

不育症

—治療法の変遷

杉浦 真弓

不育症の原因の変遷

不育症 recurrent pregnancy loss は「妊娠はするけれど流産・死産を繰り返して児を得られない場合」と定義される。かつては習慣流産として3回以上連続する流産が検査の対象とされたが、近年、2回以上で研究対象とされるようになった。

不育症の原因には抗リン脂質抗体、子宮奇形、夫婦染色体異常がある^{1,2)}。実施すべき検査を表に示した。Branchら²⁾は臨床家が実施すべき検査として抗リン脂質抗体、子宮奇形、夫婦染色体検査、胎児染色体検査を推奨している。

名古屋市立大学不育症1,676組を対象とした研究では、抗リン脂質抗体10.7%、子宮奇形3.2%、夫婦どちらかの染色体異常6%、糖尿病、甲状腺機能低下症、多嚢胞性卵巣症候群などの内分泌異常12%の頻度であり、約70%が原因不明であった(図B)¹⁾。糖尿病、甲状腺機能低下は古くから習慣流産の原因といわれてきたが、不育症に占める頻度が低いため、質の高い研究が実施しにくく、エビデンスは限られる。

胎児染色体異常が流産の原因であることは疑いようがないが、反復する原因としては考えられてこなかった。我々は不育症患者の1,309妊娠について、既往流産が2~4回では50%以上に胎児染色体異常がみられ、流産回数が増加すると生児獲得率が低下することを世界で初めて報告した³⁾。さらに最近、胎児染色体検査と系統的検査がすべて行われた不育症482組の原因頻度を調べたとこ

ろ、41%は胎児染色体異常のみがみられ、胎児染色体正常を示す真の原因不明は25%に留まることが明らかになった(図A)⁴⁾。また、胎児染色体検査が複数回実施されている症例では70%以上が胎児異常は異常を、胎児正常は正常の核型を反復していた。胎児染色体異常が確認された既往流産2~3回程度の患者には系統的検査をしない、という選択もある。

日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会診療ガイドライン産科編「CQ204反復流産・習慣流産」における推奨レベルは抗リン脂質抗体A、子宮奇形A、夫婦染色体検査Bである(表)。

一方、2008~2010年厚生労働省不育症班研究が行われ、ホームページに研究成果が公開されている。この内容は班員の研究成果に基づくものであって世界のエビデンスとは異なるため、以下の問題点がある。研究班は「スクリーニング検査」を推奨している。習慣流産の病名で保険適用されている検査が多いが、スクリーニング検査は通常「自費診療」となる。一般臨床家は患者の経済的負担軽減のためにも「診療ガイドライン産科編」が示す検査を段階的に行うべきである。また、研究班はプロテインSと抗フォスファチジルエタノールアミン抗体測定を推奨しているがこれらの産科的意義は未確定である。Branchら²⁾、米国胸部外科学会ガイドラインは「妊娠合併症既往女性に血栓性素因のスクリーニング検査を推奨しない」としている。

夫婦染色体均衡型転座保因者

我々は反復流産1,284組のコホート研究を行い、相互転座を持つ夫婦と染色体正常夫婦の診断後初

すぎうら まゆみ

名古屋市立大学大学院医学研究科産科婦人科学
〒467-8602 愛知県名古屋市瑞穂町字川澄1
E-mail address : og.mym@med.nagoya-cu.ac.jp

表 原因精査のために必要な検査と対策

	基本的検査の実際	予防, 対策	日産婦診療ガイドライン推奨レベル	BranchらのN Engl J Med総説
抗リン脂質抗体	抗カルジオリピン β_2 GP I 複合体抗体 >1.9 (230) ループスアンチコアグラント(RVVT) >1.3 (290) ループスアンチコアグラント(リン脂質中和法, 290)* いずれかが12週間持続したら診断する	アスピリン81 or 100 mg+ヘパリンカルシウム(5,000 IU×2/日)自己注射	A	推奨
夫婦染色体異常	染色体G分染法(3130)**	遺伝カウンセリング 着床前診断 自然妊娠	B	推奨
子宮奇形	子宮卵管造影(512), 超音波検査(530)***	手術 非手術	A	推奨
胎児染色体	流産絨毛の染色体G分染法	薬物投与無	C	推奨
内分泌異常(糖尿病, 甲状腺機能低下, 多のう胞性卵巣症候群)	空腹時血糖(11), TSH (115), FT4 (140), 超音波検査, 問診	糖尿病, 甲状腺機能コントロール		推奨しない
血栓性疾患				推奨しない

