

- [14] Ferte C, Andre F, Soria JC. Molecular circuits of solid tumors: prognostic and predictive tools for bedside use. *Nat Rev Clin Oncol*: 2010 Jun 15 [Epub ahead of print].
- [15] Vaidya VS, Ozer JS, Dieterle F, Collings FB, Ramirez V, Troth S, et al. Kidney injury molecule-1 outperforms traditional biomarkers of kidney injury in preclinical biomarker qualification studies. *Nat Biotechnol* 2010;28:478–85.
- [16] Ozer JS, Dieterle F, Troth S, Perentes E, Cordier A, Verdes P, et al. A panel of urinary biomarkers to monitor reversibility of renal injury and a serum marker with improved potential to assess renal function. *Nat Biotechnol* 2010;28:486–94.
- [17] Villota R, Hawkes JG. Food applications and the toxicological and nutritional implications of amorphous silicon dioxide. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1986;23:289–321.
- [18] Merget R, Bauer T, Kupper HU, Philippou S, Bauer HD, Breitstadt R, et al. Health hazards due to the inhalation of amorphous silica. *Arch Toxicol* 2002;75:625–34.
- [19] Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340:448–54.
- [20] He X, Nie H, Wang K, Tan W, Wu X, Zhang P. In vivo study of biodistribution and urinary excretion of surface-modified silica nanoparticles on Langerhans cells. *Pharmazie* 2010;65:199–201.
- [21] Nabeshi H, Yoshikawa T, Matsuyama K, Nakazato Y, Arimori A, Isoe M, et al. Size-dependent cytotoxic effects of amorphous silica nanoparticles on Langerhans cells. *Pharmazie* 2010;65:199–201.
- [22] Yamashita K, Yoshioka Y, Higashisaka K, Morishita Y, Yoshida T, Fujimura M, et al. Carbon nanotubes elicit DNA damage and inflammatory response relative to their size and shape. *Inflammation* 2010;33:276–80.
- [23] Morishige T, Yoshioka Y, Inakura H, Tanabe A, Yao X, Narimatsu S, et al. The effect of surface modification of amorphous silica particles on NLRP3 inflammasome mediated IL-1beta production, ROS production and endosomal rupture. *Biomaterials*: 2010 Jun 17 [Epub ahead of print].
- [24] Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994;15:74–80.
- [25] Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. *Ann N Y Acad Sci* 1982;389:39–48.
- [26] Firpo MA, Gay DZ, Granger SR, Scaife CL, DiSario JA, Boucher KM, et al. Improved diagnosis of pancreatic adenocarcinoma using haptoglobin and serum amyloid A in a panel screen. *World J Surg* 2009;33:716–22.
- [27] Korantzopoulos P, Kalantzi K, Siogas K, Goudevenos JA. Long-term prognostic value of baseline C-reactive protein in predicting recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31:1272–6.
- [28] Szalai AJ, McCrory MA. Varied biologic functions of C-reactive protein: lessons learned from transgenic mice. *Immunol Res* 2002;26:279–87.
- [29] Pierce BL, Neuhaus ML, Wener MH, Bernstein L, Baumgartner RN, Ballard-Barbash R, et al. Correlates of circulating C-reactive protein and serum amyloid A concentrations in breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 2009;114:155–67.
- [30] Mauderly JL, Chow JC. Health effects of organic aerosols. *Inhal Toxicol* 2008;20:257–88.
- [31] Ruckerl R, Ibald-Mulli A, Koenig W, Schneider A, Woelke G, Cyrys J, et al. Air pollution and markers of inflammation and coagulation in patients with coronary heart disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:432–41.
- [32] Albert MA, Ridker PM. The role of C-reactive protein in cardiovascular disease risk. *Curr Cardiol Rep* 1999;1:99–104.
- [33] Siemes C, Visser LE, Goebergh JW, Splinter TA, Witteman JC, Uitterlinden AG, et al. C-reactive protein levels, variation in the C-reactive protein gene, and cancer risk: the Rotterdam Study. *J Clin Oncol* 2006;24:5216–22.

## 特集

## 抗凝固療法の新しい展開 [VI. 血液凝固線溶系の未来]

## 13. 凝固系と炎症反応

島 友子\*・中島彰俊\*・斎藤 滋\*  
福山大学産科婦人科学。

## 要旨

凝固系と炎症反応は生体防御機構において重要な反応であり、両者間に巧みなクロストークが存在している。炎症反応により誘導された炎症性サイトカインや補体、活性化血小板、好中球は凝固反応や炎症を増強し、組織因子(TF)などを介した凝固の活性化は炎症反応を増強し組織破壊を引き起こす。また、ヘパリン、アンチトロンビンⅢや活性化プロテインCなどの凝固抑制因子は抗炎症作用を併せ持っている。これらクロストークは抗リン脂質抗体症候群における流死産、胎盤出血による前期破水(pPROM)、胎盤からのデブリスによる妊娠高血圧症候群の発症と深く関与している。

**Key Words** 炎症性サイトカイン, 組織因子(tissue factor: TF), 抗リン脂質抗体症候群, 妊娠高血圧症候群, pretermPROM

凝固線溶系および炎症反応は、組織修復すなわち生体防御機構において非常に重要な反応であり、両者間にクロストークが存在することは容易に想像できる。生体で感染症などの炎症反応が惹起されると凝固因子や凝固制御因子が up regulation あるいは down regulation され、逆に凝固系が活性化すると炎症反応が増幅される。本稿では、まず総論について述べた後に産科疾患における凝固因子と炎症の関与について概説する。

## 炎症反応における凝固系の活性化

血管内皮細胞は正常時は抗血栓性状態にあるが、いったん血管内皮障害により炎症が誘発されると凝固系が活性化され、トロンビンや組織因子 tissue factor (TF) を介して血栓形成が誘

導される。

1. 炎症性サイトカイン<sup>1)</sup>

エンドトキシンや活性酸素などが単球を刺激すると単球は  $TNF\alpha$  (Tumor necrosis factor- $\alpha$ ) や IL-1 (interleukin-1) などの炎症性サイトカインを増加させる。 $TNF\alpha$  は血管内皮細胞、単球、好中球、血小板の表面に、凝固外因系を活性化する組織因子(tissue factor: TF) の発現を増加させる。また  $TNF\alpha$  は血管内皮細胞表面の抗凝固物質であるトロンボモジュリンおよびグリコサミノグリカンズ GAGs (ヘパリン硫酸など)、血管内皮プロテインC受容体(EPCR)の発現を低下させ、結果としてフィブリン形成を促進する。さらには、vonWillebrand 因子(vWF)の産生を促進し、血管内皮傷害部への血小板糊着を増強する<sup>2)</sup>。また、 $TNF\alpha$  などにより血管内皮細胞がアポトーシスに陥ると、従来は細胞表

面に出ていない膜のホスファチジルセリンを細胞膜表面へ発現すること (flip flag 現象) により、膜表面の凝固外因系促進活性が増強する。TNF $\alpha$  はさらに血管内皮細胞のフィブリン溶解を惹起する組織型プラスミノゲンアクチベーター産生を低下させ、フィブリン溶解阻害因子であるプラスミノゲンアクチベーターインヒビター 1 (plasminogen activator inhibitor-1: PAI-1) の産生を増加させる。これらの結果、傷害局所にフィブリンが形成される。動物敗血症性モデルにおいても、炎症性サイトカインと凝固異常発現の関連が示されている。ラットにリポポリサッカライド (LPS) を投与するモデルに FR167653 (TNF $\alpha$ , IL-1 のみを抑制する物質) を投与することにより血小板凝集抑制が報告されている<sup>3)</sup>。

線溶系に関しては、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) 培養系では TNF $\alpha$ , IL-1 $\alpha$  刺激により u-PA, PAI-1 増加がみられる。ヒビに *E. coli* を静脈内投与するモデルに抗 TNF レセプター抗体を投与すると凝固系亢進、PAI-1 遊離は抑制されたが、線溶系は抑制されなかった<sup>4)</sup>。したがって TNF $\alpha$  は凝固系に關与するが線溶系亢進には關与しないと考えられる。一方、ヒビへのリコンビナント IL-1 投与モデルでは凝固系 (TAT) とともに線溶系 (PIC, t-PA および PAI-1) も活性化されており<sup>5)</sup>、炎症性サイトカインの機序に若干の差がある。

