

不育症について

～流産を繰り返すカップル/アベックへ



不育症

- 不育症：
流産，死産や新生児死亡を繰り返し，健児を得ることができない疾患群。
 - 習慣流産：
妊娠22週未満の流産を3回以上繰り返す。
 - 反復流産：
妊娠22週未満の流産を2回繰り返す。
- * 原発性→出産歴なし。
続発性→出産後に流産を繰り返す。

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の既往がある場合を不育症と定義する。
- 生化学妊娠*（化学妊娠）は流産回数に含めないルールとなっている。
*妊娠反応陽性だが，胎のうを確認できない状態。
胎のうを確認できれば顕性妊娠と呼ぶ。
- なお1回の死産では定義上は不育症とは診断できない（後述）。

不育症の定義（広義）

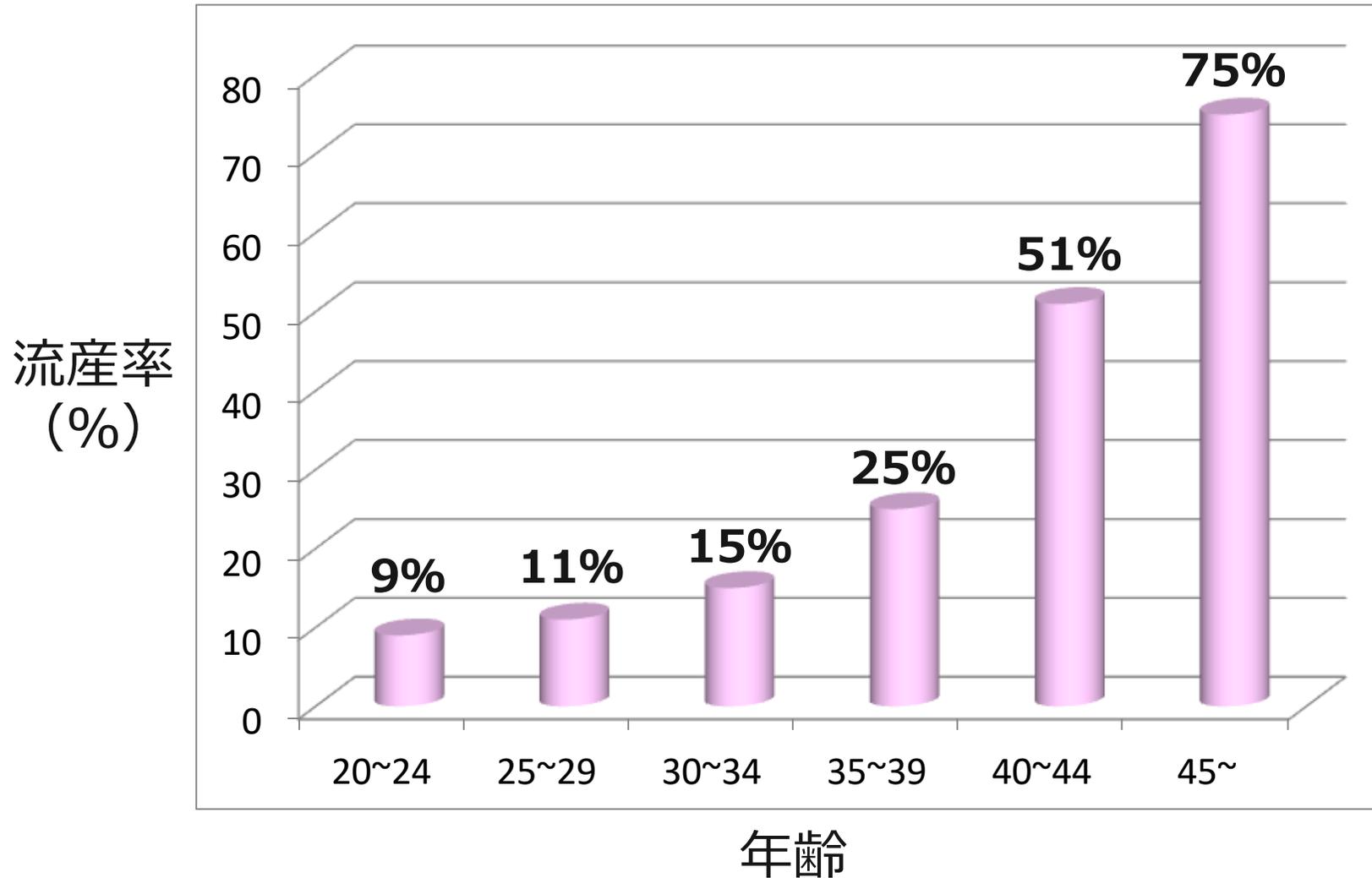
- 妊娠10週以降の染色体異常や形態異常のない流・死産や重症の妊娠高血圧症候群による子宮内胎児発育不全症例は1回でもあれば、不育症に準じて抗リン脂質抗体や血栓性素因スクリーニングを行なっても良い。
- ➡ 私見であるが、10週以上の流産，子宮内胎児死亡や死産の既往なら，1回でも不育症としてその後の診療に臨むべきと考える。ただし札幌市不育症治療費助成事業の対象にはならない。

疫学：自然流産の確率

- 自然流産率/顕性妊娠 \div 15%
- 自然流産を2回連続する確率 \div 2.25%
- 自然流産を3回連続する確率 \div 0.34%
理論値
- 実際の反復流産発生率 \div 4.2%
- 実際の習慣流産発生率 \div 0.9%

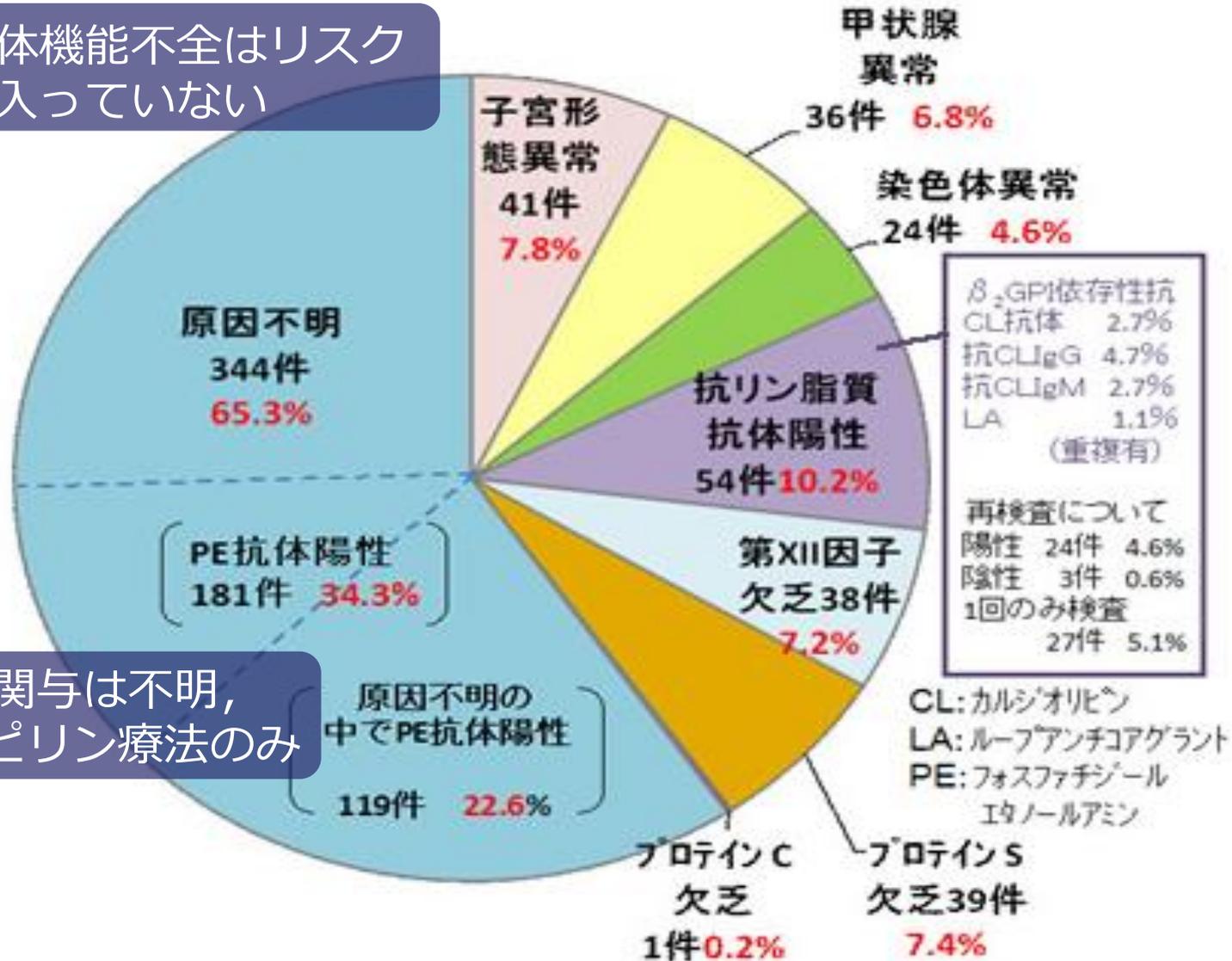
実際は理論値よりも頻度は高い

疫学：年齢と流産率



厚生労働省による研究

黄体機能不全はリスクに入っていない



抗PE抗体の関与は不明、我々はアスピリン療法のみ

外来の受診

- 反復流産の段階で受診される方が多い。
- 自身で調べて受診，他院からの紹介で受診，院内からの紹介で受診など。

[Computer写真Freepik](https://jp.freepik.com/free-photos-vectors/computer)
によるデザイン



コンサルテーション手順

● 初期カウンセリング

- ✓ 妊娠の15%は自然流産にいたる。うち50~70%が受精卵の染色体異常が流産の原因で、30~50%は染色体が正常である。
- ✓ 何ら検査治療をしなくとも、2回流産で60~70%、3回流産では約50%の率で次回妊娠時に拳児を得ることができる。
- ✓ 精査によって、反復流産では40%、習慣流産では50%に原因と考える異常が見つかる。
- ✓ 精査・治療によって、反復流産では20%、習慣流産では25%拳児獲得率が上昇する。

