



Title	抗リン脂質抗体症候群の治療と病態機序に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	佐藤, 太貴
Description	配架番号 : 2693
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14951号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/85764">https://hdl.handle.net/2115/85764</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>
Type	doctoral thesis
File Information	SATO_Taiki_abstract.pdf, 論文内容の要旨



## 学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏名 佐藤 太貴

### 学位論文題名

抗リン脂質抗体症候群の治療と病態機序に関する研究  
(Treatment and pathophysiology in antiphospholipid syndrome)

膠原病は自己免疫機能の異常により種々の臓器に障害を呈する全身性自己免疫疾患の総称である。その中でも抗リン脂質抗体症候群 (Antiphospholipid syndrome: APS) は、抗リン脂質抗体 (antiphospholipid antibody: aPL) に関連した自己免疫血栓症および妊娠合併症と定義される。APS はその希少性から信頼性の高い臨床・基礎データが少ないのが現状であり、病態機序は依然として不明な点が多く、治療についてもさらなる検証の余地がある。本研究では APS の治療法の検証と病態機序の解明を目的とし、二つの臨床研究を行った。第一章では第 Xa 因子阻害薬の APS における血栓再発予防に対する有効性と安全性について検証した。第二章では IgM 型 aPL の長期持続陽性がどのような病態的意義を持つのかについて研究した。

#### <第一章>

【背景と目的】 APS は動静脈血栓症や妊娠合併症を主要徴候とし、抗リン脂質抗体の出現を特徴とする難治性の自己免疫疾患である。血栓二次予防治療の gold standard はワルファリンであるが、ワルファリンによる二次予防下でも年に 11% の血栓症再発が認められる。またワルファリン内服中は PT-INR を至適域に調整する必要があり、薬剤間の相互作用や納豆などのビタミン K 含有食材の影響を考慮する必要がある。そのような背景の中、APS に対する直接作用型経口抗凝固薬 (Direct oral anticoagulant: DOAC) の有効性の検証が望まれている。本研究の目的は、DOAC の一種である第 Xa 因子阻害薬の APS に対する有効性と安全性を、明らかにすることである。

【方法】 1990 年 4 月から 2018 年 6 月の期間に当院で加療を受けた APS 患者を対象とし、後ろ向きコホート研究を行った。第 Xa 因子阻害薬で加療歴のある患者を抽出し、同一患者のワルファリン治療期間と比較した。またワルファリンで加療された患者のうち、年齢、性別、SLE 合併の有無、抗血小板薬併用の有無をマッチさせて対照群を抽出した。対照群との比較において、交絡因子の調整には傾向スコアを用いて Cox 比例ハザードモデルで解析した。エンドポイントは 5 年間のイベントフリー生存期間とし、イベントは動静脈血栓症再発、入院加療または輸血を要する重篤出血と定義した。

【結果】 APS 患者総数は 206 人でそのうち 18 人に第 Xa 因子阻害薬の加療歴があった (リバーロキサバン 5 人、エドキサバン 12 人、アピキサバン 1 人)。18 人のうち 14 人は、ワルファリンから第 Xa 因子阻害薬に切り替えていた。第 Xa 因子阻害薬治療期間のイベントフリー生存期間はワルファリン治療期間と比べて有意に短かった (ハザード比: 12.1, 95%信頼区間: 1.73-248,  $p=0.01$ )。また第 Xa 因子阻害薬で加療された患者のイベントフリー生存期間は対照群と比べて有意に短かった (ハザード比: 4.62, 95%信頼区間: 1.54-13.6,  $p=0.0075$ )。交絡因子を傾向スコアで調整後も、第 Xa 因子阻害薬で加療された患者のイベントフリー生存期間は依然として有意に短かった (ハザード比: 11.9, 95%信頼区間: 2.93-56.0,  $p=0.00057$ )。

