

B. 研究方法

1) 文献検索

データベースとしてPubMedを用いた。検索式は[immunotherapy AND recurrent miscarriage], [paternal lymphocyte immunization AND miscarriage OR recurrent abortion]とした。

2) アンケート調査

表1(別紙)のようなアンケートを作成し、全国で不妊症・不育症診療に力を入れている病院、診療所に送付した。アンケートの送付対象施設は日産婦学会に登録している生殖補助医療実施登録施設とした。

(倫理面への配慮)

本研究は日本医科大学の倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

1) 文献検索

[immunotherapy AND recurrent miscarriage] の検索式で 388 件がヒットした(英語以外の言語で書かれた論文も含む)。この中で最も新しいものは Clark DA. の Am J Reprod Immunol. 誌 2009 61(1): 75-84. であった。

[paternal lymphocyte immunization AND miscarriage OR recurrent abortion] の検索式では 76 件がヒットした。この検索式で最も古いもののひとつに、Mowbray JF, et al. の RCT (Lancet. 1985 1(8435):941-3.) がある。また、最新のものでは、Yang H らの Fertil Steril. 誌 (2008) の論文がある。

[immunotherapy AND recurrent miscarriage] の検索式でヒットした 388 件を年代別に並べ、各年度毎の発表論文数を調査したところ、図 1. に示す如く、1989, 1991 の 28 件をピークとして漸減し、2002 年の 3 件を最低値としたあとやや持ち直し、以後 7-8 件平均で推移している。

2) アンケート調査

アンケートは日産婦学会に登録している生殖補助医療実施登録施設 616 施設に送付した。

D. 考察

1981 年 Taylor (第三者単核球)、Beer (夫リンパ球) により相次いで成功例が報告されたリンパ球免疫療法は、4 半世紀以上を経過した現在でもいまだに有効性と安全性に関する議論が絶えない治療法である。1985 年、Mowbray らにより初の RCT が行われ、以後多くの成功例が立て続けに報告された。1994 年に Recurrent Miscarriage Immunotherapy Trialists Group によって行われたメタアナリシスでは、免疫療法により生児出生率を 9-10% 上昇させることが示された。その後さらに症例を選別し、自己抗体保因者などを除いた集団で分析すると、より高い有効性があることが判明した。ところが、1999 年 Lancet に発表された Ober らの論文は、これらの有効性を真っ向から否定するものであった。このデータが組み込まれることにより、メタアナリシスはネガティブとなった。その後、Ober 論文にはスタディデザインや具体的な方法論の点で多くの問題点があるとの指摘を受けている。最近では Pandey と Agrawal の RCT で高い有効性が示され、メタアナリシスの結果は再びポジティブに転じた。このように、有効性に関する議論は依然混沌としている。

免疫療法に関する発表論文数の推移を見てみると(図 1)、1989, 1991 年の 28 件をピークとして漸減している。特に、Ober 論文が発表された 1999 年、ならびに FDA が否定的な勧告(2002 年 1 月)を出した後は、著明な減少を示し、2002 年には年間発表数が 3 件までに減少している。その後は年間 7-8 件で推移しているが、その内容をみると夫リンパ球免疫療法がメインテーマとなっているもの、レビュー、免疫グロブリン療法との対比として書かれているものなど様々ではあるが、否定的な論文はむしろ少ないように思われる。2006 年には、しばらく言及のなかった副作用についての報告がなされている。

わが国における夫リンパ球免疫療法は、2002 年の竹下による調査で、大学病院を中心とした比較的大きな病院で 70% が夫リンパ球免疫療法を実施していた。また、日本産科婦人科学会生殖内分泌委員会(平成 13 年度~14 年度)「本邦における習慣流産(不育症)管理の現状調査に関する小委員会

(小委員長 牧野恒久 東海大学教授)の
全国 229 施設アンケート調査では約 80%の
施設が実施していた。6-7 年が経過した現
在、わが国の夫リンパ球免疫療法実施の状
況にどのような変化が生じるかを、今回の
調査結果の解析から明らかにしたい。

E. 結論

夫リンパ球免疫療法の作用機序、有効性、
安全性に関する議論は未だに続いている。
米国 FDA が事実上の禁止勧告を出して以
来、わが国でもその実施数は確実に減少し
ているが、一方で他に有効な方法がなく本
療法で初めて生児獲得の恩恵にあずかった
カップルがいるのもまた事実である。今回
の実態調査の詳細な解析は次年度への継続
研究とし、これを原資としてより安全で有
効性の高い治療法を模索したいと考えてい
る。

