

- | | |
|--|--------------|
| patients with autoimmune diseases.
Lupus(in press) | なし |
| 16. Nagafuchi H, <u>Atsumi T</u> , Hatta K, Muso E,
Takeno M, Yamada H, Ozaki S. Long-term
safety and efficacy of rituximab in 7 Japanese
patients with ANCA-associated vasculitis.
Mod Rheumatol (in press) | 3. その他
なし |
| 17. Watanabe K, Yasuda S, Noguchi A, Horita T,
<u>Atsumi T</u> . Coronary and mesenteric
involvement in polyarteritis nodosa. Arthritis
Rheumatol (in press) | |
| 18. Amengual O, Fujita D, Oota E, Carmona L,
Oku K, Sugiura-Ogasawara M, Murashima A,
<u>Atsumi T</u> . Primary prophylaxis to prevent
obstetric complications in asymptomatic
women with antiphospholipid antibodies: a
systemic review. Lupus, (in press) | |

2.学会発表

1. Oku K, Amengual O, Hisada R, Oomura K, Nakagawa I, Watanabe T, Bohgaki T, Horita T, Yasuda S, Atsumi T. Markers of thrombotic events in autoimmune diseases:comparison of Antiphospholipid Score (aPL-S) and Global Anti-phospholipid Syndrome Score (GAPSS) , The 78th American College of Rheumatology Annual Meeting, 14-19 November, 2014, Boston, USA

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

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

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】

全国 5 施設で治療・妊娠管理された抗リン脂質抗体症候群（APS）合併妊娠 45 人、52 妊娠について、症例の実態把握と解析を行い、APS 合併妊娠ないし抗リン脂質抗体（aPL）陽性女性の妊娠において、過去の妊娠分娩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知し、適切な治療法が選択でき得るかを検討した。内科領域では aPL をもとにした血栓リスクスコアが提唱されているが、産科領域で集積された症例でも血栓症既往のある群では抗カルジオリピン $\beta 2$ グリコプロテイン I (aCL $\beta 2$ GP I) 抗体、抗カルジオリピン (aCL) IgG 抗体価が有意に高く、aPL 陽性項目数も多かった。逆に産科領域では aCL $\beta 2$ GP I 抗体や aCL IgG 抗体価、ループスアンチコアグラント (LA) や抗プロトロンビン (aPS/PT) 抗体の判定 (陽性・陰性)、aPL 陽性項目数と既往流死産数や受診後の妊娠予後の間に明らかな関連を認めず、血栓領域のようなスコアの作成は現時点では困難であると考えられた。受診後の妊娠予後と明らかなに関連したのは既往死産数のみで、特に 2 回以上の死産既往例で分娩週数が早かった。これまでの報告では LA 陽性例や aPL 複数陽性例、抗体価の高い例で妊娠予後が悪くなるという報告があるが、本検討ではこれらと分娩週数は関連しなかった。しかし、LA 陽性例や aPL 複数陽性例、抗体価の高い例ではより積極的な治療が既に行われていた可能性があり、現時点では LA 陽性例や aPL 複数陽性例、抗体価の高い例、そして今回明らかになった 2 回以上の死産既往のある例では注意して妊娠経過観察にあたる必要がある。

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 (aPL) 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 $\beta 2$ -グリコプロテイン-I、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 (APS) は 1986 年に誕生した新しい疾患群で、その主な臨床病態は動静脈血栓症や産科合併症である。産科合併症には比較的早期の流産を繰り返すいわゆる反復流産・習慣流産から中期以降の流死産や妊娠高血圧症候群 (Pregnancy induced hypertension: PIH)、子癇、胎盤機能不全、胎児発育不全

(Fetal growth restriction; FGR)、母体の血栓症を呈するものまで幅の広い病態が含まれる。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 aPL と関連する疾患とされる。

近年、内科領域では血栓症のリスクを各種 aPL 価などを用いてスコア化する試みがなされ、aPL スコアが提唱されている。しかし、産婦人科領域で習慣流産、PIHやFGRなどで発見された aPL 陽性患者には血栓症の既往・現症がないことが多く、aPL スコアをそのまま産科領域のリスク評価に適用することは出来ない。そもそも、多数の APS の診断に使用される抗体のうち、どの抗体が周産期予後に関連するのかさえ、まだ確立された知見がないのが現状である。

これまで、内科側からは主として血栓症が論ぜられ、産科側からは産科合併症が議論されてきた。しかし、APS 合併妊娠の診療科を超えた実態把握はできておらず、母児の予後の重症度という視点からの治療方法も確立されていない。

また、世界的には APS 合併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、本邦で、どのような治療が実際に行われて、どの程度の生児獲得率が得られているのかを示すデータも少ない。

本研究では、APS 合併妊娠の多施設症例調査により症例データベースを作成し当該症例の実態把握と解析を行った。最終的な目的は aPL 陽性女性の妊娠において、臨床経過ないしは抗体のプロフィールで産科的リスクを予知することが可能かどうかを検討することとした。

B. 研究方法

大阪医科大学、神戸大学、埼玉医科大

学、順天堂大学、成育医療センターの各倫理委員会の承認のもと、症例調査を実施した。

対象とする症例は、APS の検査基準を満たし、かつ下記 1), 2) の臨床所見のいずれかを満たすものとした。

- 1) 10w 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。
- 2) 上記 1) を除く APS 臨床基準【表 1】のいずれかを満たし、過去 5 年間に妊娠転帰の判明した症例。

【表 1】 APS 臨床所見

1. 血栓症	画像検査や病理検査で確認可能な動脈または静脈血栓症(血管炎によるもの、表層性の静脈血栓は除外)
2. 妊娠合併症	<ul style="list-style-type: none"> ・ 妊娠 10 週以降の他に原因のない正常形態胎児死亡 ・ 子癇, 重症の妊娠高血圧腎症や胎盤機能不全による 34 週以前の早産 ・ 3 回以上続けての妊娠 10 週未満の自然流産(母体の解剖学的異常、内分泌学的異常、父母の染色体異常を除く)

なお、検査基準については、

- ・ 抗カルジオリピン抗体 (aCL)
 - aCL IgG \geq 19.2 U/ml
 - aCL IgM \geq 23.4 U/ml
- ・ 抗カルジオリピン β 2 グライコプロテイン I 抗体 (aCL β 2GPI)
 - aCL β 2GPI IgG \geq 3.5 U/ml
- ・ ループスアンチコアグラント (LA)
 - 蛇毒法 陽性
 - 中和法 陽性
 - 希釈 APTT 法 陽性

のいずれかの検査基準に合致した場合に検査基準を満たすと判定した。

対象症例について下記の項目を診療情

報の記載をもとに調査して比較検討した。

- ・母体の基礎疾患（自己免疫疾患）
- ・血栓歴
- ・妊娠歴
- ・登録施設受診後の妊娠転帰
 - 薬物治療内容、妊娠高血圧症候群（PIH）の有無
 - 母体血栓症併発の有無（妊娠中～産後一か月以内）
 - 分娩週数、児の出生体重
- ・aPLのプロフィール
 - LAの判定（陽性または陰性）
 - aCLβ2GPI抗体価
 - aCL-IgG/IgM抗体価
 - 抗プロトロンビン抗体(aPS/PT)
 - IgG/IgM抗体価
- ・その他検査結果
 - APTT - 抗核抗体
 - 抗DNA抗体
 - 補体（C3、C4、CH50）

