

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 (患者様用)

|| 不育症の概念

2 回以上の流・死産を経験がある場合、不育症 (recurrent pregnancy loss) といいます。異所性妊娠 (子宮外妊娠) や絨毛性疾患 (胎状奇胎など) は流産回数には含めませんが、すでにお子さんがいても、2 回以上の流・死産を経験している場合は、不育症に含まれます。妊娠反応の検査が陽性となったにも関わらず、診察では子宮内に赤ちゃんの袋が確認されず、その後月経がくるものを生化学的妊娠 (biochemical pregnancy) と呼びます。ヨーロッパでは生化学的妊娠も不育症の流産回数に含めますが、現在のところ、日本ならびに米国では生化学的妊娠は不育症の流産回数には含めていません。このような生化学的妊娠を繰り返す方への、治療方針は現在のところありません。今後、解決していかなければならない課題です。

|| 不育症の頻度

流産は全妊娠の 10~15% の頻度で起こります。決して、めずらしくありません。2 回以上の流産の頻度は、欧米では 0.8~1.4%、3 回以上の流産は 0.8% であったと報告されています。日本で一般の方を対象に行なった調査では、2 回以上の流産を経験した人は 4.2%、3 回以上の流産は 0.88% であり、欧米よりも高い結果でした。日本では、2 回以上の流産を経験した不育症患者が約 3.1 万人存在し、そのうち 6000 人が 3 回以上の流産を経験していると推定されます。

|| 不育症の検査・スクリーニング法

最新のエビデンス (証拠・根拠) に基づき、推奨される不育症の検査項目を以下に示します。詳しいことは専門医にご相談ください。

なお、各地方自治体では、不育症相談窓口や不育症の公費助成を行なっております。詳細は、「不育症そだってねっと」、Life Trek「妊活・子育て情報ブログ」、各自治体のホームページをご覧ください。

【不育症一次スクリーニング】

【推奨スクリーニング】

1. 問診と対応

年齢：	女性の年齢が 35 歳以上となると流産率が増加し、特に 40 歳以上では流産率が 40～50%と急激に増加します。男性の年齢と不育症との関連性については報告がありません。
これまでの流産回数：	流産の経験回数が増えると、次回妊娠で出産に至る確率は減少します。6 回以上の流産は、重症と考えられます。
身長・体重・BMI：	女性の肥満は流産率を増加させ、さらに妊娠合併症の増加にも繋がります。肥満の場合、食事や生活習慣に気をつけることが大切です。
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、共に出産に至る確率を低下させます。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ありませんが、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ります。禁煙や過度のアルコール摂取は控えるようにしましょう。
カフェイン取得：	カフェインの摂取については、エビデンスは乏しいですが、過度のカフェインの摂取は控えるようにしましょう。

2. 子宮形態異常 | 子宮の形の検査をします

子宮形態異常は、不育症例で一般よりも高頻度に認められ、流産と関係すると言われていました。超音波検査、sonohysterography（子宮内に水をいれて超音波で子宮の形を調べます）などを行い、子宮の形態異常がないか、検査をします。

3. 内分泌検査 | 甲状腺ホルモンの血液検査をします

甲状腺機能：TSH、TPO 抗体、fT4

明らかな甲状腺機能低下と流産は明確な関連性があります。甲状腺ホルモン（TSH、f T4 値）を測定し、異常があれば TPO 抗体を測定します。

その他の内分泌検査

その他、多嚢胞性卵巣症候群のスクリーニング（LH、アンドロゲン、インスリン、血糖値）、プロラクチン値、AMH 値については、不育症との関連性がないため、一次検査としては施行しません。

4. 夫婦染色体検査 | 夫婦で染色体に構造的な異常がないかを血液検査で調べます

夫婦の染色体の構造の異常により、流産率が増加することが知られており、染色体異常は不育症のリスク因子となります。しかしながら、夫婦染色体異常の治療法はなく、繊細な個人情報でもあるため、これまでの研究班の調査では夫婦染色体検査の実施率は37.3%と低値でした。今回夫婦染色体検査を、一次スクリーニング検査に含めましたが、検査のメリット、デメリットについて十分に説明を受けてから検査を行うか否かを夫婦で相談する必要があります。結果を聞く際にも、保因者（染色体の構造的異常がある人）がご夫婦のどちらであるかを特定せずに結果を聞くことも選択できます。予めご夫婦と担当医で相談してください。ご夫婦のどちらに異常があるかを特定することは、ご夫婦にとって必ずしもメリットにつながらない可能性があります。

