原 著

めまい平衡障害患者における抗リン脂質抗体について

大谷真喜子¹⁾²⁾・山下 敏夫²⁾

Equilibrium Disorder Related to the Antiphospholipid Antibodies

Makiko Ohtani¹⁾²⁾, Toshio Yamashita²⁾¹⁾ *Department of Otolaryngology, Omichi Hospital*²⁾ *Department of Otolaryngology, Kansai Medical University*

The antiphospholipid antibodies (aPL) are strongly correlated with episodes of recurrent venous and/or arterial thrombosis. Some cases of sudden sensorineural hearing loss have been reported to be associated with aPL. In this study, the association between aPL and equilibrium disorder is reported.

The aPL level was studied in serum samples from patients with equilibrium disorder. The aPL was detected by the following tests: the anticardiolipin ELISA test and lupus anticoagulant test. For the anticardiolipin antibodies (aCL), IgM isotype of anticardiolipin antibodies (IgM.aCL), IgG isotype (IgG.aCL), β 2 glycoprotein I dependent (β 2GPI.aCL) were examined. For the lupus anticoagulant (LA), diluted-APTT (dAPTT-LA) and diluted Russell viper venom time (dRVVT-LA) were examined.

Positive IgM.aCL was detected in 17 of the 74 serum samples from the patients (23%). Positive IgG.aCL in 18 of the 238 serum samples (7.6%), positive β 2GPI.aCL in 4 of the 282 serum samples (1.4%), positive dAPTT-LA in 3 of the 63 serum samples (4.8%) and positive dRVVT-LA in 2 of 72 serum samples (2.8%). The serum samples from patients with recurrent episodes of equilibrium disorder showed a higher positive rate of IgG.aCL than those from patients without recurrent episodes. Samples from patients with vertigo for 20 minutes or longer also showed a higher positive rate of IgG.aCL than those from patients without vertigo for 20 minutes or longer. Based on these results, it is suggested that there may be an association between aPL and equilibrium disorder.

Key words: equilibrium disorder, vertigo, antiphospholipid antibodies, anticardiolipin antibodies, lupus anticoagulant

はじめに

抗リン脂質抗体 (aPL) とは SLE や抗リン脂質抗体症候群 (APS) などの自己免疫疾患で出現

する自己抗体で, aPL 陽性患者は各臓器の動静脈血栓症により全身に多彩な症状を示すため各科で注目されている¹⁾。aPL は基礎疾患のない患者においても出現するため血栓症の危険因子の一つとしても考えられている。現在までに耳鼻咽喉科領域においても aPL 陽性症例の報告が散見され

¹⁾ 大道病院耳鼻咽喉科²⁾ 関西医科大学耳鼻咽喉科学教室

ている^{2)~5)}。今回著者らはめまい平衡障害症例における aPL 陽性率を検討したので報告する。

対象と方法

1997年5月から2000年11月まで(3年6ヵ月)に、めまい平衡障害を主訴に来院した12歳から83歳までの381例を対象とした(表1)。検討した aPL は抗カルジオリピン抗体(aCL)とループスアンチコアグラント(LA)で、aCL は IgM 抗体(IgM aCL)、IgG 抗体(IgG aCL)、 β 2 グリコプロテイン I 抗体(β 2GPI aCL)を、LA は希釈 APTT 法(dAPTT-LA)と希釈ラッセル蛇毒時間法(dRVVT-LA)を測定した。aCL は表1に示した測定法で、dRVVT-LA は LA テスト Gradipore キットを用いて測定した。さらに患者を要因別に分類し aPL 陽性率を比較検討した。検討要因は、年齢、性、めまい平衡障害の症状(反復性、回転性、自発性)、疾患で、統計処理はカイ二乗検定を用いた。

