

**平成27年度～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))  
**総合総括研究報告書**

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、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。

本研究によって、プレリミナリーな診療のてびき案作成が可能となり(現在最終的な準備段階)、また患者レジストリシステムを作成し運用段階となったことから、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年目以降の前向き疫学研究の準備をおこなった。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、2年目には、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びき案を作成するべく、論文検索(システムティックレビュー)を行い解析をした。さらに患者レジストリシステムの作成をして運用段階にある、

## 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診療ガイドライン作成前向き検討から構成される。

1. 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. 抗リン脂質抗体関連血小板減少症の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ムティックレビューを行なった。

パネル会議で提出されたclinical questionを元に、のkokran日本支部(国立成育医療センター内)の協力のもと、PubMed, EMBASE, CENTRALの代表的な3データベースより文献を抽出し、CQに対してそれぞれ2名の研究者によってシステムティックレビューを行なった。

3. 抗リン脂質抗体関連血小板減少症の前向きコホート研究: 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. 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、たいへんマネージメントが難しい。

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。

今回の研究成果を元に診療ガイドラインの作成につなげる

## 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、たいへんマネージメントが難しい。

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。診療ガイドラインを作成す

る、が重要な2つの目的であった。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当科の自己免疫疾患データベースを用いて臨床像を解析した。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年目には、過去の文献からシステムティックレビューを行い、その結果を解析した。それを元に現在、診療の手引き、あるいは診療ガイドラインを作成しており、今年度中に公表予定である。

## F. 健康危険情報

本研究期間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.
7. 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.
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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 and Oku K. Complement and thrombosis in the antiphospholipid syndrome. 10th International Congress on Autoimmunity, Leipzig, Germany, 9 April 2016, 国外
2. Atsumi T. Phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody testing for the

- diagnosis of antiphospholipid syndrome. □頭発表 15th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, Girne, Turkish Republic of Northern Cyprus, 21-24 September 2016, 国外
3. Atsumi T and Oku K. Antiphospholipid Scoring. □頭発表 15th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, Girne, Turkish Republic of Northern Cyprus, 1-24 September 2016
  4. Atsumi T and Oku K. How to interpret the antiphospholipid profile. □頭発表, The 9th Congress of the Asia-Pacific Society on Thrombosis and Haemostasis, Taipei, Taiwan, 7 October 2016, 国外
  5. 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. 国内
  6. Oku K, Amengual O, Ohmura K, Kato M, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Morishita E, Ieko M, Atsumi T. Practical application of antiphospholipid antibody profiles in the diagnosis and managements of antiphospholipid syndrome: The modified antiphospholipid score. □頭発表 The 80th American College of Rheumatology Annual Meeting, 13-16 Nov. 2016, Washington, DC, USA 国外
  7. 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. □頭発表 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 国外
  8. Atsumi T. Antiphospholipid Scoring. □頭発表 61st Annual Meeting of the Scientific and Standardization Committee (SSC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Toronto, Canada, 20 June 2015
  9. Atsumi T. Interpretation of antiphospholipid antibody profile. □頭発表 17th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress. Chennai, India, 7 September 2015 国外
- 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