

201018002A

厚生労働科学研究費補助金

成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業

不育症治療に関する再評価と  
新たなる治療法の開発に関する研究

平成 22 年度

総括・分担研究報告書

研究代表者 齋藤 滋

平成 23 (2011) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業

不育症治療に関する再評価と  
新たな治療法の開発に関する研究

平成 22 年度

総括・分担研究報告書

研究代表者 齋藤 滋

平成 23 (2011) 年 3 月

# 目次

## I. 総括研究報告書

### 「不育症に関する再評価と新たな治療法の開発に関する研究」

齋藤 滋	.....	1
・ 図 1 「ポスター」		
・ 表 1 「不育症がテレビで取り上げられた一覧」		
・ 表 2 「不育症が新聞で取り上げられた一覧」		
・ 図 2 「新聞記事」		
・ 図 3 「ホームページ : <a href="http://fuiku.jp">http://fuiku.jp</a> 」		
・ 表 3 「不育症についての Q & A」		

## II. 分担研究報告

1. 「本邦における不育症のリスク因子とその予後に関する研究」		
齋藤 滋、田中忠夫、藤井知行、中塚幹也、 丸山哲夫、竹下俊行、杉 俊隆、山本樹生、 藤井俊策、福井淳史、小澤伸晃、高桑好一、 山田秀人、木村 正	.....	25
2. 「不育症例に対するヘパリン自己注射についての調査」		
齋藤 滋、丸山哲夫、田中忠夫、竹下俊行、 山田秀人、小澤伸晃、中塚幹也、木村 正、 福井淳史、杉 俊隆	.....	49
3. 「本邦における不育症患者の頻度調査」		
杉浦真弓、鈴木貞夫、尾崎康彦、北折珠央	.....	55
4. 「不育症における子宮奇形の impact」		
杉浦真弓、尾崎康彦、北折珠央、鈴木貞夫	.....	57
5. 「子宮奇形を持つ反復流産患者の妊娠帰結調査 手術・非手術の比較多施設共同研究」		
齋藤 滋、杉浦真弓、竹下俊行、杉 俊隆、 丸山哲夫、小澤伸晃、中塚幹也、藤井俊策、 西田正人、林 保良	.....	61
6. 「不育症における抗フォスファチジル エタノールアミン抗体測定意義」		
杉浦真弓、尾崎康彦、大林伸太郎、杉 俊隆、 鈴木貞夫	.....	65

7.	「反復流産患者における抑うつ調査」 中野有美、古川壽亮、杉浦真弓、尾崎康彦、 北折珠央	.....69
8.	「未婚女性の妊娠に関する意識調査」 杉浦真弓、尾崎康彦、北折珠央	.....73
9.	「原因不明不育症に対する薬物療法の有効性調査」 杉浦真弓、尾崎康彦、北折珠央、鈴木貞夫	.....79
10.	「認知行動療法」 中野有美、古川壽亮、杉浦真弓、尾崎康彦	.....83
11.	「不育症夫婦のストレスと メンタルヘルスについての臨床研究」 丸山哲夫	.....89
12.	「不育症女性の妊娠による束縛感と不安」 中塚幹也	.....95
13.	「母体ストレスと着床に関する検討」 下屋浩一郎、勝山博信	.....101
14.	「制御性T細胞の着床、妊娠維持に関する役割についての研究」 齋藤 滋、島 友子、中島彰俊、伊藤実香	.....107
15.	「習慣流産に対する免疫療法ならびに 抗凝固療法症例の臨床的検討」 田中忠夫、川口里恵、梅原永能、高橋絵理、 土橋麻美子、齋藤幸代、仲田由紀、 和田誠司、大浦 訓章	.....111
16.	「不育症治療における低用量アスピリン療法の 安全性に関する検討」 竹下俊行、峯 克也、平原史樹	.....113
17.	「治療抵抗性、難治性習慣流産に対する 免疫グロブリン療法の有用性の検討」 山田 秀人、天野真理子、前澤 陽子	.....123
18.	「不育症患者に対する免疫グロブリン治療 自然流産に対する遺伝学的解析」 小澤伸晃	.....129
19.	「不育症に対する抗血小板療法／抗凝固療法に 関するアンケート調査報告」 木村 正、筒井建紀	.....133

20.	「抗リン脂質抗体による不育症発症メカニズムに関する研究」 藤井知行	.....135
21.	「絨毛癌細胞 (BeWo) での抗 $\beta$ 2-GPI 抗体による サイトカイン産生について」 山本樹生	.....139
22.	「化学妊娠の発生頻度と患者背景に関する前方視的検討」 福井淳史	.....143
23.	「不育症症例に対する $\gamma$ グロブリン療法」 福井淳史	.....147
24.	「不育症患者の血小板機能の検討 -レーザー散乱粒子計測法を用いた検討-」 杉 俊隆	.....151
25.	「不育症に係わる遺伝要因、環境要因及びそれらの交互作用」 佐田文宏、山田秀人	.....155
26.	「不育症患者の血栓性素因の遺伝学的解析、 流産とミトコンドリア」 康 東天	.....163
27.	「慢性感染症による不育症の解析」 早川 智	.....169
28.	「日本人の不育症におけるプロテインZと プロテインZ依存性プロテアーゼインヒビターの解析」 一瀬白帝	.....173
29.	「姉妹染色体の異数性に関する研究」 柳原 格、味村和哉、光田信明	.....179
30.	「流産のエピジェネティックな異常の解析」 秦健一郎	.....191
31.	「ナノマテリアルと流産」 堤 康央	.....197
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	.....203
IV.	研究成果の刊行物・別冊	.....219~390

# 総括研究報告書

## 不育症治療に関する再評価と新たなる治療法の開発に関する研究 総括

研究代表者 齋藤 滋 富山大学大学院医学薬学研究部産科婦人科学教授

### はじめに

平成 20 年度より 3 年間に渡り不育症に関わる研究と広報活動を行ってきた。これまでの多くの成果をまとめたので、不育症に関わっている多くの産婦人科医ならびに看護師、臨床心理士、基礎研究者の参考にさせていただきたい。

