

分担課題: 習慣流産におけるSYCP3遺伝子変異の意義

研究分担者	杉浦真弓	名古屋市立大学大学院医学研究科教授
研究協力者	水谷栄太	名古屋市立大学大学院医学研究科大学院生
研究協力者	中西 真	名古屋市立大学大学院医学研究科教授
研究協力者	尾崎康彦	名古屋市立大学大学院医学研究科准教授
研究協力者	鈴木伸宏	名古屋市立大学大学院医学研究科准教授
研究協力者	山田千里	名古屋市立大学大学院医学研究科技術員
研究協力者	大瀬戸久美子	名古屋市立大学大学院医学研究科大学院生

研究要旨

染色体不分離減少に関与し「習慣流産患者の 7.7% (2/26)に見られた」と報告された SYCP3 遺伝子変異は本研究において患者1例、対照1例に確認された。変異のあった患者の胎児染色体は 2 回とも正常であり、この変異は胎児染色体異常流産の原因ではないことが明らかになった。

A. 研究目的

散発流産の 70%に胎児染色体数的異常がみられ、習慣流産の中にも胎児染色体異常を繰り返している症例が 51%存在すること、またこれらの胎児染色体異常流産経験者はその後の生児獲得率は胎児染色体正常の症例よりも良好であることを私たちは報告した(Ogasawara et al. 2000)。胎児染色体異常が原因の場合は確率の問題であることを説明する精神的援助が大切であり、そのことが児獲得につながっている。

最近、減数分裂時の不分離減少に関与する SYCP3 遺伝子変異が習慣流産患者 26 人中 2 人にみつけた(Bolor H, et al. Am J Hum Genet 2009)。これは世界で最初の習慣流産の遺伝子発見として新聞にも掲載され着目されたが、臨床的意義はまったく不明であった。SYCP3 遺伝子変異の臨床的意義を調べることを目的とした。

B. 研究方法

101 人の習慣流産患者と流産歴がなく出産歴のある 82 人の健常女性について DNA を抽出し、SYCP3 遺伝子のエクソン 7-9 とイントロンの配列を調べた。

本研究は名古屋市立大学倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

過去に報告された 657T>C 変異が患者1例、対照1例に認められた。IVS7-16_19 delACTT、643delA その他の変異は認められなかった。変異の確認された患者の流産染色体は 46,XX, 46,XY であった。

2 回以上胎児染色体検査が可能であった 18 例のうち 9 例は胎児染色体異常流産を、7 例は胎児正常流産を繰り返していた。

D. 考察

習慣流産患者に報告された SYCP3 遺伝子変異 657T>C, IVS7-16_19 delACTT、無精子症に報告された 643delA のうち 657T>C 変異が見つかったが、この患者の胎児染色体は 2 回とも正常であったことが確認され、SYCP3 遺伝子変異は胎児染色体異常習慣流産と関係がなかった。

習慣流産患者において胎児染色体異常流産は異常流産を、正常流産は正常流産を繰り返すことが明らかになった。胎児染色体異常流産は妊娠予後がいいことがわかっており、不育症集団のサブグループとして分類することが出来ると考えられた。

E. 結論

SYCP3 遺伝子変異は胎児染色体異常習慣流産界と関係がなかった。習慣流産患者において胎児染色体異常流産は異常流産を、正常流産は正常流産を繰り返すことが明らかになった。

F. 研究発表

1. 論文発表

Mizutani E, Suzumori N, Ozaki Y, Oseto K, Yamada-Namikawa C, Sugiura-Ogasawara M. *SYCP3* mutation may not be associated with recurrent miscarriage caused by aneuploidy. Hum Reprod in press.

