

厚生省心身障害研究「妊産婦死亡の防止に関する研究」班（武田班）
分担研究課題「合併症妊娠の管理に関する研究」班（桑原班）
合併症妊娠の管理指診

自己免疫疾患

順天堂大学医学部産婦人科 吉田幸洋

はじめに

自己免疫疾患とは、本来異物とは認識されないはずの自己の組織に対し抗体（自己抗体）が産生され、自己の組織との間に抗原抗体反応がひきおこされ、組織が傷害をうけることによって生じる疾患を言う。自己免疫という現象は正常個体でも存在することがわかっているが、正常では自己免疫反応が過剰に起って自己を傷害することのないように抑制的なメカニズムが存在している。しかし、何等かの原因によって、このような免疫学的なホメオスタシスに破綻をきたすと自己抗体が異常に産生され、産生された自己抗体は自己の組織との間で抗原抗体反応を引き起し、免疫複合体形成、細胞傷害物質産生という過程により組織を傷害し、自己免疫疾患がひきおこされる。

妊娠は免疫学的にみると一種の同種移植と考えられるが、遮断抗体やイデオタイプネットワーク機構の存在等により免疫学的な拒絶をまねがれているといわれている。また、胎児胎盤系が産生するホルモンは液性および細胞性免疫を抑制している。つまり、妊娠時には、非妊時とは異なった免疫能が存在する。したがって、自己免疫疾患合併妊娠を管理する場合には、妊娠・分娩・産褥が母体の自己免疫疾患をどのように修飾するか、逆に自己免疫疾患が妊娠・分娩・産褥を通じて母児にどのような影響を与えるかというように、自己免疫疾患と妊娠との相互の影響を考える必要がある。

I. 全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus:SLE)合併妊娠

SLEはKlempererによって提唱された疾患概念である膠原病の一つであるが、発症および病態の形成に自己抗体の関与が大きいことから、代表的な自己免疫疾患とされている。SLEは臓器非特異性自己免疫疾患であり、腎臓をはじめ多臓器に障害をきたし、増悪と寛解を繰返しながら慢性に経過する。また、20～30歳代の若年者に発症し、性比も1：9～10と女性に好発することから妊娠との合併も稀ではない。

1. SLE 患者における妊娠の容認

従来、妊娠・出産は SLE の増悪因子の一つであり避けることが望ましいと考えられていたが、近年、診断と管理治療法の進歩により、早期に診断された軽症例や長期寛解例が増えてきた結果、患者のなかに妊娠・出産を希望するものが多くなり、SLE の患者を管理する内科医も一定の基準を設け、これを容認する傾向にある（表 1）。

表 1. 全身性エリテマトーデス (SLE) 患者の妊娠・出産の容認

1. SLE の病態がステロイド維持量で 10 ヶ月以上寛解状態にあること
2. SLE による重篤な臓器病変がないこと
3. ステロイドによる重篤な副作用の既往がないこと
4. 免疫抑制剤の併用がないこと
5. 出産後の育児が可能であること

しかしながら、SLE 合併妊娠は母児にとって極めてハイリスクであることには変わりはなく、特に、ある種の自己抗体を有する例では、活動性とは関係なく、母児に危険が及ぶ場合があることが判明した。

近年、わが国においても、医師と患者との関係は、従来の paternalism とでもいべき関係から、信頼と契約によって結ばれる関係に変化してきたように思われる。つまり、従来は、いかに患者が妊娠を希望しようとも、医師が妊娠することが望ましくないと判断した場合には、妊娠を許可しなかったり、あるいは、人工妊娠中絶を勧めるようなこともあった。しかし、近年では、妊娠するか、妊娠してしまった場合に妊娠を継続するか否かを決定するのは、最終的には、患者本人（および、その夫）であるとする考え方が一般的である。そのために、SLE 患者を管理する医師は、妊娠した場合、または、妊娠を継続した場合に起こりうる母児のリスクを十分説明することが重要であり、さらには、インフォームドコンセントを得ることが必要である。

