



【日本血栓止血学会サイト お役立ちリンク集】

日本血栓止血学会サイトに掲載しているおすすめコンテンツのリンクをご紹介します。

- ・ [診療ガイドライン](#)
- ・ [研修医のお役立ち論文コンテンツ](#)
- ・ [用語集](#)

本編は次ページより掲載しております。

抗リン脂質抗体症候群と妊娠

村島温子*

Antiphospholipid syndrome and pregnancy

Atsuko MURASHIMA

要約：抗リン脂質抗体症候群(APS)は決して多い疾患ではない上に、動・静脈血栓症ならびに習慣性流産、妊娠高血圧症候群(PIH)などの産科合併症を臨床所見としていることから、これらの臨床所見に対応して、様々な分野の専門家がそれぞれの立場から見て診療しており、いわゆる「群盲象を評す」状態にあると思われる。このような背景をもつ APS 患者の妊娠となるとさらに難しい。このような状況の改善を目的として、平成 25 年に産科、内科、小児科などの当該領域の専門家による研究班を結成し、APS 合併妊娠についてアンケートや多施設症例調査研究を行った。アンケート結果からは APS の診断が正しくされていない現状、臨床現場の混乱、ガイドラインへの期待が明らかになった。また、多施設症例調査研究結果や国内外の論文をもとにリスクの評価方法、ならびにリスクに合わせた治療方法などを盛りこんだ産科的 APS のガイドラインを作成した。

Key words: antiphospholipid syndrome, pregnancy, Lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies



村島温子

筑波大学医学専門学群卒業
虎の門病院で内科研修後
順天堂大学膠原病内科に入局

2002年

国立成育医療センター
母性内科医長として赴任

2005年

同センター
妊娠と薬情報センターを開設

2010年～

同センター
母性医療診療部長

2013年～

同センター
周産期・母性診療センター
主任副センター長

専門は母性内科学(とくに膠原病合併妊娠)、周産期薬理学

1. はじめに

抗リン脂質抗体症候群(APS)は動・静脈血栓症ならびに習慣性流産、妊娠高血圧症候群(PIH)などの産科合併症を臨床所見とし、抗リン脂質抗体(aPL)が検出されることにより診断される疾患群である。臨床所見である産科合併症は妊娠初期の習慣流産から中期以降の流産や、PIH を呈するものまで幅広い病態が含まれる。これらの臨床所見に対応して、様々な分野の専門家がそれぞれの立場から見て診療しており、いわゆる「群盲象を評す」状態にあると思われる。このような状況の改善を目的として、平成 25 年に産科、内科、小児科などの当該領域の専門家によって研究班を編成し、APS 合併妊娠につい

てアンケートや多施設症例調査研究を行い、日本における診療の現状を知るとともに、産科的 APS のガイドラインを作成した(参考資料 1, 2)。

本稿では産科と内科をつなぐ母性内科の立場から APS 合併妊娠について考えてみたい。

2. 抗リン脂質抗体症候群との出会い

私が 3 年間の内科研修を終えて順天堂大学膠原病内科に入局したのは 1985 年である。しばらくして、「ループスアンチコアグラント(LA, LAC)」の測定が In House で行われるようになった。測定を担当していたのは新人医局員で、精力的に仕事をしていた姿と彼女が結果報告伝票に書いた LAC という丸文字が強く印象に残っている。その後、ELISA による抗カルジオリピン(CL)抗体の測定も普及し、1987 年に新たな疾患概念である「抗リン脂質抗体症候群(APS)」が提唱される¹⁾のだが、私が本格的に APS に向き合うのは、産休を終えて大学に戻り「膠原病と

*責任者連絡先：

国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1
Tel: 03-3416-0181, Fax: 03-5494-7406
E-mail: murasima-a@ncchd.go.jp

