

201219016A

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24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 北折 珠央

平成25（2013）年 3月

# 目次

## I. 総括研究報告書

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| 抗リン脂質抗体標準化に関する研究 .....        | 1 |
| 北折 珠央、杉浦 真弓、渥美 達也、尾崎 康彦、堀田 哲也 |   |

## II. 分担研究報告書

|  |    |
|--|----|
| 1. 原因不明不育症における Annexin A5 遺伝子変異の意義 .....   | 7  |
| 林 裕子、北折 珠央、杉浦 真弓、尾崎 康彦                     |    |
| 2. 抗リン脂質抗体症候群不育症のゲノムワイド関連解析 .....          | 9  |
| 杉浦 真弓、徳永 勝士、川嶋 実苗、西田 奈央、堀田 哲也              |    |
| 3. 2回以上の胎児染色体解析 .....                      | 11 |
| 北折 珠央、杉浦 真弓、尾崎 康彦、鈴木 伸宏                    |    |
| 4. 岡崎コホート研究 .....                          | 14 |
| 杉浦 真弓、鈴木 貞夫、尾崎 康彦、北折 珠央                    |    |
| 5. 本邦における産科的抗リン脂質抗体症候群の患者数 .....           | 17 |
| 杉浦 真弓、鈴木 貞夫、尾崎 康彦、北折 珠央                    |    |
| 6. 不育症系統的検査と説明によって抑うつは改善する .....           | 19 |
| 杉浦 真弓、中野 有美、北折 珠央、古川 壽亮、尾崎 康彦              |    |
| 7. 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 .....         | 21 |
| 北折 珠央、片野 衣江、杉浦 真弓、尾崎 康彦                    |    |
| 8. 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 .....       | 23 |
| 惣宇利 正善、一瀬 白帝、北折 珠央、杉浦 真弓、尾崎 康彦             |    |
| 9. 習慣流産における SYCP3 遺伝子変異の意義 .....           | 25 |
| 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 |    |
| 10. 産科抗リン脂質抗体症候群と抗リン脂質抗体スコア .....          | 27 |
| 渥美 達也、大友 耕太郎                               |    |
| 11. 抗リン脂質抗体症候群の妊娠および血栓症の予後 .....           | 29 |
| 渥美 達也、藤枝 雄一郎                               |    |

|                           |    |
|---------------------------|----|
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ..... | 33 |
|---------------------------|----|

|                          |    |
|--------------------------|----|
| IV. 研究成果に関する刊行物・別冊 ..... | 37 |
|--------------------------|----|

「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

抗リン脂質抗体症候群の診断には $\beta$ 2glycoprotein I 依存性抗カルジオリピン抗体（基準値 1.9）、ループスアンチコアグラント-aPTT 法（リン脂質中和法、基準値 1.0）、ループスアンチコアグラント-RVVT 法（基準値 1.3）を用い、12 週間後に再検して陽性が持続した場合に抗リン脂質抗体症候群と診断する。

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、抗リン脂質抗体陽性患者は約 10%を占める。

抗リン脂質抗体症候群 APS 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”APS 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、過剰な抗凝固療法が行われている。

抗フォスファチジルエタノールアミン抗体（抗 PE 抗体）は陽性率が IgG, IgM それぞれ 10%あり、国内で頻用されている。私たちは抗 PE 抗体の陽性率は 10.1%であるが、本物の APS を検出できないこと、陽性無治療でも成功率が 71.4%であることからその有用性が乏しいことを Nested case-control study という信頼性の高い手法で確

認した。

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。

抗リン脂質抗体は $\beta$ 2glycoprotein I ( $\beta$ 2GPI)依存性抗カルジオリピン(CL)抗体（基準値1.9）、ループスアンチコアグラント(LA)-aPTT法（杉浦法）、蛇毒法(RVVT, 基準値1.3)を行い（既存3種）、陽性例では抗凝固療法を行った。12週間後に再検して陽性が持続した場合、国際学会の診断基準に従って抗リン脂質抗体症候群APSと診断した。

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LA-aPTT杉浦法と原理が同じであるSRL

社のリン脂質中和法、古典的CL-IgG, IgM, 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の合計11種の新規検査法と既存の3種類の検査法との関連や産科的有用性についてコホート研究を行った。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

不育症患者 414 人について新規 11 種の測定を行った。従来法と新規測定法での陽性例の関係を Figure 1 に示した。

陽性率が高いために多くの施設が実施している CL-IgG は陽性率 12.3%であり、無治療成功率 70.8%、治療成功率 55.6%、AUC0.397 であり、有用性はないと思われた。

