

る漢方的な弁証を行った上で、適当と思われる漢方薬を処方する。最も多く処方するのは当帰芍薬散、当帰四逆加呉茱萸生姜湯、温経湯などであるが補中益気湯や六君子湯、小柴胡湯、大柴胡湯、桂枝加芍薬大黄湯あるいは半夏瀉心湯や三黄瀉心湯などの適応となる場合もある。一般的には排卵障害や黄体機能不全患者の多くは漢方的には虚証から中間証であることが多いので、虚証に適応のある処方から投与を始め、効果がなければ実証の処方を考慮する。

### 5. 西洋薬と漢方の併用

内分泌要因による不妊に対してはクロミフェンやHMG-hCGによる排卵誘発が行われ、高い治療効果が認められている。内藤らはさらにこれに温経湯を併用することにより証に無関係に治療成績が向上するという報告をしている<sup>15)</sup>。クロミフェンには子宮内膜の菲薄化や頸管粘液の減少などの副作用があり、排卵誘発が必ずしも妊娠予後の改善に結びつかないことが指摘されているが、漢方薬の併用により妊娠成績も改善するという。HMG-hCGによる強力な排卵誘発の有効性は高いが、過剰排卵による多胎や卵巣過剰刺激症候群などのリスクを伴う。漢方薬の併用は投与薬剤量を抑えることができるので結果的に副作用発現頻度を減少できると考えられる。外科的処置である卵管形成術や癒着剝離手術後に骨盤内うっ血を抑える桂枝茯苓丸や腸管癒着防止作用のある小健中湯を投与することで癒着の再発防止や妊娠成績の改善が期待できる。

子宮内膜症は近年増加傾向にあり、月経痛や性交痛など生殖年齢にある女性に強い不快症状をきたすが同時に不妊症の大きな原因である。柴胡剤や芍薬甘草湯が単独で子宮内膜間質細胞の炎症性増殖を抑制するという報告もあるが<sup>16)17)</sup>、活動性の子宮内膜症を漢方薬のみで治療することや内膜症による骨盤内癒着と不妊を漢方薬のみで治療することは実用的ではない。しかし、現在のスタンダードである腹腔鏡手術とGn-RH療法に駆瘀血剤である桂枝茯苓丸や加味逍遥散、当帰芍薬散、柴苓湯などを併用す

ることにより再発予防とGn-RH療法による更年期様症状の軽減を図ることができる。

### 6. 不育症

不育症は不妊症と同様、複数の原因によって引き起こされるのでその病態を西洋医学的にできるだけ正確に診断する必要がある。どうしても診断がつかない、あるいは西洋医学的な原因疾患が判定し難い場合には漢方的な弁証を行う。不妊症同様、子宮筋腫・子宮奇形など器質的な原因疾患や染色体異常、クラミジア感染などに対しては漢方の効果は期待しがたい。しかしながら同種免疫機序による習慣流産や、自己免疫異常による習慣流産に対して、筆者らは当帰芍薬散や補中益気湯を積極的に投与し、有効例を得ている。その機序は現在のところ不明であるが当帰芍薬散にはTh2誘導作用が、補中益気湯にはTr1, Th3誘導作用があることから脱落膜局所で抑制性の免疫応答を誘導していると考えている<sup>18)</sup>。

抗リン脂質抗体症候群による習慣流産患者に対して通常は低用量アスピリンやヘパリンが適応とされる。金沢らは低用量アスピリンに柴苓湯を併用して治療効果の改善を得たとしている<sup>19)</sup>。筆者らは、軽症例やアスピリンによる胃腸障害をみる患者に対して当帰芍薬散あるいは柴苓湯を投与し良好な成績を得ている。アスピリンは妊娠高血圧症候群、子宮内胎児発育遅延の発症予防効果が報告されているが、当帰芍薬散にも血小板凝集抑制作用があるため同様に使用できる。筆者らは当帰芍薬散のCOX-2阻害作用こそが古典に記載される安胎作用の本態と考えている。

過去10年、妊娠はTh2優位の現象でありTh1は妊娠維持に対して障害性に作用するとする意見が支配的であるが、筆者らはTh1Th2いずれの過剰活性化も正常な妊娠の維持には障害性があることを報告した<sup>20)</sup>。漢方薬、特に補剤はTh1・Th2いずれの過剰活性化も抑制し、また悪性腫瘍では制御性T細胞を抑制するが、妊娠や自己免疫疾患では逆に制御性T細胞を誘導するバイオスタビライザーとして作用す

る。免疫の概念がない時代に先人により経験的にこのような薬剤が創出されたことは驚くべきことである。

### おわりに

漢方薬は本場である中国の他にも台湾、韓国、シンガポール、香港などの中華文化圏に属する国や地域で不妊症患者に広く投与され一定の効果が報告されている。しかし、中国では漢方薬(中薬)は伝統医学を専攻するいわゆる中醫師により処方され、西洋医学を修めた医師の治療と両立できないことがある。幸いなことにわが国では医師は必ず西洋医学を学んで国家試験を合格しさらに2年間の臨床研修を受けるため、漢方医学の知識と技術だけで不妊症患者を診断し治療するという事はない。しかし、一方では必ずしも漢方に詳しくない医師が西洋医学的な病名診断のみで適応の異なる漢方薬を処方し効果がない、あるいは副作用の発現をみるという事態もある。

漢方による生殖医療を志す産婦人科医は西洋医学と東洋医学という二つのアプローチを十分習熟した上で患者の治療にあたることが望ましい。漢方の研修においては自己流に陥らず内科など他科でも漢方に詳しい医師がいれば積極的に東洋医学的併診を依頼すると各処方と対応する患者の証がパターン認識できるようになるであろう。蛇足ながら、本稿の執筆にあたり、型どおりPubMedと医学中央雑誌を検索した。漢方薬と不妊治療について和文報告に比べて、英文の論文が少ないことがいささか気になるところである。従来、欧米では東洋医学は補完代替医療の一つと考えられ、その効果については懐疑的であったが、近年はこれを積極的に評価する論文が増えている<sup>21)~24)</sup>。一方、乏精子症による男性不妊に対するRCTではまったく無効という結果も報告されている<sup>25)</sup>。もとより、RCTと弁証治療は本質的に相容れないものではあるが、世界の土俵で勝負するためには積極的にわが国から有効性を発信したいものである。

### 文 献

- 1) 佐藤和雄, 早川 智:産科診療における漢方. 産婦の世界, 50 : 221-225, 1998.
- 2) 早川 智:クリニカルカンファランス 東洋医学妊娠期. 日産婦誌, 53 : N236-N240, 2001.
- 3) 今泉英明, 星合 莫, 鈴木雅州, 他:我々の不妊症に対する中西医結合. 産婦治療, 50 : 349-350, 1985.
- 4) 後山尚久, 坪倉省吾, 奥田喜代司, 他:排卵障害に対するツムラ温経湯投与による内分泌変動について. 産婦漢方研のあゆみ, 8 : 49-55, 1991.
- 5) 武谷雄二, 林 直樹, 久具宏司, 他:下垂体前葉に対する温経湯の直接作用. 産婦漢方研のあゆみ, 4 : 69-73, 1987.
- 6) 安井敏之, 苜原 稔, 青野敏博:排卵障害患者に対するクロミフェン・当帰芍薬散併用療法の有用性の検討. 日不妊会誌, 40 : 83-91, 1995.
- 7) Marwood M, Visser K, Salamonsen LA, et al : Interleukin-11 and leukemia inhibitory factor regulate the adhesion of endometrial epithelial cells : implications in fertility regulation. Endocrinology, 150 : 2915-2923, 2009.
- 8) Fujiwara H : Do circulating blood cells contribute to maternal tissue remodeling and embryo-maternal cross-talk around the implantation period? Mol Hum Reprod, 15 : 335-343, 2009.
- 9) Fujiwara H : Immune cells contribute to systemic cross-talk between the embryo and mother during early pregnancy in cooperation with the endocrine system. Reprod Med Biol 5 : 19-29, 2006.
- 10) Murphy SP, Tayade C, Ashkar AA, et al : Interferon gamma in successful pregnancies. Biol Reprod, 80 : 848-859, 2009.
- 11) Chaouat G : The Th1/Th2 paradigm : still important in pregnancy? Semin Immunopathol, 29 : 95-113, 2007.
- 12) Takahashi K, Yoshino K, Shirai T, et al : Effect of a traditional herbal medicine Shakuyakukanzoto on testosterone secretion in patients with polycystic ovary syndrome detected by ultrasound. Acta Obstet Gynecol Jpn, 40 : 789-792, 1988.
- 13) 福島峰子, 太田博孝:副作用のためBromocriptin投与が困難であった高プロラクチン血症性不妊に対して芍薬甘草湯の奏効例. 現代東洋医, 8 : 202, 1987.
- 14) 伊藤仁彦, 小見由里子, 稲垣 昇, 他:潜在性高プロラクチン血症を有する不妊婦人に対する芍薬甘草湯の使用経験. 産婦の実際, 49 : 1161-1164, 2000.
- 15) 内藤正文, 赤間晴雄, 板橋光司郎:原因不明不妊症の治療法について(ツムラ温経湯投与例を中