() 習慣流産の病名での保険点数

*リン脂質中和法はSRL社の基準値6.3よりも1.6のほうが産科的には有用である可能性があり, 現在検討中である。蛇毒法と同時に保険適用されない

**染色体異常の病名で保険適用される

***習慣流産, 不育症では保険適用されていない

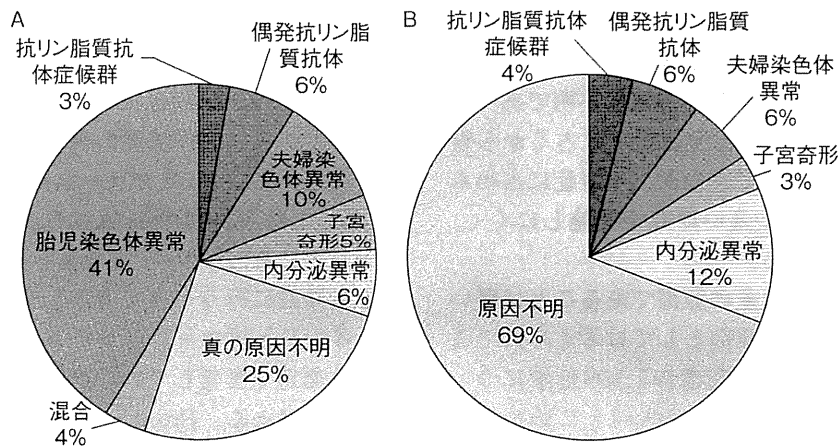


図 不育症精査を行った1,676人の異常頻度と胎児染色体検査を加えた482人の異常頻度

A: 胎児染色体異常を含めた482人の不育症患者の異常頻度(Sugiura-Ogasawaraら, 2012)⁴⁾

B: 1,676人の不育症患者の異常頻度(Sugiura-Ogasawaraら, 2010)¹⁾

回妊娠での生児獲得率は31.9% (15/47)と71.7% (849/1,184)であり, 均衡型相互転座保因者の流産率が有意に高いことを世界で初めて報告し

た⁵⁾。累積生児獲得率は68.1%であり, オランダの研究でも83%と高い成績だった。

一方, 2005年から日本でも流産予防のための着

床前診断が始まった。生児獲得率は14.3～58.6%と報告されており、自然妊娠に対する優位性は証明されていない。比較ゲノムハイブリダイゼーション法、FISH法いずれの方法においても自然妊娠を対照として着床前診断が生児獲得率を改善することを証明した報告はない。

抗リン脂質抗体症候群

プレドニゾロン・アスピリン併用療法が最初に報告されたが、流産予防として低用量アスピリン・未分画ヘパリン療法が標準的治療法になっており、生児獲得率は70～80%とされている。国際抗リン脂質抗体学会の診断基準に準じた抗リン脂質抗体症候群APSに対しては2012年から保険適用された。診断基準には抗カルジオリピン抗体aCLもしくは抗 β_2 glycoprotein I (β_2 GP I)抗体(β_2 GP I依存性抗CL抗体を含む)、ループスアンチコアグラント(LA, リン脂質中和法)もしくは希釈ラッセル蛇毒法(LA-RVVT)の3者が含まれている。

現在、 β_2 GP I, prothrombinを抗原としたELISA法が開発され多くの測定系が委託検査可能となっているが、陽性の時に抗凝固療法を行うと生児獲得率が改善できる「産科的意義」が確立されているものは少ない。