結 果

1. めまい平衡障害症例における抗リン脂質抗体陽性率

IgM aCL は74例中17例(23%)、IgG aCL は238例中18例(7.6%)、 β 2GPI aCL は282例中4例(1.4%)、dAPTT-LA は63例中3例(4.8%)、

dRVVT-LA は72例中2例(2.8%)に陽性症例が認められた(図1)。

2. 年齢、性別抗リン脂質抗体陽性率

症例を40歳未満と40歳以上の群に大別し各々の aPL の陽性率を検討した。IgM aCL、 β 2GPI aCL、dAPTT-LA、dRVVT-LA は40歳未満に、IgG aCL は40歳以上に多い傾向が得られたが、ともに有意差は認められなかった(図2a)。性別では、IgM aCL、dAPTT-LA、dRVVT-LA は男性に、IgG aCL、 β 2GPI aCL は女性に多く認められる傾向にあったが、有意差は認められなかった(図2b)。

3. 症状別抗リン脂質抗体陽性率

めまい平衡障害患者をその症状の性状により分類し陽性率を比較検討した。比較した症状はメニエール病におけるめまいの特徴である反復性、回転性(持続時間20分以上)、自発性とした⁶⁾。

1) 反復性

めまい平衡障害症状が反復する症例においての IgG aCL 陽性率が9.9%(181例中18例)であるのに対し、反復しなかった症例においては0%(57例中0例)で両者間に有意差を認めた($p < 0.05$)。IgM aCL、 β 2GPI aCL、dRVVT-LA も症状が反復する症例で陽性率が高かったが反復し

表1 検討した抗リン脂質抗体と症例

- a) 抗リン脂質抗体
今回の検討で用いた抗リン脂質抗体の測定方法、基準値を示す。
- b) 症例
各抗体別に検討した症例の症例数、性別、年齢を示す。

a)抗リン脂質抗体

抗カルジオリピン抗体	測定方法	基準値
抗カルジオリピン IgM 抗体 (IgMaCL)	SRL	1.0単位未満
抗カルジオリピン IgG 抗体 (IgGaCL)	MESACUP カルジオリピンテスト	10U/ml未満
β 2グリコプロテイン抗体 (β 2GPIaCL)	抗 CL β 2GPIキットヤマサ EIA	3.5U/ml未満

ループスアンチコアグラント	測定方法	基準値
希釈 APTT 法 (dAPTT-LA)	スクリーニング法	55.5秒以下
希釈ラッセル蛇毒時間法 (dRVVT-LA)	確認試験法(LAテスト Gradipore)	1.3単位未満

b)症例

抗リン脂質抗体	症例数	男性	女性	年齢(平均)
IgM aCL	74	24	50	13-77(48.8)
IgG aCL	238	86	152	12-83(53.2)
β 2GPIaCL	282	98	184	12-79(51.1)
dAPTT-LA	63	19	44	13-77(49.0)
dRVVT-LA	72	28	44	19-83(54.0)

図1 めまい平衡障害における抗リン脂質抗体陽性率

各々の抗リン脂質抗体の陽性率を示す。() 内の分母は各抗体を検出した症例数, 分子は抗体陽性症例数を示す。

図2 抗リン脂質抗体陽性率

a) 年齢別, b) 性別

ない症例に比較して有意差は認められなかった (図3 a)。

2) 回転性

20分以上持続する回転性めまいの症状を呈する症例においての IgG. aCL 陽性率は16.3% (43例中7例) であるのに対し, 20分未満の回転性めまいや非回転性めまいの症例では5.8% (190例中11例) で両者間に有意差を認めた ($p < 0.05$)。β2

GPI. aCL, dAPTT-LA は20分以上持続する回転性めまい症例において陽性率が高く認められたが有意差は認められなかった (図3 b)。

3) 自発性

誘因の認められない自発性発症の症例における陽性率は, IgM. aCL, IgG. aCL, β2GPI. aCL, dAPTT-LA, dRVVT-LA すべてにおいて, 発症誘因のある患者群より高く認められたが有意差は

