

不育症の診断と治療

神戸大学大学院医学研究科地域医療ネットワーク学分野

神戸大学大学院医学研究科産科婦人科学分野

出口雅士

不育症・習慣流産とは



● 不育症

2回以上の流産や死産の既往がある場合

- ～ 妊娠22週以降の胎内死亡や死産歴も包括
- ～ 生化学妊娠は含めないが、今後の検討課題
- ～ 異所性妊娠や絨毛性疾患は除外

5%

● 反復流産

妊娠22週未満の流産を
2回以上繰り返す

3%

● 習慣流産

1% 妊娠22週未満の流産を
3回以上繰り返す

Recurrent pregnancy loss

- Two or more clinical pregnancy losses
- Not necessarily consecutive.
- Two or more pregnancy losses including non-visualized pregnancy losses
- Implantation failure is excluded

American Society for Reproductive Medicine, 2012

European Society of Human Reproduction and Embryology, 2017

産科婦人科用語集・用語解説集 改訂第3版 / 不育症管理に関する提言2019 (案)

習慣流産患者の予後

初診後の経過年数と一人以上の生児を得た症例の割合

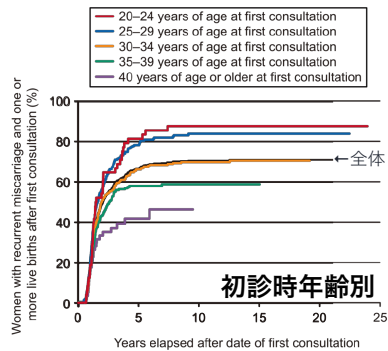


Fig. 3. Kaplan-Meier plot showing percentage of women in the recurrent miscarriage cohort who have had at least one live birth after first consultation by age at first consultation. Lund, Recurrent Miscarriage and Prognosis for Live Birth. Obstet Gynecol 2012.

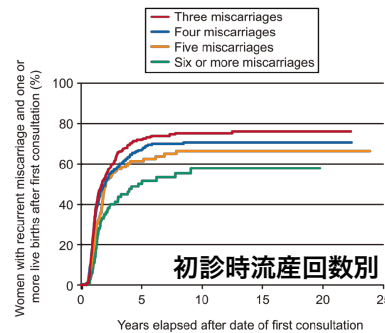
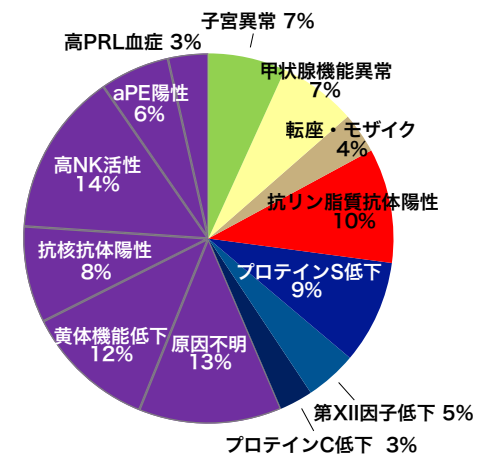


Fig. 4. Kaplan-Meier plot showing percentage of women in the recurrent miscarriage cohort who have had at least one live birth after first consultation by number of miscarriages before first consultation. Lund, Recurrent Miscarriage and Prognosis for Live Birth. Obstet Gynecol 2012.

