

総 説

劇症型抗リン脂質抗体症候群

山崎 雅英

Catastrophic antiphospholipid syndrome : CAPS

Masahide YAMAZAKI, MD., Ph.D.

Cellular Transplantation Biology, Kanazawa University Graduate School of Medicine (Division of Hematology).

(Received October 3, 2005)

summary

Antiphospholipid syndrome (APS) is well known as an autoimmune thrombotic syndrome with recurrent thromboses. In APS, thromboses occurs both artery and vein, and from large to micro vessels. In contrast, so called catastrophic antiphospholipid syndrome, CAPS, develops multiple thromboses at microvessels mainly within a few weeks and induces to poor prognosis. CAPS often occurs in patients with SLE or primary APS after a change of antithrombotic therapy, infection, and operation. Treatments for CAPS have not established although plasma exchange is carried out usually as well as intensive anticoagulation and immunosuppressive therapy. We treated with immunoadsorption plasmapheresis (IAPP) for 5 CAPS patients and they improved their clinical symptoms and ameliorated their titers of antiphospholipid antibodies. IAPP could be an useful treatment skill for CAPS and we have started prospective study.

Key words—catastrophic antiphospholipid syndrome; thrombotic thrombocytopenic purpura; immunoadsorption plasmapheresis

抄 録

反復性血栓症と不育症を特徴とする自己免疫性血栓性疾患である抗リン脂質抗体症候群の中に、微小血栓により短期間に多臓器不全をきたす予後不良の一群があり近年注目されている。このような疾患群を「劇症型抗リン脂質抗体症候群 (CAPS)」という。CAPS は感染症や抗血栓療法の変更、手術 (抜歯などの小手術を含む) を契機に、SLE や原発性抗リン脂質抗体症候群症例に多く発症し、脳血管系・呼吸器系・腎臓・皮膚などのほか、全身のすべての臓器に微小血栓をきたす。確立した治療法は無いが、強力な抗凝固療法と大量ステロイド療法がおこなわれるほか、血漿交換も併用されることが多い。我々の経験では、抗リン脂質抗体や抗二重鎖 DNA 抗体 (抗 ds-DNA 抗体)、補体などを選択的に吸着する血漿吸着療法を血漿交換の代わりに用いることにより良好な成績が得られている。血漿吸着療法は血漿交換と比較して新鮮凍結血漿などの血液製剤の補充が不要であり、輸血関連合併症もないことから CAPS を含む抗リン脂質抗体症候群に対し考慮すべき治療法の 1 つと考えられる。

はじめに

抗リン脂質抗体症候群 (antiphospholipid syndrome : APS) は、ループスアンチコアグラント (lupus anticoagulant : LA) または β_2 -glycoprotein I (β_2 GP I) 依存性抗カルジオリピン抗体 (aCL/ β_2 GP I) などの抗リン脂質抗体 (antiphospholipid antibodies : aPLs) が存在することにより、反復性の動静脈血栓症・不育症を来す自己免疫疾患の 1 つと考えられている¹⁾。後天性血栓傾向では、例えば高血圧、高脂血症、糖尿病などの動脈硬化性疾患

では主に動脈血栓症を、妊娠・外傷・手術などでは主に静脈血栓症を来すなど、基礎疾患により血栓発症血管に特異性がある²⁾が、本症候群では動脈、静脈のいずれにも血栓を発症し、無治療では半年以内に 50%、2 年以内に 80% の症例で血栓を再発することが知られている¹⁾。血栓を発症する血管は大血管から毛細血管まで血管径を問わない¹⁾。一方、このような抗リン脂質抗体陽性症例の中に、数日から数週間という短期間に複数の臓器の微小血管に血栓を来す予後不良の一群が存在する。このような疾患群を「劇症型抗リン脂質抗体症候群 (catastrophic antiphospholipid syndrome : CAPS)」という³⁾。各国の CAPS 症例はインターネットにより国

