

2013/2009A

厚生労働科学研究費補助金

成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業

抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の治療
及び予後に関する研究

(H25-次世代-一般-005)

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 村島 温子

平成 26 年 (2014) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業

抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の治療
及び予後に関する研究

(H25-次世代-一般-005)

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 村島 温子

平成 26 年 (2014) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

1. 抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の治療及び予後に関する研究 …………… 1
村島温子

II. 分担研究報告

2. 不育症データベースからみた抗リン脂質抗体陽性妊婦の実態 …………… 7
齋藤 滋
3. 抗リン脂質抗体測定法に関するアンケート調査……………10
杉浦真弓、村島温子
4. 不育症における抗リン脂質抗体標準化に関する研究……………17
北折珠央、杉浦真弓、渥美達也、奥 健志、村島温子
5. 不育症における血液凝固 XII 因子活性と遺伝子多型……………22
北折珠央、杉浦真弓、村島温子
6. 抗リン脂質抗体症候群（APS）における ……………24
ホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体測定キット間の比較
渥美達也
7. 産科的抗リン脂質抗体症候群（APS）：内科アンケート結果……………27
奥 健志
8. 神戸大学医学部附属病院での抗リン脂質抗体陽性不育症患者の現状と ……………33
既往妊娠歴および、抗リン脂質抗体陽性妊娠の予後に関する検討
山田秀人、出口雅士
9. 不育症妊婦への抗血小板療法、抗凝固療法を反復した予後調査……………43
光田信明、中西 功

10. 抗リン脂質抗体症候群合併母体からの新生児のバイオマーカーに関する研究…47	
高橋尚人	
11. ガンマグロブリン大量療法における免疫調整作用について……………50	
野澤和久、高崎芳成、松木祐子、山口絢子	
12. 流産・不育症の病理所見について……………54	
中山雅弘	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ……………61	
IV. 研究成果の刊行物・別刷 ……………63	

研究班名簿

「抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の治療及び予後に関する研究」 研究班

研究班名簿

	氏 名	所 属 等	職 名
研 究 代 表 者	村島 温子	国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター	主 任 副センター長
研 究 分 担 者	齋藤 滋	富山大学大学院医学薬学研究部産科婦人科学教室	教 授
	杉浦 真弓	名古屋市立大学大学院医学研究科産科婦人科学	教 授
	渥美 達也	北海道大学大学院医学研究科 免疫・代謝内科学分野	教 授
	山田 秀人	神戸大学大学院医学研究科外科系講座産科婦人科学分野	教 授
	中西 功	大阪府立母子保健総合医療センター母性内科	主任部長
	光田 信明	大阪府立母子保健総合医療センター産科	主任部長
	高橋 尚人	東京大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター	准教授
	野澤 和久	順天堂大学医学部膠原病内科	准教授
研 究 協 力 者	中山 雅弘	大阪府立母子保健総合医療センター検査科	
	出口 雅士	神戸大学大学院医学研究科外科系講座産科婦人科学分野	講 師
	奥 健志	北海道大学大学院医学研究科 免疫・代謝内科学分野	助 教
	藤田 太輔	大阪医科大学産婦人科学教室	助 教
	横山 健次	慶應義塾大学医学部血液内科	講 師
	森 臨太郎	国立成育医療研究センター研究所成育政策科学研究部	部 長
	松岡健太郎	国立成育医療研究センター病理診断部病理診断科	医 長
	渡邊 典芳	国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター産科	医 長
	松木 祐子	順天堂大学医学部膠原病内科	大学院生

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）

総括研究報告書

抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の治療及び予後に関する研究

研究代表者 村島 温子 国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター

主任副センター長

研究要旨

抗リン脂質抗体症候群(APS)は1986年に誕生した新しい疾患群であるが、その中で不育症から中期以降の流死産や妊娠高血圧症候群などの周産期合併症は主要な病態である。本APS合併妊娠のリスク度の評価方法ならびにそれにあった治療方法を明らかにし、妊娠管理指針を呈示することを目的とし本研究を開始した。初年度である今年度はまず、抗リン脂質抗体症候群(APS)合併ないしは抗リン脂質抗体陽性妊娠の診療の現状を知ることが目的に、周産期系施設ならびに内科系施設にアンケートを依頼し、それぞれ831施設、159施設から回答を得た。その結果、抗リン脂質抗体の測定方法、APSの診断ならびに治療方針が整理されていない状況であることが認識された。また、APSの診断に不可欠な抗リン脂質抗体について標準化を行った。APS合併妊娠を不育症と標準的治療に抵抗性の(ハイリスク)APSに分けて、それぞれの臨床的特徴について検討した。前者については、既存の不育症データベースにAPS症例を追加し、抗リン脂質抗体のプロフィールと妊娠予後との関連を検討した。その結果、Lupus Anticoagulant(LA)陽性例で成功率が低い傾向があることが示された。研究者施設の自験例の検討からもLAが陽性であることがハイリスクであることが示された。また、研究者施設の不育症のカルテ調査で、抗凝固療法の適応が整理される必要があることが示された。ハイリスクAPS妊娠症例を多く持つ研究施設が共同し症例データベース構築を開始した。ハイリスクAPS妊娠症例に対するIVIg療法の有効性を評価する臨床試験に関するワーキンググループで検討、プロトコルを作成し倫理委員会に提出した。ハイリスクAPS妊娠症例における治療効果は児の子宮内発育不全の有無で評価されるが、そのバイオマーカーについて検討した。

