



不育症：抗リン脂質抗体と凝固異常症

出口, 雅士
蝦名, 康彦
谷村, 憲司
山田, 秀人

(Citation)

日本産科婦人科学会雑誌, 69(3):1151-1161

(Issue Date)

2017-03

(Resource Type)

journal article

(Version)

Version of Record

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/90005918>



【特集】

不育症：抗リン脂質抗体と凝固異常症

出口 雅士 蝦名 康彦 谷村 憲司 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

キーワード：抗リン脂質抗体，凝固第Ⅻ因子，プロテイン S，低用量アスピリン，未分画ヘパリン

古くから全身性エリテマトーデス (Systemic lupus erythematosus ; SLE) 患者の妊娠では，流死産が多いことが知られていたが，1980 年代中頃に抗リン脂質抗体 (Antiphospholipid antibody ; aPL) が発見され，流死産と関連する自己抗体として注目されて以来，不育症や血栓塞栓症と aPL との関連解析が展開されてきた．現在では aPL は不育症の原因と認識されている．aPL による流産発生機序については母児接点での血栓による血流障害だけでなく，絨毛細胞の障害作用 (アポトーシス誘導，増殖傷害，合胞体細胞への分化障害) が知られている．

一方，その他の血栓素因と不育症の関連については，1993 年に凝固第Ⅻ因子低下と習慣流産の関連が報告されて¹⁾以来，多くの報告がなされた．これまでにプロテイン S (PS)，プロテイン C (PC)，アンチトロンビン (AT) 欠乏²⁾や凝固第Ⅴ因子ライデン変異³⁾，プロトロンビン遺伝子多型 (21210G)⁴⁾，凝固第Ⅷ因子上昇⁵⁾，高ホモシステイン血症⁶⁾等と不育症の関連が報告されている．欧米でよく見られるプロトロンビン遺伝子多型，凝固第Ⅴ因子ライデン変異のうち，プロトロンビン遺伝子多型は主に初期流産と関係するとされる^{7)~9)}．

一方，凝固第Ⅴ因子ライデン変異は変異の結果プロテイン C による不活化に抵抗性となり過凝固に傾くもので，早期流産⁹⁾¹⁰⁾のみならず，妊娠後期の死産・子宮内胎児死亡¹¹⁾とも関係するとされる．ただ，これらの異常は日本人では報告されておらず，本邦では不育症のリスク因子とはならない．また，高ホモシステイン血症は血管内皮細胞の障害から血栓症をひき起こす代謝異常で，メチレンテトラヒドロ葉酸リダクターゼ (MTHFR) の欠乏などによって起こる．MTHFR 遺伝子多型は心筋梗塞，脳梗塞との関連が知られ，欧米では不育症 (妊娠後期の死産・子宮内胎児死亡) との関係も報告されているが，本邦での報告は少ない．

不育症に関わる aPL 以外の凝固異常としては，本邦では専らプロテイン S，凝固第Ⅻ因子と不育症の関連が注目されている．我々は 1,220 人を対象とした前方視的コホート研究で妊娠 8~14 週に採取した血漿を用いて PS 活性，遊離 PS 抗原量，PC 活性，凝固第Ⅻ因子を測定し，産科異常との関連を解析した．このうち産科異常なく経過した 933 人の計測値の分布は図 1 のとおり正規分布しており，その 1，5，10 パーセンタイル値は表 1 のとおりで，PS 活性，遊離 PS 抗原量は妊娠初期

