

不育症管理に関する提言 2021

「不育症管理に関する提言」改訂委員会

令和3年3月31日(初版)

令和3年6月7日(改訂)

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(研究代表者: 荏原 稔)

1. はじめに

平成 20 ～ 22 年度に、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）「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」（研究代表者：齋藤滋：富山大学教授）において、不育症のリスク因子や治療法、ヘパリン自己注射等の安全性について調査研究を行い、2011 年 3 月に、同研究班では「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」を作成し、全国の産婦人科医療機関に配布した。

2019 年には、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）が、2011 年の「提言」を基に、新しい知見を加えたスクリーニング法、治療指針をまとめ、「不育症管理に関する提言 2019」（以下「提言 2019」）を公表した（http://fuiku.jp/report/data_2022/2022_00_6_1.pdf）。

その後 2 年が経過し、研究班の新たな研究成果、不育症に関する国内外の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」）として示すこととした。

「不育症管理に関する提言 2021」の作成にあたり、以下の点を基本方針とした。

1. 「提言 2019」の内容を基本とする。
2. 「提言 2019」には 2018 年末までのエビデンスが反映されている。提言 2021 にはそれ以降のエビデンスが反映されているが、可及的わが国発信のエビデンスを優先して取り入れる。
3. エビデンスに乏しい事項でも、わが国の不育症診療事情に照らして適切であると判断されたものを反映させる。
4. 提言改訂委員会内でコンセンサスの得られた内容は枠囲みとし、コンセンサスに至るまでの議論の過程を”Discussion”として付記する。

II. 「不育症管理に関する提言」改訂委員会

改訂委員会委員

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	藤田保健衛生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

AMED 研究班委員

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
三村 暢子	東京大学医学部附属病院女性診療科・産科
谷村 憲司	神戸大学医学部附属病院総合周産期母子医療センター・准教授
佐藤 善啓	杉ウィメンズクリニック不育症研究所
桑原 慶充	日本医科大学産婦人科准教授
根岸 靖幸	日本医科大学微生物学免疫学教室准教授
浜崎 景	富山大学大学院医学薬学研究部公衆衛生学
島 友子	富山大学大学院医学薬学研究部産科婦人科
鮫島 梓	富山大学附属病院産科婦人科
稲寺 秀邦	富山大学大学院医学薬学研究部公衆衛生学・教授
津田 さやか	富山大学附属病院産科婦人科

III. 不育症総論

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。生化学的妊娠（biochemical pregnancy loss）も流産回数には算定しない。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。なお、この場合の流死産は連続してなくてもよい。本提言では、臨床的流死産歴が2回未満でも次回妊娠における流死産のリスクが高く原因検索の動機付けとなる状態を「不育症」の概念に含める。

Discussion

- 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 第4版 日本産科婦人科学会編）と定義している。本提言において学会の定義を変更するのは適切でないと判断し、本提言で用いる「不育症」には、「概念」として次回妊娠における流死産のリスクが高く原因検索の動機付けとなる状態を含めることとした。不育症の主要なリスク因子である抗リン脂質抗体症候群の臨床基準に「1回以上の妊娠10週以降の原因不明子宮内胎児死亡」がある。このような既往がある場合、抗リン脂質抗体症候群を疑って抗リン脂質抗体の検査が行われる。このため、このような流死産歴が1回でもあれば、不育症に準じて扱うべきである。
- 生化学的妊娠を流産回数に算定するかどうかについては議論のあるところである。欧州生殖医学会（ESHRE）は、不育症のガイドライン（2017）で生化学的妊娠は臨床的妊娠の流産と同様に回数が増えるほど生児獲得率が低下するという報告に基づいて、recurrent pregnancy loss の定義（2回以上の妊娠の失敗）に該当するとしている。
 - 産科婦人科用語集・用語解説集には、「血清または尿中にβ-hCGが検出され生化学的には妊娠と判定されるものの、超音波断層法などにより着床部位の確認ができない状態から月経様の出血が起こり、妊娠が自然に終結（流産）する場合を指す。生化学的妊娠は習慣流産や不育症を診断するうえでの根拠とはしない。」と明記されているため、学会の定義の変更はしないという基本方針に基づき、流産回数には算定しないこととした。しかし、これまで流産回数に算定していなかったため、反復生化学的妊娠の病的意義についての研究は進んでいなかった。そこで、本提言では研究の発展も促す意味で、「生化学的妊娠は不育症診断における既往流産回数には数えないが、諸報告の際に臨床的流産回数と別に生化学的妊娠〇〇回と付記する。

生化学的妊娠を3回以上反復する場合を反復生化学的妊娠として不育症に準じた原因検索を行う。」とするよう提案したい。

- 日本産科婦人科学会の産婦人科診療ガイドライン（産科編）のCQ204の解説中には、「原因の有無にかかわらず流産の連続が2回の場合を反復流産、3回以上の場合を習慣流産と呼ぶ」として「連続性」に言及している。一方、米国生殖医学会（ASRM）および欧州生殖医学会（ESHRE）は、連続性を不育症の条件とはしていない。夫婦染色体構造異常に起因する不育症では、出産を交えて流産が不連続に起こることはしばしば経験される。したがって、生児がいても、また流産が不連続に起こっていても夫婦染色体検査を行う意義はあり、不育症の概念に合致する。

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%、3回以上の流産既往の頻度は0.8%とされている。本邦では、2回以上の流産既往は4.2%、3回以上の流産既往は0.88%と報告されており、欧米より高値となっている。女性の年齢分布から有病者数を計算すると、日本では2回以上の流産既往歴のある不育症が1年あたり約3.1万人発生し、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。不育症の症例は毎年蓄積していくので、正確なデータはないが、日本における不育症の患者数は少なくとも30～50万人程度と推定することもできる。

Discussion

- 不育症の正確な頻度を算定することは非常に難しい。それは2回以上の流産経験者数推定が困難であることもさることながら、分母として妊娠可能年齢にあるすべての女性を取るか妊娠を希望する女性の数を取るかにもよっても大きく変わってくるためである。
- 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。
- 本邦でのデータは、岡崎市における住民検診の間診から得られた報告があるのみである（岡崎コホート研究, Sugiura-Ogasawara, et al. JOGR. 2013;39:126-131）。この報告では、2回以上の流産既往は4.2%（105/2503）、3回以上の流産既往は0.88%（22/2503）とされている。
- 2020年の20～44歳までの有配偶者女性数は883万人で、そのすべての女性が妊娠経験者とする2回以上の流産経験者（4.2%）は883万人×0.042=37.1万人、不妊症女性を

除くと 37 万人×0.85=31.5 万人となる。しかし、日本産科婦人科学会の生殖補助医療データベースでは、年齢階層別の流産率は 20-24 歳 (14.5%)、25-29 歳 (15.8%)、30-34 歳 (17.8%)、35-39 歳 (24.6%)、40-44 歳 (39.6%) となっており、近年わが国における妊娠年齢の高年齢化を考慮すると最大で 50 万人と推定することもできる。

3. 不育症のリスク因子

1) リスク因子別検出頻度

日本医療研究開発機構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%であった (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あった (表 1)。抗リン脂質抗体陽性については再検査を行った症例のうち、54.1%が再検査で陽性 (抗リン脂質抗体症候群) となり、45.9%は再検査で陰性 (偶発的抗リン脂質抗体陽性例) であった 1)。第 XII 因子欠乏症、プロテイン S 欠乏症は ESHRE ガイドラインではリスク因子に含まれていないが、本邦の不育症データベース解析の結果、これらもリスク因子である可能性が高い 1)。リスク因子不明は本邦では全体の 65.1%と半数以上に及び 1)、諸外国と比較し、日本ではリスク因子が明らかでない症例が多く存在することが明らかとなった。

表 1 不育症のリスク因子毎の頻度

リスク因子	日本 1)	諸外国	
子宮形態異常	7.9 %	12.6 – 18.2 %	2)3)4)
甲状腺機能異常	9.5 %	7.2 %	5)
甲状腺機能亢進症	1.6 %		
甲状腺機能低下症	7.9 %	4.1 %	6)
夫婦染色体構造異常	3.7 %	3.2 – 10.8 %	7)8)
均衡型相互転座	3.0 %	1.5 %	7)
Robertson 型転座	0.7 %	0.3 %	7)
抗リン脂質抗体陽性	8.7 %	15.0 %	9)

