

## Ⅲ. クリニカル Update—臨床最前線, いま何が問題か—

## 2. 不育症をどう扱う

## 3) 反復流産の新しい原因としての凝固系異常

名古屋市立大学医学部  
産科婦人科学教室助教授  
杉浦 真弓

座長：東海大学教授  
牧野 恒久  
東京大学教授  
堤 治

## はじめに

反復流産の原因は夫婦染色体均衡型転座(4.2%), 抗リン脂質抗体陽性(17.5%), 子宮形態異常(2%), 胎児染色体異常による流産(約18%)を除外しても約60%は不明である。

当院で不育症外来を開設する以前の1980年, 81年のカルテを検索して調査した過去の流産回数別流産率を表1に示した。つまりこれらは精査をせず無治療の状態における流産率である。

現在, 支持的精神療法, 免疫療法, 抗凝固療法を中心とした治療を行っているが, 1,309例の治療例の既往流産回数別流産率も表1に示した。各既往流産回数において精査・治療を行っている現在の方が妊娠成功率が高くなっている。この差の主な理由は抗リン脂質抗体の検査導入および治療によるものと推測している。

## 抗リン脂質抗体

抗リン脂質抗体は胎盤に血栓, 梗塞を起こすことで流死産を起こすと考えられている。その真の対応抗原はリン脂質ではなく $\beta$ 2glycoprotein I( $\beta$ 2GPI)に代表される血漿中のリン脂質結合蛋白である。その測定法にはELISA法とループスアンチコアグラント(LA)と呼ばれる凝固時間法を用いた方法がある。しかし, 世界的に標準化された方法はないのが現状であり, 本邦の検査会社で検査可能な $\beta$ 2GPI依存性抗カルジオリピン抗体, 抗カルジオリピン抗体, LAはいずれも血栓症・全身性エリテマトーデスを対象として開発されているのでそのままのcut off値を用いると不育症患者の陽性率はとても低い。健康保険の適応はないがキニノーゲン依存性抗フォスファチジルエタノールアミン抗体は不育症患者での陽性率は約18%で一番高く, その意義はいまだ不明な点もあるが臨床的に有用性が高いのではないかとと思われる。

当院では活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)を5倍に希釈することで感度を高めたLAを行っている。陽性率は17.5%であり, 無治療では53.8%の流産率が抗凝固療法

## Thrombophilia as a Predictor of Recurrent Miscarriage

Mayumi SUGIURA

Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya City University Medical School, Nagoya

Key words : Recurrent miscarriage · Infertility · Thrombophilia ·  
Coagulation factor XII · Antiphospholipid antibody

(表1) 反復流産患者における既往流産回数別流産率および胎児染色体異常率

既往流産回数	無治療群流産率	治療群*		
		治療群流産率	染色体異常率	平均年齢
0	14.3(829/5,779)			
1	32.2(256/ 794)			
2	43.7( 87/ 199)	23.2(105/452)	63.6(35/55)**	29.4±3.8
3	44.6( 29/ 65)	32.4(149/460)	59.0(46/78)	30.6±3.6
4	61.9( 13/ 21)	37.0( 71/192)	55.3(21/38)	31.4±3.9
5	72.7( 8/ 11)	48.7( 38/ 78)	38.9( 7/18)	32.5±3.6
6		71.4( 10/ 14)	35.9(14/39)	32.8±4.1
7		50.0( 4/ 8)	33.3( 8/24)	31.3±2.8
8		100.0( 7/ 7)	29.4( 5/17)	31.9±2.9
9		71.4( 5/ 7)	21.4( 3/14)	33.4±2.5
10~20		89.0( 8/ 9)	6.1( 2/33)	34.4±2.8

\*原因精査後、免疫療法、抗凝固療法など施行した1,309例の反復流産患者

\*\*流産率、染色体異常率ともに過去の流産回数が増加するに伴い有意に増加、減少する( $p=0.0047$ ,  $p=0.011$ ).