神戸大学における不育症のリスク別頻度



n=259 (2009～2017年、妊娠前の紹介かつ定期的経過観察例 重複あり)

不育症夫婦に対する精査の一般的考え方

何時 (When)

- ▶ 以前は3回の流産を根拠に検査を開始
- ▶ 2回の流産後に検査を開始

注) APSは10週以降の死産or
HDPでの34週未満早産1回
と検査所見で診断可能

方法 (How)

- ▶ 検査は頻度が高く、治療が可能なものから。
一般医療機関ではブラインドスクリーニングは推奨しない。

まずは詳細な問診から

- ▶ 家族歴・既往歴
- ▶ 身長・体重
- ▶ 既往流産歴
- ▶ 環境要因・嗜好
- ▶ 月経歴
- 喫煙、飲酒、カフェイン摂取

5

不育症の精査のために推奨される検査

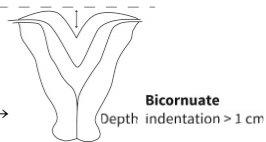
- ・ **子宮形態異常** 超音波検査 (3D > SonoHistero)、HSGなど
- ・ **染色体異常** 夫婦染色体検査、流産絨毛染色体検査
- ・ **抗リン脂質抗体** 抗リン脂質抗体検査 日産婦ガイドラインで
必要最小限推奨される
- ・ **内分泌異常** 甲状腺機能検査 不育研究班の推奨する
一次スクリーニング
- ・ **血栓素因** 凝固系検査 (PS, PC, 第XII因子) ESURE2017
- ・ **免疫異常** aPE抗体 不育研究班の推奨する
選択検査
内分泌異常
精神的要因 等
自己抗体検査、NK細胞活性、制御性T細胞率
aPEを除く検査基準外の抗リン脂質抗体
黄体機能、プロラクチン、ストレス評価 …

6

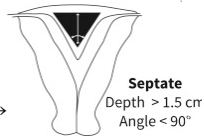
子宮形態異常 (子宮奇形) と不育症

子宮奇形は習慣流産の1.8~19%に見られる (Salim, et al. 2003)

- ▶ 重複子宮
- ▶ 単角子宮
- ▶ 双角子宮



- > 手術の有用性は明確でない
双角子宮・単角子宮は不育症より
早産のリスク因子 (Chan et al., 2011)



- ▶ 中隔子宮
- > 子宮奇形として最も高頻度、妊娠予後は最も不良
流産リスクは不全中隔で60-75%、完全中隔で90%
- > 子宮鏡下中隔切除がおそらく有用 (RCTがない)

(Paradisi et al., 2014; Valle and Ekpo, 2013)

- ▶ 弓状子宮 … 不育症のリスク因子ではないと判断

7

子宮形態異常と不育症

- ▶ 筋腫は大きさと位置による (Bane and Gillan, 2003)
- ▶ 子宮腔癒着 → 子宮鏡下癒着剥離 (Li et al., 2002)

粘膜下筋腫、内膜ポリープのTCRでも不育症に対しての十分な根拠はないが、一般的に、粘膜下筋腫や多発ポリープ、高度の子宮腔癒着では手術が必要と考えられている

- ▶ 頸管無力症は早産や反復中期流産の一部と関連 (Laurino et al., 2005)

頸管無力症を診断する客観的検査法はない

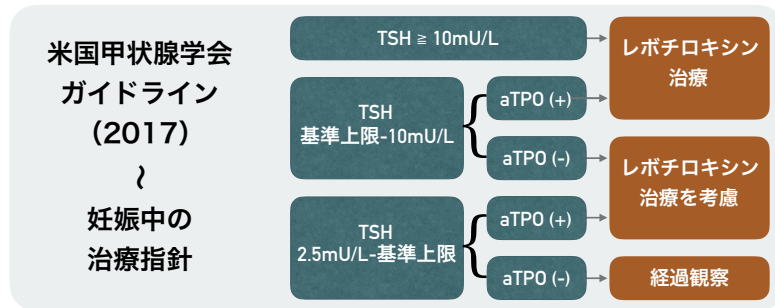
- 詳細に妊娠歴・既往歴を聴取・評価し
- 他のリスク要因の治療
- 頻回の頸管長確認 → 必要なら頸管縫縮 (Toth et al., 2010)

