

人差があります。また、音速は生体のなかで変化します。このため、超音波を使った計測ではある程度の誤差を避けることはできません。計測自体の誤差もあります。このようなことから、胎児推定体重の評価の際には、特に問題なく計測が行われた場合も、 $\pm 10\%$ 程度のズレはありうると考えて、その対応を行います。

◇ 前回の健診時の胎児体重よりも、少なくなっていました。こんなことあるのでしょうか！？

◇ 前回の健診時から1週間しかたっていないのに、200gも急に大きくなりました。どちらが正しいのでしょうか？

▶▶▶ 胎児推定体重は、あくまでも推定された体重で誤差がある可能性があります。たとえば妊娠34週で推定体重が2,000gであれば $\pm 10\%$ ですから、実際の体重は1,800～2,200gの範囲に入ることになります。1週間後に実際には150～200g大きくなったとしても、先に大きめに、あとで小さめに推定された場合には、推定体重としては小さくなることがあります。その逆の場合には、推定体重が急に大きくなることもあります。従って、赤ちゃんの発育が正常でも上の二つの質問のようなことは起こる可能性があります。健診で体重推定を行って、胎児発育曲線上にプロットして線で結ぶと、でこぼこになることがありますが、全体のながれとして発育の方向が上向きであれば心配ないと考えられます。胎児の発育は体重の絶対値だけでなく発育のながれ（時間的変化）でとらえることが大切です。第5章の「推定胎児体重（EFW）のばらつきについて」の項も参考にしてください。

◇ 通院しているクリニックでは毎回超音波検査をしてくれません。超音波検査を健診のたびにしなくても良いのでしょうか？

▶▶▶ 発育が順調で他に異常がなければ、毎回の妊婦健診で超音波検査を実施する医学的な意味は大きくありません。しかし、妊娠中の超音波検査には、胎児の姿を直接みることで、母性や父性がはぐくまれるという意味もあるかもしれません。そのような妊婦健診時のコミュニケーションツールとしての超音波検査については、その有効性や必要性についての定説はありません。健診施設の考え方次第ということになりますが、ご希望があれば、担当の先生と相談してください。

◆ 超音波検査を毎回受けても赤ちゃんに害はないのでしょうか？

▶▶▶ 超音波装置は、安全と考えられている音響出力の範囲内で、超音波照射を行います。胎児に対する超音波検査については、これまでの研究では高い安全性が確認されてきています。通常の臨床の範囲内の超音波検査（胎児計測等）で問題が起こることは考えられていません。しかし、とくに妊娠初期の超音波検査に関してはできる限り短時間にとどめて、不要な超音波検査を避けるべきではないかという意見があります。妊娠中は超音波検査においても ALARA（As Low As Reasonably Achievable）の原則にもとづいて実施し、超音波の安全な使用を心掛けることが大切です。

胎児発育曲線の使いかたに関する質問

◆ 胎児発育曲線はどのように使えば良いのですか？

▶▶▶ 妊婦健診のときに超音波検査で胎児計測が行われて、推定胎児体重（EFW）がわかったときに使います。妊娠〇週〇日で、推定××グラムという結果を胎児発育曲線上にプロットしてください。胎児発育曲線の2本の線の間に入っていて、（複数回の検査で）赤ちゃんの成長が認められていれば、胎児発育としては心配ないと考えることができます。

◆ 胎児発育曲線の上下に2本の線は平均±2SDということですが、どういう意味があるのですか？

▶▶▶ 正常な個体の値は平均値を中心にベル型に分布することが知られていてこれを正規分布といいます。SD（標準偏差）値とは平均値を中心にとどの程度計測値がばらついているかを示す指標です。±2SDの範囲には全体の約95.4%がはいります。胎児発育曲線は、正常体重で出生した胎児の推定体重で作成されたもので、この範囲にあれば正常体重での出生が期待できることとなります。第5章も参考にしてください。

◆ 妊娠後半、「小顔なのかな？頭は小さめだけど身長は高そうだから実際の体重はもっとあると思うよ」と説明されました。どう記入したら良いのでしょうか？

▶▶▶ 赤ちゃんの推定体重は頭の大きさとお腹のまわりと足の長さから計算

します。赤ちゃんの各部位を総合的に評価したのが推定体重なので、あくまで先生が超音波で実際に測定した結果にもとづく赤ちゃんの推定体重を記入してください。推定なので生まれてきた赤ちゃんの体重と異なることがあります。心配しないで先生の指示に従ってください。

