

研究計画書

日本における不育症のリスク因子の検索と各種治療法の有効性についての前方視的研究

研究総括者

斎藤 滋 (富山大学産科婦人科・教授)

研究の意義

生殖年齢の男女が妊娠を希望し、妊娠は成立するが流産や死産を繰り返して、生児を得られない場合を「不育症」と呼ぶ。その病因・病態は多種多様であるため、系統的に検査を行わなければ、原因の解明、さらには有効な治療を行なうことは困難である。2003～2004年の日本産科婦人科生殖内分泌委員会「ヒト生殖のロス（習慣流産等）に関する臨床実態の調査」小委員会（斎藤 滋小委員長）では、不育症のスクリーニングとして最適と考えられる検査項目の一覧を発表した。2006年の日本生殖免疫学会総会において、日本人における不育症のリスク因子を前方視的に検討し、同時に各種治療法の有効性を検討する研究案が承認された。本研究により、日本人の不育症のリスク因子の頻度が明らかになり、かつ各リスク毎の治療成績が示されることになる。このことは、不育症に悩む患者にとっても有益であり、かつ治療を行なう産婦人科医にとっても貴重な資料となり得る。

研究の目的

反復流産や不育症の原因は多岐にわたるため、その原因検索ならびに治療方針の決定にはスクリーニングによるリスク因子の抽出が必要となる。不育症のリスク因子には民族差もあり、日本人における大規模なデータベースが是非とも必要である。また、正しいスクリーニングを行なった上で、適切な治療法を選択した場合の生児獲得率を明らかにすることは、医師、患者にとって、大きな意味を持つ。

本研究では、反復流産例や不育症に対して、必須の検査項目を検査した症例のみ登録し、日本人における各種リスク因子の頻度を明らかにし、かつ各種治療法の有効性につき前方視的に検索することを目的とする。

研究対象

1. 妊娠 10 週未満の 2 回以上の連続する流産（化学流産を含まない）（続発性を含める）
2. 原因不明の妊娠 10 週以降（CRL(頭殿長)でも 10 週以上の大きさを有する）の 1 回以上の流・死産
3. 1 回以上の重症の妊娠高血圧症候群（妊娠中毒症）の既往

1～3のいずれかを有する夫婦を対象とする。女性には必須検査項目(次ページ記載)1～5を全て検査し、参加者には選択項目1を行なう。なお、男性には必須検査項目3のみを施行する。

評価項目

<患者背景>

年齢 () 歳
身長 () cm 体重 () kg BMI ()
兄弟・姉妹での反復流産既往 有・無
両親での反復流産既往 有・無
過去の妊娠歴 妊娠 () 回、分娩 () 回、生児 () 人
10 週未満の流産 () 回
10 週以降の流産 () 回
死産 () 回
妊娠高血圧症候群の既往 有・無
甲状腺疾患既往 有・無
糖尿病既往 有・無
持続的な下腹部痛 有・無

<必須検査項目>

1. 子宮形態検査
子宮卵管造影検査 (HSG) (340 点) (嚢管法による検査が望ましい)
2. 内分泌学的検査
下垂体機能 PRL (day 3~7) (140 点)
甲状腺機能検査 fT4 (190 点)、TSH (150 点)
糖尿病検査 (空腹時) 血糖 (14 点)
卵巣機能検査 P4 値 (黄体期中期) (220 点)
3. 染色体検査 (G バンド核型分析) 患者および夫 (2400 点)
4. 自己抗体および抗リン脂質抗体
自己抗体
抗核抗体 (85 点)
抗リン脂質抗体
抗 CL・ β 2GPI 複合体抗体 (310 点)
ループスアンチコアグラント (330 点)
抗 CL 抗体 IgG (330 点)、IgM (保険未収載) 3,000 円(SRL)
抗 PE 抗体 IgG、IgM (保険未収載) 3,000 円, 3,000 円(SRL)
5. 凝固因子活性
aPTT、PT (87 点)、XII 因子活性* (320 点)
Protein C 抗原*、活性* (各 300 点)、Protein S 抗原* (220 点)

2 回流産例には可能な限り行なう。
3 回以上の流産症例には全例

<選択項目>

1. 同種免疫検査
NK 活性（保険未収載） 7,000 円(SRL)

治療法の選択

- カウンセリング
- 手術
(子宮形成術、内膜ポリープ除去、子宮筋腫核摘出)
- 甲状腺疾患治療、糖尿病治療
- 低用量アスピリン療法
- ヘパリン療法
- 低用量アスピリン療法＋ヘパリン療法
- 夫（パートナー）リンパ球免疫療法
- 大量免疫グロブリン療法
- プロゲステロン補充療法
- ステロイド（プレドニン）療法
- 漢方療法
- ビタミン補充
- ピシバニール療法
- 高 PRL 血症治療薬
- 子宮収縮抑制剤
- 頸管縫縮術

その後の妊娠予後調査

正期産
早産
流産
死産
妊娠合併症（妊娠高血圧症候群、子宮内胎児発育遅延等）

<解析方法>

1. 2007 年 4 月から日本生殖免疫学会の会員から必須項目の検査を行なった症例を登録してもらい、2 年間、症例を集積し、日本人におけるリスク因子の頻度を明らかにする。
2. 各種治療法を行なった症例での妊娠帰結を 2007 年 4 月～2009 年 12 月まで調査を行ない、各種治療法の成績につき明らかにする。

<研究資金源>

本研究は日本生殖免疫学会ならびに NPO 法人「生殖再生医学アカデミア 代表 森崇英」の支援を受けた研究である。

<研究等に際しての倫理的配慮について>

(1) 被験者に理解を求め同意を得る方法

本人の署名入りのインフォームドコンセントの文書を保存する。研究者の連絡先を書いた文書を調査対象者に渡す。説明文書と同意書は別に添付した。

<結果の公表>

1. 日本生殖免疫学会不育症委員会として、2009年日本生殖免疫学会ならびに他の学会において成績を公表する。その際には、患者のプライバシーには細心の注意を払う。
2. 得られた成績を日本生殖免疫学会不育症委員会として米国生殖免疫学会誌もしくは **Human Reproduction** 誌に投稿する予定。
3. その後、多くの臨床医、患者さんに得られた成績を知ってもらうため、日本生殖免疫学会のホームページに結果を公表する。