◆特集：不育症と血栓止血 総説◆

不育症の診断と治療

杉浦 真弓 *

Diagnosis and treatment methods in recurrent miscarriage

Mayumi SUGIURA *

杉浦真弓

1985 年 3 月 名古屋市立大学医学部卒業
1986 年 8 月 国立浜松病院産婦人科勤務
1987 年10月 名古屋市立緑市民病院産婦人科勤務
1993 年 7 月 名古屋市立大学病院産婦人科にて研究に従事
1994 年 7 月 名古屋市立大学産婦人科助手
1999 年 6 月 名古屋市立大学産婦人科講師
2000 年 4 月 名古屋市立大学医学部助教授
2006 年 1 月 名古屋市立大学大学院医学研究科 産科婦人科教授就任

Key words: recurrent miscarriage, antiphospholipid antibody, thrombophilia, translocation, uterine anomaly

1. 不育症の疫学

流産は妊娠 22 週未満の娩出と定義されているが、大多数は妊娠 10 週未満の早期流産である。流産は妊娠の最大の合併症であり約 15%と考えられている。習慣流産は 3 回以上連続する流産、不育症は、妊娠はしても流産・死産によって児が得られない場合と定義されている。名古屋市近郊の岡崎市の健康診断を利用した疫学研究によれば本邦の習慣流産頻度は 1.5%，不育症頻度は 6.1%であり、妊娠したことのある女性の 41%が流産を経験していることが判明した。

習慣流産の原因は母体側と胎児側に分けることができる (図 1)。母体側に関しては抗リン脂質抗体 5~15%，子宮奇形 3.2%の頻度で見られる。国際抗リン脂質抗体学会の基準である、12 週間後に陽性が持続する症例は約 5%である。内分泌異常は古くから教科書的にも原因と記載されてきたが実は高レベルのエビデンスはあまりないのが現状である。免疫異常、血栓性疾患、遺伝子異常、精神的ストレスなどの関与が報告されているがま

だ研究レベルである。日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会のガイドライン推奨レベルを A~C で示した。

一方、胎児側としては夫婦の染色体均衡型転座 4.5%が知られている。散発流産の約 70%が胎児(胎芽を含む)染色体数的異常によるが、繰り返す流産はそのような偶然によるものではない、ということが長い間信じられてきた。しかし、習慣流産の集団にも胎児染色体異常を繰り返している症例が存在することがわかってきた。

2. 抗リン脂質抗体症候群

2006 年に改定された抗リン脂質抗体症候群診断分類基準 (表 1) によれば、(a) 妊娠 10 週以降の胎児奇形のない 1 回以上の子宮内胎児死亡、(b) 妊娠高血圧症候群もしくは胎盤機能不全による 1 回以上の妊娠 34 週以前の早産、(c) 妊娠 10 週未満の 3 回以上連続する原因不明習慣流産を妊娠合併症としている¹⁾。

子宮内胎児死亡は胎児側原因 (胎児染色体異常

* 名古屋市立大学大学院医学研究科産科婦人科学教授 [〒 467-8601 愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1]
Nagoya City University, Graduate School of Medical Sciences, Obstetrics and Gynecology
[1 Kawasumi, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya, Aichi 467-8601, Japan]
Tel: 052-851-5511 Fax: 052-842-2269 e-mail: og.mym@med.nagoya-cu.ac.jp

図1 不育症の原因

表1 抗リン脂質抗体症候群診断分類基準

臨床所見

動静脈血栓症

妊娠合併症

- ・妊娠10週未満の3回以上連続した原因不明習慣流産
- ・妊娠10週以降の原因不明子宮内胎児死亡
- ・妊娠34週未満の重症妊娠高血圧腎症・子癰や胎盤循環不全による早産

検査所見 (12週間以上の間隔で2回以上陽性)

- ・Lupus anticoagulant 陽性
(国際血栓止血学会ガイドラインに準じた方法)
- ・(β_2 glycoprotein I 依存性) 抗カルジオリピン抗体 IgG もしくは IgM が中高力価
- ・抗 β_2 glycoprotein I 抗体 IgG もしくは IgM が陽性

