

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

**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 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 村島 温子

平成 26 年 (2014) 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 ..... 7  
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 ..... 10  
杉浦真弓、村島温子
- 4 . 不育症における抗リン脂質抗体標準化に関する研究 ..... 17  
北折珠央、杉浦真弓、渥美達也、奥 健志、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 ..... 22  
北折珠央、杉浦真弓、村島温子
- 6 . 抗リン脂質抗体症候群 ( APS ) における ..... 24  
ホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体測定キット間の比較  
渥美達也
- 7 . 産科的抗リン脂質抗体症候群 ( APS ) : 内科アンケート結果 ..... 27  
奥 健志
- 8 . 神戸大学医学部附属病院での抗リン脂質抗体陽性不育症患者の現状と ..... 33  
既往妊娠歴および、抗リン脂質抗体陽性妊娠の予後に関する検討  
山田秀人、出口雅士
- 9 . 不育症妊婦への抗血小板療法、抗凝固療法を反復した予後調査 ..... 43  
光田信明、中西 功



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

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。本APS合併妊娠のリスクの評価方法ならびにそれにあった治療方法を明らかにし、妊娠管理指針を呈示することを目的とし本研究を開始した。初年度である今年度はまず、抗リン脂質抗体症候群(APS)合併ないしは抗リン脂質抗体陽性妊娠の診療の現状を知ることが目的に、周産期系施設ならびに内科系施設にアンケートを依頼し、それぞれ831施設、159施設から回答を得た。その結果、抗リン脂質抗体の測定方法、APSの診断ならびに治療方針が整理されていない状況であることが認識された。また、APSの診断に不可欠な抗リン脂質抗体について標準化を行った。APS合併妊娠を不育症と標準的治療に抵抗性の(ハイリスク)APSに分けて、それぞれの臨床的特徴について検討した。前者については、既存の不育症データベースにAPS症例を追加し、抗リン脂質抗体のプロフィールと妊娠予後との関連を検討した。その結果、Lupus Anticoagulant(LA)陽性例で成功率が低い傾向があることが示された。研究者施設の自験例の検討からもLAが陽性であることがハイリスクであることが示された。また、研究者施設の不育症のカルテ調査で、抗凝固療法の適応が整理される必要があることが示された。ハイリスクAPS妊娠症例を多く持つ研究施設が共同し症例データベース構築を開始した。ハイリスクAPS妊娠症例に対するIVIg療法の有効性を評価する臨床試験に関するワーキンググループで検討、プロトコルを作成し倫理委員会に提出した。ハイリスクAPS妊娠症例における治療効果は児の子宮内発育不全の有無で評価されるが、そのバイオマーカーについて検討した。

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

中西 功

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

#### 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った治療方法を明らかにし、妊娠管理指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

. APS 合併妊娠の現状は？

##### 1) 医師にどうとらえられているのか

- ・全国アンケート調査（産婦人科系）  
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アンケート調査を行った（杉浦 報告書参照）。
- ・全国アンケート調査（内科系）  
日本リウマチ学会教育施設責任者ならびに日本血栓止血学会代議員を対象にアンケート調査を行った（奥 報告書参照）。

##### 2) 不育症データベースを用いたAPS合併妊娠の検討

厚生労働研究齋藤班で集計している不育症データベースを用いて、各抗リン脂質抗体陽性例の抗体の種類別の妊娠

予後を検討し、あわせて抗体価や重複例での周産期予後を検討した。（齋藤）

##### 3) 各研究者施設における不育症患者の検討

不育症患者の中から各種抗リン脂質抗体陽性となった患者を抽出し、抗リン脂質抗体のレパートリーと妊娠予後について比較検討した。また、APSの診断基準を満たすか満たさないかに関係なく抗リン脂質抗体が陽性の44妊娠をAPS群、APS検査基準のみ満たす群、aCL弱陽性群の3群に分けて生児獲得率を比較した。（山田）。自験の不育症症例を後ろ向きにカルテ調査し、抗凝固療法の有用性について検討した。（光田）

##### 4) 流産・不育症の病理所見に関する検討

自験の流産症例を対象とする流産物の病理学的解析を行うためのチェック項目リストを作成した。（中山）

. 抗リン脂質抗体の測定法・解釈の問題点ならびにその解決方法は？

##### 1) 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）の標準化

aPS/PT-IgG/IgM測定に用いられる計4種の Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay(ELISA) キット（in-house, Inova）の抗体測定能を検定した。（渥美）

##### 2) 抗リン脂質抗体の標準化ならびに抗体プロフィールと生児獲得率に関する前向き研究

不育症患者から非妊時に採血し、有用性が証明されている 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、いずれかが陽性

の場合には抗凝固療法を行った。今回検証の対象となった、LA-リン脂質(PL)中和法、aPS/PT- IgG・M、古典的 aCL IgG・M、aCL IgG・M・A、 2GPI IgG・M・A ( Phadia ) の 11 種類について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 ( 杉浦、北折 )。さらに、XII因子多型の有無、活性、抗リン脂質抗体の有無と次回妊娠転帰について検討した。( 杉浦 )

・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療法 ( IVIG ) の有効性を見るための臨床試験の方法について、ワーキンググループで検討した。( 村島、山田 )
- 2) 1) の研究の基礎資料とするために IVIG の免疫調節作用について検討した。( 野澤 )
- 3) 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 承認番号 749 )

## C. 結果

・ APS 合併妊娠の現状は？

### 1) 医師にどうとらえられているのか

・全国アンケート調査 ( 産婦人科系 )  
2700 施設に依頼し 831 施設から回答を得た。不育症を扱う施設で扱う妊娠数のうち約 10% が APS と推定できた。また、APS に関する各種検体検査についての答えからは、測定回数やカットオフ値など、必ずしも国際学会の基準に基づいた判断がなされていない状況が確認できた。

・全国アンケート調査 ( 内科系 ) 内科系 ( 膠原病・血栓関連 ) 施設 477 施設に調査を依頼し、159 施設から回答を得た。

APS 妊娠症例があったのが合計 53 施設で、延べ人数は 118.7 人/年であった。第 1 部の抗リン脂質抗体の測定についてのアンケートでは分類基準や国際血栓止血学会推奨の測定方法に必ずしも沿っていなかった。

第 2 部の APS 妊娠の治療の実際を検討したアンケートでは、産科的 APS においては治療の initiative は産科医にまかしているという回答が半数近くを占めた。治療の選択肢について治療薬の選択や、治療時期については施設間差が大きかった。

### 2) 不育症データベースを用いた APS 合併妊娠の検討

不育症データベース 3,391 人中、何らかの抗リン脂質抗体が陽性であったのは、346 例 ( 10.2% ) であった。各抗リン脂質

抗体の陽性率は多い順に、抗CL-IgG抗、CL-IgM、抗<sub>2</sub>GPI複合体抗体、LA陽性であった。重複例31/346(9.0%)であった。抗体のプロフィールでは、LA陽性例で生児獲得率が低い傾向にあった。各種抗体価と生児獲得率の間には有意な相関はなかった。(齋藤)

### 3) 各研究者施設における不育症患者の検討

一施設自験例 235 例を用いての抗リン脂質抗体陽性不育症患者の後方視的解析では抗リン脂質抗体複数陽性例、ループスアンチコアグラント陽性例で妊娠予後が悪くなることが示された。一方で、抗リン脂質抗体のレパートリーの別にかかわらず積極的治療により 80%前後の生児獲得率が得られていた。さらに、APS の診断基準を満たすか満たさないかに関係なく抗リン脂質抗体が陽性の 44 妊娠(不育症の検査で aPL 陽性が判明したものの 20 例、自己免疫疾患や妊娠高血圧症候群などの精査判明したものの 24 例)を APS 群、APS 検査基準のみ満たす群、aCL 弱陽性群の 3 群に分けて生児獲得率を比較した結果では 3 群の間に差は認めなかった。(山田)

先行妊娠で抗凝固療法を行い、後続妊娠を管理した不育症 203 例のカルテ調査では、後続妊娠の転帰については、先行妊娠での予後良好群 115 例のうち後続妊娠で無治療としたにもかかわらず予後良好であったものが 20 例あった。一方、先行妊娠が予後不良であった群(88 例)では、後続妊娠での予後良好が 46 例あり、うち無治療であったものは 3 例だった。予後不良は 23 例であった。(光田)

流産・不育症の病理所見に関する検討ではチェック項目リストを作成し、基本的な病理所見を呈示した。(中山)

・抗リン脂質抗体の測定法・解釈の問題点ならびにその解決方法は？

### 1) 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)の標準化

aPS/PT-IgG/IgM測定に用いられる計4種の ELISAキットの抗体測定能を検定した結果、ELISA間での陽性一致率はCohenの係数はそれぞれ0.962、0.597と良好な一致率を示した。また、異なるELISA間における抗体価の相関も $r=0.749$ ,  $r=0.622$ と良好であった。(渥美)

### 2) 抗リン脂質抗体の標準化ならびに抗体プロフィールと生児獲得率に関する前向き研究

不育症患者 560 名の従来法を用いた抗リン脂質抗体陽性率は $\square$ 2GPIaCL4.6%、LA-aPTT6.8%、LA-RVVT3.4%だった。今回の検証の対象となった 11 種類の測定法(PL 中和法、aPS/PT IgG、IgM、古典的 aCL IgG/IgM、CL-IgG/M/A、2GPI-IgG/M/A)は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。PL 中和法(StaClot)に関して、健常人 98  $\mu$ -セントルを基準とした場合でも生児獲得率に有意差がみられた。aPS/PT-IgG の陽性群で生児獲得率が低かった。さらにXII因子活性と遺伝子多型の検討から、XII因子低下があっても次回妊娠の流産率に影響がないことが示された。(杉浦)

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妊娠症例に対する大量ガンマグロブリン療法 (IVIG)の有効性を見るための臨床試験の方法について、ワーキンググループ会議の結果ならびに生物統計学、倫理学の専門家によるアドバイスを得て前向き介入試験のプロトコールを作成し、倫理委員会に提出した。(村島、山田)
- 2) IVIG の免疫調節作用に関する文献的考察では Th1、Th2、Th-17、Treg、補体を介して習慣性流産治療に効果を発揮していることが推察された。(野澤)
- 3) 児の子宮内発育不全 (FGR) のバイオマーカーについて FGR42 例を含む臍帯血 224 例で検討した。FGR 児では有意に IL-6 低値、TGF $\beta$ 1、 $\beta$ 2 低値が認められた。TGF $\beta$ は胎児発育と非常に高い相関があり、これらのバイオマーカーがFGR児の評価に有用である可能性が示された。(高橋)

#### D. 考察

本領域を扱うと思われる全国の産婦人科系施設を対象としたアンケート調査で、取り扱っている施設に偏りがあること、診断に混乱がある現状が明らかになるとともに、必ずしも国際学会の基準に則って診断されていない状況がわかった。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、抗カルジオリピン抗体、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実態が明らかになるとともに、

本領域の検査について整理してほしいとの要望も寄せられた。内科系対象のアンケート調査で APS 妊娠例の診療実績が低いこと、aPL の検査自体が十分に行われていない実態が明らかになり、今後内科領域にも関心をもってもらうことも検討する必要がある。aPL の測定方法の選択ならびに解釈について内科系と産科系との間に差があるかどうか、今回のアンケート調査を用いてさらに解析する必要がある。治療方針については半数近くの内科医は産科医に委ねており、産科・内科間の連携を構築していくことが重要な課題であると考えられた。全国規模の不育症データベースならびに研究者が所属する施設での検討で、APS の妊娠予後に最もリスクとなる aPL は LA であることが示された。

不育症では確固たる根拠がなくても抗凝固療法が行われがちで、その治療効果の検証は難しい。本研究で、先行妊娠で抗凝固療法を受けて予後良好であれば、次回妊娠時の抗凝固療法はなくても高率に生児を得ていたという結果が得られたことは、抗凝固療法の適応が整理されなければならないことを示すものである。

不育症の病理診断のためのチェックリスト作成することによって、客観的病理診断につなげることができた。

本研究でも示されたように APS 合併妊娠で最も予後に関係している aPL は LA である。しかし、LA 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は当てにできない。そのため、LA 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。本研究で、キットによらず aPS/PT は APS のマーカー抗体と

なりうる事が確認されたことで、今後産科的 APS の診断に普及していく道が示された。

抗リン脂質抗体の標準化ならびに抗体プロファイルと生児獲得率に関する前向き研究では LA-PL 中和法( StaClot )と aPS/PT が産科的に有用なことが示され、今後多くある aPL の中から有用なものが選別されていく可能性が示された。また、過去に XII 因子活性低下が流産の危険因子であるという報告は LA の影響をみていたことを示唆する結果は、不育症患者で XII 因子活性を測定する意義について再考する促すものとなった。

標準的治療に抵抗性の APS 妊娠症例に対する IVIG 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、開始となったが、これに先立って IVIG の免疫学的作用ならびに APS 合併妊娠のアウトカムとして最も重要な FGR のバイオマーカーの検討を行い、この臨床試験の基礎固めができたと考えている。

#### E . 結論

現状を知るための全国アンケート調査ではその診断方法ならびに治療方法について、臨床の現場で混乱している状況が明らかになった。APS 妊娠の予後を規定する aPL の種類や標準化、ハイリスク APS に関する IVIG 療法のプロトコール作成など、今後 APS 合併妊娠のリスク因子の同定や、IVIG 療法の臨床試験につながる成果を上げることができた。

#### 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

なし

##### 2 . 学会発表

- 1 . 村島温子 : 母性内科から見た抗リン脂質抗体関連不育症. 第 58 回日本生殖医学会学術講演会・総会, 神戸, 2013.11.16

#### 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

## 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

### 研究要旨：

抗リン脂質抗体は不育症のリスク因子の一つであるが、標準的治療である低用量アスピリン療法（LDA）とヘパリン療法を行なっても、妊娠予後が不良である場合がある。そこで、抗リン脂質抗体[抗<sub>2</sub>GP1複合体抗体、抗CL IgG抗体、抗CL IgM抗体、Lupus Anticoagulant（LA）]の抗体価ならびに重複例が周産期予後を不良にするかを検討した。不育症例の中でいずれか一つの抗リン脂質抗体が陽性であったのは、10.2%（346/3,391）であった。抗リン脂質抗体陽性例で、その後の妊娠予後を検討した。胎児染色体異常例を除いた妊娠成功率は、抗<sub>2</sub>GP1複合体抗体陽性例で82.6%（19/23）、LA陽性で64.7%（11/17）、抗CL IgG陽性で81.3%（65/80）、抗CL IgM陽性で69.2%（36/52）であり、LA陽性で成功率が低い傾向があった。しかし、各抗体価や重複と予後不良の相関はなく、周産期予後不良因子の同定には至らなかった。

### A．研究目的

抗リン脂質抗体は、血栓症ならびに流産・死産、妊娠高血圧腎症の発症と相関がある。これまで内科的な立場から抗リン脂質抗体と血栓症のリスクが論じられてきたが、周産期予後と各種抗リン脂質抗体の意義、抗体価が高ければ周産期予後が不良となるのか、抗リン脂質抗体が重複すれば、予後不良となるのかは、全く知られていなかった。そこで、不育症データベースを用いて、抗リン脂質抗体陽性妊婦の周産期予後を検討した。

### B．研究方法

厚生労働研究齋藤班で集計している不育症データベースを用いて、各抗リン脂質抗体陽性例の抗体の種類別の妊娠予後を検討し、あわせて抗体価や重複例での周産期予後を検討した。なお、用いた不育症データベースは3,391例の登録があり、平均年齢は $34.6 \pm 4.7$ 歳（中央値35歳）、流・死産の中央値3回（1～14回）であった。

（倫理面への配慮）

疫学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り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、本研究は当大学の倫理委員会の承認を受けている。

