

## 子宮内胎児発育遅延の成因に関する研究

(分担研究：ハイリスク児の予防に関する研究)  
研究協力者：田中忠夫

要約：The Reproductive Autoimmune Failure Syndromeの一種型として、子宮内胎児発育遅延（IUGR）が発症するかどうかを検討するために、妊婦血中の自己抗体を測定し、発育遅延（SFD）児・胎盤所見との関連性を検索した。その結果、(1) LACの陽性率はSFD児群に有意に高かった。しかし、他の抗体の陽性率はAFD児群との間に差は認められなかった。(2) 胎盤梗塞所見の頻度は、SFD児群において有意に高かった。(3) asymmetrical type-SFD児では、symmetrical typeに比べて胎盤梗塞所見の頻度は高かったが、抗体の陽性率は差がなかった。以上より、LACの存在とIUGR発症との間に関連性があることが示唆された。したがって、妊娠中にこれら抗体の消長を監視することは、ハイリスク児としてのIUGR発症の予知に役立つと考えられた。

見出し語：子宮内胎児発育遅延、抗リン脂質抗体、自己抗体、The Reproductive Autoimmune Failure Syndrome

緒言：周産期罹病・死亡、あるいは後障害は低出生体重児に多く起こり、それら児の出生は約半数が早期産、約半数が子宮内胎児発育遅延（IUGR）と関わっている。IUGRの成因は多岐にわたっているが、近年、母体の自己免疫異常との関連性が注目されてきた。

そこで、ハイリスク児である発育遅延（SFD）児出生の予防を目的として、抗リン脂質抗体を含む自己抗体の存在とIUGR発症との関連性を検索し、その発症を予知する胎児発育監視法の一つとしての自己抗体測定の有用性を検討した。

研究方法：双胎・妊娠中毒症など、IUGRを発症する可能性のある産科的合併症が無く、またSLEなどの明らかな自己免疫疾患を認めない妊婦（SFD児出産妊婦28例・AFD児出産妊婦44例）を対象とした。その分娩時に採取した母体末梢血を材料として、抗核抗体（Nuc）、一本鎖および二本鎖DNA（DNA s-s・d-s）、ループスアンチコアグラント（LAC）、IgGおよびIgMタイプの抗カルジオリピン抗体（CL）、抗ホスファチジルセリン抗体（PS）を検索した。Nucは蛍光抗体間接法、DNA・CL・PSはELISA法、LACは希釈プロトロンビン時間をを用いて測定した。また、胎盤所見との関連性も併せて検討した。なお、SFD児の基準は、日本人の胎児発育曲線（出生時体格基準曲線）（仁志田ら）の-1.5 S.D.未満のものとし、それ以外の児をAFDとした。

研究成績：SFDおよびAFDの2群に分けた対象妊婦および新生児の臨床的因子（母体年齢、経産回数、分娩時妊娠週数、性差）の比較では、両群に差は認められなかった。

SFDおよびAFD群の妊婦血中における、抗リン脂質抗体（LAC・CP・PS）および自己抗体（Nuc・DNA）の出現頻度を表1に示す。LACは、SFD群の28例中4例（14.3%）に認められたが、AFD群では31例中に検出し得た症例は無かった。CLおよびPSは、両群共にその頻度は少なく3.0から11.1%であった。それに反して、自己抗体の出現頻度は両群で高く、NucはSFD群25.0%、AFD群50.0%、DNAは各々17.9%と14.3%に認められた。

胎盤重量はSFD群が低く、梗塞所見はSFD群35.7%、AFD群6.8%に認められた。

次に、SFD児をponderal index（P. I.）（出生体重×100/身長<sup>2</sup>）によりasymmetrical type（異栄養型：P. I. < 2.3）とsymmetrical type（低形成型：P. I. > 2.3）に分けて、抗体および胎盤梗塞の出現頻度を検索した（表2）。抗体の出現頻度はsymmetrical typeに高いようであったが、胎盤の梗塞所見はasymmetrical typeに多く認められた。

表1. Frequencies of anti-phospholipid- and auto-antibodies in maternal peripheral blood at the delivery

	SFD	AFD
LAC	4/28 (14.3)	0/31 (0.0)
CL-IgG	0/28 (0.0)	0/33 (0.0)
CL-IgM	2/28 (7.1)	1/33 (3.0)
PS-IgG	0/27 (0.0)	1/33 (3.0)
PS-IgM	3/27 (11.1)	1/33 (3.0)
Nuc	7/28 (25.0)	21/42 (50.0)
DNA-ss	5/28 (17.9)	6/42 (14.3)
DNA-ds	2/28 (7.1)	0/42 (0.0)
	positive cases/cases	( ): %