研究分担者

齋藤 滋

富山大学大学院医学薬学研究部

産科婦人科学教室 教授

杉浦 真弓

名古屋市立大学大学院医学研究科産科婦

人科学教室 教授

渥美 達也

北海道大学大学院医学研究科

免疫・代謝内科学分野 教授

山田 秀人

神戸大学大学院医学研究科外科系講座

産科婦人科学分野 教授

中西 功

大阪府立母子保健総合医療センター
母性内科 主任部長

光田 信明

大阪府立母子保健総合医療センター
産科 主任部長

高橋 尚人

東京大学医学部附属病院
総合周産期母子医療センター 准教授

野澤 和久

順天堂大学医学部膠原病内科 准教授

A. 研究目的

本研究は抗リン脂質抗体症候群(APS)合併妊娠のリスク度の評価方法ならびにそれにあつた治療方法を明らかにし、妊娠管理指針を呈示することを目的としている。今年度は下記項目別に研究を行った。

B. 研究方法

I. APS 合併妊娠の現状は？

1) 医師にどうとらえられているのか

- ・全国アンケート調査 (産婦人科系)
全国の妊婦健診施設の産婦人科長と不育症専門クリニック施設長を対象にアンケート調査を行った (杉浦 報告書参照)。
- ・全国アンケート調査 (内科系)
日本リウマチ学会教育施設責任者ならびに日本血栓止血学会代議員を対象にアンケート調査を行った (奥 報告書参照)。

2) 不育症データベースを用いたAPS合併妊娠の検討

厚生労働研究齋藤班で集計している不育症データベースを用いて、各抗リン脂質抗体陽性例の抗体の種類別の妊娠

予後を検討し、あわせて抗体価や重複例での周産期予後を検討した。(齋藤)

3) 各研究者施設における不育症患者の検討

不育症患者の中から各種抗リン脂質抗体陽性となった患者を抽出し、抗リン脂質抗体のレパトリーと妊娠予後について比較検討した。また、APSの診断基準を満たすか満たさないかに関係なく抗リン脂質抗体が陽性の44妊娠をAPS群、APS検査基準のみ満たす群、aCL弱陽性群の3群に分けて生児獲得率を比較した。(山田)。自験の不育症症例を後ろ向きにカルテ調査し、抗凝固療法の有用性について検討した。(光田)

4) 流産・不育症の病理所見に関する検討

自験の流産症例を対象とする流産物の病理学的解析を行うためのチェック項目リストを作成した。(中山)

II. 抗リン脂質抗体の測定法・解釈の問題点ならびにその解決方法は？

1) ホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体 (aPS/PT) の標準化

aPS/PT-IgG/IgM測定に用いられる計4種の Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay(ELISA) キット (in-house, Inova) の抗体測定能を検定した。(渥美)

2) 抗リン脂質抗体の標準化ならびに抗体プロフィールと生児獲得率に関する前向き研究

不育症患者から非妊時に採血し、有用性が証明されている β 2GPI 依存性抗カルジオリピン(aCL) 抗体、ループスアンチコアグラント(LA)-希釈ラッセル蛇毒法 RVVT、LA-aPTT 法、いずれかが陽性

の場合には抗凝固療法を行った。今回検証の対象となった、LA・リン脂質(PL)中和法、aPS/PT-IgG・M、古典的 aCL IgG・M、aCL IgG・M・A、 β 2GPI IgG・M・A (Phadia) の 11 種類については治療バイアスを除外するため、凍結保存して、帰結後に測定して解析を行った(杉浦、北折)。さらに、XII因子多型の有無、活性、抗リン脂質抗体の有無と次回妊娠転帰について検討した。(杉浦)

III. 標準的治療抵抗性APSに関する治療方法の開発

- 1) 標準的治療に抵抗性のハイリスクAPS 妊娠症例に対し効果が期待される大量ガンマグロブリン療法 (IVIg)の有効性を見るための臨床試験の方法について、ワーキンググループで検討した。(村島、山田)
- 2) 1)の研究の基礎資料とするために IVIG の免疫調節作用について検討した。(野澤)
- 3) 1)の研究の基礎研究として児の子宮内発育不全のバイオマーカーについて検討した。(高橋)

(倫理面への配慮)

疫学研究に関する倫理指針にのっとり施行した。症例調査の際には匿名化によるプライバシーの保護を行うとともに、研究データは情報管理責任者のもとで厳重に管理している。

なお、本研究は、当施設の倫理委員会の承認を受けている。

(平成 25 年 8 月 承認番号 692)

(平成 25 年 9 月 承認番号 703)

(平成 25 年 11 月 承認番号 736)

(平成 26 年 1 月 承認番号 749)

C. 結果

I. APS 合併妊娠の現状は？

1) 医師にどうとらえられているのか

- ・全国アンケート調査(産婦人科系)

2700 施設に依頼し 831 施設から回答を得た。不育症を扱う施設で扱う妊娠数のうち約 10%が APS と推定できた。また、APS に関する各種検体検査についての答えからは、測定回数やカットオフ値など、必ずしも国際学会の基準に基づいた判断がなされていない状況が確認できた。

