

# 不育症相談対応マニュアル

令和3年3月31日

「不育症管理に関する提言」改訂委員会編

## 目次

|                          |    |
|--------------------------|----|
| 1. はじめに .....            | 2  |
| 2. 定義及び頻度 .....          | 3  |
| 3. 不育症のリスク因子.....        | 5  |
| 4. 問診と対応.....            | 9  |
| 5. 不育症リスク因子の検査 .....     | 10 |
| 6. 不育症のリスク因子別の治療 .....   | 14 |
| 7. 不育症の相談対応.....         | 19 |
| 8. 不育症に関するよくある相談事例 ..... | 24 |
| 9. 不育症についてのQ&A .....     | 26 |

## 1. はじめに

反復・習慣流産、いわゆる「不育症」は、検査方針やリスク因子毎の治療方針が定まっていないことや、流産・死産してしまったというストレスがさらに流産・死産の要因になること、何もリスク因子がなく、たまたま赤ちゃんの染色体異常をくり返しただけの全く健康なカップルが半数くらい存在することなどから、産婦人科医にとって難解な疾患（病気）となっていました。

これらの問題点に対応するため、平成 20～22 年度の厚生労働科学研究班、それを受け継ぐ形で結成された日本医療研究開発機構（AMED）成育疾患克服等総合研究事業「不育症の原因解明、予防治療に関する研究」班（以下 AMED 研究班、研究開発代表者：富山大学・大学院医学薬学研究部・齋藤滋教授）では、「不育症管理に関する提言」（以下「提言 2019」という。）を公表し、わが国の不育症の検査方針や治療方針を整理してきました。その後新たなエビデンスが加わったため、わが国の不育症診療事情を反映させた検査・管理指針を「不育症管理に関する提言 2021」（以下「提言 2021」という。）として示すこととしました。

くり返し流産・死産をしてしまった方に、適切に相談対応をすることで、次回の妊娠が継続して子供が生まれる率（生児獲得率）が高くなることが、国内外からの報告で明らかになっています。しかし、不育症であることを誰にも相談できずに 1 人で悩んでいる方が多いという問題点も指摘されています。

このマニュアルは、自治体や事業所、医療機関等で相談対応を行う保健師、助産師等を対象に、不育症の相談に適切に対応するための基本的な知識と、考え方を提供することを目的として企画され、「不育症管理に関する提言 2021」をもとに AMED 研究班の班員らにより作成されました。相談対応や問い合わせの際等に、幅広くご活用いただければ幸いです。

## 2. 定義及び頻度

### [定義]

#### 1) 流産

日本産科婦人科学会は、「妊娠 22 週未満の胎児が母体から娩出されること」を「流産」と定義しています（妊娠 22 週以降の場合の死亡胎児の出産は死産と定義）。つまり、何らかの原因で胎児が亡くなってしまい妊娠が継続しなくなることです。日本産科婦人科学会の定義ではさらに、妊娠 12 週未満の「流産」を「早期流産」、妊娠 12 週以降 22 週未満の「流産」を「後期流産」としています。妊娠 12 週未満の早い時期での流産が多く、流産全体の約 90%を占めます (2-1)。

#### 2) 習慣流産

流産を 3 回以上繰り返した場合を「習慣流産」と言います（死産や早期新生児死亡は含めません）。出産歴がない原発習慣流産と、出産後に流産を繰り返す続発習慣流産があります。

#### 3) 反復流産

流産を 2 回以上繰り返した場合を「反復流産」と言います。最近、反復流産も原因精査の対象と考えられるようになってきました。

#### 4) 不育症

日本産科婦人科学会は、不育症を「生殖年齢の男女が妊娠を希望し、妊娠は成立するが流産や死産を繰り返して生児が得られない状態」（産科婦人科用語集・用語解説集（2018 年）第 4 版 日本産科婦人科学会編）と定義していますが、今般は「提言 2021」と定義を合わせ、すでに元気な子どもがいても、2 回以上の流死産の既往があれば不育症に含めることとしています。検査をしてどこにも異常がない場合は不育症でないとする患者さんもいますが、不育症とは単純に流死産の回数のみで規定される疾患の概念です。

異所性妊娠（子宮外妊娠）や絨毛性疾患（全胎状奇胎、部分胎状奇胎）、生化学的妊娠\*は流産回数に含めないことになっています。一方、一度の流産でも妊娠 10 週以降の流死産を経験している場合は、抗リン脂質抗体症候群という不育症のリスク因子の中でも頻度の高い疾患を持っている可能性があり、不育症として扱うことが多くなっています。

#### ※（参考） 生化学的妊娠

妊娠反応が陽性となった後、超音波で胎嚢（赤ちゃんの袋）が子宮内に確認される前に流産となることをいいます。生化学的妊娠は、以前は化学妊娠や化学流産と呼ばれていましたが、流産と区別するため生化学的妊娠と呼ばれるようになりました (2-2)。この病態は、妊

娠検査薬の感度が高くなったことで診断されるようになったものであり、不妊症や不育症でない若い健康なカップルでも、毎回、月経予定日に尿妊娠検査を行えば、これまで気付かれなかった生化学的妊娠が検出されることになるからです。一方、生化学的妊娠を繰り返す場合には、不妊症に含まれるのではないかという意見があり、ヨーロッパ生殖医学会では生化学的妊娠も流産回数に算定していますが、現在のところ日本産科婦人科学会の定義では流産回数には含めないことになっています。

[頻 度]

流産は、妊娠の10～20%の頻度で起こる妊娠最大の合併症です。この頻度は女性の加齢とともに増加し、40歳代の流産は50%という報告もあります。加齢とともに胎児染色体異常が増加するからです。欧米の文献によれば習慣流産は約1%、反復流産は約5%とされています。

厚生労働科学研究班（齋藤班）では、妊娠歴のある35～79歳の女性うち、3回以上の流産は0.9%、2回以上の流産は4.2%で、38%が1回以上の流産を経験していることが明らかとなり、欧米の値とほぼ同じ値であることがわかりました。

最近では、妊娠・出産数が減少した一方で、妊娠女性の高齢化により、流産率は増加しています。このため正確な不育症例の数はわかりませんが、年間の妊娠届出数や流産の頻度から考えると、毎年妊娠される方のうち、数万人は不育症の可能性が 있습니다。いずれにしても、不育症は決してめずらしいものではありません。

### 3. 不育症のリスク因子

#### 1) 不育症のリスク因子

妊娠初期の流産の原因の大部分（60～80％）は、胎児（受精卵）の偶発的な染色体異常とされていますが、流産を繰り返す場合には、その他に、流産のリスクが高まる「リスク因子」を有することがあります。さまざまなリスク因子がありますが、リスク因子がある場合でも、100％流産するわけではないので、「原因」ではなく「リスク因子」と表現しています。

反復・習慣流産（不育症）のリスク因子には、夫婦の染色体異常に加えて、妻側の要因として、子宮形態異常、内分泌異常、凝固異常、母体の高齢年齢などがあります。主なものの内容は以下のとおりです。

##### ① 子宮形態異常

中隔子宮などの先天的な子宮の形態異常がある場合には、流・早産を繰り返すことがあります。

##### ② 抗リン脂質抗体症候群

抗リン脂質抗体は、膠原病などの病気の際や、不育症例の一部に認められる自己抗体で、この抗体ができることにより、全身の血液が固まりやすくなり、動脈や静脈に血栓・塞栓症を引き起こすことがあります。特に血液の流れの遅い胎盤のまわりには血栓が生じやすく、胎盤梗塞により流産や死産が起こるとされています。最近の研究では抗リン脂質抗体は胎盤のまわりに炎症を引き起こし、その結果、流産になることも判ってきました。抗リン脂質抗体陽性の妊婦さんに血栓予防のためヘパリンを使用することがありますが、ヘパリンには胎盤周辺の血栓をできにくくする作用と、炎症を抑える作用があることが判ってきています。

##### ③ 夫婦染色体異常

妊娠初期の流産の原因の大部分（60～80％）は胎児（受精卵）に偶発的に発生した染色体異常ですが、流産を繰り返す場合は、夫婦どちらかに均衡型転座などの染色体構造異常がある可能性が高くなります。その場合、夫婦とも全く健康ですが、卵や精子ができる（染色体が半分となる減数分裂）の際、染色体に過不足が生じることがあり、流産の原因となります。

##### ④ 内分泌代謝異常

甲状腺機能低下症、糖尿病などでは流産のリスクが高くなります。甲状腺自己抗体の影響などや、高血糖による胎児染色体異常の増加の関与が指摘されています。なお、これらの内分泌代謝疾患では、早産等の産科合併症のリスクも高いため、妊娠前から妊娠中にかけて、良好な状態を維持することが重要です。

