

## 「抗リン脂質抗体症候群合併妊娠 診療ガイドライン」作成委員会\*

委員長：村島温子<sup>1</sup>

委員：渥美達也<sup>2</sup>，井上永介<sup>3</sup>，大田えりか<sup>4</sup>，奥 健志<sup>2</sup>，小澤伸晃<sup>5</sup>，金子佳代子<sup>6</sup>  
後藤美賀子<sup>7</sup>，齋藤 滋<sup>8</sup>，杉浦真弓<sup>9</sup>，関口将軌<sup>10</sup>，高橋尚人<sup>11</sup>，出口雅士<sup>12</sup>  
中山雅弘<sup>13</sup>，野澤和久<sup>14</sup>，平井千裕<sup>15</sup>，藤田太輔<sup>16</sup>，松岡健太郎<sup>17</sup>，松木祐子<sup>14</sup>  
Maria Olga Amengual Priego<sup>2</sup>，三木明德<sup>18</sup>，光田信明<sup>19</sup>，森臨太郎<sup>20</sup>  
山田秀人<sup>21</sup>，山本 亮<sup>19</sup>，横山健次<sup>22</sup>，和田芳直<sup>23</sup>

### 所 属

1. 国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター，2. 北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学分野，3. 国立成育医療研究センター 臨床研究開発センター データ管理部 生物統計室，4. 国立成育医療研究センター研究所 政策科学研究部政策開発研究室，5. 国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター 妊娠免疫科，6. 国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター 母性内科，7. 国立成育医療研究センター 妊娠と薬情報センター，8. 富山大学大学院医学薬学研究部産科婦人科学教室，9. 名古屋市立大学大学院医学研究科産科婦人科学，10. 国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター 産科，11. 東京大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター，12. 神戸大学医学部附属病院周産母子センター，13. 大阪府立母子保健総合医療センター 検査科，14. 順天堂大学医学部膠原病内科，15. 順天堂大学医学部産婦人科学講座，16. 大阪医科大学産婦人科学教室，17. 国立成育医療研究センター 臨床検査部／小児血液・腫瘍研究部，18. 北里大学メディカルセンター 産婦人科，19. 大阪府立母子保健総合医療センター産科，20. 国立成育医療研究センター研究所 政策科学研究部，21. 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，22. 東海大学医学部附属八王子病院血液内科，23. 大阪府立母子保健総合医療センター母性内科

\*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  
(平成 25～26 年度厚生労働科学研究費補助金 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

研究開発代表者 村島温子 (国立成育医療研究センター)

## 緒言

抗リン脂質抗体症候群 (APS) は動・静脈血栓症、習慣性流産、妊娠高血圧症候群を主要な臨床所見とする1986年に誕生した新しい疾患群である。抗リン脂質抗体は、全身性エリテマトーデス (SLE) 患者においてリン脂質依存性凝固反応を阻害する物質が存在することが示されたことが発端となって発見された抗体である。その後、この物質がカルジオライピンをはじめとするリン脂質を抗原としたELISA法により測定できるようになり、臨床所見では血栓症や流産などの産科合併症と関連があることが明らかになった。現在、これらの臨床所見と検査データによるAPSの分類規準が診断に用いられている (表1)。しかし、臨床所見としては妊娠初期の習慣流産すなわち不育症から中期以降の流産や妊娠高血圧症候群を呈するものまで幅の広い病態が含まれる上に、診断に使用される抗体の標準化もできていない。このように産科的APSの診断と治療が混とんとした状況にあっても我々は目の前にいる患者をAPSと診断しなければならないし、妊娠管理をしなければならない。このような状況を改善することを目的に編成された本研究班では産科、内科、小児科が協働してAPS合併妊娠についてアンケートや多施設症例調査研究を行い、日本における診療の現状を知るとともに課題も明らかにした。その中で、臨床現場において産科的APSの診療指針を作成してほしいとの要望を多くの医師からいただいた。その要望に応えるべく、研究班の成果も含めて現在入手可能なエビデンスをもとに本ガイドラインを作成した。

### 1、本診療ガイドラインがカバーする内容に関する事項

(1) タイトル	抗リン脂質抗体症候群 (APS) 合併妊娠 診療ガイドライン
(2) 目的	1、抗リン脂質抗体症候群合併妊娠のリスクにあった治療方法を行うこと によって母児の予後の改善を図る 2、抗リン脂質抗体陰性の不育症や臨床所見のない抗リン脂質抗体陽性者の 妊娠において適切な管理方法が選択できるようにすることで、患者の過 度の不安や身体的ならびに経済的負担を軽減する
(3) トピック	抗リン脂質抗体症候群の妊娠管理 (対象疾患は抗リン脂質抗体症候群、不 育症、抗リン脂質抗体陽性症例)
(4) 想定され る利用者・利 用施設	利用施設：周産期医療施設、不育・不妊クリニック、膠原病専門医、血液 専門医、血管外科専門医がいる医療施設 利用者：上記医療施設の医療従事者
(5) 既存のガ イドライン との関係	諸外国のガイドラインではAPS合併妊娠の標準的な治療方針については示 されている。しかし、臨床現場で遭遇するAPS合併妊娠は妊娠初期の習慣 流産すなわち不育症から中期以降の流産や妊娠高血圧症候群を呈する ものまで幅の広い病態が含まれるために必ずしも適応できない症例があ る。また、諸外国で標準的治療に用いられる薬剤が本邦では使用できな いことや、診断に使用される抗体は国内外の標準化ができていないことな どより、諸外国のガイドラインをそのまま適応することは難しい。

(6) 重要臨床課題	1、抗リン脂質抗体を測定する状況を検討する 2、産科的APSのリスク評価の方法を検討する 3、APS合併妊娠のリスクに合った治療方法を検討する 4、APS母体の産後のフォローについて検討する 5、APS母体から出生した児の管理について検討する 6、臨床所見のない抗リン脂質抗体陽性者の妊娠管理方法を検討する 7、原因不明の不育症に対する薬物治療について検討する
(7) ガイドラインがカバーする範囲	本ガイドラインがカバーする範囲：本邦におけるAPS合併妊娠、臨床所見を有しない抗リン脂質抗体陽性者の妊娠、原因不明の不育症患者の妊娠
(8) クリニカルクエスチョン (CQ) リスト	CQ 1 どのような状況において抗リン脂質抗体を測定するのか？ CQ 2 産科的APSのリスクの評価方法は？ CQ 3 産科的APSのリスクにあった治療方法は？ CQ 4 産科的APS母体の産後のフォローはどうするか？ CQ 5 APS母体から出生した児に対する特別な治療は必要か？ CQ 6 臨床所見のない抗リン脂質抗体陽性者における治療方針は？ CQ 6 -1 SLEを有しない場合 CQ 6 -2 SLEを有する場合 CQ 7 原因不明の不育症に対する抗凝固・抗血小板療法の考え方は？

## 2、システマティックレビューに関する事項

(1) 実施スケジュール	2015年2月：それまでの2年間の研究成果をもとにクリニカルクエスチョン (CQ) 候補を挙げた 2015年4月：産婦人科系班員を中心とした小会議にてCQを整理した 2015年5月：血栓止血学会の専門家を中心とした小会議にて抗リン脂質抗体測定方法、特にカットオフの設定が可能かどうか議論し、CQ 1 を修正した 2015年6月：第1回班会議にて、CQを確定し、作成者を決定した。システマティックレビューチームを結成した 2015年6月～7月：PICO作成 2015年9～10月：エビデンス総体の評価を行い、構造化抄録を作成した
(2) エビデンスの検索	それぞれのクリニカルクエスチョンにおいてキーワードを抽出し、Cochrane Library、EMBASE、MEDLINEなど主要な医療系データベースを検索した（最終検索日2015年7月19日）。検索により見つけられた研究論文はタイトルと抄録から一次スクリーニングにかけられ、取り寄せられるべき論

	文が決定された。取り寄せられた論文は臨床疫学に関して一定のトレーニングを受けた医師が批判的吟味を行い、次頁の表に従って根拠の確かさを決めた。
(3) 文献の検索規準、除外基準	複数の論文が存在する場合にはシステマティックレビュー、RCTを優先した。採用条件を満たすRCTが無い場合には観察研究を採用した。
(4) エビデンスの評価と統合の方法	表2に示したように研究をデザインと質でクラス分けし、根拠の確かさとしてA, B, Cの3段階に評価した。質的な統合を行ったのみで、量的な統合は実施しなかった。

### 3、推奨形成から最終化、公開までに関する事項

(1) 推奨作成の基本方針	各クリニカルクエスチョンに対する推奨文作成者は科学的根拠のまとめを前提として、患者の視点ならびに医療経済学的な視点を踏まえ、現在日本で考えられる最適な診療方法を推奨とし、それに至った経緯を示した。推奨文ならびにその解説は、本研究班の研究分担者と研究協力者、初年度の全国アンケート調査において当該症例を多く診療していると答えた医師、社会医学系研究者（医療経済学的）、助産師、患者をパネリストとし、デルファイ法を用いて総意形成を行った。総意形成ができなかった場合には、前回の結果を踏まえて再投票し、これを繰り返して意見を集約した。
(2) 最終化	パブリックコメントを募集して結果を最終版に反映する。 募集先：日本産科婦人科学会、日本周産期・新生児医学会、日本生殖医学会、日本生殖免疫学会、日本妊娠高血圧学会、日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会、日本血栓止血学会
(3) 外部評価の具体的方法	外部評価委員、Mindsによる評価を受けた後に改訂を行い、最終化する。
(4) 公開の予定	Mindsでの公開を目標とする。また、日本母性内科学会など関連する学会のウェブサイトで開催する予定。

表1. 抗リン脂質抗体症候群の分類基準（サッポロ基準シドニー改訂2006）

<p><u>臨床所見</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 血栓症</li> <li>2. 妊娠合併症             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. 妊娠10週以降で原因不明の子宮内胎児死亡</li> <li>b. 重症妊娠高血圧症候群または胎盤機能不全による妊娠34週未満の早産</li> <li>c. 妊娠10週未満の3回以上連続した他に原因のない流産</li> </ol> </li> </ol> <p><u>検査基準</u>（12週以上の間隔で2回以上陽性）</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. LAC陽性</li> <li>2. 抗カルジオライピン抗体（IgG/IgM）が中等度以上の力価または健常人の99%以上</li> <li>3. 抗<math>\beta</math>2GPI抗体（IgG/IgM）が陽性（健常人の99%以上）</li> </ol> <p><u>診断</u>：臨床所見の1項目以上、かつ検査項目の1項目以上が存在する</p>
---

表2. 根拠の確かさ

研究のクラス分け

研究デザインと質	質が高く、そのまま利用可能な研究	利用可能だが、注意が必要な研究	質やその他の理由で利用不能な研究
ランダム化比較試験あるいはランダム化比較試験のシステマティックレビュー	1++	1+	1-
非ランダム化比較試験あるいはそれ以外の比較観察研究	2++	2+	2-
症例集積研究・症例報告あるいは学会などからの専門家意見	3++	3+	3-

根拠の確かさ（根拠になる情報の確かさ・強さを示すものであり重要度を示すものではない）

研究のクラス分け	根拠の確かさ
1++	A
1+、2++、2+	B
3++、3+	C

## CQ1: どのような状況において抗リン脂質抗体を測定するのか？

### [推奨文]

Answer 1: 以下のような状況においては、抗リン脂質抗体を測定することが妥当である

- ① 2回以上の連続した妊娠 10 週未満の原因不明流産の既往
- ② 妊娠 10 週以降の原因不明子宮内胎児死亡の既往
- ③ 子癇、重症妊娠高血圧腎症（特に早発型）や胎盤機能不全（胎児発育不全）の既往
- ④ 血栓症の既往
- ⑤ 膠原病（主に SLE）合併の場合
- ⑥ 妊娠検査で梅毒反応の生物学的疑陽性、あるいは血小板減少を認めた場合
- ⑦ 胎盤早期剥離の既往

根拠の確かさ：C

Answer 2: 以下のような状況においては、抗リン脂質抗体の測定は推奨されない

- ① 不妊症の場合
- ② 臨床症状がなく、APS の家族歴のみ有する場合

根拠の確かさ：C

Answer 3: 以下のような状況においては、抗リン脂質抗体の測定に関しては賛否両論あり、検査を行う場合は十分なインフォームドコンセントが必要である

- ① 生化学的妊娠（化学流産）を 2 回以上繰り返す場合
- ② 体外授精で反復着床障害の場合

根拠の確かさ：C

## 背景

これまでに産科合併症と抗リン脂質抗体との関連性については数多くの報告があるが、必ずしも EBM が明確に確立しているわけではない。2006 年に発表された「抗リン脂質抗体症候群（APS）改訂分類基準」では、抗リン脂質抗体症候群の診断には臨床所見と検査所見の両者が陽性であることが必要とされ、臨床所見に含まれる血栓症と産科合併症が定義されているが（参考 1）(1)、各々の産科合併症に対する抗リン脂質抗体検査の有用性に関して過去の報告の見解は決して一致してはいない。その原因として、信頼性の高い臨床研究が少なく、研究方法など臨床研究間の格差も大きく容易に比較検討ができないことが挙げられる(2, 3)。そもそも抗リン脂質抗体と言っても多種多様であり、検査法、カットオフ値の設定や再現性（APS 分類基準では、陽性の判断は 12 週後の再検査が必要となっている）など様々な課題を抱えており、APS 分類基準に定義される臨床所見の判断を正確に遵守した臨床研究は極めて少ない。一方、臨床所見に関しても、流死産歴では流産回数や連続性、流死産時期、他の流死産原因の検索の有無などに関して臨床研究間の格差は大きく、