F. 健康危険情報 特になし

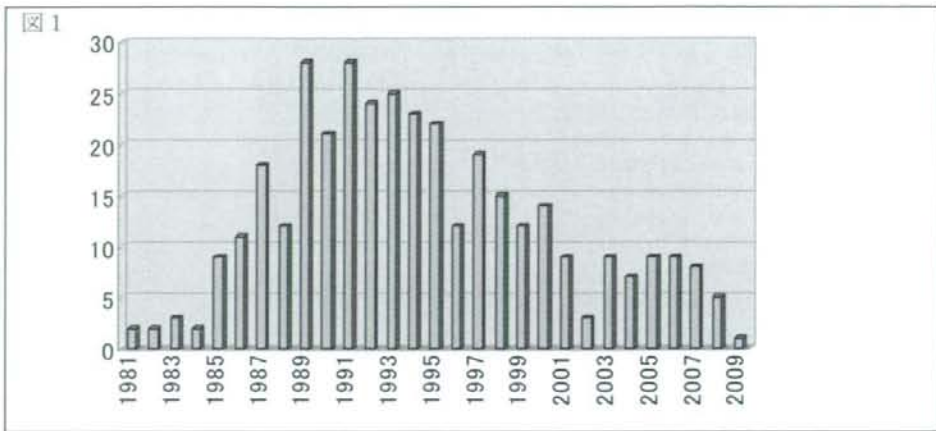
G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Doi D., Boh Y., Konishi H., Asakura H.,
Takeshita T.: Combined chemotherapy
with paclitaxel and carboplatin for
mucinous cystadenocarcinoma of the
ovary during pregnancy. Arch. Gynecol.
Obstet. in press.
- 2) Akira S., Mine K., Kuwabara Y.,
Takeshita T.: Efficacy of long-term,
low-dose gonadotropin-releasing
hormone agonist therapy (draw-back
therapy) for adenomyosis. Med. Sci.
Monit. 15(1):CR1-4, 2009.
- 3) Akira S., Negishi Y., Abe T., Ichikawa
M., Takeshita T.: Prophylactic
intratubal injection of methotrexate
after linear salpingostomy for
prevention of persistent ectopic
pregnancy. J. Obstet. Gynaecol. Res.
34(5):885-889, 2008.
- 4) Oya A., Oikawa T., Nakai A., Takeshita
T., Hanawa T.: Clinical efficacy of
Kampo medicine (Japanese traditional
herbal medicine) in the treatment of
primary dysmenorrhea. J. Obstet.
Gynaecol. Res. 34(5):898-908, 2008.

- 5) Oya A., Nakai A., Miyake H., Kawabata I.,
Takeshita T.: Risk factors for
peripartum blood transfusion in women
with placenta previa: a retrospective
analysis. J. Nippon. Med. Sch. 75(3):146-
151, 2008.
- 6) Yagi S., Oda-Sato E., Uehara I., Asano
Y., Nakajima W., Takeshita T., Tanaka N.:
5-Aza-2'-deoxycytidine restores
proapoptotic function of p53 in cancer
cells resistant to p53-induced
apoptosis. Cancer. Invest. 26(7):680-
688, 2008.
- 7) Miyake H., Nakai A., Takeshita T.:
Fetal heart rate monitoring as a
predictor of histopathologic
chorioamnionitis in the third
trimester. J. Nippon. Med. Sch. 75(2):
106-110, 2008.
- 8) Chihara H., Kawase R., Otsubo Y.,
Hiraizumi Y., Takeshita T.: Effect of
insulin resistance improvement due to
lifestyle intervention on overweight
perimenopausal Japanese women:
a preliminary study. J. Nippon. Med. Sch.
75(1):15-22, 2008.
- 9) Ishikawa A., Kudo M., Nakazawa N., Onda
M., Ishiwata T., Takeshita T., Naito
Z.: Expression of keratinocyte growth
factor and its receptor in human
endometrial cancer in cooperation with
steroid hormones. Int. J. Oncol. 32(3):
565-574, 2008.
- 10) Kamoi S., Ohaki Y., Mori O., Kurose K.,
Fukunaga M., Takeshita T.: Serial
histologic observation of endometrial
adenocarcinoma treated with high-dose
progesterin until complete disappearance
of carcinomatous foci-review of more
than 25 biopsies from five patients.
Int. J. Gynecol. Cancer. 18(6):1305-
1314, 2008.
- 11) Hiraizumi Y., Nishimura I., Ishii H.,
Tanaka N., Takeshita T., Sakuma Y., Kato
M.: Rat GnRH neurons exhibit large
conductance voltage- and Ca²⁺-
Activated K⁺ (BK) currents and express
BK channel mRNAs. J. Physiol Sci. 58(1):
21-29, 2008.