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
Mizutani E, Suzumori N, Ozaki Y, Oseto K, Yamada-Namikawa C, <u>Sugiura-Ogasawara M</u>	<i>SYCP3</i> mutation may not be associated with recurrent miscarriage caused by aneuploidy.	Hum Reprod			In press

総合分担研究報告 7

分担研究: 不育症における抗フォスファチジルエタノールアミン抗体測定意義

研究分担者	杉浦真弓	名古屋市立大学大学院医学研究科教授
研究協力者	尾崎康彦	名古屋市立大学大学院医学研究科准教授
研究協力者	大林伸太郎	名古屋市立大学大学院医学研究科大学院生
研究協力者	杉 俊隆	東海大学医学部産婦人科非常勤教授
研究協力者	鈴木貞夫	名古屋市立大学大学院医学研究科教授

研究要旨

抗 PE 抗体は aPTT を用いたループスアンチコアグラントと共陽性を示す症例は存在するが、国際基準にある抗リン脂質抗体 β 2glycoproteinI 依存性抗カルジオリピン抗体 (β や RVVT を用いたループスアンチコアグラントとは異なる患者で陽性を示した。薬物投与のない 181 例において抗 PE 抗体陽性・陰性群の間に生児獲得率の差はみられなかった。aPTT-LA を行えば抗 PE 抗体は不要と考えられた。

抗 PE 抗体は陽性率は高いが、偽陽性が多く、抗リン脂質抗体症候群を検出できないため、利用する場合に注意が必要と思われた。

A. 研究目的

抗フォスファチジルエタノールアミン抗体 (PE 抗体) は国際学会が推奨する β 2glycoproteinI 依存性抗カルジオリピン抗体 (β 2GPI-aCL)、aPTT や RVVT を用いたループスアンチコアグラント (LA) と比較して陽性率が高いため、本邦では広く測定がおこなわれている。しかし、PE 抗体が陽性のときに実際に流産の帰結をたどるのか、前方視的な検討は少ない。本研究では不育症患者における PE 抗体の意義を調べることを目的とした。

B. 研究方法

1999 年から 2007 年に不育症精査のために名古屋市立大学を受診した 367 人について系統的精査を行い、58 人に従来法の aPLs を認めた。これらと一部の原因不明症例に対し、抗凝固療法を行った。181 人は薬物投与を行わなかった。初診時凍結保存した血清を用いて PE 抗体を測定し、従来法の aPLs との関係、妊娠帰結を調査した。本研究は名古屋市立大学倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

PE 抗体は β 2GPI-aCL、RVVT -LA とは全く関係がなかったが、aPTT-LA とは一部交差反応を認め

た(図)。

薬物投与を行わなかった 181 人の妊娠帰結を調査したところ PE 抗体陽性・陰性の間に生児獲得率の差はみられなかった。胎児染色体異常を除いても結果は変わらなかった。4 種類の PE 抗体の基準値と妊娠帰結について ROC を作成したところ AUC はそれぞれ 0.535, 0.612, 0.546, 0.533 であり、いずれの検査も診断的価値がないという結果であった。

D. 考察

名古屋市立大学では研究室において国際学会が推奨する方法である aPTT-LA の測定を行っており、PE-IgG と両方陽性を示す症例は 8 例あり、これは抗凝固療法を行った。したがって、aPTT-LA 陰性症例の評価を行ったことになる。

Yamada らは正常妊婦における前方視的検討で PE-IgG が妊娠高血圧症候群の危険因子であることを示した。Gris らは PE-IgM が子宮内胎児死亡の危険因子であることを証明したが、本邦の測定法とは若干異なっている。Kininogen 依存性 PE 抗体は凝固内因系接触相に関与しており、内因系凝固時間である aPTT を用いれば検出可能である。図の PE 抗体のみ陽性の 28 例は偽陽性であることを意味しており、国際学会基準にある aPTT-LA 法を実施し

ていれば PE-IgG は必要ないと考えられた。

本邦で商業ベースで行われている抗リン脂質抗体の測定系は産科的意義が確認されているものは少ないため、各検査の意義を確認することが急務であると考えられた。

E. 結論

抗 PE 抗体は国際学会の診断基準にある RVVT-LA、 β 2glycoproteinI 依存性抗カルジオリピン抗体とはまったく解離した患者において陽性を示した。aPTT-LA 陽性の患者と共陽性の部分を除いた抗 PE 抗体単独陽性の症例は陽性・陰性の生児獲得率の差はなく、aPTT-LA 測定を行っている場合の意義はないものと思われた。