◆ 第3子妊娠中。上の二人とも同じ病院で出産。直前の超音波検査では二人とも2,600g前後の推定だったが、生まれた子どもは3,200gと3,400gでした。先生の予測より600gぐらい上を書き入れた方が良いでしょうか？

▶▶▶ 赤ちゃんの位置、取り方で出産近くには推定からかなりずれることがあります。今回、必ず小さく測られているという保証もないので、先生の計測どおりの推定体重を今回も書き入れてください。

◆ ふたごの場合、三つ子の場合どのように記入したら良いですか。

▶▶▶ ひとり（単胎）の場合と同じように発育曲線上にプロットしてください。ただし、子宮の中にいる間は胎児のお互いの位置が大きく変わることがあり、ひとりひとりの区別がむずかしくなることがあります。ふたりの発育にはっきり差がある場合などは個別に評価ができますが、いつでも確実に区別して評価できるわけではないことは理解しておいてください。第5章の「ふたご（双胎）の場合は」の項も参考にしてください。

◆ ふたご（双胎）でも、ひとり（単胎）の場合と同じ基準で良いのですか？

▶▶▶ 胎児発育曲線は胎児がひとり（単胎）の場合を基本として作られています。ふたごの場合、少し小さめに生まれてくることが多いのは確かです。でも、出生後はふたごの場合でもふたご用の基準値で評価するわけではありません。ひとりひとりの発育を確実に評価することが大切と考えているからです。

ふたごの場合も、一人の場合と同様に考えて発育曲線上にプロットしてください。そして、どのように発育していくかをみていきます。経過をみて、順調に発育するかどうかを確認することになります。また、ふたごの場合、ふたりの間の体重差の変化（差が小さくなるか、変わらないか、大きくなるか）をみていくことも重要です。単胎で作られた基準値を用いて評価を行うことに問題はありません。第5章の「ふたご（双胎）の場合は」の項も参考にしてください。

「大きい場合」

- ◆ 胎児が大きいので、大きな病院で検査するよう言われました。どんな検査をするのでしょうか…。
 - ▶▶▶ 胎児が大きい場合、糖尿病になりやすいなどの母体の体質、胎児の病気、胎児の体質などがその原因として考えられます。しばしば行われているのは、ブドウ糖負荷試験などの母体の検査、専門的な超音波検査などの胎児への画像検査です。

- ◆ 第一子のときと比べて、第二子のほうが大きかったです。今回妊娠中の第三子はさらに大きくなるのですか？
 - ▶▶▶ 一般には第一子のときと比べて、第二子のほうが出生体重が大きくなる傾向があります。おそらく第一子のときと比べて、第二子の妊娠中の子宮内環境がよいためであると考えられます。しかし、妊娠中の合併症や性別などの要因によっても影響を受けますので、ひとりひとりの赤ちゃんの発育を、慎重に計測し、評価していく必要があります。

- ◆ 推定体重を胎児発育曲線のグラフに記入すると上の線（+ 2SD）からはみ出して上にきてしまいます。どうしたら良いのでしょうか。原因・治療・お産の見通しについて教えてください。
 - ▶▶▶ 胎児が「大きい」場合、糖尿病になりやすいなどの母体の体質、胎児の病気、胎児の体質などがその原因として考えられます。ブドウ糖負荷試験などの母体の検査、専門的な赤ちゃんの超音波検査。分娩時期、方法は赤ちゃんとお母さんの状態をみながら決めるので、担当医の先生あるいは紹介された病院の先生にご相談ください。

- ◆ 推定体重を胎児発育曲線のグラフに記入すると、上の線（+ 2SD）、ぎりぎり内側のところを推移しています。どうしたら良いのでしょうか？原因・治療・お産の見通しについて教えてください。
 - ▶▶▶ 胎児計測には誤差を考えに入れる必要があります。経過をみましょう。赤ちゃんの発育には個人差があります。上下の線の間なら、心配ありません。

◇ 途中までは二つの線の真ん中辺を推移していたのですが、だんだん上の線（+2SD）に近づいてきています。一体どうしたのでしょうか。

▶▶▶ 経過をみましょう。この二つの線の中で推移していれば心配ありません。

◇ 「胎児が大きい」といわれたのですが、生活面で努力できること、気をつけたほうが良いことはありますか？ 私がもっと運動したり、ダイエットをしたりした方が良いのですか？

