

2013/2018B

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

不育症における抗リン脂質抗体標準化に関する研究

平成23年度～25年度 総合研究報告書

研究代表者 北折 珠央

平成26 (2014) 年 3月

# 目 次

## I. 総合研究報告

不育症における抗リン脂質抗体標準化に関する研究 .....	1
研究代表：名古屋市立大学大学院医学研究科産科婦人科学教室 北折 珠央	

## I-III. 分担研究報告書

1. 不育症における抗リン脂質抗体標準化に関する研究 .....	5
北折 珠央、杉浦 真弓、渥美 達也、奥 健志、尾崎 康彦	
1. 原因不明不育症における <b>Annexin A5</b> 遺伝子変異の意義 .....	12
林 裕子、北折 珠央、杉浦 真弓、尾崎 康彦	
2. 不育症における血液凝固Ⅻ因子活性と遺伝子多型 .....	14
北折 珠央、杉浦 真弓、橋本 恵理子	
3. 産科抗リン脂質抗体症候群と抗リン脂質抗体スコア .....	16
渥美 達也、大友 耕太郎	
4. 抗リン脂質抗体測定法に関するアンケート調査 .....	18
杉浦 真弓、村島 温子、北折 珠央	
5. 抗リン脂質抗体症候群不育症のゲノムワイド関連解析 .....	25
杉浦 真弓、徳永 勝士、川嶋 実苗、西田 奈央、堀田 哲也	
6. 2回以上の胎児染色体解析 .....	28
北折 珠央、杉浦 真弓、尾崎 康彦、鈴木 伸宏	
7. 岡崎コホート研究 .....	31
杉浦 真弓、鈴木 貞夫、尾崎 康彦、北折 珠央	
8. 本邦における産科的抗リン脂質抗体症候群の患者数 .....	34
杉浦 真弓、鈴木 貞夫、尾崎 康彦、北折 珠央	
9. 不育症系統的検査と説明によって抑うつは改善する .....	36
杉浦 真弓、中野 有美、北折 珠央、古川 壽亮、尾崎 康彦	
10. 抗リン脂質抗体症候群に対するオルガラン療法の有用性 .....	38
北折 珠央、片野 衣江、杉浦 真弓、尾崎 康彦	
11. 不育症におけるプロテイン Z およびそのインヒビターの意義 .....	40
惣宇利 正善、一瀬 白帝、北折 珠央、杉浦 真弓、尾崎 康彦	
12. 習慣流産における <b>SYCP3</b> 遺伝子変異の意義 .....	42
水谷 栄太、杉浦 真弓、中西 真、尾崎 康彦、鈴木 伸宏、山田 千里、大瀬戸 久美子	
13. 抗リン脂質抗体症候群の妊娠および血栓症の予後 .....	44
渥美 達也、藤枝 雄一郎	
14. 産科的抗リン脂質抗体症候群 (APS) におけるフォスファチジルセリン依存性 抗プロトロンビン抗体測定系の標準化 .....	48
渥美 達也	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	51
III. 研究成果の刊行物・別刷 .....	59

不育症における抗リン脂質抗体標準化に関する研究

研究代表者 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

研究要旨

不育症は4.2%の頻度であり、不育症の原因の約10%を占める抗リン脂質抗体は唯一治療可能な原因である。しかし、抗リン脂質抗体には多数の測定法があり、委託検査可能な測定法の中で産科的有用性が確認されているものはほとんどない。本研究では、11種類の委託検査について産科的有用性を調べることで、産科的抗リン脂質抗体測定法の標準化を試みた。産科的有用性は、陽性群では陰性群より出産率が有意に悪い、もしくは陽性群で抗凝固療法により出産率が改善できることとした。

ループスアンチコアグラントLA（リン脂質中和法）とフォスファチジルセリンプロトロンビン（aPS/PT）IgGが有用であることが明らかになった。抗カルジオリピン抗体IgG、IgMは産科的有用性が認められないことも判明した。

全国の妊婦健診取扱施設緒帳を対象としたアンケート調査では97%の施設が抗カルジオリピン抗体もしくは $\beta$ 2glycoprotein I依存性抗カルジオリピン抗体を測定している一方、PL中和法を用いたLAは13%の施設しか測定していないことが判った。またaPTT試薬と蛇毒法の両方を実施している施設は4.1%のみだった。国際学会は2種類以上の試薬によるLAを測定することを推奨しているため、aPTT試薬、蛇毒の両方によるLAを測定するように啓発することが重要と思われた。

XII因子低下は流産の危険因子とされ治療されていたが、LA存在下ではXII因子活性は低下することが明らかになった。それらを除外して解析すると、XII遺伝子多型46CTは不育症の危険因子であることが明らかになった。しかし、その後の妊娠においてCT変異、XII因子活性低下があっても出産率に有意な差を認めなかった。XII遺伝子多型46CTが流産の危険因子であることが世界で初めて明らかになったが、その臨床的影響は小さいと思われた。また、LA測定が重要であり、XII因子活性測定の意義はないものと思われた。

不育症の危険因子と報告されたAnnexin A5遺伝子多型について追試したところ、SNP5が危険因子であることが確認できたが、そのオッズ比は1.6と小さく、変異の有無による次回出産率の差はなく、臨床的影響は小さいと思われた。

原因不明不育症は不育症易罹患性遺伝子と加齢、喫煙などの後天的な要因とによって起こる多因子遺伝性疾患であることが判ってきた。原因不明不育症において、既往流産2回、3回、4回、5回の患者の出産率は80%、70%、60%、50%であり、薬剤投与が必要ないことを丁寧に説明することが最も重要である。

