

第 70 回 SSC 学術報告 -13-

SSC 学術報告

Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies

報告者 藤枝雄一郎、渥美達也

(北海道大学 大学院免疫・代謝内科学教室)

2024 年 6 月 24 日

SSC Session - Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies

2024 年の SSC は Hybrid として、in-person と on-demand 形式でのプログラムとなった。「SSC 13- SSC Session - Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies」は、2024 年 6 月 24 日に BallroomB1 で開催され、全部で 8 演題が発表された。現地聴講者は 300 人程度であり、「Replay」としてオンデマンド配信された。

SSC 013.1 Hannah,Cohen (United Kingdom)

Session introduction and overview

Moderator である。Hannah, Cohen がコロナ感染症により出席できず、Dr Kathleen Freson (Belgium)が替わりに Introduction として、ISTH-SSC Subcommittee LA/aPL (<https://www.isth.org/page/SSC>)について紹介があった。

この subcommittee は、抗リン脂質抗体測定方法の標準化、新規検査の妥当性評価、抗リン脂質抗体症候群(APS)の診断基準作成に関するサポート、APS における抗血栓療法確立を目的として組織されていることが説明された。

2023 年に publication された論文は以下であった。

- ① Vandeveldel A, Gris JC, Moore GW, Musial J, Zuily S, Wahl D, Devreese KMJ.
Added value of antiphosphatidylserine/prothrombin antibodies in the workup of obstetric antiphospholipid syndrome: communication from the ISTH SSC Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. J Thromb Haemost. 2023 Jul;21(7):1981-1994.
- ② Hannah Cohen, David J. Werring, Arvind Chandrethea, Prabel Mittal, Katrien M.J Devreese, David A. Isenberg for the ISTH SSC LA/aPL Subcommittee Study Group.

Survey on APS diagnosis and antithrombotic treatment in patients with ischemic stroke, other brain ischemic injury or arterial thromboembolism in other sites: J Thromb Haemost. 2023;21(10):2936-76.

- ③ Vandeveldel A, Gris JC, Moore GW, Musiał J, Zuily S, Wahl D, Devreese KMJ. Toward harmonized interpretation of anticardiolipin and anti- β 2-glycoprotein I antibody detection for diagnosis of antiphospholipid syndrome using defined level intervals and likelihood ratios. J thromb Haemost. 2024. Epub ahead of print.
- ④ Devreese KMJ, Bertolaccini ML, Ware Branch D, de Laat B, Erkan D, Favaloro EJ, Pengo V, Ortel TL, Wahl D, Cohen H. Guidance on laboratory detection and interpretation of antiphospholipid antibodies for diagnosis of antiphospholipid syndrome: an update. Submitted to ISTH Guidelines and Guidance Committee.
- ⑤ Meroni PL, Borghi MO, Amengual O, Atsumi T, Bertolaccini ML, Cohen H, Grossi C, Roubey R, Sciascia S, Tebo A, Willis R, Erkan D, Devreese KMJ. 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria Solid-Phase based Antiphospholipid antibody (aPL) Domain: Collaborative Efforts to Harmonize ELISA and non-ELISA aPL Tests. 2024. Submitted to J Thromb. Haemost.

成果については、それぞれの演者から報告があるとし、現在動いているプロジェクトについて紹介された。（全てホームページに記載：

<https://my.isth.org/communities/community-home?CommunityKey=efb5cca9-2e2f-42b7-8fa5-71289ecd894f>）

SSC 013.2 Dr Stephane Zuily (France)

ACR/EULAR Classification criteria

2023 ACR/EULAR classification criteria for APS に関する解説が行われた。APS は血栓症、妊娠合併症に加えて、激症型 APS、微笑血管障害 APS、そして無症候性の患者群が存在しており、多様性がある。New criteria のコンセプトはどの程度 APS なのか focus したものであることであり、例を挙げながら、説明がされた。