際登録 (CAPS registry) (<http://www.med.ub.es.MINNUM/FORUM/CAPS.HTM>) されており、2005年9月現在250例を越える症例が登録されている。本総説では劇症型抗リン脂質症候群に関する最新の知見を含め概説するとともに我々の施設で経験したCAPS症例を紹介し、新規治療法としての免疫吸着療法の可能性につき報告する。

1. 定義

「劇症型抗リン脂質抗体症候群」に関する国際的な定義は定まっていない。本疾患群に関する世界的第一人者である Asherson らによる Preliminary criteria を表1に示す⁴⁾。本疾患群では、抗リン脂質

抗体を有し、数日～1ヶ月以内の短期間に複数の臓器(組織)に微小血栓をきたすことから、類似疾患として血栓性血小板減少性紫斑病(thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP)や溶血性尿毒症症候群(hemolytic uremic syndrome: HUS)、ヘパリン惹起血小板減少症(heparin-induced thrombocytopenia)などとの鑑別が重要となる³⁾。ときに、抗リン脂質抗体陽性症例でこれらの微小血栓疾患を併発することもあるので注意が必要である。播種性血管内凝固(disseminated intravascular coagulation: DIC)も微小血栓を来す疾患群であるが、CAPSでは20%強の症例でDICを併発する⁵⁾ため注意が必要である。表2にCAPSとTTP, HIT,

表1 Asherson らによる劇症型抗リン脂質抗体症候群の Preliminary criteria

A. 3つ以上の臓器(組織)における血栓症の存在 ^a
B. 症状が1週間以内に連続して発症する
C. 少なくとも1臓器(組織)以上で組織学的に微小血栓が証明される ^b
D. 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)が存在する ^c
CAPS 確診例
• 上記の4項目すべてを満たす。
CAPS 疑い例
• 上記4項目を満たすものの、血栓症発症臓器が2臓器にとどまるもの
• 上記4項目を満たすものの、CAPSによる死亡のため、検査成績において少なくとも6週間以上間隔をおいて抗リン脂質抗体陽性を証明することができなかったもの
• A, B, および D を満たすもの
• A, C, D を満たし、1ヶ月以内に3臓器目の症状を発症するもの
a. 一般的に画像検査にて血管閉塞を証明する。血清クレアチニン値の50%以上上昇、重症高血圧(180/100 mmHg以上)、蛋白尿(一日尿蛋白量500 mg以上)のいずれかを満たすとき、腎障害ありと診断する。
b. 組織診断にて血栓の存在を証明する。ときに血管炎を併発していることがある。
c. これまでAPSの診断が得られていない場合には(抗リン脂質抗体症候群診断基準案に基づき)少なくとも6週間以上の間隔をあけて抗リン脂質抗体の存在を証明する必要がある。

表2 劇症型抗リン脂質抗体症候群の鑑別疾患

	CAPS	TTP	HIT	DIC
血栓形成機序	後天性抗体関連血栓症	抗体関連血栓症/酵素欠損症	PF4に対する抗体	感染症、悪性腫瘍など
対応抗原	β_2 GPI, prothrombin, etc.	vWF cleaving protease	PF4-heparin	なし
血栓形成部位	微小血管	微小血管	動・静脈 微小血管	動・静脈 微小血管
破碎赤血球	比較的少	多い	まれ	やや多い
FDP	軽度上昇	軽度上昇	上昇	高度上昇
血小板減少	軽度～高度	高度	軽度～高度	高度
溶血	軽度	高度	軽度	軽度
抗リン脂質抗体	陽性	陰性(ときに陽性)	陰性(ときに陽性)	陰性(ときに陽性)
診断	抗リン脂質抗体陽性+短期間での多臓器血栓	ADAMTS-13活性の低下	抗ヘパリン・PF4抗体の存在	血小板減少+FDPの増加

CAPS: 劇症型抗リン脂質抗体症候群, TTP: 血栓性血小板減少性紫斑病, HIT: ヘパリン惹起血小板減少症, DIC: 播種性血管内凝固, β_2 GPI: β_2 -glycoprotein I, vWF: von Willebrand factor, PF4: 血小板第4因子, FDP: フィブリン分解産物