その他、炎症に關与する IL-6 はアンチトロンビン III (AT III) やプロテイン C 産生能を低下させることで、IL-8 は好中球を局所に遊走させることで血栓形成や炎症に關与している。

## 2. 抗炎症性サイトカイン

免疫を抑制する作用のある IL-10 は炎症性サイトカインの産生抑制作用をもち、cICAM, PAI-1 と負の相関を示し、炎症を抑制する<sup>6)</sup>。また、炎症性サイトカインの産生抑制機序を介してあるいは介さずに TF の産生を抑制する。ま

た、IL-10 は線溶系を抑制することも報告されている。

抗体産生に關与する IL-4, IL-13 は炎症性サイトカインの産生抑制を介することで凝固系の活性化を抑制する。また、IL-4, IL-13 はトロンボモジュリンの down regulation を抑制し、PGI<sub>2</sub> を介して凝固抑制に關与する。

## 3. 活性化好中球による凝固系の亢進

TNF $\alpha$  や IL-8 などて活性化した好中球は好中球エラスターゼや活性酸素種を放出する。これにより血管内皮細胞での eNOS や COX-1 の活性化が阻害され、NO や PG の産生が抑制される<sup>7)</sup>。血管弛緩物質 NO, 血小板凝集抑制物質のプロスタサイクリン (prostacyclin: PGI<sub>2</sub>), プロスタグランジン E<sub>2</sub> などの PG は血小板の活性化抑制、血管拡張、単球の TNF $\alpha$  産生抑制、血管内皮細胞表面の抗凝固物質発現維持、組織型プラスミノゲンアクチベーター (t-PA) の放出促進作用を發揮し抗血栓状態を保っている<sup>8)</sup>。このため NO, PG 産生が抑制されると好中球の活性化もさらに著明になり、血管内皮傷害が惹起され、t-PA の放出が低下、PAI-1 産生が亢進し、フィブリン形成が促進される。

## 4. 活性化血小板による好中球、単球の制御

活性化した血小板は P-セレクチンを発現し、単球表面の P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1) を介して血小板-単球複合体を形成する。血小板が単球と結合することにより、単球中の COX-2 の mRNA を安定化させ炎症の遷延化が誘導される。血小板-単球複合体は単球における IL-1 $\beta$  の発現を介して mRNA 安定化因子である HuR の作用により、単球における COX-2 の mRNA を安定化させる<sup>9)</sup>。また、血小板-好中球複合体の重要性も報告されている。

## 凝固系の活性化による炎症反応の増幅

逆に凝固系の活性化（組織因子、フィブリンやトロンビン、カリクレインなど）は炎症反応を増悪させる。

組織因子（tissue factor：TF）は血液凝固系のトリガーとして止血機能に必須の因子であるが、感染防御、組織修復、血管新生など様々な病態で重要な役割を担っている<sup>10)</sup>。凝固第VII因子を活性化し、凝固外因系を活性化する。TF-第VII因子複合体は血管内皮細胞の protease activated receptor-2 (PAR-2) を活性化し、血管内皮透過性亢進や白血球に対する接着因子の発現増加などを惹起する。TFには膜結合型と可溶型が存在し、膜結合型は凝固活性が高く、脳、肺、胎盤、腎など全身組織に存在しており、血管では外膜の線維芽細胞、脂肪細胞等に大量に存在し、止血機能を担っている。血液細胞では活性化した単球、マクロファージに多数発現している。TF 遺伝子の upstream プロモーター領域には多くの転写因子結合領域が存在しており、TNF $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 等の炎症性サイトカインだけでなく、エンドトキシンや、酸化LDL、PDGF (platelet-derived growth factor：血小板由来増殖因子)、アンジオテンシンIIやズリ応力（血流に起因する剪断応力、機械的刺激）等の刺激により、TFが誘導される。活性化単球、マクロファージは自らTFを発現するとともに、炎症性サイトカインの放出を介してほかの白血球、内皮細胞や平滑筋細胞のTF発現も促進させる。

一方、流血中にもTFの存在を認める。流血中TFは、白血球や血管内皮細胞のアポトーシスに伴って生成されるマイクロパーティクル (microparticle：MP) と結合し、炎症や凝固の亢進に関与していることが示唆されている<sup>11)</sup>。血管内皮上のMPの放出はトロンビン存在下に促

進されるが、TRAIL (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand) をブロックすることにより、このMP放出は抑制されることがわかっている<sup>12)</sup>。

最近では単球、マクロファージ以外にも好中球や好酸球でのTF発現も報告されている。好中球については、ウサギの急性閉塞性胆管炎モデルやサルのがんモデルでの肝に浸潤した好中球でのTF発現が示されている<sup>13)</sup>。

また、TFにより凝固外因系が活性化するとトロンビンが生成される。トロンビンは血管内皮上のNF- $\kappa$ Bを活性化し、白血球接着因子の発現を増強し、PAR-1,3,および4の活性化を惹起し、IL-6や8の産生を促進すること、またフィブリン形成を介して二次的に炎症反応の拡大に寄与している。

## 産婦人科疾患における凝固系と炎症系の関与

### 1. 抗リン脂質抗体症候群による不育症(図1)

抗リン脂質抗体症候群患者から採取した単球上にTF発現が増強しているという報告が多数ある。抗リン脂質抗体症候群マウスモデル [抗リン脂質抗体患者より抗リン脂質抗体 (anti-phospholipid antibodies：aPL) のIgGを抽出し投与したマウス] ではTFを介した炎症が誘導され流産が引き起こされる<sup>14)15)</sup>。トロホプラストに結合したaPLは補体系を活性化する。補体系のなかでC5aは炎症を惹起する重要な因子である。C5aは好中球上のC5aレセプターに結合後、好中球上のTFやPAR-2の発現を増強する。その後、TF-第VII因子、第X因子複合体が形成されPAR-2を活性化する。活性化された好中球は活性酸素種 (ROS) を放出しトロホプラストや血管内皮を傷害し、その結果として、流産やIUGRを引き起こすことがマウスで証明されている。活性化した好中球は補体成分であるC3やfactorBなどを放出し、さらに補体系の

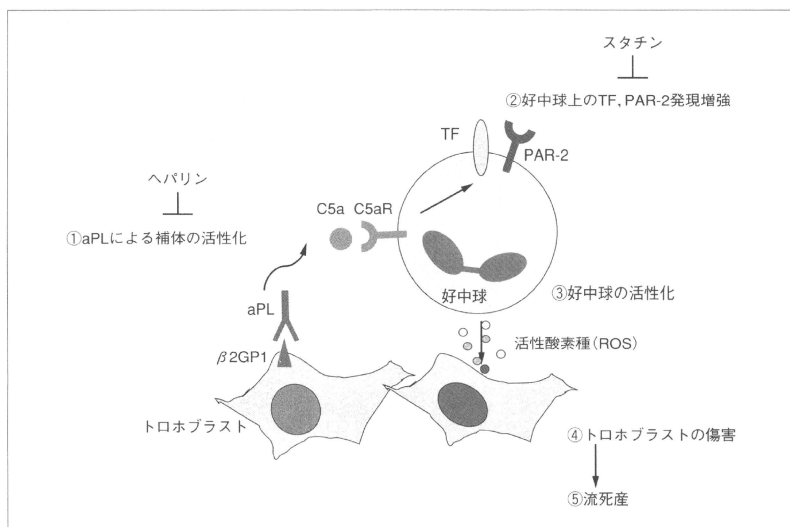


図1 抗リン脂質抗体 aPL による組織因子 TF を介した流産

活性化、炎症の活性化が増強される。aPL を介した流産マウスにおいて Xa 阻害剤である Fondaparinux を投与しても流産は予防することができない。しかし、ヘパリン投与では凝固因子のほかに補体活性化抑制作用があり、流産が予防できる。このことにより、抗リン脂質抗体症候群に対して使用するヘパリンの流産予防効果は補体活性制御にあると考えられる。また高脂血症治療薬であるスタチンには TF 活性を阻害する作用があるが、aPL 投与マウスにスタチンを投与すると流産は予防できる<sup>16)</sup>。したがって、ヘパリン以外にスタチンも抗リン脂質抗体症候群における、流産の有望な治療薬として注目されている。今後、胎児への影響がなければ臨床応用される可能性がある。

