

## 生涯教育コーナーを読んで単位取得を！

### 日本医師会生涯教育制度ハガキによる申告（5単位）

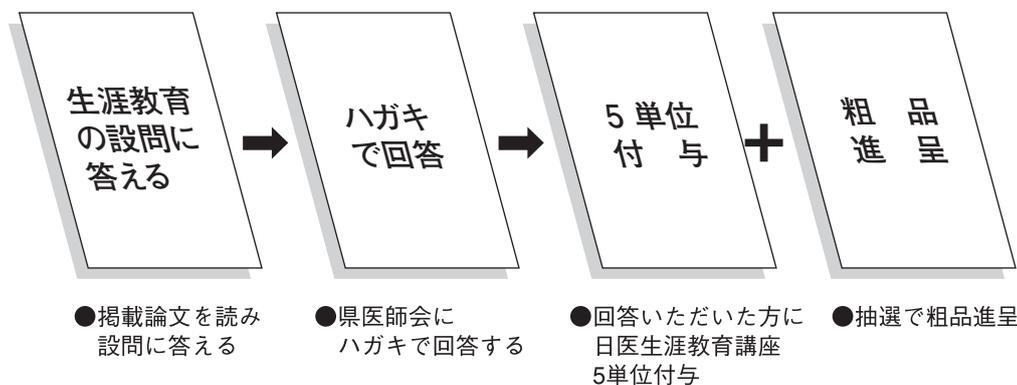
日本医師会生涯教育制度は、昭和62年度に医師の自己教育・研修が幅広く効率的に行われるための支援体制を整備することを目的に発足し、年間の学習成果を年度末に申告することになっております。

沖縄県医師会では、自己学習の重要性に鑑み、本誌を活用することにより、当制度のさらなる充実を図り、生涯教育制度への参加機会の拡大と申告率の向上を目的に、新たな試みとして、当生涯教育コーナーの掲載論文をお読みいただき、各論文の末尾の設問に対しハガキで回答（ハガキは本巻末にとじてあります）された方には日医生涯教育講座5単位を付与することに致しております。

つきましては、会員の先生方より一層のご理解をいただき、是非ハガキ回答による申告にご参加くださるようお願い申し上げます。

なお、申告回数が多い会員、正解率が高い会員につきましては、粗品を進呈いたします。ただし、該当者多数の場合は、抽選とさせていただきますので予めご了承ください。

広報委員会



# 日医生涯教育制度ハガキによる上位申告者27名に 記念品贈呈！

ご承知のとおり本会では、平成13年6月号会報から、生涯教育制度の新たな試みとして、当生涯教育コーナーの掲載論文をお読みいただき、各論文の設問に対しハガキで回答された方に日医生涯教育講座5単位を付与しているところではありますが、広報委員会では、平成19年度の上位申告者27名に記念品を贈呈いたしました。

つきましては、上位申告者27名の名簿を掲載すると共に嶺井定一先生、藤川栄吉先生のコメントを紹介致します。

平成19年度生涯教育制度ハガキによる上位申告者名簿

No	地区名	会員名	医療機関名
1	中部	安座間 聡	いずみクリニック
2	那覇	新垣 敏幸	新垣クリニック
3	那覇	伊良波 隆	いらはクリニック
4	北部	大兼久 健	大兼久医院
5	那覇	許田 重之	許田内科医院
6	中部	源河 圭一郎	あいわクリニック
7	中部	佐久本 育哉	佐久本内科小児科
8	南部	新里 康勝	勝連病院
9	那覇	瀬尾 駿	沖縄セントラル病院
10	中部	知念 清宣	田畑医院
11	北部	出口 宝	名桜大学人間健康学部
12	中部	徳森 栄次	中部協同病院
13	南部	永井 りつ子	南部徳洲会病院
14	中部	中村 聡	中部地区医師会立成人病検診センター
15	那覇	仲本 亜男	仲本クリニック
16	那覇	萩原 啓介	中央皮フ科
17	八重山	玻座真 学	(自宅会員)
18	南部	原田 宏	豊見城中央病院
19	宮古	藤川 栄吉	宮古休日・夜間救急診療所
20	浦添	辺野喜 英夫	辺野喜内科小児科
21	中部	真栄城 尚志	新垣病院
22	南部	町井 康雄	南部徳洲会病院
23	那覇	嶺井 定一	嶺井医院
24	那覇	嶺井 ミツ	嶺井医院
25	中部	森本 哲也	森本産婦人科
26	中部	吉川 仁	県立精和病院
27	中部	廖 明清	美里ヒフ科

