

不育症管理に関する提言 2025

「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 2021年版)

令和7年5月13日(改訂2025年版)

令和6年度こども家庭行政推進調査事業費補助金
成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業
生殖医療ガイドラインと新保険制度の運用実態調査と今後の改良に向けた研究
課題番号 23DB0101

I. はじめに

本提言は、2011年3月に公表された「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もとにした不育症管理に関する提言（提言2011）」（平成20～22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「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：富山大学 齋藤滋）が礎となっている。その後、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（研究代表者：富山大学大学院医学薬学研究部 齋藤滋）により、新たな知見を踏まえたスクリーニング法および治療指針を盛り込む形で、2019年に「不育症管理に関する提言 2019」が公表された。そして、その2年後には国内外のエビデンスの変化や国内の不育症診療の状況を反映させてさらなる改訂が行われ、「不育症管理に関する提言 2021」が公表された。そして、今回の「不育症管理に関する提言 2025」はその後4年間の新規の知見を基に新規の項目を追加し、既存の項目についても大幅な改訂を加えた。作成作業には多くの新たな作成委員が参加して、幅広い視点からの意見を取り入れることに努めた。そして、本提言「提言 2025」は、令和6年度こども家庭行政推進調査事業費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤 研究「生殖医療ガイドラインと新保険制度の運用実態調査と今後の改良に向けた研究」（研究代表者：大須賀穰：東京大学）の成果の一部として発表した。

「不育症管理に関する提言2025」の作成にあたり、以下の点を基本方針とした。

1. 「不育症管理に関する提言2021」の内容について、提言文章、Discussionの記載を含めて全体を見直して改訂を行った。
2. 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”として付記した。
3. 「提言 2021」には 2020年末までのエビデンスが反映されている。「提言 2025」にはそれ以降のエビデンスを反映し、特に日本人を対象にしたわが国から発信されたエビデンスを重要視した。
4. エビデンスに乏しい事項でも、わが国の不育症診療の実情に照らして適切であると判断されたものを反映させた。

II. 「不育症管理に関する提言」改訂委員会

改訂委員会委員

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
竹下俊行	竹下レディースクリニック
杉 俊隆	杉ウイメンズクリニック不育症研究所
出口雅士	神戸大学医学部附属病院 産科婦人科
中塚幹也	岡山大学学術研究院保健学域 岡山大学病院リプロダクションセンター
永松 健	国際医療福祉大学 産婦人科学
福井淳史	空の森クリニック／福島県立医科大学ふくしま子ども・女性医療支援センター
荒田尚子	国立成育医療研究センター 女性総合診療センター女性内科
市川智子	日本医科大学 女性診療科・産科
伊東雅美	富山大学 学術研究部 医学系 産科婦人科学教室
浦田陽子	国立成育医療研究センター 女性総合診療センター不妊診療科
岡田 弘	獨協医科大学埼玉医療センター 国際リプロダクションセンター
小澤伸晃	医療法人財団 仁寿会 荘病院
谷村憲司	神戸大学大学院医学研究科産科婦人科学分野産科生殖医学部門
三井真理	国立成育医療研究センター 女性総合診療センター不妊診療科
山谷文乃	空の森クリニック

全体監修

齋藤 滋	富山大学
------	------

III. 不育症総論

1. 不育症の概念

- ◆ 不育症 (recurrent pregnancy loss) は、「流産あるいは死産が2回以上ある状態」と定義される。
- ◆ ここでは生児の有無は問わず、流産または死産が連続していなくてもよい。
- ◆ 異所性妊娠や胞状奇胎は流産回数に含めない。
- ◆ 生化学的妊娠（流産） (biochemical pregnancy loss) も流産回数には算定しない。
- ◆ 本提言では、臨床的流死産歴が1回でも、次回妊娠における流死産のリスクが高いと推定される状態を「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」（日本産科婦人科学会編：産科婦人科用語集・用語解説集 第4版 2018年）と定義している。

しかし、生児を得た後に流産を繰り返す続発性習慣流産も慣例的に不育症として扱ってきたことから、これまでの不育症管理に関する提言において、生児の有無は問わず既往妊娠で流産あるいは死産の既往が2回以上ある状態を不育症と定義してきた。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、出産を挟んで流産が不連続に起こることはしばしば経験される。また、流産が連続する症例と、非連続で複数回の流産歴がある症例では、抗リン脂質抗体症候群などの不育症リスク因子の出現率に差がないとの報告もある（van den Boogaard E, et al. Fertil Steril. 2013;99(1):188-192; van den Boogaard E, et al. Hum Reprod. 2010;25(6):1411-1414）。

日本不育症学会は産科婦人科用語集・用語解説集 第5版の改訂に向け、不育症の定義として、「流産あるいは死産が2回以上ある状態。付記：生児の有無は問わず、流産または死産が連続していなくてもよい。」との案を提示している。

- 生化学的妊娠*（流産）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（2022）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、「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。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（流産）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（流産）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ことを提唱する。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（流産）として不育症に準じた原因検索を行うことを推奨する。

- 生化学的妊娠（biochemical pregnancy）は、血中もしくは尿中に hCG が検出されるが超音波検査で胎嚢が確認されない状態（unvisualized pregnancy）を指し、流産や妊娠の終了を示すニュアンスを含んでいない。そこで日本不育症学会は英語表記の biochemical pregnancy loss に相当する述語として「生化学的流産」を用いることを提唱している。産科婦人科用語集・用語解説集 第5版の改訂版では「生化学的流産」が採用される予定となっているが、本提言では暫定的に「生化学的妊娠（流産）」を用いることとした。
- 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回であっても次回妊娠における流死産のリスクが高いと推定される状態を「不育症」の概念に含める。

2. 不育症の頻度

流産は10～15%の頻度で生じる。本邦では、生殖年齢で妊娠歴のある女性における不育症患者の頻度は、不育症5%、習慣流産1%である。疫学統計データに基づいた推計を行うと、日本には不育症女性は35万～50万人程度と推定される。

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回以上の流死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回以上の流産を経験する割合を示した本邦でのデータとして、岡崎市における住民検診の問診から得られた報告（岡崎コホート研究、Sugiura-Ogasawara M, et al. J Obstet Gynaecol Res. 2013;39:126-131）によれば、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）であった。後に、より大きなコホートをを用いた新しい調査として、環境省による日本初のbirth cohortである「こどもの健康と環境に関する全国調査」の結果が発表された（Sugiura-Ogasawara M, et al. Am J Reprod Immunol 2019;81(1):e13072）。これは、登録妊娠週数平均14週の妊婦を対象とした予後調査（コホート研究）であり、流死産歴が明らかな94568人の女性のうち、2回以上流死産歴のある女性は4698人（4.96%）、3回以上は1065人（1.13%）であった。反復・習慣流産患者の約80%は生産既往があった。
- 上記を補完するコホート（集団）として、不妊症を対象としたARTデータベースより以下の推定を試みた。2022年のART症例登録データに基づいてARTを受けた女性の中の流産回数別の割合を計算した（表1）。ART症例データの中で、ARTを受けた女性の中で2回以上の流産歴のある女性の頻度は8.76%、3回以上の流産歴の女性は2.98%であった。この流産歴のすべてが自然流産ではなく人工妊娠中絶も含まれるとするとこの数値よりも少なくなること、ARTを受けている女性は一般女性よりも年齢が高く流産の頻度は高くなるであろうといったことを考慮すると、全体の不育症女性（2回以上の流産）および習慣流産女性の頻度はART症例登録データの頻度よりも低いと思われる。また、上記コホートに加え、不育症には短期間で妊娠し流産を繰り返すsuperfertility女性が一定の割合（22.0%）で存在することも考慮すべきである（Kasano S, et al. J Reprod Immunol 2023;159:104129）。

以上より、本邦の不育症の頻度は約5%、習慣流産の頻度は約1%と考えられる。

- 不育症患者（カップル）の実数を推定することはさらに困難であるが、諸データを組み合わせて以下①、②の推計を試みた。

① 国立社会保障・人口問題研究所によると、2020 年の 20～44 歳までの有配偶者女性数は 883 万人で

(<https://www.ipss.go.jp/syoushika/tohkei/Popular/Popular2024.asp?chap=6>)、そのうち不妊症を除いた有配偶者女性が妊娠経験者とする、2 回以上の流産経験者

(5%) は $834.5 \text{ 万人} \times 0.85 \times 0.05 = 35.5 \text{ 万人}$ 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 (19.3%)、25-29 歳 (15.8%)、30-34 歳 (18.9%)、35-39 歳 (25.1%)、40-44 歳 (39.0%) となっており (https://www.jsog.or.jp/activity/art/2022_JSOG-ART.pdf)、不育症女性の年齢が比較的高いことを考慮すると最大で 40 万人と推定することもできる。

② 2022 年は生殖可能年齢の女性の数 2200 万人 (人口動態統計)、出生数は 77 万人 (人口動態統計)、ART 出生 7.7 万人 (ART データブック、ART 出生の割合は全出産の 10%) である。ART により妊娠・出産した女性とそれ以外の女性で既往流産回数の状態が同等と仮定すると、2 回以上の流産歴を有する女性は表 1 より 8.8% 程度存在する。1 人の女性が 1 人の子どもを出産したと仮定して、2022 年の出生数 77 万 = 2022 年に出産した女性 77 万人の中の不育症女性の人数は、 $77 \text{ 万} \times 0.088 = 6.8 \text{ 万人}$ 程度ということになる。

不育症女性の 5 年程度のフォローアップにおける生児獲得率を 70% 程度とすると、不育症患者全体の中で 1 年あたり出生児を得ている割合は $70\% / 5 \text{ 年} = 14\%$ 程度 (毎年コンスタントに新たな不育症患者が発生すると仮定)、2022 年に出産ができた不育症女性を 6.8 万人とし、それを 0.14 で割ると 2022 年時点では 48.6 万人というのが不育症女性の数になる。ここから、挙児希望がある生殖年齢女性集団の妊娠既往における流産全体における人工妊娠中絶の割合を多く見積もっても 30% とすると、 $48.6 \times 0.7 = 34 \text{ 万人}$ となる。以上より不育症女性の人数は 34 万人から最大 48.6 万人と推定できる。

表1 2022年のART症例登録データに基づいて計算したARTを受けた女性の中の流産回数別の割合。

流産歴	実数	%
なし	278234	63.05%
1 回以上	104965	23.78%
2 回以上	38653	8.76%
3 回以上	13137	2.98%
4 回以上	4314	0.98%
5 回以上	1309	0.30%
6 回以上	398	0.09%

7 回以上	173	0.04%
8 回以上	57	0.01%
9 回以上	32	0.01%
10 回以上	16	0.00%

- 欧米では女性が2回以上の流産を経験する割合は2.6% (Quenby S, et al. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological and economic burden of early pregnancy loss. Lancet 2021;397:1658-1667)と報告されている。

3. 不育症のリスク因子

1) リスク因子別検出頻度

横断研究によってリスク因子であることと原因は異なることに留意が必要だが、リスク因子としては、Demographic Risks：女性の年齢、男性の年齢、女性のBMIなど、Lifestyle risks：喫煙、過度のアルコール・カフェイン摂取など、Clinical Risks：夫婦染色体構造異常、甲状腺機能低下症、先天性子宮形態異常、抗リン脂質抗体症候群 (antiphospholipid antibody syndrome：APS)、精子のDNA断片化、既往流産回数などが挙げられる(生殖医療の必須知識2023, 第7章不育症, 1. 不育症の定義・頻度・原因, Quenby S, et al. Lancet 2021;397:1658-1667)。

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」[2008(平成20)～2010(平成22)年]では不育症のリスク因子として、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%、凝固第Ⅲ因子活性欠乏症7.6%、プロテインS低下症4.3%、系統的な不育症原因検策を行っても原因(リスク因子)が特定できない偶発的流産・リスク因子不明が65.1%存在した(Morita K, et al. Risk Factors and Outcomes of Recurrent Pregnancy Loss in Japan. J Obstet Gynaecol Res. 2019;45:1997-2006)【表1】。

胎児染色体の異数性は流産組織の60%に認める(Hardy K, et al. Am J Med Genet A 2016;170:2671-2680)など、流産の原因としては胎児染色体異数性が最も多いといわれており、夫婦染色体構造異常がない原因不明不育症の夫婦では、着床前胚染色体異数性検査(PGT-A)により流産率は低下する(Iwasa T, et al. Reprod Med Biol. 2023;22:e12518)。原因不明不育症の中には、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)。

表1 不育症のリスク因子毎の頻度

リスク因子	日本 ³⁾	諸外国	
子宮形態異常	7.9 %	12.6 - 18.2 %	1)2)3)
甲状腺機能異常	9.5 %	7.2 %	4)
甲状腺機能亢進症	1.6 %		
甲状腺機能低下症	7.9 %	4.1 %	5)
夫婦染色体構造異常	3.7 %	3.2 - 10.8 %	6)7)
均衡型相互転座	3.0 %	1.5 %	6)
Robertson型転座	0.7 %	0.3 %	6)
抗リン脂質抗体陽性	8.7 %	15.0 %	8)
第Ⅲ因子欠乏症	7.6 %	7.4 - 15.0 %	9)10)11)

プロテインS欠乏症	4.3 %	3.5 %	4)
リスク因子不明	65.1 %	43.0 %	12)

