資料 A　往復ハガキ

郵便往復はがき（往信）

990-9790

4046

（受取人）
山形市飯田西二丁目二番二号
山形大学医学部
公衆衛生学・衛生学講座内
「均てん化」研究班　事務局 行

郵便往復はがき（返信）

料金後納
郵便

「均てん化」研究班　事務局

FAX (023) 628-5260

出血性後天性凝固異常症のアンケートへの
ご協力と検体提供のお願い

出血性後天性凝固異常症についてのアンケート

ある　・　ない
（いずれかに○をつけてください。）

検査名（　　）
診療科名（　　）
記入者名（　　）
メールアドレスあるいは連絡先
（　　）

資料 B　全国アンケート調査の内訳

令和3年度 出血性後天性凝固異常症についての全国アンケート

送付先		R3.10送付件数	有効送付数	回答数	回答率＝回答件数/（送付数 ― 返送件数）x100	診察あり※	診察あり報告件数※	診察なし※	無効（返送数）
県立病院	循環器内科	97	96	18	18.8	0	0	18	1
	整形外科	97	97	27	27.8	0	0	27	0
	救急部	41	40	10	25.0	1	1	9	1
	皮膚科	80	79	31	39.2	0	0	31	1
国立病院	循環器内科	78	78	16	20.5	1	1	15	0
	整形外科	67	66	20	30.3	0	0	20	1
	救急部	22	22	8	36.4	1	1	7	0
	皮膚科	57	57	19	33.3	0	0	19	0
大学病院	循環器内科	122	122	22	18.0	2	2	20	0
	整形外科	123	123	40	32.5	1	1	39	0
	救急部	115	115	17	14.8	1	1	16	0
	皮膚科	119	119	65	54.6	0	0	65	0
赤十字病院	循環器内科	82	82	17	20.7	0	0	17	0
	整形外科	77	77	15	19.5	0	0	15	0
	救急部	28	28	2	7.1	0	0	2	0
	皮膚科	67	67	27	40.3	0	0	27	0
個人		507	503	96	19.1	10	10	86	4
主治医		104	102	38	37.3	9	9	29	2
研究班		46	46	22	47.8	2	2	20	0
その他（相談のみ）		75	74	23	31.1	8	8	15	1
合計		2,004	1993	533	26.7	36	36	497	11

※症例数

循環器内科		379	378	73	19.3	3	3	70	1
整形外科		364	363	102	28.1	1	1	101	1
救急部		206	205	37	18.0	3	3	34	1
皮膚科		323	322	142	44.1	0	0	142	1
個人		507	503	96	19.1	10	10	86	4
主治医		104	102	38	37.3	9	9	29	2
有所見報告者（重複を除く）		46	46	22	47.8	2	2	20	0
その他（相談のみ）		75	74	23	31.1	8	8	15	1
合計		2,004	1,993	533	26.7	36	36	497	11

資料 C　アンケート(二次調査)用紙

お願い：このアンケートは、他科に回さず、貴科にてご回答願います。

出血性後天性凝固異常症※についてのアンケート　2021/11/10

※　自己免疫性第 XIII/13 因子欠乏症、後天性血友病(自己免疫性第Ⅷ/8 因子欠乏症)、自己免疫性第 V/5 因子欠乏症(インヒビター)、自己免疫性第 X/10 因子欠乏症、自己免疫性フォン・ヴィレブランド(VW)症候群、自己免疫性α_2プラスミンインヒビター(α_2PI)欠乏症、自己免疫性プラスミノゲンアクチベーターインヒビター1(PAI-1)欠乏症など

施設名(　　)診療科名(　　)記入者名(　　)通算番号(　　)
メールアドレスあるいは連絡先(　　)

① ここ 1 年間に、貴科で、血小板数が正常(基準)範囲あるいは正常(基準)範囲に近いのにも拘らず「原因不明の」出血症状を呈する症例(死亡例も含む)を診療されたことがありますか？

ある　・　ない

② 患者様について、以下をお知らせください。

性別(男・女)年齢(　　才)基礎疾患(無・有；疾患名　　)

③ もし、出血時間を測定されていたらご記入ください。

測定年月日 20　年　月　日　出血時間(　分　秒)　測定方法(　　)

④ 凝固第 13 因子(F13), 第 8 因子(F8), 第 5 因子(F5), 第 10 因子(F10), α_2PI, PAI-1, VW 因子などの活性、抗原量を測定されましたか？

測定した　・　測定しなかった　(いずれかに○をつけてください。あるいは□長四角で囲んでください)

④で各因子の活性／抗原量を「測定した」と回答された方のみ、⑤～⑨へお進みください。
(空欄があっても結構です。複数の症例を経験された方は、本用紙をコピーしてご記入ください。)

⑤ ④の中で重大な異常のあった因子の活性値／抗原量をご記入ください。(括弧内に因子名を明記してください。)

a.	(　　)因子	測定年月日 (20○○年　月　日)	活性値(　%)	抗原量(　%)
b.	(　　)因子	測定年月日 (20○○年　月　日)	活性値(　%)	抗原量(　%)
c.	(　　)因子	測定年月日 (20○○年　月　日)	活性値(　%)	抗原量(　%)

⑥ もし、以下の項目を測定されていたらご記入ください。

	測定年月日		
a.	20○○年　月　日	F13 活性(　%)	F13 抗原量(　%)
b.	20○○年　月　日	F13-B 抗原量(　%)	F13 インヒビター(無・有；力価　U/mL)
c.	20○○年　月　日	F10 活性(　%)	F10 インヒビター(無・有；力価　U/mL)
d.	20○○年　月　日	F8 活性(　%)	F8 インヒビター(無・有；力価　U/mL)
e.	20○○年　月　日	F5 活性(　%)	F5 インヒビター(無・有；力価　U/mL)
f.	20○○年　月　日	Fibrinogen 量(　mg/dL)	測定方法(　　)
g.	20○○年　月　日	α_2PI 活性(　%)	α_2PI 抗原量(　%;　μg/mL)
h.	20○○年　月　日	FDP(　μg/mL)	
i.	20○○年　月　日	D-dimer(　μg/mL)	
j.	20○○年　月　日	PIC*(　μg/mL)	*プラスミン・α_2PI 複合体
k.	20○○年　月　日	総 PAI-1 抗原量(　ng/mL)	
l.	20○○年　月　日	VW 因子活性(　%)	VW 因子抗原量(　%;　μg/mL)
m.	20○○年　月　日	ループスアンチコアグラント(方法名：　　)	(無・有；　単位)

⑦ その症例の出血症状について、該当するものに○をつけてください(あるいは□長四角で囲む)。

出血部位(1)　(a.皮下、b.筋肉内、c.胸腔、d.腹腔、e.頭蓋内、f.その他；　)
出血部位(2)　(a.下肢、b.体幹、c.上肢、d.頭部、e.その他；　)
出血の誘因　(無・有；a.外傷；b.手術；c.薬剤；d.妊娠／分娩；e.その他；　)
その他：後出血、ウージング様出血などの出血の性状・特徴、創傷治癒の異常(遅延、異常肉芽等)など
(　　)

⑧ その症例の出血に対する治療について、該当するものに○をつけてください(あるいは□長四角で囲む)。

薬剤[a.血液製剤(名前　　)、b.免疫抑制薬(名前　　)、c.抗線溶薬(名前　　)、d.その他；　]
薬剤の使用期間(a.1ヶ月、b.3ヶ月、c.6ヶ月、d.1年間、e.その他；　)
処置(a.血漿交換、b.その他；　)
処置の期間(a.3ヶ月、b.6ヶ月、c.1年間、d.その他；　)
効果・予後(a.止血が得られた、b.因子の値が正常化した、c.治療中、d.その他；　)

⑨ その症例の治療上、問題になった事柄がありましたら、自由にご記入ください。

○○○○○○○○○○○○○○○○

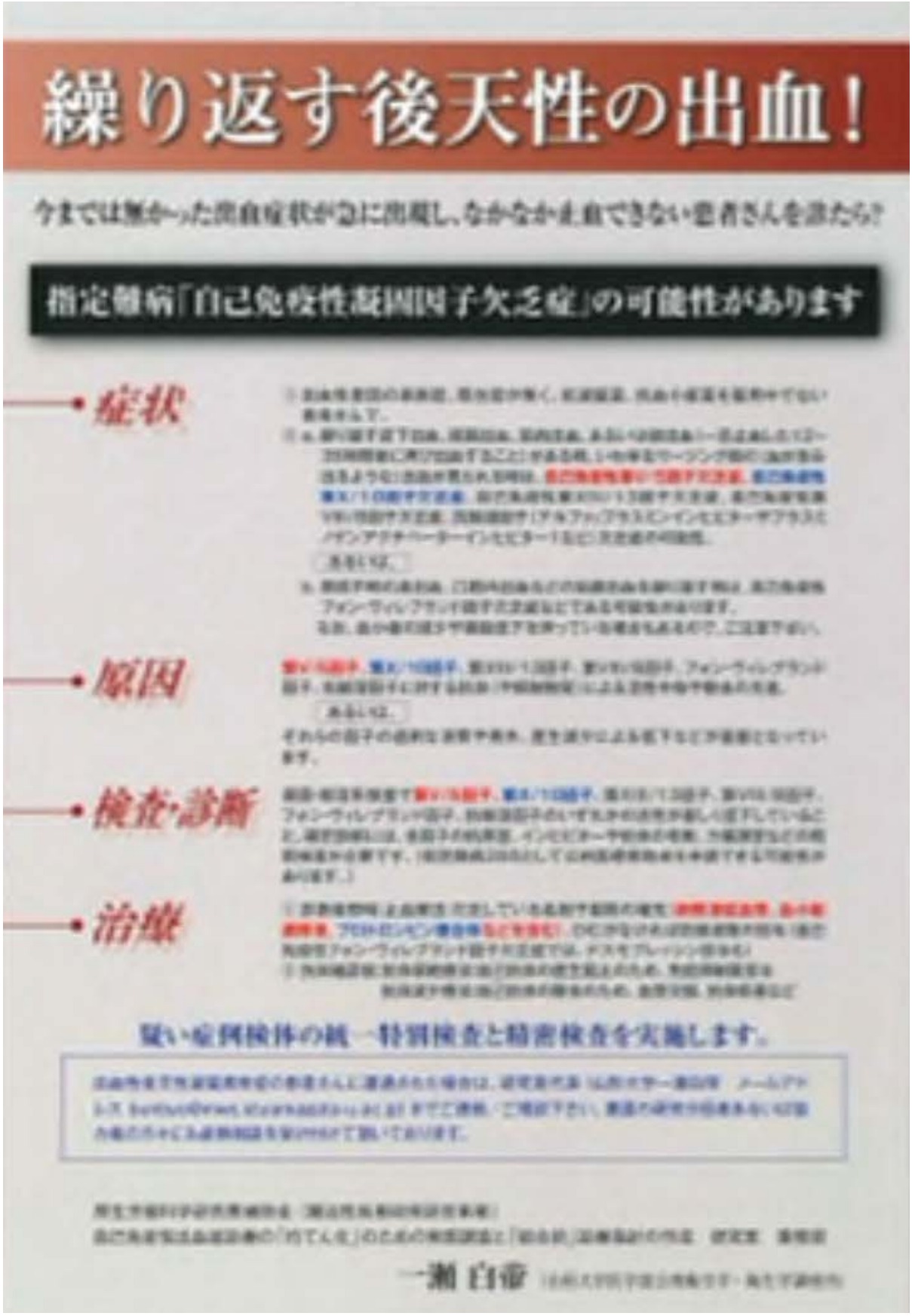
ご協力ありがとうございました。
11 月 30 日(火)までに返信してください。

厚生労働科学研究費補助金　(難治性疾患政策研究事業)
自己免疫性出血症治療の「均てん化」班　代表　一瀬　白帝

資料 D　報告症例のまとめ

SRL測定結果	正常値	R300
		**大学
SRL患者名		**
採取日		**
採血時間		
01.トロンモジュリン〈患者血清〉		
02. アンチプラスミン〈患者血清〉		
03. アンチプラスミン〈患者血漿〉	85-115	
血漿×1.2		
(血漿×1.2)−血清		
[(血漿×1.2)−血清]÷(血漿×1.2)		
04. α2PIプラスミン複合体(PIC)〈患者血漿〉	0.8以下	
05. FDP定量〈患者血漿〉	4以下	
06. Dダイマー〈患者血漿〉	1.0未満	
Dダイマー÷FDP×100		
07. フィブリノーゲン〈患者血漿〉	150-400	
08. 凝固第XIII因子(F13)抗原量〈患者血漿〉	70以上	
比活性　F13活性/F13抗原量		
09. フォン・ウィルブランド因子抗原定量〈患者血漿〉	50-155	
比活性　活性/抗原量		
12. 凝固抑制因子検査 第VIII因子(F8)		
10-1. フォン・ウィルブランド因子マルチマー解析〈患者血漿〉	NORMAL	
LARGE マルチマー	+	
MEDIUM マルチマー	+	
SMALL マルチマー	+	
SMALLEST マルチマー	+	
10-2. フォトグラフ		
13. プラスミノーゲン〈患者血漿〉	75-125	
14. エラスターゼXDP〈患者血漿〉		
15. トータルPAI-1 (tPA・PAI-1複合体)〈患者血漿〉	50以下	
16. ヘパプラスチンテスト(HPT)〈患者血漿〉	70-130	
17. 凝固第XIII因子(F13)活性〈患者〉	70-140	
22. 凝固第XIII因子(F13)活性〈健常対照〉	70-140	
(患者+健常)÷2		
28. フォン・ウィルブランド因子活性〈患者と健常対照の1:1混合〉	70-140	
阻害値 [(患者+健常)÷2]−(1:1混合)		
阻害率　阻害値÷[(患者+健常)÷2]		
18. フォン・ウィルブランド因子活性〈患者〉	60-170	
23. フォン・ウィルブランド因子活性〈健常対照〉	60-170	
(患者+健常)÷2		
25. フォン・ウィルブランド因子活性〈患者と健常対照の1:1混合〉	60-170	
阻害値 [(患者+健常)÷2]−(1:1混合)		
阻害率　阻害値÷[(患者+健常)÷2]		
19. 凝固第V因子(F5)活性〈患者〉	70-135	
24. 凝固第V因子(F5)活性〈健常対照〉	70-135	
(患者+健常)÷2		
29. 凝固第V因子(F5)活性〈患者と健常対照の1:1混合〉	70-135	
阻害値 [(患者+健常)÷2]−(1:1混合)		
阻害率　阻害値÷[(患者+健常)÷2]		
20. 凝固第VIII因子(F8)活性〈患者〉	60-150	
25. 凝固第VIII因子(F8)活性〈健常対照〉	60-150	
(患者+健常)÷2		
30. 凝固第VIII因子(F8)活性〈患者と健常対照の1:1混合〉	60-150	
阻害値 [(患者+健常)÷2]−(1:1混合)		
阻害率　阻害値÷[(患者+健常)÷2]		
21. 凝固第X因子(F10)活性〈患者〉		
26. 凝固第X因子(F10)活性〈健常対照〉		
(患者+健常)÷2		
31. 凝固第X因子(F10)活性〈患者と健常対照の1:1混合〉		
阻害値 [(患者+健常)÷2]−(1:1混合)		
阻害率　阻害値÷[(患者+健常)÷2]		
10. ループスアンチコアグラント(dRVVT)	1.3未満	
中和 前 凝固時間(秒)		
中和 後 凝固時間(秒)		

資料 E　リーフレット配布・HP 掲載した関連学会 (1/2)



繰り返す後天性の出血！

指定難病「自己免疫性凝固因子欠乏症」の可能性があります

症状

原因

検査・診断

治療

疑い症例検体の統一特別検査と精密検査を実施します。

一瀬白帝

資料 E　リーフレット配布・HP 掲載した関連学会 (2/2)