第 XII 因子欠乏症	7.6 %	7.4 – 15.0 %	10)11)12)
プロテイン S 欠乏症	4.3 %	3.5 %	5)
リスク因子不明	65.2 %	43.0 %	13)

日本の不育症の現状. *Reproductive Immunology and Biology*. 2020;35:18-23 14)より引用し一部
 改変

- 1) Morita, et al. *J Obstet Gynecol Res*. 2019;45:1997-2006
- 2) Grimbizis, et al. *Hum Reprod Update*. 2001;7:161-174
- 3) Salvavelos, et al. *Hum Reprod Update*. 2008;14:415-429
- 4) Chan, et al. *Hum Reprod Update*. 2011;17:761-771
- 5) Jaslow, et al. *Fertil Steril*. 2010;93:1234-1243
- 6) Rao, et al. *Indian J Med Sci*. 2008;62:357-361
- 7) Franssen, et al. *BMJ*. 2006;332:759–763
- 8) Carp, et al. *Fertil Steril*. 2004;81:1296-1301
- 9) Rai, et al. *Hum Reprod*. 1995;10:2001-2005
- 10) Gris, et al. *Thromb Haemost*. 1997;77:1096-1103
- 11) Ozgu-Erdinc, et al. *J Pregnancy*. 2014.459192
- 12) Dendrinis, et al. *J Reprod Med*. 2014;59:56-62
- 13) Stephenson. *Fertil Steril*. 1996;66:24-29
- 14) Morita, et al. *Reproductive Immunology and Biology*. 2020;35:18-23

2) 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 (<i>Obstet Gynecol</i> . 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 (Maconocbie, 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。

IV. 不育症の検査

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た。

推奨検査	臨床的エビデンスが十分にあり推奨される検査
選択的検査	対象疾患が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。

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ある。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、現在のところ保険適用外であるが、臨床的有用性が高いため推奨検査とした。現在、先進医療 A として申請可能であり、12 ページを参照されたい。

- 1) 子宮形態検査
- 2) 抗リン脂質抗体
- 3) 夫婦染色体検査
- 4) 内分泌検査
- 5) 流死産胎児絨毛染色体検査

1) 子宮形態検査

- 3D 超音波検査
- ソノヒステログラフィー (2D 超音波検査)
- 子宮卵管造影検査 (HSG)

Discussion

- 先天性子宮形態異常は、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、子宮形態検査は不育症検査に必須の検査として推奨される。経膈 3D 超音波検査法が感度・特異度とも高く最も推奨される。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曝の影響がある。MRI 検査は一次検査で異常を認めた症例にのみ施行する。

2) 抗リン脂質抗体

- 抗 β_2 GPI 抗体
- β_2 GPI 依存性抗カルジオリピン抗体
- 抗カルジオリピン IgG 抗体
- 抗カルジオリピン IgM 抗体
- ループスアンチコアグラント (LA)
 - aPTT 法、希釈ラッセル蛇毒時間 (dRVVT) 法
 - リン脂質中和法

Discussion

- 2020 年 7 月から保険適用となった抗リン脂質抗体 (APL) パネルで、抗カルジオリピン IgG 抗体、抗カルジオリピン IgM 抗体、抗 β_2 GPI IgG 抗体、抗 β_2 GPI IgM 抗体の 4 種を CLIA 法で同時測定することが可能となった。抗カルジオリピン IgM 抗体はこれまで保険適用がなかったが、ここでは保険適用検査として測定できる。また、この検査で測定される抗 β_2 GPI 抗体は、抗リン脂質抗体症候群の分類基準 (表 2. 札幌基準シドニー改訂、以下改定 APS 分類基準、Miyakis S, et al. J Thromb Haemost. 2006;4(2):295-306) に記載されているものである。本パネル検査は、一連の治療につき 2 回まで算定できる。

表 2. 抗リン脂質抗体症候群の分類基準 (札幌基準シドニー改定:2006 年)

[臨床基準]	
1.	血栓症
2.	産科合併症
a.	妊娠 10 週以降で他に原因のない正常形態胎児の 1 回以上の胎内死亡、ないし
b.	重症妊娠高血圧腎症、子癇または胎盤機能不全による妊娠 34 週以前の形態学的異常のない胎児の 1 回以上の早産、ないし
c.	妊娠 10 週以前の 3 回以上連続した他に原因のない習慣流産
[検査基準]	
1.	LA
2.	aCL IgG, IgM >40GPL(MPL) or >99%ile
3.	a β 2GPI IgG, IgM >99%ile
Category I: 複数陽性	

IIa: LA 単独陽性、IIb: aCL 単独陽性、IIc: a β 2GPI 単独陽性

臨床基準の1項目以上、かつ検査基準のうち1項目以上が12週間において2回以上陽性であるとき抗リン脂質抗体症候群とする

- 前述のように抗カルジオリピン IgM 抗体検査は保険適用外であるが、単体での検査が必要になることもあり推奨検査とした。
- β_2 GPI 依存性抗カルジオリピン抗体は、現在抗 CL $\cdot\beta_2$ GPI キット「ヤマサ」ELISA で検出されるが、抗 β_2 GPI 抗体と同じ抗体を検出していると考えられる。
- 最近、 β_2 GPI と HLA クラス II の複合体に対する自己抗体（ネオ \cdot セルフ抗体）が不育症の病態に関与することが報告された（Tanimura K, et al. Arthritis Rheumatol. 2020;2(11):1882-1891）。治療法選択における本抗体の測定意義は明らかになっていないため研究的検査とした（研究的検査参照）。
- 改定 APS 分類基準では、LA の測定に関して国際血栓止血学会の LA 測定プロトコルに従うと記載されている。これによると、aPTT 法か dRVVT 法でスクリーニングし、リン脂質中和法で確認することが必要となる。わが国では、それぞれの測定法に保険適用はあるが同時測定ができないなどの問題もあり、必ずしもプロトコル通りに行われているとはいえない現状がある。それぞれの測定法の特徴を理解し、臨床症状などを参考にしながら検査を進めて行くことが望ましい。

3) 夫婦染色体検査

- | |
|-------------|
| ● 染色体 G 分染法 |
|-------------|

Discussion

- 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 38.9%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。そのため推奨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ってはカウンセリングを行い、検査のメリット、デメリットを十分に説明する。ESHRE のガイドライン（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。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。

4) 内分泌検査

- TSH、fT4

Discussion

- 甲状腺機能異常や甲状腺自己抗体の保有は、古くから流早産や妊娠合併症との関連が指摘されている。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を測定し、異常があればTPO抗体を測定する。
- ESHREのガイドライン(2017)では、fT4を測定せず、まずTSHと抗TPO抗体の検査を推奨している。わが国では、はじめから抗TPO抗体の測定を行うのは一般的ではなく、まずはfT4を測定し、fT4に異常がある場合には抗TPO抗体の測定を行う。

5) 流産胎児絨毛染色体検査

- 流産胎児絨毛染色体検査 G分染法

Discussion

- 流産の60～80%は胎児(胎芽)染色体異数性(異常)に起因するといわれ、原因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る。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る。
- 本検査は、現在保険適用がない^(註)ことや検査が可能な条件に限りがあることなどから広く行われているとはいいがたい。しかし、当該流産の原因を知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ある。本「提言」で敢えて推奨検査に加えたのは、医療サイドに本検査の重要性を周知する必要があると考えたからである。

(註) 令和3年4月1日から「流産検体を用いた染色体検査(Gバンド法による染色体検査に限る)」が先進医療Aとして実施可能となった。本検査を先進医療として実施するためには、各医療機関から所管厚生局へ届出を行う必要がある。詳しくは、http://www.jsog.or.jp/modules/news_m/index.php?content_id=996を参照のこと。

- G分染法は、絨毛が生存しており無菌的に採取された検体のみで可能である。また、母体細胞が混入すると正しい分析が出来ないなどの欠点がある。一方、SNPマイクロアレイ、アレイCGH、次世代シーケンシング(NGS)などの手法を用いれば、分析可能な検体の条件は緩和され、さらに詳細な分析も可能になる。ESHREのガイドライン(2017)では、本検査を行う場合はアレイCGH法を用いることを推奨している。しか