我々は5倍希釈aPTT試薬を用いて混合試験を行い(LA-aPTT)、無治療では53.8%の次回流産率が抗凝固療法によって19.6%に改善できることを確認した。

リン脂質中和法は1.6(健常人の99パーセントイル)を基準として陽性の場合、抗凝固療法によって生児獲得率が改善できることを確認した。リン脂質中和法とLA-aPTTは理論的に同じだが、試薬が違うことで異なる患者を検出した。LAに関しては試薬ごとに産科的有用性を確認する必要がある。フォスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体aPS/PT IgGも産科的意義を認めた。抗カルジオリピン抗体IgG, IgMは診断基準に含まれるが、陽性の場合に抗凝固療法を行っても生児獲得率は全く変わらなかった(論文投稿中)。Harrisの方法と記載されていても古典的Harrisの方法とは異なる点に留意する必要がある。

抗フォスファチジルエタノールアミンPE抗体IgG, IgMの陽性率はそれぞれ約10%であり、陽性率が高いために我が国では頻用されている。しかし、PE IgGはLA-aPTTと共陽性例はあるものの標準的測定法によるAPS群と分離しており、単独陽性に関して無治療の出産率が71.4%もあり、産科的測定意義は認められなかった⁶⁾。

現時点ではLA-リン脂質中和法, LA-RVVT法, β_2 GP I依存性抗CL抗体(基準値>1.9)の3者を用いてAPSの診断を行うことがベストと考えられる。aPS/PT IgG測定も有用であるが保険適用はされていない。抗リン脂質抗体陰性で抗核抗体陽性例に治療の必要はない。

子宮奇形に対する手術

双角子宮に対する形成手術、中隔子宮に対する内視鏡的中隔切除術後の生児獲得率は35.1～64.9%と報告されている。しかし、これらの論文に対照はなく、長い間、手術が有用と盲目的に信じられてきた。当院の1,676例の反復流産患者の検討で単角子宮、重複子宮、双角子宮、中隔子宮の大奇形は3.2%にみられ、子宮奇形をもつ患者と正常子宮をもつ患者の非手術診断後初回妊娠成功率は59.5% (25/42), 71.7% (1,096/1,528, $p=0.084$), 累積成功率は78%, 85.5%であった¹⁾。子宮奇形に対する手術・非手術を比較したRCTは行われていない。

胎児染色体数的異常

欧米では、原因不明習慣流産に対して胚スクリーニングが行われている。Platteauらの報告によると過去に4.46回流産歴のある原因不明習慣流産患者25人に着床前診断を行ったところ妊娠継続できたのはたったの25%だった。我々の検討では過去5回流産歴のある患者の51%が次回自然妊娠で出産できており、Platteauらも胚スクリーニングの有効性は認められないと述べている。

原因不明不育症

1981年に夫リンパ球免疫療法が報告された。当時は3回流産すると次は100%流産すると世界中が信じていた。しかし、臨床経験を積み上げた研

究者は習慣流産患者が無治療でも出産に至ることに気が付き始め、1999年には夫リンパ球と生理食塩水を比較する無作為割付け試験が報告され、夫リンパ球が無効であることが明らかになった。原因不明習慣流産に対し低用量アスピリン、アスピリン・ヘパリン療法、プラセボを無作為割付けし、これらの有効性がないことも証明された。ステロイド、イムノグロブリン、プロゲステロンなども生児獲得に関する確証は得られていない。

原因不明不育症には必ずしも薬剤投与の必要性はなく、既往流産2回流産81.1%、3回71.2%、4回65.4%、5~6回50%の成功率が得られている。薬剤投与する場合は投与しなくても成功率に差はないことを説明し、倫理委員会の承認と患者の同意を得ることが必要である(厚生労働省臨床研究の倫理指針)。

