

不育症治療に関する再評価と新たなる治療法の開発に関する研究 総括

研究代表者 齋藤 滋 富山大学大学院医学薬学研究部産科婦人科学教授

はじめに

平成 20 年度より 3 年間に渡り不育症に関わる研究と広報活動を行なってきた。これまでの多くの成果をまとめたので、不育症に関わっている多くの産婦人科医ならびに看護師、臨床心理士、基礎研究者の参考にさせていただきたい。

本研究班の最大の特徴は、不育症治療を実際に数多く行なっている医師にできるだけ参加していただいたことと、不育症カップルの精神的サポートが必要であったため、精神神経科医にも班員になっていただいたこと、不育症の実態を広く知ってもらうためホームページを開設したり、種々のメディアの取材に積極的に取り組んだことにある。おかげ様で、この 3 年間で「不育症」という名称と、不育症に苦しんでいる方が数多くいることが一般の方々に理解され、また日本における不育症のデータベースが構築され不育症のリスク因子の頻度と治療成績も明らかとなった。その他、班員間での臨床共同研究を行ないその成果を多く発表し、また基礎的立場から不育症の病態を解き明かす研究も発表してきた。以下にその概略を簡単に記載するが、詳細は各分担研究報告を参照していただきたい。

【研究分担者】

杉浦 真弓

名古屋市立大学大学院
医学研究科教授

丸山 哲夫

慶応義塾大学産婦人科学専任講師

田中 忠夫

東京慈恵会医科大学
産婦人科教授

竹下 俊行

日本医科大学産婦人科学教授

山田 秀人

神戸大学大学院医学研究科教授

小澤 伸晃

国立成育医療研究センター
周産期診療部医長

中塚 幹也

岡山大学大学院保健学研究科教授

木村 正

大阪大学大学院医学系研究科
産婦人科教授

藤井 知行

東京大学産科婦人科学准教授

下屋 浩一郎

川崎医科大学産科婦人科学教授

山本 樹生

日本大学産科婦人科学教授

佐田 文宏

国立保健医療科学院
疫学部社会疫学室長

康 東天

九州大学大学院医学研究院
臨床検査医学分野教授

早川 智

日本大学病態病理学系
微生物学分野教授

一瀬 白帝

山形大学医学部
分子病態学講座教授

柳原 格

大阪府立母子保健総合医療センター
研究所免疫部門部長

秦 健一郎

国立成育医療研究センター研究所

周産期病態研究部部長
勝山 博信
川崎医科大学公衆衛生学教授
堤 康央
大阪大学薬学研究科毒性学分野教授
中野 有美
名古屋市立大学
精神・認知・行動医学分野助教
福井 淳史（平成 22 年度）
弘前大学大学院医学研究科助教
杉 俊隆（平成 20 年度）
東海大学医学部
産科婦人科非常勤教授
藤井 俊策（平成 20、21 年度）
むつ総合病院産科婦人科
高桑 好一（平成 21 年度）
新潟大学医歯学総合病院
総合周産期母子医療センター教授

I. 不育症という疾患が存在し、治療すれば生児を得られることを知っていただく広報活動

研究班が立ち上がった際、不育症の専門医が少ないこと、適切な診断を行ない最適の治療を行なえば流産を防止できるとすることを知らない医師が多かったため「流産をくり返す方の 85%が無事に産までたどりつきます」というポスターを作製し、日本産科婦人科学会の全会員に配布した(図 1)。その他、表 1、表 2、図 2 に示すように不育症がテレビや新聞紙上にとりあげられ、一般の方々にも「不育症」が認知されるようになった。内容は不育症が決してまれではないこと、治療をすることにより多くは出産可能であること、血栓性素因のある不育症例に使用するヘパリンカルシウムが保険収載されていないこと、岡山県真庭市が全国に先駆けて不育症治療に関わる医療費の一部を補助することを始めた等である(表 1、表 2)。また、不育症患者からインターネットで種々の不育症に対する情報が氾濫しているが信頼できる情報を得たいとの要望をうけて不育症に対するホームページを作製し(図 3)、Q&A(表 3)も作製した。約 1 年で 12,000 件を超えるアクセスがあった。不育症の関心が高いことが改めて明らかとなった。

