

マルホ皮膚科セミナー

2011年9月8日放送

第74回日本皮膚科学会東京支部学術大会③

シンポジウム4「血行障害の病態と治療」から

「抗リン脂質抗体症候群」

金沢大学大学院 皮膚科准教授
藤本 学

APS の分類基準

抗リン脂質抗体症候群（以下 APS）は、リン脂質あるいはリン脂質に結合する蛋白に対する自己抗体の存在により、血栓症や不育症を呈する疾患で、自己抗体と臨床症状の2つの点から規定されているというところが特徴的です。

APS の分類基準は、1999 年にはじめて Sapporo criteria がまとめられ、その後 2006 年に改定されています。この分類基準では、まず臨床症状として血栓症あるいは不育症を認め、検査所見として①IgG または IgM 型の抗カルジオリピン抗体②IgG または IgM 型抗 b2-glycoprotein 1（以下 b2-GPI）抗体③ループスアンチコアグラントのいずれかが陽性であることで、検査所見は

抗リン脂質抗体症候群の分類基準

1. 臨床症状

- 1) 血栓症: 画像検査や病理検査で確認できる1つ以上の動静脈血栓症 (血管炎は除く)
- 2) 妊娠合併症
 - (a) 妊娠10週以降の胎児奇形のない1回以上の子宮内胎児死亡
 - (b) 妊娠高血圧症、子癇もしくは胎盤機能不全などによる1回以上の妊娠34週未満の早産
 - (c) 妊娠10週未満の3回以上連続する原因不明習慣性流産

2. 検査所見

- 1) IgG または IgM 型の抗カルジオリピン抗体陽性 (40単位以上、または健康人の99パーセンタイル以上)
- 2) IgG または IgM 型抗 b₂-GPI 抗体陽性 (健康人の99パーセンタイル以上)
- 3) ループスアンチコアグラント (LA) 陽性

臨床症状1)2)のいずれかを認め、検査所見1)~3)のいずれかが陽性
検査所見は12週間以上あけて2回以上検出される

12週間以上の間隔をあけて2回以上検出されることとなっています。ただし、注意すべきことは、この分類基準は、あくまでも APS の確実例を分類するためのものであり、項目に入れられている臨床症状や検査所見は感度だけでなく特異度が高いもののみになっています。このため、個々の症例の実地診療にあたっては、分類基準に含まれていない臨床症状や検査所見も考慮に入れる必要があります。分類基準に含まれない臨床症状には、皮膚病変、そして心臓弁膜症、腎症、神経症状、頭痛などがあげられますが、

皮膚病変は非常に重要な意味をもっています。というのも、われわれが日常診療においてもしばしば遭遇する網状皮斑や皮膚潰瘍の一部は APS である可能性があり、本症を念頭において診察することで、診断に到達できることや再発を防げることがあります。また、皮膚症状を有する APS 症例の 40%は、他の臓器にも血栓症を伴うとされており、皮膚症状によって他臓器血栓の早期発見ができる場合があります。特に網状皮斑は脳梗塞や眼の動脈病変など動脈血栓と有意に関連するとされています。

分類基準に含まれない症状・所見

分類基準に含まれない臨床症状

- 心臓弁膜症
- 腎症
- 神経症状、頭痛
- 皮膚症状

分類基準に含まれない抗体

- IgA型 (IgA型抗カルジオリピン抗体、IgA型抗 β_2 -GPI抗体)
- 抗ホスファチジルセリン抗体
- 抗ホスファチジルエタノールアミン抗体
- 抗プロトロンビン抗体
- 抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン抗体

