II. 難治性の病態

2. 抗リン脂質抗体症候群

保田 晋助

要 旨

抗リン脂質抗体症候群は、リン脂質結合蛋白に対する自己抗体を有し、動静脈および微小血管における血栓症や流死産、重症妊娠高血圧症や胎盤機能不全による早産などの妊娠合併症をひきおこす自己免疫疾患である。抗リン脂質抗体は免疫学的手法と凝固学的検査を組み合わせるが、手法が標準化されていないなど問題点が残る。治療の主眼は血栓症の再発予防であり抗血小板療法や抗凝固治療が行われるが再発が依然として高頻度である。習慣流産患者に対してはヘパリン・少量アスピリンの併用が行われる。新たな予後予測や治療の試みがなされつつある。

〔日内会誌 102:2621~2630, 2013〕

Key words 血栓症, 妊娠合併症, β_2 -グリコプロテインI

1. 抗リン脂質抗体症候群の病因・病態

抗リン脂質抗体症候群 (antiphospholipid syndrome: APS) は、血中に抗リン脂質抗体 (antiphospholipid antibodies: aPL) とよばれる自己抗体が証明され、各種動静脈血栓症や習慣流産などの妊娠合併症をきたす自己免疫性血栓性疾患と考えられてきた¹⁾。原発性APSと全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE) に合併する二次性APSが存在する。SLE以外の自己免疫疾患に続発することは稀であり、両者の疾患としてのスペクトラムは非常に近いと考えられる。

APSは後天性血栓傾向疾患としては最も頻度が高いもののひとつで、静脈系のみならず動脈系をもおかす。重篤な血栓症が生命予後や生活機能を規定するばかりでなく、再発が非常に多い。妊娠合併症のおもな症候は不育症や反復流産であり、治療介入によって良好なアウトカムが得られる点において産科学的にも重要である。

aPL自体病原性をもつ自己抗体であることがこれまでの研究によって支持されてきたが、多くの患者で認めるようにaPLが存在するだけでは血栓症は発症せず、そこに血管内皮細胞や単球を活性化させる何らかの要因があって始めて血栓症へと進展する。最近ではaPLによる β_2 -GPI (β_2 -glycoprotein I) やプロトロンビンなどのリン脂

北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学分野

Serious Organ Damage and Intractable Clinical Conditions in Rheumatic and Connective Tissue Disease—Progress in Pathophysiology and Treatment. Topics: II. Clinical Conditions Special Attention Needed to Be Paid to; 2. Antiphospholipid syndrome.

Shinsuke Yasuda: Department of Medicine II, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Japan.

トピックス

図1. 抗リン脂質抗体症候群の病態（文献1より引用改変）

質結合蛋白を介した血管内皮細胞，単球，および血小板の活性化が注目されている．抗 β_2 -GPI抗体は β_2 -GPIの存在下に単球や血管内皮細胞に結合し，外因系の凝固反応のトリガーである組織因子（tissue factor）および接着因子を誘導することが確かめられている．aPLによる細胞の活性化には β_2 -GPIの存在とp38-MAP（mitogen-activated protein）キナーゼのリン酸化およびNF- κ B（nuclear factor- κ B）の活性化が重要であることが示唆されている^{2,3)}．また，抗リン脂質抗体による血小板の活性化およびトロンボキサンの産生亢進も知られている（図1）．

APSにみられる流産に関しては，従来は胎盤の血栓形成が主体と考えられてきたが，血栓が証明されない場合もあり血栓形成以外の病態の存在が考えられていた．aPLによるトロフォブラストの障害も報告されているが，補体の活性化

と妊娠合併症との関連も注目されている⁴⁾．APS患者における病態形成と補体の活性化については報告がまだ少ないが，SLEを合併していないAPS患者においても低補体血症を呈することが多く，APSの病態形成に補体の活性化が関与している可能性がある⁵⁾．

2. 抗リン脂質抗体症候群の臨床症状（表1）

1) 動静脈血栓症

APSではあらゆる部位の動静脈に血栓症がみられるが，脳梗塞，一過性脳虚血発作などの脳血管障害が圧倒的に多く，虚血性心疾患は比較的少ないといった特徴がある．実際に脳血管障害が動脈血栓症の90%以上を占めている．興味深いことに，日本人APS患者の解析では，動脈

