

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

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教授
研究協力者 峯 克也 日本医科大学産婦人科助教

研究要旨

習慣流産に対する治療に夫リンパ球免疫療法があるが、米国 FDA より施行を控えるよう通達が出たこともあいまって、以降免疫療法に関する報告は極端に減少している。われわれは 2001 年に日本における夫リンパ球免疫療法の施行状況を調査し、71%と多くの施設で施行されていることを報告したが、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。夫のリンパ球は同種異系細胞であり、2004 年の日産婦生殖内分泌委員会が提示しているように GVHD 回避のため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。

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, Beer ら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。2001 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。

本分担研究では、夫リンパ球免疫療法の実態調査を行い、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解析を行うことを目的とした。

B. 研究方法

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。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) 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

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（表 2）。

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、一方で精査の後に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ない、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。

【追記】

今回のアンケートの最後に、最近抗リン脂質抗体症候群合併妊娠に対して行われるようになったアスピリン・ヘパリン療法について設問を設けた。その結果、回答のあった331施設中109施設でヘパリン療法が行われていた。現在妊婦に用いられるヘパリン製剤は未分画ヘパリン（ヘパリンカルシウム、ヘパリンナトリウム）のみであり、その利便性から皮下注用ヘパリンカルシウム（カプロシン®）がよく用いられる。カプロシンは1日2回の投与が必要なため、多くは患者が自己注射を行っている。現在のところ、本治療に関わる有害事象は調べた範囲で報告されていないが、自己注射には保険適応がなく、薬剤添付文書にも記載がないため問題がないとは言えない。ヘパリン療法実施施設の4分の1は分娩を取り扱わない診療所、クリニックであり、夜間緊急時の対応などに問題がないか等、検証の必要があると考えられる。22年度以降の課題としたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Igarashi K, Akira S, Imaki J, Takeshita T. Systemic endotoxin induces gene expression of inducible nitric oxide synthase in fetal rat brain. *J Nippon Med Sch*. 2009 Oct;76(5):232-9.
- 2) Kuwabara Y, Mine K, Katayama A, Inagawa T, Akira S, Takeshita T. Proteomic analyses of recombinant human follicle-stimulating hormone and urinary-derived gonadotropin preparations. *J Reprod Med*. 2009 Aug;54(8):459-66.
- 3) Akira S, Iwasaki N, Ichikawa M, Mine K, Kuwabara Y, Takeshita T, Tajima H.

Successful long-term management of adenomyosis associated with deep thrombosis by low-dose gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2009;36(2):123-5.

- 4) Luo SS, 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.
- 5) Asakura H, Fukami T, Kurashina R, Tateyama N, Doi D, Takeshita T. Significance of cervical gland area in predicting preterm birth for patients with threatened preterm delivery: comparison with cervical length and fetal fibronectin. *Gynecol Obstet Invest*. 2009;68(1):1-8. Epub 2009 Mar 25.
- 6) Doi D, Boh Y, Konishi H, Asakura H, Takeshita T. Combined chemotherapy with paclitaxel and carboplatin for mucinous cystadenocarcinoma of the ovary during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2009 Oct;280(4):633-6. Epub 2009 Feb 11.
- 7) Akira S, Mine K, Kuwabara Y, Takeshita T. Efficacy of long-term, low-dose gonadotropin-releasing hormone agonist therapy (draw-back therapy) for adenomyosis. *Med Sci Monit*. 2009 Jan;15(1):CR1-4.
- 8) 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

- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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 巻 4 号 Page639-641
- 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】 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

2. 学会発表
なし

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

表1. 夫リンパ球免疫療法に関するアンケート

施設名_____

担当者_____

◎該当する項目の□にチェックをして下さい。

◆一般

設問1. 貴院の種別は？

- A 産婦人科医院・診療所（分娩を取り扱う）
- B 産婦人科医院・診療所（分娩を取り扱わない）
- C 大学病院
- D 大学以外の総合病院
- E 不妊専門クリニック・病院
- F その他

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

- A 掲載されたことを知らない
- B 掲載されたことは知っているが、読んでいない
- C 読んだ
- D 推奨に基づいて検査を行っている
- E 推奨に基づいて治療を行っている
- F その他