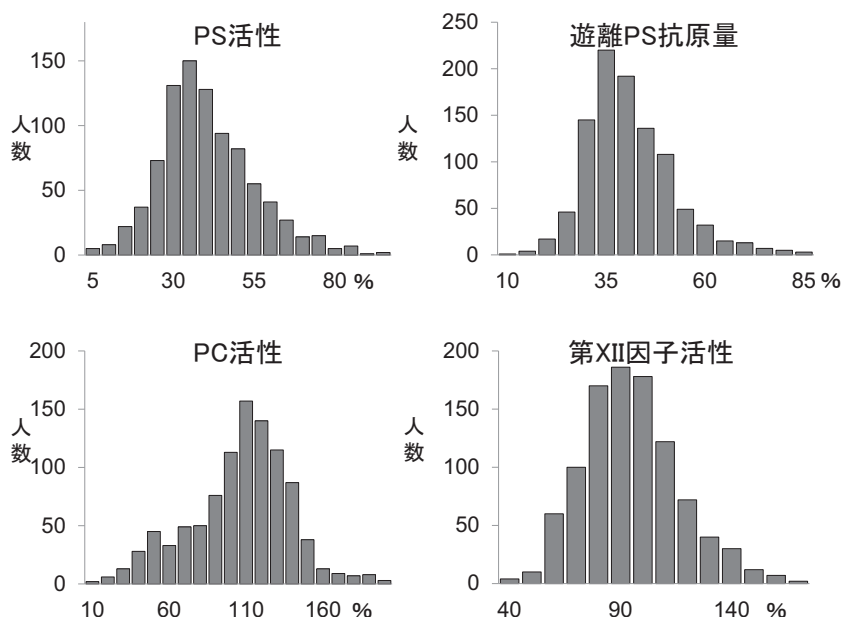


図1 産科異常なく正常分娩した933人のPS活性，遊離PS抗原量，PC活性，第XII因子活性値の分布

表1 産科異常なく正常分娩した933人のPS活性，遊離PS抗原量，PC活性，第XII因子活性値の1，5，10パーセンタイル値

	1st percentile	5th percentile	10th percentile
PS 活性	7	17	21
遊離 PS 抗原量	17	23	26
PC 活性	21	40	52
第XII因子活性	47	57	63

から低下していた。PS活性21%(妊娠初期の10パーセンタイル)未満が重症妊娠高血圧症候群の、遊離抗原量23%(妊娠初期の5パーセンタイル)未満が妊娠高血圧腎症の独立したリスク因子(それぞれOR 5.9, 4.4)であった。また、凝固第XII因子47%(妊娠初期の1パーセンタイル)未満は34週未満の早産に関連することを初めて明らかにした¹²⁾。

プロテインS欠乏は欧米での一般集団での頻度は0.03~0.13%，本邦では2.0%とされ，不育症女性の集団では7.4%¹³⁾にのぼると報告されてい

る。また，第XII因子低下も7.2%とされる。凝固異常による不育症はその病態として母児接点での血栓による血流障害が想定されており，初期流産の原因になるかどうかは，まだまだ議論のあるところである。近年，これらの病態には凝固因子に対する抗体の関連，なかでもプロテインSや凝固第XII因子に存在するEGF like domainに対する抗体が胎盤に悪影響を及ぼすとの推論もあり，今後の解明が待たれる。

表 2 抗リン脂質抗体症候群の改訂分類基準(Miyakis ら¹⁶⁾, 2006 より引用一部改変)

[臨床基準]	
1. 血栓症	
2. 産科合併症	
a. 妊娠 10 週以降で他に原因のない正常形態胎児の 1 回以上の死亡,	
b. ないし重症妊娠高血圧腎症, 子癇または胎盤機能不全による妊娠 34 週以前の形態学的異常のない胎児の 1 回以上の早産,	
c. ないし妊娠 10 週以前の 3 回以上連続した他に原因のない習慣流産	
[検査基準]	
1. LA	
2. aCL IgG, IgM	>40GPL (MPL) or >99%ile
3. a β 2GPI IgG, IgM	>99%ile
Category I (複数陽性),	
II a (LA 単独陽性), II b (aCL 単独), II c (a β 2GPI 単独)	
臨床所見の 1 項目以上, かつ検査項目のうち 1 項目 (12 週において 2 回以上陽性) 以上が存在するとき抗リン脂質抗体症候群とする	

抗リン脂質抗体と不育症

本邦での不育症の発生頻度は 6.1% とされる。「不育症治療に関する再評価と新たな治療法の開発に関する研究班(齊藤班)」の調査では, 不育症患者において抗リン脂質抗体症候群(APS)の診断に用いられる抗リン脂質抗体(aPL)が陽性の割合は 11.0% であった。また, APS の診断基準に含まれない aPE-IgG, IgM のいずれかまたは両方陽性の割合は 35.9% であった¹³⁾。

杉らは反復初期流産 139 人と対象群における検討で, 反復初期流産群では抗ホスファチジルエタノールアミン抗体(aPE)-IgG 20.1%, IgM 12.2% 陽性で有意に高頻度であったと報告している¹⁴⁾。山田らの検討でも, 習慣流産 114 人において aPE-IgG (20.2%) の陽性率が最も高く, 抗カルジオリピン抗体(aCL)-IgG 4.4%, β 2GPI 依存性抗カルジオリピン抗体(aCL β 2GPI)-IgG 2.6%, aPE-IgM 2.6% の順であった。一般妊婦に対して習慣流産患者で有意に高頻度に検出された aPL は aPE-IgG のみであったが, 妊娠 14 週以降の死産を経験した女性に限ると, ループスアンチコアグラント(LA), aCL β 2GPI, aCL, 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)が有意に高率に検出され, これらの aPL と妊娠中期死産との関連が示された¹⁵⁾。

抗リン脂質抗体と初期流産を含む不育症との関連については国際的にもコンセンサスが得られており, 産科合併症は抗リン脂質抗体症候群(APS)の診断の際の分類基準【表 2】に含まれている¹⁶⁾。

APS は 1986 年に提唱された疾患群で, aCL, 抗 β 2glycoproteinI 抗体(a β 2GPI)と LA のいずれかの aPL を有し血栓塞栓症や産科合併症をきたす疾患である。産科合併症として重症妊娠高血圧症候群(PIH), 子癇, 胎盤機能不全, 胎児発育不全(FGR)による早産, および不育症(習慣流産, 10 週以降の流死産)が含まれる。

