

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
 研究分担者 山田秀人 神戸大学大学院医学研究科産科婦人科学分野教授
 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

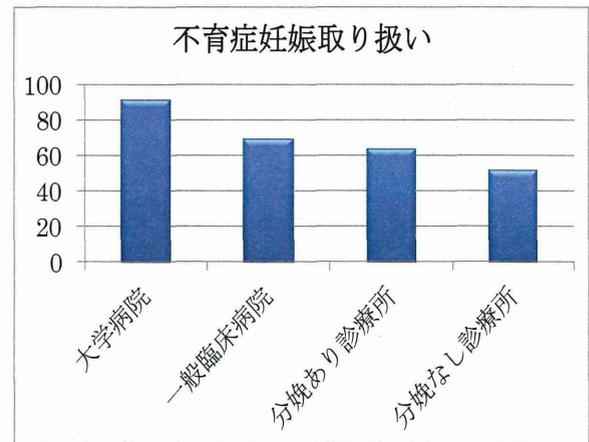
研究要旨

61.5%の施設が抗リン脂質抗体の測定を1回しか行っていないことが明らかになった。また、産科的に有用なリン脂質中和法の普及率が13%と極めて低いことが判った。また、国際学会が推奨している抗カルジオリピン抗体が産科的な有用性が確認できなかった。有用性が確立されておらず、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。医療費削減のために国際学会の診断基準を順守することを啓発する必要がある。

一般臨床病院 43.9%、診療所(分娩有)45.0%、

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。



診療所(分娩無)35.2%だった。

不妊症妊娠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。

不妊症妊娠を取り扱う 555 施設で年間 5038.3 妊娠が管理され、抗リン脂質抗体陽性例は 591.2

B. 研究方法

全国の妊婦健診施設 2700 施設の産婦人科長、不妊症専門クリニック施設長に添付の調査票を郵送した。

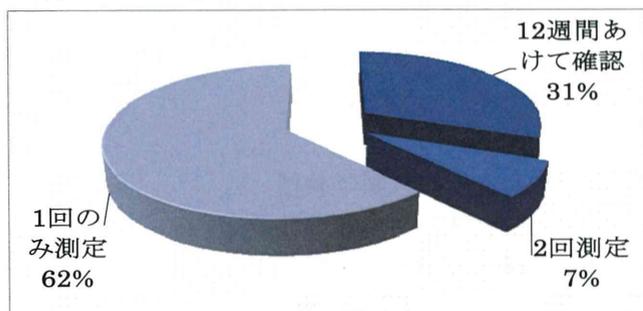
C. 研究結果

829 人から回答を得た(30.7%)。大学 7.2%、



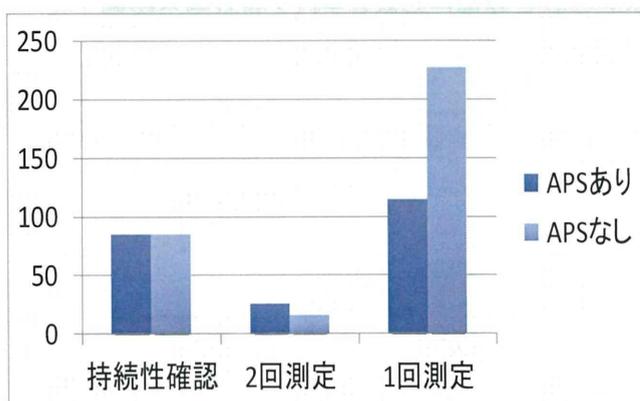
	不妊症の妊娠取り扱い(555施設)		APS(246施設)
	Mean (SD)	合計年間妊娠数	合計年間妊娠数
大学(59)	22.4 (36.4)	1167	150.5
臨床病院(369)	6.3 (8.3)	1602	228.7
診療所(374)	9.2 (33.6)	2183	204
診療所分娩なし(27)	6.6 (9.5)	85.5	8
合計 829	9.1 (25.6)	5038.3	591.2

例だった。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。



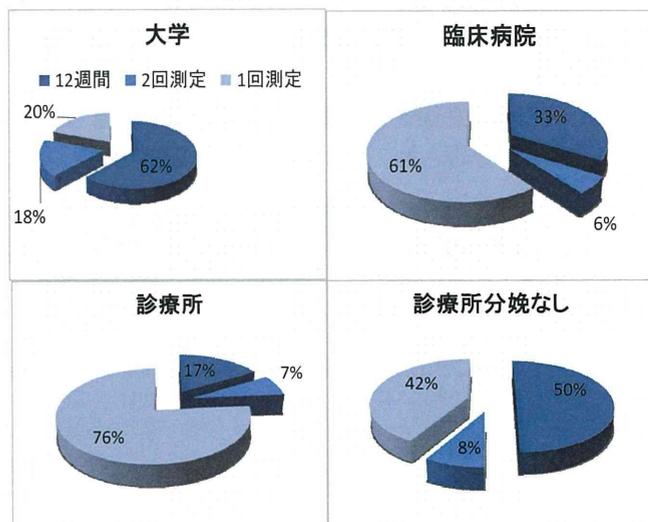
APS の診断に関して、国際学会の基準通り 2 回測定している施設は 30.8% (172/559)、1 回しか測定していない施設は 61.5% (344) だった。