統一した見解を見出すことが困難となっている。胎盤機能不全には胎児心拍数パターン異常、ドップラー血流速度波形異常、羊水過少、胎児発育不全 (light for gestational age 児) が含まれるが、実際には胎児発育不全の有無のみが検討対象となっている。また実際の臨床現場では、APS 分類基準には含まれない産科合併症に対しても抗リン脂質抗体検査は行われ、APS 分類基準に含まれない抗リン脂質抗体検査に関しても検索されている。今後は対象となる病態の定義を明確にした上で多施設共同研究により十分な症例数を確保し、検査自体は集約化して行い、カットオフ値の設定や反復検査のタイミングなど同条件で評価していくことが求められている(2, 3)。

今回の CQ3 に対する Answer は、本研究班が班員を中心に行ったデルフィ法に基づく見解である。Answer 1 は、抗リン脂質抗体を測定することが妥当と判断される状況であり、Answer 2 は、抗リン脂質抗体を測定すべきではないと考えられる状況である。Answer 3 は過去の研究報告も乏しく、デルフィ法でも結論を導けなかったため、あくまでも研究的意味づけとして、各意見を明記することに留めた。

## 解説

### Answer 1 : 抗リン脂質抗体を測定することが妥当と判断される状況

#### ① 2 回以上の連続した妊娠 10 週未満の原因不明流産の既往

多くの過去の研究報告で、習慣流産と抗リン脂質抗体との関連性が示されており(2, 4)、メタアナリシスでも抗カルジオリピン抗体 (aCL) IgG との関連性が報告されている(5)。抗リン脂質抗体による流産を来すメカニズムとしては、血栓傾向によるというよりは補体活性化、アネキシン V の抑制、絨毛細胞への直接的障害などが想定されている(2, 3)。一方で、抗リン脂質抗体の習慣流産への関与を否定する報告もないわけではない(2)。

習慣流産の原因は多岐にわたることから、本来であれば APS 分類基準にも明記されているように子宮形態異常や甲状腺機能異常など他の習慣流産を来す要因を除外し、胎児染色体正常の流産を繰り返す習慣流産を対象として抗リン脂質抗体について検討されるべきである。但し一般臨床においては、単純に初期自然流産を 3 回以上連続して繰り返した症例が抗リン脂質抗体検査の対象となることになる。2 回流産は APS 分類基準に含まれず、APS 検査を行うべきかコンセンサスは得られていないが、不育症検査の適応を 2 回以上の流産とする意見もあり(6)、デルフィ法の結果からも今回は含めることとした。

また、APS 分類基準を満たさない抗リン脂質抗体と習慣流産との関与に関する報告も多いが(2, 7)、現状ではその意義や有用性は全く証明されているわけではない(3)。

#### ② 妊娠 10 週以降の原因不明子宮内胎児死亡の既往

APS 分類基準に含まれる、ループスアンチコアグラント (LA)、aCL、抗  $\beta_2$ GPI 抗体 (a  $\beta_2$ GPI)、いずれも死産との関連性がメタアナリシスで示されている(8)。特に LA との相関が示唆される一方で(8, 9)、aCL と a  $\beta_2$ GPI 検査を集約して行った多施設共同研究において

は両検査の死産への関与が示され、死産の原因検索における有用性が報告されている(10)。

本邦の流死産の定義では妊娠 12 週以降が後期流産、妊娠 22 週以降が死産となっているが、子宮内胎児死亡に対する抗リン脂質抗体検査の適応は、APS 分類基準通り妊娠 10 週以降とした。もちろん胎児異常や臍帯因子などの他の死産原因を事前に鑑別することが前提条件である。

### ③ 子癇、重症妊娠高血圧腎症（特に早発型）や胎盤機能不全（胎児発育不全）の既往

子癇や重症妊娠高血圧腎症の定義が臨床研究間で統一されていないことは否めないが、これまで抗リン脂質抗体との関連性に関する研究報告は数多くあり(11) (8, 12)、特に重症型において有意な関連性が示され、軽症に対しては否定的な見解も多い(11)。本邦でも、妊娠初期の抗リン脂質抗体値が妊娠高血圧症候群発症の予知因子となることが報告されている(13)。HELLP 症候群と抗リン脂質抗体との関連性も指摘されているが(14)、デルフィ法の結果では妊娠高血圧症候群や胎児発育不全を伴う場合に抗リン脂質抗体検査が推奨されたため、Answer のなかに HELLP 症候群単独としては含めなかった。

胎盤機能不全に関しては、前述のごとく専ら胎児発育不全との関連性について報告が成されており、抗リン脂質抗体特に LA との関連性が指摘されている(8, 15)。但し胎盤機能不全と胎児発育不全は決して同一ではなく、胎児発育不全においても胎児異常などによる他の要因が含まれており、胎盤機能不全と抗リン脂質抗体との関連性を証明すること自体が困難でもある(2, 3)。今回はこれらの限界を認識した上で、デルフィ法の結果にも従い、胎児発育不全の既往の際は妊娠高血圧症候群の有無に関わらず抗リン脂質抗体検査を行うことも妥当であるとした。

### ④ 血栓症の既往

血栓症の既往は APS 分類基準の主要な臨床所見であり(1)、妊娠期・産褥期は血栓症発症リスクが高まることから、妊娠管理の面からも抗リン脂質抗体は検索されるべきである。

### ⑤ 膠原病（主に SLE）合併の場合

SLE の分類基準の免疫学的検査として抗リン脂質抗体検査は含まれており(16)、検査されていない場合は確認する必要がある。

### ⑥ 妊娠検査で梅毒反応の生物学的疑陽性、あるいは血小板減少を認めた場合

梅毒反応の生物学的疑陽性や血小板減少は、現行の APS 分類基準の検査所見には含まれないものの抗リン脂質抗体の存在を示唆する所見であり、鑑別のために抗リン脂質抗体検査の検索は妥当である。血小板減少の原因としては、ITP や妊娠性血小板減少症なども考えられるが、診断には抗リン脂質抗体による影響を否定する必要がある。

## ⑦ 胎盤早期剥離の既往

デルフィ法の結果に従い、胎盤早期剥離の既往も抗リン脂質抗体検査の適応として含めた。胎盤早期剥離の胎盤病理所見で胎盤梗塞との関連を示唆する報告や(17)、胎盤早期剥離をAPSに含めようとする動きもあるが(7)、過去の報告で抗リン脂質抗体との因果関係が証明されているわけではない(8)。

## Answer 2 : 抗リン脂質抗体を測定すべきではないと考えられる状況

### ① 不妊症の場合

APS 分類基準には含まれないものの、一般不妊診療において抗リン脂質抗体検査はしばしば行われている。抗リン脂質抗体が絨毛細胞の侵入や子宮内膜の脱落膜化などに関与することも示唆されており、妊娠成立に影響する可能性も否定はできない(2-4, 18)。但し、これまで不妊症への関連性を示す多くの報告は、APS 分類基準に含まれない、有用性が明らかでない APS 分類基準に含まれない抗リン脂質抗体を測定した結果であることも多く(2, 3)、過去のメタアナリシスでは抗リン脂質抗体の不妊症への関与は否定されている(19, 20)。また抗リン脂質抗体陽性者に対する治療の有用性に関しても、全く証明はされていない(2)。そのため現時点では、デルフィ法の結果も取り入れて不妊症を理由に行う抗リン脂質抗体検査は推奨できないとした。

### ② 臨床症状がなく、抗リン脂質抗体症候群 (APS) の家族歴のみ有する場合

これまでに家族性 APS の発症など遺伝性を示唆する報告はない。また APS 合併妊婦からの出生児では学習障害など神経発達障害の頻度が高いとする報告もあるが(21)、新生児ループスや血栓症を生じたとする報告は少ない(4, 22, 23)。したがって現時点で家族性 APS に留意する必要性は乏しく、デルフィ法の結果からも家族歴からの抗リン脂質抗体検査は推奨できないとした。

## Answer 3 : 抗リン脂質抗体の測定に関して賛否両論がある状況

### ① 生化学的妊娠を 2 回以上繰り返す場合

### ② 体外授精で反復着床障害の場合

APS 分類基準の産科的臨床所見に含まれない産科異常のなかにも APS との関連性が示唆されている病態があり (non-criteria obstetric antiphospholipid syndrome)、2 回の初期反復流産、連続でない 3 回の初期流産、胎盤早期剥離、妊娠後期に発生した子癇、2 回以上の体外受精での反復着床障害などが含まれる(7, 24)。この中で、2 回の初期反復流産、胎盤早期剥離、妊娠後期に発生した子癇に関しては、デルフィ法の結果も踏まえて今回の検討では APS 検査の適応とした。一方、2 回以上の体外受精での反復着床障害、あるいは反復した生化学的妊娠に関する APS 検査の適応に関しては、上記のようにデルフィ法で合意形成に至るのは不可能であった。生化学的妊娠は、通常の臨床的流産と同様に妊娠予後に影響

を及ぼすため、習慣流産の定義に含めるべきであるとする意見もあるが(25)、その際に APS 検査をすべきであるか明らかになっているわけではない。したがって Answer 3 では、デルフィ法の各意見を参照して、あくまでも研究的な意味合いとして各々の施設で APS 検査の適応を判断することが妥当であるとした。

## 参考文献

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006;4(2):295-306.
2. de Jesus GR, Agmon-Levin N, Andrade CA, Andreoli L, Chighizola CB, Porter TF, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force report on obstetric antiphospholipid syndrome. *Autoimmun Rev.* 2014;13(8):795-813.
3. Levy RA, Dos Santos FC, de Jesus GR, de Jesus NR. Antiphospholipid Antibodies and Antiphospholipid Syndrome during Pregnancy: Diagnostic Concepts. *Front Immunol.* 2015;6:205.
4. D'Ippolito S, Meroni PL, Koike T, Veglia M, Scambia G, Di Simone N. Obstetric antiphospholipid syndrome: a recent classification for an old defined disorder. *Autoimmun Rev.* 2014;13(9):901-8.
5. Opatrny L, David M, Kahn SR, Shrier I, Rey E. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: a metaanalysis. *J Rheumatol.* 2006;33(11):2214-21.
6. Brezina PR, Kutteh WH. Classic and cutting-edge strategies for the management of early pregnancy loss. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014;41(1):1-18.
7. Arachchillage DR, Machin SJ, Mackie IJ, Cohen H. Diagnosis and management of non-criteria obstetric antiphospholipid syndrome. *Thromb Haemost.* 2015;113(1):13-9.
8. Abou-Nassar K, Carrier M, Ramsay T, Rodger MA. The association between antiphospholipid antibodies and placenta mediated complications: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2011;128(1):77-85.
9. Lockshin MD, Kim M, Laskin CA, Guerra M, Branch DW, Merrill J, et al. Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* 2012;64(7):2311-8.
10. Silver RM, Parker CB, Reddy UM, Goldenberg R, Coustan D, Dudley DJ, et al. Antiphospholipid antibodies in stillbirth. *Obstet Gynecol.* 2013;122(3):641-57.
11. do Prado AD, Piovesan DM, Staub HL, Horta BL. Association of anticardiolipin antibodies with preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.*

2010;116(6):1433-43.