し、これらの新しい手法をこの「提言 2021」で推奨検査に組み込むのは時期尚早と考え選択的検査とすることにした。

②選択的検査

1) 子宮形態検査

- MRI
- 子宮鏡検査

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

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

1) 子宮形態検査

- MRI
- 子宮鏡検査

Discussion

- 2D 超音波検査 (ソノヒステログラフィー)、HSG などの 1 次検査で子宮形態異常が疑われた場合、特に中隔子宮と双角子宮の鑑別を要する場合で 3D 超音波検査が利用できない環境では MRI を行なう。
- 先天性子宮形態異常、粘膜下筋腫を疑う場合に子宮鏡検査を行う。

2) 血栓性素因関連検査

AMED 研究班の多施設共同研究データから不育症との関連が強く示唆された検査項目の中で、プロテイン S および第 XII 因子凝固活性については、エビデンスレベルから推奨検査には該当しないが検査の意義があると判断し選択的検査とした。また、血栓症既往がある場合には、プロテイン C およびアンチトロンビンを選択的検査に加えた。

- プロテイン S
 - 総プロテイン S 抗原量
 - 遊離プロテイン S 抗原量
 - プロテイン S 活性
 - プロテイン S 比活性

Discussion

- ESHRE のガイドライン（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、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。
- プロテイン S 欠乏症の診断はプロテイン S の測定により行うが、従来の測定系では遊離プロテイン S の診断特性が悪く、プロテイン S 徳島の検出は難しいとされる。
- 「シグナスオート総プロテイン S 蛋白量」を用いた総プロテイン S 抗原量、「総プロテイン S 活性 II “シノテスト”」を用いた総プロテイン S 活性を同時に測定することで、プロテイン S 比活性を算出することが可能であり、両検査は保険適用となっている（出口雅士、山田秀人. プロテイン S 低下症. 不育症. メジカルビュープロテイン S 比活性社. 東京）。」
- 妊婦の前向きコホートスタディ（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。Sugi らの論文（Sato Y, et al. *Res Pract Thromb Haemost* 2018;2:357–336）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約 20%の頻度で存在し、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。
- また、AMED 研究班のデータベース解析によると、少数例であるがプロテイン 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ことが分かった（Morita K, et al. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(10):1997-2006）。
- 以上より、プロテイン S 測定を選択的検査に入れることとした。

● 第 XII 因子凝固活性

Discussion

- 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。NOHA study によると、妊娠初期流産を繰り返すタイプの不育症では、第 XII 因子欠乏症が流産の危険因子として最も高頻度に報告された (Gris JC et al. *Thromb Haemost* 1997;77:1096-1103)。
- Sugi らは、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 (Inomo A, et al. *Thromb Haemost* 2008;99:316-323, Sato Y, et al. *TH Open* 2019;3:e263-e272)。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。さらに、第 XII 因子に対する自己抗体のエピトープである 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。
- また、前述の AMED 研究班の解析では、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かった (Morita K, et al. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(10):1997-2006)。
- 以上より、第 XII 因子凝固活性を選択的検査とした。

● プロテイン C

Discussion

- プロテイン S 欠乏症は日本人に多いが、プロテイン C 欠乏症の頻度は欧米人と差はない。Rey らのメタ解析でも、プロテイン C 欠乏症と流産 (fetal loss) の関連は認めていない (Rey et al. *Lancet* 2003;361:901-908)。血栓症の既往がある場合は積極的に検査する。

● アンチトロンビン

Discussion

- 先天性アンチトロンビン欠乏症と妊娠合併症の関連を示す報告はいくつかなされている (Kovac et al. *Thromb Res* 2019;173:12-19, Szilagyi et al. *Gynecol Obstet Invest.* 2006;61:111-114)。先天性アンチトロンビン欠乏症は稀な疾患であり、不育症スクリーニングとして

測定することは推奨されないが、血栓症の既往がある場合は検査をしておくことが望ましい。

3) 抗リン脂質抗体

以下の抗リン脂質抗体は、改定 APS 分類基準には含まれない。しかし、抗リン脂質抗体症候群の臨床症状を有するものの、Sapporo 基準に記載されている抗リン脂質抗体を認めない症例（血清学的陰性抗リン脂質抗体症候群、seronegative antiphospholipid syndrome（以下 SNAPS））において、関連性を示唆するエビデンスが複数報告されているものである。

- 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

Discussion

- 抗 PE 抗体と流産との関連については多くの報告があり、特に初期流産を繰り返すタイプの不育症患者では抗 PE 抗体を持つことが多い（Gris JC, et al. *Thromb Haemost.* 2000; 84(2):228-236., Sugi T. et al. *Fertil Steril.* 1999 Jun;71(6):1060-1065）。一方、抗 PE 抗体は、改定 APS 分類基準には含まれないため欧米で測定されておらず十分なエビデンスがない。
- 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;74:279-289）、SNAPS においては抗 PE 抗体の測定を支持する意見（Sanmarco M, *Autoimmun Rev.* 2009;9:90-92）もある。
- 妊娠との関係では、前方視的検討により SNAPS 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、妊娠高血圧症候群のリスクが高いとの報告もある（Yamada H, et al. *J Reprod Immunol.* 2009;79:188-195）ため、抗 PE 抗体と妊娠合併症の関連は否定できない。
- 以上より、提言改訂委員会では前回同様、抗 PE 抗体検査を選択的検査に入れるのが妥当と判断した。

- 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
※SNAPS の症例に限定

Discussion

- 抗 PS/PT 抗体と流産、不育症との関連についてはいくつかの報告があり、SNAPS との関連が深いと報告されている（Zigon P, et al. *J Immunol Res.* 2015;2015:975704, Liu T, et al. *Arthritis Res Ther.* 2020;22:33）。日本人を対象とした研究では、抗 PS/PT 抗体が不育症と

関連しないという報告（Sugiura-Ogasawara M, et al. Fertil Steril. 2004;81(2):367-373）と、妊娠 14 週以降の流死産のある不育症で関連を認めたとの報告がある（Yamada H, et al. Fertil Steril. 2003;80(5):1276-1278）。

- 提言改訂委員会での議論では、抗 PE 抗体に比べエビデンスが少なく不育症との関連性を否定する報告もあり研究的検査が妥当ではないかという意見もあったが、最終的に SNAPS の症例に限定して検査を行なうという条件で選択的検査に入れることとした。

4) 自己抗体検査

● 抗 TPO 抗体

Discussion

- 米国甲状腺学会（ATA）のガイドライン(2017)では、甲状腺疾患のハイリスク群（不育症はハイリスク群）に相当する女性が妊娠したら、直ちに TSH をチェックし、2.5-10.0 mIU/L の場合は抗 TPO 抗体を測定すると記載されている（Alexander EK, et al. Thyroid 2017）。

● 抗核抗体

Discussion

- 最近発表されたメタ解析では、不育症患者では対象群に比して明らかに抗核抗体陽性者の頻度が高いこと、抗核抗体陽性と不育症リスクは強い関連があることが示されている（Chen S et al. Semin Arthritis Rheu. 2020;50(4):534-543）、Cavalcante MB, et al. Am J Reprod Immunol. 2020;83(3):e13215.）。しかし、検査の結果が治療方針の選択に直結しないことや本邦から発信された否定的なエビデンス（Ogasawara M, et al. Lancet 1996;347:1183-1184）などから、提言改訂委員会の中でも多くの議論が交わされ検査を推奨しないとの意見もあった。最終的には、続発性抗リン脂質抗体症候群の原因となる全身性エリテマトーデスを疑う場合には検査の意義があることから、抗核抗体検査を選択的検査と位置付けた。

③研究的検査

検査の対象疾患が不育症との関連を示唆されているが、選択的検査よりさらにエビデンスに乏しく研究段階にある検査を「研究的検査」とした。検査を行う場合には、患者に対して研究段階の検査であることを説明し、文書または口頭で同意を得て実施することが望ましい。なお、研究的な目的で本項目の検査を実施する場合には、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に従う必要がある。

1) 抗リン脂質抗体

- ネオ・セルフ抗体（抗 β 2GPI/HLA-DR 抗体）
- 2) 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：CD56brightNK 細胞率、KIR 陽性率、制御性 T 細胞

