

【参考文献】

- 1-1) Stray-Pedersen B, Stray-Pedersen S. Etiologic factors and subsequent reproductive performance in 195 couples with a prior history of habitual abortion. *Am J Obstet Gynecol.* 1984 ;148:140-6.
- 1-2) Clifford K, Rai R, Regan L. Future pregnancy outcome in unexplained recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod.* 1997 ; 12 : 387-9.
- 1-3) 齋藤滋, 田中忠夫, 藤井知行他. 本邦における不育症リスク因子とその子後に関する研究. 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 20 年度～ 22 年度総合研究報告書 PP49-55. 2011.
- 1-4) Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ.* 2000 ; 320 : 1708-12.
- 1-5) 日本母性保護産婦人科医会研修ノート 流産・早産の管理. P4-5. 1997.

2. 定義及び頻度

[定 義]

1) 流 産

日本産科婦人科学会は、「妊娠 22 週未満の胎児が母体から娩出されること」を「流産」と定義しています(妊娠 22 週以降の場合の死亡胎児の出産は死産と定義)。つまり、何らかの原因で胎児が亡くなってしまい妊娠が継続しなくなることです。日本産科婦人科学会の定義ではさらに、妊娠 12 週未満の「流産」を「早期流産」、妊娠 12 週以降 22 週未満の「流産」を「後期流産」としています。妊娠 12 週未満の早い時期での流産が多く、流産全体の約 90% を占めます (2-1)。

2) 習慣流産

流産を 3 回以上繰り返した場合を「習慣流産」と言います(死産や早期新生児死亡は含めません)。出産歴がない原発習慣流産と、出産後に流産を繰り返す続発習慣流産があります。続発習慣流産は、胎児染色体異常(赤ちゃんの染色体異常)による場合が多く、明らかな原因は見つかりにくい傾向があります。

3) 反復流産

流産を 2 回以上繰り返した場合を「反復流産」と言います。最近、反復流産も原因精査の対象と考えられるようになってきました。

4) 不育症

いわゆる「不育症」は単一の診断名ではなく、複数の病態を含みます。厚生労働科学研究班(齋藤班)では、「妊娠はするけれど 2 回以上の流産・死産もしくは生後 1 週間以内に死亡する早期新生児死亡によって児が得られない場合」、つまり、22 週以前の流産を繰り返す反復流産、習慣流産(上記 2)、3))に加え、死産・早期新生児死亡を繰り返す場合を含めて「不育症」と定義しています。これは、これらの事例の約半数は偶発的流産で、特別な治療を行わなくても次回妊娠予後は良好ですが、残りの半数に凝固異常や夫婦の染色体異常や、子宮形態異常などの共通のリスク因子が認められることがあるためです。ただし、早期新生児死亡を繰り返す場合は、一般的な不育症のリスク因子以外の要因で生じていることもあります。

※（参考）生化学的妊娠

妊娠反応が陽性となった後、超音波で胎嚢（赤ちゃんの袋）が子宮内に確認される前に流産となることをいいます。生化学的妊娠は、以前は化学妊娠や化学流産と呼ばれていましたが、流産と区別するため生化学的妊娠と呼ばれるようになりました（2-2）。この病態は、妊娠検査薬の感度が高くなったことで診断されるようになったものであり、現在のところ、日本産科婦人科学会の定義では、流産回数には含めないことになっています。不妊症や不育症でない若い健康なカップルでも、毎回、月経予定日に尿妊娠検査を行えば、高率に生化学的妊娠と診断されることになるからです。生化学的妊娠を繰り返す場合には、不妊症に含まれるのではないかという意見もありますが、現在のところ、国内外に明確な治療方針はありません。今後の検討課題です。

【頻度】

流産は、妊娠の10～20%の頻度（2-1、2-3）で起こる妊娠最大の合併症です。この頻度は女性の加齢とともに増加し、40歳代の流産は50%という報告（2-3）もあります。加齢とともに胎児染色体異常が増加するからです。欧米の文献によれば習慣流産は約1%、反復流産は約5%とされています（2-4）。

厚生労働科学研究班（齋藤班）では、妊娠歴のある35～79歳の女性うち、3回以上の流産は0.9%、2回以上の流産は4.2%で、38%が1回以上の流産を経験していることが明らかとなり、欧米の値とほぼ同じ値であることがわかりました。

最近では、妊娠・出産数が減少した一方で、妊娠女性の高齢化により、流産率は増加しています。このため正確な不育症例の数はわかりませんが、年間の妊娠届出数や流産の頻度から考えると、毎年妊娠される方のうち、数万人は不育症の可能性があります。いずれにしても、不育症は決してめずらしいものではありません。

【参考文献】

- 2-1) 日本母性保護産婦人科医会研修ノート 流産・早産の管理. P4-5. 1997.
- 2-2) ARTに関する用語集 [ICMART Glossary] 翻訳. 日産婦学会誌. 2011; 63: 79-91.
- 2-3) Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. BMJ. 2000; 320: 1708-12.
- 2-4) Branch DW, Gibson M, Silver RM. Recurrent miscarriage. N Engl J Med. 2010; 363: 1740-1747.

