

自己免疫性出血病 FXIII/13 診療ガイド

Guidance on Diagnosis and Management of Autoimmune Hemorrhaphilia  
FXIII/13 (AHFXIII/13)

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

第 0.0 版 平成 28 年 02 月 28 日作成  
第 1.0 版 平成 28 年 04 月 18 日作成  
第 1.1 版 平成 28 年 09 月 05 日作成  
第 2.0 版 平成 28 年 11 月 30 日作成  
第 3.0 版 平成 28 年 12 月 20 日作成

(本稿では、病名は国際疾病分類に、用語は日本医学会医学用語集に準拠する)

## 目次

### I. 概要

治療の考え方（図1）

止血療法と免疫抑制療法のアプローチ（図2）

CQ リスト

### II. 本ガイドのスタンス

1. 目的

2. 本ガイドの使用法

3. 本ガイドの作成法

4. 作成の経緯

5. 資金

6. 今後の改訂

7. 公表

8. COI

9. 免責事項

II章の参考文献

### III. AHFXIII/13 の病態・診断

Q&A 1～6

III章の参考文献

### IV. 治療

1. 総論

Q&A 7

IV章1の参考文献

2. 補充療法

Q&A 8～12

IV章2の参考文献

3. その他の止血療法

Q&A 13～16

IV章3の参考文献

4. 免疫抑制療法

Q&A 17～24

IV章4の参考文献

## V. 予後・効果判定

Q&A 25～28

V章の参考文献

### 附表

用語の定義

略語リスト

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（敬称略）

---

一瀬白帝\*1†#（委員長、担当理事），和田英夫\*2†（副委員長，担当理事），惣宇利正善\*1†，橋口照人\*3†，矢富 裕\*4，小川孔幸\*5†，北島 勲\*6†，朝倉英策\*7†，岡本好司\*8†，家子正裕\*9†，山本晃士\*10#，江口 豊\*11#

---

\*1 山形大学医学部分子病態学〔〒990-9585 山形市飯田西 2-2-2〕

\*2 三重大学大学院医学系研究科検査医学〔〒514-8507 三重県津市江戸橋 2-174〕

\*3 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〔〒890-8520 鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1〕

\*4 東京大学大学院医学系研究科内科学専攻病態診断医学講座臨床病態検査医学分野〔〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1〕

\*5 群馬大学大学院医学系研究科生体統御内科学講座〔〒371-8511 群馬県前橋市昭和町 3-39-22〕

\*6 富山大学大学院医学薬学研究部臨床分子病態検査学講座〔〒930-0194 富山市杉谷 2630〕

\*7 金沢大学附属病院高密度無菌治療部〔〒920-8641 石川県金沢市宝町 13-1〕

\*8 北九州市立八幡病院外科／消化器・肝臓病センター〔〒805-8534 福岡県北九州市八幡東区西本町 4 丁目 18-1〕

\*9 北海道医療大学歯学部内科学分野〔〒061-0293 北海道石狩郡当別町金沢 1757〕

\*10 埼玉医科大学総合医療センター輸血細胞医療部〔〒350-8550 埼玉県川越市鴨田 1981〕

\*11 滋賀医科大学救急集中治療医学講座〔〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町〕

† 日本血栓止血学会学術標準化委員会 凝固／凝固療法部会

# 日本血栓止血学会学術標準化委員会 血栓溶解部会

（外部レビュアー： 北海道大学大学院医学研究科・保田 晋助  
筑波大学大学院人間総合科学研究科・松本 功）

## I. 概要

本疾患は確認・診断された症例数が全世界で 100 名未満と超稀少であり、その治療についての十分なエビデンスを得ることは不可能である。従って、エビデンスが不足している CQ においては、エキスパートコンセンサスも含めた診療ガイドを作成した。

### 1. 病態・診断

- (1) AHFXIII/13 とは特発性、あるいは様々な基礎疾患や薬物が関与して生じた抗 FXIII 自己抗体がもたらす後天性（非遺伝性）の FXIII 単独の機能障害／欠乏である。先天性／遺伝性 FXIII 欠乏症と臨床症状が似ている。
- (2) AHFXIII/13 の概念は後天的に FXIII に対する自己抗体が出現し、その結果として FXIII 活性が著しく低下し、出血症状を呈する疾患である。原則として、PT や APTT などの一般的な凝固系スクリーニング検査には異常を認めない。
- (3) AHFXIII/13 の頻度は明確には把握されていない。これまでに 61 例の日本人症例が確認されている（2016 年 5 月 31 日現在）。
- (4) AHFXIII/13 の基礎疾患には自己免疫疾患、固形癌、造血器腫瘍、薬剤性、妊娠などがある。基礎疾患の不明瞭な症例も多い。
- (5) AHFXIII/13 の主要症状は、多発性の皮膚・粘膜出血から致死性の体腔内出血に至るまで多彩である。主に高齢者に発症する。
- (6) AHFXIII/13 の診断基準は、自己免疫性出血病 FXIII/13 診断ガイドに従う。

（Ⅲ章の参考文献を参照）

### 2. 治療

#### －補充療法－

- (7) 止血療法を最優先し、可及的速やかに免疫抑制療法を開始する。
- (8) 出血症状がある場合、本症の第一選択薬として FXIII 濃縮製剤を使用すべきである（推奨度 1-C）。
- (9) FXIII 濃縮製剤の投与量は、通常先天性欠乏症に投与する量より大量の投与が必要である（推奨度 1-D）。FXIII 濃縮製剤の投与は、顕性（活動性）出血が停止するまで続ける。
- (10) FXIII 濃縮製剤で止血しない場合、止血効果が得られるまで増量投与を考慮する（推奨度 2-D）。
- (11) 新鮮凍結血漿や濃厚血小板製剤はある程度の止血効果は期待できるが、大量投与によっても十分な治療効果は得られない（推奨度 2-D）。

(12) 観血的処置が必要な場合は、事前に **FXIII** 活性検査を実施して、**FXIII** 活性を小手術では 50%以上、大手術では 100%以上に、数日間維持する (推奨度 2-D)。

(IV章1の参考文献を参照)

#### —その他の止血療法—

(13) トラネキサム酸などの抗線溶薬の止血効果は、強くないと考えられる (推奨度 2-D)。

(14) カルバゾクロムの止血効果は期待できない (推奨度 1-D)。

(15) 遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII 因子製剤あるいは血液凝固因子抗体迂回活性複合体の止血効果は、理論的には期待できない (推奨度 1-D)。

(16) 止血治療の詳細な効果判定には、日本語版出血評価票/標準化出血質問票を用いる。

(IV章2の参考文献を参照)

#### —免疫抑制療法—

(17) 免疫抑制療法は全症例において速やかに開始すべきである (推奨度 1-A)。

(18) 副腎皮質ステロイド (プレドニゾロン 0.5-1 mg/kg/日) を第一選択薬とする (推奨度 1-C)。

(19) 副腎皮質ステロイドが無効または使用困難な場合は、ステロイドパルス療法、シクロフォスファミド、リツキシマブ、シクロスポリンなど代替の免疫抑制療法を実施する (推奨度 1-C)。ステロイドパルス療法は、メチルプレドニゾロン 1000 mg/日を点滴投与し、3日間を1クールとする。治療効果を見ながら4週ごとに数クールの実施を検討する (推奨度 2-C)。シクロフォスファミドは 1-2 mg/kg (50-100 mg/日) を内服投与する (推奨度 2-C)。シクロスポリンは 3-5 mg/kg/日 (200-350 mg/日) を内服投与する (推奨度 2-C)。

(20) 抗体減少療法として緊急の場合は、血漿交換を実施する (推奨度 2-C)。

(21) 免疫抑制療法の効果判定は、**FXIII** インヒビターの機能的検査と抗 **FXIII** 自己抗体の免疫学的検査を組み合わせで行う。

(22) 初回治療でプレドニゾロン 1 mg/kg/日の単独療法を実施し、4-6週間程度この治療を継続した段階で、**FXIII** インヒビターあるいは抗 **FXIII** 自己抗体の減少が不十分であれば、代替治療を考慮すべきである

(推奨度 1-A)。

(23) 免疫抑制薬の減量・中止については、症例ごとに個別に判断すべきである (推奨度 1-A)。

(IV章3の参考文献を参照)

### 3. 予後・効果判定

(24) 再発／再燃することがあり、長期 (数年) にわたる経過観察が必要である。

(25) FXIII 活性がある程度 (30%以上まで) 上昇したのを確認して、外来診療へ移行することが望ましい。

(26) 本疾患の転帰／予後は、死亡率約 30%と不良である。

(27) 血栓症を合併した場合は、FXIII 濃縮製剤を投与しながら慎重に抗血栓療法を行う (推奨度 1-C)。

(V章の参考文献を参照)