48 歳男性、BMI34・高血圧・脂質異常症

虚血性心疾患、抗リン脂質抗体：LA+、IgG anti- β 2GPI 90 (GPL)

48 歳男性、BMI34・高血圧・脂質異常症
虚血性心疾患、抗リン脂質抗体：IgM anti- β 2GPI 90 (MPL)

APS は抗体のプロファイルによってリスクが異なる。本症例のように同じ患者背景であっても、抗体のプロファイルにおいて、抗リン脂質抗体が複数陽性である、IgG 型抗体が陽性である方が APS らしい。

48 歳男性、BMI34・高血圧・脂質異常症
虚血性心疾患、抗リン脂質抗体：LA+、IgG anti- β 2GPI 90 (GPL)

48 歳男性、心血管イベントリスクがない
虚血性心疾患、抗リン脂質抗体：LA+、IgG anti- β 2GPI 90 (GPL)

血栓性 APS において、抗リン脂質抗体は血栓のリスクの 1 つであり、それ以外の血栓リスクによって血栓症を発症する。言い換えるとその他のリスクがなく、血栓症が起きた場合は抗リン脂質抗体の合併を疑う必要がある。

48 歳男性、BMI34・高血圧・脂質異常症
虚血性心疾患、抗リン脂質抗体：LA+、IgG anti- β 2GPI 90 (GPL)

48 歳男性、BMI34・高血圧・脂質異常症
虚血性心疾患、肺塞栓症、Libman-Sacks endocarditis、抗リン脂質抗体：LA+、IgG anti- β 2GPI 90 (GPL)

Non-criteria manifestation とされている症状も抗リン脂質抗体と関連があることが報告されている。したがって、non-criteria manifestation も APS らしさを示す症状である。

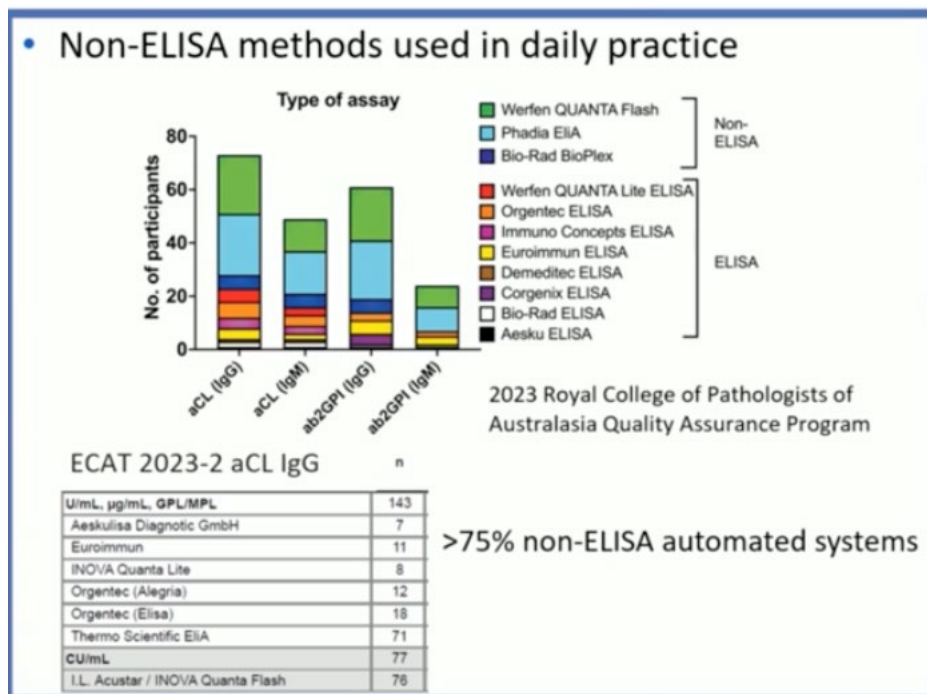
上記の解説ののち、ACR/EULA の分類基準について紹介をした。Classification criteria は特異度が高い集団をピックアップした clinical trial を前提とした分類基準であること日常臨床の診断には用いないことが強調された。

