

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
Ozawa N., Maruyama T., Nagashima T., Ono M., Arase T., Ishimoto H., Yoshimura Y.	Pregnancy outcomes of reciprocal translocation carriers who have a history of repeated pregnancy loss.	Fertil. Steril.	90(4)	1301-1304	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

表2 子宮奇形を有する不育症患者の妊娠予後

患者番号	子宮奇形	AP/RL	S/C	診断時年齢	診断年月日	既往流産回数	正常分娩	既往死産回数	子宮奇形以外の問題点	手術の有無	避妊した期間
1	双頸弓状	19	0.333	前医(29歳)	2005/2/21	3	0	0	PEIgM: 0.524	無	
2	中隔or双角 (MRI未)	55	0.375	26	2006/1/16	3	0	0	PEIgM: 0.552	無	
3	重複子宮	不可	不可	前医	?	2	0	0	子宮筋腫あり	無	
4	双角	不可	不可	前医(31歳)	?	2	0	0		無	
5	双角 (完全)	不可	不可	31	2006/6/28	3	0	0	PEIgM: 0.662	無→SA2回後形成術 (2008/4/11)	4ヶ月
6	中隔	25	0.875	前医(?)	?	4	0	0	PEIgG: 0.715	無	
7	単角	不可	不可	31	2005/5/23	2	0	0	PRL↑	無	
8	中隔	42	0.833	37	2006/3/20	3	0	0	RA	TCR (2006/9/27)	2ヶ月
9	単角	不可	不可	33	2004/7/21	2	0	0		無	
10	双頸中隔 (底部はMRIで凹み→双角)、膈中隔	不可 (HSGなし)	不可 (HSGなし)	31	2007/12/5	2	0	0	PEIgG: 0.329	TCR (2008/2/21)	2ヶ月

患者番号	検査後初回妊娠結果							分娩様式	児体重	妊娠週数	児染色体	s=成功、 f=流産	治療	妊娠時年齢	妊娠時年月日	検査後通院せず	ほか
	検査後通院せず	妊娠時年月日	妊娠時年齢	治療	s=成功、 f=流産	児染色体	妊娠週数										
1		2006/10/17	31	heparin+LDA	f	施行せず	5~6										
2	検査後通院せず																
3		2003/12/4	34		f	施行せず											
4		2005/4/8	33		f	46,XY	18	260									
5		2007/6/12	32	heparin+LDA	f	46,XX?	5~6										
6		2005/4/2	39	heparin+LDA	f	46,XX	9										
7	検査後通院せず																
8		2007/3/20	38		s		37	2408									
9		2004/8/24	33	LDA	s		38	2584									
10		2008/9/22	32	heparin+LDA	進行中												

患者番号	検査後2回目妊娠結果							分娩様式	児体重	妊娠週数	児染色体	s=成功、 f=流産	治療	妊娠時年齢	妊娠時年月日	検査後通院せず	ほか
	検査後通院せず	妊娠時年月日	妊娠時年齢	治療	s=成功、 f=流産	児染色体	妊娠週数										
1		転院															
2																	
3																	
4		2006/9/4	34	heparin+LDA+漢方+P	s (他院)												
5		2007/8/28	32	LDA	f	46,XX	6~7										
6		2005/9/29	40	heparin+LDA	s		31	1350									胎盤早期剥離
7																	
8																	
9		2006/10/24	35		f	施行せず	8										部分胞状奇胎
10																	

表3 抗PE抗体陽性、XII因子活性低下を合併する不育症患者の妊娠予後

患者番号	年齢	初期流産回数(10w未満)	中期IUFD回数(10w以上)	34w未満のPIHによる早産回数	aPE IgG	aPE IgM	FXII活性	他の原因	治療方針 (Asp/Hep/ステロイド/漢方/なし)	次回妊娠結果(s/f)	次回妊娠PIH	流産 絨毛異常
1	33	2	0	0	陰性		60	なし 子宮奇形、高PRL血症 抗CL抗体	PSL+Asp	化学流産	なし	
2	32	2	0	0	0.329	陰性	61		TCR+Hep+Asp+P	継続中	なし	
3	38	2	0	0	陰性	0.464	71		Asp	継続中	なし	
4	38	2	0	0	陰性	0.625	68	NK=54、 APTT短縮	Hep+Asp+KP	継続中	なし	
5	34	2	0	0	0.527		47	なし	Hep+Asp+P	継続中	なし	
6	32	3	0	0	陰性	陰性	49	NK=48	Asp+KP	紹介	なし	
7	36	2	0	0	陰性	0.574	67	P低値	Asp+P	紹介	なし	
8	39	2	0	0	陰性	陰性	59	なし	なし	中絶(中期破水のため)	なし	
9	33	6	0	0(39週で子癇)	陰性	陰性	54	プロテインS活性 /抗原低	Asp+P	s	なし	
10	40	4	0	0	未	0.466	206	高PRL血症	Hep+Asp	s	なし	
11	34	2	0	0	陰性	0.528	160	妻: X染色体低頻度モザイク(45X/46XX=4/26)	なし	s	なし	