(Morita, et al. Reproductive Immunology and Biology. 2020;35:18-23)より引用して下記の文献をもとに一部改変

表1の引用文献

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

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。
既往妊娠	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 (Lund, M, et al. Obstet Gynecol. 2012;119:37-43)。
流産回数	また、生化学的妊娠 (流産) の不育症の臨床における意義は確定されていないが、その回数についても把握しておく必要がある。
生化学的妊娠 (流産)	胎盤機能不全に関連した胎児発育不全や死産の既往、妊娠高血圧症候群、常位胎盤早期剥離などの既往がある場合は、抗リン脂質抗体症候群等が存在している可能性がある。
胎児発育不全・死産	生殖補助医療や反復着床不全、着床前遺伝学的検査 (PGT-A・SR) の実施の有無などについても問診することが望ましい。
他	
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 N, 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。
夫の情報 (年齢、生活習慣、身長・体重・BMI、嗜好品など)	男性の年齢と不育症との関連についての報告は少ない。20週未満の流産は、25～29歳に比較して、40～44歳では23%増え、45歳以上では43%増えたとされている (du Fossé NA, et al. Hum Reprod Update. 2020;26:650-669)。女性の年齢よりも影響は少ないとされるが、男性の年齢も把握しておくことが望ましい。

男性因子としては、精子のDNA fragmentaionと流産との関連を示唆する報告が見られ、男性の不適切な生活習慣、肥満、喫煙ならびに過度のアルコール摂取などが精子に影響すると考えられている (ESHRE Recurrent Pregnancy Loss Guideline Development Group: Recurrent Pregnancy Loss. Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology. Update 2022, Issued: 1 February 2023)。男性の生活習慣、BMI、喫煙、アルコール摂取などの状況も把握しておくことが望ましい。

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。

- 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

- 不育症のリスク因子となり得る子宮形態異常には、中隔子宮をはじめとする先天性子宮形態異常 [子宮奇形、congenital uterine malformation (CUM)] と子宮筋腫などの後天性子宮形態異常がある。
- CUMが不育症のリスク因子になることは多くのエビデンスにより示されており明らかである (ESHRE RPL GL 2022, RCOG Green-top guideline 2023)。CUMの種類別では、Venetisらのメタ解析によると、第1三半期の流産相対リスク：中隔子宮 (RR 2.65, 95%CI 1.39-5.09)、双角子宮 (RR 2.32, 95%CI 1.05-5.13)、第2三半期の流死産相対リスク：中隔子宮 (RR 2.95, 95%CI 1.51-5.77)、双角子宮 (RR 2.90, 95%CI 1.56-

5.41) と報告されている (Venetis CA, et al. Reprod Biomed Online, 2014;29(6):665-683)。

- 後天性の子宮形態異常では、子宮筋腫（粘膜下筋腫）(Saravelos SH, et al. Hum Reprod. 2011;26(12):3274-3279)、子宮腺筋症 (Younes G, et al. Fertil Steril. 2017;108:483-490.e483; Stanekova V, et al. Human Reprod Open. 2018;2018:hoy011)、子宮腔癒着症 (Asherman syndrome) (Hooker AB, et al. Hum Reprod Update. 2014;20(2):262-278) など不育症との関連が指摘されている。
- CUMの分類方法は発生解剖学の観点から様々な分類法が提唱されてきた。長らく汎用されてきたAFSによる分類 (1988) に代わり、2013年にESHRE/ESGEの合同ワーキンググループが新しい分類を (Grimbizis GF, et al. Hum Reprod. 2013;28(8):2032-2044)、2021年にはASRMが新分類を発表している (Pfeifer SM, et al. Fertil Steril. 2021;116(5):1238-1252)。それぞれ一長一短があるが、不育症の観点から最も重要な中隔子宮の診断は、ASRMの分類 (中隔の長さ>1cm、両子宮角のなす角度<90度、子宮底漿膜面の陥凹<1cm) が簡便で分かりやすい (Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Fertil Steril. 2024;122(2):251-265)
- 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 (Grimbizis GF, et al. Hum Reprod. 2016;31(1):2-7)。経膈 3D 超音波検査法が使用できない環境ではソノヒステログラフィーが推奨されるが、CUM診断のためのルーチン検査としては適切でない (ESHRE RPL GL 2022)。子宮卵管造影検査 (HSG) はヨード剤や放射線被曝の影響があり、中隔子宮と双角子宮との鑑別診断にも限界があるので、もはや1次検査としての意義は低い。

2) 抗リン脂質抗体

- 抗 β_2 GPI IgG 抗体
- 抗 β_2 GPI IgM 抗体
- β_2 GPI 依存性抗カルジオリピン抗体 (IgG)
- 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ulant (LA)
 - # dRVVT (希釈ラッセル蛇毒時間) 法 (蛇毒法)
 - # aPTT (活性化部分トロンボプラスチン時間) 法

現時点では我が国における産科APSの診断は改訂札幌APS分類基準【表2】に基づく

検査で陽性となった項目は12週間以上の間隔を空けて再測定して陽性であること (持続陽性) を確認し検査基準を満たすと判断する

Discussion

- IL ジャパンの測定キット [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 法で同時測定するか、国内で以前より用いられてきた MBL の測定キットを用いて抗カルジオリピン抗体は ELISA 法で、抗 β_2 GPI 抗体は CLEIA 法で個別に測定し、99 パーセントイル値を越えるものを陽性 (中力価以上) と判定する。
- 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 種の抗リン脂質抗体は抗リン脂質抗体症候群の分類基準 (札幌基準シドニー改訂、以下「改訂札幌 APS 分類基準」 (Miyakis S, et al. J Thromb Haemost. 2006;4(2):295-306) または ACR/EULAR が 2023 年に発表した分類基準、以下「2023ACR/EULAR APS 分類基準」 (Barbhaiya M, et al. Ann Rheum Dis. 2023;82(10):1258-1270) に記載されているものであるが、2023ACR/EULAR APS 分類基準ではこれら 4 種は原則として ELISA で測定し、40~79 単位を中等度陽性、>80 単位を強陽性とすることが規定されている。現時点では ELISA と他の検査法の換算式は確立されておらず (ELISA 40-79 単位は CLIA で 200-400 単位相当との記載はある)、研究で CLIA/CLEIA 法を使用する場合は中等度陽性、強陽性の閾値について独自に設定、検証することを求めている。
- 上記のとおり、2023ACR/EULAR APS 分類基準は内科的臨床研究の組入基準として開発されており、国内での産科における臨床利用という観点では、適応が難しい点がある。例えば、これまで産科 APS の臨床基準としてきた 3 回の初期流産または 10~16 週未満の胎児死亡、16~34 週未満の妊娠高血圧腎症や胎盤機能不全のない胎児死亡は 2023ACR/EULAR APS 分類基準ではそれぞれ 1 点の評価となり、不育症関連の臨床症状単独では 3 点以上で診断とする臨床基準を満たさないことになる。これは従来の改訂札幌 APS 分類基準で診断された APS に対して低用量アスピリンとヘパリン治療により pregnancy loss が有意に減

少するというこれまで蓄積された事実と相容れない評価と考えられる。2023ACR/EULAR APS 分類基準には産科医の意見が十分反映されず、反復初期流産の評価データが十分に含まれていないこと、産科・生殖医学に関連する重要学会のコンセンサスがないことなどから、現時点では我が国における産科 APS の診断は改訂札幌 APS 分類基準【表 2】に基づくのが妥当と考える。よって抗カルジオリピン抗体、抗 β_2 GPI 抗体の検査結果の解釈も 99 パーセンタイル（≒各検査の基準値）をカットオフとする。

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訂: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_2 GPI 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_2 GPI 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	

- 国内で使用されてきた aCL・ β_2 GPI キット「ヤマサ」は ELISA で測定され、抗 β_2 GPI 抗体と同様の IgG 抗体を検出していると考えられるが、その単位 (U/ml) は β_2 GPI ELISA の測定単位と直接は比較できない。aCL・ β_2 GPI は基準値を 3.5 U/ml (+6SD) とすると SLE 患者の中でも血栓症及び流死産発症群で陽性率が有意 ($p < 0.01$) に高いことが確認されている。また、国内の後方視研究でも産科予後不良との関連が指摘されており (Deguchi M, et al. J Reprod Immunol. 2017;122:21-27)、aCL・ β_2 GPI 3.5U/ml 以上で陽性となった場合は産科予後不良例として妊娠管理を行う。
- なお、aCL・ β_2 GPI測定は固相化されたCLにヒト β_2 GP I を添加し、CL・ β_2 GP I 複合体を形成させたのち、患者血清を添加して行うが、 β_2 GP I 添加と同時に β_2 GP I 非添加の測定も行い、 β_2 GP I 添加の数値が β_2 GP I 非添加の数値よりも高く、 β_2 GP I 依存性である事を確認することが望ましい。
- 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)。コホート研究によりネオセルフ抗体陽性の不育症への低用量アスピリン治療は生産率を上げることが示唆されており、今回の改訂では選択的検査と位置づけた（選択的検査参照）（Tanimura K, et al. Front Immunol. 2024;15:1445852）。

- 改訂札幌 APS 分類基準でも 2023ACR/EULAR APS 分類基準でも、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、LA は複数の方法でスクリーニングし、スクリーニング陽性例をリン脂質中和法で確認することが必要となる。よって、本来は国内で受託検査として提出可能な、aPTT 法（検査受託会社は aPTT 法を「リン脂質中和法」という検査名で受託していることが多い）と dRVVT 法の 2 つの方法で同時に LA 検査を行うべきであるが、わが国では、それぞれの測定法（検査受託会社では直接確認試験を実施している）に保険適用はあるものの、同時測定においてはいずれか一方のみしか保険算定できないといった問題があり、必ずしもプロトコル通りに検査を行えない現状がある。

3) 夫婦染色体検査

● 染色体G分染法

Discussion

- 夫婦染色体異常は因果関係が明確な不育症の原因であり、夫婦染色体検査は推奨される検査である。ただし、夫婦染色体検査を行う際は遺伝学的検査としての対応が必要であり、検査前には個々のリスクを評価して検査適応を適切に判断し、不育症カップル双方への十分な遺伝カウンセリングを行って、同意が得られた場合に検査は行われるべきである。
- 検査適応は、患者年齢、既往流産回数、流産染色体検査結果、出産歴、家族の流産歴などを考慮して判断する。高年女性、既往流産2回の反復流産患者や生産歴がある場合には、異常検出率は低い可能性がある (Franssen MT, et al. BMJ 2005;331:137-141、Kochhar PK, Ghosh P. J Obstet Gynaecol Res 2013;39:113-120)。一方で、染色体構造異常が流産や異常児出産の原因となっていた場合や、家族に不育症患者がいる場合には積極的な検査適応となる。
- 検査前のカウンセリングでは、染色体異常が検出された場合のことについて言及する必要がある、保因者自身への影響、流産・正常/異常児出産の可能性、出生児が保因者となる可能性、同胞への影響、今後の妊娠への対応などについて説明する。唯一の治療手段として着床前胚染色体構造異常検査 (PGT-SR) があるが、PGT-SRにより流産率は低下するものの最終的な生児獲得率が改善するわけではない (Li S, et al. Fertil Steril 2022;118:906-914)。
- 異常検査結果を説明する際は、事前に夫婦どちらが保因者であるか特定せずに結果を開示する選択肢もあることを説明する。ただし、男女で構造異常の及ぼす影響は異なる可能性があることに留意する必要がある。

4) 内分泌検査

● TSH、fT4

Discussion

- 顕性甲状腺機能低下症（fT4値の低下とTSH値の上昇）は不妊や流産の原因となりうる。そのため、甲状腺機能低下症が疑われる場合はTSH、fT4を測定し、異常があれば追加して抗TPO抗体を測定して、機能低下の原因精査を進める。
- ESHRE のガイドライン（2022）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 TSHとfT4を測定し、異常がある場合には抗TPO 抗体の測定を行う。
- 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きた。しかし、甲状腺機能亢進症と不育症（RPL）との明らかな関連を示すエビデンスはない。また、顕性甲状腺機能低下症とRPLの関連に関するエビデンスも明確ではない。甲状腺機能低下症の有病率について、PRL女性(n=163)では4.29%に対して、対照群は0.61%であったが、甲状腺機能低下症8人と甲状腺機能正常女性325人の間のRPLリスクの差を示す証拠はなかった(OR 7.6; 95%CI 0.92-62) (van den Boogaard E, et al. *Hum Reprod Update* 2011; 17(5): 605-619)。
- 潜在性甲状腺機能低下症(subclinical hypothyroidism: SCH、fT4値は正常かつTSH値の上昇)について、RPL女性ではSCHの頻度が19%と高いが、生児獲得率はSCHの女性と甲状腺機能正常の女性の間で差が無かった(Bernardi LA, et al. *Fertil Steril* 2013; 100(5): 1326-1331)。SCHとRPLの関係に関するその他の研究でも両者の関連性は乏しいとする報告が多い(Dong AC, et al. *Fertil Steril* 2020; 113(3): 587-600)。
- 非妊娠時のTSHの上限値は、基準値の上限値とする。妊娠第1 三半期のTSHの上限値は同時期の基準値の上限値あるいは、参照値がない場合には4.0 μ U/dL（一般に非妊婦のTSH上限値-0.5 μ U/dLとされる）をTSH上限値として用いる。（妊娠中と産後の甲状腺疾患の診断と管理のATAガイドライン2017）
- 検査で潜在性甲状腺機能低下症が確認された場合には、抗TPO抗体を測定する。抗TPO抗体陽性の不育症の女性は、その後に3～6か月毎にfT4とTSH値を確認する。潜在性甲状腺機能低下症で抗TPO抗体陽性の不育症の女性は、1～2年以内に顕性甲状腺機能低下症になる可能性があるが、その一方で潜在性甲状腺機能低下症は、甲状腺機能が正常化する可能性もある。抗TPO抗体陰性の場合は、数週間後にfT4とTSH値を確認する。

