

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))
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 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

抗リン脂質抗体関連血小板減少症は、出血傾向と血栓傾向を併せ持っており、臨床においてしばしば対応に苦慮する。したがって、その病態を解明することは临床上極めて重要なことである。本年度は、抗リン脂質抗体症候群(APS)に伴う血小板減少患者の臨床症状、保有する抗リン脂質抗体(aPL)などを後る向きに検討することにより、病態像を明らかにすることを目的とした。

当院血液内科外来通院中のAPS患者83例(男性25例/女性58例、年齢中央値:45.5歳(12~79歳)、疾患内訳:原発性APS;40例(48%)、二次性APS;SLE21例(25%))を対象とし、その中から、血小板減少症例を抽出した。aPLは、抗カルジオリピン抗体(aCL) IgGおよびIgM、 α_2 GPI依存性aCL(aCL/ α_2 GPI) IgG、ループスアンチコアグラント、抗 α_2 GPI抗体IgGおよびIgM、抗ホスファチジルセリン/プロトロンビン抗体IgGおよびIgMを測定した。

血小板減少症例はAPS患者83例中7例(8.4%)(男性2例/女性5例)認め、二次性APS(SLE)が半数を占めた。APS患者全体に比べると血小板減少例では年齢中央値(64.0歳)が20歳ほど高かった。血小板数は中央値5.6万/ μ l(2.0万~9.2万/ μ l)と減少の程度は中等度であり、2万/ μ l未満まで低下するような症例は認めなかった。症状はわずかに静脈血栓症の方が多かったが、動脈血栓も静脈血栓もどちらも起こしうるものと思われた。ルーチン検査としてのaCL IgGの陽性率は高いが、特異的なaPLは特定できなかった。血小板数は少なくとも、抗血栓治療を実施することは二次予防として有効であり、出血の合併症も認めなかった。

今回の検討は、aPL陽性の血小板減少患者が血栓症を発症しAPSと診断された症例を対象として解析を行った。最終的に血栓症を発症したaPL関連血小板減少症患者の検査所見などの特徴を見出すことによって、血栓症発症のリスク因子を特定することを試みたが、症例数が少なく、特異的な所見を絞りこむことができなかった。今後、さらに症例数を増やした検討が必要であると思われる。

A.研究目的

抗リン脂質抗体関連血小板減少症は、出血傾向と血栓傾向を併せ持っており、臨床においてしばしば対応に苦慮する。したがって、その病態を解明することは临床上極めて重要なことである。今回、抗リン脂質抗体症候群(APS)に伴う血小板減少患者の臨床症状、保有する抗リン脂質抗体(aPL)などを後る向きに検討することにより、病態像を明らかにすることを目的とした。

B.研究方法

1.対象

金沢大学附属病院血液内科外来に2011年4月~2016年12月まで受診したAPS患者83例(男性25例/女性58例、年齢中央値:45.5歳(12~79歳)、

疾患内訳:原発性APS;40例(48%)、二次性APS;SLE21例(25%)、SLE以外の膠原病14例(17%)、その他8例(10%))の中から、血小板減少症例を抽出した。

2.方法

aPLは、抗カルジオリピン抗体(aCL) IgG(MESCU)およびIgM、 α_2 GPI依存性aCL(aCL/ α_2 GPI) IgG(ヤマサ)、ループスアンチコアグラント(LA)、抗 α_2 GPI抗体(a α_2 GPI) IgGおよびIgM、抗ホスファチジルセリン/プロトロンビン抗体(aPS/PT) IgGおよびIgMを測定した。