▶▶▶ 胎児が「大きい」場合、その原因のひとつとして妊娠糖尿病の可能性を検討する必要があります。糖尿病ではなくてもその体質がある人が妊娠すると、妊娠中だけ血糖値が高くなり、糖尿病に近い状態（この状態を妊娠糖尿病とよんでいます。）になってしまうことがあります。それはブドウ糖負荷試験をすることでわかります。

妊娠糖尿病だとわかった場合は、糖尿病に準じた食事指導やインスリンによる治療を行って血糖値を維持することで、巨大児にならないようにすることができる場合があります。糖尿病や妊娠糖尿病の方も、胎児の発育のために必要な栄養は、しっかり摂取する必要がありますので、食事療法は必ず専門家による食事指導に従って行いましょう。妊娠中の過度なダイエットは母体の体調を悪化させ、胎児にも悪影響を及ぼしかねません。絶対やらないでください。

◇ 胎児期の発育が上の線に近かった場合やはみ出した新生児は、産後は授乳を少なめにして赤ちゃんにダイエットをさせたほうが良いのでしょうか？

▶▶▶ 大きく生まれた赤ちゃんは将来の肥満のリスクが高い傾向にあります。でも、ダイエットはやめましょう。発育にとって重要な時期にいたずらにダイエットさせようとするのは、成長だけでなく、赤ちゃんの脳の発達にも悪影響を及ぼしかねません。通常通り母乳を中心に授乳をしていただくことが最も大切です。

「小さい場合」

◇ 胎児が小さいので、大きな病院で検査するように言われました。どんな検査をするのでしょうか…。

▶▶▶ 母体、子宮、胎盤、臍帯、胎児のどこに問題があっても、胎児の発育

に問題が生じます。まず、分娩監視装置を使う胎児心拍数モニタリングや超音波検査を行って胎児の状態が悪くないことを確認することが多いと思います。それからどこに原因があるのかを知るために、母体の血液検査、専門的な超音波検査等による子宮、胎盤、臍帯、胎児の検査を進めていくこととなります。

◆ 「赤ちゃんは小さいほうが産みやすい、安産だ」と聞きました。胎児が小さくても良いではありませんか？

▶▶▶ 赤ちゃんには個性があり、大きさもそれぞれ違います。「小さい」あるいは「大きい」から問題なのではなく、今の大きさが、その赤ちゃんにとって一番良い大きさなのかが問題なのです。母体の栄養条件や糖尿病体質、あるいは胎盤や臍帯の異常など子宮内の「環境要因」によって、その赤ちゃん本来のちょうどよい発育の仕方より小さい場合も大きい場合も、その子の健康に望ましくない影響が起こりうると考えられています。胎児は小さくても、その子にとってちょうどよいのであれば問題はありません。でも個々の赤ちゃんでそれを確かめる方法はないので、標準的な発育の範囲からはずれている場合は、赤ちゃんの状態を十分注意していく必要があります。

◆ 推定体重を胎児発育曲線のグラフに記入すると、下の線（-2SD）の内側、ぎりぎりのところを推移しています。どうしたら良いのでしょうか？ 原因・治療・お産の見通しについて教えてください。

▶▶▶ 下の線をギリギリに推移しているということは、小さめながらも成長してきている、ということになります。このまま様子を見られて良いと思います。第5章の「推定胎児体重が小さめな場合」の項も参考にしてください。

◆ 推定体重を胎児発育曲線のグラフに記入すると、下の線（-2SD）以下にきています。どうしたら良いのでしょうか？ 原因・治療・お産の見通しについて教えてください。

▶▶▶ 赤ちゃんは小さい可能性が高いと思われます。胎児の発育への影響は、母体、子宮、胎盤、臍帯、胎児のどこに問題があっても起こります。赤ちゃんや胎盤、臍帯などに異常があるかどうかも含め、原因を探す必要があります。治療法やお産の見通しについては、その原因や

今後の経過次第なので、担当の先生とよくご相談ください。

◆ 途中までは二つの線の真ん中辺を推移していたのですが、だんだん下の線（-2SD）に近づいてきています。一体どうしたのでしょうか。

▶▶▶ 理由はわかりませんが、発育は途中まで正常に経過していたけれど、何らかの原因で、発育しにくい状況にあるのだらうと考えられます。次の計測で下の線を下回ってくるようであれば、原因を探するための検査などが必要になると思われれます。

◆ 「胎児が小さい」といわれたのですが、生活面で努力できること、気をつけたほうが良いことはありますか？ 今まで以上にたくさん食べたほうが良いのでしょうか？ どういう栄養を取れば良いですか？

