

抗リン脂質抗体症候群関連の症候を再発した15例のうち4例が、再発した抗リン脂質抗体症候群関連の症候にて死亡している。

## 6. 治療

抗リン脂質抗体症候群の治療は、血栓症の予防・治療を中心に行われる。高脂血症、糖尿病、高血圧症、肥満、高尿酸血症、喫煙、経口避妊薬、過度の飲酒といった、血栓症、動脈硬化症の危険因子をさけることが推奨される（推奨B）。CAPSでは、感染症や、生検等の小手術も含めた外科的処置、抗血栓薬の中断等が誘因となることが多いため、抗リン脂質抗体症候群患者ではこれらの事象をできるだけさけることが勧められる（推奨B）。劇症型以外では、抗リン脂質抗体の抗体価を積極的に下げることによる治療は行わない。ワーファリンによる抗凝固療法の有用性は示されているが、出血の危険も伴う<sup>7,9</sup>（推奨A）。妊娠時には、ワーファリンが催奇形性を持つため、ヘパリンや、低分子量ヘパリンと低用量アスピリンにて治療されることが多い（推奨A）<sup>10-12</sup>。

一般に、動脈血栓症は、血管内皮障害と、血小板の活性化が重要な役割を果たしていると考えられており抗血小板剤の有効性が示されている<sup>13</sup>。静脈血栓症は、血流の鬱滞と凝固系の亢進が重要と考えられ、ヘパリン・ワーファリン等の抗凝固剤による治療が有効であるとされている。この原則が抗リン脂質抗体症候群患者の治療にも該当する可能性がある。低用量アスピリンによる抗血小板療法は、深部静脈血栓症の予防に対する有効性は住めされていないが、上記妊娠時には、ヘパリンの併用下で有用性が報告されており、抗血小板療法の抗リン脂質抗体症候群による動脈血栓症に対する有用性は今後の検討課題である。

CAPSは、希な生命予後の悪い疾患であるためprospective studyは難しい。CAPSに対する各治療法の有効性は高くないため、いくつかの治療法を組み合わせて治療が行われており個々の治療法の効果判定は難しい。また、臓器病変、病態が、異なっている症例が一括してCAPSと扱われており各治療法の選択は症例の病態により選択される必要がある可能性がある。Ashersonらは、症例の重症度、治療反応性を元にして図に示すような治療のアルゴリズムを提唱している<sup>5</sup>。より精度の高い治療指針の確立のためには、大規模なプロスペクティブスタディによるメタアナリシスが必要と考えられるが、症例の少なさが障害になる。CAPSに対する各々の治療法に関する現在の知見をまとめると以下の通りである。

### 1) 副腎皮質ステロイド剤（推奨B）

副腎皮質ステロイド剤は、強力な免疫抑制作用、抗炎症作用を有し、多くの自己免疫疾患に使われてきたが、抗リン脂質抗体症候群に対する有用性は示されていない。CAPSに対する副腎皮質ステロイド剤による治療の有効性に関する統計学的な解析は、Asherson<sup>3</sup>らにより多施設よりの報告を集積し、retrospectiveに行われているが、副腎皮質ステロイド剤の有用性は、証明されていない。副腎皮質ステロイド剤の内服により、血栓が出現しやすくなると考えられており、通常抗リン脂質抗体症候群に対しては、あまり使われない。しかし、CAPSにおいては、systemic inflammatory response syndromeと呼ばれる炎症性サイトカインが異常に活性化された病態が、基礎にあることが少なくないと考えられるため、副腎皮質ステロイド剤パルス療法（methylprednisolone 1,000 mg/day, 3日間）後に副腎皮質ステロイド剤大量療法（1-2 mg/Kg/day）がよく行われており、本邦においてもCAPS患者の約80%で副腎皮質ステロイド剤が使われている<sup>14</sup>。

### 2) 免疫グロブリン大量静注療法（推奨B）

免疫グロブリンのマクロファージFcレセプターへの結合を阻害する、抑制性T細胞の増加、免疫グロブリンの産生を抑制等により自己免疫疾患に対して有効であると考えられている。通常、0.4 g/Kg/day を4-5日間行う。本療法は、特発性血小板減少性紫斑病に有効でありことより、血小板減少症を有するCAPSへの有効性が期待されている<sup>14,15</sup>。

### 3) 血漿交換療法（推奨B）

血漿交換療法は、TTPに対してよく使われる治療法である。CAPSは、時にTTP様の病態を呈することがあり、いくつかの症例にて血漿交換の有効性が示唆されている<sup>16-20</sup>。副腎皮質ステロイド剤、免疫抑制剤、免疫グロブリン静注療法が無効であったが、血漿交換が有効であった症例もある。CAPSの中でも、血小板減少症や、破碎赤血球を認めるTTP様の病態を呈する症例への有効性が期待される。

### 4) シクロフォスファミド間歇大量静注療法（推奨B）

いくつかの症例に対して、シクロフォスファミドの間歇大量静注療法が行われている。その有効性は明確には示されていないが、抗体価を低下させる作用は期待されている。血漿交換との併用にて治療に成功した

との報告はある<sup>20</sup>。

#### 5) 抗凝固療法 (推奨B)

ワーファリンによる抗凝固療法は、静脈血栓の予防に有効である。147例の抗リン脂質抗体症候群および、血栓症患者に対する後ろ向き解析により、抗リン脂質抗体症候群の血栓症再発に対して、ワーファリンを用いてINRを3以上に維持することが有効であることが報告されている<sup>8</sup>。しかし、その後のprospective studyにより、低用量(目標 INR 1.5-1.9)のワーファリンより、中等量(INR 2-3)の方が、血栓を予防する効果が高いが、さらに大量(INR = 3.1-4)に内服しても、効果は変わらないとする報告がなされている<sup>7,9</sup>。CAPSに対しては、発症初期の7-10日間は、ヘパリンや、低分子量ヘパリンを使用したとの報告が多い。

#### 6) 抗血小板療法 (推奨B)

DefibrotideはアデノシンレセプターA1, A2に親和性を有するアデノシンレセプターアゴニストである単鎖DNAのアルカリ金属塩で、トロンピンによる血小板凝集を抑制し、thromboxane合成を阻害する。主な作用として内因性のprostaglandin E2, prostacyclinを増加させる。Prostacyclinの作用により血小板を安定化する。血小板凝集を促進するleukotriene B4を抑制する。また、cAMP, ATP, ADPを増加させる。多核白血球よりのcathepsin G分泌を抑制する。単核球によるsuperoxideの産生を抑制する。多核白血球のcalcium influxを抑制する。Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)を抑制することにより、線溶を亢進させる。さらに、endothelin-1を抑制するといった作用が報告されている。ヘパリン、ワーファリン、アスピリン、ジピリダモールによる治療が無効であったCAPS患者に対して、血管内皮障害を押さえ、臨床症状を改善し有効であったとする報告があり有効性が示唆されているが現在本邦では市販されていない<sup>21</sup>。

Prostacyclin様薬剤 (beraprost, epoprostenol)は、強力な血小板凝集抑制作用と、血管拡張作用を有するため、有用性が期待されているが、実証はされていない<sup>22</sup>。また、薬剤を中止した時に起こりうるリバウンドによる血栓症にも注意が必要である。

ジピリダモールについては、十分な検討がなされていないが、抗リン脂質抗体症候群のコントロールに有用である可能性がある。

#### 7) 血栓溶解剤 (推奨C)

ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ、t-PAは、血栓溶解作用を有し、有用性が推測されるが、実証はされていない。これらの治療により、出血傾向が出現することがあるため、適応は慎重に選ぶ必要がある。

## 文 献

1. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. *J Rheumatol.* 1992;19:508-512
2. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2002;346:752-763
3. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y, Espinosa G, Petri MA, Lim E, Lau TC, Gurjal A, Jedryka-Goral A, Chwalinska-Sadowska H, Dibner RJ, Rojas-Rodriguez J, Garcia-Carrasco M, Grandone JT, Parke AL, Barbosa P, Vasconcelos C, Ramos-Casals M, Font J, Ingelmo M. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. *Medicine (Baltimore).* 2001;80:355-377 (レベルIV)
4. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, Brey R, Derksen R, Harris EN, Hughes GR, Triplett DA, Khamashta MA. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1309-1311
5. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, Ekcan D, Boffa MC, Piette JC, Khamashta MA, Shoenfeld Y. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus.* 2003;12:530-534 (レベルIV)
6. Erkan D, Asherson RA, Espinosa G, Cervera R, Font J, Piette JC, Lockshin MD. Long term outcome of catastrophic antiphospholipid syndrome survivors. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:530-533 (レベルV)
7. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, Laskin C, Fortin P, Anderson D, Kearon C, Clarke A, Geerts W, Forgie M, Green D, Costantini L, Yacura W, Wilson S, Gent M, Kovacs MJ. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the

- antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med.* 2003;349:1133-1138 (レベルII)
8. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med.* 1995;332:993-997 (レベルIV)
  9. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, MacKinnon B, Weitz JI, Crowther MA, Dolan S, Turpie AG, Geerts W, Solymoss S, van Nguyen P, Demers C, Kahn SR, Kassis J, Rodger M, Hambleton J, Gent M. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2003;349:631-639 (レベルII)
  10. Bats AS, Lejeune V, Cynober E, Safar E, Gonzales M, Milliez J, Carbonne B. Antiphospholipid syndrome and second- or third-trimester fetal death: follow-up in the next pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;114:125-129 (レベルIII)
  11. Triolo G, Ferrante A, Ciccio F, Accardo-Palumbo A, Perino A, Castelli A, Giarratano A, Licata G, Tincani A, Branch W, Levy RA, Piette JC, Carp H, Rai RS, Khamashta M, Shoenfeld Y. Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies. Treatment of pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum.* 2003;48:728-731 (レベルII)
  12. Tincani A, Branch W, Levy RA, Piette JC, Carp H, Rai RS, Khamashta M, Shoenfeld Y. Treatment of pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus.* 2003;12:524-529 (レベルVI)
  13. Collaboration AT. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 2002;324:71-86 (レベルI)
  14. Erkan D, Cervera R, Asherson RA. Catastrophic antiphospholipid syndrome: where do we stand? *Arthritis Rheum.* 2003;48:3320-3327 (レベルVI)
  15. Piette JC, Le Thi Huong D, Wechsler B. Therapeutic use of intravenous immunoglobulins in the antiphospholipid syndrome. *Ann Med Interne (Paris).* 2000;151 Suppl 1:1S51-54 (レベルVI)
  16. Neuwelt CM, Daikh DI, Linfoot JA, Pfister DA, Young RG, Webb RL, London SS, Asherson RA. Catastrophic antiphospholipid syndrome: response to repeated plasmapheresis over three years. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1534-1539 (レベルV)
  17. Koschmieder S, Miesbach W, Fauth F, Bojunga J, Scharrer I, Brodt HR. Combined plasmapheresis and immunosuppression as rescue treatment of a patient with catastrophic antiphospholipid syndrome occurring despite anticoagulation: a case report. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2003;14:395-399 (レベルV)
  18. Castro P, Veregas R, Fardella P, Perez O, Jalil R, Gutierrez MA. Catastrophic antiphospholipid syndrome and acute heart failure. Report of a case. *Rev Med Chil.* 2003;131:1037-1041 (レベルV)
  19. Flamholz R, Tran T, Grad GI, Mauer AM, Olopade OI, Ellman MH, McKinsey JF, Jeon HR, Baron JM, Baron BW. Therapeutic plasma exchange for the acute management of the catastrophic antiphospholipid syndrome:  $\beta_2$ -glycoprotein I antibodies as a marker of response to therapy. *J Clin Apheresis.* 1999;14:171-176 (レベルV)
  20. Miyamae T, Imagawa T, Ito S, Katakura S, Mori M, Ibe M, Mitsuda T, Aihara Y, Nakanishi S, Kohri T, Yokota S. Effective combination therapy of plasma exchange and subsequent cyclophosphamide pulses for catastrophic antiphospholipid antibody syndrome: a case report. *Ryumachi.* 1999;39:591-597 (レベルV)
  21. Burcoglu-O'Ral A, Erkan D, Asherson R. Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome with defibrotide, a proposed vascular endothelial cell modulator. *J Rheumatol.* 2002;29:2006-2011 (レベルVI)
  22. Kane D, McSweeney F, Swan N, Bresnihan B. Catastrophic antiphospholipid antibody syndrome in primary systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1998;25:810-812 (レベルV)

表 1. 抗リン脂質抗体症候群予備分類基準 (1999年 Wilson WA *et al.* <sup>4)</sup>)

### 臨床基準

#### ・血栓症

動脈、静脈または、小血管の1回以上の血栓症。罹患組織、臓器は問わない。表在静脈の血栓症を除き、血栓症は画像診断または、ドップラーエコー、組織学的検討にて証明されなければならない。組織学的には、血管炎の所見を認めずに血栓を認めなければならない。

#### ・妊娠合併症

1) 妊娠10週を越えて起こった、超音波検査または直接診察した結果、形態学的に正常な胎児の、1回以上の原因不明の死亡。

2) 妊娠34週以前の、重症子癇または子癇前症、重症胎盤機能不全による、形態学的に正常な新生児の早産。

3) 妊婦に解剖学的または内分泌学的異常がなく、妊婦と配偶者の染色体異常がない、3回以上連続した妊娠10週未満の正常胎児の自然流産。

1種類以上の妊娠合併症を持つ患者の診療に於いては、上記a-cに基づいて分類することが強く勧められる。

### 検査基準

1) IgGまたはIgMクラスの、中または高力価の抗カルジオリピン抗体が、2回以上の6週間以上離れた検査にて、標準化された $\beta$ 2-グロブリンI依存性抗カルジオリピン抗体測定固相酵素抗体法を用いて証明される。

2) ループスアンチコアグラントが、2回以上の6週間以上離れた検査にて、International Society on Thrombosis and Haemostasis Scientific Subcommittee on Lupus Anticoagulants/Phospholipid-Dependent Antibodiesのガイドラインに沿った測定法にて下記の方法にて検出される。

3) 活性化部分トロンボプラスチン時間、カオリン凝固時間、希釈ラッセル蛇毒凝固時間、希釈プロトロンビン時間、Textarin時間等のスクリーニング検査にて、リン脂質依存性凝固時間が延長している。4) 正常乏血小板血漿との混合試験にて延長した凝固時間が正常化しない。

4) 過剰のリン脂質を添加することにより、スクリーニングテストにて延長した凝固時間が正常化または短縮する。

5) ファクターVIIIインヒビター、ヘパリン等の他の凝固異常が除外できる。

臨床基準の1項目以上と検査基準の1項目以上を満たすとき、抗リン脂質抗体症候群と分類する。

上記以外の除外基準は設けない。しかし、ワークショップの参加者は、以下を推奨する。血栓症の形成には、いくつかの因子が関与するため、血栓形成を引き起こす他の因子の存在を検討し、臨床研究に用いる患者グループは、年齢等の他の血栓症のリスクファクターの有無により階層化した方がよい。

臨床像の発現と、検査所見を認めた時期との間隔は問わない。しかし、多くのワークショップの参加者は、その期間が関連あると考えられるときは、十分な評価を行ない、抗リン脂質抗体の存在には、厳しい基準を持って行う(たとえば6週間以上離れた検査で共に検出される等)方が他の原因による抗リン脂質抗体を除外できると考える。

表 2. 劇症型抗リン脂質抗体症候群分類基準案

(Pre-Symposium Workshop on APS Consensus, Taormina, Italy, September 2002)

- 
1. 臨床的に臓器または、器官、組織、3カ所以上の障害が証明されること。\*
  2. 臨床症状が、同時に、あるいは、1週間以内に出現すること。
  3. 少なくとも1臓器・組織にて、組織学的に小血管の閉塞が証明されること。 \*\*
  4. 血中に、抗リン脂質抗体（ループスアンチコアグラントまたは抗カルジオリピン抗体、抗 $\beta$ 2-グリコプロテインI抗体）が少なくとも6週間以上あけて繰り返し証明されること。 \*\*\*

\*通常、血管閉塞の証明は、適切な画像診断にて行われる。腎障害は、50%以上の血清クレアチニンの上昇、重症高血圧（ $>180/100$  mmHg）または、蛋白尿( $>500$  mg/day)を認めたときとする。

\*\*組織学的に明らかな血栓症がなければならない。時に血管炎を伴っていてもよい。

\*\*\*発症前に抗リン脂質抗体症候群と診断されていなかった場合、抗リン脂質抗体が、6週間以上間をおいて少なくとも二回、抗リン脂質抗体症候群の診断基準に沿って証明される必要がある。

---

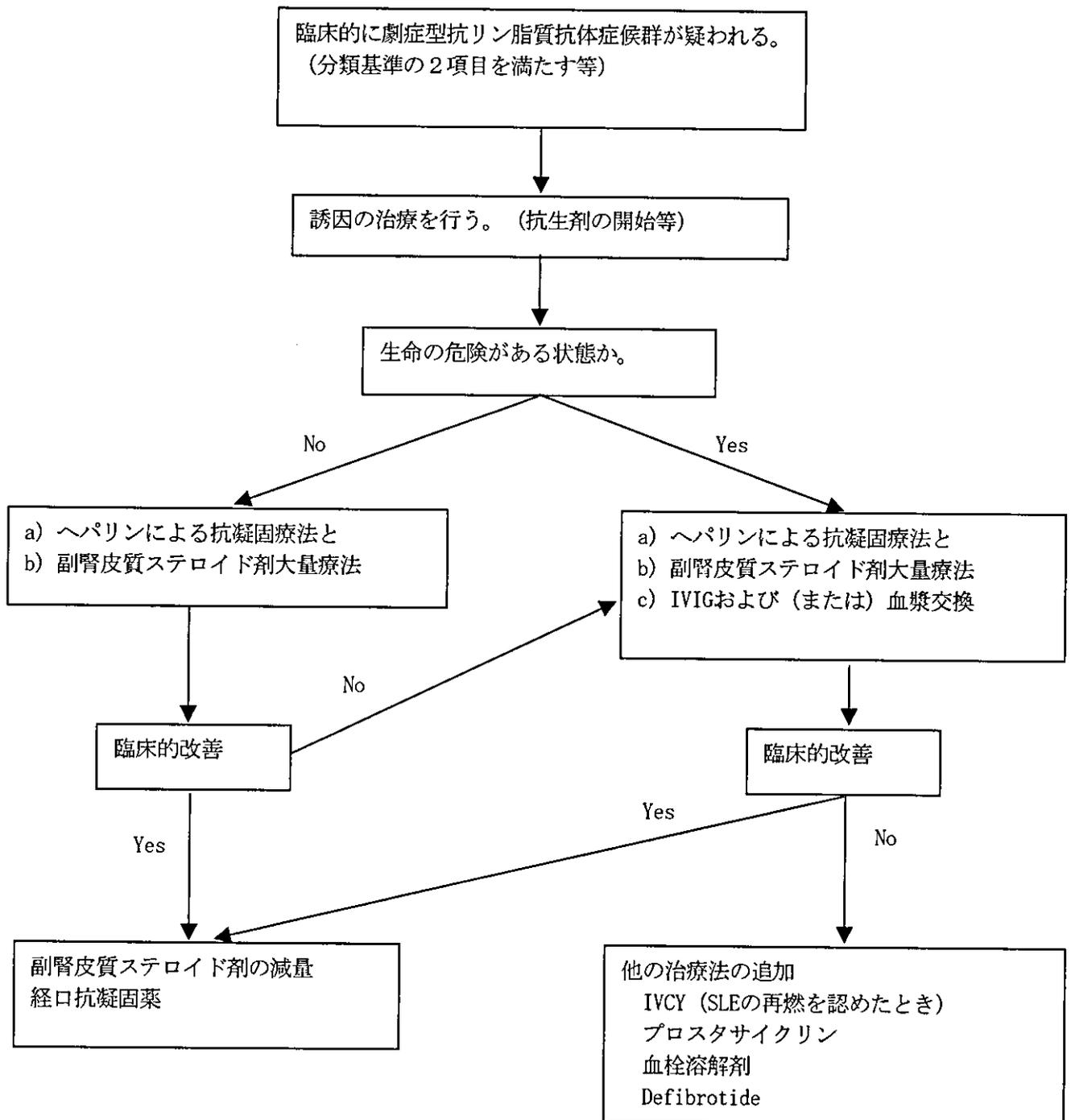
**確診 (definite) :**

以上の4項目を満たす。

**疑診 (probable CAPS) :**

- ・項目1.の3臓器または器官、組織の血栓が2カ所の場合。
  - ・早期の死亡のため、または、発症前に抗リン脂質抗体が調べられていないため、項目4の、6週間以上あけて抗リン脂質抗体が証明されていない場合。
  - ・項目1, 2, 4を満たす。
  - ・項目2において、抗凝固療法にもかかわらず、3カ所目の血栓が、1週間以上、1ヶ月以内に起こった場合。
-

図 Ashersonらによる劇症型抗リン脂質抗体症候群治療のアルゴリズム



## 全身性自己免疫疾患における難治性病態の診療ガイドライン

発行日 平成 17 年 4 月 1 日

発行人 三森 経世

発行所 厚生労働省厚生労働科学研究費免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業  
全身性自己免疫疾患における難治性病態の診断と治療法に関する研究班

〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学

電話 : 075-751-4379

FAX : 075-751-4338

印刷所 進行印刷出版株式会社

〒606-8122 京都市左京区一乗寺東閉川原町 19