また、APS 妊娠取扱ありと回答しながら持続性の確認をしていないため、APS の頻度 11.7%



(591.2/5038.3) 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。

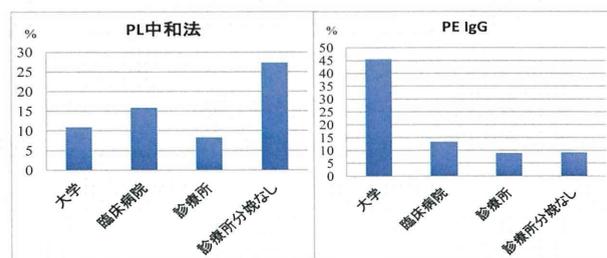
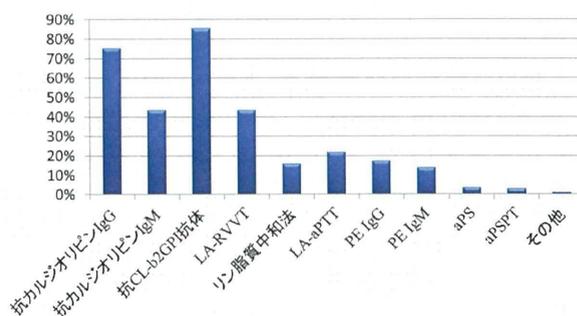
基準通りの測定を行っている施設は大学 62.5%、臨床病院 33.6%、診療所 16.5%、診療所分娩なし 50.0% だった。臨床病院、診療所では有意に基準を守っていない施設が多いことが明らかになった。



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、97.1% (529/545) 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 β 2GPI 複合体抗体のどちらかを測定していたが、63.3% (345) 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。

aPTT 試薬を用いた LA 実施施設は 33.5% (182/544) にとどまった。Mixing test である PTT-LA は 17.8%、mixing test であり確認試験でもあるリン脂質中和法は 11.8% の施設が測定していた。

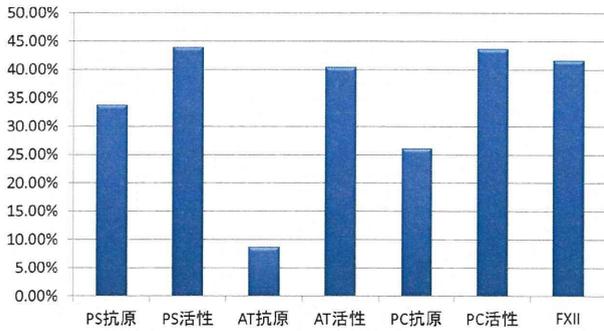
蛇毒法による LA-RVVT は 43.2% の施設が測定していた。国際学会の診断基準は 2 種類の試薬を用いた LA を測定することを推奨している。LA-RVVT と aPTT 試薬を用いた LA の両方を用いている施設は 9.4% にとどまった。



抗フォスファチジルエタノールアミン PE IgG 測定施設は 17.2% だった。リン脂質中和法は診療所分娩無で、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 11.8% を除くと、いずれも 2.0% 未満だった。

血栓性素因に関しては、43.9% の施設で PS 活性、43.6% の施設で PC 活性、41.6% の施設で凝固第 XII 因子活性の測定が行われていた。



D. 考察

国際学会の診断基準は(β2GPI 依存性)抗カルジオリピン抗体 IgG, IgM(中高力価もしくは健常人の99パーセント以上)、2種類の試薬を用いたLAを推奨している。

30.8%のみが12週間後に持続性を調べており、61.5%は1回のみで治療をしていた。これは日本の高齢女性にとって3か月間、妊娠を待機することが苦痛であること、治療の閾を低くしたい医師側の意識を反映していると思われた。

91.7%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。抗カルジオリピン抗体の真の対応抗原はβ2GPIであり、抗カルジオリピンβ2GPI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、β2GPI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パーセントは1.9Uであり、検査会社の基準3.5Uではない。

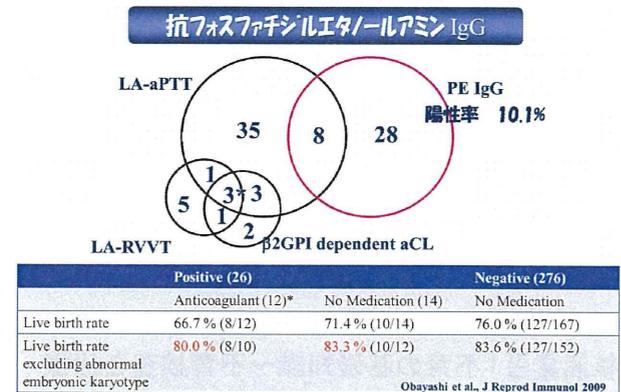
厚労省北折班「不育症における抗リン脂質抗体標準化に関する研究」ではaPTTを用いたLAであるリン脂質中和法の産科的有用性が確認された。LAは2種類の試薬を用いることが推奨されており、これはLA-RVVTとリン脂質中和法が相当する。しかし、本研究ではいずれもの普及率は低かった。

Mixing testであるPTT-LAによって凝固時間が延長した場合に確認試験であるリン脂質中和法を行うことが理論的に正しいが、本邦ではリン脂質中和法だけが保険適用されている。また、LA-RVVTとリン脂質中和法の両方同時に測定すると保険適用されないことも影響している可能性がある。両者はまったく別の患者を同定し、両方の測定が推奨されているため、両方の測定が可能となるように働きかけが必要と考えられた。

産科的には抗カルジオリピン抗体よりもLAのほうが有用とする報告は多い。北折班研究でも抗カルジ

オリピン抗体IgG, IgMは産科的意義が乏しいことが明らかになった。

私たちの以前の研究では、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。ただし、研究室でのLA-aPTTとの共陽性があるため、aPTTを用いたLAを測定することが必要である。



血栓性素因に関して、多くの施設がPS活性、PC活性、凝固第XII因子活性の測定を行っていた。

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、私たちは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が推奨しない」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LAの影響であり、LA陽性例を除いた場合、活性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、リン脂質中和法、LA-RVVT, 抗カルジオリピンβ2GPI複合体抗体は保険適用されているため、保険の範囲内でさほど高額でなく診療可能である。

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が、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なければならない。

E. 結論

産科的に有用なリン脂質中和法の普及率が極めて低いこと、LA-RVVT の普及率が低いこと、12 週間後の持続性の確認がされていないことなど、国際学会の診断基準が遵守されていない実態が明らかになった。また、有用性に疑問がある研究的な血栓性素因 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なった。医療費削減のために国際学会の診断基準を順守することを啓発する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