##### ⑤ 胎児の染色体異常の反復

先に述べたように、妊娠初期の流産の原因の大部分（60～80％）は胎児（受精卵）に偶発的に発生した染色体異常です。したがって、胎児の染色体異常を繰り返す確率は決して低くないと考えられます。特に、母体が高齢化すると卵子の染色体異常が起こりやすくなり流産

率が増加するので、高年齢の不育症症例では胎児の染色体異常を繰り返している場合が少なくないと考えられます。

#### ⑥血液凝固異常（血栓性素因）

プロテイン S 欠乏症、プロテイン C 欠乏症、第XII因子欠乏症などは妊娠中の血栓形成のリスク因子であることが知られていますが、プロテイン S 欠乏症や第XII因子欠乏症の一部では、流産・死産を繰り返すことがあります。また、流産・死産とならなくても、胎児の発育異常や胎盤の異常を来すことがあります。

プロテイン S やプロテイン C は、ある種の凝固因子を不活性化させる作用があり、血液凝固を防いでいます。プロテイン S やプロテイン C が減少すると血液凝固が起こりやすくなり、血栓や塞栓ができやすくなります。妊娠中は、プロテイン S 量が低下しやすいため、血栓症のリスクが高くなります。プロテイン S 欠乏症は白人では、0.03～0.13%と低率ですが、日本人では1.6%と高率で、日本人に多いのが特徴です。

第XII因子は、血液凝固因子の一つですが、欠乏すると血栓や流産を引き起こしやすいといわれています。しかし、第XII因子を完全に欠損する場合でも、流産しないことがあります。第XII因子欠乏症と流産の関係については、第XII因子に対する自己抗体が存在し、この自己抗体が胎盤の発育に重要な役割を果たす上皮成長因子（EGF）と交叉反応することが流産の要因となっている可能性が報告されました。

#### ⑦その他

一般に、1回の流産でリスク因子を検査する必要はありません。2回～3回以上流産を繰り返す場合は、両親のどちらかにリスク因子がある可能性があるため、リスク因子の検査が勧められます。なお、1回の流産でも妊娠10週以降の流産の場合や死産、早期新生児死亡の場合には、母体の要因が大きくなるとされていますので、検査をする意義はあります。ただ、不育症はリスク因子がわからないことも多く、その大半は、胎児の染色体異常を偶然繰り返しただけの症例で、両親には特にリスク因子がないことがわかっています。そして、リスク因子がなく流産原因が胎児の染色体異常であった場合、次回妊娠の成功率は高いとの報告もあります。したがって、検査をしてリスク因子が見つからなかった場合は、これらのことを説明して次回の妊娠に臨むよう指導して下さい。

#### 2) 不育症のリスク因子の頻度

AMED 研究班の不育症データベースの解析によると、不育症のリスク因子の検索を行った1340例における各リスク因子の頻度は、子宮形態異常7.9%、甲状腺機能異常9.5%（甲状腺機能亢進症1.6%、甲状腺機能低下症7.9%）、夫婦染色体構造異常3.7%（均衡型相互転座3.0%、Robertson型転座0.7%）、抗リン脂質抗体陽性8.7%、第XII因子活性欠乏症7.6%、プロテイン S 活性欠乏症4.3%でした（表1）1）。諸外国の報告と比較すると、甲状腺機能異常、夫婦染色体構造異常、第XII因子欠乏症、プロテイン S 欠乏症について、本邦の頻

度は諸外国と同程度もしくは低値であったが、子宮形態異常、抗リン脂質抗体陽性は、本邦では諸外国よりも頻度が低いという結果でした（表 1）。

図 1. 不育症のリスク別頻度（AMED 研究班のデータベースをもとに 1340 例を対象とした調査から）

| リスク因子         | 日本 <sup>1)</sup> | 諸外国           |
|---------------|------------------|---------------|
| 子宮形態異常        | 7.9 %            | 12.6 – 18.2 % |
| 甲状腺機能異常       | 9.5 %            | 7.2 %         |
| 甲状腺機能亢進症      | 1.6 %            |               |
| 甲状腺機能低下症      | 7.9 %            | 4.1 %         |
| 夫婦染色体構造異常     | 3.7 %            | 3.2 – 10.8 %  |
| 均衡型相互転座       | 3.0 %            | 1.5 %         |
| Robertson 型転座 | 0.7 %            | 0.3 %         |
| 抗リン脂質抗体陽性     | 8.7 %            | 15.0 %        |
| 第 XII 因子欠乏症   | 7.6 %            | 7.4 – 15.0 %  |
| プロテイン S 欠乏症   | 4.3 %            | 3.5 %         |
| リスク因子不明       | 65.2 %           | 43.0 %        |

### 3) 母体高年齢と流産

これらのリスク因子とは別に、母体の高年齢は流産のリスクを高めます。 卵巣内の卵子は、胎児期に既に減数分裂の第 1 段階を終え、途中で分裂が止まった状態になっているため、出生後に総数が増えることはなく、加齢に伴い染色体異常などを起こしやすくなります。いわゆる卵子の老化です。加齢に伴い、ダウン症などの染色体異常が増えるとともに、流産率が増加します。

実際、厚生労働科学研究班（齋藤班）に登録された 2,361 例の不育症の年齢分布と日本全体で出産される方の年齢分布を比べると、明らかに不育症例では 35 歳以上の高年齢の女性が多いことがわかります（表 1）。不育症例の登録が最多の 35～39 歳では、自然でも、流産率は 24.6%と、25～29 歳の 11.9%の 2 倍以上に上がり、出産率も減少します。現時点では、卵子の老化を止める方法は無いため、流産を繰り返された方は、出来るだけ早く、不育症のリスク因子の検査を受け、次の妊娠に向けた準備をすることが勧められます。

表 1. 日本の出産女性と不育症例の年齢分布及び年齢別流産率

| 母体年齢 | 日本（2008） <sup>1)</sup> の<br>女性の出産年齢分布 | 不育症女性の年齢分<br>布 | BMJ 誌による<br>流産率 <sup>2)</sup> |
|------|---------------------------------------|----------------|-------------------------------|
|------|---------------------------------------|----------------|-------------------------------|



|         | (n=1,091,156) | (n=2,361) |       |
|---------|---------------|-----------|-------|
| ～19 歳   | 1.4%          | 0%        | 13.3% |
| 20～24 歳 | 11.4%         | 1.1%      | 11.1% |
| 25～29 歳 | 29.1%         | 14.4%     | 11.9% |
| 30～34 歳 | 37.1%         | 33.8%     | 15.0% |
| 35～39 歳 | 18.4%         | 36.5%     | 24.6% |
| 40～44 歳 | 2.5%          | 13.3%     | 51.0% |
| 45 歳以上  | 0.06%         | 0.9%      | 93.4% |

1) 日本 (2008) のデータは、出産年齢の分布を表しています。不育症のデータは症例登録時の年齢です。

2) BMJ 320: 1708-1712, 2000 のデータより引用

## 4. 問診と対応

|           |  |
|-----------|--|
| 年齢        | 女性の年齢が 35 歳以上からは流産率が増加し、特に 40 歳以上では流産率が 40～50%と急激に増加する。男性の年齢と不育症との関連性については報告がない。   |
| 既往流産回数    | 流産既往回数が増すにつれ、次回妊娠での生児獲得率は減少する。2011 年の厚生労働研究齋藤班のデータでは既往流産回数が、6 回以上の症例では生児獲得率が低値 (28.9% : 13/45) であった。Lund らは患者の年齢と既往流産回数から、次回妊娠での生児獲得率を推定値としてまとめているので、参考にされたい (Obstet Gynecol. 2012;119:37-43)。 |
| 身長・体重・BMI | 女性の肥満は流産のみならず、妊娠合併症の増加にも繋がるので、肥満の場合、食事指導や生活指導を行なう。   |
| 喫煙歴       | 喫煙ならびに過度のアルコール摂取は、共に生児獲得率を低下させる。飲酒に関しては、どれくらいまで可能かという明確な基準はないが、1 週間に 2～4 回以上の飲酒は流産を増加させるとの報告がある (Maconochie, et al. BJOG. 2007;114:170-186)。そのため、禁煙ならびに過度のアルコール摂取を控えるように指導する。                  |
| アルコール摂取歴  |  |
| カフェイン摂取   | カフェイン摂取 300mg/day 以上 (コーヒー1日3杯以上) で流産が増加するとの報告もあるが、否定する報告もあるので、必ずしもエビデンスとはなっていないが、過度のカフェイン摂取を控えるように指導する。   |

