

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。

- 2) 夫リンパ球免疫療法:スクリーニング検査で異常を認めない症例について、同種免疫関連の特殊検査結果により、原則として MLR-BE 低値、抗 HLA 抗体陰性、NK 細胞活性高値、あるいは Th1/Th2 比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(LIT)を行った。リンパ球は放射線処理後、 $1\sim 5 \times 10^7$  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. 対象症例の内訳

- 1) スクリーニング検査の異常出現頻度:2004 年 1 月から 2010 年 8 月までに初診受診した 776 症例(原発性 570 例:続発性 206 例、反復流産 371 例:習慣流産 405 例)を対象とし、以下の 9 項目について検討した。子宮形態、染色体、内分泌、ANA、aDNA、aPLs、proein-C、protein-S、血液凝固第 XII 因子。
- 2) aPL 出現頻度と抗凝固療法の治療成績:2005 年 11 月から 2010 年 8 月までの間の aPL 陽性 457 症例を対象に、(1)aPL の出現頻度を、抗体種別、isotype 別および抗体価別に検討した。(2)抗凝固療法による妊娠帰結を、それらの検査結果と併せて比較検討した。
- 3) LIT の治療成績:2002 年 1 月から 2010 年 8 月まで間に LIT を施行した 121 症例を対象に、(1)LIT による妊娠帰結と同種免疫関連の検査結果を併せて比較検討した。(2)LIT 後の症例について、aPL、ANA、aDNA の陽転化率を検討した。

## C. 研究結果

### 1. スクリーニング検査の異常出現頻度

何らかの aPL が陽性であった症例は、原発性 70.5%、続発性 66.9%であり、スクリーニング検査の中で異常頻度が最も多かった。次いで、内分泌異常(原発性 10.1%:続発性 10.4%、以下同様)、染色体異常(5.5%:1.7%)、血液凝固第 XII 因子(12.1%:11.5%)、子宮形態異常(1.5%:0%)であった。流産回数別(2 回、3 回以上)にみると、aPLs 陽性頻度はその回数の多寡にかかわらず約 70%と変わらなかったが、染色体異常の頻度は、原発性の場合、流産回数が増

えるにつれて増加した(各々、2.9%、8.4%)。

### 2. aPL 出現頻度

1)抗体種別の出現頻度:8 種類の aPLs の中で最も出現頻度が高かったのは、全体(原発性+続発性)としてみると aPS-IgM (55.7%)、次いで aCL-IgM (54.2%)、LA (35.9%)と続き、最も低いのは  $\beta$  2-GP1 (0.3%)であった。この傾向は原発性と続発性に分けてみても変わりはなく、またこの両者間の aPL 出現頻度に有意差は認められなかった。

2)抗体価別の出現頻度:全体としてみると、いずれの aPL においても弱陽性の頻度が強陽性の頻度を大きく上回り、aPS-IgM では各々 38.9%:16.8%、aCL-IgM (38.2%:16.0%)、LA (34.4%:1.5%)であった。この傾向は原発性と続発性とに分けてみても変わりなかった。

### 3. 抗凝固療法の治療成績

抗凝固療法を行った aPL 陽性 457 例中 310 例が妊娠した。その中、妊娠維持に成功したのは 252 例(81.3%)、また流産に終わった症例が 58 例(18.7%)であった。流産 58 例中、絨毛の染色体異常を認めた症例あるいは染色体検査を施行できなかったものが 50 症例であった。したがって、治療成績の検討は、妊娠維持例 252 例と流産絨毛の染色体が正常であった 8 例の計 260 症例を対象とした。

1)抗体種別の治療成績:いずれの aPL 陽性例においても妊娠維持率は高く、最も低いものでも aPE-IgM の 94.0%であり、他の aPL のそれは 95%を超えていた。aPL の種類による妊娠維持率に有意差は認めなかった。

2)抗体価別の治療成績:いずれの aPL においても、弱陽性あるいは強陽性にかかわらず妊娠維持率は高く、最も低いものでも aCL-IgG 強陽性の 80.0%であった。

いずれの aPL においても、抗体価の多寡による妊娠維持率に有意差は認めなかった。

3)isotype 別の治療成績:IgG 陽性例と IgM 陽性例の妊娠維持率は各々 91.2%:90.0%であり、両者の間に有意な妊娠維持率の差は認めなかった。

4)aPL 陽性数別の治療成績:aPL の単独陽性例と複数陽性例の妊娠維持率は各々 91.2%:91.5%であり、両者の間に有意な妊娠維持率の差は認めなかった。

5)治療法別の治療成績:アスピリン単独療法(LDA)とアスピリン+ヘパリン(+柴苓湯)併用療法(LDA+Hep)を、isotype 別あるいは陽性抗体数別に比較した。いずれにおいても高い妊娠維持率であ

り、最も低いものでも LDA 群の IgG 陽性例の 80.0% であった。それら aPL-profile と両治療法による妊娠維持率との間に有意な関連性は認めなかった。

#### 4. LIT の治療成績

LIT を行った 121 例の中 78 例に妊娠が成立し、そのうち 55 例(70.5%)の妊娠維持に成功した。23 例が流産したが、絨毛染色体を検査できたのは 9 例であり、その中 7 例は異常、14 例は染色体検査を施行できなかった。したがって、染色体異常例を除くと、LIT の成功率は 77.5%であった。LIT 前後での同種免疫関連の特殊検査結果(MLR-BE の有無、抗 HLA 抗体陽転の有無、NK 細胞活性の変動、あるいは Th1/Th2 比の変動)と妊娠維持率との間に有意な関連性は認めなかった。また、LIT 後の抗体出現の有無を継続的に検査し得た 171 例において、aCL-IgG が 13 例(10.7%)で陽転化した。LA は 6 例(5.0%)、その他(ANA,  $\beta$ 2-GP1)は各 1 例であり、aDNA が陽転化した例は認めなかった。aCL-IgG が陽転化した 14 例中 9 例(64.3%)は 1 年後には陰性化した。

#### D. 考察

近年、自己免疫異常と関連する aPL 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、aPL の種類、抗体価、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くない。

