

学 位 論 文 の 要 約

三 重 大 学

所 属	乙 三重大学医学部（皮膚科学）	氏 名	波部 幸司
<p>主論文の題名</p> <p>Presence of antiphospholipid antibody is a risk factor in thrombotic events in patients with antiphospholipid syndrome or relevant diseases (抗リン脂質抗体症候群またはその関連疾患において、抗リン脂質抗体は血栓症イベントのリスクファクターである)</p> <p>Koji Habe , Hideo Wada , Takeshi Matsumoto , Kohshi Ohishi , Makoto Ikejiri , Kimiko Matsubara , Tatsuhiko Morioka , Yuki Kamimoto , Tomoaki Ikeda , Naoyuki Katayama , Tsutomu Nobori , Hitoshi Mizutani</p> <p>International Journal of Hematology 2013 Mar;97(3):345-50 doi: 10.1007/s12185-013-1277-0. Epub 2013 Feb 3</p> <p>主論文の要約</p> <p>Introduction (導 入)</p> <p>抗リン脂質抗体症候群 (antiphospholipid syndrome: APS) は、その血栓形成の機序は十分には解明されていないが、抗リン脂質抗体 (antiphospholipid antibodies: aPL) により、血栓症又は血栓性の分娩異常をきたす。</p> <p>Background(背景)</p> <p>後天性、自己免疫性の血栓症としてAPSは重要だが、aPLと血栓症発症リスクに関するエビデンスはそれほど多くない。</p> <p>Objectives (目 的)</p> <p>aPLと血栓性イベント (Thrombotic Event:THE) との関連をレトロスペクティブに検討する。</p> <p>Methods (方 法)</p> <p>1994年1月1日から2012年3月31日までに三重大学 皮膚科、血液内科、血栓・止血異常症診療センターを受診し、APSが疑われた458例を対象とした。内訳は、血小板数12万/μl以下の血小板減少群124例 (THE有り29例、THE無し95例；特発性血小板減少性紫斑病(Idiopathic thrombocytopenic purpura : ITP) 81例、全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE) 27例、シェーグレン症候群3例、肝炎3例、その他6例、基礎疾患なし4例)、活性化部分トロンボプラスチン時間(activated partial thromboplastin time:APTT) が37秒以上延長するAPTT延長群126例 (THE有り80例、THE無し46例；SLE20例、その他の自己免疫疾患14例、ITP6例、抗凝固因子低下12例、固形癌7例、その他10例、基礎疾患なし57例)、自己免疫疾患群 (autoimmune</p>			

disease:AID)146 例 (THE 有り 34 例、THE 無し 112 例; SLE53 例、強皮症 34 例、オーバーラップ症候群 14 例、シェーグレン症候群 10 例、皮膚筋炎 9 例、混合性結合組織病(Mixed Connective Tissue Disease:MCTD)6 例、橋本病 5 例、自己免疫性溶血性貧血 4 例、結節性動脈炎 3 例、ベーチェット病 3 例、関節リウマチ 3 例、ANCA 関連糸球体腎炎 1 例、大動脈炎症候群 1 例)、前記のいずれも認めない血栓症群 134 例であった。ループスアンチコアグラント(Lupus anticoagulant:LA)は、Gradipore (Medical and Biological Laboratories; MBL)を用いて、希釈ラッセル蛇毒時間法にて測定し、カットオフ値を 1.3 とした。抗カルジオリピン IgG 抗体(Anticardiolipin IgG antibody:aCL-IgG)ならびに aCL-B2 グリコプロテイン I 複合体抗体(aCL- β 2-GPI complex antibody:aCL- β 2-GPI IgG)は、それぞれ MESACUP cardiolipin IgG test (MBL)ならびに抗 CL-B2GPI キット「ヤマサ」EIA (ヤマサ醤油)による酵素抗体法にて測定し、カットオフ値をそれぞれ 10 U/ml、3.5 unit/ml とした。

Results(結果)

