

別添 1

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（健やか次世代育成総合研究事業）

配偶子凍結および胚凍結を利用する生殖医療技術の安全性と
情報提供体制の拡充に関する研究

令和2年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 苛原 稔

令和 3 年（2021）年 5月

研究報告書目次

目 次

I. 総括研究報告	
配偶子凍結および胚凍結を利用する生殖医療技術の安全性と 情報提供体制の拡充に関する研究	-----1
苛原 稔	
II. 分担研究報告	
1. COVID-19 パンデミック下の諸国における生殖補助医療の現状について	-----5
石原 理	
2. 卵子および胚の凍結保存における未使用凍結数の実態把握と生殖補助医療 実施施設における凍結管理の継続性に関するリスクの研究	-----11
高橋俊文	
3. 安全・安心な生殖補助医療の実施に向けての情報提供の充実に向けた研究	----15
森岡久尚	
4. 「不育症管理に関する提言」の作成	-----22
竹下俊行	
(別添資料1) 不育症管理に関する提言 2021	
(別添資料2) 不育症相談対応マニュアル	
5. 医学的エビデンスと実態に基づいた生殖医療標準化のための基盤研究	---25
大須賀穰	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----27

令和2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（健やか次世代育成総合研究事業）
統括研究報告書

配偶子凍結および胚凍結を利用する生殖医療技術の安全性と
情報提供体制の拡充に関する研究

研究代表者 苛原 稔 徳島大学大学院医歯薬学研究部

（研究要旨）患者、夫婦の社会的変化に対応できる配偶子・胚凍結の管理態勢のあり方と、継続可能なより安全性の高い配偶子・胚凍結管理体制を確立して、より質の高いARTの実践に寄与することを本事業の目的とした。本年度は、①我が国における配偶子・胚の管理基準などの検討、②COVID-19 パンデミック下の諸国における生殖補助医療の現状調査、③ART 登録と周産期登録データベースを用いた ART 妊娠の周産期予後の検討、④不育診療患者の支援に関する指針の提案、⑤生殖医療ガイドライン作成統括、ガイドライン(CQ)の作成を実施した。

その結果、①配偶子・胚凍結、特に未受精卵子凍結のあり方についての提言案の策定、②ART 診療において、COVID-19 に迅速に対応するために必要な要項の確認、③ART 妊娠の周産期予後について、日本産科婦人科学会が保有する ART 登録データベースと周産期登録データベースの有用性と課題の生理、④「不育症管理に関する提言」および「不育症相談対応マニュアル」の作成、⑤生殖医療ガイドラインの草案の作成などの成果が得られた。

A. 研究目的

晩婚化・晩産化のため体外受精・胚移植やそれに関連する医療技術である生殖補助医療（Assisted Reproductive Technology, ART）を必要とする男女カップルが増加している。2018年ではART実施件数が454,893件、ARTによる出産が55,499件、全分娩数に占めるART分娩の割合が6.04%と、諸外国と比較し高い比率を示すことから、今後の我が国における人口動態や母子保健に及ぼす影響は大きい。

ARTは体外で配偶子（精子、卵子）を受精・培養し、得られた胚を子宮へ移植することを基本とするが、必要に応じ配偶子、胚を各

段階で凍結保存することが可能である。特に胚凍結保存は、移植後の余剰な胚の凍結や副作用回避のために行う全胚凍結により増加し、ART全妊娠の89.0%が凍結融解胚に由来している。また近年、がん治療の副作用対策として精子・卵子の凍結も普及し始め、配偶子・胚の凍結はARTに必要な不可欠な技術として全国で実施されている。

一方、ARTに関する課題として、標準的治療法が定められていないこと、およびART出生児の周産期予後について十分検討されていないことが挙げられる。また、現在ART技術を応用した医療、特に配偶子・胚凍結技術を用いた医療が実施されているが、その

取り扱いについては十分整備されていない。さらに、不妊症に比べて流産を繰り返す不育症についても、情報提供体制のさらなる徹底が求められている。

そこで、本年度は①我が国における配偶子・胚の管理基準などの検討、②COVID-19 パンデミック下の諸国における生殖補助医療の現状調査、③ART 登録と周産期登録データベースを用いた ART 妊娠の周産期予後の検討、④不育診療患者の支援に関する指針の提案、⑤生殖医療ガイドライン作成統括、ガイドライン(CQ)の作成を実施した。

本事業の成果により、社会的変化に対応できる配偶子・胚凍結の管理体制のあり方と、継続可能で安全性の高い配偶子・胚凍結管理体制を確立し、質の高い ART の実践に寄与することを目指す。

B. 研究方法

① 我が国における配偶子・胚の管理基準などの検討では、専門家からの意見を募るとともに、WEB による全体会議を合計 2 回開催した。

② COVID-19 パンデミック下の諸国における生殖補助医療の現状調査では、当初予定していた現地訪問調査が不可能な状況のため、インターネット、メール、SNS などによる情報収集により研究を施行した。

③ ART 登録と周産期登録データベースを用いた ART 妊娠の周産期予後の検討では、日本産科婦人科学会が保有する ART 登録データベースと周産期登録データベースを用いて検討を行った。

④ 不育診療患者の支援に関する指針の提案では、平成 20～22 年度に、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」（研究代表者：齋藤滋：富山大学教授）において、「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」を作成した。

⑤ 生殖医療ガイドライン作成統括、ガイドライン(CQ)の作成では、日本生殖医学会と連携して生殖医療 GL 作成委員会(本研究者が委員となり運営)を設置・研究遂行した。

なお、調査にあたっては、必要な倫理面での適切な配慮を行った。

C. 研究結果

① 我が国における配偶子・胚の管理基準などの検討：専門家からの意見を募るとともに、全体会議を合計 2 回開催した。会議では特に、未受精卵凍結保存の必要性とその適応範囲、および未受精卵凍結保存について一定の見解を示すことの必要性について議論された。その結果、現時点では悪性腫瘍による妊孕性低下の可能性など、明確な理由がある場合には推奨されるが、妊娠する時期を延期する方法(いわゆる社会適応)としては推奨しないとの立場を明確にすべきとの結論に至った。一方、現時点において、悪性腫瘍を対象としている現在の見解を改定する必要はないが、医学的適応の定義の範囲は今後検討する必要があるとの結論に至った。

② COVID-19 パンデミック下の諸国における生殖補助医療の現状について：早期にパンデミックの影響を受けた英国では、NHS の要請を受け、HFEA が、ART クリニックの一時閉鎖を指示した。また治療の延期などに対応するため凍結期間延長を 2 年延長する法改正を施行した。WHO、ESHRE、ASRM、IFFS などは ART 治療中カップルと医療者双方に対してパンデミックへの対応について具体的指示を行うとともに、ワクチンに対する情報提供を継続した。

③ ART 登録と周産期登録データベースを用いた ART 妊娠の周産期予後の検討：ART 登録は悉皆性の高いデータベースであるが、妊娠後は多くの症例が ART 治療を受けた施設外で出産するため、分娩に関する情報の記載が不十分であることがわかった。また、周産期登録はボランティアベースの登録のため、全出生数に占める割合は低いが、入力されたデータ不備が少ないことがわかった。また、両データベースの分娩週数、出生時の性別、出生体重、分娩方法等の登録情報を活用して連結可能であることが示唆された。一方、今後は、ART 登録データベースへの登録項目も周産期登録データベースの登録症例との連結を見越して改善していくことも重要であると考えられた。

④ 不育診療患者の支援に関する指針の提案：「不育症管理に関する提言 2019」を最新の知見を反映した内容へ修正し「不育症管理に関する提言 2021」を作成した。また、「平成 24 年反復・習慣流産の相談対応マニュアル」を改訂し、「不育症の相談対応マニ

ュアル」を作成した。

⑤ 生殖医療ガイドライン作成統括、ガイドライン(CQ)の作成：生殖医療 GL のための 40 の CQ 設定を行い各 CQ に対して研究協力者として当該分野の専門家を加え文献・情報を収集し、各 CQ に対するアンサー (A) の原案作成を完了した。CQ には生殖医療施設に求められる要件、生殖医療の適応・胚培養・卵巣刺激、合併症、胚操作、add-ons 医療、心理的サポート・カウンセリングなどを設定した。令和 2 年度内に生殖医療 GL 草案を委員会内で査読・校正した。

D. 考察

今回の事業により、未受精卵子凍結保存については、今後、適応範囲の検討や関連学会からの見解の改定の要否についての検討が必要と考えられた。また、ART 出生児の長期予後については、データベースを整備することで、より正確かつ大規模な検討が可能になると考えられた。さらに、COVID-19 の流行状況に対して、適切かつ迅速に対応するためには、海外の生殖医療管理機構に相当するような国内機関の設立が望ましいと考えられた。一方、今回の事業で得られた不妊・不育診療に関する成果物は、今後の生殖医療を実施する上で重要な役割を担うことになると思われた。

E. 結論

ART および ART 技術を応用した医療についての課題が浮き彫りとなった。これらについてさらなる検討が必要と考えられる。一

方、今後本事業の成果は、今後各治療を標準化する上で重要な情報になり得ると考えられる。

別添 4

令和 2 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（健やか次世代育成総合研究事業）

分担研究報告書

COVID-19 パンデミック下の諸国における生殖補助医療の現状について

研究分担者 石原理 埼玉医科大学産科婦人科教授

研究協力者 左勝則 埼玉医科大学産科婦人科講師

（研究要旨） COVID-19 パンデミックに席卷された 2020 年度は、社会生活や経済活動において、世界中が直接的、間接的に大きな影響を受けた 1 年であった。生殖補助医療も中断を余儀なくされ、各国の公的管理運営組織や世界の学術団体が情報収集と対策にあたった。わが国ではこの経験をもとに、同様の新興感染症の再度発生を想定した体制整備を急ぐ必要がある。

A 研究目的

2019 年 12 月に中国の武漢で発生し、間もなく世界中に拡大した新たなウイルス感染症は、COVID-19 パンデミックとなり、2020 年度は世界中の社会生活や経済活動などすべての分野において、直接的、間接的な大きな影響を与えることとなった。世界中の感染者総数は 2021 年 4 月末時点で 1.5 億人を超え、死亡者数は 300 万人を超えた。

本研究においても、当初、昨年までのドイツ、デンマークおよびスウェーデンの調査に引き続き、配偶子・胚凍結に関するイギリスの調査およびスウェーデンの再調査を計画していたが、海外渡航は実行不可能となり、すべての現地調査によるインタビューは中止に追い込まれた。

したがって、本報告書では、COVID-19 パンデミックが生殖補助医療（ART）に与えた影響を、主にインターネットを用いた、またメールや SNS により得た情報に基づいて分

析し、特に各国の ART における配偶子・胚凍結に対して、COVID-19 パンデミックがどのような影響を与えたかを報告する。

B 研究方法

COVID-19 パンデミックの進行に対して、各国の ART がどのように対応したか、主に世界保健機構（WHO）、英国ヒト受精胎生学管理庁（HFEA）、米国疾病管理庁（CDC）など公的機関のホームページにおける公開資料と、ヨーロッパヒト生殖胎生学会議（ESHRE）、米国生殖医学会（ASRM）、世界生殖学会連合（IFFS）などの学会ホームページ公開資料、さらに各学会から会員あてに送付されたメール情報から分析した。また、必要に応じ各国の生殖補助医療などに従事する者からメールにより直接情報を得た。特に英国 HFEA の Peter Thompson 氏および Rachel Cutting 氏に深謝する。

本研究は、倫理面への配慮を必要とする

研究には該当しない。

C 研究結果

1) パンデミック初期の対応

世界各国のうち最も早い時期にパンデミックの影響を受け、ロックダウンを余儀なくされた英国では、2020年1月30日に、ハンコック保健相が Level 4 National Incident を宣言し、3月17日には NHS(National Health Service)が、全施設に延期可能手術を4月15日以降、30日間中止するように要請した。もちろんこの中には、ARTにおける採卵も含まれる。したがって、3月18日には、英国生殖医学会(BFS: British Fertility Society)が治療中止を各医療機関に治療中止を要請するとともに、ART クリニックを統括する国の機関である HFEA (Human Fertilization Embryology Authority)が、全クリニックの一時閉鎖を指示した。英国ロンドンにあるクリニックの医師は、当時 Zoom による対面会議において、事実上 ART 実施が完全に停止したことを認めた。

翌3月19日には、ESHRE が声明を發出し、十分な知見のない段階における治療による妊娠の回避を推奨し、25日に COVID-19 ワーキンググループを設立した。4月2日には、ガイダンスを發表し、緊急性のあるがん生殖医療以外は延期し、特に胚移植を回避することを推奨した。すなわち、治療中の周期における胚凍結を求めた。

わが国においても、3月5日に日本産科婦人科学会が「新型コロナウイルス感染症への対応」を發出したが、生殖医療についての言及はなく、4月1日に日本生殖医学会からの声明が、はじめて延期可能な治療に

ついでに延期を推奨するに至った。

2) 情報集積中の迅速対応

2020年4月23日、ESHRE は改めてガイダンスを發表し、リスク回避をしながら ART 治療を再開するように推奨した。これは感染状況がヨーロッパ内でも多様であったことを反映し、厳しすぎる規制への疑問が提示されたためである。より厳しい状況にあった英国では、5月11日に HFEA が、適切な対策とガイドライン遵守を誓約する各クリニックからの申請により ART 治療の再開を許可した。

わが国においても5月18日に日本生殖医学会から通知が出され、不妊治療の再開を考慮するように推奨された。

3) 対応法の国際協調

COVID-19 感染が、妊娠分娩に与える影響が次第に明らかになる中、2020年5月25日に、ART の実行について ASRM、ESHRE、IFFS の共同声明が出された。その内容の概要は以下の通りであり、いずれもその後の対応の基本的指針となるものである。

- 患者の幸福を擁護する
- 地域の状況を監視する
- サービス再開前に、予防的リスク評価をする
- 限られたリソースの使用を慎重に割り当てる
- 治療延期を含む、すべての選択肢について患者に助言する
- 積極的なリスク軽減戦略を遵守する
- 患者とスタッフの安全を最大限にする
- 新しい医学的所見について常に最新情報を入手する

- 緊急計画を作成または改善する
- 必要な場合は、医療を中断する準備をする

4) 具体的な制度変更

COVID-19 パンデミックに対して、わが国では治療延期を余儀なくされる女性のいる可能性を念頭に、2020年4月9日に厚生労働省が特定不妊治療支援事業の年齢制限を43歳から44歳に引き上げた。

英国では、2020年7月1日に、卵子、精子、胚凍結期間の制限である10年間をさらに2年間延長した。また NHS 病院への緊急的紹介を回避するために OHSS 発生を極力避ける治療とすることを求め、OHSS 例の全例報告を義務付けた。これは、全胚凍結への強い動機付けとなる。

5) 利用者への配慮

COVID-19 パンデミックに関連して、各国における ART 利用者からのもっとも頻度の高い質問のひとつは、ワクチン接種に対する不安と疑問であった。ウイルス蛋白をコードする mRNA を用いる新しいタイプのワクチンが現在、米国をはじめ世界中で投与されており、妊娠直前あるいは妊娠初期に投与することに対する不安は、当然のものであった。HFEA はワクチンに対する見解を頻繁に発表・更新し続け、各学会も同様に情報のアップデートを継続した。

また、わが国を含む各国において、治療周期のキャンセルや延期についての不満も数多くあり、それらは十分理解できるものであった。さらに、外国で提供卵子などを使用する治療を受けたが、渡航ができなくなったため凍結胚の胚移植ができなくなったという問題もわが国では生じた。

D 考察

COVID-19 パンデミックの結果、当初目的とする研究は実行不可能であったが、各国の行政や学会などのパンデミックへの対応を観察することにより、わが国の現況について課題と考えるべき、いくつかの重要なポイントが自動的に浮かび上がってきた。

第一に、想定されていない状況に対応するための最重要ポイントは、最新情報の収集、解析である。生殖補助医療に関連する世界の状況についても、web 会議やメールによる情報交換が可能な昨今は、十分な情報収集が可能であることが明確となり、学術団体を含むさまざまな組織が、早期に情報を拡散することが可能であった。しかし、情報解析後の方針決定と施行については、混乱が生じた部分があった。特に、一時的な治療中止については、当時の状況ではきわめて当然の判断であったにもかかわらず、一部メディアによるネガティブな報道が残念であった。

第二のポイントは、あらためて HFEA や CDC に相当する国の責任機関が存在しないことが、わが国の危機管理上きわめて問題であることが、明白となったことである。もちろん、専門知識に基づく政策決定に、このような常置機関が必要であることは言うまでもない。しかし、今回明らかとなったのは、生殖補助医療を利用するカップルに対して、HFEA など公的機関が詳細で適切な情報を継続的に提供していたことである。わが国においても、日本産科婦人科学会や日本生殖医学会が情報発信をしてきたが、国や厚生労働省からは、生殖補助医療についての情報提供はなかった。国と学術団体の発出する情報が異なる性格を持つべきこと

は言うまでもない。

E. 結論

COVID-19 パンデミックにより、各国の生殖補助医療を利用するカップルは大きな影響を受けた。この経験をもとに、同様の新興感染症の再度発生を想定した体制整備を急ぐ必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

Tamaru S, Kajihara T, Mizuno Y, Mizuno Y, Tochigi H, Ishihara O: Endometrial microRNAs and their aberrant expression patterns. *Med Mol Morphol.* 2020 Sep;53(3):131-140. doi: 10.1007/s00795-020-00252-8. Epub 2020 Apr 29.

Dyer S, Chambers GM, Adamson GD, Banker M, De Mouzon J, Ishihara O, Kupka M, Mansour R, Zegers-Hochschild F. ART utilization: an indicator of access to infertility care. *Reprod Biomed Online.* 2020 Jul;41(1):6-9. doi:10.1016/j.rbmo.2020.03.007. Epub 2020 Mar 14.

Jwa SC, Seto S, Takamura M, Kuwahara A, Kajihara T, Ishihara O: Ovarian stimulation increases the risk of ectopic pregnancy for fresh embryo transfers: an analysis of 68,851 clinical pregnancies from the Japanese Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril.* 2020

Dec;114(6):1198-1206. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.06.032. Epub 2020 Oct 17.

Saito R, Kajihara T, Takamura M, Tochigi H, Sato T, Ishihara O: High stretch cycling inhibits the morphological and biological decidual process in human endometrial stromal cells. *Reprod Med Biol.* 2020 Jul 20;19(4):378-384. doi: 10.1002/rmb2.12341.

Dyer S, Chambers GM, Adamson GD, Banker M, DeMouzon J, Ishihara O, Kupka M, Mansour R, Zegers-Hochschild F: Identifying suitable indicators of access to infertility care—a discussion. *Reprod Biomed Online.* 2020 Sep 17: S1472-6483(20)30514-9. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.09.009.

de Mouzon J, Chambers GM, Zegers-Hochschild F, Mansour R, Ishihara O, Banker M, Dyer S, Kupka M, Adamson GD: International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: assisted reproductive technology 2012. *Hum Reprod.* 2020 Aug 1;35(8):1900-1913. doi: 10.1093/humrep/deaa090.

Tamura S, Jwa SC, Tarumoto N, Ishihara O: Septic shock caused by *Fusobacterium Necrophorum* after sexual intercourse during recovery from infectious

- mononucleosis in an adolescent: A case report. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2020 Oct;33(5):566-569. doi: 10.1016/j.jpag.2020.06.018. Epub 2020 Jun 26.
- Ichikawa D, Jwa SC, Seto T, Tarumoto N, Haga Y, Kohno K, Okagaki R, Ishihara O, Kamei Y: Successful treatment of severe acute respiratory distress syndrome due to Group A streptococcus induced toxic shock syndrome in the third trimester of pregnancy—effectiveness of venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: A case report. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020 Jan;46(1):167-172. doi: 10.1111/jog.14138. Epub 2019 Oct 8.
- Ishihara O, Klein BM, Arce JC: Randomized, assessor-blind, antimullerian hormone-stratified, dose-response trial in Japanese in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection patients undergoing controlled ovarian stimulation with follitropin delta. *Fertil Steril* 2020 Nov 30:S0015-0282(20) 32631-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.10.059.
- Ishihara O, Jwa SC, Kuwahara A, Katagiri Y, Kuwabara Y, Hamatani T, Harada M, Osuga Y: Assisted reproductive technology in Japan: A summary report for 2018 by the Ethics Committee of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. *Reprod Med Biol.* 2020 Nov 20 doi: 10.1002/rmb2.12358
- 石原理 性分化疾患と性同一性障害（性別違和） 今日の治療指針 2020 〈福井次矢ら監修〉〈分担執筆〉 p1337-8 医学書院 2020
- 石原理 非典型的な性分化・性成熟の女性 今日の診断指針 2020（永井良三総編集）〈分担執筆〉 p1781-4 医学書院 2020
- 石原理 少子高齢化社会 未来からの問い—日本学術会議 100 年を構想する（「未来からの問い」検討委員会編）〈分担執筆〉 P133-4 日本学術会議 2020
- 石原理 生殖医療倫理 産婦人科専門医のための必修知識 2020 年度版（日本産科婦人科学会編集）〈分担執筆〉 C64-66 日本産科婦人科学会 2020
- 石原理 海外における生殖医療とわが国の法的状況 日本医師会雑誌 148(120):2423-2426, 2020
- 石原理 女性 QOL 向上のためのささやかで多価なしかけ 奈良県産婦人科医会誌 63:22-24, 2020
- 石原理、山田満稔、米村滋人、加藤和人 ゲノム編集 年報医事法学 35:36-47, 2020
- 学会発表等
Adamson GD, Zegers-Hochschild F, De Mouzon J, Ishihara O, Dyer S, Mansour R, Banker M, Chambers G, Kupka M: ICMART Preliminary World Report 2016. ESHRE 36th Annual Meeting. Copenhagen

(Virtual) 2020.7.7

Ishihara O, Zegers-Hochschild F, De Mouzon J, Dyer S, Mansour R, Banker M, Chambers G, Kupka M, Adamson GD: Single embryo transfer (SET) in a global perspective: Regional similarities and differences? ESHRE 36th Annual Meeting. Copenhagen (Virtual) 2020.7.7

Jwa SC, Takamura M, Kuwahara A, Kajihara T, Ishihara O: Superiority of cumulative live birth rates after GnRH antagonist cycles relates to ovarian response. ESHRE 36th Annual Meeting. Copenhagen (Virtual) 2020.7.7

Ishihara O, Kitamura M, Arce J.-C: A randomized, assessor-blind, controlled phase 3 non-inferiority trial assessing the efficacy and safety of individualized follitropin delta dosing regimen in Japanese IVF/ICSI patients. ESHRE 36th Annual Meeting. Copenhagen (Virtual) 2020.7.6

Ishihara O, Nyboe-Andersen A, Nelson SM, Arce J.-C: Similar ovarian response with individualized follitropin delta dosing regimen in Japanese and non-Japanese IVF/ICSI patients. 76th ASRM Scientific Congress & Expo. Orland (Virtual) 2020.10.19

Ishihara O, Arce J.-C: Similar dose-

response profiles for follitropin delta in Japanese and non-Japanese IVF/ICSI patients. 76th ASRM Scientific Congress & Expo. Orland (Virtual) 2020.10.19

Ishihara O, Arce J.-C: Reduction in OHSS incidence in Japanese IVF/ICSI patients when applying individualized dosing with follitropin delta. 76th ASRM Scientific Congress & Expo. Orland (Virtual) 2020.10.21