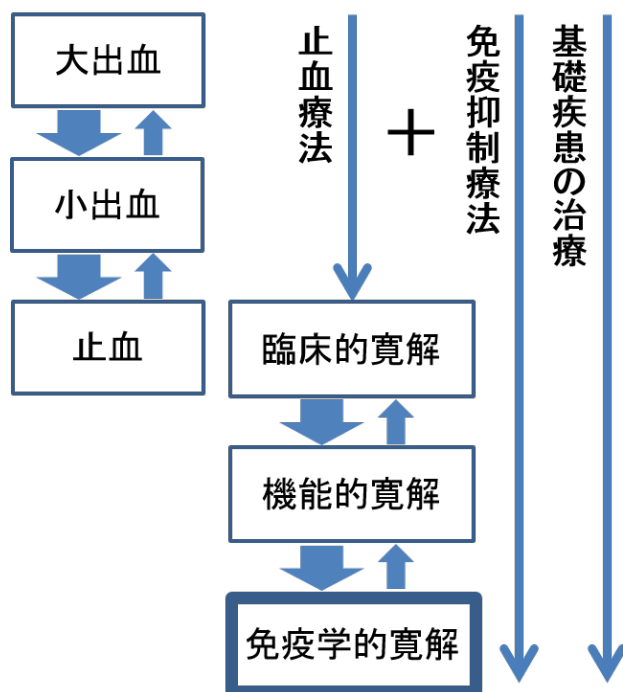


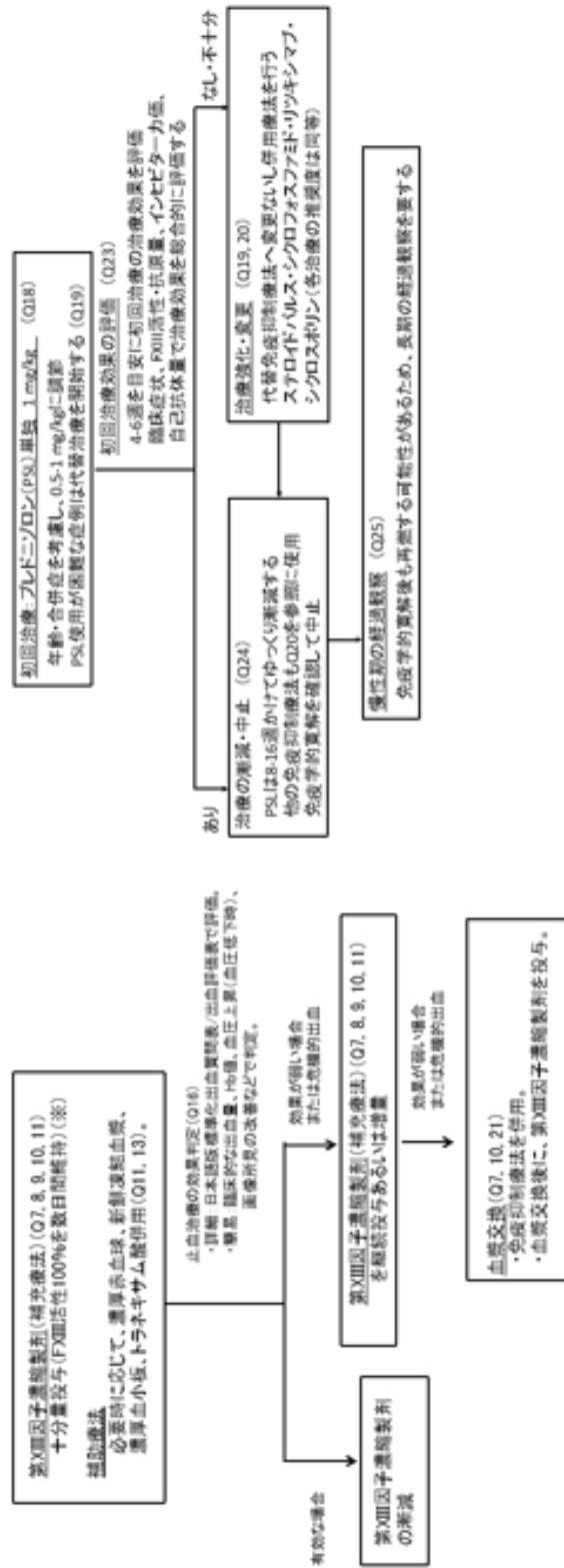
図1. 治療の考え方

# 治療アルゴリズム

## 止血療法

## 免疫抑制療法

## 基礎疾患の治療 (各ガイドラインを参照)



(※)必ず、免疫抑制療法を併用(または増量)する。また、可能な限り基礎疾患の治療を行う。

図2. 止血療法と免疫抑制療法のアルゴリズム

## CQ リスト

- Q1 : AHFXIII/13 の定義は？
- Q2 : AHFXIII/13 の概念は？
- Q3 : AHFXIII/13 の頻度は？
- Q4 : AHFXIII/13 の基礎疾患は？
- Q5 : AHFXIII/13 の主要症状は？
- Q6 : AHFXIII/13 の診断基準は？
- Q7 : AHFXIII/13 の治療法は？
- Q8 : FXIII 濃縮製剤は、出血症状がある本症の第一選択薬として良いか？
- Q9 : FXIII 濃縮製剤の投与量、投与間隔、投与期間は遺伝性欠乏症と同一で良いか？
- Q10 : FXIII 濃縮製剤で止血しない場合、どうするか？
- Q11 : FFP や PC 製剤は止血効果があるか？
- Q12 : 観血的処置が必要な場合はどうするか？
- Q13 : 抗線溶薬は止血効果があるか？
- Q14 : カルバゾクロムは止血効果があるか？
- Q15 : 遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII/7 因子 (FVII) 製剤あるいは血液凝固因子抗体迂回活性複合体は止血効果があるか？
- Q16 : 止血治療の効果判定を如何にするべきか？
- Q17 : どのような症例に免疫抑制療法を実施すべきか？
- Q18 : 副腎皮質ステロイド (プレドニゾロン : PSL) を第一選択薬として良いか？
- Q19 : 副腎皮質ステロイドが無効または使用困難な場合はどうするか？
- Q20 : 代替免疫抑制療法はどのように実施すべきか？
- Q21 : 抗体減少療法の適応はあるか？
- Q22 : 免疫抑制療法の効果判定は如何にすべきか？
- Q23 : 何を免疫抑制療法の治療法変更 (強化、追加) の目印とすべきか？
- Q24 : 何を免疫抑制薬の減量・中止の目印とすべきか？
- Q25 : 再発/再燃することがあるか？
- Q26 : 何を退院、通院治療の目印とするべきか？
- Q27 : 本疾患の転帰/予後は？
- Q28 : 血栓症を合併した場合はどうするか？



## II. 本ガイドのスタンス（対象者および利用者を含む）

希少疾患である凝固第 XIII/13 因子（以下本タンパク質名は FXIII と略す）に対する自己抗体（抗 FXIII 抗体）による自己免疫性出血病 FXIII/13（Autoimmune Hemorrhaphilia FXIII/13<sup>1)</sup>、以下本疾患名は AHFXIII/13 と略す）を適確に診断、治療するために本疾患が疑われる出血患者を対象とし、その診療に携わる全ての医療従事者を利用者として念頭に置き、その治療成績を向上させることを目的として作成した。以下に本ガイドの作成経緯を記す。

### 1. 目的

FXIII はトランスグルタミナーゼの一つで、タンパク質同士を架橋結合させる作用があり、別名をフィブリン安定化因子と言う。FXIII は、触媒活性部位を有する FXIII-A サブユニット（FXIII-A）の二量体とそのキャリアタンパク質である FXIII-B サブユニット（FXIII-B）の二量体からなる異種四量体（A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>）として血中に存在する。FXIII はトロンビンで活性化され、架橋結合によりフィブリンを安定化する。したがって、その欠乏症は重篤な出血症状を呈するが、現状では簡単なスクリーニング検査はない。

AHFXIII/13 は、高齢者を中心とする致死性の出血性疾患である<sup>2,3)</sup>。しかし、AHFXIII/13 は希少疾患であるため、その診断・治療法は一般に普及しておらず、本疾患と診断されず適切な治療を受けずに死亡に至った症例も少なくないと考えられる。厚生労働省より、AHFXIII/13 は公的医療費補助を受けられる指定難病<sup>4)</sup>に指定され、日本血栓止血学会は自己免疫性出血病 FXIII/13 診断ガイド<sup>5)</sup>を公表したことから、AHFXIII/13 診療ガイドの作成が望まれるようになった。このため、自己免疫性出血病 FXIII/13 診療ガイド作成委員会は、AHFXIII/13 を適確に診療する為の診療ガイドを確立し、一般に広めることを目的に設置された。

なお、本疾患は確認・診断された症例数が全世界で 100 名未満と超稀少であり、その治療についての十分なエビデンスを得ることは不可能であるので、「エキスパートコンセンサス」として取りまとめた。

### 2. 本ガイドの使用法

本ガイドの全内容は、作成委員全員による討論の上、承認されたものである。AHFXIII/13 治療に関して施設間における対応差が大きいという疾患であるという現状から、クリニカルクエスチョンの形式を採用した。すなわち、本疾患に携わる医療従事者が抱くことが多いと考えられる臨床上の疑問点を明確化し、それに対する現時点での指針を明らかにすることを目的とした。

全体を三分野に分け、それぞれの分野での疑問点をクリニカルクエスションの形にし、これに対する推奨、その度合い（推奨度）、推奨に至る解説を記載した。これらの推奨、解説はエビデンスに基づき記載しており、それに基づいて各クリニカルクエスションに対する推奨度を以下に示す指針（「3. 本ガイドの作成法」を参照）に従い決定した。

### 3. 本ガイドの作成法

2016年2月28日に第1回診療ガイド作成委員会を開催し、Evidence-Based Medicine (EBM) の概念を中核にすることを決定した。本ガイドの作成方法は、以下の手順に従った。

#### (1) 網羅的文献検索

- A. 第1回作成委員会で、Minds 診療ガイドライン作成マニュアル（以下 Minds マニュアル）を参考にして「診療ガイド」の作成にあたることになったため、ガイド案作成活動から独立して文献検索活動を実施することが決定された。
- B. 平成28年5月31日に Pubmed database を'((((factor XIII) OR fibrin stabilizing factor) OR fibrin stabilising factor)) AND (((((inhibitor) OR inhibitors) OR antibody) OR antibodies) OR autoantibody) OR autoantibodies)) NOT (((hereditary) OR inherited) OR congenital)'のキーワードを用いて検索したところ、958件がヒットし、目視で論文や抄録を精査した。
- C. 平成28年5月31日に医学中央雑誌を「第XIII因子 or フィブリン安定化因子 or 血漿トランスグルタミナーゼ」and「抗体 or 自己抗体 or インヒビター」のキーワードを用いて検索したところ、147件がヒットし、目視で論文や抄録を精査した。
- D. 各論文の参考文献や抄録を入手したり、ISTH, ASH, 日本血栓止血学会学術集会、日本血液学会学術集会などの抄録号を目視で検索したりして、論文や抄録を精査した。
- E. その後も、Pubmed database を'((((factor XIII) OR fibrin stabilizing factor) OR fibrin stabilising factor) OR plasma transglutaminase)) AND (((((antibody) OR antibodies) OR autoantibody) OR autoantibodies) OR inhibitor) OR inhibitors)'あるいは'((((factor XIII) OR fibrin stabilizing factor) OR fibrin stabilising factor) OR plasma transglutaminase)) AND (((((antibody) OR antibodies) OR autoantibody) OR autoantibodies) OR inhibitor) OR inhibitors)) NOT (((congenital) OR hereditary) OR

inherited)’のキーワードを用いて繰り返し検索し、論文やその参考論文、抄録を精査した。

#### F. まとめ

以上の文献検索結果と厚生労働省研究班の調査結果から、平成 28 年 5 月末現在、確認されている AHXIII/13 症例数は、国内 61 例、国外 35 例、合計 96 例と結論された。なお、「超」希少疾患であるので、症例報告と症例シリーズ報告はあるものの、診断・治療に関するメタアナリシスは見つからなかった。

従って、Minds マニュアルの手法を参考としながら、以下の方法で診療ガイドを作成することが、2016 年 6 月の第 2 回作成委員会で決定された。

#### (2) クリニカルクエスチョンの作成

2016 年 2 月の第 1 回作成委員会で、出席者全員の協議によりクリニカルクエスチョンを設定し、その後メーリングリストによる作成委員間のリレー式の修正作業によってブラッシュアップして、2016 年 6 月の第 2 回作成委員会で確定した。

#### (3) 推奨度とエビデンスレベルの決定

本ガイドが対象とする疾患は希少疾患であり、信頼出来るエビデンスが少ないのも事実である。しかし、病気と闘っている患者・家族のためにも、限られたエビデンスを集約し、最善の方針を提示することが望まれる。網羅的検索で得られた文献に対してシステマティックレビューを行ない、益と害のバランスの評価等に基づいて推奨を決定した。推奨度とエビデンスレベルを表 1 のように設定した。

表 1 推奨度とエビデンスのカテゴリー

#### 推奨の強さ

1. 行うこと（行わないこと）を強く推奨する
2. 行うこと（行わないこと）を弱く推奨する

#### エビデンスの強さ

- A. 作成委員全員のコンセンサス
- B. RCT 研究などにより得られたエビデンス
- C. 全国規模の観察研究、症例シリーズ報告などにより得られたエビデンス
- D. 症例報告により得られたエビデンス、あるいは査読のある総説

#### 4. 作成の経緯

(第1期；診断基準作成)

- ・ 2014年5月：学会学術標準化委員会／凝固・凝固療法部会と血栓溶解部会と合同で診断基準作成委員会設置が申請された。
- ・ 2014年10月：理事会にて、同委員会の設置が承認された。
- ・ 2014年11月：第1回作成委員会を開催した。厚生労働科学研究費補助金（厚労科研）難治性疾患克服事業研究班の了解を得て、当該研究班の「自己免疫性出血病(F)XIII/13 診断基準」を元に本学会診断基準の作成を開始した。
- ・ 2015年2月：第2回作成委員会を開催した。
- ・ 2015年3、5月：理事会で診断基準委員会案が審議された。
- ・ 2015年6月：第3回作成委員会を開催した。
- ・ 2015年7月：厚生労働省指定難病の対象疾患となり公的医療費助成が開始された。
- ・ 2015年9月：理事会で診断基準改訂案が承認された。
- ・ 2015年10月：診断基準のパブリックコメントが実施された。
- ・ 2015年12月：診断基準が学会誌に刊行された。