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

自己免疫性肝疾患診療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成　研究班

（五十音順・敬称略）

氏　名	所　属	メールアドレス
一瀬 白帝	山形大学医学部	bundyo@mail.id.yamagata-u.ac.jp
大村 一郎	北海道医療大学歯学部 内科学	kohmura@hoku-iryo-u.ac.jp
早川 雄司	北海道大学病院　救急科	mine@dream.com
安本 篤史	北海道大学病院 検査・輸血部	yasuatsu0321@yahoo.co.jp
玉井 佳子	弘前大学医学部 輸血・再生医学	ytama@hirosaki-u.ac.jp
栗子 正裕	青森県立中央病院 臨床検査科・血液内科	lekcom4s2020@gmail.com
伊藤 俊広	国立病院機構 仙台医療センター　血液内科	toshi_ito_ito@yahoo.co.jp
今田 恒夫	山形大学医学部　分子遺伝学・発生学講座	kkonta@med.id.yamagata-u.ac.jp
石澤 賢一	山形大学医学部　血液内科	kishizawa@med.id.yamagata-u.ac.jp
三浦 哲夫	山形大学医学部　小児科学	tmitsui@med.id.yamagata-u.ac.jp
山本 正雅	長岡大学薬学部　生化学分野	n-yamamoto@phs.nhu-u.ac.jp
岡　義信	新潟大学医歯学総合病院 血液内科	y-saiki@med.niigata-u.ac.jp
小川 孔幸	群馬大学大学院医学系研究科 内科学講座　血液内科学分野	yo-ogawa@gunma-u.ac.jp
山本 晃士	埼玉医科大学総合医療センター　輸血細胞医療部	koziy@saitama-med.ac.jp
松浦 康弘	井上記念病院（千葉市）　内科	y.matsuura@inouemh.or.jp
川村 輝夫	帝京大学医学部　内科学	kaj@med.teikyo-u.ac.jp
矢冨　裕	東京大学医学部附属病院　検査部	yahiroute-tky@umin.ac.jp
西川 真子	東京大学医学部附属病院　検査部	maki-nishikawa-tky@umin.ac.jp
花房 俊昭	東京女子医科大学　難病総合医療センター 血液浄化療法科	hanafusa@twmu.ac.jp
小山 高敏	東京医科歯科大学附属病院　血液内科	1koymtec@gmail.com
窓口 清治	東京都済生会中央病院　臨床検査医学科	smadokiw@saichu.jp
石田 文宏	信州大学医学部　保健学系教授・病態検査学	fumishi@shinshu-u.ac.jp
朝倉 英策	金沢大学附属病院　高度先端医治療部	hasakura@hotaff.kanazawa-u.ac.jp
細野奈緒子	福井大学医学部附属病院　血液・腫瘍内科	hosonno@u-fukui.ac.jp
毛利　博	藤枝市立総合病院	mohri@hospital.fujieda.shizuoka.jp
小林 隆夫	浜松医療センター	tkuba@hmedic.or.jp
盛野 哲郎	浜松医科大学　微生物学	uranoh@hama-med.ac.jp
宮域 孝行	浜松医科大学　薬理学	tiwaki@hama-med.ac.jp
江口　豊	滋賀医科大学　新生薬中治療医学講座	eguchi@biolia.shiga-med.ac.jp
神谷 悦功	国立病院機構 東名古屋病院　血液・腫瘍内科	yakkomy@e-naganya.hosp.go.jp
松下　正	名古屋大学医学部附属病院	tmatsu@med.nagoya-u.ac.jp
杉浦 直弓	名古屋市立大学大学院医学研究科　薬剤人科	ng-mym@med.nagoya-cu.ac.jp
和田 英夫	三重県立総合医療センター	wadahideo@clin.medic.mie-u.ac.jp
柏木 浩和	大阪大学大学院医学系研究科　血液・腫瘍内科	kashi@ig-tokyo.med.osaka-u.ac.jp
村田 幸平	関西労災病院　内科	murota-kohei@kansai-h.johas.go.jp
湯川 真生	近畿大学医学部奈良病院　がんセンター内科	yukawa@nara.med.kindai.ac.jp
池田 正孝	兵庫医科大学　予防医学・内科	ma-ikeda@hyo-med.ac.jp
日笠　聡	兵庫医科大学　血液内科	parasol@mua.biglobe.ne.jp
川野 宏樹	神戸大学医学部附属病院　血液内科 （ロチェスター大学 Wilmot Cancer Center）	Hiroki_Kawano@UMMC.Rochester.edu
羽藤 高明	愛媛大学 血液内科	takahato@m-ehime-u.ac.jp
岡本 好司	北九州市立八幡病院　消化器・肝臓病センター	kohji.okamoto@gmail.com
酒井 通生	恵愛会光会総合病院　小児科	kankuroma@med.uoeh-u.ac.jp
岡村　孝	聖マリア病院　血液・腫瘍内科センター	t-okamura@hsi-mary-med.or.jp
内場 光浩	熊本大学医学部附属病院　輸血・細胞治療部	[illegible]
橋口 裕久	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 総合代謝病態解析学	[illegible]
丸山 征郎	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 システム血液制御学	[illegible]
友寄 朝昭	沖縄赤十字病院 血液内科	tomoyose@iryudai@mail.com

資料Ｆ　第１回班会議議事次第

令和３年度　第１回班会議議事次第

2021 年 6 月 6 日（日）13:00~17:00（４時間）
（Zoom によるオンライン会議）

１）　代表者挨拶（資料；本日のプログラム）

２）　新任者挨拶、自己紹介など

３）　研究報告書の提出（資料；総括研究報告書、総合研究報告書、A6, A8, A10文書）

４）難病新規追加、改訂の進捗状況（資料；提出メール、原発性APS）

５）全体の研究方針（資料；交付申請書）
レジストリとレポジトリ

６）研究分担者研究方針（資料；各研究分担者スライド）

（休憩）

７）今年度の研究体制・計画（資料；登録の手順現行、概念図）
レジストリ；難プラ登録促進、倫理指針適合は維持して登録管理化
レポジトリ；超低温冷凍庫＋保冷庫（鹿大、群大、県立中部病院）

８）今年度の研究計画（資料；均てん化経費リスト、EP保守費見積書、手順）

９）来年度への準備
代表交代、事務局移転

10）その他（資料；AHA初版画面）
Mindsガイドラインライブラリ

資料 G　第 2 回班会議議事次第

資料 H　Thromb Med(一瀬白帝) 始頁

特集　指定難病に見る出血・凝固の異常―病態研究と診療

自己免疫性後天性凝固因子欠乏症（指定難病 288）

一瀬白帝
Ichinose Akitada
山形大学（医学部）
厚生労働省「後天性出血症診療の「均てん化」（略称）」研究班代表

Summary

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

Key Words

・指定難病　・出血傾向　・自己抗体　・凝固因子インヒビター　・凝固因子欠乏

はじめに

筆者らは，自己免疫性後天性凝固因子欠乏症（autoimmune acquired coagulation factor deficiency：AiCFD）の症例を確定診断して実態を解明し，その診断基準，重症度分類，診療ガイドライン等を作成，確立，改訂するために，厚生労働省（厚労省）難治性疾患政策研究事業（以下，厚労科研）「自己免疫性出血症診療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の作成（以下，「均てん化」研究）」の班研究を実施している．本症は，各凝固・抗線溶因子の後天性欠乏状態であり，活性や抗原量の低下という客観的な指標に基づく疾患概念が確立されている．研究班が対象とする自己免疫性第 XIII/13 因子欠乏症（AiF13D），自己免疫性 von Willebrand 因子（VWF）欠乏症（AiVWFD），自己免疫性第 VIII/8 因子欠乏症（AiF8D），自己免疫性第 V/5 因子欠乏症（AiF5D），自己免疫性第 X/10 因子欠乏症（AiF10D）等は，希少，原因不明，治療法未確立，困難長期療養の難病 4 要素を満たしており，前世紀から世界一の超高齢社会となっているわが国では症例数が増加している[1]．

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

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

資料Ⅰ　AiF13D 診断基準改定案 全頁 (1/3)

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-A_2B_2 抗原量：抗 FXIII/13 自己抗体のタイプ／性状によって、様々な程度まで低下している。

2. 確定診断用検査

（1）F13 インヒビター（阻害性抗体）が存在する*（以下のどれか一つ以上）。

- 標準的なアンモニア放出法やアミン取り込み法などによる正常血漿との1：1混合試験、交差混合試験（37℃で2時間加温後）などの機能的検査で陽性。
- 力価測定：一定量の健常対照血漿に様々に段階希釈した症例の血漿を混合して、2時間 37℃で加温してから残存 F13 活性を測定する（ベセスダ法）。
- 後述する治療的 F13 製剤投与試験で、投与直後の F13 活性の回収率、比活性（活性／抗原量）の大幅な低下などにより F13 活性阻害が認められれば、F13 インヒビターの生体内での証明として良い。

資料Ⅰ　AiF13D 診断基準改定案 全頁 (2/3)

（2）抗 F13 自己抗体が存在する*（以下のどれか一つ以上）。

- イムノブロット法、ELISA、イムノクロマト法などの免疫学的検査で陽性。
- 阻害性抗体（F13 インヒビター）の場合は、抗ヒト Ig 抗体や抗血清による中和前後、あるいはプロテイン A-、プロテイン G -セファロースなどでの吸着処理前後で F13 インヒビター力価の大幅な減少が認められれば、抗 F13 自己抗体の間接的証明として良い。

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

C．鑑別診断

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

＜診断のカテゴリー＞

Definite：Aの全て＋B1およびB2-（2）を満たし、Cを除外したもの

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

Possible：Aの全て＋B1を満たすもの

＜参考所見＞

1．一般的凝固検査

（1）出血時間：通常は正常

（2）PT と APTT：通常は正常

（3）血小板数：通常は正常

2．その他の検査

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

（2）F13 製剤投与試験：抗 FXIII／13 抗体の性状を、治療試験で明らかにできることがある。クリアランス亢進型抗体では、FXIII/13 を含有する血液製剤の FXIII/13 抗原量の回収率や半減期を計算することによって、除去の亢進が明確になる。ただし、除去亢進は本疾患に特異的な所見ではない。F13 インヒビター（阻害性抗体）では、FXIII/13 活性の回収率や半減期を計算することによって、FXIII/13 活性阻害が確認される。FXIII/13 活性と抗原量を同時に測定すると比活性（活性／抗原量）も計算できる。これらの検査は、次回からの FXIII/13 製剤の投与量や間隔、期間等の止血治療計画を立てる上でも有用である。

資料Ⅰ　AiF13D 診断基準改定案 全頁 (3/3)

＜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Ｊ　Haemophilia(A Ichinose ら)始頁

Received: 26 January 2021 | Revised: 4 March 2021 | Accepted: 6 March 2021
DOI: 10.1111/hae.14298

Haemophilia WILEY

ORIGINAL ARTICLE

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

Akitada Ichinose[1,2] | Tsukasa Osaki[1,2,3] | Masayoshi Souri[1,2,3]

[1]Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan
[2]The Japanese Collaborative Research Group (JCRG) on Autoimmune Acquired Coagulation Factor Deficiencies supported by the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW), Yamagata, Japan
[3]Department of Public Health and Hygiene, Yamagata University Graduate School of Medical Science, Yamagata, Japan

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

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

Abstract

Introduction: Autoimmune factor XIII (FXIII) deficiency (AiF13D) due to anti-FXIII autoantibodies is an extremely rare, life-threatening bleeding disorder that mostly occurs in the elderly. The number of patients diagnosed with AiF13D has been increasing in Japan, probably because of the nationwide survey on AiF13D supported by the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare.

Aim: To explore the pathologic characteristics of coagulation parameters in AiF13D.

Methods: AiF13D-suspected cases were consulted, and underwent unified/integrated coagulation screening and were definitively diagnosed as AiF13D separately.

Results: AiF13D patients had lower FXIII antigen levels than non-AiF13D patients, but their values overlapped. Among a series of 22-item screening tests and their resulting parameters, the 'FXIII inhibitory potential' yielded by a 1:1 mixing test of the patient's and healthy control's plasma and its 'residual FXIII activity' in 54 AiF13D cases were most distinguishable from 139 non-AiF13D cases, followed by FXIII activity per se and FXIII-specific activity. While the cross-linked α_2-plasmin inhibitor level reduced, the levels of D-dimer, fibrin/fibrinogen degradation products and plasmin-plasmin inhibitor complex increased, probably because the patients' haematoma nonspecifically induced secondary fibrinolysis in both AiF13D and non-AiF13D patients.

Conclusion: AiF13D appears to induce a hypocoagulopathy combined with a hyperfibrinolytic state secondary to severe FXIII deficiency caused by anti-FXIII autoantibodies, and the consequent bleeding further modifies its pathological conditions. In addition, the 1:1 mixing test of FXIII activity was confirmed to be a reliable screening method for AiF13D, especially when its derivative parameter, such as the 'FXIII inhibitory potential' or 'FXIII inhibitory potential ratio', is employed.

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

In this article, a case of AiF13D is defined as a patient who has both anti-FXIII autoantibodies and haemorrhagic symptoms.

資料 K　Am J Hematol(S Shimoyama ら)始頁

Received: 10 November 2021 | Revised: 25 November 2021 | Accepted: 29 November 2021
DOI: 10.1002/ajh.26426

DIAGNOSTIC IMAGING IN HEMATOLOGY

AJH WILEY

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

Saori Shimoyama[1] | Yuji Kanisawa[1] | Kento Ono[1] | Masayoshi Souri[2,3] | Akitada Ichinose[2,3]

[1]Department of Hematology, Oji General Hospital, Tomakomai, Japan
[2]Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan
[3]The Japanese Collaborative Research Group (JCRG) on Autoimmune Acquired Coagulation Factor Deficiencies, Yamagata, Japan

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

Funding Information
Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare, Grant/Award Number: 21FC1008

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

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

Blood tests revealed normocytic anemia (red cell count 2.40×10^6/μL, reference range $3.86–4.92 \times 10^6$/μL; hemoglobin 7.8 g/dL, 11.6–14.8 g/dL; hematocrit 22.8%, 35.1%–44.4%) with normal platelet count (159×10^3/μL, $158–348 \times 10^3$/μL), prothrombin time (10.9 s, 9.5–13.5 s), and activated partial thromboplastin time (25.9 s, 25.0–38.0 s). Fibrinogen level was 288 mg/dL (155–415 mg/dL). Factor VIII/8 (F8) activity was >201% (62%–145%), von Willebrand factor (VWF) activity 241% (50%–150%), and its antigen level was >201% (50%–150%). F8 inhibitor was negative. Hepatitis B surface antigen, Hepatitis C antibody, and HIV-1 and -2 antibodies were negative or nonreactive. No monoclonal protein was detected by initial screening.

While factor XIII/13 (F13) antigen level was slightly reduced (59%, reference range >70%), its activity was below the detection limit (<3%, 70%–140%; measured by an ammonia release assay using a Berichrom FXIII Kit (Sysmex Corporation, Kobe, Japan) at a commercial laboratory service (SRL Ltd., Hachioji, Japan). Administration of F13 concentrates (1200 units/day for 5 days) significantly improved her symptoms, and she was discharged home on day 74. In an experimental work-up conducted by the Japanese collaborative research group for autoimmune coagulation factor deficiencies (AiCFD), a 5-step dilution mixing test with a healthy control plasma showed an F13 inhibitor pattern (Figure 1E) and anti-F13-A subunit autoantibodies were detected by immunochromatography and enzyme-linked immunosorbent assay (Figure 1G,H, respectively). Therefore, we made a definite diagnosis of autoimmune F13 deficiency (AiF13D), according to the ISTH/SSC criterion 2015.[1] Immediately, prednisolone (0.5 mg/kg daily) was administered orally on day 91, but she noticed a new bruise on her right hand on day 100. Since F13 activity was still low (14%), she was re-hospitalized on day 103. Screening CT did not detect any internal bleeding. Prednisolone was increased to 1 mg/kg, and intravenous (IV) immunoglobulin (IVIg, 400 mg/kg for 5 days) was administered. However, she was found lying on the floor in the early morning on day 109. She had a mild disturbance of consciousness but did not complain of headache. She had no elevated blood pressure, vomiting, paralysis, or other local neurological deficits. She was given 1200 units of F13 concentrates and her F13 activity increased to 33%; however, she died of CNS bleeding (i.e., cerebral hemorrhage

資料 L　Int J Hematol(S Yamada ら)始頁

International Journal of Hematology (2021) 113:15–23
https://doi.org/10.1007/s12185-020-03028-z

PROGRESS IN HEMATOLOGY

Advances in diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation

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

Shinya Yamada[1] · Hidesaku Asakura[1]

Received: 29 September 2020 / Revised: 4 October 2020 / Accepted: 22 October 2020 / Published online: 11 November 2020

Abstract
Aortic aneurysms and vascular malformations are sometimes associated with disseminated intravascular coagulation (DIC). A typical blood coagulation test shows decrease in platelet count and fibrinogen, and increases in fibrin/fibrinogen degradation products (FDP) and D-dimer. The coagulation activation marker thrombin–antithrombin complex (TAT) and the fibrinolysis activation marker plasmin-α_2 plasmin inhibitor (PIC) are significantly increased. α_2 plasmin inhibitor (α_2PI) is significantly reduced. Since no prolongation of prothrombin time (PT) is noticeable and activated partial thromboplastin time (APTT) is shortened in some cases, DIC cannot be diagnosed or ruled out by PT and APTT alone. The cornerstone of treatment for DIC is to treat the underlying disease. However, surgery is not possible in some cases. Follow-up may be appropriate in patients with abnormal results from coagulation tests and no bleeding. However, pharmacotherapy is often required in cases with bleeding. Unfractionated heparin, low molecular weight heparin, protease inhibitors, recombinant thrombomodulin, direct oral anticoagulants, and factor XIII preparations are effective. If PIC is significantly increased and α_2PI is significantly decreased, or if the bleeding is severe, tranexamic acid is used as an antifibrinolytic therapy with anticoagulant therapy. In such cases, attention should be paid not only to TAT but also changes in PIC.