12	37	1	2	0	陰性	0.759	131	プロテインC活性低 抗原低 値、SSA 高値、頸 管無力 甲状腺 機能低下、P低 なし	Hep+Asp	s	なし	
13	32	2	0	0	陰性	陰性	58	甲状腺 機能低下、P低 なし	Asp+T	s	なし	
14	29	2	0	0	陰性	陰性	60	なし	Asp	s	なし	
15	32	1	1	0	0.365	陰性	58	なし	Hep+Asp	s	なし	
16	29	2	0	0	0.475	陰性	124	なし	Asp	s	なし	
17	32	1	1	0	陰性	0.518	未	子宮筋 なし	Asp	s	なし	
18	36	3	0	0	陰性	0.617	74	なし	Asp	s	なし	
19	39	4	0	0	陰性	陰性	59	P低値 高PRL血 症	Asp+KP+P	f	なし	
20	38	2	0	0	0.307	陰性	112	なし	Asp	f	なし	
21	32	2	0	0	0.892	1.163	132	なし	Asp	f	なし	
22	33	3	0	0	陰性	陰性	58	甲状腺 機能低 妻、相互 転座	Asp+T	f	なし	47,X /46,
23	29	3	0	0	陰性	0.568	73	(46,XX,t(6;7)(q25.1;p21))、 糖代謝 子宮奇 抗CL抗 体IgM(+)	Asp	f	なし	46,X) 6:7)(q
24	32	3	0	0	陰性	0.662	129	糖代謝 子宮奇 抗CL抗 体IgM(+)	Hep+Asp	f	なし	
25	37	5	0	0	陰性	0.929	未	子宮奇 抗CL抗 体IgM(+)	Hep+Asp	f	なし	4
26	33	3	0	0	未	未	52	なし	Asp	f	なし	47,X /46,

分担研究報告書 15

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

分担課題：抗リン脂質抗体と流死産、産科異常との前方視的関連解析

研究分担者 山田 秀人 北海道大学大学院医学研究科准教授
(生殖・発達医学講座 産科・生殖医学分野)
研究協力者 島田 茂樹 北海道大学病院助教
山田 崇弘 北海道大学病院助教
吉田 伊都子 北海道大学医学研究科助手

研究要旨

抗リン脂質抗体 (aPL) は、流死産のみならず早産、胎児発育遅延、妊娠高血圧症候群 (PIH)、pre-eclampsia、HELLP 症候群などの産科異常発症に関連すると考えられている。前方視的妊婦スクリーニングによって、aPL と流死産や産科異常との関連を検討することを目的とした。また、抗グリコプロテイン I 抗体 (anti- β 2GPI) と PIH との関係をケースコントロール/コホート研究として調べた。

前方視的研究の結果、喫煙および飲酒が流死産に関係する生活環境因子であることが明らかとなった。生活習慣因子を考慮した多変量解析の結果から、aCL IgG が PIH; aPE IgG が PIH、重症 PIH、 <34 週早産; LA が <37 週早産、低出生体重; それぞれのリスク因子であることが明らかとなった。ケースコントロール研究の結果では、anti- β 2GPI は PIH のリスク因子であることが明らかとなった。

不育症の観点から、妊娠中の禁煙および禁酒指導がその治療方法の一つとして有用である可能性がある。抗リン脂質抗体陽性妊婦では、適切な妊娠管理が必要である。

A. 研究目的

抗リン脂質抗体 (aPL) は、流死産のみならず早産 (PD)、胎児発育遅延 (FGR)、妊娠高血圧症候群 (PIH)、pre-eclampsia、HELLP 症候群などの産科異常発症に関連すると考えられている。しかしながら、aPL には多様性があり、妊婦における各種 aPL の臨床的意義については未だ不明な点が多い。前方視的妊婦スクリーニングによって、aPL と流死産に産科異常との関連を検討することを目的とした。

また、抗グリコプロテイン I 抗体 (anti- β 2GPI) と PIH との関係をケースコントロール/コホート研究として検討した。

B. 研究方法

倫理委員会の承認を得て、初期採血時 (妊娠 8-14 週) に同意が得られた妊婦に対して各種 aPL 測定を実施した。aPL として、抗カルジオリピン抗体 (aCL) IgG、IgM、IgA、ホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体 (aPS/PT) IgG、IgM、キニンノーゲン依存性ホスファチジルエタノールアミン (aPE) IgG、ループスアンチコアグラント (LA) を測定した。陽性判定基準を正常妊婦における 99th %ile に設定した。aCL ないし LA 陽性で、血栓症や不育症の既往歴がある場合

には、低用量アスピリン (LDA) を基本にした抗血栓療法を実施した。1155 人において年齢、初・経産、体重、喫煙、飲酒などの生活習慣因子を考慮して、PIH、早産 (PD <34 GW、 <37 GW)、IFGR (<10 th %ile、 <-1.5 SD)、低出生体重、流死産の発症と aPL との関連を解析した。

ケースコントロール研究では、対象は 36 人の PIH 患者であり、コントロールは年齢と分娩歴を合わせた正常分娩 111 人とした。保存血清で anti- β 2GPI IgG、IgM を測定し比較解析した。

(倫理面への配慮)

インフォームドコンセントは、研究実施時点で北海道大学において通例行われている方法に則り、患者または家族が研究への参加を自発的に中止しても不利益にならないよう配慮した。対象者のプライバシーの保持には細心の注意を払い、対象者が研究に参加することによって不利益を被ることがないよう配慮した。