### C．研究結果

#### 1) 抗リン脂質抗体陽性率

不育症3,391人中、何らかの抗リン脂質抗体が陽性であったのは、346例（10.2%）であった。抗リン脂質抗体の内訳は、抗<sub>2</sub>GP1複合体抗体で34/346（9.8%）、LA陽性29/346（8.4%）、抗CL IgG陽性170/346（49.1%）、抗CL IgM陽性82/346（23.7%）、重複例31/346（9.0%）であった。抗リン脂質抗体が一つだけ陽性であった例の胎児染色体異常を除いた妊娠成功率は、抗<sub>2</sub>GP1複合体抗体陽性で19/23（82.6%）、LA陽性で11/17（64.7%）、抗CL IgG陽性で65/80（81.3%）、抗CL IgM陽性で36/52（69.2%）であった（表1）。重複例は十分な症例数ではないがいずれの場合も妊娠予後は良好であった（表2）。いずれの抗体の抗体価も生児獲得例と、流・死産例の間で有意な差を認めなかった。

### D．考察

血栓症のリスクは各抗リン脂質抗体の重複や過去の血栓症、自己免疫疾患合併例で高まることが知られているが、周産期予後不良となるような因子は、今回の成績では得られなかった。但し、LA陽性例では周産期予後不良となる傾向があった。in vitroにおける凝固時間の延長という生理学的検査の方が、抗体の量を同定する生化学的検査より意義が高いのかもしれない。今後、血栓症のリスクの有無や、自己免疫疾患の有無なども検討項目に入れ、再度、周産期予後不良因子につき検討する必要がある。

## 表1. 抗リン脂質抗体が一つだけ陽性の場合の妊娠成功率

	症例数	のべ妊娠数 (染色体異常の流産)	成功数	妊娠成功率 (全体)	妊娠成功率 (除 染色体異常)
$\beta_2$ GPIのみ陽性	34例	24(染色体未検の流産3を含む)	19	79.2% (19/24)	82.6% (19/23)
Lupus anticoagulantのみ陽性	29例	17(染色体未検の流産3を含む)	11	64.7% (11/17)	64.7% (11/17)
抗CL IgGのみ陽性	170例	89(染色体未検の流産13を含む)	65	73.0% (65/89)	81.3% (65/80)
抗CL IgMのみ陽性	82例	55(染色体未検の流産8を含む)	36	65.4% (36/55)	69.2% (36/52)

注: 不育症外来を受診した3391例中何らかの抗リン脂質抗体陽性症例 total346例  
(スクリーニング検査をすべて施行されていないものも含む)

1

## 表2. 重複している場合の妊娠成功率

抗体の種類	重複(LA) %(成功/妊娠数)	重複(抗CL IgG抗体) %(成功/妊娠数)	重複(抗CL IgM抗体) %(成功/妊娠数)
①抗CL $\beta_2$ GP1抗体	85.7%(6/7)	83.3%(10/12) **	50%(1/2)
	100%(6/6)	100%(10/10) **	100%(1/1)
②Lupus Anticoaglant	—	83%(5/6)	50%(1/2)
	—	100%(2/2)	100%(2/2)
③抗CL IgG抗体	—	—	100%(1/1)
	—	—	100%(1/1)

\*\* 上段:全体 / 下段:染色体異常流産を除く

※ 上記は3つ抗体陽性であるのも含んでいる  
※ 全例がLDA+heparinを使用しているわけではない

2

## G . 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Veljkovic Vujaklija D, Dominovic M, Gulic T, Mahmutefendic H, Haller H, Saito S, Rukavina D. Granulysin expression and the interplay of granulysin and perforin at the maternal-fetal interface. *J Reprod Immunol.* 2013 ;97:186-196.
- 2) Inada K, Shima T, Nakashima A, Aoki K, Ito M, Saito S. Characterization of regulatory T cells in decidua of miscarriage cases with abnormal or normal fetal chromosomal content. *J Reprod Immunol.* 2013 ;97:104-111.
- 3) Nakashima A, Yamanaka-Tatematsu M, Fujita N, Koizumi K, Shima T, Yoshida T, Nikaido T, Okamoto A, Yoshimori T, Saito S. Impaired autophagy by soluble endoglin, under physiological hypoxia in early pregnant period, is involved in poor placentation in preeclampsia. *Autophagy.* 2013 ;9:303-316.
- 4) Saito S., Shima T., Inada K., Nakashima A. Which Types of Regulatory T cells Play Important Roles in Implantation and Pregnancy Maintenance? *Am J Reprod Immunol.* 2013 ;69:340-345.
- 5) Thaxton JE, Nevers T, Lippe EO, Blois SM, Saito S, Sharma S. NKG2D Blockade Inhibits Poly(I:C)-Triggered Fetal Loss in Wild Type but Not IL-10<sup>-/-</sup> Mice. *J Immunol.* 2013;190:3639-3647.
- 6) Shiozaki A, Matsuda Y, Satoh S, Saito S. Comparison of risk factors for gestational hypertension and preeclampsia in Japanese singleton pregnancies. *J.Obstet Gynecol Res.* 2013 ;39:492-499.
- 7) 齋藤 滋. 不育症 Up to date 不妊症と不育症の境界領域も含めて . 日本IVF学会誌. 2013; 16: 21-25.
- 8) 齋藤 滋. 男性も知っておきたい! 「不育症」の基礎知識. R 2 5. 2013; 340: 15.
- 9) 齋藤 滋: 「不育症」を知っていますか? オレンジページムック 元気ときれいの教科書 からだの本 vol17. 32-33. 2013年4月26日第1刷発行.
- 10) 齋藤 滋: 不育症と診断されたとき. 月刊 母子保健 3月号. 2013;647:4-5.

### 2. 学会発表

- 1) Saito S: Which types of regulatory T cells

are necessary for maintenance of pregnancy? International Conference on Reproductive Immunology 2013 Shanghai, 2013. 9.28-29, Shanghai, China.

- 2) 齋藤 滋: 不育症の基礎知識～不育の現状と課題～ 母子保健指導者研修会 招待講演, 2014.01.28, 大阪.
- 3) 齋藤 滋: 免疫から見た妊娠維持機構とその破綻 Expert Interactions in Clinical Intelligence(EICI) 招待講演, 2013.12.21, 東京.
- 4) 齋藤 滋: 不育症治療 Up-To-Date 第20回三重県生涯教育特別研修セミナー, 2013, 11,15, 三重.
- 5) 齋藤 滋: 免疫から見た妊娠維持機構とその破綻 Expert Interactions in Clinical Intelligence (EICI), 2013, 7, 27, 名古屋.
- 6) 齋藤 滋: 不育症 Up-to-Date. 東部産婦人科医会講演会, 2013,6,28, 沼津.
- 7) 齋藤 滋: 不育症治療 Up-To-Date. 第41回北陸産科婦人科学会 ランチョンセミナー, 2013, 6, 9, 新潟.

## H . 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

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

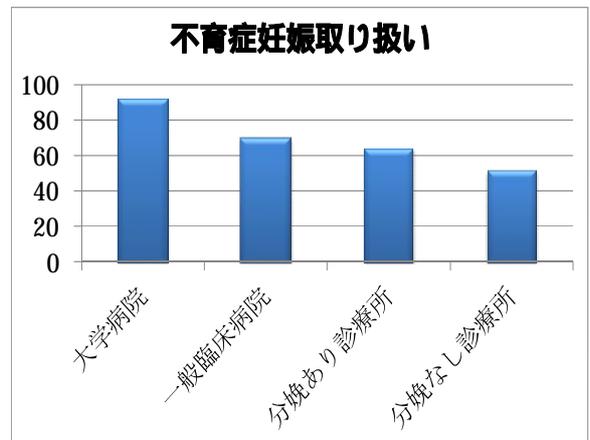
研究要旨

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。患者の経済的負担を減らすためにもこれらの臨床的有用性が不明であることを講演を通じて啓発する必要がある。

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。

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。



B. 研究方法

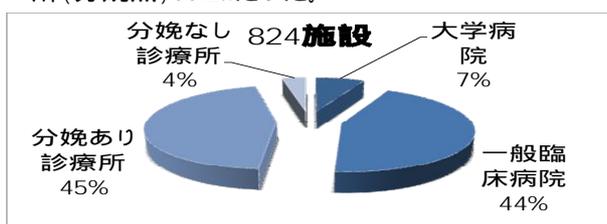
全国の妊婦健診施設 2700 施設の産婦人科長、不育症専門クリニック施設長に添付の調査票を郵送した。14 通が閉院等により返送され 831 人から回答を得た。

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。

	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

C. 研究結果

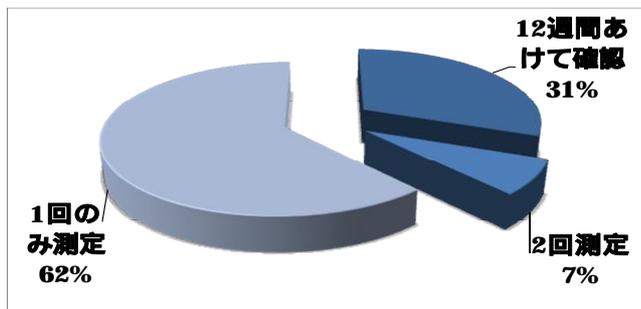
831 人から回答を得た(30.9%)。大学 7.2%, 一般臨床病院 43.9%, 診療所(分娩有)45.0%, 診療所(分娩無)35.2%だった。



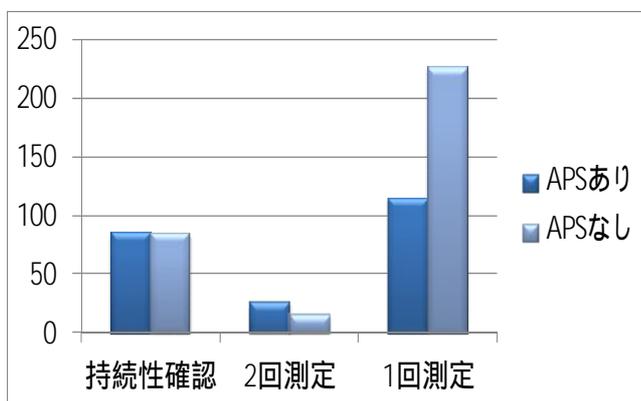
年間 1.5 といった回答もあり、概数を回答していると推定された。

APS の診断に関して、国際学会の基準通り 2

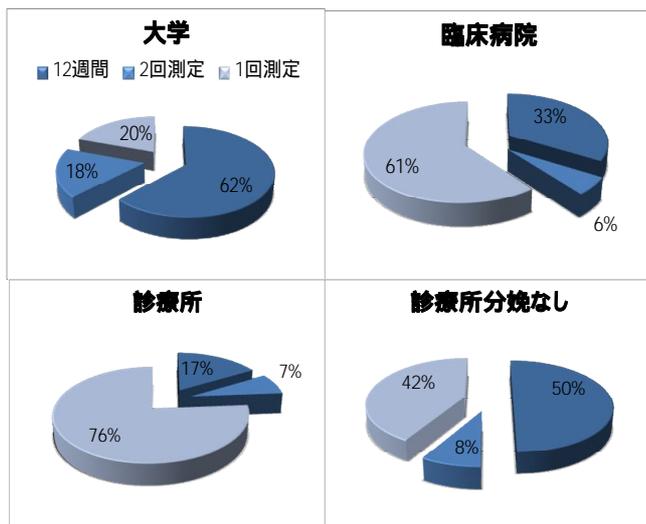
回測定している施設は 30.7% (171/557)、1 回しか測定していない施設は 61.8% (344)だった。



また、APS 妊娠取扱いありと回答しながら 1 回しか測定していない施設が 115 施設存在し、APS の頻度 11.1% 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%、診療所分婉なし 50.0%だった。

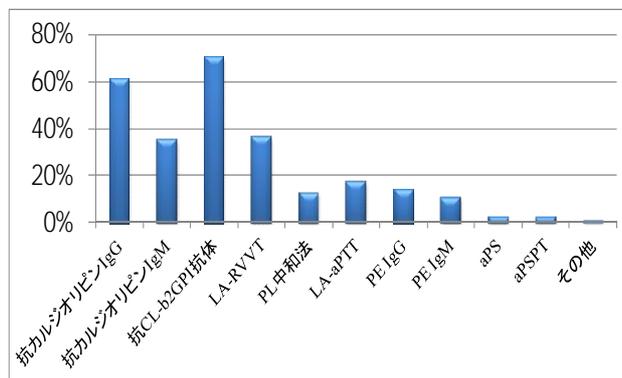


臨床病院、診療所では有意に基準を守っていない施設が多いことが明らかになった。

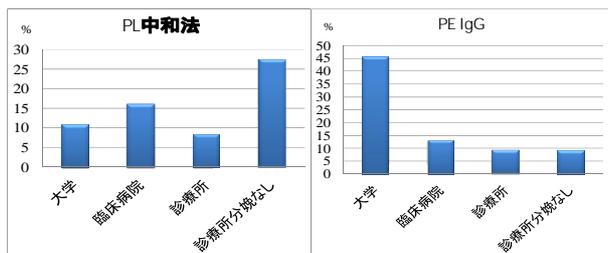
臨床的に測定している抗リン脂質抗体の方法については、79.8% (566/709) の施設が抗カルジオリピン抗体もしくは抗カルジオリピンβ2GPI 複合

体抗体のどちらかを測定していたが、51.3%(364) 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。18.6% (132)は抗カルジオリピンβ2GPI 複合体抗体のみ、9.9% (70)は抗カルジオリピン抗体のみの測定だった。20.2% (143)の施設は国際学会基準に含まれているにもかかわらずどちらも測定していなかった。

aPTT 試薬を用いた LA 実施施設は 13%にとどまった。本来希釈 aPTT 法による凝固時間が延長した場合に確認試験を行うことが正しい方法だが、確認試験である PL 中和法のみを行っている施設が 13%だった。



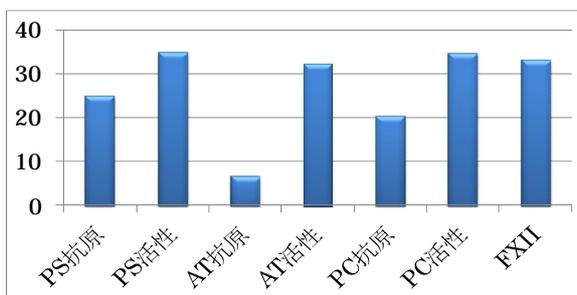
抗フォスファチジルエタノールアミン PE IgG 測定施設は 14.0%だった。PL 中和法は診療所分婉無で、PE IgG は大学で測定される傾向があった。なお、基準値を検査会社が定めるものと別に設定



している施設は、抗カルジオリピン IgM の 4.4% (31/709)を除くと、いずれも 1%未満だった。

血栓性素因に関しては、34.8%の施設で PS 活性、34.5%の施設で PC 活性、33.1%の施設で凝固第 XII 因子活性の測定が行われていた。

22.6% (145/641)が PS 活性と XII 因子の両方を



測定していた。

#### D. 考察

大学 91.5%, 病院 69.6%, 診療所分娩有 64.1%, 診療所分娩無 51.7%が不育症の妊娠を取り扱っていた。

国際学会の基準は抗カルジオリピン抗体 IgG, IgM が中高力価もしくは健常人の 99  $\mu$ -センチアル以上、aPTT もしくは RVVT を用いた LA 陽性であり、12 週間持続することを条件としているが、30.7%のみが持続性を調べていた。これは日本の高齢女性にとって 3 か月次回妊娠を待機することが苦痛であること、治療の闘いを低くしたい医師側の意識を反映している。

