

日本血栓止血学会

出血性線溶異常症診断基準

出血性線溶異常症診断基準作成委員会

鈴木優子^{1,†} (委員長), 内場光浩^{2,†}, 窓岩清治^{3,†}, 浦野哲盟^{4,†}, 岩城孝行^{5,†}, 藤井 聡^{6,†},
森下英理子⁷, 野上恵嗣⁸

¹ 浜松医科大学医学部 医生理学講座

² 熊本大学病院 輸血・細胞治療部

³ 東京都済生会中央病院 臨床検査医学科

⁴ 静岡社会健康医学大学院大学

⁵ 浜松医科大学医学部 薬理学講座

⁶ 北海道大学病院 検査・輸血部

⁷ 金沢大学医薬保健研究域保健学系 病態検査学

⁸ 奈良県立医科大学 小児科

[†] 日本血栓止血学会 学術標準化委員会 血栓溶解部会

利益相反 (conflict of interest: COI)

本診断基準作成責任者, 作成委員は, 全員, 日本血栓止血学会利益相反委員会に COI に関する申告を行い, 診断基準作成に関し問題なしと判定された. 各委員の COI 開示は下記に記す.

〈COI 開示〉

鈴木 優子: なし

内場 光浩: なし

窓岩 清治: なし

浦野 哲盟: なし

岩城 孝行: なし

藤井 聡: なし

森下英理子: なし

野上 恵嗣: 講演料・原稿料 (中外製薬(株), サノフィ(株), ノボ ノルディスク ファーマ(株), 武田薬品工業(株), CSLベーリング(株))

研究費 (中外製薬(株), 武田薬品工業(株), ノボ ノルディスク ファーマ(株), サノフィ(株), バイエル薬品(株), 藤本製薬(株), 積水メディカル(株), CSLベーリング(株), KMバイオロジクス(株))

I. 線溶抑制系とは

血管内線維素溶解（線溶）反応において、その開始因子である組織型プラスミノゲンアクチベータ（tPA）はプラスミノゲンをプラスミンに活性化し、生じたプラスミンはフィブリンを分解する。線溶反応を抑制する主要因子として、プラスミノゲンアクチベータインヒビター-1（PAI-1）、 α_2 -プラスミンインヒビター（ α_2 -PI、 α_2 -アンチプラスミン： α_2 -AP と同一）およびトロンビン活性化線溶阻害因子（TAFI）の3因子がある。tPA、プラスミンは活性中心にセリンをもつセリンプロテアーゼであり、PAI-1、 α_2 -PI（ α_2 -AP）はそれぞれ高分子複合体を形成して活性を阻害するセリンプロテアーゼインヒビターである。TAFIはプロカルボキシペプチダーゼであり、トロンボモジュリン（TM）に結合したトロンビンにより活性化（TAFIa）される。TAFIaはプラスミノゲンがフィブリンに結合する標的であるC末端リジンを切断し、プラスミノゲンのフィブリンへの結合を阻害して、プラスミンへの活性化とそれに続くフィブリン溶解を抑制する。なお、TMは血管内皮細胞表面に発現する膜貫通ドメインを有するタンパク質であるが、血漿中にも微量に可溶性TMとして存在する。これらの3要素からなる線溶抑制系は、凝固機転が生じて形成された血栓を適切に維持あるいは溶解するという制御系のバランスを保つのに必須である。

II. 遺伝性素因による線溶抑制因子機能不全と出血症

このような線溶抑制系が機能不全状態となると、血小板の活性化と凝固反応により形成された血栓に対して過剰に線溶反応が作動してしまい、出血症の原因となる。臨床的には続発性の線溶促進をきたす病態として、外傷超急性期、播種性血管内凝固（外傷、悪性腫瘍などによる）、ALアミロイドーシス、大動脈瘤、急性前骨髄球性白血病などが知られているが、これらは必ずしも線溶抑制系の機能不全による線溶促進に限らない。これに対して非常に稀であるが、遺伝性素因による線溶促進病態として、線溶抑制3要素のいずれかの機能不全による出血症があり、PAI-1欠乏症、 α_2 -PI（ α_2 -AP）欠乏症、ならびにTM/TAFI異常症がこれまでに報告されている。

