



## 抗リン脂質抗体症候群

渥 美 達 也\*

Antiphospholipid Syndrome

Tatsuya ATSUMI\*

**Key words** : thrombosis, pregnancy morbidity, anticardiolipin antibody, lupus anticoagulant

### I. 抗リン脂質抗体症候群の概念と分類

全身性エリテマトーデス (SLE) 患者血漿中に *in vitro* のリン脂質依存性凝固反応を抑制する物質が存在することは 1960 年代から知られており, これはループスアンチコグラント (LA) と呼ばれていた。1980 年代になって, カルジオリピンやほかのリン脂質を抗原として用いた抗リン脂質抗体の免疫学的アッセイが行われるようになり, これらの抗リン脂質抗体と血栓症や流死産の相関が注目されるようになった。Hughes らは動静脈血栓症や流死産に抗リン脂質抗体を伴う病態を「抗リン脂質抗体症候群 (APS)」として扱うことを提唱した<sup>1)</sup>。現在では APS は, 自己抗体が引き起こす血栓性疾患, という免疫学的, 病因論的興味のみならず, 獲得性血栓傾向の原因としては頻度の高い病態のひとつとして認識され, 臨床上重要な位置を占めている。APS は SLE やほかの膠原病に合併した場合二次性, 単独で発症すれば原発性と分類される。

### II. 抗リン脂質抗体症候群の臨床症状

疫学的な検討は十分なされていないが, 一般に APS はヨーロッパ系人種に多く, アフリカ系やアジア系には少ないといわれる。臨床症状を日本人 (平成 10 年度厚生省特定疾患免疫疾患研究班難治性血管炎分科会, 自己免疫疾患分科会および厚生省特定疾患に関する疫学研究班の集計による: 文献<sup>2)</sup> および英国白人 (ロンドン聖トーマス病院にて筆者らの集計した連続 107 例) とで比較した (表 1)。患者の年齢や性別には差はない。静脈血栓症は日本人の頻度が少ない傾向がある。

発症は典型的には推定 30 歳前後である。ただし流産のみの患者も含む平均なので平均発症年齢は低くなるが, 特に原発性 APS では中高年の発症も多い。

APS の患者の血栓症は再発が非常に多い<sup>3)</sup>。その他の原因による血栓傾向 (先天性プロテイン C 欠損症など) と比べての APS の最大の特徴は, 静脈のみならず動脈に血栓をおこすことである。すなわち APS は動脈血栓をおこす唯一の血栓傾向疾患として知られる。表 2 に血栓症の部位を同様に日本人の集計と英国白人のそ

\* 北海道大学大学院医学研究科・分子病態制御学・第二内科 [〒060-8638 札幌市北区北 15 条西 7 丁目]  
Medicine II, Hokkaido University School of Medicine [N 15 W 7, Kita-ku, Sapporo 060-8638, Japan.]  
Tel: 011-716-1161 (5916) Fax: 011-706-7710 e-mail: at 3 tat@med.hokudai.ac.jp

表 1 抗リン脂質抗体症候群の臨床症状の発症率 (重複あり)

臨床症状	日本人	英国白人
患者の平均年齢	41	42
性別 (女:男)	86:14	88:12
動脈血栓症	259/571 (45%)	53/107 (50%)
静脈血栓症	186/571 (33%)	51/107 (49%)
流死産	187/486 (39%)	33/94 (35%)

れとを記載した。APS では脳梗塞、一過性脳虚血発作などの脳血管障害が圧倒的に多く、虚血性心疾患が比較的少ない。現在では APS は動脈硬化性病変のリスクファクターのない若年性の閉塞性脳血管障害の原因としてもっとも重要な疾患と認識されている。多発性梗塞の患者では痴呆など精神症状が前面にでることもある。脳 MRI では単発性から多発性まで大小さまざまな病巣が観察される。その他重要な動脈血栓症としては、虚血性心疾患のほか、末梢動脈閉塞による皮膚潰瘍、腸間膜動脈血栓症による急性腹症や虚血性腸炎などがあげられるが、頻度は高くない。