51.3% (364/709) の施設が抗カルジオリピン抗体と抗カルジオリピン  $\beta$ 2GPI 複合体抗体の両方を測定していた。抗カルジオリピン抗体の真の対応抗原は  $\beta$ 2GPI であり、抗カルジオリピン  $\beta$ 2GPI 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、 $\beta$ 2GPI 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  $\mu$ -センチアルは 1.9U であり、検査会社の基準 3.5U ではない。

国際学会は膠原病内科の参加が多く、この基準は必ずしも産科的 APS の基準として適切かどうかはまだ議論の余地がある。

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 PL 中和法の有用性が確認された。しかし、本研究では PL 中和法の普及率は 13%のみであった。特に大学での実施は低く、逆に偽陽性が多く、有用性が乏しい PE 抗体の測定が大学で実施されていたのは間違った情報が伝わっているためと思われる。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。

また、北折班研究では抗カルジオリピン抗体 IgG, IgM も産科的意義が乏しいことも明らかになった。

血栓性素因に関しては 34.8%の施設で PS 活性、34.5%の施設で PC 活性、33.1%の施設で凝固第 XII 因子活性の測定が行われていた。

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、われわれは 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を推奨しない」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、PL 中和法、LA-RVVT、抗カルジオリピン  $\beta$ 2GPI 複合体抗体は保険採用されており、(PL 中和法、LA-RVVT の同時測定は認められていない)、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。しかし、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ているのかは不明である。その点の調査も今後必要と考える。

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、普及啓発を行う予定である。

#### E. 結論

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 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。患者の経済的負担を減らすためにもこれらが研究的検査であることを啓発する必要がある。

PL 中和法、LA-RVVT の有用性と抗カルジオリピン抗体、PE 抗体、PS 活性、PC 活性、XII 活性の測定を臨床的に行うべきで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。

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
準備中
2. 学会発表  
「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 三重地方自治労働文化センター

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. 抗カルジオリピン抗体 IgG or IgM が中力価ないし健常人の 99 パーセンタイル以上
2. IgG or IgM 抗 2GPI 抗体が健常人の 99 パーセンタイル以上
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	測定している (基準値 10.0IU)	測定している 基準値_____	測定しない
2	抗カルジオリピン抗体 IgM	測定している (基準値 10.0IU)	測定している 基準値_____	測定しない
3	抗 CL 2 GPI 複合体抗体 IgG	測定している (基準値 3.5IU)	測定している 基準値_____	測定しない
4	LAC 希釈蛇毒法 (グラディポア)	測定している (基準値 1.3)	測定している 基準値_____	測定しない
5	LAC リン脂質中和法 (Staclot LA)	測定している (基準値 6.3)	測定している 基準値_____	測定しない
6	LAC aPTT 凝固時間法(SRL・MBL)	測定している (基準値 55.5)	測定している 基準値_____	測定しない
7	抗ホスファチジルエタノールアミン IgG	測定している (基準値 0.32)	測定している 基準値_____	測定しない
8	抗ホスファチジルエタノールアミン IgM	測定している (基準値 0.44)	測定している 基準値_____	測定しない
9	抗ホスファチジルセリン抗体	測定している (基準値 )	測定している 基準値_____	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	測定している (基準値 1.2)	測定している 基準値_____	測定しない
11	その他 ( )	測定している (基準値 )		測定しない

**<抗リン脂質抗体以外>**

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

14	アンチトロニン抗原	測定している (基準値 23.6mg/dl)	測定している 基準値_____	測定しない
15	アンチトロニン活性	測定している (基準値 80%)	測定している 基準値_____	測定しない
16	プロテインC抗原	測定している (基準値 70%)	測定している 基準値_____	測定しない
17	プロテインC活性	測定している (基準値 64%)	測定している 基準値_____	測定しない
18	凝固第XII因子活性	測定している (基準値 50%)	測定している 基準値_____	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？

12週間あけて2回陽性を確認する  
12週間あけないが、2回測定する  
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

## 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(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。「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β2GPI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、β2GPI 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。

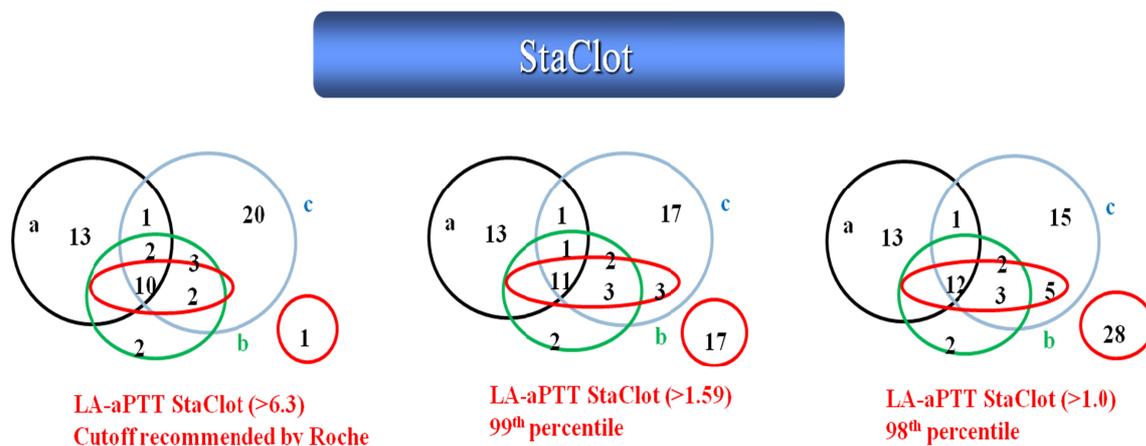
### C. 研究結果

陽性率は従来法β2GPIaCL4.6%、LA-aPTT6.8%、LA-RVVT3.4%だった。11種類の測定法の健常人の99パーセントイルを基準とした陽性率はLP 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。

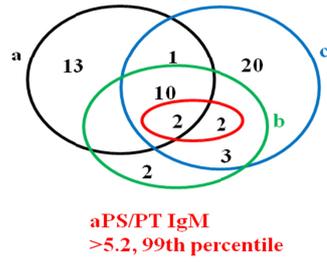
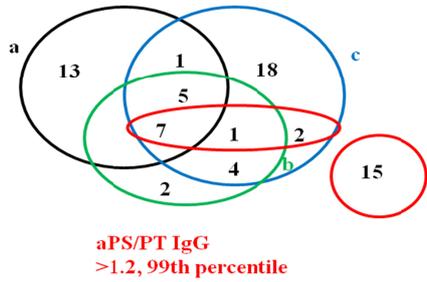
$\beta$ 2GPI aCL、古典的 CL IgG、 $\beta$  2GPI IgG、CL IgG また LA-aPTT、LA- RVVT、PL 中和法の間に関係を認めた。

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  $\mu$ l-セントシル、98  $\mu$ l-セントシ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。



		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



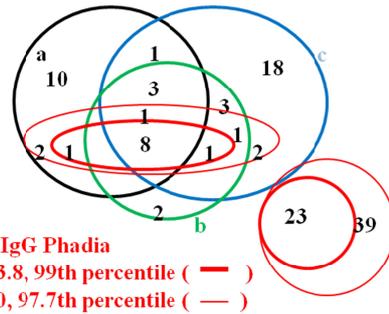
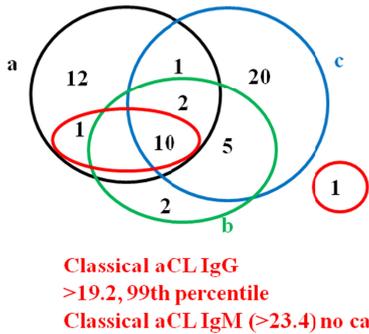
		Live birth rate % (n)	Multivariable logistic regression		Live birth rate excluding abnormal EK % (n)	Multivariable logistic regression	
			OR (95% CI)	P-value		OR (95% CI)	P-value
aPS/PT IgG > 1.2	Positive No treatment	50% (5/10)	Reference		50.0% (5/10)	Reference	
	Positive treatment	73.3% (11/15)	2.49 (0.38-16.26)	0.34	84.6% (11/13)	4.99 (0.58-42.72)	0.14
	negative	71.2% (264/371)	2.61 (0.73-9.35)	0.14	80.7% (264/327)	4.48 (1.23-16.13)	0.02
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)	0.39	81.3% (13/16)	3.26 (0.54-19.77)	0.20
	negative	71.1% (263/370)	2.17 (0.64-7.35)	0.21	80.7% (263/326)	3.70 (1.08-12.66)	0.04

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った。

た。頻りに測定されている 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。

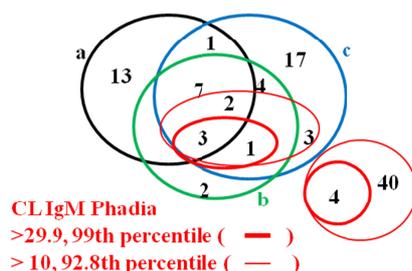
CL IgG 陽性例は従来法陽性におおむね含まれ

## 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)	0.67	72.2% (13/18)	1.60 (0.27-9.62)	0.61
	negative	70.6% (274/388)	1.36 (0.44-4.17)	0.60	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)	0.36	68.8% (22/32)	0.56 (0.17-1.87)	0.35
	negative	69.9% (251/359)	0.81 (0.39-1.67)	0.56	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。

CL 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 CL 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 CL 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。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。

### 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.

## 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.

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サテライトセミナー. 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サテライトセミナー. 2013. 6. 1. 山形

## 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

## 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 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

LA 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。過去の XII 因子活性低下が次回流産率上昇と関与するという報告は LA の影響を見ていたと考えられる。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。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り、遺伝子多型頻度は健常人と変わらないと報告した(linuma 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が、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いないと見えず、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β2GPI 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。

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。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。

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に影響はみられなかった。

### D. 考察

LA は XII 因子活性を低下させることがわかった。LA-APTT は XII 因子の関与する接触層に影響を与えることが判った。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。過去の XII 因子活性低下が次回流産率上昇と関与するという報告は LA の影響を見ていたと考えられる。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。抗リン脂質抗体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。

#### 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

## 抗リン脂質抗体症候群(APS)におけるホスファチジルセリン依存性抗プロトンピン抗体 測定キット間の比較

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

ホスファチジルセリン依存性抗プロトンピン抗体(aPS/PT)は、抗リン脂質抗体症候群(APS)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いる。しかしこれまで、測定系による抗体検出能の違いが示唆されていた。そこで今回、当科を受診した111例の患者保存血漿を用い、aPS/PT IgG/IgM測定に用いられる計4種のEnzyme-Linked ImmunoSorbent Assay(ELISA)キットの抗体測定能を検定した。その結果、IgG、IgMの陽性一致率はそれぞれ98%、82%と高い一致率を認めた。乖離例もあり、その原因は精査が必要であるが、基本的にはキットによらず aPS/PT は APS のマーカー抗体となりうる事が確認された。

### A. 研究目的

ホスファチジルセリン依存性抗プロトンピン抗体(aPS/PT)の抗リン脂質抗体症候群(APS)診断における重要性は認識されるようになってきている。習慣流産ではヘパリン製剤が治療に用いられることが多いが、その際、ループスアンチコアグラント(LA)は測定できない。機能的(凝固検査により)に検出される抗リン脂質抗体だからである。aPS/PT は、このように制限が多く、測定が煩雑である LA の責任抗体と考えられる為、その代替として測定することで産科的APSの診断確度を上げることができる。

一方、aPS/PT の測定系による抗体検出能の違いが示唆され、その為、再現性を持って aPS/PT の発現や抗体価の高低を検討することができないとの危惧があった。

今回、我々は aPS/PT の測定に用いられる4種のEnzyme-Linked ImmunoSorbent Assay(ELISA)キットを用いて本抗体測定の標準化を試みた

### B. 研究方法

保存患者血漿111検体を用い、各種ELISAを用いて aPS/PT を測定した。61検体に対して in-house ELISA と QUANTA Lite™ aPS/PT IgG ELISA kit(Inova Diagnostics, Inc, USA)を用いて aPS/PT IgG を測定した。50検体に対して in-house ELISA と QUANTA Lite™ aPS/PT IgM ELISA kit(Inova Diagnostics)を用いて aPS/PT IgM を測定した。

aPS/PT IgG,IgM についてそれぞれ異なる

ELISA により検出された抗体価の一致率を統計学的に検定した。

### (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、北海道大学病院倫理審査委員会の承認を得た(第12-0010号)。本研究は、他の研究に使用する目的で既に採取し、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。検体保存に同意頂いた対象には、将来保存検体を他の研究に用いることを同意得ていたが、今回の研究にあたって、面接可能な対象には改めて対面での同意を得、また情報公開文書を作成して本研究の周知を行った。

### C. 研究結果

異なる ELISA 間での陽性一致率は aPS/PT IgG において98%、aPS/PT IgM において82%であり、Cohen の 係数はそれぞれ0.962、0.597と異なる ELISA による測定は良好な一致率を示した。また、異なる ELISA 間における抗体価の相関は  $r=0.749$ ,  $r=0.622$ (それぞれ aPS/PT IgG 及び IgM,  $p<0.001$ )と良好であった。

### D. 考察

aPS/PT 測定の標準化が乏しいことが、これまで同抗体が APS 診断に用いられにくい主因であった。今回、aPS/PT IgG, IgM に用いられるそれ

ぞれ2種のELISA測定系の一致率が十分に高値であったことは、aPS/PT 測定の臨床応用を進める重要な根拠になると考えられる。

#### E . 結論

aPS/PT IgG, IgM の出現や抗体価は異なるELISA を用いても高い一致率で測定可能であることが判明した。

#### G . 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Kameda H, Kanbe K, Sato E, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, Tsukano M, Kasama T, Shiozawa S, Tanaka Y, Yamanaka H, Takeuchi T. A merged presentation of clinical and radiographic data using probability plots in a clinical trial, the JESMR study. *Ann Rheum Dis* 72:310-2, 2013
2. Harigai M, Takamura A, Atsumi T, Dohi M, Hirata S, Kameda H, Nagasawa H, Seto Y, Koike T, Miyasaka N. Elevation of KL-6 serum levels in clinical trials of tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: a report from the Japan College of Rheumatology Ad Hoc Committee for Safety of Biological DMARDs. *Mod Rheumatol* 23:284-96, 2013
3. Takamura A, Hirata S, Nagasawa H, Kameda H, Seto Y, Atsumi T, Dohi M, Koike T, Miyasaka N, Harigai M. A retrospective study of serum KL-6 levels during treatment with biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients: a report from the Ad Hoc Committee for Safety of Biological DMARDs of the Japan College of Rheumatology. *Mod Rheumatol* 23:297-303, 2013.
4. Amengual O, Atsumi T, Oku K, Suzuki E, Horita T, Yasuda S, Koike T. Phospholipid scramblase 1 expression is enhanced in patients with antiphospholipid syndrome. *Mod Rheumatol* 23:81-8, 2013.
5. Fukaya S, Matsui Y, Tomaru U, Kawakami A, Sogo S, Bohgaki T, Atsumi T, Koike T, Kasahara M, Ishizu A. Overexpression of TNF- $\alpha$ -converting enzyme in fibroblasts augments dermal fibrosis after inflammation. *Lab Invest* 93. 72-80, 2013.
6. Fukae J, Isobe M, Kitano A, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, Ito T, Mitsuzaki A, Shimizu M, Tanimura K, Matsushashi M, Kamishima T, Atsumi T, Koike T. Positive synovial vascularity in patients with low disease activity indicates smouldering inflammation leading to joint damage in rheumatoid arthritis: time-integrated joint inflammation estimated by synovial vascularity in each finger joint. *Rheumatology* 52:523-8, 2013
7. Oku K, Amengual O, Zigon P, Horita T, Yasuda S, Atsumi T. Essential role of the p38 mitogen-activated protein kinase pathway in the tissue factor gene expression by the phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody. *Rheumatol* 52: 1775-84, 2013
8. Kato M, Atsumi T, Oku K, Amengual O, Nakagawa H, Fujieda Y, Otomo K, Horita T, Yasuda S, Koike T. The involvement of CD36 in the monocyte activation by antiphospholipid antibodies. *Lupus* 22:761-71, 2013
9. Ishizu A, Tomaru U, Murai T, Yamamoto T, Atsumi T, Yoshiki T, Yumura W, Yamagata K, Yamada H, Kumagai S, Kurokawa MS, Suka M, Makino H, Ozaki S. Prediction of response to treatment by gene expression profiling of peripheral blood in patients with microscopic polyangiitis. *PLoS One* 8. e63182, 2013.
10. Nakazawa D, Shida H, Tomaru U, Yoshida M, Nishio S, Atsumi T, Ishizu A. Enhanced formation and disordered regulation of NETs in MPO-ANCA-associated microscopic polyangiitis. *J Am Soc Nephrol* (in press)
11. Jin H, Arase N, Hirayasu K, Kohyama M, Suenaga T, Saito F, Tanimura K, Matsuoka K,

Ebina K, Shid K, Toyama-Sorimachi N, Yasuda S, Horita T, Hiwa R, Takasugi K, Ohmura K, Yoshikawa H, Saito T, Atsumi T, Sasazuki T, Katayama I, Lanier LL, Arase H. Autoantibodies to IgG/HLA-DR complexes are associated with rheumatoid arthritis susceptibility. Proc Natl Acad Sci U S A (in press)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

12. Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Asami T, Ide S, Atsumi T, Kobashi G, Takahashi H, Tada Y. The modifying effect of NAT2 genotype on the association between systemic lupus erythematosus and consumption of alcohol and caffeine-rich beverages. Arthritis Care Res (in press).