## 5. 不育症リスク因子の検査

2回以上の流産、死産を繰り返した場合、また妊娠10週以降の流産を来した場合には、不育症のリスク因子の検査が勧められます。検査の中には、有効性や必要性について明らかな科学的根拠が示されているものと、研究段階のものがあります。このマニュアルでは、不育症管理に関する提言2021に基づき、不育症の検査を臨床的エビデンスなどから以下のカテゴリーに分類しました。

|       |   |
|-------|---|
| 推奨検査  | 原則として臨床的エビデンスが十分にあり、原因検索初期において実施が推奨される検査                        |
| 選択的検査 | 不育症のリスク因子である可能性はあるが、エビデンスが不十分なもの。推奨検査に準ずる、またはある条件下では検査が推奨されるもの。 |
| 研究的検査 | 不育症との関連が示唆されているが、エビデンスはさらに不十分で現在研究段階にある検査。                      |
| 非推奨検査 | 不育症の検査としては推奨されない検査。   |

実際の検査の内容や実施時期は、個々の患者さんの状況等に応じ異なります。また、検査を行ってもリスク因子がわからないことが多いことから、検査をする前及び検査結果の説明の際は、時間を十分取り、主治医と患者さんがよく相談することが重要です。その他、研究段階の検査についても、検査でわかることなどの説明を受けた上で、受けるかどうか判断するのが良いでしょう。

ここでは、それぞれの検査の内容や留意点について説明します。

### ①推奨検査

不育症のリスク因子として十分な臨床的エビデンスがある疾患、病態を対象とするものを推奨検査としました。各国のガイドラインでも検査をすることが推奨されている項目です。以下の項目のうち、絨毛染色体検査のみ流産時に行う検査で、現在のところエビデンスは十分ではありませんが、臨床的有用性が高いため推奨検査としました。

#### 1) 子宮形態検査

子宮形態検査としては、まずは経膈超音波検査が実施されています。特に3D超音波検査が診断精度が高く、中隔子宮と双角子宮の鑑別も可能です。しかし、3D超音波検査装置は価格も高く、どこでも検査を受けられる訳ではありません。そこで、通常の経膈超音波検査を行い、必要に応じて sonohysterography や子宮卵管造影 (HSG) さらには MRI や子宮鏡検査を行い診断を確定して行きます。

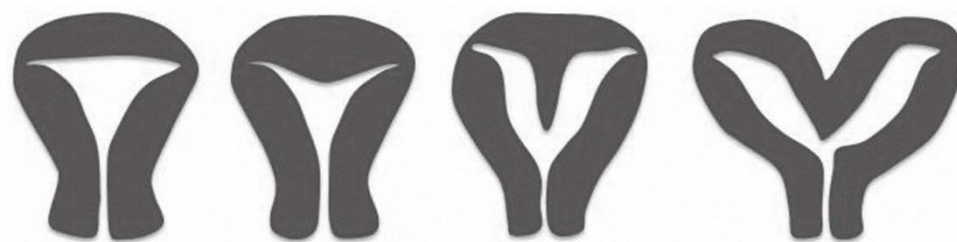
### (参考) 子宮形態異常の種類

不育症の原因となる可能性が指摘されている子宮形態異常には、生まれつき子宮の形に異常がある先天的なもの、子宮筋腫（粘膜下筋腫）や子宮腔癒着症など後天的なものがあります。このうち、不育症との因果関係がはっきりしているのは先天的な子宮形態異常です。

子宮は、胎生期（生まれる前）の腹部両側に発生したミューラー管という子宮の原器が、出生までに中央で融合することにより完成します。この過程に障害を来すと先天的な子宮形態異常になります。子宮形態異常にはいろいろなタイプがありますが、中隔子宮、双角子宮、弓状子宮などがあります。特に不育症と関連が深いのが中隔子宮といわれています（図2）。

（注）先天的な子宮形態異常は子宮奇形と呼ばれることが多いですが、最近「奇形」という用語が患者・家族の尊厳を傷つける恐れがある言葉として日本医学会は新しい呼称を検討しています。また、そのような子宮から生まれる赤ちゃんは奇形が多いのでは？遺伝するのでは？などの誤解を生む可能性があるため、患者さんに対しては、「子宮奇形」という言い方はしないことを推奨します。

図2. 子宮形態異常



正常子宮の断面

弓状子宮の断面

中隔子宮の断面

双角子宮の断面

### 2) 抗リン脂質抗体検査

抗リン脂質抗体症候群の国際的な診断基準では、抗カルジオリピン $\beta_2$ グリコプロテイン I (CL $\beta_2$ GPI) 複合体抗体、抗 $\beta_2$ GPI IgG 抗体、抗 $\beta_2$ GPI IgM 抗体、抗カルジオリピン (CL) IgG 抗体、抗カルジオリピン (CL) IgM 抗体、ループスアンチコアグラントのいずれか一つ以上が陽性で、12 週間以上の間隔をあけて再検査しても、再度陽性となる場合と定められています。したがって、陽性となった際は 12 週間以上の間隔をあけて再検査することが必要です。陽性が持続した場合、抗リン脂質抗体症候群と診断され、陽性から陰性化した場合、偶発的抗リン脂質抗体陽性と診断されます。

### 3) 夫婦染色体検査

胎児染色体異常の多くは偶発性ですが、夫婦の染色体異常が原因の場合があります。夫婦の染色体検査により、夫婦の染色体異常の有無がわかりますが、以下のような点に留意する

必要があります。

(夫婦染色体検査実施時の注意事項)

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カウンセリングが必要です。日本産科婦人科学会は、「出生前に行われる検査および診断では、十分な専門知識を持った医師等が実施することのほか、適正なカウンセリング体制が必要」としており、不育症の夫婦の染色体検査の実施に際しても、専門的なカウンセリングの体制が求められます。検査実施機関では、個人情報である遺伝情報の保護のほか、検査の意義、起こりうる問題点、結果の伝達方法等について、事前に説明することが望まれます。

検査結果を伝達する際にも、一方の配偶者が不利益をこうむらないようになどの配慮が必要です。遺伝情報は本人へ伝達することが原則ですが、不育症では、夫婦のどちらに原因があるかを特定することは、必ずしも夫婦の利益となりません。染色体異常があった場合に、夫婦どちらに原因があるか特定せずに結果を伝達するという選択肢も含め、予め夫婦の意思の確認をすることが望まれます。

#### 4) 内分泌代謝検査

甲状腺機能亢進・低下症、糖尿病などでは流産のリスクが高くなるため、これらの内分泌代謝疾患の有無を調べる検査を行います。

甲状腺機能 血液検査で甲状腺のホルモン検査 (fT4、TSH など) を行います。  
糖尿病検査 血液検査で糖尿病検査を行います。

甲状腺機能異常や糖尿病が見つかった場合には、内科医と連携の上、服薬や食事療法等の治療により、できるだけ機能を良好な状態に戻した上で、妊娠する必要があります。

#### 5) 流死産胎児絨毛染色体検査

流産の 60～80%は胎児(胎芽)染色体異常に起因するといわれ、リスク因子不明不育症の相当数を占めるのが胎児(胎芽)染色体異常の反復であると考えられています。特に、近年日本人女性の妊娠年齢が高年齢化し、染色体異常による流産数は増加していると推測されます。

本検査は、検査が可能な条件に限りがある(自宅で流産してしまった場合には検査できない)ことなどから広く行われているとはいえません。しかし、当該流死産の原因を知り得る数少ない方法のひとつであり、2回目以降の流産では可能な限り実施すべきです。

#### ②選択的検査

不育症管理に関する提言 2021 では、以下の検査を選択的検査としました。

- |   |
|---|
| <p>1) 子宮形態検査</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● MRI</li> <li>● 子宮鏡検査</li> </ul> |
|---|

## 2) 血栓性素因関連検査

- プロテイン S
- 第 XII 因子凝固活性
- プロテイン C
- アンチトロンビン (AT)
- APTT

## 3) 抗リン脂質抗体

- 抗フォスファチジルエタノールアミン (PE)抗体 IgG
- 抗フォスファチジルエタノールアミン (PE) 抗体 IgM
- フォスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン (PS/PT) 抗体

## 4) 自己抗体検査

- 抗 TPO 抗体
- 抗核抗体

一般に、有効性、安全性等が明らかな不育症の検査や治療については、保険適用となっております。有効性、安全性等が十分に確認されていない研究段階の検査や治療については健康保険が適用されません。今後の調査研究が望まれます。

## 6. 不育症のリスク因子別の治療

不育症の治療法については、科学的根拠の信頼度の度合いに差があります。ここでは、「不育症管理に関する提言 2021」及び関係学会の指針を踏まえ、不育症のリスク因子別に国内外の科学的根拠に基づいた治療法を示します。