5) 流死産・胎児絨毛染色体検査（G分染法）

● 流死産・胎児絨毛染色体検査（G分染法）

Discussion

- 自然流産検体の約50～70％で染色体異常が検出され(Quenby S, et al. Lancet. 2021;397:1658-1667; Jenderny J. Mol Cytogenet. 2014;7:38; Ogasawara M, et al. Fertil Steril. 2000;73(2):300-304)、染色体異数性が流産の最大の原因を占める。そして、胚の染色体異数性は女性の年齢上昇に伴い頻度が増加するため、近年の日本人女性の妊娠年齢の高年齢化により流産全体に占める染色体異数性の割合は増加していると推測される。不育症女性（2回以上の流産）を対象とした流産検体の検討では一般的な自然流産よりも染色体異数性流産が占める割合は低く、既往流産回数が多い女性ほど染色体正常の流産頻度が増加したとする報告(Ogasawara M, et al. Fertil Steril. 2000;73(2):300-304)がある。一方で既往流産回数と染色体正常流産の頻度の関係性を否定する報告(Papas and Kutteh, Curr Opin Obstet Gynecol. 2020;32(5):371-379)もあり見解は定まっていない。
- 2022年（令和4年）4月1日から、2回目以降の自然流産で流産手術を行った患者に対する、流産検体を用いたギムザ分染法（G分染法）による絨毛染色体検査が保険診療で可能となった（保険点数4603点）。ただし、流産手術を行った場合のみ保険適用であることに注意が必要である。一方で、2022年（令和4年）12月1日から「流死産検体を用いた遺伝子検査」先進医療Aが開始されており、これは、2回目以降の自然流産の流死産検体（流産手術と自然排出のどちらでもよい）を用いて次世代シーケンサー（NGS）で得られたデータより染色体の数的異常、不均衡型構造異常を検出するものである。ここでは自然排出による流産検体も検査対象となっている。
- G分染法は、細胞培養が必要になるため、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り、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。SNP マイクロアレイ、アレイ CGH、NGSでは、細胞培養を必要としないため様々な状態の検体の実施可能であり、微細構造の変化などG分染法よりも詳細な分析も可能になる。ただし、SNPマイクロアレイ、アレイ CGHや一部のNGSでは不均衡型構造異常は検出できないといったデメリットもある。
- 流死産絨毛染色体検査に対する推奨や方法については諸外国のガイドラインの間で相違がある。ESHREガイドラインでは、本検査をルーチンで行うことは推奨していないが、行う場合はアレイCGH法を用いることを推奨している(Recurrent Pregnancy Loss. Guideline of ESHRE. 2022)。RCOGでは、3回目以上の流産に本検査を推奨しており検査

方法は言及していない(Regan L, et al. BJOG. 2023 ; 130(12):e9-e39)。ASRMでは2回目以上の流産には本検査が次の妊娠時の治療方針決定に有用となる可能性を言及している(The Practice Committee of ASRM. Fertil Steril. 2012;98:1103-1111)。

- 流死産胎児絨毛組織の染色体異常は流死産の主要な原因となり、その結果に基づいて次の妊娠の治療方針を検討するための重要な情報となる。本検査は、当該流死産の原因を知る数少ない方法のひとつであり、医学的観点からは2回目以降の流産では可能な限り実施すべきである。しかし、G分染色法以外での検査はいまだ自費での実施となることに留意が必要である。

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)
- ネオセルフ抗体 (抗 β 2グリオプロテインI/HLA-DR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

血栓性素因の中でエビデンスは限定的であるが不育症との関連が示唆されるものとして、Protein Sおよび第Ⅻ因子を選択的検査とした。また、プロテインC およびアンチトロンビンについては不育症との関連は否定的であるが血栓症の既往歴や家族歴がある場合にのみ、妊娠時の抗凝固療法の必要性の判断を目的とした選択的検査として位置づけた。AMED 研究班の多施設共同研究データ (Morita K, et al. J Obstet Gynaecol Res. 2019;45:1997-2006) で、2回以上の流死産経験がある不育症集団において、プロテインS欠乏症の頻度は4.3%、第12因子欠乏症の頻度は7.6%であった。

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 (2022) では先天性血栓性素因 (プロテインC、プロテインS、アンチトロンビンのそれぞれの欠乏症) は妊娠中の血栓形成の要因となるが、初期流産との関連については否定的で先天性血栓性素因スクリーニングをルーティーンの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徳島など遺伝子変異によるPS低下症であり、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。
- 東アジア人のデータを含めたメタ解析 (Liu X, et al. Human Reprod. 2021;36:1213-1229) ではProtein S欠乏症と不育症の有意な関連を示しており (OR 3.45, 95%CI 1.15-10.35)、特に第2三半期における流死産とProtein S欠乏症との関連が強いことが指摘されている。
- Satoらの報告 (Sato Y, et al. J Reprod Immunol. 2022;150:103476) では、プロテインS徳島変異の保有率は、妊娠10週以降の流死産既往を有する集団 (5.1%: n=10/196) では流産歴のない不妊女性集団 (1.23%: n=8/650) よりも有意に高い (p =0.0027, OR 4.31, 95% CI 1.68-11.09) ことが示されている。
- 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 領域を認識する自己抗体の存在がプロテインSの機能を修飾してプロテインS欠乏の検査値を示している可能性を指摘している。不育症のリスクファクターとなる可能性が指摘されている。さらに、多数例の不育症および不妊症女性を対象とした検討では、抗プロテインS抗体の陽性率は妊娠10週未満の反復流産(20.0%:n=65/324)、妊娠10週以降の流死産既往(23.0%: n=45/196)および不妊症のすべての集団(19.2%: n=125/650)で抗プロテインS抗体の陽性率が正常非妊娠女性集団(7.1%, 4/56)よりも有意に高いことが示されている (Sato Y, et al. J Reprod Immunol. 2022;150:103476)。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徳島を含めた種々のプロテインS遺伝子変異は、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。
- 不育症集団の中で、プロテイン S 徳島の変異を持つ女性と変異のない女性の間での比較では変異を持つ8人においてヘパリンによる抗凝固療法を行わなくとも (2人は低用量アスピリンで治療)、正常女性との妊娠転帰に差を認めなかったとする少数例での報告がある (Matsukawa et al. J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017;211:90-97)。
- 一方で、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示された (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。従来からのメタ解析でも、プロテイン C 欠乏症と流産 (fetal loss) の関連は認めない (Rey E, et al. Lancet 2003;361:901-908; Liu X. et al. Human Reprod. 2021;36:1213-1229)。血栓症の既往歴や家族歴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 M, et al. Thromb Res. 2019;173:12-19; Szilagyi A, et al. Gynecol Obstet Invest. 2006;61:111-114)。しかし、メタ解析においてはアンチトロンビン欠乏症と不育症の関連は否定的である (Liu X. et al. Human Reprod. 2021;36:1213-1229)。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、血栓症の既往歴や家族歴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;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 抗体はキニン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 Y, 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）、SNAPSを含めた抗リン脂質抗体陽性患者の中で、84.8%に抗PE 抗体を認めた一方、抗カルジオリピン抗体や抗 β 2GPI抗体陽性者は12.1%にすぎなかったとする報告（Gros C, et al. *Placenta* 2024;154:122-128）、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)。SNAPSを含めた抗リン脂質抗体陽性患者の中で、84.8%に抗PE抗体を認め、次いで33.3%に抗PS/PT抗体を認めた一方、抗カルジオリピン抗体や抗 β 2GPI抗体陽性者は12.1%にすぎなかったとする報告がある (Gros C, et al. Placenta 2024;154:122-128)。最近のシステマティックレビューによると、2012年から2019年の間に、妊娠合併症と抗PS/PT抗体に関する7つの論文 (1388人の妊娠合併症患者を含む) が報告され、平均 OR 10.6で強い相関関係が報告されている (Radin M, et al. Thromb Haemost. 2020;120:592-598)。日本人を対象とした研究では、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)。
- 16th International congress on antiphospholipid antibodies task force reportによると、抗PS/PT抗体は、抗リン脂質抗体症候群の臨床所見との強い相関を認め、抗リン脂質抗体症候群を疑う症例には、検査を検討するべきで、研究段階を超えていると総括されている (Atsumi T, et al. Lupus 2023;32:1625-1636)。
- 最近、不育症患者の11.9%に抗PS/PT抗体が陽性であり、F1+2とトロンビン領域を認識する事、トロンビン領域はEGFと免疫学的にクロスリアクティブである事、抗PS/PT抗体は、抗EGF抗体と相関する事などが解明された。この事より、抗PS/PT抗体は、EGF系の破綻により流産を引き起こすと言う新たな病原性が示唆されている (Aoki A, et al. J Reprod Immunol. 2025;167:104399)。
- 妊娠合併症と抗PS/PT抗体の関連性については、前回よりもエビデンスの蓄積が認められ、以上より、提言改訂委員会では前回同様、抗PS/PT抗体検査を選択的検査に入れるのが妥当と判断した。

● ネオセルフ抗体（抗 β 2GPI/HLA-DR 抗体）

Discussion

- AMED研究（齋藤班）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 22.9%、原因不明不育症女性の 19.8%で陽性であることを世界で初めて明らかにし、不育症の新たな原因・リスク因子である可能性を示した（Tanimura K, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2020;2(11):1882-1891）。
- ネオセルフ抗体の検査方法の標準化を行い、健常女性だけでなく健常男性も加えた新たな基準値（正常 <73.3 U）を2020年に設定し、現在、AOI Biosciences（株）が検査を受注している。
- AMED研究（山田班）による多施設共同前向きコホートの症例対照研究によってネオセルフ抗体は、不育症女性の16.9%で陽性で、さらに、母体年齢、BMI、喫煙歴を調整したオッズ比は、3.3（95%CI 1.9-5.6）と不育症の有意なリスク因子であることを明らかにした（Tanimura K, et al. *Int J Mol Sci.* 2023;24:10958）。さらに、ネオセルフ抗体は胎児発育不全（陽性率 15.3%、オッズ比 2.7 [95%CI 1.3-5.3]）および妊娠高血圧症候群（陽性率 17.4%、オッズ比 2.7 [1.4-5.3]）のリスク因子であることもわかった。
- 上記の前向きコホートの観察研究により、ネオセルフ抗体陽性女性に低用量アスピリン（LDA）とヘパリンの何れかを用いた群では、何れも用いなかった群よりも生児獲得率が高く（87.2% vs. 50.0%, $p=0.03$ ）、さらに妊娠高血圧腎症や胎児発育不全などの産科異常症の発症率も低かった（5.9% vs. 50.0%, $p=0.048$ ）。LDA、ヘパリンによる治療がネオセルフ抗体陽性不育症に有効である可能性が示された（Tanimura K, et al. *Front Immunol.* 2024;15:1445852）。
- ネオセルフ抗体は不妊症女性の17.9%が陽性で、子宮内膜症合併（28.9%）や反復着床不全（27.8%）で陽性率はさらに高かった（Ono Y, et al. *J Reprod Immunol.* 2023;158:103955）。全身性リウマチ性疾患の女性において、ネオセルフ抗体値>172.4 Uでは動脈血栓症のリスク（オッズ比 5.1、95%CI 2.9-9.2）が高かった（Yoneda K, et al. *Arthritis Res Ther.* 2023;25:195. doi: 10.1186/s13075-023-03175-8）。
- 提言改訂委員会の議論では、標準化された検査が商業ベースで可能となり、不育症との関連性、ならびに有効な治療法についてエビデンスが出てきたことより、提言2025では選択的検査とした。不育症を適用とした「 β 2GPIネオセルフ抗体検査」は、令和7年4月に先進医療Aに承認された。