リン脂質中和法は検査会社の基準値 6.3 では陽性率 2.2%であり、すべて APS に含まれ、特異度は 100%だった。1.0 を基準とした場合、陽性率 5.8%、単独陽性が 9 例あり、無治療成功率 55.6% に対し、治療成功率 86.7%であり、有用である可能性が示された(p=0.123)。

aPS/PT-IgM はすべて APS に含まれたが、IgG の陽性率は 5.6%であり、15 例が単独陽性だった。無治療成功率は 55.6%、治療成功率は 71.4%であり、染色体異常を除いた検討では p 値は 0.098 だった。

各種検査の相関を表に示した。β2GPI 依存性抗 CL 抗体、古典的 CL-IgG、β2GPI-IgG の間には強い相関が認められた。また、LA-aPTT 杉浦法とリン脂質中和法にも強い相関が認められた。

### D. 考察

いずれの測定法も従来法に対する特異度は高く、有用であると推定されたが、従来法に追加する価値はみられなかった。CL-IgG は多くの施設で用いられているが、偽陽性が多く、β2GPI 依存性抗 CL 抗体を選択するべきと思われた。

当院では研究室で LA-aPTT 法を行っているが、多くの施設が LA-aPTT を行っていない。リン脂

質中和法は杉浦法と相関が強いが単独陽性例も存在し、それに対する治療の有用性もある可能性が示された。杉浦法とリン脂質中和法は aPTT を希釈し、正常血漿と 1:1 で混合試験を行う点は同じ手法だが、試薬が異なることで検出できる患者が異なっていた。基準値を 1.0 にした場合に治療によって成功率が改善できることから、臨床的な有用性があると思われた。

aPS/PT-IgG も有用性が確認された。これに関しては現在、国際多施設共同研究が行われており、有用性が確認されれば国際学会の診断基準に含まれる可能性がある。

200 例を追加することで、有意差に至る可能性があるため、症例を追加して結論を出す予定である。

### E. 結論

抗リン脂質抗体測定は陽性率の低いものを複数選択することで過剰な治療を回避できると考えられた。具体的には CL-IgG よりもβ2GPI 依存性抗 CL 抗体、LA-RVVT と LA-aPTT (リン脂質中和法) の両方を行うことが必要である。これらは国際学会の基準に合致する測定法であり、産科的有用性が確認できた。さらに、保険採用されているため、患者の経済的負担軽減にも寄与できると考えた。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Kitaori T, Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K, Atsumi T. Trial for standardization of the measurement for antiphospholipid antibodies in recurrent pregnancy loss. in preparation.

2. CQ204 反復流産・習慣流産. 日本産科婦人科学会産科ガイドライン 2014

2.学会発表

1. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K, Kitaori T. Antiphospholipid antibody syndrome in recurrent miscarriage. 4<sup>th</sup> Congress of the Asia Pacific Initiative on Reproduction 2012. 8. 31-9. 2. Osaka. (invited)

2. 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

3. 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

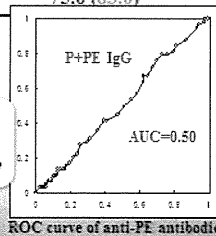
抗フォスファチジルエタノールアミン(PE)抗体

抗PE IgG抗体陽性・陰性症例の次回妊娠帰結

|                 | Positive    | Negative    |
|-----------------|-------------|-------------|
| Miscarriage     | 4 (2)       | 41 (26)     |
| Success         | 10          | 127         |
| Success rate(%) | 71.4 (83.3) | 75.6 (83.0) |

薬物投与なし  
( )染色体異常による流産を除く

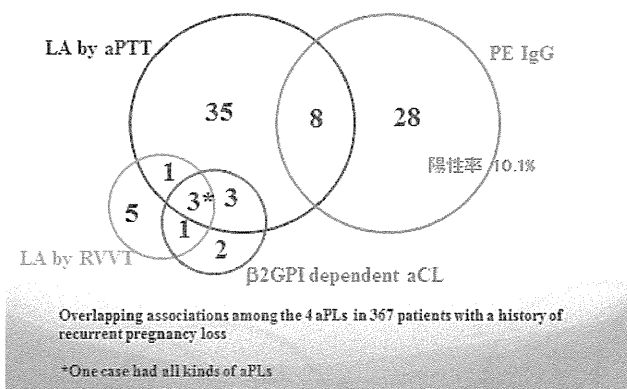
抗PEIgG抗体陽性でも陰性でも成功率に差がない  
染色体異常がなければ83%出産できる



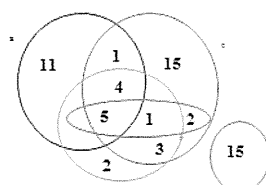
Obayashi et al., J Reprod Immunol 2009

ROC curve of anti-PE antibodies

抗フォスファチジルエタノールアミン(PE)抗体は？

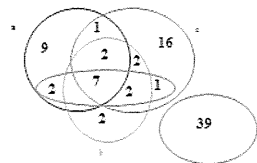


aPS/PT IgG (>1.2)



