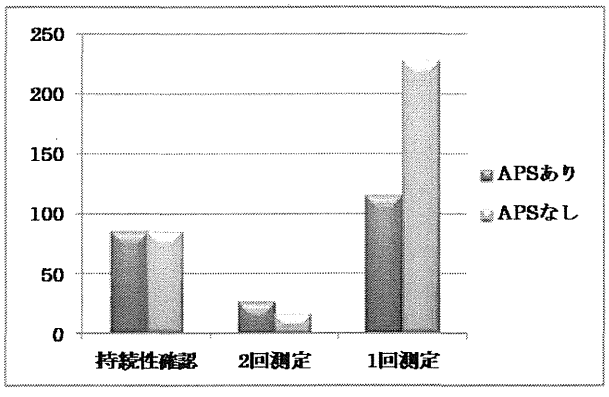
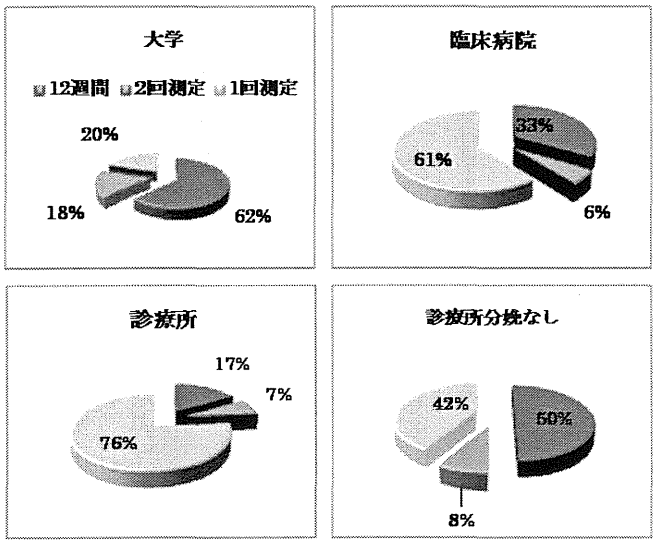
また、APS 妊娠取扱ありと回答しながら 1 回しか測定していない施設が 115 施設存在し、APS の頻度 11.1%というのは偶発抗リン脂質抗体を相当数含んでいると考えられた。

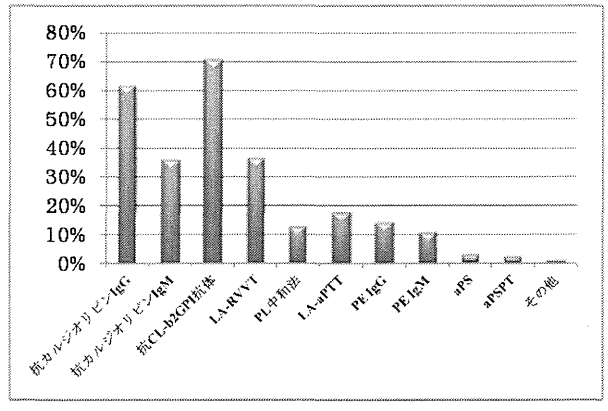


診断基準通りの測定を行っている施設は大学 62.5%、臨床病院 33.6%、診療所 16.5%、診療所分娩なし 50.0%だった。

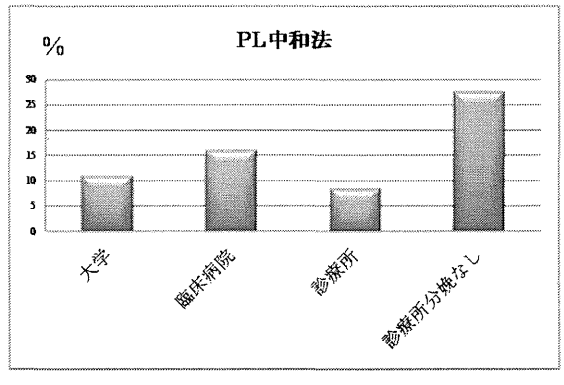
臨床病院、診療所では 12 週間以上あけて 2 回測定するという APS 診断基準に沿った検査をしていない施設が有意に多いことが明らかになった。



