

エビデンスに基づいた

# 不妊症・ 習慣流産の 診療

杉浦真弓

名古屋市立大学大学院医学研究科産科婦人科学教授

# 目次

<b>I 部 不育症の主要な原因と診療</b>	<b>1</b>
はじめに	2
1. 不育症・習慣流産の定義	2
2. 不育症の頻度「岡崎コホート研究」	4
3. 不育症の原因のオーバービュー	6
<b>1 章 抗リン脂質抗体症候群</b>	<b>12</b>
1. 抗リン脂質抗体症候群診断基準	12
2. 抗リン脂質抗体研究の歴史	15
3. 抗リン脂質抗体の血栓形成機序	18
4. 抗リン脂質抗体が流死産を起こす機序	22
5. 抗リン脂質抗体測定法：ループスアンチコアグラント	23
6. ELISA 法を用いた抗リン脂質抗体の測定法	27
7. 産科的に有用な抗リン脂質抗体測定法の検証	29
8. 診断基準にない測定方法	33
9. 抗リン脂質抗体症候群の治療	34
10. 抗リン脂質抗体症候群の治療の実際	37
11. 難治性抗リン脂質抗体症候群	38
12. 国際抗リン脂質抗体学会の診断基準に当てはまらない症例に対する治療	40
13. 偶発抗リン脂質抗体の治療	42
14. 抗凝固療法の副作用	42
15. おわりに	43

<b>2章 夫婦どちらかの染色体均衡型転座</b>	<b>52</b>
1. 均衡型転座が流産を起こすメカニズム	52
2. 着床前診断の歴史	57
3. 倫理的諸問題とわが国の着床前診断の現状	61
4. 均衡型転座に起因する習慣流産に対する着床前診断	64
5. 均衡型転座に起因する習慣流産患者の自然妊娠による生産率	68
6. 着床前診断は生産率改善に貢献しているか?	69
<b>3章 子宮奇形</b>	<b>74</b>
1. 子宮奇形の発生頻度	74
2. 子宮奇形の発生	74
3. 子宮奇形がなぜ不育症を起こすか?	76
4. 子宮奇形の分類	76
5. 子宮奇形の診断方法	80
6. 子宮奇形に対する手術後の生児獲得率	84
7. 子宮奇形を持つ患者の手術なしの生児獲得率	87
8. 子宮奇形に対する手術は有効か?	89
9. 子宮奇形の周産期リスク	92
<b>4章 胎児(胎芽)染色体異常流産</b>	<b>98</b>
1. 胎児(胎芽)染色体異常の頻度	98
2. 胎児(胎芽)染色体数的異常の発生機序	104
3. 女性の加齢とともに染色体数的異常が増加する機序	107
4. 原因不明不育症の妊娠帰結	114
5. 不育症診療の Evidence-Practice gap	115
6. 子宮内容除去術と待機療法	116
7. 着床前スクリーニングは生児獲得に貢献するのか?	117
8. 胎児染色体異常関連遺伝子	122

<b>5章 内分泌異常</b>	<b>130</b>
1. 甲状腺機能低下症	130
2. 黄体機能不全	131
3. 多嚢胞性卵巣症候群	132
<b>6章 先天性血栓性素因</b>	<b>140</b>
1. 先天性血栓性素因	140
2. プロテインS欠乏症	143
3. 凝固第XII因子活性	152
<b>7章 原因不明不育症</b>	<b>164</b>
1. 不育症における遺伝子多型	164
2. 原因不明不育症への対応	171
<hr/>	
<b>II部 不育症をめぐる社会的な課題</b>	<b>173</b>
<hr/>	
<b>8章 心理社会因子</b>	<b>174</b>
1. 流産による抑うつ, 不安障害の発症	174
2. 不育症の夫婦関係	177
3. 精神的ストレスによって流産は起こるか?	178
4. 仕事と流産の関係	180
5. Tender Loving Care: 精神療法は生産率に寄与するか?	181
6. 抑うつ・不安を持つ患者に対する精神的支援	184
7. 不育症特異的な認知行動療法	186
8. 不育症に対する社会の認識	188
9. 流産によって抑うつ, 不安障害が発症する機序	190
10. 豆柴ダイヤル	192
<b>9章 自費診療のエビデンス</b>	<b>200</b>
1. 免疫療法	200