F. 健康危険情報

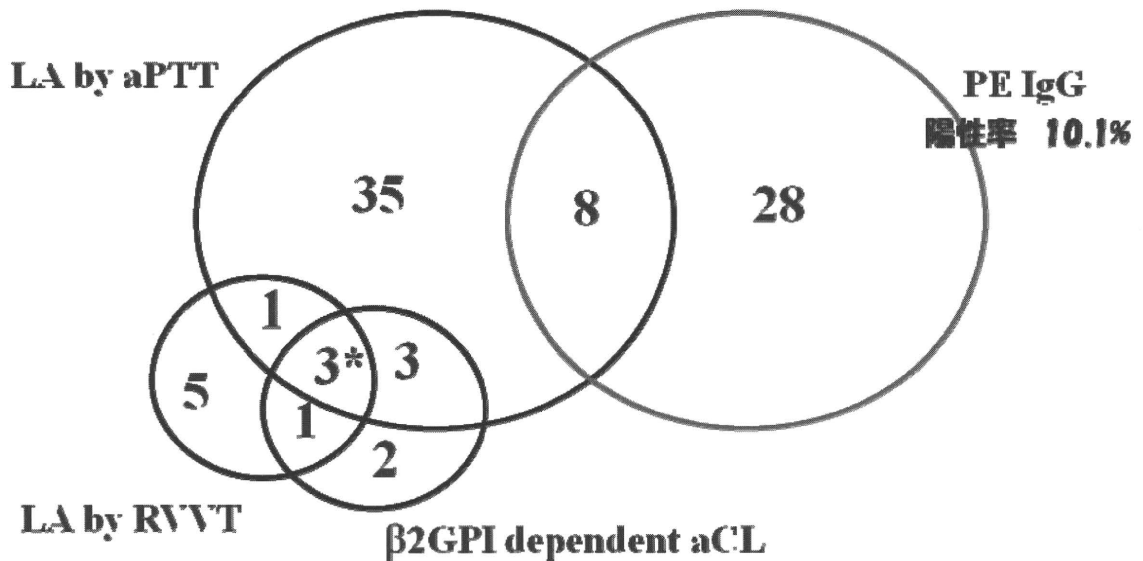
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Obayashi S, Ozaki Y, Sugi T, Kitaori T, Suzuki S, Sugiura-Ogasawara M.

Antiphosphatidylethanolamine antibodies might not be independent risk factors for further miscarriage in patients suffering recurrent pregnancy loss. 2010. 85(2):186-92.



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
Obayashi S, Ozaki Y, Sugi T, Kitaori T, Suzuki S, <u>Sugiura-Ogasawara M.</u>	Antiphosphatidylethanolamine antibodies might not be independent risk factors for further miscarriage in patients suffering recurrent pregnancy loss.	J Reprod Immunol	85	186-92	2010

総合分担研究報告 8

分担研究:反復流産患者における抑うつ調査

研究分担者 中野有美 名古屋市立大学大学院医学研究科助教
研究協力者 古川壽亮 京都大学大学院医学研究科教授
研究分担者 杉浦真弓 名古屋市立大学大学院医学研究科教授
研究協力者 尾崎康彦 名古屋市立大学大学院医学研究科准教授
研究協力者 北折珠央 名古屋市立大学大学院医学研究科助教

研究要旨

不育症患者の 15.4%に臨床的に問題となる抑うつ、不安障害が存在することが明らかになった。過去の K6 を用いた研究から日本人一般集団の同症状は 1.9%であることが判っており、子どものいない不育症患者に明らかに精神疾患が高頻度に発症することが証明された。K6 のスコアは系統的精査、次回妊娠成功率の説明を受けた後に有意に改善した。不育症患者が専門医に相談することが Tender loving care となっている可能性が示された。

A. 研究目的

流産後に約 10%の患者が大うつ病に罹患することが報告されている。1995 年の名古屋市立大学の反復流産患者の研究では抑うつの強い患者はさらに流産を繰り返しやすいことが判明した。本研究では不育症患者の抑うつ頻度、不育症患者が精査を受け、次回妊娠について説明を受けることで抑うつが改善されるかどうか、さらに持続する抑うつが認知行動療法によって改善するかどうかを調査する。本邦に 4.2%の頻度で存在する不育症患者の抑うつを改善し、出産可能とすることは、出産可能年齢の女性の QOL 向上に寄与し、少子化に歯止めをかけることに直結する。