SSC 013.3 Dr Katrien MJ Devreese (Belguim)
Laboratory testing for the diagnosis of antiphospholipid syndrome

New SSC recommendations on laboratory testing for the diagnosis of antiphospholipid syndrome in routine practice

2018年にISTH-SSCよりDiagnostic lab criteriaを発表しており、抗カルジオリピン抗体(aCL)と抗 β 2GPI抗体(a β 2GPI)はこの基準値として健常者の99パーセンタイルを推奨し、Triple positiveを検出することを重要視していた。また検査手法としてELISAないし自動機を推奨した。ACR/EULARの新基準において、新分類基準では各抗体の基準値を moderate (40–79 units) high (≥ 80 units) と定義し、検査手法はELISAのみとした。検査法をELISAに限定した点、基準値を変更した点などに対し、多くのCorrespondenceが投稿された。

具体的にはaCLとa β 2GPIはELISAに限定されているが、実臨床において75%がELISA以外を使用している。



そこでaPL検査基準の改定を予定している。改定検査基準ではnon criteria抗体であるホスファチジルセリン依存性プロトロンビン抗体(aPS/PT)や β 2GPIドメインI抗体、IgM、IgA抗体に関する情報が含まれる。現在Journal of Thrombosis and Haemostasisに投稿している。

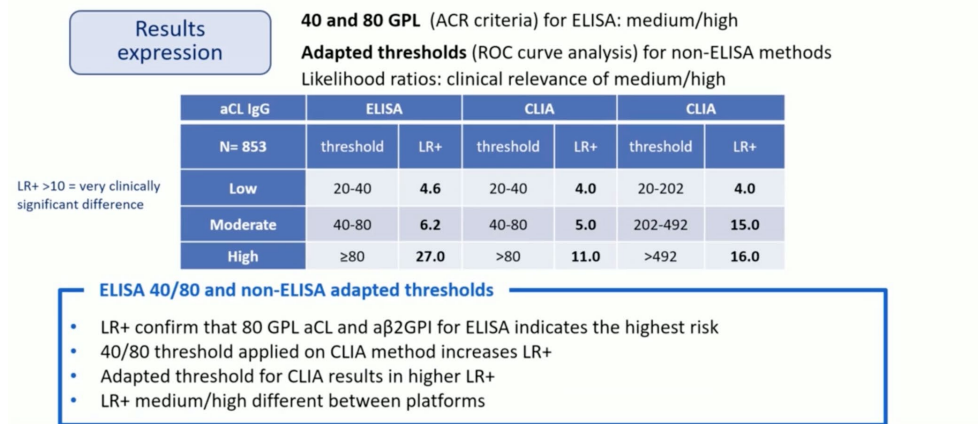
SSC 013.4 Dr Katrien MJ Devreese (Belgium)

Harmonization of ELISA and non-ELISA tests for antiphospholipid antibodies

aCL および a β 2GPI 検査は、solid phase assay であり、ループアンチコアグラントと異なり、急性期の炎症性蛋白や抗凝固薬の干渉を受けない。ただ BioPlex

(Bio-Rad 社)、QUANT Flash (Werfen 社)、EliA (Thermo 社) など多くの自動機試薬が存在する。ELISA と自動機間では検査結果に良好な相関が認められ、自動機の使用によって測定値の施設間差が改善されるが、自動機試薬間での力価は異なる。また新分類基準では各抗体の基準値を moderate (40–79 units) high (≥ 80 units) と定義し、検査手法は ELISA のみとしていることから、non-ELISA アッセイと ELISA の harmonization が必要となった。APS ACTION と SSC で共同し、ELISA と non-ELISA 試薬間の harmonization を行い position paper を投稿している。

Semiquantitative interpretation of aCL and a β 2GPI

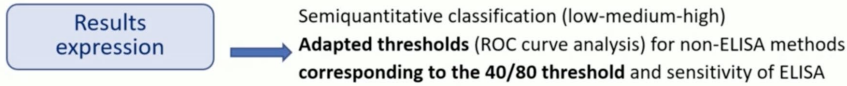


Vandevelde A. et al. Semiquantitative interpretation of anticardiolipin and anti β 2glycoprotein I antibodies measured with various analytical platforms: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. *J Thromb Haemost* 2022, 20: 508-524.



