

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）
分担研究報告書

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

研究分担者 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 教授
研究協力者 出口 雅士 神戸大学医学部附属病院 周産母子センター 産科 講師

【研究要旨】

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既往妊娠歴および、抗リン脂質抗体陽性妊娠の予後を後方視的に解析し、抗リン脂質抗体陽性女性における妊娠管理においてどういった情報が重要であるかを検討した。その結果、抗リン脂質抗体症候群(APS)診断基準を持たず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 10 週以降の流死産が多くなり、妊娠予後が悪くなることを確認した。また、妊娠例では積極的治療により、抗リン脂質抗体陽性妊娠においても、抗リン脂質抗体のレパ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た。ただ、抗リン脂質抗体複数陽性例や APS 診断基準を満たす症例では流死産以外の産科合併症による早産が多くなっていた。妊娠予後の評価には抗リン脂質抗体症候群の臨床基準、特に過去の産科合併症の発症歴の有無が重要であることがうかがわれた。本研究の結果からは、抗リン脂質抗体陽性妊娠において、妊娠 10 週以降の流死産歴を有するもの、過去に APS 関連産科合併症による早産の既往のあるもの、診断基準を持たず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は特に厳重な妊娠管理が重要と考えられた。

A . 研究目的

古くから自己免疫疾患である全身性エリテマトーデス (Systemic lupus erythematosus; SLE)患者の妊娠では、流産や死産が多いことが知られていた。1980 年代中頃から、この流死産と関連する自己抗体として抗リン脂質抗体 (Antiphospholipid antibody)が注目されてきた。抗リン脂質抗体はリン脂質だけではなく、リン脂質に結合する 2-グリコプロテイン-1(2GPI)、プロトロンビン、キニノーゲンなどの分子に対する自己抗体からなる。

抗リン脂質抗体症候群 (Antiphospholipid antibody syndrome; APS)は抗リン脂質抗体を有し、臨床症状

として動静脈血栓塞栓症ないし産科合併症、すなわち妊娠高血圧症候群 (Pregnancy induced hypertension; PIH)、子癇、胎盤機能不全、胎児発育不全 (Fetal growth restriction; FGR)、不育症 (習慣流産、死産)をきたす症候群である。他に、心弁膜症、神経疾患、皮膚疾患、微小血栓による腎障害、血小板減少などが抗リン脂質抗体と関連する疾患とされる。

我々は、抗リン脂質抗体陽性の女性にしばしば遭遇する。しかしながら、APSの病態解釈および治療方針に関して、血栓止血専門医および不育症・周産期専門医の間に大きな隔たりがある。その最大の理由は、産婦人科領域で習慣流産、PIHや

FGR などで発見された抗リン脂質抗体陽性患者に血栓症の既往・現症がないことが多いからである。2つ目には、ワーファリン、抗血小板薬投与にともなう副作用のため、妊娠中は内科的治療法をそのまま同一には実施できないことが挙げられる。加えて、生殖医療領域では、APS 検査基準外の抗リン脂質抗体の陽性をもって APS と拡大解釈し、低用量アスピリンとヘパリン治療を行っている現状がある。

世界的にも APS の範疇に入る妊婦に対して低用量アスピリンとヘパリン治療を行うことは標準的治療となっているが、APS の範疇に入らない抗リン脂質抗体陽性妊婦の管理指針については依然一定の治療指針がないのが現象である。さらに現在日本で行われている抗リン脂質抗体検査のうち、抗カルジオリピン抗体検査の基準値は 95 パーセントイル未満であり、国際基準の 99 パーセントイルまたは 40GPL または MPL (U/ml) ではない現状もあり、症例の解析を困難なものとしている。

本研究では以下のことを行う。1) 神戸大学不育外来を受診し他患者の中から抗リン脂質抗体陽性患者を抽出し、その既往流産歴を抗リン脂質抗体のレパートリー別に解析し、治療すべき抗リン脂質抗体陽性妊婦の臨床像を検討する。2) 神戸大学で妊娠・分娩管理した抗リン脂質抗体陽性妊婦について、その妊娠経過と産科異常の発生状況、分娩時期について抗リン脂質抗体のレパートリー別に解析し、治療すべき抗リン脂質抗体陽性妊婦の臨床像を検討する。

