



# 不育症の診断と治療

兵庫医科大学産科婦人科

福井淳史

# 不育症概論

# 不育症とは

- 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）
- 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)）も流産回数に含めない（ただし反復生化学的妊娠については検討の必要あり）。

# 初回受診時に何をするのか？

- 十分な病歴の聴取
- 検査・治療計画についてのQ&A
- 不育症の原因、頻度などついでの情報提供するとともに、これまでの病歴との関連性を検討する。
- 多くの不育症患者は、様々な情報源から情報を得ている。正しい情報を提供する事が必要である。



# 不育症の頻度と有病率

- 流産の頻度は15%
- 年齢が高くなったり、流産回数が多くなるにつれ、その頻度は増加する。
- 一般市民における2回連続流産率は4.2%、3回以上の流産率は0.88%。  
女性の年齢分布から有病率を計算すると毎年3.1万人の不育症（うち習慣流産6,600人）患者が出現していることになる（不育症研究班・愛知県岡崎市のデータから算出）。

# 過去の流産回数別流産率

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 (149/160)	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	93.9 (31/33)	11.0 (1/9)

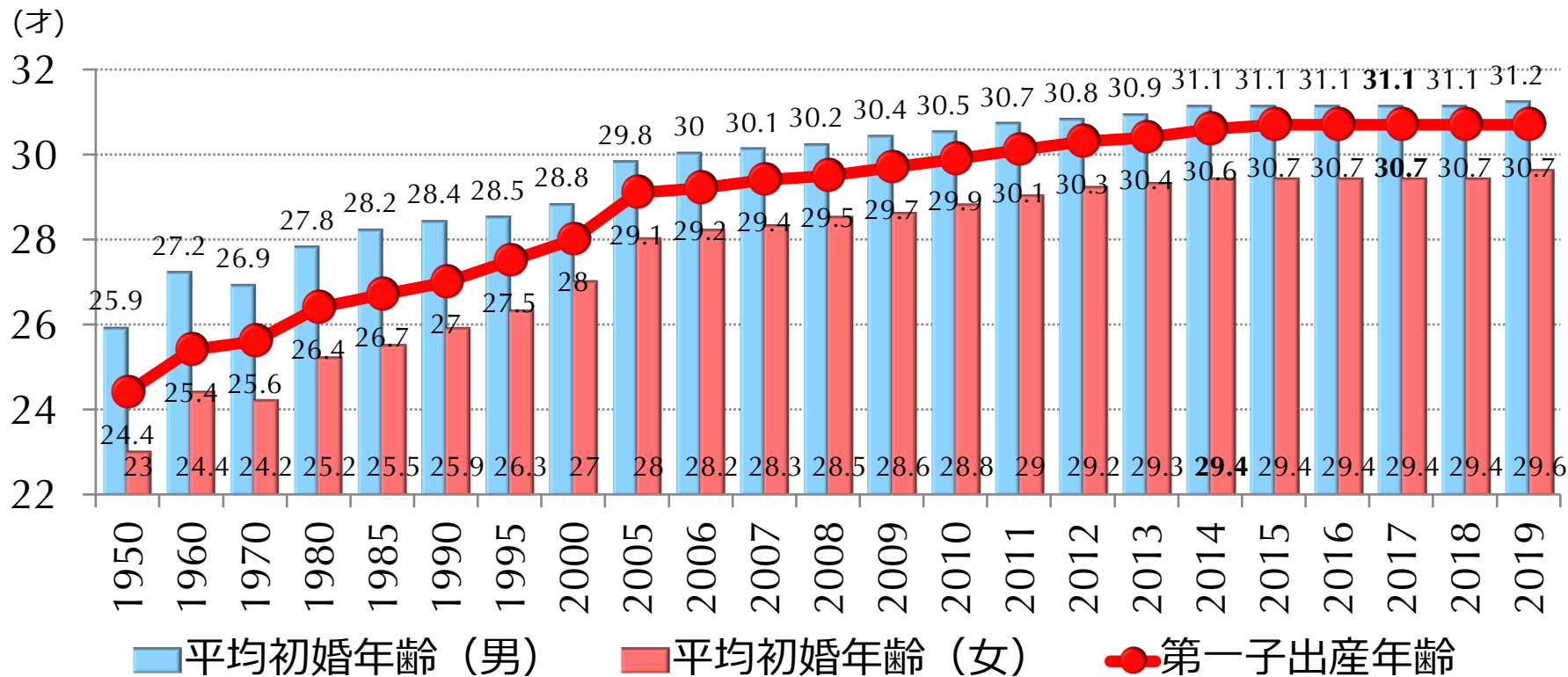
杉浦真弓、日産婦誌、63 (12), 2011, 2143-2152

流産回数が増えと何らかの  
原因をもった流産が増える。

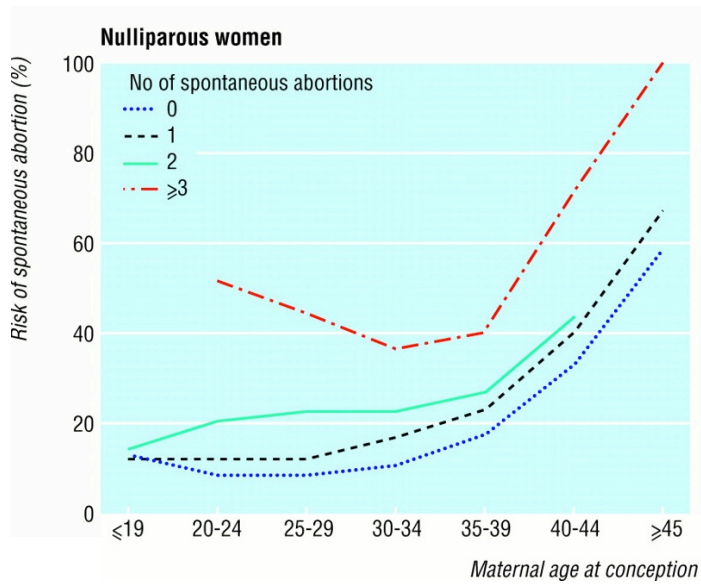
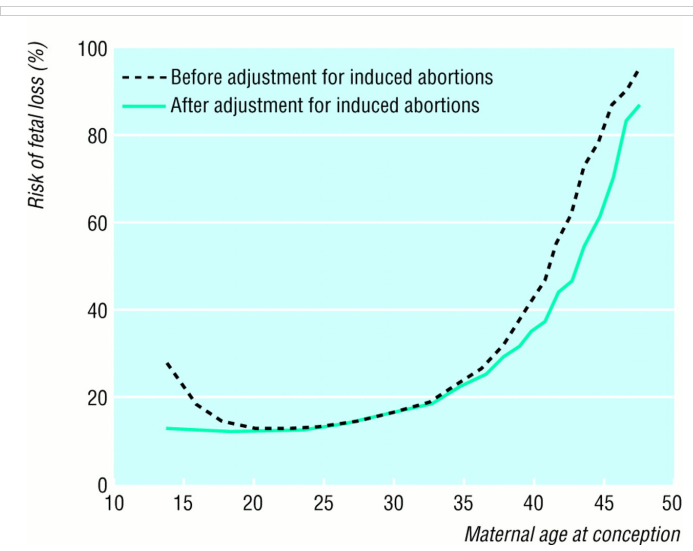
# ライフスタイルと不育症