- 心に). 産婦漢方研のあゆみ, **9**: 43-47, 1992.
- 16) 原田美由紀, 大須賀 穰: 子宮内膜症の薬物療法. *HORMONE FRONTIER IN GYNECOLOGY*, **14**: 333-336, 2008.
- 17) 原田美由紀, 大須賀 穰, 平田哲也, 他: 柴苓湯・芍薬甘草湯は, 子宮内膜間質細胞において, 抗炎症効果を持つ可能性がある. 子宮内膜症治療への応用の可能性. 産婦漢方研のあゆみ, **24**: 32-35, 2007.
- 18) 早川 智, 千島史尚, 佐藤和雄, 他: 漢方薬は Tr1 細胞を誘導する. 産婦漢方研のあゆみ, **18**: 74-76, 2001.
- 19) 金沢浩二, 高桑好一, 田中憲一: 習慣流産と免疫. 産と婦, **58**: 1128-1132, 1991.
- 20) Hayakawa S, Fujikawa T, Fukuoka H, et al: Murine fetal resorption and experimental pre-eclampsia are induced by both excessive Th1 and Th2 activation. *J Reprod Immunol*, **47**: 121-138, 2000.
- 21) Huang ST, Chen AP: Traditional Chinese medicine and infertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*, **20**: 211-215, 2008.
- 22) Stone JA, Yoder KK, Case EA: Delivery of a full-term pregnancy after TCM treatment in a previously infertile patient diagnosed with polycystic ovary syndrome. *Altern Ther Health Med*, **15**: 50-52, 2009.
- 23) Coyle M, Smith C: A survey comparing TCM diagnosis, health status and medical diagnosis in women undergoing assisted reproduction. *Acupunct Med*, **23**: 62-69, 2005.
- 24) Wing TA, Sedmeier ES: Measuring the effectiveness of Chinese herbal medicine in improving female fertility. *J Chinese Medicine*, **80**: 22-28, 2006.
- 25) Dieterle S, Li C, Greb R, et al: A prospective randomized placebo-controlled study of the effect of acupuncture in infertile patients with severe oligoasthenozoospermia. *Fertil Steril*, 2009. [Epub ahead of print]

\*

\*

\*

\*

\*

# 不育症と凝固 XIII 因子

一瀬白帝

Recurrent Miscarriage related to coagulation factor XIII

Akitada ICHINOSE

日本血栓止血学会誌 第 20 卷 第 5 号 別刷

(2009 年 10 月)

## 不育症と凝固 XIII 因子

— 瀬白帝 \*

## Recurrent Miscarriage related to coagulation factor XIII

Akitada ICHINOSE\*

**Key words:** Recurrent miscarriage, spontaneous abortion, placental bleeding, intrauterine fetal death/loss, factor XIII concentrate

## 1. はじめに

不育症とは連続して2（あるいは3）回以上の自然流産と定義され、妊娠の維持は胎盤循環に依存しているため出血性素因も血拴傾向も関係している<sup>1)~3)</sup>（表1, 図1）。筆者が不育症に強い関心を持ったのは、2007年2月の日本血拴止血学会・科学及び標準化委員会シンポジウム（於：慶応大学医学部）での杉浦教授（名古屋市大産婦人科）との質疑応答がキッカケである。先天性凝固 XIII 因子（Factor XIII : FXIII）欠損症では女性患者の反復性自然流産が三大症状の一つであり、ヘテロ接合体のように正常の50%程度にFXIII活性が低下している症例も妊娠時は更に減少するので流産しやすいと考えられる。そこで、「杉浦先生が報告された不育症の中にFXIII活性が低下した症例が入っているのではないかと質問したところ、見事にきっぱりと否定されてしまった（論文<sup>4)</sup>まで出されていた）。その時、「それならば、この先生と共同研究して、自分がテーマにしている凝固線溶因子の胎盤循環における意義を明らかにしよう。」と決意したのである。そして、2009年8月現在、筆者は富山大学の斎藤滋班長率いる厚生科研「不育症」の班員として、杉浦先生と一緒に抗凝固因子であるプロテインZ依存性プロテアーゼインヒビター—プロテインZの正常妊

娠や不育症での変動の解析に携わっている。

さて、FXIIIと胎盤は深い関係にある。FXIIIの構造と機能、欠損症の分子病態学的解析などについては、既に本誌の総説や教科書で紹介している<sup>5) 6)</sup>ので、そちらをご参照頂き、本稿では不育症に関する知見に焦点を絞って解説したい。

## 2. 胎盤でも細胞内FXIII-Aが合成される

筆者が、シアトルのワシントン大学生化学部のDavie教授の下でFXIII Aサブユニット（FXIII-A）のcDNAをクローニングしたのは1986年である。既に前年に肝臓ライブラリーからのクローニングを試みてFXIII-Aのクローンは得られなかったものの、FXIII Bサブユニット（FXIII-B）のcDNAクローニングには成功して<sup>7)</sup>、10個の寿司ドメイン<sup>8)</sup>からなることを決定していた。そこで、FXIII-Aについて再度肝臓cDNAライブラリーからのクローニングを開始した。当時は、FXIII-Aも肝臓で合成されるという「常識」が幅を利かせていたからである。ところが、何回試みてもそれらしいクローンは得られなかった。そこで、欧州と日本では胎盤由来のFXIII製剤が市販されていたことから、胎盤のcDNAライブラリーからのクローニングを再々開し、今度は300個以上のポジティブクローンの中から全長

\*山形大学医学部分子病態学講座〔〒990-9585 山形市飯田西2-2-2〕

Department of Molecular Patho-Biochemistry and Patho-Biology, Yamagata University School of Medicine  
〔2-2-2 Iida-nishi, Yamagata-shi, Yamagata, 990-9585, Japan〕

Tel: 023-628-5276 Fax: 023-628-5280 e-mail: aichinos@med.id.yamagata-u.ac.jp

表1 不育症と関連する凝固異常症

## 先天性

- XIII 因子欠損症
- XII 因子欠乏症\*
- XI 因子欠損症
- X 因子欠損症
- 血友病 A, B キャリアー
- VII 因子欠損症
- V 因子欠損症
- プロトロンビン欠損症
- フィブリノゲン欠損症
- フォン・ヴィレブランド病
- バーナード・スレー症候群
- 血小板無力症 (グランツマン病)
- オスラー・ウェーバー・リンドウ病
- アンチトロンビン欠損症
- ヘパリン・コファクターII 欠損症
- プロテイン C 欠損症
- 内皮細胞プロテイン C 受容体欠損症
- プロテイン S 欠損症
- プロテイン Z 欠損症
- トロンボモジュリン欠損症など

## 後天性

- 抗リン脂質抗体症候群
- 後天性 XII 因子欠乏症 (自己抗体)
- 抗プラスミノゲン抗体 (ビタミン K 欠乏症) など

\*: 遺伝型と必ずしも一致しないので他の因子との関連が推測されている。

下線: 特に高率に流産を起こす疾患。

cDNA を含むクローン 6 個を選び出すことができた<sup>9)</sup>。このように、FXIII-A は胎盤で発現していることが確定したのだが、これらの cDNA にもその後クローニングした FXIII-A 遺伝子にも分泌に不可欠なシグナルペプチドに相当する塩基配列が見つからなかった<sup>10)</sup>。更に、FXIII-A cDNA をベビーハムスター腎細胞に導入してみたが、細胞質には発現されたものの決して培養液に組換え FXIII-A が分泌されることはなかった<sup>11)</sup>。これは、免疫組織学的に FXIII-A は単球/マクロファージ、巨核球/血小板の細胞質に存在するというそれまでの知見とも一致していた。FXIII-A の主たる産生細胞は骨髄系であると一般に考えられているが、胎盤でも絨毛外の栄養膜細胞間のみならず絨毛間質 (胎児側) や脱落膜 (母体側) のマクロ

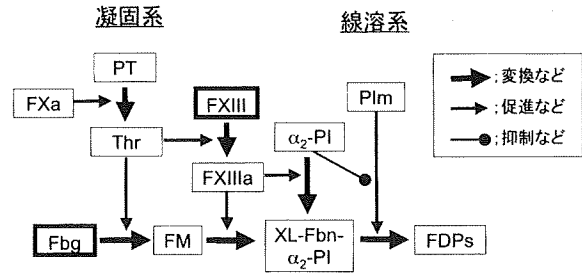


図1 不育症に關与する FXIII とその関連因子  
凝固系活性化の結果、活性型 X 因子によってプロトロンビン (PT) から生成したトロンビン (Thr) が、フィブリノゲン (Fbg) をフィブリン単量体 (FM) に変換するとともに、FXIII-A の N-末端活性化ペプチドを切断するので、Ca<sup>2+</sup> の存在下で FXIII-B と解離して活性型 FXIII (FXIIIa) が生じる。FXIIIa は、最も良い生理的基質である FM の  $\gamma$  鎖同士、 $\alpha$  鎖同士を次々に架橋結合して架橋フィブリン多量体 (XL-Fbn) に変換したり、 $\alpha_2$ -プラスミンインヒビター ( $\alpha_2$ -PI) を  $\alpha$  鎖に架橋結合したりして、それぞれ物理的/機械的な破壊に対する抵抗性、プラスミン (Plm) によるフィブリン分解産物 (FDPs) への分解反応に対する抵抗性を増強する。これらの反応に關与する因子は、妊娠中の胎盤の止血に不可欠で、妊娠の維持に貢献していると思われる。