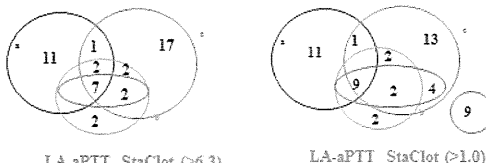
|            |                              | positive       |               | negative         |  | P-value 1 | P-value 2 |
|------------|------------------------------|----------------|---------------|------------------|--|-----------|-----------|
|            |                              | treatment      | No medication | No medication    |  |           |           |
| aPS/PT IgG | success                      | 71.4 % (10/14) | 55.6 % (5/9)  | 69.9 % (181/259) |  | 0.754     | 0.356     |
|            | Success excluding abnormalEK | 83.3 % (10/12) | 55.6 % (5/9)  | 79.7 % (181/227) |  | 0.305     | 0.098     |

CL IgG (Phadia) (>10)

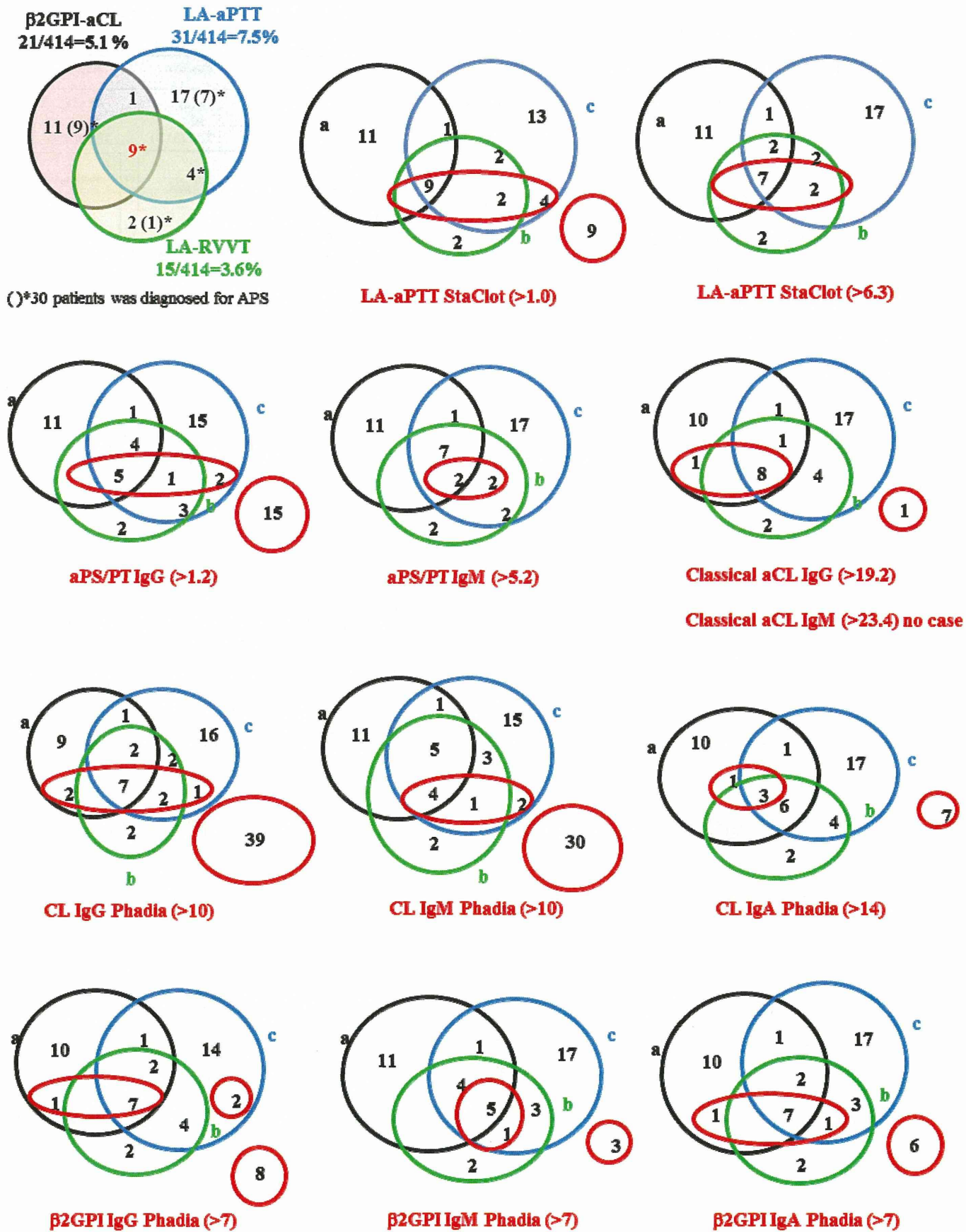


|        |                              | positive       |                | negative         |  | P-value 1 | P-value 2 |
|--------|------------------------------|----------------|----------------|------------------|--|-----------|-----------|
|        |                              | treatment      | No medication  | No medication    |  |           |           |
| CL IgG | success                      | 55.6 % (15/27) | 70.8 % (17/24) | 69.1 % (183/265) |  | 0.831     | 0.922     |
|        | Success excluding abnormalEK | 62.5 % (15/24) | 85.0 % (17/20) | 78.5 % (183/233) |  | 0.271     | 0.528     |