- 女性の年齢が20～35才の時、最も流産率が低い。
- 女性の年齢が40才をこえると急激に流産率は増加する。
- ストレスは不育症に関連するが直接的なリスク因子にはならない。
- 喫煙は生産率を低下させるため、禁煙する。
- 過体重と低体重は生産率を低下させる。
- 過度のアルコール摂取は流産率を増加させる。
- 運動やカフェイン摂取については十分なエビデンスがない。

# 晩婚化・晩産化 (厚生労働省・人口動態統計より)



# 妊娠年齢と流産



BMJ VOLUME 320 24 JUNE 2000, 1708-1712

# 産婦人科診療ガイドライン 産科編 2020

編集・監修 日本産科婦人科学会／日本産婦人科医会

## CQ204 反復・習慣流産患者の取扱いは？

Answer

1. 原因の検索、結果の説明では精神的支援を行いカップルの不安をできるだけ取り除く。  
(B)
2. 原因特定有無にかかわらず、その後の妊娠では不安を緩和する精神的支援を行う。  
(B)
3. 反復・習慣流産患者には以下を説明する。 (B)
  - 1) 加齢と既往流産回数増大は次回妊娠成功率を低下させる。
  - 2) Answer 4に示す検査を行っても50%以上の症例で原因は特定できない。
  - 3) 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も考えられる。
  - 4) 以下の検査を実施しても**原因が特定できない習慣流産に対する確立された治療法はない。**
  - 5) 原因が特定できなくても特に高齢でなければ、既往流産が3~4回女性の場合、次回妊娠が**無治療で継続できる率は60~70%**である。

A : (実施すること等が) 強く勧められる    B : (実施すること等が) 勧められる    C : (実施すること等が) 考慮される



# 産婦人科診療ガイドライン 産科編 2020

編集・監修 日本産科婦人科学会／日本産婦人科医会

## CQ204 反復・習慣流産患者の診断と取扱いは？

Answer

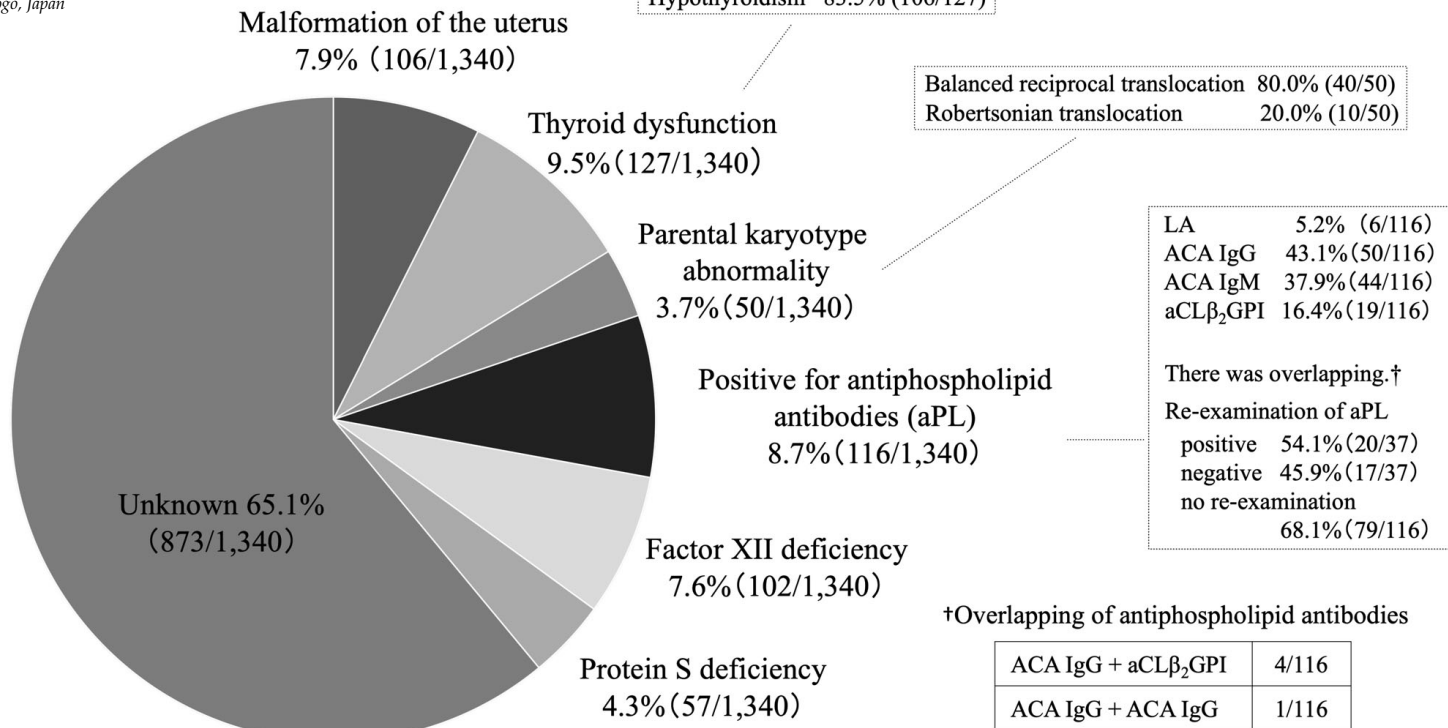
4. 習慣流産原因を検索する場合には以下の検査を行う。
  - 1) 抗リン脂質抗体（ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン抗体、抗カルジオリピン $\beta_2$ GP1）（A）
  - 2) カップルの染色体検査（検査の意義、生じうる結果と対応に関する説明に対してカップルが希望する場合に実施）（B）
  - 3) 子宮形態異常検査（経膈超音波検査、子宮卵管造影、子宮鏡など）（A）
  - 4) 新たに流産した場合、流産物（胎盤絨毛あるいは流産胎児）の染色体検査。（C）
5. 国際診断基準を満たす場合は抗リン脂質抗体症候群と診断する。（A）
6. 夫リンパ球免疫療法の有効性については否定的意見が多い。適応を十分吟味し、実施する場合には放射線照射後夫リンパ球を使用する。（A）

