

不育症における血液凝固 XII 因子活性と遺伝子多型

研究協力者 北折珠央 名古屋市立大学大学院医学研究科産科婦人科学助教
研究分担者 杉浦真弓 名古屋市立大学大学院医学研究科産科婦人科学教授
研究代表者 村島温子 国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター主任副センター長

研究要旨

LA は XII 因子活性を低下させることがわかった。原因不明不育症において XII 遺伝子多型 CT は流産の危険因子であったが、次回妊娠に影響を与えるものではなかった。また、XII 因子活性低下も次回流産率と全く関係がなかった。過去の XII 因子活性低下が次回流産率上昇と関与するという報告は LA の影響を見ていたと考えられる。XII 因子活性を測定する意義はなかった。

A. 研究目的

不育症はかつて約 7 割が原因不明といわれていたが、胎児染色体解析を行うと胎児染色体異常が約 4 割を占めていることが我々の研究で明らかとなり、真の原因不明は 25% 程度である。そこには血栓性疾患や遺伝子多型が関与していると考えられている。私たちは血液凝固 XII 因子活性低下が次回流産の危険因子であり、遺伝子多型頻度は健常人と変わらないと報告した(linuma ら Fertil Steril 2001)。しかし、その研究では症例数が十分ではなく、さらなる研究が必要であると結論づけたが、アンケート調査によれば、本邦では 34.4% の施設が不育症の原因検索のために XII 因子活性を測定して活性低下があると抗凝固療法を行っている。しかしながら遺伝子多型により活性値が異なることから活性のみを測定しては活性値が高低を正しく診断できていないと見えず、過剰治療となっている懸念がある。そこで XII 因子活性値と抗リン脂質抗体の関係、遺伝子多型と活性値、その後の妊娠帰結について検討した。

B. 研究方法

子宮奇形と夫婦染色体異常を除く同意を得た 279 名の不育症患者と健常女性 100 名を対照とした。

XII 因子多型(CC, CT, TT)の有無と XII 因子活性低値・中等度・高値にわけ、抗リン脂質抗体の有無と次回妊娠帰結について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言(「ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則」)に則り倫理面への配慮を行い名古屋市立大学倫理審査委員会の承認を得ている。本研究は、臨床検査時の採血で同時に採取し保存していた血漿検体を用いた為、研究対象者に対する不利益はない。対象者には文書で検体保存と研究目的の使用に同意を得ている。

C. 研究結果

ループスアンチコアグラント LA 陽性患者では XII 因子活性は 60.7% と有意に低値を示したが、抗カルジオリピン β 2GPI 複合体抗体陽性では 87.3% であり、XII 活性低下はみられなかった。

そこで以下の研究は抗リン脂質抗体陽性例を除く 270 例について検討を行った。横断研究において、CT が不育症で有意に頻度が高く、危険因子であることがわかった。

しかし、CC、CT、TT 多型によって次回流産率(22.7%, 24.5%, 30.5%) の差はみられなかった。また、XII 因子活性低下でも次回妊娠の流産率に影響はみられなかった。

D. 考察

LA は XII 因子活性を低下させることがわかった。LA-APTT は XII 因子の関与する接触層に影響を与えることが判った。原因不明不育症において XII 遺

伝子多型 CT は流産の危険因子であったが、次回妊娠に影響を与えるものではなかった。また、XII 因子活性低下も次回流産率と全く関係がなかった。過去の XII 因子活性低下が次回流産率上昇と関与するという報告は LA の影響を見ていたと考えられる。XII 因子活性を測定する意義はなかった。

E . 結論

血液凝固 XII 因子遺伝子多型 CT は不育症の危険因子である。抗リン脂質抗体陽性例を除外した場合、XII 因子活性低下は次回流産率を上昇させることはない。従って、XII 因子活性を測定する意義はなかった。アンケート結果から 34.4% の産科施設が XII 因子活性の測定を行っていることが判っている。

医師に対しては学会のガイドライン、総説、講演を通じて、患者に対してはホームページ、講演を通じて、啓発を行う予定である。

G . 研究発表

1. 論文発表

Hashimoto E, Ebara T,
Yamada-Namikawa C, Kitaori T,
Suzumori N, Katano K, Ozaki Y,
Sugiura-Ogasawara M. Genotyping
analysis for the 46 C/T polymorphism
of coagulation factor XII and the
involvement of XII activity in patients
with recurrent pregnancy loss.
submitted.

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