

AMED 研究 不育症の原因解明、予防治療に関する研究を基にした 不育症管理に関する提言 2019

1) 不育症の概念

2 回以上の流・死産の既往がある場合を不育症 (recurrent pregnancy loss) とする。異所性妊娠や絨毛性疾患 (全胎状奇胎、部分胎状奇胎) は、流産回数に含めない。すでに生児がいる場合でも、2 回以上の流・死産の既往があれば不育症に含める。生化学的妊娠 (biochemical pregnancy) は現在のところ、流産回数には含めない。ただし ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group 2017 では、生化学的妊娠を流産回数に含めているので、くり返す生化学妊娠については不育症に含めるか否かにつき、今後、日本でも検討していく必要がある。

2) 不育症の頻度

流産は 10~15% の頻度で生じる。2 回以上の流産の頻度は、欧米では 0.8~1.4% (Stray-Pederson and Lorentzen-Styr. Scand J. Infect Dis. 1979; 11: 159-165, Fertility and Employment. The Danish Data Archives No. 0363. 1979, Larsen, *et al.* BMC Med. 2013; 11: 154.)、3 回以上の流産既往の頻度は 0.8% (Alberman. The epidemiology of repeated abortion. Early pregnancy loss. Springer. 1988. pp9-17.) とされている。本邦では一般の市民による問診により、2 回以上の流産既往は 4.2%、3 回以上の流産既往は 0.88% (Sugiura-Ogasawara, *et al.* JOGR. 2013; 39: 126-131.) と報告されており、欧米より高値となっている。日本では 2 回以上の流産既往歴のある不育症が約 3.1 万人存在し、うち 6,600 人が 3 回以上の流産歴を持つ不育症と推定される。

3) 不育症の検査・スクリーニング法

2011 年に厚生労働研究費補助金成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業「不育症治療に関する再評価と新たな治療法の開発に関する研究班を基にした不育症管理に関する提言」がまとめられたが、2019 年に最新の知見を含めたスクリーニング法を研究班で提示した。臨床的エビデンスがあるものを一次スクリーニングとし、リスク因子の可能性はあるが不十分なものを選択検査としその他、研究段階の検査を列記した。また、スクリーニング法として推奨しない検査を新たに追加した。

なお、各地方自治体では、不育症相談窓口や不育症の公費助成を行っているため、「不育症そだってねっと」、Life Trek「妊活・子育て情報ブログ」、各自治体のホームページなどを参考にしていきたい。

【不育症一次スクリーニング】

【推奨スクリーニング】

1. 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： 女性の肥満は流産率の増加のみならず、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、アルコール
摂取歴： 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。
- カフェイン取得： 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。

2. 子宮形態異常

子宮形態異常は、不育症例で一般対象より高頻度に認められ、流産とも関連するために、不育症スクリーニングとして推奨される。

経腔 3D の超音波法が感度、特異度とも高く推奨される。その次に推奨されるのはソノヒステログラフィーである。子宮卵管造影検査(HSG)はヨードや放射線被ばくの影響がある。MRI 検査は1次スクリーニング(3D 経腔超音波検査、ソノヒステログラフィーなど)で異常を認めた際に施行しても良い。なお MRI 検査は子宮の形態異常のみならず、泌尿生殖器系(腎臓も含めて)の精査にも有用である。

3. 内分泌検査

甲状腺機能: TSH、TPO 抗体、fT4

顕性甲状腺機能低下と流産は明確な関連性があるため、TSH、fT4 値を測定し、異常があれば TPO 抗体を測定する。

その他の内分泌検査

その他、PCOS のスクリーニング(LH、アンドロゲン、インスリン、血糖値)、プロラクチン値、AMH 値については、不育症との関連性がないため、一次検査には含めない。

4. 夫婦染色体検査

AMED 研究「不育症の原因解明、予防治療に関する研究」(齋藤班)のデータでも、夫婦染色体検査の実施率は 37.3%と低値であり、患者にとってはハードルの高い検査となっている。夫婦染色体検査は、一次スクリーニング検査に含めたが、本検査を強要してはならない。検査を施行するにあたり、検査のメリット、デメリットを十分に説明する必要がある。なお、ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group (2017)では、夫婦染色体検査を一次検査としてルーチンに勧めないと記載されている。繰り返すが、十分な検査の説明と同意のもと、検査を行なうべきである。

検査結果を開示する際にも十分な説明と同意が必要となる。結果によっては一方の配偶者がそれによって不利益を得ないように配慮が必要である。本来の遺伝情報は、クライアント本人に開示することが原則であるが、不育症に対する染色体検査の結果を開示する際に、夫婦のどちらかが染色体の構造異常を有している場合、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、予め意思の確認をすることが望まれる。不育症への対応策を考えるうえで、夫婦のどちらかを特定することは、必ずしも夫婦にとって利益につながらないからである。