Sugiura-Ogasawara M, Atsumi T, Yamada H, Kitaori T, Ozaki Y, Katano K, Murashima A. Real world practice of obstetricians in respect of assays for antiphospholipid antibodies. *Mod Rheumatol*. (in press)

2. 学会発表

杉浦真弓「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

杉浦真弓「不育症の診断と治療」長野県周産期医療研究会 2014. 8. 6. 長野県立こども病院

北折珠央、奥健志、片野衣江、尾崎康彦、杉浦真弓、渥美達也。「産科抗リン脂質抗体症候群における測定法の標準化の試み」第 42 回日本臨床免疫学会. 2014. 9. 25-27. 京王プラザ

杉浦真弓「不育症と抗リン脂質抗体症候群」奈良県立医科大学小児科教室講演会. 2014. 11. 17. 奈良県立医科大学

G. 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

抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の管理状況についての アンケート

【貴施設名 _____ お名前 _____】

下記の欄に、()には該当する言葉を、選択肢には数字に○をつけてください。
個別的には処理はいたしませんのでご安心ください。回答には現在の状況をお
書きください。

1. 先生の所属施設を以下の中からお選びください
 - 1) 大学病院 2) 一般臨床病院 3) 診療所（分娩有） 4) 診療所（分娩無）

2. 先生の科において、不育症の患者さんの妊娠例は 1年間でどのくらいあり
ますか？
 - 1) ある（約 _____ 例/年） 2) なし

3. 2.のうち抗リン脂質抗体症候群(APS)*と考えられる症例はどのくらいあり
ますか？ *国際抗リン脂質抗体症候群クライテリアを満たす（検査回数以外）
 - 1) ある（ _____ 例/年） 2) なし

4. 不育症以外、すなわち動静脈血栓症や重症PIHあるいは胎盤機能不全によ
る34w以前の早産を臨床症状とするAPS*妊娠症例はどのくらいありま
すか？ *国際抗リン脂質抗体症候群クライテリアを満たす（検査回数以外）
 - 1) ある（ _____ 例/年） 2) なし

*国際抗リン脂質抗体症候群クライテリア

臨床所見

1. 動静脈血栓症の既往
2. 妊娠合併症
 - a. 10w以降の、他に原因の明らかでない流産が1回以上
 - b. 重症PIHあるいは胎盤機能不全による34w以前の早産
 - c. 10w未満の他に原因の明らかでない流産が3回以上

検査基準

1. 抗カルジオライピン抗体 IgG or IgM が中力価ないし健常人の99パーセントイル以上
2. IgG or IgM 抗 β 2GPI 抗体が健常人の99パーセントイル以上
3. ループスアンチコアグラントが陽性

臨床所見の1項目以上、かつ検査項目のうち1項目以上が12週以上の間隔で2回以上陽性

5. 不育症の患者さんに対する抗リン脂質抗体ないしは関連検査の施行状況を知るための質問です。該当する番号に○をつけてください。ご自分で治療の判断に設定している基準値があれば下線の上に記入してください。

<抗リン脂質抗体>

1	抗カルジオリピン抗体 IgG	① 測定している (基準値 10.0IU)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない
2	抗カルジオリピン抗体 IgM	① 測定している (基準値 10.0IU)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない
3	抗 CL β_2 GPI 複合体抗体 IgG	① 測定している (基準値 3.5IU)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない
4	LAC 希釈蛇毒法 (グラディポア)	① 測定している (基準値 1.3)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない
5	LAC リン脂質中和法 (Staclot LA)	① 測定している (基準値 6.3)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない
6	LAC aPTT 凝固時間法 (SRL・MBL)	① 測定している (基準値 55.5)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない
7	抗ホスファチジルエタノールアミン IgG	① 測定している (基準値 0.32)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない
8	抗ホスファチジルエタノールアミン IgM	① 測定している (基準値 0.44)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない
9	抗ホスファチジルセリン抗体	① 測定している (基準値)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない
10	抗ホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体 IgG	① 測定している (基準値 1.2)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない
11	その他 ()	① 測定している (基準値)		② 測定しない

<抗リン脂質抗体以外>

12	プロテイン S 抗原	① 測定している (基準値 65%)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない
13	プロテイン S 活性	① 測定している (基準値 60%)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない

14	アンチトロンビン 抗原	① 測定している (基準値 23.6mg/dl)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない
15	アンチトロンビン 活性	① 測定している (基準値 80%)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない
16	プロテインC抗原	① 測定している (基準値 70%)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない
17	プロテインC活性	① 測定している (基準値 64%)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない
18	凝固第XII因子活性	① 測定している (基準値 50%)	② 測定している 基準値_____	③ 測定しない

6. 抗リン脂質抗体は12週間あけて2回陽性を確認することとなっていますが
実際はいかがですか？

- ① 12週間あけて2回陽性を確認する
- ② 12週間あけないが、2回測定する
- ③ 1回のみ測定する

●抗リン脂質抗体合併妊娠に関するご意見、本研究班に対するご要望がございましたらお書きください。

以上でアンケートは終わりです。ご協力ありがとうございました。

ご回答内容は病院名が特定される形で公表されることはございません。

今後、抗リン脂質抗体症候群合併妊娠についての症例調査を予定しています。
その際にはご協力をよろしくお願い申し上げます。

連絡先：村島温子

国立成育医療研究センター母性医療診療部
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1
TEL:03-5494-7220 (村島直通) FAX:03-5494-7406
E-mail:murasima-a@ncchd.go.jp

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

研究協力者 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

不育症において北海道大学での測定法によるフォスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン(aPS/PT)抗体の産科的有用性が明らかになった。しかしながら一般臨床医ではその測定はできないため、外注検査での測定法で産科的な有用性があるか検討した。陽性無治療例で成功率が低下しており、外注検査の aPS/PT 抗体も産科的に有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