静脈血栓症に伴う症状では、下肢深部静脈血栓症 (DVT) が多く、しばしば肺塞栓を合併する。ただし、肺塞栓・塞栓は DVT がなくとも発症することがある。APS 患者ではまれに肺高血圧症を合併することがあるといわれているが、これは再発性の肺塞栓、梗塞と関係している、という説もある。ほかの部位の APS に特徴的な静脈血栓症として、腋窩静脈血栓症、視力喪失の可能性のある網膜中心静脈血栓症、糸球体硬化と関連ある糸球体静脈血栓、アジソン病をきたす副腎静脈血栓症、肝静脈血栓症による Budd Chiari 症候群などがある。副腎静脈はなぜか APS の血栓症の好発部位で、多くの症例報告がある<sup>4)</sup>。また、Budd Chiari 症候群の原因として APS は最も頻度が高い。

習慣流産の既往をもつ 7~20% に抗リン脂質抗体が陽性である、とされ、流産の原因として子宮自体の異常、染色体異常と並んで APS は最も重要である。また、APS 患者では高率に流

表 2 動脈血栓症および静脈血栓症の部位

臨床症状	日本人	英国白人
動脈血栓症		
脳梗塞	144/268 (54%)	37/53 (70%)
一過性脳虚血発作	30/268 (11%)	11/53 (21%)
虚血性心疾患	22/268 (8%)	6/53 (11%)
四肢末梢動脈	45/268 (17%)	2/53 (4%)
その他	119/268 (44%)	
静脈血栓症		
深部静脈血栓症	97/190 (51%)	35/52 (62%)
血栓性静脈炎	35/190 (18%)	8/52 (15%)
肺塞栓・肺梗塞	58/190 (31%)	16/52 (31%)
その他	51/190 (27%)	

産、死産、子宮内胎児死亡などの不育症を来し、通常の流産が胎盤形成以前の妊娠初期に圧倒的に多いことに対して、APS 患者の流産は妊娠中・後期にも起こることが特徴である。流産発生機序は、脱落膜-胎盤の血栓形成亢進による循環不全により、物質交換の障害、胎児への栄養供給や酸素供給の低下がおり、胎盤の発育障害や胎児死亡にいたると考えられている。絨毛間膜は血流が緩慢で、胎盤組織は組織因子などのプロコアグラント物質に富んでいるため、ほかに血栓症をおこさない抗リン脂質抗体陽性者でも妊娠時には局所的に血栓形成がおりうると考えられる。ただし、流産例の全例に胎盤梗塞が存在するわけではなく、APS の妊娠合併症の病態は単一ではない。最近では抗リン脂質抗体が直接トロホプラストの機能を阻害するという説もある<sup>5)</sup>。

APS 患者の 20~40% 程度に血小板減少症がみられるが、APS でみられる血小板減少症はいくつかの機序が混合していると考えられる。血小板数が正常範囲以下であるが 80,000/ $\mu$ l 以上の場合、免疫学的機序のほかに APS の血栓形成にともなった非特異的な血小板減少症の可能性もある。すなわち顕微鏡レベルでの血栓進行による血小板活性化や消費にともなう病態であり、このような場合は低用量アスピリンなどの抗血小板療法で改善することがある。抗リン脂質抗体そのものによる血小板減少症ではし

表3 抗リン脂質抗体症候群診断基準案 (Sapporo Criteria—1998)

## 臨床所見

## 1. 血栓症

画像診断, ドップラー検査または病理学的に確認されたもの (表在静脈の血栓症をのぞく)

## 2. 妊娠合併症

a. 妊娠10週以降で, 他に原因のない正常形態胎児の死亡, または

b. 重症妊娠中毒症, 子癇または胎盤機能不全による妊娠34週以前の形態学的異常のない胎児の1回以上の早産, または

c. 妊娠10週以前の3回以上つづけての他に原因のない流産

## 検査基準

1. 標準化されたELISA法による $\beta 2$ グロブリンI依存性抗カルジオリピン抗体の測定法において, 中等度以上の力価のIgG型またはIgM型の抗カルジオリピン抗体が, 6週間以上の間隔を置いて2回以上検出される

2. 国際血栓止血学会のルーブルアンチコアグラントガイドラインに沿った測定法で, ルーブスアンチコアグラントが6週以上離れた機会に2回以上陽性であること。すなわち