▶▶▶ 胎児が「小さい」原因の中には母体の生活習慣が関係しているものもあります。喫煙や極端なダイエットなどです。

タバコに含まれるニコチンは胎盤内の血流を低下させることが知られています。その結果母体から胎児に酸素や栄養を送るための血液が減少してしまい、胎児発育不全がおきます。禁煙することで胎児の発育が改善される場合があります。妊娠中は禁煙するのが一番良いと思います。（産後も禁煙しましょう。）

また、極端なダイエットも胎児が「小さい」原因の一つです。極端なダイエットは胎児の発育を障害するので、やめましょう。特にやせている女性（Body mass index が18.5未満）の場合には、妊娠中の体重増加が9～12kgになるように栄養を取るようにしたほうが良いと考えられています。

◆ 下の線に近かった新生児は、産後はいっぱい授乳して太らせたほうが良いのでしょうか？

▶▶▶ 分娩後は母乳栄養を中心にしてください。小さく産んで大きく育てるという意識は、かえって将来のメタボリックシンドロームのリスクを高くする可能性があると考えられています。母乳でゆっくりと成長していく方が良いでしょう。

「推定胎児体重と胎児発育曲線」保健指導マニュアル

平成 24 年 3 月 発行

平成 23 年度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）
「地域における周産期医療システムの充実と医療資源の適正配置に関する研究」
(H 2 1 - 子 ども - 一 般 - 0 0 2) 「胎児推定体重」保健指導マニュアル作成グループ

研究代表者： 海野 信也 北里大学医学部産科・教授
研究分担者： 遠藤 俊子 京都橘大学看護学部・教授
松田 義雄 東京女子医科大学母子総合医療センター・教授
研究協力者： 板橋家頭夫 昭和大学医学部小児科・教授
久保 隆彦 国立成育医療研究センター・医長
篠塚 憲男 胎児医学研究所・所長
田中 政信 日本産婦人科医会常務理事・東邦大学産婦人科・教授

反復・習慣流産(いわゆる「不育症」)の 相談対応マニュアル

平成24年3月

平成23年度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)
「地域における周産期医療システムの充実と医療資源の適正配置に関する研究」
(H21-子ども一般-002)

反復・習慣流産(いわゆる「不育症」)の相談対応マニュアル

目 次

1	はじめに	1
2	定義及び頻度	5
3	反復・習慣流産(いわゆる「不育症」)のリスク因子	7
4	反復・習慣流産(いわゆる「不育症」)のリスク因子の検査	11
5	反復・習慣流産(いわゆる「不育症」)のリスク因子別の治療	17
6	反復・習慣流産(いわゆる「不育症」)の相談対応	23
7	反復・習慣流産(いわゆる「不育症」)に関するよくある相談事例	29
8	反復・習慣流産(いわゆる「不育症」)についてのQ&A	31

1. はじめに

反復・習慣流産、いわゆる「不育症」は、検査方針やリスク因子毎の治療方針が定まっていないことや、流産・死産してしまったというストレスがさらに流産・死産の要因になること、何もリスク因子がなく、たまたま赤ちゃんの染色体異常をくり返しただけの全く健康なカップルが半数くらい存在することなどから、産婦人科医にとって難解な疾患（病気）となっていました。

これらの問題点に対応するため、平成20～22年度に、厚生労働科学研究費補助金（不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」（研究代表者：齋藤 滋：富山大学教授）（以下、「厚生労働科学研究班（齋藤班）」という。）において、不育症のリスク因子や治療法、ヘパリン自己注射等の安全性について、調査研究を行いました。平成23年3月に、同研究班では「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」を作成し、全国の産婦人科医療機関に配布しました。（研究結果の詳細や提言等について：HPアドレス <http://fuiku.jp>）。

これにより、不育症の検査方針や治療方針は、ある程度整理されました。引き続き、検査の精度や標準化等について、研究が行われています。

一方、くり返し流産・死産をしてしまった方に、適切に相談対応をすることで、次の妊娠が継続して子供が生まれる率（生児獲得率）が高くなることが、国内外からの報告で明らかになっています（1-1、1-2、1-3）。しかし、不育症であることを誰にも相談できずに1人で悩んでいる方が多いという問題点も指摘されています。