A：（実施すること等が）強く勧められる    B：（実施すること等が）勧められる    C：（実施すること等が）考慮される

# Risk Factors and Outcomes of Recurrent Pregnancy Loss in Japan

Keiko Morita<sup>1</sup>, Yosuke Ono<sup>2</sup>, Toshiyuki Takeshita<sup>3</sup>, Toshitaka Sugi<sup>4</sup>, Tomoyuki Fujii<sup>5</sup>, Hideto Yamada<sup>6</sup>, Mikiya Nakatsuka<sup>7</sup>, Atsushi Fukui<sup>8</sup> and Shigeru Saito<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, University of Toyama, Toyama, <sup>2</sup>Graduate School of Health Sciences, Okayama University, Okayama, <sup>3</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Tonami General Hospital, Tonami, Toyama, <sup>4</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Nippon Medical School, <sup>5</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tokyo, Bunkyo City, Tokyo, <sup>6</sup>Laboratory for Recurrent Pregnancy Loss, Sugi Women's Clinic, Yokohama, Kanagawa, <sup>7</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe and <sup>8</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Hyogo, Japan



# 不育症の診断

# 不育症スクリーニング検査

不育症管理に関する提言2019を一部改変

	推奨される検査	保険適応	選択的検査	保険適応	研究段階の検査	保険適応
子宮形態検査	3D超音波	○	MRI	○		
	Sonohysterography (SHG)	○	子宮鏡検査	○		
	子宮卵管造影 (HSG)	○				
内分泌検査	甲状腺機能 (fT4, TSH)	○	抗TPO抗体	○		
夫婦染色体検査	G分染法	○				
抗リン脂質抗体	抗CL-β2GPI抗体	○	抗PE抗体 IgG	×		
	抗CL抗体 IgG, IgM (APLパネル)	○	抗PE抗体 IgM	×		
	抗β2GPI抗体 IgG, IgM (APLパネル)	○	抗PS/PT抗体 IgG, IgM	×		
	LAC	○				
血栓性素因			XII因子凝固活性	○		
			プロテインS活性	○		
			プロテインC	○		
			アンチトロンピン	○		
免疫学的検査			抗核抗体	○	末梢血: NK細胞活性, NK細胞率, Treg	×
					子宮内膜: NK細胞分布, KIR陽性率, Treg	×

## 推奨されない検査



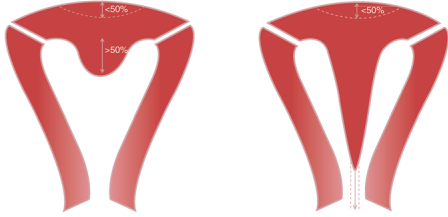



免疫学的検査: 夫婦HLA一致率、ブロッキング抗体 (MLC)、リンパ球混合培養、抗HLA抗体、サイトカイン定量、サイトカイン遺伝子多型

内分泌学的検査: LH, P, Androgen, PRL, AMH, Insulin

# 子宮形態検査

- 経腔3D超音波法が感度、特異度とも高く推奨される。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(Hysterosalpingography: HSG)も子宮形態評価に有用であるが、ヨードや放射線被ばくの影響がある。
- MRI 検査は1次スクリーニング(3D経腔超音波検査、ソノヒステログラフィーなど)で異常を認めた際に施行しても良い。なお MRI 検査は子宮の形態異常のみならず、泌尿生殖器系(腎臓も含めて)の精査にも有用。

# 欧州ヒト生殖医学会 (ESHRE) による子宮形態異常の分類 (Human Reprod 2013)

<p>Class U0/normal uterus 正常子宮</p> 	<p>Class U1/Dysmorphic Uterus 子宮内腔形態異常</p>  <p>a. T-shaped      b. Infantilis      c. Others</p>
<p>Class U2/septate uterus 中隔子宮</p>  <p>a. Partial      b. Complete</p>	<p>Class U3/Bicorporeal Uterus 双角子宮</p>  <p>a. Partial      b. Complete      c. Bicornoreal septate</p>
<p>Class U4/Hemi Uterus 単角子宮</p>  <p>a. With rudimentary cavity      b. Without rudimentary cavity</p>	<p>Class U5/Aplastic Uterus 子宮無形成</p>  <p>a. With rudimentary cavity      b. Without rudimentary cavity</p>
<p>Class U6/Unclassified Cases 分類不能</p>	

Class U2の中隔子宮は子宮の漿膜側の凹みが子宮筋層厚の50%をこえないものであり、かつ内腔への突出が子宮筋層厚の50%をこえるものである。  
 Class U3の双角子宮は子宮の漿膜側の凹みが子宮筋層厚の50%をこえるものである。さらに双角中隔子宮 (U3c) は中隔の厚さが子宮筋層厚の150%をこえるものである。