C. 研究結果

生活習慣因子の解析として、初産 (経産で $p=0.035$ 、RR 0.47、95%CI 0.23-0.95) と BMI ≥ 25 kg/m² ($p<0.0001$ 、5.3、2.6-11.0) が PIH、喫煙が FGR (<-1.5 SD ($p=0.0004$ 、2.6、1.4-4.6) と流死産 ($p=0.019$ 、5.5、1.5-20.7)

飲酒が PD ($p=0.0008$, 2.0, 1.3-3.1) と流死産 ($p=0.027$, 4.5, 1.2-16.8) のリスク因子であることが判明した。

PIH、重症 PIH との関連として、aCL IgG ($p=0.006$, 8.0, 2.2-29.4)、aPE IgG ($p=0.005$, 5.9, 1.9-18.0)、および any aPL ($p<0.0001$, 4.2, 1.8-9.5) が PIH リスク因子であった。重症 PIH とは、aPE IgG ($p=0.002$, 14.1, 3.7-54.6)、any aPL ($p=0.007$, 6.5, 1.9-21.5)、複数陽性 ($p=0.040$, 23.9, 2.5-230.3)、および重複陽性 (LA+aCL) ($p=0.003$, 31.9, 3.1-329.5) が関連した。Pre-eclampsia と aPE IgG との間に弱い関連が認められた ($p=0.052$, RR 5.9, 95%CI 1.3-27.1)。

PD<37GW, PD<34GW との関連として、LA ($p<0.0001$, 6.6, 2.2-20.1)、any aPL ($p=0.011$, 2.1, 1.1-4.0)、複数陽性 ($p=0.041$, 5.8, 1.04-31.9)、および重複陽性 ($p=0.022$, 7.7, 1.3-46.6) が PD<37GW のリスク因子であった。PD<34GW とは、aPE IgG ($p=0.004$, 10.1, 2.7-37.5) と any aPL ($p=0.020$, 4.5, 1.4-14.1) が関連した。

一方、LA は低出生体重のリスク因子であった ($p=0.002$, RR 4.6, 95%CI 1.5-13.9)。しかしながら、いずれの aPL も $FGR<10th\%$ 、 $FGR<-1.5SD$ や流死産との関連は認められなかった。

最終的に生活習慣因子を考慮した多変量解析の結果、aCL IgG と PIH (OR 11.4, 95%CI 2.7-47.6)；aPE IgG と PIH (8.3, 2.4-28.6)、重症 PIH (20.4, 4.5-90.9) および PD<34GW (12.7, 3.1-50)；LA と PD<37GW (11.0, 2.8-43.5) および低出生体重 (8.0, 2.1-31.3) が関連することが明らかとなった。

また、aPL 2 種類の組み合わせによる測定 (どちらかが陽性) を想定した場合、aPE IgG + aCL IgG (OR 17.5, 95%CI 4.7-66.7)、ないし aPE IgG + LA (22.2, 5.4-909) 組み合わせ測定によって、感度 30.8%、特異度 99.2% で重症 PIH 発症が予測できた。

一方、anti- β 2GPI のケースコントロール研究の結果として、 ≥ 1.0 Unit/ml の anti- β 2GPI IgG ($p=0.023$, OR 5.7, 95%CI 1.4-22.8) は重症 PIH の、 ≥ 1.2 Unit/ml の anti- β 2GPI IgM ($p=0.001$, OR 8.8, 95%CI 1.6-47.5) は PIH のリスク因子であることが明らかとなった。

D. 考察

本研究によって、喫煙および飲酒が流死産に関係する生活環境因子であることが明らかとなった。また、初産および BMI ≥ 25 が PIH に関係する生活環境因子であることが確認された。

過去の aPL 前方視的研究では、生活習慣因子は解析に考慮されてなかった。生活習慣因子を考慮した本前方視的研究結果から、aPE IgG、aCL IgG および LA は産科異常発症と、特に aPE IgG、aCL IgG、複数陽性、重複陽性 (LA+aCL) が PIH や重症 PIH と関連することが初めて明らかとなった。

また、複数/重複陽性が重症 PIH のリスク因子であることを明らかにしたのは、本研究が世界で初めてである。aPL の単独陽性よりも複数陽性患者では、血栓リスクがより高いことはこれまでに報告されていた。したがって、aPL 複数陽性妊婦では、より厳重な産科管理が必要である。

aPE と流死産、血栓、SLE との関連がこれまでに報告されている。今回の検討で、aPE が PIH、重症 PIH、および PD<34GW のリスク因子であることが初めて明らかとなった。われわれは、キヌノーゲン依存性 aPE を測定したが、本抗体はコファクターであるキヌノーゲンに結合すると考えられている。カリクレイン-キニン系は、血圧コントロールと血管新生に関与する。血漿カリクレインにより、高分子キヌノーゲン (HK) からブラジキニン (BK) が形成される。BK および HK は血管新生と関連する。キヌノーゲン欠損マウスでは、高血圧になりやすく、血管新生が抑制される。したがって、aPE は胎児胎盤系における血管の新生・発達を阻害することによって、PIH を惹起する機構が想定される。他に、aPE によるキヌノーゲン系の障害が BK など血管拡張物質産生を阻害して PIH を起こすのかもしれない。最近、LA や aCL ではなく、aPE が最も血栓と関連が強い aPL であることが多施設研究で明らかとなった。したがって、胎盤循環での血栓形成が PIH 病態生理に関連する可能性もある。

