

診 療

 β_2 -glycoprotein I 非依存性抗リン脂質抗体症候群の一例

慶應義塾大学医学部産婦人科学教室

*東海大学医学部産婦人科学教室

小沢 伸晃 染谷 健一 細川 知俊 根本 泰子
 岩崎 真也 野澤 志朗 牧野 恒久*

A Case of β_2 -glycoprotein I-Independent
 Antiphospholipid Syndrome

Nobuaki OZAWA, Ken-ichi SOMEYA, Tomotoshi HOSOKAWA, Taiko NEMOTO,
 Shinya IWASAKI, Shiro NOZAWA and Tsunehisa MAKINO*

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Keio University, Tokyo

*Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Tokai University, Kanagawa

Key words: β_2 -glycoprotein I • Anticardiolipin antibody • Recurrent spontaneous abortion

緒 言

近年, SLE などの膠原病の分野を中心に, 自己抗体の一つである抗リン脂質抗体によると思われる血栓症を特徴とした臨床症状を呈する病態が指摘され, 抗リン脂質抗体症候群と提唱されている。産科領域においてもこの抗体と流産, 子宮内胎児死亡, 子宮内胎児発育遅延などとの関連が示唆されている。

抗リン脂質抗体陽性患者では動静脈血栓, 習慣流産, 血小板減少などが認められるとされているが, その診断に関してはいまだ議論の多いところである。現在, 血清蛋白の一つである β_2 -glycoprotein I (β_2 -GPI) がその測定系の中で重要な役割を果たしていることが示唆され, 注目され始めている。

今回は β_2 -GPI 非依存性の抗カルジオリピン抗体が陽性を示した習慣流産患者で3度の妊娠を経験したので, 本症候群の診断法に関する検討と共に報告する。

症 例

患者: K.T. 36歳。

既往歴: 特記すべきことなし。

家族歴: 父親, 糖尿病, 脳血栓症。

月経歴: 特記すべきことなし。

妊娠歴: 妊娠10ヵ月, 3ヵ月, 5ヵ月にて子宮内胎児死亡の既往あり。

現病歴および入院経過: 昭和63年6月当院初診し, 不育症一般検査にて抗カルジオリピン抗体陽性以外に特に異常を認めず, 抗リン脂質抗体症候群と診断した。平成元年2月よりPSL (prednisolone) 5mg/日内服し, 6月妊娠反応陽性となる。胎児心拍確認後から漸増しながらPSL 30mgまで増量して妊娠維持したが, 平成元年12月妊娠34週にて前期破水し早産となる(男児1,902g)。

平成4年3月より再びPSL 5mg内服続け, 4月妊娠し, 妊娠確認後PSL内服15mgまで増量するも妊娠9週にて子宮内胎児死亡となる(図1)。PSLの量と投与期間が少ないためか, β_2 -GPI非依存性の抗カルジオリピン抗体価(aCL)は減少しないまま妊娠し, 実際にaCLが上昇し子宮内胎児死亡に至ったと思われる。PSLの投与期間及び増量の時期を考えて次回妊娠を考えることとした。

平成5年1月よりPSL 5mg内服開始し抗体価が減弱し維持できたところで妊娠を許可し, 4月14日基礎体温にて排卵確認後PSL 10mgに増量し, 5月10日妊娠確認後(妊娠6週)PSL 15mg内

服及び LDA (low dose aspirin<81mg>) の内服を開始した。妊娠 7 週より PSL を 20mg に増量し、妊娠 18 週までに 30mg とした。胎児発育は良好であり、血液検査上も特に異常を認めなかったが、妊娠 16 週より尿糖 (++) となり、75gGTT 施行し

たところ負荷前血糖値が 79, 1 時間値 189, 2 時間値 181mg/dl と妊娠糖尿病の診断基準を満たし、耐糖能異常が確認されたため、8 月 21 日より入院管理とした。

入院後食事療法 (1,700~1,800kcal), さらに 10 月よりインシュリンを使用した。インシュリン投与量は一日の血糖値の変化により投与方法を考慮し適宜増量した。その結果インシュリンは最大で 80 単位/日使用し、食前血糖値は約 100~110mg/dl 以下、食後 2 時間値は約 140~150mg/dl 以下にコントロールされ、HbA_{1c} は良好に保たれた。妊娠 36 週頃よりスライディングスケール法に切り替えたが、その後はインシュリンを用いず経過した。12 月 20 日妊娠 38 週正常分娩にて女兒 2,916g を出産した (図 2)。アプガールスコアは 1 分後 9 点、5 分後 10 点であり、外表奇形は認められなかった。胎盤は 325g で、肉眼的に白色梗塞、石灰沈着を多数認めた。病理学的には絨毛の動静脈の多発性血栓がみられ、vasculo-syncytial membrane の形成は不十分であり、胎盤の循環障害が疑われた。

