Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2025-12-04

History of biochemical pregnancy was associated with the subsequent reproductive failure among women with recurrent spontaneous abortion

Maesawa, Yoko

(Degree)
博士（医学）

(Date of Degree)
2015-03-25

(Resource Type)
doctoral thesis

(Report Number)
甲第6398号

(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006398

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。

学位論文の内容要旨

History of biochemical pregnancy was associated with the subsequent reproductive failure among women with recurrent spontaneous abortion

不育症患者における生化学的妊娠既往と妊娠予後

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
産科婦人科学
（指導教員　山田秀人教授）

前澤　陽子

【目的】

The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) および WHO により、生化学的妊娠は「母体尿または血液中に human chorionic gonadotropin (hCG) は検出されるが、超音波検査で胎嚢が確認されない妊娠」と定義されている。月経周期や母体の全身状態に大きな支障をきたさず、全妊娠の 8～33%と比較的高頻度に認められ、本人が気付かないまま生化学的妊娠が終了していることも多い。そのため、病態や発症機構に未解明な部分が多い。一方、2 回以上の自然流産を経験した反復流産患者において、反復する生化学的妊娠を認めることも臨床上珍しくないが、反復流産患者における生化学的妊娠の病理学的意義は明らかとなっていない。

本研究では、2 回以上の自然流産を経験した反復流産患者を対象として、生化学的妊娠既往の有無によって臨床所見ならびにその後の妊娠帰結を比較検討した。

【対象と方法】

2009 年 6 月から 2012 年 9 月の間に初診した 2 回以上の自然流産歴のある反復流産患者 175 人を対象とし、初診後に成立した妊娠の帰結を評価した。体外受精・胚移植 (In vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET) の有無や生化学的妊娠歴および自然流産歴については、同一医師が診療を行い紹介状ならびに詳細な問診によって調べた。反復流産のリスク因子として、子宮形態異常、甲状腺疾患、夫婦染色体異常、抗リン脂質抗体 (anticardiolipin、β2 glycoprotein-I dependent anticardiolipin、lupus anticoagulant)、黄体機能低下、多嚢胞性卵巣(PCO)、高プロラクチン血症、プロテイン S 低下、プロテイン C 低下、抗核抗体、凝固第 XII 因子、Natural killer (NK) 細胞活性を調べた。1 人に多数のリスク因子がある場合は重複して解析した。いずれのリスク因子も認めない場合は、該当なしに分類した。妊娠帰結の評価として、流産に終わった場合は、ICMART および WHO の基準に沿って生化学的妊娠か否かを診断し、子宮内胎嚢が確認された症例では同意を得て絨毛の染色体分析を施行した。

【結果】

175 人中 150 人 (85.7%) が生化学的妊娠の既往が無く、既往 1 回が 14 人 (8.0%)、2 回 7 人 (4.0%)、3 回と 4 回各 1 人 (各 0.6%)、および 5 回 2 人 (1.2%) であった。175 人の既往妊娠数は合計 598 妊娠で、うち 45 妊娠 (7.5%) が生化学的妊娠であった。

生化学的妊娠の既往回数ごとに分類し、0～1 回をグループ A (n=164、93.7%)、2

回以上をグループB（n=11、6.3%）として比較を行った。両群ともに初診時年齢中央値35歳で有意差はなかった。既往流産回数は、生化学的妊娠を含めない場合（グループA中央値2回、B中央値4回、P<0.05）、含めた場合（A3回、B8回、P <0.01）ともにグループBが多かった。生児獲得後の反復流産（Secondary RSA）はグループAに多く（P<0.05）、IVF－ET既往はグループBに多かった（P<0.05）。反復流産のリスク因子の頻度については、2群間で有意な差は無かった。