妊娠」をテーマにした 1994 年以降となる。当時順天堂大学では APS 合併妊娠はすべて低用量アスピリン (LDA) と血漿交換療法で治療していた。過去に流死産歴のある女性の多くが、これらの治療を行うことによって生児を得ていたが、不応例が 2 例あった。その頃たまたま、ある業界雑誌で大阪府立母子保健総合医療研究センター (大阪母子) に母性内科という科があり、そこではヘパリンの持続静注を行って生児を得ている、という記事を目にした。大阪母子の先生に連絡をとってみたところ「自分たちはすべてヘパリンでやっているが、やはり 2 例だけうまくいかない例があって、血漿交換療法を併用した 1 例で成功した」という経験を語るとともに、「血漿交換療法でうまくいかないならヘパリン持続静注を併用してみるとよい」と言って、すぐに持続静注用の器具と薬液袋やルートなどの消耗品一式を送って下さった。このヘパリンの持続静注は外来で行うため、必要な器具の管理に多少の不安があったが、幸い順天堂大学での 1 例目は看護師であったことから順調にいき、母児ともに良好な結果を得ることができた。

その後国立成育医療センターに赴任したが、当センターの初めての症例は他の施設で妊娠を請け負わない血栓症の既往をもつ重症の APS であったからか LDA とヘパリン療法、血漿交換療法を併用したがうまくいかなかった。その症例がその後ヘパリンの大量投与で生児を得た²⁾ということは症例によってヘパリンの必要量が異なることを示している。試行錯誤を繰り返す中で、標準的治療 (LDA とヘパリン) でうまくいかない症例に妊娠初期に大量ガンマグロブリン (IVIG) 療法をすることによって、胎児発育不全 (FGR) を招来することなく満期までいくことができる症例を数例経験した。この経験は標準的治療に抵抗性の症例に対する IVIG 療法の効果を見るための医師主導臨床研究 (後述) につながっている。

3. 抗リン脂質抗体症候群の疫学

APS の約半数は SLE などの膠原病に合併する二次性 APS で、残りの半数は基礎疾患をもたない原発性 APS である。動静脈血栓症や重症日本における APS 患者数は原発性、二次性ともに 5,000~10,000 人程度と推定されている。また、原発性、二次性ともに

女性が大半を占める³⁾。

妊娠に関係した APS の症例数を把握することは難しいが、平成 25 年度の全国調査では、不育症を臨床所見とする APS の診療件数は 600 例/年、不育症以外、すなわち、重症 PIH あるいは 34 週以前の早産ならびに動静脈血栓症を臨床症状とする APS 合併妊娠は 200 例/年と推測された⁴⁾。なお、APS は不育症の原因として有名だが、実際に APS を原因とする不育症は決して多くはない。杉浦らの報告⁵⁾によると 2 回以上の流産を繰り返す 482 例のうち APS と診断できたものは 12 例 (2.5%) であった。

4. 抗リン脂質抗体症候群はどのように診断されるのか？

多様な病態と多様な検査所見を包含し、診断並びに治療方針が確立できていない現状ではあくまでも APS の分類基準 (表 1)⁶⁾ に則った診断方針がなされるべきである。産科合併症で抗リン脂質抗体 (aPL) の測定の対象となるのは① 2 回以上連続する原因不明の妊娠 10 週未満の流産、② 原因不明の妊娠 10 週以降の子宮内胎児死亡、③ 子癇・重症妊娠高血圧腎症 (とくに 32 週未満の早発型)、④ 胎盤機能不全 (胎児発育不全) を認めた場合である。他には血栓症の既往がある場合、梅毒反応生物学的偽陽性、血小板減少を認める場合は測定の対象となる。また、全身性エリテマトーデス (SLE) を合併している場合には SLE の診断基準の中に aPL の項目が含まれているため当然測定されていることとなる。

APS に認められる血栓症の特徴としては動脈にも静脈にもみられることである。静脈系では深部静脈血栓症が多く、これによる肺塞栓を伴う症例もある。動脈系では脳梗塞、網膜動脈血栓症による黒内障などがある。血栓症以外の病態として網状皮斑や弁膜症がある。また、検査所見として血小板減少や低補体血症をしばしば認める。稀ながら APS 腎症を伴う症例もあるので、妊娠を考える場合にはとくに腎機能や高血圧への留意が必要である。