8

☑ 内分泌異常と不育症

▶ 甲状腺機能低下

- 顕性低下例は妊娠前よりレボチロキシン治療が必要
 - 潜在性低下例への補充は有効/無効の両方の報告
- 妊娠すれば再検 → 顕性低下となれば治療

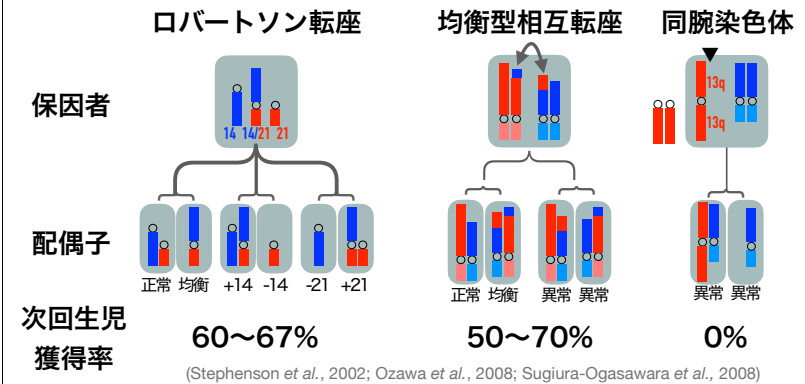


9

☑ 夫婦の染色体異常と不育症

- ▶ 習慣流産夫婦 4%に染色体異常 (対照群夫婦 0.2%)
- … 均衡型相互転座、ロバートソン転座、モザイク、その他

(Franssen et al., 2005)



10

夫婦の染色体異常と不育症

- ▶ 3回以上の習慣流産歴のある夫婦 または 両親もしくは同胞に染色体異常者がいる夫婦の場合は染色体異常のリスクが上がる

(Jauniaux et al., 2006)



- ▶ 特殊な例を除くと自然妊娠で最終的に50~65%が生児獲得
- ▶ 着床前診断~胚盤胞移植での次回生児獲得率 38% (累積68%) は、自然妊娠での次回生児獲得率54% (累積65%) に及ばないが、流産回数は減り、患者・治療者の精神的負担は軽くなる

相互転座症例で生児を得るまでの流産回数 (Ikuma S et al., 2015)

自然妊娠群 0.58回 > PGD施行群 0.24回 (p<0.02)

11

夫婦の染色体検査を行うにあたって

十分な説明のうえで夫婦の同意を得て実施

- ▶ 流産物の染色体検査も情報になる (構造的異常か数的異常か)
- ▶ 結果開示の際に保因者を特定しない配慮も可能
- ▶ 親族や長子にも関わる知りたくなかった情報が明らかになる可能性
 - 同腕染色体など決定的事実が明らかになる可能性
- ▶ 異常があった場合の対応と妊娠予後
 - 夫婦染色体異常があっても半数は次回妊娠で生児獲得 (異常がなくても10~20%が偶発的染色体異常により流産)
 - 現時点では着床前診断で流産率は低下、累積生児獲得率は変わらない

着床前診断の際は改めて十分な遺伝カウンセリングを行う (第三者機関によるもの必須)。適応と運用に関しては学会の見解を遵守し、認定施設から学会に申請・承認のうえ施設内倫理審査を経て実施する。

12

抗リン脂質抗体症候群の診断

(表 1) 抗リン脂質抗体症候群の診断基準

- 臨床基準：
- 血栓症
 - 1回以上の動脈もしくは静脈血栓症の臨床的エピソード。血栓症は画像診断、ドブラ検査、または病理学的に確認されたもの。
 - 妊娠合併症
 - 妊娠 10 週以降で他に原因のない正常形態胎児の死亡、または
 - 重症妊娠高血圧症候群、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、または
 - 妊娠 10 週以前の 3 回以上繰り返して他に原因のない流産
- 検査基準：
- ループスアンチコアグラントが 12 週以上の間隔をあけて 2 回以上陽性（国際血栓止血学会のガイドラインに沿った測定法による）
 - 抗カルジオリピン抗体（IgG 型または IgM 型）が 12 週以上の間隔をあけて 2 回以上中等度以上の力価（> 40GPL[MPL]、または > 99th percentile）で検出される（標準化された ELISA 法による）
 - 抗β₂-glycoprotein 1 抗体（IgG 型または IgM 型）が 12 週以上の間隔をあけて 2 回以上検出される（力価 > 99th percentile、標準化された ELISA 法による）

