

論文内容の要旨

Superfertility and Subfertility in Patients with Recurrent Pregnancy Loss:
A Comparative Analysis of Clinical Characteristics and Etiology
Based on Differences in Fertile Ability

不育症患者における Superfertility と Subfertility :
妊孕性の違いに基づく臨床的特徴と病因の比較分析

日本医科大学大学院医学研究科 女性生殖発達病態学分野
研究生 笠野小百合

Journal of Reproductive Immunology 第 159 卷 (2023) 掲載

【背景】

不育症は 2 回以上の流産を繰り返すことと定義される。不育症患者には短期間で妊娠と流産を繰り返す Superfertility が存在する一方で、1 年以上の不妊期間を認め生殖補助医療 (ART) を行なっている Subfertility が存在する。本研究では、妊孕性という点で全く異なる臨床像を呈する不育症患者の特徴を明らかにする目的で、自験例を集積したデータベースの後方視的解析を行った。

【方法】

2017 年 7 月から 2020 年 2 月に日本医科大学付属病院で不育症検査を行い、2 回以上の流産の既往がある患者 828 名を対象とし解析を行った。妊娠までの期間が 3 ヶ月以内であった患者を Superfertility 群 (SUP 群)、12 ヶ月以上で体外受精を要した群を Subfertility 群 (SUB 群)、3 ヶ月以上 12 ヶ月未満で体外受精を要しなかった患者を Normal 群 (N 群) に分類した。

臨床的背景、子宮奇形、夫婦染色体異常、糖尿病、ループスアンチコアグラント (LA)、抗リン脂質抗体抗カルジオリピン (aCL) IgG および抗カルジオリピン (cCL) IgM 抗体、抗カルジオリピン (aCL) β 2GPI 抗体、抗ホスファチジルエタノールアミン (aPE) IgG および IgM、および抗ホスファチジルセリン/プロトロンビン (aPS/PT) 抗体、キニノーゲン依存性 aPE 抗体 IgG、キニノーゲン依存性 aPE 抗体 IgM、抗核抗体 (ANA)、血漿中総抗原量、C および S 蛋白活性、第 XII 因子活性、血清甲状腺刺激ホルモン (TSH) を後方視的に検討した。不育症因子とは、抗リン脂質抗体症候群、子宮奇形、夫婦染色体異常のいずれかを認める場合をいい、拡大不育症因子とは、上記の 3 因子に加え、血栓性素因、甲状腺機能異常を含むものとした。解析ソフトは JMP (SAS institute) を使用し、正規分布の連続データは Student の t 検定で解析した。正規分布でないデータには Wilcoxon 順位和検定を行った。p<0.05 を統計的に有意とした。

【結果】

対象患者 828 例は、SUP 群 182 例 (22%)、SUB 群 361 例 (44%)、N 群 285 例 (34%) に分類された。平均年齢は、SUP 群、SUB 群、N 群でそれぞれ 33.89 歳、38.19 歳、35.85 歳であり、各群間で有意差を認めた (P<0.001)。流産回数は SUP 群、SUB 群、N 群でそれぞれ 2.55 回、2.37 回、2.40 回であり、SUP 群と SUB 群の流産回数は有意差を認めた (P = 0.022)。

aCL β 2GPI 抗体の陽性率は SUP 群 (4.6%) と N 群 (0.8%) で有意差を認めた (P = 0.016)。古典的な抗リン脂質抗体 (aCL 抗体 IgG、aCL 抗体 IgM、LA、aCL β 2GPI 抗体) の陽性率は、SUP 群、SUB 群、N 群でそれぞれ 11.0%、9.4%、6.0% であった。aPE 抗体と aPS/PT 抗体を加えた抗リン脂質抗体全体の陽性率は、SUP 群、SUB 群、N 群でそれぞれ 14.8%、14.7%、9.5% であり、SUB 群と N 群で有意差を認めた (P = 0.044)。

抗核抗体陽性率は SUP 群、SUB 群、N 群でそれぞれ 7.2%、12.0%、12.9% であり、SUP

群と N 群で有意差を認めた (P = 0.047)。甲状腺機能障害の割合は、N 群 (9.1%) が SUB 群 (4.8%) より有意に高かった (P = 0.042)。不育症のリスク因子を持たない症例数は、SUP 群 (50.0%) が SUB 群 (60.7% ; P = 0.018) および N 群 (60.7% ; P = 0.023) より有意に少なかった。上述のリスク因子のうち、母体年齢で調整後も有意差を認めたのは、抗 CL β 2GPI 抗体 (SUP 群 vs N 群 ; P = 0.022) と抗核抗体 (SUP 群 vs N 群 ; P = 0.048) のみであり、その他では全て有意差を認めなかった。

【考察】

一般集団における Superfertility の頻度は約 3%と報告されており、本検討 (22%) から、不育症患者における頻度は明らかに高いことが示された。Superfertility と Subfertility は相反する臨床像であることから、当初は、不育症の臨床背景には明確な違いがあると推察していた。予想と異なり、不育症のリスク因子の保有率にほとんど差を認めないことが明らかとなった。

Superfertility の病態機序として、脱落膜化子宮内膜のバイオセンサー機能の異常により、異常胚が選別されずに着床する現象が考えられている。抗リン脂質抗体は、子宮内膜間質細胞の脱落膜化を障害し、胚受容能を低下させることが報告されている。本検討において、抗リン脂質抗体の陽性率は SUP 群 (14.8%) と SUB 群(14.7%)で N 群(9.5%)より高い傾向がみられた。また、aCL β 2GPI 抗体の陽性率は SUP 群(4.6%)と N 群(0.8%)で有意差を認め、SUP 群と SUB 群(2.7%)では有意差を認めなかった。すなわち、抗リン脂質抗体は、脱落膜化不全を誘導することで、着床障害だけでなく、異常胚を受容する Superfertility の病態にも関与していると推察される。

高年の Superfertility 女性においては、年齢と共に頻度が上昇する染色体異数性胚をバイオセンサーが破綻した子宮内膜が受容することで、頻回な妊娠と流産を繰り返している可能性が示唆される。胚染色体異数性による流産を回避する医療技術として、着床前異数性遺伝子検査 (PGT-A) が挙げられる。高年の Superfertility の女性には PGT-A の実施がメリットとなる可能性があり、この点を明らかにするために、流産検体の絨毛染色体分析を含むさらなる調査が必要である。

【結論】

不育症患者では、妊孕性に関わらず、母体年齢を除く臨床的特徴が驚くほど類似していた。抗リン脂質抗体の陽性率は、Superfertility 群と Subfertility 群の双方で Normal 群より高い傾向を示した。不育症患者における妊孕性の違いの臨床的意義を明らかにするには、流産検体の染色体分析を含む症例のさらなる集積と分析が必要である。