



表1 抗リン脂質抗体症候群診断基準案（サッポロ基準のシドニー改変-2006）（文献1）

## 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で，血管炎による閉塞を除く
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. 妊娠中毒症，子癩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回以上つづけての形態学的，内分泌学のおよび染色体異常のない流産

## 検査基準

1. 標準化されたELISA法によるIgGまたはIgM型抗カルジオリピン抗体（中等度以上の力価または健常人の99%-tile以上）
2. IgGまたはIgM型抗 $\beta$ 2-グリコプロテインI抗体陽性（健常人の99%-tile以上）
3. 国際血栓止血学会のループルアンチコアグラントガイドラインに沿った測定法で，ループルアンチコアグラントが陽性

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12週の間隔をあけて2回以上証明されるとき抗リン脂質抗体症候群と分類する。

に合併する。APSの病態の基本は血栓傾向である。APS患者に発症する血栓症は多様であるが，好発部位が存在する。静脈血栓としては他の血栓傾向と同様に下肢深部および表層静脈の血栓症が多く，しばしば肺塞栓を合併する。深部静脈血栓症が証明されなくとも肺血栓塞栓症が存在する場合もある。ヨーロッパ人のAPS1000例の集計では，90例（9%）に肺梗塞の所見がみられた<sup>2)</sup>。そのほかの静脈血栓症では，網膜中心静脈閉塞がしばしばみられ，またBudd Chiari症候群の原因としてAPSは最も頻度が高い。理由は不明だが，副腎静脈がAPSの血栓の好発部位であり，二次性アジソン病を来すことがある。

APSの血栓症に特徴的な点は，静脈のみならず動脈に血栓をおこすことである。しかも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特徴がある。実際に脳血管障害が動脈血栓症の90%以上を占めている。脳MRIでは単発性から多発性まで様々な病巣が観察される。

妊娠合併症には妊娠高血圧症と不育症・流産がある。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。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患者の流産はむしろ妊娠中・後期によく起こることが特徴である。

一方，妊娠高血圧症やその重症型である子癩が抗リン脂質抗体陽性者に多いことが知られるようになった。

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，重症呼吸不全，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。播種性血管内凝固（DIC）か血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）に類似した病態を伴っていることが多い。抗凝固療法を急に中止した場合にも起こることがある。

血栓症と妊娠合併症以外では，心弁膜症，神経疾患（とくに舞蹈病と横断性脊椎症が特徴），皮膚疾患（とくにリペド一疹），微小血栓による腎障害，血小板減少症の5つが抗リン脂質抗体と関連する疾患とされる。これらの抗リン脂質抗体関連疾患群は，臨床研究の対象として疾患の定義が記載された<sup>1)</sup>。

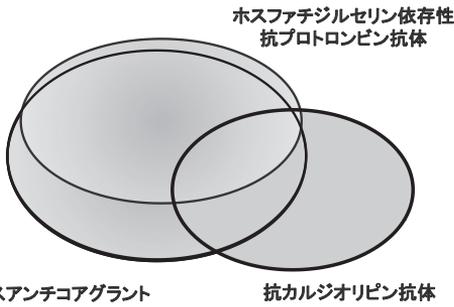


図1 抗リン脂質抗体の分布. 抗 $\beta$ 2-グリコプロテインI抗体はほぼ抗カルジオリピン抗体と同一の分布である.

### 3. 抗リン脂質抗体の検出方法と臨床的意義

抗リン脂質抗体測定の臨床的意義は、APSあるいは抗リン脂質抗体関連疾患を診断することである。APSと診断するためには抗リン脂質抗体の証明が必須である。しかし抗リン脂質抗体のもつ多様性のためしばしばその判断は容易ではない。

#### 1) 抗カルジオリピン抗体と抗 $\beta$ 2-グリコプロテインI抗体

一連の抗リン脂質抗体の測定法のなかで、抗カルジオリピン抗体 (aCL) は最もはやくに確立された免疫学的な抗リン脂質抗体の検出法である。当初はリン脂質であるカルジオリピンがaCLの直接の対応抗原と考えられていたが、現在ではAPSと関連したaCLと、ポリクローナルB細胞活性化を伴う膠原病 (APSを合併しないSLEやシェーグレン症候群) や感染症患者にみられる非特異的なaCLは、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。すなわち、APS患者に検出されるaCLはカルジオリピンと $\beta$ 2GPIとの複合体に結合しており、しかもその結合エピトープは $\beta$ 2GPIの分子上に存在する。したがってAPSに特異性の高いaCLは「 $\beta$ 2GPI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 $\beta$ 2GPI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 $\beta$ 2GPI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。 $\beta$ 2GPI依存性と非依存性のaCLが混在している場合があり、また非依存性aCLがELISAプレート底に $\beta$ 2GPIが結合していないフリーのカルジオリピンに結合している場合があるので、 $\beta$ 2GPIの存在でのaCL力価と非存在でのそれとを比較して判定する。