本研究班の最大の特徴は、不育症治療を実際に数多く行なっている医師にできるだけ参加していただいたこと、不育症カップルの精神的サポートが必要であったため、精神神経科医にも班員になっていただいたこと、不育症の実態を広く知ってもらうためホームページを開設したり、種々のメディアの取材に積極的に取り組んだことにある。おかげ様で、この 3 年間で「不育症」という名称と、不育症に苦しんでいる方が数多くいることが一般の方々に理解され、また日本における不育症のデータベースが構築され不育症のリスク因子の頻度と治療成績も明らかとなった。その他、班員間での臨床共同研究を行ないその成果を多く発表し、また基礎的立場から不育症の病態を解き明かす研究も発表してきた。以下にその概略を簡単に記載するが、詳細は各分担研究報告を参照していただきたい。

### 【研究分担者】

杉浦 真弓

名古屋市立大学大学院  
医学研究科教授

丸山 哲夫

慶応義塾大学産婦人科学専任講師

田中 忠夫

東京慈恵会医科大学  
産婦人科教授

竹下 俊行

日本医科大学産婦人科学教授

山田 秀人

神戸大学大学院医学研究科教授

小澤 伸晃

国立成育医療研究センター  
周産期診療部医長

中塚 幹也

岡山大学大学院保健学研究科教授

木村 正

大阪大学大学院医学系研究科  
産婦人科教授

藤井 知行

東京大学産科婦人科学准教授

下屋 浩一郎

川崎医科大学産科婦人科学教授

山本 樹生

日本大学産科婦人科学教授

佐田 文宏

国立保健医療科学院  
疫学部社会疫学室長

康 東天

九州大学大学院医学研究院  
臨床検査医学分野教授

早川 智

日本大学病態病理学系  
微生物学分野教授

一瀬 白帝

山形大学医学部  
分子病態学講座教授

柳原 格

大阪府立母子保健総合医療センター  
研究所免疫部門部長

秦 健一郎

国立成育医療研究センター研究所

周産期病態研究部部長  
勝山 博信  
川崎医科大学公衆衛生学教授  
堤 康央  
大阪大学薬学研究科毒性学分野教授  
中野 有美  
名古屋市立大学  
精神・認知・行動医学分野助教  
福井 淳史（平成 22 年度）  
弘前大学大学院医学研究科助教  
杉 俊隆（平成 20 年度）  
東海大学医学部  
産科婦人科非常勤教授  
藤井 俊策（平成 20、21 年度）  
むつ総合病院産科婦人科  
高桑 好一（平成 21 年度）  
新潟大学医歯学総合病院  
総合周産期母子医療センター教授

## I. 不育症という疾患が存在し、治療すれば生児を得られることを知っていただく広報活動

研究班が立ち上がった際、不育症の専門医が少ないことと、適切な診断を行ない最適の治療を行なえば流産を防止できるとすることを知らない医師が多かったため「流産をくり返す方の 85%が無事に出産までたどりつきます」というポスターを作製し、日本産科婦人科学会の全会員に配布した(図 1)。その他、表 1、表 2、図 2 に示すように不育症がテレビや新聞紙上にとりあげられ、一般の方々にも「不育症」が認知されるようになった。内容は不育症が決してまれではないこと、治療をすることにより多くは出産可能であること、血栓性素因のある不育症例に使用するヘパリンカルシウムが保険収載されていないこと、岡山県真庭市が全国に先駆けて不育症治療に関わる医療費の一部を補助することを始めた等である(表 1、表 2)。また、不育症患者からインターネットで種々の不育症に対する情報が氾濫しているが信頼できる情報を得たいとの要望をうけて不育症に対するホームページを作製し(図 3)、Q&A(表 3)も作製した。約 1 年で 12,000 件を超えるアクセスがあった。不育症の関心が高いことが改めて明らかとなった。

## II. 不育症例のデータベース構築

まず不育症の頻度を調査したところ 2 回以上の連続流産歴のある人が 4.2%、3 回以上の流産歴のある人が 0.88%存在することが明らかとなった。さらに

不育症データベースを作製したところ班員から平成 20 年度 538 組、平成 21 年度 892 組、平成 22 年度 1064 組、計 2494 組が登録され、リスク別頻度(子宮形態異常 7.8%、甲状腺機能異常 6.8%、夫婦間の染色体異常 4.6%、抗リン脂質抗体陽性 10.2%、第 XII 因子欠乏 7.2%、Protein S 欠乏 7.4%、Protein C 欠乏 0.2%)が明らかとなった(班員による共同研究)。原因不明が 64.3%あったが、流産例の約 80%に染色体異常があること、今回の平均流産既往回数が 2.8 回であることより約 50%が胎児染色体異常をくり返した偶発的流産である。これらの症例は特別な治療を行なわなくても次回妊娠予後は良好であることが判明した。また現状では何らかの因子で流産が起こっている症例の約 70%にリスク因子が同定されていることが判明した。

## III. 不育症の治療法に関する検討

甲状腺機能異常には内科的治療を行なえば良好な妊娠成功率が得られた。また抗リン脂質抗体症候群では低用量アスピリン＋ヘパリン療法で良好な(72%:90/125)妊娠成功率が得られた。また第 XII 因子欠乏症では低用量アスピリン療法(80%:28/35)、低用量アスピリン＋ヘパリン療法(73.3%:11/15)とも良好な治療成績であった。これまで妊娠 10 週以降の流・死産の既往がある Protein S 欠乏症では低用量アスピリン＋ヘパリン療法が有効であることは報告されていたが、初期流産をくり返す Protein S 欠乏症についての一定の見解はなかった。しかし、今回の調査で無治療群での成功率は 2/19(10.5%)と極めて低いが、低用量アスピリン群で 25/35 (71.4%)、低用量アスピリン＋ヘパリン群で 40/52(76.9%)と高い妊娠成功率が得られたことより、初期流産をくり返す Protein S 欠乏症では少なくとも低用量アスピリン療法は必要であろうとの成績を得た。さらに予後が極めて悪いと考えられていた夫婦染色体異常でも比較的良好的な(50~60%)成功率が得られ累積生児獲得率も高いことが明らかとなった(班員による共同研究)。また、これまで治療成績が明らかでなかった子宮奇形例では中隔の長さ(D)と内腔の長さ(C)の比(D/C 比)が 0.61 以上では流産が多いこと(杉浦)、中隔子宮では手術をした方が予後が良いが、双角子宮では手術のメリットはないことが班員の共同研究で明らかとなった。また難治性症例では大量ガンマグロブリン療法が試みられた(山田、小澤、福井)。

