

分担課題: 不育症治療における低用量アスピリン療法の安全性に関する検討

研究分担者 竹下俊行 日本医科大学産婦人科学教授
研究協力者 峯 克也 日本医科大学産婦人科学講師
平原史樹 横浜市立大学医学部教授

研究要旨

不育症の原因は多岐にわたるが、抗リン脂質抗体症候群はもともと検出頻度が高く、因果関係に関するエビデンスレベルの高い報告が多くなされている。また、最近では血栓性素因と不育症の関連も明らかになってきた。このような素因を持つ女性が妊娠すると、その治療として低用量アスピリンが投与されることが多くなり、妊娠中の使用はかつてない頻度になっていると考えられる。本分担研究ではアスピリンの、妊娠中の服用に関する安全性を検証することを本研究の目的とした。

今回の調査では、既存のデータベースからアスピリン服用歴のある群を抽出し解析した。データベースは日本産婦人科医会先天異常モニタリング(JAOG)のものを用いた。1994年～2008年に登録された先天異常児のうち、アスピリン服用歴のある症例は121例あった。先天異常の頻度(順位)は、登録された児全体の順位と大きく異なるものではなく、アスピリン服用群に特異的な先天異常は抽出されなかった。

今回の調査は、アスピリン服用群と非服用群を比較したものではないが、過去の海外の調査結果なども合わせ考えると、アスピリンは概ね安全に使用できる薬剤であることが確認された。

A. 研究目的

不育症の原因は多岐にわたるが、抗リン脂質抗体症候群はもともと検出頻度が高く、因果関係に関するエビデンスレベルの高い報告が多くなされている。また、最近では第XII因子欠乏症やプロテインC、プロテインS欠乏症をはじめとする血栓性素因と不育症の関連も明らかになってきた。このような素因を持つ女性が妊娠すると、その治療として低用量アスピリンとヘパリンの併用療法が行われている。本研究の使命として、アスピリンとヘパリンの安全性と有効性を検証することは意義の高いことと考えられた。本分担研究では、アスピリンに関する調査を担当した。

低用量アスピリンは、抗血小板療法として脳梗塞や心筋梗塞の予防薬として広く用いられている。抗リン脂質抗体症候群では、静脈血栓、動脈血栓ともに起こりうるため、動脈血栓予防薬として抗血小板作用を有するアスピリンを用いることは理にかなっている。

ところが、抗リン脂質抗体を保有する妊婦に対する低用量アスピリン療法の有効性を示すエビデンスレベルの高い報告はきわめて少ない。Pattisonらは、

RCTによりアスピリン単独療法群とプラセボ群の比較を行った(Am J Obstet Gynecol, 2000)が、生児獲得率に有意差は見いだせなかった。他の報告でも優位性を示すものはほとんどなく、またいずれも小規模のサンプルサイズであった。アスピリンの有効性に関する大規模サンプルサイズによるRCTが必要であることに異論を挟む者はないが、現在わが国で低用量アスピリン療法を受けている妊婦は相当数に上り、今からRCTを企画することの妥当性は低いと考えられる。

しかし、RCTの施行が難しいとすると、その前提として妊娠中の服用に対する安全性が担保されている必要がある。アスピリンはきわめて汎用性の高い薬であり、解熱鎮痛を目的とした一般的用法のほか、抗リン脂質抗体症候群や妊娠高血圧症候群の予防としても広く用いられているため、妊娠中のアスピリン服用の安全性に関する報告は少なくない。最近の最も大規模な調査は、2002年にKozerらによって行われたメタアナリシスである(Kozer E. Et al: Am J Obstet Gynecol. 2002, 187(6):1623-30.)。これによると、妊娠

