

図6 PZおよびFXの分泌におけるプロペプチドとGlaドメインの役割

A, B: プロペプチド(pro)とGlaドメインを交換したPZ(A)とFX(B)の分泌をWestern blottingで解析した。PZ^{PMut}はプロペプチド切断部位の変異体である。W: ワルファリン添加, K: ビタミンK添加。C: プロペプチド(pro)とGlaドメインを融合したMetLucの分泌。ビタミンK(K)添加時のZ_{pro}X_{Gla}^{MetLuc}の活性を1として比較した。W: ワルファリン添加。**P<0.005, ***P<0.001

患者から、PZ遺伝子の変異(E30Q)を同定した¹⁸⁾。E30はGlaドメイン内にありGla化される13個のグルタミン酸残基の1つであり、ビタミンK依存性蛋白質間でよく保存されている残基である(図1-B)。E30Q変異体を安定的に導入したBHK細胞をビタミンKで処理した場合でも、培地中への分泌が認められない(図8-A)。興味深いことに、ビタミンKを処理した細胞内でE30Q変異体のGla化が認められ(図8-A)、小胞体からゴルジ体への移行も観察されている(図8-B)。さらに、野生型PZと共発現させた場合、野生型PZの分泌を抑制する(図9)。これらの結果から、E30Q変異体はGla化後のGCXからの解離になんかの障害

があるのではないかと推測される。

同じ残基について、E30KがSNPとしてデータベースに登録されている(NCBI Reference SNP Cluster Report : rs3024778)。しかしながら、E30Kはその頻度がきわめて低くわれわれの解析では健常人からはまったく検出されないこと¹⁹⁾、またE30Qと同様にcDNA発現実験で分泌障害を示すこと(岩田, 一瀬; 未発表)から、PZ低下をもたらす変異である可能性がきわめて高い。

なお、E30Q同様にGla化されるE11, E17に変異を導入した場合、特にE17についてはビタミンK依存性蛋白質間でよく保存されているにもかかわらず、分泌の障害は認められていない(張, 一

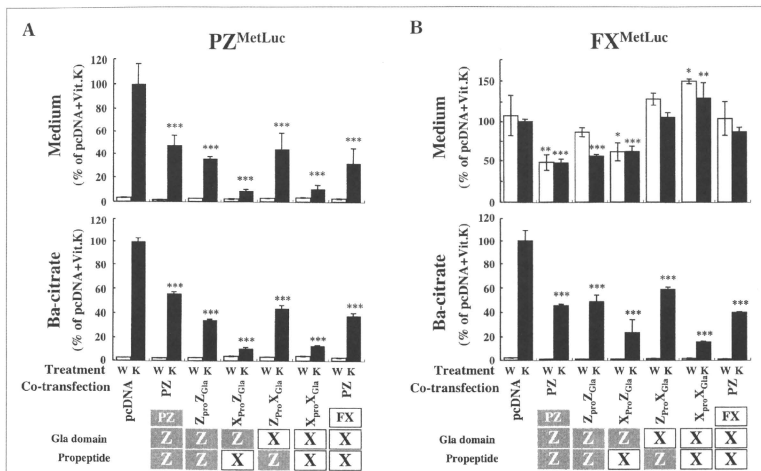


図7 プロペプチド-Gluドメインminiconstructのco-transfectionによるPZ^{MetLuc}(A)およびFX^{MetLuc}(B)分泌の抑制
 上段：培地中のルシフェラーゼ活性，下段：クエン酸バリウム吸着回収された活性． Miniconstructを含まないベクターをco-transfectし， ビタミン K を添加したときの活性を100%として比較した． W：ワルファリン添加， K：ビタミン K 添加． **P*<0.05， ***P*<0.005， ****P*<0.001