PAI-1欠乏症は2例の報告があり^{1,2)}、ともに女性で月経あるいは外科的侵襲などの少量の失血後の予期せぬ大出血が特徴であり、特に出産時には嚴重な管理を要した。 α_2 -PI（ α_2 -AP）欠乏症では遷延性の出血のほか、歯肉出血から関節内出血、骨髄内出血と重症度は幅広く³⁾、過去に本邦で2家系が報告された⁴⁾。TM（/TAFI）異常症は2例の報告があり^{5,6)}、TM機能異常のためトロンビンの結合によるTAFIの活性化が障害され、皮下・筋肉内出血、腹腔内臓器出血、外科的侵襲後出血のほか、出血部位において高度の炎症反応を呈していた。

海外では、遺伝子異常が明らかとなっているPAI-1欠乏症は米国のAmish家系の1報のみ⁷⁾であり、測定下限の設定がされていないPAI-1測定値の低値をもってPAI-1欠乏症と判断されており、正確にPAI-1欠乏症が診断されていないのが現状である。オランダにおける単一施設後方視的コホート研究では、原因不明の出血を呈した160例中63例（39%）が推定上の線溶異常症（presumptive fibrinolytic disorder）とされ、このうち25例でPAI-1抗原・活性の低値が示されたが、PAI-1遺伝子異常は指摘されていない⁸⁾。別の総説では出血の原因が線溶促進であるとされた症例を解析し、2017年の時点で α_2 -PI（ α_2 -AP）のホモ遺伝子異常は14例、ヘテロは104例、PAI-1欠乏症（抗原・活性の低値による）は36例であったと報告された⁹⁾。出血症状を呈するTM遺伝子変異は本邦以外では3変異（p.Pro496Argfs*10, p.Cys537Ter, p.Gly251Asp）の報告があるが、過去にはTM結合トロンビンにより活性化されるプロテインCの抗凝固作用（活性化血液凝固第V因子、同第VIII因

子を不活化)が注目され, TM 遺伝子異常はプロテイン C の活性化減弱による血栓症リスクの一因とも考えられていた. なお, 出血症をきたす TAFI 遺伝子異常はこれまでに報告はない.

III. 診断基準の必要性と経緯

国際的にも線溶抑制因子機能不全による出血症に対しての診断基準やガイドランスはなく, 実際の症例数が極めて少ないことから, 病態そのものが認知されていないのが現状である. このような病態を周知することにより, いわゆる原因不明の出血症 (bleeding disorders of unknown cause: BDUC) において, まずは線溶促進状態のスクリーニングを進めることにより, その異常の有無を明らかにすることが肝要である. さらに抽出された線溶促進病態を呈する症例に対して, 各線溶抑制因子の活性を検討することにより, その責任因子の特定が可能となる. これまでに, 線溶抑制因子機能検査は確立されておらず, これが障壁となり診断基準は作成されてこなかった. しかしながら, このような超希少疾患である線溶抑制因子機能不全による出血症を確実に診断するために, その診断基準を作成し原因を踏まえた有効な治療を実現することは喫緊の課題と考えられる.

個々の線溶抑制因子の完全欠損では大出血もきたすことから, 有効な線溶抑制因子活性検査の確立とその標準化, これを用いた診断の指針を制定し, 病態に応じた最適な治療の提案をすることを目指して, 日本血栓止血学会学術標準化委員会 (SSC) 血栓溶解部会ではその診断基準の作成に着手することとした.

- ・ 2022 年 6 月 日本血栓止血学会会期中に開催された SSC 血栓溶解部会で線溶異常による出血症 [PAI-1 欠乏症, TM/TAFI 異常症, α_2 -PI 欠乏症] に関して, 指定難病申請についての議論が開始された.
- ・ 2023 年 7 月 厚生労働省政策研究「血液凝固異常症等に関する研究」班より厚生労働省難病対策課に新規指定難病として出血性線溶異常症の申請に関する申し出をし, オンライン会議にてその検討を行った.
- ・ 2023 年 8 月 SSC 血栓溶解部会より出血性線溶異常症診断基準作成委員会設置の申請をした.
- ・ 2023 年 9 月 理事会にて同委員会が設置され委員が選任された.
- ・ SSC 血栓溶解部会で作成した診断基準を元に同委員会にてメール審議を繰り返した.
- ・ 2023 年 12 月 理事会に同診断基準を申請, 承認された.
- ・ 2024 年 3 月 厚生労働省難病対策課より指定難病運用にあたり診断基準の修正の指摘があり同委員会にてメール審議し改訂版を作成した.
- ・ 2024 年 7 月 日本血栓止血学会ホームページにて 14 日間にわたりパブリックコメントを公募した.
- ・ 2024 年 9 月 日本血栓止血学会誌上で診断基準の公表を依頼した.