表1 抗リン脂質抗体症候群の診断基準("Sapporo Criteria" Sydney 改訂版)

以下にあげる少なくとも1つの臨床所見と少なくとも1つの検査所見を有するもの

臨床所見	血栓症	・ 1 回以上の動脈・静脈・小血管の血栓の存在(血栓は客観的に判断されること) 組織学的診断では、血管壁の明らかな炎症を伴わないこと
	産科的所見	・ 妊娠 10 週以降の原因不明の子宮内胎児死亡(形態学的異常なし) ・ 妊娠 34 週未満の重症妊娠高血圧腎症・子癇や胎盤循環不全と認識できる早産(形態学的異常なし) ・ 妊娠 10 週未満の 3 回以上の連続した原因不明習慣流産(夫婦いずれかの染色体異常、子宮奇形、内分泌異常を除外)
検査所見	12 週以上の 間隔をあけて 2 回以上陽性	・ 血漿中の lupus anticoagulant (LA) 陽性 ・ 血清か血漿中の抗カルジオリピン抗体 IgG か IgM が中高力価(>40 GPL, >40 MPL) ・ 血清か血漿中の抗 β 2-GPI 抗体 IgG か IgM が陽性

文献 6 より引用改変

5. 抗リン脂質抗体症候群合併妊娠はなぜ難しいか？

APS は血栓症と産科合併症を臨床症状とするため、担当する診療科は多岐にわたる。動脈血栓症で多い脳梗塞や一過性脳虚血性発作の多くは脳神経内科が担当し、静脈血栓症で多い下肢の深部静脈血栓症は血管外科が担当することになる。一方で、半数は膠原病を合併することから当該疾患を最も多く診療しているのは膠原病科であろうが、血液凝固異常という点で血液科が担当することもある。このように APS 自体が稀な上に、担当する診療科が多岐にわたることをみただけでも、ひとりの医師はもちろんのこと、ひとつの施設でこの分野に熟達するということがいかに難しいかがわかる。ましてやその患者の妊娠となると、よくわからないから産科医任せとなる。産科合併症には初期流産から中期流産、PIH など様々な病態が含まれているが、産科領域もサブスペシャリティに分かれている。不育症の専門クリニックでは初期流産を臨床所見とする APS を中心に診ているだろうし、周産期専門施設では中期流死産や PIH などの臨床所見を呈する APS を診ているだろう。従って、産科医に振ったからといって APS 合併妊娠すべてが解決するわけがないのである。

APS の診断が正しくされていないことも APS 合併妊娠を難しくしている原因である。基準を満たさない症例が APS として扱われていることが少なくない。1 回の流産や不妊治療で着床がうまくいかない時など、APS の臨床所見に合致しないにもかかわらず

ず aPL が安易に測定されてしまっている。一方、十分な測定がなされていない場合もある。LA 陽性は血栓症のみならず妊娠転帰においても最強のリスク因子である^{7,8,9)}。通常 LA は蛇毒法と中和法で測定されるが、日常診療で LA をオーダーすると蛇毒法での測定となっている施設が多い。実際は、蛇毒法で陰性でも中和法で陽性となる症例もあるので、ひとつの方法で陰性の場合には他方で測定してみることも必要である。しかし、前述の班研究のアンケートでは、APS を取り扱っている 570 施設のうち LA を測定しているのは 317 施設(56%)、すなわち 44% の施設は LA 自体を測定していないことになる。また、測定している施設のうち蛇毒法のみを測定している施設は 228 カ所、中和法のみを測定している施設は 60 カ所、両者を測定している施設は 29 カ所であった(図 1)。LA が陽性の症例の多くは抗 CL 抗体が陽性であるとはいえ、LA 単独陽性の症例もあり、抗 CL 抗体だけを測定するならばこのような症例を見落とす可能性もある。このアンケート調査結果は aPL の測定方法ならびにカットオフ値の解釈について、利用する医師によって認識が違っても示している。APS 合併妊娠の経験が少ない場合には分類基準のみをよりどころとして診療方針が立てられていることとなる。その場合、抗 CL 抗体のみが低値陽性の症例と、LA 陽性の症例が同等に考えられる可能性がある。その結果過剰治療や過少治療になっているのではないかという印象をもっている。さらに、分類基準にある 12 週以上あけて 2 回測定する、ということが遵守されていない施設が少なくないこと