II. 不育症例のデータベース構築

まず不育症の頻度を調査したところ 2 回以上の連続流産歴のある人が 4.2%、3 回以上の流産歴のある人が 0.88%存在することが明らかとなった。さらに

不育症データベースを作製したところ班員から平成 20 年度 538 組、平成 21 年度 892 組、平成 22 年度 1064 組、計 2494 組が登録され、リスク別頻度(子宮形態異常 7.8%、甲状腺機能異常 6.8%、夫婦間の染色体異常 4.6%、抗リン脂質抗体陽性 10.2%、第 XII 因子欠乏 7.2%、Protein S 欠乏 7.4%、Protein C 欠乏 0.2%)が明らかとなった(班員による共同研究)。原因不明が 64.3%あったが、流産例の約 80%に染色体異常があること、今回の平均流産既往回数が 2.8 回であることより約 50%が胎児染色体異常をくり返した偶発的流産である。これらの症例は特別な治療を行なわなくても次回妊娠予後は良好であることが判明した。また現状では何らかの因子で流産が起きている症例の約 70%にリスク因子が同定されていることが判明した。

III. 不育症の治療法に関する検討

甲状腺機能異常には内科的治療を行なえば良好な妊娠成功率が得られた。また抗リン脂質抗体症候群では低用量アスピリン＋ヘパリン療法で良好な(72%:90/125)妊娠成功率が得られた。また第 XII 因子欠乏症では低用量アスピリン療法(80%:28/35)、低用量アスピリン＋ヘパリン療法(73.3%:11/15)とも良好な治療成績であった。これまで妊娠 10 週以降の流・死産の既往がある Protein S 欠乏症では低用量アスピリン＋ヘパリン療法が有効であることは報告されていたが、初期流産をくり返す Protein S 欠乏症についての一定の見解はなかった。しかし、今回の調査で無治療群での成功率は 2/19(10.5%)と極めて低いが、低用量アスピリン群で 25/35 (71.4%)、低用量アスピリン＋ヘパリン群で 40/52(76.9%)と高い妊娠成功率が得られたことより、初期流産をくり返す Protein S 欠乏症では少なくとも低用量アスピリン療法は必要であろうとの成績を得た。さらに予後が極めて悪いと考えられていた夫婦染色体異常でも比較的良好的な(50～60%)成功率が得られ累積生児獲得率も高いことが明らかとなった(班員による共同研究)。また、これまで治療成績が明らかでなかった子宮奇形例では中隔の長さ(D)と内腔の長さ(C)の比(D/C 比)が 0.61 以上では流産が多いこと(杉浦)、中隔子宮では手術をした方が予後が良いが、双角子宮では手術のメリットはないことが班員の共同研究で明らかとなった。また難治性症例では大量ガンマグロブリン療法が試みられた(山田、小澤、福井)。

また既往流産回数が 2 回であれば、流産リスク因

子があっても、なかってもカウンセリングを行なった方が妊娠予後が良好であることが判った。すなわち精神的なストレスを改善することの意義が大きいことが判明した。

IV. 不育症に対するストレス対策

不育症例の 15.4%に抑うつ、不安障害があること、また十分な時間をかけて次回妊娠への対応や説明を受けることによりストレスが改善することが明らかとなった(杉浦)。また夫婦で参加する不育症学級を開設することによりストレスが軽減することも明らかとなった(丸山、各務)。不育症のストレスについては同様に佐田、中塚も認めており、佐田らはストレス要因に加え遺伝的要因も関与することを明らかにした。また中塚らは心拍変異度(HRV)の検討から流産回数が増えるにつれてストレスが増強すること、免疫系も変化することを示した。その他、ストレスを評価するマーカーとして唾液中のコルチゾール、アミラーゼが有用であることも示された(下屋、勝山)。また極めてストレスが強いうつの症例では認知行動療法が有効であることも証明された(中野)。