13. 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 (in press).

14. Fukae J, Tanimura K, Atsumi T, Koike T. Sonographic synovial vascularity of synovitis in rheumatoid arthritis. Rheumatology (in press).

15. 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 (in press)

16. 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)

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

## 産科的抗リン脂質抗体症候群(APS):内科アンケート結果

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

### 研究要旨

抗リン脂質抗体症候群(APS)の産科合併症は早期流産を繰り返すものから中期以降の流産を認めるものなど多彩である。未だにこれら病態に対する治療法は確立されておらず、治療の標準化が急務である。今回、産科APSにおける診療の実態を調査する為に全国の指導的施設にアンケートを送付した。本研究ではそのうち内科的APSを診療する施設における非産科医師に調査した。その結果、産科APS患者の診療数が比較的少数であり、産科・内科間の連携が乏しい事が示唆された。また、十分な抗リン脂質抗体検査が行われている施設は少数に留まっている点も明らかになった。更に、産科APSの治療方針の決定は33-50%の施設で産科医に委ねられていた。この結果をもとに、より良好な産科APSの治療方針策定のため、内科医の果たす役割や、産科・内科間の連携について今後検討を続けていく。

### A. 研究目的

抗リン脂質抗体症候群(APS)の産科合併症は早期流産を繰り返すいわゆる不育症から中期以降の流死産や重症妊娠高血圧症候群まで幅広い病態が含まれる。しかし、APSの診断に用いる検査方法の解釈や母児の予後の重症度という視点からの治療方法は確立されておらず、過剰治療ないしは過少治療となっているのが現状である。本研究班はAPS合併妊娠症例の全国症例調査を行い、その病態に応じた適切な管理指針を立てることを目的としているが、APS合併妊娠は比較的稀なため、全国の症例を集め、その解析から始める必要があると考えている。本研究はそれに先立ちAPS診療の現状を知ること、すなわち症数の把握や、抗リン脂質抗体の測定状況、APS診療実績のある施設の把握を目的にしている。本研究ではその中でも非産科医に行ったアンケートの結果を示す。

### B. 研究方法

日本リウマチ学会教育施設責任者ならびに日本血栓止血学会代議員550名にアンケートを郵送した。

アンケートは2部構成で、1部はAPS妊娠診療

の実態を産科的APSを中心としたAPSの診療実績を調査した。第2部は具体的なAPS妊娠症例に対する治療の選択について調査した。

### (倫理面への配慮)

疫学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、国立成育医療研究センターの倫理委員会の承認を受けている。

(平成25年9月 承認番号 703)

### C. 研究結果

アンケートは550名中、231名(231施設)より回答を得られた。そのうち、形成外科、検査科等抗リン脂質抗体症候群の診療に関与しない科・施設を除外し有効回答157名(157施設; 28.5%)を得た。

アンケートの結果、抗リン脂質抗体陽性の妊娠症例は74/157施設(47.1%)で診療されており、年間診療数は1例以下が27施設、1~10例が98施設、10~20例が47施設、20例以上が2施設であった。これらのうちAPS妊娠症例があったのが合計53施設で、延べ人数は118.7人/年であった。これら症例のうち、動静脈血栓症を認めない妊娠合併症のみを認めるAPS患者は全体の41.2%(48.9例/年)であった。一

方、抗リン脂質抗体の測定は分類基準で定義されている自己抗体のうち、抗カルジオリピン抗体、2 GPI 依存性抗カルジオリピン抗体のいずれも測定していない施設が 29/157 例 (18.5%) 認めた。ループスアンチコアグラントの測定状況は、国際血栓止血学会で推奨されている 3 検査法を施行しているのは、全体の 8.9% (14/157 例) であった。フォスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体を含めた他の自己抗体の測定状況は 1.3%~8.7% であった。更に分類基準で定義されている抗リン脂質抗体の再測定は、64.2% で行われていた。

第 2 部の APS 妊娠の治療の実際を検討したアンケートでは、いずれの設問においても全体 33 ~50% の施設で産科的 APS においては治療の initiative は産科医にまかせているという回答があった。治療の選択肢について治療薬の選択や、治療時期については施設間差が大きかった。妊娠合併症の既往のない抗リン脂質抗体陽性妊娠に関しては積極的治療に否定的な施設が多い一方、標準治療 (低容量アスピリン + ヘパリン) での流産歴を認める症例については、ガンマグロブリン大量療法等を含めた集学的治療を積極的に行う傾向であった。

#### D . 考察

今回のアンケート回答施設においては、APS 妊娠例の診療実績は低く、診療経験のある施設においても殆どの施設が年間 10 例以下であった。また、抗リン脂質抗体の検査自体が十分に行われていない実態が明らかになり、産科・内科間の連携が不足している可能性も示唆された。治療方針についても半数近くの内科医が治療方針を産科医に委ねている。今後、産科・内科間の連携をどのように構築していくかということと、産科 APS、内科 APS (血栓症を伴う APS) との病態像の相違を検討し、今後のよりの確な産科 APS の診療に寄与させるべきと考えられた。

#### E . 結論

APS ないしは抗リン脂質抗体陽性者を診療する機会の比較的多いと思われる内科医であっても、産科的 APS に対する関わり方には施設間の差が大きかった。今後、本アンケートの結果をさらに解析して、関連学会や雑誌などを通じて問題提

起をしていく必要がある。また、抗リン脂質抗体陽性者の初回妊娠時にどう対応すべきかについて明らかにしてほしいとのコメントが寄せられたが、これについてはシステマティックレビューを行う予定である。

#### G . 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### 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

## 抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の管理状況についてのアンケート

【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. 先生の科において、抗リン脂質抗体陽性の患者さんの妊娠例は1年間でどのくらいありますか？

ある(約 \_\_\_\_\_ 例/年)                      なし

2. 1.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)

ある( \_\_\_\_\_ 例/年)                      なし

3. 2.に関して、APSの臨床症状別の症例数についてお答えください。  
(延べ数/年)

- ・動静脈血栓症の既往( \_\_\_\_\_ 例)
- ・10w以降の、他に原因の明らかでない流産が1回以上( \_\_\_\_\_ 例)
- ・重症妊娠高血圧症候群あるいは胎盤機能不全による34w以前の早産( \_\_\_\_\_ 例)
- ・10w未満の他に原因の明らかでない流産が3回以上( \_\_\_\_\_ 例)

### \*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パーセンタイル以上
2. IgG or IgM 抗 2GPI 抗体が健常人の99パーセンタイル以上
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

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

<抗リン脂質抗体以外>

12	プロテイン S 抗原	測定している (基準値 65%)	測定している 基準値_____	測定しない
13	プロテイン S 活性	測定している (基準値 60%)	測定している 基準値_____	測定しない
14	アンチトロンビン抗原	測定している (基準値 23.6mg/dl)	測定している 基準値_____	測定しない

15	アンチトロニン 活性	測定している (基準値 80%)	測定している 基準値_____	測定しない
16	プロテインC抗原	測定している (基準値 70%)	測定している 基準値_____	測定しない
17	プロテインC活性	測定している (基準値 64%)	測定している 基準値_____	測定しない
18	凝固第XII因子活性	測定している (基準値 50%)	測定している 基準値_____	測定しない