石原理 生殖医療の転換点 大宮産婦人科医会講演会 (大宮) 2020.1.30

石原理 これからの生殖医療の倫理的課題 第10回日本がん・生殖医療学会 (大宮) 2020.2.15

石原理 生命倫理と法規制 埼玉県医師会母体保護法指定医師講習会 (浦和) 2020.3.1

石原理 厚生労働省不妊・不育相談支援研修—生殖医療の最新情報 (Web) 2020.8.15

石原理 ARTの動向と倫理 第38回日本受精着床学会 (Web) 2020.10.1

石原理 医療に何ができるか 日本学術会議学術フォーラム 人口縮小と「いのちの再生産」—コロナ禍を超えて持続可能な幸福社会— (Web) 2020.11.25

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

令和2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（健やか次世代育成総合研究事業）
分担研究報告書

卵子および胚の凍結保存における未使用凍結数の実態把握と
生殖補助医療実施施設における凍結管理の継続性に関するリスクの研究

研究分担者 高橋 俊文 福島県立医科大学 教授

研究要旨

今年度は、日本産科婦人科学会の実施している、ART 登録と周産期登録データベースを用いて、ART 治療による妊娠・出産におけるリスクの実態を明らかにすることを目的とした。2007年から2012年のART および周産期登録データから、連結が可能なデータを抽出しオリジナルデータベースを構築した。ART 登録は悉皆性の高いデータベースであるが、分娩に関する情報の記載が不十分であることがわかった。また、周産期登録はボランティアベースの登録のため、全出生数に占める割合は低いが、入力されたデータ不備が少ないことがわかった。この結果はデータ登録の精度に関することであり、日本産科婦人科学会へのフィードバックを行うことが肝要と考えられた。

A. 研究目的

我が国では、体外受精・胚移植などの生殖補助医療（Assisted Reproductive Technology, ART）治療件数の数が年間約45万件であり、世界でも有数のART 大国である。ART による出生児は年々増加傾向にあり、2018年では56979人の出生で、全出生数に占める割合は1/15と上昇している。

ART による妊娠および出産は、いわゆるハイリスク妊娠の頻度が高いことが知られている。その理由として、母体要因とART 治療による要因がある。母体要因では、母体年齢が高齢であることが最も大きな原因であるが、年齢以外の母体合併症として、婦人科疾患の増加やその他生活習慣病を背景とした高血圧、脂質異常症、糖尿病などの生活習

慣病の増加も原因である。ART 治療による要因では、多胎妊娠の増加が社会的な問題となったが、現在は移植胚制限により多胎妊娠は減少した。その他、ART 治療による妊娠では、胎盤の位置異常や妊娠高血圧症候群の発症などの周産期合併症が問題である。

このようなART による妊娠の周産期合併症を予防するためには、ART による妊娠、出産に関する母体と胎児への影響を事前に知り、ART 治療の選択（個別化）をすることが必要である。そのためには、ART 治療による周産期での母体、胎児の詳細な情報を解析する必要がある。

我が国では、ART 治療に関して、ほぼ100%の治療周期が登録されている（ART 登録）。また、周産期データは中規模病院を中心と

した登録制度が行われている（周産期登録）。この両者のデータベースを連結解析する事で、ARTによる妊娠に関する詳細な周産期情報を得ることが可能である（図1）。

今回、ART登録と周産期登録のデータ連結を試み、これらのデータベースの連結による新しいデータベース構築が可能かどうか検討した。

B. 研究方法

日本産科婦人科学会の生殖補助医療に関する倫理委員会登録・調査小委員会報告のデータ（ART登録データ）および日本産科婦人科学会の周産期委員会の周産期統計（周産期登録データ）を用いた。2007年から2012年までのARTおよび周産期登録データを解析対象とした。

2007年から2012年のART登録および周産期登録データをそれぞれ一つのcsvファイルに連結し、File Maker Pro (version 18) にインポートした。File Maker Proの検索機能を用いて、ART登録データで妊娠・分娩に至った妊娠22週以後の治療周期を抽出した。

ART登録データと周産期登録データを名寄せするために必要な項目として、①分娩日、②分娩週数、③児性別、④児体重の4項目を設定した。その中の組み合わせについて、どの設定が最も名寄せに適しているか検討した。

C. 研究結果

2007年から2012年の全ART治療周期数

は1,404,648件で、その内妊娠22週以上で分娩に至った（生産または死産）のは141,004例（10.0%）であった。その内、分娩日、児体重の記載があったものは、88,896例（6.3%）であった。分娩に至ったものの内66,254例（47.0%）は、分娩日または児体重の記載の不備により解析対象から除外された。

一方、2007年から2012年の全周産期登録数は566,017例であり、これは当該期間の総出生数6,410,350の8.8%に相当した。その内ART（体外受精またはIVF-ETで検索）による妊娠、分娩したものは、29,501例で全体の5.2%であった。出産日または出生体重の記載不備は8例（0.03%）であり、29,493例が解析データとして使用可能であった。

名寄せに使用した組み合わせは、①分娩日、②分娩週数、③児性別、④児体重で行った。各項目の組み合わせをで、名寄せの効率がよかったのは、①+③+④であった。

D. 考察

今回検討した2007年から2012年のART登録と周産期データは、この領域における我が国のビッグデータの一つである。これらのデータベースを連結解析することは、ART妊娠における周産期予後解析に新しい知見をもたらす可能性がある。

ART登録と周産期登録データの特徴を考察する。ART登録は、その入力により患者の不妊治療助成金申請が連動する仕組みとなっており、悉皆性の高いデータベースである。したがって、ART治療件数の総数は、

我が国での総治療周期数と考えると支障がない。しかしながら、妊娠成立後は多くの患者が ART 治療を受けた施設外で出産するため、分娩に関する情報の記載が不十分 (47% は記載不備) であることがわかった。一方、周産期登録はボランティアベースでの登録のため、主な入力施設は、日本産科婦人科学会の専攻医プログラムの研修施設である。そのため、全出生数に占める割合は全体の 8.8% と低いことが明らかになった。しかしながら、分娩をエンドポイントとしたデータであるため、入力されたデータの不備が少ないこと (0.03%) がわかった。

林らは「厚労科学研究一生殖補助医療により生まれた児の長期予後の検証と生殖補助医療技術の標準化に関する研究 (苛原稔班)」において、ART 登録と周産期登録データの連結を試みた。2010 年から 2011 年の周産期登録と 2009 年～2011 年の ART 登録のデータを用いて検討したところ、周産期登録上で体外受精治療後に分娩した 5,097 例 (60.3%) は ART 登録と連結可能であった。しかし、これは同時期の ART 登録での分娩数の 7.1% であった。現在、2007 年から 2012 年の周産期登録データで ART による分娩数は 29,501 であり、林らの報告と同程度の約 60% が ART 登録データと一致すると想定すると、17,700 例が ART 登録と周産期登録データと連結可能である。

E. 結論

ART 登録は悉皆性の高いデータベースであるが、分娩に関する情報の記載が不十分で

あることがわかった。また、周産期登録はボランティアベースの登録のため、全出生数に占める割合は低い、入力されたデータ不備が少ないことがわかった。この結果はデータ登録の精度に関することであり、日本産科婦人科学会へのフィードバックを行うことが肝要と考えられた。今後この連結データベースを用いて、ART 妊娠における周産期リスクを検討する予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) Takahashi T, Ota K, Mizunuma H. Prevalence and predictive factors for complete fertilization failure in in vitro fertilization treatment cycles: a retrospective analysis of a large-scale nationwide database study. 36th Virtual Annual Meeting ESHRE, 5-8 July 2020
- 2) Takahashi T, Ota K. Predictive factors for dizygotic twin pregnancies after single embryo transfer: a retrospective analysis of a large-scale nationwide database study. ASRM 2020 Scientific Congress & Expo, Virtual Congress, USA, 17-21 Oct 2020

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし

- 2. 実用新案登録 該当なし
- 3. その他 該当なし

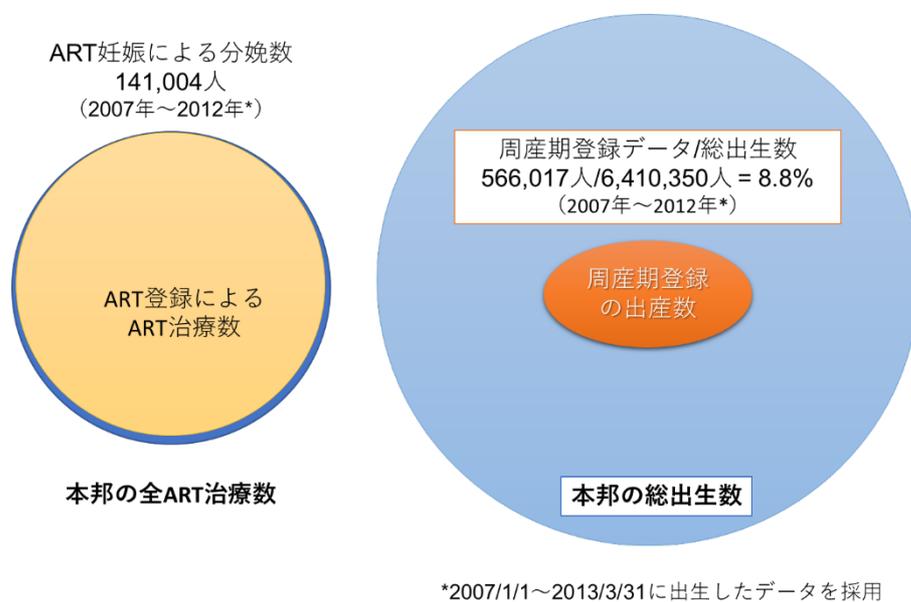


図 1. ART 登録と周産期登録の概念図

令和2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（健やか次世代育成総合研究事業）
分担研究報告書
安全・安心な生殖補助医療の実施に向けての情報提供の充実に向けた研究

研究分担者 森岡 久尚 徳島大学大学院医歯薬学研究部公衆衛生学分野教授

研究要旨

日本産科婦人科学会の生殖補助医療登録データベース（ART登録データベース）には、2013年から2017年までに登録された分娩数が240,987件であった。一方、周産期登録データベースには、2014年から2018年までに登録された出産数は1,181,880件で、同期間の出産数のうち23.8%が登録されていた。徳島大学病院の周産期登録データベースに登録された症例（2,966人）のうち、同病院のART登録症例（単胎のみ）と連結させたところ172例（5.80%）が一致した。周産期登録データベースの登録件数が年間20～25万件とすると、数年間でARTの種々の技術の安全性を疫学的に検証するには十分な症例数が確保されていると考えられ、両データベースのさらなる活用が期待される。

A. 研究目的

世界的に生殖補助医療（ART）は急速に普及しており、多くのARTによる出生児が報告されている¹。日本でも2017年には56,617人（出生児の約16人に1人）が出生したことが報告されている²。提供されるARTの内容は変化しており、当初は体外受精（IVF）、その次に顕微授精（ICSI）が実施されるようになり、近年は凍結融解胚（卵）移植（FET）が実施件数を急速に伸ばしている^{2,3}。

FETはIVF、ICSIなどの新鮮胚移植と比較して妊孕性について良好な結果が得られることが報告⁴されており、さらに早産や低出生体重児などのリスクが減少することが報告されている^{5,6}。一方で、FETは、新鮮

胚移植と比較して、妊娠高血圧、癒着胎盤などの一部でリスクが増加するとの報告⁵があるが、妊婦や胎盤、児の異常の詳細との関連は必ずしも明らかとなっていない。大規模かつ詳細な症例把握が必要となるため、メタ解析が実施されている⁷が、不均一な調査を集めた解析との課題が残っている。

日本産科婦人科学会（以下「学会」という。）は、ARTを実施する医療施設の登録を求め、2007年から登録施設に個々の治療についてオンラインによる学会への提出を必要としている⁸。そして、学会倫理委員会のもとに設置された登録・調査委員会は、これらのデータを集めた生殖補助医療データベース（ART登録データベース）を運用し、実施状況の把握を行っている²。また、学会周産期

委員会は、分娩を行う登録施設から、妊婦の健康、分娩及び胎児の状況などについてオンライン登録した周産期登録データベースを運用している⁹。これらの学会データベースは学会臨床研究審査小委員会の承認を得ることにより、取得、詳細な解析などに活用することが可能となっている。

本研究では全国的かつ大規模な ART 登録データベース、周産期登録データベースを活用した後ろ向きコホート研究を実施し、生殖補助医療（IVF、ICSI、FET）による妊産婦や胎児、新生児の異常や疾病のリスクを解明するために、次の予備的な調査を行った。まず、ART 登録データベース、周産期登録データベースの登録件数等の現状の把握を行った。次に、徳島大学病院（許可一般病床：643 床、特定機能病院、総合周産期母子医療センター）¹⁰の両データベースの症例を用いて、症例との連結の可能性、課題等の検討を行った。

B. 研究方法

最初に、ART 登録データベース（2013 年から 5 年間）、周産期登録データベースの登録件数（2014 年から 5 年間）等について文献の調査を行った。

次に、両データベースの連結等の検討に関しては、2013 年から 2017 年までの 5 年間に徳島大学病院で ART を受け、学会の ART 登録データベースに登録された症例のうち、出産に至った症例（単胎のみ）（373 人）（表 1）と、2014 年から 2018 年までの 5 年間に徳島大学病院で出産し、学会の周産期登録

データベースに登録された症例（2,966 人）を対象とした。両データベースに含まれている項目等により、症例の連結を行った。

なお、両データベースに登録された症例の情報の活用（二次利用）に関しては、徳島大学医学系研究倫理審査委員会の承認を得るとともに、日本産科婦人科学会学会倫理審査委員会臨床研究審査小委員会の承認も得た。

C. 研究結果

日本産科婦人科学会誌に報告されている日本産科婦人科学会倫理委員会登録・調査委員会報告によると、2017 年の ART 登録施設数は 607 施設、回答率は 100%であった²。そのうち ART 実施施設数は 586 施設で、新鮮胚（卵）（IVF-ET、Split、ICSI、ICSI（TESE 精子））と凍結胚（卵）（FET、未受精卵含む）の分娩数の合計が 54,903 件であった²。2013 年から 2017 年までの 5 年間の合計で 243,976 件であった^{2 11 12 13 14}。（表 2）

また、同誌に報告されている日本産科婦人科学会周産期委員会の報告によると、2018 年の周産期登録データベースに登録された出生数と死産数を合わせた出産数は 240,987 件であった⁹。（表 3）人口動態統計では 2018 年の出産数は 938,014 人であり¹⁵、全国のうち周産期登録データベースに登録されている割合（捕捉率）は 25.7%であった。（表 3）2014 年から 2018 年までの 5 年間に周産期登録データベースに登録された出産数は 1,181,880 件で捕捉率は 23.8%であった^{9,15-19}。（表 3）

徳島大学病院の周産期登録データベースに含まれている症例（2,966人）のうち、分娩週数、出生児の性別、出生体重、分娩方法が合致するART登録データベースに含まれている症例数は195例であった。（表4）そのうち周産期登録データベースの児の生年月日以後の採卵年月日となっている症例を除くと172例（5.80%）が合致した。（表4）。

D. 考察

ART登録データベースに登録されている症例については、生殖補助医療の実施施設に対して、学会への登録と報告が義務付けられており⁸、ほぼ100%が学会に登録と報告を行っていると考えられ、日本の国民の代表性を有するデータといえる。（表2）一方で、周産期登録データベースに登録されている症例数は、日本の年間出産数の2割余りとなっており代表性を有するとまでは言えないが、年間で20万件以上の症例が登録されており、その規模は大きく、疫学的解析の価値のあるデータであると考えられる。（表3）そして、両データベースに含まれている情報をもとに連結させることができれば、ARTの安全性について効率的・効果的に確認することが可能となり、さらに意義のあるデータベースとなる可能性がある。

徳島大学病院の2013年から2017年までにARTを受けた患者のうち出産に至った単胎の症例（373例）と、徳島大学病院で2014年から2018年までに出産し登録された症

例（2,966例）で、分娩週数、出生時の性別、出生体重、分娩方法が一致する症例は195例であった。単体に限定したのは、ART登録データは母親の単位で登録されており、双胎などは一つの症例に2人の出産児のデータが含まれているためである。4項目の一致症例で出生年月日以後の採卵年月日となっている症例は23例あった。4項目の一致のみでは、偶然の一致が発生する可能性が一定程度存在することを示している。今後、全国規模のデータ解析ではさらにこの偶然の一致の可能性が高くなることが想定される。ART登録データに出産児の性別や出生体重に加えて、出生年月日を加える検討も必要であると思われる。

結局、連結が可能であった症例はART登録データのうち46.1%（172例／373例）であった。連結ができない理由としては、ART治療は徳島大学病院で受けたが出産は他の医療機関で行った、2013年にARTの治療を受けて当該年度内に出産した、分娩週数や出生体重の入力ミスなどが考えられる。徳島県内にはART登録機関が徳島大学病院以外に2機関しかなく（2019年7月31日現在）²、徳島県内の不妊患者の多くが徳島大学病院で治療を受けている可能性があるものの、総合周産期母子医療センター（徳島大学病院）では主にハイリスクの分娩を担当していることなどを踏まえると、ART治療は徳島大学病院で受け、出産は他の医療機関で行った患者（症例）が一定数あると考える。そのため、全国規模で症例の連結を行えば、連結可能であった症例の割合は増加す

る可能性もあるのではないかと考える。

最終的には、徳島大学病院の周産期医療データベース 2,966 件のうち、ART 登録データベースの情報を連結することが可能であった割合は 5.80% (172 例) であった。周産期登録データベースの登録件数が年間 20~25 万件とすると、一定期間において ART の種々の技術の安全性を疫学的に検証するには十分な症例数が確保されていると思われる。ただし、ART を受けたグループと受けていないグループ(コントロール群)間の比較を行うには、周産期登録データベースに登録されている症例のうち、ART を受けたが連結できなかった症例数を推測、確認するなど、さらなる検討が必要であると考ええる。

E. 結論

学会が運営する周産期登録データベースと ART 登録データベースの登録症例については、当該データベースの分娩週数、出生時の性別、出生体重、分娩方法等の登録情報を活用して連結可能である。連結可能であった症例は、実際に ART を受けた症例すべてではないが、一定数が可能であり、ART の安全性を検証するために有用な情報となる可能性がある。なお、ART 登録データベースへの登録項目も周産期登録データベースの登録症例との連結を見越して改善していくことも重要である。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

(参考文献)

1. Evans J, Hannan NJ, Edgell TA, et al. Fresh versus frozen embryo transfer: backing clinical decisions with scientific and clinical evidence. *Hum Reprod Update*. 2014;20(6):808-821.
2. 日本産科婦人科学会倫理委員会登録・調査小委員会. 平成 30 年度倫理委員会登録・調査小委員会報告. *日産婦誌*. 2019;71 卷(11 号):2509-2573.
3. Kushnir VA, Barad DH, Albertini DF, Darmon SK, Gleicher N. Systematic review of worldwide trends in assisted reproductive technology 2004-2013. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017;15(1):6.
4. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Hudson C. Clinical rationale for cryopreservation of entire embryo cohorts in lieu of fresh transfer. *Fertil Steril*. 2014;102(1):3-9.
5. Ishihara O, Araki R, Kuwahara A, Itakura A, Saito H, Adamson GD. Impact of frozen-thawed single-

- blastocyst transfer on maternal and neonatal outcome: an analysis of 277,042 single-embryo transfer cycles from 2008 to 2010 in Japan. *Fertil Steril*. 2014;101(1):128-133.
6. Wennerholm UB, Henningsen AK, Romundstad LB, et al. Perinatal outcomes of children born after frozen-thawed embryo transfer: a Nordic cohort study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod*. 2013;28(9):2545-2553.
 7. Sha T, Yin X, Cheng W, Massey IY. Pregnancy-related complications and perinatal outcomes resulting from transfer of cryopreserved versus fresh embryos in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2018;109(2):330-342 e339.
 8. 日本産科婦人科学会. 会告 (生殖補助医療実施医療機関の登録と報告に関する見解他). *日産婦誌*. 2020;72 卷(8号):927-985.
 9. 日本産科婦人科学会周産期委員会. 周産期委員会. *日産婦誌*. 2020;72 卷(6号):684-696.
 10. 徳島県. 4 公的病院等の役割. In. 第7次徳島県保健医療計画. 日本: 徳島県; 2018:79-80.
 11. 日本産科婦人科学会倫理委員会登録・調査小委員会. 平成 29 年度倫理委員会登録・調査小委員会報告. *日産婦誌*. 2018;70 卷(9号):1817-1876.
 12. 日本産科婦人科学会倫理委員会登録・調査小委員会. 平成 28 年度倫理委員会登録・調査小委員会報告. *日産婦誌*. 2017;69 卷(9号):1841-1850.
 13. 日本産科婦人科学会倫理委員会登録・調査小委員会. 平成 27 年度倫理委員会登録・調査小委員会報告. *日産婦誌*. 2016;86 卷(9号):2077-2086.
 14. 日本産科婦人科学会倫理委員会登録・調査小委員会. 平成 26 年度倫理委員会登録・調査小委員会報告. *日産婦誌*. 2015;67 卷(9号):2077-2086.
 15. 厚生労働省政策統括官 (統計・情報政策、政策評価担当) 編. 表 3-2-1 年次別にみた人口動態総覧. In. 平成 30 年人口動態統計. 日本: 厚生労働統計協会; 2020:42-45.
 16. 日本産科婦人科学会周産期委員会. 周産期委員会. *日産婦誌*. 2016;68 卷(6号):1381-1403.
 17. 日本産科婦人科学会周産期委員会. 周産期委員会. *日産婦誌*. 2017;69 卷(11号):1445-1479.
 18. 日本産科婦人科学会周産期委員会. 周産期委員会. *日産婦誌*. 2018;70 卷(6号):1504-1537.
 19. 日本産科婦人科学会周産期委員会. 周産期委員会. *日産婦誌*. 2019;71 卷(6号):863-888.