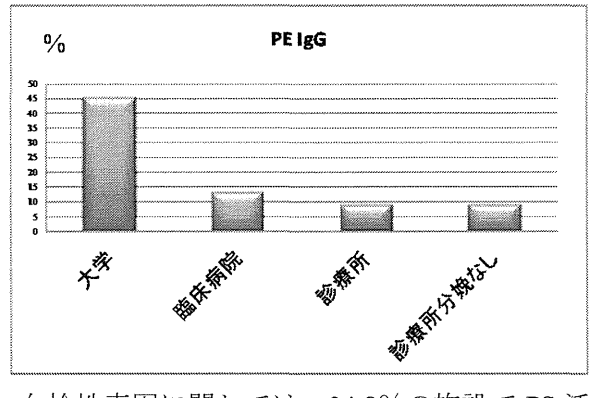
臨床的に測定している抗リン脂質抗体の方法については、79.8%（566/709）の施設が抗カルジオリピン抗体もしくは抗カルジオリピン β2GPI 複合体抗体のどちらかを測定していたが、51.3%が理論的に同じ両者を測定していることも明らかになった。18.6% は抗カルジオリピン β2GPI 複合体抗体のみ、9.9%は抗カルジオリピン抗体のみの測定だった。20.2%の施設は国際学会基準に含まれているにもかかわらずどちらも測定していなかった。



aPTT 試薬を用いた LA 実施施設は 13%にとどまった。本来希釈 aPTT 法による凝固時間が延長した場合に確認試験を行うことが正しい方法だが、確認試験である PL 中和法のみを行っている施設が 13%だった。

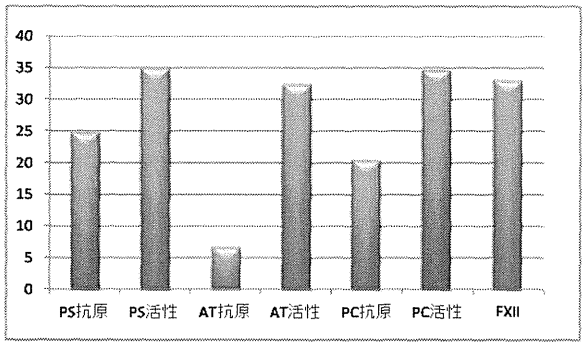


抗フォスファチジルエタノールアミン PE IgG 測定施設は 14.0%だった。PL 中和法は診療所分娩無で、PE IgG は大学で測定される傾向があった。なお、基準値を検査会社が定めるものと別に設定している施設は、抗カルジオリピン IgM の 4.4%(31/709)を除くと、いずれも 1%未満だった。



血栓性素因に関しては、34.8%の施設で PS 活性、34.5%の施設で PC 活性、33.1%の施設で凝固第 XII 因子活性の測定が行われていた。

22.6% (145/641)が PS 活性と XII 因子の両方を測定していた。



D．考察

大学 91.5%, 病院 69.6%, 診療所分娩有 64.1%, 診療所分娩無 51.7%が不育症の妊娠を取り扱っていた。

国際学会の基準は抗カルジオリピン抗体 IgG,IgM が中高力価もしくは健常人の 99 ﾊﾟｰｾﾝﾀｲﾙ以上、aPTT もしくは RVVT を用いた LA 陽性であり、12 週間持続することを条件としているが、30.7%のみが持続性を調べていた。これは日本の高齢女性にとって3か月次回妊娠を待機することが苦痛であること、治療の閾を低くしたい医師側の意識を反映している。

51.3%(364/709) の施設が抗カルジオリピン抗体と抗カルジオリピン β2GPI 複合体抗体の両方を測定していた。抗カルジオリピン抗体の真の対応抗原は β2GPI であり、抗カルジオリピン β2GPI 複合体抗体は感染症タイプではなく血栓症、不育症に関係する抗体の測定が可能である。ただし、β2GPI 非存在下の抗カルジオリピン抗体を同時測定するように依頼しないと感染症タイプの除外ができない。また、健常人の 99 ﾊﾟｰｾﾝﾀｲﾙは 1.9U であり、検査会社の基準 3.5U ではない。

