

## 総合分担研究報告 2

### 分担課題: 不育症例に対するヘパリン自己注射についての調査

研究代表者 齋藤 滋 富山大学産科婦人科学教授  
研究分担者 丸山哲夫 慶應義塾大学産科婦人科学教室専任講師  
田中忠夫 東京慈恵会医科大学産科婦人科学教室教授  
竹下俊行 日本医科大学産科婦人科学教室教授  
山田秀人 神戸大学産科婦人科学教室教授  
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 大阪大学産科婦人科学講座教授  
福井淳史 弘前大学産科婦人科学教室助教  
研究協力者 杉 俊隆 東海大学医学部産婦人科非常勤教授

#### 研究要旨

ヘパリンカルシウムは血栓症を伴う不育症に対して保険収載されていないため自費診療という形で自己注射されている場合が多い。今回厚労研究班員内で調査したところ、317 例が対象となった。対象の内訳は抗リン脂質抗体陽性 31.5%、第XII因子欠乏 30.6%、プロテイン S 欠乏症 15.1%、プロテイン C 欠乏症 2.8%、APTT の延長 1.9%、抗 PE 抗体のみ陽性 21.8%、その他 13.9%であった。96.8%に併用薬が使用されており、併用薬としてはアスピリン併用が 99.7%で、ステロイド併用が 7.5%であった。すでに出産した 309 例中 80.3%が生児を獲得していた。妊娠中の APTT 等の凝固系検査は適時 47.9%、2 週間毎 19.9%、4 週間毎 22.5%、8 週間毎が 9.6%であった。有害事象として過剰投与は 0%、ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)0%、骨量減少 0.3%、刺入部出血 0.3%、注射箇所以外の出血 1.3%、腫脹 3.8%、搔痒感 10.1%、軽度肝機能異常 13.2% であり、重篤な副作用はなかった。

#### A. 研究目的

血栓症を伴う不育症ではヘパリン注射を行なうことがあるが、多くは妊娠初期から分娩直前まで 1日2回の皮下注射を要する。臨床的に使用されているヘパリンカルシウムが不育症に対して保険収載されていないこと、ヘパリンの自己注射も保険収載されていないこともあり多くの症例では自費診療内でヘパリンの自己注射を行なっている。しかし、その際の副作用、安全性については大規模な報告はない。そこで、班員による実態調査を行なった。

#### B. 研究方法

班員で、治療している例でヘパリンの自己注射

を行なっている症例に対して後方視的調査を行ない、連結可能匿名化したデータを富山大学で集計した。

(倫理面への配慮)

富山大学倫理委員会の承認を得て調査を行なった。

#### C. 研究結果

##### 1. ヘパリン自己注射対象症例の内訳

図1に示すように、対象症例のうち抗リン脂質抗体陽性 31.5%、第XII因子欠乏症 30.6%、プロテインS欠乏症 15.1%、プロテインC欠乏症 2.8%、APTT の延長 1.9%、抗 PE 抗体のみ陽性 21.8%、その他 13.9%であった。

## 2. 併用薬

ヘパリン単独は 3.2%に認められるのみで 96.8%には併用薬が処方されていた。アスピリン使用が 99.7%とほとんどの症例に対してアスピリンがヘパリンと同時に処方されていた。ステロイド使用は 23 例(7.5%)であったが、うち 20 例はアスピリンも処方されていた(図 2)。

## 3. 生児獲得率

妊娠帰結が判明している 309 例中、生児獲得率は 80.3%と良好な結果が得られていた。

## 4. 妊娠合併症の頻度

ヘパリンの処方には主に血栓症のリスクの高い妊婦にされるため妊娠合併症のリスクも高くなることが予想されたが、図3に示す如く血栓症(0%)、常位胎盤早期剥離(0.4%)、妊娠高血圧症候群(PIH)(1.2%)、胎児機能不全(3.6%)、子宮内胎児発育遅延(IUGR)(6.5%)、早産(7.7%)であった。日本の早産率は 5.7%であるので早産率はやや高率であったが、その他の合併症で特段に高率となるものはなかった。また妊娠中の血栓症もヘパリンの血栓予防効果がえられたため1例も認められなかった。

## 5. APTT 等の凝固系検査と血算の実施状況

適時との回答が 47.9%と最多であり、2 週間毎 19.9%、4 週間毎 22.5%、8 週間毎 9.6%であった。各施設や症例毎でその管理方法は異なり、一定の基準がないことが明らかとなった。