また既往流産回数が 2 回であれば、流産リスク因



子があっても、なかってもカウンセリングを行なった方が妊娠予後が良好であることが判った。すなわち精神的なストレスを改善することの意義が大きいことが判明した。

#### IV. 不育症に対するストレス対策

不育症例の 15.4%に抑うつ、不安障害があること、また十分な時間をかけて次回妊娠への対応や説明を受けることによりストレスが改善することが明らかとなった(杉浦)。また夫婦で参加する不育症学級を開設することによりストレスが軽減することも明らかとなった(丸山、各務)。不育症のストレスについては同様に佐田、中塚も認めており、佐田らはストレス要因に加え遺伝的要因も関与することを明らかにした。また中塚らは心拍変異度(HRV)の検討から流産回数が増えるにつれてストレスが増強すること、免疫系も変化することを示した。その他、ストレスを評価するマーカーとして唾液中のコルチゾール、アミラーゼが有用であることも示された(下屋、勝山)。また極めてストレスが強いうつ症例では認知行動療法が有効であることも証明された(中野)。

#### V. 不育症における基礎的研究

不育症例においてストレスが NK 細胞を増加させ、Th1/Th2 比を上昇させること(中塚)、母体活性化 NK 細胞が胎児由来絨毛外トロホプラストを攻撃すること(中島)、流産脱落膜では制御性 T 細胞が減少すること(齋藤、島)、進行流産になると Th17 細胞が増加することが明らかとなった(中島)。また脱落膜中の NKG2A と TNF $\alpha$  の産生が正の相関をとり、NKG2C が負の相関を取ることも明らかとなった(福井)。また感染と流産と解き明かす免疫学的機序として IL-2 や IL-12 などの Th1 サイトカインが LPS や Poly(I:C) の感受性を亢進させること、これらは TLR の発現亢進によることが明らかにされた(早川)。また寄生虫抗原 rDiAg は流産を減少させることをマウスで確認した(早川、小峰)。またこれまで病原性が明らかでなかったマイコプラズマにも炎症を惹起させ流産・早産を起こす作用があることが証明された(柳原)。その他、抗リン脂質抗体がトロホプラスト上の CD1d と架橋反応を示すことにより IL-12 を産生させ、IL-12 が iNKT 細胞からの IFN $\gamma$  産生を高めトロホプラスト上の CD1d 発現を高めることが明らかとなった(藤井)、また抗  $\beta_2$  GPI 抗体がトロホプラスト上の TLR1,2,3,4,5,6,9,10 の発現を高めることも明らかになった(山本)。また抗リン脂質抗体が不育症のみなら

ず妊娠高血圧症候群のリスク因子であることも明らかとなった(山田)。抗リン脂質抗体の一つである抗 PE 抗体は不育症例で高頻度に認められるが、その病原性については明らかでなかった。杉らは抗 PE 抗体が血小板凝集を促進すること、抗 PE 抗体の一部は第 XII 因子活性を低下させることを見出した。また不育症例では Protein Z(PZ)、PZ 依存性タンパク質分解酵素インヒビター(ZPI)が妊娠しても増加しないため、血栓症のリスクが上昇している可能性が示唆された(一瀬)。また原因不明流産 59 症例中 7 症例に DNA メチル化異常が認められ、新たな流産の要因が明らかとなった(秦)。その他、化粧品や食品に含まれるナノマテリアルの一部が流産や子宮内胎児発育遅延を引き起こすこと(堤)、不育症で高頻度となる遺伝子多型の一つが明らかとなった(柳原)。また流産の原因となる染色体の数の異常(異数性)のメカニズムについては全く不明であったが ESCO2 変異メダカを作製し、子メダカに染色体の異数性が生じる新たなモデルを開発できた(柳原)。

#### VI. 不育症治療の問題点

不育症の専門家が少なく、また治療方針が決まっていなかったため一定した医療が行なわれていないので、木村、筒井によるアンケート調査が行なわれた。結果は予想通り治療方針がばらばらである実態が浮かび上がった。さらに 20 数年前より原因不明の不育症患者に対して行なわれ、現在では有効性が疑問視され、また GVHD などの副作用のためアメリカでは中止されている夫リンパ球免疫療法の全国調査が行なわれ、かなりの施設で未だ施行されていること、施行されている約 1/4 の施設では夫リンパ球に放射線照射をしていないことが明らかとなり、日産婦誌、日本産婦人科医会誌に注意喚起した(竹下、齋藤)。ただし適正な使用をした場合の成功率は約 70%であることも判明した(田中)。しかし、夫リンパ球免疫療法は未だ研究段階の治療法であること、副作用を有する治療法であることは認識されるべきである。またアスピリンの胎児毒性についても検討されたが、現状では問題ないであろうとする結果がえられた(竹下)。不育症スクリーニングでは不育症夫婦染色体検査や抗リン脂質抗体で国際的に認められる抗 CLiGm 抗体が保険収載されていない問題点がある。また、ヘパリンが保険収載されていないこと、ヘパリン自己注射も保険収載されていないため、多くの不育症患者は自費診療でヘパリン自己注射を行なっている。そのためヘパリン自己注射についても班員に