抗リン脂質抗体の測定

aPL は APS を定義する重要な検査だが, さまざまな測定法があり標準化は進んでいない。2013 年に「抗リン脂質抗体標準化ワークショップ」が始まり, aPL の測定の国内での標準化についての議論がなされている。また, 本邦において臨床検査可能な aPL のカットオフ値は健常人の 95 パーセンタイルや +6SD に設定されているなど, 国際

分類基準に示された 99 パーセントイルではない。さらに、本邦では aCL-IgM, a β 2GPI の測定や国際的に推奨されている複数の方法の LA (例えば蛇毒法と中和法) の同時測定に保険が適応されないなど、aPL 測定にもいまだ多くの問題が存在する。

また、aPL は感染等でも一時的に検出されるため、APS 分類基準では aPL 陽性を少なくとも 12 週間あけて確認するべきとしているが、実際に 2 回の測定を行っている産科医療施設も少ない。

これまで aPL は APS の診断目的に測定されてきたが、血栓症については aPL のプロファイルによりそのリスクを予測する試みが進んでおり、「抗リン脂質抗体スコア (aPL スコア)」¹⁷⁾ が提唱されている。しかし、産科合併症については早期流産を繰り返す習慣流産から中期以降の流産や PIH を呈するものまで幅広い病態が含まれ、その発症リスクを予測する試みは始まったばかりである。我々は「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班 (村島班)」の分担研究として国内 7 施設で妊娠分娩管理された APS 合併妊婦 69 人、81 妊娠を解析し、aPL のプロファイルと産科異常の関連について解析し、本邦でも aCL β 2GPI 陽性、LA 陽性が 34 週未満の早産や血小板減少の独立したリスク要因であることを確認した。

1. ループスアンチコアグラント (LA)

非特異的、非定量的検査であり、新鮮血漿を用いて凝固時間を測定するため、生理的状态に近い測定方法とされる。血栓発症や妊娠予後と強く関連するものの、感度は低い¹⁸⁾¹⁹⁾。実際にはリン脂質中和法、希釈ラッセル蛇毒時間法 (dRVVT) 等の複数の測定方法があり、一つの検査のみ陽性となることも多々あるため、複数の方法で判断を行うことが重要である。ただし、同時測定は一方のみの保険適用となるため注意を要する。また、血小板混入で偽陰性、ヘパリンや特異的抗凝固因子の

混入で偽陽性となるため、LA は適切な検体処理のもとで、抗凝固療法開始前に測定する必要がある。

2. 抗カルシジオリピン抗体 (aCL)

特異的・定量的測定方法である ELISA で測定される。実際はリン脂質 (カルジオリピン) とリン脂質結合蛋白 (測定系に含まれる ウシ β 2GPI) の複合体に対する抗体を測定している。しかし APS の合併症と関連が弱いカルジオリピンに直接結合する抗体も含めて測定されている可能性が示唆されている。本邦で広く用いられている臨床検査では aCL-IgG 10U/mL (95 パーセントイル)、aCL-IgM 8U/mL (95 パーセントイル・保険適用外) 以上が陽性とされるが、99 パーセントイルは aCL-IgG では 10~14U/mL とされている²⁰⁾。

3. β 2GPI 依存性抗カルシジオリピン抗体 (aCL β 2GPI)

ELISA で測定される。リン脂質 (カルジオリピン) とリン脂質結合蛋白 (ヒト β 2GPI) の複合体を測定している。IgG 型のみが検査可能で 3.5U/mL (+6SD) 以上が陽性とされるが、99 パーセントイルは 1.6~1.9U/mL とされている²⁰⁾。国際的には強力な酸化処理を施したプレートに β 2GPI を物理吸着させることでカルジオリピンとの複合体形成時同様の構造変化をきたしたヒト β 2GPI に対する抗体を測定する a β 2GPI 抗体測定が多く用いられる。

4. 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)

検査基準に含まれない aPL で、ELISA により測定される。リン脂質 (ホスファチジルセリン) とリン脂質結合蛋白 (プロトロンビン) の複合体に対する抗体を測定している。LA と強い相関を示すとされるが¹⁷⁾、単独陽性例でも産科合併症を引き起こすことが報告されている²¹⁾。保険適応はないが、臨床症状から APS を疑うものの検査基準に含まれる aPL がいずれも陰性の場合などでは測

定を考慮する。

5. 抗ホスファチジルエタノールアミン抗体 (aPE)

検査基準に含まれない aPL で ELISA により測定される。細胞膜構成リン脂質(ホスファチジルエタノールアミン)とリン脂質結合蛋白(キニノーゲン)の複合体に対する抗体を測定している。aPE はキニノーゲンの抗血小板活性を抑制すると考えられ²²⁾、aPE は血小板を介した流産・血栓の原因の一つとされる。本邦での多施設共同研究においても aPE 陽性不育症例で、無治療群よりも抗凝固療法群で有意に妊娠成功率が向上している¹³⁾が、aPE の取扱いについてコンセンサスは得られておらず、aPE のみ陽性である場合、それだけで過去の流産の原因であると診断し、治療を行うべきとはいえない。

