

抗リン脂質抗体と流産

東海大学医学部
産婦人科教授
牧野 恒久

はじめに

習慣流産を含めて抗リン脂質抗体の臨床的意義が指摘されて漸く10年の歳月が過ぎたが、未だ抗リン脂質抗体それ自体の作用機序についても未解決の点が多い。

本章では研修医の初期研修に役立つ、minimum requirementを中心に解説し、今後の問題点を後記した。

抗リン脂質抗体とは

習慣流産患者の中に systemic lupus erythematosus (SLE) やその他の免疫異常、動静脈血栓症など多彩な臨床症状を呈する一群が存在することは以前から指摘されてきた。これらの群では、しばしば活性化部分トロンボプラスチン時間 (aPTT) が延長したり、血液凝固抑制因子である lupus anticoagulant (LAC) と呼ばれるリン脂質抗体が陽性となる。

抗リン脂質抗体とは、この LAC や、抗カルジオリピン抗体 (anti-cardiolipin antibody, ACA) および梅毒血清反応の生物学的偽陽性を示す抗体 (BFP-STs) などの総称であり、その本体は表1にまとめられたようにカルジオリピン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトールなど陰性荷電をもつリン脂質、あるいは中性荷電のホスファチジルエタノールアミンなどに対する自己抗体 (IgG, IgA, IgM などの免疫グロブリン) である。したがって抗カルジオリピン抗体のみが抗リン脂質抗体ではない。

(表1) リン脂質(グリセロリン脂質)の種類

(極 性 基)	(分 子 種)
コ リ ン	ホスファチジルコリン(PC)
エタノールアミン	ホスファチジルエタノールアミン(PE)
イ ノ シ ト ー ル	ホスファチジルイノシトール(PI, PIP, PIP ₂)
セ リ ン	ホスファチジルセリン(PS)
グ リ セ ロ ー ル	ホスファチジルグリセロール(PG) カルジオリピン(CL)

抗リン脂質抗体症候群とは

全身性エリテマトーデス (SLE) は、多彩な自己抗体の出現と多臓器障害をともなう代表的な自己免疫疾患である。しかし、SLE と習慣流産の関連を眺めてみても、かつて本間らが指摘したように自己抗体の出現の差によって、流産群と非流産群に分けられてい

る。また SLE の診断基準を必ずしも満たしていない群や、若年性の脳梗塞、心筋梗塞、肺血栓梗塞症、習慣流産患者に抗リン脂質抗体が陽性の症例が存在する。

抗リン脂質抗体症候群 (anti-phospholipid syndrome, APS) とは抗リン脂質抗体が陽性で、臨床症状として習慣流産、若年性の心筋梗塞、脳梗塞、肺血栓梗塞症、動静脈血栓症、血小板減少症などのいずれかを有するものと定義する¹⁾。現時点では APS は血栓症や習慣流産などの止血、血栓機序からのみ注目されているが、表 2 のリン脂質の機能から考えると今後より多彩な症状が提起されるだろう。

(表 2) リン脂質の機能

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • 細胞膜の絶縁物質(バリアー)として • 細胞膜を介した情報伝達のメッセンジャーとして • 受容体として • 血液凝固因子との相互作用 • 細胞膜へのアンカーとして |
|---|

抗リン脂質抗体症候群をどう診断するか

抗リン脂質抗体症候群 (APS) の診断は1990年に Harris²⁾ がその基準を提唱した際は非常に明解なものであった。すなわち動静脈血栓症、習慣流産、血小板減少症のうち、一つ以上の臨床症状をもち、中程度以上の抗カルジオリピン抗体や LAC が3カ月以上離れた2回以上の検査で血中に証明された症例としている。しかしながら、APS の臨床研究が進むにつれ、この当初の診断基準についていくつかの論議が重ねられている。

その一つは、臨床症状である。上記の3症状の他に、四肢の虚血、壊疽、血栓性静脈炎など、さらに心臓については急性心原性ショック、慢性心筋症、肝臓では肝梗塞、皮膚では指尖潰瘍などにより多彩な症状がふくまれることが指摘されてきた。