第1三半期のアスピリン服用は、先天奇形の全体的な発生率を上昇させることはない結論している。しかしながら、腹壁破裂のリスクは上昇するとしている(表1)。

以上より、近年不育症に関する関心が高まる中、処方される機会が増加していると考えられるアスピリンの、妊娠中の服用に関する安全性を検証することを本研究の目的とした。

B. 研究方法

アスピリンの不育症に対する有効性に関する検証は、本研究の研究期間と予算規模では不可能と判断し、後の研究に譲ることとした。

アスピリンの妊娠中の服用に関する安全性を検証する方法として、以下のような方策が考えられる。

1) 前向き調査

全国の病院、診療所で不育症診療を行っている施設にアスピリン(低用量)処方患者の登録を依頼し、妊娠予後、出生児の状態(先天異常の有無など)などを調査する。また、本研究班の施設には不育症患者が集まり、短期間に多くのデータ集積が可能と考えられる。そこで、各施設でそれぞれコホートを組み、予後調査を行う。

2) 後ろ向き調査

既存のデータベースを活用する方法である。わが国には周産期、および妊産婦の薬剤服用に関するデータベースはいくつか存在する。

- a. 日本産科婦人科学会周産期委員会登録事業報告
- b. 国立成育医療研究センター(妊娠と薬情報センター)データベース
- c. 日本産婦人科医会先天異常モニタリング(JAOG)・横浜市立大学国際先天異常モニタリングセンター データベース

これらデータベースからアスピリン服用に関するデータを抽出する。

C. 研究結果

1) 前向き調査

本研究の研究期間は本年度で終了する関係で、前向き調査は実施しなかった。

2) 後ろ向き調査

- a. 日本産科婦人科学会周産期委員会登録事業報告の登録様式には、薬剤服用の項目がなく、先天異常の発生はある程度掌握できるものの、薬剤服用との因果関係はこの調査結果からは判定し得ない。
- b. 国立成育医療研究センター(妊娠と薬情報センタ

ー) データベース

今回の研究期間中には当該センターへの情報提供は依頼しなかった。

- c. 日本産婦人科医会先天異常モニタリング(JAOG)(横浜市立大学国際先天異常モニタリングセンター)データベースによる解析

本データベースの基礎は日本産婦人科医会(日本母性保護医協会、日母)により1972年から開始されたもので、現在本邦における唯一の全国レベル調査である。全国330病院の協力(病院ベース)により、全国の出産児の約10%をモニターしている。満22週以降、生後7日以内に診断された先天異常を登録し、妊娠中の罹患、服薬、X線被曝、嗜好、環境因子などが調査項目として記載される。データはファイルメーカー・プロに入力され、図1のような様式で報告されてくる。横浜市立大学国際先天異常モニタリングセンターがこのデータを管理している。当センターは、本邦の先天異常発生データの集計、解析を行っており、ICBDSR(国際先天異常監視研究機構、WHO)の日本支部を兼ね、国際先天異常監視機構本部への報告・情報交換を担っている。

結果1

- ・ 1994年～2008年の15年間の報告例のうち、アスピリン服用の記載があるものは121例あった(報告児総数は不明)。
- ・ うち、抗リン脂質抗体症候群や不育症と推測されるものは47例(38.8%)であった。
- ・ 1997年～2005年の9年間に報告された801,267児のうち、アスピリン服用歴のある先天異常例は80例(0.01%)であった。

結果2

- ・ 1999年～2006年までの8年間に登録された680,551児の詳細は表1の通りである。
- ・ 1994年～2008年におけるアスピリン服用群の先天異常の頻度(順位)は、1999年～2005年の801,267児全体の順位と大きく異なるものではなく、アスピリン服用群に特異的な先天異常は抽出されなかった(表2)。

D. 考察

アスピリンの不育症に対する有効性に関する検証は、本研究の研究期間と予算規模では不可能と判断し、後の研究に譲ることとした。

アスピリンの妊娠中の服用に関する安全性を検証する方法として、前向き調査は必須であるが、本研

究の研究期間は本年度で終了する関係で前向き調査は実施しなかった。

後ろ向き調査のうち、短期間に実施する方法は既存のデータベースの解析である。今回用いたデータベースは、日本産婦人科医会先天異常モニタリング(JAOG)・横浜市立大学国際先天異常モニタリングセンターが保有するデータベースで、横浜市立大学医学部産婦人科平原史樹教授の協力により解析を行った。