2. アスピリン・ヘパリン療法	202
3. プロゲステロン療法	203
<b>10章 妊娠の高年齢化と不育症</b>	<b>208</b>
1. 女性のライフスタイルの変化	208
2. 加齢に伴う妊孕性低下	210
3. 加齢に伴う出産のリスク	211
4. 生殖知識の欠如と生殖教育の重要性	212
<hr/>	
<b>Ⅲ部 クリニカルクエスション</b>	<b>215</b>
<hr/>	
1. 10回以上流産しましたがどうしたらいいのでしょうか？	216
2. カフェインの影響はありますか？	218
3. 流産を繰り返しても無事に出産できますか？	219
4. 流産後、次の妊娠までどれくらいあけますか？	221
5. 食事はどんなことに気を付けたらいいですか？	222
6. 肥満は不育症のリスクになりますか？	225
<b>あとがき</b>	<b>228</b>
<b>索引</b>	<b>229</b>

## I 部 不育症の主要な原因と診療

---



# はじめに

## 1. 不育症・習慣流産の定義

流産は15%の高頻度で起こり、その多くは胎児（胎芽）染色体数的異常によって起こるため、3回以上を病的な意義があると考えられてきました。習慣流産（recurrent miscarriage）は、古典的には3回以上連続する流産と定義されます<sup>1)</sup>。不育症（recurrent pregnancy loss: RPL）は「妊娠はするけれど流産・死産を繰り返して児を得られない場合」です。

欧州生殖医学会（European Society of Human Reproduction and Embryology: ESHRE）、米国生殖医学会（American Society of Reproductive Medicine: ASRM）、世界保健機構は、

Recurrent miscarriage: 3回以上の習慣流産。10週未満のときは  
Recurrent early miscarriage

Recurrent pregnancy loss (RPL): 2回以上の流死産。10週未満の  
ときは Recurrent early pregnancy loss

と定義しています（表1）<sup>2)</sup>。欧米での流産は20週未満のことが多く、論文ごとに週数が記載されており、わが国の22週未満とは異なります。

しかし、昨今の先進国における少子化を鑑み、また、2回以上と3回以上を比較して、原因頻度などに差がないとする報告から、2回以上の不育症（RPL）を研究対象とする論文が増加してきました<sup>3)</sup>。

妊娠10週未満の初期流産（early loss）は胎芽死亡（embryonic loss）であり、妊娠10週以降 late loss の fetal loss とは原因が異なる可能性が

**表1 不育症の定義**

欧州・米国生殖医学会 / WHO	日本
Recurrent Pregnancy Loss: Two or more pregnancy loss (demise)	不育症：妊娠はするけれど流産・死産を繰り返して生児を得られない場合
Recurrent Miscarriage: Three or more miscarriage	習慣流産：3回以上連続する流産（不育症に含まれる） 反復流産：2回以上の流産
Miscarriage: at less than 20 weeks gestation	流産：妊娠22週未満の娩出
Clinical miscarriage:	臨床的流産：超音波検査で胎のう（妊娠性のふくら）を確認できる
Biochemical pregnancy:	生化学妊娠：妊娠反応が出てすぐに消失する。妊娠の22%にみられるとの報告もあり、流産には含めない
Early miscarriage:	早期流産：10週未満の流産
Late miscarriage:	後期流産：10週以降の流産
Stillbirth: after 20 weeks gestation	妊娠12週以降の死産
Infertility:	不妊症：妊娠を試みて一年間妊娠できない場合

あります。

国際抗リン脂質抗体学会の診断基準の妊娠合併症は不育症と一致していません。抗リン脂質抗体症候群（antiphospholipid syndrome）の妊娠合併症は、

- (a) 妊娠10週以降の胎児奇形のない1回以上の子宮内胎児死亡
- (b) 妊娠高血圧腎症もしくは胎盤機能不全による1回以上の妊娠34週以前の早産
- (c) 妊娠10週未満の3回以上連続する原因不明習慣流産

