

オピニオン

認知の進まない不育症：現状と問題点

杉浦真弓*

不育症とは流産あるいは死産が2回以上の状態を指し、妊娠できない不妊症とは異なる病態である。不妊症の頻度が15%であるのに対し、不育症の頻度は妊娠経験者の5%と比較的高頻度でありながら、医師にも一般社会にも認知されていない状況下にある。日本には、女性は子どもを産んで一人前、という母性神話の文化があり、流産した女性が流産を隠す傾向にあるためと推測している。患者は孤立し、抑うつ・不安障害の発症率が15%と高く、離婚率も上昇する。精神的ストレスがヒトの流産を引き起こすエビデンスは明確ではないが、米国でも日本でもそのように誤認されている¹⁾。

不育症の原因には、抗リン脂質抗体症候群、子宮奇形、カップルの染色体構造異常があげられる。1回目の流産の70~80%に胎児染色体の数の異常(異数性)が認められる。繰り返す場合、そのような“偶然”はないだろうと考えられてきたが、我々は、不育症においても胎児染色体異数性が原因の41%を占めることを明らかにした²⁾。16番、22番、21番の順にトリソミーが多くみられる。これは、加齢によって卵子形成における染色体分配エラーが増加することに起因する。日本を含めた先進国では、妊娠の高年齢化によって染色体異数性が原因の不育症、不妊症が増加している。

1990年に体外受精を前提とした、受精卵を調

べて遺伝性疾患を予防する、着床前遺伝学的検査 preimplantation genetic testing for monogenic defect (PGT-M)が報告された。これを応用して、1993年には受精卵の異数性を調べて正常な胚を子宮に移植する、着床前染色体異数性検査 preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A)が報告された。PGTには優生思想、生命の選別という倫理的問題があるため、日本産科婦人科学会(学会)は見解を策定し、重篤な遺伝性疾患だけに実施を認め、ダウン症候群の診断に関係するPGT-Aは禁止された。しかし、学会の規制は法律と異なり、罰則規定はないため、見解を無視して実施する施設は後を絶たなかった。PGT-Aのニーズが高まったとして2016年より学会が主導する特別臨床研究を実施したが、PGT-Aによる出産率改善、流産予防を証明することはできなかった。

学会は2022年1月にPGT-Aを一定の条件の施設認定の後に実施できるように見解を改定した。2022年4月からは体外受精の健康保険適用が開始され、日本の生殖医療は大きな変革を遂げた。PGTは、胚の廃棄、優生思想、という批判がある医療であり、法制化が求められながらも、学会の見解による規制にとどまってきた歴史がある。世界的にも独特の流れをくむ日本のPGTの歴史について「The uncertain science of PGT in Japan」という書簡を執筆してNature Medicineに投稿したところ受理され、2022年8月8日に公開された³⁾。

ここまで、日本にもPGTに関する法制化が必要であることを述べた。最近ではバイオバンクの

— Key words —
不育症, 習慣流産, 着床前遺伝学的検査

* Mayumi Sugiura: 名古屋市立大学大学院医学研究科産科婦人科学分野 教授

データを活用したゲノムワイド関連解析によって得られた多因子遺伝子リスクスコア polygenic risk score を応用した PGT-P も報告されている⁴⁾。PGT-P を用いれば、知能指数の高い子を作ることも現実的になってきた。2023 年 6 月には、「良質かつ適切なゲノム医療を国民が安心して受けられるようにするための施策の総合的かつ計画的な推進に関する法律」が公布・施行された。PGT の法制化は実現されなければいけないと考えます。

PGT-A は不妊症、不育症ともに患者当たりの出産率改善に貢献していないが、世界中で実施されてきた。夫リンパ球を妻に移植する免疫療法も 1999 年に生理食塩水と変わらないことが報告されるまで約 20 年間世界中で行われた。3 回流産すると患者は「何もしないと 100% 流産する」と思いこむが、薬剤投与をしなくても 70% の患者は次の妊娠で出産できる。効果が示されている薬剤

投与は限られるが、エビデンス不十分な検査・治療が自費診療で実施されている。エビデンスレベルの教育が患者にも医師にも必要と思われる。

利益相反

本論文に関して著者が示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Banno C, et al : Attitude and perceptions toward miscarriage : a survey of a general population in Japan. *J Hum Genet* 2020 ; 65 : 155-164.
- 2) Sugiura-Ogasawara M, et al. Abnormal embryonic karyotype is the most frequent cause of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2012 ; 27 : 2297-2303.
- 3) Sugiura-Ogasawara M, et al : The uncertain science of preimplantation genetic testing in Japan. *Nat Med* 2022 Sep ; 28 : 1732-1733.
- 4) Karavani E, et al : *Cell*. 2019 ; 179 : 1424-1435.