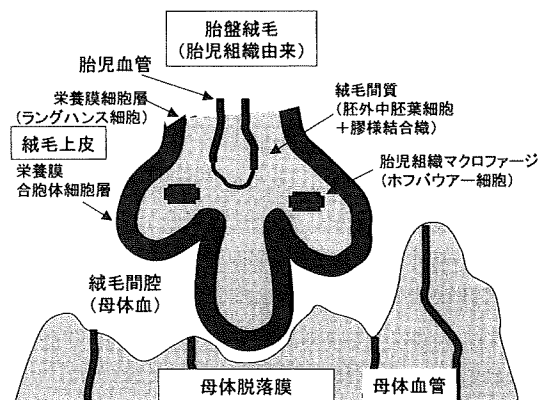


図2 ヒト胎盤絨毛 (模式図)

胎盤の絨毛 (胎児側) は、着床後に分化する栄養膜細胞からなる絨毛上皮と中胚葉由来の絨毛間質からなる。絨毛上皮の内側の栄養膜細胞 (ラングハンス細胞) 層は、有糸分裂の盛んな単核細胞層で、これらが外層へ移動し互いに融合して分裂像のない多核細胞帯である栄養膜合体 (シンチチウム) 層となり、母体側の子宮内膜 (脱落膜) へ深く侵入する。また、栄養膜細胞層の内側に胚外中胚葉細胞が侵入して絨毛間質を形成し、さらにこの中に血管系が分化して、胎盤の絨毛膜絨毛が形成される。

ファージの細胞内に発現していることが免疫組織学的にも確かめられている<sup>12)-14)</sup> (図2, 3)。

このように、FXIII-A は胎盤の細胞でも生合成

され、その細胞質に存在していることが確定している。ただし、後述するように、その機能については今も不明である。

### 3. 母体血中 FXIII-A は妊娠中に低下する

妊娠中はほとんどの凝固因子が増加して過凝固(凝固亢進)状態にあることは、よく知られている。ところが、FXIII の場合は、妊娠が進むとともに活性が漸減し、分娩前には妊娠前の 50% 以下に低下することが、1969 年に Coopland らによって報告された<sup>15)</sup>。彼等は、経口避妊薬の長期使用によっても多くの凝固因子は増加するにも拘わらず、FXIII には影響がないことも指摘している。妊娠中の FXIII の変動については、1982 年に名古屋大学の早野らがより詳細に解析している<sup>16)</sup>。彼等も、妊娠が進むと FXIII 活性は酵素部分である FXIII-A の抗原量と共に低下するとしている。ただし、一旦低下した FXIII-A は分娩時には回復することや、FXIII-B の抗原量も測定して、むしろ微増傾向にあることも、彼等は指摘している。FXIII-B は肝臓で産生され、他の凝固因子と同様に妊娠中のホルモンの刺激で合成が亢進するのに対して、FXIII-A は骨髄由来の細胞で産生され、ホルモンの影響を受けない可能性がある。あるいは胎盤を維持するための消費によって減少している可能性もある。いずれにせよ、妊娠中の凝固亢進状態では循環血中の FXIII 活性が低下してバランスをとり、分娩時には出血を防ぐために回復することは極めて合目的と言える。

なお、早野らは、妊娠中は全身性に循環血中の FXIII-A が低下傾向にあるものの、胎盤には大量の FXIII-A が存在しているので、局所の止血に関与していると推察しているが<sup>16)</sup>、今のところエビデンスに欠ける。

### 4. 母体血中 FXIII-A は流産中には更に低下する

1990 年、Schubring らは、流産中の患者の血中 FXIII 活性即ち FXIII-A は、同じ妊娠週の正常妊娠女性に比べて有意に低下しており、流産の 6 週間後には、正常妊娠女性と同じレベルに回復し

ていると報告した<sup>17)</sup>。彼等は、この FXIII 活性低下は流産時の出血によるもので、消費に基づくものと考えており、循環血中にある FXIII-A の生合成は、胎盤における需要に適切に対応していないと推論している。ただし、彼等は、FXIII 活性の低下が自然流産の原因であると証明するまでには至っていないので更なる研究が必要であると述べている。

前述した早野らの論文では、分娩後の胎盤後血中(論文中の記載のまま)には FXIII-B は大量に認められたものの FXIII-A は検出されなかったため、分娩時の止血のために血中 FXIII-A が胎盤で消費されていると推察している<sup>17)</sup>。このように、母体の循環血中 FXIII-A が流産時のみならず分娩時も止血に寄与していると思われ、後述するように、先天性 FXIII-A、-B 欠損症における流産時や分娩後の大量出血と符合する。

### 5. 先天性 FXIII-A 欠損症は不育症の原因である

タンパク質分子、遺伝子の生体機能は、先天性欠損症の臨床所見から推察することが重要である。本疾患の三大症状は、生涯続く出血傾向と創傷治癒異常と女性症例の習慣性/反復性自然流産である<sup>18)・20)</sup>。あるモロッコ生まれの 29 歳の症例は、12 回の流産を繰り返し、13 回目に定期的な血漿輸血による FXIII 補充療法下(10 日おきに 300mL、分娩前日に 600mL、術中に 1000mL の血漿輸血)で、帝王切開によってようやく生児を得ている<sup>21)</sup>。また、イタリア人症例では、数回の流産(疑い)で大量出血を繰り返した後、20 歳の時に 2 週おきに 300~450mL の血漿輸血をして帝王切開で第一子を得て、23 歳の時には胎盤由来 FXIII 製剤 500 単位を 3 週おきに補充しながら第二子を得ている<sup>22)</sup>。更に、我が国の小林らも、20 歳の重症先天性 FXIII 欠損症の症例で、妊娠 6 週目から開始した毎週 1 回 480 単位と分娩日の 960 単位の胎盤由来 FXIII 製剤による補充療法下で経膈分娩に成功している<sup>23)</sup>。これらの事実を総合すると、前章で考察したように、母体の循環血中 FXIII が妊娠の維持と分娩時の止血に最も重要な役割を果たしていることは明白であ

表2 補充療法下で出産したFXIII欠損症

年齢 (歳)	流産歴 (回)	補充薬剤	分娩経路	結果	著者, 発表年
症例1 29	12	血漿	帝王切開	良好	Fisher, 1966 <sup>21)</sup>
症例2 25	数回	血漿	帝王切開	良好	Rodeghiero, 1987 <sup>22)</sup>
同上		濃縮FXIII	不詳	良好	Rodeghiero, 1987 <sup>22)</sup>
症例3 34	8	血漿	帝王切開	良好	Boda, 1989 <sup>44)</sup>
症例4 20	(1)	濃縮FXIII	経膣	良好	Kobayashi, 1990 <sup>23)</sup>
同上		濃縮FXIII	経膣	良好	Asahina, 1998 <sup>45)</sup>
症例5 22	0	濃縮FXIII	経膣	良好	Burrows, 2000 <sup>46)</sup>
症例6 29	8	クリオ	不詳	良好	Padmanabhan, 2004 <sup>47)</sup>
症例7 27	7	濃縮FXIII	不詳	良好	Trigui, 2007 <sup>48)</sup>
症例8 19	0	濃縮FXIII	経膣	良好	Takahashi, 2007 <sup>49)</sup>
症例9 34	3	濃縮FXIII	経膣	死亡*	Dargaud, 2008 <sup>50)</sup>

\*: 低体重児 (770g), 生後7日目に頭蓋内出血で死亡; 濃縮FXIII, FXIII濃縮製剤; クリオ, クリオプレシピテート (低温解凍沈殿)

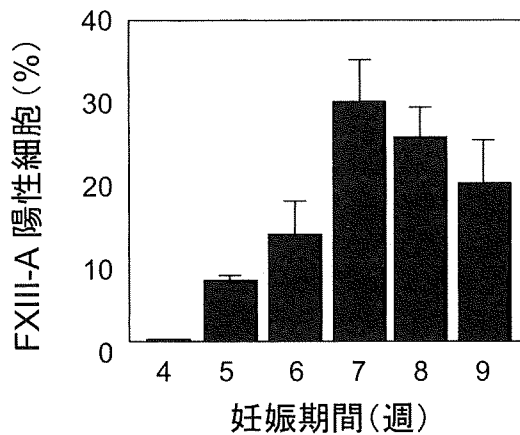


図3 ヒト胎盤絨毛間質のFXIII-A陽性細胞の数  
妊娠の進行と共に中胚葉由来の絨毛間質内のFXIII-A陽性細胞数(胎児組織由来マクロファージ; 図2のホフバウアー細胞)は次第に増加して7週目には30%に達し, その後徐々に減少するが, その生理的意義は不明である。(責任著者の承認を得て文献14から一部改変して転載した)

る(表2)。たとえ1回でも流産後の本疾患症例の心身のダメージを慮れば, 妊娠の全期間にわた

る適切なFXIII補充療法が必須であることも自明である。

なお, 小林らは, 先天性FXIII因子欠損症患者に対するFXIII補充療法のモニターを行い, 輸注したFXIII活性の血中半減期は, 非妊娠期では約7日, 妊娠後期では1.8日と明らかに短縮していることを報告しており<sup>23)</sup>, やはりFXIIIは胎盤の止血のために消費されていると推測される。朝比奈らは, 正常胎盤ではFXIII-Aは絨毛外栄養膜細胞層の細胞間(外)腔に存在するので, 母体の血中FXIII-Aが妊娠初期の胎盤接着にも関与していると考えており<sup>24)</sup>, FXIII欠損症では母体の血中FXIII-A濃度が低いため胎盤床でも低く, 栄養膜細胞層が低形成となって流産しやすくなると推論している<sup>25)</sup>。