THE は 458 症例中 232 例に認め、内訳は静脈血栓症 148 例 (DVT117 例を含む)、動脈血栓症 59 例 (脳梗塞 43 例を含む)、微小血栓症 18 例 (皮膚潰瘍 9 例を含む)、妊娠合併症 20 例 (流産 17 例を含む)であった。THE と aPL の解析では、LA に有意な関係(オッズ比 1.87, $p<0.05$)を認めたが、aCL- β 2-GPI IgG と aCL-IgG には有意な関係を認めなかった(オッズ比 それぞれ 1.28、1.99)。なんらかの aPL が陽性であれば THE リスクとなり(オッズ比 1.88, $p<0.01$)、aPL が 2 つ以上陽性群は aPL が 1 つ陽性群に比べて、有意に(オッズ比 5.59, $p<0.05$) THE リスクが増加した。Mann-Whitney U test では、非 THE 群に比べて THE 群で、LA 値は有意に高値($p<0.001$)であった。THE に関する ROC 解析では、AUC は LA 0.83、aCL-IgG 0.70、aCL- β 2-GPI IgG 0.69 であり、LA の至適カットオフ値は 1.3 となった。

各群の解析では、THE に対するオッズ比が最も高かったのは血小板数減少群で(オッズ比 11.8, $p<0.001$)、次が AID 群(オッズ比 9.86, $p<0.001$)だったが、APTT 延長群では THE との間に有意な関連を認めなかった。aCL-IgG では THE に関するオッズ比が最も高かったのは AID 群で(オッズ比 4.85, $p<0.001$)、血小板数減少群と APTT 延長群では THE との間に有意な関連を認めなかった。aCL- β 2-GPI IgG の THE に対するオッズ比が最も高かったのは AID 群で(オッズ比 4.85, $p<0.001$)、血小板数減少群と APTT 延長群では THE との間に有意な関連を認めなかった。血小板数減少群と AID 群では、aPL が 1 つ以上陽性で有意に THE が増加した(オッズ比それぞれ 5.9 と 12.14, $p<0.001$)。血小板減少群と非減少群間ならびに AID 群と非 AID 群間に、THE 頻度は有意差を認めなかったが、APTT 非延長群より APTT 延長群では、THE 頻度は有意に高い(オッズ比 16.52, $p<0.001$)。この群においてはいずれの aPL も THE に関連しなかった。

Consideration (考察)

LA 陽性群で有意に THE が多く、THE 群で LA が有意に高値であり、ROC 解析で AUC が最も高値であることなどから、LA が THE 予測に最も有用と考えられる。血小板減少群でも、LA 陽性群で THE が高頻度に見られ、LA と THE との関連を認めた。血小板減少症例での注意点として、ITP では 20~40%で LA 陽性となり、THE リスクが高いとの

報告もある。LA 陽性の血小板減少例を、単に ITP と診断せずに、APS を鑑別する必要がある。APTT と LA は類似する検査であり、また APTT 延長そのものが THE のリスクとなることなどから、APTT 延長群では LA は THE 診断に充分効力を発揮できなかったと考えられる。AID 群では、 β 2GPI 依存性 aCL-IgG は aCL-IgG よりも THE に関連するとの報告があるが、本研究では aCL-IgG は β 2GPI 依存性 aCL-IgG より THE との関連が強く、THE 予測に有用と考えられた。その原因としては、抗 β 2GPI IgG の代わりに、aCL- β 2-GPI IgG を測定したことも影響した可能性がある。全症例および血小板減少群や AID 群で、THE 頻度は aPL 陽性群で有意に高くなり、aPL が 2 つ以上陽性だとさらに有意に高くなった。これらのことから、aPL 陽性は THE のリスクであり、複数の aPL 陽性はさらに THE リスクを増加させると考えられる。また、aPL の中では LA が最も THE リスクに関連した。

Conclusion (結 論)

臨床的に APS を疑った 458 症例の検討の結果、aPL のなかで LA が THE と最も強い関連を示した。血小板数減少群では LA が、AID 群では aPL の全てが THE との関連を示した。APTT 減少群では aPL と THE との間の関連を認めなかった。aPL と THE との関連は、基礎疾患ごとに異なっていたが、aPL 中でも LA 陽性症例においては THE に特に注意が必要であることが示された。