5. 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？

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

~~~~~

## アンケート

(可能であればお願いします)

APS (APS 様) 合併妊娠の治療の現状を調査し、今後、本研究班が予定している診療指針作成に際し、その結果を反映させていきたいと考えております。つきましては、以下のような症例に対しどのような治療をされているのかお教えいただきたく存じます。あてはまるものにレ点を記してください。複数選択可です。

1: 薬物治療はしていないSLEで、過去に3回の流産歴がある。  
抗カルジオライピン抗体が ~ の場合、妊娠中の治療はどうされますか。

抗CL - IgG が 20U/l (低値) 抗CL 2 GPI 抗体が陰性 (<3.5) の時、  
LDA 内服 (妊娠\_\_週まで)  
ヘパリン治療 (妊娠\_\_週まで)  
産科医に任せる  
その他 ( )

抗CL - IgG が 50U/l (高値) 抗CL 2 GPI 抗体が陰性の時、  
LDA 内服 (妊娠\_\_週まで)  
ヘパリン治療 (妊娠\_\_週まで)  
産科医に任せる  
その他 ( )

抗 CL - IgG が 20U/l ( 低値 ) 抗 CL 2 GPI 抗体が 6.5U/mL ( 陽性 ) の時、  
LDA 内服 ( 妊娠\_\_\_\_週まで )  
ヘパリン治療 ( 妊娠\_\_\_\_週まで )  
産科医に任せる  
その他 ( )

2 : プレドニン 10mg 内服中の SLE で、LAC が陽性、血栓症や妊娠関連の既往症はない。初回の妊娠ではどのような薬物治療をするか

LDA 内服 ( 妊娠\_\_\_\_週まで )  
ヘパリン治療 ( 妊娠\_\_\_\_週まで )  
産科医に任せる  
その他 ( )

3 : 深部静脈血栓症の既往がある症例で、LAC が陽性でありワーファリン治療を受けている。残念ながら前回の妊娠で LDA + ヘパリン治療を行ったが 22 週で死産となった。次回の妊娠ではどのような治療を**追加する**か？複数回答可。

ステロイド剤  
大量 グロブリン  
血漿交換、  
その他\_\_\_\_\_ )  
産科医に任せる

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）  
分担研究報告書

神戸大学医学部附属病院での抗リン脂質抗体陽性不育症患者の現状と既往妊娠歴および、  
抗リン脂質抗体陽性妊娠の予後に関する検討

研究分担者 山田 秀人 神戸大学大学院医学研究科 外科系講座 産科婦人科学 教授  
研究協力者 出口 雅士 神戸大学医学部附属病院 周産母子センター 産科 講師

**【研究要旨】**

神戸大学医学部附属病院での抗リン脂質抗体陽性不育症患者の現状と既往妊娠歴および、抗リン脂質抗体陽性妊娠の予後を後方視的に解析し、抗リン脂質抗体陽性女性における妊娠管理においてどういった情報が重要であるかを検討した。その結果、抗リン脂質抗体症候群(APS)診断基準を持たず抗リン脂質抗体複数陽性例、ループスアンチコアグラント陽性例で妊娠 10 週以降の流死産が多くなり、妊娠予後が悪くなることを確認した。また、妊娠例では積極的治療により、抗リン脂質抗体陽性妊娠においても、抗リン脂質抗体のレパートリーの別にかかわらず積極的治療により 80%前後の生児獲得率が得られた。ただ、抗リン脂質抗体複数陽性例や APS 診断基準を満たす症例では流死産以外の産科合併症による早産が多くなっていった。妊娠予後の評価には抗リン脂質抗体症候群の臨床基準、特に過去の産科合併症の発症歴の有無が重要であることがうかがわれた。本研究の結果からは、抗リン脂質抗体陽性妊娠において、妊娠 10 週以降の流死産歴を有するもの、過去に APS 関連産科合併症による早産の既往のあるもの、診断基準を持たず抗リン脂質抗体複数陽性例、ループスアンチコアグラント陽性例では特に厳重な妊娠管理が重要と考えられた。

**A . 研究目的**

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

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

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

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

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

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

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

## B . 研究方法

### 1) 不育外来受診女性についての検討

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

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

### 2) 神戸大学で妊娠・分娩管理した抗リン脂質抗体陽性妊婦の検討

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

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

< 抗リン脂質抗体陽性妊娠

管理指針 (神戸大) 【図 1】 >

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

## 療法

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

### 3) 統計解析

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

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

(倫理面の配慮)

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

## C . 研究結果

### 1) 不育外来受診女性についての検討

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

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

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

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

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

【表 1】

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

( $p=0.017$ )。aCL 弱陽性を含む抗リン脂質

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

【表 2】

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

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

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

## 2) 神戸大学で妊娠・分娩管理した抗リン脂質抗体陽性妊婦の検討

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

【表 3】

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

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

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

【表 4】

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

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

いた。

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

## D . 考察

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

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

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

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

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

## E . 結論

1. 不育外来の過去 4.5 年間の受診患者 235 人の既往流死産歴を解析し、aPL 複数陽性例、LA 陽性例で妊娠 10 週以降の流死産が多くなり、妊娠予後が悪くなることを確認したが、流死産回数には影響を認めなかった。抗リン脂質抗体陽性妊不育症患者の既往妊娠歴については流死産回数よりも流産時期に着目することが重要と考えられた。
2. aCL のみ弱陽性の患者でも 10 週以降の既往流死産があり、aCL の弱陽性の基準値をどこに設定するかは今後の課題であると考えられた。
3. 抗リン脂質抗体陽性の 44 妊娠の産科経過の解析では、aPL 陽性妊娠については、その抗リン脂質抗体のレポートリーの別にかかわらず積極的治療により 80%前後の生児獲得率が得られることが分かった。
4. APS と診断される患者の全例が早産に終わっており、生児獲得率は変わらないものの流死産以外の産科合併症・血小板減少や肝腎機能障害などの母体合併症が多くなるものと考えられた。ただ、APS 検査基準のみ満たすものの妊娠予後は aCL 弱陽性者と大差なく、妊娠予後の評価には過去の産科合併症の発症歴などの APS の臨床基準の有無が重要であることがうかがわれた。
5. aPL 複数陽性例や APS 診断基準を満たす症例では早産の多いことが確認され、こういった例では厳重な妊娠管理が重要と考えられた。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 出口雅士，谷村憲司，山田秀人：抗リン脂質抗体症候群と妊娠・分娩，

止血・血栓ハンドブック 鈴木重統ら編，西村書店・東京（印刷中）

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

### 2. 学会発表

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

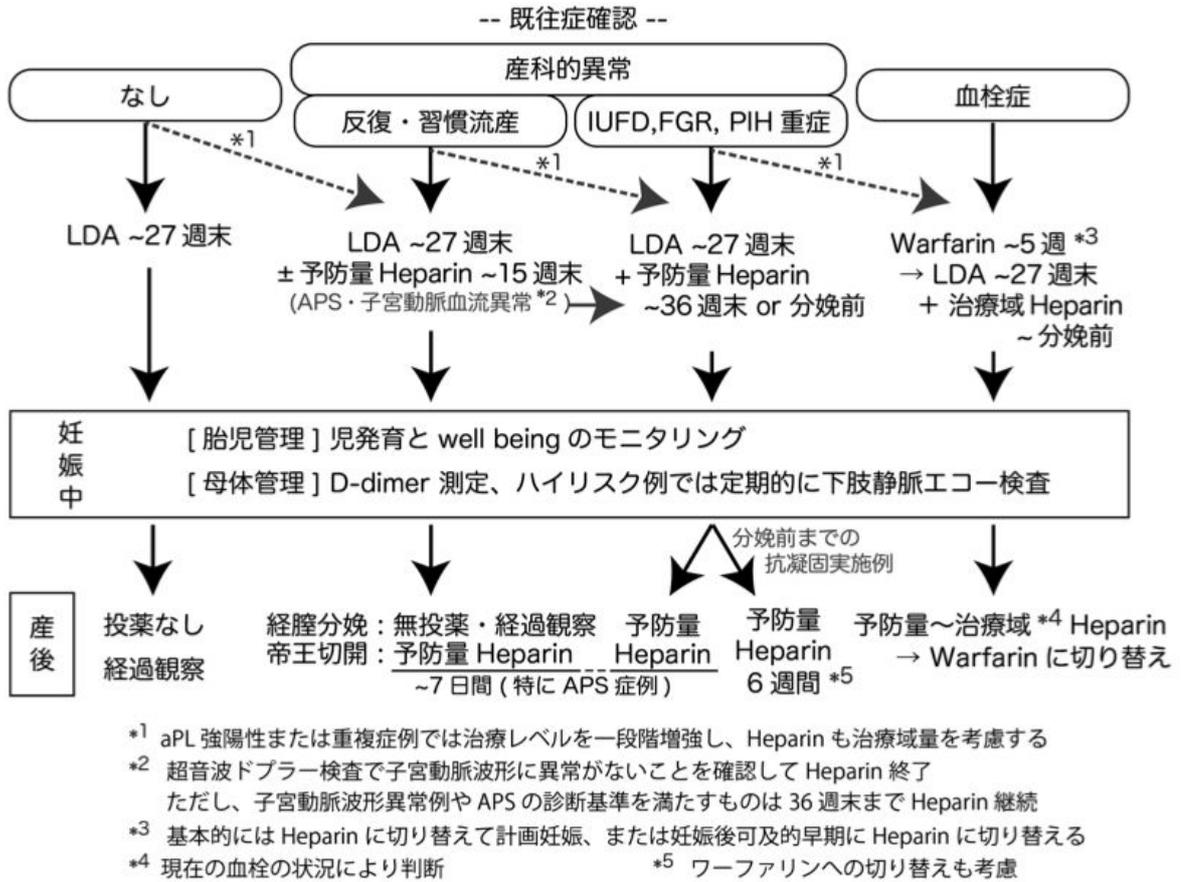
本生殖免疫学会，2013年11月30日-12月1日，兵庫

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

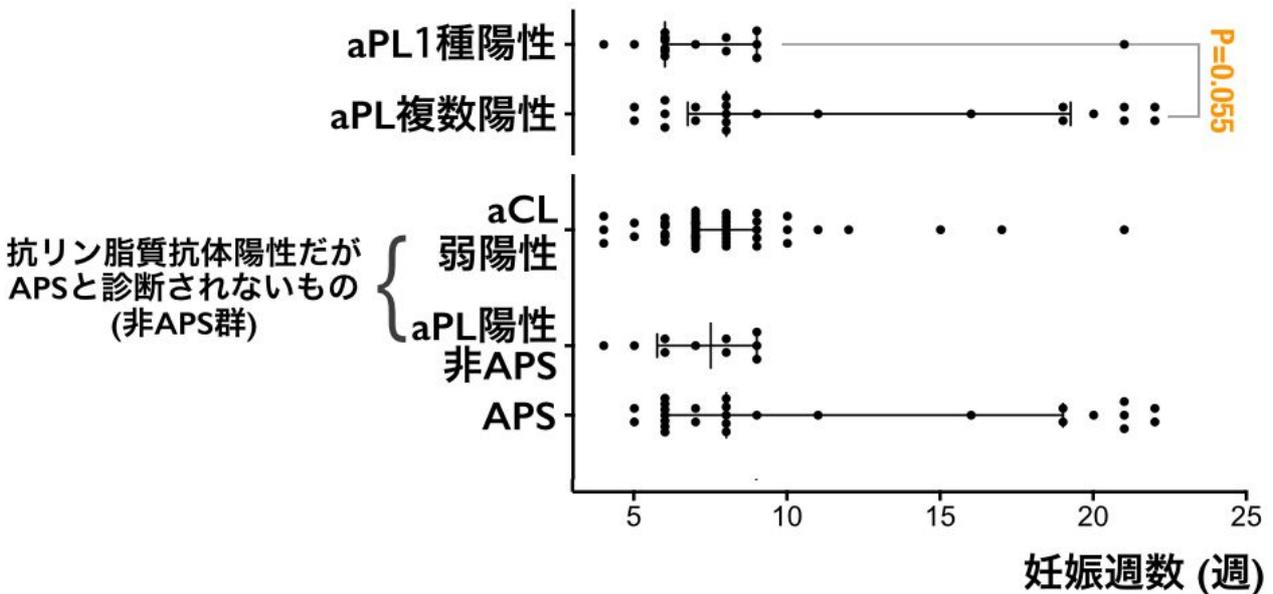
#### **H．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）**

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

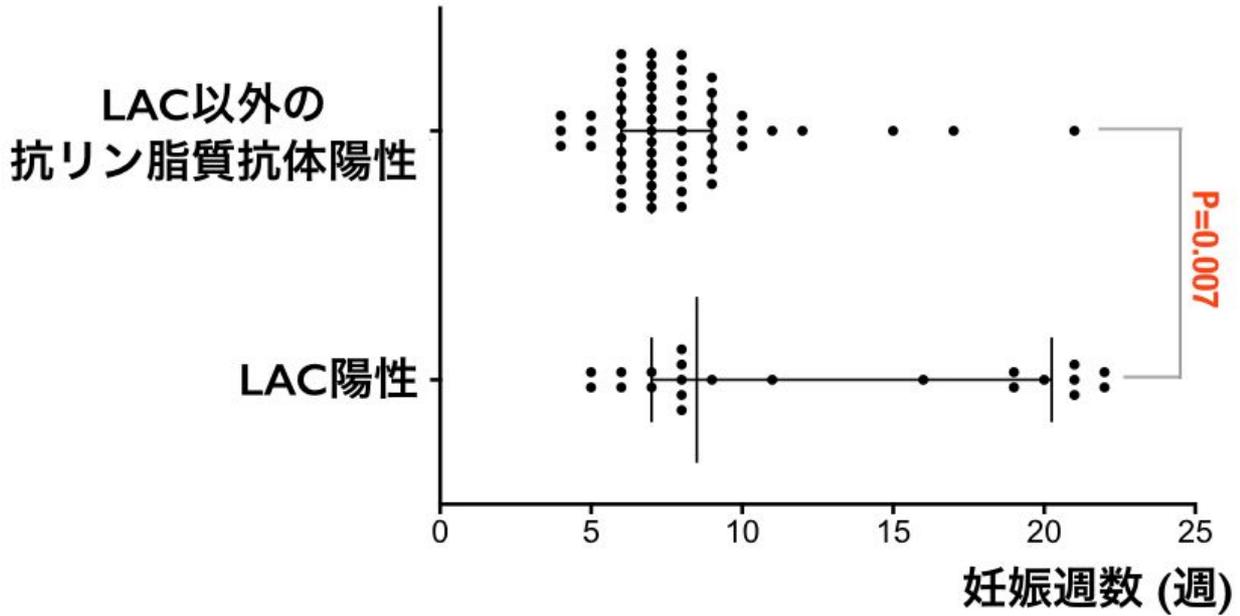
【図1】 抗リン脂質抗体陽性妊娠管理指針 (神戸大)



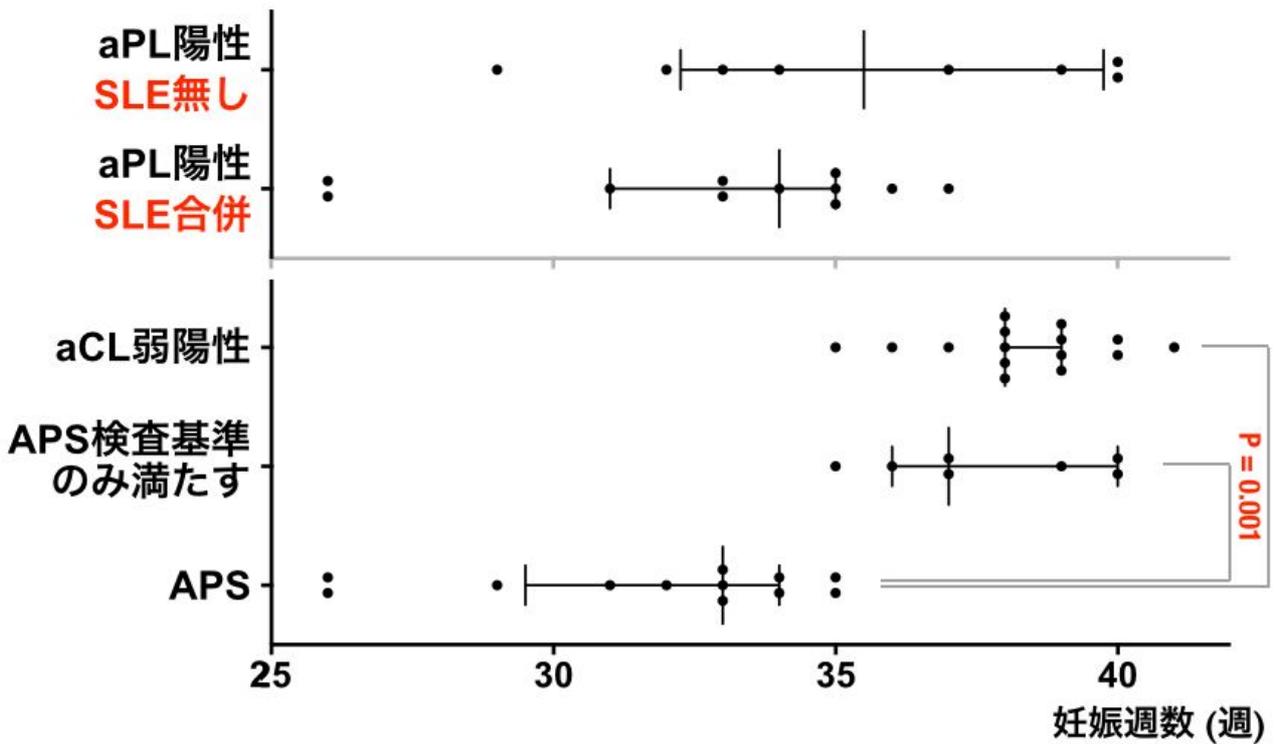
【図2】 抗リン脂質抗体レポートリー別の既往流死産週数分布 (n=29)



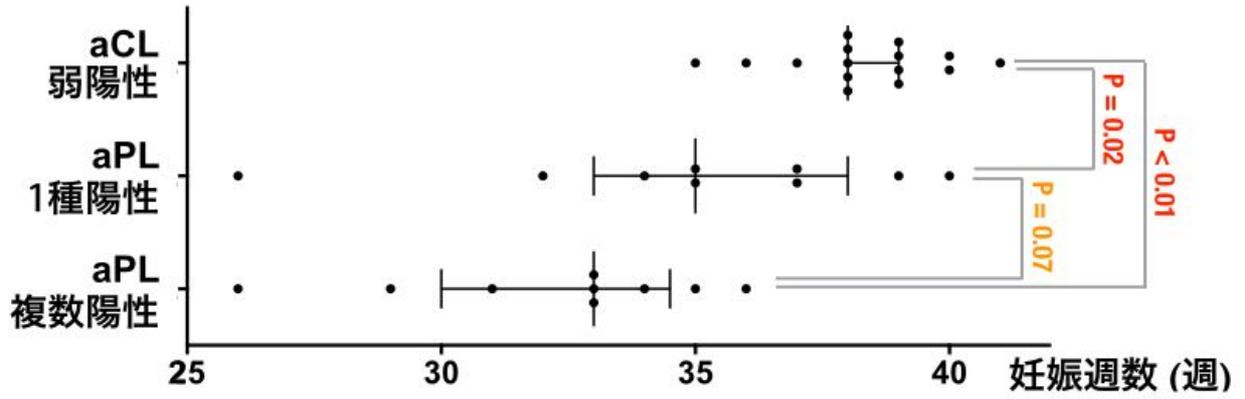
【図3】 LAC陽性の有無別の既往流死産週数分布 (n=27)



【図4】 生児獲得例の病型別妊娠期間



【図5】 生児獲得例の抗リン脂質抗体の陽性数別の妊娠期間



厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）  
分担研究報告書

不育症妊婦への抗血小板療法、抗凝固療法を反復した予後調査

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 主任部長

研究分担者 中西 功 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 予後不良妊娠に対する抗凝固療法の適応は未だに明確ではない。まして、複数回の抗凝固療法妊娠例は少数である。今回は先行研究として、当院で初回の抗凝固療法を受けた方の次回妊娠予後を治療(抗凝固療法)の有無から調査した。まずは、次回妊娠も治療した群の結果である。1回目予後良好+2回目予後良好：94例、1回目予後良好+2回目予後不良：8例、1回目予後不良+2回目予後良好：43例、1回目予後不良+2回目予後不良：19例であった。つまり、初回治療で予後不良であっても、次回も治療を行えば、43/43+19例(69.4%)が生児を得ていた。次に、次回妊娠は無治療であった群をみたところ、1回目予後良好+2回目予後良好：20例、1回目予後良好+2回目予後不良：2例、1回目予後不良+2回目予後良好：3例、1回目予後不良+2回目予後不良：4例であった。初回治療で予後不良であっても、次回に無治療であった場合には、3/3+4(42.9%)が生児を得ていた。今回の研究は抗凝固療法の適応などが、他院で導入されている場合も多く、詳細が明確ではない部分を残している。次年度にはより精度の高い調査を予定する。

A.研究目的

不育症に対する抗凝固療法の有効性の検証は前向き試験が行いにくい。不育症で抗凝固療法を受けた患者さんが次回妊娠での抗凝固療法の有無での予後データがわかれば、抗凝固療法の有効性を推し量る基礎資料になる。そこで、不育症症例において、抗血小板療法、抗凝固療法を行い予後不良であった症例の、次回妊娠での治療の有無と方法及びその転帰を明らかにすることを目的として以下のような検討を行った。

B.研究方法

大阪府立母子保健総合医療センターで不育症を適応として抗血小板療法、抗凝固療

法を行った妊婦(これを先行妊娠とする)のうち、2003年から2013年までに再度当センターで妊娠管理(後続妊娠とする)を行った症例をカルテより抽出した。先行妊娠の転帰が胎児異常による人工妊娠中絶であった1例、先行妊娠転帰不明の2例を除外した202例を対象とした。

検討項目は後続妊娠での治療方法、妊娠転帰とし、予後不良を早期・後期流産、妊娠22週以降の子宮内胎児死亡、早期新生児死亡とした。

(倫理面への配慮)

後方視的先行研究であり、倫理審査は受けていない。次年度は倫理審査の後、詳細調査を予定する。

### C. 研究結果

対象症例 202 例のうち、先行妊娠の予後良好例が 129 例(63.8%)、予後不良例が 73 例(36.1%)であった。

後続妊娠の治療適応としては Poor obstetrical history(反復流産・習慣流産、妊娠 22 週以降の IUFD, IUGR, 早期新生児死亡)が 180 例(89.1%)、抗リン脂質抗体症候群 12 例(5.9%)、proteinS 欠乏症 2 例(1.0%)、proteinC 欠乏症 2 例(1.0%)、適応不明が 6 例(3.0%)であった。

先行妊娠および後続妊娠の転帰について表 1 に示す。後続妊娠の転帰不明は 6 例、胎児異常などによる人工妊娠中絶が 3 例であった。先行妊娠での予後良好群のうち後続妊娠でも予後良好であったものが 114 例(88.3%)、うち無治療であったものは 20 例(15.5%)であった。予後不良例は 10 例(7.7%)であり、うち 1 例は PIH、IUGR を合併していた。一方、先行妊娠が予後不良であった群では、後続妊娠での予後良好が 46 例(63%)あり、うち無治療であったものは 3 例(6.5%)だった。予後不良は 23 例(31.5%)であった。2 回とも予後不良の症例の詳細を表 2 に示す。

後続妊娠での治療については、低用量アスピリン療法のみ 98 例、抗凝固療法のみ 26 例、低用量アスピリン+抗凝固療法 47 例、無治療 31 例であった。各群での予後良好例はそれぞれ 83 例、21 例、32 例、24 例であった。

### D. 考察

初回抗凝固療法妊婦の次回妊娠予後調査で大規模なものは見られない。今回調査でも抗凝固療法導入は雑多な適応の下に施行

されていた。初回抗凝固療法での生児獲得率は 129/129+73 例(63.9%)であった。しかし、次回妊娠で同様の治療を行った場合には 43/62 の生児獲得率であった。次回妊娠では無治療の場合には 3/7 の生児獲得率であった。この初回予後不良群における次回妊娠時治療の有無によつての予後(43/62 VS 3/7, P=0.158)に有意差はなかったが、症例の蓄積、或いは背景の調査によっては意味が出てくる可能性が示唆された。このことから、初回抗凝固療法予後不良例であっても、再度の抗凝固療法の有効性を期待出来る可能性も残すことにはなる。一方で、初回は抗凝固療法を受けて予後良好であれば、次回妊娠時の抗凝固療法はなくても 20/20+2(90.9%)生児を得ていた。このことは初回抗凝固療法の適応の必要性があったかという検証が必要になる。抗凝固療法の適応が整理されなければならないことを示唆している。

### E. 結論

不育症妊婦に対する抗凝固療法は有効性は示唆されるものの、その適応が検討されなければならない。

### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

### 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

表 1：先行妊娠での予後不良、予後良好群の後続妊娠転帰

|                 | <b>前回予後良好 n=129</b> | <b>前回予後不良 n=73</b> |
|-----------------|---------------------|--------------------|
| <b>予後良好</b>     | 114(88.3%) うち無治療 20 | 46(63%) うち無治療 3    |
| <b>予後不良</b>     | 10(7.7%) うち無治療 2    | 23(31.5%) うち無治療 4  |
| <b>早期流産</b>     | 7                   | 16                 |
| <b>後期流産</b>     | 2                   | 6                  |
| <b>IUFD 22週</b> | 0                   | 1                  |
| <b>早期新生児死亡</b>  | 1                   | 0                  |
| <b>TOP</b>      | 3(2.3%)             | 0                  |
| <b>転帰不明</b>     | 2(1.6%)             | 4(5.5%)            |

表 2 : 2 回とも予後不良であった各症例の詳細

| No | 先行妊娠 |      |              | 次回妊娠 |     |                |      |                 |
|----|------|------|--------------|------|-----|----------------|------|-----------------|
|    | 適応   | 妊娠転帰 | 治療内容         | 年齢   | 流産歴 | 治療内容           | 妊娠転帰 | 検査異常            |