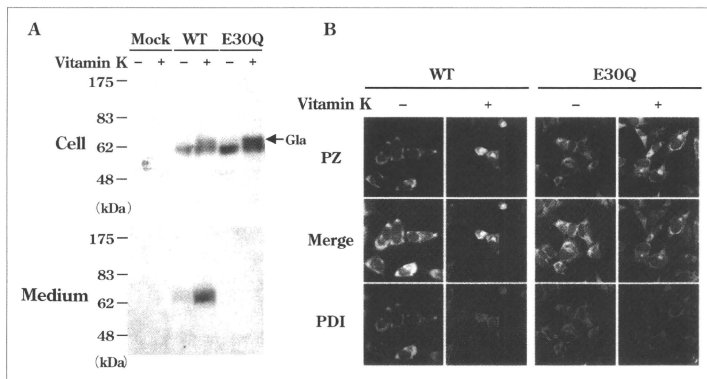


図8 BHK細胞におけるE30Q変異PZの分泌障害

A：野生型(WT)とE30Q PZ cDNAを恒常性に導入したBHK細胞内および培養培地中のPZのWestern blotting解析． 矢印はGlu化したPZの移動度を示す． B：野生型PZ(WT, 左)， E30Q変異体(右)を発現しているBHK細胞の蛍光免疫染色像． PZをFITC標識(緑)， 小胞体マーカーである protein disulfide isomerase(PDI)をRhodamine標識(赤)二次抗体で検出した．

瀬；未発表)． また， PZのE30に対応するFXのE29に変異を導入した場合には， Glu化FXの分泌の低

下が観察されており(張， 一瀬；未発表)， PZの分泌におけるE30の重要性が窺われる．

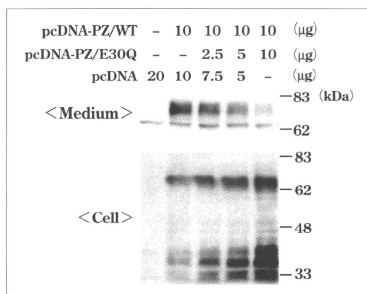


図9 E30Q変異体による野生型PZ分泌の抑制
野生型PZとE30Q変異体発現ベクターをBHK細胞にco-
transfectしたときの培地中と細胞内のPZをWestern
blottingで解析した。

分泌過程の違いがビタミンK 依存性 蛋白質の血中レベルの調節メカニズムの 一部を担っている可能性がある

MetLucを用いた分泌アッセイは、同一のルシフェラーゼ活性として測定することから、異なる分子間の分泌効率の直接的な比較を可能とする。FVII, FIX, FXならびにPZのMetLuc融合cDNAを同一の発現ベクターに挿入し、ヒト肝がん由来のHepG2細胞で発現させた場合、ヒト血中の濃度比に似た分泌ルシフェラーゼ活性の違いを示す(図10)。この結果は、遺伝子発現調節よりもむしろ、分泌過程を含めた翻訳後修飾がビタミンK 依存性蛋白質の血中濃度を調節している可能性を示唆するものとして興味深い。

以上のように、PZの分泌様式は特異的な翻訳後修飾と密接に関連しており、きわめてユニークである。PZを含めたビタミンK 依存性蛋白質の分泌の選択性も予想され、細胞内での選択的輸送装置(積荷受容体)が存在するかどうか、今後さらに追求していく予定である。

文 献

- 1) Seijima H, Hayashi T, Deyashiki Y, et al. Primary structure of vitamin K-dependent human protein Z. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 171: 661.
- 2) Ichinose A, Takeya H, Espling E, et al. Amino acid sequence of human protein Z, a vitamin K-depend

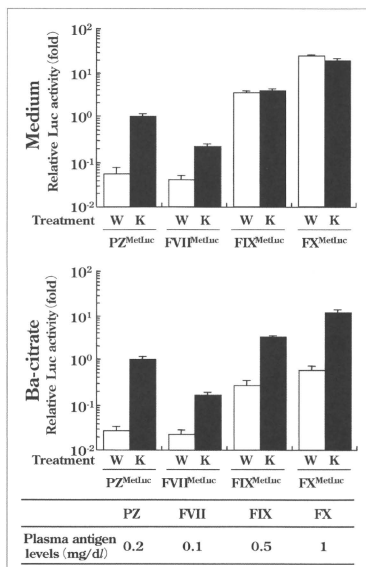


図10 HepG2細胞におけるMetLuc融合PZ, FVII, FIX, FXの分泌

PZ^{MetLuc}のビタミンK 添加時(K)の活性を1として比較した。下段には、各因子のヒト血漿中の正常濃度を示した。W:ワルファリン添加

dent plasma glycoprotein. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 172: 1139.