## 6. 有害事象

自己注射の際、過剰投与や刺入部からの出血などが危惧されるが、過剰投与はなく、また刺入部よりの出血が止まらない症例が 1 例に認めただけであった(図 5)。その他、ヘパリン使用時のヘパリン起因性血小板減少症(HIT)はヘパリン依存性の自己抗体産生による血小板減少と、動静脈血栓を引き起こす重篤な副作用で、その発生率は欧米では 0.5~5%との報告もあるが、今回の 317 例では発症はなかった。その他、注射箇所以外からの出血 1.3%、注射部が赤く腫脹するが 3.8%、掻痒感 10.1%、肝機能異常が 13.2%に認められたが重篤なものではなかった。

## D. 考察

不育症例に対して行なわれているヘパリン自己注射に対する安全性については、これまで調査されていなかった。今回の成績ではヘパリン起因性血小板減少症などの重篤な副作用例はなかった。また誤投与も0であった。これは自己注射する前に十分な教育がなされた為であろう。今後「不育症」という疾患が広く認知されるにつれてヘパリン投与が必要となる症例が増加すると思われる。毎日 2 回の注射を妊娠初期から分娩直前まで病院や診療所で行なうことは極めて大きな負担となり現実的でない。今回の成績で安全に自己管理ができていることが明らかになったので、今後ヘパリンの自己注射が保険で採用されるよう働きかけていくことが重要であろう。

## E. 結論

血栓症リスクを有する不育症に対して行なわれているヘパリン自己注射につき調査を行なった。重篤な副作用はなく患者を教育すれば十分に自己注射が可能と考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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: 血栓性素因のある不育症に対するヘパリンカルシウム自己皮下注射の安全性についての検討。日本産婦人科・新生児血液学会誌 2011, in press.

### 2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

図1.ヘパリン自己注射例の内訳

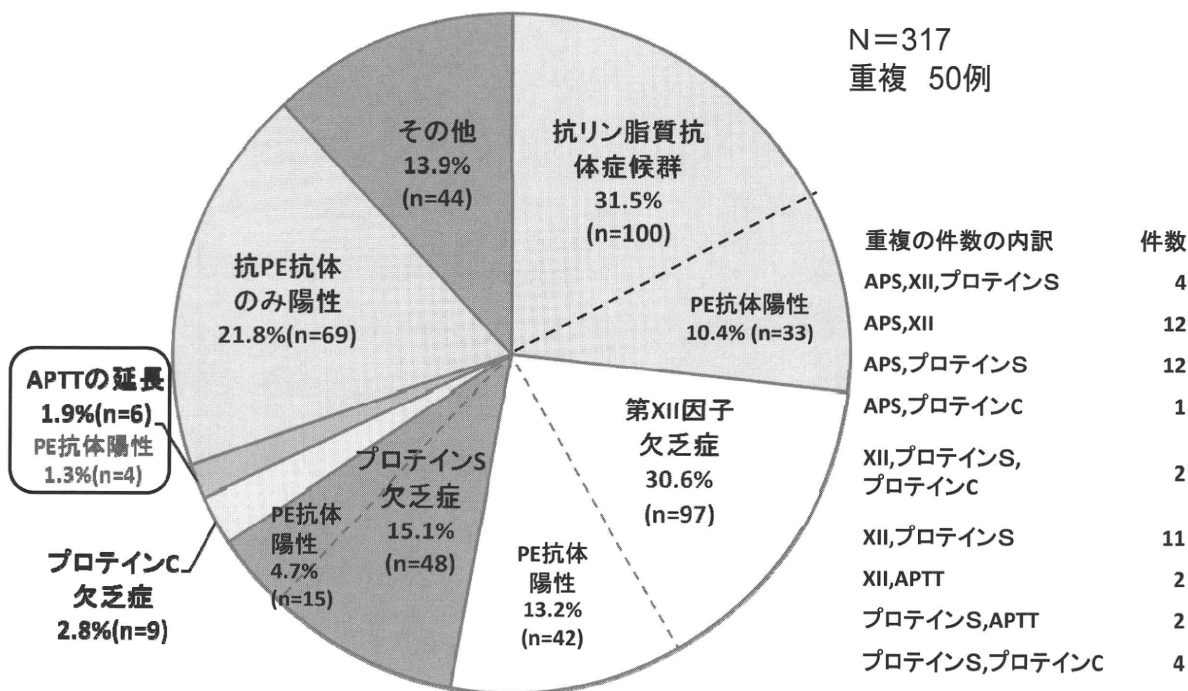
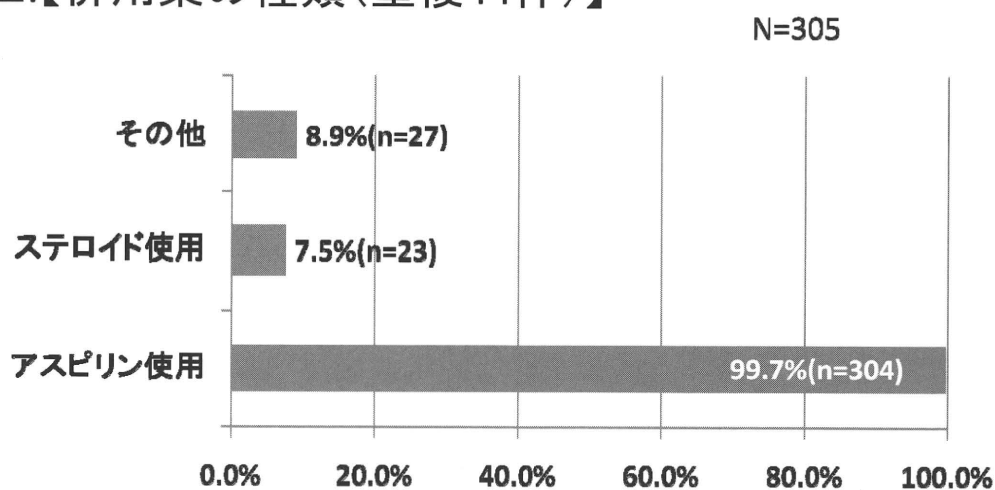