も前述した研究班のアンケートで示された⁴⁾。

6. APS の臨床所見を呈さない抗リン脂質抗体陽性例をどう扱うのか？

SLE を合併しない場合、APS の臨床所見がない限り aPL を測定することはないはずだが、前述したように、一回の流産症例などでも測定され、その結果が陽性で悩む症例にしばしば遭遇する。臨床基準を満たさないが aPL が陽性である女性が妊娠した際に予防治療をすべきか、という疑問に答える目的で行ったメタアナリシスで、低用量アスピリンを中心とした予防治療は妊娠転帰に影響を与えなかったことが示された¹⁰⁾。

SLE の診断基準(表 2)には aPL が含まれているため、aPL は当然測定されることとなる。SLE 症例では、LA ならびに抗 CL 抗体高値など、産科的ハイリスクである aPL プロフィールを有していることが少なくない。このような症例の初回妊娠の治療方針を立てるのは非常に難しいと思われる。抗体のプロフィールとしては LA 陽性、抗 CL (抗 CL/β2GPI を含めて) 高値陽性が、ハイリスクである⁸⁾。私見ではあるが、皮膚にリペドーが見られる場合も要注意である。

7. 抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の病態と治療

APS の産科合併症である初期流産や中期流産を起こすメカニズムを胎盤の血栓症として片づけてしまっているレビューを見かけるが、それだけでは PIH や FGR の説明に無理がある。子宮内膜に存在するラセン動脈は、絨毛細胞による血管壁のリモデリングによってその血流量を増加させ胎児や胎盤に酸素と栄養素を供給する¹¹⁾。aPL が妊娠初期に絨毛細胞を直接障害するばかりでなく、絨毛細胞の障害を介してラセン動脈のリモデリングを妨害する¹²⁾という仮説は、児の成長に伴って相対的胎盤機能不全となり、FGR を招来するという APS によくみられる臨床経過を説明しやすい。実際に、APS 合併妊娠の標準的治療である抗血栓効果のある LDA とヘパリンで治療しても FGR や PIH などの合併症を起こし、早期に娩出せざるをえなくなる症例を経験する。このように標準的治療を行っても母児双方により結果

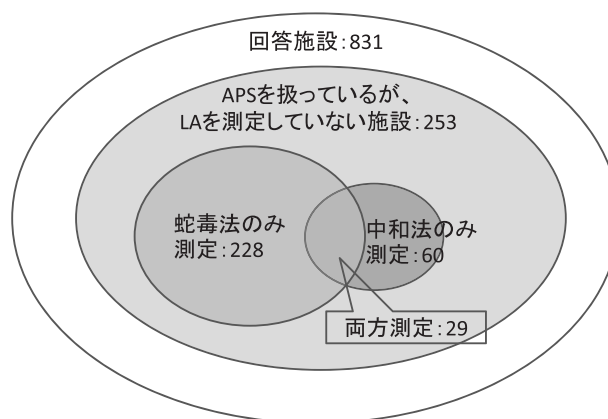


図1 ループスアンチコアグulant (LA) の測定状況

が得られない、すなわちハイリスクの APS 合併妊娠の治療法は確立していない。図 2 に提示した症例は高校生の時に下肢深部静脈血栓症で診断された APS である。1 回目の妊娠時には標準的治療である LDA とヘパリンで治療を行っていたが、中期以降に FGR 先行の PIH を呈するようになったことから妊娠 28 週に帝王切開で 1,000 g 未満の児を出産、術後母体は脾梗塞を発症した。すなわち標準的治療の効果が不十分なハイリスク症例だったことになる。そこで、2 回目の妊娠の初期に IVIG 療法を行ったところ、FGR や PIH を呈することなく正常産での出産となった。妊娠初期に行った IVIG 療法により、aPL の機能ならびに産生の抑制により絨毛細胞の障害を回避し、良好な胎盤形成がなされたと推測している。治療経過とともに aPL の変動はどうなるのか、抗 CL/β2GPI (ヤマサ) とホスファチジルセリン依存性抗トロンビン抗体 (抗 PS/PT) (北海道大学で測定) で追ってみたところ、IVIG 療法後から両者ともに低下し、妊娠中は低値を維持した。

