

マルホ皮膚科セミナー

2014年12月25日放送

「第113回日本皮膚科学会総会⑥ 教育講演 28-4

膠原病、抗リン脂質抗体症候群と血栓」

中京病院 皮膚科
部長 小寺 雅也

膠原病患者における抗リン脂質抗体症候群(APS)の合併率

膠原病および抗リン脂質抗体症候群と血栓についてお話しします。

各種の膠原病患者における抗リン脂質抗体症候群(以下 APS) の合併率は、当科の統計では全身性エリテマトーデス約 40%、全身性強皮症約 30%、皮膚筋炎 10%、混合性結合組織病 25%、シェーグレン症候群 15%とかなり高い合併率です。APS の合併する膠原病として全身性エリテマトーデスが多いことは良く知られていますが、他の膠原病についても頻度は予想以上に高いことが近年報告されています。また、注意すべき点として抗リン脂質抗体が検出される患者さんすべてに血栓や不育症が起こるわけではないということです。最新の APS の診断基準案はサッポロ基準のシドニー改変 2006 です。この診断基準案の要点は、血小板減少と血栓との間に相関が見られないため診断基準の項目より血小板減少が削除されたこと、血栓症もし

抗リン脂質抗体症候群 (Antiphospholipid syndrome: APS) の診断基準案

臨床所見

サッポロ基準のシドニー改変2006

1. 血栓症

画像診断、ドップラー検査、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

- 妊娠10週以降で、他に原因のない正常形態胎児死亡
- 妊娠中毒症、子癇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一回以上の早産
- 妊娠10週以前の3回以上続けた形態学的、内分泌学的、染色体異常のない流産

検査基準

- 標準化されたELISA法によるIgGまたはIgM型の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）
- IgGまたはIgM型抗β2-グリコプロテインI抗体陽性（健常人の99%-tile以上）
- 国際血栓止血学会のループス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ス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

くは不育症プラス特異的自己抗体をもって APS と定義するシンプルな構造になっていること、続発性または二次性という用語は使用せず、それぞれに合併した APS と表現することを推奨している点です。

APS の症状

APS の頻度の高い症状として、脳・心臓・肺などの動静脈血栓症、習慣流産、血小板減少、てんかんや舞踏病などの精神神経症状、皮膚症状、眼症状、肝腎障害などが挙げられます。その中でも APS の初発症状として皮膚病変は極めて重要です。これまでの報告では、APS の初発症状として皮膚病変が約 30%、全経過では皮膚病変が 40~50%に見られ、最も多い皮疹は網状皮斑であるとされています。その他の皮膚症状として壊疽、爪下出血、壊疽性膿皮症様皮疹、電撃性紫斑、肢端部チアノーゼ、レイノー症状などがあります。従って APS の早期診断において皮膚科医が果たすべき役割は大変重要であると思います。網目状の紫斑や潰瘍から鑑別すべき疾患として、APS のみでなく、関節リウマチ、SLE、皮膚筋炎に血管炎を伴う場合、結節性多発動脈炎、シェーグレン症候群に合併するクリオグロブリン血症性紫斑、高 γ グロブリン血症性紫斑などの膠原病関連、そのほか、Protein C/S 欠乏症・欠損症、バザン硬結性紅斑・梅毒などが挙げられます。

APS に検出される自己抗体

次に APS に検出される主な自己抗体について述べたいと思います。抗カルジオリピン抗体、抗 β_2 glycoprotein I 依存性カルジオリピン抗体 (以下抗カルジオリピン β_2 GP I 抗体)、ループスアンチコアグラント、フォスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体(以下抗 PS/PT 抗体)などが APS では認められます。血栓症との相関が最も高いループスアンチコアグラントは、個々の凝固因子の活性を抑えることなく、リン脂質依存性に *in vitro* の血液凝固反応を抑制する免疫グロブリンと定義されます。*in vitro* の血液凝固反応とは活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)、希釈ラッセル蛇毒時間(dRVVT)、血小板中和法、カオリン凝固時間などです。国際血栓止血学会のループスアンチコアグラント診断ガイドラインが参考になります。その内容は 1) APTT、dRVVT、カオリン凝固時間などでリン脂質依存性凝固時間の延長をスクリーニング、2) ミキシングテストで患者血清中にインヒビターがあることを確認、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し、4) 特定の凝固因子に対するインヒビターを除外する、以上の 4つのステップが示されています。しかし、実際の診療では保険適応の問題からガイドラインに完全に沿うことは困難です。現実的には保険適応検査を組み合わせて複数回行うことになると思います。