であることから、1回の子宮内胎児死亡や早産が不育症に含まれると誤解されやすいですが、これらは不育症に含まれません<sup>4)</sup>。

反復流産、子宮内胎児死亡、子宮内胎児発育遅延、妊娠高血圧症候群、胎

盤早期剥離は血栓性素因と妊娠時血管障害 (thrombophilia and gestational vascular complication) という概念で捉えられることができるため、これらの一連の疾患群を Pregnancy Wastage と呼ぶことが提唱されましたが、一般的ではありません。

1980年代の生殖医学雑誌には不妊症 (infertility) に対して生殖能力低下を意味する subfertility という言葉が用いられており、不育症はこれらに含まれていました。その後、習慣流産 (habitual abortion) という用語が使われましたが、現在は習慣流産 (recurrent miscarriage)、不育症 (recurrent pregnancy loss) という表現の方が一般的です。

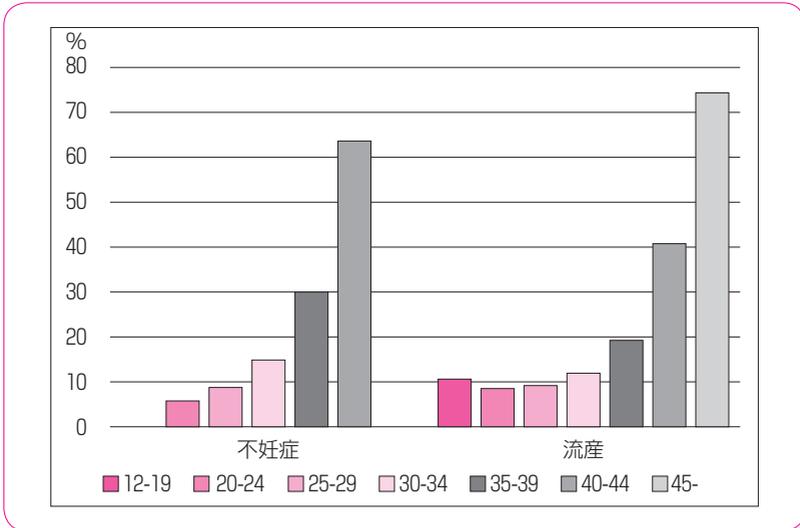
生化学妊娠 ([bio] chemical pregnancy) とは、妊娠反応 (hCG の検出) のみによって妊娠が確認され、胎嚢が確認される以前に妊娠が終了する状態をいいます。妊娠反応の精度上昇に伴って認識されるようになった概念であり、生化学妊娠の頻度は 22 % であり、その患者の 95 % がその後の妊娠において臨床的妊娠に至ったとの報告があります<sup>5)</sup>。高頻度であり、予後もいいため、流産に含まないことになっていました。しかし、欧州生殖医学会は、胎嚢が確認されない流産 (non-visualized pregnancy loss) は臨床反復流産よりもその後の生児獲得率が悪いとする研究成果を発表し、生化学妊娠も流産に含めるべきとの見解です (relative risk 0.90, 95 % CI 0.83 - 0.97)<sup>6)</sup>。今のところ米国生殖医学会や米国産婦人科学会のコンセンサスは得られていません。日本では生化学妊娠は妊娠、流産に含めないことがコンセンサスとなっています。

## 2. 不育症の頻度「岡崎コホート研究」

流産は妊娠最大の合併症であり、約 15 % に起こります。女性の加齢とともに増加し、40 歳代では 40 % を超えます (図 1)<sup>7)</sup>。

不育症の疫学調査は病院で行うことは難しく、報告も多くはありませんが、欧米では習慣流産の頻度が 1 %、不育症の頻度が 5 % と報告されています<sup>8)</sup>。

図1 女性の加齢とともに増加する不妊症と流産の頻度 (%)



不妊症の頻度 Menken, et al. Science 1986; 233(4771): 1389-1394.

流産の頻度 Andersen, et al. BMJ 2000; 320(7251): 1708-1712.