B. 研究方法

名古屋市立大学に反復流産の原因精査のために来院した子どものいない不育症患者 305 人を対象とした。

- ① 初診時に K6、symptom checklist 90 revised(SCL-90-R)、過去の流産の精神的影響度 EI を調べ、抑うつの頻度を推定、SCL-90-R との相関によって K6 の有用性を確認した。
- ② 精査が終了した時点で結果を説明し、次回妊娠成功率を具体的に説明した。その後、2 週間で再度 K6 を行い郵送してもらった。本研究は名古屋市立大学の倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

初診時の調査を 305 人に行った。K6 は SCL-90-R の抑うつ、不安、敵意、強迫症状、対人過敏、恐怖症性不安、妄想観念、身体化症状、精神病性症状のすべてと関連した。

15.4%の患者に臨床的に問題になる抑うつ、不安障害を認めた。過去の K6 を用いた日本人一般集団の 1.9%に同症状が存在することから、不育症患者に抑うつが高頻度に発症することが明らかになった。

EI は 3 回流産している人で 2 回目に高くなる事が判った(Table 1)。また、EI は化学流産、初期流産、子宮内胎児死亡の順に妊娠期間が長くなるほど高くなった。

原因別では子宮奇形、転座を指摘されている人の抑うつ、不安が抗リン脂質抗体陽性者よりも強いことが明らかになった(Table 2)。

抑うつスコアは 1 回目より 2 回目に低下した。

D. 考察

不育症患者の 15.4%に臨床的に問題となる抑うつ、不安障害を認めた。過去の K6 を用いた研究から日本人一般集団の 1.9%に同症状が存在することから子どものいない不育症患者が抑うつに罹患しやすいことが明らかになった。

次回妊娠の具体的な成功率に関する説明を受けることで K6、Depression のスコアは有意に低下した。本

研究では対照の設定がないため、流産後の時間経過とともに自然軽快したとも考えられるが、最後の流産からの時間と初診時 K6 に相関がないことから、必ずしも時間経過だけではないと推定する。

転座や子宮奇形がある患者の抑うつは説明後も軽快しないことが分かった。抗リン脂質抗体症候群は若年性脳梗塞、心筋梗塞を起こし、寿命が短い難治性疾患であるが、抗凝固療法により、生児獲得は約 80%に得られている。結果説明の段階で「寿命が短い」ことまで説明していないため、治療ができること、出産可能であることによって気持ちが前向きになっていることが考えられる。

K6 は極めて簡単なスクリーニング検査であり、今後は臨床的に認知行動療法確立のために有用と考えられた。

E. 結論

不育症患者の 15.4%に抑うつ、不安障害がみられた。K6 は SCL-90-R と相関し、不育症での有用性が確認できた。専門医を受診し、次回妊娠についての説明を受けることが TLC となる可能性が示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Sugiura-Ogasawara M, Nakano Y, Ozaki Y, Furukawa AT. Systematic examination and explanation of live birth rates can improve mental distress among women with recurrent Miscarriage. Submitted.

Table 1 Association between the number of previous miscarriages and the emotional impact

No. of previous Miscarriage (n)	Emotional impact				
	1 st EI	2 nd EI	3 rd EI	4 th EI	5 th EI
2 (159)	-79.54 (45.84)	-88.89 (77.31)			
3 (97)	-77.80 (26.35)	-85.03 (20.80)*	-85.47 (21.06)		
4 (16)	-70.94 (27.94)	-74.53 (27.42)	-87.20 (15.69)	-85.67 (20.25)	
5 (10)	-46.00 (56.41)	-63.00 (21.11)	-73.00 (20.44)	-76.00 (25.03)	-77.00 (24.97)

*The emotional impact (EI) of the 2nd miscarriage was significantly higher than that of the 1st miscarriage in patients with a history of three miscarriages (p=0.035).

Table 2 The mean (SD) values of the K6 scores, and SCR-90-R scores for the subscales of depression and anxiety in the 1st survey in patients with recurrent miscarriages classified by the cause.