この調査は全国 330 病院の定点調査により、全国の出産児の約 10%をモニターするものであり、満 22 週以降、生後 7 日以内に診断された先天異常を登録し、出生後に妊娠中の罹患、服薬、X 線被曝、嗜好、環境因子などを調査項目として記載する。したがって、アスピリン服用の有無は母親の記憶に頼るものである。本データベースからは、アスピリンの服用量、服用時期、期間についての情報は得られず、不育症(抗リン脂質抗体症候群、第 XII 因子欠乏症、プロテインC、S 欠乏症など)でよく用いられる服用法に特異的な異常が抽出されているわけではない。また、今回目的とした低用量アスピリンか成人の常用量かは、本調査では区別できない。しかし、アスピリン服用の記載があった 121 例のうち、抗リン脂質抗体症候群や血栓性素因などの合併症のために服用したとの記載があるもの、また自然流産回数が 3 回以上の不育症のために服用したと考えられるものは 47 例(38.8%)で、これらは低用量アスピリンを服用したものと推測される。

また、アスピリンの情報が記載されているのは異常が認められた症例のみであり、服用群と非服用群の比較はできない。

そこで、アスピリン服用群の奇形発生の特徴を抽出するため、先天異常の頻度別順位を、ほぼ同様の調査期間である 1999-2005 年に調査対象となった 801,267 児全体の順位と比較した。その結果、全体の順位と大きく異なるものではなく、アスピリン服用群に特異的な先天異常は抽出されなかった。

目的の項で述べたように、アスピリンの妊娠初期における曝露が先天異常発生に及ぼす影響として無視できないのが腹壁破裂である。過去、アスピリンと腹壁破裂の関連性を示唆する論文は少なくない(Martinez-Frias ML et al.: Teratology 1997, Torfs CP et al.: Teratology 1996, Drongowski RA et al.: Fetal Diagn Ther 1991, Gierup J et al.: Z Kinderchir 1997, Werler MM et al.: Am J Epidemiol 2002)。われわれも、最近アスピリン・ヘパリン療法を行った症例

で腹壁破裂を経験しており、このことが今回の研究開始の動機付けにもなっている。今回の調査で、アスピリン群において腹壁破裂が 2 例に認められた。腹壁破裂と鑑別要する疾患に臍帯ヘルニアがあるが、アスピリン群で 7 例の臍帯ヘルニアが報告されている。両者の鑑別は困難ではないが、仮に臍帯ヘルニアと診断した症例の中に腹壁破裂が紛れているとすれば、統計結果に大きく影響が出ることになる。

冒頭に述べたように、妊娠中のアスピリン曝露の影響を調べるには、コホートを組んだ前向き調査が必要であることは言うまでもない。今後、今回解析に用いた日本産婦人科医会先天異常モニタリング(JAOG)のデータベースをコントロールとして全国規模のコホートを組み、低用量アスピリン療法の安全性を検証する作業が是非とも必要である。

なお、今回の調査からアスピリンの安全性はほぼ確認されたと考えてよいが、より安全を期すために妊娠の初期(胎盤が完成する 16 週まで)にはヘパリン療法のみとし、それ以降はヘパリンの代わりにアスピリンを投与するプロトコルを策定し(図 2)、現在臨床試験を開始したことを付記する。

E. 結論

近年広く行われるようになった不育症患者へのアスピリン療法の安全性を検証した。日本産婦人科医会先天異常モニタリング(JAOG)のデータベースをもとに分析した結果、アスピリン服用群の先天異常の頻度(順位)は、対照群と大きく異なるものではなく、アスピリン服用群に特異的な先天異常は抽出されなかった。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyake H, Iwasaki N, Nakai A, Suzuki S, Takeshita T.: The influence of assisted reproductive technology on women with pregnancy-induced hypertension: a retrospective study at a Japanese Regional Perinatal Center. J Nippon Med Sch. 2010 Dec;77(6):312-7.
- 2) Kawabata I, Nagase A, Oya A, Hayashi M, Miyake H, Nakai A, Takeshita T.: Factors influencing the