● 検査の説明

諸検査内容, 金額, 絨毛染色体検査

● 治療の説明

外科・薬理学的効果, テンダーラヴィングケア効果 (プラセボ効果)

参考～流産率には様々な報告あり

- 初回の妊娠で流産する確率：約15%
- 1回流産の後，次の妊娠で流産する確率：
約15%（初回妊娠時と変わらず）
→初回の流産で不育症の検査を行なう意義は乏しい
（10週以上の流産・胎児死亡，高年の場合は別）
- 2回流産の後，次の妊娠で流産する確率：
17～31%に上昇
- 3回以上の流産の後，次の妊娠で流産する確率：
25～48%に上昇

2回以上の流産で
不育症検査の意義
あり



参考～流産率には様々な報告あり

- 2～3回流産を繰り返しても、その次の妊娠で無治療であっても70～80%の確率で生児を獲得できるとの報告もある。
- ただし、これはtender loving care (TLC～後述)を受けた場合であり、TLCを行なわなかった場合の生児獲得率は36～57%に低下する。よって無治療とは言い切れない面もある。

不育症夫婦に対する 検査プログラム

問診

既往歴
既往流産歴
月経の様子
家族歴など

超音波

問診が非常に重要

血液検査

血液凝固系：

CBC, APTT, 血液凝固第Ⅻ因子,
プロテインS, プロテインC, D-dimer

抗リン脂質抗体・自己免疫系：

抗カルジオリピンIgG,
抗カルジオリピンβ2GPI複合体抗体,
ループスアンチコアグラント,
抗核抗体, 血清補体価, (NK細胞活性)

内分泌・代謝検査：

黄体機能検査

甲状腺機能, (甲状腺自己抗体),
プロラクチン, テストステロン,
血糖値, インスリン

夫婦染色体検査

その他, 必要に応じて

細菌学的検査, クラミジア
子宮卵管造影, MRI, 子宮鏡

良く行われる 治療法について



Freepikによる
デザイン

不育症の原因と治療法

	原因	治療法
母体因子	子宮異常	子宮形態異常 子宮腔癒着症 子宮筋腫 頸管無力症
	内分泌・代謝異常	黄体機能不全 高プロラクチン血症 甲状腺機能異常 耐糖能異常
	自己免疫疾患	
	抗リン脂質抗体 血液凝固異常	
		子宮形成 癒着剥離 筋腫核出 頸管縫縮 ホルモン療法, 排卵誘発 ドーパミン作動薬 内科的治療 内科的治療 ステロイド アスピリン, ヘパリン アスピリン, ヘパリン
		*赤字 ➡特に重要
夫婦因子	染色体転座保因者	カウンセリング, 着床前診断 (PGD)
原因不明	2~3回流産	プラセボ (アスピリン・黄体ホルモン) テnderラヴィングケア効果
	4回以上流産 (NK細胞高活性)	免疫グロブリン大量療法 * 現在治験が行なわれている

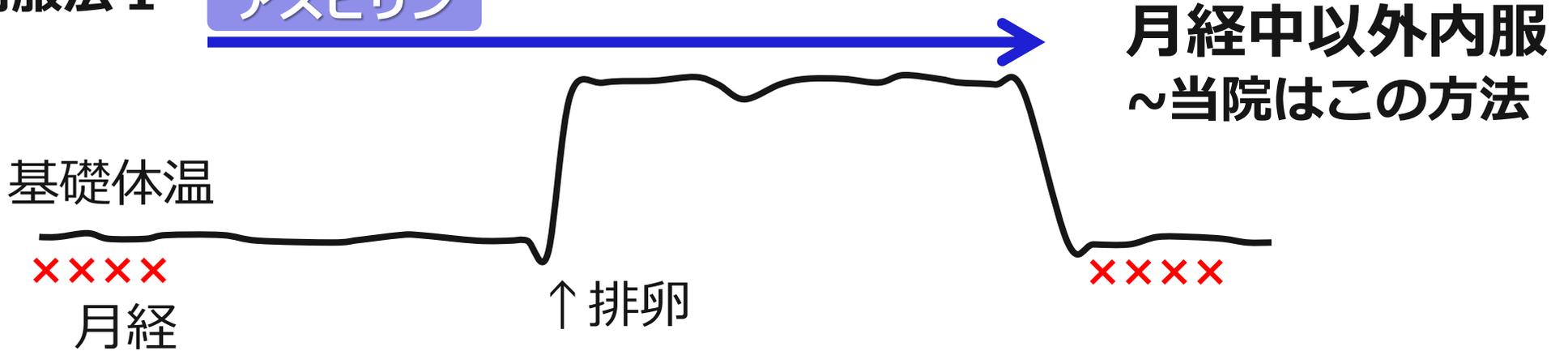
低用量アスピリン療法 (low dose aspirin=LDA)

- アスピリン=アセチルサリチル酸
- 世界で初めて人工合成された医薬品である。
1899年にバイエル社によって「アスピリン」の
商標が登録され発売された。
- 代表的な消炎鎮痛剤であり，少量の使用で抗血小板
作用を呈する。
- 抗血小板作用を持つ低用量アスピリン製剤として，
バイアスピリン®，バファリン配合錠A81®がある。

