

201117025A

厚生労働科学研究費補助金

成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業

不育症における抗リン脂質抗体標準化に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 北折 珠央

平成24（2012）年 3月



# 目次

<b>I. 総括研究報告書</b>	
抗リン脂質抗体標準化に関する研究 .....	1
北折 珠央	
<b>II. 分担研究報告書</b>	
1. 2回以上の胎児染色体解析 .....	4
北折 珠央、杉浦 真弓、尾崎 康彦、鈴木 伸宏	
2. 岡崎コホート研究 .....	8
杉浦 真弓、鈴木 貞夫、尾崎 康彦、北折 珠央	
3. 本邦における産科的抗リン脂質抗体症候群の患者数 .....	11
杉浦 真弓、鈴木 貞夫、尾崎 康彦、北折 珠央	
4. 抗リン脂質抗体症候群に対するオルガラン療法の有用性 .....	13
北折 珠央、片野 衣江、杉浦 真弓、尾崎 康彦	
5. 不育症におけるプロテインZおよびそのインヒビターの意義 .....	15
惣宇利 正善、一瀬 白帝、北折 珠央、杉浦 真弓、尾崎 康彦	
6. 習慣流産におけるSYCP3遺伝子変異の意義 .....	17
水谷 栄太、杉浦 真弓、中西 真、尾崎 康彦、鈴木 伸宏、山田 千里、大瀬戸 久美子	
7. 産科抗リン脂質抗体症候群と抗リン脂質抗体スコア .....	21
渥美 達也、大友 耕太郎	
<b>III. 研究成果の刊行に関する一覧表</b> .....	24
<b>IV. 研究成果に関する刊行物・別冊</b> .....	27

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）  
総括研究報告書

「不育症における抗リン脂質抗体標準化に関する研究」

抗リン脂質抗体標準化に関する研究

研究代表者	北折 珠央	名古屋市立大学大学院医学研究科助教
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
研究分担者	渥美 達也	北海道大学大学院医学研究科教授
研究協力者	堀田 哲也	北海道大学大学院医学研究科助教

研究要旨

不育症の原因として抗リン脂質抗体は重要であるが、多数の測定法があり、測定法が標準化されていないため、診断基準を満たさないまま抗リン脂質抗体症候群として過剰な抗凝固治療が行われている。有用な検査をみつけ、抗リン脂質抗体測定法の標準化を目指し、過不足の少ない不育症医療を目指す。

A. 研究目的

本邦の不育症頻度は4.2%であり、習慣流産頻度は0.9%であることを私たちは明らかにした。不育症の明らかな原因は夫婦染色体均衡型転座、子宮奇形、抗リン脂質抗体であり、抗リン脂質抗体要請患者は約10%を占める。

一方、散発流産の50-70%は胎児染色体異常によることが知られているが、不育症においても1309妊娠の解析から51%に胎児染色体数的異常を繰り返す症例が存在することを明らかにした。そのため胎児側の原因を除くと不育症の5分の1に抗リン脂質抗体が関与していることになる。

抗リン脂質抗体症候群は抗リン脂質抗体陽性が持続し、不育症、血栓症を起こす自己免疫疾患である。流死産予防としてヘパリン・アスピリンが標準的治療だが約70%の成功率にとどまる。

問題点は①測定法が標準化されていないため、本邦の商業ベースで可能な検査は産科的意義が不明であり、偽陽性を多く含む。②“本物の”抗リン脂質抗体症候群は若年性脳梗塞、心筋梗塞、分娩時肺梗塞を起こす難治性疾患であるが、不育症において極めて安易に「抗リン脂質抗体陽性」と診断され、過剰な抗凝固治療が行われている。

このような現状のなかで、産科的に有用な検査

をみつけ、産科的抗リン脂質抗体測定法の標準化を行い、国内において過不足の少ない不育症医療を行うことができるようにすることが本研究の目的である。

B. 研究方法

対象：当院で管理した、夫婦染色体異常と子宮奇形を除く妊娠帰結の明らかな不育症患者414人を対象とした。

国際基準を満たした検査法であるが本邦新発売のPhadia社の抗カルジオリピン(CL)-IgG、IgM、IgA抗体と、 $\beta$ 2GPI-IgG、IgM、IgA抗体の6種、さらに国際基準を満たしているが研究室でしか行えないAPTT-LA杉浦法と原理が同じであるSRL社のリン脂質中和法の合計7種の新規検査法と既存の3種類の検査法との関連や検査の有用性について検討した。

本研究は名古屋市立大学倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

現在、不育症患者414人について新規7種の検査は完了した。陽性率が高い検査は偽陽性が多く、

陽性率が低い検査は特異度が高かった。Phadia 社の検査法では CL-IgM が陽性無治療で成功率が低下した。検査間の相関係数から、CL 抗体とβ2GPI 抗体は同種のもの同士は相関があることがわかった。リン脂質中和法は APTT-LA との相関関係が強く、特異度が高かったが偽陰性も存在した。

#### D. 考察

CL-IgM は有用である可能性が示された。また相関関係と特異度からはどちらかといえば CL-IgG よりβ2GPI-IgG 抗体の方が検査の意義がありそうである。陽性率が低くとも、特異度の高い検査を組み合わせることで過不足の少ない不育症医療が可能であると考えている。APTT-LA 杉浦法の代替検査となり得る可能性があり有用であるが、基準値の工夫が必要である可能性がある。

#### E. 結論

抗リン脂質抗体測定は不安定な検査法であるた

め、標準化は難しいが、複数の検査を組み合わせることである程度の標準化を目指すことができると考えている。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