2. SLE 合併妊娠における問題点

1) 妊娠が SLE に与える影響

妊娠・出産は日光や寒冷暴露、ウイルス感染などと共に SLE の発症要因の一つである。一方、すでに SLE と診断されている患者では妊娠・出産は SLE の急性増悪の要因となりうる。一般に、妊娠 14 週頃までの初期では SLE は増悪する傾向があるが、その後の妊娠中は分娩まで病状は軽快するとされている。しかし、SLE の病態そのものが、寛解と増悪を繰り返す性質を有することから、妊娠が SLE の病態にどのような影響を与えるかに関しては、さまざまな見解がある。ほぼ確立されているのは、産褥期には病状が悪化する傾向が強いということと、妊娠中の増悪の程度は妊娠前の SLE の活動性と相関し、病状が active な場合には悪化の可能性は 60% と極めて高いということである。

SLE の活動性の評価には厚生省の研究班による判定基準があるが（表 2）、妊娠により修飾される項目もあり注意が必要である。

表 2. 全身性エリテマトーデス (SLE) 活動性の判定基準
(厚生省特定疾患自己免疫疾患調査研究班)

1. 発熱 ($> 37^{\circ}\text{C}$)
2. 関節痛
3. 紅斑 (顔面以外も含む)
4. 口腔潰瘍または大量脱毛
5. 血沈亢進 (1 時間 30mm 以上)
6. 低補体血症 ($\text{C3} < 60\text{mg/dl}$, $\text{CH50} < 20$ 単位)
7. 白血球減少症 ($4,000/\mu\text{l}$)
8. 低アルブミン血症 ($< 3.5\text{g/dl}$)
9. LE 細胞または LE 試験陽性

上記 9 項目中 3 項目以上陽性ならば、活動期にあると判定する

2) SLE が妊娠に与える影響

a. SLE 合併妊娠の転帰

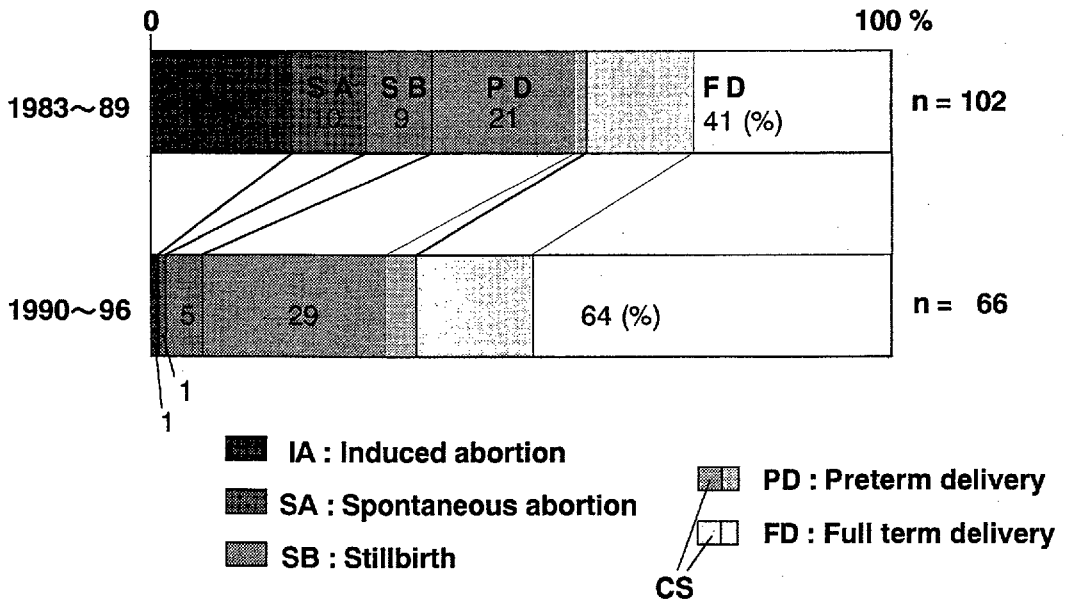
SLE 患者では妊娠しても自然流産や死産の頻度が高く、頻度は 30~40% と言われている。また、生児が得られても早産の頻度が高い。これは、子宮内胎児発育遅延(IUGR)や胎児仮死のために早産の時期に分娩とせざるを得ない例が多いことによる。

1983 年から 1996 年の 14 年間に順天堂大学産婦人科で管理した SLE 合併妊娠は 168 例あり、その転帰を 2 期に分けて検討した。前期は 1983 年から 1989 年で、この時期は、主としてステロイドのみで治療が行われていた。後期は 1991 年以降で、抗リン脂質抗体陽性例に対し、低用量アスピリン療法と血漿交換療法が導入された。

