

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：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
2. 研究開発代表者：村島 温子（国立研究開発法人国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター）
3. 研究開発の成果

本研究の最重要課題である「抗リン脂質抗体症候群（APS）合併妊娠の診療ガイドライン」を Minds の様式に則って作成した。具体的には、7つのクリニカルクエスション（CQ）に対し、システマティックレビューを行うとともに、それをもとに推奨文を作成し、産科医、内科医、小児科医、助産師、患者、社会医学者で構成されたグループにおいてデルファイ法を用いて総意形成を図った。本ガイドラインは出版社で発刊することとなった。また、平成 26 年度の本件研究で作成した「妊婦における難治・治療抵抗性の APS に対する大量免疫グロブリン療法についての前方視的臨床試験」のプロトコールは平成 28 年度からの医師主導臨床研究につなげることができた。

以下、ガイドライン作成を主な目的として行われた各研究について記載する。その成果のほとんどが国内外の雑誌に掲載となっている。

ガイドラインにおける CQ を作成する際の参考にするべく、周産期系施設ならびに内科系施設を対象に、APS 合併ないしは抗リン脂質抗体（aPL）陽性妊娠の診療に関するアンケート調査を行った。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は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。内科系施設で扱う APS 合併妊娠の延べ人数は 118.7 人/年で、治療方針は産科に委ねるという回答が多かった。

APSの産科的リスク因子の解析を目的としてAPS合併妊娠の多施設症例調査を行った。生児獲得62妊娠に絞って患者背景、過去の妊娠歴、aPL検査値等の20項目と分娩週数、胎児発育不全（FGR）との関連について検討した。APTT延長例がFGR群で有意に多かったが、残る19項目についていずれも有意差は認めなかった。ただし、FGR群では続発性APS、ステロイド剤投与例が多い傾向が認められた。一方、ループスアンチコアグラント（LA）陽性患者を対象に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）を測定し、他のaPLや妊娠予後との関係、特にヘパリンによる抗凝固療法の妊娠転帰に注目して解析した。その結果、LAとaPS/PT-IgGが難治性産科的APSと関係することが示された。

不育症データベースを用いて aPL 陽性率とその後の妊娠転帰を検討した。aPL の陽性率は 10.2%であった。1 回目検査で陽性、2 回目陰性の偶発的 aPL 陽性例の解析から、低容量アスピリン療法（LDA）だけでも生児獲得率が 84.6%と良好であることがわかった。一方で、偶発的 aPL 陽性例の中にも LDA+ヘパリン療法に抵抗性の場合があることも明らかになった。

aPLの抗体プロフィールと生児獲得率に関する前向き研究により、LA中和法、aPS/PT-IgGの陽性群で生児獲得率が低かったことが示された。不育症における各種検査項目と遺伝子多型について検討し、PS徳島、PS活性低下症例ともに正常患者と比較して出産率に差を認めないことが示された。

不育症妊婦に対する抗凝固療法の効果に関する検討として、2 回以上の流産既往がある原因不明の不育症に対して抗凝固療法を施行した既往があり、再度妊娠した症例を対象として、後続妊娠における抗凝固療法の有無と妊娠転帰の関係を検討した。その結果、抗凝固療法が不要と思われる症例や抗凝固療法を行っても生児が得られない症例が 10%前後あることが明らかになった。

上記の他に、APS 合併妊娠で重要な児の合併症である FGR のバイオマーカーを臍帯血を用いて測定した結果や全身性エリテマトーデス（SLE）データベース（JUDE）を用いて aPL と SLE の病型と検討した結果をそれぞれ関係するガイドラインの CQ の解説文に反映させた。また、APS 合併妊娠の胎盤病理診断方法を整理し、ガイドラインのコラムに掲載した。