一特集〔患者さんの生活の質(QOL)向上を目指して!一自由診療を中心に(5)〕-



難治性不育症の自由診療

桑原 慶充 日本医科大学付属病院女性診療科·産科

I. 不育症の原因(リスク因子)と一般的な取り扱い

妊娠しても2回以上の流産や死産を経験し児が得られない状態を不育症と呼ぶ.日本における調査では,2回以上の連続した流産を経験する率は4.2%,3回以上は0.88%と報告されている。そのため、2回以上の流産を経験する日本人女性は年間約3.1万人,3回以上の流産を経験する女性は年間6,600人発生し、不育症の患者数は累積で30~50万人と推定される.

妊娠初期に流産を反復する場合の原因は、抗リン脂質抗体症候群、子宮形態異常、夫婦染色体異常、血栓性素因や甲状腺機能異常など多岐にわたる(図1). 系統的なスクリーニング検査が重要であり(図2), 抗リン脂質抗体症候群や抗リン脂質抗体症候群や血栓性素因に対してはヘパリンや低用量アスピリンによる抗血栓療法を導入し、子宮形態異常のうち中隔子宮に対しては子宮鏡手術による形成術を考慮する.

妊娠12週以降の流産(後期流産)は、子宮内感染と 頸管無力症が主要な原因となる. 妊娠中期に、子宮収 縮を伴わない頸管開大より胎胞膨隆・破水に至る場合 には、頸管無力症が疑われる. 頸管無力症に対しては、 次回妊娠の12週以降のなるべく早期に、予防的に経腟 的子宮頸管縫縮術(マクドナルド法、シロッカー法) を実施する.

II. 原因不明不育症に対する自由診療

妊娠初期の反復流産に対して系統的なスクリーニング検査を実施しても、65%において検査で異常が見つからない。その半数以上は、自然流産の60~80%を占める、偶発的な胎児染色体異常が反復したものと推測される。流産時に絨毛組織を染色体検査に提出することで、母体要因による流産との鑑別が可能となる。

日本医療研究開発機構 (AMED) 成育疾患克服等総合研究事業の「不育症の原因解明,予防治療に関する研究」研究班は,流産回数が3回までであれば,適切な治療がなされれば,次の妊娠で出産率は80%以上であると報告している (偶発的な胎児染色体異常を除く). そのため,流産回数が少なければ,次回妊娠に大

きな不安を持つ必要はないことを説明し、妊娠成立後には不育症を専門とする医師による Tender Loving Care 外来で精神的支援を行っている。一方で、流産回数が5回以上になると、次回妊娠での生児出産率は約50%となり、6回以上では胎児染色体異常を除いても30%前後まで低下する。こうした場合、通常のスクリーニング検査では特定できない母体要因による不育症が疑われることから、当科では、個々の患者背景を考慮して、次に述べる自由診療を提案している。

①ネオセルフ抗体検査

抗リン脂質抗体(antiphospholipid antibody:aPL)は流産や子宮内胎児死亡との密接な関連が知られる自己抗体であり、不育症患者に検出された場合、産科的な抗リン脂質抗体症候群(obstetric antiphospholipid syndrome:OAPS)と診断される。OAPSの診断が確定すれば、抗血栓療法の導入により生児出産が期待できる。一方で、臨床症状からはOAPSが強く疑われるにもかかわらず、既存のaPLが検出されない症例が存在することから、より精度の高い診断法の開発が期待されてきた。

近年, 非免疫細胞において, ミスフォールド蛋白質(変性蛋白質)が, ヒト白血球型抗原(HLA)クラスII分子と会合して細胞表面に輸送され, 「ネオセルフ抗原」として抗体産生細胞に提示されることが明らかとなり, リウマチを始めとする自己免疫疾患の機序として注目されている³.こうしたネオセルフ抗原に対して産生される病原性自己抗体を「ネオセルフ抗体」と呼び, 新たな疾患マーカーとしての有用性が示唆される.