- 3) Yin ZF, Huang ZF, Cui J, et al. Prothrombotic phenotype of protein Z deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 6734.
- 4) Broze GJ Jr. Protein Z-dependent regulation of coagulation. *Thromb Haemost* 2001; 86: 8.
- 5) Furie B, Bouchard BA, Furie BC. Vitamin K-dependent biosynthesis of gamma-carboxyglutamic acid. *Blood* 1999; 93: 1798.
- 6) Greenberg DL, Davie EW. Introduction to hemostasis and the vitamin K-dependent coagulation factors. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, et al, editors. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. NY: McGraw-Hill; 2001. p. 4293-326.

- 7) Hansson K, Stenflo J. Post-translational modification in proteins involved in blood coagulation. *J Thromb Haemost* 2005 ; 3 : 2633.
- 8) Presnell SR, Stafford DW. The vitamin K-dependent carboxylase. *Thromb Haemost* 2002 ; 87 : 937.
- 9) Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, et al. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation deficiency type 2. *Nature* 2004 ; 427 : 537.
- 10) Li T, Chang C-Y, Jin D-Y, et al. Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase. *Nature* 2004 ; 427 : 541.
- 11) Wallin R, Hutson SM. Warfarin and the vitamin K-dependent γ -carboxylation system. *Trends Mol Med* 2004 ; 10 : 299.
- 12) Miletich JP, Broze GJ Jr. Human plasma protein Z antigen : range in normal subjects and effect of warfarin therapy. *Blood* 1987 ; 69 : 1580.
- 13) Souri M, Iwata H, Zhang WG, et al. Unique secretion mode of human protein Z : its Gla domain is responsible for inefficient, vitamin K-dependent and warfarin-sensitive secretion. *Blood* 2009 ; 113 : 3857.
- 14) Markova SV, Golz S, Frank LA, et al. Cloning and expression of cDNA for a luciferase from the marine copepod *Metridia longa* : a novel secreted bioluminescent reporter enzyme. *J Biol Chem* 2004 ; 279 : 3212.
- 15) Sugawara H, Iwata H, Souri M, et al. Regulation of human protein Z gene expression by liver-enriched transcription factor HNF-4alpha and ubiquitous factor Sp1. *J Thromb Haemost* 2007 ; 5 : 2250.
- 16) Fair DS, Plow EF, Edgington TS. Combined functional and immunochemical analysis of normal and abnormal human factor X. *J Clin Invest* 1979 ; 64 : 884.
- 17) Stanley TB, Jin DY, Lin PJ, et al. The propeptides of the vitamin K-dependent proteins possess different affinities for the vitamin K-dependent carboxylase. *J Biol Chem* 1999 ; 274 : 16940.
- 18) Souri M, Koseki-Kuno S, Iwata H, et al. A naturally occurring E30Q mutation in the Gla domain of protein Z causes its impaired secretion and subsequent deficiency. *Blood* 2005 ; 105 : 3149.
- 19) Iwata H, Souri M, Kemkes-Matthes B, et al. An additional Glu30Lys substitution in the Gla domain of the protein Z gene is not a common polymorphism but a rare mutation, which would cause its deficiency. *J Thromb Haemost* 2005 ; 3 : 2360.

*

*

*

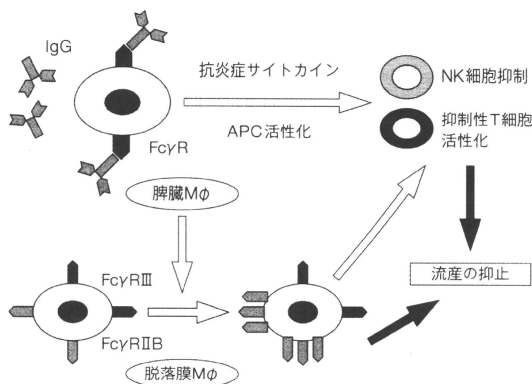


図2 免疫グロブリンによる流産抑止作用機構 (仮説)

g/kgを3日間腹腔内投与したところ、inact型Igでは流産率が10%に減少し、流産抑止効果が認められたが、F_{ab}型Igでは流産率は変化しなかった。流産抑止効果は、IgのFc部分を介すると思われる。0・8g/kg、3日間の投与方法によって最大の流産抑止効果が得ら