a. リン脂質依存性凝固反応 (活性化部分トロンボプラスチン時間, カオリン凝固時間, 希釈ラッセル蛇毒時間, テキストラン時間など) の延長が認められる

b. 正常乏血小板血漿との混合試験で延長した凝固時間が補正されない

c. 過剰のリン脂質の添加により凝固時間が補正または短縮される

d. 他の凝固異常が除外できる

臨床所見の1項目以上が存在し, かつ検査項目のうち1項目以上が存在するとき抗リン脂質抗体症候群とする。除外項目はこれを設けない。

ばしば  $50,000/\mu\text{l}$  前後まで減少する。血小板数  $20,000/\mu\text{l}$  以下の重症例の場合はAPSを修飾する他の病態の存在を疑うべきである。合併する病態が否定され, 血小板減少症が免疫学的機序によるものと考えられた例については特発性血小板減少症 (ITP) に準じた治療の適応となる。血小板減少症は現在の抗リン脂質抗体症候群の分類基準上 (後述) は臨床症状に含まれないが, 抗リン脂質抗体との関連は明らかである。ただし血栓症が病状の中心である患者群とは別の subgroup に属しているような印象をうける。

APS患者にてんかん, 舞踏病, 多発性硬化症様神経症状, 精神症状など神経徴候がみられることがある。横断性脊髄障害はまれな病態であるが, 抗リン脂質抗体との相関が強い。偏頭痛はAPS患者によくみられる徴候である。中枢神経ループスの場合は抗免疫療法が治療の中心となるが, APSにともなう神経徴候の治療, 再発防止には抗血栓療法が適応となるため, 特にSLE患者の場合中枢神経ループスとの鑑別が重要な場合がある。

弁膜異常は抗リン脂質抗体の存在と強く相関

しており, SLE患者を対象にエコーで調べると抗リン脂質抗体陽性患者の40~77%に弁膜肥厚やvegetationなどの異常が認められる<sup>9)</sup>。これらの病変は臨床症状としての弁膜症をきたすことは少ないが, 脳血管障害と関連していると考えられている。

非常にまれであるが, APSの特殊型に分類される病態として, 急激に多臓器不全 (とりわけ中枢神経と腎) に陥り, ARDS, 重篤な血小板減少症を合併し致死率の高い激症型抗リン脂質抗体症候群 (Catastrophic antiphospholipid syndrome) がある。学会で症例報告が散見される程度の発症率なので病態の解明はなされていないが, 現在ヨーロッパを中心に本症の登録がなされており, その情報についてはインターネットで入手可能である (<http://www.med.ub.es/MIMMUN/FORUM/CAPS.HTM>)。

### III. 抗リン脂質抗体症候群の診断

APSの定義上, 診断は臨床症状の確認と, 抗リン脂質抗体の存在の証明が必要である。1998年に札幌でおこなわれたワークショップで決定

された International Preliminary Criteria を表 3 に示す<sup>7)</sup>。1990 年の診断基準案と比べると、血小板減少症が臨床症状からはずされ、血栓症・流産の所見については具体的に記載されている。

診断には疾患の定義から抗リン脂質抗体の証明が必須である。各抗リン脂質抗体の測定意義について熟知する必要がある。

抗リン脂質抗体の定義に関して、この分類基準案では aCL については  $\beta_2$  グリコプロテイン I 依存性 (後述) であること、中等度以上の力価であることとなった。「中等度以上」とは Harris の旧分類基準にも記載されているが、Harris がはじめて抗カルジオリピン抗体アッセイの標準化をこころみたときに、通常の自己抗体アッセイで用いられる 95-99% レベルでカットオフを設定すると APS を合併しない SLE や感染症で非常に高頻度に陽性者がでてしまうため、IgG 15 GPL, IgM 6 MPL を「中等度高値のカットオフ」と定義したことに由来する。また、6 週間の間隔をおいて 2 回陽性、とは、急性感染症由来の aCL を除外するために記載されている。LA の定義は国際血栓止血学会の標準化委員会でもとめられたガイドラインがそのまま記載されている。しかし抗カルジオリピン抗体と同様に、カットオフ値あるいは陽性の定義が明確でなく、Criteria 完成までの課題は多い。

#### IV. 抗リン脂質抗体検出の臨床的意義

##### 1. 抗カルジオリピン抗体 (aCL)

現在では APS と関連した aCL と非特異的 (APS を合併しない SLE や感染症) な aCL は、力価の違いとは別に、むしろ真の対応抗原の違いにより区別されることがわかっている。APS 患者に検出される aCL はカルジオリピンと  $\beta_2$  グリコプロテイン I ( $\beta_2$  GPI) との複合体に結合していることが明らかとなり、しかもその結合エпитープは  $\beta_2$  GPI の分子上に存在することが証明された<sup>8)</sup>。したがって APS に特異

