

平成27年度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)
総括研究報告書

抗リン脂質抗体関連血小板減少症の病態解明と治療指針の構築に関する研究

研究代表者	渥美 達也	北海道大学大学院医学研究科 免疫・代謝内科学分野 教授
研究分担者	井上 克枝	山梨大学大学院総合研究部医学域臨床検査医学 教授
研究分担者	森下 英理子	金沢大学医薬保健研究域・病態検査学 教授
研究分担者	奥 健志	北海道大学大学院医学研究科 免疫・代謝内科学分野 助教

研究要旨

抗リン脂質抗体関連血小板減少症は、すでに特定疾患の対象となっている「抗リン脂質抗体症候群」とは別の疾患で、2005年に申請者らが提唱した疾患概念である(Lupus 14; 499-504, 2005)。血小板減少症は古くから抗リン脂質抗体と関連すると認識されていたが、その病態は不明である。一方、急性あるいは慢性の血小板減少症を合併する抗リン脂質抗体陽性患者は少なからず存在し、血栓傾向と出血傾向が併存する為、マネージメントが困難である。そこで2006年、申請者らの提唱により、このような患者群を「抗リン脂質抗体関連疾患」のひとつ、抗リン脂質抗体関連血小板減少症と定義し研究対象とすることが世界のコンセンサスとなった(J Thromb Haemost 4; 295-306, 2006)。

本研究は、抗リン脂質抗体関連血小板減少症の臨床像や病態を明らかにし、その診療ガイドライン作成の基盤をつくることを目的とする。

初年度は、抗リン脂質抗体関連血小板減少症の症例を定義し臨床像を解析する。当学では約20年にわたる自己免疫疾患患者のデータベースがあり、同データベースには抗リン脂質抗体の詳細なプロフィールがすでに存在している。そこに血小板減少症の有無や経過を後ろ向きに追加・検討することで解析可能である。また、解析した抗リン脂質抗体関連血小板減少症患者の病態像・定義を用いて、コホートを確立し、出血や血栓などのイベントを含む経過を観察して治療経過などとの関連を調べる準備をおこない、2年目には観察を開始する。

抗リン脂質抗体関連血小板減少症についての診療ガイドラインは、2015年現在、世界のどこにも存在しない。申請者は、我が国に1万人ほどの患者が存在すると推定しているが、これまで疫学調査もなく、出血・血栓の相反するリスクをもつ本症のマネージメントは困難である。2年目終了時には、プレリミナリーな診療のてびき案の作成が可能であり、将来的にエビデンスにもとづくガイドラインの樹立に向けて、多施設前向き研究の基盤をつくることができると考えた。

A. 研究目的

血小板減少症が抗リン脂質抗体と関連することは以前から知られていた。実際、1980年代に存在した抗リン脂質抗体症候群の古典的分類基準案には、臨床症状のひとつに血小板減少症があげられてい

た。しかし、抗リン脂質抗体症候群の本態が「血栓傾向」であることが重要視され、1999年の抗リン脂質抗体症候群の新分類基準から血小板減少症は除外された。その結果、抗リン脂質抗体が存在しても血小板減少が存在すれば、その患者は「本態性血小板

減少性紫斑病(ITP)」と分類せざるを得なくなった。

他方、抗リン脂質抗体陽性の ITP 患者は、出血リスクだけではなく血栓リスクを併せ持つことが報告され、申請者は ITP の疾患概念とは一線を画すべきと考え、「抗リン脂質抗体関連血小板減少症」という疾患概念を提唱した。この概念は、のちに「抗リン脂質抗体関連疾患」のひとつとしてコンセンサスが得られ、研究対象となった。

申請者は、この疾患を、急性または慢性で、重篤もしくは軽症の血小板減少を示す患者の血中に抗リン脂質抗体が存在するもの、と定義した。そして、ITP の類縁疾患としての出血傾向、さらに持続的に存在する抗リン脂質抗体による血栓傾向の両者に対応したマネジメントをとることが必要で、診療上は非常に重要である。申請者は、多様性のある抗リン脂質抗体の検出法を多く樹立してきた。さらに、北海道大学病院は北海道東北地区でもっとも大きな自己免疫疾患専門診療を展開している施設のひとつである。そのデータベースを使って、抗リン脂質抗体関連血小板減少症に関して、初年度は後ろ向き、そして2年目以降の前向き疫学研究の準備をおこなう予定である。短期間の本研究ではガイドラインのもとになるエビデンス構築は困難であるが、2年目終了時には、一般診療医のための抗リン脂質抗体関連血小板減少症診療のてびき案を作成したい。また、研究としては将来のガイドライン作成に向けて臨床試験を実施するプロトコル作成をゴールとする、国内外で、同疾患に関するガイドラインは存在せず、疾患の提唱者によるオリジナリティの高い研究と自負する。