OAPSにおいて aPL が標的とする抗原はリン脂質そのものではなく、主にリン脂質と結合した $\beta2$ グリコプロテイン I($\beta2$ GP I)という血漿蛋白であることが知られている。そのため、臨床的に OAPS が疑われる原因不明不育症患者を対象に、変性 $\beta2$ GP Iと HLAクラス II 分子の複合体に対する 「ネオセルフ抗体」(抗 $\beta2$ GPI/HLA-DR 抗体)の測定意義が検証され、原因不明不育症患者の約 20%で陽性であることが報告され



(1340人の不育症患者を対象とした調査研究)

(出典 Morita K. et al. Journal of Obstetrics and Gynecology Research, 2019; 45:1997-2006)

図1 不育症の原因(リスク因子)の頻度

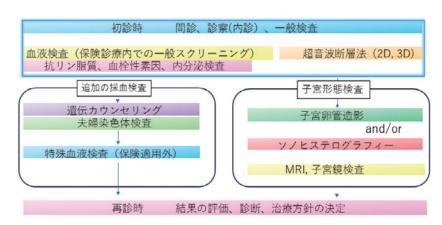


図2 不育症のスクリーニング検査の進め方

た4.

ネオセルフ抗体検査は、標準化されたアッセイを外注に委託することが可能である。外来にて凝固促進剤入り採血管に血液 6 mL を採取し、直ちに遠心分離(1,500×g,10分)を行ってから、血清を当日中に冷蔵便で検査会社に輸送している。ネオセルフ抗体が陽性の場合は低用量アスピリン療法を基本とし、ヘパリン療法の併用については、既往流産回数、妊娠歴における子宮内胎児死亡、重症妊娠高血圧症候群、胎児発育不全、血栓症の有無を考慮し、個別に判断している。

②免疫グロブリン療法

原因不明の難治性不育症においては、児に対する免疫学的拒絶によって流産を繰り返している可能性が示唆される。そのため、1990年代より、特発性減少性紫斑病やギランバレー症候群などの様々な自己免疫疾患に対する有効性が知られる γ グロブリン静注療法 (IVIG 療法)が、不育症にも有効であるか検証されて

きた⁵. 通常量の IVIG 療法では効果が示されていなかったが、本邦の既往流産回数 4 回以上の難治性原因不明不育症患者を対象としたパイロット試験において、妊娠早期に 20 g/日を 5 日間投与する大量療法による良好な妊娠転帰が示された⁶. その後、当院も参加した多施設共同研究によって、難治性原発性習慣流産患者に対するランダム化比較試験(2014~2020年)が行われた. その結果、妊娠 4~5 週に IVIG 療法を開始した群ではプラセボ群に比べ有意に生児出産率が改善し (IVIG 療法群: 61.8% vs プラセボ群: 25%)、妊娠6週以降に IVIG 療法を開始した群ではプラセボ群との有意差を認めなかったことから(IVIG 療法群 50.0% vs プラセボ群: 61.5%)、妊娠6週までに投与開始するのが適切であると結論付けている⁷.

不育症の原因として OAPS を認める場合,標準的治療として低用量アスピリン・ヘパリン療法を導入するが,一部に奏功しないケースを経験する.このような場合に IVIG 療法を併用することで、妊娠転帰が改善

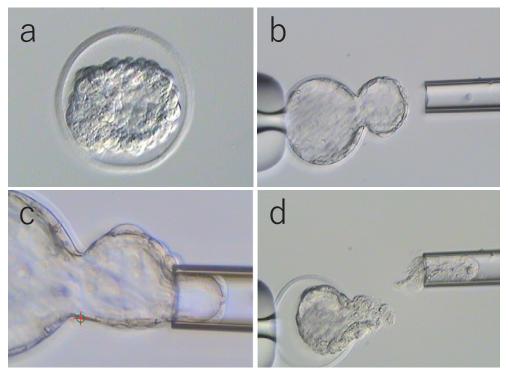


図3 PGT-A/PGT-SR で行う胚盤胞生検

する可能性が示唆されており、原因不明に加えて、標準的治療で生児を得られない場合の不育症も IVIG 療法の適応と判断している.