## 本誌会報生涯教育における自己学習について



嶺井医院 泌尿器科 嶺井 定一

今日、医療界は地域医療の格差による崩壊、informational society と internationalism による社会全体の globalist の波とともに、医療全体を取り巻く厳しい状況に直面している。そして、医療の高度化にともない、従来の専門分野が更に細分化され、その結果、医学部卒業後の研修制度も流動化され、更に、現在、医療の労働環境も非常に厳しい状況にあり、医療訴訟問題においても、不当な刑事訴追の増加が見られ、実際には不起訴になった事例でも厳しい取調べを受けることが多くなり、あらゆる手段で罪状を認諾させようとする現状においては、医療側も、色々な対応、対策が求められるようになってきている。従って現在、我々が直面している医療関連の諸問題に対峙せざるをえない状況におかれており、その一環として生涯教育制度が創設されたものと思われる。

日本医師会生涯教育制度は、1987年度に医師の自己教育・研修が幅広く、効率的に行われるための支援体制を整備することを目的に発足し、その意向を受けて、沖縄県医師会では、本誌を活用し、各科専門分野の論文を掲載して会員諸氏に提供し、専門以外の知識取得にも大いなる貢献を果しているものと思われる。最近の

論文を拝読して、各専門科の医療に関する学問的知識の向上、各疾病における新しい検査、治療の進歩と目覚ましい躍進が見られ、生涯教育コーナーの論文を拝読することは、新しい知識の習得に繋がるものと思われる。

斯様に、生涯教育自己研修制度は、関連専門科との情報交流の場ともなり、また、先進的医学の研究、診療技術、医療知識の情報等の提供も受けられ、今後の診療に役立ち、更に、政府が推し薦めている生涯学習の振興にも繋がるものと思われる。

生涯教育のハガキによる解答申告については、今更、試験を受けているようであり、我々の世代は○×式テストには馴染が薄く慣れてなく、しかも間違っていたら恥ずかしいと云う思いもあり、最初の頃は解答ハガキを提出することを躊躇しがちであった。しかし、自分の専門科以外の種々多様な分野の知識が得られることを知り、年老いて勉学には、日暮れて道遠しと思われがちな現在、前途に光明を見いだし「書を読めば、万倍の利あり」と云う古典名言にもある通り、これからも継続しなければと痛感している次第である。

## 生涯教育コーナーと離島の医師



宮古休日・夜間救急診療所 藤川 栄吉

宮古島はオトリーで知られるが風光明媚でもあり、東平安名崎はコバルトブルーの海が一望でき海岸線の美しさは格別で、観光客の人気も高く日本都市公園百景にも上げられています。来間大橋が見渡せる前浜には真白い自然の砂浜が広がり、夏はマリンスポーツや海水浴を楽しむ観光客で賑わい、毎年行われるトライアスロンはこの前浜でのスイムでスタートします。

宮古島トライアスロンは全国的にも知られるようになったが、地域住民のボランティア活動は言うに及ばず、医療従事者や救急隊の応援が不可欠です。沖縄本島や本土から応援に来られた医師と地区医師会の医師が救護班に配置され、宮古病院は二次救急を担当します。

新聞やテレビで報道されることはありませんが、脱水や熱中症で倒れる者も多く、体育館を使って応急処置が行われます。2リッターの輸液で回復しない場合は宮古病院に転送されます。

この日は宮古島の医師全員が一体となる日でもあります。

かねてより、宮古島の救急診療所に専任医師が不在なので来てくれないかとの要望がありました。平成15年泉崎病院を定年退職し、宮古島の休日・夜間救急診療所に赴任しました。

地区医師会、宮古病院の先生方の応援を仰ぎながら責務を果たしている状況です。一次救急とはいえ、各科の患者さんが受診されますので、浅くとも広範囲の医学的知識を要求されます。

医師生涯教育に関しては宮古地区医師会でも積極的に取り組んでおり、毎月講師を招いて教

育講演を開催しておりますが、私の勤務時間帯と重なるため出席できません。そこで県医師会報の生涯教育コーナーに応募を始めました。

回を重ねるにつれ、このコーナーに執筆される先生方が非常に質の高い医療をなされておられることに気づき、敬服致しております。また、専門外の私でも理解できるようにわかりやすく記述されており、毎月欠かさず拝読しております。診療の場で直ちに役立つわけではありませんが、最新の治療法を患者さんに情報提供することが出来ます。日本医師会のインターネット生涯教育講座等もありますが、本誌の生涯教育コーナーは私のように離島に住む医師にとっては貴重な講座ですので、今後もぜひ継続されますようお願い致します。