国際学会は膠原病内科の参加が多く、この基準は必ずしも産科的 APS の基準として適切かどうかはまだ議論の余地がある。

本研究班「不育症における抗リン脂質抗体標準化に関する研究」では aPTT を用いた LA である PL 中和法の有用性が確認された。しかし、本研究では PL 中和法の普及率は 13%のみであった。特に大学での実施は低く、逆に偽陽性が多く、有用性が乏しい PE 抗体の測定が大学で実施されていたのは間違った情報が伝わっているためと思われる。PE IgG の陽性率は 10.1%と高いが、次回妊娠において陽性治療例・陽性無治療例の出産率は 66.7% vs 71.4%であり、測定の有用性はみられなかった。

また、北折班研究では抗カルジオリピン抗体 IgG, IgM も産科的意義が乏しいことも明らかになった。

血栓性素因に関しては34.8%の施設でPS活性、34.5%の施設で PC 活性、33.1%の施設で凝固第 XII 因子活性の測定が行われていた。

PS, PC 欠損症と不育症の関係が報告されているが、横断研究が多くを占めている。前方視的研究は少ないが、われわれは PS, PC, AT 活性が正常でも低下していてもその後の出産率に差はないことを報告している。

米国胸部外科学会妊娠中の血栓予防ガイドラインでも「妊娠合併症を契機に血栓性素因を調べることを推奨しない」と述べている。

また、凝固 XII 因子活性についても抗リン脂質抗体陽性例を除いた場合、それ単独での低下は次回妊娠に全く影響しないことが明らかになった。

不育症患者らの経済的負担が大きいことが報道され、各地域で助成金が支給されている。しかし、PL 中和法、LA-RVVT, 抗カルジオリピン β2GPI 複合体抗体は保険採用されており、(PL 中和法、LA-RVVT の同時測定は認められていない)、科学的根拠の乏しい研究的検査を行うなら自費診療で高額なのはやむを得ない。しかし、患者がそれらの検査が研究的であることを理解したうえで同意書を取得して実施しているのかは不明である。

E．結論

産科的に有用な PL 中和法の普及率が 13%と極めて低いことが判った。また、有用性に疑問がある抗カルジオリピン抗体、PE 抗体、PS 活性、PC 活性、XII 因子活性の測定が高頻度に行われている我が国の実態が明らかになった。陽性例や XII 因子活性低下例は不要な治療をされている可能性がある。患者の負担を減らすためにもこれらが研究的検査であることを啓発する必要がある。

PL 中和法、LA-RVVT の有用性と、抗カルジオリピン抗体、PE 抗体、PS 活性、PC 活性、XII 活性の測定は臨床的に有用でないことを普及・啓発する必要がある。日本産科婦人科学会の産科診療ガイドライン 2014 年版に不育症で測定すべき検査について掲載した。医師の啓発は、このガイドライン、総説、講演を通じて、H26 年度中に国内外の学会等で発表予定である。患者に対してはホームページ（名古屋市立大学産婦人科 HP：

http://www.med.nagoya-cu.ac.jp/obgyne.dir/group_huiku.html)、講演を通じて、普及啓発を行う予定である。

G．研究発表

１．論文発表

準備中

２．学会発表

「不育の基礎知識～不育検査と治療の最新知識について～」三重県市町保健師協議会. 2014. 2. 12. 津　三重地方自治労働文化センター

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

抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の管理状況についての
アンケート

【貴施設名＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿お名前＿＿＿＿＿＿＿＿＿＿】

下記の欄に、(　)には該当する言葉を、選択肢には数字に○をつけてください。個別的には処理はいたしませんのでご安心ください。回答には現在の状況をお書きください。

1.　先生の所属施設を以下の中からお選びください

1)　大学病院　2) 一般臨床病院　3)　診療所（分娩有）4)　診療所（分娩無）

2.　先生の科において、不育症の患者さんの妊娠例は1年間でどのくらいありますか？

1) ある（約＿＿＿例/年）　　2) なし

3.　2. のうち抗リン脂質抗体症候群(APS)*と考えられる症例はどのくらいありますか？　*＊国際抗リン脂質抗体症候群クライテリアを満たす（検査回数以外）*

1) ある（＿＿＿例/年）　　2) なし

4.　不育症以外、すなわち動静脈血栓症や重症PIHあるいは胎盤機能不全による34w以前の早産を臨床症状とするAPS*妊娠症例はどのくらいありますか？　*＊国際抗リン脂質抗体症候群クライテリアを満たす（検査回数以外）*