れたが、これはヒトHIVIgに用いられる投与量に近似する。Ig投与非妊娠ドナーマウスから脾細胞を分離し、poly(I:C)投与妊娠レシビエントマウスの尾静脈から移入した(養子移入実験)。この養子移入実験の結果、Ig刺激脾細胞移入によって、流産率は6

%に抑制された。carboxyfluorescein diacetate succinimidyl ester (CFSE) 標識脾細胞の養子移入実験によると、移入細胞はレシビエントの脾細胞中の0・75(2・45%、全胎盤単核球中の0・33)0・81%に確認された。特に胎盤単核球においては、移入細胞に占めるCD11陽性細胞(Mφ系)の割合が高かった。また、Ig投与により脾臓でSIL-10 mRNA発現が増加し、胎盤におけるIFN- γ 、TNF- α mRNA発現が減少した¹⁹⁾。

このようにIg投与およびIg刺激脾細胞養子移入により、免疫学的生殖不全マウスの流産が抑止されることが明らかとなった。作用機構として、Mφ Fc γ Rブロックによる抗体依存性細胞傷害の抑制補体および免疫複合体介在性傷害の減弱、Fc γ R II Bを介するB細胞抑制、ならびにTh1細胞の抑制などが考えられている。母児接点でのMφの修飾、炎症作用のほか、脾細胞の機能的修飾を介する間接的作用も流産抑止機構に関与していると考えられる(図2)。

参考文献

1) Yamada H, et al: Am J Reprod Immunol 50: 351, 2003. 2) Yamada H, et al: Am J Reprod Immunol 46: 132, 2001. 3) Yamada H, et al: Am J Reprod Immunol 51: 241, 2004. 4) Yamada H, et al: Mol Hum Reprod 11: 451, 2005. 5) Yamada H, et al: Hum Reprod 18: 616, 2003. 6) Kazatchkine MD, et al: N Engl J Med 345: 747, 2001. 7) Carreras LD, et al: Lancet 2: 393, 1988. 8) The German RSA/WIG Group, et al: Br J Obstet Gynaecol 101: 1072, 1994. 9) Christiansen OB, et al: Hum Reprod 10: 2690, 1995. 10) Coulan CB, et al: Am J Reprod Immunol 34: 333, 1995. 11) Perrino A, et al: Hum Reprod 12: 2388, 1997. 12) Stephenson MD, et al: Am J Reprod Immunol 39: 82, 1998. 13) Jablonowska B, et al: Hum Reprod 14: 838, 1999. 14) Yamada H, et al: Hum Reprod 13: 2620, 1998. 15) Morikawa M, et al: Am J Reprod Immunol 46: 399, 2001. 16) Shimada S, et al: Am J Reprod Immunol 62: 301, 2009. 17) Yamada H, et al: Am J Reprod Immunol 49: 84, 2003. 18) Shimada S, et al: Am J Reprod Immunol 50: 104, 2003. 19) Takeda M, et al: Mol Hum Reprod 13: 807, 2007.



表2 原因不明、難治性習慣流産に対するHIVIgの成績

妊娠帰結		合併症	
生産	38	早産	
自然流産	14	胎児発育遅延	5 (13%)
染色体正常	2	奇形(口唇裂)	1 (3%)
染色体異常	10	母体副作用	
核型不明	2	発疹・発熱	8 (15%)
子宮内胎児死亡(31週)	1	d-dimer上昇	3 (6%)

素有効率: 72%(38/53)

染色体異常流産を除いた有効率: 88%(38/43)

8回であった。表2に妊娠初期HIVIgによる妊娠帰結および合併症を示す。38例で生児が得られ、14例が流産に至った。流産では絨毛培養による染色体核型分析を行った。10例で胎児染色体異常が確認され、2例は染色体正常であり、2例は絨毛培養が不良で核型分析不可能であった。染色体異常頻度が高いのは、対象が比較的高齢であるためと思われる。胎児染色体

異常による自然流産では治療効果判定は不可能であるため、この10例を除いて治療効果を判定すると有効率は88%(38/43)であった。難治症例にもかかわらず有効率は高く、妊娠初期HIVIgは難治性習慣流産(原因不明、4回以上の流産歴)に有用であると考える。妊娠初期HIVIgの問題点や留意点を以下にまとめる。