原因不明不育症にさまざまな遺伝子変異が関与していることがわかってきた。習慣流産患者にアネキシンA5遺伝子変異が健常女性よりも高頻度にみられる危険因子であることが欧米で報告され、我々も同様の結果を得た⁷⁾。しかし、そのオッズ比は1.6程度であり、変異有・無の間にその後の出産率の差はなかった。つまり、危険因子の影響は臨床的に大きなものではなく、不育症に關す

る遺伝子変異は数多く存在することで“易罹患性”を示すものと推測できる。

文献

- 1) Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Kitaori T, et al : Midline uterine defect size correlated with miscarriage of euploid embryos in recurrent cases. *Fertil Steril* **93** : 1983–1988, 2010
- 2) Branch DW, Gibson MG, Silver RM : Recurrent miscarriage. *N Engl J Med* **363** : 1740–1747, 2010
- 3) Ogasawara M, Aoki K, Okada S, et al : Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril* **73** : 300–304, 2000
- 4) Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K, et al : Abnormal embryonic karyotype is the most frequent cause of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* **27** : 2297–2303, 2012
- 5) Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sato T, et al : Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocations. *Fertil Steril* **81** : 367–373, 2004
- 6) Obayashi S, Ozaki Y, Sugi T, et al : Antiphosphatidylethanolamine antibodies might not be independent risk factors for further miscarriage in patients suffering recurrent pregnancy loss. *J Reprod Immunol* **85** : 41–45, 2010
- 7) Hayashi Y, Sasaki H, Suzuki S, et al : Genotyping analyses for polymorphisms of *ANXA5* gene in patients with recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* **100** (4) : 1018–1024, 2013

* * *

261 習慣流産の検査と治療について

回答／出口雅士

会員質問コーナー

Q&A

Q: 習慣流産の検査と治療について教えてください。(兵庫県, M.Y.)

A: 一般的には自然流産が連続して3回生じた場合を習慣流産といい、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に分けられます。続発習慣流産は、胎児染色体異常による場合も多く、明らかな原因は見つかりにくい傾向があるとされます。ただ、女性の晩婚化・少子化の昨今、2回の流産の段階で反復流産として年齢や状況によっては精査を開始する施設が多くなっています。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るので、検査を考慮します。

不育症とは「妊娠はするが2回以上の流・死産もしくは生後1週間以内の早期新生児死亡によって児が得られない場合」と定義されています。

注意していただきたいのは、不育症の検査で判明した「リスク因子」は現時点では必ずしも「原因」とはいえない点です。偶発的な染色体異常などによる流産が連続した場合などは偶発例と考えられ、そういった偶発例も半数程度あると考えられていますし、抗リン脂質抗体症候群以外については各リスク因子と流産の因果関係が明確にはなっていないのが現状です。

実際の不育外来では表1に示すリスク因子を考慮して問診、内診、基礎体温の確認、超音波検査、子宮内膜日付診、採血検査(凝固系・内分泌・抗リン脂質抗体を含む自己抗体・補体系など)、必要に応じて夫婦染色体検査といった検査を進めていきます。わが国における各リスク因子の頻度などについては厚生労働省の「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」研究班のホームページ(<http://fuiku.jp/index.html>)をご覧くださいと思います。リスク因子が判明した際はリスクに応じ、現時点で最適と考えられる治療方針を提示し(表1には各リスク因子に対する神戸大学での治療方針を

表1 不育症のリスク因子と治療法

原因	治療		
母体因子	子宮異常	子宮形態異常	子宮形成…特に中隔子宮症例に対する経頸管的中隔切除
		子宮腔癒着症	癒着剥離
		子宮筋腫	筋腫核出
		頸管無力症	頸管縫縮
	内分泌	黄体機能不全	ホルモン療法(黄体ホルモン補充)、排卵誘発、ドパミン作動薬(高PRL例)
	代謝異常	甲状腺機能異常	内科的治療
		耐糖能異常	内科的治療
	自己免疫疾患	抗リン脂質抗体	ステロイド、低用量アスピリン(LDA)、免疫グロブリン大量
		凝固異常症(血栓性)*	LDA、ヘパリン
夫婦因子	染色体異常保因者・遺伝性疾患		カウンセリング、生み分け(着床前診断)
原因不明	～5回流産		LDA、黄体ホルモン、テンドーケア効果
	6回以上の流産(難治例)		免疫グロブリン大量

