A. 反復流産の疫学的調査

清水哲也
広井正彦
玉田太朗
浜田　宏

はじめに

反復流早産は周産期管理上，重要な疾患であることは言をまたないところである。これまで習慣流産の定義は流産回数が3回以上というのが国際的なcriteriaであった。しかし，一方，近年において，2回以上流産を繰り返す反復流産頻度に関する精度の良い疫学調査の報告は，認められていない。最近，反復流産に対して，夫リンパ球を用いた免疫療法が一部の施設で施行されるようになったが，免疫療法を施行していない施設と施行している施設を分けて，反復流産後の流産率を調査する必要性が指摘されている。そこで昨年度は研究協力者の所属施設においてpilot studyを実施し，今年次はその調査をさらに，厚生省心身障害研究班を構成するすべての施設を対象として，実施したので，その成績の概要を報告する。

調査方法

厚生省心身障害研究班を構成するすべての施設に対して統一調査用紙を送付し，実態調査を実施した。回答を得たのは15施設であった。後方観察的検討の対象はchemical pregnancyを含む妊娠24週未満の2回以上反復する自然流産の既往を有する症例で，少なくとも1回は当該施設で取り扱ったもののみを集計した。さらに妊娠24週以降の子宮内胎児死亡を2回以上連続して有する症例で，1回は当該施設において子宮内胎児死亡を取り扱ったもののみを集計した。また調査期間は昭和57年1月から61年12月までとした。さらに前方観察的検討を，最終妊娠において2回以上連続する自然流産の既往がある症例と2回以上連続する子宮内胎児死亡の既往がある症例を対象として行った。

調査成績

A．後方観察的検討

反復流産症例が393例で，反復IUFD症例が2例のみであった。以下反復流産症例のみの集計を報告する。

1. 習慣流産の頻度（表1）

2回以上の反復流産を繰り返した症例393例のうち，2回連続流産の症例が215例（54.7％）と過半数を占めた。いわゆる習慣流産の定義である3回以上の症例は178例（45.3％）であった。

2. 対象症例の年齢分布（図1）

平均年齢は31.8±4.9歳（n＝393）で，30～35歳が45.7％と過半数を占めた。

3. 本人および夫の染色体異常

本人の染色体異常は2.2％（4/179），夫の染色体異常は3.3％（5/152），本人および夫の染色体異常は4.9％（7/142）であった。

4. 嗜好品

タバコの喫煙頻度は9.2％（23/250），アルコールの摂取頻度は10.8％（27/249）で，予想より低い頻度であった。タバコに関しては1～10本／日が16例，11～20本／日が3例，21本／日を越えるものは1例もなかった。

5. 夫の健康異常

夫の健康異常があるものは2.1％（7/343）であった。甲状腺機能亢進症，バセドウ病，胃潰瘍，痛風，心肥大，記載なし2例であった。

6. 経妊回数の分布（図２）

経産３回にピークがあり，経妊２～４回の症例が全体の 75.1％であった。

7. 経産回数の分布（図３）

未産婦が 239例（60.8％）であった。

8. 合併症その他の頻度（表２）

子宮奇形が 8.5％，黄体機能不全による内膜異常が 12.1％，ＨＬＡ適合妊娠が 50.7％,母体年齢35歳以上が 27.6％などが注目に値する。糖尿病や甲状腺疾患など一般に流産率が増加するといわれている疾患の頻度はそれぞれ 1.4％，1.1％と予想以上に低率であった。

9. 既往流産の年齢別分布（図４）

平均年齢は 29.2±4.5歳（n＝1195）であった。

10. 最終流産に関する情報

① 妊娠週数（図５）

平均は 9.7±3.1週（n＝311）で，８～11週が 66.5％と過半数を占めた。12週以降の流産は 17.6％（495/2818）であった。

② ＦＨＭ

ＦＨＭ確認後に流産となった症例は 22.9％（53/231）であった。

③ ＰＲＯＭ例　　15.2％（7/46）

④ 出血があった例　　72.8％（177/243）

⑤ 最大ＧＳ（図６，表３）

平均 29.7 mm（n＝176）であり，週数別増加曲線は正常妊娠よりも明らかに低値であった。

⑥ 最大ＣＲＬ　　平均 22.8 mm（n＝30）

⑦ 最大ＨＣＧ

平均 36,050ＩＵ/Ｌ（n＝124）で，週数別推移（図７，表４）は正常妊娠に比べて７週以降の増加が悪い傾向にあった。

11. 流産反復回数と不育症率（図８，表５）

total の不育症率は 64.1％であった。流産反復回数が増加するに連れて不育症率は増加し，４回反復流産の症例の不育症率は 86.8％であった。

12. 反復流産後の流産率（表６）

反復流産の回数が２回の場合の次回流産率は 81.0％で，反復流産の回数が増加するにつれて，次回流産率が増加する傾向にあった。ただし，今回の対象症例は最終妊娠が流産の症例が多いため，みかけ上流産率が高くなったものと考えられた。