B. 研究方法

1. 本研究は、抗リン脂質抗体関連血小板減少症に関する後ろ向きおよび前向き観察研究から構成される。

抗リン脂質抗体関連血小板減少症の後ろ向き観察研究: 当科では1998年より各種抗リン脂質抗体の精密測定を樹立し、ルーチン化してきた。そして、2000年より当院膠原病外来を受診した患者の一部をデータベース化し、すでに4,000件を超える抗リン脂質抗体パネルを構築している。急性、もしくは慢性の血小板減少の経過を入力し、抗リン脂質抗体パネルとの比較をおこなうことで、これまで不明であった抗リン

脂質抗体関連血小板減少症の疫学のプレリミナリー研究をおこなうことができる。まず、初年度は、研究代表者が中心となり、当施設の膠原病外来受診患者を対象に、抗リン脂質抗体関連血小板減少症の患者を同定して、抗リン脂質抗体陰性血小板減少症患者および抗リン脂質抗体陽性血小板非減少の患者と比較し、本疾患の臨床的特徴(背景、基礎疾患、抗リン脂質抗体や抗血小板抗体を含む自己抗体プロフィール、ゲノム情報、治療への反応など)を明らかにする。

2. 同: 前向きコホート研究: 次いで、初年度から2年目にかけて、本疾患の単施設コホートを形成し(現時点での推定120人ほど)、前向きの非介入観察研究をおこなう。終了時にはいったんデータを集積して、本疾患の血栓リスク、出血リスク、それらと血小板減少の経過、抗リン脂質抗体の経過および投薬の関連、合併症について解析する。コホート観察は継続されるが、自己免疫疾患班や難治性血管炎班とともに、ガイドライン作成のための臨床研究のプロトコルの準備をおこなう。

上記の結果のみでは、高いレベルでのエビデンスは得られないので、その構築は今後の課題である。しかし、本疾患はまれではない疾患であり(申請者の推定では本邦に1万人)、日常臨床で「出血傾向」と「血栓傾向」の併存により患者管理が非常に困難である現状があることから、まずはプレリミナリーな診断・治療のてびきを作成することが急務である。これまで国内外に存在しない抗リン脂質抗体関連血小板減少症の「診療のてびき」案の作成をおこなうことが最終年度までのゴールであり、さらにガイドライン作成のための臨床試験のプロコルを提案していきたい。

(倫理面への配慮)

患者検体を使用した実験は当院倫理委員会の承認を得た上でを行い、動物実験は北海道大学動物実験委員会の承認のもと北海道大学大学院医学研究科附属動物実験施設内にて行った。

C. 研究結果

1.

原因不明の全身性自己免疫疾患は、代表的な難治性疾患である。抗リン脂質抗体症候群はすでに難病として研究対象となっているが、抗リン脂質抗体は血栓症や妊娠合併症のみに関連する自己抗体ではないことがわかってきて、注目を集めている。一連の疾患群を「抗リン脂質抗体関連疾患」群とすることが世界のコンセンサスとなったが、とりわけ、申請者自らが提唱した疾患である抗リン脂質抗体関連血小板減少症は、診療をおこなううえで、難治性血栓傾向と出血傾向の混在する病態として、たいへんマネジメントが難しい。

本研究では、後ろ向きおよび前向きの疫学調査によって、抗リン脂質抗体関連血小板減少症の臨床的特徴を明らかにする 得られた結果から、本疾患の診断および治療のてびきを作成して、臨床の場に還元することが目標である。本疾患のガイドラインは国内外に依然として存在しないことから、社会的インパクトは大きい。血栓、出血いずれも生命や身体機能に直結する重篤な病態である。すでに難病として認定されている抗リン脂質抗体症候群の関連疾患として、抗リン脂質抗体関連血小板減少症は厚生労働行政がただちに取り組むべき疾患のひとつと認識する。

D. 考察

原因不明の全身性自己免疫疾患は、代表的な難治性疾患である。抗リン脂質抗体症候群はすでに難病として研究対象となっているが、抗リン脂質抗体は血栓症や妊娠合併症のみに関連する自己抗体ではないことがわかってきて、注目を集めている。一連の疾患群を「抗リン脂質抗体関連疾患」群とすることが世界のコンセンサスとなったが、とりわけ、申請者自らが提唱した疾患である抗リン脂質抗体関連血小板減少症は、診療をおこなううえで、難治性血栓傾向と出血傾向の混在する病態として、たいへんマネジメントが難しい。