* 血栓性凝固異常症…アンチトロンピン、プロテインC、プロテインS 欠乏、第XIII因子欠乏症など

表2 抗リン脂質抗体症候群の改訂分類基準 (Miyakis et al. 10) 2006より引用一部改変)

[臨床基準]	
1.	血栓症
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 1 回以上の死亡, ないし
b.	重症妊娠高血圧腎症, 子癇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, ないし
c.	妊娠 10 週以前の 3 回以上連続した他に原因のない習慣流産
[検査基準]	
1.	LA
2.	aCL IgG, IgM >40GPL (MPL) or >99%ile
3.	a β 2GP-I IgG, IgM >99%ile
	Category I (複数陽性), IIa (LA 単独陽性), IIb (aCL 単独), IIc (a β 2GP-I 単独)
臨床所見の 1 項目以上, かつ検査項目のうち 1 項目 (12 週おいて 2 回以上陽性) 以上が存在するとき抗リン脂質抗体症候群とする	

LA: ループスアンチコアグラント, aCL: 抗カルジオリピン抗体,
a β 2GP-I: 抗カルジオリピン β 2GP-I抗体

示しています), 次回の妊娠に臨みます。妊娠が流産に終われば可能な限り絨毛染色体検査(保険未収載)を実施し, 胎児の染色体異常による偶発的流産を除外し, 次回妊娠時の治療方針決定に役立てます。つまり, 治療にもかかわらず胎児染色体正常流産を認めたら次回の治療を見直すことが必要であり, 染色体異常流産については治療方針の変更は必要ないと考えます。

続いて, 不育症の治療として多く用いられているヘパリンや低用量アスピリン(LDA)による抗凝固療法について疾患別に治療方針をまとめます。抗リン脂質抗体症候群(APS)と診断される症例(表2)では, 標準治療(10)にヘパリン治療と考えられます。LDA+ヘパリンにても生児が得られない症例に対しては免疫グロブリン大量療法などを考慮する場合があります。APSの診断基準を満たさない症例でも抗リン脂質抗体(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 2GP-I抗体, フォスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体)が陽性で産科的異常(不育・FGR・PIH・IUFD)の既往がある場合はLDA+ヘパリン療法をわれわれは考慮します。抗リン脂質抗体陽性のみで産科合併症や血栓歴のないものはLDA単独療法(場合によってはヘパリン単独療法)としています。

抗フォスファチジル エタノールアミン抗体陽性例, Protein S 欠乏症, 第XII因子欠乏症については標準治療として確立されたものはありません。LDAにより妊娠予後が改善するという報告もあり, LDAで治療開始して, 生児が得られなかった場合はヘパリンを追加する施設が多いようです(詳細については上記不育研究班のページを参照ください)。

なお, 神戸大学では4回以上のリスク因子不明の流産を繰り返す難治性, 治療抵抗性症例に対しても, ヘパリン+LDA抵抗性APSと同様に免疫グロブリン

大量療法を実施して一定の成果を上げております。

最後に, 不育歴のある妊婦の妊娠経過観察についての注意点ですが, 抗リン脂質抗体陽性例では妊娠中・後期の合併症にも注意が必要で, IUFD, PIH, FGR, 常位胎盤早期剥離, 血小板減少といった異常への注意が必要となります。テnderケア効果も考えて通常の妊婦健診より高頻度での経過観察が望まれます。超音波検査ではFGR・羊水量減少・胎盤の老化・血流の悪化(母体子宮動脈・児のUmA, MCAなど)の徴候に注意を払って経過観察します。とくにAPS症例では慎重な管理が必要で, 微小血栓による母体肝腎機能障害や血栓症の発症にも注意しつつ, 上記異常の徴候があれば早期に管理入院として厳重に母児の状態を監視し, ターミネーション時期を考慮していく必要があると考えます。

