



| | |
|---------------------|---|
| 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 | https://hdl.handle.net/2115/85764 |
| Rights(URL) | https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/ |
| Type | doctoral thesis |
| File Information | SATO_Taiki_review.pdf, 審査の要旨 |



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏名 佐藤 太貴

主査 教授 橋野 聡
審査担当者 副査 教授 豊嶋 崇徳
副査 教授 村上 正晃

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)

本論文は抗リン脂質抗体症候群（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 因子阻害薬とワルファリン（Wf）の APS に対する有効性と安全性を比較検証した。同一患者での各薬剤治療期間での比較と、異なる患者群での各薬剤の比較という二つの方法で検証し、APS には Wf がより有効であることが示唆された。第二章では IgM 型 aPL の長期持続陽性の病態的意義について研究した。APS 患者を IgM 型 aPL 長期/短期持続陽性群にわけて血栓リスクを比較した結果、IgM 型 aPL の持続陽性が血栓リスクに寄与する可能性を示した。

審査にあたりまず副査の村上教授から、第一章の研究が既報と異なる点について質問があり、申請者は本研究が triple positive（aPL 3 種類陽性）などのハイリスク症例以外にも多様な aPL プロファイル症例を含んでいる点、観察期間が最大 5 年間と既報よりも長期である点を回答した。次に triple positive でない症例には第 Xa 因子阻害薬は有効かとの質問があり、申請者は血栓発症例のうち triple positive 以外の症例が半数を占めていたことから、本研究からは aPL プロファイルに関わらず APS には第 Xa 因子阻害薬よりも Wf の使用が考慮されるべきであると回答した。近年の報告からは血栓リスクが低い症例には第 Xa 因子阻害薬が検討されうる、とも回答した。また第二章の研究について IgM 型 aPL の産生が一過性と長期持続陽性での病態的な違いについて質問があり、申請者は自身の基礎研究で aPL の抗原の一つであるプロトロンビンを細胞表面に提示する単球の存在を確認しており、IgM 型 aPL が長期持続陽性の場合にはこうした内在性抗原の慢性暴露が想定されると回答した。

次に副査の豊嶋教授より、第一章の研究について同一患者での薬剤切り替え前後の比較であることによる年齢や動脈硬化リスクの偏りの可能性について指摘があった。申請者は偏りの可能性を認め、もう一方の検証である異なる患者群での各薬剤の比較では、動脈硬化因子の多変量解析を行うことで交絡因子を調整したことを説明した。また第二章の研究で IgM 抗体の長期持続陽性にクローン性増殖の病態が関与しているのかと質問があり、申請者は本研究の症例では単クローン性免疫グロブリン血症を呈した症例はいなかったと回答した。最大の **limitation** として検証の N 数が少なく多変量解析を行っていないことがあげられ、その中で方面を変えて複数の検証を行ったことは評価されると同時に N 数が少ないことによる苦しさでもあり、その **limitation** を十分に理解した上で結論を出すことが重要であると指摘があった。

最後に主査の橋野教授からは、第一章の研究について第 Xa 因子阻害薬の APS に対する保険適応の有無、第 Xa 因子阻害薬が初回から使用された理由や種類の選択基準について質問があった。申請者は、保険適応はないものの Wf による食事制限や薬剤相互作用により導入が難しい場合に主治医と相談して第 Xa 因子阻害薬が使用されたこと、第 Xa 因子阻害薬の種類は主治医判断であるが発売時期の関係でリバーロキサバンが多かったことを説明した。また Wf は PT-INR による用量調整を行うのに対し第 Xa 因子阻害薬は固定用量であり、それが本研究の結果に影響した可能性はあるかという質問があった。申請者は、抗凝固作用の強さは第 Xa 因子阻害薬よりも Wf に分があると一般に認識されており、APS の強力な血栓傾向作用を鑑みると第 Xa 因子阻害薬では効果が不十分な可能性があるかと回答した。実臨床において Wf と第 Xa 因子阻害薬を併用することはあるのかという質問に対しては、それら二種類の併用はないものの、抗凝固薬と抗血小板薬を併用することはあるかと回答した。第二章の研究について、IgM 型 aPL を産生する細胞について質問があり、申請者は Plasmablast が主体と考えていると回答した。IgM 型 aPL 長期持続陽性例に多発性骨髄腫に準じた治療は想定されるかという質問に対しては、そのようなモノクロナール抗体産生を抑制する治療は選択肢であり、また B 細胞の分化を抑制するベリムマブも候補になるのではと回答した。最後に、実臨床で aPL の陰性化が続いた場合に抗血栓療法を中止することはあるかという質問があり、申請者は APS 患者では基本的に抗血栓療法は終生必要であると回答した。

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た。審査員一同はこれらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと判定した。