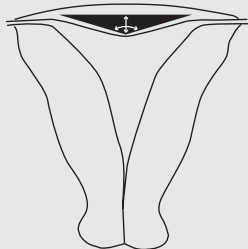


## 米国生殖医学会 (ASRM) による中隔子宮・双角子宮の分類 (Fertil Steril 2016)

### Normal / Arcuate

Depth < 1 cm

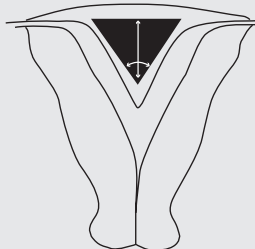
Angle > 90°



### Septate

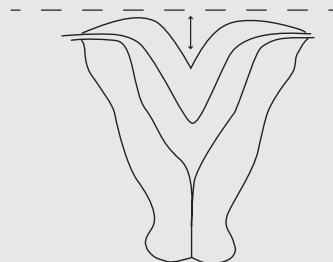
Depth > 1.5 cm

Angle < 90°



### Bicornuate

Depth indentation > 1 cm



正常子宮/弓状子宮: 子宮内腔への凹みの突出が両側卵管を結んだ線から1cm以上突出していないもの、かつ凹みの角度が90度以上であるもの。

中隔子宮: 子宮内腔への凹みの突出が両側卵管を結んだ線から1.5cm以上突出しているもの、かつ凹みの角度が90度未満であるもの。

双角子宮: 子宮漿膜側の凹みが1cmより大きいもの。内腔の形状は中隔子宮と同じ。

# 子宮形態検査：HSG

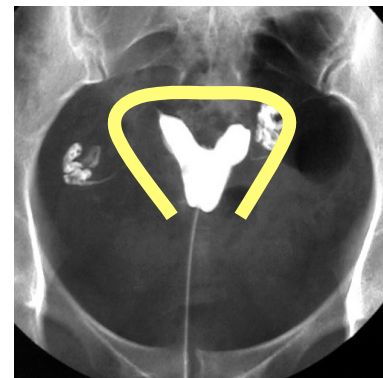
正常形態子宮



双角子宮

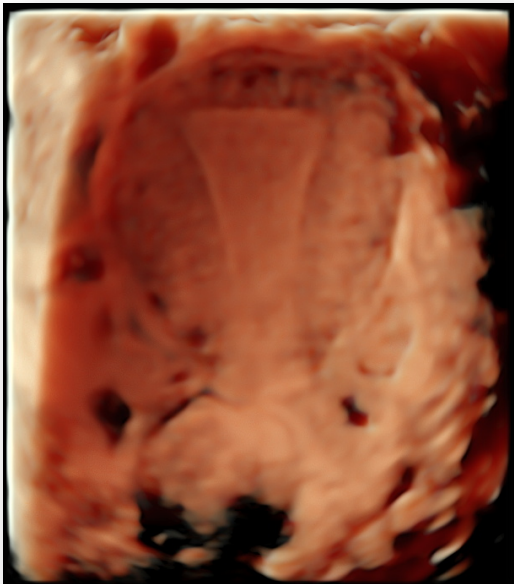


中隔子宮

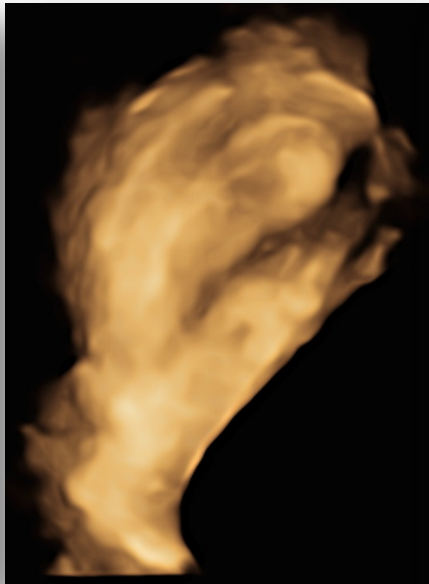


# 子宮形態検査：3D超音波

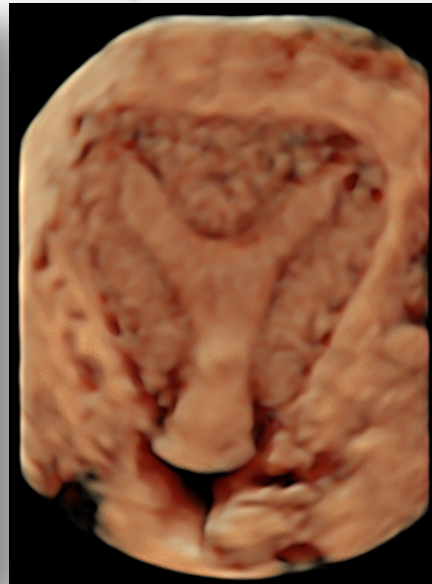
**正常**  
Normal



**单角子宫**  
Unicornuate uterus



**中隔子宫**  
Septate uterus



# 抗リン脂質抗体症候群診断基準 (2006年改訂)

Antiphospholipid syndrome

臨床所見と検査所見をそれぞれ1つ以上有するものを抗リン脂質抗体症候群と診断する

## 臨床所見

- 血栓症：一回またはそれ以上の動脈血栓、静脈血栓、小血管血栓
- 妊娠の異常
  - **3回以上の連続した原因不明の妊娠10週未満の流産**(本人の解剖学的、内分泌学的原因、夫婦の染色体異常を除く)
  - 1回以上の胎児形態異常のない妊娠10週以降の原因不明子宮内胎児死亡
  - 1回以上の新生児形態異常のない妊娠34週未満の重症妊娠高血圧腎症・子癇や胎盤循環不全に関連した早産

