

## 分担課題: 不育症治療における低用量アスピリン療法の安全性に関する検討

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  
平原史樹 横浜市立大学医学部教授

### 研究要旨

不育症の原因は多岐にわたるが、抗リン脂質抗体症候群はもっとも検出頻度が高く、因果関係に関するエビデンスレベルの高い報告が多くなされている。また、最近では血栓性素因と不育症の関連も明らかになってきた。このような素因を持つ女性が妊娠すると、その治療として低用量アスピリンが投与されることが多くなり、妊娠中の使用はかつてない頻度になっていると考えられる。本分担研究ではアスピリンの、妊娠中の服用に関する安全性を検証することを本研究の目的とした。

今回の調査では、既存のデータベースからアスピリン服用歴のある群を抽出し解析した。データベースは日本産婦人科医会先天異常モニタリング(JAOG)のものを用いた。1994年～2008年に登録された先天異常児のうち、アスピリン服用歴のある症例は121例あった。先天異常の頻度(順位)は、登録された児全体の順位と大きく異なるものではなく、アスピリン服用群に特異的な先天異常は抽出されなかった。

今回の調査は、アスピリン服用群と非服用群を比較したものではないが、過去の海外の調査結果なども合わせ考えると、アスピリンは概ね安全に使用できる薬剤であることが確認された。

### A. 研究目的

不育症の原因は多岐にわたるが、抗リン脂質抗体症候群はもっとも検出頻度が高く、因果関係に関するエビデンスレベルの高い報告が多くなされている。また、最近では第XII因子欠乏症やプロテインC、プロテインS欠乏症をはじめとする血栓性素因と不育症の関連も明らかになってきた。このような素因を持つ女性が妊娠すると、その治療として低用量アスピリンとヘパリンの併用療法が行われている。本研究の使命として、アスピリンとヘパリンの安全性と有効性を検証することは意義の高いことと考えられた。本分担研究では、アスピリンに関する調査を担当した。

低用量アスピリンは、抗血小板療法として脳梗塞や心筋梗塞の予防薬として広く用いられている。抗リン脂質抗体症候群では、静脈血栓、動脈血栓ともに起こりうるため、動脈血栓予防薬として抗血小板作用を有するアスピリンを用いることは理にかなっている。

ところが、抗リン脂質抗体を保有する妊婦に対する低用量アスピリン療法の有効性を示すエビデンスレベルの高い報告はきわめて少ない。Pattisonらは、RCTによりアスピリン単独療法群とプラセボ群の比較

を行った(Am J Obstet Gynecol, 2000)が、生児獲得率に有意差は見いだせなかった。他の報告でも優位性を示すものはほとんどなく、またいずれも小規模のサンプルサイズであった。アスピリンの有効性に関する大規模サンプルサイズによるRCTが必要であることに異論を挟む者はないが、現在わが国で低用量アスピリン療法を受けている妊婦は相当数に上り、今からRCTを企画することの妥当性は低いと考えられる。

しかし、RCTの施行が難しいとすると、その前提として妊娠中の服用に対する安全性が担保されている必要がある。アスピリンはきわめて汎用性の高い薬であり、解熱鎮痛を目的とした一般的用法のほか、抗リン脂質抗体症候群や妊娠高血圧症候群の予防としても広く用いられているため、妊娠中のアスピリン服用の安全性に関する報告は少なくない。最近の最も大規模な調査は、2002年にKozlerらによって行われたメタアナリシスである(Kozler E. Et al: Am J Obstet Gynecol. 2002, 187(6):1623-30.)。これによると、妊娠第1三半期のアスピリン服用は、先天奇形の全体的な発生率を上昇させることはない結論している。し

かしながら、腹壁破裂のリスクは上昇するとしている(表1)。

以上より、近年不育症に関する関心が高まる中、処方される機会が増加していると考えられるアスピリンの、妊娠中の服用に関する安全性を検証することを本研究の目的とした。

## B. 研究方法

アスピリンの不育症に対する有効性に関する検証は、本研究の研究期間と予算規模では不可能と判断し、後の研究に譲ることとした。

アスピリンの妊娠中の服用に関する安全性を検証する方法として、以下のような方策が考えられる。

### 1) 前向き調査

全国の病院、診療所で不育症診療を行っている施設にアスピリン(低用量)処方患者の登録を依頼し、妊娠予後、出生児の状態(先天異常の有無など)などを調査する。また、本研究班の施設には不育症患者が集まり、短期間に多くのデータ集積が可能と考えられる。そこで、各施設でそれぞれコホートを組み、予後調査を行う。

### 2) 後ろ向き調査

既存のデータベースを活用する方法である。わが国には周産期、および妊産婦の薬剤服用に関するデータベースはいくつか存在する。

a. 日本産科婦人科学会周産期委員会登録事業報告

b. 国立成育医療研究センター(妊娠と薬情報センター)データベース

c. 日本産婦人科医学会先天異常モニタリング(JAOG)・横浜市立大学国際先天異常モニタリングセンター データベース

これらデータベースからアスピリン服用に関するデータを抽出する。

## C. 研究結果

### 1) 前向き調査

本研究の研究期間は本年度で終了する関係で、前向き調査は実施しなかった。

### 2) 後ろ向き調査

a. 日本産科婦人科学会周産期委員会登録事業報告の登録様式には、薬剤服用の項目がなく、先天異常の発生はある程度掌握できるものの、薬剤服用との因果関係はこの調査結果からは判定し得ない。

b. 国立成育医療研究センター(妊娠と薬情報センター)データベース

今回の研究期間中には当該センターへの情報提供

は依頼しなかった。

c. 日本産婦人科医学会先天異常モニタリング(JAOG)(横浜市立大学国際先天異常モニタリングセンター)データベースによる解析

本データベースの基礎は日本産婦人科医学会(日本母性保護医協会、日母)により1972年から開始されたもので、現在本邦における唯一の全国レベル調査である。全国330病院の協力(病院ベース)により、全国の出産児の約10%をモニターしている。満22週以降、生後7日以内に診断された先天異常を登録し、妊娠中の罹患、服薬、X線被曝、嗜好、環境因子などが調査項目として記載される。データはファイルメーカー・プロに入力され、図1のような様式で報告されてくる。横浜市立大学国際先天異常モニタリングセンターがこのデータを管理している。当センターは、本邦の先天異常発生データの集計、解析を行っており、ICBDSR(国際先天異常監視研究機構、WHO)の日本支部を兼ね、国際先天異常監視機構本部への報告・情報交換を担っている。

## 結果1

- ・ 1994年～2008年の15年間の報告例のうち、アスピリン服用の記載があるものは121例あった(報告児総数は不明)。
- ・ うち、抗リン脂質抗体症候群や不育症と推測されるものは47例(38.8%)であった。
- ・ 1997年～2005年の9年間に報告された801,267児のうち、アスピリン服用歴のある先天異常例は80例(0.01%)であった。

## 結果2

- ・ 1999年～2006年までの8年間に登録された680,551児の詳細は表1の通りである。
- ・ 1994年～2008年におけるアスピリン服用群の先天異常の頻度(順位)は、1999年～2005年の801,267児全体の順位と大きく異なるものではなく、アスピリン服用群に特異的な先天異常は抽出されなかった(表2)。

## D. 考察

アスピリンの不育症に対する有効性に関する検証は、本研究の研究期間と予算規模では不可能と判断し、後の研究に譲ることとした。

アスピリンの妊娠中の服用に関する安全性を検証する方法として、前向き調査は必須であるが、本研究の研究期間は本年度で終了する関係で前向き調査は実施しなかった。

後ろ向き調査のうち、短期間に実施する方法は既存のデータベースの解析である。今回用いたデータベースは、日本産婦人科医会先天異常モニタリング(JAOG)・横浜市立大学国際先天異常モニタリングセンターが保有するデータベースで、横浜市立大学医学部産婦人科平原史樹教授の協力により解析を行った。

