

報道関係者 各位

## 二重盲検比較試験によって原因不明不育症に対する妊娠初期免疫グロブリン大量投与の有効性を証明

医療法人溪仁会手稲溪仁会病院（札幌市手稲区前田 1 条 1 2 丁目 1 番 4 0 号）不育症センター長の山田秀人（北海道大学客員教授）、および神戸大学大学院医学研究科の出口雅士特命教授（地域医療ネットワーク学分野）らの研究グループは、流産歴 4 回以上の原因不明の不育症（習慣流産）に対する妊娠初期の免疫グロブリン大量療法が、妊娠 22 週の妊娠継続および生児獲得の割合を上昇させ、治療として有効であることを世界で初めて証明しました。特に、妊娠 4~5 週台に投与すると効果が高いこともわかりました。

本研究では、日本全国 14 施設の共同研究として、二重盲検ランダム化プラセボ対照群間比較試験を実施し、原因不明かつ難治性の不育症に対する妊娠初期の静注免疫グロブリン大量療法の有効性を解析しました。これまで有効な治療法がなかった重症の不育症カップルにとっては朗報となる研究成果であり、免疫グロブリン大量療法によって健康な子供を授かる機会がさらに増えることが期待されます。

この研究成果は、6 月 29 日に、英国の科学雑誌 THE LANCET *Discovery Science*, *eClinical Medicine* にオンライン掲載されました。

### ポイント

- ✓ 不育症とは流産を 2 回以上繰り返す病気で、日本には 50 万人程度の患者がいる。しかし、半数以上を占める原因不明の不育症には、これまで有効な治療法がなかった。
- ✓ 世界で初めて、流産歴 4 回以上の原因不明の不育症に対する妊娠初期の免疫グロブリン大量療法の有効性を多施設共同研究として調べた。
- ✓ 治療薬の効果を評価するための最も厳重で正確な解析方法である、二重盲検ランダム化プラセボ対照群間比較試験の結果、免疫グロブリンの群で妊娠 22 週の妊娠継続率と生児獲得率が上昇した。
- ✓ 世界で初めて、原因不明の不育症に対する妊娠初期免疫グロブリン大量療法の有効性を証明した。

## 研究の背景

流産を2回以上繰り返す不育症の頻度は約1%で、日本での患者数は50万人程度とされています。原因やリスク因子の検査を行っても、およそ半数以上が原因不明とされ、有効な治療法がないのが現状です。原因不明の不育症に対して、夫リンパ球、免疫抑制剤、抗凝固薬、プロゲステロン膣錠を投与する治療法の有効性は、これまでの国外の二重盲検ランダム化プラセボ対照群間比較試験(RCT)(※1)によって、現在、否定されています。

免疫グロブリン大量療法は、川崎病、特発性血小板減少性紫斑病、ギランバレー症候群などで有効性が認められており、現在、保険適用の治療法として日本でも広く使用されています。原因不明の不育症に免疫グロブリンを投与するRCTは、1990年代から2000年代まで世界中で行われました。しかし、用いられた免疫グロブリンの投与法は、20~50gを1回のみ、もしくは1~4週毎で投与量が少なく、多くのRCTで有効性は認められませんでした。

山田秀人らは、1993年から4回以上の流産を繰り返した原因不明の不育症に対して、独自の投与方法として免疫グロブリン大量療法(20g、5日間)を妊娠4~6週に行なってきました(Hum Reprod 1998)。治療によるこれまでの生児獲得率は89.8%と高率で、治療法として有望ではあるものの、これらはRCTではなく観察研究の報告であるため、エビデンスが高い有効な治療法とは確定できていませんでした(ISRN Obstet Gynecol 2012)。

そこで、妊娠初期の免疫グロブリン大量療法の有効性を証明するために、日本全国の多施設共同によるRCTを2014年から開始しました。これまでの免疫グロブリンの効果調べた世界的なRCTに比べて、最も症状の重い原因不明の不育症を試験の対象としました。