- ・全国アンケート調査(内科系)内科系(膠原病・血栓関連)施設 477 施設に調査を依頼し、159 施設から回答を得た。

APS 妊娠症例があったのが合計 53 施設で、延べ人数は 118.7 人/年であった。第 1 部の抗リン脂質抗体の測定についてのアンケートでは分類基準や国際血栓止血学会推奨の測定方法に必ずしも沿っていなかった。

第 2 部の APS 妊娠の治療の実際を検討したアンケートでは、産科的 APS においては治療の initiative は産科医にまかしているという回答が半数近くを占めた。治療の選択肢について治療薬の選択や、治療時期については施設間差が大きかった。

2) 不育症データベースを用いた APS 合併妊娠の検討

不育症データベース 3,391 人中、何らかの抗リン脂質抗体が陽性であったのは、346 例 (10.2%) であった。各抗リン脂質

抗体の陽性率が多い順に、抗CL-IgG抗、CL-IgM、抗 β_2 GP1複合体抗体、LA陽性であった。重複例31/346 (9.0%)であった。抗体のプロフィールでは、LA陽性例で生児獲得率が低い傾向にあった。各種抗体価と生児獲得率の間には有意な相関はなかった。(齋藤)

3) 各研究者施設における不育症患者の検討

一施設自験例 235 例を用いての抗リン脂質抗体陽性不育症患者の後方視的解析では抗リン脂質抗体複数陽性例、ループスアンチコアグラント陽性例で妊娠予後が悪くなることが示された。一方で、抗リン脂質抗体のレポートリーの別にかかわらず積極的治療により 80%前後の生児獲得率が得られていた。さらに、APS の診断基準を満たすか満たさないかに関係なく抗リン脂質抗体が陽性の 44 妊娠(不育症の検査で aPL 陽性が判明したもの 20 例、自己免疫疾患や妊娠高血圧症候群などの精査判明したもの 24 例)を APS 群、APS 検査基準のみ満たす群、aCL 弱陽性群の 3 群に分けて生児獲得率を比較した結果では 3 群の間に差は認めなかった。(山田)

先行妊娠で抗凝固療法を行い、後続妊娠を管理した不育症 203 例のカルテ調査では、後続妊娠の転帰については、先行妊娠での予後良好群 115 例のうち後続妊娠で無治療としたにもかかわらず予後良好であったものが 20 例あった。一方、先行妊娠が予後不良であった群 (88 例)では、後続妊娠での予後良好が 46 例あり、うち無治療であったものは 3 例だった。予後不良は 23 例であった。(光田)

流産・不育症の病理所見に関する検討ではチェック項目リストを作成し、基本的な病理所見を呈示した。(中山)

II. 抗リン脂質抗体の測定法・解釈の問題点ならびにその解決方法は?

1) ホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体 (aPS/PT) の標準化

aPS/PT-IgG/IgM測定に用いられる計4種の ELISAキットの抗体測定能を検定した結果、ELISA間での陽性一致率はCohenの κ 係数はそれぞれ0.962、0.597と良好な一致率を示した。また、異なるELISA間における抗体価の相関も $r=0.749$, $r=0.622$ と良好であった。(渥美)

2) 抗リン脂質抗体の標準化ならびに抗体プロフィールと生児獲得率に関する前向き研究

不育症患者 560 名の従来法を用いた抗リン脂質抗体陽性率は・2GPIaCL4.6%、LA-aPTT6.8%、LA-RVVT3.4%だった。今回の検証の対象となった 11 種類の測定法 (PL 中和法、aPS/PT IgG、IgM、古典的 aCL - IgG/IgM、CL-IgG/M/A、 β 2GPI-IgG/M/A) は従来法を基準とした APS に対して 90-100%の強い特異度を認めた。PL 中和法 (StaClot) に関して、健常人 98 パーセントイルを基準とした場合でも生児獲得率に有意差がみられた。aPS/PT-IgG の陽性群で生児獲得率が低かった。さらにXII因子活性と遺伝子多型の検討から、XII因子低下があっても次回妊娠の流産率に影響がないことが示された。(杉浦)

Ⅲ. 標準的治療抵抗性APSに関する治療方法の開発

- 1) 標準的治療に抵抗性のハイリスクAPS妊娠症例に対する大量ガンマグロブリン療法 (IVIg)の有効性を見るための臨床試験の方法について、ワーキンググループ会議の結果ならびに生物統計学、倫理学の専門家によるアドバイスを心得て前向き介入試験のプロトコルを作成し、倫理委員会に提出した。(村島、山田)
- 2) IVIg の免疫調節作用に関する文献的考察では Th1、Th2、Th-17、Treg、補体を介して習慣性流産治療に効果を発揮していることが推察された。(野澤)
- 3) 児の子宮内発育不全 (FGR) のバイオマーカーについて FGR42 例を含む臍帯血 224 例で検討した。FGR 児では有意に IL-6 低値、TGF・1、・2 低値が認められた。TGF・は胎児発育と非常に高い相関があり、これらのバイオマーカーが FGR 児の評価に有用である可能性が示された。(高橋)

D. 考察

本領域を扱うと思われる全国の産婦人科系施設を対象としたアンケート調査で、取り扱っている施設に偏りがあること、診断に混乱がある現状が明らかになるとともに、必ずしも国際学会の基準に則って診断されていない状況がわかった。産科的に有用な PL 中和法の普及率が 13%と極めて低いこと、抗カルジオリピン抗体、PE 抗体、PS 活性、PC 活性、XII 活性の測定が高頻度に行われている実態が明らかになるとともに、