1) ある（＿＿＿例/年）　　2) なし

＊国際抗リン脂質抗体症候群クライテリア

臨床所見
1. 動静脈血栓症の既往
2. 妊娠合併症
   a. 10w以降の、他に原因の明らかでない流産が1回以上
   b. 重症PIHあるいは胎盤機能不全による34w以前の早産
   c. 10w未満の他に原因の明らかでない流産が3回以上

検査基準
1. 抗カルジオライピン抗体IgG or IgMが中力価ないし健常人の99パーセンタイル以上
2. IgG or IgM抗β2GPI抗体が健常人の99パーセンタイル以上
3. ループスアンチコアグラントが陽性

臨床所見の1項目以上、かつ検査項目のうち1項目以上が12週以上の間隔で2回以上陽性

5. 不育症の患者さんに対する抗リン脂質抗体ないしは関連検査の施行状況を知るための質問です。該当する番号に○をつけてください。ご自分で治療の判断に設定している**基準値があれば**下線の上に記入してください。

＜抗リン脂質抗体＞

1	抗カルジオリピン抗体 IgG	① 測定している（基準値 10.0IU）	② 測定している 基準値＿＿＿＿	③ 測定しない
2	抗カルジオリピン抗体 IgM	① 測定している（基準値 10.0IU）	② 測定している 基準値＿＿＿＿	③ 測定しない
3	抗 CL β_2 GPI 複合体抗体 IgG	① 測定している（基準値 3.5IU）	② 測定している 基準値＿＿＿＿	③ 測定しない
4	LAC 希釈蛇毒法（グラディポア）	① 測定している（基準値 1.3）	② 測定している 基準値＿＿＿＿	③ 測定しない
5	LAC リン脂質中和法 (Staclot LA)	① 測定している（基準値 6.3）	② 測定している 基準値＿＿＿＿	③ 測定しない
6	LAC aPTT 凝固時間法(SRL・MBL)	① 測定している（基準値 55.5）	② 測定している 基準値＿＿＿＿	③ 測定しない
7	抗ホスファチジルエタノールアミン IgG	① 測定している（基準値 0.32）	② 測定している 基準値＿＿＿＿	③ 測定しない
8	抗ホスファチジルエタノールアミン IgM	① 測定している（基準値 0.44）	② 測定している 基準値＿＿＿＿	③ 測定しない
9	抗ホスファチジルセリン抗体	① 測定している（基準値　　）	② 測定している 基準値＿＿＿＿	③ 測定しない
10	抗ホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体 IgG	① 測定している（基準値 1.2）	② 測定している 基準値＿＿＿＿	③ 測定しない
11	その他（　　）	① 測定している（基準値　　）		② 測定しない

＜抗リン脂質抗体以外＞

12	プロテイン S 抗原	① 測定している（基準値 65%）	② 測定している 基準値＿＿＿＿	③ 測定しない
13	プロテイン S 活性	① 測定している（基準値 60%）	② 測定している 基準値＿＿＿＿	③ 測定しない

14	アンチトロンビン抗原	① 測定している（基準値 23.6mg/dl）	② 測定している 基準値＿＿＿＿＿	③ 測定しない
15	アンチトロンビン活性	① 測定している（基準値 80%）	② 測定している 基準値＿＿＿＿＿	③ 測定しない
16	プロテインＣ抗原	① 測定している（基準値 70%）	② 測定している 基準値＿＿＿＿＿	③ 測定しない
17	プロテインＣ活性	① 測定している（基準値 64%）	② 測定している 基準値＿＿＿＿＿	③ 測定しない
18	凝固第XII因子活性	① 測定している（基準値 50%）	② 測定している 基準値＿＿＿＿＿	③ 測定しない