5. 抗リン脂質抗体

抗リン脂質抗体は流・死産、妊娠高血圧腎症と関連があるため、一次検査として推奨する。

- ・ 抗 CL β_2 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 aPTT 法が保険収載されている)
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。
陽性が持続 : 抗リン脂質抗体症候群と診断する
陽性から陰性 : 偶発的抗リン脂質抗体陽性例と診断する

【選択的検査】

6. 血栓性素因スクリーニング

ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group (2017)では血栓性素因は妊娠中の血栓形成の要因となるが、流産との関連性は低いため、血栓性素因スクリーニングを不育症スクリーニングに含めないとしている。一方、本研究班では少数例であるが、プロテイン S 欠乏症、第 XII 因子欠乏症では無治療群に対して、低用量アスピリン群、低用量アスピリン+ヘパリン群で有意に生児獲得率が高いこと、ならびに抗プロテイン S 自己抗体、抗 XII 因子自己抗体が、これら低下症例で検出される事を認めている。しかも、これらの自己抗体(抗プロテイン S 抗体、抗第 XII 因子抗体)とも EGF ドメインを認識し、胎児や胎盤の発育に重要な役割を果たす EGF に対しても交叉反応を示す事より、妊娠継続には悪影響を及ぼすと考えられる。そのため、選択的項目として第 XII 因子活性、プロテイン S 活性を前回と同様にスクリーニング因子として加えた。

- ・ プロテイン S 活性
- ・ 第 XII 因子活性

7. その他の抗リン脂質抗体

- ・ 抗 PE IgG、抗 PE IgM

抗 PE IgG、抗 PE IgM は欧米では計測されていないため、十分なエビデンスとはなっていないが、本研究班でのデータベースでの結果では無治療群に比し、治療群（低用量アスピリン群、もしくは低用量アスピリン+ヘパリン群）で有意な生児獲得率の増加を認めているため、選択的検査とした。

8. 流産検体の病理学的検査

血栓形成やフィブリン沈着などの所見があれば、血栓性素因スクリーニングや抗リン脂質抗体の精査が推奨される。また好中球の浸潤は、感染症の関与を示唆する。

9. 流産検体の染色体検査

自費検査とはなるが、治療を行なった後での流産検体での染色体検査は、その後の治療を考える上で、極めて重要である。染色体異常が認められた場合、現治療を継続し、再度、早めの妊娠トライが望ましい。一方、胎児染色体正常であった場合、治療法の再考が必要となる。

【研究的段階の検査】

1. 免疫学的検査

- ・ 末梢血: NK 活性、NK 細胞率、制御性 T 細胞率
- ・ 子宮内膜: CD56^{bright} NK 細胞率、CD56^{dim} NK 細胞率、KIR 陽性率、
制御性 T 細胞

免疫学的異常により、流産が引き起こされる事は、ヒトでも確認されてはいるが、スクリーニング方法については、未だ研究段階である。

2. その他の抗リン脂質抗体

- ・ 抗 PS/PT IgG、抗 PS/PT IgM

抗 PS/PT IgG、抗 PS/PT IgM 抗体は血栓症との関連が示されてはいるが、不育症との関連性については、まだ研究段階にある。また本研究班の谷村らによって発見された抗 β_2 GPI/HLA-DR 抗体などのネオセルフ抗体については研究の緒についたばかりであり、検査も受注できない。

【推奨されない検査】

1. 免疫学的検査

- ・ 夫婦 HLA 検査(一致率)
- ・ ブロッキング(遮断抗体)抗体検査、混合リンパ球培養(MLR)検査
- ・ 抗 HLA 抗体
- ・ サイトカイン定量(インターフェロン、TNF α 、CSF、TGF β など)、
サイトカイン polymorphism

これらは古典的な検査であり、現在ではその有効性は認められていないので、現時点では推奨されない。

2. 内分泌的検査

- ・ LH
- ・ P4 値
- ・ Androgen
- ・ プロラクチン
- ・ AMH
- ・ インスリン

上記のホルモン値異常と不育症との関連性はないので、スクリーニング検査として推奨されない。

4) 不育症のリスク因子毎の治療

1. 子宮形態異常

中隔子宮の手術療法(子宮鏡下中隔切除術、TCR)の有用性に関しては、ランダム化比較試験が存在しないため各種ガイドライン(ESHRE、ASRM など)でも高いエビデンスをもって推奨するには至っていない。しかし、多くのコホート研究でTCRの有用性が示されており、前回不育症研究班において、中隔子宮での手術療法は経過観察群に比べ妊娠成功率が高いこと示している(Sugiura-Ogasawara M, *et al.* J Obstet Gynaecol 2015;35: 155-158.)。今回の研究班における議論でも、不育症の原因として中隔子宮が考えられる症例には積極的にTCRを勧めるべきであるという意見が大半であった。