## 2. pretermPROM (図2)

非感染性の pretermPROM にも凝固系と炎症系のクロストークが存在する。通常脱落膜に発現している TF は、妊娠中にトロホプラストが

脱落膜内に侵入し、胎盤を形成する過程で組織のリモデリングを促進し出血など機転を引き起こさないようにするために働いている。しかし、この機構が何らかの原因で破綻し部分的に出血が過度に発生(部分的早剥)すると TF を発現した脱落膜からトロンピンが過度に誘導され、血管内皮細胞の PARs の活性化を介して IL-1, TNF $\alpha$ , IL-6 や IL-8 の産生が促進され炎症反応を促進する。また同時にフィブリン形成を介して二次的に炎症反応が拡大される。炎症反応により卵膜は脆弱化し pretermPROM に至ると考えられている<sup>17)</sup>。妊娠中の胎盤局所からの出血は無菌性に生じる pretermPROM の大きな要因として注目されている。また、妊娠中期の D タイマー定量が pretermPROM を予知することも報告されており、今後これらの症例にヘパリンやスタチンを使用し早産を防ぐことが可能か検討するべき時期にきている。

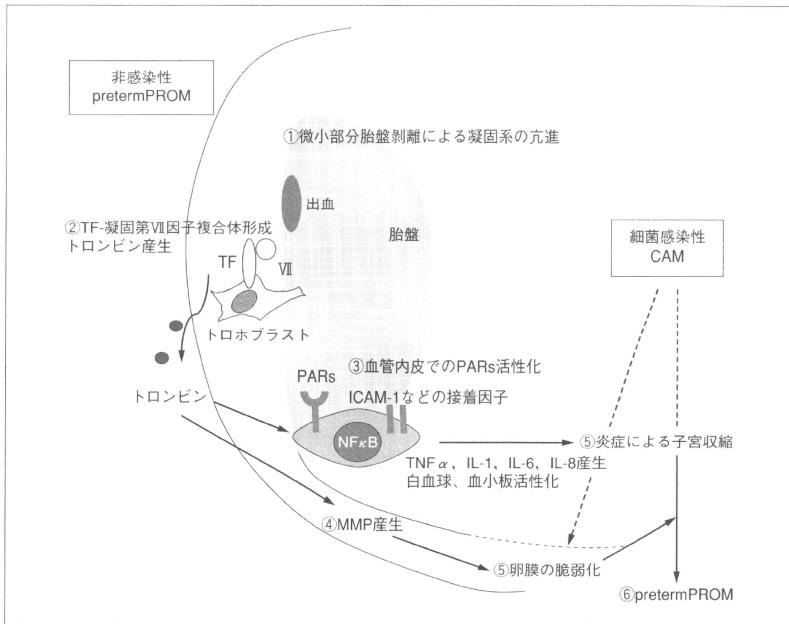


図2 pretermPROMの発症と凝固系、炎症系の関与

### 3. 妊娠高血圧症候群 (図3)

妊娠高血圧症候群の病態形成には、母体の血管内皮細胞傷害ならびに胎盤の形成障害の2つの病態が深く関わっていると考えられている。妊娠高血圧症候群では絨毛性トロホプラスト(EVT)は子宮筋層の1/3の深さまで達し、ラセン動脈の平滑筋がEVTに置換され、ラセン動脈が拡張するという再構築が生じる。妊娠高血圧症候群では、低酸素環境、免疫学的異常、遺伝素因によりEVTの胎盤膜や子宮筋層への侵入異常やラセン動脈の再構築異常をきたす。その結果、妊娠中期以降になると、発育した胎児や胎盤に必要な子宮血流量の増加が確保できなくなる。この胎盤の虚血・低酸素状態により胎盤から各種ペプチド、組織因子TF、炎症性

サイトカインやフリーラジカルなどが産生される。これらの物質に加えトロホプラストのデブリスが母体の好中球・血小板の活性化および全身の血管内皮細胞傷害を引き起こす。また、TFに引き続いてトロンピンが誘導される。トロンピンは樹状細胞(DC)からのsFlt-1産生を促進し血管新生因子であるVEGFの作用を阻害し、胎盤膜での血管新生をさらに抑制する<sup>18)</sup>。さらに、血管内皮細胞障害により血管収縮物質(エンドセリン)の産生亢進、血管拡張物質(プロスタサイクリン、一酸化窒素)の産生低下をきたし、全身の血管攣縮、血管感受性の亢進により血圧が上昇する。蛋白尿の出現は、腎糸球体における内皮細胞の形態学的な障害、および血管の攣縮と血栓形成による糸球体の機能的な

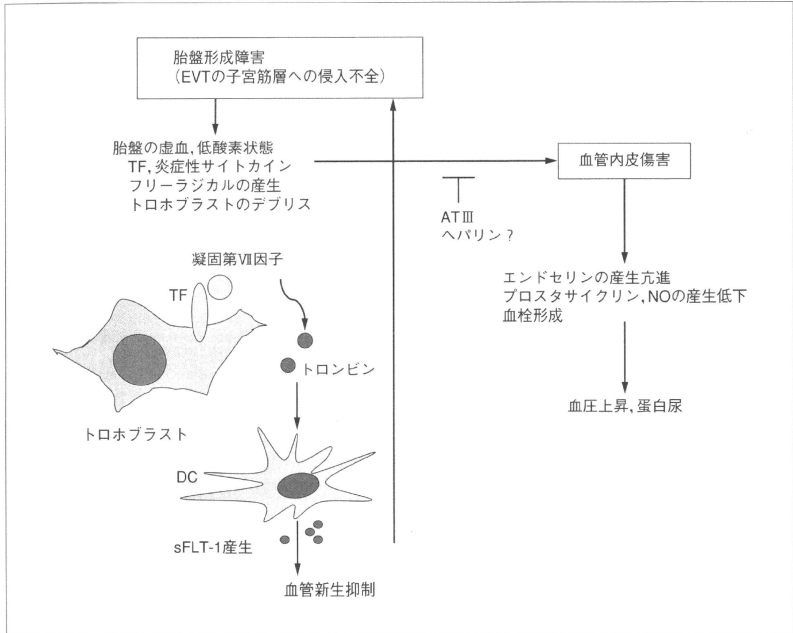


図3 妊娠高血圧症候群発生機序と凝固系, 炎症系の関与

障害が引き起こされる。

妊娠高血圧症候群患者では正常患者に比しアンチトロンビン III (ATIII) の低下を認める。

ATIII は活性化プロテイン C 以外のほとんどすべての凝固系プロテアーゼを阻害する凝固制御因子で、それと同時に抗炎症作用を有している。そのメカニズムとしては<sup>19)</sup>、トロンビンによる PAR-1 の活性化を引き起こす炎症性サイトカイン (TNF $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 等) の産生を阻害する間接的作用、ヘパラン硫酸プロテオグリカン (heparan sulfate proteoglycan: HSPG) に結合しプロスタサイクリン (PGI<sub>2</sub>) の産生を促進する機序 (PGI<sub>2</sub> が血小板凝集を阻止し、内皮細胞に作用して組織因子 TF や IL-6 の産生抑制、好中球の内皮細胞への接着阻害等の抗炎症作用を發揮する)<sup>20)</sup>、カプサイシン感受性神経の活性化を介した PGI<sub>2</sub> の産生を促進する機序<sup>21)</sup>などが挙げられる。これら ATIII による抗炎症作用には標的細胞内での NF- $\kappa$ B の活性化阻害が示唆されている。さらに、ATIII は HSPG などのヘパリン様物質に結合して抗炎症作用を發揮すると考えられている。妊娠高血圧症候群では AT-III 補充も治療の選択肢となりえるが、残念ながら保険適用されていない。日本産科婦人科学会、日本産婦人科新生児血液学会では厚生労働省に ATIII 剤の妊娠高血圧症候群への保険適用を認めていただくよう要望書を提出中である。

障

## おわりに

凝固線溶系および炎症反応間に存在するクロストークが徐々に明らかにされてきた。今後、DIC や SIRS、静脈血栓症、癌、流産、妊娠高血圧症候群など様々な病態においてこの両者間のクロストークについて解明され、最終的に新たな治療への可能性が生まれることを期待したい。