6. 抗リン脂質抗体は12週間あけて2回陽性を確認することとなっていますが実際はいかがですか？

① 12週間あけて2回陽性を確認する
② 12週間あけないが、2回測定する
③ 1回のみ測定する

●抗リン脂質抗体合併妊娠に関するご意見、本研究班に対するご要望がございましたらお書きください。

以上でアンケートは終わりです。ご協力ありがとうございました。

ご回答内容は病院名が特定される形で公表されることはございません。

今後、抗リン脂質抗体症候群合併妊娠についての症例調査を予定しています。
その際にはご協力をよろしくお願い申し上げます。

連絡先：村島温子
国立成育医療研究センター母性医療診療部
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1
TEL:03-5494-7220（村島直通）FAX:03-5494-7406
E-mail:murasima-a@ncchd.go.jp

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）
総合研究報告書

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β2glycoprotein 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。

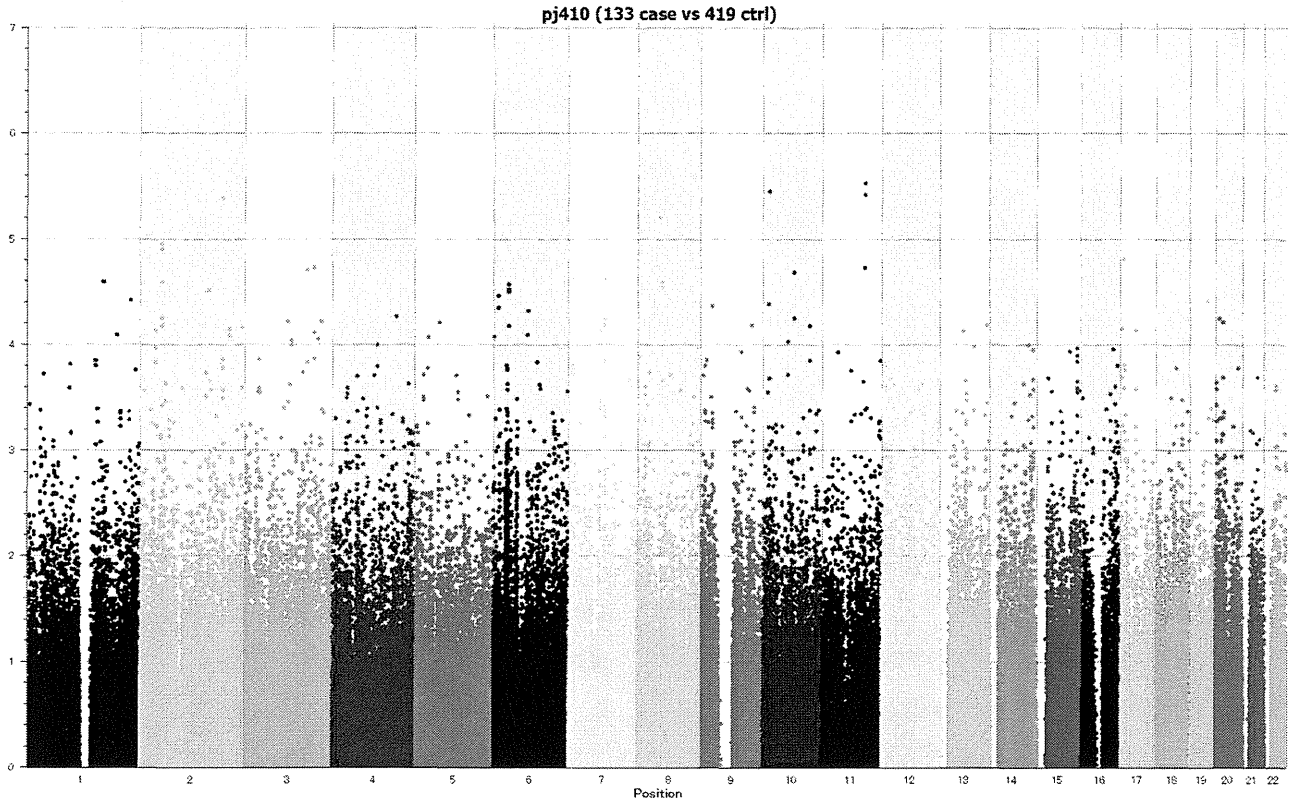
F. 健康危険情報

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.