(第2期；診療ガイド作成)

- ・ 2015年5月：理事会にて、本疾患の診療ガイド作成委員会の設置が審議され、他学会や厚労省研究班からの委員選出の要請書が出された。
- ・ 2015年9月：理事会にて、同委員会の設置が承認された。
- ・ 2016年1月：理事会にて、同委員会のメンバーが承認された。
- ・ 2016年2月：第1回作成委員会を開催し、厚労科研難治性疾患克服事業研究班の了解を得て、当該研究班の「自己免疫性出血病(F)XIII/13 治療指針案」を元に本学会診療ガイドの作成を開始した。
- ・ 2016年6月：第2回作成委員会を開催し、診療ガイド案を検討した。
- ・ 2016年9月：理事会にて、診療ガイド案を事前に提示し、審議した。
- ・ 2016年11月：第3回作成委員会を開催し、診療ガイド案に対する評価委員会（理事会）からのコメントへの対応を検討し、修正案を作成した。
- ・ 2016年11、12月：評価委員会（理事会）からのコメントに従って、外部レビューアー2名に修正案に対するコメントを頂き、再修正した。
- ・ 2017年1月：理事会にて、診療ガイド再改訂案を審議した。
- ・ 2017年2月：診療ガイドのパブリックコメントを実施する。
- ・ 2017年3月：理事会にて、診療ガイドを承認する。
- ・ 2017年4月：学会誌に、診療ガイドを刊行する。

## 5. 資金

日本血栓止血学会が本作成委員会の会議関係費用を支出した。なお、AHFXIII/13 に関する各種の調査結果や臨床データは、主に以下の厚生労働省研究班（一瀬白帝代表）\*から提供を受けた。

\*、2009～2011 年；厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「後天性血友病 XIII（13）の実態調査、発症機序の解明と治療方法の開発」研究班

2012～2013 年；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」研究班

2015～2018 年；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

## 6. 今後の改訂

希少疾患であり、診断や治療法に対して明らかに重要なエビデンスが発表された場合は、適宜日本血栓止血学会にて改訂委員会が組織され、改訂される予定である。

## 7. 公表

日本血栓止血学会ホームページに掲載するとともに日本血栓止血学会誌に発表する。

## 8. COI

本ガイドに対する利益相反はない。

## 9. 免責事項

本ガイドは希少疾患である AHFXIII/13 の診療に際し、個々の状況に応じて参照すべきものであり、診療する現場の医師の裁量権を規制するものではない。

## II 章の参考文献

- 1) Ichinose A; Japanese Collaborative Research Group (JCRG) on AH13 Hemorrhagic Acquired Coagulopathies. Inhibitors of Factor XIII/13 in Older Patients. *Semin Thromb Hemost.* 2014; 40: 704-11.

- 2) Lorand L. Acquired Inhibitors of Fibrin Stabilization: A Class of Hemorrhagic Disorders of Diverse Origins. In: Green D ed. Anticoagulants Physiologic, Pathologic, and Pharmacologic. CRC Press, 1994:169-91.
- 3) Egbring R, Kröniger A, Seitz R. Erworbene inhibitoren gegen Faktor XIII. Hamostaseologie. 1996; 16: 174-9.
- 4) 厚生労働省ホームページ ; 指定難病 288 自己免疫性出血病 XIII 概要、診断基準等 (<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000085567.pdf>).
- 5) 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. 日本血栓止血学会誌 2015; 26: 658-68.

### Ⅲ. AHFXIII/13 の病態・診断

**Q1 :** AHFXIII/13 の定義は？

**A1 :** AHFXIII/13 とは、特発性、あるいは様々な基礎疾患や薬物が関与して生じた抗 FXIII 自己抗体がもたらす後天性（非遺伝性）の FXIII 単独の機能障害／欠乏である。先天性／遺伝性 FXIII 欠乏症と臨床症状が似ており（ただし、年齢的に臍出血は認められない）、部位的、時間的に出血症状が多発する疾患である。

**Q2 :** AHFXIII/13 の概念は？

**A2 :** 本症は、後天性に FXIII に対する自己抗体が出現し、その結果として FXIII 活性が著しく低下し、出血症状を呈する疾患である。PT や APTT などの一般的な凝固系スクリーニング検査には異常を認めない。出血症状は部位的あるいは時間的に多発し、時に致死的な出血を生じる場合もある。

原因不明の後天性の出血性病態を示す症例を診療した際には、本疾患を疑い、FXIII 活性測定などの検査を進めることが重要である<sup>1)</sup>。

**Q3 :** AHFXIII/13 の頻度は？

**A3 :** これまでの報告数が少ないため、その発生頻度は明確には把握されていない。これまでに計 62 例の日本人症例が確認されている（2016 年 11 月 30 日現在）。一方、非日本人症例は世界中で合計 35 例が報告されているのみである。

本症は、極めて稀な疾患と考えられているが、超高齢社会に到達した日本では、21 世紀初頭よりその報告が増加しつつある<sup>2,3)</sup>。上述の如く診断に苦慮すること、そして本邦と世界での報告数のアンバランス<sup>4)</sup>から見ても、多くの症例が見逃されている可能性がある。

**Q4 :** AHFXIII/13 の基礎疾患は？

**A4 :** 自己免疫疾患、固形癌、造血器腫瘍、薬剤性、妊娠などがあるが、基礎疾患がみつからない症例も多い。

FXIII に対する自己抗体の発生機序は未だに不明な点が多いが、背景にある基礎疾患による免疫機構の破綻や加齢による免疫系の変化などが考えられる。主な基礎疾患を表 2<sup>1,4)</sup>に示す。これまでの報告では約半数が基礎疾患の明らかでない特発性とされるが、全例で基礎疾患の検索を実施するべきと考える。また、診断確定時には明らかな基礎疾患が存在しなくてもその後基礎疾患が顕在化する場合もあるため、経過観察の際に留意する必要がある。

表 2 AHFXIII/13 の基礎疾患<sup>1,4)</sup>

- 1) 自己免疫疾患 (SLE, RA, シェーグレン症候群など)
- 2) 全ての固形癌
- 3) 骨髄増殖性腫瘍
- 4) リンパ増殖性疾患 (MGUS を含む)
- 5) 長期の薬剤投与 (INH, ペニシリン, プロカインアミド, 抗精神病薬など)
- 6) その他 (妊娠を含む)

文献 1 の表を一部修正

**Q5 :** AHFXIII/13 の主要症状は？

**A5 :** 多彩な出血症状を呈する。

AHFXIII/13 の臨床症状は、多発性の皮膚・粘膜出血から致死性の体腔内出血に至るまで多彩である。症例は、合併する多様な病態や病因機構（例えば、活性化あるいは触媒活性の阻害、FXIII-A ないしは FXIII-B に結合性の自己抗体によるクリアランス亢進など<sup>4,5)</sup>）を反映して、様々な重症度の出血症状を突然に発症する。これまでの報告では、主に高齢者に誘因なくあるいは軽い打撲により広範な皮下出血や筋肉内血腫が出現し、疼痛を伴うことが多いとされる。ただし、出血は身体のあらゆる箇所が生じる可能性があり、頭蓋内出血や胸腔内出血、後腹膜出血などを呈する場合もあるため、出血の生じた部位や出血量によっては、重篤な後遺症を残すことがあり、時には致死的となることもある。

上述したような多彩な出血症状を正確かつ客観的に評価するためには、簡略版国際血栓止血学会／科学および標準化委員会の出血評価票 2010 年版 (Bleeding Assessment Tools ver. 2010)<sup>6)</sup>を元に作成された日本語版出血評価票／標準化出血質問票<sup>7,8)</sup> (図 3) を活用することが有用であると考えられる。また、同時に重症度分類<sup>9,10)</sup> (表 3) を活用して出血症状の重症度を判定することにより、重症例を見逃さないように努めることも重要である。



ISTH/SSC 出血評価票 (日本語試用版\*1)

症例の匿名化暗号:

調査年月日:

性別:

生年月:

評価時(何れかに○) 最重症期・初診時・診断時・治療前・治療後・治療後・寛解後・退院時/現在

症状	出血スコア				
	0	1	2	3	4
鼻出血	無しか軽微	・年5回以上 <sup>†</sup> か ・10分間以上	診察/検査のみ	パッキングか焼灼術か 抗線溶薬	輸血か補充療法(止血因子、rFVIIaの使用)か(かデスマプレッシン)*2
皮膚の(出血)	無しか軽微	露出部に年5回以上の挫傷 (1cm以上) <sup>†</sup>	診察/検査のみ	広範囲	自発性血腫で輸血が必要
軽度外傷からの出血	無しか軽微	・年5回以上 <sup>†</sup> か ・10分間以上	診察/検査のみ	手術による止血	輸血か補充療法(かデスマプレッシン)
口腔(内出血)	無しか軽微	有り	診察/検査のみ	手術による止血か抗線溶薬	輸血か補充療法(かデスマプレッシン)
胃腸出血	無しか軽微	有り(潰瘍、門脈圧亢進症、痔、血管形成異常に伴わない)	診察/検査のみ	手術による止血か抗線溶薬	輸血か補充療法(かデスマプレッシン)
血尿	無しか軽微	有り(肉眼的)	診察/検査のみ	手術による止血か鉄剤投与	輸血か補充療法(かデスマプレッシン)
抜歯(時出血)	無しか軽微か未施術	全ての施術の25%以下で報告/申告、無介入	全ての施術の25%以上で報告/申告、無介入	再縫合かパッキング	輸血か補充療法(かデスマプレッシン)
手術(関連出血)	無しか軽微か未施術	全ての施術の25%以下で報告/申告、無介入	全ての施術の25%以上で報告/申告、無介入	手術による止血か抗線溶薬	輸血か補充療法(かデスマプレッシン)
過多月経	無しか軽微	診察/検査のみか ・2時間おき以上頻繁にパッド交換か ・凝血塊を伴う多量出血 ・経血量図評価チャートスコア100以上	・年2回以上の欠勤/欠席か ・抗線溶薬か女性ホルモンか ・鉄剤投与必要	・抗線溶薬と女性ホルモン両方必要か ・初経以来12ヶ月以上有り	・入院と緊急治療が必要な急性出血か ・輸血か補充療法(かデスマプレッシン)必要か ・子宮内容除去術か子宮内膜焼灼か子宮摘出術必要
産後出血	無しか軽微か未分娩	診察/検査のみか ・オキシトシン使用か ・6週以上の悪露	・鉄剤投与か ・抗線溶薬	・輸血か補充療法(かデスマプレッシン)か ・麻酔下の検査と子宮へのバルーン設置、タンポナーデ必要	緊急治療か手術介入(子宮摘出術、内腸骨動脈結紮、子宮動脈塞栓術か子宮ブレース縫合)必要
筋肉血腫	一度も無い	外傷後で無治療	自発性で無治療	自発性か外傷性で補充療法(かデスマプレッシン)必要	自発性か外傷性で手術介入か輸血必要
関節出血	一度も無い	外傷後で無治療	自発性で無治療	自発性か外傷性で補充療法(かデスマプレッシン)必要	自発性か外傷性で手術介入か輸血必要
中枢神経系出血	一度も無い	—	—	硬膜下出血で全ての介入	脳内出血で全ての介入
その他の出血*3	無しか軽微	有り	診察/検査のみ	手術による止血か抗線溶薬	輸血か補充療法(かデスマプレッシン)

