealed to be aggravating factors. Fall prevention and muscular stress prevention are also important in elderly patients. Our patient had two relapses of bleeding within 6 months, which were improved spontaneously by bed rest without factor XIII replacement therapy or blood transfusion. Conservative management may be preferred for frail and elderly patients with aFXIII deficiency when they opt against standard therapy.

Copyright © 2023 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

血栓・止血関連検査の読み方

- 血小板数, プロトロンビン時間(PT), 活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)のみの術前検査を行った場合には, 過度の線溶活性化に伴う出血性素因を診断できない.
- APTT 延長時には出血性疾患のみならず, 血栓性病態であるループスアンチコアグラント(LA)が原因のこともある.
- 第VII因子は半減期が短いため, ビタミンK欠乏症や肝不全では早々にPTが延長する.
- 血栓が形成されてプラスミンで分解されると, フィブリノゲン・フィブリン分解産物(FDP), Dダイマーが上昇する. 具体的には, 播種性血管内凝固(DIC)や静脈血栓塞栓症で上昇する.
- 大量胸水, 大量腹水, 大血腫においても, FDP, Dダイマーは上昇する.
- トロンビン-アンチトロンビン複合体(TAT)は凝固活性化, プラスミン- α_2 プラスミンインヒビター複合体(PIC)は線溶活性化のマーカーである.
- 血栓性疾患の検査には, 先・後天性血栓性素因の診断, 血栓症の病勢評価, 抗血栓療法モニタリングを目的とした検査が存在する.

朝倉英策 あさくら ひでさく
山田真也 やまだ しんや
金沢大学附属病院 血液内科

Keywords

プロトロンビン時間(PT)
活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)
フィブリノゲン
Dダイマー

血栓・止血関連検査が臨床的に最も重要な意義を有するのは, 出血性疾患および血栓性疾患の診断や病態把握においてである. また, 出血性疾患および血栓性疾患に対する薬物治療を行っている場合のモニタリングとしての意義も大きい.

病的出血の原因としては, ①血小板数の減少, ②血小板機能の低下, ③凝固異常, ④過度の線溶活性化, ⑤血管壁の脆弱性, の5病態に大別できる. 最も見逃されやすいのが過度の線溶活性化である. その理由の一つは, 術前検査項目の不備である. 具体的には, 血小板数, プロトロンビン時間(prothrombin time : PT), 活性化部分トロンボプラスチン

外来で遭遇しやすい播種性血管内凝固

朝倉英策

キーワード●播種性血管内凝固 (DIC)、大動脈瘤、大動脈解離

1 播種性血管内凝固 (DIC)

播種性血管内凝固 (disseminated intravascular coagulation : DIC) は、基礎疾患の存在下に全身性持続性の著しい凝固活性化を来し、細小血管内に微小血栓が多発する重篤な病態である¹⁾。

1. 疫学

日本血栓止血学会が行った全国規模の疫学調査 (2009 年度) によると、入院患者の DIC 発症頻度は 1.31%、死亡率は 40.0%であった²⁾。特に、敗血症や進行性の悪性腫瘍に合併した DIC の予後が厳しい。一方で大動脈瘤に合併した場合のように、外来診療が可能な DIC 症例の予後は良い。ただし、観血的検査・治療を行う際に、DIC の認識がないと大出血する。

2. 基礎疾患と病態

DIC では凝固活性化と共に線溶活性化 (血栓を溶解する機序) が見られるが、その程度は基礎疾患により相当な差違が見られる³⁾ (図 1)³⁾。DIC の 2 大症状は出血症状と臓器症状であるが、予後改善のためこれらの臨床症状がない時点で治療を開始するのが理想である。DIC の基礎疾患は多く知られている (表 1)⁴⁾。基礎疾患により DIC の発症機序は異なるが、多くの場合は組織因子 (tissue factor : TF) が重要な役割を果たしている¹⁻³⁾。

病型	凝固 (TAT)	線溶 (PIC)	症状	D-ダイマー	PAI	代表的疾患
線溶抑制型	↑	↓	臓器症状	軽度上昇	著増	敗血症
線溶均衡型	↑	↑		↑	↑	固形がん
線溶亢進型	↓	↑	出血症状	上昇	微増	大動脈瘤 APL

図 1 DIC の病型分類

(朝倉英策編著：臨床に直結する血栓止血学、改訂 2 版、中外医学社、東京、2018 : 286-299 より改変)

(1) 敗血症 (重症感染症)

重症感染症に合併した DIC の発症にはサイトカインが大きく関与している。敗血症においては、LPS や TNF、IL-1 などの炎症性サイトカインの作用により、単球/マクロファージや血管内皮から大量の TF が産生され、著しい凝固活性化を生じる¹⁻³⁾。血管内皮から線溶阻止因子の PAI (plasminogen activator inhibitor) が過剰発現し線溶が抑制されるために、多発性微小血栓が残存し、微小循環障害による多臓器不全が進行する。

(2) 悪性腫瘍

急性白血病や固形がんなどの悪性腫瘍においては、腫瘍細胞中の TF により外因系凝固が活性化されることが、DIC 発症の原因と考えられている。血管内皮や炎症の関与がほとんどない点において、より直接的な凝固活性化の病態となっている¹⁻³⁾。

あさくら・ひでさく：金沢大学附属病院血液内科 病院臨床教授

DIC の病態解析から新しい治療法への挑戦

朝倉 英策

金沢大学附属病院血液内科

要 旨

播種性血管内凝固 (DIC) は、基礎疾患の存在下に全身性持続性の著しい凝固活性化をきたし、細小血管内に微小血栓が多発する重篤な病態である。凝固活性化は DIC の共通病態であるが、線溶活性化の程度から DIC の病型分類を行うことができる。DIC に対して適切な治療を行うためにも、病型分類は意義を有している。DIC に対する抗線溶療法は通常は禁忌であるが、線溶亢進型 DIC に対してヘパリン類などの抗凝固療法とともに抗線溶療法を行うと、致命的な出血に対して劇的な効果を発揮することがある。一方、DIC に対する線溶療法も通常は禁忌であるが、ラット DIC モデルでの実験結果から線溶抑制型 DIC に対しては有効である可能性がある。

外来診療が可能な慢性 DIC 患者 (大動脈瘤など) に対して、経口薬治療は患者にメリットが大きい。経口抗凝固薬のうちワルファリンは DIC に対して無効かつ危険な治療であるが、直接経口抗凝固薬 (DOAC) は有効との症例報告が多数あり、今後の展開が期待される。

血液凝固検査として、PT、APTT は有名であるが、これらのみでは重症の DIC ですら見逃してしまうために、フィブリノゲンや FDP (ないし D ダイマー) も含めたスクリーニングが肝要である。

1. はじめに

播種性血管内凝固 (disseminated intravascular coagulation: DIC) は、基礎疾患の存在下に全身性持続性の著しい凝固活性化をきたし、細小血管内に微小血栓が多発する重篤な病態である^{1)~7)}。基礎疾患により DIC の発症機序は異なるが、多くの場合は組織因子 (tissue factor: TF) が重要な役割を

演じている。DIC 病型分類は、DIC の病態を理解するのみならず、適切な治療法を選択する上でも重要な概念である⁸⁾。また、新しい治療法の開発の上でも、DIC 病型分類の概念を基盤とすべきであろう。

2. 疫学

旧厚生省研究班の疫学調査は、平成 4 年度、平成 10 年度に行われている。平成 10 年度の疫学調査によると、わが国における DIC 年間患者数は 73,000 人 (1 施設 9.2 人/年、発症頻度 1.87%) であり、死亡率は 56.0% (平成 4 年度は 65.2%) と報告されている。

その後、日本血栓止血学会で全国規模の疫学調査 (平成 21 年度) が行われた。1 施設あたりの年

朝倉 英策

Hidesaku Asakura

E-mail: hasakura@staff.kanazawa-u.ac.jp

キーワード: 播種性血管内凝固, 線溶亢進型 DIC, 線溶抑制型 DIC, 線溶療法, 直接経口抗凝固薬

資料 11 第46回日本血栓止血学会学術集会 2024 演題発表予定 (萩原剛志ら)

第 46 回日本血栓止血学会学術集会 (登録演題)

2024 年 6 月 13 日(木)~15 日(土)