12. Gibbins KJ, Ware Branch D. Pre-eclampsia as a manifestation of antiphospholipid syndrome: assessing the current status. *Lupus*. 2014;23(12):1229-31.
13. Yamada H, Atsumi T, Kobashi G, Ota C, Kato EH, Tsuruga N, et al. Antiphospholipid antibodies increase the risk of pregnancy-induced hypertension and adverse pregnancy outcomes. *J Reprod Immunol*. 2009;79(2):188-95.
14. Appenzeller S, Souza FH, Wagner Silva de Souza A, Shoenfeld Y, de Carvalho JF. HELLP syndrome and its relationship with antiphospholipid syndrome and antiphospholipid antibodies. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(3):517-23.
15. Chauleur C, Galanaud JP, Alonso S, Cochery-Nouvellon E, Balducchi JP, Mares P, et al. Observational study of pregnant women with a previous spontaneous abortion before the 10th gestation week with and without antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost*. 2010;8(4):699-706.
16. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677-86.
17. Elsasser DA, Ananth CV, Prasad V, Vintzileos AM, New Jersey-Placental Abruptio Study I. Diagnosis of placental abruptio: relationship between clinical and histopathological findings. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;148(2):125-30.
18. Sauer R, Roussev R, Jeyendran RS, Coulam CB. Prevalence of antiphospholipid antibodies among women experiencing unexplained infertility and recurrent implantation failure. *Fertil Steril*. 2010;93(7):2441-3.
19. Hornstein MD, Davis OK, Massey JB, Paulson RJ, Collins JA. Antiphospholipid antibodies and in vitro fertilization success: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2000;73(2):330-3.
20. Chighizola CB, de Jesus GR. Antiphospholipid antibodies and infertility. *Lupus*. 2014;23(12):1232-8.
21. Nacinovich R, Galli J, Bomba M, Filippini E, Parrinello G, Nuzzo M, et al. Neuropsychological development of children born to patients with antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*. 2008;59(3):345-51.
22. Motta M, Chirico G, Rebaioli CB, Faden D, Lojacono A, Allegri F, et al. Anticardiolipin and anti-beta2 glycoprotein I antibodies in infants born to mothers with antiphospholipid antibody-positive autoimmune disease: a follow-up study. *Am J Perinatol*. 2006;23(4):247-51.
23. Mekinian A, Lachassinne E, Nicaise-Roland P, Carbillon L, Motta M, Vicaut E, et al. European registry of babies born to mothers with antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(2):217-22.

24. Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R, Group ES. The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): a preliminary first year report. *Lupus*. 2012;21(7):766-8.

25. Kolte AM, van Oppenraaij RH, Quenby S, Farquharson RG, Stephenson M, Goddijn M, et al. Non-visualized pregnancy losses are prognostically important for unexplained recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2014;29(5):931-7.

参考 1. 「抗リン脂質抗体症候群改訂分類基準」(Sapporo criteria) に含まれる臨床所見

1. 血栓症

1 回以上の動脈、静脈あるいは小血管血栓症

(血栓症は画像検査や病理検査で確認され、血管炎による閉塞を除く)

2. 妊娠合併症

a.1 回以上の妊娠 10 週以降の原因不明子宮内胎児死亡

(胎児形態異常なし)

b.1 回以上の子癩、重症妊娠高血圧腎症や胎盤機能不全による妊娠 34 週未満の早産

(新生児形態異常なし)

\*胎盤機能不全には、胎児低酸素症を疑わせる胎児心拍数パターン異常、ドップラー血流速度波形異常羊水過少、10 パーセントマイル未満の light for gestational age 児が含まれる

c.3 回以上の連続した妊娠 10 週未満の原因不明流産

(子宮形態異常、内分泌異常、染色体異常を除く)

## CQ2:産科的 APS のリスクの評価方法は？

[推奨文]

確立された産科的 APS のリスクの評価方法はない。

しかし、死産歴を有する例、妊娠高血圧症候群の既往例、血栓症の既往例、抗リン脂質抗体複数陽性例、抗リン脂質抗体高値陽性例、ループスアンチコアグラント陽性例、APTT 延長例では死産、胎児発育不全や胎児機能不全、妊娠高血圧症候群により早産を余儀なくされる等、周産期予後が悪くなるという報告があり、妊娠管理に際してはこれらを参考として総合的に判断する。

根拠の確かさ：C

## 背景

APS 症例では低用量アスピリン(LDA)とヘパリンの併用療法で良好な生児獲得率が得られるとされるが、予後不良例も一部に含まれる。内科的には APS 患者における血栓症のリスクについては各抗リン脂質抗体価などをもとに評価する方法 (Antiphospholipid スコア [1] 等) が提唱されてきている。一方、産科領域では妊娠予後不良例を予測する評価方法はなく、本研究班では APS 合併妊娠を多く管理している国内 8 施設の 74 症例を後方視的に調査解析し、妊娠予後不良となるリスク因子について検討した。

## 科学的根拠

### 科学的根拠のまとめと詳細

現時点では確立された産科的 APS のリスク因子はなく、これまでの報告では、血栓歴 [2] [3] やいくつかの特定の抗リン脂質抗体(aPL)プロファイル (aPL3 種陽性 [4] やループスアンチコアグラント(LA)陽性[5] [6]、aCL または  $\alpha\beta$ 2GPI 抗体の高力価陽性 [7] [8])、そして SLE の合併 [9] 等が妊娠合併症の予測因子として報告されている。また、妊娠中の検査では臍帯動脈血流異常 [10] や両側子宮動脈の血流異常や低補体 (C3, C4) 価 [11] が APS 合併妊娠での母体・胎児合併症と関連するとされる。

- 血栓症の既往

2014 年の Ruffatti らの報告等 [12] にもあるように、血栓症既往は周産期リスク要因と考えられる。ただ、本研究班の調査では血栓症既往は早産の原因とはなっていなかった。海外では APS の治療として低分子ヘパリン(LMWH)が用いら

れるが、本邦では未分画ヘパリン(UFH)が広く用いられており、血栓症既往例にはより多くのUFHが用いられる傾向があり、それが結果に影響した可能性は否定できない。

- 妊娠歴

特に死産歴、妊娠高血圧症候群(PIH)既往歴に注意する。本研究班での症例調査ではPIH既往のある例では有意に分娩週数が早くなる ( $p=0.041$ ) ことが判明した。また、妊娠10週以降の流死産数が多い( $p=0.0008$ )、10週未満の流産数が少ないほど分娩週数が早くなっていた ( $p<0.0001$ )。APSではHELLP症候群 [13] や胎児発育不全(FGR)の頻度が正常妊婦より多い [14]とされ、過去にPIH(特に早発・重症型やHELLP症候群発症例)、FGR合併妊娠の既往がある例はより注意をして妊娠管理を行う必要があると考えられる。

- 抗リン脂質抗体の陽性項目

本研究班での症例調査ではLA(蛇毒法)陽性 ( $p=0.0005$ )、aPL複数陽性 [LA(蛇毒法または中和法), aCL $\beta$ 2GPI, aCL(IgGまたはIgM)のうち複数] ( $p=0.049$ )、APTT延長 ( $p<0.0001$ ) の症例で有意に分娩週数が早くなっていた。また、aCL $\beta$ 2GPI陽性例で分娩週数が早い傾向 ( $p=0.063$ ) を認めた。過去の報告でもLA陽性(蛇毒法以外、推奨される各種LA検査法を含む。以降同じ。) [5] [6] [15] [16]、aPL複数陽性 [6] は早産や低出生体重などの妊娠予後不良と関連すると報告されており、LA陽性、aPL複数陽性は周産期リスク要因と判断される。また、血栓既往があり、抗リン脂質抗体が3種類(aCL-IgG/M, a $\beta$ 2GPI-IgG/M, LA) 全て陽性例はLDA+ヘパリンよりLDA+ヘパリン+免疫グロブリン(IVIg) またはプレドニゾロン(PSL)で有意に生児獲得率が上がる [12] とする最近の報告もあり、aPL複数陽性は周産期リスク要因との考え方を支持するデータと考えられる。

APTTについてはAPSを疑う一つの所見とも考えられるが、APSと診断されたものの中では、APTT延長がないものより、APTT延長がある方が妊娠予後は不良であると本研究班の症例解析結果から考えられる。今後のさらなる検討が必要であるが、注意すべき所見であろう。

- aPL抗体価

抗体価とリスクについても文献的報告があり、aPL抗体価が著明高値の場合にも産科異常の発症リスクが高い [7] [8] と考えられている。ただ、「著明高値」の定義に現時点ではコンセンサスは無い (Simchenらは正常上限値の4倍を著明高値としている)。

- 補体価

SLE 合併妊娠の活動性評価に用いられることが多い。本研究班の症例解析の結果、CH50 が 38 U/ml 未満の場合は分娩週数が早くなる傾向 (p=0.075) を認めた。過去の報告でも低補体 (C3, C4) 価 [11] が APS 合併妊娠での母体・胎児合併症と関連するとされており、APS 合併妊娠経過中の低補体価は注意を要する所見である。

### 科学的根拠から推奨へ

質の高い RCT によって明らかとなった産科的 APS のリスク因子は未だないことから、現時点では産科的 APS リスクに対する確立された評価方法はないとせざるを得ない。ただし、これまでの文献報告と本研究班での症例調査の結果から、以下 7 項目の既往歴および検査所見に注意を払うことは、臨床上有用であると考えられる。

- 死産の既往
- PIH の既往
- 血栓症の既往
- 抗リン脂質抗体複数陽性
- 抗リン脂質抗体高値陽性
- LA 陽性
- APTT 延長

### 参考文献

- [1] Otomo K, Atsumi T, Amengual O, et al. The efficacy of antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. *Arthritis Rheum* 64 504-512, 2012
- [2] Ruffatti A, Tonello M, Del Ross T, et al. Antibody profile and clinical course in primary antiphospholipid syndrome with pregnancy morbidity. *Thromb Haemost* 2006; 96: 337-341.
- [3] Fischer-Betz R, Specker C, Brinks R, et al. Pregnancy outcome in patients with antiphospholipid syndrome after cerebral ischaemic events: an observational study. *Lupus* 2012; 21: 1183-1189.
- [4] Ruffatti A, Tonello M, Cavazzana A, et al. Laboratory classification categories and pregnancy outcome in patients with primary antiphospholipid syndrome prescribed

antithrombotic therapy. *Thromb Res* 2009; 123: 482-487.

[5] Lockshin MD, Kim M, Laskin CA, et al. Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 2311-8.

[6] Yamada H, Atsumi T, Kobashi G, et al. Antiphospholipid antibodies increase the risk of pregnancy-induced hypertension and adverse pregnancy outcomes. *J Reprod Immunol.* 2009; 79: 188-95.

[7] Simchen MJ, Dulitzki M, Rofe G, et al. High positive antibody titers and adverse pregnancy outcome in women with antiphospholipid syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90: 1428-1433

[8] Yamada H, Kato EH, Morikawa M, et al. Anticardiolipin beta2-glycoprotein I antibody: is a high titer related to unfavorable pregnancy outcome? *Semin Thromb Hemost.* 2003; 29: 639-43.

[9] Danowski A, de Azevedo MN, de Souza Papi JA, et al. Determinants of risk for venous and arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome and in antiphospholipid syndrome with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2009; 36: 1195-1199.

[10] Carmona F, Font J, Azulay M, et al. Risk factors associated with fetal losses in treated antiphospholipid syndrome pregnancies: a multivariate analysis. *Am J Reprod Immunol* 2001; 46: 274-279.

[11] De Carolis S, Botta A, Santucci S, et al. Predictors of pregnancy outcome in anti-phospholipid syndrome: a review. *Clin Rev Allerg Immunol* 2010; 38: 116-124.

[12] Ruffatti A, Salvan E, Del Ross T, et al. Treatment strategies and pregnancy outcomes in antiphospholipid syndrome patients with thrombosis and triple antiphospholipid positivity. A European multicenter retrospective study. *Thromb Haemost.* 2014; 112: 727-35.

[13] Pauzner R, Dulitzky M, Carp H, et al. Hepatic infarctions during pregnancy are associated with the antiphospholipid syndrome and in addition with complete or incomplete HELLP syndrome. *J Thromb Haemost.* 2003; 1: 1758-63.

[14] Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 132: Antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol.* 2012; 120: 1514-21.

[15] Matsuki Y, Atsumi T, Yamaguchi K, Hisano M, Arata N, Oku K, Watanabe N, Sago H, Takasaki Y & Murashima M. Clinical features and pregnancy outcome in

antiphospholipid syndrome patients with history of severe pregnancy complications.

Mod Rheumatol. 2015; 25: 215-218

Michi Hisano, Naoko Arata, Kenji Oku, Noriyoshi Watanabe, Haruhiko Sago, Yoshinari Takasaki & Atsuko Murashima

[16] Kitaori T, Sugiura-Ogasawara M, Oku K, et al. Determination of clinically significant tests for antiphospholipid antibodies and cutoff levels for obstetric antiphospholipid syndrome. Lupus. 2015; 24: 1505-19.