- 12) Sugiura-Ogasawara M., Aoki K., Fujii T., Fujita T., Kawaguchi R., Maruyama T., Ozawa N., Sugi T., Takeshita T., Saito S.: Subsequent pregnancy outcomes in recurrent miscarriage patients with a paternal or maternal carrier of a structural chromosome rearrangement. J. Hum. Genet. 53(7): 622-628, 2008.
 - 13) 根岸靖幸, 稲垣真一郎, 熊谷善博, 竹下俊行, 高橋秀実: 樹状細胞 樹状細胞サブセットとその機能 妊娠マウスにおける樹状細胞の解析. 日本免疫学会総会・学術集会記録(0919-1984)38 巻. Page205(2008. 11).
 - 14) 稲川智子, 阿部崇, 峯克也, 桑原慶充, 里見操緒, 富山僚子, 明楽重夫, 竹下俊行: 弓状子宮は不育症の原因になりうるか? 日本生殖医学会雑誌(1881-0098)53 巻4号. Page282(2008. 10).
 - 15) 杉浦真弓, 川口里恵, 丸山哲夫, 小澤伸晃, 杉俊隆, 竹下俊行, 齋藤滋: 染色体転座をもつ反復流産患者の生児獲得率に関する多施設共同研究. 日本生殖医学会雑誌(1881-0098)53 巻4号 Page281. (2008. 10).
2. 学会発表
なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし



研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Doi D., Boh Y., Konishi H., Asakura H., <u>Takehita T.</u>	Combined chemotherapy with paclitaxel and carboplatin for mucinous cystadenocarcinoma of the ovary during pregnancy.	Arch. Gynecol. Obstet.		in press	
Akira S., Mine K., Kuwabara Y., <u>Takehita T.</u>	Efficacy of long-term, low-dose gonadotropin-releasing hormone agonist therapy (draw-back therapy) for adenomyosis.	Med. Sci. Monit.	15(1)	CR1-4	2009
Akira S., Negishi Y., Abe T., Ichikawa M., <u>Takehita T.</u>	Prophylactic intratubal injection of methotrexate after linear salpingostomy for prevention of persistent ectopic pregnancy.	J. Obstet. Gynaecol. Res.	34(5)	885-889	2008
Oya A., Oikawa T., Nakai A., <u>Takehita T.</u> , Hanawa T.	Clinical efficacy of Kampo medicine (Japanese traditional herbal medicine) in the treatment of primary dysmenorrhea.	J. Obstet. Gynaecol. Res.	34(5)	898-908	2008
Oya A., Nakai A., Miyake H., Kawabata I., <u>Takehita T.</u>	Risk factors for peripartum blood transfusion in women with placenta previa: a retrospective analysis.	J. Nippon. Med. Sch.	75(3)	146-151	2008
Yagi S., Oda-Sato E., Uehara I., Asano Y., Nakajima W., <u>Takehita T.</u> , Tanaka N.	5-Aza-2'-deoxycytidine restores proapoptotic function of p53 in cancer cells resistant to p53-induced apoptosis.	Cancer. Invest.	26(7)	680-688	2008

Miyake H., Nakai A., <u>Takeshita T.</u>	Fetal heart rate monitoring as a predictor of histopathologic chorioamnionitis in the third trimester.	J. Nippon. Med. Sch.	75(2)	106-110	2008
Chihara H., Kawase R., Otsubo Y., Hiraizumi Y., <u>Takeshita T.</u>	Effect of insulin resistance improvement due to lifestyle intervention on overweight perimenopausal Japanese women: a preliminary study.	J. Nippon. Med. Sch.	75(1)	15-22	2008
Ishikawa A., Kudo M., Nakazawa N., Onda M., Ishiwata T., <u>Takeshita T.</u> , Naito Z.	Expression of keratinocyte growth factor and its receptor in human endometrial cancer in cooperation with steroid hormones.	Int. J. Oncol.	32(3)	565-574	2008
Kamoi S., Ohaki Y., Mori O., Kurose K., Fukunaga M., <u>Takeshita T.</u>	Serial histologic observation of endometrial adenocarcinoma treated with high-dose progestin until complete disappearance of carcinomatous foci-review of more than 25 biopsies from five patients.	Int. J. Gynecol. Cancer.	18(6)	1305-1314	2008
Hiraizumi Y., Nishimura I., Ishii H., Tanaka N., <u>Takeshita T.</u> , Sakuma Y., Kato M.	Rat GnRH neurons exhibit large conductance voltage- and Ca ²⁺ -Activated K ⁺ (BK) currents and express BK channel mRNAs.	J. Physiol. Sci.	58(1)	21-29	2008
Sugiura-Ogasawara M., Aoki K., Fujii T., Fujita T., Kawaguchi R., Maruyama T., Ozawa N., Sugi T., <u>Takeshita T.</u> , Saito S.	Subsequent pregnancy outcomes in recurrent miscarriage patients with a paternal or maternal carrier of a structural chromosome rearrangement.	J. Hum. Genet.	53(7)	622-628	2008

