

CQ7 反復・習慣流産患者の診断と取り扱いとは？*Answer*

1. 3回以上連続する自然流産の場合、習慣流産と診断する。(A)
2. カウンセリング等の精神的・心理的支援を行いカップルの不安をできるだけ取り除く。(B)
3. カウンセリングの際、以下の説明を加える。(C)
「原因不明習慣流産患者において、女性の加齢、過去の流産回数によって成功率は低下するが、平均すると60～70%は無治療であっても次回妊娠が継続できる。また、以下の精査を行っても約50%の症例で原因特定が困難である」
4. 習慣流産原因検索を行う場合、以下の検査を行う。
 - 1) 抗リン脂質抗体(ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、抗カルジオリピン β 2GP1抗体)(A)
 - 2) 凝固系検査 (C)
 - 3) カップルの染色体検査 (患者およびパートナーの意志および希望の確認が必要)(B)
 - 4) 子宮形態異常検査 (経腔超音波検査、子宮卵管造影、子宮鏡など)(A)
 - 5) 内分泌学的検査など (C)
5. 習慣流産患者が抗リン脂質抗体(ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、あるいは抗カルジオリピン β 2GP1抗体のいずれか)陽性を複数回示した場合、抗リン脂質抗体症候群と診断する。(A)
6. 検査の結果を参考にして、原因に応じた対応を行う。(A)

▷解 説

臨床的に確認された妊娠の10～15%が流産となり、妊娠女性の25～50%が流産を経験している。流産の原因は多岐にわたり、染色体異常、胎児構造異常、感染症、内分泌異常、免疫異常、凝固系異常、子宮奇形などさまざまである。また、環境や薬剤(年齢、喫煙、アルコールなど)による影響も存在する。

原因の有無にかかわらず3回以上流産を繰り返す場合、習慣流産と呼び、1%程度の頻度である¹⁾。流産を反復した場合の次回流産率は上昇し、3回連続流産した場合の次回流産率は29%であるが、6回連続流産後の次回流産率は53%である²⁾。年齢因子も加味した場合、流産再発率は30歳以下で25%であるが40歳以上では52%と有意に上昇する²⁾。

3回以上流産を繰り返した場合には、原因検索および治療のために検査が勧められる。2回流産を繰り返す反復流産においても年齢や患者の強い希望などにより検査が考慮される。1)抗リン脂質抗体、2)

カップルの染色体核型分析、3)経腔超音波検査や子宮卵管造影、子宮鏡などによる子宮形態異常の有無の検査、4)内分泌学的検査、5)凝固系検査などが計画される。

1) 抗リン脂質抗体

・健康保険が適用され得る抗リン脂質抗体検査は、ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体および抗カルジオリピン β 2GP1 抗体である。習慣流産患者がこれらのいずれかについて複数回陽性を示せば、抗リン脂質抗体症候群(APS: antiphospholipid antibody syndrome)と診断される³⁾。習慣流産患者の3~15%に抗リン脂質抗体が陽性となる^{4)~6)}。この定義によるAPS患者での流産率は90%であるとする報告もある⁷⁾。なお、抗フォスファチジルエタノラミン抗体は、上記診断基準には含まれていないが、本邦において多くの施設で検査されており、原因不明血栓症⁸⁾や初期習慣流産⁹⁾との関連を指摘されている。また、2004年の日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会報告において、不育症に対する一次スクリーニング項目(原因として比較的頻度が高い病態をスクリーニングする項目)として、抗フォスファチジルエタノラミン抗体が、上記の抗リン脂質抗体とともに提示されている¹⁰⁾。

・上記抗リン脂質抗体のいずれかが陽性かつ以下の既往のいずれかを認めれば習慣流産の既往がなくともAPSと診断される³⁾。

a) 臨床的血栓症既往(動脈血栓、静脈血栓いずれでも可)、b) 妊娠10週以降の1回以上の胎児死亡、c) 妊娠高血圧腎症重症、子癇または胎盤機能不全による妊娠34週以前の1回以上の早産。したがって、習慣流産既往歴がなくてもa)~c)のいずれかの既往歴がある場合には抗リン脂質抗体の検査が考慮される。

・APSにおいてアスピリン、ヘパリン、プレドニゾロンなどさまざまな治療が妊娠予後改善に試みられてきたが、メタアナリシスの結果では低用量アスピリン+ヘパリンの組み合わせにおいてのみ有意に妊娠予後を改善できた¹¹⁾。前方視的無作為試験において低用量アスピリン+ヘパリン併用療法はAPS合併習慣流産患者の初期流産率を減少させるが¹²⁾¹³⁾、別の無作為試験においては低用量アスピリンのみで十分妊娠予後を改善でき、低用量アスピリン+低分子ヘパリンと予後に差を認めない¹⁴⁾。抗リン脂質抗体陽性の習慣流産患者に対しては、低用量アスピリン(75~100mg/day)投与もしくは、低用量アスピリン+ヘパリン(5,000~10,000単位/day)併用療法で予後改善が期待できる。