13. 流産率（表７）

過去５年間の全妊娠の集計が９施設より回答され，その妊娠予後を表示したものである。昭和57～61年の総計では流産率は 10.5％であった。

Ｂ．前方観察的検討

63年２月１日現在で 69例の回答があり，そのうち分娩８例，流産 15例，ＩＵＦＤ１例，妊娠継続中 45例であった。

ま　と　め

1. 後方観察的検討対象は２回以上連続する自然流産の既往があるものであったが，最終妊娠が流産以外の症例が全例包括されていないため，反復流産後の次回流産率が異常に高値を示したものと考えられた。

2. 今後，後方観察的検討症例 393例のうち，最終妊娠が流産に終わった症例について次回妊娠を追跡調査することにより，反復流産後の次回流産率を得る可能性がある。

3. 反復流産後の次回流産率を求めるにあたっては，反復流産に対する免疫療法を行っている施設と行っていない施設を分けて検討する必要があることが指摘された。

4. 前方観察的検討においても反復流産後の次回流産率を求めることが出来るが，さらに治療の有無による妊娠予後の修飾も観察することが出来るので，当該調査は次年度に継続する予定である。

表 1.　反復流産の頻度

流産反復回数	例数	%
2回	215例	54.7
3回	91例	23.2
4回	53例	13.5
5回	17例	4.3
6回	10例	2.5
7回	4例	1.0
8回	0例	0
9回	2例	0.5
10回	1例	0.3
計	393例	

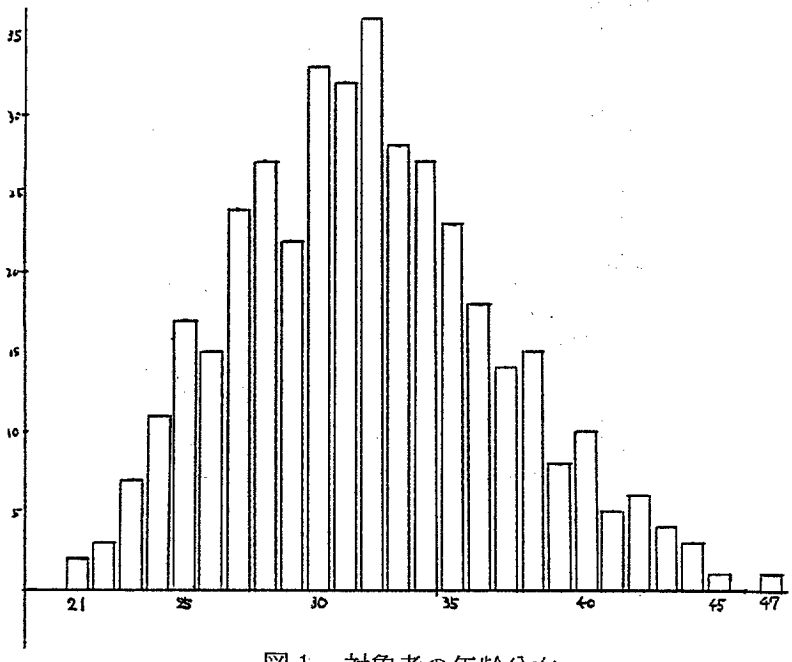

図 1.　対象者の年齢分布

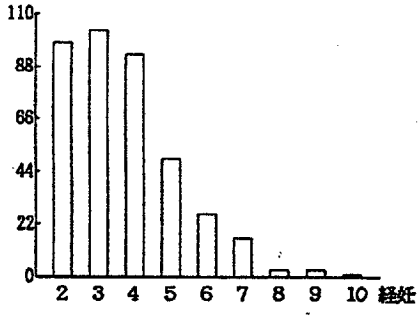

図 2.　経妊分布

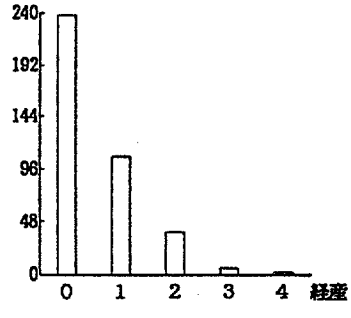

図 3.　経産分布

表 2.　合併症その他

①近親者、家族		
近親者の反復流産	0．7%	(1／148)
近親者の先天異常	0．5%	(1／203)
近親者の糖尿病	9．1%	(20／220)
その他の家族歴	17．8%	(37／208)
②性器の異常		
子宮奇形	8．5%	(25／295)
子宮筋腫、内膜症	10．5%	(31／296)
子宮腔癒着症	1．7%	(5／291)
頸管無力症	7．9%	(23／292)
黄体機能不全	8．4%	(18／214)
黄体機能不全による内膜異常	12．1%	(24／199)
子宮発育不全	0．0%	(0／272)
子宮位置異常	2．6%	(7／274)
③性器外の異常		
梅毒	0．0%	(0／276)
風疹	0．7%	(2／269)
その他の感染症	3．7%	(10／271)
腎盂炎	0．4%	(1／277)
糖尿病	1．4%	(4／278)
甲状腺疾患	1．1%	(3／275)
血液疾患	1．8%	(5／275)
心疾患	2．2%	(6／275)
その他	13．0%	(34／261)
④母児間免疫学的不均衡		
ＨＬＡ適合妊娠	50．7%	(74／146)
赤血球性不適合妊娠	0．6%	(1／158)
免疫療法施行	31．4%	(65／207)
⑤胎児側因子		
染色体異常	16．2%	(6／37)
感染	0．0%	(0／106)
放射線被爆	0．6%	(1／163)
母体３５歳以上	27．6%	(108／392)

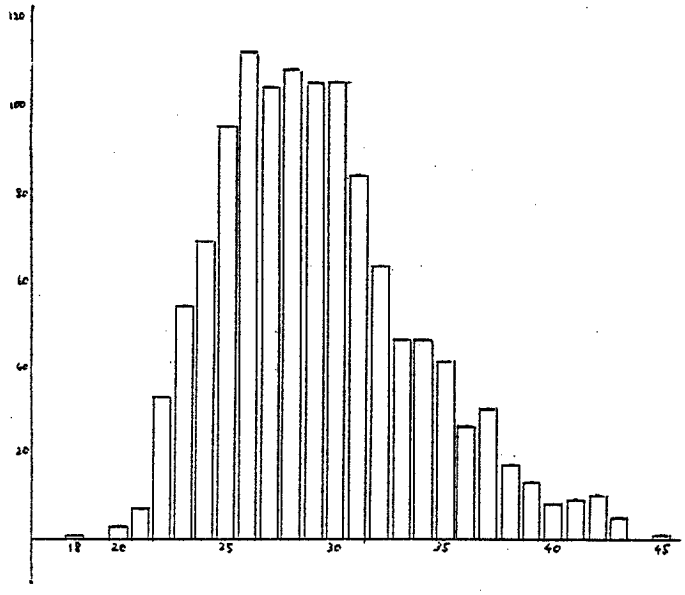

図 4.　既往流産の年齢分布

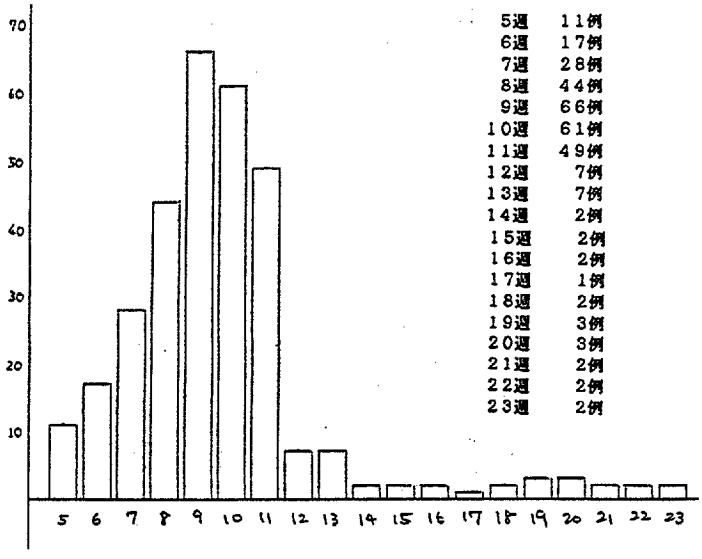

図 5.　流産週数

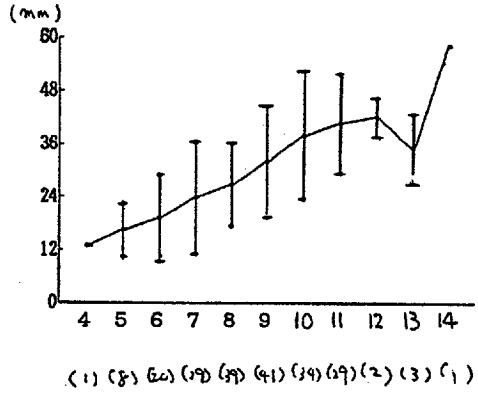

図6.　最大ＧＳ

表3.　最大ＧＳ（mm）

4週	13	n=1
5週	16.5±6.0	n=8
6週	19.2±9.8	n=20
7週	23.9±12.6	n=29
8週	26.9±9.4	n=39
9週	32.0±12.6	n=41
10週	38.0±14.5	n=34
11週	40.8±11.2	n=24
12週	42.0±4.2	n=2
13週	35.0±7.8	n=3
14週	58	n=1

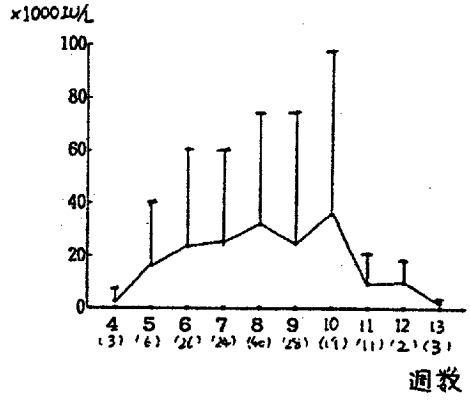

図7.　HGG最大値

表 4.　HGG 最大値（× 1000IU/L）

4週	3．0±4．3	n=3
5週	16．5±23．9	n=6
6週	24．1±36．4	n=26
7週	25．1±34．5	n=24
8週	32．1±42．2	n=40
9週	25．0±49．9	n=28
10週	36．0±61．7	n=19
11週	9．6±11．3	n=11
12週	10．0±8．5	n=2
13週	2．0±1．8	n=3

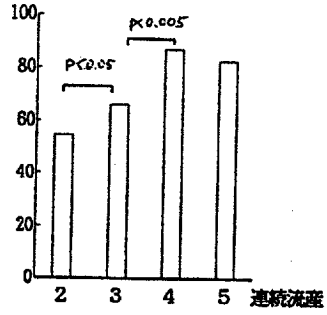

図 8.　不育症率

表 5.　反復流産の回数と不育症率

反復流産	不育症率	
2	54．1%	118/215
3	65．9%	60/91
4	86．8%	46/53
5以上	82．4%	28/34

表6.　反復流産後の次回流産率

反復流産回数	次回流産率	
2回	81.0%	179/221
3回	82.1%	87/106
4回	85.0%	34/40
5回以上	89.7%	26/29

＊ただし、今回の対象症例は最終妊娠が流産の症例が多いため、みかけ上流産率が高くなったものと考えられた。

表7.　流産率

	57年	58年	59年	60年	61年	計
28週以降の分娩	4228	4545	4662	5164	5192	23791
24週－28週	38	27	44	38	55	202
12週－23週	419	365	432	501	606	2323
11週以前の流産	101	89	82	99	124	495
合計	4786	5026	5220	5802	5977	26811
	10.9%	9.0%	9.8%	10.3%	12.2%	10.5%

検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります

まとめ

1.後方観察的検討対象は 2 回以上連続する自然流産の既往があるものであったが,最終妊娠が流産以外の症例が全例包括されていないため,反復流産後の次回流産率が異常に高値を示したものと考えられた。

2.今後,後方観察的検討症例 393 例のうち,最終妊娠が流産に終わった症例について次回妊娠を追跡調査することにより,反復流産後の次回流産率を得る可能性がある。

3.反復流産後の次回流産率を求めるにあたっては,反復流産に対する免疫療法を行っている施設と行っていない施設を分けて検討する必要があることが指摘された。

4.前方観察的検討においても反復流産後の次回流産率を求めることが出来るが,さらに治療の有無による妊娠予後の修飾も観察することが出来るので,当該調査は次年度に継続する予定である。