図2.【併用薬の種類(重複44件)】



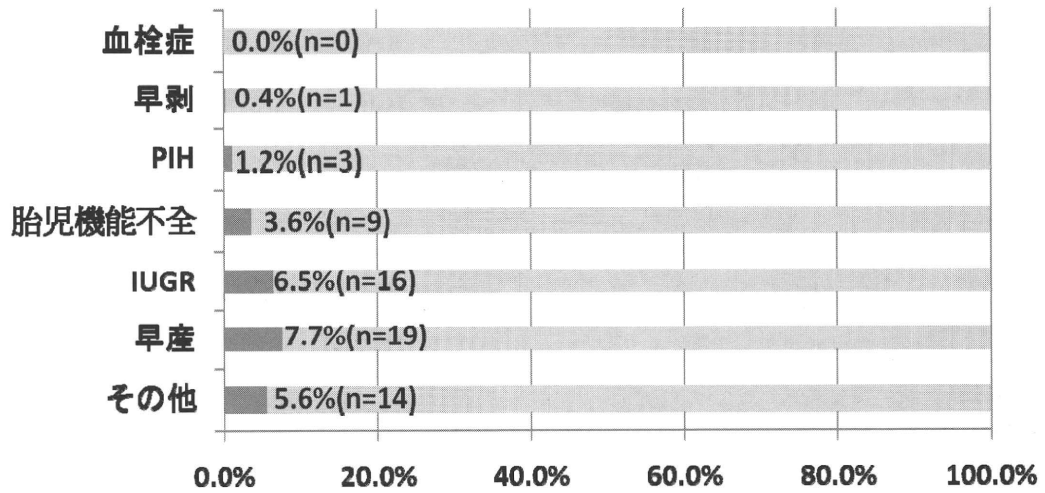
重複の件数の内訳

Asp、ST	20件
Asp、ST、γグロブリン	2件
ST、その他(黄体ホルモン補充、その他)	19件
ST、γグロブリン	3件



図3.【妊娠合併症の頻度(重複7件)】

N=248



重複の件数の内訳

PIH、その他	1件	胎児機能不全、その他	1件
胎児機能不全、IUGR、早産	2件	IUGR、早産	2件
胎児機能不全、IUGR	1件		

図4.【APTT等の凝固系検査と血算の実施状況】

N=311

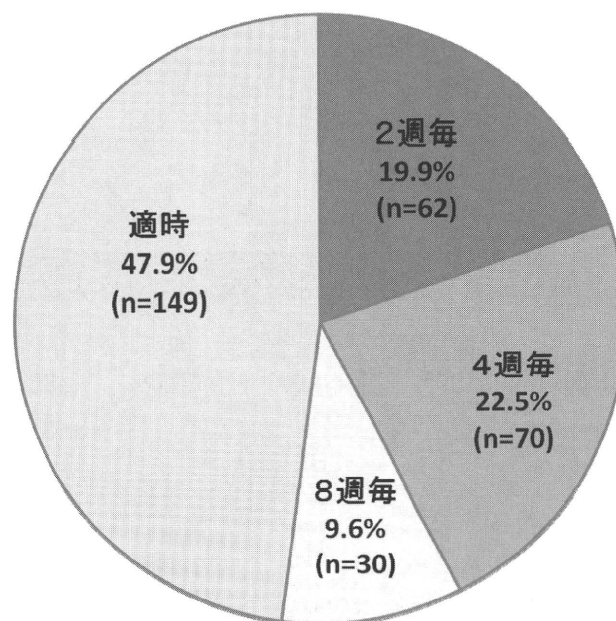
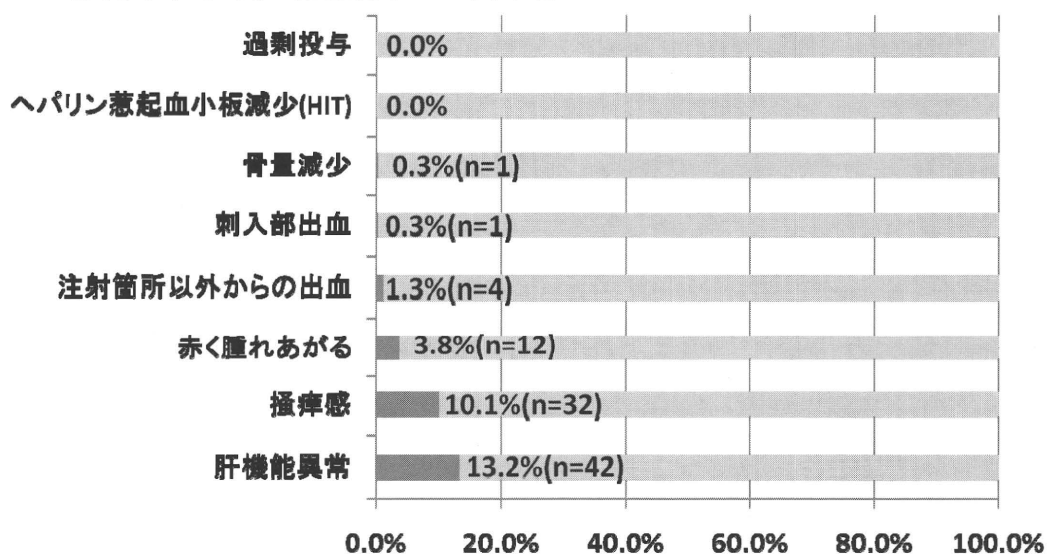


図5. 【有害事象(重複15件)】

N=317



重複の件数の内訳

「注射箇所以外からの出血」と「掻痒感」	1件
「肝機能」と「掻痒感」	6件
「肝機能」と「掻痒感」と「赤く腫れあがる」	1件
「掻痒感」と「赤く腫れあがる」	7件

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	血栓性素因のある不育症に対するヘパリンカルシウム自己皮下注射の安全性についての検討.	日本産婦人科・新生児血液学会誌			2011 in press

## 総合分担研究報告 3



## 分担課題: 本邦における不育症患者の頻度調査

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  
研究協力者 鈴木貞夫 名古屋市立大学公衆衛生学教授  
研究協力者 尾崎康彦 名古屋市立大学大学院医学研究科准教授  
研究協力者 北折珠央 名古屋市立大学大学院医学研究科助教

### 研究要旨

本邦において習慣流産は 0.9%、不育症は 4.2%の頻度であり、妊娠経験者の 38%が流産を経験していることが明らかとなった。不育症患者数は(2 回以上連続流産として、既往も含めて)140 万人、年間約 3 万組が発症していると推定する。

流産、不育症経験者は流産経験のない女性よりも離婚率が高いことが明らかになった。流産はありふれた妊娠合併症であり、不育症患者の 9 割が生涯出産可能なことを国民に啓発する必要がある。

