

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：本邦における不育症のリスク因子と各病態の治療成績に関する調査

研究分担者 小澤 伸晃 国立成育医療センター周産期診療部医長

研究要旨

国立成育医療センター周産期診療部不育診療科を受診された不育症患者を対象とし、不育症に関連すると考えられる遺伝的要因、免疫学的要因、血液凝固学的要因、子宮形態的要因等の陽性頻度を明らかにすると同時に、各要因別の治療法の有効性を検討し、最終的に不育症診療を確立することを目指しているが、今年度は23組の不育症患者が新たに登録された。要因別の診療成績の検索では、今回は子宮奇形、抗PE抗体、XII因子活性に注目し治療成績を検討したが、子宮奇形患者は10例認められ、のべ11例の予後が確認できた妊娠例中、4症例で生児獲得に成功した（36.4%）。また抗PE抗体陽性あるいはXII因子活性低下患者に対しては、抗凝固療法を18例に施行し、55.6%の症例で生児獲得に成功した。今後さらに症例数を蓄積すると同時に、多施設での結果を集積して解析する予定である。

A. 研究目的

全妊娠の約15%に発生する流産を繰り返す場合は不育症と呼称され、全女性の約2～5%は不育症患者であると推定されているが、現状では不育症に対するスクリーニング検査法や治療法は確立されているとは言えない。そのため患者夫婦の精神的ならびに肉体的負担は大きく、不必要な検査あるいは治療が強いられている場合もある。また我が国では不育症に造詣が深い専門医も決して多くはない。

本研究では多施設共同研究により、不育症に関連すると考えられる遺伝的要因、免疫学的要因、血液凝固学的要因、子宮形態的要因等について統計学的に分析し、各要因別の治療法の有効性を前方視的研究で解析した。最終的にはEBM（evidence-based medicine）に基づいた不育症の診断、検査、および治療に関する指針を確立することを目的とする。また得られた研究成果は一般にも公開して、不育症に対する医療の質を向上させるとともに、患者夫婦が積極的に診療を受けられる環境づくりを行う予定である。

B. 研究方法

【研究対象】

国立成育医療センター周産期診療部不育診療科を受診された不育症患者を対象とした。不育症患者の定義は、以下のいずれかを有する夫婦とした。

1. 妊娠10週未満の2回以上の連続する流産（化学流産を含まない）（続発性を含める）
2. 原因不明の妊娠10週以降（CRL（頭殿長）でも10週以上の大きさを有する）の1回以上の流・死産
3. 1回以上の重症の妊娠高血圧症候群（妊娠中毒症）の既往  
【不育症一般検査】  
当院で通常行っている不育症原因検索のための一般検査を患者夫婦に説明後施行した。尚、現在行っている検査項目は以下の通りである。
  1. 遺伝学的検査  
夫婦染色体、流産胎児染色体検査
  2. 免疫学的検査  
抗核抗体  
抗カルジオリピン抗体 IgG/IgM  
抗カルジオリピン-β<sub>2</sub>GPI 抗体  
抗PE抗体 IgG/IgM  
抗PS抗体 IgG/IgM
  3. 血液凝固検査  
ループスアンチコアグラント  
APTT/PT  
XII 因子  
プロテインC/S活性、抗原
  4. 内分泌学的検査  
FSH、LH  
テストステロン  
F-T3、F-T4、TSH  
プロラクチン  
空腹時血糖、インシュリン  
高温期プロゲステロン

## 5. 解剖学的検査

子宮卵管造影

子宮鏡（症例により選択）

MRI（症例により選択）

### 【不育症患者の管理】

前記の不育症一般検査の結果に基づいて、治療方針を決定し妊娠管理を行った。患者背景、臨床経過、検査結果、治療方法、治療結果などの診療情報を記載したシートを作成し、データを解析した。

当院で通常行われる治療法を以下に示すが、今回は特に子宮奇形（2002年1月～2007年12月）、抗PE抗体陽性（2002年1月～2006年12月）、XII因子活性の低下（2002年1月～2006年12月）を認めた症例を中心に検討を行った。

1. ヘパリン治療
2. 低用量アスピリン療法
3. プロゲステロン補充療法
4. 甲状腺疾患治療、糖尿病治療
5. 高PRL血症治療薬
6. 手術（子宮形成術、内膜ポリープ除去、子宮筋腫核摘出、頸管縫縮術）

尚、治療を行うも流産に至った場合は、流産絨毛染色体検査を行い、胎児側要因による流産であるかどうかの鑑別を行った。（倫理面への配慮）

当院での通常の臨床行為に対する調査研究で必要とされる、「国立成育医療センター診療情報の2次利用に関する規程」に基づいて臨床データを集約し解析を行った。

## C. 研究結果

### 1) 不育症患者におけるリスク因子の抽出と治療効果の判定

2008年4月から10月までの当院初診患者で一般検査を当院で行った症例をデータベース上に登録したが、これまでに計23組の患者夫婦が登録された。一般検査結果ならびに各種治療による妊娠成績を表1に示す。妻の平均年齢は35.5歳、BMIは20.1であり、既往平均流産回数（20週未満）は2.6回であった。計7例で妊娠が成立しているが、いずれも現在妊娠継続中となっている。症例数は少ないが、染色体異常は2例に認められた。いずれも女性側であり、核型は45,XX,der(13;14)(q10;q10)46,XX,inv(9)(p12q13)/47,XXX,inv(9)(p12q13)=28/2である。また抗リン脂質抗体強陽性を1例に認めた。

### 2) 子宮奇形患者の予後調査

子宮奇形を有する患者を対象に、その後の妊娠成績を後方視的に検討した。2002年1月から2007年12月までの当院初診患者を対象に子宮奇形患者を抽出した。子宮奇形の内訳とその後の妊娠成績を表2に示す。従来の分類様式に適合しない奇形を2例に認めた。手術を施行した症例は3例であり、のべ11例の予後が確認できた妊娠例中、4例の妊娠成功例が認められた（36.4%）。症例数が少ないため、手術を行った群と行わなかった群とを比較して検討することはできなかった。

### 3) 抗PE抗体陽性患者、XII因子活性低下患者の予後調査

2002年1月から2006年12月までの当院初診患者を対象に、抗PE抗体IgG/IgM陽性、あるいはXII因子活性低下で妊娠の成立した患者を抽出し、その妊娠成績を検討した。尚、各々のカットオフ値は以下のように設定した。

抗PE抗体IgG（キニノーゲン+）：0.300

抗PE抗体IgM（キニノーゲン+）：0.450

XII因子活性：50%

抗PE抗体IgG陽性患者は5例、抗PE抗体IgM陽性患者は12例、XII因子活性低下患者は2例に認められた。妊娠帰結の明らかな症例のなかでは、抗凝固療法などにより、55.6%（10/18症例）の症例で生児獲得に成功した（表3）。

## D. 考察・E. 結論

本研究では、多施設共同研究により不育症に対する診療体制を確立することを目指している。今回の分担研究成果である、当院で不育症患者に対して行っている一般的な検査の陽性率や各種治療法の妊娠成績と、他の施設における臨床成績とを本研究の主幹施設に集積し、今後統計学的解析により不育症患者におけるリスク因子の抽出と治療効果の判定を行っていく予定である。

## F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ozawa N., Maruyama T., Nagashima T.,  
Ono M., Arase T., Ishimoto H.,  
Yoshimura Y. :Pregnancy outcomes of  
reciprocal translocation carriers who  
have a history of repeated pregnancy  
loss. Fertil. Steril. 90(4) :1301-1304,  
2008
- 2) Sugiura-Ogasawara M., Aoki K., Fujii  
T., Fujita T., Kawaguchi R., Maruyama  
T., Ozawa N., Sugi T., Takeshita  
T., Saito S. :Subsequent pregnancy  
outcomes in recurrent miscarriage  
patients with a paternal or maternal  
carrier of a structural chromosome  
rearrangement. J. Hum. Genet. 53(7) :622-  
628, 2008

2. 学会発表

なし

H. 知的財産件の出願・登録状況

(予定も含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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
Ozawa N., Maruyama T., Nagashima T., Ono M., Arase T., Ishimoto H., Yoshimura Y.	Pregnancy outcomes of reciprocal translocation carriers who have a history of repeated pregnancy loss.	Fertil. Steril.	90(4)	1301-1304	2008
Sugiura-Ogasawara M., Aoki K., Fujii T., Fujita T., Kawaguchi R., Maruyama T., Ozawa N., Sugi T., Takeshita T., Saito S.	Subsequent pregnancy outcomes in recurrent miscarriage patients with a paternal or maternal carrier of a structural chromosome rearrangement.	J. Hum. Genet.	53(7)	622-628	2008



表2 子宮奇形を有する不育症患者の妊娠予後

患者番号	子宮奇形	AP/RL	S/C	診断時年齢	診断年月日	既往流産回数	正常分娩	既往死産回数	子宮奇形以外の問題点	手術の有無	避妊した期間
1	双頸弓状	19	0.333	前医(29歳)	2005/2/21	3	0	0	PEIgM : 0.524	無	
2	中隔or双角 (MRI未)	55	0.375	26	2006/1/16	3	0	0	PEIgM : 0.552	無	
3	重複子宮	不可	不可	前医	?	2	0	0	子宮筋腫あり	無	
4	双角	不可	不可	前医(31歳)	?	2	0	0		無	
5	双角 (完全)	不可	不可	31	2006/6/28	3	0	0	PEIgM : 0.662	無→SA2回後形成術 (2008/4/11)	4ヶ月
6	中隔	25	0.875	前医(?)	?	4	0	0	PEIgG : 0.715	無	
7	単角	不可	不可	31	2005/5/23	2	0	0	PRL↑	無	
8	中隔	42	0.833	37	2006/3/20	3	0	0	RA	TCR (2006/9/27)	2ヶ月
9	単角	不可	不可	33	2004/7/21	2	0	0		無	
10	双頸中隔 (底部はMRIで凹み→双角)、膈中隔	不可 (HSGなし)	不可 (HSGなし)	31	2007/12/5	2	0	0	PEIgG : 0.329	TCR (2008/2/21)	2ヶ月

患者番号	検査後初回妊娠結果									
	妊娠時年月日	妊娠時年齢	治療	s=成功、 f=流産	児染色体	妊娠週数	児体重	分娩様式	ほか	
1	2006/10/17	31	hepar in+LDA	f	施行せず	5~6				
2	検査後通院せず									
3	2003/12/4	34		f	施行せず					
4	2005/4/8	33		f	46, XY	18	260			
5	2007/6/12	32	hepar in+LDA	f	46, XX?	5~6				
6	2005/4/2	39	hepar in+LDA	f	46, XX	9				
7	検査後通院せず									
8	2007/3/20	38		s		37	2408	帝切		
9	2004/8/24	33	LDA	s		38	2584	帝切		
10	2008/9/22	32	hepar in+LDA	進行中						

患者番号	検査後2回目妊娠結果									
	妊娠時年月日	妊娠時年齢	治療	s=成功、 f=流産	児染色体	妊娠週数	児体重	分娩様式	ほか	
1	転院									
2										
3										
4	2006/9/4	34	hepar in+LDA+漢方+P	s (他院)						
5	2007/8/28	32	LDA	f	46, XX	6~7				
6	2005/9/29	40	hepar in+LDA	s		31	1350	帝切	胎盤早期剥離	
7										
8										
9	2006/10/24	35		f	施行せず	8			部分胞状奇胎	
10										

表3 抗PE抗体陽性、XII因子活性低下を合併する不育症患者の妊娠予後

患者番号	年齢	初期流産回数(10w未満)	中期IUFD回数(10w以上)	34w未満のPIHIによる早産回数	aPE IgG	aPE IgM	FXII活性	他の原因	治療方針 (Asp/Hep/ステロイド/漢方/なし)	次回妊娠結果(s/f)	次回妊娠PIH	流産・絨毛異常
1	33	2	0	0	陰性		60	なし	PSL+Asp	化学流産	なし	
2	32	2	0	0	0.329	陰性	61	子宮奇形、高PRL血症	TCR+Hep+Asp+P	継続中	なし	
3	38	2	0	0	陰性	0.464	71	抗CL抗体 IgG(+) 高PRL血症	Asp	継続中	なし	
4	38	2	0	0	陰性	0.625	68	NK=54、 APTT短縮	Hep+Asp+KP	継続中	なし	
5	34	2	0	0	0.527		47	なし	Hep+Asp+P	継続中	なし	
6	32	3	0	0	陰性	陰性	49	NK=48	Asp+KP	紹介	なし	
7	36	2	0	0	陰性	0.574	67	P低値	Asp+P	紹介	なし	
8	39	2	0	0	陰性	陰性	59	なし	なし	中絶(中期破水のため)	なし	
9	33	6	0	0(39週で子癩)	陰性	陰性	54	プロテインS活性/抗原低	Asp+P	s	なし	
10	40	4	0	0	未	0.466	206	高PRL血症	Hep+Asp	s	なし	
11	34	2	0	0	陰性	0.528	160	妻:X染色体低頻度モザイク(45X/46XX=4/26)	なし	s	なし	

12	37	1	2	0	陰性	0.759	131	プロテインC活性低下、SSA高値、頰管無力	Hep+Asp	s	なし	
13	32	2	0	0	陰性	陰性	58	甲状腺機能低下、P低下	Asp+T	s	なし	
14	29	2	0	0	陰性	陰性	60	なし	Asp	s	なし	
15	32	1	1	0	0.365	陰性	58	なし	Hep+Asp	s	なし	
16	29	2	0	0	0.475	陰性	124	なし	Asp	s	なし	
17	32	1	1	0	陰性	0.518	未	子宮筋	Asp	s	なし	
18	36	3	0	0	陰性	0.617	74	なし	Asp	s	なし	
19	39	4	0	0	陰性	陰性	59	P低値	Asp+KP+P	f	なし	
20	38	2	0	0	0.307	陰性	112	高PRL血症	Asp	f	なし	
21	32	2	0	0	0.892	1.163	132	なし	Asp	f	なし	
22	33	3	0	0	陰性	陰性	58	甲状腺機能低下、相互転座	Asp+T	f	なし	47,X/46,
23	29	3	0	0	陰性	0.568	73	(46,XX,t(6;7)(q25.1;p21))、糖代謝	Asp	f	なし	46,X(6;7)(q
24	32	3	0	0	陰性	0.662	129	子宮奇	Hep+Asp	f	なし	
25	37	5	0	0	陰性	0.929	未	抗GL抗体IgM(+)	Hep+Asp	f	なし	4
26	33	3	0	0	未	未	52	なし	Asp	f	なし	47,X/46,