

201410013A

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

(成育疾患克服等総合研究事業)

抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の治療

及び予後に関する研究

(H25-次世代-一般-005)

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 村島 温子

平成 27 年 (2015) 年 3 月

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

(成育疾患克服等総合研究事業)

抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の治療

及び予後に関する研究

(H25-次世代-一般-005)

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 村島 温子

平成 27 年 (2015) 年 3 月

## 目 次

### I. 総括研究報告

1. 抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の治療及び予後に関する研究 …………… 1  
村島温子

### II. 分担研究報告

2. 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 …………… 9  
齋藤 滋
3. 抗リン脂質抗体測定法に関するアンケート調査 …………… 13  
杉浦真弓、村島温子
4. 不育症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検査 21  
北折珠央、杉浦真弓、村島温子
5. 不育症における血液凝固 XII 因子活性と遺伝子多型 …………… 25  
浅野理恵子、北折珠央、鈴木伸宏、片野衣江、尾崎康彦、杉浦真弓  
村島温子
6. 不育症における抗リン脂質抗体標準化に関する研究 …………… 29  
北折珠央、杉浦真弓、渥美達也、奥 健志、村島温子
7. 抗リン脂質抗体陽性妊婦の一次予防の指針 …………… 33  
渥美達也、藤田太輔、オルガ・アメングアル、奥 健志
8. 抗リン脂質抗体症候群女性の妊娠中の管理状況に関する多施設症例調査  
の解析報告 …………… 37  
山田秀人、出口雅士
9. 抗リン脂質抗体関連自己抗体と不育症に関する研究 …………… 53  
和田芳直

10. 抗凝固療法の治療歴をもつ不育症妊婦の予後に関する検討	57
光田信明	
11. 抗リン脂質抗体症候群合併母体からの新生児のバイオマーカーに関する研究	59
高橋尚人	
12. 抗リン脂質抗体の全身性エリテマトーデスの病型への影響について	63
野澤和久、高崎芳成、松木祐子、山口絢子	
13. 抗リン脂質抗体症候群に対する臨床試験のデータ管理	67
井上永介、瀧本哲也	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	71
IV. 研究成果の刊行物・別刷	75

## 研究班名簿

「抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の治療及び予後に関する研究」 研究班

研究班名簿

	氏 名	所 属 等	職 名
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 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学教室	教 授
	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
	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
	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分野	教 授
	和田 芳直	大阪府立母子保健総合医療センター母性内科	主任部長
	光田 信明	大阪府立母子保健総合医療センター産科	主任部長
	高橋 尚人	東京大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター	准教授
	野澤 和久	順天堂大学医学部膠原病内科	准教授
	井上 永介	国立成育医療研究センター臨床研究開発センター データ管理部生物統計室	室 長
研 究 協 力 者	中山 雅弘	大阪府立母子保健総合医療センター検査科	
	出口 雅士	神戸大学医学部附属病院周産母子センター	講 師
	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
	藤田 太輔	大阪医科大学産婦人科学教室	助 教
	横山 健次	東海大学医学部内科学系血液・腫瘍内科学	教 授
	森 臨太郎	国立成育医療研究センター研究所成育政策科学研究部	部 長
	松岡健太郎	国立成育医療研究センター病理診断部病理診断科	医 長
	三木 明德	埼玉医科大学産婦人科	講 師
	牧野真太郎	順天堂大学医学部産婦人科学講座	准教授

# I. 総括研究報告

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（成育疾患克服等総合研究事業）  
総括研究報告書

抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の治療及び予後に関する研究

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

抗リン脂質抗体症候群(APS)は1986年に誕生した新しい疾患群であるが、その中で不育症から中期以降の流死産や妊娠高血圧症候群などの周産期合併症は主要な病態である。APS合併妊娠のリスク度の評価方法ならびにそれにあつた治療方法を明らかにし、妊娠管理指方針を呈示することを目的とし本研究を行っている。昨年度に周産期系施設ならびに内科系施設に施行したAPS合併妊娠の診療に関するアンケート調査結果について、詳細に解析し論文としてまとめた。また、多施設症例調査を行いAPS合併妊娠の産科的リスク因子を明らかにすべく解析した。その結果、既往死産数のみがリスク因子として抽出された。不育症の視点から3つの研究を行った。まずは不育症データベースを用いた解析で、偶発的抗リン脂質抗体陽性例では低用量アスピリンにヘパリン療法を追加することによる生児獲得率の上昇は認められないことが示された。また、原因不明の不育症で抗凝固療法既往がある妊婦を対象に、次の妊娠における抗凝固療法の有無での妊娠転帰について解析し、抗凝固療法が不要と思われる症例や効果が期待できない症例がそれぞれ10%前後あることがわかった。また、不育症において測定されることの多いXII因子活性は抗リン脂質抗体の影響を受けているものであり、それ自体の測定意義について疑問が示された。内科の視点から「臨床症状がない抗リン脂質抗体陽性のみの女性が妊娠した際の予防治療は必要か」というリサーチクエストョンについてシステマティックレビューを行った結果、論文数ならびに質が不十分という限界はあるものの予防治療の必要性は示されなかった。また、二次性APSの原疾患で最も多い全身性エリテマトーデスを対象に抗リン脂質抗体陽性例の臨床病態と流産および血栓症との関係について解析し、妊娠を考える際のリスク因子抽出の参考となる知見を得た。昨年引き続き、ホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン(aPS/PT)抗体などの抗リン脂質抗体の標準化ならびに臨床的意義についての研究を行い、aPS/PTが不育症のリスク判定に有用であることが示された。ハイリスクAPS妊娠症例において問題となる児の子宮内発育不全のバイオマーカーを、各種自己免疫疾患母体から出生した児の臍帯血で測定し、その臨床的有用性について検討した。標準的治療に抵抗性のAPS妊娠症例に対する大量ガンマグロブリン療法の有効性を見るための臨床試験について、倫理委員会に承認されUMIN登録し、患者登録を開始した。研究者施設だけでは適応基準ならびに除外基準に見合う症例が少ないため、多