3.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

血小板減少症例は APS 患者 83 例中 7 例 (8.4%) (男性 2 例 / 女性 5 例) 認めており、二次性 APS(SLE) が半数を占めた。年齢中央値は 64.0 歳 (19 歳 ~ 79 歳)、血小板数は中央値 5.6 万 / μ l (2.0 万 ~ 9.2 万 / μ l)、臨床症状は深部静脈血栓症 (DVT) が 5 例、脳梗塞が 3 例、心筋梗塞が 1 例 (重複あり) であった。

aCL IgG 陽性例が 6/7 例 (86%) と高率であり、aCL / λ 2GPI IgG (ヤマサ) および LA も 5 例で陽性であった。また、a λ 2GPI IgG、PS/PT IgG 陽性例がそれぞれ 2 例ずつ認められた。

治療は、血小板数に関わらずワルファリンと抗血小板剤の併用が 3 例、抗血小板剤 2 剤併用が 1 例、ワルファリン単独投与が 1 例であり、血栓症の再発および出血の合併症は認めていない。

D. 考察

APS 患者の中で血小板減少例は約 8% 認め、全体と比べると年齢中央値が 20 歳ほど高かった。血小板減少の程度は中等度であり、2 万 / μ l 未満まで低下するような症例は認めなかった。症状はわずかに静脈血栓症の方が多かったが、動脈血栓も静脈血栓もどちらも起こしうることが示された。

ルーチン検査としての aCL IgG の陽性率は高いが、特異的な aPL は特定できなかった。血小板数は少なくとも、抗血栓治療を実施することは二次予防として有効であり、出血の合併症は認めなかった。

今回の検討は、aPL 陽性の血小板減少患者が血栓症を発症し APS と診断された症例を対象として解析を行った。最終的に血栓症を発症した aPL 関連血小板減少症患者の検査所見などの特徴を見出すことによって、血栓症発症のリスク因子を特定することを試みたが、症例数が少なく、特異的な所見を絞りこむことができなかった。症例数を増やして、さらなる検討が必要であると思われる。

E. 結論

APS 患者中に血小板減少例が約 8% 程度認められ、動脈血栓も静脈血栓もどちらも起こし得ることが

明らかとなった。今後は血小板減少症例をさらに増やし、aPL の特異性などを特定することができれば、診療ガイドライン作成の際に役に立つ可能性が考えられた。

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. 学会発表

- 1) Mori Saita E, Takata M, Akiyama M, Miyata T, Takagi A, Kojima T, Sekiya A, Taniguchi F: A symptomatic Dy ϕ rothrombinemia (Prothtombin Himi) with p.M380T and p.R431H shows severely reduced clotting activity, moderate antithrombin resistance and severe thrombomodulin binding defect. 58th American Society of Hematology Annual Meeting, 2016.12.3-6, San Diego (USA)
- 2) 沼波仁, 飯嶋真秀, 鈴木基弘, 金澤俊郎, 田中宏明, 横田隆徳, 森下英理子: 右内頸動脈閉塞による脳梗塞と多発性深部静脈血栓症をきたしたプロテイン S 異常症の 41 歳女性例. 第 218 回日本神経学会関東・甲信越地方会, 2016 年 9 月 3 日, 東京
- 3) 森下英理子: 先天性血栓性素因. 第 37 回日本血栓止血学会学術セミナー (教育講演), 奈良春日野国際フォーラム薨, 2016 年 6 月 16 - 18 日, 奈良
- 4) 勝詩織, 關谷暁子, 金子将ノ助, 朝倉英策, 大竹茂樹, 森下英理子: 先天性アンチトロンピン欠乏症 24 家系の臨床所見ならびに遺伝子変異部位の検討, 第 38 回日本血栓止血学会学術集会, 奈良春日野国際フォーラム薨, 2016 年 6 月 16 ~ 18 日, 奈良
- 5) 森下英理子: 静脈血栓症の成因と治療 悪性腫瘍から先天性血栓性素因 - . 印旛沼エリア循環器セミナー, ウィシュトンホテル・ユウカリ, 2016 年 6 月 23 日, 佐倉
- 6) 森下英理子: 静脈血栓症の成因と治療, 第 17 回日本検査血液学会学術集会ランチオンセミナー, 福岡国際会議場, 2016 年 8 月 7 日, 福

