

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

本邦における不育症のリスク因子とその予後に関する研究

研究代表者 齋藤 滋 富山大学産科婦人科学教授

研究要旨

本邦における不育症の実態を明らかにし、各病因毎の治療成績を明らかにするため、班員により新規症例を登録した。538組の不育症例の登録があり、リスク頻度では染色体異常(10.6%)、子宮形態異常(4.75%)、抗リン脂質抗体(11.04%)、抗PE抗体(35.6%)、XII因子欠乏(18.0%)、protein S欠乏(7.0%)、甲状腺機能異常(4.29%)であった。今後、これらリスク因子毎の各種治療別の生児獲得率を明らかにする基礎的データを今年度得ることができた。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

杉 俊隆
東海大学産婦人科学准教授
丸山 哲夫
慶応義塾大学産婦人科専任講師
田中 忠夫
東京慈恵会医科大学
産科婦人科学教授
竹下 俊行
日本医科大学産科婦人科学教授
山田 秀人
北海道大学産科・生殖医学准教授
小澤 伸晃
国立成育医療センター
生殖医学・臨床遺伝学医長
木村 正
大阪大学器官制御外科学教授
藤井 知行
東京大学産科婦人科学准教授
山本 樹生
日本大学産婦人科学教授
藤井 俊策
弘前大学産科婦人科学准教授
中塚 幹也
岡山大学大学院
保健学研究科教授

A. 研究目的

本邦における不育症の実態は十分に明らかとされていない。2004年に日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会のデータはあるが、必ずしも全例に十分な検査は行なわれていない。そこで研究班員により、新規不育症例に必須検査、選択項目検査を行ない、信頼性の高い不育症のリスク因子を同定することを目的とした。

B. 研究方法

2007年から2008年に不育症精査のため、本研究の班員の施設を受診した539組の不育症例につき精査を行なった。必須検査として染色体検査、子宮卵管造影、抗リン脂質抗体(β_2 GPI抗体、抗カルジオリピンIgG抗体、lupus anticoagulant(LA))、XII因子、Protein C、甲状腺検査(fT4、TSH)、抗核抗体を行なった。選択検査として抗カルジオリピンIgM、抗PEIgG抗体、抗PEIgM抗体、Protein S、NK活性を検査した。なおcut off値として β_2 GPIは1.8、抗カルジオリピンIgMは8、ループスアンチコアグラント(LA)は1.3、抗PEIgGは0.3、抗PEIgMは0.45、XII因子、プロテインS、プロテインCは60%、抗核抗体はX80、NK活性は40%とした。

C. 研究結果

538組の不育症リスク因子の頻度を調査したところ、表1に示す如く、染色体異常10.6%、子宮形態異常4.75%、抗リン脂質抗体異常11.04%（うち β_2 GPI抗体異常3.4%、抗CL IgG抗体異常7.2%、LA0.7%）、抗PE抗体高値35.6%（抗PE IgG 19.7%、抗PE IgM 22.0%、6.2%が重複）、XII因子欠乏症18.1%、Protein S欠乏症6.8%、甲状腺機能異常4.3%であった。現在、抗リン脂質抗体症候群と診断されるためには動静脈血栓もしくは不育症の既往があり、かつ抗 β_2 GPI抗体、抗CL IgG抗体もしくは抗CL IgM抗体、LAのうち、いずれか1つが陽性的場合である。従って不育症例の中で11.0%の症例が抗リン脂質抗体症候群であると診断される。これらの陽性率は2005年の日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会の成績と近似する点もあるが、抗PE抗体の陽性率は今回の成績が著しく高い。これは前回の成績が抗PE IgG抗体価のみ計測していたのに対し、今回抗PE IgG抗体のみならず抗PE IgM抗体を計測したためと思われる。

