



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。IgA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、パルボウイルス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、おおむね妊娠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。

#### (4) HIViG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<sup>15)</sup>。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<sup>16)</sup>。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- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 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<sup>17)</sup>。

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 $\phi$ 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しれない。

#### 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、NOS2、AIF mRNA発現が上昇した<sup>18)</sup>。

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、intactなF(ab)<sub>2</sub>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<sup>5)</sup>。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<sup>6)</sup>。

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、immunodystrophism説として提唱している<sup>4)</sup>。

### 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<sup>7)</sup>、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<sup>6)</sup>を以下にまとめる。

- ① Fcレセプター (R) : Mφ FcγR 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 (脱髄性神経疾患)。
- 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)。
- ③ B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。
- ④ T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)、スーパー抗原の中和。

##### ⑤ 細胞増殖の調節。

#### (2) 習慣流産に対するIVIg : 過去の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患者に初めて実施された<sup>7)</sup>。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<sup>8)~13)</sup>。しかし、Coulamら<sup>10)</sup>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回流产) 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 HIVig : 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 HIVig を実施してきた<sup>14) 15)</sup>。以下の要件を満たす症例を HIVig 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 (Ig) 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、infect型Ig 20g/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 HIVig 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

回、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 HIVig 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

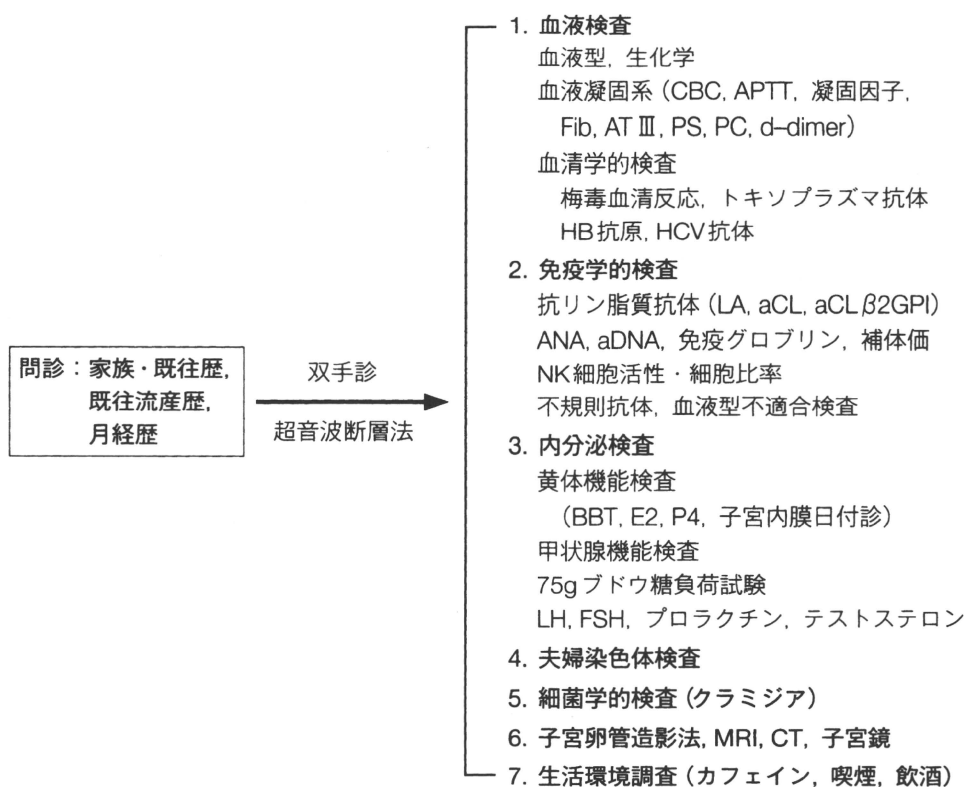
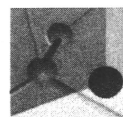


図1 習慣流産女性に対する精査プログラム

性46%超、RR3・6・C D56陽性細胞比率16・4%超、RR4・9)1。

②妊娠初期(6〜7週)にお

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、

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 (KIR2DL1)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perforin, CD94, CD161, CD158a, CD158b, CD244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CD158a, 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 inhibitory factor (MIF)は、マクロファージ(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
母体因子	子宮異常	子宮形成術 癒着剝離術 筋腫核出術 頸管縫縮術
	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
	自己免疫疾患	ステロイド、アスピリン
	抗リン脂質抗体	アスピリン、ヘパリン
	凝固異常	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
母児因子	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ジ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うても、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、柴苓湯、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、ある程度期待されているため、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

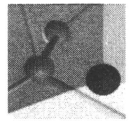
線照射を行わずに夫リンパ球免疫療法を実施している施設が少なくないのが現状であり、早急に中止ないし改善すべきである。

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呼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(HIVI6)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、筆者らはこれまでに以下のことを報告した。

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: HIVIg) 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HIVIg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制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Ⅻ因子低下症ではLDAが基本となり、ヘパリン(5000U~1万5000U/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、遺伝カウンセリング

## ◆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（二〇一〇年四月二十四日発行）

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。