GWAS results

From 552 samples (133 Japanese APS cases and 419 Japanese healthy controls), p-values were calculated with a chi-square test for allele frequencies among SNPs.

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）
総合研究報告書

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%にしぼられた。

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のう胞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%にしぼられた。

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..

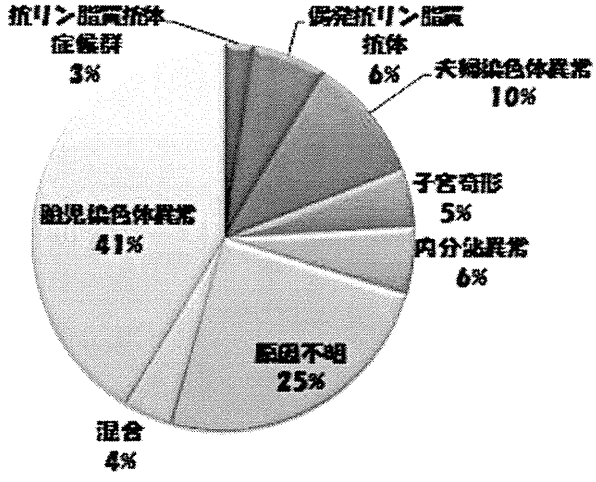
3. Hirshfeld-Cytron J, Sugiura-Ogasawara M, Stephenson MD. Management of Recurrent Pregnancy Loss Associated with a Parental Carrier of a Reciprocal Translocation: A Systematic Review. Seminar in Reproductive Medicine 2011: 29; 470-481.

2. 学会発表

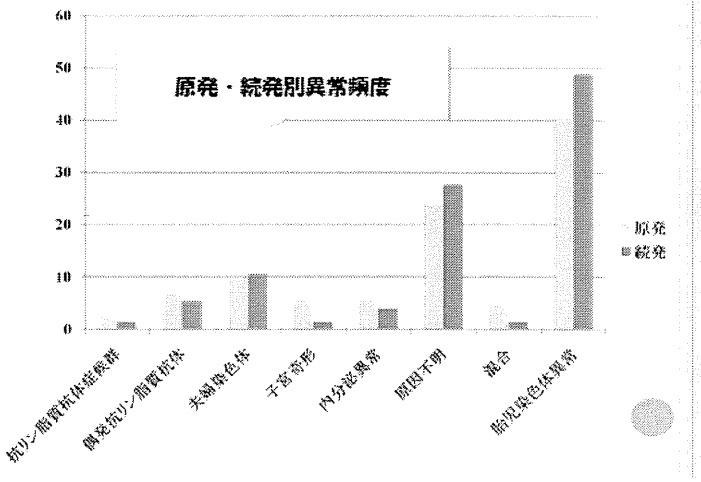
1. Sugiura-Ogasawara M. Management of recurrent miscarriage. 63th Korean Society for Reproductive Medicine Special lecture 2012. 11. 30-12. 2. Seoul. (invited)

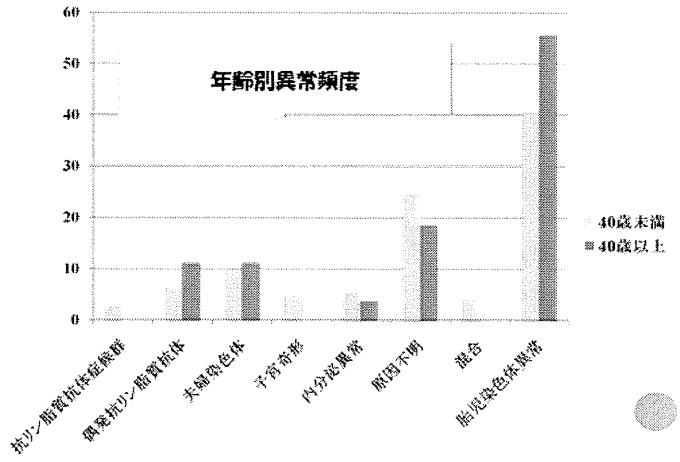
2. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K, Suzumori N, Kitaori T, Mizutani E. Abnormal embryonic karyotype as the most frequent cause in patients with recurrent miscarriage. 28th Annual Meeting of the ESHRE 2012. 7. 1-4. Istanbul.