本領域の検査について整理してほしいとの要望も寄せられた。内科系対象のアンケート調査で APS 妊娠例の診療実績が低いこと、aPL の検査自体が十分に行われていない実態が明らかになり、今後内科領域にも関心をもってもらうことも検討する必要がある。aPL の測定方法の選択ならびに解釈について内科系と産科系との間に差があるかどうか、今回のアンケート調査を用いてさらに解析する必要がある。治療方針については半数近くの内科医は産科医に委ねており、産科・内科間の連携を構築していくことが重要な課題であると考えられた。全国規模の不育症データベースならびに研究者が所属する施設での検討で、APS の妊娠予後に最もリスクとなる aPL は LA であることが示された。

不育症では確固たる根拠がなくても抗凝固療法が行われがちで、その治療効果の検証は難しい。本研究で、先行妊娠で抗凝固療法を受けて予後良好であれば、次回妊娠時の抗凝固療法はなくても高率に生児を得ていたという結果が得られたことは、抗凝固療法の適応が整理されなければならないことを示すものである。

不育症の病理診断のためのチェックリスト作成することによって、客観的病理診断につなげることができた。

本研究でも示されたように APS 合併妊娠で最も予後に関係している aPL は LA である。しかし、LA は機能的(凝固検査により)に検出されるため、ヘパリンの使用下では当てにできない。そのため、LA の責任抗体と考えられる aPS/PT の測定で代替することが求められている。本研究で、キットによらず aPS/PT は APS のマーカー抗体と

なりうる事が確認されたことで、今後産科的 APS の診断に普及していく道が示された。

抗リン脂質抗体の標準化ならびに抗体プロフィールと生児獲得率に関する前向き研究では LA-PL 中和法 (StaClot) と aPS/PT が産科的に有用なことが示され、今後多くある aPL の中から有用なものが選別されていく可能性が示された。また、過去に XII 因子活性低下が流産の危険因子であるという報告は LA の影響をみていたことを示唆する結果は、不育症患者で XII 因子活性を測定する意義について再考する促すものとなった。

標準的治療に抵抗性の APS 妊娠症例に対する IVIG の有効性を見るための臨床試験について倫理委員会に承認され、開始となったが、これに先立って IVIG の免疫学的作用ならびに APS 合併妊娠のアウトカムとして最も重要な FGR のバイオマーカーの検討を行い、この臨床試験の基礎固めができたと考えている。

E. 結論

現状を知るための全国アンケート調査ではその診断方法ならびに治療方法について、臨床の現場で混乱している状況が明らかになった。APS 妊娠の予後を規定する aPL の種類や標準化、ハイリスク APS に関する IVIG 療法のプロトコール作成など、今後 APS 合併妊娠のリスク因子の同定や、IVIG 療法の臨床試験につながる成果を上げることができた。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 村島温子：母性内科から見た抗リン脂質抗体関連不育症。第 58 回日本生殖医学会学術講演会・総会，神戸，2013.11.16

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Ⅱ. 分担研究報告

不育症データベースからみた抗リン脂質抗体陽性妊婦の実態

研究分担者 齋藤 滋 富山大学大学院医学薬学研究部産科婦人科 教授

研究要旨：

抗リン脂質抗体は不育症のリスク因子の一つであるが、標準的治療である低用量アスピリン療法（LDA）とヘパリン療法を行なっても、妊娠予後が不良である場合がある。そこで、抗リン脂質抗体[抗 β_2 GP1 複合体抗体、抗 CL IgG 抗体、抗 CL IgM 抗体、Lupus Anticoagulant (LA)]の抗体価ならびに重複例が周産期予後を不良にするかを検討した。不育症例の中でいずれか一つの抗リン脂質抗体が陽性であったのは、10.2% (346/3,391)であった。抗リン脂質抗体陽性例で、その後の妊娠予後を検討した。胎児染色体異常例を除いた妊娠成功率は、抗 β_2 GP1 複合体抗体陽性例で 82.6% (19/23)、LA 陽性で 64.7% (11/17)、抗 CL IgG 陽性で 81.3% (65/80)、抗 CL IgM 陽性で 69.2% (36/52) であり、LA 陽性で成功率が低い傾向があった。しかし、各抗体価や重複と予後不良の相関はなく、周産期予後不良因子の同定には至らなかった。

A. 研究目的

抗リン脂質抗体は、血栓症ならびに流産・死産、妊娠高血圧腎症の発症と相関がある。これまで内科的な立場から抗リン脂質抗体と血栓症のリスクが論じられてきたが、周産期予後と各種抗リン脂質抗体の意義、抗体価が高ければ周産期予後が不良となるのか、抗リン脂質抗体が重複すれば、予後不良となるのかは、全く知られていなかった。そこで、不育症データベースを用いて、抗リン脂質抗体陽性妊婦の周産期予後を検討した。

B. 研究方法

厚生労働研究齋藤班で集計している不育症データベースを用いて、各抗リン脂質抗体陽性例の抗体の種類別の妊娠予後を検討し、あわせて抗体価や重複例での周産期予後を検討した。なお、用いた不育症データベースは3,391例の登録があり、平均年齢は 34.6 ± 4.7 歳（中央値35歳）、流・死産の中央値3回（1～14回）であった。