前期では、人工妊娠中絶を含めた fetal loss の頻度は 38% と高率であったが、後期では 7% と減少した。しかし、早産の頻度は逆に 29% と高率になった。これは、前期では、死産にならざるを得なかったような例でも、早産の時期まで何とか妊娠を継続できるようになったことによる(図 1)。

図 1. SLE 合併妊娠の転帰

(順天堂大産婦人科 1983 年~1996 年)



b. 児の予後に影響する因子

児の予後に影響する母体側の因子として、従来より SLE の活動性やコントロールの程度、腎症の有無などが知られているが、その本質的な機序はいまだ不明である。

各種自己抗体の有無と児の予後との関連について検討してみると、抗リン脂質抗体のひとつであるループス・アンチコアグラントの存在と fetal loss との間に有意な関連性が認められた (表 3)。

表 3 . 各種自己抗体と児の予後との関連

Autoantibody	Fetal loss rate (%)		
	positive	negative	
anti-DNA	31 (5/16)	25 (4/16)	NS
anti-RNP	14 (1/7)	17 (7/42)	NS
anti-SS-A	26 (8/31)	11 (2/19)	NS
LAC	60 (6/10)	12 (5/42)	p<0.01

Fetal loss : Spontaneous abortion and stillbirth

c. 新生児に対する影響

SLE の母体から出生した新生児にループス様皮疹、白血球減少症、血小板減少症などの SLE 様の症状がみられる場合があり、これを新生児ループス(neonatal lupus erythematosus:以下 NLE と略す)と呼んでいる。NLE で見られる症状の多くは一過性であり、母体からの移行抗体が消失する生後 6 ヶ月頃から症状は徐々に改善する。しかし、頻度は低いものの SLE 母体の胎児や出生した児に完全房室ブロック(CCHB)が見られることがある。これは NLE の他の症状と異なり非可逆的であり、児は出生しても永久的にペースメーカーを必要とする。

NLE (CCHB を含む) の発症は母体の抗 SS-A 抗体と関係があるとされている。一般に、CCHB の児を出産した母体を調べると SLE をはじめとする膠原病であることが多く、さらに、抗 SS-A 抗体の保有率は 80%以上と高いことから、CCHB

の発症の原因として抗 SS-A 抗体の危険性が強調されている。しかし、抗 SS-A 抗体陽性群における NLE の発現率は必ずしも高くなく、付随する他の要因の重要性が考えられている。

従来、抗 SS-A 抗体と抗 SS-B 抗体は二重免疫拡散法によって検出されていたが、近年、免疫プロット法を用いることによって、抗 SS-A 抗体と抗 SS-B 抗体は、対応抗原の特異性により分類可能であることが報告された。すなわち、抗 SS-A 抗体は 52kDSS-A 抗原を認識するものと、60kD SS-A 抗原を認識するものの 2 種類に、さらに抗 SS-B 抗原性は 48kD SS-B 抗原性を認識するものとそうでないものに分類可能される。さらに、NLE との関連性でいえば、52kDSS-A 抗原を認識する抗 SS-A 抗体と 48kD SS-B 抗原性を認識する抗 SS-B 抗体との関連性が明かとなり、これらの抗体が免疫プロット法で検出される場合は NLE 発症のハイリスク群と考える。

3. 妊娠中の管理

1) 妊娠の可否判定

SLE の活動性と腎症などの臓器病変の有無が重要なポイントとなる。一般的には、発症から数年経過して症状が安定しており活動性が認められず、ステロイドの維持量もプレドニンで 15mg/日以下であり、臓器病変を伴っていない場合の妊娠は問題ないことが多い。しかし、活動期にある例や腎病変が高度の場合は、妊娠によって、ステロイドの増量だけでは対処できず、パルス療法が必要となる例や、母体死亡となる例も文献的には存在する。妊娠の可否・継続するかどうかの判断にあたっては、この点よく患者に説明する必要がある。

たとえ寛解期にあっても、抗リン脂質抗体が陽性の場合には児の予後は不良であることが多い。また、時に、母体にも血栓症が発症する場合がある。したがって、抗リン脂質抗体陽性例では、妊娠のなるべく早期からステロイド・アスピリン療法に加え、可能であれば血漿交換療法を開始する（図 2）。

一方、抗 SS-A 抗体が陽性の場合には、免疫プロット法によって 52kD SS-A 抗体と 48kD SS-B 抗体の有無を検査し、これらが陽性の場合には妊娠初期から血漿交換療法（二重膜濾過法）を実施する（図 3）。