**検査所見**：12週以上の間隔で2回以上陽性

- 抗カルジオリピン抗体IgGかIgMが陽性
- ループスアンチコアグラント(LAC) 陽性
- 抗 $\beta$ 2GPI抗体IgGかIgM陽性

# 国際基準のAPS診断が保険適応に

国際止血学会が推奨する抗リン脂質抗体症候群（APS）の検査基準に沿った抗リン脂質抗体4種の同時測定が保険収載（令和2年7月1日より、696点）

これまで

抗カルジオリピン $\beta$ 2GPI抗体（保険）

抗カルジオリピンIgG（保険）

抗カルジオリピンIgM（私費）

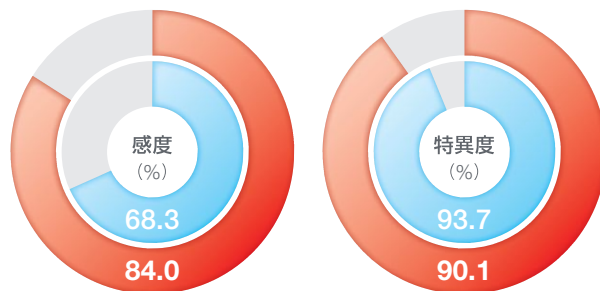
今回

抗 $\beta$ 2GPI抗体 IgG（保険）

抗 $\beta$ 2GPI抗体 IgM（保険）

抗カルジオリピンIgG（保険）

抗カルジオリピンIgM（保険）



aCL IgGのみ測定時

4項目測定時

測定	感度 (%) (95% CI)	特異度 (%) (95% CI)
aCL IgG	68.3 (55.0 - 79.7)	93.7 (88.4 - 97.1)
a $\beta$ 2GPI IgG	75.0 (62.1 - 85.3)	90.2 (84.1 - 94.5)
aCL IgM	25.0 (14.7 - 37.9)	97.6 (94.0 - 99.6)
a $\beta$ 2GPI IgM	28.3 (17.5 - 41.4)	99.3 (96.2 - 100.0)
いずれか陽性	84.0 (64.6 - 94.1)	90.1 (82.0 - 94.9)

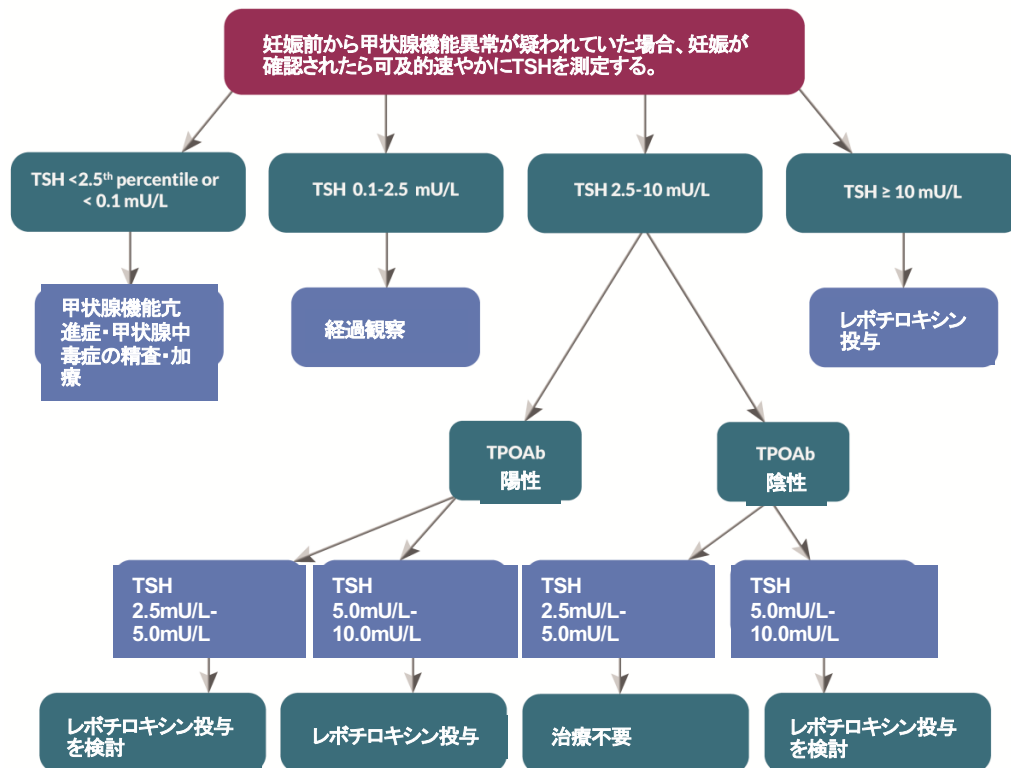
# 内分泌異常

- 甲状腺異常（甲状腺機能亢進症・甲状腺機能低下症）では流産リスクが上昇する。
- 未治療の甲状腺機能亢進症では、流早産・死産・低出生体重児・妊娠高血圧症候群・心不全などの発症リスクが高まる
- 甲状腺機能低下症は流産リスクを上昇させる。
- 厳格なコントロールが必要→**内科医との連携**。
- 不育症と甲状腺ホルモン異常（甲状腺自己抗体陽性など）については様々な意見があるのも事実。



# 甲状腺機能異常の管理法

(米国甲状腺学会ガイドライン2017)



