

E. 婦人科疾患の診断・治療・管理

Diagnosis, Treatment and Management of Gynecologic Diseases

5. 不育症

Recurrent Pregnancy Loss

はじめに

不育症についてはいまだに原因不明の部分が半数を占めており、そのために標準的検査、治療法がないのが現状である。一般臨床病院でどこまで検査を行うべきかについて、日本産婦人科学会不育症小委員会で検討し、現時点での一次スクリーニング検査が提案された表 E-5-1)。しかし、同ガイドラインではこれらの検査をすべて推奨してはいない。検査の意義の高いものを太字で示した。

なお不育症は繰り返す流死産によって生児を得られない状態であり、習慣流産は3回以上連続する流産と定義されている。1回の流産は約15%、習慣流産は1~2%、不育症は5%程度の頻度と推定されている。既往流産回数、女性の加齢によって流産率は上昇する。女性の晩婚化・少子化の昨今、2回の流産の段階で反復流産として患者の希望があれば精査の対象としている。

夫婦の染色体検査

染色体異常の意味について検査前に説明されなければならない。当院での反復流産患者1,284組の調査では7.8%に9番逆位を含む染色体異常が、4.5%に均衡型転座がみられた(表 E-5-2)。相互転座と診断された患者の次回妊娠における成功率は31.9%であり、正常染色体を持つ夫婦の流産率71.7%と比較して有意に低い成功率であった(表 E-5-3)。ただし累積成功率は68.1%であった。日本の多施設共同研究では診断後初回妊娠での成功率は63.0%であり¹⁾、オランダでの多施設共同研究での累積成功率は83%であった²⁾。つまり流産さえ乗り越えれば、生児獲得率は充分高いことを説明してあげることができる。

日本でも流産予防を目的とした着床前診断が始まっている。体外受精によって得られた受精卵の割球を取り出し、均衡型の受精卵のみを胚移植して流産を防止する技術である。現在出産成功率を明記している報告は3つあり、1回の採卵による成功率は23.7%、47.2%、6.2%である。着床前診断によって出産成功率が改善できるとした case control study は報告されていない。着床前診断を行っても流産は約10%。自然妊娠でも出産が十分可能であること、着床前診断のメリット、デメリットについて遺伝専門医に相談することが望ましい。

子宮形態検査

子宮奇形の診断のために子宮卵管造影法を行う。3D 経腔超音波検査、MRI などによる診断も報告されているが、スクリーニングとしては嘴管法による子宮卵管造影法が子宮底部の観察に優れている。

当院の検討で単角単頸子宮、双角子宮、中隔子宮などの子宮奇形は3.2%にみられた。弓状子宮を含めると約15%になるが弓状子宮が反復流産の原因であるか結論に至っていない。子宮底部筋層内の脈管の減少が流産の原因であると推測されている。双角子宮には

.....

(表 E-5-1) 不育症検査

	一次スクリーニング	ガイドライン推奨レベル
染色体検査	夫婦の染色体検査(G 分染法, 2,400 点)	B
子宮形態検査	経腔超音波検査法(530 点) 子宮卵管造影検査(造影法)(515 点)	A
免疫学的検査	抗リン脂質抗体 抗 CL・ β 2GPI 複合体抗体(230 点) あるいは抗 CL 抗体 IgG(250 点), IgM(保険未収載) ループスアンチコアグラント(290 点) 抗 PE 抗体 IgG, IgM(保険未収載) 抗 PS 抗体 IgG, IgM(保険未収載) 抗核抗体(70 点)	A
内分泌学的検査	基礎体温測定 糖尿病検査 空腹時血糖(11 点) 甲状腺機能検査 TSH(115 点), FT4(140 点) 下垂体機能 PRL(100 点), LH(125 点), FSH(125 点) 黄体機能検査 P4(170 点)	C
凝固系検査	aPTT, PT(29, 15 点), 凝固第Ⅶ因子(240 点)	C

日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会(ヒト生殖のロス(習慣流産等)に対する臨床実態の調査小委員会)

保険点数は平成 20 年 4 月

(表 E-5-2) 不育症の原因

母体側異常	胎児側異常
・抗リン脂質抗体 5-15% ・子宮奇形 3.2% ・内分泌異常? - 黄体機能不全 23.4% - 糖尿病 1% - 甲状腺機能異常 10% - 多のう胞性卵巣症候群 6.2% ・凝固系異常? ・遺伝子多型? ・免疫異常? ・炎症? ・精神的ストレス?	・夫婦染色体転座 4.5% ・胎児染色体数異常約 50%? ・遺伝子異常? ・エピゲノム異常?