出血性線溶異常症診断基準

同 診断基準作成委員会 作成
2023年12月 日本血栓止血学会 承認
2024年3月 改訂

〈診断基準〉

Definite と Probable を対象とする。

A. 症状

1. いったん止血した後に再出血（後出血）する。
2. 外傷，手術，抜歯，月経時に大量に出血する。
3. 反復性に出血する。

B. 検査所見

1. 血漿 D ダイマーあるいはフィブリン・フィブリノゲン分解産物（FDP）が施設基準値より高値もしくは，血漿プラスミン・プラスミンインヒビター複合体（PIC）が基準値より高値である。
2. 血液凝固第 XIII 因子活性は通常時，基準域内である。
3. a. PAI-1 欠乏症 ^{*1}
血漿ユーグロブリン分画を用いたクロット溶解時間（ECLT）において，Ca²⁺ 非添加時の ECLT に対して，Ca²⁺ 添加時の ECLT の差分（変化率）は，-10% 以上を示す。
- b. α₂-PI 欠乏症
血漿 α₂-PI 活性（プラスミンインヒビター，アンチプラスミン）が基準値の下限未満である。
- c. TM/TAFI 異常症 ^{*2}
血漿クロット溶解時間において carboxypeptidase inhibitor による短縮効果が消失する。

C. 遺伝学的検査

PAI-1 遺伝子 (*SERPINE1*)，α₂-PI 遺伝子 (*SERPINF2*)，TM 遺伝子 (*THBD*)，TAFI 遺伝子 (*CPB2*) のいずれかの遺伝子に病因となる変異が同定されること

D. 遺伝性を示唆する所見

1. 若年性（40 歳以下）発症
2. 発端者と同様の症状を示す患者が家系内に 1 名以上存在

E. 鑑別診断

1. 血小板機能不全による出血 ^{*3}
2. 凝固因子欠乏による出血 ^{*4}
3. 続発性線溶促進 [播種性血管内凝固（外傷，悪性腫瘍などによる），AL アミロイドーシス，大動脈瘤，急性前骨髄球性白血病など]

〈診断のカテゴリー〉

・ Definite：A の 1 項目以上，かつ B1 及び B2 を全て満たし，E の鑑別すべき疾患を除外し，かつ C を満たす

- ・ Probable : A の 1 項目以上, かつ B1 及び B2 を全て, かつ B3 のいずれかを満たし, E の鑑別すべき疾患を除外し, かつ D を全て満たす
- ・ Possible : A の 1 項目以上, かつ B1 及び B2 を全て, かつ B3 のいずれかを満たし, E の鑑別すべき疾患を除外する.

〈参考事項〉

- ・ *¹ 血漿トータル PAI-1 (tPA・PAI-1 複合体) は原則として測定すること.
- ・ 線溶制御因子のなかで, PAI-1 は正常血漿濃度の基準下限値設定がない. したがって PAI-1 低値が PAI-1 欠乏症と混同されている. PAI-1 の線溶抑制活性は ECLT において Ca²⁺ 添加の有無における差分 (変化率) で示される.
- ・ *² 血漿あるいは血清トロンボモジュリンは原則として測定すること.
- ・ TM/TAFI 異常症に関して, 血漿 TAFI 抗原量・活性値の測定はできないが, 活性化 TAFI 阻害作用を有する carboxypeptidase inhibitor の添加により血漿クロット溶解時間が短縮することで TAFI 活性は検出される.
- ・ *³ 可能な範囲で望ましい評価: 出血時間, 血小板凝集能検査
- ・ *⁴ 可能な範囲で望ましい評価: 凝固因子 (第 II 因子, 第 V 因子, 第 VII 因子, 第 VIII 因子, 第 IX 因子, 第 X 因子, 第 XI 因子), von Willebrand 因子 (VWF) 抗原・活性

〈重症度分類〉

重症出血の a. ~ d. 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

- a. 致命的な出血
- b. 重要部位, 重要臓器の出血 (例えば, 頭蓋内, 脊髓内, 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)
- c. 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
- d. 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