3. 反復・習慣流産(いわゆる「不育症」)のリスク因子

1) 不育症のリスク因子

妊娠初期の流産の原因の大部分(約80%)は、胎児(受精卵)の偶発的な染色体異常とされていますが、流産を繰り返す場合には、その他に、流産のリスクが高まる「リスク因子」を有することがあります。さまざまなリスク因子がありますが、リスク因子がある場合でも、100%流産するわけではないので、「原因」ではなく「リスク因子」と表現しています。

反復・習慣流産(不育症)のリスク因子には、夫婦の染色体異常に加えて、妻側の要因として、子宮形態異常、内分泌異常、凝固異常、母体の高齢年齢などがあります。主なものの内容は以下のとおりです。

① 夫婦染色体異常

妊娠初期の流産の原因の大部分(約80%)は胎児(受精卵)に偶発的に発生した染色体異常ですが、流産を繰り返す場合は、夫婦どちらかに均衡型転座などの染色体構造異常がある可能性が高くなります。その場合、夫婦とも全く健康ですが、卵や精子ができる際(染色体が半分となる減数分裂の場合)、染色体に過不足が生じることがあり、流産の原因となります。

② 子宮形態異常

双角子宮、中隔子宮などの子宮の形態異常がある場合には、流・早産を繰り返すことがあります。子宮の形によっては、着床の障害になったり、胎児や胎盤を圧迫して、流・早産になることがあると考えられています。

③ 内分泌異常

甲状腺機能亢進・低下症、糖尿病などでは流産のリスクが高くなります。甲状腺自己抗体の影響などや、高血糖による胎児染色体異常の増加の関与が指摘されています。なお、これらの内分泌疾患では、早産等の産科合併症のリスクも高いため、妊娠前から妊娠中にかけて、良好な状態を維持することが重要です。

④ 凝固異常

抗リン脂質抗体症候群^{注1)}、プロテインS欠乏症、プロテインC欠乏症^{注2)}、第Ⅻ因子欠乏症^{注3)}などの一部では、血栓症などにより、流産・死産を繰り返すことがあります。また、流産・死産とならなくても、胎児の発育異常や胎盤の異常を来すことがあります。

注1) 抗リン脂質抗体は、膠原病などの病気の際や、不育症例の一部に認められる抗体で、この抗体ができることにより、全身の血液が固まりやすくなり、動脈や静脈に血栓、塞栓症を引き起こすことがあります。特に血

液の流れの遅い胎盤のまわりには血栓が生じやすく、胎盤梗塞により流産や死産が起こるとされています。最近の研究では抗リン脂質抗体は胎盤のまわりに炎症を引き起こし、その結果、流産になることも判ってきました(3-1)。抗リン脂質抗体陽性の妊婦さんに血栓予防のためヘパリンを使用することがありますが、ヘパリンには胎盤周辺の血栓をできにくくする作用と、炎症を抑える作用があることが判ってきています(3-2)。

注2) プロテインSやプロテインCは、血液を固める(凝固させる)活性化Va因子、活性化VIIIa因子を不活性化させる作用があり、血液凝固を防いでいます。プロテインSやプロテインCが減少すると血液凝固が起こりやすくなり、血栓、塞栓がでやすくなります。妊娠中は、プロテインS量が低下しやすいため、血栓症のリスクが高くなります。プロテインS欠乏症は白人では、0.03～0.13%と低率ですが、日本人では1.6%と高率で、日本人に多いのが特徴です(3-3)。厚生労働科学研究班(齋藤班)では、不育症患者ではプロテインS欠乏症が7.4%と日本人の平均値より高率でした(3-3)。

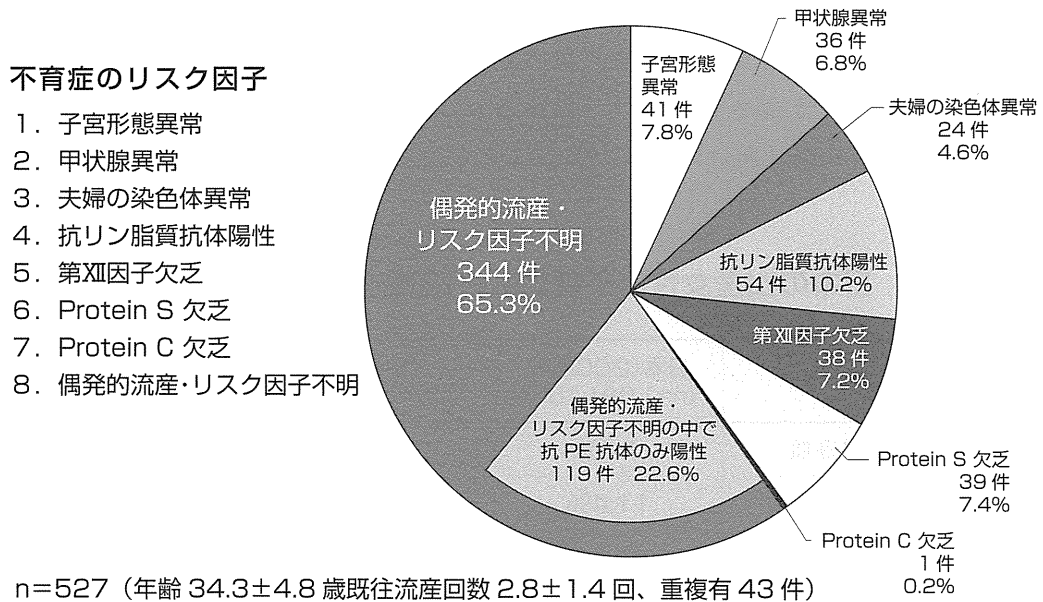
注3) 第XII因子は、血液凝固因子の一つで、欠乏すると血栓や流産を引き起こしやすいといわれています。しかし、第XII因子を完全に欠損する場合でも、流産しないことがあり、第XII因子欠乏症と流産の関係については、不明な点も多いのが現状です。