1) 抗リン脂質抗体

- ネオ・セルフ抗体（抗 β 2GPI/HLA-DR 抗体）

Discussion

- AMED 研究班による多施設共同の前向き研究によって、ネオ・セルフ抗体（抗 β 2GPI/HLA-DR 抗体）が不育症女性の 23%に、原因不明不育症女性の 20%で陽性になることが世界で初めて明らかになり、不育症の新たな原因・リスク因子である可能性が示された（Tanimura K, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2020;2(11):1882-1891）。現在、治療法や産科異常との関連性を調べるための多施設共同前向き研究が進行中である。
- 提言改訂委員会の議論では、わが国から発信されたエビデンスがあり、複数の国内検査機関が受注を開始していることもあり選択的検査に入れるべきとの意見も出たが、抗 PE 抗体などに比べるとエビデンスが限定されており、提言 2021 では研究的検査としエビデンスの蓄積を待つこととした。
- なお、ネオ・セルフ抗体は、「フライム β 2GPI ネオセルフ抗体検査®」として、2021 年 1 月から HuLA immune (株) ホームページ (<https://www.hulaimmune.com/contact/>) から検査オーダーが可能である。

2) 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：CD56brightNK 細胞率、KIR 陽性率、制御性 T 細胞

Discussion

- 子宮-胎盤の局所あるいは全身的な免疫学的異常が流産の原因となりうることは、基礎的研究において示されている。一方、流産原因となる免疫学的異常の有無を確認するための臨床的に有用な検査は確立していない。
- これらの免疫学的検査は検査法が標準化されておらず、不育症の原因と判断するカットオフ値は不明である。また、免疫異常に対する適切な治療法も確立していないため現時点では研究的検査に分類した。
- 末梢血：NK 活性、NK 細胞率、制御性 T 細胞率、サイトカインバランス（Th1/Th2 比など）を見ている研究もある。コホート研究では、非妊娠時の末梢血 NK 細胞活性が高い不育症女性は、その後の妊娠が染色体正常流産となるリスクが高かった（Ebina Y, et

al. J Reprod Immunol. 2017;120:42-47) しかし、ESHRE のガイドラインを含めて諸外国では、現時点ではこれらの検査の有用性を示す十分なエビデンスはないとしている。

- 子宮内膜：子宮 NK 細胞は、機能や表現形式からみて末梢血 NK 細胞と同じではない。子宮 NK 細胞が栄養膜細胞の浸潤や血管新生など妊娠の成立・維持において役割を果たしていることは国内外の研究によって示されている。妊娠前の子宮内膜や流産後の脱落膜の CD56brightNK 細胞率や、Killer immunoglobulin like receptor (KIR)をはじめとした NK 細胞受容体陽性率が不育症患者で異なることが、ASRM の Committee opinion (2012) や ESHRE のガイドライン (2017) で示されている。不育症患者では、制御性 T 細胞が低下したり機能異常を起こしたりすることも数多く報告されている。子宮の NK 細胞や制御性 T 細胞の測定は、理論的には良いアプローチかもしれない。

④非推奨検査

不育症との関連が明らかでなく、不育症の検査として行うことが推奨されない検査を非推奨検査とした。

1) 免疫学的検査

- 夫婦 HLA 検査 (一致率)
- 混合リンパ球反応 (MLR)
- ブロッキング抗体検査
- 抗 HLA 抗体
- サイトカイン定量、サイトカイン polymorphism
- Th1/Th2

2) 内分泌的検査

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

V. 不育症のリスク因子毎の治療

1. 子宮形態異常

不育症の原因として中隔子宮が考えられる症例には、治療の選択肢として子宮鏡下中隔切除術（TCR）を提示する。

Discussion

- 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、無手術群を対象群とした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されるには至っていない。多くのコホート研究で TCR の有用性が示されており、Venetis らのメタ解析では、手術群で流産リスクが減少した (RR 0.37; 95% CI 0.25-0.55) (Venetis CA, et al. *Reprod Biomed Online* 2014 29(6):665-83)。一方、257 名を対象とした最近のコホート研究では、TCR は妊娠予後を改善しなかった (Rikken et al. *Hum Reprod* 2020 35(7):1578-1588)。さらに、同グループがそれに引き続きオープンラベルランダム化比較試験を行い（手術群 40 例、待機群 40 例）、TCR は妊娠予後を改善しなかったと報告している (Rikken et al. *Hum Reprod.* 2021;36(5):1260-1267)。
- 厚労科研費不育症研究班の調査では、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傾向が示された (Sugiura-Ogasawara M, et al.: *J Obstet Gynaecol* 2015;35: 155-158.)。日本産科婦人科内視鏡学会による産婦人科内視鏡手術ガイドライン（2019）では、推奨度 2（強く推奨する推奨度 1 に準ずる推奨）として TCR を推奨している。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(3):157-9)、AMED 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(1):77-81)。
- したがって提言改定委員会としては、中隔子宮に対する TCR を治療の選択肢として推奨するが、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。

双角子宮など中隔子宮以外の先天性子宮形態異常に対する外科的介入は推奨しない。

Discussion

- 厚労科研費不育症研究班の調査では、双角子宮に対する手術は生児獲得率を改善しなかった (Sugiura-Ogasawara M, et al.: J Obstet Gynaecol 2015;35: 155-158.)。EHRE のガイドライン (2017) でも双角子宮に対する手術療法は推奨しないとされている。

2. 抗リン脂質抗体症候群

1) 改定 APS 分類基準を満たす症例

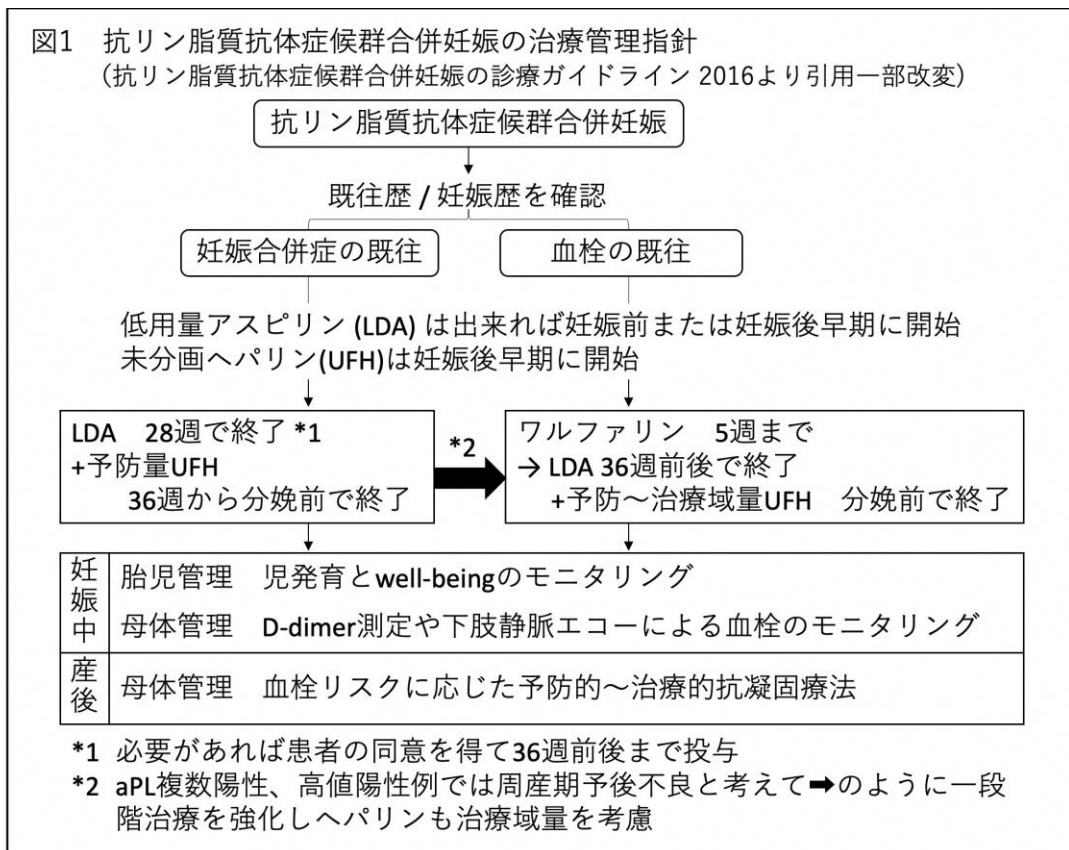
抗 CLB2GPI 複合体抗体、抗 β 2GPI IgG 抗体、抗 β 2GPI IgM 抗体、抗 CL IgG、抗 CL IgM 抗体、ループスアンチコアグラントのうちいずれか 1 つ以上が、くり返し陽性で、血栓症または産科合併症があり、改定 APS 分類基準を満たす場合、低用量アスピリン+ヘパリンカルシウム併用療法を行う。低用量アスピリンは妊娠前からの投与を推奨する。

