

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

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

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した。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。それをを用いて抗リン脂質抗体症候群における血小板減少症の有無や経過を後ろ向きに検討した。

また、抗リン脂質抗体関連血小板減少症患者の前向きコホートを確立し、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。

A. 研究目的

抗リン脂質抗体関連血小板減少症は血小板減少症による出血傾向、抗リン脂質抗体の存在による血栓傾向の相反する両作用を有する病態である。その分類基準は本研究の渥美主任研究員が提唱したが、本研究においては世界初の診療ガイドライン作成を目的としている。そのうち、報告者の分担研究においては当院に既にあるデータベースを用いて後ろ向きに抗リン脂質抗体症候群に伴う血小板減少症を有する患者の病態像を解析した。また、来年度以降に前向き登録を行う、抗リン脂質抗体関連血小板減少症のデータベース作成の準備を進めている。

B. 研究方法

1. 後ろ向き研究

A) 対象

北海道大学病院内科II膠原病外来を2000年1月から2013年11月まで当科を受診して原発性抗リン脂質抗体症候群(APS)患者60例を連続的に抽出した。対照群として2010年9月から2013年11月までに同科を受診したAPSおよび、全身性エリテマトーデス(SLE)を除いた膠原病疾患患者73例を連続的に抽出した。SLEはAPSの関連疾患であり、かつ、高頻度に血小板減少症を来すがその病態機序は多岐複雑である。

B) 方法

APS患者における血小板減少症の有無、血栓症、抗リン脂質抗体プロフィールを後ろ向きに解析した

C) 研究結果

血小板減少症の頻度は原発性APS群では19/60例(31.7%)に対して対照群では4/73例(5.5%)と有意に

高頻度であった($p < 0.001$)。原発性APS群における血小板減少(図1)。血小板減少症は $6.25 \pm 2.82 (x10^4/\mu l)$ と中等度の場合が殆どであった。血小板減少症は性別、年齢、高血圧、高脂血症、慢性腎不全と関連を認めず、血栓症のプロファイルでは動脈血栓症の発症と有意な相関を認めた(減少症群 vs 正常群 12/19 (63%) vs 17/41 (41%)、 $p = 0.0346$)。抗リン脂質抗体プロファイルについては血小板減少症群で有意に抗 β_2 GPI 抗体陽性率が高く(13/19 (68%) vs 20/41 (49%)、 $p = 0.0377$)、またフォスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体(aPS/PT)陽性率も高値であった(19/19(100%) vs 21/41(54%)、 $p = 0.0004$)。また、多種からなる抗リン脂質抗体プロファイルを血栓リスクに応じスコア化した抗リン脂質抗体スコアは血小板減少症群で高値を示した(36 vs 18.6, $p = 0.0066$)。即ち、血小板減少症群では抗リン脂質抗体プロファイルは特定の抗体群を中心に高力価であり、動脈血栓症のリスクが高かった。これらはこれまでの報告と一致し、抗リン脂質抗体による血小板活性化の為、微小血栓等による血小板消費が起こっており、2次刺激により容易に動脈血栓症を来す、という仮説を補完する。

更に近年APSでは補体系が活性化され、とりわけ血栓リスクが高い例で低補体血症が進行し血栓形成の契機になるとされている。今回の検討で、血小板減少群ではC3, C4, CH50の各血清値が有意に低値であった。

D) 考察及び結論

APSに伴う血小板減少症は、抗リン脂質抗体スコア高値や低補体血症を伴い、血栓リスクが高い例に認

められることが判明した。抗リン脂質抗体関連血小板減少症は、抗リン脂質抗体による直接的な、および補体系を介した血栓傾向を認める可能性が高く、とりわけ動脈血栓症のリスクが高いと考えられ、本研究により APS における血小板減少症において動脈血栓症リスクが高い点を抗リン脂質抗体自体のプロファイルや補体値から考察しており、実臨床における高リスク例を抽出する一助になる可能性がある。