この調査は全国 330 病院の定点調査により、全国の出産児の約 10%をモニターするものであり、満 22 週以降、生後 7 日以内に診断された先天異常を登録し、出生後に妊娠中の罹患、服薬、X 線被曝、嗜好、環境因子などを調査項目として記載する。したがって、アスピリン服用の有無は母親の記憶に頼るものである。本データベースからは、アスピリンの服用量、服用時期、期間についての情報は得られず、不育症(抗リン脂質抗体症候群、第 XII 因子欠乏症、プロテインC、S欠乏症など)でよく用いられる服用法に特異的な異常が抽出されているわけではない。また、今回目的とした低用量アスピリンか成人の常用量かは、本調査では区別できない。しかし、アスピリン服用の記載があった121例のうち、抗リン脂質抗体症候群や血栓性素因などの合併症のために服用したとの記載があるもの、また自然流産回数が3回以上の不育症のために服用したと考えられるものは47例(38.8%)で、これらは低用量アスピリンを服用したものと推測される。

また、アスピリンの情報が記載されているのは異常が認められた症例のみであり、服用群と非服用群の比較はできない。

そこで、アスピリン服用群の奇形発生の特徴を抽出するため、先天異常の頻度別順位を、ほぼ同様の調査期間である1999-2005年に調査対象となった801,267 児全体の順位と比較した。その結果、全体の順位と大きく異なるものではなく、アスピリン服用群に特異的な先天異常は抽出されなかった。

目的の項で述べたように、アスピリンの妊娠初期における曝露が先天異常発生に及ぼす影響として無視できないのが腹壁破裂である。過去、アスピリンと腹壁破裂の関連性を示唆する論文は少なくない(Martinez-Frias ML et al.: Teratology 1997, Torfs CP et al.: Teratology 1996, Drongowski RA et al.: Fetal Diagn Ther 1991, Gierup J et al.: Z Kinderchir 1997, Werler MM et al.: Am J Epidemiol 2002)。われわれも、最近アスピリン・ヘパリン療法を行った症例で腹壁破裂を経験しており、このことが今回の研究開始の動機付けにもなっている。今回の調査で、ア

スピリン群において腹壁破裂が2例に認められた。腹壁破裂と鑑別要する疾患に臍帯ヘルニアがあるが、アスピリン群で7例の臍帯ヘルニアが報告されている。両者の鑑別は困難ではないが、仮に臍帯ヘルニアと診断した症例の中に腹壁破裂が紛れているとすれば、統計結果に大きく影響が出ることになる。

冒頭に述べたように、妊娠中のアスピリン曝露の影響を調べるには、コホートを組んだ前向き調査が必要であることは言うまでもない。今後、今回解析に用いた日本産婦人科医会先天異常モニタリング(JAOG)のデータベースをコントロールとして全国規模のコホートを組み、低用量アスピリン療法の安全性を検証する作業が是非とも必要である。

なお、今回の調査からアスピリンの安全性はほぼ確認されたと考えてよいが、より安全を期すために妊娠の初期(胎盤が完成する16週まで)にはヘパリン療法のみとし、それ以降はヘパリンの代わりにアスピリンを投与するプロトコルを策定し(図2)、現在臨床試験を開始したことを付記する。

## E. 結論

近年広く行われるようになった不育症患者へのアスピリン療法の安全性を検証した。日本産婦人科医会先天異常モニタリング(JAOG)のデータベースをもとに分析した結果、アスピリン服用群の先天異常の頻度(順位)は、対照群と大きく異なるものではなく、アスピリン服用群に特異的な先天異常は抽出されなかった。

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Miyake H, Iwasaki N, Nakai A, Suzuki S, Takeshita T.: The influence of assisted reproductive technology on women with pregnancy-induced hypertension: a retrospective study at a Japanese Regional Perinatal Center. J Nippon Med Sch. 2010 Dec;77(6):312-7.
- 2) Kawabata I, Nagase A, Oya A, Hayashi M, Miyake H, Nakai A, Takeshita T.: Factors influencing the accuracy of digital examination for determining fetal head position during the first stage of labor.

- J Nippon Med Sch. 2010 Dec;77(6):290-5.
- 3) Abe T, Amano I, Sawa R, Akira S, Nakai A, Takeshita T.: Recovery from peripartum cardiomyopathy in a Japanese woman after administration of bromocriptine as a new treatment option. J Nippon Med Sch. 2010 Aug;77(4):226-30.
  - 4) Kurashina R, Shimada H, Matsushima T, Doi D, Asakura H, Takeshita T.: Spontaneous uterine perforation due to clostridial gas gangrene associated with endometrial carcinoma. J Nippon Med Sch. 2010 Jun;77(3):166-9.
  - 5) Inde Y, Yamaguchi S, Kamoi S, Takeshita T.: Transition of cytomegalovirus seropositivity in Japanese puerperal women. J Obstet Gynaecol Res. 2010 Jun;36(3):488-94.
  - 6) Hayashi M, Oya A, Miyake H, Nakai A, Takeshita T.: Effect of urinary trypsin inhibitor on preterm labor with high granulocyte elastase concentration in cervical secretions. J Nippon Med Sch. 2010 Apr;77(2):80-5.
  - 7) Yagi Y, Watanabe E, Watari E, Shinya E, Satomi M, Takeshita T, Takahashi H.: Inhibition of DC-SIGN-mediated transmission of human immunodeficiency virus type 1 by Toll-like receptor 3 signalling in breast milk macrophages. Immunology. 2010 Aug;130(4):597-607. Epub 2010 Apr 6.
  - 8) Takeuchi H, Takahashi M, Norose Y, Takeshita T, Fukunaga Y, Takahashi H.: Transformation of breast milk macrophages by HTLV-I: implications for HTLV-I transmission via breastfeeding. Biomed Res. 2010;31(1):53-61.
  - 9) 市川智子, 神戸沙織, 阿部崇, 富山僚子, 峯克也, 桑原慶充, 里見操緒, 澤倫太郎, 明楽重夫, 竹下俊行: アスピリン・ヘパリン療法不成功不育症例の臨床遺伝学的検討. 日本受精着床学会雑誌(0914-6776)27 巻 1 号 260-263 ,2010.
  - 10) 峯克也, 桑原慶充, 神戸沙織, 市川智子, 阿部崇, 富山僚子, 西弥生, 明楽重夫, 竹下俊行: アスピリン・ヘパリン療法中に絨毛膜下血腫を呈し、アスピリン中止後子宮内胎児死亡に至った胎児腹壁破裂症例. 日本受精着床学会雑誌(0914-6776)27 巻 1 号 252-255 , 2010.
  - 11) 中西一步, 阿部崇, 中尾仁彦, 大内望, 市川智子, 峯克也, 澤倫太郎, 磯崎太一, 明楽重夫, 竹下俊行: 抗凝固療法を行ったにも関わらず脳梗塞を合併した抗リン脂質抗体陽性妊婦の一例. 日本産科婦人科学会関東連合地方部会誌(0285-8096)47 巻 2 号 ,2010.
2. 学会発表
    - 1) 根岸靖幸, 熊谷善博, 高橋秀実, 竹下俊行: マウス周産期における樹状細胞亜分画の変化. 第62回日本産科婦人科学会総会・学術集会 2010.4
    - 2) 中井晶子, 三宅秀彦, 川端伊久乃, 桑原知仁, 山岸絵美, 渡邊建一郎, 岩崎奈央, 林昌子, 大屋敦子, 中井章人, 竹下俊行: 後期切迫流産症例における流産・早期早産に関与する因子の検討. 第62回日本産科婦人科学会総会・学術集会 2010.4
    - 3) 市川智子, 里見操緒, 阿部崇, 峯克也, 明楽重夫, 竹下俊行: 化学妊娠を反復する症例は不育症として扱うべきか? 第62回日本産科婦人科学会総会・学術集会 2010.4
    - 4) Osamu Ishibashi, Shan-Shun Luo, Takashi Ohba, Hidetaka Katabuchi, Toshiyuki Takeshita, Toshihiro Takizawa: RNA duplexes elicit interferon-independent apoptosis of ovarian granulosa cells via RIG-I in cell type- and length-dependent manner. International Symposium for Immunology of Reproduction (ISIR-Osaka 2010) Osaka, Japan 2010.8
    - 5) Yuri Mase, Osamu Ishibashi, Gen Ishikawa, Kazushige Kiguchi, Hidetaka Katabuchi, Takashi Ohba, Toshiyuki Takeshita, Toshihiro Takizawa: Identification of functional microRNAs in human ovarian granulosa cells. International Symposium for Immunology of Reproduction (ISIR-Osaka 2010) Osaka, Japan 2010.8
    - 6) Yasuyuki Negishi, Hidemi Takahashi, Toshiyuki Takeshita: Kinetics and internal balance of two distinct subsets of murine dendritic cells during pregnancy. International Symposium for Immunology of Reproduction (ISIR-Osaka 2010) Osaka, Japan 2010.8
    - 7) Tomoko Ichikawa-Inagawa, Takashi Abe, Katsuya Mine, Yoshimitsu Kuwabara, Shigeo Akira, Toshiyuki Takeshita: Heparin Reduces Serum Granulysin Levels in Women with

