

## P4-20 不育症における慢性炎症：高感度 CRP 検査による検討

岡山大学<sup>1</sup>, 岡山大学保健学科<sup>2</sup>佐々木愛子<sup>1</sup>, 中塚幹也<sup>2</sup>, 豊嶋英理子<sup>1</sup>, 安達美和<sup>1</sup>, 清水恵子<sup>1</sup>, 鎌田泰彦<sup>1</sup>, 野口聡一<sup>1</sup>, 平松祐司<sup>1</sup>

【目的】不育症における流産には種々の免疫学的機序が関与している。高感度 CRP 値は慢性的炎症の指標の 1 つであり、心筋梗塞、脳梗塞、末梢血管障害など血管障害の予測因子となる。今回、私達は不育症症例における慢性炎症の指標として高感度 CRP 検査を施行したので報告する。【方法】不育症の 46 症例（うち、抗リン脂質抗体陽性 36 症例）を対象、不育症のない正常婦人 21 症例を Control とした。同意のもと非妊娠時に採血し、血清中の高感度 CRP を蛍光免疫測定法にて測定した。身長、体重、血圧は、抗リン脂質抗体陽性不育症群、抗リン脂質抗体陰性不育症群、Control 群の 3 群間に有意差は見られなかった。【成績】CRP 値は、抗リン脂質抗体陽性不育症群では  $0.50 \pm 0.70$  (mean  $\pm$  S.D.) mg/dl であり、Control 群の  $0.15 \pm 0.09$  mg/dl に比較して有意に高値であった。抗リン脂質抗体陰性不育症群でも、 $0.43 \pm 0.69$  mg/dl と高値であったが有意差は見られなかった。抗リン脂質抗体陽性の不育症症例を、各種の抗リン脂質抗体の有無により分類し、CRP 値を検討すると、抗 Cardiolipin 抗体、Lupus anticoagulant、抗 Prothrombin 抗体の有無により有意差は見られなかった。しかし、抗 Phosphatidylethanolamine 抗体陽性例では  $0.95 \pm 0.11$  mg/dl、陰性例では  $0.35 \pm 0.47$  mg/dl であり、陽性群で有意に高値であった。また、抗 Phosphatidylserine 抗体陽性例では、陰性群に比較して高値の傾向が見られた。【結論】抗リン脂質抗体陽性の不育症症例においては、高感度 CRP 値が上昇しており、慢性的炎症反応が見られる。この subclinical な炎症が病態に関与している可能性がある。

## P4-21 HLA class II と習慣流産免疫療法の効果との関連性に関する解析

新潟大学

能伸太郎, 明石真美, 高桑好一, 田中憲一

【目的】妊娠の免疫的維持機構に関して、母体の胎児抗原に対する積極的な免疫応答の重要性が指摘され、原因不明習慣流産（以下習流）の原因として免疫的妊娠維持機構の破綻が推察されている。また、その背景として、患者夫婦の HLA 抗原の類似性が指摘されている。一方、習流に対する免疫療法の有効性が指摘されているが、その効果と HLA class II 抗原の類似性との関連性についての報告は認められない。そこでこの点を明らかにすることを目的とした。【方法】十分な説明と同意のもと夫リンパ球による免疫療法を施行した原因不明習流夫婦 63 組を対象とした。HLA-DR, DQ の遺伝子型、抗原型については Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) 法により決定した。コントロールとして正常分娩を 2 回以上経験し流産歴のない夫婦 72 組について検索した。夫婦間の HLA の類似性については、妻から夫 HLA をみて、不適合である遺伝子型および抗原型の数を判定、患者群およびコントロール群間で比較した。【成績】習流症例の中で免疫療法成功群（55 例）における HLA-DR, -DQ の不適合遺伝子型数 3 および 4 の症例（胎児が母体に対して必ず不適合の遺伝子型を有することを意味する）は 37 例（67.2%）であった。一方不成功群（8 例）においては 2 例（25.0%）、コントロール群においては 52 例（72.3%）であり、不成功群およびコントロール群間で有意の差が観察された（ $p=0.013$ , Fisher 直接確率法）。【結論】夫婦間の HLA Class II 抗原系の類似性がより強い習流症例では、免疫療法不成功となる可能性が高いことを指摘した。

## P4-22 黄体中期子宮内膜 NK 細胞における Natural Cytotoxicity Receptors と a2V-ATPase 発現に関する検討

弘前大学

福井淳史, 湯澤 映, 木村秀崇, 藤井俊策, 水沼英樹

【目的】Natural Cytotoxicity Receptors (NCRs) は NK 細胞表面に発現し、NK 細胞の細胞傷害性やサイトカイン産生を制御していると考えられている。また a2V-ATPase は単核球表面に発現し、NK 細胞の細胞傷害性やサイトカイン産生を助長することにより細胞外環境を制御していると考えられている。我々は末梢血 NK 細胞における NCRs や a2V-ATPase の発現が、習慣流産患者で変化していることを報告した。この変化が子宮内膜局所でも見られるのか否かを検討することを目的に以下の検討を行った。【方法】子宮内膜日付診目的に採取された子宮内膜の一部を患者の同意のもと本研究に供した。対象は 3 回以上の連続した流産既往を持つ 3 例（習慣流産群）および不妊を主訴とし流産歴を持たない 19 例（対照群）である。子宮内膜は機械的に分散した後に、NK 細胞サブセット（CD16<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>）および子宮内膜 NK 細胞における NCRs（NKp46, NKp44, NKp30）および a2V-ATPase 発現をフローサイトメトリーにて測定した。【成績】NK 細胞サブセットには両群間に差を認めなかった。NK 細胞における NCRs および a2V-ATPase 発現は、対照群では CD56<sup>bright</sup>/NKp46<sup>+</sup>細胞、CD56<sup>bright</sup>/NKp30<sup>+</sup>細胞、CD56<sup>bright</sup>/a2V-ATPase<sup>+</sup>細胞がそれぞれ CD56<sup>dim</sup>/NKp46<sup>+</sup>細胞（ $p<0.0001$ ）、CD56<sup>dim</sup>/NKp30<sup>+</sup>細胞（ $p<0.001$ ）、CD56<sup>dim</sup>/a2V-ATPase<sup>+</sup>細胞（ $p<0.001$ ）に比して有意に増加していた。これに対し習慣流産群では CD56<sup>bright</sup>/NKp46<sup>+</sup>細胞は CD56<sup>dim</sup>/NKp46<sup>+</sup>細胞に比して有意に増加（ $p<0.05$ ）していたものの、それ以外の細胞では差を認めなかった。【結論】習慣流産患者において子宮内膜 NK 細胞における NCRs あるいは a2V-ATPase の発現異常が存在する可能性が示唆された。