

症例から学ぶ生殖医学

3) 不育症 抗リン脂質抗体症候群

座長：兵庫医科大学教授

香山 浩二

名古屋市立大学大学院
医学研究科・生殖遺伝講座助教授
杉浦 真弓

コメンテーター：関西医科大学教授

神崎 秀陽

抗リン脂質抗体症候群は動静脈血栓症、妊娠合併症を起こす後天性血栓性疾患であり、不育症のみならず子宮内胎児発育遅延、妊娠高血圧症候群（妊娠中毒症）による早産もその診断基準に含まれている（表1）。1952年に血液中の凝固時間を延長させる物質、circulating anticoagulant として報告されたが¹⁾、1990年代には抗リン脂質抗体の眞の対応抗原はリン脂質ではなく β 2glycoprotein I (β 2GPI), prothrombin, annexin V などの凝固系蛋白質であることが判明し、現在では胎盤の血栓による胎盤機能不全が不育症の原因と推測されている。1983年には lupus anticoagulant (LA) を持つ不育症患者に対する低用量 aspirin (ASA)・predonisolone (PSL) 療法が報告された²⁾。しかしその後 PSL は絨毛膜羊膜炎による早産率が高く、ASA 単独との成功率が変わらないこと、さらに ASA・heparin 療法の成功率のほうが高いことが報告されて、現在では ASA・heparin 療法が標準的治療と考えられている。当科でも時代とともに治療の変遷があったが ASA 単独で拳児に失敗した症例、帝王切開後に血栓予防をせずに下肢血栓症を起こした症例など反省すべき症例も多々経験したので数例を報告したい。

1983年 Lubbe et al. は LA 陽性の患者 6 人に ASA 75mg・PSL 60mg 併用療法を施行して 5 例の生児獲得に成功したと報告した²⁾。その後各種リン脂質に対する自己抗体の測定が ELISA 法によって行われるようになり ASA・PSL 療法が世界中に普及した³⁾。当科でも 1990年代前半まで PSL 20~40mg を用いていたが、ムーンフェイス、GDM、肥満、早産などの副作用が目についた。1980年代後半からこれらの副作用から ASA 単独療法のほうが優れているとの報告がされた⁴⁾⁵⁾。症例 1 はそのような時代の流れの中で第 1 子、第 2 子は ASA・PSL 併用療法、第 3 子は ASA 単独で成功している。

当科では β 2GPI 依存性抗カルジオリピン抗体 (β 2GPI-aCL, 外注検査)、aPTT 希釈法を用いた LA (aPTT-LA, 当院研究室)、RVVT 希釈法を用いた LA (RVVT-LA, 外

Antiphospholipid Syndrome in Patients with Pregnancy Losses

Mayumi SUGIURA

Nagoya City University, Graduate School of Medical Sciences, Human Reproduction and Embryology, Nagoya

Key words : Antiphospholipid antibody・Antiphospholipid syndrome・
Habitual abortion・Recurrent pregnancy loss・
Lupus anticoagulant

(表1) 抗リン脂質抗体症候群診断基準(案)

臨床所見
動静脈血栓症
妊娠合併症
妊娠 10 週未満の連続した習慣流産
妊娠 10 週以降の原因不明子宮内胎児死亡
妊娠 34 週以下の重症妊娠中毒症
検査所見
β 2glycoprotein I 依存性抗カルジオリピン抗体
Lupus anticoagulant (aPTT, dRVVT, KCT, dPT)

(表2) 抗リン脂質抗体強陽性のため治療に苦慮した 6 症例

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5	症例 6
既往妊娠	17wIUFD SA2	30wIUFD 27wIUFD	24wIUFD 12wIUFD 24wIUFD	SA2	SA6	5MIUFD 4MIUFD SA7
初診	1990 年 7 月	1995 年 3 月	1992 年 9 月	1999 年 9 月	2000 年 11 月	1990 年 2 月
β 2GPI-aCL	6.4U/ml	7.8U/ml	4.5U/ml	18.6U/ml	陰性	103.6U/ml
RVVT-LA				1.38	陰性	
aPTT-LA	56.5sec	66.4sec	15.7sec	19.2sec	13.1sec	66.4sec
その他	CL, PA, PS, PG, PE-IgG				aPS/PT 陽性	CL, PA, PS, PG, PI, PE-IgG
抗核抗体	陰性	陰性	160 倍陽性	160 倍陽性	陰性	陰性
aPTT (76~130%)	26.4%	20.3%	38.9%	56.1%	80.3%	38.2%
治療	1. ASA/PSL 2. ASA/PSL 3. ASA	ASA 単独	ASA/PSL 15w-heparin	ASA/heparin	ASA/heparin heparin 12w まで	ASAPSL/IgG 34w-heparin
妊娠帰結	1. 2,874g 2. 3,138g 3. 2,902g	15wIUFD	24w343g 死亡 (c/s)	38w2,740g	38w2,320g	36w1,956g (c/s)
血栓症	あり	なし	胎盤梗塞	なし	なし	あり

注検査)を行っている。これらは抗リン脂質抗体症候群での測定意義が確認されている。当科では aPTT 試薬を 5 倍希釈した LA 測定法を確立した。この方法で LA 陽性(7.4秒以上延長)は反復流産患者の17%にみられ、陽性例は無治療では46%の成功率が ASA 療法で80%に改善された。また、aPTT-LA で弱陽性の症例では ASA 単独で93.3%(14/15)、ASA・PSL 併用で93.3%(28/30)と同等の成績を示した⁶⁾。しかし、強陽性例では ASA 単独、ASA・PSL 併用療法では成功しない症例が多数存在した。