1999 年の抗リン脂質抗体症候群診断基準 (サッポロクライテリア) は、2006 年に改定された。この改定診断基準の検査項目に、anti- β 2GPI が新たに加わった。これまでの前方視的検討では、anti- β 2GPI が pre-eclampsia/eclampsia に関係するとする報告と、PIH や pre-eclampsia/HELLP 症候

群とは関係しないとする報告があった。しかしながら、今回のケースコントロール研究において、anti- β 2GPIは重症PIHのリスク因子であることが明らかとなった。

患者に血栓、死産、IUGR、PD<34GWや重症PIHの既往や現症があった場合、LA、aCLやanti- β 2GPIの精査が推奨される。抗リン脂質抗体症候群診断基準に上記aPLが含まれているからである。もし、これらaPLが陰性であった場合には、その原因検索としてaPE測定が勧められる。既往歴や現症があるaPE陽性妊婦に対して、抗血栓・抗凝固療法が有効かどうかは、今後の前方視的検討により検証されなければならない。

E. 結論

前方視的研究によって、喫煙および飲酒が流死産に関係する生活環境因子であることが明らかとなった。生活習慣因子を考慮した多変量解析の結果から、aCL IgGがPIH；aPE IgGがPIH、重症PIH、PD<34GW；LAがPD<37GW、低出生体重；それぞれのリスク因子であることが明らかとなった。

ケースコントロール研究の結果では、anti- β 2GPIはPIHのリスク因子であることが明らかとなった。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamada T., Matsuda T., Kudo M., Yamada T., Moriwaki M., Nishi S., Ebina Y., Yamada H., Kato H., Ito T., Wake N., Sakuragi N., Minakami H.: Complete hydatidiform mole with coexisting dichorionic diamniotic twins following testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 34(1):121-124, 2008.
- 2) Morikawa M., Yamada T., Yamada T., Cho K., Yamada H., Sakuragi N., Minakami H.: Pregnancy outcome of women who developed proteinuria in the absence of hypertension after mid-gestation. *J. Perinat. Med.* 36(5):419-424, 2008.

- 3) Morikawa M., Sago H., Yamada T., Hayashi S., Yamada T., Cho K., Yamada H., Kitagawa M., Minakami H.: Ileal atresia after fetoscopic laser photocoagulation for twin-to-twin transfusion syndrome—a case report. *Prenat. Diagn.* 28(11):1072-1074, 2008.
- 4) Yamada H., Atsumi T., Kobashi G., Ota C., Kato EH., Tsuruga N., Ohta K., Yasuda S., Koike T., Minakami H.: Antiphospholipid antibodies increase the risk of pregnancy-induced hypertension and adverse pregnancy outcomes. *J. Reprod. Immunol.* in press.
- 5) Sata F., Toya S., Yamada H., Suzuki K., Saijo Y., Yamazaki A., Minakami H., Kishi R.: Proinflammatory cytokine polymorphisms and the risk of preterm birth and low birth weight in a Japanese population. *Mol. Hum. Reprod.* 15(2):121-130, 2009.
- 6) Nishikawa A., Yamada H., Yamamoto T., Mizue Y., Akashi Y., Hayashi T., Nihei T., Nishiwaki M., Nishihira J.: A case of congenital toxoplasmosis whose mother demonstrated serum low IgG avidity and positive tests for multiplex-nested PCR in the amniotic fluid. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* in press.
- 7) 古田祐, 白銀透, 涌井之雄, 山田秀人, 酒井慶一郎: 双胎妊娠管理中に発症した全身性エリテマトーデス. *北海道産科婦人科学会誌.* 52(1):28-30, 2008.
- 8) 山田秀人: ITPと妊娠中の問題点. 「血栓止血の臨床—研修医のために」日本血栓止血学会誌. 19(2):202-205, 2008.
- 9) 山田秀人, 西川鑑, 山本智宏, 水江由佳, 西平順: 妊婦の感染—胎児への影響と対策トキソプラズマ. 「今月の臨床 妊婦の感染症」臨床婦人科産科. 62(6):839-843, 2008.
- 10) 山田秀人: TORCH症候群 18. 産科感染症の管理と治療 D. 産科疾患の診断・治療・管理 (研修コーナー) 日本産科婦人科学会雑誌. 60(6):N132-136, 2008.
- 11) 山田秀人: 血小板異常と妊娠分娩—特発性血小板減少性紫斑病, 血小板無力症. 「周産期の出血」徹底攻略. 周産期医学. 38(7):837-842, 2008.