表 1. 抗リン脂質抗体症候群の臨床症状

高頻度（20%以上）

- 静脈血栓症
- 血小板減少
- 流産・死産
- 脳梗塞・一過性脳虚血
- 偏頭痛
- 網状皮斑

10 から 20%

- 心弁膜症
- 子癇・子癇前症
- 早産
- 溶血性貧血
- 冠動脈疾患

まれ（10%未満）

- てんかん
- 血管性痴呆
- 舞踏病
- 腎動脈・静脈血栓症
- 一過性黒内障
- 肺高血圧症
- 下肢皮膚潰瘍
- 手指の壊疽
- 骨壊死
- 抗リン脂質抗体症候群関連腎症
- 腸間膜虚血

1%未満

- 副腎出血
- 横断性脊髄炎
- Budd-Chiari症候群

（文献 1 より一部改変引用）

血栓症が静脈血栓症の約 2 倍の有病率であった⁶⁾。APSの動脈血栓症としては脳血管障害の他に虚血性心疾患、末梢動脈閉塞による皮膚潰瘍、腸間膜動脈血栓症などがみられる。静脈血栓症としては、下肢深部静脈血栓症や肺塞栓肺血栓症が多い。心病変としては疣贅を伴う弁膜症を認めることがあり、脳梗塞との関連が指摘されている。

2) 妊娠合併症

APSにおいては、高率に習慣流産をふくむ不育症、妊娠高血圧症等を起こす。流産は、妊娠

5～6 カ月以降に起こる晩期流産が特徴的で、胎盤の循環不全、梗塞にともなう胎盤機能不全が原因と想定されていたが、病理学的に胎盤梗塞の認められない例もあり、補体の活性化を伴う炎症による胎盤機能不全、トロフォブラストの障害など機序は単一ではないと考えられる。

3) 血小板減少

APSでは 20～40% に血小板減少を認めるが、一般に軽度であり治療を要さないことが多い。抗リン脂質抗体が血小板に結合し、破壊が亢進すると考えられている。逆に、特発性血小板減少性紫斑病と診断されている患者の約 40% に抗リン脂質抗体が検出されるとの報告もある。

4) 溶血性貧血

APS患者ではCoombsテスト陽性の自己免疫性溶血性貧血を認めることがある。また特発性自己免疫性溶血性貧血患者では健常人と比較してaPLの陽性率が高い。赤血球膜表面の陰性荷電リン脂質を介したaPLの作用が想定されているが、発症機序は解明されていない。

5) 神経病変

APS患者は多彩な精神・神経症状を呈することがあり、SLE患者では中枢神経ループスとの鑑別が問題となることがある。舞踏病、てんかん、横断性脊髄症など必ずしも画像上虚血性病変を証明できない病態も存在する。血管れん縮による偏頭痛は比較的頻度が高い。

6) 劇症型抗リン脂質抗体症候群

特に日本人ではきわめてまれではあるが、APSの特殊型に分類される病態として、急激に多臓器不全に陥り、重症呼吸不全、重篤な血小板減少症を合併し致死率の高い劇症型抗リン脂質抗体症候群（catastrophic antiphospholipid syndrome）がある。多くは原発性APSに起こり、外科手術、薬剤、抗凝固薬の中断、感染などを契機に発症する。

トピックス

3. 抗リン脂質抗体症候群の検査所見

比較的若年あるいはリスクファクターの明確でない動静脈血栓症の患者、中期以降の流産歴、初期であっても複数回の流産歴がある患者、全身性エリテマトーデスの患者ではaPLを測定すべきである。臨床上有用で、APSの分類基準にも含まれているのが、固相酵素抗体法（ELISA法）で検出される抗カルジオリピン抗体（anticardiolipin antibodies：aCL）と抗 β_2 -グリコプロテインI（ β_2 -glycoprotein I, β_2 -GPI）抗体、リン脂質依存性の凝固時間の延長で判定されるループスアンチコアグラント（lupus anticoagulant：LA）である。さらにAPSの基準には含まれてはいないが抗プロトロンビン抗体もLAの存在や血栓症との強い相関が示され注目されている⁷⁾。検査法の煩雑なLAとの相関が強いことから近い将来分類基準に取り入れられる見込みである。検査キットは市販されており測定は可能であるが、現時点では保険適応外である。

