

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-β2GPI)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-β2GPI 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-β2GPI)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- β 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。② 6 回以上の自然流産歴がある。③ 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。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 ≥ 25 kg/m² ($p < 0.0001$, 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- β 2GPI のケースコントロール研究の結果として、 ≥ 1.0 Unit/ml の anti- β 2GPI IgG ($p=0.023$, OR 5.7, 95%CI 1.4-22.8) は重症 PIH の、 ≥ 1.2 Unit/ml の anti- β 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- γ , 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- β 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-
 β 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- 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。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。60g
IVIg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- β 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- β 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(51)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。妊娠中は話さず山田秀人教授＝神戸市中央区楠町？」

NK細胞の働きを抑制
血液製剤投与で効果

「原因不明の不育症患者が流産した際、一部が胎盤になる胎膜の細胞を調べたところ、ウイルスやがん細胞を退治するNK細胞が胎児を敵と見なし、攻撃するために流産が起きると考えられます。過剰反応している免疫細胞をガンマグロブリンで抑え、免疫バランスを改善するのが目的です」

「効果は、4～8回の流産歴がある不育症患者で、昨年6月までにガンマグロブリンを1日20錠ずつ5日間投与した53人のうち、出産に至ったのは38人。38人のうち胎児に発育遅延が見られた患者は、より効果が高い5日間の方はすべて自己負担となり、薬代だけで100万円ほどかかりました」

「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」

「妊娠5週前後から1日1錠20錠のガンマグロブリンを5日間から5日間、静脈に点滴します。人によっては発疹が出るなどアレルギー反応が出ることもある

ので、様子を見ながら3時間か免疫細胞の二つ「ナチュラルキラー(NK)細胞」が活性化し、なせガンマグロブリンを投与するのかが。NK細胞が胎児を敵と見なし、攻撃するために流産が起きると考えられます。過剰反応している免疫細胞をガンマグロブリンで抑え、免疫バランスを改善するのが目的です」

「効果は、4～8回の流産歴がある不育症患者で、昨年6月までにガンマグロブリンを1日20錠ずつ5日間投与した53人のうち、出産に至ったのは38人。38人のうち胎児に発育遅延が見られた患者は、より効果が高い5日間の方はすべて自己負担となり、薬代だけで100万円ほどかかりました」

「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」

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	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一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, <u>Yamada H</u> , 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, <u>Yamada H</u> , 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, <u>Yamada H</u> , 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, <u>山田秀人</u> , 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
<u>山田秀人</u>	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
<u>山田秀人</u> , 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
<u>山田秀人</u>	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
<u>山田秀人</u>	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
<u>山田秀人</u>	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
<u>山田秀人</u>	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, <u>山田秀人</u> , 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
<u>Yamada H</u> , 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
<u>Yamada H</u> , Atsumi T, Amengual O, Koike T, Furuta I, Ohta K, Kobashi G	Anti- β 2 glycoprotein-I antibody increases the risk of pregnancy-induced hypertension: a case-control study.	J Reprod Immunol	84	95-99	2010

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	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	2010
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	Epigenetic abnormality of SRY gene in the adult XY female with pericentric inversion of the Y chromosome.	Congenit Anom (Kyoto)	50	85-94	2010
Shimada S, Yamada H, Atsumi T, Yamada T, Sakuragi N, Minakami H	Intravenous immunoglobulin therapy for aspirin-heparinoid-resistant antiphospholipid syndrome.	Reprod Med Biol	9	217-221	2010
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
山田秀人.	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	2010
山田秀人, 小橋 元, 渥美達也.	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	2010
天野真理子, 森實真由美, 山田秀人.	不育と遺伝因子	産婦人科の実際	59 (12)	1969-1983	2010
山田秀人.	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	123	2-11	2010