### A. 研究目的

不育症は、妊娠はするけれど流産・死産によって生児を得られない場合をいい、3回以上連続する流産を習慣流産という。習慣流産の頻度は欧米の古い文献で約1%とされているが、本邦での頻度はまったく調査がされていない。不育症の実態を知る上で頻度の調査は極めて重要である。

### B. 研究方法

愛知県岡崎市において生活習慣と遺伝子多型に関する文部省科学研究が名古屋市立大学公衆衛生学講座(研究代表者:鈴木貞夫)によって実施中である。健康診断を受ける 35 歳から 79 歳の一般市民に対する調査であり、問診表に妊娠歴を加えることで頻度が計算できる。本研究は名古屋市立大学倫理委員会の承認を得た。

### C. 研究結果

2010 年 6 月の時点でコホート数:6086 名、女性:2733 名

妊娠あり:2503 名(平均 2.96 回)

流産あり:953 名(38.1%)

2 回以上連続流産あり:105 名

3 回以上連続流産あり:22 名

したがって、習慣流産は 0.88%、不育症は 4.2%、妊娠経験者の 38%が流産を経験していた。

BMI は流産、不育症ともに影響を与えなかった。20

歳の月経不順が強い人ほど不育症頻度が増加した( $p=0.04$ )。

離婚経験は流産なしの 3.0%に対し、流産経験者 5.1%、不育症 8.8%であり、流産が夫婦関係に深刻な影響を及ぼしていることが明らかになった( $p=0.015, 0.016$ )。

しかし、現在の健康感は不育症 74.4(14.2)、流産経験者 75.1(14.8)、流産なし 75.7(13.3)であり、流産と関係がなかった。また、現在の幸福感は不育症 78.1(14.7)、流産経験者 79.7(14.9)、流産なし 79.4(14.6)であり、流産と関係がなかった。

不育症経験者の 95.2%(100/105)が出産し、89.5%(94/105)が授乳していることが明らかになった。

### D. 考察

2007 年人口統計から 35-79 歳女性の数は 3681 万人であり、2 回以上連続流産した女性は  $x105/2733=141$  万人

1 年あたりの発症数はこれを 45 年で割って 31,427 組/毎年という計算が成り立つ。ただし 45 年間で出産数は減少し、妊娠女性の高齢化により流産率は増加しているので補正は必要である。

不育症(2 回以上連続流産として)患者数 140 万人、年間約 3 万組の発症数と推定できる。

欧米では BMI が流産、不育症と関係するという報告が散見されるが、本邦での関係は明らかではなかった。日本人は Caucasian ほど肥満が著名ではなく、

やせの問題もあり、単純な解析では明確にすることが出来ないと考えられた。

黄体機能不全は名古屋市立大学でも反復流産患者の 23%にみられることが判っている。黄体期中期の progesteron 値によってその後の流産を予知することはできなかった。また、progesteron 投与が不育症患者の生児獲得率を改善するというデータもない。しかし、20 歳の月経不順が強いほど不育症頻度が多いということは、内分泌の関与は明らかであり、多くの卵巣症候群、黄体機能不全に関する今後の検討が必要と考えられた。

流産、不育症は離婚頻度を増加させることが明らかになった。流産は男性より女性の精神的影響度の高い疾患であり、夫婦関係に影響を及ぼすという報告は多いが、離婚率も上昇させるほど深刻なものであるなら、流産が極めてありふれた妊娠合併症であり、その後の出産が十分できることを国民に啓発することが重要と考えられた。

不育症経験者の少なくとも 89.5%が生児を得ていることが明らかになった。本研究では死産を出産に含めて回答している者もいると推定されるため、95.2%の出産の中には生児を得ていないものがあるかもしれないが、母乳を与えた経験者が 89.5%存在することは少なくともこれだけは生児を得ていると言える。「子宮奇形研究」において不育症患者の 85.5%が生児獲得していることを報告した。奇形研究では流産後に通院を辞めた患者を「失敗」としているため、85.5%にとどまったが、岡崎コホート研究では生涯出産は不育症患者でも少なくとも約 9 割が可能であることを示した。

鈴木貞夫氏は問診表のなかに人工妊娠中絶術について記載したくないとしてこれを加えなかった。そのため、流産の中に人工流産が入っている可能性を指摘している。しかし、日本語として「流産」との質問に対し、「中絶」を加えて考えることは日本人女性ではほとんどないと推測する。