最後に、これまで執筆なされた諸先生方にはますますのご活躍を祈念申し上げ、さらに沖縄県の医療の質向上のために県医師会報等を通して最新の医療をご教示下さいますようお願い致します。



前浜ビーチ

# 不育症の診断と治療成績

琉球大学医学部器官病態医科学講座 女性・生殖医学分野講師 正本 仁

## 【要 旨】

ある夫婦が自然流産を反復する場合、流産と関連する病的因子を有している可能性が高く、日本産婦人科学会は、妊娠は成立するが流死産や早産を繰り返して生児を得られない場合を不育症と定義している。

原因としては、抗リン脂質抗体、凝固能異常、内分泌異常、夫婦染色体再配列、子宮奇形、子宮頸管無力症などが挙げられる。近年、胎児-母児間の免疫応答の異常として、Th1/Th2バランス異常やNK細胞活性異常など同種免疫異常による不育症が注目されている。

当科で扱った3回以上の流産または子宮内胎児死亡の既往を有する203例の原因別割合では、黄体機能不全、高prolactin血症、甲状腺機能異常など内分泌異常が最も多く、次いで抗リン脂質抗体・凝固異常、子宮因子の順となっていた。それらに成立した治療対象となった137妊娠の治療成績について、全体では107妊娠(78.1%)に生児を獲得した。原因別では、内分泌異常は高い生児獲得率を示したが、重複原因例は生児獲得率が低かった。不育症の原因は多岐にわたり、詳細な原因検索と適切な治療選択が治療成績向上の鍵となる。しかし正常妊娠での母体-胎児間の免疫学的応答は未だ詳細が不明であり、その破綻と仮定されている同種免疫異常の不育症については確立された治療法がなく、今後の解明が待たれる。

## はじめに

ヒト発生過程における染色体異常の率は、卵子および精子の段階ではそれぞれ25%と15%、受精卵の段階では45%と高率に認められるとされ、その後着床から出生までの間に生物学的な“淘汰”を受け、新生児における染色体異常児発生率は0.83%と報告されている<sup>1)</sup>。したがって、生殖のlossである流産には多くの場合、染色体異常が原因として関与することが想像され、実際、自然流産胎児の50~60%を染色体異常が占めると報告されている。しかしながら、ある夫婦において自然流産を反復する場合、母体や夫に流産に関連する病的因子を有している可能性が高くなり、既往流産回数が増す

ほど、流産物中の絨毛染色体(胎芽染色体)核型検査における染色体異常の占める率が低下することが知られている。これらの知見から、日本産婦人科学会は、生殖年齢の男女が妊娠を希望し、妊娠は成立するが流産・死産や早産を繰り返して生児を得られない場合を不育症とし、その中でも特に3回以上流産を連続している場合を習慣流産と定義している。

## 不育症の原因

不育症の原因として、これまで比較的報告の多い因子について表1に示した。

自己抗体であるいくつかの抗リン脂質抗体が、その原因として古くから報告されている<sup>2,3)</sup>。

血液凝固異常としてはAT-Ⅲ欠乏症、protein C欠乏症、protein S欠乏症、後天性APC resistance、高ホモシステイン血症、第Ⅻ因子低下症などが挙げられる。欧米では、第Ⅴ因子Leiden変異、prothrombin遺伝子多型といった凝固系因子に関する遺伝子異常が原因として報告されているが、日本人での報告は今のところ認められていない。内分泌異常としては黄体機能不全、甲状腺機能異常、糖尿病、Insulin抵抗性、高prolactin血症が原因として報告されている。夫婦染色体再配列として相互転座、Robertson転座、逆位などが挙げられるが、日本人の1.5～2.5%に認められる9番染色体腕間逆位inv(9)(p12q13)などの一部の逆位は、正常変異とされ、不育症との関連がないものもある。子宮形態異常としては子宮奇形、子宮腔癒着症（アッシャーマン症候群）、子宮頸管無力

症がある。また近年、妊娠成立に關与する胎児—母児間の免疫応答の異常として、同種免疫異常による不育症が注目されている。

**抗リン脂質抗体の作用機序**

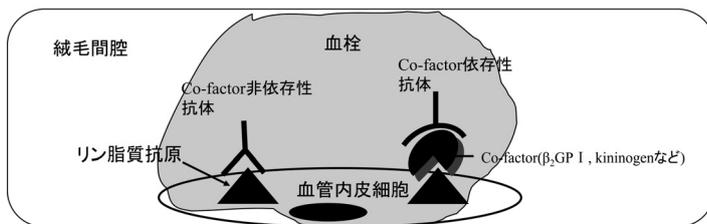
妊娠後の子宮内膜（脱落膜）では、着床した胚から浸潤してきた絨毛外トロホプラストが、母体血管であるらせん動脈内腔へ侵入する。これを契機として、らせん動脈の血流が増加し、脱落膜の血管が拡張して絨毛間腔とよばれる母体血がpoolする広い血管腔が形成される。ここに灌流する母体血より、胎盤を介して胎児は酸素や発育に必要な物質を得ているが、妊娠後の凝固能亢進に加え、この部位は血管拡張により血流速度が遅く、もともと血栓を形成しやすい環境にある。それに対して血管内皮細胞は、PGI<sub>2</sub>の放出、thrombomodulinの発現を介して

