

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

分担課題：不育症患者における子宮奇形などに関する検討

研究分担者 高桑好一 新潟大学医歯学総合病院周産母子センター教授

研究要旨

不育症の原因は多岐にわたるが、子宮の先天性形態異常も原因のひとつとして重要なものである。このたびの研究においては、不育症症例における先天性子宮奇形の関連性について検討した。また、不育症症例の臨床的事項を検討するための共同研究のため、症例の登録を行った。不育症症例における子宮奇形の臨床的検討については以下のような検討を行った。すなわち、新潟大学医歯学総合病院産婦人科不育外来で診療を行っている不育症症例に対し、原因検索のためのルーチン検査として子宮卵管造影検査を実施しているが、これまで同検査を実施した 1168 例の結果を検討した。その結果、双角子宮 22 例、不全中隔子宮 5 例、単角子宮 2 例が明らかな子宮形態異常として認められ、合計 29 例であり、その頻度は 2.48%であった。その後の妊娠予後について検討したところ、手術未施行例においてその妊娠継続率は約 85%であり、良好であった。症例の登録については平成 20 年から 21 年にかけて管理した不育症症例 52 例についての登録を行った。

A. 研究目的

不育症の原因は多岐にわたるが、子宮形態異常、夫婦の染色体異常、自己免疫異常、血液凝固異常、同種免疫的異常などの関与が指摘されている。子宮形態異常は先天的異常である双角子宮、中隔子宮、単角子宮などがあり、その治療法として、子宮形成手術などが実施されることもある。今回の研究では不育症におけるこれら子宮形態異常の頻度およびその後の手術的治療の要否に関する検討を行った。

B. 研究方法

新潟大学医歯学総合病院産婦人科不育外来を受診した症例に関して、原因検索のためのルーチン検査として、夫婦染色体検査、抗リン脂質抗体を含む自己抗体検査、遮断抗体活性などの同種免疫的検査、甲状腺ホルモン検査を含む内分泌学的検査、子宮卵管造影検査などを実施している。これまで子宮卵管造影検査を実施した 1168 例に関して、子宮形態異常の頻度を検討した。さらに、不育症の種類による子宮形態異常の頻度について検討した。また、平成 20 年以降不育外来を受診、原因検索を行った症例に関して多施設共同研究の一環として症例の登録を行った。

(倫理面への配慮)

不育症症例に対しては、不育症の原因、必要な検査などについて、子宮卵管造影検査も含め十分な説明の後同意を得て検査を実施し、治療方針の決定に応用している。このたびの検討は、不育症症例の集団内における頻度などの検討であり倫理的に問題ないものと判断している。

C. 研究結果

新潟大学医歯学総合病院産婦人科不育外来において子宮卵管造影検査を実施した 1168 例における子宮形態異常症例は 29 例 (2.48%) であった。その内訳は、双角子宮 22 例、不全中隔子宮 5 例、単角子宮 2 例であった。946 症例に関し、不育症の種類別に子宮形態異常を検討したところ、原発性反復流産症例 (分娩経験がなく 2 回以上の初期流産を反復している症例) 719 例では 14 例 (1.95%) に、続発反復流産症例 (分娩を経験した後 2 回以上の初期流産を反復している症例) 186 例では 1 例 (0.54%)、死産症例 (妊娠 12 週以降の子宮内胎児死亡経験例) では 41 例中 7 例 (17.1%) であり、死産経験例で高率であった。その後の予後については、子宮形成手術を施行せず次回妊娠予後を追

跡した症例が 13 症例で 14 妊娠あったが、11 妊娠 (78.6%) で満期分娩、1 例が 31 週の早産であり 12 例 (85.7%) で生児を獲得し得た。これらの中には甲状腺機能亢進症合併例、プロテイン S 活性低下例などが存在し、それぞれ必要な治療が施行された。他の 2 症例は胎児異常が認められ後期流産に終わった。一方、本研究班で多施設共同で実施している不育症症例の登録に関しては 52 症例について登録を実施した。

E. 結論

不育症の原因として種々の要因が指摘されている。夫婦の染色体異常、抗リン脂質抗体を中心とした自己免疫異常、血液凝固異常、同種免疫異常、甲状腺機能異常、耐糖能異常などがそれらであるが、不育症症例については、これらの原因検索を系統的に実施することが重要であるが、原因の一つとして先天性の子宮形態異常が重要視されている。

子宮は、発生過程において左右のミュラー管が癒合して中隔部分が消失することにより、完成するが、発生段階の異常により各種の子宮奇形が生ずる。子宮は受精卵の着床、胎児発育の場であることから、子宮奇形の存在は不妊症、不育症などの原因として検討されてきた。アメリカ不妊学会では子宮奇形を 7 種類に分類している。I 型は低形成あるいは無形性、II 型は単角子宮、III 型は重複子宮、IV 型は双角子宮、V 型は中隔子宮、VI 型は弓状子宮、VII 型は Diethylstilbestrol の被曝によるものであるが、これらの中で多いものは双角子宮と中隔子宮である。一般婦人における頻度について Raga らは 1289 例を対象に行った検討で 0.4% に双角子宮が、1.5% に中隔子宮が認められることを報告している (Raga F et al. Hum Reprod, 1997)。今回の検討では、不育症症例 1168 症例を対象とした検討で、2.48% に明らかな子宮形態異常が認められ、一般婦人集団よりやや高率であり、不育症の原因として関与していることが推察された。