- 岡
- 7) 關谷暁子, 鈴木健史, 三澤絵梨, 末武 司, 古莊浩司, 林研至, 朝倉英策, 大竹茂樹, 森下英理子: 直接経口抗凝固薬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. 第 17 回日本検査血液学会学術集会, 福岡国際会議場, 2016 年 8 月 6 日~7 日, 福岡
 - 8) 本木由香里, 吉田美香, 關谷暁子, 原和冴, 家子正裕, 森下英理子, 野島順三: 抗リン脂質抗体価測定 ELISA の標準化に向けた取り組み. 第 17 回日本検査血液学会学術集会, 福岡国際会議場, 2016 年 8 月 6 日~7 日, 福岡
 - 9) 上島沙耶香, 關谷暁子, 仲里朝周, 金子将ノ助, 勝詩織, 花村美帆, 高田麻央, 中野明華, 大竹茂樹, 森下英理子: 先天性アンチトロンビン欠乏症の遺伝子解析および異常アンチトロンビン蛋白(N87D)の機能解析. 第 41 回北陸臨床病理集談会, 福井赤十字病院, 2016 年 9 月 10 日, 福井
 - 10) 金子将ノ助, 關谷暁子, 勝詩織, 上島沙耶香, 花村美帆, 中野明華, 大竹茂樹, 森下英理子: 先天性アンチトロンビン欠乏症 25 家系の臨床所見ならびに遺伝子変異部位の検討, 第 41 回北陸臨床病理集談会, 福井赤十字病院, 2016 年 9 月 10 日, 福井
 - 11) 花村美帆, 關谷暁子, 上島沙耶香, 勝詩織, 金子将ノ助, 中野明華, 大竹茂樹, 森下英理子: 当研究室で実施したプロテイン C およびプロテイン S 遺伝子解析の総括. 第 41 回北陸臨床病理集談会, 福井赤十字病院, 2016 年 9 月 10 日, 福井
 - 12) 金秀日, 津田友秀, 森下英理子, 關谷暁子, 康東天, 濱崎直孝: プロテイン S 比活性によるプロテイン S 異常症のスクリーニング. 第 48 回日本臨床検査自動化学会, パシフィコ横浜, 2017 年 9 月 21 日~23 日, 横浜
 - 13) 金森尚美, 古莊浩司, 關谷暁子, 高島伸一郎, 加藤武史, 村井久純, 薄井莊一郎, 林研至, 森下英理子, 高村雅之: 抗凝固療法が先天性凝固異常のスクリーニング検査に与える影響. 第 64 回日本心臓病学会学術集会, 東京国際フォーラム, 2016 年 9 月 23 日~25 日, 東京
 - 14) 森下英理子: 先天性血栓性素因(シンポジスト). 第 78 回日本血液学会, 横浜パシフィコ, 2016 年 10 月 14 日, 横浜
 - 15) 本木由香里, 吉田美香, 關谷暁子, 原和冴, 家子正裕, 森下英理子, 野島順三: 日本における抗リン脂質抗体 ELISA の標準化に向けて-第 3 報-, 第 11 回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム, 野村コンファレンスプラザ日本橋, 2017 年 1 月 21 日, 東京
 - 16) 森下英理子: 基礎から学ぶ血液凝固異常症. 血液凝固セミナー, 日本医科大学, 2017 年 2 月 20 日, 東京
 - 17) 森下英理子: 症例から学ぶ血液異常症. 第 5 回瀬戸内血液疾患セミナー, 倉敷国際ホテル, 2017 年 3 月 24 日, 倉敷
- ## 2.論文発表
- 1) Taniguchi F, Mori shita E, Sekiya A, Nomoto H, Kat s S, Kaneko S, A skura H, Ohtake S. Gene analy s of s ca s of congenital protein S deficiency and functional analy s of protein S mutation s(A139V, C449F, R451Q, C475F, A525V and D599T f ser13). *Thromb Re s* 151: 8-16, 2017
 - 2) Sekiya A, Taniguchi F, Yamaguchi D, Kamijima S, Kaneko S, Kat s S, Hanamura M, Takata M, Nakano H, A skura H, Ohtake S, Mori shita E. Cau sative genetic mutation s for antithrombin deficiency and their clinical background among Japane s patient s *Int J Hematol.* 105(3): 287-294, 2017
 - 3) Sekiya A, Haya shi T, Kadohira Y, Shibayama M, T suda T, Jin X, Nomoto H, A skura H, Wada T, Ohtake S, Mori shita E. Thrombo s prediction ba sed on reference range s of coagulation-related marker sin different s age s of pregnancy. *Clin Appl Thromb Hemo s*. 2016. doi: 10.1177/ 1076029616673732
 - 4) Kagami K, Yamazaki R, Minami T, Okumura N, Mori shita E, Fujiwara H. Familial di screpancy of clinical outcome sa s sociated with fibrinogen Dorfen: A ca s of huge genital hematoma after epi otomy. *J Ob s et Gynaecol Re s* 42(6):