それでは, 胎盤における細胞内FXIII-Aの機能とは何であろうか? 先天性FXIII欠損症では, 血中でも胎盤の細胞内でもFXIII-Aが欠如しているので参考にならない。母体の循環血中のFXIII-Aのみが激減しているのにも拘わらず, 胎



盤の細胞内 FXIII-A は正常な女性が妊娠した時にどのような症状が起きるかを知れば、この問いに解答が得られるであろう。そのような状態は2つ考えられる。まず、重度 FXIII-B 欠損症の女性が妊娠した時、第2に、正常女性が妊娠中に FXIII-A に対する強力な自己抗体が発生した時である。これらについては、それぞれが関連する章で議論する。

なお、完全 FXIII 欠損症の児を分娩したヘテロ接合体である母体には、妊娠中も分娩時も流産や異常出血がまったくみられないので、胎盤の胎児側の FXIII-A は重要でないものと思われる。因みに、出生後の臍出血が、先天性 FXIII 欠損症の約 80% の症例に最初に観察される出血症状であり<sup>18)・20)</sup>、診断的価値があると共に、必要に応じて FXIII 補充療法を開始することを考慮せねばならない。

ところで、2002 年時点で世界中で僅か 434 名の先天性 FXIII 欠損症が登録されているに過ぎない。理論的には女性患者は約半数である。従って、重症の先天性 FXIII 欠損症が前述した杉浦教授の不育症の症例の中に見つからなかったのは当然であろう<sup>4)</sup>。

## 6. FXIII-A ノックアウトマウスでも不育症がフェノタイプである

筆者は、1986 年に FXIII-A および FXIII-B cDNA クローニングした後、それぞれの遺伝子配列を決定したので、多くの FXIII 欠損症の遺伝子解析を行い、変異を同定して、変異体の組換えタンパク質を哺乳類細胞に発現させ、分子、細胞生物学的に野生型と比較してきた<sup>26)</sup>。しかし、試験管内の異常所見だけでは、個体における FXIII の機能を知ることはできない。そこで、FXIII-A および FXIII-B のノックアウトマウス (KO) を作製して観察したところ、ヘテロ接合体同士の交配では産仔数はメンデルの法則に従っており、外見上も異常が認められなかった<sup>27)</sup>。

ところが、FXIII-A KO のホモ接合体のオスマウスの生存率は、数ヶ月後に野生型の半分以下になった<sup>28)</sup>。死因は、多くの場合胸腔内の大出血であり、心タンポナーデが認められる個体もあった。

組織学的所見では、心臓に出血と過剰線維化が認められたが、他の臓器に明らかな異常は検出されなかった。

一方、FXIII-A KO ホモ接合体のメスマウスの生存率は野生型と変わらず、外見上出血症状も認められなかった。ところが、マウスの数を殖やすために交配を始めると、オスが野生型であっても FXIII-A KO ホモ接合体であっても、妊娠ホモ接合体メスマウスの多くは、10 日前後に陰から出血して死亡した<sup>29)</sup>。組織学的検査では、子宮内に大きな血腫があり、正常な胎仔と死亡した胎仔が様々な割合で混在していた。更に、胎盤に大小様々な出血と出血性梗塞が認められた。従って、妊娠ホモ接合体メスマウスは、胎盤出血に基づく自然流産と子宮の大出血による失血死を起こすことが分かったのである。これは、ヒトの先天性 FXIII 欠損症の三大症状の一つである、反復性自然流産の病態を説明するものである。ヒトと同様、母マウスが FXIII-A KO ヘテロ接合体で胎仔がホモ接合体であっても正常に出産されるので<sup>29)</sup>、胎仔側の胎盤の FXIII-A は、妊娠の維持と分娩時の止血にはさほど重要でないと言えよう。

## 7. 先天性 FXIII-B 欠損症の女性は分娩後に大出血し、一部は自然流産する

現在までに報告されている先天性 FXIII 欠損症のほとんどは、FXIII-A 遺伝子の欠陥が原因である FXIII-A 欠損症である<sup>30)</sup>。これまでに数名の FXIII-B 欠損症の症例が発見されており、FXIII-B が存在しないために FXIII-A を安定化することができず、血中 FXIII-A 濃度は激減している。ただし、FXIII-A 欠損症とは異なり数%程度の FXIII-A が残存するため<sup>31)</sup>、FXIII-B 欠損症の出血症状は一般に軽度である。逆に、外傷、手術、妊娠時以外は出血症状が軽微であるために、FXIII-B 欠損症は発見されにくいものと思われる。

1990 年に金沢大から報告された完全 FXIII-B 欠損症第 1 例は 32 歳の女性で、26 歳の時の第一子の妊娠中と帝王切開による分娩時に異常は認められなかったが、31 歳での第二子の分娩前から大量出血し、緊急帝王切開により生児を得ている

が、縫合部の異常出血に対しては、それぞれ5単位の濃厚赤血球と新鮮凍結血漿の輸血によって止血が得られている<sup>32)</sup>。子供の頃から皮下出血がみられたものの、出血傾向の精査は受けていないので、重篤な出血症状はなかったものと思われる。また、発端者の姉は、発端者よりも血中FXIII-A濃度が低く、2回の妊娠時には重篤な分娩後出血があったという。遺伝子上の欠陥が同定されているFXIII-B欠損症第2例の34歳のイタリア人女性では、抜歯後の出血や皮下出血、過多月経がみられていたものの2回の妊娠自体に異常はなかったが、やはり大量の分娩後出血が報告されている<sup>33)</sup>。また、第3例のイタリア人の姉妹でも、鼻血や皮下出血、抜歯後の出血、過多月経がみられており、30歳の姉は19歳の時の1回目の妊娠時に膣からの出血が続き、分娩後の大量出血のため3単位の全血輸血を受けている。20歳の時の2回目の妊娠時にも膣からの出血があり、分娩後出血して輸血を受けている。その後23、25歳で妊娠したが、2回とも自然流産し、大量出血があったという<sup>34)</sup>。その妹は時折鼻血が出る程度の軽度の出血傾向があったが、重篤だったのは分娩後出血のみで、2回目には1単位の新鮮全血を輸血されている。第4例女性、第5例男性のFXIII-B欠損症症例は日本人であるが、それぞれ手術後の出血と臍(帯)出血のため精査に至っており、妊娠合併症の既往はない<sup>35)</sup>。

以上のように、FXIII-B欠損症は、症例によっては自然流産や妊娠中の出血を起こし、ほとんどの症例は分娩後に大量出血すると結論される。なお、分娩後の出血の大半は子宮側、すなわち母体側の問題である。一方、妊娠中の出血症状はFXIII-A欠損症よりも明らかに軽度なので、本疾患で胎盤の母体側に正常量存在する細胞内FXIII-Aが、止血に部分的に貢献している可能性はあろう。ただし、数%のFXIII-Aが母体血中に残存しているの、それが主に止血に働いていると考えるのが合理的である。

なお、我々が作製したFXIII-BKOマウスでは、ヒトのFXIII-B欠損症と同様血中FXIII-A濃度は激減しているが<sup>27)</sup>、これまで妊娠、分娩に関する明らかな異常所見は認められておらず、現在、更に検討中である。

## 8. FXIII-AのVal34Leu多型は単独では不育症に関与しない

FXIII-A遺伝子には多くの多型があり、特にトロンピンにより活性化切断される活性化ペプチド内のVal34Leu遺伝子多型は、Val34タイプが動脈血栓症と静脈血栓症に関与していることが知られている<sup>36)</sup>。Leu34タイプは、脳出血の危険因子だという。両者はトロンピンによる活性化速度が異なるが、完全活性化後は比活性の違いはない。

不育症/反復性流産には出血性素因も血栓傾向も関係しているので<sup>1)-3)</sup>、Val34Leu遺伝子多型についても数多くの報告がなされている。29編の既報論文中5件が選ばれたメタアナリシスの結果はネガティブで、不育症の定義を2回以上の反復性流産としても3回以上とした場合でも正常対照群での頻度と有意な違いはなかった<sup>37)</sup>。Tyr204Phe遺伝子多型についても反復性流産との関係には異論がある<sup>38)</sup>。また、Pro564Leu多型と反復性流産の関係についてもネガティブである。ただし、Coulamらは、Val34Leu遺伝子多型を含む10種類の血栓性遺伝子変異(多型)を150名の反復性流産症例と20名の対照女性で比較すると、個々の変異の頻度には差がないが、反復性流産症例の68%は3種類以上の変異を持っているのに対して正常対照群では21%に過ぎないので、変異の総数が反復性流産と相関していると結論している<sup>39)</sup>。従って、Val34Leu遺伝子多型が単独で不育症の原因となることはないが、他の因子との相互作用によって流産を起こしやすくなることはあり得るであろう。

因みに、日本人は全てVal34タイプで、韓国人、中国人などのモンゴロイドも同じである<sup>40)</sup>。

## 9. 妊娠や分娩を機に発症した後天性血友病XIII\*の報告はない

後天性血友病A、Bにおいては、若年女性は妊娠に関連して、特に分娩をキッカケにそれぞれ凝固VIII、IX因子に対する自己抗体が出現して発症する<sup>41) 42)</sup>。同様に、後天性血友病XIII\*(\*)、出血症状を呈する後天性XIII因子欠損症の意)でも妊娠時や分娩後にFXIIIに対する自己抗体

が発生して重篤な出血症状を呈することが考えられる。しかし、約 15 年前の 22 例のまとめには、後天性血友病 XIII\* 症例の妊娠／分娩に関しては記載がなく<sup>43)</sup>、現在までも筆者らが解析した 6 症例を含め(未発表データ)、知る限り報告はない。