◆流産・不妊に対する考え方についてお尋ねします。

設問3. 化学妊娠（流産）は流産回数にカウントしますか？

- A カウントする
- B カウントしない

設問4. 子宮外妊娠は流産回数にカウントしますか？

- A カウントする
- B カウントしない

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？

- A する
- B しない

◆実施状況について

設問 6. 免疫療法を実施していますか？

- A 実施している
- B 昔は実施していたが今はしていない。
- C 実施したことがない。

* 1でBとお答えになった方への質問です。

設問 7. いつまで（西暦何年まで）実施していましたか？

（ ）年まで

* 1でB. 今は実施していない、C. 実施したことがない とお答えになった施設への質問です。

設問 8. 実施しない理由は？(複数回答可)

- A 免疫療法の効果に疑問があるから。
- B 副作用が心配だから。
- C 施設や人員に制約があるから。
- D 倫理委員会の承認が得られないから。
- E 保険適応がないから。
- F 米国FDAが原則禁止としたから
- G その他

*以下、実施しているとお答えになった施設への質問です。

設問 9. 年間治療総数(症例数)は？

- A 1-20
- B 21-50
- C 51-100
- D 101以上

◆適応について

設問 10. 適応とする既往流産回数は？

- A 3回以上

B 2回以上

*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)

- a.過去の流産に染色体異常によるものがない
- b.遮断抗体陰性
- c.Th1/Th2 高値なら
- d.その他

設問 11. 続発性習慣流産を適応としますか？

- A 適応とする
- B 適応としない

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)

- A リンパ球混合培養 (MLC)
- B リンパ球クロスマッチ (補体依存性細胞障害試験)
- C リンパ球クロスマッチ (フローサイトメトリーによる)
- D HLA タイピング
- E 末梢血 NK 細胞活性
- F Th1/Th2
- G その他 ()

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？"

- A 適応から除外する。
- B 適応としている。
- C 症例による。
- D その他 ()

*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？

- A 行う。
- B 行わない。

設問 15. 接種法

- A 皮内注射
- B 静脈内投与

設問 16. 接種時期

- A 妊娠前のみ
- B 妊娠中のみ
- C 妊娠前及び妊娠中
- D その他

*効果判定・副作用

設問 17. 治療効果の判定法は？（複数回答可）

- A リンパ球混合培養（MLC）抑制率
- B リンパ球クロスマッチ（補体依存性細胞障害試験）
- C リンパ球クロスマッチ（フローサイトメトリーによる）
- D 皮内反応変化率
- E NK 細胞活性変化率
- F Th1/Th2 変化率
- G 特になし
- H その他

設問 18. 効果持続期間はどのくらいとお考えですか？

- A 3ヶ月
- B ~6ヶ月
- C ~1年
- D ~2年
- E その他

*それを過ぎて妊娠しない場合は追加免疫を行いますか？

- A 行う
- B 行わない

設問 19. 副作用の経験はありますか？

- A 作用の経験なし
- B あり

*ありの場合（ ）

◆夫リンパ球免疫療法以外に関する質問です。

設問 20. 抗リン脂質抗体陽性例などの不育症症例に低用量アスピリン療法 and/or ヘパリ

ン療法を行っていますか？

- A 低用量アスピリン療法のみ行っている
- B 低用量アスピリン・ヘパリン併用療法を行っている
- C ヘパリン療法のみ行っている
- D 行っていない

ご協力ありがとうございました。

社団法人 日本産科婦人科学会
理事長 吉村泰典 殿

原因不明習慣流産例に対して行なう夫リンパ球免疫療法に おけるリンパ球への放射線照射について

原因不明習慣流産に対して夫リンパ球免疫療法が行われてきましたが、最近のメタアナリシスではその有効性を示すデータが得られていません。加えて 2002 年に米国 FDA が本療法は臨床研究に限定して行われるべきとの勧告を出して以来、その実施数は世界的に減少していると考えられます。そこで、厚生労働科研不育症研究班では、現在のわが国における夫リンパ球免疫療法の実態調査を行いました。