| 1  | APS  | 早期流産 | LDA          | 31   | 3   | LDA,UFH,D<br>S | 後期流産 | 抗 2GP1 抗体<br>高値 |
| 2  | POH  | 早期流産 | LDA          | 43   | 3   | LDA,DS         | 早期流産 | なし              |
| 3  | POH  | 早期流産 | DS           | 35   | 6   | LDA            | 早期流産 | なし              |
| 4  | POH  | 早期流産 | UFH          | 40   | 4   | UFH            | 早期流産 | なし              |
| 5  | POH  | 早期流産 | DS           | 33   | 5   | DS             | 早期流産 | なし              |
| 6  | POH  | 早期流産 | LDA,UFH      | 36   | 11  | LDA            | 早期流産 | なし              |
| 7  | POH  | 早期流産 | DS           | 26   | 6   | LDA,DS         | 早期流産 | なし              |
| 8  | POH  | 早期流産 | LDA,DS       | 35   | 5   | なし             | 早期流産 | なし              |
| 9  | POH  | 後期流産 | UFH,DS       | 37   | 7   | DS             | 後期流産 | ProS 欠乏症        |
| 10 | POH  | 後期流産 | LDA,<br>LMWH | 34   | 4   | LDA, LMWH      | 後期流産 | なし              |
| 11 | POH  | 早期流産 | LDA          | 41   | 4   | LDA            | 早期流産 | なし              |
| 12 | POH  | 早期流産 | LDA          | 38   | 6   | LDA            | 早期流産 | なし              |
| 13 | POH  | IUFD | LDA          | 34   | 2   | LDA,UFH        | 後期流産 | なし              |
| 14 | POH  | IUFD | LDA,DS       | 32   | 3   | LDA,UFH        | 後期流産 | なし              |
| 15 | POH  | 早期流産 | LDA          | 39   | 2   | LDA            | IUFD | なし              |
| 16 | POH  | 早期流産 | LDA          | 39   | 3   | なし             | 早期流産 | なし              |
| 17 | POH  | 早期流産 | LDA,DS       | 37   | 6   | LDA,UFH        | 後期流産 | なし              |
| 18 | POH  | 早期流産 | LDA          | 34   | 5   | なし             | 早期流産 | なし              |
| 19 | POH  | 早期流産 | LDA          | 32   | 3   | LDA            | 早期流産 | なし              |
| 20 | POH  | 早期流産 | LDA,UFH      | 30   | 3   | LDA,UFH        | 早期流産 | なし              |
| 21 | POH  | 早期流産 | LDA,DS       | 30   | 5   | なし             | 早期流産 | なし              |
| 22 | POH  | 早期流産 | LDA          | 30   | 3   | LDA            | 早期流産 | なし              |

APS:高リン脂質抗体症候群、POH: poor obstetrical history、LDA:低用量アスピリン、UFH: 未分画ヘパリン、LMWH:低分子ヘパリン、DS: ダナパロイド Na、FGR: 子宮内胎児発育不全

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）  
分担研究報告書

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

研究分担者 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

研究要旨 抗リン脂質抗体症候群(APS)合併母体の治療の評価に、新生児の血中バイオマーカー測定を行う場合、どのバイオマーカーを用いるべきかを検討する目的で、早産児を含む新生児の臍帯血中バイオマーカーを解析した。APS 合併母体からの児は FGR をきたすことが多いが、FGR 児では有意に IL-6 低値、TGFβ1、β2 低値が認められた。TGFβは胎児発育と非常に高い相関があり、これらのバイオマーカーが FGR 児の評価に有用である可能性がある。今後、実際に APS 合併母体からの出生児でこれらのバイオマーカーを用いた検討を行うべきと考えられた。

A. 研究目的

抗リン脂質抗体症候群(APS)合併の母体より出生した児は胎児発育不全(FGR)をきたす可能性が高い。今後、本研究事業において、新たな治療法が確立した場合、その治療が新生児にどのように影響するのかを明確にするために、合併症の有無や長期予後の調査のみならず、バイオマーカーの面で検討するのが良いと考えられる。しかし、APS 母体から出生した児というだけでなく、FGR 児に関連する新生児のバイオマーカーについても未だ必ずしも明確ではない。

そこで、次年度の臨床試験に向けて、児の評価のためにどのバイオマーカーを用いるべきか、新生児の臍帯血のバイオ

マーカープロファイルを解析した。

B. 研究方法

早産、正期産に関わらず、種々の臨床状況で出生する児の臍帯血を採取し、血清・血漿を分離し、含まれる各種バイオマーカー濃度を測定した。測定には Bio-rad 社の bio-plex system による beads array 法を用いた。測定した項目は IL-1β、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12、IL-13、IL-17、IFNγ、TNFα、G-CSF、GM-CSF、MCP-1、MIP-1β、TGFβ1、TGFβ2、TGFβ3。

その他、APS ではないものの、Sjogren 症候群抗体 SS-A、SS-B 抗体陽性の母体から出生した児のバイオマーカーを臍帯

血と出生後の末梢血について経時的に検討し、母体免疫学的異常が児にどのような影響を与えるかを検討した。

(倫理面への配慮)

研究は大学倫理委員会への申請に基づき、検体・資料の匿名化を行い個人情報を保護し、また採血量も 0.1-2ml と極微量にした。

### C. 研究結果

FGR42例を含む臍帯血224例で検討した。FGRのある児ではIL-6が有意に低値だった。その他、帝王切開例ではIL-5、IL-6、GM-CSF、G-CSF、TGFβがいずれも有意に低値であった。また、胎児機能不全(NRFS)例ではIL-8が高値、IL-5、IL-12が低値、母体妊娠高血圧症候群(PIH)例ではMCP-1が有意に低値であった。最も多くのサイトカインの変動がみられたのが母体絨毛膜羊膜炎(CAM)例で、児のIL-6、IL-8、G-CSF、IL-10、TNFα、MCP-1が有意に高値だった。

一方、TGFβについては、臍帯血で常に陽性で、特にTGFβ1は10,000pg/mL以上と、他のバイオマーカーと比較し血中濃度が非常に高く、また他のサイトカインの動きと関連しないことが確認された。TGFβ1とβ2は非常に高い相関を示し( $p < 0.001$ )、TGFβ1は男児で有意に高値( $p = 0.021$ )で、FGR児で有意に低値( $p = 0.020$ )だった。しかし、他の周産期臨床所見とは必ずしも関連をもたず、帝王切開例、母体PIH例、母体CAM例、母

体ステロイド投与については、その有無によって児のTGFβには有意差を認めなかった。尚、母体APSについては、診断基準が主治医ごとに曖昧だったため、今回は検討できなかった。

また、SSA、SSB抗体陽性母体からの出生児1例において、臍帯血からすでにIL-6、IL-8の高値が認められ、その後も長期にわたる末梢血炎症性サイトカイン高値が確認され、母体免疫学的異常が児に長期にわたり影響を与えることが確認された。

### D. 考察

臍帯血において、サイトカインを始めとするバイオマーカーは母体と胎児の周産期臨床所見により大きく変化することが確認された。多くのサイトカインが関連して変動し、特にCAM合併母体からの児では、IL-6高値を含め、多くのサイトカインが変動する。FGR児ではIL-6低値が認められ、胎児発育とIL-6は何らかの関係があると考えられた。また、TGFβ1、TGFβ2はFGR例で有意に低値であった( $p = 0.020$ )。TGFβは通常でも10000pg/ml以上の濃度を保ち、TGFβ1の場合、在胎週数とは $R = 0.474$  ( $p = 0.0001$ )、出生体重とは $R = 0.503$  ( $p = 0.0001$ )で、胎児発育とも高い相関があったことから、胎児の発育・発達に大きな役割を担っていると推測された。

以上から、APS母体から出生した児の評価には、臨床所見や長期予後のみなら

ず、これらバイオマーカー測定を用いることが有用と考えられた。次年度にはぜひ、APS 合併母体例において、これらバイオマーカーを測定し、適切な対応法の確立にむけてのひとつの情報にしたい。

また今回、Sjogren 症候群抗体陽性の母体から出生した特殊な新生児において、サイトカインプロファイルを経時的に検討し、病態把握に有用であったことから、可能であれば今後、本事業において多施設共同臨床研究の適応となった母体から出生した児においては、同様の経時的なサイトカインプロファイルの解析を行うのが良いと考えられた。

#### E. 結論

FGR 児では IL-6 低値、TGFβ1、β2 低値が認められた。これらのバイオマーカーを用いて APS 母体からの児の状態評価を行うことができる可能性が示唆された。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Suzuki Y, Takahashi N, Yada Y, Koike Y, Matano M, Nishimura H, Kono Y. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in a newborn infant born to a mother with Sjogren syndrome antibodies. J Perinatology 2013; 33(7): 569-71.

##### 2. 学会発表

なし

#### 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

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）  
分担研究報告書

ガンマグロブリン大量療法における免疫調整作用について

|       |       |                     |
|-------|-------|---------------------|
| 研究分担者 | 野澤 和久 | 順天堂大学医学部膠原病内科 准教授   |
| 研究協力者 | 高崎 芳成 | 順天堂大学医学部附属順天堂医院 病院長 |
|       | 松木 祐子 | 順天堂大学医学部膠原病内科 大学院生  |
|       | 山口 絢子 | 順天堂大学医学部膠原病内科 助教    |

研究要旨

抗リン脂質抗体症候群は、習慣性流産を特徴とする不育症及び血栓症を特徴とする疾患である。現在、習慣性流産歴がある抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の流産の予防にはヘパリンをはじめとする抗凝固療法が標準的な治療となっているが、出血などの危険性があるためより安全性の高い治療法の開発が求められている。習慣性流産の原因には、種々の免疫異常が認められる事が報告されている事より、IVIg は、抗リン脂質抗体症候群合併不育症患者におけるサイトカインバランスの不整を改善する事により治療効果を発揮している可能性が示唆される。そこで、我々は IVIg のサイトカインに対する影響を過去の文献を調べ網羅的に解析して、どのような薬理作用で IVIg が不育症の治療に寄与するのかについて検討をおこなった。IVIg には各種サイトカイン制御を含む様々な免疫調節作用があり、IVIg による治療効果に寄与していると考えられたが、特に、IVIg には Th-1 細胞反応抑制及び Th-2 細胞反応増強効果が報告されており、この機序が習慣性流産治療に対する主な薬理作用と考えられた。また、ヒトの原因不明不育症においても、末梢血でも脱落膜でも TTh-17 が増加する事が報告されている (Wang et al. J Reprod Immunol 2008;84;164-170)。IVIg は TH-17 抑制作用効果を持つので、この点でも習慣性流産における免疫異常の是正に寄与していると考えられた。IVIg には補体や免疫複合体活性化による組織障害を抑える作用や Treg 増強作用も報告されているので、この点においても習慣性流産治療に寄与していると考えられた。それ以外にも IVIg はこれら以外の機序にても習慣性流産治療に対して薬理作用を有する可能性も考えられた。

A. 研究目的

抗リン脂質抗体症候群は、習慣性流産を特徴とする不育症及び血栓症を特徴とする疾患である。現在、習慣性流産歴がある抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の流産の予防にはヘパリンをはじめとする抗凝固療法が標準的な治

療となっているが、出血などの危険性があるためより安全性の高い治療法の開発が求められている。

ガンマグロブリン大量療法 (IVIg) は低・無ガンマグロブリン血症や特発性血小板減少症、重症感染症、川崎病などに保険

適応のある治療法であるが、その薬理作用については不明な点が多い。IVIgは、近年国内外で難治性自己免疫性疾患や難治性習慣流産に対しても有用である可能性が示唆されており、抗血栓療法やステロイド製剤によっても妊娠が安全に継続できない抗リン脂質抗体症候群合併不育症患者に対して、本治療の有効性が期待されている。現在、不育症に対する診療指針は確立しているとは言えず、拳児を希望し妊娠に至るも出産に結び付かない不育症患者も数多く存在する。その中で本治療の有効性が証明されれば、重要な意義があると言える。

習慣性流産の妊娠におけるサイトカインの役割に関してはWegmannらによると、正常妊娠では胎児胎盤系はIL4、IL5やIL10などのTh2 - typeのサイトカインを分泌しTh2優位な状態にあるとされ(Wegmann TG et al , Immunol Today 14 : 353 - 356 , 1993 )、Th1 typeサイトカインは流産に、Th2 typeサイトカインは妊娠維持に関与すると考えられている。習慣性流産の原因には、種々の免疫異常が認められる事が報告されている事より、IVIgは、抗リン脂質抗体症候群合併不育症患者におけるサイトカインバランスの不整を改善する事により治療効果を発揮している可能性が示唆される。そこで、我々はIVIgのサイトカインに対する影響を過去の文献を調べ網羅的に解析して、どのような薬理作用でIVIgが不育症の治療に寄与するのかについて、検討することを目的とした。

## B. 研究方法

PubMed により、キーワードを「Intravenous immunoglobulin (IVIg)」

と「cytokine」

と設定して、過去に報告されている関連文献を網羅的に集めた。その集積された論文の中で、IVIgの薬理作用に関して免疫反応やサイトカインの関連性について記載されているものをさらに抽出して、各々の具体的な機序についてまとめた。

(倫理面への配慮)

当研究は、臨床検体を用いた物ではないため、患者の同意取得など倫理面に関する配慮の必要性は無いと判断した。

## C. 研究結果

IVIgの免疫反応制御機構において下記の物が報告されていた。

- 1 . Fc 受容体への作用
  - マクロファージやエフェクター細胞における Fc 受容体阻害
  - 抗体依存性細胞傷害活性の誘導
  - 抑制性 Fc 受容体の誘導
- 2 . 抗炎症作用
  - 補体依存性組織障害の軽減
  - 免疫複合体を介する組織障害・炎症の軽減
  - 内皮細胞活性化の抑制
  - 微生物毒素の中和
- 3 . B 細胞への作用
  - Fc 受容体を介する抑制シグナル伝達
  - 抗体産生の抑制
  - 抗イディオタイプ抗体による中和
- 4 . T 細胞への作用
  - ヘルパーT 細胞からのサイトカイン産生抑制
  - T 細胞スーパー抗原の中和
- 5 . 細胞増殖への作用
  - リンパ球増殖反応抑制

アポトーシスの制御  
などが報告されていた。

また、IVIgのサイトカイン制御における  
関与としては、下記の報告があった。

1. Th-1 細胞反応抑制
2. Th-2 細胞反応増強
3. Th-17 細胞における IL-17 産生抑制
4. Treg (免疫調節性 T 細胞) における  
TGF- $\beta$ 、IL-10 産生抑制
5. マクロファージにおける TNF- $\alpha$ 産生抑  
制
6. マクロファージにおける IL-6 産生抑  
制
7. マクロファージにおける BAFF 産生抑  
制
8. リンパ球からの GM-CSF 産生抑制  
などの報告があった。

#### D. 考察

IVIgには各種サイトカイン制御を含む  
様々な免疫調節作用があり、IVIgによる治  
療効果に寄与していると考えられた。IVIg  
は複数の作用機序がある事により、習慣性  
流産治療に対しても複数の機序で作用して  
いる可能性が高い。特に、IVIgにはTh-1  
細胞反応抑制及びTh-2細胞反応増強効果  
が報告されており、この機序が習慣性流産  
治療に対する主な薬理作用と考えられた。  
また、ヒトの原因不明不育症においても、  
末梢血でも脱落膜でもTTh-17が増加する  
事が報告されている(Wang et al. J Reprod  
Immunol 2008;84;164-170)。IVIgはTh-17  
抑制作用効果を持つので、この点でも習慣  
性流産における免疫異常の是正に寄与して  
いると考えられた。また、胎児は母体にと  
って異物であるため、母体の免疫系は胎児

を許容するように変化するが、その中の重  
要な機構のひとつとして、胎盤表面におけ  
る補体制御分子の存在が知られている。も  
しも、この補体制御分子の作用が障害され  
たなら補体活性化の原因となり得る。IVIg  
は補体や免疫複合体活性化による組織障害  
を抑える作用も報告されているので、この  
点においてもIVIgによる習慣性流産治療  
に対する薬理作用になり得ると推察された。

また、妊娠における胎児抗原特異的免疫  
寛容の誘導にTregの重要性が示唆されて  
いるが、IVIgにはTreg増強作用も報告さ  
れているので、この点においても習慣性流  
産治療に寄与していると考えられた。

以上のことより習慣性流産治療に対する  
IVIgの薬理作用として、これら以外の機序  
の可能性もあるが、これについては今後の  
研究が望まれる、

#### E. 結論

習慣性流産の治療に対して、理論的に  
IVIg療法は有効であると考えられる。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Yanagida M, Kawasaki M, Fujishiro M,  