よる調査も行なったが、重篤な副作用は認めなかった。このように検査や治療が保険診療で行なえず、不育症患者にとって大きな経済的負担になっていることも明らかとなった。

流産をくりかえす人の

85%が

無事に出産までたどりつきます。

40%の女性が生涯に流産を経験します。

妊娠しても流産や死産をくりかえしてしまう場合、それは「不育症」です。

原因は人それぞれですが、検査と治療によって85%もの不育症患者が

出産にたどりつくことがわかっています。

あきらめる前に検査と治療を受けましょう。

厚生労働省不育症研究班



表1. 不育症がテレビで取り上げられた一覧

日付	内容	テレビ局	番組名
2008年6月5日	相談室の活動	NHK	NHKニュースコア6 NHK岡山
2010年1月26日	特集「不育症」を知っていますか？	日本テレビ	NEWS ZERO
2010年5月12日	不育症に理解を	NHK	NHKニュースコア6
2010年5月13日			NHKニュース8:45
2010年5月18日			NHKおはよう中国
2010年5月31日			おはよう四国
2010年6月4日			おはよう日本
2010年9月1日	不育症外来の取り組み	NHK	NHKニュースコア6
2010年9月7日			おはよう中国
2010年9月10日	もう流産は繰り返さない	NHK	ふるさと発(中国地方のみの放送)
2010年9月14日	流産は繰り返さない～”不育症”最新の治療法と新たな課題～	NHK	おはよう日本(全国放送)
2010年9月24日	自分を責めないで～流産 41%の衝撃～	NHK	九州沖縄インサイド
2010年10月20日	不育症女性 岡山県真庭市	NHK	ニュースコア6
2010年11月5日			おはよう中国
2010年11月11日	出産をあきらめないで～知られざる不育症～	NHK	福祉ネットワーク(全国放送)
(再放送)11月18日			
(再放送)12月27日			
(再放送)2011年1月10日			
2010年11月29日	胎児が育たない”不育症”	NHK	あさイチ(全国放送)

表2. 不育症が新聞で取り上げられた一覧

日付	内容	新聞社	ページ
2008年5月4日	不妊症治療に関する記事	朝日新聞	
2009年6月29日	流産、死産を繰り返す「不育症」の女性 病院対応に4割不満	山陽新聞	第1面 第22面
2009年8月3日	最新の治療法紹介 岡山大で不育症講演会	山陽新聞	第22面
2009年8月3日	妊娠女性41%流産経験 「不育症」年8万人	中日新聞 (他地方版10紙)	第1面
2009年11月13日	流産繰り返す「不育症」治療で8割出産	朝日新聞	第1面
2009年11月13日	流産を繰り返す「不育症」新しい診断・治療試す	日本経済新聞 夕刊	第7面
2010年3月20日	流産繰り返す不育症 “赤ちゃん今度こそ”	北日本新聞	第35面
2010年5月7日	「今月のテーマ 不育症(上)リスク因子 特定すれば治療も可能」	中日新聞、 東京新聞	第26面
2010年5月14日	「今月のテーマ 不育症(中)自己免疫異常 血栓防ぐ薬物治療が主流」	中日新聞、 東京新聞	第26面
2010年5月21日	「今月のテーマ 不育症(下)子宮形態異常と染色体異常 流産の確率下げる方法も」	中日新聞、 東京新聞	第22面
2010年9月25日	「NK細胞の働きを抑制 血液製剤投与で効果」	神戸新聞	第4面
2010年11月8日	シリカ微粒子、脳まで到達	日本経済新聞	第11面
2010年11月18日	「不育症、多くが産可能～原因の大半、胎児の染色体異常か」	朝日新聞	第22面
2010年11月29日	不育症患者 1割 気分障害疑い	山陽新聞	第22面
2011年1月19日	「あなたの安心 流産後8割が元気に出産」	朝日新聞	第27面
2011年2月2日	「習慣流産」遺伝子を発見 効果的治療に期待」	朝日新聞、中日新聞 毎日新聞、 日本経済新聞	

図2. 新聞記事



↑朝日新聞1面  
2009年  
11月13日



←中日新聞1面  
2009年8月3日



↑朝日新聞 32面  
2010年11月18日

図3. ホームページ: <http://fuiku.jp>



## 表3.

### 不育症についての Q&A

**Q1: 不育症とはどういう病気ですか？**

A: 妊娠はするけれども、流産、死産や新生児死亡などを繰り返して結果的に子供を持ってない場合、不育症と呼ばれています。習慣(あるいは反復)流産はほぼ同意語ですが、これらには妊娠 22 週以降の死産や生後 1 週間以内の新生児死亡は含まれません。不育症はより広い意味で用いられます。

**Q2: 不育症の診断で悩む女性はどれくらいいますか？**

A: 正確な数字は明らかではありませんが、2~5%程度の女性が不育症で悩んでいると思われます。ちなみに本研究班の名古屋市立大学の検討では妊娠を経験した女性の中で 3 回以上の流産の経験のある方は 1.5%、2 回以上の流産の経験のある方は 6.1%でした。

**Q3: 流産はどれくらいの頻度でおきますか？**

A: 女性の年齢にもよりますが、妊娠の 15%程度が流産になると言われています。妊娠反応だけが陽性で、子宮の中に赤ちゃんの袋がみえる前に流産してしまう化学流産はもっと高率(30~40%)に起こっています。通常化学流産は不育症の流産回数には含めません。

**Q4: 流産が起こるのはいつごろが多いのですか？**

A: 妊娠 12 週未満の早期流産が大部分(全流産の約 90%)を占めます。妊娠 12 週以降 22 週未満の後期流産の頻度は少ないとされています。厚生省心身障害研究班報告書(平成 3~5 年度)によると全妊娠に対する流産率は早期流産が 13.3%、後期流産が 1.6%と報告されています。