根岸靖幸, 稲垣真一郎, 熊谷善博, 竹下俊行, 高橋秀実	樹状細胞 樹状細胞 サブセットとその機 能 妊娠マウスにおけ る樹状細胞の解析	日本免疫学 会総会・ 学術集会 記録 (0919-1984)	38	205	2008
稲川智子, 阿部 崇, 峯 克也, 桑原慶充, 里見操緒, 富山僚子, 明楽重夫, 竹下俊行	弓状子宮は不育症の 原因になりうるか?	日本生殖 医学会雑誌 (1881-0098)	53(4)	282	2008
杉浦真弓, 川口里恵, 丸山哲夫, 小澤伸晃, 杉 俊隆, 竹下俊行, 齋藤 滋	染色体転座をもつ反 復流産患者の生児獲 得率に関する多施設 共同研究	日本生殖 医学会雑誌 (1881-0098)	53(4)	281	2008

免疫療法に関するアンケート

施設名	
担当者	

一般

1. 貴院の種別は？

- A 産婦人科医院・診療所(分娩を取り扱う)
- B 産婦人科医院・診療所(分娩を取り扱わない)
- C 大学病院
- D 大学以外の総合病院
- E 不妊専門クリニック・病院
- F その他

2. 日産婦生殖内分泌委員会報告(以下不妊症小委員会報告:齋藤滋小委員長)日産婦誌(Vol.56(6)、2004)について(複数回答可)

- A 掲載されたことを知らない
- B 掲載されたことは知っているが、読んでいない
- C 読んだ
- D 推奨に基づいて検査を行っている
- E 推奨に基づいて治療を行っている
- F その他

流産・不妊症に対する考え方についてお尋ねします。

1. 化学妊娠(流産)は流産回数にカウントしますか？

- A カウントする
- B カウントしない

2. 子宮外妊娠は流産回数にカウントしますか？

- A カウントする
- B カウントしない

3. 反復流産(2回の自然流産歴)症例に原因検索のスクリーニングを行いますか？

- A する
- B しない

実施状況について

1. 免疫療法を実施していますか？

- A 実施している
- B 昔は実施していたが今はしていない。
- C 実施したことがない。

1でBとお答えになった方への質問です。

2. いつまで(西暦何年まで)実施していましたか？

--

1でB. 今は実施していない、C. 実施したことがない とお答えになった施設への質問です。

3. 実施しない理由は？(複数回答可)

- A 免疫療法の効果に疑問があるから。
- B 副作用が心配だから。
- C 施設や人員に制約があるから。
- D 倫理委員会の承認が得られないから。
- E 保険適応がないから。
- F 米国FDAが原則禁止としたから
- G その他

以下、実施しているとお答えになった施設への質問です。

1. 年間治療総数(症例数)は？

- A 1-20
- B 21-50
- C 51-100
- D 101以上

適応について

1. 適応とする既往流産回数は？

- A 3回以上
- B 2回以上
- ◆以下の条件を満たすときは2回でも実施する。
 - a.過去の流産に染色体異常によるものがない
 - b.遮断抗体陰性
 - c.Th1/Th2高値なら
 - c.その他

2. 続発性習慣流産を適応としますか？

- A 適応とする
- B 適応としない

3. 免疫異常を検出するために行う検査は？

- A リンパ球混合培養(MLC)
- B リンパ球クロスマッチ(補体依存性細胞障害試験)
- C リンパ球クロスマッチ(フローサイトメトリーによる)
- D HLAタイピング
- E 末梢血NK細胞活性
- F Th1/Th2
- G その他()

4. 不育症小委員会報告では抗リン脂質抗体、抗核抗体などの自己抗体陽性例は適応から除外するとしています。貴施設ではどうしていますか？

- A 適応から除外する。
- B 適応としている。
- C 症例による。
- D その他()

方法について

1. リンパ球(単核球、白血球)に放射線照射を行いますか？

- A 行う。
- B 行わない。

2. 接種法

- A 皮内注射
- B 静脈内投与

分担研究報告書 13

分担課題：習慣流産に対する免疫療法ならびに抗凝固療法症例の臨床的検討

研究分担者 田中 忠夫（東京慈恵会医科大学・産婦人科・教授）
研究協力者 川口 里恵，梅原 永能，土橋 麻美子，高橋 絵理，齋藤 幸代，
和田 誠司（東京慈恵会医科大学・産婦人科・助教）
杉浦 健太郎，大浦 訓章（東京慈恵会医科大学・産婦人科・講師）

研究要旨

流産原因としての自己免疫異常、とくに抗リン脂質抗体陽性症例と同種免疫異常症例に対する治療成績を、臨床的背景因子と併せて検討した。

抗リン脂質抗体陽性症例に対する抗凝固療法は、約90%の症例で妊娠維持に成功したが、抗リン脂質抗体の種類、抗体価、あるいはアイソタイプなどにより抗凝固療法の方法を検討する必要がある。同種免疫異常に対する夫リンパ球用いた免疫療法は、約70%の成功率であった。同種免疫異常と診断する検査方法・基準を検討する必要がある。

A. 研究目的

妊娠初期の流産を繰り返す不育症（反復あるいは習慣流産）の原因は多岐に渡っているが、特に免疫学的因子が関与する病態は未だ完全には解明されておらず、実際の臨床に際して、その管理指針が定まっていないのが現状である。