ft4、TSH測定

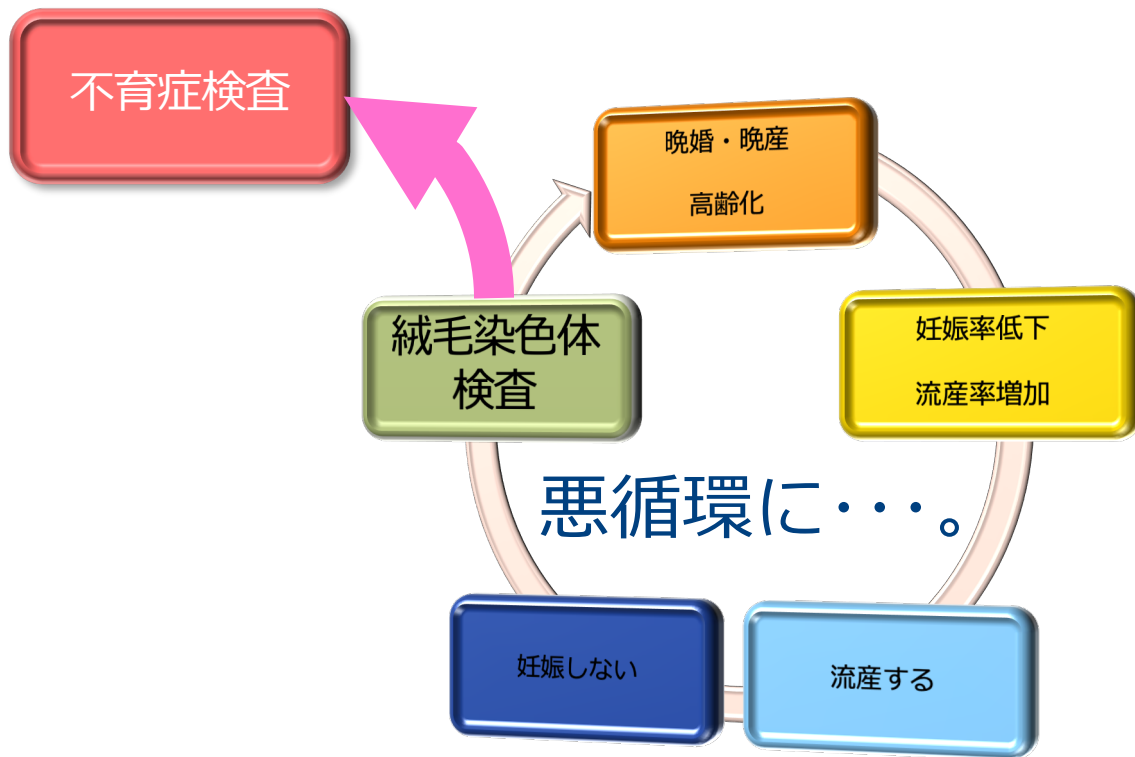


TSHに異常があれば  
抗TPO抗体測定

# 夫婦染色体検査

- 夫婦染色体検査の実施率は38.9%と低値。
- 妊娠初期の流産の大部分（約80%）は胎児に偶発的に発生した染色体異常。
- 不育症の場合には夫婦どちらかに**転座などの染色体構造異常がある場合がある**。
- 夫婦とも全く健康。しかし卵と精子が出来る（減数分裂）際に染色体の過不足が生じる。
- 不育症に対する染色体検査の結果を聞く際に夫婦のどちらかが染色体の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相談する。夫婦のどちらに異常があるかを特定することは必ずしも夫婦の利益につながらない。
- 均衡型転座では、最終的に60～80%で生児獲得。

# 絨毛染色体検査の必要性



# 不育症の治療

# 中隔子宮に対する子宮鏡下子宮中隔切除術は有効である

## Review Article

THE JOURNAL OF  
MINIMALLY INVASIVE  
GYNECOLOGY

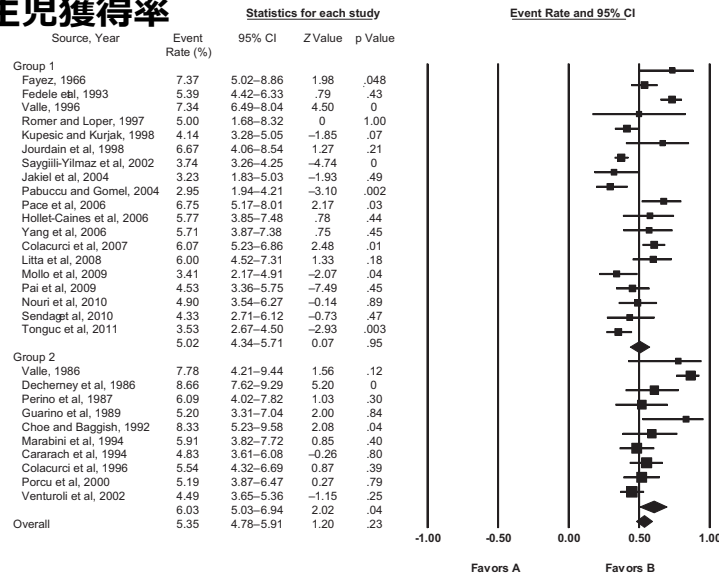
## Hysteroscopic Metroplasty for the Septate Uterus: Review and Meta-Analysis