<sup>†</sup> 2回目の評価からは点数を加算しない。最後の評価から1年以上経過した場合は加算可

\*1 Vicenza groupの協力を得て翻訳、一部改訂した(赤字部分)

\*2 (かデスマプレッシン)は後天性von Willebrand症候群用

\*3 体腔内(胸腔内、腹腔内など)の出血を含めて評価し、自由記入欄に詳述する

用語は、日本医学会医学用語辞典一英和一第3版、内科学用語集第5版、文部科学省学術用語集医学編に準拠した

自由記入欄:

合計点

図3 出血評価票

表3 AHFXIII/13の重症度分類2014 (Schulman et al., 2005<sup>9)</sup>; Baudo et al., 2012<sup>10)</sup>の重症出血の定義を改変)

<p>1. <b>重症出血</b>：</p> <p>(1) 致命的な出血</p> <p>(2) 重要部位、重要臓器の出血（例えば、頭蓋内、脊髄内、眼球内、気管内、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など）</p> <p>(3) Hb 値 8 g/dL 以下の貧血、あるいは 2 g/dL 以上の急速な Hb 値低下をもたらす出血</p> <p>(4) 24 時間以内に 2 単位以上の赤血球輸血を必要とする出血</p> <p>2. <b>軽症出血*</b>：</p> <p>上記以外の全ての出血**</p> <p>*日本語版簡略版出血評価票(JBAT)も参考にすることを推奨</p> <p>**多発性及び有痛性の出血は、重症度に準じて止血治療を考慮すべき</p>
--

文献1の表を一部修正

**Q6**： AHFXIII/13の診断基準は？

**A6**： 自己免疫性出血病 FXIII/13 診断ガイドに従う。

自己免疫性出血病 FXIII/13 診断ガイド<sup>1)</sup>の AHFXIII/13 診断基準を**表4**に示す。原因不明の出血症状を呈する症例を診療した際には、FXIII 活性の測定を行う。同時に本ガイド作成委員などの専門家に相談することを推奨する。FXIII 活性あるいは抗原量が低下していた場合には交差混合試験を施行し、かつ抗 FXIII 抗体の検出を試みる。交差混合試験で患者血漿の混和により健常対照血漿の FXIII 活性が抑制されたり、抗 FXIII 抗体が検出された場合は、本診断基準を参考に診断を確定させる。交差混合試験で FXIII 活性が抑制されず、抗 FXIII 抗体も検出されない場合には、非自己免疫性の病態を考慮する必要がある。その多くは二次性（消費性あるいは産生低下性）の FXIII 欠乏症であり、AHFXIII/13 の重要な鑑別疾患である。鑑別診断として重要な二次性 FXIII 欠乏症の原因となる病態を**表5**に示す。

なお、交差混合試験はインヒビターを検出するための「定性的」検査であり、「定量的」にインヒビター力価を知るために「ベセスダ単位」を測定することも可能である<sup>11)</sup>。ただし、これらの検査は現時点では保険適応外であることに留意する必要がある。

表4 自己免疫性出血病 FXIII/13 (AHFXIII/13) 診断基準 2015<sup>1)</sup>

<p>「確定 definite」と「ほぼ確定 probable」の症例を本疾患と診断する</p> <p>&lt;疑い possible&gt;</p> <p>以下の項目全てを満たす症例では、AHFXIII/13 を考慮すべきである：</p> <p>(1) 原則として出血症状がある</p>
--

- (2) 先天性/遺伝性凝固第 XIII 因子 (FXIII) 欠乏症の家族歴が無い
- (3) 出血症状の既往歴 (手術や外傷、抜歯、分娩などの止血負荷に関係したものを含む) が無い
- (4) 抗凝固薬や抗血小板薬などによる出血症状を除外できる
- (5) 検査上、FXIII 活性、又は抗原量が低下している (通常基準値の 50%以下)

**<ほぼ確定 probable>**

- (6) 上記の (1) ~ (5) に加え、FXIII インヒビターが存在する\* [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交差混合試験(37°Cで2時間加温後)などの機能的検査で陽性]

**<確定 definite>**

- (7) 上記の (1) ~ (5) に加え、抗 FXIII 自己抗体が存在する\* (イムノブロット法、ELISA 法、イムノクロマト法などの免疫学的検査で陽性)

\*原因物質の一部は抗体や免疫グロブリンでないという欧米の報告が複数あるので<sup>12-15)</sup>、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

註 1 ; 第 XIII/13 因子を「FXIII」と略称する

註 2 ; 抗 FXIII 抗体による後天性自己免疫性出血病を「自己免疫性出血病 FXIII/13 (Autoimmune Hemorrhaphilia FXIII/13; AHFXIII/13)」と略称する

**表 5 二次性 FXIII 欠乏症の原因疾患**

- 1) 播種性血管内凝固症(DIC) による消費性低下
- 2) 手術, 外傷による消費性低下
- 3) 白血病などの血液悪性腫瘍による消費亢進と産生低下
- 4) 肝合成能(肝疾患, 肝硬変など)の低下による産生低下
- 5) 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) による原因不明の低下

**III章の参考文献**

- 1) 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. 日本血栓止血学会誌 2015; 26: 658-68.
- 2) Ichinose A, Souri M; Japanese collaborative research group on "Acquired haemorrhaphilia due to factor XIII deficiency". As many as 12 cases with haemorrhagic acquired factor XIII deficiency due to its inhibitors were recently found in Japan. Thromb Haemost. 2011; 105: 925-27.
- 3) Ichinose A, Osaki T, Souri M, et al. Clinical features of 32 new Japanese cases with autoimmune haemorrhaphilia due to anti-factor XIII

- antibodies. *Haemophilia*. 2015; 21: 653-8.
- 4) Ichinose A. Autoimmune acquired factor XIII deficiency due to anti-factor XIII/13 antibodies: A summary of 93 patients. *Blood Reviews* 2016; in press. [Epub ahead of print]
  - 5) Sourì M, Osaki T, Ichinose A. Anti-factor XIII A subunit (FXIII-A) autoantibodies block FXIII-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> assembly and steal FXIII-A from native FXIII-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>. *J Thromb Haemost*. 2015; 13: 802-14.
  - 6) Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, Arnold DM, Coller B, James P, Neunert C, Lillicrap D; ISTH/SSC joint VWF and Perinatal/Pediatric Hemostasis Subcommittees Working Group. ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. *J Thromb Haemost*. 2010; 8: 2063-5.
  - 7) Ichinose A; Japanese Collaborative Research Group (JCRG) on AH13 Hemorrhagic Acquired Coagulopathies. Inhibitors of Factor XIII/13 in Older Patients. *Semin Thromb Hemost*. 2014; 40: 704-11.
  - 8) 一瀬白帝. Factor XIII. *日本血栓止血学会誌* 2014; 25: 465-74.
  - 9) Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005; 3: 692-4.
  - 10) Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Lévesque H, Marco P, Nemes L, Pellegrini F, Tengborn L, Knoebl P; EACH2 registry contributors. Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood*. 2012; 120: 39-46.
  - 11) Kohler HP, Ichinose A, Seitz R, Ariens RA, Muszbek L. Diagnosis and classification of factor XIII deficiencies. *J Thromb Haemost*. 2011; 9: 1404-6.
  - 12) Lewis JH, Szeto IL, Ellis LD et al. An acquired inhibitor to coagulation factor 13. *Johns Hopkins Med J*. 1967; 120: 401-7.
  - 13) Lorand L, Jacobsen A, Bruner-Lorand J. A pathological inhibitor of fibrin cross-linking. *J Clin Invest*. 1968; 47: 268-73.
  - 14) Otis PT, Feubsteub DI, Rapaport SI et al. An acquired inhibitor of fibrin stabilization associated with isoniazid therapy: clinical and biochemical

observations. *Blood*. 1974; 44: 771-81.

- 15) Fear JD, Miloszewski KJ, Losowsky MS. An acquired inhibitor of factor XIII with a qualitative abnormality of fibrin cross-linking. *Acta Haematol*. 1984; 71: 304-9.

## IV. 治療

### 1. 総論

**Q7：** AHFXIII/13 の治療法は？

**A7：** 止血療法を最優先し、可及的速やかに免疫抑制療法を開始する。

- ・出血症状に対しては補充療法を行う（推奨度 1-A）。
- ・免疫学的寛解<sup>1)</sup>に到達するまで、免疫抑制療法を行う（推奨度 1-A）。
- ・出血症状を克服できるならば、基礎疾患の治療を行う（推奨度 1-A）。
- ・必要があれば、赤血球輸血など補助療法を行う（推奨度 1-A）。

以下のように病態に合わせて治療を行う<sup>1)</sup>。

- (1) 出血症状：FXIII 活性が著しく低下している可能性が高いので、FXIII 活性を指標にして FXIII 濃縮製剤を十分量投与する。FXIII 活性を正常域（70%以上）に数日間維持することが望ましい。同時に、免疫抑制薬の投与あるいは増量が必要である。補充療法の効果が弱い場合や無効（表 6）の場合又は危機的出血の場合は、FXIII 濃縮製剤の持続投与や増量を行い、必要であれば血漿交換による抗体減少／除去療法の実施も考慮する。
- (2) 機能的検査値の異常：抗体が増加している可能性が高いので、免疫抑制薬の投与、増量あるいは変更が必要である。
- (3) 免疫学的検査値の異常：抗 FXIII 自己抗体量が増加した場合は、適宜、免疫抑制薬の投与、増量、変更を行う。
- (4) 基礎疾患：基礎疾患がある場合は、極力その疾患の治療も同時に実施する。例えば、自己免疫疾患に合併した症例では、その疾患に効果のある治療を試みる。悪性腫瘍に合併した症例でも外科的切除を含む集学的治療を実施する。外科的侵襲を加える場合は、事前に FXIII 濃縮製剤投与試験による薬理動態検査を実施して、止血レベルを確保するよう計画することが望ましい<sup>2)</sup>。
- (5) 補助療法：濃厚赤血球、新鮮凍結血漿（FFP）、濃厚血小板（PC）などの輸血、トラネキサム酸などの抗線溶療法などを行う。

表 6. 止血治療の効果（無効）判定基準案（血栓止血 2014 年<sup>1)</sup> から改変)

<p>止血治療の効果は、疼痛や腫脹などの臨床症状の軽減、貧血の改善を参考にして判定する。以下は、<u>止血療法が無効</u>であることを示すので、治療の再実施や方法の変更を検討する必要がある。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 顕（活動）性出血；単位時間当りの失血量（速度）に変化なし</li> <li>2) 赤血球補充に拘らず Hb レベル不変、あるいは低下</li> <li>3) 画像解析で体腔内、器官／臓器内出血のサイズ増大</li> <li>4) 的確な治療実施 48 時間後（重要部位ならば 24 時間後）も継続する出血の証拠</li> <li>5) 止血治療中にも拘らず新しい部位へ出血</li> <li>6) 止血治療にも拘らず血腫に関わる疼痛の増大</li> <li>7) 国際血栓止血学会／科学及び標準化委員会の簡略版出血評価票 2010 年版（Bleeding Assessment Tool ver. 2010）の日本語版（JBAT；図 3）で評価された出血スコア（BS）の増加あるいは変化無し</li> </ol>
---

#### IV 章 1 の参考文献

- 1) 一瀬白帝：Factor XIII. 日本血栓止血学会誌. 2014；25：465-74.
- 2) Kojima M, Ichinose A, Souri M, Osaki T, Kawai H, Amaki J, Numata H, Miyamoto M, Ogiya D, Tsuboi K, Ogawa Y, Ozawa S, Ando K. (Erratum to:) Successful bypass surgery for esophageal carcinoma under adequate factor XIII/13 replacement therapy in a case of intractable autoimmune hemorrhaphilia due to anti-Factor XIII/13 antibodies. Int J Hematol. 2016; 103(3): 341-7.