LA-aPTT (PL中和法)



|         |                               | positive       |               | negative         |  | P-value 1 | P-value 2 |
|---------|-------------------------------|----------------|---------------|------------------|--|-----------|-----------|
|         |                               | treatment      | No medication | No medication    |  |           |           |
| StaClot | success                       | 86.7 % (13/15) | 55.6 % (5/9)  | 69.5 % (182/262) |  | 0.123     | 0.349     |
|         | Success excluding abnormalEK* | 92.9 % (13/14) | 71.4 % (5/7)  | 78.4 % (182/232) |  | 0.443     | 0.608     |



**Figure 1.** an association of population of 11 assays and 3 conventional aPL in 414 patients.

| Test             | cutoff     | Percentage of control | Frequency % | Single positive cases n | Sensitivity % | Specificity % | OR (95 % CI)                | Area under curve of ROC after excluding patients received treatment |
|------------------|------------|-----------------------|-------------|-------------------------|---------------|---------------|-----------------------------|---|
| StaClot          | 1.0<br>6.3 |                       | 5.8<br>2.2  | 9                       | 46.7<br>30.0  | 97.3<br>100   | 30.975 (11.935-80.387)<br>- | 0.515   |
| aPS/PT IgG       | 1.2        | 99                    | 5.6         | 15                      | 23.3          | 95.6          | 6.601 (2.469-17.646)        | 0.508   |
| aPS/PT IgM       | 5.2        | 99                    | 1.0         | 0                       | 13.3          | 100           | -                           | 0.501   |
| Classical CL IgG | 19.2       | 99                    | 2.4         | 1                       | 30.0          | 99.7          | 154.286 (18.662-1275.538)   | 0.489   |
| Classical CL IgM | 23.4       | 99                    | 0           | 0                       | 0             | 100           | -                           | 0.492   |
| CL IgG           | 10         | 97.69                 | 12.3        | 39                      | 40.0          | 89.8          | 5.897 (2.645-13.151)        | 0.397   |
| CL IgM           | 10         | 92.80                 | 8.9         | 30                      | 23.3          | 92.2          | 3.591 (1.425-9.052)         | 0.547   |
| CL IgA           | 14         | 99.73                 | 2.7         | 7                       | 13.3          | 98.2          | 8.286 (2.278-30.135)        | 0.494   |
| β2GPI IgG        | 7          | 92.35                 | 4.3         | 8                       | 30.0          | 97.7          | 17.857 (6.419-49.477)       | 0.532   |
| β2GPI IgM        | 7          | 99.12                 | 1.9         | 3                       | 16.7          | 99.2          | 25.40 (5.739-112.416)       | 0.495   |
| β2GPI IgA        | 7          | 98.23                 | 3.4         | 6                       | 30.0          | 98.7          | 27.00 (8.787-82.964)        | 0.494   |