一方、不育症の種類別に検討したところ、初期流産を反復している症例では、原発性であれ、続発性であれ 1% 前後に子宮形態異常が認められるのみであったが、子宮内胎児死亡経験例は 17% と高率であり、子宮内胎児死亡とよ

り関連することが考慮された。

従来から、不育症症例に関して、子宮形態異常が認められた場合には、手術による子宮形成術が実施されてきた。これに対し手術療法を施行せず、次回妊娠を管理し、再度流産に至った場合に手術療法を考慮するという考え方もあり (Heinonen PK, J Am Assoc Gynecol Laparosc, 1997)、結論は得られていない。研究者の施設では、以前は手術療法を行っていたが、上記のような考えに沿い、患者に説明し方針を決定している。その結果手術療法を施行せず、次回妊娠を管理している症例があり、それらの症例の中で約 85% に生児を獲得するという結果を得ている。今後も症例を増やし、手術療法の要否に関する検討を行っていくことが重要であると判断している。また、子宮形態異常が存在する症例であって、他の原因検索で異常が認められた症例についてはその原因に関する治療を実施しており、そのことが妊娠継続に資する可能性もあり、不育症の原因に関する系統的な検査が重要であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Serikawa T, Takahashi Y, Ichikawa K, Uemura R, Kikuchi A, Takakuwa K, Sakakibara S, Matsunaga M, Tanaka K: A case of neonatal alloimmune thrombocytopenia from human platelet antigen 5b incompatibility. *Reprod Immunol Biol*, 24: 18-20, 2009.
- 2) Wada Y, Sakamaki Y, Kobayashi D, Ajiro J, Moro H, Murakami S, Ooki I, Kikuchi A, Takakuwa K, Tanaka K, Sato T, Nakano M, Narita I: HELLP syndrome, multiple liver infarctions, and intrauterine fetal death in a patient with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Intern Med*, 48: 1555-1558, 2009.
- 3) Serikawa T, Ichikawa K, Kikuchi A, Takakuwa K, Tanaka K: A case of a pregnant patient with a congenital heart block

accompanied by left isomerism and uncontrolled type 2 diabetes who was treated successfully with ritodrine. Gynecol Obstet Invest, 69: 193-196, 2009.

該当なし。

- 4) Nonaka T, Kikuchi A, Kido N, Takahashi Y, Yamada K, Usuda T, Takakuwa K, Tanaka K: Prenatal diagnosis of unilateral pulmonary agenesis in a pregnant woman undergoing chronic hemodialysis due to chronic renal failure. Prenat Diagn, 29: 707-709, 2009.

2. 学会発表

- 1) 能仲太郎、明石真美、大木泉、高桑好一、田中憲一：習慣流産におけるCytochrome P450(CYP1A1) 及び Glutathione S-transferase (GSTs)の遺伝子多型に関する解析、第61回日本産科婦人科学会、2009年4月3-5日、京都市。
- 2) 明石真美、能仲太郎、大木泉、高桑好一、田中憲一：不育症における抗プロテインS抗体の意義に関する検討、第61回日本産科婦人科学会、2009年4月3日-5日、京都市。
- 3) 能仲太郎、明石真美、大木泉、高桑好一、田中憲一：習慣流産に対する免疫療法の有効性に関する検討 -特に年齢による有効性の差異に関する検討-、第54回日本生殖医学会、2009年11月22日、23日、金沢市。
- 4) Koichi Takakuwa, Taro Nonaka, Mami Akashi, Izumi Ooki, Kenichi Tanaka: Studies on the prophylactic therapy for patients who had experienced severe preeclampsia positive for anti-phospholipid antibodies using Sairei-to, low dose aspirin and prednisolone, 3rd International Summit 2009, Preeclampsia, 2009年11月12日-14日、仙台市。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし。
2. 実用新案登録
該当なし。
3. その他

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Serikawa T, Takahashi Y, Ichikawa K, Uemura R, Kikuchi A, <u>Takakuwa K</u> , Sakakibara S, Matsunaga M, Tanaka K	A case of neonatal alloimmune thrombocytopenia from human platelet antigen 5b incompatibility	Reprod Immunol Biol	24	18-20	2009
Wada Y, Sakamaki Y, Kobayashi D, Ajiro J, Moro H, Murakami S, Ooki I, Kikuchi A, <u>Takakuwa K</u> , Tanaka K, Sato T, Nakano M, Narita I	HELLP syndrome, multiple liver infarctions, and intrauterine fetal death in a patient with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome	Intern Med	48	1555-1558	2009
Serikawa T, Ichikawa K, Kikuchi A, <u>Takakuwa K</u> , Tanaka K	A case of a pregnant patient with a congenital heart block accompanied by left isomerism and uncontrolled type 2 diabetes who was treated successfully with ritodrine	Gynecol Obstet Invest	69	193-196	2009

Nonaka T, Kikuchi A, Kido N, Takahashi Y, Yamada K, Usuda T, <u>Takakuwa K</u> , Tanaka K	Prenatal diagnosis of unilateral pulmonary agenesis in a pregnant woman undergoing chronic hemodialysis due to chronic renal failure	Prenat Diagn	29	707-709	2009
--	---	--------------	----	---------	------