（倫理面への配慮）

疫学研究に関する倫理指針にのっとり施行した。症例調査の際には匿名化によりプライバシーの保護を行うとともに、研究データは情報管理責任者のもとで厳重に管理している。

なお、本研究は当大学の倫理委員会の承認を受けている。

C. 研究結果

1) 抗リン脂質抗体陽性率

不育症3,391人中、何らかの抗リン脂質抗体が陽性であったのは、346例（10.2%）であった。抗リン脂質抗体の内訳は、抗 β_2 GP1 複合体抗体で34/346（9.8%）、LA陽性29/346（8.4%）、抗CL IgG陽性170/346（49.1%）、抗CL IgM陽性82/346（23.7%）、重複例31/346（9.0%）であった。抗リン脂質抗体が一つだけ陽性であった例の胎児染色体異常を除いた妊娠成功率は、抗 β_2 GP1 複合体抗体陽性で19/23（82.6%）、LA陽性で11/17（64.7%）、抗CL IgG陽性で65/80（81.3%）、抗CL IgM陽性で36/52（69.2%）であった（表1）。重複例は十分な症例数ではないがいずれの場合も妊娠予後は良好であった（表2）。いずれの抗体の抗体価も生児獲得例と、流・死産例の間で有意な差を認めなかった。

D. 考察

血栓症のリスクは各抗リン脂質抗体の重複や過去の血栓症、自己免疫疾患合併例で高まることが知られているが、周産期予後不良となるような因子は、今回の成績では得られなかった。但し、LA陽性例では周産期予後が不良となる傾向があった。in vitroにおける凝固時間の延長という生理学的検査の方が、抗体の量を同定する生化学的検査より意義が高いのかもしれない。今後、血栓症のリスクの有無や、自己免疫疾患の有無なども検討項目に入れ、再度、周産期予後不良因子につき検討する必要がある。

表1. 抗リン脂質抗体が一つだけ陽性の場合の妊娠成功率

	症例数	のべ妊娠数	(染色体異常の流産)	成功数	妊娠成功率(全体)	妊娠成功率(除染色体異常)
β ₂ GPIのみ陽性	34例	24(染色体未検の流産3を含む)	1	19	79.2%(19/24)	82.6%(19/23)
Lupus anticoagulantのみ陽性	29例	17(染色体未検の流産3を含む)	0	11	64.7%(11/17)	64.7%(11/17)
抗CL IgGのみ陽性	170例	89(染色体未検の流産13を含む)	9	65	73.0%(65/89)	81.3%(65/80)
抗CL IgMのみ陽性	82例	55(染色体未検の流産8を含む)	3	36	65.4%(36/55)	69.2%(36/52)

注: 不育症外来を受診した3391例中何らかの抗リン脂質抗体陽性症例 total346例 (スクリーニング検査をすべて施行されていないものも含む)

表2. 重複している場合の妊娠成功率

抗体の種類	重複(LA) %(成功/妊娠数)	重複(抗CL IgG抗体) %(成功/妊娠数)	重複(抗CL IgM抗体) %(成功/妊娠数)
①抗CLβ ₂ GP1抗体	85.7%(6/7)	83.3%(10/12) **	50%(1/2)
	100%(6/6)	100%(10/10) **	100%(1/1)
②Lupus Anticoaglant	—	83%(5/6)	50%(1/2)
	—	100%(2/2)	100%(2/2)
③抗CL IgG抗体	—	—	100%(1/1)
	—	—	100%(1/1)

** 上段:全体 / 下段:染色体異常流産を除く

※ 上記は3つ抗体陽性であるのも含んでいる
 ※ 全例がLDA+heparinを使用しているわけではない

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Veljkovic Vujaklija D, Dominovic M, Gulic T, Mahmutefendic H, Haller H, Saito S, Rukavina D. Granulysin expression and the interplay of granulysin and perforin at the maternal-fetal interface. *J Reprod Immunol.* 2013 ;97:186-196.
- 2) Inada K, Shima T, Nakashima A, Aoki K, Ito M, Saito S. Characterization of regulatory T cells in decidua of miscarriage cases with abnormal or normal fetal chromosomal content. *J Reprod Immunol.* 2013 ;97:104-111.
- 3) Nakashima A, Yamanaka-Tatematsu M, Fujita N, Koizumi K, Shima T, Yoshida T, Nikaido T, Okamoto A, Yoshimori T, Saito S. Impaired autophagy by soluble endoglin, under physiological hypoxia in early pregnant period, is involved in poor placentation in preeclampsia. *Autophagy.* 2013 ;9:303-316.
- 4) Saito S., Shima T., Inada K., Nakashima A. Which Types of Regulatory T cells Play Important Roles in Implantation and Pregnancy Maintenance? *Am J Reprod Immunol.* 2013 ;69:340-345.
- 5) Thaxton JE, Nevers T, Lippe EO, Blois SM, Saito S, Sharma S. NKG2D Blockade Inhibits Poly(I:C)-Triggered Fetal Loss in Wild Type but Not IL-10^{-/-} Mice. *J Immunol.* 2013;190:3639-3647.
- 6) Shiozaki A, Matsuda Y, Satoh S, Saito S. Comparison of risk factors for gestational hypertension and preeclampsia in Japanese singleton pregnancies. *J.Obstet Gynecol Res.* 2013 ;39:492-499.
- 7) 齋藤 滋. 不育症 Up to date —不妊症と不育症の境界領域も含めて—. *日本IVF学会誌.* 2013; 16: 21-25.
- 8) 齋藤 滋. 男性も知っておきたい! 「不育症」の基礎知識. R 2 5. 2013; 340: 15.
- 9) 齋藤 滋: 「不育症」を知っていますか? オレンジページムック 元気ときれいの教科書 からだの本 vol17. 32-33. 2013年4月26日第1刷発行.
- 10) 齋藤 滋: 不育症と診断されたとき. 月刊 母子保健 3月号. 2013;647:4-5.

