

主 論 文

Increased Anti-HSP60 and Anti-HSP70 Antibodies in Women with Unexplained Recurrent Pregnancy Loss

(原因不明反復流産女性における抗 HSP60 抗体と抗 HSP70 抗体の上昇)

[緒言]

Recurrent pregnancy loss (反復流産、RPL) は 2 回以上流産した場合と定義される。RPL の原因は、子宮奇形、SLE や抗リン脂質抗体症候群 (APS) などの免疫異常、甲状腺機能異常や糖尿病などの内分泌異常、血液凝固異常、感染、染色体異常 (両親側または胎児側) などと多岐にわたる。一方で、約半数の患者が原因不明であり、RPL の更なる原因解明が望まれている。

我々はこれまでに、RPL 妊婦において血管障害を伴う子宮血流循環不全が見られることを報告しており、血管障害が、流産、胎児発育遅延 (IUGR)、胎児死亡などに関与すると考えている。そして、非妊時でも RPL 女性において子宮血管抵抗が高いことや、全身の血管障害の指標であるアドレノメデュリンも高値であることを報告している。

また、非妊時の RPL 女性での血圧脈波検査による血管硬化の評価では、brachial-Ankle pulse wave velocity (脈波伝播速度、baPWV) が上昇し、carotid augmentation index (cAI) も高値を示していた。特に、APS 女性では勿論高値であったと同時に、原因不明 RPL 女性においても baPWV、cAI が上昇しており、subclinical な血管硬化が進行していると考えられる。

動脈硬化は多くの因子が関わる病態であるが、以前から、抗 HSP60 抗体、抗 HSP70 抗体と動脈硬化との関連について数多くの報告がなされている。HSP は種々のストレスによって発現し、変性した蛋白を修復する機能を持つ。ヒト HSP は細菌 HSP などと類似するため抗原として提示され、その結果、抗 HSP 抗体が産生される。血管内皮細胞表面の HSP に対する免疫応答により、血管内皮細胞の活性化や障害が進み、動脈硬化が惹起されると考えられている。

抗 HSP60、HSP70 抗体による血管障害は、RPL の新たな原因である可能性がある。RPL 女性では APS の診断に含まれない様々な抗リン脂質抗体 (APA) が検出されるが、RPL 女性、特に原因不明 RPL 女性での、抗 HSP 抗体の陽性率はわかっていない。今回、RPL 女性において、抗 HSP60 抗体、抗 HSP70 抗体と、血管障害との関連性について検討を行った。

[対象と方法]

対象

2006 年から 2010 年に、岡山大学病院婦人科外来を受診し同意の得られた RPL 女性 68 例、1 回以上の異常のない満期産のある健常女性 29 例を対象とした。子宮奇形、SLE、喫煙、内分泌異常、血液凝固異常、夫婦どちらかに染色体異常がある女性は除外した。本研究は、岡山大学病院の倫理委員会で承認され (No.1911、1794)、被験者に説明し同意を得て、検査を施行した。

生化学検査

採血は、一晩絶食した翌朝に行い、総コレステロール、HDL コレステロール、LDL コレステロール、トリグリセリド、グルコース、インスリンを測定した。

APA は、抗カルジオリオピン (CL) IgG 抗体、抗 CL IgM 抗体、抗 CL β 2GPI 抗体、抗 phosphatidylethanolamine (PE) IgG 抗体、抗 PE IgM 抗体、抗 phosphatidylserine (PS) IgG 抗体、抗 PS IgM 抗体、抗 prothrombin 抗体を ELISA にて測定した。LAC は希釈ラッセル蛇毒試験を行った。

抗 HSP60 抗体、抗 HSP70 抗体は、anti-human Hsp60 ELISA kit と、anti-human Hsp70 ELISA kit (EKS-650、EKS-750 ; Stressgen、USA) を用いて測定した。

動脈硬化の評価

血圧脈波検査装置を用いて、Ankle-brachial index (ABI)、baPWV、cAI を測定した。ABI は足首、上腕の最高血圧の比で表される。cAI は末梢動脈からの反射波に影響を受けた中心動脈波形により計算された。

子宮動脈脈波検査

子宮動脈 Pulsatility index (PI) 値は、Aloka SSD-3500[®]の 5.0-MHz 経膈プローブを用いて測定した。

統計分析

統計分析は、SPSS (version 20) を用いて、Mann-Whitney U 検定を行った。相関を調べるために、ピアソンの積率相関係数を求めた。有意差は p 値 < 0.05 の場合とした。

[結果]

対象と生化学検査

RPL 女性のうち、札幌クライテリア を用いて APS と診断された症例は 14 例、原因不明となったものが 54 例であった。原因不明群のうち、測定した APA のいずれかひとつでも陽性であった 32 例を APA 陽性群とし、残りの 22 例を APA 陰性群とした。

RPL 群全体は、APS 群と原因不明群に分けられ、さらに原因不明群は APA 陽性群、APA 陰性群に分けられた。対照群と各群間で、年齢、身長、体重、BMI、及び、脂質、糖質検査のいずれも正常範囲であり、各群間で有意差は見られなかった。

動脈硬化度

動脈閉塞の指標である ABI は各群間に有意差は見られなかった。

動脈壁の硬さの指標である baPWV、cAI は、RPL 全体で対照群に比して有意に高値であった。また、RPL 女性の subgroup 毎にみても、各群とも対照群に比べて有意に高値であった。

抗 HSP 抗体

抗 HSP60 抗体価は、対照群に比べて、原因不明群で有意に高値であった。抗 HSP70 抗体価は、対照群に比べて、APS 群と原因不明群で有意に高値であった。抗 HSP60、70 抗体ともに、原因不明群の中で、APA 陽性群は対照群より有意に高値であったが、APA 陰性群では有意差は見られなかった。

抗 HSP60 抗体価、抗 HSP70 抗体価、及び各 APA と、baPWV 値、cAI 値との間には、有意な相関は見られなかった。

[考察]

本研究で、RPL 女性は、若年で、高血圧や脂質異常がなかったにも関わらず、子宮動脈血管抵抗が高く、全身的な軽度な動脈硬化を示していた。APS は血管障害が見られる疾患だが、原因不明 RPL 群でも baPWV と cAI の上昇が見られた。

baPWV 1400 (cm/sec) は Framingham リスクスコアの中等度リスクに相当し、今後 10 年に重症の冠動脈疾患を発症する危険率は 10~20%とされている。今回、RPL 女性の中で 1400 (cm/sec) 以上は 4.4%、原因不明 RPL 女性の中では 3.7%に見られた。baPWV は、減量、降圧剤などで改善することが報告されており、まずは食事や運動習慣などにより、将来の冠動脈疾患の発症を予防する努力が必要と思われる。

本研究により、原因不明 RPL 女性の一群において、抗 HSP60 抗体、抗 HSP70 抗体が高値であることが初めて明らかとなった。抗 HSP 抗体高値の主体は、APA 陽性群であり、背景に自己免疫疾患の病態があると考えられる。

これまでの報告から、動脈硬化の発症には抗 HSP60 抗体、抗 HSP70 抗体の上昇が深く関わっていると考えられる。しかし本研究では、RPL 女性で有意に動脈硬化度が高かったものの、baPWV、cAI の値と、抗 HSP60 抗体値、抗 HSP70 抗体値との間には相関が見られなかった。血管障害の評価には、他に、血流依存性血管拡張反応検査 (FMVD) や、頸動脈内膜中膜肥厚 (cIMT) などがある。cIMT と抗 HSP65 抗体の正の相関を示した報告があったが、軽微な血管硬化度の上昇を反映する baPWV や cAI、FMVD と、抗 HSP 抗体との相関を調べた報告は見られなかった。抗 HSP 抗体が RPL 女性の血管に与える影響については、長期間の経過を観察する必要があると考えられる。

一方、抗 HSP 抗体価の低い APA 陰性群においても、対照群に比べて動脈硬化が進んでいた。その理由はわからないが、対照群と比べ、子宮動脈血管抵抗が有意に高いことから、何らかの原因による血管障害から子宮血流不全が引き起こされ RPL となると考えられる。この群の詳細な検討は、今後、原因不明 RPL の解明に寄与すると思われる。

また、原因不明 RPL 群で上昇していた抗 HSP 抗体は、血管障害以外の機序で流産と関係する可能性がある。HSP は胎盤に存在することが知られており、様々なストレスによって増加し、主に組織保護的に働くと考えられている。初期流産の絨毛や、IUGR 合併の胎盤で、満期の対照群と比べて、HSP が有意に高く発現していると報告されている。このように何らかのストレスにより胎盤に HSP が高発現した際、抗 HSP 抗体が、HSP の組織保護作用を阻害する可能性が考えられる。さらに、HSP70 を発現する細胞への、抗 HSP70 抗体の直接的な細胞毒性も確認されている。妊娠前から抗 HSP60 抗体、抗 HSP70 抗体が存在することによって、胎盤の細胞に HSP60、HSP70 が高発現した際、これらの細胞への直接障害が起こる可能性があり、これが RPL を来すと考えられるもう一つの機序である。

[結論]

原因不明 RPL 女性では血管障害が見られ、将来の冠動脈疾患の発症に注意する必要がある。今回初めて、原因不明 RPL 女性で抗 HSP60 抗体、抗 HSP70 抗体が上昇していることを示した。RPL 女性における抗 HSP 抗体の上昇と、動脈硬化および RPL の病態への関与については、今後の更なる検討が必要である。