DIC の鑑別を示す。近年、TTP, HIT の診断法としてそれぞれ、enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) を用いた ADAMTS-13 活性、抗 platelet factor 4-heparin 複合体抗体 (抗 PF4-heparin 抗体) の測定が可能となり、CAPS との鑑別が容易になりつつある。

2. 患者背景

世界各国の CAPS 症例を集めたデータベース (CAPS registry) の結果では、発症年齢は 7 歳—74 歳 (平均 38 歳) と幅広く、一般的な APS 同様、好発年齢はない⁴⁾。性別では 2 : 1 で女性に多いが、これは CAPS の基礎疾患として全身性エリテマトーデス (SLE) が約 40% を占めることによる⁴⁾ (表 3)。CAPS の基礎疾患として最も多いのはなんら基礎疾患を有さない、「原発性抗リン脂質抗体症候群 (primary APS : PAPS)」であり、約 50% を占める。このように、CAPS の基礎疾患としては PAPS と SLE がほとんどを占めるがループス様症候群 (5%)、関節リウマチ (2%)、強皮症 (2%) なども原因疾患として報告されている⁴⁾ (表 3)。

3. CAPS 発症因子

CAPS の約 60% では発症の「引き金」と考えられる因子が報告されている⁴⁾。それによると最も多いのが何らかの感染症を契機とした発症であり約 20% を占める。また、14% の症例では外科処置が原因と考えられている。外科的処置では、弁置換術や臓器移植以外にも抜歯や組織生検などの小手術によると考えられる症例も少なからず含まれており^{3,4)}、APS 症例で手術を行う場合には注意が必要である。このほか、腫瘍 (9%)、抗凝固薬の変更や減量 (7%)、産科的合併症 (5%)、およびこれらの因子の重複などが CAPS 発症の原因因子として報告されている⁴⁾。

CAPS を発症する例は APS 症例のごく一部であることから、CAPS 発症患者固有の背景について探られている。近年、HLA-DR11 保有症例で CAPS 発症例が多い⁶⁾、という報告もあり今後の検討が待たれる。

4. 臨床症状の特徴 (表 4, 表 5)

過半数の症例では、CAPS 発症以前に何らかの APS に特徴的な症状を有していた⁴⁾。20% の症例では深部静脈血栓症が、女性の 20% では不育症の既

表 3 CAPS 発症症例の基礎疾患

PAPS	48%
SLE	40%
ループス様症候群	5%
関節リウマチ	2%
強皮症	2%
その他の膠原病	3%

表 4 CAPS 発症前の APS に伴う臨床所見

臨床症状	頻度
深部静脈血栓症	20%
不育症	20%
血小板減少症	13%
脳血管障害	9%
皮膚潰瘍	9%
肺梗塞	8%
網状皮斑	8%
末梢動脈血栓症	5%
心筋梗塞	4%
溶血性貧血	3%
てんかん	3%
末梢虚血	3%
心弁膜症	2%
臨床症状の既往なし	47%

往が認められた⁴⁾。このほか、血小板減少、脳血管障害、皮膚潰瘍、肺梗塞、網状皮斑などが比較的多く認められた症状である⁴⁾ (表 4)。一方、それまで APS の診断がなされず、CAPS を発症して初めて APS の診断がなされる症例も約半数で認められる⁴⁾。

CAPS 発症時の症状としては複数の臓器障害が生じることが特徴である^{3,4)} (表 5)。脳血管系・呼吸器系・腎臓・皮膚の血栓が比較的多く見られる症状であるがその他の臓器にも血栓は生じる。CAPS では微小血管血栓が主体であるため、画像診断で血栓が明らかでない臓器障害についても組織生検・剖検にて微小血栓が証明されることが多い^{3,4)}。