統計解析には医療統計解析ソフト GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, CA, USA) を使用し、2 群間の既往流死産数、分娩週数などの分布の比較にはマン・ホイットニーの U テスト、3 群間以上の分布の比較にはクラスカル・ワリス検定 (One-way ANOVA) を適用し、p 値 0.05 未満を有意とした。また、2 群間の生児獲得率などの比較にはフィッシャーの正確確率検定を適用し、p 値 0.05 未満を有意とした。2 つの量的変数の関係性を調べる際はスピアマンの順位相関解析 (Spearman) 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

ことがないように、適切に行われた。

C. 研究結果

登録された症例は 45 人で、各機関別の登録症例数は【表 2】のとおりであった。各機関別の原発性・続発性の頻度に有意差は認めなかった。

【表 2】

	全体	原発性	続発性
神戸大学	16	6	10
大阪医科大学	15	5	10
成育医療センター	9	5	4
埼玉医科大学	4	2	2
順天堂大学	1	0	1
合計	45	18	27

p=0.72

APS の診断根拠となった臨床症状は血栓 16 人、反復早期流産 16 人、死産 23 人、APS 関連早産 5 例(重複有り)であった。

〔重複なしの症例数は以下のとおり〕

- ・死産 14 人
- ・流産 9 人
- ・血栓 7 人
- ・血栓+死産 4 人
- ・流産+血栓 3 人
- ・早産+死産+流産 2 人
- ・早産+死産+流産+血栓 1 人
- ・早産+血栓 1 人
- ・早産+死産 1 人

各種 LA 検査の実施状況は蛇毒法 41 人、中和法 15 人（うち 2 例が蛇毒法未実施）、希釈 APTT 法 3 人(単独実施例なし)で、LA 未検査が 2 人であった。LA 検査は 95.6% の症例で実施されていたが、複数の LA 検査法が実施されていたのは約 1/3 の 14 人とどまった。蛇毒法と中和法の両方を実施している 13 人で検査値が相関するかを調べたが、特に相関は認めなかった【図 1】。そもそも LA は定性検査であるため、

今後の解析ではいずれかの LA が陽性のものを LA 陽性として解析することとした。

LA に関連するとされる aPS/PT 検査は IgG 型が 14 人、IgM 型が 8 人（うち 7 人が IgG との並施）に実施されるにとどまった。aPS/PT-IgG 検査結果は 2 つの異なる測定系の検査値が混在していたため、aPS/PT 検査そのものは定量的検査であるが、LA 同様に aPS/PT 陽性か陰性かで検討した。

① 症例の背景の検討 背景因子として

- 初診時年齢
- 過去の妊娠回数
- 過去の早期流産回数
- 過去の死産回数（死産歴の有無）
- 既往生児獲得回数（生児獲得の有無）
- 34 週以前の早産歴の有無
- PIH 既往の有無
- 血栓症既往の有無
- SLE を除く自己免疫疾患の合併の有無
- aCL β 2GPI の検査値
- aCL β 2GPI の陽性・陰性の別
- LA の陽性・陰性の別
- aCL IgG の検査値
- aCL IgG の陽性・陰性の別
- aPS/PT の陽性・陰性の別
- aPL(LA, aCL, aCL β 2GPI) の陽性項目数

について

- 1) 原発性 APS 群と続発性 APS 群
- 2) 血栓症既往 有り群と無し群
- 3) 死産または 34 週以前の早産既往 有り群と無し群

に分けて患者背景に差があるかを検討した。

1) 原発性 APS 群と続発性 APS 群の比較では、背景に大きな差を認めなかったが、【表 3】のとおり続発性 APS では LA 陽性例が多いことが確認された。

【表 3】

	原発性 (n=18)	続発性 (n=27)	p 値
LA 陽性例	10 人	23 人	0.03
陰性例	7 人	3 人	
未測定	1 人	1 人	

2) 血栓症既往 有り群と無し群の比較では【表 4】のとおり血栓症既往のある群では初診年齢が有意に若く、死産既往のない例が多い傾向にあった。また、血栓既往のある群では aCL β 2GPI、aCL IgG 抗体価が有意に高く、aPL 陽性項目数も多かった。

【表 4】

	血栓歴有 (n=16)	血栓歴無 (n=29)	p 値
年齢 (中央値)	31.5 歳	35 歳	0.02
死産歴 有 無	5 人 11 人	18 人 11 人	0.07
aCL β 2GP-I (中央値)	18.9 U/ml	3.7 U/ml	0.02
陽性 陰性 未測定	14 人 2 人	15 人 12 人	0.04
aCL IgG (中央値)	44.1 U/ml	25.6 U/ml	0.03
aPL 陽性 項目数 1 2 3	3 人 3 人 10 人	11 人 11 人 7 人	0.02

3) 死産または 34 週以前の早産既往 有り群と無し群の比較では【表 5】のとおり死産/早産既往有のある群で初期流産数は有意に少なく、aCL IgG がやや低く、aPS/PT が陽性である傾向にあった。特に aPS/PT は死産/早産既往の有る例では測

定した全例で陽性であった。

【表 5】

死産/早産既往有		無	p 値
初期流産数 (中央値)	0 回	3 回	0.0003
aCL IgG (中央値)	21.5 U/ml	36.1 U/ml	0.09
aPS/PT 陽性	10 人	3 人	0.095
陰性	0 人	2 人	

② 既往流死産回数と aPL 検査異常に関する検討

【図 2~4】に既往流死産数別の aCLβ2GPI、aCL IgG 検査値の分布を示す。統計解析では既往早期流産数、死産数、流死産数と aCLβ2GPI、aCL IgG 検査値の間に関連は認めなかった。また、既往早期流産数、死産数、流死産数と LA、aPS/PT の判定(陽性・陰性)や aPL 陽性項目数についても関連を認めなかった。

③ 登録施設受診後の妊娠における治療・転帰についての検討

登録された 45 人から登録施設受診後に 52 妊娠が成立(5 人が 2 回妊娠、1 人が 3 回妊娠)していた。

治療法別の妊娠帰結を【表 6】に示す。全体の染色体異常流産を含む(全流死産例で絨毛染色体検査を実施していないため)生児獲得率は 84.6%であった。低用量アスピリン(LDA)またはヘパリン単独治療群の生児獲得率 62.5%に比して LDA+ヘパリンを含む治療群の生児獲得率 92.9%は有意に高かった。LDA+ヘパリンに加え妊娠初期に高用量免疫グロブリン(初期IVIg)の併用を行った群の生児獲得率は 81.8%で、併用しなかった群の 96.8%と有意差はなかった。LDA+ヘパリンまたは LDA+ヘパリン+プレドニゾロン(PSL)治療を受けて生児獲得した 30 例について、PSL を併用することで早産が増加したかを検討したが【表 7】、特に有意な早産の増加

【表6】

	生児 獲得	流死産 (うち染色体異常)	生児 獲得率
無治療	0	1	0%
LDA単独 *	4	2	66.7%
Heparin (H)単独†	1	1	50%
LDA+H **	7	1	87.5%
L + PSL	23	0	100%
LDA+H+初期IVIg ***	9	2 (1)	81.8%
LDA+heparinoid+PSL	0	1 (1)	0
合計	44	8 (2)	84.6%