Discussion

- 改定 APS 分類基準 (表 2) を満たす抗リン脂質抗体症候群に対しては低用量アスピリン (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 (10,000~12,000 単位)、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) 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 27 週末までとするが、欧米では妊娠後期にも継続投与することが一般的である。必要と判断すれば患者の同意を得て継続し、妊娠 36 週前後を終了の目安とする。産婦人科診療ガイドラインでは、妊娠 28 週以降はその必要性を血栓の有無、検査値、既往産科異常の内容、重症度や発症時期、各施設の状況により十分検討した上で、妊娠 36 週まで投与する事が推奨されている (推奨度 B) (産婦人科診療ガイドライン 2020 産科編; CQ104-2)。アスピリンの終了時期については産科麻酔に関わる問題 (麻酔合併症の問題から腰椎麻酔、硬膜外麻酔がアスピリン内服下ないし終了直後は実施できない施設もある)、分娩時の出血傾向に配慮し、各施設および個々の患者の状況により判断する。疼痛治療に用いられるシクロオキシゲナーゼ阻害剤 (経口剤、坐剤) を妊婦に使用し、胎児の腎機能障害および尿量減少、それに伴う羊水過少症が起きたとの報告がある (FDA recommends avoiding use of NSAIDs in pregnancy at 20 weeks or later because they can result in low amniotic fluid 10-15-2020 FDA Drug Safety Communication) ため、投与中、

特に妊娠 20 週以降は、適宜羊水量を確認する。なお、この FDA の勧告はアスピリン全体としての使用に対するものであり、低用量での使用に特化した解析ではなく、産科医の監視のもとでの低用量アスピリンの使用を制限するものではない。

- 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。予防量ヘパリンは 5000～10000 単位/日、治療域量は 15000～25000 単位を想定している。抗リン脂質抗体陽性例では APTT が延長するため、APTT を指標にしたヘパリンの用量調節は推奨しない。必要であれば出血時間を測定して調整する。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肝逸脱酵素の上昇や、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含む血算、生化学、凝固検査を実施する。血小板数についてはヘパリン開始後も定期的に測定する。妊婦に



対して予防量の未分画ヘパリンを投与する際は、少なくとも投与開始から14日までに複数回、以降も1~2ヶ月毎の血小板測定を行う。

- 以降も適宜測定する（平成22年厚生労働省HIT対応マニュアル）。生化学、凝固検査も血算検査に合わせて適宜実施することが望ましい。
- 初回の検査で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、偶発的陽性の可能性は低いため、妊婦では直ちに基本的治療を開始し、12週間後の再検査結果を見て投与を継続するかを判断する。

2) 偶発的抗リン脂質抗体陽性（再検で陰性）の場合

抗リン脂質抗体陽性が12週間以上の再検で陰性となった、偶発的抗リン脂質抗体陽性の不育症患者において、低用量アスピリン+ヘパリンカルシウム併用療法が、低用量アスピリン単独療法以上に妊娠予後を改善することはない。

Discussion

- 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(Sugiura-Ogasawara et al. Am. J. Reprod Immunol 2008;59:235-241)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(9/11:81.8%)と低用量アスピリン+ヘパリン群(19/25:76.0%)で差がなかったため(Morita K et al. J. Obstet Gynecol Res 2019;45:1997-2006)、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抗体陽性例などの血清学的陰性抗リン脂質抗体症候群（SNAPS）

キニノーゲン依存性抗PE抗体陽性不育症患者には、低用量アスピリン療法を検討する。

Discussion

- 2011年に開催されたThe 8th Meeting of the European Forum on Antiphospholipid Antibodiesでは抗PE抗体に関して、抗CL抗体や抗 β_2 グリコプロテインI抗体よりも初期流産のリスクが有意に高い事、抗PE抗体は大部分(73%)が単独陽性として認められた事、原因不明静脈血栓症患者の15-18%に認められ、大部分が単独陽性であり、オッズ比6の独立したリスクファクターであった事などが挙げられた(Sanmarco M, Bardin N. Lupus;2012;21:727-728.)。抗PE抗体には標準化された測定法が確立されていないという欠点があるものの抗PE抗体検査は有用であるかもしれないと結論づけられている。
- 日本では、Sugiらが発見、開発したキニノーゲン依存性抗PE抗体のELISAが全国で測定されており、標準化に関しては問題がない。(Sugi T, McInyre JA. Blood 1995;

86: 3083-3089.)。抗PE抗体は抗血小板活性を持つキニノーゲンのドメイン3を認識し (Katsunuma J, et al. J Thromb Haemost. 2003;1:132-138)、キニノーゲン依存性に血小板凝集を起こすことが報告されている (Sugi T, et al. Thromb Res. 1996;84:97-109, Sato Y, et al. Am J Reprod Immunol. 2015;74:279-89)。さらに、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)。前向きコホート研究で、キニノーゲン依存性抗PE抗体陽性の妊婦では、妊娠高血圧腎症と34週未満早産のリスクが高い (Yamada H, et al. J Reprod Immunol. 2009;79:188-195)。

- 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かった (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推奨された。
- 抗リン脂質抗体症候群の分類基準では抗リン脂質抗体が 12 週間以上の間隔で再度陽性になることが要件とされている。Yonezawa らは、キニノーゲン依存性抗 PE 抗体 IgM が再検で再度陽性になった場合、一過性陽性群に比べ次回妊娠の予後が悪いことを報告した (Yonezawa M, et al. Reprod Sci 2020;27:1888-1893)。ここでは、初回検査陽性例全例に低用量アスピリン療法を行なっているため、低用量アスピリン療法が無効のキニノーゲン依存性抗 PE 抗体 IgM 持続陽性例にはヘパリンの併用を考慮すべきかも知れないが、今後の検討課題である。
- 以上の知見より、キニノーゲン依存性抗 PE 抗体陽性不育症患者には、低用量アスピリン療法を検討する事を考えても良い。

3. 夫婦の染色体構造異常

夫婦の染色体構造異常に起因する不育症に対しては、十分な遺伝カウンセリングを行なう。流産・不育症の原因と考えられる均衡型転座などの染色体構造異常が見つかった場合、着床前診断(着床前胚染色体構造検査:PGT-SR)を選択肢の一つとして提案する。希望があれば、日本産科婦人科学会が主導する臨床研究として着床前胚染色体異数性検査(PGT-A)にも組み込まれていることを情報提供する。

Discussion

- 夫婦のいずれかに染色体構造異常が見つかった場合、心理的負担を与えないよう配慮しながら次回妊娠での生児獲得率などについての情報を提供する。必要に応じて「生殖

医療に関する遺伝カウンセリング受入れ可能な臨床遺伝専門医」
(http://www.jsog.or.jp/modules/committee/index.php?content_id=18) に紹介する。

- 流産・不育症の原因と考えられる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（着床前胚染色体構造検査：PGT-SR）を行うという選択肢がある。システムティックレビュー（Frassen, et al. Hum Reprod Update. 2011;17:467-475）によると、着床前診断は、累積生児獲得率を上昇させないと結論づけている。自然妊娠群と PGT-SR 群を比較したわが国の報告では、生児獲得率はむしろ PGT-SR 群で低い傾向があった（OR 0.52、95%CI:0.22-1.23）。しかし、PGT-SR 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（Ikuma et al. PLoS ONE. 2015;10:e0129958.）。
- 遺伝カウンセリングでは、以上のようなエビデンスを提示した上で PGT-SR を選択肢のひとつとして提案する。
- PGT-SR 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（註）。第三者機関による遺伝カウンセリングも必須である。以上のような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。
- 近年、マイクロアレイや次世代シーケンスなどの網羅的解析手法を用いた着床前胚染色体異数性検査（PGT-A）の進歩に伴い、PGT-SR においても全染色体の定量的データが得られるようになった。日本産科婦人科学会が主導する PGT-A 特別臨床研究（註）の対象のひとつに夫婦いずれかにリプロダクションに影響する染色体構造異常を有する場合が含まれていることを情報提供する。