低用量アスピリン療法～内服方法

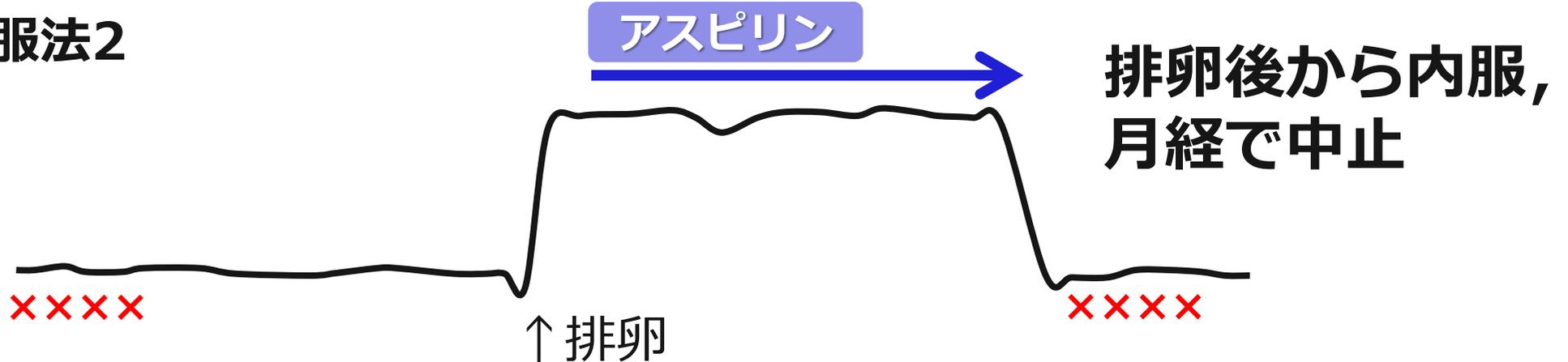
内服法 1

アスピリン

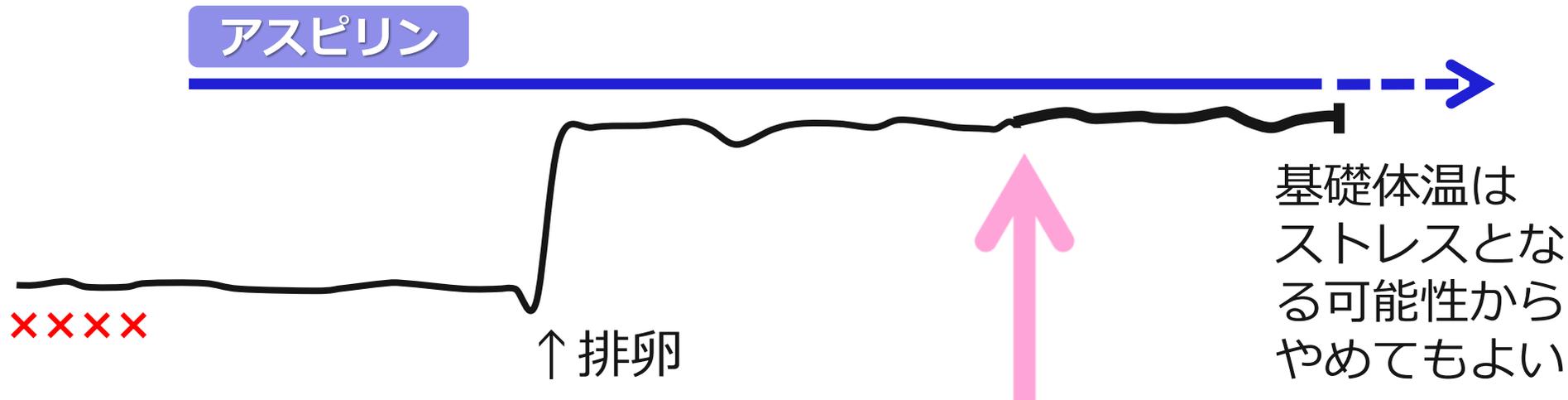


内服法 2

アスピリン



低用量アスピリン療法～内服方法 妊娠の場合



妊娠！
アスピリンは継続、
基本的に28週まで、
状況により最長36週まで

ヘパリン療法

- ヘパリンには未分画ヘパリン製剤（UFH），低分子ヘパリン製剤があるが，妊娠中の抗凝固療法として用いるのはUFHである。
- 2012年に持田製薬よりプレフィルドUFH製剤であるヘパリンカルシウム皮下注5千単位「モチダ」[®]が発売，在宅自己注射療法が血栓塞栓症に保険適応となった。
- 基本的に皮下注射用製剤であり，1日2回の自己注射を行なう。

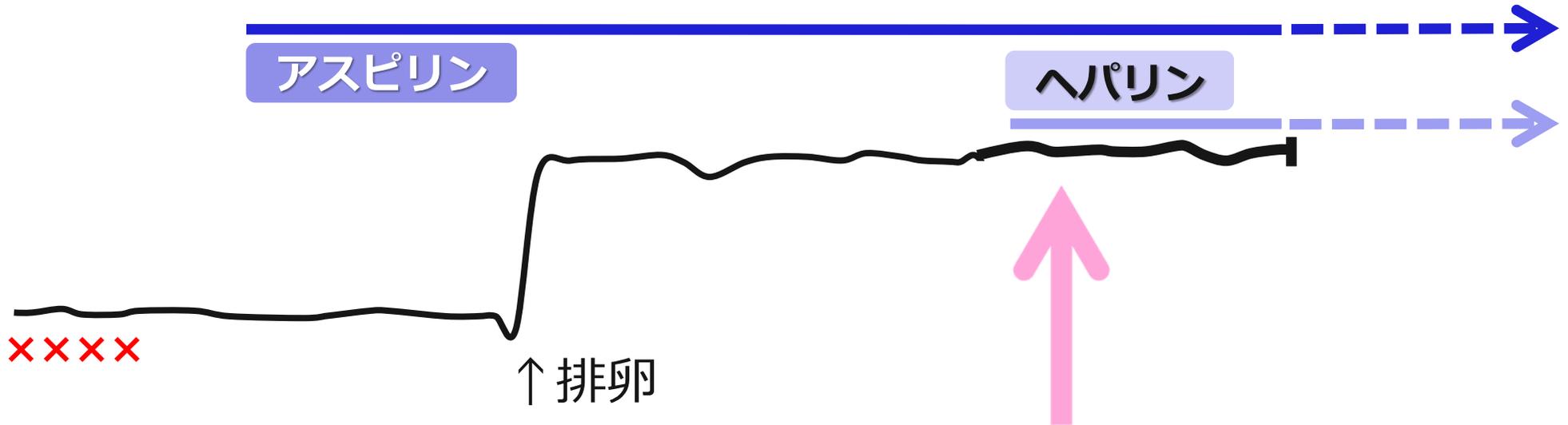
ヘパリン療法～作用機序

- 血液凝固の抑制（ヘパリンの本来の薬効）
➡ 血液凝固異常，抗リン脂質抗体症候群
- 抗リン脂質抗体の絨毛細胞への沈着を抑制，
抗リン脂質抗体による補体活性化の抑制，
炎症性サイトカイン（TNF- α ・IL-6・IL-8など）の
抑制などを介した抗炎症作用
➡ 抗リン脂質抗体症候群

ヘパリン療法～自己注射

- 妊娠5週～子宮内に胎のうを確認後にヘパリン治療を開始する。
基本的に1日2回（12時間ごと、8時・20時など）の自己注射を行なう。
- 2泊3日など短期入院による自己注射トレーニングのほか、専用パッドを用いた外来でのトレーニングを行なう病院（クリニック）もある。

ヘパリン療法～妊娠の場合



*基本的にアスピリンを併用するが多い

胎のう確認後にヘパリン開始。
適応によるが、基本分娩前まで

テnderラヴィングケアについて

- テnderラヴィングケア
= **tender loving care** = **TLC** = 日本語では「やさしさに包まれるようなケア」とも言われる？
 - 定まった方法はない。
 - 不育症検査結果の丁寧かつ十分な説明に基づいた治療方針の決定。
 - 妊娠後だけでなく、妊娠前からの心理的精神的なサポート。
 - ➡ 精神面での安定（不安が減る）。
 - ➡ たとえその妊娠が流産の転帰となった場合も、次の妊娠を前向きな気持ちで考えることができる。

