

## 第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

### 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, volume 159, 104129, September, 2023 掲載  
DOI 10.1016/j.jri.2023.104129

不育症は2回以上の流産を繰り返したものと定義されている。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を必要とする Subfertility が存在する。申請者らは、不育症患者において、妊孕性という点で全く異なる臨床像を呈する Superfertility および Subfertility 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。

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、抗リン脂質抗体、抗カルジオリピン(CL)IgG および IgM 抗体、抗 CLβ2 グリコプロテイン(GPI)I 抗体、抗ホスファチジルエタノールアミン IgG および IgM 抗体、および抗ホスファチジルセリン/プロトロンビン抗体、キニノーゲン依存性抗ホスファチジルエタノールアミン抗体 IgG および IgM、抗核抗体、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を後方視的に検討した。

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( $P = 0.022$ )。

抗 CLβ2GPI 抗体の陽性率は SUP 群(4.6%)と N 群(0.8%)で有意差を認めた( $P = 0.016$ )。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( $P = 0.047$ )。母体年齢で調整後も有意差を認めたのは、これら抗 CLβ2GPI 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。

不育症患者における Superfertility 群と Subfertility 群は、母体年齢を除く臨床的特徴が類似していた。不育症患者における妊孕性の違いにおける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等のさらなる集積と分析が必要であると考えられた。

第二次審査では、今回の結果に基づいた具体的な臨床的アプローチ、Superfertility 群の不育症以外の臨床症状について、normal 群における不育症の原因因子に関する知見、一般集団における Superfertility の影響や意義、不育症患者における抗 CLβ2GPI 抗体の結果に関する解釈等について質疑があり、いずれも的確に回答した。

本研究は、不育症の妊孕性の違いによる臨床的意義を考察した最初の研究であり、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。