B . 研究方法

1) 不育外来受診女性についての検討

神戸大学では 2009 年 6 月に不育外来を開設して以来、一貫して反復・習慣流産

患者のリスク因子の検討と治療に当たってきた。過去 4.5 年の間に神戸大学不育外来を受診した患者については、リスク因子の検討のため抗リン脂質抗体のループスアンチコアグラント (希釈ラッセル蛇毒時間法 ; LA)、抗カルジオリピン抗体 (aCL) IgG および IgM、抗カルジオリピン 2 グライコプロテイン 1 抗体 (a2GP-1) の測定を全例で行っている。これらのスクリーニング検査で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ートリー別に既往流産回数、既往流産週数について診療情報の記載をもとに調査して比較検討した。

2) 神戸大学で妊娠・分娩管理した抗リン脂質抗体陽性妊婦の検討

神戸大学には以前より免疫内科 (膠原病内科) があり SLE 等の自己免疫疾患を有する女性が多く通院している。当院で管理する妊婦の中には、自己免疫疾患を合併している妊婦も多数存在し、自己免疫疾患の精査の過程で抗リン脂質抗体が陽性と確認された妊婦が存在する。これらの妊婦と不育外来で抗リン脂質抗体が陽性と確認された妊婦をあわせた、抗リン脂質抗体陽性妊婦を対象とし、抗リン脂質抗体のレパートリー別にその妊娠経過と産科異常の発生状況、分娩時期について診療情報の記載をもとに調査して比較検討した。

なお、神戸大学では抗リン脂質抗体陽性妊娠を下に示す管理指針に則って管理しており、解析した症例もその方針に則って管理された。

< 抗リン脂質抗体陽性妊娠

管理指針 (神戸大) 【図 1】 >

- ✓ 既往歴のないものでは LDA 単独療法
- ✓ 産科的既往歴のあるものや血栓の既往歴のあるものでは LDA とヘパリンの併用

療法

- ✓ LDA は妊娠 27 週 6 日まで投与
- ✓ 産科的既往歴が反復流産・習慣流産であるものは予防量へパリンを妊娠初期より妊娠 15-22 週まで投与
- ✓ 産科的既往歴が IUFD, FGR, 重症 PIH である場合は予防量へパリンを妊娠初期より妊娠 36 週～分娩前まで投与
- ✓ 血栓症の既往歴のあるものは治療域へパリンを妊娠初期より分娩前まで投与
- ✓ 抗リン脂質抗体の強陽性・複数陽性例では治療強度を一段階あげる

3) 統計解析

抗リン脂質抗体のレポーター別に既往流産回数、既往流産週数、妊娠継続期間等の分布を比較する際の 2 群間の比較にはマン・ホイットニーの U テストによる両側検定を利用、P 値 0.05 未満を有意とした。また、2 群間の生児獲得率等の比較にはカイ二乗検定を適用し、P 値 0.05 未満を有意とした。統計計算ソフトは医療統計解析ソフト GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, CA, USA) を使用した。

なお、本研究では aPL を APS 検査基準を満たす抗リン脂質抗体とし、aCL IgG/IgM 40 U/ml 未満は aCL 弱陽性として aPL には含めなかった。なお、a 2GP-I IgG, LA については検査機関の基準値に従って陽・陰性の判定を行った。

(倫理面の配慮)

本研究は、後方視的に診療録に記載されている情報より必要な医学情報を抽出し、個人情報情報を排除、匿名化したうえで解析したものであり、個人情報情報が漏れることがないよう、適切に行われた。

C . 研究結果

1) 不育外来受診女性についての検討

神戸大学不育外来の過去 4.5 年間の受診患者数は 235 人であった。平均年齢は 35.1 ± 4.3 歳で既往流死産回数は 3.4 ± 2.2 回であった。全例に aCL IgG/IgM, aCL 2GP-I IgG, LA を測定した。