なお、厚生労働科学研究班（齋藤班）では、流産胎児の約 80%に染色体異常が認められていました。つまり、流産回数が 2 回、3 回、4 回の場合、計算上、64%、51%、41%という高率で、単に偶発的に胎児染色体異常による流産をくり返した症例を含んでいる可能性を示しています。リスク因子についての検査の結果、特段のリスク因子が無い方は、治療を行わなくても、次回の妊娠が継続する可能性は高いと考えることができます。安易に根拠のはっきりしない治療を受けるのではなく、しっかりと説明や相談対応を受け、次回の妊娠に対する不安を取り除くことが重要です。

一方、治療を行っても再度流産してしまう場合もあります。その場合は、流産胎児の染色体検査や病理検査により、原因を確かめることが、次の妊娠を考える上で重要です。病理検査によって抗凝固療法などの適応を判断できる場合もあります。

なお、2 回までの流産既往の場合は、流産のリスク因子が無い場合もある場合も、臨床心理技術者もしくは産婦人科医によるカウンセリングや相談対応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厚生労働科学研究班（齋藤班）の成績で明らかとなっています。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することや、夫婦で参加する不育症学級などを企画し、参加を呼びかけることも有効と考えられます。

〈推奨検査を行った場合〉

### 1) 子宮形態異常

子宮に形態異常があっても、それが直接健康に影響を及ぼすことはないので、必ずしも治療の必要はありません。厚生労働科学研究班（齋藤班）の調査で、双角子宮、中隔子宮を有する方での流産胎児の染色体異常発生率（15.4%）が、正常子宮を有する場合の流産における染色体異常の発生率（57.5%）より低率であることが明らかとなり、双角子宮、中隔子宮では、胎児の染色体異常以外の原因による流産の割合が高いことがわかりました。子宮形態異常に対する手術療法の有用性は、まだ明らかになっていません。厚生労働科学研究班（齋藤班）では、中隔子宮では、手術を行った方が経過観察より、妊娠成功率が高く、双角子宮では、手術を行っても経過観察でも、妊娠成功率は同じでしたが、症例数が少なかったため結論を出すに至っていません。一方、中隔子宮、双角子宮でも手術を行わない経過観察で、診断後の最初の妊娠で 59%が、最終的には 78%が出産に至るという報告があります。弓状子宮では手術療法の有効性を示すデータは示されていません。

手術療法を行う場合、子宮形態異常によって手術の有効性や術式が全く異なるため、子宮形態異常のタイプを正しく診断することが非常に重要です。中隔子宮の手術療法には、お腹を切る方法（開腹術）と、お腹を切らずに中隔を切除する方法（子宮鏡下中隔切除術）があ

ります。

子宮形態異常と診断されるとすぐに手術を希望する患者さんが少なくありませんが、他に優先させるべき治療はないか、手術が本当に必要か、また手術をする場合どの術式を選択するかなどについて、個々の症例の背景因子などを考慮した総合的、専門的な判断が必要となります。

## 2) 内分泌異常

甲状腺機能亢進症及び低下症では、機能が正常になってから妊娠することが重要です。妊娠後も引き続き治療が必要です。また甲状腺機能亢進症は不育症のみならず、先天異常、早産、妊娠高血圧症候群のリスク因子にもなることが知られています。

糖尿病も、十分コントロールした上で、妊娠することが望めます。妊娠前から妊娠経過中、産後にわたり、血糖の管理・治療が必要です。

## 3) 染色体異常

夫婦のどちらかに均衡型転座などの染色体異常が発見された場合は、十分な遺伝カウンセリングを行うことが必要です。染色体異常の種類に応じ、染色体正常児を妊娠する確率や、着床前診断等のメリット、デメリット等を示した上で今後の方針を決める必要があります。均衡型転座というタイプでは最終的に60～80%が出産に至ることが最近判ってきました。現在のところ、体外受精時の着床前診断により、生児獲得率が高くなるという科学的根拠はありません。むしろ低いという報告が多いのが現状です。また、自然妊娠では、染色体転座保有者から0.4～2.9%というわずかな頻度ではありますが、先天異常を伴う不均衡型の児が生まれます。着床前診断では不均衡型の胚を検出することができるので、流産を減らすことができることに加えて着床前診断のもう一つのメリットと考えられます。なお、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（「着床前診断」に関する見解：2010年6月）ならびに細則（着床前診断の実施に関する細則、ならびに様式の改定について：2011年4月）を遵守し、倫理審査を経た上で実施する必要があります。

## 4) 抗リン脂質抗体症候群

抗CL $\beta$ 2 GPI複合体抗体、抗 $\beta$ <sub>2</sub>GPI IgG抗体、抗 $\beta$ <sub>2</sub>GPI IgM抗体、抗CL IgG抗体、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、12週間以上の間隔をあけて、くり返して陽性の際は、抗リン脂質抗体陽性と診断されます。抗リン脂質抗体陽性で血栓や産科異常（習慣流産、10週以降の流死産、妊娠高血圧腎症や胎盤機能不全による34週以前の早産など）の症状を伴う場合、抗リン脂質抗体症候群と診断します。抗リン脂質抗体症候群では、特に妊娠中から産褥期には血栓症のリスクが高まります。低用量アスピリンとヘパリンの併用療法については、有効性を示す科学的根拠があります。なお、



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）や、抗 PS/PT 抗体陽性例については、治療の必要性・有効性ともに、専門家の間でも、まだ結論が出ていません。

#### 5) 流産胎児（絨毛）染色体の異常

本検査を流産時に行なうことにより、今回の流産の原因が胎児の染色体異常であったのか、そうでなかったかを知ることができます。本検査で染色体異常の有無が分かった場合、結果に応じて次の妊娠に向けて対応策が見えてくる場合があります。

胎児（絨毛）の染色体異常が見つかった場合には、それが流産の原因であったと判断できます。この場合には、統計的にも次回の妊娠成功率が染色体正常だったときに比べて高いことが知られています。今回何らかの治療を行っていた場合でも、その治療が無効だったために流産したわけではないことが分かります。一方、染色体に異常がない場合には、母体側に原因がある可能性があり不育症原因精査の必要が出てきます。また、流産胎児の染色体検査結果から両親のいずれかに染色体異常（転座などの構造異常）が推測されることがあります。この場合には夫婦染色体検査が推奨されます。

#### <選択的検査を行った場合>

#### 5) プロテイン S 欠乏症

AMED 研究班のデータベース解析によると、少数例ではありますがプロテイン S 欠乏症では無治療群(1/5:20%)に対して、低用量アスピリン群(18/23:78.3%)、低用量アスピリン+ヘパリン群(10/11:90.9%)で有意に生児獲得率が高い事が分かりました。ただし、低用量アスピリン群と低用量アスピリン+ヘパリン群の生児獲得率に差は無い一方で、プロテイン S 欠乏症は深部静脈血栓症のリスク因子であり、血栓予防の観点から妊娠中のヘパリン投与が行われる場合もありますので、主治医と相談が必要です。

#### 6) 第XII因子欠乏症

AMED 研究班の解析では、少数例ではありますが第 XII 因子欠乏症では無治療群(3/11:27.3%)に対して、低用量アスピリン群(30/47:63.8%)、低用量アスピリン+ヘパリン群(17/24:70.8%)で有意に生児獲得率が高い事が分かりました。ただし、低用量アスピリン群と低用量アスピリン+ヘパリン群の生児獲得率に差はありませんでした。しかし、有効性を示唆する報告も多く、選択肢の一つとして、低用量アスピリン療法が挙げられます。

#### 7) 抗 PE 抗体陽性の場合

AMED 研究班の前向き臨床研究のデータベース解析によると、キニノーゲン依存性抗 PE 抗体陽性の不育症では無治療群[n= 52、生児獲得率 44.2% (23/52)]に比べて、低用量アスピリン群[n= 308、生児獲得率 72.1% (222/308) 、P=0.0002]、低用量アスピリン+ヘパリン群[n=305、生児獲得率 70.5% (215/305)、P=0.0004]で有意に生児獲得率が高い事が分か

りました(unpublished data)。低用量アスピリン群と低用量アスピリン+ヘパリン群の生児獲得率に差は無く、低用量アスピリン単独療法が考慮されます。

[注1] 不妊症治療（体外受精など）におけるアスピリン療法、ヘパリン療法について

体外受精など高度生殖補助医療を行ってもなかなか妊娠が成立しない場合に、アスピリン療法やヘパリン療法などが行われることがあります。しかし、こうした治療が不妊症の治療成績を向上させるエビデンスはありません。不妊症の治療と不育症の治療は異なることをしっかり認識することは、とても大事なことです。

ただし、不妊症治療後に妊娠しても繰り返して流産する方は、不妊症と不育症を併発しているとも考えられますので、不育症のリスク因子の検査をしてもらった方が良いでしょう。