表1

| | | | |
|--------------------|--------------------|---------------|-------------------|
| 染色体異常 | 30/281 (10.6%) | 凝固因子異常 | |
| 子宮形態異常 | 18/379 (6.9%) | XII因子欠乏 | 77/429 (18.0%) |
| 抗リン脂質抗体異常 | 50/453 (11.0%) | Protein S因子欠乏 | 32/458 (7.0%) |
| β_2 GPI抗体 | 15/441 (3.4%) | Protein C因子欠乏 | 0/286 (0%) |
| 抗CL IgG抗体 | 28/390 (7.1%) | 甲状腺機能異常 | 16/373 (4.3%) |
| 抗CL IgM抗体 | 11/369 (3.0%) | 免疫異常 | |
| LA | 3/439 (0.7%) | NK活性 | 9/38 (23.7%) |
| 抗PE抗体 (IgG or IgM) | 148/416 (35.6%) | 抗核抗体 | 20/447 (4.5%) |
| 抗PEIgG抗体 | 82/416 (19.7%) | 原因不明 | 97/276 (35.1%) |
| 抗PEIgM抗体 | 83/377 (22.0%) | | |

D. 考察. E. 結論

日本人における不育症例のリスク因子が明らかとなった。次年度は更に症例を追加し、データベースは充実することが期待される。同時にこれらの症例が治療した後の生児獲得率が明らかになり、更にデータベースとして貴重な情報源となる。また抗PE抗体陽性例に対しての臨床的意義を明らかにしていく必要がある。果たして抗PE抗体陽性例に治療が必要か否かについても検討する必要がある。また子宮形態異常例に対する手術療法の有用性についても議論する必要がある。更に凝固因子異常例、抗リン脂質抗体陽性例に対してアスピリン療法もしくはヘパリン+アスピリン療法が行なわれているが、どのような基準でヘパリン療法を選択するのか等の疑問に答えることができるよう臨床データを集積していく必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Saito S., Nakashima A., Myojo-Higuma S., Shiozaki A.: The balance between cytotoxic NK cells and regulatory NK cells in human pregnancy. J. Reprod. Immunol. 77(1):14-22, 2008.
- 2) Lin Y., Zhong Y., Shen W., Chen Y., Shi J., Di J., Zeng S., Saito S.: TSLP-induced placental DC activation and IL-10+ NK cell expansion: Comparative study based on BALB/cx C57BL/6 and NOD/SCID X C57BL/6 pregnant models. Clin. Immunol. 126: 104-117, 2008.
- 3) Nakashima A., Shiozaki A., Myojo S., Ito M., Tatematsu M., Sakai M., Takamori Y., Ogawa K., Nagata K., Saito S.: Granulysin produced by uterine natural killer cells induces apoptosis of extravillous trophoblasts in spontaneous abortion. Am. J. Pathol. 173(3):653-664, 2008.

- 4) Sugiura-Ogasawara M., Aoki K., Fujii T., Fujita T., Kawaguchi R., Maruyama T., Ozawa N., Sugi T., Takeshita T., Saito S. : Subsequent pregnancy outcomes in recurrent miscarriage patients with a paternal or maternal carrier of a structural chromosome rearrangement. *J. Hum. Genet.* 53(7) :622-628, 2008.
- 5) Lin Y., Wang W., Jin H., Zhong Y., Di J., Zeng S., Saito S. : Comparison of murine thymic stromal lymphopoietin- and polyinosinic polycytidylic acid-mediated placental dendritic cell activation. *J. Reprod. Immunol.* in press.
- 6) Lin Y., Zhong Y., Saito S., Chen Y., Shen W., Di J., Zeng S. : Characterization of natural killer cells in nonobese diabetic/severely compromised immunodeficient mice during pregnancy. *Fertil. Steril.* in press.
- 7) 齋藤滋 : 特集 生殖医療の現状と問題. 不育症の原因と治療. *日本医師会雑誌.* 137:39-43, 2008.
- 8) 齋藤滋 : 生殖医療 日本生殖免疫学会. 産婦人科の実際. 57(1) :1071-1075, 2008.
- 9) 塩崎有宏, 酒井正利, 齋藤滋 : II. 産科(周産期) § 10. 妊娠 1. 妊娠の生理. 「産婦人科学テキスト」倉智博久・吉村泰典編集. 380-420, 中外医学社, 東京, 2008.
- 10) 塩崎有宏, 齋藤滋 : 甲状腺疾患合併妊娠. *日本産科婦人科学会雑誌.* 60 : 41-45, 2008.
- 11) 塩崎有宏, 齋藤滋 : 自己免疫疾患・膠原病合併妊娠. *日本産科婦人科学会雑誌.* 60 : 45-49, 2008.
- 12) 中島彰俊, 伊藤実香, 齋藤滋 : 妊婦の免疫学. *臨床婦人科産科.* 62(6) :807-811, 2008.
- 13) 長谷川徹, 齋藤滋 : I 病態と疾患 産科救急 流産・絨毛性疾患. *救急医学.* 32(9) :995-999, 2008.