#### 2. 補充療法

**Q8：** FXIII 濃縮製剤は、出血症状がある本症の第一選択薬として良いか？  
**A8：** 第一選択薬として良い（推奨度 1-C）。

重症度分類<sup>1,2)</sup>における重症出血の場合や、手術を含む如何なる侵襲的な処置を計画する場合には、FXIII 濃縮製剤を第一選択薬として使用すべきである。軽症出血においても、必要があれば適宜 FXIII 濃縮製剤を投与する。軽症出血に対しては 25 単位/kg、重症出血に対しては 50 単位/kg の静注を目安とする。投与後、FXIII 活性を測定して、目標レベルまで上昇したことを確認することが望ましい。多くの場合、完全あるいは一時的な止血効果が期待される（表 6）。ただし、自己抗体により FXIII は中和あるいは急速に除去されるため、出血症状の持続あるいは再発が危惧される（表 6）。このため、免疫抑制療法の併用は必須である<sup>3)</sup>。なお、本邦で市販されている FXIII 濃縮製剤には、フィブログミン P（正常人血漿 240 mL 中含有量以上の FXIII を含む。4 mL

の溶液で溶解する)<sup>4)</sup>と遺伝子組換え血液凝固 FXIII 製剤ノボサーティーン静注用 2500 (遺伝子組み換え FXIII A サブユニット 2,500 IU を含有、3.2 mL の溶液で溶解する)<sup>5)</sup>があるが、本疾患に保険適応があるのは前者のみである。軽微な副作用が出現する可能性があるので、薬剤の添付文書を参照すること。

**Q9 :** FXIII 濃縮製剤の投与量、投与間隔、投与期間は遺伝性欠乏症と同一で良いか？

**A9 :** FXIII 濃縮製剤の投与量、投与間隔、投与期間は遺伝性欠乏症と異なる (推奨度 1-D)。

自己抗体による FXIII の活性阻害やクリアランス亢進の為、多くの場合、輸注の効果は比較的短い期間に過ぎないと予測される。また、阻害性抗体を凌駕し、クリアランス亢進に対抗・均衡する為に、通常先天性欠乏症に投与する量より大量の投与が必要である<sup>1,3)</sup>。したがって目標 FXIII レベルを達成するために計算した量の 2 倍以上を初回投与することを勧める。抗 FXIII-B 自己抗体の症例では、血漿由来の FXIII 濃縮製剤に含まれる外来性の FXIII-B、即ち FXIII-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>に対する既往反応/免疫増幅効果 (ブースト効果) のリスクを減らす為に、遺伝子組換え血液凝固 FXIII 製剤を輸注するのが合理的であるが、保険適応はなく高額である。なお、FXIII 濃縮製剤の投与は顕性 (活動性) 出血を停止させるまで続けることを推奨する。

**Q10 :** FXIII 濃縮製剤で止血しない場合、どうするか？

**A10 :** 止血効果が得られるまで FXIII 濃縮製剤の増量を考慮する (推奨度 2-D)。

FXIII の補充には FXIII 濃縮製剤が最も有用なので、止血効果が弱いあるいは無効 (表 6) な場合は、その投与を継続あるいは増量する<sup>3)</sup>。更に AHFXIII/13 の症例は、繰り返す出血の危険に常に曝されているので、本疾患と診断され次第、免疫抑制療法を開始すべきである。抗 FXIII 抗体が消失しない限り、基礎疾患を治療しても FXIII レベルが改善したり正常化したりすることは期待できないが、誘発したと思われる薬剤等は中止することが望ましい<sup>1)</sup>。緊急の場合は、血漿交換の実施も考慮する。(免疫抑制療法ならびに補助療法の項参照)

**Q11 :** FFP や PC 製剤は止血効果があるか？

**A11 :**

- ・ある程度の止血効果は期待できるが、大量投与によっても十分な治療効果は得られない (推奨度 2-D)。
- ・大量出血時には、消費や希釈により他の凝固因子濃度や血小板数が減少するので、FXIII 濃縮製剤と FFP や PC と [1] の併用が有効なことがある (推奨



度 2-D)。

FFP は FXIII を含有するが、投与された FFP に含まれる少量の FXIII 活性はインヒビターにより容易に失活するためその効果は一過性である。かつ FFP で十分な量の FXIII を補充するには多量の補充が必要となり、通常の FFP 投与では血中 FXIII 濃度の大幅な上昇は期待できないため、あくまでも FXIII 濃縮製剤が到着するまでの治療である<sup>3)</sup>。

一方、術後などの大量出血時には、止血に要する消費や希釈により他の凝固因子濃度や血小板数が減少するので、FFP や濃厚血小板製剤 (PC) による補充が必要となり<sup>6)</sup>、FXIII 濃縮製剤との併用が有効なことがある。原則として FFP の補充は PT-INR が 2.0 以上あるいは APTT が基準値上限の 2 倍以上で開始し、PC は血小板数 5 万/ $\mu$ L 以下で開始する。

**Q12 :** 観血的処置が必要な場合はどうするか？

**A12 :** 事前に FXIII 活性検査を実施して、十分な止血レベルを確保するよう計画する (推奨度 2-D)。

本症は出血性疾患であり、できるだけ侵襲を避けることが原則である。基礎疾患検索のための生検や、悪性腫瘍を除去する手術、救命のためあるいは後遺症を回避するための血腫除去術などに際しては、事前に FXIII 濃縮製剤投与試験による薬理動態検査を実施して、十分な止血レベルを確保するよう計画することが望ましい<sup>1,7)</sup>。

FXIII 活性を小手術では 50%以上、大手術では 100%以上に数日間維持することが推奨される。

#### IV章 2 の参考文献

- 1) 一瀬白帝. 後天性第 XIII/13 因子欠乏症の診断と治療—全ての難病指定医のために—. 臨床血液. 2015; 56: 2110-22.
- 2) 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. 日本血栓止血学会誌 2015; 26: 658-68.
- 3) 一瀬白帝 : Factor XIII. 日本血栓止血学会誌. 2014 ; 25 : 465-74.
- 4) フィブログミン P 添付文書
- 5) 遺伝子組換え血液凝固第 XIII (13) 因子製剤ノボサーティーン静注用 2500 添付文書
- 6) 日本血栓止血学会学術標準化委員会 DIC 部会 : 科学的根拠に基づいた感染症に伴う DIC 治療のエキスパートコンセンサス. 日本血栓止血学会誌 2009; 20: 77-113.
- 7) Kojima M, Ichinose A, Souri M, Osaki T, Kawai H, Amaki J, Numata H,

Miyamoto M, Ogiya D, Tsuboi K, Ogawa Y, Ozawa S, Ando K. (Erratum to:) Successful bypass surgery for esophageal carcinoma under adequate factor XIII/13 replacement therapy in a case of intractable autoimmune hemorrhaphilia due to anti-Factor XIII/13 antibodies. Int J Hematol. 2016; 103: 341-7.

### 3. その他の止血療法

**Q13:** 抗線溶薬は止血効果があるか？

**A13:** 抗線溶薬による強い止血効果は期待できない (推奨度 2-D)。

FXIII は、1) フィブリン形成を促進する向凝固作用、2)  $\alpha_2$ -プラスミンインヒビターをフィブリンに架橋結合させる抗線溶作用、3) フィブリン・血小板血栓の退縮作用を併せ持つ。一方、プラスミンの生成を抑制する抗線溶薬には1) 3) の作用がないため、FXIII 欠乏に伴う出血における止血効果は強くないと考えられる。使用する場合は、1.0~3.0g のトラネキサム酸を経口あるいは静脈内投与する<sup>1)</sup>。しかし、トラネキサム酸などの抗線溶薬には血栓症の合併を招く恐れがあることに留意する<sup>2)</sup>。

**Q14:** カルバゾクロムは止血効果があるか？

**A14:** 止血効果は期待できない (推奨度 1-D)。

AHFXIII/13 にかかわらず、一般にカルバゾクロム (アドナ錠®/アドナ注®) の即時的な止血効果は強くなく、慢性的な小出血に対して有効とされているが、大出血に対する有効性は低い。

**Q15:** 遺伝子組換え活性型血液凝固第 VII/7 因子 (FVII) 製剤あるいは血液凝固因子抗体迂回活性複合体は止血効果があるか？

**A15:** AHFXIII/13 に対する止血効果は、理論的には期待できない (推奨度 1-D)。

両剤とも主に凝固第 VIII/8 因子 (FVIII) インヒビターに対して用いられ、遺伝子組換え活性型 FVII 製剤 (ノボセブン®) は活性化 FVII であり、組織因子の存在するところで外因系凝固を活性化しフィブリン血栓を形成する。一方、血液凝固因子抗体迂回活性複合体 (ファイバ注射用®) はプロトロンビン、FVII、第 IX/9 因子、第 X/10 因子に加えてこれらの因子の活性化体も含有し、FVIII をバイパスしてフィブリン血栓を形成する<sup>3)</sup>。AHFXIII/13 では、生成されたフィブリンに FXIII が作用しないため、安定化したフィブリン血栓ができない、あるいは容易にプラスミンにより分解されることが推定される。

**Q16:** 止血治療の効果判定を如何にするべきか？

**A16：** 術創やドレーン、カテーテルの刺入部からなどの出血量、ヘモグロビン値、(血圧低下がある場合) 血圧上昇、画像所見の改善などを参考にする(推奨度 1-A)。

客観的かつ詳細な止血効果の検討には、日本語版出血評価票/標準化出血質問票(図 3)を用いて、出血の改善を評価する。簡易的には、術創やドレーン、カテーテルの刺入部からなどの出血量、ヘモグロビン値、(血圧低下がある場合) 血圧上昇、画像所見の改善などから、前後の出血の程度を評価し、止血効果を判定する<sup>4)</sup>。

#### IV章 3 の参考文献

- 1) トラネキサム酸 添付文書.
- 2) 日本血栓止血学会学術標準化委員会 DIC 部会：科学的根拠に基づいた感染症に伴う DIC 治療のエキスパートコンセンサス. 日本血栓止血学会誌 2009; 20: 77-113.
- 3) 田中一郎, 天野景裕, 松下 正ら. 後天性血友病 A 診療ガイドライン. 日本血栓止血学会誌. 2011; 22: 295-322.
- 4) 一瀬白帝：Factor XIII. 日本血栓止血学会誌. 2014 ; 25 : 465-74.