不育症における抗リン脂質抗体標準化に関する研究(成育疾患克服等次世代育成基盤研究北折班 2011-2013 年度)において、ループスアンチコアグラント(リン脂質中和法)とフォスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン(aPS/PT)抗体 IgG が産科的に有用性があることが明らかになった。しかしながらこの aPS/PT 抗体測定は北海道大学の研究室で行っている検査であり、一般臨床家では測定できない。本研究では北大による aPS/PT IgG と医学生物学研究所(MBL)社による aPS/PT IgG の相同性と aPS/PT IgG(MBL)の産科的有用性を検討した。

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 100 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 aCL β 2GPI 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、aPS/PT 抗体 IgG(北大)、aPS/PT 抗体 IgG(MBL)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。aPS/PT 抗体は妊娠帰結後に測定して解析を行った。対象の 100 例は北大法と MBL 社との関連を比較するために、北大式 aPS/PT 抗体陽性例を優先し、その他はランダム

に選択した。

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 aCL β 2GPI 抗体 7%、LA-aPTT 14%、LA-RVVT 9%だった。

MBL 社が設定した基準値は健常人の+3SD は 12 であるが、基準値を 10、9 とした場合についても検討した。

従来法との比較では、従来法で複数陽性となっている重症度の高い抗リン脂質抗体(aPL)陽性患者を

多く検出できているが、単独で陽性例も多くみられた。

北大 aPS/PT IgG 陽性患者のうち、MBL 社 aPSPT IgG も陽性であった北大式との一致率は、基準値が 12、10、9 のとき、10/21(47.6%)、13/21(61.9%)、17/21(81.0%)であり、一致率は高いとはいいがたいが、基準値が低い方が一致率は高かった。

いずれの基準値の設定でも、陽性無治療で成功率が低下していた。

D. 考察

北大式 aPS/PT IgG は産科的に有用であることは確認されていたが、MBL 社の aPS/PT IgG も産科的に有用である可能性が示唆された。北大式との一致率は高くない理由としては、検査方法の違いによるものと考えられた。

E. 結論

MBL 社による PS/PT IgG も産科的有用性がある可能性がある。検体を追加し、検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

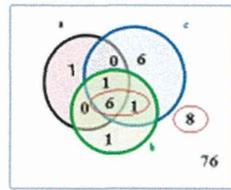
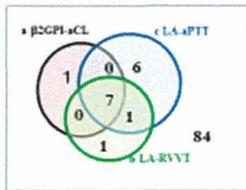
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

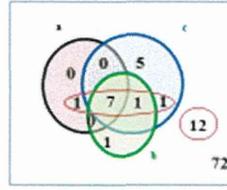
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

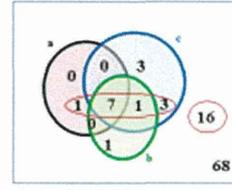
抗フォスファチジルセリン・プロトロンビン(PS/PT)抗体IgG (MBL)



MBL PSPT IgG >12
n=15



MBL PSPT IgG >10
n=22



MBL PSPT IgG >9
n=28

		成功率	染色体異常を除いた成功率
MBL PSPT IgG >12	陽性治療	8/8(100%)	8/8(100%)
	陽性無治療	4/7(57.1%)	4/7(57.1%)
	陰性	55/85(64.7%)	55/75(73.3%)
MBL PSPT IgG >10	陽性治療	10/12(83.3%)	10/12(83.3%)
	陽性無治療	6/10(60.0%)	6/10(60.0%)
	陰性	51/78(65.4%)	51/78(65.4%)
MBL PSPT IgG >9	陽性治療	12/17(70.6%)	12/15(80.0%)
	陽性無治療	6/11(54.5%)	6/11(54.5%)
	陰性	49/72(68.1%)	49/64(76.6%)

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

不育症における血液凝固 XII 因子活性と遺伝子多型

研究協力者	浅野理恵子	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
研究協力者	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
研究協力者	鈴木伸宏	名古屋市立大学大学院医学研究科産科婦人科学准教授
研究協力者	片野衣江	名古屋市立大学大学院医学研究科産科婦人科学講師
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

ループスアンチコアグラント(LA)はXII因子活性を約25%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は不育症の危険因子であることが世界で初めて明らかになった。しかし、CT遺伝子型、XII因子活性低下とともに次回流産率と全く関係がなかった。臨床的にXII因子活性を測定する意義がないことが明らかになった。

A. 研究目的

一般的に不育症の約7割が原因不明と考えられてきた。胎児染色体検査を臨床的に行うことが難しいためであり、胎児染色体解析を行うと胎児染色体異常が41%であり、胎児染色体正常の真の原因不明は25%程度であった。そこには感染症、血栓性疾患、遺伝子多型が関与していると考えられている。私たちは血液凝固XII因子活性低下が次回流産の危険因子であること、遺伝子多型頻度は健常人と変わらないことを報告した(Iinumaら Fertil Steril 2001)。しかし、その研究では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。

アンケート調査によれば、本邦では41.6%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いることがわかった。XII因子活性低下に対して抗凝固療法がおこなわれており、もし、私たちの既報告の結果が正しくなかった場合、過剰治療となっている懸念がある。本研究では、世界最大症例を用いてXII因子活性値と抗リン脂質抗体(aPL)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。

不育症患者において、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。

(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β2GPI複合体(aCLβ2GPI)抗体陽性では87.3%であり、XII活性低下はみられなかった。

	LA-aPTT	LA-RVVT	β2GPI dependent aCL	genotype	XII activity (%)
LA-aPTT-positive patients	9.8	negative	negative	CT	50
	8.7	negative	negative	CT	54
	8.3	negative	negative	CT	56
	8.2	negative	negative	CT	107
	10.9	negative	negative	TT	54
	9	negative	negative	TT	50
	8.1	negative	negative	TT	57
	8	1.3	negative	TT	53
7.4	negative	negative	TT	65	
Mean (SD) value					60.7 (17.9)
β2GPI-aCL-positive patients	negative	negative	4.6	CT	111
	negative	negative	2.8	CT	116
	negative	negative	2.4	CT	92
	negative	negative	2	CT	153
	negative	negative	10.7	TT	54
	negative	negative	7.6	TT	58
	negative	negative	5.4	TT	63
	negative	negative	2.3	TT	51
Mean (SD) value					87.3 (37.0)