2013

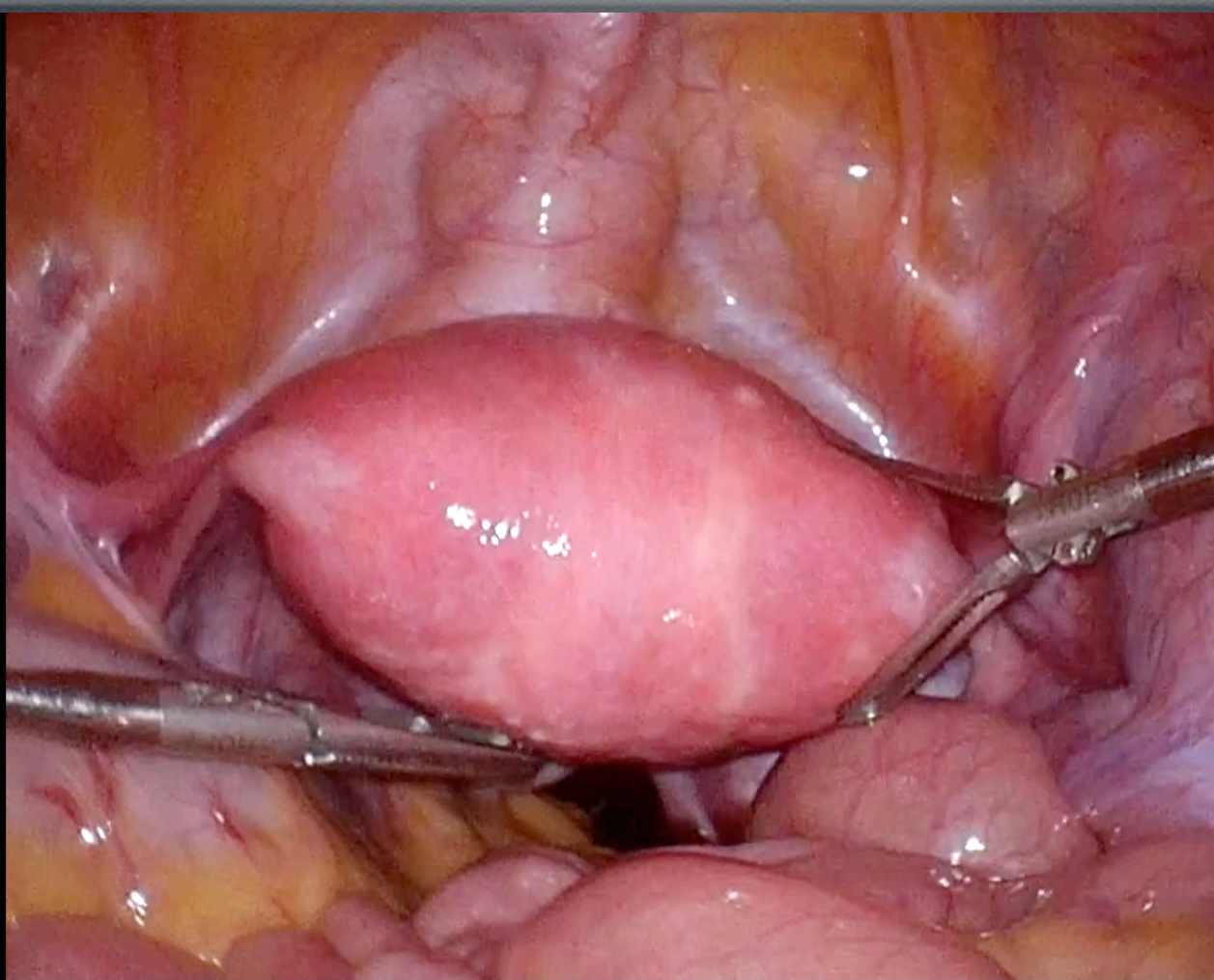
Rafael F. Valle, MD\*, and Geraldine E. Ekpo, MD

From the Department of Obstetrics and Gynecology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois (both authors).

### 生児獲得率







腹腔鏡補助下子宮鏡下子宮中隔切除術



# 抗リン脂質抗体陽性不育症症例の治療

- 抗リン脂質抗体のいずれかが陽性であった場合、**12週間以上の間隔をあけて再検**することが必要！
- 抗リン脂質抗体陽性12週間以上の間隔をあけて繰り返し抗CLβ2GP1抗体、抗CL IgG, IgM抗体、LACが陽性
  - 低用量アスピリン+ヘパリン療法
- 偶発的抗リン脂質抗体陽性（12週間以上の間隔をあけたら陰性化）
  - 無治療だと流産率が高い
  - 低用量アスピリン療法を考慮
  - それでもダメなら低用量アスピリン療法+ヘパリン療法（私費）を考慮
- 抗PE抗体陽性例
  - 明確な治療方針なし
  - 低用量アスピリン療法を考慮
  - それでもダメなら低用量アスピリン療法+ヘパリン療法（私費）を考慮

# 治療群と未治療群の比較

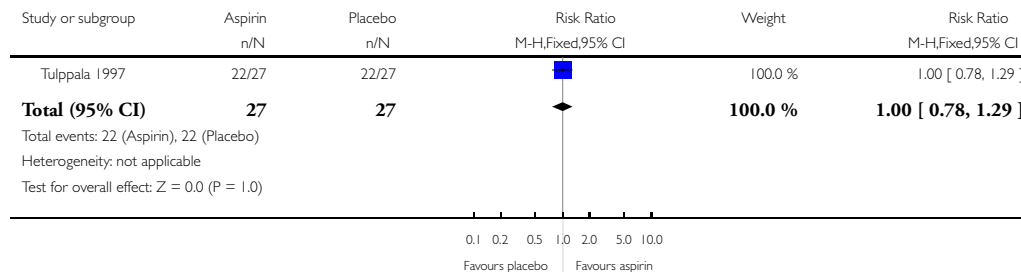
厚生労働省不育症研究班（齋藤班）

不育症関連因子	治療群の成功率	無治療群の成功率	有意差	
子宮形態異常	34/50(68.0%) (33.3±4.4歳、3.5±2.0回)	0/4 (0%) (30.5±1.9歳、5±2.3回)	0.02986	
甲状腺異常	46/66(69.7%) (33.5±3.8歳、2.8±1.3回)	3/12(25.0%) (32.9±3.3歳、3.1±1.8回)	0.00873	
抗リン脂質抗体陽性	90/125(72.0%) (33.8±4.4歳、2.6±1.4回)	1/4(25.0%)	0.13728	
第XII因子 欠乏	【60%未満】 122/172(70.9%) (33.9±4.4歳、2.7±1.4回)	Asp群 : 60/84(71.4%) Asp+Hep群 : 37/49(75.5%)	6/10(60.0%) (32.2±5.2歳、2.3±1.4回)	0.7043
Protein S 欠乏	【全体】 98/126(77.8%) (33.5±4.4歳、2.6±1.6回)	Asp群 : 25/35(71.4%) Asp+Hep群 : 40/52(76.9%)	3/20(15.0%) (31.3±4.8歳、2.6±1.6回)	<0.0001
	【10wまでの 流産のみ】 73/98(74.5%)	Asp群 : 3/4(75.0%) Asp+Hep群 : 6/7(85.7%)	2/19 (10.5%)	<0.0001
	【10w以降の 流産】 11/14(78.6%)	Asp群 : 3/4(75.0%) Asp+Hep群 : 6/7(85.7%)	1/1(100.0%)	0.43756
PE抗体陽 性	【全体】 249/343(72.6%) (34.1±4.3歳、2.7±1.3回)	Asp群 : 53/89(59.6%) Asp+Hep群 : 141/178(79.2%)	5/16(31.3%) (34.6±5.9歳、2.3±1.1回)	0.00107
	第XII因子 60%未満合併	37/52(71.2%)	Asp群 : 8/14(57.1%) Asp+Hep群 : 14/20(70.0%)	0/1 0.06307

