

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

ベーチェット病における抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体の関与

川上 民裕 東北医科薬科大学医学部皮膚科

研究要旨

ベーチェット病は、多様な血管を侵す血管炎の側面がある。ベーチェット病患者で皮下の血栓性静脈炎を検出した 5 症例では、血中抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体 IgM 値が上昇した。ベーチェット病皮下の血栓性静脈炎皮膚生検標本における NETs の高発現をすでに発表している。ベーチェット病での血管炎の病因や機序において、抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体や NETs の関与が示唆される。

A. 研究目的

抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体は、抗リン脂質抗体の一つとして広く知られている。正常ラットに、ヒストン皮下注射した後、抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体 IgM を静脈注射し、皮膚血管に炎症細胞浸潤を伴う血管炎の発生に成功した。一方、最新の血管炎チャペルヒル国際分類には、ベーチェット病が多様な血管を侵す血管炎の範疇で採用されている。そこでベーチェット病における抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体の関与を検討した。

B. 研究方法

ベーチェット病患者で皮下の血栓性静脈炎を検出した 5 症例の血中抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体を測定した。

（倫理面への配慮）

東北医科薬科大学病院の倫理委員会から承認されている。

C. 研究結果

ベーチェット病患者では、抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体 IgM 値が、平均値 34.8 ± 37.4 U/ml で、健常人より有意に

高値であり、またループスアンチコアグラント陽性の SLE 患者の平均値 11.9 ± 17.1 U/ml より有意に高値であった。一方、血中抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体 IgG 値は正常であった。

D. 考察

ベーチェット病患者特に皮下の血栓性静脈炎を合併した症例は、ベーチェット病と血管炎との関連した状態であり、その関連に抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体 IgM 値が関与している。

E. 結論

血管炎の発症機序に、Neutrophil Extracellular Trap (NETs) の関与が指摘されて久しい。ベーチェット病皮下の血栓性静脈炎皮膚生検標本における NETs の高発現をすでに発表している。ベーチェット病での血管炎の病因や機序において、抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体や NETs の関与が示唆される。

F. 研究発表

1) 国内
口頭発表 21 件
原著論文による発表 8 件

1. 論文発表

原著論文

1. Ishizu A, Kawakami T, Kanno H, Takahashi K, Miyazaki T, Ikeda E, Oharaseki T, Ogawa Y, Onimaru M, Kurata M, Nakazawa D, Muso E, Harigai M for Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour and Welfare for Intractable Vasculitis. Expert perspectives on pathological findings in vasculitis. *Modern Rheumatology 2022 Mod Rheumatol*. 2022; 33(1): 1-11.
2. Ikeda T, Yokoyama K, Kawakami T. Heliotrope-like manifestation of adult-onset Still disease with macrophage activation syndrome: a case-based review. *J Dermatol* 2022; 49(7): 736-740.
3. Kawakami T, Yokoyama K, Ikeda T, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. The presence of neutrophil extracellular traps in superficial venous thrombosis of Behcet's disease. *J Dermatol* 2022; 49(7): 741-745.
4. Kawakami T, Nakade I, Tamura Y, Ito F, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. Typical cutaneous small-vessel vasculitis induced by combined injection of anti-phosphatidylserine/prothrombin complex antibody and anti-LAMP-2 antibody in normal rats. *J Dermatol* 2022 Dec;49(12):1233-1237.
5. Ikeda T, Yokoyama K, Kawakami T. Overlapping acute generalized exanthematous pustulosis drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms induced by a second dose of the Moderna COVID-19 vaccine. *J Dermatol* 2022 Dec;49(12):e446-e447.
6. Kawakami T, Yokoyama K, Ikeda T, Tomizawa H, Ueki S. The presence of eosinophil extracellular trap cell death in the affected skin of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Dermatol* 2022 Dec 13. doi: 10.1111/1346-8138.16656.
7. Ikeda T, Komatsu T, Yokoyama K, Kawakami T. Earlier continuous administration of mepolizumab for EGPA based on cutaneous findings. *Journal of Cutaneous Immunology and Allergy* in press.
8. Yamamoto, Toshiyuki; Yamasaki, Kenshi; Yamanaka, Keiichi; Komine, Mayumi; Kawakami, Tamihiro; Yamamoto, Osamu; Kanekura, Takuro; Higuchi, Tetsuya; Takahashi, Toshiya; Matsushima, Yoshiaki; Kikuchi, Nobuyuki. Clinical guidance of

pyoderma gangrenosum 2022. *J Dermatol* 2022 in press.

2. 学会発表

1. 川上民裕 皮膚血管病変の捉え方 第121回 日本皮膚科学会総会 教育講演 55 ベーチェット病の診断・治療の進歩 厚労省ベーチェット病調査研究班の試み 2022年6月5日 京都
2. 川上民裕 血管炎の皮膚科基礎知識 ミニレクチャー 日本皮膚科学会 宮城・福島・山形3県合同地方会学術大会 第399回例会 2022年9月23日 仙台
3. 川上民裕 皮膚からわかる血管炎 血管炎セミナー (血管炎をもっと知ろう ver.8) 腎臓血管加齢医療研究機構 2022年11月29日 Web
4. 川上民裕 皮膚血管炎の診断の進め方 第111回日本皮膚科学会茨城地方会 2023年3月5日 筑波
5. 川上民裕 皮膚血管炎病理と皮膚科医の目線 特別セミナー 第26回日本病理学会中部支部スライドセミナー 2023年3月11日 岐阜
6. 川上民裕、横山華英、池田高治 東北医科薬科大学病院におけるベーチェット病診療の実態 第78回日本皮膚科学会高知地方会 2022年4月2日-3日 高知
7. 池田高治、城田祐子、川上民裕 活動期のトシリズマブ投与でマクロファージ活性化症候群を生じた皮膚筋炎様非定型疹を呈した成人スチル病の一例 第66回日本リウマチ学会総会・学術集会 2022年4月25日-27日 横浜
8. 川上民裕、横山華英、池田高治、西端友香、益田紗季子、外丸詩野、石津明洋 COVID-19 関連を含む IgA 血管炎皮膚生検標本を使用した Neutrophil Extracellular Traps (NETs) の検証 第86回日本皮膚科学会東部支部学術大会 2022年8月27日 28

