

平成28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医学系 教授

研究分担者 森下英理子 金沢大学医薬保健研究域保健学系検査科学専攻 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 診療講師

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した。当学の自己免疫疾患患者のデータベースを元に、抗リン脂質抗体関連血小板減少症の有無や経過を後ろ向きに検討し病態像を報告した。**2**年目には、抗リン脂質抗体関連血小板減少症の診療ガイドラインを作成すべく論文検索(システムティックレビュー)を行い、解析を終えて推奨文を作成中である。更に、日本血栓止血学会とも協力し、本邦初の抗リン脂質抗体関連血小板減少症(及び抗リン脂質抗体症候群)のレジストリを作成中である。

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、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ジメントは困難である。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相関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年目以降の診療ガイドライン作成と前向き研究のための準備を行なった。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、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するべく、過去文献のシステマティックレビューを行い解析している。前向き研究のために患者登録レジストリを作成し運用準備をしている。

B. 研究方法

1. 診療ガイドライン作成：抗リン脂質抗体関連血小板減少症の診療ガイドラインを作成すべく、想定される代表的治療法についてのシステマティックレビューを行なった。

2. 患者レジストリ作成：レジストリシステムについて、当初予定していた **Research Electronic Data Capture (RedCap™)** を用いず、北海道大学病院臨床研究開発センター協力のもと、**EDC (electronic data capture)** である **North-Net™** を用いることとして、すでにβ版を作成し、現在、運用開始準備をしている。これは日本血栓止血学会抗リン脂質抗体症候群部会や抗リン脂質抗体ワークショップの協力をえて本邦の抗リン脂質抗体関連血小板減少症を含む抗リン脂質抗体関連病態の患者レジストリを作成するものである。これによって、抗リン脂質抗体関連血小板減少症の疫学的データを得ることと、将来の臨床研究に資するものである。

(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. 合計7個の **CQ** が決定された。そのうちシステマティックレビューを行なったのは4個であった。論文スクリーニングを終え、解析を元に現在推奨文を作成しており、**2017年9月**を目処に推奨文を作成し、年度内に日本血栓止血学会のご協力を得てパブリックコメントを得る予定である

2. 前項(B 研究方法)に記載通りである

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、主に 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 診療ガイドラインもしくは手引きを作成する ことを重要な2項目として構成される。とりわけ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した。さらに2年度にはシステマティックレビューを行い、主な治療法に対する文献的考察を行い、解析し、本年度中に診療ガイドラインもしくは簡略版の診療手引きを発表する。さらに、**EDC** システムを構築し、近日中に運用開始となる。

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. **Atsumi T, Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Yasuda S, Yamanishi Y, Kita Y, Matsubara T, Iwamoto M, Shoji T, Togo O, Okada T, van der Heijde D, Miyasaka N, Koike T. Clinical benefit of 1-year certolizumab pegol (CZP) add-on therapy to methotrexate treatment in patients with early rheumatoid arthritis was observed following CZP discontinuation: 2-year results of the C-OPERA study, a phase III randomised trial. *Ann Rheum Dis.* in press**
2. Amengual O, Forastiero R, Sugiura-Ogasawara M, Otomo K, Oku K, Favas C, Delgado Alves J, Zigon P, Ambrozic A, Tomsic M, Ruiz-Arruza I, Ruiz-Irastorza G, Bertolaccini ML, Norman GL, Shums Z, Arai J, Murashima A, Tebo AE, Gerosa M, Meroni PL, Rodriguez-Pintó I, Cervera R, Swadzba J, Musial J, Atsumi T. Evaluation of phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody testing for the diagnosis of antiphospholipid syndrome: results of an international multicentre study. *Lupus.* in press.
3. **Atsumi T, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Yasuda S, Yamanishi Y, Kita Y, Matsubara T, Iwamoto M, Shoji T, Okada T, van der Heijde D, Miyasaka N, Koike T. The first double-blind, randomised, parallel-group certolizumab pegol study in methotrexate-naive early rheumatoid arthritis patients with poor prognostic factors, C-OPERA, shows inhibition of radiographic**

progression. *Ann Rheum Dis.* 75(1):75-83, 2016.

4. **Oku K, Amengual O, Hisada R, Ohmura K, Nakagawa I, Watanabe T, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S Atsumi T. Autoantibodies against a complement component 1 q subcomponent contribute to complement activation and recurrent thrombosis/pregnancy morbidity in antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 55(8):1403-11, 2016.**
5. **Oku K, Amengual O, Kato M, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Sakamoto N, Ieko M, Norman GL, Atsumi T. Significance of fully automated tests for the diagnosis of antiphospholipid syndrome. *Thromb Res.* 146:1-6, 2016.**
6. **Oku K, Nakamura H, Kono M, Ohmura K, Kato M, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Amengual O, Atsumi T. Complement and thrombosis in the antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 15(10):1001-4, 2016.**

2. 学会発表

1. Oku K, Kanetsuka Y, Amengual O, Hisada R, Ohmura K, Kato M, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Atsumi T. A patient-derived autoimmune IgG monoclonal anticardiolipin antibody that binds to beta 2 glycoprotein I domain I but not to total beta 2 glycoprotein I molecule. The 13th International Workshop on Autoantibodies and Autoimmunity, 11-13 Oct. 2016, Kyoto, Japan
2. Oku K, Amengual O, Ohmura K, Kato M, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Morishita E, Ieko M, Atsumi T. Practical application of antiphospholipid antibodies profiles in the diagnosis and managements of antiphospholipid syndrome: The modified antiphospholipid score. The 80th American College of Rheumatology Annual Meeting, 13-16 Nov. 2016, Washington, DC, USA
3. Oku K, Shibata Y, Batuca J, Amengual O, Kono M, Nakamura H, Hisada R, Ohmura K, Kato M, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Atsumi T. Autoantibodies against high density lipoprotein-associated proteins are related to elevated oxidized low density lipoprotein levels in antiphospholipid syndrome. The 80th American College of Rheumatology Annual Meeting, 13-16 Nov. 2016, Washington, DC, USA

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

