

分担課題: 化学妊娠の発生頻度と患者背景に関する前方視的検討

研究分担者 藤井俊策 むつ総合病院産科婦人科
福井淳史 弘前大学産科婦人科学助教

研究要旨

化学妊娠の発生頻度と患者背景を、生殖補助医療(ART)周期において後方視的に検討するとともに、不妊外来の通院患者を対象として前方視的に検討した。化学妊娠となった患者の背景には流産の既往、原因不明不妊、抗リン脂質抗体症候群、多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)が認められ、母体側の要因も関与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

化学妊娠は、血中にhCGが検出されたにもかかわらず臨床的妊娠徴候を確認できずに月経をみたものである。その多くは染色体異常など胚の異常が原因と考えられるが、反復する患者もあり、母体側の要因が関与する可能性がある。しかし、化学妊娠は臨床的妊娠からは除外されているため、原因や発生頻度の詳細は明らかにされていない。

そこで、化学妊娠の発生頻度や背景について、平成20年度は妊娠成立までのタイムテーブルが厳密に規定されている生殖補助医療(ART)周期を対象として後方視的に検討し、平成21年度～平成22年度は自然周期において前方視的に検討した。

B. 研究方法

1) ART周期における後方視的検討

弘前大学医学部附属病院で施行したARTのうち、黄体補充にhCGを使用しなくなった平成17年以降の治療周期を対象とし、化学妊娠の発生頻度と患者の背景を後方視的に分析した。

2) 自然周期における前方視的検討

当院不妊外来に定期的に通院し、タイミング指導またはAIHを行っている患者のうち、原因不明不妊、排卵因子以外は正常な多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)および不育症を対象とした。月経発来予定日に尿hCG高感度定性試薬の自己検査を実施し、化学妊娠の発生頻度を検討した。月経発来予定日は、LHサーージあるいはhCG投与の15日後、または基礎体温の高温相14日目と

し、陽性例は尿および血清のhCGを定量して妊娠を確認した。なお、黄体補充にhCGは用いなかった。

(倫理面への配慮)

本研究は弘前大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

1) ART周期における後方視的検討

化学妊娠は10例の10周期、移植あたり1.6%(10/608)で認められた。そのうち、不育症スクリーニング検査の陽性者は5例(50%)で、全例が自己抗体または抗リン脂質抗体のいずれかが陽性であった。また、原因不明不妊と流産の既往も認められた。

一方、稽留流産またIUFDは26例の29周期で発生し、原因検索が行われた周期のうち不育症スクリーニング検査の陽性者は4例(22.2%)のみで、そのうち2例は子宮奇形であった。また、66.7%(12/18)は染色体異常性または明らかなCAMが原因であった。

2) 自然周期における前方視的検討

原因不明不妊18例、PCOS13例、不育症14例の計45例の184排卵周期について検討した。15例の17周期(周期あたり9.2%)で妊娠を確認し、うち4例の4周期(周期あたり2.2%、妊娠あたり23.5%)が化学妊娠であり、1例が原因不明不妊、2例がPCOS、1例は抗PE IgG抗体陽性不育症であった。また、PCOSの1例と抗PE抗体陽性例は流産の既往を有した。

D. 考察

ART 周期を対象とした後方視的検討では、化学妊娠となった患者の背景には原因不明不妊、流産の既往、抗リン脂質抗体陽性が認められた。不妊症と不育症の病態にオーバーラップが示唆され、原因不明の長期不妊では不育症スクリーニング検査を施行したほうがよいと思われた。

一方、自然周期を対象とした前方視的検討では、血清 hCG が陽性となった周期のうち 30%が化学妊娠に終わり、化学妊娠が高頻度に行っていることが示された。また、化学妊娠の背景には ART 周期と同様、抗リン脂質抗体陽性、流産の既往が認められ、さらに PCOS も発生に関与していることが示唆された。

E. 結論

化学妊娠は ART 周期のみならず自然妊娠周期でも高率に発生している可能性があり、母体側の因子が関与している可能性が示唆された。化学妊娠を臨床的妊娠として取り扱い、今後も引き続き基礎的なデータを集めて病態を検討する必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yuzawa E, Fujii S, Fukui A, et al. Retinoic acid-inducible gene-I is induced by interferon-gamma and regulated CXCL11 expression in HeLa cells. *Life Science* 82: 670-675, 2008
- 2) Fujii S: Biomarkers for embryo quality. *J Mamm Ova Res* 25: 1. 2008
- 3) Wu R, Fujii S, et al. Ovarian leukocyte distribution and cytokine/chemokine mRNA expression in follicular fluid cells in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2007;22:527-35.
- 4) Fukuhara R, Fujii S, Fukui A, et al. Erythrocytes counteract the negative effects of female ageing on mouse preimplantation embryo development and blastocyst formation. *Hum Reprod* 2008;23:2080-5.
- 5) Fukui A, Fujii S, et al. Correlation between

natural cytotoxicity receptors and intracellular cytokine expression of peripheral blood NK cells in women with recurrent pregnancy losses and implantation failures. *Am J Reprod Immunol* 62, 371-380, 2009.