ループスアンチコアグラント (LA) 陽性を併せ持った軽症血友病 A

○萩原 剛志¹、米山 聖子¹、寺崎 靖¹、朝倉 英策²

¹富山市立富山市民病院血液内科

²金沢大学附属病院血液内科

【症例】83 歳男性。幼少期から外傷時や抜歯時に止血困難あり。関節内および筋肉内出血の既往や、異常出血の家族歴はなし。X 年 6 月に当院泌尿器科で腎盂癌、膀胱癌と診断され、術前検査で APTT 65.1 秒(基準値:24.0-39.0 秒)と延長 (PT は基準値内)のため当科紹介。LA は dRVVT、リン脂質中和法ともに陰性であったが、APTT クロスミキシング試験 (APTT-CMT) での混合曲線は混合直後、2 時間孵置ともに直線的であった。第 VIII 因子 (FVIII) 活性は一段法 21%、合成基質法 22%と低下し (他の凝固因子および VWF 活性は全て基準値内)、FVIII インヒビターは陰性であったため、軽症血友病 A と診断した。ただし、FVIII 活性に対して APTT 延長が目立っていた。FVIII 製剤による輸注試験を行ったところ、製剤投与 10 分後、24 時間後の APTT-CMT は投与前と比較してインヒビター型が明瞭化した。また、輸注により FVIII 活性は 150%であったが、APTT の明らかな延長は持続した。

【考察】軽症血友病 A は成人になって外傷性出血や術前検査で診断される例は少なくない。本症例は軽症血友病 A と診断したが、FVIII 活性と比較して APTT の延長が高度であった。また、APTT-CMT の混合曲線は、判定が微妙であったが、FVIII 製剤投与後に混合曲線のインヒビター型が明瞭化した点も特徴的であった。本症例は、血友病 A に加えて LA が陽性であったため、FVIII 活性と比較し、APTT の延長が高度と考えられた。

【総括】FVIII 製剤輸注試験は、原因が一つとは限らない APTT 延長の診断にも有用と考えられた。また血友病で LA の合併もあることを認識することは、観血的処置に伴う周術期管理の観点から重要と考えられた。

資料 12 第70回日本臨床検査医学会学術集会発表抄録 2023 (和田英夫ら)

—第70回日本臨床検査医学会学術集会—

O-061 CWA 解析による FVIII 製剤と Emicizumab 投与例の凝固能の比較

○和田 英夫

三重県立総合医療センター 総合内科

【背景】血友病 A に対する敵補充療法には2種類の方法がある。Emicizumab は FIX と FX に対する二重特異性抗体で、約2週間に一度の皮下投与で FVIII に相当する活性を約15%に維持する。一方、FVIII 製剤は半減期延長型製剤においても、週2回の静脈注射が必要で、FVIII 濃度を70%から1%に維持する。また、凝固波形 (CWA) による small amount of tissue factor induced FIX assay (sTF/FIXa) は過凝固 (前血栓症) 状態を診断するとの報告がある。今回、両製剤投与例での凝固能を CWA により解析したので報告する。【方法】活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)、希釈プロトロンビン時間 (PT) である sTF/FIXa、少量のトロンビンによる thrombin time (TT) を CWA にて解析した。FVIII 活性の測定は、APTT 一段法、CWA-TT、発色基質法にて

おこなった。

【成績】CWA-TT により、emicizumab に影響を受けずに FVIII 活性測定が可能になった。Emicizumab 非投与例では、3つの測定法は良好な相関を示した。emicizumab 投与例でも、CWA-TT と発色基質法は良好な相関を示した。FVIII 活性は、CWA-TT 法の方が、APTT 法や発色基質法に比べて約2倍高値であった。FVIII 製剤投与例では、APTT 法では凝固能が低いように見えるが、CWA-sTF/FIXa や CWA-TT では過凝固状態を呈した。

【考察】FVIII 活性の測定法は、APTT 一段法が gold standard でなく、種々の方法で評価できる。定期補充療法の凝固能を再評価する必要があると考えられた。

O-062 凝固波形解析を用いた過凝固状態の評価

○和田 英夫、白木 克哉

三重県立総合医療センター 総合内科

【目的】

ルーチンの activated partial thromboplastin time (APTT) や prothrombin time (PT) は、抗凝固療法のモニターや出血リスクの評価にはある程度有用であるが、過凝固状態 (前血栓症状態) の評価には用いられない。我々は凝固波形解析 (CWA) を用いて、APTT、希釈 PT (sTF/FIXa; small amount of tissue factor induced FIX activation assay) 希釈トロンビン時間 (sTT; small amount of thrombin time) を再評価している。今回は、CWA-APTT、CWA-sTF/FIXa ならびに CWA-TT を用いて、過凝固状態を評価する

【対象・方法】

脳梗塞患者100例、心筋梗塞患者100例、担癌患者100例、肝疾患100例を用いて、CWA-APTT、CWA-sTF/FIXa

ならびに CWA-TT を測定した。CWA-APTT は乏血小板血漿 (PPP) で、CWA-sTF/FIXa は多血小板血漿 (PRP) で、CWA-sTT は PPP と PRP で測定した。

【結果】

血栓症患者ならびに担癌患者では CWA-APTT ならびに CWA-sTF/FIXa で、peak height が著明に増加した。また、CWA-sTT は PPP に比べて PRP で著しく peak height が増加し、血小板を介した thrombin burst が起こっていることが示唆された。

【結語】

CWA-APTT や CWA-sTF/FIXa の著しい peak height は前血栓症状態 (過凝固状態) の診断に有効である可能性が示唆された。

資料 13 (1/2) 自己免疫性後天性 VWD の解析報告例 (山口宗一ら)

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

von Willebrand 因子関連検査報告書 1/2

検体受領日 令和 5 年 6 月 9 日

結果報告日 令和 5 年 6 月 21 日

京都第二赤十字病院 血液内科

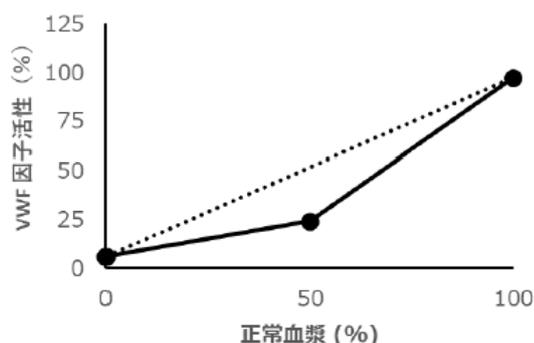
先生 御侍史

ご依頼いただきました検体の解析を行いましたのでご報告いたします。

1. von Willebrand 因子活性 (リストセチンコファクター活性) の結果を以下に示します。

検査項目	結果	単位	基準値
von Willebrand 因子活性 (正常血漿)	97	%	60-170
von Willebrand 因子活性 (患者血漿)	<6	%	60-170
von Willebrand 因子活性 (1:1混合試験)	24	%	60-170

1:1混合試験 (患者血漿に正常血漿添加)



【コメント】

正常血漿と患者血漿の 1:1 混合試験で下に凸の結果から、von Willebrand 因子の阻害因子 (インヒビター) の存在が疑われます。添付の診断基準をご参考下さい。「A. 症状等」の基準を満たし、「C. 鑑別診断」の除外が可能であれば、診断のカテゴリーは「Probable」となりますので、「後天性自己免疫性 von Willebrand 因子欠乏症」の可能性が高いです。なお、診断基準の詳細は以下の厚生労働省のホームページの通し番号 83 (告示番号 288) でご覧になれます (<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000079293.html>)。

—本研究は、「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」の活動の一環です。—

資料 13 (2/2) 自己免疫性後天性 VWD の解析報告例 (山口宗一ら)