|                  | β2GPI aCL | LA-APTT | LA-RVVT | StaClot | aPS/PT IgG | aPS/PT IgM | Classical CL IgG | Classical CL IgM | CL IgG | CL IgM | CL IgA | β2GPI IgG | β2GPI IgM | β2GPI IgA |
|------------------|-----------|---------|---------|---------|------------|------------|------------------|------------------|--------|--------|--------|-----------|-----------|-----------|
| β2GPI aCL        | 1         |         |         |         |            |            |                  |                  |        |        |        |           |           |           |
| LA-APTT          | 0.592     | 1       |         |         |            |            |                  |                  |        |        |        |           |           |           |
| LA-RVVT          | 0.526     | 0.687   | 1       |         |            |            |                  |                  |        |        |        |           |           |           |
| StaClot          | 0.523     | 0.797   | 0.757   | 1       |            |            |                  |                  |        |        |        |           |           |           |
| aPS/PT IgG       | 0.29      | 0.416   | 0.365   | 0.531   | 1          |            |                  |                  |        |        |        |           |           |           |
| aPS/PT IgM       | 0.223     | 0.518   | 0.636   | 0.747   | 0.148      | 1          |                  |                  |        |        |        |           |           |           |
| Classical CL IgG | 0.888     | 0.485   | 0.422   | 0.391   | 0.245      | 0.153      | 1                |                  |        |        |        |           |           |           |
| Classical CL IgM | 0.239     | -       | 0.101   | -       | -          | 0.103      | 0.282            | 1                |        |        |        |           |           |           |
| CL IgG           | 0.609     | 0.439   | 0.330   | 0.307   | 0.158      | 0.132      | 0.730            | 0.161            | 1      |        |        |           |           |           |
| CL IgM           | 0.256     | 0.333   | 0.376   | 0.421   | -          | 0.467      | 0.232            | 0.336            | 0.148  | 1      |        |           |           |           |
| CL IgA           | 0.506     | 0.290   | 0.243   | 0.307   | -          | 0.151      | 0.561            | 0.154            | 0.433  | 0.113  | 1      |           |           |           |
| β2GPI IgG        | 0.889     | 0.608   | 0.488   | 0.524   | 0.327      | 0.210      | 0.838            | 0.184            | 0.756  | 0.212  | 0.447  | 1         |           |           |
| β2GPI IgM        | 0.357     | 0.459   | 0.484   | 0.490   | 0.159      | 0.456      | 0.288            | 0.213            | 0.210  | 0.529  | 0.110  | 0.326     | 1         |           |
| β2GPI IgA        | 0.330     | 0.268   | 0.304   | 0.374   | 0.301      | 0.234      | 0.261            | -                | 0.192  | 0.164  | 0.482  | 0.306     | 0.345     | 1         |

|                  |                                | positive          |                  | negative            |                        |
|------------------|--------------------------------|-------------------|------------------|---------------------|------------------------|
|                  |                                | treatment         | No medication    | No medication       | P-value 1<br>P-value 2 |
| StaClot          | success                        | 86.7 %<br>(13/15) | 55.6 % (5/9)     | 69.5 % (182/262)    | 0.123<br>0.349         |
|                  | Success excluding abnormal EK* | 92.9% (13/14)     | 71.4 % (5/7)     | 78.4 % (182/232)    | 0.443<br>0.608         |
| aPS/PT IgG       | success                        | 71.4 %<br>(10/14) | 55.6 %<br>(5/9)  | 69.9 %<br>(181/259) | 0.754<br>0.356         |
|                  | Success excluding abnormal EK  | 83.3 %<br>(10/12) | 55.6 %<br>(5/9)  | 79.7 %<br>(181/227) | 0.305<br>0.098         |
| aPS/PT IgM       | success                        | 100.0 %<br>(4/4)  | 0 %<br>(0/0)     | 69.4 % (186/268)    | -<br>-                 |
|                  | Success excluding abnormal EK  | 100.0 %<br>(4/4)  | 0 %<br>(0/0)     | 78.8 %<br>(186/236) | -<br>-                 |
| Classical CL IgG | success                        | 77.8 % (7/9)      | 0 %<br>(0/1)     | 69.4 % (184/265)    | 0.895<br>0.654         |
|                  | Success excluding abnormal EK  | 87.5 % (7/8)      | 0 %<br>(0/1)     | 79.0 % (184/233)    | 0.952<br>0.638         |
| CL IgG           | success                        | 55.6 % (15/27)    | 70.8 % (17/24)   | 69.1 % (183/265)    | 0.831<br>0.922         |
|                  | Success excluding abnormal EK  | 62.5 % (15/24)    | 85.0 % (17/20)   | 78.5 % (183/233)    | 0.271<br>0.528         |
| CL IgM           | success                        | 80.0 % (8/10)     | 59.3 % (16/27)   | 70.2 % (184/262)    | 0.184<br><b>0.205</b>  |
|                  | Success excluding abnormal EK  | 88.9 % (8/9)      | 80.0 % (16/20)   | 79.3 % (184/232)    | 0.421<br>0.723         |
| CL IgA           | success                        | 77.8 % (7/9)      | 50.0% (1/2)      | 69.3 % (199/287)    | 0.847<br>0.392         |
|                  | Success excluding abnormal EK  | 77.8% (7/9)       | 50.0% (1/2)      | 79.3 % (199/251)    | 0.847<br>0.298         |
| β2GPI IgG        | success                        | 71.4 % (10/14)    | 75.0 % (3/4)     | 69.1 % (197/285)    | 0.725<br>0.898         |
|                  | Success excluding abnormal EK  | 71.4 % (10/14)    | 75.0 % (3/4)     | 79.1 % (197/249)    | 0.725<br>0.749         |
| β2GPI IgM        | success                        | 83.3 % (5/6)      | 66.7 %<br>(2/3)  | 69.2 % (198/286)    | 0.509<br>0.988         |
|                  | Success excluding abnormal EK  | 83.3 % (5/6)      | 66.7 %<br>(2/3)  | 79.2 % (198/250)    | 0.509<br>0.693         |
| β2GPI IgA        | success                        | 92.3 % (12/13)    | 50.0 %<br>(1/2)  | 69.3 % (199/287)    | 0.302<br>0.527         |
|                  | Success excluding abnormal EK  | 92.3 % (12/13)    | 100.0 %<br>(1/1) | 79.0 % (199/252)    | -<br>0.777             |