具体的な用法としては、妊娠3週5日~妊娠6週以前に入院管理とし、γグロブリン静注(献血ヴェノグロブリン IH 2,500 mg, 50 mL) 8 mL/kg/日を5日間連続で投与している。副作用として、ショック、アナフィラキシー、肝機能障害などを生じる可能性があるため、血液検査を行い、全身状態を確認しながら実施する。耐糖能異常、血栓塞栓症既往、悪性腫瘍、IgA欠損症を合併する場合、重篤な副作用が発症する可能性があり原則として実施できない。治療費は全額自己負担で約120万円と高額であり(体重50~60 kg 換算)、患者への十分な説明と同意の上で実施している。

③着床前胚染色体異数性検査(PGT-A)

胎児染色体異常の反復が考えられる原因不明不育症に対しては、次回妊娠における流産の反復を回避する目的で、胚生検による着床前胚染色体異数性検査(PGT-A)を提示する選択がある。当院は日本産科婦人科学会が主導したPGT-A特別臨床研究(2020年4月~2022年8月)に参加し、大学病院としては最多の94件の症例を報告した。その後も実施認定施設として継続しており、近い将来に先進医療Bの枠組みで保険診療との併用が可能となる見通しがある。

学会の見解・細則でPGT-Aの対象となるのは、① 過去の体外受精・胚移植で、胎嚢が確認されない結果 を2回以上経験している場合、②過去の妊娠で、胎嚢 確認後の流産を2回以上経験している場合である。不 育症への適応は後者であり、染色体数に異常のある胚 の移植を回避することで、流産率の低下が期待される。 繰り返す流産の経験は、心身ともに苦痛な体験であり、 決してまれではない胎児染色体異常による偶発的流産 を回避できるのは、PGT-Aの最大のメリットである。

胚生検のプロセスは検査の精度や臨床転帰に大きく かかわる部分であり、熟練した胚培養士が実施してい る. 生殖補助医療によって得られた形態良好の胚盤胞 を (a), 胎児となる内部細胞塊から離れた部分で透明 帯をレーザーで切開して突出させ(b), その部分から 細胞を 5~10 個ほどピペットで吸引し(c), レーザー で切離する (d) (図3). 得られた検体は、厳格な精度 管理を受けている検査会社へ送付し、遺伝子解析を委 託する. 検査結果は A 判定:染色体数が正倍数胚, B 判定:モザイク胚, C判定:異数性胚, D判定:ダメー ジが強く判定不能,の4つに分類され、2~3週間以内 に文書で郵送される. 正常な細胞と異常な細胞が混在 するモザイク胚での移植を検討する際には、 臨床遺伝 専門医による遺伝カウンセリングの機会を設けてい る. また、PGT-Aと同じプラットフォームで行われる 検査として、特定の染色体間で起こる染色体の構造異 常を調べる着床前胚染色体構造異常検査 (PGT-SR) があり、夫婦どちらかの染色体に均衡型相互転座やRobertson型転座など構造異常があり、流産しやすい体質を認める場合が対象となる. PGT-SR に際しては、事前に遺伝子診療科で専門医師による遺伝カウンセリングを受けることが必須である.

PGT-Aの実施には、本来は不妊ではない不育症患者においても生殖補助医療が必要であり、高額な治療費や合併症のリスクが問題となる。また、生検による胚へのダメージが妊娠率に悪影響を及ぼす潜在的リスクが存在する。さらに現在において、本治療によって累積生児出産率(最終的に生児を出産する率)が改善するというエビデンスは存在しない。以上に鑑みて、流産回数、年齢、不妊の有無などを考慮して、治療の適応を判断している。

III. 難治性頸管無力症に対する経腹的子宮頸管縫縮術

経腹的子宮頸管縫縮術(Transabdominal cervical cerclage:TAC)は、経腟的アプローチによる頸管縫縮術では生児出産が困難な難治性の頸管無力症に対して有効性が確立されている唯一の術式である。原法は開腹手術により子宮動静脈と子宮峡部の間の無血管野に糸を通し、子宮峡部を縫縮する手技であり、妊娠中に行うものとして1965年に初めて報告された。現在TACには、施行時期(妊娠中・非妊娠時)、手術アプローチ(開腹法、腹腔鏡手術、ロボット手術)によって様々なバリエーションが存在し、83個の文献を対象とした最新のメタ解析においては、いずれの方法でも奏効率は高く、臨床転帰には互いに優劣がないと結論付けられている。欧米を中心に海外では広く実施されているが、保険収載されていない術式のため、本邦での実施施設は限られている。