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

Introduction

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

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

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

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

✉ Shinya Yamada
abacus3shinya@gmail.com

[1] Department of Hematology, Kanazawa University Hospital, 13-1 Takaramachi, Kanazawa, Ishikawa 920-8641, Japan

資料 M　Thromb Med(一瀬白帝) 始頁

第2回　自己免疫性凝固因子欠乏症のすべて

自己免疫性凝固第 VIII/8 因子欠乏症

小川孔幸
[illegible]
[illegible]

Points

- 自己免疫性凝固第 VIII/8 因子欠乏症（AFHD：後天性血友病 A）は、近年日本において増加傾向であり、非専門医への疾患啓発と地域における病診連携体制の構築が重要となってきている。
- AFHD 症例の重症・致死的な出血事象に対しては、止血治療としてバイパス製剤を使用するが、特殊な製剤のため、診療所に無縁医へコンサルトまたは本疾患の診療が可能な医療機関へ搬送することが望ましい。
- AFHD の診断後ただちに解決治療として免疫抑制療法を開始することが推奨されているが、わが国で本症に対して保険適用の薬剤はステロイドのみであり、実臨床において非常に制限が多い。
- AFHD は自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の 1 疾患として指定難病（256 番）に認定されているため、医療費助成の対象である。

Key Words　●自己免疫性凝固因子欠乏症　●FVIII インヒビター　●バイパス止血治療　●免疫抑制療法　●病診連携

はじめに

凝固第 VIII 因子（FVIII）に対する抗体物質（インヒビター）が産生されることにより発症する自己免疫性凝固第 VIII/8 因子欠乏症（autoimmune F8 deficiency：AFHD＝後天性血友病 A）は、FVIII 活性（factor VIII coagulation activity：FVIII：C）が著しく低下することにより、出血傾向の既往や家族歴のない個人に突発的で広範な皮下血腫や筋肉内血腫などの重篤な出血症状を呈する後天性の出血性疾患である。近年、人口の高齢化に伴いわが国でも報告数が増加しているため、疾患啓発の重要性と相まって注目されている。わが国における AFHD のエビデンスは日本血栓止血学会が実施した全国アンケート調査[1] がそのほとんどを占し、その結果と海外エビデンスを元に 2013 年に日本血栓止血学会より「後天性血友病 A 診療ガイドライン」が公表され、2017 年に改訂版[2] が刊行された。また、2016 年には自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の 1 疾患として指定難病 256 番に認定された。

資料 N　Thromb Med(一瀬白帝) 始頁

Points

- 自己免疫性凝固第V/5因子欠乏症（FVインヒビター）は比較的稀な病態である。
- ウシFV製剤を含むの新薬、感染症、悪性腫瘍などに伴い発症するが、特発性も約20%に認められる。
- 大出血は約半数に認められ、大出血例では死亡リスクが高くなる。
- 凝固時間の延長やFV活性の低下、インヒビターの証明により診断されるが、ループスアンチコアグラントとの鑑別が重要である。
- 死亡率は約15%で、主な死因は、大出血、感染症、血栓症である。
- FVインヒビターの予後はいまだ厳しく、早期の診断ならびに、早期の適切な処置や免疫抑制療法が必要である。

Key Words

●FV　●インヒビター　●大出血　●予後不良　●免疫抑制療法　●輸血療法
●ループスアンチコアグラント

はじめに

自己免疫性凝固第V/5因子欠乏症（ここでは凝固第V因子（Factor V：FV）インヒビター，とする）[1]は，自己免疫性後天性凝固第XIII/13因子（FXIII）欠乏症，自己免疫性後天性凝固第VIII/8因子（FVIII）欠乏症，自己免疫性後天性フォンウィルブランド因子欠乏症とともに，自己免疫性後天性凝固因子欠乏症（指定難病286）[2]に含まれる．FV活性が低下する機序は，インヒビターによるFVの活性阻害や，FVとインヒビターによる免疫複合体が血中から迅速に除去され，血中からFV蛋白が失われることによる．FVの低下は出血の原因となる場合が多いが，無症状のFVインヒビターの報告[3]もある．本稿では，最近公表されたわれわれのレビュー[4]を基に，FVインヒビターについて述べる．

I｜疫学

FVインヒビターの症例報告が多い国[5]は，第一に米国[6]例，日本45例，フランス14例，中国7例，英国6例，その他20例であった．一般に血友病研究の進んだ国での報告が多い．FVインヒビターの発症年齢は，中央値が高齢で，25–75パーセンタイルは24.0–77.0歳であり，比較的高齢者に多い．性差：男性対女性は0.67

資料 O　J Clin Med(H Wada ら)始頁

Journal of Clinical Medicine

MDPI

Article

The Reevaluation of Thrombin Time Using a Clot Waveform Analysis

Hideo Wada [1,*], Yukako Ichikawa [2], Minoru Ezaki [1], Takeshi Matsumoto [3], Yoshiki Yamashita [4], Katsuya Shiraki [5], Meiomu Shimaoka [6] and Hideto Shimpo [6]

[1] Department of General and Laboratory Medicine, Mie Prefectural General Medical Center, Yokkaichi 510-8085, Japan; katsuya-shiraki@mie-gmc.jp
[2] Department of Central Laboratory, Mie Prefectural General Medical Center, Yokkaichi 510-8085, Japan; ichi0112@yahoo.co.jp (Y.I.; ajby436@yahoo.co.jp (M.E.)
[3] Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Mie University Hospital, Tsu 514-8507, Japan; matsu-takeshi@clinic.medic.mie-u.ac.jp
[4] Department of Hematology and Oncology, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu 514-8507, Japan; yamayoshi1969@yahoo.co.jp
[5] Department of Molecular Pathobiology and Cell Adhesion Biology, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu 514-8507, Japan; moleom@doctor.medic.mie-u.ac.jp
[6] Mie Prefectural General Medical Center, Yokkaichi 510-0885, Japan; hideto-shimpo@mie-gmc.jp
* Correspondence: wadahideo@clinic.medic.mie-u.ac.jp; Tel.: +81-59-345-2525

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

Keywords: CWA; thrombin time; platelet; thrombin burst

Citation: Wada H, Ichikawa Y, Ezaki M, Matsumoto T, Yamashita Y, Shiraki K, Shimaoka M, Shimpo H. The Reevaluation of Thrombin Time Using a Clot Waveform Analysis. J. Clin. Med. 2021, 11, 6440. https://doi.org/10.3390/jcm11216440

Academic Editor: Gianpiero Gallamini

Received: 29 August 2021
Accepted: 18 October 2021
Published: 21 October 2021

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

1. Introduction

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

資料 P PLoS One(T Osaki ら)始頁

PLOS ONE

RESEARCH ARTICLE

Risk stratification integrating genetic data for factor VIII inhibitor development in patients with severe hemophilia A

Delphine Bachelet[1¶*], Thilo Albert[2¶], Cyprien Mbogning[1], Signe Hässler[3], Yuan Zhang[1], Stephan Schultze-Strasser[2], Yohann Repessé[4], Julie Rayes[5], Anna Pavlova[2], Behnaz Pezeshkpoor[2], Kerstin Liphardt[2], Julie E. Davidson[6], Agnès Hincelin-Méry[7], Pierre Dönnes[8], Sébastien Lacroix-Desmazes[5], Christoph Königs[3], Johannes Oldenburg[2], Philippe Broët[1,9*], on behalf of the ABIRISK consortium[¶]

1 CESP, INSERM UMR 1018, Faculty of Medicine, Paris-Sud University, UVSQ, Paris-Saclay University, Villejuif, France, 2 Institute of Experimental Haematology and Transfusion Medicine, University Clinic Bonn, Bonn, Germany, 3 University Hospital Frankfurt, Goethe University, Department of Pediatrics, Molecular Haemostasis and Immunodeficiency, Frankfurt am Main, Germany, 4 CHU Caen, Hématologie Biologique, Caen, Caen, France, 5 Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, INSERM, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, UMR_S 1138, Centre de Recherche des Cordeliers, Paris, France, 6 GlaxoSmithKline, Uxbridge, Middlesex, United Kingdom, 7 Sanofi, Chilly-Mazarin, France, 8 SciCross AB, Skövde, Sweden, 9 AP-HP, Paris-Sud University Hospitals, Villejuif, France

¶ These authors contributed equally to this work.
¶ Membership of the ABIRISK Consortium is provided in the Acknowledgments section.
* philippe.broet@inserm.fr

OPEN ACCESS

Citation: Bachelet D, Albert T, Mbogning C, Hässler S, Zhang Y, Schultze-Strasser S, et al. (2019) Risk stratification integrating genetic data for factor VIII inhibitor development in patients with severe hemophilia A. PLoS ONE 14(6): e0218258. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218258

Editor: Pablo Garcia de Frutos, Institut d'Investigacions Biomèdiques de Barcelona, SPAIN

Received: November 15, 2018

Accepted: May 28, 2019

Published: June 13, 2019

Data Availability Statement: ABIRISK does not own the data analyzed in this study, which were collected in the context of other past and current projects by both ABIRISK partners and non-ABIRISK research groups in the different centers and provided to ABIRISK exclusively for the purpose of the performed analysis upon official request and ethical approval. For this reason access to the minimal dataset underlying the findings cannot be made publicly available, but can be obtained by interested researchers upon request to the ABIRISK steering committee by submission

Abstract

Replacement therapy in severe hemophilia A leads to factor VIII (FVIII) inhibitors in 30% of patients. Factor VIII gene (F8) mutation type, a family history of inhibitors, ethnicity and intensity of treatment are established risk factors, and were included in two published prediction tools based on regression models. Recently investigated immune regulatory genes could also play a part in immunogenicity. Our objective is to identify bio-clinical and genetic markers for FVIII inhibitor development, taking into account potential genetic high order interactions. The study population consisted of 593 and 79 patients with hemophilia A from centers in Bonn and Frankfurt respectively. Data was collected in the European ABIRISK tranSMART database. A subset of 125 severely affected patients from Bonn with reliable information on first treatment was selected as eligible for risk stratification using a hybrid tree-based regression model (GPLTR). In the eligible subset, 58 (46%) patients developed FVIII inhibitors. Among them, 49 (84%) were "high risk" F8 mutation type. 19 (33%) had a family history of inhibitors. The GPLTR model, taking into account F8 mutation risk, family history of inhibitors and product type, distinguishes two groups of patients: a high-risk group for immunogenicity, including patients with positive HLA-DRB1*15 and genotype G/A and A/A for IL-10 rs1800896, and a low-risk group of patients with negative HLA-DRB1*15 / HLA-DQB1*02 and T/T or G/T for CD86 rs2681401. We show associations between genetic factors and the occurrence of FVIII inhibitor development in severe hemophilia A patients taking into account for high-order interactions using a generalized partially linear tree-based approach.

資料 Q　Int J Hematol(T Osaki ら)始頁

International Journal of Hematology (2022) 115:672–685
https://doi.org/10.1007/s12185-022-03301-3

ORIGINAL ARTICLE

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

Tsukasa Osaki[1,2,3] · Masayoshi Souri[1,2,3] · Akitada Ichinose[1,2]

Received: 1 October 2021 / Revised: 27 January 2022 / Accepted: 27 January 2022 / Published online: 10 February 2022

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

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

Abbreviations

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

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

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

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

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

資料 R Minds HP 初頁

資料 S　Int J Hematol(M Ieko ら) 始頁

International Journal of Hematology
https://doi.org/10.1007/s12185-021-03212-9

ORIGINAL ARTICLE

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

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

Received: 19 April 2021 / Revised: 26 August 2021 / Accepted: 26 August 2021

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

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

✉ Masahiro Ieko
iekoMo2020@gmail.com

1 Department of Hematology, Iwate Prefectural Chubu Hospital, 17-10, Muranakino, Kitakami, Iwate 024-8507, 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, Sapporo, Japan

5 Dental Clinic, Health Sciences University of Hokkaido, Ishikari-Tobetsu, Japan

6 Department of Internal Medicine, Aiiku Hospital, Sapporo, Japan

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

Introduction

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

Published online: 02 September 2021

資料 T Thromb Res(T Osaki ら)始頁

Contents lists available at ScienceDirect

Thrombosis Research

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

Full Length Article

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

Tsukasa Osaki [a,b,c], Masayoshi Souri [a,b,c], Yoshiyuki Ogawa [a,d], Hiroko Sato [e], Tetsuo Mitsui [e], Akitada Ichinose [a,b,*]

[a] Japanese Collaborative Research Group (JCRG) on Autoimmune Coagulation Factor Deficiency (AiCFD) supported by the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW), Yamagata, Japan
[b] Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan
[c] Department of Public Health and Hygiene, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan
[d] Department of Hematology, Gunma University Graduate School of Medicine, Maebashi, Japan
[e] Department of Pediatrics, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan

ARTICLE INFO

Keywords:
Autoantibody
Autoimmune coagulation factor deficiency
Chromogenic substrate assay
Coagulation factor inhibitor
One-stage (clotting) assay
Pseudo-coagulation factor deficiency

ABSTRACT

Background: The early diagnosis and prompt treatment of autoimmune coagulation factor deficiencies (AiCFDs) are challenging for physicians when patients present with pseudo-deficiencies or pseudo-inhibitors of multiple coagulation factors. A reason for this is the diagnostic confusion caused by the apparent reduction in coagulation factor activity when using common one-stage coagulation factor measurement assays.
Methods: After confirming the presence of autoantibodies against each coagulation factor, we retrospectively examined the activity of factors X, VIII, and IX (FX, FVIII, and FIX, respectively) and each coagulation factor inhibitor using their chromogenic substrates among 33 patients with AiCFD.
Results: Because the apparent coagulation factor deficiency was completely or partially restored in the chromogenic assay, 4, 9, and 22 patients with AiCFD were suspected of having pseudo-FX, pseudo-FVIII, and pseudo-FIX deficiencies, respectively. Moreover, in the chromogenic assay, the specific activities of FX, FVIII, and FIX (determined by their antigen levels) were higher than those in the one-stage assay. The titers for FV inhibitors showed negative correlations with the ratios of FX, FVIII, and FIX activities measured via the one-stage assay and the chromogenic assay. An especially high titer of one coagulation factor inhibitor tends to either cause pseudo-deficiencies or get mistaken for being a pseudo-inhibitor of other coagulation factors.
Conclusion: Chromogenic assays appear to be superior to conventional one-stage assays when measuring coagulation factor activity in AiCFD cases. Detection of anti-coagulation factor autoantibodies is recommended to avoid overlooking the presence of non-neutralizing autoantibodies.

1. Introduction

Blood coagulation is an essential biological self-defense system involving the sequential activation and amplification of approximately 10 coagulation factors at the wound site and subsequent fibrin thrombus formation [1,2]. Severe congenital or acquired coagulation factor deficiencies may result in bleeding symptoms [3–5]. Rarely, autoantibodies may be formed against any coagulation factor, causing bleeding [6–8]; this is referred to as autoimmune coagulation factor deficiency (AiCFD) [9,10]. Most cases of AiCFD involve coagulation factor

Abbreviations: AiCFD, autoimmune coagulation factor deficiency; JCRG, Japanese Collaborative Research Group; MHLW, Ministry of Health, Labor and Welfare; DID, Designated Intractable Diseases; ICST, integrated/unified consignment screening test; LA, lupus anticoagulant; dRVVT, diluted Russell's viper venom time; CMT, cross-mixing test; BU, Bethesda unit; AU, arbitrary unit; FVIII, factor VIII; FV, factor V; FXIII, factor XIII; VWF, von Willebrand factor; FX, factor X; AiF8D, autoimmune FVIII deficiency; AiF5D, autoimmune FV deficiency; AiF13D, autoimmune FXIII deficiency; AiVWFD, autoimmune VWF deficiency; AiF10D, autoimmune FX deficiency; PT, prothrombin time; aPTT, activated partial thromboplastin time.

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

https://doi.org/10.1016/j.thromres.2022.03.006
Received 1 December 2021; Received in revised form 22 February 2022; Accepted 7 March 2022
Available online 10 March 2022

資料 U　STH(A Ichinose ら)始頁

A Review of Autoimmune Acquired von Willebrand Factor Deficiency in Japan

Akitada Ichinose, MD, PhD[1,2] Tsukasa Osaki, PhD[1,2,3] Masayoshi Souri, PhD[1,2,3]
Emmanuel J. Favaloro, PhD, FFSc (RCPA)[4,5]

[1] Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan
[2] The Japanese Collaborative Research Group (JCRG) on Autoimmune Acquired Coagulation Factor Deficiencies supported by the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW), Yamagata, Japan
[3] Department of Public Health and Hygiene, Yamagata University Graduate School of Medical Science, Iida-Nishi, Yamagata, Japan
[4] Department of Haematology, Sydney Centres for Thrombosis and Haemostasis, Institute of Clinical Pathology and Medical Research (ICPMR), NSW Health Pathology, Westmead, New South Wales, Australia
[5] Faculty of Science and Health, Charles Sturt University, Wagga Wagga, New South Wales, Australia

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

Semin Thromb Hemost 2022;48:911–925.