テnderラヴィングケアについて

- 治療効果として確立されたものはないが、妊娠転帰との関連を示した報告では下記の項目がある。

- ①初期に専門クリニックで診察
- ②不育症診療に精通した同じ医師が対応
- ③毎週の超音波で妊娠経過を確認
- ④時間をかけた説明，丁寧な対応

➡すべて安心につながる。④についてはすべての医師にとって当たり前の対応であると思うが・・・

参考～毎週の超音波

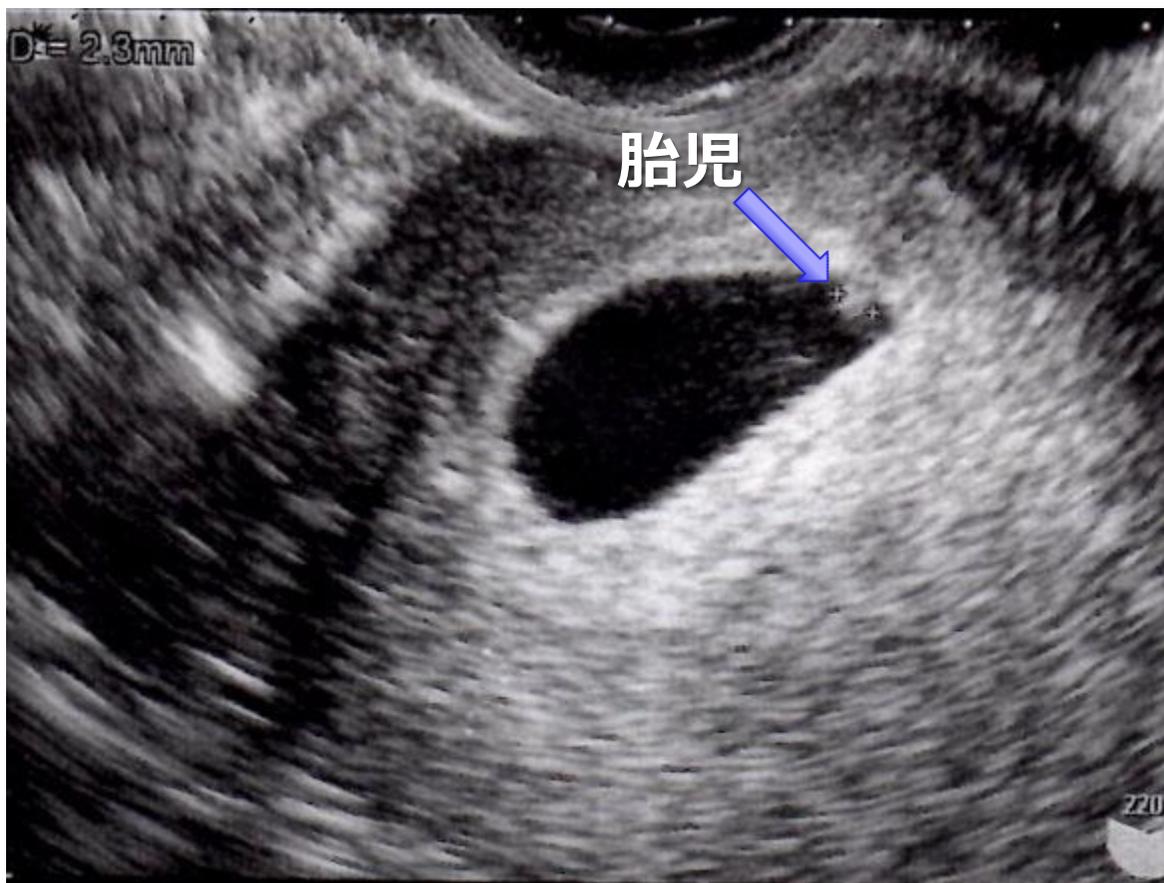


胎のう
みえました



初診時，最終月経より5週2日，胎のうを確認

参考～毎週の超音波

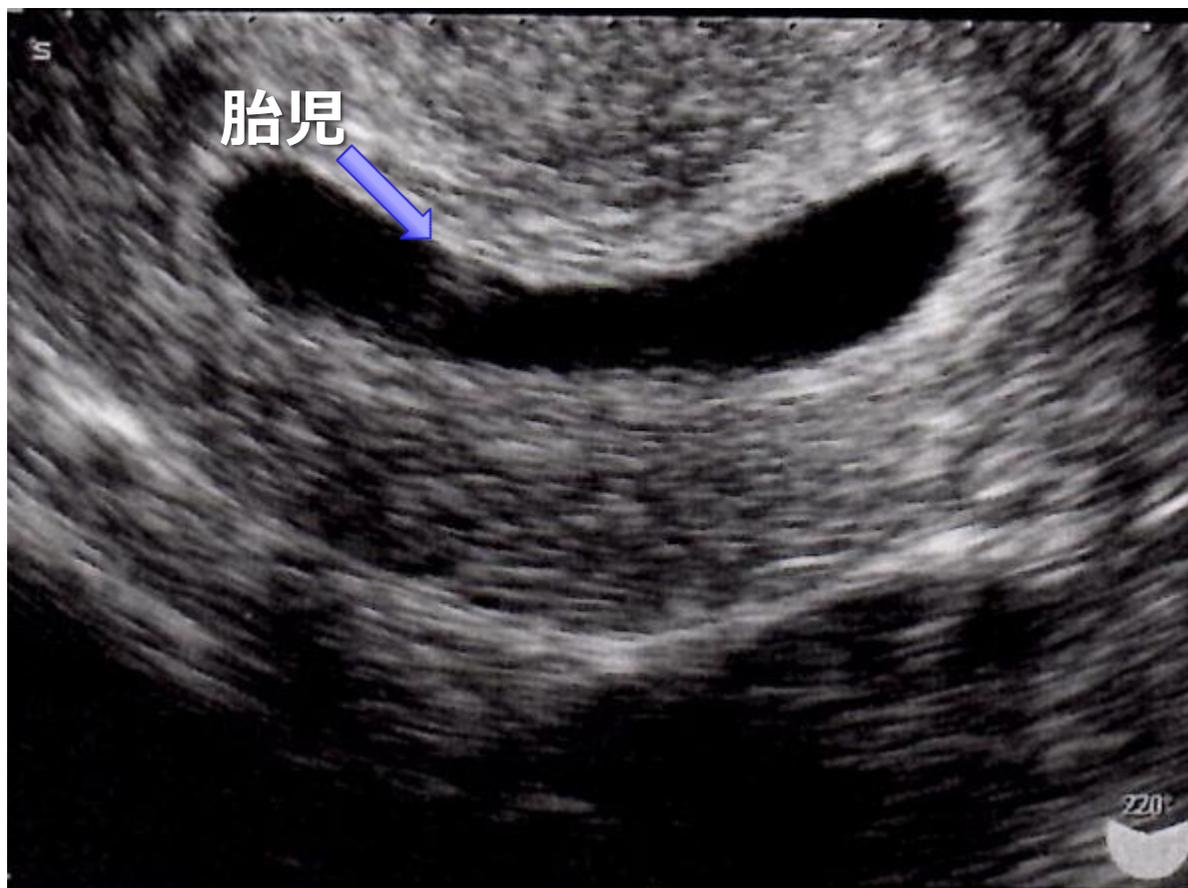


心拍あります
順調です



1週後，最終月経より6週2日，CRL=2.3mm
心拍を確認

参考～毎週の超音波

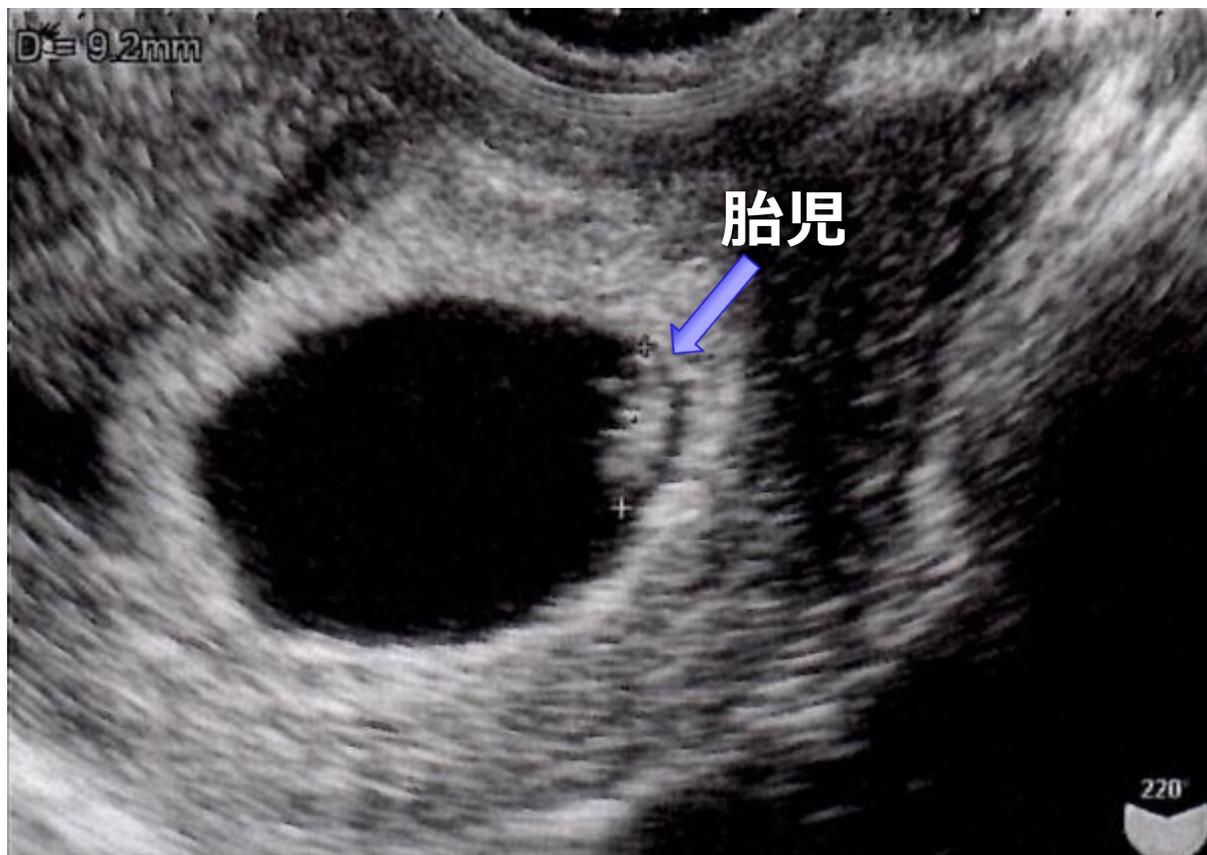


大丈夫です

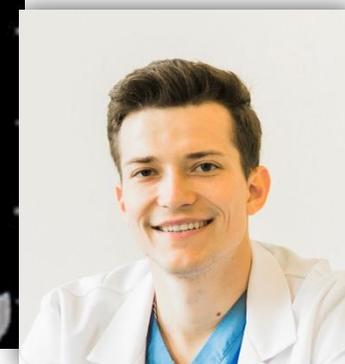


3日後，出血で受診，特に問題ないことを確認

参考～毎週の超音波



いいですね



4日後，最終月経より7週2日，CRL=9.2mm

参考～毎週の超音波



だいぶいい
ですね、
きっと大丈夫



1週後，最終月経より8週2日，CRL=16.2mm

参考～毎週の超音波



ほぼ大丈夫



11日後（GWのため）、最終月経より9週6日、
CRL=28.6mm→次から妊婦健診とする

参考～毎週の超音波



もう大丈夫



1週後（初回の妊婦健診，10週6日，CRL=38.0mm

参考～毎週の超音波

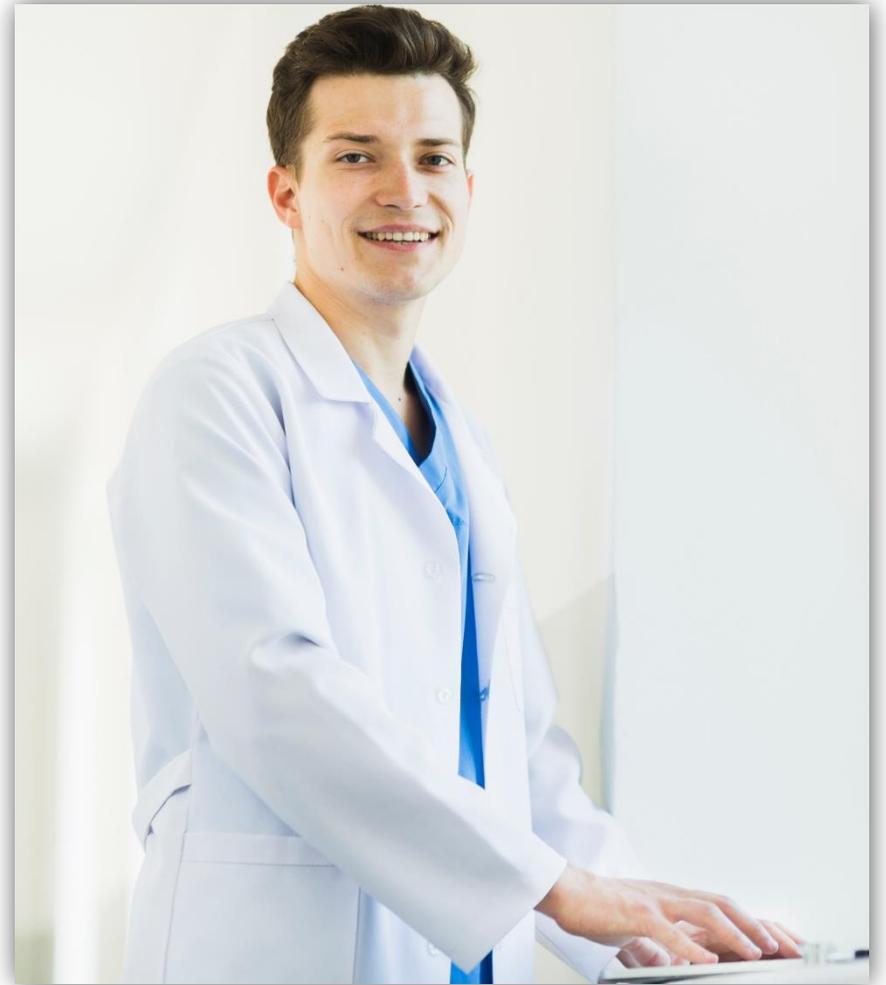


もう安心



2週後（2回目の妊婦健診）、12週6日、CRL=62.4mm

流産の原因について



Computer
写真Freepikによるデザイン

不育症の原因と治療法

原因		治療法
母体因子	子宮異常	子宮形態異常 子宮腔癒着症 子宮筋腫 頸管無力症
	内分泌・代謝異常	黄体機能不全 高プロラクチン血症 甲状腺機能異常 耐糖能異常
	自己免疫疾患	抗リン脂質抗体 血液凝固異常
		子宮形成 癒着剥離 筋腫核出 頸管縫縮 ホルモン療法, 排卵誘発 ドーパミン作動薬 内科的治療 内科的治療 ステロイド アスピリン, ヘパリン アスピリン, ヘパリン
夫婦因子	染色体転座保因者	カウンセリング, 着床前診断 (PGD)
原因不明	2~3回流産	プラセボ (アスピリン・黄体ホルモン) テンドーラヴィングケア効果
	4回以上流産 (NK細胞高活性)	免疫グロブリン大量療法 * 現在治験が行なわれている

*赤字
➡特に重要

参考～生活習慣について

- 流産した方は「動きすぎたからか・・・」「おなかを冷やしたからか・・・」「〇〇を食べてしまったからか・・・」など、流産に対して自責の念を持つことが多い。
- 実際に妊婦の生活習慣が原因で流産することは殆どない（ただし例外に喫煙あり）。

流産したのは決してあなたのせいではない！



参考~カフェインについて

- カフェイン代謝に関与するCYP1A2という酵素の遺伝子多型によっては、カフェイン摂取量の増加がh不育症のリスク因子となる~北大公衆衛生学講座からの報告.