当科では、①前回妊娠で予防的に経腟的子宮頸管縫縮術を施行したが、後期流産あるいは超早産に至った症例、②頸管縫縮術の適応があるが、円錐切除術や子宮奇形による子宮腟部欠損により経腟的頸管縫縮術が困難な症例を対象とし、妊娠時に行う開腹法によるTACを実施し、安全・確実な手術を追究してきた。

1. TAC と経腟的頸管縫縮術の違い

本術式は、経腟アプローチで子宮頸部を縫縮する通常のシロッカー法やマクドナルド法とは異なり、腹腔内で子宮峡部を縫縮する術式である(図4). そのため、円錐切除術の既往があり子宮腟部が大きく欠損しているような症例でも実施可能である. TACで縫縮する子宮峡部の組織は平滑筋細胞が主体であるため、頸

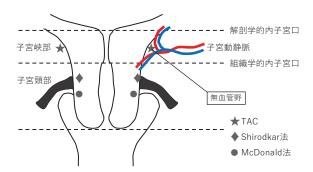


図4 各頸管縫縮術における縫縮部位

管軟化・熟化の影響は少なく、支持組織としての強度が維持される。さらに縫合糸が腹腔内に存在するため糸の感染が起こりにくい。TACには血流が豊富な妊娠子宮の動静脈近傍に糸を通すという手技的な困難さがあるが、適切に縫縮できれば、子宮内容を保持する上で経腟的頸管縫縮術に対し絶対的な優位性がある。

2. TAC の有効性

開腹で行う TAC の有用性については、欧米を中心 に複数の観察研究がある. 米国のグループは既往妊娠 で経腟的頸管縫縮術が奏功しなかった頸管無力症患者 75人に対し妊娠中に TAC を実施して, 24 週以降の分 娩が 97%, 生児出産率が 96% であったと報告してい る10. フランスのグループは頸管無力症患者101人(既 往妊娠において32週未満の分娩76%,新生児生存率 27.5%) に対し、妊娠前あるいは妊娠中に TAC を実施 して,32 週以降の分娩が93%,新生児生存率は93.5% であったと報告している". 唯一のランダム化試験で は、既往妊娠で経腟的頸管縫縮術が奏功しなかった女 性 111 名を非妊娠時または妊娠中の TAC, 高位の経腟 的頸管縫縮術、低位の経腟的頸管縫縮術に無作為に割 り付けている. その結果, 妊娠32週未満の早産率が TACで8%, 低位の頸管縫縮術で33%, 高位の経腟的 頸管縫縮術で38%であり、TACでは有意に早産が減 少し、経腟アプローチにおいて縫縮部位の高さによる 有効性の違いがなかったと結論している12.

3. 手技の実際と工夫

初期流産のリスクが概ね回避された妊娠 11~12 週頃が実施に適した時期であり、以降は増大した子宮により手技が困難となる。子宮の弛緩を得るために全身麻酔で行い、体位は開脚位を選択している。基本術式として、①恥骨上の縦切開にて開腹、②膀胱子宮窩腹膜を切開し、膀胱を下方に移動(図 5a)、③子宮頸部を表出し子宮動静脈を確認(図 5b)、④経腟超音波検

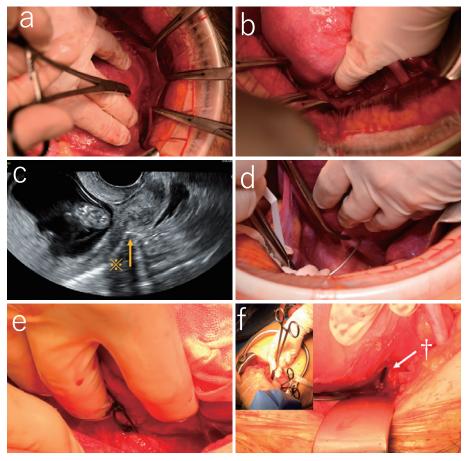


図5 TACの手技の実際

※ 矢印:曲がりペアンで把持した仙骨子宮靭帯起始部付近の超音波像. †矢印:子宮後方から無血管野を通したライトアングル鉗子の先端部位.