#### 4. 免疫抑制療法

**Q17：** どのような症例に免疫抑制療法を実施すべきか？

**A17：** 日本血栓止血学会の自己免疫性出血病 FXIII/13 診断基準作成委員会の診断ガイドに基づいて「ほぼ確定」か「確定」であると診断されれば、免疫抑制療法は速やかに開始すべきである(推奨度 1-A)。

FXIII-A あるいは FXIII-B に対する種々の自己抗体などにより、本症は様々なレベルの FXIII の活性あるいは抗原量の低下をきたし、多様な出血症状を呈する。本症は出血時に適切な止血治療を行うことによって止血管理できる症例が多いが、一部の症例では重篤かつ致死的な出血症状を呈する。本邦における 32 例の報告<sup>1)</sup>では、7 例が診断後 1 年以内に死亡した。その内 5 例(71%)は出血関連死亡であり、死亡後に診断された症例が 4 例であった。抗 FXIII 抗体が存在する限り重篤な出血の可能性があり、「ほぼ確定」か「確定」が判明したら可及的速やかに免疫抑制療法を開始すべきである<sup>2)</sup>。しかし、「ほぼ確定」の FXIII インヒビターについては、非抗体<sup>3,4)</sup>や非免疫グロブリン<sup>5,6)</sup>による症例が報告されているため、抗体以外の阻害物質が存在する可能性は否定できない。したがって、免疫抑制療法を開始する前に抗 FXIII 抗体の存在を確認することが望ましい。

なお、多くの本症例に補充療法と免疫抑制療法がなされ、急性出血の離脱は 93 例中 68 例 (73%) に見られ、免疫抑制療法の有効性が示唆される<sup>7)</sup>。

**Q18：** 副腎皮質ステロイド（プレドニゾン：PSL）を第一選択薬として良いか？

**A18：** 合併症等で使用できない場合を除き、副腎皮質ステロイドを第一選択薬として良い（推奨度 1-C）。

重症例においては、可能ならその他の免疫抑制剤を併用し、長期間の高用量投与を避ける（推奨度 1-C）。

**[投与方法]**

- ・経口投与：プレドニゾン（PSL）1 mg/kg/日の単独投与を基本とし、年齢や合併症を考慮して 0.5-1 mg/kg/日に調整する。
- ・ステロイドパルス療法：コハク酸メチルプレドニゾンナトリウム（ソル・メドロール®静注用）500-1000 mg/日の点滴投与を 3 日間連続で施行する。治療効果が得られれば、4 週間ごとに数クールの実施を考慮する。

**[補足]**

- ・PSL には感染症、消化性潰瘍、糖尿病、高血圧、精神変調・うつ状態、血栓症、白内障や骨粗鬆症などの様々な副作用があるため<sup>8)</sup>、副作用の発現に注意する。PSL の初回投与量は、患者の年齢や全身状態、合併症を考慮して、調整すべきである。PSL 使用が困難な合併症（コントロール困難な糖尿病、胃潰瘍、精神疾患）が存在する場合は、次項を参考にして代替療法を考慮する。
- ・初期の高用量治療を漫然と維持・継続することなく、治療効果と副作用を検証し、適切に漸減を考慮する。
- ・長期間ステロイドを投与する時には、骨粗鬆症の予防のためにビスフォスフォネートなどを併用する。
- ・ステロイドパルス療法は治療抵抗性リウマチ性疾患に対して適応追加された。

PSL を免疫抑制療法的第一選択薬として推奨する。PSL を第一推奨とした根拠は、以下の 3 点である。①PSL は本邦において唯一「凝固因子の障害による出血性素因」に対する保険適応を有している<sup>8)</sup>。②本疾患の実態をまとめた報告<sup>17)</sup>で、PSL の投与は 93 例中 68 例（73%）で、本邦での初回治療としても PSL が最も多く選択されていた（26 症例、81%）。また、③本疾患の類縁疾患である後天性血友病 A（AHA）や特発性血小板減少性紫斑病（ITP）に対する本邦の診療ガイドライン<sup>9)10)</sup>でも、PSL 単独療法を基本の免疫抑制療法としている。しかし前述の報告<sup>1)</sup>では、本疾患に対する PSL 単独での免疫抑制療法の治療効果は不十分であり、PSL 単独治療で寛解を達成したのは、9 症例中 1 例のみであった。ITP では、約 80%に何らかの PSL の治療効果がみられるが、PSL を離脱できるのは 10~20%であるとされている<sup>9)</sup>。そのため、単独治療で治療効果不十分な場合は、次項を参照に免疫抑制療法の変更や併用を検討しな

ければならない。しかし、急性出血の離脱は 93 例中 68 例 (73%) に見られ<sup>7)</sup>、PSL が多くの症例に投与されていることから、PSL に何らかの治療効果があると考えられる。また、副作用としては感染による死亡が 3 例 (3.2%) に見られたが<sup>7)</sup>、後天性血友病 A に比べて少ないと考えられる。ステロイドパルス療法は 7 例 (7.5%) に行われ<sup>7)</sup>、症例数が少ないため、治療効果の評価はなされていないが、PSL 単独投与よりは有効と考えられる。

**Q19：** 副腎皮質ステロイドが無効または使用困難な場合はどうするか？

**A19：** ステロイドパルス療法、シクロfosファミド、リツキシマブ、シクロスポリンなど代替の免疫抑制療法を実施する (推奨度 1-C)。

本邦において本症に対して保険適応として認められている薬剤は、PSL のみであるが、本疾患に対する PSL 単独での免疫抑制療法の治療効果は不十分であり、PSL 単独治療で寛解を達成したのは、9 症例中 1 例のみであった<sup>1)</sup>。本邦の実態をまとめた報告<sup>1)</sup>では、セカンドライン治療として選択された薬剤は、シクロfosファミド 8 例(25%)、リツキシマブ 8 例(25%)、シクロスポリン 4 例(12.5%)、ステロイドパルス療法 4 例(12.5%)であった。最近の全世界の症例のまとめでは<sup>7)</sup>、シクロfosファミド 34 例(36.6%)、リツキシマブ 19 例(20.4%)、シクロスポリン 7 例(7.3%)、ステロイドパルス療法 7 例(7.3%)であった。特にシクロfosファミド投与例の 88.2%は、PSL の併用を行っていた。本症は難治性であり、長期間の免疫抑制療法を要する症例もしばしば存在する。そのため、ステロイド治療にリツキシマブやパルス療法、シクロfosファミド等を併用して治療を行った報告も散見される<sup>11-13)</sup>。しかし、どの代替薬を選択するかについての明確な推奨はないため、患者ごとの個別最適化と施設の状況に応じて検討すべきである。免疫抑制療法の強化の参考例として、初回治療で PSL 1 mg/kg/日の単独療法を実施し、4 週間程度この治療を継続した段階でインヒビターあるいは抗 FXIII 抗体が減少していなければ、シクロfosファミドやシクロスポリンに変更するか併用することを考慮する (一般的なステップアップ療法)。また、感染症や糖尿病・精神疾患・血栓症などが存在してステロイド治療が困難な場合は、リツキシマブ投与やステロイドパルス療法の実施を考慮する (トップダウン療法)<sup>14)</sup>。

**Q20：** 代替免疫抑制療法はどのように実施すべきか？

**A20：** 以下の療法・薬剤を考える (推奨度 1-C)。

・シクロfosファミド (CY)

内服投与 (推奨度 2-C)。点滴投与(IVCY) (評価するエビデンスなし)。

・シクロスポリン内服投与 (推奨度 2-C)。

・リツキシマブ (推奨度 2-C)

- ・その他の免疫抑制療法(アザチオプリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル) (評価するエビデンスなし)
- ・基礎疾患が重症 SLE の場合は、SLE の治療指針に従い、最初からステロイドパルス療法、IVCY 療法、リツキシマブ、シクロスポリンなど代替の免疫抑制療法を実施あるいは併用する (推奨度 1-C)。

[投与方法]

- ・シクロフォスファミド(CY : エンドキサン錠®)は、1-2 mg/kg/日(50-100 mg/日)の内服で実施する。
- ・IVCY 療法には、bi-weekly IVCY (2 週ごとに 500mg/body)、monthly IVCY (4 週ごとに 500-1000mg/m<sup>2</sup>) の点滴を、6 回以内施行。
- ・シクロスポリン(ネオーラル®)は、3-5 mg/kg/日を 1 日 2 回に分けて経口投与で開始する。
- ・リツキシマブは、375 mg/m<sup>2</sup> の点滴投与を週 1 回、4-8 クール実施する。

[補足]

- ・本項で示している代替治療薬は、現在本邦では本症に対して全て保険適応外であることに留意する。
- ・CY 療法では、特に高齢者や腎・肝機能障害のある患者に対し、骨髄抑制や出血性膀胱炎等の重篤な副作用に注意を払う。エンドキサン錠®の添付文書<sup>15)</sup>でステロイド抵抗性のネフローゼ症候群に対しては、原則として、総投与量は 300 mg/kg までとすると明記されているため、ネフローゼ症候群に対する使用法に準拠することを推奨する。CY 使用時には、二次性悪性腫瘍の発現や性腺に対する影響も考慮する必要がある<sup>15,16)</sup>。
- ・IVCY 療法は、ループス腎炎の寛解導入療法として米国リウマチ学会(ACR)診療ガイドライン<sup>17)</sup>により、bi-weekly IVCY や monthly IVCY が推奨されている。
- ・シクロスポリンの添付文書<sup>18)</sup>の使用上の注意で、投与にあたっては血中トラフ濃度を測定することが明示されている。後天性の自己免疫性血液疾患である特発性血小板減少性紫斑病の本邦の治療参照ガイド<sup>10)</sup>では、シクロスポリン内服治療に際しては、血中トラフ値を 100~200 ng/mL になるように調整するとされている。そのため、本症で使用する際も、トラフ値を 100~200 ng/mL になるように投与量を調整して使用することを推奨する。
- ・リツキシマブは本邦で公知申請が出され、2013 年 6 月にウエグナー肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎が追加承認された<sup>19)</sup>。リツキシマブ使用に際しては、infusion reaction(発熱、悪寒、頭痛、発疹等)が多く出現し、アナフィラキシー様症状や肺障害、心障害等の重篤な副作用も報告されているため、投与中はバイタルサイン等の十分な観察が必要である<sup>19)</sup>。また、晩期合併症とし

て B 型肝炎ウイルスの再活性化による肝不全、JC ウイルス活性化による進行性多巣性白質脳症や遅発性好中球減少症等の発症が報告されている<sup>19)</sup>ため、留意する必要がある。

本邦ならびに世界の実態をまとめた最近の報告<sup>17)</sup>では、セカンドライン治療として選択された薬剤は、シクロフォスファミド 18 例(30.5%)ならびに 34 例 (36.6%)、リツキシマブ 11(18.6%)ならびに 19 例 (20.4%)、シクロスポリン 6 例(10.2%)ならびに 7 例 (7.5%)、ステロイドパルス療法 6 例(10.2%)ならびに 7 例 (7.5%) であった。免疫抑制療法に伴う感染症による死亡は 3 例 (3.2%) であった。本症の類縁疾患である後天性血友病 A では、初回免疫抑制療法として、PSL+CY 併用療法を推奨する報告も多い<sup>9),20),21)</sup>。しかし、特に高齢者においては CY や他のアルキル化剤による感染症などの副作用の発生頻度が高いため、1 日投与量を 50 mg 程度に減量し、投与期間を 3-4 週間とするという報告もあり<sup>22)</sup>、感染リスク低減のため、CY 内服の代替治療として IVCY も考慮される。IVCY 療法は SLE のループス腎炎合併時の寛解導入療法としてエビデンスがあり、ACR 診療ガイドライン<sup>17)</sup>では bi-weekly IVCY や monthly IVCY が推奨されている。リツキシマブ治療に関しては、海外で本症の類縁疾患である AHA に対するエビデンスが比較的多く存在し、International recommendation<sup>20)</sup>や Consensus recommendation<sup>21)</sup>では、第一選択の免疫抑制療法の効果が不十分な場合や、第一選択薬を使用できない場合の第二選択薬としてリツキシマブを位置付けており、他の代替治療薬よりも推奨度が高くなっている。なお、その他の免疫抑制薬として、アザチオプリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチルなどが使用されている。