[注2] リンパ球免疫療法について

以前は、不育症例に対して積極的に夫リンパ球免疫療法を行いましたが、国際共同研究で多くの症例を集めてその有効性を再検討すると、有効性は認められないという結果が得られました。それ以降、日本でも夫リンパ球免疫療法は行われなくなりつつあります。臨床研究として行われているケースもありますが、その際は移植片対宿主病を防ぐためにリンパ球に放射線を照射してから注射する必要があります。なお、不妊症例に対するリンパ球免疫療法については、有効性を示す科学的根拠はなく推奨されません。

[注3] ヘパリン在宅自己注射について

ヘパリンカルシウムの在宅自己注射は2012年1月に保険収載されました。また、関係学会から、ヘパリン在宅自己注射療法の適応と指針が出ています（URL：[http://www.jsognh.jp/common/files/society/demanding\\_paper\\_07.pdf](http://www.jsognh.jp/common/files/society/demanding_paper_07.pdf)）。

この指針では、次の(1)～(6)のヘパリン在宅自己注射の適応基準が示されています。

- (1) ヘパリンに対するアレルギーがなく、ヘパリン起因性血小板減少症（HIT）の既往がないこと。
- (2) 他の代替療法に優る効果が期待できるヘパリン療法の適応患者であること。
- (3) 在宅自己注射により通院の身体的、時間的、経済的負担、さらに精神的苦痛が軽減され、生活の質が高められること。
- (4) 以下の①～③のいずれかを満足し、担当医師が治療対象と認めた患者
  - ① 血栓性素因（先天性アンチトロンビン欠乏症、プロテインC欠乏症、プロテインS欠乏症、抗リン脂質抗体症候群など）を有する患者
  - ② 深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症既往のある患者
  - ③ 巨大血管腫、川崎病や心臓人工弁置換術後などの患者
- (5) 患者ならびに家族（特に未成年者の場合）が、目的、意義、遵守事項などを十分に理解し、希望していること。

(6) 医師、医療スタッフとの間に安定した信頼関係が築かれていること。

なお、抗リン脂質抗体症候群の診断における抗リン脂質抗体陽性は国際基準に則るものとし、抗 CL $\beta_2$ GPI 複合体抗体、抗  $\beta_2$ GPI IgG 抗体、抗  $\beta_2$ GPI IgM 抗体、抗 CL IgG、抗 CL IgM、ループスアンチコアグラント検査のうち、いずれか一つ以上が陽性で、12 週間以上の間隔をあけても陽性である場合をいう。現在のところ抗 PE 抗体、抗 PS 抗体陽性者は抗リン脂質抗体陽性者には含めない。

ヘパリンカルシウムの在宅自己注射が保険適用されたことの意義はきわめて大きく、これまで 1 日 2 回外来受診で注射をされていた患者さん方にとっては、とても大きな朗報です。

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 週間以内に複数回、その後も定期的に血小板数等を確認する必要があります。教育入院、もしくは外来での教育プログラムなどにより、患者さんの教育を行った上で、在宅自己注射を行う必要があります。

また、2016 年以降ヘパリンカルシウム 1 万単位の皮下注製剤も販売されているので、処方間違いには注意する必要があります。

## 7. 不育症の相談対応

流産や死産を体験した時に悲しい気持ちになることは正常な悲嘆過程と考えられます。しかし、不育症の場合は、繰り返される流死産の体験から、絶望、自責、無力感が長期に及ぶ「病的な悲嘆」に進展することがあります。不安障害やうつ病となり、妊娠をあきらめる女性も存在します。

過去の海外での報告からは、流産後早期には20～40%の女性が不安の症状を示すとされ、流産後6カ月間の強迫性障害（Obsessive-Compulsive Disorder: OCD）など不安障害の発症は15.7%（一般女性の1.5倍）とされます。流産後早期には28%の女性が抑うつ症状を持ち（一般女性の4.0倍）、3か月後で19%、6か月後で16%、12か月後でも9%の女性が症状を持っているとも報告されています。また、流産後6カ月間の大うつ病（精神科での治療を必要とするうつ病）の発症は10.9%（一般女性の2.5倍）との報告があります。

日本人女性のデータはあまりありませんが、不育症専門外来を初診した女性を対象とした研究では、不安障害領域に属する女性は8.0%、うつ病領域に属する女性は6.2%存在していたとの報告もあります。

日本では、周囲が流産、死産をなかつたことのように振る舞ったり、女性も悲しみを押し殺したりすることが多く、医療スタッフからもその精神状況が見えにくいため、支援が行われないうち時間が過ぎている場合も見られます。相談対応の際、必要な方については、精神科への受診を勧めることなどに留意することが重要です。以下に不育症の方のそれぞれの時点で必要な精神面への配慮等について記載します。

### 1) 流産、死産時の配慮

流産、死産を経験した時の病院の環境・対応について、約4割の不育症女性が「良くなかつた」と回答しています。声を出して泣くなどの行動により悲しみを表出できる場所、また、家族だけで過ごすことができる場所などを提供することは精神的な支援となります。

医療スタッフからかけられて嫌な気持ちになった言葉としては、「よくあること」や「(根拠なく)大丈夫」などが挙がっています。他にも、「あまり話を聞いてくれなかつたこと」や、「気持ちを理解してくれていないと感じたこと」もつらかつた経験として挙がっています。ご夫婦が希望する場合は、医療施設で胎児との出会いと別れを支援するグリーフケア・グリーフワークを行うことも、精神的な支援となります。また、不育症カップルの支援へ向けた、医師、助産師、看護師、カウンセラーなどによるチーム作りも重要です。

この時期の女性に対しては、周囲はどうしても腫れ物にされるような態度になりがちですが、流産、死産に対する身体的な問題だけでなく精神的苦痛を認識し、傾聴することが精神的な支援になります。

流産・死産を起こした後で、十分な精神的ケアを受けることができず悩んでおられる方が、相談窓口に来られた場合は、まずは相談してくれたことに感謝し、ゆっくりと話を聞き、時

には話したことを繰り返し、問題点を一つずつ明らかにしていくことで、本人自らが解決できるようにサポートすることが必要です。また誤った認識があれば、そのような認識を持った背景要因に配慮し、正しい認識を持つためのサポートを行うことが必要です。

## 2) 不育症検査中の配慮

抑うつや不安を持って相談に訪れる多くの不育症女性の中から、精神科的な治療を優先させるべき症例を見逃さないことが重要です。そのような方が相談窓口に来られた際は、医療機関と連携を取り、場合によっては医療機関への受診を勧めて下さい。精神疾患の既往は、流産後の精神疾患発症のリスク因子であり、親しい人の死という喪失体験もリスクとなるとされています。一部の医療機関では、不安や抑うつ状態を評価する心理テストなどを利用して、精神科的な治療の必要性を把握する試みも行われています。

抑うつ症状や不安の強い時期には、精神科や心療内科などとの連携も必要です。この場合も、精神科や心療内科への紹介だけで途切れてしまわないように、いつでも連絡してよいことを伝え、相談対応等続けることが重要です。

当然ながら、流産や死産をしたことだけが不安や抑うつの原因ではなく、「今後も子どもを持っていないのでは？」という不安が根底にあります。このため、産科医療機関において、正確な医療情報の提供や、検査の実施及び結果の説明、治療方針の決定、妊娠継続率の予測などの説明を行うことは、重要な精神的支援でもあります。不育症の検査を受けることで、不安や抑うつの症状が軽減される場合もあります。

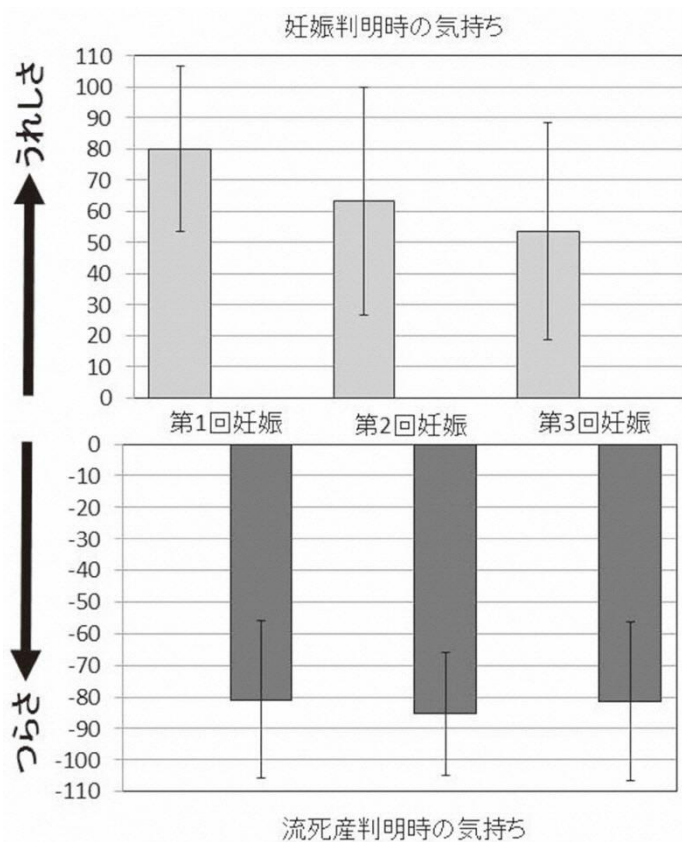
## 3) 妊娠中の配慮

流産を繰り返した女性にとって、妊娠初期の超音波検査は大きな意味を持ちます。見てほしい気持ちと怖いので見たくないという気持ちのアンビバレント（両面的）な心理状況と言えます。出血があった場合などは、胎児の心拍が確認できれば、精神的ストレスが緩和されます。心配なことがあれば、産科医療機関を受診するよう勧めて下さい。