**Q5: 女性の年齢は流産と関係しますか？**

A: 妊娠の年齢が高齢になると流産率が増加すると考えられています。特に母体年齢が 40 歳以上になると流産の頻度が 40~50%程度に増加します。

**Q6: 不育症の原因は何ですか？**

A: さまざまな原因があります。妊娠初期の流産の原因の大部分は胎児(受精卵)の染色体異常が原因で両親の原因は少ないとされています。そのため、1 回の流産で原因を調べる必要はありません。2 回~3 回以上流産を繰り返す場合は、両親のどちらかに原因がある場合があるので、検査をお勧めします。1 回の流産でも妊娠 10 週以降の場合では、母体の要因が重要になるとされていますので、検査をする意義はあると思います。夫婦の染色体異常に加えて、妻側の要因としては、子宮形態異常、内分泌異常、凝固異常、免疫異常など種々の要因があります。この中には、運悪く流産を繰り返しただけで、異常が無い人も含まれます。詳しく調べても原因が分からない場合が 35~60%ほどあります。不育症患者の 50%は、胎児の染色体異常を偶然繰り返し

ただけという報告もあります。

**Q7: 不育症の検査にはどのようなものがありますか？**

A: 血液検査により、夫婦それぞれの染色体の検査、糖尿病、甲状腺機能や黄体機能などのホルモン検査、凝固因子検査(血を固める働きをみる)、抗リン脂質抗体測定などを行うこともあります。子宮の形の異常や子宮頸管無力症などを調べるために子宮卵管造影検査を行います。必要に応じて MRI 検査などを追加して行う場合もあります。流産を繰り返した時に流産胎児の染色体異常を検査することもできます。原因を特定することにより、次回の妊娠に役立てることができません。

**Q8: 不育症の治療にはどのようなものがありますか？**

A: 検査で見つかった異常について治療を行います。内科疾患やホルモン分泌異常が見つかった場合にはその治療を行います。凝固因子異常や抗リン脂質抗体症候群では、抗血栓療法(アスピリン内服やヘパリン注射)を行う場合もあります。今のところ原因不明不育症に対する確立された治療法はありませんが、積極的な治療をしない経過観察でも比較的良好な結果が得られています。

治療および無治療の患者さんも含め全体としてみると、次の妊娠で約 70%~85%の患者さんが出産に至るという報告があります。

**Q9: 子宮に奇形があると言われました。手術は必要でしょうか？手術をせずにすむ方法はありませんか？**

A: 子宮の形態異常(子宮奇形)では手術を行うこともありますが、手術の有効性については十分に解明されていない場合があります。主治医の先生とよく相談して決める必要があります。

**Q10: 私(夫)の染色体異常が不育症の原因と言われました。どうしたら良いでしょうか？**

A: 染色体異常は持って生まれたもので治すことはできませんが、異常があっても多くの場合は出産できる可能性は十分にあります。あきらめずしっかりと相談・カウンセリングを受けることが大切です。均衡型転座というタイプでは最終的に 60~80%が出産に至ることが最近判ってきました。

**Q11: 免疫療法(夫リンパ球移植療法)の治療成績や手技などについて教えてください。**

A: 原因不明の不育症(習慣流産)の場合に免疫療法(夫リンパ球移植療法)が行われてきました。最近、治療の有効性を疑問視する意見もあり、アメリカでは研究目的以外には実施しないように勧告されています。リンパ球を放射線照射せずに注射した場合、宿主対移植片反応(GVHD)という重篤な副作用が起こることがあります。治療成績などについて十分な説明を受けて治療を選択する必要があります。

Q12: 不育症でも妊娠、出産はできますか？

A: 原因にもよりますが、最終的には80%以上の方が出産することができます。

Q13: 一人目は特に問題なく妊娠し出産しました。その後流産が続いています。どうしたら良いでしょうか？

A: 続発性不育症として同じように検査をおすすめします。

Q14: 不育症治療をして出産した場合、次の妊娠も不育症治療が必要となりますか？

A: 不育症の原因にもよりますが、次の妊娠でも同じように治療が必要となる場合があります。

Q15: 普段の生活で注意することは何でしょうか？

A: 病気の悩みについて主治医の先生と良く相談しておくことも大切です。不育症についてきちんと説明を受けることは治療にも良い効果をもたらします。喫煙は流産に関与する可能性があるため禁煙した方が良いでしょう。過度のアルコールも控えたほうが良いです。