一般に、1回の流産でリスク因子を検査す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、両親のどちらかにリスク因子がある可能性があるため、リスク因子の検査が勧められます。なお、1回の流産でも妊娠10週以降の流産の場合や死産、早期新生児死亡の場合には、母体の要因が大きくなるとされていますので、検査をする意義はあります。ただ、不育症はリスク因子がわからないことも多く、その大半は、胎児の染色体異常を偶然繰り返しただけの症例で、両親には特にリスク因子がないことがわかっています。検査をして、リスク因子が見つからなかった場合は、安心して次回の妊娠に臨むよう指導して下さい。

2) 不育症のリスク因子の頻度

厚生労働科学研究班(齋藤班)では、不育症のリスク因子の頻度(図1)は、子宮形態異常7.8%、甲状腺異常6.8%、夫婦いずれかの染色体異常4.6%、抗リン脂質抗体陽性10.2%、第XII因子欠乏症7.2%、プロテインS欠乏症7.4%、プロテインC欠乏症0.2%でした。残りの65.3%はリスク因子がわからないリスク因子

図 1. 不育症のリスク別頻度



不明の流産でした。流産の際の胎児の染色体異常の頻度は、約 60% 程度といわれていましたが、2008 年～2010 年に行なった厚生労働科学研究班（齋藤班）では、流産の約 80% に胎児の染色体異常が認められました。これは、女性の妊娠年齢が高齢化したことによると考えられます。2 回の流産歴のある方では、 $80\% \times 80\% = 64\%$ 、3 回の流産歴のある方では、 $80\% \times 80\% \times 80\% = \text{約 } 51\%$ は、胎児の染色体異常が原因ということになります。つまり、リスク因子不明（65.3%）の大半は偶発的流産と考えられます。また、全体の 22.6% で、抗フォスファチジルエタノールアミン（PE）抗体が陽性でした。現在のところ、抗 PE 抗体の病原性については、専門家の中でも意見が一致していないため「リスク因子不明」に含めています。

3) 母体高年齢と流産

これらのリスク因子とは別に、母体の高年齢は流産のリスクを高めます。卵巣内の卵子は、胎児期に既に減数分裂の第 1 段階を終え、途中で分裂が止まった状態になっているため、出生後に総数が増えることはなく、加齢に伴い染色体異常などを起こしやすくなります。いわゆる卵子の老化です。加齢に伴い、ダウン症などの染色体異常が増えるとともに、流産率が増加します (34)。

実際、厚生労働科学研究班（齋藤班）に登録された 2,361 例の不育症の年齢分

布と日本全体で出産される方の年齢分布を比べると、明らかに不育症例では35歳以上の高年齢の女性が多いことがわかります（表1）。不育症例の登録が最多の35～39歳では、自然でも、流産率は24.6%と、25～29歳の11.9%の2倍以上に上がり、出産率も減少します。現時点では、卵子の老化を止める方法は無いため、流産を繰り返された方は、出来るだけ早く、不育症のリスク因子の検査を受け、次の妊娠に向けた準備をすることが勧められます。

表1. 日本の出産女性と不育症例の年齢分布及び年齢別流産率

母体年齢	日本(2008) ¹⁾ (n=1,091,156)	不育症 (n=2,361)	BMJ誌による 流産率 ²⁾
～19歳	1.4%	0%	13.3%
20～24歳	11.4%	1.1%	11.1%
25～29歳	29.1%	14.4%	11.9%
30～34歳	37.1%	33.8%	15.0%
35～39歳	18.4%	36.5%	24.6%
40～44歳	2.5%	13.3%	51.0%
45歳以上	0.06%	0.9%	93.4%

1) 日本（2008）のデータは、出産年齢の分布を表しています。不育症のデータは症例登録時の年齢です。

2) BMJ 320: 1708-1712, 2000 のデータより引用

【参考文献】

- 3-1) Girardi G, Berman J, Redecha P, Spruce L, Thurman JM, Kraus D, Hollmann TJ, Casali P, Carroll MC, Wetsel RA, Lambris JD, Holers VM, Salmon JE. Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest.* 2003 ; 112 : 1644-1654.
- 3-2) Girardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. *Nat Med.* ; 10 : 1222-1226.
- 3-3) Sakata T, Okamoto A, Mannami T, Tomoike H, Miyata T. Prevalence of protein S deficiency in the Japanese general population: the Suita Study. *J Thromb Haemost.* 2004 ; 2 : 1012-1013.
- 3-4) Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ.* 2000 ; 320 : 1708-1712.