査で至適縫合部位を確認 (図 5c), ⑤無血管野を圧座し、子宮後方から非吸収性糸 (マーシリン糸)を通し前方で強く結紮 (図 5d, e), ⑥経腟超音波検査を施行し、胎児心拍と子宮血流の正常を確認するという手順を行ってきた.

開腹法の TAC は、子宮動脈を触知して避けることで安全・確実に縫縮糸を通せるメリットがあるが、腹腔鏡アプローチに比べて手術侵襲が大きいことがデメリットである。胎児を擁する子宮を牽引することはできないため、①~③の前方操作と、④の後方操作には、広いスペースが必要となる。当科の症例も、これまでの多くの症例で臍横まで皮膚切開を延長する必要があり、術後の疼痛が大きくなり、産後の整容性も損なわれてきた。この点を改善するために、前方・後方操作時に腟内に小タオルを充填して子宮を下方から押し上げ、マーシリン糸の両端針を使用せずに、術野外でライトアングル鉗子を操作して縫合糸を通すというマイナーチェンジを行った(図 5f)。その結果、後日の帝王切開分娩で必要な皮膚切開の大きさで手術を完遂で

きるようになり、手術侵襲が大きく軽減した.

4. 術後管理と分娩様式

術後は抗菌薬を点滴投与し、1週間後の退院を原則としている。子宮収縮抑制剤の予防的投与は行っていない。その後は通常の妊婦健診より頻回に外来診察を行い、頸管の状態をモニターする。分娩様式は帝王切開であり、術中に縫縮糸を抜糸する。縫縮部位の上方を横切開して児を娩出した後、触診で確認される縫縮部位の膀胱子宮窩腹膜を一部開放し抜糸する。今後も挙児希望がある場合には、次回の妊娠に向けて縫縮糸を留置する選択もある。

5. 当院の手術成績

当院で過去12年間に実施した16件のTACの臨床成績を示す(図6).症例には頸部手術歴のない内因性の難治性頸管無力症が約4割含まれている.円錐切除後の2症例については、再度妊娠して2度目のTACを実施している.奏効率は100%で、いずれも周術期

症例	円錐切除既往 8例 内因性頸管無力症6例(子宮奇形1例)
実施件数	16件 (14症例)
実施週数	12週1日 ± 5.3日
手術時間	121±16.4分
術中出血量	52±101g (中央値15g)
分娩週数*	妊娠36週5日±4.1日 (中央値妊娠37週2日)
出生体重*	2635±408g (中央值2688g)

*妊娠継続中の2例を除いた14妊娠の転帰

図6 当施設で実施した TAC の臨床成績

合併症を認めず生児出産に至っている.

6. TAC 固有の問題点

TAC施行後に子宮内胎児死亡に至った場合,その対応が問題となる。第二三半期前半であれば,縫縮テープを留置したまま、頸管拡張を行い、吸引法によって子宮内容除去が可能であると報告されている^{13.14}.それ以降の週数で胎児死亡に至った場合は、縫縮糸を腹腔鏡下により除去し、経腟的に児を娩出するなどの方策を講じる必要がある。TACのもう一つの問題として、本邦の健康保険の対象でないことが挙げられる。入院費用を含め患者の経済的負担は大きく、周術期に有害事象が発症した場合の治療も自費診療となる。

TACによってのみ生児出産が可能な女性は確実に存在するにもかかわらず、周知度が低いことで患者に適切に情報提供されず、生児出産を断念している女性も少なくないと考えられる。本年度に出版された産婦人科診療ガイドライン2023年度版において、難治性頸管無力症に対してTACを検討するAnswerが記載されたことから、状況が改善してゆくことを期待したい.