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）
総合研究報告書

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いるかもしれないが、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. 67th 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「不育症の頻度調査ー岡崎研究」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「不育症の頻度調査ー岡崎研究 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

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）
総合研究報告書

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, β2glycoprotein 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x105/2733=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（成育疾患克等次世代育成基盤研究事業）
分担研究報告書

不育症系統的検査と説明によって抑うつは改善する

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　中野有美　椙山女学園大学人間関係学部准教授
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
研究協力者　古川壽亮　京都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

不育症患者の 15.4%が抑うつ、不安を呈していたが、系統的検査の結果を説明して 2 週間後の同じ調査の結果では初診時のスコアよりも改善が見られた。

A. 研究目的

流産後、10.9%の女性に大うつ病のエピソードがみられることが報告されている。私たちは抑うつが強いと次回流産率が高いことも以前に報告した。

B. 研究方法

2008 年から 2010 年に来院した 2-12 回の流産を経験し子供のいない 305 人の不育症患者に初診時に 1 回目の調査を行った。系統的検査を行った 208 人に結果を説明し、原因ごとに治療、対策、次回妊娠成功率を具体的に説明した。170 人(81.7%)が 2 回目の調査結果を郵送した。調査項目は K6, Sympton Checklist-90-Revised (SCL-90-R), 流産の Emotional Impact (EI)

C. 研究結果

15.4%の患者に抑うつ、不安を認め、これは平均的日本人の 1.9%と比較して高頻度だった。K6 が 10 点以上の患者において SCL-90-R の抑うつ、不安など 9 項目のすべてが有意に高い結果であり、K6は6項目の簡単なスクリーニングとして有用性が確認された。

K6 と SCL-90-R の抑うつスコアは 2 回目の調査で有意に改善された。転座が明らかになった患者だけは検査後の K6 が有意に悪くなっていた。

D. 考察

K6 は簡単な抑うつ、不安のスクリーニング検査として SCL-90-R に変わる簡便なスクリーニングテストであることがわかった。対照の設定がないため質の高い研究ではないが、次回妊娠の成功率を原因ごとに説明することが患者の抑うつ、不安を改善できる可能性が示された。

E. 結論

不育症患者の 15.4%に抑うつ、不安がみられたが、次回妊娠への具体的対応を説明し、成功率を示すことで改善する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. Sugiura-Ogasawara M, Nakano Y, Ozaki Y, Furukawa TA. Possible improvement of depression after systematic examination and explanation of live birth rates among women with recurrent miscarriage. J Obstet Gynecol. 2013:33;171-4.

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

2nd K6	3.44 (3.43)	4.75 (3.15)	8.00 (3.85)*	6.20 (4.09)	6.00 (4.69)	5.10 (4.32)
1st K6	6.56 (5.48)	7.63 (3.66)	6.33 (5.85)	13.2 (7.82)	8.67 (4.58)	7.33 (5.06)
2nd depression	0.55 (0.38)	1.10 (0.78)	1.04 (0.64)	0.97 (0.82)	0.87 (0.86)	0.74 (0.69)
1st depression	0.79 (0.55)	1.02 (0.72)	0.92 (0.93)	0.97 (0.46)	1.07 (0.78)	0.87 (0.68)
2nd anxiety	0.22 (0.27)	0.79 (0.76)	0.40 (0.26)	0.64 (0.68)	0.69 (0.95)	0.42 (0.53)
1st anxiety	0.30 (0.30)	0.67 (0.61)	0.43 (0.74)	0.78 (0.47)	0.70 (0.85)	0.43 (0.50)

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

SCL-90-R	1st questionnare	2nd questionnare	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

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）
総合研究報告書

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。

D. 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。

E. 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。

F. 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ノイドであり、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