①母児に対する安全性は確立されていない。HIV欠損症やIgアレルギーがある場合は、HIVIgは禁忌である。感染症(HIV、HCV、バルボウイルスB19)、アナフィラキシーや過粘稠度症候群を起こす可能性がある。表2に示すような母体副作用が観察された。途中で1日延期した1人を除き、HIVIg治療を中止するほどの副作用は認めなかった。

②免疫修飾作用を期待して投与量を100gとした。諸外国報告での20〜30gでは、効果はほとんどないと考える。しかし、60〜80gでの検討は今後考慮できる。

③投与時期は、おおよそ妊娠4週5日〜5週2日の間に開始した。

子宮内に胎嚢は確認できるが、エコーで胎芽がまだ確認できない時点である。妊娠5〜7週における母児接点での免疫修飾作用を薬理効果として想定している。

④HIVIgによるヒト免疫修飾

習慣流産女性で、HIVIgの際に末梢血NK細胞活性や比率を測定した。HIVIg直前(妊娠4〜5週)のNK細胞活性(平均41%)はHIVIg終了後15%に抑制され、この抑制は10週まで維持された。同様に、CD56陽性CD16陰性(3・5%)、CD56陽性CD16陽性(16・8%)の細胞比率もそれぞれ3・0%、11・1%に抑制された¹⁵⁾。また、HIVIgにより、末梢血NK細胞で抑制型レセプターCD94の発現が上昇した¹⁶⁾。血清中のTh1およびTh2サイトカイン値の変化をELISA法で解析した結果、IL-4、IL-10、TNF- α 、IFN- γ 値は、HIVIg後に上昇した。フローサイトメトリー法による末梢血Th1/Th2細胞比率は、投与後に低下した¹⁷⁾。

HIVIgには、ヒト末梢血でNK細胞活性を抑制し、Thバランスを

修飾する作用があることが分かった。M ϕ の活性化が血清サイトカイン値上昇に関与しているのかも示れない。

免疫学的生殖不全マウスモデル・免疫グロブリンの流産抑制作用の解析

ヒト母児接点におけるHIVIg作用機構の解明手法には、倫理的にも問題があるため、動物モデルを作製してIgの流産抑制機構を解析した。poly(I:C)誘導の免疫学的生殖不全マウスモデルを作製した。CBA/J×DBA/2J妊娠マウスにpoly(I:C)60〜200 μ gを腹腔内投与して胎仔吸収率(流産率)を調べた結果、poly(I:C)用量依存性に流産率が上昇し、200 μ g腹腔内投与によって、最大限の流産率55%が得られた。poly(I:C)負荷によって、マウス子宮でIFN- γ 、TNF- α 、NOS2、AIF mRNA発現が上昇した¹⁸⁾。

この免疫学的生殖不全マウスモデルにpoly(I:C)腹腔内投与後、inactin[®] Fab型IgO・8



果ではなく、染色体正常流産の発症原因に関連すると考えられる⁵⁾。ほかに妊娠初期の末梢血中 macrophage inhibitory cytokine 1 (MIC-1) の低値が自然流産原因と関連することを示す報告も散見でき⁶⁾。

前記一連の我々の研究結果から、原因不明習慣流産や染色体正常流産の原因として、局所ないし全身のMφとT細胞の機能異常およびNK細胞の細胞傷害活性亢進を想定し、immunodysregulation説として提唱している⁴⁾。

習慣流産に対する免疫グロブリン療法

(1) 免疫グロブリンの作用機構

免疫グロブリン療法 (IVIg) は、約30年前に特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) でその有効性が確認されて以来、大規模症例対照研究により⁷⁾ Guillain-Barré症候群 (GBS)、慢性炎症性脱髄性多発根神経障害、重症筋無力症、皮膚筋炎、川崎病、移植片対宿主病、多発性硬化症、自己免疫性ぶどう膜炎、抗好中球細胞質自己抗体陽

性血管炎などの自己免疫疾患や炎症性疾患において、その有効性が確定した。現在、自己免疫性血友病、抗リン脂質抗体症候群、多発性筋炎、全身性エリテマトーデス (SLE)、クローン病で有効性が期待されている。重要なことは、0.4g/kg、5日間に代表されるような大量療法でなければ、前記疾患の多くに対してその効果は認められない点である。