1) 抗カルジオリピン抗体および抗 β_2 -グリコプロテインI抗体

aCLは固相酵素抗体法（ELISA）により測定されるが、APSでみられるaCLは、梅毒などの感染症でみられるaCLと異なり、陰性荷電表面に結合して構造変化した β_2 -GPIを認識することが明らかとなっている（抗 β_2 -GPI抗体）。抗カルジオリピン抗体・抗 β_2 -GPI抗体の測定系では同一の抗体を見ていると考えて差し支えないが、抗カルジオリピン抗体は感染症などで非特異的に上昇することに留意が必要である。本邦では、カルジオリピン上にヒト β_2 -GPIを固相化した「 β_2 -GPI依存性抗カルジオリピン抗体」が測定されることが多いが、感度・特異度に大きな違いはない。

2) ループスアンチコアグラント（LA）

LAは、「*in vitro*でリン脂質依存性の凝固反応を阻害する免疫グロブリン」と定義される。LA

の判定は、①活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）などのリン脂質依存性の凝固時間が延長することでスクリーニングし、②健常人血漿と混和（ミキシングテスト）により凝固時間が正常化せず、③リン脂質を加える吸収中和試験で凝固時間が正常化することによりLAの存在が確認されたと考える⁸⁾。LA検出のためのガイドラインが発表されており⁹⁾、血漿は二重遠心法によって調整、スクリーニングは希釈ラッセル蛇毒時間法および高感度aPTT法を用いて行うこと、ミキシングテストは患者血漿と健常人血漿の比を1：1とすること等が推奨されている。LAの同定には、いくつかの検査を組み合わせる必要がある、手技が煩雑で定量性に欠ける、また、抗凝固療法中の患者では判定が困難であるといった問題点がある。

国際血栓止血学会によるガイドラインでは「抗リン脂質抗体症候群が疑われる症例またはaPTTの延長を認める症例」に限定して測定すべきであると記載されている⁹⁾。本邦で一般に測定されているのはdRVVT（dilute Russell's viper venom time）法を用いたスクリーニングおよびミキシングであるため、厳密な意味では不充分といわざるを得ない。

4. 抗リン脂質抗体症候群の診断

若年者の血栓症、習慣性流産をみた場合、膠原病患者で血栓症がみられた場合などはAPSを疑う必要がある。APSと診断するためにはaPLの証明が必須である。各種ELISAで測定されるaPLと凝固時間の延長で判定されるループスアンチコアグラントとして検出されるaPLは独立したのではなく、一群の自己抗体を異なる方法で検出しているにすぎない。APSの診断において重要と考えられている抗体はaCL、抗 β_2 -GPI抗体およびLAである。1998年に札幌で行われた国際抗リン脂質抗体シンポジウムの際に提唱された

表 2. 抗リン脂質抗体症候群の分類基準

臨床所見の 1 項目以上が存在し、かつ検査項目のうち 1 項目以上が存在するとき、抗リン脂質抗体症候群とする（注 1）。

臨床基準

1. 血栓症（注 2）

画像診断、あるいは組織学的に証明された明らかな血管壁の炎症を伴わない動静脈あるいは小血管の血栓症

- いかなる組織、臓器でもよい
- 過去の血栓症も診断方法が適切で明らかな他の原因がない場合は臨床所見に含めてよい
- 表層性の静脈血栓は含まない

2. 妊娠合併症

- a. 妊娠 10 週以降で、他に原因のない正常形態胎児の死亡、または
- b. (i) 子癇、子癇前症、または (ii) 胎盤機能不全（注 3）による妊娠 34 週以前の正常形態胎児の早産、または
- c. 3 回以上つづけての、妊娠 10 週以前の流産（ただし、母体の解剖学的異常、内分泌学的異常、父母の染色体異常を除く）

