

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

抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の管理状況についての  
アンケート

【貴施設名 \_\_\_\_\_ お名前 \_\_\_\_\_】

下記の欄に、( )には該当する言葉を、選択肢には数字に○をつけてください。  
個別的には処理はいたしませんのでご安心ください。回答には現在の状況をお  
書きください。

1. 先生の所属施設を以下の中からお選びください  
1) 大学病院 2) 一般臨床病院 3) 診療所(分娩有) 4) 診療所(分娩無)
  
2. 先生の科において、不育症の患者さんの妊娠例は1年間でどのくらいあり  
ますか？  
1) ある(約 \_\_\_\_\_ 例/年) 2) なし
  
3. 2.のうち抗リン脂質抗体症候群(APS)\*と考えられる症例はどのくらいあり  
ますか？ \*国際抗リン脂質抗体症候群クライテリアを満たす(検査回数以外)  
1) ある( \_\_\_\_\_ 例/年) 2) なし
  
4. 不育症以外、すなわち動静脈血栓症や重症PIHあるいは胎盤機能不全によ  
る34w以前の早産を臨床症状とするAPS\*妊娠症例はどのくらいありま  
すか？ \*国際抗リン脂質抗体症候群クライテリアを満たす(検査回数以外)  
1) ある( \_\_\_\_\_ 例/年) 2) なし

\*国際抗リン脂質抗体症候群クライテリア

臨床所見

1. 動静脈血栓症の既往
2. 妊娠合併症
  - a. 10w以降の、他に原因の明らかでない流産が1回以上
  - b. 重症PIHあるいは胎盤機能不全による34w以前の早産
  - c. 10w未満の他に原因の明らかでない流産が3回以上

検査基準

1. 抗カルジオライピン抗体 IgG or IgM が中力価ないし健常人の99パーセンタイル以上
2. IgG or IgM 抗β2GPI抗体が健常人の99パーセンタイル以上
3. ループスアンチコアグラントが陽性

臨床所見の1項目以上、かつ検査項目のうち1項目以上が12週以上の間隔で2回以上陽性

5. 不育症の患者さんに対する抗リン脂質抗体ないしは関連検査の施行状況を知るための質問です。該当する番号に○をつけてください。ご自分で治療の判断に設定している**基準値があれば**下線の上に記入してください。

<抗リン脂質抗体>

1	抗カルジオリピン抗体 IgG	① 測定している (基準値 10.0IU)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない
2	抗カルジオリピン抗体 IgM	① 測定している (基準値 10.0IU)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない
3	抗 GL $\beta$ 2 GPI 複合体抗体 IgG	① 測定している (基準値 3.5IU)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない
4	LAC 希釈蛇毒法 (グラディポア)	① 測定している (基準値 1.3)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない
5	LAC リン脂質中和法 (Staclot LA)	① 測定している (基準値 6.3)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない
6	LAC aPTT 凝固時間法 (SRL・MBL)	① 測定している (基準値 55.5)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない
7	抗ホスファチジルエタノールアミン IgG	① 測定している (基準値 0.32)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない
8	抗ホスファチジルエタノールアミン IgM	① 測定している (基準値 0.44)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない
9	抗ホスファチジルセリン抗体	① 測定している (基準値 )	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない
10	抗ホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体 IgG	① 測定している (基準値 1.2)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない
11	その他 ( )	① 測定している (基準値 )		② 測定しない

<抗リン脂質抗体以外>

12	プロテイン S 抗原	① 測定している (基準値 65%)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない
13	プロテイン S 活性	① 測定している (基準値 60%)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない

14	アンチトロンビン抗原	① 測定している (基準値 23.6mg/dl)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない
15	アンチトロンビン活性	① 測定している (基準値 80%)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない
16	プロテインC抗原	① 測定している (基準値 70%)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない
17	プロテインC活性	① 測定している (基準値 64%)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない
18	凝固第XII因子活性	① 測定している (基準値 50%)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない

6. 抗リン脂質抗体は12週間あけて2回陽性を確認することとなっていますが実際はいかがですか？

- ① 12週間あけて2回陽性を確認する
- ② 12週間あけないが、2回測定する
- ③ 1回のみ測定する

●抗リン脂質抗体合併妊娠に関するご意見、本研究班に対するご要望がございましたらお書きください。

以上でアンケートは終わりです。ご協力ありがとうございました。

ご回答内容は病院名が特定される形で公表されることはございません。

今後、抗リン脂質抗体症候群合併妊娠についての症例調査を予定しています。その際にはご協力をよろしくお願い申し上げます。

連絡先：村島温子

国立成育医療研究センター母性医療診療部

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL:03-5494-7220 (村島直通) FAX:03-5494-7406

E-mail:murasima-a@ncchd.go.jp

## 不育症における抗リン脂質抗体標準化に関する研究

研究協力者 北折珠央 名古屋市立大学大学院医学研究科産科婦人科学助教  
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  
研究分担者 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  
研究協力者 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  
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

ループスアンチコアグラント(PL 中和法)とフォスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体の産科的有用性が明らかになった。PL 中和法は国際学会の基準にも含まれており、欧米では普及しているが、国内では 13%の施設でしか使用されていないため、早急な啓発が必要と考えられた。抗カルジオリピン IgG/M は国際学会の基準に用いられているが、古典的抗カルジオリピン IgG/M とは全く異なっており、産科的有用性に疑義が示された。