想定される一般的なIVIgの作用機構⁸⁾を以下にまとめる。
①Fcセプター(R)・MφFcγRのプロック(ITP)、MφFcγRのブロック(ITP)、Mφ抑制型FcγR II Bの誘導(ITP)、抗体依存性細胞傷害の抑制・脱髄神経疾患。

②炎症・補体介在性傷害の減弱(川崎病、皮膚筋炎、免疫複合体介在性炎症の抑制(糸球体腎炎)、IL-1産生の抑制(川崎病、GBS))。

③B細胞・抗体・自己抗体に対する抗イデオタイプ作用(自己免疫性血友病)、FcγR II Bを介した抗体産生抑制。

④T細胞・Th1サイトカイン産

生の抑制(多発性硬化症、ブドウ膜炎、スパー抗原の中和)。

⑤細胞増殖の調節

(2) 習慣流産に対するIVIg: 過去

無作為二重盲検法の問題点

習慣流産に対するIVIgは、1988年に抗リン脂質抗体陽性の不育症患者に初めて実施された⁹⁾。原因不明の習慣流産に対しては、無作為二重盲検法によって主に90年代に有効性が検討された^{8)・13)}。しかし、Coulamら¹⁰⁾がIVIgの有効性を認めた以外、他の五つの検討ではプラセボに比べ有意な生児獲得率の上昇を確認できなかった。

しかしながら、これらの報告のstudy designに以下の問題点が指摘できる。①流産に至った場合、胎児染色体核型分析がほとんど実施されていない。治療効果は無効と判定される染色体正常流産と、いかなる治療もその致死性を変えることができない染色体異常流産を一緒にして無効と判定している。②対象として軽症例(2~3回流産)が多く、症例が少ない。検出力が足りない。③投与量が少なく、せいぜい20~30g/週である。免

疫修飾作用を期待するのであれば、前述のように短期間大量投与をしなければならぬと考える。

(3) 妊娠初期IVIg: 我々の適応・用法と成績

難治性である、つまり4回以上の自然流産歴があり、かつ精査によっても原因不明な習慣流産を対象とし、1993年から妊娠初期IVIgを実施してきた¹⁴⁾¹⁵⁾。以下の要件を満たす症例をIVIgの対象とした。①不育症に関する諸検査を施行し原因不明である。②4回以上の自然流産歴があり、主に妊娠初期流産である。③免疫グロブリン(IgAアレルギーやIgA欠損症がない。④文書にて同意が得られる。

投与量と期間は、免疫修飾作用とその有効性が証明されているITPに準じて、Inject型Ig20g/日、5日間(合計100g)とし、追加投与は行わなかった。既往流産時期に達する前にIVIgを完了することを意図して、原則として妊娠4~5週に治療を開始した。

これまで53妊娠に実施した。年齢は24~44歳、既往流産回数は4



問診：家族・既往歴，
既往流産歴，
月経歴

→ 双手診
超音波断層法

1. 血液検査
血液型、生化学
血液凝固系 (CBC, APTT, 凝固因子、
Fib, AT III, PS, PC, d-dimer)
血清学的検査
梅毒血清反応、トキソプラズマ抗体
HB抗原、HCV抗体
2. 免疫学的検査
抗リン脂質抗体 (LA, aCL, aCLβ2GPI)
ANA, aDNA, 免疫グロブリン、補体価
NK細胞活性・細胞比率
不規則抗体、血液型不適合検査
3. 内分泌検査
黄体機能検査
(BBT, E2, P4, 子宮内膜日付診)
甲状腺機能検査
75gブドウ糖負荷試験
LH, FSH, プロラクチン、テストステロン
4. 夫婦染色体検査
5. 細菌学的検査 (クラミジア)
6. 子宮卵管造影法, MRI, CT, 子宮鏡
7. 生活環境調査 (カフェイン, 喫煙, 飲酒)