子宮形成術, 中隔子宮には Transcervical Resection(TCR)が有効であると報告されている。Hickok et al. は TCR によって 81.8%の成功率が得られたと報告しているが, 習慣流産患者の成功率は過去の流産回数ごとに異なるため厳密な意味のコントロールが得られにくく, 手術の有効性はいまだ明らかではない。手術を施行しなくても出産に成功する

(表 E-5-3) 均衡型相互転座保因者の妊娠帰結

	診断後初回妊娠						累積成功率		
	PGD			自然妊娠			自然妊娠		
	Chun KL*	Otani T	Feyereisen*	Sugiura	Stephenson	日本多	Sugiura	Stephenson	Franssen
患者数	43	29***	35	47	20	46	47	20	157
妻の年齢	31.5±4.0	32.7		29.1±5.6		31.0±3.9**			
既往流産回数		3.4				3.1±1.2			
採卵	59	36	81						
ET 周期	54								
positive hCG	22	17							
流産	6	0							
分娩	14	17	5	15	13	29	32	18	131
出産成功率	32.6%	58.6%	14.3%	31.9%	65.0%	63.0%	68.1%	90.0%	83.0%
成功率/IVF	23.7%	47.2%	6.2%						

* 習慣流産患者と明記されていない

** 転座の診断時の年齢

*** 採卵に失敗した患者は除外されている

(表 E-5-4) 抗リン脂質抗体症候群診断基準

臨床所見

動静脈血栓症

妊娠合併症

- ・ 妊娠 10 週未満の 3 回以上連続した原因不明習慣流産
 - ・ 妊娠 10 週以降の原因不明子宮内胎児死亡
 - ・ 妊娠 34 週未満の重症妊娠高血圧腎症・子癰や胎盤循環不全による早産
- 検査所見(12 週間以上の間隔で 2 回以上陽性)
- ・ Lupus anticoagulant 陽性
(国際血栓止血学会ガイドラインに準じた方法)
 - ・ (β 2glycoprotein I 依存性)抗カルジオリピン抗体 IgG もしくは IgM が中高力価
 - ・ 抗 β 2glycoprotein I 抗体 IgG もしくは IgM が陽性

J Thromb Haemost 2006

症例もあり、慎重な説明が必要である。

抗リン脂質抗体と抗核抗体

抗リン脂質抗体の測定法には ELISA 法とループスアンチコアグラント(LA)と呼ばれる凝固時間法を用いた方法があるが、世界的に標準化された測定方法がないのが現状である。抗リン脂質抗体症候群の新診断基準において測定方法が推奨されているのは抗カルジオリピン抗体、抗 CL・ β ・2GPI 複合体抗体、ループスアンチコアグラントである³⁾。12週間あけて2回陽性であれば抗リン脂質抗体症候群と診断できる。この診断基準は2年ごとに改定されており有用性が証明されれば他の検査も追加される可能性がある。

抗リン脂質抗体症候群の治療についてはアスピリン・ヘパリン併用療法が標準的治療である。ステロイドは早産、妊娠糖尿病などの副作用のため膠原病合併症例にしか使われな

い。また、抗核抗体陽性例に対するステロイド療法も有効性は証明されていない。

内分泌学的検査

基礎体温表を記録してもらい高温5～9日にプロゲステロン値(P)測定を行う。P<10 ng/ml を黄体機能不全と定義した時、黄体機能不全は23.4%にみられたが、その後の流産率は正常群、異常群ともに変わらないという結果が得られたため当院ではホルモン療法は原則として行っていない。しかし、Cochran review はホルモン補充によって習慣流産患者の流産率が改善する可能性を指摘しており、今後の検討課題である。

高プロラクチン血症については、妊娠9週までプロモクリプチンを投与することで成功率が改善できたとする報告があるが、同様の報告は乏しい。多嚢胞性卵巣症候群が習慣流産患者に多いとする欧米の少数の横断研究から LH、FSH が一次スクリーニングに含まれたが、これについても十分なエビデンスではない。

糖尿病、甲状腺機能異常は原疾患の治療が流産の治療とされる。空腹時血糖が100以上であれば75gGTTあるいはHbA1cを測定し、糖尿病と診断されれば妊娠前からインシュリン療法を行う。軽度の甲状腺機能低下は約10%にみられるが、治療の必要性については確証は得られていない。