### A. 研究目的

抗リン脂質抗体は不育症の原因の 10%を占め、唯一治療可能な原因であるが、抗リン脂質抗体は多様な抗体の集まりであるため測定法は多数あり、標準化されていない。「抗リン脂質抗体測定法に関するアンケート調査」でも明らかのように、医療者側も正しい知識が不足していることが多いため、不適切な検査、過剰な抗凝固療法をなされていることが少なくないことが本邦の不育症診療の問題点である。本研究では一般臨床医が測定可能な 11 種類の委託検査法の産科的有用性を明らかにすることを目的とする。

### B. 研究方法

子宮奇形と夫婦染色体異常を除く同意を得た 560 名の不育症患者を対象とした前向き研究を行った。非妊時に採血し、従来法 $\beta$  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 法の有用性が証明された 3 種の検査法と、11 種類の外注検査可能な LA-リン脂質(PL)中和法、フォスファチジルセリンプロトロンビン(aPS/PT) IgG・M、古典的 aCL IgG・M、aCL IgG・M・A、 $\beta$  2GPI IgG・M・A(Phadia)を測定

した。臨床的検査である従来法 3 種が陽性の場合には抗凝固療法を行った。検証する 11 種の測定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。

その後の出産率と胎児染色体異常を除外した出産率を陽性・治療群、陽性・無治療群、陰性無治療群の 3 群間で多変量解析を行った。陽性の時に治療によって出産率が上昇する場合、無治療群で陽性の場合に出産率が低下する場合を「産科的有用性あり」とした。検査法についてはそれぞれの相関、特異度を検討した。

#### (倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言(「ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則」)に則り倫理面への配慮を行い名古屋市立大学倫理審査委員会の承認を得ている。本研究は、臨床検査時の採血で同時に採取し保存していた血漿検体を用いた為、研究対象者に対する不利益はない。対象者には文書で検体保存と研究目的の使用に同意を得ている。

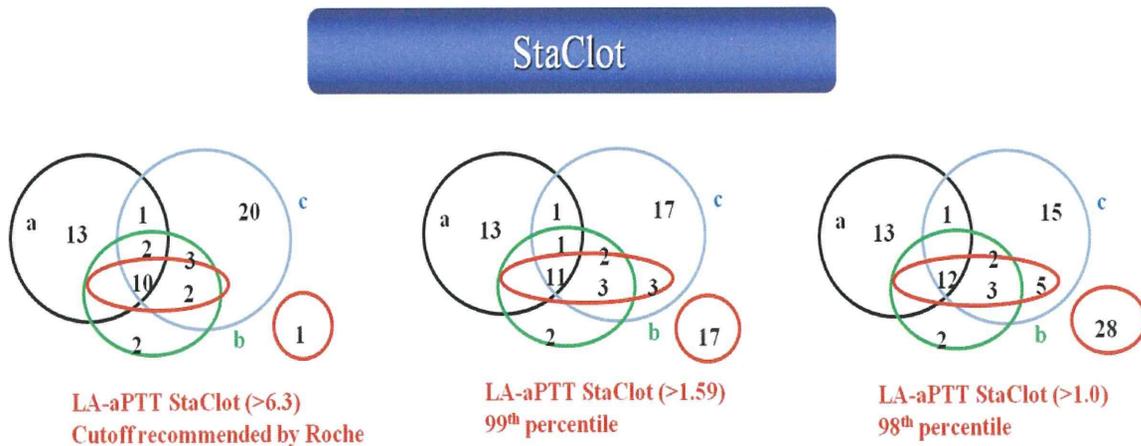
### C. 研究結果

陽性率は従来法 $\beta$ 2GPIaCL4.6%、LA-aPTT6.8%、LA-RVVT3.4%だった。11 種類の測定法の健常人の 99 パーセントを基準とした陽性率は LP 中和法

6.1%、aPS/PT IgG4.5%、IgM 0.7%、古典的 aCL IgG 2.1%、IgM 0%、CL IgG/M/A 5.9%、1.4%、2.1%、 $\beta$  2GPI IgG/M/A2.0%、2.9%、8.7%だった。11種類とも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。

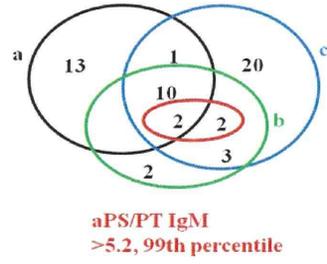
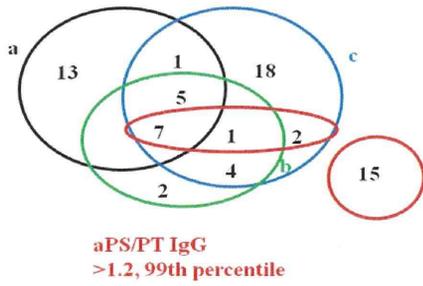
$\beta$ 2GPI aCL、古典的 CL IgG、 $\beta$  2GPI IgG、CL IgG また LA-aPTT、LA- RVVT、PL 中和法の間に強い相関を認めた。

PL 中和法 (StaClot) に関して、検査会社の基準を用いるとおおむね従来法陽性に含まれた。健常人 99 パーセントイル、98 パーセントイルを基準とした場合、陽性治療群・陽性無治療群の出産率は 82.4% vs 58.8% および 85.7% vs 59.3%であり、染色体異常を除いて有意差がみられた。