性46%超、RR3・6・CD56陽
性細胞比率16・4%超、RR4・
9)。
②妊娠初期(6〜7週)におい

る末梢血NK細胞活性の上昇は、
染色体正常流産と関連し、染色体
異常流産では関連を認めなかった
ことから、NK細胞活性の上昇は、

図1 習慣流産女性に対する精査プログラム

流産の結果ではなく、染色体正常
流産の原因に関連すると考えられ
た²⁾。
③末梢血NK細胞で受容体や
perforin発現を調べた結果、抑制
型受容体であるCD158a(K
IR2DL1)発現が低下してい
た³⁾。

これまで染色体正常流産の原因
を母児接点で免疫学的に解析した
報告はなかった。我々は、孤発例
の染色体正常流産とNK細胞異常
との関与を調べた。前方視的コホ
ート研究として、孤発例自然流産
の脱落膜中NK細胞におけるper
forin, CD94, CD161, CD
158a, CD158b, CD2
44発現、およびCD8陽性T細
胞のperforin発現をフローサイ
トメトリー法で調べ、同時に絨毛染
色体核型分析を行った。

染色体正常流産、染色体異常流
産、人工中絶の3群で比較した結
果、染色体正常流産のNK細胞C
D158a, CD94, CD244
陽性比率は、染色体異常流産およ
び人工中絶のそれぞれに比べて低
値であった。逆に、染色体正常流

産のNK細胞やT細胞のperforin
陽性比率は、染色体異常流産およ
び人工中絶に比べて高値であった。
CD158aやCD94は、NK細
胞の抑制型受容体であり、また、
perforinは細胞傷害性に関与する
ため、染色体正常流産では脱落膜
中NK細胞が活性化し、細胞傷害
性が亢進していると考えられた。

また、NK細胞でCD158a
とCD94発現に正の相関、CD94
とperforin発現に負の相関、NK
細胞のCD158a、CD94発現
とCD8陽性T細胞のperforin発
現に負の相関が認められた。した
がって、脱落膜中でNK細胞と細
胞傷害性T細胞が関連して、染色
体正常流産の発症に関与している
と推察される⁴⁾。

macrophage migration inhibi
tory factor (MIF)はマクロフ
ージ(MΦ)や活性化Tリンパ
球などから分泌され、NK細胞活
性を抑制する作用を有する。習慣
流産患者妊娠の前方視的研究の結
果、妊娠初期の末梢血MIF低値
は、染色体正常流産のリスク因子
であった。MIF低値は流産の結



表1 習慣流産の原因と治療法

	原 因	治療法	
子宮異常	子宮奇形 子宮腔癒着症 子宮筋腫 頸管無力症	子宮形成術 癒着剝離術 筋腫核出術 頸管縫縮術	
母体因子	内分泌代謝異常	ホルモン療法、排卵誘発 ドーパミン作動薬 内科的治療 内科的治療	
	感染症	梅毒、トキソプラズマ	抗生剤
	自己免疫疾患 抗リン脂質抗体 凝固異常	ステロイド、アスピリン アスピリン、ヘパリン アスピリン、ヘパリン	
夫婦因子	染色体転座、遺伝性疾患	遺伝カウンセリング	
母体因子	血液型不適合	母体血漿交換、胎児輸血	
原因不明	2~3回流産	ホルモン、アスピリン、 ヘパリン、テンダーケア	
	4回以上流産、治療抵抗性	免疫グロブリン大量療法	

グを行う。血液型不適合妊娠では、母体血漿交換や胎児輸血が行われる場合もある。このほか、妊娠中の喫煙、飲酒、カフェイン過剰摂取は流産リスクを増加させるため、避けるように啓発する。

習慣流産女性に見つかる原因の頻度は重複ありでおよそ、子宮異常8%、内分泌代謝異常30%、抗リン脂質抗体(ACL/ACLβ2GPI/LA)陽性10%、凝固異常(プロテインS、プロテインC、凝固第

Ⅻ因子低下症)15%、染色体転座5%である。抗リン脂質抗体のキニノーゲン依存性抗ホスファチルエタノールアミン抗体は習慣流産女性の20~24%に検出されるが、習慣流産との因果関係は検証中であり明らかではない。

習慣流産女性には図1のような精査を行う。パートナー(夫)は末梢血染色体核型分析のみ行う。このように習慣流産の精査を行っても、約50~60%が表1の疾患群に該当せず原因不明とされる。

