

クリニカルカンファレンス4 不育症

2) 抗リン脂質抗体症候群

座長：横浜市立大学
平原 史樹杉ウイメンズクリニック不育症研究所
東海大学
杉 俊隆日本医科大学
竹下 俊行

抗リン脂質抗体症候群

抗リン脂質抗体と不育症、血栓症との関係は広く知られるようになり、抗リン脂質抗体症候群として注目を浴びている。表1に示したものは、2006年に改訂された抗リン脂質抗体症候群の診断基準である¹⁾。これによると、いくら抗リン脂質抗体が陽性でも、初期流産2回の既往しかなければ、診断基準を満たさない。また、抗リン脂質抗体が陽性でも、40GPL または MPL 以上の抗体価がなければいけない。さらに、不育症外来で高頻度に見つかる抗 phosphatidylethanolamine(PE)抗体は、この診断基準には入っていない。したがって、実際不育症外来でこの診断基準を満たす患者さんはほとんどいない。

実際、診療を行っていて、抗リン脂質抗体の存在を疑うべき状況を表2に列挙した。習慣流産は当然としても、妊娠10週(CRL 30mm)以降の原因不明子宮内胎児死亡は1回でもあったら検査を行うべきである。また、妊娠34週未満に分娩に追い込まれた早期発症、重篤な妊娠高血圧症候群や、常位胎盤早期剥離などの胎盤血管障害も抗リン脂質抗体などの血栓性素因を疑うべきである。

抗 phosphatidylethanolamine(PE)抗体(抗キニノーゲン抗体)と第XII因子

妊娠初期流産を繰り返すタイプの不育症患者は、抗リン脂質抗体症候群の診断基準にある抗カルジオリピン抗体やループスアンチコアグラントが陽性のことは少なく、むしろ抗PE抗体を持つことが多い。したがって、この抗体の測定も重要である。1995年に筆者は、抗PE抗体がPEそのものではなく、PEに結合したキニノーゲンを認識するということを世界で初めて発見した²⁾。この知見に基づいて、筆者は抗PE抗体を測定するELISA法を開発し、今ではSRL社に検査を依頼すれば、日本中の病院で測定が可能である。この測定法で、不育症患者における抗PE抗体を測定したところ、不育症における抗PE抗

Antiphospholipid Syndrome

Toshitaka SUGI

Laboratory for Recurrent Pregnancy Loss, Sugi Women's Clinic

Tokai University School of Medicine, Kanagawa

Key words : Antiphosphatidylethanolamine antibody · Factor XII · Heparin · Aspirin · Kininogen

(表 1) 抗リン脂質抗体症候群診断基準(2006年改訂)

臨床所見	
血栓症：	1回またはそれ以上の ・動脈血栓 ・静脈血栓 ・小血管の血栓症(組織, 臓器を問わない)
妊娠の異常：	・3回以上の連続した原因不明の妊娠 10週未満の流産(本人の解剖学的, 内分泌学的原因, 夫婦の染色体異常を除く) ・1回以上の胎児形態異常のない妊娠 10週以上の原因不明子宮内胎児死亡 ・1回以上の新生児形態異常のない妊娠 34週未満の重症妊娠高血圧腎症, 子癩または胎盤機能不全に関連した早産
検査所見	
抗カルジオリピン抗体	・IgG または IgM ・中, 高抗体価(>40GPL または MPL, または >99 percentile) ・12週間以上の間隔をあけて, 2回以上陽性 ・標準化された ELISA で測定
ループスアンチコアグラント	・12週間以上の間隔をあけて, 2回以上陽性 ・International Society on Thrombosis and Hemostasis のガイドラインに従って検出
抗 β_2 glycoprotein I 抗体	・IgG または IgM ・抗体価 >99 percentile ・12週間以上の間隔をあけて, 2回以上陽性 ・標準化された ELISA で測定

臨床所見が1つ以上, 検査所見が1つ以上存在した場合, 抗リン脂質抗体症候群と診断する

体の重要性が浮かび上がって来たのである。また, 最近では抗 PE 抗体は流産だけでなく, 血栓症, 妊娠高血圧症候群との関係も報告されている。

さらに抗 PE 抗体がキニノーゲンのどの部位を認識しているのか, 合成ペプチドを用いて epitope mapping を行ったところ, キニノーゲン依存性抗 PE 抗体の70.8%は, キニノーゲン, ドメイン3の Leu331-Met357 (LDC 27)を認識することが明らかになった³⁾。この部位は, キニノーゲンが血小板に結合し, 血小板活性化を抑制している部位と一致する。したがって, 抗 PE 抗体が結合することによりキニノーゲンの抗血小板活性が阻害されると考えられ, 抗 PE 抗体の血小板を介した病原性を強く示唆している。逆に言えば, この部位を認識しない抗 PE 抗体の病原性は不明である。したがって, 抗 PE 抗体が陽性だからといって過去の流産の原因であ