Q16: 不育症について相談するにはどうしたらよいですか？

A: 主治医の産婦人科医師にまずご相談ください。大学病院などで専門外来を行っている施設もあります。

厚生労働科学研究

「不育症治療に関する再評価と新たな  
治療法の開発に関する研究」班



## 【論文発表】

- 1) Yamashita K., Yoshioka Y., Higashisaka K., Mimura K., Morishita Y., Nozaki M., Yoshida T., Ogura T., Nabeshi H., Nagano K., Abe Y., Kamada H., Monobe Y., Imazawa T., Aoshima H., Shishido K., Kawai Y., Mayumi T., Tsunoda S., Itoh N., Yoshikawa T., Yanagihara I., Saito S., Tsutsumi Y. : Silica and titanium dioxide nanoparticles cause pregnancy complications in mice., *Nature Nanotechnology* (Nat. Nanotechnol.), in press.
- 2) Saito S., Nakashima A., Shima T., Future directions of studies for recurrent miscarriage associated with immune etiologies. *J Reprod Immunol.* in press.
- 3) Lin Y, Li C, Shan B, Wang W, Saito S., Xu J, Di J, Zhong Y, Li DJ. Reduced stathmin-1 expression in NK cells associated with spontaneous abortion. *Am J Pathol.*178 : 506-514, 2011.
- 4) Hayashi K., Matsuda Y., Kawamichi Y., Shiozaki A., Saito S.: Smoking during pregnancy increases risks of various obstetric complications: A case-cohort study of the Japan Perinatal Registry Network Database. *J Epidemiol.* 2011; 21:61-66.
- 5) Saito S., Shima T, Nakashima A, Lin Y. Immune surveillance during pregnancy. *Ind. J. Physiol. Pharmacol.* 54:60-63, 2010.
- 6) Saito S., Nakashima A, Shima T, Ito M. Th1/Th2/Th17 and regulatory T cell paradigm in pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 63:601-610, 2010.
- 7) Shima T, Sasaki Y, Itoh M, Nakashima A, Ishii N, Sugamura K, Saito S. Regulatory T cells are necessary for implantation and maintenance during early stage of pregnancy, but not necessary during late stage of pregnancy in allogeneic mice. *J. Reprod Immunol* 85:121-129,2010.
- 8) Nakashima A, Ito M, Shima T, Bac ND, Hidaka T, Saito S.: Accumulation of IL-17-positive cells in decidua of inevitable abortion cases. *Am J Reprod Immunol.* 2010;64:4-11.
- 9) Nakashima A, Ito M, Yoneda S, Shiozaki A, Hidaka T, Saito S.: Circulating and decidual Th17 cell levels in healthy pregnancy. *Am J Reprod. Immunol.*63:104-109, 2010.
- 10) Lash G.E., Burton G.J. , Chamley, L.W. Clifton V.L. , Constancia M., Crocker I.P. , Dantzer V. , Desoye G. , Drewlo S., Hemmings D.G. , Hiendleder S. , Kalionis B. , Keelan J.A., Kudom Y., Lewis R.M., Manuelpillai U. , Murthi P. , Natale D., Pfarrer C., Robertson S., Saffery R. , Saito S. , Sferruzzi-Perri A., Sorevia L. , Waddell B.J. , Roberts C.T.: IFPA Meeting 2009 Workshops Report. Placenta 31, Supplement A, Trophoblast Research, 24: S4-S20, 2010.
- 11) Shiozaki A., Yoneda S., Soeda Y., Saito S.: Antenatal diagnosis of Breus' mole by ultrasonography. *Jpn. J. Obstet. Gynecol. Neonatal Hematol.* 19:43-50, 2010.
- 12) Saito S.: Th17 cells and regulatory T cells: New light on pathophysiology of preeclampsia. *Immunology and Cell Biology. News and Commentary.* 88:615-617, 2010.
- 13) Ito M., Nakashima A., Hidaka T., Okabe M., Bac N.D., Ina S., Yoneda S., Shiozaki A., Sumi S., Tsuneyama K., Nikaido T., Saito S. :A role for IL-17 in induction of an inflammation at fetomaternal interface in preterm labour. *J.Reprod Immunol.* 84:75-85, 2010.
- 14) Sugiura-Ogasawara M., Ozaki Y, Kitaori T, Kumagai K, Suzuki S. Midline uterine defect size correlated with miscarriage of euploid embryos in recurrent cases. *Fertil Steril* 2010. 93(6): 1983-8.
- 15) Sugiura-Ogasawara M., Ozaki Y, Kaneko S, Kitaori T, Kumagai K. Japanese single women have limited knowledge of age-related reproductive time limits. *Int J Obstet Gynecol* 2010. 09(1):75-6.
- 16) Obayashi S, Ozaki Y, Sugi T, Kitaori T, Suzuki S, Sugiura-Ogasawara M. Antiphosphatidylethanolamine antibodies might not be independent risk factors for further miscarriage in patients suffering recurrent pregnancy loss. 2010. 85(2):186-92
- 17) Sugiura-Ogasawara M., Ozaki Y, Kitaori T, Suzumori N, Obayashi S, Suzuki S. Live birth rate according to maternal age and previous

- number of recurrent miscarriages. *Am J Reprod Immunol* 2009; 62: 314–319.
- 18) Mizutani E, Suzumori N, Ozaki Y, Oseto K, Yamada–Namikawa C, Sugiura–Ogasawara M. *SYCP3* mutation may not be associated with recurrent miscarriage caused by aneuploidy. *Hum Reprod* in press.
  - 19) Maruyama T, Masuda H, Ono M, Kajitani T, Yoshimura Y: Human uterine stem/progenitor cells: their possible role in uterine physiology and pathology. *Reproduction*. 2010; 140, 11–22.
  - 20) Masuda H, Matsuzaki Y, Hiratsu E, Ono M, Nagashima T, Kajitani T, Arase T, Oda H, Uchida H, Asada H, Ito M, Yoshimura Y, Maruyama T, Okano H: Stem Cell–Like Properties of the Endometrial Side Population: Implication in Endometrial Regeneration. *PLoS ONE*. 2010; 5(4), e10387.
  - 21) Maruyama T: Stem/progenitor cells and the regeneration potentials the human uterus. *Reprod Med Biol*. 2010; 9, 9–16.
  - 22) Ono M, Kajitani T, Uchida H, Arase T, Oda H, Nishikawa–Uchida S, Masuda H, Nagashima T, Yoshimura Y, Maruyama T: OCT4 expression in human uterine myometrial stem/progenitor cells. *Hum Reprod*. 2010; 25(8), 2059–2067.
  - 23) Mikiya Nakatsuka . Endocrine treatment of transsexuals: assessment of cardiovascular risk factors. *Expert Rev. Endocrinol. Metab*. 5(3) 319–322, 2010
  - 24) Temporal and Spatial Expression of Tumor–Associated Antigen RCAS1 in Pregnant Mouse Uterus. Tskitishvili E, Nakamura H, Kinugasa–Taniguchi Y, Kanagawa T, Kimura T, Tomimatsu T, Shimoya K. *Am J Reprod Immunol*. 2010 Feb;63(2):137–43.
  - 25) Oxidative stress–induced S100B protein from placenta and amnion affects soluble Endoglin release from endothelial cells. Tskitishvili E, Sharentuya N, Temma–Asano K, Mimura K, Kinugasa–Taniguchi Y, Kanagawa T, Fukuda H, Kimura T, Tomimatsu T, Shimoya K. *Mol Hum Reprod*. 2010 Mar;16(3):188–99.
  - 26) Human C–reactive protein enhances vulnerability of immature rats to hypoxic–ischemic brain damage: a preliminary study. Kinugasa–Taniguchi Y, Tomimatsu T, Mimura K, Kanagawa T, Shimoya K, Murata Y, Kimura T. *Reprod Sci*. 2010 May;17(5):419–25.
  - 27) Maternal blood serum and plasma human tumor–associated antigen RCAS1 during the course of uncomplicated pregnancies: a prospective study. Tskitishvili E, Sharentuya N, Tsubouchi H, Kinugasa–Taniguchi Y, Kanagawa T, Shimoya K, Tomimatsu T, Kimura T. *Am J Reprod Immunol*. 2010 Sep;64(3):218–24.
  - 28) The effect of tumor–associated protein RCAS1 gene silencing on blood pressure and urinary protein excretion in pregnant mouse: a pilot study. Tskitishvili E, Nakamura H, Kinugasa–Taniguchi Y, Kanagawa T, Shimoya K, Tomimatsu T, Kimura T. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Oct;203(4):364.e6–364.e12.
  - 29) The change of the salivary stress marker concentrations during pregnancy –Maternal depressive status suppress the changes of those levels. Hiroaki Tsubouchi, Yuichiro Nakai, Masahiro Toda, Kanehisa Morimoto, Yang Sil Chang, Norichika Ushioda, Shoji Kaku, Takafumi Nakamura, Tadashi Kimura, Koichiro Shimoya. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010 in press
  - 30) Effects of 4–hydroxy–2–nonenal (4–HNE), a major lipid peroxidation–derived aldehyde, and N–acetyl–cysteine(NAC) on the cyclooxygenase (COX)–2 expression in human uterine myometrium Kumiko Temma–Asano, Ekaterine Tskitishvili, Takeshi Kanagawa, Takuji Tomimatsu, Tateki Tsutsui, Tadashi Kimura, Yang Sil Chang, Takafumi Nakamura, Yuichiro Nakai, Koichiro Shimoya *Obstet Gynecol Invest* 2010 in press
  - 31) Miyake H, Iwasaki N, Nakai A, Suzuki S, Takeshita T.: The influence of assisted reproductive technology on women with pregnancy–induced hypertension: a retrospective study at a Japanese Regional