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

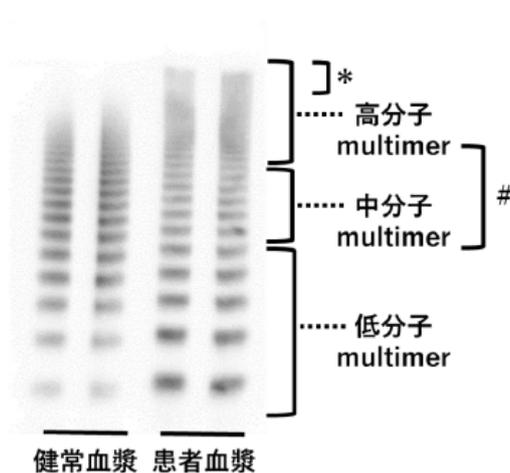
von Willebrand 因子関連検査報告書 2/2

検体受領日 令和5年6月9日

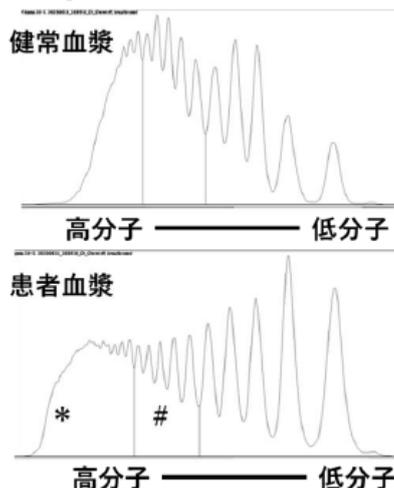
結果報告日 令和5年6月21日

2. von Willebrand 因子マルチマー解析の結果を以下に示します。

(A) von Willebrand 因子マルチマー解析



(B) Image Jによる各バンドの強度



(C) von Willebrand 因子マルチマーの定量解析 ((B)の定量化)

マルチマー(multimer)	健常血漿	単位	患者血漿	単位
高分子 multimer	26.8	%	33.6	%
中分子 multimer	37.2	%	23	%
低分子 multimer	36	%	44.4	%

【コメント】

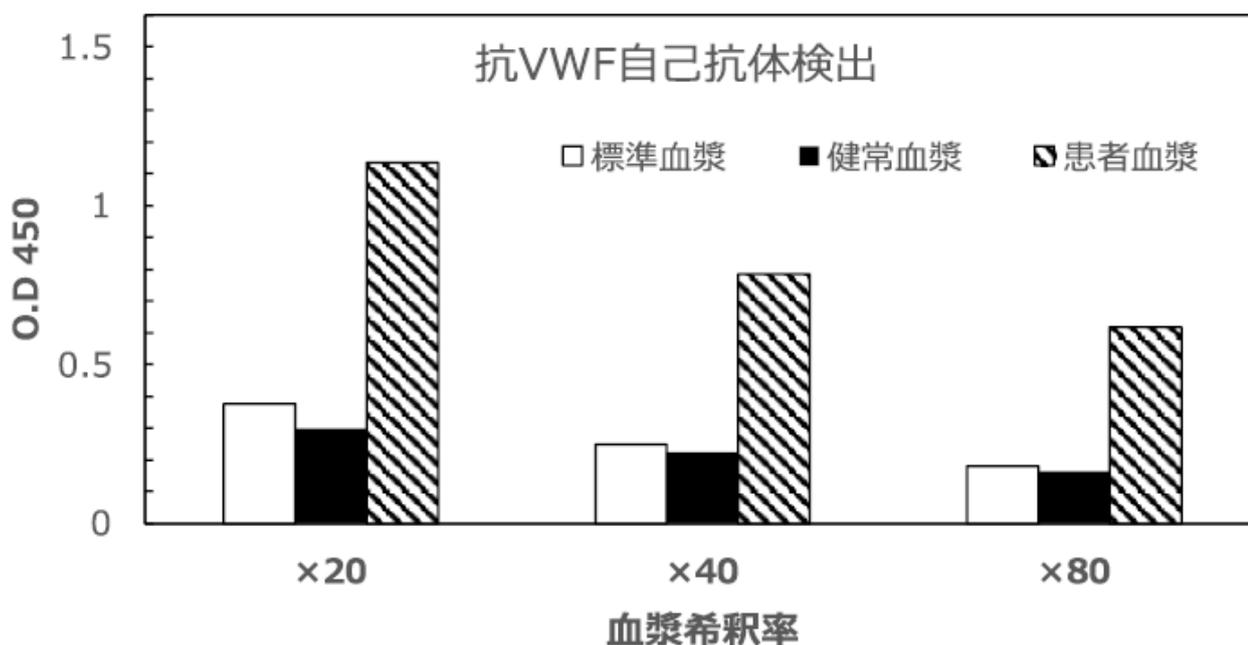
von Willebrand 因子マルチマー解析 (A) では、健常血漿のマルチマーパターンと比較して、(1) 高分子マルチマー下部～中分子マルチマーの低下 (#) と低分子マルチマーの増加を認め、(2) 超高分子マルチマー (*) の出現が見られます。(1)より Type 2A の von Willebrand 病の可能性、(2)より von Willebrand 因子の免疫複合体が存在する可能性などが考えられます。

解析・報告担当者

山口宗一、立岡修治、東貞行

資料 14 自己免疫性後天性 VWD 診断のための抗 VWF 自己抗体 検出法の改良 (山口宗一ら)

サンドイッチ ELISA 法による血漿中の抗 VWF 自己抗体の検出



	血漿	標準血漿	健常血漿	患者血漿
希釈率	×20	0.377	0.299	1.135
	×40	0.249	0.223	0.785
	×80	0.181	0.161	0.616

- von Willebrand 病患者の血漿中抗 VWF 自己抗体を 80 倍希釈にて検出した。標準血漿、健常血漿と比較して有意に吸光度が高値である。

資料 15 後天性 VWD の国内外の報告症例検討（山口宗一ら）

AiVWFD 症例の文献検索

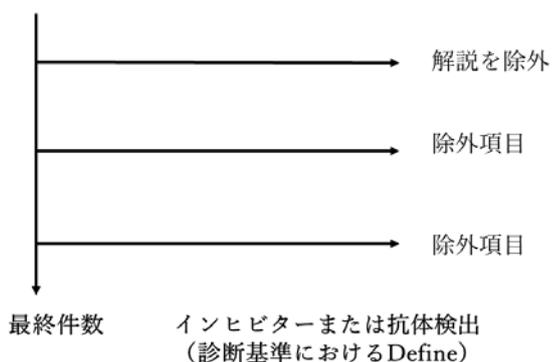
2017年1月～2023年11月に報告されたAiAVWD症例

報告年	国	年齢	性別	基礎疾患	自己抗体
2017	USA	20歳	女性	全身性エリテマトーデス	不明
2017	日本	42歳	女性	抗リン脂質抗体症候群	IgG1/IgG2
2018	日本	40代	男性	食道がん	IgG
2019	イタリア	19歳	女性	全身性エリテマトーデス	IgG/IgM
2021	カナダ	92歳	男性	慢性リンパ性白血病	IgG
2022	ドイツ	80歳	男性	IgM蛋白異常症	IgM
2022	USA	59歳	男性	不明	不明
2023	—				

自己免疫性後天性von Willebrand 因子欠乏症 国内症例 検索絞り込み手順

“von Willebrand症候群 後天性” を医中誌で検索
フォンヴィレブランド症候群 or フォン・ヴィレブランド症候群
検索結果

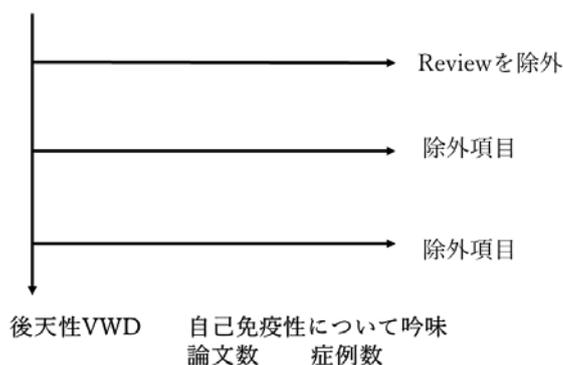
件数（内訳：解説件数、原著論文件数、会議録件数）



自己免疫性後天性von Willebrand 因子欠乏症 海外症例 検索絞り込み手順

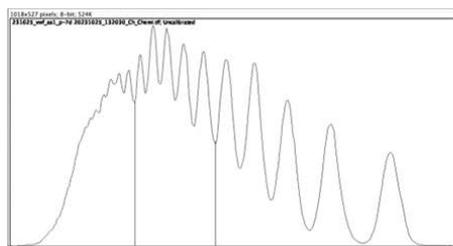
“von Willebrand Diseases”[Mesh] acquired
をPubMed (nih.gov) で検索
Search Results

