

# 厚労研究班の研究成果を基にした不育症管理に関する提言

## 【はじめに】

不育症は病態が多様であること、それぞれの病態毎の治療方針が一定していないこと、ストレス等の要因が病態を複雑にすること、たまたま胎児異常がくり返しただけの偶発的な症例も含まれることなどから、多くの産婦人科医にとって難解な疾患となっている。そのため正確なリスク因子を抽出することができなかつたり、逆に偶発的な症例に対して過度の治療を施行していることもある。また、血栓症リスクのある不育症例に対して使用されるヘパリンカルシウムが未だ保険収載されていない、種々のスクリーニング検査も保険収載されておらず自費診療となっているという問題点もある。

本研究班では、これまでの3年間の成果をまとめ、その成果を全国の産婦人科医に活用してもらうため不育症治療指針を作成した。

## 【不育症の定義】

2回以上の流産、死産、あるいは、早期新生児死亡の既往がある場合を不育症と定義する。その際、すでに生児がいる場合、不育症に準じて原因精査を行っても良い。現在のところ化学妊娠については流産回数には含めない。ただし、くり返す化学妊娠については不育症に含めるか否かにつき今後検討していく必要がある。妊娠10週以降の染色体異常や形態異常のない流・死産や重症の妊娠高血圧症候群による子宮内胎児発育遅延症例は、1回でもあれば、不育症に準じて抗リン脂質抗体や血栓性素因スクリーニングを行っても良い。

## 【不育症の頻度】

流産は約15%の頻度で生じるが、高年齢や流産回数が多くなるにつれ、その頻度は増加する。(名古屋市大のデータでは出産成功率(P)は  $\log P = 3.964 - 0.0652 \times \text{年齢} - 0.408 \times \text{既往流産回数}$  として表わせる。各施設毎で出産成功率が異なる可能性があるが参考にしても良い。) 班員の研究により一般の市民における2回の連続流産率は4.2%、3回以上の流産率は0.88%であることが判明した。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。これらの不育症は累積する可能性がある。

## 【不育症検査・スクリーニング法】

2003-2004年の日産婦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」小委員会では不育症の一次検査、一次スクリーニング、二次スクリーニング法を提唱した。しかし測定項目が多いこと、十分なエビデンスがない検査が含まれていたため、今回手直しを加え十分なエビデンスがある検査のみを一次スクリーニングとした。

また今回の厚労研究班で不育症との関連性が示唆された検査項目は、選択的検査とした。Protein S 活性、あるいは抗原は日本産科婦人科学会生殖・内分泌小委員会（2004）では妊娠 10 週以降の流・死産歴のある症例に検査を行なうとしていたが、今回の班研究で妊娠 10 週までの流産歴でも無治療であれば流産率は極めて高く（17/20：85%）、アスピリン群、アスピリン+ヘパリン群の流産率 10/35（28.6%）、12/52（23.1%）と有意差を認めたため選択的スクリーニング法に Protein S 活性もしくは抗原を加えた。また抗リン脂質抗体には種々のものがあるが抗リン脂質抗体症候群の国際基準である抗 CL  $\beta_2$  GPI 複合体抗体、抗 CL IgG、抗 CL IgM、ループスアンチコアグラントを一次スクリーニングとした。今回の班員による不育症データベースでは少数例であるが抗 PE 抗体陽性者で無治療群での成功率は 5/16（31.3%）と低く、アスピリン治療群（53/89：59.6%）、アスピリン+ヘパリン治療群（141/178：79.2%）の成功率と有意差を認めた。しかし一部の班員のデータでは抗 PE 抗体のみ陽性例では無治療と治療群で差がなかった。これは、すべての抗 PE 抗体が流産のリスク因子になるのではなく、一部の抗 PE 抗体に病原性があるとも解釈される。その他、抗 PE 抗体のカットオフ値（抗 PE IgG 0.3、抗 PE IgM 0.45）も、再考すべきとの意見もある。そのため抗 PE 抗体一次スクリーニングとはせず、選択的検査とした。血栓性素因である第 XII 因子欠乏症、Protein C 欠乏症も不育症と直接関係するとするエビデンスはまだ乏しいため、選択的検査に含めた。