A. 目的

流産や死産を繰り返し、児を得られない不育症は近年注目されている。また妊娠出産の高齢化に

より、頻度は今後も増していくと考えられる。しかし、我が国の不育症診療は適切になされているとはいえず問題点が多くある。

例えば、①不育症は原因不明が多いと言われ、系統的な検査の標準化がなされていないこと、②治療可能な原因である抗リン脂質抗体の測定法が多数あり標準化されていないこと、③医療者も患者も正しい知識が不足しているうえに、何らかの治療を望む傾向があること、などから不適切な検査や過剰な治療がなされてしまっていることが本邦の不育症医療の現状であり問題点である。

唯一治療が有効な抗リン脂質抗体について、一般臨床家にとって測定可能な委託検査を用いて産科的有用性を立証し、抗リン脂質抗体測定標準化を試みた。

さらに、不育症の原因分布と原因不明不育症の意味を明確にすることを目的とした。

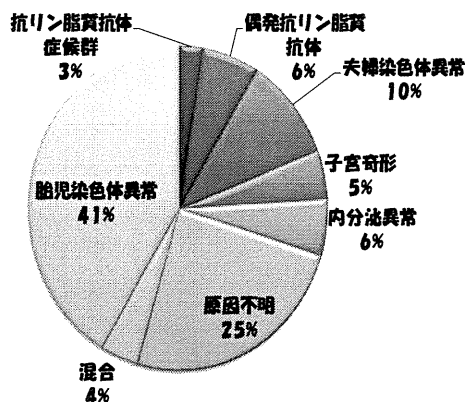
## B.成果

### 1) 不育症の頻度と原因頻度調査

岡崎コホート研究では、本邦において習慣流産は0.9%、不育症は4.2%の頻度であり、妊娠経験者の38%が流産を経験していることがわかった。

不育症はかつて7割が原因不明といわれ、明かな原因を認めない場合もエビデンスのないいわゆる手探りの治療がされていることが少なくなかった。しかし、散発流産の7~8割に胎児染色体異常があり、それを反復している例も少なくないと考えられた。そのため、まず不育症の原因について胎児染色体検査を含む原因頻度調査を行った。

当科における不育症の原因頻度調査では41%に胎児染色体異常があり、真の原因不明は25%であることがわかった。胎児染色体異常であれば治療は不要であり、次回出産の予知因子であることも判り、不育症において胎児染色体検査は今後の治療方針のためにも重要であることが確認された。



### 2) 抗リン脂質抗体測定標準化

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るが産科的有用性が立証されている検査は限られ、標準化されていない。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。

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。非妊娠時に採血し、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検査法としてLA-リン脂質中和法、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。

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」と定義した。検査法についてはそれぞれの相関、特異度を検討した。

ループスアンチコアグラントLA(リン脂質中和法)とフォスファチジルセリンプロトロンビン(aPS/PT) IgGが有用であることが明らかになった。抗カルジオリピン抗体IgG、IgMは産科的有用性が認められないことも判明した。

リン脂質中和法は検査会社の設定した基準値(6.3)ではなく、国際学会で推奨されている健常人の99パーセントイルである1.59、また98パーセントイルである1.0を用いても産科的に有用であることが確認できた。

aPS/PT抗体は抗リン脂質抗体症候群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お

り、測定系による抗体検出能の違いを懸念されていたが、その測定系の標準化がされていることも本研究において確認した。

また抗リン脂質抗体症候群の合併症と頻度、スコア化を行い、高値の患者は妊娠期のみならず生涯における管理が必要である可能性が示唆された。

リン脂質中和法と aPS/PT 抗体 IgG はどちらも産科的に有用だが、その陽性患者はそれぞれ分布が異なる部分もあることもわかった。そのため、これらの検査を含む複数の検査を組み合わせることが過不足の少ない不育症医療ができると考えられた。

### 3) 不育症における抗リン脂質抗体測定法のアンケート調査

全国の妊婦健診取扱施設緒帳を対象としたアンケート調査では、抗リン脂質抗体症候群の診断基準を満たさない方法や測定回数で抗リン脂質抗体症候群として治療していることが我が国では多いことがわかった。97%の施設が抗カルジオリピン抗体もしくはβ2GPI 依存性抗カルジオリピン抗体を測定している一方、PL中和法を用いた LA は 13%の施設しか測定していないことが判った。また aPTT 試薬と蛇毒法の両方を実施している施設は 4.1%のみだった。国際学会は 2 種類以上の試薬による LA を測定することを推奨しているため、aPTT 試薬、蛇毒の両方による LA を測定するように啓発することが重要と思われた。

LA リン脂質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、日本では発売されて日が浅く医療者の認識不足のため我が国では普及が遅れていると考えられた。

CL-IgG、IgM は本研究で産科的な有用性に疑問があることがわかったが、国内において多くの施設で測定されていることがわかった。

またループスアンチコアグラント陰性例の XII 因子低下例では流産率が上昇することはないこと

がわかったが、XII 因子は 3 割以上の施設で測定されていた。

検査の陽性例は治療されているということになり、多くの施設で過剰医療されている可能性を本研究は示唆した。有用な検査、有用でない検査を明らかにすれば過剰治療を減少させ、患者の負担や医療費の負担軽減につながるができることと考えられた。

### 4) 遺伝子多型の関与

かつて不育症の 7 割は原因不明であるといわれたが、41%に胎児染色体異常があることがわかった。真の原因不明は 25%程度と考えられた。不育症と関連する血栓性素因や遺伝子多型の報告は多数あり、それを認めた場合に抗凝固療法をしている施設もある。しかしながらこういった不育症と遺伝子多型の研究はほとんどが横断研究であり前向き研究やメタアナリシスは少ないため、エビデンスレベルは高くないことが多い。遺伝子多型の有無がどの程度臨床的に影響があるのか、血液凝固 XII 因子、Annexin A5 遺伝子多型、奈良変異などについて検討した。