		Live birth rate % (n)	Multivariable logistic regression		Live birth rate excluding abnormal EK % (n)	Multivariable logistic regression	
			OR (95% CI)	P-value		OR (95% CI)	P-value
StaClot > 1.59	Positive No treatment	58.8% (10/17)	Reference		71.4% (10/14)	Reference	
	Positive treatment	82.4% (14/17)	4.99 (0.77-32.39)	0.09	93.3% (14/15)	53.58 (0.938-3061.24)	0.05
	negative	70.7% (260/367)	1.72 (0.63-4.67)	0.29	79.5% (260/326)	1.57 (0.47-5.24)	0.46
StaClot > 1.0	Positive No treatment	59.3% (16/27)	Reference		66.7% (16/24)	Reference	
	Positive treatment	85.7% (18/21)	6.84 (1.21-38.61)	0.03	94.7% (18/19)	32.95 (1.76-616.95)	0.02
	negative	70.9% (254/357)	1.76 (0.78-3.94)	0.17	80.1% (254/316)	2.11 (0.86-5.21)	0.11

## aPSPT



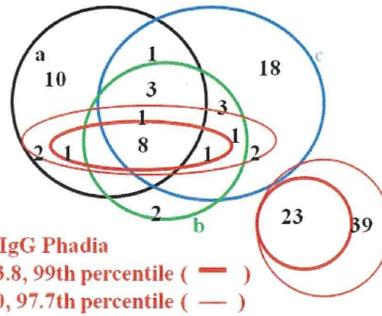
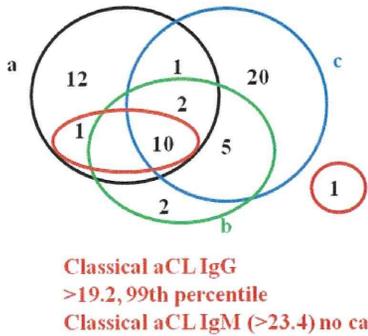
		Live birth rate % (n)	Multivariable logistic regression		Live birth rate excluding abnormal EK % (n)	Multivariable logistic regression	
			OR (95% CI)	P-value		OR (95% CI)	P-value
<b>aPS/PT IgG &gt; 1.2</b>	Positive No treatment	50% (5/10)	Reference		50.0% (5/10)	Reference	
	Positive treatment	73.3% (11/15)	2.49 (0.38-16.26)	0.34	84.6% (11/13)	4.99 (0.58-42.72)	0.14
	negative	71.2% (264/371)	2.61 (0.73-9.35)	0.14	80.7% (264/327)	4.48 (1.23-16.13)	0.02
<b>aPS/PT IgG &gt; 1.0</b>	Positive No treatment	54.5% (6/11)	Reference		54.5% (6/11)	Reference	
	Positive treatment	72.2% (13/18)	2.07 (0.39-10.85)	0.39	81.3% (13/16)	3.26 (0.54-19.77)	0.20
	negative	71.1% (263/370)	2.17 (0.64-7.35)	0.21	80.7% (263/326)	3.70 (1.08-12.66)	0.04

aPS/PT-IgG に関して、陽性無治療群・陰性無治療群の出産率は 50.0% vs 71.2%であり、染色体異常を除くと陽性群の出産率が有意に悪いことが判った。

た。頻りに測定されている Harris の変法を用いた CL IgG, IgM はいずれの基準を用いても有用性は認められなかった。

CL IgG 陽性例は従来法陽性におおむね含まれ

## Anticardiolipin IgG



		Live birth rate % (n)	Multivariable logistic regression		Live birth rate excluding abnormal EK % (n)	Multivariable logistic regression	
			OR (95% CI)	P-value		OR (95% CI)	P-value
<b>CL IgG &gt; 23.8</b>	Positive No treatment	64.3% (9/14)	Reference		69.2% (9/13)	Reference	
	Positive treatment	68.4% (13/19)	1.41 (0.29-6.76)	0.67	72.2% (13/18)	1.60 (0.27-9.62)	0.61
	negative	70.6% (274/388)	1.36 (0.44-4.17)	0.60	80.4% (274/341)	1.83 (0.54-6.17)	0.33
<b>CL IgG &gt; 10</b>	Positive No treatment	74.4% (32/43)	Reference		82.1% (32/39)	Reference	
	Positive treatment	61.1% (22/36)	0.624 (0.23-1.71)	0.36	68.8% (22/32)	0.56 (0.17-1.87)	0.35
	negative	69.9% (251/359)	0.81 (0.39-1.67)	0.56	79.7% (251/315)	0.87 (0.36-2.07)	0.75
<b>Classical CL IgG &gt; 19.2</b>	Positive No treatment	0% (0/2)	Reference		0% (0/2)	Reference	
	Positive treatment	77.8% (7/10)	-	-	87.5% (7/8)	-	-
	negative	70.8% (267/377)	-	-	80.2% (267/333)	-	-



Hayashi Y, Sasaki H, Suzuki S, Nishiyama T, Kitaori T, Mizutani E, Suzumori N, Sugiura-Ogasawara M. Genotyping analyses for polymorphisms of *ANX45* gene in patients with recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2013; 100 (4): 1018-1024.

