

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₂GP1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₂GP1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₂GP1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₂GP1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)	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)	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)	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)	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)

1

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CL β_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

2

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