抗リン脂質抗体検査の適応

臨床基準を満たさない aPL 陽性妊婦の管理指針もなく、全妊婦を対象にした aPL スクリーニングは推奨されない。aPL 検査を考慮すべき所見として以下があげられる。

- 1) 血栓症、膠原病(特に全身性エリテマトーデス)の現症・既往
- 2) 1 回以上の妊娠 10 週以降の流死産、2 回以上の妊娠 10 週未満の流産
- 3) 妊娠高血圧症候群 (PIH)、特に 34 週未満発症の重症例
- 4) 胎児発育不全 (FGR)、特に胎盤機能不全が疑われる例
- 5) 妊娠 34 週以前の原因の明らかでない早産
- 6) 血小板減少、APTT 延長、梅毒反応の生物学的偽陽性

なお、不妊症と aPL の関連は否定されており²³⁾²⁴⁾不妊症例に対する aPL 測定は勧めない。

抗リン脂質抗体陽性妊婦の管理治療指針

1. 臨床基準を満たし抗リン脂質抗体症候群と診断される場合の治療

APS 合併妊娠の基本的治療は世界的にも認められている低用量アスピリン (LDA) および未分画ヘパリン (UFH) の併用療法である²⁵⁾。LDA と UFH の併用療法は「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班(村島班)」の多施設症例調査でも本邦で広く行われ、流死産のリスクを低下させる効果 (OR 0.12, 95%CI 0.01~0.70) が確認されている。適切な治療が行われた場合、APS 患者の 70~80% (村島班の調査では 90%) で生児が得られる。LDA は絨毛の侵入と胎盤の発育に不可欠な IL-3 産生を促すとされ、UFH は aPL の絨毛細胞への沈着抑制、補体活性化抑制、TNF- α 、IL-6、IL-8 など炎症性サイトカインの抑制などを介して抗炎症作用を発揮すると考えられている²⁶⁾。村島班による抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の診療ガイドライン²⁰⁾で提案された管理治療指針を【図 2】に示す。

これまでの報告では aPL 複数陽性²⁷⁾、aPL 抗体価著明高値²⁸⁾の場合、妊娠予後不良となることが報告されており、村島班の多施設症例調査でも、低用量アスピリンとヘパリンの併用療法を行っても LA 陽性、aCL β 2GPI 陽性は 34 週未満早産の独立したリスク因子(それぞれ OR 9.9, OR 12.7)であることが確認されたことから、本指針では aPL 複数陽性、高値陽性例では治療を強化することとしている。

実際には妊娠前から LDA 内服(アスピリン 81 mg [50~100mg]/日、妊娠前に投与できなかった場合は妊娠後可及的早期に開始)のうえ、妊娠診断後の出来るだけ早い時点より UFH を併用する。LDA の妊娠前からの内服は 34 週未満の早産リスクを低下させる独立した要因 (OR 0.02, 95%CI 0.00~0.30) であることが村島班の調査で示されて

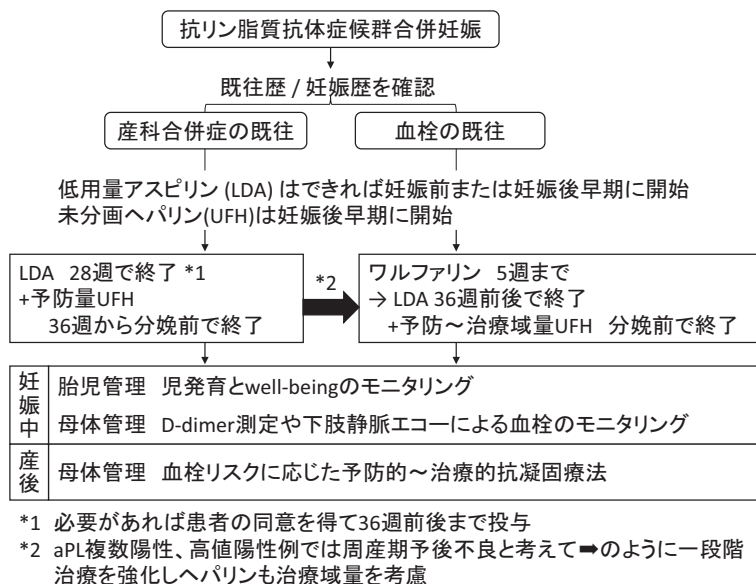


図2 抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の治療管理指針(抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の診療ガイドライン 2016²⁰⁾ より引用一部改変)