- Perinatal Center. *J Nippon Med Sch.* 2010 Dec;77(6):312–7.
- 32) Kawabata I, Nagase A, Oya A, Hayashi M, Miyake H, Nakai A, Takeshita T.: Factors influencing the accuracy of digital examination for determining fetal head position during the first stage of labor. *J Nippon Med Sch.* 2010 Dec;77(6):290–5.
- 33) Abe T, Amano I, Sawa R, Akira S, Nakai A, Takeshita T.: Recovery from peripartum cardiomyopathy in a Japanese woman after administration of bromocriptine as a new treatment option. *J Nippon Med Sch.* 2010 Aug;77(4):226–30.
- 34) Kurashina R, Shimada H, Matsushima T, Doi D, Asakura H, Takeshita T.: Spontaneous uterine perforation due to clostridial gas gangrene associated with endometrial carcinoma. *J Nippon Med Sch.* 2010 Jun;77(3):166–9.
- 35) Inde Y, Yamaguchi S, Kamoi S, Takeshita T.: Transition of cytomegalovirus seropositivity in Japanese puerperal women. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010 Jun;36(3):488–94.
- 36) Hayashi M, Oya A, Miyake H, Nakai A, Takeshita T.: Effect of urinary trypsin inhibitor on preterm labor with high granulocyte elastase concentration in cervical secretions. *J Nippon Med Sch.* 2010 Apr;77(2):80–5.
- 37) Yagi Y, Watanabe E, Watari E, Shinya E, Satomi M, Takeshita T, Takahashi H.: Inhibition of DC–SIGN–mediated transmission of human immunodeficiency virus type 1 by Toll–like receptor 3 signalling in breast milk macrophages. *Immunology.* 2010 Aug;130(4):597–607. Epub 2010 Apr 6.
- 38) Takeuchi H, Takahashi M, Norose Y, Takeshita T, Fukunaga Y, Takahashi H.: Transformation of breast milk macrophages by HTLV–I: implications for HTLV–I transmission via breastfeeding. *Biomed Res.* 2010;31(1):53–61.
- 39) Yamada H, Atsumi T, Amengual O, Koike T, Furuta I, Ohta K, Kobashi G. Anti– $\beta$  2 glycoprotein–I antibody increases the risk of pregnancy–induced hypertension: a case–control study. *J Reprod Immunol* 84:95–99, 2010
- 40) Mitsuhashi T, Warita K, Tabuchi Y, Takasaki I, Kondo T, Sugawara T, Hayashi F, Wang ZY, Matsumoto Y, Miki T, Takeuchi Y, Ebina Y, Yamada H, Sakuragi N, Yokoyama T, Nanmori T, Kitagawa H, Kant JA, Hoshi N. Global gene profiling and comprehensive bioinformatics analysis of a 46,XY female with pericentric inversion of the Y chromosome. *Congenit Anom (Kyoto)* 50:40–51, 2010
- 41) Mitsuhashi T, Warita K, Sugawara T, Tabuchi Y, Takasaki I, Kondo T, Hayashi F, Wang ZY, Matsumoto Y, Miki T, Takeuchi Y, Ebina Y, Yamada H, Sakuragi N, Yokoyama T, Nanmori T, Kitagawa H, Kant JA, Hoshi N: Epigenetic abnormality of SRY gene in the adult XY female with pericentric inversion of the Y chromosome. *Congenit Anom (Kyoto)* 50:85–94, 2010
- 42) Shimada S, Yamada H, Atsumi T, Yamada T, Sakuragi N, Minakami H. Intravenous immunoglobulin therapy for aspirin–heparinoid–resistant antiphospholipid syndrome. *Reprod Med Biol* 9:217–221, 2010
- 43) Yamada H, Ohara N, Amano M. Current concepts on immunological etiologies in recurrent spontaneous abortion and intravenous immunoglobulin therapy. *Res. Adv. in Reproductive Immunology.*1, 1–21, 2010
- 44) Effects of anti  $\beta$  2–GPI antibody on PIGF ,VEGF and sVEGFR1 production from cultured choriocarcinoma cell line Go Ichikawa, Tatsuo Yamamoto, Fumihisa Chishima ,Akikazu Nakamura, Souichirou Kuno,Takayuki Murase, Manami Suzuki J Obstet Gynecol Reseach in press
- 45) Lee SK, Fukui A, et al. Fluctuation of Peripheral Blood T, B, and NK Cells during a Menstrual Cycle of Normal Healthy Women. *J Immunol*, 185: 756–762, 2010
- 46) Obayashi S, Ozaki Y, Sugi T, Kitaori T, Katano K, Suzuki S, Sugiura–Ogasawara M. Antiphosphaetidylethanolamine antibodies might not be an independent risk factor for further miscarriage in patients suffering

