

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

研究要旨

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、最初に行われてから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。最近のメタアナリシスでは、免疫療法の有効性は確認出来ておらず、米国FDAが発した、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勧告により、本療法は過去の遺物のような存在になってしまった。

わが国では2002年に竹下が行った全国アンケート調査の結果、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。本研究では本療法に関する文献の検索を行い、最近の世界の考え方を考察すると共に、わが国の過去の実態調査を踏まえて日産婦誌での勧告後の実施状況等を調査することにより、わが国での最近の動向を分析する。

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（第三者単核球）、Beer（夫リンパ球）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。2002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。そこで本研究では、夫リンパ球免疫療法に対する世界の動向を把握するための文献検索を行い、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全国調査、分析を行うことを目的とした。

## B. 研究方法

### 1) 文献検索

データベースとしてPubMedを用いた。検索式は[immunotherapy AND recurrent miscarriage], [paternal lymphocyte immunization AND miscarriage OR recurrent abortion]とした。

### 2) アンケート調査

表1(別紙)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とした。

(倫理面への配慮)

本研究は日本医科大学の倫理委員会の承認を得ている。

## C. 研究結果

### 1) 文献検索

[immunotherapy AND recurrent miscarriage] の検索式で388件がヒットした(英語以外の言語で書かれた論文も含む)。この中で最も新しいものはClark DA. のAm J Reprod Immunol. 誌2009 61(1): 75-84.であった。

[paternal lymphocyte immunization AND miscarriage OR recurrent abortion] の検索式では76件がヒットした。この検索式で最も古いもののひとつに、Mowbray JF, et al. のRCT (Lancet. 1985 1(8435):941-3.)がある。また、最新のものでは、Yang H らのFertil Steril. 誌(2008)の論文がある。

[immunotherapy AND recurrent miscarriage] の検索式でヒットした388件を年代別に並べ、各年度毎の発表論文数を調査したところ、図1. に示す如く、1989, 1991の28件をピークとして漸減し、2002年の3件を最低値としたあとやや持ち直し、以後7-8件平均で推移している。

### 2) アンケート調査

アンケート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施設に送付した。

## D. 考察

1981年Taylor(第三者単核球)、Beer(夫リンパ球)により相次いで成功例が報告されたリンパ球免疫療法は、4半世紀以上を経過した現在でもいまだに有効性と安全性に関する議論が絶えない治療法である。1985年、Mowbrayらにより初のRCTが行われ、以後多くの成功例が立て続けに報告された。1994年にRecurrent Miscarriage Immunotherapy Trialists Groupによって行われたメタアナリシスでは、免疫療法により生児出生率を9-10%上昇させることが示された。その後さらに症例を選別し、自己抗体保因者などを除いた集団で分析すると、より高い有効性があることが判明した。ところが、1999年Lancetに発表されたOberらの論文は、これらの有効性を真っ向から否定するものであった。このデータが組み込まれることにより、メタアナリシスはネガティブとなった。その後、Ober論文にはスタディデザインや具体的な方法論の点で多くの問題点があるとの指摘を受けている。最近ではPandyとAgrawalのRCTで高い有効性が示され、メタアナリシスの結果は再びポジティブに転じた。このように、有効性に関する議論は依然混沌としている。

免疫療法に関する発表論文数の推移を見てみると(図1)、1989, 1991年の28件をピークとして漸減している。特に、Ober論文が発表された1999年、ならびにFDAが否定的な勧告(2002年1月)を出した後は、著明な減少を示し、2002年には年間発表数が3件までに減少している。その後は年間7-8件で推移しているが、その内容をみると夫リンパ球免疫療法がメインテーマとなっているもの、レビュー、免疫グロブリン療法との対比として書かれているものなど様々ではあるが、否定的な論文はむしろ少ないように思われる。2006年には、しばらく言及のなかった副作用についての報告がなされている。

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。6-7 年が経過した現在、わが国の夫リンパ球免疫療法実施の状況にどのような変化が生じるかを、今回の調査結果の解析から明らかにしたい。