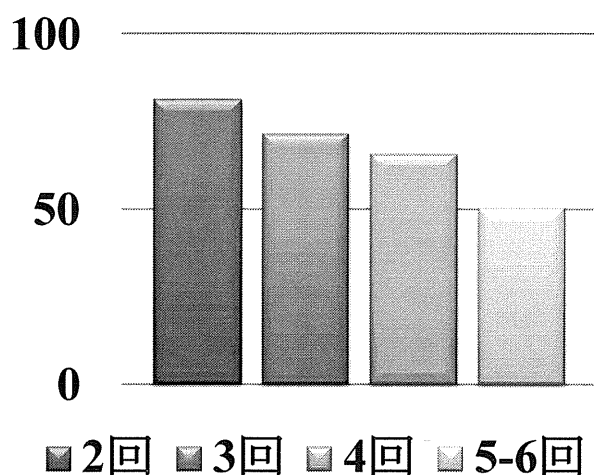
XII 因子低下は流産の危険因子とされ治療されていたが、LA 存在下では XII 因子活性は低下することが明らかになった。それらを除外して解析すると、XII 遺伝子多型 46CT は不育症の危険因子であることが明らかになった。しかし、その後の妊娠において CT 変異、XII 因子活性低下があっても出産率に有意な差を認めなかった。例は流産の危険因子ではないことがわかった。XII 遺伝子多型 46CT が流産の危険因子であることが世界で初めて明らかになったが、その臨床的影響は小さいと思われた。また、LA 測定が重要であり、XII 因子活性測定の意義はないものと思われた。

AnnexinA5 遺伝子多型については報告のあった 6 つの SNP は全て不育症で高頻度であり、特に SNP5 は有意に頻度が高かった。しかし SNP5 のオッズ比は 1.6 と小さく、リスクアレルの有無によ

り次回成功率の差が見られなかった。

現在までのところ、遺伝子多型は危険因子ではあっても臨床的には大きな影響ではなく、易罹患者性因子の一つと考えられた。原因不明不育症は不育症易罹患者性遺伝子と加齢、喫煙などの後天的な要因とによって起こる多因子遺伝性疾患であることが判ってきた。

原因不明不育症において、既往流産2回、3回、4回、5回の患者の出産率は80%、70%、60%、50%であり、薬剤投与が必要ないことを丁寧に説明することが重要である。



### C. 結論

ループスアンチコアグラント(LA) (リン脂質中和法) と aPS/PT IgG は産科的有用性が明らかになった。国際抗リン脂質抗体学会は複数の試薬によるループスアンチコアグラント測定を推奨しており、aPTT 法と蛇毒法の両方のループスアンチコアグラントを行うことが重要である。これらの陽性率はさほど高くなく、これらを含む複数の検査を組み合わせることで過不足の少ない不育症治療ができる。しかしながら両者とも認知度が低く、普及させることが必要である。

LA 陰性の XII 因子活性低下例では流産率は上昇せず、XII 因子活性の測定やそれに対する治療は不要である。

原因不明不育症は不育症易罹患者性遺伝子と加齢、喫煙などの後天的な要因とによって起こる多因子遺伝性疾患であることが判ってきた。

### D. 今後の展開

研究成果は論文、学会、講演会などで国内外での発表の予定・機会が多くあり、広く啓蒙していく。また、全国の産婦人科医が目を通す日本産科婦人科学会発行の産科診療ガイドライン 2014 年版に掲載することができ、広く啓蒙する手段をとれた。一般にも名古屋市立大学医学部産婦人科学教室ホームページ ([http://www.med.nagoya-cu.ac.jp/obgyne.dir/group\\_huku.html](http://www.med.nagoya-cu.ac.jp/obgyne.dir/group_huku.html)) よりインターネットで配信している。

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

不育症における抗リン脂質抗体標準化に関する研究

研究代表者	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
研究協力者	尾崎康彦	名古屋市立大学大学院医学研究科産科婦人科学准教授

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。村島温子研究班による「抗リン脂質抗体測定法に関するアンケート調査」でも明らかなように、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。非妊娠時に採血し、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。

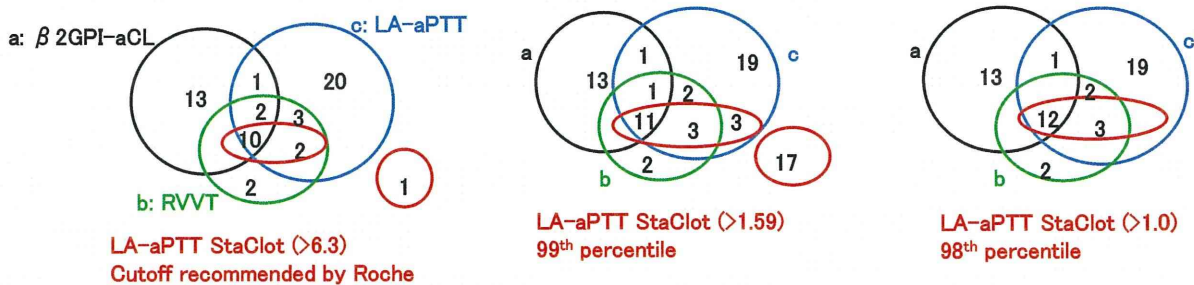
### C. 研究結果

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パーセンタイルを基準とした陽性率はPL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パーセンタイル、98パーセンタ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。

