

わが国における自己免疫性凝固因子欠乏症の実態と診療ガイド

一瀬白帝*

The present condition of and clinical guidance for autoimmune coagulation factor deficiencies in Japan

Akitada ICHINOSE

要約：わが国では、自己免疫性凝固因子欠乏症の診断症例数が増加する傾向にある。自己抗体は、中和抗体(いわゆるインヒビター)か非中和抗体(主に除去亢進)あるいは両者の混合型であり、凝固活性阻害や凝固因子著減の結果、出血に至る。自己抗体が生じる原因は不明であるが、自己免疫疾患、悪性腫瘍などの基礎疾患を伴う症例が半数であり、免疫寛容/制御機構の破綻が推定される。残りの半数は特発性であり、高齢者に多いので加齢も危険因子であろう。出血重症度は、標的の凝固因子、症例によって、無症状から出血死までと大きく異なる。各凝固因子を補充するのが止血療法の原則であるが、バイパス製剤が有効な疾患もある。抗体根絶療法として免疫抑制薬を投与するが、慢性化、寛解後再燃する症例も多く、最適の方法は未確立である。厚労省研究班による調査活動の結果、4種類の自己免疫性凝固因子欠乏症が指定難病288として公的医療費助成の対象疾患となっている。

Key words: acquired bleeding disorder, designated intractable disease, coagulation factor inhibitor, autoantibody, non-neutralizing antibody

1. 自己免疫性凝固因子欠乏症の概念

血液凝固反応機構は、外因系、内因系、共通経路からなり、約10種類のタンパク質(凝固因子)が酵素前駆体あるいは補助因子として逐次的活性化増幅反応を支えている。これらの凝固因子遺伝子の突然変異によって遺伝性凝固因子欠乏症が生じ、先天性

*責任者連絡先：

山形県立米沢栄養大学大学院研究科
〒992-0025 山形県米沢市通町 6-15-1
Tel: 0238-22-7330, Fax: 0238-93-2935
E-mail: aichinos@med.id.yamagata-u.ac.jp



一瀬白帝

学 歴

1978年3月 鹿児島大学医学部卒業、医学士号取得
1978年5月 医籍登録
1988年6月 九州大学理学部にて学位取得(理学博士号)
1989年12月 鹿児島大学医学部にて学位取得(医学博士号)
2003年5月 ハンガリー・デブレセン大学医学部(名誉博士号)

職 歴

1978年6月 鹿児島大学医学部第三内科研修医
1980年4月 自治医科大学研究生、内科非常勤医
1983年4月 鹿児島大学医学部第三内科医員
1983年9月 ワシントン大学医学部生化学部門上級研究員
1987年7月 同 研究助教授
1989年7月 同 研究准教授
1992年6月 山形大学医学部分子病態学講座教授
(2006年1月 山形大学医学部副学部長)
(2014年4月 同 副学部長)
2017年4月 山形大学 名誉教授
山形大学医学部 客員教授
山形県立米沢栄養大学・健康栄養学部健康栄養学科 教授
2018年4月 山形県立米沢栄養大学・大学院研究科長

出血傾向を呈する。遺伝性凝固因子欠乏症の止血や出血予防には、それぞれの症例で欠乏している凝固因子を補充するのが原則であるが、遺伝的に欠如しているので免疫寛容を獲得していないため、治療目的で投与された凝固因子に対して同種抗体を生じることがある。とくに多いのは、遺伝性第VIII/8因子(F8)欠乏症(血友病A)における抗F8中和抗体(F8インヒビターあるいは循環抗凝固物質)で、約1/4の症例に発生する¹⁾。ところが、遺伝性第IX/9因子(F9)欠乏症(血友病B)ではF9インヒビターは約5%の症例にしか発生しない。この差異の原因は不明であるが、分子量の違い、とくに分子表面に現れる抗

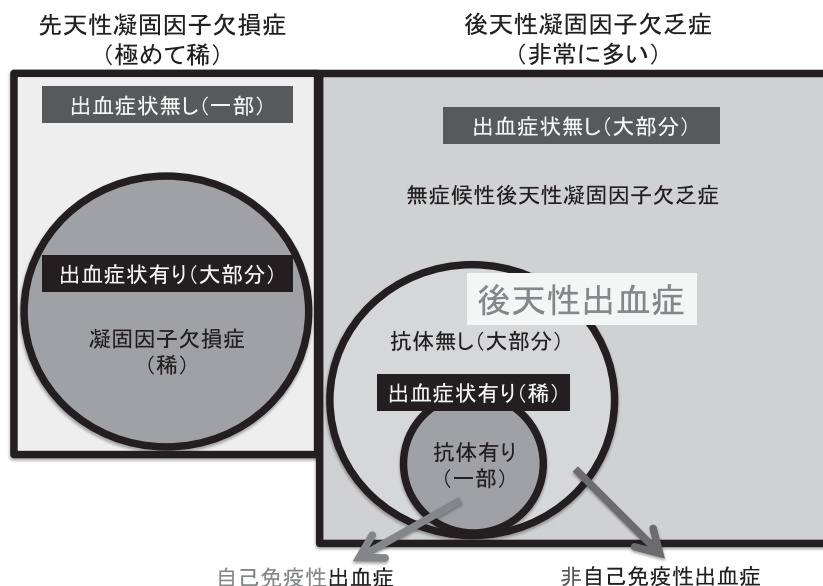


図1 自己免疫性凝固因子欠乏(損)症の概念

遺伝(先天)性凝固因子欠乏症の頻度は低い、著しい出血傾向を呈することが多い。一方、後天性凝固因子欠乏症の頻度は高いが出血することは稀で、実際に出血症状のある症例の一部が自己免疫性凝固因子欠乏症である。