4. 反復・習慣流産(いわゆる「不育症」)のリスク因子の検査

2回以上の流産、死産、早期新生児死亡を繰り返した場合には、不育症のリスク因子の検査が勧められます。検査の中には、有効性や必要性について明らかな科学的根拠が示されているものと、研究段階のものがあります。このマニュアルでは、厚生労働科学研究班（齋藤班）の「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を基にした不育症管理に関する提言」を踏まえ、不育症のリスク因子の検査として十分な科学的根拠の認められる検査を「不育症一次検査」とし、十分な根拠があるとは言えないが不育症との関連性が示唆される検査を「選択的検査」としています。

実際の検査の内容や実施時期は、個々の患者さんの状況等に応じ異なります。また、検査を行ってもリスク因子がわからないことが多いことから、検査をする前及び検査結果の説明の際は、時間を十分取り、主治医と患者さんがよく相談することが重要です。その他、研究段階の検査についても、検査でわかることなどの説明を受けた上で、受けるかどうか判断するのが良いでしょう。

ここでは、それぞれの検査の内容や留意点について説明します。

【不育症一次検査（一次スクリーニング検査）】

2回以上の流産、死産、早期新生児死亡を繰り返した場合には、以下の検査の実施を検討する必要があります。

1) 子宮形態検査

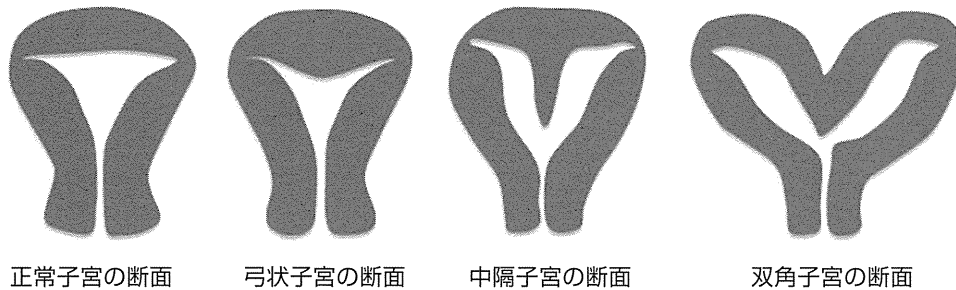
子宮形態検査としては、子宮の中に造影剤を入れて子宮の内腔の形を見る子宮卵管造影検査（HSG）や、経膈超音波検査（子宮の中に生理的食塩水を入れて見る sonohysterography（子宮腔内液体注入法）や二次元、三次元の超音波検査など）がスクリーニングとして利用されています。中隔子宮と双角子宮の鑑別には、MRI や3次元超音波検査が必要となります。

（参考）子宮形態異常の種類

不育症の原因となる可能性が指摘されている子宮形態異常には、生まれつき子宮の形に異常がある先天的なもの、子宮筋腫（粘膜下筋腫）や子宮腔癒着症など後天的なものがあります。このうち、不育症との因果関係がはっきりしているのは先天的な子宮形態異常です。

子宮は、胎生期（生まれる前）の腹部両側に発生したミューラー管という

図2. 子宮形態異常



子宮の原器が、出生までに中央で融合することにより完成します。この過程に障害を来すと先天的子宮形態異常になります。子宮形態異常にはいろいろなタイプがありますが、中隔子宮、双角子宮、弓状子宮などがあります。特に不育症と関連が深いのが中隔子宮といわれています（図2）。

（註）先天的な子宮形態異常は子宮奇形と呼ばれることが多いですが、そのような子宮から生まれる赤ちゃんは奇形が多いのでは？遺伝するのでは？などの誤解を生む可能性があるので、患者さんに対しては、「子宮奇形」という言い方はしない方がよいと思われます。

2) 内分泌検査

甲状腺機能亢進・低下症、糖尿病などでは流産のリスクが高くなるため、これらの内分泌疾患の有無を調べるスクリーニング検査を行います。

甲状腺機能 血液検査で甲状腺のホルモン検査（fT4、TSHなど）を行います。

糖尿病検査 血液検査で糖尿病検査を行います。

甲状腺機能異常や糖尿病が見つかった場合には、内科医と連携の上、服薬や食事療法等の治療により、できるだけ機能を良好な状態に戻した上で、妊娠する必要があります。

3) 夫婦染色体検査

胎児染色体異常の多くは偶発性ですが、夫婦の染色体異常が原因の場合があります。夫婦の染色体検査により、夫婦の染色体異常の有無がわかりますが、以下のような点に留意する必要があります。

（夫婦染色体検査実施時の注意事項）

染色体や遺伝子などの遺伝情報を取り扱う際には、検査の実施前から十分な遺伝カウンセリングが必要です。日本産科婦人科学会は、「出生前に行われる

検査および診断では、十分な専門知識を持った医師等が実施することのほか、適正な遺伝カウンセリング体制が必要」としており、不育症の夫婦の染色体検査の実施に際しても、専門的な遺伝カウンセリングの体制が求められます。検査実施機関では、個人情報である遺伝情報の保護のほか、検査の意義、起こりうる問題点、結果の伝達方法等について、事前に説明することが望まれます。

検査結果を伝達する際にも、一方の配偶者が不利益をこうむらないようななどの配慮が必要です。遺伝情報は本人への伝達が原則ですが、不育症では、夫婦どちらの原因かを特定することは、必ずしも夫婦の利益につながりません。染色体異常があった場合に、どちらか特定せずに結果を伝達するという選択肢も含め、予め夫婦の意思の確認をすることが望まれます。