- accuracy of digital examination for determining fetal head position during the first stage of labor. *J Nippon Med Sch.* 2010 Dec;77(6):290-5.
- 3) Abe T, Amano I, Sawa R, Akira S, Nakai A, Takeshita T.: Recovery from peripartum cardiomyopathy in a Japanese woman after administration of bromocriptine as a new treatment option. *J Nippon Med Sch.* 2010 Aug;77(4):226-30.
 - 4) Kurashina R, Shimada H, Matsushima T, Doi D, Asakura H, Takeshita T.: Spontaneous uterine perforation due to clostridial gas gangrene associated with endometrial carcinoma. *J Nippon Med Sch.* 2010 Jun;77(3):166-9.
 - 5) Inde Y, Yamaguchi S, Kamoi S, Takeshita T.: Transition of cytomegalovirus seropositivity in Japanese puerperal women. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010 Jun;36(3):488-94.
 - 6) Hayashi M, Oya A, Miyake H, Nakai A, Takeshita T.: Effect of urinary trypsin inhibitor on preterm labor with high granulocyte elastase concentration in cervical secretions. *J Nippon Med Sch.* 2010 Apr;77(2):80-5.
 - 7) Yagi Y, Watanabe E, Watari E, Shinya E, Satomi M, Takeshita T, Takahashi H.: Inhibition of DC-SIGN-mediated transmission of human immunodeficiency virus type 1 by Toll-like receptor 3 signalling in breast milk macrophages. *Immunology.* 2010 Aug;130(4):597-607. Epub 2010 Apr 6.
 - 8) Takeuchi H, Takahashi M, Norose Y, Takeshita T, Fukunaga Y, Takahashi H.: Transformation of breast milk macrophages by HTLV-I: implications for HTLV-I transmission via breastfeeding. *Biomed Res.* 2010;31(1):53-61.
 - 9) 市川智子, 神戸沙織, 阿部崇, 富山僚子, 峯克也, 桑原慶充, 里見操緒, 澤倫太郎, 明楽重夫, 竹下俊行: アスピリン・ヘパリン療法不成功不育症例の臨床遺伝学的検討. *日本受精着床学会雑誌*(0914-6776)27 巻 1 号 260-263. 2010.
 - 10) 峯克也, 桑原慶充, 神戸沙織, 市川智子, 阿部崇, 富山僚子, 西弥生, 明楽重夫, 竹下俊行: アスピリン・ヘパリン療法中に絨毛膜下血腫を呈し、アスピリン中止後子宮内胎児死亡に至った胎児腹壁破裂症例. *日本受精着床学会雑誌* (0914-6776)27 巻 1 号 252-255. 2010.
 - 11) 中西一步, 阿部崇, 中尾仁彦, 大内望, 市川智子, 峯克也, 澤倫太郎, 磯崎太一, 明楽重夫, 竹下俊行: 抗凝固療法を行ったにも関わらず脳梗塞を合併した抗リン脂質抗体陽性妊婦の一例. *日本産科婦人科学会関東連合地方部会誌* (0285-8096)47 巻 2 号. 2010
2. 学会発表
 - 1) 根岸靖幸, 熊谷善博, 高橋秀実, 竹下俊行: マウス周産期における樹状細胞亜分画の変化. 第62回日本産科婦人科学会総会・学術集会 2010.4
 - 2) 中井晶子, 三宅秀彦, 川端伊久乃, 桑原知仁, 山岸絵美, 渡邊建一郎, 岩崎奈央, 林昌子, 大屋敦子, 中井章人, 竹下俊行: 後期切迫流産症例における流産・早期早産に関与する因子の検討. 第62回日本産科婦人科学会総会・学術集会 2010.4
 - 3) 市川智子, 里見操緒, 阿部崇, 峯克也, 明楽重夫, 竹下俊行: 化学妊娠を反復する症例は不育症として扱うべきか? 第62回日本産科婦人科学会総会・学術集会 2010.4
 - 4) Osamu Ishibashi, Shan-Shun Luo, Takashi Ohba, Hidetaka Katabuchi, Toshiyuki Takeshita, Toshihiro Takizawa: RNA duplexes elicit interferon-independent apoptosis of ovarian granulosa cells via RIG-I in cell type- and length-dependent manner. *International Symposium for Immunology of Reproduction (ISIR-Osaka 2010)* Osaka, Japan 2010.8
 - 5) Yuri Mase, Osamu Ishibashi, Gen Ishikawa, Kazushige Kiguchi, Hidetaka Katabuchi, Takashi Ohba, Toshiyuki Takeshita, Toshihiro Takizawa: Identification of functional microRNAs in human ovarian granulosa cells. *International Symposium for Immunology of Reproduction (ISIR-Osaka 2010)* Osaka, Japan 2010.8
 - 6) Yasuyuki Negishi, Hidemi Takahashi, Toshiyuki Takeshita: Kinetics and internal balance of two distinct subsets of murine dendritic cells during pregnancy. *International Symposium for Immunology of Reproduction (ISIR-Osaka 2010)* Osaka, Japan 2010.8
 - 7) Tomoko Ichikawa-Inagawa, Takashi Abe, Katsuya Mine, Yoshimitsu Kuwabara, Shigeo Akira, Toshiyuki Takeshita: Heparin Reduces Serum Granulysin Levels in Women with Recurrent

