

### <診断基準>

暫定診断、確定診断例を対象とする。

### 自己免疫性出血病 XIII/13 の診断基準

#### <疑い(疑診)>

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。

- (1) 過去 1 年以内に発症した出血症状がある。
- (2) 先天性/遺伝性凝固第 XIII/13 因子(FXIII/13)欠乏症の家族歴が無い。
- (3) とくに過去の止血負荷(手術や外傷、分娩等)に関係した出血症状の既往歴が無い。
- (4) 抗凝固薬や抗血小板薬などの過剰投与が無い。
- (5) 検査上、FXIII/13 に関するパラメーター(通常活性、抗原量が 50%以下)の異常がある。

#### <暫定診断>

(6) 上記の(1)～(5)に加え、FXIII/13 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℃で 2 時間加温後)などの機能的検査で陽性]。

#### <確定診断>

(7) 上記の(1)～(5)に加え、抗 FXIII/13 自己抗体が存在する\*(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)。

\* ; 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注意する。

注 1; 第 XIII/13 因子を「FXIII/13」と略称する。

注 2; 抗 FXIII/13 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。

### <参考>

#### A 症状

AHXIII/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、多様な合併する病態や病因機構(例えば、活性型第 XIII/13 因子[FXIII/13]に対する中和性自己抗体、活性化の阻害、FXIII/13-A サブユニット、FXIII/13-B サブユニットに結合性の自己抗体による除去亢進等)を反映して、様々な重症度の出血症状を突然発症する。

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 Tool ver. 2010)のような標準化出血質問票は、AHXIII/13 症例における上述したような多様な出血症状の正確且つ客観的な評価に有用であろう。また、重症度分類も同時に判定して、重症例を見逃さないように努めるべきである。

症例の半数は特発／本態性と報告されているが、全例で基礎疾患の検索を実施するべきである。

#### B 検査所見

##### (1) 一般凝固検査

出血時間 - 殆どの症例では正常だが、基礎疾患によっては延長していることがある。

PT と aPTT - 殆どの症例では正常だが、先行する出血による失血量や基礎疾患によっては延長していることがある。

血小板数 - 殆どの症例では正常だが、先行する出血による失血量や基礎疾患によっては減少していることがある。

## (2) 特異的凝固検査

FXIII/13 活性、FXIII/13 抗原量 - 通常、両者とも低下している。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 AHXIII/13 を疑い、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 DIC、重度の肝障害などによる二次性 FXIII/13 欠乏症であることが多い。

FXIII/13 比活性 - 抗 FXIII/13-A サブユニット自己抗体が原因の殆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。

FXIII/13-A サブユニット、FXIII/13-B サブユニット、FXIII/13-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> 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。

## (3) 確定診断的検査

FXIII/13 インヒビターの機能的検査 - これはアミン取込み法やアンモニア放出法などを用いた混合検査法で実施されるが、両者とも FXIII/13 活性化や活性型 FXIII/13 (FXIII/13a) の酵素活性を阻害する抗体のみを検出するので、注意が必要である。FXIII/13 インヒビターを検出するスクリーニング法としては、症例の血漿と健常対照の血漿を用いた 1:1 交差混合試験が一般的である。5 段階希釈混合試験も、FXIII/13 低下が「インヒビター型」であるか「因子欠乏型」であるかを区別するのに有用である。FVIII/8 インヒビターの Bethesda 単位のように、症例の検体を段階的希釈して健常対照の検体と混合し、残存活性を測定することにより、FXIII/13 インヒビターの力価を決定することも可能である。

抗 FXIII/13 自己抗体の免疫学的検査 - 必ずしも全ての AHXIII/13 症例の原因が中和型/阻害型抗 FXIII/13 自己抗体の産生ではないので、抗体の検出検査の実施は必須である。非中和型/非阻害型抗 FXIII/13 自己抗体は、ELISA が原理の方法や、イムノ/ドットブロットアッセイ、イムノクロマトグラフィ法等を用いた抗原抗体結合検査法で検出されている。理論的には、二次性 FXIII/13 欠乏症に偶然合併した、無害な FXIII/13 結合抗体もあり得るが、その場合は基礎疾患の治療により、出血症状も消失する。

## 附. 治療試験/追加検査

(1) FXIII/13 製剤投与試験; AHXIII/13 の診断を、治療試験である程度明らかにできることがある; AHXIII/13 の病因や抗体の性状によっては、(回収率や半減期を測定することによって) FXIII/13 を含有する濃縮血液製剤の投与の後除去の亢進が確認される。これは、次回からの FXIII/13 製剤の投与量や投与間隔等の止血治療計画を立てる上でも有用である。

(2) フィブリン  $\gamma$  鎖、 $\alpha$  鎖の架橋結合反応; 即ち、 $\gamma$  鎖二量体化、 $\alpha$  鎖多量体化は、それぞれ通常著しく遅延しているか欠如している。

(3) 架橋  $\alpha_2$ -plasmin inhibitor ( $\alpha_2$ -PI) (血漿  $\alpha_2$ -PI から血清  $\alpha_2$ -PI を減じる); FXIII/13 活性が正常の 50%以下に低下すると、架橋  $\alpha_2$ -PI 量と比率も低下する。ただし、AHXIII/13 に特異的な検査所見ではない。

(4) 血小板内 FXIII/13 量; 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。

AHXIII/13 を伴う基礎疾患の検索を実施することは不可欠である。

C 遺伝学的検査 (ただし、疾患との相関は不明)

1. 第 XIII/13 因子 A サブユニット遺伝子の変異／多型性

2. 第 XIII/13 因子 B サブユニット遺伝子の変異／多型性

3. 免疫関連遺伝子の変異／多型性

### <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)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
- (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

\*\*：多発性および有痛性の出血は、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、直近 6 ヶ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者については、医療費助成の対象とする。