いる。妊娠前からのワルファリン治療例では、遅くとも妊娠5週末までにUFHに切り替える。

LDAは海外では妊娠全期間を通しての投与が行われている。本邦では妊娠28週以降は禁忌であるが、海外の報告および本邦の妊娠と薬データベースの情報からもほぼ安全と考えられる。我々は28週以降については必要性を十分に検討し、81mg/日以下の量を患者の同意を得て投与するようにしている。終了時期については分娩時の出血傾向や麻酔合併症の問題を考慮して36週を目安とするが、各施設の状況により判断されるべきである。UFHは血栓歴のない症例は予防的用量(10,000単位、5,000～12,000単位)を、血栓既往/現症のある例には治療的用量(12,000～20,000単位)を投与する。ヘパリン投与に際してはヘパリン起因性血小板減少症(HIT)や出血傾向、肝機能異常などに注意する。APTTはAPS患者ではヘパリンの効果の指標として不適切な場合があり、我々は適宜出血時間も測定している。

2. 検査基準は満たすが臨床基準を満たさない場合の治療

自己免疫疾患の精査で、偶然aPL陽性がみつかった場合など、APSの検査基準を満たすが、臨床基準を満たさない妊婦の管理・治療指針はいまだ確立されていない。臨床基準に合致しないという理由から無治療で妊娠管理をした結果、人工早産を余儀なくされ、児後障害発症といった例も見受けられる。すべての例でLDA+UFH療法を全妊娠期間で実施することは過剰と考えられるが、過去の妊娠歴(2回の流産歴)やSLE等の自己免疫疾患合併状況を参考に、エビデンスに乏しいが抗凝固療法が行われる場合もある。特にSLEを合併する例ではLA陽性は産科合併症の強い予測因子(OR 8.32)と報告されており²⁹⁾、LDA+UFH療法を容認する意見も多い。

神戸大学では臨床基準を満たさない症例の管理方針を以下のようにしている。

①既往産科合併症がない場合には、LDAを投与し、妊娠28週で終了する。

②妊娠初期の反復流産既往の場合には、LDAを投与し妊娠28週で終了するとともに、予防量(5,000～12,000単位/日)のヘパリンを妊娠16週前後まで併用する。

なお、いずれの場合もSLEの合併例、aPL複数陽性、高値陽性例ではさらに治療を強化して、抗リン脂質抗体症候群合併妊娠に準じた治療を行っている。

3. アスピリンとヘパリンの併用療法抵抗性の産科APS

上記の治療管理指針に則って、LDA+UFH療法を行っても生児を得ることができない治療抵抗性・難治性のAPS症例が存在する³⁰⁾。こういった症例に対する治療法は確立されていないが、低用量のプレドニゾロン(10mg/日)の併用³¹⁾や大量免疫グロブリン(100g)が有効であった例が報告されている^{30) 32) 33)}。免疫グロブリンをLDA+UFH療法に加えることでFGRや新生児のNICU管理が減少したとする報告もあり³⁴⁾、治療抵抗性・難治性APS症例では臨床研究としてプレドニゾロンや大量免疫グロブリンをLDA+UFH療法に加えることを考慮する。

APS合併妊娠の管理に難渋した場合、その他の治療法として、現時点では血漿交換、Hydroxychloroquine等が挙げられる。欧州では重症PIHの治療薬としてプラバスタチンの臨床試験が行われており、PIHでの有効性が確認された場合はAPS合併妊娠の治療としても応用できる可能性がある。

今後、産科合併症を伴うAPSの病態生理が一層明らかとなるとともに、免疫グロブリン等の治療法が確立され、またAPSの治療薬として注目されつつある補体阻害剤や抗体産生B細胞を標的にするリツキシマブ等の新規薬剤が産科APSの治療に導入されることで周産期予後がさらに改善することを期待したい。

プロテインS欠乏と産科異常

プロテインS欠乏と初期流産の直接の因果関係は国内でも示されていない。欧米ではプロテインS欠乏症は妊娠後期の死産・子宮内胎児死亡のリスク因子と考えられており、研究対象患者も後期不育症例が多い。欧米での研究では22週以降死産・胎児死亡リスクが7～20倍、後期流産リスクは3～40倍とされ、胎児死亡、PIH、胎盤早期剝離、FGR、早産といった産科異常との関連も指摘されている^{35)～37)}。

一方本邦では、PS低下不育症患者の9割が10週未満の初期流産患者¹³⁾であるが、プロテインS低下が初期流産と関連するかについては、肯定的見解と否定的見解があり結論は出ていない。産科異常との関係について我々は、PS活性21%(妊娠初期の10パーセントイル)未満が重症妊娠高血圧症候群の、遊離抗原量23%(妊娠初期の5パーセントイル)未満が妊娠高血圧腎症の独立したリスク要因であると報告した¹²⁾。

なお、抗リン脂質抗体の影響でプロテインSの低下を認めることもあるため、他のリスク要因として抗リン脂質抗体についても国際的なコンセンサスに基づいた測定を行うべきである。また、妊娠後早期にプロテインS活性、遊離抗原量は低下することから¹²⁾、妊娠初期に計測したプロテインS値の評価に非妊時の基準値を用いることには注意が必要である。

