

主 論 文

Slow Fetal Heart Rate before Miscarriage in the Early First Trimester Predicts Fetal Aneuploidy in Women with Recurrent Pregnancy Loss

(不育症女性において、流産前の遅い胎児心拍数は胎児染色体異常を予測する)

【緒言】

臨床的妊娠の15%は妊娠初期に流産に至る。胎児染色体異常は妊娠初期の流産の、最大の原因である。アメリカ生殖医学会では、2回もしくはそれ以上、妊娠が中断した経験がある場合を不育症と定義しており、この定義は日本でも同様に使用されている。不育症の原因としては、遺伝的要因、解剖学的異常、内分泌の異常、免疫の異常、環境因子などが考えられている。複数回の流産既往がある女性には、今後の流産リスクを予測するため、それら原因について検査を実施し、それらの結果に基づいて治療法を決定する。

これらの検査を行っても50%では原因が特定できない。このような場合、これまでの流産は胎児染色体異常が原因であった可能性も考えられる。不育症症例において、流産の際に胎児染色体異常の有無を確認することは、次回妊娠時の治療戦略を立てる上で非常に重要であり、我々の施設では、不育症患者が流産に至った際、説明と同意のもとに、絨毛染色体検査を行っている。

しかし、急な経過で完全流産に至った場合など、何らかの原因で染色体検査が行えなかった際には、胎児の核型に関する情報は得られない。そこで本研究では、後方視的に胎児の核型と胎児心拍数パターンを比較し、流産前の胎児心拍数から胎児の異常核型を予測することができるかについて検討した。

【対象と方法】

不育症リスク因子には、ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピン IgG 抗体、抗カルジオリピン IgM 抗体、抗β2GPI 抗体、抗トロンビン抗体を含めた抗リン脂質抗体、プロラクチン、甲状腺刺激抗体、ヘモグロビン A1c、抗凝固因子（プロテイン S 抗原・活性、プロテイン C 抗原・活性、第XII因子）などがある。不育症症例では、これらの検査結果より、ASRM のガイドラインおよび厚生労働省不育症研究班の提言に基づき、次回妊娠時の治療法を提案する。その治療に抵抗し再度流産に至った際には、その原因を明らかにするため、検査の有益性と危険性について患者に説明し同意を得たうえで、絨毛染色体検査を行う。

2010年1月から2016年4月まで不育症として当院で管理したが流産に至り、その際に絨毛染色体検査を行った113例の単胎妊娠について、後方視的に検討を行った。平

均年齢は 35.5 歳 (25-44 歳) であった。また、不育症として管理を行い、2010 年 1 月から 2010 年 9 月までの期間に生児を得た 110 妊娠をコントロールとして検討した。この群の平均年齢は 35.0 歳 (21-41 歳) であった。

我々はこれらの対象を、妊娠の転帰と絨毛染色体検査の結果で 4 群に分類した。健全と思われる児の分娩した 110 例を「生児群 ; Norm 群」とした。流産に至り絨毛染色体検査で正常核型であった 35 例を「流産-正常核型群 ; Misc-NK (normal karyotype)群」とした。また、流産に至り絨毛染色体検査で数的異常を認めた「流産-染色体数的異常群 ; Misc-CA (chromosomal abnormality)群」78 例を、13,18,21 トリソミー、ターナー症候群、クラインフェルター症候群といった比較的生産に至る例を認める「流産-染色体数的異常 I 群 ; Misc-CA 1 群」18 例と、ほぼ全例が流産に至る染色体数的異常 (三倍体、四倍体、13,18,21 以外の常染色体トリソミー)「流産-染色体数的異常 II 群 ; Misc-CA2 群」60 例に分類した。

本研究では、妊娠に至った排卵日からの日数である受精後日数を採用した。受精後日数は妊娠日数より 14 日少ない値となる。また、胎児心拍数が直線で回帰できる受精後 28 日から受精後 49 日の期間で検討した。胎児心拍数は 3.5MHz の経膈超音波装置 (ALOKA 社)を用い、週に 1 回の外来受診の際に測定した。多くの対象患者は基礎体温を記録しており、受精後日数の決定は可能であった。

本研究は、岡山大学の倫理委員会の許可 (No. 1507-040)を得て実施している。

統計解析には、Mann-whitney 検定および、回帰直線については共分散分析を用い、 $P < 0.05$ を有意差有りとした。

【結果】

染色体異常は、絨毛染色体検査を実施した 113 例中 78 例 (69.0 %) で認められた。胎囊のみが確認されるも、胎児心拍の確認には至らず流産となった 34 例中では 21 例 (61.8 %) に異常核型を認めた。Misc-NK 群では 35 例中 62.9 % にあたる 22 例で胎児心拍が確認され、Misc-CA 群 78 例では 73 % にあたる 57 例で胎児心拍が確認された。胎児心拍確認に至った率は、Norm 群と Misc-CA 群の両群間で有意な差はなかった。