性の高い aCL は「 $\beta_2$  GPI 依存性 aCL」とよばれるアッセイで検出される抗体である。この ELISA では  $\beta_2$  GPI の存在下および非存在下で同時に aCL の測定を行い、前者の力価が基準値を超え、かつ  $\beta_2$  GPI の存在下での aCL の力価が非存在下での力価よりも高いものを陽性とする。IgG 型の  $\beta_2$  GPI 依存性 aCL は測定キット (ヤマサ醤油社) が発売され健保適応となったので広く施行されている。IgM 型や IgA 型の aCL もあり、IgM 型は分類基準案にもとりあげられているので測定することが望ましいが、残念ながら「 $\beta_2$  GPI 依存性 aCL」の IgM 測定系はキット化されていない。IgA 型の aCL は単独陽性患者は少ないとされ (すなわち IgA 陽性患者は IgG か IgM が陽性であることが多い)、現在ルーチンには測定されていない。

$\beta_2$  GPI 上での抗体結合エピトープは、照射して酸化した ELISA プレートに  $\beta_2$  GPI をコーティングしても  $\beta_2$  GPI 分子上に表現されるので、カルジオリピンを用いずに直接  $\beta_2$  GPI を照射 ELISA プレートに固相化して aCL を検出する方法が確立され、その臨床的意義が確立されつつある (抗  $\beta_2$  GPI 抗体という用語が用いられているが、照射プレートを用いた場合は検出される抗体は aCL そのものである)<sup>9)10)</sup>。この方法を併用すれば  $\beta_2$  GPI を対応抗原とした aCL をより確実に検出できる。しかし、使用するプレートの種類やその他の要素によって結果が相当乖離する場合があります<sup>11)</sup>、現在標準化の作業がすすめられている。現時点では、APS の診断にはカルジオリピンを用いる方法のほうが判定は無難である。

##### 2. ループスアンチコアグラント (LA)

LA は、*in vitro* のリン脂質依存性凝固反応 (活性化部分トロンボプラスチン時間 aPTT, カオリン凝固時間 KCT, 希釈ラッセル蛇毒時間 dRVVT) を阻害する免疫グロブリンと定義される。臨床検査上の LA の同定はその heterogeneity から容易でない。また使用する試薬によって感度がかかなり異なっている。Triplet は、

“LA represents a laboratory phenomenon which can be extremely frustrating to laboratorians as well as clinicians (LA は臨床家にも研究者にも著しくフラストレーティングな現象の代表である)”と表現している<sup>12)</sup>。

LA は通常いくつかの方法を組み合わせておこなわなければならない。すなわち、1) aPTT, KCT, dRVVT でリン脂質依存性凝固時間が延長していることをスクリーニングする、2) ミキシングテストでこの凝固時間延長が患者血漿中にインヒビターが存在するためであることを示す、3) 障害血小板やリン脂質による吸収中和試験でこのインヒビターが抗リン脂質抗体であることを確認、のステップである。

LA はリン脂質依存反応を抑制するので、LA を検出するにはリン脂質濃度は低いほど感度がよい。aPTT 試薬をそのまま使わず希釈することで感度を上げることができる。ただし市販の aPTT 試薬には凝固アクチベータが含まれており、試薬を単に希釈するとこのアクチベータも希釈されてしまうため反応が不安定になる場合がある。リン脂質とアクチベータが別々になっている aPTT 試薬や、あらかじめリン脂質濃度を低く設定してある aPTT 試薬 (例、PTT-LA, Diagnostica Stago 社) も市販されているので、それらを使うとよい。KCT は残存血小板の作用を極めて強くうけるため、サンプルの取扱には十分な注意が必要である。筆者らはすべての血漿サンプルを 0.22  $\mu$ m のフィルターを通して platelet free plasma としてから使用している。dRVVT はスクリーニング目的のアッセイのなかでは特異性の高い方法であるが、使用する蛇毒の作用機序から内因系上流のインヒビターは検出できない。確認試験も各施設で工夫されている。ミキシングテストはサンプルと正常血漿を混合させ、凝固時間延長がインヒビターの存在のためか凝固因子欠乏のためかを確認するためにおこなう。筆者らは Triplet の方法に準じて、サンプルと正常血漿を 1:1, 1:4 および 1:9 で混合し、凝固時間をプロットし