プロテインS低下例に対する治療

欧米では対象患者に後期不育症例が多く含まれることもあり、無治療またはLDA単独よりも低分子ヘパリン療法の有用性を示す小規模論文が多いが^{38) 39)}、本邦での生児獲得率は「不育症治療に関する再評価と新たな治療法の開発に関する研究班(齊藤班)」の調査で、無治療6.3%、LDA単独77%、LDAとUFHの併用67%と報告されてい

る¹³⁾。我々も、プロテインS低下不育症女性において、aPL陽性の場合、LDAとUFHの併用療法を行っても、産科異常を発症するリスクが高く、aPL陰性の場合、LDA単独とLDA+UFH療法との間で、妊娠婦結および産科異常に差はなかったことを報告しており⁴⁰⁾、プロテインS低下不育症例の全例にLDAとUFHの併用療法を行うことは必ずしも必要でない。我々はプロテインS低下を伴う反復流産患者には、その他のリスク要因がなければ、患者の同意を得てLDA治療を行い、プロテインSの遺伝子変異、子宮内胎児死亡や死産歴があればUFHの併用を考慮している。

凝固第Ⅻ因子と不育症産科異常

凝固第Ⅻ因子についても、遺伝子多型の頻度からアジア系人種は白人に対して活性が低いことが知られている。第Ⅻ因子と血栓との関連については、第Ⅻ因子欠損症であったHargeman氏が、肺塞栓症で死亡したことから因果関係が示唆され、これまでに心筋梗塞などの動脈血栓と第Ⅻ因子欠乏症との関連が示されている。第Ⅻ因子欠乏と不育症との関連についてはこれまでに数多くの報告はあるものの¹⁴⁾、第Ⅻ因子欠損マウスの生殖能は正常で、第Ⅻ因子欠損女性での妊娠分娩例が報告されている⁴²⁾ことから、凝固第Ⅻ因子そのものの低下と不育症との間に直接の因果関係はないものと考えられている。しかし、第Ⅻ因子は組織の修復や血管新生にも関わる成長因子としての側面もあり、近年抗第Ⅻ因子抗体と不育症との関連が注目されつつある⁴³⁾⁴⁴⁾。抗リン脂質抗体陽性患者では第Ⅻ因子低下を伴う頻度が高いことも報告されており、第Ⅻ因子低下を認めた際は、抗リン脂質抗体を中心とする、他の不育リスク因子の検索が重要であると考えられる。また、産科異常との関連では凝固第Ⅻ因子47%（妊娠初期の1パーセントイル）未満は34週未満の早産と関連した¹²⁾。

凝固第Ⅻ因子低下例に対する治療

凝固第Ⅻ因子低下と不育症の直接の因果関係がない可能性が高いことから、第Ⅻ因子低下を認める不育症患者の治療については、不要と考えるものも多い。先の齊藤班の検討でも第Ⅻ因子低下を認める不育症女性において、LDAやUFHでの治療群と無治療群で、妊娠予後に差がなかった¹³⁾。よって、凝固第Ⅻ因子低下不育症例の全例にLDAとUFHの併用療法を行うことは過剰と言える。我々は、抗リン脂質抗体を含め他のリスク要因がなく、検査により第Ⅻ因子低下のみを認める不育症患者には、過去にはLDAが有効であったとの報告もあることから⁴⁵⁾、患者の希望に基づき、同意を得てLDA治療をおこなっている。また、凝固第Ⅻ因子低値と34週未満の早産の関連も指摘されており¹²⁾、妊娠中後期の産科異常の既往のある例に限ってヘパリンを併用することがある。

この論文に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。

文献

- 1) Bräulke I, Pruggmayer M, Melloh P, Hinney B, Köstering H, Günther E. Factor XII (Hageman) deficiency in women with habitual abortion: new subpopulation of recurrent aborters? *Fertil Steril* 1993; 53: 98—101
- 2) Sanson BJ, Friederich PW, Simioni P, Zanardi S, Hilsman MV, Girolami A, ten Cate JW, Prins MH. The risk of abortion and stillbirth in antithrombin, protein C, and protein S deficient women. *Thromb Haemost* 1996; 75: 387—388
- 3) Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, d'Addetta M, Cappucci G, Vecchione G, Scianname N, Pavone G, Di Minno G. Factor V Leiden is associated with repeated and recurrent unexplained fetal losses. *Thromb Haemost* 1997; 77: 822—824
- 4) Brenner B, Sarig G, Weiner Z, Younis J, Blumen-