2. 学会発表

- 1) Saito S: Which types of regulatory T cells are necessary for maintenance of

pregnancy? International Conference on Reproductive Immunology 2013 Shanghai, 2013. 9.28-29, Shanghai, China.

- 2) 齋藤 滋: 不育症の基礎知識～不育の現状と課題～ 母子保健指導者研修会 招待講演, 2014. 01. 28, 大阪.
- 3) 齋藤 滋: 免疫から見た妊娠維持機構とその破綻 Expert Interactions in Clinical Intelligence(EICI) 招待講演, 2013. 12. 21, 東京.
- 4) 齋藤 滋: 不育症治療 Up-To-Date 第20回三重県生涯教育特別研修セミナー, 2013, 11, 15, 三重.
- 5) 齋藤 滋: 免疫から見た妊娠維持機構とその破綻 Expert Interactions in Clinical Intelligence (EICI), 2013, 7, 27, 名古屋.
- 6) 齋藤 滋: 不育症 Up-to-Date. 東部産婦人科医会講演会, 2013, 6, 28, 沼津.
- 7) 齋藤 滋: 不育症治療 Up-To-Date. 第41回北陸産科婦人科学会 ランチョンセミナー, 2013, 6, 9, 新潟.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

抗リン脂質抗体測定法に関するアンケート調査

研究分担者 杉浦真弓 名古屋市立大学大学院医学研究科産科婦人科学教授

研究代表者 村島温子 国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター主任副センター長

研究要旨

産科的に有用なPL中和法の普及率が13%と極めて低いことが判った。また、有用性に疑問がある抗カルジオリピン抗体、PE抗体、PS活性、PC活性、XII活性の測定が高頻度に行われている我が国の実態が明らかになった。患者の経済的負担を減らすためにもこれらの臨床的有用性が不明であることを講演を通じて啓発する必要がある。

A. 研究目的

抗リン脂質抗体症候群 APS に対するアスピリン・ヘパリン併用療法は70-80%の出産成功率が報告されている。抗リン脂質抗体測定法は凝固時間を測定する Lupus Anticoagulant (LA) と ELISA 法を用いて抗体価を測定する方法がある。抗リン脂質抗体の真の対応抗原はβ2glycoprotein I (β2GPI), prothrombin, kininogen など、凝固線溶系の蛋白が報告されており、測定法は多岐にわたる。患者も医師も“原因不明”に不安を感じるため、陽性率の高い検査が好まれ、過剰な治療をされている現状が散見される。本調査はこのような現状を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

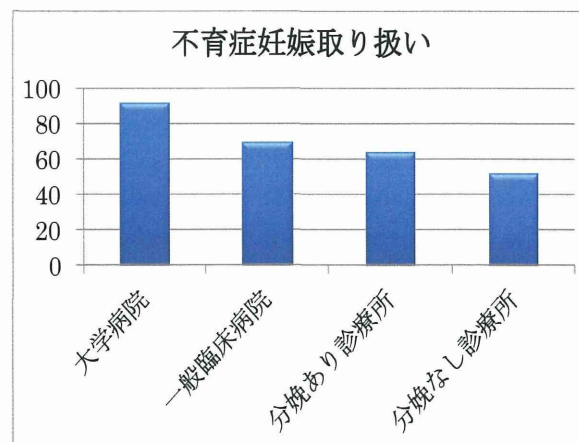
全国の妊婦健診施設 2700 施設の産婦人科長、不育症専門クリニック施設長に添付の調査票を郵送した。14 通が閉院等により返送され 831 人から回答を得た。

C. 研究結果

831 人から回答を得た(30.9%)。大学 7.2%，一般臨床病院 43.9%，診療所(分娩有)45.0%，診療所(分娩無)35.2%だった。



不育症患者を取り扱っていたのは大学 91.5%，病院 69.6%，診療所分娩有 64.1%，診療所分娩無 51.7%だった。



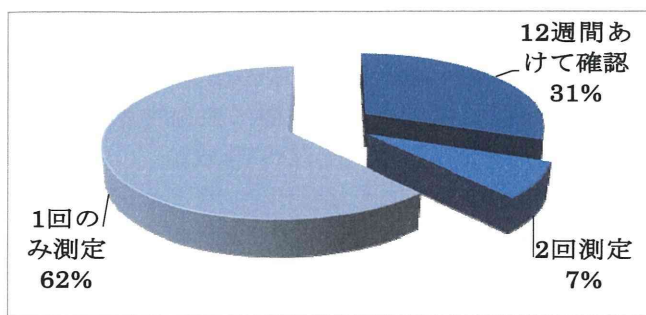
不育症の妊娠を取り扱う 554 施設で年間 5483.3 妊娠が管理され、抗リン脂質抗体症候群は 611.2 例だった。APS の頻度は 11.1%と推定された。