Abstract

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

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

published online July 8, 2022

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

Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, 18th Floor, New York, NY 10001, USA

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

資料 V　AiF5D 診断基準改定案 全頁 (1/3)

288　自己免疫性後天性凝固因子欠乏症

＜診断基準＞

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

Definite、Probable を対象とする。

A. 症状等

（1）過去 1 年以内に発症した出血症状がある。

（2）パラ血友病（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)：通常は著しく低下

（3）FV/5 比活性（活性／抗原量）：通常は著しく低下

2. 確定診断用検査

（1）PT および APTT 交差混合試験でインヒビター型である*。

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

（2）F5 インヒビター（凝固抑制物質）が存在する*。

力価測定：一定量の健常対照血漿に様々に段階希釈した症例の血漿を混合して、2時間 37℃で加温してから残存 F5 活性を測定する（ベセスダ法）。

（3）抗 F5 自己抗体**が存在する。

非阻害性抗体は、主に結合試験（イムノブロット法、ELISA 法、イムノクロマト法など）を用いて免疫学的に検出される。F5 インヒビター、すなわち阻害性抗 F5 自己抗体も、免疫学的方法で検出され、微量に残存する抗 F5 自己抗体も鋭敏に検出することが可能なので、病勢、免疫抑制療法の効果、寛解の判定や経過観察に有用であると期待される。

なお、阻害性抗体（F5 インヒビター）の場合は、抗ヒト Ig 抗体や抗血清による中和前後、あるいはプロテイン A-、プロテイン G -セファロースなどでの吸着処理前後で F5 インヒビター力価の大幅な減少が認められれば、抗 F5 自己抗体の間接的証明として良い。

資料 V　AiF5D 診断基準改定案 全頁 (2/3)

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

**：出血症状を生じない抗 F5 自己抗体保有症例も多数も存在することが報告されているので、A-（1）と B-1のないものは検査対象に含めない。

C．鑑別診断

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

＜診断のカテゴリー＞

Definite：Aの全て＋B1およびB2-（3）を満たし、Cを除外したもの

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

Possible：Aの全て＋B1 を満たすもの

＜参考所見＞

1．一般的血液凝固検査

（1）出血時間：通常は正常

（2）PT および APTT：必ず延長

（3）血小板数：通常は正常

2．その他の検査

ループスアンチコアグラントが陽性あるいは測定不能の場合は、抗 CL・β2GPI 抗体や抗カルジオリピン IgG を測定して、FV/5 インヒビターが原因の偽陽性である可能性を除外すると良い。

資料Ⅴ　AiF5D 診断基準改定案 全頁 (3/3)

＜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 W　血液内科（一瀬白帝ら）始頁

血液内科，84(1)：129-142，2022　　84：129

総　説

Review

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

一瀬白帝[1)2)]　和田英夫[3)4)]　朝倉英策[5)6)]

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

1．これまでの経緯

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

筆者らは，2009年に厚生労働省科学研究費（厚労科研）を得て抗凝固第XIII/13因子（F13）自己抗体に基づく後天性出血症XIII/13（acquired haemorrhaphilia XIII/13）[1]，現在は自己免疫性F13欠乏症；autoimmune F13 deficiency；AiF13Dと統一）の全国的実態調査を開始し，その後自己免疫性von Willebrand factor（VWF）欠乏症（autoimmune VWF deficiency；AiVWFD），自己免疫性凝固第VIII/8因子（F8）欠乏症（autoimmune F8 deficiency；AiF8D），自己免疫性凝固第V/5因子（F5）欠乏症（autoimmune F5 deficiency；AiF5D），自己免疫性凝固第X/10因子（F10）欠乏症（autoimmune F10 deficiency；AiF10D）を調査対象に追加し，それらの診断基準や診療ガイドを作成・提案して，厚労省指定難病告示番号288に追加しながら，現在に至っている．AiF13D，AiF8D，AiVWFD，AiF5Dはそれぞれ2016年7月，2017年4月，2017年4月，2018年4月に指定難病288-1，288-2，288-3，288-4となった．AiF10Dも2021年11月1日から指定難病288-5となり，公的医療費助成を申請できるようになっている．

これらの指定難病288の5疾患のうち，AiF13DとAiVWFDは本研究班が診療ガイドを作成済み[2)-4)]，筆者はそれを元にして日本血栓止血学会が診断ガイドと診療ガイドを作成し[5)6)]，Mindsガイドラインライブラリにも収載されている．AiF8Dも日本血栓止血学会が診療ガイドを作成済みである[7)]．ところが，AiF5Dについては，国内外でも2番目に多いAiCFDである

* Guidance for diagnosis and management of patients with Japan's designated intractable disease 288-4 autoimmune acquired coagulation factor V/5 deficiency（AiF5D）．（Accepted December 8, 2021）．

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

2) 山形大学医学部分子病態学講座，3) 三重県立総合医療センター，4) 三重大学医学部分子病態学講座，5) 金沢大学附属病院高度救急救命治療部

資料 X　Thromb Update（H. Wada ら）始頁

Thrombosis Update 4 (2021) 100058

Contents lists available at ScienceDirect

Thrombosis Update

journal homepage: www.sciencedirect.com/journal/thrombosis-update

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

Hideo Wada [a,b,*], Akitada Ichinose [c], Katsuya Shiraki [a,b], Hideto Shimpo [d], Motomu Shimaoka [e]

[a] Department of General and Laboratory Medicine, Mie Prefectural General Medical Center, Yokkaichi, Japan
[b] Associated Department with Mie Graduate School of Medicine, Mie Prefectural General Medical Center, Yokkaichi, Japan
[c] Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan
[d] Mie Prefectural General Medical Center, Yokkaichi, Japan
[e] Department of Molecular Pathobiology and Cell Adhesion Biology, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu, Japan

ARTICLE INFO

Keywords:
Factor V
Inhibitor
Acquired immune FV deficiency
Supplement therapy
Immunosuppressive therapy

ABSTRACT

Background: Coagulation factor V (FV) inhibitor is a rare disease and few reviews of relevant literature on FV inhibitor have been reported.
Methods: A PubMed search identified 1065 reports on factor V inhibitors, in which 150 patients met the criteria for inclusion in this review.
Result: One hundred fifty cases with prolonged clotting times and FV inhibitor positivity were selected. The main underlying conditions were the postoperative state, infection, malignant neoplasm, and autoimmune disease; 18.4% showed an idiopathic onset. FV activity was ≤28% in all FV inhibitors and major bleeding (MB) was observed in 48.7% of cases. There were no significant differences in MB or mortality among the underlying conditions. The main therapies for bleeding were fresh frozen plasma and platelet concentrate, and the main immunosuppressive therapies were prednisolone, cyclophosphamide and intravenous immunoglobulin. There were no differences in laboratory data between FV inhibitors with and without MB or between survivors and non-survivors. The mortality rate was 14.8% (23.3% in FV inhibitor with MB vs. 10.0% in FV inhibitor without MB; odds ratio 2.732) and the median survival period was 0.8 months.
Conclusion: FV activity was ≤28% in all patients with FV inhibitor. While half of the patients did not have MB, the risk of dying was 2-fold higher in those with MB.

1. Introduction

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

An autoimmune acquired factor XIII deficiency is often associated with severe bleeding and results in a poor outcome; however, the clinical symptoms and outcomes of patients with acquired immune FV inhibitor (AIFVD) vary greatly. Patients are often asymptomatic or have mild to severe hemorrhagic manifestations; there are also reports of thrombotic complications [5–7]. Although some AIFVD patients without severe bleeding were sometimes not treated, most patients with AIFVD were treated with supplement therapy or immunosuppressive therapy [8].

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

1.1. Strategy of search

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

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

https://doi.org/10.1016/j.tru.2021.100058
Received 2 October 2020; Received in revised form 15 June 2021; Accepted 18 June 2021
Available online 25 June 2021

資料 Y　STH(A Ichinose ら)始頁

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

Akitada Ichinose, MD, PhD[1,2]　Tsukasa Osaki, PhD[1,2,3]　Masayoshi Souri, PhD[1,2,3]

[1]Department of Molecular Pathobiochemistry and Pathobiology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan
[2]The Japanese Collaborative Research Group (JCRG) on Autoimmune Acquired Coagulation Factor Deficiencies supported by the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW), Yamagata, Japan
[3]Department of Public Health and Hygiene, Yamagata University Graduate School of Medical Science, Iida-Nishi, Yamagata, Japan

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

Semin Thromb Hemost

Abstract

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

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

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

Due to increasing incidence of autoimmune coagulation factor deficiency (AiCFD) in Japan, the Japanese Collaborative Research Group (JCRG) conducted a nationwide survey on this hemorrhagic disorder during the past decade, with support of the Japanese Ministry of Health, Labor, and Welfare (MHLW).[4–6] Consequently, autoimmune deficiencies of coagulation factor XIII (or FXIII), coagulation factor VIII (or FVIII), FV, and the von Willebrand factor (VWF) have been enacted by the Japanese MHLW as the Designated Intractable Diseases (DIDs) codes 288–1, 288–2, 288–4, and 288–3, respectively. Patients with such DIDs are financially

Issue Theme Editorial Compilation XI; Emmanuel J. Favaloro, PhD, FFSc (RCPA) and Giuseppe Lippi, MD

Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, 18th Floor, New York, NY 10001, USA

DOI https://doi.org/10.1055/s-0041-1748148.
ISSN 0094-6176.

資料 Z　AiF10D 診断基準 全頁 (1/4)

288　自己免疫性後天性凝固因子欠乏症

＜診断基準＞

5) 自己免疫性後天性凝固第 X 因子（FX）欠乏症の診断基準
Definite、Probable を対象とする。

A. 症状等

（1）最近発症した持続性又は再発性の出血症状がある。

（2）遺伝性 FX（10）欠乏症の家族歴がない。

（3）出血性疾患の既往歴がない。特に過去の止血負荷（hemostatic challenge；　外傷、手術、抜歯、分娩
など）に伴った出血もない。

（4）抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与がない。

B. 検査所見

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

（1）FX 活性（FX:C）：必ず著しく低下

（2）FX 抗原量(FX:Ag)：通常は著しく低下

（3）FX 比活性（活性／抗原量）：通常は著しく低下

（令和3年現在 FX 抗原量の検査は保険収載されていない）

2. 確定診断用検査

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

症例の血漿と健常対照の血漿を5段階に希釈混合して、37°C で2時間加温してから PT および APTT を測定する。下向きに凸であれば「欠乏型」でインヒビター陰性、上向きに凸であれば「インヒビター型」で陽性と判定する。なお、抗リン脂質抗体症候群のループスアンチコアグラントでは、混合直後に PT 及び APTT を測定しても凝固時間の延長が認められるので（即時型阻害）、鑑別に有用である。

（2）FX インヒビター（凝固抑制物質）が存在する*。

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

（3）抗 FX 自己抗体**が存在する。

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

資料 Z　AiF10D 診断基準 全頁 (2/4)

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（令和3年現在抗 FX 自己抗体の検査は保険収載されていない）。

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

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

C．鑑別診断

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

＜診断のカテゴリー＞

Definite：Aの全てを満たし、B1及びB2-（3）を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable1：Aの全てを満たし、B1 及びB2-（1）を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable2：Aの全てを満たし、B1 及びB2-（2）を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Possible：Aの全て及び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

A．症状等を認めた際に、ループスアンチコアグラントが陽性又は測定不能の場合は、抗カルジオリピン(CL)・β_2GPI 抗体や抗 CL IgG の測定及び交差混合試験で、FX 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 Z　AiF10D 診断基準 全頁 (3/4)

＜診断のカテゴリーの表示＞

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

*; Possible:Aの全て及びB1 を満たすもの

Probable1:Aの全てを満たし、B1 及びB2-(1)を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

Probable2:Aの全てを満たし、B1 及びB2-(2)を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外したもの

***; Definite:Aの全て＋B1 及びB2-(3)を満たし、Cを除外したもの

資料Z　AiF10D 診断基準 全頁 (4/4)

＜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 AA Thromb Haemost(A Ichinose ら) 始頁

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

Akitada Ichinose[1,2] Tsukasa Osaki[1,2,3] Masayoshi Souri[1,2,3]

[1] Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan
[2] The Japanese Collaborative Research Group (JCRG) on Autoimmune Acquired Coagulation Factor Deficiencies supported by the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW), Japan
[3] Department of Public Health and Hygiene, Yamagata University Graduate School of Medical Science, Iida-Nishi, Yamagata, Japan

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

Thromb Haemost 2022;122:320–328.

Abstract

Coagulation factor X (F10) amplifies the clotting reaction in the middle of the coagulation cascade, and thus F10 deficiency leads to a bleeding tendency. Isolated acquired F10 deficiency is widely recognized in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis or plasma cell dyscrasias. However, its occurrence as an autoimmune disorder is extremely rare. The Japanese Collaborative Research Group has been conducting a nationwide survey on autoimmune coagulation factor deficiencies (AiCFDs) starting in the last decade; we recently identified three patients with autoimmune F10 deficiency (AiF10D). Furthermore, an extensive literature search was performed, confirming 26 AiF10D and 28 possible cases. Our study revealed that AiF10D patients were younger than patients with other AiCFDs; AiF10D patients included children and were predominantly male. AiF10D was confirmed as a severe type of bleeding diathesis, although its mortality rate was not high. As AiF10D patients showed only low F10 inhibitor titers, they were considered to have nonneutralizing anti-F10 autoantibodies rather than their neutralizing counterparts. Accordingly, immunological anti-F10 antibody detection is highly recommended. Hemostatic and immunosuppressive therapies may help arrest bleeding and eliminate anti-F10 antibodies, leading to a high recovery rate. However, further investigation is necessary to understand the basic characteristics and proper management of AiF10D owing to the limited number of patients.

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

Introduction

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

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

received
March 1, 2021
accepted after revision
April 27, 2021
published online
April 30, 2021

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

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

資料 1 鹿児島大学　臨床研究倫理委員会　承認通知書

整理番号	220078 疫

2022 年 9 月 2 日

研究に関する決定通知書

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

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科長
井　戸　章　雄　公印省略

下記の研究について、申請内容を承認いたします。

記

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

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

資料 2 令和 4 年度　症例相談施設リスト

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

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

《特集》自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の現状と課題

橋口照人（鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 血管代謝病態解析学分野）

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

本特集がAiCFDの診断，治療の指南役となり，一人でも多くの救命に役立つことを願う．最後に，これまで13年間にわたり本邦におけるAiCFDの疾患概念の普及と指定難病への取組みに心血を注がれた山形大学名誉教授 一瀬白帝先生に心からの感謝の意を表して序文とする．

資料 4　Thromb Med 連載 4 (一瀬白帝)　始頁

第 1 回　自己免疫性凝固因子欠乏症のすべて

自己免疫性凝固因子欠乏症とは

一瀬白帝
Ichinose Akitada
山形大学（医学部），元･分子病態学講座
厚生労働省「後天性出血症診療の「均てん化」（略称）」研究班

Points

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

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

はじめに

血液凝固反応は，出血に際して 10 種類あまりの凝固因子が逐次的に活性化され，最終的にフィブリン線維からなる血栓を損傷箇所に形成することによって止血をもたらす生体防御機構の一部である（図❶）．従って，いずれかの凝固因子が欠乏すると止血が障害されるため，出血症状を呈する．各凝固因子の欠乏は，先天的あるいは後天的な各凝固因子の産生低下，後天的な消費･喪失亢進によって生じる．また，非常に希ではあるが，各凝固因子に対する自己抗体が産生されることによっても後天性凝固因子欠乏状態が生じる．これを自己免疫性凝固因子欠乏症（autoimmune coagulation factor deficiency：AiCFD）と呼び，どの凝固因子に対しても起こり得る[1) 2)]．

筆者らは，2009 年に厚生労働省科学研究費（厚労科研）を獲得して抗凝固第 XIII/13 因子（F13）自己抗体に基づく後天性出血症 XIII/13（acquired haemorrhaphilia XIII/13：AH13，現在は自己免疫性 F13 欠乏症：autoimmune F13 deficiency；AiF13D と統一）の全国的実態調査を開始し，その後自己免疫性 von Willebrand factor（VWF）欠乏症（autoimmune VWF deficiency：AiVWFD），自己免疫性凝固第 VIII/8 因子（F8）欠乏症（autoimmune F8 deficiency：AiF8D），自己免疫性凝固第 V/5 因子（F5）欠乏症（autoimmune F5 deficiency：AiF5D），自己免疫性凝固第 X/10 因子（F10）欠乏症（autoimmune F10 deficiency：AiF10D）を調査対象に追加し，それらの診断基準や診療ガイドを作成･提案して，厚労省指定難病告示番号 288 に追加しながら，現在に至っている．