5. 検査成績

抗リン脂質抗体のうち、IgG 型抗カルジオリピン抗体 (IgG-aCL) が 84%、IgM-aCL は 41%、LA は 76% で認められる⁴⁾。ただし、症例によってはいずれか 1 つの抗リン脂質抗体のみ陽性となることがあり注意が必要である。この他の自己抗体としては抗核抗体が 62%、抗二重鎖 DNA 抗体 (抗 ds-DNA 抗体) が 1/3 の症例で認められる⁴⁾。血小板減少は 2/3、溶血性貧血 (自己免疫性溶血性貧血もあるが、その大部分は血栓性微小血管障害による溶

表5 CAPS 発症時の臨床症状

	頻度		頻度		頻度
末梢血管血栓	34%	肺呼吸器系	66%	皮膚症状	47%
深部静脈	23%	成人呼吸促迫症候群	34%	網状皮斑	28%
大腿動脈	4%	肺塞栓	24%	皮膚潰瘍	14%
腎動脈	2%	肺出血	7%	末梢虚血	10%
その他の動脈	9%	微小血栓	5%	紫斑	6%
中枢神経系	60%	肺水腫	3%	皮膚壊死	3%
脳梗塞	44%	腹部症状	86%	微小血栓	3%
脳症	8%	腎障害	70%	末梢出血	2%
てんかん	6%	肝障害	28%	その他の所見	25%
微小血栓	5%	脾梗塞	19%	網膜動脈血栓	5%
脳静脈血栓	2%	副腎不全	15%	骨髄壊死	3%
意識障害	2%	虚血性腸炎	12%	子宮梗塞	3%
一過性脳虚血	1%	腸管膜動静脈血栓	11%	神経症	3%
心血管系	52%	膝梗塞	10%	陰囊梗塞	2%
弁膜症	26%	門脈血栓	3%	網膜静脈血栓	2%
心筋梗塞	23%	下大静脈	3%	甲状腺血栓	1%
心不全	10%	胆嚢梗塞	3%	骨頭壊死	2%
微小血栓	5%			その他	4%
壁在血栓	4%				

血)が1/3の症例で認められるほか、播種性血管内凝固(DIC)が約20%の症例で認められる^{4,5)}。微小血管障害で特徴的とされる破碎赤血球は12%の症例で認められるが、TTPなどと比較するとその頻度・破碎の程度とも軽度であることから鑑別法の1つとされている^{3,4)}。

6. 治療

CAPSに対する確立した治療法はないが、約80%の症例では強力な抗血栓療法(抗凝固療法としてINR=3.5~4.0となるようwarfarin投与またはheparin 10000~20000単位/24時間投与)と強力な免疫抑制療法(methyl-prednisoloneパルス療法およびprednisolone 1 mg/kg/day内服)の併用療法が試みられている^{3,4)}。約30%の症例では血漿交換plasma exchange: PE)も併用されている⁴⁾。このほか、cyclophosphamide (30%)、 γ グロブリン大量療法(19%)なども試みられている⁴⁾。

7. 予後

種々の治療にも関わらず過半数例では死の転帰をとる^{4,5,7)}。予後不良因子としては腎障害(OR=2.4)、脾梗塞(OR=2.63)、肺病変(OR=1.97)、SLEの存在(OR=1.9)、副腎不全(OR=2.64)が挙げられる⁴⁾。強力な抗血栓療法とステロイド投与に加えて血漿交換または γ グロブリン大量療法を併

用することにより救命率63%と比較的良好な予後が得られる傾向がある⁴⁾。

8. 当科で経験したCAPS症例(表6)