「不育症における抗リン脂質抗体標準化に関する研究」

**原因不明不育症におけるAnnexin A5遺伝子変異の意義**

研究分担者 林 裕子 名古屋市立大学大学院医学研究科大学院生  
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

ANXA5は不育症感受性遺伝子であることが確認されたが、次回成功に対する影響力は小さいと考えた。原因不明不育症にはこのような易罹患性遺伝子が多数関与すると推定された。

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るが、70%は原因不明という現状である。

不育症関連遺伝子が約50報告されている。これらのうち凝固第Ⅴ因子Leiden変異、prothrombin変異については関連するという追試が多いが、まだ確定的ではなく、アジア人には報告がない。

Annexin A5 (ANXA5)は絨毛に豊富に存在し、凝固抑制活性を持ち、胎盤の血栓抑制に働いていると報告されている。近年、この遺伝子変異が習慣流産と関与することがドイツ、日本のグループから発表された。

本研究では横断研究によって、ANXA5が不育症感受性遺伝子であること、Nested case-control研究によって次回妊娠成功率への影響を調べた。

B. 研究方法

2回以上の不育症患者192例と出産歴があり、流産歴のない対照195例について既報告のSNP6種を調べた。さらに不育症患者について変異の有無によってその後の妊娠成功率に差がみられるかを検討した。

C. 研究結果

SNP5と6の変異はDominantの場合に対照と比較して有意に高頻度であることが明らかになった。日本人の過去の検討を合わせてMAX検定を行ったところすべての変異は有意であり、優性遺伝形式をとることが分かった。

SNP5以外は連鎖することも明らかになり、ハプロタイプ解析ではオッズ比は1.794であった。

SNP5リスクアレルを持つ場合、持たない場合の次回成功率（胎児異常を除く）は77.3%と81.4%であり、年齢、既往流産回数とともに多変量解析を行った結果、有意差はみられなかった(OR 1.69)。

D. 考察

ANXA5は不育症感受性遺伝子であることが確認された。しかし、そのORは1.69であり、次回成功率の差はなく、影響力は小さいと考えられた。ANXA5変異を持つ患者に対する抗凝固療法を試みる必要性はないと考えた。原因不明不育症にはこのような小さな影響力の遺伝子が数多く関与する易罹患性遺伝子が関与すると考えられた。

E. 結論

ANXA5は不育症感受性遺伝子であることが確認されたが、次回成功に対する影響力は小さいと考えた。

F. 健康危険情報  
なし

Genotyping analyses for polymorphisms of *ANXA5* gene in patients with recurrent pregnancy loss. in preparation.

G. 研究発表  
論文発表

学会発表

1. Hayashi Y, Sasaki H, Nishiyama T, Mizutani E, Kitaori T, Ozaki Y, Suzumori N, Sugiura-Ogasawara M.

|  |                      | SNP1                     | SNP2                     | SNP3                     | SNP4                     | SNP5                     | SNP6                     |
|--|----------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Present study  | dominant             | 4.171                    | 4.800                    | 4.654                    | 4.800                    | 6.916                    | 5.958                    |
|  | Recessive            | 0.485                    | 0.996                    | 0.996                    | 0.485                    | 0.061                    | 0.996                    |
|  | Log-additive         | 2.489                    | 2.457                    | 2.411                    | 2.882                    | 4.763                    | 3.170                    |
|  | MAX-statistic        | 4.171                    | 4.800                    | 4.654                    | 4.800                    | 6.916                    | 5.958                    |
|  | P-value              | 0.087                    | 0.061                    | 0.066                    | 0.061                    | 0.017                    | 0.032                    |
| Combination of our data and previous data reported by Miyamura et al.    | dominant             | 7.760                    | 8.856                    | 8.320                    | 9.427                    | 12.291                   | 9.427                    |
|  | Recessive            | 1.337                    | 2.129                    | 2.129                    | 1.337                    | 1.914                    | 2.129                    |
|  | Log-additive         | 4.816                    | 5.041                    | 4.730                    | 5.934                    | 11.218                   | 5.368                    |
|  | MAX-statistic        | 7.760                    | 8.856                    | 8.320                    | 9.427                    | 12.291                   | 9.427                    |
|  | P-value              | 0.011                    | 0.006                    | 0.008                    | 0.005                    | 0.001                    | 0.004                    |
| OR obtained with selection of the dominant model in the combination data | OR (95% CI), p-value | 1.70 (1.17-2.50), 0.0062 | 1.76 (1.21-2.60), 0.0035 | 1.72 (1.19-2.52), 0.0046 | 1.81 (1.24-2.68), 0.0027 | 1.73 (1.27-2.35), 0.0005 | 1.81 (1.24-2.68), 0.0027 |

|  | with risk allele<br>T/G or G/G | Without risk allele<br>T/T |
|--|--------------------------------|----------------------------|
| Subsequent live birth rate   | 66.7% (58/87)                  | 75.2% (79/105)             |
| Live birth rate after excluding cases with an abnormal embryonic karyotype | 77.3% (58/75)                  | 81.4% (79/97)              |

