

クリニカルレクチャーシリーズ

1) 不育症の診断と治療

名古屋市立大学教授
杉浦 真弓

座長：日本大学教授
山本 樹生

はじめに

不育症は繰り返す流産・死産によって生児を得られない状態をいい、習慣流産は3回以上連続する流産と定義されている。1回の流産は約15%、習慣流産は1~2%、不育症は5%程度の頻度と推定されている。既往流産回数、女性の加齢によって流産率は上昇する。女性の晩婚化・少子化の昨今、2回の流産の段階で反復流産として患者の希望があれば精査の対象としている。

夫婦どちらかの染色体異常(均衡型転座4.5%)、抗リン脂質抗体(17.4%)、子宮奇形(弓状子宮を除いて3.2%)、胎児染色体異常(頻度不明)は不育症の原因として考えられる。黄体機能不全(23.4%)、糖尿病(1%)、甲状腺機能異常(10%)も関係するが原因なのかどうかは結論に至っていない。不育症についてはいまだに原因不明の部分が半数を占めており、そのために標準的検査、治療法がないのが現状である。一般臨床病院でどこまで検査を行うべきかについて、日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会ヒト生殖のロス(習慣流産等)に対する臨床実態の調査小委員会で検討し、現時点での一次スクリーニング検査が提案された¹⁾(表1)。

夫婦の染色体検査

染色体異常の意味について検査前に説明されなければならない。当院での反復流産患者1,284組の調査では7.8%に9番逆位を含む染色体異常が、4.5%に均衡型転座がみられた²⁾。習慣流産の原因としては転座が問題になるが、転座が判明した場合、遺伝カウンセリングが重要となる。平成18年12月から流産予防を目的とした着床前診断も本邦で始まったのでその説明も必要である。相互転座と診断された患者の次回自然妊娠における成功率は31.9%であり、正常染色体を持つ夫婦の成功率71.7%と比較して有意に低い成功率であった。ただし累積成功率は68.1%であった(当院)。診断後初回妊娠での成功率は約60%(日本の多施設共同研究)、65%(シカゴ)であり、累積成功率90%(シカゴ)、83³⁾(オランダ)と報告されている。一方、現在出産成功率を明記している着床前診断の報告は

Management of Recurrent Miscarriage

Mayumi SUGIURA

Nagoya City University, Graduate School of Medical Science, Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya

Key words : Recurrent miscarriage · Recurrent pregnancy loss · Antiphospholipid antibody · Chromosome · Reciprocal translocation

(表1) 不育症検査

	一次スクリーニング	二次スクリーニング
染色体検査	夫婦の染色体検査 (G 分染法, 2,400 点)	
子宮形態検査	経腔超音波検査法 (530 点) 子宮卵管造影検査 (嚙管法)	子宮鏡 (220 点) Sonohysterogram (530 点) MRI (1,230 点)
免疫学的検査	抗リン脂質抗体 抗 CL・ β 2GPI 複合体抗体 (230 点) あるいは抗 CL 抗体 IgG (250 点), IgM (保険未収載) ループスアンチコアグラント (290 点) 抗 PE 抗体 IgG, IgM (保険未収載) 抗 PS 抗体 IgG, IgM (保険未収載) 抗核抗体 (75 点)	抗 DNA 抗体 (60 点) 抗 SS-A/RO 抗体 (150 点) 同種免疫検査 (保険未収載) NK 活性, Th1/Th2, 遮断抗体活性, 抗 HLA 抗体
内分泌学的検査	基礎体温測定 糖尿病検査 空腹時血糖 (11 点) 甲状腺機能検査 TSH (120 点), FT4 (150 点) 下垂体機能 PRL (110 点), LH (130 点), FSH (130 点) 黄体機能検査 P4 (170 点)	75gOGTT (200 点), HbA1c (55 点)
凝固系検査	aPTT, PT (29, 15 点), 凝固第 XII 因子 (240 点)	子宮内胎児死亡例に対して Protein C 活性 (260 点), Protein S 活性 (170 点), アンチトロンピン (75 点)

日本産婦人科学会生殖・内分泌委員会 (ヒト生殖のロス (習慣流産等) に対する臨床実態の調査小委員会)

保険点数は平成 18 年 4 月

3つあり, 1回の採卵あたりの成功率は23.7%(韓国), 47.2%(日本), 6.2%(フランス)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 case control study は報告されていない。自然妊娠でも出産成功率は充分あり, 着床前診断を行っても流産は約10%である。自然妊娠でも出産が十分可能であること, 着床前診断のメリット, デメリットについて遺伝専門医に相談することが望ましい。

