



Association of anti- β 2-glycoprotein I/HLA-DR complex antibody with arterial thrombosis in female patients with systemic rheumatic diseases

米田，勝彦

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2024-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8761号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100489986>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学位論文の内容要旨

Association of anti- β 2-glycoprotein I/HLA-DR complex antibody
with arterial thrombosis in female patients
with systemic rheumatic diseases

全身性リウマチ性疾患有する女性患者における
抗 β 2GP1/HLA-DR 抗体と動脈血栓症の関係

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
腎臓・免疫内科学分野 免疫内科学部門
(指導教員: 小川 渉 教授, 三枝 淳 准教授)

米田 勝彦

【背景と目的】

抗リン脂質抗体症候群 (APS) は、抗リン脂質抗体 (aPL) とよばれる自己抗体が関連する血栓症および産科的合併症をきたす自己免疫性疾患である。ベータ 2 グリコプロテイン I (β 2GPI) は、aPL によって認識される主要抗原の一つであり、APS における血栓リスクと密接に関係している。代表的な aPL として、抗カルジオリピン抗体(aCL)，ベータ 2 グリコプロテイン I 依存性抗カルジオリピン抗体(aCL β 2GPI)，抗 β 2GPI 抗体(a β 2GPI) が知られるが、臨床症状を有するすべての患者を、既存の検査法だけでは診断できないといった問題や、無症候性 aPL 陽性者の存在から、自己抗体だけでは血栓リスクを評価できないといった問題が存在している。近年、 β 2GPI が特定の主要組織適合性複合体(MHC) クラス II 分子である HLA DR に結合することがわかり、APS の発症における主要な自己抗原の一つとして機能することが報告され、それに対する自己抗体が、新たに抗 β 2GPI/HLA DR 抗体と命名された。この抗 β 2GPI/HLA DR 抗体は、不妊症、不育症、妊娠高血圧症候群、胎児発育不全、早産などの産科異常症、難治性皮膚潰瘍といった疾患との関連が明らかになっているが、血栓症との関連は立証されていない。また、全身性炎症を特徴とする膠原病(以下、全身性リウマチ性疾患)を有する APS 患者において、心血管イベントリスクが高いことが報告されているが、その原因は未だ十分に解明されていない。そこで今回、神戸大学医学部附属病院膠原病リウマチ内科へ通院中の全身性リウマチ性疾患を有する女性患者を対象に、動脈血栓症と抗 β 2GPI/HLA DR 抗体の関連を明らかにすることを研究の目的とした。

【方法】

2020 年 4 月から 2021 年 12 月の間、神戸大学医学部附属病院膠原病リウマチ内科へ通院した女性患者のうち、同意書による書面同意が得られた 721 例を対象とした。診療録および問診票を用いて、動脈血栓症の既往を確認し、従来の心血管イベントリスク（年齢、罹病期間、肥満度指数(BMI)、喫煙歴(pack year smoking index を採用)、高血圧症($\geq 140/90$ mmHg または降圧薬の使用)、脂質異常症(総血清コレステロールまたはトリグリセリドがそれぞれ 230 mg/dL および 150 mg/dL>、またはスタチンなどの脂質低下薬を服用している)、糖尿病(血漿糖化ヘモグロビンレベル 6.5 %以上、空腹時血漿血糖値 126 mg/dL もしくは経口ブドウ糖負荷試験での 200 mg/dL を超える血漿血糖値、またはインスリンまたは経口抗糖尿病薬を使用歴)、脳卒中または心筋梗塞の家族歴) を調査した。また、全身性リウマチ性疾患に対する治療歴（コルチコステロイド、ヒドロキシクロロキン、免疫抑制剤、経口抗凝固薬の投薬）を検索した。動脈血栓症は、臨床的な症状だけでなく、コンピューター断層撮影(CT)、磁気共鳴画像法(MRI)、または血管造影を使用した画像検査でも確認された場合と定義し、一過性脳虚血発作(TIA) は除外された。静脈血栓症も臨床的特徴だけでなく、コンピューター断層撮影、血管造影、またはシンチグラフィーを使用した画像検査によって確認された場合とした。網膜静脈血栓症(網膜静脈閉塞症)は、眼科医による確定例を含め、心房血栓症は

経胸壁心エコー検査で検出された症例を含めた。APS の診断は、札幌シドニー改定分類基準に従った。APS の動脈血栓症のリスク層別化の方法として、先行研究に基づいて、複合指標である調整されたグローバル APS スコア (aGAPSS) を計算した。aGAPSS クラスターは、なし (<1 ポイント), 非常に低い(1~3 ポイント), 低い(4~5 ポイント), 中程度(6~9 ポイント), 高い(10~13 ポイント), 非常に高い(≥14 ポイント)に基づいて分類された。抗 β 2GPI/HLA DR 抗体の基準値は 73.3 U/mL (健常人との 99 パーセンタイル値) を採用し、既存の aPL 検査法は、各キットに報告されている健常人との 99 パーセンタイル値を採用した。ループスアンチコアグラント (LAC), aCL, a β 2GPI, aCL β 2GPI を用いて aPL 陽性数を定義した。多変量モデルの動脈血栓症における診断能については、C 統計量, カテゴリレス再分類改善度 (continuous NRI), 統合識別改善度 (IDI) を用いて評価を行った。