## E. 結論

本邦において習慣流産は 0.9%、不育症は 4.2%の頻度であり、妊娠経験者の 38%が流産を経験していることが明らかとなった。

## F. 研究発表

1. 論文発表  
執筆中

## 2. 学会発表

第 63 回日本産科婦人科学会発表予定

## 総合分担研究報告 4

## 分担課題: 不育症における子宮奇形のimpact

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  
研究協力者 尾崎康彦 名古屋市立大学大学院医学研究科准教授  
研究協力者 北折珠央 名古屋市立大学大学院医学研究科助教  
研究協力者 鈴木貞夫 名古屋市立大学大学院医学研究科教授

### 研究要旨

不育症患者の精査後初回妊娠において双角子宮、中隔子宮をもつ患者の 59.5%、正常子宮を持つ患者の 71.7%が生児獲得した。子宮奇形を持つ患者は有意に染色体正常流産を経験していた。子宮奇形患者において欠損が大きく、残りの空洞が狭いほど成功率が低下することが世界で始めて明らかとなった。

累積成功率を調査した結果は 78.0%, 85.5%であり、染色体異常、子宮奇形のない患者の 85%が出産に至っていることがわかった。

### A. 研究目的

子宮奇形は正常分娩歴のある女性よりも不妊症、さらに反復流産患者に高頻度にみられる。そのため、双角子宮、中隔子宮に対して形成手術がおこなわれている。しかし、反復流産患者において子宮奇形が見つかった場合にその後の生児獲得率を子宮正常の患者と比較して検討した研究はない。

### B. 研究方法

1986 年から 2007 年に不育症精査のために名古屋市立大学を受診した 1676 組の夫婦について子宮卵管造影を行い子宮奇形の頻度を調べた。さらに子宮奇形をもつ患者と子宮正常の患者のその後の妊娠帰結を比較検討した。

### C. 研究結果

1676 人のうち、54 人(3.2%)に弓状子宮を除く子宮奇形を認めた。精査後初回妊娠において双角子宮、中隔子宮をもつ患者の 59.5%(25/42)が生児獲得し、子宮奇形および夫婦の染色体異常を持たない患者の 71.7%(1096/1528)が生児獲得した ( $p=0.084$ )。さらに累積成功率を調査した結果は 78.0%, 85.5%であり、有意差は認められなかった。しかし、流産絨毛の染色体異常率は 15.4 % (2 of 13) と 57.5 % (134 of 233)であり、子宮奇形を持つ患者は有意に染色体正常流産を経験していた。さらに子宮奇形患者において中隔の深さを D、残りの空洞の高さを C とするとき、流産

群の D/C 比は出産群の D/C よりも有意に大きいことが判明した( $p=0.006$ )。

### D. 結論

先天性子宮奇形は不育症において悪影響があり、胎児染色体正常流産を起こすことが明らかとなった。しかし、子宮奇形があっても必ず流産するわけではなく、子宮腔の欠損が大きいほど流産しやすいことが世界で始めて明らかになった。

### E. 研究発表

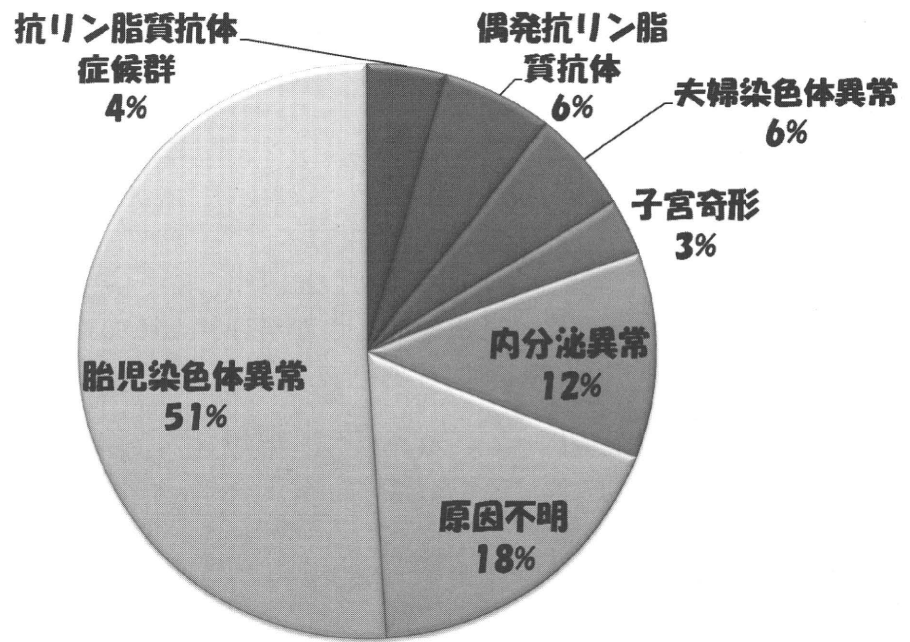
#### 1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K. Uterine anomaly and recurrent pregnancy loss. *Seminars in Reproductive Medicine* (依頼原稿投稿中).