その結果、現在でも同療法を実施している施設は 2002 年当時の 4 分の 1 に減少していることが判明しました。重大なことに、実施している施設の中に、接種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（34%）存在することが明らかになりました。

移植片対宿主病（GVHD）は輸血の副作用の中でも最も重篤なもののひとつで、輸血血液中のリンパ球によって引き起こされます。平成 21 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ました。リンパ球を濃縮して接種する夫リンパ球免疫療法では、放射線照射せずに実施すれば GVHD 発症の可能性はきわめて高いと考えられます。

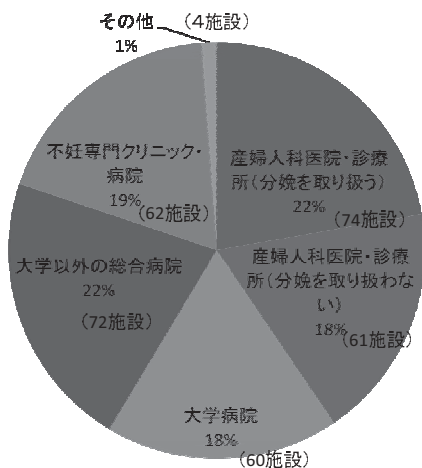
日本産科婦人科学会では、生殖・内分泌委員会報告（日産婦誌 56 巻（6））において、夫リンパ球免疫療法が輸血療法であり放射線照射が必須であることを明記しています。夫リンパ球免疫療法を行う際にはこのことに十分留意し、リンパ球には必ず放射線照射を行ってから接種されることを学会員に周知されることをお願い致します。

厚生労働科学研究費補助金子ども家庭総合研究事業「不育症治療に関する再評価と新たなる治療法の開発に関する研究」班

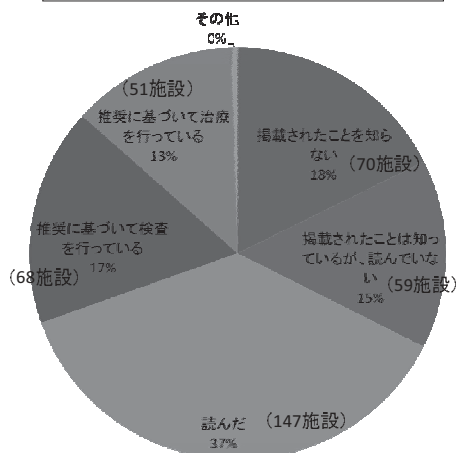
主任研究者 齋藤 滋
分担研究者 竹下俊行

◆一般

設問1. 貴院の種別は？



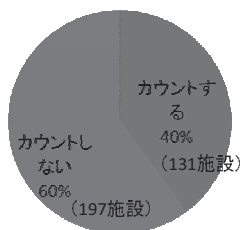
設問2. 日産婦生殖内分泌委員会報告(以下不妊小委員会報告:齋藤滋小委員長)日産婦誌(Vol.56(6)、2004)について(複数回答可)



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。また評価する状況ではないと考える

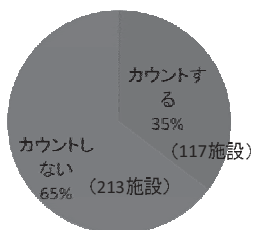
◆流産・不妊症に対する考え方について

設問3. 化学妊娠(流産)は流産回数にカウントしますか？



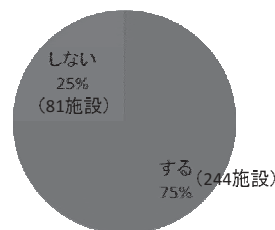
コメント
 ・原則、何回も繰り返す場合は考慮している。
 ・IVFのときカウントしない。自然妊娠はカウントする。
 ・治療、検査上の考慮はする