表 1：病院の ART 登録データ（出産ありのみ）の概要

	2013 年 - 2017 年	
	件数	出産数に占める割合
出産数	384	
単胎（内訳）	373	97.1%

表 2：ART 登録データの概要

（日本産科婦人科学会倫理委員会登録・調査小委員会報告、日産婦誌、2015-2019 年）

	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年	合計	
ART 登録施設数	587	598	607	604	607	3,003	
回答施設数	587	598	603	603	607	2,998	
回答率（%）	100.0	100.0	99.3	99.8	100.0	99.8	
ART 実施施設数	557	574	574	587	586	2,878	
非実施施設数	30	24	29	16	20	119	
新鮮胚（卵）	IVF-ET	4,565	4,791	4,448	4,078	3,555	21,437
	Split	998	1,112	1,185	1,123	1,085	5,503
	ICSI（射出精子）	4,332	4,320	4,316	3,806	3,552	20,326
凍結胚（卵）	ICSI（TESE 精子）	129	125	104	93	69	520
	FET	31,132	35,580	39,457	43,329	46,624	196,122
	FET（未受精卵）	7	16	11	16	18	68
合計（分娩数）	41,163	45,944	49,521	52,445	54,903	243,976	

表 3：周産期登録データの概要

	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	合計
出産数 ^{※1}	1,027,135	1,028,342	998,183	966,510	938,014	4,958,184
出生数 ^{※1} （内訳）	1,003,609	1,005,721	977,242	946,146	918,400	4,851,118
死産数 ^{※1} （内訳）	23,526	22,621	20,941	20,364	19,614	107,066
周産期登録施設数 ^{※2}	355	385	395	396	401	1,932
出産数 ^{※2}	220,052	239,866	244,500	236,475	240,987	1,181,880
生産数 ^{※2} （内訳）	218,729	238,420	243,096	235,165	239,759	1,175,169
死産数 ^{※2} （内訳）	1,323	1,446	1,404	1,310	1,228	6,711
捕捉率（%） ^{※3}	21.4	23.3	24.5	24.5	25.7	23.8

※1：人口動態統計

※2：日本産科婦人科学会周産期委員会報告（日産婦誌、2015-2019年）

※3：人口動態統計の出産数のうち、周産期登録産科施設から登録があったと考えられる割合

表 4：病院の両データベースの連結結果

	2014年-2018年	
	件数	出産数 ^{※1} に占める割合
出産数	2,966	
4項目 ^{※2} で一致	195	6.57%
4項目と出産時期 ^{※3} が一致	172	5.80%

※1：2,966件（2014年-2018年）

※2：分娩週数、性別（出生児）、出生体重、分娩方法

※3：出生年月日以後の採卵年月日となっている症例を除外

令和2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（健やか次世代育成総合研究事業）
分担研究報告書

分担研究課題：「不育症管理に関する提言」の作成

研究分担者 竹下俊行（日本医科大学大学院女性生殖発達病態学分野教授）

研究要旨

不育症に関する検査・診断・治療の指針となる「不育症管理に関する提言」の作成を行った。不育症の検査は、推奨検査、選択的検査、研究的検査、非推奨検査に分けた。治療に関しては、不育症のリスク因子毎に最新のエビデンスに基づきわが国の診療実態を勘案して指針を提案した。また、および自治体や事業所、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「不育症相談対応マニュアル」を作成した。

A. 研究目的

菅内閣の政策のひとつである不育症患者支援の一環として、不育症検査に対する助成金支給の根拠となり得るガイドラインの策定が急務となった。しかし、エビデンスに基づいたガイドラインの作成には最低でも2年を要するため、既存の資料（平成24年反復・習慣流産の相談対応マニュアル、不育症管理に関する提言2019）を最新の知見を反映した内容へ修正し、関係機関へ周知することとした。本研究では、不育症管理のガイドライン的な指針となる「不育症管理に関する提言」の策定、および自治体や事業所、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「不育症相談対応マニュアル」を作成し、わが国における不育症管理の指針を提示し、ひいては今後の不育症診療における保険適用や助成金給付の指

針を提案し、不育症患者（カップル）を総合的に支援することを目的とした。

B. 研究方法

平成20～22年度に、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」（研究代表者：齋藤滋：富山大学教授）において、不育症のリスク因子や治療法、へパリン自己注射等の安全性について調査研究を行い、2011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た。

2019年には、日本医療研究開発機構（AMED）成育疾患克服等総合研究事業「不育症の原因解

明、予防治療に関する研究」班（以下 AMED 研究班、研究開発代表者：富山大学・大学院医学薬学研究部・齋藤滋教授）が、2011 年の「提言」を基に、新しい知見を加えたスクリーニング法、治療指針をまとめ、「不育症管理に関する提言 2019」（以下「提言 2019」）を公表した（http://fuiku.jp/report/data_2022/2022_00_6_1.pdf）。

その後 2 年が経過し、研究班の新たな研究成果、不育症に関する国内外の新たなエビデンスが加わったため、「提言 2019」を改訂する形でわが国の不育症診療事情を反映させた検査・管理指針を「不育症管理に関する提言 2021」（以下「提言 2021」）として示すこととした。

「不育症管理に関する提言 2021」の作成にあたり、以下の点を基本方針とした。

1. 「提言 2019」の内容を基本とする。
2. 「提言 2019」には 2018 年末までのエビデンスが反映されている。提言 2021 にはそれ以降のエビデンスが反映されているが、可及的わが国発信のエビデンスを優先して取り入れる。
3. エビデンスに乏しい事項でも、わが国の不育症診療事情に照らして適切であると判断されたものを反映させる。
4. 提言改訂委員会内でコンセンサスの得られた内容は枠囲みとし、コンセンサスに至るまでの議論の過程を” Discussion”として付記する。

改訂作業は、おもに電子メールを介して行われ、適宜オンライン会議によりコンセンサスを得る形で進められた。

不育症患者に適切に相談対応をすること

で、次回の妊娠が継続して生児を獲得する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る。しかし、産婦人科受診はどうか、不育症であることを誰にも相談すらできずに 1 人で悩んでいる患者（カップル）も多いと指摘されている。そこで、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平成 24 年 3 月に公表された「反復・習慣流産（いわゆる「不育症」）の相談対応マニュアル」を改訂し、「不育症相談対応マニュアル」を作成した。

C. 研究結果

「不育症管理に関する提言 2021」を別添資料 1 に、「不育症相談対応マニュアル」を別添資料 2 に示し、研究結果の報告とする。

D. 考察

菅内閣の施政方針のひとつに不妊治療の保険適用が掲げられた。子供が欲しくても授からないのは不妊症だけでなく流産や死産を繰り返す不育症があるが、今回政府に「不育症対策に関するプロジェクトチーム」が立ち上がり、不妊症患者だけでなく不育症患者にも世間の目が向けられるようになったことの意義は大きい。

不妊治療、特に体外受精胚移植をはじめとする高度生殖補助医療には高額な治療費がかかる。不育症では、その原因が多岐にわたるため、原因を特定するための検査に費用がかかる。検査の多くは保険適用があるが、保険適用のない

検査でも重要なものが含まれている。中でも、流産胎児絨毛の染色体検査や抗リン脂質抗体の一部は保険適用がなくとも必ず検査すべきものであるが、自由診療として行われる検査には高額な費用がかかるため実施の頻度が低いという現状がある。

一部の自治体では不育症の検査に（保険適用の有無にかかわらず）助成金が支給されているが、東京都のように上限5万円まで支給される自治体もある一方で、多くは上限2万円であり、全く支給されない自治体も多いのが現状である。

そこで、政府の方針として保険適用のない検査に対して国としても助成金を支給する施策が示された。助成金の支給対象検査は必然的にエビデンスのあるもののみとなるため、その医学的根拠となるガイドラインの作成が必要となった。ところが、エビデンスに基づいたガイドラインの作成には最低でも2年を要するため、既存の資料（平成24年反復・習慣流産の相談対応マニュアル、不育症管理に関する提言2019）を最新の知見を反映した内容へ修正し、ガイドラインに準ずるものとして医療機関・国民に提示することとした。

しかしながら、2020年12月に発出された母子保健課長通知では、「不育症検査費用助成事業」の助成対象検査は「研究段階にある不育症検査のうち、保険適用を見据え先進医療として実施されるもの」に限定された。2021年4月には、「流産検体を用いた染色体検査」が先進医療Aに採択され、「提言2021」で推奨した検査としては唯一助成対象検査となった。

保険適用のない抗リン脂質抗体検査の中に

は、抗カルジオリピン抗体 IgM のように不育症検査としては必須のものもある。国として不育症患者を支援するならば、是非ともこうした検査は助成対象として欲しいものである。また、他の検査にもエビデンスの集積しつつあるものがあり、本提言で選択的検査として挙げたものは助成対象とすれば恩恵を受ける不育症患者が出る可能性は十分にあるものである。これら一つひとつの検査は、安価ではないものの先進医療に申請するほどの高額ではなく、検査の先進性もないことから、助成の対象検査が先進医療以外にも適用されることを希望したい。

今回は時間的な制約から「不育症ガイドライン」の策定までには至らなかったが、近い将来ガイドラインの策定により医学的エビデンスに基づいた適切な検査・治療が提示され、より多くの不育症カップルが子供を授かる時代が来ることを切に希望するものである。

E. 研究発表

論文発表 なし

学会発表 なし

F. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 該当なし

2. 実用新案登録 該当なし

3. その他 該当なし

令和2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（健やか次世代育成総合研究事業）
分担研究報告書

生殖医療に関するクリニカルクエスション（CQ）についてエビデンスとコンセンサスに基づいた生殖医療診療 GL の作成

研究分担者 大須賀穰 東京大学 教授

（研究要旨）生殖医療に関するクリニカルクエスション（CQ）についてエビデンスとコンセンサスに基づいた生殖医療診療ガイドライン（GL）の作成準備を行った。日本生殖医学会と連携して生殖医療 GL のための40のCQ設定を行い各CQに対して文献・情報を収集し、各CQに対するアンサーの原案作成を完了した。今後、査読・校正の上、GL発刊へ進めていく予定である。

A. 研究目的

少子高齢化が急速に進行し生殖医療の重要性が増している。菅総理大臣の所信表明で不妊治療の保険適用拡大の方針が打ち出され、令和4年4月に生殖補助医療の保険適用が検討されているが、生殖医療は十分な医学的エビデンスが構築される前に新たな治療法が実地診療に導入され発展してきたこと、不妊患者の医学的背景は多岐で各医療機関で個別に診療が実施されてきたことから、治療が標準化されておらず必ずしも有効性・安全性が明らかでないものが存在する。生殖医療の保険適用の検討に際しては、医学的エビデンスと国内の実態を基にした国内の診療・治療ガイドライン（GL）を作成する必要がある。本研究では、生殖医療に関するクリニカルクエスション（CQ）についてエビデンスとコンセンサスに基づいた生殖医療診療 GL の作成準備を目的とし

た。

B. 研究方法

令和2年度の厚生労働科学研究「配偶子凍結および胚凍結を利用する生殖医療技術の安全性と情報提供体制の拡充に関する研究」に大須賀らが研究者として加わり、日本生殖医学会と連携して生殖医療 GL 作成委員会を設置し、生殖医療 GL 作成準備として研究を行った。生殖医療 GL のためのCQ設定を行い各CQに対して研究協力者として当該分野の専門家を加え文献・情報を収集し、各CQに対するアンサー（A）の原案を作成した。GL作成には研究対象者はなく、倫理的配慮は必要なかった。

C. 研究結果

日本生殖医学会と連携して生殖医療 GL 作成委員会（本研究者が委員となり運営）を設置・研究遂行し、生殖医療 GL のための40のCQ設定を行い各CQに対して研究協力者

として当該分野の専門家を加え文献・情報を収集し、各 CQ に対する A の原案作成を完了した。CQ には生殖医療施設に求められる要件、生殖医療の適応・胚培養・卵巣刺激、合併症、胚操作、add-ons 医療、心理的サポート・カウンセリングなどを設定した。令和 2 年度内に生殖医療 GL 草案を委員会内で査読・校正した。

3. その他 該当なし

D. 考察

当初の予定通り生殖医療 GL の作成準備が遂行できた。生殖医療 GL のための 40 の CQ 設定を行い、各 CQ に対する A の原案作成を完了した。

E. 結論

本研究で得られた生殖医療 GL 草案は、令和 3 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（健やか次世代育成総合研究事業）「生殖医療ガイドラインの適切な運用と今後の改良に向けた研究」研究班に引き継がれ、日本生殖医学会との連携のもとで生殖医療 GL の作成を完了しその後の発刊を行う予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表等 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし

別添5

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍 なし

雑誌 なし

不育症管理に関する提言 2021

「不育症管理に関する提言」改訂委員会

令和3年3月31日(初版)

令和3年6月7日(改訂)

令和2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(健やか次世代育成総合研究事業分野)

課題番号:H30-健やか-一般-006(研究代表者: 荏原 稔)

1. はじめに

平成 20 ～ 22 年度に、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」（研究代表者：齋藤滋：富山大学教授）において、不育症のリスク因子や治療法、へパリン自己注射等の安全性について調査研究を行い、2011 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た。

2019 年には、日本医療研究開発機構（AMED）成育疾患克服等総合研究事業「不育症の原因解明、予防治療に関する研究」班（以下 AMED 研究班、研究開発代表者：富山大学・大学院医学薬学研究部・齋藤滋教授）が、2011 年の「提言」を基に、新しい知見を加えたスクリーニング法、治療指針をまとめ、「不育症管理に関する提言 2019」（以下「提言 2019」）を公表した（http://fuiku.jp/report/data_2022/2022_00_6_1.pdf）。

その後 2 年が経過し、研究班の新たな研究成果、不育症に関する国内外の新たなエビデンスが加わったため、わが国の不育症診療事情を反映させた検査・管理指針を「不育症管理に関する提言 2021」（以下「提言 2021」）として示すこととした。

「不育症管理に関する提言 2021」の作成にあたり、以下の点を基本方針とした。

1. 「提言 2019」の内容を基本とする。
2. 「提言 2019」には 2018 年末までのエビデンスが反映されている。提言 2021 にはそれ以降のエビデンスが反映されているが、可及的わが国発信のエビデンスを優先して取り入れる。
3. エビデンスに乏しい事項でも、わが国の不育症診療事情に照らして適切であると判断されたものを反映させる。
4. 提言改訂委員会内でコンセンサスの得られた内容は枠囲みとし、コンセンサスに至るまでの議論の過程を”Discussion”として付記する。

II. 「不育症管理に関する提言」改訂委員会

改訂委員会委員

竹下 俊行	日本医科大学大学院女性生殖発達病態学分野 教授
齋藤 滋	富山大学学長
藤井 知行	医療法人財団順和会山王病院病院長/国際医療福祉大学大学院 教授
山田 秀人	医療法人溪仁会手稲溪仁会病院 不育症センター長 オンコロジーセンター ゲノム医療センター長
杉 俊隆	杉ウィメンズクリニック院長・不育症研究所長
中塚 幹也	岡山大学大学院保健学研究科 教授
倉橋 浩樹	藤田保健衛生大学総合医科学研究所 分子遺伝学研究部門・教授
永松 健	東京大学医学部附属病院女性診療科・産科准教授
福井 淳史	兵庫医科大学産科婦人科学講座 准教授
出口 雅士	神戸大学大学院医学研究科地域社会医学・健康科学講座 地域医療ネットワーク学分野・特命教授
森田 恵子	富山大学附属病院産科婦人科

AMED 研究班委員

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
三村 暢子	東京大学医学部附属病院女性診療科・産科
谷村 憲司	神戸大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター・准教授
佐藤 善啓	杉ウィメンズクリニック不育症研究所
桑原 慶充	日本医科大学産婦人科准教授
根岸 靖幸	日本医科大学微生物学免疫学教室准教授
浜崎 景	富山大学大学院医学薬学研究部公衆衛生学
島 友子	富山大学大学院医学薬学研究部産科婦人科
鮫島 梓	富山大学附属病院産科婦人科
稲寺 秀邦	富山大学大学院医学薬学研究部公衆衛生学・教授
津田 さやか	富山大学附属病院産科婦人科

III. 不育症総論

1. 不育症の概念

2回以上の流死産の既往がある場合を不育症（recurrent pregnancy loss）とする。異所性妊娠や絨毛性疾患（全胎状奇胎、部分胎状奇胎）は流産回数に含めない。生化学的妊娠（biochemical pregnancy loss）も流産回数には算定しない。すでに生児がいる場合でも、2回以上の流死産の既往があれば不育症に含める。なお、この場合の流死産は連続してなくてもよい。本提言では、臨床的流死産歴が2回未満でも次回妊娠における流死産のリスクが高く原因検索の動機付けとなる状態を「不育症」の概念に含める。

Discussion

- 日本産科婦人科学会は、不育症を「生殖年齢の男女が妊娠を希望し、妊娠は成立するが流産や死産を繰り返して生児が得られない状態」（産科婦人科用語集・用語解説集 第4版 日本産科婦人科学会編）と定義している。本提言において学会の定義を変更するのは適切でないと判断し、本提言で用いる「不育症」には、「概念」として次回妊娠における流死産のリスクが高く原因検索の動機付けとなる状態を含めることとした。不育症の主要なリスク因子である抗リン脂質抗体症候群の臨床基準に「1回以上の妊娠10週以降の原因不明子宮内胎児死亡」がある。このような既往がある場合、抗リン脂質抗体症候群を疑って抗リン脂質抗体の検査が行われる。このため、このような流死産歴が1回でもあれば、不育症に準じて扱うべきである。
- 生化学的妊娠を流産回数に算定するかどうかについては議論のあるところである。欧州生殖医学会（ESHRE）は、不育症のガイドライン（2017）で生化学的妊娠は臨床的妊娠の流産と同様に回数が増えるほど生児獲得率が低下するという報告に基づいて、recurrent pregnancy loss の定義（2回以上の妊娠の失敗）に該当するとしている。
 - 産科婦人科用語集・用語解説集には、「血清または尿中にβ-hCGが検出され生化学的には妊娠と判定されるものの、超音波断層法などにより着床部位の確認ができない状態から月経様の出血が起こり、妊娠が自然に終結（流産）する場合を指す。生化学的妊娠は習慣流産や不育症を診断するうえでの根拠とはしない。」と明記されているため、学会の定義の変更はしないという基本方針に基づき、流産回数には算定しないこととした。しかし、これまで流産回数に算定していなかったため、反復生化学的妊娠の病的意義についての研究は進んでいなかった。そこで、本提言では研究の発展も促す意味で、「生化学的妊娠は不育症診断における既往流産回数には数えないが、諸報告の際に臨床的流産回数と別に生化学的妊娠〇〇回と付記する。

生化学的妊娠を3回以上反復する場合を反復生化学的妊娠として不育症に準じた原因検索を行う。」とするよう提案したい。

- 日本産科婦人科学会の産婦人科診療ガイドライン（産科編）のCQ204の解説中には、「原因の有無にかかわらず流産の連続が2回の場合を反復流産、3回以上の場合を習慣流産と呼ぶ」として「連続性」に言及している。一方、米国生殖医学会（ASRM）および欧州生殖医学会（ESHRE）は、連続性を不育症の条件とはしていない。夫婦染色体構造異常に起因する不育症では、出産を交えて流産が不連続に起こることはしばしば経験される。したがって、生児がいても、また流産が不連続に起こっていても夫婦染色体検査を行う意義はあり、不育症の概念に合致する。

2. 不育症の頻度

流産は10～15%の頻度で生じる。2回以上の流産の頻度は、欧米では0.8～1.4%、3回以上の流産既往の頻度は0.8%とされている。本邦では、2回以上の流産既往は4.2%、3回以上の流産既往は0.88%と報告されており、欧米より高値となっている。女性の年齢分布から有病者数を計算すると、日本では2回以上の流産既往歴のある不育症が1年あたり約3.1万人発生し、うち6,600人が3回以上の流産歴を持つ不育症と推定される。不育症の症例は毎年蓄積していくので、正確なデータはないが、日本における不育症の患者数は少なくとも30～50万人程度と推定することもできる。

Discussion

- 不育症の正確な頻度を算定することは非常に難しい。それは2回以上の流産経験者数推定が困難であることもさることながら、分母として妊娠可能年齢にあるすべての女性を取るか妊娠を希望する女性の数を取るかにもよっても大きく変わってくるためである。
- 2回以上の流産の頻度は、欧米では0.8～1.4%（Stray-Pederson and Lorentzen- Styr Scand J. Infect Dis.1979;11:159-165, Fertility and employment. The Danish Data Archives No.0363. 1979, Larsen et al. BMC Med. 2013;11:154.）、3回以上の流産既往の頻度は0.8%（Alberman. The epidemiology of repeated abortion Early pregnancy loss. Springer. 1988. pp9-17.）とされている。
- 本邦でのデータは、岡崎市における住民検診の間診から得られた報告があるのみである（岡崎コホート研究, Sugiura-Ogasawara, et al. JOGR. 2013;39:126-131）。この報告では、2回以上の流産既往は4.2%（105/2503）、3回以上の流産既往は0.88%（22/2503）とされている。
- 2020年の20～44歳までの有配偶者女性数は883万人で、そのすべての女性が妊娠経験者とする2回以上の流産経験者（4.2%）は883万人×0.042=37.1万人、不妊症女性を

除くと 37 万人×0.85=31.5 万人となる。しかし、日本産科婦人科学会の生殖補助医療データベースでは、年齢階層別の流産率は 20-24 歳 (14.5%)、25-29 歳 (15.8%)、30-34 歳 (17.8%)、35-39 歳 (24.6%)、40-44 歳 (39.6%) となっており、近年わが国における妊娠年齢の高年齢化を考慮すると最大で 50 万人と推定することもできる。

3. 不育症のリスク因子

1) リスク因子別検出頻度

日本医療研究開発機構成育疾患克服等総合研究事業「不育症の原因解明、予防治療に関する研究」班の不育症データベースの解析によると、不育症のリスク因子の検索を行った 1340 例における各リスク因子の頻度は、子宮形態異常 7.9%、甲状腺機能異常 9.5% (甲状腺機能亢進症 1.6%、甲状腺機能低下症 7.9%)、夫婦染色体構造異常 3.7% (均衡型相互転座 3.0%、Robertson 型転座 0.7%)、抗リン脂質抗体陽性 8.7%、第 XII 因子活性欠乏症 7.6%、プロテイン S 活性欠乏症 4.3%であった (表 1) 1)。諸外国の報告と比較すると、甲状腺機能異常、夫婦染色体構造異常、第 XII 因子欠乏症、プロテイン S 欠乏症について、本邦の頻度は諸外国と同程度もしくは低値であったが、子宮形態異常、抗リン脂質抗体陽性は、本邦では諸外国よりも頻度が低いという結果であった (表 1)。抗リン脂質抗体陽性については再検査を行った症例のうち、54.1%が再検査で陽性 (抗リン脂質抗体症候群) となり、45.9%は再検査で陰性 (偶発的抗リン脂質抗体陽性例) であった 1)。第 XII 因子欠乏症、プロテイン S 欠乏症は ESHRE ガイドラインではリスク因子に含まれていないが、本邦の不育症データベース解析の結果、これらもリスク因子である可能性が高い 1)。リスク因子不明は本邦では全体の 65.1%と半数以上に及び 1)、諸外国と比較し、日本ではリスク因子が明らかでない症例が多く存在することが明らかとなった。

表 1 不育症のリスク因子毎の頻度

リスク因子	日本 1)	諸外国	
子宮形態異常	7.9 %	12.6 – 18.2 %	2)3)4)
甲状腺機能異常	9.5 %	7.2 %	5)
甲状腺機能亢進症	1.6 %		
甲状腺機能低下症	7.9 %	4.1 %	6)
夫婦染色体構造異常	3.7 %	3.2 – 10.8 %	7)8)
均衡型相互転座	3.0 %	1.5 %	7)
Robertson 型転座	0.7 %	0.3 %	7)
抗リン脂質抗体陽性	8.7 %	15.0 %	9)

第 XII 因子欠乏症	7.6 %	7.4 – 15.0 %	10)11)12)
プロテイン S 欠乏症	4.3 %	3.5 %	5)
リスク因子不明	65.2 %	43.0 %	13)

日本の不育症の現状. *Reproductive Immunology and Biology*. 2020;35:18-23 14)より引用し一部
 改変

- 1) Morita, et al. *J Obstet Gynecol Res*. 2019;45:1997-2006
- 2) Grimbizis, et al. *Hum Reprod Update*. 2001;7:161-174
- 3) Salvavelos, et al. *Hum Reprod Update*. 2008;14:415-429
- 4) Chan, et al. *Hum Reprod Update*. 2011;17:761-771
- 5) Jaslow, et al. *Fertil Steril*. 2010;93:1234-1243
- 6) Rao, et al. *Indian J Med Sci*. 2008;62:357-361
- 7) Franssen, et al. *BMJ*. 2006;332:759–763
- 8) Carp, et al. *Fertil Steril*. 2004;81:1296-1301
- 9) Rai, et al. *Hum Reprod*. 1995;10:2001-2005
- 10) Gris, et al. *Thromb Haemost*. 1997;77:1096-1103
- 11) Ozgu-Erdinc, et al. *J Pregnancy*. 2014.459192
- 12) Dendrinis, et al. *J Reprod Med*. 2014;59:56-62
- 13) Stephenson. *Fertil Steril*. 1996;66:24-29
- 14) Morita, et al. *Reproductive Immunology and Biology*. 2020;35:18-23

2) 問診と対応

年齢	女性の年齢が 35 歳以上からは流産率が増加し、特に 40 歳以上では流産率が 40～50%と急激に増加する。男性の年齢と不育症との関連性については報告がない。
既往流産回数	流産既往回数が増すにつれ、次回妊娠での生児獲得率は減少する。2011 年の厚生労働研究齋藤班のデータでは既往流産回数が、6 回以上の症例では生児獲得率が低値 (28.9% : 13/45) であった。Lund らは患者の年齢と既往流産回数から、次回妊娠での生児獲得率を推定値としてまとめているので、参考にされたい (<i>Obstet Gynecol</i> . 2012;119:37-43)。
身長・体重・BMI	女性の肥満は流産のみならず、妊娠合併症の増加にも繋がるので、肥満の場合、食事指導や生活指導を行なう。