により19.6%になることが確認されている。

抗リン脂質抗体の治療は低用量アスピリン(80mg/日)あるいはアスピリン・ヘパリン併用療法(10,000iu/日)が一般的である。最初の報告で使われたためか本邦ではプレドニゾロンの併用が普及しているが、前期破水、早産の危険性が高くなるためプレドニゾロンの使用は控えるべきである。

### 凝固時間と不育症

LA陽性患者は生体内では血栓症を起こすが、in vitroではaPTTが延長することが知られている。そのため不育症患者ではaPTTの延長に注意が払われてきた。反復初期流産患者の当院の検討では抗リン脂質抗体陽性例を除外するとaPTTが短縮している症例にその後の流産率が高い結果となった。aPTTは測定値の変動が大きく標準化が難しいため、cut off値の設定は各施設で行う必要があるが、aPTTの短縮にも注意を払う必要がある。

### 血栓性疾患

血栓性疾患とは凝固抑制因子欠乏症など、血栓症を起こしやすい疾患群である。それぞれの異常と初期流産、子宮内胎児死亡、子宮内胎児発育遅延、妊娠中毒症との関係があるものを+で示した(表2)。

Protein C(PC)はProtein S(PS)とともに凝固ⅧaとVaを分解して不活化することで抗凝固活性を発揮する。また、AntithrombinⅢ(ATⅢ)はヘパラン硫酸と結合してトロンビン、第X因子、第Ⅶ因子等を不活化する。

1996年、Preston et al. はPC欠乏症、PS欠乏症、ATⅢ欠乏症、Factor V leiden mutation患者について前方視的検討を行ってこれら先天性血栓性疾患と流産との関係を証明した<sup>1)</sup>。しかし、彼らは28週までの子宮内胎児死亡も流産として検討している。血栓性疾患がUteroplacental unitにおける血流障害によって不育症を起こすとすれば胎盤形成以前の初期流産との関係は疑問である。

(表2) 現在不育症との関係が推測されている血栓性疾患

	反復初期流産	子宮内胎児死亡	子宮内胎児発育遅延	妊娠中毒症
凝固第Ⅻ因子	+	?	?	?
Dysfibrinogenemia	-	?	?	?
Protein C	-	+	+	+
Protein S	-	+	+	+
Antithrombin Ⅲ	-	+	+	+
Factor V leiden mutation	報告なし	報告なし	報告なし	報告なし
Factor Ⅱ G20210A mutation	報告なし	報告なし	報告なし	報告なし
MTHFR mutation	-	+	+	+
抗リン脂質抗体	+	+	+	+

(表3) 各因子の異常頻度とその後の妊娠帰結

各因子	各因子低下 の頻度	424 例の流産率*		各因子低下 アスピリン療法施行例
		各因子正常例	各因子低下症例	
Protein C	115/451 (25.5%)	64/245 (26.1%)	15/ 72 (20.8%)	5/30 (16.7%)
Protein S	82/183 (44.8%)	20/ 66 (30.3%)	8/ 49 (16.3%)	5/26 (19.2%)
Antithrombin Ⅲ	25/468 ( 5.3%)	83/321 (25.9%)	2/ 17 (11.8%)	1/ 6 (16.7%)
凝固第Ⅻ因子	15/ 94 (16.0%)	11/ 46 (23.9%)	4/ 5 (80.0%)**	1/ 8 (12.5%)***
凝固第Ⅹ因子	15/285 ( 5.3%)	47/186 (25.3%)	2/ 10 (20.0%)	1/ 2 (50.0%)
At least one parameter	190/536 (35.4%)	72/268 (26.9%)	23/117 (19.7%)	9/50 (18.0%)
抗リン脂質抗体			7/ 13 (53.8%)	11/56 (19.6%)****

健常人について Mean ± 2SD を正常範囲と設定した。

PC : 70.6 ~ 148.3% ; PS : 65.0 ~ 135% ; AT Ⅲ : 78.2 ~ 118.6% ; factor Ⅻ : 39.0 ~ 129.0% ; factor Ⅹ : 52.0 ~ 118.0%.