そこで以下の研究は aPL 陽性例を除く 262 例について検討を行った。横断研究において、CT が不育症で有意に頻度が高く、危険因子であることがわかった。

The frequencies of the CC, CT and TT genotypes						
Genotype	Control n (%)	Patients with 2 or more miscarriage	Patients with 3 or more early miscarriage	Patients with a history of IUFD		
Total	100	262	117	11		
CC	17 (17)	22 (8.4)	11 (9.4)	0	reference	reference
CT	38 (38)	139 (53.1)	57 (48.7)	8 (72.7)	2.83 (1.37-5.85) 0.005	2.32 (0.98-5.49) 0.056
TT	45 (45)	101 (38.5)	49 (41.9)	3 (27.3)	1.73 (0.84-3.58) 0.136	1.68 (0.71-3.98) 0.235
CT, TT	83 (83)	240 (91.6)	106 (90.6)	11 (100)	2.23 (1.13-4.41) 0.021	1.97 (0.88-4.44) 0.100
C/T ratio	0.36/ 0.64	0.34/ 0.66	0.34/ 0.66	0.36/ 0.64		
The factor XII activities						
Total XII activity	83.8 (28.6) 40-143	83.8 (29.1) 37-178	80.9 (29.0) 37-145	71.8 (14.4) 51-94		
CC	123.1 (14.3) 97-143	126.1 (17.7) 87-160	125.2 (14.1) 97-143	-		
CT	94.3 (18.5) 55-129	89.2 (25.8) 37-178	89.9 (22.4) 37-145	74.5 (12.5) 61-94		
TT	60.0 (14.5) 40-115	65.8 (21.6) 37-139	61.6 (17.8) 37-137	64.7 (19.5) 51-87		

さらに習慣初期流産 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(30.0%, 21.2%, 30.8%) 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が、4 分位の 85-101%において流産率が高いことが示された。胎児染色体異常を除外しても同様の結果が得られた。

		Miscarriage rate	Crude analysis		Multivariable Logistic regression		
			OR * (95% CI *)	P-value	OR (95% CI)	P-value	
Genotype	CC	30.0% (3/10)	reference		reference		
	CT	21.2% (11/52)	0.40 (0.08-1.96)	0.26	0.40 (0.07-1.96)	0.26	
	TT	30.8% (12/39)	1.04 (0.23-4.72)	0.96	0.79 (0.17-3.73)	0.77	
FXII activity (10-90 th percentile)	Normal	50-127	31.3% (22/83)	reference	reference		
	High	128-	37.5% (3/8)	1.66 (0.37-7.52)	0.51	1.96 (0.41-9.35)	0.40
	Low	-49	10.0% (1/10)	0.29 (0.04-2.57)	0.28	0.35 (0.04-3.01)	0.34
Genotype and FXII activity (10-90 th percentile)	N	CC 101-141 CT 72-120 TT 46-77	25.3% (19/75)	reference	reference		
	H		66.7% (6/9)	5.88 (1.34-25.64)	0.019	5.65 (1.24-25.64)	0.025
	L		5.9% (1/17)	0.18 (0.02-1.48)	0.11	0.20 (0.02-1.62)	0.13
FXII activity (quartile)		-56	10.3% (3/29)	reference	reference		
		57-84	31.8% (7/22)	4.05 (0.91-18.18)	0.07	3.60 (0.78-16.40)	0.10
		85-101	36.0% (9/25)	4.88 (1.15-20.83)	0.03	4.67 (1.06-20.41)	0.04
		102-	28.0% (7/25)	3.37 (0.77-14.71)	0.11	3.23 (0.71-14.49)	0.13

		Miscarriage rate excluding abnormal embryonic karyotype	Crude analysis		Multivariable Logistic regression		
			OR * (95% CI *)	P-value	OR (95% CI)	P-value	
Genotype	CC	22.2% (2/9)	reference		reference		
	CT	19.6% (10/51)	0.86 (0.15-4.76)	0.86	0.50 (0.08-3.06)	0.46	
	TT	20.6% (7/34)	0.90 (0.15-5.38)	0.92	0.68 (0.11-4.18)	0.68	
FXII activity (10-90 th percentile)	Normal	50-127	20.8% (16/77)	reference	reference		
	High	128-	28.6% (2/7)	1.52 (0.27-8.62)	0.63	1.84 (0.31-10.99)	0.50
	Low	-49	10.0% (1/10)	0.42 (0.05-3.60)	0.43	0.50 (0.06-4.31)	0.52
Genotype and FXII activity (10-90 th percentile)	N	CC 101-141 CT 72-120 TT 46-77	21.1% (15/71)	reference	reference		
	H		50.0% (3/6)	7.75 (0.68-20.41)	0.28	4.22 (0.73-24.4)	0.11
	L		5.9% (1/17)	0.23 (0.03-1.90)	0.17	0.24 (0.03-2.07)	0.24
FXII activity (quartile)		-56	7.1% (2/28)	reference	reference		
		57-84	25.0% (5/20)	4.33 (0.75-25.00)	0.10	3.86 (0.64-23.26)	0.14
		85-101	33.3% (8/24)	6.49 (1.22-34.48)	0.03	6.37 (1.15-34.48)	0.03
		102-	18.2% (4/22)	2.89 (0.48-17.54)	0.25	2.76 (0.44-17.54)	0.28

D. 考察

aPL が XII 因子活性低下と関与するという報告はあったが、特に LA が XII 因子活性を約 25%低下させることが明らかになった。

世界最大症例数の本研究において、XII 遺伝子多型 CT が不育症の危険因子であることが明らかになった。

しかし遺伝子型によって次回の流産率に差は認められないことから臨床的な影響は小さいと思われる。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。私たちの既報告「XII 因子活性低下が次回流産率を上昇させる」は LA の影響を見ていたものと推測している。XII 因子 46C/T 多型、XII 因子活性ともに臨床的に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った。aPL 陽性例を除外した場合、CT 型、XII 因子活性低下はともに次回流産率を上昇させることはなかった。従って、XII 因子 46C/T、XII 因子活性を測定する臨床的意義はなかった。

アンケート結果から 41.6%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いる。

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、啓発を行う予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

Asano 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. PlosOne
2014; 9: e114452.