2) 妊娠中の管理

SLE の急性増悪を早期発見に発見し対処すること、妊娠中毒症の発症を予防し腎機能の悪化を防ぐこと、母児双方にとって適切な分娩時期を決定することなどが管理の要点となる。

SLE の活動性の指標としては血清補体価（CH50）の変動に注意する。CH50 が

図 2 . 抗リン脂質抗体陽性 SLE 合併妊娠の管理方針

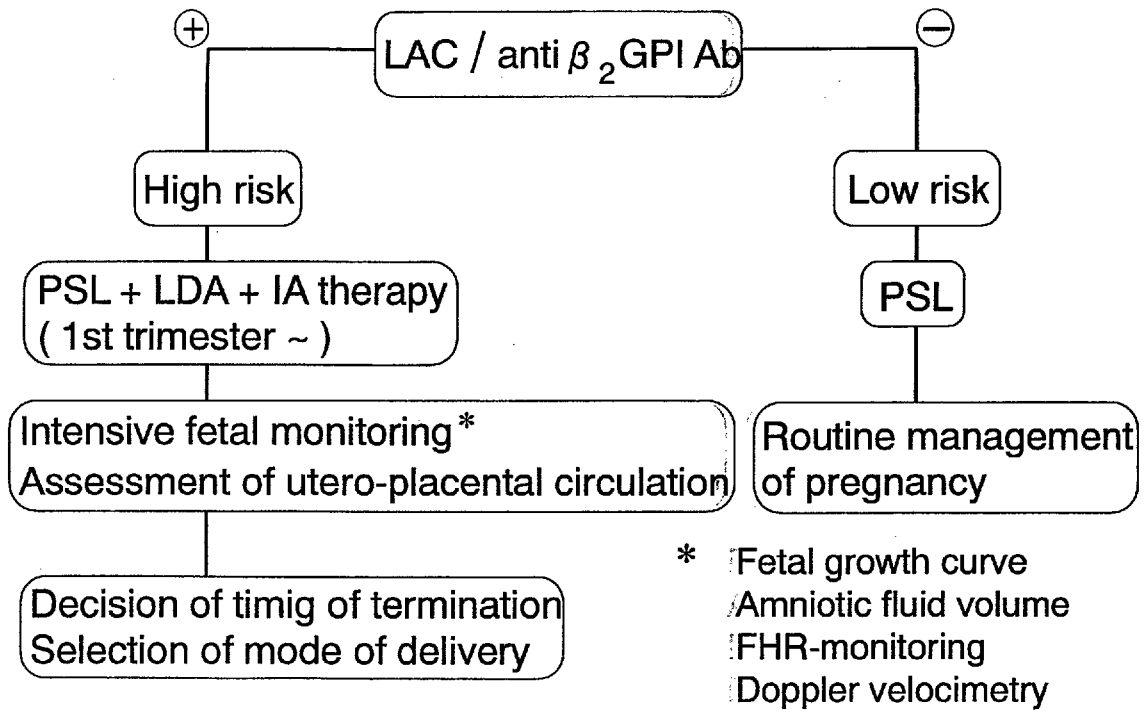
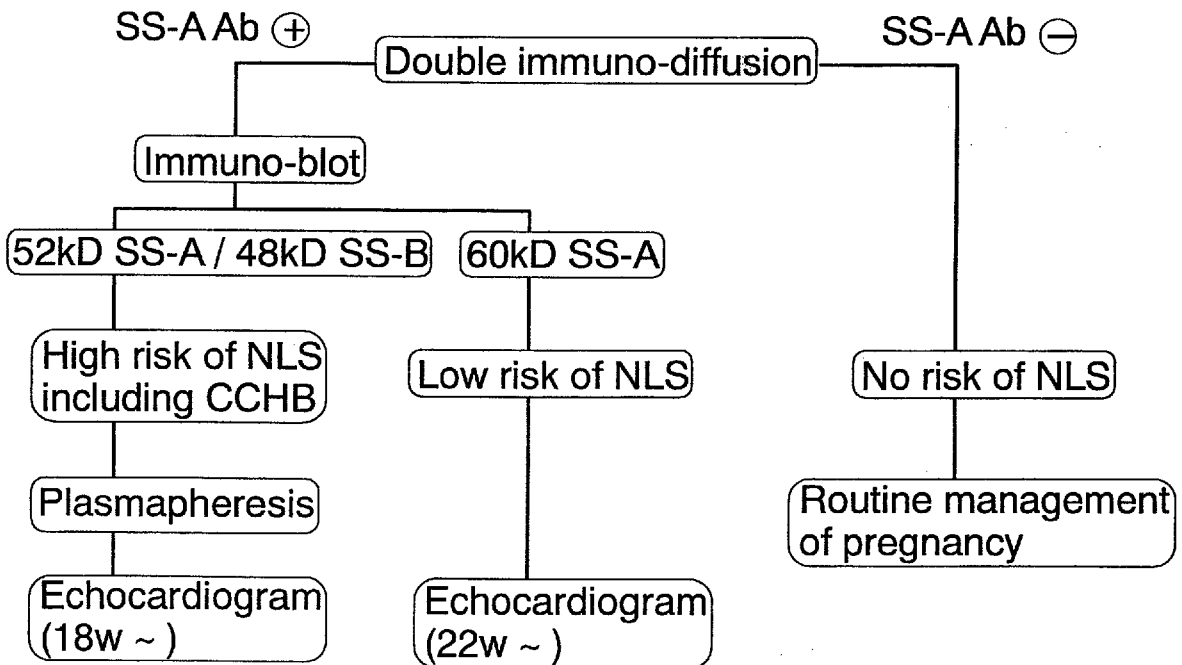