喫煙歴 アルコール摂取歴	喫煙ならびに過度のアルコール摂取は、共に生児獲得率を低下させる。飲酒に関しては、どれくらいまで可能かという明確な基準はないが、1週間に2~4回以上の飲酒は流産を増加させるとの報告がある (Maconocbie, et al. BJOG. 2007;114:170-186)。そのため、禁煙ならびに過度のアルコール摂取を控えるように指導する。
カフェイン摂取	カフェイン摂取 300mg/day 以上 (コーヒー1日3杯以上) で流産が増加するとの報告もあるが、否定する報告もあるので、必ずしもエビデンスとはなっていないが、過度のカフェイン摂取を控えるように指導する。

IV. 不育症の検査

不育症の検査を臨床的エビデンスなどから以下のカテゴリーに分類した。

推奨検査	臨床的エビデンスが十分にあり推奨される検査
選択的検査	対象疾患が不育症のリスク因子である可能性はあるが、エビデンスが不十分なもの。推奨検査に準ずる、またはある条件下では検査が推奨されるもの。
研究的検査	不育症との関連が示唆されているが、エビデンスはさらに不十分で現在研究段階にある検査。
非推奨検査	不育症の検査としては推奨されない検査。

①推奨検査

不育症のリスク因子として十分な臨床的エビデンスがある疾患、病態を対象とするものを推奨検査とした。各国のガイドラインでも検査をすることが推奨されている項目である。以下の項目のうち、絨毛染色体検査のみ流産時に行う検査で、現在のところ保険適用外であるが、臨床的有用性が高いため推奨検査とした。現在、先進医療 A として申請可能であり、12 ページを参照されたい。

- 1) 子宮形態検査
- 2) 抗リン脂質抗体
- 3) 夫婦染色体検査
- 4) 内分泌検査
- 5) 流死産胎児絨毛染色体検査

1) 子宮形態検査

- 3D 超音波検査
- ソノヒステログラフィー (2D 超音波検査)
- 子宮卵管造影検査 (HSG)

Discussion

- 先天性子宮形態異常は、不育症例で一般対象より高頻度に認められ流産とも関連するため、子宮形態検査は不育症検査に必須の検査として推奨される。経膈 3D 超音波検査法が感度・特異度とも高く最も推奨される。次に推奨されるのはソノヒステログラフィーである。子宮卵管造影検査 (HSG) はヨードや放射線被曝の影響がある。MRI 検査は一次検査で異常を認めた症例にのみ施行する。

2) 抗リン脂質抗体

- 抗 β_2 GPI 抗体
- β_2 GPI 依存性抗カルジオリピン抗体
- 抗カルジオリピン IgG 抗体
- 抗カルジオリピン IgM 抗体
- ループスアンチコアグラント (LA)
 - aPTT 法、希釈ラッセル蛇毒時間 (dRVVT) 法
 - リン脂質中和法

Discussion

- 2020 年 7 月から保険適用となった抗リン脂質抗体 (APL) パネルで、抗カルジオリピン IgG 抗体、抗カルジオリピン IgM 抗体、抗 β_2 GPI IgG 抗体、抗 β_2 GPI IgM 抗体の 4 種を CLIA 法で同時測定することが可能となった。抗カルジオリピン IgM 抗体はこれまで保険適用がなかったが、ここでは保険適用検査として測定できる。また、この検査で測定される抗 β_2 GPI 抗体は、抗リン脂質抗体症候群の分類基準 (表 2. 札幌基準シドニー改訂、以下改定 APS 分類基準、Miyakis S, et al. J Thromb Haemost. 2006;4(2):295-306) に記載されているものである。本パネル検査は、一連の治療につき 2 回まで算定できる。

表 2. 抗リン脂質抗体症候群の分類基準 (札幌基準シドニー改定:2006 年)

[臨床基準]	
1.	血栓症
2.	産科合併症
a.	妊娠 10 週以降で他に原因のない正常形態胎児の 1 回以上の胎内死亡、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 2GPI IgG, IgM >99%ile
Category I: 複数陽性	

IIa: LA 単独陽性、IIb: aCL 単独陽性、IIc: a β 2GPI 単独陽性

臨床基準の1項目以上、かつ検査基準のうち1項目以上が12週間において2回以上陽性であるとき抗リン脂質抗体症候群とする

- 前述のように抗カルジオリピン IgM 抗体検査は保険適用外であるが、単体での検査が必要になることもあり推奨検査とした。
- β_2 GPI 依存性抗カルジオリピン抗体は、現在抗 CL $\cdot\beta_2$ GPI キット「ヤマサ」ELISA で検出されるが、抗 β_2 GPI 抗体と同じ抗体を検出していると考えられる。
- 最近、 β_2 GPI と HLA クラス II の複合体に対する自己抗体（ネオ・セルフ抗体）が不育症の病態に関与することが報告された（Tanimura K, et al. Arthritis Reumatol. 2020;2(11):1882-1891）。治療法選択における本抗体の測定意義は明らかになっていないため研究的検査とした（研究的検査参照）。
- 改定 APS 分類基準では、LA の測定に関して国際血栓止血学会の LA 測定プロトコルに従うと記載されている。これによると、aPTT 法か dRVVT 法でスクリーニングし、リン脂質中和法で確認することが必要となる。わが国では、それぞれの測定法に保険適用はあるが同時測定ができないなどの問題もあり、必ずしもプロトコル通りに行われているとはいえない現状がある。それぞれの測定法の特徴を理解し、臨床症状などを参考にしながら検査を進めて行くことが望ましい。

3) 夫婦染色体検査

- | |
|-------------|
| ● 染色体 G 分染法 |
|-------------|

Discussion

- AMED 研究「不育症の原因解明、予防治療に関する研究」（齋藤班）のデータでも、夫婦染色体検査の実施率は 38.9%と低値であり、患者にとってはハードルの高い検査となっている。そのため推奨検査に含めたが本検査を強要してはならない。検査を施行するにあたってはカウンセリングを行い、検査のメリット、デメリットを十分に説明する。ESHRE のガイドライン（2017）では、夫婦染色体検査を一次検査としてルーチンに勧めないと記載されている。十分な検査の説明と同意のもと、検査を行なうべきである。
- 検査結果を開示する際にも十分な説明と同意が必要となる。結果によっては一方の配偶者がそれによって不利益を得ないように配慮が必要である。本来の遺伝情報は、クライアント本人に開示することが原則であるが、不育症に対する染色体検査の結果を開示する際に夫婦のどちらかが染色体の構造異常を有している場合に、どちらかを特定せずに染色体均衡型構造異常の保因者であることを知らせる選択肢について予め意思

の確認をすることが望まれる。不育症への対応策を考えるうえで、夫婦のどちらかを特定することは必ずしも夫婦にとって利益につながらないからである。

4) 内分泌検査

- TSH、fT4

Discussion

- 甲状腺機能異常や甲状腺自己抗体の保有は、古くから流早産や妊娠合併症との関連が指摘されている。顕性甲状腺機能低下と流産は明確な関連性があるため、TSH、fT4を測定し、異常があればTPO抗体を測定する。
- ESHREのガイドライン(2017)では、fT4を測定せず、まずTSHと抗TPO抗体の検査を推奨している。わが国では、はじめから抗TPO抗体の測定を行うのは一般的ではなく、まずはfT4を測定し、fT4に異常がある場合には抗TPO抗体の測定を行う。

5) 流産胎児絨毛染色体検査

- 流産胎児絨毛染色体検査 G分染法

Discussion

- 流産の60～80%は胎児(胎芽)染色体異数性(異常)に起因するといわれ、原因不明不育症の相当数を占めるのが胎児(胎芽)染色体異常の反復であると考えられている。特に、近年日本人女性の妊娠年齢が高年齢化し、染色体異常による流産数は増加していると推測される。
- 本検査は、現在保険適用がない^(註)ことや検査が可能な条件に限りがあることなどから広く行われているとはいいがたい。しかし、当該流産の原因を知る数少ない方法のひとつであり、2回目以降の流産では可能な限り実施すべきである。本「提言」で敢えて推奨検査に加えたのは、医療サイドに本検査の重要性を周知する必要があると考えたからである。

(註) 令和3年4月1日から「流産検体を用いた染色体検査(Gバンド法による染色体検査に限る)」が先進医療Aとして実施可能となった。本検査を先進医療として実施するためには、各医療機関から所管厚生局へ届出を行う必要がある。詳しくは、http://www.jsog.or.jp/modules/news_m/index.php?content_id=996を参照のこと。

- G分染法は、絨毛が生存しており無菌的に採取された検体のみで可能である。また、母体細胞が混入すると正しい分析が出来ないなどの欠点がある。一方、SNPマイクロアレイ、アレイCGH、次世代シーケンシング(NGS)などの手法を用いれば、分析可能な検体の条件は緩和され、さらに詳細な分析も可能になる。ESHREのガイドライン(2017)では、本検査を行う場合はアレイCGH法を用いることを推奨している。しか

し、これらの新しい手法をこの「提言 2021」で推奨検査に組み込むのは時期尚早と考え選択的検査とすることにした。

②選択的検査

1) 子宮形態検査

- MRI
- 子宮鏡検査

2) 血栓性素因関連検査

- プロテイン S
- 第 XII 因子凝固活性
- プロテイン C
- アンチトロンビン

3) 抗リン脂質抗体

- 抗フォスファチジルエタノールアミン (PE) 抗体 IgG
- 抗フォスファチジルエタノールアミン (PE) 抗体 IgM
- フォスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン (PS/PT) 抗体

4) 自己抗体検査

- 抗 TPO 抗体
- 抗核抗体

1) 子宮形態検査

- MRI
- 子宮鏡検査

Discussion

- 2D 超音波検査 (ソノヒステログラフィー)、HSG などの 1 次検査で子宮形態異常が疑われた場合、特に中隔子宮と双角子宮の鑑別を要する場合で 3D 超音波検査が利用できない環境では MRI を行なう。
- 先天性子宮形態異常、粘膜下筋腫を疑う場合に子宮鏡検査を行う。

2) 血栓性素因関連検査

AMED 研究班の多施設共同研究データから不育症との関連が強く示唆された検査項目の中で、プロテイン S および第 XII 因子凝固活性については、エビデンスレベルから推奨検査には該当しないが検査の意義があると判断し選択的検査とした。また、血栓症既往がある場合には、プロテイン C およびアンチトロンビンを選択的検査に加えた。

- プロテイン S
 - 総プロテイン S 抗原量
 - 遊離プロテイン S 抗原量
 - プロテイン S 活性
 - プロテイン S 比活性

Discussion

- ESHRE のガイドライン（2017）では血栓性素因は妊娠中の血栓形成の要因となるが、流産との関連性は低いため、血栓性素因スクリーニングを不育症スクリーニングに含めないとしている。
- 一方、日本人のプロテイン S 欠乏の頻度は約 2%で、欧米人の約 10 倍であり、その殆どはプロテイン S 徳島という日本人に特有の 2nd EGF 領域の遺伝子変異であり、海外のプロテイン S 欠乏不育症患者の治療成績などのデータは、そのまま日本に当てはめることは不適切である。日本独自のデータで病原性、治療方針を検討する必要がある。
- プロテイン S 欠乏症の診断はプロテイン S の測定により行うが、従来の測定系では遊離プロテイン S の診断特性が悪く、プロテイン S 徳島の検出は難しいとされる。
- 「シグナスオート総プロテイン S 蛋白量」を用いた総プロテイン S 抗原量、「総プロテイン S 活性 II “シノテスト”」を用いた総プロテイン S 活性を同時に測定することで、プロテイン S 比活性を算出することが可能であり、両検査は保険適用となっている（出口雅士、山田秀人. プロテイン S 低下症. 不育症. メジカルビュープロテイン S 比活性社. 東京）。」
- 妊婦の前向きコホートスタディ（Ebina Y, et al. *Thromb Haemost* 2015;114:65–69）によると、妊娠初期のプロテイン S 活性が 10 パーセント未満のプロテイン S 欠乏は妊娠高血圧症候群（HDP）のリスクファクターである。Sugi らの論文（Sato Y, et al. *Res Pract Thromb Haemost* 2018;2:357–336）によると、不育症患者にはプロテイン S に対する自己抗体が約 20%の頻度で存在し、EGF 領域を認識し、不育症のリスクファクターである可能性が有る。また、プロテイン S に対する自己抗体陽性不育症患者の中には、プロテイン S 欠乏を伴う症例が存在する。EGF 領域は、胎盤血管新生に関わるとの報告や、EGF 系の破綻は HDP と関係するとの報告もあり、抗プロテイン S 抗体とプロテイン S 徳島変異は、EGF 系を介した HDP、不育症のリスクファクターである可能性が有る。
- また、AMED 研究班のデータベース解析によると、少数例であるがプロテイン S 欠乏症では無治療群（1/5:20%）に対して、低用量アスピリン群（18/23:78.3%）、低用量アスピリン+ヘパリン群（10/11:90.9%）で有意に生児獲得率が高いことが分かった（Morita K, et al. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(10):1997-2006）。
- 以上より、プロテイン S 測定を選択的検査に入れることとした。

● 第 XII 因子凝固活性

Discussion

- 第 XII 因子欠乏が不育症、血栓症のリスクファクターなのか、国際的にも賛否両論あり未だに結論が出ていない。NOHA study によると、妊娠初期流産を繰り返すタイプの不育症では、第 XII 因子欠乏症が流産の危険因子として最も高頻度に報告された (Gris JC et al. *Thromb Haemost* 1997;77:1096-1103)。
- Sugi らは、第 XII 因子欠乏不育症患者に第 XII 因子に対する自己抗体が存在することを報告した (Inomo A, et al. *Thromb Haemost* 2008;99:316-323, Sato Y, et al. *TH Open* 2019;3:e263-e272)。この抗体は、第 XII 因子の活性のみならず、抗原量も減らすと報告されている。さらに、第 XII 因子に対する自己抗体のエピトープである Ile1-Phe30 に対するポリクローナル抗体は、*in vitro* で血小板凝集能を亢進させ (Sato Y, et al. *Am J Reprod Immunol* 2015;74:279-289)、*in vivo* では、妊娠マウスの胎盤に血栓を生じた (Velayuthaprabhu S, et al. *Am J Reprod Immunol* 2011;66:373-384)。第 XII 因子欠乏ではなく、第 XII 因子に対する自己抗体が、不育症のリスクファクターである可能性が有る。この仮説により、第 XII 因子欠乏が不育症、血栓症の原因となるという論文と、それを否定する論文が混在する理由が説明可能である。
- また、前述の AMED 研究班の解析では、第 XII 因子欠乏症では無治療群 (3/11:27.3%) に対して、低用量アスピリン群 (30/47:63.8%)、低用量アスピリン+ヘパリン群 (17/24:70.8%) で有意に生児獲得率が高かった (Morita K, et al. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(10):1997-2006)。
- 以上より、第 XII 因子凝固活性を選択的検査とした。

● プロテイン C

Discussion

- プロテイン S 欠乏症は日本人に多いが、プロテイン C 欠乏症の頻度は欧米人と差はない。Rey らのメタ解析でも、プロテイン C 欠乏症と流産 (fetal loss) の関連は認めていない (Rey et al. *Lancet* 2003;361:901-908)。血栓症の既往がある場合は積極的に検査する。

● アンチトロンビン

Discussion

- 先天性アンチトロンビン欠乏症と妊娠合併症の関連を示す報告はいくつかなされている (Kovac et al. *Thromb Res* 2019;173:12-19, Szilagyi et al. *Gynecol Obstet Invest.* 2006;61:111-114)。先天性アンチトロンビン欠乏症は稀な疾患であり、不育症スクリーニングとして

測定することは推奨されないが、血栓症の既往がある場合は検査をしておくことが望ましい。

3) 抗リン脂質抗体

以下の抗リン脂質抗体は、改定 APS 分類基準には含まれない。しかし、抗リン脂質抗体症候群の臨床症状を有するものの、Sapporo 基準に記載されている抗リン脂質抗体を認めない症例（血清学的陰性抗リン脂質抗体症候群、seronegative antiphospholipid syndrome（以下 SNAPS））において、関連性を示唆するエビデンスが複数報告されているものである。

- 抗フォスファチジルエタノールアミン（PE）抗体 IgG
- 抗フォスファチジルエタノールアミン（PE）抗体 IgM

Discussion

- 抗 PE 抗体と流産との関連については多くの報告があり、特に初期流産を繰り返すタイプの不育症患者では抗 PE 抗体を持つことが多い（Gris JC, et al. *Thromb Haemost.* 2000; 84(2):228-236., Sugi T. et al. *Fertil Steril.* 1999 Jun;71(6):1060-1065）。一方、抗 PE 抗体は、改定 APS 分類基準には含まれないため欧米で測定されておらず十分なエビデンスがない。
- 抗 PE 抗体はキニノーゲン依存性に血小板凝集を起こすことが知られており（Sugi T, et al. *Thromb Res.* 1996; 84:97-109, Sato, et al. *Am J Reprod Immunol.* 2015;74:279-289）、SNAPS においては抗 PE 抗体の測定を支持する意見（Sanmarco M, *Autoimmun Rev.* 2009;9:90-92）もある。
- 妊娠との関係では、前方視的検討により SNAPS の 68%に抗 PE 抗体含を認め、そのような症例には抗凝固療法（低用量アスピリン療法ないし低分子量ヘパリン、またはその両方）を行った方が流死産が少なかったとする報告や（Mekinian A, et al. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46:232-237）、抗 PE 抗体陽妊婦では、妊娠高血圧症候群のリスクが高いとの報告もある（Yamada H, et al. *J Reprod Immunol.* 2009;79:188-195）ため、抗 PE 抗体と妊娠合併症の関連は否定できない。
- 以上より、提言改訂委員会では前回同様、抗 PE 抗体検査を選択的検査に入れるのが妥当と判断した。

- フォスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン（PS/PT）抗体
※SNAPS の症例に限定

Discussion

- 抗 PS/PT 抗体と流産、不育症との関連についてはいくつかの報告があり、SNAPS との関連が深いと報告されている（Zigon P, et al. *J Immunol Res.* 2015;2015:975704, Liu T, et al. *Arthritis Res Ther.* 2020;22:33）。日本人を対象とした研究では、抗 PS/PT 抗体が不育症と

関連しないという報告（Sugiura-Ogasawara M, et al. Fertil Steril. 2004;81(2):367-373）と、妊娠 14 週以降の流死産のある不育症で関連を認めたとの報告がある（Yamada H, et al. Fertil Steril. 2003;80(5):1276-1278）。

- 提言改訂委員会での議論では、抗 PE 抗体に比べエビデンスが少なく不育症との関連性を否定する報告もあり研究的検査が妥当ではないかという意見もあったが、最終的に SNAPS の症例に限定して検査を行なうという条件で選択的検査に入れることとした。

4) 自己抗体検査

● 抗 TPO 抗体

Discussion

- 米国甲状腺学会（ATA）のガイドライン(2017)では、甲状腺疾患のハイリスク群（不育症はハイリスク群）に相当する女性が妊娠したら、直ちに TSH をチェックし、2.5-10.0 mIU/L の場合は抗 TPO 抗体を測定すると記載されている（Alexander EK, et al. Thyroid 2017）。

● 抗核抗体

Discussion

- 最近発表されたメタ解析では、不育症患者では対象群に比して明らかに抗核抗体陽性者の頻度が高いこと、抗核抗体陽性と不育症リスクは強い関連があることが示されている（Chen S et al. Semin Arthritis Rheu. 2020;50(4):534-543）、Cavalcante MB, et al. Am J Reprod Immunol. 2020;83(3):e13215.）。しかし、検査の結果が治療方針の選択に直結しないことや本邦から発信された否定的なエビデンス（Ogasawara M, et al. Lancet 1996;347:1183-1184）などから、提言改訂委員会の中でも多くの議論が交わされ検査を推奨しないとの意見もあった。最終的には、続発性抗リン脂質抗体症候群の原因となる全身性エリテマトーデスなどを疑う場合には検査の意義があることから、抗核抗体検査を選択的検査と位置付けた。

③研究的検査

検査の対象疾患が不育症との関連を示唆されているが、選択的検査よりさらにエビデンスに乏しく研究段階にある検査を「研究的検査」とした。検査を行う場合には、患者に対して研究段階の検査であることを説明し、文書または口頭で同意を得て実施することが望ましい。なお、研究的な目的で本項目の検査を実施する場合には、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に従う必要がある。

1) 抗リン脂質抗体

- ネオ・セルフ抗体（抗 β 2GPI/HLA-DR 抗体）
- 2) 免疫学的検査
- 末梢血：NK 活性、NK 細胞率、制御性 T 細胞率
 - 子宮内膜：CD56brightNK 細胞率、KIR 陽性率、制御性 T 細胞

1) 抗リン脂質抗体

- ネオ・セルフ抗体（抗 β 2GPI/HLA-DR 抗体）

Discussion

- AMED 研究班による多施設共同の前向き研究によって、ネオ・セルフ抗体（抗 β 2GPI/HLA-DR 抗体）が不育症女性の 23%に、原因不明不育症女性の 20%で陽性になることが世界で初めて明らかになり、不育症の新たな原因・リスク因子である可能性が示された（Tanimura K, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2020;2(11):1882-1891）。現在、治療法や産科異常との関連性を調べるための多施設共同前向き研究が進行中である。
- 提言改訂委員会の議論では、わが国から発信されたエビデンスがあり、複数の国内検査機関が受注を開始していることもあり選択的検査に入れるべきとの意見も出たが、抗 PE 抗体などに比べるとエビデンスが限定されており、提言 2021 では研究的検査としエビデンスの蓄積を待つこととした。
- なお、ネオ・セルフ抗体は、「フライム β 2GPI ネオセルフ抗体検査®」として、2021 年 1 月から HuLA immune (株) ホームページ (<https://www.hulaimmune.com/contact/>) から検査オーダーが可能である。

2) 免疫学的検査

- 末梢血：NK 活性、NK 細胞率、制御性 T 細胞率
- 子宮内膜：CD56brightNK 細胞率、KIR 陽性率、制御性 T 細胞

Discussion

- 子宮-胎盤の局所あるいは全身的な免疫学的異常が流産の原因となりうることは、基礎的研究において示されている。一方、流産原因となる免疫学的異常の有無を確認するための臨床的に有用な検査は確立していない。
- これらの免疫学的検査は検査法が標準化されておらず、不育症の原因と判断するカットオフ値は不明である。また、免疫異常に対する適切な治療法も確立していないため現時点では研究的検査に分類した。
- 末梢血：NK 活性、NK 細胞率、制御性 T 細胞率、サイトカインバランス（Th1/Th2 比など）を見ている研究もある。コホート研究では、非妊娠時の末梢血 NK 細胞活性が高い不育症女性は、その後の妊娠が染色体正常流産となるリスクが高かった（Ebina Y, et

al. J Reprod Immunol. 2017;120:42-47) しかし、ESHRE のガイドラインを含めて諸外国では、現時点ではこれらの検査の有用性を示す十分なエビデンスはないとしている。

- 子宮内膜：子宮 NK 細胞は、機能や表現形式からみて末梢血 NK 細胞と同じではない。子宮 NK 細胞が栄養膜細胞の浸潤や血管新生など妊娠の成立・維持において役割を果たしていることは国内外の研究によって示されている。妊娠前の子宮内膜や流産後の脱落膜の CD56brightNK 細胞率や、Killer immunoglobulin like receptor (KIR)をはじめとした NK 細胞受容体陽性率が不育症患者で異なることが、ASRM の Committee opinion (2012) や ESHRE のガイドライン (2017) で示されている。不育症患者では、制御性 T 細胞が低下したり機能異常を起こしたりすることも数多く報告されている。子宮の NK 細胞や制御性 T 細胞の測定は、理論的には良いアプローチかもしれない。