論文数 （件数）



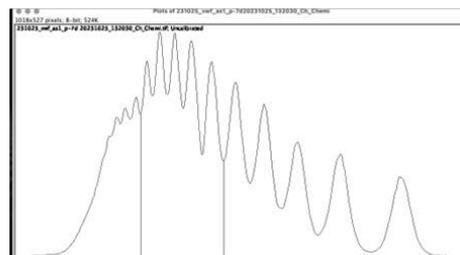
資料 16 循環器領域における後天性 VWD の解析 心臓血管外科との共同研究（山口宗一ら）

VWFマルチマー解析 （大動脈弁狭窄症：AS）



高分子 中分子 低分子

C：標準血漿



高分子 中分子 低分子

P：患者血漿

Sample	control	control	p	p
	0	0	0	0
apply (ul)	5	5	5	5
Small Multimer	×	78607.077	67513.056	73125.541
Medium Multimer	×	72330.815	72058.229	71828.522
Large Multimer	×	51304.978	33952.279	31372.622
Total Multimer	0	202242.87	173523.564	176326.685
Large Multimer Ratio	#VALUE!	25.3680033	19.5663795	17.7923279
Large Multimer Index	#VALUE!	1	0.77130152	0.70561894
Large Multimer Index (%)	#VALUE!	100.0000	77.1302	70.5619
Ratio average (%)			18.6793537	
Index average (%)			73.8460	

AS患者血漿のLarge multimer index = 73.8(%)

標準血漿を用いた基準範囲は80%以上であり、本症例は80未満であるため、Large multimer 減少ありと考えられる。



Lupus anticoagulant-hypoproaccelerin (factor V) syndrome (LAHPS-V): a new hemorrhagic condition associated with lupus anticoagulant

Masahiro Ieko^{1,2,3} · Sumiyoshi Naito⁴ · Mika Yoshida⁴ · Kazumasa Ohmura³ · Nobuhiko Takahashi³ · Norifumi Sugawara¹ · Kazuki Kiyohara¹ · Kenji Shimosegawa¹ · Akitada Ichinose⁵

Received: 28 February 2022 / Revised: 16 May 2022 / Accepted: 17 May 2022 / Published online: 24 May 2022
© Japanese Society of Hematology 2022

Dear Editor,

Lupus anticoagulant (LA) is not only an essential marker for the diagnosis of antiphospholipid syndrome, a common form of acquired thrombophilia, but is also an independent risk factor for thrombosis. Two conditions are generally considered when an LA-positive patient develops bleeding symptoms. One is antiphospholipid antibody (aPL)-associated thrombocytopenia (aPL-TP), which is related to thrombocytopenia, while the other is LA-hypoprothrombinemia syndrome (LAHPS), which presents as mild to severe bleeding symptoms (e.g., intracranial hemorrhage) in an LA-positive patient with decreased blood prothrombin levels. Additionally, one-third of patients with LAHPS develop thrombosis at the same time. Hypoprothrombinemia is thought to be caused by autoantibodies to prothrombin [1].

There are several pathological conditions in which autoantibodies to coagulation factors cause serious bleeding symptoms, including acquired hemophilia A (AHA) caused by autoantibodies to coagulation factor VIII (FVIII). Recently, several cases of FV deficiency due to autoantibodies to FV (autoimmune factor V deficiency: AiFVD) have

been reported, with some having LA as well. Table 1(A) shows details of the LA-positive AiFVD cases we found in a literature search. The presence of autoantibodies to FV was also confirmed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in several cases. In patients with AiFVD, in addition to LA, other aPLs such as anticardiolipin antibodies have been detected in some cases [2]. In conditions associated with autoimmune disorders, such as production of autoantibodies to coagulation factors, aPL-containing LA may be produced simultaneously. LA has been detected not only in AiFVD, but also in acquired hemophilia A [3]. Patients A-1, A-3, and A-4 in Table 1 developed thrombosis. Patient 2 had no clinical symptoms, and was diagnosed with AiFVD based on preoperative laboratory abnormalities. It is unclear whether the onset of thrombosis was due to the influence of coexisting LA or inhibition of the protein C anticoagulant system of FV by anti-FV antibody (refer to A-9 in Table 1). In other patients, bleeding symptoms likely caused by decreased FV activity were observed.

LA was detected using dilute Russell viper venom time (dRVVT) in seven patients listed in Table 1(A), and by other methods in four patients. As shown in Table 1(B), the sample did not coagulate during dRVVT testing in three patients, leading to an indeterminate LA test result. LA can affect not only FV activity but also FV inhibitor measurement, as LA is an autoantibody that inhibits phospholipids involved in the coagulation reaction, and FV activation may also be a phospholipid-dependent process. On the other hand, the FV inhibitor binds to FV in a time-dependent manner and reduces its activity but does not directly inhibit the phospholipids. LA testing measures the difference or ratio in the clotting time with and without the addition of excess phospholipids. As FV inhibitors do not directly influence the differences or ratio, it is unlikely that the presence of FV inhibitors will affect the LA measurement system. The LA testing results of the patients listed in Table 1(A) are described according to the ratio or time difference. However, Tripodi

✉ Masahiro Ieko
iekomNo2020@gmail.com

¹ Department of Hematology, Iwate Prefectural Chubu Hospital, 17-10 Murasakino, Kitakami, Iwate 023-8507, Japan

² Department of Clinical Laboratory, Iwate Prefectural Chubu Hospital, Kitakami, Japan

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

⁴ Department of Clinical Laboratory, Health Sciences University of Hokkaido Hospital, Ishikari-Tobetsu, Japan

⁵ Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan



Considerations for simultaneous detection of autoantibodies to coagulation factor and lupus anticoagulant

Masahiro Ieko^{1,2*}, Kazumasa Ohmura³, Sumiyoshi Naito⁴, Mika Yoshida⁴, Hisaomi Sasaki², Tsuyoshi Sato¹, Norifumi Sugawara¹, Nobuhiko Takahashi³, Akitada Ichinose⁵

¹Department of Hematology Laboratory, Iwate Prefectural Chubu Hospital, Kitakami 024-8507, Japan

²Department of Clinical Laboratory, Iwate Prefectural Chubu Hospital, Kitakami 024-8507, Japan

³Department of Internal Medicine, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido, Ishikari 061-0293, Japan

⁴Department of Clinical Laboratory, Health Sciences University of Hokkaido Hospital, Sapporo 001-8071, Japan

⁵Department of Molecular Patho-Biochemistry, Yamagata University School of Medicine, Yamagata 990-9585, Japan

*Correspondence: Masahiro Ieko, Department of Hematology Laboratory, Iwate Prefectural Chubu Hospital, Kitakami 024-8507, Japan. iekomNo2020@gmail.com

Academic Editor: Jean Amiral, Hyphen BioMed, France

Received: March 8, 2023 Accepted: June 12, 2023 Published: August 30, 2023

Cite this article: Ieko M, Ohmura K, Naito S, Yoshida M, Sasaki H, Sato T, et al. Considerations for simultaneous detection of autoantibodies to coagulation factor and lupus anticoagulant. *Explor Immunol.* 2023;3:286–99. <https://doi.org/10.37349/ei.2023.00103>

Abstract

In patients with autoimmune coagulation factor deficiency (AiCFD), the production of autoantibodies that inhibit coagulation factors in the blood reduces the activity of those relevant coagulation factors, resulting in severe bleeding symptoms. Recently, reports of patients with AiCFD have noted the concomitant detection of lupus anticoagulant (LA), a risk factor for thrombosis. LA-positive patients may show bleeding symptoms due to decreased activity of coagulation factor II (FII) caused by autoantibodies against FII, in addition to thrombotic symptoms, a condition termed LA-hypoprothrombinemia syndrome (LAHPS). Anti-FII antibodies in LAHPS cases are frequently cleared antibodies that can be detected using immunological techniques, such as enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Recently, several cases of coagulation FV inhibitors, known as autoimmune FV deficiency, have been reported. Some of these cases may be complicated by LA, which can cause thrombosis. False-positive results for anticoagulant inhibitors are known to occur in LA cases; therefore, immunological confirmation of antibodies against coagulation factors is recommended. Additionally, acquired hemophilia A (AHA), caused by autoantibodies against FVIII, is a typical acquired hemorrhagic diathesis, although affected patients may present with thrombosis associated with LA. Thus, it is important to remember that hemorrhagic diathesis due to autoantibodies against clotting factors can also result in thrombosis, as demonstrated by the co-detection of LA. When clotting factor inhibitors are detected in LA-positive individuals, it is important to confirm the presence of autoantibodies against coagulation factors using immunological methods, such as ELISA, to avoid false-positive results.