今回検討した症例では、陽性 aPL の数あるいはアイソタイプにより LDA 療法と LDA+Hep 療法を使い分けることによって、いずれも高い妊娠維持率を得た。したがって、aPL の IgM 単独陽性例では LDA 療法だけでも有効であり、aPL-profile によっては LDA+Hep 療法は必ずしも必要ないかもしれない。今後、aPL 抗体価なども加味したさらに詳細な aPL-profile と治療法別の関連を解析する予定である。また、aPL の陽性判定基準を再検討する必要があるかもしれない。

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 LIT の有効性の評価は定まっていない。

今回の検討では、いずれの特殊検査も有意な関連性を示せなかった。LIT 前後のIDO の発現など、新しいマーカーとなり得るものを検討する予定である。

#### E. 結論

3 年間の総合分担研究報告として、現在までに蒐集した RSA 症例について、その原因の頻度および治療成績を中心にまとめた。aPL 陽性例では抗凝固療法により約 90%の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 LIT は約 70%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

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Okamoto S, Tanaka T, et al. Mesenchymal to epithelial transition in the human ovarian surface epithelium focusing on inclusion cysts. *Oncol Rep* 21:1209~1214, 2009.
- 2) Omi H, Kawaguchi R, Tanaka T, et al.. Establishment of an immortalized human extravillous trophoblast cell line by retroviral infection of E6/E7/hTERT and its transcriptional profile during hypoxia and reoxygenation. *Int J Mol Med* 23:229~236, 2009.
- 3) Kawaguchi R, Tanaka T, et al. Priming of peripheral monocytes with prolactin sensitizes IFN-gamma-mediated indolamine 2,3-dioxygenase expression without affecting IFN-gamma signaling. *J Reprod Immunol* 77: 117-125, 2008.
- 4) Itoh H, Tanaka T, et al. A case-control study of the association between urinary cadmium concentration and endometriosis in infertile Japanese women. *Science of the Total Environment* 2008;402:171~175.
- 5) Ueda K, Tanaka T, et al. Association of extracellular matrix metalloprotease inducer in endometrial carcinoma with patient outcomes and clinicopathogenesis using monoclonal antibody 12C3. *Oncol Rep* 17;731-735, 2007.
- 6) Takao M, Tanaka T, et al. Increased synthesis of indolamine-2,3-dioxygenase protein is

positively associated with impaired survival in patients with serous-type, but not with other types of, ovarian cancer. *Oncol Rep* 17; 1333-1339, 2007.

## 2. 学会発表

- 1) 高橋絵里, 川口里恵, 田中忠夫, 他. 不妊症と不育症, その移行症例の臨床的解析. 第 61 回 日本産科婦人科学会学術講演会 2009.04 (京都).
- 2) Takahashi E, Kawaguchi R, Tanaka T, et al. Clinical analyses for transitional cases of infertility and recurrent pregnancy loss. 15th Conference of International Federation of Placental Association 2009.10 (Adelaide, Australia).
- 3) Umehara N, Kawaguchi R, Tanaka T, et al. Therapeutic outcome in recurrent spontaneous abortions with antiphospholipid antibodies ~ The influence of titers, varieties, isotypes, positive numbers of antiphospholipid antibodies ~. 15th Conference of International Federation of Placental Association 2009.10(Adelaide, Australia).
- 4) 高橋絵理, 川口里恵, 田中忠夫, 他. 抗リン脂質抗体からみた不妊症と不育症の相同性. 第6回 日本産科婦人科学会学術講演会 2010.04(東京).

## 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
Ueda K, Tanaka T, et al.	Association of extracellular matrix metalloprotease inducer in endometrial carcinoma with patient outcomes and clinicopathogenesis using monoclonal antibody 12C3.	Oncol Rep	17	731-735	2007
Takao M, Tanaka T, et al.	Increased synthesis of indolamine-2,3,-dioxygenase protein is positively associated with impaired survival in patients with serous-type, but not with other types of, ovarian cancer.	Oncol Rep	17	1333-1339	2007
Kawaguchi R, Tanaka T, et al.	Priming of peripheral monocytes with prolactin sensitizes IFN-gamma-mediated indolamine 2,3-dioxygenase expression without affecting IFN-gamma signaling.	J Reprod Immunol	77	117-125	2008
Itoh H, Tanaka T, et al.	A case-control study of the association between urinary cadmium concentration and endometriosis in infertile Japanese women.	Science of the Total Environment	402	171~175	2008
Okamoto S, Tanaka T, et al.	Mesenchymal to epithelial transition in the human ovarian surface epithelium focusing on inclusion cysts.	Oncol Rep	21	1209~1214	2009
Omi H, Kawaguchi R, Tanaka T, et al.	Establishment of an immortalized human extravillous trophoblast cell line by retroviral infection of E6/E7/hTERT and its transcriptional profile during hypoxia and reoxygenation.	Int J Mol Med	23	229~236	2009

総合分担研究報告 21

## 分担課題: 習慣流産に対する夫リンパ球免疫療法— わが国における実態調査と今後の展望に関する研究

研究分担者 竹下俊行 日本医科大学産婦人科学教授  
研究協力者 峯 克也 日本医科大学産婦人科学講師

### 研究要旨

習慣流産に対するリンパ球輸注療法(夫リンパ球免疫療法)は、最初に行われてから4半世紀を経た現在に至っても作用機序に関する研究は殆ど進展を見ていない。最近のメタアナリシスでは、免疫療法の有効性は確認出来ておらず、米国 FDA が発した、免疫療法は有効性と安全性が確認出来るまではしばらく行わないという勧告により、その実施数は激減した。