不育外来受診女性の上記 4 種類の抗リン脂質抗体陽性率は重複ありで aCL IgG 5.1%, aCL IgM 4.3%, aCL 2GP-I IgG 3.8%, LA 3.0% の順であった。ただ、上記頻度での aCL IgG および IgM のカットオフは 95 パーセンタイルとなっており、国際基準の 40IU/ml を適用した場合は aCL IgG 1.3%, aCL IgM 0.4% であり、aCL の陽性率は非常に低いものとなった。

不育外来受診者 235 人の上記 4 種の抗リン脂質抗体陽性率(重複無し)は 11.5% で、APS の診断基準を満たすもの 3.4%, APS の検査基準のみを満たすもの 1.3%, aCL 弱陽性 (95 パーセンタイル以上 40IU/ml 未満) のもの 6.8% であった。

抗リン脂質抗体陽性例の平均年齢は 33.2 ± 3.9 歳で陰性例の 35.3 ± 4.3 歳に比して、若年であったが ($p=0.014$)、既往流死産回数 (抗リン脂質抗体陽性群 3.2 ± 1.7 回、陰性群 3.4 ± 2.3 回) には差を認めなかった。

抗リン脂質抗体のレポーター別の既往流産回数、既往流産週数を比較すると【図 2】、APS 診断基準を満たす aPL (aCL 弱陽性は除く) が 1 種類陽性のものに比べ、2 種類以上陽性のもので既往流死産時期が遅い傾向にあった ($p=0.0055$)。10 週以降の流産に注目してみると、表 1 の通りとなり、aPL 複数陽性例で 10 週以降の流産が有意に多い結果となった

【表 1】

流産時期	10 週未満	10 週以降
aPL 1 種類陽性	14	1
aPL 複数陽性	12	9

($p=0.017$)。aCL 弱陽性を含む抗リン脂質

抗体陽性だが、APS 診断基準を満たさない非 APS 群と APS 群を同様に比較してみると、表 2 の通りとなり、APS 群で 10 週以降の流産が有意に多い結果となった

【表 2】

流産時期	10 週未満	10 週以降
非 APS 群	49	8
APS 群	17	10

($p=0.016$)。LA 陽性の有無で既往流死産週数分布を解析したところ【図 3】、LA 陽性群で有意に ($p=0.007$) 妊娠週数が進んでからの流産が多い結果が得られた。

なお、同様の解析を既往流産回数について行ったが、特に明らかな傾向や有意差は得られなかった。

2) 神戸大学で妊娠・分娩管理した抗リン脂質抗体陽性妊婦の検討

2009 年 6 月以降 4.5 年の間に神戸大学で管理した APS 検査基準に含まれる抗リン脂質抗体陽性の妊娠は合計 44 妊娠で、不育外来通院中に妊娠したものが 20 妊娠であった。残る 24 妊娠は自己免疫疾患、FGR、PIH の精査等で抗リン脂質抗体陽性が判明したもので、うち 4 例が妊娠中期以降での紹介例または抗リン脂質抗体陽性が確認されたものであり、管理指針に則って必要な抗凝固治療は診断時点で開

【表 3】

病型分類	妊娠数	頻度 (44 例中)	流死産 (正染)	生児獲得	流死産 (異染)	生児獲得率
APS	17 妊娠	38.60%	3	12	2	80%
APS 検査基準のみ満たす	7 妊娠	15.90%	1	6	0	85.70%
aCL 弱陽性	20 妊娠	45.50%	4	15	1	78.90%
合計	44 妊娠	100%	8	33	3	80.50%

始した。他の 20 例は妊娠初期より当院で管理され、妊娠初期より管理指針に則って管理された。

抗リン脂質抗体陽性 44 妊娠の病型と生児獲得率を表 3 に示す。APS 群、APS 検査基準のみ満たす群、aCL 弱陽性群で生児獲得率はいずれも 80%前後であり、特に差は認めなかった。抗リン脂質抗体の陽性数別でも生児獲得率を見てみたが (表 4)、特に差は認めなかった。

【表 4】

	流死産 (正染)	生児獲得	流死産 (異染)	生児獲得率
aCL 弱陽性	4	15	1	79%
aPL 1 種陽性	3	9	1	75%
aPL 複数陽性	1	9	1	90%

