

抗磷脂質症候群之探源與治療

梁統華 台北市立聯合醫院和平婦幼院區過敏免疫風濕科主任

案例：

一位 44 歲女性在 1984 年感冒後發生 T5 橫斷性脊髓炎，八年後診斷出患有全身性紅斑性狼瘡。其病況對投予的藥物 prednisolone (類固醇) 及 azathioprine (免疫抑制劑，如：Imuran) 反應良好，並獲得神經完全恢復。十三年後 1997 年 8 月，在鄰近的 T6 到 T8 胸髓段又發生病變，高濃度抗磷脂抗體與多項血清狼瘡活性檢查顯示與該次橫斷性脊髓炎復發有關，Methylprednisolone 脈衝式治療再次對其病情之療效良好，其神經功能幾乎完全恢復，復發四個月後的核磁共振檢查顯示脊髓有明顯改善。由於全身性紅斑性狼瘡併發橫斷性脊髓炎在神經功能完全恢復後十三年再發極為罕見，因此提出報告，同時檢測其抗磷脂抗體之變化。

甚麼是抗磷脂質抗體症候群 (APS, Anti-phospholipid syndrome)

抗磷脂質症候群病人的淋巴球不明原因的大量製造抗磷脂質抗體攻擊自己的磷脂質，引起全身動靜脈血管阻

塞，造成器官組織破壞及功能喪失。血管、造血系、神經、腎臟、肺臟，骨關節、及皮膚破壞後引起貧血、白血球及血小板過低、中風、流產、急慢性腎病、肺出血、間質性肺病、肺動脈高壓、皮疹、皮膚潰爛、雷諾氏現象等。

抗磷脂質抗體

- 抗磷脂質抗體又稱之為血栓抗體，顧名思義，也就是一種會造成血管堵塞的抗體，而抗磷脂質抗體症候群致病的主要原因是因為血中有一種「抗磷脂抗體」存在，它會使血液中血小板在血管內凝固形成血栓，引起慢性全身性血管阻塞的疾病。
- 抗磷脂質抗體存在於 15-20% 深層靜脈栓塞病患身上，以及五十歲以前新發生腦中風病患中三分之一會測到抗磷脂質抗體。
- 抗磷脂質抗體是反覆性流產及不明原因懷孕併發症的主因。
- 一旦確診適當治療將可避免及預防栓塞再復發。
- 梅毒反應 (VDRL/TPHA) : VDRL



(梅毒血清) / TPHA (梅毒螺旋菌體血球凝集試驗)

- 狼瘡性抗凝固素 (Lupus anticoagulant) : Partial thromboplastin (PTT) 及 Prothrombin time (PT) 延長
- 抗心脂抗體 Anti-cardiolipin antibodies (IgG isotype)

心磷脂抗體

- 心磷脂 (Cardiolipin) 不是蛋白質，而是磷脂質 (phospholipid) 的一種。在活體細胞膜以及這些細胞的胞器中，磷脂質是主要的成份。
- 在檢測抗心磷脂抗體時，IgG 是公認最常出現、重要性也最高的類型。

原發型抗磷脂症徵候群 (APS)

- 中風患者 (7%) 和中風的年輕患者 (18%)
- 流產：連續流產 3 次以上者 (15%)、

在第 2 或第 3 孕期者 (30%) 以及發生生長遲緩和降低者 (40%)

- 紅斑性狼瘡併發次發性抗磷脂症徵候群 (15-40%)
- 結締組織疾病，例如類風濕性關節炎 (4-49%)、硬皮症 (25%)、幼年型類風濕性關節炎 (42%) (包含出現次發性抗磷脂症徵候群的患者人數) 畢賽氏徵候群
- 傳染性疾病，例如萊姆病 (32%)、梅毒 (75%)、癩病 (67%)、結核病 (53%) 等等 (如 Q 型熱和愛滋病)
- 癲癇 (11%)
- 健康人體 (0-7.5%)

抗磷脂質抗體陽性的病人較容易產生的症狀：

1. 血管栓塞 (Venous or arterial thrombosis)
2. 血小板減少 (Thrombocytopenia)
3. 反覆性流產 (Recurrent foetal loss.)

所謂的反覆性流產，一般來說，是指懷孕三個月以內的流產兩次以上，但懷孕三個月以上時，只要流產一次或胎死腹中，都要考慮是否是抗磷脂質抗體。

4. 腦中風及神經系統失調(Neurological dysfunction)

認識抗磷脂質抗體症候群

- 可分為原發型及次發型抗磷脂質抗體症候群，原發型抗磷脂質抗體症候群發生率較低，次發型抗磷脂質抗體症候群常伴隨其他自體免疫疾病發生，發生率較高，尤其是紅斑狼瘡病患。
- 遺傳因素
- 環境因素：慢性細菌病毒感染，以及長期抽煙，服用避孕藥，高油脂食物。



抗磷脂質抗體症候群好發在三十多歲的女性，男女比例約為 1:5。

致病原因

- 抗磷脂質抗體症候群以女性為主，約為男性的五倍，好發年齡為 30-40 歲。
- 約有 40% 的紅斑性狼瘡患者血液可測出抗磷脂質抗體，但是只有一半病患產生血管栓塞及反覆性流產。
- 抗磷脂質抗體的產生原因不明，但遺傳因素加上環境因素，如慢性細菌病毒感染，可能誘發此抗體的產生。
- 這類抗體可長期存在於患者血液中，但是只有偶而會造成血管栓塞。
- 造成血管栓塞危險因素：長期不動、手術、懷孕、高血壓、抽煙、服用避孕藥、高油脂食物等。

抗磷脂質抗體症候群如何進展

- 抗磷脂質抗體症候群是一個全身性血管阻塞性的疾病，容易有神經、心血管系統及血球的影響。
- 四肢、皮膚：雷諾氏症、手指遇冷會發紫麻痛、嚴重時手指末端會缺血性壞死黑掉、傷口潰爛，難以癒合，網狀青斑、腳會間段性跛行、下肢靜脈曲張。
- 心臟：冠狀動脈阻塞、心絞痛、心肌梗塞、心臟瓣膜閉鎖不全。
- 肺血管梗塞咳血
- 神經：橫貫性脊髓炎(transverse myelitis)、腦部血管阻塞中風、腦部靜脈竇血栓，造成偏癱、語言吞



嚙困難、癲癇、頭痛、記憶認知功能下降。

紅斑性狼瘡患者併發橫貫性脊髓炎

橫貫性脊髓炎常見症狀為下肢無力及感覺受損，造成的病因很多，如病毒感染、去髓鞘疾病、愛滋病或紅斑性狼瘡，必須儘早做出正確的診斷及安排適當的治療，以減少後遺症及不可逆的神經缺損，而磁共振影像在這個部份可以提供診斷上的價值。個案中的病患即為紅斑性狼瘡患者併發橫貫性脊髓炎，經類固醇、免疫抑制劑脈衝治療，合併抗凝血劑及血漿置換術後，得以控制病情的經過。(臨床醫學 2008; 62: 397-400)

抗磷脂質抗體症候群如何進展

- 胎盤血管阻塞：反覆性流產、早產、不孕。
- 血球系統：溶血性貧血、血小板低下紫斑。
- 腎臟血管梗塞功能降低，腸胃血管梗塞壞死穿孔，眼睛血管梗塞失明。

如何診斷抗磷脂質症候群

需要臨床症狀(如血管栓塞 Venous or arterial thromboembolic events、反覆性流產 recurrent fetal loss and/or 血小板減少 thrombocytopenia) 及伴隨著實驗室陽性結果(假陽性梅毒反應, Lupus anticoagulant 和 anti-cardiolipin antibodies)。

抗磷脂質抗體症候群如何治療

(一) 抗血栓藥

抗磷脂質抗體症候群容易造成血管栓塞，使用抗血小板劑(如 aspirin) 及抗凝血劑(如 heparin, warfarin) 有治療及預防效果。使用抗凝血藥物治療時，正常參考值約為 1.5 - 2.0 倍的 control plasma 秒數，或 2.0 - 3.0 INR。在懷孕過程中使用抗凝血劑 Heparin 及低劑量阿斯匹靈可使懷孕成功率提升到 80%!

(二) 腎上腺皮質醇(methylprednisolone)

目的在減少急性期的免疫發炎反應，避免使用在慢性期。

(三) 免疫調節劑

最常被使用的是必賴克慶 plaquenil，具有調節免疫系統的功用，可改變疾病活性及防止復發，尤其次發於紅斑狼瘡的抗磷脂質抗體症候群。

(四) 免疫抑制劑及免疫標靶療法

有重要器官影響，則須積極治療，使用免疫抑制劑，包括：azathioprine、cyclophosphamide、免疫球蛋白、血漿置換術。

抗磷脂質抗體症候群日常生活照護

- 1. 避免高鹽或高油食物。
- 2. 避免抽煙。
- 3. 須注意傷口的處理，當心癒合不良，小傷口變大。
- 4. 注意保暖，遇冷會造成血管收縮，惡化肢體缺血現象，一定要保暖，可以使血管擴張。
- 5. 不須特意去補充一些會增加免疫力的中藥或健康食品。
- 6. 適度運動及睡眠充足。

「莫須瘤」與紅斑性狼瘡

Rituximab (商品名 MabTheRa 莫須瘤)：是一種抗 CD20 單株抗体，它能與 B 淋巴細胞上 CD20 抗原結合後引起免疫反應，促使 B 細胞的溶解。用來治療抗 B 細胞療法過多之骨髓瘤及類風溼性關節炎，也有報告對紅斑狼瘡可能有效，針對紅斑狼瘡的大型第三期臨床試驗目前正進行中。目前

美國及台灣都已核准 Rituximab 上市，但台灣健保只給付於類風溼性關節炎，紅斑狼瘡病人需自費，每年約需費用 16 萬元。使用方法為靜脈輸注，劑量為每次 1000mg，間隔 14 天再次輸注，共 2 次。通常治療效果於靜脈注射後二至三個月出現，療效可以持續 9 到 12 個月。

「安挺樂」與紅斑性狼瘡

ACTEMRA (安挺樂) 的學名為 tocilizumab，它是一個專一結合 IL-6 receptor 的重組人類化單株抗体，藉由抑制 IL-6 與 IL-6 接受體結合來阻斷發炎反應的進行。

結論

這些新的生物製劑，總稱為免疫標靶療法，是治療紅斑狼瘡及其他自體免疫疾病未來的趨勢，事實上有些藥物已經上市，只是目前健保未給付，病友們可以爭取實支實付型住院醫療險給付，或是注意有無參與臨床試驗的機會，病友們可得多多注意自己的權益，可以多上網。