原決定基(エピトープ)の数やその抗原性の強さが異なるものと推定される。

凝固因子に対する抗体は後天的にも発生し、出血傾向の家族歴や既往歴のない高齢者が突然出血する。これが自己免疫性凝固因子欠乏症である(図1)。それまでは自分自身を出血から守ってきた自己の凝固因子に対する免疫寛容(あるいは免疫抑制)機構が破綻し、その結果生じた自己抗体が凝固因子の機能を阻害したり(中和抗体)、クリアランスを亢進させて後天的に凝固因子欠乏症を惹き起こす(非中和抗体)。ただし、自己抗体はポリクローンあるいはオリゴクローンであるのがほとんどなので、程度の差はあれ凝固因子の機能障害と欠乏状態を同時に呈することが多い。当該凝固因子のタンパク質量はほとんど減少していないのにもかかわらず活性が著しく低下していたり(比活性低下)、凝固因子阻害作用は認められないのにもかかわらず当該凝固因子のタンパク質量は測定不能なまでに低下していることもある(比活性正常で抗原量激減)。

この疾患群は、多様な基礎疾患・病態(他の自己免疫性疾患、腫瘍性疾患、妊娠/分娩、抗生物質/向精神薬投与など)に伴うことが多いが、約半数は特

発性(基礎疾患が見つからない)である。後天的に自己抗体ができる根源的な理由は不明であるが、それぞれの凝固因子に対する自己抗体が出血の原因であるので、免疫反応を抑えて自己抗体の産生を止める必要がある。症例によって免疫抑制薬の効果が異なり、画一的な治療は推奨されない。

2. 自己免疫性凝固因子欠乏症に対する取り組み

われわれは、2009年に厚生労働省(厚労)科研の班研究で自己免疫性凝固因子欠乏症の一つである、自己免疫性第 XIII/13 因子(F13)欠乏症(AH13)の全国調査を開始し、その後自己免疫性 von Willebrand 因子(VWF)欠乏症(AVWD)と自己免疫性第 VIII/8 因子(F8)欠乏症(後天性血友病 A: AHA)を対象疾患に加え、2017年からは自己免疫性第 V/5 因子(F5)欠乏症(AF5D)、2018年からは自己免疫性第 X/10 因子(F10)欠乏症(AF10D)に調査対象を拡大している。その成果により、2016年に AH13 が厚労省指定難病 288 に採用され、2017年には AHA と AVWD が追加されて、指定難病 288-1, -2, -3 となった。2018年4月には AF5D が指定難病 288-4 として追加され、

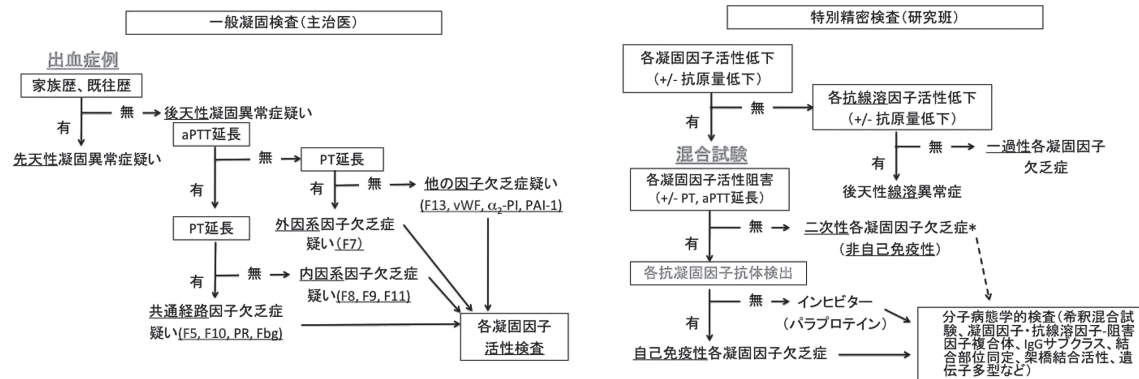


図2 自己免疫性凝固因子欠乏症の検査・診断アルゴリズム

左：出血傾向の家族歴や既往歴がなく、抗凝固薬の影響もない出血症例に遭遇した場合は、PT, aPTT(、血小板数)をもとに低下が疑われる因子の活性(できれば抗原量)を測定する。右：凝固因子活性の低下が確認されれば、厚労科研究研究班員(北海道から沖縄まで約50名)に相談しながら詳細な機能的、免疫学的検査を実施し、的確に診断することが望ましい。*非中和型抗体の可能性を考慮する必要がある。PR:プロトロンビン

新たに公的医療費助成の対象となっている。

すべての凝固因子に対して自己抗体が生じうると考えられるが、実際にはAHAが最も多く、AF5Dがそれに次ぐ。AH13とAVWDは少なく、AF10Dは極めて稀である。著者が知る限り、それ以外の凝固因子に対する自己抗体が証明された出血症例の報告はほとんどない。そこで、本稿では主に4種類の指定難病288の概要²⁾とわが国での現状³⁾について述べる。

なお、それぞれの自己免疫性凝固因子欠乏症を的確に診断するために、以下の検査・診断アルゴリズムを提唱している(図2)。

3. 自己免疫性凝固第XIII/13因子欠乏症(AH13)

2003年にF13活性が5%に低下した55歳男性の出血症例の相談があった。後天性F13欠乏症は「ありふれた病態」であり、入院患者の約1/5、小児ICUに入院中の症例の約半数はF13活性が基準値(70%)以下であったという報告もある⁴⁾。しかし、F13活性が後天的な産生低下や消費亢進で5%にまで低下することは極めて異例である。そこで、実験的精密検査を実施したところ、症例血漿と健常人血漿との5段階希釈交差混合試験によるF13活性が「下に凸」のインヒビターパターンを示し、免疫学的試験であるイムノブロット法で抗F13Aサブユニット(F13A)抗体が検出され、AH13と確定診断された。それ以