4) 抗リン脂質抗体

国際基準では、抗カルジオリピン β_2 グリコプロテイン I (CL β_2 GPI) 複合体抗体、抗カルジオリピン (CL) IgG 抗体、抗カルジオリピン (CL) IgM 抗体、ループスアンチコアグラントのいずれか一つ以上が陽性で、12 週間以上の間隔をあけて再検査しても、再度陽性となる場合と定められています。したがって、陽性となった際は 12 週間以上の間隔をあけて再検することが必要です (4-1)。陽性が持続した場合、抗リン脂質抗体症候群と診断され、陽性から陰性化した場合、偶発的抗リン脂質抗体陽性例と診断されます。

[不育症選択的検査]

以下の検査は、不育症のリスク因子として、確実な科学的根拠があるという段階には至っていませんが、不育症との関連性が示唆されている検査です。患者さんの状況等に応じ、実施が検討されます。

① 抗フォスファチジルエタノールアミン (PE) 抗体

- ・抗 PE 抗体 (IgG 抗体、IgM 抗体) (※)

② 血栓性素因スクリーニング (凝固因子検査)

- ・第 XII 因子活性

妊娠初期の流産を繰り返す方に、第 XII 因子欠乏症が認められる場合があります。

- ・プロテイン S 活性もしくは抗原

妊娠初期流産、後期流産もしくは死産を繰り返す方に、プロテイン S 欠乏症が認められる場合があります。

- ・プロテイン C 活性もしくは抗原

頻度は低いですが、不育症例の一部に低下する症例があります。

・APTT（活性化部分トロンボプラスチン時間）

抗リン脂質抗体症候群や血栓性素因のある方では、APTTが延長する場合があります。

※抗PE抗体の取り扱い

抗PE抗体は、測定法、病原性の評価が定まっておらず、国内外の抗リン脂質抗体症候群の診断基準にも含まれていません。従って、抗PE抗体検査は研究段階の検査です。厚生労働科学研究班（齋藤班）でも、抗PE抗体の病原性については、意見が一致していません（4-2、4-3）。最近の知見（4-4）によると、抗PE抗体の中には病気の原因になるタイプと、ならないタイプがあることが判ってきました。いずれにせよ、抗PE抗体の取扱いは研究段階であり、抗PE抗体のみが陽性である場合、それだけで過去の流産の原因であると診断し、治療を行うべきということにはなりません。

以下の表に、不育症のリスク因子の検査の医療保険の適応につき、簡単にまとめました。実際の保険適応は、傷病名や検査頻度などにより異なりますが、参考になれば幸いです。

		検査内容	医療保険の適応
一次スクリーニング	子宮形態検査	経腔超音波	○
		子宮卵管造影	
		子宮鏡	
	内分泌検査	甲状腺機能	○
		糖尿病検査	
	夫婦染色体検査		○
	抗リン脂質抗体	抗カルジオリピン β_2 グルコプロテインI複合体抗体	○
		ループスアンチコアグラント	○
抗CLlgG抗体		○	
抗CLlgM抗体		×(薬事未承認)	
選択的検査	抗リン脂質抗体	抗PEIgG抗体(抗フォスファチジルエタノールアミン抗体)	×(薬事未承認)
		抗PEIgM抗体	×(薬事未承認)
	凝固因子検査	第Ⅻ因子活性	○
		プロテインS活性もしくは抗原	○
		プロテインC活性もしくは抗原	○
	APTT	○	

(参考) 国際的な取扱い (執筆者らによる仮訳)

(参考) 海外 (アメリカ産科婦人科学会、アメリカ生殖医学会、英国王立産科婦人科学会) での不育症に対する対応

出典 : N Engl J Med 2010; 363: 1740-1747

既往歴

- 1) 可能であれば、流産週数、胎児が確認される前の流産か、胎児が確認されてからの流産か、胎児心拍が確認されてからの流産かを問診する。
- 2) 抗リン脂質抗体症候群を疑う所見(血栓症、胎児死亡、自己免疫疾患、血小板減少)を評価する。
- 3) 子宮形態異常の可能性(過去の分娩が早産、骨盤位でないか、過去の超音波所見)を評価する。
- 4) 形態異常を持つ児を出産したかを評価する(多くは両親に異常はないが、一部の両親に染色体異常がある場合がある)。
- 5) 甲状腺機能異常や糖尿病の病歴がないかを評価する。

診察

- 1) 子宮形態異常や子宮頸管の異常がないかを内診(骨盤内診察)で確認する。
- 2) 甲状腺機能異常や糖尿病を疑う身体所見がないか診察する。

推奨される検査

- 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 β_2 GPI抗体): 12週間の間隔をあけて、再度陽性であること。
- 2) 子宮形態検査: 経膈超音波による sonohysterography (子宮内に生理的食塩水を入れながら行う超音波検査) もしくは子宮卵管造影法 (子宮内に造影剤を入れてレントゲン撮影を行う検査)。MRI 検査や子宮鏡検査は有用だが、高価な検査となる。
- 3) 本人とパートナーの染色体検査 (染色体検査は高価なこと、海外の医療保険制度では認められていない場合もあること、治療方法が限られていることなどから、染色体検査を控えるカップルもある)。
- 4) 流産胎児の染色体検査 (この検査については議論のあるところではあるが、染色体異常がある場合、次回妊娠時に生児を得る確率が高くなり、不必要な治療を防ぐ可能性がある)。
- 5) その他、臨床所見、過去の病歴から甲状腺機能異常や糖尿病が疑われる際は、甲状腺検査や糖尿病検査を行う。

【参考文献】

- 4-1) Report of the Obstetric Task Force: 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, Lupus 2011; 20: 158-164.
- 4-2) 齋藤滋, 田中忠夫, 藤井知行 他. 本邦における不育症リスク因子とその予後に関する研究. 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20年度~22年度総合研究報告書. 2011. PP49-55
- 4-3) 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. J Reprod Immunol, 2010; 85: 186-192.