④非推奨検査

不育症との関連が明らかでなく、不育症の検査として行うことが推奨されない検査を非推奨検査とした。

1) 免疫学的検査

- 夫婦 HLA 検査 (一致率)
- 混合リンパ球反応 (MLR)
- ブロッキング抗体検査
- 抗 HLA 抗体
- サイトカイン定量、サイトカイン polymorphism
- Th1/Th2

2) 内分泌的検査

- LH
- P4 値
- Androgen
- プロラクチン
- AMH
- インスリン

V. 不育症のリスク因子毎の治療

1. 子宮形態異常

不育症の原因として中隔子宮が考えられる症例には、治療の選択肢として子宮鏡下中隔切除術（TCR）を提示する。

Discussion

- 中隔子宮の手術療法（子宮鏡下中隔切除術、TCR）の有用性に関しては、無手術群を対象群としたランダム化比較試験が存在しないため、各種ガイドライン（ESHRE、ASRM など）でも高いエビデンスをもって推奨されるには至っていない。多くのコホート研究で TCR の有用性が示されており、Venetis らのメタ解析では、手術群で流産リスクが減少した (RR 0.37; 95% CI 0.25-0.55) (Venetis CA, et al. *Reprod Biomed Online* 2014 29(6):665-83)。一方、257 名を対象とした最近のコホート研究では、TCR は妊娠予後を改善しなかった (Rikken et al. *Hum Reprod* 2020 35(7):1578-1588)。さらに、同グループがそれに引き続きオープンラベルランダム化比較試験を行い（手術群 40 例、待機群 40 例）、TCR は妊娠予後を改善しなかったと報告している (Rikken et al. *Hum Reprod*. 2021;36(5):1260-1267)。
- 厚労科研費不育症研究班の調査では、中隔子宮での手術療法は経過観察群に比べ妊娠成功率が高い傾向が示された (Sugiura-Ogasawara M, et al.: *J Obstet Gynaecol* 2015;35: 155-158.)。日本産科婦人科内視鏡学会による産婦人科内視鏡手術ガイドライン（2019）では、推奨度 2（強く推奨する推奨度 1 に準ずる推奨）として TCR を推奨している。今回の研究班における議論でも、不育症の原因として中隔子宮が考えられる症例には積極的に TCR を勧めるべきであるという意見が大半であった。
- 一方、手術療法では手術後 1 年後の妊娠率が 52%と低下していたとの報告があり (Venturoli, et al. *Arch Gynecol Obstet*. 2002; 266(3):157-9)、AMED 研究班の検討でも TCR 術後に続発性不妊となることがあり、その率は比較的高齢の女性に対して施行した場合に高いことを報告した (Ono S, et al.: *Reprod Med Biol*. 2017; 29;17(1):77-81)。
- したがって提言改定委員会としては、中隔子宮に対する TCR を治療の選択肢として推奨するが、その実施にあたってはメリットとデメリットを十分に説明し患者背景などを慎重に勘案して実施するよう提言したい。

双角子宮など中隔子宮以外の先天性子宮形態異常に対する外科的介入は推奨しない。

Discussion

- 厚労科研費不育症研究班の調査では、双角子宮に対する手術は生児獲得率を改善しなかった (Sugiura-Ogasawara M, et al.: J Obstet Gynaecol 2015;35: 155-158.)。EHRE のガイドライン (2017) でも双角子宮に対する手術療法は推奨しないとされている。

2. 抗リン脂質抗体症候群

1) 改定 APS 分類基準を満たす症例

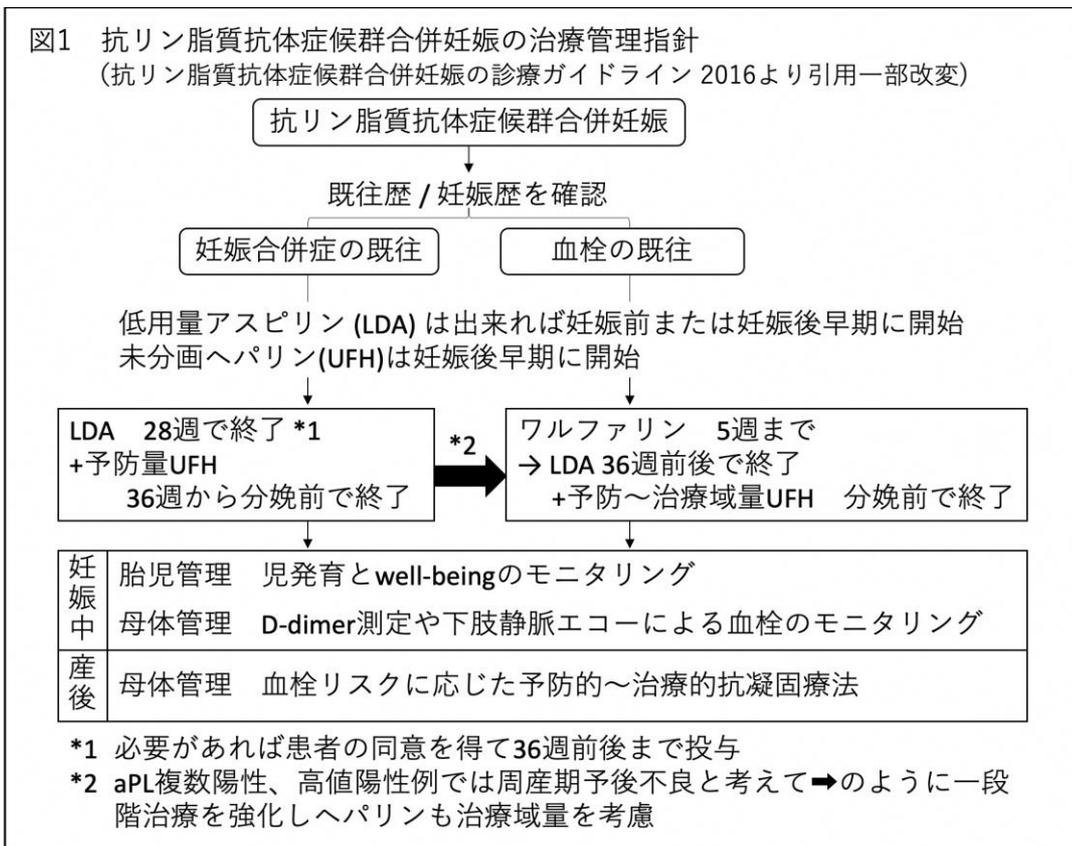
抗 CLB2GPI 複合体抗体、抗 β 2GPI IgG 抗体、抗 β 2GPI IgM 抗体、抗 CL IgG、抗 CL IgM 抗体、ループスアンチコアグラントのうちいずれか 1 つ以上が、くり返し陽性で、血栓症または産科合併症があり、改定 APS 分類基準を満たす場合、低用量アスピリン+ヘパリンカルシウム併用療法を行う。低用量アスピリンは妊娠前からの投与を推奨する。

Discussion

- 改定 APS 分類基準 (表 2) を満たす抗リン脂質抗体症候群に対しては低用量アスピリン (1 日 81~100mg) + ヘパリンカルシウム (5000 IU×2/朝・夕 皮下注) が基本的な治療法である。「抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の診療ガイドライン」(抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の治療及び予後に関する研究班 2016 年) による管理治療指針を【図 1】に示す。反復・習慣流産、子宮内胎児死亡、胎児発育不全、妊娠高血圧症候群など産科合併症の既往がある場合にはアスピリンとヘパリン予防量 (10,000~12,000 単位)、血栓の既往があればアスピリンとヘパリン治療域量 (12,000~20,000 単位) を投与する。
- アスピリンは妊娠前からの投与が望ましい。ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group (2017) においても、アスピリンの投与は妊娠前からの投与を勧めている。投与期間は添付文書では分娩前 12 週の投与は禁忌となっているため、妊娠 27 週末までとするが、欧米では妊娠後期にも継続投与することが一般的である。必要と判断すれば患者の同意を得て継続し、妊娠 36 週前後を終了の目安とする。産婦人科診療ガイドラインでは、妊娠 28 週以降はその必要性を血栓の有無、検査値、既往産科異常の内容、重症度や発症時期、各施設の状況により十分検討した上で、妊娠 36 週まで投与する事が推奨されている (推奨度 B) (産婦人科診療ガイドライン 2020 産科編; CQ104-2)。アスピリンの終了時期については産科麻酔に関わる問題 (麻酔合併症の問題から腰椎麻酔、硬膜外麻酔がアスピリン内服下ないし終了直後は実施できない施設もある)、分娩時の出血傾向に配慮し、各施設および個々の患者の状況により判断する。疼痛治療に用いられるシクロオキシゲナーゼ阻害剤 (経口剤、坐剤) を妊婦に使用し、胎児の腎機能障害および尿量減少、それに伴う羊水過少症が起きたとの報告がある (FDA recommends avoiding use of NSAIDs in pregnancy at 20 weeks or later because they can result in low amniotic fluid 10-15-2020 FDA Drug Safety Communication) ため、投与中、

特に妊娠 20 週以降は、適宜羊水量を確認する。なお、この FDA の勧告はアスピリン全体としての使用に対するものであり、低用量での使用に特化した解析ではなく、産科医の監視のもとでの低用量アスピリンの使用を制限するものではない。

- ヘパリン治療は妊娠判明後直ちに開始する。ワルファリンを使用している例では遅くとも妊娠 5 週末までにヘパリンに切り替える。予防量ヘパリンは 5000~10000 単位/日、治療域量は 15000~25000 単位を想定している。抗リン脂質抗体陽性例では APTT が延長するため、APTT を指標にしたヘパリンの用量調節は推奨しない。必要であれば出血時間を測定して調整する。ヘパリン治療の終了時期は、既往産科合併症の重症度と発症時期や各施設の状況によって決める。妊娠 36 週または分娩前までの投与を基本とし、産後の抗凝固療法も考慮する。抗リン脂質抗体複数陽性ないし抗体価著明高値の場合は、予後不良のリスクが高いとの報告があるため、治療を強化してヘパリン治療域量の投与を考慮する。慎重な妊娠、産後管理が必要である。特に、帝王切開術後は、血栓症予防対策を十分に行なう必要がある。
- ヘパリン投与時には肝逸脱酵素の上昇や、ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT) が、0.01%~1% の頻度で起こるので、ヘパリン投与前に血小板数を含む血算、生化学、凝固検査を実施する。血小板数についてはヘパリン開始後も定期的に測定する。妊婦に



対して予防量の未分画ヘパリンを投与する際は、少なくとも投与開始から14日までに複数回、以降も1~2ヶ月毎の血小板測定を行う。

- 以降も適宜測定する（平成22年厚生労働省HIT対応マニュアル）。生化学、凝固検査も血算検査に合わせて適宜実施することが望ましい。
- 初回の検査で抗体価が高い場合や抗リン脂質抗体が複数陽性である場合は、偶発的陽性の可能性は低いため、妊婦では直ちに基本的治療を開始し、12週間後の再検査結果を見て投与を継続するかを判断する。

2) 偶発的抗リン脂質抗体陽性（再検で陰性）の場合

抗リン脂質抗体陽性が12週間以上の再検で陰性となった、偶発的抗リン脂質抗体陽性の不育症患者において、低用量アスピリン+ヘパリンカルシウム併用療法が、低用量アスピリン単独療法以上に妊娠予後を改善することはない。

Discussion

- これらの症例に対しては、エビデンスレベルが高い治療方法はない。無治療では流産率が高いとの報告(Sugiura-Ogasawara et al. Am. J. Reprod Immunol 2008;59:235-241)もあるため、低用量アスピリン療法を行なう選択肢もある。本研究班の成績では、偶発的抗リン脂質抗体陽性例での次回妊娠での生児獲得率は、低用量アスピリン群(9/11:81.8%)と低用量アスピリン+ヘパリン群(19/25:76.0%)で差がなかったため(Morita K et al. J. Obstet Gynecol Res 2019;45:1997-2006)、安易にヘパリン療法を行なう事は慎むべきである。

3) 抗PE抗体陽性例などの血清学的陰性抗リン脂質抗体症候群（SNAPS）

キニノーゲン依存性抗PE抗体陽性不育症患者には、低用量アスピリン療法を検討する。

Discussion

- 2011年に開催されたThe 8th Meeting of the European Forum on Antiphospholipid Antibodiesでは抗PE抗体に関して、抗CL抗体や抗 β_2 グリコプロテインI抗体よりも初期流産のリスクが有意に高い事、抗PE抗体は大部分(73%)が単独陽性として認められた事、原因不明静脈血栓症患者の15-18%に認められ、大部分が単独陽性であり、オッズ比6の独立したリスクファクターであった事などが挙げられた(Sanmarco M, Bardin N. Lupus;2012;21:727-728.)。抗PE抗体には標準化された測定法が確立されていないという欠点があるものの抗PE抗体検査は有用であるかもしれないと結論づけられている。
- 日本では、Sugiらが発見、開発したキニノーゲン依存性抗PE抗体のELISAが全国で測定されており、標準化に関しては問題がない。(Sugi T, McInyre JA. Blood 1995;

86: 3083-3089.)。抗PE抗体は抗血小板活性を持つキニノーゲンのドメイン3を認識し (Katsunuma J, et al. J Thromb Haemost. 2003;1:132-138)、キニノーゲン依存性に血小板凝集を起こすことが報告されている (Sugi T, et al. Thromb Res. 1996;84:97-109, Sato Y, et al. Am J Reprod Immunol. 2015;74:279-89)。さらに、妊娠マウスの胎盤に血栓を生じた (Velayuthaprabhu S, et al. Am J Reprod Immunol 2011; 66: 373-384)。前向きコホート研究で、キニノーゲン依存性抗PE抗体陽性の妊婦では、妊娠高血圧腎症と34週未満早産のリスクが高い (Yamada H, et al. J Reprod Immunol. 2009;79:188-195)。

- AMED 研究班の前向き臨床研究のデータベース解析によると、キニノーゲン依存性抗PE抗体陽性の不育症では無治療群[n= 52、生児獲得率 44.2% (23/52)]に比べて、低用量アスピリン群[n= 308、生児獲得率 72.1% (222/308) 、P=0.0002]、低用量アスピリン+ヘパリン群[n=305、生児獲得率 70.5% (215/305) 、P=0.0004]で有意に生児獲得率が高かった (unpublished data)。低用量アスピリン群と低用量アスピリン+ヘパリン群の生児獲得率に差は無く、低用量アスピリン単独療法が推奨された。
- 抗リン脂質抗体症候群の分類基準では抗リン脂質抗体が 12 週間以上の間隔で再度陽性になることが要件とされている。Yonezawa らは、キニノーゲン依存性抗 PE 抗体 IgM が再検で再度陽性になった場合、一過性陽性群に比べ次回妊娠の予後が悪いことを報告した (Yonezawa M, et al. Reprod Sci 2020;27:1888-1893)。ここでは、初回検査陽性例全例に低用量アスピリン療法を行なっているため、低用量アスピリン療法が無効のキニノーゲン依存性抗 PE 抗体 IgM 持続陽性例にはヘパリンの併用を考慮すべきかも知れないが、今後の検討課題である。
- 以上の知見より、キニノーゲン依存性抗 PE 抗体陽性不育症患者には、低用量アスピリン療法を検討する事を考えても良い。

3. 夫婦の染色体構造異常

夫婦の染色体構造異常に起因する不育症に対しては、十分な遺伝カウンセリングを行なう。流産・不育症の原因と考えられる均衡型転座などの染色体構造異常が見つかった場合、着床前診断(着床前胚染色体構造検査:PGT-SR)を選択肢の一つとして提案する。希望があれば、日本産科婦人科学会が主導する臨床研究として着床前胚染色体異数性検査(PGT-A)にも組み込まれていることを情報提供する。

Discussion

- 夫婦のいずれかに染色体構造異常が見つかった場合、心理的負担を与えないよう配慮しながら次回妊娠での生児獲得率などについての情報を提供する。必要に応じて「生殖

医療に関する遺伝カウンセリング受入れ可能な臨床遺伝専門医」
(http://www.jsog.or.jp/modules/committee/index.php?content_id=18) に紹介する。

- 流産・不育症の原因と考えられる均衡型転座などの染色体構造異常がある場合、流産を回避する目的で着床前診断（着床前胚染色体構造検査：PGT-SR）を行うという選択肢がある。システムティックレビュー（Frassen, et al. Hum Reprod Update. 2011;17:467-475）によると、着床前診断は、累積生児獲得率を上昇させないと結論づけている。自然妊娠群と PGT-SR 群を比較したわが国の報告では、生児獲得率はむしろ PGT-SR 群で低い傾向があった（OR 0.52、95%CI:0.22-1.23）。しかし、PGT-SR 群では流産率が低下し、累積生児獲得率と妊娠までの期間については差がなかった（Ikuma et al. PLoS ONE. 2015;10:e0129958.）。
- 遺伝カウンセリングでは、以上のようなエビデンスを提示した上で PGT-SR を選択肢のひとつとして提案する。
- PGT-SR の希望があった場合は、施設認定を受けた施設から日本産科婦人科学会に申請し、承認された場合において施設内倫理審査を経た上で実施する（註）。第三者機関による遺伝カウンセリングも必須である。以上のような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を遵守する。
- 近年、マイクロアレイや次世代シーケンスなどの網羅的解析手法を用いた着床前胚染色体異数性検査（PGT-A）の進歩に伴い、PGT-SR においても全染色体の定量的データが得られるようになった。日本産科婦人科学会が主導する PGT-A 特別臨床研究（註）の対象のひとつに夫婦いずれかにリプロダクションに影響する染色体構造異常を有する場合が含まれていることを情報提供する。

（註）日本産科婦人科学会は、2006 年2月の見解改定で染色体転座に起因する習慣流産を着床前診断(PGT-SR)の審査対象とした。本見解に基づいた PGT-SR は、日本産科婦人科学会の施設認定を受けた施設で行われ、症例毎の審査が行われている。また、令和元年(2019 年)6月1日に改定された「着床前診断の実施に関する細則」に基づき PGT-A 特別臨床研究が行われており(令和3年3月 31 日現在症例登録が行われている)、夫婦のいずれかに染色体構造異常を有する症例が対象となるが、2006 年見解の PGT-SR とは別の枠組みで行われている。

4. 甲状腺機能異常

不育症を呈する甲状腺機能亢進症、顕性甲状腺機能低下症は、甲状腺専門医のもとで適切な治療・管理を行なう。

Discussion

- 甲状腺機能亢進症が不育症の原因になるという明らかなエビデンスはない。しかし、母体の健康を害し、先天異常の原因にもなり、散発性流産、早産、妊娠高血圧症候群の発

症リスクも高いので、適切な治療が必要となる。不育症検査で発見された甲状腺機能亢進症は甲状腺専門医に紹介する。

- 不育症を呈する顕性甲状腺機能低下症例は、レボチロキシンによる適切な治療が必要である。

検査で発見された潜在性甲状腺機能低下症は、抗 TPO 抗体陽性例でのみレボチロキシンを投与する。

Discussion

- 潜在性甲状腺機能低下症（TSH2.5～10.0mIU/L で f T4 値正常）では、妊娠第一三半期の TSH の基準値上限を 2.5 mIU/L に設定すべきとされ、レボチロキシンが投与された時期があったが、米国甲状腺学会（ATA）ガイドライン（2017）では、抗 TPO 抗体陽性例では、TSH:2.5 -正常上限ではレボチロキシン投与を考慮し、TSH:正常上限-10 mIU/L では投与を推奨している。
- AMED 研究班のデータベースから、TSH<2.5 mIU/L、TSH:2.5 -4.0mIU/L、TSH≥4.0 に分けた妊娠予後の比較では、各群間で生児獲得率に有意差はなかった。ただし、本データベースではレボチロキシン治療に関する記載がないため、治療例がどの程度含まれているかが検証できていない。ヨード摂取量が多いわが国において、TSH の上限を 2.5 mIU/L に設定するのが適切かどうかは今後の検証を待たねばならないが、わが国の不育症女性を対象とした最近の報告でも、潜在性甲状腺機能低下症に対するレボチロキシンの有効性は確認されていない（Yoshihara H, et al: Am J Reprod Immunol. 2020; 85(3):e13341）。当面の間 ATA ガイドラインに従って検査・治療を行うべきと考えられた。

5. 夫婦染色体構造異常がない原因不明不育症に対する着床前胚染色体異数性検査（PGT-A）

夫婦染色体構造異常がない原因不明不育症に対して、日本産科婦人科学会が主導する臨床研究として着床前胚染色体異数性検査（PGT-A）が行われていることを情報提供する。

Discussion

- AMED 研究班の調査では、系統的な不育症原因検策を行っても原因（リスク因子）が特定できないいわゆる原因不明不育症が 65.2%存在した（Morita, et al. J Obstet Gynecol Res. 2019;45:1997-2006）。こうした症例の中には、胚の染色体異常を繰り返している不育症が少なからず存在すると考えられている（Hodes-Wertz B, et al. Fertil Steril. 2012; 98(3):675-80, Sugiura-Ogasawara M, et al. Hum Reprod.27(8):2297-303）。特に、妊娠女性

の高年齢化が著しいわが国の現状では、胚の染色体異数性に起因する流産が増加している可能性は高い。

- 欧米では原因不明不育症に対して着床前胚染色体異数性検査 (preimplantation genetic testing for aneuploidy, PGT-A) が行われているが、わが国では日本産科婦人科学会の見解により PGT-A は容認されていないため行われて来なかった。そこで、日本産科婦人科学会では特別臨床研究として PGT-A の有用性を検証すべくパイロット試験を行った。その結果、胚移植あたりの妊娠率、出産率は増加し、生化学的妊娠率は低下したが、症例あたりの出産率増加や流産率低下は見られなかった (Sato T. et al. Hum Reprod 2019; 34(12):2340-2348)。
- 現在、臨床研究への参加施設を拡大し症例の集積が行われている。原因不明の不育症患者には、日本産科婦人科学会が認可した PGT-A 臨床研究参加施設 (http://www.jsog.or.jp/modules/committee/index.php?content_id=139) において臨床研究が行われていることを情報提供する。

6. プロテイン S 欠乏症

プロテイン S 欠乏不育症患者には、流死産予防と母体血栓予防の観点から治療の選択肢のひとつとして抗血栓療法を提示する。

Discussion

- ESHREのガイドライン(2017)では、先天性血栓性素因は妊娠中の血栓形成の要因となるが、流産との関連性は低いため、先天性血栓性素因スクリーニングを不育症スクリーニングに含めないとしているが、日本人の先天性プロテインS欠乏の多くは日本人に特有なプロテインSのEGF様領域の異常である徳島変異であり、ESHREのガイドラインをそのまま日本人に当てはめる事は不適切である。
- 日本においては、プロテイン S 徳島変異のキャリアー8人はヘパリンを使用しなくても生児を獲得した (内2人はアスピリンを投与) という報告がある (Matsukawa Y, et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017;211:90-97.)。この報告は症例数が少ないため、日本における先天性プロテイン S 欠乏不育症患者における抗凝固療法の必要性は結論付けられない。また、妊婦の前向きコホート研究によると、妊娠初期のプロテイン S 欠乏は、妊娠高血圧症候群のリスクファクターである (Ebina Y, et al. Thromb Haemost 2015; 114: 65-69)。
- AMED 研究班のデータベース解析によると、少数例であるがプロテイン S 欠乏症では無治療群(1/5:20%)に対して、低用量アスピリン群(18/23:78.3%)、低用量アスピリン+ヘパリン群(10/11:90.9%)で有意に生児獲得率が高いことが分かった (Morita K, et al. J