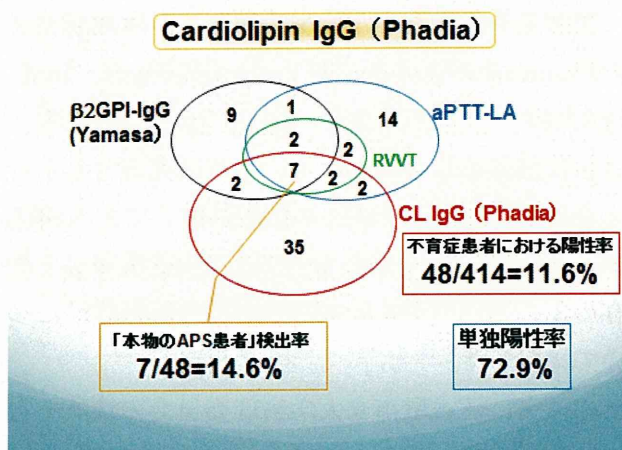
##### 1.論文発表

執筆中

##### 2.学会発表

1. 北折珠央、大林伸太郎、熊谷恭子、片野衣江、尾崎康彦、杉浦真弓「不育症における抗リン脂質抗体標準化に関する検討」第 26 回日本生殖免疫学会.2011. 12. 2-3. 名古屋

2. 北折珠央、杉浦真弓（座長）. 不育症の疫学. 第 6 回日本血栓止血学会学術標準化委員会シンポジウム. 2012. 1. 21.東京



**Cardiolipin IgG (Phadia)**

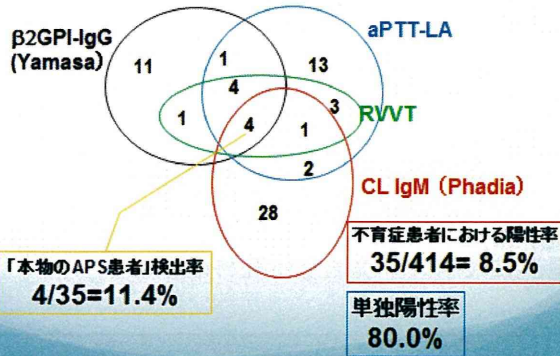
	陽性 (n=48)		陰性
	治療(n=25)	無治療(n=23)	無治療(n=252)
成功率	15/25 (60.0%)	19/23 (82.6%)	202/252 (80.2%)
染色体異常を除く成功率	15/24 (62.5%)	19/21 (90.5%)	202/235 (86.0%)

\*治療:アスピリン単独またはアスピリン+ヘパリン療法

治療しても成功率の上昇はない  
陽性無治療でも成功率は高く偽陽性の可能性がある



### Cardiolipin IgM (Phadia)



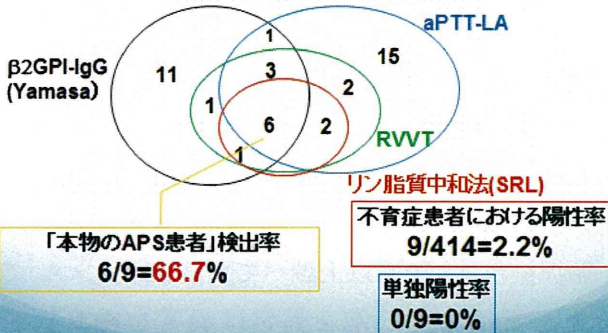
### Cardiolipin IgM (Phadia)

	陽性(n=35)		陰性
	治療(n=10)	無治療(n=25)	無治療(n=249)
成功率	8/10 (80.0%)	18/25 (72.0%)	202/249 (81.1%)
染色体異常を除く成功率	8/8 (100%)	18/22 (81.8%)	202/233 (86.7%)

陽性で治療すれば染色体異常を除くと100%成功  
陽性無治療群の成功率は比較すると低い  
検査は有用である可能性がある

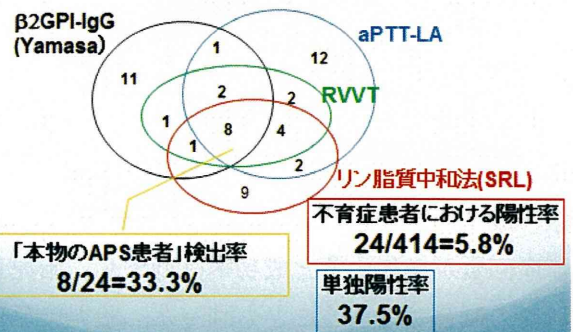
### リン脂質中和法(SRL社)

解析対象は希釈aPTT法で49.7秒以上(97パーセントイル)の検体  
基準値(6.3)以上を陽性とした場合



### リン脂質中和法(SRL)

解析対象は希釈aPTT法で49.7秒以上(97パーセントイル)の検体  
陽性(1以上)を陽性とした場合



### リン脂質中和法(SRL)

解析対象は希釈aPTT法で49.7秒以上(97パーセントイル)の検体  
1.0以上を陽性とした場合

	陽性		陰性
	治療(n=16)	無治療(n=8)	無治療(n=71)
成功率	13/16(81.3%)	6/8(75.0%)	64/71(90.1%)
染色体異常を除く成功率	13/14(92.9%)	6/7(85.7%)	64/69 (92.8%)

陽性無治療で成功率が低下している傾向はある。

### 検査間の相関係数

	Pearson相関係数		Pearson相関係数	
aPTT-LA 希釈法	0.709	CL-IgG	0.149	
RVVT-LA	0.212	CL-IgA	0.462	
CL-IgG	0.429	β2GPI-IgG	0.75	
CL-IgM	0.363	β2GPI-IgM	0.241	
CL-IgA	0.303	β2GPI-IgA	0.247	
β2GPI-IgG	0.552	CL-IgA	0.132	
β2GPI-IgM	0.473	β2GPI-IgG	0.201	
β2GPI-IgA	0.32	β2GPI-IgM	0.545	
aPTT 希釈法	RVVT-LA	0.154	β2GPI-IgA	0.229
CL-IgG	0.271	β2GPI-IgG	0.497	
CL-IgM	0.244	β2GPI-IgM	0.159	
CL-IgA	0.226	β2GPI-IgA	0.521	
β2GPI-IgG	0.393	β2GPI-IgG	0.371	
β2GPI-IgM	0.365	β2GPI-IgA	0.41	
β2GPI-IgA	0.228			
RVVT-LA	CL-IgG	0.085		
CL-IgM	0.101			
CL-IgA	0.073			
β2GPI-IgG	0.125			
β2GPI-IgM	0.126			
β2GPI-IgA	0.099			