その他、半定量によって各試薬毎に低値、中値、高値 (L-M-H) の基準値を設定した。

Semiquantitative interpretation of aCL and aβ2GPI



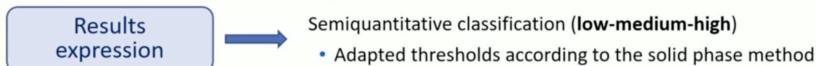
N=853 TAPS	ELISA GPL/MPL	CLIA U/mL	MFI U/mL		ELISA GPL/MPL	CLIA U/mL	MFI U/mL
aCL IgG				aβ2GPI IgG			
Moderate	40	202	748	Moderate	40	1959	2300
High	80	492	1955	High	80	4904	5118
aCL IgM				aβ2GPI IgM			
Moderate	40	45	36	Moderate	40	31	47
High	80	170	121	High	80	66	83

Moderate/high cutoff CLIA/MFI vs ELISA

- 40/80 is only applicable for ELISA
- Higher for IgG vs IgM for CLIA and MFI
- Is higher for CLIA and MFI
- Is different for aCL and aβ2GPI for CLIA and MFI

また Standard に関する検討も行っている。これまで aCL の Standard は、Sapporo standard と呼ばれるモノクローナル抗体 (IgG:HCAL, IgM:EY2C9)、Harris standard (患者血清、IgG/IgM)、MoAb EM6 IgG が使用されており、各試薬毎に standard の基準値を設定した。

Semiquantitative interpretation of aCL and aβ2GPI



N=853 Thrombotic population	ELISA GPL/MPL	Sapporo CLIA	Harris CLIA	MoEM6 CLIA		ELISA GPL/MPL	Sapporo CLIA	Harris CLIA	MoEM6 CLIA
aCL IgG					aβ2GPI IgG				
Moderate	40	259	127	153	Moderate	40	2362	833	1519
High	80	592	244	380	High	80	3693	1650	3365
aCL IgM					aβ2GPI IgM				
Moderate	40	98	23	/	Moderate	40	44	10	/
High	80	210	65	/	High	80	106	33	/

Moderate/high threshold CLIA vs ELISA

- 40/80 is only applicable for ELISA
- Low thresholds for Harris Standards for IgM
- Is higher for CLIA (and MFI)
- Is different for aCL and aβ2GPI for CLIA (MFI)
- Higher for IgG vs IgM for CLIA (MFI)

Vandevelde A. et al. Semiquantitative interpretation of anticardiolipin and antiβ2glycoprotein I antibodies measured with various analytical platforms: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. J Thromb Haemost 2022, 20: 508-524



aβ2GPI の standard は WHO の standard を用いて検討する。

SSC 013.6 Dr Joke Konings, PhD – Synapse Research Institute (Netherlands)

Standardization of thrombin generation assays 2.0: results

2018年に質問票を用いて Thrombin Generation Assay (TGA) の標準化状況を調査した結果、TGAの実施方法が施設によって様々であることが判明した。これを受けて、TGAのガイドラインが作成された。

研究グループは、50以上の施設で血漿サンプルを用いたバリデーション研究を実施した。この過程で、プロトコルにおける温度管理の重要性が確認された。また、半自動化アッセイや完全自動化アッセイの重要性も強調された。TGAの標準化に関して、30グループから得られた37のデータセットを用いて評価が行われ、さらにCAT (Calibrated Automated Thrombogram) アッセイを用いた比較研究も実施され、各アッセイ間の違いが検証された。