くの施設に照会し、登録候補を把握するとともに、6施設での倫理委員会の承認を得、さらに3施設で審査中である。

これらの研究結果から、APS妊娠管理の手引きを作成する際のクリニカルクエスト(案)が作成できた。

#### 研究分担者

齋藤 滋

富山大学大学院医学薬学研究部産婦人科学教室 教授

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室 教授

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

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分野 教授

和田 芳直

大阪府立母子保健総合医療センター 母性内科 主任部長

光田 信明

大阪府立母子保健総合医療センター 産科 主任部長

高橋 尚人

東京大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター 准教授

野澤 和久

順天堂大学医学部膠原病内科 准教授

井上 永介

国立成育医療研究センター臨床研究開発センターデータ管理部生物統計室 室長

#### A. 研究目的

本研究は抗リン脂質抗体症候群 (APS) 合併妊娠のリスク度の評価方法ならびにそれにあつた治療方法を明らかにし、妊娠管理指方針を呈示することを目的としている。今年度は下記項目別に研究を行った。

#### B. 研究方法

##### I 全国アンケート調査

1) 25年度に、全国の妊婦健診施設の産婦人科長と不育症専門クリニック施設長を対象に行ったアンケート調査結果をさらに解析し、論文投稿した(杉浦)。

2) 25年度に、内科系(膠原病・血栓関連)施設を対象に行ったアンケート調査結果をさらに解析し、論文にまとめた(渥美、奥)。

##### II APS合併妊娠の多施設症例調査

神戸大学、ふじたクリニック、国立成育医療研究センター、埼玉医科大学、順天堂大学の施設において以下の症例を対象に症例調査を実施した。

A) 10週未満の、他に原因の明らかでない流産が2回以上のみの臨床所見のもので過去1年間に妊娠転帰の判明した症例。

B) 上記A)以外の臨床症状をもち、過去5年間に妊娠転帰の判明した症例。

各種臨床データを収集し、過去の妊娠歴を含む臨床経過ないしは抗体のプロフィールでリスクを予測し、適切な治療方法が選択できるかどうか検討した。統計解析方法

には医療統計解析ソフトGraphPad Prism 6を用いた(詳細は山田報告書参照)。

### III 不育症に関する研究

#### 1) 不育症データベースを用いたAPS陽性率、治療成績の検討

厚生労働研究齋藤班で構築した不育症データベースを用いてAPS陽性率、治療成績を検討した(齋藤)。

#### 2) 抗凝固療法の治療歴をもつ不育症妊婦の治療と予後に関する後方視的検討

2回以上の流産既往がある原因不明の不育症に対して抗凝固療法を施行した既往があり、再度妊娠管理を行った161例の自験例を対象として、妊娠中の介入と転帰を後方視的に検討した(光田)。

#### 3) 不育症における血液凝固XII因子活性と遺伝子多型

不育症患者におけるXII因子活性値と抗リン脂質抗体の関係を調べた。XII因子46C/T多型(CC, CT, TT)とXII因子活性値について患者群、対照群を比較する横断研究を行った。さらに遺伝子型とXII因子活性低値・中等度・高値にわけ、次回妊娠帰結について検討するコホート研究を行った(杉浦)。

### IV 内科の視点からみるAPS合併妊娠

#### 1) 抗リン脂質抗体保有妊婦の一次予防についてのシステマティックレビュー

「臨床症状がない抗リン脂質抗体陽性のみの女性が妊娠した際の予防治療は必要か」というリサーチクエスションに答えることを目的に、1950年～2014年の主要な電子データベースを用いてシステマティックレビューを行った(渥美、オルガ)。