「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不育症のゲノムワイド関連解析**

|       |      |                   |
|-------|------|-------------------|
| 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 | 徳永勝士 | 東京大学大学院医学系研究科教授   |
| 研究協力者 | 川嶋実苗 | 東京大学大学院医学系研究科教授   |
| 研究協力者 | 西田奈央 | 国立国際医療センター上級研究員   |
| 研究分担者 | 渥美達也 | 北海道大学大学院医学研究科准教授  |
| 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

抗リン脂質抗体症候群（不育症）のうち抗体強陽性の症例についてゲノムワイド関連解析を行い、有望な候補遺伝子5つに着目した。今後、疾患感受性遺伝子の特定を引き続き行う。

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るが、70%は原因不明という現状である。

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、過剰な抗凝固療法が行われている。

ゲノムワイド関連解析(GWAS)は2002年に最初に報告され、2007年には糖尿病、脳梗塞、心筋梗塞、双極性障害、自閉症、アルツハイマー、パーキンソン、大腸がん、胃がんなど多くの遺伝子が報告された。分担者の徳永らは糖尿病KCNQ1、ナルコレプシーCPT1B/CHKB、C型肝炎におけるイン

ターフェロン療法の有効性を決定する遺伝子IL28B変異をみつけた。本研究では抗リン脂質抗体強陽性を示す不育症とデータベースにある健常人を比較し、抗リン脂質抗体症候群感受性遺伝子を見つけることを目的とする。

抗リン脂質抗体症候群はELISA法、ループスアンチコアグラントともに精度が低く、感受性遺伝子が見つかれば、本物を診断することが可能となり、将来的には治療に結びつくことも期待できる。

B. 研究方法

対象：GWASにおける疾患感受性遺伝子のオッズ比は通常1.5程度であり、少ない症例数によって効率的にみつけるために特色のある症例の絞り込みが重要である。そのため本研究では不育症かつ、国際抗リン脂質抗体学会が推奨する抗体が強陽性の133例を対象とした。

検体収集施設：名古屋市立大学産婦人科（杉浦真弓）、北海道大学膠原病内科（渥美達也、堀田哲也助教）、ふじたクリニック（藤田富雄院長）、大阪医科大学（藤田太輔助教）、青木ウイメンズクリニック（青木耕治院長）、成育医療センター産婦人科、膠原病内科（小澤伸晃医長、村島温子医長）、金沢

大学医薬保健学域保健学類検査技術学（森下英理子准教授）、順天堂大学膠原病内科（森本真司准教授）、国立循環器病センター（池田智明部長）

ゲノムワイド関連解析：

Affymetrix社のアジア系集団に最適化した60万SNPを搭載したSNP arrayを用いて患者133例、健常人419人の解析を行った。

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

患者の抗リン脂質抗体の抗体価は $\beta$ 2glycoprotein I 依存性抗カルジオリピン抗体 78.4 (52.2)、ループスアンチコアグラント-aPTT 法 16.64 (24.3)、LA-RVVT 1.63 (0.3)であり、強陽性の集団であった。平均年齢は38.5 (7.7)歳であり、49人がSLEを合併していた。51例は血栓症の既往を持っていた。

生データの品質評価、遺伝子型決定作業、統計解析（関連解析）用ソフトウェアの準備が完了した。なお、これまでの解析で、この新しいarrayは比較的保存の悪いゲノムDNAも解析できるメリットを持つことがわかった。タイピング精度評価をクリアした患者133例と健常人419例の関連解析を実施した。マンハッタンプロットを示した。

GWASによって $10^{-6}$ オーダーの有意差をもつ6 SNP、5遺伝子が認められた。

### D. 考察

GWAS 有意水準に到達しなかったため、現在、追加健常者の imputation を完了し、inputation system を構築して、抗リン脂質抗体関連遺伝子を特定する予定である。

さらにSLEの有無、血栓症の有無、ヘパリン抵抗性に関してサブ解析を行う。

候補遺伝子の中には日本人 SLE 感受性遺伝子であることが報告されているものもあり、これ以

上の検体収集は困難であることから、有意水準に至らなくてもこの症例数で論文化する予定である。

### E. 結論

ゲノムワイド関連解析により有望な抗リン脂質抗体症候群関連遺伝子候補をみつけた。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

論文発表

Sugiura-Ogasawara M, Kawashima M, Nishida N, Horita T, Atsumi T, Murashima A, Fujita T, Fujita D, Morimoto S, Morishita E, Katsuragi S, Suzumori N, Tokunaga K. Genome-wide association study in patients with obstetric antiphospholipid antibody syndrome. in preparation.

