

#### IV. 流産，死産に対する実態調査と対策に関する研究

##### 分担研究者

名古屋市立大学

八 神 喜 昭

##### 研究協力者

山形大学

広 井 正 彦

筑波大学

岩 崎 寛 和

久留米大学

浜 田 梯 二

東京大学

桑 原 慶 紀

慶應義塾大学

牧 野 恒 久

帝京大学

竹 内 正 七

新潟大学

田 中 憲 一

大阪大学

谷 沢 修

名古屋市立大学

花 田 征 治

昭和大学

矢内原 巧

# 1) 流・死産の疫学的研究

## 流・死産、特に反復流・死産におけるその原因と頻度についての調査研究

### 研究目的

流産の調査において、正確な流産率を求めることは困難で、これまで流産率に関しては多くの報告があるが、正確な流産率を求めているとは言えない。これは多くの報告が流産率を「流産数/分娩数+流産数」で求めているためである。通常はretrospectiveに対象期間の流産台帳、分娩台帳からの数字で求めることが多く、これは妊娠の全容をつかんでいるとは言えない。可能な限り全ての妊娠の帰結を把握することにより正確な流産率が求められるが、調査した妊娠の週数が大きいものはその時点ですでに流産症例が省かれており、流産率は低く出るものと思われる。またこの調査班では習慣性流産における免疫療法の確立に関する調査を行なっているが、この治療法の効果判定の際の対照となる症例の流産率に関しても正確な数字は出ていない。

そこで、妊娠の初期で施設を受診した症例に限り、その症例の妊娠の帰結を調査することにより比較的妊娠初期での無作為に選ばれた妊娠症例を母集団として妊娠率が得られるものと思われる。また、その症例の出し方も妊娠の初診時の外来カルテより選ぶことにより、ある程度prospectiveな調査ができ、より正確な流産率が得られる。

免疫療法の対照となる連続流産症例の流産率については、各施設での免疫療法症例を除いて連続流産症例を調査した。

### 方法

各施設に対するアンケートによる調査とした。調査用紙は別表のようなものである。平成元年と平成2年の調査は平成元年度の報告にある調査用紙を用いた。最終年度の調査用紙では主眼を流産率と連続流産症例の次回妊娠時の流産率に絞り、各妊娠の既往妊娠と流産症例での流産に至るまで

の妊娠経過を記載する項目を重視した。また、連続流産症例に対する免疫療法の有無、流産率に影響を与える因子として自己免疫疾患、内分泌疾患、子宮形態異常など、そして今回の妊娠に対する不妊症治療の有無の記載を増やした。

調査対象施設は八神教授を分担研究者とする「流産・死産に対する実態調査と対策に関する研究」班の構成10大学とした。

### 対象症例

#### 1. 流産率の調査

対象施設に妊娠7週未満（妊娠6週6日まで）で受診して妊娠を確認し、妊娠の結末が判明している症例。

妊娠症例を漏れなく調査し、正確な妊娠率を得るため、分娩台帳や流産症例から対象症例を求めるのではなく、初診時のカルテなどよりprospectiveな方法で対象症例を選ぶ。

対象期間は各施設での連続した期間の連続した妊娠症例で、対象症例数は各施設100例とした。

#### 2. 連続流産症例の次回妊娠での流産率調査

2回以上連続して流産に終わっていて免疫療法を行っていない症例。

これらの症例中、今回妊娠し妊娠7週未満に妊娠の診断を受けて、妊娠の帰結の判明している症例を対象にしていた。

対象期間は過去5年間にさかのぼり、retrospectiveに調査した。

症例の集計では今回の妊娠の帰結が人工流産および子宮外妊娠の症例は流産率の調査症例としては不適当なので除外した。

また、既往妊娠で人工流産、子宮外妊娠のある症例についても集計より除いた。

## 1. 流産率調査

これらの症例のうち全症例、および流産率に影響のある「免疫治療症例、自己免疫疾患、子宮形態異常、夫婦の染色体異常症例、内分泌疾患および clomiphen, hMG-hCG による排卵誘発症例および IVF-ET 症例」を除いた症例について流産率を求めた。