症例 2 は ASA 単独症例である。前回の IUFD が 27w、30w で起こっているため中期からの heparin 療法を予定したが、15w で IUFD となってしまった。症例 3 は SLE のある続発性抗リン脂質抗体症候群であったため、ASA・PSL 併用療法を行った。現在で

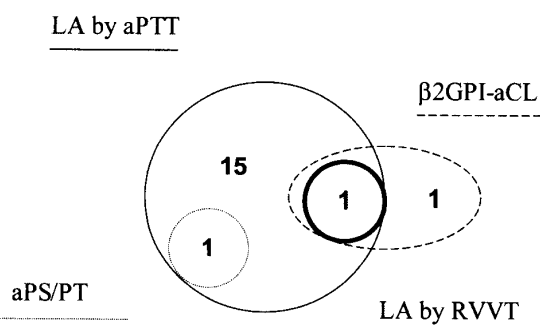
も膠原病合併症例は原疾患に対する治療として PSL を投与する。この症例では15w から heparin 療法を開始したが、20w 頃から血圧が上昇、24w4d にて血小板減少、トランスアミナーゼ上昇、心窩部痛、loss of variability を認め HELLP 症候群の適応で緊急帝王切開を行った。児は343g であり、翌日死亡した。胎盤には多数の梗塞を認めた。患者は当時39歳であり、次回妊娠を希望しなかった。妊娠初期から heparin 投与を行っていたら結果が違っていただろうかと後悔の残る症例である。

1992年には ASA・heparin 療法のほうが ASA 単独療法、ASA・PSL 併用療法よりも成功率が高く、副作用も少ないと報告され始めた⁷⁾⁸⁾。現在では ASA・heparin 併用療法が標準的治療と考えられている。報告当初、heparin の量は凝固時間を用いて調節されていた。過量に用いれば出血のリスクが増えるし、血小板減少、骨量減少の副作用もある。妊娠中の患者の QOL が低下するといった問題もある。本邦においては不育症予防のために投与することは保険で認められていないといった問題も存在する。当科では基礎体温から正確に妊娠週数を計算し、妊娠4週0日から ASA 40mg/日内服と heparin (カプロシン[®]) 5,000iu を12時間ごと皮下注射を開始し、妊娠36週0日で ASA 中止、heparin は分娩の前日くらいまで持続する方法を行っている。最近では heparin のかわりに出血の副作用の少ないオルガラン皮下注射も行っている。

症例4、5は最近の症例であり、ASA・heparin によって健児獲得に成功している。症例5は aPTT-LA のみ陽性であったが6回目の妊娠時に ASA 単独療法を行って流産し絨毛染色体が正常であったため7回目の妊娠では ASA・heparin 療法を行った。早期流産の既往のみであったため12週以降 heparin をやめてしまったためか、児は IUGR であった。この症例は保存血清を用いた研究的検討で Phosphatidylserin-Prothrombin 抗体 (aPS/PT) が陽性であった。この抗体の陽性率は1%であり、 β 2GPI-aCL、RVVT-LA とは解離している(図1)。aPS/PT も抗リン脂質抗体測定に加える必要があると思われる。

症例6は1996年に ASA・PSL・IgG 療法を行った症例である。児は IUGR であり、36週に緊急帝王切開により1,956g の女児を娩出した。産褥9日、下肢深部静脈血栓症を発症した。2004年に示された血栓症ガイドラインでは抗リン脂質抗体症候群は経膈分娩では高リスク、帝王切開では最高リスクに相当する。幸い肺梗塞の症例はなかったが2例に血栓症を起こしていた。各種検査で強陽性を示す症例では低分子ヘパリンなどによる血栓予防が必須である。

抗リン脂質抗体症候群の取り扱いをまとめる。1) 抗リン脂質抗体強陽性例では aPTT の延長がみられることが多いのでスクリーニングとして用いる。2) 対応抗原が多数あるため、 β 2GPI-aCL、RVVT-LA、aPS/PT など複数の検査を用いることで検出が可能となる。3) 各種検査法で基準値ぎりぎりの弱陽性例では aspirin 単独でも成功率が90%は得られる。4) 強陽性例では aspirin・heparin を妊娠極初期から開始するのが標準的治療である。



(図1) 4種類の抗リン脂質抗体の関係

《参考文献》

1. Conley CL, Hartmann RC. A hemorrhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1952 ; 31 : 651
2. Lubbe WF, et al. Fetal survival after prednisone suppression of maternal lupus anticoagulant. *Lancet* 1983 ; 18 : 1361
3. Harris EN, et al. Anticardiolipin antibodies : detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1983 ; 1211
4. Lockshin MD, et al. Prednisone does not prevent recurrent fetal death in women with antiphospholipid antibody. *Am J Obstet Gynecol* 1989 ; 160 : 439
5. Silver RK, et al. Comparative trial of prednisone plus aspirin versus aspirin alone in the treatment of aCL positive obstetric patients. *Am J Obstet Gynecol* 1993 ; 169 : 1411
6. Ogasawara M, et al. Recurrent abortion and moderate or strong antiphospholipid antibody production. *Int J Gynecol Obstet* 1998 ; 62 : 183
7. Cowchock FS, et al. Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies : a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1992 ; 166 : 1318
8. Kuttan WH, et al. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss : Treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996 ; 174 : 1584