

の染色体均衡型転座 4.5%，子宮奇形 3%が原因であるが、内分泌異常、免疫異常、血栓性疾患、遺伝子多型、エピゲノム異常、精神的ストレス、胎児染色体異常なども関与が報告されている。

流産、子宮内胎児発育遅延、子宮内胎児死亡、妊娠高血圧症、胎盤早期剥離などがみられることが多く、特に早期流産よりも子宮内胎児死亡との関連が強いと考えられている。

Thrombophilia and gestational vascular complication という概念で捕らえることができる。抗リン脂質抗体が流産・死産を起こすメカニズムとして胎盤、子宮局所の血栓症および梗塞が考えられているが必ずしも一般的な見解ではない。抗リン脂質抗体が妊娠初期絨毛の脱落膜への進入障害、絨毛のアポトシスによって流産を起こすというメカニズムも報告されている。

また、先天性血栓性疾患として凝固第 5 因子 Leiden mutation, プロトロンビン mutation と不育症の関与が強く考えられているが、これらの遺伝子多型は日本人にはみられないため、不育症の原因は若干人種間差があるものと思われる。

3. 診断方法

2006 年に改定された抗リン脂質抗体症候群診断基準 (4-1 「抗リン脂質抗体症候群の診断」参照) によれば、(a) 妊娠 10 週以降の胎児奇形のない 1 回以上の子宮内胎児死亡、(b) 妊娠高血圧症 (旧妊娠中毒症) もしくは胎盤機能不全による 1 回以上の妊娠 34 週以前の早産、(c) 妊娠 10 週未満の 3 回以上連続する原因不明習慣流産を妊娠合併症としている。

測定法には ELISA 法と凝固時間測定による LA 検出法があるが、対応抗原が多様なため世界的に標準化された方法はないのが現状である。現在本邦において外注検査が可能な測定方法には aCL IgG, IgM, β 2GPI 依存性抗 CL 抗体, RVVT を用いた LA, prothrombin 抗体, KN 依存性 PE IgG, IgM などがある。診断基準には中等量以上の aCL IgG, IgM (40GPL, 40MPL

以上), β 2GPI 依存性抗 CL 抗体, LA が認められている。世界抗リン脂質抗体学会では 12 週以上あけて 2 回以上陽性が持続することを診断基準にしている。この学会は膠原病内科医師の参加が多く、血栓症の治療を重視して基準値が決定されている。不育症患者についての測定方法、基準値を決定するための RCT はほとんど行われていない。学会の診断基準を満たす不育症患者は 5% 未満である。また、現時点で KN 依存性 PE 抗体, 抗プロトロンビン抗体が不育症の危険因子であるとする証拠能力の高い報告はない。

当科では β 2GPI 依存性抗 CL 抗体の意義を不育症・合併症のない妊婦 1125 例に測定することで報告した¹⁾。健常人の 99 percentile である 1.9 を基準としたとき、妊娠初期に β 2GPI 依存性抗 CL 抗体陽性の症例ではその後に子宮内胎児死亡、子宮内胎児発育遅延、妊娠高血圧症を高率に起こすことを報告した。 β 2GPI 非依存性抗 CL 抗体は梅毒の生物学的偽陽性に代表される感染症で陽性となるタイプであり、産科合併症の危険因子ではなかった。 β 2GPI 依存性抗 CL 抗体は「ヤマサ」において開発され、SRL 社によって測定可能であるが、 β 2GPI 非依存性抗 CL 抗体の抗体価よりも高いことが陽性の条件であったが、現在その点が報告書に明記されていないことは問題である。

当科では aPTT 試薬を用いた LA も研究室で測定しており、無治療では 53.8% の流産率が抗凝固療法によって 19.6% に改善できることも確認している。

4. 不育症予防のための抗凝固療法

流産予防としては低用量アスピリン・未分画ヘパリン療法が標準的治療法である。拳児希望の時点からアスピリン (81 mg もしくは 100 mg/日) を開始し、子宮内妊娠が確認できた時点から未分画ヘパリン (5000 iu を 2 回/日皮下注射) 投与する。高濃度のヘパリンあ

るいは低分子ヘパリンも成功率は同等と報告されている。

当科では基礎体温から正確に妊娠週数を計算し、妊娠4週ころからアスピリンと heparin Ca (カプロシン) を開始し、妊娠36週0日でアスピリンを中止、ヘパリンは分娩の前日くらいまで持続する方法を行っている。ヘパリンは半減期が短いので分娩近くまで投与しているが、緊急帝王切開に際してaPTTの延長が著しい時は硫酸プロタミンによって(ヘパリン1000inに対して10mgを生食に溶かしてゆっくりと、最大50mgまで)ヘパリンを中和することができる。

学会の診断基準を満たさない場合、つまり抗リン脂質抗体が陽性を示したが12週間後に基準値を下回った場合、流産予防が必要かどうかを最近検討した²⁾。アスピリン単独投与群と与薬なし50.0% (8/16) を比較するとアスピリン投与群の生児獲得率84.6% (44/52) のが高いことが示された。

抗リン脂質抗体が陰性で抗核抗体陽性の場合、薬物投与の必要がないことも明らかである³⁾。

5. 薬物投与の安全性

未分画ヘパリンも低分子ヘパリンも胎盤通過性がないため児の出血は問題ないが、アスピリンは胎盤を通過し、その血小板凝集能抑制は不可逆的であり、休薬後もその効果は1-2週間持続するため妊娠36週0日に中止するようになっているが、実際には問題が起こることはないと報

告されている。先天異常に関して、アスピリンは腹壁破裂の頻度が高くなる点以外に内服のない妊娠と変わらないと報告されている。ヘパリンの副作用としては出血傾向、血小板減少、骨粗鬆症が重要である。低分子ヘパリン(フラグミン)、低分子量ヘパリノイド(オルガラン)は凝固第Xa因子のみに作用して凝固抑制するため比較的出血が少ないと考えられているので特に帝王切開術後には適している。

6. 血栓症の既往のある症例

血栓症の既往のある症例では非妊時はワーファリン内服による血栓予防が行われる。妊娠中投与により胎児ワーファリン症候群(鼻低形成)、中枢神経系異常、流死産、胎児出血、発育遅延、心疾患などが報告されている。そのため計画的に妊娠し、低用量アスピリン・ヘパリン併用療法にかえるのが無難である。なお、授乳中のワーファリン内服は児に影響はなさそうである。

文 献

- 1) Katano K, Aoki K, Sasa H, Ogasawara M, Matsuura E, Yagami Y : beta 2-Glycoprotein I-dependent anticardiolipin antibodies as a predictor of adverse pregnancy outcomes in healthy pregnant women. *Hum Reprod* **11** : 509-512, 1996.
- 2) Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Nakanishi T, Sato T, Suzumori N, Kumagai K : Occasional antiphospholipid antibody positive patients with recurrent pregnancy loss also merit aspirin therapy : A retrospective cohort-control study. *Am J Reprod Immunol* **59** : 235-241, 2008.
- 3) Ogasawara M, Aoki K, Kajiu S, Yagami Y : Are antinuclear antibodies predictive of recurrent miscarriage? *Lancet* **347** : 1183-1184, 1996.