私たちは、名古屋市立大学公衆衛生学鈴木貞夫教授が生活習慣と疾患の関係を調べる目的で行った「岡崎コホート研究」によって、日本で初めての不育症頻度調査を実施しました<sup>9)</sup>。この疫学研究は2007年4月から2010年5月までの間に愛知県岡崎市の公衆衛生センターにおいて健康診断を受けた35歳から79歳の女性のうち、同意の得られた2,733人の妊娠歴から計算しました。2,503人の女性が平均3回の妊娠を経験しており、習慣流産の頻度は妊娠経験者の0.9%、不育症の頻度は4.2%であり、38%が1回以上の流産を経験していました。

習慣流産、不育症の頻度は欧米の報告と同程度でした。1回の流産が約15%なので2回、3回と妊娠回数が増加すれば流産経験者は30%、45%と増加します。研究対象は平均3回の妊娠歴を持ち、繰り返す人もいるため、流産経験者が38%というのは産婦人科医師にとっては合理的な頻度ですが、一般社会に与えるインパクトは大きかったため、2009年8月には、この

図2 愛知県岡崎市で行われた不育症頻度調査「岡崎コホート研究」が報道された新聞記事



新聞に掲載された数字は途中経過のために若干異なっており、最終結果が38%でした。

ニュースが各地の新聞の一面に掲載されました(図2)。

私たち専門家にとって当然と考える「流産経験38%」を、一般社会が多いと考えるギャップは、不育症の認知度の低さに他ならないでしょう。

岡崎コホート研究では、流産なしの夫婦の離婚率が3.0%に対し、1回の流産では4.7%、2回以上の流産では8.8%に上昇しました。流産が夫婦関係に深刻な影響をもたらすことも世界で初めて明らかになりました。

### 3. 不育症の原因のオーバービュー

不育症の4大原因は抗リン脂質抗体、子宮奇形、夫婦染色体異常、胎児染色体異常です(表2)。N Engl J MedのClinical Practice、米国産婦人科学会、米国生殖医学会、英国ロイヤルカレッジ産婦人科は、臨床家が実施すべき検査として抗リン脂質抗体、子宮奇形、夫婦染色体検査、胎児染色体検査を推奨しています<sup>6)</sup>。

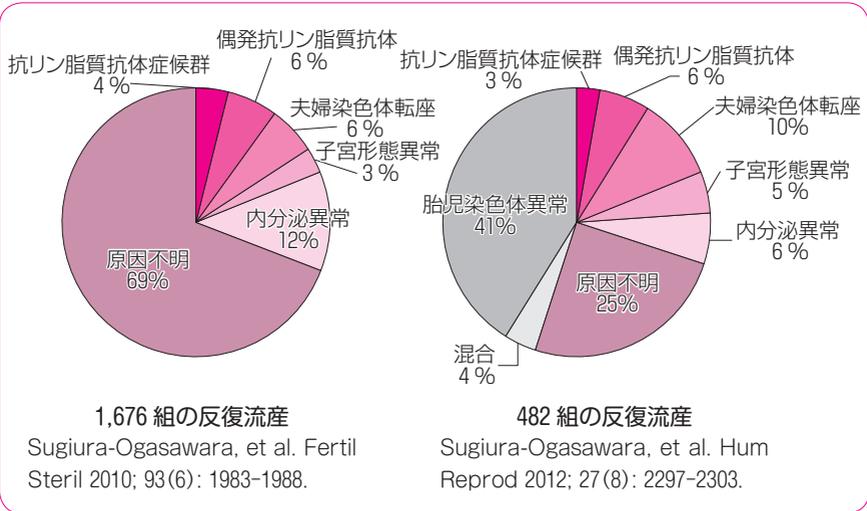
**表2** 不育症の原因と問題点

不育症の原因	欧州・米国生殖医学会 国際抗リン脂質抗体学会が 推奨する検査	日産婦ガイド ライン 2017 CQ204 推奨レベル	日本および世界の問題点
抗リン脂質抗体	<ul style="list-style-type: none"> <li>● ループスアンチコアグラント リン脂質中和法 希釈ラッセル蛇毒法</li> <li>● (<math>\beta</math>2GPI) 抗カルジオリピン抗体 ※いずれも 12 週間持続</li> </ul>	A	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ 偶発例をどうするか</li> <li>■ 抗プロトロンビン抗体 など診断基準にない測定 系の産科的意義</li> <li>■ ループスアンチコアグラ ントの測定が適切に行 われていない</li> </ul>
子宮奇形	超音波検査, 子宮卵管造影, MRI	A	■ 手術による出産率の改善が証明されていない
夫婦染色体異常 (均衡型 転座)	夫婦染色体検査 (G 分染法)	B	■ 着床前診断によって流産は減少するが, 出産率は改善しない
胎児染色体異常	絨毛染色体検査	C	■ 着床前スクリーニングによる出産率の改善が証明されていない