Nakano Y, Akechi T, Furukawa T, Sugiura-Ogasawara M. Cognitive behavior therapy for psychological distress in patients with recurrent miscarriage. *Psychology Research and Behavior Management* 2013; 6: 37-43.

Katano K, Suzuki S, Ozaki Y, Suzumori N, Kitaori T, Sugiura-Ogasawara M. Peripheral natural killer cell activity as a predictor of recurrent pregnancy loss: a large cohort study. *Fertil Steril* 2013; 100 (6): 1629-34.

Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Suzumori N. Management of recurrent miscarriage. invited review *J Obstet Gynecol Res* in press.

Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Suzumori N. Müllerian anomalies and recurrent miscarriage. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2013; 25: 293-298.

## 2 学会発表

Sugiura-Ogasawara M, Kitaori T, Ozaki Y, Katano K, Atsumi T. Trial for standardization of the measurement for antiphospholipid antibodies in recurrent pregnancy loss. 14<sup>th</sup> International congress on Antiphospholipid antibodies. 2013. 18-21. Rio de Janeiro.

北折珠央、林裕子、水谷栄太、尾崎康彦、鈴森伸宏、杉浦真弓「シンポジウム不育症診療における新しい展開：原因不明不育症における遺伝子の関与」第58回日本生殖医学会. 2013. 11. 15-16. 神戸ポートピアホテル.

杉浦真弓「不育症の検査と治療」第45回日本臨床検査自動化学会サテライトセミナー. 2013. 10. 11.

パシフィコ横浜.

杉浦真弓「不育症の検査と治療」第50回関甲信支部医学検査学会ランチョンセミナー. 2013. 10. 6. つくば国際会議場.

杉浦真弓「いつか子どもを持ちたいあなたへ」福島県民公開講座. 2013. 7. 27. 会津大学.

杉浦真弓「不育症」第135回東北連合産科婦人科学会招請講演. 2013. 6. 9. 山形テルサ

杉浦真弓「抗リン脂質抗体症候群と不育症」第35回日本血栓止血血液学会ランチョンセミナー. 2013. 6. 1. 山形

## 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

## 不育症における血液凝固 XII 因子活性と遺伝子多型

研究協力者 北折珠央 名古屋市立大学大学院医学研究科産科婦人科学助教  
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

LA は XII 因子活性を低下させることがわかった。原因不明不育症において XII 遺伝子多型 CT は流産の危険因子であったが、次回妊娠に影響を与えるものではなかった。また、XII 因子活性低下も次回流産率と全く関係がなかった。過去の XII 因子活性低下が次回流産率上昇と関与するという報告は LA の影響を見ていたと考えられる。XII 因子活性を測定する意義はなかった。

### A. 研究目的

不育症はかつて約 7 割が原因不明といわれていたが、胎児染色体解析を行うと胎児染色体異常が約 4 割を占めていることが我々の研究で明らかとなり、真の原因不明は 25%程度である。そこには血栓性疾患や遺伝子多型が関与していると考えられている。私たちは血液凝固 XII 因子活性低下が次回流産の危険因子であり、遺伝子多型頻度は健常人と変わらないと報告した(Iinuma ら Fertil Steril 2001)。しかし、その研究では症例数が十分ではなく、さらなる研究が必要であると結論づけたが、アンケート調査によれば、本邦では 34.4%の施設が不育症の原因検索のために XII 因子活性を測定して活性低下があると抗凝固療法を行っている。しかしながら遺伝子多型により活性値が異なることから活性のみを測定しては活性値が高低を正しく診断できていないとはいえず、過剰治療となっている懸念がある。そこで XII 因子活性値と抗リン脂質抗体の関係、遺伝子多型と活性値、その後の妊娠帰結について検討した。

### B. 研究方法

子宮奇形と夫婦染色体異常を除く同意を得た 279 名の不育症患者と健常女性 100 名を対照とした。

XII 因子多型(CC, CT, TT)の有無と XII 因子活性低値・中等度・高値にわけ、抗リン脂質抗体の有無と次回妊娠帰結について検討した。

### (倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言(「ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則」)に則り倫理面への配慮を行い名古屋市立大学倫理審査委員会の承認を得ている。本研究は、臨床検査時の採血で同時に採取し保存していた血漿検体を用いた為、研究対象者に対する不利益はない。対象者には文書で検体保存と研究目的の使用に同意を得ている。

### C. 研究結果

ループスアンチコアグラント LA 陽性患者では XII 因子活性は 60.7%と有意に低値を示したが、抗カルジオリピンβ2GPI 複合体抗体陽性では 87.3%であり、XII 活性低下はみられなかった。

そこで以下の研究は抗リン脂質抗体陽性例を除く 270 例について検討を行った。横断研究において、CT が不育症で有意に頻度が高く、危険因子であることがわかった。

しかし、CC、CT、TT 多型によって次回流産率(22.7%, 24.5%, 30.5%)の差はみられなかった。また、XII 因子活性低下でも次回妊娠の流産率に影響はみられなかった。

### D. 考察

LA は XII 因子活性を低下させることがわかった。LA-APTT は XII 因子の関与する接触層に影響を与えることが判った。原因不明不育症において XII 遺

伝子多型 CT は流産の危険因子であったが、次回妊娠に影響を与えるものではなかった。また、XII 因子活性低下も次回流産率と全く関係がなかった。過去の XII 因子活性低下が次回流産率上昇と関与するという報告は LA の影響を見ていたと考えられる。XII 因子活性を測定する意義はなかった。