生児獲得例の病型別の妊娠期間を見ると【図 4】SLE の合併の有無と妊娠期間には有意差は認めなかった。APS 群と非 APS 群 (aCL 単独弱陽性または APS 検査基準の満たすもの) を比較すると、有意に APS 群で妊娠期間が短く、全例が早産となっていた。早産の原因としては FGR、PIH、胎児機能不全、母体肝腎機能障害、母体血小板定低下により、人工早産となって

いた。

抗リン脂質抗体の陽性数別に妊娠期間を見てみると【図5】、aCL 弱陽性群、aPL1 種陽性群、aPL 複数陽性群の順に妊娠期間は短くなり、aCL 弱陽性群と aPL1 種陽性群または aPL 複数陽性群の間では統計学的有意差を認めた。また、aPL 複数陽性群では全例が早産となっていた。

D . 考察

H25 年度の研究班研究の成果として、神戸大学不育外来の過去 4.5 年間の受診患者 235 人の既往流死産歴、同時期に神戸大学で管理した APS 検査基準に含まれる抗リン脂質抗体陽性の 44 妊娠の産科経過を解析した。

不育外来受診者の抗リン脂質抗体陽性率は 11.5%で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)「不育症治療に関する再評価と新たな治療法の開発に関する研究」で報告された 10.2%と大差を認めなかった。本研究では抗リン脂質抗体陽性患者を aCL 弱陽性のみの患者、APS 検査基準のみを満たす患者、APS と診断される患者に分けて解析したところ、それぞれ不育外来受診者の 6.8%、1.3%、3.4%であり、aCL 弱陽性の患者が多く含まれることが判明した。aCL のみ弱陽性の患者でも 10 週以降の既往流死産があり、aCL の弱陽性の基準値をどこに設定するかは今後の課題であると考えられた。また、aPL 1 種類陽性者よりも、複数陽性者で妊娠 10 週以降の既往流死産が多く、LA 陽性例でも 10 週以降の流死産が多いことが確認された。これらのことより、これまでの他家らの報告の通り、抗リン脂質抗体陽性妊娠の中でも、aPL 複数陽性例、LA 陽性例で妊娠予後の悪いことが確認された。なお、既往流死産回数の比較では aPL 複数陽性例、LA 陽性例で多いという傾向はなく、本研究結

果からは抗リン脂質抗体陽性妊不育症患者の既往妊娠歴については流死産回数よりも流産時期に着目することが重要と考えられた。

抗リン脂質抗体陽性の 44 妊娠の産科経過の解析では、我々の治療指針に沿って管理した場合の抗リン脂質抗体陽性女性の生児獲得率は 80%であった。この生児獲得率は SLE 合併の有無にかかわらず、aCL 弱陽性のみの患者、APS 検査基準のみを満たす患者、APS と診断される患者、いずれの群でも大差なく 80%前後であった。生児獲得率は変わらないものの、生児獲得例の妊娠期間をみると、aCL 弱陽性のみの患者や APS 検査基準のみを満たす患者に比して APS 患者で有意に短く、FGR、PIH、胎児機能不全、母体肝腎機能障害、血小板減少により人工早産となっていた。APS 検査基準のみ満たすものの妊娠予後は aCL 弱陽性と大きく変わらず、産科異常の発生の予知には抗リン脂質抗体の存在に加えて、APS の臨床基準、特に過去の産科合併症の発症歴の有無が重要であることがうかがわれた。

また、aCL 単独弱陽性、aPL1 種陽性、aPL 複数陽性例の各群間での比較では生児獲得率には優位差を認めなかったが、生児獲得例の妊娠期間は、aCL 単独弱陽性、aPL 種陽性、aPL 複数陽性例の順に短くなった。以上のことから、積極的に治療を行った場合、抗リン脂質抗体のプロファイルは抗リン脂質陽性女性の生児獲得率を左右しないが、妊娠期間(分娩時期)に影響する可能性が示唆された。抗リン脂質抗体陽性妊娠の中でも、aPL 複数陽性例や APS 診断基準を満たす症例では産科合併症や母体合併症の発生に注意して嚴重な妊娠管理が重要と考えられた。

