



Human chorionic gonadotropin in cervical fluid as a predictor of miscarriage

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2013-08-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 高田, 佳世子 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/277

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 4 4 7 号	学位授与年月日	平成 1 8 年 2 月 1 5 日
氏 名	高 田 佳世子		
論文題目	Human chorionic gonadotropin in cervical fluid as a predictor of miscarriage (流産予知としての頸管粘液中 hCG 測定意義)		

博士(医学) 高 田 佳世子

論文題目

Human chorionic gonadotropin in cervical fluid as a predictor of miscarriage

(流産予知としての頸管粘液中hCG測定意義)

論文の内容の要旨

〔はじめに〕

血中のヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCG)は、受精を契機に形成された絨毛組織から産生される。血中のhCGの存在は絨毛組織の存在を証明するものであるが、この血中hCG測定から妊娠初期の流産を予知することは容易ではない。近年、生殖医療の進歩に伴い、早期の妊娠の診断、およびその妊娠が順調であるかどうか見極め、素早く対処できることが重要となってきた。そこで現在適切な流産の早期予知マーカーが求められている。今までにも予知マーカーが報告されているが、実際に臨床上妊娠4～5週の流産予後診断として適切なものはなかった。妊娠初期に著しく増殖する絨毛に着目し、そのマーカーとして頸管粘液中のhCGに注目し、臨床的に有効であるか検討した。

〔対象ならびに方法〕

2002年10月から2003年12月において当院に来院した99例(妊娠4～42週)の単胎の妊婦を対象に前方視的に妊娠の経過及び血中、頸管粘液中のhCGを測定し検討した。99例のうち妊娠4～12週までに当院を初診で受診した方は76例でその内、妊娠初期の経過が順調だった例は59例、流産例が17例である。17例中胎嚢の認められない化学的流産が3例、臨床的流産が14例であった。

初診時に採血及び頸管粘液を採取し、各々のhCG濃度を計測した。その後来院の際、随時この検査を行った。頸管粘液は、まず子宮腔部の粘液を綿球で丁寧に拭い取り、綿棒を子宮頸管内腔に挿入しゆっくりと2回転させ、一定量を採取した。その綿棒を抽出液(phosphate buffered saline)に浸けて2～3分間静置後20～30回細かく上下させて検体を抽出する。これを濾過し余分な細胞を除去し測定するまで-30℃で保存した。血中及び頸管粘液中hCGは酵素免疫測定法のサンドイッチ法にて測定した。

〔結果〕

頸管粘液中hCGは添加回収試験にて平均94.8%(CV2.4%)と良好な回収率であった。

子宮頸管粘液中のhCGは、血中hCGの推移と同様に妊娠4～6週にかけて急激に増加し、8～12週にかけて最高値を示す。その後徐々に減少し、妊娠第2、3半期において一定量を保つ。血中と頸管粘液中hCGとの相関係数は0.74と正の相関を示した。

初診時、妊娠4～12週である単胎妊娠例において以下の比(頸管粘液中／血中hCG)をとると、正常妊娠例においては、59例中56例が1.0未満であり、3例のみ1.0以上であった。比は、 0.38 ± 0.46 (mean \pm SD)であった。流産例においては17例中15例が1.0以上であり、2例のみが1.0以下であった。この比においてROC曲線から1.0をカットオフ値として初期流産の予知する感度は88.2%であり、特異度は94.9%であった。

〔考察〕

頸管粘液中のhCGが血中hCGと相関していることを初めて確認することができた。そして、この推移曲線から外れる症例がほとんど全て流産となっていることも確認できた。頸管粘液中と血中hCGの比をとるとほとんどの症例では1.0未満である。1.0以上の症例は、多くのものが初期流産に至っている。比が1.0以上の場合、その時点において臨床症状が認められないが、その後出血や腹痛などを訴えて来院し流産となっている。ROC曲線よりカットオフ値を1.0とするとこれが流産マーカーとして有用であることがわかる。

妊娠4週時、胚盤胞が子宮内膜へ接着すると、それが刺激となり栄養膜が迅速に増殖し2層に分化をしながら胚盤胞を埋没させ始める。増殖する栄養膜合体体層では栄養膜空隙が形成し始め、子宮胎盤循環が開始する。この頃、子宮内膜表層の欠損部も繊維素凝塊で修復されるが、栄養膜の裂孔に流入する血量が増すため時として出血が生じるように栄養膜合体体層で産生されたhCGも漏出すると考えられる。下降する血中濃度と上昇する頸管粘液中濃度の比をとることによりたとえ各々の変化が微量であっても、また経時的経過を追わなくても、流産徴候を予測することが可能であることが示唆された。