従って、上述した第 2 の可能性；自己抗体による重度の循環血中 FXIII 欠乏状態で胎盤に存在する細胞内 FXIII-A が妊娠の維持や分娩後の止血に貢献するか否か？ の解答は未だ不明である。そこで、筆者らはこの可能性を動物実験で検証する予定である。

## 10. おわりに

以上、妊娠の維持と分娩時の止血に血中 FXIII-A が必須であり、重度 FXIII 欠損症やその基質であるフィブリノゲン欠損症では不育症になることは明白である。これに対して、胎盤の細胞内 FXIII-A の意義は不明で、少なくとも妊娠の維持と分娩時の止血に不可欠ではないものと思われる。

一方、止血に必要な血中 FXIII-A のレベルやその正常値について再検討が必要であるという意見が、最近、国際血栓止血学会／科学及び標準化委員会で専門家の中から出ている。また、冒頭の筆者の疑問に戻れば、各種の病態で FXIII 活性が低下している症例が妊娠すると更に減少するので、流産を誘発する可能性も否定できない。そこで、健常女性の妊娠時のルーチン検査ではないが、原因不明の過多月経、反復性流産、妊娠中や分娩後の原因不明の出血などがある症例では、**適宜 FXIII 活性を測定しましょう！** というのが、筆者の最後のメッセージである。

## Disclosure of Conflict of Interests

The author indicated no potential conflict of interest.

## 文 献

- 1) Regan L, Rai R : Thrombophilia and pregnancy loss. *J Reprod Immunol* **55** : 163-180, 2002.
- 2) Bick RL, Hoppensteadt D : Recurrent miscarriage syndrome and infertility due to blood coagulation protein/platelet defects : a review and update. *Clin Appl Thromb Hemost* **11** : 1-13, 2005.
- 3) Kadir R, Chi C, Bolton-Maggs P : Pregnancy and rare bleeding disorders. *Haemophilia* **15** : 990-1005, 2009.
- 4) Ogasawara MS, Aoki K, Katano K, Ozaki Y, Suzumori K : Factor XII but not protein C, protein S, antithrombin III, or factor XIII is a predictor of recurrent miscarriage. *Fertil Steril* **75** : 916-919, 2001.
- 5) 一瀬白帝：凝固 XIII 因子の立体構造。日本血栓止血学会誌 **11** : 377-384, 2000.
- 6) 惣宇利正善, 一瀬白帝：XIII 因子の分子病態学。一瀬白帝 編, 図説 血栓・止血・血管学—血栓症制御のために—, 東京, 中外医学社, 2005, 286-294.
- 7) Ichinose A, McMullen BA, Fujikawa K, Davie EW : Amino acid sequence of the b subunit of human factor XIII, a protein composed of ten repetitive segments. *Biochemistry* **25** : 4633-4638, 1986.
- 8) Ichinose A, Bottenus RE, Davie EW : Structure of transglutaminases. *J Biol Chem* **265** : 13411-13414, 1990.
- 9) Ichinose A, Hendrickson LE, Fujikawa K, Davie EW : Amino acid sequence of the a subunit of human factor XIII. *Biochemistry* **25** : 6900-6906, 1986.
- 10) Ichinose A, Davie EW : Characterization of the gene for the a subunit of human factor XIII (plasma transglutaminase), a blood coagulation factor. *Proc Natl Acad Sci U S A* **85** : 5829-5833, 1988.
- 11) Kaetsu H, Hashiguchi T, Foster D, Ichinose A : Expression and release of the a and b subunits for human coagulation factor XIII in baby hamster kidney (BHK) cells. *J Biochem* **119** : 961-969, 1996.
- 12) Adány R, Glukhova MA, Kabakov AY, Muszbek L. Characterisation of connective tissue cells containing factor XIII subunit a. *J Clin Pathol* **41** : 49-56, 1988.
- 13) Trimble CL, Gray MH, McNutt NS. The distribution of factor XIIIa-positive cells in the human fetus and placenta. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* **420** : 513-518, 1992.
- 14) Kappelmayr J, Bacskó G, Kelemen E, Adány R : Onset and distribution of factor XIII-containing cells in the mesenchyme of chorionic villi during early phase of human placentation. *Placenta* **15** : 613-623, 1994.
- 15) Coopland A, Alkjaersig N, Fletcher AP. Reduction in plasma factor 13 (fibrin stabilizing factor) concentration during pregnancy. *J Lab Clin Med* **73** : 144-153, 1969.
- 16) 早野雄二郎, 今井信昭, 唐沢哲郎：血液凝固第 XIII 因子の妊娠による生理的变化とその意義に関する研究。日本産科婦人科学会雑誌 **34** : 469-477, 1982.
- 17) Schubring C, Grulich-Henn J, Burkhard P, Klöss HR, Selmayr E, Müller-Berghaus G : Fibrinolysis and factor XIII in women with spontaneous abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **35** : 215-221, 1990.
- 18) Duckert F : Documentation of the plasma factor XIII deficiency in man. *Ann N Y Acad Sci* **202** : 190-199, 1972.
- 19) Lorand L, Losowsky MS, Miloszewski KJ : Human factor XIII : fibrin-stabilizing factor. *Prog Hemost Thromb* **5** : 245-290, 1980.
- 20) Seitz R, Duckert F, Lopaciuk S, Muszbek L, Rodeghiero F, Seligsohn U : ETRO Working Party on Factor XIII questionnaire on congenital factor XIII deficiency in Europe : status and perspectives. Study Group. *Semin Thromb Hemost* **22** : 415-418, 1996.
- 21) Fisher S, Rikover M, Naor S : Factor 13 deficiency with severe hemorrhagic diathesis. *Blood* **28** : 34-39, 1966.
- 22) Rodeghiero F, Castaman GC, Di Bona E, Ruggeri M, Dini E : Successful pregnancy in a woman with congenital factor XIII deficiency treated with substitutive therapy. Report of a second case. *Blut* **55** : 45-48, 1987.
- 23) Kobayashi T, Terao T, Kojima T, Takamatsu J, Kamiya T, Saito H : Congenital factor XIII deficiency with treatment of factor XIII concentrate and normal vaginal delivery. *Gynecol Obstet Invest* **29** : 235-238, 1990.
- 24) Kobayashi T, Asahina T, Okada Y, Terao T : Studies on the localization of adhesive proteins associated with the development