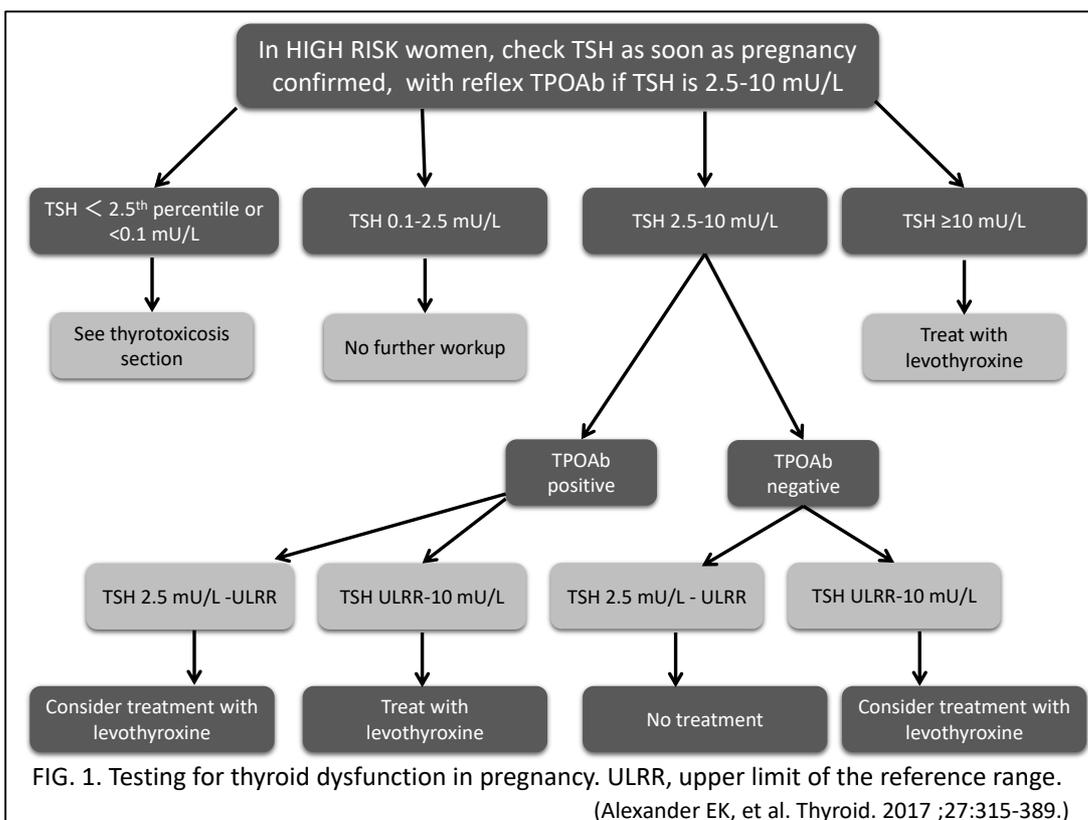
一方、手術療法では手術後1年後の妊娠率が52%と低下していたとの報告があり(Venturoli, *et al.* Arch Gynecol Obstet. 2002;266:157-159.)、本研究班の検討でもTCR術後に続発性不妊となることがあり、その率は比較的高齢の女性に対して施行した場合に高いことを報告した(Ono S, *et al.* Reprod Med Biol. 2017;29:17:77-81)。

したがって研究班としては、中隔子宮に対するTCRは有効であるが、その実施にあたってはメリットとデメリットを十分に説明し患者背景などを慎重に勘案して実施するよう提言したい。

これまで中隔子宮における流産発症のメカニズムは明らかではなかった。今回子宮中隔部における免疫細胞群を検索したところ、子宮中隔部ではある種の樹状細胞の集積が抑制されている事を見出し、さらにこの樹状細胞の集積抑制は中隔部からのケモカイン産生低下に起因する可能性が示唆された。中隔部を取り除く事は、着床、初期妊娠維持に不適當な部位の除去を意味し、中隔子宮に対する手術療法の有用性を支持する結果となった。

2. 甲状腺機能異常

不育症を呈する顕性甲状腺機能低下症例は、レボチロキシンによる適切な治療が必要である。潜在性甲状腺機能低下症(TSH2.5~10.0mIU/L でfT4 値正常)では、米国甲状腺学会(ATA)の旧ガイドラインに沿って、妊娠第一三半期の TSH の正常上限値を 2.5 mIU/L に設定し、それ以上に対してレボチロキシンが投与された時期があった。現在の ATA ガイドライン(2017)では、施設ごとに正常上限値を設定し(4.0mIU/L が目安となるが、国や地域で異なる)、TSH:2.5mIU/L 以下は治療せず、TSH2.5-10mIU/Lである場合、妊娠初期に抗 TPO 抗体陰性では、TSH:2.5mIU/L~正



常上限値以下は治療せず、TSH:正常上限-10mIU/L 以上で治療を推奨している。また抗 TPO 抗体陽性症例では、TSH:2.5mIU/L~正常上限は治療を考慮、TSH:正常上限~10mIU/L で治療を推奨している。

ヨード摂取量が多いわが国における TSH の正常上限値は明らかでない。AMED 研究班のデータベースでは、TSH<2.5 mIU/L、TSH:2.5~4.0mIU/L、TSH≥4.0 に分けた妊娠予後を比較し、各群間で生児獲得率に有意差はなかった。ただし、本データベースではレボチロキシン治療に関する情報が含まれていないため、治療の有無を踏まえた検証が今後の課題である。現状においては ATA ガイドラインに準拠し、正常上限値については TSH 4.0mIU/L を参考として各施設での治療の要否を判断されたい。