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）  
分担研究報告書

「不育症における抗リン脂質抗体標準化に関する研究」

2回以上の胎児染色体解析

研究代表者	北折 珠央	名古屋市立大学大学院医学研究科助教
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	鈴木 伸宏	名古屋市立大学大学院医学研究科准教授

研究要旨

胎児染色体異常を原因の一群ととらえて 482 例について検討したところ、抗リン脂質抗体、夫婦染色体異常、子宮奇形、内分泌異常の古典的原因は 29.5%を占めた。胎児染色体異常による不育症が 41.1%であり最大の原因であることが世界で初めて明らかになった。しかし、この集団は治療の必要がなく予後良好であった。真の原因不明は 24.5%にしばられた。

A. 研究目的

私たちは 2000 年に世界で初めて胎児染色体異常が反復流産の集団でも約半数にみられ、次回妊娠の成功の予知因子であることを発表した。既往流産回数が増加すると成功率は低下し、胎児正常流産の割合が増えることも判った。胎児染色体異常が反復流産の原因であることはコンセンサスが得られているが、原因のどの程度の割合を占めているかは不明である。

B. 研究方法

1986 年から 2011 年に不育症精査のために名古屋市立大学を受診し、系統的に検査を受け、さらに流産内容物の染色体 G 分染法を行った 482 人の各原因の割合、各原因ごとの生児獲得率、続発性・原発性比較、40 歳以上の患者の特徴などを調べた。

C. 研究結果

482 人の 635 絨毛の染色体検査の結果、胎児正常は 285 例 (44.9%)、胎児異常は 350 例 (55.1%) だった。抗リン脂質抗体、夫婦染色体異常、子宮奇形、内分泌異常の古典的原因は 29.5%を占めた。古典的原因がなく胎児染色体異常が原因と考えられた患者は 41.1%だった。真の原因不明は 24.5%

だった (表 1)。胎児染色体異常群 (71.2%) の生児獲得率は夫婦染色体異常 (58.0%)、子宮奇形 (65.2%)、真の原因不明 (52.5%) よりも良いことがわかった。

胎児染色体が 2 回以上調べてある 95 例について、胎児正常は胎児正常を異常は異常を繰り返す (73.7%) ことが確認された (表 2)。胎児染色体異常群は年齢が高く、既往流産回数は少なく、その後の成功率が有意に高いことが再確認された。

原発性、続発性および 40 歳未満、40 歳以上に分けた検討では (図 1,2)、続発性、40 歳以上では抗リン脂質抗体症候群、子宮奇形はめったにないことがわかった。

D. 考察

多くの総説で、約半数が原因不明と書かれてきたが、これは何を原因とするかによって異なる。私たちの検討では夫婦染色体転座、子宮大奇形が原因であることを確認しており、1676 例について調べた 2010 年の論文では 69%が原因不明であった。糖尿病、甲状腺機能低下は多くの胎性卵巣症候群に合併することが報告されており、これを内分泌異常と考えた。胎児異常を原因の一群として検討すると 41.1%と最大の原因

因であることが明らかになった (図 3)。これについては治療の意味はなく、この群を明確にすることで不要な治療を避ける意義があると考えられた。真の原因不明は 24.5%であり、この原因究明が今後の課題であった。

続発性、40歳以上では抗リン脂質抗体症候群、子宮奇形はめったに見られない。“スクリーニング検査”がやたら推奨されているが、研究者でなければ系統検査の必要はなく、確率の高い検査から順に実施することが保険診療の原則でもあり、患者背景ごとに検査を考えることが今後必要であろう。

### E. 結論

胎児染色体異常による不育症が 41.1%であり予後良好である。真の原因不明は 24.5%にしばられた。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K, Suzumori N, Kitaori T, Mizutani E. Abnormal embryonic karyotype is the most frequent causes of recurrent miscarriage. Submitted.
2. Sugiura-Ogasawara, M, Ozaki Y, Katano K, Suzumori N, Mizutani E. Uterine Anomaly and Recurrent Pregnancy Loss. Seminar in Reproductive Medicine 2011; 29; 514-521..
3. Hirshfeld-Cytron J, Sugiura-Ogasawara M, Stephenson MD. Management of Recurrent Pregnancy Loss Associated with a Parental Carrier of a Reciprocal Translocation: A Systematic Review. Seminar in Reproductive Medicine 2011; 29; 470-481.

表1 各原因の頻度と患者背景、生児獲得率

	Conventional cases					unexplained		
	APS	Occasional aPL	Abnormal chromosome in either partner	Major uterine anomaly	Hypothyroidism, DM, POCB	unexplained mixed	Abnormal embryonic karyotype	
Prevalence % (n)	2.5 (12)	6.2 (30)	10.4 (50)	4.8 (23)	5.6 (27)	24.5 (118)	4.1 (20)	41.1 (198)
Mean (SD) age at pregnancy	33.2 (4.7)	32.9 (4.6)	30.4 (4.5) * p<0.0001	31.2 (4.4) * p=0.04	33.7 (3.8)	31.3 (4.3) * p=0.0002	32.1 (3.9)	33.2 (4.4)
Mean (SD) number of losses	3.7 (1.2)	4.3 (2.0) * p=0.0006	4.9 (2.0) * p<0.0001	3.0 (2.6) p=0.056	4.5 (1.6)	4.9 (3.1) * p=0.001	3.3 (2.7) * p=0.002	3.9 (1.2)
Mean (SD) number of stillbirths	0.25 (0.45)	0.07 (0.25)	0.04 (0.20)	0.04 (0.20)	0.04 (0.20)	0.08 (0.25)	0.15 (0.37)	0.04 (0.20)
Mean (SD) number of previous live birth**	0.03 (0.29)	0.17 (0.46)	0.20 (0.45)	0.09 (0.42)	0.11 (0.32)	0.19 (0.45)	0.10 (0.31)	0.21 (0.48)
Abnormal embryonic karyotype %	46.7 (7/15)	41.9 (13/43)	73.2 (52/71)	13.8 (4/29)	44.4 (16/36)	0 (0/155) (23/49)	44.9 (23/49)	100 (129/129)
Karyotype	Trisomy 4 Double trisomy 1 Trisomy 1 Tetraploidy 1	Trisomy 10 Double trisomy 1 Monosomy 4 Trisomy 1 Other 1	Derivative 14, Trisomy 10 Double trisomy 3 Monosomy 1, Trisomy 1 tetraploidy 1 Other 1	Monosomy 2 Trisomy 1 Tetraploidy 1	Trisomy 11 Double trisomy 2 Tetraploidy 1 Other 1		Trisomy 14 Trisomy 7 Other 2	Trisomy 149 Double trisomy 16 Monosomy 16 Trisomy 21 Tetraploidy 3 Other 13
Live birth rate % (n)	50.0 (6)	60.0 (13)	58.0 (29)	65.2 (15)	70.4 (19)	32.5 (62)	63.0 (13)	71.2 (141)

