

Title	A Role of Autoantibody-Mediated Platelet Destruction in Thrombocytopenia in Patients With Cirrhosis.
Sub Title	肝硬変症患者の血小板減少症における自己抗体による血小板破壊の役割
Author	梶原, 幹生
Publisher	慶應医学会
Publication year	2004
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.81, No.1 (2004. 3) ,p.8-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20040302-0008

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

A Role of Autoantibody-Mediated Platelet Destruction in Thrombocytopenia in Patients With Cirrhosis.

(肝硬変症患者の血小板減少症における自己抗体による血小板破壊の役割)

梶原 幹生

内容の要旨

論文審査の要旨

血小板減少症は、肝硬変症 (LC) 患者に高頻度に見られる重要な血液所見の一つである。歴史的には、LC患者に伴う脾腫により脾臓における血小板貯留が増多し、これが血小板減少の原因であるとされてきた。また、LC患者ではトロンボポエチンの産生障害により血小板合成が低下する可能性や、血小板関連IgGが高値を示すことから自己免疫機序が関与する可能性も示唆されているが、LC患者の血小板減少症の発症機序の解明は未だ十分ではない。本研究では、自己免疫性疾患である特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 患者に認められることで知られる、血小板に特異的な糖蛋白 (GP) の一つであるGP IIb-IIIaに対する抗体に着目し、LC患者の血小板減少症の発症における自己免疫機序の関与について検討を行った。LC患者72人 (B型肝炎15人、C型肝炎37人及びアルコール性肝障害20人)、ITP患者62人及び健常者52人につき、抗GP IIb-IIIa抗体産生性B細胞をenzyme-linked immunospot (ELISPOT) 法にて検出し、その末梢血中の頻度を検討した。また、末梢血単核球 (PBMCs) をGP IIb-IIIa抗原刺激下にて培養し、*in vitro*での抗GP IIb-IIIa抗体産生の評価を行った。抗GP IIb-IIIa抗体産生性B細胞の末梢血中頻度はLC患者において健常人に比し有意に高値であり (10.9 ± 6.2 v $0.4 \pm 0.3/10^3$ PBMCs; $P < 0.0001$)、この値は同頻度が高いことが知られているITP患者 (8.2 ± 5.2) よりも高値であった ($P < 0.007$)。LC患者における末梢血中の抗GP IIb-IIIa抗体産生性B細胞の頻度と血小板数には有意な負の相関を認め ($r = -0.40$; $P = 0.0004$)、同自己抗体の血小板減少への関与が示唆された。LC患者及びITP患者に認められた抗GP IIb-IIIa抗体は、血漿中ではなく、むしろ血小板表面に高濃度に存在しており、同抗体が患者体内において抗血小板活性を持つことが示唆された。さらに、LC患者とITP患者から採取したPBMCsはGP IIb-IIIa抗原提示下の培養で*in vitro*で抗GP IIb-IIIa抗体を産生し、産生された抗体が正常血小板に対する結合能を有することが確認され、同抗体が血小板特異的な抗体活性を有する可能性が示唆された。本研究の結果、LC患者とITP患者は、類似した抗GP IIb-IIIa抗体反応の特徴を有し、LC患者の血小板減少症発症の少なくとも一部に、自己抗体に調節された血小板破壊が関与することが示唆された。

血小板減少症は、肝硬変症 (LC) 患者に認める血液所見の一つであるが、その発症機序の解明は十分ではない。本研究では、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 患者に認められることで知られる血小板特異的な糖蛋白 (GP) の一つGP IIb-IIIaに対する抗体に着目し、LC患者の血小板減少症における自己免疫機序の関与につき検討した。Enzyme-linked immunospot法にて検出された抗GP IIb-IIIa抗体産生性B細胞の末梢血中頻度はITP患者と同様、LC患者において健常人に比し高値であり、かつこの値はLC患者の血小板数と負の相関を認めた。また、LC患者とITP患者から採取した末梢血単核球 (PBMCs) はGP IIb-IIIa抗原提示下の培養で*in vitro*で抗GP IIb-IIIa抗体を産生し、産生された抗体が正常血小板に対する結合能を有することも確認された。本研究の結果、LC患者とITP患者は類似した抗GP IIb-IIIa抗体反応の特徴を有し、LC患者の血小板減少症発症機序の少なくとも一部に、自己抗体により調節された血小板破壊が関与する可能性が示唆された。

審査ではまず、LC患者において抗GP IIb-IIIa抗体が産生されるにいたる原因についての質問がなされた。これに対し、LC患者においては門脈圧亢進、脾腫により脾臓での血小板貯留が増えるため、網内系での抗原提示が過剰になる可能性があると同答されたが、脾摘出術施行例などにおいて網内系の病理学的検討を行うべきとの指摘がなされた。次いで、LC患者とITP患者の間における相違につき質問された。LCおよびITP患者は類似した抗血小板抗体反応を有することが本研究で示されたが、臨床的にはLCにともなう血小板減少はITPに比し一般的に軽度である。この原因としてLCにおいては網内系機能が低下しており自己抗体に認識された血小板が十分に貪食されない可能性や、LCとITP患者では産生されるIgG抗体のsubclassが異なるため、opsonin効果に差が生ずる可能性について説明がなされ、今後の検討課題とされた。また、抗GP IIb-IIIa抗体の産生による凝集能ほか血小板機能の変化や、血小板由来成長因子など各種cytokinesへの影響についても検討すべきであると指摘された。さらには、将来的な臨床応用についても質問がなされ、機序のさらなる解明がLC患者のみならずITP患者についても出血の危険性や輸血の必要性も軽減しうるため、さらなる検討を続けるべきであるという助言がなされた。

以上、本研究は今後検討されるべき課題を残してはいるものの、日常診療上で高頻度に遭遇し、出血傾向などの点できわめて重要な病態であるLC患者における血小板減少症の発症に、自己免疫機序が関与する可能性を明らかにした点で、消化器病学上非常に有意義な研究と評価された。

論文審査担当者 主査 内科学 石井 裕正
医化学 末松 誠 外科学 北島 政樹
病理学 岡田 保典

学力確認担当者:
審査委員長: 末松 誠

試問日: 平成16年1月20日