不妊症カップルも妊娠が判明すると流産しないかという漠然とした不安を感じる場合が多いのですが、不育症カップルでは、妊娠前に比較して、妊娠したことで精神的ストレスは急速に増加します。流産・死産の回数が多くなるにつれて、妊娠したことへのうれしさは抑制されています（図 3）。このように、意識的に、あるいは、無意識にうれしさを抑制しているにも関わらず、その後に再び流産・死産となった場合は、悲嘆が軽減されるわけではありません。

相談に対応した人と不育症女性との人間関係が十分に構築されていない状況では、単に「がんばって」などの声かけは、さらにストレスを増す可能性があります。医療スタッフ、家族や支援者が「(一緒に) がんばろう」という態度で接することが重要です。

図 3. 妊娠が判明した時のうれしさと流産、死産となった時の辛さ



普段の精神状態を±0点、今までに最も辛かった経験を-100点、最もうれしかった経験を100点として評価（「ストレス・抑うつと不育症」産婦人科の実際 60:1503-1508, 2011）。流産、死産の辛さの程度は、いずれの場合でも強いのですが、流産、死産を繰り返したことで、妊娠時のうれしさが徐々に減弱しています。不育症例では妊娠した際のうれしさよりも流産、死産するかもしれないという不安が生じることを表しています。

#### （参考1）不安・うつ発症のリスク因子

高齢女性ほど悲嘆の程度が強いとの報告もありますが、女性の年齢との関連は見られないとの報告も多く見られます。不妊治療による妊娠が流産後の精神状態に関連しているかどうかについても確定していません。すでに子どものいる女性が流産、死産を経験した場合、精神症状の発生は少ないとの報告もあります。しかし、子どもを持った後に、流産、死産を何度も繰り返した場合には、子どものいないままに流産、死産を繰り返した場合よりも不安が強くなるとの報告もあります。

死産をした女性の研究では、妊娠期間が長いほど胎児への愛着が進むため死産後の悲嘆は、より高率で重症であるとされます。しかし、流産では、妊娠週数が長いほど、より抑うつ傾向が強いとの報告、妊娠初期の方がより抑うつ傾向が強いとの報告、妊娠週数とは関連

が見られないとの報告など様々な報告があります。

このような報告からわかることは、不安・うつ発症のリスクはどのようなカップルにでもあるので、相談に訪れた不育症カップルに対して、「子どもがいるから大丈夫」、「まだ2回目だから大丈夫」、「まだ形の見えない初期の流産だから大丈夫」など先入観を持って接することは適切ではないということです。

#### （参考2）誰を支援するのか

夫婦関係が不良な群では、流産後の女性の精神疾患の発症率が高いとの報告（6-4）がありますが、流産自体が夫婦関係を不良にしたり、流産後のうつ病発症が夫婦関係を不良にしたりするとも考えられます。

夫（パートナー）や社会の支援が不足している女性では流産後の悲嘆の程度が強いことが知られています。多くの夫は、社会通念や自分自身の価値観から、妻である流産、死産をした女性への支援者としての役割を強いられます。医療スタッフも、不育症女性のみを支援の対象と捉えがちですが、夫も妻と同様に精神的苦痛を感じている場合が多いと考えられます。夫への「奥さんを支えてあげて下さいね。」という言葉かけは、必ずしも適切ではないケースもあるので注意を要します。

不育症の女性のみを目を向けるのではなく、夫婦や家族を単位とした視点で、相談や支援を行う必要があります。夫や家族の支援が得られそうにない場合も、医療スタッフや相談センターのスタッフなどが支援者となることは有効です。場合によっては、夫婦で相談窓口に来ていただき、相談にのることも必要です。

#### （参考3）精神的支援の効果

妊娠前もしくは妊娠中に精神的支援（Tender loving care TLC：やさしさに包まれるような精神的ケア）を行うことにより、妊娠予後が改善されることが報告されています。厚生労働科学研究班（齋藤班）で、流産既往が2回で原因不明の場合（原因があればその治療に併用して）、カウンセリングを行うことで妊娠を継続し、赤ちゃんを授かる率（生児獲得率）が改善されることを報告しています（表2参照）。海外でも同様な結果が得られています。しかし、まだまだ研究の継続が必要な状況です。カウンセリングだけで妊娠が継続すると過信するのは不適切です。

この時期の不育症カップルの精神的苦痛を軽減するためには、精神的支援やカウンセリングが重要ですが、不育症カップルの中には、これらに抵抗感がある方もいますので注意が必要です。

カウンセリングだけが精神的支援（TLC）ではありません。妊娠前に、不育症のリスク因子の十分な検査を行うことで、リスク因子が判明すれば、治療方針や成功率を説明されて安心しますし、反対にリスク因子が見つからなかった場合も、特別な治療を必要としないことで安心することもあります。もし、原因が不明であることで不安が持続した場合も、夫、母

親、友人、あるいは、医療スタッフなどが話を聞いてあげたり、正確な情報を提供したりすることで不安の軽減につながります。夫婦で不育症に関する共通の認識を持つこと、超音波検査などで胎児の状態を観察すること、信頼できる医療スタッフが説明すること、職場や近所で気を使わないですむような配慮をすることなども精神的安定をもたらします。

表2. リスク因子不明不育症例に対する精神的支援の有用性

| 対 象  | 生児獲得率                         |                              | 報告者  |
|--|-------------------------------|------------------------------|--|
|  | 精神的支援<br>有                    | 精神的支援<br>無                   |  |
| リスク因子不明不育症<br>この頃はまだ抗リン脂質抗体症候群の概念はないためリスク因子不明に含まれている。子宮形態異常、染色体異常、内分泌異常の症例は除かれている。 | 86% (32/37)                   | 33% (8/24)                   | Stray-Pedersen et al.<br>AJOG 148:140-146, 1984.   |
| リスク因子不明不育症   | 73.8% (118/160)<br>(妊娠初期から来院) | 48.8% (20/41)<br>(妊娠初期に受診せず) | Clifford et al.<br>Hum. Reprod. 12: 387-389, 1997. |
| リスク因子不明不育症   | 79.4% (54/68)                 | 56.9% (29/51)                | 厚生労働研究班データ 2011.                                   |



## 8. 不育症に関するよくある相談事例

### 1) 「自分は不妊症？ 不育症？」

一般に自然流産は、全妊娠の10~20%に起こるとされており、特に、初期流産の場合は、ご本人も、月経が遅れて始まったと勘違いされ、気付かれないことが多くあります。流産を繰り返していても、医療施設で「たまたま、流産しているだけ」「胎児の染色体異常の場合が多いので、次をがんばりましょう。」「流産を繰り返しているけれど、最初に1人子供がいるから異常はないはず」などと説明される場合があります。生殖補助医療を主に行っている施設（ART施設）などでは、「卵子の質が悪かったので流産しただけ」と説明を受けている場合もあります。

自分が不妊症なのか不育症なのか区別できていない事例があります。不妊症と不育症は異なりますので、まずは、受診している医療機関などで、不育症のリスク因子の検査を受けた方が良いかどうかについて、たずねてみると良いでしょう。

### 2) 「誰もわかってくれない」

周囲は、不育症女性に対して腫れ物にさわるような態度で接しがちです。流産や死産もなかったことのように振る舞ったり、実際に忘れてしまったりする場合があります。周囲からの「子どもは、まだ？」「流産ってよくあること」「早くがんばらないと」などという言葉が、無神経でつらいと感じている場合は、相手と少し距離をおいてもらうことも1つの方法です。