## 文献

- Shinozawa Y, et al : Correlation between intravascular coagulation/fibrinolysis system and cytokines. *Nippon Rinsho* 2004 ; 62 : 2253-2261.
- Esom CT, et al : Possible involvement of cytokines in diffuse intravascular coagulation and thrombosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 1990 ; 12 : 343-359.
- Yamamoto N, et al : Effect of FRI167653, a cytokine suppressive agent, on endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation. 1996 ; 314 : 137-142.
- von der Poll T, et al : Pretreatment with a 55-kDa tumor necrosis factor receptor-immunoglobulin fusion protein attenuates activation of coagulation, but not of fibrinolysis, during lethal bacteremia in baboons. *J Infect Dis* 1997 ; 175 : 296-299.
- Jansen PM, et al : Contribution of interleukin-1 to activation of coagulation and fibrinolysis, neutrophil degranulation, and the release of secretory-type phospholipase A2 in sepsis : studies in non-human primates after interleukin-1 alpha administration and during lethal bacteremia. *Blood* 1995 ; 86 : 1027-1034.
- Kamper EF, et al : The effect of disease activity related cytokines on the fibrinolytic potential and cICAM-1 expression in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000 ; 27 : 2545-2550.
- Okajima K, et al : Neutrophil elastase contributes to the development of ischemia-reperfusion-induced liver injury by decreasing endothelial production of prostacyclin in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004 ; 287 : G1116-1123.
- Iacoviello L, et al : Prostacyclin is required for t-PA release after venous occlusion. *Am J Physiol* 266 : H429-434.
- Dixon DA, et al : Expression of COX-2 in platelet-monocyte interactions occurs via combinatorial regulation involving adhesion and cytokine signaling. *J clin Invest* 2006 ; 116 : 2727-2738.
- 浅田 祐一郎 : 凝固線溶反応と炎症反応のクロストーク、白血球と組織因子. *医薬の門* 2008 ; 48 : 457-462.
- Muller I, et al : Intravascular tissue factor initiates coagulation via circulating microvesicles and platelets. *FASEB J* 2003 ; 17 : 476-478.
- Simoncini S, et al : TRAIL/Apo2L mediates the release of procoagulant endothelial microparticles induced by thrombin in vitro : a potential mechanism linking inflammation and coagulation. *Circ Res* 2009 ; 104 : 943-951.
- 中村 伸 : 組織因子 (Tissue Fctor, CD142) の基礎と臨床 : TF のゲノム特性および好中球 TF、一瀬白帝編, 図説血栓止血血液学, 中外医学社, 2005 ; pp353-363.
- Girardi G, et al : Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat Med* 2004 ; 10 : 1222-1226.
- Redecha P, et al : Tissue factor : a link between C5a and neutrophil activation in antiphospholipid antibody induced fetal injury. *Blood* 2007 ; 110 : 2423-2431.
- Redecha P, et al : Neutrophil activation by the tissue factor/Factor VIIa/PAR2 axis mediates fetal death in a mouse model of antiphospholipid syndrome. *J clin Invest* 2008 ; 3453-3461.
- Lockwood CJ, et al : Mechanisms of abruptio-induced premature rupture of the fetal membranes : thrombin-enhanced interleukin-8 expression in term decidua. *Am J Patol* 2005 ; 167 : 1443-1449.
- Lockwood CJ, et al : Thrombin regulates soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) expression in first trimester decidua : implications for preeclampsia. *Am J Pathol* 2007 ; 170 : 1398-1405.
- 鈴木 宏治 : 凝固線溶反応と炎症反応のクロストーク、凝固制御因子 (PC, TM, ATIII) による抗炎症作用のメカニズム. *医薬の門* 2008 ; 48 : 563-571.
- Dunzendorfer S, et al : Cell-surface heparan sulfate proteoglycan-mediated regulation of human neutrophil migration by the serpin antithrombin III . *Blood* 2001 ; 97 : 1079-1085.
- Harada N, et al : Combination of capsaicin-sensitive sensory neurons to antithrombin-induced reduction of ischemia/reperfusion-induced liver injury in rats. *Thromb Haemot* 2005 ; 93 : 48-56.

## 著者連絡先

〒930-0194

富山県富山市杉谷 2630

富山大学産科婦人科学

島 友子



## 着床、妊娠維持における 制御性(regulatory)T細胞の重要性

Regulatory T cells and immune tolerance in pregnancy



齋藤 滋(写真) 島 友子 中島彰俊

Shigeru SAITO, Tomoko SHIMA and Akitoshi NAKASHIMA

富山大学大学院医学薬学研究部産科婦人科学教室

◎胎児は母体にとり半異物であり、母体は胎児抗原を認識している。拒絶反応を防ぐために、胎児抗原特異的 T レナンスが妊娠時に誘導されるが、制御性 T 細胞がその主役を担っている。制御性 T 細胞がなければ着床不全や流産が起こってしまい、妊娠高血圧症候群(妊娠中毒症)でも制御性 T 細胞の低下が認められている。胎児(父親)抗原特異的制御性 T 細胞の誘導には精漿に含まれる父親由来抗原が重要であり、すでに胚が着床する前に子宮所属リンパ節で胎児抗原特異的制御性 T 細胞が増殖し、着床時に速やかに子宮へ制御性 T 細胞が移動し、拒絶反応を抑制している。このような巧妙な仕組みが崩れると、着床障害、原因不明習慣流産や妊娠高血圧症候群が発生してしまうことになる。



Key word : 制御性T細胞, 妊娠, 着床, 流産, 妊娠高血圧症候群

免疫系は、活性化されて機能を発揮する effector T 細胞と、過剰な免疫反応を抑制する制御性 T 細胞(regulatory T)とのバランスにより調節されている。

妊娠は半異物(semiallograft)である胎児が子宮のなかで発育するため、母体には免疫学的な胎児許容機構が存在するが、そのなかでも制御性 T 細胞は妊娠維持に重要な役割を果たす。また、制御性 T 細胞が減少すると着床障害、流産が引き起こされ、妊娠高血圧腎症(preeclampsia)と制御性 T 細胞の関連性も指摘されている。本稿では、着床・妊娠維持における制御性 T 細胞の重要性について解説する。

### 制御性T細胞(regulatory T細胞)

制御性 T 細胞は自己免疫応答のみならず、腫瘍免疫、移植免疫、アレルギー、微生物感染免疫など多様な免疫反応に関与する。制御性 T 細胞はア

ロ抗原特異的に免疫反応を制御し、 $CD4^+CD25^+$  分画に存在することが Sakaguchi らにより報告された<sup>1)</sup>。その後、制御性 T 細胞の分化には、核内転写因子の Foxp3 がマスター遺伝子であること、ヒトの制御性 T 細胞は  $CD25$  を強発現する  $CD4^+CD25^{high}$  細胞であること、さらに IL-7 受容体である  $CD127$  弱発現の  $CD4^+CD25^+CD127^{low}$  細胞であることなどが判明している。

図 1 に示すように、T 細胞は細胞性免疫をつかさどる Th1 細胞、液性免疫をつかさどる Th2 細胞に大別され、異物である胎児を許容するために胎児を攻撃する Th1 細胞が減少し、Th2 細胞が優位になることで妊娠が維持されると考えられてきた<sup>2)</sup>。しかし、Th2 サイトカインである IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 をノックアウトしたマウスでもアロ妊娠は成立することや、妊娠時の Th1/Th2 バランスは軽度しか Th2 免疫優位にならないことから、他の免疫系の関与が考えられていた。これらの疑

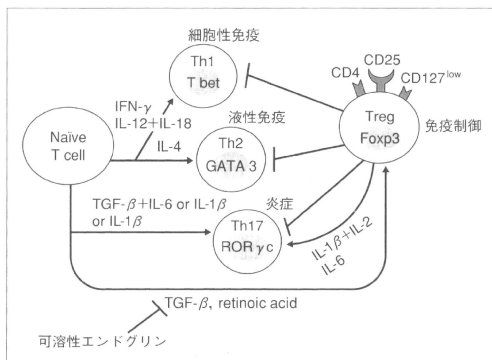


図 1 T細胞免疫の分化とその機能

間点を制御性 T 細胞が解き明かしてくれた。

制御性 T 細胞は、TGF- $\beta$  や retinoic acid の作用により Foxp3 が誘導され、分化し、Th1 細胞、Th2 細胞、あらたに同定された Th17 細胞の機能を、細胞接触を介して抑制する。最近、炎症を誘導したり関節リウマチや実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) や拒絶反応に重要な役割を果たす Th17 細胞が同定された。興味深いことに制御性 T 細胞と Th17 細胞は共通の progenitor 細胞から分化し、TGF- $\beta$  のみが作用すると制御性 T 細胞に分化し、TGF- $\beta$  が減少し IL-6 や IL-1 $\beta$  が作用すると Th17 細胞に分化することが知られるようになった<sup>3)</sup>。抗炎症作用をもつ制御性 T 細胞が、炎症を惹起させる Th17 細胞と共通の progenitor 細胞から発生するのは興味深い。