#### 2) 抗リン脂質抗体の全身性エリテマトーデス(SLE)の病型への影響について

自験SLE患者のデータベース(Juntendo University Database of Erythematosus: JUDE)に登録されている617症例から、抗リン脂質抗体(aPL)陽性SLE患者47名を抽出して、性別・年齢や活動性などをマッチさせた同数のaPL陰性患者を対照として臨床データを比較解析することによりaPL陽性SLE患者の臨床的特徴を調べた。また、aPL陽性SLE患者において血栓症や習慣性流産を呈する患者は、そのようなイベントを起こさない患者と臨床的特徴においてなにか違うのかについて比較検討を行った(野澤)。

### V 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)の臨床的有用性に関する研究

1) 自験例ループスアンチコアグラント(LAC)陽性患者49名を対象にaPS/PTを測定し、他の抗リン脂質抗体や妊娠予後との関係、特にヘパリンによる抗凝固療法の妊娠転帰に注目して調べた(和田)。

#### 2) aPS/PT測定施設の違による臨床的有用性の違いに関する検討

自験例100名の不育症患者を対象とし、aPS/PTの測定施設の違いで臨床的意味に違いがあるかについて前向き研究を行った(杉浦、北折)。

### VI APS合併母体からの新生児のバイオマーカーに関する研究

APSや自己免疫疾患を持つ母体から出生した自験例を対象に臍帯血を用いて各種バイオマーカー濃度を測定した(高橋)。

### VII 標準的治療抵抗性APSに関する治療方法の開発

1) 標準的治療に抵抗性のハイリスクAPS妊娠症例に対し効果が期待される大量ガ

ンマグロブリン (IVIG) 療法の有効性を見るための臨床試験の方法について、プロトコールを作成し、umin登録するとともに患者登録を増やすため、ホームページで広報するとともに、周産期施設の医師に問い合わせるなどして登録候補者の把握に努めた (村島、山田、井上)。

- 2) 1) の研究の基礎研究として児の子宮内発育不全のバイオマーカーについて検討した (高橋)。

(倫理面への配慮)

疫学研究に関する倫理指針および臨床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、当施設の倫理委員会の承認を受けている。

平成 25 年 8 月 承認番号 692

平成 25 年 9 月 承認番号 703

平成 25 年 11 月 承認番号 736

平成 26 年 1 月 31 日 承認番号 749

平成 26 年 6 月 30 日 同上 変更

平成 26 年 8 月 4 日 同上 変更

## C. 結果

### I 全国アンケート調査

- 1) 昨年の集計結果について詳細な検討を行い、産科的 APS において国際学会の診断基準が遵守されていないこと、不育症の検査として血栓性素因 PS 活性、PC 活性、XII 活性の測定が高頻度に行われていることも明らかにし、英文誌に投稿した。
- 2) 昨年度、内科系 (膠原病・血栓関連)

に施行したアンケート調査の結果をさらに解析し、論文にまとめた。

### II APS合併妊娠の多施設症例調査

研究者ならび研究協力者の所属する5施設、45例、52妊娠の臨床データを収集することができた。血栓症既往のある症例では抗リン脂質抗体の陽性項目数が多く、それぞれの力価も高い傾向にあった。本研究では過去の死産例が予後リスク因子として抽出できたが、これまでリスク因子と考えられているLAC陽性、抗リン脂質抗体複数陽性、抗力価という項目については、積極的治療がなされているためか、妊娠予後との関連は見いだせなかった。

### III 不育症に関する研究

1) 不育症データベースを用いたAPS陽性率、治療成績の検討

2011～2014年に集計できた966例中、抗リン脂質抗体のいずれか一つでも陽性を示した症例は、104例であった。104例中73例に再検査が行なわれており、2回とも陽性が51/73、初回陽性・2回目陰性 (偶発的抗リン脂質抗体陽性) が22/73であった。この22例のうち21例が妊娠したが、11例に低用量アスピリン療法が、10例にヘパリンと低用量アスピリン療法が施行されていたが、その生児獲得率はともに80%であった (齋藤)。

2) 抗凝固療法の治療歴をもつ不育症妊婦の治療と予後に関する後方視的検討

生児獲得は161例中130例、転帰不良 (早期流産、後期流産) は28例であった。後続妊娠において治療介入は140例で行われ、生児獲得は治療群115例 (82.1%)、無治療群15例 (71.4%) であった。先行妊娠転帰良好群のうち後続妊娠時に無治療であった15例中12例 (80%) が予後良好であり、流産率は13%程度

と一般的な流産の頻度と同程度であった。一方で先行妊娠、後続妊娠共に治療を行っても転帰不良であった例は17例(10.6%)であった(光田)。

### 3) 不育症における血液凝固 XII 因子活性と遺伝子多型

ループスアンチコアグラント LAC 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 複合体抗体陽性では 87.3%であり、XII 活性低下はみられなかった。不育症患者群において、XII 遺伝子多型 CT が多かった。しかし、習慣初期流産 101 例についてコホート研究を行ったところ、遺伝子型 CC、CT、TT によって次回流産率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。