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△産口流産*外妊とする
 ・不妊症にカウント

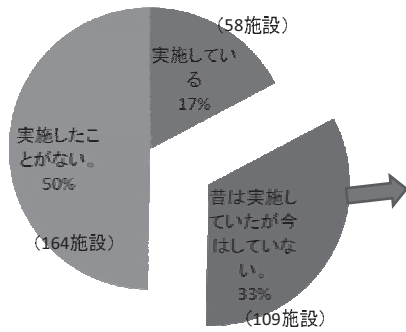
設問5. 反復流産(2回の自然流産歴)症例に原因検索のスクリーニングを行いますか？



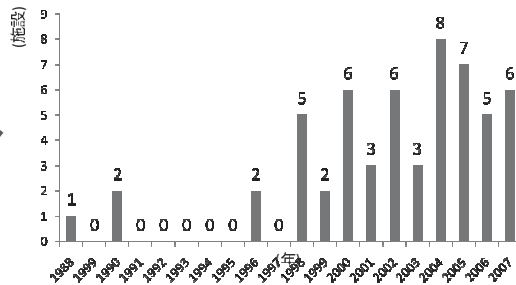
コメント
 ・希望があった場合のみ
 ・case by case

◆実施状況について

設問6. 免疫療法を実施していますか？



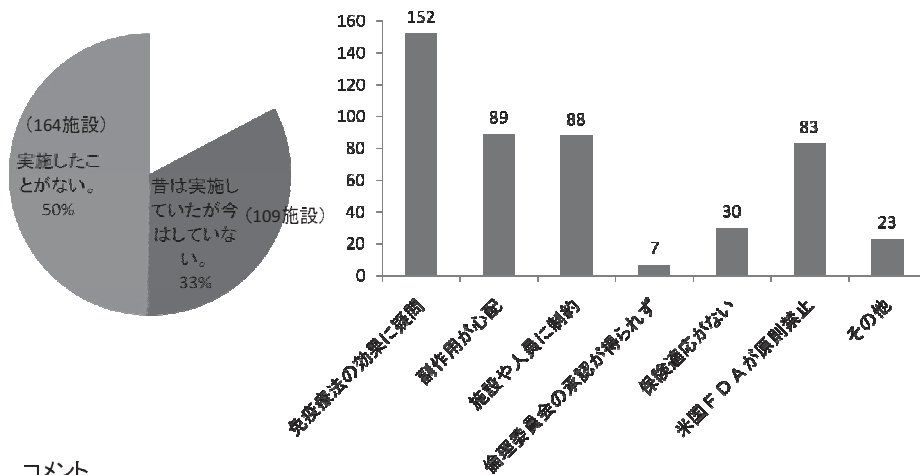
設問7. いつまで(西暦何年まで)実施していましたか？



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

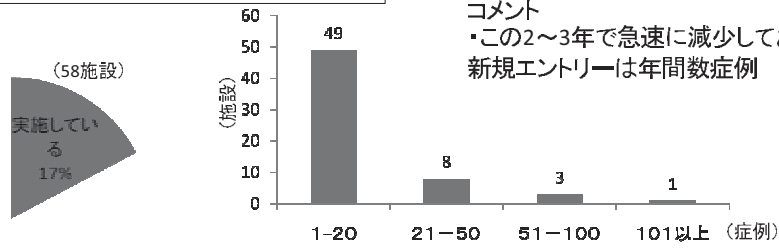
設問8. 実施しない理由は？(複数回答可)



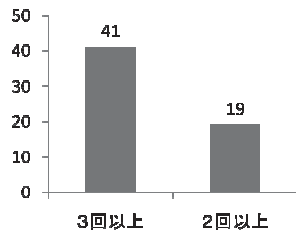
コメント

- ・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？

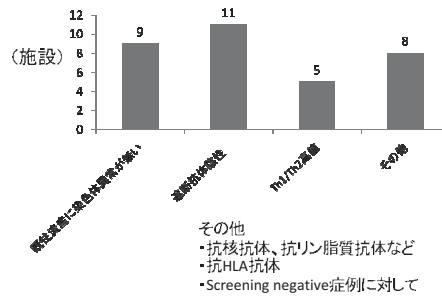


設問10. 適応とする既往流産回数は何回？

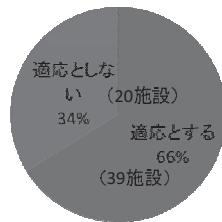


コメント
 ・以前は2回で強く希望する方には行っていたが、FDA見解後は3回以上限定

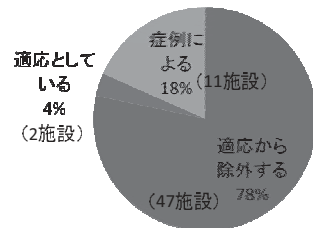
以下の条件を満たすときは2回でも実施する。
 (複数回答可)