- of extravillous cytotrophoblast. *Trophoblast Res* **13** : 35-53, 1999.
- 25) Asahina T, Kobayashi T, Okada Y, Goto J, Terao T : Maternal blood coagulation factor XIII is associated with the development of cytotrophoblastic shell. *Placenta* **21** : 388-393, 2000.
  - 26) Ichinose A : Physiopathology and regulation of factor XIII. *Thromb Haemost* **86** : 57-65, 2001.
  - 27) Sourj M, Koseki-Kuno S, Takeda N, Degen JL, Ichinose A : Administration of factor XIII B subunit increased plasma factor XIII A subunit levels in factor XIII B subunit knock-out mice. *Int J Hematol* **87** : 60-68, 2008.
  - 28) Sourj M, Koseki-Kuno S, Takeda N, Yamakawa M, Takeishi Y, Degen JL, Ichinose A : Male-specific cardiac pathologies in mice lacking either the A or B subunit of factor XIII. *Thromb Haemost* **99** : 401-408, 2008.
  - 29) Koseki-Kuno S, Yamakawa M, Dickneite G, Ichinose A : Factor XIII A subunit-deficient mice developed severe uterine bleeding events and subsequent spontaneous miscarriages. *Blood* **102** : 4410-4412, 2003.
  - 30) Ichinose A, Sourj M, Izumi T, Takahashi N : Molecular and genetic mechanisms of factor XIII A subunit deficiency. *Semin Thromb Hemost* **26** : 5-10, 2000.
  - 31) Izumi T, Hashiguchi T, Castaman G, Tosetto A, Rodeghiero F, Girolami A, Ichinose A : Type I factor XIII deficiency is caused by a genetic defect of its b subunit : insertion of triplet AAC in exon III leads to premature termination in the second Sushi domain. *Blood* **87** : 2769-2774, 1996.
  - 32) Saito M, Asakura H, Yoshida T, Ito K, Okafuji K, Yoshida T, Matsuda T : A familial factor XIII subunit B deficiency. *Br J Haematol* **74** : 290-294, 1990.
  - 33) Capellato MG, Lazzaro AR, Marafioti F, Polato G, Girolami A : A new family with congenital factor XIII deficiency showing a deficit of both subunit A and B. Type I factor XIII deficiency. *Haematologia(Budap)* **20** : 179-187, 1987.
  - 34) Girolami A, Burul A, Sticchi A : Congenital deficiency of factor XIII with normal subunit S and lack of subunit A. Report of a new family. *Acta Haematol* **58** : 17-26, 1977.
  - 35) Koseki S, Sourj M, Koga S, Yamakawa M, Shichishima T, Maruyama Y, Yanai F, Ichinose A : Truncated mutant B subunit for factor XIII causes its deficiency due to impaired intracellular transportation. *Blood* **97** : 2667-2672, 2001.
  - 36) Ariens RA, Lai TS, Weisel JW, Greenberg CS, Grant PJ : Role of factor XIII in fibrin clot formation and effects of genetic polymorphisms. *Blood* **100** : 743-754, 2002.
  - 37) Sotiriadis A, Makrigiannakis A, Stefanos T, Paraskevaidis E, Kalantaridou SN : Fibrinolytic defects and recurrent miscarriage : a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* **109** : 1146-1155, 2007.
  - 38) Anwar R, Gallivan L, Edmonds SD, Markham AF : Genotype/phenotype correlations for coagulation factor XIII : specific normal polymorphisms are associated with high or low factor XIII specific activity. *Blood* **93** : 897-905, 1999.
  - 39) Coulam CB, Jeyendran RS, Fishel LA, Roussev R : Multiple thrombophilic gene mutations rather than specific gene mutations are risk factors for recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* **55** : 360-368, 2006.
  - 40) Okumura T, Yamada T, Park SC, Ichinose A : No Val34Leu polymorphism of the gene for factor XIII A subunit was detected by ARMS-RACE method in three Asian populations. *J Thromb Haemost* **1** : 1856-1857, 2003.
  - 41) Cohen AJ, Kessler CM : Acquired inhibitors. *Baillieres Clin Haematol* **9** : 331-354, 1996.
  - 42) Sallah S : Inhibitors to clotting factors. *Ann Hematol* **75** : 1-7, 1997.
  - 43) Lorand L : Acquired inhibitors of fibrin stabilization : a class of hemorrhagic disorders of diverse origins. in Green D : *Anticoagulants, Physiologic, Pathologic and Pharmacologic*. Boca Raton, FL, CRC Press, 1994, 169-191.
  - 44) Boda Z, Pfliegler G, Muszbek L, Tóth A, Adány R, Hársfalvi J, Papp Z, Tornai I, Rak K : Congenital factor XIII deficiency with multiple benign breast tumours and successful pregnancy with substitutive therapy. A case report. *Haemostasis* **19** : 348-352, 1989.
  - 45) Asahina T, Kobayashi T, Okada Y, Itoh M, Yamashita M, Inamoto Y, Terao T : Studies on the role of adhesive proteins in maintaining pregnancy. *Horm Res* **50** Suppl 2 : 37-45, 1998.
  - 46) Burrows RF, Ray JG, Burrows EA : Bleeding risk and reproductive capacity among patients with factor XIII deficiency : a case presentation and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* **55** : 103-108, 2000.
  - 47) Padmanabhan LD, Mhaskar R, Mhaskar A, Ross CR : Factor XIII deficiency : a rare cause of repeated abortions. *Singapore Med J* **45** : 186-187, 2004.
  - 48) Trigui N, Frère C, D'Ercole C, Chambost H, Chapuis N, Pouymayou C, Morange P, de Mazancourt P. Molecular characterization of a novel mutation in the factor XIII A subunit gene associated with a severe defect and an adulthood diagnosis. *Haemophilia* **13** : 221-222, 2007.
  - 49) 高橋徹, 畑尾克裕, 鈴木宗弘, 王寺俊陽 : 妊娠後期に高用量の第XIII因子製剤補充を要した先天性第XIII因子欠乏症患者. *臨床血液* **48** : 418-420, 2007.
  - 50) Dargaud Y, de Mazancourt P, Rugeri L, Hanss M, Borg JY, Gaucherand P, Negrier C, Trzeciak C : An unusual clinical presentation of factor XIII deficiency and issues relating to the monitoring of factor XIII replacement therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis* **19** : 447-452, 2008.

不育症と自己免疫性 thrombophilia  
(抗リン脂質抗体, 抗第 XII 因子抗体, 抗キニノーゲン抗体)

杉 俊隆

Recurrent pregnancy loss and thrombophilia associated with autoantibodies  
(antiphospholipid antibodies, anti-factor XII antibodies and anti-kininogen antibodies)

Toshitaka SUGI

日本血栓止血学会誌 第 20 卷 第 5 号 別刷

(2009 年 10 月)

◆特集：不育症と血栓止血 総説◆

# 不育症と自己免疫性 thrombophilia (抗リン脂質抗体, 抗第 XII 因子抗体, 抗キニノーゲン抗体)

杉 俊隆\*



杉 俊隆

Recurrent pregnancy loss and thrombophilia associated with autoantibodies (antiphospholipid antibodies, anti-factor XII antibodies and anti-kininogen antibodies)

Toshitaka SUGI\*

1985年 慶應義塾大学医学部卒業  
1988年 慶應義塾大学医学部産婦人科助手  
1992年 米国 Indiana 州 Methodist 病院生殖移植免疫センター研究員  
1996年 東海大学医学部産婦人科助手  
2000年 東海大学医学部産婦人科講師  
2004年 東海大学医学部産婦人科准教授  
2009年 杉ウイメンズクリニック不育症研究所開設  
東海大学医学部産婦人科非常勤教授

**Key words:** recurrent pregnancy loss, antiphosphatidylethanolamine antibody, factor XII, kininogen

## 1. 緒言

近年, kininogen 依存性抗 phosphatidylethanolamine (PE) 抗体や, 第 XII 因子活性低下と不育症 (妊娠初期流産, 子宮内胎児死亡, 妊娠高血圧症候群など) との関係が報告されており, 我々は, kallikrein-kininogen-kinin-線溶系の破綻が流産をひき起こすという新しい不育症の病態を提唱している. kininogen と第 XII 因子は kallikrein-kinin 系の主要蛋白であり, どちらも血小板上の GP Ib-IX-V という同じレセプターと競合し, 血小板凝集を抑制するなど似た役割をもっている. 第 XII 因子活性低下と抗 PE 抗体を併せ持つ不育症患者も多く, どちらも同様の機序で流産を引き起こしている可能性がある. 本稿では, kallikrein-kinin 系, 接触因子と生殖の関係について, 最近の知見を紹介する.

## 2. 抗リン脂質抗体症候群

全身性エリテマトーデス (systemic lupus ery-

thematosus : SLE) 患者は, 妊娠すると流産や子宮内胎児死亡を高頻度起こすと言う事は, 昔から知られていた. しかしながら, その理由については長い間不明であった. 最近になって, SLE 患者に高頻度に見出される抗リン脂質抗体が, 流産や胎児死亡を引き起こしているという事が解明された. またさらに, SLE 患者でも抗リン脂質抗体が陰性であれば流産を起こさず, また逆に, 抗リン脂質抗体が陽性であれば SLE 患者でなくても流産を起こす事が分かって来た.

1906年にワッセルマン反応が梅毒血清反応として開発された. その後, ワッセルマン反応の抗原として, ウシの心臓のアルコールエキスが最適である事が分かり, 1941年に心臓のアルコールエキスに含まれるワッセルマン反応の抗原として新しいリン脂質が発見され, カルジオリピン (CL) と命名された. 今から思えば, ワッセルマン反応は, 梅毒患者に抗 CL 抗体が産生される事を利用した検査法であった訳であり, SLE 患者などで抗 CL 抗体陽性の場合には梅毒血清反応の生物学的偽陽性 (biological false positive : BFP) とされ

\*杉ウイメンズクリニック不育症研究所 [〒222-0033 神奈川県横浜市港北区新横浜 2-12-1 新横浜光伸ビル 7 階]  
Laboratory for Recurrent Pregnancy Loss, Sugi Women's Clinic  
[2-12-1-7F Shinyokohama, Kohoku-ku, Yokohama, Kanagawa, 222-0033, Japan]  
Tel: 045-470-2113 Fax: 045-470-2114 e-mail: sugi@sugi-wc.jp

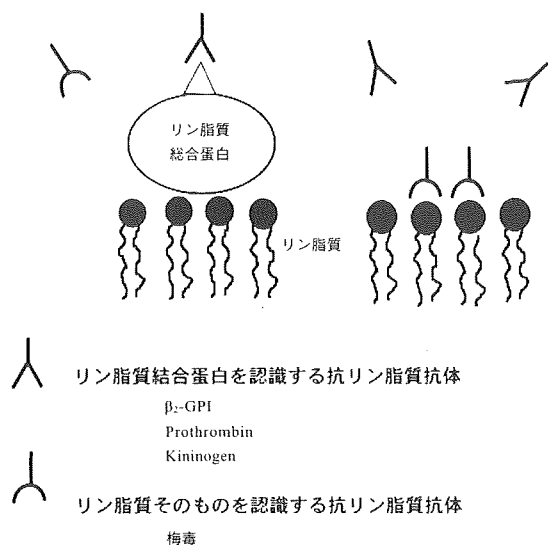


図1 抗リン脂質抗体の事実上の目標抗原

た訳である。BFP とは、梅毒ではないのに、梅毒の検査が陽性になってしまう事である。この様に、抗リン脂質抗体は歴史的に梅毒反応偽陽性として発見されたため、抗カルジオリピン抗体が最も有名である。

その当時は BFP が何であるかはわからなかった。その後、SLE 患者の血清中に BFP と同時に抗 CL 抗体やルーブルアンチコアグラント (LA) が高頻度に存在する事が見出だされた。やがて、抗リン脂質抗体と不育症（習慣流産、子宮内胎児死亡など）、血栓症との関係が報告され、抗リン脂質抗体は後天的な血栓症素因としては最も重要なものの一つであると位置付けられるようになり、抗リン脂質抗体症候群として注目を浴びる様になった。

病原性のある抗リン脂質抗体の多くは、実はリン脂質そのものを認識する抗体ではなく、リン脂質に結合する血漿蛋白に対する抗体であるということが分かってきた<sup>1)</sup>。最も良く検討された抗原は  $\beta_2$ -glycoprotein I ( $\beta_2$ GPI) やプロトロンビンである。これらは、抗 CL 抗体や LA など、電氣的陰性のリン脂質に対する抗体の対応抗原である。その後、筆者は中性のリン脂質であるフォスファチジルエタノールアミン (PE) に対する抗体の事実上の抗原がキニノーゲンである事を世界で初めて同定し、報告した<sup>2)</sup>。その他、プロテイン C、プロテイン S、トロンボモジュリン、ア