てその曲線のパターンによりインヒビターと凝固因子欠乏を鑑別している。LA 血漿はたとえ少量でも正常血漿由来の凝固時間を延長させるので、X 軸に混合比、Y 軸に凝固時間をとると上に凸のカーブとなる。リン脂質添加試験は、希釈したリン脂質での延長した凝固時間が実際にリン脂質 (またはリン脂質-蛋白複合体) に対する抗体のためであるかどうかを調べるため、逆に高濃度のリン脂質で凝固時間を測定して低濃度の凝固時間と比較することで判定する。LA であればリン脂質濃度の差により凝固時間の延長の程度が異なっているはずで、すなわち「リン脂質低濃度の凝固時間/リン脂質高濃度の凝固時間の比」が他の原因による凝固時間延長よりも大きい。添加するリン脂質の量や組成を検討する必要がある。現在健保適応となっている唯一の LA 試薬はグラディポア LA (MBL 社) という dRVVT 試験で、この試薬は上述した「リン脂質低濃度の凝固時間/リン脂質高濃度の凝固時間の比」を最初からもとめて 1.3 以上を「LA 陽性」、1.1-1.3 を「LA 疑い」として扱うものである。しかし、凝固因子欠乏 (特にワーファリン使用患者) による偽陽性が多く、また上述したように dRVVT では LA のすべてをひろうことはできないので、この方法だけで LA の存在を決定することは困難といっている。

### 3. 抗プロトロンビン抗体

プロトロンビンが抗リン脂質抗体の主要なターゲットであるといわれて久しいにもかかわらず、抗プロトロンビン抗体の臨床的意義については議論途上である<sup>13)</sup>。しかし筆者らの検討により、ホスファチジルセリンを固相化、プロトロンビンを吸着して抗原としたものを用いて ELISA をおこなうと (ホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体: aPS/PT), APS の臨床症状や LA の存在と非常に強い相関がある。LA 陽性者の半数は aPS/PT が陽性であり、逆に aPS/PT 陽性者は 9 割以上が LA 陽性である<sup>14)</sup>。モノクローナル抗体を用いた検討に

より、aPS/PT は LA の責任抗体のひとつであることがわかっている。

現時点での抗プロトロンビン抗体測定の臨床的意義として、少なくとも LA の補助診断がある。LA の判定困難な例、何らかの理由で良質な血漿サンプルが得られない場合、すでにワーファリンやヘパリンを使用していて凝固アッセイに向かない場合などに、aPS/PT が有用である。

臨床データの積み重ねがあれば、aPS/PT 自体が APS のマーカーとして確立されるものと考ええる。

## V. 抗リン脂質抗体症候群の病態

APS の病態での最大のパラドックスは、*in vitro* では抗凝固 (anticoagulant)、*in vivo* では向凝固 (procoagulant) として機能する抗リン脂質抗体の性質である。aCL の対応抗原がカルジオリピンそのものでなくリン脂質結合蛋白である  $\beta_2$ GPI であることが発見され、パラドックス解決のいとぐちになると考えられた。

$\beta_2$ GPI は陰性荷電物質に強い親和性をもち、陰性リン脂質依存性の凝固反応を多様に抑制する分子である。すなわち  $\beta_2$ GPI の凝固反応における作用点は単一でなく、プロトロンビン、第 X 因子、第 XII 因子、プロテイン C など多岐におよぶ。系によって anticoagulant と procoagulant 両方の作用をもっている。従って、それに対応する自己抗体 (抗カルジオリピン抗体 = 抗  $\beta_2$ GPI 抗体) が  $\beta_2$ GPI の作用を抑制あるいは増強するなら、単に可溶性成分のみの反応をみる凝固アッセイと生体内でおこっている複雑な反応の結果としての血栓傾向とに乖離があっても驚くべきことではないだろう。最近我々は  $\beta_2$ GPI の先天欠損の家系を発見した。先天性  $\beta_2$ GPI 欠損者はゲノム解析により  $\beta_2$ GPI エクソン 4 の thymine (cDNA で 379 位に相当) の欠落が示された<sup>15)</sup>。それによりフレームシフト変異がおこり、エクソン 6 に停止コド

ンが出現していた ( $\beta_2$ GPI-Sapporo)。  $\beta_2$ GPI-Sapporo ホモ変異の個体では血中  $\beta_2$ GPI 濃度はほぼゼロであった。しかし  $\beta_2$ GPI 欠損者は血栓症の既往はなく、 $\beta_2$ GPI 欠損血漿中のプロトロンビン生成/線溶活性化のマーカーはすべて正常範囲内であり<sup>16)</sup>、*in vivo* では  $\beta_2$ GPI 欠損と血栓傾向が直接は関連していないことが明らかとなった。このことから、APS の血栓傾向を、単に「 $\beta_2$ GPI 不全」では説明できないことが明らかとなった。