J Thromb Haemost 2006

など), 胎児付属物原因 (胎盤と臍帯の異常), 母体側原因に分類されるが, 抗リン脂質抗体症候群の場合, 胎児異常を認めず, 子宮内胎児発育遅延と羊水過少を合併することが特徴である。また早発型妊娠高血圧症候群の10%程度に抗リン脂質抗体が認められる。胎盤機能不全があると慢性血流障害によって胎児発育遅延を生じ, 循環不全によって胎児尿によって産生される羊水減少が起こってくる。胎児心拍モニタリング, 超音波検査による胎児 well-being 検査を行い, 適切な時期での娩出をはかることが重要である。ただし, 妊娠高血圧症候群や胎盤機能不全は発症してから治療を開始しても効果はないため, 次回妊娠や血栓症

予防のための検査ということになる。

抗リン脂質抗体の測定法には ELISA 法と凝固時間測定による LA 検出法があるが, 診断基準には中等量以上の抗カルジオリピン (CL) IgG, IgM (40GPL, 40MPL 以上), 抗 β_2 glycoprotein I (β_2 GPI) 抗体, Lupus anticoagulant (LA) が含まれており, 12 週以上あけて陽性が持続することを条件とすることで偽陽性を除外している。

健常人と頻度を比較する横断研究はエビデンスレベルが低く, 特に不育症の集団では自己抗体が高頻度でみられても, それが流産の結果として産生されたものの可能性もあり, 病原性を持つと断定できない。検査の意義を調べるためには検査陽性・陰性の場合に次回妊娠における生児獲得率を比較する前方視的検討が必要である。

抗リン脂質抗体は SLE 患者に高頻度に見つかることから抗核抗体との関係がしばしば報告されてきた。私たちは抗リン脂質抗体陰性の反復流産患者において抗核抗体の陽性率は健常妊婦よりも高頻度に検出されるが, 次回妊娠において流産率は陽性・陰性例において有意差がないことを明らかにした²⁾。

また, β_2 GPI 依存性抗 CL 抗体を合併症のない妊婦 1125 人の妊娠初期 10 週頃に測定し, その後の妊娠帰結を調べる前方視的検討によってその意義を調べた³⁾。健常人の 99percentile である 1.9 を基準としたとき, 陽性例ではその後に子宮内胎児死亡, 子宮内胎児発育遅延, 妊娠高血圧症候群を高頻度に起こした。ただし, 妊婦における研究では採血時期以前の早期流産についての意義は調べることはできない。

当科の研究室では不育症患者の非妊時に aPTT 5 倍希釈 LA (LA-aPTT) の測定を行い, 無治療では 53.8% の次回流産率が抗凝固療法によって 19.6% に改善できることを確認している⁴⁾。LA-aPTT の陽性率は約 10% である。私たちは現在, 診断基準にある 3 種類の抗リン脂質抗体 (LA-RVVT, β_2 GPI 依存性抗 CL 抗体, LA-aPTT) の測定を行っており, いずれか陽性となる率は約 15% であるが, 12 週間後の再検査で陽性となり診断基準を満たす抗リン脂質抗体症候群は約 5% 程度である。

流死産予防としては低用量アスピリン・ヘパリ

ン療法が標準的治療法であり、生児獲得率は70～80%とされている。当科では基礎体温から正確に妊娠週数を計算し、妊娠4週からアスピリン81mgと未分画ヘパリン（カプロシン、5000iuを2回/日皮下注射）を開始し、妊娠36週0日でアスピリンを中止、ヘパリンは分娩の前日まで持続する方法を行っている。緊急帝王切開に際してaPTTの延長が著しい時は硫酸プロタミンによってヘパリンを中和することが可能だが、ヘパリンは半減期が短いので中和の必要はほとんどない。また、抗リン脂質抗体が陰性で抗核抗体陽性の場合、薬物投与の必要はない。