図 3 . 抗 SS 抗体陽性 SLE 合併妊娠の管理方針



低値を持続する場合や、急な低下を見た場合には、急性増悪の可能性を考慮し対処する。

胎児のモニターとしては胎児発育に注意し、IUGRの早期発見と羊水過少などの胎児仮死徴候に注意する。さらに、母体腎機能の悪化などにより妊娠の中断を迫られるような場合は児の生育の可能性を充分考慮して娩出時期を選定する。

抗リン脂質抗体陽性例では、パルスドプラー法による子宮胎盤循環や胎児胎盤循環の評価が児の状態の評価に有用である。また、抗SS-A抗体陽性例では、抗体が児に移行する妊娠16週以降、完全房室ブロックの有無をチェックする必要がある。

3) 妊娠時の薬物療法

妊娠中のSLEの治療は基本的に非妊時と同様であり、副腎皮質ステロイド剤が中心となる。妊娠前の投与量はそのまま維持されるのが原則で、妊娠したからといって増量する必要は無い。ステロイド剤の催奇形性はラットなどの動物では報告されているがヒトでは証明されていない。また、胎盤では11 β -脱水素酵素の活性が高く母体血中のコルチゾルやプレドニゾロンは胎児へ移行する前に大部分が不活化される。ベータメサゾンやデキサメサゾンはこの酵素の作用を受けにくいいため、ステロイド剤の選択に際してはこの点の配慮が必要である。また、分娩後は急性増悪の予防のため投与量を増加する。プレドニンの母乳への移行率は低く30~40mg/日程度では母乳を止める必要は無い。

II. 慢性関節リウマチ (Rheumatoid arthritis: RA) 合併妊娠

関節を主病変とし、全身の支持組織を多発性におかす慢性の炎症性疾患である。膠原病の中でも最も多い疾患であり患者数は50万人と推定されている。これはSLEの推定患者数約15,000人と比べ30倍強である。原因は不明であるが、感染、ホルモン、遺伝などが発症に関与しているとされている。関節病変の形成には自己免疫の関与が重要であり、滑膜液中にリウマトイド因子(RF)と呼ばれる変性IgGに対する自己抗体が認められ、免疫複合体を形成する。その他、免疫複合体を貪食した好中球の機能亢進とともに、滑膜中に多量にみられるリンパ球の機能異常なども病態形成に関連している。

RAの好発年齢は30歳~50歳でSLEよりもやや高齢であるが、男女比は1:3~5と女性に多いことから妊娠との関係も重要である。

1. 妊娠のRAに対する影響

RA 患者が妊娠した場合、妊娠中は病状が改善するが、分娩後は元の病状にもどるといわれる。一般に RA の症状の改善は妊娠初期よりみられ、分娩後 2 ヶ月以内に元の病状にもどることが多い。一方、妊娠中は体重の増加や歩行姿勢の変化によって荷重関節への負荷が増大するので荷重関節が罹患関節である場合にはこの点に留意すべきである。