$p=0.044$
 $p=0.16$

†全例PSL併用、* PSL非併用1例(生児) ** 末期IVIg例 *** PSL非併用1例(流死産)を含む

【表7】

	生児 獲得	うち早産			
		34週以前	32週以前	30週以前	28週以前
LDA+H **	7	4	3	2	1
L + PSL	23	8	4	3	2

$p=0.39$ $p=0.30$ $p=0.56$

** 末期IVIg例 を含む

は認めなかった。

各治療の開始時期を【図 5】に示す。LDA、PSL は妊娠前から使用される例が多く、ヘパリンは全例妊娠後の使用であった。PSL は続発性 33 例中 30 例で併用され、原発性 19 例中 10 例に比して有意に多くに使用されていた ($p=0.04$)。

ヘパリンの最大 1 日用量【図 6】については中央値 10000 単位で、最大 24000 単位であった。15000 単位を越えると静脈内投与が多かった。PSL については初期用量の中央値 10mg で妊娠中に 1/3 の例で増量が必要となっていた。1 例はステロイドパルスが実施されていた。

受診後の妊娠について FGR の有無の調査がなされていなかったため、LDH+ヘパリンを含む治療群と LDA 単独、ヘパリン単独治療群 (いずれも PSL、IVIg の併用例を含む) の 3 群に分けて分娩週数と出生体重の分布を解析した【図 7】。症例数の多い LDA+ヘパリン群では Spearman 分析で $r=0.848$ 、 $p < 0.0001$ と分娩週数と出生体重に強い相関を認めた。FGR は 36 週 1440g を認めた以外は特に外れ値はなく、LDA またはヘパリン単独治療群でも FGR 例は認めなかった。

治療別の流死産時期、分娩週数の分布を【図 8】に示す。生児獲得例に限定して解析すると LDA 単独群が LDA+ヘパリンを含む治療を行った群より有意に妊娠期間が長かった (MW-U, $p=0.034$)。

APS では世界的にも LDA+ヘパリンを含む治療が標準となっており、本邦でも LDA+ヘパリンを含む治療が多く行われていることが確認されたため、以後の検討では LDA+ヘパリンを含む治療を受けた 44 妊娠に限定して妊娠予後不良となる因子/背景について検討した。本検討では妊娠予後として分娩週数を用いた。

【表 8】

血小板減少		あり	なし	p 値
死産	あり	12 人	3 人	0.0002
既往	なし	4 人	20 人	

PSL の追加、妊娠初期の IVIg の追加の有無では分娩週数に差を認めず、これらの治療の追加は妊娠期間の延長に寄与していなかった。

原発性と続発性 APS の別、PIH 既往の有無、自己免疫疾患合併の有無、血栓症既往の有無といった患者背景の解析でも分娩週数に差を認めなかった。ただし母体年齢が 25-30 歳、31-35 歳、36 歳以上の 3 群での比較ではそれぞれ中央値 (分布) が 31.5 (21-37) 週、37 (24-40) 週、36 (29-39) 週と、母体年齢が若いほど分娩週数やや早い傾向 ($p=0.11$) を認めた。

既往妊娠歴と分娩週数の関係【図 9】では、既往初期流産数と分娩週数は群間で有意差はあるが一定の傾向は認めなかった ($p=0.003$)。一方で、既往死産数が多いほど分娩週数は早くなった ($p=0.007$)。APS 関連早産の既往の有無、35 週以降の分娩の既往の有無は分娩週数と関連しなかった。

aPL 検査値と分娩週数の解析も行ったが、aCL IgG、aCLB2GPI の検査値と分娩週数についての関連はなく、LA、aCL-IgG、aCLB2GPI の陽性・陰性の別と分娩週数にも関連は認めなかった。また、抗核抗体の陽性・陰性の別、抗 DNA 抗体価、補体価、PT (%)、APTT (秒) と分娩週数にも無関連を認めなかった。

APS 合併妊娠では時に妊娠後期の血小板減少が問題になり、その治療のため妊娠後期にも IVIg 等が実施されている【図 5】が、血小板減少 (12 万/ μ l 未満) の有無は分娩週数に影響を与えなかった。血小板減少と関連する要因を調べたところ、血小板減少を認めた群では既往死産歴の

ある例が有意に多かった【表 8】。患者背景(原発性/続発性の別、PIH 既往の有無、ヘパリン抵抗歴の有無、血栓症既往の有無、母体年齢)については血小板減少との関連を認めなかった。検査値との関係では LA の判定(陽性・陰性)、aCL-IgG、aCLβ2GPI 抗体価、PT(%)、抗 DNA 抗体価や補体価、抗核抗体の陽性陰性の別と血小板減少は関連しなかった。

D. 考察

H26 年度の研究班研究の成果として、5 施設で治療・妊娠管理された抗リン脂質抗体合併妊娠 45 人、52 妊娠について、本邦でどのような治療が実際に行われて、どの程度の生児獲得率が得られているのかを含む症例の実態把握と解析を行い、APS 合併妊娠ないし aPL 陽性女性の妊娠において、過去の妊娠分娩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知し、適切な治療法が選択でき得るかを検討した。

症例の背景の検討では、一般的に自己免疫疾患の領域でも原発性 APS、続発性 APS は同等数いるとされているが、今回の検討では原発性 19 人、続発性 26 人とほぼ同数から続発性がやや多い傾向であった。続発性 APS では LA 陽性が多く、SLE との関連が示唆された。LA 以外では産科領域では原発性、続発性で症例の背景、治療後の妊娠予後に差を認めず、とくに原発性、続発性の別が治療方針の決定に重要ではないものと思われた。ただし、今回集積された原発性症例 19 人のうち 10 人で妊娠中に PSL が投与され、うち 4 例では妊娠前から投与されていた。原発性 APS でも SLE の診断基準には満たない自己免疫異常を伴っている場合などでは、PSL の投与が積極的に行われているものと考えられる。

血栓症の既往の有無については患者背景に差はあるものの、治療後の妊娠転帰には影響を及ぼさなかった。血栓歴のある例は血栓歴のない例より受診時の年齢が若く、APS の診断がより早くなされていると考えられた。産科領域では未だ、反復流産や死産があっても aPL の検査が積極的に行われているわけではなく、妊娠合併症による APS の診断が遅くなっている可能性がある。また血栓歴のあるものは aCLβ2GPI、aCL-IgG 抗体価も高く、aPL 陽性数も多かったことから、血栓症のリスク因子として aPL の抗体価などから aPL スコアを作り血栓リスクを評価することの妥当性がうかがえた。逆に産科領域では aCLβ2GPI、aCL-IgG 抗体価、LA や aPS/PT の判定(陽性・陰性)、aPL 陽性項目数と既往流死産数や受診後の妊娠予後の間に明らかな関連を認めず、血栓領域のようなスコアの作成は現時点では困難であると考えられた。

なお、死産または 34 週以前の早産既往のある群と無い群の比較では死産・早産歴既往のある群で初期流産数が少なかったが、これは診断基準の影響が大きく、特に臨床的意義はないものとする。ただ、初期流産を繰り返す APS の方が aCL-IgG 値は高い傾向があり、今後の検討が必要である。

APS の治療については症例登録機関においてはほとんどの症例で LDA+ヘパリンを含む治療が行われており、本邦でも APS 合併妊娠の治療として LDA+ヘパリンを含む治療が広く行われており、その結果 92.9%の生児獲得率(染色体異常流産を含む)が得られていることが明らかとなった。また続発性 APS で PSL が併用されることは一般的であると考えられるが、原発性 APS でも半数程度の症例で PSL が併用されていることも明らかとなった。PSL の併用は早産とは関連せず、今後 APS に