検査基準（注 4）

1. International Society of Thrombosis and Hemostasis のガイドラインに基づいた測定法で、LA が 12 週間以上の間隔を置いて 2 回以上検出される。
2. 標準化された ELISA 法において、中等度以上の力価の（>40 GPL or MPL、または >99 パーセンタイル）IgG 型または IgM 型の aCL が 12 週間以上の間隔を置いて 2 回以上検出される。
3. 標準化された ELISA 法において、中等度以上の力価（>99 パーセンタイル）の IgG 型または IgM 型の抗 β_2 -GPI 抗体が 12 週間以上の間隔を置いて 2 回以上検出される。

注 1：臨床症状と aPL の検出の間隔が 12 週以下または 5 年以上の時、APS の分類を行うべきではない。

注 2：先天性・後天性の血栓素因が共存しても APS を除外する理由とはならないが、年齢（男性 >55 歳、女性 >65 歳）、高血圧症、糖尿病、高 LDL 血症、低 HDL 血症、喫煙、若年性心血管障害の家族歴、肥満、ミクロアルブミン尿、腎機能低下、家族性血栓症、経口避妊薬、ネフローゼ症候群、悪性腫瘍、長期臥床、手術などの危険因子の、(a) あり、(b) なし、でサブグループに分類する。

注 3：一般的な胎盤機能不全の臨床像とは、(i) non-stress test における無反応など胎児低酸素を示唆する胎児検査異常、(ii) 胎児低酸素を示唆する Doppler 所見、(iii) 乏羊水症、(iv) 出産後の体重が 10 パーセンタイル以下をさす。

注 4：I：二つ以上の検査所見が陽性、II a：LA のみ陽性、II b：aCL のみ陽性、II c：抗 β_2 -GPI 抗体のみ陽性の 4 つのカテゴリーに分類することが望ましい。

診断基準（Sapporo Criteria）が広く用いられてきたが、Sapporo Criteria は 2004 年シドニーで開催された同シンポジウムで一部改訂され現在に至っている（表 2）¹⁰⁾。aPL の検出を 12 週以上あけて再確認する必要があると記載されているが、治療に関しては 2 回目を待たずに開始すべきである。

5. 抗リン脂質抗体症候群における血栓症への対応

1) 血栓症急性期の治療

通常の血栓症の治療に準じて組織プラスミノゲンアクチベーター (t-PA)、ウロキナーゼなど

の血栓溶解療法、ヘパリン、低分子ヘパリンなどの抗凝固療法を行う。

2) 血栓症の予防

(1) 血栓症の既往のない aPL 陽性患者

血栓症の既往がない aPL 陽性患者に対する抗血栓療法（一次予防）の必要性に関しては十分なエビデンスがない。無症候性の aPL 陽性患者、血栓症の既往がなく妊娠合併症から APS と診断された患者における一次予防は症例ごとの血栓症の危険因子を考慮し、判断する必要がある。喫煙、高血圧、高コレステロール血症、経口避妊薬の服用などの血栓症リスクファクターに注意をすることが必要である。また、無症状の場合でも微小血栓は見逃される可能性もあり、特に

トピックス

aCLが高値の場合には血栓症の検索やトロンビン生成の亢進や線溶系の活性化の評価を行ったうえ、臨床的に血栓症の既往がなくても予防目的に少量のアスピリンが投与されることがある。

(2) 血栓症の再発予防

APSの血栓症は再発率が高く、血栓症の再発予防（二次予防）が重要となる。特発性の静脈血栓症とされた患者においては、aPL陽性者と陰性者では陽性者において再発率が高く、長期にわたる抗凝固療法が推奨されている¹¹⁾。また、APS患者における血栓症の再発率についてはいくつかの報告がある。抗血栓療法にもかかわらず1年間で7%の患者に血栓症の再発がみられ、患者によっては複数回の再発がみられた¹²⁾。また、動脈血栓、静脈血栓にわけて検討した場合、動脈血栓で発症した患者の約90%は動脈血栓症を再発し、静脈血栓で発症した患者の約70%は再発も静脈血栓症であることが明らかとなり、血栓症の再発予防に関しては動脈血栓症、静脈血栓症に分けて対応したほうがよいと考えられる。