- 6) Kimura H, Fukui A, Fujii S, et al. Timed sexual intercourse facilitates the recruitment of uterine CD56(bright) natural killer cells in women with infertility. *Am J Reprod Immunol* 62, 118-124, 2009.
 - 7) 藤井俊策, 福井淳史 他. 着床のメカニズム「NK 細胞」. *Hormone Frontier in Gynecology* 16, 60-67, 2009.
 - 8) 福井淳史, 藤井俊策, 他: 受精卵着床不全における NK 細胞の役割. *臨床免疫・アレルギー科* 52:158-165, 2009.
 - 9) 福井淳史, 藤井俊策, 他. 着床不全症例における NK 細胞上 natural cytotoxicity receptors 発現と NK 細胞産生サイトカイン. *日本受精学会誌* 26:341-347, 2009.
 - 10) 福井淳史, 藤井俊策他. 黄体中期子宮内膜および流産脱落膜 Natural Killer 細胞における Natural Cytotoxicity Receptors 発現. *日本受精着床学会雑誌* 27 (1): 369-374, 2010
 - 11) Lee SK, Fukui A, et al. Fluctuation of Peripheral Blood T, B, and NK Cells during a Menstrual Cycle of Normal Healthy Women. *J Immunol*, 185: 756-762, 2010
- ##### 2. 学会発表
- 1) Fukui A, Fujii S, et al. Expression of Natural Cytotoxicity Receptors and a2V-ATPase on endometrial NK cells in women with recurrent spontaneous abortions and implantation failures, *Am J Reprod Immunol*, 59 (6), 509, 2008 (28th American Society for reproductive Immunology)
 - 2) Kimura H, Fukui A, Fujii S, et al. Expression of Natural Cytotoxicity Receptors and a2V-ATPase on peripheral blood NK cells in pregnancy women with repeated abortion, *Am J Reprod Immunol*, 59 (6), 510, 2008 (28th American Society for reproductive Immunology)
 - 3) Lee S, Fukui A, et al. Immune variables influencing regulatory T cell levels in

peripheral blood of normal healthy women,
Am J Reprod Immunol, 59 (6), 509, 2008
(28th American Society for reproductive
Immunology)

- 4) Fukui A, Fujii S, et al. The Expression of Natural Cytotoxicity Receptors and production of NK cell cytokines in pregnant women with pregnancy induced hypertension. Am J Reprod Immunol, 59 (6), 509, 2008 (29th American Society for reproductive Immunology)
- 5) Fukui A, et al. The expression of natural cytotoxicity receptors on natural killer cells from midsecretory endometrium and aborted decidua. Reproductive Medicine and Endocrinology, 7 (4): 265, 2010 (20th World Congress of Fertility and Sterility)
- 6) Fukui A, et al. The expression of natural cytotoxicity receptors and the NK cell cytokines production in pregnant women with a history of recurrent pregnancy loss and pregnancy induced hypertension. Reproductive Medicine and Endocrinology, 7 (4): 265, 2010 (20th World Congress of Fertility and Sterility)
- 7) Fukui A. Uterine and circulating natural killer cells and their roles in women with recurrent pregnancy losses, implantation failures or preeclampsia. J Reprod Immunol, 86 (2): 87, 2010 (8th European Society for Reproductive Immunology)
- 8) Fukui A. NK cell and its role in reproduction. Am J Reprod Immunol, 64 Suppl1: 1, 2010 (2nd International Conference on reproductive Immunology)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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
Wu R, Fujii S, et al.	Ovarian leukocyte distribution and cytokine/chemokine mRNA expression in follicular fluid cells in women with polycystic ovary syndrome	Hum Reprod	22	575-35	2007
Yuzawa E, Fujii S, Fukui A, et al.	Retinoic acid-inducible gene-1 is induced by interferon-gamma and regulates CXCL11 expression in HeLa cells	Life Sci	82	670-5	2008
Fukuhara R, Fujii S, Fukui S, et al.	Erythrocytes counteract the negative effects of female ageing on mouse preimplantation embryo development and blastocyst formation	Hum Reprod	23	2080-5	2008
Fujii S	Biomarkers for embryo quality.	J Mamm Ova Res	25	1	2008
Fukui A, Fujii S, et al.	Correlation between natural cytotoxicity receptors and intracellular cytokine expression of peripheral blood NK cells in women with recurrent pregnancy losses and implantation failures.	Am J Reprod Immunol	62	371-380	2009
Kimura H, Fukui A, Fujii S, et al.	Timed sexual intercourse facilitates the recruitment of uterine CD56(bright) natural killer cells in women with infertility.	Am J Reprod Immunol	62	118-124	2009
藤井俊策,福井淳史 他	着床のメカニズム「NK細胞」	Hormone Frontier in Gynecology	16	60-67	2009
福井淳史,藤井俊策,他	受精卵着床不全におけるNK細胞の役割	臨床免疫・アレルギー科	52	158-165	2009
福井淳史,藤井俊策,他	着床不全症例におけるNK細胞上 natural cytotoxicity receptors 発現とNK細胞産生 サイトカイン	日本受着会誌	26	341-347	2009

Lee SK, <u>Fukui A</u> , et al.	Fluctuation of Peripheral Blood T, B, and NK Cells during a Menstrual Cycle of Normal Healthy Women	J Immunol	185	756-762	2010
<u>福井淳史</u> , <u>藤井俊策</u> ,他	黄体中期子宮内膜および流産脱落膜Natural Killer細胞における Natural Cytotoxicity Receptors発現	日本受精着床学会雑誌	27 (1)	369-374	2010