対する PSL の有用性についても再検討していく必要があると考えられる。なお、LDA、PSL は妊娠前から使用されることが多く、ヘパリンは全例妊娠後から使用されていた。ヘパリンの用量については中央値が 10000 単位、分布は 5000 単位～24000 単位と幅広く、血栓既往例、その他濃厚な治療が必要と考えられる例で、より高用量のヘパリンが使用されたものとする。本邦での APS 治療での一般的ヘパリン用量はその中央値より 10000 単位/日と考えられる。本検討では IVIg の追加は生児獲得率の改善に寄与していなかったが、LDA+ヘパリン治療でも児を得られなかった例に対して治療された例を多く含むことを考えると、今後の症例の集積とより詳細な検討が必要である。

本邦でも標準的に行われている LDA+ヘパリンを含む治療を受けた妊娠の予後については分娩週数をもとに解析したが、母体年齢が若いほど分娩週数がやや早い傾向を認め、若年ほど自己免疫活性が高い可能性が示唆された。妊娠予後と明らかに関連したのは既往死産数のみで、死産数が多い例で分娩週数が早かった。これまでの報告では LA 陽性例や aPL 複数陽性例、抗体価の高い例で妊娠予後が悪くなるという報告があるが、本検討では aPL のレポートリーや抗体価と分娩週数は関連しなかった。しかし、LA 陽性例や aPL 複数陽性例、抗体価の高い例ではより積極的な治療が既に行われていた可能性があり、現時点では引き続き LA 陽性例や aPL 複数陽性例、抗体価の高い例では注意して治療・経過観察にあたる必要がある。また、今回の結果からは死産歴も重要な妊娠予後不良因子で有り、特に 2 回以上の死産歴を要する例では注意深い治療・妊娠経過観察が必要であると考えられた。

臨床上 APS 合併妊娠を LDA+ヘパリンを含む治療を行って経過観察していると血

小板減少を認めることが有るが、本検討ではその頻度は 3 割程度にのぼることが明らかとなった。ほとんどが妊娠後期に発生しており、ヘパリンの副作用ではなく、原疾患に伴う症状である可能性が高い。血小板減少そのものが妊娠予後(分娩週数)に悪影響を与えていなかったが、注意すべき合併症であると考えられる。血小板減少を認めた例でも死産歴を有する例が多く、やはり死産歴を有する例ではより注意深い妊娠経過観察が必要である。

E. 結論

1. 産科を中心に集積された APS 症例でも血栓歴と aPL 抗体価などは関連し、血栓リスク評価のための aPL スコアの妥当性が認められたが、逆に aPL 抗体価と産科既往歴・予後との関連は認めず、産科領域での、血栓領域のようなスコアの作成は現時点では困難であり、さらなる症例の集積と別の視点からの症例解析が必要と考えられた。
2. 血栓歴のある症例の方が若年で APS と診断されていた。産科領域では未だ反復流産や死産があっても aPL 検査が行われていないことも多く、死産・34 週以前の早産など APS との関連が疑われる産科異常が発生した際には広く aPL 測定が行われるよう啓発していく必要がある。
3. 原発性 APS に対しても半数の例で PSL が併用され、一部は妊娠前から PSL が使用されていた。LDA+ヘパリン治療が APS の標準的治療になって以来 PSL はその役割を LDA+H に譲ったと考えられていたが、依然として多くの症例で PSL が使用されていた。PSL の追加で早産の増加を認めることはなかったが、PSL の治療薬としての役割と、骨粗鬆症などの副作用について、今後の検討が必要であると考えられる。

4. 本邦での APS 合併妊娠に対するヘパリンの一般的用量は 10000 単位/日であった。LDA+ヘパリン治療により 95% の生児獲得率が得られた。
5. APS 合併妊娠の予後不良因子として、これまで報告されている LA 陽性例や aPL 複数陽性例、抗体価の高い例に加えて死産歴も重要で、特に 2 回以上の死産歴を有する例では注意が必要である。
6. APS 合併妊娠に見られる血小板減少は妊娠予後の悪化には結びつかないが、安全に妊娠・分娩を取り扱う上では見過ごせない合併症と考えられ、APS 合併妊娠の 3 割程度に発生することが明らかとなった。

Kawano S, Yamada H. Management of thromboembolism in pregnant women with inherited antithrombin deficiency: genotype-phenotype analysis. *Exp Clin Cardiol* 20, 145-159, 2014

- 5) 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, 金山尚裕編, 西村書店. 東京 (印刷中)
- 6) 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
- 7) 出口雅士: 習慣流産の検査と治療について (Q&A), 産婦人科の進歩 66: 185-186, 2014

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Astuti Y, Nakabayashi K, Deguchi M, Ebina Y, Yamada H. Human recombinant H2 relaxin induces AKT, and GSK3 β phosphorylation and HTR-8/SVneo cell proliferation. *Kobe J Med Sci*, in press. 2015
- 2) Yamada H, Deguchi M, Maesawa Y, Nakajima Y, Nishino Y, Tanimura K, Ebina Y. Medium-dose intravenous immunoglobulin therapy for women with six or more recurrent miscarriages. *J Reprod Immunol*, in press. 2015
- 3) Maesawa Y, Yamada H, Deguchi M, Ebina Y, History of biochemical pregnancy was associated with the subsequent reproductive failure among women with recurrent spontaneous abortion. *Gynecol Endocrinol* [Epub ahead of print] doi:10.3109/09513590.2014
- 4) Ebina Y, Nakamachi Y, Tanimura K, Morizane M, Morikami S, Deguchi M,

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 : 不育症の診断と治療 (招請講演), メディカルアドバイザーカンファレンス, 2014 年 11 月 27 日, 神戸
- 3) 出口雅士 : 不育症診断・治療の最近の話題 (基調講演), 第 131 回近畿産科婦人科学会, 2014 年 10 月 26 日, 大阪
- 4) 出口雅士 : 不育症の診断と治療 (教育講演), 第 5 回神戸産婦人科臨床フォーラム, 2015 年 1 月 10 日, 神戸
- 5) 出口雅士, 山田秀人 : 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厚生労働科学研究助成金 (成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業) 「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」平成 26 年度 第 2 回班会議, 2015 年 1 月 8 日, 東京