一方、抗リン脂質抗体そのものの測定にもいくつかの発展がみられた。抗カルジオリピン抗体がカルジオリピンと結合するのに、血清中のアポ蛋白である β_2 -グリコプロテイン1 (β_2 -GP1) の存在が必要とされ、測定系の改良が行われた。その後、APS には β_2 -GP1 依存性、非依存性の両症例があることが判明した³⁾。また抗リン脂質抗体 (複数) の中のどの抗体を測定するかも重要な項目である。多くの陰性荷電のリン脂質は細胞膜表面に表現されていない矛盾をどう説明するか。また最近では中性荷電のホスファチジルエタノールアミン抗体も注目され、結合蛋白として β_2 -GP1 以外に Kininogen も注目され

(表 3) 抗リン脂質抗体症候群による習慣流産の診断基準(牧野ら)

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. 流産原因のスクリーニング
先天性子宮奇形、夫婦の染色体 (karyotype) 異常などの他に流産原因のないこと。 2. 流産時期のスクリーニング
APSによる流産には比較的後期の流産、IUGR, IUFDなどが多い。 3. 流産以外の臨床症状のスクリーニング
広く全身の他臓器の虚血、血栓、壊疽、血管炎や血小板減少症などを検索する。 4. 抗リン脂質抗体の測定
抗カルジオリピン抗体とそれ以外の抗リン脂質抗体の測定。 β_2-GP1以外の結合蛋白の検討。結合蛋白依存性、非依存性両症例の把握。 5. 血液凝固系のスクリーニング
PT, aPTT以外に凝固系分子マーカー (TAT, D-Dダイマーなど) を測定。 |
|---|

だした⁴⁾。新しい診断基準を表3に示した。要は抗リン脂質抗体はカルジオリピン抗体のみでなく、結合蛋白も複数の存在を考慮してAPSの正しい診断が下されることになる。

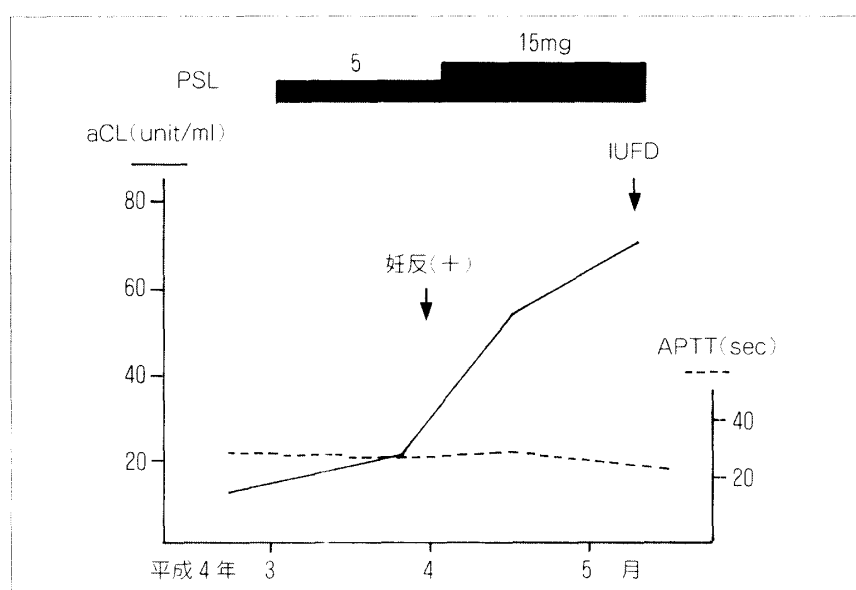
抗リン脂質抗体症候群による習慣流産をいかに治療するか

薬物治療開始前に重要なことは正確な診断と現時点における症状の軽重判定の二点である。前者については β_2 -GP1非依存性症例の把握を含めること、後者については治療効果、臨床症状と抗リン脂質抗体価が必ずしも一致しないことを念頭におくべきである。したがって血中のより鋭敏な凝固分子マーカー（TAT、D-Dダイマーなど）を適時モニターすることを忘れてはならない。そのうえで表4に掲げた方法を経過に応じて選択していくこ