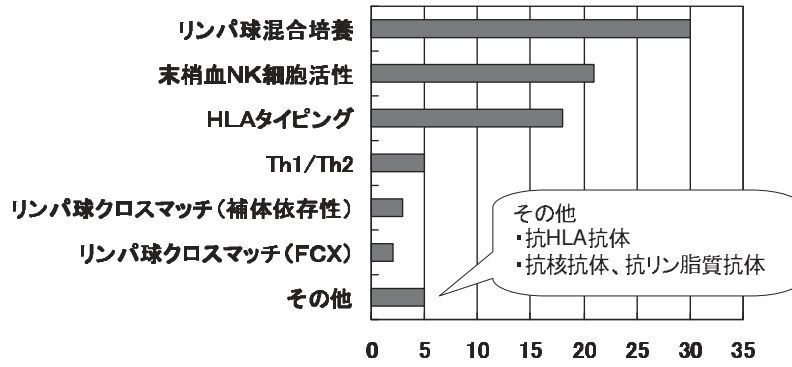
設問11. 続発性習慣流産を適応としますか？



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？



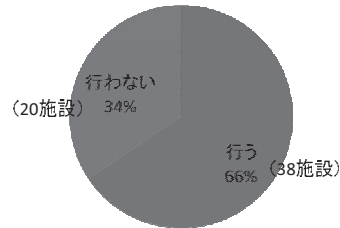
設問12. 免疫異常を検出するために行う検査は？(複数回答可)



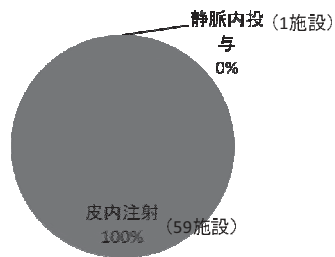
コメント
 ・HLAは当初より参考のために全例調べているが、結果は治療の適応に影響しない