4) 自己抗体検査

● 抗 TP0 抗体

- 2つの質のよいランダム化比較試験にて、甲状腺自己免疫の存在（抗 TP0 抗体陽性）にもかかわらず、甲状腺機能正常の場合は、不育症の場合であってもレボチロキシン治療は生児獲得率や流産率などの妊娠転帰を改善させなかった (Dhillon-Smith, et al. N Engl J Med, 2019;380: 1316-25) (van Dijk, et al. The Lancet Diab & Endocrinol, 2022;10: 322-29)。一方で、原因不明な不育症既往女性の次の妊娠時の流産リスクは、甲状腺自己抗体陽性者でより高いことが報告されている (Thangaratinam S, et al. BMJ, 2011;342: d2616)。また、抗 TP0 抗体が陽性の場合は、1~2 年以内に潜在性または顕性甲状腺機能低下症になる可能性があること、妊娠が成立した際に妊娠 10 週をピークに上昇するヒト絨毛ゴナドトロピンの甲状腺刺激作用に甲状腺が十分に反応しないリスクが高いことから (Korevaar, T, et al. J Clin Endocrinol Metab, 2017;102: 69-77)、妊娠前に潜在性甲状腺機能低下症をみとめた場合は抗 TP0 抗体を測定し、陽性の場合は 3~6 か月毎、または妊娠初期（妊娠 7~9 週）に TSH 値を確認する。
- 顕性甲状腺機能低下症が疑われる場合は TSH、fT4 を測定し、異常があれば追加して抗 TP0 抗体を測定して、機能低下の原因精査を進める。
- 検査で潜在性甲状腺機能低下症が確認された場合には、抗 TP0 抗体を測定する。抗 TP0 抗体陽性の不育症の女性は、3~6 か月毎に FT4 と TSH 値を確認する。抗 TP0 抗体陰性の場合には、数週間後に FT4 と TSH 値を確認する。（推奨検査 4 内分泌検査 TSH, fT4 参照）

● 抗核抗体

Discussion

- メタ解析によれば、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など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)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、CD56dimNK細胞率、KIR 陽性率、制御性T 細胞

2)慢性子宮内膜炎と子宮内フローラ

- 子宮内膜形質（CD138陽性）細胞
- 子宮内フローラ

3) 男性因子に関する検査

- 精子DFI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：CD56brightNK 細胞率、CD56dimNK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。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。なお最近、米国生殖免疫学会（ASRI）から、不育症に対する免疫治療に関するガイドラインが発表された。SRIのガイドラインでは、末梢血NK細胞の増加や、NK細胞の細胞傷害性が増加している免疫異常を伴う不育症に対して、免疫グロブリン療法が有効である可能性が示唆されている。
- 末梢血：NK細胞活性、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（2023）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CD56^{bright}NK細胞率、CD56^{dim}NK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、子宮NK細胞の活動性低下（機能変化）が流産率の上昇と関連しているという証拠があることが、ASRMのCommittee opinion (2012) やESHREのガイドラインで示されている。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であると思われる。しかし、ESHREのガイドラインをみてもNK細胞に関する適切なバイオマーカーが現時点では存在しないことが問題である。最近、本邦において子宮内膜NK細胞サブセット検査（CD56^{bright}細胞率、CD56^{dim}細胞率等）が施行可能となった。今後、様々なデータが蓄積されていくことが期待される。

2) 慢性子宮内膜炎とマイクロバイオーーム

- 子宮内膜形質 (CD138陽性) 細胞
- 子宮内フローラ

Discussion

- 慢性子宮内膜炎は子宮内膜の持続的炎症で、病理学的に子宮内膜間質内のCD138陽性形質細胞の存在で診断される (Greenwood and Moran, *Obstet Gynecol.* 1981;58:176-184; Crum C, et al. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;147:812-815)。視野あたりのCD138陽性細胞数の基準は決まっていないため、不育症の慢性子宮内膜炎の頻度は9%-56%とされ幅が広い (Kimura F, et al. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45:951-960)。Liuらの形質細胞数 $>5.15/10\text{ mm}^2$ の基準を用いると流産歴がなく分娩歴のあるコントロールの7%に比べて、不育症では30%と頻度が高い (Takimoto K, et al. *Biomedicines* 2023;11:2391)。
- 前向き観察研究によれば、CD138陽性形質細胞が子宮内膜に多いと次回妊娠において流産リスクが高い (Rimmer M, et al. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021;47:689-697)。抗菌薬治療は、慢性子宮内膜炎を改善して不育症の生産率を上げる (Cicinelli E, et al. *Reprod Sci.* 2014;21:640-647; McQueen D, et al. *Fertil Steril.* 2014;101:1026-1030)。不妊症の抗菌薬治療のメタアナリシスによれば、慢性子宮内膜炎が治癒すれば妊娠・出産率が改善する (Vitagliano et al. *Diagnostics* 2022; Liu et al. *Front Med* 2022)。今後、不育症の慢性子宮内膜炎の治療と妊娠予後を調べるRCTが必要である。
- Moreno ら (*Am J Obstet Gynecol.* 2016;215:684-703) は、16S rRNAシーケンス解析によって子宮内腔液のマイクロバイオーームとIVF-ETの妊娠帰結との関係を調べ、*Lactobacillus* speciesの相対占有率が90%以上である*Lactobacillus*-dominant microbiota (LDM) の女性では、non *Lactobacillus*-dominant microbiota (NLDM) に比べて着床率、妊娠率、出産率が高いと発表した。しかし、以降はこの結果を否定する報告が多い (Franasiak JM, et al. *J Assist Reprod Genet.* 2016;33:129-136; Hashimoto and Kyono. *J Assist Reprod Genet.* 2019;36:2471-2479; Riganeli L, et al. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:350)。
- 膣マイクロバイオーームにおける細菌種数の増加とラクトバチルス欠如と不育症との関係が指摘されている (Al-Memar M, et al. *BJOG* 2020; 127(2):264-274; Fan T, et al. *Medicine* 2020;99:e23558; Zhang F, et al. *Exp Ther Med.* 2019;17:3307-3316)。
- 不育症の子宮内膜マイクロバイオーームとその後の妊娠帰結を調べる前向きコホート研究では、その後妊娠した群と非妊娠群の比較で差がなかった。妊娠群において子宮内

膜に*Ureaplasma* 陽性で正常染色体流産リスクが高く、*Lactobacillus* 占有率低下、*Gardnerella* 陽性、*Ureaplasma* 陽性では早産リスクが高かった。子宮内膜の*Ureaplasma*と染色体正常流産（オッズ比 24）と早産（オッズ比 109）との関係が認められている（Shi Y, et al. J Reprod Immunol. 2022;152:103653）。

- 不育症の病因・病態に慢性子宮内膜炎が関連し、抗菌薬やプレ・プロバイオティクスの投与は妊娠・出産率の改善につながる可能性がある。子宮内膜のマイクロバイオームの異常（dysbiosis）は、流産や早産のみならず不育症の原因である可能性がある。今後、コホート観察研究やRCTによって、さらなるエビデンスの集積が必要である。
- 次世代シーケンサーを用いた 16S rRNAシーケンス解析による子宮内フローラ検査は、2022年8月から先進医療Aに認定されている。適応症は、これまで反復して着床・妊娠に至らない不妊症、慢性子宮内膜炎疑いまたは難治性細菌性膣症である。

3) 男性因子に対する検査

不育症の研究は、主に女性因子に関して行われてきた経緯があり男性因子に関する研究は少ない。男性因子が関与する流産・不育症のリスク因子として、加齢（特に45歳以上）（du Fossé NA, et al. Human reproduction update 2020;26: 650-669）、男性の生活習慣と職業的リスク（喫煙、飲酒、環境的な職業曝露）（Ruixue et al. Journal of assisted reproduction and genetics 2013;30: 1513-1518.）、精子のDNA損傷（下記）、遺伝的要因（Y染色体の欠失や精子異数体、精子のメチル化異常など）が挙げられる。その中で精子DNA断片化率に関する検査は日常臨床検査としても可能になり、本提言でも研究的検査に組み入れた。

●精子 DFI 検査

Discussion

- 精子DNA断片化指数検査(sDFI検査: sperm DNA fragmentation 検査)は、精子頭部に格納されている二重らせん構造を有するDNAに損傷がある割合を評価する検査法である。
- 2021年に刊行されたWHOマニュアル第6版(World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. 6th ed. Geneva: WHO Press; 2021)では、精液検査の中で一般精液検査よりもより進んだ検査としてadvanced testの第1番に取り上げられ、近年多くの生殖医療施設で採用されている。
- 一般精液検査（精液量・精子濃度・精子運動率・正常形態精子率）と比較して、測定間誤差が少なく（2-5%程度）であり、治療効果やARTの適応決定に有用であることが報告されている(Osaka A, et al. Asian J Androl. 2022 Jan-Feb;24(1):40-44. doi: 10.4103/aja.aja_49_21. ;Rex AS, et al. J Clin Med. 2021 Mar 22;10(6):1310. doi: 10.3390/jcm10061310.)。
- 精子の質を評価する検査であり、sDFI高値の症例では、受精過程における卵割から胚盤胞形成期に影響し(late paternal effects)、形成された胚のgradeの低下や胚盤胞到達率の低下や初期流産の割合が高くなることが報告されている (Tesarik J, et al Human Reprod. 2004; 19: 611-615)。
- 精子のDNA損傷(SDF: Sperm DNA fragmentation)と流産率には強い関連があり、精子のDNA損傷が多い男性パートナーは流産を経験しやすいことが分かっている (Tan J, et al. Reproductive biomedicine online. 2019;38: 951-960., Deng et al., 2019, McQueen et al., 2019)。ESHREのガイドライン2022でも精子DFI検査を“Conditional “として推奨している

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、サイトカイン遺伝子多型
- Th1/Th2細胞比（IFN- γ /IL-4 Th細胞比）
- 抗精子抗体

2) 内分泌的検査

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

Discussion

1) 免疫学的検査

- ESHRE 2023 不育症ガイドラインでは、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、サイトカイン遺伝子多型、抗精子抗体は臨床では推奨されないと規定している。
- 具体的には、夫婦 HLA 抗体の一致率に関するメタアナリシスでは、HLA-A、-B および-C 遺伝子座における対立遺伝子の共有は、RPL カップルと対照カップルにおいて異なる頻度は認められなかったが、HLA-DR 遺伝子座における共有は境界線上ではあるものの有意に増加したと報告されたが（Beydoun and Saftlas, et al. Tissue Antigens 2005;65(2):123-135）、その後の大規模症例対照研究では、RPL カップルにおける HLA-DR 共有の増加は認められなかったと報告されている（Aruna M, et al. Human Reprod. 2011;26(4):765-774）。元来、パートナー間の HLA 適合性の増加は、母親がいわゆるブロッキング抗体を産生する率を低下させると考えられていたが、十分なエビデンスが得

られていない。混合リンパ球反応の小規模の前向き研究では、その後の妊娠転帰を予測するものではなかったと報告されている (Jablonowska B, et al. Am J Reprod Immunol. 2001;45(4):226-231)。抗 HLA 抗体は、RPL や妊娠第 1 期の合併症に有意な影響をおよぼさないと報告されている (Lashley EE, et al. Am J Reprod Immunol, 2013;70(2):87-103)。抗精子抗体の関与は不育症女性で報告されているが (Motak-Pochrzest H, et al. Neuro Endocrinol Lett. 2013;34(7):701-707)、有意差がないという反対意見もあり (Christiansen OB, et al. Hum Reprod. 1998;13(12):3326-3331; Al-Hussein K, et al. Am J Reprod Immunol. 2002;47(1):31-37)、結果は一貫しておらず関連性は不明である。

- サイトカイン定量やサイトカイン遺伝子多型は、RPL と関連しないという十分な証拠があるため、検査すべきではないとしている。サイトカインレベルの検査は、全身炎症の程度を示すマーカーである THF- α を除いては有益ではないとしている。サイトカインは妊娠期間によっても変化する可能性があるため、解釈が困難である。また、サイトカイン測定は血漿中と子宮内は全く異なる可能性があり、研究として行なうに留めるべきとしている。
- Th1/Th2 細胞比に関して、妊娠の維持には Th2 優位であるという報告がなされている。Lee らは末梢血 TNF- α /IL-10 Th 細胞比が不育症で有意に増加していることを示した (Lee SK, et al. Am J Reprod Immunol. 2013;70(5):398-411)。Kwak-Kim らは不育症の末梢血 IFN- γ /IL-4、TNF- α /IL-4、TNF- α /IL-10 Th 細胞比が対照よりも高値であったと報告した (Kwak-Kim J, et al. Hum Reprod. 2003;18(4):767-773)。本邦ではコマーシャルベースで Th1/Th2 細胞比として、IFN- γ /IL-4 Th 細胞比が測定可能である。しかし、Th 細胞のうち IL-4 産生 Th2 細胞は、ほんの 2-3% しか存在せず、フローサイトメトリーで測定する場合、非常に熟練を要する。また Th1/Th2 を計算する際には、Th2 細胞のわずかな変動が Th1/Th2 比に大きく影響をおよぼすため、その計算値の評価は慎重にしなければならない。以上から、Th1/Th2 細胞比の評価として IFN- γ /IL-4 Th 細胞比だけでは不十分と考えられる。また、着床周辺期には Th1 細胞は組織のリモデリングと血管新生を促進するために必要であるという報告もあり (Wang W, et al. Front Immunol. 2020;11:2025)、どの時期にどのサイトカイン産生細胞を Th1/Th2 細胞比として測定すべきか議論の余地がある。したがって、Th1/Th2 細胞比として現在本邦で検査されている IFN- γ /IL-4 Th 細胞比は不育症検査としての妥当性が不明である。