Miscarriage Associated with Antiphospholipid Syndrome. 30th Annual Meeting of ASRI, Pittsburg, USA, 2010 May

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

なし

表1. 1999年～2006年の年度毎奇形出現頻度

年度	分娩数	出産児総数	奇形児総数	奇形総数	奇形児出現頻度	アスピリン服用歴あり	全奇形児数に対する割合	全出生児数に対する割合
1999	90,110	92,125	1,363	2,055	1.48%	4	0.2935%	0.0043%
2000	89,215	91,354	1,294	2,111	1.42%	11	0.8501%	0.0120%
2001	94,968	97,389	1,651	2,833	1.70%	10	0.6057%	0.0103%
2002	86,757	89,255	1,555	2,842	1.77%	6	0.3859%	0.0067%
2003	82,049	84,644	1,555	2,696	1.84%	11	0.7074%	0.0130%
2004	74,943	77,233	1,366	2,399	1.77%	12	0.8785%	0.0155%
2005	70,064	72,229	1,409	2,516	1.95%	13	0.9226%	0.0180%
2006	73,981	76,322	1,377	2,528	1.80%	6	0.4357%	0.0079%
計	662,087	680,551	11,570	19,980	1.70%	73	0.6309%	0.0107%

表2. A

アスピリン服用群の先天異常発生状況
1994～2008年までの15年間に報告された先天異常モニタリングデータベースより

121例中(例)

1	心室中隔欠損	19
2	多指症	12
3	動脈管開存	8
4	口唇ノ口蓋裂	8
5	心房中隔欠損	7
6	ダウン症候群	7
7	臍帯ヘルニア	7
8	口唇裂	6
9	耳介の異常	6
10	合趾症	6
11	鎖肛	5
12	口蓋裂	5
13	欠指症小指列・中央列	5
14	肺動脈狭窄	4
15	18トリソミー	4
16	十二指腸・小腸閉鎖	4
17	短肢症	4
18	尿道下裂	3
19	髄膜瘤	3
20	ファロー四徴	3
21	大血管転位	3
22	大動脈狭窄	3
23	両大血管右室起始	3
24	欠趾症	3
25	のう胞性腎奇形	2
26	水頭症	2
27	三尖弁閉鎖	2
28	総肺静脈還流異常	2
29	腹壁破裂	2
30	外耳道欠損・閉鎖	2