- 44) Katsunuma J, Sugi T, Inomo A, Matsubayashi H, Izumi S, Makino T. Kininogen domain 3 contains regions recognized by antiphosphatidylethanolamine antibodies. *J Thromb Haemost.* 2003 ; 1 : 132-138.

5. 反復・習慣流産(いわゆる「不育症」)のリスク因子別の治療

不育症の治療法については、科学的根拠の信頼度の度合いに差があります。厚生労働科学研究班（齋藤班）の「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を基にした不育症管理に関する提言」及び関係学会の指針を踏まえ、不育症のリスク因子別に、国内外の科学的根拠に基づいた治療法を示します。

なお、厚生労働科学研究班（齋藤班）では、流産胎児の約80%に染色体異常が認められていました。つまり、流産回数が2回、3回、4回の場合、計算上、64%、51%、41%が偶発的に胎児染色体異常をくり返したことになります。これは、偶発的に流産をくり返している症例が多いことを示しています。リスク因子についての検査の結果、特段のリスク因子が無い方は、治療を行わなくても、次回の妊娠が継続する可能性は高いと考えることができます。安易に根拠のはっきりしない治療を受けるのではなく、しっかりと説明や相談対応を受け、次回の妊娠に対する不安を取り除くことが重要です。

一方、治療を行っても再度流産してしまう場合もあります。その場合は、流産胎児の染色体検査や病理検査により、原因を確かめることが、次の妊娠を考える上で重要です。病理検査によって抗凝固療法などの適応を判断できる場合もあります。

なお、2回までの流産既往の場合は、流産のリスク因子が無い場合もある場合も、臨床心理技術者もしくは産婦人科医によるカウンセリングや相談対応を行なった方がストレスが改善し、妊娠成功率が高いことが厚生労働科学研究班（齋藤班）の成績で明らかとなっています（5-5）。十分な時間をとって、リスク因子や今後の治療方針をていねいに説明することや、夫婦で参加する不育症学級などを企画し、参加を呼びかけることも有効と考えられます。

1) 子宮形態異常

子宮に形態異常があっても、それが直接健康に影響を及ぼすことはないので、必ずしも治療の必要はありません。厚生労働科学研究班（齋藤班）の調査で、双角子宮、中隔子宮を有する方での流産胎児の染色体異常発生率（15.4%）が、正常子宮を有する場合の流産における染色体異常の発生率（57.5%）より低率であることが明らかとなり、双角子宮、中隔子宮では、胎児の染色体異常以外の原因による流産の割合が高いことがわかりました。子宮形態異常に対する手術療法の有用性は、まだ明らかになっていません。厚生労働科学研究班（齋藤班）では、

中隔子宮では、手術を行った方が経過観察より、妊娠成功率が高く、双角子宮では、手術を行っても経過観察でも、妊娠成功率は同じでしたが、症例数が少なかつたため結論を出すに至っていません。一方、中隔子宮、双角子宮でも手術を行わない経過観察で、診断後の最初の妊娠で59%が、最終的には78%が出産に至るといふ報告があります(5-1)。弓状子宮では手術療法の有効性を示すデータは示されていません。

手術療法を行う場合、子宮形態異常によって手術の有効性や術式が全く異なるため、子宮形態異常のタイプを正しく診断することが非常に重要です。中隔子宮の手術療法には、お腹を切る方法(開腹術)と、お腹を切らずに中隔を切除する方法(子宮鏡下中隔切除術)があります。

子宮形態異常と診断されるとすぐに手術を希望する患者さんが少なくありませんが、他に優先させるべき治療はないか、手術が本当に必要か、また手術をする場合どの術式を選択するかなどについて、個々の症例の背景因子などを考慮した総合的、専門的な判断が必要となります。

2) 内分泌異常

甲状腺機能亢進、低下症では、機能が正常になってから妊娠をすることが重要です。妊娠後も引き続き治療が必要です。厚生労働科学研究班(齋藤班)では、データ数は少ないですが、甲状腺機能亢進・低下例の無治療での妊娠成功率は3/12(25.0%)と低率でした。

糖尿病も、十分コントロールした上で、妊娠することが望めます。妊娠前から妊娠経過中、産後にわたり、血糖の管理・治療が必要です。

3) 染色体異常

夫婦のどちらかに均衡型転座などの染色体異常が発見された場合は、十分な遺伝カウンセリングを行うことが必要です。染色体異常の種類に応じ、染色体正常児を妊娠する確率や、着床前診断等のメリット、デメリット等を示した上で今後の方針を決める必要があります。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(5-1、5-2、5-3、5-4)。現在のところ、体外受精時の着床前診断により、生児獲得率が高くなるという科学的根拠はありません。むしろ低いという報告が多いのが現状です(5-5)。また、自然妊娠では、染色体転座保有者から0.4~2.9%(5-6、5-7)というわずかな頻度ではありますが、先天異常を伴う不均衡型の児が生まれます。しかし、着床前診断では、不均衡型の胚を検出することができるので、これは着床前診断のメリットと考えられ