## IV 内科の視点からみるAPS合併妊娠

### 1) 抗リン脂質抗体保有妊婦の一次予防についてのシステマティックレビュー

3277の文献が検索され、最終的に該当する文献は5文献となった。合計154回の妊娠が得られ、そのうち92妊娠で予防投与が行われていたが90例は低用量アスピリンであった。治療群と非治療群で産科的アウトカムに差はなかった。しかし、全身性エリテマトーデス(SLE)患者を対象とした1文献では妊娠合併症に差があった(渥美)。

### 2) 抗リン脂質抗体の全身性エリテマトーデスの病型への影響について

抗リン脂質抗体(aPL)陽性 SLE47 例では aPL 陰性 SLE47 例に比べて、血栓症および習慣性流産のほかに中枢神経病変、皮疹、低補体血症、抗 DNA 抗体高値という特徴がみられた。この 47 例を血栓症の有無で比較すると有群では血小板減少が多く関節炎が

少ない傾向にあった。また、この 47 例を習慣性流産の有無で比較したところ有群では皮疹を呈する頻度が低かった(野澤)。

### V 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)の臨床的有用性に関する研究

1) ループアンチコアグラント(LAC)陽性患者 49 名中 23 名が aPS/PT カットオフ以上であった。aPS/PT は活性化部分トロンボプラスチン時間と強く相関した。プロトロンビン時間についても aPS/PT 値と相関がみられた。一方、aPS/PT と  $\beta$ 2GPI 依存性抗カルジオライピン抗体(ACA)には相関がなかった。

妊娠中にヘパリンによる抗凝固療法を行った LAC 陽性妊婦 31 名の計 41 回の妊娠例において aPS/PT 値、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、 $\beta$ 2GPI 依存性 ACA と妊娠転帰との関連について解析したが、いずれも相関は見られなかった。但し、有意差には至らなかったものの、aPS/PT 値が 50 U/mL 以上では未満に比べて生児を得る率が低く、活性化部分トロンボプラスチン時間 60 秒以上も同様に生児を得る率が低い傾向があった。

### 2) aPS/PT 測定施設の違による臨床的有用性の違いに関する検討

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わかった。

## VI APS 合併母体からの新生児のバイオマーカーに関する研究

測定できた 7 例のうち 4 名が自己免疫疾患であったが、これらでは様々なパターンではあるがサイトカインの異常高値を認め

る傾向にあった。気管支喘息ではサイトカインはおおむね低値であった。

#### VII 標準的治療抵抗性 APS に関する治療方法の開発

昨年度にプロトコールを作成し、倫理委員会に提出した、標準的治療に抵抗性のハイリスクAPS妊娠症例に対するIVIg療法の有効性を見るための臨床試験について、登録候補症例を6名把握し、その診療施設での倫理委員会の承認を得ている。また、今後登録症例が見込まれる9カ所の施設で倫理委員会に申請した。26年2月現在、6カ所の施設で承認され、残りの3カ所は審査中である。

#### D. 考察

平成25年度に施行したAPS合併妊娠を扱う全国の産婦人科系ならびに内科系の施設へのアンケート結果から、産科的APS診療において国際学会の診断基準を遵守せず治療が行われていることがわかった。12週間後の持続性の確認ができていない、すなわち、偶発的抗リン脂質抗体陽性者をAPSとして診断し、その標準的治療である低用量アスピリンとヘパリン治療が行われていることを推測させる結果であった。偶発的抗リン脂質抗体陽性者に対するヘパリン治療の有効性を認めることができなかったという不育症データベースを用いた検討結果（後述）を併せ考えると、12週間後の持続性の確認は診断および治療方針決定に必須な条件として妊娠管理の手引きで強調すべき事項と考えられた。また、半数近くの内科医は治療方針について産科医に委ねており、27年度の手引き作成に当たっては産科・内科間の連携に考慮する重要性が再認

識された。

産科的APSに有用なLACの測定方法であるリン脂質中和法やLA-RVVTの普及率が低い一方で、血栓性素因PS活性、PC活性、XII活性の測定が高頻度に行われている現状が明らかになった。このうち、XII因子活性はLACの影響を受けるものであり、独立して流産に関係するものではないことが示された。また、XII因子の遺伝子多型と習慣初期流産との関連も認められなかったことがわかった。これらの結果は、不育症における検査をどうやって、どう判断するのかについて合意形成を行う際の参考として生かされるものである。

APS合併妊娠で最も予後に関係している抗リン脂質抗体はLACと考えられている。しかし、LACは機能的(凝固検査により)に検出されるため、ヘパリンの使用下での信頼性、定量性に問題がある。そのため、LACの責任抗体と考えられるaPS/PTの測定で代替することが求められている。aPS/PTはキットによらずAPSのマーカー抗体となりうることを確認され、高値例では妊娠転帰が悪い傾向にあるという本研究の結果が得られたことで今後産科的APSの診断に普及していく道が示された。