（註）日本産科婦人科学会は、2006 年2月の見解改定で染色体転座に起因する習慣流産を着床前診断(PGT-SR)の審査対象とした。本見解に基づいた PGT-SR は、日本産科婦人科学会の施設認定を受けた施設で行われ、症例毎の審査が行われている。また、令和元年(2019 年)6月1日に改定された「着床前診断の実施に関する細則」に基づき PGT-A 特別臨床研究が行われており(令和3年3月 31 日現在症例登録が行われている)、夫婦のいずれかに染色体構造異常を有する症例が対象となるが、2006 年見解の PGT-SR とは別の枠組みで行われている。

4. 甲状腺機能異常

不育症を呈する甲状腺機能亢進症、顕性甲状腺機能低下症は、甲状腺専門医のもとで適切な治療・管理を行なう。

Discussion

- 甲状腺機能亢進症が不育症の原因になるという明らかなエビデンスはない。しかし、母体の健康を害し、先天異常の原因にもなり、散発性流産、早産、妊娠高血圧症候群の発

症リスクも高いので、適切な治療が必要となる。不育症検査で発見された甲状腺機能亢進症は甲状腺専門医に紹介する。

- 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。

検査で発見された潜在性甲状腺機能低下症は、抗 TPO 抗体陽性例でのみレボチロキシンを投与する。

Discussion

- 潜在性甲状腺機能低下症（TSH2.5～10.0mIU/L で f T4 値正常）では、妊娠第一三半期の TSH の基準値上限を 2.5 mIU/L に設定すべきとされ、レボチロキシンが投与された時期があったが、米国甲状腺学会（ATA）ガイドライン（2017）では、抗 TPO 抗体陽性例では、TSH:2.5 -正常上限ではレボチロキシン投与を考慮し、TSH:正常上限-10 mIU/L では投与を推奨している。
- AMED 研究班のデータベースから、TSH<2.5 mIU/L、TSH:2.5 -4.0mIU/L、TSH≥4.0 に分けた妊娠予後の比較では、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記載がないため、治療例がどの程度含まれているかが検証できていない。ヨード摂取量が多いわが国において、TSH の上限を 2.5 mIU/L に設定するのが適切かどうかは今後の検証を待たねばならないが、わが国の不育症女性を対象とした最近の報告でも、潜在性甲状腺機能低下症に対するレボチロキシンの有効性は確認されていない（Yoshihara H, et al: Am J Reprod Immunol. 2020; 85(3):e13341）。当面の間 ATA ガイドラインに従って検査・治療を行うべきと考えられた。

5. 夫婦染色体構造異常がない原因不明不育症に対する着床前胚染色体異数性検査（PGT-A）

夫婦染色体構造異常がない原因不明不育症に対して、日本産科婦人科学会が主導する臨床研究として着床前胚染色体異数性検査（PGT-A）が行われていることを情報提供する。

Discussion

- AMED 研究班の調査では、系統的な不育症原因検策を行っても原因（リスク因子）が特定できないいわゆる原因不明不育症が 65.2%存在した（Morita, et al. J Obstet Gynecol Res. 2019;45:1997-2006）。こうした症例の中には、胚の染色体異常を繰り返している不育症が少なからず存在すると考えられている（Hodes-Wertz B, et al. Fertil Steril. 2012; 98(3):675-80, Sugiura-Ogasawara M, et al. Hum Reprod.27(8):2297-303）。特に、妊娠女性

の高年齢化が著しいわが国の現状では、胚の染色体異数性に起因する流産が増加している可能性は高い。

- 欧米では原因不明不育症に対して着床前胚染色体異数性検査 (preimplantation genetic testing for aneuploidy, PGT-A) が行われているが、わが国では日本産科婦人科学会の見解により PGT-A は容認されていないため行われて来なかった。そこで、日本産科婦人科学会では特別臨床研究として PGT-A の有用性を検証すべくパイロット試験を行った。その結果、胚移植あたりの妊娠率、出産率は増加し、生化学的妊娠率は低下したが、症例あたりの出産率増加や流産率低下は見られなかった (Sato T. et al. Hum Reprod 2019; 34(12):2340-2348)。
- 現在、臨床研究への参加施設を拡大し症例の集積が行われている。原因不明の不育症患者には、日本産科婦人科学会が認可した PGT-A 臨床研究参加施設 (http://www.jsog.or.jp/modules/committee/index.php?content_id=139) において臨床研究が行われていることを情報提供する。

6. プロテイン S 欠乏症

プロテイン S 欠乏不育症患者には、流死産予防と母体血栓予防の観点から治療の選択肢のひとつとして抗血栓療法を提示する。

Discussion

- ESHREのガイドライン(2017)では、先天性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と見做され、先天性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が、日本人の先天性プロテインS欠乏の多くは日本人に特有なプロテインSのEGF様領域の異常である徳島変異であり、ESHREのガイドラインをそのまま日本人に当てはめる事は不適切である。
- 日本においては、プロテイン S 徳島変異のキャリアー8人はヘパリンを使用しなくても生児を獲得した (内2人はアスピリンを投与) という報告がある (Matsukawa Y, et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017;211:90-97.)。この報告は症例数が少ないため、日本における先天性プロテイン S 欠乏不育症患者における抗凝固療法の必要性は結論付けられない。また、妊婦の前向きコホート研究によると、妊娠初期のプロテイン S 欠乏は、妊娠高血圧症候群のリスクファクターである (Ebina Y, et al. Thromb Haemost 2015; 114: 65-69)。
- AMED 研究班のデータベース解析によると、少数例であるがプロテイン 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ことが分かった (Morita K, et al. J

Obstet Gynecol Res. 2019;45(10):1997-2006)。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く、低用量アスピリン単独療法が推奨される。

- 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; Shinozaki N, et al. Gynecol Endocrinol 2016; 32:672-674)。
- 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。そのため、血栓症既往等のある女性に対しては、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 (推奨度 B) されている (産婦人科診療ガイドライン 2020 産科編 ; CQ004-1)。最近の BMJ の meta-analysis では、プロテイン S 欠乏やプロテイン C 欠乏妊婦は、血栓予防の観点から妊娠中の抗凝固療法が推奨されており、この知見は、以後、妊娠中の静脈血栓症予防のガイドラインを作るときに考慮されるべきであるとしている (Croles FN, et al. BMJ. 2017;359:j4452)。
- 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、流死産予防と妊娠中の血栓症予防の両方の観点から、アスピリンやヘパリンなどの抗血栓療法を検討する事を考えても良い。

7. 第 XII 因子欠乏症

低用量アスピリン療法が流産予防に有効であるとの臨床的エビデンスには乏しいものの、多くの知見が有効性を示唆していることから、治療法の選択肢のひとつとして提示する。

Discussion

- 妊婦の前向きコホート研究によると、妊娠初期の第 XII 因子欠乏は、FGR や妊娠高血圧腎症による 34 週未満早産のリスクファクターである (Ebina Y, et al. Thromb Haemost 2015; 114: 65-69)。
- 第 XII 因子ノックアウトマウスは流産しない (Pauer HR, et al. Thromb Haemost 2004;92:503-508, Iwaki T and Castellino FJ. Thromb Haemost 2006;95:1003-1010.)。また、先天性第 XII 因子欠損症で知られる John Hageman は、長寿であった。これらの知見より、先天性第 XII 因子欠乏が不育症、血栓症と関係するかに関しては否定的である。しかしながら、上記の AMED 研究班班員の基礎研究データより、第 XII 因子に対する自己抗体が EGF 系や血小板を介する病原性を有することや後天的第 XII 因子欠乏患者に FGR や pre-eclampsia などを生じたりする可能性があり、低用量アスピリン療法が有効であ

る可能性が説明可能である。AMED 研究班の解析では、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かった (Morita K, et al. J Obstet Gynecol Res. 2019;45(10):1997-2006)。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く、低用量アスピリン単独療法が推奨される。

- 第 XII 因子活性は aPTT 法で測定するため、aPTT 法でループスアンチコアグラントが陽性的の場合、実際よりも第 XII 因子活性が低値に出る可能性がある。また、抗第 XII 因子抗体の存在は、aPTT を延長させる事が知られているため、これら自己抗体の存在が第 XII 因子活性値に影響を与える可能性は否定できない。
- 以上より、第 XII 因子欠乏不育症患者には、低用量アスピリン療法が流産予防に有効であるとの臨床的エビデンスには乏しいものの、多くの知見が有効性を示唆していることから、治療法の選択肢のひとつとして提示する。

8. リスク因子が特定できない場合

原因が特定できない場合は既往の流産が胎児染色体異常の繰り返しである可能性があること、その後の妊娠では Tender Loving Care 等の精神支援を行なった上で投薬治療なしでも妊娠継続できる可能性が高いことを説明する。