ます。なお、着床前診断の適応と運用に関しては日本産科婦人科学会の見解（「着床前診断」に関する見解：2010年6月）ならびに細則（着床前診断の実施に関する細則、ならびに様式の改定について：2011年4月）を遵守し、倫理審査を経た上で実施する必要があります。

4) 抗リン脂質抗体症候群

抗CL β_2 GPI複合体抗体、抗CLlIgG、抗CLlIgM抗体、ループスアンチコアグラント検査のうちいずれか1つ以上が、12週間以上の間隔をあけて、くり返して陽性の際は、抗リン脂質抗体症候群と診断されます。抗リン脂質抗体症候群では、特に妊娠中は血栓症のリスクが高まります（5-8）。低用量アスピリンとヘパリン（5,000～10,000単位/日）の併用療法については、有効性を示す科学的根拠があります（5-5）。なお、偶発的抗リン脂質症候群陽性例（再検して陰性化した場合）や抗PE抗体陽性例、抗PS抗体（抗フォスファチジルセリン抗体）陽性例については、治療の必要性・有効性ともに、専門家の間でも、まだ結論が出ていません。

<選択的検査を行った場合>

5) Protein S 欠乏症・Protein C 欠乏症

厚生労働科学研究班（齋藤班）では、Protein S 欠乏症で、妊娠10週までの初期流産を繰り返した既往がある場合、低用量アスピリン療法を行なった場合の生児獲得率（71.4%：25/35）が無治療の場合の生児獲得率（10.5%：2/19）より統計学的な有意差をもって高いというデータが出ています（5-10）。また、妊娠10週以降の流・死産の既往がある場合、次回妊娠時に行う低用量アスピリン＋ヘパリン療法（78.6%：11/14）は低用量アスピリン療法単独（7.1%：1/14）よりも有効とする報告があります（5-11）。

Protein S 欠乏症・Protein C 欠乏症に対しては、これらの状況を踏まえ、治療の適応を検討します。

6) 第Ⅻ因子欠乏症

明確な治療方針は決まっていますが、厚生労働科学研究班（齋藤班）では、低用量アスピリン療法で良好な治療成績（28/35：80%）が得られています。

[注1] 不妊症治療（体外受精など）で妊娠が成立しなかった症例に対してのアスピリン療法、ヘパリン療法について

体外受精など不妊症治療中の方で、なかなか妊娠が成立しない場合

は、多くは卵管もしくは受精卵や着床に原因があるので、アスピリン療法やヘパリン療法などの治療を行っても不妊症の治療成績を向上させることはありません。不妊症の治療と、不育症の治療は、異なることをしっかり認識することは、とても大事なことです。体外受精がうまくいかなかったからといって、アスピリン療法やヘパリン療法を行う必要はありません。

ただし、不妊症治療後に、妊娠しても繰り返して流産する方は、不妊症と不育症を併発しているとも考えられますので、不育症のリスク因子の検査をしてもらった方が良いでしょう。

[注2] リンパ球免疫療法について

以前は、不育症例に対して積極的に夫リンパ球免疫療法を行いましたが、多くの症例を集めてその有効性を再検討すると、有効性は認められないという結果が得られ (5-12)、それ以降、日本でも行われなくなりつつあります。臨床研究として行われているケースもありますが、その際はリンパ球に放射線を照射してから、注射することが義務付けられています。なお、不妊症例に対するリンパ球免疫療法については、有効性を示す科学的根拠は全くないので、行う必要はないとされています。

[注3] ヘパリン在宅自己注射について

ヘパリンカルシウムの在宅自己注射が2012年1月から保険収載されました。また、関係学会から、ヘパリン在宅自己注射療法の適応と指針が出ています (URL: http://www.jsognh.jp/common/files/society/demanding_paper_07.pdf)。

この指針では、次の (1) ~ (6) のヘパリン在宅自己注射の適応基準が示されています。

- (1) ヘパリンに対するアレルギーがなく、ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) の既往がないこと。
- (2) 他の代替療法に優る効果が期待できるヘパリン療法の適応患者であること。
- (3) 在宅自己注射により通院の身体的、時間的、経済的負担、さらに精神的苦痛が軽減され、生活の質が高められること。
- (4) 以下の①~③のいずれかを満足し、担当医師が治療対象と認めた患者

- ① 血栓性素因（先天性アンチトロンビン欠乏症、プロテイン C 欠乏症、プロテイン S 欠乏症、抗リン脂質抗体症候群など）を有する患者
- ② 深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症既往のある患者
- ③ 巨大血管腫、川崎病や心臓人工弁置換術後などの患者

なお、抗リン脂質抗体症候群の診断における抗リン脂質抗体陽性は国際基準に則るものとし、抗 $CL\beta_2$ GPI 複合体抗体、抗 CLIgG、抗 CLIgM、ループスアンチコアグラント検査のうち、いずれか一つ以上が陽性で、12 週間以上の間隔をあけても陽性である場合をいう。現在のところ抗 PE 抗体、抗 PS 抗体陽性者は抗リン脂質抗体陽性者には含めない。