- 12) 山田秀人:先天性サイトメガロウイルス感染症に対する免疫グロブリン療法. 日本産科婦人科学会雑誌. 60(9) : N288-295, 2008.
 - 13) 山田秀人:先天性サイトメガロウイルス感染症と免疫グロブリン療法. 産婦人科治療. 97(5) : 485-493, 2008.
 - 14) 森川守, 山田俊, 山田秀人, 水上尚典:妊娠中の暫定的診断「妊娠蛋白尿」の病的意義. 腎と透析. 61 : 717-723, 2008.
 - 15) 山田秀人:羊水過多・過少. 今日の治療指針 2008 版, 山口徹, 北原光夫, 福井次矢編, 医学書院, 東京, 950-951, 2008.
 - 16) 山田秀人:胎児医療の現状と将来—母子感染治療と予防における新たな試み, 周産期診療プラクティス. 産婦人科治療第 96 巻増刊号, 松浦三男編, 永井書店, 大阪, 459-466, 2008.
 - 17) 山田秀人:妊娠, 授乳「各論 II 多臓器, 組織におけるホルモン相互作用」ホルモンの病態異常と臨床検査. 臨床検査 2008 年増刊号 52 巻 11 号, 藤枝憲二, 伊藤喜久編, 医学書院, 東京, 1351-1354, 2008.
 - 18) 山田秀人:血液型不適合妊娠. 「各種病態で必要な検査 (合併症妊娠で必要な母体の検査)」。周産期臨床検査のポイント産科編. 周産期医学第 38 巻増刊号, 周産期医学編集委員会編, 東京医学社, 東京, 240-243, 2008.
 - 19) 山田俊, 山田秀人, 水上尚典:絨毛膜羊膜炎の診断. 切迫早産の診断と治療. 岩下光利監修, メジカルビュー社, 東京, 98-109, 2008.
 - 20) 白銀透, 古田祐, 池田研, 涌井之雄, 酒井慶一郎, 山田秀人:胎児治療を行なった先天性パルボウイルス感染症の 1 例. 北海道産科婦人科学会会誌. 53(1) : 32-36, 2009.
2. 学会発表
 - 1) Yamada H., Atsumi T., Kobashi G., Minakami H.: Antiphospholipid antibody and the risk of serious adverse pregnancy outcomes. The 21st European Congress of Perinatal Medicine. September 10-13, 2008. Istanbul, Turkey.

- 2) 山田秀人:先天性サイトメガロウイルス感染症に対する免疫グロブリン療法. 第 60 回日本産科婦人科学会学術講演会 (クリニカルカンファレンス), 2008 年 4 月 12 日-15 日. 横浜.
 - 3) 山田秀人, 出口圭三, 南真志穂, 涌井之雄, 峰松俊夫, 水上尚典:免疫グロブリンによる CCMVI 予防研究の結果. 第 4 回免疫グロブリン胎児医療研究会, 2008 年 4 月 14 日. 横浜.
 - 4) 山田秀人:先天性ウイルス・トキソプラズマ感染症に対する新たな出生前医療. 第 30 回和歌山周産期医学研究会 (特別講演). 2008 年 9 月 6 日. 和歌山.
 - 5) 山田秀人, 渥美達也, 小橋元, 太田智佳子, 敦賀律子, 平山恵美, 太田薫里, 小池隆夫, 水上尚典:抗リン脂質抗体の妊婦スクリーニングによる産科異常の前方視的関連解析. 第 29 回日本妊娠高血圧学会学術集会「妊娠高血圧症候群の病態に迫る」(シンポジウム). 2008 年 10 月 11 日-12 日. 福島.
- 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
山田秀人	羊水過多・過少	山口 徹, 北原光夫, 福井次矢編	今日の治療 指針 2008 版	医学書院	東京	2008	950-951
山田秀人	胎児医療の 現状と将来 一母子感染 治療と予防 における新 たな試み, 周産期診療 プラクティ ス	松浦三男編	産婦人科治療 第 96 巻増刊号	永井書店	大阪	2008	23-30
山田秀人	妊娠, 授乳 「各論 II 多 臓器, 組織に おけるホル モン相互作 用」ホルモ ンの病態異 常と臨床検 査	藤枝憲二, 伊藤喜久編	臨床検査 2008 年増刊号 52 巻 11 号	医学書院	東京	2008	1351-1354
山田秀人	血液型不適 合妊娠. 「各種病態 で必要な 検査 (合併 症妊娠で必 要な母体の 検査)」周 産期臨床検 査のポイント 産科編	周産期医学 編集委員会 編	周産期医学 第 38 巻増刊号	東京医学社	東京	2008	240-243
山田 俊, 山田秀人, 水上尚典	絨毛膜羊膜 炎の診断	岩下光利 監修	切迫早産の 診断と治療	メジカル ビュー社	東京	2008	98-109