多施設症例調査では、過去の死産例が予後リスク因子として抽出できたが、これまでにリスク因子と考えられているLAC陽性、抗リン脂質抗体複数陽性、高力価という項目については妊娠予後との関連は見いだせなかった。その理由として、当該領域の診療において経験豊富な施設が中心になって収集した症例データベースであるため、ハイリスクと推定できる症例にはあらかじめ積極的治療がなされていることが考えられ

る。このデータベースを症例検討のような形で議論し、リスク評価や治療方針について合意形成をしていく必要がある。

不育症データベースを用いた検討では、初回のスクリーニングで陽性となった者のうち 1/4 が偶発的抗リン脂質抗体陽性者となることが判った。偶発的抗リン脂質抗体陽性者において低用量アスピリン療法とヘパリンと低用量アスピリン併用療法とで妊娠成績に差がなかったことから、偶発的抗リン脂質抗体陽性者には、まずは低用量アスピリン療法で治療することが勧められると考えられた。また、不育症の自験例を対象とした検討からは抗凝固療法が不要と思われる症例や、抗凝固療法を行っても予後不良な症例が 10%前後あることが示され、抗凝固療法の適応を決める難しさを改めて示す結果となった。これらを総合して、偶発的抗リン脂質抗体陽性者を含む不育症の妊娠中の抗凝固療法について議論し、合意形成を図ることが必要と考えられた。

血栓症や流産などの臨床症状がないにもかかわらず、スクリーニングで抗リン脂質抗体が陽性である女性が妊娠した際に、抗凝固療法をすべきか否か非常に悩むところである。これに答えるべくシステマティックレビューを行い、臨床症状のない抗リン脂質抗体陽性者では予防効果に乏しいとの結論となった。しかし、SLE 患者ではしばしば重症病態に関連する LAC や  $\beta$ 2GPI 依存性 ACA を有するため、SLE 患者で陽性の場合にどうすべきかについては議論の余地のあるところである。この点については多施設症例調査結果を含めて更なる検討が必要である。

昨年、APS 合併妊娠のアウトカムとして

最も重要な子宮内発育不全の評価に使える可能性を示すことができたバイオマーカーについて合併妊娠母体から出生した児で検討し、自己免疫疾患合併母体から出生した児では様々なパターンではあるがサイトカインの異常高値を認める傾向にあった。気管支喘息ではサイトカインはおおむね低値でありコントロールに使用できる可能性が示された。

標準的治療に抵抗性の APS 妊娠症例に対する IVIG 療法の有効性を見るための臨床試験について倫理委員会に承認され、開始となった。エントリ候補症例の把握に努め、複数の診療施設での倫理委員会の承認を得ているが、希少疾患であること、妊娠してはじめてエントリできることから、さらなる症例把握が必要である。

## E. 結論

症例調査や抗体の測定方法の検証などにより、抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の診断に用いる検査項目、リスクを評価する方法が整理でき、内科・産科（周産期・不育症）・小児科で形成されている本研究班の特徴を生かした合意形成につなげることができた。診療現場で診断や治療方針に有用な診療の手引きに必要とされている、クリニカルクエスション (CQ) を整理することができた。今後、1~11 の CQ に答えを出すことによって手引きの完成としたい。

CQ 1、国際的視野に立った周産期 APS の現状と課題

CQ 2、本研究で明らかになった周産期 APS の現状と課題

CQ 3、どのような状況においてどのよう

- な抗リン脂質抗体を測定するの  
か？カットオフ値をどう解釈すべ  
きか？
- CQ 4、不育症患者における抗リン脂質抗  
体症候群の考え方
- CQ 5、原因不明の不育症に対する抗凝固  
療法の考え方
- CQ 6、SLE 患者においてプレコンセプシ  
ョンケアとして測定すべき抗体と  
その解釈は？
- CQ 7、周産期 APS のリスクの評価方法  
は？
- CQ 8、リスクにあった治療方法は？
- CQ 9、偶発的陽性者の治療方針は？
- CQ10、胎盤病理の適応ならびに診断方法  
の標準化
- CQ11、新生児医からみた子宮内発達遅延  
への対応
- F. 健康危険情報  
特記すべき事項なし
- G. 研究発表
1. 論文発表
1. Matsuki Y, Atsumi T, Yamaguchi K,  
Hisano M, Arata N, Oku K, Watanabe  
N, Sago H, Takasaki Y, Murashima  
A: Clinical features and  
pregnancy outcome in  
antiphospholipid syndrome  
patients with history of severe  
pregnancy complications. Mod  
Rheumatol. Mod Rheumatol.  
2015;25:215-218.
2. Watanabe N, Yamaguchi K, Motomura  
K, Hisano M, Sago H, Murashima A:  
Combination therapy with  
anticoagulants, corticosteroids  
and intravenous immunoglobulin  
for women with severe obstetric  
antiphospholipid syndrome.  
Clin Exp Rheumatol.  
2014;32:299-300
2. 学会発表
1. 村島温子:【生涯研修プログラム・  
レクチャーシリーズ 3】(周産期)  
自己免疫疾患—妊娠認容条件と妊  
娠中の管理—. 日本産科婦人科  
学会第 66 回学術講演会, 東京,  
2014. 4. 20
- 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