#### E. 結論

血液凝固 XII 因子遺伝子多型 CT は不育症の危険因子である。抗リン脂質抗体陽性例を除外した場合、XII 因子活性低下は次回流産率を上昇させることはない。従って、XII 因子活性を測定する意義はなかった。アンケート結果から 34.4% の産科施設が XII 因子活性の測定を行っていることが判っている。

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、啓発を行う予定である。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Hashimoto E, Ebara T,  
Yamada-Namikawa C, Kitaori T,  
Suzumori N, Katano K, Ozaki Y,  
Sugiura-Ogasawara M. Genotyping  
analysis for the 46 C/T polymorphism  
of coagulation factor XII and the  
involvement of XII activity in patients  
with recurrent pregnancy loss.  
submitted.

#### 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

## 抗リン脂質抗体症候群(APS)における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

研究分担者 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

### 研究要旨

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)は、抗リン脂質抗体症候群(APS)の診断において重要な自己抗体であるとの認識が広がっている。しかしこれまで、測定系による抗体検出能の違いが示唆されていた。そこで今回、当科を受診した111例の患者保存血漿を用い、aPS/PT IgG/IgM 測定に用いられる計4種の Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay(ELISA) キットの抗体測定能を検定した。その結果、IgG、IgMの陽性一致率はそれぞれ98%、82%と高い一致率を認めた。乖離例もあり、その原因は精査が必要であるが、基本的にはキットによらず aPS/PT は APS のマーカー抗体となりうる事が確認された。

### A. 研究目的

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)の抗リン脂質抗体症候群(APS)診断における重要性は認識されるようになってきている。習慣流産ではヘパリン製剤が治療に用いられることが多いが、その際、ループスアンチコアグラント(LA)は測定できない。機能的(凝固検査により)に検出される抗リン脂質抗体だからである。aPS/PT は、このように制限が多く、測定が煩雑である LA の責任抗体と考えられる為、その代替として測定することで産科的 APS の診断確度を上げることができる。

一方、aPS/PT の測定系による抗体検出能の違いが示唆され、その為、再現性を持って aPS/PT の発現や抗体価の高低を検討することができないとの危惧があった。

今回、我々は aPS/PT の測定に用いられる4種の Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay(ELISA)キットを用いて本抗体測定の標準化を試みた

### B. 研究方法

保存患者血漿 111 検体を用い、各種 ELISA を用いて aPS/PT を測定した。61 検体に対して in-house ELISA と QUANTA Lite™ aPS/PT IgG ELISA kit(Inova Diagnostics, Inc, USA)を用いて aPS/PT IgG を測定した。50 検体に対して in-house ELISA と QUANTA Lite™ aPS/PT IgM ELISA kit(Inova Diagnostics)を用いて aPS/PT IgM を測定した。

aPS/PT IgG,IgM についてそれぞれ異なる

ELISA により検出された抗体価の一致率を統計学的に検定した。

### (倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言(「ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則」)に則り倫理面への配慮を行い、北海道大学病院倫理審査委員会の承認を得た(第12-0010号)。本研究は、他の研究に使用する目的で既に採取し、保存していた血漿検体を用いた為、研究対象者に対する不利益はない。検体保存に同意頂いた対象には、将来保存検体を他の研究に用いることを同意得ていたが、今回の研究にあたって、面接可能な対象には改めて対面での同意を得、また情報公開文書を作成して本研究の周知を行った。

### C. 研究結果

異なる ELISA 間での陽性一致率は aPS/PT IgG において98%、aPS/PT IgM において82%であり、Cohen の  $\kappa$  係数はそれぞれ0.962、0.597と異なる ELISA による測定は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は  $r=0.749$ ,  $r=0.622$ (それぞれ aPS/PT IgG 及び IgM,  $p<0.001$ )と良好であった。