名古屋市立大学の不育症 1,676 組を対象とした研究では, 抗リン脂質抗体の頻度は 10.7%, 持続性があり抗リン脂質抗体症候群と診断されたのは 4.5%, 子宮大奇形の頻度は 3.2%, 夫婦どちらかの染色体異常の頻度は 6%, 糖尿病, 甲状腺機能低下症などの内分泌異常の頻度は 12%, 約 70% が原因不明でした (図 3 左)<sup>10)</sup>.

糖尿病, 甲状腺機能低下は古くから習慣流産の原因と考えられてきましたが, 横断研究がその根拠であり, 特に糖尿病は不育症に占める頻度が 1% と低いこと, 無作為割り付け試験 (randomized controlled trial: RCT) が限られていることから原因かどうかははっきりしていません. N Engl J Med の Clinical Practice, 米国産婦人科学会, 米国生殖医学会, 英国ロイヤルカレッジ産婦人科は臨床症状がある場合に検査を行うとしています<sup>8)</sup>.

図3 不育症の原因



多嚢胞性卵巣症候群の関与も報告されていますが、RCTは少なく、原因かどうかはまだはっきりしていません。インシュリン抵抗性、甲状腺機能低下と共通の病態が存在することが推定されます。

胎児（胎芽）染色体検査が臨床的に実施されることは少ないため、一般的に半数以上が原因不明とされています。散発流産において胎児染色体異常が原因であることは証明されていますが、反復流産の原因としては、そのような“偶然”はないだろうと思われてきました。私たちは反復流産患者の1,309妊娠について、

1. 反復流産では散発流産よりも有意に胎児染色体正常の流産が多い。
2. 既往流産が2-4回では50%以上に胎児染色体異常がみられる。
3. 流産回数が増加すると生児獲得率が低下する。
4. 流産回数が増加すると染色体異常は減少する。
5. 胎児染色体異常は次回出産の予知因子である。

ことを世界で初めて報告しました<sup>11)</sup>。

さらに、胎児染色体検査と系統的検査がすべて行われた不育症 482 組の原因頻度を調べたところ、41 %は胎児染色体異常のみがみられ、胎児染色体正常を示す真の原因不明は 25 %に留まることを明らかにしました (図 3 右)<sup>12)</sup>。胎児染色体検査が複数回実施されている症例では 70 %以上が胎児異常は異常を、胎児正常は正常の核型を反復していました。胎児染色体異常が最も高頻度な原因である可能性を示したと思います。

日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会診療ガイドライン 2017 産科編「CQ204 反復流産・習慣流産」における推奨レベルは、抗リン脂質抗体 A、子宮奇形 A、夫婦染色体検査 B です (表 2)。胎児染色体検査が C となったのは、健康保険が適用されないこと、検査できる施設に限られるという実務上の理由によります。不育症の Evidence-Practice gap といえます。

一方、平成 20 - 22 年度厚生労働省不育症研究班 (斎藤滋班長) は、ホームページなどにおいて凝固第 XII 因子活性、プロテイン S、抗ホスファチジルエタノールアミン抗体測定を選択的検査として推奨しています。これらはループスアンチコアグラント (Lupus anticoagulant: LA) の影響が大きく、LA が適切に測定されれば必要ありません。厚生労働省不育症研究は、エビデンスレビューすることなく班員の研究成果に基づいて診療方針を提言する Evidence Level IV の会議でした。昨今、ガイドラインと称する場合はエビデンスレビューを行うことが求められ、改善される必要があります。