【結果】

原発性 APS 患者 13 名, 全身性リウマチ性疾患を併存する続発性 APS 患者 66 名, および無症候性 aPL キャリア 78 名を含む合計 704 名が解析対象とされた。77 名に 1 回以上の動脈血栓症歴があり、そのうち 14 名は動静脈血栓症の既往を有した。抗 β 2GPI/HLA DR 抗体価は、血栓症のない患者より動静脈血栓症の患者で有意に高かった。aGAPSS > 10 または aPL 陽性数がトリプルポジティブの症例では、抗 β 2GPI/HLA DR 抗体価がより高くなる傾向が示された。単変量による受信者動作特性曲線 (ROC) 解析では、動脈血栓症に対する抗 β 2GPI/HLA DR 抗体の感度、特異度、および曲線下面積(AUC)は、33.8%, 91.4%, および 0.60 であり、カットオフ値 172.359 U/ml が示された。抗 β 2GPI/HLA DR 抗体と a β 2GPI または aCL におけるスピアマンの順位相関係数は、それぞれ 0.387 (P=0.0508), 0.559 (P=0.0116) であった。抗 β 2GPI/HLA DR 抗体単独の影響を評価するために、aPL がすべて陰性であった患者 (n=203) を抽出したところ、カットオフ値より低い患者 176 名では動脈血栓症の既往を有する患者はわずか 5.7% であったが、カットオフ値よりも高い患者 27 名では、26% に動脈血栓症の既往を認めた (p = 0.003, フィッシャーの正確検定)。従来の心血管イベントリスクを含めた単変量解析、多重代入補完法による多変量解析では、抗 β 2GPI/HLA DR 抗体のカットオフ値は動脈血栓症を独立して規定する因子であった (Odds ratio: 5.11; 95% 信頼区間: 2.84~9.19; P < 0.001)。また、ロジスティック回帰分析による多変量解析では、従来の心血管リスク因子を入れた多変量モデルに抗 β 2GPI/HLA DR 抗体カットオフ値を加えることで、動脈血栓症に対する C 統計量は 0.677 から 0.730 に改善した (p = 0.088)。また、NRI は 0.447; 95% 信頼区間: 0.187~0.707; P < 0.001, IDI も、0.0446; 95% 信頼区間: 0.0143~0.0749, P = 0.004 と統計的に有意な改善を示した。

【考察】

一般に、動脈血栓症は、a β 2GPI の IgG レベルが高いトリプルポジティブ症例に多く見られ、 β 2GPI 依存性 aCL および抗 β 2GPI 抗体は、動脈血栓症の重要な予測因子である。日本人の APS

患者では動脈血栓症が優勢と報告されることから、本研究において、抗 β 2GPI/HLA DR 抗体と動脈血栓症との関連性を明らかにすることは重要であると考えられた。

興味深いことに、研究対象者の約3分の1で、抗 β 2GPI/HLA DR 抗体価は99 パーセンタイルを超えていたが、HLA DR がAPS の疾患感受性と関連している全身性エリテマトーデス(SLE)や混合性結合組織病(MCTD)の患者では、特に抗体価が高い傾向であり、背景疾患毎の感受性遺伝子の不均一性が、抗体価の変動に影響を及ぼした可能性が考えられた。

I型 IFN シグネチャーは、循環形質芽細胞の産生の増加など、SLE や APS をはじめとするいくつかの全身性リウマチ性疾患の病因に影響を及ぼすとされており、IFN γ や TNF α といった炎症誘発性サイトカインは、非抗原提示細胞や血管内皮細胞における HLD DR の発現に重要である。特に IFN γ や TNF α は動脈硬化の促進に重要とされ、抗 β 2GPI 抗体そのものが、炎症性動脈硬化を促進している可能性が報告されていることから、炎症部位で抗 β 2GPI/HLA DR 抗体がより誘導され、媒介される動脈硬化と共に、全身性リウマチ性疾患有する患者における心血管イベントに寄与している可能性が考えられた。

動脈血栓を有する群では、非動脈血栓症群と比較した場合、ステロイド使用量が高く、疾患活動性が高いことが示唆された。抗 DNA (抗 dsDNA) 抗体価や他の自己抗体の陽性率に差がみられなかつたが、抗 β 2GPI/HLA DR 抗体価の上昇には、疾患活動性に基づく IFN シグネチャーや B 細胞反応の違いが交絡されている可能性が考慮された。そこで、多変量解析によって、抗 β 2GPI/HLA DR 抗体が独立した説明変数であることを確認できた。さらにカットオフ値を超える抗 β 2GPI/HLA DR 抗体は、既存の aPL が陰性の場合であっても、動脈血栓症の患者を抽出できる可能性があることから、これらの結果は、抗 β 2GPI/HLA DR 抗体が、陰性荷電されたカルジオリビン等との β 2GPI 複合体におけるエピトープだけでなく、固有のエピトープを認識している可能性が示された。