尚、ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group (2017)では、潜在性甲状腺機能低下例では、妊娠初期に TSH とFT4 を測定し、顕性甲状腺機能低下が認められた場合、レボチロキシンを投与する事を推奨している。

3. 染色体異常

夫婦のいずれかに均衡型転座などの染色体構造異常がある場合、流産を回避する目的で着床前診断を行うという選択肢がある。システマティックレビュー (Frassen, *et al.* Hum Reprod Update. 2011;17:467-475)によると、着床前診断 (PGT-SR、PGD) は、生児獲得率を上昇させないと結論づけている。Ikuma らの報告では (PLoS ONE. 2015;10:e0129958.)、生児獲得率は着床前診断群で 37.8%、自然妊娠で 53.8%と着床前診断群で低い傾向があった (OR 0.52、95%CI:0.22-1.23)。しかし、着床前診断群では流産率が低下し、累積生児獲得率と妊娠までの期間については差がなかった。現時点では着床前診断により流産率は低下するが、生児獲得率の増加は期待できない事を十分に説明の上、患者の同意を得た上で、着床前診断検査を行なうべきである。近年の次世代シーケンスなどの解析手法の進歩に伴い研究の段階であるが、治療成績 (生児獲得率) が向上している。アプローチとしては、夫婦の染色体検査を行うことになるが、流産物の染色体検査を行うことも情報になる場合がある。夫婦のいずれかに染色体構造異常が同定された場合、着床前診断に関して十分な遺伝カウンセリングを行う。その際、染色体構造異常を持つ不育症例の累積生児獲得率は染色体正常カップルと比べても決して低くないことにも触れる。第三者機関による遺伝カウンセリングも必須である。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を遵守する。着床前診断の希望があった場合は、施設認定を受けた施設から日本産科婦人科学会に申請し、承認された場合において施設内倫理審査を経た上で実施する。