### 制御性T細胞はアロ妊娠維持に重要な役割を果たす

Aluvihare らは T 細胞を欠損する BALB/c nu/nu マウスに BALB/c の全リンパ球を輸血し、その後の妊娠を観察した。アロ交配したところ、妊娠は成立し、流産も起こらなかった。つぎに CD25 を発現していないリンパ球のみを輸注すると、アロ妊娠では流産が生じたが、同系妊娠では流産が起こらなかった。すなわち、CD25 陽性細胞(制御性 T 細胞、活性化 T 細胞、一部の NK 細胞)を除くとアロ妊娠が成立しないことを証明した<sup>4)</sup>。彼ら

は、おそらく免疫制御作用があり、トランスを誘導する制御性 T 細胞が存在しないため流産が生じたと考えた。

著者らもほぼ同時に、正常妊娠では CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>制御性 T 細胞が増加するが、流産例では非妊レベルにまで制御性 T 細胞が減少することを示した<sup>5)</sup>。CBA/J×DBA/2 マウスでは高率に流産を生じるが、このマウスの系では制御性 T 細胞率が低く、一方、流産率の低い CBA/J×BALB/c の系では制御性 T 細胞が増加し、このマウス(流産率が低い系)の CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>制御性 T 細胞を流産率の高い CBA/J×DBA/2 の系の CBA/J ♀マウスに輸注すると流産率が低下した<sup>6)</sup>。

このように制御性 T 細胞が妊娠維持に重要な役割を果たしていることがつぎつぎに明らかになってきている。

### 妊娠時における

#### 制御性T細胞の各臓器における推移

マウスでは着床期からすでに所属リンパ節で制御性 T 細胞は増加しており、妊娠中期以降で最高値となるという報告がある<sup>4)</sup>。著者らのこれまでのデータを表 1 に示す。妊娠中期以降、アロ妊娠でも同系妊娠でも子宮内で制御性 T 細胞率は増加し、脾臓では軽度の増加に留まるが妊娠末期ではアロ妊娠でも同系妊娠でも全身性に制御性 T 細胞は増加していた。妊娠中増加するエストロゲン

表 1 妊娠時における制御性T細胞率の推移

	妊娠時期			
	3.5日 (着床前)	5.5日 (着床直後)	11日 (中期)	18日 (後期)
<b>脾</b>				
アロ妊娠	→	→	↗	↑
同系妊娠	→	→	↗	↑
<b>子宮の所属リンパ節</b>				
アロ妊娠	↑	↑	→	→
同系妊娠	→	→	→	→
<b>子宮</b>				
アロ妊娠	→	→	↑	↑
同系妊娠	→	→	↑	↑

→: 非妊時と比べ変化なし, ↗: 非妊時と比べやや増加,  
↑: 非妊時と比べ明らかに増加.

には *in vitro*, *in vivo* とともに制御性 T 細胞を増殖させる作用があるので<sup>7)</sup>, これらの増加は妊娠中のホルモンの影響によるのかもしれない. 一方, 着床は妊娠 4.5 日目起こるが, 着床前日(3.5 日), 着床 1 日後(5.5 日)の子宮所属リンパ節中の制御性 T 細胞率がアロ妊娠時にのみ増加することは, ホルモン作用以外に胎児抗原特異的のトレランスを誘導するために, 制御性 T 細胞が子宮所属リンパ節に集積していることを示唆する.

最近 Robertson らは, 精漿でプライミングすると父親抗原を認識する制御性 T 細胞が妊娠 3.5 日に子宮所属リンパ節に集積することを報告しており<sup>8)</sup>, 著者らの成績と一致する. ヒト妊娠中の脱落膜中に CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>T 細胞が増加することは, 著者らが 1992 年に報告しているが<sup>9)</sup>, 当時はこの細胞が制御性 T 細胞であるとは知られていなかった. その後の研究により, 母子接点の場である脱落膜(子宮内膜)では末梢血の 2 倍以上の制御性 T 細胞率となること<sup>9)</sup>, 末梢血中では妊娠中期に制御性 T 細胞率が最大となり, 妊娠後期にやや減少することが明らかとなった<sup>10)</sup>. これらの成績はヒトにおいても制御性 T 細胞が母子接点の場で増加し, 妊娠維持に重要な役割を果たしていることを示唆するものである.

### 父親抗原特異的制御性T細胞の妊娠中の推移

Tafuri らは, アロ妊娠させた後に父親マウス由来の腫瘍細胞を移植すると, 腫瘍細胞は拒絶されることなく増大したが, 分娩後 3 週間以内にすべ

ての腫瘍は排除されたことより, 妊娠中には一過性に父親抗原特異的のトレランスが誘導されることを示した<sup>11)</sup>. 制御性 T 細胞は抗原を認識して抗原特異的のトレランスを誘導するが, はたして父親抗原特異的の制御性 T 細胞は妊娠中増加し, 父親抗原特異的のトレランスを誘導しているのであろうか.

Robertson らは精漿中に父親由来の MHC 抗原が含まれ, 父親抗原特異的のトレランスを誘導することを, 父親由来の腫瘍細胞接種による腫瘍の増大と父親由来リンパ球を足跡に皮下注射した後の遅延型過敏反応で証明した<sup>8)</sup>. また, 精漿のプライミングで, 子宮の所属リンパ節である傍大動脈リンパ節中の制御性 T 細胞は増加したが, 精管結紮したマウスとの交尾後では制御性 T 細胞が増加しないことも報告した.

著者らは BALB/c×DBA/2 マウスの交配で, DBA/2 に発現する Mls I a 抗原を認識する T 細胞受容体 Vβ6 に着目した. すなわち, Vβ6 陽性で増殖マーカーである Ki67 を発現する CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Vβ6<sup>+</sup>細胞は, 胎児(父親)抗原を認識し活性化された制御性 T 細胞として同定できる. CD4<sup>+</sup>Vβ6<sup>+</sup>Ki67<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>細胞は, 妊娠 3.5 日(着床前日)と 5.5 日(着床 1 日後)の傍大動脈リンパ節に増加し, 妊娠 5.5 日以降の妊娠子宮で増加していた<sup>12)</sup>. これらの胎児抗原特異的 T 細胞は脾や表在リンパ節では増加していなかったことより, 母子接点の場で母体の制御性 T 細胞が胎児抗原を認識して制御性 T 細胞が反応性に増加していると考えられる. すなわち, 性交渉後, 腔内で樹状細胞が父親抗原を認識し, 着床の前日には所属リンパ節内で樹状細胞により父親抗原が制御性 T 細胞に提示され, 活性化された制御性 T 細胞が増殖し受精卵が着床すると, これらの制御性 T 細胞が子宮に動員されて妊娠が成立するものと考えられる(図 2).

### 制御性T細胞の免疫抑制機序

制御性 T 細胞が免疫抑制作用を発揮するためには活性化されなければならない<sup>13)</sup>. 図 3 のように, まず T 細胞受容体(TCR)により抗原を認識し活性化すると, リソソーム上に発現していた CTLA-4 が細胞表面に発現する. CTLA-4 は樹状