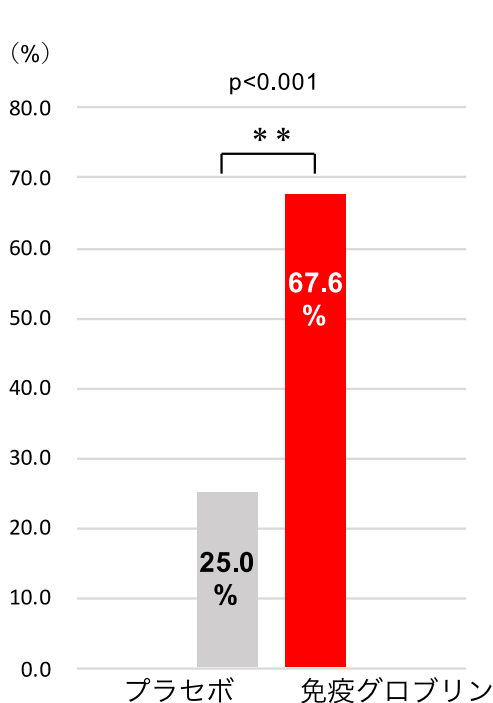
## 研究の内容

これまで、原因不明の難治性不育症(習慣流産)に対して、エビデンスのある治療法は報告されていませんでした。本研究では、二重盲検ランダム化プラセボ対照群間比較試験によって、妊娠初期の静注免疫グロブリン大量療法の有効性を調べました。2014年3月から2020年1月の間に、日本全国の14病院において、これまでに世界で報告されたRCTに比較して、最も重症である原因不明不育症の女性を対象としてRCTを実施しました。具体的には、これまで子供がいない原発性不育症で、4回以上の自然流産歴を持ち、そのうち1回以上の染色体正常流産の経験があり、不育症原因が不明、または同定されたりリスク因子に対する治療をしても染色体正常の流産を経験した、年齢42歳未満の女性を対象としました。

投与の方法は、胎嚢が確認された後、妊娠4~6週に生理食塩水であるプラセボ、ないし免疫グロブリン400mg/kg体重(※2)を5日間点滴静注しました。妊娠22週時点での妊娠継続および生児獲得を本研究のアウトカムとしました。

その結果、免疫グロブリンを投与された 50 人ではプラセボの 49 人に比べて、妊娠継続率は 62.0%（プラセボ 34.7%）、生児獲得率は 58.0%（プラセボ 34.7%）に上昇することがわかりました。特に、免疫グロブリンを妊娠 6 週台に投与するよりも、妊娠 4～5 週台に投与開始した症例では、より治療効果は高く、妊娠継続率が 67.6%（プラセボ 25.0%）（OR 6.27, 95% CI 2.21-17.78;  $p<0.001$ ）、生児獲得率が 61.8%（プラセボ 25.0%）（OR 4.85, 95% CI 1.74-13.49;  $p=0.003$ ）にまで上昇することを発見しました（図）。ただし、免疫グロブリン大量療法で出生した児に早産と胎児発育不全（※3）の割合が高いことがわかりました。