わが国では 2002 年に竹下が行った全国アンケート調査の結果、約70%の施設が何らかの形で夫リンパ球免疫療法を行っていた。8年の歳月を経た現在の状況について再度全国調査を行い、夫リンパ球免疫療法の現状と今後の展望について考察を加えた。今回は 615 施設に対しアンケートを送付し 331 施設より回答を得た(回収率 53.8%)。331 施設中、免疫療法を施行したことがある施設は 166 施設で約半数に及んだが、現在でも実施している施設は 57 施設(17%)であった。1998 年より施行を中止する施設は増加し、中止理由として最も多かったのが、免疫療法の有効性が証明されていないことであった。2001 年調査で問題となったリンパ球への放射線照射は、66%の施設で行われているに過ぎず、前回の調査時の 55%よりは増加したものの依然として未施行の施設が少なくないことが明らかとなった。この結果を踏まえ、日産婦学会員に対して、夫のリンパ球は同種異系細胞であり、GVHD 回避のための放射線照射は必須である事を学会誌上、およびホームページで周知した。

### A. 研究目的

習慣流産に対するリンパ球輸注療法(夫リンパ球免疫療法)は、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ことに始まった。臓器移植で行われた輸血療法(Donor specific transfusion)にヒントを得たものであるが、当時不育症に対する有効な治療法が少なかった時期に、画期的な治療法として大いに期待を集めたものであった。当初からメカニズムは不明であり、4半世紀を経た現在に至っても作用機序に関する研究は殆ど進展を見ていない。その後、1985年の Mowbray らの RCT を皮切りに、多くの RCT が行われた。2001年、Scott が行った18の RCT をまとめたメタアナリシスによると、夫リンパ球免疫療法の有効性は確認出来なかった。決定的となったのは、米国 FDA が発した勧告であった。すなわち、免疫療法は有効性と安全性が確認出来るまではしばらく行わないというものであった。その結果、免疫療法は

過去の遺物のような存在になってしまった。

わが国の現状はどうであろうか。2002年に竹下は、全国の大学病院を中心に、免疫療法に関するアンケート調査を行った。その結果、約70%の施設が何らかの形で夫リンパ球免疫療法を行っていた。その後、日産婦生殖内分泌委員会の不育症に関する小委員会での調査でも、ほぼ同様の結果を得た。この時、同時に、輸注するリンパ球に放射線照射を行っていない施設が少なからず認められることが判明した。そこで、その警鐘も含めて日産婦誌(Vol.56(6))に夫リンパ球免疫療法実施にあたってのガイドライン的な報告書を発表している。あれから数年の時間的経過を経て、不育症学も進歩し、過去に行われた免疫療法が必ずしも適切な形で行われていなかったことも明らかになってきた。そこで本研究では、夫リンパ球免疫療法に対する世界の動向を把握するための文献検索を行い、今後わが国の免疫療法をどのように考えて行くべきかを考

える上で基盤となる全国調査、分析を行うことを目的とした。

## 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(平成20年11月～平成21年2月)。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 616 施設とした。回答は原則として記銘回答とした。

## 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

アンケートを送付した 616 施設中 331 施設から回答を得た。回収率は 53.8%であった。

大学病院は 74 施設(18%)、不妊専門クリニックは 62 施設(19%)であった。331 施設中、免疫療法を施行したことがある施設は 166 施設で約半数に及んだが、現在でも実施している施設は 58 施設(17.5%)であった。1998 年より施行を中止する施設は増加し、中止理由として最も多かったのが、免疫療法の有効性が証明されていないことであった。実施状況に関し

ては、年間 1~20 症例と回答する施設が 49 施設(86%)であり、施行症例の減少が認められた。適応とする流産回数を 3 回以上とする施設は 41 施設(71%)であり、続発性流産症例も適応とする施設は 39 施設(66%)におよんでいた。抗核抗体、抗リン脂質抗体などの自己抗体陽性症例に対しては、47 施設(78%)が免疫療法を適応外としていた。接種方法は全施設皮内投与であり、接種時期は妊娠前及び妊娠中に投与する施設が 44 施設(76%)と最も多く、次いで妊娠前のみとする施設が 12 施設(20%)であった。接種前にリンパ球に放射線照射を行う施設は 38 施設(66%)であり、前回の調査時の 55%よりは増加したものの依然として 20 施設(34%)は未施行のまま投与していた。治療効果の持続期間については 6 カ月と考える施設が 20 施設(33%)で最も多く、妊娠しない場合は 34 施設(58%)が追加免疫を行っていた。副作用を認めた施設は 7 施設(12%)であり、皮疹、搔痒など軽微な副作用で移植片対宿主病(GVHD)などの生命を脅かす重篤なものは認めなかった。

## 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 Pandy 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。

今回の調査では、本療法を過去に実施したことがある施設を含めると全体の50%に及んだが、現在でも行っている施設は58施設(17.5%)であった。この7年間で4分の1に減少したことになる。このうち、大学病院は17施設で、実施施設の29.3%、回答した大学病院の27.9%に相当した。2002年のFDA勧告以来、免疫療法が行われなくなった米国の状況を考えると、わが国の大学病院での実施率は高い印象がある。

適応やプロトコールに関しては、実施施設間でばらつきがあり、本療法の理論的背景が依然混沌としていることを反映しているようであった。

長年問題になっている有効性の検証は、今回のようなアンケート調査では限界がある。大規模なRCTが行われるべきであるが、今のわが国の状況では本療法に関するRCTは不可能であろう。

今回の調査で最も重要なのは安全性の検証であった。副作用を経験したと回答した施設は12%あったが、いずれも軽症で、自己抗体陽転、皮疹、肝機能障害などで、EBVの伝播が疑われた症例が一例報告された。懸念されたGVHDは報告がなかった。

今回明らかになったことで最も重要な問題点は、実施施設でリンパ球に放射線照射をしていない施設が34%あったことである。日産婦生殖内分泌委員会不育症小委員会はその後、齋藤滋小委員長のもと研究が継続され、様々な調査結果を基に夫リンパ球免疫療法に関するガイドライン的な報告書を発表した(日産婦誌:56(4))。この中で、夫リンパ球免疫療法は輸血であり、その適応基準を遵守すること、な

らびにGVHD回避のためにリンパ球に放射線を照射することが強調された。今回の調査では、アンケートの冒頭にこの報告書の存在を知っているか、また読んだことがあるかを問うた。この報告を読んだと回答した施設は148施設、44.7%であった。夫リンパ球免疫療法を実施している施設で読んだと回答したのは59%、読んでいて放射線照射を実施していない施設は19%存在した。