我々の施設でもAshersonのCAPS criteria(案)に合致すると考えられるCAPS症例を5例経験している。典型的と考えられる症例を提示する。
【症例1:第1回CAPSの経過】30歳,女性。1990年20歳時に人工中絶を契機として両側下肢深部静脈血栓症,肺梗塞発症。LA, aCL, aCL/ β_2 GP I陽性,他の自己抗体陰性でありPAPSと診断。妊娠可能年齢であったためアスピリン少量療法を開始したものの3ヶ月後に腸間膜静脈血栓症を再燃し,ワーファリンを導入。以後アスピリン/ワーファリン併用療法(PT-INR 2.5~3.5)にて血栓の再燃なく,経過良好であった。2000年秋より急性腹症にて近医入院を繰り返すも補液のみにて数日で軽快し,原因は確定しなかった。2001年5月20日腹痛,嘔吐を主訴として当院救急受診。急性虫垂炎の診断にてワーファリン中和,アスピリン中止の上,5月21日局麻下に虫垂切除術施行。以後,低分子ヘパリン(low-weight molecular heparin: LMWH) 10000 U/24 hr 持続点滴を施行した。術当日より38°C台の発熱出現し,各種抗生剤に不応。血小板減少($300 \times 10^3/\mu\text{L} \rightarrow 10 \times 10^3/\mu\text{L}$),肝障害(ALT 630 U/L),皮膚潰瘍,点状出血が出現し,点状出

表6 我々が経験した CAPS 症例

症例	1-1	1-2	2	3	4	5
年齢	30	31	21	44	26	18
性	女性	女性	女性	女性	女性	女性
基礎疾患	PAPS	PAPS	SLE	MCTD	MCTD	PAPS
CAPS 発症前の症状	DVT 肺梗塞 脳梗塞	CAPS	脳梗塞 血小板減少	脳梗塞 足趾潰瘍 網状皮斑	脳梗塞 血小板減少 網状皮斑	網状皮斑
Trigger	感染症 (虫垂炎) 抗凝固療法の変更 手術 (虫垂切除術)	不明 (PSL の減量?)	SLE の悪化	不明	CMV 感染症	不明
発症時の症状						
中枢神経系	てんかん	偏頭痛	脳梗塞, MS 様 症候群	脳梗塞, MS 様 症候群	意識障害	
末梢神経系					多発性単神経症	多発性単神経症
動脈血栓	網膜中心動脈		右前脛骨動脈			右上下肢細動脈
静脈血栓			両側 DVT			両側 DVT
血小板減少 ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	あり (300→10)	あり (250→53)	あり (218→128)	なし	あり	なし
腎障害	なし	なし	血尿, Cr 上昇	なし		なし
皮膚所見	皮膚潰瘍 点状出血 網状皮斑	網状皮斑	皮膚潰瘍	足趾潰瘍	網状皮斑	網状皮斑
その他	肝障害 発熱	肝障害 発熱			DIC	

PAPS: primary antiphospholipid syndrome, SLE: systemic lupus erythematosus, MCTD: mixed connective tissue disease, DVT: deep vein thrombosis, CMV: cytomegalovirus, DIC: disseminated intravascular coagulation.

血部生検により皮下真皮微小血管血栓が証明された。6月12日(術後22病日)左網膜中心動脈血栓症, てんかん発症。破碎赤血球はほとんど認められず, TTPは否定的であった(後刻調べた抗PF4-heparin抗体は陰性, ADAMTS-13活性は正常であった)。以上の臨床経過より劇症型抗リン脂質抗体症候群と診断し, 6月13日(第23病日)よりLMWHを20000U/24hr持続点滴に増量するとともにPSL1mg/kg/day内服を開始した。抗血栓療法強化・免疫抑制療法の開始により解熱したものの肝障害・血小板減少は遷延した。aCL, aCL/ β_2 GP IはCAPS発症前と比較して著増していた。このため抗リン脂質抗体の除去を期待してSelesorb®(Kaneka Co.)を用いた血漿吸着療法(Immunoadsorption plasmapheresis: IAPP)(週2回 \times 2週, 計4回)施行し, リバウンド予防としてm-PSLパルス療法を併用した。IAPPによりaCL, aCL/ β_2 GP Iは低下し, 血小板減少, 肝障害も改善。以後, PSL減量, LMWHからwarfarin (PT-INR=

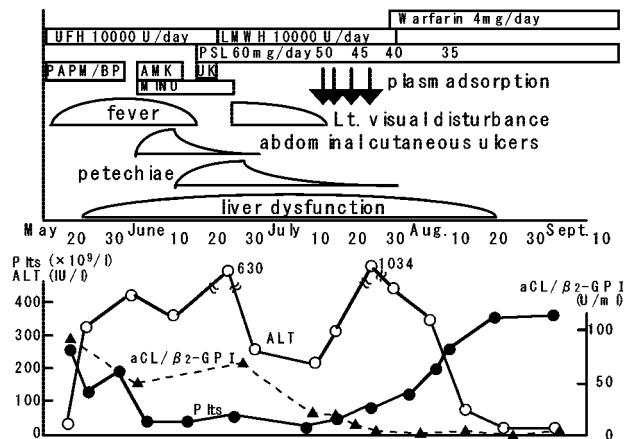


図1 症例1の臨床経過

虫垂切除後より高熱, 血小板減少, 肝機能障害が出現。各種抗生剤に反応せず, 皮膚生検にて微小血栓が証明され, また網膜中心動脈閉塞症, てんかん発作を来したし, 劇症型抗リン脂質抗体症候群と診断した。Prednisolone開始により解熱は得られたものの血小板減少, 肝障害は改善せず, 7月10日より血漿吸着, m-PSLパルス療法施行。これにより抗リン脂質抗体価の低下とともに臨床症状の改善が見られた。抗凝固療法を低分子ヘパリンからワーファリンに変更の上, 退院可能となった。

表7 劇症型抗リン脂質抗体症候群の診断基準 (私案)

A. 臨床症状

- ① 皮膚：網状皮斑，皮膚潰瘍・壊死，チアノーゼ
- ② 循環器系：悪性高血圧，頻脈
- ③ 肺：成人呼吸促迫症候群 (ARDS)，頻呼吸
- ④ 腎：腎微小血栓， $Ccr < 50 \text{ ml/min}$ ，尿毒症
- ⑤ 中枢神経系：異常行動，意識障害，てんかん，脳梗塞，MS (多発性硬化症) 様症候群，偏頭痛
- ⑥ 末梢神経系：多発性単神経症
- ⑦ その他：副腎不全，肝障害，虚血性腸炎
- ⑧ 血液所見：血小板減少，溶血

B. 臨床経過

- ① 抗血栓療法の変更
- ② 感染症
- ③ 外傷，手術など (抜歯などの小手術を含む)
- ④ 出産 (死産，人工流産を含む)
- ⑤ 数日～2ヶ月での病状の進行

C. 血清学的検査

- ① ループスアンチコアグラント (lupus anticoagulant : LA) 陽性
- ② β_2 -glycoprotein I 依存性抗カルジオリピン抗体 (aCL/ β_2 GPI) 陽性
- ③ IgG 型フォスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体 (aPS/PT-IgG) 陽性

D. 病理・画像所見

いずれかの臓器で (微小) 血栓症が病理学的または画像上，証明されるもの

E. 除外診断

- ① 血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura : TTP)
- ② 溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome : HUS)
- ③ ヘパリン惹起血小板減少症 (heparin-induced thrombocytopenia : HIT)
- ④ 播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation : DIC)

血清学的に抗リン脂質抗体が陽性であり，病理学的・画像上血栓症が証明され，臨床症状が2つ以上存在するものを CAPS とする。なお，臨床経過で1項目以上合致する所見がある場合には CAPS が極めて疑わしい。

3.0-4.0) に変更の上 8 月 30 日退院した (図 1)。

【症例 1：その後の経過】外来にて PSL を 15 mg/day まで減量したところ，aCL, aCL/ β_2 GP I の再上昇とともに偏頭痛を反復するようになり，10 mg/day とした 2002 年 1 月には，38 度台の発熱，肝障害，血小板減少が再燃した。感染症や手術などの trigger は認めなかったものの，臨床経過より CAPS の再燃を疑い，PSL 30 mg/day (0.5 mg/kg/day) に増量するとともに，IAPP を再度 2 回×2 週施行，m-PSL ハーフパルス療法を行ったところ，症状の改善を認めた。その後再度 PSL の漸減を行い，現在 PSL 10 mg/day, warfarin (PT-INR = 3.5~4.0) で加療中，症状安定している。

その他の 4 例を含め，我々が経験した CAPS と考えられる 5 例を表 6 にまとめた。我々の 5 例は全例女性であり，基礎疾患として，PAPS 2 例，SLE 1 例，MCTD 1 例であった。既往症として 5 例中，脳梗塞を 4 例，網状皮斑を 3 例で認めたほか，血小板減少が 2 例で見られた。CAPS 発症の trigger としては 2 例で感染症 (うち 1 例は小手術，抗血栓療

法の変更も伴う)，1 例で基礎疾患 (SLE) の悪化を認めたが 2 例では原因不明であった。先に提示した症例 1 では PSL の減量が CAPS 再燃の trigger となった可能性がある。これまでの報告で CAPS の再燃を認めた症例は世界で 5 例のみであり⁴⁾，そのほとんどは感染症・基礎疾患の増悪が trigger となっているが，抗リン脂質抗体価の上昇 (免疫抑制療法変更) も CAPS の trigger となりうることが示唆される。我々の症例で比較的特徴的と考えられる CAPS 発症時の臨床所見として，中枢・末梢神経系の障害 (多発性硬化症様症候群，多発性単神経症)，皮膚所見 (網状皮斑，皮膚潰瘍)，血小板減少が挙げられる。これらの所見はいずれも微小血管血栓によるものと考えられるが，一見，他の原因でも生じうる症状であることから注意する必要がある。検査成績では全例で LA が陽性であったが，aCL, aCL/ β_2 GP I 陽性例は 2 例のみであった。現在我々は後述のような「劇症型抗リン脂質抗体症候群に対する血漿吸着療法の有用性に関する prospective study」をおこなっているが，以上のような症例経験をふま

えて、CAPSの診断に際し表7のような診断基準私案を用いている。基本的には表1で示したAshersonの診断基準案を踏襲しているが、より診断しやすいよう、臨床症状を具体的に示したほか、臨床経過の項目を追加するとともに、血清学的診断として、LA, aCLのほかaPS/PTを追加している。また、前述のとおりCAPSの病態はTTPやHUS, HITなどの微小血管血栓症に類似していること、ELISA測定系の開発によりTTP, HITの除外診断がbed sideで可能となりつつあることから、これらの疾患を除外することの必要性を明記した。

9. CAPSに対する治療法としての免疫吸着療法の可能性

我々はこれら5例のCAPS症例に対し、抗リン脂質抗体の選択的除去を目的として、Selesorb® (Kaneka Co.)を用いた選択的IAPPを行うとともに、rebound予防としてm-PSLパルス療法を施行してきた。

Selesorb®はデキストラン硫酸を固定したセルロースゲルであり、抗DNA抗体、免疫複合体、抗カルジオリピン抗体に対し強い選択的吸着性を有することが知られている⁸⁾。Selesorb®に抗カルジオリピン抗体が吸着される機序としては、デキストラン硫酸が陰性に荷電していることから、この陰性膜にaCL, aCL/ β_2 GP Iが結合すると考えられている⁹⁾。我々の症例でも、IAPPによりaCL, aCL/ β_2 GP Iの陽性例では抗体価の低下とともに臨床症状の改善がみられた。

aCL, aCL/ β_2 GP I陽性例が5例中2例のみであったにも関わらずIAPPにより全例で症状の改善を認めたことは興味深い。これら5例はIAPPによりaPTTの延長が是正されていた。このことより、Selesorb®によりaCL, aCL/ β_2 GP IのみならずLAも吸着されたものと考えられる。LAの本体はphosphatidylserine依存性抗プロトロンビン抗体(aPS/PT)および、aCL/ β_2 GP Iが大部分を占めているとされている³⁾。近年、aPS/PTを定量的に測定するELISAシステムが確立した¹⁰⁾が、我々の5例全例ではCAPS発症時aPS/PT陽性であり、IAPPによりaPS/PT抗体価も著減していた。すなわち、Selesorb®はaCL, aCL/ β_2 GP IとともにaPS/PTも吸着/除去すること可能であると考えられる。