絨毛間腔局所での凝固を抑制し血栓を防いでいる。絨毛間腔の母体血中にある抗リン脂質抗体は、血管内皮表面のリン脂質抗原に結合し、内皮細胞の機能障害を起こして血栓を形成し（図1）、流産や子宮内胎児死亡、胎児発育不全を引き起こすとされている。リン脂質抗原への結合様式から2種に分類され、直接結合するものをco-factor非依存性抗リン脂質抗体、血中のβ<sub>2</sub>GP Iやkininogenなどのタンパクを介して結合する抗体をco-factor依存性抗体と称しており、現在外注検査で行える抗cardiolipin IgG、同IgMは前者、抗β<sub>2</sub>GP I抗体や抗フォスファチジルエタノールアミン抗体は後者に属する<sup>4)5)</sup>。

そのほか、抗リン脂質抗体の作用機序としては、近年、直接絨毛に結合し絨毛発育障害を起こす可能性、補体（C5）活性を介した好中球活性化や血管内皮傷害から流死産を起こす可能性も示唆されている。

表 1.不育症の原因

1. 抗リン脂質抗体
2. 血液凝固能異常
AT-Ⅲ欠乏症, protein C欠乏症, protein S欠乏症, 後天性APC resistance, 高ホモシステイン血症, 第Ⅻ因子低下症
(第Ⅴ因子Leiden変異, prothrombin遺伝子多型)
3. 内分泌異常
黄体機能不全
甲状腺機能異常
糖尿病, Insulin抵抗性
高prolactin血症
4. 夫婦染色体再配列
相互転座, Robertson転座, 逆位(inv(9)(p12q13)など一部は除く)など
5. 感染症
頸管炎
6. 子宮因子
子宮奇形, 子宮腔癒着症(アッシャーマン症候群), 子宮頸管無力症
7. 同種免疫異常
胎児—母体間免疫応答異常



血管内皮細胞上のリン脂質抗原に結合、内皮細胞の機能障害を介して血栓を形成  
その他、直接絨毛に結合し絨毛発育障害を起こす可能性、補体活性を介した好中球活性化や血管内皮傷害から流死産を起こす可能性も示唆

図 1.抗リン脂質抗体の作用機序

**染色体相互転座例における自然流産**

染色体相互転座保因者の不均衡型配偶子形成の概要について図2-1、図2-2に示した。正常例における配偶子形成では、配偶子の母細胞の相同染色体同士が対合して2価染色体を形成後、その一方が娘細胞に分離していくが、相互転座保因者の場合は、相同染色体上の対立遺伝子どうしを対合させるため、4価染色体を形成する。これらが分離する際、3：1分離など数的不均衡な分離の結果、不均衡型の配偶子を形成することがあり、これらが受精すると高率に流産となる（図2-1）。また、2：2分離の場合、相互分離であれば、受精卵は正常核型か保因者と同じ均衡型核型となり分娩へ到るが、隣接I型分離やII型分離の場合、受精卵の核型は

図のごとく転座染色体の部分 trisomy と部分 monosomy の組み合わせとなり、通常は流産となる（図2-2）。

**同種免疫異常による不育症**

妊娠が成立するための、母体—胎児間の免疫応答については、近年までそのメカニズムが不明であった。胎児は、夫のHLAを遺伝的に引き継いでおり、母体から見ると、免疫学的には非自己である。それを子宮内において拒絶せずに維持し、発育させるという機序に関しては、長い間いろいろな仮説が示されてきた。極めて初期の仮説は、子宮内では免疫反応が抑制されているという考え方であったが、これはマウスの子宮内に他のマウスの子宮内膜を移植した場合、拒絶されることが示すように誤った説であった。また、妊娠すると母体血中にある種の抗HLA抗体が増加することが以前より知られており、これが、胎芽の夫由来HLA抗原の免疫原性を遮断してしまうため、拒絶が起こらないとする説が出てきたが、近年、母体—胎児間の接点である胎盤の表面には、移植免疫で重要な役割をはたすHLA class IおよびII抗原がほとんど発現しないことがわかっており、この説も否定的となった。