- カフェイン1日摂取量150.9mg以下の女性に対し、同151mg~300.9mgおよび301mg以上の女性の原因不明不育症に対するオッズ比は各々3.05（95%信頼区間1.24~7.29）、16.1（同6.55~39.5）であり、カフェイン摂取は不育症リスクを上昇させるとする報告もある.

参考～カフェインについて

	total	(/100ml)
玉露 (150 ml)	180 mg	(120 mg)
コーヒー (エスプレッソ)(50 ml)	140 mg	(280 mg)
コーヒー (ドリップ)(150 ml)	135 mg	(90 mg)
コーヒー (インスタント)(150 ml)	68 mg	(45 mg)
栄養ドリンク (100 ml)	50 mg	(50 mg)
コーラ (500 ml)	50 mg	(10 mg)
抹茶 (150 ml)	45 mg	(30 mg)
ココア (150 ml)	45 mg	(30 mg)
紅茶 (150 ml)	30 mg	(20 mg)
ほうじ茶 (150 ml)	30 mg	(20 mg)
ウーロン茶 (150 ml)	30 mg	(20 mg)
緑茶 (150 ml)	30 mg	(20 mg)
玄米茶 (150 ml)	15 mg	(10 mg)

参考～カフェインについて

		total	(/100ml)
サントリー	ウーロン茶 (500 ml)	100 mg	(20 mg)
サントリー	伊右衛門 濃いめ (500 ml)	100 mg	(20 mg)
サントリー	黒烏龍茶 (350 ml)	70 mg	(20 mg)
アサヒ	美スタイル 十六茶 (500 ml)	70 mg	(14 mg)
伊藤園	お〜いお茶 緑茶 (500 ml)	65 mg	(13 mg)
キリン	生茶 (500 ml)	60 mg	(12 mg)
ダイドー	葉の茶 清々しい香り (500 ml)	55 mg	(11 mg)
サントリー	伊右衛門 (500 ml)	50 mg	(10 mg)
サントリー	伊右衛門 焙じ茶 (500 ml)	50 mg	(10 mg)
アサヒ	緑茶 (500 ml)	50 mg	(10 mg)
伊藤園	お〜いお茶 玄米茶 (500 ml)	35 mg	(7 mg)

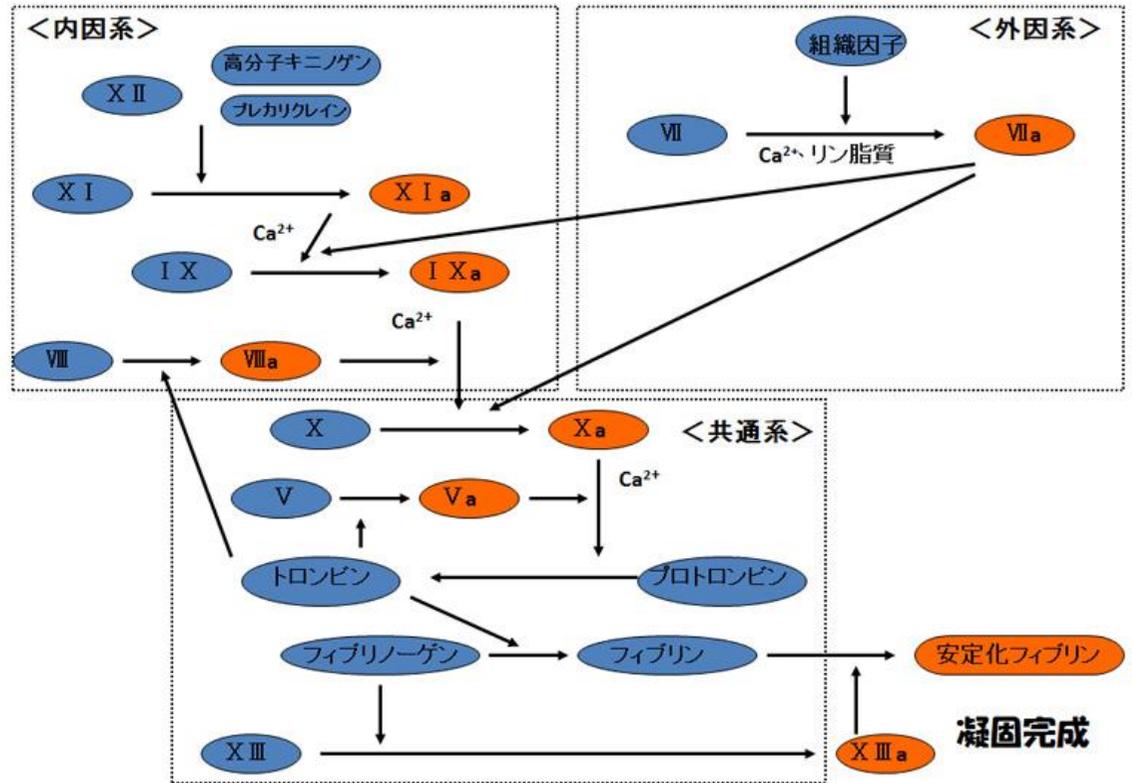
		total	(/100ml)
キリン	午後の紅茶 ストレートプラス (350 ml)	182 mg	(52 mg)
伊藤園	Tea's Tea Manhattan ミルクティー (500 ml)	170 mg	(34 mg)
キリン	午後の紅茶 エスプレッソティー (185 ml)	117 mg	(63 mg)
サントリー	リプトン 白の贅沢 (450 ml)	90 mg	(20 mg)
キリン	午後の紅茶 ミルクティー (500 ml)	80 mg	(16 mg)
キリン	午後の紅茶 ストレートティー (500 ml)	70 mg	(14 mg)
キリン	午後の紅茶 おいしい無糖 (500 ml)	60 mg	(12 mg)
サントリー	リプトン リモーネ (500 ml)	50 mg	(10 mg)
サントリー	リプトン アップルティー (500 ml)	50 mg	(10 mg)
キリン	午後の紅茶 レモンティー (500 ml)	40 mg	(8 mg)