なお、ヨーロッパのガイドライン（2017）では夫婦染色体検査は一次検査には含まれません。

5. 抗リン脂質抗体 | 血栓や流産のリスクとなる抗リン脂質抗体を調べます

抗リン脂質抗体は流・死産、妊娠高血圧腎症と関連があるため、一次検査として推奨されます。

- ・抗 CL β_2 GPI 複合体抗体
- ・抗 CLiG 抗体
- ・抗 CLiGM 抗体 [保険診療外]
- ・ループスアンチコアグラント（dRVVT 法、aPTT 法：どちらも保険適応）

陽性となった際は 12 週間以上の間隔をあけて再検査を行いましょう。

- ◆ 2 回とも陽性の場合 : 抗リン脂質抗体症候群と診断します。
- ◆ 1 回目は陽性だったが、2 回目の検査で陰性となった場合 : 偶発的抗リン脂質抗体陽性例と診断します。

【選択的検査】

（一次スクリーニングほど明確なエビデンスはありませんが、不育症との関連性が示唆されている検査です）

1. 血栓性素因スクリーニング（凝固因子の検査）

- ・ プロテイン S 活性
- ・ 第 XII 因子活性

ヨーロッパのガイドライン（2017）ではこれらは流産との関連性が低いため、不育症のスクリーニング検査には含まれていません。本研究班の調査では、少数例ではありますが、プロテイン S 欠乏症、第 XII 因子欠乏症の患者さんで、無治療よりもアスピリン療法を行ったほうが出産に至る確率が高くなることがわかりました。そのため本研究班では、プロテイン S 活性、第 XII 因子活性を選択的検査に含めました。

2. その他の抗リン脂質抗体

- ・ 抗 PE IgG、抗 PE IgM

抗 PE IgG、抗 PE IgM は欧米では検査されていないため、エビデンスは不十分ですが、本研究班の調査ではプロテイン S 活性、第 XII 因子活性と同様、無治療よりも治療（低用量アスピリン療法）を行ったほうが出産に至る確率が高くなるため、選択的検査としました。

3. 流産検体の病理学的検査

流産した組織の病理学的検査（顕微鏡で組織を評価します）の結果によっては、血栓性素因スクリーニングや抗リン脂質抗体の精査が推奨されることがあります。また、病理学的検査により感染の有無を評価することができ、子宮内の感染により流産に至ったと診断できることもあります。

4. 流産検体の染色体検査

自費の検査とはなりますが、不育症の治療を行っていたにも関わらず流産に至った場合には、今回の流産の原因が胎児の染色体異常によるものなのか、他の原因により流産に至ったのかを調べることは、その後の治療を考える上で極めて重要です。胎児の染色体異常があり流産に至った場合には、不育症の治療は現在の治療を継続し、再度、早めに妊娠トライをすることが望ましいです。一方、胎児の染色体が正常であった場合、不育症の治療方法を改めて考える必要があります。

【 研究的段階の検査 】（まだ研究段階の検査です）

1. 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：CD56^{bright}NK 細胞率、CD56^{dim}NK 細胞率、KIR 陽性率、
制御性 T 細胞

免疫学的異常により、流産が引き起こされる事が、ヒトでも確認されていますが、これらのスクリーニング方法については、未だ研究段階です。

2. その他の抗リン脂質抗体

- ・ 抗 PS/PT IgG、抗 PS/PT IgM

抗 PS/PT IgG、抗 PS/PT IgM 抗体は血栓症との関連が示されていますが、不育症との関連性については、まだ研究段階です。また本研究班で抗 β_2 GPI/HLA-DR 抗体などのネオセルフ抗体を発見しましたが、こちらについても研究中であり、一般施設では検査を行うことはできません。

【推奨されない検査】

1. 免疫学的検査

- ・ 夫婦 HLA 検査（一致率）
- ・ ブロッキング（遮断抗体）抗体検査、混合リンパ球培養（MLR）検査
- ・ 抗 HLA 抗体
- ・ サイトカイン定量（インターフェロン、TNF α 、CSF、TGF β など）、
サイトカイン遺伝子多型