Obstet Gynecol Res. 2019;45(10):1997-2006)。ただし、低用量アスピリン群と低用量アスピリン+ヘパリン群の生児獲得率に差は無く、低用量アスピリン単独療法が推奨される。

- プロテイン S 欠乏不育症患者のプロスペクティブスタディでは、アスピリンやヘパリンなどの抗凝固療法が有用であったという報告が幾つかある (Gris JC, et al. Blood 2004; 103: 3695-3699, Carp H, et al. J Thromb Haemost 2003; 1: 433-438, Folkeringa N, et al. Br J Haematol 2007; 136: 656-661; Shinozaki N, et al. Gynecol Endocrinol 2016; 32:672-674)。
- プロテイン S 欠乏は、深部静脈血栓症のリスクファクターであり、特に妊娠中は血液凝固系が亢進し深部静脈血栓のリスクは高い。そのため、血栓症既往等のある女性に対しては、血栓予防の観点から産婦人科診療ガイドラインでも妊娠中のヘパリン投与が推奨 (推奨度 B) されている (産婦人科診療ガイドライン 2020 産科編 ; CQ004-1)。最近の BMJ の meta-analysis では、プロテイン S 欠乏やプロテイン C 欠乏妊婦は、血栓予防の観点から妊娠中の抗凝固療法が推奨されており、この知見は、以後、妊娠中の静脈血栓症予防のガイドラインを作るときに考慮されるべきであるとしている (Croles FN, et al. BMJ. 2017;359:j4452)。
- 以上の知見より、プロテイン S 欠乏不育症患者には、過去の妊娠歴、血栓症の既往、プロテイン S 活性値、他の凝固系のリスクファクターのデータなどを参考に、流死産予防と妊娠中の血栓症予防の両方の観点から、アスピリンやヘパリンなどの抗血栓療法を検討する事を考えても良い。

7. 第 XII 因子欠乏症

低用量アスピリン療法が流産予防に有効であるとの臨床的エビデンスには乏しいものの、多くの知見が有効性を示唆していることから、治療法の選択肢のひとつとして提示する。

Discussion

- 妊婦の前向きコホート研究によると、妊娠初期の第 XII 因子欠乏は、FGR や妊娠高血圧腎症による 34 週未満早産のリスクファクターである (Ebina Y, et al. Thromb Haemost 2015; 114: 65-69)。
- 第 XII 因子ノックアウトマウスは流産しない (Pauer HR, et al. Thromb Haemost 2004;92:503-508, Iwaki T and Castellino FJ. Thromb Haemost 2006;95:1003-1010.)。また、先天性第 XII 因子欠損症で知られる John Hageman は、長寿であった。これらの知見より、先天性第 XII 因子欠乏が不育症、血栓症と関係するかに関しては否定的である。しかしながら、上記の AMED 研究班班員の基礎研究データより、第 XII 因子に対する自己抗体が EGF 系や血小板を介する病原性を有することや後天的第 XII 因子欠乏患者に FGR や pre-eclampsia などを生じたりする可能性があり、低用量アスピリン療法が有効であ

る可能性が説明可能である。AMED 研究班の解析では、第 XII 因子欠乏症では無治療群(3/11:27.3%)に対して、低用量アスピリン群(30/47:63.8%)、低用量アスピリン+ヘパリン群(17/24:70.8%)で有意に生児獲得率が高かった (Morita K, et al. J Obstet Gynecol Res. 2019;45(10):1997-2006)。ただし、低用量アスピリン群と低用量アスピリン+ヘパリン群の生児獲得率に差は無く、低用量アスピリン単独療法が推奨される。

- 第 XII 因子活性は aPTT 法で測定するため、aPTT 法でループスアンチコアグラントが陽性の場合、実際よりも第 XII 因子活性が低値に出る可能性がある。また、抗第 XII 因子抗体の存在は、aPTT を延長させる事が知られているため、これら自己抗体の存在が第 XII 因子活性値に影響を与える可能性は否定できない。
- 以上より、第 XII 因子欠乏不育症患者には、低用量アスピリン療法が流産予防に有効であるとの臨床的エビデンスには乏しいものの、多くの知見が有効性を示唆していることから、治療法の選択肢のひとつとして提示する。

8. リスク因子が特定できない場合

原因が特定できない場合は既往の流産が胎児染色体異常の繰り返しである可能性があること、その後の妊娠では Tender Loving Care 等の精神支援を行なった上で投薬治療なしでも妊娠継続できる可能性が高いことを説明する。

Discussion

- 一般的な原因検索の検査を行ってもリスク因子が特定できない場合には、流産を生じやすい特別な原因が存在していて、それが検査で確認できないということではなく、既往の流産が胎児染色体異常をくり返しである場合が多い。投薬治療を行わなくとも胎児染色体異常による流産を除くと、その後の妊娠で健児を得られる率は 81.3%(61/75)と投薬治療群(86.0%:228/265)と有意差を認めていない(Morita et al. J. Obstet Gynecol Res 2019;45:1997-2006)。リスク因子が特定できないカップルに対してはその状況の解釈について適切な説明を行い不安の軽減を図り、無治療で次回妊娠に臨むことを原則とする。
- ただし、既往の流産回数が極端に多い (5 回以上など) カップルでは、リスク因子が特定できない場合には有効な治療法が確立していない難治性の不育症である可能性が高くなる。そうした流産回数が極端に多いリスク因子不明に対しての治療法については、「10. 難治症例に対する治療法」を参照。
- 一方で、リスク因子不明例にはこれまでの検査法で同定が出来ていない何らかのリスク因子が存在し、そのリスク因子を有する集団に対して既存の治療法が奏功しうる可能性がある。実際に、新たな抗リン脂質抗体である抗 β 2GPI/HLA-DR (ネオ・セルフ) 抗体は、リスク因子不明例の約 20% (Tanimura et al. Arthritis Rheumatol, 2020) に認めら

れる。ただし、特定できていないリスク因子が存在すると思われる場合でも、それに対する有効な治療法は確立していないことを念頭に置いて治療の必要性には慎重な態度で判断する。

9. 不育症カップルへの心理的サポート：テンダー・ラビング・ケア（TLC: Tender Loving Care）/支持的ケア（Supportive care）

テンダー・ラビング・ケア（TLC: Tender Loving Care）/支持的ケア（Supportive care）は、不育症カップルの不安や、いわゆるストレスを軽減するために、妊娠判明時から行われるべきである。流死産時の悲嘆に対するグリーフケアも、次の妊娠時の TLC/支持的ケアと一連の心理的サポートとして行う必要がある。

Discussion

- 流死産は人生の中でも重大な出来事であり、不安や抑うつのは発生率が高い。一般的に流死産は「何か悪いことをしたから」「恥ずかしいこと」など、スティグマ（負の烙印）と捉えられており、それらを払しょくするためには周囲の人々への啓発や不育症カップルへの適切な情報提供が必要である。流死産後の悲嘆（グリーフ）は正常な反応であるが、一部は不安症やうつにつながることもあり、精神科医などのメンタルヘルスの専門家への紹介が必要となる。テンダー・ラビング・ケア（TLC: Tender Loving Care）/支持的ケア（Supportive care）は、不育症女性が持つ不安や、いわゆるストレスを軽減するために、妊娠ともに行われる心理的サポートである。
- 妊娠中の TLC/支持的ケアは、精神的安定にのみではなく、妊娠継続にも有効であるとの報告がある。原因不明の習慣流産（3 回以上の流産）の妊婦への TLC と毎週の健診で、37 名中 32 名が妊娠を継続し（成功率 86.5%）、通常の健診のみを受けた対照群の 33.3% に比較して有意に高率であったとされる(Stray-Pedersen B, et.al. Am J Obstet Gynecol 1984; 148:140-146)。原因不明の不育症（2 回以上の流死産）の妊婦に、妊娠初期ケアの専門クリニックで妊娠 12 週まで健診を受けた 160 名中 118 名が妊娠を継続し（成功率 73.8%）、通常の施設での健診を受けた対照群の 48.8% に比較して有意に高率であったとされる(Clifford K, et.al. Hum Reprod 1997; 12:387-389)。また、習慣流産の妊婦 42 名の 44 妊娠に対して、妊娠初期ケアの専門クリニックで、妊娠 13 週まで、超音波検査、プロゲステロン値や hCG 値をモニターし、ストレス解消、リラックスのための体操、テープを聞く、切迫流産時に入院するなどの対応をしたところ、38 妊娠が継続し（成功率 86.4%）、通常の健診を受けた対照群の 33.3% に比較して有意に高率であったとされる(Liddell HS, et.al. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1991; 31:320-322)。また、厚労科学研究の不育症研究班の報告（2011 年）でも、流産既往が 2 回で原因不明の場合、カウンセリング群の妊娠継続率は 92.1% であり、無治療群の 61.5% に比較して有意に

高率であった。しかし、TLC/支持的ケアが妊娠継続にも有効であるとのエビデンスは十分ではなく、今後の研究が期待される。

- TLC/支持的ケアは、米国生殖医学会（ASRM）(Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Fertil Steril 2012; 98: 1103-1111)や欧州生殖医学会（ESHRE）(ESHRE Guideline Group on RPL. Hum Reprod Open. 2018 Apr 6;2018(2): hoy004. doi: 10.1093/hropen/hoy004. eCollection)の不育症女性への対応ガイドラインでも、妊娠継続のために有効との結論は得られていないものの実施すべき項目として挙げられている。妊娠継続への有効性とは別の観点で、日本においても精神的支援として行われるべきである。
- 医療スタッフによる TLC/支持的ケアは不育症女性に向けられがちであるが、夫婦単位、家族単位で行われるべきである。TLC/支持療法の基本として、不育症カップルが気兼ねなく話ができる時間と空間を提供し、十分なコミュニケーションを持つことが重要である。医師が適切な検査を行い、理解できる言葉で方針を説明することは必要であるが、それだけでは TLC/支持的ケアとして十分ではない。医師、看護師、助産師などの医療チームとして、すべてのスタッフが傾聴、共感の姿勢を持つこと、心情に配慮しながらも明確な言葉で状況を説明することが必要である。
- TLC/支持的ケアの具体的な内容には、「妊娠 12 週までの予定を計画する」「妊娠初期に頻回（週 1 回程度）の超音波検査を行う」「症状があるときに超音波検査を行う」など、約 8 割の不育症女性が希望する支援もあるが、多岐にわたる対応が、すべての不育症女性に適しているとは限らず、不育症女性やそのパートナーの個別性を尊重した対応が必要である。
- 不育症女性の次の妊娠が再び流死産となった場合はもちろんのこと、初めて、あるいは 2 回目の妊娠が流死産となった場合にも、流死産カップルの悲嘆に対してグリーフケアを行う必要がある。このような流死産後の心理的サポートは、妊娠を諦めてしまうことなく次の妊娠への意欲を持つことにつながり、次の妊娠における TLC/支持的ケアの効果を高める。
- TLC/支持的ケアやグリーフケアを行う医療チームが具体的な対応を考える上で参考となる教材として、AMED（国立研究開発法人日本医療研究開発機構）「不育症の原因解明、予防治療に関する研究」研究班が制作した「心理の専門家ではないスタッフのための流死産・不育症カップルへのメンタルサポート実践の手引き：グリーフケアとテンドー・ラビング・ケア（付録 DVD2 枚組）」（2019 年）がある。また、その動画は AMED 「不育症の原因解明、予防治療に関する研究（代表 齋藤滋）」研究班、「不育症、産科異常に関わるネオ・セルフ抗体の研究開発（代表 山田秀人）」研究班が運営する不育症

に関する WEB サイトである「Fuiku-Labo (フイク-ラボ)」(URL : <http://fuiku.jp/>) においても配信されている。

10. 難治症例に対する治療法

1) リスク因子不明

リスク因子不明の難治性症例に対して、低用量アスピリンないしヘパリン療法が有効であるエビデンスはない。夫リンパ球免疫、副腎皮質ステロイドは、有効性はなく副作用が多いため推奨しない。ピシバニールは、有効性に関するエビデンスはない。タクロリムスは、有効性に関するエビデンスは無く、かつ副作用の危険性があるので推奨しない。

Discussion

- メタアナリシスやランダム化比較試験では、低用量アスピリン単独、ヘパリン単独、併用療法の有効性は認められていない (de Jong PG, et al. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;7:Cd004734; Pasquier E, et al. *Blood.* 2015;125:2200-2205; Schleussner E, et al. *Ann Intern Med.* 2015;162:601-609)
- 夫 (同種) リンパ球免疫は、1980 年代から行われたが、近年のシステマティック・レビュー (Wong LF, et al. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;10:Cd000112) によれば、夫 (同種) リンパ球免疫の有効性は認められていない。夫 (同種) リンパ球免疫には、同種抗体産生による胎児の貧血、血小板減少や、肝炎や HIV など感染症の危険性がある。
- プレドニゾロン (40-50 mg/日) と低用量アスピリンの治療は、プラセボに比較して有効性が認められず、かえって糖尿病と高血圧のリスクが高まった (Laskin CA, et al. *N Engl J Med* 1997;337:148-153) という報告があるので推奨しない。
- ピシバニールは、不育症の臨床研究や有効性に関する英文論文はなく、有用性に関するエビデンスはない。
- タクロリムスについては添付文書に警告として、重篤な副作用 (腎不全、心不全、感染症、全身痙攣、意識障害、脳梗塞、血栓性微小血管障害、汎血球減少症等) により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び本剤についての十分な知識と経験を有する医師が使用することと記載されている。
- タクロリムスは、日本の施設から不育症に用いた 1 症例の報告 (Nakagawa K, et al. *Reprod Med Biol.* 2017;16:297-301)、および反復着床不全 (Nakagawa K, et al. *Am J Reprod Immunol.* 2015;73:353-361) やコントロール群のない不育症への投与報告 (Nakagawa K, et al. *Am J Reprod Immunol.* 2019;82:e13142) がある。症例対照研究やランダム化比較試験によって不育症への有効性を検証した研究報告はない。有効性のエビデンスはないので、研究治療として用いる場合には、臨床研究法に従いながら倫理委員会の審査と承認を受け、患者同意を取得する。

免疫グロブリン療法は 1990 年代から行われているが、有効性に関する結論は出ていない。わが国では、多施設共同研究として妊娠初期免疫グロブリン大量療法のランダム化比較試験が行われ、2021 年 2 月現在、結果の解析が行われている。

Discussion

- 欧米では、原因不明の 2~4 回以上の流産歴をもつ女性を対象に、免疫グロブリン療法の二重盲検法によるランダム化比較試験 (RCT) が 1990 年代から開始された。しかし、有効性を報告したのは、Coulam らのみであった (Am J Reprod Immunol. 1995;34:333-337)。メタアナリシス解析 (The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Fertil Steril. 2006;86:S226-227) やシステマティック・レビュー (Hutton B, et al. BJOG. 2007;114:134-142) では、続発性習慣流産に対しては免疫グロブリン療法の有効性を一旦認めたが、2011 年のシステマティック・レビュー (Ata B, et al. Fertil Steril. 2011;95:1080-1085) は、その有効性を否定した。2015 年の続発性習慣流産を対象とした RCT でも有効性は確認できなかった (Christiansen O, et al. BJOG. 2015;122:500-508)。しかし、これらの RCT では、免疫グロブリン投与量はせいぜい 20~50g/週と少量であり、また流産時の絨毛染色体検査をしていないなど研究手法に問題点が多い。
- 一方、山田らは 4 回以上の流産歴がある難治症例に対して、妊娠初期の免疫グロブリン大量療法 (20g×5 日間、計 100g) を報告した (Hum Reprod 1998;13:2620-2623; ISRN Obstet Gynecol. 2012;doi:10.5402/2012/512732)。1993 年から 2021 年 2 月までに、4~14 回の流産歴がある不育症患者の 71 妊娠に免疫グロブリン大量療法を実施し、52 妊娠 (73.2%) で生児を得ているが、観察研究であって二重盲検試験ではない。
- 日本において、妊娠初期の免疫グロブリン大量療法の有効性を調べる目的で、多施設研究の RCT 「原因不明の不育症を対象とした GB-0998 の二重盲検群間比較試験」が行われ、2014 年から 2020 年まで症例が登録された。妊娠 4-6 週に胎嚢が確認されてから、免疫グロブリン 400mg/kg を 5 日間連続で静脈内投与した。対象は、以下を満たす不育症患者である。①原発性習慣流産、②自然流産歴は 4 回以上あり、染色体正常流産の既往が 1 回以上ある、③リスク因子不明ないしリスク因子が見つかり、それに対する治療をしても染色体正常流産した経験がある、④年齢 42 歳未満、⑤夫婦染色体異常、抗リン脂質抗体症候群や偶発的抗リン脂質抗体陽性がない、⑥免疫グロブリン療法の経験がない、⑦血栓塞栓症の既往がない。2021 年 2 月時点、本 RCT は解析中である。
- 不育症への免疫グロブリン大量療法を臨床研究として実施する場合には、必ず臨床研究法に従いながら倫理委員会の審査と承認を受け、患者同意を取得しなければならない。免疫グロブリン大量療法は、4 回以上流産歴のある難治症例以外では報告がないため、既往流産回数が少ない不育症には行わない。

2) 抗リン脂質抗体症候群

低用量アスピリン+ヘパリン治療を行っても生児獲得できない難治性抗リン脂質抗体症候群に対する治療は確立されていない。

Discussion

- 抗リン脂質抗体症候群では、低用量アスピリン+ヘパリンの基本的治療によって約 8 割が生児を得ることができる。しかし、生児を得ることができない、または早産を繰り返して健児を得ることができない、いわゆる治療抵抗性の症例が存在する。このような治療抵抗例に対しては、基本的治療に加えてプレドニゾロンや免疫グロブリン大量療法の併用が研究的治療法として報告されているが、その有効性は明らかになっていない。低用量アスピリン+ヘパリンに加えて免疫グロブリン 1g/kg/日×2 日間を 4 週毎に 36 週まで投与する効果を見た小規模の RCT では免疫グロブリンの有効性は確認されていない (Branch DW, et al. Am J Obstet Gynecol 2000;182:122-7.)。
- プレドニン投与については妊娠初期に (14 週まで) 10mg/日の投与を行うことで生児獲得率が上昇したという後方視的コホート研究があるが、治療群が 23 例と少ないため、その有効性は明らかでない (Bramham K, et al. Blood 2011;117:6948-51.)。妊娠中後期の使用は早産率、前期破水率、妊娠高血圧腎症、妊娠糖尿病のリスクを高めることが知られているので、慎重にフォローを行なう。海外では免疫修飾作用をもつヒドロキシクロロキンも用いられ、抗リン脂質抗体症候群の妊娠合併症は低下する可能性が、後方視的検討によって指摘されている (Mekinian A et al. Autoimmun Rev. 2017, 16:730-4)。
- なお、ヒドロキシクロロキンが初期流産を減少させるかは明らかでない。

1 1. 反復生化学的妊娠

生化学的妊娠を反復する症例には、十分なインフォームドコンセントのもと不育症検査に準じた研究的な検査を行うことを考慮してもよい。

Discussion

- わが国では、生化学的妊娠 (biochemical pregnancy) を、「血清または尿中に β -hCG が検出されるが、超音波検査などにより着床部位の確認ができない状態から月経様の出血が起こり、妊娠が自然に終結 (流産) する場合を指す。生化学的妊娠は習慣流産や不育症を診断するうえでの根拠とはしない (産科婦人科用語集・用語解説集 改訂第 4 版 2018)。」と定義しており、不育症の診断根拠としないことが明記されている。しかし、胎嚢確認の有無は超音波診断装置の解像度にも依存し、臨床的流産と生化学的妊娠の区別は厳密なものではない。ESHRE の不育症ガイドライン 2017 では、妊娠は定義上血中または尿中の β -hCG が検出される状態とし、生化学的妊娠などの non-visualized pregnancy loss を不育症に含むことになった。

- 生化学的妊娠は、国際的にもこれまで流産回数に算定していなかったため、反復生化学的妊娠の病的意義についての研究は進んではいない。Sato らは、染色体異常流産の既往がある症例を対象として着床前胚染色体異数性検査（PGT-A、preimplantation genetic testing for aneuploidy）を行った結果、PGT-A 群で生化学的妊娠が有意に減少したと報告した(Sato T, et al. Hum Reprod. 2019;34(12):2340-2348)。このことは、生化学的妊娠の原因が受精卵の染色体異常であることを示唆しており、従来からの考え方に一致している。一方、PGT-A 群と non-PGT-A 群で生化学的妊娠の率は変わらないという報告もある (Vaiarelli A. Reprod Biomed Online. 2018;37(3):349-357)。
- 不育症患者のうち生化学的妊娠が 2 回以上あると、1 回以下のものに比べて次回妊娠の予後が悪く、不育症としての重症度が高いとの報告 (Maesawa Y et al. Gynecol Endocrinol, 31, 306-308, 2015) や、反復生化学的妊娠にける抗リン脂質抗体症候群、夫婦染色体異常、子宮形態異常などの不育症リスク因子検出率は、不育症と変わらないとの報告 (Hyun-Mi Lee ,et al. Obstet Gynecol Sci 60, 565-570, 2017)がある。
- 以上から、提言改訂委員会の議論では、生化学的妊娠に関する研究を促す意味でも、反復生化学的妊娠を不育症に類する状態であると考え、不育症に準じた検査、治療を行ってもよいとする意見が大勢を占めた。ただし、この場合の検査・治療は、あくまでも研究的な意味合いで行われることから、実施に際しては患者カップルに検査の意味などを説明し、十分なインフォームドコンセントを得て行われるべきである。特に、治療として PGT-A を行なう場合には、倫理面に十分配慮し日本産科婦人科学会の臨床研究として行われることを説明する必要がある。

1 2. 着床不全

反復着床不全と不育症とは病態が異なるため、反復着床不全に不育症に準じた検査は行なわない。

- 体外受精・胚移植において複数回の胚移植にも関わらず着床が成立しない場合を反復着床不全という。胚移植回数や移植個数に明確な定義はないが、最近のカナダの着床不全ガイドラインや ESHRE の Special interest group からの報告では、2～3 回以上の良好胚移植にても妊娠が成立しない場合や 3～4 個以上の良好胚移植にても妊娠が成立しない場合を反復着床不全としている (Shaulov T, et al. Reprod Biomed Online, 41, 819-833, 2020, Cimadomo D, et al. Hum Reprod, 36, 305-317, 2021)。ただし、現時点において不育症と反復着床不全とは、別の病態と考えられているため、反復着床不全例に不育症スクリーニングを行なう事は推奨できない。

1 3. 治療を行っても再度流死産となった場合

胎児・胎盤絨毛の染色体検査などにより、流死産につながる因子が胎児側になかったかを検討する。流死産のリスク因子を明らかに持つ不育症女性（抗リン脂質抗体症候群など）の場合には、施行した治療の有効性を評価する。

胎児側に原因はなく、実施した治療の効果は十分であったが流死産となった場合、妊娠継続への有効性が報告されているものの、エビデンスが十分ではない治療の実施を検討する。また、不育症女性やそのパートナーの生活習慣の見直しやテンダー・ラビング・ケア（TLC: Tender Loving Care）/支持的ケア（Supportive care）などを行う。