輸血後GVHDは血液製剤に含まれるリンパ球によって惹起され、一度発症するとほぼ95%以上死亡する重篤な疾患である。1996年に日本輸血学会から「輸血によるGVHD予防のための血液に対する放射線照射ガイドライン」が出され、以来GVHDの報告は激減し、2000年以降1例も報告されていない。さらに、2009年2月、厚生労働省は、「輸血療法の実施に関する指針」及び「血液製剤の使用指針」の一部改正を行い、GVHDが放射線照射血液を使用することによって予防できることを明記した。リンパ球を濃縮して接種する本療法では、照射なしに投与された場合GVHD発症の可能性はきわめて高いと考えられる。かつて本療法は夫婦間でHLA共有率が高いカップルに行われたことがあり、理論的には最も危険な行為だったことになる。幸い、30年近い歴史を持つ本療法でGVHD発症の報告は、調べた範囲内では存在せず、前述のように今回の調査でもそのような報告はなかったが、本療法を実施する場合は放射線照射が必須であることを周知徹底する必要がある。本研究班としては、日本産科婦人科学会会員に対して注意を喚起することを、日本産科婦人科学会吉村泰典理事長宛に要請した。平成22年2月16日付で会員へのお知らせとして、図2のように日産婦学会ホームページおよび日産婦誌に掲載された。

夫リンパ球免疫療法は理論的背景が明らかにならないまま、今日まで実施されている。今回の調査では重篤な有害事象は報告されていないが、有効性のエビデンスが乏しい治療を漫然と続けて良いのかという問題は残る。プラセボ効果に過ぎないという指摘は以前からあるが、一方で精査の後も原因が不明であるカップルには最後の砦となる治療でもある。原因不明習慣流産にtender loving care(TLC)の有効性が比較的高いエビデンスレベルで報告されていることを考えると、例えばプラセボ効果であっても有害事象の報告が少ない現在、不育症カップルからこの選択枝を完全に奪ってしまうこともできない。ただし、life threateningな状態ではない不育症患者



に本療法を行うことによって GVHD を起こすような事態は、絶対に避けなければならず、リンパ球への放射線照射は必ず行うべきであることを繰り返し強調したい。

#### E. 結論

夫リンパ球免疫療法を施行する施設は減少傾向にあるものの、依然として我が国では行われ続けている治療法であった。施設により適応やプロトコールにバラつきが認められ、現在でも放射線照射を行わずにリンパ球接種を行う施設が予想外に認められた。幸い、今回の調査でも GVHD の報告はなかったが、リンパ球への放射線照射は必須である事を周知徹底する必要があるだろう。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 根岸靖幸(日本医科大学 微生物免疫学教室), 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 日本免疫学会誌 (0919-1984)38 巻, 205. 2008.
- 2) 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, 282. 2008.
- 3) 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.* 2008;53(7):622-8. Epub 2008 Apr 15.
- 4) 杉浦真弓, 川口里恵, 丸山哲夫, 小澤伸晃, 杉俊隆, 竹下俊行, 斎藤滋. 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.
- 5) 竹下俊行: 習慣流産と母性について考える. 日産婦神奈川地方部会誌45巻(1)2-5, 2008.

- 6) 稲川智子, 竹下俊行: 周産期臨床検査のポイント】産科編 不育症(習慣流産)に対する検査 産婦人科の実際 57巻(12) 2013-2019, 2008.
- 7) 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.* 2008;34(5):885-9.
- 8) Ishibashi O, Ishikawa G, Ishikawa T, Katayama A, Mishima T, Takizawa T, Shigihara T, Goto T, Izumi A, Ohkuchi A, Matsubara S, Takeshita T, Takizawa T. Human villous trophoblasts express and secrete placenta-specific microRNAs into maternal circulation via exosomes. *Biol Reprod.* 2009 Oct;81(4):717-29. Epub 2009 Jun 3.
- 9) 里見操緒, 竹下俊行: 【生殖と免疫をめぐって】夫リンパ球免疫療法後の続発性不妊症: 臨床免疫・アレルギー科(1881-1930)52 巻 2 号 Page176-179,2009.
- 10) 峯克也, 富山僚子, 桑原慶充, 稲川智子, 阿部崇, 西弥生, 明楽重夫, 成相孝一, 佐藤嘉兵, 竹下俊行: 排卵誘発時の卵胞液中 hexanoyl-lysine 濃度と ART 臨床背景の検討: 日本受精着床学会雑誌(0914-6776)26 巻 1 号 Page114-117,2009.
- 11) 竹下俊行(日本医科大学 産婦人科): 【周産期医療と inflammatory response】不育症: 周産期医学(0386-9881)39 巻 6 号 Page719-722,2009.
- 12) 竹下俊行: 不育症の診断と治療 子宮奇形の検査と治療: 日本産科婦人科学会関東連合地方部会誌(0285-8096)46 巻 2 号 Page132,2009.
- 13) 竹下俊行(日本医科大学 産婦人科学): 不育症と母性 流産死産後の心理ケア: 神奈川母性衛生学会誌 (1343-831X)12 巻 1 号 Page73-74,2009.
- 14) 竹下俊行(日本医科大学 産婦人科学教室)【ここが聞きたい 不妊・不育症診療ベストプラクティス】不育症の検査・診断 内分泌・代謝因子【内分泌・代謝異常】不育症における甲状腺機能異常の病態について教えてください. 本日に流産との関係はあるのでしょうか: 臨床婦人科産科 (0386-9865)63 巻 4 号 Page639-641,2009
- 15) 竹下俊行(日本医科大学 産婦人科学教室)【ここが聞きたい 不妊・不育症診療ベストプラクテ

イス】不育症の検査・診断 内分泌・代謝因子  
【内分泌・代謝異常】生殖内分泌異常,甲状腺  
機能異常,糖尿病の検査の実際について教えて  
ください:臨床婦人科産科(0386-9865)63巻4号  
Page636-637,2009.