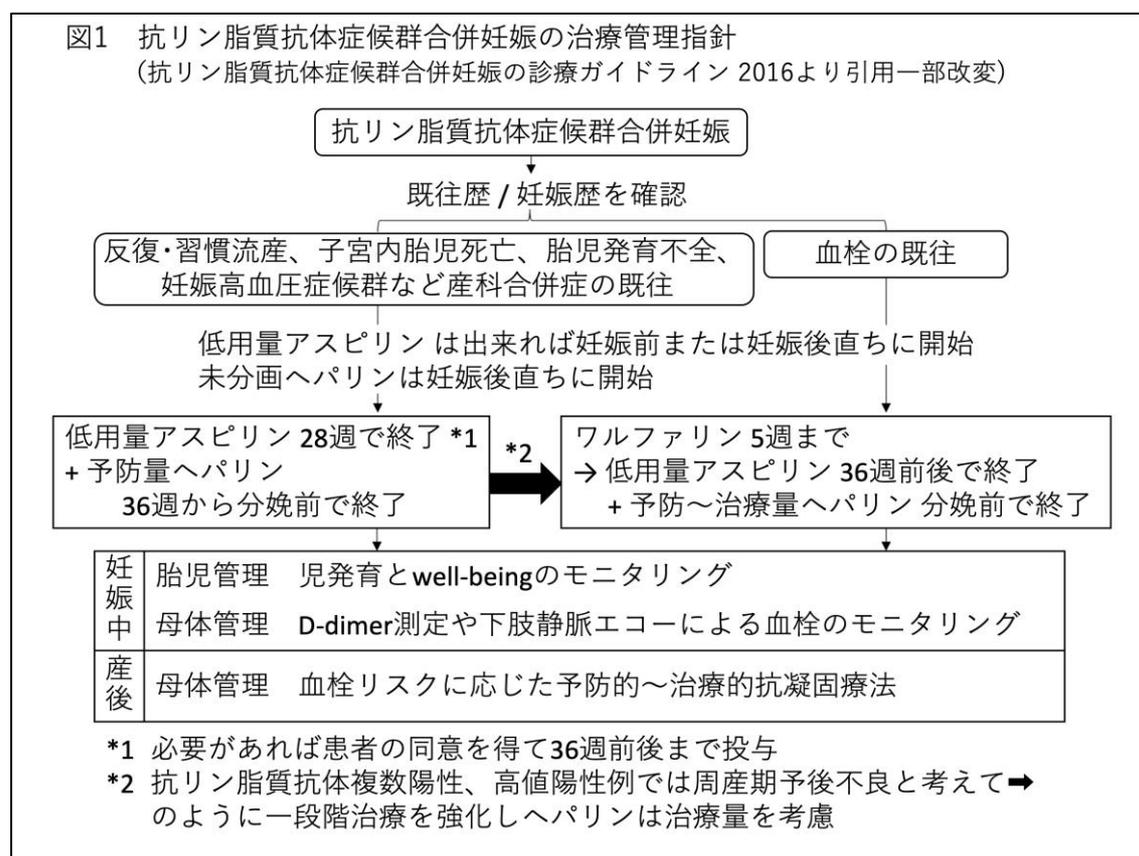
4. 抗リン脂質抗体症候群

抗リン脂質抗体 (抗 CLB₂GPI 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) 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。抗リン脂質抗体症候群の札幌クライテリア・シドニー改変国際分類基準案の検査基準では、99%タイル以上を陽性としている (Miyakis S, *et al.*: J Thromb Haemost 2006;4: 295-306)。抗 CLB₂GPI 複合体抗体、抗 CL 抗体、ループスアンチコアグラント以外にも、不育症との関連が示唆される抗リン脂質抗体 (抗 PS/PT 抗体、抗 PE 抗体など)

が報告されているが、現時点では研究的検査として位置づけられる。

1) 抗 CL_{B2}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のうちいずれか 1 つ以上が、くり返し陽性の場合

低用量アスピリン(1 日 81~100mg)+ヘパリンカルシウム(5000 IU×2/朝・夕 皮下注)が基本的な治療法である。「抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の診療ガイドライン」(抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の治療及び予後に関する研究班 2016 年)による管理治療指針を【図 1】に示す。反復・習慣流産、子宮内胎児死亡、胎児発育不全、妊娠高血圧症候群など産科合併症の既往がある場合にはアスピリンとヘパリン予防量(5,000 単位×2/日: 12 時間毎 合計 10,000 単位/日)、血栓の既往があればアスピリンとヘパリン治療域量(12,000~20,000 単位/日)を投与する。



アスピリンは妊娠前からの投与が望ましい。ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group (2017)においても、アスピリンの投与は妊娠前からの投与を勧めている。投与期間は我が国の添付文書では分娩前 12 週の投与は禁忌となっているため、妊娠 28 週までとするが、欧米では 36 週までの投与が一般的である。このよ

うな制限がなされているのは日本のみであるので、班員としては薬剤添付文書の改定を希望している。妊娠 28 週以降にアスピリン投与することで、胎児動脈管閉鎖が危惧されていたが、低用量アスピリンであれば、動脈管収縮がない事が研究班で報告されている(Miyazaki, *et al.* J Obstet Gynecol Res. 2018;44:87-92)。そのため必要と判断すれば患者の同意を得て妊娠 28 週以降も継続してよいが、妊娠 36 週までを目安とする。分娩時の出血傾向や麻酔合併症について配慮し、各施設の状況により判断する。

ヘパリン治療は妊娠判明後直ちに開始する。ワルファリンを使用している例では遅くとも妊娠 5 週末までにヘパリンに切り替える。ヘパリン治療の終了時期は、既往産科合併症の重症度と発症時期や各施設の状況によって決める。妊娠 36 週または分娩前までの投与を基本とし、産後の抗凝固療法も考慮する。抗リン脂質抗体複数陽性ないし抗体価著明高値の場合は、予後不良のリスクが高いとの報告があるため、治療を強化してヘパリン治療域量の投与を考慮する。慎重な妊娠、産後管理が必要である。特に、帝王切開術後は、血栓症予防対策を十分に行なう必要がある。

ヘパリン投与時にはヘパリン起因性血小板減少症(HIT)が、0.01%~1%の頻度で起こるので、ヘパリン投与前に血小板数を測定し、ヘパリン開始後は定期的に血小板数を測定する。少なくとも投与開始から 14 日まで 2~3 日おきに測定し、以降は適宜血小板数の測定を行う(平成 22 年厚生労働省 HIT 対応マニュアル)。

なお、抗体価が高い場合や抗リン脂質抗体が複数陽性である場合は、ハイリスクと考え、妊婦では直ちに基本的治療を開始する。

2) 偶発的抗リン脂質症候群陽性(再検で陰性)の場合

これらの症例に対しては、エビデンスレベルが高い治療方法はない。無治療では流産率が高いとの報告もあるため、低用量アスピリン療法を行なう選択肢もある。本研究班の成績では、偶発的抗リン脂質抗体陽性例での次回妊娠での生児獲得率は、低用量アスピリン群と低用量アスピリン+ヘパリン群で差がなかったため、安易にヘパリン療法を行なう事は慎むべきである。

3) 抗 PE 抗体

抗 PE 抗体は、国際的な抗リン脂質抗体症候群の検査基準(Sapporo classification 1999)には含まれない。抗 PE IgG、抗 PE IgM は欧米で計測されていないため、抗 PE 抗体陽性例に対して、エビデンスレベルが高い治療方法はない。

ただし、抗 PE 抗体はキニノーゲン依存性に血小板凝集を起こすことが知られており (Sugi T, *et al.* Thromb Res. 1996;84:97-109, Sato, *et al.* Am J Reprod Immunol. 2015;74:279-89)、APS の臨床症状を有するものの、国際的な検査基準に含まれる抗リン脂質抗体を認めない症例においては抗 PE 抗体の測定を支持する意見 (Sanmarco M. Autoimmun Rev 2009; 9: 90-2.) もある。