本研究では、後ろ向きおよび前向きの疫学調査によって、抗リン脂質抗体関連血小板減少症の臨床的特徴を明らかにする 基礎研究によって抗リン脂質抗体の血小板に対する効果を検討し現存する薬剤もしくは創薬による適切な治療薬の選択の可能性を模索する、の2本立てで構成される。得られた結果から、本疾患の診断および治療のてびきを作成し

て、臨床の場に還元することが目標である。本疾患のガイドラインは国内外に依然として存在しないことから、社会的インパクトは大きい。血栓、出血いずれも生命や身体機能に直結する重篤な病態である。すでに難病として認定されている抗リン脂質抗体症候群の関連疾患として、抗リン脂質抗体関連血小板減少症は厚生労働行政がただちに取り組むべき疾患のひとつと認識する。

E. 結論

本研究において、抗リン脂質抗体関連血小板減少症は、すでに特定疾患の対象となっている「抗リン脂質抗体症候群」とは別の疾患で、2005年に申請者らが提唱した疾患概念である(Lupus 14; 499-504, 2005)。血小板減少症は古くから抗リン脂質抗体と関連すると認識されていたが、その病態は不明である。一方、急性あるいは慢性の血小板減少症を合併する抗リン脂質抗体陽性患者は少なからず存在し、血栓傾向と出血傾向が併存する為、マネジメントが困難である。そこで2006年、申請者らの提唱により、このような患者群を「抗リン脂質抗体関連疾患」のひとつ、抗リン脂質抗体関連血小板減少症と定義し研究対象とすることが世界のコンセンサスとなった(J Thromb Haemost 4; 295-306, 2006)。

本研究は、抗リン脂質抗体関連血小板減少症の臨床像や病態を明らかにし、その診療ガイドライン作成の基盤をつくることを目的とする。

初年度は、抗リン脂質抗体関連血小板減少症の症例を定義し臨床像を解析する。当学では約20年にわたる自己免疫疾患患者のデータベースがあり、同データベースには抗リン脂質抗体の詳細なプロフィールがすでに存在している。そこに血小板減少症の有無や経過を後ろ向きに追加・検討することで解析可能である。また、解析した抗リン脂質抗体関連血小板減少症患者の病態像・定義を用いて、コホートを確立し、出血や血栓などのイベントを含む経過を観察して治療経過などの関連を調べる準備をおこない、2年目には観察を開始する。

抗リン脂質抗体関連血小板減少症についての診療ガイドラインは、2015年現在、世界のどこにも存在しない。申請者は、我が国に1万人ほどの患者が存在すると推定しているが、これまで疫学調査もなく、

出血・血栓の相反するリスクをもつ本症のマネージメントは困難である。2年目終了時には、プレリミナリーな診療のてびき案の作成が可能であり、将来的にエビデンスにもとづくガイドラインの樹立に向けて、多施設前向き研究の基盤をつくることができると考えた。

F.健康危険情報

本年度は特に健康危険情報として報告すべきものはなかった。

G.研究発表

1.論文発表

1. Oku K, Amengual O, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Atsumi T. An independent validation of the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score in a Japanese cohort of patients with autoimmune diseases. *Lupus* 24:774-5, 2015.
2. Tanimura K, Jin H, Morikami S, Suenaga T, Arase N, Kishida K, Hirayasu K, Kohyama M, Ebina Y, Yasuda S, Horita T, Takasugi K, Ohmura K, Yamamoto K, Katayama I, Sasazuki T, Lanier LL, Atsumi T, Yamada H, Arase H. Beta2-glycoprotein I/HLA class II complexes are novel autoantigens in antiphospholipid syndrome. *Blood* 125:2835-44, 2015
3. Sugiura-Ogasawara M, Atsumi T, Yamada H, Kitaori T, Ozaki Y, Katano K, Murashima A. Real-world practice of obstetricians in respect of assays for antiphospholipid antibodies. *Mod Rheumatol* 25: 883-7, 2015
4. Amengual O, Fujita D, Ota E, Carmona K ,

Oku K, Sugiura-Ogasawara M, Murashima A, Atsumi T. Primary prophylaxis to prevent obstetric complications in asymptomatic women with antiphospholipid antibodies: a systematic review. *Lupus* 23:1135-42, 2015

5. Kitaori K, Sugiura-Ogasawara M, Oku K, Papisch W, Ebara T, Ozaki Y, Katano K, Atsumi T. Determination of clinically significant tests for antiphospholipid antibodies and cutoff levels for obstetric antiphospholipid syndrome. *Lupus* 24: 1505-19, 2015

2.学会発表

1. Atsumi T. Antiphospholipid Scoring. 61st Annual Meeting of the Scientific and Standardization Committee (SSC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Toronto, Canada, 20 June 2015
2. Atsumi T. Interpretation of antiphospholipid antibody profile. 17th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress. Chennai, India, 7 September 2015

H.知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし