

象であり、ひとたび病原微生物が侵入しこのバランスが崩れると、流産が起ることは容易に想像される。種々の病原体を感知し自然免疫系を作動させる Toll-like receptors (TLR) は、NF $\kappa$ B を介して TNF $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  などの炎症性サイトカインを活性化させ、Th1/Th2 を Th1 側にシフトさせる。このことから、感染が正常妊娠の維持に不利であることがわかる。しかし、感染が散発性流産の原因となることはあっても、同じ病原体が持続感染によって同一個体で繰り返し流産を起こし得るかについては明らかになっていない。従来から不育症との関連を指摘されているいくつかの感染症について述べる。

### 1. クラミジア感染症

性感染症の中で最も蔓延しているクラミジア感染症は、慢性感染を起こし妊孕性にさまざまな形で影響を与える。クラミジア抗体価の高い症例で流産率が高いという報告がある一方<sup>5,6)</sup>、クラミジア感染の有無は不育症と関連がないとする報告も多い。最近 Sugiura-Ogasawara ら<sup>7)</sup> は前方視的調査を行い、不育症患者のクラミジア抗体陽性群と陰性群でその後の妊娠帰結に有意差を認めないことから、不育症とクラミジア抗体保有の有無は関連性がないと結論した。

### 2. リステリア感染症

リステリア感染症と流産の関連も古くから指摘されている。妊婦がリステリア症に罹患すると流産のほか、死産、新生児感染症、胎盤壊死などさまざまな合併症を起こす<sup>8)</sup>。 *Listeria monocytogenes* の潜伏感染が不育症(習慣流産)の原因になることは、古くは Winkhaus-Schindl ら<sup>9)</sup> によって 1966 年に報告されている。妊婦はリステリアに感染するとリステリア症を発症しやすく、非妊時の 17 倍の危険性があるという。

リステリアは人獣共通感染症であり、かつてはリステリアに感染した動物との接触により伝播すると考えられていたが、最近では汚染した食品の

摂取により感染するケースが多いと考えられている。最近の文献検索では発展途上国からの報告が多いが、我が国でも 2001 年に北海道で発生したナチュラルチーズによる食中毒の原因菌がリステリア菌であったことが判明している。我が国で不育症の原因になっていることは稀であると思われるが、妊婦は乳製品、生肉、生野菜などの摂取時には十分な注意が必要である。特に、生肉を摂取することは、リステリア症に限らずトキソプラズマ感染症予防のためにも、妊娠中には控えることが望ましい。

### 3. 細菌性膣症

細菌性膣症 (bacterial vaginosis : BV) は、乳酸桿菌を主体とする正常細菌叢がほかの細菌に置換された状態で、炎症反応を呈する状態ではない。しかし、妊娠中に膣炎、頸管炎から上行性感染を起こし絨毛膜羊膜炎に波及すると流産の原因となり、前炎症状態であると考えべきである。BV が存在すると、第 2 三半期以降の流産、早産発症のリスクは 2~7 倍になるという報告が相次ぎ<sup>10)</sup>、BV が後期流産、早産の主たる原因であることは間違いなさそうである。

早産への関与がほぼ明らかになってきた一方で、流産、特に初期流産への関与に関してはエビデンスが少ない。Ralph ら<sup>11)</sup> は、IVF-ET を受ける前の膣内細菌叢を調べ、BV を有していた症例ではなかった症例に比し妊娠率に差はなかったが、その後の 1st trimester での流産率が BV 群で約 2 倍であったと報告した。興味深いことに、BV 群では化学妊娠率が有意に高かった。一方、Oakeshott ら<sup>12)</sup> は妊娠初期に BV の有無を検査し、その後の妊娠転帰を調査したところ、13 週以降の流産率は BV 陽性群で有意に高かったが、10 週未満の初期流産には有意差はなかった。Liversedge ら<sup>13)</sup> は、IVF-ET を受けた 301 例について BV の有無を調査し、不妊原因別では卵管因子との強い相関を認め、着床率では BV の有無による差を認めなかった。したがって、エビデンスは

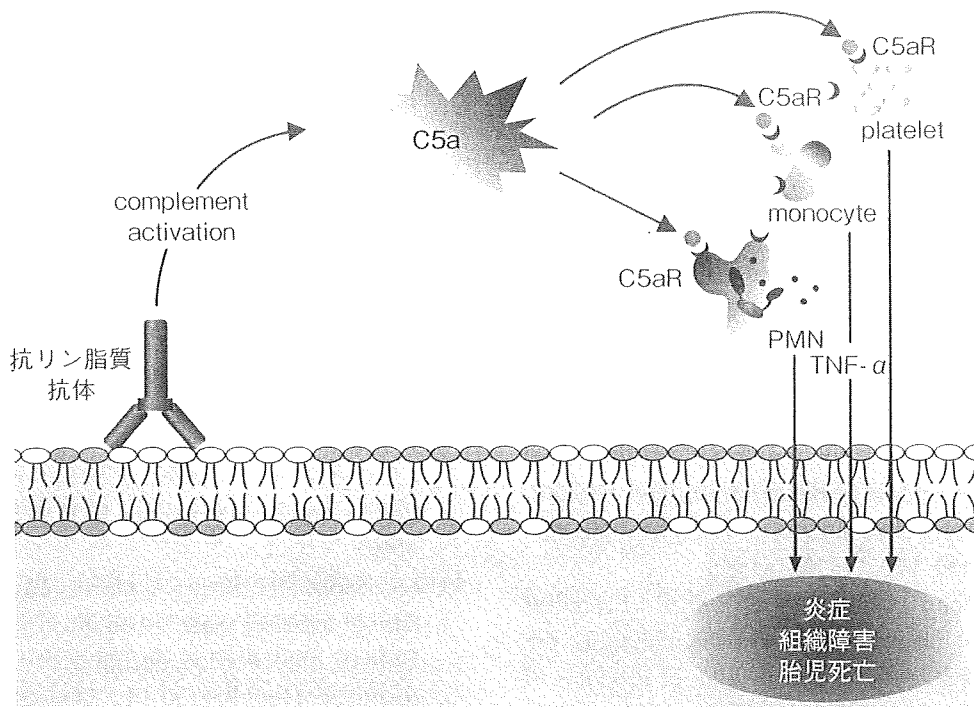


図 抗リン脂質抗体による補体の活性化を介した炎症・組織障害・胎児死亡 (Salmon ら, 2008 より引用一部改変)<sup>16)</sup>

多くないが、BVは超初期流産、および胎盤形成後の後期流産と関連がある可能性はあるが、胎盤形成以前の初期流産には関与していないといえるのではないかとと思われる。

### 抗リン脂質抗体症候群

不育症における流産絨毛、脱落膜の病理組織所見に特有なものがないことは先に述べたが、抗リン脂質抗体症候群による流産では、その脱落膜組織の壊死像、急性・慢性炎症所見、血栓の所見は通常の脱落膜に比し、より著明であることが報告されている<sup>14)</sup>。

Girardi ら<sup>15)</sup>は、妊娠マウスに抗リン脂質抗体IgGを投与すると、子宮内に広汎な炎症をきたして流産に至ることを示した。この時、あらかじめ顆粒球を除去しておいたマウスでは流産が起らなかった。この実験から、抗リン脂質抗体は補体活性化のカスケードを始動させることにより、炎症反応を惹起しさまざまな合併症を起こしていく

との仮説を立てた。図に Salmon, Girardi<sup>16)</sup>の総説中にある抗リン脂質抗体による補体活性化、妊娠合併症発症のシェーマを示す。すなわち、抗リン脂質抗体は古典的経路(classical pathway)脱落膜、胎盤の補体系を活性化し、強力なアナフィラトキシン(C3a, C5a)とTNF $\alpha$ を含むエフェクター細胞を活性化させる。炎症細胞の動員は第2経路(alternative pathway)の活性化を促進し、C3の活性化と蓄積を促進する炎症反応回路を形成、これがさらなるC3aとC5aの産生と炎症細胞の胎盤への流入を促すという理論である。

抗リン脂質抗体症候群に起因する不育症にヘパリン療法が行われ、良い成績が報告されているが、Girardi ら<sup>17)</sup>によるとヘパリンの作用機序においても補体活性の抑制が重要な役割を演じているとしている。ヘパリン療法の抗リン脂質抗体症候群における作用機序には不明の点も多いが、ヘパリンのもつ抗炎症作用もその一つであると考えられる。このように、抗リン脂質抗体症候群自体が炎症反応であるという観点から説明される現象

は多く、抗リン脂質抗体症候群合併妊娠では流産を逃れても妊娠高血圧症候群になることなどはその現れである。

#### 文献

- 1) Sargent IL, Borzychowski AM, Redman CW : NK cells and human pregnancy—an inflammatory view. *Trends Immunol* **27**(9) : 399–404, 2006
- 2) Sacks GP, Seyani L, Lavery S, et al : Maternal C-reactive protein levels are raised at 4 weeks gestation. *Hum Reprod* **19** : 1025–1030, 2004
- 3) Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, et al : Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship : is successful pregnancy a Th2 phenomenon? *Immunol Today* **14** : 353–357, 1993
- 4) Jindal P, Regan L, Fourkala EO, et al : Placental pathology of recurrent spontaneous abortion : the role of histopathological examination of products of conception in routine clinical practice : a mini review. *Hum Reprod* **22**(2) : 313–316, 2007
- 5) Daya S : Issues in the etiology of recurrent spontaneous abortion. *Curr Opin Obstet Gynecol* **6** : 153–159, 1994
- 6) Witkin SS, Ledger WJ : Antibodies to *Chlamydia trachomatis* in sera of women with recurrent spontaneous abortions. *Am J Obstet Gynecol* **167** : 135–139, 1992
- 7) Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Nakanishi T, et al : Pregnancy outcome in recurrent aborters is not influenced by *Chlamydia* IgA and/or G. *Am J Reprod Immunol* **53**(1) : 50–53, 2005
- 8) Abram M, Schluter D, Vuckovic D, et al : Murine model of pregnancy-associated *Listeria monocytogenes* infection. *FEMS Immunol Med Microbiol* **35** : 177–182, 2003
- 9) Winkhaus-Schindl I, Seeliger HP, Andries L : Listeriosis as a confirmed cause in several patients with habitual abortions. *Geburtshilfe Frauenheilkd* **26** : 1377–1379, 1966
- 10) Ugwumadu AH : Bacterial vaginosis in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* **14**(2) : 115–118, 2002
- 11) Ralph SG, Rutherford AJ, Wilson JD : Influence of bacterial vaginosis on conception and miscarriage in the first trimester : cohort study. *BMJ* **319**(7204) : 220–223, 1999
- 12) Oakeshott P, Hay P, Hay S, et al : Association between bacterial vaginosis or chlamydial infection and miscarriage before 16 weeks' gestation : prospective community based cohort study. *BMJ* **325**(7376) : 1334, 2002
- 13) Liversedge NH, Turner A, Horner PJ, et al : The influence of bacterial vaginosis on *in-vitro* fertilization and embryo implantation during assisted reproduction treatment. *Hum Reprod* **14** : 2411–2415, 1999
- 14) Van Horn JT, Craven C, Ward K, et al : Histologic features of placentas and abortion specimens from women with antiphospholipid and antiphospholipid-like syndromes. *Placenta* **25** : 642–648, 2004
- 15) Girardi G, Berman J, Redecha P, et al : Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest* **112** : 1644–1654, 2003
- 16) Salmon JE, Girardi G : Antiphospholipid antibodies and pregnancy loss : A disorder of inflammation. *J Reprod Immunol* **77**(1) : 51–56, 2008
- 17) Girardi G, Redecha P, Salmon JE : Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat Med* **10**(11) : 1222–1226, 2004

\* \* \*

## 特集

産婦人科専攻医の研修：何を教える？何を学ぶ？（生殖医療編）

## 8. 不育症の管理

小澤伸晃\*

国立成育医療センター周産期診療部不育診療科。

## 要旨

不育症の原因は多岐にわたるが、夫婦染色体異常、抗リン脂質抗体症候群などを除いて因果関係が明確なものは少ない。そのため、現時点では不確かな治療を選択せざるを得ない場合もあるが、できるだけ最新のエビデンスに基づいた診療を心がけるべきである。また孤発的な胎児染色体異常は不育症患者においても流産をきたす最大の原因であり、治療に抵抗し流産となった場合、流産染色体分析は必ず行うべきである。

**Key Words** 習慣流産、流産染色体異常、抗リン脂質抗体

流産は全妊娠の約15%に発生し<sup>1)</sup>、初期妊娠における最大の妊娠合併症である。その流産の主たる原因は胎児側の染色体異常であり、約50～80%の頻度で認められる<sup>2)</sup>。多くの場合それらは孤発的に発生するため、一般に流産は不可抗力な自然淘汰現象として位置づけられている。しかし、実際の不育症（自然流産3回以上）の罹患率は約1%であり、単に流産を偶発的に繰り返した頻度（ $15 \times 0.15 \times 0.15 = 0.34\%$ ）より高いことより<sup>3)</sup>、何らかの流産をきたしやすい要因が不育症患者には存在する可能性があることになる。現在考えられている不育症診療に関して以下に概説する。

## 不育症とは

不育症とは、流産を繰り返すため結果的に

生児を獲得できない状態と定義できる。英語で用いられる“recurrent pregnancy loss”は、本来3回以上の連続した妊娠の中断を指しているが、2回の連続した流産も含まれる場合がある。より初期流産に限定するとすれば、英語では“recurrent miscarriage”あるいは“recurrent early pregnancy loss”となる<sup>3)</sup>。わが国では3回以上の流産の場合は習慣流産、2回の場合は反復流産としてよばれている。不育症の頻度は定義により異なるが、妊娠希望夫婦の約1%は習慣流産で、2回の流産も含めると約5%になる<sup>1)</sup>。

流産の最大の原因である染色体異常（一口メモ参照）は、不育症患者の流産においても重要な原因であり、一般の流産の頻度よりはやや低いものの、30～50%と報告されている<sup>4)</sup>。そのため母体年齢は流産を繰り返すリスクを上昇させる最大の要因となる。また既往妊娠歴も重要

で、流産回数が多いほど次回の流産率は高くなり、3回の流産により次回の流産率は45%に達するとの報告もある<sup>1)</sup>。

一般に習慣流産に対しては不育症検査が勧められるが、反復流産の場合は症例ごとに、既往流産の染色体検査結果、不妊症の有無、母体年齢、患者夫婦の希望などにより判断されることになる。

### 不育症の要因とその対応 (表1)

不育症をきたす要因としてはこれまで様々なものが報告されているが、残念ながらエビデンスの明確なものは少ない<sup>5)</sup>。その理由としては、原因が多岐にわたるためすべてを網羅した臨床

研究が困難なこと、現実的にプラセボを用いるなどの臨床研究が不可能であること、また無治療の妊娠成績も決して低くないこと、治療後に流産に至った場合の胎児染色体異常が完全に評価されていないために治療の成否が判断できないことなどが挙げられる。また、現在の不育症検査を行っても、不育症患者の約30～40%近くは原因不明のままである<sup>3)</sup>。

以下各要因とその治療に関して概説するが、検査を進める前に過去の流産時期の正確な推定、流産染色体検索の有無、家族歴、生活習慣(喫煙、アルコール、カフェイン摂取等)などに関する詳細な問診が必要である。

表1 不育症に対する検査と主な治療法

	検査項目	治療法
染色体	夫婦染色体 G-bandig 法	遺伝カウンセリング、PGD
自己免疫	LAC 抗カルジオリピン抗体 IgG/IgM $\beta_2$ -glycoprotein-1 IgG/IgM フォスファチジルセリン IgG/IgM フォスファチジルエタノルアミン IgG/IgM	ヘパリン、低用量アスピリン
凝固	aPTT, PT XII 因子	ヘパリン、低用量アスピリン
出血性素因	第 V 因子 Leiden 変異 (わが国では報告なし) プロトロンビン遺伝子多型 (わが国では報告なし) アンチトロンピン プロテイン C プロテイン S ホモシスチン	ヘパリン?
子宮内腔	超音波、子宮鏡、子宮卵管造影、MRI	TCR、子宮形成術
内分泌	子宮内膜生検、高温期 P TSH, FreeT4 プロラクチン 空腹時グルコース、インシュリン	P 製剤 (抗) 甲状腺製剤 麦角アルカロイド誘導体 経口血糖降下薬
感染	子宮頸管、膣培養	抗生物質
生活習慣	喫煙、アルコール、カフェイン摂取	原因の除去
原因不明		精神的サポート ヘパリン? P 製剤? IVIG?

## 1. 遺伝学的異常

### 1) 構造異常

染色体の均衡型構造異常は不育症の原因として最も因果関係の明確なものであり、均衡型であるため保因者の表現型に異常は認められないが、不均衡型の配偶子が形成されるため、不育症以外にも不妊症、不均衡型染色体異常を伴う児の出産などの原因と成りうる。不育症患者夫婦の4～5%に相互転座、ロバートソン転座などが認められ<sup>2)</sup>、女性側にその頻度は多く、流産染色体分析結果を契機に染色体異常が発見されることも多い。診断後は専門医による適切な遺伝カウンセリングが極めて重要であり、保因者の性、既往妊娠歴、転座の種類、ロバートソン転座では転座に関与する染色体番号、相互転座では切断点の位置などから総合的にその影響を判断する必要がある。ロバートソン転座による影響は相互転座に比べると一般に軽微であるとされ、いずれの場合も女性側が保因者であるほうが影響は強い。

治療として考えられるIVF/PGD(着床前診断)は、相互転座を有する習慣流産患者に対してはわが国でも施行可能である。自然妊娠の場合の妊娠成功率は最近の多施設報告では63.0%となっているため<sup>6)</sup>、IVF/PGDの適応は前述の予後に影響する因子を考慮し、IVFの妊娠率、PGD後の胚移植率、流産阻止率などを勘案し、十分なインフォームド・コンセントの下に決定される必要がある。

### 2) 反復異数性

流産におけるトリソミーなどの染色体異常は一般に孤発的に発生すると考えられるが、異数体流産を繰り返しやすい素因のために不育症が生じる可能性も指摘されている<sup>2)</sup>。実際に染色体異常による流産後では再び染色体異常による流産をきたしやすいとする報告もある(反対の意見もあるが)<sup>2)3)</sup>。また、不育症患者や異数体妊娠の既往のある患者では胚の異数体率は高い

ともされている<sup>2)</sup>。現在のところ、その機序は不明であるが、年齢による影響とは無関係に分離異常をきたしやすくなる遺伝素因の存在や、生殖腺モザイクの可能性などによる影響が考えられる。

異数性流産を防ぐ手段としてはIVF/PGDが挙げられるが、妊娠率、成功率から現在のところその意義に関して否定的な見解も多く<sup>3)</sup>、決して推奨はされていない。現行のIVF/PGDに対する日本産科婦人科学会の適応基準にも合致しない。

### 3) 遺伝子異常

流産をきたす遺伝学的異常としては染色体異常が主体であるが、着床に関連する遺伝子や心臓、造血臓器あるいは胎盤など生命維持に必要な臓器の発生に関連する遺伝子などの異常により、妊娠初期に胚あるいは胎児が致死的となる可能性はある<sup>7)</sup>。侵入絨毛細胞に発現し着床時の免疫寛容に関与するHLA-Gの多型と習慣流産との関係も報告されている<sup>2)</sup>。

母体原因による不育症の場合であっても、第V因子、プロトロンビン、MTHFR(methylenetetrahydrofolate reductase)などの血液凝固に関連した先天的遺伝子異常は不育症をきたすことがある。わが国では否定的であるが<sup>8)</sup>、欧米では特に第V因子Leiden変異、プロトロンビン遺伝子多型が注目されている。

## 2. 自己免疫異常

### 1) 抗リン脂質抗体

抗リン脂質抗体による不育症は治療の有効性が示されているため、最も重要な要因であるともいえる。抗体の種類は多く、その検査方法は統一されていないが、抗リン脂質抗体症候群(APS)の診断基準にも含まれるLAC(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が重要であるのは異論ないところである。ただし低単位症例や抗体価の変動する症例をどう評価すべきかは未解決である。フォ

スファチジルセリン抗体、フォスファチジルエタノールアミン抗体など他のリン脂質に対する抗体に関しても、その病原性や治療の必要性は現状では議論のあるところである。

抗リン脂質抗体による流産の機序についても決して明確ではなく、妊娠中期以降では易血栓傾向による胎盤梗塞がそのメカニズムとなっているが、妊娠初期での影響は絨毛細胞の分化、増殖、侵入あるいは子宮内膜の脱落膜化などに関与するという報告もあるが<sup>13)</sup>、実際に流産の原因となっているかはいまだ不明である。

治療としては、ステロイドは早産など母児双方の合併症を増加させるため、ヘパリンならびに低用量アスピリンの選択が推奨されており、併用療法により予後が改善する。ヘパリンには未分画製剤、低分子ヘパリンなどがあるが、わが国では未分画製剤のみ皮下注射が可能で外来診療にも用いられている。またヘパリンの効果には血栓防止以外にも抗リン脂質抗体の中和・吸着、絨毛細胞や脱落膜血管の成長促進・維持、補体抑制などの作用も含まれる可能性がある<sup>1)</sup>。他の治療手段として大量ヒト免疫グロブリン (IVIG)、血漿交換なども考えられており、現在のところ第一選択とはならないが、ヘパリン+低用量アスピリン療法に抵抗する場合に施行する価値はある。

## 2) 抗核抗体

抗核抗体陽性の場合、他の自己抗体が陽性である可能性も高いが、抗核抗体自体の不育症への病原性は不明であり、SLEやRAなどを伴わない抗核抗体陽性者に対するステロイド投与などは行うべきではない。

## 3. 凝固、血栓症素因 thrombophilia

aPTTはLACのスクリーニングならびに凝固系を評価するために必須の検査項目である。また凝固線溶因子である第XII因子の欠乏は血栓症を引き起こし習慣流産との関連性も示唆され<sup>9)</sup>、一般に抗凝固療法の適応となっているが、

真の有用性に関しては今後の検討が必要である。

また、前述の血液凝固に関連した先天的遺伝子異常やプロテインC、S、アンチトロンビン欠乏症などは、抗リン脂質抗体と同様に血栓症をきたしやすい素因 (thrombophilia) と考えられており、妊娠合併症との関連性が示唆されている。妊娠初期の流産を繰り返す不育症患者では、第V因子Leiden変異、プロトロンビン遺伝子多型、後天性活性型プロテインC抵抗性、抗リン脂質抗体など、また妊娠後期の死産はプロテインS欠乏症との関連性が示唆されている<sup>10)</sup>。これらが陽性の場合には、APSと同様にヘパリン+低用量アスピリンが選択されることもあるが、APSと異なり臨床研究による評価が十分されているとはいえない。

## 4. 子宮の異常

### 1) 子宮奇形

主に初期流産には中隔子宮が関与し、双角子宮や単角子宮は初期流産だけでなく中期流産や早産に関与するとされる。双角子宮に対してはストラスマン手術、中隔子宮には経頸管的手術 (TCR) あるいはJones & Jones手術 (変法) が行われているが、臨床研究は十分に行われてはおらず、子宮奇形の病原性と外科的治療の有用性についてはいまだ明らかではない<sup>1)</sup>。実際に子宮奇形を有していても生児を獲得できる場合も多くみられる。また、開腹術を行った場合は妊孕性の低下が問題になることもある。

### 2) Asherman 症候群

子宮内容除去術などの子宮内操作に起因して発生する子宮内腔の癒着は、不妊症だけでなく流産の原因ともなりうる<sup>1)</sup>。軽度の場合はTCRによる治療効果は認められるが、高度の場合、治療による改善は困難であり、たとえ癒着は剝離できても内膜のダメージは回復することはなく予後不良である。そのため子宮内操作の際は常に細心の注意を払って内腔癒着を予防していくことが重要である。

### 3) 粘膜下筋腫

子宮筋腫の生殖への影響は不明であるが、粘膜下筋腫の場合は不妊症や流産に結びつく可能性も考えられ<sup>2)</sup>、TCRによる摘出術を行うほうが望ましいといえる。

### 4) 頸管無力症

頸管無力症は過去の病歴より判断されることが多く、感染を伴わない無症候性の妊娠中期の破水や子宮口開大による流産の場合は、頸管縫縮術の積極的適応である。感染など炎症所見を合併する場合は、抗生物質投与、ミラクリッド腔錠などの投与が必要となる。

## 5. 内分泌学的異常

### 1) 黄体機能不全

黄体機能不全は不妊症、不育症の原因として挙げられているが、その実態は決して明らかではない。診断に用いられる内膜日付診の意義は疑問視されており、高温期のP値が基準になることが多いが(< 10 ng/mL)、子宮内膜自体の受容性も考慮される必要がある。治療としては、黄体サポートあるいはクロミフェンなどの排卵誘発薬が使用されるが、排卵誘発薬は多胎のリスクを考えると不育症患者では使用を控えるべきである。黄体ホルモン剤の使用に関しても一般にその必要性は否定的であるが、習慣流産患者に対しては流産率を低下させたという報告もあることより<sup>13)</sup>、子宮内膜の分化だけでなく免疫調節作用としての効果を期待して使用する意義は現時点ではあるといえる。

### 2) 甲状腺機能

甲状腺機能異常、特に機能低下は初期流産と関わることが指摘されており(無症候性の場合の影響は不明であるが)、不育症患者では妊娠前より適切な治療により euthyroid にしておくことが望ましい。甲状腺自己抗体も流産に関与するという報告もあるが、euthyroid であれば必ずしも関係はないと考えられる。ただし自己抗体を有する場合は妊娠を契機に機能異常とな

る可能性は高いため、妊娠後も定期的なフォローアップは必要である<sup>3)</sup>。

### 3) プロラクチン

プロラクチンは卵胞発育、卵成熟、黄体機能、子宮内膜の成熟などに関わっている。分泌亢進状態による不育症への影響に関するエビデンスは乏しいが、プロラクチン値の正常化により流産率が改善したとする報告はある<sup>12)</sup>。

### 4) 糖代謝、多嚢胞性卵巣

未治療の糖尿病は不育症に関係することもあり、妊娠前からの適切な血糖コントロールが流産だけでなく糖尿病合併症を予防するためにも必要である。糖尿病と判断されない不育症患者でも、インシュリン抵抗性と習慣流産との関連性は報告されており、空腹時血糖値とインシュリンの測定は必要といえる<sup>3)</sup>。

多嚢胞性卵巣症候群による不育症への影響に関しても、内分泌的問題というよりは、合併するインシュリン抵抗性や線溶系への影響によるものと考えられている<sup>1)</sup>。インシュリン抵抗性に対する治療としては、感受性を亢進させる経口血糖降下薬が用いられる。

## 6. 免疫異常

不育症と関連する免疫因子として、夫婦間のHLA抗原の共有やTNF $\alpha$ 、IFN $\delta$ なども過去には示唆されたが、現在は否定的である。NK細胞(CD56<sup>+</sup>)やTh1/Th2比に関しても同様に不育症への関与は現時点では明らかではなく、一般検査や治療の対象とはなっていない<sup>1)</sup>。胎児は同種半移植片であることより、何らかの同種免疫異常により流産が引き起こされる可能性は考えられるが、その異常の検出法はいまだ不明であると同時に、過去に標準的治療として行われた夫リンパ球を用いた免疫療法に関しても、その有用性は現在では否定的である<sup>2)13)</sup>。

一方、IVIGに関しては原因不明習慣流産に対する治療手段として現在検討が行われており、今後の展開が注目されている。



## 7. 子宮感染

ウレアプラズマ, マイコプラズマ, クラミジアなどと流産や早産との関連性も報告され, 予防的抗生物質の投与も勧められているが, 不育症の病因としての意義は低い。

## 8. 生活習慣, 環境因子

流産に関与する因子としては, 喫煙, アルコール, 肥満, カフェイン, ストレスの多い仕事, 不妊(治療)などが挙げられている<sup>2)</sup>。

## 妊娠時の留意点

### 1. tender loving care

不育症患者は過去の流死産に伴い, 怒り, 罪悪感, 悲しみ, うつなどの感情を抱えていることが多く, 精神的サポートが非常に重要である。精神的失調は内分泌, 免疫学的異常と関与することも指摘されている<sup>1)</sup>。特に妊娠後は希望に応じて受診回数を増やしたり, 入院管理により不必要な不安の除去に心がけることに留意すべきである。不育症検査で異常の認められない場合でも, 精神的サポートにより75%の妊娠成功率が得られたという報告もある<sup>14)</sup>。

### 2. 治療後に流産となった場合

不育症に対して適切な検査や治療が行われたにもかかわらず流産に至った場合は, 患者自身の精神的負担を軽減するうえでも, その後の治療方針を決定するためにも, 流産染色体分析は重要な意味をもっている。異常が認められた場合, 孤発的異常であれば早めの再妊娠を目指すべきであり, 夫婦の構造異常に基づいた異常であればIVF/PGDが次回は有効となる可能性がある。反対に適切な検索法によっても染色体異常が検出されなかった場合は, 治療方針を見直す必要がある。例えば子宮奇形に対して手術以外の治療が試みられた場合は, 次回妊娠のためには手術も考慮される。APSでヘパリン+低用量アスピリン治療を行うも胎盤梗塞などにより

流死産となった場合は, ヘパリンの量や種類の変更, IVIGや血漿交換などの治療を考慮すべきである。

一方で, 流産染色体検査で異常なく, 不育症諸検査でも特に異常を認めない場合は, 治療の選択に難渋することになる。現時点では精神的サポート, あるいは治療としてはヘパリン, プロゲステロン製剤投与, IVIGなどを選択せざるを得ないが, いずれも有効性に関しては不明であり今後の検討が待たれている。

## ●文献

- 1) Rai R, et al: Recurrent miscarriage. *Lancet* 2006; 368: 601-611.
- 2) Simpson JL: Causes of fetal wastage. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50: 10-30.
- 3) Stephenson M, et al: Evaluation and management of recurrent early pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50: 132-145.
- 4) 小澤伸晃: 染色体異常による習慣流産。産婦の実際 2006; 55: 1345-1354.
- 5) Christiansen OB, et al: Evidence-based investigations and treatments of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2005; 83: 821-839.
- 6) Sugiura-Ogasawara M, et al: Subsequent pregnancy outcomes in recurrent miscarriage patients with a paternal or maternal carrier of a structural chromosome rearrangement. *J Hum Genet* 2008; 53: 622-628.
- 7) 小澤伸晃: 遺伝カウンセリングの実際 3 不育。臨婦産 2007; 61: 1158-1163.
- 8) Hashimoto K, et al: The factor V Leiden mutation in Japanese couples with recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 1999; 14: 1872-1874.
- 9) Pauer HU, et al: Factor XII deficiency is strongly associated with primary recurrent abortions. *Fertil Steril* 2003; 80: 590-594.
- 10) Rey E, et al: Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 901-908.
- 11) Haas DM, et al: Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 16: CD003511.
- 12) Hirahara F, et al: Hyperprolactinemic recurrent miscarriage and results of randomized bromocriptine treatment trials. *Fertil Steril* 1998; 70: 246-552.
- 13) Porter TF, et al: Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 19: CD000112.
- 14) Clifford K, et al: Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1997; 12: 387-389.

## 著者連絡先

〒157-8535  
東京都世田谷区大蔵2-10-1  
国立成育医療センター周産期診療部不育診療科医長  
小澤伸晃

---

# 抗 $\beta_2$ グリコプロテイン I 抗体による絨毛障害

市川 剛                      山本 樹生

---

臨床免疫・アレルギー科 第52巻 第2号 別刷

2009年8月発行

---

東京都千代田区神田司町2-10-8

科学評論社

電話 03(3252)7741 (代表)

---

## 特集 I 生殖と免疫をめぐる

# 抗 $\beta_2$ グリコプロテイン I 抗体による絨毛障害\*

市川 剛\*\*  
山本 樹生\*\*

**Key Words :** anti- $\beta_2$ -glycoprotein I antibodies, PlGF, complement, VEGF, sVEGFR1

### はじめに

抗リン脂質抗体は抗リン脂質抗体症候群(anti-phospholipid syndrome ; APS)患者に認められる自己抗体で, 血栓症や妊娠合併症に強く関連している抗体である. APSと関連する抗リン脂質抗体の主な対応抗原として,  $\beta_2$ グリコプロテイン I( $\beta_2$ -glycoprotein I ;  $\beta_2$ GPI)やプロトロンビンなどが知られている.

### $\beta_2$ GPIとは

$\beta_2$ GPIは分子量約50,000, 5つのシドメイン<sup>1)</sup>とよばれる繰り返し構造からなり, 血漿中に200 $\mu$ g/mlと比較的高濃度に存在する糖蛋白である. ドメインI~IVは非常にホモロジーが高いが, ドメインVは陽性荷電をもつリジンクラスターを有し, さらにC末端に疎水性で可動性をもつループ構造を有する.  $\beta_2$ GPIは陰性荷電を有するリン脂質に結合することが知られているが, この結合はリジンのもつ陽性荷電の動きに加え, 疎水性のループがリン脂質に入り込むことによることを示唆している. 陰性荷電表面は内因系の凝固作用をひき起こすことから $\beta_2$ GPIは抗凝固作用をひき起こす<sup>2)</sup>

表 1  $\beta_2$ GPIの機能

- ・プロトロンビナーゼ活性の抑制(トロンビン生成の抑制)
- ・テンナーゼ活性の抑制(活性化第X因子生成の抑制)
- ・プロテインCの活性化の抑制
- ・活性化プロテインCの活性化第V因子不活化の抑制
- ・プロテインS不活化の抑制
- ・血小板凝集の抑制
- ・第XII因子の活性化の抑制
- ・組織因子活性(外因系凝固反応)の抑制
- ・tPA活性の抑制
- ・プロテインZ系の抑制

### $\beta_2$ GPIの機能

$\beta_2$ GPIの機能には表1のものがある. そして近年,  $\beta_2$ GPIの機能そのものよりも $\beta_2$ GPIを介した自己抗体の単球や内皮細胞への作用が注目されている.

### $\beta_2$ GPIの抗 $\beta_2$ GPI抗体に関連した作用

モノクローナル抗 $\beta_2$ GPI抗体は $\beta_2$ GPIの存在下で内皮細胞へ結合する<sup>3)</sup>. 抗 $\beta_2$ GPI抗体の作用として, ① $\beta_2$ GPIを介して内皮細胞に結合した抗 $\beta_2$ GPI抗体は内皮細胞の活性化をもたらす, ② $\beta_2$ GPIが内皮細胞や単球表面の陰性リン脂質を介してp38-mitogen-activated protein kinase (p38-MAPK)系を活性化して凝固を促進する前駆物質が誘導される. p38-MAPK経路の主な機能は細胞膜表面のシグナルを

\* Placental trophoblast damage by anti- $\beta_2$ -glycoprotein I antibody.

\*\* Go ICHIKAWA, M.D. & Tatsuo YAMAMOTO, M.D.: 日本大学医学部附属板橋病院産婦人科(☎173-8610 東京都板橋区大谷11上町30-1); Department of Obstetrics and Gynecology, Nihon University School of Medicine, Tokyo 173-8610, JAPAN

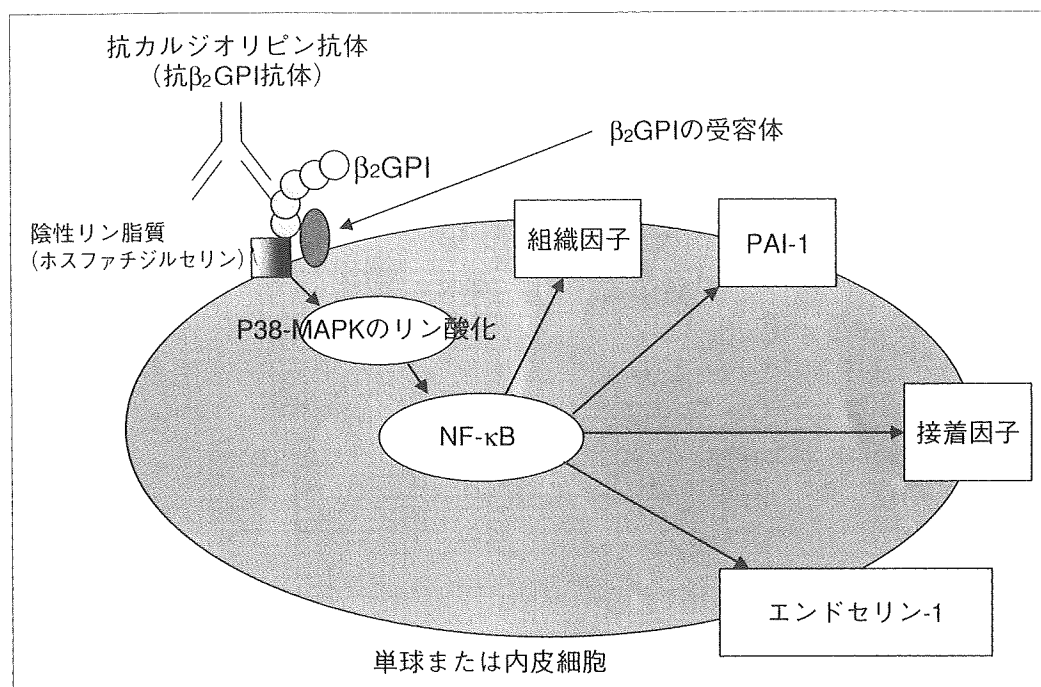


図1 単球または内皮細胞に対する抗β<sub>2</sub>GPI抗体の作用  
β<sub>2</sub>GPIが単球や内皮細胞表面のホスファチジルセリンを介して結合してp38-MAPKがリン酸化することでNF-κBが活性化して凝固を促進する前駆物質が誘導される。(文献<sup>3)</sup>より引用改変)

核内に伝達し、炎症性遺伝子発現の転写後調節をする。抗β<sub>2</sub>GPI抗体はこの作用を阻害する。

β<sub>2</sub>GPIが結合するリン脂質は主にホスファチジルセリンで、通常の状態では細胞表面には出ていない。何かの刺激でホスファチジルセリンが内皮細胞表面に出たときに、一連の反応が起きると考えられる。すなわち、抗リン脂質抗体の対応抗原はいつも大量存在しているにもかかわらずAPS患者は平素において血栓を起こさず、感染、妊娠などをきっかけに血栓が発症すると考えられる(図1)。

### 抗リン脂質抗体の作用

抗リン脂質抗体の作用として抗リン脂質抗体により血管内凝固、血栓形成が生ずるメカニズムが知られている。Cuadrado<sup>4)</sup>らは、抗リン脂質抗体陽性患者を対象とし、フローサイトメトリーを用いて単球表面のtissue factor発現と細胞内のtissue factorの量をELISAで検討し、単球表面のtissue factor発現増加と細胞内のtissue factorの増加を報告し、抗リン脂質抗体による凝固異常にはtissue factorの増加があるとした。Izumi<sup>5)</sup>らは、抗リン脂質抗体陽性患者からのIgGを用いてpro-

tein Cの活性化を検討し、抗リン脂質抗体陽性患者からのIgGはprotein Cの活性化を抑制することを報告した。プロスタサイクリンの産生抑制に関しての報告<sup>6)</sup>があったが、Keirse<sup>7)</sup>は否定的な報告をしている。

抗リン脂質抗体の胎児発育(絨毛、胎盤形成)に対する影響は、Hasegawa<sup>8)</sup>らは抗リン脂質抗体陽性患者血清から分離したIgGで妊娠初期絨毛に対する細胞障害性を<sup>51</sup>Cr release法で検討し、抗リン脂質抗体は絨毛に対する細胞障害性があることを示した。Katsuragawa<sup>9)</sup>らは、モノクローナルの抗リン脂質抗体を用いて絨毛のhCGやhPLなどのホルモン産生、matrigel-coated filterへの絨毛細胞の侵入の障害を検討し、抗リン脂質抗体は絨毛細胞のホルモン産生や侵入の障害を生ずることを報告している。Rand<sup>10)</sup>らは、胎盤絨毛表面のannexin Vを抗リン脂質抗体陽性者で検討し、抗リン脂質抗体陽性者では胎盤絨毛表面のannexin Vが減少していることを、さらに*in vitro*の検討を行い、抗リン脂質抗体陽性IgGは胎盤絨毛表面のannexin Vを減少させ血栓を形成することを報告した。また、血管内皮細胞に対する影響も報告されており、Arakawa<sup>11)</sup>らは10%の抗カ

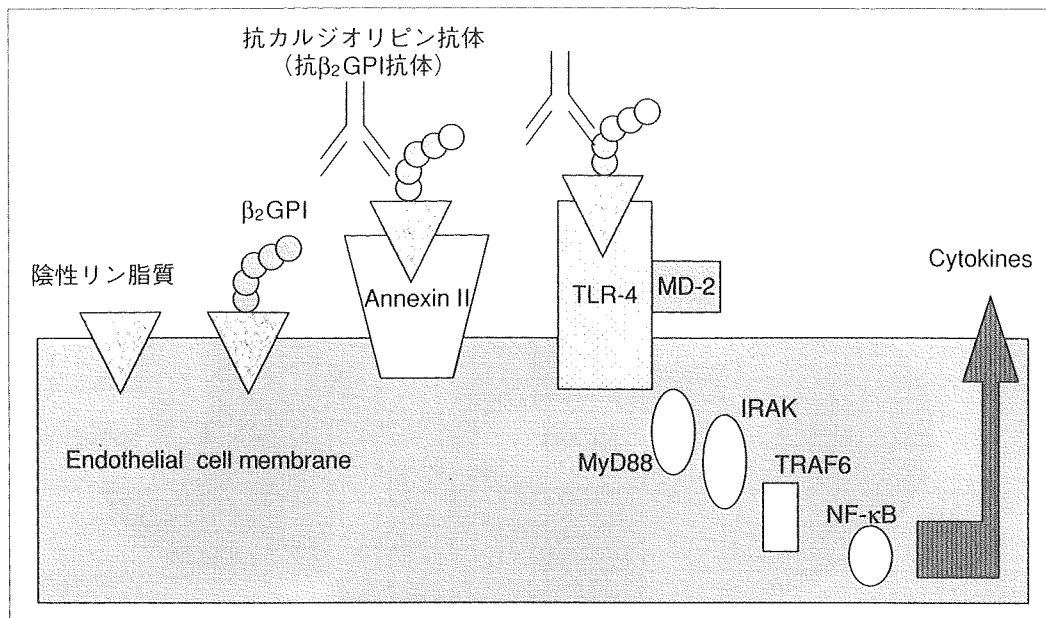


図2 抗 $\beta_2$ GPI抗体による内皮細胞の活性化(文献<sup>3)</sup>より引用改変)

ルジオリピン抗体陽性血清添加により臍帯血管内皮細胞の増殖の抑制を報告している。

### 抗 $\beta_2$ GPI抗体の作用

Simone<sup>12)</sup>らは、36週の胎盤よりの絨毛細胞を用いた検討では、抗 $\beta_2$ GPI抗体はBcl-2/Baxの比を減少させたがアポトーシスは明確でなかったとしており、Yamamoto<sup>13)</sup>らは、抗 $\beta_2$ GPI抗体陽性血清添加により臍帯血管内皮細胞よりのエンドセリンIの産生の増加を証明し、胎児発育を障害することを報告している。

### 抗リン脂質抗体による細胞活性化のメカニズム

さらに、抗リン脂質抗体による細胞活性化のメカニズムが明らかになってきている。Sattaら<sup>14)</sup>は動物モデルで、抗リン脂質抗体によるMCP-1, ICAM-1, IL-6などの炎症性物質誘導に対するTLR2を介した炎症性刺激の重要性を述べている。現在、これらの反応のリガンドは明確ではないが細胞活性化の引き金として炎症イベントが重要であることを示唆している。

### 抗 $\beta_2$ GPI抗体による細胞活性化のメカニズム

Raschiら<sup>15)</sup>は、抗 $\beta_2$ GPI抗体による内皮細胞の

活性化にMyD88を介したシグナル伝達の重要性を見出し、この活性がToll-like receptor 4(TLR4)を介したものであると報告している。TLRは病原体認識分子群であり、各TLRが病原体構成成分をそれぞれ認識し免疫防御反応が誘導される。TLR4はグラム陰性菌細胞壁のリポ多糖(LPS)を認識する。LPSはシグナル伝達経路を介して種々の炎症性サイトカインの分泌を促進する作用をもつ。この細胞内シグナル伝達経路はTLR4にLPSが結合するとアダプター蛋白質であるミエロイド系分化因子88(MyD88)を介してIL-1受容体関連キナーゼ(IL-1 receptor associating kinase ; IRAK)を活性化する。さらに、IRAKの下流にあるアダプター蛋白質TNF receptor-associated factor 6 (TRAF6)を介して炎症反応に関与するnuclear factor  $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)やMAPキナーゼファミリーなどの活性化をひき起こし、転写活性を示す(図2)。

Luttersら<sup>16)</sup>は、 $\beta_2$ GPIの2量体が血小板粘着を亢進させ、その機能はLDL受容体ファミリーに属するアポリポ蛋白質受容体2'(apoER2')であることを同定した。そして、 $\beta_2$ GPIのapoER2'への結合は、 $\beta_2$ GPIのリン脂質結合部分をもつ第Vドメインを介していることが示された。

### 抗 $\beta_2$ GPI抗体の絨毛癌細胞への影響

筆者は、抗 $\beta_2$ GPI抗体の絨毛癌細胞への影響を

検討してきた。流産または死産の既往のある抗 $\beta_2$ GPI抗体陽性者よりの血清を採取し抗 $\beta_2$ GPI抗体の絨毛癌細胞への影響を検討した。抗 $\beta_2$ GPI抗体を絨毛癌細胞(JEG-3)に添加し、培養上清中に産生されるgrowth factorの産生を検討した。Placenta growth factor (PIGF)は主として絨毛で産生され絨毛増殖に働くgrowth factorである。抗 $\beta_2$ GPI抗体陽性血清は絨毛癌細胞よりのPIGFの産生を抑制した。産生抑制は添加する血清の濃度依存性を示した。Vascular endothelial growth factor (VEGF)は血管内皮細胞、絨毛で産生され、作用としては血管拡張、血管内皮細胞増殖、絨毛増殖に働くgrowth factorである。しかし、抗 $\beta_2$ GPI抗体陽性血清は絨毛癌細胞よりのVEGFの産生には影響を与えなかった。Soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sVEGFR1)は、VEGFやPIGFのsoluble receptorでありVEGF, PIGFの作用をブロックし上清中のfree VEGF, free PIGFの濃度に影響を与える。抗 $\beta_2$ GPI抗体陽性血清はsVEGFR1産生にも影響を与えなかった(図3)。

抗 $\beta_2$ GPI抗体の効果を検討するためには、Al-Nasiry<sup>17)</sup>らの文献に示されているようにBeWo細胞の方がfusigenicであり適当と思われる。その理由は、正常の胎盤形成においては、絨毛を形成するトロフォブラストはfusion processでホスファチジルセリンが細胞表面に現れ、これに $\beta_2$ GPIが結合する。

この過程に抗 $\beta_2$ GPI抗体が関与する可能性があるからである。筆者は、抗 $\beta_2$ GPI抗体の影響をBeWoとnon-fusigenicなJEG3両者を検討したが、BeWoではデータが安定せず、JEG3細胞のデータが安定していたためJEG3細胞を実験に用いた。

抗リン脂質抗体陽性血清中のPIGFの産生抑制がIgG抗体によるものかを検討するために、抗 $\beta_2$ GPI抗体陽性血清よりprotein Gを用いてIgGを抽出し、絨毛癌細胞よりのPIGF産生に対する抽出IgGの影響を検討した。抗 $\beta_2$ GPI抗体陽性血清よりのIgGは絨毛癌細胞よりのPIGF産生を抑制したが、陰性血清よりのIgGはPIGF産生を抑制しなかった。このため抗 $\beta_2$ GPI抗体陽性血清のPIGFの産生抑制作用はIgG抗体によるもので血清中の他の因子ではないと考えた。これに加えて抗 $\beta_2$ GPI抗体が絨毛よりのPIGF産生を抑制して胎児発育

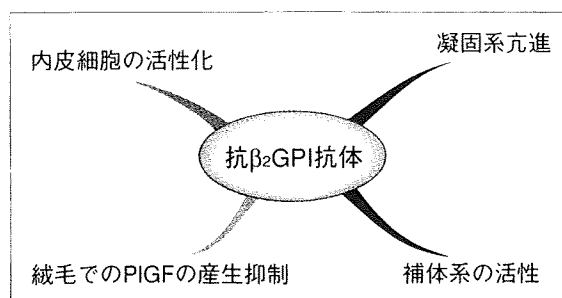


図3 抗 $\beta_2$ GPI抗体の作用

を障害する可能性があると考えている。

Taylor<sup>18)</sup>らは、PIGFは子宮内胎児発育遅延を有する妊娠高血圧症候群でとくに低下し、15~19週の早期に認められ、胎盤のangiogenesisの異常を生ずるとした。PIGFの低下は病的胎盤のPIGF産生の減少を反映している可能性がある。

抗リン脂質抗体陽性妊娠におけるPIGF産生の異常における報告は現在認めないが、筆者らの検討では抗リン脂質抗体陽性妊娠において末梢血PIGF値の低下をみた症例を経験しており、抗リン脂質抗体陽性妊娠では抗リン脂質抗体陰性妊娠に比べ末梢血PIGF値が低値となり、胎盤でのPIGF産生が低下している可能性がある。

近年、抗リン脂質抗体の作用機序として抗リン脂質抗体が胎盤で補体を活性化させ、胎盤の障害を生じ、流産・胎児死亡を生ずることが報告された。Holers<sup>19)</sup>らは、妊娠マウスに抗リン脂質抗体を含むIgGを投与したモデルを作製し、C3 convertase inhibitor complement receptor 1-related gene/protein y (Crry)-Igを用いて補体の活性化を抑制することにより、流産や発育障害を抑制することを証明した。また、補体C3欠損マウスでは抗リン脂質抗体による流産に抵抗性があることを示し、抗リン脂質抗体の作用機序として補体の活性化が必要であるとしている。

一方、Girardi<sup>20)</sup>らは、妊娠マウスに抗リン脂質抗体を含むIgGを投与したモデルを作製し、抗リン脂質抗体による流産のメカニズムに補体C5や好中球が関与しており、C6a-C5a receptor反応を阻害すると流産が妨げられるとし、また抗リン脂質抗体のF(ab)2 fragmentは流産を起さず、C4 deficientマウスは流産から逃れたことより古典経路が関与しているが、またFactor B欠損マウスでの結果よりalternate pathwayも関与すること

を示した。さらに、補体活性化の過程ではFcγRの活性化は重要ではないとしている。Bermanら<sup>21)</sup>は、抗リン脂質抗体を含むIgGを投与した妊娠マウスモデルにおいて抗リン脂質抗体は脱落膜をターゲットとし脱落膜や流血中でのTNF-αの値を増加させること、このTNF-αはC5活性化の末端で働き、TNF-α欠損マウスやTNF-α抑制により流産が抑制されること、C5欠損マウスではTNF-αの上昇が起こらないことを示した。佐々木ら<sup>22)</sup>は、ヒトにおいても2回以上流産または死産をくりかえした抗リン脂質抗体陽性例、とくに抗β<sub>2</sub>GPI抗体陽性例で補体価が低下することを証明している。このため抗β<sub>2</sub>GPI抗体による絨毛癌細胞よりのPIGF産生抑制が補体の影響をうけるかどうかを検討した。絨毛癌細胞よりのPIGF産生に対するIgGの影響を検討するとき、添加血清を補体非働化の有無に分け検討した。その結果、添加血清を補体非働化の有無によりPIGF産生を検討した結果、補体非働化の有無によりPIGF産生抑制は変化しなかった。このため抗β<sub>2</sub>GPI抗体による絨毛癌細胞よりのPIGF産生抑制は補体の影響をうけないとわれわれは考えている。

抗β<sub>2</sub>GPI抗体のPIGF産生抑制の作用機転を考察すると、PIGFはhypoxia responsive gene familyの一つで酸素濃度により調節されている。低酸素環境でPIGF産生は抑制される。今回の検討では酸素濃度は一定しているため他のメカニズムを考える可能性がある。

血管内皮細胞では抗リン脂質抗体がNF-κBの活性化やp38 MAPK and ERK1/ERK2のリン酸化によるシグナル伝達により接着因子やtissue factorの増加を生ずることが示されている<sup>23)</sup>。絨毛細胞においても同様なメカニズムが生じこれにPIGF産生抑制が生ずることが考えられる。さらに筆者は、培養液中にβ<sub>2</sub>GPIが存在しない状態でβ<sub>2</sub>GPIを添加しβ<sub>2</sub>GPIの濃度依存性にPIGFの産生抑制がかかることを確認した。このためPIGF産生抑制にβ<sub>2</sub>GPIが関与していると考えられる。

β<sub>2</sub>GPIは絨毛細胞表面のannexin 2(plasminogen/tissue-plasminogen activator)に対するformal receptor)やapoER2'(low density lipoprotein receptor familyの一つ)に結合する。このためこれらのreceptorを介したPIGF産生抑制も考えられる<sup>24)</sup>。

このため抗β<sub>2</sub>GPI抗体は生体内では今まで知られた凝固異常、ホルモン産生異常や浸潤の障害に加えてPIGF産生を抑制し絨毛の発育を抑制し胎盤形成を阻害していると推察される。

正常妊娠ではVEGF, PIGFが適度に産生され、sVEGFR1の産生もわずかなためfree VEGF, free PIGFが存在し血管拡張、絨毛増殖、血管増殖が順調に行われ、正常血圧、正常胎児発育となる。しかし、抗β<sub>2</sub>GPI抗体陽性患者ではPIGFの産生が低下しfree PIGFが低下する。このため絨毛増殖が十分に行われず流産、子宮内胎児発育遅延、子宮内胎児死亡、妊娠高血圧症候群<sup>25)</sup>が生じる可能性がある。

## まとめ

習慣流産、子宮内胎児死亡、子宮内発育遅延で抗β<sub>2</sub>-glycoprotein I(β<sub>2</sub>GPI)抗体が出現するが、これらの疾患では胎盤機能障害、絨毛障害がある。Placenta growth factor(PIGF)産生抑制は絨毛増殖障害と関連するので、今回、抗β<sub>2</sub>GPI抗体陽性患者の血清IgGの絨毛癌細胞よりのPIGFの産生抑制は、これらと整合性がある。

抗β<sub>2</sub>GPI抗体は血栓を生じ胎盤機能を障害する以外に、抗β<sub>2</sub>GPI抗体が絨毛よりのPIGF産生を抑制して胎盤機能を障害し胎児発育を阻害する可能性がある。そのメカニズムとして絨毛細胞表面のβ<sub>2</sub>GPIに結合し作用する可能性がある。

## 文 献

- 1) Kato H, Enjoji K. Amino acid sequence and location of the disulfide bonds in bovine beta 2 glycoprotein I : the presence of five Sushi domains. *Biochemistry* 1991 ; 30 : 11687.
- 2) Bouma B, de Groot PG, van den Elsen JM, et al. Adhesion mechanism of human β<sub>2</sub>-glycoprotein I to phospholipids based on its crystal structure. *EMBO J* 1999 ; 18 : 5166.
- 3) 渥美達也. 抗リン脂質抗体症候群の病態とβ<sub>2</sub>-グリコプロテイン I. *最新医学* 2008 ; 63 : 947.
- 4) Cuadrado MJ, López-Pedrera C, Khamashta MA, et al. Thrombosis in primary antiphospholipid syndrome : a pivotal role for monocyte tissue factor expression. *Arthritis Rheum* 1997 ; 40 : 834.

- 5) Izumi T, Pound ML, Su Z, et al. Anti- $\beta_2$ -glycoprotein I antibody-mediated inhibition of activated protein C requires binding of  $\beta_2$ -glycoprotein I to phospholipids. *Thromb Haemost* 2002 ; 88 : 620.
- 6) Watson KV, Schorer AE. Lupus anticoagulant inhibition of *in vitro* prostacyclin release is associated with a thrombosis-prone subset of patients. *Am J Med* 1991 ; 90 : 47.
- 7) Keirse MJ, Erwich JJ, Klog G. Not prostacyclin synthase but prostaglandin endoperoxide synthase increases with human placental development. *Prostaglandins* 1986 ; 31 : 527.
- 8) Hasegawa I, Takakuwa K, Adachi S, et al. Cytotoxic antibody against trophoblast and lymphocytes present in pregnancy with intrauterine fetal growth retardation and its relation to anti-phospholipid antibody. *J Reprod Immunol* 1990 ; 17 : 127.
- 9) Katsuragawa H, Kanzaki H, Inoue T, et al. Monoclonal antibody against phosphatidylserine inhibits *in vitro* human trophoblastic hormone production and invasion. *Biol Reprod* 1997 ; 56 : 50.
- 10) Rand JH, Wu XX, Guller S, et al. Antiphospholipid immunoglobulin G antibodies reduce annexin-V levels on syncytiotrophoblast apical membranes and in culture media of placental villi. *Am J Obstet Gynecol* 1997 ; 17 : 918.
- 11) Arakawa M, Takakuwa K, Honda K, et al. Suppressive effect of anticardiolipin antibody on the proliferation of human umbilical vein endothelial cells. *Fertil Steril* 1999 ; 71 : 1103.
- 12) Di Simone N, Meroni PL, D'Asta M, et al. Pathogenic role of anti- $\beta_2$ -glycoprotein I antibodies on human placenta : functional effects related to implantation and roles of heparin. *Hum Reprod Update* 2007 ; 13 : 189.
- 13) Yamamoto T, Takahashi Y, Kuno S, et al. Effects of anti-endothelial cell antibody in pre-eclampsia on endothelin-1 release from cultured endothelial cells. *Immunol Cell Biol* 1997 ; 75 : 340.
- 14) Satta N, Dunoyer-Geindre S, Reber G, et al. The role of TLR2 in the inflammatory activation of mouse fibroblasts by human antiphospholipid antibodies. *Blood* 2007 ; 109 : 1507.
- 15) Raschi E, Testoni C, Bosisio D, et al. Role of the MyD88 transduction signaling pathway in endothelial activation by antiphospholipid antibodies. *Blood* 2003 ; 101 : 3495.
- 16) Lutters BC, Derksen RH, Tekelenburg WL, et al. Dimers of  $\beta_2$ -glycoprotein I increase platelet deposition to collagen via interaction with phospholipids and the apolipoprotein E receptor 2'. *J Biol Chem* 2003 ; 278 : 33831.
- 17) Al-Nasiry S, Spitz B, Hanssens M, et al. Differential effects of inducers of syncytialization and apoptosis on BeWo and JEG-3 choriocarcinoma cells. *Hum Reprod* 2006 ; 21 : 193.
- 18) Taylor RN, Grimwood J, Taylor RS, et al. Longitudinal serum concentrations of placental growth factor : evidence for abnormal placental angiogenesis in pathologic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2003 ; 188 : 177.
- 19) Holers VM, Girardi G, Mo L, et al. Complement C3 activation is required for antiphospholipid antibody-induced fetal loss. *J Exp Med* 2002 ; 195 : 211.
- 20) Girardi G, Berman J, Redecha P, et al. Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest* 2003 ; 112 : 1644.
- 21) Berman J, Girardi G, Salmon JE. TNF-alpha is a critical and a target for therapy in antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss. *J Immunol* 2005 ; 174 : 485.
- 22) 佐々木重胤, 山本樹生, 村瀬隆之, ほか. 流産または死産をくりかえした抗リン脂質抗体陽性例における補体の変動. *日本臨床免疫学会誌* 2006 ; 29 : 372.
- 23) Vega-Ostertag M, Casper K, Swerlick R, et al. Involvement of p38 MAPK in the up-regulation of tissue factor on endothelial cells by antiphospholipid antibodies. *Arthrist Rheum* 2005 ; 52 : 1545.
- 24) Meroni PL, di Simone N, Testoni C, et al. Antiphospholipid antibodies as cause of pregnancy loss. *Lupus* 2004 ; 13 : 649.
- 25) Baker PN, Krasnow J, Roberts JM, et al. Elevated serum levels of VEGF in patients with preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1995 ; 86 : 815.



## 不妊治療ハンドブック

治療

# 原因不明の不妊症に対する漢方療法

早川 智 木下優子

---

金原出版株式会社

---

## 原因不明の不妊症に対する漢方療法

早川 智<sup>\*1,3</sup> 木下 優子<sup>\*2</sup>

不妊症は内分泌排卵障害, 卵管因子, 子宮因子, 頸管因子, 黄体機能不全, 子宮内膜症など複数の原因で生じる。器質的疾患に対しては漢方薬治療の有効性は期待し難いが, 内分泌, 免疫系など機能的因子の異常による不妊には単独あるいは西洋医学的なホルモン療法と併用により治療効果がある。西洋医学的に原因を追究し確定診断をつけた上で治療を行うことが原則であるが, どうしても原因が明らかでない場合や原因疾患を治療した後でも妊娠しない患者には漢方医学的に証をみて漢方薬を処方する。この逆はより確実性の高い治療を受ける機会を奪うことになる。一方 不育症の多くは同種あるいは自己免疫異常を伴うため漢方薬治療の機会が多い。大部分の日本の医師は系統的に西洋医学的診断をつけることができるが四診に基づく東洋医学的診断についてはトレーニングを受ける機会が少ない。西洋医学的診察と東洋医学的診察を同時に行うことで患者の病態に対する多面的なアプローチができる。

### はじめに

近年, 腹腔鏡手術の普及や生殖補助医療 (ART) の発達により不妊症の治療成績は著しく改善されたが, 不妊の原因が解明できない患者や, 腹腔鏡手術後や IVF を行っても妊娠が成立しない患者の治療に難渋することがある。このような場合, 漢方薬は一定の効果が期待できるので治療手段の一つとして考慮する価値がある。また, 妊娠が成立しても流産や子宮内胎児死亡を反復する不育症患者においても西洋医学的治療に併用して漢方治療の適応がある。

### I. 不妊症の原因と診断

日本産科婦人科学会では結婚生活を 12 カ月以上経過しても妊娠しない夫婦が不妊症と定義

される。2 年までは排卵のタイミング指導などで保存的に経過を観察するという考え方もあるが, 年齢が上がるほど妊娠予後は不良となるため, 結婚・出産年齢が高齢化している現在, 積極的に原因の解明と治療を開始する必要がある。主な不妊症の原因と漢方治療の適応を表 1 に示す。子宮内膜症やクラミジア感染既往による卵管閉塞, 卵管水腫, 卵管周囲癒着, 子宮筋腫・子宮腺筋症・子宮内膜ポリープ・子宮腔内癒着・双角子宮や中隔子宮などの子宮奇形など器質的な背景のある場合には漢方の効果は期待し難いので西洋医学的治療を優先し, 必要時には IVF, GIFT など生殖補助医療を考慮する。