妊娠との関係では、前方視的検討により、産科的抗リン脂質抗体症候群の臨床症状を有するも国際的な検査基準に含まれる抗リン脂質抗体を認めない症例の 68%に抗 PE 抗体含を認め、そのような症例には抗凝固療法(低用量アスピリン療法ないし低分子量ヘパリン、またはその両方)を行った方が流・死産が少なかったとする報告や (Mekinian A, *et al.* Semin Arthritis Rheum. 2016;46:232-237)、抗 PE 抗体陽妊婦では、妊娠高血圧症候群(HDP)のリスクが高いとの報告もある (Yamada, *et al.* J Reprod Immunol. 2009;79:188-95) ため、抗 PE 抗体と妊娠合併症の関連は否定できない。

抗 PE 抗体陽性の不育症の治療については、症例数が少なく RCT ではないが、研究班の前向き臨床研究では抗 PE 抗体陽性例に低用量アスピリン療法を行なった方が、無治療群に比し生児獲得率が有意に高率であった事より、低用量アスピリン療法を行なう選択肢もある。なお、低用量アスピリン療法に加えてヘパリンを追加使用することで生児獲得率が改善する根拠は乏しいため、検査基準に含まれる抗リン脂質抗体と同様な第一選択としての低用量アスピリン+ヘパリン療法は推奨しない。HDP 予防のための低用量アスピリン療法のエビデンスはない。

5. プロテイン S 欠乏症

日本人のプロテイン S 欠乏の頻度は約 2%で、欧米人の約 10 倍であり、その殆どはプロテイン S 徳島という日本人に特有の 2nd EGF 領域の遺伝子変異であり、海外のプロテイン S 欠乏不育症患者の治療成績などのデータは、そのまま日本に当てはめることは不適切である。日本独自のデータで病原性、治療方針を検討する必要がある。

神戸大のコホートスタディ (Ebina Y, *et al.* Thromb Haemost 2015; 114: 65-69) によると、妊娠初期のプロテイン S 活性が 10 パーセント未満のプロテイン S 欠乏は妊娠高血圧症候群(HDP)のリスクファクターである。

杉らの論文 (Sato Y, *et al.* Res Pract Thromb Haemost 2018; 2: 357-365) によると、不育症患者にはプロテイン S に対する自己抗体が存在し、EGF 領域を認識し、不育

症のリスクファクターである可能性が有る。また、プロテイン S に対する自己抗体陽性不育症患者の中には、プロテイン S 欠乏を伴う症例が存在する。

EGF 領域は、胎盤血管新生に関わるとの報告や、EGF 系の破綻は HDP と関係するとの報告もあり、抗プロテイン S 抗体とプロテイン S 徳島変異は、EGF 系を介した HDP、不育症のリスクファクターである可能性が有る。

human EGF に対する抗体は、プロテイン S と第 XII 因子の両方を認識し、プロテイン S の EGF 領域と第 XII 因子の EGF 領域は、クロスリアクティブである (Sato Y, *et al.* Res Pract Thromb Haemost 2018; 2: 357-365.)。 プロテイン S 欠乏と第 XII 因子欠乏が共存する場合、不育症のリスクファクターである可能性は否定できない。

海外のプロテイン S 欠乏不育症患者のプロスペクティブスタディでは、アスピリンやヘパリンなどの抗凝固療法が有用であったという報告が幾つかある (Gris JC, *et al.* Blood. 2004;103:3695-3699, Carp H, *et al.* J Thromb Haemost. 2003;1:433-438, Folkeringa N, *et al.* Br J Haematol. 2007;136:656-661.)。

プロテイン S 欠乏は、深部静脈血栓症のリスクファクターであり、特に妊娠中は血液凝固系が亢進し、深部静脈血栓のリスクは高いため、血栓予防の観点から、産婦人科診療ガイドラインでも妊娠中のヘパリン投与が推奨されている。

AMED 不育症研究班のデータベースでは、プロテイン S 欠乏不育症患者の無治療群の生児獲得率は不良であり、低用量アスピリン療法での生児獲得率の上昇が認められている。一方、Matsukawa らはプロテイン S 活性低下例と正常例との間で、生児獲得率に差がなかったと報告している (Matsubara Y, *et al.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017;211:90-97.)。

このように、未だ明確なエビデンスになっていないが、以上の知見より、プロテイン S 欠乏不育症患者には、過去の妊娠歴、血栓症の既往、プロテイン S 活性値、他の凝固系のリスクファクターのデータなどを参考に、アスピリンやヘパリンなどの抗凝固療法を検討する事を考えても良い。

6. 第 XII 因子欠乏症

第 XII 因子欠乏が不育症、血栓症のリスクファクターなのか、国際的にも賛否両論あり、未だに結論が出ていない。

第 XII 因子ノックアウトマウスは、流産しない。また、先天性第 XII 因子欠損症で知られる John Hageman は、最終的には術後肺塞栓で死亡したが、長寿であった。これらの知見より、遺伝的な第 XII 因子欠乏が不育症、流産と関係するかに関しては、否定