妊娠全経過を通じて aCL は正常範囲内に保た

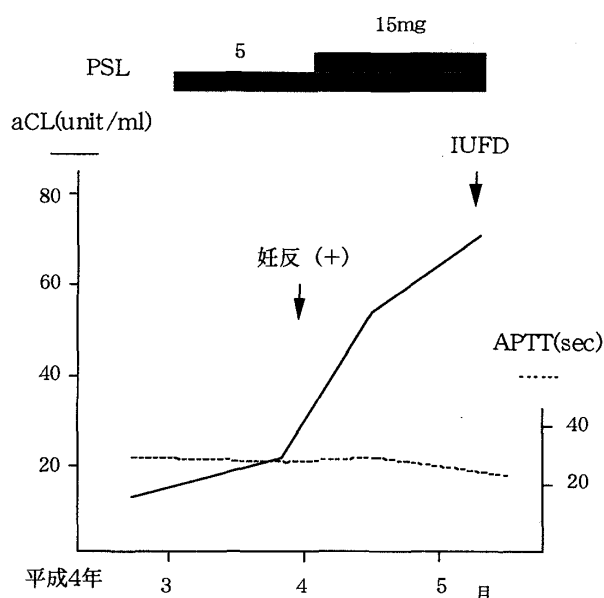


図 1 5 回目の妊娠経過

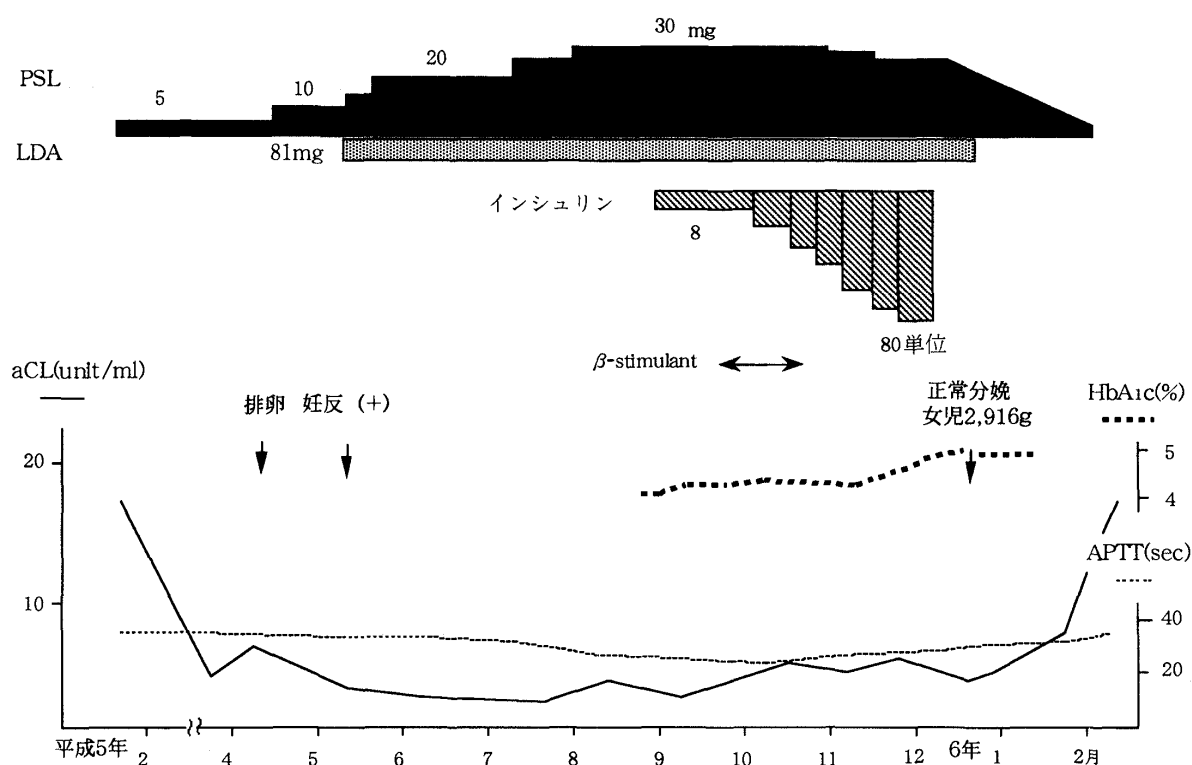


図 2 6 回目の妊娠経過

表1 習慣流産患者における抗カルジオリピン抗体陽性率

	(N)	
	β_2 -GPI 依存性	β_2 -GPI 非依存性
自然流産 2 回 (165)	1.2% (2)	3.6% (6)
自然流産 3 回以上 (164)	5.5% (9)	1.8% (3)
妊娠中期以降の子宮内 胎児死亡の既往のある者 (33)	24.2% (8)	9.1% (3)
計 (362)	5.2% (19)	3.3% (12)