【考察】APS 患者のうち血栓症のリスクがより高いと考えられる症例では、単一の凝固因子を阻害する第 Xa 因子阻害薬よりも、複数の凝固因子を阻害し効果を発揮するワルファリンが、より強固に凝固カスケードを抑制し、血栓形成を抑える可能性がある。また興味深いことに、既報や本研究において第 Xa 因子阻害薬での血栓症再発例は動脈血栓症が多い。マウスモデルにおいて、ダビガトランが血小板凝集を介して動脈血栓症形成を促進させるとされており、DOAC とワルファリンでは血小板活性化に対する作用に違いがあり、それが動脈血栓症の生じやすさに違いをもたらしているのかもしれない。

【結論】APS 患者に対して第 Xa 因子阻害薬は推奨されない可能性がある。

## <第二章>

【背景と目的】抗リン脂質抗体症候群 (APS) において抗リン脂質抗体は血栓症におけるリスクファクターと認識されている。APS の分類基準においては IgG 型のみならず IgM 型の抗リン脂質抗体も含まれているが、IgM 型抗リン脂質抗体を測定する意義については未だ議論されている。多くの研究で IgM 型抗リン脂質抗体の意義が検証されているが、ほとんどがある一点での測定値のみを用いており、抗体価の変動による影響や陰性化することの臨床的意義は十分に検討されていない。本研究は APS 患者において IgM 型抗リン脂質抗体が陽性の患者を後方視的に検証し、IgM 型抗リン脂質抗体の長期持続陽性と血栓との関係を明らかにすることを目的とした。

【方法】2003 年から 2018 年の間に当科で APS と診断された患者において測定された抗リン脂質抗体を用いて検証した。抗リン脂質抗体は抗カルジオリピン抗体 (aCL)、抗 $\beta_2$ GPI 抗体 (a $\beta_2$ GPI)、ホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体 (aPS/PT)、ループスアンチコアグラントを測定した。APS 患者のうち、IgM 型の抗リン脂質抗体が 1 回以上陽性かつ測定サンプルが 3 検体以上ある患者を抽出した。IgM 型抗リン脂質抗体が持続陽性である群 (aCL, a $\beta_2$ GPI, aPS/PT IgM いずれかが 12 週以上の間隔をあけて 2 回以上陽性) と一過性に陽性である群 (aCL, a $\beta_2$ GPI, aPS/PT IgM いずれかが 1 回のみ陽性) とに分けて検証した。患者記録は電子カルテから後方視的に集計した。

【結果】53 人の APS 患者が抽出された。このうち 40 人は IgM 型抗リン脂質抗体が持続陽性、13 人は一過性に陽性であった。一過性陽性群では血栓再発が認められなかったのに対し、持続陽性群では 11/40 人 (28%) に血栓再発を認めた。さらに、持続陽性群を長期持続陽性群 (aCL, a $\beta_2$ GPI, aPS/PT IgM いずれかが 2 年以上にわたって 6 週以上の間隔をあけて 3 回以上陽性) と短期持続陽性群 (aCL, a $\beta_2$ GPI, aPS/PT IgM いずれかが 2 年以上にわたって 2 回以下陽性) に分類した。IgM 型抗リン脂質抗体が長期持続陽性群では血栓再発フリー生存率が有意に低い結果であった (log-rank test,  $p=0.0841$ )。

【考察】我々は既報において、APS 患者において形質細胞の前段階である Plasmablast が APS 患者の血液中で増加しており、抗リン脂質抗体の産生において重要な役割を担っている可能性を示した。APS 患者において IgM 型の抗リン脂質抗体が長期に持続陽性であるような患者は、Plasmablast を主体とした CD20 陰性 B 細胞が活性化され、IgM 型の aPL が長期に産生されている可能性がある。

【結論】IgM 型抗リン脂質抗体の持続陽性は血栓再発のリスク因子となり得る。IgM 型抗リン脂質抗体を測定することでより正確に血栓リスクを層別化できる可能性がある。

本研究により、APS における第 Xa 因子阻害薬の位置づけや、IgM 型 aPL の臨床的・病態的意義を解析することで、APS 治療や病態解明のさらなる発展につながると考えられる。