Discussion

- 胎児・胎盤絨毛の染色体検査、必要であれば、胎児の剖検や遺伝子検査などを行い、流死産につながる因子が胎児側になかったかを検索する。また、抗凝固療法等を実施した場合には、それが有効であったかどうかの評価を目的として胎盤の病理検査を行う。流死産の原因の十分な検索、また、それを行う姿勢は不育症カップルへの精神支援としても重要である。
- 胎児側の原因による流死産ではないと判断された場合には、治療方針の変更が求められる。流死産のリスク因子を明らかに持つ不育症女性（抗リン脂質抗体症候群など）の場合には、施行した治療の有効性を評価し、不十分であったと判断されれば、治療の強化を行う。リスク因子に対する治療が有効であったにもかかわらず流死産となったと判断される場合、あるいは、もともと原因不明の場合には、次の妊娠に向けての確立した治療法はないが、不育症カップルと相談しながら治療方針を検討する。
- このような場合には、妊娠継続への有効性が報告されているものの、現時点ではエビデンスが十分ではない検査や治療について、不育症カップルに適切に情報を提供し、その限界を理解してもらった上で希望があれば実施することになる。医療スタッフは、有効性が確立していない検査や治療法に関しても、常に最新の情報（例えば、日本で実施された多施設共同研究による妊娠初期の免疫グロブリン大量療法のランダム化比較試験の結果が解析されている）を収集し、不育症カップルに正確で理解しやすい言葉で伝える必要がある。

また、妊娠継続への有効性が報告されているものの、エビデンスが十分ではない対応・支援の中には、現在の日本における一般臨床では十分に普及していないものも存在する。具体的には、不育症女性やそのパートナーの生活習慣の見直し（喫煙、過度のアルコールやカフェインの摂取、肥満、運動不足などの回避）やテンダー・ラビング・ケア（TLC: Tender Loving Care）/支持的ケア（Supportive care）などが挙げられる。不育症治療を行っても再度流死産となった場合に、これらの対応・支援が行われていなければ、優先して実施することが推奨される。

不育症相談対応マニュアル

令和3年3月31日

「不育症管理に関する提言」改訂委員会編

目次

1. はじめに	2
2. 定義及び頻度	3
3. 不育症のリスク因子.....	5
4. 問診と対応.....	9
5. 不育症リスク因子の検査	10
6. 不育症のリスク因子別の治療	14
7. 不育症の相談対応.....	19
8. 不育症に関するよくある相談事例	24
9. 不育症についてのQ&A	26

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 年度の厚生労働科学研究班、それを受け継ぐ形で結成された日本医療研究開発機構（AMED）成育疾患克服等総合研究事業「不育症の原因解明、予防治療に関する研究」班（以下 AMED 研究班、研究開発代表者：富山大学・大学院医学薬学研究部・齋藤滋教授）では、「不育症管理に関する提言」（以下「提言 2019」という。）を公表し、わが国の不育症の検査方針や治療方針を整理してきました。その後新たなエビデンスが加わったため、わが国の不育症診療事情を反映させた検査・管理指針を「不育症管理に関する提言 2021」（以下「提言 2021」という。）として示すこととしました。

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、次回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。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。

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、「不育症管理に関する提言 2021」をもとに AMED 研究班の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、幅広くご活用いただければ幸いです。

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。

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

日本産科婦人科学会は、不育症を「生殖年齢の男女が妊娠を希望し、妊娠は成立するが流産や死産を繰り返して生児が得られない状態」（産科婦人科用語集・用語解説集（2018 年）第 4 版 日本産科婦人科学会編）と定義していますが、今般は「提言 2021」と定義を合わせ、すでに元気な子どもがいても、2 回以上の流死産の既往があれば不育症に含めることとしています。検査をしてどこにも異常がない場合は不育症でないとする患者さんもいますが、不育症とは単純に流死産の回数のみで規定される疾患の概念です。

異所性妊娠（子宮外妊娠）や絨毛性疾患（全胎状奇胎、部分胎状奇胎）、生化学的妊娠*は流産回数に含めないことになっています。一方、一度の流産でも妊娠 10 週以降の流死産を経験している場合は、抗リン脂質抗体症候群という不育症のリスク因子の中でも頻度の高い疾患を持っている可能性があり、不育症として扱うことが多くなっています。

※（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、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、これまで気付かれなかった生化学的妊娠が検出されることになるからです。一方、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があり、ヨーロッパ生殖医学会では生化学的妊娠も流産回数に算定していますが、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。

[頻度]

流産は、妊娠の10～20%の頻度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。

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 있습니다。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。

3. 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（60～80％）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 子宮形態異常

中隔子宮などの先天的な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。

② 抗リン脂質抗体症候群

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自己抗体で、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。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 夫婦染色体異常

妊娠初期の流産の原因の大部分（60～80％）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（染色体が半分となる減数分裂）の際、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。

④ 内分泌代謝異常

甲状腺機能低下症、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、これらの内分泌代謝疾患では、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。

⑤ 胎児の染色体異常の反復

先に述べたように、妊娠初期の流産の原因の大部分（60～80％）は胎児（受精卵）に偶発的に発生した染色体異常です。したがって、胎児の染色体異常を繰り返す確率は決して低くないと考えられます。特に、母体が高齢化すると卵子の染色体異常が起こりやすくなり流産

率が増加するので、高年齢の不育症症例では胎児の染色体異常を繰り返している場合が少なくないと考えられます。

⑥血液凝固異常（血栓性素因）

プロテイン S 欠乏症、プロテイン C 欠乏症、第XII因子欠乏症などは妊娠中の血栓形成のリスク因子であることが知られていますが、プロテイン S 欠乏症や第XII因子欠乏症の一部では、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。

プロテイン S やプロテイン C は、ある種の凝固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、血栓や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。

第XII因子は、血液凝固因子の一つですが、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ます。第XII因子欠乏症と流産の関係については、第XII因子に対する自己抗体が存在し、この自己抗体が胎盤の発育に重要な役割を果たす上皮成長因子（EGF）と交叉反応することが流産の要因となっている可能性が報告されました。

⑦その他

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。そして、リスク因子がなく流産原因が胎児の染色体異常であった場合、次回妊娠の成功率は高いとの報告もあります。したがって、検査をしてリスク因子が見つからなかった場合は、これらのことを説明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

AMED 研究班の不育症データベースの解析によると、不育症のリスク因子の検索を行った1340例における各リスク因子の頻度は、子宮形態異常7.9%、甲状腺機能異常9.5%（甲状腺機能亢進症1.6%、甲状腺機能低下症7.9%）、夫婦染色体構造異常3.7%（均衡型相互転座3.0%、Robertson型転座0.7%）、抗リン脂質抗体陽性8.7%、第XII因子活性欠乏症7.6%、プロテイン S 活性欠乏症4.3%でした（表1）1）。諸外国の報告と比較すると、甲状腺機能異常、夫婦染色体構造異常、第XII因子欠乏症、プロテイン S 欠乏症について、本邦の頻

度は諸外国と同程度もしくは低値であったが、子宮形態異常、抗リン脂質抗体陽性は、本邦では諸外国よりも頻度が低いという結果でした（表 1）。

図 1. 不育症のリスク別頻度（AMED 研究班のデータベースをもとに 1340 例を対象とした調査から）

リスク因子	日本 ¹⁾	諸外国
子宮形態異常	7.9 %	12.6 – 18.2 %
甲状腺機能異常	9.5 %	7.2 %
甲状腺機能亢進症	1.6 %	
甲状腺機能低下症	7.9 %	4.1 %
夫婦染色体構造異常	3.7 %	3.2 – 10.8 %
均衡型相互転座	3.0 %	1.5 %
Robertson 型転座	0.7 %	0.3 %
抗リン脂質抗体陽性	8.7 %	15.0 %
第 XII 因子欠乏症	7.6 %	7.4 – 15.0 %
プロテイン S 欠乏症	4.3 %	3.5 %
リスク因子不明	65.2 %	43.0 %

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。

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⁾ の 女性の出産年齢分布	不育症女性の年齢分 布	BMJ 誌による 流産率 ²⁾
------	---------------------------------------	----------------	-------------------------------

	(n=1,091,156)	(n=2,361)	
～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

4. 問診と対応

年齢	女性の年齢が 35 歳以上からは流産率が増加し、特に 40 歳以上では流産率が 40～50%と急激に増加する。男性の年齢と不育症との関連性については報告がない。
既往流産回数	流産既往回数が増すにつれ、次回妊娠での生児獲得率は減少する。2011 年の厚生労働研究齋藤班のデータでは既往流産回数が、6 回以上の症例では生児獲得率が低値 (28.9% : 13/45) であった。Lund らは患者の年齢と既往流産回数から、次回妊娠での生児獲得率を推定値としてまとめているので、参考にされたい (Obstet Gynecol. 2012;119:37-43)。
身長・体重・BMI	女性の肥満は流産のみならず、妊娠合併症の増加にも繋がるので、肥満の場合、食事指導や生活指導を行なう。
喫煙歴	喫煙ならびに過度のアルコール摂取は、共に生児獲得率を低下させる。飲酒に関しては、どれくらいまで可能かという明確な基準はないが、1 週間に 2～4 回以上の飲酒は流産を増加させるとの報告がある (Maconochie, et al. BJOG. 2007;114:170-186)。そのため、禁煙ならびに過度のアルコール摂取を控えるように指導する。
アルコール摂取歴	
カフェイン摂取	カフェイン摂取 300mg/day 以上 (コーヒー1日3杯以上) で流産が増加するとの報告もあるが、否定する報告もあるので、必ずしもエビデンスとはなっていないが、過度のカフェイン摂取を控えるように指導する。

5. 不育症リスク因子の検査

2回以上の流産、死産を繰り返した場合、また妊娠10週以降の流産を来した場合には、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、不育症管理に関する提言2021に基づき、不育症の検査を臨床的エビデンスなどから以下のカテゴリーに分類しました。

推奨検査	原則として臨床的エビデンスが十分にあり、原因検索初期において実施が推奨される検査
選択的検査	不育症のリスク因子である可能性はあるが、エビデンスが不十分なもの。推奨検査に準ずる、またはある条件下では検査が推奨されるもの。
研究的検査	不育症との関連が示唆されているが、エビデンスはさらに不十分で現在研究段階にある検査。
非推奨検査	不育症の検査としては推奨されない検査。

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。

①推奨検査

不育症のリスク因子として十分な臨床的エビデンスがある疾患、病態を対象とするものを推奨検査としました。各国のガイドラインでも検査をすることが推奨されている項目です。以下の項目のうち、絨毛染色体検査のみ流産時に行う検査で、現在のところエビデンスは十分ではありませんが、臨床的有用性が高いため推奨検査としました。

1) 子宮形態検査

子宮形態検査としては、まずは経膈超音波検査が実施されています。特に3D超音波検査が診断精度が高く、中隔子宮と双角子宮の鑑別も可能です。しかし、3D超音波検査装置は価格も高く、どこでも検査を受けられる訳ではありません。そこで、通常経膈超音波検査を行い、必要に応じて sonohysterography や子宮卵管造影 (HSG) さらには MRI や子宮鏡検査を行い診断を確定して行きます。

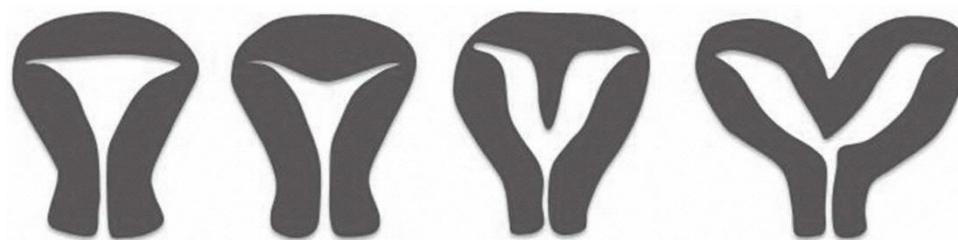
(参考) 子宮形態異常の種類

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な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）。

（注）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、最近「奇形」という用語が患者・家族の尊厳を傷つける恐れがある言葉として日本医学会は新しい呼称を検討しています。また、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ため、患者さんに対しては、「子宮奇形」という言い方はしないことを推奨します。

図2. 子宮形態異常



正常子宮の断面

弓状子宮の断面

中隔子宮の断面

双角子宮の断面

2) 抗リン脂質抗体検査

抗リン脂質抗体症候群の国際的な診断基準では、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 β_2 GPI IgG 抗体、抗 β_2 GPI IgM 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査することが必要です。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と診断されます。

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になどの配慮が必要です。遺伝情報は本人へ伝達することが原則ですが、不育症では、夫婦のどちらに原因があるかを特定することは、必ずしも夫婦の利益となりません。染色体異常があった場合に、夫婦どちらに原因がある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) 内分泌代謝検査

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、これらの内分泌代謝疾患の有無を調べる検査を行います。

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。

5) 流死産胎児絨毛染色体検査

流産の 60～80%は胎児(胎芽)染色体異常に起因するといわれ、リスク因子不明不育症の相当数を占めるのが胎児(胎芽)染色体異常の反復であると考えられています。特に、近年日本人女性の妊娠年齢が高年齢化し、染色体異常による流産数は増加していると推測されます。

本検査は、検査が可能な条件に限りがある(自宅で流産してしまった場合には検査できない)ことなどから広く行われているとはいえません。しかし、当該流死産の原因を知り得る数少ない方法のひとつであり、2回目以降の流産では可能な限り実施すべきです。

②選択的検査

不育症管理に関する提言 2021 では、以下の検査を選択的検査としました。

- | |
|---|
| <p>1) 子宮形態検査</p> <ul style="list-style-type: none"> ● MRI ● 子宮鏡検査 |
|---|

2) 血栓性素因関連検査

- プロテイン S
- 第 XII 因子凝固活性
- プロテイン C
- アンチトロンビン (AT)
- APTT

3) 抗リン脂質抗体

- 抗フォスファチジルエタノールアミン (PE)抗体 IgG
- 抗フォスファチジルエタノールアミン (PE) 抗体 IgM
- フォスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン (PS/PT) 抗体

4) 自己抗体検査

- 抗 TPO 抗体
- 抗核抗体

一般に、有効性、安全性等が明らかな不育症の検査や治療については、保険適用となっております。有効性、安全性等が十分に確認されていない研究段階の検査や治療については健康保険が適用されません。今後の調査研究が望まれます。

6. 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。ここでは、「不育症管理に関する提言 2021」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%という高率で、単に偶発的に胎児染色体異常による流産をくり返した症例を含んでいる可能性を示しています。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。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。

〈推奨検査を行った場合〉

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、症例数が少なかっ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%が出産に至るという報告があります。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

甲状腺機能亢進症及び低下症では、機能が正常になってから妊娠することが重要です。妊娠後も引き続き治療が必要です。また甲状腺機能亢進症は不育症のみならず、先天異常、早産、妊娠高血圧症候群のリスク因子にもなることが知られています。

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。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。また、自然妊娠では、染色体転座保有者から0.4～2.9%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。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、流産を減らすことができることに加えて着床前診断のもう一つ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CLβ2 GPI複合体抗体、抗β₂GPI IgG抗体、抗β₂GPI IgM抗体、抗CL IgG抗体、抗CL IgM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、抗リン脂質抗体陽性と診断されます。抗リン脂質抗体陽性で血栓や産科異常（習慣流産、10週以降の流死産、妊娠高血圧腎症や胎盤機能不全による34週以前の早産など）の症状を伴う場合、抗リン脂質抗体症候群と診断します。抗リン脂質抗体症候群では、特に妊娠中から産褥期には血栓症のリスクが高まります。低用量アスピリンとヘパリン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。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 PS/PT 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。

5) 流産胎児（絨毛）染色体の異常

本検査を流産時に行なうことにより、今回の流産の原因が胎児の染色体異常であったのか、そうでなかったかを知ることができます。本検査で染色体異常の有無が分かった場合、結果に応じて次の妊娠に向けて対応策が見えてくる場合があります。

胎児（絨毛）の染色体異常が見つかった場合には、それが流産の原因であったと判断できます。この場合には、統計的にも次回の妊娠成功率が染色体正常だったときに比べて高いことが知られています。今回何らかの治療を行っていた場合でも、その治療が無効だったために流産したわけではないことが分かります。一方、染色体に異常がない場合には、母体側に原因がある可能性があり不育症原因精査の必要が出てきます。また、流産胎児の染色体検査結果から両親のいずれかに染色体異常（転座などの構造異常）が推測されることがあります。この場合には夫婦染色体検査が推奨されます。

<選択的検査を行った場合>

5) プロテイン S 欠乏症

AMED 研究班のデータベース解析によると、少数例ではありますがプロテイン S 欠乏症では無治療群(1/5:20%)に対して、低用量アスピリン群(18/23:78.3%)、低用量アスピリン+ヘパリン群(10/11:90.9%)で有意に生児獲得率が高い事が分かりました。ただし、低用量アスピリン群と低用量アスピリン+ヘパリン群の生児獲得率に差は無い一方で、プロテイン S 欠乏症は深部静脈血栓症のリスク因子であり、血栓予防の観点から妊娠中のヘパリン投与が行われる場合もありますので、主治医と相談が必要です。

6) 第XII因子欠乏症

AMED 研究班の解析では、少数例ではありますが第 XII 因子欠乏症では無治療群(3/11:27.3%)に対して、低用量アスピリン群(30/47:63.8%)、低用量アスピリン+ヘパリン群(17/24:70.8%)で有意に生児獲得率が高い事が分かりました。ただし、低用量アスピリン群と低用量アスピリン+ヘパリン群の生児獲得率に差はありませんでした。しかし、有効性を示唆する報告も多く、選択肢の一つとして、低用量アスピリン療法が挙げられます。

7) 抗 PE 抗体陽性の場合

AMED 研究班の前向き臨床研究のデータベース解析によると、キニノーゲン依存性抗 PE 抗体陽性の不育症では無治療群[n= 52、生児獲得率 44.2% (23/52)]に比べて、低用量アスピリン群[n= 308、生児獲得率 72.1% (222/308) 、P=0.0002]、低用量アスピリン+ヘパリン群[n=305、生児獲得率 70.5% (215/305)、P=0.0004]で有意に生児獲得率が高い事が分か

りました(unpublished data)。低用量アスピリン群と低用量アスピリン+ヘパリン群の生児獲得率に差は無く、低用量アスピリン単独療法が考慮されます。

[注1] 不妊症治療（体外受精など）におけるアスピリン療法、ヘパリン療法について

体外受精など高度生殖補助医療を行ってもなかなか妊娠が成立しない場合に、アスピリン療法やヘパリン療法などが行われることがあります。しかし、こうした治療が不妊症の治療成績を向上させるエビデンスはありません。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。

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、国際共同研究で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ました。それ以降、日本でも夫リンパ球免疫療法は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、その際は移植片対宿主病を防ぐためにリンパ球に放射線を照射してから注射する必要があります。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なく推奨されません。

[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は2012年1月に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
- (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。

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 β_2 GPI 複合体抗体、抗 β_2 GPI IgG 抗体、抗 β_2 GPI IgM 抗体、抗 CL IgG、抗 CL IgM、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。

ヘパリンカルシウムの在宅自己注射が保険適用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、その後も定期的に血小板数等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。

また、2016 年以降ヘパリンカルシウム 1 万単位の皮下注製剤も販売されているので、処方間違いには注意する必要があります。

7. 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もあります。

日本では、周囲が流産、死産をなかつ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ため、支援が行われぬ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「良くなかつた」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」などが挙がっています。他にも、「あまり話を聞いてくれなかつたこと」や、「気持ちを理解してくれていないと感じたこと」もつらかつた経験として挙がっています。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フケア・グリーフ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、看護師、カウンセラーなどによるチーム作りも重要です。

この時期の女性に対しては、周囲はどうしても腫れ物にされるような態度になりがちですが、流産、死産に対する身体的な問題だけではなく精神的苦痛を認識し、傾聴することが精神的な支援になります。

流産・死産を起こした後で、十分な精神的ケアを受けることができず悩んでおられる方が、相談窓口に来られた場合は、まずは相談してくれたことに感謝し、ゆっくりと話を聞き、時

には話したことを繰り返し、問題点を一つずつ明らかにしていくことで、本人自らが解決できるようにサポートすることが必要です。また誤った認識があれば、そのような認識を持った背景要因に配慮し、正しい認識を持つためのサポートを行うことが必要です。

2) 不育症検査中の配慮

抑うつや不安を持って相談に訪れる多くの不育症女性の中から、精神科的な治療を優先させるべき症例を見逃さないことが重要です。そのような方が相談窓口に来られた際は、医療機関と連携を取り、場合によっては医療機関への受診を勧めて下さい。精神疾患の既往は、流産後の精神疾患発症のリスク因子であり、親しい人の死という喪失体験もリスクとなるとされています。一部の医療機関では、不安や抑うつ状態を評価する心理テストなどを利用して、精神科的な治療の必要性を把握する試みも行われています。

抑うつ症状や不安の強い時期には、精神科や心療内科などとの連携も必要です。この場合も、精神科や心療内科への紹介だけで途切れてしまわないように、いつでも連絡してよいことを伝え、相談対応等続けることが重要です。

当然ながら、流産や死産をしたことだけが不安や抑うつの原因ではなく、「今後も子どもを持っていないのでは？」という不安が根底にあります。このため、産科医療機関において、正確な医療情報の提供や、検査の実施及び結果の説明、治療方針の決定、妊娠継続率の予測などの説明を行うことは、重要な精神的支援でもあります。不育症の検査を受けることで、不安や抑うつの症状が軽減される場合もあります。

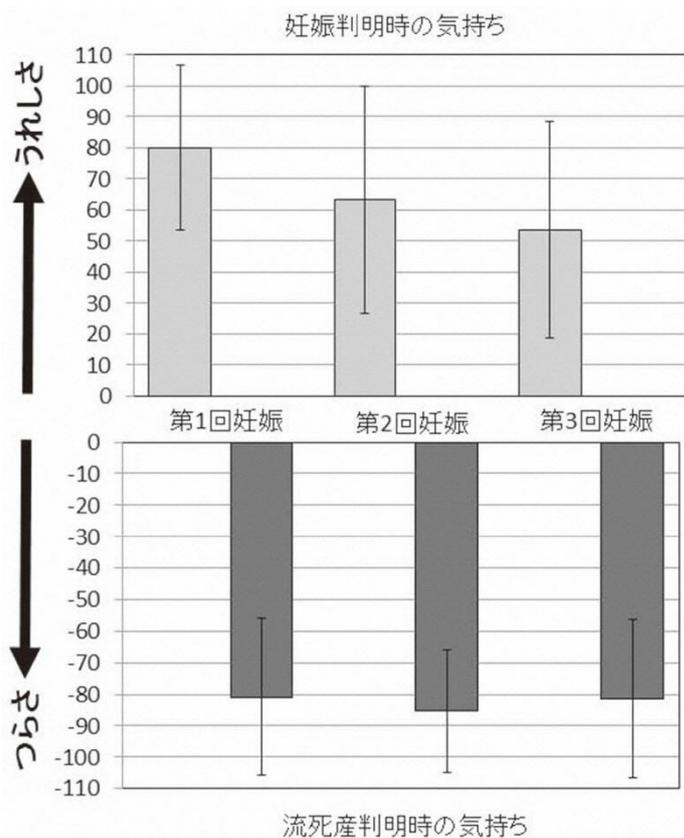
3) 妊娠中の配慮

流産を繰り返した女性にとって、妊娠初期の超音波検査は大きな意味を持ちます。見てほしい気持ちと怖いので見たくないという気持ちのアンビバレント（両面的）な心理状況と言えます。出血があった場合などは、胎児の心拍が確認できれば、精神的ストレスが緩和されます。心配なことがあれば、産科医療機関を受診するよう勧めて下さい。

不妊症カップルも妊娠が判明すると流産しないかという漠然とした不安を感じる場合が多いのですが、不育症カップルでは、妊娠前に比較して、妊娠したことで精神的ストレスは急速に増加します。流産・死産の回数が多くなるにつれて、妊娠したことへのうれしさは抑制されています（図 3）。このように、意識的に、あるいは、無意識にうれしさを抑制しているにも関わらず、その後に再び流産・死産となった場合は、悲嘆が軽減されるわけではありません。

相談に対応した人と不育症女性との人間関係が十分に構築されていない状況では、単に「がんばって」などの声かけは、さらにストレスを増す可能性があります。医療スタッフ、家族や支援者が「(一緒に) がんばろう」という態度で接することが重要です。