血液凝固異常について



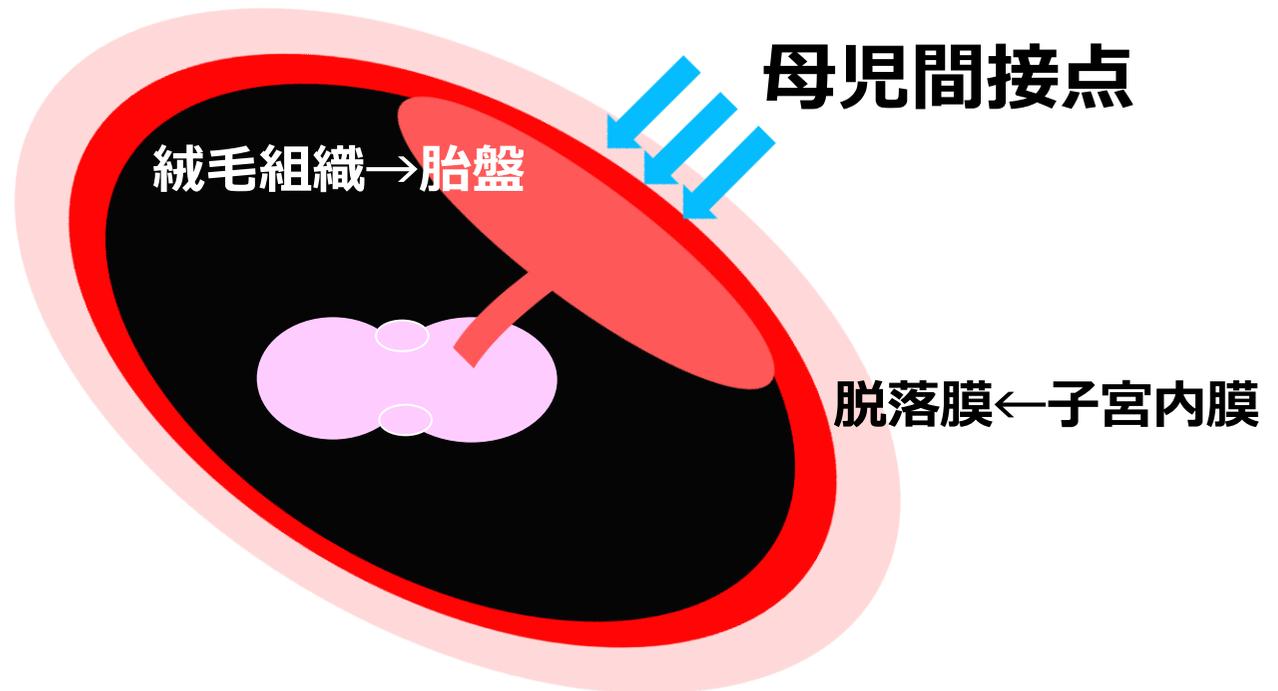
血液凝固系とは

- 血液凝固系とは、止血のために生体が血液を凝固させる一連の作用系のことである。逆に形成された血栓を溶かして分解する作用系が線溶系である。



血液凝固異常

- 凝固異常による不育症は、その病態として母児間接点での血栓による血流障害が想定されている。ただし実際にそれが流産の原因となりうるか、まだ議論のあるところである。



プロテインS欠乏

- 欧米でのプロテインS欠乏症の頻度は0.03~0.13%, 日本では2.0%, 不育症女性の集団では7.4%に上るとの報告がある.
- 流産との直接的な因果関係は現時点では不明とされている. しかし・・・次項以降へ.

プロテインS欠乏

- 欧米では妊娠後期の死産・子宮内胎児死亡（IUFD）のリスク因子とされる。
- 日本ではプロテインS活性低下不育症患者の90%が初期流産患者とされる。ただし妊娠後期のIUFD既往女性において、比較的高頻度でプロテインS欠乏がみられるとの印象がある（私見）。
- 流死産だけではなく、重症妊娠高血圧症候群との関連も報告されている。

プロテインS欠乏

- 日本での治療成績 = 生児獲得率は、「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（齊藤班）」の調査で、無治療6.3%、LDA単独77%、LDA・ヘパリン併用67%と報告されている。
逆に言うと無治療では93.7%の確率で生児を獲得できない = 流死産することとなる。
- 我々は基本的に妊娠28週までのLDAを行なっている。
しかし妊娠後期での胎児死亡既往、LDA実施も染色体正常流産の既往、などの場合にヘパリンの併用も考慮している。

プロテインS欠乏~まとめ

- 日本においては10週未満の初期流産との強い関連が報告されており、無治療の場合の政治獲得率は6.6%と低い。
- LDAは流産予防に有効と考えられる。
ただしLDAにヘパリンを併用しても、生児獲得率が上昇するわけではない。

血液凝固第Ⅻ因子欠乏

- Ⅻ因子と流産との関連については数多くの報告があるが、Ⅻ因子そのものの低下と不育症に直接的な関連はないと考えられている。
抗第Ⅻ因子抗体と不育症の関連が注目されている。
- 治療として、LDAが有効である報告、LDAと無治療群で妊娠予後に差がないとする報告の双方がある。
我々は妊娠28週までのLDAを行なっている。

抗リン脂質抗体について



抗リン脂質抗体とは

- 1983年にHarrisらによって報告された疾患概念。
ループスアンチコアグラントや抗リン脂質抗体が陽性
となって血栓イベントや習慣流産の原因となるものと
報告された。
- 血栓傾向により、習慣性流産や若年者に発症する脳梗
塞の原因となりうる。

抗リン脂質抗体～妊娠への影響

- 流産発生機序
 - 母児接点での凝固亢進，血栓傾向による血流障害
→血液凝固異常と同様の機序
 - 絨毛細胞への障害
脱落膜ラセン動脈における絨毛外絨毛組織の分化抑制
血清補体活性化，局所の炎症
- 流産だけではなく，死産や胎盤機能不全，胎児発育不全，妊娠高血圧症候群などの妊娠合併症に関係する。

抗リン脂質抗体症候群～診断

[臨床基準] 札幌クワイテリア（1998）, シドニー改変（2004）

1. 血栓症
2. 産科合併症
 - a. 妊娠第10週以降で他に原因のない正常形態胎児の1回以上の死亡
 - 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週以前の形態学的以上のない胎児の1回以上の早産
 - 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. LAC
2. aCL-IgG, IgM >40GPL(MPL) or 99%ile
3. aCL- β 2GPI-IgG, IgM >99%ile

臨床所見の1項目以上, かつ検査項目のうち1項目（12週において2回以上陽性）異常が存在するとき抗リン脂質抗体症候群とする

抗リン脂質抗体症候群～診断

- 診断基準を満たすためには・・・
- 3回以上の連続した流産→2回流産では診断できない.
- 検査陽性の場合も, 12週後の再検が必要.



**抗体陽性でも, 診断基準をみたす
不育症の方は多くない.**

抗リン脂質抗体症候群

- 問題：診断基準を満たさない場合。
3回ではなく2回の流産。
12週後の再検を待たずに妊娠した場合
(年齢的に12週を待てない場合も多い)。
- ➡ 基本的に個別対応（基準は施設による）。
我々は妊娠28週（あるいは32週）までのLDA,
胎のう確認時から16週（あるいは20週）までのヘパリン併用としている。
なお単回陽性の場合には基本的にLDAのみとしている。

甲状腺機能異常 について



[Freeepikによるデザイン](https://jp.freepik.com/free-photo/_2398749.htm)

甲状腺機能異常

- 甲状腺は首の前方にある内分泌器官、ヨウ素から甲状腺ホルモンを産生し、血液中に分泌する。
- 甲状腺ホルモンには代謝を刺激、促進する作用があるほか、妊娠時には胎児の発育に重要な役割を持つ。
- 甲状腺機能異常、特に甲状腺機能低下症は流産、不育症と関係するといわれる。