さらに、これまでの妊娠歴で今回が初回の妊娠、経妊未産婦あるいは経産婦に分けて流産率を調査した。

流産症例については流産週数、胎児心拍動の有無などについてまとめた。

これらの症例中にも連続流産症例が含まれるので、これらの症例についても同様にまとめた。

## 2. 連続流産症例の次回妊娠時の流産率調査

1.と同様に対象症例および既往妊娠別に今回の妊娠についての流産率を求めた。

## 結 果

表1-1のように9大学より今回の妊娠が人工流産・子宮外妊娠に終わった症例を除いた827症例の報告があり、この全体の症例での流産率は14.9%であった。施設間で流産率が5.7%から20.0%とややバラツキがあった。

この内、免疫療法症例・人工流産既往症例、子宮外妊娠既往症例を除いた症例では表1-2のように705症例中、流産症例が106症例と流産率15.0%であった。今回は初回妊娠の症例に限ると表1-3のように13.6%であり、既往妊娠が流産のみの経妊未産婦では流産率が27.9%と高くなり、3回以上連続流産症例では8例と症例数が少ないものの、75.0%の流産率であった。逆に、分娩の経験のある経産婦では前回は流産であっても流産率12.8%と平均より下回った。

さらに既往疾患症例を除いた症例は表1-6のように601症例となり、流産症例は80例、流産率13.3%であった。

この基礎疾患のない、いわば純粋な症例でさらに初回妊娠での流産率は、妊娠した場合どれぐら

い流産するかを表しているものと思われるが、表1-5の初回妊娠のようにこの流産率は11.8%であった。

また、全体の流産率は13.3%であり、既往妊娠が流産のみの経妊未産婦では流産率が26.9%と高くなっていた。この流産率を既往妊娠別に表したものが図1-1である。

この純粋な症例中の既往妊娠で反復流産症例は38症例であり(表1-6)、このなかの流産症例は9例で流産率23.7%と初回妊娠の流産率の2倍以上であった。この反復流産症例を既往妊娠別にみると(表1-7)、分娩の既往のある症例での流産はなく、経妊未産婦では流産率27.3%、既往3回以上連続流産症例では実に80%が流産に終わっていた。

この流産率調査で集まった流産症例全体、123症例での流産週数、流産前の胎児心拍動(FHM)の有無をみると表1-8のように前期流産がほとんどを占め、7週から9週での流産が多かった。流産週数別にみたものが図1-2である。FHMが認められてからの流産は、17.9%にのぼり、胎児の心拍動が認められても5人に1人近くが流産に終わることになる。

連続流産症例は8大学から190症例が集まり、この全体の症例での流産率は表II-1のように32.6%と、対照となる流産流産率調査の全体の流産率14.9%に比して2倍以上であった。

このうち、人工流産および子宮外妊娠既往症例を除くと流産率は36.1%(表II-2)、不妊症症例を除くと36.9%(表II-3)さらに自己免疫疾患などの既往症例を除くと35.2%(表II-4)の流産率であった。既往妊娠で分娩がなく、連続2回以上の経妊未産婦症例では37.7%と高率であり、既往妊娠が連続2回の流産のみの症例は37.0%、3回以上連続流産では40.0%とさらに高率であった。連続流産回数により流産率を表したものが図II-1である。連続流産症例においても分娩の経験のある、経産婦では流産率22.7%と流産率も低くなっていた。流産週数は表II-5のよう

に通常の流産症例での流産週数と特に分布が変わることはなかった(図Ⅱ-3)。しかし、FHM(+)後の流産症例の割合は29.0%と、対照となる流産率調査の流産症例の17.9%に比して高くなり、何らかの胎芽以外の原因が作用している可能性が示唆される。

## 考 察

今回の調査の目的の1つは通常妊娠した場合、どれくらい流産するかの流産率を出来るだけ妊娠の初期から、対象症例を全妊娠として調査することであった。

今回の既往疾患症例・流産に影響を及ぼす可能性のある不妊症治療症例などを除いた症例での、初回の妊娠における流産率11.8%が無作為の妊娠あたりの真に近い流産率と考えられる。これは平成2年度の筑波大学、久留米大学、山形大学でのパイロットスタディの同様症例の流産率12.2%とほぼ同様な結果であった。また、これまでの妊娠歴にかかわらない流産率は13.3%と初回妊娠の流産率より多少高くなっていたが、連続流産症例を除いた経産婦の流産率11.4%とほぼ同様であることから妊娠あたりの流産率はなんらかの流産誘発因子がない場合11%から12%であると思われる。

