

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))
分担研究報告書

当院における抗リン脂質抗体症候群患者の血栓症、不育症、血小板減少症合併例別の抗リン脂質
抗体プロファイルの検討

研究分担者 森下英理子 金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 教授

研究要旨

当院通院中の抗リン脂質抗体症候群 (APS) 患者における抗リン脂質抗体 (aPL) の種類およびその陽性率を明らかにするとともに、血栓症、不育症、血小板減少症等の症状別に分類し、aPL プロファイルとその臨床像との関連について検討した。血栓症の重症例では、LA 陽性および aPL 複数陽性症例 (triple positive) が多くみられ、これまでの報告と同様の所見であることを確認した。不育症発症例は、初期流産例では aCL IgG が、後期妊娠合併症例では LA の検出率が高く、合併症発症の予測因子となる可能性が示唆されたが今後症例数を増やし、統計学的に検討する必要がある。血小板減少合併 APS 症例では、LA あるいは aCL IgG 陽性例が高頻度に認められ発症予測抗体の候補となる可能性が示唆されたが、同様に今後症例数を増やした検討が必要である。

A. 研究目的

金沢大学附属病院血液内科に通院歴のある抗リン脂質抗体症候群 (APS) 患者における抗リン脂質抗体 (aPL) の種類およびその陽性率を明らかにするとともに、血栓症、不育症、血小板減少症等の症状別に分類し、aPL プロファイルとその臨床像との関連について検討した。

B. 研究方法

1. 対象

金沢大学附属病院血液内科外来を受診した抗リン脂質抗体症候群 (APS) 患者 80 例 (男性 24 例 / 女性 56 例、年齢中央値 45 歳) を対象とした。内訳は、原発性 APS 34 例 (42%)、二次性 APS: SLE 21 例 (26%)、SLE 以外の膠原病 22 例 (28%)、その他 3 例 (4%)

であった。

臨床所見 (重複あり) は、動脈血栓症 39 例 (48.8%)、静脈血栓症 52 例 (65.0%)、妊娠合併症 21 例 (26.3%)、血小板減少症 7 例 (8.8%) であった。

2. 方法

aCL は、抗カルジオリピン抗体 (aCL) IgG (MESCUP)、 β_2 GPI 依存性 aCL (aCL / β_2 GPI) IgG (ヤマサ)、ループスアンチコアグラント (LA) は金沢大学附属病院にて測定、aCL IgG、抗 β_2 GPI 抗体 (a β_2 GPI) IgG、抗ホスファチジルセリン / プロトロンビン抗体 (aPS / PT) IgG は北海道医療大学にて測定した。

(倫理面への配慮)

本研究は、患者の臨床情報を利用したため、人を対象とする医学系研究に関する倫

理指針を遵守し行われた。すべての研究は倫理委員会にはかり、承認後に研究を進めた。また、本研究は、APS 患者および健常人の血液サンプルを使用する研究が含まれる。研究の施行にあたっては、患者に十分なインフォームドコンセントをおこなうとともに、個人情報等の扱いは十分注意しておこなった。

C. 研究結果

1. 血栓症全体における aPL 陽性頻度

血栓症例を解析すると、動脈血栓症も静脈血栓症も aPL の陽性率に大きな差異は認めず、両血栓症共に LA が約 50%、aCL IgG が約 70%、aCL/ λ 2GPI IgG (ヤマサ) が約 40%、a λ 2GPI IgG が約 30%、aPS/PT IgG が約 30% で陽性であった。

また、aPL1 種類のみ陽性で診断された APS 症例は、約 90% が aCL IgG (MESCUP and/or 北海道医療大学) 単独陽性症例であった。aPL triple positive は全体の 43% を占め、そのうち aCL/ λ 2GPI IgG の陽性率と a λ 2GPI の陽性率に差 (92% vs 58%) がみられた。