Recurrent Miscarriage Associated with  
Antiphospholipid Syndrome. 30<sup>th</sup> Annual Meeting  
of ASRI, Pittsburg, USA, 2010 May

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

表1. 1999年～2006年の年度毎奇形出現頻度

年度	分娩数	出産児総数	奇形児総数	奇形総数	奇形児出現頻度	アスピリン服用歴あり	全奇形児数に対する割合	全出生児数に対する割合
1999	90,110	92,125	1,363	2,055	1.48%	4	0.2935%	0.0043%
2000	89,215	91,354	1,294	2,111	1.42%	11	0.8501%	0.0120%
2001	94,968	97,389	1,651	2,833	1.70%	10	0.6057%	0.0103%
2002	86,757	89,255	1,555	2,842	1.77%	6	0.3859%	0.0067%
2003	82,049	84,644	1,555	2,696	1.84%	11	0.7074%	0.0130%
2004	74,943	77,233	1,366	2,399	1.77%	12	0.8785%	0.0155%
2005	70,064	72,229	1,409	2,516	1.95%	13	0.9226%	0.0180%
2006	73,981	76,322	1,377	2,528	1.80%	6	0.4357%	0.0079%
計	662,087	680,551	11,570	19,980	1.70%	73	0.6309%	0.0107%

表2. A

アスピリン服用群の先天異常発生状況  
1994～2008年までの15年間に報告された先天異常モニタリングデータベースより

121例中(例)

1	心室中隔欠損	19
2	多指症	12
3	動脈管開存	8
4	口唇／口蓋裂	8
5	心房中隔欠損	7
6	ダウン症候群	7
7	臍帯ヘルニア	7
8	口唇裂	6
9	耳介の異常	6
10	合趾症	6
11	鎖肛	5
12	口蓋裂	5
13	欠指症小指列・中央列	5
14	肺動脈狭窄	4
15	18トリソミー	4
16	十二指・小腸閉鎖	4
17	短肢症	4
18	尿道下裂	3
19	髄膜瘤	3
20	ファロー四徴	3
21	大血管転位	3
22	大動脈狭窄	3
23	両大血管右室起始	3
24	欠趾症	3
25	のう胞性腎奇形	2
26	水頭症	2
27	三尖弁閉鎖	2
28	総肺静脈還流異常	2
29	腹壁破裂	2
30	外耳道欠損・閉鎖	2

表2. B

1997～2005年までの9年間に報告された先天異常モニタリングデータベース(801,267児)より

対10,000児

1	心室中隔欠損	17.4
2	口唇口蓋裂	12.3
3	ダウン症候群	9.6
4	多指症	8.1
5	耳介低位	7.5
6	水頭症	7.4
7	心房中隔欠損	6.1
8	動脈管開存	6
9	口唇裂	5.8
10	十二指腸・小腸閉鎖	5.5
11	横隔膜ヘルニア	5.4
12	合指症	5.1
13	鎖肛	5
14	多趾症	4.7
15	二分脊椎	4.6
16	口蓋裂	4.3
17	耳介変形	4
18	臍帯ヘルニア	3.9
19	嚢胞性腎奇形	3.8
20	尿道下裂	3.7

**症例調査票\_1**

施設番号 62957      分娩年月 2019年 10月      受付番号 19101

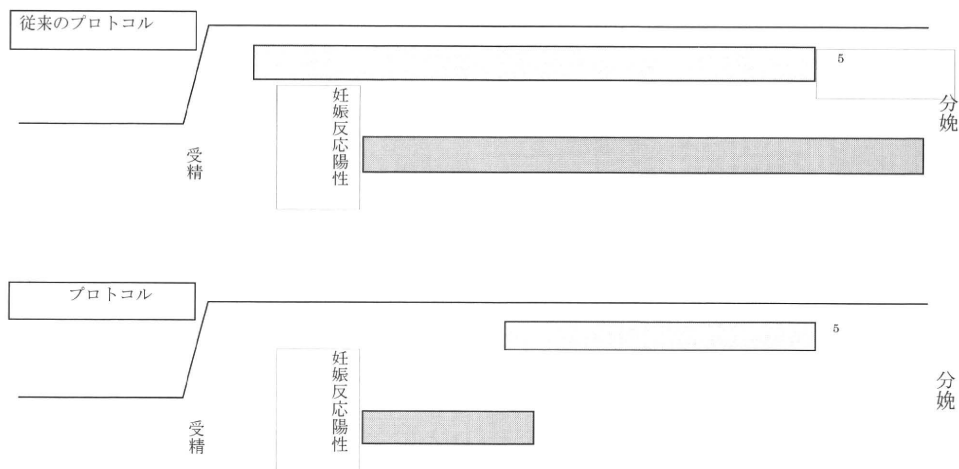
分娩週数 0	胎本年齢 31	経産回数 1	1.初産 2.経産 3.不明	既往妊婦 3名 流産 3.1 3.2 3.3
児体重 949	性別 2 1.男 2.女 3.不明	胎数 1	1.単胎 2.双胎 3.多胎以上	死産 0名 生産 0名 5名
胎膜剥離の有無 1	1.有 2.無(観察) 3.不明(死亡) 4.死産	分娩時期 0	1.出産前 2.分娩時 3.分娩後	胎児死亡数 0名
胎本体重 0.0	胎本身長 1.7	胎本体重指数 0	胎本の有無 0	胎本の種類 0.0 1.0
胎本胎位 1	項目1 程度不明	項目2	項目3	項目4
項目5	項目6	項目7	項目8	項目9

**症例調査票\_2**

産前体重 0	0.無 1.有	交際年数 0	0.無 1.有
職業 1 職業不明		喫煙習慣 0	0.無 1.1-2本 2.3本以上 3.本数不明
喫煙 0	0.無 1.少量 2.中量 3.多量		
流行性ウイルス (肺炎球菌)	0, 1, 2, 3, 4	使用薬剤 (プレコシリン)	0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100
感染症 55%以上発熱 0	感染症 0	有の場合の感染源 0	0.無 1.1-2本 2.3本以上 3.本数不明
感染症 55%以上発熱原因	内服薬 1	有の場合の薬名	アスピリン ヘパリン
	出血 0	有の場合の経路	
親密接触経路の有無 0	有の場合の経路		
不接触経路の有無 0	有の場合の方法		
体外受精	体外受精有の場合の方法		
薬物または薬剤を含む胎児タンパクの服用(妊娠16週未満)			
胎動	開始経路		
備考			