(3) 動脈血栓症の再発予防

APSでは脳梗塞、一過性脳虚血発作などの脳血管障害が圧倒的に多く、実際に脳血管障害がAPSの動脈血栓症の90%以上を占めている。本邦の脳卒中ガイドライン2009年では、APS患者の脳梗塞再発予防に、第一選択としてワルファリンを使用すべきとしているが、十分なエビデンスに基づいているとはいえない。高用量ワルファリン（INR：international normalized ratio 3.0以上）が低用量ワルファリン（INR 3.0未満）とアスピリンより有効であるとの古い報告があるが、重篤な出血の危険も高くなっている^{12,13)}。一方、低用量ワルファリン（INR 1.4~2.8, 平均2.0）とアスピリンの効果に差がなく、ワルファリンを第一選択にする根拠はないという考え方もある¹⁴⁾。近年APSの再発予防に関して、systematic review^{15~17)}が行われているが、現時点で国際的に確立されたAPSの動脈血栓症に関しての治

療ガイドラインは存在しない。

本邦では、厚生労働省の特定疾患対策研究事業「自己免疫疾患の病因・病態解析と新たな治療法の開発に関する研究班」において、治療指針案（図2）が提唱されている¹⁸⁾。動脈血栓は動脈硬化やスパズムのような血管壁の変化によるずり応力による血小板の粘着、凝集、活性化が血栓形成のきっかけとなることから、動脈血栓症の患者に対しては、ワルファリンよりもむしろ血小板凝集抑制薬を積極的に使用することが推奨されている。

心筋梗塞の二次予防ガイドラインでは、抗血栓療法としてアスピリンが推奨されているが、APSにおいては、脳梗塞に比較して心筋梗塞の頻度が低く、十分な検討が行われていないのが実情である。

(4) 静脈血栓症の予防

APSによる静脈血栓症は下肢を中心とした深部静脈血栓症とそれに伴った肺塞栓症が最も多い。深部静脈血栓症を認めたAPS患者を、INR 3.1~4.0で治療した群とINR 2.0~3.0で治療した群で比較した無作為割り付け試験では、INR 3.0~4.0とする強化治療群の再発予防に対する優位性は証明されず、かえって出血のリスクが高いと報告された^{19,20)}。現在では、再発予防としては、APS以外の血栓素因をもつ患者と同様にINR 2.0~3.0、D-ダイマー値を正常範囲とすることを目標にしたワルファリンの投与が推奨されている^{15~17)}。

APS以外で深部静脈血栓症を発症した場合、抗凝固療法は通常3~6カ月継続し治療を終了するが、APS患者における抗凝固療法の継続期間に関してはいくつかの検討があり^{11,17,21)}、長期間にわたる抗凝固療法が推奨されている。また、ワルファリンによる抗凝固治療にもかかわらず血栓症を再発する場合にはヘパリン皮下注製剤の使用も考慮する。

図 2. APSの治療方針

3) 妊娠合併症

妊娠に関しては、抗リン脂質抗体陽性の妊婦であっても流産の既往がなければ、治療の適応はないと考えられている。血栓症の既往のある場合には、ワーファリンは妊娠中、および挙児希望者には催奇形性があり禁忌であるため、胎盤を通過しないヘパリンに変更するのが一般的である。

血栓症や流産の既往がある場合の実際の妊娠管理には、一般にはヘパリンが少量アスピリンとの併用で使用されることが多い²²⁾。実際のヘパリンの投与法は、欧米では妊娠が判明した時点(妊娠5~6週)で一日10,000から20,000単位を2,3回に分けて出産まで皮下注射するのが標準的である。出産後の血栓症の予防のために引き続き4~5週間10,000単位程度を投与することもある。本邦では、投与量はやや少なめに設定さ

れることが多く、妊娠初期から少量アスピリンの併用下に一日10,000単位程度で使用される。この治療により、70~80%の症例で生児が得られるとされる。以前は、ヘパリンの皮下投与は自己負担で行っていたが、皮下注用ヘパリン製剤の自己注射が保険適用となり使用可能となっている。