抗リン脂質抗体の血栓原性の仮説のひとつは、抗リン脂質抗体がリン脂質結合蛋白を介して血小板や内皮細胞を刺激して活性化するということである。*in vitro* の実験系では、モノクローナル抗  $\beta_2$ GPI 抗体は  $\beta_2$ GPI の存在下で内皮細胞へ結合することが示され、この結合はリン脂質結合能を欠く  $\beta_2$ GPI ミュータントやプラスミン処理してリン脂質結合能を失った  $\beta_2$ GPI (nicked- $\beta_2$ GPI) の存在下ではみられない<sup>17)</sup>。  $\beta_2$ GPI を介して内皮に結合した抗  $\beta_2$ GPI 抗体は、内皮細胞を活性化あるいは障害をもたらす。APS 患者由来のモノクローナル抗  $\beta_2$ GPI 抗体は、培養内皮細胞に接着因子 (ICAM-1, VCAM-1, E-セレクトイン) の発現を誘導する<sup>18),19)</sup>。これらの結果は、抗体と内皮細胞の interaction が血栓症発症に大きく関与していることを示唆する。  $\beta_2$ GPI はいわばアンカーとして存在しているわけで、この機序説明においては APS の発症に  $\beta_2$ GPI 自体の機能はあまり重要でないことになる。また、 $\beta_2$ GPI が結合するリン脂質はおもにホスファチジルセリンで、通常の状態では細胞表面にはでていない。何かの刺激でホスファチジルセリンが内皮表面にでたときに一連の反応がおこると考えられる。すなわち、抗リン脂質抗体の対応抗原はいつも血漿中に大量に存在しているにもかかわらず APS 患者は平素は血栓をおこさずに、何かきっかけ (感染症など) があって血栓を発症するということを説明する。

$\beta_2$ GPI をプロトロンビンにおきかえること

表4 抗リン脂質抗体症候群の治療方針(北大第二内科)

(静脈血栓症)	
・ワーファリンが第一選択 (INR 約 2.0)	
・少量アスピリン (バファリン 81 <sup>®</sup> 1錠/日) の併用	
(動脈血栓症)	
・少量アスピリン (バファリン 81 1錠/日) 必須	
・血小板凝集抑制剤の併用: 塩酸チクロピジン (パナルジン <sup>®</sup> ) 100~200 mg/日, ベラプロスト (ドルナー <sup>®</sup> またはプロサイリン <sup>®</sup> ) 120 μg/日, シロスタゾール (プレタール <sup>®</sup> ) 200 mg/日, サルボグレラート (アンブラーグ <sup>®</sup> ) 300 mg/日のいずれかの併用	
・症例によりワーファリンの併用 (INR 約 2.0)	
<妊娠管理>	
A. 血栓症の既往のない場合	
1) 妊娠合併症の既往のない場合 (抗リン脂質抗体陽性のみ)	
(1) 無治療	
(2) 少量アスピリン (バファリン 81 <sup>®</sup> 1錠/日)	
2) 妊娠合併症の既往のある場合	
(1) 少量アスピリン (バファリン 81 <sup>®</sup> 1錠/日)	
(2) (1) が無効のとき, ヘパリン (または低分子ヘパリン) の併用	
B. 血栓症の既往のある場合	
少量アスピリン (バファリン 81 <sup>®</sup> 1錠/日) とヘパリン (または低分子ヘパリン) 併用	
C. 血栓症と妊娠合併症の両者の既往がある場合	
少量アスピリン (バファリン 81 <sup>®</sup> 1錠/日) とヘパリン (または低分子ヘパリン) 併用	

表5 実際の症例の抗リン脂質抗体のプロフィール

抗リン脂質抗体		判定
β2GPI 依存性抗カルジオリピン抗体	IgG	+
	IgM	-
	IgA	+
ホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体	IgG	+
	IgM	-
ループスアンチコアグラント	aPTT	+
	dRVVT	+
	KCT	+