降も同様の症例相談が続き、2009年度に厚労科研究補助金で研究班を立ち上げて全国調査を開始したところ、症例数は次第に増加し、2013年度には年間14例が確定診断された(図3)。その後、研究班でAH13診断基準を策定し、国際血栓止血学会の科学・標準化委員会FXIII/フィブリノゲン小委員会でもAH13国際診断基準として公認された⁵⁾。日本血栓止血学会でも2016年にAH13診断ガイド⁶⁾、2017年にはAH13診療ガイド⁷⁾がそれぞれの作成委員会によって刊行されている。

本稿の執筆時点では、わが国だけで67症例のAH13が確認されており、診断時の平均年齢は70.1歳と高齢者に多く、やや男性が多い。海外では38例で(図4)、やや女性が多い。

A. 症状

AH13では、PT, APTTなどの凝固時間の値は正常であるにもかかわらず、突然出血する。筋肉内や皮下出血が多いが、身体の中の部位にでも出血する可能性がある。とくに頭蓋内、胸腔内、腹腔内出血などでは致命的となる場合もある。突然大量出血するので重度の貧血になり、ショック状態になることもある。

B. 検査所見

1) 一般的凝固検査

通常、出血時間、PTとAPTT、血小板数などは正常である。

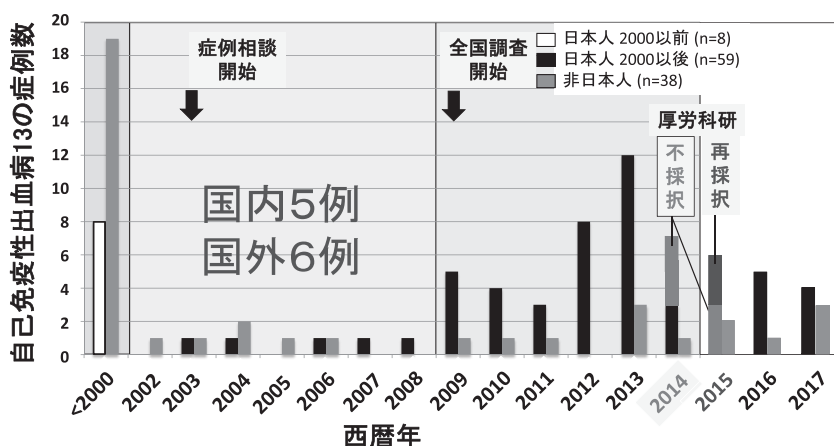


図3 AH13の年間診断頻度

2013年度(厚労科研中断前)に14例/12カ月とピークに達し、2014年度(中断後)7例、2015年度(再開後)3例と減少した。少なくとも5例は死亡後に検体が到着し、確定診断されている(DOAS: Death on arrival of 'sample')。

国名	症例数	人口*(億人)	国名+	症例数	人口*(億人)
日本	67	1.27	インド	0	12.93
米国	13	3.22	インドネシア	0	2.55
英国	6	0.65	ブラジル	0	2.04
カナダ	3	0.36	パキスタン	0	1.86
中国	3	13.75	ナイジェリア	0	1.79
(ポーランド)	2	0.38)	バングラディシュ	0	1.60
ハンガリー	2	0.10	ロシア	0	1.46
ドイツ	1	0.82	メキシコ	0	1.27
フランス	1	0.64	フィリピン	0	1.02
イタリア	1	0.61	ベトナム	0	0.92
スイス	1	0.08	エチオピア	0	0.90
オランダ	1	0.17	エジプト	0	0.88
ギリシャ	1	0.11	コンゴ	0	0.82
シンガポール	1	0.06	イラン	0	0.79
南アフリカ	1	0.55	トルコ	0	0.78
チリ	1	0.18	タイ	0	0.69
			ミャンマー	0	0.52
合計	105	名			

図4 国別 AH13 症例数(報告数)

左：日本の AH13 症例数は中国の 20 倍以上で人口は 1/10 以下なので、人口比から計算すると 200 倍以上多い。米国に比べても 15(5×3)倍多い。人種や地域、文化の違いが原因ではなく、全国的な調査を実施しているか否かの差であろう。右：他の人口上位 25 以内の国+では AH13 症例が報告されていないが、多数の症例が見逃されているものと思われる。*2016 年の人口、()は米国からの論文報告

2) F13 特異的検査

(1)通常、F13 活性、F13 抗原量の両者とも低下している。これは、F13 抗原抗体複合体のクリアランスが亢進していることや大量出血によって F13 が失われるためである(図 5)。F13 製剤の投与によって両者とも基準範囲に近くなることがある。F13A を安定

化する F13B サブユニット(F13B)に対する抗体陽性の症例でも、活性、抗原量ともに低下する。

(2)F13 比活性(活性/抗原量)が低下していることが多い。これは、抗 F13A 自己抗体がトロンビンによる F13 の活性化あるいは活性型 F13 の酵素活性を阻害することが原因である(中和抗体)。一方、F13B