Miura M, Ikeda K, Nozawa K, Kaneko  
H, Morimoto S, Takasaki Y, Ogawa H,  
Takamori K, Sekigawa I. Serum  
proteome analysis in patients with  
rheumatoid arthritis receiving therapy  
with tocilizumab: an anti-interleukin-6  
receptor antibody. Biomed Res Int.  
2013;2013:607137.doi:10.1155/2013/60  
7137. Epub 2013 Aug 22. PubMed  
PMID: 24058910.

2. Nozawa K, Fujishiro M, Kawasaki M, Yamaguchi A, Ikeda K, Morimoto S, Iwabuchi K, Yanagida M, Ichinose S, Morioka M, Ogawa H, Takamori K, Takasaki Y, Sekigawa I. Inhibition of connective tissue growth factor ameliorates disease in a murine model of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013 Jun;65(6):1477-86. doi: 10.1002/art.37902. PubMed PMID: 23436223.
2. 学会発表
1. Doe K, Nozawa K, Hiruma K, Yamada Y, Matsuki Y, Nakano S, Nakano H, Ikeda T, Ikegami T, Sekigawa I, Takasaki Y. Autoantibody to Chromatin Assembly Factor-1 Is a Novel Biomarker for Systemic Lupus Erythematosus. The 5th East Asian Group of Rheumatology. The Plaza, Seoul, Korea. May, 31- June, 1, 2013.
2. Nozawa K, Fujishiro M, Kawasaki M, Yamaguchi A, Ichinose S, Yanagida M, Iwabuchi K, Ikeda K, Morimoto S, Morioka M, Takasaki Y, Sekigawa I. Blockade of CTGF Restores Aberrant Osteoclastogenesis in Collagen Induced Arthritis [ CIA ] Mice Through Inhibition of Th-17 Differentiation. The 5th East Asian Group of Rheumatology. The Plaza, Seoul, Korea. May 31- June 1, 2013.
3. 土江健太郎, 野澤和久, 蛭間香織, 松木祐子, 仲野総一郎, 高崎芳成. 自己抗体全身性エリテマトーデスにおける新規自己抗原である Chromatin assembly factor-1(CAF-1)に対する自己免疫応答について. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 京都, 2013.4.18-20.
4. 土江健太郎, 野澤和久, 蛭間香織, 松木祐子, 仲野総一郎, 高崎芳成: 全身性エリテマトーデスにおける新規自己抗原である Chromatin assembly factor-1(CAF-1)に対する自己免疫応答. 第 34 回日本炎症・再生医学会. 京都, 2013.7.2-3.
5. 土江健太郎, 野澤和久, 宮下知子, 小沼心, 名切裕, 天野浩文, 森本真司, 山路健, 田村直人, 高崎芳成. ループス腎炎に対するクロリムス、ミゾリピン併用療法の有効性. 第 41 回日本臨床免疫学会. 山口, 2013.11.27-29
6. 野澤和久, 鈴木淳, 渡辺崇, 多田久里守, 山路健, 田村直人, 高崎芳成. 急速に増大する多発性肺結節影を呈した SLE の 1 例. 日本内科学会関東地方会 598 回. 東京, 2013.7.21.
7. 野澤和久, 山口絢子, 渡辺崇, 多田久里守, 山路健, 田村直人, 高崎芳成: 難治性血小板減少症に対してトロンボポチン受容体作動薬が有効であった混合性結合組織病の一例. 第 24 回日本リウマチ学会・関東支部学術集会. 東京, 2013.12.7.
- 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

流産・不育症の病理所見について

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医員

研究要旨

当センターの流産症例につき、流産物の病理学的解析を行った。流産物の病理標本のためのチェック項目リストを作成した。異常病理所見を抽出し、それらに従って流産の分類を試みた。習慣性流産と単発の流産との比較検討などは次年度以降に行う予定である。今年度はパイロット的に行い、フィブリン沈着がびまん性に見られる例に流産を繰り返す症例が見られた。

A．研究目的

繰り返す IUFD(intrauterine fetal death)は胎児側の要因と母体側の要因ともに検索する必要がある。劣性遺伝の奇形症候群などが胎児に見つかる事もある。母体側要因として膠原病やその他の免疫異常が関連する事も多い。抗リン脂質抗体である抗カルジオリピン抗体(ACA)が高値を示す症例があるが、これらの胎盤を検索した結果、絨毛の周囲のトロフォプラストにフィブリンが沈着し、その部位に IgG の沈着が見られる事を以前に報告した。この梗塞像は、従来からいわれていた虚血性病変とは病因論的に違うと考え、perivillous fibrin deposition(PVFC)と呼んでいる。この場所での免疫反応の結果生じたものと推定される。

流産物の病理検査は、母児の異常を後方視的にも検索できる重要なものである。臨床所見や血液の臨床検査とともに病理検体からの情報を解析し、習慣性流産の病態の研究を行った。

B．研究方法

流産の標本を臨床経過と将来に比較検討すべく、チェックリストを利用した(表-1)。絨毛・絨毛間腔・脱落膜の異常所見をそれぞれ記載することとした。

|              |   |   |    |    |   |   |    |   |
|--------------|---|---|----|----|---|---|----|---|
| 受付番号         | 年 | 月 | 回目 | 週数 | 週 | 日 | 体重 | g |
| 卵黄嚢          |   |   |    |    |   |   |    |   |
| 胎児           |   |   |    |    |   |   |    |   |
| 液腔           |   |   |    |    |   |   |    |   |
| 絨毛           |   |   |    |    |   |   |    |   |
| 絨毛炎          |   |   |    |    |   |   |    |   |
| 絨毛閉塞         |   |   |    |    |   |   |    |   |
| CAM          |   |   |    |    |   |   |    |   |
| 虚血           |   |   |    |    |   |   |    |   |
| 合体体結節の増加     |   |   |    |    |   |   |    |   |
| 絨毛間フィブリン     |   |   |    |    |   |   |    |   |
| 絨毛周囲フィブリン    |   |   |    |    |   |   |    |   |
| 絨毛間血栓        |   |   |    |    |   |   |    |   |
| 絨毛間質の血管形成    |   |   |    |    |   |   |    |   |
| 胎児赤芽球        |   |   |    |    |   |   |    |   |
| 絨毛浮腫         |   |   |    |    |   |   |    |   |
| 絨毛異形成        |   |   |    |    |   |   |    |   |
| トロフォプラスト嚢胞状  |   |   |    |    |   |   |    |   |
| トロフォプラスト封入体  |   |   |    |    |   |   |    |   |
| トロフォプラスト集塊   |   |   |    |    |   |   |    |   |
| トロフォプラスト増生   |   |   |    |    |   |   |    |   |
| トロフォプラスト異型性  |   |   |    |    |   |   |    |   |
| 脱落膜          |   |   |    |    |   |   |    |   |
| Arias-Stella |   |   |    |    |   |   |    |   |
| 脱落膜フィブリン     |   |   |    |    |   |   |    |   |
| 脱落膜血栓        |   |   |    |    |   |   |    |   |
| 脱落膜出血        |   |   |    |    |   |   |    |   |
| 脱落膜炎症        |   |   |    |    |   |   |    |   |
| 全体のコメント まとめ  |   |   |    |    |   |   |    |   |

表 1-流産物のチェックリストの一様式

これらのチェックリストによる病理標本の検討結果及び別に行った染色体の結果を基に流産原因を 5 型に分類した。

(倫理面への配慮)

本研究は診療情報の一部としての胎盤病理検査結果を用いて解析を行ったもので、個人情報保護に配慮した。

### C. 研究結果

流産の原因を病理標本及び染色体検査の結果から、次の5型に分類した。

染色体異常などによる流産

感染症（急性、慢性）が関連する

流産

自己抗体などに関連して、止血・凝固異常が関連すると考えられる

流産

子宮・胎盤系の血流異常(虚血病変)

その他

単発流産における代表的な所見は、虚血様所見、絨毛間血栓、異形成絨毛、絨毛浮腫などである(図1)。

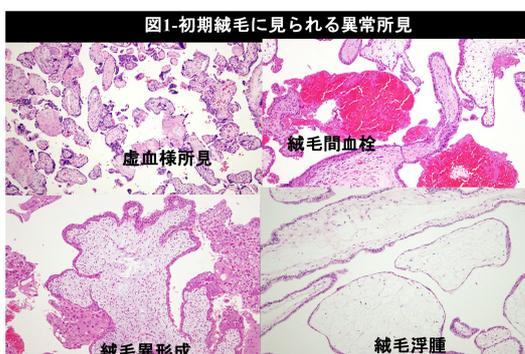


図1-単発流産における代表的な病理所見

染色体異常は、初期流産の半分以上を占めると言われている。妊娠中期以後では、異形成絨毛がよく見られる所見であるが、初期絨毛では異形成絨毛が見られないものも多い。特に最も多い16トリソミーでは異形成絨毛を伴わない。トロフォブラストの小嚢胞状変化は、従来より部分胞状奇胎に特徴的な所見と言われ、三倍体の胎盤所見として記載されているがこれも説得性のある所見とは言えない。部分胞状奇胎の診断には、流産の標本の解釈においても染色体の分析

が十分になされていないことが問題と考えられる。

流産児の病理検査における感染症は、中期以後の胎盤所見と見方が異なる。絨毛膜羊膜炎という形よりも、瀰漫性の細胞浸潤、あるいは膿瘍という形で流産が起こる。中期よりも比較的頻度は低い。

絨毛周囲性のフィブリン沈着(perivillous fibrin change=PVFC)は、絨毛周囲に、trophoblast に密着し、しばしば trophoblast に変性が見られ、その直上にフィブリン沈着が見られるものである(図2)。IgGなど免疫グロブリンの沈着が認められることも多い。

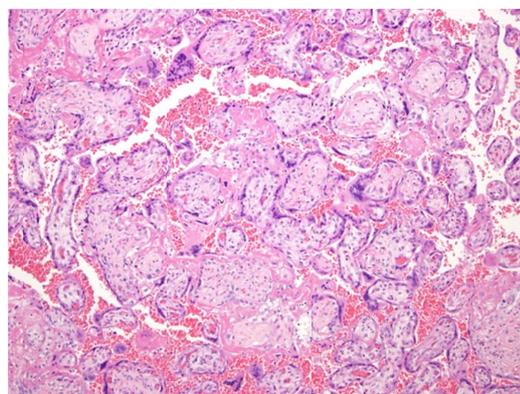


図2-絨毛周囲性のびまん性フィブリン沈着(PVFC)

胎盤病理所見から習慣性流産が窺われる所見として、Rohr's fibrin(massive intervillous fibrin deposition)がある(図3)。絨毛間のフィブリンが、広範囲に、時には胎盤の全面に沈着する。胎盤は全体にかたく、貧血状で、実質臓器の様相を呈する。数ヶ所から標本を作成し、絨毛間にフィブリンが瀰漫性に沈着する所見であった。PVFCとは異なり、組織学的には

瀰漫性の絨毛間フィブリンである。母体の膠原病や凝固異常症と関連する場合も見られる。繰り返す流産の原因となり、次回妊娠の管理が重要である。

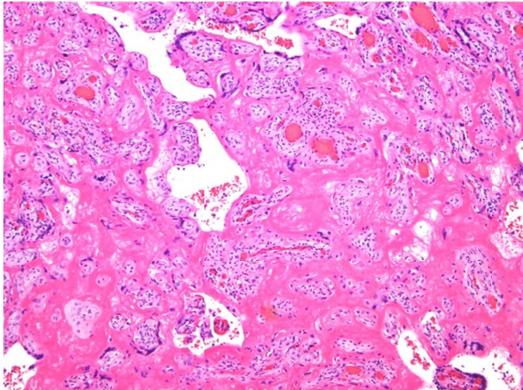


図 3 -絨毛間のびまん性フィブリン沈着 (Rohr)

絨毛の虚血所見は、妊娠中期以後の胎盤では、妊娠高血圧症との関連で確立されているが、流産物でも比較的高頻度にその所見が認められた。現在では、母体の異常との因果関係では、結論を出せなかった。

その他の所見として、トロフォブラストの小嚢胞状変化、栄養膜細胞巢外皮、絨毛間腔内細胞浸潤などが目立つ症例が散見されたが、その臨床的意義などは不明であった。

#### D . 考察

結果でも示したが、妊娠中期以後では、異形成絨毛がよく見られる所見であるが、初期絨毛では異形成絨毛が見られないものも多い。特に最も多い 16 トリソミーでは異形成絨毛を伴わない。以前に当科で行った初期絨毛の染色体検査と絨毛の病理

変化の関連を示す(表 2,3)。初期絨毛では、絨毛の異形成よりも浮腫状変化がそれを示す可能性がある。

表2. 習慣性流産とその他の症例との染色体検査結果の比較

|             | 全症例(%)   | 習慣性流産(%) | その他(%)   |
|-------------|----------|----------|----------|
| 正常核型        | 81(44.3) | 32(40.0) | 49(47.6) |
| Trisomy     | 67(36.6) | 30(37.5) | 37(35.9) |
| Monosomy    | 16(8.7)  | 6(7.5)   | 10(9.7)  |
| Triploidy   | 5(2.7)   | 1(1.3)   | 4(3.9)   |
| Tetraploidy | 3(1.6)   | 3(3.8)   | 0(0.0)   |
| その他転座など     | 11(6.0)  | 8(10.0)  | 3(2.9)   |
|             | 183      | 80       | 103      |

表3. Trisomyのうちわけと組織所見Dysmature像の有無

| Trisomyのうちわけ        | 件数     | Dysmatureと診断した症例: |     |
|---------------------|--------|-------------------|-----|
|                     |        | 初回診断              | 再検時 |
| 16 trisomy          | 18(12) | 0                 | 3   |
| 21 trisomy          | 9(8)   | 0                 | 1   |
| 15 trisomy          | 7(4)   | 1                 | 1   |
| 4 trisomy           | 5(1)   | 0                 | 0   |
| 8 trisomy           | 4(2)   | 1                 | 1   |
| 22 trisomy          | 4(2)   | 0                 | 1   |
| 18 trisomy          | 3(3)   | 2                 | 3   |
| 13 trisomy          | 2(2)   | 1                 | 2   |
| 20 trisomy          | 2(1)   | 1                 | 1   |
| 7 trisomy           | 2(2)   | 0                 | 2   |
| 2,3,9,10,14 trisomy | 1*5(1) | 0                 | 0   |
| 2つ以上のtrisomy        | 6(1)   | 0                 | 1   |
| Total               | 67(38) | 6                 | 16  |

(\*)内は、絨毛の評価が可能であった件数

習慣性流産と関連する病理所見として、絨毛間フィブリン(PVFC)と絨毛周囲性フィブリン(Rohr fibrin)がある。これらは、別々の成り立ちのものか、あるいは程度の差を示すものか更に検討を要する。多数の症例を臨床経過や検査所見と比較検討することにより明らかにしたい。

流産における病理所見を解析する上での問題点を以下に示す。

1. 流産はもともと、異常状態なので、コントロール設定が困難である。
2. 組織観察のみ。胞状奇胎などわずかな例外を除いて肉眼所見が

- ほとんど役立つ。ない。
3. 出血と絨毛間血栓との類似。流産物排出の際の artifact が出血あるいは血腫としてみられる可能性があり、これと意味のある絨毛間血腫を鑑別する手段を考慮する必要がある。
  4. 胎盤遺残とフィブリンの課題。稽留流産などでどのような病理変化が生じるか？検討の必要がある。
  5. 初期流産における虚血所見は、特定の臨床状態と結びつかず、現時点では、臨床的な意義が不明である。今後、多数の例で検討する予定である。

以上の問題点を次年度以降に検討する予定である。

#### E. 結論

今年度は、流産病理の解析方法を作成すること、その基本的な病理所見を提示することにとどまった。次年度以降、臨床経過や検査所見を比較検討することにより、習慣性流産の病理所見を明らかにしていきたい。

#### F. 参考文献

- 1) 中山雅弘、若浜陽子、有澤正義、和田芳直、木戸口公一. 自己免疫疾患合併妊婦の胎盤病理所見. 周産期シンポジウム No9, メジカルビュー、東京 p 55 - 61 1991
- 2) Fuke Y, Aono T, Imai S, Suehara N, Fujita T, Nakayama M. Clinical significance and treatment of massive intervillous fibrin deposition associated with recurrent fetal growth retardation. *Gynecol Obstet Invest* 1994;38:5-9
- 3) Wahren-Herlenius M, Sonesson SE. Specificity and effector mechanisms of autoantibodies in congenital heart block. *Curr Opin Immunol* 2006;18:690-6
- 4) 中山雅弘、藤田富雄. 抗リン脂質症候群と胎盤病理所見. 産婦人科の実際 2005; 54: 593-599
- 5) Pathak S, Lees CC, Hackett G, Jessop F, Sebire NJ. Frequency and clinical significance of placental histological lesions in an unselected population at or near term. *Virchows Arch* 2011;459:565-572
- 6) 中山雅弘、松岡圭子、桑江優子、馬場幸子、末原則幸、藤田富雄. 初期流産物における染色体検査結果と病理組織の検討 大阪府立母子保健総合医療センター雑誌 2009 ; 1 : 46-48

