

論文内容の要旨

Novel Insights into Normal karyotype Miscarriage: Distinctive Patterns and Implications for Diagnosis based on Next-Generation Sequencing Analysis

正常核型流産に関する新たな知見：特徴的なパターン
および次世代シーケンシング解析に基づく診断への示唆

日本医科大学大学院医学研究科 女性生殖発達病態学分野

研究生 久保田 夢音

Reproductive Medicine and Biology

2026;25:e70053 , (11 May 2026)

DOI:10.1002/rmb2.70053

【背景】

流産は全妊娠の約 10～15%で発生し、早期流産の 40～60%は胎児の染色体異常が原因とされる。妊娠産物（products of conception：POC）の染色体解析は、流産が染色体異常と関連しているか判断するための重要な情報を提供し、その後の妊娠管理戦略を決定する指針となる。胎児の染色体異常が確認された場合には、次回妊娠において特別な治療的介入は一般的に必要とされないが、核型が正常である場合、特に反復流産の症例では、根本的な原因を特定するために追加の検査が必要となる。抗リン脂質抗体、子宮形態異常、代謝疾患、甲状腺機能異常、および肥満はいずれも、近年の研究により反復流産のリスク因子として支持されている。さらに近年では、子宮頸部および子宮内の微生物叢と反復流産との関連性についても報告がなされている。

従来、POC の染色体解析には G バンド法による核型分析が用いられてきた。しかしながら、この方法には母体細胞混入による偽陰性結果、培養不成功、さらには自宅での自然排出時に検体が回収できないといった複数の限界が存在する。一方、次世代シーケンシング（Next-generation sequencing: NGS）法は細胞培養を必要としないため、母体細胞混入の影響を最小限に抑え、自然排出後の検体に対しても解析が可能である。しかし、NGS 法は一般に自費検査として提供されており、実施可能な施設も限られていることから、その普遍的な臨床応用には課題が残されている。

そこで本研究では、正常核型流産と異常核型流産の臨床的差異を明らかにするとともに、簡便に得られる臨床所見、特に経膈超音波所見が染色体異常の有無を予測し得るかにについて検討することを目的とした。

【方法】

2021 年 1 月から 2025 年 5 月までに当施設で早期流産と診断され、胎児絨毛の染色体解析として NGS 法を選択した 117 例を本後ろ向き研究の対象とした（双胎妊娠は除外）。流産組織は自然排出後または手術的除去時に採取した。NGS の結果に基づき、全 117 例を正常核型（整倍体）47 例と異常核型（非整倍体）70 例の 2 群に分類し、正常核型率、母体年齢および父体年齢、分娩歴、流産歴、生化学的流産歴、受胎様式、反復流産のリスク因子およびその治療の有無、卵黄嚢および胎児心拍の有無、胎嚢の有無、頭殿長、絨毛膜下血腫の有無といった臨床パラメータについて後方視的に解析した。

さらに、子宮内膜微生物叢については、汚染を最小限に抑えるよう流産後に慎重に子宮内膜サンプルを採取し、DNA 抽出後、16S rRNA 遺伝子シーケンシングに基づく NGS 解析を実施した。微生物叢解析には子宮内膜フローラ検査キット（Varinos、東京）を用いた。

【結果】

1. 正常核型流産は、卵黄嚢および胎児心拍確認前の早期段階において、異常核型流産と比較して有意に高頻度に発症した。
2. 胎児心拍確認後に流産に至った症例では、正常核型群の頭殿長は異常核型群に比べて有意に大きかった。また、正常核型流産は妊娠週数に対して二峰性の分布を示し、発症時期に異質性が存在することが示唆された。
3. 正常核型流産は、生化学的流産を2回以上経験した既往と有意に関連しており、極めて早期の妊娠喪失においては胎児側因子よりも母体側因子の関与が示唆された。
4. 子宮内膜微生物叢の解析では、非 *Lactobacillus* 優位細菌叢を示す症例において、胎児心拍および卵黄嚢確認前の早期流産が多い傾向が認められた。これらの結果から、子宮内膜細菌叢異常は、特に早期の正常核型流産と関連する可能性が示唆された。

まとめると、本研究により、正常核型流産と異常核型流産の間には明確な臨床的差異が認められた。特に正常核型流産は胎児心拍および卵黄嚢確認前の早期に発症する傾向を示すとともに、胎児心拍確認後に流産に至った症例では頭殿長が異常核型流産に比べて大きい傾向が認められた。さらに、正常核型流産は妊娠週数に対して二峰性の分布を示し、発症時期に異なる病態の存在が示唆された。さらに子宮内膜微生物叢異常などの母体因子が正常核型流産に関与する可能性が示唆され、臨床所見の解釈においてはこれらの要因も考慮する必要がある。

【結語】

本研究により、正常核型流産は異常核型流産と比較して特徴的な臨床像を示し、特に経膈超音波所見に基づく早期発症パターンや頭殿長の違いから、染色体異常の有無を推定するための有用な手がかりが得られる可能性が示された。これらの所見は、流産の病態理解を深めるとともに、臨床現場における診断および妊娠管理の意思決定に寄与することが期待される。