表2. Frequencies of anti-phospholipid- and auto-antibodies/placental infarction in cases of SFD divided by ponderal index

	LAC	CL-IgG	CL-IgM	PS-IgG	PS-IgM	Nuc	DNass	DNads	Pl.infarct.
P.I. maternal	1/11	0/11	1/11	0/9	1/9	2/11	1/11	2/11	5/11
<2.3 cord	0/3	0/10	0/10	1/10	0/10	2/7	0/7	0/7	
P.I. maternal	3/17	0/17	1/17	0/18	2/18	5/17	4/17	0/17	5/17
>2.3 cord	0/11	1/14	0/14	2/14	0/14	4/13	4/13	0/13	
	positive cases/cases								

考察：SLEに代表される自己免疫疾患が、流産・子宮内胎児死亡あるいはIUGRを合併する傾向があることは良く知られている。しかし、このような診断基準には該当しないにせよ、明らかに正常域を上回る自己抗体価を示し、特殊な状況下においてのみ臨床症状が出現する患者群が存在する。産婦人科領域において、このようなsubclinicalな患者をも含んだ自己免疫異常が、RAFS（The Reproductive Autoimmune Failure Syndrome）という概念で提唱され、注目されてきた。自己抗体の中でも抗リン脂質抗体の存在は、母体脱落膜血管異常・胎盤絨毛の障害・胎児の循環障害などを引き起こし、胎児に種々の影響（IUGR・IUFD）を及ぼす可能性があるとして示されている。

本研究では、低体重児の出生要因の約半数を占めるIUGRの発症原因の一つとしてRAFSに着目し、SFD児および対照としてのAFD児出産妊婦を対象に、分娩時の母体末梢血中の自己抗体の有無とIUGR発症との間の関連性を検討した。

抗リン脂質抗体（LAC・CL・PS）は、SFD児出産母体にAFD児のそれよりも多く認められる傾向にあり、中でもLACはSFD4/28（14.3%）であるのに対して、AFD 0/31であり、それらの存在とIUGR発症との関連性が示唆された。NucおよびDNAは両群共に高頻度に検出され、またそれらの抗体価も各々に差は無く、その意義は検討の余地がある。

胎盤の梗塞所見はSFD群に明らかに多く出現し、抗リン脂質抗体の検出率と関連しているようであった。

次いで、それら抗体、中でも抗リン脂質抗体が胎盤の循環障害を引き起こし、その結果としてIUGRが発症するならば、それら児はasymmetrical typeになることが多いので、その点について検討した。胎盤循環障害を示唆する梗塞所見は明らかにasymmetrical typeに多かったが、抗リン脂質抗体の出現頻度との間に関連性は認められなかった。この点に関しては、分娩時だけでなく、妊娠中からの抗体の検索などが必要であろうと思われる。

結論：自己抗体、中でも抗リン脂質抗体の存在とIUGR発症との間に関連性があることが示唆され、その発症要因の一つとして考えられる胎盤循環障害にもとづく梗塞所見も抗体の出現頻度と関連していた。したがって、妊娠中からこれら抗体を監視することは、IUGR発症の予知に意義があると考えられた。しかし、異栄養型のSFD群に必ずしも抗体の出現頻度が高いわけでは無く、胎盤循環障害の発症機序は、抗体の検索時期とも併せて今後の検討課題である。



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約:The Reproductive Autoimmune Failure Syndrome の一病型として、子宮内胎児発育遅延(IUGR)が発症するかどうかを検討するために、妊婦血中の自己抗体を測定し、発育遅延(SFD)児・胎盤所見との関連性を検索した。

その結果、(1)LACの陽性率はSFD児群に有意に高かった。しかし、他の抗体の陽性率はAFD児群との間に差は認められなかった。(2)胎盤梗塞所見の頻度は、SFD児群において有意に高かった。(3)asymmetrical type-SFD児では、symmetrical typeに比べて胎盤梗塞所見の頻度は高かったが、抗体の陽性率は差がなかった。

以上より、LACの存在とIUGR発症との間に関連性があることが示唆された。したがって、妊娠中にこれら抗体の消長を監視することは、ハイリスク児としてのIUGR発症の予知に役立つと考えられた。