そこで本研究では、流産原因とされている自己免疫異常とも関連する血栓性素因、ならびに同種免疫の応答異常の存在を明らかにし、また、それらを検出する適切な検査法ならびに有効な治療法の確立を目指す。

B. 研究方法

妊娠12週までの妊娠初期の自然流産を2回以上繰り返したために、精査・加療を目的として慈恵医大病院・不育症外来を受診した症例を対象とし、同意を得たうえで、以下に示す検査・治療を施行した。

1. 不育症原因スクリーニングのための検査項目

染色体検査・内分泌学的検査・子宮形態の検査などの一般的検査に加え、以下(1)に示す自己抗体を含む抗リン脂質抗体ならびに血液凝固因子の検査を行い、それらのすべてに異常を認めない症例に対しては(2)に示す同種免疫関連の検査を行った。

- 1) 抗DNA抗体、抗核抗体、抗cardiolipin抗体IgG・IgM (aCL-IgG・IgM)、抗cardiolipin- β 2GPI抗体(β 2GPI)、抗phosphatidylserine抗体IgG・IgM (aPS-IgG・IgM)、抗phosphatidylethanolamine抗体IgG・IgM (aPE-IgG・IgM)、lupus anticoagulant (LA)、protein-C活性および抗原量、protein-S活性および抗原量、血液凝固第XII因子。
- 2) natural killer (NK)細胞活性、抗HLA抗体、夫婦間混合リンパ球反応(MLR)、Th1/Th2細胞比率。

2. 治療方法の選択基準

一般的検査では異常を認めない症例について、前述(1)の自己抗体、ならびに抗リン脂質抗体の検査結果により、原則的に以下の基準にしたがって治療した。すなわち、(A) β 2GPIを除いた一つの項目のみ陽性を示す症例で、かつLA弱陽性、aCL-IgMあるいはaPS-IgMのみ陽性の症例に対しては、アスピリンを単独投与した。(B) LA強陽性、 β 2GPI陽性、aCL-IgG陽性、aPS-IgG陽性、aPE-IgGあるいはIgM陽性、あるいは二つ以上の項目が陽性の症例に対しては、アスピリン+柴苓湯+ヘパリンの併用を行った。なお、アスピリン(100mg/日)は妊娠前から服用し、妊娠32週まで投与した。柴苓湯(9g/日)は妊娠前から服用し、妊娠成立後に中止した。ヘパリン(5,000単位x2回/日)は胎嚢確認後から妊娠37週まで投与した。

また、一般的検査ならびに前述 (1) の検査で異常を認めない症例については、前述 (2) の同種免疫関連の検査結果により、原則として MLR 低値、抗 HLA 抗体陰性、NK 細胞活性高値、あるいは Th1/Th2 比率亢進のどれかに該当する症例に対して夫 (パートナー) リンパ球を用いた免疫療法を行った。リンパ球は放射線処理後、 $1-5 \times 10^7$ 個/生食水 1ml に調整し、妊娠前に 2 週間毎に 3 回、妊娠成立後にさらに追加免疫として妊娠 12 週まで 2 週間毎に上腕皮内に接種した。

3. 症例の内訳と臨床的背景因子

- 1) 2004 年 1 月から 2007 年 12 月までの間に受診した症例を対象に、抗凝固療法と免疫療法の治療成績を検討した。抗凝固療法の適応症例は 320 例、免疫療法の適応症例は 71 例であった。
- 2) 2001 年 11 月から 2005 年 7 月までの間に抗凝固療法を行った 156 症例を対象として、その治療成績と特に抗リン脂質抗体を中心とした検査結果ならびに臨床的背景因子との関連について検討した、
(倫理面への配慮)
施行に際しては事前に当院倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1. 抗凝固療法と免疫療法の治療成績 (2004 年 1 月から 2007 年 12 月までの症例)
これら症例では、治療成績と検査結果あるいは臨床的背景因子との関連性について現在解析中であり、ここでは、治療成績についてのみ示す。
抗凝固療法を行った 320 例のうち、229 例 (71.6%) に妊娠が成立した。アスピリン単独群では 73 例に妊娠が成立し、そのうち 53 例 (72.6%) の妊娠が維持された。ヘパリン併用群では 156 例に妊娠が成立し、そのうち 132 例 (84.6%) の妊娠維持に成功した。全体としてみると、妊娠が成立した 229 例中 185 例 (80.8%) の妊娠維持に成功した。リンパ球治療を行った 71 例のうち、43 例 (60.6%) に妊娠が成立し、そのうち 28 例 (65.1%) の妊娠維持に成功した。
2. 抗凝固療法の治療成績と検査結果・臨床的背景因子との関連
 - 1) 臨床的背景因子
2001 年 11 月から 2005 年 7 月までの間に抗凝固療法を行った 156 例の臨床的背景因子は、全体としてみると年齢は 33.9 ± 4.9 歳