2. 動脈血栓症ならびに静脈血栓症発症例の解析

動脈血栓症発症例では、aPL1 種類陽性症例はすべて aCL IgG 単独陽性例であった。aPL triple positive 例のうち、IgG aCL/ λ 2GPI (ヤマサ) の陽性率と a λ 2GPI IgG の陽性率に差 (94% vs 50%) がみられた。また、LA 陽性症例のうち 47% (9/19) が aPS/PT IgG 陽性であった。症状は、aPL 複数陽性に

て重篤な症例が多く、triple positive では静脈血栓症や産科合併症を有する症例も見られた。

静脈血栓症発症例では、aPL1 種類陽性症例はそのほとんど (86%) の症例が aCL IgG 単独陽性であった triple positive 例では重複があるものの、19 例中 15 例 (79%) が aCL/ λ 2GPI IgG (ヤマサ) 陽性であるのに対し、a λ 2GPI IgG は 19 例中 9 例 (47%) で陽性であった。症状は深部静脈血栓症 (DVT) が多く見られたが、悪性腫瘍の合併や膝関節症の手術が先行する例など他の危険因子の合併も見られた。aPL triple positive 例は、いずれもより中枢側の DVT や肺動脈血栓症合併症例が多く、IVC 閉塞例もみられた。また脳静脈洞血栓症症例もみられた。

3. 不育症発症例の解析

不育症症例では、aCL IgG は初期流産症例、後期不育症症例で約 70%~80% 陽性であった。また、妊娠後期合併症例の 40% に LA が陽性であった。妊娠中期以降の不育症発症例のうち LA が陽性であった 6 例は、全例子宮内胎児発育遅延、子宮内胎児死亡、妊娠高血圧症候群など妊娠中期以降の合併症を有していた。

4. 血小板減少症の合併例の解析

血小板減少症合併例では、少数例の解析ではあるが、7 例中 5 例 (71%) で LA あるいは aCL IgG が陽性であった。その他、aCL/ λ 2GPI IgG (ヤマサ) 陽性例が 3 例、a λ 2GPI IgG、PS/PT IgG 陽性例がそれぞれ 1 例ずつ

認められた。

D. 考察

APS 患者 80 例の aPL のプロファイルを検討した。血栓症の重症例では、LA 陽性および aPL 複数陽性症例(triple positive)が多くみられ、これまでの報告と同様の所見であることを確認した。血栓症発症例の aPL triple positive 例において aCL/ 2GPI IgG (ヤマサ) の陽性率と a 2GPI IgG の陽性率に差がみられ、両者は必ずしも同一の抗体ではないことが推測された。不育症例では、初期流産例では aCL IgG が、後期妊娠合併症例では LA の検出率が高く、合併症発症の予測因子となる可能性が示唆されたが今後症例数を増やし、統計学的に検討する必要がある。

血小板減少症合併例では、LA と aCL IgG の検出率が高く、発症を予測抗体の候補となりうる可能性があるが、今回は症例数が少なかったため今後さらに症例数を増やして検討する必要がある。

E. 結論

血小板減少合併 APS 症例では、LA あるいは aCL IgG 陽性例が発症予測抗体の候補となる可能性が示唆されたが、今後症例数を増やした検討が必要である。

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) Yoshikawa Y, Kitayama J, Ishikawa H, Nakamura A, Taniguchi F, Morishita E, Ago T, Nakane H, Kitazono: Fulminant bilateral cerebral infarction caused by paradoxical embolism in a patient with protein S Ala525Val substitution. *Neurology and Clinical Neuroscience*. 3(3): 105-107, 2015
- 2) Sekiya A, Morishita E, Maruyama K, Torishima H, Ohtake S: Fluvastatin upregulates the expression of tissue factor pathway inhibitor in human umbilical vein endothelial cells. *J Atheroscler Thromb*. 22(7): 660- 668, 2015
- 3) Taniguchi F, Morishita E, Sekiya A, Yamaguchi D, Nomoto H, Kobayashi E, Takata M, Kosugi I, Takeuchi N, Asakura H, Ohtake S: Late onset thrombosis in two Japanese patients with compound heterozygote protein S deficiency. *Thromb Res*. 135(6) : 1221-1223, 2015
- 4) Nomoto H, Takami A, Espinoza JL, Matsuo K, Mizuno S, Onizuka M, Kashiwase K, Morishima Y, Fukuda T, Kodera Y, Doki N, Miyamura K, Mori T, Nakao S, Ohtake S, Morishita E: A donor thrombomodulin gene variation predicts graft-versus-host disease development and mortality after bone marrow transplantation. *Int J*