### 妊娠22週時点の妊娠継続率



### 生児獲得率

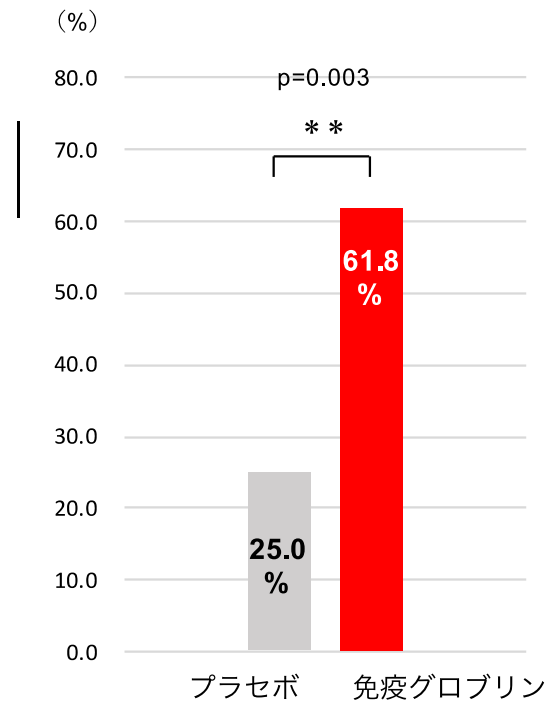


図 生理食塩水（プラセボ）に比べて免疫グロブリンの投与で  
妊娠 22 週時点の妊娠継続率と生児獲得率が上昇

今回の RCT によって、妊娠初期の静注免疫グロブリン大量療法は、流産歴 4 回以上の原因不明の不育症に治療として有効であることを世界で初めて証明しました。特に、妊娠 4～5 週台に投与を開始した方が、妊娠 6 週台に開始した時に比べてさらに効果が高いことがわかりました。これまで有効な治療法がなかった重症の不育症カップルにとっては朗報となる研究成果であり、免疫グロブリン大量療法によって健康な子供を授かる機会がさらに増えることが期待されます。

## 今後の展開

今回の RCT によって、妊娠初期の静注免疫グロブリン大量療法は、原因不明の不妊症に有効であり、特に、妊娠 4～5 週台に投与を開始すると効果がより高いことがわかりました。これまで有効な治療法がなかった不妊症カップルにとって、免疫グロブリン大量療法によって健康な子供を授かる機会がさらに増えることが期待されます。この RCT の結果を受けて、日本で本治療法を希望する不妊症カップルが増えると考えられます。今後は、免疫グロブリン大量療法によって出生した児のフォローアップにより、長期的な副反応の有無を調査する必要があります。将来、不妊症への妊娠初期の静注免疫グロブリン大量療法の RCT が世界的に展開されることが予想されます。

### 【用語解説】

※1 **二重盲検ランダム化プラセボ対照群間比較試験**： 効果を確かめたい薬が投与される群と効果のないプラセボが投与される対照群を医師にも患者にも不明にしておいて、2つの群での症状の軽快率などを比較し、薬の効果を検証する治験方法。

※2 **免疫グロブリン製剤**： 病原体から私たちのからだを守る抗体をたくさん含んだ血液製剤のこと。本研究では、インタクト型免疫グロブリン製剤（献血ヴェノグロブリン IH<sup>®</sup>、日本血液製剤機構）を使用した。

※3 **胎児発育不全**： 胎児の推定体重が在胎週数の標準よりも小さい状態。感染症、胎児の異常、胎盤の働きが悪いなど、原因はさまざま。

### 【論文情報】

#### 〔タイトル〕

Intravenous immunoglobulin treatment in women with four or more recurrent pregnancy losses: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial

DOI : 10.1016/j.eclim.2022.101527

#### 〔著者〕

Hideto Yamada, Masashi Deguchi, Shigeru Saito, Toshiyuki Takeshita, Mari Mitsui, Tsuyoshi Saito, Takeshi Nagamatsu, Koichi Takakuwa, Mikiya Nakatsuka, Satoshi Yoneda, Katsuko Egashira, Masahito Tachibana, Keiichi Matsubara, Ritsuo Honda, Atsushi Fukui, Kanji Tanaka, Kazuo Sengoku, Toshiaki Endo, Hiroaki Yata.

#### 〔掲載誌〕

THE LANCET *Discovery Science*, eClinical Medicine

## 取材に関するお問い合わせ

医療法人溪仁会 手稲溪仁会病院

広報担当／阿部・能登（平日 8：30～17：00）

手稲溪仁会病院ホームページより取材申請書をダウンロードし、下記へお送りください。

URL [http://www.keijinkai.com/teine/about/about\\_coverage/](http://www.keijinkai.com/teine/about/about_coverage/)

電話／011-681-8111 FAX／011-685-2998