2) カップルの染色体検査

・習慣流産患者の2~4%は、カップルのどちらか一方に染色体の均衡型転座を認める¹⁵⁾。均衡型転座保因者である場合は、通常のtrisomyや倍数体による流産に加えて、不均衡型転座(部分モノソミー、部分trisomy)による流産等のリスクが増加する。

・カップルの染色体核型分析を行うことによりリスク評価が可能であるが、転座保因者に対する治療が存在しないため、十分な遺伝学的カウンセリング体制の下に検査を行うことが肝要である。カップルのどちらかに転座があることを明らかにしたくない場合は、その意志は尊重されなければならない。また、出生前診断が可能なことを説明する。

・均衡型転座保因者においても次回妊娠における生児獲得率は50%前後で、染色体異常のない習慣流産患者と比較して差を認めないとする報告¹⁶⁾や、転座保因者においても流産率は高いものの累積成功率は83%で染色体異常のない習慣流産患者と比較して差がないとの報告がある¹⁷⁾。

3) 子宮奇形

・子宮奇形は妊娠中期以降の流産の原因となることが多い。しかし、子宮奇形の頻度は、一般の婦人科受診患者の3%に対して習慣流産患者では10~15%であることから、習慣流産に対してもリスク因子であると考えられる¹⁸⁾¹⁹⁾。

・子宮鏡下および開腹手術での子宮奇形の修復術の習慣流産に対する治療効果について、前方視的な

(表 1) 抗リン脂質抗体症候群の診断基準

臨床基準:

1. 血栓症

1 回以上の動脈もしくは静脈血栓症の臨床的エピソード。血栓症は画像診断、ドプラ検査、または病理学的に確認されたもの。

2. 妊娠合併症

a) 妊娠 10 週以降で他に原因のない正常形態胎児の死亡、または、

b) 重症妊娠高血圧症候群、子癰または胎盤機能不全による妊娠 34 週以前の形態学的異常のない胎児の 1 回以上の早産、または、

c) 妊娠 10 週以前の 3 回以上続けた他に原因のない流産

検査基準:

1. ループスアンチコアグラントが 12 週以上の間隔を開けて 2 回以上陽性 (国際血栓止血学会のガイドラインに沿った測定法による)

2. 抗カルジオリピン抗体 (IgG 型または IgM 型) が 12 週以上の間隔を開けて 2 回以上中等度以上の力価 ($> 40\text{GPL}[\text{MPL}]$), または > 99 パーセンタイル) で検出される (標準化された ELISA 法による)

3. 抗カルジオリピン $\beta 2\text{GP1}$ 抗体 (IgG 型または IgM 型) が 12 週以上の間隔を開けて 2 回以上検出される (力価 > 99 パーセンタイル, 標準化された ELISA 法による)

* 臨床基準をひとつ以上、かつ検査基準をひとつ以上満たした場合抗リン脂質抗体症候群と診断する。したがって、検査基準を満たしても臨床基準に該当する既往がなければ抗リン脂質抗体症候群とは診断されない。

無作為試験での評価はなされていない。後方視的な症例検討では双角子宮および中隔子宮に対する手術後に 70~85% の生児を得たとの報告がある²⁰⁾。

4) その他の検査・治療

・抗核抗体: 習慣流産の 15% 程度に抗核抗体が陽性となるが、無治療でも陽性患者と陰性患者において流産率は変わらない。また、プレドニゾロンおよびアスピリンを投与した無作為試験でも妊娠帰結に差を認めていないため²¹⁾、抗核抗体検査をルチーンに行う必要性は確定していない。

・黄体ホルモン: 黄体機能不全は古くから初期流産との関連が指摘されてきたが、現在は懐疑的な意見も多い。習慣流産に対する通常の黄体ホルモン補充療法や hCG 投与が妊娠率を改善する証拠は乏しい²²⁾²³⁾。

・コントロール不良の 1 型糖尿病や甲状腺機能異常、高プロラクチン血症なども流産の原因となりうる。しかし、症状のない流産患者すべてにこれらの内分泌学的検査をスクリーニング的に行う必要性は乏しい。

・血液凝固因子: protein C, protein S 欠乏症および機能異常、第 V 凝固因子ライデン変異 (日本人には報告例なし)、プロトロンビン遺伝子変異 (G20210A) などの血液凝固に関する異常症は、反復流産や妊娠中期以降の胎児死亡の原因となる²⁴⁾²⁵⁾。

・子宮動脈血流検査: 妊娠初期子宮動脈血流異常と初期流産の関連性も指摘されている^{26)~28)}。特に抗リン脂質抗体陽性習慣流産患者との関連を示唆するが、現状では習慣流産患者にルチーンで検査を行う根拠は乏しい。