的である。

杉らは(Inomo A, *et al.* Thromb Haemost. 2008;99:316-323.)、第 XII 因子欠乏不育症患者に、第 XII 因子に対する自己抗体が存在することを報告した。この抗体は、第 XII 因子の活性のみならず、抗原量も減らすと報告されている。第 XII 因子に対する自己抗体のエピトープマッピングも行い、第 XII 因子の heavy chain、N 末端の Ile1-Phe30 と、heavy chain の2つある EGF-like domain のうち、C 末端側の EGF2 domain を認識する事を報告した。さらに、Ile1-Phe30 に対するポリクローナル抗体は、in vitro で血小板凝集能を亢進させ(Sato Y, *et al.* Am J Reprod Immunol. 2015;74:279-289.)、in vivo では、妊娠マウスの胎盤に血栓を生じた(Velayuthaprabhu S, *et al.* Am J Reprod Immunol. 2011; 66:373-384.)。第 XII 因子欠乏ではなく、第 XII 因子に対する自己抗体が、不育症のリスクファクターである可能性が有る。この仮説により、第 XII 因子欠乏が不育症、血栓症の原因となるという論文と、それを否定する論文が混在する理由が説明可能である。

human EGF に対する抗体は、プロテイン S と第 XII 因子の両方を認識し、プロテイン S の EGF 領域と第 XII 因子の EGF 領域は、クロスリアクティブである(Sato Y, *et al.* Res Pract Thromb Haemost 2018;2:357-365.)。プロテイン S 欠乏と第 XII 因子欠乏が共存する場合、不育症のリスクファクターである可能性は否定できない。

神戸大のコホートスタディ(Ebina Y, *et al.* Thromb Haemost 2015; 114: 65-69)によると、妊娠初期の第 XII 因子欠乏は、FGR や妊娠高血圧腎症などを生じ、34 週未満の早産のリスクファクターである。

AMED 不育症研究班のデータベースでは、第 XII 因子欠乏不育症患者の無治療群の生児獲得率は不良であり、低用量アスピリン療法は生児獲得率を上昇させた。ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group (2017)では第 XII 因子活性には全く言及しておらず、国際的な不育症のリスク因子として、第 XII 因子欠乏症は認識されていないが、AMED 不育症研究班では不育症スクリーニングの選択的検査に第 XII 因子活性を含めた。今後の更なる検討が必要と考えられる。

明確な治療方針はないが、以上の知見より、第 XII 因子欠乏不育症患者には、アスピリンなどの抗凝固療法を検討する事を考えても良い。抗第 XII 因子抗体は血小板凝集能を亢進させるので、抗血小板療法が有効と思われる。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る。第 XII 因子活性が 1 パーセント未満であったり、アスピリン療法を行っても胎児染色体異常を認めない流産という結果になれば、次回妊娠時に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。

7. リスク因子が特定できない場合

一般的な原因検索の検査を行ってもリスク因子が特定できない場合には、流産を生じやすい特別な原因が存在していて、それが検査で確認できないということではなく、既往の流産が胎児染色体異常をくり返しである場合が多い。そして治療を行わなくともその後の妊娠で健児を得られる可能性が高い。リスク因子が特定できないカップルに対してはその状況の解釈について適切な説明を行い不安の軽減を図り、無治療で次回妊娠に臨むことを原則とする。

ただし、既往の流産回数が極端に多い(5回以上など)カップルでは、リスク因子が特定できない場合には有効な治療法が確立していない難治性の不育症である可能性が高くなる。今回のAMED研究班においても、リスク因子が特定できない症例での生児獲得率は、何らかの治療を行なった方が無治療群に比して高率であった。新しい抗リン脂質抗体検査である抗 β_2 GPI/HLA-DR(ネオセルフ)抗体は、リスク因子不明例の20%に認められる。したがって、不明例にはこれまでの検査法で同定が出来ていない何らかの新しいリスク因子が存在する可能性がある。ただし、それらに対しての有効な治療法は確立していない。

8. 不育症女性への心理的サポート: テンダー・ラブング・ケア(TLC: Tender Loving Care、)/支持的ケア(Supportive care)

流・死産は人生の中でも重大な出来事であり、不安や抑うつが発生率が高い。一般的に流・死産は「何か悪いことをしたから」「恥ずかしいこと」など、スティグマ(負の烙印)と捉えられており、周囲の人々への啓発や不育症カップルへの適切な情報提供が必要である。流・死産後の悲嘆(グリーフ)は正常な反応であるが、一部は不安症やうつにつながることもあり、精神科医などのメンタルヘルスの専門家への紹介が必要となる。

テンダー・ラブング・ケア(TLC: Tender Loving Care、)/支持的ケア(Supportive care)は、不育症女性が持つ不安や、いわゆるストレスを軽減するために、妊娠ともに行われる心理的サポートである。TLC/支持療法が妊娠継続に有効であるかどうかは確定されていないが、精神支援として実施すべきである。医療スタッフの支援は不育症女性に向けられがちであるが、夫婦単位、家族単位でのTLC/支持療法が必要である。