- 日 新潟
9. 池田高治、横山華英、川上民裕 外用薬の接触皮膚炎で増悪した眼瞼病変を呈した壊疽性膿皮症の一例 第 37 回日本乾癬学会学術大会 2022 年 9 月 9 日-10 日 鹿児島
 10. 池田高治、横山華英、川上民裕 眼瞼病変を伴う壊疽性膿皮症の一例 日本皮膚科学会 宮城・福島・山形 3 県合同地方会学術大会 第 399 回例会 2022 年 9 月 23 日 仙台
 11. 川上民裕、横山華英、池田高治、西端友香、益田紗季子、外丸詩野、石津明洋 ベーチェット病皮下の血栓性静脈炎における Neutrophil Extracellular Traps の発現 2022 年 10 月 7 日-9 日 第 71 回日本アレルギー学会学術大会 東京
 12. 太田伸男、山崎宗治、佐藤輝幸、高梨芳崇、北沢博、高橋秀肇、中村豊、川上民裕、大野勲 好酸球性中耳炎における eosinophil extracellular DNA trap cell death (EETosis) 2022 年 10 月 7 日-9 日 第 71 回日本アレルギー学会学術大会 東京
 13. 黒坂祐太、中下珠緒、長塚大毅、片山郁雄、石川典由、本島新司、川上民裕 多発動脈瘤を合併した好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の一例 2022 年 10 月 7 日-9 日 第 71 回日本アレルギー学会学術大会
 14. 川上民裕、中出一生、田村宥人、西端友香、益田紗季子、外丸詩野、石津明洋 正常ラットに抗 PSPT 抗体と抗 LAMP2 抗体の静脈注射により皮膚血管炎の発症に成功した 第 73 回日本皮膚科学会中部支部学術大会 2022 年 10 月 29 日 富山
 15. 川上民裕、中出一生、田村宥人、西端友香、益田紗季子、外丸詩野、石津明洋 正常ラットに抗 PSPT 抗体と抗 LAMP2 抗体の静脈注射により皮膚血管炎の発症に成功した 第 73 回日本皮膚科学会中部支部学術大会 2022 年 10 月 29 日 富山
 16. 川上民裕、董宇鵬、横山華英、池田高治 ベーチェット病における抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体の関与 第 5 回日本ベーチェット病学会 2022 年 11 月 5 日 横浜
 17. 川上民裕、横山華英、池田高治、益田紗季子、石津明洋 壊疽性膿皮症の皮膚生検標本を使用した Neutrophil Extracellular Traps (NETs) の検証 第 86 回日本皮膚科学会東京支部学術大会 2022 年 11 月 20 日 東京
 18. 川上民裕、中出一生、田村宥人、伊藤吹夕、西端友香、益田紗季子、外丸詩野、石津明洋 皮膚血管炎動物モデルの完成 第 27 回日本血管病理研究会 2022 年 11 月 27 日 岐阜
 19. 益田紗季子、西端友香、外丸詩野、川上民裕、石津明洋 COVID-19 発症後および COVID-19 ワクチン接種後 IgA 血管炎の皮膚生検組織における好中球細胞外トラップの沈着—COVID-19 非関連 IgA 血管炎との比較 第 27 回日本血管病理研究会 2022 年 11 月 27 日 岐阜
 20. 川上民裕、横山華英、池田高治、小松俊郎 早期のメボリズムブと免疫グロブリン大量静注療法が有用で、ステロイドフリーを達成した好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の 2 例 日本皮膚科学会宮城地方会第 400 回例会 2022 年 12 月 10 日 仙台
 21. 川上民裕、中出一生、田村宥人、西端友香、益田紗季子、外丸詩野、石津明洋 正常ラットにヒストン皮下注射後、抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体と抗リソソーム膜タンパク質 2 抗体の静脈注射により、皮膚血管炎の発症に成功した 第 52 回日本皮膚免疫アレルギー学会学術

大会 2022年12月18日 名古屋

2) 海外

口頭発表 2件

1. Kawakami T, Tamura Y, Dong Y, Yoshinari M, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. The presence of anti-phosphatidylserine/prothrombin complex antibodies in cutaneous vasculitis: possible involvement in the pathogenesis. Vasculitis + ANCA Workshop 2022 Dublin, Ireland 3 - 6 April 2022
2. Kawakami T, Yokoyama K, Ikeda T, Yoshinari M, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. The presence of neutrophil extracellular traps in superficial venous thrombosis of Behçet's disease. the 19th International Conference on Behçet's Disease 2022. 06-08 Julu 2022 Royal Olympic Hotel, Athens, Greece