適切な治療を行いながら、175人中109人が妊娠（62.3%）し、妊娠数合計は130妊娠であった。生化学的妊娠の既往回数別で0回は92人109妊娠、1回は8人9妊娠で、2回以上は9人12妊娠の内訳であった。妊娠帰結は、生児獲得（n=91、70.0%）、生化学的妊娠および自然流産（n=39、30.0%）であった。生化学的妊娠および自然流産の内訳は、生化学的妊娠（n=10、7.7%）、染色体正常流産（n=10、7.7%）、染色体異常流産（n=10、7.7%）および未検査流産（n=9、6.9%）であった。グループAの生児獲得率72.9%は、Bの41.7%より高かった（P<0.05）。グループBの絨毛染色体正常の割合25.0%は、Aの5.9%より多かった（P=0.05）。

【考案】

文献による生化学的妊娠の発症率は8～33%であったが、本研究では7.5%と低く、hCG測定法、施設や対象の違いによると考えられた。本研究では、既往生化学的妊娠2回以上の患者は1回以下と比べ、既往流産回数とIVF-ET既往歴が多く、生児獲得後の反復流産の頻度は低かった。グループBの患者はAに比べてより重症であった。

本研究によって、2回以上の生化学的妊娠既往歴がある反復流産患者は、治療後の妊娠で生児獲得率が低く、絨毛染色体が正常であるにも関わらず流産する率が高いことが初めて明らかとなった。本内容は、今後の臨床上有用な知見である。リスク因子としての抗リン脂質抗体陽性が、生化学的妊娠の発生と関連したとの報告がある。しかし、本研究では抗リン脂質抗体陽性を含め、生化学的妊娠に関連するリスク因子は同定されなかった。

本研究は後方視的検討であるが、受診後は全員が一律に精査と治療を受け、妊娠帰結が評価され、かつ流産時には絨毛染色体検査が実施され評価された。女性のすべての妊娠歴を前方視的に評価することは困難と思われる。本研究結果の再確認が必要である。

神戸大学大学院医学(系)研究科（博士課程）

論文審査の結果の要旨

受付番号	甲 第 2513 号	氏 名	前澤 陽子
論文題目 Title of Dissertation	History of biochemical pregnancy was associated with the subsequent reproductive failure among women with recurrent spontaneous abortion 不育症患者における生化学的妊娠既往と妊娠予後		
審査委員 Examiner	主 査 Chief Examiner 森岡 一朗 副 査 Vice-examiner 河野 誠司 副 査 Vice-examiner 森田 宏紀		

（要旨は１，０００字～２，０００字程度）

The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) および WHO により、生化学的妊娠は「母体尿または血液中に human chorionic gonadotropin (hCG) は検出されるが、超音波検査で胎嚢が確認されない妊娠」と定義されている。月経周期や母体の全身状態に大きな支障をきたさず、全妊娠の 8～33%と比較的高頻度に認められ、本人が気付かないまま生化学的妊娠が終了していることも多い。そのため、病態や発症機構に未解明な部分が多い。一方、2 回以上の自然流産を経験した反復流産患者において、反復する生化学的妊娠を認めることも臨床上珍しくないが、反復流産患者における生化学的妊娠の病理学的意義は明らかとなっていない。

研究者は、2 回以上の自然流産を経験した反復流産患者を対象として、生化学的妊娠既往の有無によって臨床所見ならびにその後の妊娠帰結を比較検討した。

【対象と方法】2009 年 6 月から 2012 年 9 月の間に初診した 2 回以上の自然流産歴のある反復流産患者 175 人を対象とし、初診後に成立した妊娠の帰結を評価した。体外受精・胚移植（In vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET）の有無や生化学的妊娠歴および自然流産歴については、同一医師が診療を行い紹介状ならびに詳細な問診によって調べた。反復流産のリスク因子として、子宮形態異常、甲状腺疾患、夫婦染色体異常、抗リン脂質抗体（anticardiolipin、β2 glycoprotein-I dependent anticardiolipin、lupus anticoagulant）、黄体機能低下、多嚢胞性卵巣(PCO)、高プロラクチン血症、プロテイン S 低下、プロテイン C 低下、抗核抗体、凝固第 XII 因子、Natural killer（NK）細胞活性を調べた。1 人に多数のリスク因子がある場合は重複して解析した。いずれのリスク因子も認めない場合は、該当なしに分類した。妊娠帰結の評価として、流産に終わった場合は、ICMART および WHO の基準に沿って生化学的妊娠か否かを診断し、子宮内胎嚢が確認された症例では同意を得て絨毛の染色体分析を施行した。