ネキシン、酸化 low density lipoprotein (LDL)、凝固第 XII 因子などが対応抗原の候補に挙がっている。このように、抗リン脂質抗体といってもその目標抗原は様々であり、それぞれの病原性およびその病態は異なると考えられる。ちなみに、梅毒患者のもつ抗カルジオリピン抗体は、リン脂質そのものを認識する本当の抗リン脂質抗体であり、血栓や流産の原因にはならない (図 1)。

抗リン脂質抗体の血栓形成機序は未だ不明の点が多い。抗リン脂質抗体といってもさまざまリン脂質やリン脂質結合蛋白を認識する抗体の総称であり、全てが共通の病原性を持つとは考えにくい。血小板、血管内皮細胞、protein C pathway, tissue factor pathwayなどを介する機序が報告されている。流産、子宮内胎児死亡の機序としては、胎盤の血栓によると盲目的に信じられている場合が多いが、実は解明されていない。ラセン動脈の血管病変が流産の原因であるとする説もある。ラセン動脈の病変は母体動脈血の絨毛間腔への供給を妨げる事になり、仮説としては有力である。

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診断分類基準である<sup>3)</sup>。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 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。

抗リン脂質抗体の測定はその方法から分類すると、血液凝固能検査より測定される LA と、免疫学的検査の ELISA 法に分けられる。LA は *in vitro* の血液凝固時間の延長として捉えられる。しかしながら、LA は *in vivo* では出血傾向ではなく、血栓傾向を示す。長い間標準的な LA のスクリーニング法は aPTT であったが、改良されて最近では希釈ラッセル蛇毒時間 (Russell viper venom time : dRVVT) や Kaolin clotting time (KCT) なども行われている。しかしながら、LA として

表1 抗リン脂質抗体症候群診断分類基準 (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, 子癇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 $\beta_2$ 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

検出される抗リン脂質抗体もその対応抗原によって種類があり, これらの各測定方法は, それぞれ異なる抗原 (すなわち $\beta_2$ GPI やプロトロンビン) を認識する LA を検出するという報告もあり, 偽陰性をなくすためには複数の方法を併用するのが望ましいかもしれない。ちなみに, 本年の国際血栓止血学会 (ISTH) SSC の抗リン脂質抗体部会より LA 測定ガイドラインが報告され, この中で, 「LA のスクリーニングとしては, (LA に高感度のリン脂質を用いた) APTT と dRVVT の2法で行う」「KCT は CV が大きく, また自動凝固時間測定装置に乗らないため, 推奨しない」とまとめられた。以上のように, LA の測定系は新鮮な血漿を用いて凝固時間を測定するので, より生理的状态に近い測定法と言え, これによって見出された抗体はかなりの信頼性で血液凝固系に

影響を与え得るといえるが, 感度が悪い事や, 血清では測定出来ないなどの問題もある。そこで, ELISA 法が開発された。ELISA 法は感度も良く, 精製したリン脂質やリン脂質結合蛋白を使用することにより, より特異的な抗体のみを測定することも可能である。例えば, 抗カルジオリピン抗体なども, ELISA の系に精製またはリコンビナントの $\beta_2$ GPI を加える事により,  $\beta_2$ GPI 依存性の抗カルジオリピン抗体のみを測定することが可能である。

現在当院で測定している抗リン脂質抗体は14種類である (表2)。この中で保険が適応されるのは MBL 社の抗カルジオリピン抗体 IgG と dRVVT, ヤマサ社の抗カルジオリピン- $\beta_2$ GPI 複合体抗体 IgG のみである。MBL 社の抗カルジオリピン抗体 IgG 測定キットは $\beta_2$ GPI 以外のカル



表 2 当院で測定している抗リン脂質抗体

梅毒血清反応
抗カルジオリピン抗体 IgG (MBL)
抗カルジオリピン- $\beta_2$ GPI 複合体抗体 IgG (Yamasa)
$\beta_2$ GPI 依存性
$\beta_2$ GPI 非依存性
dRVVT (MBL)
抗フォスファチジルエタノールアミン (PE) 抗体
PE 結合蛋白依存性 IgG
PE 結合蛋白依存性 IgM
PE 結合蛋白依存性 IgA
PE 結合蛋白非依存性 IgG
PE 結合蛋白非依存性 IgM
PE 結合蛋白非依存性 IgA
抗フォスファチジルセリン (PS) 抗体
IgG
IgM
IgA

ジオリピン結合蛋白を認識する抗体も検出し得るので、スクリーニングには適している。しかしながら、抗カルジオリピン抗体のなかでも病原性の指摘されているのは $\beta_2$ GPIを認識するものであり、それを確認するのはヤマサのキットが適している。これらのキットに共通する大きな欠点は、IgGしか測定出来ないことである。臨床においてIgMの陽性率は無視できず、自費にはなるがIgMの測定は必須と思われる。

血栓症や妊娠中後期子宮内胎児死亡のリスクが一番高いのは、抗カルジオリピン- $\beta_2$ GPI複合体抗体とdRVVTで測定したLAが両者とも陽性の場合であると言われている。一般病院で我々と同様の多種類の抗リン脂質抗体のスクリーニングをするのは困難であるので、最低この2種類の測定は押さえないものである。

抗リン脂質抗体症候群は今だ不明な点の多い症候群であり、治療方針も確立してはいないが、適切な治療を施行した場合の奏功率は約70~80%と報告されている。特にヘパリンが有効であり、低用量アスピリン+ヘパリン5000U皮下自己注射12時間毎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(妊娠中毒症)、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。

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LAが陽性の事は少なく、むしろ抗フォスファチジルエタノールアミン(PE)抗体を持つ事が多い。したがって、この抗体の測定も重要である。抗PE抗体IgG, IgMは現在SRL社に特殊検査として依頼すれば測定が可能である。

### 3. 抗 phosphatidylethanolamine (PE) 抗体 (抗キニノーゲン抗体)

前述した様に、抗リン脂質抗体は歴史的にCLを抗原とする梅毒血清反応陽性として発見されたため、抗CL抗体が最も有名である。しかし、実際には細胞膜リン脂質の構成成分にCLは存在しない。cardio(心臓の)-lipin(脂質)という名前の通りCLは心臓に豊富に存在し、有核細胞ではミトコンドリアの内側にのみ存在する。細胞膜の構成成分としての陰性荷電リン脂質は、フォスファチジルセリン(PS)とフォスファチジイノシトールであるが、比較的少ない。むしろ中性荷電リン脂質が主要な細胞膜の構成成分であり、PEやフォスファチジルコリン、スフィンゴミエリンがある。そこで筆者は、特にPEに対する抗体に注目してきた。

1992年に、抗CL抗体が実はCLそのものではなく、CLに結合した $\beta_2$ GPIを認識すると言う事が解明された。それに次いで、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言う事を世界で初めて発見した<sup>2)</sup>。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

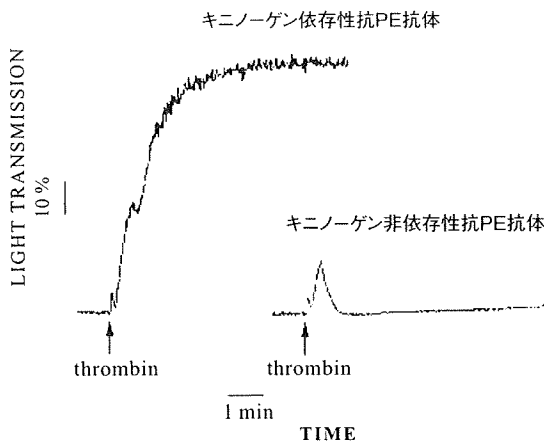


図2 抗PE抗体の血小板凝集能に与える影響

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抗体の重要性が浮かび上がって来たのである。

抗CL抗体やLAに特徴的なのは、妊娠中期以降の子宮内胎児死亡である。しかしながら、臨床で一番多く見られるのは妊娠初期流産を繰り返す不育症であり、そのような患者に対して抗CL抗体やLAを検査しても陽性にすることは期待するほどは多くない。我々は、妊娠10週未満の流産を繰り返す反復初期流産患者139人に対して、抗リン脂質抗体のスクリーニングを施行したところ、陰性荷電リン脂質を認識する抗CL抗体、抗PS抗体、LAに関しては、患者群と正常対照群で陽性率に差を認めなかったが、抗PE抗体はIgGが20.1%、IgMが12.2%、IgAが1.4%の陽性率であり、正常対照群と比較して統計学的に有意( $p=0.0002$ )であった<sup>4)</sup>。したがって、反復初期流産患者にもっとも多く見られる抗リン脂質抗体は抗PE抗体であるという結論に達した。この事は我々が1999年に発表し、2000年になってフランスのGrisらによって同様の結果が報告された<sup>5)</sup>。また、2004年に、日本の多施設研究でも確認された<sup>6)</sup>。さらに、不育症患者の持つPE結合蛋白依存性抗PE抗体の90.5%はキニノーゲンを認識する事が明らかになった<sup>7)</sup>。また、抗PE抗体と流産だけでなく、抗PE抗体と血栓症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、約70%の抗PE抗体は、キニノーゲン、ドメイン3のLeu331-Met357(LDC27)を認識する事が明らかになった。さらに、LDC27を2つに分け、Cys333-Lys345(CNA13)とIle346-Met357(IYP12)を用いて検討したところ、Cys333-Lys345(CNA13)のみを認識した<sup>7)</sup>。