Hematol. 102(4) : 460-70, 2015

- 5) Maruyama K, Akiyama M, Kokame K, Sekiya A, Morishita E, Miyata T: ELISA-based detection system for protein S K196E mutation, a genetic risk factor for venous thromboembolism. PLoS One. 10(7): e0133196, 2015
- 6) Miyasaka N, Miura O, Kawaguchi T, Arima N, Morishita E, Usuki K, Morita Y, Nishiwaki K, Ninomiya H, Gotoh A, Imashuku S, Urabe A, Shichishima T, Nishimura JI, Kanakura Y: Pregnancy outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab: a Japanese experience and updated review. Int J Hematol. 2016 Feb 8. [Epub ahead of print]
- 7) 森下英理子: 第X因子とプロトロンビン、新・血栓止血血管学 凝固と炎症(一瀬白帝、丸山征郎、家子正裕編著)、金芳堂、pp20-27、2015
- 8) 森下英理子: PNHの血栓症・発作性夜間へモグロビン尿症(PNH)、金倉謙、西村純一編、医薬ジャーナル社、pp100-111、2015
- 9) 大谷綾子, 福田英ツグ, 新山史朗, 中橋澄江, 長島義宣, 青山幸生, 森下英理子, 向井秀樹. プロテインS欠乏症による難治性下腿潰瘍の1例. 西日本皮膚科77(5):461-164, 2015
- 10) 森下英理子: 細血管障害性溶血性貧血の診断と治療. 臨床血液

56(7):795-806、2015

- 11) 森下英理子: 血栓止血性疾患の遺伝子診断 - 血栓性疾患. 日本血栓止血学会誌 26(5):518-523, 2015
- 12) 森下英理子: 先天性血栓性素因の診断. 日本検査血液学会雑誌 16(1):1-10, 2015.
- 13) 森下英理子: 凝固・線溶系のメカニズムと血栓形成. Medicina 52(13): 2300-2304, 2015
- 14) 森下英理子: 先天性素因の検査 アンチトロンビン、プロテインC、プロテインS. 臨床検査 60(2) : 158-165 , 2015
- 15) 森下英理子、永井信夫、家子正裕: 2015 Hot Topics 線溶分野. 日本血栓止血学会誌 27(1), 2016(印刷中)
- 16) 森下英理子: フォンウィルブランド因子の臨床検査. BIO Clinica, 2016.(印刷中)
- 17) 森下英理子: 「質疑応答 プロからプロへ」不育症例に対する抗凝固療法と対応. 日本医事新報 (印刷中)

2. 学会発表

- 1) Takata M, Morishita E, Taniguchi F, Sekiya A, Kobayashi E, Asakura H, Takage A, Kojima T, Otake S : A congenital dysprothrombinemia with both decreased prothrombin activity and antithrombin resistance. 第77回日本血液学会学術集会、平成27年10月16日~18日、金沢
- 2) Matsuura E, Nakahashi T, Iwaki N, Kadohira Y, Hayashi T, Morishita E,