Autoimmune-acquired coagulation factor V deficiency with hyperfibrinolytic disseminated intravascular coagulation

Dear Editors,

Autoimmune-acquired factor V deficiency (AIFVD) is an autoimmune disease where autoantibodies against factor V are acquired. The incidence is estimated to be 0.01, 0.04, and 0.09 per million persons per year in Singapore, Japan, and Australia, respectively.^{1–3} Limited reports of AIFVD exist, and among them, only a few involve AIFVD due to non-neutralizing anti-factor V antibody (anti-FVAb).^{4,5} Antifibrinolytic therapy for disseminated intravascular coagulation (DIC) is contraindicated in principle due to the risk of systemic thrombosis⁶; however, there have been reports of significant improvement in bleeding symptoms in enhanced-fibrinolytic-type DIC⁷ when tranexamic acid is administered in combination with anticoagulation therapy.⁸ We experienced a case of inhibitor-negative, non-neutralizing, anti-FVAb-positive AIFVD combined with enhanced-fibrinolytic-type DIC, and gluteal muscle hematoma. We treated the AIFVD with prednisolone immunosuppressive therapy and the DIC with a combination of tranexamic acid and apixaban, a direct oral anticoagulant, and reported our successful treatment outcomes managing both conditions.

We report the case of an 87-year-old Japanese female patient who underwent cardiac catheterization for acute myocardial infarction 11 years ago (2011, 79 years old). She later experienced thoracoabdominal aortic dissection Stanford B, underwent conservative treatment 7 years ago, and was being followed up. Approximately 2 months before her next admission, she experienced swelling with pain in the right gluteus, and a computed tomography (CT) scan revealed a hematoma (size: 63 mm × 22 mm) in the right gluteus maximus. The hematoma shrank only at follow-up; however, 2 months later, she experienced swelling pain in the contralateral left gluteus maximus. Another CT scan revealed a hematoma (size: 65 mm × 28 mm) in the left gluteus maximus (Figure 1A), and she was hospitalized.

Vital signs on admission were as follows: blood pressure, 132/88 mmHg; pulse rate, 80 beats/min; respiratory rate, 18 breaths/min; and body temperature of 36.5°C. Swelling and tenderness with subcutaneous hematoma were noted in the left buttock. No other lung, heart, or abdominal abnormalities were noted. The results of clinical tests are presented in Table 1.

The cross-mixing tests, prothrombin time (PT), and activated partial thromboplastin time (APTT) showed a typical coagulation factor deficiency pattern immediately after mixing and after 2 h of incubation (Figure 1C,D). Contrast-enhanced CT showed a hematoma in the left gluteus maximus and extravasation of contrast medium.

The descending thoracic and abdominal aorta were dilated to 46 mm and 33 mm, respectively.

Factor V (FV) activity was below sensitivity; however, the FV inhibitor determined using the Bethesda method was negative. The patient's clinical course after admission is shown in Figure 2. Initially, fresh frozen plasma transfusion was performed; however, improvements in PT and APTT values were slow. There was no family history of coagulation factor deficiency, and PT and APTT were normal 4 years before the onset of hematoma. FV activity approximately 24 h after fresh frozen plasma (12 mL/kg) transfusion was 5%, which was lower than the expected FV activity of 12%, suggesting AIFVD. Additionally, a marked decrease in fibrinogen, significant increase in fibrin/fibrinogen degradation products (FDP), increase in D-dimer, a phenomenon of dissociation between FDP and D-dimer, a marked increase in plasmin- α 2-plasmin inhibitor complex, and a significant decrease in α 2 plasmin inhibitor were observed, and the patient was diagnosed with a complication of enhanced fibrinolytic-type DIC⁹ due to thoracoabdominal aortic aneurysm. Due to suspected AIFVD, prednisolone (0.5 mg/kg) was started on the 18th day of hospitalization, and FV activity gradually improved. Anti-FVAb was detected in the initial specimen using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) by the Japanese Collaborative Research Group on Acquired Coagulopathies Supported by the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare, Japan. The diagnosis of AIFVD due to non-neutralizing Anti-FVAb was confirmed, based on the AIFVD diagnostic criteria of the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare (Figure 1E).² Fresh frozen plasma administration was continued as a coagulation factor replacement for enhanced fibrinolytic-type DIC. The CT on the 16th day of hospitalization showed that the hematoma of the buttocks shrank slightly to 50 mm × 17 mm; however, the DIC did not improve. On the 32nd day of hospitalization, a right eye fundus hemorrhage developed. At this time, the platelet count was 309 000/ μ L, and fibrinogen, FDP, and D-dimer levels were 73.6 mg/dL, 92.6 μ g/mL, and 37.0 μ g/mL, respectively. On the 35th day of hospitalization, the patient experienced deep vein thrombosis in the right posterior tibial vein. Apixaban (dose: 2.5 mg twice daily) and tranexamic acid (dose: 250 mg twice daily; oral) were administered from the 40th day of hospitalization, and fibrinogen increased for the first time. DIC improved with a gradual decrease in the FDP and D-dimer levels. Additionally, both the left gluteus maximus hematoma and deep venous thrombosis disappeared (Figure 1B). Since thoracoabdominal aortic aneurysm, which is the underlying disease of DIC, remained present, the administration of apixaban and tranexamic acid was continued even after the

資料 20 第46回日本血栓止血学会学術集会 2024 演題発表予定 (金田裕人ら)

[第46回日本血栓止血学会学術集会 \(登録演題\)](#)
[2024年6月13日\(木\)～15日\(土\)](#)

4年間寛解を維持している自己免疫性後天性第V因子欠乏症と線溶亢進型DIC合併症例

○金田 裕人¹⁾、福野 賢二²⁾、早瀬 直輝²⁾、堀之上 亜紀子³⁾、野中 有利³⁾、南 裕貴³⁾、黒木 泰則³⁾、朝倉 英策⁴⁾、一瀬 白帝⁵⁾

1 岐阜大学医学部附属病院 血液・感染症内科

2 高山赤十字病院 血液内科

3 高山赤十字病院 検査部

4 金沢大学附属病院 血液内科

5 山形大学医学部

【症例】87歳、女性。【既往歴】79歳、急性心筋梗塞。【現病歴】胸腹部大動脈瘤を認め経過観察中、誘因なく大臀筋内血腫を発症。【診断時検査】WBC 2500/ μ l, Hb 9.3 g/dl, Plt 7.9万/ μ l, APTT 71.7 sec, PT-INR 2.70, fibrinogen 61.0 mg/dl, AT 83.6%, FDP 168.8 μ g/ml, D-dimer 59.3 μ g/ml, TAT 89.7 μ g/ml, SF 75.5 μ g/ml, PIC 8.4 μ g/ml, 第V因子 (FV) \leq 3%, FV インヒビター (-), 交差混合試験 (PT, APTT) は凝固因子欠乏型。右後脛骨静脈に深部静脈血栓あり。

【経過】FV インヒビター陰性のFV活性低下であったが、ELISA法で抗FV抗体が検出 (自己免疫性出血症治療の「均てん化」班)、自己免疫性後天性FV欠乏症 (AiF5D) と線溶亢進型DICの合併と診断した。プレドニゾロン (PSL : 0.5mg/kg) でFV活性が改善し、アピキサバン (5mg/日) とトラネキサム酸 (TXA) (500mg/日) の併用でDIC改善を認め、血腫は消退した。PSLを漸減し3mg/日で継続投与し、DIC改善後もアピキサバン、TXAも継続投与とした。その後も治療を継続し4年間FV活性低下やDIC再燃を認めていない。【考察】本症例は第42回本学会学術集会で既に報告した症例であるが、AiF5Dと線溶亢進型DIC合併症例に対して、PSL、アピキサバン、TXAの併用療法を長期間継続し、FV活性が維持されDICの軽快状態を4年間にわたり有効かつ安全に維持している貴重な症例であるため報告する (Int J Lab Hematol, 2024)。

[CASE REPORT]

Management of Acquired Factor X Deficiency Caused by *In Vitro* Non-neutralizing Anti-factor X Autoantibodies with Pre-emptive Corticosteroid Therapy

Akio Onishi¹, Yuji Shimura^{1,2}, Takahisa Nakamura¹, Masayoshi Souri^{3,4}, Tsukasa Osaki^{3,4},
Shinsuke Mizutani¹, Taku Tsukamoto¹, Tsutomu Kobayashi¹, Akitada Ichinose^{3,4} and
Junya Kuroda¹

Abstract:

Coagulation factor X (FX) deficiency causes severe hemorrhagic symptoms. We herein report a 90-year-old man with hemorrhagic symptoms and prolongation of prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT). Cross-mixing tests showed a factor deficiency pattern, but administration of plasma products was not effective. Acquired coagulation factor deficiency was suspected, and immunosuppressive therapy was started. After the intervention, his hemorrhagic symptoms improved. A decrease in FX activity was later confirmed, and anti-FX autoantibody was retrospectively detected by an enzyme-linked immunosorbent assay. Immediate intervention is important for patients suspected of having acquired coagulation factor deficiency.