TLC/支持療法の基本として、不育症カップルが気兼ねなく話ができる時間と空間

を提供し、十分なコミュニケーションを持つことが重要である。TLC/支持療法として、医師が適切な検査を行い、理解できる言葉で方針を説明することは必要であるが、それだけでは TLC/支持療法として十分ではない。医師、看護師、助産師などの医療チームとして、すべてのスタッフが傾聴、共感の姿勢を持つこと、心情に配慮しながらも明確な言葉で説明することが必要である。

TLC/支持療法の具体的な内容には、「妊娠 12 週までの予定を計画する」「妊娠初期に頻回(週 1 回程度)の超音波検査を行う」「症状があるときに超音波検査を行う」ことなど、約 8 割の不育症女性が希望する支援もあるが、多岐にわたる対応が、すべての不育症女性に適しているとは限らず、不育症女性やそのパートナーの個別性を尊重した対応が必要である。

TLC/支持療法を行っても流・死産となった場合には、医学的な原因の究明はもちろんのこと、流・死産女性(カップル)の悲嘆へのグリーフケアが必要である。このような一連の心理的サポートが、妊娠を諦めてしまうことなく次の妊娠への意欲を持つことにつながり、次の TLC/支持療法の効果を高める。

9. 難治症例に対する治療法

1) リスク因子不明

リスク因子不明例に対して、低用量アスピリンやヘパリン療法が有効であるエビデンスはない。副腎皮質ステロイドの有効性はなく副作用が多いため、用いない。4 回以上の流産歴がある難治症性に対して、妊娠初期の免疫グロブリン大量療法が研究的治療法として報告されている。現在、日本で二重盲検試験が進行中であり、有効性のエビデンスの確立が期待される。

2) 治療抵抗性の抗リン脂質抗体症候群

抗リン脂質抗体症候群では、低用量アスピリン+ヘパリンの基本的治療によって約 7 割が生児を得ることができる。しかし、生児を得ることができない、または早産を繰り返して健児を得ることができない、いわゆる治療抵抗性の症例が存在する。このような治療抵抗例に対しては、基本的治療に加えてプレドニゾロンや免疫グロブリン大量療法の併用が研究的治療法として報告されている。プレドニン投与では早産率、前期破水率、妊娠高血圧腎症、妊娠糖尿病のリスクを高めることが知られているので、慎重にフォローを行なう。海外では免疫修飾作用をもつヒドロキシクロロキンも用いられ、抗リン脂質抗体症候群の妊娠合併症は低下するが、流産を減少させるかは明らかでない。

10. 着床不全

体外受精・胚移植において複数回の胚移植にも関わらず着床が成立しない場合を着床不全という。胚移植回数や移植個数に明確な定義はないが、米国生殖医学会では少なくとも連続した3回以上の良好胚移植にても妊娠が成立しないものを着床不全とすることを推奨している。ただし、現時点において不育症と着床不全とは、別の病態と考えられているため、着床不全例に不育症スクリーニングを行なう事は推奨できない。

11. 治療を行っても再度、流・死産となった場合

胎児の染色体検査、必要であれば、胎児の剖検や遺伝子検査などを行い、流・死産につながる因子が胎児側になかったかを検索する。また、抗凝固療法が有効であったかどうかの評価などを目的として胎盤の病理検査を行う。流・死産の原因の十分な検索、また、それを行う姿勢は不育症カップルへの精神支援としても重要である。胎児側の原因による流・死産ではないと判断された場合には、次の治療方針の変更が求められる。

流・死産のリスク因子を明らかに持つ不育症女性(抗リン脂質抗体症候群など)の場合には、施行した治療の有効性を評価し、不十分であったと判断されれば、治療の強化を行う。リスク因子に対する治療が有効であったにもかかわらず流・死産となったと判断される場合、あるいは、もともと原因不明の場合には、次の妊娠に向けての確立した治療法はない。

このような場合には、妊娠継続への有効性が報告されているものの、現時点ではエビデンスが十分ではない検査や治療について、不育症カップルに適切に情報を提供し、その限界を理解してもらった上で希望があれば実施することになる。医療スタッフは、有効性が確立していない検査や治療法に関しても、常に最新の情報を収集し、不育症カップルに正確で理解しやすい言葉で伝える必要がある。

また、有効性のエビデンスは十分ではないものの有用であるため実施すべきと考えられている対応・支援の中には、現在の日本における一般臨床では十分に普及していないものも存在する。具体的には、不育症女性やそのパートナーの生活習慣の見直し(喫煙、過度のアルコールやカフェインの摂取、肥満、運動不足などの回避)やテンダー・ラビング・ケア(TLC: Tender Loving Care)/支持的ケア(Supportive care)などが挙げられる。不育症治療を行っても再度流・死産となった場合に、これらの対応・支援が行われていなければ、優先して実施することが推奨される。