抗リン脂質抗体が陽性を示したが12週間後に陰性となった場合、流産予防が必要かどうかを最近検討した⁵⁾。アスピリン単独投与群84.6% (44/52) では無治療50.0% (8/16) と比較して生児獲得率が高いことが判明した。原因不明反復初期流産に対するアスピリン療法は有効ではないが、抗リン脂質抗体が1回だけ陽性を示した症例ではアスピリン単独でも明らかに有効であった。

3. 先天性血栓性疾患と不育症

Protein C, protein S (PS), antithrombin などの欠乏症は子宮内胎児死亡との関係があり、PSの低下は日本人に頻度が高いので重要である。PSは妊娠中に低下するので死産歴がある場合は妊娠前に検査する必要がある。特にPS欠乏症はメタアナリシスで不育症との関係が証明された⁶⁾。ただし、これらの低下は初期流産の原因としては考えにくい。また、XII因子の低下と初期流産の関係は私たちを含めて複数の施設で報告されているが、まだ強いエビデンスではない⁴⁾。また、先天性血栓性疾患として凝固第5因子 Leiden mutation, プロトロンビン mutation と不育症の関与が欧米では強いエビデンスであるが、これらの遺伝子多型は日本人にはみられないため、不育症の原因は人種間差があるものと思われる。

4. 子宮形態検査

子宮奇形の診断のために子宮卵管造影法を行う。3D経膈超音波検査、MRIなどによる診断も

報告されているが、スクリーニングとしては嚢管法による子宮卵管造影法が子宮底部の観察に優れている。

当院の1676例の反復流産患者の検討で単角単頸子宮、双角子宮、中隔子宮などの子宮奇形は3.2%にみられた。これらの先天異常が診断された患者らの妊娠帰結を世界で初めて報告した⁷⁾。子宮奇形をもつ患者と正常子宮をもつ患者の診断後初回妊娠成功率は59.5% (25/42), 71.7% (1096/1528, $p=0.084$)、累積成功率は78%, 85.5%であり、子宮奇形を持つ患者の成功率が低い傾向にあった。胎児染色体異常率は15.4% (2/13), 57.5% (134/233, $p=0.006$)であり、子宮奇形を持つ患者は胎児染色体正常流産を起こすことが明らかになった。また、子宮奇形を持つ患者において欠損が大きいほど有意に流産率が増加した ($p=0.006$)。手術を施行しなくても出産に成功する症例もあり、慎重な説明が必要である。

5. 夫婦染色体異常

De Braekeleerらは2回以上の流産を経験した22199組のカップルの染色体異常の頻度をデータベースから調査した⁸⁾。反復流産患者における染色体構造異常の頻度は新生児における頻度（相互転座0.085%, ロバートソン転座0.092%, 逆位0.012%）よりも高く、既往流産回数が増加するにしたがって頻度も上昇することからこれらの構造異常が流産と関係することが示された。一方、性染色体の数的異常は新生児にみられる頻度と差がなく、流産と関係がないものと考えられた。また、夫よりも妻の構造異常の頻度が高いことが判明した。

均衡型転座が流産と関与することは多くの報告から明らかであったが、私たちは1284組の反復流産患者の原因精査後の1回以上の妊娠帰結を世界で初めて報告した⁹⁾。相互転座を持つ夫婦47組中15組 (31.9%) が診断後初回妊娠で生児獲得した。一方、染色体正常夫婦1184組中849組 (71.7%) が生児獲得しており、均衡型相互転座保因者の流産率が高いのは明らかである。しかし、さらにその後の妊娠を観察したところ、47組中32組 (累積生児獲得率68.1%) がさらなる流産

を経験して生児を得ることができた。シカゴのグループは初回妊娠 65%、累積成功 90%と報告している。オランダのコホート研究では累積生児獲得率 83%と高い生児獲得率を示した¹⁰⁾。

一方 Robertson 型転座保因者 11 人のうち 7 人が (63.6 %) が診断後最初の妊娠で出産しており、これは染色体異常のない人とあまり変わりなかった。FISH 法を用いた精子解析で相互転座保因者の精子の 46.9%が正常あるいは均衡型である交互分離を示し、Robertson 型転座保因者では 88%が交互分離を示しており、Robertson 型転座は相互転座よりも成功率が高いことが推測できる。