- 722-725, 2016
- 5) Miya ~~s~~aka N, Miura O, Kawaguchi T, Arima N, Mori ~~s~~hita E, U ~~s~~uki K, Morita Y, Ni ~~s~~hiwaki K, Ninomiya H, Gotoh A, Ima ~~s~~uku S, Urabe A, Shichi ~~s~~hima T, Ni ~~s~~himura J, Kanakura Y. Pregnancy outcome s of patient s with paroxy ~~s~~mal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab: a Japane ~~s~~e experience and updated review. Int J Hematol. 103(6): 703-12, 2016
 - 6) Kadohira Y, Mat ~~s~~ura E, Haya ~~s~~hi T, Mori ~~s~~hita E, Nakao S, A ~~s~~kura H. A ca ~~s~~e of aortic aneurys ~~s~~n-a ~~s~~sociated DIC that re ~~s~~ponded well to a ~~s~~witch from warfarin to rivaroxaban. Int Med. In pre ~~s~~s 2017
 - 7) 本木由香里, 野島 順三, 吉田美香, 關谷暁子, 原和~~や~~, 森下英理子, 家子正裕. ELISAによる抗リン脂質抗体価測定の標準化に向けて. 日本血栓止血学会誌, 27(6):644-652, 2016
 - 8) 森下英理子: フォンウィルブランド因子の臨床検査, BIO Clinica, 31(6):39-43, 2016
 - 9) 森下英理子: 先天性素因の検査 アンチトロンピン, プロテインC, プロテインS. 臨床検査 60(2):158-165, 2016
 - 10) 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, 8月12日号:4816, 2016
 - 11) 森下英理子: 最新情報と今後の展望2016(血小板・凝固・線溶系疾患)オーバービュー, 臨床血液 57(3):307, 2016
 - 12) 森下英理子: その他の先天性凝固異常症・線溶異常症, 血液疾患最新の治療2017-2019, 小澤敬也, 中尾眞二, 松村到編, 南江堂, 東京, 242-247, 2017
 - 13) 森下英理子, 永井信夫, 家子正裕: 2015 Hot Topic s 線溶分野, 日本血栓止血学会誌 27(1):99-102, 2016
 - 14) 森下英理子: 深部静脈血栓症・肺塞栓症の発症機序と危険因子. 日本医師会雑誌 (1):22-26, 2017
 - 15) 森下英理子: 繰り返す静脈血栓症, むかしの頭で診ていませんか? 血液診療をスッキリまとめ

ました, 南江堂, 東京, 2017(印刷中)

- 16) 森下英理子: 静脈疾患の検査, 動脈・静脈の疾患(上) - 最近の診断・治療動向 -, 日本臨床 2017年5月増刊(印刷中)

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