表2 2回以上の胎児染色体分析がされている95例の患者背景と生児獲得率

Embryonic karyotype	Abnormal	Mixed	Normal	p-value** Odds ratio (95% CI)
No. of patients	32	25	38	
Mean (SD) age at pregnancy	34.0 (4.8)	32.2 (3.9)	30.4 (3.9)	0.001
Mean (SD) number of losses	5.0 (1.5)	5.8 (2.6)	7.2 (4.4)	0.007
Mean (SD) number of stillbirths	0.13 (0.34)	0.12 (0.33)	0.16 (0.37)	NS
Mean (SD) number of previous live birth*	0.31 (0.59)	0.08 (0.28)	0.16 (0.37)	NS
Live birth rate(%)	71.9 (23)	64.0 (16)	44.7 (17)	0.02 1.6 (1061-2.432)

図1 原発性、続発性別原因頻度

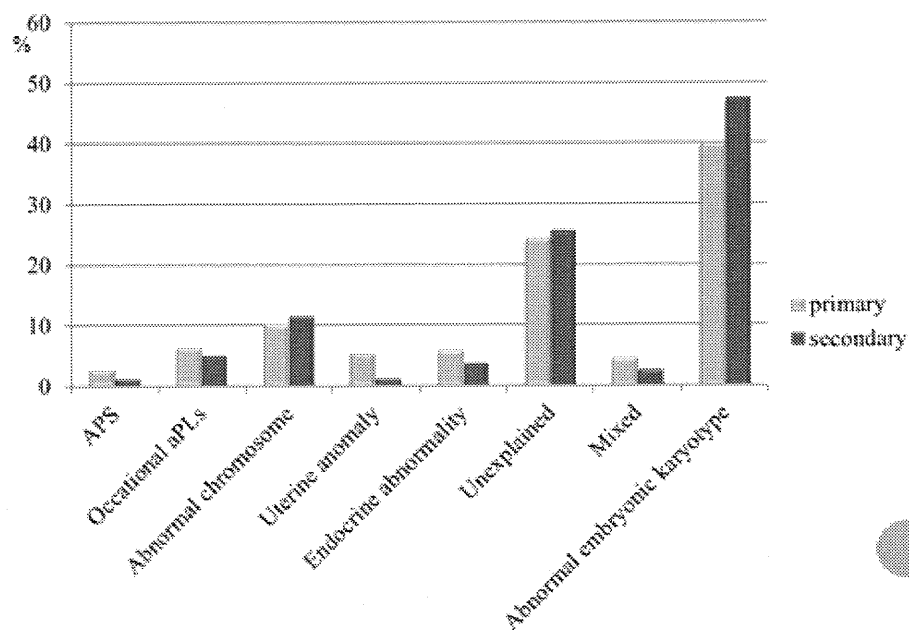




図2 40歳以上、40歳未満の原因頻度

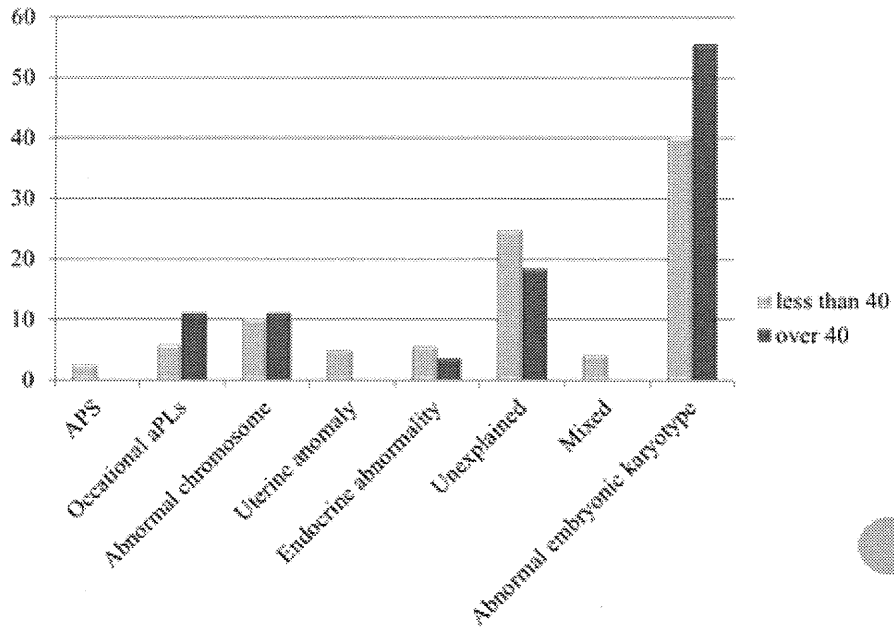
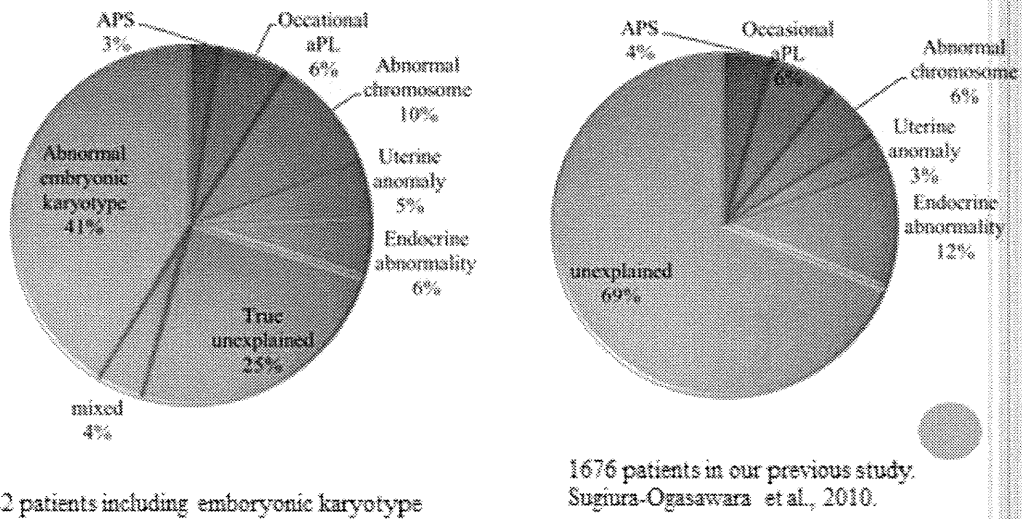