### D. 考察

aPS/PT 測定の標準化が乏しいことが、これまで同抗体が APS 診断に用いられにくい主因であった。今回、aPS/PT IgG, IgM に用いられるそれ

ぞれ2種のELISA測定系の一致率が十分に高値であったことは、aPS/PT 測定の臨床応用を進める重要な根拠になると考えられる。

## E. 結論

aPS/PT IgG, IgM の出現や抗体価は異なるELISA を用いても高い一致率で測定可能であることが判明した。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Kameda H, Kanbe K, Sato E, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, Tsukano M, Kasama T, Shiozawa S, Tanaka Y, Yamanaka H, Takeuchi T. A merged presentation of clinical and radiographic data using probability plots in a clinical trial, the JESMR study. *Ann Rheum Dis* 72:310-2, 2013
2. Harigai M, Takamura A, Atsumi T, Dohi M, Hirata S, Kameda H, Nagasawa H, Seto Y, Koike T, Miyasaka N. Elevation of KL-6 serum levels in clinical trials of tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: a report from the Japan College of Rheumatology Ad Hoc Committee for Safety of Biological DMARDs. *Mod Rheumatol* 23:284-96, 2013
3. Takamura A, Hirata S, Nagasawa H, Kameda H, Seto Y, Atsumi T, Dohi M, Koike T, Miyasaka N, Harigai M. A retrospective study of serum KL-6 levels during treatment with biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients: a report from the Ad Hoc Committee for Safety of Biological DMARDs of the Japan College of Rheumatology. *Mod Rheumatol* 23:297-303, 2013.
4. Amengual O, Atsumi T, Oku K, Suzuki E, Horita T, Yasuda S, Koike T. Phospholipid scramblase 1 expression is enhanced in patients with antiphospholipid syndrome. *Mod Rheumatol* 23:81-8, 2013.
5. Fukaya S, Matsui Y, Tomaru U, Kawakami A, Sogo S, Bohgaki T, Atsumi T, Koike T, Kasahara M, Ishizu A. Overexpression of TNF- $\alpha$ -converting enzyme in fibroblasts augments dermal fibrosis after inflammation. *Lab Invest* 93. 72-80, 2013.
6. Fukae J, Isobe M, Kitano A, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, Ito T, Mitsuzaki A, Shimizu M, Tanimura K, Matsuhashi M, Kamishima T, Atsumi T, Koike T. Positive synovial vascularity in patients with low disease activity indicates smouldering inflammation leading to joint damage in rheumatoid arthritis: time-integrated joint inflammation estimated by synovial vascularity in each finger joint. *Rheumatology* 52:523-8, 2013
7. Oku K, Amengual O, Zigon P, Horita T, Yasuda S, Atsumi T. Essential role of the p38 mitogen-activated protein kinase pathway in the tissue factor gene expression by the phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody. *Rheumatol* 52: 1775-84, 2013
8. Kato M, Atsumi T, Oku K, Amengual O, Nakagawa H, Fujieda Y, Otomo K, Horita T, Yasuda S, Koike T. The involvement of CD36 in the monocyte activation by antiphospholipid antibodies. *Lupus* 22:761-71, 2013
9. Ishizu A, Tomaru U, Murai T, Yamamoto T, Atsumi T, Yoshiki T, Yumura W, Yamagata K, Yamada H, Kumagai S, Kurokawa MS, Suka M, Makino H, Ozaki S. Prediction of response to treatment by gene expression profiling of peripheral blood in patients with microscopic polyangiitis. *PLoS One* 8. e63182, 2013.
10. Nakazawa D, Shida H, Tomaru U, Yoshida M, Nishio S, Atsumi T, Ishizu A. Enhanced formation and disordered regulation of NETs in MPO-ANCA-associated microscopic polyangiitis. *J Am Soc Nephrol* (in press)
11. Jin H, Arase N, Hirayasu K, Kohyama M, Suenaga T, Saito F, Tanimura K, Matsuoka K,

Ebina K, Shid K, Toyama-Sorimachi N, Yasuda S, Horita T, Hiwa R, Takasugi K, Ohmura K, Yoshikawa H, Saito T, Atsumi T, Sasazuki T, Katayama I, Lanier LL, Arase H. Autoantibodies to IgG/HLA-DR complexes are associated with rheumatoid arthritis susceptibility. Proc Natl Acad Sci U S A (in press)

12. Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Asami T, Ide S, Atsumi T, Kobashi G, Takahashi H, Tada Y. The modifying effect of NAT2 genotype on the association between systemic lupus erythematosus and consumption of alcohol and caffeine-rich beverages. Arthritis Care Res (in press).

13. Takahashi H, Washio M, Kiyohara C, Tada Y, Asami T, Ide S, Atsumi T, Kobashi G, Yamamoto M, Horiuchi T. Psychological stress in a Japanese population with systemic lupus erythematosus: Finding from KYSS study. Mod Rheumatol (in press).

14. Fukae J, Tanimura K, Atsumi T, Koike T. Sonographic synovial vascularity of synovitis in rheumatoid arthritis. Rheumatology (in press).

15. Amengual O, Horita T, Binder W, Norman GL, Shums Z, Kato M, Otomo K, Fujieda Y, Oku K, Bohgaki T, Yasuda S, Atsumi T. Comparative analysis of different enzyme immunoassays for assessment of phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibodies. Rheumatology International (in press)

16. Kurita T, Yasuda S, Oba K, Odani T, Kono M, Otomo K, Fujieda Y, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Horita T, Atsumi T. The efficacy of tacrolimus in patients with interstitial lung diseases complicated with polymyositis or dermatomyositis. Rheumatology (Oxford) (in press)

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

## 産科的抗リン脂質抗体症候群(APS):内科アンケート結果

研究協力者 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

### 研究要旨

抗リン脂質抗体症候群(APS)の産科合併症は早期流産を繰り返すものから中期以降の流産を認めるものなど多彩である。未だにこれら病態に対する治療法は確立されておらず、治療の標準化が急務である。今回、産科 APS における診療の実態を調査する為に全国の指導的施設にアンケートを送付した。本研究ではそのうち内科的 APS を診療する施設における非産科医師に調査した。その結果、産科 APS 患者の診療数が比較的少数であり、産科・内科間の連携が乏しい事が示唆された。また、十分な抗リン脂質抗体検査が行われている施設は少数に留まっている点も明らかになった。更に、産科 APS の治療方針の決定は 33-50% の施設で産科医に委ねられていた。この結果をもとに、より良好な産科 APS の治療方針策定のため、内科医の果たす役割や、産科・内科間の連携について今後検討を続けていく。