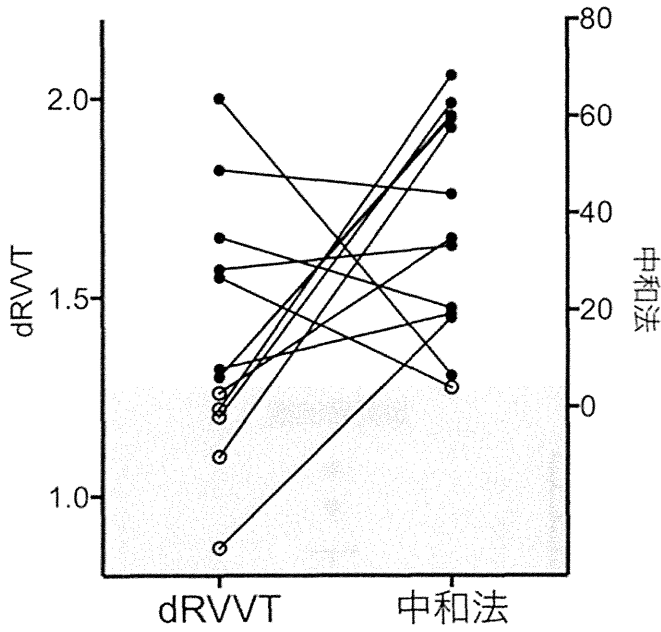
- 6) Ebina Y, Kobashi G, Deguchi M, Minakami H, Yamada H. Association between protein C, protein S, factor XII, and spontaneous abortion, adverse pregnancy outcome. 第66回日本産科婦人科学会(International Session), 2014年4月18日-20日
- 7) 篠崎奈々絵, 出口雅士, 森上聡子, 前澤陽子, 平久進也, 松岡正造, 蝦名康彦, 森田宏紀, 山田秀人: プロテインS低下不育症の妊娠帰結, 第66回日本産科婦人科学会, 2014年4月18日-20日, 東京
- 8) 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: 不育症患者における非妊娠時の末梢血NK細胞活性と妊娠帰結, 第66回日本産科婦人科学会, 2014年4月18日-20日, 東京
- 9) 出口雅士, 宮原義也, 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: 治療抵抗性の抗リン脂質抗体症候群合併妊娠に対する大量免疫グロブリン療法, 第66回日本産科婦人科学会, 2014年4月18日-20日, 東京
- 10) 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6回以上自然流産の既往のある治療抵抗性・難治性習慣流産14人に対する60g免疫グロブリン療法, 第66回日本産科婦人科学会, 2014年4月18日-20日, 東京
- 11) 宮原義也, 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66回日本産科婦人科学会, 2014年4月18日-20日, 東京
- 12) 山下萌, 出口雅士, 森田宏紀, 松岡正造, 平久進也, 篠崎奈々絵, 小嶋伸恵, 中島由貴, 伊勢由香里, 石原あゆみ, 森岡一朗, 山田秀人: 抗リン脂質抗体症候群母体から出生した児に胃破裂を発症した1例, 第66回日本産科婦人科学会, 2014年4月18日-20日, 東京
- 13) 前澤陽子, 出口雅士, 蝦名康彦, 山田秀人: 不育症と生化学的妊娠, 第131回近畿産科婦人科学会, 2014年10月26日, 大阪
- 14) 篠崎奈々絵, 上中美月, 山崎友維, 平久進也, 森實真由美, 谷村憲司, 出口雅士, 蝦名康彦, 森田宏紀, 山田秀人: プロテインS低下女性に対する遺伝子検査の現状, 第131回近畿産科婦人科学会, 2014年10月26日, 大阪
- 15) 出口雅士, 谷村憲司, 篠崎奈々絵, 今福仁美, 前澤陽子, 平久進也, 葉宜慧, 山田秀人: 治療抵抗性の抗リン脂質抗体症候群合併妊娠に対する大量免疫グロブリン療法, 第131回近畿産科婦人科学会, 2014年10月26日, 大阪
- 16) 葉宜慧, 出口雅士, 中島由貴, 伊勢由香里, 前澤陽子, 篠崎奈々絵, 蝦名康彦, 山田秀人: 原因不明の難治性習慣流産14例に対する60g免疫グロブリン療法, 第131回近畿産科婦人科学会, 2014年10月26日, 大阪
- 17) 篠崎奈々絵, 出口雅士, 谷村憲司, 蝦名康彦, 山田秀人: プロテインS低下女性に対する遺伝子検査の現状, 第29回日本生殖免疫学会, 2014年12月12日~13日, 東京

G. 知的財産権の出願・登録状況

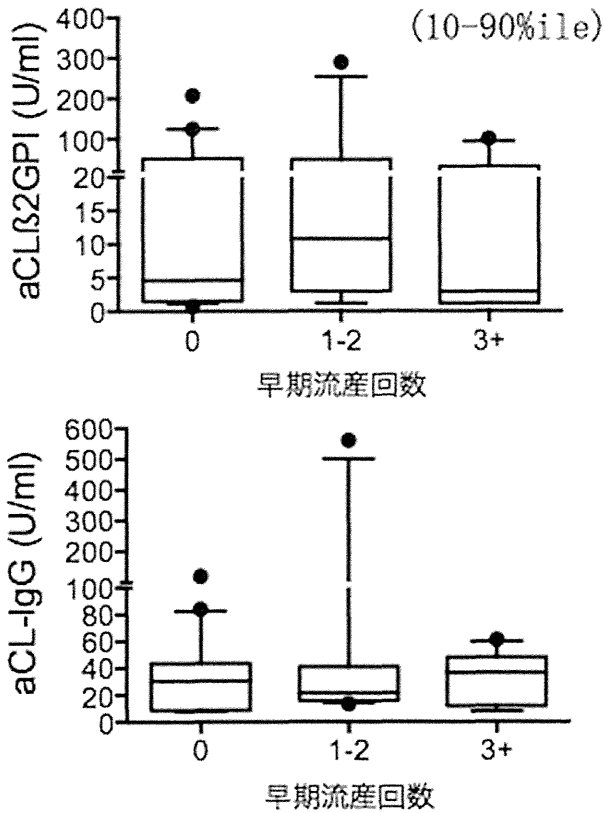
(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

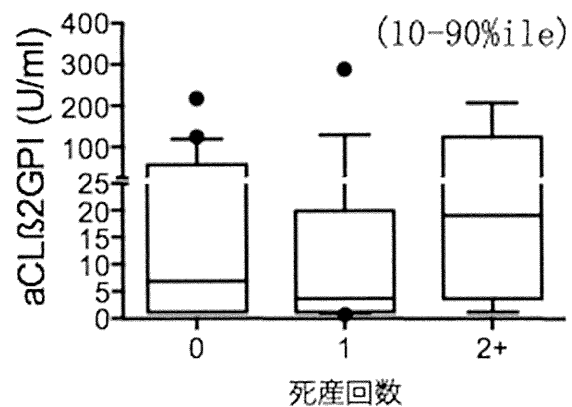
【図1】 LA 蛇毒法と中和法の検査値の比較



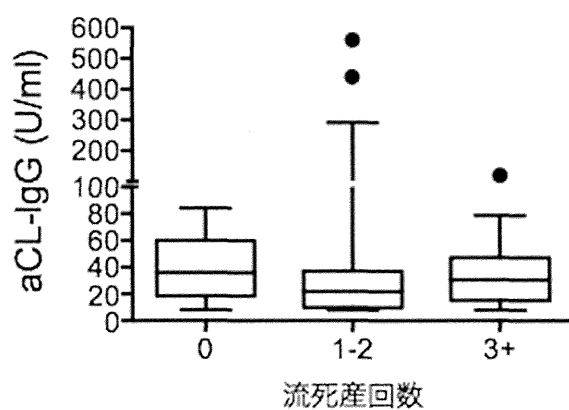
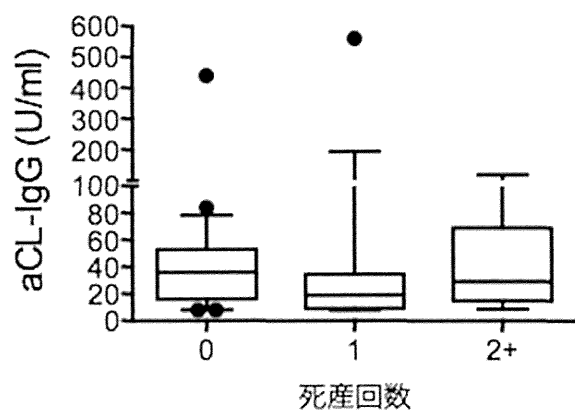
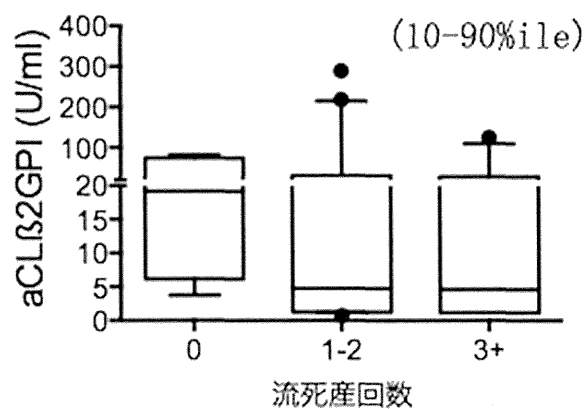
【図2】 既往早期流産回数と検査異常