図 3. 妊娠が判明した時のうれしさと流産、死産となった時の辛さ



普段の精神状態を±0点、今までに最も辛かった経験を-100点、最もうれしかった経験を100点として評価（「ストレス・抑うつと不育症」産婦人科の実際 60:1503-1508, 2011）。流産、死産の辛さの程度は、いずれの場合でも強いのですが、流産、死産を繰り返したことで、妊娠時のうれしさが徐々に減弱しています。不育症例では妊娠した際のうれしさよりも流産、死産するかもしれないという不安が生じることを表しています。

（参考1）不安・うつ発症のリスク因子

高齢女性ほど悲嘆の程度が強いとの報告もありますが、女性の年齢との関連は見られないとの報告も多く見られます。不妊治療による妊娠が流産後の精神状態に関連しているかどうかについても確定していません。すでに子どものいる女性が流産、死産を経験した場合、精神症状の発生は少ないとの報告もあります。しかし、子どもを持った後に、流産、死産を何度も繰り返した場合には、子どものいないままに流産、死産を繰り返した場合よりも不安が強くなるとの報告もあります。

死産をした女性の研究では、妊娠期間が長いほど胎児への愛着が進むため死産後の悲嘆は、より高率で重症であるとされます。しかし、流産では、妊娠週数が長いほど、より抑うつ傾向が強いとの報告、妊娠初期の方がより抑うつ傾向が強いとの報告、妊娠週数とは関連

が見られないとの報告など様々な報告があります。

このような報告からわかることは、不安・うつ発症のリスクはどのようなカップルにでもあるので、相談に訪れた不育症カップルに対して、「子どもがいるから大丈夫」、「まだ2回目だから大丈夫」、「まだ形の見えない初期の流産だから大丈夫」など先入観を持って接することは適切ではないということです。

(参考2) 誰を支援するのか

夫婦関係が不良な群では、流産後の女性の精神疾患の発症率が高いとの報告(6-4)がありますが、流産自体が夫婦関係を不良にしたり、流産後のうつ病発症が夫婦関係を不良にしたりするとも考えられます。

夫(パートナー)や社会の支援が不足している女性では流産後の悲嘆の程度が強いことが知られています。多くの夫は、社会通念や自分自身の価値観から、妻である流産、死産をした女性への支援者としての役割を強いられます。医療スタッフも、不育症女性のみを支援の対象と捉えがちですが、夫も妻と同様に精神的苦痛を感じている場合が多いと考えられます。夫への「奥さんを支えてあげて下さいね。」という言葉かけは、必ずしも適切ではないケースもあるので注意を要します。

不育症の女性のみを目を向けるのではなく、夫婦や家族を単位とした視点で、相談や支援を行う必要があります。夫や家族の支援が得られそうにない場合も、医療スタッフや相談センターのスタッフなどが支援者となることは有効です。場合によっては、夫婦で相談窓口に来ていただき、相談にのることも必要です。

(参考3) 精神的支援の効果

妊娠前もしくは妊娠中に精神的支援(Tender loving care TLC: やさしさに包まれるような精神的ケア)を行うことにより、妊娠予後が改善されることが報告されています。厚生労働科学研究班(齋藤班)で、流産既往が2回で原因不明の場合(原因があればその治療に併用して)、カウンセリングを行うことで妊娠を継続し、赤ちゃんを授かる率(生児獲得率)が改善されることを報告しています(表2参照)。海外でも同様な結果が得られています。しかし、まだまだ研究の継続が必要な状況です。カウンセリングだけで妊娠が継続すると過信するのは不適切です。

この時期の不育症カップルの精神的苦痛を軽減するためには、精神的支援やカウンセリングが重要ですが、不育症カップルの中には、これらに抵抗感がある方もいますので注意が必要です。

カウンセリングだけが精神的支援(TLC)ではありません。妊娠前に、不育症のリスク因子の十分な検査を行うことで、リスク因子が判明すれば、治療方針や成功率を説明されて安心しますし、反対にリスク因子が見つからなかった場合も、特別な治療を必要としないことで安心することもあります。もし、原因が不明であることで不安が持続した場合も、夫、母

親、友人、あるいは、医療スタッフなどが話を聞いてあげたり、正確な情報を提供したりすることで不安の軽減につながります。夫婦で不育症に関する共通の認識を持つこと、超音波検査などで胎児の状態を観察すること、信頼できる医療スタッフが説明すること、職場や近所で気を使わないですむような配慮をすることなども精神的安定をもたらします。

表2. リスク因子不明不育症例に対する精神的支援の有用性

対 象	生児獲得率		報告者
	精神的支援 有	精神的支援 無	
リスク因子不明不育症 この頃はまだ抗リン脂質抗体症候群の概念はないためリスク因子不明に含まれている。子宮形態異常、染色体異常、内分泌異常の症例は除かれている。	86% (32/37)	33% (8/24)	Stray-Pedersen et al. AJOG 148:140-146, 1984.
リスク因子不明不育症	73.8% (118/160) (妊娠初期から来院)	48.8% (20/41) (妊娠初期に受診せず)	Clifford et al. Hum. Reprod. 12: 387-389, 1997.
リスク因子不明不育症	79.4% (54/68)	56.9% (29/51)	厚生労働研究班データ 2011.

8. 不育症に関するよくある相談事例

1) 「自分は不妊症？ 不育症？」

一般に自然流産は、全妊娠の10~20%に起こるとされており、特に、初期流産の場合は、ご本人も、月経が遅れて始まったと勘違いされ、気付かれないことが多くあります。流産を繰り返していても、医療施設で「たまたま、流産しているだけ」「胎児の染色体異常の場合が多いので、次をがんばりましょう。」「流産を繰り返しているけれど、最初に1人子供がいるから異常はないはず」などと説明される場合があります。生殖補助医療を主に行っている施設（ART施設）などでは、「卵子の質が悪かったので流産しただけ」と説明を受けている場合もあります。

自分が不妊症なのか不育症なのか区別できていない事例があります。不妊症と不育症は異なりますので、まずは、受診している医療機関などで、不育症のリスク因子の検査を受けた方が良いかどうかについて、たずねてみると良いでしょう。

2) 「誰もわかってくれない」

周囲は、不育症女性に対して腫れ物にさわるような態度で接しがちです。流産や死産もなかったことのように振る舞ったり、実際に忘れてしまったりする場合があります。周囲からの「子どもは、まだ？」「流産ってよくあること」「早くがんばらないと」などという言葉が、無神経でつらいと感じている場合は、相手と少し距離をおいてもらうことも1つの方法です。

しかし、相手が夫や一緒に暮らしている家族となると、そうするわけにもいきません。流産になるのではという不安から、妊娠すること、性交渉を持つことができなくなる場合があります。また、「死産になったり、生まれてすぐに亡くなったりした子どもの命日を夫が忘れていた。」「1人子どもがいるので、もう妊娠はあきらめるように言われた。」などの悩みも聞かれます。夫婦関係が悪くなり、離婚になる場合も見られます。夫婦のコミュニケーション不足、理解不足がある場合には、夫婦で話をする機会を作ってもらったり、不育症カップルや家族、それぞれの話を別々にお聞きしたりする場合があります。不育症のセミナーや講演会に夫婦で参加することをコミュニケーションの契機にしてもらうこともお勧めします。

3) 「自分のような人は他にいますか？」

不育症専門外来などでは、待合室で自然に不育症カップル同士が友達になっていることもよく見られます。しかし、通常の場合は、周囲の友人関係に流産を繰り返している方はいませんし、いたとしても隠していることも多く、他の人にはわかりません。不妊症専門の医療施設を受診していても、不育症カップルは孤独感を持っている場合があります。

不育症が稀ではないことをデータに基づいて説明することも必要ですが、当事者同士の触れ合いは、「自分だけではない」という実感とともに、精神的苦痛の緩和になります。このようなピアサポート体制は種々の疾患の患者間でも行われていますが、不育症に関しては、まだまだ不足しています。自然発生的にそのような会ができれば、理想的ですが、なかなか難しいのが現実です。相談センターなどで不育症の方々が一緒に集まって気軽にお茶を飲みながら話ができるような場所の提供をするなどの取り組みを行うことが望ましいと考えられます。

このようなことが困難な場合も、インターネットで不育症の方々がお互いにコミュニケーションをとることができるようなサイトがあることを紹介することも良いかと思います。ただし、不正確な情報を受け取る場合もあるので、情報を鵜呑みにせず、疑問点については相談センターや医療施設で尋ねるよう促すことが重要です。

9. 不育症についてのQ & A

Q 1 : 不育症とはどういう状態ですか？

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たない場合、不育症と呼んでいます。習慣（あるいは反復）流産と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ています。

Q 2 : 不育症について相談するにはどうしたらよいですか？

A : 本書では 2 回以上の流産、死産の既往のある方を不育症と定義しています。流産の場合は、その多くは偶発性流産ですが、2 回以上繰り返す方はリスク因子をお持ちの場合があり、検査が勧められますので、主治医の産婦人科医師にまずご相談下さい。

Q 3 : 不育症でも妊娠、出産はできますか？

A : 不育症の方も、80%以上の方が出産することができるという報告もあります。不育症の方の多く（約半数）は、偶然、胎児染色体異常を繰り返した偶発的流産です。そのような方の場合は、特別な治療を行わなくても次回妊娠予後は良好なので、安心して妊娠できる環境が何より大切です。子宮形態異常や血栓症のリスクが高まる抗リン脂質抗体症候群、一部のプロテイン S 欠乏症、プロテイン C 欠乏症、第Ⅻ因子欠乏症などの場合は、治療が必要になることがあります。

Q 4 : 不妊症で体外受精を受けていますが、2 回とも赤ちゃんの袋が見えた後に流産しました。私は不育症でしょうか？

A : 赤ちゃんの袋が見えた後の 2 回の流産ですので、不育症になります。不妊症と不育症を併せもっている方は、少なくありません。厚生労働科学研究班（齋藤班）の班員に問い合わせしたところ、正確な値ではありませんが、不育症例の約 1～3 割程度の方が不妊症も併せ持っておられました。担当の先生と相談して、不育症のリスク因子の検査を受けることをお勧めします。

Q 5 : 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 : 一人目の妊娠の際、リスク因子があるのにもかかわらず、運よく出産された可能性もありますので、続発性不育症として、同じように不育症のリスク因子の検査をおすすめします。ただし、リスク因子が見つかる確率は出産経験のない不育症と比べて少ないと言われています。リスク因子が見つからなければ、たまたま偶発的胎児染色体異常による流産を

繰り返した可能性が高い、とご理解下さい。

Q 6 : 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。厚生労働科学研究班（齋藤班）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0.9%、2回以上の流産の経験のある方は4.2%でした。日本では正確な数は判りませんが、毎年妊娠される方のうち数万人が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。

Q 7 : 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、妊娠が確認された例の10~20%程度が流産になると言われています。ただし年齢が35歳以上になると流産率は上昇してきます。なお、妊娠反応陽性となった後、子宮の中に赤ちゃんの袋が確認される前に流産してしまう生化学的妊娠（流産）はもっと高率（30~40%）に起こりますが、通常生化学的妊娠は流産回数には含めません。

Q 8 : 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。

Q 9 : 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。海外の報告ですが、母体年齢35-39歳で流産率が25%、40歳以上になると流産の頻度が51%との報告があります。

Q10 : 不育症の原因は何ですか？

A : 妊娠初期の流産の大部分は胎児（受精卵）の偶発的な染色体異常が原因で、両親のリスク因子が原因になっている場合は少ないとされています。そのため、1回の流産でリスク因子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、両親のどちらかにリスク因子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、母体の要因が大きくなっていくとされていますので、検査をする意義はあると考えられます。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、凝固異常など種々の要因があります。厚生労働科学研究班（齋藤班）では、詳しく調べてもリスク因子がわからない場合が64%ほどありました。その多くは、偶発的な胎児の

染色体異常を繰り返しただけと考えられています。

Q11：不育症のリスク因子の検査にはどのようなものがありますか？

A：流産等を2回以上繰り返す場合には、不育症のリスク因子の検査が勧められます。血液検査により、夫婦それぞれの染色体の検査、糖尿病や、甲状腺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。子宮の形の異常を調べるために子宮卵管造影検査や超音波検査を行います。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。リスク因子の有無を調べることにより、次の妊娠に役立てることが出来ます。

Q12：不育症の治療にはどのようなものがありますか？

A：検査で見つかったリスク因子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。原因不明不育症に対しては、積極的な治療をしない経過観察で比較的良好な結果が得られています。治療した症例、経過観察の症例をふくめて、不育症外来を受診した方は、最終的に約80%以上が出産に至るという報告もあります。

Q13：流産をくり返してから、気分が落ち込んで外出もできなくなりました。仕事もずっと休んでいます。どうすれば良いでしょうか？

A：流産・死産の後で、うつになる方は少なくありません。まずは、今の気持ちを書き出してみましょう。また泣くのを我慢する必要はありません。御主人や家族の方に正直に今の気持ちを伝えて下さい。職場の方にも、勇気を持って事情を話すことは、時には必要です。このようなことをしても、解決できない場合、担当の産婦人科を受診し、症状を説明し、対応を御相談下さい。重度なうつの場合、精神科や心療内科への紹介等が必要になる場合があります。このような場合、担当の産婦人科医とよく相談して下さい。

Q14：流産・死産したことを、いつまでも忘れずにいます。夫は流産・死産直後は、同じように悲しんでいましたが、今では流産・死産のことを忘れたようで、そのことが許せません。

A：女性は流産をした場合、自分の子宮から赤ちゃん（胎芽）が出たという実感があり、長い間忘れることができません。一方、男性はそのような感覚がないため、このような感情の乖離が起こってしまうことがあります。ご夫婦で相談に来ていただくなどして、女性の気持ちをはっきりと伝えていただくことで、男性側も女性の気持ちを理解できるようになります。不育症をお二人で共有していただき、お二人の意志で不育症治療についても相談していただければと思います。

Q15:2回流産を繰り返したので、次の妊娠が恐くなってずっと避妊しています。なかなか、次の妊娠に臨めないのですが、年齢も35歳になり、どうすれば良いのか悩んでいます。

A:不育症の方の多くは、偶然胎児染色体異常をくり返した偶発的流産です。リスク因子にもよりますが、不育症の方でも最終的には80%以上の方が出産することができます。ただし、年齢が上がるにつれて、流産率は増加しますので、早めに産婦人科医を受診し、まずは検査をされてはいかがでしょうか。

Q16:子供が欲しくて、薬局で買った妊娠診断薬で頻回に検査していますが、陽性だったので産婦人科医を受診したところ、子宮の中に赤ちゃんの袋が確認できず、初期の流産だといわれました。このようなことが2回続いています。私は不育症でしょうか？

A:妊娠検査薬の感度が上がったため、子宮の中に赤ちゃんの袋が見える前に検査で陽性となり、その後、月経が来てしまい、赤ちゃんの袋が見えないケースが経験されるようになりました。このような場合を生化学的妊娠と呼びます。以前は化学流産と呼んでいましたが、何の異常もないカップルでも30%~40%と高率に起こっていることが判り、生化学的妊娠と呼ばれるようになりました。現在の不育症の定義にはあてはまりませんが、繰り返す場合は医療機関等に御相談ください。

Q17:不育症のため産婦人科医を受診しましたが、医療機関ごとに検査の内容も治療方針も異なるので、とまどっています。どうしてでしょうか？

A:不育症に対する検査や、治療方針はこれまで定まったものがなく、混乱が起きていました。そのため、厚生労働科学研究班(齋藤班)では、「不育症管理に関する提言」を取りまとめ、全国の産婦人科医療機関に2011年3月に送付しました。このような混乱は、少しずつ減少しています。十分に担当の先生方と相談し、ご自身が納得のいく検査や治療を受けることをお勧めします。なお、最新の「不育症管理に関する提言2021」は、ホームページ(<http://fuiku.jp>)に掲載されていますので参照下さい。

Q18:不育症検査を受けたのですが、すべて正常なので治療する必要はないといわれました。自費検査を含めて特殊な検査をできる病院に行った方が良いのでしょうか。とても不安です。

A:不育症の検査を行なっても、6割以上の方は、はっきりとしたリスク因子がわかりません。一般に、流産の約80%は赤ちゃん(胎芽、胎児)の偶発的な染色体異常で起こりますので2回流産した場合、計算上64%が偶発的事例、3回流産した場合は51%が偶発的事例ということになります。偶発的な染色体異常は、カップルに何も異常がなくても、たまたま赤ちゃんに異常が起こるケースですので、特に治療をしなくても、次の妊娠時には高い確率で出産に至ることが、厚生労働科学研究班(齋藤班)でも判っています。カウンセリング等で十分にお話を聞いた方が、次回妊娠成功率が高くなるという報告もありますの

で、相談窓口や医療機関で十分な時間をとって相談されてはいかがでしょうか。

Q19: 子宮の形が悪いと言われました。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？また、生まれてくる子が女の子だと、同じような子宮になるのでしょうか？また形態異常（奇形）の子になるのでしょうか？

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。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。子宮に形態異常があるからといって、そのために赤ちゃんに形態異常が出ることはありません。ご安心下さい。

Q20: 私（夫）の染色体異常が不育症の原因と言われました。どうしたら良いのでしょうか？また、染色体異常は遺伝するのでしょうか？

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、染色体異常があっても出産できる可能性は十分にあります。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。出産の確率や赤ちゃんへの遺伝については、染色体異常の種類によって異なりますので、しっかりと遺伝カウンセリングを受けることが大切です。

Q21: 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: 以前は、不育症（習慣流産）の場合に免疫療法（夫リンパ球移植療法）が行われていましたが、最近、治療の有効性が認められないという結果が得られ、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。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る場合は、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。なお、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。そのため、本委員会ではリンパ球免疫療法は原則的にお勧めしません。

Q22: 不育症検査をしてもらうと血栓を起こしやすい体質だと言われ、アスピリンとヘパリンが必要だと言われました。妊娠中ですが、胎児への影響はないのでしょうか？

A: 妊娠中の薬の使用については、事前にその必要性、効果、副作用などについて十分に説明を受けることが必要です。医学的な必要に応じ、アスピリンやヘパリンが使用されることがあります。海外の大規模な疫学調査では、妊娠中のアスピリンと先天異常児の因果関係は認められていません。また、ヘパリンは胎盤を通過せず、赤ちゃんには移行しません。どちらもアメリカ食品医薬品局のリスクカテゴリーではC（危険性は否定できない）となっています。しかし、血栓を予防する作用のあるワルファリンは、胎盤を通過し胎児に異常を生じるため、妊娠中には使用できません。ヘパリン在宅自己注射の実施に際しては、しっか

りと注射手技の教育を受けた上で、出血が止まらない、意識障害、冷や汗、まひなどの症状があれば、すぐに医療機関に連絡することが必要です。

へパリンの在宅自己注射に関しては、関係学会の指針も出ています。

http://www.jsognh.jp/common/files/society/demanding_paper_07.pdf

Q23：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：不育症のリスク因子〔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。担当の先生とよく相談してみてください。

Q24：不育症の場合、妊娠前の普段の生活で注意することは何でしょうか？

A：不育症では、不安やうつなどの精神的な問題が起きることがあります。悩みや疑問について、主治医の先生に良く相談しておくことが大切です。不育症についてきちんと説明を受けることは妊娠予後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るようにして下さい。

Q25：なぜ、保険が効かない検査や治療があるのですか。

A：一般に、有効性、安全性等が明らかな不育症の検査や治療については、保険適用となっております。有効性、安全性等が十分に確認されていない研究段階の検査や治療については健康保険が適用されません。今後の調査研究が望まれます。

不育症相談対応マニュアル

令和3年3月31日発行

令和2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(健やか次世代育成総合研究事業分野))

課題番号：H30-健やか-一般-006

「不育症管理に関する提言」改訂委員会編

竹下 俊行	日本医科大学大学院女性生殖発達病態学分野 教授
齋藤 滋	富山大学学長
藤井 知行	医療法人財団順和会山王病院病院長/国際医療福祉大学大学院 教授
山田 秀人	医療法人溪仁会手稲溪仁会病院 不育症センター長 オンコロジーセンター ゲノム医療センター長
杉 俊隆	杉ウィメンズクリニック院長・不育症研究所長
中塚 幹也	岡山大学大学院保健学研究科 教授
倉橋 浩樹	藤田医科大学総合医科学研究所 分子遺伝学研究部門・教授
永松 健	東京大学医学部附属病院女性診療科・産科准教授
福井 淳史	兵庫医科大学産科婦人科学講座 准教授
出口 雅士	神戸大学大学院医学研究科地域社会医学・健康科学講座 地域医療ネットワーク学分野・特命教授
森田 恵子	富山大学附属病院産科婦人科

令和3年3月9日

厚生労働大臣 殿

機関名 徳島大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 野地 澄晴 印



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業
2. 研究課題名 配偶子凍結および胚凍結を利用する生殖医療技術の安全性と情報提供体制の拡充に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医歯薬学研究部・研究部長
(氏名・フリガナ) 苛原 稔・イラハラ ミノル

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	徳島大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年 3月 11日

厚生労働大臣
—(国立医薬品食品衛生研究所長)— 殿
—(国立保健医療科学院長)—

機関名 埼玉医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 別所 正美



次の職員の令和 2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業（健やか次世代育成総合研究事業）
- 研究課題名 配偶子凍結および胚凍結を利用する生殖医療技術の安全性と情報提供体制の拡充に関する研究
- 研究者名 （所属部局・職名） 医学部 産科婦人科・教授
（氏名・フリガナ） 石原 理・イシハラ オサム

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年3月18日

厚生労働大臣 殿

機関名 公立大学法人福島県立医科大学

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 竹之下 誠一



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業（健やか次世代育成総合研究事業）
- 研究課題名 配偶子凍結および胚凍結を利用する生殖医療技術の安全性と情報提供体制の拡充に関する研究
- 研究者名 （所属部局・職名）ふくしま子ども・女性医療支援センター・教授
（氏名・フリガナ）高橋 俊文・タカハシ トシフミ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	福島県立医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

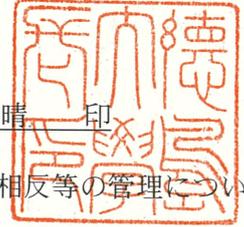
令和3年3月9日

厚生労働大臣 殿

機関名 徳島大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 野地 澄晴 印



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業
2. 研究課題名 配偶子凍結および胚凍結を利用する生殖医療技術の安全性と情報提供体制の拡充に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医歯薬学研究部・教授
(氏名・フリガナ) 森岡 久尚・モリオカ ヒサヨシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	徳島大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

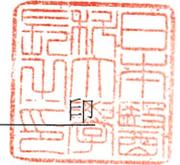
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年 3月 29日

厚生労働大臣
—(国立医薬品食品衛生研究所長)— 殿
—(国立保健医療科学院長)—

機関名 日本医科大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 弦間 昭彦



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業(健やか次世代育成総合研究事業)
- 研究課題名 配偶子凍結および胚凍結を利用する生殖医療技術の安全性と情報提供体制の拡充に関する研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 大学院女性生殖発達病態学分野・教授
(氏名・フリガナ) 竹下 俊行 (タケシタ トシユキ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

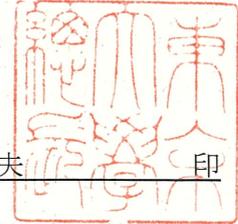
令和3年5月20日

厚生労働大臣 殿

機関名 東京大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 藤井 輝夫



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業（健やか次世代育成総合研究事業）
- 研究課題名 配偶子凍結および胚凍結を利用する生殖医療技術の安全性と情報提供体制の拡充に関する研究（H30-健やか-一般-006）
- 研究者名（所属部局・職名） 医学部附属病院・教授
（氏名・フリガナ） 大須賀 穰・オオスガ ユタカ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・ 該当する□にチェックを入れること。
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。