#### 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

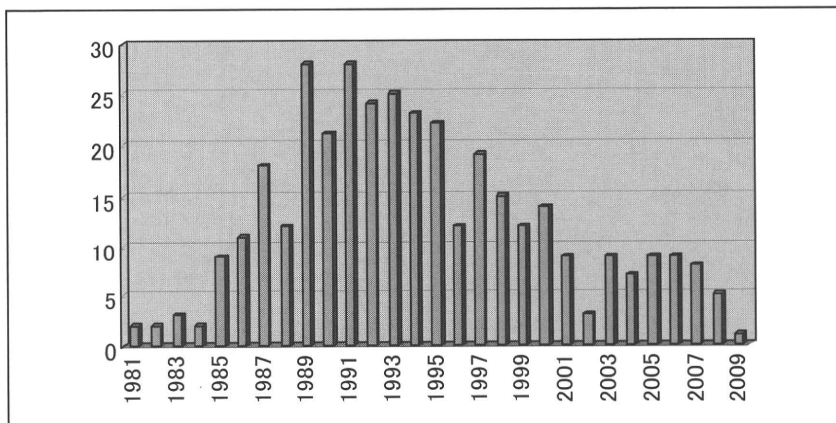


図1. 夫リンパ球免疫療法関連論文発表数年次推移

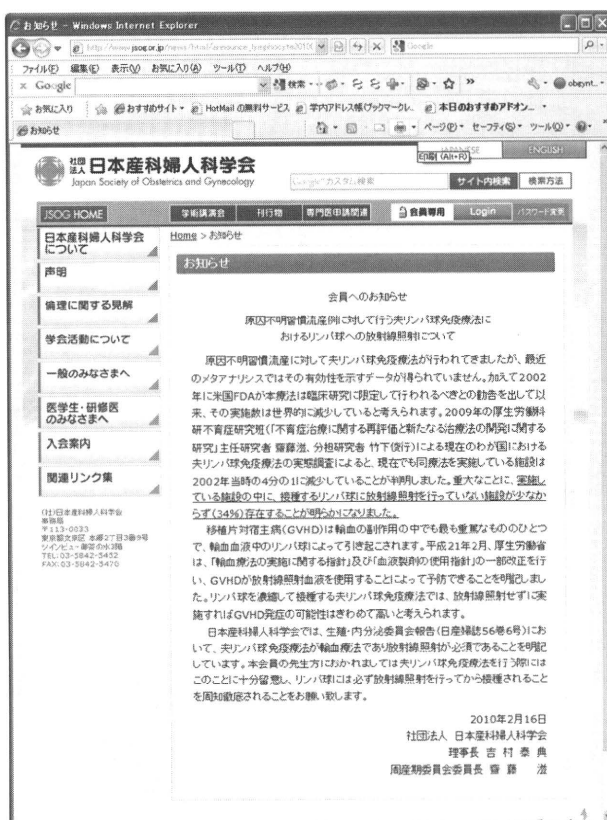


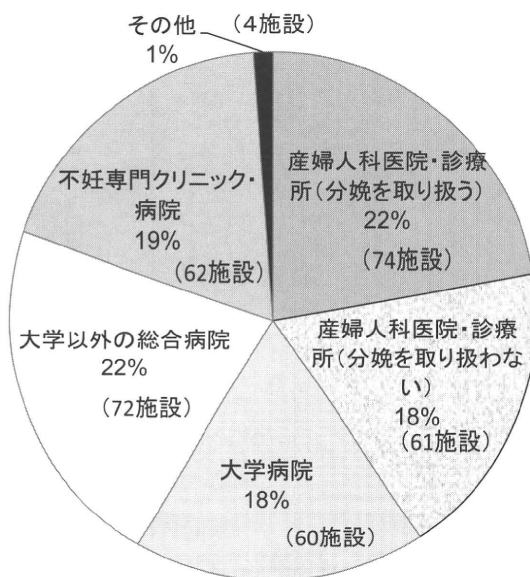
図2. 日産婦学会HPIに掲載された会員へのお知らせ

## 夫リンパ球免疫療法に関するアンケート調査

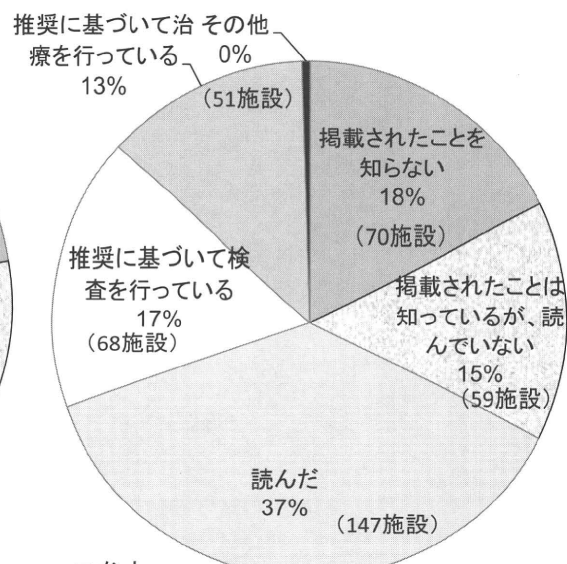
- 実施期間:平成20年11月～平成21年2月
- アンケートの送付対象施設は日産婦学会に登録している生殖補助医療実施登録施設616施設とした。回答は原則として記銘回答とした。
- アンケートを送付した616施設中331施設から回答を得た。回収率は53.8%であった。