LDC27	LDCNAEVYVVPWEKKIYPTVNCQPLGM
CNA13	CNAEVYVVPWEKK
IYP12	IYPTVNCQPLGM

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。従って、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。

我々は、抗PE抗体がキニノーゲンを認識する事により、その血小板活性化を抑制する作用を阻害し、血栓の原因となり得るかに関して、*in vitro*の検討を行った<sup>8)</sup>。キニノーゲンを認識する抗PE抗体IgGと、対照としてキニノーゲンを認識しない抗PE抗体IgGをresting血小板に加え、トロンピンで刺激したところ、キニノーゲンを認識する抗PE抗体IgGを加えた血小板に著明な血小板凝集能の亢進が観察された(図2)。以上の事より、抗PE抗体も、血小板を介した血栓、流産の原因となり得る事が示唆され、抗血小板療法である低用量アスピリン療法の有用性が示唆された。

#### 4. 第XII因子欠乏症(抗第XII因子抗体)

NOHA studyによると、妊娠初期流産を繰り返すタイプの不育症では第XII因子欠乏症が流産の危険因子として最も高頻度に報告されており、抗リン脂質抗体がそれに続いている<sup>9)</sup>。我々の不育症外来でも同様の結果が得られている。さらに、その後抗リン脂質抗体の検討が同じグループにより行われ、我々の不育症外来と同様、抗PE抗体

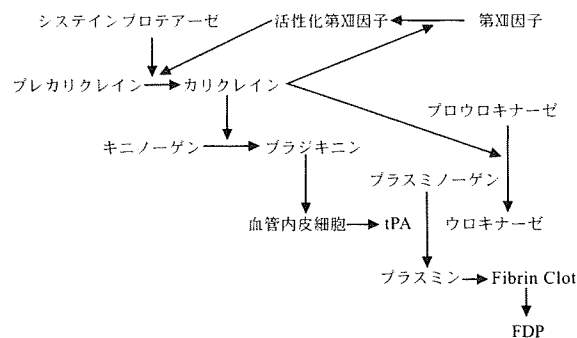


図3 カリクレイン-キヌノーゲン-キニン-線溶系

が最も高頻度に見られたと報告されている<sup>5)</sup>。

さて、抗 PE 抗体、すなわちキヌノーゲンを認識する抗体とならんで、第 XII 因子欠乏症が高頻度に見られた事は非常に興味深い。なぜならば、キヌノーゲンも第 XII 因子も同じカリクレイン-キニン系の蛋白であるからである (図 3)。

第 XII 因子欠乏症が反復血栓症の患者に多いことは以前より知られていた。反復動脈血栓または心筋梗塞患者の 20%、反復静脈血栓症の 8% に第 XII 因子欠乏症が存在すると報告されている<sup>10)</sup>。第 XII 因子欠乏症における血栓形成の原因として、ブラジキニン産生が減少することにより血管内皮細胞からの tissue plasminogen activator (tPA) の分泌が減少するためではないかと推測されている<sup>11)</sup>。そして、20 年程前より第 XII 因子欠乏症と反復流産との関係が報告されるようになった<sup>12)</sup>。

筆者の不育症外来においては、191 人の不育症患者をスクリーニングしたところ、34 人 (17.8%) が第 XII 因子活性 60% 未満であった。一方、正常対照群 60 人中第 XII 因子活性 60% 未満であったのは 1 人であった。非常に興味深い事に、第 XII 因子欠乏症患者 34 人中 18 人 (52.9%) が何らかの自己抗体陽性 (主に抗リン脂質抗体と抗核抗体) であり、13 人 (38.2%) は抗リン脂質抗体陽性であった。このことより、第 XII 因子欠乏には自己抗体が関与している事が強く示唆された。

最近になって、抗リン脂質抗体陽性患者に第 XII 因子欠乏症が高頻度存在すると言う報告がされた<sup>13)</sup>。また、第 XII 因子に対する自己抗体

が存在する事により、免疫複合体が形成され、第 XII 因子欠乏症が起こるのではないかという仮説が提唱された。その後、抗リン脂質抗体陽性患者において、第 XII 因子に対する自己抗体の存在が報告された<sup>14)</sup>。次いで我々も、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。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事が強く示唆された。第 XII 因子に対する自己抗体は、不育症のリスクファクターのリストに加えるべきかもしれない。第 XII 因子に対する自己抗体は検出する時にリン脂質の存在は必要ないので抗リン脂質抗体の仲間とは言えないが、抗リン脂質抗体自体が、リン脂質ではなく、リン脂質に結合した血液凝固関連蛋白を認識することが解明された現在、その様な議論はナンセンスかも知れない。

我々は、不育症患者のもつ抗第 XII 因子抗体の 76.5% が第 XII 因子の heavy chain の N 末端のアミノ酸 1-30 を認識する事を報告した<sup>15)</sup>。この部位は、第 XII 因子の血小板 glycoprotein Ib $\alpha$  への結合部位である。高分子キヌノーゲンと第 XII 因子は、どちらも glycoprotein Ib $\alpha$  の細胞外サブユニットである glycolicin に競合的に結合し、トロンビンによる血小板活性化を阻害する事が報告されている。したがって、抗第 XII 因子抗体は、第 XII 因子が血小板の GP Ib-IX-V に結合する事を阻害し、血栓や流産を引き起こしている可能性がある。ちなみに、高分子キヌノーゲンの血小板への結合部位は、キヌノーゲン、ドメイン 3 の Cys333-Lys345 (CNA13) であり、抗 PE 抗体の認識部位と同一である事が分かっている。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事が、合成ペプチドを用いた検討で分かって来ている。まとめると、不育症患者の持つ第 XII 因子とキヌノーゲンに対する自己抗体は、第 XII 因子とキヌノーゲンが血小板の GP Ib-IX-V に結合してトロンビンによる血小板活性化を防ぐ事を阻害し、血栓や流産を引き起こしている可能性がある。

抗第 XII 因子抗体は、第 XII 因子の light chain ではなく、heavy chain を認識するので、aPTT を延長させると言う作用はない。したがって、第 XII 因子抗原量は正常だが第 XII 因子活性を低下させるという訳ではない。抗第 XII 因子抗体が陽性の場合、第 XII 因子抗原量をサンドイッチ ELISA で測ると、第 XII 因子活性に一致して低下が見られる。すなわち、抗第 XII 因子抗体は本当の第 XII 因子欠乏を引き起こすことが報告されている。

第 XII 因子 (Hageman factor) 欠乏症自体が、本当に血栓症や流産の原因になるかに関しては、いまだ結論が出ていない。例えば、先天的第 XII 因子欠損症で知られる John Hageman は、最終的には術後肺塞栓で死亡したが、長生きであった。また、最近の報告では、第 XII 因子ノックアウトマウスは流産も血栓も起こさなかった。これらの事を総合すると、第 XII 因子欠乏自体ではなく、第 XII 因子に対する自己抗体の存在が血栓、流産を引き起こすというのが筆者の仮説である<sup>16)・18)</sup>。

第 XII 因子活性を測定する時に注意すべき事は、第 XII 因子活性はホルモンの影響を強く受ける事である。すなわち、妊娠中と授乳中は第 XII 因子活性は高くなるので、必ず非妊娠時に測定する必要がある。また、第 XII 因子活性低下の不育症患者が妊娠した場合、第 XII 因子活性は見かけ上正常化するが、抗第 XII 因子抗体が消えて治った訳ではないので、治療を中止するべきではない。

### 5. カリクレインーキニン系の破綻と流産

女性の生殖器系は、体内で 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。ラットでは、各臓器のキニノーゲンの濃度は、血漿 12.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、子宮 10.9  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、肝臓 0.4  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、腎臓 1.2  $\mu\text{g}/\text{ml}$  と報告されており<sup>19)</sup>、生殖器の組織および血漿中のキニノーゲンの濃度は、排卵、妊娠、出産に伴って変動すると報告されている<sup>19) 20)</sup>。

カリクレインーキニン系 (図 3) は胎児、胎盤の血管に存在していることが最近明らかになってきている<sup>21) 22)</sup>。胎盤の大きな血管や臍帯ではなく、絨毛の毛細血管内皮細胞にキニノーゲンやプレカ

リクレイン、カリクレインが存在する事が報告されており<sup>23)</sup>、キニンが胎盤の毛細血管に局限して産生されていることが示唆されている<sup>24)</sup>。キニンは抗凝固、線溶促進作用だけでなく、血流を増加させるなどの生物学的活性をもったペプチドであり、胎盤内で放出され、胎盤の血流や代謝産物の経胎盤輸送などを調節する重要な役割を担っている可能性が指摘されている。つまり、カリクレインーキニン系は、全身の血液凝固、線溶系のみならず、特に生殖の領域で非常に重要な位置を占めていると考えられる。

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<sup>25)</sup>。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グリコサミノグリカンに結合する事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 glycosaminoglycan (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事が解明された<sup>26)</sup>。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<sup>27)</sup>。さらに Reme らは、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事を報告した<sup>26)</sup>。筆者はすでに、抗 PE 抗体が LDC27 を認識する事を報告している<sup>7)</sup>、この事は、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事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 から離れると言う事は、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いう事である。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