APS の皮膚病変

では APS にみられる皮膚病変にはどのようなものがあるのでしょうか？本症の皮膚症状には、レイノー現象、網状皮斑、皮膚潰瘍、血栓性静脈炎、皮膚壊死・指端壊疽、浸潤性紅斑や紫斑、有痛性の皮内・皮下結節、爪甲下出血、白色萎縮症、慢性色素性紫斑様皮疹など様々なものがあります。病理組織所見では真皮から皮下組織に血管炎を伴わない血栓が認められ、組織学的にはリベド血管症、クリオグロブリン血症、プロテイン C 欠損症などが鑑別診断にあげられます。中でも、網状皮斑は APS の皮膚所見の中でもっとも高頻度に認められる症状です。網状皮斑で初発する例の中にはリベド血管症と診断されている例が少なからず含まれていますので、常に APS を念頭におき、一回で診断できない場合にも、その可能性を残したまま注意深くフォローしていくことが重要です。

抗リン脂質抗体症候群の皮膚病変

- 皮膚症状
- レイノー現象
- 網状皮斑
- 皮膚潰瘍
- 血栓性静脈炎
- 皮膚壊死・指端壊疽
- 紅斑、紫斑
- 有痛性皮内/皮下結節
- 爪甲下出血
- 白色萎縮症
- 慢性色素性紫斑様皮疹



次に、検査所見に関する問題点として、分類基準に含まれる自己抗体の中で測定可能なものが限られている点があります。まず、分類基準に含まれている IgG および IgM 型抗 β_2 -GPI 抗体は現在本邦では一般には測定できません。他方、IgA 型の各抗体、抗ホスファチジルセリンおよびプロトロンビン抗体、抗ホスファチジルエタノールアミン抗体などは外注などで検査が可能な者がありますが、これらは分類基準に含まれていません。さらに、一過性にだけ陽性になる場合や、偽陽性・偽陰性があること、キット間のばらつきがあるとされることなど、その測定や結果の解釈にはまだいろいろな問題

があります。いずれにしても APS が疑われる場合には、血液検査にてさきほど述べました自己抗体をできる範囲で検索するとともに、PT フラグメント 1+2、TAT などを検査し、また頭部 MRI、下肢ペノグラフィー、肺血流シンチグラフィーや心筋シンチグラフィー、心エコー、眼科診察などで血栓症の有無を調べておく必要があります。

治療戦略

次に APS の病態とそれに基づいた治療戦略について述べたいと思います。抗リン脂質抗体の主要な対応抗原は b2 GPI で、これは血液中に多量に存在する蛋白です。b2GPI には凝固に関わる様々な機能がありますが、ヒトの b2-GPI 完全欠損症でも、明らかな血栓症や出血はおこさないことが知られています。すなわち、b2GPI に対する抗体によって b2GPI が不足するために症状がおこるのではなく、抗体そのものが病態に関与するわけです。実際に、抗 b2-GPI 抗体をマウスに移入すると血栓症をおこすことが証明されています。B2-GPI は closed form と open form の 2 つの形をとるのですが、血漿中では closed form で存在しており抗体結合部位の domain 1 が隠れているので、これには抗体は結合できません。一方リン脂質に結合すると open form となり、この状態では domain 1 に抗体が結合できるようになることが最近明らかにされました。こうして、B2GPI に対する抗体は apoER2、anexin A2、toll-like receptor,PSGL-1 などの血管内皮細胞の表面に発現している分子に結合し、補体の活性化や単球や血小板の活性化を誘導して血栓症や不育症の症状発現に至ると考えられています。また、これまでは特に血栓による梗塞性病態のみが重視されてきましたが、これらの一連のカスケードによる炎症性機序も近年は重要視されてきています。このような機序に基づいて、現在一般に用いられている抗血小板薬、抗凝固薬のほか、抗体を産生する B 細胞を標的にするリツキシマブや BAFF 阻害薬、抗体を標的にする血漿交換や免疫グロブリン大量静注療法、さらに抗 GPIIb/IIIa 抗体、p38 阻害薬、スタチン、塩酸ジラゼブなどの有用性も示唆されています。また、ステロイドの奏効する病態もあると考えられます。さらに、CTLA4-Ig、抗 IL-6R 抗体、抗 C5a 抗体なども将来的な治療として有望視されています。