図3 めまいの性状別抗リン脂質抗体陽性率

a) 反復性, b) 回転性, c) 自発性

認められなかった (図3 c)。

4. 疾患別抗リン脂質抗体陽性症例数

今回検討した症例381例を北里大学めまい外来における分類⁷⁾を用いて、末梢前庭性障害、中枢性障害、全身疾患によるもの、症候診断の5群に大別し、更に疾患別に細分し検討した。各々の疾患単位では症例数が少ないため陽性率は求めず、各々の陽性症例数を表2に示した。

考察

代表的な抗リン脂質抗体 aPL には ELISA で測定される aCL と凝固検査で検出する LA とがある⁸⁾。血栓形成に関与する aCL はカルジオリビン (CL) に結合した血清蛋白に対する抗体であることが最近明らかとなった¹⁸⁾⁹⁾。aCL 測定キットには β2GPI.aCL (YAMASA)¹⁰⁾ と IgG.aCL (MBL)¹¹⁾ とがあり、β2GPI.aCL (YAMASA)

は CL と結合した血清蛋白 β2 グリコプロテイン I (β2GPI) に対する抗体であり、IgG.aCL (MBL) は β2GPI を含むウシ血清をコファクターとした抗体であることが知られている。IgM.aCL (SRL) は CL 自体に対する抗体で血栓形成との関係は否定的と考えられている。LA は凝固因子活性を抑制することなくリン脂質依存性の凝固検査を阻害する免疫グロブリンと定義され¹²⁾、測定法にはスクリーニング検査と混合試験、確認試験がある¹³⁾。dAPTT-LA は内因系凝固異常の有無を知る最も一般的な検査法である APTT を用いて LA を検出するスクリーニング検査であり、dRVVT-LA は LA テスト Gradi-pore キットを用いて接触因子や内因系凝固因子の影響を受けることなく LA を検出できる確認試験である¹³⁾¹⁴⁾。耳科学領域では aPL 陽性を示

表2 疾患別抗リン脂質抗体陽性症例数

() 内は抗体陽性を示した症例数を示す。BPPV: 良性発作性頭めまい症, VBI: 椎骨脳底動脈循環不全。

疾患群	疾患名	症例数	抗リン脂質抗体				
			IgM. aCL	IgG. aCL	β 2 GPI aCL	dAPTT —LA	dRVVT —LA
1.末梢性前庭障害 (n=133)	BPPV	68	7(2)	44(2)	45(0)	6(0)	13(0)
	突発性難聴	29	7(3)	19(1)	13(1)	9(1)	9(0)
	メニエール病	18	4(2)	13(1)	11(0)	5(0)	6(1)
	遅発性内リンパ水腫	8	3(0)	6(0)	8(0)	3(0)	1(0)
	前庭神経炎	5	2(1)	4(0)	4(0)	3(0)	1(0)
	内耳炎	3		2(0)	3(0)		
	外リンパ瘻	1	1(0)	1(0)	1(0)	1(0)	
	Ramsey-Hunt症候群	1		1(0)			1(0)
2.中枢性障害 (n=13)	VBI	5	1(0)	4(1)	4(0)	1(0)	1(0)
	小脳脳幹梗塞	6	1(0)	2(0)	5(0)	2(1)	1(0)
	聴神経腫瘍	2	1(0)	1(0)	2(0)	1(0)	
3.全身性疾患 (n=64)	起立性調節障害	62	12(2)	41(4)	52(1)	6(0)	9(0)
	血圧異常	2		2(0)	2(0)		
4.症候診断 (n=171)		171	35(7)	98(9)	132(2)	26(1)	30(1)
合計		381	74(17)	238(18)	282(4)	63(3)	72(2)