2) 内分泌的検査

- 黄体形成ホルモン（LH）、プロゲステロン、アンドロゲン、プロラクチン、卵巣予備能、インスリン代謝に関する検査は、RPL女性に対するルーチン検査としての有効性が証明されておらず、一貫したエビデンスも不足している。そのため、これらの検査の実施は推奨されない。（ESHRE ガイドライン 2022）
- LHの上昇（ ≥ 10 IU/L）は、流産との関連が示唆されているが（Regan L, et al. Lancet. 1990; 336:1141-1144）、複数の研究で結果が一致せず、LH検査のルーチン実施は推奨されない。特に、多くの卵性卵巣症候群を伴うRPL女性ではLH値が高いが、PCOSのないRPL女性と健常女性の間で有意差は見られなかった（Kazerooni T, et al. JGIM. 2013; 28(5): 282-288）。
- 黄体機能不全はプロゲステロンの不足による妊娠維持の困難さを指すが、診断基準が一定せず、RPLとの関連についてのエビデンスは一貫していない。プロゲステロン値や子宮内膜生検を用いた診断法も精度が低く、RPL女性に対するルーチン検査は推奨されない。
- アンドロゲン（テストステロン、アンドロステンジオン）については、RPL女性で高値を示す研究がある一方、明確な関連を示さない研究もある。さらに、テストステロン値が次の妊娠転帰（生児獲得率）に影響を与えるという証拠もなく、検査の必要性は低い。
- プロラクチンは生殖機能に関与するが、RPL女性においてプロラクチン値が高いかどうかは研究間で結果が一致せず、高プロラクチン血症がRPLの原因であるとする確証は得られていない。そのため、無月経などの症状がない限り、RPL女性へのプロラクチン検査は推奨されない。
- 卵巣予備能（AMH、FSH、E2、インヒビンB）については、加齢とともに卵巣機能が低下することからRPLとの関連が検討されている（Bunnewell SJ, et al. Fertil Steril 2020; 113(4): 818-827）。しかし、研究間で年齢調整が不十分であること、AMHやFSHなどの指標が標準化されていないことから、RPL女性に卵巣予備能検査をルーチンで行う意義は不明であり、推奨されない。
- インスリン代謝に関しては、PCOSとRPLの関連が指摘されているが、肥満や高インスリン血症、LH分泌亢進など複数の因子が関与し、その関係は複雑である。インスリン抵抗性がRPL女性で高いとの報告があるものの（Ispasoiu CA, et al. Int J Endocrinol 2013; 57:6926）、インスリン抵抗性がどのように妊娠損失を引き起こすかは明確でなく、次回妊娠の転帰予測にも有用でないため、インスリン抵抗性検査は推奨されない。

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、適切な診断と症例選択のもとで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

- 中隔子宮に対する子宮中隔切除術の有用性は、これまで術前術後の妊娠率、流産率、出産率を比較することにより検証されてきた。しかし、無手術待機群を対照としたRCTがなく、その必要性が叫ばれてきた。2021年、Rikkenらにより世界初のRCTの結果がHuman Reproduction誌に発表された（Rikken JFW, et al. Hum Reprod. 2021;36(5):1260-1267）。結果は、生児獲得率：手術群（31%） v. s. 待機群（35%）（RR 0.88、95%CI 0.47-1.65）で、子宮鏡下中隔切除術は妊娠予後を改善しないというものであった。ただし、このRCTの対象者は不育症患者だけでなく、1回のみの流産歴がある患者、不妊症、早産既往症例が含まれていること、試験デザインをはじめ多くの問題点が指摘されていることから、RCTというだけで過度な重み付けを付与することには慎重でなければならない。
- その後いくつかのメタ解析が行われている。Krishnanらは、子宮鏡下中隔切除群407例と保存的治療群252例を比較し、流産率は下がるものの生児出産率は変わらないとした（Krishnan M, et al. Arch Gynecol Obstet. 2021;303(5):1131-1142）。Carreraらのメタ解析では、RikkenらのRCTと10の観察研究（総計1589例）を解析し、流産率、早産率、胎位異常率は低下したが、生児出産率を改善するには至らなかったと報告した（Carrera M, et al. J Minim Invasive Gynecol. 2022;29(4):465-475）。最近のメタ解析では、子宮鏡下中隔切除術が不育症または原発性不妊症患者における生児出産率の増加および流産率の減少と関連しており、中隔切除術がこれらの患者の生殖転帰を改善する可能性があることを示している（Jiang Y, et al. Am J Obstet Gynecol MFM. 2023;5(1):100762）。なお、本メタ解析にはRikkenらのRCTは前述のLimitationがあることから除外されており、わが国からのデータ（Sugiura-Ogasawara M, et al. J Obstet Gynaecol. 2015;35:155-158、Ono S, et al. Reprod Med Biol. 2017; 17(1):77-81）が組み込まれている。
- 日本産科婦人科内視鏡学会のガイドライン（2024）では、「不妊症・不育症の中隔子宮症例に対して子宮鏡手術は有用か？」のCQに対して、「原発性不妊症や不育症の中隔子宮症例や完全中隔子宮症例に対しての子宮鏡下中隔切除術はオプションとなりうる。」との回答を示し、「推奨度2（↑）〈実施することを提案する〉、エビデンスレベルC」をガイドライン委員会の合意率100%で採用している。
- 一方、手術療法では手術1年後の妊娠率が52%と低下していたとの報告があり

(Venturoli S, et al. Arch Gynecol Obstet. 2002;266(3):157-159)、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)。¹

- ESHREのRPLガイドライン2022では、RikkenのRCTを引用し「唯一の小規模RCTでは、子宮鏡下中隔切除術が流産率を減少させる効果は示されなかった（条件付き（非）推奨）。」との記述にとどめている。また、最近公表された英国産婦人科学会（RCOG）のGreen-top Guideline No. 17 “Recurrent Miscarriageでは、「第1または第2三半期の流産を繰り返す女性には子宮中隔切除術を検討すべきである（理想的には適切な監査または研究の範囲内で）。」としている。さらに、ASRMは中隔子宮ガイドライン（Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine.: Fertil Steril. 2016;106(3):530-40. 2016）を改訂し、「流死産（poor reproductive outcome）の既往を有する中隔子宮患者に対する形成術は流産率の低下に寄与する可能性があり、共同意思決定（shared decision-making）のもと、子宮鏡下中隔切除術を提示することが推奨される（エビデンス強度：B、推奨度：中）。」としている（Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine.: Fertil Steril. 2024;122(2):251-265.）。
- 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(2):155-158)。EHRE のガイドライン（2022）でも双角子宮に対する手術療法は推奨しないとしている。

2. 抗リン脂質抗体症候群

1) 改訂札幌APS分類基準を満たす症例

- ◆ 抗CLB2GPI複合体抗体、抗B2GPI IgG抗体、抗B2GPI 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、改訂札幌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。

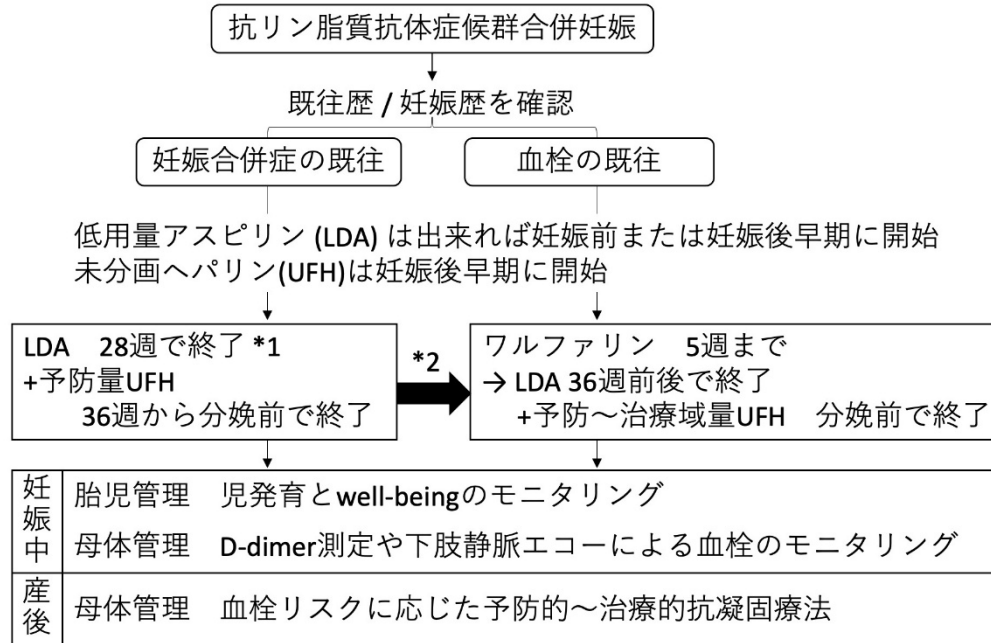
Discussion

- 改訂札幌 APS 分類基準（表 1）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。2022 年の ESHRE のガイドラインにおいても 3 回以上の流産歴があれば低用量アスピリン +（低分子量）ヘパリンを推奨している。
- 一方で aPL の測定は 2 回の流産があれば実施することが推奨されている（ESHRE GL2022、抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の診療ガイドライン 2016）。2 回の流産歴に対する治療の根拠は少ないが、予防量のヘパリン または アスピリンの投与が勧められる（2019 EULAR guidelines）。LA 陽性、高力価陽性、複数陽性などハイリスクと思われる症例では予防量のヘパリンとアスピリンの併用も考慮される。
- APS の診断根拠については、さらなる臨床基準に対する検討が必要としているが、2023ACR/EULAR APS 分類基準でも引き続き 3 回連続する初期流産を診断根拠（ただし単独では臨床基準を満たさない点数付け）としている。
- 「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低用量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低用量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 Recurrent Pregnancy Loss Guideline Development Group（update 2022）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 2023 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。抗リン脂質抗体が複数で陽性ないし抗体価が著明に高値の場合は、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。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。
- 初回の抗リン脂質抗体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。

図1 抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の治療管理指針
(抗リン脂質抗体症候群合併妊娠の診療ガイドライン 2016より引用一部改変)



*1 必要があれば患者の同意を得て36週前後まで投与

*2 aPL複数陽性、高値陽性例では周産期予後不良と考えて➡のように一段階治療を強化しヘパリンも治療域量を考慮

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。不育症研究班の成績では、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ことは慎むべきである。

●参考資料 2023ACR/EULAR APS分類基準（産科APSの診断には用いない）

ACR/EULARでは、以下の【臨床基準】計3点以上 かつ【検査基準】計3点以上を満たす患者を、内科的臨床研究におけるAPS患者として分類する

【臨床基準】計3点以上

他に原因のない主要血管の静脈血栓塞栓症

静脈血栓高リスクプロファイル^{注1)}を有するもの 1点

静脈血栓高リスクプロファイル^{注1)}を有さないもの 3点

他に原因のない主要血管の動脈塞栓症

心血管疾患高リスクプロファイル^{注2)}を有するもの 2点

心血管疾患高リスクプロファイル^{注2)}を有さないもの 4点

他に原因のない微小血管病変

以下のいずれかの臨床診断 2点

網状皮斑（分枝状皮斑）

リベド血管症（再発性、難治性、有痛性皮膚潰瘍）

急性/慢性aPL腎症

肺出血（症状および画像診断による）

以下のいずれかの確定診断 5点

リベド血管症（病理検査による）

急性/慢性aPL腎症（病理検査による）

肺出血（BALまたは病理検査による）

心筋疾患（画像診断または病理診断による）

副腎出血（画像診断または病理診断による）

産科的異常

3回以上の連続する初期流産^{注3)}（10週未満） 1点

10週以降16週未満の形態異常のない児の流産 1点

重度の妊娠高血圧腎症または胎盤機能不全を伴わない

胎児死亡（16週以降～34週未満） 1点

34週未満の重度^{注4)}の妊娠高血圧腎症または重度^{注5)}の胎盤

機能不全の発症（分娩、胎児死亡の有無は問わない） 3点

34週未満の重度^{注4)}の妊娠高血圧腎症かつ重度^{注5)}の胎盤

機能不全の発症（分娩、胎児死亡の有無は問わない） 4点

他に原因のない心弁膜異常

弁肥厚 2点

弁疣贅 4点

他に原因のない血小板減少

最低値で $2 \sim 13$ 万/ mm^3 の血小板減少 2点

注1) 静脈血栓高リスクプロファイルは、1つ以上の主要VTE 危険因子、または2つ以上の副次VTE 危険因子を有するもの

- a. 主要VTE 危険因子（VTE発生時に以下のいずれかに該当するもの）：
- 活動性の悪性腫瘍があり
 - ・積極的治療を受けていない
 - ・ホルモン療法を含む積極的治療を継続
 - ・積極的治療を受けているにもかかわらず再発または進行
 - VTE発症前3ヵ月以内の、急性疾患で3日以上寝たきり（トイレのみ可）の入院
 - VTE発症前1ヵ月以内の骨折または脊髄損傷を伴う大きな外傷の受傷
 - VTE発症前3ヵ月以内の全身麻酔/脊椎麻酔/硬膜外麻酔を30分以上使用した手術
- b. 副次VTE危険因子（VTE発生時に以下のうち2つ以上）：
- 活動性の全身性自己免疫疾患または活動性の炎症性腸疾患
 - 敗血症、肺炎、SARS-CoV-2など、ガイドラインに従った急性/活動性の重症感染症
 - 同じ血管床に中心静脈カテーテルを留置
 - ホルモン補充療法、エストロゲン含有経口避妊薬、または体外受精治療を継続
 - 長距離移動（8時間以上）
 - 肥満（BMI $\geq$ 30kg/m²）
 - 妊娠中または出産後6週間以内
 - 上記に該当しない長期間の安静（例えば、運動能力の低下を伴う下肢の損傷、または少なくとも3日間の病院外での寝たきりなど）。
 - VTE発症前3ヵ月以内の全身麻酔/脊椎麻酔/硬膜外麻酔による30分以内の手術