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamada T., Matsuda T., Kudo M., Yamada T., Moriwaki M., Nishi S., Ebina Y., <u>Yamada H.</u> , Kato H., Ito T., Wake N., Sakuragi N., Minakami H.	Complete hydatidiform mole with coexisting dichorionic diamniotic twins following testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection.	J. Obstet. Gynaecol. Res.	34(1)	121-124	2008
Morikawa M., Yamada T., Yamada T., Cho K., <u>Yamada H.</u> , Sakuragi N., Minakami H.	Pregnancy outcome of women who developed proteinuria in the absence of hypertension after mid-gestation.	Perinat. Med.	36(5)	419-424	2008
Morikawa M., Sago H., Yamada T., Hayashi S., Yamada T., Cho K., <u>Yamada H.</u> , Kitagawa M., Minakami H.	Ileal atresia after fetoscopic laser photocoagulation for twin-to-twin transfusion syndrome a case report.	Prenat. Diagn.	28(11)	1072-1074	2008
<u>Yamada H.</u> , Atsumi T., Kobashi G., Ota C., Kato EH., Tsuruga N., Ohta K., Yasuda S., Koike T., Minakami H.	Antiphospholipid antibodies increase the risk of pregnancy-induced hypertension and adverse pregnancy outcomes.	J. Reprod. Immunol.		in press	
Sata F., Toya S., <u>Yamada H.</u> , Suzuki K., Saijo Y., Yamazaki A., Minakami H., Kishi R.	Proinflammatory cytokine polymorphisms and the risk of preterm birth and low birth weight in a Japanese population.	Mol. Hum. Reprod.	15(2)	121-130	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nishikawa A., Yamada H., Yamamoto T., Mizue Y., Akashi Y., Hayashi T., Nihei T., Nishiwaki M., Nishihira J.	A case of congenital toxoplasmosis whose mother demonstrated serum low IgG avidity and positive tests for multiplex-nested PCR in the amniotic fluid.	J. Obstet. Gynaecol. Res.		in press	
古田 祐, 白銀 透, 涌井之雄, 山田秀人, 酒井慶一郎	双胎妊娠管理中発症した全身性エリテマトーデス	北海道産科婦人科学会誌	52(1)	28-30	2008
山田秀人	ITPと妊娠中の問題点。「血栓止血の臨床-研修医のために」	日本血栓止血学会誌	19(2)	202-205	2008
山田秀人, 西川 鑑, 山本智宏, 水江由佳, 西平 順	妊婦の感染-胎児への影響と対策 トキソプラズマ。「今月の臨床 妊婦の感染症」	臨床婦人科産科	62(6)	839-843	2008
山田秀人	TORCH 症候群 18. 産科感染症の管理と治療 D. 産科疾患の診断・治療・管理 (研修コーナー)	日本産科婦人科学会雑誌	60(6)	N132-136	2008
山田秀人	血小板異常と妊娠分娩-特発性血小板減少性紫斑病, 血小板無力症。「周産期の出血」徹底攻略.	周産期医学	38(7)	837-842	2008
山田秀人	先天性サイトメガロウイルス感染症に対する免疫グロブリン療法	日本産科婦人科学会雑誌	60(9)	N288-295	2008
山田秀人	先天性サイトメガロウイルス感染症と免疫グロブリン療法	産婦人科治療	97(5)	485-493	2008
森川 守, 山田 俊, 山田秀人, 水上尚典	妊娠中の暫定的診断「妊娠蛋白尿」の病的意義	腎と透析	61	717-723	2008
白銀 透, 古田 祐, 池田 研, 涌井之雄, 酒井慶一郎, 山田秀人	胎児治療を行なった先天性バルボウイルス感染症の1例	北海道産科婦人科学会誌	53(1)	32-36	2009

分担研究報告書 16

分担課題：不妊症に係わる遺伝要因、環境要因及びそれらの交互作用

研究分担者 佐田 文宏 国立保健医療科学院疫学部社会疫学室長
山田 秀人 北海道大学大学院医学研究科准教授
(生殖・発達医学講座産科・生殖医学分野)

研究要旨

原因不明の不妊症は、一種の生活習慣病とみなされ、遺伝要因に環境要因が加わり、交互に影響し合うことにより発症するものと考えられている。環境要因を評価しようとする場合、交絡要因をコントロールするのが難しく、正確な曝露量を評価したデータを取ることが困難であるため、一致した結果は得られていない。しかしながら、喫煙、コカイン服用、中等度の飲酒、カフェイン摂取、肥満は不妊症と関連があるという報告がある。本研究では、妊婦の食事・生活習慣、居住環境、ストレス要因等の環境要因及び免疫系の感受性素因と不妊症との関連を症例対照研究の形で検討した。妊娠初期の状態における家事や仕事による身体的負担感、睡眠時間、妊娠前の喫煙状況には、不妊症例と対照との間に有意差がみられた。今後、精神-神経-免疫-内分泌ネットワークの面から、さらに検討する必要があると考えられた。

A. 研究目的

不妊症の病因としては、転座や子宮形態異常のような原因の明白なものを除けば、一種の生活習慣病とみなされ、遺伝要因に環境要因が加わり、交互に影響し合うことにより発症するものと考えられている。環境要因としては、食事・生活習慣、居住環境およびストレス要因などが不妊症のリスクに関与することに関心が持たれている。このような環境要因を評価しようとする場合、交絡要因をコントロールするのが難しく、正確な曝露量を評価したデータを取ることが困難であるため、一致した結果は得られていない(1)。しかしながら、いくつかの環境要因が妊娠アウトカムに影響を与えることは報告されてきた(1-6)。喫煙は、栄養膜機能に悪影響を及ぼし、量依存的に不妊症のリスクを上昇させる(2)。コカイン服用は喫煙とともに、不妊症のリスクを上昇させる(3)。中等度の飲酒は、妊娠初期の不妊症のリスクを上昇させる(4)。カフェイン摂取も量依存的に不妊症リスクとの関連が見られ、1日当たり300mg以上の摂取で不妊症リスクを有意に上昇させる(5)。BMI 30kg/m²を超える肥満は、妊娠初期の流産、不妊症のリスクを上昇させる(6)。本研究では、妊婦の食事・生活習慣、居住環境およびストレス要因等の環境要因及び免疫系遺伝要因である炎症性サイトカイン遺伝子多型が妊娠アウトカム、特に、