### CQ3:産科的 APS のリスクにあった治療方法は？

#### [推奨文]

1. APS 合併妊娠の基本的治療法は、妊娠初期からの低用量アスピリンおよび未分画ヘパリンの併用療法である。

根拠の確かさ：A

2. ハイリスクと判断される例や、基本的治療を行っても生児が得られなかった例では、基本的治療に加えて免疫グロブリンやプレドニゾロンの追加を臨床研究として行うことを考慮する。

根拠の確かさ：B

#### 背景

諸外国のガイドライン(ACOG や RCOG、ACCP)では、APS 合併妊娠に対する基本的治療は低用量アスピリン(LDA)＋未分画ヘパリン(UFH) または 低分子量ヘパリン(LMWH)とされている。

本邦では APS 合併妊娠に対して実際にどのような治療が行われて、どの程度の治療成績が得られているかについての全国的な調査はこれまでなく、本研究班では APS 合併妊娠を多く管理している国内 8 施設の症例を後方視的に調査し解析した。症例調査では APS 合併妊娠 74 人、85 妊娠が登録され、そのうち 70 妊娠に対して LDA および UFH の併用抗凝固療法を基本とする治療が行われ 88.6%の生児獲得率が得られていた。これらの結果より、日本人の APS 合併妊娠に対しても、海外のエビデンスに則った治療は有効であると考えられる。

現時点の基本的治療について、および基本的治療では生児を獲得できない症例にどのような治療選択があるかについて科学的根拠に基づいた文献検索および systematic review を行った。

#### 科学的根拠

##### 科学的根拠のまとめと詳細

CQ に該当するコクランレビューは 1 本 [1] あり、抗リン脂質抗体 (aPL) あるいはループスアンチコアグラント(LA)陽性の女性における反復流産予防に関して、全部で 13 の RCT が採用されている。849 名が対象となった。

LDA、LDA+UFH の比較についての 2 つの試験 (n=140) において、LDA 単独群に比し LDA+UFH は流産率を 54%低下させた (RR 0.46, 95% CI 0.29-0.71)。LDA、LDA+LMWH の比較につ

いて 1 試験 (n=98) で、流産率において両群に差を認めなかった (RR 0.78, 95% CI 0.39-1.57)。LDA+UFH において、1 試験 (n=50) で UFH の高用量と低用量の効果を比較検討したが、流産率において両群に差を認めなかった (RR 0.83, 95% CI 0.29-2.38)。LDA 単独投与の効果について、3 試験 (n=135 のうち解析対象は 71 名) で検討した結果、プラセボ群と LDA 投与群の流産率に差を認めなかった (RR 1.05, 95% CI 0.66-1.68)。プレドニゾロン(PSL)+LDA について検討した 3 つの試験 (n=286、解析対象 142 名) では、PSL+LDA は、プラセボ、LDA、LDA+UFH のいずれとの比較でも流産率は有意に低下せず、かえって早産や妊娠糖尿病が増加し (RR 3.27, 95% CI 1.53-6.98)、PSL に有益性は無かった。免疫グロブリン(IVIg)ないし IVIg+LDA+UFH と LDA+UFH/LMWH を比較した 2 つの試験 (n=58、解析対象 56 名) で検討した結果、流産率において両群に差を認めなかった (RR 2.71, 95%CI 0.86-8.57)。LDA+PSL、IVIg の比較について 1 試験 (n=82) で、両群に差を認めなかった。(RR 0.94, 95%CI 0.42-2.12)。

コクランレビュー以降 2009~2015 年 7 月までに発表された文献を渉猟し (MEDLINE、EMBASE) 250 の文献を抽出、このうち RCT5 件について構造化抄録を作成した。

#### 1, LDA vs. LMWH

LDA と LMWH の効果を比較した RCT は 3 つ存在した。

Alalaf らは、APS 患者で 20 週未満に 2 回以上の流産歴のある患者に対して、LDA 単独投与群 61 名と LMWH 単独投与群 (ベミパリン 2500 単位/日) 80 名の比較検討をおこなった [2]。生児獲得率は、LDA 群で 44/61 人 (72.13%)、LMWH 群は 69/80 人 (86.25%) であり LMWH 群で有意に生児獲得率が高かった (Mean difference 0.141, 95%CI of difference 0.08-0.274, p=0.045)。

Laskin らは、2 回以上の連続した流産歴のある、抗核抗体陽性、aPL 陽性、血栓性素因有り、のうち少なくとも 1 つが該当する女性を対象に、LDA 単独投与群と LDA+LMWH (ダルテパリン) 投与群の比較をおこなった [3]。研究の対象となったのは 88 人だった。LDA 群には 43 人、LDA+LMWH 群には 45 人割り付けられた。このうち aPL 陽性者は、前者で 20 人、後者で 22 人だった。生児獲得率は LDA 群 15/20 人 (75%)、LDA+LMWH は 17/22 人 (77.3%) と両群とも比較的高い傾向であったが、サンプルサイズが小さいため、効果の差は解析されていない。Fouda らは、3 回以上 10 週未満での流産歴がある APS 患者 60 人を LDA+LMWH (エノキサパリン) 20mg 群と LDA+LMWH40mg 群に割り付けし、生児獲得率の比較をおこなった [4]。それぞれの生児獲得率は 21/30 人 (70.0%)、23/30 人 (76.7%) であり両群で差を認めなかった (p=0.56)。

## 2, LDA+LMWH vs. IVIg

Dendrinos らは、10 週未満の 3 回以上の連続する流産歴がある APS 患者において、LDA+LMWH 群 40 名と、IVIg 群 40 名の比較をおこなった [5]。IVIg は妊娠診断後すぐに 400mg/kg を 1 日投与し、28 日ごとに妊娠 32 週まで投与を継続した。生児獲得率は LDA+LMWH 群で 29/40 (72.5%)、IVIg 群は 15/38 (39.5%) であった (p=0.003)。intent-to-treat 分析でも (OR 1.80, 95%CI 1.14-2.84, p=0.007) であり、LDA+LMWH 群は、IVIg 群に比べて生児獲得率が有意に高かった。

## 3, LDA+LMWH vs. LDA+UFH

Fouda らは、3 回以上の連続した流産歴のある APS 患者 60 名において、LDA+LMWH と LDA+UFH の効果を比較検討した [6]。LMWH 群ではエノキサパリン 40mg を 1 日 1 回、UFH 群はヘパリンカルシウム 5000 単位を 1 日 2 回投与とした。生児獲得率は LDA+LMWH 群で 24/30 人 (80.0%)、LDA+UFH 群は 20/30 人 (66.7%) であったが、サンプルサイズが小さく両群間で有意な差を認めなかった (P = 0.243)。

いずれの試験においても、母児ともに重篤な合併症はみられなかった。また、基本的治療により生児獲得できない産科的 APS の症例や、産科的 APS のハイリスク症例に対する治療法については、1982 年～2015 年 7 月までに発表された文献を渉猟し (MEDLINE、EMBASE) 1561 の文献を抽出し、systematic review を行ったが、前の CQ7 に記載のとおり産科的 APS のリスク因子そのものが確立されていないため、RCT による質の高い文献および科学的根拠は見いだせなかった。

## 科学的根拠から推奨へ

以上の科学的根拠より、APS 合併妊娠の基本的治療は世界的にも認められ、研究班の症例調査でも本邦で広く行われ、良好な生児獲得率が得られている LDA および UFH の併用療法である [1] [7] [8] [9] [10] [11]。

海外では UFH の代わりに LMWH も多く用いられているが、本邦では保険収載などの関係から UFH が通常使用されている。LMWH は、パイロットスタディーで UFH との間に効果に大きな差が無いと考えられ [6] [12] [13]、出血・骨粗鬆症といった副作用が軽減し、投与回数も 1 日 1 回で済むため、患者の QOL 向上に寄与する可能性がある。しかし一方で、LDA+LMWH と LDA 単独の効果は変わらないとする報告もある [1] [3]。推奨治療は、本邦での保険適用等も勘案して LDA+UFH とした。

UFH による有害事象等のため、例外的に LMWH が妊娠中に用いられることがあり得る。こ

の場合、本邦では保険適応外使用になるため投与前に文書による同意を必ず取得する。

- ・ アスピリンの投与について

- 低用量(81~100mg)を妊娠前ないし妊娠後可及的早期より投与する

〔解説〕海外では妊娠全期間を通して投与が行われていることが多い [10] が、本邦では妊娠 28 週以降の使用は禁忌となっている。本邦の妊娠と薬データベースの情報をまとめると、LDA 投与に関してはほぼ安全であると考えられるが、分娩の 1~2 週間前には出血傾向の問題を回避するために中止することが望ましいとされる。LDA 使用妊婦の帝王切開の麻酔方針は医療施設毎で異なることが予想されるため、妊娠後期まで投与を続けた場合の終了時期については各施設の状況によって判断される。LDA 投与の終了時期の目安を妊娠 28~36 週とするが、28 週以降の継続はその必要性を十分に検討した上で、患者の同意を得て行う。海外では、LDA による奇形の明らかな増加は無いと報告されている [14] [15]。

- ・ ヘパリンの投与について

本研究班の症例調査から本邦での UFH 使用の実態は以下の様であった。

- 投与開始は妊娠診断後の出来るだけ早い時期

- 血栓歴のない症例に対する予防的用量は、10000 単位 (5000 単位~12000 単位) / 日を 2~3 分割して皮下注または持続点滴投与

- 血栓既往や現症のある症例は、治療的用量 12000 単位~20000 単位/日を 2~3 分割して皮下注または持続点滴投与

- 血栓既往がありワルファリンを内服している症例は、妊娠 5 週末までに中止し UFH に変更

- 症例調査での最大用量は 24000 単位/日であった。

※ UFH の増量について限られた症例数での検討ではあるが、現時点では妊娠予後に対する改善効果について否定的な報告がある [1]。ただし、血栓予防・治療の観点からは UFH の増量は有効であると考えられる。

なお、UFH 治療に際しては HIT や出血傾向、肝機能(凝固因子は肝臓で産生、有害事象として肝機能異常) や腎機能 (ヘパリンは腎排泄) に注意して適宜、血算や肝腎機能の検査等を実施する。ヘパリン投与患者の 2.7% に副作用として血小板減少症(HIT, heparin-induced thrombocytopenia) が出現したとの報告がある [16]。通常、投与開始 5~14 日経ってから血小板減少が始まるとされ、血小板数の 50%以上の

低下や血栓症状に十分に注意する [17]。

また、妊娠、ヘパリン、ステロイド剤はそれぞれが骨粗鬆症のリスク因子であるため、出産直後の骨塩定量ならびに必要な応じた薬物治療を考慮する。

- ・ ハイリスク例では

CQ7 のリスク評価でハイリスクと判断される例や、LDA+UFH/LMWH を行っても生児が得られなかった例では、LDA+UFH/LMWH 治療に加えて IVIg や PSL の追加を考慮してよいと考えられる。しかし、これらの治療は未だ臨床研究として実施されるべきである。Ruffatti らは後方視的研究により aPL 3 種陽性例で IVIg (400mg/Kg/日×5 日間を毎月)や PSL(10mg/日)の追加で生児獲得率が向上することを報告している [18]。ただし IVIg については至適投与量・時期が分かっておらず、PSL 併用についても、至適投与量・期間についてのエビデンスは少ない。

ヘパリンの増量については、前述の通りで増量は血栓予防に有効と考えられるが、妊娠予後を改善するかについてのエビデンスはない。

PSL については有効性を示す RCT によるエビデンスはなく、高用量(20~40mg/日)では早産や妊娠糖尿病が増加するとされるが [1]、低用量(10mg/日)を LDA+UFH/LMWH と併用することで妊娠予後が改善する可能性を示唆する報告もある [19]。PSL については本研究班の症例調査で、続発性のみならず原発性 APS に対しても併用されている例が認められた (続発性 APS の 94.9% [37/39 妊娠]、原発性 APS でも 23.9% [11/46 妊娠]で PSL が併用されていた)。

IVIg についても有効性を示す RCT によるエビデンスは乏しい。1988 年に Carreras らは LA 陽性で 9 回の流死産歴をもつ APS 患者に対して IVIg 投与 (400 mg/kg/日, 妊娠 17 週に 5 日間および 22 週と 27 週に 2 日間ずつ) を行い、生児を得た最初の症例を報告した [20]。IVIg 単剤の効果については否定的な見解が多いが [1] [21]、LDA+UFH/LMWH に IVIg を併用した場合については有効だとする RCT もあるため、その治療の有効性は定まっていない [1]。LDA+UFH/LMWH で生児を得られない症例に対して IVIg 療法を行って 8 人の生児を得るなど、その有効性を示唆する報告 [22] [23] があり、本邦でも LDA+UFH/LMWH 抵抗性の APS 合併妊娠に対して IVIg(20g/日×5 日間)が有効であった例が報告されている [24] [25]。

他に、血漿交換や免疫吸着療法が妊娠期間の延長に有効だった論文[27]とそれを含むシステマティックレビュー[26]がある。

産科的 APS 治療における今後の課題として、基本的治療(LDA+UFH/LMWH)を行っても生児を得られない産科的 APS 患者に対する治療指針の確立が望まれる。例えば、基本