本症は基礎疾患として SLE 等の自己免疫性疾患を有することがある。治療介入が必要な自己免疫性疾患を合併している症例に対する免疫抑制療法は、当該自己免疫性疾患の最新のガイドラインも参照し、症例に応じて適切な免疫抑制薬を選択することを薦める。

**Q21 :** 抗体減少療法の適応はあるか？

**A21 :** 緊急の場合は血漿交換を実施する (推奨度 2-C)。

物理的に抗体を除去する方法として、血漿交換や免疫吸着カラムを用いた抗体除去療法が実施される場合もある。この治療により一過性ではあるが、急速に FXIII インヒビター力価が低下し、FXIII 濃縮製剤による止血治療の効果が高まる可能性がある。本邦では免疫吸着カラムが使用できないため、血漿交換が検討される。本邦の実態をまとめた報告<sup>1)</sup>では、2 例(6%)で血漿交換が実施されていた。重篤な出血症状を来し、止血治療に難渋する症例では、インヒビ

ター力価を急速に低下させ、かつ FXIII を補充できる血漿交換療法を考慮する。血栓性血小板減少性紫斑病の治療を参考として、患者の全血漿量(1 血漿量)～1.5 倍の血漿量を用いて血漿交換を行う。なお、1 血漿量(L) = 体重(kg)×1/13×(1-Ht/100)で概算される。しかし、本邦においては本症に対する血漿交換の保険適応はないことに留意する必要がある。

**Q22 :** 免疫抑制療法の効果判定は如何にすべきか？

**A22 :**

- ・治療開始初期には、FXIII インヒビターの機能的検査ならびに抗 FXIII 自己抗体の免疫学的検査を治療効果の指標とする (推奨度 1-A)。
- ・FXIII 活性・抗原量は、治療初期の効果判定の指標にはなり難いが、機能的寛解到達後には、FXIII 活性・抗原量が治療効果の指標になる (推奨度 1-A)。

厚労科研究班の提唱する寛解判定基準 (表 7<sup>2)</sup>) を示す。以下のように 3 段階で寛解の程度が進むと考えられる。

1) 臨床的寛解(部分寛解 II 型) ; 出血症状が消失する。2) 機能的寛解(部分寛解 I 型) ; 出血症状と FXIII インヒビター(遊離型中和抗体)が陰性化する。3) 免疫学的寛解(完全寛解) ; 出血症状、インヒビターと抗 FXIII 自己抗体が消失する。

適切な止血療法を行うことにより、通常は日～週の単位で臨床的寛解が得られる。免疫抑制療法を施行し、治療に反応する症例では、週～月の単位で機能的寛解を達成する。さらに、数か月の経過で免疫学的寛解に到達する。ただし、FXIII 活性と抗原量が正常化するのには、通常、抗 FXIII 抗体が消失した後であることに注意する必要がある<sup>1)</sup>。治療開始初期の自己抗体、インヒビターが大量に残存している状況では、FXIII 活性や FXIII 抗原量は通常上昇せず、機能的検査や免疫学的検査で明らかな改善を認めた後に初めて上昇してくるので、FXIII 活性や FXIII 抗原量の測定のみで初期の治療反応性を評価するのは難しい。そのため、FXIII インヒビターの機能的検査と抗 FXIII 自己抗体の免疫学的検査を組み合わせることで免疫抑制療法の治療効果を判定する必要がある。治療開始後は 4 週に 1 回以上、FXIII インヒビターあるいは抗 FXIII 自己抗体を測定すべきである。機能的寛解(部分寛解 I 型)に到達後には、FXIII 活性・抗原量も上昇してくるため、治療効果の指標となり得る。ただし、FXIII 活性・抗原量が正常化するまでには、機能的寛解達成後さらに長期間を要する場合もある<sup>2)</sup>



表 7. 治療効果の判定基準試案（血栓止血 2014 年<sup>1)</sup> から改変）

<p>1) <u>免疫学的寛解（完全寛解）</u>；出血症状、インヒビター、抗 FXIII 自己抗体の消失が認められる（通常、月、年の単位） ただし、FXIII 活性、抗原量の正常化には長期間を要する</p> <p>2) <u>機能的寛解（部分寛解 I 型）</u>；出血症状と検査上のインヒビターの消失が認められるが、抗 FXIII 自己抗体が存続する（通常、週、月の単位）</p> <p>3) <u>臨床的寛解（部分寛解 II 型）</u>；出血症状の消失が認められるが、検査上インヒビターと抗 FXIII 自己抗体が存続する（通常、日、週の単位）</p> <p>4) <u>無効</u>；治療に全く反応しないもの</p> <p>通常、適切な止血療法により 3) へ、抗体根絶療法により 2)、1) へと進む</p>
--

**Q23：** 何を免疫抑制療法の治療法変更（強化、追加）の目印とすべきか？

**A23：** 治療開始 4-6 週時点で FXIII インヒビター力価、FXIII 自己抗体量を目印とする（推奨度 1-A）。

初回治療で PSL 1mg/kg/日の単独療法を実施し、4-6 週間程度この治療を継続した段階で、FXIII インヒビターあるいは抗 FXIII 自己抗体の減少が不十分であれば、代替治療を考慮すべきである。ここで注意しなければならないのが、本疾患に対する PSL 単独治療の効果は不十分であり、本邦の実態調査<sup>1)</sup>によると PSL 単独治療で寛解を達成できたのが、(9 症例中) 1 例のみであるという事実である。そのため、多くの症例では、治療開始後 4-6 週のタイミングで免疫抑制療法の強化を検討する必要性が生じると予想される。また、各種免疫抑制療法の強化を行っても難治性であり、長期間の免疫抑制療法を要する症例もしばしば存在する<sup>11-13)</sup>ため、前項で示した治療効果の評価検査を適宜実施し、常に正確に病状を把握し、適切な治療介入を心がけるべきである。

**Q24：** 何を免疫抑制薬の減量・中止の目印とすべきか？

**A24：** 免疫抑制薬の減量・中止については、患者の年齢や全身状態、出血症状、FXIII 関連検査値（活性、抗原量やインヒビター、抗 FXIII 抗体の力価）、薬剤の投与方法とその効果、副作用や合併症などを勘案し、症例ごとに個別に判断すべきである（推奨度 1-A）。

初回治療（通常は PSL）を開始後、4 週後の段階で治療に反応して FXIII インヒビター、抗 FXIII 自己抗体が順調に低下していることを確認できれば、ステロイドの減量を考慮する。その後も治療の効果を適宜評価し、良好な効果が得られていれば、PSL の投与量を漸減していく。この際の治療効果は、FXIII インヒビター力価と FXIII 自己抗体量の低下を指標とする。PSL の漸減は、一

一般的には他の自己免疫疾患と同様に行うが、患者年齢や全身状態、合併症等を考慮し個別最適化を心がける。通常は、8-16 週かけて 10mg/日以下にまで漸減し維持量とする。維持量にする時期は、機能的寛解(部分寛解 I 型)の達成を目安とすることが望ましい(表 7<sup>2)</sup>)。その後は FXIII 活性・抗原量の回復をモニタリングする。PSL の中止は、少なくとも安定して免疫学的寛解(完全寛解)の達成を確認できた状況で考慮する。FXIII 活性・抗原量の正常化を確認後の方がより安全である。維持療法中あるいは治療中止後に抗 FXIII 自己抗体の再出現、FXIII 活性の再低下を認めた場合や出血症状が再発した場合には、本疾患の再燃と考えて PSL の再増量等の免疫抑制療法の強化を検討すべきである。

#### IV 章 4 の参考文献

- 1) Ichinose A, Osaki T, Souri M. Clinical features of 32 new Japanese cases with autoimmune haemorrhaphilia due to anti-factor XIII antibodies. *Haemophilia* 2015; 21: 653-8.
- 2) 一瀬白帝: Factor XIII. *日本血栓止血学会誌*. 2014 ; 25 : 465-74.
- 3) Lewis JH, Szeto IL, Ellis LD et al. An acquired inhibitor to coagulation factor 13. *Johns Hopkins Med J*. 1967; 120: 401-7.
- 4) Lorand L, Jacobsen A, Bruner-Lorand J. A pathological inhibitor of fibrin cross-linking. *J Clin Invest*. 1968; 47: 268-73.
- 5) Otis PT, Feubsteub DI, Rapaport SI et al. An acquired inhibitor of fibrin stabilization associated with isoniazid therapy: clinical and biochemical observations. *Blood*. 1974; 44: 771-81.
- 6) Fear JD, Miloszewski KJ, Losowsky MS. An acquired inhibitor of factor XIII with a qualitative abnormality of fibrin cross-linking. *Acta Haematol*. 1984; 71: 304-9.
- 7) 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*. 2016 Aug 11.
- 8) プレドニン錠 5mg. ([www.info.pmda.go.jp/go/pack/2456001F1310\\_3\\_18](http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2456001F1310_3_18))
- 9) 田中一郎, 天野景裕, 松下正ら. 後天性血友病 A 診療ガイドライン. *日本血栓止血学会誌*. 2011; 22: 295-322.
- 10) 藤村欣吾, 宮川義隆, 倉田義之, 桑名正隆, 富山佳昭, 村田満, 厚生労働省難治性疾患克服研究事業血液凝固異常症に関する調査研究, ITP 治療の参照ガイド作成委員会: 成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2012 年版. *臨床血液* 2012; 53: 433-442

- 11) Ogawa Y, Mihara M, Souri M et al. Complete remission achieved by steroid pulse therapy following rituximab treatment in a case with autoimmune haemorrhaphilia due to anti-factor XIII antibodies. *Thromb Haemost* 2014; 112: 831-3.
- 12) Kotake T, Souri M, Takada K et al. Report of a patient with chronic intractable autoimmune hemorrhaphilia due to anti-factor XIII/13 antibodies who died of hemorrhage after sustained clinical remission for 3 years. *Int J Hematol* 2015; 101: 598-602.
- 13) Kojima M, Ichinose A, Souri M, Osaki T, Kawai H, Amaki J, Numata H, Miyamoto M, Ogiya D, Tsuboi K, Ogawa Y, Ozawa S, Ando K. (Erratum to:) Successful bypass surgery for esophageal carcinoma under adequate factor XIII/13 replacement therapy in a case of intractable autoimmune hemorrhaphilia due to anti-Factor XIII/13 antibodies. *Int J Hematol.* 2016; 103: 341-7.
- 14) 一瀬白帝. 後天性第 XIII/13 因子欠乏症の診断と治療—全ての難病指定医のために—. *臨床血液.* 2015; 56: 2110-22.
- 15) エンドキサン錠 50mg 添付文書
- 16) 注射用エンドキサン 500mg 添付文書
- 17) Hahn BH, et al. ACR guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Research.* 2012; 64:797-808.
- 18) シクロスポリン錠 添付文書
- 19) リツキサン注 10mg/mL 添付文書
- 20) Huth-Kuhne A, Baudo F, Collins P et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009; 94: 566-75.
- 21) Collins P, Baudo F, Huth-Kuhne A et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A *BMC Res Notes* 2010; 3: 161-8.
- 22) Franchini M, et al. Acquired factor VIII inhibitors. *Blood.* 2008; 112:250-5.