図1. 調査個票

図2. アスピリン・ヘパリン療法—新プロトコル



## 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
Miyake H, Iwasaki N, Nakai A, Suzuki S, Takeshita T.	The influence of assisted reproductive technology on women with pregnancy-induced hypertension: a retrospective study at a Japanese Regional Perinatal Center	J Nippon Med Sch.	77(6)	312-7	2010
Kawabata I, Nagase A, Oya A, Hayashi M, Miyake H, Nakai A, Takeshita T.	Factors influencing the accuracy of digital examination for determining fetal head position during the first stage of labor.	J Nippon Med Sch.	77(6)	290-5	2010
Abe T, Amano I, Sawa R, Akira S, Nakai A, Takeshita T.	Recovery from peripartum cardiomyopathy in a Japanese woman after administration of bromocriptine as a new treatment option.	J Nippon Med Sch.	77(4)	226-30.	2010
Kurashina R, Shimada H, Matsushima T, Doi D, Asakura H, Takeshita T	Spontaneous uterine perforation due to clostridial gas gangrene associated with endometrial carcinoma	J Nippon Med Sch	77(3)	166-9	2010
Inde Y, Yamaguchi S, Kamoi S, Takeshita T.	Transition of cytomegalovirus seropositivity in Japanese puerperal women.	J Obstet Gynaecol Res	36(3)	488-94	2010
Hayashi M, Oya A, Miyake H, Nakai A, Takeshita T.	Effect of urinary trypsin inhibitor on preterm labor with high granulocyte elastase concentration in cervical secretions.	J Nippon Med Sch.	77(2)	80-5	2010
Yagi Y, Watanabe E, Watari E, Shinya E, Satomi M, Takeshita T, Takahashi H.	Inhibition of DC-SIGN-mediated transmission of human immunodeficiency virus type 1 by Toll-like receptor 3 signalling in breast milk macrophages.	Immunology	130(4)	597-607	2010
Takeuchi H, Takahashi M, Norose Y, Takeshita T, Fukunaga Y, Takahashi H.	Transformation of breast milk macrophages by HTLV-I: implications for HTLV-I transmission via breastfeeding	Biomed Res.	31(1)	53-61	2010



市川智子, 神戸沙織, 阿部崇, 富山僚子, 峯克也, 桑原慶充, 里見操緒, 澤倫太郎, 明楽重夫, 竹下俊行	アスピリン・ヘパリン療法不成功 不育症例の臨床遺伝学的検討.	日本受精着床 学会雑誌 (0914-6776)	27(1)	260-263	2010
峯克也, 桑原慶充, 神戸沙織, 市川智子, 阿部崇, 富山僚子, 西弥生, 明楽重夫, 竹下俊行	アスピリン・ヘパリン療法中に絨 毛膜下血腫を呈し、アスピリン中 止後子宮内胎児死亡に至った胎 児腹壁破裂症例.	日本受精着床 学会雑誌 (0914-6776)	27(1)	252-255	2010
中西一步, 阿部崇, 中尾仁彦, 大内望, 市川智子, 峯克也, 澤倫太郎, 磯崎太一, 明楽重夫, 竹下俊行	抗凝固療法を行ったにも関わらず 脳梗塞を合併した抗リン脂質抗体 陽性妊婦の一例.	日本産科婦人 科学会関東連 合地方部会誌 (0285-8096)	47(2)	222	2010

総合分担研究報告 23

分担課題:抗リン脂質抗体と産科異常の前方視的関連解析,  
ならびに習慣流産に対する免疫グロブリン療法

研究分担者 山田 秀人 神戸大学大学院医学研究科 教授  
(外科系講座 産科婦人科学分野)  
研究協力者 島田 茂樹 北海道大学病院 助教  
研究協力者 武田 真光 北海道大学病院 助教  
研究協力者 天野 真理子 神戸大学医学研究科 助教  
研究協力者 前澤 陽子 神戸大学医学研究科 医員

研究要旨

前方視的妊婦スクリーニングによって、抗リン脂質抗体(aPL)と流産や産科異常との関連を検討した。また、抗グリコプロテインI抗体(anti- $\beta$ 2GPI)とPIHとの関係をケースコントロール/コホート研究として調べた。前方視的研究の結果、喫煙および飲酒が流産に関係する生活環境因子であることが明らかとなった。生活習慣因子を考慮した多変量解析の結果から、aCL IgG が PIH; aPE IgG が PIH, 重症 PIH, <34 週早産; LA が<37 週早産, 低出生体重; それぞれのリスク因子であった。ケースコントロール研究の結果では、anti- $\beta$ 2GPI は PIH のリスク因子であることが明らかとなった。

難治性の習慣流産 60 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; 5 日間合計 100g)を実施した。フローサイトメトリー法で 8 人において、NK 細胞, 細胞障害性 T 細胞, 制御性 T 細胞, マクロファージの各種マーカー発現の変化を調べた結果、NK 細胞抑制型レセプターである CD94 発現が HIVIg によって有意に上昇することが明らかとなった。また、6 回以上流産歴がある原因不明で治療抵抗性、難治性の習慣流産を対象に免疫グロブリン療法(intravenous immunoglobulin, IVIg; 3 日間合計 60g)の有用性を検討した。投与前後で母体血 NK 細胞活性および単球分画の変化を調べた。結果、5 人の患者にIVIgを実施した。既往流産回数は6～14 回であった。1 例が妊娠 28 週で継続中であるが、4 例は妊娠 6～8 週に染色体正常の稽留流産に至った(有効率 20%)。IVIg 投与前後に、NK 細胞活性(mean 29.8 v.s. 22.8%)と単球分画(mean 5.2 v.s. 7.3%)は有意( $P<0.05$ )に変化した。

A. 研究目的

1) 抗リン脂質抗体(aPL)は、流産のみならず早産(PD)、胎児発育遅延(FGR)、妊娠高血圧症候群(PIH)、pre-eclampsia、HELLP 症候群などの産科異常発症に関連すると考えられている。しかしながら、aPLには多様性があり、妊婦における各種 aPL の臨床的意義については未だ不明な点が多い。前方視的妊婦スクリーニングによって、aPL と流産や産科異常との関連を検討することを目的とした。抗グリコプロテイン I 抗体(anti- $\beta$ 2GPI)とPIHとの関係をケースコントロール/コホート研究として検討した。

2) 難治性である、すなわち 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、妊娠初期免疫グロブリン大量療法(high dose of intravenous immunoglobulin, HIVIg; 5 日間合計 100g)を実施した。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。

③Ig 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特発性血小板減少性紫斑病(ITP)に準じて、intact 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。HIVIg 前後の患者末梢血中のNK細胞、細胞障害性 T 細胞、制御性 T 細胞、マクロファージの各種マーカー発現の変化をフローサイトメトリー法で調べた。

3) 6 回以上流産歴がある原因不明で治療抵抗性、難治性の習慣流産を対象に、妊娠初期免疫グロブリン療法(intravenous immunoglobulin, IVIg; 3 日間合計 60g)の有用性を検討した。

B. 研究方法

1) 倫理委員会の承認を得て、初期採血時(妊娠 8～14 週)に同意が得られた妊婦に対して各種 aPL 測定を実施した。aPL として、抗カルジオリピン抗体(aCL)IgG, IgM,