- feld Z, Lanir N. Thrombophilic polymorphisms are common in women with fetal loss without apparent cause. *Thromb Haemost* 1999; 82: 6—9
- 5) Dossenbach-Glaninger A, van Trotsenburg M, Krugluger W, Dossenbach MR, Oberkanins C, Huber J, Hopmeier P. Elevated coagulation factor VIII and the risk for maternal early pregnancy loss. *Thromb Haemost* 2004; 91: 694—699
 - 6) Wouters MG, Boers GH, Blom HJ, Trijbels FJ, Thomas CM, Borm GF, Steegers-Theunissen RP, Eskes TK. Hyperhomocysteinemia: a risk factor in women with unexplained recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril* 1993; 60: 820—825
 - 7) Pickering W, Marriott K, Regan L. G20210 A prothrombin gene mutation: prevalence in a recurrent miscarriage population. *Clin Appl Thromb Hemost* 2001; 7: 25—28
 - 8) Pihusch R, Buchholz T, Lohse P, Rübsamen H, Rogenhofer N, Hasbargen U, Hiller E, Thaler CJ. Thrombophilic gene mutations and recurrent spontaneous abortion: prothrombin mutation increases the risk in the first trimester. *Am J Reprod Immunol* 2001; 46: 124—131
 - 9) Reznikoff-Etiévan MF, Cayol V, Carbonne B, Robert A, Coulet F, Milliez J. Factor V Leiden and G20210 A prothrombin mutations are risk factors for very early recurrent miscarriage. *BJOG* 2001; 108: 1251—1254
 - 10) Ridker PM, Miletich JP, Buring JE, Ariyo AA, Price DT, Manson JE, Hill JA. Factor V Leiden mutation as a risk factor for recurrent pregnancy loss. *Ann Intern Med* 1998; 128: 1000—1003
 - 11) Pabinger I, Nemes L, Rintelen C, Koder S, Lechler E, Loreth RM, Kyrle PA, Scharrer I, Sas G, Lechner K, Mannhalter C, Ehrenforth S. Pregnancy-associated risk for venous thromboembolism and pregnancy outcome in women homozygous for factor V Leiden. *Hematol J* 2000; 1: 37—41
 - 12) Ebina Y, Ieko M, Naito S, Kobashi G, Deguchi M, Minakami H, Atsumi T, Yamada H. Low levels of plasma protein S, protein C and coagulation factor XII during early pregnancy and adverse pregnancy outcome. *Thromb Haemost* 2015; 114: 65—69
 - 13) 齋藤 滋, 杉浦真弓, 田中忠夫, 藤井知行, 杉俊隆, 丸山哲夫, 竹下俊行, 山田秀人, 小澤伸晃, 木村 正, 山本樹生, 藤井俊策, 中塚幹也, 下屋浩一郎. 本邦における不育症のリスク因子とその予後に関する研究. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2009; 45: 1144—1148
 - 14) Sugi T, Katsunuma J, Izumi S, McIntyre JA, Makino T. Prevalence and heterogeneity of antiphosphatidylethanolamine antibodies in patients with recurrent early pregnancy losses. *Fertil Steril* 1999; 71: 1060—1065
 - 15) Yamada H, Atsumi T, Kato EH, Shimada S, Morikawa M, Minakami H. Prevalence of diverse anti-phospholipid antibodies in woman with recurrent abortion. *Fertil Steril* 2003; 80: 1276—1278
 - 16) Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tin-can A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295—306
 - 17) 大友耕太郎, 渥美達也. 抗リン脂質抗体測定の意義. *日本臨床免疫学会会誌* 2013; 36: 63—70
 - 18) Lockshin MD. Update on antiphospholipid syndrome. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2008; 66: 195—197
 - 19) Galli M, Luciani D, Bertolini G, Barbui T. Lupus anti-coagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood* 2003; 101: 1827—1832
 - 20) 抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の診療ガイドライン. 平成27年度日本医療研究開発機構成育疾患克服等総合研究事業「抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の治療及び予後に関する研究」研究班編. 南山堂, 2016
 - 21) Žigon P, Perdan Pirkmajer K, Tomšič M, Kveder T, Božič B, Sodini Šemrl S, Čučnik S, Ambrožič A. Anti-Phosphatidylserine/Prothrombin Antibodies Are Associated with Adverse Pregnancy Outcomes. *J Immunol Res* 2015; 2015: 975704
 - 22) Sugi T, McIntyre JA. Autoantibodies to phosphatidylethanolamine (PE) recognize a kininogen-PE complex. *Blood* 1995; 86: 3083—3089