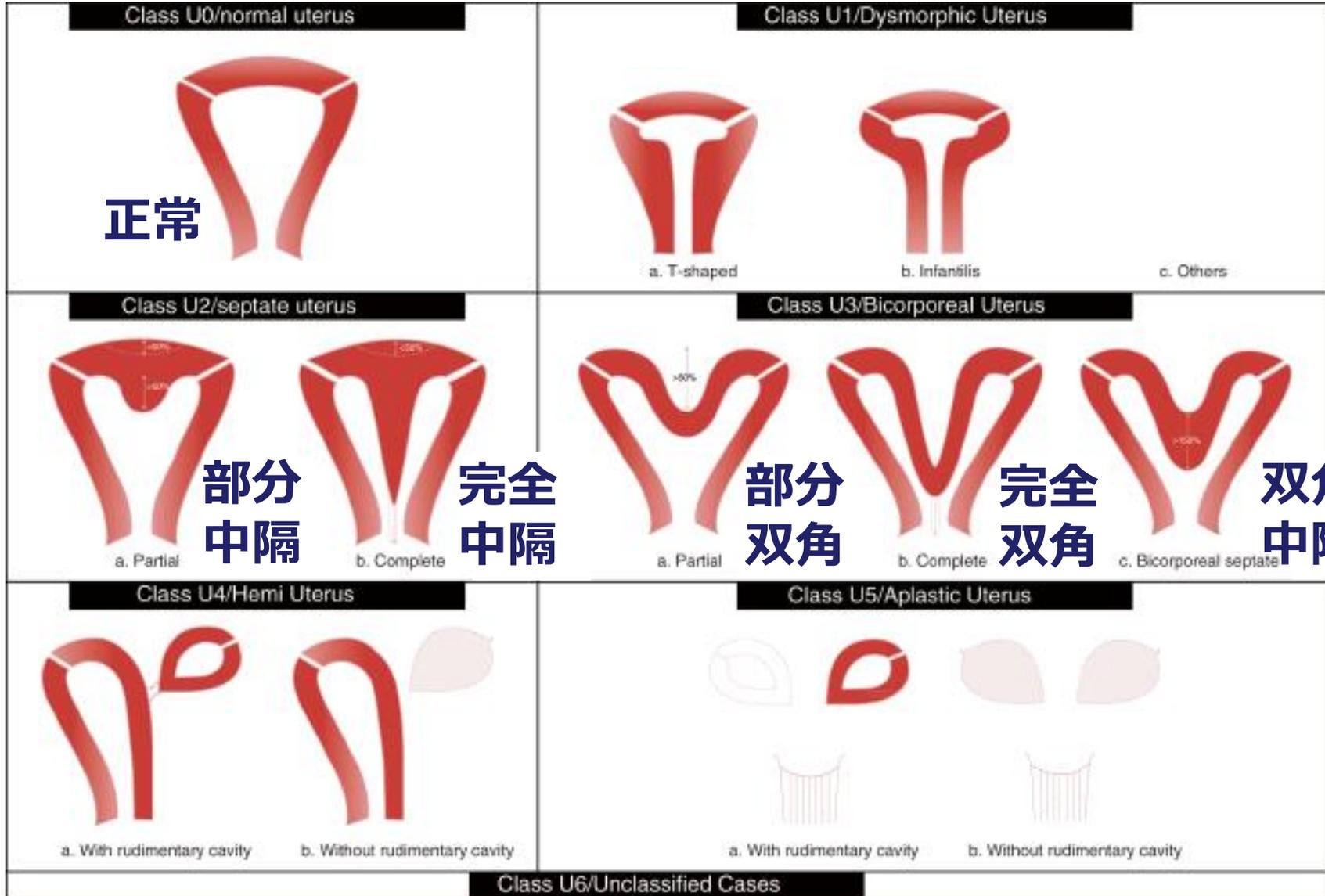
甲状腺機能異常

- 甲状腺機能が正常でも甲状腺刺激ホルモン（TSH）が高値となる潜在性甲状腺機能低下症と流産，不育症との関連が注目されている。
- 甲状腺自己抗体陽性かつTSHが $2.5\mu\text{IU}/\text{mL}$ 以上の場合 = 潜在性甲状腺機能低下症の場合は甲状腺補充をするべきと推奨されている。
- しかし甲状腺自己抗体陰性の潜在性甲状腺機能低下症の場合，甲状腺補充の治療効果については意見が分かれている。

子宮形態異常について

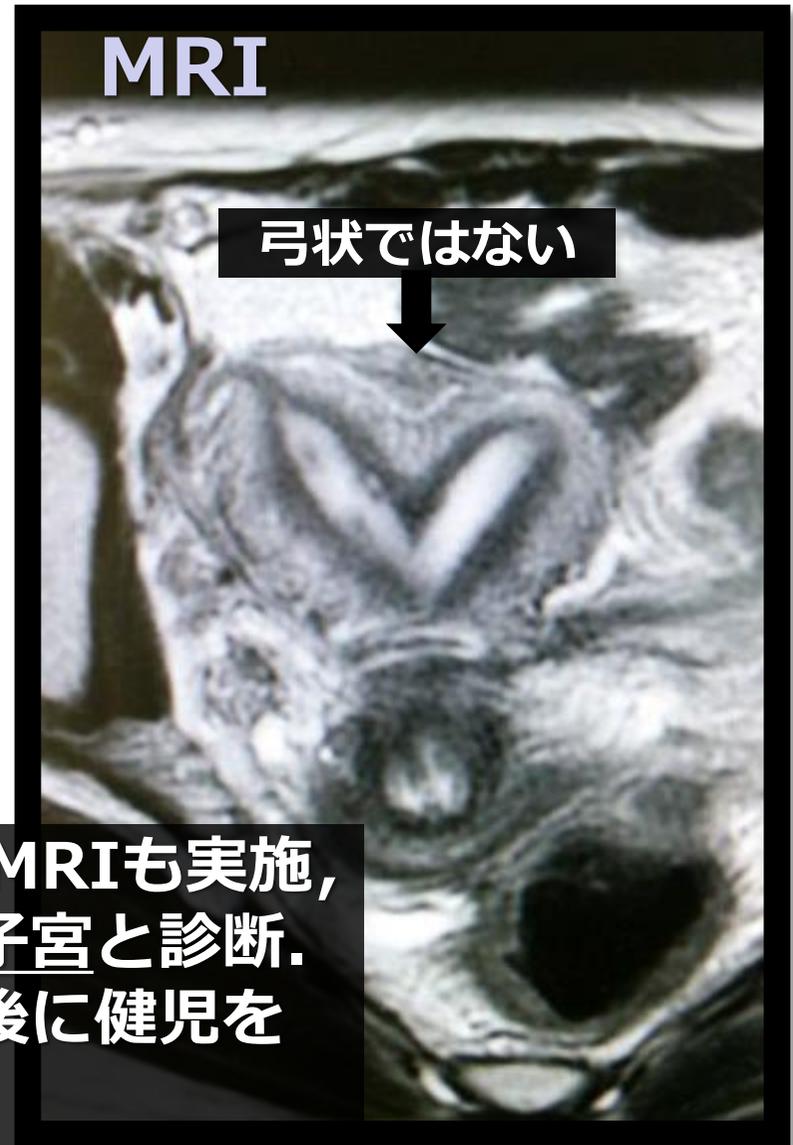
子宮形態異常～ESHREの分類

ESHRE=European Society of Human Reproduction and Embryology 欧州婦人科内視鏡学会



参考～中隔子宮

HSG
=子宮卵管造影



HSGだけではなくMRIも実施、
双角ではなく中隔子宮と診断。
この方は中隔切除後に健児を得た。

子宮形態異常

- 子宮形態異常は流早産に対し、高いリスク因子になることが示されている。
- 特に中隔子宮は流産・早産のリスク因子になるほか、胎位異常・胎盤早期剥離などの周産期リスク因子になるとされている~ASRM/ American Society for Reproductive Medicine（米国生殖医学会議）で GradeB=かなりのエビデンスがある、と位置づけられている。

子宮形態異常と不妊症・不育症

	診断法	論文数	症例数	形態異常頻度	弓状% (95%CL)	中隔% (95%CL)	双角% (95%CL)	単角% (95%CL)	重複% (95%CL)	その他% (95%CL)
一般女性	optimal	9	5163	5.5 (3.5-8.5)	3.9 (2.1-7.1)	2.3 (1.8-2.9)	0.4 (0.2-0.6)	0.1 (0.1-0.3)	0.3 (0.1-0.6)	0.1 (0-2.2)
	suboptimal	13	52590	4.6 (2.3-9.1)	2.2 (0.9-5.2)	0.2 (0-0.9)	0.2 (0-0.7)	0.2 (0.1-0.5)	0.1 (0.1-0.2)	2.5 (1.6-3.7)
不妊症	optimal	19	10303	8.0 (5.3-12.0)	1.8 (0.8-4.1)	3.0 (1.3-6.7)	1.1 (0.6-2.0)*	0.5 (0.3-0.8)*	0.3 (0.2-0.5)	0.9 (0.4-1.8)
	suboptimal	29	8643	6.1 (3.9-9.5)	5.8 (3.4-10.1)	2.7 (1.5-4.6)*	0.8 (0.5-1.4)	0.8 (0.5-1.2)	0.4 (0.2-0.9)	1.0 (0.4-2.4)
不育症	optimal	6	2082	13.3 (8.9-20)*	2.9 (0.9-9.6)	5.3 (1.7-16.8)*	2.1 (1.4-3)*	0.5 (0.3-1.1)*	0.6 (0.3-1.4)	0.9 (0.1-12.6)
	suboptimal	21	3961	15.8 (11.9-20.9)*	8.9 (6.4-12.4)*	4.3 (2.3-8.2)*	2.8 (1.6-5)*	0.5 (0.3-0.9)	0.6 (0.2-1.6)	4.5 (2-9.8)*
不妊症 + 不育症	optimal	9	7053	24.5 (18.3-32.8)*	6.6 (2.8-15.7)	15.4 (12.5-19)*	4.7 (2.9-7.6)*	3.1 (2-4.7)*	2.1 (1.4-3.2)*	0.3 (0-2.3)
	suboptimal	1	66	31.8 (20.7-48.8)	No study found	Non diag- noned	Non diag- noned	4.5 (1.5-14.1)	Non diag- noned	27.3 (17.2-43.3)*