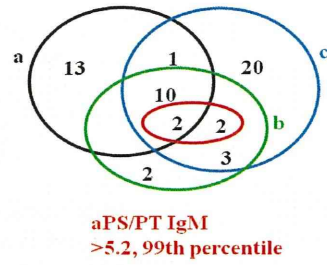
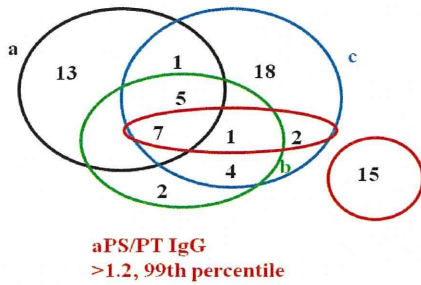
## PL中和法 (StaClot)



		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

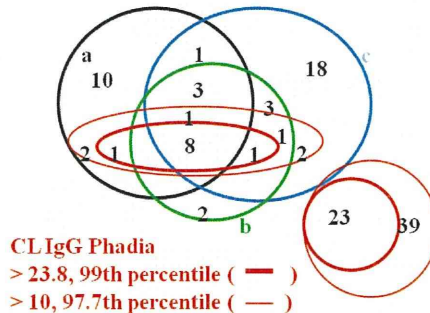
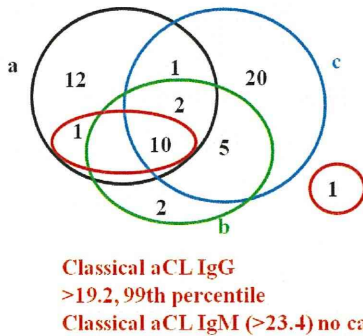


	Live birth rate % (n)	Multivariable logistic regression		Live birth rate excluding abnormal EK % (n)	Multivariable logistic regression	
		OR (95% CI)	P-value		OR (95% CI)	P-value
aPS/PT IgG > 1.2	Positive No treatment	50% (5/10)	Reference	50.0% (5/10)	Reference	
	Positive treatment	73.3% (11/15)	2.49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

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無治療群の出産率が有意に低いことが判った。

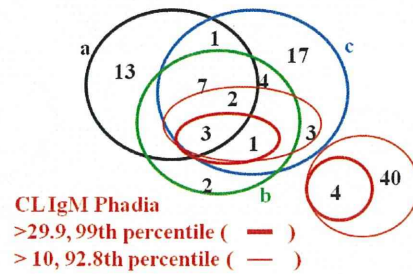
CL IgG 陽性例は従来法陽性におおむね含まれた。頻繁に測定されている Harris の変法を用いた CL IgG, IgM はいずれの基準を用いても有用性は認められなかった。

## 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
CL IgG > 23.8	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)	72.2% (13/18)	1.60 (0.27-9.62)	0.61
	negative	70.6% (274/388)	1.36 (0.44-4.17)	80.4% (274/341)	1.83 (0.54-6.17)	0.33
CL IgG > 10	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)	68.8% (22/32)	0.56 (0.17-1.87)	0.35
	negative	69.9% (251/359)	0.81 (0.39-1.67)	79.7% (251/315)	0.87 (0.36-2.07)	0.75
Classical CL IgG > 19.2	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)	-	-

## Anticardiolipin IgM



		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
CL IgM > 29.9	Positive No treatment	80% (4/5)	Reference		80% (4/5)	Reference	
	Positive treatment	100% (3/3)	-	-	100% (3/3)	-	-
	negative	70.3% (279/397)	0.56 (0.06-5.21)	0.61	80.7% (279/349)	1.00 (0.11-9.45)	1.00
CL IgM > 10	Positive No treatment	65.9% (27/41)	Reference		79.4% (27/34)	Reference	
	Positive treatment	78.6% (11/14)	1.87 (0.44-7.93)	0.40	84.6% (11/13)	1.35 (0.24-7.77)	0.74
	negative	70.9% (256/361)	1.24 (0.62-2.48)	0.54	80.0% (256/320)	1.04 (0.43-2.51)	0.93

### D. 考察

PL 中和法と aPS/PT IgG は産科的に有用であった。国際学会の基準は健康人の 99 パーセントイルを推奨しているが、産科的には基準は 98 パーセントイルでも有用であると思われた。

LA-aPTT と PL 中和法は原理が同じだが、試薬が異なることで別の患者を特定するため、aPTT 試薬に関する研究が必要と思われた。

CL IgG/M は村島温子研究班の「抗リン脂質抗体測定法に関するアンケート調査」でも多くの施設が測定しており、国際学会の基準に用いられているが、古典的 CL IgG/M とは測定法、陽性率、陽性となる患者、陽性治療例で産率が改善するかどうかという産科的有用性の点で全く異なっており、産科的有用性に疑義が示された。

aPS/PT IgG に関しては北大研究室で測定したため、委託検査会社で再度測定し、再現性の確認を行う予定である。

### E. 結論

PL 中和法の産科的有用性が明らかになった。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、まだ発売されて日が浅く医療者の認識不足のため国内では 13% の施設でしか使用さ

れていないことがアンケート調査で明らかになっている。PL 中和法の有用性と CL IgG/M の産科的有用性がないことを、医師に対しては日本産科婦人科学会の産科診療ガイドライン 2014 年版、総説、講演を通じて、患者に対してはホームページ（名古屋市立大学産婦人科 HP：[http://www.med.nagoya-cu.ac.jp/obgyne.dir/group\\_huiku.html](http://www.med.nagoya-cu.ac.jp/obgyne.dir/group_huiku.html)）、講演を通じて、普及啓発を行う予定である。

### F. 健康危険情報

本研究による健康危険情報はない。

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

Kitaori T, Sugiura-Ogasawara M, Oku K, Papisch W, Ozaki Y, Katano K, Atsumi T. Determination of clinically significant tests for antiphospholipid antibodies and cutoff levels for obstetric APS. submitted.