不妊症に及ぼす影響を明らかにすることを目的に実施した。

B. 研究方法

(1) 妊婦の食事・生活習慣、居住環境およびストレス要因

2003～2006年に北海道大学病院産科の不妊症外来を受診した女性(n=113)と産後外来を受診した健常経産婦(n=430)に対し、食事・生活習慣、居住環境、職業、妊娠初期の状態、産科既往歴、ストレスと関連した状態-特性不安(STAI)に関する質問紙調査票を配布し、自己記入してもらった後回収した。一日あたりのカフェイン摂取量、イソフラボン摂取量、ストレスに対する不安を示す状態尺度(A-State)の得点、比較的安定した個人内特性を示す特性尺度(A-Trait)の得点を算出し、症例群と対照群の平均値、標準偏差を求めた。症例-対照群間の平均値の差を対応のないt検定により、不妊症と関連のある要因を χ^2 検定、ロジスティック回帰分析により解析した。統計解析には、SPSS 15.0を用いた。

(2) 炎症性サイトカイン遺伝子多型

2001～2005年に北海道大学病院産科の不妊症外来を受診した女性(n=86)と産後外来を受診した健常経産婦(n=414)に対し、*IL1A*-889C/T, +4845G/T (A114S), *IL1B*-511C/T, -31C/T, *IL2*-384T/G及び*IL6*-634C/Gの各一塩基多型(SNP)をallelic discrimination (TaqMan) assay

により、遺伝子型とハプロタイプを解析した。交絡要因として、母親の年齢、出産歴、妊娠時の喫煙、飲酒、児性別を考慮した（不育症は年齢のみ）。早産、低出生体重及び不育症をアウトカムとして、ロジスティック回帰分析により、オッズ比と95%信頼区間を求めた。統計解析には、SPSS 15.0 を使い、ハプロタイプ解析には、Haploview 4.0 を用いた。

（倫理面への配慮）

本研究は、北海道大学大学院医学研究科医の倫理委員会において承認のうえ実施している。インフォームドコンセントは「疫学研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づいて行っている。研究への参加は自由意志により、自発的に中止しても不利益を被らないよう配慮し、対象者のプライバシーの保持には細心の注意を払っている。

C. 研究結果

(1) 妊婦の食事・生活習慣、居住環境およびストレス要因 (図1)

症例群の平均年齢 (SD) は、37.4 (5.9) 歳、対照群の平均年齢 (SD) は、33.7 (5.5) 歳であった ($p < 0.01$)。最近の妊娠以前には、症例群のうち22人 (19.6%) に喫煙習慣があり、対照群の喫煙者123人 (25.9%) に比べ、喫煙者の割合は少なかった ($p < 0.05$)。最近の妊娠期間中には、症例群のうち8人 (7.2%) が継続して喫煙し、対照群の継続喫煙者56人 (11.8%) と、喫煙者の割合には、有意差はみられなかった。症例群の平均睡眠時間 (SD) は、6.9 (0.9) 時間/日、対照群の平均睡眠時間 (SD) は、6.7 (1.2) 時間/日であった ($p < 0.05$)。カフェイン摂取量、イソフラボン摂取量、STAI の A-State の得点、A-Trait の得点、居住環境とも症例群 - 対照群間に有意差はみられなかった。一方、妊娠初期の状態における家事や仕事による身体的負担感には症例群のほうが少なかった ($p < 0.05$)。

(2) 炎症性サイトカイン遺伝子多型 (図2-4)

IL1A 遺伝子-889T アリルを持っている女性は早産のリスクが有意に高かった。CT 遺伝子型のオッズ比は 2.5 (95%信頼区間 1.4-4.8)、CT + TT 遺伝子型 (優性遺伝モデル) のオッズ比は 2.5 (95%信頼区間 1.3-4.6) であった。同様に、*IL1A* 遺伝子+4845T アリルを持っている女性も、早産のリスクは有意に高かった。GT 型のオッズ比

は 2.4 (95%信頼区間 1.3-4.4)、CT + TT 型 (優性遺伝モデル) のオッズ比は 2.3 (95%信頼区間 1.2-4.2) であった。早産の母親の *IL1A* 遺伝子 TT ハプロタイプの頻度は、満期産の母親に比べ有意に高く ($p < 0.001$)、CG ハプロタイプの頻度は有意に低かった ($p < 0.001$)。また、*IL1A* 遺伝子-889T アリルを持っている女性は低出生体重のリスクが有意に高かった。CT 遺伝子型のオッズ比は 1.9 (95%信頼区間 1.0-3.4)、CT + TT 遺伝子型 (優性遺伝モデル) のオッズ比は 1.8 (95%信頼区間 1.0-3.2) であった。同様に、*IL1A* 遺伝子+4845T アリルを持っている女性も、低出生体重のリスクは有意に高かった。GT 型のオッズ比は 2.0 (95%信頼区間 1.1-3.6)、CT + TT 型 (優性遺伝モデル) のオッズ比は 1.9 (95%信頼区間 1.1-3.4) であった。一方、いずれの遺伝子型においても、不育症の有意なリスクの変化は認められなかった。