### ◆一般

設問1. 貴院の種別は？



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

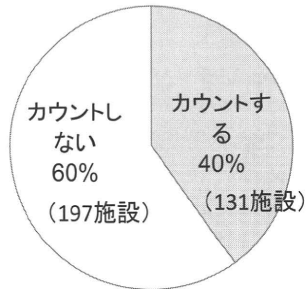


#### コメント

- ・産婦人科診療ガイドライン2008発刊後そちらに基づいた検査・診療を行う場面も多い
- ・免疫療法に対するRCTが不十分。まだ評価する状況ではないと考える

## ◆流産・不育症に対する考え方について

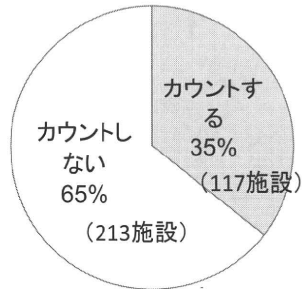
設問3. 化学妊娠(流産)は流産回数にカウントしますか？



コメント

- ・原則、何回も繰り返す場合は考慮している。
- ・IVFのときカウントしない。自然妊娠はカウントする。
- ・治療、検査上の考慮はする

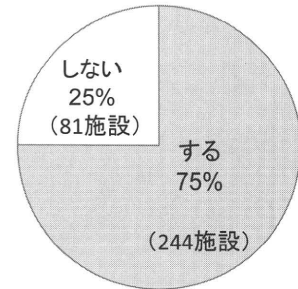
設問4. 子宮外妊娠は流産回数にカウントしますか？



コメント

- ・妊娠としてカウントし、○妊△産□流産 \* 外妊とする
- ・不育症にカウント

設問5. 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？

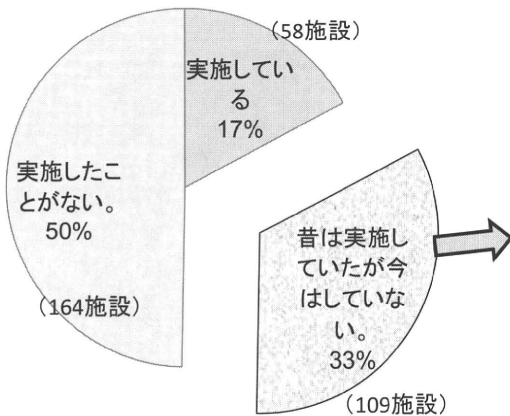


コメント

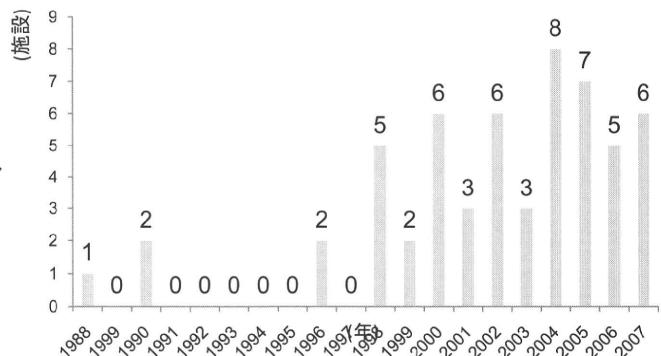
- ・希望があった場合のみ
- ・case by case

## ◆実施状況について

設問6. 免疫療法を実施していますか？



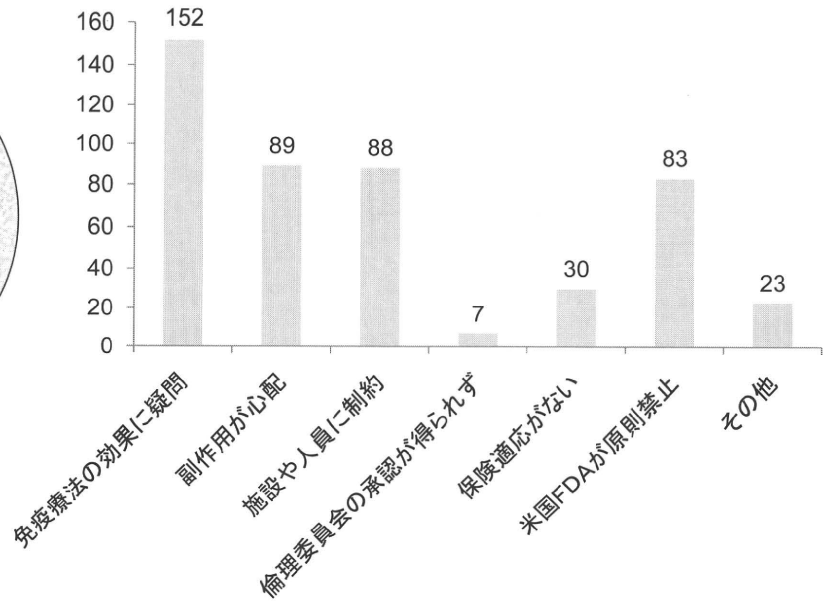
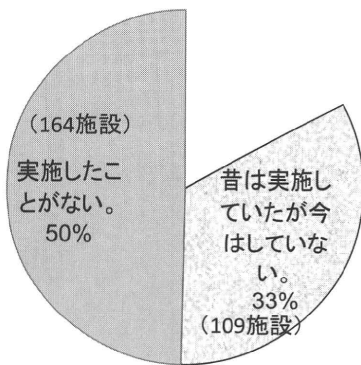
設問7. いつまで(西暦何年まで)実施していましたか？



コメント

- ・放射線照射につき近医総合病院より断られから

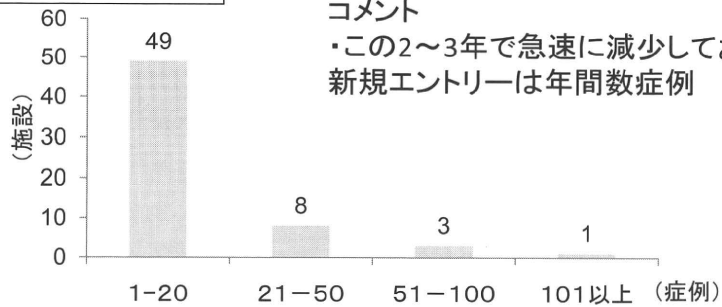
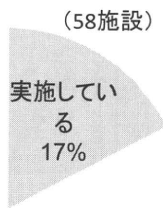
設問8. 実施しない理由は？(複数回答可)



コメント

- ・効果がある・なしの2つの発表がある。
- ・リンパ球の放射線照射が困難となったため。
- ・放射線を照射する設備がない。
- ・担当者が退職した。
- ・他の治療法で対処できるから、適応となる症例が少ないから。