しかし、相手が夫や一緒に暮らしている家族となると、そうするわけにもいきません。流産になるのではという不安から、妊娠すること、性交渉を持つことができなくなる場合があります。また、「死産になったり、生まれてすぐに亡くなったりした子どもの命日を夫が忘れていた。」「1人子どもがいるので、もう妊娠はあきらめるように言われた。」などの悩みも聞かれます。夫婦関係が悪くなり、離婚になる場合も見られます。夫婦のコミュニケーション不足、理解不足がある場合には、夫婦で話をする機会を作ってもらったり、不育症カップルや家族、それぞれの話を別々にお聞きしたりする場合があります。不育症のセミナーや講演会に夫婦で参加することをコミュニケーションの契機にしてもらうこともお勧めします。

### 3) 「自分のような人は他にいますか？」

不育症専門外来などでは、待合室で自然に不育症カップル同士が友達になっていることもよく見られます。しかし、通常の場合は、周囲の友人関係に流産を繰り返している方はいませんし、いたとしても隠していることも多く、他の人にはわかりません。不妊症専門の医療施設を受診していても、不育症カップルは孤独感を持っている場合があります。

不育症が稀ではないことをデータに基づいて説明することも必要ですが、当事者同士の触れ合いは、「自分だけではない」という実感とともに、精神的苦痛の緩和になります。このようなピアサポート体制は種々の疾患の患者間でも行われていますが、不育症に関しては、まだまだ不足しています。自然発生的にそのような会ができれば、理想的ですが、なかなか難しいのが現実です。相談センターなどで不育症の方々が一緒に集まって気軽にお茶を飲みながら話ができるような場所の提供をするなどの取り組みを行うことが望ましいと考えられます。

このようなことが困難な場合も、インターネットで不育症の方々がお互いにコミュニケーションをとることができるようなサイトがあることを紹介することも良いかと思います。ただし、不正確な情報を受け取る場合もあるので、情報を鵜呑みにせず、疑問点については相談センターや医療施設で尋ねるよう促すことが重要です。

## 9. 不育症についてのQ & A

Q 1 : 不育症とはどういう状態ですか？

A : 妊娠はするけれども、流産、死産や新生児死亡などを繰り返して結果的に子供を持たない場合、不育症と呼んでいます。習慣（あるいは反復）流産とはほぼ同意語ですが、これらには妊娠 22 週以降の死産や生後 1 週間以内の新生児死亡は含まれません。不育症はより広い意味で用いられています。

Q 2 : 不育症について相談するにはどうしたらよいですか？

A : 本書では 2 回以上の流産、死産の既往のある方を不育症と定義しています。流産の場合は、その多くは偶発性流産ですが、2 回以上繰り返す方はリスク因子をお持ちの場合があり、検査が勧められますので、主治医の産婦人科医師にまずご相談下さい。

Q 3 : 不育症でも妊娠、出産はできますか？

A : 不育症の方も、80%以上の方が出産することができるという報告もあります。不育症の方の多く（約半数）は、偶然、胎児染色体異常を繰り返した偶発的流産です。そのような方の場合は、特別な治療を行わなくても次回妊娠予後は良好なので、安心して妊娠できる環境が何より大切です。子宮形態異常や血栓症のリスクが高まる抗リン脂質抗体症候群、一部のプロテイン S 欠乏症、プロテイン C 欠乏症、第Ⅲ因子欠乏症などの場合は、治療が必要になることがあります。

Q 4 : 不妊症で体外受精を受けていますが、2 回とも赤ちゃんの袋が見えた後に流産しました。私は不育症でしょうか？

A : 赤ちゃんの袋が見えた後の 2 回の流産ですので、不育症になります。不妊症と不育症を併せもっている方は、少なくありません。厚生労働科学研究班（齋藤班）の班員に問い合わせしたところ、正確な値ではありませんが、不育症例の約 1～3 割程度の方が不妊症も併せ持っておられました。担当の先生と相談して、不育症のリスク因子の検査を受けることをお勧めします。

Q 5 : 一人目は特に問題なく妊娠し出産しました。その後流産が続いています。どうしたら良いでしょうか？

A : 一人目の妊娠の際、リスク因子があるのにもかかわらず、運よく出産された可能性もありますので、続発性不育症として、同じように不育症のリスク因子の検査をおすすめします。ただし、リスク因子が見つかる確率は出産経験のない不育症と比べて少ないと言われています。リスク因子が見つからなければ、たまたま偶発的胎児染色体異常による流産を

繰り返した可能性が高い、とご理解下さい。

Q 6 : 不育症の診断で悩む女性はどれくらいいますか？

A : 正確な数字は明らかではありません。厚生労働科学研究班（齋藤班）の名古屋市立大学の検討では妊娠を経験した女性の中で3回以上の流産の経験のある方は0.9%、2回以上の流産の経験のある方は4.2%でした。日本では正確な数は判りませんが、毎年妊娠される方のうち数万人が不育症の可能性がります。いずれにしても不育症は決してめずらしいものではありません。

Q 7 : 流産はどれくらいの頻度でおきますか？

A : 女性の年齢にもよりますが、妊娠が確認された例の10~20%程度が流産になると言われています。ただし年齢が35歳以上になると流産率は上昇してきます。なお、妊娠反応陽性となった後、子宮の中に赤ちゃんの袋が確認される前に流産してしまう生化学的妊娠（流産）はもっと高率（30~40%）に起こりますが、通常生化学的妊娠は流産回数には含めません。

Q 8 : 流産が起こるのはいつごろが多いのですか？

A : 妊娠12週未満の早期流産が大部分（全流産の約90%）を占めます。妊娠12週以降22週未満の後期流産の頻度は少ないとされています。厚生省心身障害研究班報告書（平成3~5年度）によると全妊娠に対する流産率は早期流産が13.3%、後期流産が1.6%と報告されています。

Q 9 : 女性の年齢は流産と関係しますか？

A : 妊娠の年齢が高齢になると流産率が增加すると考えられています。海外の報告ですが、母体年齢35-39歳で流産率が25%、40歳以上になると流産の頻度が51%との報告があります。

Q10 : 不育症の原因は何ですか？

A : 妊娠初期の流産の大部分は胎児（受精卵）の偶発的な染色体異常が原因で、両親のリスク因子が原因になっている場合は少ないとされています。そのため、1回の流産でリスク因子を調べる必要はありません。2回~3回以上流産を繰り返す場合は、両親のどちらかにリスク因子がある場合があるので、検査をお勧めします。1回の流産でも妊娠10週以降の場合では、母体の要因が大きくなっていくとされていますので、検査をする意義はあると考えられます。夫婦の染色体異常に加えて、妻側の要因としては、子宮形態異常、内分泌異常、凝固異常など種々の要因があります。厚生労働科学研究班（齋藤班）では、詳しく調べてもリスク因子がわからない場合が64%ほどありました。その多くは、偶発的な胎児の

染色体異常を繰り返しただけと考えられています。

Q11：不育症のリスク因子の検査にはどのようなものがありますか？

A：流産等を2回以上繰り返す場合には、不育症のリスク因子の検査が勧められます。血液検査により、夫婦それぞれの染色体の検査、糖尿病や、甲状腺機能などのホルモン検査、凝固因子検査（血を固める働きをみる）、抗リン脂質抗体測定などを行うこともあります。子宮の形の異常を調べるために子宮卵管造影検査や超音波検査を行います。必要に応じてMRI 検査などを追加して行う場合もあります。リスク因子の有無を調べることにより、次の妊娠に役立てることが出来ます。

Q12：不育症の治療にはどのようなものがありますか？

A：検査で見つかったリスク因子について治療を行います。内科疾患やホルモン分泌異常が見つかった場合にはその治療を行います。凝固因子異常や抗リン脂質抗体症候群では、抗血栓療法（アスピリン内服やヘパリン注射）を行う場合もあります。原因不明不育症に対しては、積極的な治療をしない経過観察で比較的良好な結果が得られています。治療した症例、経過観察の症例をふくめて、不育症外来を受診した方は、最終的に約80%以上が出産に至るという報告もあります。

Q13：流産をくり返してから、気分が落ち込んで外出もできなくなりました。仕事もずっと休んでいます。どうすれば良いでしょうか？

A：流産・死産の後で、うつになる方は少なくありません。まずは、今の気持ちを書き出してみましょう。また泣くのを我慢する必要はありません。御主人や家族の方に正直に今の気持ちを伝えて下さい。職場の方にも、勇気を持って事情を話すことは、時には必要です。このようなことをしても、解決できない場合、担当の産婦人科を受診し、症状を説明し、対応を御相談下さい。重度なうつの場合、精神科や心療内科への紹介等が必要になる場合があります。このような場合、担当の産婦人科医とよく相談して下さい。

Q14：流産・死産したことを、いつまでも忘れずにいます。夫は流産・死産直後は、同じように悲しんでいましたが、今では流産・死産のことを忘れたようで、そのことが許せません。