IgA, ホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体 (aPS/PT) IgG, IgM, キニノーゲン依存性ホスファチジルエタノールアミン (aPE) IgG, ループスアンチコアグラント (LA) を測定した。陽性判定基準を正常妊婦における 99th %ile に設定した。aCL ないし LA 陽性で、血栓症や不育症の既往歴がある場合には、低用量アスピリン (LDA) を基本にした抗血栓療法を実施した。1155 人において年齢、初・経産、体重、喫煙、飲酒などの生活習慣因子を考慮して、PIH、早産 (PD<34GW, <37GW)、IFGR (<10th %ile, <-1.5SD)、低出生体重、流死産の発症と aPL との関連を解析した。

ケースコントロール研究では、対象は 36 人の PIH 患者であり、コントロールは年齢と分娩歴を合わせた正常分娩 111 人とした。保存血清で anti- $\beta$  2GPI IgG, IgM を測定し比較解析した。

2) 4 回以上 (平均 4.9 回, 4-7 回) の流産歴があり、原因不明の習慣流産患者 8 人より同意を取得して、当該妊娠時に妊娠初期 100g HIVIg と本研究を実施した。妊娠 4~5 週に HIVIg を開始した。HIVIg 直前と投与完了 1~3 日後に末梢血を採取した。6 人が正常産となり、2 人は胎児染色体異常流産に至った。

各種抗体を用いたフローサイトメトリー解析では、FACS Calibur flow cytometer を用い、CellQuest Software で解析した。統計解析には、paired t-test ( $P < 0.05$ ) を用いた。

3) 以下の要件を満たす症例を 60g 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。②6 回以上の自然流産歴がある。③Ig 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。末梢血でどのような免疫学的修飾が起こるかを調べる目的で、投与前後で母体血 NK 細胞活性および単球分画の変化を調べた。統計解析には、paired t-test ( $P < 0.05$ ) を用いた。妊娠帰結を検討した。

(倫理面への配慮)

インフォームドコンセントは、研究実施時点で通例行われている方法に則り、患者または家族が研究への参加を自発的に中止しても不利益にならないよう配慮した。対象者のプライバシーの保持には細心の注意を払い、対象者が研究に参加することによって不利益を被ることがないように配慮した。

## C. 研究結果

1) 生活習慣因子の解析として、初産 (経産で  $p=0.035$ , RR 0.47, 95%CI 0.23-0.95) と BMI $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> ( $p<0.0001$ , 5.3, 2.6-11.0) が PIH, 喫煙が FGR<-1.5SD ( $p=0.0004$ , 2.6, 1.4-4.6) と流死産 ( $p=0.019$ , 5.5, 1.5-20.7), 飲酒が PD

( $p=0.0008$ , 2.0, 1.3-3.1) と流死産 ( $p=0.027$ , 4.5, 1.2-16.8) のリスク因子であることが判明した。

最終的に生活習慣因子を考慮した多変量解析の結果、aCL IgG と PIH (OR 11.4, 95%CI 2.7-47.6); aPE IgG と PIH (8.3, 2.4-28.6), 重症 PIH (20.4, 4.5-90.9) および PD<34GW (12.7, 3.1-50); LA と PD<37GW (11.0, 2.8-43.5) および低出生体重 (8.0, 2.1-31.3); 複数陽性と重症 PIH (143, 9.8-1000) および PD<37GW (11.6, 1.5-91); 重複陽性 (LA+aCL IgG) と重症 PIH (250, 11-1000) および PD<37GW (22.2, 1.9-250) が関連することが明らかとなった。

一方、anti- $\beta$  2GPI のケースコントロール研究の結果として、 $\geq 1.0$  Unit/ml の anti- $\beta$  2GPI IgG ( $p=0.023$ , OR 5.7, 95%CI 1.4-22.8) は重症 PIH の、 $\geq 1.2$  Unit/ml の anti- $\beta$  2GPI IgM ( $p=0.001$ , OR 8.8, 95%CI 1.6-47.5) は PIH のリスク因子であることが明らかとなった。

2) 妊娠初期 100g HIVIg 後、CD3+CD56+ NKT 細胞%は増加したが有意差はなかった ( $P=0.08$ )。Va24+Vb11+ cells/CD3+CD4-CD8-として NKT 細胞%を解析した場合には変化を認めなかった。CD3-CD56+NK 細胞, CD3+CD8+細胞障害性 T 細胞, CD4+CD25+制御性 T 細胞%には有意な変化は無かった。CD68+マクロファージ%は増加したが有意差は無かった ( $P=0.06$ )。

CD94 を発現する NK 細胞は、平均 59% から 71% に有意に増加した ( $P=0.01$ )。流産に至った 2 人を除いて解析した場合、 $P=0.003$  であった。Perforin ないし CD158a を発現する NK 細胞%には変化は無かった。Perforin 発現 CD3+CD8+細胞障害性 T 細胞%には有意な変化は無かった。CD28 発現 CD3+CD8+細胞障害性 T 細胞は平均 77% から 71% に低下した ( $P=0.05$ )。

Foxp3, CD28, CD152 ないし CCR4 を発現する制御性 T 細胞%には有意な変化は無かった。CD80, CD86, MMP9, CD206, CD163, HLA-DR, PPAR-g, CD36 ないし CCL22 を発現する CD68+マクロファージ%には有意な変化は無かった。

3) 妊娠初期 60g IVIg をこれまで 5 人に実施した。年齢は 30~39 歳、既往流産回数は 6~14 回であった。1 例が妊娠 28 週で継続中であるが、4 例が稽留流産に至った。流産では絨毛培養による染色体核型分析を行った。4 例とも染色体正常であった。有効率は 20% (1/5) であった。

IVIg 投与直前と 1 週後に、末梢血 NK 細胞活性 (mean  $\pm$  SD) を測定した結果、29.8  $\pm$  18.5% が 22.8  $\pm$  19.9% に有意 ( $P<0.05$ ) に減少した。また、同様に末梢血単球分画 (mean  $\pm$  SD) は、5.2  $\pm$  1.5% が 7.3  $\pm$  1.1% に有意 ( $P<0.05$ ) に増加した。

#### D. 考案

前方視的研究によって、喫煙および飲酒が流産に関係する生活環境因子であることが明らかとなった。また、初産およびBMI $\geq$ 25がPIHに関係する生活環境因子であることが確認された。生活習慣因子を考慮した本研究結果から、aPE IgG, aCL IgGおよびLAは産科異常発症と、特に aPE IgG, aCL IgG, 複数陽性, 重複陽性(LA+aCL IgG)がPIHや重症PIHと関連することが初めて明らかとなった。また、複数/重複陽性が重症PIHのリスク因子であることを明らかにしたのは、本研究が世界で初めてである。aPLの単独陽性よりも複数陽性患者では、血栓リスクがより高いことはこれまでに報告されていた。したがって、aPL複数陽性妊婦では、より厳重な産科管理が必要である。1999年の抗リン脂質抗体症候群診断基準(サッポロクライテリア)は、2006年に改定された。この改定診断基準の検査項目に、anti- $\beta$ 2GPIが新たに加わった。今回のケースコントロール研究において、anti- $\beta$ 2GPIは重症PIHのリスク因子であることが確認された。

我々は、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、妊娠初期HIVIgをこれまで60妊娠に実施した。年齢は24~44歳、既往流産回数は4~8回であった。41人で生児が得られ、順調に3人が継続中である。15人が流産に至った。流産では絨毛培養による染色体核型分析を行った。11例で胎児染色体異常が確認され、2例は染色体正常であった。2例で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、染色体異常の11例を除いて治療効果を判定すると有効率は89%(41/46)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られる。

習慣流産患者で、HIVIgの際に末梢血NK細胞活性や比率を測定してこれまでに報告した。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%)細胞比率もそれぞれ3.0%、11.1%に抑制された。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。このように、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と推察されていた。

今回の研究により、抑制型レセプターCD94を発現するNK細胞%がHIVIgにより増加することが明らかとなった。また、マクロファージ%が増加し、細胞障害性T細胞%は低下した。以上のことから、HIVIgはレセプター発現を修飾してNK細胞の細胞障害活性を抑制し、合わせて、マクロファージの活性化や細胞障害性T細胞の抑制によって、難治性習慣流産に対して流産抑止効果を発揮すると推察された。

