

分担課題：習慣流産に対する免疫療法ならびに抗凝固療法症例の臨床的検討

研究分担者 田中 忠夫 (東京慈恵会医科大学・産婦人科・教授)
研究協力者 川口 里恵, 梅原 永能, 高橋 絵理, 土橋 麻美子, 齋藤 幸代,
仲田 由紀, 和田 誠司(東京慈恵会医科大学・産婦人科・助教)
大浦 訓章 (東京慈恵会医科大学・産婦人科・准教授)

研究要旨

平成 20 年・21 年度に引き続き, 22 年度も症例を追加して研究を行ったが, 今年度は特に同種免疫異常に対する夫リンパ球用いた免疫療法(LIT)に関する研究を行った. LITによる妊娠維持率は約 70~80%であるが, 同種免疫異常と診断する検査方法・基準, また治療効果の判定法をなお検討する必要がある.

A. 研究目的

妊娠初期の流産を繰り返す不育症(反復あるいは習慣流産:RSA)の原因は多岐に渡っているが, 特に免疫学的因子が関与する病態は未だ完全には解明されておらず, いわゆる「原因不明」として分類されることが多く, 実際の臨床に際して, その管理指針が定まっていないのが現状である.

そこで本研究では, 同種免疫異常の存在を明らかにし, それらを検出する適切な検査法, および効果的かつ個別的な治療法の確立を目指す.

B. 研究方法

妊娠 12 週までの妊娠初期自然流産を 2 回以上繰り返しているために, 原因精査・加療を目的として慈恵医大病院・不育症外来を受診した症例を対象とし, 同意を得たうえで, まず既報のごとくスクリーニング検査を施行した. それらの検査で異常を認めない症例に対して, 次に特殊検査(natural killer(NK)細胞活性, 抗 HLA 抗体, 夫婦間混合リンパ球反応(MLR), および Th1/Th2 細胞比.)を施行し, LIT の適応症例を選別した.

なお, 本研究の施行に際しては事前に東京慈恵会医科大学倫理委員会の承認を得た.

1. LIT の適応症例の選別: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

る症例を LIT の適応症例とした.

2. LIT 施行の実際:夫(パートナー)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. LIT の治療成績および効果判定:121 例を対象として検討した.

C. 研究結果

1. 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.

2. LIT の効果判定

LIT 施行前後で, 前述の同種免疫関連特殊検査の結果と妊娠維持率との間の関連を検討した. その結果, MLR(抑制群と非抑制群), 抗 HLA 抗体(陽転化群と非陽転化群), NK 細胞活性(低下群と非低下群)そして Th1/Th2 比(低下群と非低下群)のいずれにおいても, 妊娠維持率とそれらの検査結果との間に有意な関連性は認めなかった.

3. LIT の副作用

LIT による母体への有害事象はなく, また妊娠経過ならびに出生児経の異常も認めなかった. ただ

し、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, β 2-GP1)は各 1 例であり、aDNA が陽転化した例は認めなかった。なお、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

LIT の効果に関しては未だ論議されており、結論はでていない。その大きな理由は母児間の同種免疫応答異常に起因する流産の存在は知られているが、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からである。

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。今後は、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

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。しかし、LIT 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思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

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