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

資料 5　Thromb Med 連載 5 (小山高敏)　始頁

第５回　自己免疫性凝固因子欠乏症のすべて

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

小山高敏
Koyama Takatoshi
東京医科歯科大学血液内科

Points

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

Key Words

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

はじめに

後天性 von Willebrand（フォン・ヴィレブランド）症候群（acquired von Willebrand syndrome：AVWS）ないし後天性 von Willebrand 病（acquired von Willebrand disease：AVWD）は，先天性 VWD と同様の検査所見を示すまれな後天性出血性疾患である．先天性とは異なり，AVWS は一般的に，出血の既往歴または家族歴のない成人患者で発症する．AVWS は，さまざまな基礎疾患と関連する[1)2)]．リンパ球または骨髄増殖性障害及び心血管障害が最も一般的である[2)-4)]．あまり一般的ではないが，AVWS は固形腫瘍及び自己免疫疾患でも報告されている．AVWS は，各年齢層で発生するが，高齢者に最も多く，診断時に 62 歳の中央値を有する[3)]．AVWS は，臨床症状及び検査成績から，診断が不十分で，時には誤診されている可能性がある．報告は「氷山の一角に過ぎないのではないか」という懸念もある[5)6)]．

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

資料 6 Thromb Med 連載 6 (荒幡昌久ら)　始頁

第 6 回　自己免疫性凝固因子欠乏症のすべて

自己免疫性後天性凝固第 X 因子（FX）欠乏症

荒幡昌久 [1)]　朝倉英策 [2)]
Arahata Masahisa, Asakura Hidesaku
1）南砺市民病院 臨床教育・研究センター
2）金沢大学附属病院 高密度無菌治療部

Points

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

Key Words

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

はじめに

自己免疫性後天性凝固第 X 因子欠乏症（autoimmune coagulation factor X deficiency：AiFXD）とは，凝固第 X 因子（FX）に対する自己抗体（インヒビター）により，FX 欠乏をきたして出血傾向を示す後天性疾患である．本症を含め，自己抗体によって発症する自己免疫性後天性凝固因子欠乏症（autoimmune coagulation factor deficiency：AiCFD）の発症メカニズムは不明である．近年，「自己免疫性出血症治療の『均てん化』のための実態調査と『総合的』診療指針の作成」研究班（以下，研究班と略す）が AiCFD の病態解明と診療指針作成のために研究活動を精力的に行っており，本連載開始時には 4 つの疾患が厚労省指定難病に指定されていたが（指定難病 288-1～288-4），2021 年 11 月 1 付で AiFXD も新たに追加指定された（指定難病 288-5）．

1 | 疫学

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

資料 7 日本血栓止血学会　理事会（令和４年９月10日）議事次第

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

総務委員会報告（資料 1）
（森下理事）

審議事項

1．　学術奨励賞・岡本賞賞金の件（井上理事　資料 2）
2．　SSC 副部会長・部会員および SPC 部会長承認の件(森下理事・小亀理事　資料 3)
3．　研究班『厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）自己免疫性出血症診療の「均てん化」のための実態調査と「総合的」診療指針の 作成』の公開講座への共催について（橋口理事）
4．　内規改訂の件（岡本副理事長　資料 4）
　ア）　血友病診療連携委員会
　イ）　海外留学助成内規

報告事項

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

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

令和4年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

自己免疫性出血症診療の「均てん化」のための実態調査と
「総合的」診療指針の 作成
（21FC1008）

第１回班会議

令和4年8月5日

1

第１回班会議
議事

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

2

令和4年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

自己免疫性出血症診療の「均てん化」のための実態調査と
「総合的」診療指針の 作成
（21FC1008）

（臨時）班会議

令和4年11月25日

3

（臨時）班会議
議事

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

4

資料 9 Land-Mark in Thrombosis & Haemostasis 2022
(山田真也ら)　始頁

Part 2　DIC の治療戦略

⑤大動脈瘤に合併した DIC の治療戦略

山田真也 | 金沢大学附属病院血液内科
朝倉英策 | 金沢大学附属病院高密度無菌治療部病院臨床教授

はじめに

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

1．検査所見

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

敗血症に代表される線溶抑制型DICでは，線溶阻止因子であるプラスミノゲンアクチベータインヒビター(plasminogen activator inhibitor)-1が著増し，凝固活性化マーカーであるトロンビン-アンチトロンビン複合体(thrombin-antithrombin complex；TAT)の上昇に比べて，線溶活性化マーカーであるプラスミン-α_2プラスミンインヒビター複合体(plasmin-α_2 plasmin inhibitor complex；PIC)の上昇が軽度に留まる[6-8]。そのため，多発した血栓が溶解されにくく，虚血性臓器障害が顕著になる。

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

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

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

資料 10 救急・集中治療 2022 (林朋恵ら)　始頁

特集 徹底ガイド DIC のすべて 2022-'23

Ⅲ．概念と定義，分類

4 線溶抑制型 DIC と線溶亢進型 DIC

回答：1）金沢市立病院 血液内科
2）金沢大学附属病院 高度感染症治療部
林 朋恵[1]，朝倉英策[2]

ここがポイント！

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

Q A DIC の病型分類について教えてください

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

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

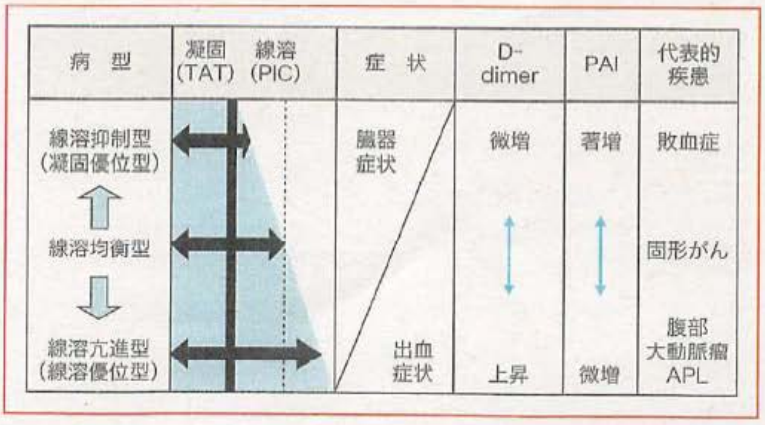


図 1　DIC の病型分類
TAT：トロンビン-アンチトロンビン複合体
PIC：プラスミン-α_2 プラスミンインヒビター複合体
PAI：プラスミノゲンアクチベータインヒビター
APL：急性前骨髄球性白血病
（文献 1 より引用）

1346-0935/22/¥100/頁/JCOPY

資料 11 Int J Mol Sci 2022 (山田真也ら) 始頁

International Journal of
Molecular Sciences

MDPI

Review

Therapeutic Strategies for Disseminated Intravascular Coagulation Associated with Aortic Aneurysm

Shinya Yamada *,† **and Hidesaku Asakura** †

Department of Hematology, Kanazawa University Hospital, Kanazawa 920-8641, Japan; hasakura@staff.kanazawa-u.ac.jp
* Correspondence: abacus3shinya@gmail.com; Tel.: +81-76-265-2275; Fax: +81-76-234-4252
† These authors contributed equally to this work.

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

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

check for updates

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

Academic Editors: Anna Kwiatkowska and Frédéric Couture

Received: 17 November 2021
Accepted: 22 January 2022
Published: 24 January 2022

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

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

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

資料 12 臨床化学誌特集 (惣宇利正善)　始頁

臨床化学　51：281－286，2022

特集●Vol.51 No.4　自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の現状と課題

自己免疫性後天性凝固第XIII(13)因子欠乏症

惣宇利正善[1,2)]

はじめに

血液凝固因子の多くが基質タンパク質の限定分解に働くセリンプロテアーゼおよびその補酵素であるのに対して，血液凝固第XIII(13)因子（F13)は，タンパク質分子間のグルタミン残基とリジン残基の側鎖同士を共有結合(架橋結合)でつなぐトランスグルタミナーゼ(TGase)である．F13は，TGase本体であるAサブユニット(F13-A)とそのキャリアであるBサブユニット(F13-B)のそれぞれ2つずつで構成される異種四量体(F13-A_2B_2)の酵素前駆体として血中に存在する(**図1**)．凝固反応の過程で生成するトロンビンによってF13-Aアミノ末端の活性化ペプチドが切断され，さらにCa^{2+}イオンおよびフィブリン存在下でF13-Bが解離して，活性型F13(F13a)となる．F13aは，フィブリンγ鎖間ならびにα鎖間の架橋結合(γ-γ二量体，α鎖多量体)を形成してフィブリン塊の物理的強度を高めるとともに，α_2-プラスミンインヒビター(α_2-PI)をフィブリンα鎖へ架橋してフィブリンに抗線溶能を与えて，止血栓の維持に重要な役割を担っている．このF13に対する自己抗体が生じた結果，F13の質的・量的欠乏を招いて出血を呈するのが自己免疫性後天性凝固第XIII(13)因子欠乏 症(autoimmune acquired coagulation factor XIII (13) deficiency, AiF13D)である．

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

1．疫学・症状・臨床経過

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

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

2．分子病態

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

2.1　Aa型自己抗体の分子病態

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

資料 13 Journal of Clinical Medicine 2022 (和田英夫ら)　始頁

Journal of
Clinical Medicine

MDPI

Article

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

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

1 Department of General and Laboratory Medicine, Mie Prefectural General Medical Center, Yokkaichi 510-0885, Japan
2 Department of Transfusion Medicine and Cell Therapy, Mie University Hospital, Tsu 514-8507, Japan
3 Emergency Critical Care Center, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu 514-8507, Japan
4 Department of Hematology and Oncology, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu 514-8507, Japan
5 Mie Prefectural General Medical Center, Yokkaichi 510-0885, Japan
6 Department of Molecular Pathobiology and Cell Adhesion Biology, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu 514-8507, Japan
* Correspondence: wadahide@clin.medic.mie-u.ac.jp; Tel.: +81-59-345-2321

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

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

check for updates

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

Academic Editor: Emmanuel J. Favaloro

Received: 16 September 2022
Accepted: 16 October 2022
Published: 18 October 2022

1. Introduction

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

資料 14 Haemophilia 2022 (酒井道生ら)　始頁

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

DOI: 10.1111/hae.14710

Haemophilia WFH WILEY

ORIGINAL ARTICLE

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

Michio Sakai[1] | Kagehiro Amano[2] | Motoaki Chin[3] | Hideyuki Takedani[4] | Hiroyuki Ishida[5] | Kazuo Sakashita[6] | Masashi Taki[7] | Masahiro Migita[8] | Hiroyoshi Watanabe[9] | Masataka Ishimura[10] | Keiji Nogami[11] | Sho Harano[12] | Akira Shirahata[13]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[13]Kitakyushu Yahata Higashi Hospital, Fukuoka, Japan

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

Abstract

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

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

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

資料 15 臨床化学誌特集 (小川孔幸ら)　始頁

臨床化学　51：287－294，2022

特集●Vol.51 No.4　自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の現状と課題

後天性血友病A

小川 孔幸[#1)]　酒井 道生[#2)]

はじめに

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

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

1）群馬大学大学院医学系研究科 内科学講座 血液内科学分野
2）宗像水光会総合病院 小児科
# Contributed equally

1．疫学

AHAはまれな疾患であり，その正確な発症頻度は不明である．2001～2003年の2年間に英国で実施された調査では1.48人/100万人・年の発症率と報告された[6]．このデータから推計するとわが国の年間予測症例数は180人程度と考えられる．わが国では，日本血栓止血学会が2003～2006年の3年間に実施した調査研究[2]でAHA 55例が報告されたが，これは実際の症例の一部しか登録されていないと考えられる．当院のデータから群馬県における発症頻度を推計すると0.74人/100万人・年(17年間)であり，近年は1.83人/100万人·年(2013～2015年)と増加傾向にある[5]．この発症頻度は英国のデータとほぼ同程度であり，現在のわが国におけるAHAの発症率も1～2人/100万人・年と推測される．

2．基礎疾患

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

資料 16 臨床化学誌特集 (山口宗一ら)　始頁

臨床化学　51：311－319，2022

特集●Vol.51 No.4　自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の現状と課題

自己免疫性後天性フォン・ヴィレブランド病

山口宗一　田上聖徳　東　貞行　藤崎知園子　橋口照人

はじめに

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

1．疫学・症状・臨床経過

1.1　疫学

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

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

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

資料 17 臨床化学誌特集 (和田英夫ら)　始頁

臨床化学　51：295 − 299，2022

特集●Vol.51 No.4　自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の現状と課題

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

和田英夫[1)]　玉木茂久[2)]

はじめに

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

疫学・症状・臨床経過

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

我々の検討[5)]では，AFVDの基礎疾患ならびに病態については，術後発症例が25.3%と最も多く，続いて感染症，悪性腫瘍ならびに自己免疫疾患などに合併する例も多いが，基礎疾患，原因や誘因が特定されない特発性症例も18.7%に認められた(表1)．他の凝固因子インヒビターと比べて，FVインヒビターに特徴的なのは，術中における牛FVへの曝露症例が18.0%にみられることである．少数例の検

表1　AFVDの基礎疾患ならびに病態

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

文献5より引用
AFVD：自己免疫性後天性凝固第V/5因子(FV/5)欠乏症

1) 三重県立総合医療センター 大学院連携講座
2) 伊勢赤十字病院 血液内科

資料 18 日本医師会雑誌 2022 (荒幡昌久ら)　始頁

X 出血・血栓性疾患

ALアミロイドーシスと出血傾向

荒幡昌久，朝倉英策

病態・疫学

ALアミロイドーシスは，腫瘍化した形質細胞が産生するモノクローナルな免疫グロブリン軽鎖が，循環血液中で重合して不溶性のアミロイドタンパクとなり，各種組織に沈着して臓器障害を来す予後不良の疾患である．ALアミロイドーシスにおける出血傾向の原因として，①後天性第X因子欠乏（まれにその他の凝固因子欠乏を合併），②線溶活性化，③後天性von Willebrand症候群，④フィブリン重合に対するインヒビター，⑤血小板凝集能低下，⑥消化管吸収障害に基づくビタミンK欠乏，⑦肝不全による凝固因子産生障害，⑧血管脆弱性や組織脆弱性が示唆されている（**表1**）．症例ごと病態は多様であるが，特に①と②が出血時の主病態，⑥～⑧はアミロイド沈着組織の臓器障害の結果として生じる．

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

検査の進め方

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

表1 ALアミロイドーシスにおける出血傾向の病態と治療法

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

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

資料 19 臨床化学誌特集 (荒幡昌久ら)　始頁

臨床化学　51：305－310，2022

特集●Vol.51 No.4　自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の現状と課題

自己免疫性後天性凝固第X(10)因子欠乏症

荒幡昌久[1)]　朝倉英策[2)]

はじめに

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

1. 疫学・症状・臨床経過

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

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

2. 分子病態

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

1) 南砺市民病院 臨床教育・研究センター
2) 金沢大学附属病院 高密度無菌治療部

資料 20 臨床化学誌特集 (家子正裕)　始頁

臨床化学　51：300－304，2022

特集●Vol.51 No.4　自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の現状と課題

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

家子正裕

はじめに

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

1．自己免疫病態としてのAiCFDとLA

1)AiCFD

AiCFDは，「何らかの基礎疾患を背景として血中凝固因子に対する自己抗体が形成され，その結果該当する凝固因子活性が著しく低下しさまざまな出血症状をきたす疾患」と定義される[1]．基礎疾患に伴う自己免疫病態がもたらす代表的後天性出血性素因である．凝固因子活性を低下させる抗凝固因子抗体(自己抗体)にはクリアランス抗体と中和抗体があるが，AiCFDでは一般的に中和抗体の場合が多い．Bethesda法は中和抗体の検出に用いるが，クリアランス抗体を検出することはできない．クリアランス抗体はWestern Blot法やEnzyme-linked immune-sorbent assay (ELISA)などの免疫学的手法で検出可能だが，中和抗体や非機能抗体も検出される(図1)[3]．

2)LA

LAは「個々の凝固因子活性を阻害することなく，活性化部分トロンボプラスチン時間(activated partial thromboplastin time: APTT)や希釈ラッセル蛇毒時間(dilute Russell's Viper venom time: dRVVT)などのリン脂質依存性凝固時間を阻害する免疫グロブリン」と定義される[2]．LAの本体はまだ明確ではないが，抗リン脂質抗体(antiphospholipid antibodies: aPL)の抗β_2-GPI抗体(anti-β_2GPI antibodies: aβ_2GPI)やホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体(phosphatidylserine dependent anti-prothrombin antibodies: aPS/PT)がその一部を説明する[4]．やはり，LAも自己免疫性疾患や悪性腫瘍などに伴う自己免疫病態により産生される．LAは，抗リン脂質抗体症候群の診断的検査所見のひとつであり血栓症・不育症の独立したリスク因子でもある[2]．

岩手県立中部病院 臨床検査科・血液内科

資料 21 (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/13因子欠乏症 (AiF13D)		
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 21 (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

資料 22 日本臨床化学会の機関紙「臨床化学」掲載「オピニオン」

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になります．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α2-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 23 (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）

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1回班会議
Zoom

令和5年8月3日

1

顧　問　山形大学 名誉教授　一瀬白帝

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

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

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
- 難病プラットホームについて
- 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　曽根 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 23 (2/11) 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

【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 ■ 蓄積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。