続発性もしくは 40 歳以上の高齢女性では胎児染色体異常が高頻度であり、抗リン脂質抗体症候群、子宮奇形は稀でした<sup>12)</sup>。均衡型転座は原発性もしくは 40 歳未満と同等にみられました。患者背景によって検査の種類を選択することも今後の少子高齢化社会では医療経済的に重要となるでしょう。2 回目の流産で胎児染色体異常が確認された場合、不育症原因検索をしないことで医療費が節約できるという報告もあります。

後期流産においては、早産と同様の感染による不育症が一定の頻度で存在します。子宮収縮、破水、絨毛膜羊膜炎、頸管無力症などの特徴を持っています。

生殖内分泌異常，免疫異常，血栓性疾患，遺伝子変異，精神的ストレス，喫煙，カフェインなどの関与も報告されていますが，危険因子であることと原因は異なります．臨床的な影響の大きな危険因子を原因といいます．

N Engl J Med の Clinical Practice，米国産婦人科学会，米国生殖医学会，英国ロイヤルカレッジ産婦人科は甲状腺機能，糖尿病，多嚢胞性卵巣症候群，血栓性素因，微生物，細胞性免疫の検査をルチン検査として推奨していません．

## 文献

- 1) Stirrat GM. Recurrent miscarriage. Lancet 1990; 336: 673-675.
- 2) Kolte AM, Bernardi LA, Christiansen OB, et al.; ESHRE Special Interest Group, Early Pregnancy. Terminology for pregnancy loss prior to viability: a consensus statement from the ESHRE early pregnancy special interest group. Hum Reprod 2015; 30(3): 495-498.
- 3) Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH. Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. Fertil Steril 2010; 93(4): 1234-1243.
- 4) Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement of an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006; 4(2): 295-306.
- 5) Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, et al. Incidence of early loss of pregnancy. N Engl J Med 1988 Jul 28; 319(4): 189-194.
- 6) Kolte AM, van Oppenraaij RH, Quenby S, et al.; ESHRE Special Interest Group Early Pregnancy. Non-visualized pregnancy losses are prognostically important for unexplained recurrent miscarriage. Hum Reprod 2014; 29(5): 931-937.
- 7) Anderson AMN, Wohlfahrt J, Christens P, et al. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. BMJ 2000; 320(7251): 1708-1712.
- 8) Branch DW, Gibson M, Silver RM. Clinical Practice: Recurrent miscarriage. N Engl J Med 2010; 363(18): 1740-1747.

- 9) Sugiura-Ogasawara M, Suzuki S, Ozaki Y, et al. Frequency of recurrent spontaneous abortion and its influence on further marital relationship and illness: The Okazaki Cohort Study in Japan. *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39(1): 126-131.
- 10) Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Kitaori T, et al. Midline uterine defect size correlated with miscarriage of euploid embryos in recurrent cases. *Fertil Steril* 2010; 93(6): 1983-1988
- 11) Ogasawara M, Aoki K, Okada S, et al. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril* 2000; 73(2): 300-304.
- 12) Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K, et al. Abnormal embryonic karyotype is the most frequent cause of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2012; 27(8): 2297-2303.

# 抗リン脂質抗体症候群

## 1. 抗リン脂質抗体症候群診断基準

抗リン脂質抗体症候群 (antiphospholipid syndrome: APS) は抗リン脂質抗体 (antiphospholipid antibody: APLs) と関連する自己免疫血栓症および妊娠合併症と定義されます<sup>1)</sup>。APS 診断基準の臨床症状は動静脈血栓症と妊娠合併症です (表 1-1)。

APS の基本病態は血栓傾向であり、動脈・静脈ともに起こることが APS の特徴です。動脈血栓では脳梗塞、一過性脳虚血発作などの脳血管障害が 90 % を占め、虚血性心疾患が少ない特徴があります。静脈血栓としては下肢深部および表層静脈血栓が多く、肺塞栓を合併しやすい特徴があります。

診断基準に含まれない疾患に心弁膜症、神経疾患 (舞踏病、横断性脊椎症)、皮膚疾患 (リベドー疹)、血小板減少症、微小血栓による腎障害があります<sup>2)</sup>。また、APS の特殊型である劇症型抗リン脂質抗体症候群は播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation: DIC) もしくは血栓性血小板減少性紫斑病に類似し、急激に多臓器不全に陥り、致死率が高い特徴があります。