E . 結論

1. 不育外来の過去 4.5 年間の受診患者 235 人の既往流死産歴を解析し、aPL 複数陽性例、LA 陽性例で妊娠 10 週以降の流死産が多くなり、妊娠予後が悪くなることを確認したが、流死産回数には影響を認めなかった。抗リン脂質抗体陽性妊不育症患者の既往妊娠歴については流死産回数よりも流産時期に着目することが重要と考えられた。
2. aCL のみ弱陽性の患者でも 10 週以降の既往流死産があり、aCL の弱陽性の基準値をどこに設定するかは今後の課題であると考えられた。
3. 抗リン脂質抗体陽性の 44 妊娠の産科経過の解析では、aPL 陽性妊娠については、その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ることが分かった。
4. APS と診断される患者の全例が早産に終わっており、生児獲得率は変わらないものの流死産以外の産科合併症・血小板減少や肝腎機能障害などの母体合併症が多くなるものと考えられた。ただ、APS 検査基準のみ満たすものの妊娠予後は aCL 弱陽性者と大差なく、妊娠予後の評価には過去の産科合併症の発症歴などの APS の臨床基準の有無が重要であることがうかがわれた。
5. aPL 複数陽性例や APS 診断基準を満たす症例では早産の多いことが確認され、こういった例では厳重な妊娠管理が重要と考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 出口雅士，谷村憲司，山田秀人：抗リン脂質抗体症候群と妊娠・分娩，

止血・血栓ハンドブック 鈴木重統ら編，西村書店・東京（印刷中）

- 2) 出口雅士，蝦名康彦，山田秀人：自己抗体検査，ペリネイタルケア 33（2014 新春増刊）：166-170，2014
- 3) 山田秀人：流産（習慣流産・不育症を含む）．今日の治療指針 2013 年版．医学書院．東京：1117-1118，2013

2. 学会発表

- 1) 山田秀人：抗リン脂質抗体と産科異常．日本抗リン脂質抗体標準化ワークショップ第 1 回学術集会（ランチョンセミナー），2014 年 2 月 8 日，東京
- 2) 山田秀人：不育症の基礎知識～現状と課題．母子保健指導者研修会．（招請講演），2013 年 12 月 10 日，福岡
- 3) 出口雅士，谷村憲司，白川得朗，篠崎奈々絵，前澤陽子，蝦名康彦，山田秀人：抗リン脂質抗体症候群に対する大量免疫グロブリン療法の現状，第 28 回日本生殖免疫学会，2013 年 11 月 30 日-12 月 1 日，兵庫
- 4) 篠崎奈々絵，出口雅士，伊勢由佳里，中島由貴，白川得朗，前澤陽子，蝦名康彦，山田秀人：プロテイン S 低下不育症の妊娠帰結，第 28 回日本生殖免疫学会，2013 年 11 月 30 日-12 月 1 日，兵庫
- 5) 中島由貴，出口雅士，伊勢由香里，白川得朗，前澤陽子，篠崎奈々絵，蝦名康彦，山田秀人：原因不明かつ治療抵抗性・難治性習慣流産 14 人に対する 60g 免疫グロブリン療法，第 28 回日本生殖免疫学会，2013 年 11 月 30 日-12 月 1 日，兵庫
- 6) 伊勢由香里，出口雅士，中島由貴，白川得朗，前澤陽子，篠崎奈々絵，蝦名康彦，山田秀人：不育症女性の末梢血 NK 細胞活性と妊娠帰結，第 28 回日