*臨床基準を 1 つ以上、かつ検査基準を 1 つ以上満たした場合抗リン脂質抗体症候群と診断する。したがって、検査基準を満たしても臨床基準に該当する既往がなければ抗リン脂質抗体症候群とは診断されない。国際血栓止血学会のガイドラインに沿ったループスアンチコアグラント測定法は委託検査ではループスアンチコアグラント（希釈ラッセル蛇毒時間法）とループスアンチコアグラント（リン脂質中和法）が該当する。抗カルジオリピンβ₂-glycoprotein 1 複合体抗体は検査基準 2 の検査に該当する。

(日産婦 産婦人科診療ガイドライン産科編2017)

抗リン脂質抗体症候群の測定

以下の状況で測定を考慮

- ▶ 2 回以上の連続した妊娠 10 週未満の原因不明流産の既往
- ▶ 妊娠 10 週以降の原因不明子宮内胎児死亡の既往
- ▶ 妊娠高血圧腎症や胎盤機能不全、胎児発育不全による早産の既往
- ▶ 血栓症の既往
- ▶ 膠原病（主に SLE）合併の場合
- ▶ 梅毒反応の生物学的疑陽性、あるいは血小板減少、APTT延長を認めた場合
- ▶ 胎盤早期剥離の既往

注) 検査基準値となる99%ileは報告書の基準値とは異なる

	BML 99%ile	LSI 99%ile	SRL 99%ile
LA 希釈ラッセル蛇毒時間法	1.2	No Data	1.3
LA リン脂質中和法	6.2	”	1.24秒
aCL-β2GPI	1.9	”	1.8 U/mL
aCL-IgG	14	”	10.2 U/mL
aCL-IgM	9	”	9 U/mL

(日産婦 産婦人科診療ガイドライン産科編2017)

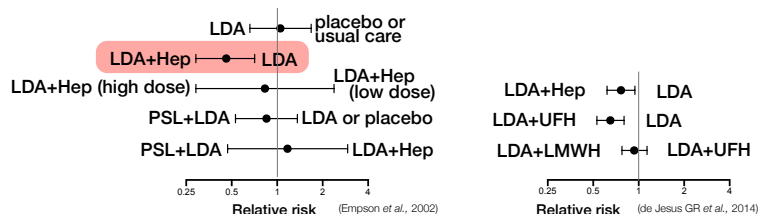
(抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の診療ガイドライン 2016)