図3 今回の482例と胎児染色体を原因として含めていない1676例の原因頻度の比較



厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）  
分担研究報告書

「不育症における抗リン脂質抗体標準化に関する研究」

岡崎コホート研究

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	鈴木 貞夫	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
研究代表者	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

本邦において習慣流産は 0.9%、不育症は 4.2%の頻度であり、妊娠経験者の 38%が流産を経験していることが明らかとなった。不育症患者数は（2 回以上連続流産として、既往も含めて）140 万人、年間約 3 万組が発症していると推定する。

流産、不育症経験者は流産経験のない女性よりも 1.6 倍、3.2 倍離婚率が高いことが明らかになった。流産はありふれた妊娠合併症であり、不育症患者の 9 割が生涯出産可能なことを国民に啓発する必要がある。

流産経験者は胃炎、胃潰瘍、脂肪肝、アトピー性皮膚炎、心筋梗塞を罹患しやすいことが明らかになった。流産経験者はこれらの疾患に注意する必要がある。

A. 研究目的

不育症は、「妊娠はするけれど流産、死産によって生児を得られない場合」をいい、3 回以上連続する習慣流産を含む。習慣流産の頻度は欧米の古い文献で約 1%とされているが、本邦での頻度はまったく調査がされていない。不育症の実態を知る上で頻度の調査は極めて重要である。

B. 研究方法

愛知県岡崎市において生活習慣と遺伝子多型に関する文部省科学研究が名古屋市立大学公衆衛生学講座（研究代表者：鈴木貞夫）によって実施中である。健康診断を受ける 35 歳から 79 歳の一般市民に対する調査であり、問診表に妊娠歴を加えることで頻度が計算できる。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

2010 年 6 月の時点で岡崎研究は完了。  
コホート数：6086 名、女性：2733 名

妊娠あり：2503 名（平均 2.96 回）

流産あり：953 名（38.1%）

2 回以上連続流産あり：105 名

3 回以上連続流産あり：22 名

したがって、習慣流産は 0.88%、不育症は 4.2%、妊娠経験者の 38%が流産を経験していた。

BMI は流産、不育症ともに影響を与えなかった。20 歳の月経不順が強い人ほど不育症頻度が増加した（ $p=0.04$ ）。

離婚経験は流産なしの 3.0%に対し、流産経験者 5.1%、不育症 8.8%であり、流産が夫婦関係に深刻な影響を及ぼしていることが明らかになった（ $p=0.015, 0.016$ ）。

流産と胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃炎、大腸ポリープ、B 型肝炎、C 型肝炎、肝硬変、脂肪肝、結核、喘息、気管支炎、糖尿病、高脂血症、高血圧、アトピー、尿路結石、乳腺症、脳卒中、心筋梗塞との関係を調べたところ、流産と胃潰瘍（ $P=0.035$ ）、胃炎（0.000）、脂肪肝（0.031）、アトピー性皮膚炎

(0.031)、心筋梗塞(0.065)の間に関係がみられた。

現在の健康感は不育症 74.4(14.2)、流産経験者 75.1(14.8)、流産なし 75.7(13.3)であり、流産と関係がなかった。また、現在の幸福感は不育症 78.1(14.7)、流産経験者 79.7(14.9)、流産なし 79.4(14.6)であり、流産と関係がなかった。

不育症経験者の 95.2%(100/105)が出産し、89.5%(94/105)が授乳している(=生児を得ている)ことが明らかになった。

#### D. 考察

2007年人口統計から35-79歳女性の数は3681万人であり、2回以上連続流産した女性は $x105/2733=141$ 万人

1年あたりの発症数はこれを45年で割って31,427組/毎年という計算が成り立つ。ただし45年間で出産数は減少し、妊娠女性の高齢化により流産率は増加しているので補正は必要である。

不育症(2回以上連続流産として)患者数140万人、年間約3万組の発症数と推定できる。

欧米ではBMIが流産、不育症と関係するという報告が散見されるが、本邦での関係は明らかではなかった。日本人はCaucasianほど肥満が著名ではなく、やせの問題もあり、単純な疫学調査では明確にすることが出来ないと考えられた。

黄体機能不全は我々の過去の研究でも反復流産患者の23%にみられたが、プロゲステロン投与が生児獲得率を改善するというデータはない。本疫学調査で、20歳の月経不順が強いほど不育症頻度が高いということは、内分泌の関与は明らかであり、多くのう胞性卵巣症候群PCOSに関する今後の検討が必要と考えられた。

流産の原因は不明なことが多く、不育症の約20%が原因不明である。流産経験者に胃炎、胃潰瘍、アトピー性皮膚炎、脂肪肝、心筋梗塞が関与していることが明らかになった。脂肪肝はPCOSでみられることがあり、日本人においても不育症とPCOSが関与する可能性が示された。心筋梗塞