V. 不育症における基礎的研究

不育症例においてストレスが NK 細胞を増加させ、Th1/Th2 比を上昇させること(中塚)、母体活性化 NK 細胞が胎児由来絨毛外トロホプラストを攻撃すること(中島)、流産脱落膜では制御性 T 細胞が減少すること(齋藤、島)、進行流産になると Th17 細胞が増加することが明らかとなった(中島)。また脱落膜中の NKG2A と TNF α の産生が正の相関をとり、NKG2C が負の相関を取ることも明らかとなった(福井)。また感染と流産と解き明かす免疫学的機序として IL-2 や IL-12 などの Th1 サイトカインが LPS や Poly(I:C) の感受性を亢進させること、これらは TLR の発現亢進によることが明らかにされた(早川)。また寄生虫抗原 rDiAg は流産を減少させることをマウスで確認した(早川、小峰)。またこれまで病原性が明らかでなかったマイコプラズマにも炎症を惹起させ流産・早産を起こす作用があることが証明された(柳原)。その他、抗リン脂質抗体がトロホプラスト上の CD1d と架橋反応を示すことにより IL-12 を産生させ、IL-12 が iNKT 細胞からの IFN γ 産生を高めトロホプラスト上の CD1d 発現を高めることが明らかとなった(藤井)、また抗 β_2 GPI 抗体がトロホプラスト上の TLR1,2,3,4,5,6,9,10 の発現を高めることも明らかになった(山本)。また抗リン脂質抗体が不育症のみなら

ず妊娠高血圧症候群のリスク因子であることも明らかとなった(山田)。抗リン脂質抗体の一つである抗 PE 抗体は不育症例で高頻度に認められるが、その病原性については明らかでなかった。杉らは抗 PE 抗体が血小板凝集を促進すること、抗 PE 抗体の一部は第 XII 因子活性を低下させることを見出した。また不育症例では Protein Z(PZ)、PZ 依存性タンパク質分解酵素インヒビター(ZPI)が妊娠しても増加しないため、血栓症のリスクが上昇している可能性が示唆された(一瀬)。また原因不明流産 59 症例中 7 症例に DNA メチル化異常が認められ、新たな流産の要因が明らかとなった(秦)。その他、化粧品や食品に含まれるナノマテリアルの一部が流産や子宮内胎児発育遅延を引き起こすこと(堤)、不育症で高頻度となる遺伝子多型の一つが明らかとなった(柳原)。また流産の原因となる染色体の数の異常(異数性)のメカニズムについては全く不明であったが ESCO2 変異メダカを作製し、子メダカに染色体の異数性が生じる新たなモデルを開発できた(柳原)。

VI. 不育症治療の問題点

不育症の専門家が少なく、また治療方針が決まっていないため一定した医療が行なわれていないので、木村、筒井によるアンケート調査が行なわれた。結果は予想通り治療方針がばらばらである実態が浮かび上がった。さらに 20 数年前より原因不明の不育症患者に対して行なわれ、現在では有効性が疑問視され、また GVHD などの副作用のためアメリカでは中止されている夫リンパ球免疫療法の全国調査が行なわれ、かなりの施設で未だ施行されていること、施行されている約 1/4 の施設では夫リンパ球に放射線照射をしていないことが明らかとなり、日産婦誌、日本産婦人科医学会誌に注意喚起した(竹下、齋藤)。ただし適正な使用をした場合の成功率は約 70%であることも判明した(田中)。しかし、夫リンパ球免疫療法は未だ研究段階の治療法であること、副作用を有する治療法であることは認識されるべきである。またアスピリンの胎児毒性についても検討されたが、現状では問題ないであろうとする結果がえられた(竹下)。不育症スクリーニングでは不育症夫婦染色体検査や抗リン脂質抗体で国際的に認められる抗 CLiGm 抗体が保険収載されていない問題点がある。また、ヘパリンが保険収載されていないこと、ヘパリン自己注射も保険収載されていないため、多くの不育症患者は自費診療でヘパリン自己注射を行なっている。そのためヘパリン自己注射についても班員に

よる調査も行なったが、重篤な副作用は認めなかった。このように検査や治療が保険診療で行なえず、不育症患者にとって大きな経済的負担になっていることも明らかとなった。