

令和 5 年 5 月 16 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09624

研究課題名(和文)慢性子宮内膜炎は不育症病態に関与するか? 脱落膜免疫組織染色と菌叢解析を用いた検討

研究課題名(英文)The association between chronic deciduitis and recurrent pregnancy loss

研究代表者

北折 珠央(Kitaori, Tamao)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・講師

研究者番号：40444989

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文):慢性子宮脱落膜炎(CD)が不育症に関与するか前方視的に検討した。不育症患者は絨毛染色体正常流産群(n=22)、染色体異数性流産群(n=27)にわけ、流産歴のない妊娠初期中絶検体(絨毛染色体正常)(n=17)を対照群としてCDの有無を検討した。さらに次回妊娠が確認できた46例でCDの有無による生児獲得率を比較した。不育症患者においてCDは認められたが、染色体異数性流産群でCDの頻度が有意に高く、染色体正常流産群、対照群では差は認めなかった。CDの有無で生児獲得率、次回妊娠までの期間に差を認めなかった。以上より不育症病態においてCDの関与は示されなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、急速に不妊症、着床障害の分野で注目されている慢性子宮内膜炎という病態が、不育症でも関連するのではないかという報告から、不育症検査として慢性子宮内膜炎を検査する施設が増えてきている。しかしながら不育症との関連、特に胎児の染色体検査を含めた検討はなされておらず今回それを明らかにできた。不育症患者において染色体異常流産で有意に高頻度でみられるが、慢性子宮内膜炎の有無でその後の妊娠までの期間や出産率には影響がみられず直接的な原因ではないということが示唆された。不育症領域では新しい検査や治療が出ると確実な実証なく広まりがちであるが、常にこういった検証が必要であることがわかった。

研究成果の概要(英文):Chronic deciduitis (CD) is defined as the presence of plasma cells in decidua. We examined the role CD plays in recurrent pregnancy loss (RPL). The frequency of CD in 49 RPL patients (22 euploid and 27 aneuploid miscarriages) and 17 control women was assessed and the subsequent live birth rate (LBR) in the presence and absence of CD were compared. For diagnosis, they were classified as Grade 0,1 or 2 based on the number of CD138-positive plasma cells. Grade 1 was 18.2% in patients with euploid miscarriage, 37.0% in patients with aneuploid miscarriage and 23.5% in control women. Grade 2 was 45.5% in patients with euploid miscarriage, 55.6% in patients with aneuploid miscarriage and 23.5% in control women. There was a significant difference in the prevalence of CD ( $p=0.015$ ). The LBR of patients with CD was similar to that of patients without CD. CD was associated with RPL, especially RPL with aneuploid miscarriage. However, it was unclear whether CD was a contributing cause of RPL.

研究分野：不育症

キーワード：不育症 脱落膜 慢性子宮内膜炎 慢性子宮脱落膜炎 菌叢解析

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

流死産をくりかえす不育症は全妊娠中の約 5%と高頻度であり、抗リン脂質抗体症候群、子宮奇形、夫婦染色体均衡型転座、胎児染色体異数性が 4 大原因であるが、約 25%に認められる胎児染色体が正常核型である未だ原因不明の不育症に関しては病態解明が課題である。近年、慢性子宮内膜炎(Chronic endometritis;CE)は不妊症や反復着床不全との関連が報告されており、不育症患者においても 2 週間の抗生剤治療により生児獲得率が向上するとの報告がある。CE は免疫組織染色で CD138 陽性形質細胞の有無や個数で診断する方法が多く用いられているが、いまだ確立された方法はない。また、慢性子宮脱落膜炎(Chronic desiduitis;CD)は流産検体の脱落膜において CE 同様に CD138 陽性形質細胞の有無で診断し、CE との関連を指摘した報告がある。

### 2. 研究の目的

不育症患者の流産組織検体およびコントロールとなる妊娠初期の中絶検体を収集し、免疫組織染色法を用いて脱落膜における CD138 陽性形質細胞の発現の有無を調べ、慢性子宮脱落膜炎(CD)と考えられる病態があるか、それが不育症患者に及ぼす影響を後方視的に検討した。尚、CD の定義は慢性子宮内膜炎(CE)と同様に CD138 陽性形質細胞の有無を基準とした。CE の診断においては、子宮鏡検査も有用とされており、CE に特徴的な所見については、発赤、浮腫、Micro polyp の存在、Strawberry Spot などがあるが、それだけで確定診断とされないのが現状であり課題でもある。

40 歳未満の不育症患者を対象とし、抗リン脂質抗体症候群、子宮奇形、夫婦の染色体異常を認めるものは除外した。流産組織検体を用いて絨毛染色体検査を行い、染色体正常流産群、染色体異常流産群の 2 群に分けた。コントロールは不育症ではない妊娠初期中絶検体で染色体異常を除いたものを用いた。これらの検体の脱落膜でも CD と考えられる病態が存在するか、3 群間の比較で流産や不育症にどのように関与するかを検討する。