- 23) Hornstein MD. Antiphospholipid antibodies in patients undergoing IVF: the data do not support testing. *Fertil Steril* 2000; 74: 635—636
- 24) Chighizola CB, de Jesus GR. Antiphospholipid antibodies and infertility. *Lupus* 2014; 23: 1232—1238
- 25) Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 132: Antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol* 2012; 120: 1514—1521
- 26) Kwak-Kim J, Agcaoili MS, Aleta L, Liao A, Ota K, Dambaeva S, Beaman K, Kim JW, Gilman-Sachs A. Management of women with recurrent pregnancy losses and antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Reprod Immunol* 2013; 69: 596—607
- 27) Yamada H, Atsumi T, Kobashi G, Ota C, Kato EH, Tsuruga N, Ohta K, Yasuda S, Koike T, Minakami H. Antiphospholipid antibodies increase the risk of pregnancy-induced hypertension and adverse pregnancy outcomes. *J Reprod Immunol* 2009; 79: 188—195
- 28) Simchen MJ, Dulitzki M, Rofo G, Shani H, Langevitz P, Schiff E, Pauzner R. High positive antibody titers and adverse pregnancy outcome in women with antiphospholipid syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90: 1428—1433
- 29) Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, Laskin CA, Petri M, Lockshin MD, Sammaritano L, Branch DW, Porter TF, Sawitzke A, Merrill JT, Stephenson MD, Cohn E, Garabet L, Salmon JE. Predictors of Pregnancy Outcomes in Patients With Lupus: A Cohort Study. *Ann Intern Med* 2015; 163: 153—163
- 30) Shimada S, Yamada H, Atsumi T, Yamada T, Sakuragi N, Minakami H. Intravenous immunoglobulin therapy for aspirin-heparinoid-resistant antiphospholipid syndrome. *Reprod Med Biol* 2010; 9: 217—221
- 31) Ruffatti A, Salvan E, Del Ross T, Gerosa M, Andreoli L, Maina A, Alijotas-Reig J, De Carolis S, Mekinian A, Bertero MT, Canti V, Brucato A, Bremme K, Ramoni V, Mosca M, Di Poi E, Caramaschi P, Galeazzi M, Tincani A, Trespidi L. Treatment strategies and pregnancy outcomes in antiphospholipid syndrome patients with thrombosis and triple antiphospholipid positivity. A European multicenter retrospective study. *Thromb Haemost* 2014; 112: 727—735
- 32) Carreras LD, Perez GN, Vega HR, Casavilla F. Lupus anticoagulant and recurrent fetal loss: successful treatment with gammaglobulin. *Lancet* 1988; 2: 393—394
- 33) Triolo G, Ferrante A, Accardo-Palumbo A, Ciccio F, Cadelo M, Castelli A, Perino A, Licata G. IVIG in APS pregnancy. *Lupus* 2004; 13: 731—735
- 34) Branch DW, Peaceman AM, Druzin M, Silver RK, El-Sayed Y, Silver RM, Esplin MS, Spinnato J, Harger J. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The Pregnancy Loss Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 122—127
- 35) Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 901—908
- 36) Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, Walker ID, Greaves M, Brenkel I, Regan L, Greer IA. Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol* 2006; 132: 171—196
- 37) Paidas MJ, Ku DH, Lee MJ, Manish S, Thurston A, Lockwood CJ, Arkel YS. Protein Z, protein S levels are lower in patients with thrombophilia and subsequent pregnancy complications. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 497—501
- 38) Gris JC, Mercier E, Quéré I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E, Hoffer M, Ripart-Neveu S, Tailland ML, Dauzat M, Marès P. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood* 2004; 103: 3695—3699
- 39) Grandone E, De Stefano V, Rossi E, Cappucci F, Colaizzo D, Margaglione M. Antithrombotic prophylaxis during pregnancy in women with deficiency of natural anticoagulants. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2008; 19: 226—230
- 40) Shinozaki N, Ebina Y, Deguchi M, Tanimura K, Morizane M, Yamada H. Protein S deficiency complicated pregnancy in women with recurrent

- pregnancy loss. *Gynecol Endocrinol* 2016; 32: 672—674
- 41) Pauer HU, Burfeind P, Köstering H, Emons G, Hinney B. Factor XII deficiency is strongly associated with primary recurrent abortions. *Fertil Steril* 2003; 80: 590—594
- 42) Matsuura T, Kobayashi T, Asahina T, Kanayama N, Terao T. Is factor XII deficiency related to recurrent miscarriage? *Semin Thromb Hemost* 2001; 27: 115—120
- 43) Jones DW, Gallimore MJ, Winter M. Antibodies to factor XII: a possible predictive marker for recurrent foetal loss. *Immunobiology* 2003; 207: 43—46
- 44) Inomo A, Sugi T, Fujita Y, Matsubayashi H, Izumi S, Mikami M. The antigenic binding sites of autoantibodies to factor XII in patients with recurrent pregnancy losses. *Thromb Haemost* 2008; 99: 316—323
- 45) Ogasawara MS, Inuma Y, Aoki K, Katano K, Ozaki Y, Suzumori K. Low-dose aspirin is effective for treatment of recurrent miscarriage in patients with decreased coagulation factor XII. *Fertil Steril* 2001; 76: 203—204

Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody or thrombophilia

Masashi DEGUCHI, Yasuhiko EBINA, Kenji TANIMURA, Hideto YAMADA
Department of Obstetrics and Gynecology, Kobe University Graduate School of Medicine

Key words: Antiphospholipid antibody, Coagulation factor XII, Protein S, Low dose aspirin, Unfractionated heparin