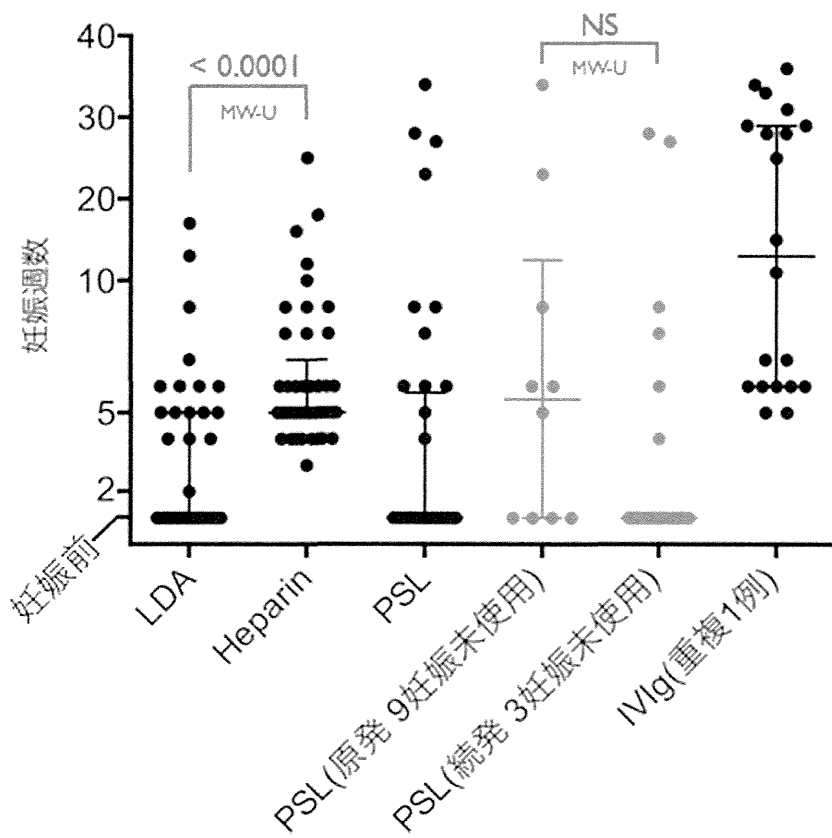
【図3】 既往死産回数と検査異常



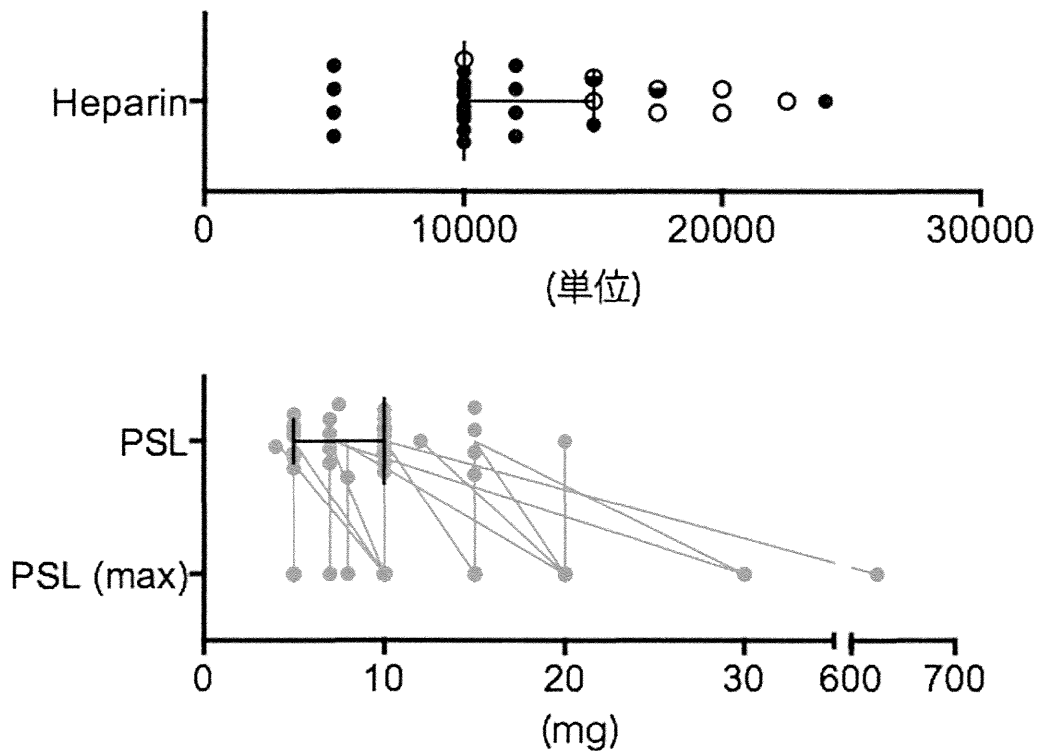
【図4】 既往流死産回数と検査異常



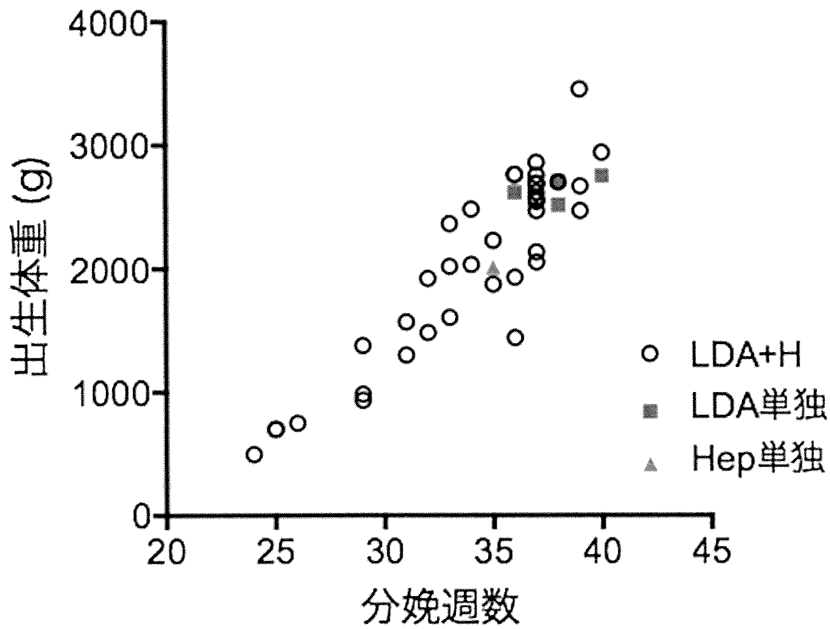
【図5】 各治療の開始時期



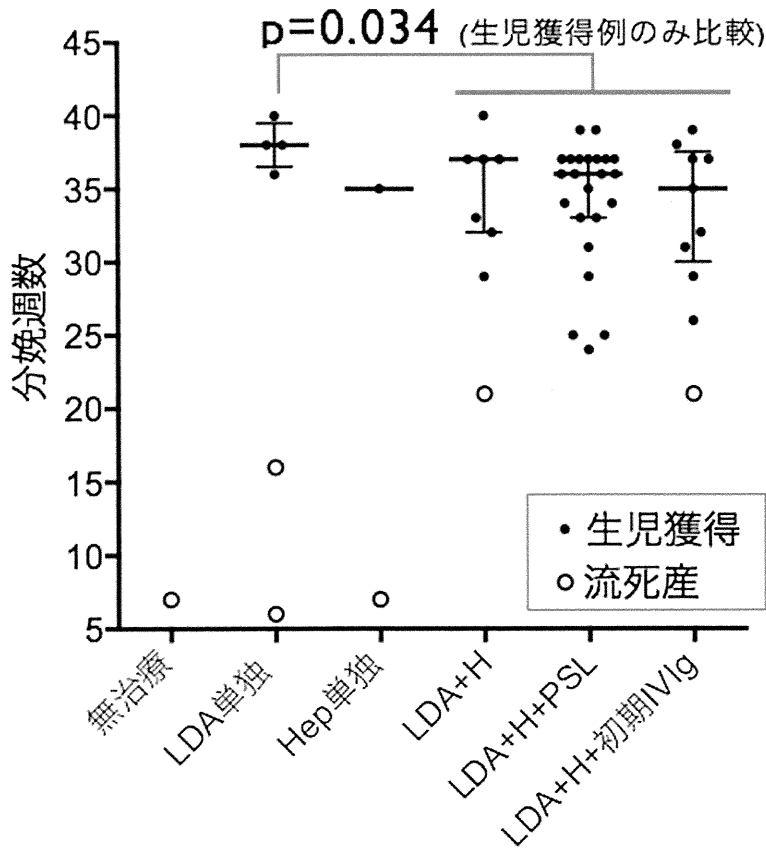
【図6】 ヘパリンの最大用量とPSLの初期用量と最大用量



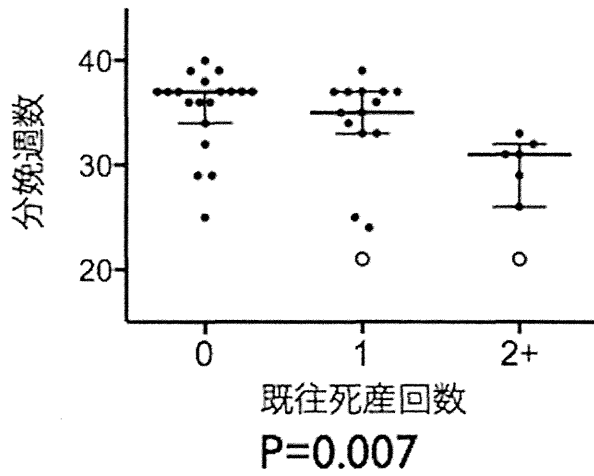
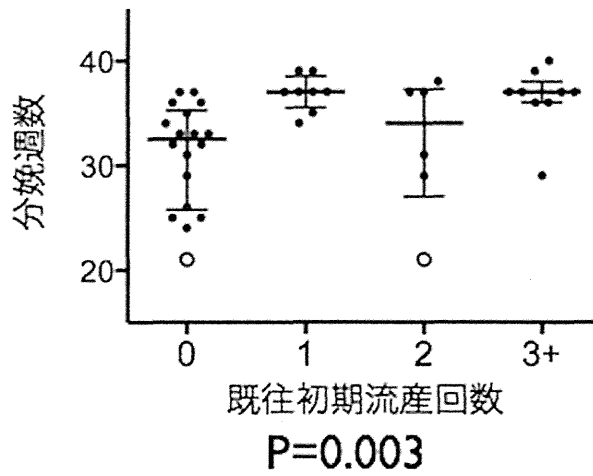
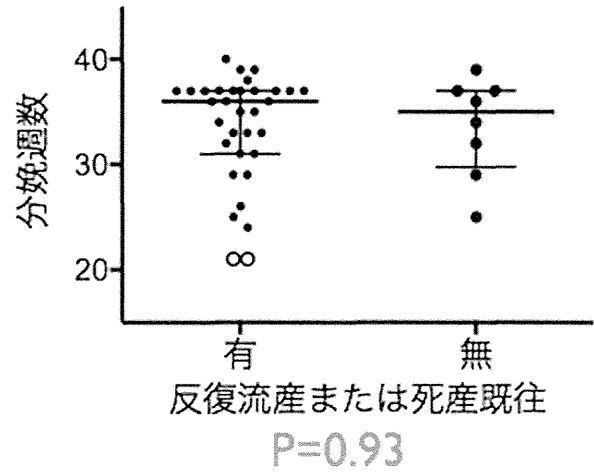
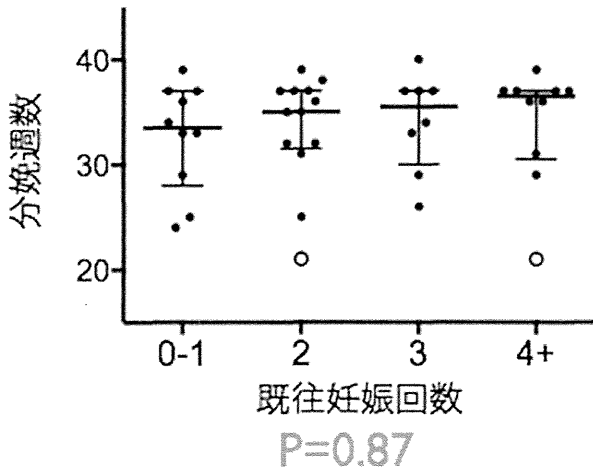
【図7】 治療例の分娩週数と出生体重



【図8】 治療別の流死産時期、分娩週数の分布



【図9】 既往妊娠歴と分娩週数



抗リン脂質抗体関連自己抗体と不育症に関する研究

研究分担者 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

研究要旨

ループスアンチコアグラント陽性妊婦に対して行われるヘパリン治療の予後予測にフォスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン（aPS/PT）抗体測定が有用であるか検討した。aPS/PT 抗体高値ではヘパリン治療を行っても生児を得る率が低かったが、部分トロンボプラスチン時間延長と同程度の予測にとどまった。

A. 研究目的

抗リン脂質抗体（aPL）のうち抗リン脂質抗体症候群（APS）の診断基準として用いられているのは、抗カルジオリピン（aCL）抗体、抗 $\beta 2$ グリコプロテイン I（a $\beta 2$ GPI）抗体とループスアンチコアグラント（LA）で、中でも LA 陽性妊婦は不育症リスクが高い。aPL の標的抗原はリン脂質そのものでなく、リン脂質結合タンパク質であり、LA が（in vitro で）抗凝固活性を発現するにはプロトロンビンが必要で、フォスファチジルセリン依存性の抗プロトロンビン（aPS/PT）抗体は LA に関係するとされている。そこで、LA 陽性女性について aPS/PT を測定し、他の aPL や妊娠前後との関係、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。