さて、APS の治療の実際ですが、急性病変と慢性病変に分けて考えることが必要です。急性病変は、皮膚科領域では壊疽や血栓性静脈炎などが相当しますが、ヘパリンやワルファリンカリウムによる抗凝固療法、抗血小板療法が行われ、劇症型の APS では血漿交換、免疫グロブリン大量静注、ステロイド大量投与、免疫抑制薬なども用いられます。一方、慢性病編では、動脈血栓

APSの治療・予防

治療

急性病変(皮膚病変では壊疽、血栓性静脈炎など)

ヘパリンおよびワルファリンカリウムによる抗凝固療法、
抗血小板療法

劇症型(CAPS)では、血漿交換、IVIg、ステロイド大量投与、免疫抑制薬なども

慢性の皮膚病変

・動脈血栓:抗血小板療法(アスピリン+抗血小板薬)
・静脈血栓や毛細血管レベルの血栓:ワルファリンによる弱めの抗凝固療法(INR 1.5-2.5)から開始
毛細血管には血管拡張作用のあるベラプロストナリウムも有効

では抗血小板療法、静脈血栓や毛細血管レベルの血栓ではワルファリンを主体とした抗凝固療法から開始します。PT-INR が 1.5-2.5 程度の弱めのコントロールでよいと考えられます。

予防

APS においては予防も重要です。予防には一次予防と二次予防がありますが、一次予防、すなわち抗体が陽性の場合には、単に経過観察でもよいと考えられますが、血栓のリスクの高いと考えられる例では少量アスピリンの予防投与を考慮してもよいと思われます。ただし、アスピリン単独投与は動脈血栓の予防に効果がないとする報告もあり、今後の検討課題であります。

次に、既往のある例での二次予防の場合についてですが、無治療では 2 年以内に 80% が血栓症を再発するとされており、予防的介入が必要です。動脈血栓の既往があれば動脈血栓を、静脈血栓の既往があれば静脈血栓を再発しやすいことが知られています。動脈血栓の既往がある例には、少量アスピリンに加えて、塩酸チクロピジン、クレピドグレル、シロスタゾール等の強力な抗血小板療法が必要で、さらに血栓の再発、凝固マーカーの亢進、心弁膜異常をとまなう場合にはワルファリンによる抗凝固療法を併用します。静脈血栓の場合にはワルファリンによるやや強めの抗凝固療法の適応になります。

まとめ

- ・原因不明や難治性の皮膚血管病変は、APS を念頭に置く
 - ・APS の分類基準は重要ではあるが個々の症例を考える場合にはとらわれる必要はない
 - ・網状皮斑は APS の中でもっとも多い皮膚症状である
 - ・APS であるかどうかの判断は難しい場合も多く、決めつけずに経過を追って検討することも必要である
 - ・皮膚や他臓器の罹患血管の種類や程度、血液での凝固マーカーなどを参考に、個々の症例の背景を踏まえたうえで、抗血小板／凝固療法を選択する
- といったことにご留意いただくことが重要と考えられます。

APSの治療・予防

予 防

1. 一次予防

・抗体陽性者は経過観察あるいは少量アスピリンの予防投与を考慮
(特にステロイド使用中や血栓のリスクの高い場合)
ただしアスピリンの単独投与は動脈血栓の予防に効果なしとの報告あり

2. 二次予防

無治療では2年以内に80%が血栓症を再発。動脈血栓の既往があれば動脈血栓を、静脈血栓の既往があれば静脈血栓を再発しやすい。

静脈血栓の既往(凝固亢進によるフィブリン血栓)
・ワルファリンカリウム(INR 2-3)による抗凝固療法

動脈血栓の既往(血小板の粘着・凝集)
・少量アスピリン+塩酸チクロピジン、クロピドグレル、シロスタゾール等の強力な抗血小板療法
・さらに血栓の再発、凝固系マーカーの亢進、心弁膜異常を伴う場合にはワルファリンカリウムによる抗凝固療法を併用