(平均±標準偏差、以後同様)、流産回数は 2.86 ± 0.96 回であった。156 例のうち原発性流産は 116 例で、年齢は 33.3 ± 4.9 歳、流産回数は 2.80 ± 0.89 回、続発性流産は 40 例で各々 35.6 ± 4.4 歳、 3.03 ± 1.21 回であった。これらの間に統計学的に有意差は認めなかった。

2) 抗リン脂質抗体の出現頻度

156 例についての抗リン脂質抗体の出現頻度は、LA: 34.0%、 $\beta 2GPI$: 0.7%、aCL-IgG: 19.9%、aCL-IgM: 53.6%、aPS-IgG: 12.4%、aPS-IgM: 53.7%、aPE-IgG: 22.0%、aPE-IgM: 20.6%であった。それらの出現頻度は、原発性と続発性流産との間に差はなかった。

3) 治療成績

156 例のうち 103 例 (66.0%) に妊娠が成立した。そのうち 91 例 (88.4%) は妊娠維持に成功し、12 例 (11.6%) はまた流産した。流産症例の絨毛染色体検査の結果、10 例は正常核型であったが 2 例に異常を認めた。したがって以後の治療成績の解析からはそれらを除き 101 例を対象とした。

(1) 臨床的背景因子との関連性

妊娠維持に成功した 91 例の年齢は 34.0 ± 4.3 歳、流産回数は 2.76 ± 0.95 回、流産した 10 例のそれは各々 34.0 ± 3.4 歳、流産回数は 3.10 ± 0.88 回で、両者の間に差は認めなかった。

(2) 抗リン脂質抗体の種類との関連性

最も妊娠維持率が低かったのは aPS-IgM 陽性例の 88.1%であり、その他の抗リン脂質抗体陽性例はすべて 90%以上を示した。しかし、陽性抗リン脂質抗体の種類と妊娠維持率との間に差はなかった。また、陽性抗体数別に妊娠維持率をみると、一種類のみの症例では 30 例中 86.7%、複数種類の陽性例では 71 例中 91.5%であり、両者の間に差はなかった。さらに抗体のアイソタイプ別の妊娠維持率をみると、IgM のみの陽性例では 45 例中 88.9%、IgG のみ、あるいは IgG および IgM 陽性例では 56 例中 91.1%であり、これも両者の間に差はなかった。

抗凝固療法の種類と妊娠維持率との関連をみると、抗リン脂質抗体の IgG 陽性例あるいは複数種類の陽性例では、アスピリン単独治療で各々 78.6%と 85.0%、アスピリン+ヘパリン併用療法では各々 95.2%と 94.1%であり、後者の妊娠維持率が高い傾向であったが、それらの間に有意差は認めなかった。

D. 考察

近年、自己免疫異常と関連する抗リン脂質抗体の存在、あるいは血液凝固因子の異常などによる血栓性素因が流産原因として注目され、それらに対する抗凝固療法の有効性が報告されてきた。しかし、抗リン脂質抗体の種類、力価、あるいはアイソタイプの種類などと抗凝固療法の種類、あるいは治療成績との関連は未だ十分に検討されておらず不明な点が少ない。

今回報告した症例に限っては、陽性抗リン脂質抗体の数あるいはアイソタイプによりアスピリン療法とアスピリン+ヘパリン併用療法を使い分けたが、いずれも高い妊娠維持率を得た。したがって、抗リン脂質抗体のIgM 単独陽性例ではアスピリン療法だけでも有効であり、ヘパリン併用療法は不必要かもしれない。今後、さらに臨床的背景因子との関連も加えて解析する予定である。

また、母児間の同種免疫応答異常に起因する流産の存在も知られているが、それを検出する適切な検査、そして行われている夫リンパ球などを用いた免疫療法の有効性の評価は定まっていない。現在、71 症例の解析中である。

E. 結論

今回は中間報告として、現在までに蒐集した習慣流産例の治療成績を中心にまとめた。抗リン脂質抗体陽性例では抗凝固療法により高い妊娠維持率が得られ、同種免疫異常と思われる症例に対する夫リンパ球免疫治療は約65%の妊娠維持率であった。

抗凝固療法あるいは免疫療法のより厳密な適応基準を決めることにより、一層の効果を得ることができるとと思われる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kawaguchi R., Shimokawa T., Umehara N., Nunomura S., Tanaka T., Ra C. : Priming of peripheral monocytes with prolactin sensitizes IFN gamma-mediated indolamine 2,3 dioxygenase expression without affecting IFN-gamma signaling. *J. Reprod. Immunol.* 77 (2) :117-125, 2008.