7

2022. 4月以降
（代表機関 鹿児島大学）
の症例相談 44症例

● 陽性
● 陰性

施設	診療科	因子	
新潟大学	検査室	FV	
東北大学病院	救急科 高度救命救急センター	FV	
三重大学医学部附属病院	血液内科	FV	●
聖マリア病院	血液内科	FV	
琉球大学病院	血液内科	FV	
長崎医療センター	血液内科	FV	●
長崎医療センター	血液内科	FV	●
さいたま赤十字病院	血液内科	FV	●
山梨大学	臨床検査医学講座	FV	●
北見赤十字病院		FV	
日本鋼管病院	血液内科	FV, FX	
母愛記念病院	血液内科	FVII	
群馬大学医学部附属病院	血液内科	FVIII	●
聖路加国際病院	血液内科	FVIII	
富山市立富山市民病院	血液内科	FVIII	
国保旭中央病院	アレルギー・膠原病内科	FXIII	
三千仁会病院	血液内科	FXIII	
琉球大学	血液内科	FXIII	●
日本医科大学附属病院	血液内科	FXIII	●
札幌中 慶愛病院	血液内科	FXIII	
昭和堂大学	血液内科	FXIII	
新潟大学	血液内科	FXIII	
済生会八千代病院	腎臓内科	FXIII	
東京医科大学八王子医療センター	リウマチ科	FXIII	
東京ベイ浦安市川医療センター	救急集中治療科	FXIII	
相澤赤十字病院	血液・腫瘍内科	FXIII	
市立四日市病院	血液・腫瘍内科	FXIII	●
大阪大学	血液・腫瘍内科	FXIII	
健康都大	血液内科	FXIII	
兵庫県立淡路医療センター	血液内科	FXIII	
群馬大学医学部附属病院	血液内科	FXIII	●
天理よろづ相談所病院	血液内科	FXIII	●
倉敷中央病院	血液内科	FXIII	
国立病院機構 神奈川病院	呼吸器外科	FXIII	
東京医療センター	小児科	FXIII	
イムス富士見総合病院	小児科	FXIII	
東京都立大久保病院	腎内科	FXIII	
関西中央病院	総合診療科	FXIII	
聖路加病院	総合診療内科	FXIII	
京都大学	皮膚科学	FXIII	
徳島病院大学	臨床検査医学教室	FXIII	
京都第二赤十字病院	血液内科	VWF	●

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

【客観的な診断基準・重症度分類の策定・向上の観点から】

・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

1) 代表機関の移管後も全国からの症例相談は途絶えることなく継続され、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ホ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。
2) AiF13D とAiF5D の診断基準改訂を現在、指定難病検討委員会で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。
3) 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。

9

1. 診療ガイドライン			
ガイドライン名	承認学会	発行日	公開URL
自己免疫性出血病FXIII/13診断ガイド	日本血栓止血学会	2016年12月15日	http://www.jsth.org/guideline/
自己免疫性出血病FXIII/13診療ガイド	日本血栓止血学会	2017年6月16日	http://www.jsth.org/guideline/
後天性血友病A診療ガイドライン 2017年改訂版	日本血栓止血学会	2017年12月15日	http://www.jsth.org/guideline/
後天性von Willebrand症候群診断の参照ガイド	なし	2017年4月10日	なし（ただし、https://mol.medicalonline.jp/archive/search?jo=ap?saisa&ye=2015&vo=71&issue=4 の「メディカルオンライン」website で有料でダウンロード可）
Mindsガイドラインライブラリイ	なし	2016年4月18日	https://minds.jcqhc.or.jp/n/med/4/med0452/G0000244

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療指針の作成」：AVWS診断の参照ガイド作成委員会

毛利博*1, 松下正*2, 東子正裕*3, 田村俊寛*4, 一瀬白帝*5
*1藤枝市立総合病院 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天理よろづ相談所病院 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) 883-890, 2016

（2016. 4）　総　説　1407-0809

総　説

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療指針の作成」：AVWS 診断の参照ガイド作成委員会

毛利　博*1　松下　正*2　東子正裕*3
田村俊寛*4　一瀬白帝*5

概　要

後天性 von Willebrand 症候群（AVWS）は，von Willebrand 病様の病態を呈する比較的まれな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，自己免疫疾患，骨髄増殖性疾患，心血管疾患，腫瘍疾患，甲状腺機能低下症など多岐にわたる．出血症状は粘膜や軟部組織出血がほとんどで，比較的軽微なことが多い．発症機序は，von Willebrand 因子（VWF）産生低下，抗 VWF 自己抗体，ずり応力変化による VWF の分解亢進，血管壁内への VWF 吸着などである．VWF 活性の低下により診断する．VWF 抗原，第VIII 因子活性，APTT，出血時間などを検討する．VWF マルチマー解析が可能な施設は少なく，VWF 抗原/VWF 活性比を検討することにより病態を診断する．混合試験にて VWF 活性阻害の有無，ELISA にて VWF に対する抗体の存在を検索する．AVWS は，基礎疾患に対する治療が奏効すると病態は改善するため，基礎疾患の治療が第一である．基礎疾患の治療が奏効しないときには，DDAVP，VWF 含有第VIII 因子製剤などの投与にて止血管理を行う．

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

【関連学会、医療従事者、患者及び国民への普及・啓発の観点から】

・患者団体と二人三脚で（市民公開講座、治験リクルートなど）
・学術学会で研究班の活動を紹介（若手医師への啓発）

1) 研究代表機関の移管に伴い新設したホームページ（ https://kintenka.jp/ ）を基盤として研究班の活動紹介を積極的に展開する。また、公開講座開催について2022年9月10日の日本血栓止血学会 理事会にて学会に共催いただくことの承認を得た。若手医師への啓発を視野に入れて令和5年度に学会の共催にて開催予定である。
2) 研究班にて日本臨床化学会の機関誌「臨床化学」に掲載した指定難病288全体の特集「自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の現状と課題」ならびに令和3年度より掲載している指定難病 288全体の解説シリーズを広報する。
3) 令和5年度も本研究班の研究成果を多数の学会、学術雑誌に発表して疾患概念の普及、啓発に努める。

12

資料 23 (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。

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://kintenka.jp/

・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第Ⅷ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Ⅷ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Ⅷ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）

15

・難病プラットホームについて

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に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「難病プラットホーム https://www.raddarj.org 」に登録する。

→学会への呼び掛け

16

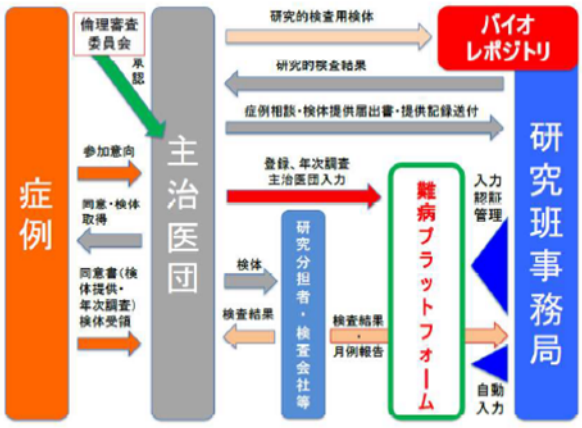


図１ 症例レジストリと検体バイオレポジトリの構築

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の血漿を考える）

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 23 (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

	JLMcode	項目名称	検体量(mL)	採血容器名称	採血必要
血液	02216	プロアド(SD)	0.5	ヘパリン[ヘパリン0.1ml]	有
	06006	PDH(ドライ)	0.4		有
	02216	プロアド(SD)	0.5	枸橼Na1,8ml (枸橼酸0.1,0ml)	有
	02984	α2PI/プラスミン複合体 (PIC)	0.2	【検査機器について確認】 上田大学の研究により、1回採血管1.5mlにつき血液量の設定が最適かつ適切とされたが、現場用に1回採血、1本が必要。ただし、採血機器によって、個人差が出ていますので、0.5ml配管しかない方もいらっしゃいますので確認お願いします。	有
	11998	FDP定量	0.3		有
	08445	D-ダイマー	0.5		有
	06050	フィブリノゲン	0.5	【必要血液量検査機器について確認】 今日、ほとんどの血液凝固検査機器が1.8ml設定ですので、ご確認いただき、検査機器の設定を変更していただき、検査する検査項目毎に必要な血液量を設定願います。	有
	51478	凝固第13因子活性測定	0.4		有
	07631	ADAMTS13/フォン・ヴィルブランド因子開裂酵素	0.2		有
	08040	VWF抗原(ELISA)	0.4	【血漿検査機器用採血管】 血漿検査機器用採血管は法人だけがすすめ、ご自院用設計機器の場合は、血漿検体量が足りなくなる可能性があります。このような場合、2本採血が必要になります。	無
	03236	ヘパリン (凝固法)			無
	24511	ループスアンチコアグラント	1.0	【】 カウントのボーダー：0.5＋0.5＋0.5=1.5ml→1.5本採血 ヒストグラム＋ループスアンチコアグラント：0.5＋1.0＋1.0ml→2.5本採血	有
	07655	凝固不全因子検査 第Ⅷ (8) 因子	1.0		有
	09934	アンチ(ATⅢ)	0.5		有
	23027	ループス(LA)・(PA・PAX)・(抗体価)	0.5	枸橼Na1,8ml (0.2ml)	有
血漿	03223	凝固第1因子活性	0.4	枸橼Na1,8ml (0.2ml)	有
	53254	フィブリノゲン/フィブリン分解産物	0.5		有
	07670	凝固第7因子活性検査 第Ⅶ因子 (PS)	0.4		有
	07694	凝固第8因子活性	0.4		有
	07642	凝固第9因子活性	0.4		有
血清	03223	凝固第1因子活性	0.4	枸橼Na1,8ml	有
	53254	フィブリノゲン/フィブリン分解産物	0.5		有
	07670	凝固第7因子活性検査 第Ⅶ因子 (PS)	0.4		有
	07694	凝固第8因子活性	0.4		有
	07642	凝固第9因子活性	0.4		有
血漿	03223	凝固第1因子活性	0.4	【血漿分離】 採血管に1.2ml+遠心分離1.0ml	有
	53254	フィブリノゲン/フィブリン分解産物	0.5		有
	07670	凝固第7因子活性検査 第Ⅶ因子 (PS)	0.4		有
	07694	凝固第8因子活性	0.4		有
	07642	凝固第9因子活性	0.4		有

19

合成基質法での測定も考慮

統一委託検査について

追加項目	07711	凝固活性 第Ⅹ因子(F10)	0.4	枸橼Na1,8ml	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Ⅲ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ⅩⅢ(13)因子	2.0		無

20

FV/FVIII inhibitor kit

2023/07/27 (木) 15:40

鹿児島大学医歯学総合研究科等総務課契約係
〇〇〇様

お世話になります。
お待たせしております契約書の件ですが、社内でのフローがようやく進みまして、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

21

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

22

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

23

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

24

資料 23 (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

1

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	慈宇利正善 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

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（難病プラットホーム）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

議事1

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、診断、治療の「均てん化」が促進される。

4

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（難病プラットホーム）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

議事2

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
- 蓄積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 23 (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

・難病プラットホームについて

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に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「難病プラットホーム https://www.raddar.org」に登録する。

→レジストリー作業を進める

7

議事2

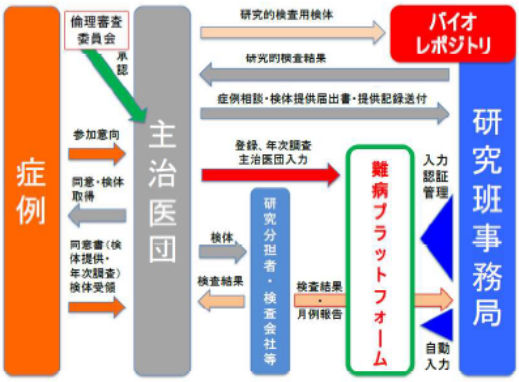


図１　症例レジストリと検体バイオレポジトリの構築

議事2

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（難病プラットホーム）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

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）

1	山形大学	18	札幌保健医療大学
2	群馬大学	19	日本医科大学付属病院
3	三重大学	20	富山市立富山市民病院
4	金沢大学	21	京都第二赤十字病院
5	岩手県立中部病院	22	市立枚日市病院
6	京都水光会総合病院	23	聖隷浜松病院
7	聖路加国際病院	24	さいたま赤十字病院
8	聖の聖母会聖マリア病院	25	筑波大学
9	三重県立総合医療センター	26	慶応義塾大学
10	国立病院機構仙崎病院センター	27	兵庫医科大学
11	倉敷中央病院	28	北海道医療大学
12	新潟大学	29	公立学校共済組合中国中央病院
13	福島県立医科大学	30	自治医科大学
14	札幌赤十字病院	31	浦川市立病院内科
15	東海大学医学部付属病院	32	東京大学医学部付属病院
16	山梨大学	33	大阪母子医療センター
17	医療法人愛郷会 愛育病院（札幌市）		

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（承認順）

議事3

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（難病プラットホーム）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

資料 23 (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）

告示番号 285-1	自己免疫性第XIII/13因子欠乏症 (AiF13D)		
相談年月	機関	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	北海道立総合精神センター	血液内科	FXIII
令和4年 6月	国家高次専門病院	第六科	FXIII
令和4年 6月	東京大学	皮膚科	FXIII
令和4年 6月	東京江東病院センター	小児科	FXIII
令和4年 6月	国立医療センター	アレルギー・呼吸器内科	FXIII-1
令和4年 7月	東京都立大久保病院	第六科	FXIII
令和4年 7月	福島県大	血液内科	FXIII
令和4年 9月	国立病院機構 神奈川病院	呼吸器内科	FXIII
令和4年 9月	聖路加小子病院	血液・腫瘍内科	FXIII
令和4年10月	聖路子病院	総合診療科	FXIII
令和4年10月	東京国際大学ハスミ国際センター	ハワイ科	FXIII
令和4年11月	東京女子医大	血液内科	FXIII
令和4年12月	国家高次専門病院	アレルギー・呼吸器内科	FXIII-2
令和5年 1月	順天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	杏林大学医学部附属病院	血液内科	FXIII
令和5年 4月	東京都立	血液内科	FXIII
令和5年 5月	日本赤十字社医療センター	血液内科	FXIII
令和5年 5月	兵庫県立こども病院	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	東京一心・浦安市川医療センター	救急集中治療科	FXIII
令和5年 6月	聖路加病院	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	金沢医科大学	血液学部門	FXIII
令和5年11月	東京大学	輸血部	FXIII
令和5年12月	大阪電子医療センター	消化器・内分泌内科	FXIII

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	順天大学医学部附属病院-2	血液内科	FVIII
令和4年 7月	聖路加国際病院	血液内科	FVIII
令和5年 3月	順天大学医学部附属病院-1	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	近畿第二の中部病院	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	病理科	FV
令和4年 4月	聖隷浜松大学校病院	血液内科	FV
令和4年 4月	日本赤十字社	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	北里病院	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	国立長大学大学院	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	日本赤十字社	血液内科	FX

13

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（難病プラットホーム）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・向上の観点から】

・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

1) 代表機関の移管後も全国からの症例相談は途絶えることなく継続され、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ホ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。
2) AiF13D とAiF5D の診断基準改訂を現在、指定難病検討委員会で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。
3) 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。

済：三菱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。AiFXIII(13)D、AiFVIII(8)D、AiVWD、AiFV(5)Dについては学会承認の確認が必要？

15

議事5

1. 診療ガイドライン			
ガイドライン名	承認学会	発行日	公開URL
自己免疫性出血病FXIII/13診断ガイド	日本血栓止血学会	2015年12月15日	http://www.jsth.org/guideline/
自己免疫性出血病FXIII/13診療ガイド	日本血栓止血学会	2017年6月16日	http://www.jsth.org/guideline/
後天性出血病A診療ガイドライン 2017年改訂版	日本血栓止血学会	2017年12月15日	http://www.jsth.org/guideline/
後天性von Willebrand症候群診断の参照ガイド	なし	2017年4月10日	なし（ただし、https://mol.medicalonline.jp/archive/search?o=ap7saisa&ye=2016&vo=71&issue=4 の「メディカルオンライン」website で有料でダウンロード可）
Mindsガイドラインライブラリ	なし	2016年4月18日	https://minds.jcqhc.or.jp/n/med/4/med0452/G0001244

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療指針の作成」：AVWS診断の参照ガイド作成委員会

毛利博*1, 松下正*2, 家子正裕*3, 田村俊寛*4, 一瀬白帝*5
*1藤枝市立総合病院 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天理よろづ相談所病院 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), 883-890, 2016

(2016.4)　総数 147(885)