子宮形態異常

子宮奇形の診断のために子宮卵管造影法を行う。3D 経腔超音波検査, 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嚙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。弓状子宮を含めると約15%になるが弓状子宮が反復流産の原因であるか結論に至っていない。

ない。子宮底部筋層内の脈管の減少が流産の原因であると推測されている。双角子宮には子宮形成術、中隔子宮には経腔的中隔切除術が有効であると報告されているが、非手術例と比較した前方視的検討は報告がなく、手術の有効性はいまだ明らかではない。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。

抗リン脂質抗体と抗核抗体

抗リン脂質抗体の測定法には ELISA 法とループスアンチコアグラント(LA)とよばれる凝固時間法を用いた方法があるが、世界的に標準化された測定方法がないのが現状である。抗リン脂質抗体症候群の新診断基準において測定方法が推奨されているのは抗カルジオリピン(CL)抗体、抗 CL・ β 2GPI 複合体抗体、LA である⁴⁾。12週間あけて2回陽性であれば抗リン脂質抗体症候群と診断できる。この診断基準は2年ごとに改定されており有用性が証明されれば他の検査も追加される可能性がある。

抗リン脂質抗体症候群の治療についてはアスピリン・ヘパリン併用療法が標準的治療である。ステロイドは早産、妊娠糖尿病などの副作用のため膠原病合併症例にしか使われない。また、抗核抗体陽性例に対するステロイド療法も有効性は証明されていない。

内分泌学的検査

基礎体温表を記録してもらい高温5～9日にプロゲステロン値(P)測定を行う。P<10 ng/ml を黄体機能不全と定義した時、黄体機能不全は23.4%にみられたが、その後の流産率は正常群、異常群ともに変わらないという結果が得られたため当院ではホルモン療法は原則として行っていない。しかし、Cochran review はホルモン補充によって習慣流産患者の流産率が改善する可能性を指摘しており、黄体機能検査は1次スクリーニング検査に含まれることになった。

糖尿病、甲状腺機能異常は原疾患の治療が流産の治療とされる。空腹時血糖が100以上であれば75gGTTあるいはHbA1cを測定し、糖尿病と診断されれば妊娠前からインシュ

(表2) 抗リン脂質抗体症候群診断基準

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・子癇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

リン療法を行う。軽度の甲状腺機能低下は約10%にみられるが、治療の必要性については確証は得られていない。

原因不明不育症

凝固第XII因子欠乏症は出血ではなく血栓症を起こすことが知られ、習慣流産との関係も複数報告されているため1次スクリーニング検査に含まれた。当院の前方視的検討でも第XII因子の低下はその後の流産の危険因子であり、第XII因子低下症例に抗凝固療法を施行したところ流産率は有意に改善した。しかし、まだ報告は限られており1次スクリーニングとするには疑問も残る。

散発性流産の50~70%は胎児(胎芽)染色体異常によって起こることが知られている。反復流産において染色体異常率は散発性流産よりも有意に低いが、約半数に確認された。習慣流産患者の中には絨毛染色体異常を繰り返している症例が存在すると推測できる。胎児染色体異常の確認された患者のその後の成功率は、染色体正常の患者の成功率よりも高い。また、治療にもかかわらず、胎児染色体正常流産を認めたら、次の治療を見直すことが必要である。その意味で絨毛染色体検査は一次スクリーニングに含まれなかったが重要であると筆者は考えている。

原因不明不育症について凝固線溶系異常、遺伝子多型、細胞性免疫異常、エピジェネティックな異常、精神的ストレスとの関係が報告されている。しかし、確立された治療法はまだない。夫リンパ球による免疫療法は、米国FDAは対宿主移植片反応の危険性から、その有効性が明らかになるまで試行しないとしている。Franssenらは染色体異常のない不育症患者の84%が5.8年のfollow upの後に健児を獲得できたと報告している。原因不明なりに予後が比較的良好なことも患者に説明できる。

「原因不明不育症」は何を「原因を明らか」とするかによって各施設でまったく異なってくる。そこが不育症の検査・治療の標準化の難しいところである。スクリーニング検査の内容もエビデンス蓄積とともに見直される必要がある。不育症診療はいまだ研究領域と考えられ、臨床研究の蓄積が必要である。

《参考文献》

1. 生殖・内分泌委員会. ヒト生殖のロス(習慣流産等)に対する臨床実態の調査小委員会報告. 日産婦誌 2004; 56: 859—861
2. 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* 2004; 81: 367—373
3. 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* 2006; 332: 759—762
4. 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* 2006; 4: 295—306