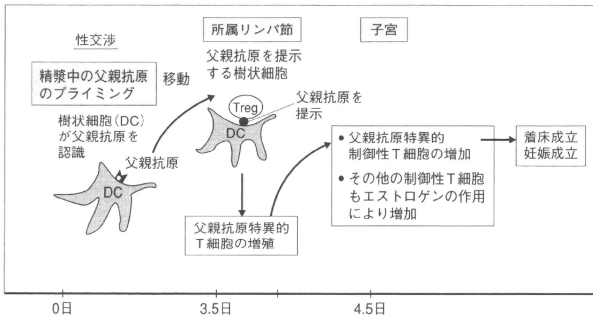


図2 着床・妊娠初期における父親抗原特異的制御性T細胞の誘導と増殖

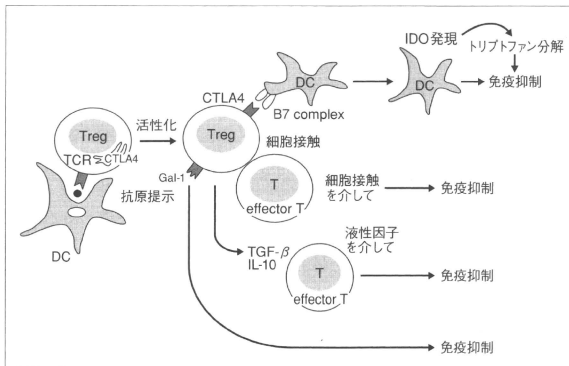


図3 制御性T細胞の免疫抑制機序

細胞上の B7 複合体と結合し、その結果樹状細胞の IDO (indoleamine 2, 3-dioxygenase) 産生を高める<sup>14)</sup>。IDO はトリプトファンを分解し、トレランス誘導を引き起こす。アロ妊娠の際、IDO 阻害剤を投与すると流産が引き起こされるため、母子免疫寛容を誘導するためには IDO が重要な役割を果たすと考えられている<sup>15)</sup>。興味あることに、ヒト流産例では制御性 T 細胞上の CTLA-4 発現が低下しており<sup>5)</sup>、また CTLA-4 刺激による DC の IDO 発現も低下している<sup>14)</sup>。

制御性 T 細胞の免疫抑制作用には細胞接触を介した系と免疫抑制作用をもつ TGF- $\beta$  や IL-10

を介した系(細胞接触を介さない系)がある。妊娠子宮内膜(脱落膜)から制御性 T 細胞を精製し、*in vitro* で免疫抑制活性を検討すると、細胞接触を Trans well で阻害した際、CD3 刺激による T 細胞の DNA 合成はほとんど阻害されない<sup>5)</sup>。すなわち、細胞接触が制御性 T 細胞の免疫抑制には必要である。これらの現象は他の病態でも広く認められており、生殖免疫に特別なことではないが、制御性 T 細胞の抑制機序を知るうえで重要な所見である。

また最近、Blois らは、galectin-1 が母子免疫寛容に重要な役割を果たすと報告したが<sup>16)</sup>、galectin-

in-1 欠損マウスの制御性 T 細胞は免疫抑制活性が低下することがわかっており<sup>17)</sup>、制御性 T 細胞上に発現する galectin-1 も免疫制御に重要な役割を果たしていると考えられる。

## 産婦人科の種々の疾患と制御性 T 細胞との関連性

### 1. 着床不全と制御性 T 細胞

生殖医療において良好胚を移植しても妊娠に至らないことがあり、臨床的に大きな問題となっている。Darrasse-Jeze らは、mating 当日の♀マウスに抗 CD25 モノクローナル抗体を投与すると、アロ妊娠では胎仔数が著明に減少すること、子宮所属リンパ節では活性化した CD4<sup>+</sup>T 細胞、CD8<sup>+</sup>T 細胞が増加することを示した<sup>18)</sup>。著者らも妊娠 2.5 日に抗 CD25 モノクローナル抗体を投与すると、アロ妊娠では着床が起こらず、同系妊娠では着床が成立することから、着床には制御性 T 細胞が重要な役割を果たしていることを認めている。

着床前にはすでに子宮所属リンパ節に、父親抗原に対する免疫反応を抑制するリンパ球が存在すること<sup>8)</sup>、父親抗原を認識し増殖している制御性 T 細胞が増加していること<sup>12)</sup>は、精漿中に含まれる父親抗原に母体免疫系が反応し、胚が着床する前にすでに子宮所属リンパ節で免疫寛容を誘導する制御性 T 細胞が増加し、異物である胎児を受け入れる準備をしていると解釈される。また、ヒト着床不全例の子宮内膜中の Foxp3 mRNA は低下しているとの報告もある<sup>19)</sup>。Foxp3 は制御性 T 細胞へと分化誘導する転写因子であるので、Foxp3 mRNA 発現低下は制御性 T 細胞の分化誘導不全を現していると考えられる。今後、着床不全例に対する制御性 T 細胞を用いたあらたな治療法の開発が望まれる。

### 2. 流産と制御性 T 細胞

流産と制御性 T 細胞については、著者らの成績がはじめての報告であるが<sup>5)</sup>、多くの新知見が出てきている。まずはマウス、つぎにヒトの流産と制御性 T 細胞について解説する。

CBA/J 雌マウスと DBA/2J 雄マウスでは流産が高頻度で生じるが、このマウスの子宮では制御性 T 細胞が少なく、Th1 細胞が増加する<sup>6)</sup>。一方、

CBA/J 雌マウスと BALB/c 雄マウスでは流産が起こらない。この系での妊娠マウスから制御性 T 細胞を純化して流産マウスの系の CBA/J マウスに輸注すると流産を防ぐことができる。ただし妊娠 4 日目以降(着床以降)に輸注しても流産予防効果はない<sup>6)</sup>。また、非妊マウス由来の制御性 T 細胞を輸注しても流産予防効果はないため<sup>6)</sup>、胎児抗原特異的制御性 T 細胞が重要であることがうかがわれる。また、制御性 T 細胞を輸注することにより、着床に重要な役割を果たすサイトカインである LIF、TGF- $\beta$  の発現が子宮内で増加することも確認されている<sup>20)</sup>。

ヒト流産子宮内膜(脱落膜)、末梢血で制御性 T 細胞率は低下する<sup>5)</sup>。その後、反復流産例で末梢血中の制御性 T 細胞率が減少することが報告された<sup>6)</sup>。また図 1 に示すように、制御性 T 細胞と Th17 細胞との分化は共通の progenitor 細胞からなるが、習慣流産例で進行流産となった例では子宮内での制御性 T 細胞率が減少し、逆に Th17 細胞が増加することが報告された<sup>21)</sup>。すなわち、流産例では T レジスタンスを誘導する制御性 T 細胞の分化誘導が抑制され、逆に炎症を惹起する Th17 細胞の分化誘導が亢進していることがわかりつつある。著者らも流産症例で Th17 細胞の変化を検討したが、進行流産例では Th17 細胞が脱落膜で増加するが、性器出血などの臨床症状が認められない場合の Th17 細胞は増加せず、Th17 細胞増加は流産の原因ではなく結果と考えている<sup>22)</sup>。

### 3. 妊娠高血圧腎症(preeclampsia)と制御性 T 細胞

妊娠高血圧症候群(妊娠中毒症)のなかでも高血圧と蛋白尿を伴う妊娠高血圧腎症(preeclampsia)は母子ともに予後が不良であり、その病態解明が望まれている。妊娠高血圧腎症は初回の妊娠に多いこと(3~4%、経産婦の場合は 1.8%程度)、パートナーがかわった経産婦でもパートナーとはじめての妊娠時に多いこと、最後の分娩から 10 年以上経過した妊娠では初産と同じ発生率となること、胎児がまったくの異物となる第三者からの胚提供を受けた妊婦ではきわめて高頻度(25~33%)で発生することから、免疫系はその病態に深く関与していると考えられている<sup>23)</sup>。さらに、さきにも触れたが、精漿中に含まれる父親抗原が父親抗

原特異的トレランスを誘導するが、コンドームを使い避妊しているカップルや、同棲期間が短いカップル、非配偶子精子提供妊娠では、妊娠高血圧腎症の発症率が高く、これら疫学的所見からみても妊娠高血圧腎症に制御性 T 細胞が関与していることが容易に推察される。

著者らは、日本人ならびにポーランド人の妊娠高血圧腎症の末梢血ならびに placental bed biopsy での制御性 T 細胞を検討したところ、著明な制御性 T 細胞の減少を認めた<sup>24)</sup>。その後、同様の報告がなされたが、最近、妊娠高血圧腎症の末梢血中の制御性 T 細胞が減少し、Th17 細胞が増加しているという興味ある報告がなされた<sup>25)</sup>。以前より血中の可溶性エンドグリン(S エンドグリン)が重症妊娠高血圧腎症の発生前から上昇することが報告されていた<sup>26)</sup>。S エンドグリンは TGF- $\beta$  の作用を阻害し血管新生を阻害すると考えられていたが、図 1 のように S エンドグリンにより TGF- $\beta$  の作用が阻害されると、制御性 T 細胞の分化が抑制され、Th17 細胞の誘導が起こりやすくなる。Th17 細胞は慢性的な炎症を引き起こし、IL-6 を介して制御性 T 細胞の機能を抑制する。このように考えると妊娠高血圧腎症は母子免疫寛容の破綻と考えられる。