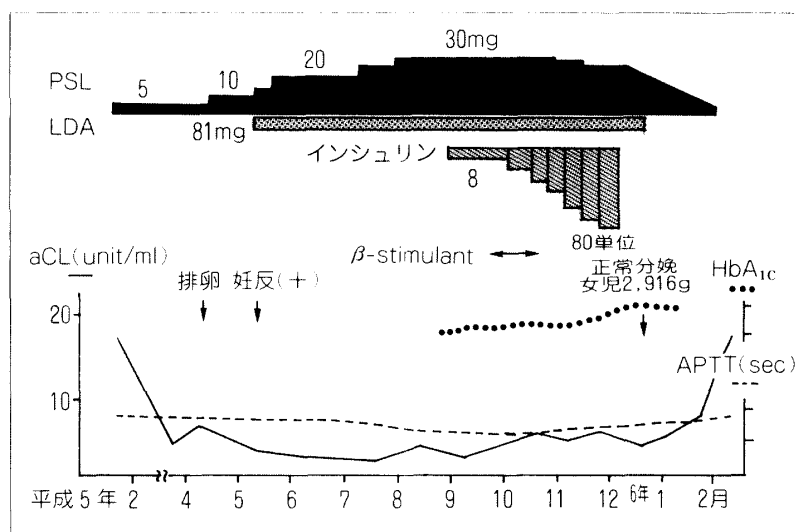
（表4）抗リン脂質抗体症候群による習慣流産の治療薬剤（牧野ら）

- | |
|---------------------------------------|
| A. 副腎皮質ステロイドホルモン(prednisolone: PSL)療法 |
| 5~40mg/日 |
| B. 低用量アスピリン(low-dose aspirin: LDA)療法 |
| 小児用アスピリン 81mg/日 |
| C. ヘパリン療法 |
| 5,000~10,000単位/日 |
| D. 漢方療法 |
| 柴苓湯など |

とになる。治療の骨子は抗リン脂質抗体の上昇を抑える目的の副腎皮質ステロイドホルモン(prednisolone, PSL)療法, cyclo-oxygenaseや血小板活性を抑制する目的の低用量アスピリン(low dose aspirin, LDA)療法, 血栓形成予防と生じかけた血栓を融解させるヘパリン療法, 補助的な漢方薬治療法の四つを組み合わせる。用量はPSLは5~40mg/日, 妊娠前5~10mg/日, 妊娠後は漸増することが多い。LDAとしては小児用バップアリン81mg/日が便利である。ヘパリンについては凝固系分子マーカーの値をモニターしながら, 5,000から10,000単位/日とする。漢方としては柴苓湯 5.0~7.5g/日などを用いる。薬物治療の際, 注意を払う他の項目として副作用の出現を念頭におく。薬物の胎児への影響の他に母体の耐糖能異常, 消化管潰瘍, 感染症, 骨粗鬆症などに注意



（図1）症例K.T.36歳の子宮内胎児死亡妊娠（第5回目妊娠）⁵⁾



(図2) 同一症例(K.T.)の妊娠成功例(第6回目妊娠)⁵⁾

する。

同一症例における子宮内胎児死亡妊娠と正常分娩の経過を薬物療法との関連で図1, 2に掲げた⁵⁾。たんなる抗体価の推移のみに頼らず、母体血中の凝固系の動態をモニターしながら動的な薬物用量設定が治療成功の鍵となろう。

今後の問題点は

抗リン脂質抗体は複数存在する。漠然と抗リン脂質抗体と呼び、あるいは抗カルジオリピン抗体と習慣流産の関連を考へても疾患の解明は難しい。 β_2 -GP 1 のみに拘わり胎盤組織中のこれら抗体の血液凝固機序や絨毛間質への作用を念頭におかないと満足すべき妊娠予後は得られない。習慣流産に真に関係する抗リン脂質抗体の本態、結合蛋白の本態、抗核抗体など他の自己抗体と流産など今後の研究成果に常に関心を持たねばならない。

《参考文献》

- 1) Hughes GRV, Harris EN, Gharavi AE. The anti-cardiolipin Syndrome. J Rheumatol 1986; 13: 486—489
- 2) Harris EN. Anti-phospholipid antibodies. Br J Haemat 1990; 74: 1—9
- 3) Ozawa N, Makino T, Matsubayashi H, Hosokawa T, Someya K, Nozawa S, Matsuura E. β_2 -glycoprotein 1 dependent and independent binding of anticardiolipin antibodies in patients with recurrent spontaneous abortions. J Clin Lab Anal 1994; 8: 255—259
- 4) Sugi T, McIntyre JA. Autoantibodies to Phosphatidylethanol-amine (PE) recognize a Kininogen-PE Complex. Blood 1995; 86: 3083—3089
- 5) 小澤伸晃, 染谷健一, 細川知俊, 根本泰子, 岩崎真也, 野澤志朗, 牧野恒久. β_2 -glycoprotein 1 非依存性抗リン脂質抗体症候群の一例. 日産婦誌 1995; 47: 1079—1082