## 【不育症一次スクリーニング】

### 1. 子宮形態検査

子宮卵管造影検査（HSG）嘴管法が望ましい

sonohysterography、二次元、三次元経腔超音波検査もスクリーニングとして利用できる

### 2. 内分泌検査

甲状腺機能      fT4、TSH

糖尿病検査      血糖値（糖尿病診断基準に準拠）

### 3. 夫婦染色体検査 [スクリーニングとしては保険診療外]

染色体や遺伝子などの遺伝情報を取り扱う際には、検査の実施前から十分な遺伝カウンセリングが必要である。不育症に関する医学的・心理的サポートを含む多面的なカウンセリングに加え、遺伝情報に関しては特に専門的な遺伝カウンセリングが求められる。検査の実施にあたって、検査の意義、情報を知ることの長所と問題点、結果の開示の内容や方法についても事前から相談する必要がある。また、遺伝情報は重要な個人情報であるために、その取り扱いに関しても厳格に管理されなければならない。

検査結果を開示する際にも十分な遺伝カウンセリングが必要となる。結果によっては一方の配偶者がそれによって不利益を得ないように配慮が必要である。本来の遺伝情報は、クライアント本人に開示することが原則であるが、不育症に対する染色体検査の結果を開示する際に

夫婦のどちらかが染色体の構造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意思の確認をすることが望まれる。不育症への対応策を考えるうえで、夫婦のどちらかを特定することは必ずしも夫婦にとって長所につながらないからである。

#### 4. 抗リン脂質抗体

抗  $CL\beta_2GPI$  複合体抗体

抗  $CLIgG$  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 法と aPPT 法が保険収載されている)

陽性となった際は 12 週間以上の間隔をあけて再検することが必要。

陽性が持続 : 抗リン脂質抗体症候群と診断する

陽性から陰性 : 偶発的抗リン脂質抗体陽性例と診断する

[選択的検査]

#### 5. 抗リン脂質抗体

抗  $PEIgG$  抗体、抗  $PEIgM$  抗体

#### 6. 血栓性素因スクリーニング (凝固因子検査)

第 XII 因子活性

プロテイン S 活性もしくは抗原

プロテイン C 活性もしくは抗原

APTT

### 【研究的段階の検査】

#### 1. 内分泌検査

多嚢胞性卵巣症候群 (PCOS) のスクリーニング

#### 2. 抗リン脂質抗体

抗  $PSIgG$  抗体、抗  $PSIgM$  抗体

#### 3. 免疫学的検査

NK 活性、(Th1/Th2 比)

#### 4. 自己抗体

抗核抗体

抗 DNA 抗体

#### 5. ストレス評価

K6

\* 日産婦生殖免疫委員会生殖内分泌委員会 2004 で推奨されていた下垂体検査（LH、FSH、PRL）、黄体機能検査（P4）は不妊症では重要であるが不育症の検査からは削除した。また二次スクリーニングの同種免疫検査（遮断抗体活性、抗 HLA 抗体）は明確なエビデンスがないため削除した。上記項目以外の多くの項目が研究的段階の検査として行われているが、患者の同意を得た上で研究的段階の検査として施行することが望ましい。

## 【不育症のリスク毎の治療】

### 1. 子宮形態異常

研究班の成績で双角子宮、中隔子宮での流産胎児染色体異常率（15.4%）が、正常子宮例流産の値（57.5%）より低率であることが明らかとなっている。すなわち双角子宮、中隔子宮では胎児染色体異常のない流産が増加する。また、今回の班研究で中隔子宮では手術療法の方が観察群に比し妊娠成功率が高いことが判明したが、双角子宮では手術群と観察群での妊娠成功率は同じであった。以上より現時点では双角子宮をもつ不育症に対しての積極的な手術療法はメリットがない、中隔子宮についてはメリットがあるかもしれないというのが研究班の意見である。また弓状子宮での手術療法についての有用性についても、明確なエビデンスはないので、積極的な手術療法はファーストチョイスの治療法ではない。

### 2. 甲状腺機能亢進、低下症

内科専門医の診療をうけ、正常機能となってから妊娠を許可する。妊娠後も引き続き治療が必要。厚労研究班のデータでは少数例であるが甲状腺機能亢進・低下例の無治療での妊娠成功率は 3/12（25.0%）と低率であった。