不育症患者において、CE が流産の一因となっている可能性が明らかとなれば、その早期発見、治療が流産予防に有用となり得る。子宮鏡検査、子宮内膜の病理学的検査を合わせて行い、CE の早期診断を行っていく必要がある。また、病理学的診断には不可欠な組織診は内膜搔爬による疼痛を伴うため侵襲が低くない。組織診と比べ子宮鏡検査は疼痛が少ないため、子宮鏡検査で CE の存在を示唆する有意な所見を明らかにすることで、侵襲的な検査を減らし、患者への負担の軽減にもつながると考える。

### 3. 研究の方法

2011 年から 2019 年にかけて稽留流産の診断で子宮内容除去術を行った 40 歳未満の不育症患者を対象とし、抗リン脂質抗体症候群、子宮奇形、夫婦の染色体異常を認めるものは除外した。

染色体正常流産群(n=22)、染色体異数性流産群(n=27)と、流産歴のない妊娠初期中絶検体で絨毛染色体正常を確認したもの(n=17)を対照群として、CD の有無を比較検討した。

CD138 陽性形質細胞を 1 つ以上みとめたものを Grade1、HPF で 2 個以上集簇しているものを Grade2、認めないものを Grade0 とした。

さらに次回妊娠が確認できている 46 例について CD の有無による生児獲得率、次回妊娠までの期間を比較した。

#### 4 . 研究成果

Grade1 の頻度は、染色体正常流産群で 18.2%( 4/22 )、染色体異数性流産群で 37.0%( 10/27 )、コントロール群で 23.5%( 4/17 )であった。Grade2 の頻度は、染色体正常流産群で 45.5%( 10/22 )、染色体異数性流産群で 55.6% ( 15/27 )、コントロール群で 23.5% ( 4/17 )であった。染色体異数性流産群で、CD の頻度が有意に多かった ( $p=0.015$ )。

合計で 39 名の不育症患者が CD を有すると診断された。Grade 1+Grade 2 の頻度は、染色体正常流産群で 63.6%( 14/22 )、染色体異数性流産群で 92.6%( 25/27 )、コントロール群で 47.1%( 8/17 )であった。染色体異数性流産群における CD の頻度は有意に高かった( adjusted residuals=3.2 )、染色体正常流産群とコントロール群との間に差はなかった。

その後の妊娠転帰については、49 名中 40 名が妊娠した。そのうち、30 人が正期産で出産し、10 人が再び流産した。6 名は不妊症であった。3 名の患者はフォローアップができなかった。Grade0、Grade1、Grade2 の染色体正常流産患者の生児獲得率は、それぞれ 71.4%、75.0%、70.0%であった。生児獲得率は、Grade 0、Grade 1、Grade 2 の染色体異数性流産患者でそれぞれ 0%、100%、66.7%であった。流産した患者のうち 2 名が異数性流産であり、この 2 名は Grade 2 の染色体異数性流産患者に含まれた。それを除くと、Grade 0、Grade 1、Grade 2 の染色体異数性流産患者の生児獲得率はそれぞれ 0%、100%、80.0%であった。CD を伴わない染色体異数性流産患者で妊娠した患者はいなかった。CD の有無にかかわらず、不育症患者の生児獲得率に有意差はなかった。また、流産からその後の妊娠までの期間や、妊娠の手段についても、Grade0、1、2 の間で差はなかった。

本研究は、CD と原因不明の不育症との関連を、染色体正常流産と染色体異数性流産の不育症患者を区別して検討した最初の研究である。CD は不育症、特に染色体異数性流産を伴う不育症と関連していた。しかし、CD の有無にかかわらず、次の妊娠での生児出生率に差がなかったため、CD が不育症の一因であるかどうかは不明であった。手術や D&C 後の予防的な抗生物質投与が CE を治療する可能性があるため、CD と CE の両方をその後の流産の原因として検討するための更なる研究が必要である。

本研究は論文化し、Journal of Reproductive immunology にアクセプトされ掲載された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Goto T, Goto S, Ozawa F, Yoshihara H, Kitaori T, Komura M, Takahashi S, Ozaki Y, Sugiura-Ogasawara M	4. 巻 156
2. 論文標題 The association between chronic deciduitis and recurrent pregnancy loss	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Reproductive Immunology	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jri.2023.103824	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 後藤 崇人
2. 発表標題 慢性子宮脱落膜炎(Chronic deciduitis)の不育症への関与
3. 学会等名 第74回日本産科婦人科学会学術講演会（国際学会）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	杉浦 真弓 (Sugiura-Ogasawara Mayumi) (30264740)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・教授 (23903)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------