

分担課題: 治療抵抗性、難治性習慣流産に対する免疫グロブリン療法の有用性の検討

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 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

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)の有用性を検討することを目的とした。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。結果として、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。特記すべき副作用は観察されなかった。継続して、原因不明で治療抵抗性、難治性の習慣流産に対する 60gIVIg の有用性を検討している。

A. 研究目的

臨床試験委員会の承認を得て、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)の有用性を検討することを目的とした。

B. 研究方法

以下の要件を満たす症例を 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

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

免疫グロブリン療法は、約 25 年前に ITP でその有効性が確認されて以来、大規模症例対照研究によって、Guillain-Barré 症候群(GBS)、慢性炎症性多発神経根障害、重症筋無力症、皮膚筋炎、川崎病、移植片対宿主病、多発性硬化症、自己免疫性ブドウ膜炎、抗好中球細胞質自己抗体陽性血管炎などの自己免疫疾患や炎症性疾患において、その有効性が確定した。現在、自己免疫性血友病、抗リン脂質抗体症候群、多発性筋炎、SLE、クローン病で有効性が期待されている。

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 (high dose of intravenous immunoglobulin, HIVIg; 5 日間合計 100g)を実施してきた。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 HIVg 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。

しかしながら、今回の60g IVIg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、より難治性であるために60g IVIgは無効である可能性があると考えられる。

習慣流産患者で、HIVg(100g)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。HIVg直前(妊娠4~5週)のNK細胞活性(平均41%)はHIVg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、HIVg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、HIVg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。

今回の検討では、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、100g HIVgに比べて、NK活性抑制効果は低い(mean 29.8 v.s. 22.8%)。有効であった1例が最も抑制率が高く、20%が5%に低下した。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。継続して検討を行う予定である。

E. 結論

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60g IVIg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、また、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。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamada H, 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
- 2) Mitsunashi 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
- 3) Mitsunashi 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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—. *北産婦医会報第* 123号, 2-11, 2010

2. 学会発表

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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。

◇

—どのような治療か。
 「妊娠5週前後から1日1回20%のガンマグロブリンを3日間から5日間、静脈点滴します。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

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2倍に上げてほしい」と話す山田秀人教授＝神戸市中央区楠町7

NK細胞の働きを抑制

血液製剤投与で効果

者と早産した患者が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、実に88%の患者に効果があつた計算です」

—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が、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」

—誰でも受けられるのか。
 「まだ臨床試験段階の治療で、現在は6回以上流産した患者のみが対象です。実施施設も神戸大病院に限られます。3日間点滴する方法は、臨床試験の対象なので薬代はかかりませんが、実施できる数に限りがあります。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100万円ほどがかかります」

ので、様子を見ながら3時間かけて投与します」

—なぜ、ガンマグロブリンを投与するのか。
 「原因不明の不育症患者が流産した際、一部が胎盤になる脱着膜」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可能性があると考えられます。過剰反応したNK細胞を調べるため、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%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1人です」

—誰でも受けられるのか。
 「まだ臨床試験段階の治療で、現在は6回以上流産した患者のみが対象です。実施施設も神戸大病院に限られます。3日間点滴する方法は、臨床試験の対象なので薬代はかかりませんが、実施できる数に限りがあります。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100万円ほどがかかります」

「神戸新聞」2010年9月25日 第4面

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
Yamada H, 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