実際、母体—胎児間の接点である胎盤周囲の脱落膜には、多数の免疫細胞が出現することが知られており、近年では、非自己である胎盤がそこに移植していると免疫学的に認識したうえで、それを維持発育させるような免疫応答が存在すると考えられ、その一端が明らかになりつつある（図3）。

そのひとつは、脱落膜に特有のNK細胞の出現である。NK細胞はHLA非依存性に非自己を攻撃する免疫細胞で、その点では胎盤を攻撃する可能性を持つ細胞である。しかし末梢血のNK細胞ではCD56<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>NK細胞が多くを占めているのに対して、妊娠後の脱落膜では、

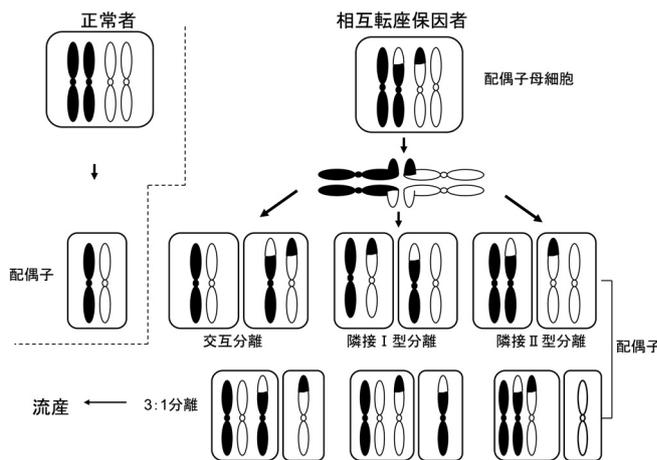


図2-1.染色体相互転座保因者の不均衡型配偶子形成

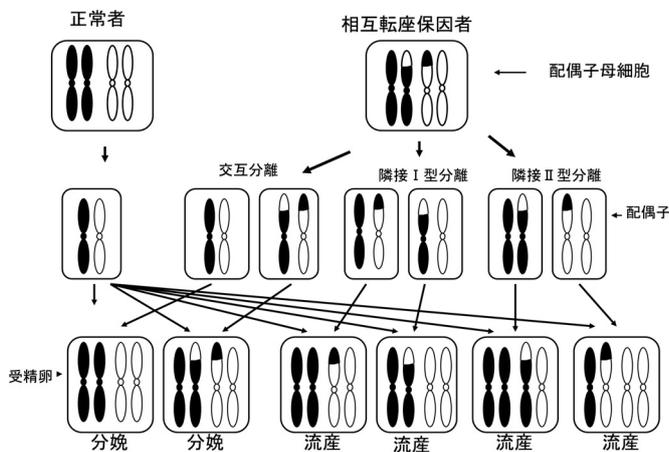


図2-2.染色体相互転座保因者の不均衡型配偶子形成

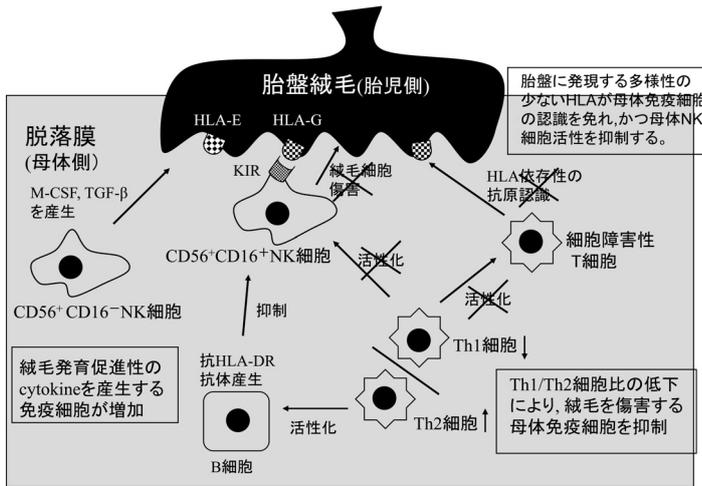


図3.妊娠に関する母体-胎児間の免疫応答

CD56<sup>+</sup>CD16<sup>-</sup> NK細胞が増加し大多数を占めることが報告されており、この細胞は胎盤に対するkiller活性を示さず、胎盤絨毛の発育を促進するcytokineであるM-CSF、TGF-βを産生する細胞であることが示されている。すなわち胎盤発育を促進する免疫細胞の子宮局所での増加が指摘されている<sup>6)</sup>。また、妊娠後の末梢血や脱落膜では、1型helper T細胞(Th1)と2型helper T細胞(Th2)の比(Th1/Th2バランス)が非妊娠時に比べてTh2優位となることが知られている。Th1、Th2細胞はそれぞれ細胞性免疫、液性免疫(抗体産生)に対して促進的はたらくhelper T細胞である。妊娠時に細胞性免疫が亢進すれば、非自己である胎盤を傷害する末梢血由来NK細胞や細胞傷害性T細胞を活性化し、妊娠維持に不利に働く可能性がある。さらに妊娠中に母体血中に増加する抗HLA-DR抗体は、最近になってNK細胞活性を抑制することが報告され、同抗体の産生亢進が妊娠維持に有利に働く可能性がある。これらの知見から、Th1/Th2バランスがTh2優位となることが妊娠維持に有利に働くことが考えられ、実際、そうならない場合に流産や妊娠高血圧症候群のriskが増加することが報告されている<sup>7)</sup>。胎盤絨毛には、移植免疫で重要な役割をはたすHLA class I、II抗原がほとんど発現せず、胎盤に特異的なHLAであるHLA-G、HLA-

Eが発現することが知られている。これらは極めて遺伝子的多様性の少ないHLAであることが報告されており、よって胎盤はこれらを発現することにより、HLA依存性であるcytotoxic T細胞による非自己としての認識を免れている可能性がある。HLA-Gは、近年、母体のNK細胞表面の抑制性受容体に作用し、NK細胞のkiller活性を抑制することが示唆されている。