#### E. 結論

夫リンパ球免疫療法の作用機序、有効性、安全性に関する議論は未だに続いている。米国 FDA が事実上の禁止勧告を出して以来、わが国でもその実施数は確実に減少しているが、一方で他に有効な方法がなく本療法で初めて生児獲得の恩恵にあずかったカップルがいるのもまた事実である。今回の実態調査の詳細な解析は次年度への継続研究とし、これを原資としてより安全で有効性の高い治療法を模索したいと考えている。

#### F. 健康危険情報 特になし

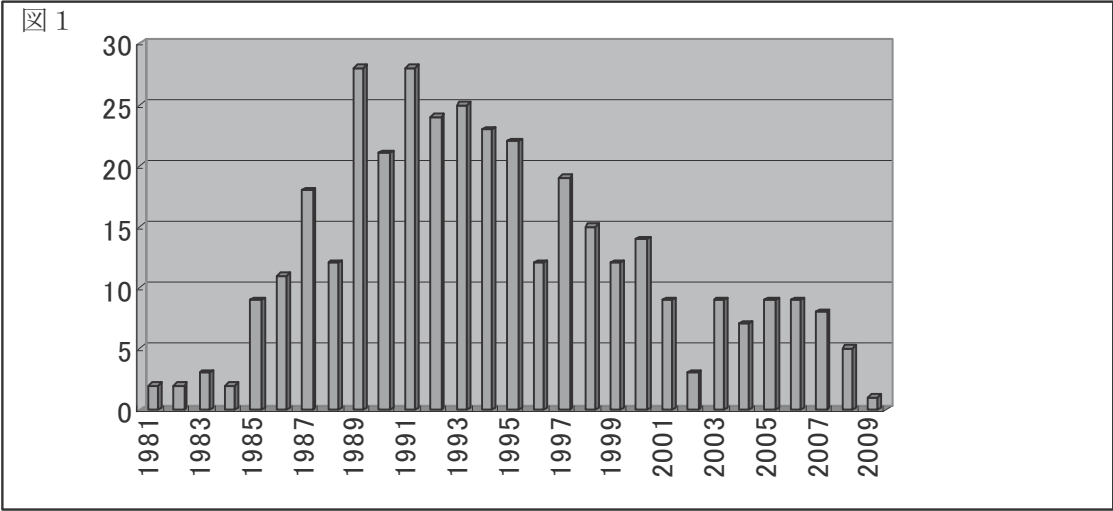
#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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. in press.
- 2) 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. 15(1):CR1-4, 2009.
- 3) Akira S., Negishi Y., Abe T., Ichikawa M., Takeshita T.: Prophylactic intratubal injection of methotrexate after linear salpingostomy for prevention of persistent ectopic pregnancy. J. Obstet. Gynaecol. Res. 34(5):885-889, 2008.
- 4) Oya A., Oikawa T., Nakai A., Takeshita T., Hanawa T.: Clinical efficacy of Kampo medicine (Japanese traditional herbal medicine) in the treatment of primary dysmenorrhea. J. Obstet. Gynaecol. Res. 34(5):898-908, 2008.