	不育症の妊娠取り扱い(554施設)		APS(247施設)	
	Mean (SD)	範囲	合計年間妊娠数	合計年間妊娠数
大学	22.4 (36.4)	1-200	1167	150.5
臨床病院	6.4 (8.4)	0.5-50	1597	228.7
診療所	9.0 (33.6)	0.5-440	2133.8	194.0
診療所分娩なし	39.0 (86.1)	0.5-250	585.5	38.0
合計	9.9 (29.4)	0.5-440	5483.3	611.2

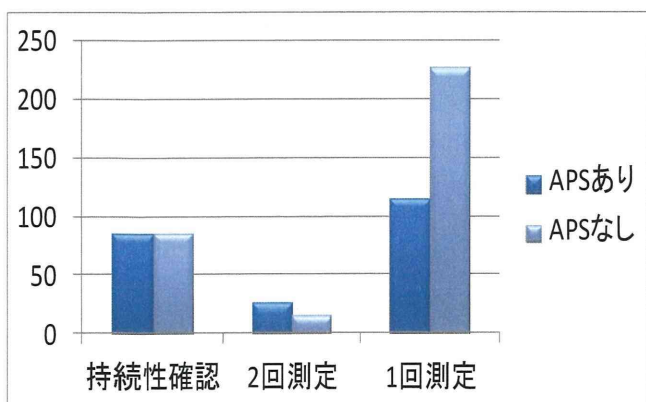
年間 1.5 といった回答もあり、概数を回答していると推定された。

APS の診断に関して、国際学会の基準通り 2

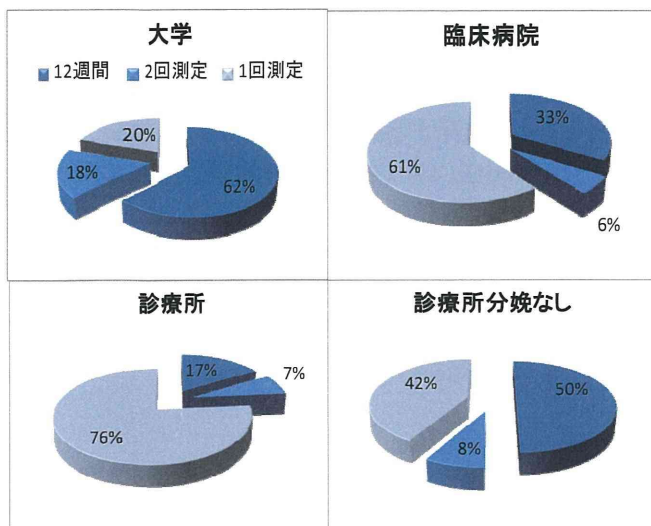
回測定している施設は 30.7% (171/557)、1 回しか測定していない施設は 61.8% (344)だった。



また、APS 妊娠取扱いありと回答しながら 1 回しか測定していない施設が 115 施設存在し、APS の頻度 11.1% というのは偶発抗リン脂質抗体を相当数含んでいると考えられた。



基準通りの測定を行っている施設は大学 62.5%、臨床病院 33.6%、診療所 16.5%、診療所分婉なし 50.0%だった。

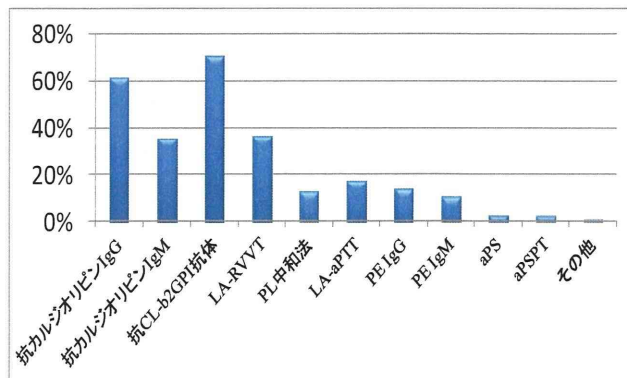


臨床病院、診療所では有意に基準を守っていない施設が多いことが明らかになった。

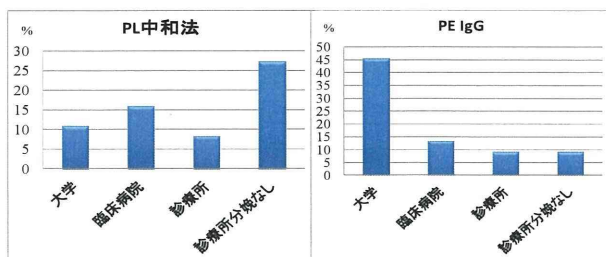
臨床的に測定している抗リン脂質抗体の方法については、79.8% (566/709) の施設が抗カルジオリピン抗体もしくは抗カルジオリピンβ2GPI 複合

体抗体のどちらかを測定していたが、51.3% (364) が理論的に同じ両者を測定していることも明らかになった。18.6% (132) は抗カルジオリピンβ2GPI 複合体抗体のみ、9.9% (70) は抗カルジオリピン抗体のみの測定だった。20.2% (143) の施設は国際学会基準に含まれているにもかかわらずどちらも測定していなかった。

aPTT 試薬を用いた LA 実施施設は 13%にとどまった。本来希釈 aPTT 法による凝固時間が延長した場合に確認試験を行うことが正しい方法だが、確認試験である PL 中和法のみを行っている施設が 13%だった。