(表 2) 抗リン脂質抗体の存在を疑うべき状況

- ・反復流産, 習慣流産
- ・妊娠 10週以降の原因不明子宮内胎児死亡
- ・早期発症, 重篤な妊娠高血圧症候群
- ・妊娠に関連した血栓症
- ・常位胎盤早期剥離
- ・子宮内胎児発育遅延
- ・自己免疫疾患合併妊娠
(SLE, ITP, 橋本病, パセドウ病など)
- ・梅毒血清反応の生物学偽陽性
- ・aPTT の延長

ると診断したり、治療の対象にするのは早急である。病原性のある抗体を見極める必要がある。そこで有用なのが、第XII因子活性である。

我々は、第XII因子欠乏不育症患者において第XII因子に対する自己抗体の存在を報告した⁴⁾。それによると、不育症患者において抗第XII因子抗体の有無と、第XII因子欠乏の有無の間に、統計学的に有意な相関が観察され、抗第XII因子抗体が第XII因子活性低下を引き起こしていることが強く示唆された。第XII因子欠乏不育症患者の32.4%に抗PE抗体が陽性であり、抗第XII因子抗体と抗PE抗体は、非常に類似した抗体であることが、合成ペプチドを用いた検討で分かって来ている。不育症患者の持つ第XII因子とキニノーゲンに対する自己抗体は、第XII因子とキニノーゲンが血小板のGPⅡb/Ⅲaに結合してトロンピンによる血小板活性化を防ぐことを阻害し、血栓や流産を引き起こしている可能性がある。

要するに、抗PE抗体陽性で、第XII因子活性低下を伴う場合、過去の流産の原因である可能性が高く、治療を要すると思われる。我々の治療成績は、アスピリン単独療法の妊娠成功率は64.7%、アスピリン+ヘパリン併用療法では92.9%で、統計学的に有意($p=0.017$)であった⁵⁾。

抗リン脂質抗体症候群の治療

低用量アスピリン+ヘパリン5,000単位皮下自己注射12時間ごとというのがスタンダードな治療法になりつつある。以前の抗リン脂質抗体症候群の不育症に対する治療法はステロイドによる免疫抑制療法であった。大量のプレドニゾロンが必要であるが、有効性が報告されている。ヘパリン療法に匹敵するプレドニゾロンの量は40mg/日であり、妊娠成功率は約75%と報告されている。しかしながら、プレドニゾロンはヘパリンと比べて早産、低出生体重児、妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病など副作用が多いので注意が必要であり、最近では世界的にSLEなどを合併した二次的抗リン脂質抗体症候群の症例を除き、使用されなくなった。

低用量アスピリン療法

アスピリン療法は、60~100mg/日の投与が一般的である。アスピリンの用量を増やした場合、アスピリンの抗血栓作用はかえって減弱する(アスピリンジレンマ)。したがって、アスピリンは低用量である100mg/日程度が望ましい。最近のmetaanalysisの検討によると、低用量アスピリン療法によるいかなる弊害も認められなかった⁶⁾。胎盤早期剥離、胎児脳室内出血や、その他の新生児出血のリスクは増加しなかった。アスピリンの催奇形性を示唆するデータも得られなかったと結論付けられている。投与終了時期に関しては、本邦では、アスピリンを出産予定日12週以内に用いることは禁忌とされているが、低用量アスピリン療法を妊娠末期に用いたことにより胎児動脈管に対して重篤な影響がでたという報告は今のところなく、最近欧米では、周産期のトラブルを避けるためにも分娩当日まで使用される傾向にある。

ヘパリン療法

未分画ヘパリン5,000単位を12時間ごと(1万単位/日)に注射する方法である。海外では在宅自己注射が一般的である。日本ではヘパリンの在宅自己注射は法的には問題ないが、保険が適応されない。ヘパリンは、投与中に分娩や緊急手術になった場合など、硫酸プロタミンで中和することが可能である。しかしながら、低分子ヘパリンやダナパロイドナトリウム(オルガラン[®])などは、中和効果はあまり期待出来ない上に、未分画ヘパリンに較べて半減期が長く、なかなか血中濃度が下がらないので、緊急時には不安が残る。ヘ

パリンの胎児に対する副作用であるが、ヘパリンは低分子ヘパリンも含めて胎盤通過性がないこともあり、問題ない。ヘパリンの副作用として、胎盤早期剥離を心配する人がいるが、ヘパリンは逆に胎盤早期剥離や妊娠高血圧症候群などの胎盤血管障害を予防する効果が報告されている⁷⁾。ヘパリンの投与は、分娩前日に終了する。ヘパリン投与中に陣発した場合は、次のヘパリン注射を中止し、血中濃度のピーク(注射後2~4時間後)が分娩に重ならないように気をつければ問題ない。