注2) 心血管疾患（CVD）高リスクプロファイルは、1つ以上の高度CVD 危険因子または3つ以上の中等度 CVD 危険因子を有する場合

- a. 高度CVD 危険因子（CVD発生時に以下のいずれかに該当するもの）：
- 収縮期血圧 $\geq$ 180mmHgまたは拡張期血圧 $\geq$ 110mmHgの高血圧
 - 3ヵ月以上続く推定糸球体濾過量 $\leq$ 60mL/分の慢性腎臓病が
 - 臓器障害を伴う糖尿病、長期の糖尿病罹患（1型は20年以上，2型は10年以上）
 - 総コレステロール $\geq$ 310mg/dLまたは低比重リポ蛋白（LDL）コレステロール $\geq$ 190mg/dLの高脂血症（重症）
- b. 中等度のCVD危険因子（イベント発生時に以下のうち3つ以上）：
- 治療中の高血圧，または収縮期血圧 $\geq$ 140mmHgまたは拡張期血圧 $\geq$ 90mmHgが持続
 - 臓器障害がなく，罹病期間が短い糖尿病（1型<20年，2型<10年）。
 - 総コレステロール<310mg/dLまたは低比重リポ蛋白（LDL）コレステロール<190mg/dLの高脂血症（中等症）

注3) 初期流産については ” preembryonic or embryonic loss” と記載があるが、preembryonic lossを実際に把握することは難しく、さらに胚移植に伴う着床不全を含むのか、生化学妊娠をどう扱うのかについては明確な記載がないため、ここでは初期流産とのみ記載した。

注4) 重度の妊娠高血圧腎症とする基準（以下のいずれかを伴う妊娠高血圧腎症）

- 収縮期血圧 $\geq$ 160mmHgまたは拡張期血圧 $\geq$ 110mmHgの高血圧が4時間間隔で2回以上見られる
- 薬物療法に反応せず、他に原因のない新規発症の頭痛
- 視覚障害
- 肺水腫
- 肝機能障害
肝酵素の血中濃度の異常上昇（正常値の上限値の2倍以上）、または薬物療法に反応せず、他に原因のない重度の持続的な右上腹部痛または心窩部痛

- 腎機能障害
他の腎疾患がないにもかかわらず、血清クレアチニン濃度 $>1.1\text{mg/dL}$ 、または血清クレアチニン濃度の倍増
- 血小板減少：血小板数が 10万/mm^3 未満

注5) 重度の胎盤機能不全とする基準（以下のいずれかを伴う児推定体重または新生児体重10パーセントイル未満 [正規分布では -1.28SD 未満]）

- NRFS等の胎児低酸素血症を示唆する胎児監視検査の異常
- 臍帯動脈血流波形の途絶や逆流などの胎児低酸素血症を示唆する胎児血流異常
- 児推定体重または新生児体重3パーセントイル未満 [正規分布では -1.88SD 未満]
- 羊水過少（AFI 5cm 未満 または 羊水ポケット 2cm 未満）

【検査基準】計3点以上

ループスアンチコアグラント（国際血栓止血学会のLA測定プロトコルに従う）

LA偶発陽性	1点
LA持続陽性	5点

ELISAによる抗カルジオリピン抗体、抗 $\beta_2\text{GPI}$ の持続陽性

いずれかまたは両方のIgM抗体が中力価～高力価陽性	1点
いずれかまたは両方のIgG抗体が中力価陽性	4点
いずれかのIgG抗体が高力価陽性	5点
両方のIgG抗体が高力価陽性	7点

3) 血清学的陰性抗リン脂質抗体症候群 (seronegative APS, SNAPS) (non-conventional APS, non-criteria APS) の治療

◆ 血清学的陰性抗リン脂質抗体症候群 (SNAPS) に対して、アスピリンもしくはヘパリン、ヘパリン+アスピリン治療を行うことで生児獲得率が上昇し、産科学的有害事象が低下する可能性がある。

Discussion

- Seronegative APS, non-conventional APS, non-criteria APSの定義は改訂札幌APS分類基準には完全に一致していないが、APSが疑われる状態である。定義が混沌としているため、様々な状況が含まれる。臨床的にAPSの所見に一致しているが、検査所見が分類基準に一致しない場合や、その逆もある。また、臨床的にAPSの所見に一致しているが、検査所見についてはconventional APSの定義に含まれていない、抗PE抗体や抗PS/PT抗体が陽性である場合もこの定義に含まれる。
- 抗PE抗体や抗PS/PT抗体を含むSNAPSに対しては、無治療に対して治療群(アスピリンもしくはヘパリン、ヘパリン+アスピリン)で流死産率が低下した (38/48:79% vs 12/65 :18%) (Mekinian A, et al. Semin Arthritis Rheum. 2016;46:232-237)。
- SNAPSにおいてヘパリン+アスピリンは無治療に比べ、有意に生児獲得率が上昇したが (46/75 65% vs 16/43 37%, $P=0.002$)、アスピリン単独療法とヘパリン+アスピリン併用療法の間では有意差は見られなかった (Abisror N, et al. RMD Open. 2020;6:e001340)。
- SNAPSを含む血栓性素因を有する不育症患者に対して、LDAを投与しても2回連続で流産した場合、3回目以降ではヘパリンを併用 (HA) すると生児獲得率が有意に上昇した (LDA:2/12, 16.7% vs HA : 6/8 75%, $P=0.019$) (Ichikawa T, et al. Reprod Med Biol. 2025;26;24(1):e12643)。
- 流死産に対する治療効果はAPS患者とSNAPS患者ではほぼ同等であり、両者において生児獲得率に著明な差は見られなかった (OR 6.9, 95%CI 3.9-12.3 vs OR 3.3, 95%CI 1.8-6.1) ($P=0.49$) (Mekinian A, et al. Semin Arthritis Rheum. 2016;46:232-237)。
- 抗PE抗体や抗PS/PT抗体を含むSNAPS患者では、静脈血栓症はわずか6%であり、血栓性合併症よりむしろ妊娠合併症が多い。流死産、妊娠高血圧腎症や胎盤機能不全による34週未満早産の累積発生率は、SNAPS患者とAPS患者で同程度であった。これらの妊娠合併症は、治療を受けたSNAPS患者で未治療群に比較して有意に改善した (log-rank test $p<0.05$) (Abisror N, et al. RMD Open. 2020;6:e001340)。

- ◆ 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/ヘパリン+アスピリン療法を検討しても良い。

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 $\beta 2$ 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 and Bardin, 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 and McInyre, 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が生じた (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ので、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/ヘパリン+アスピリン療法を考えても良い。

抗PS/PT抗体

◆ 抗PS/PT抗体陽性不育症患者にはアスピリン療法/ヘパリン療法を検討する。

Discussion

- 抗PS/PT抗体はホスファチジルセリン(PS)とプロトロンビンが結合した複合体に対する特異的抗体である。この抗体は、抗リン脂質抗体症候群 (APS) において重要なリスク因子として認識されている。
- 抗PS/PTの測定は、LACより抗凝固薬に影響を受けにくいいため、抗凝固薬を投与している場合でも評価がしやすい。評価が難しい場合にLACの代替えマーカーとして有用である可能性がある (Sciascia S, et al. Thromb Haemost. 2014;111 (2);354-364 ; Kaneko K, et al. Mod Rheumatol. 2018;28(4):670-675)。
- 治療としては、APSや血栓症に強く関与するため、抗凝固療法が有効であると考えられている。治療を受けた患者の生児獲得率は、ヘパリン+アスピリン併用療法で100% (1/1)、さらにヒドロキシクロロキンを併用した場合は 100% (2/2)であり、産科的合併症も認めていない。他のAPSの診断基準を満たす患者でも同様の効果が見られ、ヘパリン+アスピリン併用療法で100% (4/4)の成功率を示している (Pleguezuelo DE, et al. J Clin Med. 2021;10:2094)。しかし、症例数が少なく十分なエビデンスとはなっていない。
- 抗PS/PT抗体とLACが同時に陽性の場合 (Double positive) や抗PS/PT抗体とLACと抗CLlIgG抗体が同時に陽性である triple positive の患者では、標準的治療である低用量アスピリン/ヘパリンが有効でない場合があるので、このような難治性での治療法の開発が望まれる (Kaneko K, et al. Mod Rheumatol. 2018;28(4):670-675)。

ネオセルフ抗体

◆ ネオセルフ抗体陽性不育症患者には、低用量アスピリン単独もしくは低用量アスピリン+ヘパリン併用療法が有効である可能性がある。

Discussion

- β 2グリコпротеイン I (β 2GP I) とヒト白血球抗原 (HLA) クラス II の複合体に対する自己抗体 (抗 β 2GP I /HLAクラス II 複合体抗体) は抗リン脂質抗体症候群 (APS) の病態に関連している。抗 β 2GP I /HLA-DR抗体、つまりネオセルフ抗体は不育症患者の16.9%

(Adjusted OR 3.3, 95%CI 1.9-5.6)に認められ、原因不明不育症女性の約20%を占める (Tanimura K, et al. Int J Mol Sci. 2023;24(13):10958)。

- 治療としてはアスピリンもしくはヘパリンの少なくとも何れか一方を用いた群(アスピリン/ヘパリン群)では、アスピリン、ヘパリンのいずれも用いなかった群(非アスピリン/非ヘパリン群)に比べ有意に生児獲得率を増加させた [アスピリン/ヘパリン群 87.2%(34/39) vs 非アスピリン/非ヘパリン群50.0% (4/8), $p=0.03$]。また、妊娠高血圧腎症および胎盤機能不全に起因する妊娠34週未満の早産の発症を有意に低下させた [アスピリン/ヘパリン群5.9%(2/34) vs 非アスピリン/非ヘパリン群50.0% (2/4), $p=0.048$] (Tanimura K, et al, Front Immunol. 2024;15:1445852)。よって、ネオセルフ抗体陽性不育症患者にはアスピリンもしくはヘパリンを含む治療が有効である可能性がある。今後、大規模症例での知見の積み重ねが必要である。

3. 夫婦の染色体構造異常

- ◆ 夫婦染色体検査で不育症の原因と考えられる染色体構造異常が検出された場合は、生殖に及ぼす影響や今後の妊娠への対応などについて十分な遺伝カウンセリングを行う。
- ◆ 次回妊娠時にはPGT-SR（着床前胚染色体構造異常検査）が選択できることについても情報提供し、自然妊娠を選択した場合との妊娠成績の違い等について正しく説明する。
- ◆ 必要あればPGT-SRを専門とする臨床遺伝専門医や、PGT-SRが可能な医療施設を紹介する。

Discussion

- 夫婦のいずれかに染色体異常が検出された場合は、心理的負担を与えないよう配慮しながら、生殖に及ぼす影響や今後の妊娠への対応などについて、PGT-SRを含めた情報提供を行う。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) やPGT-SRが可能な医療施設を紹介する。
- 染色体構造異常保因者において、流産や不均衡型構造異常児出産の原因となる不均衡型配偶子が生成される割合は、構造異常の種類や各々の核型によって異なっており、保因者の性別によっても影響が異なる可能性がある。また、染色体構造異常保因カップルにおいても、構造異常とは関係のない染色体の異数体による流産が生じる可能性はある。
- 最近のシステマティックレビューでは、染色体異常が検出された場合の自然妊娠での初回生児獲得率は58.5%となっており、染色体正常対照群の71.9%に比べて有意に低い (OR, 0.55; 95%CI, 0.46-0.65)。染色体異常別の検討では、染色体正常群の75.2%に対して、相互転座49.5% (OR, 0.31; 95%CI, 0.2-0.48)、ロバートソン転座58.1% (OR, 0.44; 95%CI, 0.21-0.91)、逆位 (9番を除く) 64.5% (OR, 0.52; 95%CI, 0.24-1.12) となっている。一方で、一定期間フォローされた報告では、流産率は染色体異常群で正常群に比べて有意に高いものの (53.0% vs. 34.7%; OR, 2.21; 95%CI, 1.69-2.89)、累積生児獲得率では差は認められていない (81.4% vs. 74.8%; OR, 0.96; 95%CI, 0.90-1.03) (Li S, et al. Fertil Steril 2022;118:906-914)。
- PGT-SRを選択した群と選択しなかった群で妊娠成績を比較した研究のメタアナリシスでは、累積生児獲得率に両群間で差は認められなかったものの (60% vs. 68%; OR, 0.55; 95%CI, 0.11-2.62)、流産率はPGT-SRの実施により有意に低下した (24.0% vs. 65.3%; OR, 0.15; 95%CI, 0.04-0.51) (Li S, et al. Fertil Steril 2022;118:906-914)。また、現在PGT-SRはFISH法ではなくNGS法やアレイCGH法により行われているが、本邦でのNGS法・アレイCGH法によるPGT-SRの妊娠成績として、臨床的

妊娠率80.7%（胚移植あたり）、妊娠継続率66.1%（胚移植あたり）、流産率11.8%（妊娠あたり）であったことが最近報告されている（Iwasa T, et al. Reprod Med Biol 2023;22:e12518）。