**不育症頻度調査**  
不育症 4.2%、習慣流産 0.9%  
流産経験者 38%  
不育症 140 万人と推定

名古屋市立大学の 1676 組の不育症患者の異常頻度



## 研究成果の刊行に関する一覧表

### 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Kitaori T, Kumagai K, Suzuki S.	Midline uterine defect size correlated with miscarriage of euploid embryos in recurrent cases.	Fertility and Sterility	93	1983-8	2010

## 総合分担研究報告 5

## 分担課題: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

主任研究者 齋藤 滋 富山大学大学院医学薬学研究部教授  
分担研究者 杉浦真弓 名古屋市立大学大学院医学研究科教授  
分担研究者 竹下俊行 日本医科大学教授  
研究協力者 杉 俊隆 東海大学医学部非常勤教授  
分担研究者 丸山哲夫 慶應義塾大学医学部講師  
分担研究者 小澤伸晃 国立成育医療研究センター医長  
分担研究者 中塚幹也 岡山大学大学院保険学研究科教授  
分担研究者 藤井俊策 むつ総合病院産科婦人科産科部長  
研究協力者 西田正人 霞ヶ浦医療センター病院長  
研究協力者 林 保良 川崎市立川崎病院婦人内視鏡科部長

### 研究要旨

子宮奇形に対して手術が実施されているが、不育症患者に対する子宮形成術が生児獲得に寄与しているというエビデンスはない。中隔子宮に対する内視鏡的中隔切除術は生児獲得のために有効であった。双角子宮に対する形成術の有効性は明らかにできなかった。

本研究は手術の有効性を Evidence level II の研究デザインによって世界で初めて示すことが出来た。

### A. 研究目的

「不育症における子宮奇形の impact」研究により双角子宮、中隔子宮が次回妊娠に影響があることが明らかになった。これらの子宮奇形に対し形成手術が実施されているが、合併症もあり、手術が生児獲得に寄与しているかどうか検討した報告は世界中に存在しない。

### B. 研究方法

2002 年 1 月から 2007 年 12 月に不育症精査のために受診した患者に子宮卵管造影を行い双角子宮、中隔子宮、単角子宮、重複子宮を持つ患者をエントリーし、手術・比手術例について

- ① 診断後初回妊娠成功率
- ② 不妊症率
- ③ 累積生児獲得率

を比較検討した。本研究は名古屋市立大学倫理委員会の承認を得た。

### C. 研究結果

227 人が子宮奇形を持つ不育症患者として登録された。患者背景は Table1 に示した。56 人は双角子宮(1 名は転座保因者)、145 人は中隔子宮、12 人は単角子宮、14 人は重複子宮だった。

中隔子宮の 39 人は開腹形成手術、88 人は TCR を受けた。双角子宮の 16 人は開腹形成手術、3 人は TCR を受けた。単角子宮の 1 人は開腹形成手術を受けた。

妊娠帰結は Table 2 に示した。中隔子宮について、手術群 81.3 % (78/96)、非手術群 53.8 % (7/13) が診断後初回妊娠で出産できた( $p=0.025$ )。双角子宮について、手術群 66.7 % (8/12)、非手術群 75.0 % (21/28) が診断後初回妊娠で出産できた(NS)。単角子宮について、手術をしたものを含めて 妊娠した 6 人はすべて出産できた。重複子宮について、45.5 % (5/11) が診断後初回妊娠で出産できた。

観察期間中の累積生児獲得率は、双角子宮手術群 75.0 % (9/12)、非手術群 82.1 % (23/28)、中隔子宮手術群 85.4 % (82/96)、非手術群 61.5 % (8/13) であった。