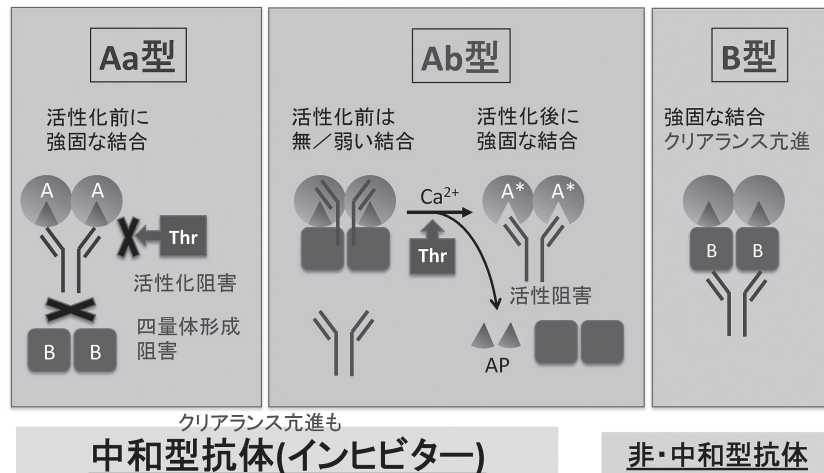


図5 抗F13自己抗体のタイプと性状

F13抗原と抗体の間の免疫複合体形成様式には、3種類がある。Aa型とAb型は、抗F13A自己抗体であり、前者はトロンビンによる活性化反応を阻害し、後者は活性型F13(F13a)の酵素活性を阻害する。これらは、いわゆるF13インヒビターすなわち中和型抗体である。B型は抗F13B自己抗体で非中和型抗体であり、F13BとA₂B₂四量体に結合して血中からの除去を促進する。

は酵素活性を持たないので、これに対する抗F13B自己抗体が原因の症例では比活性は正常である。

(3)F13A, F13B, F13A₂B₂抗原量は、抗F13自己抗体のタイプ/性状によって⁸⁾、様々な程度まで低下している。

3) 確定診断用検査

(1)F13インヒビター・スクリーニング検査：症例血漿と健常対照血漿との1:1交差混合試験(37℃で2時間加温後)で、F13活性の阻害が認められればインヒビター陽性で、さらに精密検査する必要がある。また、5段階希釈交差混合試験で「下に凸」のパターンとなればインヒビター陽性である。標準的なアンモニア放出法やアミン取り込み法などの機能的検査を用いる。

(2)インヒビター力価測定(ベセスダ法)：一定量の健常対照血漿に様々な段階希釈した症例の血漿を混合して、2時間37℃で加温してからF13活性を測定し、残存活性が1/2になる希釈倍率の逆数から計算する。

(3)抗F13自己抗体の検出：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検出する。なお、非抗体、非タンパク質がF13活性低下の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の発生を回避する必要がある。

4) その他の検査

(1)血小板内F13A抗原量(あるいはF13活性)測定：AH13症例の洗浄血小板を調製して測定すると正常量のF13が検出されるので、先天性/遺伝性F13欠乏症を除外するのに有用である。

(2)F13製剤投与試験：AH13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、F13を含有する血液製剤のF13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AH13の消費亢進でも認められるので要注意である。中和型抗体では、F13活性の回収率や半減期を計算することによって、F13活性阻害が確認される。F13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F13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。

C. 治療法

1) 止血療法

AH13では、出血を止めるためにF13濃縮製剤を注射することが必要である。ただし、自己抗体によ

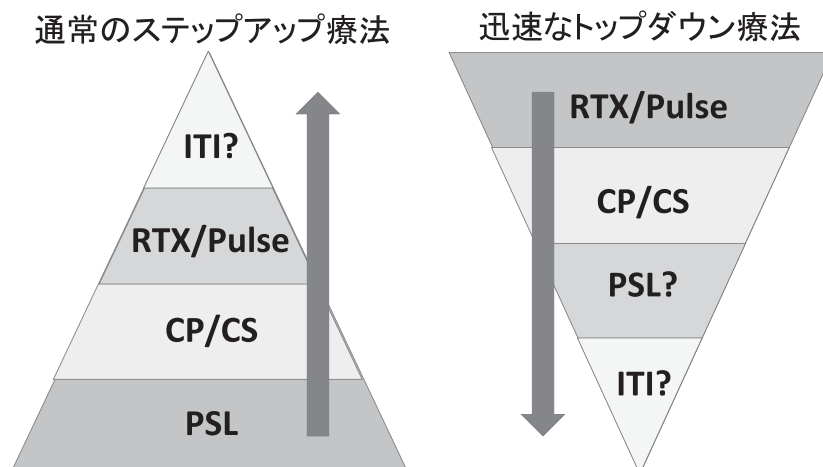


図6 AH13の「ステップアップ療法」と「トップダウン療法」
免疫抑制治療の最適な方法は未確立であるが、現時点では通常用量の副腎皮質ステロイド薬が最も高頻度に投与されている。リツキシマブやステロイドパルス療法が従来のステロイド単独経口投与方法よりも治療効果が高い可能性があり、症例数が極めて少ないので国際共同臨床研究の実施が望まれる。
ITI：免疫寛容導入，RTX：リツキシマブ，Pulse：ステロイドパルス，CP：サイクロフォスファミド，CS：サイクロスポリン，PSL：プレドニゾン

る阻害や免疫複合体除去亢進があるので、注射したF13が著しく早く効かなくなるため、確実に止血するまで投与薬の増量、追加を試みるべきである。現在、F13濃縮製剤には血漿由来F13製剤と組換えF13があるが、AH13に対する保険適応は前者のみである。バイパス製剤はない。

2) 抗体根絶/除去療法

F13に対する自己抗体が出血の原因であるので、免疫反応を抑えて自己抗体の産生を止める必要がある。免疫抑制薬として副腎皮質ステロイド薬を投与することが多い(図6)。1カ月投与して効果が認められなければ、サイクロフォスファミドやサイクロスポリンAなどの免疫抑制薬に変更したり、併用したりする(ステップアップ療法)。治療抵抗性で慢性化したり、いったん寛解しても再燃する症例が少ないので、最初からステロイドパルス療法やリツキシマブ投与を考慮するよう推奨している(トップダウン療法)。