子宮形態異常と不妊症・不育症

	診断法	論文数	症例数	形態異常頻度	弓状% (95%CL)	中隔% (95%CL)	双角% (95%CL)	単角% (95%CL)	重複% (95%CL)	その他% (95%CL)
一般女性	optimal	9	5163	5.5 (3.5-8.5)	3.9 (2.1-7.1)	2.3 (1.8-2.9)	0.4 (0.2-0.6)	0.1 (0.1-0.3)	0.3 (0.1-0.6)	0.1 (0-2.2)
不妊症	optimal	19	10303	8.0 (5.3-12.0)	1.8 (0.8-4.1)	3.0 (1.3-6.7)	1.1 (0.6-2.0)*	0.5 (0.3-0.8)*	0.3 (0.2-0.5)	0.9 (0.4-1.8)
不育症	optimal	6	2082	13.3 (8.9-20)*	2.9 (0.9-9.6)	5.3 (1.7-16.8)*	2.1 (1.4-3)*	0.5 (0.3-1.1)*	0.6 (0.3-1.4)	0.9 (0.1-12.6)
不妊症 + 不育症	optimal	9	7053	24.5 (18.3-32.8)*	6.6 (2.8-15.7)	15.4 (12.5-19)*	4.7 (2.9-7.6)*	3.1 (2-4.7)*	2.1 (1.4-3.2)*	0.3 (0-2.3)

数字は相対リスク (95%CL=95%信頼区間)

*<0.001

種々の子宮形態異常の妊娠への影響

	妊娠率	初期流産率	中期流産率	早産率	分娩時胎位異常
1.弓状子宮	1.03 (0.94-1.12)	1.35 (0.81-2.26)	2.39 (1.33-4.27)	1.53 (0.70-3.34)	2.53 (1.54-4.18)*
2.不全中隔子宮	0.80 (0.57-1.11)	2.94 (1.90-4.54)*	1.86 (0.56-6.22)	2.01 (1.16-3.51)	5.29 (1.89-14.86)
3.完全中隔子宮	0.93 (0.75-0.96)	2.37 (1.64-3.43)*	3.74 (1.57-8.91)	2.30 (1.46-3.62)*	6.15 (3.96-9.53)*
2+3	0.86 (0.77-0.96)	2.89 (2.02-4.14)*	2.14 (1.48-3.11)	2.14 (1.48-3.11)*	6.24 (4.05-9.62)*
4.双角子宮	0.86 (0.61-1.21)	3.40 (1.18-9.76)	2.32 (1.05-5.14)	2.55 (1.57-4.17)*	5.38 (3.15-9.19)*
5.重複子宮	0.9 (0.79-1.04)	1.10 (0.21-5.66)	1.39 (0.44-4.41)	3.58 (2.00-6.40)*	3.70 (2.04-6.70)*
6.単角子宮	0.74 (0.39-1.41)	2.15 (1.03-4.47)	2.22 (0.53-9.19)	3.47 (1.94-6.22)*	2.74 (1.30-5.77)
4+5+6	0.87 (0.68-1.11)	2.56 (0.89-7.37)	1.94 (0.92-4.09)	2.97 (2.08-4.23)*	3.87 (2.42-6.18)*

数字は相対リスク (95%信頼区間) * <0.001

子宮形態異常～治療の必要性

- 中隔子宮に対する手術療法の妊娠転帰に関する報告は少なくないが、その殆どは後方視的検討で、前向きRCTは存在しない。しかし中隔切除の成績は良好で、いずれの報告でも生児獲得率の向上、流産率の低下が報告されている。
- 厚生労働省研究班「子宮奇形を持つ反復流産患者の妊娠帰結調査、手術・非手術の比較多施設共同研究」より、子宮形態異常、特に中隔子宮に対する内視鏡的中隔切除の有効性が示された。

子宮形態異常～治療の必要性

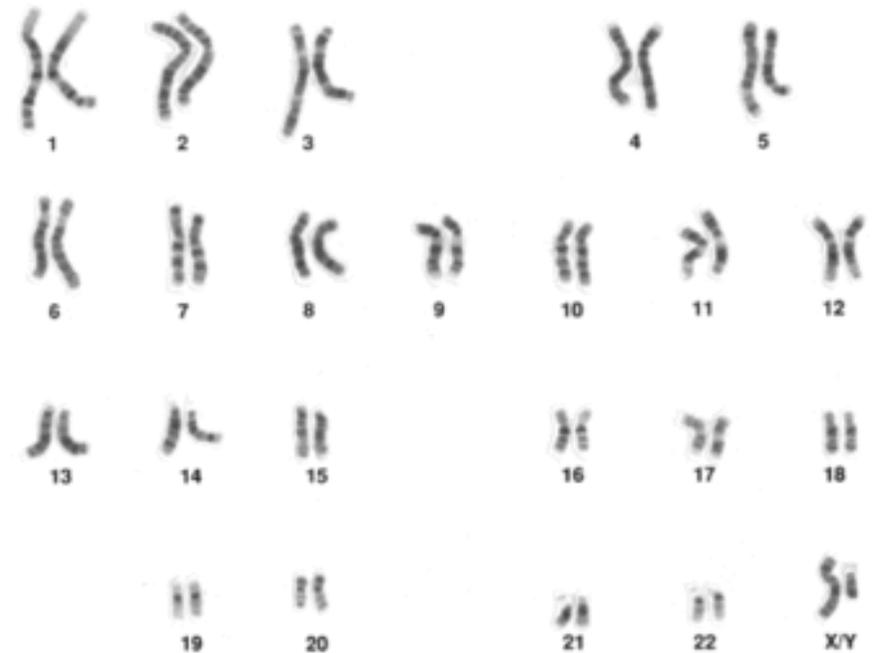
- ただし同研究班「不育症における子宮奇形のImpact」では、診断後の初回妊娠での生児獲得率、累積生児獲得率とも、形態異常群（中隔子宮および双角子宮）と対象群との間に有意差はないとの結論である。
- ASRMの中隔子宮ガイドラインでも、中隔子宮に対する子宮鏡下手術はGradeC（推奨するには十分なエビデンスがない）としている。

治療の有効性は報告されているが、
高いエビデンスレベルではない

染色体異常について

染色体とは

- いわばヒトの体の設計図。
ひとつの細胞に2本1対，合計23対=46本が存在
(うち2本は性染色体)。
- 配偶子 (精子, 卵子)
の染色体数は減数分裂
により1本ずつ計23本
となる。この分裂の際
の問題 (不分離など)
が受精卵の染色体異常
の原因となる。



受精卵における染色体異常の頻度

- 受精卵には高頻度で染色体異常がみられることがわかってきている。
- 女性が30歳の場合、着床寸前の胚盤胞の段階まで育った受精卵のうち正常染色体の割合は70%、残りの30%には染色体異常が認められる。
受精卵における染色体異常の割合は40歳で70%、42歳で80%と報告されている。

* これらの受精卵が必ず着床するわけではない
➔ 受精卵の染色体異常率 = 流産率ではない。

参考～母体年齢と染色体異常

- 母体年齢と受胎物（conception）における染色体異常の関係

母体年齢	n	%染色体異常（=異数性）%
<35	82	52%
35~40	122	69%
40<	69	72%

これらの受精卵が必ず着床するわけではない
= この数値が流産率という訳ではない。

染色体異常流産（数的異常）

- 初期流産の50~70%が染色体異常に起因するといわれている。これを2回反復する確率は25~49%となり、不育症女性のそれなりの割合を占める計算となる。
- 流産を反復する女性の41%は受精卵の染色体異常の反復であったとする報告もある。
- 妊娠年齢の高齢化により、染色体不分離に伴う受精卵の数的な染色体異常を繰り返す女性が増加すると考えられる。

染色体異常流産（構造異常）

- 不育症カップルに対して染色体検査を行うと、約5%に夫婦いずれかの染色体構造異常がみられる。
- 多くが均衡型相互転座およびロバートソン転座である。

均衡型相互転座

- 染色体の分離様式により妊娠転帰は異なるが、不均衡型の多くは流産のとなる（まれに不均衡時として出生する）。
 - 我々は流産時の絨毛染色体検査で不均衡型相互転座が見られた場合に夫婦の検査について説明している。
 - 検査は夫婦同時に行なうことが望ましい。
- * 転座が検出された場合、夫婦いずれかの異常であるかどうか特定することに意味はないこと。

均衡型相互転座

- 転座がみつかったても、生児を得る可能性は充分にある。
・ 流産率は転座のない方に比べ高くなるが、累積生児獲得率は68~83%とも報告されている。
- 日本での他施設共同研究では転座と診断された次の妊娠で63%が生児を獲得していると報告されている。

着床前診断

~preimplantation genetic diagnosis=PGD

- PGDとは、体外受精により得られた胚の染色体検査を行ない、異常のない胚を移植することにより流産を回避しようとする診断技術である。
- 倫理的な問題も内包するため、日本産科婦人科学会倫理委員会の審査を必要とし、臨床研究として行なわれている。