・免疫療法: 習慣流産に対するリンパ球免疫療法ないし免疫グロブリン療法の有用性は、無作為試験においては概ね否定的である²⁹⁾³⁰⁾。

・その他の検査: 細菌培養、ウイルス検査、耐糖能、甲状腺機能検査などは症状のない場合はルーチー

ン検査で行う必要性に乏しい。

約50%の習慣流産患者の原因は不明である。しかし、原因不明習慣流産患者においても無治療で60～70%が次回妊娠継続可能である³¹⁾。また、習慣流産は患者に対してさまざまな精神的反応(不安、憂鬱、拒絶、怒り、喪失感、夫婦関係の不和など)を引き起こし、抑鬱そのものも習慣流産の原因となりうる³²⁾。精神的支援を行うことにより流産率を下げるとの報告もあり³³⁾、習慣流産患者に対しては通常の検査治療に加えて、カウンセリングなどのサポート体制も必要であろう。

文 献

- 1) Stirrat GM: Recurrent miscarriage. *Lancet* 1990; 336: 673—675 (III)
 - 2) Clifford K, Rai R, Regan L: Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1997; 12: 387—389 (II)
 - 3) Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al.: International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006; 4: 295—306 (III)
 - 4) Creagh MD, Malia RG, Cooper SM, et al.: Screening for lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in women with fetal loss. *J Clin Pathol* 1991; 44: 45—47 (II)
 - 5) Rai RS, Regan L, Clifford K, et al.: Antiphospholipid antibodies and beta 2-glycoprotein-I in 500 women with recurrent miscarriage: results of a comprehensive screening approach. *Hum Reprod* 1995; 10: 2001—2005 (II)
 - 6) Yamada H, Atsumi T, Kato EH, et al.: Prevalence of diverse antiphospholipid antibodies in women with recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril* 2003; 80: 1276—1278 (II)
 - 7) Rai RS, Clifford K, Cohen H, et al.: High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies. *Hum Reprod* 1995; 10: 3301—3304 (II)
 - 8) Sanmarco M, Alessi MC, Harle JR, et al.: Antibodies to phosphatidylethanolamine as the only antiphospholipid antibodies found in patients with unexplained thromboses. *Thromb Haemost* 2001; 85: 800—805 (II)
 - 9) Sugi T, Matsubayashi H, Inomo A, et al.: Antiphosphatidylethanolamine antibodies in recurrent early pregnancy loss and mid-to-late pregnancy loss. *J Obstet Gynaecol Res* 2004; 30: 326—332 (II)
 - 10) 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報告. *日産婦誌* 2004; 56: 859—861 (III)
 - 11) Empson M, Lassere M, Craig JC, et al.: Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 135—144 (III)
 - 12) Kutteh WH: Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1584—1589 (II)
 - 13) Rai R, Cohen H, Dave M, et al.: Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997; 314: 253—257 (I)
-

- 14) Farquharson RG, Quenby S, Greaves M: Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 408—413 (I)
 - 15) Clifford K, Rai R, Watson H, et al.: An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Hum Reprod* 1994; 9: 1328—1332 (III)
 - 16) Carp H, Feldman B, Oelsner G, et al.: Parental karyotype and subsequent live births in recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2004; 81: 1296—1301 (II)
 - 17) Franssen MT, Korevaar JC, van der Veen F, et al.: Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: index [corrected]-control study. *Bmj* 2006; 332: 759—763 (II)
 - 18) Jurkovic D, Geipel A, Gruboeck K, et al.: Three-dimensional ultrasound for the assessment of uterine anatomy and detection of congenital anomalies: a comparison with hysterosalpingography and two-dimensional sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 233—237 (II)
 - 19) Jurkovic D, Gruboeck K, Tailor A, et al.: Ultrasound screening for congenital uterine anomalies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 1320—1321 (II)
 - 20) March CM, Israel R: Hysteroscopic management of recurrent abortion caused by septate uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 834—842 (II)
 - 21) Laskin CA, Bombardier C, Hannah ME, et al.: Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med* 1997; 337: 148—153 (I)
 - 22) Clifford K, Rai R, Watson H, et al.: Does suppressing luteinising hormone secretion reduce the miscarriage rate? Results of a randomised controlled trial. *Bmj* 1996; 312: 1508—1511 (I)
 - 23) Harrison RF: Human chorionic gonadotrophin (hCG) in the management of recurrent abortion; results of a multi-centre placebo-controlled study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 47: 175—179 (I)
 - 24) Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, et al.: Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet* 1996; 348: 913—916 (II)
 - 25) Rey E, Kahn SR, David M, et al.: Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 901—908 (Meta-analysis)
 - 26) Leible S, Cumsille F, Walton R, et al.: Discordant uterine artery velocity waveforms as a predictor of subsequent miscarriage in early viable pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1587—1593 (II)
 - 27) Nakatsuka M, Habara T, Noguchi S, et al.: Impaired uterine arterial blood flow in pregnant women with recurrent pregnancy loss. *J Ultrasound Med* 2003; 22: 27—31 (II)
 - 28) Pellizzari P, Pozzan C, Marchiori S, et al.: Assessment of uterine artery blood flow in normal first-trimester pregnancies and in those complicated by uterine bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 366—370 (II)
 - 29) Ober C, Karrison T, Odem RR, et al.: Mononuclear-cell immunisation in prevention of recurrent miscarriages: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 365—369 (I)
 - 30) Scott JR: Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD000112 (Meta-analysis)
-