IV. 診断基準に関する補足説明

1. B. 検査所見 項目 1 について

「血漿 D ダイマーあるいはフィブリン・フィブリノゲン分解産物 (FDP) が施設基準値より高値もしくは, 血漿プラスミン・プラスミンインヒビター複合体 (PIC) が基準値より高値である。」と線溶促進を示す所見に限って記載した. 血小板数や凝血学的検査である PT, APTT, フィブリノゲン値が出血時には必ずしも基準値に入らないことを考慮し, 診断基準には含めていない. 実際の臨床現場では診断のためのフローチャート (後述) を参照いただきたい.

2. B. 検査所見 項目3について

PAI-1 欠乏症に対しては、PAI-1 活性の鋭敏な指標となるユーグロブリンクロット溶解時間 (ECLT)¹⁰⁾ の変化率を、また TM/TAFI 異常症に対しては、TAFIa 活性の鋭敏な指標として血漿クロット溶解時間 (PCLT) における carboxypeptidase inhibitor の阻害効果¹¹⁾ を用いる。いずれの検査も、日本検査血液学会雑誌第 26 巻第 1 号 (2025 年) に詳述しており、ご覧いただきたい。参考事項に記載の通り、血漿トータル PAI-1 (tPA・PAI-1 複合体) ならびに血漿あるいは血清トロンボモジュリンは原則、測定をする。なお、ECLT、PCLT とともに研究機関¹²⁾ での実施となる。これらの検査は今後検査実施研究機関での検査を継続するとともに、将来的には SSC 血栓溶解部会でその標準化に向けた取り組みを進めていく。

3. C. 遺伝学的検査について

いずれの遺伝子の検査も保険収載はされておらず、研究機関での解析¹³⁾ となる。今後、既に登録されている遺伝学的検査のための衛生検査所等における解析対象項目への追加をしていく必要がある。

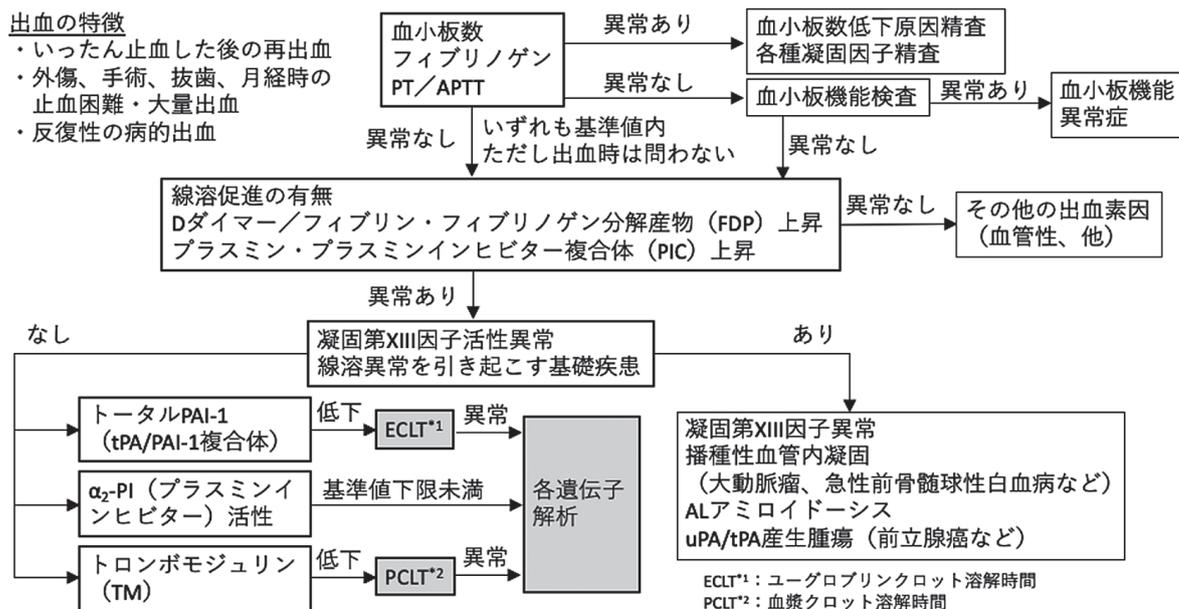
4. E. 鑑別診断について

参考事項に記載された血小板、凝固機能検査は実施されており、異常所見が認められないことを前提とするため、項目 1・2 は除外されている症例 (いわゆる BDUC) が対象となる。なお、本診断基準では遺伝子異常による病態に限るため続発性の線溶促進の除外は必須である。