2. 学会発表

Hashimoto E, Ebara E, Yamada-Namikawa C, Kitaori T, Suzumori N, Katano K, Ozaki Y, Sugiura-Ogasawara M. Genotyping analysis for the 46C/T polymorphism of coagulation factor XII and the involvement of factor XII activity in patients with recurrent pregnancy loss. 30th Annual meeting of ESHRE. 2014. 6. 29-7. 2. Munich.

橋本恵理子、榎原毅、山田-並河千里、北折珠央、鈴森伸宏、片野衣江、尾崎康彦、杉浦-小笠原真弓「不育症における凝固第 XII 因子活性と 46CT 遺伝子多型」第 59 回日本人類遺伝学会. 2014. 11. 19-22. タワーホール船堀

橋本恵理子、榎原毅、山田千里、北折珠央、鈴森伸宏、片野衣江、尾崎康彦、杉浦真弓「不育症における凝固第 XII 因子活性と 46CT 遺伝子多型」第 59 回日本生殖医学会学術集会.2014.12.4-5. 京王プラザ

橋本恵理子、榎原毅、山田千里、北折珠央、鈴森伸宏、片野衣江、尾崎康彦、杉浦真弓「不育症における凝固第 XII 因子活性と 46C/T 遺伝子多型」第 29 回日本生殖免疫学会. 2014. 12. 12-13. 東京大学

G. 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

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

不育症における抗リン脂質抗体標準化に関する研究

研究協力者 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

ループスアンチコアグラント(リン脂質中和法)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。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、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(aPL)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、aPL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。「抗リン脂質抗体測定法に関するアンケート調査」でも明らかのように、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。非妊時に採血し、従来法 β 2GPI依存性抗カルジオリピン(aCL β 2GPI)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、 β 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産率が低下する場合は「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

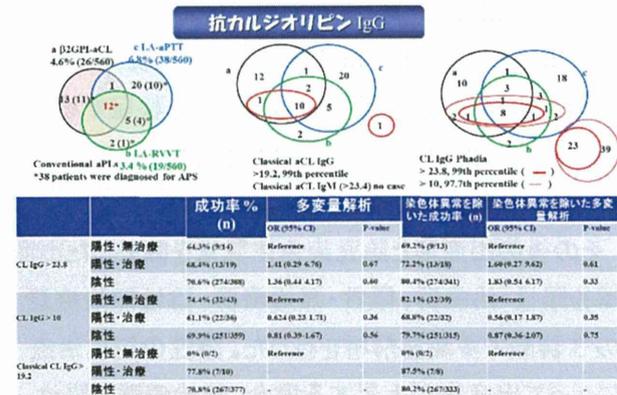
陽性率は従来法 aCL β 2GPI4.6%、LA-aPTT6.8%、LA-RVVT3.4%だった。6.8% (38/560)が持続性を示

11種類の測定法の健常人の99パーセント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%、aCL IgG/M/A 5.9%、1.4%、2.1%、 β 2GPI IgG/M/A 2.0%、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。

aCL β 2GPI、古典的 CL IgG、 β 2GPI IgG、aCL IgG また LA-aPTT、LA-RVVT、PL 中和法の間に強い相関を認めた。

古典的 CL IgG 陽性例は従来法陽性におおむね含まれた。Harrisの変法を用いた aCL IgG Phadia は陽性率は高く、単独陽性が多く認められたが、いずれの基準を用いても有用性は認められなかった。

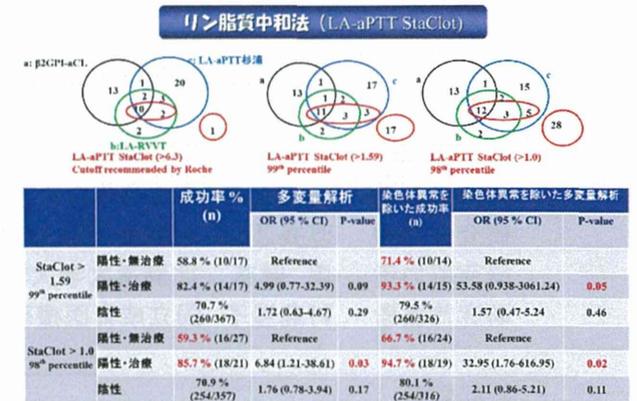
古典的 aCL IgM 陽性例はみられなかった。aCL



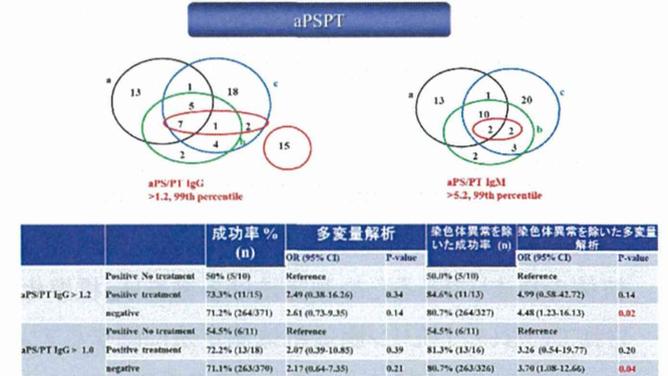
IgM Phadia も有用性はみられなかった。

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パーセントイル、98パーセント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。