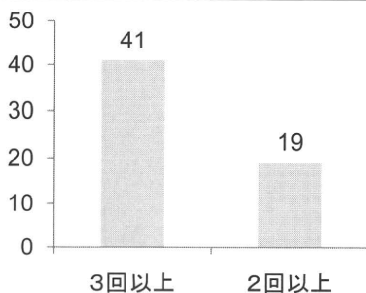
設問9. 年間治療総数(症例数)は？



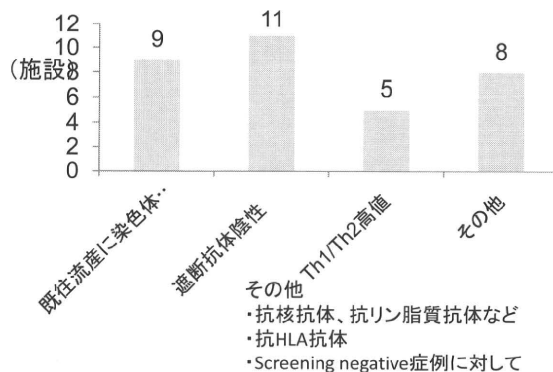
コメント

- ・この2~3年で急速に減少しており、新規エントリーは年間数症例

設問10. 適応とする既往流産回数？



以下の条件を満たすときは2回でも実施する。(複数回答可)



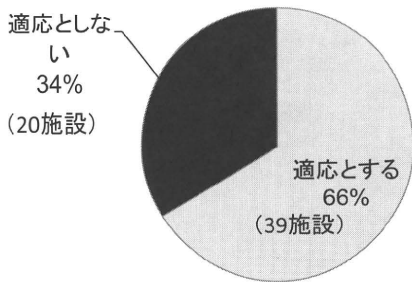
コメント

- ・以前は2回で強く希望する方には行っていたが、FDA見解後は3回以上限定

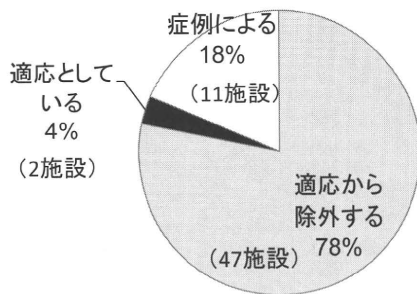
その他

- ・抗核抗体、抗リン脂質抗体など
- ・抗HLA抗体
- ・Screening negative症例に対して

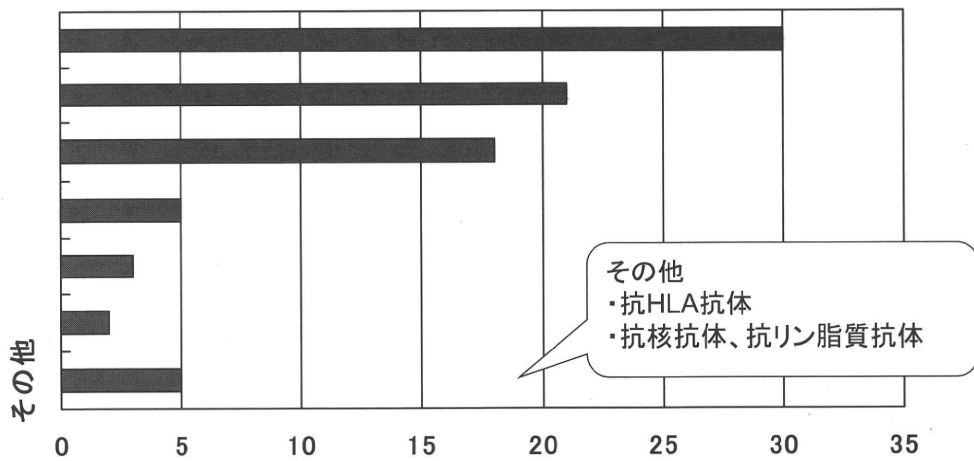
設問11. 続発性習慣流産を適応としますか？



設問13. 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？



設問12. 免疫異常を検出するために行う検査は？(複数回答可)