- PGT-SRについて情報提供を行う際は、自然妊娠との妊娠成績の比較だけではなく、ART/PGTを実施することによる身体的・精神的負担や費用負担についても説明する必要がある。PGT-SRを実施しても正数胚が得られなかった場合は、ART/PGTを繰り返すこととなり、高齢の女性ではその可能性が高くなる。
- 現在PGT-SRは、日本産科婦人科学会の見解・細則に基づいて行う必要があり、認定施設のみで実施することが可能である。検査の実施前および胚移植を行う前には、臨床遺伝専門医による遺伝カウンセリングが必須となっている（詳細については学会からの会告を参照

<https://fa.kyorin.co.jp/jsog/readPDF.php?file=76/8/076080771.pdf>)

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・管理を行う。

Discussion

- 甲状腺機能亢進症が不育症(RPL)の原因になるという明らかなエビデンスはない。しかし、散発性流産、早産、妊娠高血圧症候群などの発症リスクも高く、バセドウ病の場合は胎児甲状腺機能亢進症発症のリスクも上がるので、適切な診断と治療が必要となる。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。
- 不育症と顕性甲状腺機能低下症との関連は明らかではないが、顕性甲状腺機能低下症は不妊のリスクが高く、妊娠が成立しても流産、早産、妊娠高血圧症候群などのリスクが高くなる。レボチロキシンによる適切な治療が必要である。TSHが $10 \mu\text{U/dL}$ 以上の場合はfT4が正常であっても顕性甲状腺機能低下症として対応する。

- ◆ 潜在性甲状腺機能低下症が持続する場合には、低用量のレボチロキシン治療を行うことを考慮する。
- ◆ 潜在性甲状腺機能低下症または、抗TP0抗体陽性の不育症の女性が再び妊娠した場合は、妊娠初期（妊娠7～9週）に甲状腺機能を確認し顕性甲状腺機能低下症はレボチロキシン治療を早急に開始する。潜在性甲状腺機能低下症の場合は、レボチロキシン治療を行うことを考慮する。

Discussion

- 不育症の女性における妊娠前の潜在性甲状腺機能低下症に対するレボチロキシン治療が次の妊娠時の流産などの妊娠転帰を改善させるかどうかの一定のエビデンスはない。潜在性甲状腺機能低下症で抗TP0抗体陽性の不育症の女性はその後の甲状腺機能低下のリスクが高く注意が必要であるため、3～6か月毎にFT4とTSH値をチェックする。潜在性甲状腺機能低下症が持続する場合には、低用量のレボチロキシン治療（1日25～50 μg ）を行うことを検討する。
- 潜在性甲状腺機能低下症で不育症の女性が妊娠した場合は、妊娠初期(妊娠7～9週)にFT4とTSH値をチェックし、顕性甲状腺機能低下症はレボチロキシン治療を早急に開始する。また、潜在性甲状腺機能低下症の場合は、レボチロキシン治療を行うことを検討する。妊娠前から甲状腺自己免疫の存在（抗TP0抗体陽性）が明らかな場合も同様である。

- 顕性甲状腺機能低下症は、妊娠前および妊娠中のどの時期においてもレボチロキシンの治療適応である。しかし、甲状腺機能正常かつ甲状腺自己免疫を有する（抗TPO抗体陽性）女性に対するレボチロキシンの治療が次の妊娠転帰を改善させる根拠は現時点でない（Dhillon-Smith RK, et al. N Engl J Med 2019; 380(14): 1316-25, van Dijk MM, et al. The Lancet Diabetes & Endocrinology 2022; 10(5): 322-329）。そのため、甲状腺自己抗体陽性で甲状腺機能正常の女性を治療対象とすべきではない。（ESHREガイドライン 2022）
- いったん、レボチロキシンの治療を開始したら、過不足のないように下限 $\sim 2.5 \mu\text{U/dL}$ のTSH値をコントロール目標にする。（妊娠中と産後の甲状腺疾患の診断と管理のATAガイドライン2017）
- AMED研究班のデータベースから、 $\text{TSH} < 2.5 \mu\text{U/dL}$ 、 $\text{TSH}: 2.5 \sim 4.0 \mu\text{U/dL}$ 、 $\text{TSH} \geq 4.0 \mu\text{U/dL}$ 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の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。わが国の不育症女性を対象とした2020年の報告でも、正常範囲内である $\text{TSH} < 2.5 \mu\text{U/dL}$ から正常上限値（正常高値のTSH）あるいは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）。

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の夫婦には、着床前胚染色体異数性検査 (PGT-A) により流産率が低下するが、経済的・身体的負担が増加すること、最終的な生児獲得までの時間が必ずしも短縮されるわけではないことについて情報提供する。

Discussion

- 体外受精・胚移植において治療成績の向上を目的とした移植胚の選択のための技術として着床前胚染色体異数性検査 (PGT-A) が一般臨床として実施されている。諸外国で着床前遺伝学的検査 (PGT) の普及が進む中で、日本産科婦人科学会が主導する形で、PGT-A の有用性について国内での実施の可否を検証すべく2017年1月～2018年6月に特別臨床研究のパイロット研究が行われた。その結果、胚移植あたりの妊娠率と出産率は増加し、生化学的妊娠率は低下した。一方で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)。さらに、施設数と症例数を増やして2020年1月～2022年8月に「反復ART不成功、反復・習慣流産、染色体構造異常例を対象としたPGT-A・-SRの特別臨床研究」が実施された。その結果、2回の流産歴がある反復流産でのPGT-Aの胚移植1663周期において、胚移植あたりの臨床妊娠率は74.7%、胚移植あたりの継続妊娠率 (妊娠12週) は60.7%、妊娠あたりの流産率は11.1%だった (Iwasa et al. Reprod Med Biol. 2023;22:e12518)。
- 日本産科婦人科学会では、特別臨床研究の結果を受けて、「不妊症および不育症を対象とした着床前遺伝学的検査に関する見解」を2022年1月に定めた。この見解に基づいてPGT-AおよびPGT-SR実施のための施設認証とそれらの臨床検査としての実施が行われている。PGT-A、PGT-SRのいずれも遺伝学的検査の1つとして位置づけられ、検査にあたっては適切な遺伝カウンセリングの実施が求められている。これらの技術は健康保険適用外であるため、保険適用内のART治療との同時施行はできない状況にある。ただし、2023年4月1日から「着床前胚異数性検査」が先進医療Bとして実施されており、将来的な保険診療への導入が検討されている段階にある。
- 上記の様に国内データを含めて、PGT-Aの実施による胚移植当たりの臨床妊娠、継続妊娠率の向上は認められるものの、生児獲得の期間までの短縮が可能であるかについてのエビデンスは確立していない。多施設が登録しているSART-CORS (Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcome Reporting System) データベースに基づく解析によると、3回以上の流産した不育症において、PGT-A実施により凍結胚移植あたりのLBRが上昇した (Bhatt SJ, et al. Hum Reprod. 2021) と報告されている。しかし、患者あたりで生児獲得のメリットが生じるかどうかの結論は示されていない。そうした状況の中で、

主要学会のガイドライン(ESHRE, ASRM, RCOG, ACOG)において、不育症の夫婦に対して本検査の推奨はされていない。

- 以上より、夫婦染色体構造異常がない原因不明不育症に対して、流産回数を減少させる方法として着床前胚染色体異数性検査（PGT-A）が臨床検査として可能であることを情報提供は重要である。ただし、情報提供に際しては、移植可能な胚が見つからないことにより、必ずしも生児獲得できるまでの期間の短縮にはつながらない可能性があることや、ART治療や検査に伴う経済的・身体的負担が増加するというデメリットについても十分に説明する必要がある。

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、流死産を含めた妊娠予後の改善と母体血栓予防の観点から抗血小板・抗凝固療法の実施を治療の選択肢として検討する。

Discussion

- ESHRE のガイドライン（2022）では先天性血栓性素因（プロテインC、プロテインS、アンチトロンビンのそれぞれの欠乏症）は妊娠中の血栓形成の要因となるが、初期流産との関連については否定的で先天性血栓性素因スクリーニングをルーティーンの不妊症スクリーニングに含めないとしている。しかし、アジア人集団では、Protein S欠乏症の比率がCaucasianの10倍多く、健常人の中でのProtein S欠乏症の割合は2%程度であり、静脈血栓症発症者の20%にProtein S活性低下を認めることが知られている（浜崎，長崎国際大学論叢, 2008;8:275-281）。そしてアジア人を含めたメタ解析ではProtein S欠乏症はRPLとの関連が示され、サブグループ解析では、アジア人集団において、第2三半期以降の妊娠異常の発生との関連が強かった。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）。そのため、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）。一方で、AMED 研究班のデータベース解析では、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;45:1997-2006)。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かった。また、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複数ある（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、プロテインS欠乏症を含めた先天性血栓性素因があり、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予防的抗凝固療法（ヘパリン投与）が推奨（推奨

度 B) されている(CQ004-1)。また、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をすべきであるとの意見もある (Croles FN, et al. BMJ. 2017;359:j4452)。

- 以上より、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などを検討の上で、流死産予防と妊娠中の血栓症予防の両方の観点から、アスピリンあるいは、アスピリンとヘパリンの併用による抗血小板・抗凝固療法が選択肢となる。

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、先天的第 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. 男性因子

◆ 精子 DNA 断片化指数(sDFI)が高くなる要因を排除する。

Discussion

- 具体的には、体に酸化ストレスを与える原因となる下記の状況や行為を是正する
- 喫煙者の場合は禁煙指導する。
- 精巣が高温なる、ピチットとした下着をやめる、膝の上でのラップトップコンピューターの操作は、精巣の温度上昇を来すため、これを避けるように指導する。高温のサウナ入浴や、過度の長湯を避けるように指導する。
- A 型インフルエンザ感染やコロナ感染のような、高熱のでの感染症の予防に努める。
- 陰嚢超音波検査を行い、精索静脈瘤の有無とその程度を正確に把握し、sDFI 高値例では、還元型 CoQ10 を中心とした抗酸化療法と、精索静脈瘤の手術治療を積極的に行う。
- 禁欲期間が長期になりすぎないように、定期的な射精（2 回/週程度）を行うように指導する。
- 全身の酸化ストレスが高まる、睡眠の「質」の評価を行う。特に、睡眠時無呼吸は酸化ストレスを上昇させるため、CPAP 等により適正な治療を行う。
- メタボリックシンドロームの構成要素の数が多いほど、sDFI は高値となることが知られているため、適正体重の維持と脂質代謝・糖代謝異常の修正を行う。
- 過度な有酸素運動（トライアスロンやウルトラマラソンなど）は、sDFI の上昇を来すことから、適度な強度での運動にとどめるように指導する。

9. 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、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カップルに対しての治療法については、ガンマグロブリンの有効性が山田らにより国内で実施されたランダム化比較試験 (Yamada H, et al. eClinicalMedicine. 2022;50:101527) で示されており、治療選択肢となる (「10. 難治症例に対する治療法」を参照)。
- リスク因子不明例の一部には従来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。特に、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 K, et al. Arthritis Rheumatol. 2020;72:1882-1891) に認められる (選択的検査「3) 抗リン脂質抗体のネオセルフ抗体 (抗 β 2GPI/HLA-DR 抗体)」を参照)。そして、少数例での観察研究であるが、ネオセルフ抗体陽性の不育症女性に対して低用量アスピリンあるいは低用量アスピリンとヘパリンとの併用療法の有効性を示唆する報告がある (Tanimura K, et al. Front Immunol. 2024;15:1445852)。

10. 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)。また、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)。さらに、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 Recurrent Pregnancy Loss Guideline Development Group: Recurrent Pregnancy Loss. Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology. Update 2022, Issued: 1 February 2023）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、個別性を尊重した対応が必要である。また、不育症女性のみではなく、そのパートナーにとっても TLC/支持的ケアは必要であるが、同じカップルでも希望するケアは異なることを念頭に置く必要がある（du Fossé, et.al. BMC Pregnancy Childbirth. 2021;21:796）。
- 不育症女性の次の妊娠が再び流死産となった場合はもちろんのこと、初めて、あるいは 2 回目の妊娠が流死産となった場合にも、流死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。このような流死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。医療スタッフによる心理的サポートのみではなく、当事者によるもの（ピア・サポート）も

有効な場合があり、情報提供を行う。

- 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死産・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nder・リビング・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（フイクーラボ）」（URL：<http://fuiku.jp/>）においても配信されている。

1 1. 難治症例に対する治療

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とするエビデンスがないため推奨しない。
- ◆ 夫（同種）リンパ球免疫や副腎皮質ステロイドの有効性は認められておらず、副作用があるため推奨しない。
- ◆ イントラリピッド、ピシバニール、タクロリムスおよびG-CSFは、それぞれの有効性を示すエビデンスはない。