2003 年から 2005 年の 3 年間に症例数の多い 10 施設（名古屋市大、名古屋市立城西病院、東京大、大阪府立母子センター内科、慈恵医大、慶応大、国立成育医療センター、東海大、日本医科大、富山大）を受診した患者について同様の調査をしてみた¹¹⁾。2382 組の患者のうち 85 組 (3.6%) に均衡型転座がみられた。相互転座に関しては、診断後初回妊娠において 63% (29/46 組) が生児獲得できた。正常染色体をもつ夫婦の生児獲得率よりも明らかに低い。次回自然妊娠で 63%の夫婦が産んでくれている事実は患者を勇気付けることができる。

つまり流産さえ乗り越えれば、生児獲得率は充分高いことを説明してあげることができる。本邦でも流産予防を目的とした着床前診断が始まっている。体外受精によって得られた受精卵の割球を取り出し、均衡型の受精卵のみを胚移植して流産を防止する技術である。現在出産成功率を明記している報告は 3 つあり、1 回の採卵による成功率は 23.7%、47.2%、6.2%である。着床前診断によって出産成功率が改善できるとした比較研究は報告されていない。

着床前診断は体外受精が前提なので 1 回当たりの妊娠率が 10~30%であり、数回の体外受精＋着床前診断を繰り返して生児獲得することになる。成功率は年齢、過去の流産回数に依存して減少することが推察される。均衡型転座と判明した直後の自然妊娠において 30~60%の高い生児獲得率が得られるにもかかわらずすべての保因者に着床前診断を行うことは過剰治療であり、交互分離の割合を推測する方法を見つけることが今後の

課題である。

6. 原因不明における胎児染色体数的異常

散発流産の 50~70%に胎児の染色体異常がみられるが、それは偶然起こることであって、習慣流産の原因ではないとして長い間“胎児染色体異常による流産”の存在は認識されなかった。私たちは反復流産患者の 1309 妊娠について既往流産回数別流産率と胎児染色体異常率を検討した¹²⁾。既往流産回数が増えるに従って流産率は高くなり、染色体異常率は有意に減少した (表 2)。しかし、既往流産回数 2~4 回の集団では染色体異常流産は 50%以上存在した。反復流産患者においても胎児染色体異常は重要な原因のひとつであると思われた。ただし、胎児染色体異常がみられたときの次回妊娠の成功率は胎児染色体正常であった時よりも有意に高率であった (62% vs 38%, オッズ比 2.6)。

平均年齢 30 歳の患者の散発流産における胎児染色体数的異常は 70%にみられる。これが、2回、3回繰り返す確率は単純計算で 49%、35%である。最近のマイクロアレイ CGH 法を用いた研究によれば流産の 80%に染色体微細欠失を含む胎児染色体異常がみられた。すなわち 2回、3回繰り返す確率は 64%、51%である。平均 3 回流産歴をもつ習慣流産集団の約 50%は胎児染色体異常によるものと推測できる。さらに片親性ダイソミー、メチル化異常などのエピゲノム異常も流産に関与

表 2 過去の流産回数と次回妊娠時流産率、胎児染色体異常率

過去の流産回数	流産率	染色体異常率
2	23.2 (105/452)	63.6 (35/55)
3	32.4 (149/460)	59.0 (46/78)
4	37.0 (71/192)	55.3 (21/38)
5	48.7 (38/78)	38.9 (7/18)
6	64.1 (25/39)	28.6 (4/14)
7	66.7 (16/24)	50.0 (4/8)
8	70.6 (12/17)	0 (0/7)
9	78.6 (11/14)	28.6 (2/7)
10 or more	93.9 (31/33)	11.0 (1/9)

していることが報告され、習慣流産には胎児先天異常によるものが私たちの想像よりもはるかに多く起こっていると考えられる。

7. 不育症の治療

前述のとおり原因不明不育症の中には胎児染色体異常を繰り返す症例が半数を占めており、必ずしも薬物投与の必要はない。当院の検討で、2回流産なら76% (444/582)、3回70% (83/118)、4回79% (19/24)、5回50% (3/6)の成功率が得られた(論文未発表)。現在報告のある介入の有効・無効についてLancetのseminarが示したエビデンスレベルを表3に示した¹³⁾。患者らは流産を繰り返すと生涯子どもに恵まれないのか、と絶望的に思うようだが、充分出産が可能であることを説明することが大切である。私たちの検討で夫婦染色体異常、子宮奇形のない夫婦の85%が累積成功している⁷⁾。患者の中には流産のショックのために避妊するものも少なくないが、“女性の加齢は流産の危険因子なので避妊している時間はもったいなく、出産の可能性が充分高い”ことを説明し、励まし続けることが私たちの実践している支持的精神療法である。

表3 不育症に対する介入のbenefit・no benefit

	Level of evidence
介入の benefit	
抗リン脂質抗体症候群に対するアスピリン・ヘパリン療法	Ib
支持的精神療法	III
血栓性疾患に対するヘパリン療法	IV
介入の no benefit	
プロゲステロン補充	I
イムノグロブリン／ステロイド	Ia
原因不明に対するアスピリン	IIa
受精卵スクリーニング	IIa

13) Lancet 2006

Disclosure of Conflict of Interests

The author indicated no potential conflict of interest.

文 献

- 1) Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RHW, De Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA : International consensus statement of an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* **4** : 295-306, 2006.
- 2) Ogasawara M, Aoki K, Kajiura S, Yagami Y : Are antinuclear antibodies predictive of recurrent miscarriage? *Lancet* **347** : 1183-1184, 1996.
- 3) Katano K, Aoki K, Sasa H, Ogasawara M, Matsuura E, Yagami Y : beta 2-Glycoprotein I-dependent anticardiolipin antibodies as a predictor of adverse pregnancy outcomes in healthy pregnant women. *Hum Reprod* **11** : 509-512, 1996.
- 4) Ogasawara MS, Aoki K, Katano K, Ozaki Y, Suzumori K : Factor XII but not protein C, protein S, antithrombin III or factor XIII as a predictor of recurrent miscarriage. *Fertil Steril* **75** : 916-919, 2001.
- 5) Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Nakanishi T, Sato T, Suzumori N, Nozawa K : Occasional antiphospholipid antibody positive patients with recurrent pregnancy loss also merit aspirin therapy : A retrospective cohort-control study. *Am J Reprod Immunol* **59** : 235-241, 2008.
- 6) Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I : Thrombophilic disorders and fetal loss : a meta-analysis. *Lancet* **361** : 901-908, 2003.
- 7) Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Kitaori T, Kumagai K, Suzuki S : Midline uterine defect size correlated with miscarriage of euploid embryos in recurrent cases. *Fertil Steril* in press.
- 8) De Braekeleer M and Dao TN : Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. *Human Reprod* **5** : 519-528, 1990.
- 9) Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sato T, Suzumori N, Suzumori K : Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocations. *Fertil Steril* **81** : 367-373, 2004.
- 10) Franssen MTM, Korevaar JC, van der Veen F, Leschot NJ, Bossuyt PMM, Goddijn M : Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages : case-control study. *BMJ* **332** : 759-762, 2006.
- 11) Sugiura-Ogasawara M, Aoki K, Fujii T, Fujita T, Kawaguchi R, Maruyama T, Ozawa N, Sugi T, Takeshita T, Shigeru Saito : Subsequent pregnancy outcomes in recurrent miscarriage patients with a paternal or maternal carrier of a structural chromosome rearrangement. *J Hum Genet* **53** : 622-628, 2008.
- 12) Ogasawara M, Aoki K, Okada S, Suzumori K : Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril* **73** : 300-304, 2000.
- 13) Rai R, Regan L : Recurrent miscarriage. *Lancet* **368** : 601-611, 2006.