これら妊娠維持に有利に働く母体-胎児間の免疫応答の破綻が、同種免疫異常による不育症の原因と考えられている。

### 不育症の検査

不育症の主な検査項目を表2にまとめた。抗リン脂質抗体として抗cardiolipin IgG、IgM、抗cardiolipin β<sub>2</sub>GP I IgG、lupus anticoagulant、抗フォスファチジルエタノールアミンIgG、IgM、抗フォスファチジルセリンIgG、IgM、内分泌検査として着床期血中progesterone、prolactin、LH、TSH、free T3、free T4、血糖値、Insulin値、凝固検査としてAPTT、AT-III、第XII因子、protein C、protein S、夫婦の染色体検査、腔および頸管の培養とクラミジア抗原、子宮形態異常の精査として経腔超音波、子宮鏡

表2.不育症の検査

1. 抗リン脂質抗体(自己抗体)	抗cardiolipin IgG、IgM、抗cardiolipin β <sub>2</sub> GP I IgG Lupus anticoagulant 抗フォスファチジルエタノールアミンIgG、IgM 抗フォスファチジルセリンIgG、IgM
2. 内分泌検査	着床期progesterone、prolactin、LH TSH、free T3、free T4、 血糖値、Insulin値
3. 血液凝固検査	APTT、AT-III、第XII因子、protein C、protein S
4. 夫婦染色体核型検査	先天G-band
5. 感染症	腔・頸管分泌物培養、頸管クラミジア抗原
6. 子宮形態異常	経腔超音波、子宮鏡またはHSG
7. 妊娠中の頸管長計測	経腔超音波
8. 同種免疫異常	NK細胞活性、Th1/Th2比



またはHSG（子宮卵管造影）、子宮頸管無力症の予知として妊娠中の経腔超音波を用いた頸管長計測が行われる。また同種免疫異常に関しては、そのevidenceが未だ不明で、検査項目も保険適応外となるが、NK細胞活性、Th1/Th2比を検査する施設もある。

**不育症の治療**

表3には不育症の治療について示した。抗リン脂質抗体や凝固能異常の例に対しては、heparin と低用量 aspirin 併用療法や内因性ステロイド作用を増強する柴苓湯と低用量 aspirin 併用などが試みられている。抗リン脂質抗体に由来する不育症に対して、高いevidenceのもとで有効性が示されている治療法は、現在では低用量 aspirin と heparin の併用療法のみである。過去に多くの施設で行われた低用量 aspirin とステロイド併用療法は、evidence にもとづく有効性が示されていないのみならず、ステロイドの副作用として妊娠高血圧症候群と妊娠糖尿病の発生率が倍化することが報告されている。黄体機能不全に関しては、progesterone 補充療法や黄体刺激作用のあるhCGの筋注、高 prolactin 血症については prolactin 分泌を抑制する bromocriptine、cabergoline 投与が行われている。

染色体相互転座保因者に対して日本産婦人科学会は、2006年、学会への申請と審査のもとで限られた施設における着床前診断(preimplantation genetic diagnosis; PGD)を承認した。これは体外受精の手法を用い、体外で発生させた受精卵が8割球細胞となった際、1個の割球を吸引にて採取し、その染色体分析を行い、不均衡型染色体異常のない胚細胞を子宮内に戻す手技で、相互転座保因者に関して、流産を免れる可能性のある唯一の治療法ともいえる。しかし実際の臨床上の成績について、染色体相互転座保因者における自然妊娠とPGD後妊娠の予

後を検討した3つのstudyを総合すると（表4）、相互転座診断後の初回妊娠においてPGDを施行した例では生児獲得率が32.6%となり、自然妊娠が成立した例の生児獲得率31.9%とさほど変わらない成績となっている。さらに妊娠を累積した場合の予後については、PGDを行った群においては、母体健康への負担を伴い多大なcostを要する体外受精を、平均3.8回要して68.0%の生児獲得率を得るのに対して、自然妊娠した群では平均23ヶ月の間に1.3回の流産を経て68.1%の生児獲得率を示しており、自然に妊娠を待機するより、PGDを行ったほうが有益であるとは断言できない。染色体相互転座保因者へのPGDの適応は、このような事実をしっかりと患者へ説明した上で、慎重に考慮すべきであろう<sup>8) 9) 10)</sup>。

表3.不育症の治療

1. 抗リン脂質抗体・血液凝固能異常 heparin + 低用量 aspirin, (柴苓湯+低用量 aspirin)
2. 内分泌異常
1) 黄体機能不全 排卵後からの progesterone 補充療法, hCG筋注療法
2) 甲状腺機能異常 甲状腺ホルモン剤, 抗甲状腺剤投与
3) 糖尿病, Insulin抵抗性 insulin療法, metformin療法
4) 高prolactin血症 bromocriptine, cabergoline療法
4. 夫婦染色体再配列 遺伝カウンセリング, 相互転座保因者に対する着床前診断 (PGD)+体外受精胚移植
5. 感染症 抗生剤
6. 子宮形態異常 子宮鏡下中隔切除, 子宮鏡下癒着剥離術
7. 頸管無力症 頸管縫縮術
8. 同種免疫異常 ??

表4.相互転座保因者におけるPGDと自然妊娠の予後の比較

	診断後初回の予後		累積予後	
	PGD	自然妊娠	PGD	自然妊娠
症例数	43	47	25	47
年齢	31.5±4.0	29.1±5.6	34	
探卵周期	59	-	96	-
妊娠	22	47	22	
流産	8	32	5	
分娩	14	15	17	32
生児獲得率	14/43(32.6%)	15/47(31.9%)	17/25(68.0%)	32/47(68.1%)
生児獲得 までの経緯			平均3.8回の 体外受精施行	23.3±22.5ヶ月 1.3±1.9回の流産

Sugiura:Fertil Steril,2004. Chun:Prenat Diag,2004. ESHRE:Hum Reprod,2002

当科における不育症の治療成績

図4には、1992年1月から2007年12月の間に、当科で扱った3回以上の流産または子宮内胎児死亡の既往を有する不育症203例の原因別割合について示した。黄体機能不全、高prolactin血症、甲状腺機能異常などの内分泌異常が35.0%で最も多く、次いで抗リン脂質抗体陽性・凝固異常が24.1%、頸管無力症や子宮奇形など子宮因子が8.4%で続いていた。

これら203例のうち155例に、その後180妊娠が成立した。そのうち現行では治療対象としていない染色体再配列と原因不明例を除いた137妊娠の治療成績について表5に示した。全体では107妊娠(78.1%)が生児獲得し、27妊娠が流産・胎児死亡、3妊娠が新生児死亡とな

った。原因別では、内分泌異常は87.3%と高い生児獲得率を示した。それに対して重複した原因を持つ例は61.5%となり、生児獲得率が低かった。

まとめ

不育症の原因は多岐にわたる。そのため詳細な原因検索とそれに応じた適切な治療選択が治療成績向上の鍵となる。しかしながら、精査を行ってもその原因を確定できない例の割合が未だ高く、また正常妊娠成立における母体-胎児間の免疫学的応答が未だ充分には解明されていないため、その破綻として仮定される同種免疫異常の不育症については、確立された診断法や治療法がない。現在、多くの生殖免疫を志す研究者がこれらの課題に取り組んでおり、今後の解明が待たれるところである。

3回以上の流産/子宮内胎児死亡の既往を有する203例 (1992.1~2007.12)