われわれは、この症例のように標準的治療に抵抗性の 4 症例で、妊娠初期に IVIG 療法を追加することにより良好な妊娠転帰が得られたことを報告し¹³⁾、その経験に基づいた医師主導臨床研究を開始したところである。該当すると思われる症例があればご紹介したい。

なお、初期流産、すなわち不育症を臨床症状とする APS においても標準的治療に抵抗性の症例があるが、この病態および治療法については他稿に譲りたい。

表2 SLICC による分類基準

[The systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus (2012)]

- 臨床的基準	
1.	急性皮膚型ループス
2.	慢性皮膚型ループス
3.	口腔潰瘍
4.	非瘢痕性脱毛
5.	滑膜炎
6.	漿膜炎(胸膜炎, 心膜炎のいずれか)
7.	腎病変(尿蛋白 0.5 g/日以上, 赤血球円柱のいずれか)
8.	神経学的病変(痙攣発作, 精神病, 多発性単神経炎, 脊髄炎, 末梢・中枢神経障害, 急性錯乱状態)
9.	溶血性貧血
10.	白血球減少($<4,000/\text{mm}^3$, もしくはリンパ球減少($<4,000/\text{mm}^3$)
11.	血小板減少($<10 \text{ 万}/\text{mm}^3$)
- 免疫学的基準	
1.	抗核抗体陽性
2.	抗 dsDNA 抗体陽性(ELISA 法では基準値の 2 倍を超える)
3.	抗 Sm 抗体陽性
4.	抗リン脂質抗体陽性
5.	低補体(C3, C4, CH50)
6.	直接クームス試験陽性(溶血性貧血なし)

上記のうち免疫学的基準 1 項目以上を含む 4 項目以上を満たすか, 抗核抗体もしくは抗 dsDNA 抗体が陽性で, 生検で証明されたループス腎炎が存在する場合に SLE と診断

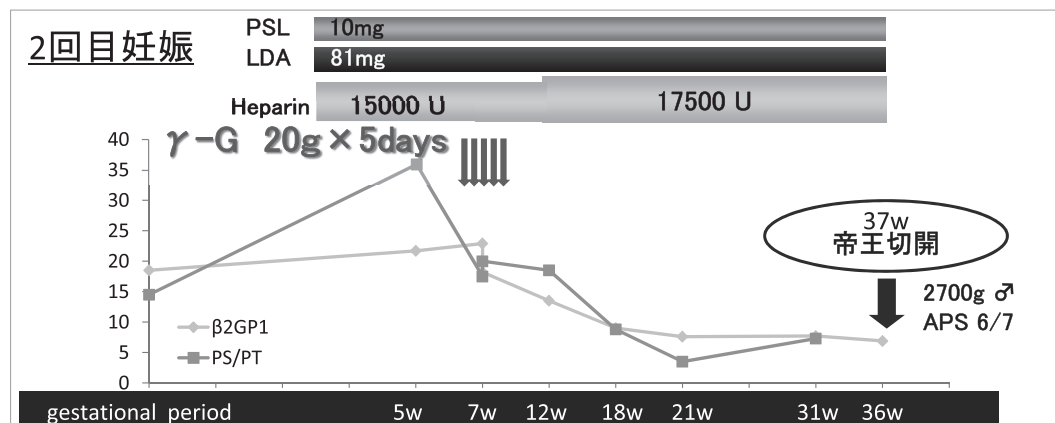


図2 妊娠初期に IVIG 療法が著効した症例

8. さいごに

拳児がなかなかかわない膠原病の患者さんに、元気な赤ちゃんを抱かせてあげたいという思いから駆け抜けてきた 20 年。その中でも最も難しい APS 合併妊娠の患者さんを前に、自分の無力さを実感してきた。ただ、様々な先生方のご指導と患者さんからいただいた多くの教訓から、少しずつ道は開けてきたようにも思える。今は少しできてきた道をまた雑