Key words: acquired hemophilia, factor X deficiency, corticosteroid

(Intern Med 62: 2401-2406, 2023)

(DOI: 10.2169/internalmedicine.0849-22)

Introduction

While acquired deficiency of factor VIII, i.e. acquired hemophilia A, is the most common form of acquired immune-mediated hemophilia, acquired immunologic deficiencies of other coagulation factors, such as factors II, V, IX, XIII, and X, are extremely rare, and their diagnostic methodology and therapeutic strategy have not been completely established (1-3).

We herein report a case of acquired coagulation factor X (FX) deficiency that was successfully managed with corticosteroid treatment initiated prior to confirmation of the deficiency.

Case Report

A 90-year-old man was initially referred to the emergency department of our hospital and subsequently referred to our division with a complaint of weakness, right leg pain, and systemic hemorrhagic symptoms with left periorbital ecchymosis, scattered petechiae and purpura on his extremities (Fig. 1) and abdomen, and oral mucosal bleeding. His left eyelid and both thighs had moderate swelling, which were subsequently determined to be hematomas on computed tomography. The patient had mild pyrexia of 37.4°C with an unknown cause and moderate tachycardia, but the remainder of his vital signs, including his blood pressure and respiratory status, were normal. His medical history included hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and previous

¹Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan, ²Department of Blood Transfusion, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan, ³Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine, Japan and ⁴The Japanese Collaborative Research Group on Autoimmune Acquired Coagulation Factor Deficiencies supported by the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan

Received for publication August 17, 2022; Accepted for publication November 27, 2022

Correspondence to Dr. Yuji Shimura, yshimura@koto.kpu-m.ac.jp

Clinical features and laboratory diagnostic issues of non-immune, non-amyloid related acquired factor X deficiency

Dear Sir,

As the number of diagnosed patients with autoimmune coagulation factor deficiency (AiCFD) increases in Japan, we have conducted a nationwide survey on this haemorrhagic disorder with the support of the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare (JMHLW). Consequently, AiCFDs of coagulation factors XIII, VIII, V and von Willebrand factor have been enacted by JMHLW as designated intractable diseases (DID). Autoimmune coagulation factor X (FX) deficiency (AiF10D) was recently added to DIDs.

AiF10D is much less prevalent than the other AiCFDs, and only nine AiF10D cases with anti-FX autoantibodies (anti-FX-autoAbs) have been confirmed.¹⁻³ During the last 4 years, we focused our search on AiF10D, including FX inhibitors (FX-inh) and identified three new cases. Moreover, we identified six cases of "non-immune and non-amyloid related (termed NINA)" acquired FX deficiency (acF10D) in Japanese individuals through periodic extensive literature searches using the PubMed and Igaku Chuo Zasshi databases (last accessed on 21 December 2021).¹

In total, 54 carefully selected cases with suspected AiF10D were classified into two groups, 28 NINA acF10D and 26 confirmed AiF10D, depending on the absence or presence of anti-FX-autoAbs or FX-inh in patient specimens, following the diagnostic criteria defined by JMHLW.¹ There are at least three types of isolated acF10D; 1) NINA of anti-FX-autoAbs (-) & FX-inh (-); 2) AiF10D of anti-FX-autoAbs (+) & FX-inh (-); 3) AiF10D of anti-FX-autoAbs (+) & FX-inh (+).¹⁻³ Unfortunately, there are neither standardised immunological anti-FX-autoAbs nor functional FX-inh assays.

Although we published a review of AiF10D to clarify its basic characteristics,¹ further investigation is necessary to distinguish between NINA and AiF10D due to their different treatments. This study presents the clinical features of NINA compared with those of AiF10D¹ to improve the understanding and awareness of these diseases.

The number of male patients was slightly higher than that of females in the NINA ($p = .019$) and AiF10D groups (Table 1). The sex ratio (M/F) in patients with NINA was lower than in AiF10D. The sex ratio of the former was similar to that reported in a previous review (15/13 = 1.15 vs. 18/16 = 1.13) involving both FX-inh-suspected and FX-inh-positive cases.⁴

The mean age of patients with NINA was 51.0 years (median 57.0 years) and was insignificantly younger than patients with AiF10D (Table 2). The mean ages of both NINA and AiF10D groups were lower than other AiCFDs, mostly occurring in the elderly.

Most patients with NINA had some underlying diseases/conditions (82%), while none was found in 18% of patients (Table 1); 25% of patients with NINA had infectious diseases (mostly respiratory system).

Notably, both hematopoietic malignancies (18%) and solid cancers (14%) were found only in NINA but not in AiF10D ($p = .026$ and $p = .049$, respectively). Some patients with acute myelocytic leukaemia (AML) and those with cancer showed disseminated intravascular coagulation (DIC) complication, wherein FX levels might be decreased due to hyper-consumption. However, this inference may be incorrect because patients with DIC generally have mild "multiple" clotting factor deficiencies rather than severe "isolated" FX deficiency.^{5,6}

Most patients with NINA showed bleeding in soft tissue regions, such as subcutaneous tissues (43%), the intestines (50%) and the urinary tract (46%) (Table 1). Patients with NINA demonstrated less frequent intramuscular bleeding than patients with AiF10D ($p = .014$). However, most bleeding symptoms were similar between the two groups ($p > .05$), indicating that NINA may belong to severe haemorrhagic disorders. When applied the categories of clinical bleeding severity,⁷ it was noted that 46% of patients with NINA and 22% of patients with AiF10D¹ demonstrated Grade II bleeding ($p = .034$). While 46% of patients with NINA showed Grade III bleeding, 70% of patients with AiF10D did¹; this value of NINA is higher than that (23.5%) in congenital FXD.⁷ The remaining 8% of patients with NINA showed Grade 0 (no bleeding).

The mean haemoglobin concentration in patients with NINA was higher than that in AiF10D ($p = .015$) (Table 2), reflecting the lower severity of bleeding in the NINA group: patients with NINA presented less bleeding frequency than patients with AiF10D¹ (2.29 vs. 3.35 sites/events on average) and lower bleeding severity grade than patients with AiF10D.

The platelet count of patients with NINA was insignificantly lower than AiF10D,¹ which is partly explained by the fact that patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) and those with AML were included (4 and $57 \times 10^9/L$, respectively) in the NINA group.

Both prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (aPTT) were considerably or extremely prolonged in both the NINA and AiF10D groups (Table 2).