Discussion

- 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。投薬治療を行わなくとも胎児染色体異常による流産を除くと、その後の妊娠で健児を得られる率は 81.3%(61/75)と投薬治療群(86.0%:228/265)と有意差を認めていない(Morita et al. J. Obstet Gynecol Res 2019;45:1997-2006)。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。そうした流産回数が極端に多いリスク因子不明に対しての治療法については、「10. 難治症例に対する治療法」を参照。
- 一方で、リスク因子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リスク因子が存在し、そのリスク因子を有する集団に対して既存の治療法が奏功しうる可能性がある。実際に、新たな抗リン脂質抗体である抗 β 2GPI/HLA-DR (ネオ・セルフ) 抗体は、リスク因子不明例の約 20% (Tanimura et al. Arthritis Rheumatol, 2020) に認めら

れる。ただし、特定できていないリスク因子が存在すると思われる場合でも、それに対する有効な治療法は確立していないことを念頭に置いて治療の必要性には慎重な態度で判断する。

9. 不育症カップルへの心理的サポート：テンダー・ラビング・ケア（TLC: Tender Loving Care）/支持的ケア（Supportive care）

テンダー・ラビング・ケア（TLC: Tender Loving Care）/支持的ケア（Supportive care）は、不育症カップルの不安や、いわゆるストレスを軽減するために、妊娠判明時から行われるべきである。流死産時の悲嘆に対するグリーフケアも、次の妊娠時の TLC/支持的ケアと一連の心理的サポートとして行う必要がある。

Discussion

- 流死産は人生の中でも重大な出来事であり、不安や抑うつのは発生率が高い。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、それらを払しょくするためには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・ラビング・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。
- 妊娠中の TLC/支持的ケアは、精神的安定にのみではなく、妊娠継続にも有効であるとの報告がある。原因不明の習慣流産（3 回以上の流産）の妊婦への TLC と毎週の健診で、37 名中 32 名が妊娠を継続し（成功率 86.5%）、通常の健診のみを受けた対照群の 33.3%に比較して有意に高率であったとされる(Stray-Pedersen B, et.al. Am J Obstet Gynecol 1984; 148:140-146)。原因不明の不育症（2 回以上の流死産）の妊婦に、妊娠初期ケアの専門クリニックで妊娠 12 週まで健診を受けた 160 名中 118 名が妊娠を継続し（成功率 73.8%）、通常の施設での健診を受けた対照群の 48.8%に比較して有意に高率であったとされる(Clifford K, et.al. Hum Reprod 1997; 12:387-389)。また、習慣流産の妊婦 42 名の 44 妊娠に対して、妊娠初期ケアの専門クリニックで、妊娠 13 週まで、超音波検査、プロゲステロン値や hCG 値をモニターし、ストレス解消、リラックスのための体操、テープを聞く、切迫流産時に入院するなどの対応をしたところ、38 妊娠が継続し（成功率 86.4%）、通常の健診を受けた対照群の 33.3%に比較して有意に高率であったとされる(Liddell HS, et.al. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1991; 31:320-322)。また、厚労科学研究の不育症研究班の報告（2011 年）でも、流産既往が 2 回で原因不明の場合、カウンセリング群の妊娠継続率は 92.1%であり、無治療群の 61.5%に比較して有意に

高率であった。しかし、TLC/支持的ケアが妊娠継続にも有効であるとのエビデンスは十分ではなく、今後の研究が期待される。

- TLC/支持的ケアは、米国生殖医学会（ASRM）(Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Fertil Steril 2012; 98: 1103-1111)や欧州生殖医学会（ESHRE）(ESHRE Guideline Group on RPL. Hum Reprod Open. 2018 Apr 6;2018(2): hoy004. doi: 10.1093/hropen/hoy004. eCollection)の不育症女性への対応ガイドラインでも、妊娠継続のために有効との結論は得られていないものの実施すべき項目として挙げられている。妊娠継続への有効性とは別の観点で、日本においても精神的支援として行われるべきである。
- 医療スタッフによる TLC/支持的ケアは不育症女性に向けられがちであるが、夫婦単位、家族単位で行われるべきである。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。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/支持的ケア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状況を説明することが必要である。
- TLC/支持的ケア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」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。
- 不育症女性の次の妊娠が再び流産となった場合はもちろんのこと、初めて、あるいは 2 回目の妊娠が流産となった場合にも、流産カップルの悲嘆に対してグリーフケアを行う必要がある。このような流産後の心理的サポートは、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、次の妊娠における TLC/支持的ケアの効果を高める。
- TLC/支持的ケアやグリーフケアを行う医療チームが具体的な対応を考える上で参考となる教材として、AMED（国立研究開発法人日本医療研究開発機構）「不育症の原因解明、予防治療に関する研究」研究班が制作した「心理の専門家ではないスタッフのための流産・不育症カップルへのメンタルサポート実践の手引き：グリーフケアとテンドー・ラビング・ケア（付録 DVD2 枚組）」（2019 年）がある。また、その動画は AMED 「不育症の原因解明、予防治療に関する研究（代表 齋藤滋）」研究班、「不育症、産科異常に関わるネオ・セルフ抗体の研究開発（代表 山田秀人）」研究班が運営する不育症

に関する WEB サイトである「Fuiku-Labo (フイク-ラボ)」(URL : <http://fuiku.jp/>) においても配信されている。

10. 難治症例に対する治療法

1) リスク因子不明

リスク因子不明の難治性症例に対して、低用量アスピリンないしヘパリン療法が有効であるエビデンスはない。夫リンパ球免疫、副腎皮質ステロイドは、有効性はなく副作用が多いため推奨しない。ピシバニールは、有効性に関するエビデンスはない。タクロリムスは、有効性に関するエビデンスは無く、かつ副作用の危険性があるので推奨しない。

Discussion

- メタアナリシスやランダム化比較試験では、低用量アスピリン単独、ヘパリン単独、併用療法の有効性は認められていない (de Jong PG, et al. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;7:Cd004734; Pasquier E, et al. *Blood.* 2015;125:2200-2205; Schleussner E, et al. *Ann Intern Med.* 2015;162:601-609)
- 夫 (同種) リンパ球免疫は、1980 年代から行われたが、近年のシステマティック・レビュー (Wong LF, et al. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;10:Cd000112) によれば、夫 (同種) リンパ球免疫の有効性は認められていない。夫 (同種) リンパ球免疫には、同種抗体産生による胎児の貧血、血小板減少や、肝炎や HIV など感染症の危険性がある。
- プレドニゾロン (40-50 mg/日) と低用量アスピリンの治療は、プラセボに比較して有効性が認められず、かえって糖尿病と高血圧のリスクが高まった (Laskin CA, et al. *N Engl J Med* 1997;337:148-153) という報告があるので推奨しない。
- ピシバニールは、不育症の臨床研究や有効性に関する英文論文はなく、有用性に関するエビデンスはない。
- タクロリムスについては添付文書に警告として、重篤な副作用 (腎不全、心不全、感染症、全身痙攣、意識障害、脳梗塞、血栓性微小血管障害、汎血球減少症等) により、致命的な経過をたどることがあるので、緊急時に十分に措置できる医療施設及び本剤についての十分な知識と経験を有する医師が使用することと記載されている。
- タクロリムスは、日本の施設から不育症に用いた 1 症例の報告 (Nakagawa K, et al. *Reprod Med Biol.* 2017;16:297-301)、および反復着床不全 (Nakagawa K, et al. *Am J Reprod Immunol.* 2015;73:353-361) やコントロール群のない不育症への投与報告 (Nakagawa K, et al. *Am J Reprod Immunol.* 2019;82:e13142) がある。症例対照研究やランダム化比較試験によって不育症への有効性を検証した研究報告はない。有効性のエビデンスはないので、研究治療として用いる場合には、臨床研究法に従いながら倫理委員会の審査と承認を受け、患者同意を取得する。

免疫グロブリン療法は 1990 年代から行われているが、有効性に関する結論は出ていない。わが国では、多施設共同研究として妊娠初期免疫グロブリン大量療法のランダム化比較試験が行われ、2021 年 2 月現在、結果の解析が行われている。