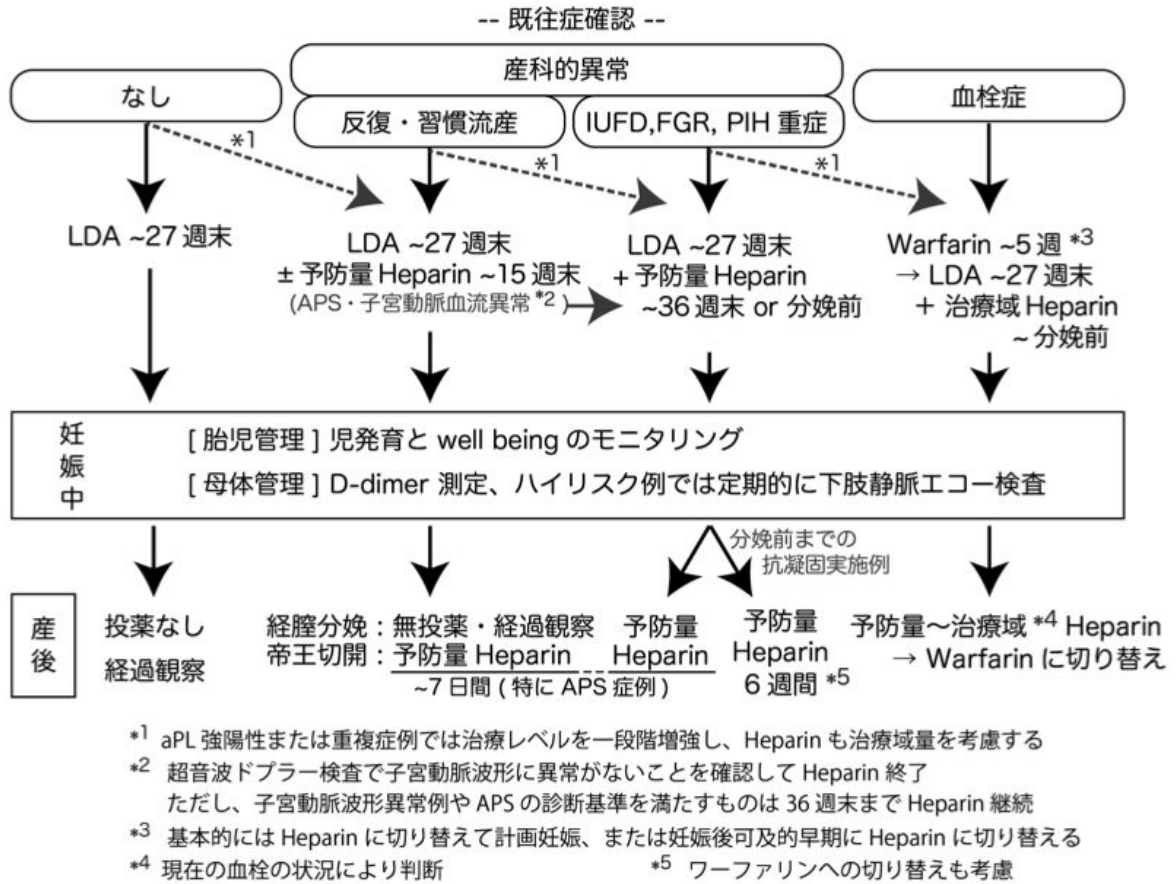
本生殖免疫学会，2013年11月30日-12月1日，兵庫

- 7) 白川得朗，出口雅士，篠崎奈々絵，谷村憲司，蝦名康彦，山田秀人：不育症および自己免疫疾患における抗リン脂質抗体陽性患者の妊娠帰結，第28回日本生殖免疫学会，2013年11月30日-12月1日，兵庫
- 8) 出口雅士，前澤陽子，篠崎奈々絵，谷村憲司，蝦名康彦，山田秀人：抗リン脂質抗体陽性者の妊娠管理，シンポジウム6～不育症診療における新しい展開，第58回生殖医学会，2013年11月15-17日，神戸