これらは以前行われていた検査ではありますが、現在ではその有効性は認められていないので、現時点では推奨されません。

2. 内分泌的検査

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

上記のホルモン値の異常と不育症との関連性はないので、スクリーニング検査として推奨されません。

Ⅱ 不育症のリスク因子毎の治療

1. 子宮形態異常

中隔子宮の手術療法（子宮鏡下中隔切除術、TCR）の有用性については、エビデンスレベルの高い臨床試験が存在しないため、諸外国のガイドラインでも強い推奨はありません。しかし、中隔手術の手術療法が有効であったという報告は多くあります。前回の研究班でも中隔子宮で手術を行った群と手術を行わなかった経過観察の群を比較すると、手術を行った群の方が妊娠に至る確率が高いという結果が得られました。今回の研究班でも積極的に手術療法を行ったほうがよいと考えられました。

しかし、手術を行うことで子宮内の癒着などの合併症が起こり、妊娠率が低下したとの報告もあります。本研究班の検討でも手術後に不妊症になった症例が報告されており、比較的高齢の女性で手術を行った群に続発性不妊となった率が高かったことがわかっています。

中隔子宮に対する手術療法は有効と考えますが、年齢や手術のメリットとデメリットについて十分に説明を受けてから手術を受けるか否かを決定するとよいでしょう。

これまでは中隔子宮における流産発症のメカニズムは明らかではありませんでした。今回、子宮中隔部における免疫細胞のバランスの異常が妊娠初期の子宮内環境を維持することを阻害し、流産に至る可能性がわかり、そのため中隔を切除する手術が有用であると考えられます。

2. 甲状腺機能異常

顕性甲状腺機能低下症（甲状腺ホルモン値の明らかな異常、症状を伴う場合）により不育症となっている場合、レボチロキシン（甲状腺ホルモン薬）による適切な治療が必要です。

潜在性甲状腺機能低下症（TSH2.5～10.0mIU/Lで f T4 値は正常）では、米国甲状腺学会（ATA）のガイドラインと同様に、下記のように治療を行うことを現段階では推奨します。

・TSH：.5 mIU/L 以下 治療は行わない

・TSH：2.5-10 mIU/L

妊娠初期の検査で 抗 TPO 抗体 **陰性**

TSH：2.5 mIU/L～正常上限以下 → 治療を行わない

TSH：正常上限～10.0 mIU/L 以上 → 治療を行う

妊娠初期の検査で 抗 TPO 抗体 **陽性**

TSH：2.5 mIU/L～正常上限以下 → 治療を考慮

TSH：正常上限～10.0 mIU/L → 治療を行う

（正常上限値は施設ごとに異なりますが、4.0 mIU/L が目安となります）

3. 染色体異常

ご夫婦のどちらかに均衡型転座などの染色体の構造異常があるとき、体外受精の場合は受精した胚を子宮内に着床させる前に、胚の染色体検査を行うことで流産に至るような異常があるか否かを調べ（着床前診断）、異常のある胚を用いないという選択肢もあります。着床前診断についてはさまざまな報告がありますが、現時点では、着床前診断を行うことで流産率は低下しますが、出産に至る確率は上昇しないと考えられます。また、夫婦染色体構造異常があっても、最終的に出産に至りお子さんを持てる確率は、夫婦染色体が正常である他の不育症患者さんと比べて決して低くはありません。夫婦の染色体構造異常がわかった場合、このことに十分に留意し、着床前診断を希望される場合は十分な遺伝カウンセリングを受けてから検査を受けるか否かを医師と相談しましょう。

4. 抗リン脂質抗体症候群

抗リン脂質抗体（抗 CL β ₂GPI 複合体抗体、抗 CL IgG、抗 CL IgM 抗体、ループスアンチコアグラント）が陽性であった場合、12 週間以上の間隔をあけて再検査を行うことが進められます。その他にも不育症との関連が示唆される抗リン脂質抗体（抗 PS/PT 抗体、抗 PE 抗体など）が報告されていますが、まだ研究段階にあります。

1) 抗 CL β ₂GPI 複合体抗体、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、くり返し陽性の場合

- ・ 基本療法：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）
- ・ 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：低用量アスピリンとヘパリン予防量
- ・ (5,000 単位×2/日：12 時間毎 合計 10,000 単位/日)
- ・ 血栓の既往がある場合：低用量アスピリンとヘパリン治療域量（12,000～20,000 単位/日）