的治療と IVIg や PSL の併用療法においては、至適な投与量、時期と期間を決定するための臨床研究試験の展開が必要である。さらには欧州で重症妊娠高血圧症候群治療薬として臨床研究が進んでいるプラバスタチンなど、新たな薬剤の産科的 APS に対する有効性評価が進むことが期待される。

\*\*\*\*\*

#### 産科的 APS の管理指針案【図参照】

① 妊娠初期の反復・習慣流産既往、子宮内胎児死亡 (IUFD)、FGR、重症 PIH の既往等の産科的異常がある場合には、LDA を妊娠前または妊娠初期より投与するとともに、妊娠後早期より 10,000～12,000 単位/日の UFH を併用する。

LDA の終了時期は、既往産科異常の内容、重症度や発症時期、各施設の状況によって決められるが、妊娠 28～36 週を目安とする。ただし、妊娠 28 週以降の投与については必要性を十分に検討のうえ、患者の同意を得て投与する。

UFH の終了時期は、既往産科異常の内容、重症度や発症時期、各施設の状況によって決められるが、妊娠 36 週または分娩前までの投与を基本とする。産後の抗凝固療法についても考慮する。

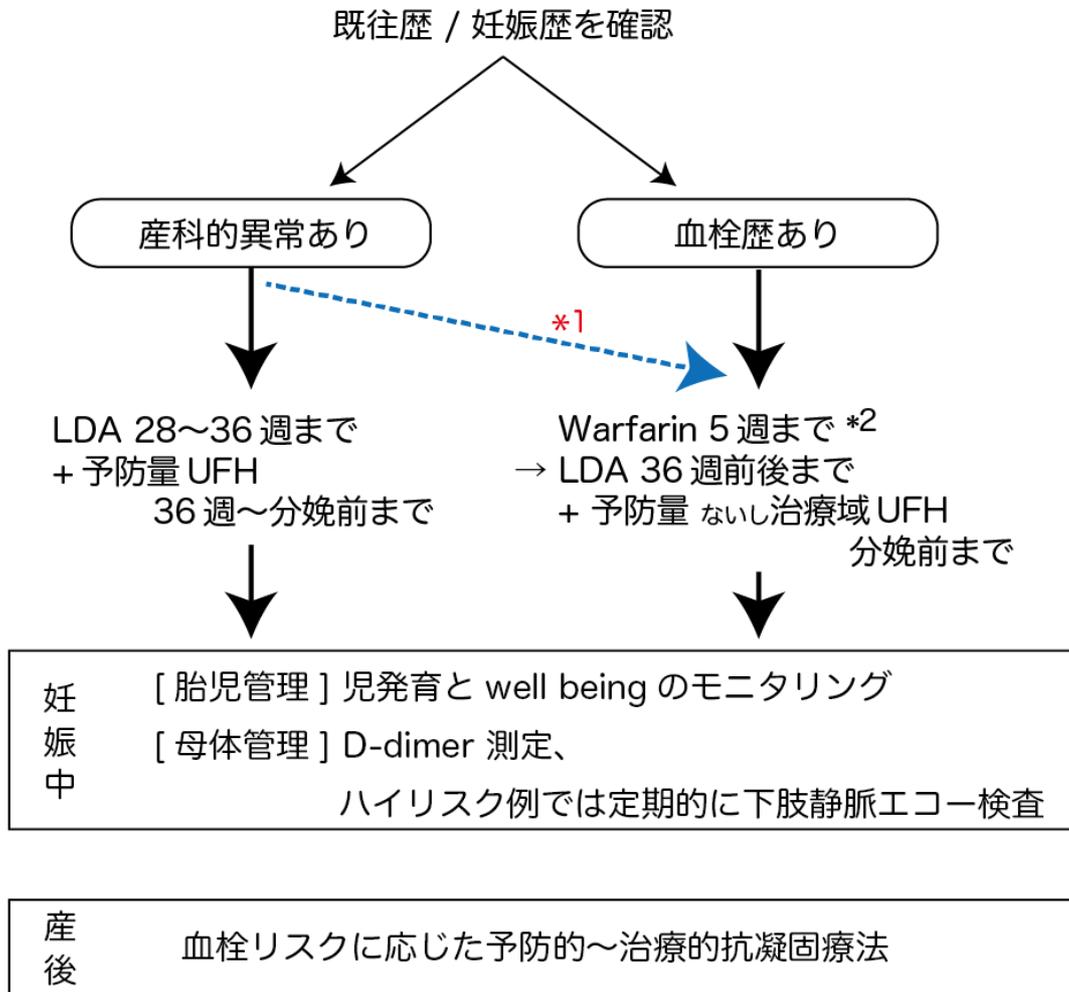
② 血栓症既往（現在は血栓がない）がある場合は、LDA を妊娠前～妊娠 36 週前後までとし、妊娠前からの抗凝固療法に加え、血栓リスクに応じて予防量の UFH、ないし APTT 延長効果（APS 例では必ずしも APTT は参考とはならない）のある治療量の UFH を分娩前まで用い、産後も抗凝固療法を継続する。RCOG と ACCP2012 では通常産後 6 週以上の抗凝固療法を推奨している。

③ 血栓症の現症がある場合は最も嚴重に治療を行い、LDA を妊娠前～妊娠 36 週前後までとし、妊娠前からの抗凝固療法に加え APTT 延長効果（APS 例では必ずしも APTT は参考とはならない）のある治療量の UFH を用い、産後も抗凝固療法を継続する。

④ LA (蛇毒法またはリン脂質中和法) 陽性に加えて aCL, aCL β 2GPI のいずれかが陽性の場合、ないし aPL 抗体価が著しく高い場合には、産科的異常ないし血栓症発症リスクがより高いと判断し、破線矢印 (\*1) のように一段階濃厚な治療法を選択する。

⑤ aPL 陽性であっても、臨床症状が APS 診断基準を満たさない症例に対する治療の有効性を示すエビデンスはまだない。しかし、APS の臨床症状はないが、SLE で LA 陽性の場合、LDA+UFH 治療が容認される。

## 産科的 APS の管理治療指針



\*1 aPL 強陽性または複数陽性、蛇毒法 LA 陽性等のハイリスク症例では治療レベルを一段階増強し、UFH も治療域量を考慮する

\*2 UFH に切り替えて計画妊娠、または妊娠後可及的早期に UFH に切り替える

- 妊娠中は、児発育、BPS (羊水量を含む)、CTG、パルスドプラー法で児の well-being を確認する
- UFH の副作用に注意し、適宜採血検査、出血時間の検査を実施する。
- PIH の発症を念頭に血圧測定、尿蛋白定性結果に注意を払う
- 血中 D-dimer を含む凝固機能検査を定期的実施し、D-dimer の異常上昇があれば UFH 増量・下肢静脈エコー検査を考慮する
- SLE 合併妊娠では SLE 増悪に注意し、新たな臨床症状出現、血液検査 (CBC)、抗

dsDNA 抗体価や補体価を経時的に評価する

- 妊娠 20～22 週においても子宮動脈血流波形でノッチを認めた場合、嚴重な監視を行っていく
- 血小板減少（報告によっては 40-50%と高頻度で生じるとされる [11] ）や HELLP 症候群に注意し、定期的に血算・生化学検査も実施する。血小板減少を認めた際は、病態に応じた UFH の用量調節と特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) に準じた PSL 投与や IVIg による治療が考慮される。
- 重篤な肝腎機能障害、HELLP 症候群ないし catastrophic APS 様症状を呈した場合は、termination の適応と考える。

## 参考文献

- [1] Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18;(2):CD002859
- [2] Alalaf S. Bemiparin versus low dose aspirin for management of recurrent early pregnancy losses due to antiphospholipid antibody syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2012; 285: 641-7.
- [3] [10 Laskin2009]  
Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, et al. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. *J Rheumatol.* 2009; 36: 279-87.
- [4] Fouda UM, Sayed AM, Ramadan DI, Fouda IM. Efficacy and safety of two doses of low molecular weight heparin (enoxaparin) in pregnant women with a history of recurrent abortion secondary to antiphospholipid syndrome. *J Obstet Gynaecol.* 2010;30(8):842-6.
- [5] Dendrinis S, Sakkas E, Makrakis E. Low-molecular-weight heparin versus intravenous immunoglobulin for recurrent abortion associated with antiphospholipid antibody syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009; 104: 223-5.
- [6] Fouda UM, Sayed AM, Abdou AM, et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin in the management of recurrent abortion secondary to antiphospholipid syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011; 112: 211-5.

- [7] Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, et al. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Human reproduction* 2006;21:2216-2222.
- [8] Ziakas PD, Pavlou M, Voulgarelis M. Heparin treatment in antiphospholipid syndrome with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010; 115: 1256-62.
- [9] RCOG guideline. Recurrent Miscarriage, Investigation and Treatment of Couples (Green-top Guideline No. 17) [https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg\\_17.pdf](https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_17.pdf)
- [10] Keeling D, Mackie I, Moore GW. et al. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol.* 2012; 157: 47-58.
- [11] Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 132: Antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol.* 2012; 120: 1514-21.
- [12] Stephenson MD, Ballem PJ, Tsang P, et al. Treatment of antiphospholipid antibody syndrome (APS) in pregnancy: a randomized pilot trial comparing low molecular weight heparin to unfractionated heparin. *J Obstet Gynaecol Can.* 2004; 26: 729-34.
- [13] Noble LS, Kutteh WH, Lashey N, et al. Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss: prospective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin. *Fertil Steril.* 2005; 83: 684-90.
- [14] Nørgård B, Puhó E, Czeizel AE, Skriver MV, Sørensen HT. Aspirin use during early pregnancy and the risk of congenital abnormalities: a population-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192: 922-3.
- [15] Hernandez RK, Werler MM, Romitti P, Sun L, Anderka M; National Birth Defects Prevention Study. Nonsteroidal antiinflammatory drug use among women and the risk of birth defects. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 206: 228.e1-8.
- [16] Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med.* 1995; 332: 1330-5.
- [17] Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, Lincoff AM; American College of Chest Physicians. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition).

Chest. 2008; 133: 340S-380S.

[18] Ruffatti A, Salvan E, Del Ross T, et al. Treatment strategies and pregnancy outcomes in antiphospholipid syndrome patients with thrombosis and triple antiphospholipid positivity. A European multicenter retrospective study. *Thromb Haemost.* 2014; 112: 727-35.

[19] Bramham K, Thomas M, Nelson-Piercy C, et al. First-trimester low-dose prednisolone in refractory antiphospholipid antibody-related pregnancy loss. *Blood* 2011; 117: 6948-6951.

[20] Carreras LD, Perez GN, Vega HR, Casavilla F. Lupus anticoagulant and recurrent fetal loss: successful treatment with gammaglobulin. *Lancet.* 1988; 2: 393-4.

[21] Vaquero E, Lazzarin N, Valensise H, et al. Pregnancy outcome in recurrent spontaneous abortion associated with antiphospholipid antibodies: a comparative study of intravenous immunoglobulin versus prednisone plus low-dose aspirin. *Am J Reprod Immunol* 2001; 45: 174-179.

[22] Triolo G, Ferrante A, Accardo-Palumbo A, et al. IVIG in APS pregnancy. *Lupus.* 2004; 13: 731-5.

[23] Xiao J, Xiong J, Zhu F, et al. Effect of prednisone, aspirin, low molecular weight heparin and intravenous immunoglobulin on outcome of pregnancy in women with antiphospholipid syndrome. *Exp Ther Med* 2013; 5: 287-291.

[24] Shimada S, Yamada H, Atsumi T, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for aspirin-heparinoid-resistant antiphospholipid syndrome. *Reproductive Medicine and Biology*, 2010; 9: 217-221

[25] Watanabe N, Yamaguchi K, Motomura, Hisano M, Sago H, Murashima A. Combination therapy with anticoagulants, corticosteroids and intravenous immunoglobulin for women with severe obstetric antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2014; 32: 299-300

[26] Kronbichler A, Brezina B, Quintana LF, Jayne DR. Efficacy of plasma exchange and immunoadsorption in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2015 Aug 28. pii: S1568-9972(15)00185-8.

[27] El-Haieg DO, Zanati MF, El-Foual FM. Plasmapheresis and pregnancy outcome in patients with antiphospholipid syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99: 236-241.