- 5) Oya A., Nakai A., Miyake H., Kawabata I., Takeshita T.: Risk factors for peripartum blood transfusion in women with placenta previa: a retrospective analysis. J. Nippon. Med. Sch. 75(3):146-151, 2008.
- 6) Yagi S., Oda-Sato E., Uehara I., Asano Y., Nakajima W., Takeshita T., Tanaka N.: 5-Aza-2'-deoxycytidine restores proapoptotic function of p53 in cancer cells resistant to p53-induced apoptosis. Cancer. Invest. 26(7):680-688, 2008.
- 7) Miyake H., Nakai A., Takeshita T.: Fetal heart rate monitoring as a predictor of histopathologic chorioamnionitis in the third trimester. J. Nippon. Med. Sch. 75(2):106-110, 2008.
- 8) Chihara H., Kawase R., Otsubo Y., Hiraizumi Y., Takeshita T.: Effect of insulin resistance improvement due to lifestyle intervention on overweight perimenopausal Japanese women: a preliminary study. J. Nippon. Med. Sch. 75(1):15-22, 2008.
- 9) Ishikawa A., Kudo M., Nakazawa N., Onda M., Ishiwata T., Takeshita T., Naito Z.: Expression of keratinocyte growth factor and its receptor in human endometrial cancer in cooperation with steroid hormones. Int. J. Oncol. 32(3):565-574, 2008.
- 10) Kamoi S., Ohaki Y., Mori O., Kurose K., Fukunaga M., Takeshita T.: Serial histologic observation of endometrial adenocarcinoma treated with high-dose progestin until complete disappearance of carcinomatous foci-review of more than 25 biopsies from five patients. Int. J. Gynecol. Cancer. 18(6):1305-1314, 2008.
- 11) Hiraizumi Y., Nishimura I., Ishii H., Tanaka N., Takeshita T., Sakuma Y., Kato M.: Rat GnRH neurons exhibit large conductance voltage- and Ca<sup>2+</sup>-Activated K<sup>+</sup> (BK) currents and express BK channel mRNAs. J. Physiol Sci. 58(1):21-29, 2008.

- 12) Sugiura-Ogasawara M., Aoki K., Fujii T., Fujita T., Kawaguchi R., Maruyama T., Ozawa N., Sugi T., Takeshita T., Saito S.: Subsequent pregnancy outcomes in recurrent miscarriage patients with a paternal or maternal carrier of a structural chromosome rearrangement. J. Hum. Genet. 53(7): 622-628, 2008.
  - 13) 根岸靖幸, 稲垣真一郎, 熊谷善博, 竹下俊行, 高橋秀実: 樹状細胞 樹状細胞サブセットとその機能 妊娠マウスにおける樹状細胞の解析. 日本免疫学会総会・学術集会記録(0919-1984)38巻, Page205(2008. 11).
  - 14) 稲川智子, 阿部崇, 峯克也, 桑原慶充, 里見操緒, 富山僚子, 明楽重夫, 竹下俊行: 弓状子宮は不育症の原因になりうるか? 日本生殖医学会雑誌(1881-0098)53巻4号. Page282(2008. 10).
  - 15) 杉浦真弓, 川口里恵, 丸山哲夫, 小澤伸晃, 杉俊隆, 竹下俊行, 齋藤滋: 染色体転座をもつ反復流産患者の生児獲得率に関する多施設共同研究. 日本生殖医学会雑誌(1881-0098)53巻4号 Page281. (2008. 10).
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



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
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.	Arch. Gynecol. Obstet.		in press	
Akira S., Mine K., Kuwabara Y., <u>Takeshita T.</u>	Efficacy of long-term, low-dose gonadotropin-releasing hormone agonist therapy (draw-back therapy) for adenomyosis.	Med. Sci. Monit.	15(1)	CR1-4	2009
Akira S., Negishi Y., Abe T., Ichikawa M., <u>Takeshita T.</u>	Prophylactic intratubal injection of methotrexate after linear salpingostomy for prevention of persistent ectopic pregnancy.	J. Obstet. Gynaecol. Res.	34(5)	885-889	2008
Oya A., Oikawa T., Nakai A., <u>Takeshita T.</u> , Hanawa T.	Clinical efficacy of Kampo medicine (Japanese traditional herbal medicine) in the treatment of primary dysmenorrhea.	J. Obstet. Gynaecol. Res.	34(5)	898-908	2008
Oya A., Nakai A., Miyake H., Kawabata I., <u>Takeshita T.</u>	Risk factors for peripartum blood transfusion in women with placenta previa: a retrospective analysis.	J. Nippon. Med. Sch.	75(3)	146-151	2008
Yagi S., Oda-Sato E., Uehara I., Asano Y., Nakajima W., <u>Takeshita T.</u> , Tanaka N.	5-Aza-2'-deoxycytidine restores proapoptotic function of p53 in cancer cells resistant to p53-induced apoptosis.	Cancer. Invest.	26(7)	680-688	2008