観察期間中の不妊率は双角子宮手術群 14.3 %、非手術群 6.7 %、中隔子宮手術群 12.7 %、非手術群 13.3 %であった。

観察期間中のすべての患者あたりの生児獲得率は双角子宮手術群 64.3 %、非手術群 76.7 %、中隔子宮手術群 74.5 %、非手術群 53.3 %であった。

#### D. 考察

中隔子宮においては手術によって、診断後初回妊娠、累積生児獲得率ともに改善されることが明らかになった。

子宮奇形に対する開腹形成手術は 1882 年に報告された。その後術式の工夫がなされ、中隔子宮に対しては内視鏡による中隔切除が主流である。この手術は開腹に比較して負担が少なく、しばしば行われてきた。しかし、対照が設定されていない研究しかなく、本研究で初めて手術・非手術の比較が出来た意義は極めて大きい。

手術後の不妊症も心配されたが、本研究結果によれば手術の影響はさほど大きいと考えなくていいと思われた。

また、双角子宮は開腹手術が行われているが、生児獲得率が改善できないことが明らかになった。

現在、双角子宮、中隔子宮、弓状子宮を鑑別する世界標準的基準が存在しない。また、本研究の施設での診断方法、術式の統一も困難であった。ただし、子宮奇形を 227 人集めて解析した研究という視点でも本研究は世界で初めての貴重な研究である。

本研究をきっかけに世界の多施設研究によるさらに症例数の多い case-control study が待たれる。

#### E. 結論

中隔子宮に対する内視鏡的中隔切除術は生児獲得のために有効である。双角子宮に対する形成術の有効性は明らかにできなかった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
投稿中
2. 学会発表

第 27 回ヨーロッパ生殖医学会発表予定

**Table 1** Baseline characteristics of patients with congenital uterine anomalies

	Patients receiving surgery (n=147)	Patients receiving no surgery (n=80)	p
Maternal age Mean (SD)	33.0 (4.5)	32.0 (4.3)	NS
Number of previous miscarriages	2.73 (1.59)	2.68 (1.04)	NS
0	16	2	
1	4	2	
2	52	35	
3	35	28	
4	25	8	
5	9	4	
6	1	1	
7	4	0	
8	0	0	
9	1	0	
No. of previous stillbirths	0.22 (0.60)	0.13 (0.43)	NS
0	123	73	
1	19	4	
2	4	3	
5	1	0	
No. of previous live births*	0.12 (0.44)	0.09 (0.28)	NS
0	133	73	
1	12	7	
3	2	0	
The D/C ratio before surgery	0.97 (1.0)	0.74 (0.74)	NS

\*Including preterm births

Table 2 Comparison of successful pregnancy outcomes between patients with and without surgery

	Bicornuate (n=56)			Septum (n=145)		
	With surgery (n=19)	Without surgery (n=37)	p	With surgery (n=127)	Without surgery (n=18)	p
Mean age (SD)	32.0 (4.0)	31.1 (4.3)	NS	33.0 (4.2)	33.2 (4.1)	NS
No. of previous miscarriages	2.79 (1.99)	2.80 (1.11)	NS	2.72 (1.54)	2.89 (1.05)	NS
No. of previous stillbirths	0.37 (1.16)	0.14 (0.49)	NS	0.20 (0.47)	0.11 (0.32)	NS
No. of previous live births	0.16 (0.37)	0.06 (0.24)	NS	0.12 (0.45)	0.11 (0.32)	NS
No. of patients who could be followed up	14	34*		115**	15	
Live birth rate at the first pregnancy after examination	66.7 % (8/12)	75.0 % (21/28)	NS	81.3 % (78/96)	53.8 % (7/13)	0.025
Abnormal embryonic karyotype	0/0	1/4		1/1	2/3	
Infertile after diagnosis***	2 (14.3 %)	2 (6.7 %)	NS	14 (12.7 %)	2 (13.3 %)	NS
Cumulative live birth rate	75.0 % (9/12)	82.1 % (23/28)	NS	85.4 % (82/96)	61.5 % (8/13)	0.049
Cumulative live birth rate per patient	64.3 % (9/14)***	76.7 % (23/30)	NS	74.5 % (82/110)	53.3 % (8/15)	0.086

\*One patient with a bicornuate uterus was terminated at 20 weeks' gestation because of fetal anomaly. One patient with a bicornuate uterus and translocation miscarried because of unbalanced chromosomes. \*\*One couple did not try to conceive. These cases were all excluded from the analysis. \*\*\*Infertile was determined as not pregnant after one year trying to conceive.

7 patients are trying to conceive now. We could not follow up outcomes of 27 patients after diagnosis.

## 総合分担研究報告 6