ヨーロッパのガイドライン（2017）では、アスピリンの妊娠前からの投与を推奨しています。

日本では薬剤の添付文書上、アスピリンの投与について分娩前 12 週は禁忌とされているため、内服期間は妊娠 28 週までとしますが、欧米では 36 週まで内服を継続することが一般的です。現在、薬剤の添付文書の変更を検討しています。これまでに妊娠 28 週以降のアスピリンの内服で胎児の動脈管閉鎖が起こるという報告がありましたが、研究班の検討では低用量アスピリンは胎児の動脈管への影響はないと結論づけています。28 週以降に内服を継続することについては医師と相談し、継続す

る場合も 36 週までとしましょう（母体の合併症などにより内服終了時期が 36 週よりも早くなる場合もあります）。

ヘパリン治療は妊娠がわかった後に開始します。ワルファリンを内服している方は遅くとも妊娠 5 週末までにヘパリンに切り替えます。ヘパリン治療の終了時期は、妊娠 36 週または分娩前までの投与を基本として、産後の抗凝固療法も考慮します。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ります。

ヘパリン投与時には、ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）が、0.01%～1%の頻度で起こり、血栓症ができる事があります。ヘパリン投与前に血小板数を測定し、ヘパリン開始後は定期的に血小板数を測定することが必要です。少なくとも投与開始から 14 日まで 2～3 日おきに測定し、以降は適宜血小板数の測定を行います（平成 22 年厚生労働省 HIT 対応マニュアル）。

抗リン脂質抗体が複数陽性となる場合、抗体の値が著明に高値である場合は、ハイリスクと考えられますので、妊娠中に検査を行い診断された場合には、基本的治療を開始します。詳しい事は担当医に相談下さい。

2) 偶発的抗リン脂質症候群陽性（1 回目は陽性だったが再検査では陰性）の場合

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ありません。無治療では流産率が高いとの報告もあるため、低用量アスピリン療法を行なう選択肢もあります。本研究班の成績では、偶発的抗リン脂質抗体陽性例の次回妊娠で出産に至る確率は、低用量アスピリン群と低用量アスピリン+ヘパリン群で差はありませんでした。そのため、低用量アスピリン療法を研究班では推奨しています。

3) 抗 PE 抗体

抗 PE 抗体は、国際的な抗リン脂質抗体症候群の検査基準（Sapporo classification 1999）には含まれず、本研究班でも選択的検査としています。報告も少ないため、エビデンスのある治療法も現段階ではわかっていません。

しかしながら、抗リン脂質抗体症候群の検査は陰性であったにも関わらず、血栓症などの症状をきたした患者さんのうち、半数以上で抗 PE 抗体が陽性となり、抗凝固療法（低用量アスピリンやヘパリン療法）により流・死産が減ったとの報告や、抗 PE 抗体陽性者では妊娠高血圧症候群のリスクが高いとの報告もあります。

本研究班の検討では、抗 PE 抗体陽性例では低用量アスピリン療法を行ったほうが無治療群よりも出産に至る確率が高かったため、低用量アスピリン療法を行うという選択肢もあります。低用量アスピリン療法に加えてヘパリン療法を行うか否かについてはエビデンスが乏しく、現段階では推奨されません。

5. プロテイン S 欠乏症

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ものと言われています。これまでにプロテイン S 活性欠乏は妊娠高血圧症候群や不育症のリスクである可能性が報告されています。プロテイン S 活性欠乏がある不育症患者ではアスピリンやヘパリン療法が有用であったという海外の報告もあります。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、深部静脈血栓症のリスクは高くなります。産婦人科診療ガイドラインでは血栓予防の目的で、妊娠中のヘパリン投与が推奨されています。

プロテイン S 活性欠乏症における不育症の治療については、未だ明確なエビデンスはありませんが、過去の妊娠歴、血栓症の既往、プロテイン S 活性の値、他の凝固系因子でリスクファクターとなるものがあるか否かを総合的に判断し、低用量アスピリン療法やヘパリンなどの抗凝固療法を行うことがあります。

6. 第 XII 因子欠乏症

第 XII 因子欠乏が不育症や血栓症のリスクファクターであるのか否かについては海外でも賛否両論があり、結論に至っていません。第 XII 因子欠乏症を認めた不育症患者に第 XII 因子に対する自己抗体が存在することがわかっており、またプロテイン S の欠乏症と第 XII 因子欠乏症がともにある場合、不育症のリスクファクターとなる可能性があります。第 XII 因子欠乏症は、胎児発育不全、妊娠高血圧腎症、34 週未満の早産のリスクファクターであるとの報告があります。