### II. 漢方療法の適応と具体例

漢方薬自体がホルモンやサイトカインに代わるわけではないが 神経・内分泌・免疫系といった生体の調節系に作用し正常化すると考えられるので, 筆者らは機能性の不妊には積極的に漢方薬単独あるいは排卵誘発併用による治療を行っている (表 2)<sup>1)2)</sup>。

#### 1. 排卵障害

下垂体卵巣機能不全症例では卵胞成熟-排卵-

\*1,3 Satoshi HAYAKAWA

\*1 日本大学医学部病態病理学系微生物学分野

\*3 聖母病院産婦人科

\*2 Yuko KINOSHITA

日本大学医学部内科学系東洋医学分野

〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30-1 (日本大学)

## 総括図

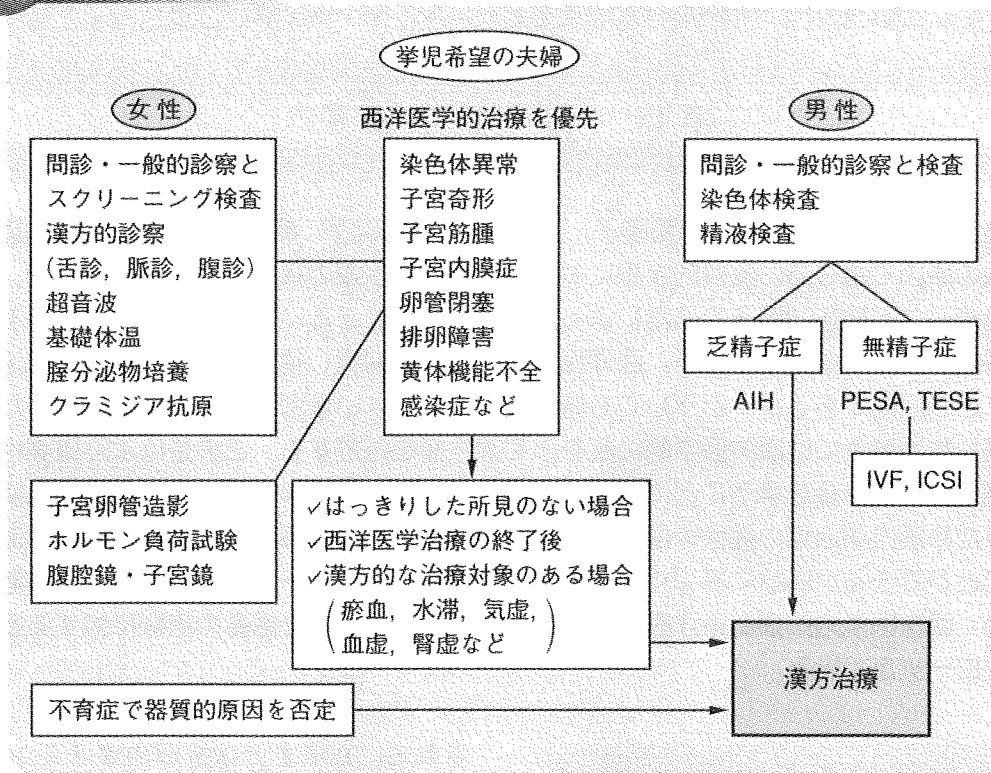


表 1 不妊症治療の主な漢方薬

- 1) 原因不明の不妊症：当帰芍薬散 (50~60%に適応, 時に胃障害), 桂枝茯苓丸 (やや実証)  
小柴胡湯, 加味逍遙散, 柴苓湯 (これら柴胡剤は胸脇苦満がある場合, 特に有効)
- 2) 黄体機能不全, 排卵障害：温桂湯 (特に唇が乾く場合)  
当帰四逆加呉茱萸生姜湯 (冷えが強い場合)
- 3) 高 PRL 血症：芍薬甘草湯, 当帰芍薬散, 半夏瀉心湯 (プロモクリプチン併用)
- 4) 胃腸の働きが悪い：六君子湯, 安中散, 半夏瀉心湯
- 5) 疲れやすい, 貧血気味 (必ずしも Hb が低くなくてもよい)；補中益気湯, 帰脾湯, 人參養榮湯,  
十全大補湯 (有名な処方だが適応は稀)
- 6) 不妊症：当帰芍薬散, 柴苓湯 (小柴胡湯でもよいと思われる), 補中益気湯
- 7) 男性不妊：補中益気湯, 六味地黄丸, 鍼灸
- 8) 攻撃的な患者：抑肝散, 抑肝散加陳皮半夏

黄体形成-月経発来という正常な性周期が形成されず, 自覚的には月経をみないか不規則 (無排卵周期) となり, 基礎体温は低温一相性となる。機能的な無月経はエストロゲン分泌が保たれ, ゲスタゲン製剤のみで消退出血をみる第一度無月経とエストロゲン, プロゲステロン両者の投与を必要とする第二度無月経に分類される。第一度無月経の場合, 温経湯で排卵がみられたという報告があり, 第二度の無月経でも温

経湯で第一度無月経になったとする報告もあるが, 多くの場合はエストロゲン, ゲスタゲン, クロミフェンなど西洋薬との併用が不可欠である<sup>3)</sup>。漢方薬の内分泌薬理作用として後山らは温経湯が血中ゴナドトロピンの律動性分泌を誘導すること<sup>4)</sup>, 武谷らは中枢の Gn-RH 感受性を高めることを報告している<sup>5)</sup>。安井らは, クロミフェンにより排卵は認められるが妊娠に至らない症例に当帰芍薬散を併用し妊娠成績が向上

表2 不妊症の原因と漢方の適応

原因	具体的疾患	漢方の適応
性分化異常	半陰陽	×
排卵障害	下垂体卵巣機能不全, PCOS, 高プロラクチン血症	△
卵管因子	卵管閉塞, 卵管水腫, 卵管周囲癒着など	×
子宮因子	子宮筋腫・子宮腺筋症・子宮内膜ポリープ・子宮腔内癒着・ 子宮奇形(双角子宮, 中隔子宮)・結核性子宮内膜炎など	△
頸管因子	頸管粘液分泌不全・抗精子抗体など	○
着床因子	黄体機能不全	○
男性側因子	乏精子症	○
原因不明	明らかな原因が特定できないもの (漢方医学的な弁証を基本とする)	◎

◎：十分な効果が期待できる，○：効果が期待できる，△：ある程度の効果が期待できる，  
×：効果は期待しがたい

すること，その機序として排卵前のプロゲステロン/エストラジオール比の改善にあるとしている<sup>6)</sup>。

## 2. 黄体機能不全

排卵があっても黄体期が短く，また分泌期内膜の形成が不良の場合は受精卵の着床がうまく成立しない。黄体機能不全の確定診断には子宮内膜生検や血中プロゲステロンの測定などいくつかの方法があるが，基礎体温を記載させるのが最も簡便であり，患者の負担も少ない。また，漢方薬投与による高温相の延長や分泌期の体温上昇などの効果判定にも有用である。子宮内膜が受精卵を受け入れることができるのは月経周期 19～22 日の間だけであり (implantation window)，何が窓を開けるのかは不明な点が多い。

子宮内膜の増殖分化にかかわる局所の液性因子として IL-11<sup>7)</sup>ほかのサイトカインやそのレセプターに加えて末梢よりリクルートされた免疫細胞が極めて重要な役割を果たしているらしい<sup>8)9)</sup>。代表的な Th1 サイトカインである IFN- $\gamma$  も必須と考えられている<sup>10)</sup>。着床は異物に対する生理的な炎症と修復の過程であり，その意味でも後述の妊娠は Th2 優位というこの十数年間生殖免疫学を支配したパラダイムは oversimplification ともいえる<sup>11)</sup>。

臨床的には黄体不全では温経湯の適応となる

症例が多いが当帰芍薬散や当帰四逆加呉茱萸生姜湯などの利尿剤や四物湯や補中益気湯，人參養榮湯など補剤が適応となる症例もある。着床障害に対する漢方薬の効果はプロゲステロンの産生促進以外にも着床期内膜における接着分子発現調節や血管透過性の亢進，血管増殖促進など多面的に作用していると考えられる。

## 3. 多嚢胞性卵巣症候群，高 PRL 血症

多嚢胞性卵巣症候群では多くの場合 LH の基礎値が高いのであらかじめ Gn-RH アナログによってこれを低下させ hCG などで排卵を誘発する。Takahashi らは芍薬甘草湯が 20 例中 18 例の患者で血中のテストステロン値を低下させ，うち 5 例は妊娠に成功したとしている<sup>12)</sup>。高 PRL 血症にも芍薬甘草湯が有効であるとする報告があり<sup>13)14)</sup>，まったく異なった病態に同一方剤が高い有効性を示すという事実は興味深い。伝統医学の立場では芍薬甘草湯証は虚証，太陰病期で両側腹直筋の攣縮を認める患者に適応とされるが，PCOS 患者ではむしろ中間証から実証の患者が多くまた腹直筋の攣縮を認める場合は少ないことから，古典的な弁証論治とは別の使い方といえよう。

## 4. 原因不明の不妊症

西洋医学的に様々な検査を行ってもどうしても原因疾患が同定できない場合がある。このような場合，筆者らは脈診，腹診，舌診などによ