FX activity (FX:C) was also severely reduced in both the NINA and AiF10D groups (Table 2). There was a weak negative correlation between FX:C levels and the severity grade of bleeding symptoms only in patients with NINA ($R = -0.3870$, $p = .0461$), inconsistent with the previous report.⁴ FX antigen (FX:Ag) was always decreased severely

ARTICLE IN PRESS

BRIEF COMMUNICATION

Amyloid deposition through endocytosis in vascular endothelial cells

Seiji Nishikage^a, Akira Fujisawa^a, Hiromi Endoh^b, Hirotaka Sakamoto^c, Tomohide Suzuki^d, Maki Kanzawa^e, Shinichi Ishii^d, Mitsumasa Okano^a, Eriko Nitta^b, Kimikazu Yakushijin^f, Hidesaku Asakura^g, Kandai Nozu^h, Ryo Nitta^b, Yoshio Katayama^{d*}, and Kazuhiko Sakaguchi^{h**}

^aDivision of General Internal Medicine, Department of Internal Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, Chuo-ku, Kobe, Japan; ^bDivision of Structural Medicine and Anatomy, Department of Physiology and Cell Biology, Kobe University Graduate School of Medicine, Chuo-ku, Kobe, Japan; ^cDepartment of Biology, Faculty of Environmental, Life, Natural Science and Technology, Okayama University, Kita-ku, Okayama, Japan; ^dDivision of Hematology, Department of Internal Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, Chuo-ku, Kobe, Japan; ^eDivision of Diagnostic Pathology, Kobe University Graduate School of Medicine, Chuo-ku, Kobe, Japan; ^fDivision of Oncology/Hematology, Department of Internal Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, Chuo-ku, Kobe, Japan; ^gDepartment of Hematology, Kanazawa University Hospital, Kanazawa, Japan; ^hDepartment of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine, Chuo-ku, Kobe, Japan

No mechanistic lead is known for establishing AL amyloid deposits in organs. We here report an electron microscopic (EM) analysis in a case of intestinal AL amyloidosis before initiating treatment for amyloidosis. The dense deposits of amyloid fibrils are concentrated around the small blood vessels in the submucosal area of intestinal tissue. Surprisingly, we observed endothelial cells (ECs) of blood vessels containing plenty of endocytotic (pinocytotic) and transcytotic vesicles at the luminal side and above the basement membrane, indicating the one-way active trafficking of either the immunoglobulin (Ig) light chain or preassembled amyloid fibrils from the luminal side of ECs to the extraluminal area of ECs. Immunoelectron microscopy displayed that the immuno-gold signals were observed in the vascular cavity and the subendothelial area of amyloid deposits. However, there is no sign of an Ig light chain in pinocytotic vesicles. Therefore, the intestinal ECs may actively pump out mainly the preassembled amyloid fibrils (not light chains) from the blood stream into the subendothelial area as a physiologic function. © 2023 ISEH – Society for Hematology and Stem Cells. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

HIGHLIGHTS

- Massive endocytosis by endothelial cells was found in intestinal AL amyloidosis.
- Endothelial cells likely pump out the amyloid fibrils to form tissue amyloidosis.
- Amyloidosis is established using the physiologic function of endothelial cells.

Primary amyloidosis (AL amyloidosis) is a disease form of amyloid deposition in multiple organs in plasma cell dyscrasias that produces amyloidogenic monodonal immunoglobulin (Ig)-free-light chains. The heart is the most vulnerable organ in this disease because amyloidogenic light chain proteins directly cause cardiomyocyte dysfunction and apoptosis, independent of amyloid fibril deposition [1]. In addition, the deposition of amyloid fibrils in multiple organs causes cell

damage and tissue architecture distortion, resulting in organ dysfunction and a poor prognosis (approximately 30% survival probability in 10 years from diagnosis, even in stage II patients) [2]. As critical prognostic factors, cardiac soluble biomarkers (troponin T/troponin I and brain natriuretic peptide [BNP]/N-terminal pro-BNP) and the difference between involved and uninvolved light chains are used for staging models [3–6]. Amyloid fibrils are proposed to be assembled in mesangial cells in kidneys through the endocytosis of free-light chains, followed by the fusion of endosomes containing misfolded light chains with lysosomes [7]. However, no mechanistic lead is known for establishing amyloid accumulation in vivo. One of the reasons why this study stagnates may be that the clinical diagnosis of amyloidosis is usually made by the pathologic examination of biopsy specimens or autopsy tissues that are often too small, partial, or damaged at the terminal stage to assess the disease process.

We treated a case of AL amyloidosis complicated with colon cancer in which the intestinal tissue was obtained using hemicolectomy

Address correspondence to Yoshio Katayama, Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, 7-5-1 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650-0017, Japan; E-mail: katayama@med.kobe-u.ac.jp.

Address correspondence to Kazuhiko Sakaguchi, Division of General Internal Medicine, Department of Internal Medicine, Kobe University Graduate School of

Medicine, 7-5-1 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650-0017, Japan; E-mail: kzhksk@med.kobe-u.ac.jp.

0301-472X/© 2023 ISEH – Society for Hematology and Stem Cells. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

<https://doi.org/10.1016/j.exphem.2023.11.003>

資料 24 「臨床に直結する血栓止血学」 2024 印刷中
(荒幡昌久ら)

「臨床に直結する血栓止血学 改訂第 3 版」
2024 年 6 月発刊予定

第 3 章 出血性疾患

自己免疫性後天性凝固第 X (10) 因子欠乏症

著者

荒幡昌久 南砺市民病院 診療部 内科部長

朝倉英策 金沢大学附属病院 血液内科 病院臨床教授

著者連絡先

〒932-0211 富山県南砺市井波 938 番地

南砺市民病院 診療部内科

荒幡昌久

Tel : 0763-82-1475(代)、Fax : 0763-82-1853

E-mail (個人用) : rqxhf297@yahoo.co.jp



Contents lists available at ScienceDirect

Thrombosis Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/thromres

Letter to the Editors-in-Chief

Newly developed modified diluted prothrombin time reagent: A multi-centre validation in patients with non-valvular atrial fibrillation under direct oral anticoagulant therapy



ARTICLE INFO

Keywords

Apixaban
Edoxaban
Rivaroxaban
Oral anticoagulant
Prothrombin time

Dear Editors,

In recent years, direct oral anticoagulants (DOACs) that target thrombin and factor Xa have been developed, and DOACs have many advantages over vitamin K antagonists (VKA). The use of DOACs without the routine monitoring and frequent dose adjustment has been shown to be safe and effective in the majority of patients making them more convenient anticoagulants than VKA [1–3]. However, it was reported that the measurement of DOACs effects would be required in the clinical circumstances of specific patients with renal impairment, liver disease, low residual coagulation activity or major bleeding [4]. One of the measurement assays is diluted prothrombin time (dPT), which has been optimized for increased sensitivity by reducing the concentration of tissue factor [5]. We previously developed a novel dPT assay with a new formula to normalize the effect of thrombin generation, the values showed the positive correlation against DOACs concentrations [6]. As a further study, we have tried to develop a reagent with higher sensitivity than dPT and have now developed modified diluted PT (mdPT) assay. Although the coagulation screening assay called as global assays are affected by endogenous coagulation activity changes and coagulation inhibitors and lack the specificity for the measurements of DOACs anticoagulation, it is also hypothesized that the results include the effects of not only DOACs concentration but also coagulation activity and inhibitors and might find the tendency and risk of bleeding and thrombosis. The purpose of this study was to perform the validation of mdPT reagent and investigate whether mdPT reagent could find these tendencies by comparing the results with the drug concentrations.

Samples were collected from non-valvular atrial fibrillation (NVAF) patients taking apixaban, edoxaban or rivaroxaban, to prevent cardio-genic cerebral embolism, who were recruited from patients visiting The Cardiovascular Institute, Tokyo Women's Medical University, National Hospital Organization Kyoto Medical Center or National Hospital Organization Kyushu Medical Center from January 2017 to September 2019. The number of samples in apixaban, edoxaban and rivaroxaban groups were 275, 257 and 243, respectively. Informed consent was obtained from all patients and the study was approved by the research ethics committees of all institutions and conducted in accordance with

the Declaration of Helsinki. Blood samples were collected as plasmas and stored at -80°C until use. The mdPT reagent was developed based on dPT method in Sysmex Corporation (Kobe, Japan). DOACs concentrations in the samples were detected using BIOPHEN DiXaI (HYPHEN BioMed, Neuville-sur-Oise, France) with each calibrator for apixaban, edoxaban and rivaroxaban. For these samples, coagulation factor assays for factor II, V, VII and X were performed using Dade INNOVIN (Siemens Healthineers, Erlanger, Germany) with low interference of DOACs and factor deficient plasmas for factor II, V, VII and X (Siemens Healthineers) by high dilutions to reduce DOACs interference in the assays, respectively [7,8]. All measurements were performed using an automated coagulation analyser CS-5100 or CS-2400 (Sysmex Corporation). For the evaluation of the effect of DOAC concentrations on mdPT, a ratio of inhibited thrombin generation (RITG) was calculated, as previously described [6]. $\text{RITG} = (X - Y)/Y \times 100$, where X = the clotting time of patient sample and Y = the clotting time of normal sample. The following data analysis was performed for apixaban, edoxaban and rivaroxaban samples, respectively. First, the correlation between drug concentration and RITG in mdPT was investigated by the correlation coefficient. Second, the distributions of coagulation factors were evaluated, 1) In each treatment group, the range of 99th percentile confidence interval in the data distribution was determined on the scatter plot based on the linear regression equation; 2) The samples were divided into three groups: Group 1, lower discrepancy group; Group 2, within the 99th percentile group; Group 3, higher discrepancy group, and 3) The distribution of factor II, V, VII and X were compared among group 1, 2, and 3 in each treatment group, where the difference was tested by Mann-Whitney *U* test. *P*-value below 0.05 was considered to be statistically significant.