	Antiphospholipid Antibody n=9	Anomaly n=7	Translocation n=6	Chorioamnitis n=5	Hypothyroidism n=8	unexplained n=124
2 nd K6	3.44 (3.43)	5.43 (2.70)	8.00 (3.85)*	6.20 (4.09)	6.25 (4.95)	5.10 (4.35)
Depression	0.55 (0.38)	1.25 (0.69)**	1.04 (0.64)	0.97 (0.82)	0.95 (0.88)	0.74 (0.69)
Anxiety	0.22 (0.27)	0.90 (0.74)***	0.40 (0.26)	0.64 (0.68)	0.78 (0.98)	0.42 (0.53)

*p=0.03, **p=0.02, ***p=0.0538

Table 3 The changes of the K6 and SCL-90-R scores
between 1st and 2nd questionnaire surveys

SCL-90-R	1 st questionnaire	2 nd questionnaire	p-value
K6	7.59 (5.22)	5.17 (4.28)	<0.0001
Depression	0.89 (0.67)	0.79 (0.69)	0.019
Somatization	0.49 (0.46)	0.46 (0.43)	NS
Anxiety	0.46 (0.52)	0.45 (0.55)	NS
Obsessive-compulsive behavior	0.70 (0.63)	0.71 (0.66)	NS
Interpersonal sensitivity	0.69 (0.59)	0.71 (0.66)	NS
Hostility	0.47 (0.48)	0.48 (0.61)	NS
Phobic anxiety	0.28 (0.45)	0.28 (0.47)	NS
Paranoid ideation	0.28 (0.39)	0.36 (0.57)	0.016
Psychoticism	0.31 (0.36)	0.33 (0.43)	NS

総合分担研究報告 9

分担研究:未婚女性の妊娠に関する意識調査

研究分担者 杉浦真弓 名古屋市立大学大学院医学研究科教授
研究協力者 尾崎康彦 名古屋市立大学大学院医学研究科准教授
研究協力者 北折珠央 名古屋市立大学大学院医学研究科助教

研究要旨

未婚女性の 91%が子供を持ちたいと考えていたが、不妊症、流産の頻度を正確に把握していたのはたったの 10.5%であった。さらに自分が自然妊娠できる年齢について 36.4%の女性が 45 歳から 60 歳までと答えた。不妊症、流産は加齢とともに増加するが女性たちが自身の妊娠能力を過信することで起こっていることも考えられる。正しい知識の啓発によって女性の加齢による不妊症、流産を予防することは急務である。

A. 研究目的

不妊症は約 15%、流産は約 15%の頻度で起こるが、女性たちはそのことを知らずに直面して初めて「まさか自分に子どもができないなんて」とショックを受けている。女性の社会進出の伴い、妊娠高齢化、少子化が進んでいるが、女性の加齢と共に不妊、流産が増加するという知識がないため、仕事を中心とした人生設計を立て、避妊した時間のために結果的に子どもを持つことができなくなっている女性も少なくないという日常診療の中で感じる。未婚女性たちの妊娠に関する知識不足を明らかにし、啓発によって不妊症、流産を予防することを目的とした。

B. 研究方法

名古屋市立大学学生(臨床講義前)、名古屋女子大学学生、日本産科婦人科学会女性の健康週間参加者 249 人の独身女性を対象とした。平均年齢は 25.2(6.8)歳。後述の自記式質問表に解答してもらった。本研究は名古屋市立大学倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

未婚女性の 95.5%が結婚を希望しており、91%がいつか子供を持ちたいと考えていた。96.8%が結婚後も仕事を続けたいと考えているが、25.7%が出産後は仕事を辞めたいと考えていた。46.2%、67.9%、40.6%の女性は結婚、仕事、子育てについて自分自身で考えていた。

不妊症については 98.8%が知っていると思えたが、

不妊頻度、流産頻度を正確に選択できたのは 44.2%、17.3%のみであった。これらの知識について学校(20.7%)や親よりメディア(85.9%)から知識を得るものが多かった。