- (5) 患者ならびに家族（特に未成年者の場合）が、目的、意義、遵守事項などを十分に理解し、希望していること。
- (6) 医師、医療スタッフとの間に安定した信頼関係が築かれていること。

ヘパリンカルシウムの在宅自己注射が保険適応されたことの意義はきわめて大きく、これまで 1 日 2 回外来受診で注射をされていた患者さん方にとっては、とても大きな朗報です。

ヘパリン投与時にはヘパリン起因性血小板減少症（HIT）が、まれに起こることがあるので、投与開始 2 週間以内に複数回、血小板数を確認する必要があります。教育入院、もしくは外来での教育プログラムなどにより、患者さんの教育を行った上で、在宅自己注射を行う必要があります。

【参考文献】

- 5-1) Stephenson MD, Sierra S. Reproductive outcomes in recurrent pregnancy loss associated with a parental carrier of a structural chromosome rearrangement. Hum Reprod. 2006 ; 21 : 1076-1082.
- 5-2) Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sato T, Suzumori N, Suzumori K. Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocations. Fertil Steril. 2004 ; 81 : 367-373.
- 5-3) Goddijn M, Joosten JH, Knecht AC, van derVeen F, Franssen MT, Bonsel GJ, Leschot NJ. Clinical relevance of diagnosing structural chromosome abnormalities in couples with repeated miscarriage. Hum Reprod. 2004 ; 19 : 1013-1017.
- 5-4) Carp H, Feldman B, Oelsner G, Schiff E. Parental karyotype and subsequent live

births in recurrent miscarriage. *Fertil Steril.* 2004 ; 81 : 1296-1301.

- 5-5) 杉浦真弓. 着床前診断・出生前診断の現状. *日医雑誌.* 2008 ; 137 : 49-52.
- 5-6) Franssen MT, Korevaar JC, van der Veen F, Leschot NJ, Bossuyt PM, Goddijn M. Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: case-control study. *BMJ.* 2006 ; 332 : 759-63.
- 5-7) Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Kitaori T, Kumagai K, Suzuki S. Midline uterine defect size is correlated with miscarriage of euploid embryos in recurrent cases. *Fertil Steril.* 2010 ; 93 : 1983-1988.
- 5-8) 産婦人科診療ガイドライン産科編 2011. CQ004 妊婦肺血栓 / 深部静脈血栓症のハイリスク群の抽出と予後は? . PP12-15.
- 5-9) Empson MB, Lssere M, Craig JC, Scott JR. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant (Review) *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005 ; 2 : NO CD 002859. 1-38
- 5-10) 齋藤滋, 田中忠夫, 藤井知行 他. 本邦における不育症リスク因子とその予後に関する研究. 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 20 年度～ 22 年度総合研究報告書. 2011. PP49-55
- 5-11) Gris JC, Mercier E, Quéré I et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood.* 2004 ; 103 : 3695-9.
- 5-12) Porter TF, LaCoursiere Y, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 ; 2 : CD000112.

6. 反復・習慣流産（いわゆる「不育症」）の相談対応

流産や死産を体験した時に悲しい気持ちになることは正常な悲嘆過程と考えられます。しかし、不育症の場合は、繰り返される流産・死産の体験から、絶望、自責、無力感が長期に及ぶ「病的な悲嘆」に進展することがあります。不安障害やうつ病となり、妊娠をあきらめる女性も存在します。

過去の海外での報告（6-1）からは、流産後早期には20～40%の女性が不安の症状を示すとされ、流産後6カ月間の強迫性障害（Obsessive-Compulsive Disorder: OCD）など不安障害の発症は15.7%（一般女性の1.5倍）とされます。流産後早期には28%の女性が抑うつ症状を持ち（一般女性の4.0倍）、3か月後で19%、6か月後で16%、12か月後でも9%の女性が症状を持っているとも報告されています。また、流産後6カ月間の大うつ病（精神科での治療を必要とするうつ病）の発症は10.9%（一般女性の2.5倍）との報告（6-2）があります。

日本人女性のデータはあまりありませんが、不育症専門外来を初診した女性を対象とした研究では、不安障害領域に属する女性は8.0%、うつ病領域に属する女性は6.2%存在していたとの報告（6-3）もあります。

日本では、周囲が流産、死産をなかったことのように振る舞ったり、女性も悲しみを押し殺したりすることが多く、医療スタッフからもその精神状況が見えにくいいため、支援が行われなまま時間が過ぎている場合も見られます。相談対応の際、必要な方については、精神科への受診を勧めることなどに留意することが重要です。以下に不育症の方のそれぞれの時点で必要な精神面への配慮等について記載します。

1) 流産、死産時の配慮

流産、死産を経験した時の病院の環境・対応について、約4割の不育症女性が「良くなかった」と回答しています。声を出して泣くなどの行動により悲しみを表出できる場所、また、家族だけで過ごすことができる場所などを提供することは精神的な支援となります。

医療スタッフからかけられて嫌な気持ちになった言葉としては、「よくあること」や「(根拠なく)大丈夫」などが挙げられています。他にも、「あまり話を聞いてくれなかったこと」や、「気持ちを理解してくれていないと感じたこと」もつらかった経験として挙げられています。ご夫婦が希望する場合は、医療施設で胎児との出会いと別れを支援するグリーンケア・グリーンワークを行うことも、精神的な支援となります。また、不育症カップルの支援へ向けた、医師、助産師、