【結果】175 人中 150 人（85.7%）が生化学的妊娠の既往が無く、既往 1 回が 14 人（8.0%）、2 回 7 人（4.0%）、3 回と 4 回各 1 人（各 0.6%）、および 5 回 2 人（1.2%）であった。175 人の既往妊娠数は合計 598 妊娠で、うち 45 妊娠（7.5%）が生化学的妊娠であった。

生化学的妊娠の既往回数ごとに分類し、0～1 回をグループ A（n=164、93.7%）、2 回以上をグループ B（n=11、6.3%）として比較を行った。両群ともに初診時年齢中央値 35 歳で有意差はなかった。既往流産回数は、生化学的妊娠を含めない場合（グループ A 中央値 2 回、B 中央値 4 回、P<0.05）、含めた場合（A3 回、B8 回、P <0.01）ともにグループ B が多かった。生児獲得後の反復流産（Secondary RSA）はグループ A に多く（P<0.05）、IVF - ET 既往はグループ B に多かった（P<0.05）。反復流産のリスク因子の頻度については、2 群間で有意な差は無かった。

適切な治療を行いながら、175 人中 109 人が妊娠（62.3%）し、妊娠数合計は 130 妊娠であった。生化学的妊娠の既往回数別で 0 回は 92 人 109 妊娠、1 回は 8 人 9 妊娠で、2 回以上は 9 人 12 妊娠の内訳であった。妊娠帰結は、生児獲得（n=91、70.0%）、生化学的妊娠および自然流産(n=39、30.0%)であった。生化学的妊娠および自然流産の内訳は、生化学的妊娠（n=10、7.7%）、染色体正常流産（n=10、7.7%）、染色体異常流産（n=10、7.7%）および未検査流産（n=9、6.9%）であった。グループ A の生児獲得率 72.9%は、B の 41.7%より高かった（P<0.05）。グループ B の絨毛染色体正常の割合 25.0%は、A の 5.9%より多かった（P=0.05）。

【考案】文献による生化学的妊娠の発症率は 8～33%であったが、本研究では 7.5%と低く、hCG 測定法、施設や対象の違いによると考えられた。本研究では、既往生化学的妊娠 2 回以上の患者は 1 回以下と比べ、既往流産回数と IVF-ET 既往歴が多く、生児獲得後の反復流産の頻度は低かった。グループ B の患者は A に比べてより重症であった。

本研究によって、2 回以上の生化学的妊娠既往歴がある反復流産患者は、治療後の妊娠で生児獲得率が低く、絨毛染色体が正常であるにも関わらず流産する率が高いことが初めて明らかとなった。本内容は、今後の臨床上有用な知見である。リスク因子としての抗リン脂質抗体陽性が、生化学的妊娠の発生と関連したとの報告がある。しかし、本研究では抗リン脂質抗体陽性を含め、生化学的妊娠に関連するリスク因子は同定されなかった。

後方視的検討であるが、受診後は全員が一律に精査と治療を受け、妊娠帰結が評価され、かつ流産時には絨毛染色体検査が実施され評価された。女性のすべての妊娠歴を前方視的に評価することは困難と思われる。本研究結果の再確認が必要である。

本研究は、反復性流産と生化学妊娠の関係性について研究したものであるが、反復性流産の患者が生化学妊娠を繰り返す場合は妊娠予後が悪いことを初めて明らかにしたもので、重要な知見を得たと認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。