#### G. 研究発表

##### 1) 論文発表・著書

1. Shigeta N, Ozaki K, Hori K, Ito K, Nakayama M, Nakahira K, Yanagihara I. An Arthrobacter spp. Bacteremia Leading to Fetal Death and Maternal Disseminated Intravascular Coagulation. *Fetal*

- and Pediatric Pathology. 2013 ; 32 : 25~31
2. Kakigano A, Mimura K, Tanagawa T, Nakayama M, Kanayama T, Fujita S, Kinugasa-Taniguchi Y, Endo M, Tomimatsu M, Kimura T. Imbalance of angiogenic factors and avascular edematous cystic villi in a trisomy 13 pregnancy : A case report. Placenta. 2013
  3. Kubota A, Mochizuki N, Shiraishi J, Nakayama M, Kawahara H, Yoneda A, Tazuke Y, Goda T, Nakahata K, Sano H, Hirano S, Kitajima H. Parenteral-nutrition-associated liver disease after intestinal perforation in extremely low-birthweight infants : Consequent lethal portal hypertension. Pediatrics International. 2013 ; 55 : 39~43
  4. Yoshida M、Matsuoka K、Nakazawa A、Yoshida M、Inoue T、Kishimoto H、Nakayama M、Takaba E、Hamazaki M、Yokoyama S、Horie H、Tanaka M、Gomi K、Ohama Y、Kigasawa H、Kitano Y、Uchida H、Kanamori Y、Iwanaka T、Tanaka Y. Sacrococcygeal yolk sac tumor developing after teratoma : A clinicopathological study of pediatric sacrococcygeal germ cell tumors and a proposal of the pathogenesis of sacrococcygeal yolk sac tumors. Journal of Pediatric Surgery. 2013 ; 48 : 776~781
  5. Umeda S, Kawahara H, Yoneda A, Tazuke Y, Tani G, Ishii T, Goda T, Hirano K, Ikeda K, Ida S, Nakayama M、Kubota A、Fukuzawa M. Impact of cow's milk allergy on enterocolitis associated with Hirschsprung's disease. Pediatr Surg Int 2013 ; 29 : 1159~1163
  6. Saka R, Okuyama H, Uchida K, Nakahira K, Sasaki T, Nose S, Nakayama M、Fukuzawa M、Yanagihara I. The expression of surfactant proteins A and D in the intestines and pancreas of murine fetuses. Open Journal of pediatrics 2014
  7. 中山雅弘. 病理学的視点からみた糖尿病母体の胎盤・児に与える影響. 「妊娠と糖尿病」母児管理のエッセンス. 株式会社金芳堂. 2013 53~59
  8. 中山雅弘 (分担). 女性生殖器 (胎盤). 器官病理学 改訂14版. 南山堂. 700~709
  9. 中山雅弘 (分担). 小児期の臓器重量および心臓の計測値について. 子ども計測ハンドブック. 朝倉書房. 173~181
- 2) 学会発表
1. 大塚泰史、佐々木健介、城崎幸介、東本健、岡本伸彦、窪田昭男、中山雅弘、吉浦孝一郎、福

- 島英伸. シスチン尿症を伴うゲノムワイド父性片親性ダイソミー症例の遺伝子解析. 第 48 回日本小児腎臓病学会. 2013.6.18～29 徳島
2. 竹内真、中山雅弘、石井桂介、光田信明. 胎児死亡したダウン症候群・一過性骨髄異常増殖症の病理学的検討. 第 49 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会. 2013.7.14～16 横浜市
3. 白石淳、北島博之、窪田昭男、中山雅弘. 組織所見に基づく超低出生体重児における消化管穿孔の再分類の試み. 第 49 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会. 2013.7.14～16 横浜市
4. 平野勝久、窪田昭男、中山雅弘、川原央好、米田光宏、田附裕子、谷岳人、合田太郎. 新生児消化管疾患における静脈栄養に伴う肝障害に関する検討. 第 49 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会. 2013.7.14～16 横浜市
5. 柿ヶ野藍子、味村和哉、金川武司、中山雅弘、金山智子、藤田聡子、谷口友基子、遠藤誠之、富松拓治、木村正. 母体血精中の angiogenic imbalance と胎盤の avascular edematous cystic villi を認めたトリソミー13 合併妊娠. 第 49 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会. 2013.7.14～16 横浜市
6. 副島英伸、東元健、八木ひとみ、青木早織、鮫島梓、斎藤滋、夫律子、中山雅弘、坂口勲、大場隆、片淵秀隆. 11p15 インブリントドメインのメチル化異常を認めた間葉性異形成胎盤の 1 例. 第 20 回出生前診断研究会 2013.9 鹿児島
- 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

## 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

| 発表者氏名                                                                                                                          | 論文タイトル名                                                                                                                                         | 発表誌名                   | 巻号  | ページ       | 出版年  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----|-----------|------|
| Inada K, Shima T, Nakashima A, Aoki K, Ito M, <u>Saito S.</u>                                                                  | Characterization of regulatory T cells in decidua of miscarriage cases with abnormal or normal fetal chromosomal content.                       | J Reprod Immunol.      | 97  | 104-111   | 2013 |
| Nakashima A, Yamanaka-Tatematsu M, Fujita N, Koizumi K, Shima T, Yoshida T, Nikaido T, Okamoto A, Yoshimori T, <u>Saito S.</u> | Impaired autophagy by soluble endoglin, under physiological hypoxia in early pregnant period, is involved in poor placentation in preeclampsia. | Autophag               | 9   | 303-316   | 2013 |
| <u>Saito S.</u> , Shima T., Inada K., Nakashima A.                                                                             | Which Types of Regulatory T cells Play Important Roles in Implantation and Pregnancy Maintenance?                                               | Am J Reprod Immunol    | 69  | 340-345   | 2013 |
| Thaxton JE, Nevers T, Lippe EO, Blois SM, <u>Saito S</u> , Sharma S.                                                           | NKG2D Blockade Inhibits Poly(I:C)-Triggered Fetal Loss in Wild Type but Not IL-10 <sup>-/-</sup> Mice.                                          | J Immunol              | 190 | 3639-3647 | 2013 |
| <u>Sugiura-Ogasawara M.</u> , 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. | 39  | 126-31    | 2013 |
| Katano K, Suzuki S, Ozaki Y, Suzumori N, Kitaori T, <u>Sugiura-Ogasawara M.</u>                                                | Peripheral natural killer cell activity as a predictor of recurrent pregnancy loss: a large cohort study.                                       | Fertil Steril          | 100 | 1629-34   | 2013 |

| 発表者氏名                                                                                                                                                                 | 論文タイトル名                                                                                                                                                               | 発表誌名                    | 巻号 | ページ       | 出版年  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----|-----------|------|
| Kameda H, Kanbe K, Sato E, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, <u>Atsumi T</u> , Tsukano M, Kasama T, Shiozawa S, Tanaka Y, Yamanaka H, Takeuchi T.                 | A merged presentation of clinical and radiographic data using probability plots in a clinical trial, the JESMR study.                                                 | Ann Rheum Dis           | 72 | 310-312   | 2013 |
| Amengual O, <u>Atsumi T</u> , Oku K, Suzuki E, Horita T, Yasuda S, Koike T.                                                                                           | Phospholipid scramblase 1 expression is enhanced in patients with antiphospholipid syndrome.                                                                          | Mod Rheumatol           | 23 | 81-88     | 2013 |
| Fukaya S, Matsui Y, Tomaru U, Kawakami A, Sogo S, Bohgaki T, <u>Atsumi T</u> , Koike T, Kasahara M, Ishizu A.                                                         | Overexpression of TNF- $\alpha$ -converting enzyme in fibroblasts augments dermal fibrosis after inflammation.                                                        | Lab Invest              | 93 | 72-80     | 2013 |
| Oku K, Amengual O, Zigon P, Horita T, Yasuda S, <u>Atsumi T</u> .                                                                                                     | Essential role of the p38 mitogen-activated protein kinase pathway in the tissue factor gene expression by the phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibody. | Rheumatol               | 52 | 1775-1784 | 2013 |
| Kato M, <u>Atsumi T</u> , Oku K, Amengual O, Nakagawa H, Fujieda Y, Otomo K, Horita T, Yasuda S, Koike T.                                                             | The involvement of CD36 in the monocyte activation by antiphospholipid antibodies.                                                                                    | Lupus                   | 22 | 761-771   | 2013 |
| Suzuki Y, <u>Takahashi N</u> , Yada Y, Koike Y, Matano M, Nishimura H, Kono Y.                                                                                        | Hemophagocytic lymphohistiocytosis in a newborn infant born to a mother with Sjogren syndrome antibodies.                                                             | Journal of Perinatology | 33 | 569-571   | 2013 |
| <u>Nozawa K</u> , Fujishiro M, Kawasaki M, Yamaguchi A, Ikeda K, Morimoto S, Iwabuchi K, Yanagida M, Ichinose S, Morioka M, Ogawa H, Takamori K, Takasaki Y, Sekigawa | Inhibition of connective tissue growth factor ameliorates disease in a murine model of rheumatoid arthritis                                                           | Arthritis Rheum         | 65 | 1477-86   | 2013 |

| 発表者氏名             | 論文タイトル名                         | 発表誌名                              | 巻号  | ページ     | 出版年  |
|-------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-----|---------|------|
| 齋藤 滋              | 不育症 Up to date 不妊症と不育症の境界領域も含めて | 日本 IVF 学会誌                        | 16  | 21-25   | 2013 |
| 齋藤 滋              | 男性も知っておきたい！「不育症」の基礎知識           | R 2 5                             | 340 | 15      | 2013 |
| 齋藤 滋              | 「不育症」を知っていますか？                  | オレンジページムック<br>元気ときれいの教科書<br>からだの本 | 17  | 32-33   | 2013 |
| 齋藤 滋              | 不育症と診断されたとき                     | 月刊 母子保健 3月号                       | 647 | 4-5     | 2013 |
| 出口雅士，蝦名康彦<br>山田秀人 | 自己抗体検査                          | ペリネイタルケア                          | 33  | 166-170 | 2014 |