した突発性難聴症例²⁾やAPSに急性感音性難聴を来した症例³⁾, APSが疑われためまいを主訴とする脳幹梗塞症例⁴⁾, APS患者に垂直性眼振が認められた症例⁵⁾などの報告があり, aPLは徐々に関心が持たれ始めている。今回の検討から, めまい平衡障害症例の1.4-7.6%に血栓と関係するaPLが認められることが判った。一般人におけるaPL出現率が0.1%前後と推察されている¹⁵⁾ことと比較すると, めまい平衡障害におけるaPL陽性率は高いと考えられた。各aPLを比較検討すると, IgG.aCL (MBL)は血栓に関与するaPLでは最も高く認められ, 特に症状が反復する症例や20分以上持続する回転性めまいを示す症例において有意差をもって高く認められた。また女性症例ではaCL, 男性症例や40歳未満の症例ではLAが高く認められる傾向が得られた。IgM.aCL (SRL)の陽性率は群を抜いて高いが血栓との関与が明らかでない抗体であり, めまい平衡障害における意義は不明である。疾患別の検討は各々の疾患単位では症例数も少なく統計的検討は現在の時点では困難と考えられる。

まとめ

めまい平衡障害症例におけるaPL陽性率を検討した。めまい平衡障害の原因として抗リン脂質抗体が関与する血栓の可能性が示唆された。

文 献

- 1) Harris EN, Gharavi AE, Hughes GR: Anti-phospholipid antibodies. Clin Rheum Dis 11: 591-609, 1985
- 2) Hisashi K, Komune S, Taira T, et al: Anticardiolipin antibody-induced sudden profound sensorineural hearing loss. Am J Otolaryngol 14: 275-277, 1993
- 3) 山下安彦, 頼實 哲, 小河原利彰, 他: 抗リン脂質抗体症候群に急性感音性難聴を来した1症例. 耳鼻免疫アレルギー 15: 186-187, 1997
- 4) 嶋田眞人, 高橋圭一, 吉田友英, 他: 抗リン脂質抗体症候群が疑われた, めまいを主訴とする脳幹梗塞の1例. 日耳鼻 101: 765, 1997
- 5) 宮本康裕, 肥塚 泉, 浅沼ゆう, 他: 頭振刺激により垂直眼振を認めた抗リン脂質抗体症候群一症例. Equilibrium Res 57: 209, 1998
- 6) Committee on hearing and equilibrium: Committee on hearing and equilibrium guidelines for the diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease. Otolaryngol Head Neck Surg 113: 181-185, 1995
- 7) 落合 敦, 徳増厚二, 長沼英明, 他: 北里大学病院めまい外来の最近3年間の統計的観

- 察. Equilibrium Res 58: 557, 1999
- 8) Wendell AW, Azzudin E, Gharavi E, et al: International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. Arthritis Rheum 42: 1309-1311, 1999
 - 9) Harris EN, Gharavi AE, Boey ML, et al: Anticardiolipin antibodies: detection by radioimmunoassay and association with thrombosis in systemic lupus erythematosus. Lancet II: 1211-1214, 1983
 - 10) 小池隆夫, 市川健司, 鈴木隆弘, 他: 抗カルジオリピンキット「ヤマサ」EIA の基礎的・臨床的検討. 医学と薬学 26: 535-543, 1991
 - 11) 岡山 純, 渡辺清明, 山本美保子, 他: MESACUP カルジオピンの有用性. 医と薬学36: 1389-1394, 1996
 - 12) Brandt JT, Triplett DA, Alving B, et al: Criteria for the diagnosis of lupus anticoagulants: an update. Thromb Haemost 74: 1185-1190, 1995
 - 13) 合地研吾: 広範囲血液・尿化学検査, 免疫学検査(2), VI. 血液凝固・線溶系検査 ループスアンチコアグラント. 日臨 57: 655-658, 1999
 - 14) 秋元智博, 橋本博史: I. 自己免疫疾患 全身性自己免疫疾患 抗リン脂質抗体症候群. 免疫症候群(上巻)日本臨床 別冊: 392-395, 2000
 - 15) 松田重三: 血液凝固をめぐる最近の話題. 抗リン脂質抗体と血栓症. BIO Clinica 15: 257-262, 2000

(原稿到着: 平成13年6月21日
別刷請求先: 大谷真喜子
〒536-0023 大阪市城東区東中浜1-3-17
大道病院耳鼻咽喉科)