## II. 分担研究報告



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（成育疾患克服等総合研究事業）  
分担研究報告書

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
研究協力者	山田 秀人	神戸大学大学院医学研究科産科婦人科	教授
	中塚 幹也	岡山大学大学院保健学研究科	教授
	福井 淳史	弘前大学医学部附属病院産科婦人科	講師
	杉 俊隆	東海大学医学部産婦人科	非常勤教授
		杉ウイメンズクリニック	院長
	小野 洋輔	富山大学附属病院産婦人科	医員

研究要旨：

不育症データベースを用いて、不育症における抗リン脂質抗体（aPL）陽性例の頻度ならびに治療成績につき検討した。2011-2014年に不育症例に対しaPL検査を行なった966例中、初回検査でaPL陽性となったのは104例（10.7%）であった。このうち2回目の検査を施行されていたのが73例あり、2回とも陽性が51例（51/73:69.9%）で、2回目に陰性化したのは22例（22/73:30.1%）であった。31例は2回目検査が未施行であった。aPL1回のみ陽性例で妊娠帰結が判明している21例で解析すると、アスピリン療法のみで生児獲得率8/11（72.3%）、胎児染色体異常を除くと8/10（80%）となり、アスピリンとヘパリンの併用療法の生児獲得率8/10（80%）と同等の良好な成績が得られた。2回ともaPLが陽性となる例は、抗リン脂質抗体症候群（APS）と診断されるが、大半の症例でアスピリン＋ヘパリン療法が選択されており、その生児獲得率（染色体異常流産除く）は22/28（78.6%）と良好であった。aPLの種類毎に生児獲得率を検討したが、各群間で大きな差異はなかった。APS中4例に自己免疫疾患を合併していたが、治療後の転機はおおむね良好であった。但し、治療後流産に至った例での胎児染色体正常例が50%に認められたため、治療効果が十分に認められていない症例が、流産をした症例の約半分に認められることも明らかとなった。

A. 研究目的

不育症データベースを用いて、不育症における抗リン脂質抗体症候群（APS）の陽性率ならびに治療成績を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

厚生労働研究齋藤班で構築した不育症データベースを用い抗リン脂質抗体（aPL）陽性率、治療成績を検討した<sup>1)</sup>。なお、本研究は各施設での倫理審査で承認されており、連結可能匿名化された情報を富山大学で解析した。

【倫理面での配慮】

全てのデータは匿名化されており、個人の情報は特定されることはない。またデータ管理は専用のパソコンを使用しており、外部に情報が漏れることはない。

C. 研究結果

1. 抗リン脂質抗体陽性率

2011～2014年に集計できた966例中、aPL [ $\beta_2$ GPI、抗CL-IgG、抗CL-IgM、ループスアンチコアグラント（LA）]のいずれか一つでも陽性を示した症例は、104例中（10.7%）であった。104例中73例（70.2%）に再検査が行なわれており、2回とも陽性が51/73（69.9%）、初回陽性・2回目陰性が22/73（30.1%）であった（表1）。

（表1）  
不育症DB(2011-2014)から見た抗リン脂質抗体陽性者の頻度

抗リン脂質抗体検査を施行した不育症患者数	1回目陽性	2回とも陽性	1回目陽性 2回目陰性	1回目陽性 2回目未検査
966	104 (10.7%)	51 (5.3%)	22 (2.3%)	31 (3.2%)

## 2. 偶発的抗リン脂質抗体陽性例の治療成績

aPLが初回のみ陽性であった偶発的aPL陽性例の妊娠帰結につき表2に示した。

(表2)  
抗リン脂質抗体1回のみ陽性患者(1回目抗体陽性で2回目抗体陰性の患者)の治療ごとの予後

治療法	生児獲得率	生児獲得率(染色体異常流産除く)	流産		
			染色体異常なし	染色体異常あり	染色体異常不明
Asp	8/11 (72.7%)	8/10 (80%)	0	1	2
Asp+Hep	8/10 (80%)	8/10 (80%)	2	0	0

21例が妊娠したが、11例に低用量アスピリン(LDA)療法が施行されており、10例にヘパリンとLDA療法が施行されていた。染色体異常流産を除いた生児獲得率は、LDA群で8/10(80%)と良好であり、ヘパリン+LDA療法群の値(8/10:80%)と全く同等であった。偶発的aPL陽性例に対して、まずはLDA療法を行なうべきであると考えられた。一方、ヘパリン+LDA療法を行なっても、染色体正常の流産を2/10(20%)に認めており、一部に難治症例が含まれている可能性もある。