総　説

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療指針の作成」：
AVWS 診断の参照ガイド作成委員会

毛利　博**　松下　正**　家子正裕**
田村俊寛**　一瀬白帝**

要　旨

後天性 von Willebrand 症候群（AVWS）は，von Willebrand 病様の病態を呈する比較的まれな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，自己免疫疾患，骨髄増殖性疾患，心血管疾患，悪性疾患，甲状腺機能低下症など多岐にわたる．出血症状は無症状や粘膜内出血がほとんどで，比較的軽微なことが多い．発症機序は，von Willebrand 因子（VWF）産生低下，低 VWF 自己抗体，ずり応力変化による VWF の分解亢進，血小板への VWF 吸着などである．VWF 活性の低下により診断され，VWF 抗原，第 VIII 因子活性，APTT，出血時間などを検討する．VWF マルチマー解析が可能な施設は少なく，VWF 抗原/VWF 活性比を検討することにより病態を診断する．混合試験にて VWF 活性阻害の有無，ELISA にて VWF に対する抗体の存在を検索する．AVWS は，基礎疾患に対する治療が奏効すると病態は改善するため，基礎疾患の治療が第一である．基礎疾患の治療が奏効しないときには，DDAVP，VWF 含有第 VIII 因子製剤などの投与にて止血管理を行う．

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（難病プラットホーム）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

18

資料 23 (8/11) 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6

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

【関連学会、医療従事者、患者及び国民への普及・啓発の観点から】

・患者団体と二人三脚で（市民公開講座、治験リクルートなど）
・学術学会で研究班の活動を紹介（若手医師への啓発）

1）研究代表機関の移管に伴い新設したホームページ（ https://kintenka.jp/ ）を基盤として研究班の活動紹介を積極的に展開する。また、公開講座開催について2022年9月10日の日本血栓止血学会 理事会にて学会に共催いただくことの承認を得た。若手医師への啓発を視野に入れて令和5年度に学会の共催にて開催予定である。
2）研究班にて日本臨床化学会の機関誌「臨床化学」に掲載した指定難病288全体の特集「自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の現状と課題」ならびに令和3年度より掲載している指定難病 288全体の解説シリーズを広報する。
3）令和5年度も本研究班の研究成果を多数の学会、学術雑誌に発表して疾患概念の普及、啓発に努める。

19

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

20

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

21

議事6

第71回日本臨床検査医学会学術集会
The 71st Annual Meeting of Japanese Society of Laboratory Medicine

ホーム
ご挨拶
開催概要
一般演題募集
指定演題登録
協賛募集
参加者へのご案内
講演者および座長の方へのご案内
参加登録
プログラム・日程表
講習単位プログラム一覧
共催セミナーのご案内
COIについて
会場案内
抄録集販売
リンク
関連学会/商材申込

開催概要

名称	第71回日本臨床検査医学会学術集会
大会長	日野　雅之 （大阪公立大学大学院医学研究科　腫瘍免疫病態内科学講座　血液腫瘍制御学）
副大会長	稼働　学 （京都府立医科大学　感染制御・検査医学／京都府立医科大学附属病院　臨床検査部）
会期	2024年11月28日（木）～12月1日（日）
会場	グランキューブ大阪（大阪府立国際会議場） （〒530-0005 大阪府大阪市北区中之島5丁目3-51）
テーマ	臨床検査学の魅力と多様性に対応する

事務局
大阪公立大学大学院医学研究科　臨床検査・医療情報医学/血液腫瘍制御学
〒545-8585大阪市阿倍野区旭町1-4-3

運営事務局
株式会社サンプラネット メディカルコンベンションユニット
〒112-0012 東京都文京区大塚3-5-10 住友成泉小石川ビル6F
TEL：03-5940-2614　FAX：03-3942-6396
E-mail：jslm71@sunpla-mcv.com

ご提案：日本医療検査科学会との共催企画

22

議事6

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）

橋口裕人
東京慈恵会医科大学附属病院 血液内科

止血困難の抗血に遭遇した時、思わず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「圧」といった物理的刺激により、常に揺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になります。AiCFDは理論的にはどの凝固因子にも起こり得ますが、疾患頻度として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（例：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、ことが鑑別であり、止血困難の出血は生命に直結することから、その原因解明は迅速に重要です。後天性の凝固因子欠乏症は先天性のそれよりも遭遇頻度は高く、その中で頻度は多ないながらもAiCFDは常に鑑別診断に挙げるべき病態です。プロトロンビン複合（PT）、あるいは活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）の異常を認める場合は、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、稀に線溶系の異常であるα2-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3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）では異機4家体に結合するType Aa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:Ristocetin cofactor（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測定することなく凝固因子に結合して、そのフリアラジスを欠損させる抗体の場合はCMTは下に凸となります。AiCFDの診断の鍵は活性／抗原量比、インヒビターの証明と考えるとともに恢復に寄与（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。行動能低下、大動脈瘤による慢性所な凝固機能障害の先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因子の捕捉、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。自己抗体を高好る感度・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、過剰投与ステロイドが使うされる例も少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。

臨床化学53巻1号 2024

23

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（難病プラットホーム）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

24

資料 23 (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（難病プラットホーム）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

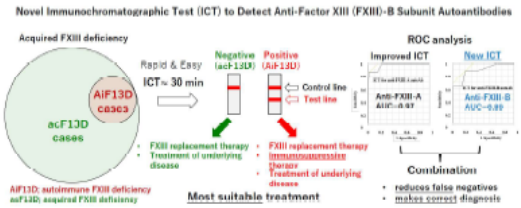
【AMED実用化研究との連携との関係から】

・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・ヴ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

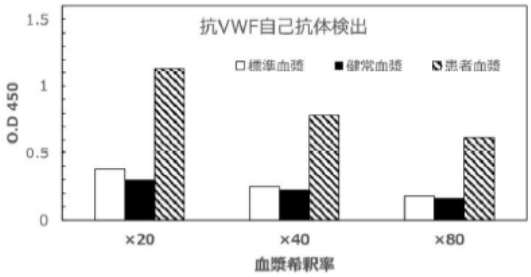
議事8



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



	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。

29

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（難病プラットホーム）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 23 (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第Ⅷ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Ⅷ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Ⅷ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）

31

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Ⅷ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第Ⅷ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~~

32

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（難病プラットホーム）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　検体量一覧

	測定code	項目名称	検体量(mL)	現行の検体名称	凍結品
血漿	02216	[illegible]	0.5	[illegible]	可
	0A006	[illegible]	0.4		可
	02216	[illegible]	0.5	[illegible]	可
	52984	α2PIC活性(PIC)	0.2	<血漿量について>[illegible]	可
	51998	FDP定量	0.3		可
	08445	[illegible]	0.5		可
	09050	[illegible]	0.5	<血漿検査本数について>[illegible]	可
	61478	凝固第Ⅰ因子抗原量	0.4		可
	07631	[illegible]因子活性測定量	0.2		可
	08340	[illegible]解析	0.4	[illegible]	不
	03236	[illegible]			不
	26811	[illegible]	1.0	[illegible]	可
	07655	凝固抑制因子検査 第Ⅷ（8）因子	1.0	[illegible]	可
	09934	[illegible]	0.5		可
	25027	[illegible]	0.5	[illegible]	可
血漿	02223	凝固第Ⅰ因子活性	0.4	[illegible]	可
	52254	[illegible]因子活性	0.5		可
	07670	凝固因子活性検査 第Ⅴ因子　(FS)	0.4		可
	07694	凝固第Ⅷ因子活性	0.4		可
	07662	凝固第Ⅱ因子活性	0.4		可
血清	02223	凝固第Ⅰ因子活性	0.4	[illegible]	可
	52254	[illegible]因子活性	0.5		可
	07670	凝固因子活性検査 第Ⅴ因子　(FS)	0.4		可
	07694	凝固第Ⅷ因子活性	0.4		可
	07662	凝固第Ⅱ因子活性	0.4		可
混合	02223	凝固第Ⅰ因子活性	0.4	[illegible]	可
	52254	[illegible]因子活性	0.5		可
	07670	凝固因子活性検査 第Ⅴ因子　(FS)	0.4		可
	07694	凝固第Ⅷ因子活性	0.4		可
	07662	凝固第Ⅱ因子活性	0.4		可

合成基質法での測定も考慮

34

議事10

追加項目	07711	凝固活性 第Ⅹ因子(F10)	0.4	3.2%クエン酸Na 1.8ml	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Ⅲ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ⅩⅢ(13)因子	2.0		無

主治医 →(検体)→ 鹿児島大学レポジトリー →(検体)→ SRL →(検査結果請求書)→ 鹿児島大学

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（難病プラットホーム）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 23 (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２７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。

よろしくお願いいたします。

シスメックス株式会社
〇〇

37

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（難病プラットホーム）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

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 24 (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-A_2B_2 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℃で2時間加温後）などの機能的検査で陽性。
- 力価測定：一定量の健常対照血漿に様々に段階希釈した症例の血漿を混合して、2時間 37℃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 24 (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、あるいはプロテイン A-、プロテイン G-セファロースなどでの吸着処理前後で FXIII/13 インヒビター力価の大幅な減少が認められれば、抗 FXIII/13 自己抗体の間接的証明として良い。

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

C. 鑑別診断

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

＜診断のカテゴリー＞

Definite：Aの全て＋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 24 (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℃で2時間加温してから PT 及び APTT を測定する。明らかに下に凸でなければインヒビターの存在を疑う。なお、抗リン脂質抗体症候群のループスアンチコアグラントでは、混合直後に PT 及び APTT を測定しても凝固時間の延長が認められ（即時型阻害）、一般に鑑別に有用とされている。

（2）FV/5 インヒビター（凝固抑制物質）が存在する*。

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

（3）抗 FV/5 自己抗体**が存在する。

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

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

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

資料 24 (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_2GPI 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 24 (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 25　内科 2023 (朝倉英策ら) 始頁

[Chapter 1]
血栓・止血の入り口

内科 2023；132(4)：705–711

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に，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，抗血栓療法の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

資料 26 日本医師会雑誌 2024 (朝倉英策) 始頁

特集 血小板減少症の診かた

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

I 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[1]．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[2,3]（図 1）[1]．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]．

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

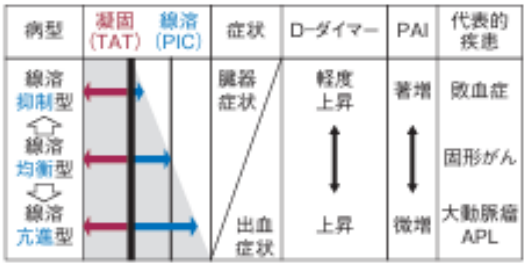


図 1　DIC の病型分類

（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]．

資料 27　日本検査血液雑誌 2024 (朝倉英策) 始頁

第 24 回日本検査血液学会学術集会
教育講演 1

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[8,9]．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．

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

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

資料 28 (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 28 (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）

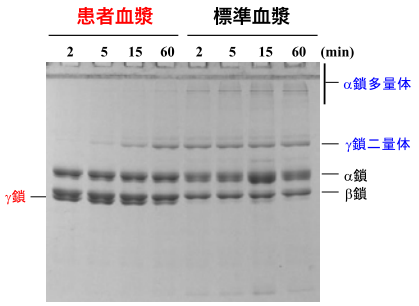
血漿中のXIII因子抗原量および活性

	Aサブユニット (FXIII-A)	Bサブユニット (FXIII-B)	A_2B_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

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、A_2B_2四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

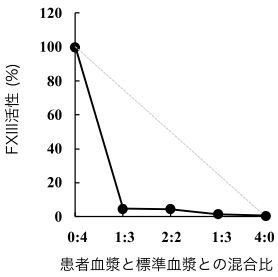
血漿中でのフィブリンの架橋反応



- フィブリ（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

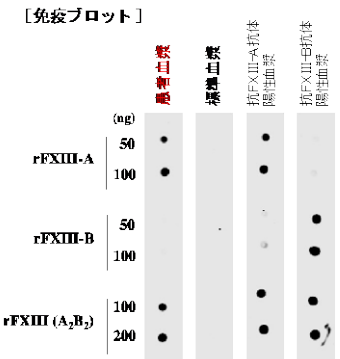


下に凸の活性抑制を認める

FXIIIインヒビターが確認

FXIIIに対する自己抗体の検出

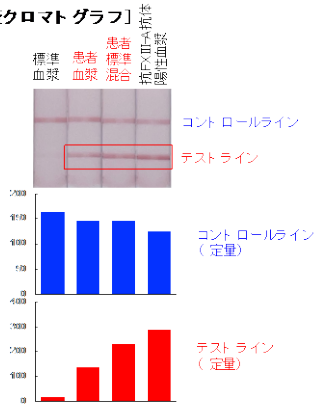
［免疫ブロット］



- 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

資料 28 (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

日本医科大学附属病院

血液内科

[redacted]先生

先日お送りいただい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 28 (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）

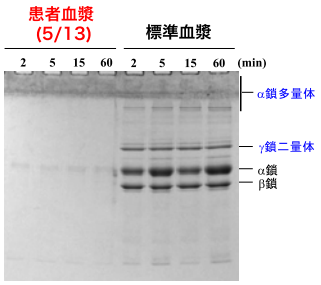
血漿中のXIII因子抗原量および活性

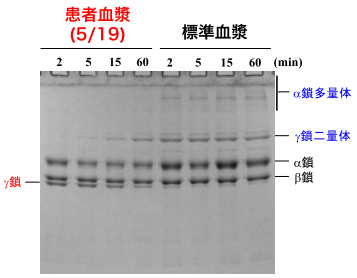
	Aサブユニット (FXIII-A)	Bサブユニット (FXIII-B)	A_2B_2四量体	FXIII活性	Aサブユニットあたりの活性 (比活性)
	(%)	(%)	(%)	(%)	
患者血漿 (5/13)	< 1	44	< 1	0.4	-
(5/19)	< 1	49	< 1	0.8	-
標準血漿	100	100	100	100	1.00

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、A_2B_2四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



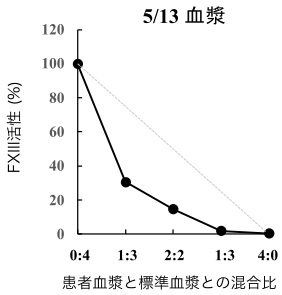


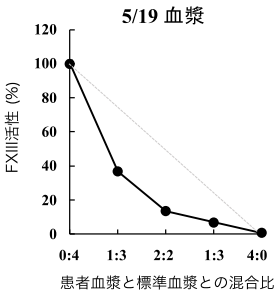
- フィブリ（ノゲ）ンは(A)α鎖、(B)β鎖、γ鎖で構成される
- 活性化XIII因子はフィブリンのγ鎖同士、α鎖同士を結合（架橋）させて、γ鎖二量体、α鎖多量体を形成する
- γ鎖はおよそ2分以内にそのほとんどが二量体となり、単量体は残らない
- α鎖多量体化はγ鎖二量体化よりも遅れて起こり、時間を追って進行が進む

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



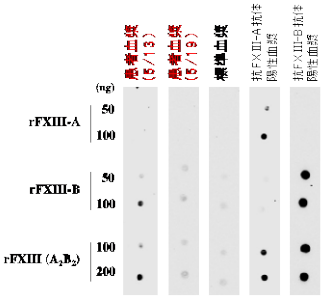


下に凸の活性減少を認める

FXIIIインヒビターが確認

FXIIIに対する自己抗体の検出

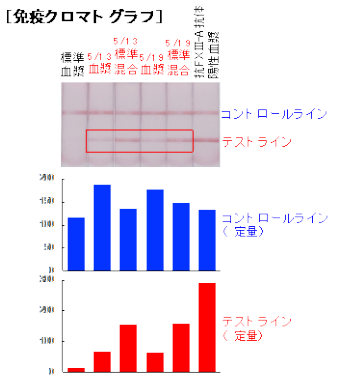
［免疫ブロット］



- 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

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？
（免疫ブロット）

［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

資料 28 (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

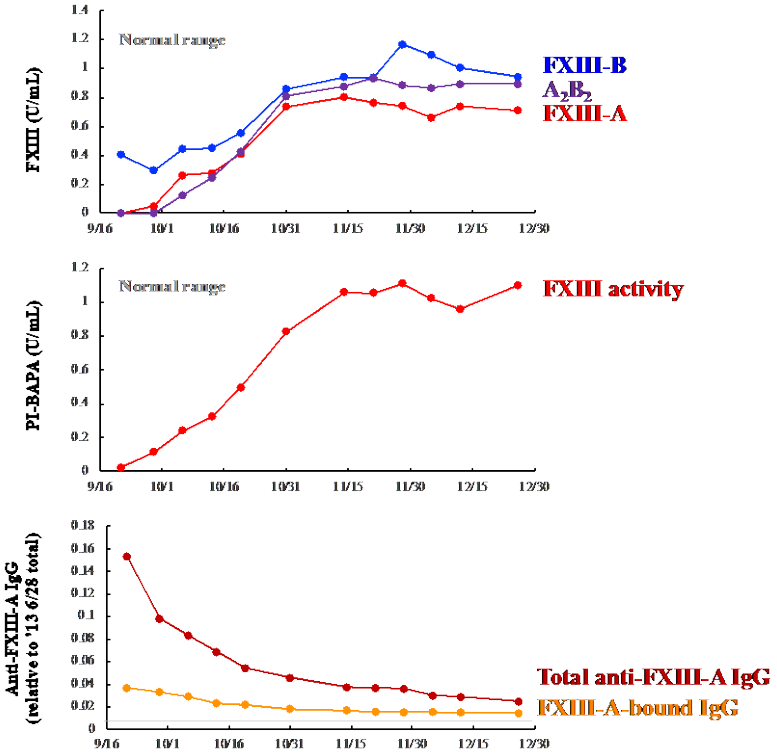
[redacted]先生

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。

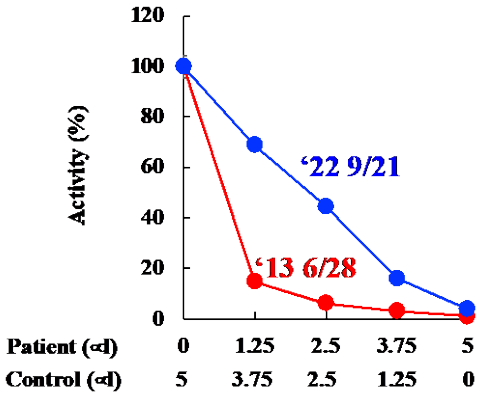
惣宇利

資料 28 (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）



FXIII活性の交差混合試験



資料 28 (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 28 (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）

