

論文内容要旨

論文題目

Upshaw-Schulman 症候群の病因・病態解析

-臨床経過の異なる2例の解析を通じて-

責任講座： 小児科学 講座

氏名： 田邊 さおり

【内容要旨】(1,200字以内)

背景

Upshaw-Schulman症候群 (USS) は、先天性の血栓性血小板減少性紫斑病であり、血漿中の蛋白切断酵素であるADAMTS13活性の先天性な欠損が原因である。新生児期のクームス試験陰性の重症黄疸や、小児期の反復性血小板減少が特徴的であり、新鮮凍結血漿 (FFP) 輸注により回復する。世界で約70家系、約100症例しか報告されておらず、その病態・病因には不明な点が多い。またADAMTS13遺伝子変異と表現型との関連性は、明らかでない。新生児期の溶血性貧血で発症した2症例で病態・病因解析を行った。

対象・方法・結果

臨床経過の進行と共に確定診断に至り、それぞれについて、臨床経過の検討、患者家族を含めADAMTS13活性、抗原量、遺伝子解析、軽快期血漿のフォンヴィレブランド因子 (VWF) 多重体解析を行なった。

2例とも重症黄疸に対し交換輸血を施行したが、その後の臨床経過は異なっていた。症例1は間接クームス試験陽性でABO式血液型不適合による新生児黄疸の診断で、交換輸血を受けた。その後、血小板減少を呈し慢性特発性血小板減少性紫斑病として治療されたが無効であった。2歳9か月時USSと診断し以後2週間毎に予防的FFP輸注を行い、反応性の血小板数上昇を認めた。初回投与から、約8年経過し、既に200回以上FFP投与を繰り返している。一方、症例2は新生児期重症黄疸で交換輸血の後、様々な感染症を契機に血小板減少を認めたが、FFPを投与することなく自然に正常化するため、定期的なFFP予防投与は不要であった。ADAMTS13遺伝子解析を行い、それぞれ p. R398C/p. Q723K、p. Q449X/p. Q1374Sfs の複合ヘテロ接合体であった。p. Q449X、p. R398Cは以前に報告があるが、p. Q723K、p. Q1374Sfsは、新規の変異であった。

2症例の軽快期の血漿中VWF多重体解析では、単一対称性多重体バンドを認め、健常者で認める三重構造とは異なっており、患者血漿中のVWF多重体は蛋白分解性の修飾を受けていないと考えられた。

結語

本研究では新たな2遺伝子異常を検出し得た。2症例とも血漿ADAMTS13活性は著減していた。臨床症状の重症度に違いがあり、ADAMTS13遺伝子変異部位の違いから表現型に差異を生じた可能性がある。またこれまでに知られていないVWF依存性高ずり応力誘発血小板凝集の調節機構の存在の可能性が示唆される。

平成 28 年 8 月 17 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 田邊 さおり

論文題目： Upshaw-Schulman 症候群の病因・病態解明

-臨床経過の異なる2例の解析を通じて-

審査委員：主審査委員

石澤 賢一 (石澤)

副審査委員

一瀬 白麻 (一瀬)

副審査委員

三井 哲夫 (三井)

審査終了日：平成 28 年 8 月 15 日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

Upshaw-Schulman 症候群 (USS) は、先天性の血栓性血小板減少性紫斑病であり、血漿中の蛋白切断酵素である ADAMTS13 活性の先天性な欠損が原因である。新生児期の重症黄疸や、小児期の反復性血小板減少が特徴的であり、これまで約 70 家系、約 100 症例の報告のみで、その病因、病態には不明な点が多い。本研究では、新生児期の溶血性貧血で発症した USS の 2 症例に関して、臨床経過の検討、患者家族を含めた ADAMTS13 活性、抗原量、遺伝子解析、フォンヴィルブラント因子多重体解析を実施した。症例 1 は新生児黄疸で交換輸血を受けた後、慢性特発性血小板減少性紫斑病として治療されたが無効で、2 歳 9 ヶ月時 USS と診断された。以降約 8 年間に、2 週間毎に 200 回以上新鮮凍結血漿 (FFP) の投与を繰り返している。遺伝子解析では p. R398C/p. Q723K の変異を有する複合ヘテロ接合体であった。両親と兄二人は、二つの変異のうち一つを有するヘテロ接合体保因者だった。症例 2 は新生児期重症黄疸で交換輸血の後、様々な感染症罹患時に血小板減少が出現したが、FFP の投与不要で自然に回復した。血小板減少のエピソードを繰り返したため 4 歳時に遺伝子解析を実施し、USS と診断された。以降も FFP の投与不要であったが 12 歳時に腎梗塞発症し、陈旧性多発脳梗塞も認められたため、FFP の予防投与を開始した。遺伝子解析では p. Q449X/p. Q1374Sfs の変異を有する複合ヘテロ接合体であった。両親は、二つの変異のうち一つを有するヘテロ接合体保因者だった。

本研究で新規の変異 p. Q723K、p. Q1374Sfs を明らかにした事、2 症例の ADAMTS13 活性が共に正常の 0.5% 未満であったにも関わらず、長期間の臨床経過が異なったことを提示したことは、学術的意義が高い。下記に示した修正が必要ではあるが、それらに対応する条件付きで学位論文に値すると判断した。

修正点

- 1) 2 症例共に臨床データの記載が不十分であり、追加が必要である。
- 2) 提示した 2 症例の、ADAMTS13 活性低下の機序の考察、今後の展望の提示が必要である。
- 3) 論文の書式の整理、図表の整理が必要である。