A：女性は流産をした場合、自分の子宮から赤ちゃん（胎芽）が出たという実感があり、長い間忘れることができません。一方、男性はそのような感覚がないため、このような感情の乖離が起こってしまうことがあります。ご夫婦で相談に来ていただくなどして、女性の気持ちをはっきりと伝えていただくことで、男性側も女性の気持ちを理解できるようになります。不育症をお二人で共有していただき、お二人の意志で不育症治療についても相談していただければと思います。

Q15:2回流産を繰り返したので、次の妊娠が恐くなってずっと避妊しています。なかなか、次の妊娠に臨めないのですが、年齢も35歳になり、どうすれば良いのか悩んでいます。

A:不育症の方の多くは、偶然胎児染色体異常をくり返した偶発的流産です。リスク因子にもよりますが、不育症の方でも最終的には80%以上の方が出産することができます。ただし、年齢が上がるにつれて、流産率は増加しますので、早めに産婦人科医を受診し、まずは検査をされてはいかがでしょうか。

Q16:子供が欲しくて、薬局で買った妊娠診断薬で頻回に検査していますが、陽性だったので産婦人科医を受診したところ、子宮の中に赤ちゃんの袋が確認できず、初期の流産だといわれました。このようなことが2回続いています。私は不育症でしょうか？

A:妊娠検査薬の感度が上がったため、子宮の中に赤ちゃんの袋が見える前に検査で陽性となり、その後、月経が来てしまい、赤ちゃんの袋が見えないケースが経験されるようになりました。このような場合を生化学的妊娠と呼びます。以前は化学流産と呼んでいましたが、何の異常もないカップルでも30%~40%と高率に起こっていることが判り、生化学的妊娠と呼ばれるようになりました。現在の不育症の定義にはあてはまりませんが、繰り返す場合は医療機関等に御相談ください。

Q17:不育症のため産婦人科医を受診しましたが、医療機関ごとに検査の内容も治療方針も異なるので、とまどっています。どうしてでしょうか？

A:不育症に対する検査や、治療方針はこれまで定まったものがなく、混乱が起きていました。そのため、厚生労働科学研究班(齋藤班)では、「不育症管理に関する提言」を取りまとめ、全国の産婦人科医療機関に2011年3月に送付しました。このような混乱は、少しずつ減少しています。十分に担当の先生方と相談し、ご自身が納得のいく検査や治療を受けることをお勧めします。なお、最新の「不育症管理に関する提言2021」は、ホームページ(<http://fuiku.jp>)に掲載されていますので参照下さい。

Q18:不育症検査を受けたのですが、すべて正常なので治療する必要はないといわれました。自費検査を含めて特殊な検査をできる病院に行った方が良いのでしょうか。とても不安です。

A:不育症の検査を行なっても、6割以上の方は、はっきりとしたリスク因子がわかりません。一般に、流産の約80%は赤ちゃん(胎芽、胎児)の偶発的な染色体異常で起こりますので2回流産した場合、計算上64%が偶発的事例、3回流産した場合は51%が偶発的事例ということになります。偶発的な染色体異常は、カップルに何も異常がなくても、たまたま赤ちゃんに異常が起こるケースですので、特に治療をしなくても、次の妊娠時には高い確率で出産に至ることが、厚生労働科学研究班(齋藤班)でも判っています。カウンセリング等で十分にお話を聞いた方が、次回妊娠成功率が高くなるという報告もありますの

で、相談窓口や医療機関で十分な時間をとって相談されてはいかがでしょうか。

Q19: 子宮の形が悪いと言われました。手術は必要でしょうか？手術をせずにすむ方法はありませんか？また、生まれてくる子が女の子だと、同じような子宮になるのでしょうか？また形態異常（奇形）の子になるのでしょうか？

A: 子宮の形態異常（子宮奇形）では手術を行うこともあります。手術の有効性については十分に解明されていない場合があります。主治医の先生とよく相談して決める必要があります。子宮に形態異常があるからといって、そのために赤ちゃんに形態異常が出ることはありません。ご安心下さい。

Q20: 私（夫）の染色体異常が不育症の原因と言われました。どうしたら良いのでしょうか？また、染色体異常は遺伝するのでしょうか？

A: 染色体異常は持って生まれたもので治すことはできませんが、染色体異常があっても出産できる可能性は十分にあります。均衡型転座というタイプでは最終的に60～80%が出産に至ることが最近判ってきました。出産の確率や赤ちゃんへの遺伝については、染色体異常の種類によって異なりますので、しっかりと遺伝カウンセリングを受けることが大切です。

Q21: 免疫療法（夫リンパ球移植療法）の治療成績や手技などについて教えてください。

A: 以前は、不育症（習慣流産）の場合に免疫療法（夫リンパ球移植療法）が行われていましたが、最近、治療の有効性が認められないという結果が得られ、アメリカでは研究目的以外には実施しないように勧告されています。日本でも行われなくなりつつあります。臨床研究として行われる場合は、治療成績などについて十分な説明を受けて治療を選択する必要があります。なお、リンパ球を放射線照射せずに注射した場合、宿主対移植片反応（GVHD）という重篤な副作用が起こることがあります。そのため、本委員会ではリンパ球免疫療法は原則的に勧めません。

Q22: 不育症検査をしてもらうと血栓を起こしやすい体質だと言われ、アスピリンとヘパリンが必要だと言われました。妊娠中ですが、胎児への影響はないのでしょうか？

A: 妊娠中の薬の使用については、事前にその必要性、効果、副作用などについて十分に説明を受けることが必要です。医学的な必要に応じ、アスピリンやヘパリンが使用されることがあります。海外の大規模な疫学調査では、妊娠中のアスピリンと先天異常児の因果関係は認められていません。また、ヘパリンは胎盤を通過せず、赤ちゃんには移行しません。どちらもアメリカ食品医薬品局のリスクカテゴリーではC（危険性は否定できない）となっています。しかし、血栓を予防する作用のあるワルファリンは、胎盤を通過し胎児に異常を生じるため、妊娠中には使用できません。ヘパリン在宅自己注射の実施に際しては、しっか

りと注射手技の教育を受けた上で、出血が止まらない、意識障害、冷や汗、まひなどの症状があれば、すぐに医療機関に連絡することが必要です。

へパリンの在宅自己注射に関しては、関係学会の指針も出ています。

[http://www.jsognh.jp/common/files/society/demanding\\_paper\\_07.pdf](http://www.jsognh.jp/common/files/society/demanding_paper_07.pdf)

Q23：不育症治療をして出産した場合、次の妊娠も不育症治療が必要となりますか？

A：不育症のリスク因子〔原因〕にもよりますが、次の妊娠でも同じように治療が必要となる場合があります。担当の先生とよく相談してみてください。

Q24：不育症の場合、妊娠前の普段の生活で注意することは何でしょうか？

A：不育症では、不安やうつなどの精神的な問題が起きることがあります。悩みや疑問について、主治医の先生に良く相談しておくことが大切です。不育症についてきちんと説明を受けることは妊娠予後にも良い効果をもたらします。喫煙は流産に関与する可能性があるため禁煙した方が良いでしょう。過度のアルコールも控えるようにして下さい。

Q25：なぜ、保険が効かない検査や治療があるのですか。

A：一般に、有効性、安全性等が明らかな不育症の検査や治療については、保険適用となっております。有効性、安全性等が十分に確認されていない研究段階の検査や治療については健康保険が適用されません。今後の調査研究が望まれます。



## 不育症相談対応マニュアル

令和3年3月31日発行

令和2年度厚生労働科学研究費補助金

(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業(健やか次世代育成総合研究事業分野))

課題番号: H30-健やか-一般-006

### 「不育症管理に関する提言」改訂委員会編

|       |   |
|-------|---|
| 竹下 俊行 | 日本医科大学大学院女性生殖発達病態学分野 教授                       |
| 齋藤 滋  | 富山大学学長  |
| 藤井 知行 | 医療法人財団順和会山王病院病院長/国際医療福祉大学大学院 教授               |
| 山田 秀人 | 医療法人溪仁会手稲溪仁会病院 不育症センター長 オンコロジーセンター ゲノム医療センター長 |
| 杉 俊隆  | 杉ウィメンズクリニック院長・不育症研究所長                         |
| 中塚 幹也 | 岡山大学大学院保健学研究科 教授                              |
| 倉橋 浩樹 | 藤田医科大学総合医科学研究所 分子遺伝学研究部門・教授                   |
| 永松 健  | 東京大学医学部附属病院女性診療科・産科准教授                        |
| 福井 淳史 | 兵庫医科大学産科婦人科学講座 准教授                            |
| 出口 雅士 | 神戸大学大学院医学研究科地域社会医学・健康科学講座 地域医療ネットワーク学分野・特命教授  |
| 森田 恵子 | 富山大学附属病院産科婦人科                                 |