### 3. 糖尿病

内科専門医の診断をうけ、十分にコントロールしてから次回妊娠に望む。妊娠後も引き続き治療が必要。

### 4. 染色体異常

夫婦のどちらかに均衡型転座などの染色体構造異常が発見されたら、十分な遺伝カウンセリングを行う。その際、累積生児獲得率は染色体正常カップルと比べても決して低くないこと、流産を回避する目的で着床前診断を行う選択肢があることなどを説明する。なお現在のところ、着床前診断を行った方が自然妊娠より生児獲得率が高くなるというエビデンスはない。着床前診断の適応と運用に関しては日本産科婦人科学会の見解を遵守し、倫理審査を経た上で実施する。

## 5. 抗リン脂質抗体症候群

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である。

### 1) くり返し抗 CL $\beta_2$ GPI 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検査のうちいずれか 1 つ以上が陽性の際

低用量アスピリン（1 日 81~100 mg）+ヘパリンカルシウム（5000IU×2/朝・夕 皮下注）が基本的な治療法となる。ヘパリン投与時にはヘパリン起因性血小板減少症（HIT）が、まれに起こることがあるので投与開始 2 週間前後で血小板数を確認する必要がある。

### 2) 偶発的抗リン脂質症候群陽性例（再検して陰性化した場合）

これらの症例に対するエビデンスレベルの高い治療方法はないが、無治療だと流産率が高いことも一部で指摘されているため、低用量アスピリン療法を行なうことも一法である。

### 3) 抗 PE 抗体、抗 PS 抗体

抗 PE 抗体陽性、抗 PS 抗体陽性者は現在のところ抗リン脂質抗体症候群には含まれない。これらの症例に対しての、明確な治療方針は未だない。今後の検討課題である。ただし今回の班研究の結果から、未だ明確なエビデンスとはなっていないが、抗 PE 抗体陽性者に対してアスピリン療法を行うのも一法である。

## 6. Protein S 欠乏症（60%未満）

妊娠 10 週までのくり返す初期流産の既往がある際、低用量アスピリン療法を行なった方が妊娠成功率が高いというデータが、今回の厚労研究班で明らかとなった。未だ明確なエビデンスとなっていないが、低用量アスピリン療法を行うことも一法である。

妊娠 10 週以降の流・死産の既往がある場合、次回妊娠時に行う低用量アスピリン+ヘパリン療法が低用量アスピリン療法より有効であるとする報告がある。そのため低用量アスピリン+ヘパリン療法を勧めても良い。

## 7. Protein C 欠乏症（60%未満）

明確な管理方針はないが、Protein S 欠乏症に準じた管理方法を行なう。

## 8. 第 XII 因子欠乏症（50%未満）

明確な治療方針はないが、多くの場合、低用量アスピリン療法で良好な治療成績が得られる。アスピリン療法を行なっても胎児染色体異常を認めない流産という結果になれば、次回妊娠時に低用量アスピリン療法+ヘパリン療法を勧めても良いかもしれない。

## 9. 2回までの流産既往の場合

流産リスクが無い場合も有る場合も、臨床心理士もしくは産婦人科医によるカウンセリングを行なった方がストレスが改善し、妊娠成功率が高いことが研究班の成績で明らかとなった。カウンセリングを受けることができなければ、十分な時間をとってリスク因子や今後の治療方針をていねいに説明したり、夫婦で参加する不育症学級などを企画し、参加を呼びかけても良い。

## 10. ストレスが強うつ状態である場合

K6 が簡便にストレスを評価できる方法である。ストレスが強い場合でも多くの場合、上記の方法（カウンセリングや時間をかけた説明）で改善するとの班員による成績がある。不十分であれば精神神経科医を受診し、認知行動療法等の精神神経科的治療をうけると有効である場合がある。これらは未だ論文化されておらず明確なエビデンスとなっていないが、試みても良い方法であろう。

	1いつも	2たい てい	3とき どき	4少し だけ	5まった くない
a 神経過敏に感じましたか	4	3	2	1	0
b 絶望的だと感じましたか	4	3	2	1	0
c そわそわしたり、落ち着きなく感じましたか	4	3	2	1	0
d 気分が沈み込んで、何が起こっても気が晴れないように感じましたか	4	3	2	1	0
e 何をするのも骨折れだと感じましたか	4	3	2	1	0
f 自分は価値のない人間だと感じましたか	4	3	2	1	0

K6 は抑うつ、不安のスクリーニングである。K6 値の総和が 5-9 点で 10%に、10 点以上で 50%に不安障害、うつ病に相当するといわれている (Furukawa et al. Int J Methods Psychiatr Res. 2008;17:152-158)。