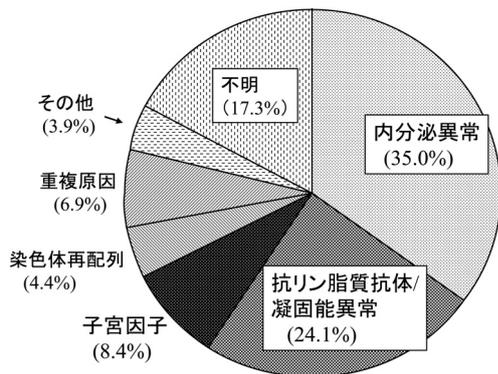


図4.当科における不育症の原因頻度

表5.当科における不育症の治療成績

3回以上の流産/子宮内胎児死亡の既往を有する137妊娠

	妊娠数	生児獲得	流産/子宮内胎児死亡	新生児死亡	生児獲得率
内分泌異常	63	55	8	0	87.3%
抗リン脂質抗体/凝固能異常	37	26	10	1	70.3%
子宮因子	14	11	2	1	78.6%
重複原因	13	8	5	0	61.5%
その他	10	7	2	1	70.0%
計	137	107	27	3	78.1%

文献

- 1) 大濱紘三, 三春範夫: 染色体異常の発生頻度. 臨床染色体診断法 (古庄敏之, 編). 1996;pp64-74, 金原出版, 東京
- 2) Gleicher N, el-Roeiy A: The reproductive autoimmune failure syndrome. Am J Obstet Gynecol 159:223-227,1988.
- 3) Feinstein DI: Lupus anticoagulant, thrombosis, and fetal loss. N Engl J Med 313:1348-1350,1985.
- 4) Roubey RAS: Autoantibodies to phospholipid-binding plasma proteins: A new view of lupus anticoagulant and other "antiphospholipid" autoantibodies. Blood 84:2854-2867,1994.
- 5) Sugi T, McIntyre JA: Autoantibodies to phosphatidylethanolamine(PE) recognize a kininogen-PE complex. Blood 86:3083-3089,1995.
- 6) Saito S, Nishikawa K, Morii T, et al: Cytokine production by CD16-CD56bright natural killer cells in the human early pregnancy decidua. Int immunol 5:559-563,1993.



- 7) Wagmann TG, Lin H, Guilbert L, et al : Directional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: Is successful pregnancy a Th2 phenomenon? Immunol Today 14 353-356,1993.
- 8) Chun KL, Jin HJ, Dong MM, et al : Efficacy and clinical outcome of preimplantation genetic diagnosis using FISH for couples of reciprocal and Robertsonian translocations: the Korean experience. Prenat Diagn 24:556-561,2004.
- 9) Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sato T, et al : Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocations. Fertil Steril 81: 367-373,2004.
- 10) ESHRE PGD Consortium Steering Committee : ESHRE Preimplantation Genetic Diagnosis Consortium: data collection III. Hum Reprod 17:233-246,2002.

**著者紹介**



琉球大学医学部  
 器官病態医科学講座女性・  
 生殖医学分野（産婦人科）  
 正本 仁

出身地：  
 沖縄県 那覇市  
 出身校：  
 県立那覇高等学校卒  
 琉球大学  
 昭和63年卒

専攻・診療領域  
 産科周産期、婦人科

**QUESTION!**

次の問題に対し、ハガキ（本巻未綴じ）でご回答いただいた方に、日医生涯教育講座5単位を付与いたします。

問題：不育症の診断・治療に関する以下の記述の中で、誤っているものはどれか。

- 1. 抗リン脂質抗体が原因と診断された例の治療として、抗凝固療法が行われる。
- 2. 自然流産における胎児の約1/4に染色体異常を認める。
- 3. HLA-G、HLA-Eは胎盤に特異的に発現するHLA抗原である。
- 4. 染色体相互転座保因者では、夫婦の正常出生児に同様の転座が認められる場合がある。



6月号(Vol.44)  
 の正解

**血圧コントロール不十分および治療抵抗性高血圧患者を診たとき**

問題：新たな心血管リスクホルモンとして心血管障害や治療抵抗性高血圧の病態に関与しているホルモンを次の中からひとつ選べ。

- 1. エンドセリン
- 2. カテコールアミン
- 3. アルドステロン
- 4. コルチゾール
- 5. アンジオテンシンII

正解 3.

**解説**

アルドステロンは、水、ナトリウム再吸収および昇圧作用に加えて直接的に主要臓器障害を引き起こす。特に、塩分過剰摂取の状況下では、その心血管リスクホルモンとしての役割がさらに強まる。アルドステロン拮抗薬が血漿レニン活性値やアルドステロン濃度とは関係なく、原発性アルドステロン症の有無によらず治療抵抗性高血圧患者の血圧管理に有効である。