5. 重症度分類について

本診断基準では、同様の出血性疾患として既に本学会で診断基準、診療ガイドラインが承認されており、指定難病 288 に登録されている自己免疫性後天性凝固因子欠乏症の重症度分類をそのまま適用した。

出血傾向における「出血性線溶異常症」診断のためのフローチャート



(網掛け検査に関しては研究機関にて実施)

V. 今後の取り組み

超希少疾患であり認知度が非常に低い「線溶異常による出血症」を広く周知することが本診断基準作成の第一の目的である。そのために、BDUC 症例においては、診断のためのフローチャートに従い、線溶検査を実施し、その促進の所見が認められた際に次の検査を施行するステップを明示した。今後、検査体制の整備とともに検査実施例数の蓄積により、検査法の標準化に関する議論ならびに異常症例に対しての適切な治療法の提言をおこなう方針である。

参考文献と注釈

- 1) Iwaki T, Tanaka A, Miyawaki Y, et al.: Life-threatening hemorrhage and prolonged wound healing are remarkable phenotypes manifested by complete plasminogen activator inhibitor-1 deficiency in humans. *J Thromb Haemost* **9**: 1200–1206, 2011. doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04288.x.
- 2) Iwaki T, Nagahashi K, Takano K, et al.: Mutation in a highly con-served glycine residue in strand 5B of plasminogen activator inhibitor 1 causes polymerisation. *Thromb Haemost* **117**: 860–869, 2017. doi.org/10.1160/TH16-07-0572.
- 3) Akay M, Zaidi A, Vaidya S, et al.: A novel variant causing α_2 antiplasmin deficiency: Case report and experience in a UK centre. *Br J Haematol* **187**: e42–e44, 2019. doi: 10.1111/bjh.16165.
- 4) 広沢信作： α_2 -plasmin inhibitor (α_2 -PI) 欠損症。血栓止血誌 **11**: 301–303, 2000.
- 5) Okada M, Tominaga N, Honda G, et al.: A case of thrombomodulin mutation causing defective thrombin binding with absence of protein C and TAFI activation. *Blood Adv* **4**: 2631–2639, 2020. doi:10.1182/bloodadvances.2019001155.
- 6) Osada M, Maruyama K, Kokame K, et al.: A novel homozygous variant of the thrombomodulin gene causes a hereditary bleeding disorder. *Blood Adv* **5**: 3830–3838, 2021. doi:10.1182/bloodadvances.2020003814.
- 7) Fay WP, Shapiro AD, Shih JL, et al.: Brief report: Complete deficiency of plasminogen-activator inhibitor type 1 due to a frame-shift mutation. *N Engl J Med* **327**: 1729–1733, 1992. doi: 10.1056/NEJM199212103272406.
- 8) Valke LLFG, Meijer D, Nieuwenhuizen L, et al.: Fibrinolytic assays in bleeding of unknown cause: Improvement in diagnostic yield. *Res Pract Thromb Haemost* **6**: e12681, 2022. doi:10.1002/rth2.12681.
- 9) Saes JL, Schols SEM, Van Heerde WL, et al.: Hemorrhagic disorders of fibrinolysis: A clinical review. *J Thromb Haemost* **16**: 1498–1509, 2018. doi: 10.1111/jth.14160.
- 10) 浦野哲盟, 鈴木優子, 岩城孝行：線溶時間検査。血栓止血誌 **34**: 292–298, 2023.
- 11) Urano T, Sano Y, Suzuki Y, et al.: Evaluation of thrombomodulin/thrombin activatable fibrinolysis inhibitor function in plasma using tissue-type plasminogen activator-induced plasma clot lysis time. *Res Pract Thromb Haemost* **8**: 102463, 2024. doi: 10.1016/j.rpth.2024.102463.
- 12) 2024年9月現在のクロット溶解時間検査実施可能機関：浜松医科大学, 慶應義塾大学, 鹿児島大学, 天理大学.
- 13) 2024年9月現在, 浜松医科大学で実施.