Sugiura-Ogasawara M, Suzuki S, Ozaki Y, Katano K, Suzumori N, Kitaori T. Frequency of

recurrent spontaneous abortion and its influence on further marital relationship and illness: The Okazaki Cohort Study in Japan. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013; 39: 126-31.

Hayashi Y, Sasaki H, Suzuki S, Nishiyama T, Kitaori T, Mizutani E, Suzumori N, Sugiura-Ogasawara M. Genotyping analyses for polymorphisms of *ANXA5* 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.

Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K, Suzumori N, Kitaori T, Mizutani E. Abnormal embryonic karyotype is the most frequent cause of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2012; 27: 2297-2303.

Souri M, Sugiura-Ogasawara M, Saito S, Kemkes-Matthes B, Meijers JC, Ichinose A. Increase in the plasma levels of protein Z-dependent protease inhibitor in normal pregnancies but not in non-pregnant patients with unexplained recurrent miscarriage. *Thromb Haemost* 2012; 107: 507-512.

Suzumori N, Obayashi S, Kumagai K, Goto S, Yoshida A, Sugiura-Ogasawara M. A case of microangiopathic antiphospholipid-associated syndromes (MAPS) during pregnancy- review of the literature. *Case report in Medicine* 2012; 2012: 827543.

Mizutani E, Suzumori N, Ozaki Y, Oseto K, Yamada-Namikawa C, Nakanishi M, Sugiura-Ogasawara M. SYCP3 mutation may not be associated with recurrent miscarriage caused by aneuploidy. *Hum Reprod* 26: 1259-1266, 2011  
Sugiura-Ogasawara, M, Ozaki Y, Katano K, Suzumori N, Mizutani E. Uterine Anomaly and Recurrent Pregnancy Loss. *Semin Reprod Med* 29; 514-521, 2011

Hirshfeld-Cytron J, Sugiura-Ogasawara M, Stephenson MD. Management of Recurrent Pregnancy Loss Associated with a Parental Carrier of a Reciprocal Translocation: A Systematic Review. *Semin Reprod Med* 29; 470-481, 2011

杉浦真弓、北折珠央、尾崎康彦「特集不育症を知る:日本における不育症の現状」助産雑誌 2012; 66: 817-823.

杉浦真弓、北折珠央、尾崎康彦「特集不妊・不育「妊娠を維持するメカニズムとその病態」BIRTH 2012; 4: 23-34.

杉浦真弓、尾崎康彦、北折珠央、鈴森伸宏「オフィスギネコロジー特集号:不育症における染色体異常」臨床婦人科産科 2012; 66:90-93.

杉浦真弓、水谷栄太、北折珠央「不育症に関する遺伝的要因」臨床婦人科産科 2012; 66: 232-239.

杉浦真弓「不育症における遺伝学的探索」第63回日本産科婦人科学会学術集会シンポジウム講演要旨 日本産科婦人科学会雑誌 2011; 63: 2143-2152.

杉浦真弓「妊娠高齢化の現状とリスク」日本医事新報 2011; 4557: 60-61.

杉浦真弓. 「抗リン脂質抗体症候群」周産期医学 2011; 41: 1041-1044.

杉浦真弓、尾崎康彦、片野衣江、鈴森伸宏. 「染色体異常と不育症」特集 不育症最前線 産婦人科の実際 2011; 60: 1431-1436

杉浦真弓、尾崎康彦、片野衣江、鈴森伸宏. 「習慣流産・不育症の遺伝学的要因」特集産婦人科の遺伝医療と遺伝カウンセリング 産婦人科の実際 2011;60:1287-1291.

## 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.

Sugiura-Ogasawara M. Management of recurrent miscarriage. 63<sup>th</sup> Korean Society for Reproductive Medicine Special lecture 2012. 11. 30-12. 2. Seoul. (invited)

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

杉浦真弓「不育症のエビデンス」第 62 回高知県産科婦人科学会. 2012. 12. 8. 高知県総合あんしんセンター

杉浦真弓「不育症の診断と治療」第 51 回徳島・不妊・内分泌研究会特別講演. 2012. 9. 20. ホテルクレメント徳島

杉浦真弓「不育症の診断と治療」和歌山ウーマンズヘルス懇話会. 2012. 9. 15. 和歌山東急イン

杉浦真弓「不育症の診断と治療」滋賀県産科婦人科医会特別講演. 2012. 9. 8. 琵琶湖ホテル

杉浦真弓「不育症 エビデンスは何か」産婦人科臨床懇話会. 2012. 8. 18. 新横浜

北折珠央、大林伸太郎、熊谷恭子、片野衣江、尾崎康彦、杉浦真弓「不育症における抗リン脂質抗体標準化に関する検討」第 64 回日本産科婦人科学会学術講演会. 2012. 4. 13-15. 神戸

杉浦真弓「不育症との闘い」瑞友会講演会 2012. 3. 8.

北折珠央、杉浦真弓「不育症の疫学」第 6 回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム. 2012. 1. 21.