一方、60gIVIgの有効率は20%と低かった。実施症例数が少ないため、ないし、対象がより難治性であるために60gIVIgは無効である可能性があると考えられる。60gIVIg前後に有意なNK細胞活性の抑制と単球分画の増加が認められた。しかしながら、100gHIVIgに比べて、NK活性抑制効果は低い。有効であった1例が最も抑制率が高かった。IVIgの有効性は、NK細胞抑制効果と関連があるのかもしれない。

#### E. 結論

前方視的研究によって、喫煙および飲酒が流産に関係する生活環境因子であることが明らかとなった。生活習慣因子を考慮した多変量解析の結果から、aCL IgGがPIH; aPE IgGがPIH, 重症PIH, PD<34GW; LAがPD<37GW, 低出生体重; 複数/重複陽性が重症PIH, PD<37GWのリスク因子であることが明らかとなった。ケースコントロール研究の結果では、anti- $\beta$ 2GPIはPIHのリスク因子であることが明らかとなった。

4回以上流産歴がある原因不明で難治性の習慣流産60妊娠を対象にHIVIgを実施した結果、染色体異常妊娠を除いた有効率は89%(41/46)であった。HIVIgにより抑制型レセプターCD94を発現するNK細胞%が増加することが明らかとなった。HIVIgはNK細胞の細胞障害活性を抑制し、マクロファージの活性化や細胞障害性T細胞の抑制などの機構によって、難治性習慣流産に対して流産抑止効果を発揮すると推察された。

既往流産回数は6~14回の難治性、治療抵抗性の習慣流産患者5人に妊娠初期60gIVIgを実施した。1例が妊娠28週で継続中であるが、4例が稽留流産に至った。流産では絨毛培養による染色体核型分析を行った。4例とも染色体正常であった。有効率は20%(1/5)であった。IVIgによって、末梢血NK細胞活性は低下し、単球分画は増加した。

#### F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Yamada T, Matsuda T, Kudo M, Yamada T, Moriwaki M, Nishi S, Ebina Y, Yamada H, Kato H, Ito T, Wake N, Sakuragi N, Minakami H. (2008) Complete hydatidiform mole with coexisting dichorionic diamniotic twins following testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection. *J Obstet Gynaecol Res* 34(1):121-124.
- 2) Morikawa M, Yamada T, Yamada T, Cho K, Yamada H, Sakuragi N, Minakami H. (2008) Pregnancy outcome of women who developed proteinuria in the absence of hypertension after mid-gestation. *J Perinat Med* 36(5):419-424.
- 3) Morikawa M, Sago H, Yamada T, Hayashi S, Yamada T, Cho K, Yamada H, Kitagawa M, Minakami H. (2008) Ileal atresia after fetoscopic laser photocoagulation for twin-to-twin transfusion syndrome—a case report. *Prenat Diagn* 28(11):1072-1074.
- 4) Nishikawa A, Yamada H, Yamamoto T, Mizue Y, Akashi Y, Hayashi T, Nihei T, Nishiwaki M, Nishihira J. (2009) A case of congenital toxoplasmosis whose mother demonstrated serum low IgG avidity and positive tests for multiplex-nested PCR in the amniotic fluid. *J Obstet Gynaecol Res* 35(2):372-378.
- 5) Yamada H, Atsumi T, Kobashi G, Ota C, Kato EH, Tsuruga N, Ohta K, Yasuda S, Koike T, Minakami H. (2009) Antiphospholipid antibodies increase the risk of pregnancy-induced hypertension and adverse pregnancy outcomes. *J Reprod Immunol* 79:188-195.
- 6) Sata F, Toya S, Yamada H, Suzuki K, Saijo Y, Yamazaki A, Minakami H, Kishi R. (2009) Proinflammatory cytokine polymorphisms and the risk of preterm birth and low birth weight in a Japanese population. *Mol Hum Reprod* 15(2):121-130.
- 7) Shimada S, Yamada H, Hoshi N, Kobashi G, Okuyama K, Hanatani K, Fujimoto S. (2009) Specific ultrasound findings associated with fetal chromosome abnormality. *Congenit Anom (Kyoto)* 49(2):61-65.
- 8) Shimada S, Takeda M, Nishihira J, Kaneuchi M, Sakuragi N, Minakami H, Yamada H. (2009) A high dose of intravenous immunoglobulin increases CD94 expression on natural killer cells in women with recurrent spontaneous abortion. *Am J Reprod Immunol* 62(5):301-307.
- 9) Yamada H, Atsumi T, Amengual O, Koike T, Furuta I, Ohta K, Kobashi G. (2010) Anti- $\beta 2$  glycoprotein-I antibody increases the risk of pregnancy-induced hypertension: a case-control study. *J Reprod Immunol* 84:95-99.
- 10) Mitsuhashi T, Warita K, Tabuchi Y, Takasaki I, Kondo T, Sugawara T, Hayashi F, Wang ZY, Matsumoto Y, Miki T, Takeuchi Y, Ebina Y, Yamada H, Sakuragi N, Yokoyama T, Nanmori T, Kitagawa H, Kant JA, Hoshi N. (2010) Global gene profiling and comprehensive bioinformatics analysis of a 46,XY female with pericentric inversion of the Y chromosome. *Congenit Anom (Kyoto)* 50:40-51.
- 11) Mitsuhashi T, Warita K, Sugawara T, Tabuchi Y, Takasaki I, Kondo T, Hayashi F, Wang ZY, Matsumoto Y, Miki T, Takeuchi Y, Ebina Y, Yamada H, Sakuragi N, Yokoyama T, Nanmori T, Kitagawa H, Kant JA, Hoshi N. (2010) Epigenetic abnormality of SRY gene in the adult XY female with pericentric inversion of the Y chromosome. *Congenit Anom (Kyoto)* 50:85-94.
- 12) Shimada S, Yamada H, Atsumi T, Yamada T, Sakuragi N, Minakami H. (2010) Intravenous immunoglobulin therapy for aspirin-heparinoid-resistant antiphospholipid syndrome. *Reprod Med Biol* 9:217-221.
- 13) Yamada H, Ohara N, Amano M. Current concepts on immunological etiologies in recurrent spontaneous abortion and intravenous immunoglobulin therapy. *Res. Adv. in Reproductive Immunology*.1, 1-21, 2010
- 14) 古田 祐, 白銀 透, 涌井之雄, 山田秀人, 酒井慶一郎(2008) 双胎妊娠管理中に発症した全身性エリテマトーデス. *北海道産科婦人科学会誌* 52(1), 28-30.
- 15) 山田秀人(2008) ITP と妊娠中の問題点. 「血栓止血の臨床-研修医のために」 *日本血栓止血学会誌* 19(2):202-205.
- 16) 山田秀人, 西川 鑑, 山本智宏, 水江由佳, 西平順(2008) 妊婦の感染—胎児への影響と対策 トキソプラズマ. 「今月の臨床 妊婦の感染症」 *臨床婦人科産科* 62(6):839-843.
- 17) 山田秀人(2008) TORCH 症候群 18.産科感染症の管理と治療 D.産科疾患の診断・治療・管理(研修コーナー) *日産婦誌* 60(6):N132-136.
- 18) 山田秀人(2008) 血小板異常と妊娠分娩—特発性血小板減少性紫斑病, 血小板無力症. 「周産期の出血」徹底攻略. *周産期医学* 38(7), 837-842.