Discussion

- メタアナリシスやRCT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貧血、血小板減少、肝炎やHIVなど感染症の危険性がある。
- 免疫検査異常のある不育症へのプレドニゾロン（40-50 mg/日）と低用量アスピリンの併用治療は、プラセボに比して有効性が認められず、かえって早産、糖尿病や高血圧のリスクが高まった報告（Laskin CA, et al. N Engl J Med 1997;337:148-153）があるため、プレドニゾロンによる治療は推奨しない。
- イントラリピッドの投与によりNK細胞活性が抑制される報告（Roussev R, et al. Am J Reprod Immunol. 2008;60:258-263）がある。不育症へのイントラリピッドの効果を調べたRCTはない。多量投与による急性腎障害、心停止、急性肺障害、血栓塞栓症などが報告されている（Heyes B, Clin Toxicol. 2016;54:365-404）。
- 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。適切な症例対照研究やRCTにより不育症への効果を検証した報告はなく、有効性を示すエビデンスはな

い。投与する場合には臨床研究法に従い患者同意を取得しなければならない。

- G-CSFとプラセボの原因不明不育症へのRCTによって効果は認められなかった (Eapen A, Hum Reprod. 2019;34:424-432) 。このため、G-CSFの使用は推奨しない。

- ◆ 性器出血のある不育症への妊娠早期のプロゲステロンの腔投与によって、生産率が改善した報告がある。
- ◆ 経口プロゲステロンの効果を示唆する報告があるが、RCTによる有効性を示すエビデンスはない。

Discussion

- メタアナリシスとコクランレビューでは、プロゲステロンに流産率を下げ生産率をあげる効果が認められたが、これらの解析には1990年以前の古い論文が含まれていた (Haas D, et al. The Cochrane database of systematic reviews 2019;2019; Saccone G, et al. Fertil Steril. 2017;107:430-438 e433.)。近年の研究によれば、1回以上の流産歴や習慣流産で性器出血のある妊婦へのプロゲステロンの腔投与 (400mg 2回/日) によって、生産率が改善した (Coomarasamy, et al. N Engl J Med. 2019;380:1815-1824; Coomarasamy A, et al. N Engl J Med. 2015;373:2141-2148; Coomarasamy A, et al. Am J Obstet Gynecol. 2020;223:167-176; Devall A, Cochrane Database Syst Rev. 2021;4:CD13792) 。
- 経口プロゲステロン (ジドロゲステロン) の効果を示唆する報告がされている (Kumar A, et al. Fertil Steril. 2014;102:1357-1363) 。妊娠反応陽性からではなく、黄体期から投与を開始するRCTが今後必要である。

- ◆ 日本において、原因不明の難治性習慣流産を対象に妊娠初期の免疫グロブリン大量療法の二重盲検法によるランダム化比較試験が実施された。
- ◆ 妊娠22週の妊娠継続率および生産率が上昇し有効性が認められた。
- ◆ プラセボに比べて早産と胎児発育不全が多く出生体重が低かったが、先天異常の発生には差がなかった。

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かった。

- 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 (Yamada H, et al. Hum Reprod 1998;13:2620-2623; Yamada H, et al. ISRN Obstet Gynecol. 2012;doi:10.5402/2012/512732)。1993 年から 2024 年 4 月までに、4~14 回の流産歴がある不育症患者の 85 妊娠に免疫グロブリン大量療法を実施し、13 例の染色体異常流産を除いた生児獲得率は 84.7% (61/72) と高いが、RCTの成績ではない。
- 日本において、原因不明の難治性習慣流産を対象に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」が実施された (Yamada H, et al. eClinicalMedicine. 2022;50:101527)。胎嚢が確認された後、妊娠4~6週に生理食塩水のプラセボ、または 400mg/kg体重の免疫グロブリンを5日間静注で投与した。妊娠22週時点での妊娠継続および生産を本研究のアウトカムとした。対象は、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。これら全てを満たす、これまでの世界の免疫グロブリンのRCTに比べて最重症の習慣流産を対象とした。2014年3月から2020年1月までに102人がランダム化され、99人に薬剤が投与された。免疫グロブリン50人はプラセボ49人に比べて妊娠継続率 (62.0% vs. 34.7%, OR 3.07, p=0.009) と生産率 (58.0% vs. 34.7%, OR 2.60, p=0.03) が高く、 Kaplan-Meier 法による解析でも IVIG は妊娠継続率を上昇させた。特に、妊娠4~5週に投与を開始した免疫グロブリン 34人はプラセボ 36人に比べて、妊娠継続率 (67.6% vs. 25.0%, OR 6.27, p<0.001) と生産率 (61.8% vs. 25.0%, OR 4.85, p=0.003) が高く顕著な効果が認められたが、妊娠6週に投与を開始した症例では効果がなかった。免疫グロブリンではプラセボに比べて早産と胎児発育不全が多く出生体重が低かったが、先天異常の発生には差がなかった。RCTと同時にに行った末梢血のTreg細胞比率とNK細胞活性の解析によって、免疫グロブリンはTregを刺激し、NK細胞活性を抑制して生児獲得の帰結と関連した。妊娠4~6週におけるTreg細胞の増加とNK細胞活性の抑制が、IVIGの生児獲得をもたらす薬理効果の機構と考えられる (Yamada H, et al. J Reprod Immunol. 2023;158:103977)。

- ESHREガイドライン2022では、4回以上の原因不明習慣流産に妊娠初期の免疫グロブリン大量療法を conditional recommendationとして記載している。ただし日本では、不育症への免疫グロブリン大量療法はまだ保険適用とはなっていない。

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。(European Society of Human Reproduction and Embryology Early Pregnancy Guideline Development Group: Recurrent pregnancy loss, European Society of Human Reproduction and Embryology, 2017. Available from <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss>)
- 日本からの報告として、SLEでアスピリン・ヘパリン治療抵抗性APSの妊娠8例に低用量アスピリン+ヘパリン治療に加えて、大量免疫グロブリン療法（400mg/kg/日×5日間の点滴静脈内投与）を投与した結果、1例が染色体異常流産となり、5例で生児を得てうち4例では過去の妊娠期間を超えることができた。大量免疫グロブリン療法の追加投与は57.1%（4/7）に有効であった（Maesawa Y et al. Reprod Med Biol. 2018;17:149-154）。この報告に続いて、標準治療抵抗性APS合併妊娠に対するIVIGの有効性と安全性を検証した多施設共同単一群臨床介入試験が施行され、標準治療抵抗性APS合併妊娠8例を対象に、胎児心拍確認後速やかに低用量アスピリン+ヘパリン治療に加えて大量免疫グロブリン療法（400mg/kg/日×5日間の点滴静脈内投与）を行った結果、IVIG療法単独では主要評価項目である妊娠30週以降の生児獲得率を改善させることはできなかったが、リツキシマブやプラバスタチンといったセカンドライン治療を併用することにより、6割の症例で妊娠転帰の改善を達成しえた（Kaneko K, et al. Modern Rheumatology 2024;34:515-522）。いずれも治療抵抗性APS合併妊娠に対するさらなる治療法の検討が必要であると結論づけている。
- プレドニン投与については妊娠初期（14 週まで）に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;117:6948-6951)。妊娠中後期の使用は早産、前期破水、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;16:730-734)。

- 低用量アスピリン+ヘパリンによる標準治療を行っても、生児を得られない難治性症例に対して、治療量へのヘパリンの増加、ヒドロキシクロロキンや低用量プレドニン投与が低いエビデンスながらも推奨されている。(Tektonidou MG, et al. Ann Rheum Dis. 2019;78:1296-1304)

1 2. 反復生化学的妊娠（流産）

- ◆ 生化学的妊娠（流産）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（流産）（biochemical pregnancy (biochemical pregnancy loss)）を、「血清または尿中にhCGが検出され生化学的には妊娠と判定されるものの、超音波検査により胎嚢が確認されない状態から月経様の出血が起こり、妊娠が自然に終結する場合を指す。（産科婦人科用語集・用語解説集改訂第5版2025?）。」と定義している。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（流産）の区別は厳密なものではない。ESHREの不育症ガイドライン2023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（流産）などのnon-visualized pregnancy lossを不育症に含んでいる。
- 生化学的妊娠（流産）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（流産）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（流産）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、生化学的流産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（流産）の率は変わらず、生化学的流産における受精卵の染色体異常への関与を疑問視する報告もある（Vaiarelli A. Reprod Biomed Online. 2018;37(3):349-357）。
- 不育症患者のうち生化学的妊娠（流産）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（流産）にお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. 2017;60:565-570）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（流産）に関する研究を促す意味でも、反復生化学的妊娠（流産）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

「不妊症および不育症を対象とした着床前遺伝学的検査に関する見解」および「不妊症および不育症を対象とした着床前胚染色体異数性検査（PGT-A）に関する細則」に従って行われることを説明する必要がある。

1 3. 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と同じ検査による原因検索を行ったり、不育症と同じ治療を行ったりする事は適当ではない。
- ◆ 反復着床不全に対して抗リン脂質抗体検査が推奨される。
- ◆ 免疫学的検査や治療は現時点では推奨されない。
- ◆ 夫婦が染色体構造異常を有する場合には着床前胚染色体構造異常検査（PGT-SR）が推奨される。

Discussion

- 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（Recurrent implantation failure (RIF)）という。ESHREのRIFに関する勧告（2023）では、RIFは、特定の患者において、生存可能と考えられる胚を移植しても、妊娠反応が陽性とならないことが十分な頻度であり、精査や治療を検討することが正当化されるようなシナリオを指すと定義された。またRIFに対する精査を行うための着床予測確率の累積閾値は60%とされた。すなわち、累積着床予測確率が60%以上となるまで胚移植を行ったのにもかかわらず着床が成立していない場合、そのカップルは精査および治療の選択肢についてカウンセリングを受けるべきである（表1）と考えられる。

表1 PGTの有無による胚移植毎の累積着床率と検査介入すべき胚移植回数（ESHREのRIFに関する勧告を一部改変）

	母体 年齢	胚移植ごとの累積着床率						介入すべき 胚移植回数
		1回 目	2回 目	3回 目	4回 目	5回 目	6回 目	
倍数性不明胚	<35	31.5	53.1	<u>67.9</u>	78	84	89.7	3回
	35～39	25.9	45.1	59.3	<u>69.9</u>	77.7	83.4	4回
	≥40	15	27.8	38.6	47.8	55.6	<u>62.3</u>	6回
正倍数性胚	<35	<u>68.4</u>	90	96.8	99	99.7	99.9	2回
	35～39	<u>64.1</u>	87.1	95.4	98.4	99.4	99.8	2回
	≥40	58	<u>82.4</u>	92.6	96.9	98.7	99.5	2回

- 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と同じスクリーニングを行なう事は適当ではない。ただし、ESHREのRIFに関する勧告では、抗リン脂質抗体と抗リン脂質抗体症候群の評価を推奨される検査として、カップルの染色体検査、子宮形態評価のための3D超音波検査や子宮鏡検査、甲状腺機能検査、黄体ホルモン検査を検討可能な検査として挙げている。このように不育症と共通と考えられる項目もある。
- 最近のRIFにおける抗リン脂質抗体（APA）に関するメタ解析（Papadimitriou ら, PLoS

One, 2022)では、少なくとも1回のART成功例と比較して、RIFにおけるAPAの存在のRRは3.06 (95%CI 1.97-4.77)であった。ESHREのRIFに関する勧告(2023)では、ESHREのRPLガイドラインに示されているようにAPSが母体および胎児の転帰に重大な影響を及ぼす可能性があることを考慮すると、RPLや動脈・静脈血栓症の既往等、臨床的にAPSが疑わしい場合は、ARTの前にAPSを除外すべきであるとしている。しかし、ヘパリン治療に関しては、現時点ではその有効性が示されておらず、推奨には至っていない。

- ネオセルフ抗体は、不妊症女性の17.9%、RIF患者の27.8%が陽性で、不妊症やRIFの病因・病態との関連が示唆されており、新しい治療ターゲットとなる可能性がある(Onoら, J Reprod Immunol, 2023)。
- 末梢血NK細胞検査、子宮NK細胞検査、子宮T細胞検査、血中サイトカイン検査、HLA適合性検査といった免疫学的検査は推奨されていない。ただし、子宮NK細胞についてはRIFの効果的な介入のターゲットであるものの、子宮NK細胞の機能と治療戦略についてより有効な検査ができるようになるまでは、NK細胞検査は推奨されないとしている。また、本邦では、RIF症例のうち、Th1/Th2(末梢血IFN- γ 産生Th細胞/IL-4産生Th細胞)比が10.3以上であるRIF症例に対するタクロリムス療法が先進医療Bとして行われている。ただし、米国生殖医学会の免疫治療に関するガイドライン(2018)では、タクロリムスを体外受精・胚移植施行例に対して投与することを推奨する十分なエビデンスはまだないとしている。
- ESHREのRIFに関する勧告では、夫婦染色体構造異常を有するRIF患者に、着床前胚染色体構造異常検査(PGT-SR)を推奨し、RIF患者全般に行う着床前胚染色体異数性検査(PGT-A)を検討可能としている。アレイCGHまたはNGSによって胚生検施行した後方視的検討で、妊娠および生児獲得のために必要な移植胚数が減少し、PGT-AはRIF患者にとって良好な治療戦略であるとの報告(Cozzolinoら, JARG, 2020; Niら, JARG, 2020; Tongら, Reprod Sci, 2021)がある。胚生検を行わない種々のアプローチによる胚染色体異数性の検査(non-invasive PGT-A)の開発が進められているが、いまだ研究段階であり臨床的な選択肢とする段階にはない。

1 4. 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十分であったと考えられる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。不育症治療を行な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。