しかし、これらの対象妊娠症例には妊娠7週未満に初診する以前に流産してしまった、生化学妊娠などは含まれない。この生化学的妊娠を一般の集団で捕まえることは非常に困難であり不明であるが、不妊症患者で捕らえられているような率で生じるとすれば、流産率はさらに高くなる。

また、流産率調査での連続流産症例での流産率23.7%、とくに、経産婦を除いた流産率は27.3%であり、これは無作為に選ばれた症例からの連続流産症例であり、免疫療法症例は除かれてあるため、信頼性の高いものであると思われる。

また、各大学での免疫療法を行われていない、過去5年間の連続流産症例は190例も集まり数的にはこれまでにない調査結果であると思われる。

この連続流産症例の流産率は全体で35.2%であった。既往妊娠が流産のみの症例では37.7%とかなり高い流産率である。この連続流産症例の各施設での流産率は13.8%から46.7%とかなり差があり、習慣流産症例の集まる施設では症例が集まるために流産率も高くなっているようであった。連続流産の回数では3回連続流産症例では42.1%と上昇するものの4回以上連続流産症例は6例と少なかった。3回以上連続した習慣流産症例での免疫療法を行なわない場合の次回妊娠での流産率は40.0%であり、これが免疫療法を行なうさいの対照の流産率となるものと思われる。

## ま と め

この3年間の調査によりかなり信頼性の高い流産率の結果が得られたものと思われる。また、反復流産症例の流産率については、2回連続流産症例より免疫療法を行う施設が多いことより、これらの治療効果判定の際の対照流産率として意味のあるものであると思われる。

今後さらに正確な流産率として、生化学的妊娠も含め、無作為に選んだ集団で妊娠4週など極く初期より妊娠を捕らえられる方法が望まれる。

別表

施設名 (カルテ番号； )

貴施設を妊娠7週（最終月経から起る）は超音波診断などにより（以前に受診し、妊娠の帰結が明らかでない）を対象とする。妊娠の帰結は必ずしも同一施設とは限らない。

今回妊娠時の本人の年令 ( 才 )  
 今回妊娠の帰結； 分娩、 死産、 自然流産、 人工流産、 その他 ( )  
 帰結時；妊娠 週

妊娠歴 (今回の妊娠を含みます)

年 月	妊娠の帰結	妊娠週数	妊娠中の異常
年 月	<input type="checkbox"/> 人工、 <input type="checkbox"/> 自然 <input type="checkbox"/> 流産、 <input type="checkbox"/> 分娩、 <input type="checkbox"/> 死産	妊娠 (妊娠 週月)	
年 月	<input type="checkbox"/> 人工、 <input type="checkbox"/> 自然 <input type="checkbox"/> 流産、 <input type="checkbox"/> 分娩、 <input type="checkbox"/> 死産	妊娠 (妊娠 週月)	
年 月	<input type="checkbox"/> 人工、 <input type="checkbox"/> 自然 <input type="checkbox"/> 流産、 <input type="checkbox"/> 分娩、 <input type="checkbox"/> 死産	妊娠 (妊娠 週月)	
年 月	<input type="checkbox"/> 人工、 <input type="checkbox"/> 自然 <input type="checkbox"/> 流産、 <input type="checkbox"/> 分娩、 <input type="checkbox"/> 死産	妊娠 (妊娠 週月)	
年 月	<input type="checkbox"/> 人工、 <input type="checkbox"/> 自然 <input type="checkbox"/> 流産、 <input type="checkbox"/> 分娩、 <input type="checkbox"/> 死産	妊娠 (妊娠 週月)	

本人の既往歴、治療歴 (流産症例で流産後の検査で判明したものも記載して下さい)