これらの取り組みにより、TGAの標準化に向けた重要な知見が得られたが、依然として完全な標準化には至っていないとのことだった。

SSC 013.7 Dr Sam Schulman – McMaster University (Canada)

Registry on augmented antithrombotic treatment regimens for patients with arterial thrombotic APS

APSは動脈血栓症の再発率が高いことが知られている。抗凝固薬と抗血小板薬による再発予防に関するメタアナリシスが行われ、2021年の *Seminars in Thrombosis & Hemostasis* に掲載された論文では、アスピリンの併用がより効果的であると報告された。今回行っている研究では、ビタミンK拮抗薬(VKA)+抗血小板薬、二剤抗血小板療法(DAPT)、VKA単独(INR 2-3と3-4)の治療群で再発率を比較する。この研究ではシドニー基準でAPSは診断され、1年間治療を受けた患者が対象となっており、特定の inclusion criteria と exclusion criteria が設けられている。フォローアップは6、12、18、24ヶ月で行われる。現在の登録状況は28例で、男性10名、女性18名、年齢中央値は50歳(IQR 36-)となっている。1症例あたり150米ドルの研究費が支払われる。研究グループは、この研究への参加を呼びかけていた。

SSC 013.8 Dr Deepa J. Arachchillage – Centre for Haematology, Imperial College London, UK

Management of antiphospholipid antibody-positive patients with ischaemic stroke, transient ischaemic attack or other brain ischaemic injury

2023年のJTHの調査結果(J Thromb Haemot. 2023;21:2963-2976)から、APS患者の慢性期に管理において生涯にわたるビタミンK拮抗薬(VKA)の使用、より早期に認知症の評価が必要であることについては、概ね合意が得られていることが分かった。一方、急性虚血性脳卒中(AIS)や一過性脳虚血発作(TIA)など、虚血性脳卒中の管理に関しては意見の一致が少なかった。

この研究は血栓性APSに対する最適な治療法を探ることを目的としている。例えば、原因がはっきりしているTIA/AISに対して、抗リン脂質抗体を測定すべきかどうか? AIS患者における最適化した治療は何か? 直接作用型経口抗凝固薬(DOAC)とVKAの比較に関するメタアナリシスよりDOACは避けるべきであると提言されている。しかしRISAPS study (リバーロキサバン 15mg 1日2回 VS VKA INR3-4)が現在行われており、プロトコル論文(RPTH 2024 in press)が発表されており、結果が待たれる。

SSC 013.9 Dr Deepa J. Arachchillage – Centre for Haematology, Imperial College London, UK

Assessment of impaired fibrinolysis in patients with antiphospholipid syndrome

APS患者における線溶障害の評価に関する研究についての発表であった。血管内線溶系においては、tPA、uPA、PAI-I、TAFIが関係するが、APSにおいては補体の活性化も関与する。APSにおける線溶障害については、特に、Fibrin分解を阻害するIgG抗体がAPS患者で検出されている。Annexin2、tPAに対する自己抗体はnon-criteria aPLとして報告されており、aβ2GPIはPAI-Iを阻害することも明らかになっている。この研究では、Global Thrombosis Test(GTT)を用いて線溶障害を評価した。GTTはAPS以外の患者では心血管イベントの再発リスクを示す指標として有効であることが分かっている。そこで研究グループは、APS患者での再発リスクを調べるため、18人の患者を対象とした前向き観察研究を開始した。現在、予備的なデータが得られている段階である。GTTの結果から、APS患者における線溶障害の存在が示唆される可能性がある。この研究は、APS患者の血栓再発リスクの評価や、治療

方針の決定に新たな視点をもたらす可能性があり、今後のデータ蓄積により、APSにおける線溶系の役割や、それに基づく新たな治療アプローチの開発につながることが期待される。