Discussion

- 欧米では、原因不明の 2~4 回以上の流産歴をもつ女性を対象に、免疫グロブリン療法の二重盲検法によるランダム化比較試験 (RCT) が 1990 年代から開始された。しかし、有効性を報告したのは、Coulam らのみであった (Am J Reprod Immunol. 1995;34:333-337)。メタアナリシス解析 (The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Fertil Steril. 2006;86:S226-227) やシステマティック・レビュー (Hutton B, et al. BJOG. 2007;114:134-142) では、続発性習慣流産に対しては免疫グロブリン療法の有効性を一旦認めたが、2011 年のシステマティック・レビュー (Ata B, et al. Fertil Steril. 2011;95:1080-1085) は、その有効性を否定した。2015 年の続発性習慣流産を対象とした RCT でも有効性は確認できなかった (Christiansen O, et al. BJOG. 2015;122:500-508)。しかし、これらの RCT では、免疫グロブリン投与量はせいぜい 20~50g/週と少量であり、また流産時の絨毛染色体検査をしていないなど研究手法に問題点が多い。
- 一方、山田らは 4 回以上の流産歴がある難治症例に対して、妊娠初期の免疫グロブリン大量療法 (20g×5 日間、計 100g) を報告した (Hum Reprod 1998;13:2620-2623; ISRN Obstet Gynecol. 2012;doi:10.5402/2012/512732)。1993 年から 2021 年 2 月までに、4~14 回の流産歴がある不育症患者の 71 妊娠に免疫グロブリン大量療法を実施し、52 妊娠 (73.2%) で生児を得ているが、観察研究であって二重盲検試験ではない。
- 日本において、妊娠初期の免疫グロブリン大量療法の有効性を調べる目的で、多施設研究の RCT 「原因不明の不育症を対象とした GB-0998 の二重盲検群間比較試験」が行われ、2014 年から 2020 年まで症例が登録された。妊娠 4-6 週に胎嚢が確認されてから、免疫グロブリン 400mg/kg を 5 日間連続で静脈内投与した。対象は、以下を満たす不育症患者である。①原発性習慣流産、②自然流産歴は 4 回以上あり、染色体正常流産の既往が 1 回以上ある、③リスク因子不明ないしリスク因子が見つかり、それに対する治療をしても染色体正常流産した経験がある、④年齢 42 歳未満、⑤夫婦染色体異常、抗リン脂質抗体症候群や偶発的抗リン脂質抗体陽性がない、⑥免疫グロブリン療法の経験がない、⑦血栓塞栓症の既往がない。2021 年 2 月時点、本 RCT は解析中である。
- 不育症への免疫グロブリン大量療法を臨床研究として実施する場合には、必ず臨床研究法に従いながら倫理委員会の審査と承認を受け、患者同意を取得しなければならない。免疫グロブリン大量療法は、4 回以上流産歴のある難治症例以外では報告がないため、既往流産回数が少ない不育症には行わない。

2) 抗リン脂質抗体症候群

低用量アスピリン+ヘパリン治療を行っても生児獲得できない難治性抗リン脂質抗体症候群に対する治療は確立されていない。

Discussion

- 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 8 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が、その有効性は明らかになっていない。低用量アスピリン+ヘパリンに加えて免疫グロブリン 1g/kg/日×2 日間を 4 週毎に 36 週まで投与する効果を見た小規模の RCT では免疫グロブリンの有効性は確認されていない (Branch DW, et al. Am J Obstet Gynecol 2000;182:122-7.)。
- プレドニン投与については妊娠初期に (14 週まで) 10mg/日の投与を行うことで生児獲得率が上昇したという後方視的コホート研究があるが、治療群が 23 例と少ないため、その有効性は明らかでない (Bramham K, et al. Blood 2011;117:6948-51.)。妊娠中後期の使用は早産率、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可能性が、後方視的検討によって指摘されている (Mekinian A et al. Autoimmun Rev. 2017, 16:730-4)。
- なお、ヒドロキシクロロキンが初期流産を減少させるかは明らかでない。

1 1. 反復生化学的妊娠

生化学的妊娠を反復する症例には、十分なインフォームドコンセントのもと不育症検査に準じた研究的な検査を行うことを考慮してもよい。

Discussion

- わが国では、生化学的妊娠 (biochemical pregnancy) を、「血清または尿中に β -hCG が検出されるが、超音波検査などにより着床部位の確認ができない状態から月経様の出血が起こり、妊娠が自然に終結 (流産) する場合を指す。生化学的妊娠は習慣流産や不育症を診断するうえでの根拠とはしない (産科婦人科用語集・用語解説集 改訂第 4 版 2018)。」と定義しており、不育症の診断根拠としないことが明記されている。しかし、胎嚢確認の有無は超音波診断装置の解像度にも依存し、臨床的流産と生化学的妊娠の区別は厳密なものではない。ESHRE の不育症ガイドライン 2017 では、妊娠は定義上血中または尿中の β -hCG が検出される状態とし、生化学的妊娠などの non-visualized pregnancy loss を不育症に含むことになった。

- 生化学的妊娠は、国際的にもこれまで流産回数に算定していなかったため、反復生化学的妊娠の病的意義についての研究は進んではいない。Sato らは、染色体異常流産の既往がある症例を対象として着床前胚染色体異数性検査（PGT-A、preimplantation genetic testing for aneuploidy）を行った結果、PGT-A 群で生化学的妊娠が有意に減少したと報告した(Sato T, et al. Hum Reprod. 2019;34(12):2340-2348)。このことは、生化学的妊娠の原因が受精卵の染色体異常であることを示唆しており、従来からの考え方に一致している。一方、PGT-A 群と non-PGT-A 群で生化学的妊娠の率は変わらないという報告もある (Vaiarelli A. Reprod Biomed Online. 2018;37(3):349-357)。
- 不育症患者のうち生化学的妊娠が 2 回以上あると、1 回以下のものに比べて次回妊娠の予後が悪く、不育症としての重症度が高いとの報告 (Maesawa Y et al. Gynecol Endocrinol, 31, 306-308, 2015) や、反復生化学的妊娠にける抗リン脂質抗体症候群、夫婦染色体異常、子宮形態異常などの不育症リスク因子検出率は、不育症と変わらないとの報告 (Hyun-Mi Lee ,et al. Obstet Gynecol Sci 60, 565-570, 2017)がある。
- 以上から、提言改訂委員会の議論では、生化学的妊娠に関する研究を促す意味でも、反復生化学的妊娠を不育症に類する状態であると考え、不育症に準じた検査、治療を行ってもよいとする意見が大勢を占めた。ただし、この場合の検査・治療は、あくまでも研究的な意味合いで行われることから、実施に際しては患者カップルに検査の意味などを説明し、十分なインフォームドコンセントを得て行われるべきである。特に、治療として PGT-A を行なう場合には、倫理面に十分配慮し日本産科婦人科学会の臨床研究として行われることを説明する必要がある。

1 2. 着床不全

反復着床不全と不育症とは病態が異なるため、反復着床不全に不育症に準じた検査は行なわない。

- 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反復着床不全という。胚移植回数や移植個数に明確な定義はないが、最近のカナダの着床不全ガイドラインや ESHRE の Special interest group からの報告では、2～3 回以上の良好胚移植にても妊娠が成立しない場合や 3～4 個以上の良好胚移植にても妊娠が成立しない場合を反復着床不全としている (Shaulov T, et al. Reprod Biomed Online, 41, 819-833, 2020, Cimadomo D, et al. Hum Reprod, 36, 305-317, 2021)。ただし、現時点において不育症と反復着床不全とは、別の病態と考えられているため、反復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。

1 3. 治療を行っても再度流死産となった場合

胎児・胎盤絨毛の染色体検査などにより、流死産につながる因子が胎児側になかったかを検討する。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する。

胎児側に原因はなく、実施した治療の効果は十分であったが流死産となった場合、妊娠継続への有効性が報告されているものの、エビデンスが十分ではない治療の実施を検討する。また、不育症女性やそのパートナーの生活習慣の見直しやテンダー・ラビング・ケア（TLC: Tender Loving Care）/支持的ケア（Supportive care）などを行う。

Discussion

- 胎児・胎盤絨毛の染色体検査、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、抗凝固療法等を実施した場合には、それが有効であったかどうかの評価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、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が、不育症カップルと相談しながら治療方針を検討する。
- 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（例えば、日本で実施された多施設共同研究による妊娠初期の免疫グロブリン大量療法のランダム化比較試験の結果が解析されている）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、妊娠継続への有効性が報告されているものの、エビデンスが十分ではない対応・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。