## おわりに

制御性 T 細胞の存在が明らかとなってから産婦人科の着床不全、流産、妊娠高血圧症候群などの病態に制御性 T 細胞が深く関与することが明らかになってきた。今後、これらの疾患に対して免疫学的立場からあらたな治療法が開発されることに期待したい。

## 文献

1) Sakaguchi, S. et al. : *J. Immunol.*, **155** : 1151-1164,

1995.  
 2) Wegmann, T. G. et al. : *Immunol. Today*, **14** : 353-356, 1993.  
 3) Acosta-Rodriguez, E. V. et al. : *Nat. Immunol.*, **8** : 942-949, 2007.  
 4) Aluvihare, V. R. et al. : *Nat. Immunol.*, **5** : 266-271, 2004.  
 5) Sasaki, Y. et al. : *Mol. Hum. Reprod.*, **10** : 347-353, 2004.  
 6) Zenclussen, A. C. et al. : *Am. J. Pathol.*, **166** : 811-822, 2005.  
 7) Polanczyk, M. J. et al. : *J. Immunol.*, **173** : 2227-2230, 2004.  
 8) Robertson, S. A. et al. : *Biol. Reprod.*, **80** : 1036-1045, 2009.  
 9) Saito, S. et al. : *Immunology*, **75** : 710-712, 1992.  
 10) Somerset, D. A. et al. : *Immunology*, **112** : 38-43, 2004.  
 11) Tafuri, A. et al. : *Science*, **270** : 630-633, 1995.  
 12) 島 友子・他 : 日本産科婦人科学会雑誌, **61** : 618, 2009.  
 13) Saito, S. et al. : *J. Reprod. Immunol.*, **65** : 111-120, 2005.  
 14) Miwa, N. et al. : *Mol. Hum. Reprod.*, **11** : 865-870, 2005.  
 15) Munn, D. H. et al. : *Science*, **297** : 1867-1870, 2002.  
 16) Blois, S. M. et al. : *Nat. Med.*, **13** : 1450-1457, 2007.  
 17) Terness, P. et al. : *Am. J. Reprod. Immunol.*, **58** : 238-254, 2007.  
 18) Darrasse-Jeze, G. et al. : *Immunol. Lett.*, **102** : 106-109, 2006.  
 19) Jasper, M. J. et al. : *Mol. Hum. Reprod.*, **12** : 301-308, 2006.  
 20) Zenclussen, A. C. et al. : *Eur. J. Immunol.*, **36** : 82-94, 2006.  
 21) Wang, W. et al. : Increased prevalence of Th17 cells in peripheral blood and decidua in unexplained recurrent spontaneous abortion patients. *J. Reprod. Immunol.* (in press)  
 22) Nakashima, A. et al. : Accumulation of IL-17-positive cells in decidua of inevitable abortion cases. *Am. J. Reprod Immunol.* (in press)  
 23) Saito, S. et al. : *Mol. Aspects Med.*, **28** : 192-209, 2007.  
 24) Sasaki, Y. et al. : *Clin. Exp. Immunol.*, **149** : 139-145, 2007.  
 25) Santner-Nanan, B. et al. : *J. Immunol.*, **183** : 7023-7030, 2009.  
 26) Levine, R. J. et al. : *N. Engl. J. Med.*, **355** : 992-1005, 2006.

\* \* \*

特集

産婦人科診療～ pros and cons～

---

周産期

習慣流産に対する抗凝固療法

—アスピリン単独療法か、アスピリン+ヘパリン併用療法か—

齋藤 滋

---

金原出版株式会社

---

## 周産期

## 習慣流産に対する抗凝固療法

—アスピリン単独療法か、アスピリン+ヘパリン併用療法か—

齋藤 滋\*

抗カルジオリピン (CL) 抗体,  $\beta_2$  GPI 依存性抗 CL 抗体, ループスアンチコアグulant陽性で過去に3回以上の初期流産もしくは原因不明の1回以上の後期流産の既往のある女性では, 無治療の場合, 次回妊娠での流・死産率が70~80%と極めて高率である。しかし, 低用量アスピリン (LDA)+ヘパリン療法を行うと流・死産率は LDA 単独治療群に比し相対リスク比が0.46まで低下する。また, 後期流産歴を有するプロテイン S 欠乏症でも同様の結果が得られている。ただし原因不明の習慣流産に対しての LDA+ヘパリン療法, LDA 療法はともにその有効性を認めるに至っていない。

## はじめに

遺伝性もしくは後天性血栓形成傾向 (thrombophilia) は流・死産のリスク増大と考えられており, 反復流産における重要な要因で, かつ予防可能な疾患である。2007~2008年での厚生労働科学研究班による調査で, 不育症例の11.0%に $\beta_2$  GPI 依存性抗カルジオリピン (CL) 抗体, 抗 CL IgG 抗体もしくは IgM 抗体, ループスアンチコアグulant (LA) のいずれかの陽性者が存在することがわかった<sup>1)</sup>。さらにプロテイン S 欠乏症や XII 因子欠乏症も, それぞれ7.0%, 18.0%に存在することが明らかになった。すなわち, 不育症と血栓形成傾向が密接に関連することが再確認された。米国胸部疾患学会 (ACCP) で合意したガイドライン (8版) では,

3回以上の初期流産または1回以上の原因不明の妊娠10週以降の後期流産の既往のある女性に対して, 後天性血栓形成傾向の最も一般的な原因である抗リン脂質抗体について系統的なスクリーニングを実施するよう推奨している (グレード1A レベル)<sup>2)</sup>。従って, 不育症のため産婦人科を受診する女性や, 妊娠女性を外來管理中に3回以上の初期流産や1回以上の後期流産を経験した際には, 積極的に抗リン脂質抗体や凝固因子を検査する必要がある。また抗リン脂質抗体は偽陽性となることがしばしばあるため再検することが求められている。

では, これら thrombophilia の症例に対して低用量アスピリン (LDA) 療法を行うべきか, もしくは LDA+ヘパリン療法を行うべきか, もしくはどのような症例に対して治療を行うべきかを本稿の主題として解説したい。

\*Shigeru SAITO (教授)

富山大学産科婦人科

〒930-0194 富山市杉谷 2630



表1 不育症例における低用量アスピリン (LDA) と LDA+ヘパリン療法の有効性

治療対象	治療の有効性		文献
抗リン脂質抗体症候群 (抗 CL 抗体, $\beta_2$ GPI 依存性 抗 CL 抗体, LA 陽性で 3 回以上の初期流産または 1 回以上の後期流産の既往)	LDA 療法	有効性を認めない	Am J Obstet Gynecol, 1997. 176 : 1099-1100, Hum Reprod, 1997. 12 : 1567-1572, Am J Obstet Gynecol, 2000. 183 : 1008-1012,
	LDA+ヘパリン療法 (未分解ヘパリン)	LDA 療法に比し流・ 死産が 0.46 に減少	Cochrane Database Syst Rev, 2005. CD002859.
	LDA+低分子ヘパリン療法	有効かもしれないが 症例数不足	Cochrane Database Syst Rev, 2005. CD002859.
プロテイン S 欠乏症 後期流産の既往あり 初期流産の既往のみ	LDA+低分子ヘパリン療法は有効 報告がなく現時点では不明		Blood, 2004. 103 : 3695-3699,
XII 因子欠乏症	LDA 療法	有効	Fertil Steril, 2001. 76 : 203-204,
原因不明不育症	LDA 療法はプラセボと同等		Hum Reprod, 1997. 12 : 1567-1572,
	LDA+ヘパリン療法は LDA 療法と同等		Fertil Steril, 2006. 86 : 362-366,

## I. 抗リン脂質抗体症候群, XII 因子欠乏症, プロテイン S 欠乏症と流産との関連性

これまでに多くの臨床試験から抗リン脂質抗体症候群の存在が流産の高リスクになることが知られている。低リスク妊娠例における前向き試験で, 抗リン脂質抗体が存在することで 3~9 倍高い流産率となることが判明している<sup>3)~6)</sup>。妊娠中に治療を拒否した 20 例の女性を対象とした前向き研究で 18 例 (90%) に流産が生じており<sup>7)</sup>, やはりこれらの症例には積極的な治療を進める根拠となっている。凝固因子 XII 因子の欠乏もしくは活性低下は肺塞栓をはじめとする血栓症のリスクであることが知られているが, 不育症にも関連している<sup>8)9)</sup>。