D. 予後

自己免疫性後天性F13欠乏症の予後は良くない⁹⁾。出血死後に検体が届いて確定診断される例が約1割、急性期に出血死する例が約1割、年余にわたり遷延して出血死する例が約1割、遷延して長期療養中の

症例が約2割、発症後1年未満で治療中の症例が約2割、寛解中の症例が約3割である。

4. 自己免疫性第VIII/8因子欠乏症(AHA)

わが国全体のAHA症例の総数は不明であるが、人口193万人の県でこれまでに29症例が診断されているので¹⁰⁾、1,500名以上は発症しているものと推定される。厚労科研研究班による全国アンケート調査でも2014年度は15例、2015年度には33症例の回答があり、最も多い自己免疫性凝固因子欠乏症であることは確実である。2015年度の症例の初期死亡率は21%と高く、AHAの診療には細心の注意が必要なことを示している。

最近、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2017年改訂版」が刊行されているので¹¹⁾、参照するとよい。

[なお、日本血栓止血学会事務局から「本章の一部が本号の他の稿の内容と重複するので修正してほしい」という要請があったので、「AHAのA. 症状、B. 検査所見、C. 治療法、D. 予後」の項目については削除した。厚生労働省HP(<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000079293.html>)²⁾の「指定難病

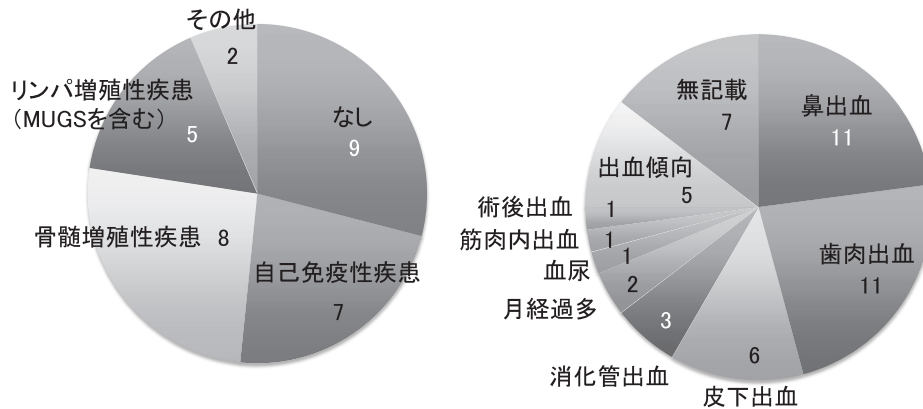


図7 わが国の自己免疫性 von Willebrand 病 (AVWD) の基礎疾患と出血症状 (n=31)
 広報チラシとアンケート用紙を毎年約 2,100 件の血液内科医、関連する諸診療科に送付して凝固難病の症例を調査したり、相談症例について統一特別委託検査と実験的精密検査を実施したり、文献検索で既報症例を詳細に検討して集計した。左：基礎疾患は、自己免疫性疾患、骨髄、リンパ増殖性疾患が多く、固形腫瘍がないことが特徴的である。右：症状は、多彩な粘膜出血がほとんどで、皮下出血がそれに次ぐ。

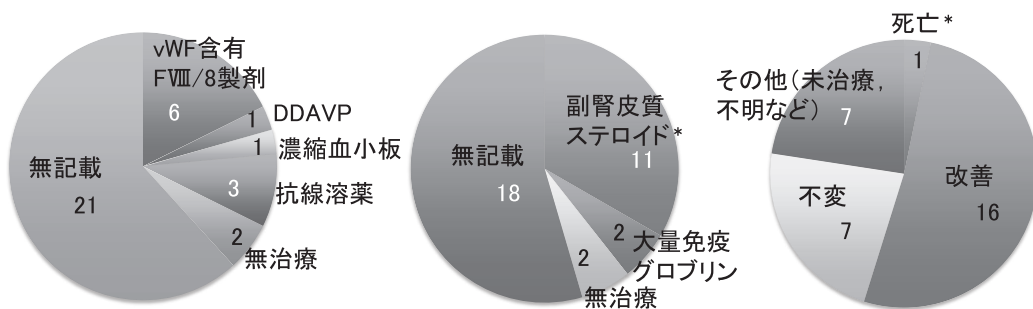


図8 わが国の AVWD の止血療法と免疫抑制療法，転帰 (n=31)

左：AVWD の出血時の止血療法として VWF 含有 FVIII/8 製剤を使用している症例が 2 割であるが、無治療と明記されている症例と無記載の症例を合計すると 7 割以上が経過観察のみされている可能性がある。比較的軽い皮下、粘膜出血が多いためであろうと思われる。中：症例の約 1/3 では免疫抑制薬として副腎皮質ステロイドが投与されている (*うち 1 名はリツキシマブ併用)。右：半数以上は改善している。1 例のみ死亡しているが、死因は誤嚥性肺炎であった。したがって、致命的な出血は少ないものと思われる。

288 自己免疫性凝固因子欠乏症」の AHA 部分に記載してあるので、参考にしていただければ幸いである]

5. 自己免疫性凝固 von Willebrand 因子欠乏症 (AVWD)

後天性 VWF 欠乏症の多くは二次性 VW 症候群で¹²⁾、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確認された AVWD 症例は 31 名である³⁾。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。

基礎疾患は、なし、自己免疫性疾患、骨髄増殖性疾患、リンパ増殖性疾患 (MUGS を含む) が多かった (図 7)。VWF 抗原量平均 26.1%，VWF 活性平均 9.0%，比活性平均 0.34 で、F8 活性平均 14.7% であった。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 (図 8)。