特になし  
 有 (治療歴のある場合は治療時期についても記載ください。)  
 子宮筋腫異常； 無、 有 (治療 )  
 不妊治療 (今回の妊娠成立にあたって)；  
 無、 有 (OIVF、OHMG-HCG、OCloimid、その他 ( ) )  
 感染症 (ウイルス感染症、STD など)； 無、 有 ( )  
 内分泌疾患； 無、 有 (疾患名 )  
 膠原病； 無、 有 ( )  
 自己免疫疾患； 無、 有 (疾患名 )  
 染色体検査；本人； 無、 有 ( )  
 その他； 無、 有 ( )  
 免疫学的検査； 無、 有 (免疫因子の関与； 無、 有；  
 流産に対する免疫療法； 無、 有 (方法 ) )

今回の妊娠中の流産防止に対する治療；

無  
 有  
 入院安静療法  
 薬剤の使用； ( )  
 妊娠前・妊娠中の免疫療法； 無、 有 (方法 ) )  
 その他； 無、 有 ( ) )

今回の妊娠が自然流産 (妊娠24週未満) に終わった症例のみ記入して下さい。

流産週数 週 (基礎体温、 最終月経、 超音波所見よりの週数)  
 (原則的に流産物が自然に、あるいは人工的に排出された時を流産週数とする。)  
 今回の流産； 妊娠週数のみ (+)、 GS (+)のみ、 fetus (+)、FHM (-)、 FHM (+)  
 今回の流産の経過 (経過を抜粋して変化のあった時などを記載して下さい。)

受診月日	妊娠週数	HCG (IU/l)	GS (mm)	CRL (mm)	FHM (+, -)；経腹、経陰
月 日	週 日	IU/l	mm	mm	FHM (+, -)；経腹、経陰
月 日	週 日	IU/l	mm	mm	FHM (+, -)；経腹、経陰
月 日	週 日	IU/l	mm	mm	FHM (+, -)；経腹、経陰
月 日	週 日	IU/l	mm	mm	FHM (+, -)；経腹、経陰
月 日	週 日	IU/l	mm	mm	FHM (+, -)；経腹、経陰

流産の原因調査

流産物の染色体分析； 無、 有 ( )  
 その他の異常； 無、 有 ( )

2 回以上連続流産症例につきましては下記検査の有無

ループス抗核抗体； 無、 有

抗リン脂質抗体； 無、 有

検査のある場合は結果と検査方法について記載して下さい。

(結果、方法； )

表 1-1 流産率調査症例の妊娠の帰結 (全症例)

	総数	今回流産症例(%)
大阪大学	80	16(20.0)
久留米大学	127	23(18.1)
慶応大学	87	5( 5.7)
筑波大学	80	6( 7.5)
帝京大学	57	9(15.8)
東京大学	96	17(17.7)
名古屋市立大学	91	17(18.7)
新潟大学	93	10(10.8)
山形大学	116	20(17.2)
総計	827	123(14.9)

今回、人工妊娠中絶、子宮外妊娠例を除いた。

表 1-2 流産率調査症例における連続流産例妊娠の帰結  
(人工流産既往例・子宮外妊娠既往例を除く)

	総数	流産数 (%)	連続流産 症例数(%)	流産数 (%)
大阪大学	67	16(23.9)	6( 9.0)	3( 50.0)
久留米大学	110	22(20.0)	11(10.0)	4( 36.4)
慶応大学	79	5( 6.3)	5( 6.3)	2( 40.0)
筑波大学	72	6( 8.3)	1( 1.4)	1(100.0)
帝京大学	55	9(16.4)	0( 0)	0( 0)
東京大学	73	11(15.1)	1( 1.4)	1(100.0)
名古屋市立大学	75	12(16.0)	11(14.7)	4( 36.4)
新潟大学	84	10(11.9)	7( 8.3)	0( 0)
山形大学	91	15(16.5)	4( 4.4)	0( 0)
総数	706	106(15.0)	46( 6.5)	15( 32.6)

免疫療法症例を除く。

表 1-3 流産率調査症例の既往妊娠別流産率

	総数	流産数(%)
初回妊娠妊婦	330	45(13.6)
(経妊未産婦)		
1回自然流産	45	11(24.4)
2回連続自然流産	33	7(21.2)
3回以上連続自然流産	8	6(75.0)
	86	24(27.9)
経産婦	290	37(12.8)
総数	706	106(15.0)

表 1-4 流産率調査症例の流産率

	総数	流産数(%)
大阪大学	51	14(27.5)
大久留米大学	103	17(16.5)
慶応大学	57	5(8.8)
筑波大学	62	3(4.8)
帝京大学	54	8(14.8)
東京大学	64	8(12.5)
名古屋大学	69	10(14.5)
新潟大学	80	7(8.8)
山形大学	61	8(13.1)
総数	601	80(13.3)