す抗リン脂質抗体症候群 (APS) だった。



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判



た。

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常人の 99パーセントイルを推奨しているが、産科的な基準は 98パーセントイルでも有用なこともあり、さらなる研究が必要と思われた。

LA-aPTT と PL 中和法は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。

aPS/PT IgG の産科的有用性が示されたのは初めてであり、臨床的な応用のためには、今後の検討が必要と思われた。

aCL IgG/M は「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 aCL

IgG/Mとは測定法、陽性率、陽性となる患者、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。

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、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 aCL IgG/M の有用性がないことを、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。

PL 中和法と LA-RVVT は同時に測定することは保険採用されていない。国際抗リン脂質抗体学会の診断基準では2種類の LA を測定することが推奨されている。両者の測定が可能になるように厚生労働省に働きかける予定である。

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。

F. 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: 126-131.

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): 1629-1634.

Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Suzumori N. Management of recurrent miscarriage. *J Obstet Gynecol Res* 2014; 40(5): 1174-1179.

Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Suzumori N. Müllerian anomalies and recurrent miscarriage. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2013; 25: 293-298.

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. 14th International congress on Antiphospholipid antibodies. 2013. 9. 18-21. Rio de Janeiro.

Kitaori T, Sugiura-Ogasawara M, Oku K, Papisch W, Ozaki Y, Atsumi T. Determination of clinically significant tests for anti-phospholipid antibodies and cutoff levels for obstetric antiphospholipid syndrome. 30th Annual meeting of ESHRE. 2014. 6. 29-7. 2. Munich.

Kitaori T, Izuhara M, Hashimoto E, Hayashi Y, Katano K, Ozaki Y, Sugiura-Ogasawara M. Determination of clinically significant tests for antiphospholipid antibodies and cutoff levels for

obstetric antiphospholipid syndrome. The 46th International Congress on Pathophysiology of pregnancy. 2014. 9. 18-20. Tokyo.

北折珠央、林裕子、水谷栄太、尾崎康彦、鈴木伸宏、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

北折珠央. シンポジウム「産科的抗リン脂質抗体症候群の新たな展望」：産科抗リン脂質抗体標準化の試み. 第28回日本生殖免疫学会. 2013. 11. 30. 西宮.

北折珠央「不育症における抗リン脂質抗体標準化に関する研究」成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業講演会. 2014. 2. 28. 日本子ども家庭総合研究所.

杉浦真弓「不育症の診断と治療」長野県周産期医療研究会 2014. 8. 6. 長野県立こども病院.

北折珠央、奥健志、片野衣江、尾崎康彦、杉浦真弓、渥美達也. 「産科抗リン脂質抗体症候群における測定法の標準化の試み」第42回日本臨床免疫学会. 2014. 9. 25-27. 京王プラザ.

杉浦真弓「不育症のエビデンス」岐阜県母体保護講習会. 2015. 1. 31. 岐阜.

G. 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

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

抗リン脂質抗体陽性妊婦の一次予防の指針

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	藤田太輔	大阪医科大学産婦人科学教室・助教
	オルガ・アメングアル	北海道大学 大学院医学研究科免疫代謝内科学分野・助教
	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

研究要旨

抗リン脂質抗体症候群(APS)患者における妊娠管理はヘパリン、低用量アスピリンが標準治療として推奨されるが、一方、全身性エリテマトーデス(SLE)をはじめとする膠原病患者でしばしば認められる aPL 陽性非 APS 患者における妊娠管理のエビデンスは乏しい。今回、システマティックレビューによって、これら患者群に対する妊娠時における積極的予防治療の是非について検討した。2名のレビューワーによって5文献が抽出された。そのうち4文献で予防治療の効果が明らかではないと報告されており、SLE患者が対象となった1文献ではアスピリン投与が有意に妊娠予後を改善したと報告されていた。メタアナリシスは対象としてSLE患者を含んだ3文献を用い、予防治療による生児出生率の変化は認めなかった。一方、妊娠合併症の頻度はアスピリン投与群が2.2倍に増加していた。これら結果から、aPL陽性非APS患者における予防治療の効果は認められないと推察される。

A. 研究目的

抗リン脂質抗体症候群(APS)は抗リン脂質抗体(aPL)の存在下に妊娠合併症もしくは血栓症の既往を有する疾患群を指す。APS患者における妊娠管理はヘパリン、低用量アスピリンが標準治療として推奨されるが、一方、全身性エリテマトーデス(SLE)をはじめとする膠原病患者でしばしば認められる無症候性 aPL 陽性患者と呼ばれる aPL 陽性非 APS 患者における妊娠管理のエビデンスは乏しい。今回、システマティックレビューによって、これら患者群に対する妊娠管理の是非について検討した。

B. 研究方法

無症候性 aPL 陽性患者における妊娠時の予防投与の是非について主要な電子データベースで検討した。1950年～2014年2月のPubMed, Embase, Cochrane Central において antiphospholipid syndrome, antiphospholipid antibodies, anti-cardiolipin, lupus anticoagulant, lupus coagulation inhibitor, pregnancy, pregnant, prophylaxis,

prevention, heparin, aspirin, low dose aspirin, antithrombotic agent, platelet aggregation inhibitor, anticoagulant, fibrinolytic agent をキーワードとして検索し、アメングアル研究協力者、藤田分担研究者がレビューワーになり独立に文献抽出を行った。抽出された文献データの結果からメタアナリシスを行った。抽出された文献中のデータの同質性(デザイン、対象、アウトカム)についてはI²統計量を用いて検討した。

C. 研究結果

データベースでの検索結果、3277の文献が検索され、レビューワーによるスクリーニングの結果、58の文献が抽出された。そのうち12文献はデータ不足・データ非公開、4文献は日・英以外の言語で記載されていたため除外され、残り42文献が詳細に検討された。そのうち37文献は、内容が今回の研究解析に不十分と判断されたため除外し、最終的に5文献が該当すると判断され、データの検討を行った。