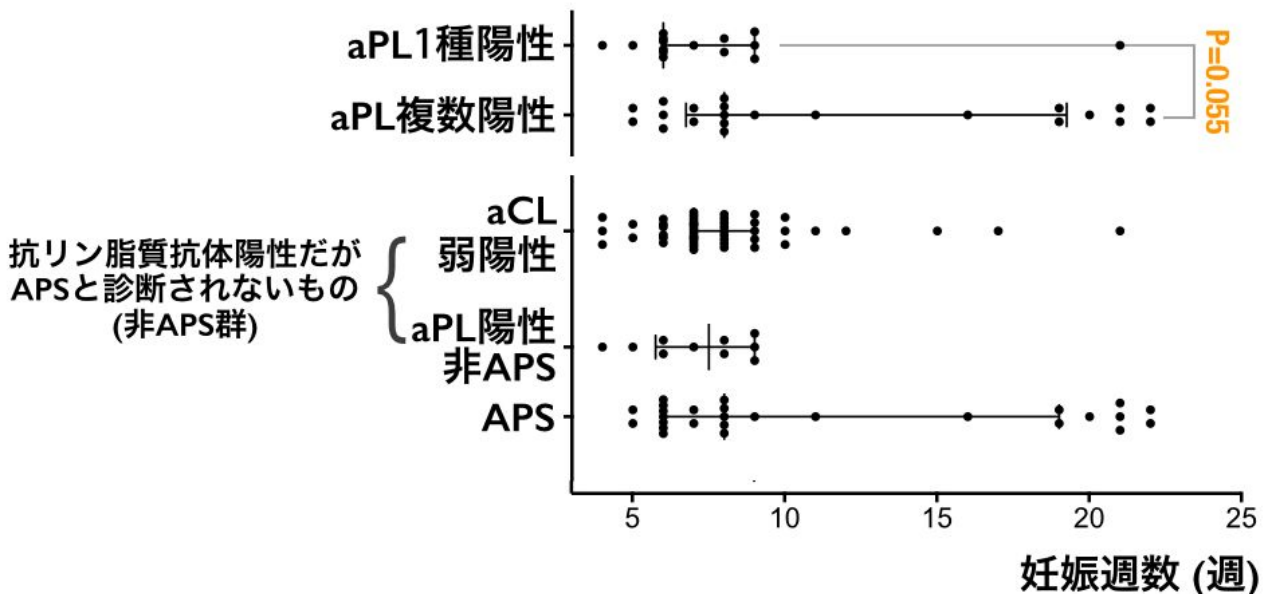
H．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

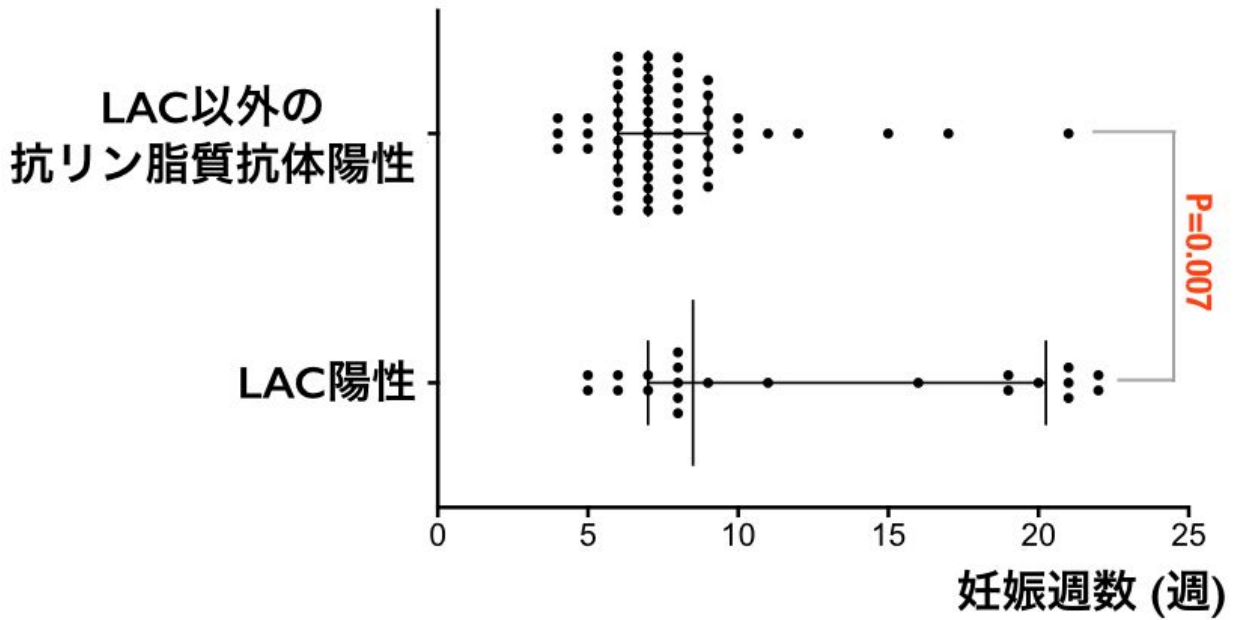
【図1】抗リン脂質抗体陽性妊娠管理指針 (神戸大)