以前は、aCLの抗体価を下げる目的でステロイドの投与が行われてきたが、副作用の問題や、少量アスピリンとヘパリンの併用療法のほうが成績がよいとする報告が多く、ステロイドの適応は慎重であるべきであると考えられている。

γグロブリンの大量投与の併用に関しては有効とする報告もみられるが、最近行われたコントロールスタディでは有意差は認められていない。血漿交換や免疫吸着の有用性の報告も散見される。いずれにせよ、産科医による嚴重的胎児発

トピックス

育，胎盤機能の監視が必要である。

4) 血液系の異常

(1) 血小板減少

抗リン脂質抗体症候群患者においては5~10万/ μ l程度の軽度の血小板減少を比較的高頻度に認めるが，ほとんどの場合治療を必要としない。しかし，まれに出血傾向を伴う高度の血小板減少を認めることがある。この場合はステロイド薬や免疫抑制薬の投与が行われる。手術，出産の際は一時的な血小板の増加を目的として γ グロブリンの大量投与を行うこともある。

抗リン脂質抗体に伴う血小板減少でも高度となった場合にはITP (idiopathic thrombocytopenic purpura) やSLEに合併する場合と同様に治療を行う必要がある。出血傾向がある場合には抗凝固療法や抗血小板療法を一時中止することが基本であるが，血小板数が回復してくる過程でこれらの治療を再開することが重要である。

(2) 自己免疫性溶血性貧血

自己免疫性溶血性貧血はSLEのみならずAPSにおいても比較的頻度の高い病態である。通常どおり，ステロイド大量療法などの免疫抑制治療を行う。

5) 神経症状

抗リン脂質抗体症候群患者において，血栓症と無関係の中樞神経症状を呈することがある。脳梗塞の証明されない認知機能障害，てんかん，舞踏病や横断性脊髄症の場合にはステロイド大量療法を含む免疫抑制治療が行われる。

6) 劇症型抗リン脂質抗体症候群

抗血栓療法，抗凝固療法に加え血漿交換療法の有用性が多く報告されている。パルス療法を含むステロイド療法，シクロホスファミド大量静注療法等の免疫抑制薬， γ グロブリンの大量投与の併用も有効と考えられているが，未だ確立された治療法はなく致死率は50%と予後不良である。抗C5 モノクローナル抗体製剤であるエク

リズマブが有効であったとの症例報告がある。

6. 新たな治療戦略と今後の展望

APSの病因や病態の解明がすすみ，新たな治療戦略の可能性が考えられるようになってきた。APSにおける血栓形成の機序として，aPLの存在によって，単球，血管内皮細胞，血小板などの向血栓細胞が血栓準備状態となり，感染，手術侵襲，エストロゲン製剤の使用，長期臥床などの要素が加わることで，血栓が形成されるとしたtwo-hit theoryが考えられている。

こうした理論に基づいて，内皮機能改善作用をもつスタチンの有用性が注目されている。スタチンによる単球での接着分子の発現低下，血管内皮細胞における炎症性サイトカインおよびTF (tissue factor) の発現低下作用が報告されている。その他にも，抗マラリア薬であるハイドロキシクロロキンがAPSの血栓予防に有用であるという報告もある。リツキシマブ (抗CD20抗体) がAPSに有効であったとする報告が散見されるが，症例報告にとどまる。また補体の活性化がAPSの血栓形成，妊娠合併症の病態に深く関わる事が明らかとなっており，前出のエクリズマブもあらたな治療薬候補として期待できる。

今後の方向性として，診断については近い将来aPS/PT (phosphatidylserine-dependent antithrombin antibody) が分類基準に採用されると予想される。数種の免疫学的検査と凝固学的検査を行わなければならない状況はしばらく続くと思われるが，喫緊の課題としてはこれらの検査を標準化することおよび健保適応で測定できるように環境整備を行う必要がある。血栓症の発症を予測する試みも行われている。我々は，定量的なスコアとして「抗リン脂質抗体スコア (aPLスコア)」を定義し，各患者のaPLプロフィールを点数化した。次にaPLスコアのAPS診断に