本研究班の検討では、第 XII 因子欠乏症患者では無治療群に比べて低用量アスピリン療法を行った患者において、出産に至る確率が高いという結果を得ています。このため、ヨーロッパのガイドライン（2017）では第 XII 因子活性についての記載はなく、現在のところ明確なエビデンスはありませんが、本研究班では、第 XII 因子活性を選択的検査に含め、第 XII 因子欠乏症と診断された不育症患者では抗凝固療法（低用量アスピリン療法）を行うことも選択肢のひとつと考えます。

7. リスク因子が特定できない場合

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るのにも関わらず、それが検査で確認できないということではなく、これまでの流産が胎児染色体異常をくり返しである場合が多いと考えられます。この場合には、治療を行わなくともその後の妊娠で出産に至る確率が高いです。これまでの流産や検査結果について十分な説明を受けた後、次回妊娠への不安を少なくしてから妊娠に臨みましょう。

ただし、これまでに経験した流産の回数が極端に多い（5回以上など）カップルで、かつリスク因子が特定できない場合には、難治性の不育症である可能性があります。

本研究班の検討では、リスク因子が特定できない症例でも何らかの治療を行った患者では出産に至る確率が高くなっています。リスク因子が特定されない場合の有効な治療法は確立していませんが、医師と相談し、治療方針を決定するとよいでしょう。

8. 不育症女性への心理的サポート：

テNDER・ラビング・ケア（TLC: Tender Loving Care、）/支持的ケア（Supportive care）

流・死産は人生の中でも重大な出来事であり、不安や抑うつをとまなうことが多いです。一般的に患者さんは、「何か悪いことをしたから」流・死産に至った、流・死産は「恥ずかしいこと」など、スティグマ（負の烙印）を持つと言われていました。流・死産後の悲嘆（グリーフ）は正常な反応ではありますが、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の介入が必要となることもあります。

テNDER・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す。患者さんご本人（不育症女性）のみならず、パートナーや家族への心理的サポートも重要と言われています。

患者さんが持っている流・死産への負のイメージについては誤ったものもあります。これまでの流・死産について、不育症の検査結果について、今後の妊娠に関してなど、気兼ねなく医療者と話し、次回妊娠へ向けてできるだけ不安を除いた状態で臨めるとよいでしょう。

9. 難治症例に対する治療法

1) リスク因子不明

リスク因子不明例に対して、低用量アスピリンやヘパリン療法が有効であるエビデンスはありません。副腎皮質ステロイドは、リスク因子不明例に対する有効性がなく、副作用が多いため、用いません。4回以上の流産歴がある難治症性に対して、妊娠初期の免疫グロブリン大量療法が現在研究として行われております。今後、有効な治療法となりうるかが期待されます。

2) 治療抵抗性の抗リン脂質抗体症候群

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7割の人が出産に至ることができます。しかし、出産に至ることができない、または早産を繰り返して健康なお子さんを得る

ことができない（早産により様々な合併症を持つお子さんを出産される）など、治療抵抗性の症例も存在します。このような治療抵抗例に対しては、基本的治療に加えて副腎皮質ステロイド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。副腎皮質ステロイドの投与では早産率、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、慎重な経過観察が必要です。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ることがあります。これは抗リン脂質抗体症候群の妊娠合併症は低下しますが、流産を減少させるかは明らかではありません。

10. 着床不全

体外受精・胚移植において複数回胚移植を行ったにも関わらず着床が成立しない場合を着床不全といます。胚移植回数や移植個数に明確な定義はありませんが、米国生殖医学会では少なくとも連続した3回以上、良好な胚を移植しても妊娠が成立しないものを着床不全とすることを推奨しています。ただし、現時点において不育症と着床不全とは、別の病態と考えられているため、着床不全例に不育症スクリーニングを行なう事は推奨されません。

11. 治療を行っても再度、流・死産となった場合

胎児の染色体検査、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します。また、抗凝固療法が有効であったかどうかなどの評価のために、胎盤の病理検査を行います。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、次回妊娠での治療方針の変更が必要となります。

流・死産のリスク因子（抗リン脂質抗体症候群など）が明らかな場合には、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、治療の強化を行います。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ありません。

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、十分に説明を受けた上で、検査や治療を行うことができます。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）、テnder・ラビング・ケア（TLC: Tender Loving Care）/支持的ケア

（Supportive care）も有用であると考えられます。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ます。