プロテイン S 欠乏症はアジア人で比較的多く, 日本人では約 2% の頻度で認められるが, 不育症例では 7.0% に認められている<sup>1)</sup>。プロテイン S 欠乏症は特に妊娠 10 週以降の流・死産に関与している<sup>9)</sup>。

## II. 抗リン脂質抗体症候群における低用量アスピリン療法と低用量アスピリン療法+ヘパリン療法の比較

表 1 にこれまでの結果を示す。抗リン脂質抗体症候群に対して低用量アスピリン (LDA) 療法が広く施行されてきたが, 明らかなエビデンスがなかった。LDA 単独療法についての有効性についてはその後 3 試験が行われ, プラセボ群と比較して流・死産率が相対リスク比 1.05, 95% 信頼区間が 0.66~1.68 であり, 明らかな有効性は認められていない<sup>10)</sup>。その後, このような状況の下, LDA 療法と LDA+未分解ヘパリン療法との比較が行われ, メタアナリシスにより 849 例が集計された結果, LDA+ヘパリン療法は LDA 単独よりも流・死産を 0.46 (95% 信頼区間: 0.29~0.71) に減少することが判明した<sup>10)</sup>。一方, 低分子ヘパリン+LDA 療法では, 流・死産率を LDA 群の 0.78 に減少させるが, 95% 信頼区間が 0.39~1.57 と有意な差ではない<sup>10)</sup>。ただし, これは 1 報告 98 例のみの結果であるので, その後の追加試験が必要と思われる

る。ヘパリンの有効性については、動物実験でも確かめられている。Girardiらは抗リン脂質抗体陽性例のIgGを妊娠マウスに投与した際の流・死産が未分解ヘパリン、低分子ヘパリンで改善することを証明し、ヘパリンの作用が抗凝固作用というよりは、補体活性抑制にあることを示した<sup>11)</sup>。

以上をまとめると3回以上の初期流産歴、1回以上の原因不明の後期流産例に対して抗リン脂質抗体のスクリーニングを積極的に行い、陽性者(陽性者は再検して真の陽性であることを確認)に対しては次回妊娠を考えた時点で低用量アスピリンを服用し、妊娠が判明した時点で未分画ヘパリン(5,000単位×2:12時間ごと)を行うことを勧めるべきであろう。通常、ヘパリンは陣痛発来まで使用する。しかし、不育症に対してのヘパリン製剤の保険適応がなく、かつ自己注射も認められていないのが大きな問題点である。日本産科婦人科学会においても、これらの課題を解決するために、積極的に活動しているが、保険適応までには、もうしばらくの時間がかかりそうである。

### III. ワルファリン投与例での注意点

動静脈血栓の既往がありワルファリンを服用している女性が妊娠した場合、ワルファリンには胎盤通過性があり胎児の出血を引き起こしたり、催奇形性があるので注意が必要である。一方、ヘパリンは胎盤通過性がなく胎児には安全な薬剤である。そのため、妊娠すれば妊娠6週までにはワルファリンを中止し、直ちにヘパリンで管理すべきである<sup>12)</sup>。

### IV. プロテインS欠乏症におけるLDA療法とLDA+ヘパリン療法の比較

妊娠10週以降の後期流産既往のあるプロテインS欠乏症にLDA療法を行った際の生児獲得率は7%と低く、LDA+ヘパリン療法を行った際の生児獲得率は79%であったとの報告が

ある<sup>13)</sup>。一報だけの報告ではあるが、このような対象に対して、ヘパリン+LDA療法を勧める根拠となっている。しかし、初期流産を繰り返す症例に対してのヘパリン+LDAの有効性についてはいまだ報告がなく、現時点では強く勧めることができない。しかし、無治療群での流産率の高いことがわかってきており、今後、解決すべき問題点である。

### V. XII因子欠乏症におけるLDA療法とLDA+ヘパリン療法の比較

XII因子欠乏症と流産とは関連性があるが、LDA療法とLDA+ヘパリン療法を比較した報告はない。OgasawaraらはLDA療法で良好な成績を報告しているの<sup>9)</sup>、まずはLDA療法を試みてよいであろう。

### VI. Thrombophiliaのない不育症に対するLDA療法とLDA+ヘパリン療法の比較

抗リン脂質抗体陽性、凝固因子V因子のLeiden変異、プロトロンビン変異(G20210A)、MTHFR変異、プロテインC欠乏症、プロテインS欠乏症、アンチトロンビン欠乏症を除く、原因不明の3回以上の初期流産もしくは2回以上の後期流産の既往のある107例にLDA治療もしくは低分子ヘパリン療法を行ったところ、生児獲得率は前者で84%、後者で82%と差を認めず、早産、IUGR、妊娠高血圧症候群発症も差を認めなかった<sup>14)</sup>。同様の対象でTulppalaらはLDA群とプラセボ群で比較しているが、生児獲得率はそれぞれ81%であり、LDAの有効性は示されなかったと同時に、無治療(プラセボ)でも原因不明の不育症では高い生児獲得率が得られることがわかった<sup>15)</sup>。

### おわりに

不育症例は流・死産を繰り返すことで精神的なダメージが大きく、次回の妊娠で諦めるケー

スも多いが、適切なスクリーニングを行い、最良の治療を施行することで生児を獲得することも可能となった。抗リン脂質抗体症候群や後期流産既往のあるプロテインS欠乏症ではLDA + アスピリン療法が勧められるが、その他の異常についての治療方針については、未解決な部分も多く、今後最良の治療法を模索していく必要がある。

## 文 献

- 1) 齋藤 滋, 杉浦真弓, 田中忠夫, 他 : 本邦における不育症のリスク因子とその予後に関する研究. 日周産期・新生児会誌, 45 : 1144-1148, 2009.
- 2) Bates SM, Greer IA, Pabinger I, et al : Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 133 : 844S-886S, 2008.
- 3) Lockwood CJ, Romero R, Feinberg RF, et al : The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population. *Am J Obstet Gynecol*, 161 : 369-373, 1989.
- 4) Lynch A, Marlar R, Murphy J, et al : Antiphospholipid antibodies in predicting adverse pregnancy outcome. A prospective study. *Ann Intern Med*, 120 : 470-475, 1994.
- 5) Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A, et al : Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol*, 86 : 555-559, 1995.
- 6) Lynch A, Byers T, Emlen W, et al : Association of antibodies to beta2-glycoprotein I with pregnancy loss and pregnancy-induced hypertension : a prospective study in low-risk pregnancy. *Obstet Gynecol*, 93 : 193-198, 1999.
- 7) Rai RS, Clifford K, Cohen H, et al : High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies. *Hum Reprod*, 10 : 3301-3304, 1995.
- 8) Ogasawara MS, Inuma Y, Aoki K, et al : Low-dose aspirin is effective for treatment of recurrent miscarriage in patients with decreased coagulation factor XII. *Fertil Steril*, 76 : 203-204, 2001.
- 9) Gris JC, Ripart-Neveu S, Maugard C, et al : Respective evaluation of the prevalence of haemostasis abnormalities in unexplained primary early recurrent miscarriages. The Nimes Obstetricians and Haematologists (NOHA) Study. *Thromb Haemost*, 77 : 1096-1103, 1997.
- 10) Empson M, Lassere M, Craig J, et al : Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev*, CD002859, 2005.
- 11) Girardi G, Redecha P, Salmon JE : Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat Med*, 10 : 1222-1226, 2004.
- 12) Lim W, Crowther MA, Eikelboom JW : Management of antiphospholipid antibody syndrome : a systematic review. *JAMA*, 295 : 1050-1057, 2006.
- 13) Gris JC, Mercier E, Quéré I, et al : Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood*, 103 : 3699-3699, 2004.
- 14) Dolitzky M, Inbal A, Segal Y, et al : A randomized study of thromboprophylaxis in women with unexplained consecutive recurrent miscarriages. *Fertil Steril*, 86 : 362-366, 2006.
- 15) Tulppala M, Marttunen M, Söderstrom-Anttila V, et al : Low-dose aspirin in prevention of miscarriage in women with unexplained or autoimmune related recurrent miscarriage : effect on prostacyclin and thromboxane A2 production. *Hum Reprod*, 12 : 1567-1572, 1997.

# 看護研究集録

平成 21 年度

岡山大学病院 看護部