また、ループスアンチコアグラントは質の良い血漿サンプルを得ることが必要です。そのために、肘静脈より 21 ゲージの採血針で真空採血管を用い、採血量を守ることに注意し、採血後速やかに冷却遠心、血漿分離時には血球成分近辺はなるべく吸引せず、溶血した血漿は用いない、できれば血漿は 0.22 μ m のフィルターを通し、凍結、融解を繰り返さないということを厳格に守る必要があります。当院では検体処理適切化によって、改善前はループスアンチコアグラントの陽性率が 6.8%であったのに対して、改善後の陽性率は 25.6%と飛躍的に上昇しております。また改善前陰性であったループスアンチコアグラントが陽性化した例は 75 例中 10 例にみられました。

また、ループスアンチコアグラントは経時的な変化を示すことも多いため、APS を疑う臨床所見がある場合は繰り返し検査する必要があります。

近年 ELISA 法が開発されました抗 PS/PT 抗体は、ホスファチジルセリンを固相化し、プロトロンビンを吸着したものを抗原とする抗体で、APS の臨床症状やループスアンチコアグラントの存在に非常に強い相関と特異性があります。先程述べましたように良質な血漿が必要なループスアンチコアグラントに対して、抗 PS/PT 抗体は血清で測定可能であり、ワルファリンやヘパリン投与中の患者などループスアンチコアグラントの測定に不向きな患者でも測定可能であることより今後 APS の臨床に大いに期待される抗体です。さらに皮膚型結

LAの検査、検体処理時の注意点

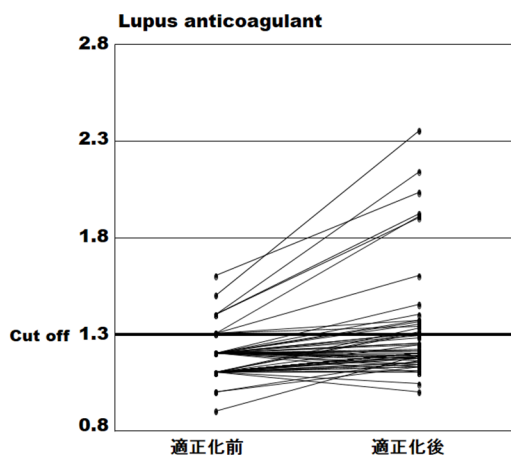
採血時

- 21Gの採血針、肘静脈より採血
- 真空採血管を使用（注射器を用いると乱流が生じ、凝固活性化が生じる）
- 採血量を正確に（チトラートに比して血液が少ないと凝固時間が延長する）

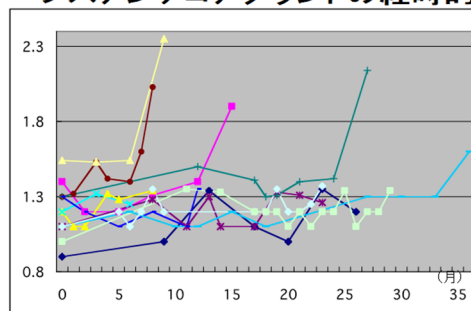
検体処理時

- 採血後速やかに冷却遠心 3000~5000G×30分 4°C
- 血漿分離時には血球成分近辺はなるべく吸引しない
- 溶血した血漿は用いない
- 可能であれば血漿は0.22 μ mのフィルターを通す
- 凍結、融解を繰り返さない

ポイントは、血小板(壊れた血小板からリン脂質が生じる)の混入をできるだけ防ぐこと



ループスアンチコアグラントの経時的変化



LAの判断ポイント

採血条件、検体処理を正しく行う

採血時期(血栓症発症直後、感染症極期を避ける＝偽陰性の可能性)

間隔をあけて複数回行う

節性多発動脈炎ではこの抗 PS/PT 抗体が高頻度に検出されるという報告もなされ、注目されています。北海道大学内科のグループによって、ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、抗β2GP I 抗体、抗 PS/PT 抗体のそれぞれグロブリンのサブクラスや抗体価によって血栓症を生じるオッズ比をもとめ、それを基準に APL score を作成し、有用性を提唱しています。その報告によれば APL score が高値であるほど、血栓症を生じるリスクが高くなり、さらに APL score が 30 点以上では、糖尿病や脂質代謝異常、ステロイド治療よりも血栓症のリスクが高くなることを示しています。

APS の診療において凝固線溶系の血清マーカーは様々ありますが、なかでもプロトロンビンフラグメント 1 + 2 が APS の治療効果や血栓症発症予知因子として有用であることを示す報告がなされています。プロトロンビンフラグメント 1 + 2 は Xa 因子がプロトロンビンに作用した際に放出されるペプチドで Xa 活性化マーカーと考えられており、トロンビンアンチトロンビン複合体とほぼ同様のものをみっていますが、プロトロンビンフラグメント 1 + 2 の方がより鋭敏かつ安定性が高いと考えられています。