免疫不全・不妊症・内  
 瘻治療・自己  
 分泌疾患・子宮  
 人工流産既往・自己  
 流産既往・子宮  
 形態異常症例  
 子宮外妊娠既往・  
 染色体異常・  
 症例を除く。

表 1-5 流産率調査症例における既往妊娠別流産率

	総数	流産数(%)
初回妊娠妊婦	271	32(11.8)
(経妊未産婦)		
1 回自然流産	34	9(26.5)
2 回連続自然流産	28	5(17.9)
3 回以上連続自然流産	5	4(80.0)
	67	18(26.9)
経産婦	263	30(11.4)
総数	601	80(13.3)

不妊症治療例・自己免疫疾患・染色体異常例・子宮形態異常例  
 内分泌異常症例を除く。

表 1-6 流産調査症例における連続流産例妊娠の帰結  
 (人工流産既往例・子宮外妊娠既往例を除く)

	総数	連続流産 症例数(%)	流産数(%)
大阪大学	51	5(9.8)	2(40.0)
大久留米大学	103	9(8.7)	2(22.2)
慶応大学	57	4(7.0)	2(50.0)
筑波大学	62	0(0)	0(0)
帝京大学	54	0(0)	0(0)
東京大学	64	0(0)	0(0)
名古屋大学	69	10(14.5)	3(30.0)
新潟大学	80	7(8.8)	0(0)
山形大学	61	3(4.9)	0(0)
総数	601	38(6.3)	9(23.7)

不妊症治療例・自己免疫疾患・染色体異常例・子宮形態異常例  
 内分泌異常症例を除く。

表 1-7 流産率調査例における連続流産症例の  
既往妊娠別流産率

	総数	流産例(%)
(経妊未産婦)		
2回連続自然流産	28	5(17.9)
3回以上連続自然流産	5	4(80.0)
	33	9(27.3)
(経妊経産)		
経産婦	5	0( 0)
	38	9(23.7)

不妊症治療例・自己免疫疾患・染色体異常例・  
子宮形態異常例・内分泌異常症例を除く。

表 1-8 流産率調査症例における流産症例の流産週数  
(子宮外妊娠以外の全流産症例)

	総数	GS(-)	GS(+)	FHM(-)	FHM(+)
妊娠 4週	4	4	0	0	0
5週	1	1	1	0	0
6週	15	6	9	0	0
7週	19	2	14	2	1
8週	22	1	10	9	2
9週	26	0	16	4	6
10週	13	1	9	2	1
11週	10	0	4	3	2
12週	4	0	2	0	2
13週	4	0	1	0	3
14週以上	5	0	0	0	5
計	123	15 (12.2)	66 (53.7)	20 (16.3)	22 (17.9)