◆方法について

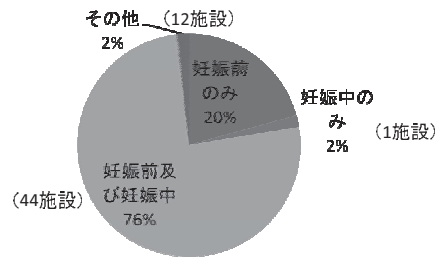
設問14. リンパ球(単核球、白血球)に放射線照射を行いますか？



設問15. 接種法は？

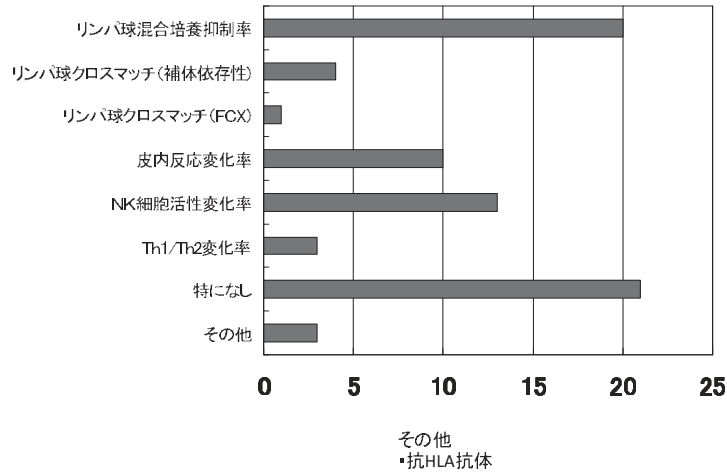


設問16. 接種時期は？

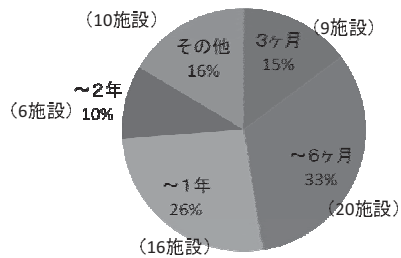


◆効果判定・副作用

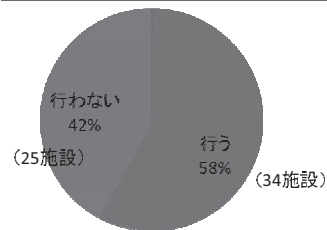
設問17. 治療効果の判定法は？(複数回答可)



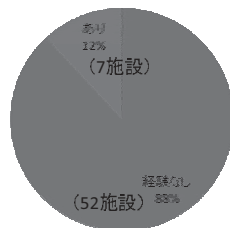
設問18. 効果持続期間はどのくらいとお考えですか？



*それを過ぎて妊娠しない場合は追加免疫を行いますか？



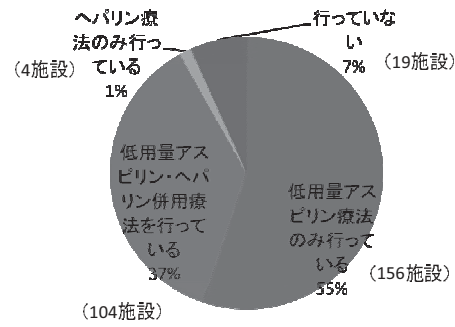
設問19. 副作用の経験はありますか？



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)

◆夫リンパ球免疫療法以外に関する質問です

設問20. 抗リン脂質抗体陽性例などの不育症症例に低用量アスピリン療法 and/or ヘパリン療法を行っていますか？



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
Igarashi K, Akira S, Imaki J, Takeshita T.	Systemic endotoxin induces gene expression of inducible nitric oxide synthase in fetal rat brain.	<i>J Nippon Med Sch.</i>	76(5)	232-9	2009
Kuwabara Y, Mine K, Katayama A, Inagawa T, Akira S, Takeshita T	Proteomic analyses of recombinant human follicle-stimulating hormone and urinary-derived gonadotropin preparations.	<i>J Reprod Med.</i>	54(8)	459-66	2009
Akira S, Iwasaki N, Ichikawa M, Mine K, Kuwabara Y, Takeshita T, Tajima H.	Successful long-term management of adenyomyosis associated with deep thrombosis by low-dose gonadotropin-releasing hormone agonist therapy.	<i>Clin Exp Obstet Gynecol.</i>	36(2)	123-5	2009
Luo SS, 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.	<i>Biol Reprod.</i>	81(4)	717-29	2009

Asakura H, Fukami T, Kurashina R, Tateyama N, Doi D, <u>Takeshita T.</u>	Significance of cervical gland area in predicting preterm birth for patients with threatened preterm delivery: comparison with cervical length and fetal fibronectin.	<i>Gynecol Obstet Invest.</i>	68(1)	1-8	2009
Doi D, Boh Y, Konishi H, Asakura H, <u>Takeshita T.</u>	Combined chemotherapy with paclitaxel and carboplatin for mucinous cystadenocarcinoma of the ovary during pregnancy.	<i>Arch Gynecol Obstet.</i>	280(4)	633-6	2009
Akira S, <u>Mine K,</u> Kuwabara Y, <u>Takeshita T.</u>	Efficacy of long-term, low-dose gonadotropin-releasing hormone agonist therapy (draw-back therapy) for adenomyosis.	<i>Med Sci Monit.</i>	15(1)	CR1-4	2009
里見操緒, <u>竹下俊行</u>	【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
<u>峯克也,</u> 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, <u>竹下俊行</u>	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
<u>竹下俊行</u> (日本医科大学 産婦人科)	【周産期医療とinflammatory response】不妊症	周産期医学 (0386-9881)	39(6)	719-722	2009
<u>竹下俊行</u>	不妊症の診断と治療 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(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(1)	73-74	2009
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(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】 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