凝固系検査

LA 陽性患者は生体内では血栓症を起こすが、凝固検査では aPTT が延長することが知られている。安価であり、LA のスクリーニングとして有用である。

1990年代にプロテイン C(PC)、プロテイン S(PS)、アンチトロンビン(AT)欠乏症などの先天性血栓性疾患と流産との関係が報告された。最近のメタアナリシスでは PS 欠乏症と Leiden Mutation(日本人には存在しない)のみが子宮内胎児死亡と関係するという結果であった。血栓性疾患が胎盤における血流障害によって子宮内胎児死亡を起こすとするれば胎盤形成以前の初期流産との関係は疑問である。当院において PC、PS、AT、凝固第Ⅲ因子の低下と反復初期流産の関係を前方視的に調べてみたが、低下症例も正常例もその後の流産率に差を認めなかった。

凝固第Ⅲ因子欠乏症は出血ではなく血栓症を起こすことが知られ、習慣流産との関係も複数報告されているため1次スクリーニング検査に含まれた。当院の前方視的検討でも第Ⅲ因子活性の低下はその後の流産の危険因子であり、第Ⅲ因子活性低下症例に抗凝固療法を施行したところ流産率は有意に改善した。しかし、まだ報告は限られており1次スクリーニングとするには疑問も残る。第Ⅲ因子については遺伝子多型(46C/T)によってその活性が低下し、日本人は欧米人より活性が低いことが知られている。当科において反復流産患者の遺伝子頻度を調べたが対照との差はなく、第Ⅲ因子活性低下の原因は抗体によるものと推測している。

原因不明不育症

散発性流産の50～70%は胎児(胎芽)染色体異常によって起こることが知られている。反復流産において染色体異常率は散発性流産よりも有意に低いが、約半数に確認された。習慣流産患者の中には絨毛染色体異常を繰り返している症例が存在すると推測できる。胎児染色体異常の確認された患者のその後の成功率は、染色体正常の患者の成功率よりも高い。また、治療にもかかわらず、胎児染色体正常流産を認めたら、次の治療を見直すことが必要である。その意味で絨毛染色体検査は一次スクリーニングに含まれなかったが重要であると筆者は考えている。

原因不明不育症について凝固線溶系異常、遺伝子多型、細胞性免疫異常、エプジエネチッ

クな異常，精神的ストレスとの関係が報告されている。しかし，確立された治療法はまだない。1981年に夫リンパ球による免疫療法が報告されて以来，習慣流産の研究は免疫学的妊娠維持機構の解明を中心として進められてきた。しかし，米国FDAは対宿主移植片反応の危険性から，その有効性が明らかになるまで施行しないとしている。Franssen et al. は染色体異常のない不育症患者の84%が5.8年のfollow upの後に健児獲得できたと報告している。原因不明なりに予後が比較的よいことも患者に説明できる。

「原因不明不育症」は何を「原因明らか」とするかによって各施設でまったく異ってくる。そこが不育症の検査・治療の標準化の難しいところである。スクリーニング検査の内容もエビデンス蓄積とともに見直される必要がある。不育症診療はいまだ研究領域と考えられ，臨床研究の蓄積が必要である。

要旨

不育症についてはいまだに原因不明の部分が半数を占めており，標準的検査，治療法がないのが現状である。当院では夫婦いずれかの染色体均衡型転座4.5%，子宮奇形(弓状子宮を含まない)3.2%，抗リン脂質抗体，胎児染色体異常を原因明らかな部分と考えている。黄体機能不全，甲状腺機能異常，凝固線溶系異常，精神的ストレス，免疫異常が流産と関係するのは明らかであるが，指標となる検査，有効な治療についてのエビデンスレベルの高い報告はまだ限られている。

《参考文献》

1. Sugiura-Ogasawara M, Aoki K, Fujii T, Fujita T, Kawaguchi R, Maruyama T, Ozawa N, Sugi T, Takeshita T, Shigeru Saito. Subsequent pregnancy outcomes in recurrent miscarriage patients with a paternal or maternal carrier of a structural chromosome rearrangement. *J Hum Genet* 2008; 53: 622—628
2. Franssen MTM, Korevaar JC, van der Veen F, Leschot NJ, Bossuyt PMM, Goddijn M. Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: case-control study. *BMJ* 2006; 332: 759—762
3. Miyakis S, et al. International consensus statement on a update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 2006; 3: 1—12

〈杉浦 真弓*〉

*Mayumi SUGIURA

*Nagoya City University, Graduate School of Medical Science, Human Reproduction and Embryology, Nagoya

Key words: Recurrent miscarriage · Recurrent pregnancy loss · Antiphospholipid antibody · Translocation

索引語: 反復流産，不育症，抗リン脂質抗体，均衡型転座