他の膠原病を合併しない場合を原発性抗リン脂質抗体症候群 (primary APS)、全身性エリテマトーデスなどの膠原病を合併する場合を続発性抗リン脂質抗体症候群 (secondary APS) と呼びます。全身性エリテマトーデスでは約 40 % に APS が合併しますが、関節リウマチでは一般集団と変わりません。

国際抗リン脂質抗体学会は抗リン脂質抗体症候群診断基準を策定しました

**表 1-1** 抗リン脂質抗体症候群診断基準

臨床所見

- 1 動静脈血栓症
- 2 妊娠合併症
  - (a) 妊娠 10 週以降の胎児奇形のない 1 回以上の子宮内胎児死亡
  - (b) 妊娠高血圧腎症もしくは胎盤機能不全による 1 回以上の妊娠 34 週以前の早産
  - (c) 妊娠 10 週未満の 3 回以上連続する原因不明習慣流産

検査基準

- 1、国際血栓止血学会のガイドラインにそった測定法のループスアンチコアグラント
  - a. リン脂質依存性凝固時間 (aPTT, カオリン凝固時間, ラッセル蛇毒時間) の延長がみられる。
  - b. 正常血漿との混合試験によって凝固時間が補正されない。
  - c. 過剰のリン脂質に中和されて凝固時間が補正される。
  - d. 他の凝固インヒビターが存在しない。
- 2、標準化された ELISA 法による抗カルジオリピン抗体 IgG あるいは IgM 陽性 (中高陽性以上 > 40GPL or MPL もしくは > 99 パーセントイル)
- 3、標準化された ELISA 法による抗  $\beta$ 2GPI 抗体 IgG あるいは IgM 陽性 (中高陽性以上 > 40GPL or MPL もしくは > 99 パーセントイル)

12 週間以上はなれた別の機会でも 2 回以上陽性

臨床症状が 1 項目以上存在し、検査項目が 1 項目以上存在するとき抗リン脂質抗体症候群とする

Miyakis, et al. J Thromb Haemos 2006; 4: 295-306.

が APS はまだその病態が解明されたわけではないため、3 年ごとに開催される学会において改定を加えることになっています。2006 年に改定された抗リン脂質抗体症候群 APS 診断基準 (表 1-1) では、

- (a) 妊娠 10 週以降の胎児奇形のない 1 回以上の子宮内胎児死亡
- (b) 妊娠高血圧腎症もしくは胎盤機能不全による 1 回以上の妊娠 34 週以前の早産
- (c) 妊娠 10 週未満の 3 回以上連続する原因不明習慣流産

が妊娠合併症であり、不育症の定義とは一致していません<sup>1)</sup>。

**表 1-2** 頻度別の抗リン脂質抗体症候群臨床症状

20%以上の頻度	流産・子宮内胎児死亡 静脈血栓塞栓症 血小板減少症 脳梗塞もしくは一過性脳虚血発作 片頭痛 リベドー疹 Livedo reticularis
10-20%の頻度	妊娠高血圧腎症もしくは子癩 胎盤機能不全による早産 心臓弁疾患 溶血性貧血 冠動脈疾患
10%未満の頻度	てんかん 血管性痴呆症 舞蹈病 網膜動静脈血栓症 一過性黒内障 肺高血圧症 下肢皮膚潰瘍 手指の壊疽 骨壊死 抗リン脂質抗体症候群腎症 腸間膜虚血 Mesenteric ischemia

Ruiz-Irastorza G, et al. Lancet 2000; 376 (9751): 1498-1509.