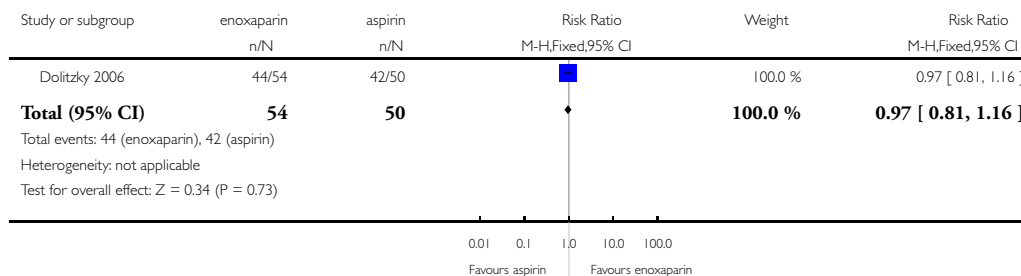
# リスク因子不明不育症に アスピリンは勧められない！

## Aspirin or anticoagulants for treating recurrent miscarriage in women without antiphospholipid syndrome

### Comparison 1 Aspirin versus placebo, Outcome 1 Live-birth rate.

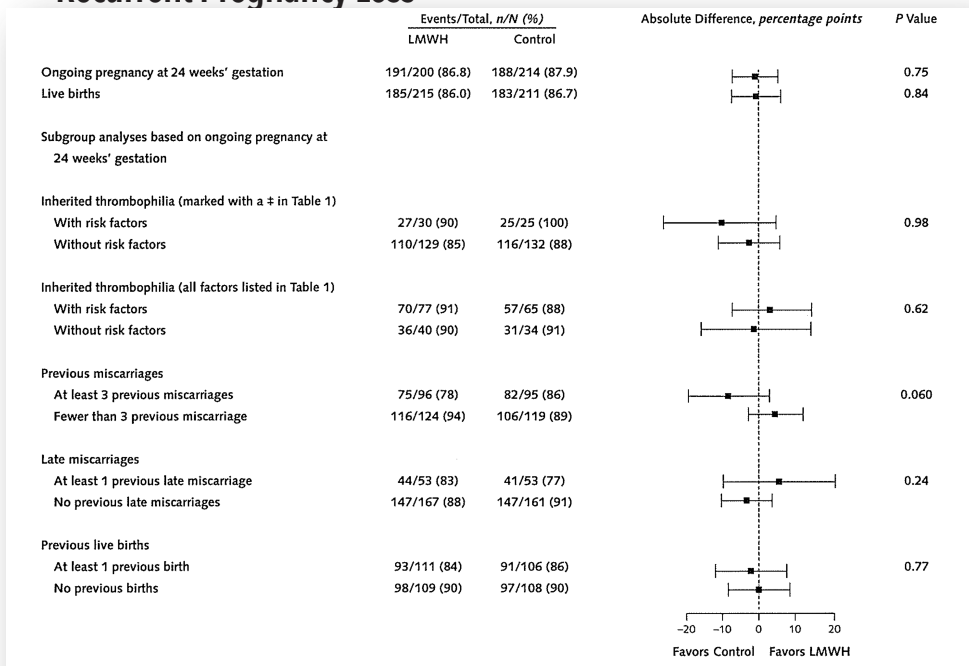


### Comparison 2 Enoxaparin versus aspirin, Outcome 1 Live-birth rate.



# リスク因子不明不育症に へパリンも勧められない！

## Low-Molecular-Weight Heparin for Women With Unexplained Recurrent Pregnancy Loss



The effect of LMWH versus control is shown for the primary outcome (ongoing pregnancy rate at 24 weeks' gestation) and secondary outcome (live-birth rate). A potentially different treatment effect for the primary outcome is also analyzed for various subgroups. LMWH = low-molecular-weight heparin.

# カウンセリングの有効性

厚生労働省不育症研究班（齋藤班）

治療法（年齢、流産回数）	妊娠数	治療成績 （妊娠成功率）	染色体異常を除いた妊娠成 功率
Asp（34.0±4.3歳、2.6±1.4回）	325	226/325（69.5%）	226/295（76.6%）
Asp+Hep（34.3±4.5歳、2.9±1.4回）	357	274/357（76.8%）	274/337（81.3%）
Asp+Hep+ST（34.3±4.3歳、3.6±2.1回） <sup>1)</sup>	34	18/34（52.9%）	18/28（64.3%）
Asp+ST（35.1±4.5歳、2.3±0.9回）	61	51/61（83.6%）	51/58（87.9%）
カウンセリング（35.4±4.1歳、2.5±0.8回）	95	68/95（71.6%）	68/83（81.9%）
リスク有症例	26	14/26（53.8%）	14/21（66.7%）
リスク無症例	69	54/69（78.3%）	54/62（87.1%）
無治療（33.6±5.1歳、2.5±1.2回）	105	44/105（41.9%）	44/91（48.4%）
リスク有症例	51	13/51（25.5%）	13/42（31.0%）
リスク無症例	54	31/54（57.4%）	31/49（63.3%）
計	977	681/977（69.7%）	681/892（76.3%）

\* p<0.05  
\*\* p<0.01

# Tender Loving Care

## 包み込むような優しいケア

- カウンセリング
- リスクを十分にスクリーニングして説明すること
- 治療方針を明確にすること
- 家族や友人が話を聞いていあげること職場や近所で気を使わなく良い配慮
- 妊娠後に超音波で胎児の状態を観察することなど

**患者が安心して治療を受けられるように医療者が、  
そして家族や周りが心遣いをしてあげること**

# まとめ 不育症は流産が何回もで難解なのだけれども

- 何度も流産を繰り返し、原因もいろいろ、何をやったら良いのかわからない、一定の治療方針もなく日本でも世界でも様々な治療が行われている。
- **適切なスクリーニング**
- **適切な診断**
  - リスク因子を有する症例
  - リスク因子のない偶発的症例
- **適切な治療**
  - 最新の治療
  - 精神的ケア