B. 研究方法

大阪府立母子保健総合医療センターを 1993 年から 2005 年の間に受診した LA 陽性患者

（Staclot LA あるいは希釈部分トロンボプラスチン時間測定法による）49 名を対象とし、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、 $\beta 2$ GPI 依存性抗カルジオリピン（aCL $\beta 2$ GPI）抗体、妊娠中にヘパリン（未分画、分画、あるいは低分子ヘパリノイド）による抗凝固治療を行った 31 名の妊娠転帰を含む妊娠歴について診療録から抽出した。aPS/PT 測定は SRL 社に委託した（正常域 < 12 U/mL）。

（倫理面への配慮）

大阪府立母子保健総合医療センター倫理委員会の承認を得て行った。診療カルテから必要な情報を抽出し、連結可能匿名化して解析を行った。

C. 研究結果

1. 凝固検査および aCL $\beta 2$ GPI 抗体と aPS/PT 抗体の関連について

LA 陽性患者 49 名中 23 名が aPS/PT 抗体価

カットオフ以上であった。aPS/PT 抗体価は活性化部分トロンボプラスチン時間と強く相関した ($p=0.0018$; スピアマン順位相関)。また、aPS/PT 抗体価 50 U/mL と活性化部分トロンボプラスチン時間 60 秒で区分したカイ二乗検定においても強い相関がみられた ($p=0.007$)。プロトロンビン時間については、aPS/PT 抗体価 50 U/mL とプロトロンビン時間 100% で区分したカイ二乗検定において相関がみられた ($p=0.043$)。一方、aPS/PT 抗体価と aCL β 2GPI 抗体価には相関がなかった。

2. ヘパリン治療における妊娠転帰と aPS/PT 抗体価との関連について

妊娠中にヘパリンによる抗凝固療法を行った LA 陽性妊婦 31 名の計 41 回の妊娠転帰との関係を調べた。妊娠転帰は出生体重について週数相当 (AGA)、発育遅延 (FGR)、あるいは生児を得ずの 3 群に分けた。同一女性における複数回 (最大 3 回) の妊娠について治療を行った 6 名はいずれも毎回の妊娠転帰が同じであったので、妊娠累計 41 でなく患者数 31 について解析したところ、3 群の間で aPS/PT 抗体価に有意差はなかった。同様に、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、aCL β 2GPI 抗体価のいずれも妊娠転帰との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 抗体価 50 U/mL 以上は未満に比べて生児を得る率が低く (6/9 vs. 19/22)、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 (14/19 vs. 10/11)。

D. 考察

不育症における LA 測定の臨床的意義は確

立していることから、本研究では LA 陽性患者に限定して aPS/PT 測定の臨床的意義を検討した。aPS/PT 抗体価は活性化部分トロンボプラスチン時間と強く相関したのに対し、プロトロンビン時間との相関は強くなかった。活性化部分トロンボプラスチン時間では内因系の活性化に少量のリン脂質のみを必要とするので LA は検出されやすいが、通常のプロトロンビン時間は外因系活性化に大量のリン脂質 (tissue factor) を添加するため LA の影響が現れにくいことが知られている。このことから考えて、プロトロンビン時間は aPS/PT 抗体による阻害効果が出にくいと考えられ、今回の aPS/PT 抗体価とプロトロンビン時間の相関が強くなかったことにつながっていると考えられた。実際、Edson らは LA 陽性患者において、抗プロトロンビン抗体とプロトロンビンの複合体が血中にあってもプロトロンビン時間が正常であったと報告していることも今回の結果を支持している。

LA 陽性者の妊娠管理におけるヘパリン治療が一般的に行われている。今回のコホートにおける妊娠転帰からもわかるように、そのような治療を施しても生児を得られないか、あるいは FGR となる症例がある。活性化部分トロンボプラスチン時間 60 秒以上で生児を得る率が低い傾向があったことは LA の *in vitro* 凝固阻害活性の強さが妊娠転帰と関係していることを示唆している。一方、aPS/PT 抗体と妊娠転帰の関係も同様であるにとどまった。aPS/PT 抗体は LA に比べ定量性に優れていること、その値がヘパリンの影響を受けにくいなどの利点から、ヘパリン治療中の抗体価の定量的な評価には有用性があるが、ヘパリン治療効果の予測目的においては LA に勝る測定意義を見出す

ことはできなかった。

E. 結論

LA 陽性患者において、aPS/PT 抗体測定値は部分活性化部分トロンボプラスチン時間と強く相関し、また、ヘパリンによる不育症治療の転帰に関係していることが示唆されたが、通常検査として行われる活性化部分トロンボプラスチン時間以上の予測因子ではない。従って、LA 陽性と判明している患者においては、ヘパリン治療中の抗リン脂質抗体価の動きの評価には有用であるが、ヘパリン治療効果を予測する点においては、特別の測定意義はないと思われる。

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

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

研究分担者 光田信明 大阪府立母子保健総合医療センター産科 診療局長

研究要旨

原因不明の反復・習慣流産を適応に抗凝固療法を行った既往のある妊婦における、治療介入と妊娠転帰について明らかにした。先行妊娠において転帰良好であった妊婦は転帰不良であった妊婦に比べて、妊娠転帰が有意に良好であった。また無治療でも予後良好の例や、抗凝固療法下においても予後不良の例を認めた。抗凝固療法の適応を吟味し、一定の基準で治療介入と評価を行うことが必要と考えられた。

A. 研究目的

不育症の病態は多様でありその原因によって管理方針が異なるが、原因を特定できない不育症への介入に関する医学的根拠は乏しい。しかし実地臨床では検査上原因が明らかでなくても難治性の不育症症例に対する治療介入が行われている症例があり、治療の臨床的意義が不明であるため治療効果の評価と次回妊娠の管理方針決定に難渋することがある。治療介入が真に有効な症例を抽出するためには各検査とともに病歴も重要な因子であるが、原因が明らかでない不育症に対して治療介入を行った症例の次回の妊娠転帰についての系統的な報告は無い。本研究の目的は、原因不明の反復・習慣流産を適応として抗凝固療法を行った既往のある妊婦の、治療介入と妊娠転帰を明らかにすることである。

B. 研究方法

2 回以上の流産既往がある原因不明の不

育症に対して抗血小板療法、抗凝固療法もしくはその両方を当院で行い、2003 年から 2013 年までに再度当院で妊娠管理を行った 161 例の妊婦を対象として、妊娠中の介入と転帰を後方視的に検討した。不育症の原因精査として抗リン脂質抗体症候群、プロテイン S 欠乏症、プロテイン C 欠乏症、第 XII 因子欠乏症、子宮奇形の検索を行い、これらに該当するものは除外した。

(倫理面への配慮)

本研究におけるデータ収集及び解析は院内の独立したデータベース上で行った。後方視的コホート研究であり介入に関する倫理面の問題はない。

C. 研究結果

生児獲得は 130 例(80.7%)、転帰不良(早期流産、後期流産)は 28 例(17.3%)であった。先行妊娠において転帰良好であった妊婦は、転帰不良であった妊婦に比べて転帰が有意に良好であった(88.9% vs 67.7%,