## 11. リスク因子が不明である場合

多くの場合、胎児染色体異常をくり返した偶発的な流産をくり返した症例であるので、カウンセリングや十分な説明を行うのみで、特別な治療を必要としない。しかし、一部の症例で難治性の原因不明流産が含まれている。

## 【抗凝固療法の実際】

アスピリン服用時期は班員の間でも妊娠を計画した際から服用する、妊娠反応が陽性となってから服用するなど、一定の見解はない。また終了時期も妊娠 28 週まで、もしくは妊娠 36 週まで、と一定していない。欧米では妊娠 36 週までのアスピリン投与が一般的であるが、アスピリン投与が日本では妊娠 28 週以降禁忌となっているのも一因である。

ヘパリン療法は妊娠反応陽性になってから開始するのが一般的であり、初回量のめやすとして 5,000IU×2 回/日、皮下注を分娩開始時まで続行するのが基本である。APTT 値は必ずしも延長させなくても良いとする報告もあるが、上限は初期値の 2 倍までとする。重篤な副作用としてヘパリン起因性血小板減少症（HIT：ヘパリンと血小板第 4 因子複合体による自己抗体により血小板減少と動脈血栓症が引き起こされる）があるので、治療開始 2 週間前後で血小板数をチェックする必要がある。HIT を疑った際、その時点でヘパリン投与を中止し抗トロンビン薬としてアルガトロバン（商品名：スロンノン HI 注）を投与するが、専門医に紹介した方が良い。

また長期にヘパリンを使用すると骨量減少を起こすことがあるので、カルシウムの多い食事を摂ってもらうよう食事指導をする。

## 【難治症例に対する治療法】

低用量アスピリン+ヘパリン療法でも流産してしまった際、次回妊娠時にステロイド+低用量アスピリン+ヘパリン療法を行なうこともあるが、その効果についてはむしろ懐疑的である。また 4~6 回以上流産既往のある難治症性に対して自費診療で大量ガンマグロブリン療法が行なわれることもある。一部に有効である症例もあるが、未だエビデンスとなっていない。また、極めて高価な治療法である。

## 【原因不明（偶発的流産例）例に対する治療法】

研究班の成績で CGH アレイ法で染色体の異常を検討すると流産胎児の 80%に染色体異常が検出されていた。そのため流産回数が 2 回、3 回、4 回の場合、計算上、リスク因子がなく偶発的に流産をくり返しただけの人が 64%、51%、41%存在する。医師ならびに患者はリスクがなくても偶発的に流産をくり返している症例が多いことを認識すべきである。精査を行なっても原因不明であった場合、安易にアスピリンやヘパリンを使用するのではなく、カウンセリングを行ない、次回妊娠に対する不安を取り除いてから、患者や家族の理解が得られた上で、無治療で次回妊娠に臨んでも妊娠は継続する可能性は高い。

### 【治療を行っても再度流産となった場合】

流産検体の染色体分析（自費検査）や病理検査を行うことが、その後の妊娠を考える上ではきわめて重要である。染色体異常が確認され胎児側要因が明らかになれば、再度早めの妊娠トライが望ましく、染色体異常が認められない場合は治療法の再考が必要となる。また病理検査により抗凝固療法などの適応を判断できる場合もある。

### 【現在の不育症治療の問題点】

不育症スクリーニングで一次スクリーニングである夫婦染色体検査、抗リン脂質抗体、抗 CL IgM 抗体が保険収載されていない。また同様に不育症例で流産した絨毛の染色体検査も保険収載されていない。また欧米では推奨レベル A で、抗リン脂質抗体症候群や血栓性素因をもつ不育症に対して広く行われているヘパリンならびにヘパリンの自己注射が保険診療として認められていない。以上より多くの不育症患者（今回の研究班でリスク因子の判明した不育症の約半数は、血栓性素因を持つことが判明している）は自費診療を余儀なくされており、経済的負担は大きいものがある。これらを改善する必要性を強く感じる。

また専門医が少なく、スクリーニングも不十分で過剰な医療が行われているケースもあるため、本治療指針を参考にして不育症治療が全国で正しく行われることを切望する。また不育症例のかかえる「うつ」に関しての専門医が少なく十分に対応できていないので、早急に対策を講じる必要がある。