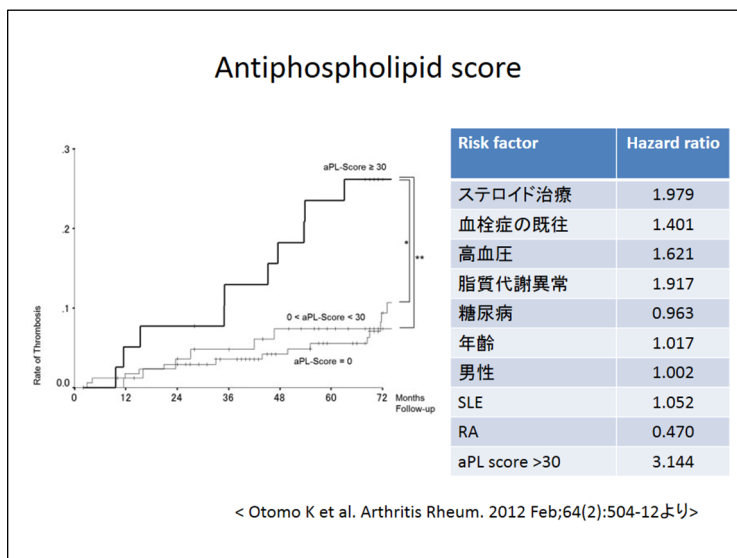
APS の治療戦略

最後に APS の治療戦略について述べます。APS の血栓症は、動脈・静脈、大血管・小血管・毛細血管のいずれにも生じ、無治療の場合、最初の血栓症発症から 6 ヶ月以内に 50%、2 年以内に 80% の症例で血栓が再発すると言われていています。したがって永続的な二次予防が必要と考えられています。一方、一次予防については少量アスピリンが有効であろうとする expert opinion が広く受け入れられてきました。しかし 2007 年、多施設無作為二重盲検試験で少量アスピリンの一次予防の有効性を否定する結果が報告されました。それは、血栓症・不育症の既往のない持続的抗リン脂質抗体陽性例 98 例を対象に 2.3 年の観察期間中の

Antiphospholipid score

	Cut off	Sensitivity	Specificity	オッズ比	aPL score
APTT mixing	>49sec	39.1	89.3	5.36	5
KCT mixing	>29sec	45.6	88.8	6.64	8
dRVVT mixing	>45sec	28.2	90.9	3.93	4
IgG aCL high	>30	15.2	98.4	11	20
low	>18.5	19.5	94.6	4.31	4
IgM aCL	>7	6.52	96.3	1.79	2
IgG a-β ₂ GPI high	>15	23.9	98.4	19.3	20
low	>2.2	30.4	92.5	5.4	6
IgM a-β ₂ GPI	>6	8.7	91.4	1.02	1
IgG a-PS/PT high	>10	19.6	97.8	11.1	20
low	>2	28.3	95.7	8.81	13
IgM a-PS/PT	>9.2	6.52	98.9	6.45	8

< Otomo K et al. Arthritis Rheum. 2012 Feb;64(2):504-12>



急性血栓塞栓症の発生率を少量アスピリンとプラセボで比較し、有意差を認めなかったという結果でありました。しかし、現段階ではエビデンスはないものの、抗 PS/PT 抗体型のループスアンチコアグラント陽性例、抗 $CL\beta_2GP I$ 抗体の抗体価が高い例、糖尿病、高血圧、脂質代謝異常など血栓症のリスクファクターがある例、血栓傾向のマーカであるプロトロンビンフラグメント 1 + 2 の高値例、血管炎を伴う例、大量ステロイド投与例、これらの例ではアスピリンによる一次予防を考慮するべきとも考えられています。静脈血栓症については、これまで後ろ向き試験で高度のワルファリン療法が必要と考えられてきました。しかし、2003 年から 2005 年のランダム化試験で高度のワルファリンコントロール INR(3.0 ~ 4.5)と中程度 INR(2.0 ~ 3.0)の二群間に血栓再発率に差はないと報告されています。これらの study から静脈血栓症の再発予防に対しては中程度 INR のコントロールで十分有効であり、さらにこれらは欧米人対象の試験であるため本邦ではさらに低い INR でもよいかもしれないと考えられています。動脈血栓症については、最近の論文でも治療の見解の一致は得られていません。強固なエビデンスはないものの、血栓症の再発抑制に有効であったとする最近の study に共通するものはワルファリンではありますが、ただし至適強度については不明です。血栓再発予防不十分例では、ワルファリンに加えて抗血小板薬の併用も考えられています。

以上、診療に役立つよう膠原病に合併する APS と血栓についてまとめさせて頂きました。