### A. 研究目的

抗リン脂質抗体症候群 (APS) の産科合併症は早期流産を繰り返すいわゆる不育症から中期以降の流死産や重症妊娠高血圧症候群まで幅広い病態が含まれる。しかし、APSの診断に用いる検査方法の解釈や母児の予後の重症度という視点からの治療方法は確立されておらず、過剰治療ないしは過少治療となっているのが現状である。本研究班はAPS合併妊娠症例の全国症例調査を行い、その病態に応じた適切な管理指針を立てることを目的としているが、APS合併妊娠は比較的小さいため、全国の症例を集め、その解析から始める必要があると考えている。本研究はそれに先立ちAPS診療の現状を知ること、すなわち症数の把握や、抗リン脂質抗体の測定状況、APS診療実績のある施設の把握を目的にしている。本研究ではその中でも非産科医に行ったアンケートの結果を示す

### B. 研究方法

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 550 名にアンケートを郵送した。

アンケートは 2 部構成で、1 部は APS 妊娠診療

の実態を産科的 APS を中心とした APS の診療実績を調査した。第 2 部は具体的な APS 妊娠症例に対する治療の選択について調査した。

### (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、国立成育医療研究センターの倫理委員会の承認を受けている。

(平成 25 年 9 月 承認番号 703)

### C. 研究結果

アンケートは 550 名中、231 名 (231 施設) より回答を得られた。そのうち、形成外科、検査科等抗リン脂質抗体症候群の診療に関与しない科・施設を除外し有効回答 157 名 (157 施設; 28.5%) を得た。

アンケートの結果、抗リン脂質抗体陽性の妊娠症例は 74/157 施設 (47.1%) で診療されており、年間診療数は 1 例以下が 27 施設、1~10 例が 98 施設、10-20 例が 47 施設、20 例以上が 2 施設であった。これらのうち 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。これら症例のうち、動静脈血栓症を認めない妊娠合併症のみを認める APS 患者は全体の 41.2% (48.9 例/年) であった。一

方、抗リン脂質抗体の測定は分類基準で定義されている自己抗体のうち、抗カルジオリピン抗体、 $\beta$  2 GPI 依存性抗カルジオリピン抗体のいずれも測定していない施設が 29/157 例 (18.5%) 認めた。ループスアンチコアグラントの測定状況は、国際血栓止血学会で推奨されている 3 検査法を思考しているのは、全体の 8.9% (14/157 例) であった。フォスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体を含めた他の自己抗体の測定状況は 1.3%~8.7% であった。更に分類基準で定義されている抗リン脂質抗体の再測定は、64.2% で行われていた。

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、いずれの設問においても全体 33~50% の施設で産科的 APS においては治療の initiative は産科医にまかしているという解答があった。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おおきかった。妊娠合併症の既往のない抗リン脂質抗体陽性妊娠に関しては積極的治療に否定的な施設が多い一方、標準治療 (低容量アスピリン+ヘパリン) での流産歴を認める症例については、ガンマグロブリン大量療法等を含めた集学的治療を積極的に行う傾向であった。

#### D. 考察

今回のアンケート回答施設においては、APS 妊娠例の診療実績は低く、診療経験のある施設においても殆どの施設が年間 10 例以下であった。また、抗リン脂質抗体の検索自体が十分に行われていない実態が明らかになり、産科・内科間の連携が不足している可能性も示唆された。治療方針についても半数近くの内科医が治療方針を産科医に委ねている。今後、産科・内科間の連携をどのように構築していくかということと、産科 APS、内科 APS (血栓症を伴う APS) との病態像の相違を検討し、今後のよりの確な産科 APS の診療に寄与させるべきと考えられた。

#### E. 結論

APS ないしは抗リン脂質抗体陽性者を診療する機会の比較的多いと思われる内科医であっても、産科的 APS に対する関わり方には施設間の差が大きかった。今後、本アンケートの結果をさらに解析して、関連学会や雑誌などを通じて問題提

起をしていく必要がある。また、抗リン脂質抗体陽性者の初回妊娠時にどう対応すべきかについて明らかにしてほしいとのコメントが寄せられたが、これについてはシステマティックレビューを行う予定である。

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### 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

## 抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の管理状況についてのアンケートⅠ

【貴施設名 \_\_\_\_\_ お名前 \_\_\_\_\_】

下記の欄に、( ) には該当する言葉を、選択肢には数字に○をつけてください。個別的には処理はいたしませんのでご安心ください。回答には現在の状況をお書きください。

1. 先生の科において、抗リン脂質抗体陽性の患者さんの妊娠例は1年間でどのくらいありますか？

ある（約 \_\_\_\_\_ 例/年） なし

2. 1.のうち抗リン脂質抗体症候群(APS)\*と考えられる症例はどのくらいありますか？ \*国際抗リン脂質抗体症候群クライテリアを満たす（検査回数以外）

ある（ \_\_\_\_\_ 例/年） なし

3. 2.に関して、APSの臨床症状別の症例数についてお答えください。  
(延べ数/年)

- ・動静脈血栓症の既往（\_\_例）
- ・10w以降の、他に原因の明らかでない流産が1回以上（\_\_例）
- ・重症妊娠高血圧症候群あるいは胎盤機能不全による34w以前の早産（\_\_例）
- ・10w未満の他に原因の明らかでない流産が3回以上（\_\_例）

### \*国際抗リン脂質抗体症候群クライテリア

#### 臨床所見

1. 動静脈血栓症の既往
2. 妊娠合併症
  - a. 10w以降の、他に原因の明らかでない流産が1回以上
  - b. 重症PIHあるいは胎盤機能不全による34w以前の早産
  - c. 10w未満の他に原因の明らかでない流産が3回以上