2. 学会発表

- 1) Kamide T., Kawaguchi R., Tanaka T., et al. : The significance of anti-phospholipid antibodies (aPLs) on obstetrical complications : Analyses from the incidence of aPLs and the placental pathology. 14th International Federation of Placenta Associations Meeting. September 10-13, 2008. Seggau Castle, Austria.
- 2) Dobashi M., Kawaguchi R., Tanaka T., et al. : Serum levels of antiphospholipid antibodies are pathologically induced after the immunization with paternal lymphocytes in patients of recurrent spontaneous abortion : Incidence and therapeutic outcome. 14th International Federation of Placenta Associations Meeting. September 10-13, 2008. Seggau Castle, Austria.
- 3) Umehara N., Kawaguchi R., Tanaka T., et al. : Possible mechanisms of IUGR caused by antiphospholipid antibodies : Analyses from our IUGR model mouse. 14th International Federation of Placenta Associations Meeting. September 10-13, 2008. Seggau Castle, Austria.
- 4) 川口里恵, 田中忠夫他: Prolactin はブラ イミング作用により IFN- γ による単球 IDO の発現を増強し妊娠維持に関与する. 第60回日本産科婦人科学会. 2008年4月12日-15日. 横浜.
- 5) 土橋麻美子, 川口里恵, 田中忠夫他: 夫リンパ球免疫療法は抗リン脂質抗体の産生を誘導する. 第60回日本産科婦人科学会. 2008年4月12日-15日. 横浜.
- 6) 上出泰山, 川口里恵, 田中忠夫他: 産科合併症における抗リン脂質抗体および凝固因子異常の関与. 第60回日本産科婦人科学会. 2008年4月12日-15日. 横浜.
- 7) 川口里恵: 着床から妊娠維持におけるプロラクチンの役割- IDO の発現増強を介して. 第53回日本生殖医学会学術講演会. (シンポジウム) 2008年10月23日-24日. 神戸.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawaguchi R., Shimokawa T., Umehara N., Nunomura S., Tanaka T., Ra C.	Priming of peripheral monocytes with prolactin sensitizes IFN gamma-mediated indolamine 2,3 dioxygenase expression without affecting IFN-gamma signaling.	J. Reprod. Immunol.	77(2)	117-125	2008

分担研究報告書 14

分担課題：本邦における不育症のリスク因子と各病態の治療成績に関する調査

研究分担者 小澤 伸晃 国立成育医療センター周産期診療部医長

研究要旨

国立成育医療センター周産期診療部不育診療科を受診された不育症患者を対象とし、不育症に関連すると考えられる遺伝的要因、免疫学的要因、血液凝固学的要因、子宮形態的要因等の陽性傾度を明らかにすると同時に、各要因別の治療法の有効性を検討し、最終的に不育症診療を確立することを目指しているが、今年度は23組の不育症患者が新たに登録された。要因別の診療成績の検索では、今回は子宮奇形、抗PE抗体、XII因子活性に注目し治療成績を検討したが、子宮奇形患者は10例認められ、のべ11例の予後が確認できた妊娠例中、4症例で生児獲得に成功した（36.4%）。また抗PE抗体陽性あるいはXII因子活性低下患者に対しては、抗凝固療法を18例に施行し、55.6%の症例で生児獲得に成功した。今後さらに症例数を蓄積すると同時に、多施設での結果を集積して解析する予定である。

A. 研究目的

全妊娠の約15%に発生する流産を繰り返す場合は不育症と呼称され、全女性の約2~5%は不育症患者であると推定されているが、現状では不育症に対するスクリーニング検査法や治療法は確立されているとは言えない。そのため患者夫婦の精神的ならびに肉体的負担は大きく、不必要な検査あるいは治療が強いられている場合もある。また我が国では不育症に造詣が深い専門医も決して多くはない。

本研究では多施設共同研究により、不育症に関連すると考えられる遺伝的要因、免疫学的要因、血液凝固学的要因、子宮形態的要因等について統計学的に分析し、各要因別の治療法の有効性を前方視的研究で解析した。最終的にはEBM（evidence-based medicine）に基づいた不育症の診断、検査、および治療に関する指針を確立することを目的とする。また得られた研究成果は一般にも公開して、不育症に対する医療の質を向上させるとともに、患者夫婦が積極的に診療を受けられる環境づくりを行う予定である。

B. 研究方法

【研究対象】

国立成育医療センター周産期診療部不育診療科を受診された不育症患者を対象とした。不育症患者の定義は、以下のいずれかを有する夫婦とした。

1. 妊娠10週未満の2回以上の連続する流産（化学流産を含まない）（続発性を含める）
2. 原因不明の妊娠10週以降（CRL（頭殿長）でも10週以上の大きさを有する）の1回以上の流・死産
3. 1回以上の重症の妊娠高血圧症候群（妊娠中毒症）の既往

【不育症一般検査】

当院で通常行っている不育症原因検索のための一般検査を患者夫婦に説明後施行した。尚、現在行っている検査項目は以下の通りである。

1. 遺伝学的検査
夫婦染色体、流産胎児染色体検査
2. 免疫学的検査
抗核抗体
抗カルジオリピン抗体 IgG/IgM
抗カルジオリピン- β_2 GPI 抗体
抗PE抗体 IgG/IgM
抗PS抗体 IgG/IgM
3. 血液凝固検査
ループスアンチコアグラント
APTT/PT
XII 因子
プロテインC/S 活性、抗原
4. 内分泌学的検査
FSH、LH
テストステロン
F-T3、F-T4、TSH
プロラクチン
空腹時血糖、インシュリン
高温期プロゲステロン