その結果、合計154回の妊娠に対するデータが得

られた。そのうち 92 妊娠で予防投与が行われていた。予防投与例のうち 90 例(98%)で低用量アスピリンが用いられていた。残りの 2 例はそれぞれコルチコステロイド治療、コルチコステロイドとヘパリンの併用療法が行われていた。5 文献のうち 4 文献では治療(予防投与)・非治療群間での産科的アウトカムに統計学的な有意な差はないとの結論であった。残りの1文献は、SLE 患者の aPL 陽性例を対象としており、非治療群では妊娠合併症が全例で認められたのに対し、治療群では 25%であったと報告している。メタアナリシスは対象として SLE 患者を含む 3 文献 132 妊娠について行った。その結果、治療・非治療群間で生児出生率に有意差を認めなかった。全妊娠合併症を対象とした場合には、治療群(アスピリン投与群)は 2.2 倍の合併症リスクを認めたが、I2 統計量は 0%であり、このデータは文献間で同質性が高かった。

D. 考察

今回のシステマティックレビューでは aPL 陽性非 APS 患者でアスピリンの予防投与が妊娠予後を改善させるエビデンスは認められなかった。検討した 5 文献のうち 4 文献が aPL 陽性非 APS 患者における予防投与について効果が乏しいとの結果であった。大規模無作為試験の施行が、予防投与の真の効果を検出する唯一の方法である。しかし、APS の罹患率や aPL の陽性率、倫理的配慮を検討すると現実的にはそのような検討は難しい。また、システマティックレビューの対象となった5文献中には SLE 合併例が混在している。SLE 自体が妊娠合併症のリスクであることが知られており、SLE、非 SLE で分けて検討するのが本来は望ましい。

E. 結論

妊娠合併症の既往がない抗リン脂質抗体陽性患者における妊娠合併症に対する 1 次予防の効果は明らかではなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Asami T, Ide S, Atsumi T, Kobashi G, Takahashi H, Tada Y. Modifying effect of NAT2 genotype on the association between systemic lupus erythematosus and consumption of alcohol and caffeine-rich beverages. *Arthritis Care Res* 66:1048-56, 2014
2. Takahashi H, Washio M, Kiyohara C, Tada Y, Asami T, Ide S, Atsumi T, Kobashi G, Yamamoto M, Horiuchi T. Psychological stress in a Japanese population with systemic lupus erythematosus: Finding from KYSS study. *Mod Rheumatol* 24: 448-52, 2014.
3. Fukae J, Tanimura K, Atsumi T, Koike T. Sonographic synovial vascularity of synovitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 53: 586-91, 2014.
4. Amengual O, Horita T, Binder W, Norman GL, Shums Z, Kato M, Otomo K, Fujieda Y, Oku K, Bohgaki T, Yasuda S, Atsumi T. Comparative analysis of different enzyme immunoassays for assessment of phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibodies. *Rheumatology International* 34: 1225-30, 2014
5. Fukae J, Isobe M, Kitano A, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, MT, Ito T, Mitsuzaki A, Shimizu M, Tanimura K, Matsuhashi M, Kamishima T, MD, Atsumi T, Koike T. Structural deterioration of finger joints with ultrasonographic synovitis in rheumatoid arthritis patients with clinical low disease activity. *Rheumatology* 53: 1608-12, 2014

6. Kono M, Yasuda S, Kato M, Kanetsuka Y, Kurita T, Fujieda Y, Otomo K, Horita T, Oba K, Kondo M, Mukai M, Yanai M, Fukasawa Y, Atsumi T. Long-term outcome in Japanese patients with lupus nephritis. *Lupus* 23: 1124-32, 2014.
7. Bertolaccini ML, Amengual O, Andreoli L, Atsumi T, Chighizola CB, Forastiero R, de Groot P, Lakos G, Lambert M, Meroni P, Ortel TL, Petri M, Rahman A, Roubey R, Sciascia S, Snyder M, Tebo AE, Tincani , Willis R . 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force. Report on antiphospholipid syndrome laboratory diagnostics and trends. *Autoimmun Rev* 13: 917-930, 2014
8. Devreese KM, Pierangeli SS, de Laat B, Tripodi A, Atsumi T, Ortel TL; Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Phospholipid/Dependent Antibodies. Testing for antiphospholipid antibodies with solid phase assays: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 12: 792-5, 2014.
9. Oku K, Amengual O, Atsumi T. Antiphospholipid scoring: significance in diagnosis and prognosis. *Lupus* 23: 1269-72, 2014
10. Kono M, Yasuda S, Stevens RL, Koide H, Kurita T, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Horita T, Shimizu T, Endo T, Takahata M, Majima T, Koike T, Atsumi T. RasGRP4 is aberrantly expressed in the fibroblast-like synoviocytes of patients with rheumatoid arthritis and controls their proliferation. *Arthritis Rheum* 67 : Arthritis Rheum 67 : 396-407,2015
11. Kurita T, Yasuda S, Oba K, Odani T, Kono M, Otomo K, Fujieda Y, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Horita T, Atsumi T. The efficacy of tacrolimus in patients with interstitial lung diseases complicated with polymyositis or dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* (in press)
12. 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* (in press)
13. Kataoka H, Yasuda S, Fukaya S, Oku K, Horita T, Atsumi T, Koike T. Decreased expression of Runx1 and lowered proportion of Foxp3(+) CD25(+) CD4(+)regulatory T cells in systemic sclerosis. *Mod Rheumatol* (in press).
14. Kurita T, Yasuda S, Amengual O, Atsumi T. The efficacy of calcineurin inhibitors for the treatment of interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. *Lupus* (in press)
15. Oku K, Amengual O, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Atsumi T. An independent validation of the Global Anti-Phospholipid Syndrome Score in a Japanese cohort of