抗リン脂質抗体症候群の治療

低用量アスピリン (LDA)、ステロイド、ヘパリン(Hep) 静脈内免疫グロブリン投与等がAPSの治療に用いられてきたが…

メタアナリシス (Empson *et al.*, 2002) でLDA+Hepが、生児獲得率を有意に上昇

> 妊娠予後を54%改善 > 生児獲得率70%超



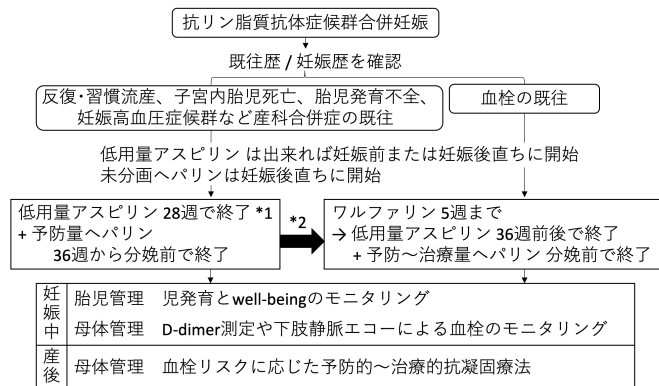
抗リン脂質抗体症候群の治療

- ▶ 未分画ヘパリン（ヘパリンカルシウム皮下注®）
 - 胎盤周辺の血栓の発生を抑制作用
 - 補体活性化～炎症を抑制 (Girardi *et al.*, 2004)
 - 妊娠判明後直ちに投与開始、36週～分娩直前まで
 - 1回5000単位を12時間毎
- ▶ 低用量アスピリン（バイアスピリン®, バファリン配合錠A81®等）
 - 胎盤からのトロンボキサンの放出を抑制しロイコトリエンの産生を増加させ、絨毛の侵入を促す
 - 妊娠前からの内服を (ESURE2017, our data) 添付文書上28週まで（以後禁忌）、状況により36週まで

抗リン脂質抗体症候群の治療管理指針

抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の診療ガイドライン 2016より引用一部改変

AMED研究 不育症の原因解明、予防治療に関する研究を基にした不育症管理に関する提言 2019 (案)



*1 必要があれば患者の同意を得て36週前後まで投与
*2 抗リン脂質抗体複数陽性、高値陽性例では周産期予後不良と考えると
のように一段階治療を強化しヘパリンは治療量を考慮

凝固異常と不育症

遺伝性血栓素因…以下の遺伝子変異は習慣流産・妊娠高血圧腎症・死産歴のある患者により高頻度に見られる (Rodger et al., 2008)

- ① 第V因子ライデン変異
- ② プロトロンビン(G20210A)変異
- ③ アンチトロンビン欠損
- ④ プロテインC欠損
- ⑤ プロテインS欠損

Type	All spontaneous fetal losses	Miscarriage	Stillbirth
Antithrombin deficiency	2.1 (1.2-3.6)	1.7 (1.0-2.8)	5.2 (1.5-18.1)
Protein-C deficiency	1.4 (0.9-2.2)	1.4 (0.9-2.2)	2.3 (0.6-8.3)
Protein-S deficiency	1.3 (0.8-2.1)	1.2 (0.7-1.9)	3.3 (1.0-11.3)
Factor V Leiden	1.0 (0.6-1.7)	0.9 (0.5-1.5)	2.0 (0.5-7.7)
Combined defects	2.0 (0.5-8.1)	0.8 (0.2-3.6)	14.3 (2.4-86.0)

Table 3: Odds ratios (95% CI) for fetal loss and type of thrombophilia, with control group as reference, adjusted for number of pregnancies and centre (Preston et al., 1996)

※ 欧米人に多い①②はメタアナリシスでも不育症との関連が確認されたが、前方視的検討では病因となることは示されていない。

凝固異常と不育症

本邦で問題となるのは専ら

- ▶ PS低下 (日本人のPS欠損の頻度は約2%で、欧米人の約10倍)
 - 不育症 OR 15 (95%CI 0.99-217)、死産OR 7 (1.3-43) (Rey et al., 2003)
 - 本邦では9割が10週未満の初期流産患者
 - 本邦でも不育症の関連について相反する報告
 - 無関係 (Matsukawa et al., 2017)
 - 関連あり、LDA有効 (AMED不育症研究班のデータベース解析)
- ▶ 第XII因子低下
 - 不育症リスクとしての報告も多いが…
 - 第XII因子欠損マウスは生殖能正常、ヒトでも妊娠分娩例の報告
 - 第XII因子は組織の修復や血管新生にも関わる成長因子としても働く

→ EGF領域を認識する抗PS抗体や抗第XII因子抗体が関連? (Sato et al., 2018) (Inomo et al., 2008)
EGFは胎盤血管新生に関わる/ EGF系の破綻はHDPと関係するとの報告