- Asakura H, Yamagishi M, Nakao S: Acute coronary syndrome due to a paradoxical embolus during elthombopag treatment for ITP. 第 77 回日本血液学会学術集会、平成 27 年 10 月 16 日～18 日、金沢
- 3) Sekiya A, Misawa E, Suzuki T, Arai N, Furusho H, Hayashi K, Asakura H, Ohtake S, Morishita E : Influences of rivaroxaban on laboratory data of antithrombin, protein C and protein S activities. 第 77 回日本血液学会学術集会、平成 27 年 10 月 16 日～18 日、金沢
- 4) Kobayashi E, Taniguchi F, Maruyama K, Takata M, Katsu S, Kaneko S, Sekiya A, Ohtake S, Miyata T, Morishita E : 第 77 回日本血液学会学術集会、平成 27 年 10 月 16 日～18 日、金沢
- 5) Kadohira Y, Matsuura E, Hayashi T, Morishita E, Asakura H, Nakao S : Multiple coagulation factor inhibitors detected in patients with lupus anticoagulant. 第 77 回日本血液学会学術集会、平成 27 年 10 月 16 日～18 日、金沢
- 6) Maruyama K, Akiyama M, Kokame K, Sekiya A, Morishita E, Miyata T. Development of ELISA system for detection of Protein S K196E mutation, a genetic risk factor for venous thromboembolism. ISTH, Toronto, 2015.6.20-24
- 7) 小林英里奈、關谷暁子、三澤絵梨、鈴木健史、新井信夫、高田麻央、野本明華、朝倉英策、大竹茂樹、森下英理子 : ワルファリンのプロテイン S、プロテイン C 測定値への影響. 日本検査血液学会、2015 年 7 月 11 日、名古屋
- 8) 高田麻央、關谷暁子、小林英里奈、野本明華、朝倉英策、大竹茂樹、森下英理子 : プロテイン CK193del 変異検出のための PC 活性測定法の検討. 日本検査血液学会、2015 年 7 月 11 日、名古屋
- 9) 松浦絵里香、門平靖子、林朋恵、森下英理子、奥村伸生、小林隆夫、朝倉英策 : フィブリノゲン補充療法にて安全に出産できた hypodysfibrinogenemia 妊婦の一例. 37 回日本血栓止血学会学術集会、2015 年 5 月 21～23 日、山梨
- 10) 森下英理子 : 先天性プロテイン S・プロテイン C 欠損症の遺伝子診断ならびに臨床所見, プロテイン S 研究会シンポジウム. 第 37 回日本血栓止血学会学術セミナー、2015 年 5 月 21 日～23 日、甲府
- 11) 森下英理子 : なぜできる!? 静脈血栓症. 世界血栓症デー日本 市民公開講座、2015 年 10 月 10 日、大阪
- 12) 森下英理子 : トロンボモジュリンと血管内皮傷害. 2015.10.17. 第 77 回日本血液学会学術集会コーポレートセミナー、金沢
- 13) 森下英理子 : 静脈血栓症の成因と治療, あきた凝固線溶系セミナー、2015 年 11 月 27 日、秋田
- 14) 森下英理子 : 静脈血栓塞栓症の成因と

治療 悪性腫瘍ならびに先天性血栓性素因を中心に , 第 14 回千葉循環器クリニックフロンティア、2015 年 12 月 4 日、千葉

- 15) 森下英理子：血液凝固異常の検査の進め方 , 第 3 回北陸血栓止血検査研究会、2015 年 12 月 12 日、金沢
- 16) 森下英理子：血栓症の基礎と治療 先天性血栓性素因と悪性腫瘍に伴う血栓症 、血栓症 Total Management、2016 年 2 月 5 日、札幌
- 17) 森下英理子：APTT 延長を認めたらどんな病態を考えますか、第 36 回有明セミナー、2016 年 2 月 13 日、東京
- 18) 森下英理子：「特発性血栓症（先天性血栓性素因による）」の「指定難病」認定に向けての取り組み、第 10 回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム、2016 年 2 月 20 日、東京
- 19) 門平康子、松浦絵里香、林朋恵、森下英理子、朝倉英策：慢性 DIC についての治療について、第 10 回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム、2016 年 2 月 20 日、東京
- 20) 關谷暁子、三澤絵梨、鈴木健史、末武

司、津田友秀、金秀日、古莊浩司、林研至、朝倉英策、大竹茂樹、森下英理子：リバーロキサバンが血中アンチトロンビン、プロテイン C、プロテイン S 活性値に与える影響および試薬間比較、第 10 回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム、2016 年 2 月 20 日、東京

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