「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 | 鈴森伸宏 | 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、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。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。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%と最大の原因であることが明らかになった。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ことができると考えられた。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. Hum Reprod 2012; 27: 2297-2303.

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..

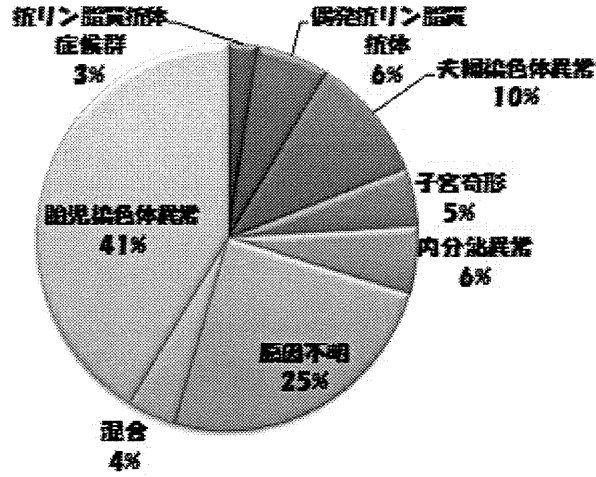
3. Hirshfeld-Cytron J, Sugiura-Ogasawara M, Stephenson MD. Management of Recurrent Pregnancy Loss Associated with a Parental Carrier of a Reciprocal Translocation: A Systematic Review. Seminar in Reproductive Medicine 2011; 29; 470-481.

##### 2. 学会発表

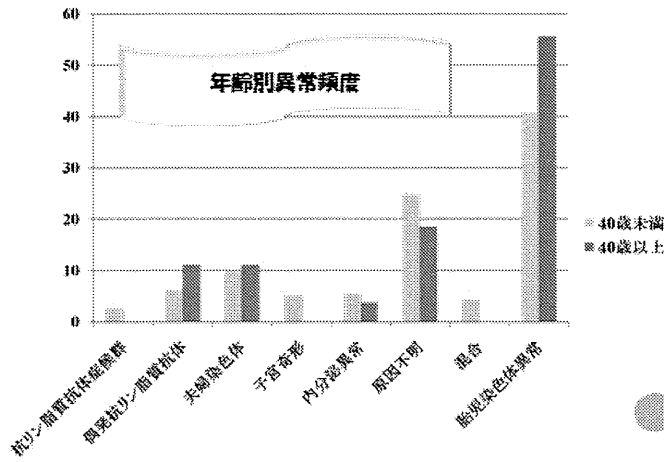
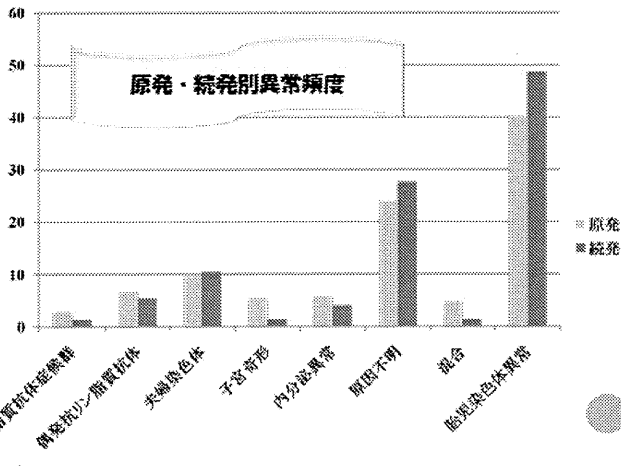
1. Sugiura-Ogasawara M. Management of recurrent miscarriage. 63th Korean Society for Reproductive Medicine Special lecture 2012. 11. 30-12. 2. Seoul. (invited)

2. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K, Suzumori N, Kitaori T, Mizutani E. Abnormal embryonic karyotype as the most frequent cause in patients with recurrent miscarriage. 28th Annual Meeting of the ESHRE 2012. 7. 1-4. Istanbul.

### 胎児染色体検査を含めた482組の異常頻度



Sugiura-Ogasawara et al., Hum Reprod 2012



厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克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. J Obstet Gynecol Res 2012; 39: 126-131.
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.

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年齢化」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。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

「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。

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)。

さらに複数の検査が強陽性で生涯に抗体持続し、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 $\frac{105}{2733} = 141$ 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、鈴木伸宏. 「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、鈴木伸宏. 「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