は抗リン脂質抗体が関与する可能性もあるが、不育症における頻度はさほど高くなく、血管内皮細胞障害によって子宮局所の血流障害を介した流産の原因を調べる必要があると考えられた。

消化器疾患はピロリ菌によって起こることが判っており、今後ピロリ菌と不育症の関係も明らかにする必要がある。アトピー性皮膚炎は環境中の化学物質が刺激となる自己免疫疾患と考えられている。不育症も自己免疫異常、細胞性免疫異常との説もあり、共通の原因があることが推定できる。

流産、不育症は離婚頻度を増加させることが明らかになった。流産は男性より女性の精神的影響度の高い疾患であり、夫婦関係に影響を及ぼすという報告は多いが、離婚率も上昇させるほど深刻なものであるなら、流産が極めてありふれた妊娠合併症であり、その後の出産が十分できることを国民に啓発することが重要と考えられた。

不育症経験者の少なくとも89.5%が生児を得ていることが明らかになった。本研究では死産を出産に含めて回答している者もいると推定されるため、95.2%の出産の中には生児を得ていないものがあるかもしれないが、母乳を与えた経験者が89.5%存在することは少なくともこれだけは生児を得ていると言える。「子宮奇形研究」において不育症患者の85.5%が生児獲得していることを報告した。この研究では流産後に通院を辞めた患者を「失敗」としているため、85.5%にとどまったが、岡崎コホート研究では生涯出産は不育症患者でも少なくとも約9割が可能であることを示した。

鈴木協力者は問診表のなかに人工妊娠中絶術について記載したくないとしてこれを加えなかった。そのため、流産の中に人工流産が入っている可能性を指摘している。しかし、日本語として「流産」との質問に対し、「中絶」を加えて考えることは日本人女性ではほとんどないと推測する。

#### E. 結論

本邦において習慣流産は0.9%、不育症は4.2%



の頻度であり、妊娠経験者の 38%が流産を経験していることが明らかとなった。

F. 健康危険情報  
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Sugiura-Ogasawara M, Suzuki S, Kitaori T, Ozaki Y. The frequency of recurrent miscarriage and the influence on further marital relationship and illness: Okazaki Cohort Study in Japan. Submitted.
2. 杉浦真弓、佐藤剛、服部幸雄。「転座保因カップルへのカウンセリング」周産期医学必修知識（第7版）2011; 41:30-31.
3. 杉浦真弓. シリーズ生命倫理学第6巻6章「着床前診断」丸善出版事業部;109-122, 2012.
4. 杉浦真弓. 卵子学「着床前診断—習慣流産の細胞異伝」森崇英編集 京都大学学術出版会 ; 906-911, 2011.
5. 杉浦真弓. 産婦人科研修の必修知識 2011「不育症」. 日本産科婦人科学会 ; 479-482. 2011.
6. 杉浦真弓「不育症における遺伝学的探索」第63回日本産科婦人科学会学術集会シンポジウム講演要旨 日本産科婦人科学会雑誌 2011; 63: 2143-2152.
7. 杉浦真弓、水谷栄太、北折珠央「不育症に関する遺伝的要因」臨床婦人科産科 2012; 66:
8. 杉浦真弓「妊娠高齢化の現状とリスク」日本医事新報 2011; 4557: 60-61.
9. 杉浦真弓. 「抗リン脂質抗体症候群」周産期医学 2011; 41: 1041-1044.
10. 杉浦真弓、尾崎康彦、片野衣江、鈴森伸宏. 「染色体異常と不育症」特集 不育症最前線 産婦人科の実際 2011; 60: 1431-1436.
11. 杉浦真弓、尾崎康彦、片野衣江、鈴森伸宏. 「習慣流産・不育症の遺伝学的要因」特集産婦人科の遺伝医療と遺伝カウンセリング 産婦人科の実際 2011; 60: 1287-1291.

12. 佐藤剛、齊藤知恵子、服部幸雄、杉浦真弓. 「着床前診断」産科と婦人科生殖医療と周辺領域との関わり 2011: 51; 317-322.

13. 岡井崇、杉浦真弓、松田義雄、上妻志郎「座談会：産婦人科医師の視点からみた妊娠女性の高齢化」日本医師会雑誌 2011: 139; 2056-2121.

2. 学会発表

1. Sugiura-Ogasawara M, Kitaori T, Katano K, Ozaki Y, Suzuki S. The frequency of recurrent miscarriage and the influence on further marital relationship and illness: Okazaki cohort study in Japan. 67<sup>th</sup> Annual meeting of the American Society for Reproductive Medicine. 2011. 10. 15-19. Florida.
2. 杉山ちえ、鈴木貞夫、尾崎康彦、片野衣江、鈴森伸宏、杉浦真弓「不育症の頻度調査—岡崎研究」第63回日本産科婦人科学会学術集会. 2011. 8. 29-31. 大阪
3. 杉山ちえ、鈴木貞夫、尾崎康彦、片野衣江、鈴森伸宏、杉浦真弓「不育症の頻度調査—岡崎研究2」第64回日本産科婦人科学会学術集会. 2012. 4. 13-15. 岡山
4. 杉浦真弓「不育症における遺伝学的探索」第63回日本産科婦人科学会学術集会シンポジウム流産の原因と対策. 2011. 8. 29-31. 大阪
5. 杉浦真弓「流産はどのように起こるのか、どのように繰り返すのか」第28回不妊カウンセラー・体外受精コーディネーター養成講座. 2011. 6. 4-5. 虎の門ニッショウホール.