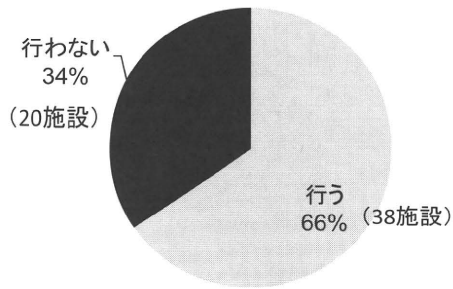


コメント

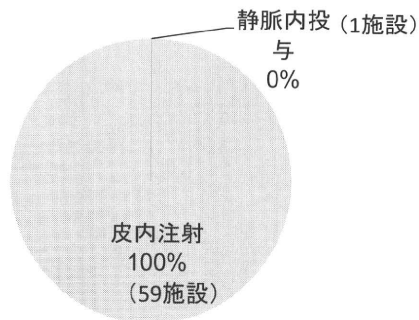
・HLAは当初より参考のために全例調べているが、結果は治療の適応に影響しない

◆方法について

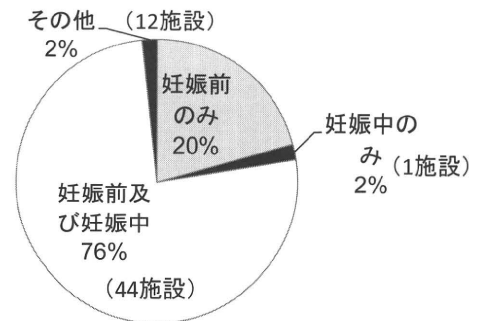
設問14. リンパ球(単核球、白血球)に放射線照射を行いますか？



設問15. 接種法は？

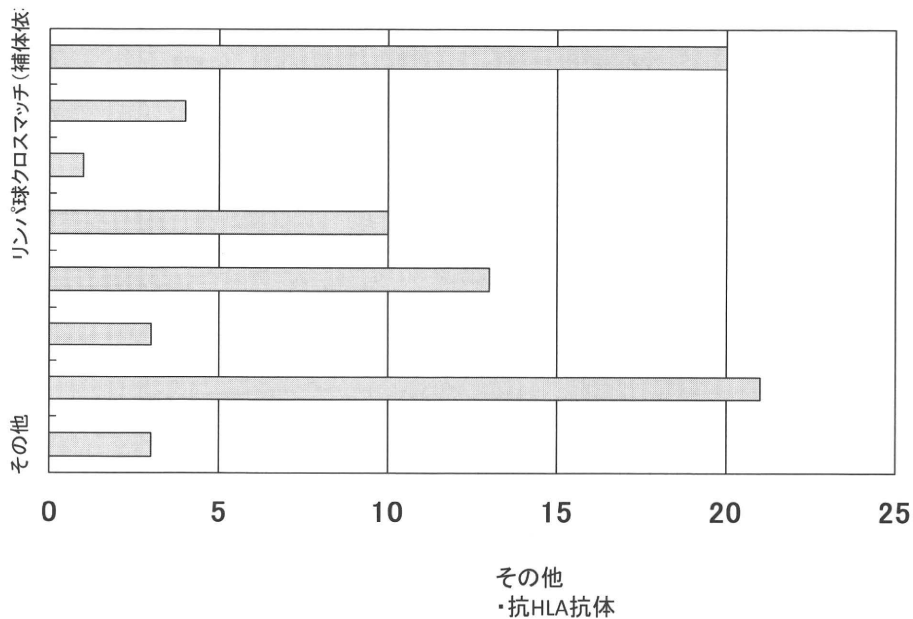


設問16. 接種時期は？



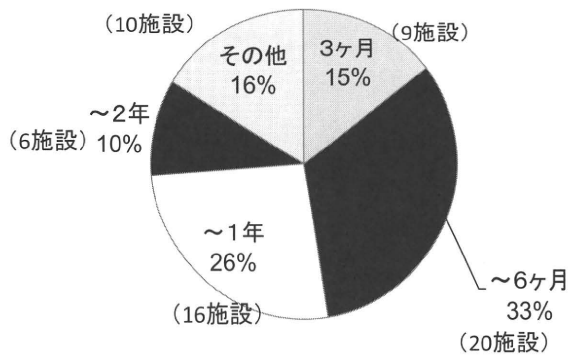
◆効果判定・副作用

設問17. 治療効果の判定法は？(複数回答可)

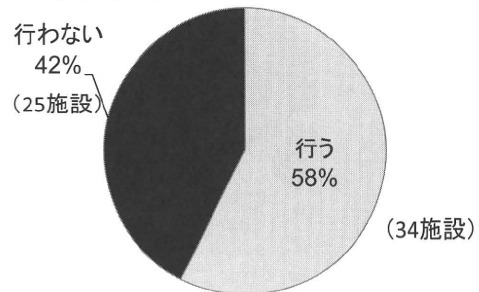




設問18. 効果持続期間はどのくらいとお考えですか？

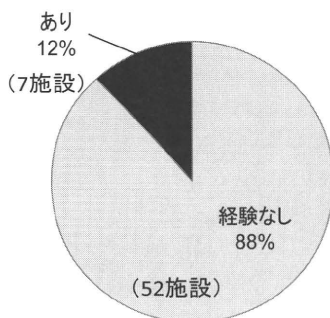


\* それを過ぎて妊娠しない場合は追加免疫を行いますか？



コメント  
・MLCの結果で判断

設問19. 副作用の経験はありますか？



コメント  
・抗体価上昇、皮疹  
・夫→妻へのEBV感染が疑われた  
・肝機能障害(皮膚のかゆみ)

## 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
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
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)	885-9	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, 斎藤滋	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
竹下俊行	習慣流産と母性について考える.	日産婦神奈川 地方部会会誌	45(1)	2-5	2008
稲川智子, 竹下俊行	【周産期臨床検査のポイント】産科編 不育症(習慣流産)に対する検査	産婦人科の 実際	57(12)	2013-2019	2008
Ishibashi O, Ishikawa G, Ishikawa T, Katayama A, Mishima T, Takizawa T, Shigihara T, Goto T, Izumi A, Ohkuchi A, Matsubara S, Takeshita T, Takizawa T.	Human villous trophoblasts express and secrete placenta-specific microRNAs into maternal circulation via exosomes	Biol Reprod.	81(4)	717-29	2009
里見操緒, 竹下俊行	【生殖と免疫をめぐって】夫リンパ球免疫療法後の続発性不妊症	臨床免疫・アレルギー科 (1881-1930)	52(2)	176-179	2009

峯克也, 富山僚子, 桑原慶充, 稲川智子, 阿部崇, 西弥生, 明楽重夫, 成相孝一, 佐藤嘉兵, 竹下俊行	排 卵 誘 発 時 の 卵 胞 液 中 hexanoyl-lysine濃度とART臨床背 景の検討	日本受精着床 学会雑誌 (0914-6776)	26(1)	114-117	2009
竹下俊行	【周産期医療と inflammatory response】不育症	周産期医学 (0386-9881)	39(6)	719-722	2009
竹下俊行	不育症の診断と治療 子宮奇形 の検査と治療	日本産科婦人 科学会関東連 合地方部会誌 (0285-8096)	46(2)	132	2009
竹下俊行	不育症と母性 流産死産後の心 理ケア	神奈川母性衛 生学会誌 (1343-831X)	12(1)	73-74	2009
竹下俊行	【ここが聞きたい 不妊・不育症診 療ベストプラクティス】不育症の 検査・診断 内分泌・代謝因子 【内分泌・代謝異常】不育症にお ける甲状腺機能異常の病態につ いて教えてください。本当に流産と の関係はあるのでしょうか	臨床婦人科産 科(0386-9865)	63(4)	639-641	2009
竹下俊行	【ここが聞きたい 不妊・不育症診 療ベストプラクティス】不育症の 検査・診断 内分泌・代謝因子 【内分泌・代謝異常】生殖内分泌 異常,甲状腺機能異常,糖尿病の 検査の実際について教えてください	臨床婦人科産 科(0386-9865)	63(4)	636-637	2009

## 総合分担研究報告 22