2. 前向き研究

当院及び分担研究施設である金沢大学病院及び山梨大学病院に通院中の抗リン脂質抗体関連血小板減少症患者を前向きに登録するレジストリを作成し、血栓症・出血症状などの血管イベントの発生や治療効果について検討していく。

レジストリシステムは Research Electronic Data Capture(RedCap)を用いて行う予定である。これは、米国 Vanderbilt 大学で開発され、現在世界 88 カ国、およそ 1200 施設で 20 万人が活用しているとされるいわば世界アカデミアの統計標準ツールであり、アカデミアを中心に NPO 施設にソフトが配布されている。Vanderbilt 大学と User 契約を結んだ上で使用可能だが、データベースの構築、患者登録、割り付けシステム構築などが簡便に行え、高度な情報セキュリティシステムを有する。本システムを用いた登録を平成 28 年 6 月から開始する予定で調整を進めている。

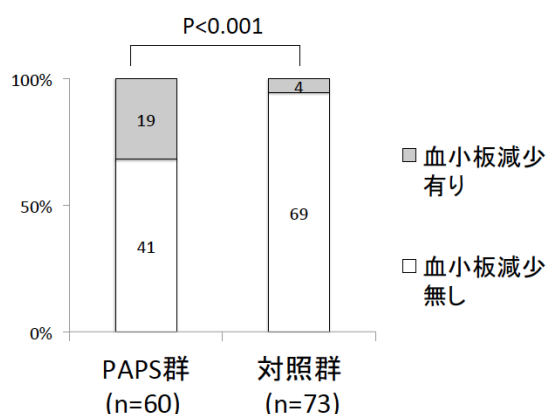


図 1. 抗リン脂質抗体症候群患者における血小板減少症 PAPS: 原発性抗リン脂質抗体症候群 t 検定を用いた検討

(倫理面への配慮)

本研究は、患者の臨床情報を利用する。したがって、本研究は人を対象とする医学系研究に関する倫理指針遵守し行われた。

すべての研究はいずれかの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 患者および膠原病患者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。

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

- Oku K*, Amengual O, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Atsumi T. An independent validation of the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score in Japanese cohort of patients with autoimmune diseases. *Lupus*. Epub ahead, 2015
- Kono M, Yasuda S*, Stevens R, Koide H, Kurita T, Shimizu Y, Kanetsuka Y, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Horita T, Shimizu T, Majima T, Koike, Atsumi T. RasGRP4-dependent arthritis and proliferation of fibroblast-like synoviocytes. *Arthritis Rheumatol*. 67:396-407, 2015
- Amengual O*, Fujita D, Ota E, Carmona L, Oku K et al, Primary prophylaxis to prevent obstetric complications in asymptomatic women with antiphospholipid antibodies: a systemic review., *Lupus* 25, 2015, Epub ahead
- Yamada T*, Ishiguro N, Oku K, Higuchi I, Nakagawa I, Noguchi A, Yasuda S, Fukumoto T, Iwasaki S, Akizawa K, Furugen A, Yamaguchi H, Iseki K. Successful colistin treatment of multidrug-resistant pseudomonas aeruginosa infection using a rapid method for determination of colistin in plasma usefulness of therapeutic drug monitoring, *Biol Pharm Bull*, 38, 1430-1433, 2015
- Kitaori T*, Sugiura-Ogasawara M, Oku K, Papisch W, Ebata T, Ozaki Y, Katano K, Atsumi T. Determination of clinically significant tests for antiphospholipid antibodies and the cut off levels for obstetric antiphospholipid syndrome. *Lupus* Epub ahead, 2015
- Oku K, Amengual O, Hisada R, Ohmura K, Nakagawa I, Watanabe T, Bohgaki T, Yasuda S, Atsumi T. Autoantibodies against a complement component 1q subcomponent(C1q) contribute to complement activation and recurrent thrombosis/pregnancy morbidity in antiphospholipid syndrome(APS). *Rheumatology(Oxford)* in press, 2016

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 |