が可能で, したがってホスファチジルセリンに結合したプロトロンビンに対する抗体(aPS/PT)の血栓原性機序も同様に説明可能かもしれない。

## VI. 抗リン脂質抗体症候群の治療

急性期の動・静脈血栓症に対しては, 線溶療法やヘパリン療法など一般の救急処置が行われる。APS に特別な治療法はない。

再発予防が APS の治療でもっとも重要である。動脈血栓で発症した APS 患者は動脈血栓を再発し, 静脈血栓で発症すれば再発も静脈血

栓が圧倒的に多いが, 両者の合併例もみられる。APS の thrombophilia という観点から, 抗凝固療法すなわちワーファリン療法が以前からおこなわれていた。Khamashta ら<sup>3)</sup> は 147 例の APS 患者を retrospective に解析し, 血栓症再発予防にはアスピリン単独では不十分で, とりわけ動脈血栓症に対しては INR 3.0 以上の強力な抗凝固療法が必要であるとした。しかし彼らの集計では出血合併症が実に患者の 2 割にみられている。

われわれはこのレベルでの抗凝固療法は危険が高く, 適切でないとの判断から, 静脈血栓症の患者に対しては他の血栓傾向患者と同様に

INR 約 2.0 を目標にワーファリンを投与している。一方、動脈血栓症の患者に対しては、ワーファリンよりもむしろ抗血小板薬を積極的に使用している。動脈血栓は動脈硬化やスパズムのような血管壁の変化によるずり応力によって血小板が粘着、凝集、活性化するところに発症のきっかけがある。低量アスピリン(81 mg/日)は副作用もなく第一選択であるが効果は不十分なので、通常強力な血小板凝集抑制剤であるチクロピジン(パナルジン®) 100~200 mg/日、血小板凝集抑制機能に血管拡張機能を併せもつベラプロスト(ドルナー® またはプロサイリン®) 120 µg/日、シロスタゾール(プレタール®) 200 mg/日、サルボグレラート(アンブラグ®) 300 mg/日のいずれかを併用する。ワーファリンは動・静脈両者に血栓がある場合、あるいはトロンビン生成/線溶活性化のマーカー(TAT, PIC, D-ダイマー、プロトロンビンフラグメント 1+2 など)の平常時での上昇があれば併用している。ただし INR は静脈血栓患者同様に約 2.0 にとどめている。

流産の既往のある APS 患者の妊娠については、アスピリンを基本的に使用し、血栓症の既往がある場合やアスピリンのみでは妊娠に成功しなかった場合はヘパリンあるいは低分子ヘパリン(フラグミン)が使用がされる。ワーファリンは催奇形性のため使用できない。なおかつ妊娠に成功しない場合はステロイド、ガンマグロブリンなどが試みられることがあるが、特にステロイドを使用すると早産などの合併症が多くなり、現在は主流の治療法ではない。

われわれの治療指針を表 4 にまとめた。

## V. APS の症例

49 歳女性。1986 年より 6 回の自然流産歴あり。1994 年、軽度の蛋白尿、抗核抗体陽性、抗 DNA 抗体陽性で腎生検を施行され、ループス腎炎 WHO クラス IV の診断をされ、プレドニゾロン 15 mg/日を投与され、5 mg/日まで減

量、維持された。1995 年ころより痙攣発作が出現し、抗痙攣剤でコントロールされた。1999 年 4 月、転地のため当科を受診、このとき抗カルジオリピン抗体高値を指摘され、精査目的に入院となった。抗リン脂質抗体のプロフィールを表 5 に示す。肺換気血流シンチグラムにて右下肺野にミスマッチを認め、肺梗塞と診断した。また、脳 MRI では multiple lacunar infarct の所見、また心エコー検査で AR と MR それぞれ II 度を認めた。血球減少は認めなかった。

本例は SLE が基礎にある二次性 APS で、これまでに妊娠合併症、痙攣の病歴があり、明らかな自覚症状を欠いたが、肺梗塞、脳梗塞、弁膜症、と、かなり多彩な抗リン脂質抗体関連の臨床所見を認めた。抗リン脂質抗体も強陽性が現在まで持続している。治療はアスピリンとワーファリン(INR 2.0)を併用し、現在まで 2 年間、血栓症増悪、再発の徴候はない。