- 19) 山田秀人, 免疫グロブリン胎児医療研究会(2008) 先天性サイトメガロウイルス感染症に対する免疫グロブリン療法. 日産婦誌 60(9):N288-295.
  - 20) 山田秀人, 免疫グロブリン胎児医療研究会(2008) 先天性サイトメガロウイルス感染症と免疫グロブリン療法. 産婦人科治療 97(5):485-493.
  - 21) 森川 守, 山田 俊, 山田秀人, 水上尚典(2008)妊娠中の暫定的診断「妊娠蛋白尿」の病的意義. 腎と透析 61:717-723.
  - 22) 山田秀人(2008)羊水過多・過少. 今日の治療指針 2008 版, 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢編, 医学書院, 東京, 950-951.
  - 23) 山田秀人, 北海道トキソプラズマ研究会, 免疫グロブリン胎児医療研究会(2008)胎児医療の現状と将来—母子感染治療と予防における新たな試み, 周産期診療プラクティス, 産婦人科治療第 96 巻増刊号, 松浦三男編, 永井書店, 大阪, 23-30.
  - 24) 山田秀人(2008)妊娠. 授乳「各論 II 多臓器, 組織におけるホルモン相互作用」ホルモンの病態異常と臨床検査. 臨床検査 2008 年増刊号 52 巻 11 号, 藤枝憲二, 伊藤喜久編, 医学書院, 東京, 1351-1354.
  - 25) 山田秀人(2008)血液型不適合妊娠。「各種病態で必要な検査(合併症妊娠に必要な母体の検査)」。周産期臨床検査のポイント産科編 周産期医学第 38 巻増刊号, 周産期医学編集委員会編, 東京医学社, 東京, 240-243.
  - 26) 山田 俊, 山田秀人, 水上尚典(2008)絨毛膜羊膜炎の診断. 切迫早産の診断と治療, 岩下光利監修, メジカルビュー社, 東京, 98-109.
  - 27) 齋藤 滋, 杉浦 真弓, 田中忠夫, 藤井知行, 杉 俊隆, 丸山哲夫, 竹下俊行, 山田秀人, 小澤伸晃, 木村 正, 山本樹生, 藤井俊策, 中塚幹也, 下屋浩一郎(2009):本邦における不育症のリスク因子とその予後に関する研究. 日本周産期・新生児医学会雑誌 45(4):1144-1148.
  - 28) 山田秀人(2009):抗リン脂質抗体は産科異常, 特に妊娠高血圧症候群と関連する. 日本周産期・新生児医学会雑誌 45(4):1149-1151.
  - 29) 天野真理子, 山田秀人(2009):不育症と先天性凝固異常. 日本血栓止血学会誌 20(5), 506-509.
  - 30) 山田秀人(2010):難治性習慣流産の免疫グロブリン療法. 週間日本医事新報 4487, 52-57.
  - 31) 山田秀人, 小橋 元, 渥美達也(2010):抗リン脂質抗体は産科異常, 特に妊娠高血圧症候群と関連する. 産婦人科の実際 59(5), 789-794.
  - 32) 天野真理子, 森實真由美, 山田秀人(2010):不育と遺伝因子. 産婦人科の実際 59(12), 1969-1983.
  - 33) 山田秀人(2010):不育症の病因と治療—難治性習慣流産に対する免疫グロブリン療法—. 北産婦医会報第 123 号, 2-11.
- ## 2. 学会発表
- 1) 山田秀人, 免疫グロブリン胎児医療研究会(2008) 先天性サイトメガロウイルス感染症に対する免疫グロブリン療法. 第 60 回日本産科婦人科学会学術講演会(クリニカルカンファレンス), 4 月 12-15 日, 横浜
  - 2) 山田秀人, 出口圭三, 南真志穂, 涌井之雄, 峰松俊夫, 水上尚典(2008)免疫グロブリンによる CCMVI 予防研究の結果. 第 4 回免疫グロブリン胎児医療研究会, 4 月 14 日, 横浜
  - 3) 山田秀人(2008)先天性ウイルス・トキソプラズマ感染症に対する新たな出生前医療. 第 30 回和歌山周産期医学研究会(特別講演), 9 月 6 日, 和歌山
  - 4) Yamada H, Atsumi T, Kobashi G, Minakami H(2008) Antiphospholipid antibody and the risk of serious adverse pregnancy outcomes. The 21st European Congress of Perinatal Medicine September 10-13, Istanbul, Turkey.
  - 5) 山田秀人, 渥美達也, 小橋 元, 太田智佳子, 敦賀律子, 平山恵美, 太田薫里, 小池隆夫, 水上尚典(2008)抗リン脂質抗体の妊婦スクリーニングによる産科異常の前方視的関連解析. 第 29 回日本妊娠高血圧学会学術集会「妊娠高血圧症候群の病態に迫る」(シンポジウム), 10 月 11-12 日, 福島
  - 6) 山田秀人(2009)不育症の原因・治療と新たな展開. 北海道産婦人科医会ウエルカムガイダンス学術研修会(特別講演), 6 月 20 日, 札幌
  - 7) 山田秀人(2009)抗リン脂質抗体は産科異常, 特に妊娠高血圧症候群と関連する. 第 45 回周産期・新生児医学会学術集会(ワークショップ 不育症の新たな原因探索と治療), 7 月 12-14 日, 名古屋
  - 8) 山田秀人(2009)不育症の原因・治療と進展. 位育会臨床セミナー(特別講演), 8 月 23 日, 神戸
  - 9) Yamada H. (2009) Antiphospholipid antibodies increase the risk of pregnancy-induced hypertension and adverse pregnancy outcomes. 3rd Society for Gynecologic Investigation International Summit 2009“Preeclampsia”. November 12-14, Sendai(シンポジウム)
  - 10) 山田秀人(2009)不育症医療とは. 尼崎市産婦人科

医会学術講演会(特別講演), 11月28日, 尼崎

- 11) 山田秀人(2009)自己免疫疾患合併妊娠の管理. 兵庫県周産期医療研修会(特別講演), 12月19日, 神戸
- 12) 山田秀人(2010)自己免疫疾患合併妊娠の管理. 三地区合同産婦人科医会研修会(特別講演), 2月18日, 神戸
- 13) 山田秀人(2010)習慣流産の免疫・遺伝学的背景と免疫グロブリン療法. 第20回生殖医学研究会(特別講演)4月2日, 京都
- 14) 山田秀人(2010)自己免疫疾患合併妊娠の管理. 神戸市医師会学術講演会(特別講演), 4月10日, 神戸
- 15) 山田秀人(2010)不育症の原因・治療と新たな展開. 兵庫県立淡路病院講演会(特別講演), 5月27日, 洲本
- 16) 山田秀人(2010)習慣流産の免疫・遺伝学的背景と免疫グロブリン療法. 第25回武庫川産婦人科セミナー(特別講演), 7月17日, 西宮
- 17) 山田秀人(2010)難治性習慣流産に対する免疫グロブリン療法. 第13回日本IVF学会(教育講演), 9月19日, 大阪
- 18) 山田秀人(2010)自己免疫疾患合併妊娠, 低置・前置胎盤の管理. 第88回北海道産科婦人科学会学術講演会(特別講演), 10月23日, 札幌
- 19) 山田秀人(2010)自己免疫疾患合併妊娠の管理. 加古川市民病院学術研究会(特別講演), 10月29日, 加古川

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし



不育症患者の約半数は原因不明とされる。兵庫県内で唯一、不育症の専門外来がある神戸大医学部付属病院(神戸市中央区)は、原因不明の患者に対し免疫細胞の働きを抑える効果がある血液製剤「ガンマグロブリン」を大量投与する新しい治療を試みている。同大学院医学研究科産科婦人科学分野の山田秀人教授(5)に具体的な内容を聞いた。

神戸大大学院医学研究科産科婦人科学分野

山田秀人教授に聞く



「カフェインの取り過ぎや喫煙は流産率を5倍に上げます。妊娠中は控えてほしい」  
山田秀人教授＝神戸市中央区楠町7

者)早産した患者が5人ずついました。流産や死産した15人のうち10人は胎児側の染色体異常が原因なので、治療の有無にかかわらず流産したといえます。単純に考えると、実質88%の患者に効果があった計算です」