各群は、年齢・BMI・過去の出産歴において、Norm 群と有意な差はなかった。しかし既往流産回数は、Misc-NK 群において、Misc-CA1 群・Misc-CA2 群に比べ有意に回数が多かった。

受精後 28-49 日 (妊娠 6-9 週) における各群の胎児心拍数の回帰曲線の式は以下で示された。

Norm 群: $y = 3.664x - 5.896$; $n=253$, $r=0.862$; $p < 0.001$

Misc-NK 群: $y = 3.898x - 3.306$; $n=31$, $r=0.855$; $p < 0.001$

Misc-CA1 群: $y = 3.812x - 4.682$; $n=32$, $r=0.835$; $p < 0.001$

Misc-CA2 群: $y = -0.172x + 119.3$; $n=46$, $r=0.0346$; $p > 0.1$

(x : 受精後日数、 y : 胎児心拍

数)

共分散分析で、Norm 群、Misc-NK 群、Misc-CA1 群の胎児心拍数に有意な差はなかった。Misc-CA2 群では、他の 3 群と比較し有意差を認めた ($p < 0.01$)。

Misc-CA2 群の心拍数の回帰曲線は、受精後日数 35.7 日以降、受精後日数に応じた心拍数の増加を認めず、Norm 群の 95 %信頼区間と乖離していく。Norm 群の 95 %信頼区間より少ない胎児心拍数を認めた場合、感度 0.543、特異度 0.922 で Misc-CA2 群であると予測することができた。

【考察】

この研究における一つ目の新知見は、正常核型および、13,18,21 トリソミー、ターナー一症候群、クラインフェルター症候群といった比較的生産に至る例を認める染色体数的異常の胎児心拍数は、受精後 49 日までの期間、生児群と同様に増加する可能性が高いということである。二つ目は、受精後 36-49 日の期間において、三倍体、四倍体、13,18,21 トリソミー以外の常染色体トリソミーといった、絶対的な流産原因となる染色体数的異常の胎児心拍数は、生児群同様には増加しないことである。

各種検査から導かれた不育症治療を行うも流産に至った不育症患者にとって、今回の流産が胎児の染色体異常によるものか、他の母体関連因子によるものかを明らかにすることは、次回妊娠時の治療を決定するうえで重要である。胎児が正常核型であるにもかかわらず流産に至っている場合には、不育症治療のステップアップが考慮される。現在、胎児の染色体パターンを診断する唯一の方法は絨毛染色体検査であり、広く **metaphase karyotyping** 法が用いられている。**metaphase karyotyping** では細胞培養を行うため、絨毛検体への微生物や母体細胞の混入を防ぐ必要があり、子宮内容除去術を行ったうえで清潔操作にて検体を採取する必要がある。絨毛組織が経陰的に排出された場合でもマイクロアレイ・CGH 法を用いて検討することが出来るが、完全流産などで組織の採取が得られなかった場合にはやはり検査を行うことはできない。

そのため我々は、超音波検査で測定できる胎児心拍数を用いた、胎児の核型の予測について着案した。正常胎児の心拍は通常 6 週頃に確認され、最高値となる 180 bpm まで直線的に増加する。妊娠 7 週以前の遅い胎児心拍は、妊娠初期の流産と関連することが報告されているが、その原因が胎児の染色体数的異常であるかは明らかにされていなかった。本研究で我々は、胎児心拍数の少ない妊娠初期の流産は、胎児の染色体数的異常による可能性が高いことを初めて示した。

21 トリソミーの 79 %、18 トリソミーの 94 %、13 トリソミーの 98 %、ターナー症候群の 99.7 %が流産に至るが、13,18,21 トリソミー・ターナー症候群・クラインフェ

ルター症候群の生児は臨床上そう珍しくはない。対照的に三倍体、四倍体、13,18,21 番以外の常染色体のトリソミーの児の誕生は非常に珍しく、ほぼ全てが流産に終わる。そのため、本研究では異常核型の群を、13,18,21 トリソミー・ターナー症候群・クラインフェルター症候群と、それら以外の 2 群に分けて検討した。

本研究では、生児群の 5 パーセント未満の胎児心拍数を認めた場合には、感度 0.543、特異度 0.922 で胎児の染色体数的異常が予測されることが示唆されたが、正常の胎児心拍数を認めた流産と胎児の正常核型との関連については示されていない。胎児心拍数が正常でも、同様のパターンを呈する 13,18,21 トリソミー・ターナー症候群・クラインフェルター症候群が流産の原因であった可能性は否定できない。さらに、絶対的に流産の原因となる胎児染色体数的異常があっても、45.6%のケースでは胎児心拍数は正常範囲であった。つまり本研究結果は、遅い胎児心拍数と胎児の染色体数的異常の関連を示したが、正常の心拍数と胎児の正常核型の関連は示していない。

【結論】

受精後 36 日から 49 日の期間における、胎児心拍数の増加の欠如は、胎児の染色体数的異常の予測に有用である。この研究結果は、絨毛染色体検査が行えなかった際にも、流産の原因となる胎児染色体異常の存在について推測する際の一助となる。