- 14) 島友子, 齋藤滋 : 第3章 臓器特異的な樹状細胞 4. 生殖器における樹状細胞サブセット機能. 「実験医学増刊」140-145, 2008.
2. 学会発表
日本周産期・新生児医学会にて発表予定
- 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

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書籍名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|------------------------|--------------------------------------|---------------|---------------|-----------|-----|------|---------|
| 塩崎有宏, 酒井正利, 齋藤 滋 | II. 産科(周産期) § 10. 妊娠 1. 妊娠の生理. | 倉智博久・ 吉村泰典 | 産婦人科学 テキスト | 中外 医学社 | 東京 | 2008 | 380-420 |

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 |
|--|---|------------------------|--------|---------|------|
| Saito S., Nakashima A., Myojo- Higuma S., Shiozaki A. | The balance between cytotoxic NK cells and regulatory NK cells in human pregnancy. | J. Reprod. Immunol. | 77(1) | 14-22 | 2008 |
| Lin Y., Zhong Y., Shen W., Chen Y., Shi J., Di J., Zeng S., Saito S. | TSLP-induced placental DC acti- vation and IL-10+ NK cell expansion: Comparative study based on BALB/cx C57BL/6 and NOD/SCI D X C57 BL/6 pregnant models. | Clin. Immunol. | 126 | 104-117 | 2008 |
| Nakashima A., Shiozaki A., Myojo S., Ito M., Tatematsu M., Sakai M., Takamori Y., Ogawa K., Nagata K., Saito S. | Granulysin produced by uterine natural killer cells indu- ces apoptosis of extravillous tro- phoblast in spon- taneous abortion. | Am. J. Pathol. | 173(3) | 653-664 | 2008 |

| | | | | | |
|---|---|---------------------|--------|-----------|------|
| Sugiura- Ogasawara M., Aoki K., Fujii T., Fujita T., Kawaguchi R., Maruyama T., Ozawa N., Sugi T., Takeshita T., Saito S. | Subsequent pregnancy outcomes in recurrent miscarriage patients with a paternal or maternal carrier of a structural chromosome rearrangement. | J. Hum. Genet. | 53 (7) | 622-628 | 2008 |
| Lin Y., Wang W., Jin H., Zhong Y., Di J., Zeng S., Saito S. | Comparison of murine thymic stromal lymphopoietin- and polyinosinic polycytidylic acid-mediated placental dendritic cell activation. | J. Reprod. Immunol. | | in press | |
| Lin Y., Zhong Y., Saito S., Chen Y., Shen W., Di J., Zeng S. | Characterization of natural killer cells in nonobese diabetic/severely compromised immune-deficient mice during pregnancy. | Fertil. Steril. | | in press | |
| 齋藤 滋 | 特集 生殖医療の現状と問題. 不育症の原因と治療 | 日本医師会雑誌 | 137 | 39-43 | 2008 |
| 齋藤 滋 | 生殖医療 日本生殖免疫学会 | 産婦人科の実際 | 57 (1) | 1071-1075 | 2008 |
| 塩崎有宏, 齋藤 滋 | 甲状腺疾患合併妊娠 | 日本産科婦人科学会雑誌 | 60 | 41-45 | 2008 |
| 塩崎有宏, 齋藤 滋 | 自己免疫疾患・膠原病合併妊娠 | 日本産科婦人科学会雑誌 | 60 | 45-49 | 2008 |
| 中島彰俊, 伊藤実香, 齋藤 滋 | 妊婦の免疫学 | 臨床婦人科産科 | 62 (6) | 807-811 | 2008 |

| | | | | | |
|---------------|--|------|-------|---------|------|
| 長谷川徹, 齋藤 滋 | I 病態と疾患 産科救急 流産・絨毛性疾患. | 救急医学 | 32(9) | 995-999 | 2008 |
| 島 友子, 齋藤 滋 | 第3章 臓器特異的な 樹状細胞 4. 生殖器における樹 状細胞サブセット 機能. | 実験医学 | 増刊 | 140-145 | 2008 |