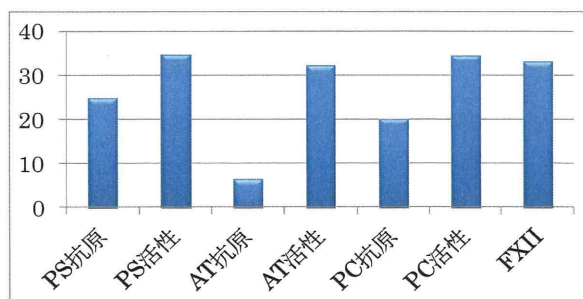
抗フォスファチジルエタノールアミン PE IgG 測定施設は 14.0%だった。PL 中和法は診療所分婉無で、PE IgG は大学で測定される傾向があった。なお、基準値を検査会社が定めるものと別に設定



している施設は、抗カルジオリピン IgM の 4.4% (31/709)を除くと、いずれも 1%未満だった。

血栓性素因に関しては、34.8%の施設でPS 活性、34.5%の施設で PC 活性、33.1%の施設で凝固第 XII 因子活性の測定が行われていた。

22.6% (145/641)が PS 活性と XII 因子の両方を



測定していた。

D. 考察

大学 91.5%, 病院 69.6%, 診療所分娩有 64.1%, 診療所分娩無 51.7%が不育症の妊娠を取り扱っていた。

国際学会の基準は抗カルジオリピン抗体 IgG, IgM が中高力価もしくは健常人の 99 パーセント以上、aPTT もしくは RVVT を用いた LA 陽性であり、12 週間持続することを条件としているが、30.7%のみが持続性を調べていた。これは日本の高齢女性にとって 3 か月次回妊娠を待機することが苦痛であること、治療の閾を低くしたい医師側の意識を反映している。

51.3%(364/709)の施設が抗カルジオリピン抗体と抗カルジオリピンβ2GPI 複合体抗体の両方を測定していた。抗カルジオリピン抗体の真の対応抗原はβ2GPI であり、抗カルジオリピンβ2GPI 複合体抗体は感染症タイプではなく血栓症、不育症に関係する抗体の測定が可能である。ただし、β2GPI 非存在下の抗カルジオリピン抗体を同時測定するように依頼しないと感染症タイプの除外ができない。また、健常人の 99 パーセントは 1.9U であり、検査会社の基準 3.5U ではない。

国際学会は膠原病内科の参加が多く、この基準は必ずしも産科的 APS の基準として適切かどうかはまだ議論の余地がある。

厚生省北折班「不育症における抗リン脂質抗体標準化に関する研究」では aPTT を用いた LA である PL 中和法の有用性が確認された。しかし、本研究では PL 中和法の普及率は 13%のみであった。特に大学での実施は低く、逆に偽陽性が多く、有用性が乏しい PE 抗体の測定が大学で実施されていたのは間違った情報が伝わっているためと思われる。PE IgG の陽性率は 10.1%と高いが、次回妊娠において陽性治療例・陽性無治療例の出産率は 66.7% vs 71.4%であり、測定の有用性はみられなかった。

また、北折班研究では抗カルジオリピン抗体 IgG, IgM も産科的意義が乏しいことも明らかになった。

血栓性素因に関しては 34.8%の施設で PS 活性、34.5%の施設で PC 活性、33.1%の施設で凝固第 XII 因子活性の測定が行われていた。

PS, PC 欠損症と不育症の関係が報告されているが、横断研究が多くを占めている。前方視的研

究は少ないが、われわれは PS, PC, AT 活性が正常でも低下していてもその後の出産率に差はないことを報告している。

米国胸部外科学会妊娠中の血栓予防ガイドラインでも「妊娠合併症を契機に血栓性素因を調べることを推奨しない」と述べている。

また、凝固 XII 因子活性についてもその低下は次回妊娠に全く影響しないことが明らかになった。

不育症患者らの経済的負担が大きいことが報道され、各地域で助成金が支給されている。しかし、PL 中和法、LA-RVVT, 抗カルジオリピンβ2GPI 複合体抗体は保険採用されており、(PL 中和法、LA-RVVT の同時測定は認められていない)、科学的根拠の乏しい研究的検査を行うなら自費診療で高額なのはやむを得ない。しかし、患者がそれらの検査が研究的であることを理解したうえで同意書を取得して実施しているのかは不明である。その点の調査も今後必要と考える。

医師に対しては学会のガイドライン、総説、講演を通じて、患者に対してはホームページ、講演を通じて、普及啓発を行う予定である。

E. 結論

産科的に有用な PL 中和法の普及率が 13%と極めて低いことが判った。また、有用性に疑問がある抗カルジオリピン抗体、PE 抗体、PS 活性、PC 活性、XII 活性の測定が高頻度に行われている我が国の実態が明らかになった。患者の経済的負担を減らすためにもこれらが研究的検査であることを啓発する必要がある。

PL 中和法、LA-RVVT の有用性と抗カルジオリピン抗体、PE 抗体、PS 活性、PC 活性、XII 活性の測定を臨床的に行うべきでないことを医師に対しては学会のガイドライン、総説、講演を通じて、患者に対してはホームページ、講演を通じて、普及啓発を行う予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表
準備中
2. 学会発表
「不育の基礎知識～不育検査と治療の最新知識について～」三重県市町保健師協議会. 2014. 2. 12. 津 三重地方自治労働文化センター