流産は全妊娠の10～20%に起こるとされています（1-4、1-5）。厚生労働科学研究班（齋藤班）によれば、妊娠歴のある35-79歳の女性のうち、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になっています。流産や死産を繰り返す苦しみなどの相談に対応するとともに、正確な情報を提供することが必要とされています。

このマニュアルは、自治体や事業所、医療機関等で相談対応を行う保健師、助産師等を対象に、不育症の相談に適切に対応するための基本的な知識と、考え方を提供することを目的として企画され、厚生労働科学研究班（齋藤班）の研究班員らにより作成されました。相談対応や問い合わせの際等に、幅広くご利用いただければ幸いです。

【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 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. P45. 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、塞栓ができやすくなります。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)。

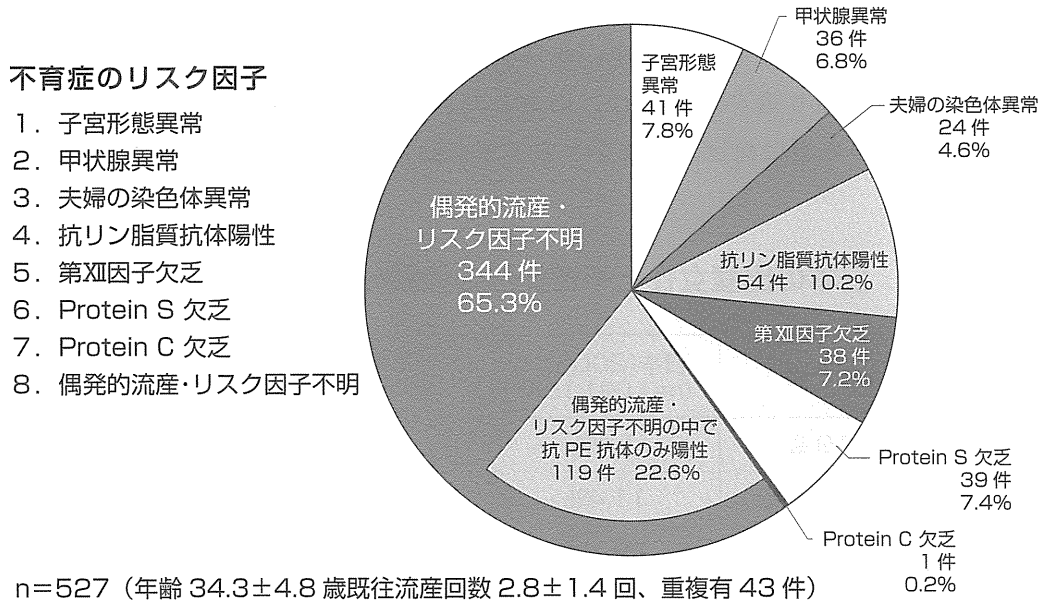
注3) 第XII因子は、血液凝固因子の一つで、欠乏すると血栓や流産を引き起こしやすいといわれています。しかし、第XII因子を完全に欠損する場合でも、流産しないことがあり、第XII因子欠乏症と流産の関係については、不明な点も多いのが現状です。

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ので、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、 $80\% \times 80\% \times 80\% =$ 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

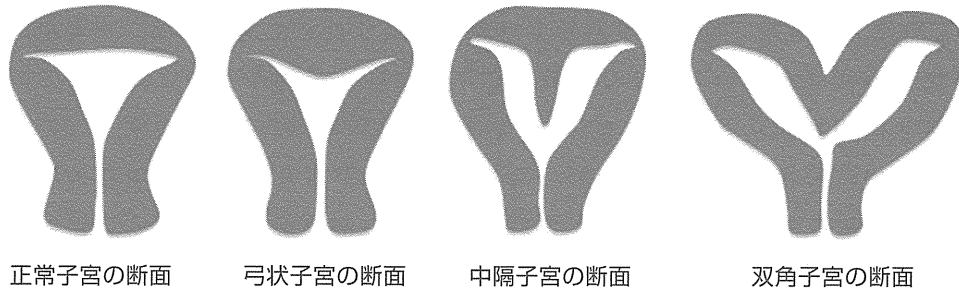
子宮形態検査としては、子宮の中に造影剤を入れて子宮の内腔の形を見る子宮卵管造影検査（HSG）や、経膈超音波検査（子宮の中に生理的食塩水を入れて見る sonohysterography（子宮腔内液体注入法）や二次元、三次元の超音波検査など）がスクリーニングとして利用されています。中隔子宮と双角子宮の鑑別には、MRI や3次元超音波検査が必要となります。

（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