北折珠央、大林伸太郎、熊谷恭子、片野衣江、尾崎康彦、杉浦真弓「不育症における抗リン脂質抗

体標準化に関する検討」第 26 回日本生殖免疫学会シンポジウム,2011. 12. 2-3. ウィンク愛知

杉浦真弓「不育症における遺伝学的探索」第 63 回日本産科婦人科学会学術集会シンポジウム流産の原因と対策. 2011. 8. 29-31. 大阪

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

### 原因不明不育症における **Annexin A5** 遺伝子変異の意義

研究協力者 林 裕子 名古屋市立大学大学院医学研究科大学院生  
研究代表者 北折珠央 名古屋市立大学大学院医学研究科助教  
研究分担者 杉浦真弓 名古屋市立大学大学院医学研究科教授  
研究協力者 尾崎康彦 名古屋市立大学大学院医学研究科准教授

#### 研究要旨

**ANXA5** は不育症感受性遺伝子であることが確認されたが、次回成功に対する影響力は小さいと考えた。原因不明不育症にはこのような易罹患性遺伝子が多数関与すると推定された。

#### A. 研究目的

本邦の不育症頻度は4.2%であり、習慣流産頻度は0.9%であることを私たちは明らかにした。不育症の明らかな原因は夫婦染色体均衡型転座、子宮奇形、抗リン脂質抗体であるが、70%は原因不明という現状である。

不育症関連遺伝子が約 50 報告されている。これらのうち凝固第 因子 変異、変異については関連するという追試が多いが、まだ確定的ではなく、アジア人には報告がない。

A A5 A A5 は絨毛に豊富に存在し、凝固抑制活性を持ち、胎盤の血栓抑制に働いていると報告されている。近年、この遺伝子変異が習慣流産と関与することがドイツ、日本のグループから発表された。

本研究では横断研究によって、A A5 が不育症感受性遺伝子であること、研究によって次回妊娠成功率への影響を調べた。

#### B. 研究方法

2回以上の不育症患者192例と出産歴があり、流産歴のない対照195例について既報告のSNP6種を調べた。さらに不育症患者について変異の有無によってその後の妊娠成功率に差がみられるかを検討した。

#### C. 研究結果

SNP5 の変異は **Dominant** の場合に対照と比較して有意に高頻度であることが明らかになった。日本人の過去の検討を合わせて **MAX** 検定を行ったところすべての変異は有意であり、優性遺伝形式をとることが分かった。

SNP5 以外は連鎖することも明らかになり、ハプロタイプ解析ではオッズ比は 1.794 であった。

SNP5 リスクアレルを持つ場合、持たない場合の次回成功率（胎児異常を除く）は 84.0%と 84.3%であり、年齢、既往流産回数とともに多変量解析を行った結果でも有意差はみられなかった。

#### D. 考察

**ANXA5** は不育症感受性遺伝子であることが確認された。しかし、その **OR** は 1.6 であり、次回成功率の差はなく、影響力は小さいと考えられた。**ANXA5** 変異を持つ患者に対する抗凝固療法を試みる必要性はないと考えた。原因不明不育症にはこのような小さな影響力の遺伝子が数多く関与する易罹患性遺伝子が関与すると考えられた。

#### E. 結論

**ANXA5** は不育症感受性遺伝子であることが確認されたが、次回成功に対する影響力は小さいと考えた。

#### F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Hayashi Y, Sasaki H, Nishiyama T, Mizutani E, Kitaori T, Ozaki Y, Suzumori N, Sugiura-Ogasawara M.

Genotyping analyses for polymorphisms of *ANXA5* gene in patients with recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*.2013;100;1018-24.

		SNP1	SNP2	SNP3	SNP4	SNP5	SNP6
Present study	dominant	1.132	1.568	1.346	1.568	3.887	2.230
	Recessive	1.317	2.177	2.177	1.317	0.002	2.177
	Log-additive	0.365	0.400	0.318	0.581	2.408	0.705
	MAX-statistic	1.317	2.177	2.177	1.568	3.887	2.230
	P-value	0.443	0.266	0.267	0.381	0.100	0.258
Combination of our data and previous data reported by Miyamura et al.	dominant	4.955	5.826	5.300	6.393	9.943	6.393
	Recessive	1.954	2.932	2.932	1.954	1.541	2.932
	Log-additive	2.696	2.860	2.565	3.615	9.058	3.177
	MAX-statistic	4.955	5.826	5.300	6.393	9.943	6.393
	P-value	0.056	0.035	0.046	0.025	0.003	0.025
OR obtained with selection of the dominant model in the combination data	OR (95% CI), p-value	1.52 (1.05-2.22), 0.029	1.57 (1.09-2.31), 0.018	1.53 (1.06-2.23), 0.024	1.62 (1.11-2.39), 0.013	1.61 (1.20-2.18), 0.002	1.62 (1.11-2.39), 0.013

	with risk allele T/G or G/G	Without risk allele T/T
Subsequent live birth rate in 225 patients without treatment	70.0 % (63/90)	71.9 % (97/135)
Subsequent live birth rate in 39 patients with treatment	63.2 % (12/19)	65.0 % (13/20)
Live birth rate after excluding cases with treatment or chemical pregnancy (n=215)	73.3 % (63/86)	75.2 % (97/129)
Live birth rate after excluding cases with treatment or an abnormal embryonic karyotype (n=190)	84.0 % (63/75)	84.3 % (97/115)

## 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 橋本恵理子 名古屋市立大学大学院医学研究科産科婦人科学大学院生  
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 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

### 研究要旨

ループスアンチコアグラントは 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。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。かつて血液凝固 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が、(Iinuma ら Fertil Steril) 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。村島温子研究班の抗リン脂質抗体測定法に関する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  $\beta$ 2GPI 複合体抗体陽性患者では 87.3%であり、XII 因子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。CT 多型が不育症患者で有意に頻度が高く、不育症の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を上昇させることはなかった。



## XII 因子活性と遺伝子変異による次回妊娠流産率

		流産率	多変量解析	
			OR <sup>a</sup> (95% CI <sup>b</sup> )	P-value
<b>XII因子活性</b>	<b>-61</b>	<b>17.8%</b>	<b>reference</b>	
	<b>62-87</b>	<b>31.0%</b>	<b>2.12 (0.92-4.85)</b>	<b>0.08</b>
	<b>88-113</b>	<b>38.6%</b>	<b>2.92 (1.30-6.62)</b>	<b>0.01</b>
	<b>114+</b>	<b>20.5%</b>	<b>1.17 (0.43-3.16)</b>	<b>0.76</b>