における有用性を分析し、さらにaPLスコアが血栓症を予測できるか解析したところ、このaPLスコアは診断に有用であり、かつ血栓症のリスクマーカーとなる可能性が示唆された²³⁾。治療に関しては、これまでの抗凝固・抗血小板治療では至適なリスク・ベネフィットバランスを得ることが難しく、血栓症の再発を来したり出血合併症を引き起こしたりしているのが現状である。細胞内シグナルの調整・内皮機能の是正・血栓リスクを上げずに抗体産生を抑制すること・補体活性化の抑制などを主眼に置いた治療法が開発されてくることが期待される。

1) 専門医へのコンサルト

比較的若年者やリスクファクターのない血栓症や中期以降の習慣流産をみたら、あるいは凝固因子欠損以外のaPTT延長をみたら、まずは抗カルジオリピン抗体または抗 β_2 -GPI抗体およびループスアンチコアグラントを測定し、異常があればその時点で専門家へコンサルトされることが望ましい。ただし前述のように、特にLAに関しては健保適応の検査のみでは不十分である。北海道大学ではルーチン検査としてaPTT、dRVVT法によるループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体 (IgG, IgM)、抗 β_2 -GPI抗体 (IgG, IgM)、ホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体 (IgG, IgM) を測定しており、ご相談に応じて検査を行わせていただいている。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Ruiz-Irastorza G, et al: Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 30: 1498-1509, 2010.
- 2) Bohgaki M, et al: The p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway mediates induction of the tissue factor gene in monocytes stimulated with human monoclonal anti-beta2glycoprotein I antibodies. *Int Immunol* 16: 1633-1641, 2004.
- 3) Vega-Ostertag M, et al: Involvement of p38 MAPK in the up-regulation of tissue factor on endothelial cells by antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 52: 1545-1554, 2005.
- 4) Girardi G, et al: Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest* 112: 1644-1654, 2003.
- 5) Oku K, et al: Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 68: 1030-1035, 2009.
- 6) Fujieda Y, et al: Predominant prevalence of arterial thrombosis in Japanese patients with the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 21: 1506-1514, 2012.
- 7) Atsumi T, et al: Association of autoantibodies against the phosphatidylserine-prothrombin complex with manifestations of the antiphospholipid syndrome and with the presence of lupus anticoagulant. *Arthritis Rheum* 43: 1982-1993, 2000.
- 8) Brandt JT, et al: Laboratory identification of lupus anticoagulants: results of the Second International Workshop for Identification of Lupus Anticoagulants. On behalf of the Subcommittee on Lupus Anticoagulants/Antiphospholipid Antibodies of the ISTH. *Thromb Haemost* 74: 1597-1603, 1995.
- 9) Pengo V, et al: Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 7: 1737-1740, 2009.
- 10) Miyakis S, et al: International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 4: 295-306, 2006.
- 11) Kearon C, et al: A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 340: 901-907, 1999.
- 12) Khamashta MA, et al: The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 332: 993-997, 1995.
- 13) Rosove MH, Brewer PM: Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. *Ann Intern Med* 117: 303-308, 1992.
- 14) Levine SR, et al: Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 291: 576-584, 2004.
- 15) Ruiz-Irastorza G, et al: A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 57: 1487-1495, 2007.
- 16) Fonseca AG, D'Cruz DP: Controversies in the antiphos-

トピックス

- pholipid syndrome: can we ever stop warfarin? *J Autoimmune Dis* 5: 6, 2008.
- 17) Lim W, et al: Management of antiphospholipid antibody syndrome: a systematic review. *JAMA* 295: 1050-1057, 2006.
 - 18) 小池隆夫: 抗リン脂質抗体症候群の治療指針案について, 厚生省特定疾患対策研究事業—自己免疫疾患の病因・病態解析と新たな治療法の開発に関する研究報告書. 2002, 135-137.
 - 19) Crowther MA, et al: A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med* 349: 1133-1138, 2003.
 - 20) Finazzi G, et al: A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost* 3: 848-853, 2005.
 - 21) Schulman S, et al: Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. *Am J Med* 104: 332-338, 1998.
 - 22) Empson M, et al: Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol* 99: 135-144, 2002.
 - 23) Otomo K, et al: The efficacy of antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. *Arthritis Rheum* 64: 504-512, 2012.