凝固異常と不育症 治療

ヘパリンもアスピリンも有効性の根拠には乏しい

- ▶ 低分子量ヘパリン (LMWH) は有効とするメタアナリシスも (Ghosh et al., 2008; Brenner et al., 2005) あるが、近年は無効とするものが多い (Laskin et al., 2009; Skeith et al., 2016)
- ▶ 低用量アスピリン (LDA) についてはさらにエビデンスがない (de Jong et al., 2014)
- ▶ AMED不育症研究班のデータベース解析ではPS低下、第XII因子低下例ともにLDAで生児獲得率上昇

※ 血栓歴があれば抗凝固療法は必須

☑ リスク因子不明例への対応

下記のいずれも有効性の根拠に乏しい → 患者も医師もその点を認識して対応すべき

- ▶ 夫リンパ球免疫療法（重大な副作用ありすべきでない）
- ▶ ヒト免疫グロブリン療法 (IVIg)
- ▶ プレドニゾロン投与 (PSL)
 - ・高用量では副作用が問題
 - ・LDA + Hepに加えて5mgなら有効との報告も (Gomaa *et al.*, 2014)
- ▶ 抗凝固療法 (LDA, Hep)
 - ・LDA and/or Hepはプラセボと変わらず (de Jong *et al.*, 2014)
- ▶ 黄体ホルモン補充 結論は出ていない
 - ・Cochrane Database Syst Rev, 2008 無効 vs 有効 2013 (Haas & Ramsey)
 - ・経膣は無効  (A Coomarasamy *et al.*, 2015)

21

リスク因子に対する治療が奏功しないのは？

- ▶ 染色体異常等の偶発的原因と、精神的要因と、母児接点の免疫異常、炎症、凝固異常、その他の多因子が絡み合う多因子疾患
- ▶ リスク因子が病因ではなく、真の病因に基づく徴候である可能性 … PS低下、凝固第XII因子低下？
- ▶ 免疫学的異常による不育症はリスク因子不明例の一部
 - ・母児接点の免疫学的異常を有する患者を選択する検査法が無い … PSL, IVIg
- ▶ プラセボ効果
 - ・不安や抑うつとの関与
 - ・Tender Loving Care

22

心理的サポート：テnder・ラビング・ケア

- ▶ 不育症とストレスや抑うつは関係 (Li *et al.*, 2012) し、中～高度の抑うつリスクは非不育群の5倍以上 (Kolte *et al.*, 2015)
- ▶ 不育症とストレス、どちらが原因 どちらが結果 かは定かでない

Tender Loving Care (TLC) は、不育症女性やその家族が持つ不安やストレスを軽減するための、妊娠中の心理的サポート。

- ▶ 不育症夫婦や家族が気兼ねなく話ができる時間と空間
- ▶ 十分なコミュニケーション、傾聴、共感
- ▶ 心情に配慮しながらも明確な言葉で説明
- ▶ 不育症女性やそのパートナーの個別性を尊重した対応

23

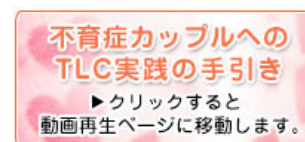
心理的サポート：テnder・ラビング・ケア

- ▶ 「妊娠初期に頻回の超音波検査」「症状があれば超音波検査」は約8割の不育症女性が希望
- ▶ ニーズに応じたカウンセリング、説明、精神的支援

症例対照研究でTLCの有効性が示唆されている

生児獲得率 74% (TLCあり) vs 49% (TLCなし) p=0.002

(Clifford *et al.*, 1997)



fuiiku.jp/douga/index.html

(AMED不育症研究班)

24

TLCを含む治療をしても流産してしまったら

流産絨毛染色体検査

▶ 単発の初期流産の45%、不育症患者の次回流産の39%が染色体異常 (van den Berg *et al.*, 2012)