【結語】

抗 β 2GPI/HLA DR 抗体と動脈血栓症との関連が認められ、従来の心血管イベントリスクに抗 β 2GPI/HLA DR 抗体カットオフ値を加えることで、動脈血栓症の識別能が有意に改善することを示した。これらの力価で動脈血栓症を起こしやすい APS 患者を効率的に検出できた場合、心血管イベントリスク低減のための臨床実践につながる可能性がある。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 3332号	氏名	米田 勝彦
論文題目 Title of Dissertation	<p>Association of anti-β2-glycoprotein I/HLA-DR complex antibody with arterial thrombosis in female patients with systemic rheumatic diseases</p> <p>全身性リウマチ性疾患を有する女性患者における抗β2GP1/ HLA-DR 抗体と動脈血栓症の関係</p>		
審査委員 Examiner	主査 Chief Examiner	菱本 明堂	副査 Vice-examiner
	副査 Vice-examiner	上田 佐弓	副査 Vice-examiner
		田中 由也	

(要旨は1,000字～2,000字程度)

抗リン脂質抗体症候群 (APS) は、自己抗体である抗リン脂質抗体 (aPL) が関連する血栓症および産科的合併症をきたす自己免疫性疾患である。 β 2GPI は、aPL によって認識される主要抗原の一つであり、APS における血栓リスクと密接に関係する。近年、 β 2GPI が主要組織適合性複合体 (MHC) クラス II 分子である HLA-DR に結合することがわかり、APS の発症における主要な自己抗原の一つとして機能することが明らかとなった。この抗 β 2GPI/HLA-DR 抗体は、不妊症、不育症、妊娠高血圧症候群、胎児発育不全、早産などの産科異常症、難治性皮膚潰瘍といった疾患との関連が明らかになっているが、血栓症との関連は立証されていない。本研究は膠原病リウマチ内科へ通院中の全身性リウマチ性疾患有する女性患者を対象に、動脈血栓症と抗 β 2GPI/HLA-DR 抗体の関連を明らかにするために行われた。

結果、原発性 APS 患者 13 名、全身性リウマチ性疾患有併存する続発性 APS 患者 66 名、および無症候性 aPL キャリア 78 名を含む合計 704 名が解析対象とされた。7 名に 1 回以上の動脈血栓症歴があり、そのうち 14 名は動脈血栓症の既往を有した。抗 β 2GPI/HLA-DR 抗体価は血栓症のない患者より動脈血栓症の患者で有意に高かった。aGAPSS>10 または aPL 陽性数がトリプルポジティブの症例では、抗 β 2GPI/HLA-DR 抗体価がより高くなる傾向が示された。単変量による ROC 解析では、動脈血栓症に対する抗 β 2GPI/HLA-DR 抗体の感度、特異度、および曲線下面積 (AUC) は、33.8%，91.4%，および 0.60 であり、カットオフ値 172.359 U/ml が示された。抗 β 2GPI/HLA-DR 抗体と a β 2GPI または aCL におけるスピアマンの順位相関係数は、それぞれ 0.387 ($P=0.0508$)、0.559 ($P=0.0116$) であった。抗 β 2GPI/HLA-DR 抗体単独の影響を評価するために、aPL がすべて陰性であった患者 ($n=203$) を抽出したところ、カットオフ値より低い患者 176 名では動脈血栓症の既往を有する患者はわずか 5.7% であったが、カットオフ値よりも高い患者 27 名では、26% に動脈血栓症の既往を認めた ($p = 0.003$ 、フィッシャーの正確検定)。従来の心血管イベントリスクを含めた単変量解析、多重代入補完法による多変量解析では、抗 β 2GPI/HLA-DR 抗体のカットオフ値は動脈血栓症を独立して規定する因子であった (Odds ratio: 5.11; 95% 信頼区間: 2.84–9.19; $P < 0.001$)。ロジスティック回帰分析による多変量解析では、従来の心血管リスク因子を入れた多変量モデルに抗 β 2GPI/HLA-DR 抗体カットオフ値を加えることで、動脈血栓症に対する C 統計量は 0.677 から 0.730 に改善した ($p = 0.088$)。また、NRI は 0.447; 95% 信頼区間: 0.187–0.707; $P < 0.001$ 、IDI も、0.0446; 95% 信頼区間: 0.0143–0.0749, $P = 0.004$ と統計的に有意な改善を示した。

本研究は全身性リウマチ性疾患有する女性患者を対象に、動脈血栓症と抗リン脂質抗体症候群 (APS) 発症における主要な自己抗原の一つである抗 β 2GPI/HLA-DR 抗体の関連を明らかにすることを目的とした研究であるが、従来の心血管イベントリスクに抗 β 2GPI/HLA-DR 抗体カットオフ値を加えることで、動脈血栓症の識別能が有意に改善することを示した点で心血管イベントリスク低減のための臨床実践につながる可能性があり重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究は、博士（医学）の学位を得る資格があると認められる。