CAPSに対し、強力な抗凝固療法、免疫抑制療法とともに血漿交換が試みられるのは、血漿中に存在

する種々のサイトカインとともに抗リン脂質抗体の除去が目的の1つとされている¹¹⁾。血漿交換では確実に患者血漿中の各種抗体、サイトカインの低下をもたらすことが可能であるが、一方で大量の新鮮凍結血漿(fresh frozen plasma: FFP)の補充が必要となり、アレルギー反応や各種ウイルス感染などの危険性を伴う。APS症例において「抗リン脂質抗体価」の上昇が必ずしもCAPS発症の要因とは言えず、IAPPによる抗体の除去のみで症状の改善につながるのかに関しては今後の更なる検討が必要であり、CAPSに対するIAPPの有用性・安全性につき現在Prospective studyを開始している。

10. おわりに

劇症型抗リン脂質抗体症候群の特徴、臨床症状、検査成績、治療法につき概説するとともに本症候群に対する血漿吸着療法の可能性につき報告した。劇症型抗リン脂質抗体症候群は急激に発症するきわめて予後不良の疾患群であるとともに、血栓性血小板減少性紫斑病やヘパリン惹起血小板減少症などの微小血管血栓症との鑑別が重要な症候群である。劇症型で発症する抗リン脂質抗体症候群もあることから常に頭の片隅に置く必要がある疾患である。

文 献

- 1) 山崎雅英：抗リン脂質抗体症候群。よくわかる強皮症のすべて。竹原和彦（編）。永井書店、大阪、pp 241-250, 2004。
- 2) 山崎雅英：後天性血栓傾向。血液疾患臨床ハンドブック。中村 忍、中尾真二（編）。中外医学社、東京、pp 251-265, 2002。
- 3) 山崎雅英：抗リン脂質抗体症候群。図説血栓・止血・血管学。一瀬白帝（編）。中外医学社、東京、pp 410-421, 2005。
- 4) Cervera ER, Font J, Asherson RA, et al. : Validation of the preliminary criteria for the classification of catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 64 : 1204-1209, 2005。
- 5) Asherson RA, Cervera ER, Triplett DA, et al. : Disseminated intravascular coagulation in catastrophic antiphospholipid syndrome : clinical and haematological characteristics of 23 patients. *Ann Rheum Dis* 64 : 943-946, 2005。
- 6) Sanchez ML, Katsumata K, Khamashta MA, et al. : Association of HLA-DM polymorphism with the production of antiphospholipid antibodies. *Ann Rheum Dis* 63 : 1645-1648, 2004。

- 7) Erkan D, Asherson RA, Lockshin MD, et al. : Long term outcome of catastrophic antiphospholipid syndrome survivors. *Ann Rheum Dis* **62** : 530–533, 2003.
- 8) Kobayashi S, Tamura N, Hirose S, et al. : Immunoabsorbent plasmapheresis for a patient with antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Ann Rheum Dis* **51** : 399–401, 1992.
- 9) 山崎雅英, 金田みのり, 中尾眞二, ほか : 反復性劇症型抗リン脂質抗体症候群症例に対する血漿吸着療法の有用性. 日本血栓止血学会誌. **14** : 457, 2003.
- 10) Atsumi T, Ieko M, Koike T, et al. : Association of autoantibodies against the phosphatidylserine-prothrombin complex with manifestations of the antiphospholipid syndrome and the presence of lupus anticoagulant. *Arthritis Rheum* **43** : 1982–1993, 2000.
- 11) Koschmieder S, Mieschach W, Brodt HR, et al. : Combined plasmapheresis and immunosuppression as rescue treatment of a patient with catastrophic antiphospholipid syndrome occurring despite anticoagulation : a case report. *Blood Coagul Fibrinol* **14** : 395–399, 2003.