APS では妊娠合併症、動脈血栓、静脈血栓は、単独で発症するケースが多いが、本例のように合併する場合も稀でなく、注意深いフォローアップが必要である。

## 文 献

- 1) Hughes GRV: The antiphospholipid syndrome: ten years on. *Lancet* **342**: 341-344, 1993.
- 2) 秋元智博, 小林茂人, 橋本博史: 抗リン脂質抗体症候群の疫学. *リウマチ科* **23**: 441-448, 2000.
- 3) Khamashta MA, Cuadrado MA, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GRV: The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* **332**: 993-997, 1995.
- 4) Gonzalez G, Gutierrez M, Ortiz M, Tellerz R, Figueroa F, Jacobelli S: Association of primary antiphospholipid syndrome with primary adrenal insufficiency. *J Rheumatol* **23**: 1286-1287, 1996.
- 5) di Somone N, Meroni PL, de Papa N, Raschi E, Caliendo D, De Carolis CS, Khamashta MA, Atsumi T, Hughes GR, Balestrieri G, Tincani A, Casali P, Caruso A.: Antiphospholipid antibodies affect trophoblast gonadotropin secretion and invasiveness by binding directly and through adhered beta2-glycoprotein I. *Arthritis Rheum* **43**: 140-150, 2000.
- 6) Hohnik M, George J, Ziporen L, Shoenfeld Y: Heart valve involvement (Libman-Sacks endocarditis) in the antiphospholipid syndrome. *Circulation* **93**: 1579-1587, 1996.

- 7) Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC et al: International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* **42**: 1309-1311, 1999.
- 8) Koike T and Matsuura E.: Immunology of antiphospholipid antibodies. In: Lahita RG, editor. *Systemic Lupus Erythematosus* 3rd edition. San Diego: Academic Press, p813-27, 1999.
- 9) Tsutsumi A, Matsuura E, Ichikawa K et al.: Antibodies to  $\beta_2$ -glycoprotein I and clinical manifestations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* **39**: 1466-1474, 1996.
- 10) Amengual O, Atsumi T, Khamashta M, Koike T, Hughes GRV. Specificity of ELISA for antibody to  $\beta_2$ -glycoprotein I in patients with antiphospholipid syndrome. *Br J Rheumatol* **35**: 1239-1243, 1996.
- 11) Cabral AR, Amigo MC, Cabiedes J, Alarcon-Segovia D.: The antiphospholipid/cofactor syndrome: a primary variant with antibodies to  $\beta_2$ -glycoprotein I but no antibodies detectable in standard antiphospholipid assays. *Am J Med* **101**: 472-481, 1996.
- 12) Triplett DA.: Many faces of lupus anticoagulants. *Lupus* **7**: S18-S22, 1998.
- 13) Galli M, Barbui T.: Antiprothrombin antibodies: detection and clinical significance in the antiphospholipid syndrome. *Blood* **93**: 2149-2157, 1999.
- 14) Atsumi T, Ieko M, Bertolaccini ML, Ichikawa K, Tsutsumi A, Matsuura E, Koike T: Association of autoantibodies against the phosphatidylserine-prothrombin complex with manifestations of the antiphospholipid syndrome and with the presence of lupus anticoagulant. *Arthritis Rheum* **43**: 1982-1993, 2000.
- 15) Yasuda S, Tsutsumi A, Chiba H, Yanai H, Miyoshi Y, Takeuchi R, Horita T, Atsumi T, Ichikawa K, Matsuura E, Koike T.:  $\beta_2$ -glycoprotein I deficiency: prevalence, genetic background and effects on plasma lipoprotein metabolism and hemostasis. *Atherosclerosis* **152**: 337-346, 2000.
- 16) Takeuchi T, Atsumi T, Ieko M, Takeya H, Yasuda S, Ichikawa K, Tsutsumi A, Suzuki K, Koike T.: Coagulation and fibrinolytic activities in 2 siblings with  $\beta_2$ -glycoprotein I deficiency. *Blood* **96**: 1594-1595, 2000.
- 17) Del Papa N, Sheng YH, Raschi E, Kandiah DA, Tincani A, Khamashta MA, Atsumi T, Hughes GRV, Ichikawa K, Koike T, Balestrieri G, Krilis A, Meroni PL.: Human  $\beta_2$ -glycoprotein I binds to endothelial cells through a cluster of Lysine residues that are critical for anionic phospholipid binding and offers epitopes for anti- $\beta_2$ -glycoprotein I antibodies. *J Immunol* **160**: 5572-5578, 1998.
- 18) Del PaPa N, Guidali L, Sala A, Buccellati C, Khamashta MA, Ichikawa K et al.: Endothelial cells as target for antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* **40**: 551-561, 1997.
- 19) Pierangeli SS, Colden-Stanfield M, Lie X, Barker JH, Anderson GH, Harris EN.: Antiphospholipid antibodies from antiphospholipid patients activate endothelial cells in vivo and in vitro. *Circulation* **99**: 1997-2002, 1999.