5. 解剖学的検査

子宮卵管造影

子宮鏡 (症例により選択)

MRI (症例により選択)

【不育症患者の管理】

前記の不育症一般検査の結果に基づいて、治療方針を決定し妊娠管理を行った。患者背景、臨床経過、検査結果、治療方法、治療結果などの診療情報を記載したシートを作成し、データを解析した。

当院で通常行われる治療法を以下に示すが、今回は特に子宮奇形(2002年1月~2007年12月)、抗PE抗体陽性(2002年1月~2006年12月)、XII因子活性の低下(2002年1月~2006年12月)を認めた症例を中心に検討を行った。

1. ヘパリン治療
2. 低用量アスピリン療法
3. プロゲステロン補充療法
4. 甲状腺疾患治療、糖尿病治療
5. 高PRL血症治療薬
6. 手術(子宮形成術、内膜ポリープ除去、子宮筋腫核摘出、頸管縫縮術)

尚、治療を行うも流産に至った場合は、流産絨毛染色体検査を行い、胎児側要因による流産であるかどうかの鑑別を行った。

(倫理面への配慮)

当院での通常の臨床行為に対する調査研究で必要とされる、「国立成育医療センター診療情報の2次利用に関する規程」に基づいて臨床データを集約し解析を行った。

C. 研究結果

1) 不育症患者におけるリスク因子の抽出と治療効果の判定

2008年4月から10月までの当院初診患者で一般検査を当院で行った症例をデータベース上に登録したが、これまでに計23組の患者夫婦が登録された。一般検査結果ならびに各種治療による妊娠成績を表1に示す。妻の平均年齢は35.5歳、BMIは20.1であり、既往平均流産回数(20週未満)は2.6回であった。計7例で妊娠が成立しているが、いずれも現在妊娠継続中となっている。症例数は少ないが、染色体異常は2例に認められた。いずれも女性側であり、核型は45,XX,der(13;14)(q10;q10)46,XX,inv(9)(p12q13)/47,XXX,inv(9)(p12q13)=28/2である。また抗リン脂質抗体強陽性を1例に認めた。

2) 子宮奇形患者の予後調査

子宮奇形を有する患者を対象に、その後の妊娠成績を後方視的に検討した。2002年1月から2007年12月までの当院初診患者を対象に子宮奇形患者を抽出した。子宮奇形の内訳とその後の妊娠成績を表2に示す。従来の分類様式に適合しない奇形を2例に認めた。手術を施行した症例は3例であり、のべ11例の予後が確認できた妊娠例中、4例の妊娠成功例が認められた(36.4%)。症例数が少ないため、手術を行った群と行わなかった群とを比較して検討することはできなかった。

3) 抗PE抗体陽性患者、XII因子活性低下患者の予後調査

2002年1月から2006年12月までの当院初診患者を対象に、抗PE抗体IgG/IgM陽性、あるいはXII因子活性低下で妊娠の成立した患者を抽出し、その妊娠成績を検討した。尚、各々のカットオフ値は以下のように設定した。

抗PE抗体IgG(キニノーゲン+):0.300

抗PE抗体IgM(キニノーゲン+):0.450

XII因子活性:50%

抗PE抗体IgG陽性患者は5例、抗PE抗体IgM陽性患者は12例、XII因子活性低下患者は2例に認められた。妊娠締結の明らかな症例のなかでは、抗凝固療法などにより、55.6%(10/18症例)の症例で生児獲得に成功した(表3)。

D. 考察・E. 結論

本研究では、多施設共同研究により不育症に対する診療体制を確立することを目指している。今回の分担研究成果である、当院で不育症患者に対して行っている一般的な検査の陽性率や各種治療法の妊娠成績と、他の施設における臨床成績とを本研究の主幹施設に集積し、今後統計学的解析により不育症患者におけるリスク因子の抽出と治療効果の判定を行っていく予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ozawa N., Maruyama T., Nagashima T., Ono M., Arase T., Ishimoto H., Yoshimura Y.: Pregnancy outcomes of reciprocal translocation carriers who have a history of repeated pregnancy loss. *Fertil. Steril.* 90(4):1301-1304, 2008
- 2) Sugiura-Ogasawara M., Aoki K., Fujii T., Fujita T., Kawaguchi R., Maruyama T., Ozawa N., Sugi T., Takeshita T., Saito S.: Subsequent pregnancy outcomes in recurrent miscarriage patients with a paternal or maternal carrier of a structural chromosome rearrangement. *J. Hum. Genet.* 53(7):622-628, 2008

2. 学会発表

なし

H. 知的財産件の出願・登録状況

(予定も含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし