

## 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 (患者様用)

### 【はじめに】

不育症はいろいろなリスクとなる要因があり複雑で、それぞれの病態毎の治療方針がまだ医学的に定まっていないこと、ストレス等の要因が病態を複雑にすること、たまたま赤ちゃんの(胎芽)の染色体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、多くの産婦人科の医師にとってむづかしい疾患となっています。そのためいろいろな検査が十分に行なわれず、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薬を使わなくてもよいのに、使用したりする過度の治療を施行していることもあります。また、血液が固まってしまう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り、不育症患者の大きな負担になっています。

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ました。今回、この指針を基に患者様用に字句を平易にし情報提供することにしました。

### 【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(生後1週間以内の赤ちゃんの死亡)がある場合を不育症と定義します。すでに子供がいる場合でも、流産・死産、早期新生児死亡をくり返す場合は、不育症に準じて原因精査を行っても良いとされていますので不育症外来を受診して下さい。現在のところ、妊娠反応のみ陽性で赤ちゃんの袋が子宮内に確認されないまま、その後に月経になってしまう化学妊娠については流産回数には含めません。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と提言されています。赤ちゃん(胎芽)に染色体異常や形態異常のない妊娠10週以降の流・死産や重症の妊娠高血圧症候群(妊娠中毒症)による子宮内胎児発育遅延症例(赤ちゃんが妊娠週数に比べて小さい例)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のスクリーニングを行っても良いとされています。該当される方は調べていただくとよいでしょう。

### 【不育症の頻度】

流産は約15%の頻度で生じますが、高年齢や流産回数が多くなるにつれ、その頻度は増加します。そのため、2回か3回の流産があった段階で、専門医に調べてもらった方が良いでしょう。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ました。海外の報告とも、ほぼ一致します。女性の年齢

分布から計算すると毎年 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となります。これらの不育症は累積して実際はもっと多い可能性があります。決して少ないものではありません。

### 【不育症検査・スクリーニング法】

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を示しますので参考にして下さい。詳しいことは専門医に相談して下さい。

### 【不育症一次スクリーニング】

#### 1. 子宮形態検査（子宮の形を検査します。）

子宮卵管造影検査（HSG）

Sonohysterography（子宮内に水を入れて超音波検査をします。）、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（甲状腺ホルモンや糖尿病をスクリーニングします。）

甲状腺機能      fT4、TSH

糖尿病検査      血糖値

#### 3. 夫婦染色体検査 [スクリーニングとしては保険診療外]（夫婦で染色体に構造的な異常がないかどうか血液で調べます。）

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す。不育症に対する染色体検査の結果を聞く際に夫婦のどちらかが染色体の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ご夫婦と担当医で相談して下さい。不育症への対応策を考えるうえで夫婦のどちらに異常がある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す。

#### 4. 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 CL $\beta$ <sub>2</sub>GPI 複合体抗体

抗 CL IgG 抗体

抗 CL IgM 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ます。）

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です。

陽性が持続   ： 抗リン脂質抗体症候群と診断します。

陽性から陰性   ： 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ではありませんが、不育症との関連性が示唆されている検査です。）

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】**（まだ研究段階の検査法です。）

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 PS IgG 抗体、抗 PS IgM 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 スコア

	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 何をするのも骨折りだと感じましたか	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 はうつや不安の検査です。点数の総和が 5-9 点の人の 10%に、10 点以上の 50% にうつや不安障害が認められます。自分で点数をつけて、うつや不安状態を評価しましょう。

## 【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ます。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ことから、子宮の形が悪ければ流産しやすくなります。また、今回の検討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ましたが、双角子宮では手術群と観察群での妊娠成功率は同じでした。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す。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というのも研究班の意見です。子宮形態異常については、これまで担当医毎で意見が異なっていましたが、参考にして下さい。

### 2. 甲状腺機能亢進、低下症

内科専門医の診療を受け、正常機能となってから妊娠を計画します。妊娠後も引き続き治療が必要です。厚労研究班のデータでは少数例ですが甲状腺機能亢進・低下例の無治療での妊娠成功率は 3/12（25.0%）と低率でした。十分に治療してから妊娠を計画することが大切です。

### 3. 糖尿病

内科専門医の診断を受け、十分にコントロールしてから次回妊娠に望んで下さい。妊娠後も引き続き治療が必要です。

### 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受けて下さい。その際、累積生児獲得率（最終的に子供を持てる割合）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知っておいて下さい。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ありません。

## 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す。

### 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、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ります。妊娠中、十分なチェックを受けて下さい。

### 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法はありませんが、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す。

### 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ていません。これらの症例に対しての明確な治療方針は未だなく、今後の検討課題です。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ませんが、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と提言されています。

## 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良いというデータが、今回の厚労研究班で明らかとなりました。未だ明確なエビデンスとなっていませんが、低用量アスピリン療法を行うことも流産の予防につながります。

妊娠 10 週以降の流・死産の既往がある場合、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ります。そのため低用量アスピリン+ヘパリン療法を希望されても良いと思われます。

## 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とされています。

#### 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ています。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なれば、次回妊娠で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とされています。

#### 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ています。カウンセリングを受けることができれば、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てもらったり、夫婦で十分な説明を希望されても良いでしょう。

#### 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ます。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ります。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ります。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、試みても良いです。

#### 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うけるのみで、特別な治療を必要としません。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ます。これらの症例は今後の研究によりリスク因子や治療法が開発されていくものと思われます。

### 【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ありません。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ません。欧米では妊娠36週までのアスピリン投与が一般的ですが、アスピリン投与が日本では妊娠28週以降禁忌（使ってはいけない）となっているのも一因でしょう。担当医とよく相談して下さい。

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す。

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るようにしましょう。

### 【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ります。その効果についてはむしろ懐疑的です。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ります。一部に有効である症例もありますが、未だエビデンスとなっていません。また、極めて高価な治療法です。

### 【原因不明（偶発的流産例）例に対する治療法】

研究班の成績で流産胎児（赤ちゃん）の80%に染色体異常が検出されました。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ただけの人が64%、51%、41%存在します。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す。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希望するのではなく、カウンセリングを受けて、次回妊娠に対する不安を取り除いてから、患者や家族が納得した上で、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です。

### 【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す。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ります。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ります。

### 【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ません。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ません。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ません。以上より多くの不育症患者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ります。これらを改善する必要性を強く感じています。

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します。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ります。