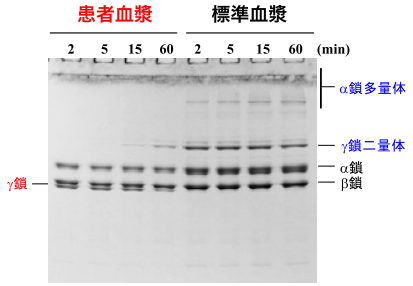
血漿中のXIII因子抗原量および活性

	Aサブユニット (FXIII-A)	Bサブユニット (FXIII-B)	A_2B_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、A_2B_2四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



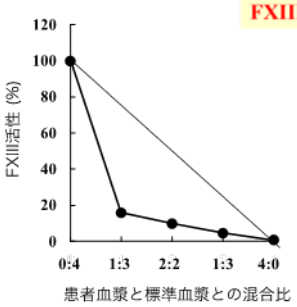
- フィブリ（ノゲ）ンは(A)α鎖、(B)β鎖、γ鎖で構成される
- 活性化XIII因子はフィブリンのγ鎖同士、α鎖同士を結合（架橋）させて、γ鎖二量体、α鎖多量体を形成する
- γ鎖はおよそ２分以内にそのほとんどが二量体となり、単量体は残らない
- α鎖多量体化はγ鎖二量体化よりも遅れて起こり、時間を追って進行が進む

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

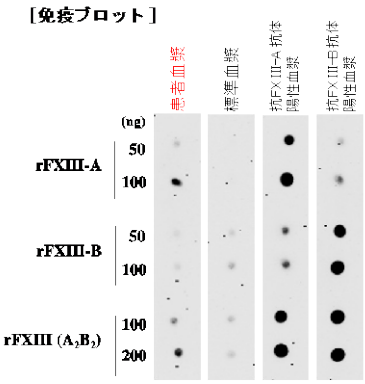
下に凸の活性抑制を認める

FXIIIインヒビターが確認



FXIIIに対する自己抗体の検出

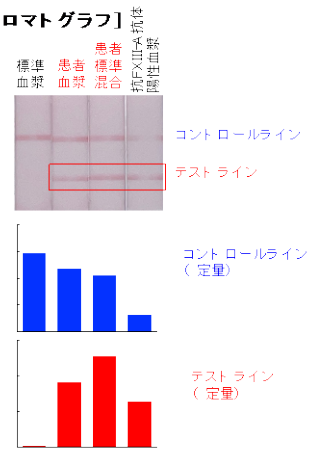
［免疫ブロット］



- 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

資料 29 Throm Haemost 2023 (惣宇利正善ら) 始頁

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]

[1] Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata, Japan
[2] The Japanese Collaborative Research Group (JCRG) on Autoimmune Acquired Coagulation Factor Deficiencies supported by the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW), Yamagata, Japan
[3] Department of Public Health and Hygiene, Yamagata University Graduate School of Medical Science, Yonezawa, Japan
[4] Department 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 (A_2B_2 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 A_2B_2 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 A_2B_2 heterotetramer blocked the access of thrombin to the FXIII-A cleavage site, as indicated by the reaction of the alloantibodies to the A_2B_2 heterotetramer and FXIII-B, but not to FXIII-A.

Conclusion Anti-FXIII-B antibodies binding to the A_2B_2 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
- A_2B_2 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

Georg Thieme Verlag KG,
Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

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

資料 30　Blood Coagul Fibrinolysis 2023 (M. Kanekoら) 始頁

Blood Coagulation & Fibrinolysis

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

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, B_{12} 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.

資料 31　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]、寺﨑　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 32　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）

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 法や発色基質法法に比べて約二倍高値であった。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 33 (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

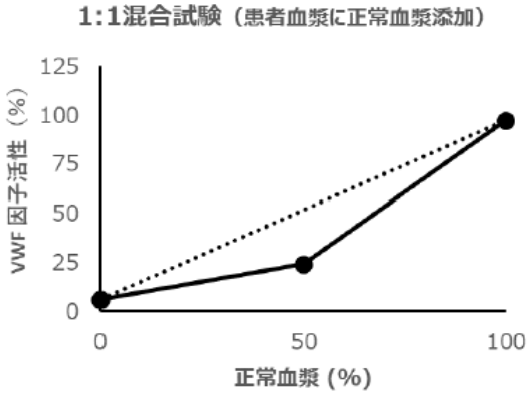
von Willebrand 因子関連検査報告書　1/2

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
[redacted] 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



【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 33 (2/2)　自己免疫性後天性 VWD の解析報告例（山口宗一ら）

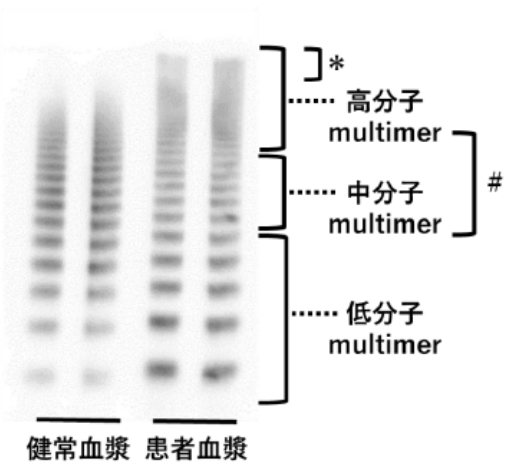
自己免疫性出血症治療の
均てん化のための実態調査と
総合的診療指針の作成研究班

von Willebrand 因子関連検査報告書　2/2

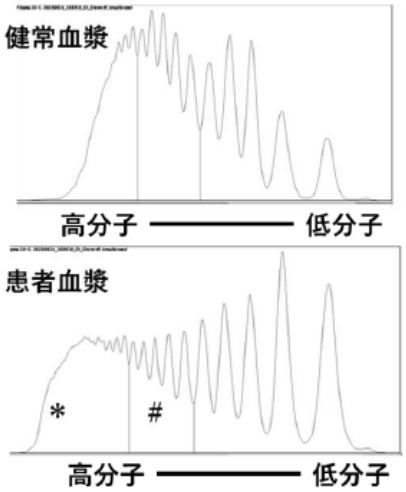
検体受領日　令和 5 年 6 月 9 日
結果報告日　令和 5 年 6 月 21 日

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

－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 34　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

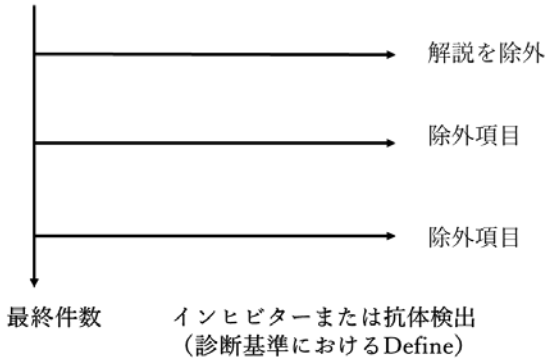
2017年1月～2023年11月に報告されたAiAVWD症例

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	ー				

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

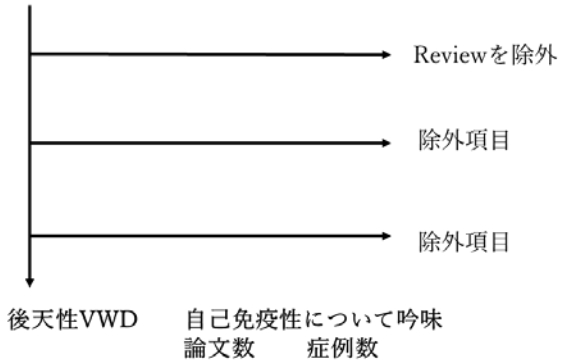
件数（内訳：解説件数、原著論文件数、会議録件数）



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

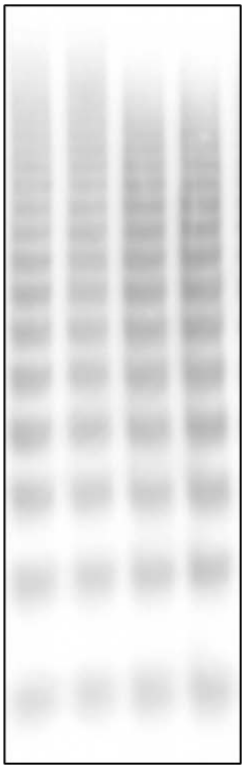
“von Willebrand Diseases”[Mesh] acquired
をPubMed (nih.gov) で検索
Search Results

論文数　（件数）

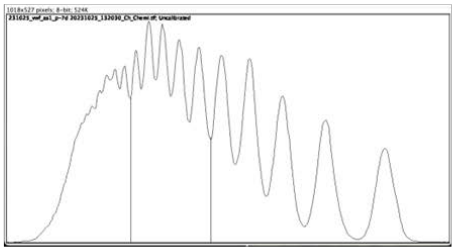


資料 35　循環器領域における後天性 VWD の解析
心臓血管外科との共同研究（山口宗一ら）

VWFマルチマー解析　（大動脈弁狭窄症：AS）

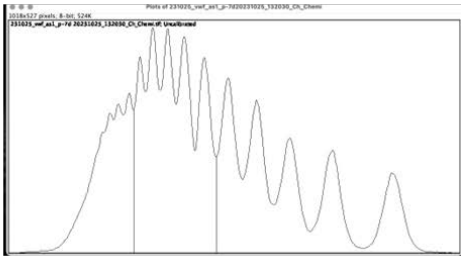


C　P



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.

資料 36　Int J Hematol 2022 (家子正裕ら) 始頁

International Journal of Hematology (2022) 116:152–154
https://doi.org/10.1007/s12185-022-03392-y

LETTER TO THE EDITOR

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

Masahiro Ieko[1,2,3] · Sumiyoshi Naito[4] · Mika Yoshida[4] · Kazumasa Ohmura[3] · Nobuhiko Takahashi[3] · Norifumi Sugawara[1] · Kazuki Kiyohara[1] · Kenji Shimosegawa[1] · Akitada Ichinose[5]

Received: 28 February 2022 / Revised: 16 May 2022 / Accepted: 17 May 2022 / Published online: 24 May 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

資料 37　Explor Immunol 2023 (家子正裕ら) 始頁

Exploration of Immunology

Open Exploration

Open Access　Review

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

Masahiro Ieko[1,2*], Kazumasa Ohmura[3], Sumiyoshi Naito[4], Mika Yoshida[4], Hisaomi Sasaki[2], Tsuyoshi Sato[1], Norifumi Sugawara[1], Nobuhiko Takahashi[3], Akitada Ichinose[5]

[1]Department of Hematology Laboratory, Iwate Prefectural Chubu Hospital, Kitakami 024-8507, Japan
[2]Department of Clinical Laboratory, Iwate Prefectural Chubu Hospital, Kitakami 024-8507, Japan
[3]Department of Internal Medicine, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido, Ishikari 061-0293, Japan
[4]Departmrnt of Clinical Laboratory, Health Sciences University of Hokkaido Hospital, Sapporo 001-8071, Japan
[5]Department 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.

資料 38　Int J Lab Hematol 2023 (朝倉英策ら) 始頁

Received: 27 September 2023 | Accepted: 4 December 2023
DOI: 10.1111/ijlh.14218

LETTER TO THE EDITOR

ISLH International Journal of Laboratory Hematology WILEY

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 thrombosis[6]; however, there have been reports of significant improvement in bleeding symptoms in enhanced-fibrinolytic-type DIC[7] 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 aortas 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-α2-plasmin inhibitor complex, and a significant decrease in α2 plasmin inhibitor were observed, and the patient was diagnosed with a complication of enhanced fibrinolytic-type DIC[7,8] 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).[3] 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 109 000/μL, and fibrinogen, FDP, and D-dimer levels were 73.6 mg/dL, 92.6 μg/mL, and 37.0 μg/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 39　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/μl, Hb 9.3 g/dl, Plt 7.9 万/μl, APTT 71.7 sec, PT-INR 2.70, fibrinogen 61.0 mg/dl, AT 83.6%, FDP 168.8 μg/ml, D-dimer 59.3 μg/ml, TAT 89.7 μg/ml, SF 75.5 μg/ml, PIC 8.4 μg/ml, 第 V 因子 (FV) ≤ 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)。

資料 40　Intern Med 2023 (A. Onishiら) 始頁

Internal Medicine
The Japanese Society of Internal Medicine

doi: 10.2169/internalmedicine.0849-22
Intern Med 62: 2401-2406, 2023
http://internmed.jp

【 CASE REPORT 】

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

Akio Onishi[1], Yuji Shimura[1,2], Takahisa Nakamura[1], Masayoshi Souri[3,4], Tsukasa Osaki[3,4], Shinsuke Mizutani[1], Taku Tsukamoto[1], Tsutomu Kobayashi[1], Akitada Ichinose[3,4] and Junya Kuroda[1]

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

[1]Division of Hematology and Oncology, Department of Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan, [2]Department of Blood Transfusion, Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan, [3]Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine, Japan and [4]The 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

資料 41　Haemophilia 2023 (一瀬白帝ら) 始頁

Received: 6 March 2023 | Revised: 14 April 2023 | Accepted: 29 April 2023

DOI: 10.1111/hae.14798

Haemophilia WFH WILEY

LETTER TO THE EDITOR

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 NANA and AiF10D due to their different treatments. This study presents the clinical features of NINA compared with those of AiF10D[1] 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 AiF10D[1] demonstrated Grade II bleeding ($p = .034$). While 46% of patients with NINA showed Grade III bleeding, 70% of patients with AiF10D did[1]; 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 AiF10D[1] (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 × 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

資料 42 Experimenal Hematology 2023 (S. Nishikageら) 始頁

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[a]**

[a]*Division of General Internal Medicine, Department of Internal Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, Chuo-ku, Kobe, Japan;* [b]*Division of Structural Medicine and Anatomy, Department of Physiology and Cell Biology, Kobe University Graduate School of Medicine, Chuo-ku, Kobe, Japan;* [c]*Department of Biology, Faculty of Environmental, Life, Natural Science and Technology, Okayama University, Kita-ku, Okayama, Japan;* [d]*Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, Chuo-ku, Kobe, Japan;* [e]*Division of Diagnostic Pathology, Kobe University Graduate School of Medicine, Chuo-ku, Kobe, Japan;* [f]*Division of Oncology/Hematology, Department of Internal Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, Chuo-ku, Kobe, Japan;* [g]*Department of Hematology, Kanazawa University Hospital, Kanazawa, Japan;* [h]*Department 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.

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 monoclonal 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: kzhksgc@med.kobe-u.ac.jp.

0301-472X/

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

資料 43 「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

資料 44　Thromb Res 2022 (家子正裕ら) 始頁

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 cardiogenic 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]. RITG = (X − Y)/Y × 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

資料 44　Int J Hematol. 2019 (家子正裕ら) 始頁

International Journal of Hematology (2019) 110:197–204
https://doi.org/10.1007/s12185-019-02674-2

ORIGINAL ARTICLE

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

Masahiro Ieko[1] · Mika Yoshida[2] · Sumiyoshi Naito[2] · Kazumasa Ohmura[1] · Nobuhiko Takahashi[1]

Received: 27 January 2019 / Revised: 16 May 2019 / Accepted: 21 May 2019 / Published online: 4 June 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-II 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-β2-glycoprotein I (aβ2GPI) 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

資料 45　Int J Hematol 2019 (家子正裕ら) 始頁

International Journal of Hematology (2019) 110:197–204
https://doi.org/10.1007/s12185-019-02674-2

ORIGINAL ARTICLE

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

Masahiro Ieko[1] · Mika Yoshida[2] · Sumiyoshi Naito[2] · Kazumasa Ohmura[1] · Nobuhiko Takahashi[1]

Received: 27 January 2019 / Revised: 16 May 2019 / Accepted: 21 May 2019 / Published online: 4 June 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-II 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-β2-glycoprotein I (aβ2GPI) 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