

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

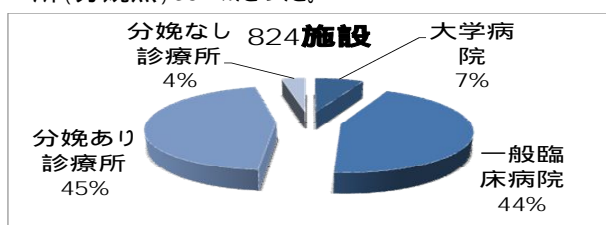
抗リン脂質抗体症候群 APS に対するアスピリン・ヘパリン併用療法は70-80%の出産成功率が報告されている。抗リン脂質抗体測定法は凝固時間を測定する Lupus Anticoagulant (LA)とELISA法を用いて抗体価を測定する方法がある。抗リン脂質抗体の真の対応抗原はβ2glycoprotein I (β2GPI), prothrombin, kininogen など、凝固線溶系の蛋白が報告されており、測定法は多岐にわたる。患者も医師も“原因不明”に不安を感じるため、陽性率の高い検査が好まれ、過剰な治療をされている現状が散見される。本調査はこのような現状を明らかにすることを目的とし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

B. 研究方法

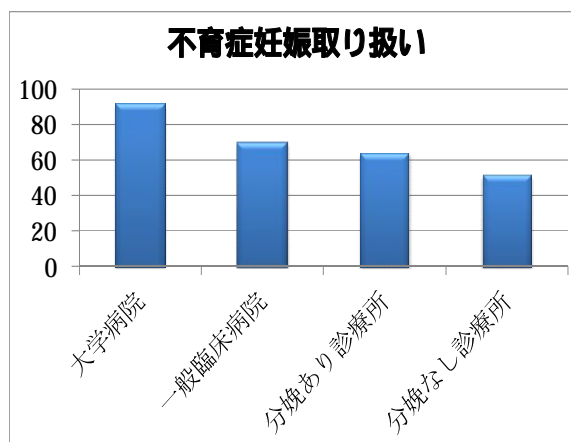
全国の妊婦健診施設 2700 施設の産婦人科長、不育症専門クリニック施設長に添付の調査票を郵送した。14通が閉院等により返送され831人から回答を得た。

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。



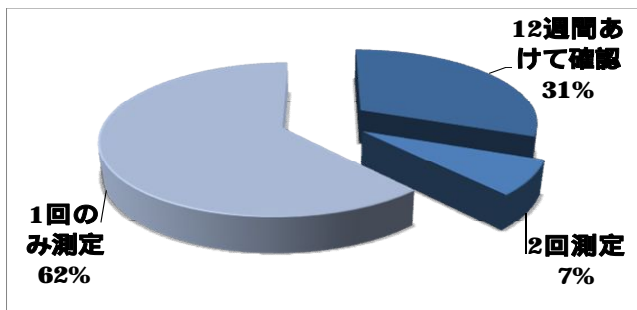
不育症の妊娠を取り扱う 554 施設で年間 5483.3 妊娠が管理され、抗リン脂質抗体症候群は 611.2 例だった。APS の頻度は 11.1%と推定された。