- recurrent pregnancy loss. J Reprod Immunol; 85: 186–192, 2010.
- 47) Yamaguchi, T., Ikeda, Y., Abe, Y., Kuma, H., Kang, D., Hamasaki, N. and Hirai, T. (2010) Structure of the membrane domain of human erythrocyte anion exchanger 1 revealed by electron crystallography. J Mol Biol, 397, 179–189.
- 48) Yamaguchi, T., Fujii, T., Abe, Y., Hirai, T., Kang, D., Namba, K., Hamasaki, N. and Mitsuoka, K. (2010) Helical image reconstruction of the outward-open human erythrocyte band 3 membrane domain in tubular crystals. J Struct Biol, 169, 406–412.
- 49) Uchiumi, T., Ohgaki, K., Yagi, M., Aoki, Y., Sakai, A., Matsumoto, S. and Kang, D. (2010) ERAL1 is associated with mitochondrial ribosome and elimination of ERAL1 leads to mitochondrial dysfunction and growth retardation. Nucleic Acids Res, 38, 5554–5568.
- 50) Uchida, Y., Mochimaru, T., Morokuma, Y., Kiyosuke, M., Fujise, M., Eto, F., Harada, Y., Kadowaki, M., Shimono, N. and Kang, D. (2010) Geographic distribution of fluoroquinolone-resistant Escherichia coli strains in Asia. Int J Antimicrob Agents, 35, 387–391.
- 51) Uchida, Y., Mochimaru, T., Morokuma, Y., Kiyosuke, M., Fujise, M., Eto, F., Eriguchi, Y., Nagasaki, Y., Shimono, N. and Kang, D. (2010) Clonal spread in Eastern Asia of ciprofloxacin-resistant Escherichia coli serogroup O25 strains, and associated virulence factors. Int J Antimicrob Agents, 35, 444–450.
- 52) Takazaki, S., Abe, Y., Yamaguchi, T., Yagi, M., Ueda, T., Kang, D. and Hamasaki, N. (2010) Mutation of His 834 in human anion exchanger 1 affects substrate binding. Biochim Biophys Acta, 1798, 903–908.
- 53) Sekiguchi, K., Akiyoshi, K., Okazaki, N., Yamada, H., Suzuki, M., Maeda, T., Suenobu, S., Izumi, T. and Kang, D. (2010) PLEDs in an infant with congenital protein C deficiency: a case report. Clin Neurophysiol, 121, 800–801.
- 54) Schumann, G., Canalias, F., Joergensen, P.J., Kang, D., Lessinger, J.M. and Klauke, R. (2010) IFCC reference procedures for measurement of the catalytic concentrations of enzymes: corrigendum, notes and useful advice. Clin Chem Lab Med, 48, 615–621.
- 55) Ruhanen, H., Borrie, S., Szabadkai, G., Tyynismaa, H., Jones, A.W., Kang, D., Taanman, J.W. and Yasukawa, T. (2010) Mitochondrial single-stranded DNA binding protein is required for maintenance of mitochondrial DNA and 7S DNA but is not required for mitochondrial nucleoid organisation. Biochim Biophys Acta, 1803, 931–939.
- 56) Komine-Aizawa S, Yamazaki T, Yamazaki T, Hattori S, Miyamoto Y, Yamamoto N, Haga S, Sugitani M, Honda M, Hayakawa S, Yamamoto S Influence of advanced age on Mycobacterium bovis BCG vaccination in guinea pigs aerogenically infected with Mycobacterium tuberculosis. Clin Vaccine Immunol. 2010 Oct;17(10):1500–6.
- 57) Negishi M, Izumi Y, Aleemuzzaman S, Inaba N, Hayakawa S. Lipopolysaccharide (LPS)- induced Interferon (IFN)-gamma production by decidual mononuclear cells (DMNC) is interleukin (IL)-2 and IL-12 dependent. Am J Reprod Immunol. 2011 Jan;65(1):20–7.
- 58) Miyamura H, Nishizawa H, Ota S, Suzuki M, Inagaki A, Egusa H, Nishiyama S, Kato T, Pryor-Loishi K, Nakanishi I, Fujita T, Ymayoshi Y, Markoff A, Yanagihara I, Udagawa Y, Kurahashi H. Polymorphism in *annexin A5* gene promoter in Japanese women with recurrent pregnancy loss. Molecular Human Reproduction. in press.
- 59) Nozaki M, Wakae K, Tamaki N, Sakamoto S, Ohnishi K, Uejima T, Minato N, Yanagihara I\*, Agata Y. Regulation of T cell receptor V $\gamma$ 2 gene rearrangement by the Helix-Loop-Helix protein, E2A. International Immunology, in press
- 60) Ohnishi K, Nakahira K, Unzai S, Mayanagi K, Hashimoto H, Honda T, Yanagihara I\*