抗 $\beta$ 2GPI抗体は直接 $\beta$ 2GPIをELISAプレートに固相化しておこなうアッセイであり、基本的には $\beta$ 2GPI依存性aCLと同じ抗体を検出する。クライテリアに記載され、少なくとも正常範囲 (カットオフ値) が定義されたが、アッセイの我が国での標準化は不十分で、診断的意義は今後の課題である。

#### 2) ループスアンチコアグラント

ループスアンチコアグラント (LA) は、in vitroのリン脂質依存性凝固反応 (aPTT, カオリン凝固時間 KCT, 希釈ラッセル蛇毒時間 dRVVT など) を阻害する免疫グロブリンと定義される。これらの凝固反応自体は簡易な検査であるが、臨床検査上のLAの同定はその多様性から必ずしも容易でない。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が、それはおもに凝固試薬に含まれるリン脂質濃度に依存する。国際血栓止血学会の抗リン脂質抗体標準化委員会がLA検査のガイドラインを示している。すなわち、1) aPTT, KCT, dRVVTなど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、4) 特定の凝固因子に対するインヒビターを除外する、のステップである。

しかし、わが国の日常臨床ではそのような煩雑な手順でLAの診断ができる施設は限られる。日常的には、APSの臨床症状があったとき、① LAに高感度のaPTT検査で凝固時間をスク

リーニング, ② LA 確認試薬キットを用いて凝固時間延長が抗リン脂質抗体によるものであることを示す, のステップが推奨される。日本血栓止血学会標準化委員会では, 多施設による検討の結果, 我が国での LA スクリーニングの標準試薬をロシュ社の PTT-LA (aPTT 検査) と定めた。本試薬による凝固時間延長は LA の検出感度をもっとも高かった。PTT-LA を用いた aPTT 検査は健保適応となり, しかも現時点では LA 検査としてでなく aPTT 検査としての取載なので, コストが低く有利である。なお, 凝固時間の延長がなければ LA は陰性なので, 確認試験をおこなう必要はない。

### 3) ホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体

LA に少なくともふたつのサブタイプがあり,  $\beta$ 2GPI 依存性 LA およびプロトロンビン依存性 LA とよばれる。前者は aCL に該当するが, 後者は抗プロトロンビン抗体である。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ことが示された。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 陽性であった。すなわち aPS/PT は LA あるいは APS の新しいマーカーである<sup>3)</sup>。とりわけ LA の補助診断としての意義は高いことがわかる。LA の判断は, 典型的なパターンをとるものは別にして, 通常は容易とはいえない。また良質な血漿サンプルがないと信頼できる結果が得られない。

aPS/PT が陽性なら高い確立で LA 陽性であるといえるので, ワーファリンやヘパリンなどの抗凝固療法を施行中で LA アッセイに向かない患者の場合, あるいは何らかの理由により血漿サンプルが得られないとき, などには aPS/PT アッセイの価値は高い。

### 4) 抗リン脂質抗体間の関係

以上のように, 複数の対応抗原に対する自己抗体を複数の免疫検査法で検出することに加えて, その機能を複数の試薬を用いて複数の手順で凝固検査をおこなわなければならない, 抗リン脂質抗体の検出は臨床検査としてはもっとも煩雑なもののひとつである。ひとつひとつの検査を整備することも重要であるが, 既存の検査を効率よく日常臨床に利用できるように整理することも必要である。

抗リン脂質抗体のだいたいの分布を図 1 に示した。

## 文 献

- 1) Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, PG DEG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG and Krillis SA : International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 4 : 295-306, 2006.
- 2) Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Lakos G, Tincani A, Kontopoulou-Griva I, Galeazzi M, Meroni PL, Derksen RH, de Groot PG, Gromnica-Ihle E, Baleva M, Mosca M, Bombardieri S, Houssiau F, Gris JC, Quere I, Hachulla E, Vasconcelos C, Roch B, Fernandes-Nebro A, Boffa MC, Hughes GR and Ingelmo M : Antiphospholipid syndrome : clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum* 46 : 1019-1027, 2002.
- 3) Atsumi T, Amengual O, Yasuda S and Koike T : Antiprothrombin antibodies—are they worth assaying?. *Thromb Res* 114 : 533-8, 2004.