〔結論〕

子宮頸管粘液中と血中hCGにより、妊娠週数に関わらず、また臨床症状が認められる前の早期の段階において、切迫流産の徴候を予知することができた。妊娠初期の流産の50%は妊卵の染色体異常によるものと考えられ、これらの妊娠の継続は困難である。しかし残りの切迫流産は、流産の移行状態と考えられ、正常妊娠経過への復帰が可能でもある状態とされる。したがって早期の切迫流産の診断は治療開始時期を早めることができ、妊娠の転帰を好転させる可能性もあり本診断法は、臨床上有意義であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCG)は、受精を契機に形成された絨毛組織から産生されるが、本測定から妊娠初期の流産を予知することは容易ではない。近年、生殖医療の進歩に伴い、妊娠の早期診断および妊娠が順調であるかの見極めと迅速な対処が重要となってきた。したがって、適切な流産の早期予知マーカーが求められ、これに関する研究報告も散見されるが、実際の臨床上、妊娠4～5週の流産予知診断として適切なものはないのが現状である。そこで、申請者らは、妊娠初期に著しく増殖する絨毛に注目し、頸管粘液中hCGの流産予知マーカーとしての臨床的有用性について検討した。

2002年10月から2003年12月の間に当院に来院した99例(妊娠4～42週)の単胎妊婦を対象とし、前方視的に妊娠の経過および血中、頸管粘液中hCGを測定した。全例中、妊娠4～12週までに当院を初診で受診したのは76例で、うち妊娠初期の経過が順調な正常妊娠例は59例、流産例は17例であった。17例中胎囊の認められない化学的流産が3例、臨床的流産が14例であった。

初診時に採血および頸管粘液採取を行い、各hCG濃度を計測した。その後、各来院時に随時これらの検査を行った。なお、hCGは酵素免疫測定法のサンドイッチ法にて測定した。

以上の検討において、申請者らは以下の結果を得た。

- (1) 頸管粘液中hCGは、添加回収試験にて平均94.8%(CV2.4%)と良好な回収率であった。
- (2) 頸管粘液中hCGは、血中hCGの推移と同様、妊娠4～6週にかけて急激に増加し、8～12週にかけて

最高値を示した後、漸減して妊娠第2～3半期において一定量を保った。血中と頸管粘液中hCGとの相関係数は0.74と正の相関を示した。

- (3) 初診時に妊娠4～12週の単胎妊娠例において、頸管粘液中hCG／血中hCGの比をとると、正常妊娠例では 0.38 ± 0.46 (mean \pm SD)で、59例中56例が1.0未満で、3例のみ1.0以上であった。一方、流産例では17例中15例が1.0以上で、2例のみが1.0未満であった。そこで、この比においてROC曲線から1.0をカットオフ値とすると、初期流産の予知感度は88.2%であり、特異度は94.9%であった。

申請者らは、頸管粘液中hCGが血中hCGと相関していることを初めて確認するとともに、この推移曲線から逸脱する症例がほとんど全て流産していることを明らかにした。また、頸管粘液中と血中hCGの比をみると、ほとんどの症例で1.0未満であるが、1.0以上の場合は、その時点において臨床症状がなくても、多くの例がその後に出血や腹痛などを訴え、流産となっていた。すなわち、ROC曲線よりカットオフ値を1.0とすると、流産マーカーとして有用であることが示された。

この機序として、妊娠4週時、胚盤胞が子宮内膜へ接着すると、それが刺激となり栄養膜が迅速に増殖し2層に分化しながら胚盤胞を埋没させ始める。増殖する栄養膜合体層では栄養膜空隙が形成し始め、子宮胎盤循環が開始される。この頃、子宮内膜表層の欠損部も線維素凝塊で修復されるが、栄養膜の裂孔に流入する血液量が増すため、時として出血が生じるように、栄養膜合体層で産生されたhCGも漏出すると申請者らは考察している。すなわち、下降する血中濃度と上昇する頸管粘液中濃度の比をとることにより、たとえ各々の変化が微量であっても、また経時的経過を追わなくても、流産の予測因子となりうることが示唆された。

以上、本研究結果より、頸管粘液中と血中hCGにより、妊娠週数に関わらず、臨床症状が認められていない早期の段階において、切迫流産を予知できる可能性が示唆された。妊娠初期の流産の50%は妊卵の染色体異常によるものと考えられ、これらの妊娠の継続は困難であるが、残りの切迫流産は流産の移行状態と考えられ、正常妊娠経過への復帰が可能な状態とされている。したがって、切迫流産の早期診断は、治療開始時期を早めることにより、妊娠の転帰を好転させる可能性があり、本診断法は今後の臨床的応用に意義深いものであると考えられる。

審査の過程において、審査委員会は次のような質問を行った。

- 1) 流産の原因について
- 2) 化学的流産と臨床的流産でのhCG値、その他の違いについて
- 3) hyperglycosylated hCGについて
- 4) pregnancy associated plasma protein Aについて
- 5) 頸管粘液のviscosityの違いと鑑別について
- 6) 頸管粘液の採取法と再現性について
- 7) 頸管粘液採取の安全性について
- 8) 血清をマイナス30℃でアッセイまで保存する期間と安定性の保証について
- 9) hCGアッセイに用いたEIAキットと測定原理について
- 10) 本検査手技ならびに測定の術者間でのばらつきについて
- 11) 頸管粘液中hCG／血中hCGの比をとる意義
- 12) 頸管粘液中hCG／血中hCGの比が1.0以上で正常妊娠例と1.0未満で流産例の臨床的背景の詳細について

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、博士(医学)の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者	主査	大園 誠一郎		
	副査	前川 真人	副査	本郷 輝明