* : $p < 0.05$ ** : $p < 0.005$ *** : $p < 0.0001$

れ, APTT 値を初めとする凝固線溶検査も特別な異常を認めなかった。

考 察

抗リン脂質抗体症候群の診断に関しては、最近血清蛋白の一つである β_2 -GPI が重要な役割を果たしていることが示唆されている^{1)~3)}。抗カルジオリピン抗体は一般に ELISA 法により測定されることが多いが、その測定系に β_2 -GPI を添加することにより抗体結合率は変化し、結合率の上昇する依存性抗体、及び減弱する非依存性抗体に分類することが可能であるとされている⁴⁾。表 1 に当院における習慣流産患者 362 名のそれぞれの抗体陽性率を既往流産歴により 3 群に分けて示す (抗 CL・ β_2 GPI キット「ヤマサ」EIA<ヤマサ醤油株式会社>により測定)。妊娠中期以降の子宮内胎児死亡の既往のある患者群で両抗体とも高い陽性率となったが、特に β_2 -GPI 依存性抗体が顕著であった。一般に SLE などの膠原病においても病原性があるとされている aCL は、カルジオリピンそのものではなくカルジオリピンと β_2 -GPI とで形成される epitope を認識すると報告されているが⁵⁾、今回の症例は β_2 -GPI の添加により結合率の低下する非依存性抗体を有する患者であった。さらに 5 回目の妊娠では非依存性抗体の抗体価の上昇と共に子宮内胎児死亡となっており、依存性のみならず非依存性抗体も流産と関係があることが推察された。

また抗リン脂質抗体症候群患者の治療に関してはステロイド療法、ヘパリン療法、アスピリン療法、漢方薬治療などが推奨されており、その有効性が報告されているが、その治療法の選択や投与

量などに関してはいまだ明確な基準となるものはない。今回の症例ではステロイド療法及びアスピリン療法により 6 回目の妊娠は維持できたと思われるが、その投与時期や量の決定などに関しては改めて考えさせられるところが多かった。PSL の投与量が不十分と思われる 5 回目の妊娠では aCL の上昇を惹起し、子宮内胎児死亡に至ったことが推定され、満期まで維持することのできた 6 回目の妊娠では妊娠全経過を通じて抗体価を十分に抑制することができている。また PSL の投与開始時期に関しては難しいところであるが、今回は妊娠初期の流産の可能性も考えると同時に、その効果発現までの期間を考慮し、妊娠前より少量の PSL を内服させ、排卵日頃より増量、そして妊娠確認後よりさらに増量した。妊娠中期以降は抗体価が十分コントロールされていたこともあり、ほとんど増減しなかった。今回の投与方法が適切であったかどうかの判断は難しいところであるが、妊娠初期に流産を繰り返す本症候群の患者には試す価値のある方法と思われる。さらに絨毛が脱落膜に侵襲していく胎盤形成の時期がその後の妊娠予後を大きく左右することを考えると、妊娠前より十分に治療することは重要と思われる。

また PSL の投与が長期にわたった場合、耐糖能異常、消化管潰瘍、感染症、骨粗鬆症などの副作用の発生に留意しなければならないが、今回の症例では妊娠中期より耐糖能異常が認められた。その原因としては分娩後に改善したことなどから妊娠糖尿病が考えやすいが、PSL の内服また切迫症状に用いた β -stimulant は増悪因子であり、血糖コントロールが困難となり治療に難渋する場合

も多いと思われる。今回もインシュリン投与量には細心の注意を払い、原因の如何に関わらず糖代謝異常を是正することに主眼を置いた。

抗リン脂質抗体症候群に対する理解が深まり、その病態が次第に明らかになっていくと思われるが、今回の症例は其中でいくつかの特筆すべき点があると思われ報告した。すなわち、 β_2 -GPIが重要な役割を果たしているのは事実と思われるが、今回の症例で認められた抗カルジオリピン抗体は β_2 -GPI非依存性であること、またその妊娠管理においてはPSLの量や投与時期などが非常に重要であることが示唆されると同時に、副作用の発症には十分留意すべきであることが改めて認識させられた。

文 献

1. Matsuura E, Igarashi Y, Fujimoto M, Ichikawa K, Koike T. Anticardiolipin cofactor(s) and differential diagnosis of autoimmune disease. *Lancet* 1990; 336: 177—178
2. Galli M, Comfurius P, Maassen C, Hemker HC, deBaets MH, van Breda-Vriesman PJC, Barbui T, Zwaal RFA, Bevers EM. Anticardiolipin antibodies (ACA) directed not to cardiolipin but to a plasma protein cofactor. *Lancet* 1990; 335: 1544—1547
3. McNeil HP, Simpson RJ, Chesterman CN, Krilis SA. Antiphospholipid antibodies are directed against a complex antigen that includes a lipid-binding inhibitor of coagulation: β_2 -glycoprotein I (apolipoprotein H). *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 4120—4124
4. Ozawa N, Makino T, Matsubayashi H, Hosokawa T, Someya K, Nozawa S, Matsuura E. β_2 -glycoprotein I dependent and independent binding of anticardiolipin antibodies in patients with recurrent spontaneous abortions. *J Clin Lab Anal* 1994; 8: 255—259
5. Koike T, Matsuura E. What is the “true” antigen for anticardiolipin antibodies? *Lancet* 1991; 337: 671—672

(No. 7651 平7・7・10受付)