後天性 VW 症候群症例は多いが、AVWD は稀である。抗 VWF 抗体検出キットが市販されていないので、多くの症例が見逃されている可能性がある。なお、超高齢化社会の到来に伴い、心血管障害 (とくに大動脈弁狭窄) が原因で発症する後天性 VW 症

候群の症例が増えており、狭窄を外科的に除去すれば劇的に改善するので AVWD との鑑別診断が重要である。

A. 症状

AVWD の出血症状は、極めて多彩である。症例は、軽症から致死性のものまで種々の重症度の出血症状を突然発症するが、稀に検査上の異常のみを示す症例も存在する。粘膜・皮膚出血が主であるが、急に大量に出血して貧血になり、ショック状態を起こすこともある。

B. 検査所見

1) 一般的凝固検査

通常、出血時間は延長あるいは正常、APTT は延長あるいは正常、血小板数も正常、減少あるいは増加と一定ではない。

2) VWF 特異的検査

(1)VWF 関連のパラメーターの異常がある[通常は VWF Ristocetin cofactor 活性(VWF: RCo), VWF 抗原量(VWF: Ag)が基準値の 50% 以下]。

(2)FVIII/8 活性(F8: C)：低下あるいは正常

(3)VWF: RCo と VWF: Ag：通常は両者とも減少

(4)VWF 比活性(VWF: RCo/VWF: Ag)：通常は中等度から高度に減少

3) 確定診断用検査

(1)VWF インヒビター・スクリーニング検査：VWF と GP(Glycoprotein)Ib との相互作用を阻害する中和抗体(インヒビター)が存在すれば、VWF: RCo あるいは Ristocetin-induced platelet agglutination(RIPA)アッセイを用いた正常血漿との交差混合試験(37℃で 2 時間加温後)で機能的に検出することができる。インヒビター陽性例の方が出血症状が強い傾向がある。なお、非中和型(非阻害性)抗体はこの方法では検出されないことに留意する。

(2)インヒビター力価測定(ベセスダ法)：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 VWF 活性を測定して計算する。

(3)抗 VWF 自己抗体の検出：非中和型抗体は、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。中和型抗 VWF 自己抗体(インヒビター)も、免疫学的方法で検出される。

4) その他の検査

(1)RIPA：正常、減少あるいは欠如

(2)VWF マルチマー：正常あるいは異常(高分子量マルチマー欠如あるいは減少)

(3)VWF 投与試験：VWF 含有 F8 濃縮製剤を投与して、経時的に VWF 活性と抗原量を測定し、その回収率、半減期を計算することによって、血中からの除去促進(クリアランス亢進型抗体)や活性阻害(中和型抗体)の有無と病態を推定することができる。ただし、回収率の低下や半減期の短縮は AVWD に特異的な所見ではない。

C. 治療法

1) 止血療法

AVWD では、出血を止めるために DDAVP あるいは VWF 含有凝固 F8 濃縮製剤を投与するが、症例の自己抗体の量や性質によって VWF の回収率と半減期が大きく異なるので、それぞれの症例の症状に合った個別化治療が必要である。

2) 抗体根絶/除去療法

免疫抑制薬として副腎皮質ステロイド薬を投与することが多い。高用量イムノグロブリン静注(IVIG)は、VWF を正常レベルに数日間回復させることがある。

D. 予後

AVWD では、致死的な出血をする症例から自然に寛解に達する症例まで多彩であるが、治療に抵抗して長年にわたって遷延する症例も少なくない。さらに、いったん寛解した後に再燃する症例もあるので、定期的検査を含む長期間の経過観察が必要である。

6. 自己免疫性第 V/5 因子欠乏症(AF5D)

2016 年に厚労科研研究班に 70 代女性の F5 インヒビター疑い症例の相談があり¹³⁾、実験的精密検査で IgG 型抗 F5 抗体が同定されたので、AF5D と確定診断された。その後 4 例の F5 インヒビター疑い症例が続いたので、概要と臨床調査個人票を提出し、厚労省指定難病 288-4 として採択された。2017 年 4 月までに厚労省研究班による論文と抄録の検討、実験的精密検査によって確認された AF5D 症例は 100 名で³⁾、男性 74 名、女性 26 名と男性が多い(約 3:1)。平均年齢は 70.9(42~93)歳で、中央値 72.5

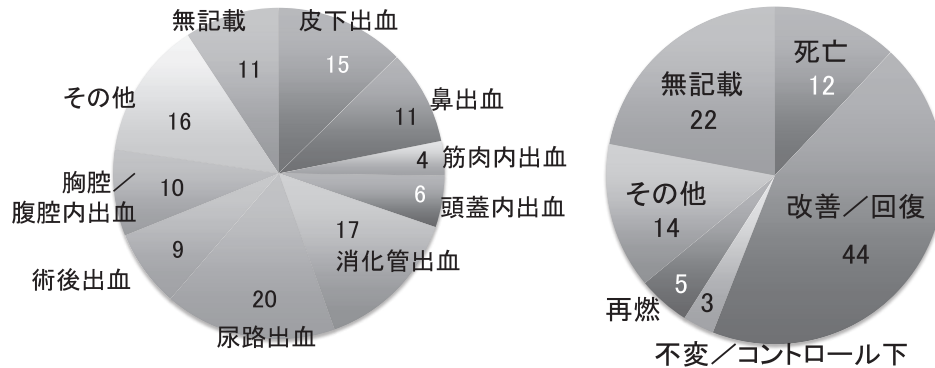


図9 わが国の自己免疫性FV/5欠乏症(AF5D)の出血症状と予後(n=100)
左：粘膜，皮膚の出血が大半であるが，尿路出血が多いことと頭蓋内出血が見られることが特徴的である。右：回復する症例が多いが，死亡する症例も少なくなく，従来言われていたよりも重篤な疾患であると考えられる。

