

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 診療講師

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。

2 年目は、抗リン脂質抗体関連血小板減少症の治療に関する過去文献を検索し(システマティックレビュー)それを元に診療ガイドラインを作成中である。また、日本血栓止血学会抗リン脂質抗体部会とも協力し、本邦に全国規模の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すべく、electric data capture(EDC)の作成を行い、来月より運用開始される。

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、1 年目に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。

2 年目は診療ガイドライン作成目的にシステマティックレビューを行い、また、将来の臨床研究に資するため、そして疫学的データを得るために前向きコホートを確立すべく electric data capture(EDC)を作成する

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. システマティックレビュー

A)対象・目的

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。

B)方法

パネル会議で提出された clinical question を元に、のクラン日本支部(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マティックレビューを行なった。

C)研究結果・結論

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。

3. 前向き研究

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)

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

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

- 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-Iratorza 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.
- 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 anti-phospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 55(8):1403-11, 2016.
- 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.
- 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.
- 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

8. 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
9. 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
10. 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

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 |