#### CQ4:産科的APS母体の産後のフォローはどうするか？

##### [推奨文]

1、過去に血栓症を有さない産科的APSの患者の出産後のフォローアップにおいては、2種類以上の抗リン脂質抗体（ループスアンチコアグラント、IgG型又はIgM型の抗カルジオリピン抗体、IgG型又はIgM型の抗β2GP1抗体）が陽性またはSLEの合併があるならば抗血小板療法\*を考慮する。

根拠の確かさ：C

2、産科的APS患者（原発性APS患者の場合）であっても、抗核抗体陽性や補体低下などの免疫学的異常がある場合には、将来的にSLEを発症する可能性が一般の発症率より高いので内科的なフォローアップを行う。

根拠の確かさ：C

\*抗血小板療法の薬剤選択および用量、投与期間については、現場の医師の判断にゆだねる。

#### 背景

血栓症を有さない産科的APS患者を産後にフォローアップする場合、抗血小板療法・抗凝固療法をおこなうべきか、あるいはSLEの発症について注意深く診ていくべきかについてこれまでの報告で一定の見解が得られていない。

血栓症既往のない抗リン脂質抗体陽性のみの患者では血症の発症が極めて少ないことから予防投与による効果は実証されておらず、薬剤による一次予防は不要であるといわれている。しかしながら、産科APS患者については言及されていない。

今回、血栓症既往のない産科的APS患者の産後のフォローアップについて抗血小板療法、抗凝固療法の必要性およびSLEの発症のリスクにつき文献検索及びsystematic reviewを行った。

#### 科学的根拠

##### 科学的根拠のまとめと詳細

##### 1、抗血小板療法・抗凝固療法の必要性

2015年7月までに発表された文献を渉猟し(MEDLINE、EMBASE、Cochrane Library、CINAHL、Pubmed)、初期検索で1790の文献を得て、このうちRCT1件の構造化抄録を作成した。血栓症を有さない産科的APS患者における抗凝固療法(ワルファリン)の予防投与に関して、Cuadroらが、抗リン脂質抗体陽性のSLE患者および産科的合併症がある患者の血栓症の1次予防として、少量アスピリン単独療法と少量アスピリン+ワルファリン併用療法の有効性を比較した前向き多施設RCTを施行していた。その結果、血栓症発生率は両群間でほとんど差がなく、むしろ出血などの副作用の発現率は少量アスピリン+低容量ワルファリン併用

群 (PT-INR:1.5) の方で高かったことが報告されている(1)。

## 2、SLEの発症について

2015年7月までに発表された文献を渉猟し(MEDLINE、EMBASE、Cochrane Library、CINAHL、Pubmed)、初期検索で1644の文献が抽出されたが、CQに該当するRCTは得られなかった。

### 科学的根拠から推奨へ

#### 1、抗血小板療法・抗凝固療法の必要性

Lefevreらは、SLE合併/非合併の産科的APS合併妊娠における血栓症発症率リスクを後ろ向きに検討した。それによると、32例の産科的APS患者において、2種類以上の抗リン脂質抗体(ループスアンチコアグラントおよび抗カルジオリピン抗体、抗 $\beta$ 2GP1抗体のうち2種類以上)を有する場合の血栓症発症率は4.6/100 patients year、SLEを合併した産科的APS合併妊娠の血栓症発症率は10.0/100 patients yearであり、健常人におけるそれ(0.1-0.15/100 patients year)と比較して明らかに高かったことを報告している(2)。

Erkanらは、産科的APS患者の産後の血栓症発症に対する予防的抗血小板療法(低用量アスピリン)の有効性を後ろ向きに検討しており、その結果、アスピリンの予防投与を行われた群では、投与しなかった群と比較して、産後の血栓症発症率が有意に低いことを報告している(1.3/100 patients year vs 7.4 patients year)(3)。

これらの報告を踏まえると、過去に血栓症を有さない産科的APSの患者の出産後のフォローアップにおいては、2種類以上の抗リン脂質抗体が陽性またはSLEの合併がある場合に抗血小板療法を考慮されるであろう。

#### 2、SLEの発症について

抗リン脂質抗体症候群(APS)は、基礎疾患のない原発性(1次性)APSと基礎疾患のある続発性(2次性)APSに別けられる。続発性APSの基礎疾患としては全身性エリテマトーデス(SLE)がもっとも多く、SLE合併例APS患者では、SLE非合併例APS患者と比較して免疫抑制療法などが必要となる場合があり治療方針が異なってくる可能性があるため、注意深い検索が必要である。原発性APSがSLE合併続発性APSに移行するかどうかについては、CarboneおよびPuertaによる報告がある。Carbonetらは、流産歴のある原発性APS患者33例を前向きに調べて、フォローアップ期間中に9%の症例がSLEを発症したと報告している(4)。また、Puertaらは、128例の原発性APS患者(産科的APSかどうかは不明)を対象とした後ろ向きコホート研究を行い、観察期間中に8%の患者がSLEを発症し、6%の患者が診断には至らないがSLE類似の疾患を発症したと報告している(5)。さらに、The European Registry on Obstetric Antiphospholipid syndrome (EUROAPS)による多施設共同前向き研究からの報告によると、247例の産科的APS患者が含まれる観察期間中3%患者がSLEを発症し、5.77%の患者がSLEまたはSLE類似疾患を発症したという結果であった(6)。これらの結果は、健常人からのSLE発症頻度よりもはるかに高いので、産科的APS患者は

将来的に SLE を発症する高リスク群として、特に抗核抗体陽性や低補体血症などの免疫学的異常がある場合には、注意深く経過観察する必要がある。

#### 参考文献

- 1、 Cuadrado MJ, Bertolaccini ML, Seed PT, Tektonidou MG, Aguirre A, Mico L, Gordon C, Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Gil A, Espinosa G, Houssiau F, Rahman A, Martin H, McHugh N, Galindo M, Akil M, Amigo MC, Murru V, Khamashta MA. Low-dose aspirin vs low-dose aspirin plus low-intensity warfarin in thromboprophylaxis: a prospective, multicentre, randomized, open, controlled trial in patients positive for antiphospholipid antibodies (ALIWAPAS). *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Feb;53(2):275-84.
- 2、 Lefèvre G, Lambert M, Bacri JL, Dubucquoi S, Quemeneur T, Caron C, Launay D, Houfflin-Debarge V, Hachulla E, Kyndt X, Subtil D, Hatron PY. Thrombotic events during long-term follow-up of obstetric antiphospholipid syndrome patients. *Lupus*. 2011 Jul;20(8):861-5.
- 3、 Erkan D, Merrill JT, Yazici Y, Sammaritano L, Buyon JP, Lockshin MD. High thrombosis rate after fetal loss in antiphospholipid syndrome: effective prophylaxis with aspirin. *Arthritis Rheum*. 2001 Jun;44(6):1466-7.
- 4、 Carbone J, Orera M, Rodríguez-Mahou M, Rodríguez-Pérez C, Sánchez-Ramón S, Seoane E, Rodríguez JJ, Zabay JM, Fernández-Cruz E. Immunological abnormalities in primary APS evolving into SLE: 6 years follow-up in women with repeated pregnancy loss. *Lupus*. 1999;8(4):274-8.
- 5、 Gómez-Puerta JA, Martín H, Amigo MC, Aguirre MA, Camps MT, Cuadrado MJ, Hughes GR, Khamashta MA. Long-term follow-up in 128 patients with primary antiphospholipid syndrome: do they develop lupus? *Medicine (Baltimore)*. 2005 Jul;84(4):225-30.
- 6、 Alijotas-Reig J, Ferrer-Oliveras R, Ruffatti A, Tincani A, Lefkou E, Bertero MT, Coloma-Bazan E, de Carolis S, Espinosa G, Rovere-Querini P, Kuzenko A, Valverde EE, Robles A, Cervera R, Canti V, Fredi M, Gil-Aguado A, Lundelin K, Llorba E, Melnychuk T, Nalli C, Picardo E, Silvestro E, del Ross T, Farran-Codina I; (EUROAPS Study Group Collaborators). The European Registry on Obstetric Antiphospholipid Syndrome (EUROAPS): A survey of 247 consecutive cases. *Autoimmun Rev*. Volume 14, Issue 5, May 2015, Pages 387-395

## CQ5: APS 母体から出生した児に対する特別な治療は必要か？

[推奨文]

APS 母体から出生した児に対する治療において、早産児・低出生体重児としての対応以外に一定の推奨はない。

根拠の確かさ：C

### 背景

母体血中 IgG 抗体は胎盤の Fc レセプターを介して胎児に移行・蓄積し、新生児を感染から守っていると考えられている。しかし、母体が自己免疫疾患の原因となる IgG 抗体を産生すると、その抗体は胎児にも移行し、児に同様の症状を呈することがある。その代表が SLE や特発性血小板減少症である。

APS も自己抗体が原因の自己免疫疾患であることから、同様に胎児・新生児に何らかの症状をきたす可能性が考えられる。母体 APS は胎盤機能不全の原因となり、流産、死産、早産の危険因子として過去 20 年以上にわたり多くの報告がなされてきた。

APS 母体から出生した新生児の予後については、早産や低出生体重に伴う合併症から予後不良とされてきたが、移行した抗体が直接児に影響を及ぼすことはないのかなど未だに必ずしも十分には解明されていない。今回の CQ について、過去約 20 年にわたる論文報告を review し検討した。

### 科学的根拠

Systematic review では、本 CQ に対し、RCT による質の高い文献および科学的根拠は見いだせなかった。

### 解説

#### APS 母体から児への抗体移行

APS 母体 17 例、全身性自己免疫疾患母体 21 例から出生した児 39 例中、42.1%の児で抗リン脂質抗体(aPL)が陽性だった(1, 2)。それらの児の生後 6 か月で、それぞれ 6/17 例、7/22 で依然として aPL が陽性だった(1, 2)。概ね APS 母体からの新生児の 30%で出生直後 aPL が陽性で、生後半年まで陽性率は減少し、1 歳で陰性化するとされる(3, 4)。

一般に母体から胎児への移行抗体は陽性率が高いはずだが、APS 母体からの児の低い陽性率は胎盤トロホブラストにおける aPL の吸着と母体治療による aPL の血中濃度低下などで説明されている(4)。

また、通常、移行抗体は生後半年で消失するが、APS 母体児にみられる aPL、特に anti- $\beta$ 2GPI (ab2GPI) が長期に陽性を示す新生児例があることが知られている。この ab2GPI は児自身が産生しているもので、ワクチン接種や乳児期の食事内容が影響している可能性が示

唆されている(3)。

#### APS 母体から出生した児の臨床像

APS 母体から出生した児の臨床像については、いくつかの後ろ向きコホート研究でのデータが報告されている。

①周産期に限らない APS1000 例を対象にしたヨーロッパの大規模コホート研究：対象の内 188 人が妊娠し、妊娠症例の 72.9%が生児を得ていた。このうち IUGR は 26.3%、早産が 48.2%と報告されている(5)。②2004 年に組織された周産期 APS に関する前方視的 European register:APS 母体から出生した 141 例の新生児に関して早産が 16%、低出生体重が 17%で、塞栓例は 1 例もなく、合併症は未熟性に伴うもののみであった。また、児の aPL 陽性率は、LAC、aCL、ab2GPI がそれぞれ 20%、25%、43%であった(6) (7)。

④カナダの population based study：58 例の APS 母体児の解析で、平均在胎週数 36.9 週、平均出生体重 2968g と一般人口対照との比較でいずれも有意に小さくなっていた。この報告では、血液学的異常、高ビリルビン血症、早産に伴う合併症、NICU 入院期間なども APS 母体児で有意に頻度が高く、期間が長くなっているが、これらの新生児の合併症が早産によるのかどうかについては解析されていない(8)。

⑤17 年間に 128 例の APS 母体と 147 例の新生児を調査したコホート研究：新生児 111 例の解析がなされ、平均在胎週数は 36.0 週、18 例(16.2%)に新生児蘇生術が必要で、32 例(28.8%)が NICU に入院し、感染症は 9 例にみられ、3 例が早産に伴う合併症で亡くなっていた。新生児塞栓は 1 例もみられなかった(9)。

③その他：5 つの study を統合した 198 例の APS 母体児の解析(10) 134 例の APS 母体児の検討(3)、さらに他の報告(11、12)でも、塞栓発症はみられておらず、合併症は早産や低出生体重児に伴うもののみであった。

このように、APS 母体児の合併症は主に早産と低出生体重によるもので、新生児 APS としての発症は極めて稀と考えられている。

一方で、新生児梗塞症例のコホートからみると、62 例中 12 例で児の aPL が陽性だったことが報告されている。しかし、そのうち母体 aPL も陽性であった症例は 2 例にすぎなかった(13)。

APS を合併した母体から抗リン脂質抗体(aPL)は胎児に移行する。移行率は他の抗体に比べ低いものの、新生児の 30%で aPL 陽性となる。APS 母体児において、aPL、特に anti- $\beta$  2GPI(ab2GPI)が、生後児自身で産生され長期に陽性になる例がある。

APS 母体からの新生児については、早産、低出生体重の発生率が高く、児の合併症もほとんどが早産に伴うものである。母体 aPL 抗体価高値、高血圧の合併などで、早産、低出生体重児の発症率が有意に高くなる。一般的に、APS 母体児における新生児 APS としての塞栓発症は極めて稀である。しかし、新生児梗塞症例のコホート研究では、aPL 陽性が新生児梗塞の発症因子として抽出されており、APS 母体児で aPL 陽性を伴った新生児における梗塞例の報告がないわけではない。この場合、APS 母体のような素因に何らかの周産期因子が加わ