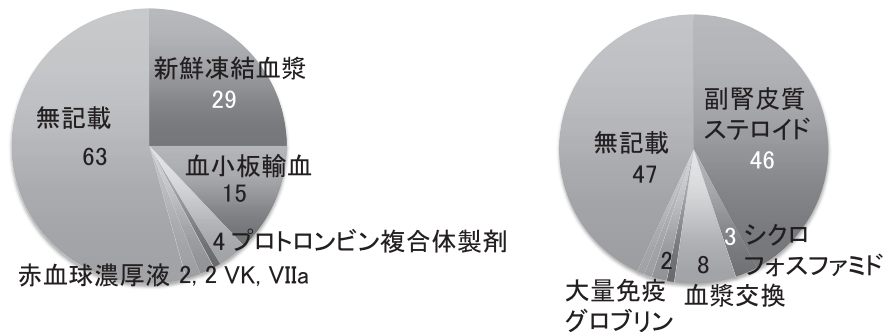


図10 わが国のAF5Dの止血療法と免疫抑制療法(n=100)
左：F5濃縮製剤は製造されていないので凍結新鮮血漿が出血時に投与されているが，F5含有量が少ないので止血効果が十分でないこともある。F5は血小板のalpha顆粒に濃縮されており，刺激によって放出されるので濃厚血小板が頻回に輸血されている。右：多くの症例では免疫抑制薬として副腎皮質ステロイドが投与されているが，抗体を一時的に除去すると同時にF5を含有する正常血漿を大量に輸血する血漿交換療法が実施された症例があることが特徴的である。

歳である。平均F5活性は3.4(0.6–14) %，平均PTは56.7(19.2–142)秒，平均APTTは125.6(35–400)秒，インヒビター力価は19.9(0.7–1500)BU/mLである。出血症状は尿路出血や消化管出血が多いが，頭蓋内出血(6例)など致命的出血も少なくない(図9)。従来の「軽症の出血傾向」という評価とは異なり，死亡した症例(12%)の半数は出血死であるので，認識を改めるべきであろう。一方，無治療と明記された1例以外にも記載なしの47例があり(図10)，経過観察のみの症例も多いものと推察される。

A. 症状

AF5Dの出血症状は極めて多彩であるが，尿路出

血や消化管出血が多い。症例は，軽症から致死性のものまで種々の重症度の出血症状を突然発症する。検査上の異常のみを示す症例もしばしば存在する。とくに，死亡例の半数は脳出血を含む頭蓋内出血が原因であるので注意が必要である。

B. 検査所見

1) 一般的血液凝固検査

通常，出血時間と血小板数は正常で，PTおよびAPTTは必ず延長している。

2) F5特異的検査

F5関連のパラメーターの異常がある(通常はF5活性，F5抗原量が基準値の50%以下)。

- (1) F5 活性 (F5: C) : 必ず著しく低下
- (2) F5 抗原量 (F5: Ag) : 通常は著しく低下
- (3) F5 比活性 (活性/抗原量) : 通常は著しく低下
- 3) 確定診断用検査

(1) F5 インヒビター・スクリーニング検査: 症例血漿と健常対照血漿との 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。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など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) インヒビター力価測定(ベセスダ法): F5 インヒビターの存在が疑われる場合は、一定量の健常対照血漿に徐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。

(3) 抗 F5 自己抗体の検出: 非中和型抗体は、主に抗原との結合試験(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、すなわち中和型抗 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、出血症状を生じない抗 F5 自己抗体保有症例も報告されている。

4) 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 $\cdot$ β 2GPI 抗体や抗カルジオリピン IgG または IgMなどを測定して、F5 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よい。

C. 治療法

1) 止血療法

自己免疫性後天性 F5 欠乏症では、活動性出血に対して速やかに止血薬を投与する必要がある。ただし、F5 濃縮製剤は市販されていないので、新鮮凍結血漿あるいは濃厚血小板(F5 を α 顆粒中に含む)などを投与することが多い。活動性出血がない症例でも、長期にわたって綿密な経過観察が必要である。

2) 抗体根絶/除去療法

免疫抑制薬としてまずは副腎皮質ステロイド薬を投与することが多い。止血治療に難渋する場合は、抗体を一時的に除去するために血漿交換、免疫吸着療法も考慮する。とくに緊急時には、F5 補充療法を兼ねて血漿交換を実施することが合理的である。

D. 予後

自然に寛解に達する症例から致死的な出血をする症例まで多彩であり、治療に抵抗して長年にわたって遷延する症例も少なくない。さらに、いったん寛解した後には再燃する症例も報告されているので、定期的検査を含む長期間の経過観察が必要である。なお、偶然発見された無症状の症例でも、将来出血症状が現われる可能性があるため、定期的な経過観察が必要である。

7. 自己免疫性第 X/10 因子 (F10) 欠乏症 (AF10D)

2017 年に後天性 F10 欠乏症の 80 代女性症例の相談があり、F10 活性は 1%未満と著減していたが、F10 活性の交差混合試験は欠乏パターン、F10 インヒビターは検出感度以下であった。ところが、厚労省研究班の実験的精密検査で ELISA により IgG 型抗 F10 自己抗体が同定され、AF10D と確定診断された(森ら、第 19 回日本検査血液学会学術集會に抄録登録済み)。

そこで、綿密に文献検索したところ、F10 インヒビター陽性で抗 F10 抗体が証明されているのは 5 症例しか論文報告されておらず、すべて海外の症例であった。また、F10 インヒビター陽性であるが抗 F10 抗体検出検査がされていない症例も 14 例報告されており、中和型抗 F10 抗体が原因の AF10D である可能性が高い。これらもすべて海外の症例である。