#### 検査基準

1. 抗カルジオライピン抗体 IgG or IgM が中力価ないし健常人の99パーセントイル以上
2. IgG or IgM 抗  $\beta$ 2GPI 抗体が健常人の99パーセントイル以上
3. ループスアンチコアグラントが陽性

臨床所見の1項目以上、かつ検査項目のうち1項目以上が12週以上の間隔で2回以上陽性

4. 抗リン脂質抗体ないしは関連検査の施行状況を知るための質問です。該当する番号に○をつけてください。ご自分で治療の判断に設定している**基準値があれば**下線の上に記入してください。

<抗リン脂質抗体>

1	抗カルジオリピン抗体 IgG	① 測定している (基準値 10.0IU)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない
2	抗カルジオリピン抗体 IgM	① 測定している (基準値 10.0IU)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない
3	抗 CL $\beta$ 2 GPI 複合体抗体 IgG	① 測定している (基準値 3.5IU)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない
4	LAC 希釈蛇毒法 (グラディポア)	① 測定している (基準値 1.3)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない
5	LAC リン脂質中和法 (Staclot LA)	① 測定している (基準値 6.3)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない
6	LAC aPTT 凝固時間法 (SRL・MBL)	① 測定している (基準値 55.5)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない
7	抗ホスファチジルエタノールアミン IgG	① 測定している (基準値 0.32)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない
8	抗ホスファチジルエタノールアミン IgM	① 測定している (基準値 0.44)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない
9	抗ホスファチジルセリン抗体	① 測定している (基準値 )	②測定している 基準値_____	③ 測定しない
10	抗ホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体 IgG	① 測定している (基準値 1.2)	②測定している 基準値_____	③ 測定しない
11	その他 ( )	① 測定している (基準値 )		② 測定しない

<抗リン脂質抗体以外>

12	プロテインS抗原	① 測定している (基準値 65%)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない
13	プロテインS活性	① 測定している (基準値 60%)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない
14	アンチトロンビン抗原	① 測定している (基準値 23.6mg/dl)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない

15	アンチトロンビン活性	① 測定している (基準値 80%)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない
16	プロテインC抗原	① 測定している (基準値 70%)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない
17	プロテインC活性	① 測定している (基準値 64%)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない
18	凝固第XII因子活性	① 測定している (基準値 50%)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない

5. 抗リン脂質抗体は12週間あけて2回陽性を確認することとなっていますが、実際はいかがですか？

- ① 12週間あけて2回陽性を確認する
- ② 12週間あけないが、2回測定する
- ③ 1回のみ測定する

~~~~~  
**アンケート II**

(可能であればお願いします)

APS (APS 様) 合併妊娠の治療の現状を調査し、今後、本研究班が予定している診療指針作成に際し、その結果を反映させていきたいと考えております。つきましては、以下のような症例に対しどのような治療をされているのかお教えいただきたく存じます。あてはまるものの□にレ点を記してください。複数選択可です。

1 : 薬物治療はしていない SLE で、過去に 3 回の流産歴がある。

抗カルジオライピン抗体が①~③の場合、妊娠中の治療はどうされますか。

①抗 CL-IgG が 20U/l (低値)、抗 CLβ2 GPI 抗体が陰性 (<3.5) の時、

- LDA 内服 (妊娠\_\_週まで)
- ヘパリン治療 (妊娠\_\_週まで)
- 産科医に任せる
- その他 ( )

②抗 CL-IgG が 50U/l (高値)、抗 CLβ2 GPI 抗体が陰性の時、

- LDA 内服 (妊娠\_\_週まで)
- ヘパリン治療 (妊娠\_\_週まで)
- 産科医に任せる
- その他 ( )

③抗CL-IgGが20U/l（低値）、抗CLβ2 GPI抗体が6.5U/ml（陽性）の時、

- LDA内服（妊娠\_\_週まで）
- ヘパリン治療（妊娠\_\_週まで）
- 産科医に任せる
- その他（ ）

2：プレドニン10mg内服中のSLEで、LAGが陽性、血栓症や妊娠関連の既往症はない。初回の妊娠ではどのような薬物治療をするか

- LDA内服（妊娠\_\_週まで）
- ヘパリン治療（妊娠\_\_週まで）
- 産科医に任せる
- その他（ ）

3：深部静脈血栓症の既往がある症例で、LAGが陽性でありワーファリン治療を受けている。残念ながら前回の妊娠でLDA+ヘパリン治療を行ったが22週で死産となった。次回の妊娠ではどのような治療を追加するか？複数回答可。

- ステロイド剤
- 大量γグロブリン
- 血漿交換、
- その他（ ）
- 産科医に任せる

●抗リン脂質抗体合併妊娠に関するご意見、本研究班に対する要望がございましたらお書きください。

以上でアンケートは終わりです。ご協力ありがとうございました。

ご回答内容は病院名が特定される形で公表されることはございません。

今後、抗リン脂質抗体症候群合併妊娠についての症例調査を予定しています。その際にはご協力をよろしくお願い申し上げます。

連絡先：村島温子

国立成育医療研究センター母性医療診療部

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL:03-5494-7220（村島直通）FAX:03-5494-7406

E-mail:murasima-a@ncchd.go.jp