「副作用は、治療を受けた15%の患者に軽い発熱や発疹が認められました。血液製剤なのでウイルス感染の可能性はゼロではありませんが、確率は極めて低く、今のところ感染例はありません」

ので、様子を見ながら3時間か免疫細胞の一つ「ナチュラルキラー(NK)細胞」が活性化し、効果を。――効果は。「4〜8回の流産歴がある不育症患者で、昨年6月までに分娩した際に一部が胎盤となる脱落」の細胞を調べたところ、ウイルスやがん細胞を退治するロブリンで抑え、免疫バランスを改善するのが目的です」

「原因不明の不育症患者が流産した際、一部が胎盤となる脱落」の細胞を調べたところ、ウイルスやがん細胞を退治するロブリンで抑え、免疫バランスを改善するのが目的です」

「原因不明の不育症患者が流産した際、一部が胎盤となる脱落」の細胞を調べたところ、ウイルスやがん細胞を退治するロブリンで抑え、免疫バランスを改善するのが目的です」

「副作用は、治療を受けた15%の患者に軽い発熱や発疹が認められました。血液製剤なのでウイルス感染の可能性はゼロではありませんが、確率は極めて低く、今のところ感染例はありません」

NK細胞の働きを抑制 血液製剤投与で効果

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
山田秀人	羊水過多・過少.	山口 徹, 北原光夫, 福井次矢編	今日の治療 指針 2008 版	医学書院	東京	2008	950-951
山田秀人	北海道トキソプラズマ研究会, 免疫グロブリン胎児医療研究会 胎児医療の現状と将来—母子感染治療と予防における新たな試み, 周産期診療プラクティス	松浦三男編	産婦人科治療 第96巻増刊号	永井書店	大阪	2008	23-30
山田秀人	妊娠, 授乳「各論II 多臓器, 組織におけるホルモン相互作用」ホルモンの病態異常と臨床検査.	藤枝憲二, 伊藤喜久編	臨床検査2008 年増刊号52巻 11号	医学書院	東京	2008	1351-1354
山田秀人	血液型不適合妊娠. 「各種病態で必要な検査(合併症妊娠で必要な母体の検査)」。周産期臨床検査のポイント 産科編	周産期医学 編集委員会 編	周産期医学第 38巻増刊号	東京医学 社	東京	2008	240-243
山田 俊, 山田秀人, 水上尚典	絨毛膜羊膜炎の診断. —	岩下光利監 修	切迫早産の診 断と治療	メジカル ビュー社	東京	2008	98-109

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
Yamada T, Matsuda T, Kudo M, Yamada T, Moriwaki M, Nishi S, Ebina Y, Yamada H, Kato H, Ito T, Wake N, Sakuragi N, Minakami H.	Complete hydatidiform mole with coexisting dichorionic diamniotic twins following testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection.	J Obstet Gynaecol Res	34(1)	121-124	2008
Morikawa M, Yamada T, Yamada T, Cho K, Yamada H, Sakuragi N, Minakami H.	Pregnancy outcome of women who developed proteinuria in the absence of hypertension after mid-gestation.	J Perinat Med	36(5)	419-424	2008
Morikawa M, Sago H, Yamada T, Hayashi S, Yamada T, Cho K, Yamada H, Kitagawa M, Minakami H.	Ileal atresia after fetoscopic laser photocoagulation for twin-to-twin transfusion syndrome—a case report.	Prenat Diagn	28(11)	1072-1074	2008
古田 祐, 白銀 透, 涌井之雄, 山田秀人, 酒井慶一郎	双胎妊娠管理中に発症した全身性エリテマトーデス.	北海道産科婦人科学会誌	52(1)	28-30	2008
山田秀人	ITPと妊娠中の問題点。「血栓止血の臨床-研修医のために」	日本血栓止血学会誌	19(2)	202-205	2008
山田秀人, 西川 鑑, 山本智宏, 水江由佳, 西平 順	妊婦の感染—胎児への影響と対策 トキソプラズマ。「今月の臨床 妊婦の感染症」	臨床婦人科産科	62(6)	839-843	2008
山田秀人	TORCH症候群 18.産科感染症の管理と治療 D.産科疾患の診断・治療・管理(研修コーナー)	日産婦誌	60(6)	N132-136	2008
山田秀人	血小板異常と妊娠分娩—特発性血小板減少性紫斑病, 血小板無力症。「周産期の出血」徹底攻略.	周産期医学	38(7)	837-842	2008
山田秀人	免疫グロブリン胎児医療研究会 先天性サイトメガロウイルス感染症に対する免疫グロブリン療法.	日産婦誌	60(9)	N288-295	2008
山田秀人	免疫グロブリン胎児医療研究会 先天性サイトメガロウイルス感染症と免疫グロブリン療法.	産婦人科治療	97(5)	485-493	2008
森川 守, 山田 俊, 山田秀人, 水上尚典	妊娠中の暫定的診断「妊娠蛋白尿」の病的意義.	腎と透析	61	717-723	2008

Nishikawa A, <u>Yamada H</u> , Yamamoto T, Mizue Y, Akashi Y, Hayashi T, Nihei T, Nishiwaki M, Nishihira J.	A case of congenital toxoplasmosis whose mother demonstrated serum low IgG avidity and positive tests for multiplex-nested PCR in the amniotic fluid.	J Obstet Gynaecol Res	35(2)	372-378	2009
Yamada H, Atsumi T, Kobashi G, Ota C, Kato EH, Tsuruga N, Ohta K, Yasuda S, Koike T, Minakami H.	Antiphospholipid antibodies increase the risk of pregnancy-induced hypertension and adverse pregnancy outcomes.	J Reprod Immunol	79	188-195	2009
Sata F, Toya S, <u>Yamada H</u> , Suzuki K, Saijo Y, Yamazaki A, Minakami H, Kishi R.	Proinflammatory cytokine polymorphisms and the risk of preterm birth and low birth weight in a Japanese population.	Mol Hum Reprod	15(2)	121-130	2009
Shimada S, <u>Yamada H</u> , Hoshi N, Kobashi G, Okuyama K, Hanatani K, Fujimoto S.	Specific ultrasound findings associated with fetal chromosome abnormality.	Congenit Anom (Kyoto)	49(2)	61-65	2009
Shimada S, Takeda M, Nishihira J, Kaneuchi M, Sakuragi N, Minakami H, <u>Yamada H</u> .	A high dose of intravenous immunoglobulin increases CD94 expression on natural killer cells in women with recurrent spontaneous abortion.	Am J Reprod Immunol	62(5)	301-307	2009
齋藤 滋, 杉浦 真弓, 田中忠夫, 藤井知行, 杉 俊隆, 丸山哲夫, 竹下俊行, <u>山田秀人</u> , 小澤伸晃, 木村 正, 山本樹生, 藤井俊策, 中塚幹也, 下屋浩一郎	本邦における不育症のリスク因子とその予後に関する研究.	日本周産期・新生児医学会雑誌	45(4)	1144-1148	2009
<u>山田秀人</u>	抗リン脂質抗体は産科異常, 特に妊娠高血圧症候群と関連する.	日本周産期・新生児医学会雑誌	45(4)	1149-1151	2009
天野真理, <u>山田秀人</u>	不育症と先天性凝固異常.	日本血栓止血学会誌	20(5)	506-509	2009
Yamada H, Atsumi T, Amengual O, Koike T, Furuta I, Ohta K, Kobashi G	Anti- $\beta$ 2 glycoprotein-I antibody increases the risk of pregnancy-induced hypertension: a case-control study.	J Reprod Immunol	84	95-99	2010