D. 考察

流産は、不安、抑うつ、否認、怒り、夫婦関係の崩壊、喪失感、不十分などの顕著な情緒的な反応を引き起こし得る (1)。様々な心理社会要因が免疫系に影響を及ぼし、いわゆる“精神-神経-免疫-内分泌ネットワーク”が流産に関与することが提唱されている (7,8) 特に、免疫系においては、原因不明の流産は Th1/Th2 バランスの不均衡に起因するという仮説が提唱されている (9)。IFN- γ などのサイトカインを分泌する Th1 細胞は感染防御とともにマクロファージを活性化する。IL-4、IL-5 のサイトカインを分泌する Th2 細胞は B 細胞から抗体を作らせる。Th1/Th2 バランスが Th1 の方へ傾けば、母体は胎児を異物として認識し、拒絶反応が起き、流産する可能性がある (10)。また、過剰に Th2 の方へ傾くと、今度は抗体産生が盛んになり、抗リン脂質抗体などの自己抗体が産生され、流産を引き起こす可能性がある。このように、Th1/Th2 バランスの不均衡が生じると流産の可能性が高まる。また、不育症例において、抑うつ状態が流産を引き起こし得る要因の一つであることが示唆されている (11)。このような見地から、本研究では、不安ストレス、ライフスタイルとともに Th1 と関連の深い炎症性サイトカインの感受性素因を検討した。不安ストレスの尺度として、状態-特性不安 (STAI) を使い、不育症例群と対照群との間のスト

レスに対する不安を示す状態尺度 (A-State)、比較的安定した個人内特性を示す特性尺度 (A-Trait) を比較したが、有意差は認められなかった。また、炎症性サイトカインの代表的な SNP において、不育症群と対照群との間に有意な頻度差はみられなかった。しかしながら、妊娠初期の状態における家事や仕事による身体的負担感、睡眠時間、妊娠前の喫煙状況には差がみられた。これらは、精神的なストレスと関連する可能性もあり、今後、精神-神経-免疫-内分泌ネットワークの面から、さらに詳細に検討する必要があると考えられた。

E. 結論

不育症と食事、ストレス、免疫系の感受性素因との関連はみられなかったが、妊娠初期の生活習慣がその発症に関与する可能性が示唆され、今後、精神-神経-免疫-内分泌ネットワークの面から、さらに検討する必要があると考えられた。

[参考文献]

- Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet*. 2006 Aug 12;368(9535):601-611. Review.
- Lindbohm ML, Sallmén M, Taskinen H. Effects of exposure to environmental tobacco smoke on reproductive health. *Scand J Work Environ Health*. 2002;28 Suppl 2:84-96.
- Ness RB, Grisso JA, Hirschinger N, Markovic N, Shaw LM, Day NL, Kline J. Cocaine and tobacco use and the risk of spontaneous abortion. *N Engl J Med*. 1999 Feb 4;340(5):333-339.
- Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SF, Henriksen TB, Secher NJ. Moderate alcohol intake in pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Alcohol Alcohol*. 2002 Jan-Feb; 37(1):87-92.
- Rasch V. Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: risk factors for spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003 Feb;82(2):182-188.
- Lashen H, Fear K, Sturdee DW. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Hum Reprod*. 2004 Jul;19(7):1644-1646.
- Kaplan HB. Social psychology of the immune system: a conceptual framework and review of the literature. *Soc Sci Med*. 1991;33(8):909-923.
- Clark DA, Arck PC, Jalali R, Merali FS, Manuel J, Chaouat G, Underwood JL, Mowbray JF. Psycho-neuro-cytokine/endocrine pathways in immunoregulation during pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 1996 Apr;35(4):330-337.
- Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today*. 1993 Jul;14(7):353-356.
- 牧野恒久, 杉俊隆. 生殖医療の現状と展望 3. 生殖のロス、習慣流産. *産婦人科治療* 1999;79(5): 582-587.
- Sugiura-Ogasawara M, Furukawa TA, Nakano Y, Hori S, Aoki K, Kitamura T. Depression as a potential causal factor in subsequent miscarriage in recurrent spontaneous aborters. *Hum Reprod*. 2002 Oct;17(10):2580-2584.

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Sata F., Toya S., Yamada H., Suzuki K., Saijo Y., Yamazaki A., Minakami H., Kishi R.: Proinflammatory cytokine polymorphisms and the risk of preterm birth and low birth weight in a Japanese population. *Mol. Hum. Reprod*. 15(2):121-130, 2009.

2. 学会発表

佐田文宏, 今井博久: 妊婦の食事、生活環境およびストレス要因と不育症リスク. *日本公衆衛生雑誌* 2008;55(10):451. 第67回日本公衆衛生学会総会. 平成20年11月5-7日. 福岡.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

- 特許取得
なし
- 実用新案登録
なし
- 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
Sata F., Toya S., Yamada H., Suzuki K., Saijo Y., Yamazaki A., Minakami H., Kishi R.	Proinflammatory cytokine polymorphisms and the risk of preterm birth and low birth weight in a Japanese population.	Mol. Hum. Reprod.	15(2)	121-130	2009

図1 妊娠初期の平均睡眠時間、身体的負荷及び妊娠前の喫煙習慣と不育症