We found that there were many discrepancy samples at three drugs in the correlation analysis, although the values of correlation coefficient were more than 0.814 (Fig. 1). In the comparison of coagulation activity among three groups, the numbers of samples in group 1, 2, and 3 were 107, 74 and 94 for apixaban, 102, 53 and 102 for edoxaban, and 110, 45 and 88 for rivaroxaban, respectively (Fig. 2). The coagulation activities of group 3 were significantly lower than those of group 1 at all four coagulation factors in apixaban and edoxaban. It was also confirmed

<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.12.028>

Received 4 September 2021; Received in revised form 2 November 2021; Accepted 27 December 2021

Available online 4 January 2022

0049-3848/© 2022 Elsevier Ltd. All rights reserved.



Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome and similar diseases: experiences at a single center in Japan

Masahiro Ieko¹ · Mika Yoshida² · Sumiyoshi Naito² · Kazumasa Ohmura¹ · Nobuhiko Takahashi¹

Received: 27 January 2019 / Revised: 16 May 2019 / Accepted: 21 May 2019 / Published online: 4 June 2019
© Japanese Society of Hematology 2019

Abstract

Patients with lupus anticoagulant (LA), a thrombotic risk factor, along with decreased prothrombin (FII) activity are classified as lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome (LAHPS) and occasionally show bleeding symptoms, although this is not essential for diagnosis. We treated 20 cases of LAHPS over a 3-year period. Median FII activity was 20.9% and the anti-prothrombin antibody (anti-FII Ab), shown by ELISA findings, was detected in 55%. Bleeding symptoms were observed in 20%, although that finding was not correlated with FII activity or anti-FII Ab quantity. We also observed 21 LA cases with decreased activity of coagulation factors other than FII, which we have designated LAHPS-like syndrome (LLS). Among LLS patients, anti-FII Ab and bleeding symptoms were seen in 47.6% and 14.3%, respectively. Our findings suggest that bleeding in LAHPS and LLS cannot be explained only by FII activity decreased by anti-FII Ab. Low FVIII activity and the anti-FVIII antibody (anti-FVIII Ab) were detected in some LAHPS and LLS patients, making it difficult to distinguish those from acquired hemophilia A cases. Detection of anti-FVIII Ab quantity by ELISA may be useful for accurate determination, as that was not performed in our LAHPS or LLS patients.

Keywords Lupus anticoagulant · Prothrombin activity · Anti-prothrombin antibodies · Anti-factor VIII antibodies

Introduction

Lupus anticoagulant (LA) is an immunoglobulin that inhibits phospholipid-dependent clotting time without inhibiting the activity of individual coagulation factors [1]. LA is used as a diagnostic test for antiphospholipid syndrome (APS) [2], a typical acquired thrombotic predisposition. Furthermore, LA is also an independent risk factor for thrombosis (odds ratio reported to range from 4.0 to 11.4) [3, 4]. The antibody responsible for LA has not been clarified, though the anti- β 2-glycoprotein I (a β 2GPI) and phosphatidylserine-dependent anti-prothrombin (aPS/PT) antibodies have been speculated as candidates [3, 5].

Patients with LA and bleeding symptoms often have thrombocytopenia as well. LA is also associated with

bleeding as a consequence of hypoprothrombinemia. Patients with concomitant acute acquired hypoprothrombinemia and LA, termed lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome (LAHPS), sometimes show decreased coagulation factor activity and positivity for coagulation factor inhibitor activity [6, 7]. LAHPS is mainly found in children with LA [8] and accompanied by a decrease in plasma prothrombin activity. Bleeding symptoms are occasionally seen in these cases, which are thought to be due to a reduction in prothrombin (FII) activity by autoantibodies against FII, an anti-prothrombin antibody (anti-FII Ab) that is not an antiphospholipid antibody (aPL) [9].

In recent years, several cases of LAHPS have been reported in Japan [10]. In the present study, we summarized the characteristics of LAHPS and similar diseases based on analysis of aPLs and coagulation factors in cases experienced at our facility over a period of 3 years.

✉ Masahiro Ieko
iekom@hoku-iryo-u.ac.jp

¹ Department of Internal Medicine, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido, 1757-Kanazawa, Ishikari, Tobetsu, Hokkaido 061-0293, Japan

² Division of Clinical Laboratory, Health Sciences University Hospital, Tobetsu, Japan



Lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome and similar diseases: experiences at a single center in Japan

Masahiro Ieko¹ · Mika Yoshida² · Sumiyoshi Naito² · Kazumasa Ohmura¹ · Nobuhiko Takahashi¹

Received: 27 January 2019 / Revised: 16 May 2019 / Accepted: 21 May 2019 / Published online: 4 June 2019

© Japanese Society of Hematology 2019

Abstract

Patients with lupus anticoagulant (LA), a thrombotic risk factor, along with decreased prothrombin (FII) activity are classified as lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome (LAHPS) and occasionally show bleeding symptoms, although this is not essential for diagnosis. We treated 20 cases of LAHPS over a 3-year period. Median FII activity was 20.9% and the anti-prothrombin antibody (anti-FII Ab), shown by ELISA findings, was detected in 55%. Bleeding symptoms were observed in 20%, although that finding was not correlated with FII activity or anti-FII Ab quantity. We also observed 21 LA cases with decreased activity of coagulation factors other than FII, which we have designated LAHPS-like syndrome (LLS). Among LLS patients, anti-FII Ab and bleeding symptoms were seen in 47.6% and 14.3%, respectively. Our findings suggest that bleeding in LAHPS and LLS cannot be explained only by FII activity decreased by anti-FII Ab. Low FVIII activity and the anti-FVIII antibody (anti-FVIII Ab) were detected in some LAHPS and LLS patients, making it difficult to distinguish those from acquired hemophilia A cases. Detection of anti-FVIII Ab quantity by ELISA may be useful for accurate determination, as that was not performed in our LAHPS or LLS patients.

Keywords Lupus anticoagulant · Prothrombin activity · Anti-prothrombin antibodies · Anti-factor VIII antibodies

Introduction

Lupus anticoagulant (LA) is an immunoglobulin that inhibits phospholipid-dependent clotting time without inhibiting the activity of individual coagulation factors [1]. LA is used as a diagnostic test for antiphospholipid syndrome (APS) [2], a typical acquired thrombotic predisposition. Furthermore, LA is also an independent risk factor for thrombosis (odds ratio reported to range from 4.0 to 11.4) [3, 4]. The antibody responsible for LA has not been clarified, though the anti- β 2-glycoprotein I (a β 2GPI) and phosphatidylserine-dependent anti-prothrombin (aPS/PT) antibodies have been speculated as candidates [3, 5].

Patients with LA and bleeding symptoms often have thrombocytopenia as well. LA is also associated with

bleeding as a consequence of hypoprothrombinemia. Patients with concomitant acute acquired hypoprothrombinemia and LA, termed lupus anticoagulant-hypoprothrombinemia syndrome (LAHPS), sometimes show decreased coagulation factor activity and positivity for coagulation factor inhibitor activity [6, 7]. LAHPS is mainly found in children with LA [8] and accompanied by a decrease in plasma prothrombin activity. Bleeding symptoms are occasionally seen in these cases, which are thought to be due to a reduction in prothrombin (FII) activity by autoantibodies against FII, an anti-prothrombin antibody (anti-FII Ab) that is not an antiphospholipid antibody (aPL) [9].

In recent years, several cases of LAHPS have been reported in Japan [10]. In the present study, we summarized the characteristics of LAHPS and similar diseases based on analysis of aPLs and coagulation factors in cases experienced at our facility over a period of 3 years.

✉ Masahiro Ieko
iekom@hoku-iryo-u.ac.jp

¹ Department of Internal Medicine, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido, 1757-Kanazawa, Ishikari, Tobetsu, Hokkaido 061-0293, Japan

² Division of Clinical Laboratory, Health Sciences University Hospital, Tobetsu, Japan