このいわゆる原因不明習慣流産に対し、各医療施設でエビデンスが確立されていない様々な医療行為が同意取得の下で行われているのが実情である。例を挙げると、夫リンパ球免疫療法、プレドニゾン、柴菴湯、黄体ホルモン大量、LDA、ヘパリン、ダナパロイド投与などが代表的である。習慣流産女性に対するテンダーケア効果やプラセボ効果は、ある程度期待できわため、母児への副作用がきわめて少ない用法・用量においては、これら治療法は許容されると考える。しかしながら、放射

線照射を行わずに夫リンパ球免疫療法を実施している施設が少なくないのが現状であり、早急に中止ないし改善すべきである。

前述のエビデンスが確立されている治療法や、許容される逸話的治療を行っても健児を得ることができずにさらに流産を繰り返す、治療抵抗性ないし難治性と称される原因不明の習慣流産女性が存在する。そのような症例に対して妊娠初期免疫グロブリン大量療法(HIVIG)が開発され、実施された。

原因不明習慣流産における免疫学的異常

通常の精査を行っても、習慣流産の約50~60%が原因不明とされる。このいわゆる原因不明習慣流産の病因には、種々の免疫学的異常が認められる。習慣流産女性のnatural killer(NK)細胞に関連して、筆者らはこれまで以下のように報告した。

①前方視的研究から、受精前の末梢血NK細胞活性や細胞比率の上昇は、染色体正常流産および化学妊娠のリスク要因であった(活



難治性習慣流産の 免疫グロブリン療法

神戸大学大学院医学研究科外科系講座
産科婦人科学分野教授

山田 秀人 (やまだ ひでと)

【要旨】

4回以上の流産歴がある原因不明で難治性の習慣流産53妊娠を対象に、妊娠初期免疫グロブリン大量療法 (high dose of intravenous immunoglobulin: HIWig) を実施した。胎児染色体異常流産に至った10例を除いた効果判定では、有効率88%であった。これまでの諸外国の免疫グロブリン治療報告と異なり、妊娠初期に短期間(5日間)、大量投与(100g)する治療方法がエビデンスの特徴である。我々は、免疫学的生殖不全マウスモデルを作製し、免疫グロブリンにはマクロファージを介した抗炎症機構による流産抑止効果があることを証明した。

はじめに

不育症とは、流産、死産や新生児死亡を繰り返して健児を得ることができない疾患群であり、最も広義な呼称である。このうち、妊娠22週未満の自然流産を2回繰り返

返した場合には反復流産と呼び、3回以上自然流産を繰り返した場合には習慣流産と呼ぶ。不育症、反復流産、習慣流産は、カップルにそれぞれ5%、3%、1%の頻度で認められる。流産歴がない女性において自然流産は顕性妊娠の

12%に発症し、その約60%が受精卵の異常、つまり胎児染色体異常が原因である。しかし、残り40%は胎児染色体核型が正常であるため、カップルに流産原因がある可能性がある。既往流産回数が増えるに従って、次回妊娠時の流産確率が増えることが知られている。4回以上の流産歴がある女性の次回妊娠時の流産確率は60%以上になる。

習慣流産の原因と治療法

習慣流産の原因と対応する治療方法を表1に示す。子宮異常では手術療法、内分泌代謝異常では黄

体ホルモン、クロミフェン、プロモクリプチン投与などの内科的薬物療法などが一般的である。活動性のある自己免疫疾患では副腎皮質ステロイド、低用量アスピリン (low-dose aspirin: LDA, 81~100mg/日) を投与する。抗リン脂質抗体陽性、プロテインS低下症、プロテインC低下症や凝固第Ⅱ因子低下症ではLDAが基本となり、ヘパリン(50000~1万50000U/日)を併用する場合もある。相互転座やロバートソン転座など均衡型転座がカップルに見つかった場合には、遺伝カウンセリ

◆キーワード
免疫グロブリン
習慣流産
NK細胞
マクロファージ

「日本医事新報」別刷 第四四八七号（二〇一〇年四月二四日発行）

難治性習慣流産の免疫グロブリン療法

神戸大学大学院医学研究科外科系講座
産科婦人科学分野

教授 山田秀人

リサイクル適性(B)

この印刷物は、板紙へ
リサイクルできます。