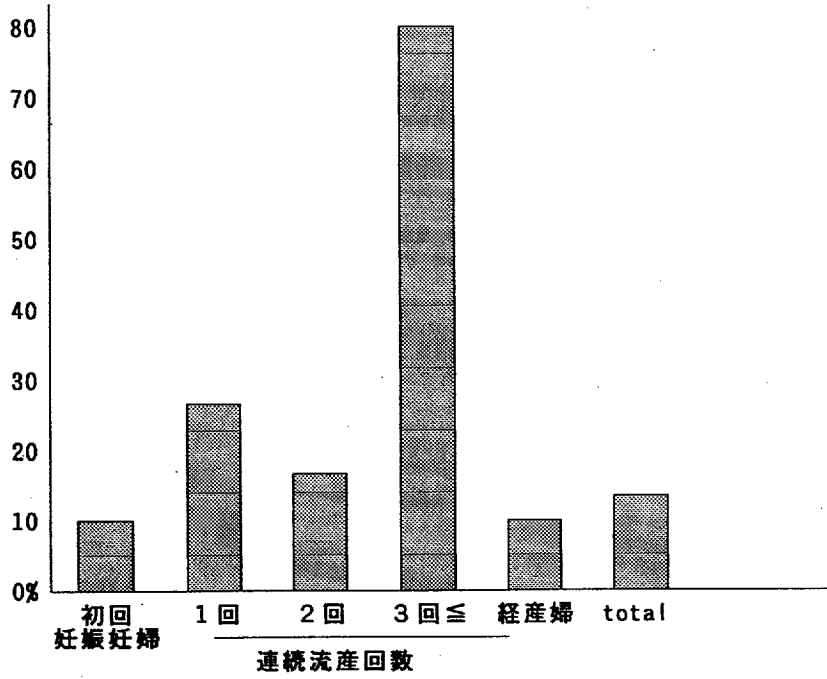


図 I-1 妊娠別流産率

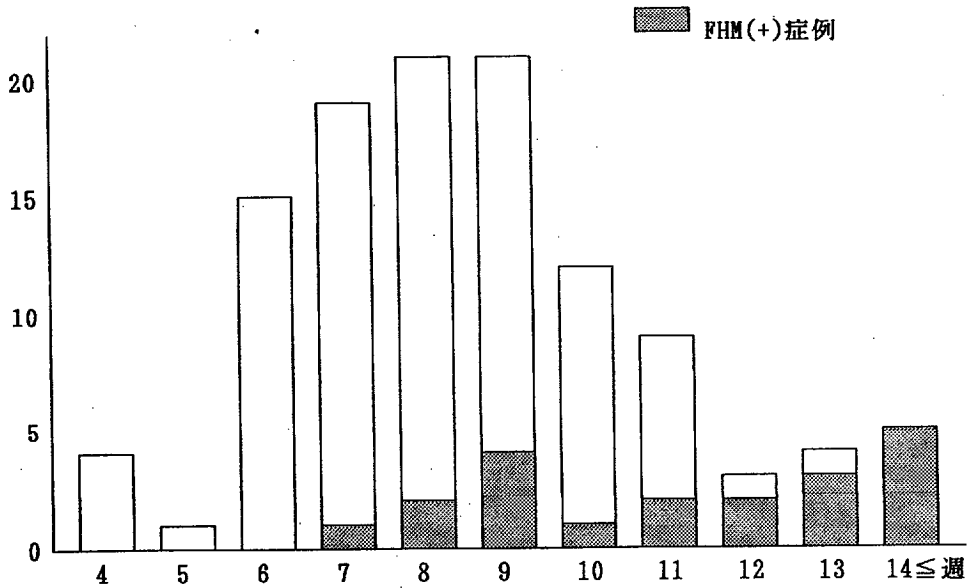


図 I-2 流産率調査症例の流産週数とFHM(+)症例

表 II-1 連続流産症例の妊娠の帰結 (全症例)

	総数	流産数(%)
大阪大学	27	9(33.3)
久留米大学	19	7(36.8)
慶応大学	20	4(20.0)
筑波大学	6	2(33.3)
東京大学	18	5(27.8)
名古屋市立大学	56	24(42.9)
新潟大学	15	7(46.7)
山形大学	29	4(13.8)
総計	190	62(32.6)

2回以上連続して流産した症例の次回妊娠の帰結。  
免疫療法症例を除く。

表 II-2 連続流産症例の妊娠の帰結  
(人工流産既往例・子宮外妊娠既往例を除く)

	総数	流産数(%)
大阪大学	24	8(33.3)
久留米大学	17	7(41.2)
慶応大学	18	4(22.2)
筑波大学	5	2(40.0)
東京大学	14	5(35.7)
名古屋市立大学	49	23(46.9)
新潟大学	13	7(53.8)
山形大学	26	4(15.4)
総計	166	60(36.1)

表 II-3 連続流産症例における既往妊娠別流産率

	総数	流産数(%)
(経妊未産婦)		
2回連続自然流産	87	32(36.8)
3回連続自然流産	28	12(42.9)
4回以上連続自然流産	8	3(37.5)
	123	47(38.2)
経産婦	26	8(30.8)
総数	149	55(36.9)

不妊症症例を除く。

表 II-4 連続流産症例における既往妊娠別流産率

	総数	流産数 (%)
(経妊未産婦)		
2回連続自然流産	81	30(37.0)
3回連続自然流産	19	8(42.1)
4回以上連続自然流産	6	2(33.3)
	106	40(37.7)
経産婦	22	5(22.7)
総数	128	45(35.2)

染色体異常・自己免疫疾患・子宮形態異常・内分泌異常症例などを除く。

表 II-5 連続流産症例における今回流産症例の流産週数

	総数	GS(-)	GS(+)	FHM(-)	FHM(+)
妊娠 4週	5	5	0	0	0
5週	1	1	0	0	0
6週	7	2	5	0	0
7週	12	1	9	0	2
8週	16	3	5	3	5
9週	10	0	4	2	4
10週	3	0	1	1	1
11週	2	0	1	0	1
12週	2	0	1	0	1
13週以上	4	0	0	0	4
計	62	12 (19.0)	26 (41.9)	6 (9.7)	18 (29.0)

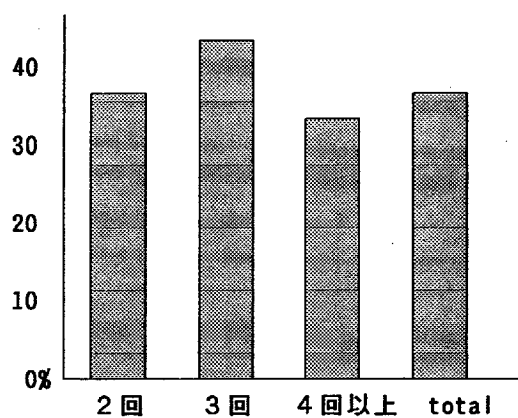


図 II-1 既往連続流産回数による流産率  
(経産婦を除く)

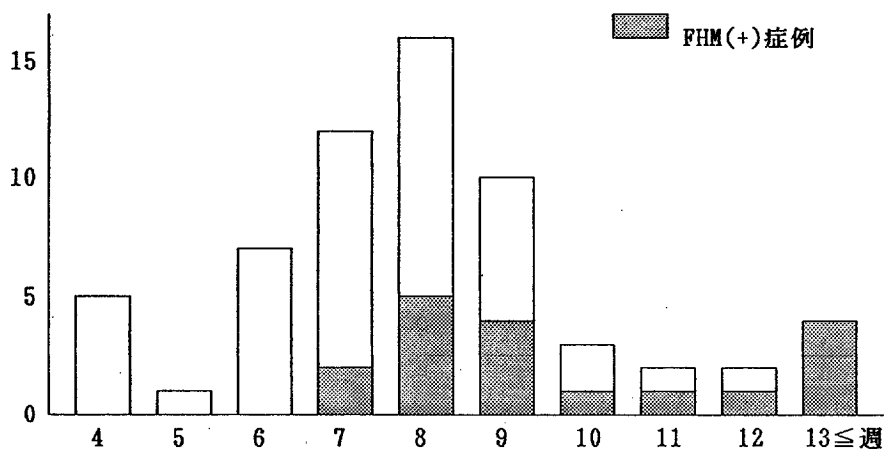
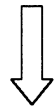


図 II-2 連続流産症例における今回妊娠症例の流産週数



## 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



### 研究目的

流産の調査において、正確な流産率を求めることは困難で、これまで流産率に関しては多くの報告があるが、正確な流産率を求めているとは言えない。これは多くの報告が流産率を「流産数/分娩数+流産数」で求めているためである。通常は retrospective に対象期間の流産台帳、分娩台帳からの数字で求めることが多く、これは妊娠の全容をつかんでいるとは言えない。可能な限り全ての妊娠の帰結を把握することにより正確な流産率が求められるが、調査した妊娠の週数が大きいものはその時点ですでに流産症例が省かれており、流産率は低く出るものと思われる。またこの調査班では習慣性流産における免疫療法の確立に関する調査を行なっているが、この治療法の効果判定の際の対照となる症例の流産率に関しても正確な数字は出ていない。

そこで、妊娠の初期で施設を受診した症例に限り、その症例の妊娠の帰結を調査することにより比較的妊娠初期での無作為に選ばれた妊娠症例を母集団として妊娠率が得られるものと思われる。また、その症例の出し方も妊娠の初診時の外来カルテより選ぶことにより、ある程度 prospective な調査ができ、より正確な流産率が得られる。

免疫療法の対照となる連続流産症例の流産率については、各施設での免疫療法症例を除いて連続流産症例を調査した。