表2. B

1997～2005年までの9年間に報告された先天異常モニタリングデータベース(801,267児)より

対10,000児

1	心室中隔欠損	17.4
2	口唇口蓋裂	12.3
3	ダウン症候群	9.6
4	多指症	8.1
5	耳介低位	7.5
6	水頭症	7.4
7	心房中隔欠損	6.1
8	動脈管開存	6
9	口唇裂	5.8
10	十二指腸・小腸閉鎖	5.5
11	横隔膜ヘルニア	5.4
12	合指症	5.1
13	鎖肛	5
14	多趾症	4.7
15	二分脊椎	4.6
16	口蓋裂	4.3
17	耳介変形	4
18	臍帯ヘルニア	3.9
19	嚢胞性腎奇形	3.8
20	尿道下裂	3.7

症例調査票_1

施設番号 63003 分娩年月 97年 10月 受付番号 10101

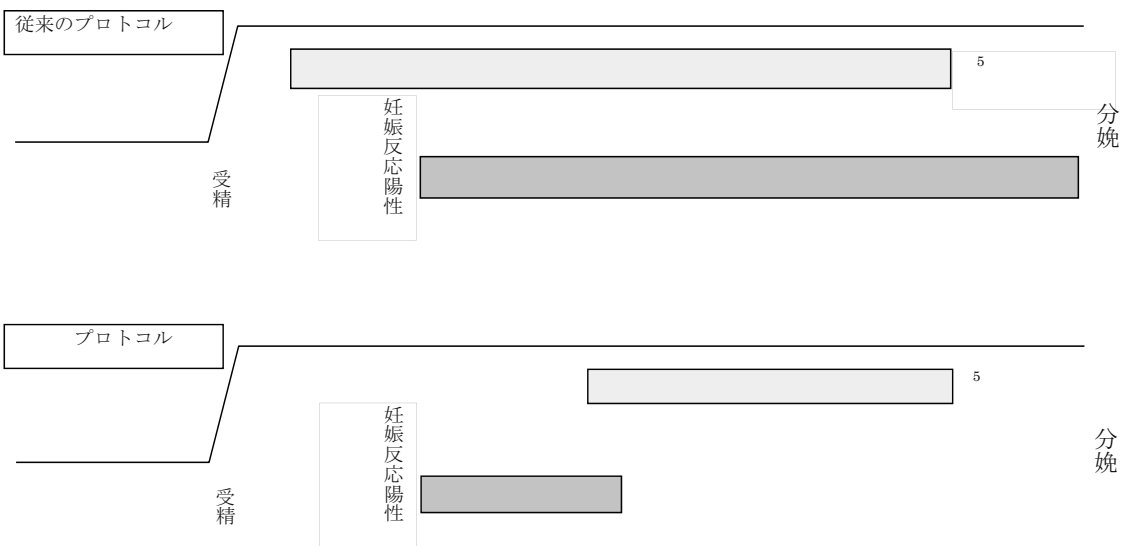
妊娠週数 30	母体年齢 31	初産産別 1 1.初産 2.経産 3.不明	既往妊婦 流産 自然 3 回 人工 0 回
児体重 940	性別 2 1.男 2.女 3.不明	児数 1 1.単胎 2.双胎 3.胎以上	死産 0 回 生産 0 回
出産児状況 4 1.生産 2.仮死(蘇生) 3.仮死(死亡) 4.死産	発見時期 3 1.出産前 2.出産時 3.出産後	発見週数/日 3/10	
染色体検査 0 0.ナン 1.アリ	生産後死亡日数 0	剖検の有無 0 0.ナン 1.アリ	
奇形数 1		項目5	
110 項目1 腹壁破裂		項目6	
項目2		項目7	
項目3		項目8	
項目4		項目9	