### XII 因子活性が低くても次回流産率は低くならない

#### D. 考察

原因不明不育症において XII 因子遺伝子多型 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関係がなかった。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。ループスアンチコアグラント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おり、この XII 因子活性測定の意義がないことを今後啓蒙していく。

医師に対しては日本産科婦人科学会産科診療ガイドライン、総説、講演を通じて、患者に対してはホームページ（名古屋市立大学産婦人科 HP：[http://www.med.nagoya-cu.ac.jp/obgyne.dir/group\\_hui ku.html](http://www.med.nagoya-cu.ac.jp/obgyne.dir/group_hui ku.html)）、講演を通じて、啓発を行う予定である。

#### F. 健康危険情報

本研究による健康危険情報はない。

#### 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

## 産科抗リン脂質抗体症候群と抗リン脂質抗体スコア

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 大友耕太郎 北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学分野

### 研究要旨

本研究班では、抗リン脂質抗体が不育症の最大のリスクのひとつであるとして、その評価法を検討している。抗リン脂質抗体症候群(APS)の診断には Sapporo 分類基準シドニー改変を用いるが、抗体の陰性または陽性の定性的評価のみで、抗体価の大小や抗体の多寡という定量的評価は行われなかった。我々は多数の抗リン脂質抗体を同時に測定し、それらを一元的に定量化（点数化）した「抗リン脂質抗体スコア（aPL-S）」を定義し、APS 診断マーカーとして有用であることを示した。APS は血栓症または妊娠合併症（不育症）が臨床症状であるが、今回はデータベースを用いて aPL-S が血栓症リスクを示すマーカーとなりうるか、後ろ向き観察研究を行った。対象は 2002 年から 2003 年に当科を受診し、抗リン脂質抗体を測定した患者 411 名。2009 年まで後ろ向き追跡し、血栓症について調査を行い、aPL-S との関連を調べた。2 年以上フォロー可能であった症例は 302 名(73.4%)であり、平均観察期間は 67.7±14.9 月であった。期間中に 32 名が血栓症を、11 名が出血合併症を発症した。aPL-S が 30 点以上の患者は 39 名で、うち 34 例（87%）で抗血栓治療がおこなわれていたにも関わらず、12 名（31%）に新規血栓症を認めた。aPL-S が 30 点以上の場合、血栓症の相対危険度は 5.40[95%CI:2.38-12.23]で有意に高値であった。以上より、aPL-S は血栓症発症リスクのマーカーであり、抗リン脂質抗体症候群の予後を推定させる可能性が示唆された。今後は、このスコアが妊娠合併症のリスクに応用可能かどうか検討する予定である。

### A. 研究目的

本研究班では、抗リン脂質抗体が不育症の最大のリスクのひとつであるとして、その評価法を検討している。抗リン脂質抗体は多様な自己抗体群である。抗リン脂質抗体症候群（APS）の診断には通常 Sapporo 分類基準シドニー改変を用いるが、抗体の陰性または陽性の定性的評価のみで、抗体価の大小や抗体の多寡という定量的評価は行われない。一方、感染症や悪性疾患の場合に検出されるループスアンチコアグラントを代表として、抗リン脂質抗体には非特異的な抗体も多く含まれ、「1つかそれ以上の抗リン脂質抗体が陽性」で APS を定義してしまうことに多くの問題点が指摘されている。そこで、当施設では多数の抗リン脂質抗体を同時に測定し、それらを一元的に定量化（点数化）した「抗リン脂質抗体スコア（aPL-S）」を定義し、APS 診断を総合的、定量的に評価する有用なマーカーとなることを見出した。

今回、当科のデータベースを用いて、aPL-S が血栓症リスクを示すマーカーとなりうるか、後ろ向き観察研究を行った。

### B. 研究方法

対象は 2002 年から 2003 年に当科を受診し、抗リン脂質抗体を測定した患者 411 名。2009 年まで後ろ向き追跡し、血栓症、出血合併症等について調査を行い、aPL-S との関連を調べた。全患者のループスアンチコアグラント（aPTT 法、ラッセル蛇毒凝固時間法、カオリン凝固時間法）、IgG/M 抗カルジオリピン抗体、IgG/M 抗β<sub>2</sub>-グリコプロテイン I (β<sub>2</sub>-GP I) 抗体、IgG/M ホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体を測定し、各患者の「抗リン脂質抗体スコア(aPL-S)」を計算した。2 年以上追跡可能な症例を有効症例とした。

（倫理面への配慮）

データベースを用いた後ろ向き研究であり、倫理的な問題は少ない。個人情報については厳重に管理した。

### C. 研究結果

2 年以上フォロー可能であった症例は 302 名（73.4%）であり、平均観察期間は 67.7±14.9 月で

あった。期間中に 32 名が血栓症を、11 名が出血合併症を発症した。aPL-S が 30 点以上の患者は 39 名で、うち 34 例 (87%) で抗血栓治療がおこなわれていたにも関わらず、12 名 (31%) に新規血栓症を認めた。aPL-S が 30 点以上の場合、血栓症の相対危険度は 5.40[95%CI:2.38-12.23]で有意に高値であった。また抗血栓療法を反映して 6 名 (15.4%) に出血合併症を認め、出血合併症の相対危険度は 9.38[95%CI:2.71-32.45]であった。