さらに自分が妊娠できる年齢について 36.4%の女性が 45 歳から 60 歳までと答えた。

結婚観、職業観、育児観をもつものは有意に不妊知識をもっていた。しかし、知識をもつものは有意に自分の出産年齢を遅く設定していた。

D. 考察

内閣府の調査では子どもをもちたいと考える若者が 50%に満たないと報道された。これは質問の仕方によると考えられる。先進国の女性はキャリアのために結婚、出産を先送りにする傾向があり、さしあたって今、子どもがほしいかと聞かれればいらないと答えるが、いつかほしいか、と聞かれれば 91%が希望しているというのが現実である。いつか子供をもちたいと考える女性が 91%ということは少子化対策から考えれば、喜ばしい結果であるが、彼女たちが生殖可能年齢を知らないことは問題である。

不妊症や流産はそれぞれ約 15%の頻度であり、女性の加齢と共に明らか増加するにもかかわらず、近い将来子供を持ちたいと考える女性たちがその知識に乏しく、いくつになっても出産できると誤解している現状が明らかになった。

平均年齢 25 歳の未婚女性は仕事を持ち、子供を持つことが標準的未来像と考えていた。未婚女性は

主にメディアから生殖の知識を学んでいたが、不妊症、流産の頻度について選択問題にもかかわらず正解できたのはたったの 10.5%であった。

不育症患者が流産のショックのために避妊した、あるいは不妊症患者が不妊に気がつく前に仕事などの理由によって避妊していることは日常診療の中で多くの産婦人科医師が経験している。

日本人女性は月経のメカニズム、避妊について月経発来前の小学5年生頃、中学・高校家庭科、保健体育、生物で学習する。しかし、それらの教科書を見ても「バースコントロール」「女性の生む権利」に触れてある教科書は存在しているも、「子供ができない人がいる」ことに触れている教科書はめったに存在しない。

ある高校家庭科の授業では「豆腐をうすく切って油で揚げると油揚げができる」と教えているが、おあげの作り方を知ることと不妊・不育を知ることと人間が生きていくうえでどちらが重要な知識であろうか。

年間 110 万人の子どもが生まれる一方、20 万人の子どもが流産し、少なくとも 140 万人の不育症患者（既往も含め）が存在する。不妊症も含めれば膨大な「子どもに恵まれないカップル」が存在するのである。

流産、不妊症の知識を正しく教科書に書くことが、誤った知識によって生殖適齢期を失う患者を救うことに直結する。

E. 結論

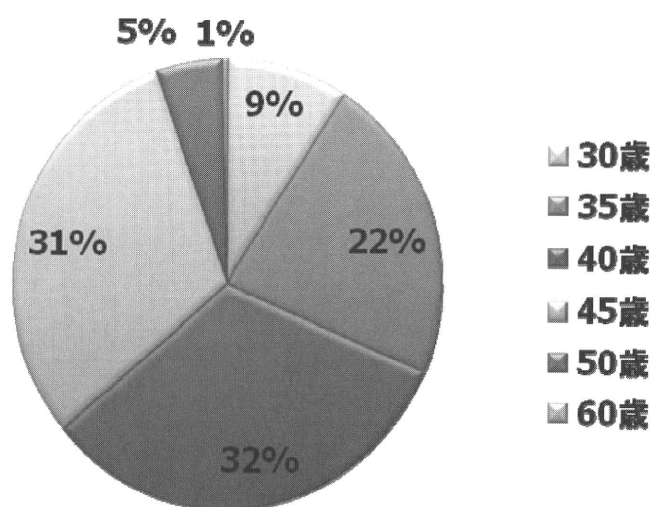
日本人未婚女性の 91%がいつか子供をもちたいと考え、98.8%が不妊症を知っていると答えたが、36.4%が間違った生殖可能年齢の知識しか持っていなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Kaneko S, Kitaori T, Kumagai K. Japanese single women have limited knowledge of age-related reproductive time limits. Int J Obstet Gynecol 2010. 09(1):75-6.

あなた自身はいくつまで 自然に妊娠できると思いますか？



37%が45-60歳と答えた！！！！

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
Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Kaneko S, Kitaori T, Kumagai K.	Japanese single women have limited knowledge of age-related reproductive time limits.	Int J Obstet Gynecol	9	75-76	2010

総合分担研究報告 10