Miyake H., Nakai A., <u>Takehita T.</u>	Fetal heart rate monitoring as a predictor of histopathologic chorioamnionitis in the third trimester.	J.Nippon. Med. Sch.	75(2)	106-110	2008
Chihara H., Kawase R., Otsubo Y., Hiraizumi Y., <u>Takehita T.</u>	Effect of insulin resistance improvement due to lifestyle intervention on overweight perimenopausal Japanese women: a preliminary study.	J.Nippon. Med. Sch.	75(1)	15-22	2008
Ishikawa A., Kudo M., Nakazawa N., Onda M., Ishiwata T., <u>Takehita T.</u> , Naito Z.	Expression of keratinocyte growth factor and its receptor in human endometrial cancer in cooperation with steroid hormones.	Int. J. Oncol.	32(3)	565-574	2008
Kamoi S., Ohaki Y., Mori O., Kurose K., Fukunaga M., <u>Takehita T.</u>	Serial histologic observation of endometrial adenocarcinoma treated with high-dose progestin until complete disappearance of carcinomatous foci-review of more than 25 biopsies from five patients.	Int. J. Gynecol. Cancer.	18(6)	1305-1314	2008
Hiraizumi Y., Nishimura I., Ishii H., Tanaka N., <u>Takehita T.</u> , Sakuma Y., Kato M.	Rat GnRH neurons exhibit large conductance voltage- and Ca <sup>2+</sup> -Activated K <sup>+</sup> (BK) currents and express BK channel mRNAs.	J. Physiol. Sci.	58(1)	21-29	2008
Sugiura- Ogasawara M., Aoki K., Fujii T., Fujita T., Kawaguchi R., Maruyama T., Ozawa N., Sugi T., <u>Takehita T.</u> , Saito S.	Subsequent pregnancy outcomes in recurrent miscarriage patients with a paternal or maternal carrier of a structural chromosome rearrangement.	J. Hum. Genet.	53(7)	622-628	2008

根岸靖幸, 稲垣真一郎, 熊谷善博, 竹下俊行, 高橋秀実	樹状細胞 樹状細胞 サブセットとその機 能 妊娠マウスにおけ る樹状細胞の解析	日本免疫学 会総会・ 学術集会 記録 (0919-1984)	38	205	2008
稲川智子, 阿部 崇, 峯 克也, 桑原慶充, 里見操緒, 富山僚子, 明楽重夫, 竹下俊行	弓状子宮は不育症の 原因になりうるか?	日本生殖 医学会雑誌 (1881-0098)	53(4)	282	2008
杉浦真弓, 川口里恵, 丸山哲夫, 小澤伸晃, 杉 俊隆, 竹下俊行, 齋藤 滋	染色体転座をもつ反 復流産患者の生児獲 得率に関する多施設 共同研究	日本生殖 医学会雑誌 (1881-0098)	53(4)	281	2008



## 免疫療法に関するアンケート

施設名	
担当者	

一般

**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


**2. 日産婦生殖内分泌委員会報告(以下不妊症小委員会報告: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・不妊症に対する考え方についてお尋ねします。

**1. 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


**2. 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


**3. 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

**1. 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。

**2. いつまで(西暦何年まで)実施していましたか？**

--

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。

**3. 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。

**1. 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**

**1. 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。
  - 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
  - c.その他


**2. 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


**3. 免疫異常を検出するために行う検査は？**

- 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(                    )


**4. 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**

**1. 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。


**2. 接種法**

- A 皮内注射
- B 静脈内投与


3. 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

1. 治療効果の判定法は？

- 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


2. 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


3. 副作用の経験はありますか？

- A 副作用の経験なし
- 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。

1. 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