## 3. 抗リン脂質抗体が2回とも陽性であった抗リン脂質抗体症候群(APS)での妊娠帰結

表3に結果を示した。37例中34例(91.9%)にヘパリンとLDA療法が選択されており、染色体異常を除く生児獲得率は22/28(78.6%)と良好であった。染色体正常流産を2例に認めたが、同一患者であり、抗CL-IgG抗体が2回陽性となり、他の不育症スクリーニングで正常であった症例であり、難治症例と考えられたが、特筆すべき異常、所見はなく、臨床検査値のみでは、予後の予想は困難であることが示唆された。表4に陽性となったAPSの種類毎の生児獲得率を示したが、症例数が少ないながらも、どのAPSが最も予後不良かは同定できず、またaPL重複例で予後不良となることもなかった。表5に自己免疫疾患合併4例の妊娠帰結を示した。症例1は抗 $\beta_2$ GPI抗体が高値でLAも陽性であった。SLEを合併しており血栓症の既往もあった。ヘパリン+LDA療法に加えてプレドニゾロン療法と100gの大量ガンマグロブリン療法が施行されていた。1回目の妊娠は妊娠9週で流産となったが、2回目は妊娠31週で帝王切開となったが生児が得られていた。症例2は残念ながら妊娠帰結は

不明であった。症例3、4は良好な結果が得られていた。

(表3)  
APS症例で妊娠帰結が判明している症例(n=37)の結果

	生児獲得率(成功数/妊娠数)	生児獲得率(染色体異常流産除く)	流産		
			染色体異常あり	染色体異常なし	染色体異常不明
Asp+Hep	22/34(64.7%)	22/28(78.6%)	6	2	4
Asp	3/3(100%)	3/3(100%)	0	0	0

\* 上記の胎児染色体正常の流産例2例は同一患者が2回流産

①	年齢	陽性抗体	血栓・自己免疫疾患	備考	治療法	転帰
	32, 33歳	抗CL-IgG (11, 15u/ml)	なし	他の不育症スクリーニング異常なし	①Asp+Hep ②Asp+Hep	①流産 ②流産 ともに胎児染色体正常

(表4)  
抗リン脂質抗体ごとのAPSの予後(APS)

陽性APS抗体の種類	2回陽性者数	生児獲得率(成功数/妊娠数)	流産数
LACのみ	2	2/2(100%)	0
$\beta_2$ GPIのみ	4	2/2(100%)	0
抗CL-IgGのみ	31	12/19(63.2%)	7
抗CL-IgMのみ	17	7/12(58.3%)	5
抗体重複例のみ	7	3/4(75%)	1

(表5)  
APSにおける血栓症もしくは自己免疫疾患合併 4例/51(7.8%)

年齢	陽性抗体	血栓症有無	自己免疫疾患	治療法	転帰
① 31	$\beta_2$ GP1 (>120, >125) LAC (2.24, 1.3)	有	SLE	①100gIVIg+ Asp+Heparin+PSL ②同上	①流産 9w FHM+ ②31w c/s
② 38	$\beta_2$ GP1 (5.9, 5.9)	無	Sjögren	Asp+steroid	不明
③ 32	抗CL-IgG (14, 13.5)	無	Basedow	Asp+Heparin+steroid, チラーゼン	38w. 3356g. c/s
④ 33	抗CL-IgM (13, 17)	無	慢性甲状腺炎	Asp+steroid	37w NVD

## D. 考察

不育症データベース(2011-2014)を用いてaPL陽性率を検討したところ、初回検査で陽性となるのが104/966(10.7%)であった。2011年までの厚生労働研究齋藤班のデータでも54/527(10.2%)であったので、ほぼ同じ値であった。初回陽性例中、再検査できた73例中、51例(69.9%)が再度陽性となり、APSと診断された。2011年までの厚生労働研究齋藤班のデータにおける2回とも陽性となる率は24/27(88.9%)で

あったが、今回はそれよりも少し低率となった<sup>1)</sup>。両者を加えると75/100(75%)となったので、初回のスクリーニングで陽性となった者のうち3/4がAPS、1/4が偶発的aPL陽性者となることが判った。APSではヘパリン、LDA併用療法を妊娠初期から施行することにより、有意に生児獲得率が向上することは知られているが<sup>2)</sup>、1回のみaPL陽性を示した偶発的aPL陽性例に対しての確立した治療法はない。厚生労働研究齋藤班の作成した不育症管理に関する提言では、低用量アスピリン療法を行なうことも一法であると記載されている<sup>1)</sup>。今回の成績で偶発的aPL陽性例に対してのLDA療法はヘパリン+LDA療法とほぼ同じ生児獲得率であったことより、まずはLDA療法で治療することが勧められる。

APS症例にヘパリン+LDA併用療法を行なった際、生児獲得率は78.6%と良好であったが、aPL別の生児獲得率には特段の傾向は認められず、またaPL重複例で特に予後不良という事はなかった。ただし、同一患者で胎児染色体正常流産を繰り返す症例もあり、これらの症例に対する新たな治療法の開発が必要と考えられた。