症例調査票_2

血族結婚 0 0.無 1.有	父親年齢 32
職業 1 専業主婦	
喫煙本人 0 0.無 1.1~20本 2.21本以上	喫煙配偶者 3 0.無 1.1~20本 2.21本以上 3.本数不明
飲酒 0 0.無 1.少量 2.中等量 3.多量	
慢性合併疾患 4 膠原病 0.無 1.有	服用薬剤 フロドニン10mg 有の場合の感症症名
感染症30度以上発熱 0	有の場合の感症症名
感染症30度以上発熱原因	
内服薬 1	有の場合の薬剤名 フロドニン アスピリン
出血 0	有の場合の診断名
腹部立射線撮影の有無 0	有の場合の撮影箇所
不妊治療等排卵誘発等	誘発の場合方法
体外受精	体外受精有の場合方法
薬剤または薬剤を含む総合ビタミン剤の服用(妊娠12週未満)	
薬剤名	開始時期
備考	

図1. 調査個票

図2. アスピリン・ヘパリン療法—新プロトコル



研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Miyake H, Iwasaki N, Nakai A, Suzuki S, <u>Takeshita T.</u>	The influence of assisted reproductive technology on women with pregnancy-induced hypertension: a retrospective study at a Japanese Regional Perinatal Center	J Nippon Med Sch.	77(6)	312-7	2010
Kawabata I, Nagase A, Oya A, Hayashi M, Miyake H, Nakai A, <u>Takeshita T.</u>	Factors influencing the accuracy of digital examination for determining fetal head position during the first stage of labor.	J Nippon Med Sch.	77(6)	290-5	2010
Abe T, Amano I, Sawa R, Akira S, Nakai A, <u>Takeshita T.</u>	Recovery from peripartum cardiomyopathy in a Japanese woman after administration of bromocriptine as a new treatment option.	J Nippon Med Sch.	77(4)	226-30.	2010
Kurashina R, Shimada H, Matsushima T, Doi D, Asakura H, <u>Takeshita T</u>	Spontaneous uterine perforation due to clostridial gas gangrene associated with endometrial carcinoma	J Nippon Med Sch	77(3)	166-9	2010
Inde Y, Yamaguchi S, Kamoi S, <u>Takeshita T.</u>	Transition of cytomegalovirus seropositivity in Japanese puerperal women.	J Obstet Gynaecol Res	36(3)	488-94	2010
Hayashi M, Oya A, Miyake H, Nakai A, <u>Takeshita T.</u>	Effect of urinary trypsin inhibitor on preterm labor with high granulocyte elastase concentration in cervical secretions.	J Nippon Med Sch.	77(2)	80-5	2010
Yagi Y, Watanabe E, Watari E, Shinya E, Satomi M, <u>Takeshita T,</u> Takahashi H.	Inhibition of DC-SIGN-mediated transmission of human immunodeficiency virus type 1 by Toll-like receptor 3 signalling in breast milk macrophages.	Immunology	130(4)	597-607	2010
Takeuchi H, Takahashi M, Norose Y, <u>Takeshita T,</u> Fukunaga Y, Takahashi H.	Transformation of breast milk macrophages by HTLV-I: implications for HTLV-I transmission via breastfeeding	Biomed Res.	31(1)	53-61	2010;

市川智子, 神戸沙織, 阿部崇, 富山僚子, 峯克也, 桑原慶充, 里見操緒, 澤倫太郎, 明楽重夫, 竹下俊行	アスピリン・ヘパリン療法不成功 不育症例の臨床遺伝学的検討.	日本受精着床 学会雑誌 (0914-6776)	27(1)	260-263	2010
峯克也, 桑原慶充, 神戸沙織, 市川智子, 阿部崇, 富山僚子, 西弥生, 明楽重夫, 竹下俊行	アスピリン・ヘパリン療法中に絨 毛膜下血腫を呈し、アスピリン中 止後子宮内胎児死亡に至った胎 児腹壁破裂症例.	日本受精着床 学会雑誌 (0914-6776)	27(1)	252-255	2010
中西一步, 阿部崇, 中尾仁彦, 大内望, 市川智子, 峯克也, 澤倫太郎, 磯崎太一, 明楽重夫, 竹下俊行	抗凝固療法を行ったにも関わらず 脳梗塞を合併した抗リン脂質抗体 陽性妊婦の一例.	日本産科婦人 科学会関東連 合地方部会誌 (0285-8096)	47(2)	222	2010