カリクレインーキニン系の破綻と流産

女性の生殖系は、体内では血漿に次いで2番目にキニノーゲンおよびその代謝産物の豊富な部位であると言われている。高分子キニノーゲンは、heavy chain と light chain に分けられ、その間にブラジキニンが存在する。高分子キニノーゲンが分解されると、ブラジキニンを放出し、heavy chain と light chain より成る二本鎖キニノーゲン(HKa)になる。最近の研究で、HKa は血管新生を阻害し、ブラジキニンと一本鎖キニノーゲンは血管新生を促進すると報告されている。高分子キニノーゲンがヘパリン、すなわち肥満細胞由来の glycosaminoglycan(GAG)に結合することは以前より知られていた。最近、高分子キニノーゲンはそのドメイン3の LDC27およびドメイン5(His479-His498)を介して血管内皮細胞の GAG であるヘパラン硫酸とコンドロイチン硫酸に結合することが解明された。細胞に結合した高分子キニノーゲンは、GAG が高分子キニノーゲンを分解から守るため、ほとんどが血管新生を促進する一本鎖である。さらに LDC27に対する抗体は高分子キニノーゲンがヘパラン硫酸に結合するのを阻害することが報告された。筆者はすでに、抗 PE 抗体が LDC27を認識することを報告している³⁾、このことは、抗 PE 抗体がキニノーゲンのヘパラン硫酸への結合を阻害することを強く示唆している。高分子キニノーゲンが細胞表面の GAG から離れると言うことは、高分子キニノーゲンが分解されて HKa とブラジキニンが生じると言うことである。ブラジキニンの半減期は30秒、HKa の半減期は9時間であるので、抗 PE 抗体があると結果的に HKa が生じ、胎盤の血管新生を阻害し、流産を引き起こす可能性がある。そして、ヘパリン療法は、肥満細胞由来の GAG であるヘパリンが高分子キニノーゲンに結合し、キニノーゲンの分解を防ぐことにより、胎盤の血管新生を促進し、流産を防いでいる可能性がある。

ヘパリンの抗凝固作用以外の作用機序

上記の如く、ヘパリンの作用機序として胎盤の血管新生促進という可能性があるが、もう一つ興味深い現象がある。それは、ヘパリンが存在すると抗リン脂質抗体の結合が阻害され、抗体価が低下するということである。ELISA の系に未分画ヘパリンを添加すると、きれいに用量依存性に抗リン脂質抗体の抗体価の減少が見られる。抗 PE 抗体の場合1IU/mL のヘパリンを添加すると抗体価は約半分になる。1IU/mL は、ヘパリン5,000単位を注射した場合の血中濃度に相当する。一方で、ヘパラン硫酸(オルガラン[®]の主成分)を添加した場合も抗リン脂質抗体の抗体価は用量依存性に下がるが、抗 PE 抗体に関しては、オルガラン[®]の効果は未分画ヘパリンの1/200に過ぎない。オルガラン[®]は抗血栓作用に関しては既に多くの報告があるが、不育症の治療に有用かに関しては報告が無い。現時点では、ヘパリンの代替薬として使用して良いのか、慎重に検討する必要がある⁸⁾。

おわりに

抗リン脂質抗体症候群の現時点での治療は、低用量アスピリン療法やヘパリン療法など

の抗凝固療法が挙げられる。しかしながら、最近筆者は、GAG、特にヘパリンがELISA中で劇的に抗PE抗体の抗体価を低下させることを報告しており、ヘパリンの抗体中和作用または吸着作用が重要である可能性がある。さらにヘパリンは、カリクレインーキニン系、特にブラジキニンを介して血管新生、つまりは胎盤形成を促進するという報告もあり、直接胎盤に作用して流産を防止する可能性もある。ヘパリンは単に血液凝固系に作用するのみならず、妊娠維持に直接重要な役割を果たしている可能性がある。

《参考文献》

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RHW, De Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006 ; 4 : 295—306
2. Sugi T, McIntyre JA. Autoantibodies to phosphatidylethanolamine(PE) recognize a kininogen-PE complex. *Blood* 1995 ; 86 : 3083—3089
3. Katsunuma J, Sugi T, Inomo A, Matsubayashi H, Izumi S-I, Makiono T. Kininogen domain 3 contains regions recognized by antiphosphatidylethanolamine antibodies. *J Thromb Haemost* 2003 ; 1 : 132—138
4. Inomo A, Sugi T, Fujita Y, Matsubayashi H, Izumi S-I, Mikami M. The antigenic binding sites of autoantibodies to factor XII in patients with recurrent pregnancy losses. *Thromb Haemost* 2008 ; 99 : 316—323
5. 杉 俊隆. EBMに基づく不妊症診療の実際. 東京：金原出版, 2007 ; 54—59
6. Coomarasamy A, Honest H, Papaioannou S, Gee Harry, Khan SK. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors : A systematic review. *Obstet Gynecol* 2003 ; 101 : 1319—1332
7. Rey E, Garneau P, David M, Gauthier R, Leduc L, Michon N, Morin F, Demers C, Kahn SR, Magee LA, Rodger M. Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia : a pilot randomized controlled trial. *J Thromb Haemost* 2009 ; 7 : 58—64
8. 杉 俊隆. 不妊症学級. 東京：金原出版, 2009 ; 47