#### D. 考察

aPL-S は血栓症のリスクを示すマーカーとなる可能性が示された。すなわち、aPL-S が高値の患者群で、観察期間中にあらたに血栓症を発症することが多いことが今回の後ろ向き観察研究で明らかとなった。今回は後ろ向き検討による結果であり、真の予後 (リスク) と aPL-S の関係について論じるためには今後の前向き検討が必要である。本スコアを普及させ、一般診療に応用するためには、個々の抗リン脂質抗体検査の標準化が必要なことはいままでもなく、コストや汎用性と効率を考えたスコア自体の再編も必要と考えている。

今回の検討では、妊娠合併症を観察期間中に発症した例はなかった。今後は、妊婦を対象に本スコア、または改変スコアを用いて、妊娠合併症リスクを反映する評価法を確立する予定である。

#### E. 結論

aPL-S は血栓症発症リスクのマーカーであり、抗リン脂質抗体症候群の予後を推定させる可能性が示唆された。妊娠合併症のリスクについて、今後の検討を要する。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Bertolaccini M, Amengual O, Atsumi T, Binder W, Laat B, Forastiero R, Kutteh W, Lambert M, Matsubayashi H, Murthy V, Petri M, Rand J, Sanmarco M, Tebo A, Pierangeli S. 'Non-criteria' aPL tests: report of a task force and preconference workshop at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, Galveston, TX, USA, April 2010. *Lupus* 20, 191-205, 2011.

2. Ioannou Y, Zhang JY, Qi M, Gao L, Qi CJ, Yu DM, Lau H, Sturges AD, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM, Rahman A, Pericleous C, Atsumi T, Koike T, Heritier S, Giannakopoulos B, Krilis SA. Novel assays of thrombogenic pathogenicity for the antiphospholipid syndrome based on the detection of molecular oxidative modification of the major autoantigen beta2-glycoprotein I. *Arthritis Rheum* 63, 2774-82, 2011

3. Amengual O, Atsumi T, Koike T.

Pathophysiology of thrombosis and potential targeted therapies in antiphospholipid syndrome. *Current Vascular Pharmacology* 9: 606-18, 2011

4. Otomo K, Atsumi T, Amengual O, Fujieda Y, Kato M, Oku K, Horita T, Yasuda S, Koike T. The efficacy of Antiphospholipid Score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. *Arthritis Rheum* 64: 504-12, 2012

5. Hirakawa E, Saito K, Hirata S, Atsumi T, Koike T, Tanaka Y. A case of catastrophic antiphospholipid antibody syndrome complicated with systemic lupus erythematosus, double positive for anti-cardiolipin/ $\beta$ (2) glycoprotein I and anti-phosphatidylserine/prothrombin autoantibodies. *Mod Rheumatol* 22:769-73, 2012

##### 2. 学会発表

Otomo K, Atsumi T, Fujieda Y, Nakagawa H, Amengual O, Kato M, Horita T, Yasuda S, Matsumoto M, Hatakeyama S, Koike T. Role of apolipoprotein B100 and oxidized low-density lipoprotein in anti-beta2 glycoprotein I induced tissue factor expression on monocytes The 75th annual meeting of the American College of Rheumatology, Chicago, Illinois, USA, 5-9, November, 2011.

#### 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  
研究協力者 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  
研究代表者 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 因子活性の測定が高頻度に行われている我が国の不育症診療の実態が明らかになった。

A. 研究目的

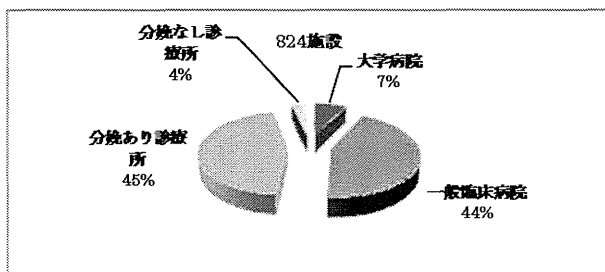
抗リン脂質抗体症候群(APS)に対するアスピリン・ヘパリン併用療法は 70-80%の出産成功率が報告されている。抗リン脂質抗体測定法は凝固時間を測定する Lupus Anticoagulant (LA)と ELISA 法を用いて抗体価を測定する方法がある。抗リン脂質抗体の真の対応抗原は  $\beta$ 2glycoprotein I ( $\beta$ 2GPI), prothrombin, kininogen など、凝固線溶系の蛋白が報告されており、測定法は多岐にわたる。患者も医師も“原因不明”に不安を感じるため、陽性率の高い検査が好まれ、過剰な治療をされている現状が散見される。本調査はこ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

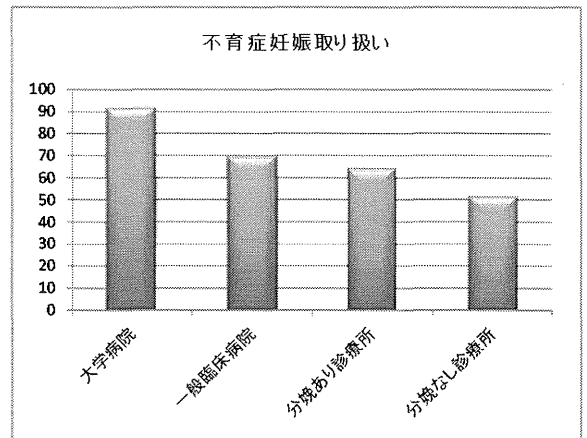
全国の妊婦健診施設 2700 施設の産婦人科長、不育症専門クリニック施設長に添付の調査票を郵送した。14 通が閉院等により返送され 831 人から回答を得た。

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) 3.5%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。

年間 1.5 といった回答もあり、概数を回答している場合もあると推定された。

	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

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。