って発症するものとされている。また、新生児梗塞例において、梗塞が APS 母体からの抗体によるのか、本人の遺伝子変異によるのか、より詳しい検査が必要とされている。

### 科学的根拠から推奨へ

現時点で、APS 母体から出生した児について、早産児・低出生体重児としての対応以外に、特に治療として推奨されるものはない。塞栓がみられた児では aPL 測定、塞栓や自己免疫疾患の家族歴聴取を行うべきである。

### 参考文献

1. Occurrence of selected antiphospholipid antibodies in offspring born from mothers with autoimmunity. Mocková A, Ulčová-Gallová Z, Náhlovský J, Lukášová V, Dort J, Bibková K, Micanová Z. *Lupus*. 2012 Jun;21(7):793-5. doi: 10.1177/0961203312437808. PMID: 22635236
2. Anticardiolipin and anti-beta2 glycoprotein I antibodies in infants born to mothers with antiphospholipid antibody-positive autoimmune disease: a follow-up study. Motta M, Chirico G, Rebaioli CB, Faden D, Lojacono A, Allegri F, Migliori C, Tincani A. *Am J Perinatol*. 2006 May;23(4):247-51. Epub 2006 Apr 19. PMID: 16625500
3. The effects of lupus and antiphospholipid antibody syndrome on foetal outcomes. Nalli C, Iodice A, Andreoli L, Lojacono A, Motta M, Fazzi E, Tincani A. *Lupus*. 2014 May;23(6):507-17. doi: 10.1177/0961203313501402. Review. PMID: 24763535
4. Neonatal effects of maternal antiphospholipid syndrome. Tincani A, Rebaioli CB, Andreoli L, Lojacono A, Motta M. *Curr Rheumatol Rep*. 2009 Feb;11(1):70-6. Review. PMID: 19171114
5. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, Cervera R, Hualde L, Shoenfeld Y, de Ramón E, Buonaiuto V, Jacobsen S, Zehner MM, Tarr T, Tincani A, Taglietti M, Theodossiades G, Nomikou E, Galeazzi M, Bellisai F, Meroni PL, Derksen RH, de Groot PG, Baleva M, Mosca M, Bombardieri S, Houssiau F, Gris JC, Quéré I, Hachulla E, Vasconcelos C, Fernández-Nebro A, Haro M, Amoura Z, Miyara M, Tektonidou M, Espinosa G, Bertolaccini ML, Khamashta MA; Euro-Phospholipid Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1011-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204838. Epub 2014 Jan 24. PMID: 24464962
6. European register of babies born to mothers with antiphospholipid syndrome. Boffa MC, Aourousseau MH, Lachassinne E, Dauphin H, Fain O, Le Toumelin P, Uzan M, Piette JC, Derenne S, Boinot C, Avcin T, Motta M, Faden D, Tincani A. *Lupus*. 2004;13(9):713-7.

PMID: 15485110

7. Follow-up of babies born to mothers with antiphospholipid syndrome: preliminary data from the European neonatal registry. Motta M, Boffa MC, Tincani A, Avcin T, De Carolis S, Lachassinne E. *Lupus*. 2012 Jun;21(7):761-3. doi: 10.1177/0961203312446387. PMID: 22635225

8. Outcomes of pregnancies in women with suspected antiphospholipid syndrome. Nili F, McLeod L, O'Connell C, Sutton E, McMillan D. *J Neonatal Perinatal Med*. 2013;6(3):225-30. doi: 10.3233/NPM-1370113. PMID: 24246594

9. Laboratory and clinical features of pregnant women with antiphospholipid syndrome and neonatal outcome. Ruffatti A, Calligaro A, Hoxha A, Trevisanuto D, Ruffatti AT, Gervasi MT, Cuffaro S, Pengo V, Punzi L. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Mar;62(3):302-7. doi: 10.1002/acr.20098. PMID: 20391475

10. Recent advances in antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndromes in pediatric populations. Avcin T, Cimaz R, Meroni PL. *Lupus*. 2002;11(1):4-10. Review. PMID: 11898917

11. Neonates born from mothers with autoimmune disorders. Motta M, Rodriguez-Perez C, Tincani A, Lojaco A, Nacinovich R, Chirico G. *Early Hum Dev*. 2009 Oct;85(10 Suppl):S67-70. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2009.08.020. Epub 2009 Sep 17. PMID: 19765919

12. Neonatal and pregnancy outcome in primary antiphospholipid syndrome: a 10-year experience in one medical center. Chou AK, Hsieh SC, Su YN, Jeng SF, Chen CY, Chou HC, Tsao PN, Hsieh WS. *Pediatr Neonatol*. 2009 Aug;50(4):143-6. doi: 10.1016/S1875-9572(09)60052-8. PMID: 19750887

13. Antiphospholipid antibodies in neonates with stroke--a unique entity or variant of antiphospholipid syndrome? Berkun Y, Simchen MJ, Strauss T, Menashcu S, Padeh S, Kenet G. *Lupus*. 2014 Sep;23(10):986-93. doi: 10.1177/0961203314531842. Epub 2014 Apr 11. PMID: 24729280

CQ6:APS の臨床所見のない抗リン脂質抗体陽性者における治療方針は？

CQ6-1APS 臨床所見のない抗リン脂質抗体陽性例（SLE を有しない場合）の治療方針は？

[推奨文]

臨床症状（血栓症や妊娠合併症の既往）がない抗リン脂質抗体陽性例において全身性エリテマトーデス(SLE)を合併しない場合には、妊娠中産科的 APS の発症予防を目的として低用量アスピリン(LDA)やヘパリンによる治療を行う事は必ずしも推奨されない

根拠の確かさ：B

## 背景

習慣流産は抗リン脂質抗体症候群の主たる症状であるが、抗リン脂質抗体の存在が妊娠予後にどのように関与するかは不明な点が未だ多く、抗リン脂質抗体陽性者におけるこれまでの報告では一定の見解が得られていない。抗リン脂質抗体は一般人口のおよそ1～2%、全身性エリテマトーデス(SLE)では40%で陽性化するとの報告があるが(1)、それらの妊娠予後について、半数以上の抗リン脂質抗体陽性患者に流産や何らかの妊娠合併症が起こるとの報告がある一方(2)、抗リン脂質抗体の存在のみでは妊娠予後に影響を与えないとの報告もある(3)。

SLE 自体が様々な妊娠合併症の発症と相関すると考えられており(4)、抗リン脂質抗体陽性患者についても SLE 合併の有無によって妊娠合併症のリスクが異なる可能性が高い。

今回、抗リン脂質抗体陽性例における妊娠合併症の1次予防について科学的根拠に基づいた文献検索及び systematic review を行った。これには SLE 及び非 SLE 患者を対象とした両種の文献が含まれるが、そのうち非 SLE 患者について本節で評価する。

## 科学的根拠

### 科学的根拠のまとめと詳細

CQ に該当するコクランレビューは存在しなかった。

1950 年以降、2014 年 2 月までに発表された文献を渉猟し(MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials)、初期検索で 3328 の文献を得て、その中から 58 の文献を抽出し、このうち 5 件の抗リン脂質抗体陽性者の妊娠に関する文献について構造化抄録を作成した。このうち SLE を対象とした 2 件を除外し 3 件(RCT2 件)につき検討した(5)(6)(7)。その結果、132 例の非 SLE 抗リン脂質抗体陽性妊娠が評価された。そのうち、86 例で低用量アスピリンを中心とした予防治療が行われ、46 例では予防治療が行われなかった。Meta-Analysis の結果、予防治療群及び非治療群の間での産科的予後に有意差は認められなかった(8)。

### 科学的根拠から推奨へ

Systematic review の結果を参考に、ガイドライン作成班班員に対してデルファイ法を行った。「基礎疾患として SLE をもたない場合、妊娠中産科的 APS の発症予防を目的として低容量アスピリ

ン(LDA)やヘパリンによる治療を行うことは推奨されない」との推奨文に対して意見の一致や収斂を認めず「安易な LDA 療法は慎むべき」との意見がある一方、「SLE をもたない場合でも、ヘパリンと LDA の併用療法を行い、予後不良例も経験する」との意見もあった。これらの結果から、本ガイドライン作成班としては、非 SLE 患者の抗リン脂質抗体陽性例においては、妊娠中の産科的 APS 発症予防のための LDA やヘパリン治療を必ずしも推奨しないと結論づけた。

また、既往に1回もしくは2回の流産歴がある、など、産科的抗リン脂質抗体症候群の基準を満たさないが臨床的に同症候群の病態の存在を疑わせる場合は、根拠には乏しいものの日常診療で予防治療がおこなわれる実態があり、その意義を必ずしも否定するものではない。

以前より抗リン脂質抗体陽性例においても、妊娠合併症のリスクは一律では無い可能性が指摘されている。例えば、抗リン脂質抗体のうちでもループスアンチコアグラントが陽性化した場合はより強力な妊娠予後不良のリスクとの報告がある(2)。あるいは抗リン脂質抗体のプロファイルの違いによって APS 発症のリスクを推定しようとする試みがあり、血栓症においては高リスク例を抽出できる可能性が高いと考えられている(9)。非 SLE 抗リン脂質抗体陽性例においても、あるいは抗リン脂質抗体プロファイルの違いによって産科的 APS 発症のリスクが異なる可能性があり、この点は EBM を検討する際に留意が必要である。

## 参考文献

1. Tektonidou MG, Laskari K, Panagiotakos DB, Moutsopoulos HM. Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum.* 2009;61(1):29-36.
2. Lockwood CJ, Romero R, Feinberg RF, Clyne LP, Coster B, Hobbins JC. The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;161(2):369-73.
3. Mecacci F, Bianchi B, Pieralli A, Mangani B, Moretti A, Cioni R, et al. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus complicated by anti-phospholipid antibodies. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(3):246-9.
4. D’Cruz DP, Khamashta MA, Hughes GR. Systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 2007;369(9561):587-96.
5. Cowchock S, Reece EA. Do low-risk pregnant women with antiphospholipid antibodies need to be treated? Organizing Group of the Antiphospholipid Antibody Treatment Trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176(5):1099-100.
6. Kahwa EK, Sargeant LA, McCaw-Binns A, McFarlane-Anderson N, Smikle M, Forrester T, et al. Anticardiolipin antibodies in Jamaican primiparae. *J Obstet Gynaecol.* 2006;26(2):122-6.
7. Del Ross T, Ruffatti A, Visentin MS, Tonello M, Calligaro A, Favaro M, et al. Treatment of 139 pregnancies in antiphospholipid-positive women not fulfilling criteria for antiphospholipid syndrome: a retrospective study. *J Rheumatol.* 2013;40(4):425-9.
8. Amengual O, Fujita D, Ota E, Carmona L, Oku K, Sugiura-Ogasawara M, Murashima A,

Atsumi T. Primary prophylaxis to prevent obstetric complications in asymptomatic women with antiphospholipid antibodies: a systematic review. *Lupus*. 2015 Oct;24(11):1135-42.

9. Otomo K, Atsumi T, Amengual O, Fujieda Y, Kato M, Oku K, et al. Efficacy of the antiphospholipid score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. *Arthritis Rheum*. 2012;64(2):504-12.