木林としないように、形にして後輩たちに残していきたいと思っている。本学会の先生方には今後ご指導をいただきたい。

著者の利益相反(COI)の開示：

村島温子：講演料・原稿料など(田辺三菱製薬株式会社)

文献

- 1) Harris EN, Baguley E, Asherson RA, Hughes GRV: Clinical and serological features of the 'antiphospholipid syndrome'. *Br J Rheumatol* **26**(suppl 2): 19, 1987.
- 2) Ogishima H, Ito S, Tsutsumi A, Sugihara M, Goto D, Matsumoto I, Obata-Yasuoka M, Hamada H, Yoshikawa H, Takahashi H, Murashima A, Sumida T: High-dose unfractionated heparin therapy in a pregnant patient with antiphospholipid syndrome: a case report. *Int J Rheum Dis* **13**: e32–35, 2010.
- 3) 難病情報センター：原発性抗リン脂質抗体症候群. <http://www.nanbyou.or.jp/entry/4102> (Accessed 2016年10月10日).
- 4) Sugiura-Ogasawara M, Atsumi T, Yamada H, Kitaori T, Ozaki Y, Katano K, Murashima A: Real-world practice of obstetricians in respect of assays for antiphospholipid antibodies. *Mod Rheumatol* **25**: 883–887, 2015.
- 5) Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K, Suzumori N, Kitaori T, Mizutani E: Abnormal embryonic karyotype is the most frequent cause of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* **27**(8): 2297–2303, 2012.
- 6) Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA: International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* **4**: 295–306, 2006.
- 7) Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T: Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* **101**(5): 1827–1832, 2003.
- 8) Lockshin MD, Kim M, Laskin CA, Guerra M, Branch DW, Merrill J, Petri M, Porter TF, Sammaritano L, Stephenson MD, Buyon J, Salmon JE: Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* **64**: 2311–2318, 2012.
- 9) Matsuki Y, Atsumi T, Yamaguchi K, Hisano M, Arata N, Oku K, Watanabe N, Sago H, Takasaki Y, Murashima A: Clinical features and pregnancy outcome in antiphospholipid syndrome patients with history of severe pregnancy complications. *Mod Rheumatol* **25**(2): 215–218, 2015.
- 10) Amengual O, Fujita D, Ota E, Carmona L, Oku K, Sugiura-Ogasawara M, Murashima A, Atsumi T: Primary prophylaxis to prevent obstetric complications in asymptomatic women with antiphospholipid antibodies: a systematic review. *Lupus* **24**(11): 1135–1142, 2015.
- 11) Georgiades P, Ferguson-Smith AC, Burton GJ: Comparative developmental anatomy of the murine and human definitive placenta. *Placenta* **23**: 3–19, 2002.
- 12) Tong M, Viall CA, Chamley LW: Antiphospholipid antibodies and the placenta: a systematic review of their in vitro effects and modulation by treatment. *Hum Reprod Update* **21**: 97–118, 2015.
- 13) Watanabe N, Yamaguchi K, Motomura K, Hisano M, Sago H, Murashima A: Combination therapy with anticoagulants, corticosteroids and intravenous immunoglobulin for women with severe obstetric antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* **32**(2): 299–300, 2014.

参考資料

- 1) 平成27年度日本医療研究開発機構 成育疾患克服等総合研究事業「抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の治療及び予後に関する研究」研究班編：抗リン脂質抗体症候群合併妊娠のガイドライン，東京，南山堂，2016.
- 2) 「抗リン脂質抗体症候群合併妊娠診療ガイドライン」作成委員会：厚生労働科学研究補助金 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業「抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の治療及び予後に関する研究」平成25～26年度報告書.