一方、F10 インヒビター陰性の重度の後天性 F10 欠乏症は 13 例報告されており、わが国の 2 症例が含まれる。少なくともこれらの症例の一部は非中和型の抗 F10 自己抗体が原因の AF10D であると思われる。より多くの症例が見逃されている可能性があるため、2018 年度の厚労科研研班研究では全国調査対象疾患に新たに追加した。なお、ほとんどの AF10D あるいは AF10D 疑い症例では、何らかの出血症状があるので、調査研究の進捗状況に応じて新しい指

定難病 288-5 として追加採用を申請し、「公平な支援」による診療の均てん化に貢献したい。

8. その他の自己免疫性凝固因子欠乏症

第 VII/7 因子や第 IX/9 因子などその他の凝固因子の自己免疫性欠乏症も発生していると予想されるが、著者の知る範囲では症例報告の論文はほとんどない。少なくともビタミン K 依存性凝固因子には相同性があり、分子量/表面積も似ているので、抗 F10 抗体と同様に自己抗体が生じる可能性は否定できない。事実、プロトロンビン、F10、F9 に交差反応する自己抗体の報告もあるので、今後も注意を払う必要がある。

最後に、自己免疫性出血難病の予後を改善するために、臨床現場迅速試験(point of care test: POCT)の普及による「正確かつ早期の診断」と自己抗体根絶のための最適な免疫抑制療法の確立を願ってやまない。

謝辞

本研究は、厚労省科学研究補助金で厚生労働省「自己免疫性出血病診療の均てん化(略称)」研究班によって実施された。すべての症例の主治医、厚労省担当者、研究班員、事務局員の皆さんのご協力に深く感謝する。とくに、家子正裕、小川孔幸、北島勲、朝倉英策、毛利博、和田英夫、岡本好司、橋口照人先生らが、厚労省指定難病 288 の改訂に貢献されたことを明記して深甚なる謝意を表する。

著者の利益相反(COI)の開示：

本論文発表内容に関連して開示すべき企業との利益相反なし

文献

- 1) Pavlova A, Delev D, Lacroix-Desmazes S, Schwaab R, Mende M, Fimmers R, Astermark J, Oldenburg J: Impact of polymorphisms of the major histocompatibility complex class II, interleukin-10, tumor necrosis factor-alpha and cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 genes on inhibitor development in severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 7: 2006–2015, 2009.
- 2) 厚生労働省：指定難病 288 自己免疫性凝固因子欠乏症。HP <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000079293.html> (2018.4.6)。
- 3) 一瀬白帝：我が国の自己免疫性凝固因子欠乏症の実態。日内会誌 **106(Suppl)**: 183, 2017.
- 4) Lawrie AS, Green L, Mackie IJ, Liesner R, Machin SJ, Peyvandi F: Factor XIII—an under diagnosed deficiency—are we using the right assays? *J Thromb Haemost* 8: 2478–2482, 2010.
- 5) Ichinose A, Kohler HP, Philippou H; Factor XIII and Fibrinogen SSC Subcommittee of the ISTH: Recommendation for ISTH/SSC Criterion 2015 for autoimmune acquired factor XIII/13 deficiency. *Thromb Haemost* 116: 772–774, 2016.
- 6) 一瀬白帝、和田英夫、惣宇利正善、橋口照人、矢富 裕、小川孔幸、北島 勲、朝倉英策、岡本好司、家子正裕、山本晃士、江口 豊：自己免疫性出血病 FXIII/13 日本血栓止血学会診断基準作成委員会：自己免疫性出血病 FXIII/13 診断ガイド。日血栓止血会誌 **26**: 658–668, 2015.
- 7) 一瀬白帝、和田英夫、惣宇利正善、橋口照人、矢富 裕、小川孔幸、北島 勲、朝倉英策、岡本好司、家子正裕、山本晃士、江口 豊：自己免疫性出血病 FXIII/13 日本血栓止血学会診療ガイド作成委員会：自己免疫性出血病 FXIII/13 診療ガイド。日血栓止血会誌 **28**: 393–420, 2017.
- 8) Souri M, Osaki T, Ichinose A: Anti-factor XIII A subunit (FXIII-A) autoantibodies block FXIII-A2 B2 assembly and steal FXIII-A from native FXIII-A2 B2. *J Thromb Haemost* 13: 802–814, 2015.
- 9) Ichinose A; Japanese Collaborative Research Group on AH13: Autoimmune acquired factor XIII deficiency due to anti-factor XIII/13 antibodies: A summary of 93 patients. *Blood Rev* 31: 37–45, 2017.
- 10) Ogawa Y, Yanagisawa K, Uchiumi H, Ishizaki T, Mitsui T, Gouda F, Ieko M, Ichinose A, Nojima Y, Handa H: Clinical characteristics and outcomes of acquired hemophilia A: experience at a single center in Japan. *Int J Hematol* 106: 82–89, 2017.
- 11) 酒井道生、天野景裕、小川孔幸、高見昭良、徳川多津子、野上恵嗣、羽藤高明、藤井輝久、松本 功、松本剛史：後天性血友病 A 診療ガイドライン作成委員会：後天性血友病 A 診療ガイドライン 2017 年改訂版。日血栓止血会誌 **28**: 715–747, 2017.
- 12) 毛利 博、松下 正、家子正裕、田村俊寛、一瀬白帝：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：後天性 von Willebrand 症候群診断の参照ガイド。最新医 **71**: 883–890, 2016.
- 13) 小川ひな、大久保里枝、川西智子、若井幸子、叶内和範、惣宇利正善、森兼啓太、一瀬白帝：透析後止血困難で当初第 VIII、第 IX 因子インヒビターが疑われた高力価第 V 因子インヒビター症例。日血栓止血会誌 **28**: 193, 2017.