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

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）  
分担研究報告書

「不育症における抗リン脂質抗体標準化に関する研究」

本邦における産科的抗リン脂質抗体症候群の患者数

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	鈴木 貞夫	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
研究代表者	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

本研究の抗リン脂質抗体陽性率から計算すると本邦の産科的抗リン脂質抗体症候群患者はおよそ6万3千人存在すると推定する。年間約1,400人の患者が発生していると推測する。さらに抗体強陽性が持続して心筋梗塞、脳梗塞を起こしうる“本物”は2万9千人程度と推定する。

さらに複数の検査が強陽性で生涯に抗体持続し、

A. 研究目的

子宮奇形を持つ不育症患者の生児獲得率を調べる目的で系統的検査を受けた1676組の不育症患者の帰結と詳細な検査結果を調べた。抗リン脂質抗体陽性率、国際学会の診断基準を満たす抗リン脂質抗体症候群の頻度、さらに強陽性が持続する症例の頻度を調べた。

B. 研究方法

1986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1676組の夫婦についてデータベースを作成し、抗リン脂質抗体陽性率、国際学会の診断基準を満たす抗リン脂質抗体症候群の頻度、さらに強陽性が持続する症例の頻度を調べた。

当院での抗リン脂質抗体は国際学会の基準にあるaPTT法ループスアンチコアグラント(LA)、RVVT-LA、 $\beta$ 2glycoprotein I依存性抗カルジオリピン抗体を用いた。

C. 研究結果

なお、抗リン脂質抗体陽性は179人(10.67%)であり、抗体陽性が持続し、国際抗リン脂質抗体学会の診断基準を満たす抗リン脂質抗体症候群は75人(4.47%)の頻度であった(図)。

ゲノムワイド関連解析に用いられた患者は44例だった。データベースの患者数は現時点で2077人であり、本物の頻度は2.1%と推定した。

D. 考察

不育症頻度調査から、2007年人口統計から35-79歳女性の数は3681万人であり、2回以上連続流産した女性は $\times 105/2733=141$ 万人と計算できる。抗リン脂質抗体症候群の頻度は4.47%なので6万3千人、本物の抗リン脂質抗体症候群は2万9千人が存在すると推定した。

1年あたりの発症数はこれを45年で割って1,400人/毎年、800人/毎年という計算が成り立つ。

E. 結論

本邦の産科的抗リン脂質抗体症候群女性はおよそ6万3千人存在すると推定する。年間約1,400人の患者が発生していると推測する。さらに抗体強陽性が持続して心筋梗塞、脳梗塞を起こしうる“本物”は2万9千人程度と推定する。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

## 1. 論文発表

1. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Kitaori T, Kumagai K, Suzuki S. Midline uterine defect size correlated with miscarriage of euploid embryos in recurrent cases. *Fertil Steril* 2010. 93(6): 1983-8.
2. 杉浦真弓、佐藤剛、服部幸雄. 「転座保因カップルへのカウンセリング」周産期医学必修知識（第7版）2011; 41:30-31.
3. 杉浦真弓. シリーズ生命倫理学第6巻6章「着床前診断」丸善出版事業部; 109-122, 2012.
4. 杉浦真弓. 卵子学「着床前診断—習慣流産の細胞異伝」森崇英編集 京都大学学術出版会; 906-911, 2011.
5. 杉浦真弓. 産婦人科研修の必修知識 2011「不育症」. 日本産科婦人科学会; 479-482. 2011.
6. 杉浦真弓「不育症における遺伝学的探索」第63回日本産科婦人科学会学術集会シンポジウム講演要旨 日本産科婦人科学会雑誌 2011; 63: 2143-2152.
7. 杉浦真弓、水谷栄太、北折珠央「不育症に関する遺伝的要因」臨床婦人科産科 2012; 66:
8. 杉浦真弓「妊娠高年齢化の現状とリスク」日本医事新報 2011; 4557: 60-61.
9. 杉浦真弓. 「抗リン脂質抗体症候群」周産期医学 2011; 41: 1041-1044.
10. 杉浦真弓、尾崎康彦、片野衣江、鈴森伸宏. 「染色体異常と不育症」特集 不育症最前線 産婦人科の実際 2011; 60: 1431-1436.
11. 杉浦真弓、尾崎康彦、片野衣江、鈴森伸宏. 「習慣流産・不育症の遺伝学的要因」特集産婦人科の遺伝医療と遺伝カウンセリング 産婦人科の実際 2011; 60: 1287-1291.
12. 佐藤剛、齊藤知恵子、服部幸雄、杉浦真弓. 「着床前診断」産科と婦人科生殖医療と周辺領域との関わり 2011; 51; 317-322.

## 2. 学会発表

1. 杉浦真弓「不育症における遺伝学的探索」第63

回日本産科婦人科学会学術集会シンポジウム流産の原因と対策. 2011. 8. 29-31. 大阪

2. 杉浦真弓「流産はどうして起こるのか、どうして繰り返すのか」第28回不妊カウンセラー・体外受精コーディネーター養成講座. 2011. 6. 4-5. 虎の門ニッショウホール.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

4. 特許取得  
なし
5. 実用新案登録  
なし
6. その他  
なし



厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）  
分担研究報告書

「不育症における抗リン脂質抗体標準化に関する研究」

抗リン脂質抗体症候群に対するオルガラン療法の有用性

研究代表者 北折 珠央 名古屋市立大学大学院医学研究科助教  
研究協力者 片野 衣江 名古屋市立大学大学院医学研究科講師  
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

研究要旨

生児獲得率はヘパリン群では 77%、オルガラン群では 82%であった。血小板減少症はヘパリン群で 8.3% (2/22) であり、そのうち HIT が 1 例であった。オルガランは抗リン脂質抗体症候群の流死産予防効果があり、血小板減少症、出血が危惧される患者において選択枝になりうると考えられた。

A. 研究目的

アスピリン・ヘパリン併用療法は抗リン脂質抗体症候群の流死産予防に有効である。しかしヘパリン惹起性血小板減少症 HIT を起こすと母体にとって深刻な事態をもたらすことが判っている。ダナパロイドをヘパリンの代わりに用いた報告はあるが、流死産予防に有効かどうかは検討されていない。本研究は抗リン脂質抗体症候群におけるダナパロイドの有用性を調べた。