IV. おわりに

当院で実施している,難治性不育症患者に対する自由診療について述べた.いずれも,一般的治療では十分に対応できない状況において,自由診療の柔軟性を生かすことで,個別化医療を提供している.一方で,高額な医療費が患者に大きな負担をかけるというデメリットが常に存在し,将来的には保険診療で提供できるようになることが望まれる.そのためには有効性や安全性に関するさらなるデータの蓄積が重要であり,当該分野において,その一翼を担っていると自負し,真摯に診療を続けていく所存である.

Conflict of Interest: 開示すべき利益相反はなし.

文 献

- Sugiura-Ogasawara M, Suzuki S, Ozaki Y, Katano K, Suzumori N, Kitaori T.: 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: 126-131.
- Morita K, Ono Y, Tsuda S, Nakashima A, Saito S: Long-term study for the risk factors and outcomes of recurrent pregnancy loss in Japan. Reproductive Immunology and Biology 2020; 35: 16–23.
- 3. Jin H, Arase N, Hirayasu K, et al.: Autoantibodies to IgG/HLA class II complexes are associated with rheumatoid arthritis susceptibility. Proc Natl Acad Sci U S A 2014; 111: 3787–3792.
- Tanimura K, Saito S, Nakatsuka M, et al.: The β 2-Glycoprotein I/HLA-DR Complex As a Major Autoantibody Target in Obstetric Antiphospholipid Syndrome. Arthritis Rheumatol 2020; 72: 1882–1891.
- Egerup P, Lindschou J, Gluud C, Christiansen OB.: The Effects of Intravenous Immunoglobulins in Women with Recurrent Miscarriages: A Systematic Review of Randomised Trials with Meta-Analyses and Trial Sequential Analyses Including Individual Patient Data. PLoS One 2015; Oct 30; 10: e0141588. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141588.
- Yamada H, Takeda M, Maezawa Y, et al.: A high dose intravenous immunoglobulin therapy for women with four or more recurrent spontaneous abortions. Obstet Gynecol. ISRN Obstet Gynecol 2012; 2012: 512732. https://doi.org/10.5402/2012/ 512732.
- Yamada H, Deguchi M, Saito S, et al.: Intravenous immunoglobulin treatment in women with four or more recurrent pregnancy losses: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. EClinical Medicine 2022 Jun 29; 50: 101527. https://doi.org/10. 1016/j.eclinm.2022.101527.
- 8. Benson RC, Durfee RB: Transabdominal cervico uterine cerclage during pregnancy for the treatment of cervical incompetency. Obstet Gynecol 1965; 25: 145–155
- Hulshoff CC, Hofstede A, Inthout J, et al.: The
 effectiveness of transabdominal cerclage placement
 via laparoscopy or laparotomy: a systematic review
 and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol MFM 2023;
 100757. https//doi.org/10.1016/j.ajogmf.2022.
 100757.
- Debbs RH, DeLa Vega GA, Pearson S, et al.: Transabdominal cerclage after comprehensive evaluation of women with previous unsuccessful transvaginal cerclage. Am J Obstet Gynecol 2007; 197: 317.e1-4.
- 11. Lotgering FK, Gaugler-Senden IP, Lotgering SF, et al.: Outcome after transabdominal cervicoisthmic cerclage. Obstet Gynecol 2006; 107: 779–784.
- 12. Shennan A, Chandiramani M, Bennett P, et al.: MAVRIC: a multicenter randomized controlled trial of transabdominal vs transvaginal cervical cerclage. Am J Obstet Gynecol 2020; 222: 261.e1-e9.
- 13. Martin A, Lathrop E: Controversies in family planning: Management of second-trimester losses in the setting of an abdominal cerclage. Contraception

2013; 87: 728-731.

14. Dethier D, Lassey SC, Pilliod R, et al.: Uterine evacuation in the setting of transabdominal cerclage. Contraception 2020; 101: 174–177.

(受付: 2023 年 10 月 11 日) (受理: 2023 年 11 月 7 日) 日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際(CC BY NC ND)ライセンス(https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことが出来る。