	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

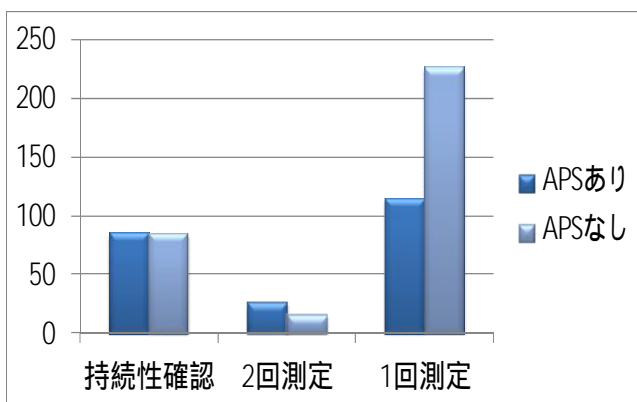
年間 1.5 といった回答もあり、概数を回答していると推定された。

APS の診断に関して、国際学会の基準通り 2

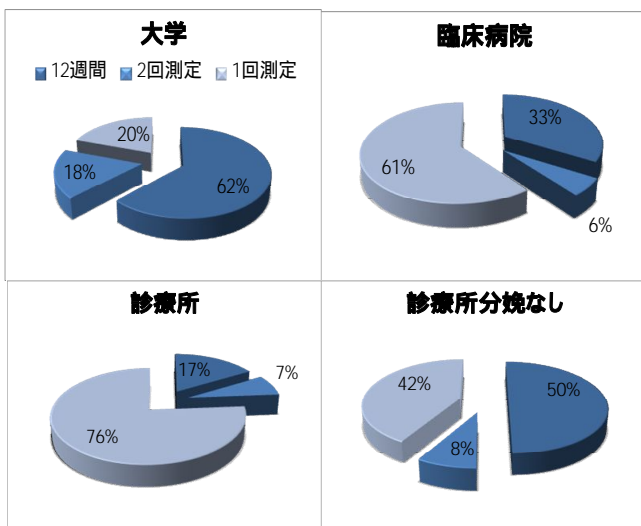
回測定している施設は 30.7% (171/557)、1 回しか測定していない施設は 61.8% (344)だった。



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%、診療所分焼なし 50.0%だった。

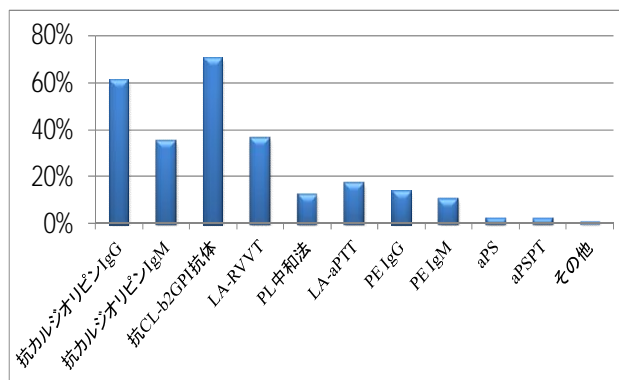


臨床病院、診療所では有意に基準を守っていない施設が多いことが明らかになった。

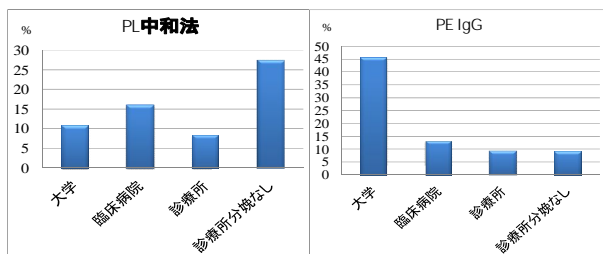
臨床的に測定している抗リン脂質抗体の方法については、79.8% (566/709)の施設が抗カルジオリピン抗体もしくは抗カルジオリピンβ2GPI 複合

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。



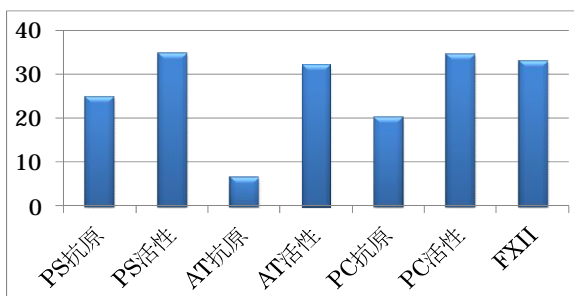
抗フォスファチジルエタノールアミン PE IgG 測定施設は 14.0%だった。PL 中和法は診療所分焼無で、PE IgG は大学で測定される傾向があった。なお、基準値を検査会社が定めるものと別に設定



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 μ -センチアル以上、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、治療の闘い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 β 2GPI 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 β 2GPI であり、抗カルジオリピン β 2GPI 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、 β 2GPI 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 μ -センチアルは 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。

厚労省北折班「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 β 2GPI 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

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