B. 研究方法

2005 年から 2009 年に来院した 2 回以上の流産もしくは 1 回以上の子宮内胎児死亡を経験し、抗リン脂質抗体強陽性が 12 週間以上持続した 33 人をヘパリン療法とオルガラン療法の 2 群に分けて検討した。両群とも妊娠 4 週から低用量アスピリンを内服した。オルガランは 1250U/日、カプロシンは 10000U/日を自己注射とした。両群の生児獲得率と副作用を調べた。

C. 研究結果

生児獲得率はヘパリン群では 77% (17/22)、オルガラン群では 82% (9/11) であった。血小板減少症はヘパリン群で 8.3% (2/22) であり、そのうち

HIT が 1 例であった。オルガラン群では血小板減少症を認めなかった。胎児先天異常は両群ともに認めなかった。

D. 考察

ダナパロイドは抗リン脂質抗体症候群における流死産予防に有効であることが明らかになった。ダナパロイドは皮下注射が可能なヘパリンイドであり、未分画ヘパリンよりも出血が少ないとされている。皮下注射が可能なヘパリン様物質として本邦で最初に承認された。コストはカプロシンよりも高額なため自費診療である流死産予防の第 1 選択になるかどうかは不明だが、最も重篤な副作用である HIT の心配がないため、血小板減少が危惧される患者に対する選択としては有用と考えられる。

E. 結論

オルガラン（ダナパロイド）はヘパリンと同等の流死産予防効果が認められた。血小板減少症、出血が危惧される症例には今後選択される可能性がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. Katano K, Sugiura-Ogasawara M. Danaparoid versus heparin therapy in recurrent pregnancy loss patients with antiphospholipid antibody. 67<sup>th</sup> Annual meeting of the American Society for Reproductive Medicine. 2011. 10. 15-19. Florida.

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

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）  
分担研究報告書

「不育症における抗リン脂質抗体標準化に関する研究」

不育症におけるプロテインZおよびそのインヒビターの意義

研究協力者	惣宇利正善	山形大学医学部分子病態学准教授
研究協力者	一瀬 白帝	山形大学医学部分子病態学教授
研究代表者	北折 珠央	名古屋市立大学大学院医学研究科助教
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

研究要旨

プロテイン Z とそのインヒビターは妊娠中に増加し、妊娠中の過凝固を制御していることが推定された。不育症においてインヒビターは変化がなく、プロテイン Z のみが健常女性よりも低下しており、PZ-ZPI 系の破たんが新たな不育症の一因である可能性が示された。

A. 研究目的

反復流産患者においてプロテイン Z(PZ)低下が関与すると報告されているが、プロテイン Z inhibitor(ZPI)については妊娠中の動態も調べられたことがない。本研究では正常妊娠における PZ, ZPI の変化、不育症における PZ, ZPI の測定を行って見た。

B. 研究方法

42 人の健常女性、32 人の妊婦、134 人の子宮奇形、夫婦染色体異常を除く反復流産患者について PZ, ZPI を山形大学が開発した E L I S A 法を用いて測定した。妊婦については妊娠初期、中期、後期、産褥期について同一患者の変動を調べた。

C. 研究結果

日本人健常女性の PZ, ZPI 濃度は 29.9nM, 51.8nM でありドイツ人の血中レベルよりも有意に低く、PZ, ZPI は相関することが明らかになった。

PZ が妊娠中増加することは既に報告されていたが、ZPI も同様に妊娠中に増加し、産褥 1 か月でほぼ妊娠前のレベルに戻ることが世界で初めて明らかになった。

不育症患者の ZPI レベルは健常女性と差がみられなかったが、PZ レベルは不育症患者で有意に低いことが明らかになった。

D. 考察

妊娠中に凝固抑制物質である PZ が増加し、そのインヒビターである ZPI も増加することで PZ-ZPI 系が妊娠中の凝固系を制御していることが明らかになった。不育症患者において PZ レベルが低下し、ZPI は変化しないことから PZ-ZPI 系の破たんが流産の原因の可能性であることが示された。抗 PZ 抗体の関与の報告もあり、抗リン脂質抗体の関与、PZ 遺伝子の関与などを調べる必要があると考えられた。

E. 結論

妊娠中の凝固系に PZ-ZPI 系が関与していることが示され、その破綻が流産を起こすという機序が推定された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Souri M, Sugiura-Ogasawara M, Saito S,



Kemkes-Matthes B, Meijers JC, Ichinose A. Increase in the plasma levels of protein Z-dependent protease inhibitor in normal pregnancies but not in non-pregnant patients with unexplained recurrent miscarriage. Thromb Haemost 2012 in press.

2. 学会発表

1. Sugiura-Ogasawara M, Souri M, Saito S, Kemkes-Matthes B, Meijers JCM, Ichinose A  
Protein Z-dependent protease inhibitor and protein Z increase in normal pregnancies but not in patients with unexplained recurrent miscarriage. 23th Congress of International Society of Thrombosis and Haemostasis. 2011. 7. 23-28. Kyoto.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

4. 特許取得  
なし
5. 実用新案登録  
なし
6. その他  
なし

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）  
分担研究報告書

「不育症における抗リン脂質抗体標準化に関する研究」

習慣流産におけるSYCP3遺伝子変異の意義

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	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	鈴森 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

がよ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. 健康危険情報

なし

#### G. 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 2011; 26: 1259-1266.

##### 2. 学会発表

1. 水谷栄太、鈴森伸宏、大瀬戸久美子、大林伸太郎、熊谷恭子、尾崎康彦、中西真、杉浦真弓「習慣流産におけるSYCP3遺伝子変異解析」第63回日本産科婦人科学会. 2011.8. 29-31. 大阪.

2. 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. 27th European Society of Human Reproduction and Embryology 2011. 7. 3-6. Stockholm.

3. 杉浦真弓「不育症における遺伝学的探索」第63回日本産科婦人科学会学術集会シンポジウム流産の原因と対策. 2011. 8. 29-31. 大阪

4. 杉浦真弓「流産はどのように起こるのか、どのように繰り返すのか」第28回不妊カウンセラー・体外受精コーディネーター養成講座. 2011. 6. 4-5. 虎の門ニッショウホール.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 7. 特許取得

なし

##### 8. 実用新案登録

なし

##### 9. その他

なし