APSの臨床症状を頻度別に表に示しました(表1-2)。早期流産よりも子宮内胎児死亡との関連が強いと考えられています。診断基準に含まれない妊娠合併症として、反復流産、子宮内胎児発育遅延、妊娠高血圧症候群、HELLP症候群、胎盤早期剥離、羊水過少があります。死産の頻度は0.8%ですが、APSの特徴は子宮内胎児死亡であり、慢性的な胎児胎盤機能不全を示す子宮内胎児発育遅延、羊水過少を伴うことが特徴です。抗リン脂質抗体症候群の妊娠合併症は血栓性素因と妊娠時血管障害(thrombophilia and gestational vascular complication)という概念で捉えられることができます。

## あとがき

名古屋市立大学病院に通院していた母の影響で医師になり、助産師の叔母の勧めで初めて見た生命の誕生に感動して産婦人科を選びました。

不育症研究を始めたのは、不育症に興味があったからではなく、臨床医としての進路に悩んで大学を訪れた時に、その後、研究の上司となる青木耕治先生と偶然会って研究に誘われたためです。何かを始めるきっかけとはそんなものかもしれません。

気が付いたら27年がたち、不育症研究がライフワークとなっていました。最初の研究では、「抗リン脂質抗体がなぜ流産を起すのか」という機序を調べる凝固系実験を市民病院で勤務しながら行いました。当時の生化学教室は0時過ぎまで大学院生たちが実験をしているブラック教室だったので、臨床の仕事が終わった後でも実験を指導してもらいました。研究を継続したいと考えて大学に帰局し、多くの患者さんを診察しながら「なぜ私は流産を繰り返すのか」という問いかけに答えるための臨床研究を続けてきました。学内外の基礎、臨床の先生方にご指導いただいて共同研究を行いました。また、看護師、助産師、心理士など医療従事者だけでなく、人文社会学、経済学研究者、メディア、行政などあらゆる職種の方に支えていただきました。何よりも患者さんは私の臨床研究の動機づけであり続けました。支えてくださった皆さんに心から感謝いたします。

2015年4月には名古屋市立大学不育症研究センターが文部科学省共同研究拠点に認定されました。今後はこの領域の第一人者である Stephenson 教授、Kutteh 教授、Branch 教授らとの国際共同研究を推進できればと思います。不育症の85%の方は出産に至りますが、10回以上の難治性習慣流産の原因は解明されていません。この“Super 流産”の患者さんたちに原因を説明することが私の研究のゴールです。

この教科書には、私の診療経験と研究成果が凝縮されています。ですが、なるべく自身の研究成果を客観視するように努めました。一つの論文の結果が正しいとは限りませんから、システムティックレビューを引用し、標準的医療が何かを意識することを心がけました。

不育症、習慣流産に関わる医療従事者のみなさんと患者さんのお役に立てれば幸いです。

2017年6月

杉浦真弓

## 【著者略歴】

杉浦 真弓 (すぎうら まゆみ)

名古屋市立大学大学院医学研究科産科婦人科学教授および不育症研究センター長兼任。  
1985年名古屋市立大学医学部卒業。国立浜松病院産婦人科、名古屋市立緑市民病院産婦人科勤務を経て、名古屋市立大学病院で研究に従事する。同大学産婦人科講師、医学部助教授を務めた後、2006年より現職。専門は不育症、習慣流産。

## 【著書】

『産婦人科研修の必修知識 2016-2018』（分担執筆，日本産科婦人科学会，2016）

『生殖医療の必修知識 2017』（分担執筆，日本生殖医学会，近刊）

Precision Medicine in Gynecology and Obstetrics（分担執筆，Springer，2017）

Recurrent pregnancy loss（分担執筆，Springer International Publishing，2016）

## エビデンスに基づいた不育症・習慣流産の診療

---

2017年8月1日 第1版第1刷 ©

著 者 杉浦真弓 SUGIURA, Mayumi

発 行 者 宇山閑文

発 行 所 株式会社金芳堂

〒606-8425 京都市左京区鹿ヶ谷西寺ノ前町34番地

振替 01030-1-15605 電話 075-751-1111(代表)

<http://www.kinpodo-pub.co.jp/>

組版印刷 亜細亜印刷株式会社

製 本 藤原製本株式会社

---

落丁・乱丁本は直接小社へお送りください。お取替え致します。

Printed in Japan

ISBN978-4-7653-1720-7

**JCOPY** <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、その都度事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

●本書のコピー、スキャン、デジタル化等の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。本書を代行業者等の第三者に依頼してスキャンやデジタル化することは、たとえ個人や家庭内の利用でも著作権法違反です。