CQ6:APS 臨床所見のない抗リン脂質抗体陽性者における治療方針は？

CQ6-2: APS 臨床所見のない抗リン脂質抗体陽性例 (SLE を有する場合) の治療方針は？

[推奨文]

◆基礎疾患として SLE をもつ症例 で、LA 陽性、あるいは LA 陽性に加えて抗カルジオリピン抗体 (古典法\*または  $\beta$  2GPI 依存性抗カルジオリピン抗体) 高値\*\*の場合

1、産科的 APS の発症予防を目的とした妊娠中の薬物治療としては、他のリスク及び患者の背景を考慮した上で LDA あるいは LDA+ヘパリン (予防量: 10000 単位/日前後) による治療を行うことが容認される。

根拠の確かさ:C

2、産後は産科ガイドラインを参考にして、以下のリスク因子を有している場合には分娩後抗凝固療法 (通常 3 日間以上) あるいは間欠的空気圧迫法を行う。

リスク因子:帝王切開,  $\geq 35$  歳, BMI  $> 30\text{kg}/\text{m}^2$ , 3 回以上経産婦, 喫煙者 (1 日に 10 本以上)、分娩前安静臥床  $\geq 2$  週間, 表在性静脈瘤が顕著, 全身性感染症, 四肢麻痺・片麻痺等, 産褥期の外科手術, 妊娠高血圧腎症, 分娩所要時間  $\geq 36$  時間, 輸血を必要とする分娩時出血, 両親のいずれかに VTE 既往

根拠の確かさ:C

\*古典法:抗カルジオリピン抗体-IgG (IgM) として測定されているもの。

\*\*高値の定義は不可である。

## 背景

抗リン脂質抗体 (aPL) 陽性は健常人の 1-2%に見られるに過ぎないのに対して、SLE 患者の約 15%が LA 陽性、約 25%が aCL 陽性 [1]、10-19% が抗  $\beta$  2GPI 抗体\*陽性 [2]とされ、aPL 陽性の SLE 合併妊婦の診療機会は多い。なお、APS の 36.2%が SLE を合併する secondary APS である [3]。

\*APS の診断基準案 (札幌基準のシドニー改変 2006 年) では IgG または IgM 型抗  $\beta$  2GPI 抗体が採用されている。これは我が国で臨床に採用されていないが、基本的には  $\beta$  2GPI 依存性 aCL と同じ抗体を検出していると考えられるので、本稿では抗  $\beta$  2GPI 抗体と  $\beta$  2GPI 依存

性 aCL を同様のものとして解釈し、解説する。

## 科学的根拠

この CQ に対して 2015 年 7 月までに発表された文献を渉猟し (Cochrane Database, MEDLINE, EMBASE)、2014 年のコクランレビューが抽出されたが [4]、このレビューの対象は SLE 女性ではなかった。次に、コクランレビュー以降に発表された 379 の文献に対して、systematic review をおこなった。しかしながら、CQ に対する RCT は見つからず、質の高い科学的根拠は見つからなかった。

## 解説

aPL 陽性の SLE 合併妊娠の治療について検討する際、APS の場合と同様、LA、ACA、a $\beta$ 2GPI を対等の予後不良因子として扱うのかについてまず検討すべきである。例えば、新生児予後 (早産、SGA (出生週数に比し出生体重が低い児)、APGAR、呼吸窮迫、NICU ケア、感染症等) からは aPL3 項目陽性 (triple positivity)、LA 陽性、血栓症既往が予後不良因子であり [5]、Primary obstetric APS 患者では、aPL の triple positivity が次回妊娠における late pregnancy loss の予後不良であり [6]、また、胎児死亡の症例対照研究において LA 陽性が 22w 以後の胎児死亡と関係し、LA 陽性者で IUFD (子宮内胎児死亡) 歴のある者はすべて triple positivity であったとする報告がある [7]。さらに、PROMISSE study (Predictors of Pregnancy Outcome: Biomarkers in Antiphospholipid Antibody Syndrome and Systemic Lupus Erythematosus study) では、SLE and/or aPL 陽性 144 名について、adverse pregnancy outcome (12w 以後の IUFD、SGA、PIH (妊娠高血圧症候群、早産) のリスク因子を調べたところ、LA 陽性は明確なリスク因子 (RR=12.15) であり、その他、SLE、血栓症歴、年齢、人種が有意な予後不良因子であった。

産婦人科診療ガイドライン (産科編 2014) では静脈血栓塞栓症 (VTE) の既往のない症例における産後のケアについては、aPL 持続陽性は血栓性素因と考え、以下の危険因子 (帝王切開、 $\geq 35$  歳、BMI  $> 30\text{kg}/\text{m}^2$ 、3 回以上経産婦、喫煙者 (1 日に 10 本以上)、分娩前安静臥床  $\geq 2$  週間、表在性静脈瘤が顕著、全身性感染症、四肢麻痺・片麻痺等、産褥期の外科手術、妊娠高血圧腎症、分娩所要時間  $\geq 36$  時間、輸血を必要とする分娩時出血、両親のいずれかに VTE 既往) を有している場合には抗凝固療法 (通常 3 日間以上) あるいは間欠的空気圧迫法の適応とされている。さらに、このガイドラインにおいて免疫抑制剤服用中である SLE (RCOG では活動性 SLE) 患者は aPL の有無に関わらず、分娩後抗凝固療法 (通常 3 日間以上) あるいは間欠的空気圧迫法の適応とされている。

## 参考文献

1. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. J Autoimmun. 2000 Sep;15(2):145-51.

2. Biggioggero M1, Meroni PL. The geoepidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Autoimmun Rev.* 2010 Mar;9(5):A299-304. doi: 10.1016/j.autrev.2009.11.013.
3. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ, et al. Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jun;74(6):1011-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204838.
4. De Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, et al. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 7. Art. No. : CD004734. DOI: 10.1002/14651858.CD004734.pub4
5. Ruffatti A1, Calligaro A, Hoxha A, et al. Laboratory and clinical features of pregnant women with antiphospholipid syndrome and neonatal outcome. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010 Mar;62(3):302-7. doi: 10.1002/acr.20098.
6. Ruffatti A1, Tonello M, Del Ross T, et al. Antibody profile and clinical course in primary antiphospholipid syndrome with pregnancy morbidity. *Thromb Haemost.* 2006 Sep;96(3):337-41.
7. Helgadottir LB, Skjeldestad FE, Jacobsen AF, et al. The association of antiphospholipid antibodies with intrauterine fetal death: a case-control study. *Thromb Res.* 2012 Jul;130(1):32-7. doi: 10.1016/j.thromres.2011.11.029. Epub 2011 Dec 16.

## CQ7: 原因不明の不育症に対する抗凝固・抗血小板療法の考え方は？

[推奨文]

原因不明の不育症に対して、ルーチンの抗凝固・抗血小板療法は行わない。

根拠の確かさ：A

### 背景

2回以上の流産を繰り返した不育症においては、抗リン脂質抗体、子宮奇形、夫婦染色体、内分泌検査等で異常が認められず、原因が不明である症例が約半数を占める<sup>1,2</sup>。本邦の不育症1,676例を対象とした研究における原因不明例の頻度は約7割であるが<sup>3</sup>、これらの研究では流産の原因として最も頻度が高い児の染色体異常については検証されていない。反復する流産の原因としても、胎児染色体異常が一定の割合を占めることが指摘されている<sup>4,5</sup>。本邦の不育症482例に対して胎児染色体検査を系統的に行った場合、胎児染色体異常の頻度は約4割であり、真の原因不明例の頻度は25%であった<sup>6</sup>。

原因不明の不育症症例における次の妊娠予後は比較的良好であり、流産回数が2回以上の症例では75%<sup>7</sup>、3回以上の症例では70%<sup>8</sup>の生産率であった。一方で既往流産の回数は以後の妊娠における流産の独立した危険因子であり、既往流産2回：81%、3回：71%、4回：65%、5-6回：50%と既往流産の増加と共に生産率が減少することが552例の不育症症例の検討で示されている<sup>9</sup>。

### 科学的根拠

#### 科学的根拠の詳細

原因不明の不育症に対する抗凝固・抗血小板療法については、有効性を否定する複数のランダム化比較試験(RCT)がある<sup>10-12</sup>。これらを含む9件のRCTを採用した1件のsystematic reviewによって、抗凝固・抗血小板療法の有効性と安全性が検討されている<sup>13</sup>。対象は2回以上原因不明の流産歴がある不育症の女性(遺伝性血栓形成傾向の有無を問わない)1,228人である。生児を得ることを主要転帰として、低分子量ヘパリン単剤、アスピリン単剤、両者併用の介入群、抗凝固・抗血小板薬を使用しない、または偽薬を投与した比較群を比較した。アスピリン群 対 プラセボ群、低分子量ヘパリン群 対 アスピリン群、低分子量ヘパリン+アスピリン併用群 対 無投薬またはプラセボ群、低分子量ヘパリン+アスピリン併用群 対 アスピリン単剤群、低分子量ヘパリン+アスピリン併用群 対 低分子量ヘパリン単剤群、いずれの比較でも生産率に差は認められず、抗凝固・抗血小板薬投与の有効性は証明されなかった<sup>13</sup>。また、以前に生児を得たことがない女性、遺伝性血栓形成傾向を有する女性、2回以上流産歴のある女性におけるサブグループ解析においても、抗凝固・抗血小板療法の有効性は示されなかった。さらに、治療間で、早産、子癩前症、胎児発育不全、先天奇形などの産科合併症の発生率の差はみと

められなかった。また、この報告では副作用については出血（主に鼻出血、歯肉出血、血腫）のリスクは低分子量ヘパリン投与群とアスピリン群で差がなかったが、一つの研究で両者を併用するとリスクが増加したと報告されている。

2015年に報告された2件のRCTでも、低分子量ヘパリン投与群と非投与群の間に生産率の差を認めなかった<sup>14,15</sup>。主要な不育症のガイドラインにおいても、原因不明の不育症に対する抗凝固・抗血小板療法の施行は推奨されていない<sup>16,17</sup>。

一方でFawzyら<sup>18</sup>によるRCTでは、抗凝固・抗血小板療法の有効性が示されている。原因不明の流産歴を3回以上有する170例を低分子量ヘパリン群、combination therapy（ステロイド+低容量アスピリン+プロゲステロン）群、プラセボ群の3群に無作為割り付けし、生産率を比較したところ、各群の生産率は81%、85%、48%でありプラセボ群に比して低分子量ヘパリン群およびcombination therapy群で有意に予後良好であった。Elmahashiら<sup>19</sup>による3回以上の流産歴を有する妊婦150例を対象としたRCTにおいても、低容量アスピリン単独投与群に比して低容量アスピリン+低分子量ヘパリン投与群で有意に生産率が高かった（42% vs 71%）。

### 科学的根拠のまとめ

原因不明の不育症症例において、次回妊娠時に特段の治療を行わない場合でも比較的高い生産率が期待できる。一方で、流産回数に比例して生産率は低下する傾向にある。

2回以上の流産歴を有する原因不明の不育症症例に対する抗凝固・抗血小板療法は、次回妊娠における生産率を改善しない。3回以上の流産歴を有する症例においては、抗凝固・抗血小板療法により生産率が改善する可能性がある。

### 科学的根拠から推奨へ

2回以上の流産歴を有する原因不明の不育症症例に対する抗凝固・抗血小板療法が次回妊娠における予後を改善する医学的根拠は無く、無治療での予後も比較的良好であることから、ルーチンの抗凝固・抗血小板療法は推奨されない。

より流産回数が多い不育症症例においては抗凝固・抗血小板療法が有用である可能性が示唆されるが、少数のRCTに基づくものであり、追加研究による検討が必要である。よって3回以上の流産歴を有する症例においても、抗凝固・抗血小板療法をルーチンに行うことは現時点では妥当では無いと考えられる。

### 参考文献

1. Genetic aspects of female reproduction. Human reproduction update 2008;14:293-307.
2. Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. Bailliere's best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology

2000;14:839-54.

3. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Kitaori T, Kumagai K, Suzuki S. Midline uterine defect size is correlated with miscarriage of euploid embryos in recurrent cases. *Fertility and sterility* 2010;93:1983-8.
4. Sullivan AE, Silver RM, LaCoursiere DY, Porter TF, Branch DW. Recurrent fetal aneuploidy and recurrent miscarriage. *Obstetrics and gynecology* 2004;104:784-8.
5. Marquard K, Westphal LM, Milki AA, Lathi RB. Etiology of recurrent pregnancy loss in women over the age of 35 years. *Fertility and sterility* 2010;94:1473-7.
6. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K, Suzumori N, Kitaori T, Mizutani E. Abnormal embryonic karyotype is the most frequent cause of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2012;27:2297-303.
7. Brigham SA, Conlon C, Farquharson RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1999;14:2868-71.
8. Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1997;12:387-9.
9. 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. *Fertility and sterility* 2013;100:1629-34.
10. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *The New England journal of medicine* 2010;362:1586-96.
11. Clark P, Walker ID, Langhorne P, et al. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood* 2010;115:4162-7.
12. Dolitzky M, Inbal A, Segal Y, Weiss A, Brenner B, Carp H. A randomized study of thromboprophylaxis in women with unexplained consecutive recurrent miscarriages. *Fertility and sterility* 2006;86:362-6.
13. de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;7:CD004734.
14. Schleussner E, Kamin G, Seliger G, et al. Low-molecular-weight heparin for women with unexplained recurrent pregnancy loss: a multicenter trial with a minimization randomization scheme. *Annals of internal medicine* 2015;162:601-9.
15. Pasquier E, de Saint Martin L, Bohec C, et al. Enoxaparin for prevention of unexplained recurrent miscarriage: a multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. *Blood* 2015;125:2200-5.

16. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2006;21:2216-22.
17. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertility and sterility* 2012;98:1103-11.
18. Fawzy M, Shokeir T, El-Tatongy M, Warda O, El-Refaiey AA, Mosbah A. Treatment options and pregnancy outcome in women with idiopathic recurrent miscarriage: a randomized placebo-controlled study. *Archives of gynecology and obstetrics* 2008;278:33-8.
19. Elmahashi MO, Elbareg AM, Essadi FM, Ashur BM, Adam I. Low dose aspirin and low-molecular-weight heparin in the treatment of pregnant Libyan women with recurrent miscarriage. *BMC research notes* 2014;7:23.