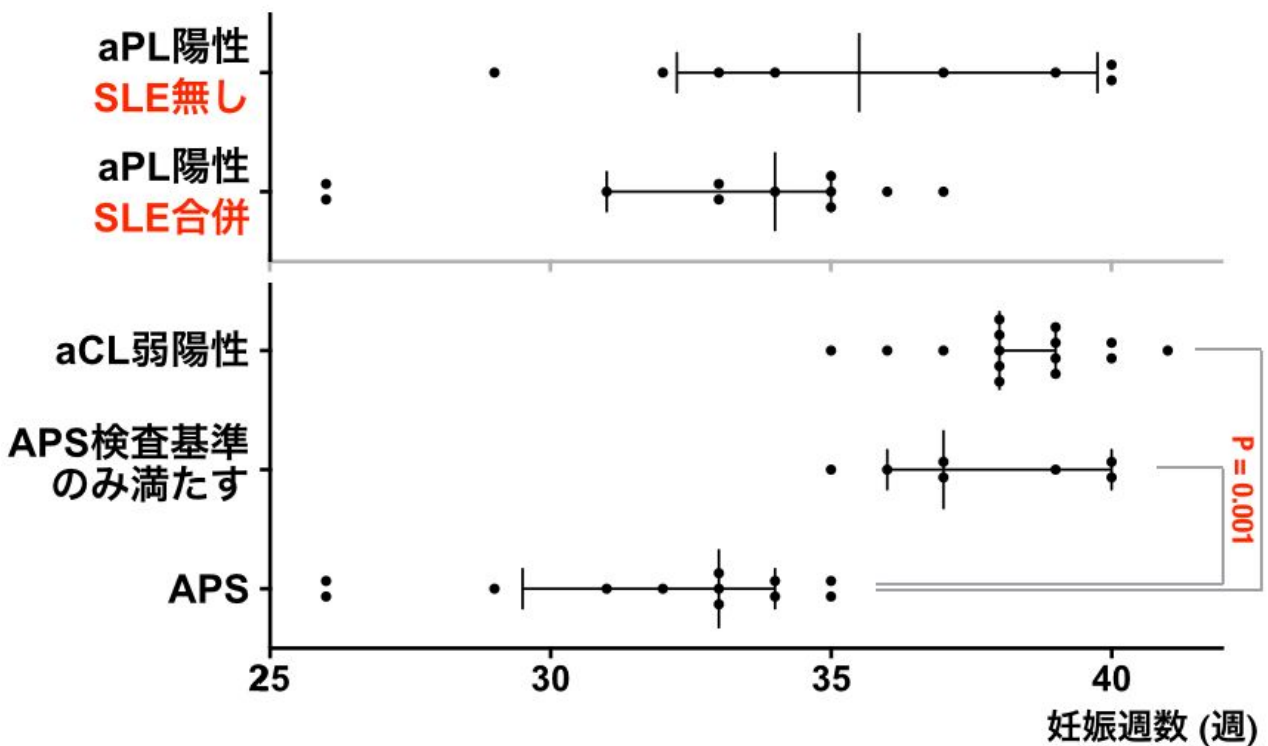
【図2】抗リン脂質抗体レポートリー別の既往流死産週数分布 (n=29)



【図3】 LAC陽性の有無別の既往流死産週数分布 (n=27)



【図4】 生児獲得例の病型別妊娠期間



【図5】 生児獲得例の抗リン脂質抗体の陽性数別の妊娠期間