最近になりヨーロッパのグループから興味ある論文が発表された<sup>3)</sup>。APS症例で血栓症の既往があり、3つのaPLが陽性例では、通常のヘパリン・LDA療法に大量ガンマグロブリン療法もしくは、プレドニゾン(10mg/日)もしくは、血漿吸着療法を行なったほうが、生児獲得率が高かった(オッズ比9.7、95%CI: 1.1-88.9、P<0.05)。現在、ヘパリン+LDA療法を行なっても流産・死産しているAPS症例(20~30%)に対して、さらなる治療法の工夫が必要であろう。

#### E. 結論

不育症例中、aPLのいずれか1つが陽性となるのは、初回スクリーニングで約10%存在する。このうち75% (不育症全体では7.5%) が再検査でも陽性となり、抗リン脂質抗体症候群 (APS) と診断される。APS症例ではヘパリンと低用量アスピリン併用療法で良好な生児獲得率が得られるが、予後不良例も一部に含まれる。ただし、現在のところ、予後不良例を治療前に予測することは困難である。初回のみaPL陽性となる偶発的aPL陽性例が、初回検査陽性例の中で25% (不育症全体で2.5%) 存在する。本症例に対してはLDA療法のみでヘパリン+LDA療法と同等の生児獲得率があることが判ったので、まずはLDA療法で行なうべきであることが判った。

#### [参考論文]

- 1) 厚生労働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班を基にした不育症管理に関する提言. 2011年.
  - 2) Panayiotis D et al. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 1256-1262.
  - 3) Ruffatti A, et al. *Thromb Haemat.* 2014; 112: 724-735.
- F. 研究発表
1. 論文発表
  - 1) Shima T, Inada K, Nakashima A, Ushijima A, Ito M, Yoshino O, Saito S. Paternal antigen-specific proliferating regulatory T cells are increased in uterine-draining lymph nodes just before implantation and in pregnant uterus just after implantation by seminal plasma-priming in allogeneic mouse pregnancy. *J Reprod Immunol.* (in press)
  - 2) Inada K, Shima T, Ito M, Ushijima A, Saito S. Helios-positive functional regulatory T cells are decreased in decidua of miscarriage cases with normal fetal chromosomal content. *J Reprod Immunol.*107:10-19, 2015.
  - 3) Kambe S, Yoshitake H, Yuge K, Ishida Y, Md. Moksed Ali, Takizawa T, Kuwata T, Ohkuchi A, Matsubara S, Suzuki M, Takeshita T, Saito S, Takizawa T. Human exosomal placenta-associated miR-517a-3p modulates the expression of PRKG1 mRNA in Jurkat cells. *Biol Reprod* 91:129:1-11, 2014.
  - 4) Yoshida T, Takasaki I, Kanegane H, Inomata S, Ito Y, Tamura K, Makimoto M, Saito S, Yoshimoto Y, Miyawaki T. Intrauterine growth restriction modifies gene expression profiling in cord blood. *Pediatr Int.* 56:559-565, 2014.
  - 5) Saito S, Nakashima A. A review of the mechanism for poor placentation in early-onset preeclampsia; the role of autophagy in trophoblast invasion and vascular remodeling. *J Reprod Immunol* 101-102: 80-88, 2014.
  - 6) Tsurusaki Y, Yonezawa R, Furuya M, Nishimura G, Pooh RK, Nakashima M, Saito H, Miyake N, Saito S, Matsumoto N. Whole exome sequencing revealed biallelic IFT122 mutations in a family with CED1 and recurrent pregnancy loss. *Clin Genet* 85:592-594, 2014.
  - 7) 齋藤 滋. 不育症認知度低い. 信濃毎日新聞. 2014.04.28, 31

8) 齋藤 滋. 12. 流産を繰り返す(不育症)「女と男のディクショナリー」. 日本産科婦人科学会. 2014;85.

2. 学会発表

- 1) 齋藤 滋: 不育症の現状と抗リン脂質抗体について. 日本抗リン脂質抗体標準化ワークショップ第2回学術集会; 2015. 2. 7, 神戸. (招待講演)
- 2) 齋藤 滋: 「不育症の実態、リスク因子のスクリーニングならびに治療法、カウンセリングについて」. 不育症・不妊症セミナー; 2014. 12. 25, 堺市. (招待講演)
- 3) 齋藤 滋: 不育症の基礎知識～不育の現状と課題～. 母子保健指導者対象セミナー, 2014, 11, 27, 京都. (招待講演)
- 4) 齋藤 滋: 不育症の実態、リスク因子のスクリーニングならびに治療法、カウンセリングについて. 平成 26 年度不育症支援者研修会 第 2 回, 2014, 11, 23, 沼津. (招待講演)
- 5) 齋藤 滋: 不育症の実態、リスク因子のスクリーニングならびに治療法、カウンセリングについて. 平成 26 年度不育症支援者研修会 第 1 回, 2014, 11, 22, 静岡. (招待講演)

G. 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