胎児染色体異常による流産 39 例は検討から除いた。

\*低用量アスピリン療法施行した 112 例は検討から除いた。

\*\*Ⅻ因子低下症例の流産率は正常例に比べて有意に高い結果であった (p = 0.02, odds ratio = 12.7)。

\*\*\*PC, PS, AT ⅢまたはⅩ因子低下症例においてはアスピリン療法の有無による流産率に差を認めなかったが, Ⅻ因子低下症例においてはアスピリン療法施行例において有意に流産率は低下した (p = 0.03, odds ratio = 28)。

\*\*\*\*抗リン脂質抗体陽性例はアスピリン療法により有意に流産率が低下した (p = 0.01, odds ratio = 4.8)。

当科において PC, PS, AT Ⅲ, 凝固第Ⅻ因子, 第Ⅹ因子の低下と反復初期流産の関係を調べてみた<sup>2)</sup>。反復流産患者536人についてそれぞれの因子を調べ, 各因子の低下した例と正常例についてその後の妊娠帰結を調べた(表3)。PC, PS, AT Ⅲ, 第Ⅹ因子については低下症例も正常例もその後の妊娠帰結に差を認めなかった。

先天性凝固第Ⅹ因子欠乏症は血栓症ではなく, 出血を起こして流産することが報告され

ている。妊娠維持のためには1~2%の第XII因子が存在すればよいために軽度の低下では流産を起こさないのであろう。

凝固第XII因子欠乏症は出血ではなく血栓症を起こすことが知られ、流産との関係も数例の報告がなされていた。今回の検討で、第XII因子の低下は反復流産患者の16%に認められ、低下している症例の80%がその後に流産したのに対し、正常例では23.9%の流産率であり、第XII因子の低下はその後の流産の危険因子であることが判明した。また、第XII因子低下症例にアスピリン療法を施行したところ流産率は12.5%に減少した(表3)。抗リン脂質抗体陽性症例のみならずXII因子低下症例についてもアスピリン療法が有効であった。

第XII因子については遺伝子変異(46C/T)によってその活性が低下することが証明されている。日本人はTの頻度が高いため欧米人より活性が低いことが知られている。当院において反復流産患者の遺伝子頻度を調べたが対照との差はなく、第XII因子活性低下の原因は抗体によるものと推測している。

### 遺伝子多型と不育症

Factor V leiden mutation とは、凝固第V因子の遺伝子変異(1691G/A)の結果、第V因子の分解が障害されることで血栓症が起こりやすくなる異常である。Factor V leiden mutation と流産の関係を示した報告は欧米では数多く存在するが、この異常は日本人での報告はなく、習慣流産患者における検討でも関係は否定されている。プロトロンビンの遺伝子多型も同様に日本人では認められていない。

高ホモシステイン血症はシスタチオン-β-シターゼやメチレンテトラヒドロ葉酸リダクターゼ(MTHFR)の欠乏症によって起こる代謝異常であり、血管内皮細胞の障害によって血栓症をひき起こすことが知られている。軽度の高ホモシステイン血症はMTHFR遺伝子多型、VB6、B12、葉酸の摂取不足でも起こる。近年、MTHFR遺伝子多型は心筋梗塞、脳梗塞の危険因子として注目されている。また、欧米では不育症との関係も多数報告されている。当院における検討で反復初期流産患者と対照のホモシステイン濃度、遺伝子頻度は有意差を認めなかった。

### まとめ

反復初期流産患者において抗リン脂質抗体と同様に凝固第XII因子低下、aPTT短縮はその後の流産の危険因子であった。PC、PS、ATⅢ低下、高ホモシステイン血症は初期流産と関係がなかったが、胎盤形成後の子宮内胎児死亡、子宮内胎児発育遅延、妊娠中毒症にはこれらが関与している可能性がある。不育症患者において抗リン脂質抗体のみならず、血栓性疾患についてもその原因として考慮する必要がある。

#### 《参考文献》

- 1) Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briet E, Berntorp E, Conard J, Fontcuberta J, Makris M, Mariani G, Noteboom W, Pabinger I, Legnani C, Schulman S, van der Meer FJM. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996 ; 348 : 913—916
- 2) Ogasawara MS, Aoki K, Katano K, Ozaki Y, Suzumori K. Factor XII but not protein C, protein S, antithrombin III or factor XIII as a predictor of recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2001 ; 75 : 916—919