## V. 予後・効果判定

**Q25 :** 再発／再燃することがあるか？

**A25 :** 再発／再燃することがあり、長期にわたる経過観察が必要である。

臨床的寛解\* (表 7<sup>1)</sup>) や機能的寛解\*の後に再燃した例が複数ある (厚労科研班研究未発表データ)。また、イムノブロット法 (遊離型抗体検出) で免疫学的寛解\*が確認されたにも拘らず、その後再燃して出血死した症例が報告されている<sup>2)</sup>。ただし、その症例の免疫学的寛解の時期には FXIII 活性と抗原量の乖離があり、比活性が低かったため、FXIII 抗原・抗体複合体 (免疫複合体) は存続していたものと推測される (各症例は多くの種類の抗 FXIII 自己抗体を持っており、それらは中和型と非中和型抗体に分類される。遊離型の中和抗体がいわゆる FXIII インヒビターである。ただし、FXIII と免疫複合体を形成した中和抗体の少なくとも一部はクリアランスの亢進によって急速に除去されるので抗原量も低下する<sup>3)</sup>。非中和型抗体は専ら FXIII と免疫複合体を形成して急速に除去され、機能的検査では検出されないことに注意する。)。より感度の高い免疫複合体検出法、例えば ELISA<sup>3)</sup>やイムノクロマト混合法<sup>4)</sup>で免疫学的寛解を確認することが望ましいが、平成 28 年 6 月現在薬事承認されていない。

AHFXIII/13は自己免疫疾患であるので、「治癒」が確認された例はない。免疫学的寛解後再燃し、3年後に出血死している症例<sup>5)</sup>も存在するので、AHAと同様、免疫学的寛解後少なくとも数年間は綿密な経過観察が必要である (表 8<sup>6)</sup>)。臨床的寛解4年後にイムノブロット法で免疫学的寛解が確認された報告<sup>7)</sup>や、機能的寛解9.5年後に出血死した例 (厚労科研班研究未発表データ) があるので、臨床的および機能的寛解例では長期間 (数年) の経過観察が必要である。軽微な出血の再発であっても、即座にFXIII活性 (可能ならば抗原量まで) を測定し、測定結果に応じてインヒビターの測定 (1:1交差混合試験など) や抗 FXIII自己抗体に関する精密検査を実施すべきである。

表 8. 経過観察期間と定期的検査頻度案 (血栓止血 2014 年<sup>1)</sup> から改変)

寛解後の期間	FXIII 活性	FXIII 抗原量
6ヶ月以内	毎月	毎月
6~12ヶ月	2, 3ヶ月毎	2, 3ヶ月毎
12ヶ月以上*	6ヶ月毎	6ヶ月毎

\* ; 数年間は継続する

**Q26 :** 何を退院、通院治療の目印とするべきか？

**A26 :**

・活動性出血がある場合や繰り返す出血症状を呈している場合には入院管理を継続すべきであり、退院に際しては、FXIII 関連検査の値、免疫抑制薬の強度と患者の年齢・全身状態・生活環境等を総合的に判断して、外来通院の妥当性・安全性を検討する（推奨度 1-A）。

退院・通院治療への移行に際しては、患者の状態(出血症状、FXIII 関連検査の改善の程度、免疫抑制剤の投与状況、年齢、全身状態、生活環境など)を総合的に検討して慎重に決定しなければならない。各診療施設で入院管理体制や状況が異なるため、画一的な基準を決めることは困難であるが、少なくとも活動性出血が残存する状況や出血症状を繰り返している状況での通院加療への移行は推奨できない。日本語版出血評価票の数値の変動（減少）は、出血症状改善の客観的な指標となる。施設状況が許すのであれば、FXIII 活性がある程度上昇するのを確認して、外来診療へ移行することが望ましい。なお、先天性 FXIII 欠乏症では約 30%の活性があれば無症状であると報告されている<sup>8)</sup>。

**Q27：** 本疾患の転帰／予後は？

**A27：** 不良である。

AHFXIII/13 の予後は不良であると思われる。集計中の未確定データでは日本人症例 61 名中少なくとも 19 名（31.6%）が死亡（原因不問）している（厚労科研班研究未発表データ）。また、FXIII が急速に低下して確定診断前に出血死した例<sup>9)</sup>や、確定診断後で寛解前に出血死した例、寛解後に再燃して出血死した例などがあり、少なくとも 8 名（13%）の<sup>[2]</sup>出血死が確認されている<sup>10)</sup>。また、免疫抑制療法中に感染死した 6 名（10%）、寛解後に基礎疾患の悪性腫瘍で死亡した例などがある<sup>11)</sup>。

主治医の異動、症例の転院、病院／診療科の閉鎖などで、現状が不明となっている症例が少なくないので、予後はより不良であると推測される。厚労科研班研究の追跡調査等により、異動先、転院先の他院に問い合わせたところ、死亡が確認された症例もある。

**Q28：** 血栓症を合併した場合はどうするか？

**A28：** FXIII 濃縮製剤を投与しながら、慎重に抗血栓療法を行う（推奨度 1-C）。

致死性出血性疾患であるから、重症出血がある場合は主に FXIII 濃縮製剤投与により止血を図ることが必須である。また、血栓症状が著明で抗血栓療法が必要な場合、適度にバランスを取りながら慎重に行う。

これまでに 4 症例で深部静脈血栓症／肺梗塞症の報告<sup>12-15)</sup>があり、低分子量ヘパリン投与あるいはフィルター設置術を受けている。

## V 章の参考文献

- 1) 一瀬白帝 : Factor XIII. 日本血栓止血学会誌. 2014 ; 25 : 465-74.
- 2) Kotake T, Souri M, Takada K, Kosugi S, Nakata S, Ichinose A. Report of a patient with chronic intractable autoimmune hemorrhaphilia due to anti-factor XIII/13 antibodies who died of hemorrhage after sustained clinical remission for 3 years. *Int J Hematol.* 2015; 101: 598-602.
- 3) Souri M, Osaki T, Ichinose A. Anti-factor XIII A subunit (FXIII-A) autoantibodies block FXIII-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> assembly and steal FXIII-A from native FXIII-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>. *J Thromb Haemost.* 2015; 13: 802-14.
- 4) Osaki T, Sugiyama D, Magari Y, Souri M, Ichinose A. Rapid immunochromatographic test for detection of anti-factor XIII A subunit antibodies can diagnose 90 % of cases with autoimmune haemorrhaphilia XIII/13. *Thromb Haemost.* 2015; 113: 1347-56.
- 5) Kotake T, Souri M, Takada K, Kosugi S, Nakata S, Ichinose A. Report of a patient with chronic intractable autoimmune hemorrhaphilia due to anti-factor XIII/13 antibodies who died of hemorrhage after sustained clinical remission for 3 years. *Int J Hematol.* 2015; 101: 598-602.
- 6) Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Lévesque H, Castellano ME, Shima M, St-Louis J. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica.* 2009; 94: 566-75.
- 7) Ishida F, Okubo K, Ito T, Okumura N, Souri M, Ichinose A. Spontaneous regression of the inhibitor against the coagulation factor XIII A subunit in acquired factor XIII deficiency. *Thromb Haemost.* 2010; 104: 1284-5.
- 8) Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Siboni SM, Halimeh S, Faeser B, et al. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. *J Thromb Haemost.* 2012; 10: 615-21.
- 9) Sugiyama H, Uesugi H, Suzuki S, Tanaka K, Souri M, Ichinose A. Aggressive fatal case of autoimmune hemorrhaphilia resulting from anti-Factor XIII antibodies. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013; 24: 85-9.
- 10) Ichinose A, Osaki T, Souri M, et al. Clinical features of 32 new Japanese cases with autoimmune haemorrhaphilia due to anti-factor XIII antibodies. *Haemophilia.* 2015; 21: 653-8.
- 11) Kojima M, Ichinose A, Souri M, Osaki T, Kawai H, Amaki J, et al. Successful bypass surgery for esophageal carcinoma under adequate

factor XIII/13 replacement therapy in a case of intractable autoimmune hemorrhaphilia due to anti-Factor XIII/13 antibodies. *Int J Hematol.* 2016; 103: 341-7.

- 12) Lim W, Moffat K, Hayward CP. Prophylactic and perioperative replacement therapy for acquired factor XIII deficiency. *J Thromb Haemost.* 2004; 2: 1017-9.
- 13) Miesbach W. Rituximab in the treatment of factor XIII inhibitor possibly caused by Ciprofloxacin. *Thromb Haemost* 2005; 93: 1001-3.
- 14) Boehlen F, Casini A, Chizzolini C, Mansouri B, Kohler HP, Schroeder V, Reber G, de Moerloose P. Acquired factor XIII deficiency: a therapeutic challenge. *Thromb Haemost.* 2013; 109: 479-87.
- 15) 厚労科研班研究未発表データ

附表1 略語リスト

略号	属性
FXIII	factor XIII (凝固第 XIII/13 因子)
AHFXIII/13	autoimmune hemorrhaphilia FXIII/13 (自己免疫性出血病 FXIII/13)
FXIII-A	FXIII-A subunit (FXIII-A サブユニット)
FXIII-B	FXIII-B subunit (FXIII-B サブユニット)
EBM	Evidence-Based Medicine
PT	prothrombin time (プロトロンビン時間)
APTT	activated partial thromboplastin time (活性化部分トロンボプラスチン時間)
SLE	systemic lupus erythematosus (全身性エリテマドレーデス)
RA	rheumatoid arthritis (関節リウマチ)
INH	isoniazid (イソニアジド)
JBAT	Japanese Bleeding Assessment Tools (日本語版出血評価票)
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay (固相酵素免疫測定法)
FFP	fresh frozen plasma (新鮮凍結血漿)
PC	platelet concentrate (濃厚血小板)
FVIII	factor VIII (凝固第 VIII/8 因子)
FVII	factor VII (凝固第 VII/7 因子)
PSL	prednisolone (プレドニゾロン)
AHA	acquired hemophilia A (後天性血友病 A)

附表2 用語の定義

用語	定義
自己抗体、自己免疫性疾患	本来、抗体は、自己を防御するために、非自己に対して産生されるものであるが、免疫系の異常により、自己の成分に対して反応する自己抗体が産生される場合がある。自己免疫性疾患では、自己抗体によって臓器特異的または全身性に障害が発生する。本症は、FXIII に対する自己抗体により発症する。
凝固スクリーニング検査	外因系血液凝固のスクリーニング検査であるプロトロンビン時間 (PT)、内因系血液凝固のスクリーニング検査である活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) を指すのが一般的である。原則として、本症ではこれら凝固スクリーニング検査の異常は認められない。
FXIII インヒビター	FXIII の体内における生物活性を阻害するものであるが、実質的には FXIII に対する抗体と同義である。FXIII は、A サブユニットと B サブユニットからなる四量体として存在しているが、本症は、これらに対するインヒビター/自己抗体により発症する。
補充療	血液凝固因子の欠損症において、これによる出血に対して止血治



法、FXIII製剤	療が必要な場合や手術などの侵襲的な処置に対して出血予防を計画する場合には、不足している凝固因子を補充する必要がある。本症に対する補充療法のために、ヒト FXIII 濃縮製剤、遺伝子組換え FXIII 製剤（保険適応外）の使用が考慮される。緊急時には、FXIII を含む新鮮凍結血漿が使用されうるが、速やかにFXIII の血中レベルを上昇させることは困難である。
免疫抑制療法	重篤な出血がある場合は、本症と診断され次第、抗 FXIII 抗体を根絶するための治療が必要になるが、この目的で免疫抑制療法（副腎皮質ステロイド、サイクロフォスファミドなど）が施行される。なお、保険適応外であるがリツキシマブが有効なこともある。
抗体減少療法	治療に緊急性を要する際、物理的に体内の抗体量を減少させる治療を行う場合がある。この目的では血漿交換が主として行われるが、海外では免疫吸着療法が実施される場合もある。