2. RA が妊娠におよぼす影響

妊孕性も変化しないし、妊娠の予後にはほとんど影響しない。RA による関節症状が股関節に認められ運動障害が高度である場合には帝王切開が必要になることが稀にある。

3. RA 合併妊娠の管理

妊娠中の管理としては、通常のハイリスク妊娠に準じたものとなる。

RA では、妊娠中も薬物療法が必要なことが多く、胎児への影響を考慮した使用法が求められる。すなわち、妊娠中は症状が軽快することが多く、治療のための薬剤は減量したり中止できる事が多い。RA の薬物療法として一般に用いられている疾患修飾薬 (disease modifying rheumatic drugs)(DMARDs)である免疫調節剤 (金製剤や D-ペニシラミンなど) や免疫抑制剤は胎児への安全性が確立しておらず、また、催奇形性も指摘されていることから使用をひかえ、活動性が持続している場合は副腎皮質ステロイドホルモンを中心とした治療に切り替る。

非ステロイド系の消炎鎮痛剤 (NSAIDs)も出血傾向や、胎児の腎障害、胎児動脈管閉鎖などの可能性があり使用しない方が望ましい。

III. その他の自己免疫疾患 (膠原病) 合併妊娠

SLE、RA 以外の膠原病としては全身性皮膚硬化症 (強皮症)、多発性筋炎・皮膚筋炎、シェーグレン症候群、などがあり、これらの疾患はいずれも出産可能年齢の女性に多いことから、妊娠との合併が問題となる。

抑制性 T 細胞の機能亢進や B 細胞機能の低下といった、妊娠に伴う母体の免疫学的変化により、妊娠中これらの疾患は軽快することが多く、一方、産褥には悪化する傾向にある。また、疾患が活動期にある場合には、妊娠の予後にも影響することが多く、自然流産や子宮内胎児死亡、あるいは、IUGR が高頻度になる可能性がある。また、疾患特異的に存在する自己抗体の中には、シェーグ

レン症候群における抗 SS-A 抗体や抗 SS-B 抗体のように胎児に移行して児に影響を及ぼす可能性のあるものもある。

妊娠中の管理としては、各疾患において高頻度に見られる臓器病変に注意する一方、胎児の well-being の評価を行い、母体あるいは胎児のどちらか、あるいは両方に異常が認められた場合には、胎児の成熟度によっては躊躇なく児の娩出をはかる。

I V. 重症筋無力症 (myasthenia gravis; MG) 合併妊娠

重症筋無力症(MG)は随意筋、特に外眼筋、構音・嚥下筋、四肢筋、または、呼吸筋の脱力および易疲労性により特徴づけられる疾患であり、その病態は神経筋接合部におけるアセチルコリン受容体 (acetylcholin reseptor;AChR)に対する自己抗体の存在によると考えられている。

MGの男女比は1：2と女性に多く、また、女性では30歳代の発症が高率であり、妊娠との合併もまれではない。

1. 妊娠が重症筋無力症におよぼす影響

妊娠中のMGの経過は、寛解、不変、増悪と一定しておらず、さまざまである。一般には、他の自己免疫疾患と同様に、産褥期に悪化する傾向がある。

2. 重症筋無力症が妊娠におよぼす影響

MGだからといって流・早産や死産が多いという報告はない。しかし、抗 AChR 抗体は IgG であり胎盤を容易に通過するため、MG 合併妊娠の 10~20%に新生児一過性重症筋無力症 (neonatal transient myasthenia gravis) と呼ばれる一過性の MG 様症状がみられる。主要症状は、全身の筋緊張の低下、モロー反射の消失または減弱、啼泣、吸啜力の減弱などであり、成人と異なり外眼筋はおかされない。時に、嚥下困難、呼吸困難をきたすこともあり迅速な対応が必要となることもある。

3. 妊娠中のMGの管理

妊娠中のMG治療の第一選択薬は、非妊時と同様に抗コリンエステラーゼ剤 (抗 ChE 剤) (ネオスチグミン等) である。抗 ChE 剤でコントロールが得られない場合にステロイドを使用する。

一般の妊婦に対して通常使用される薬剤の中に、MG患者においては、使用禁忌とされる薬剤があるので注意を要する。例えば、硫酸マグネシウムは、切迫

早産例の子宮収縮抑制剤として広く使用されているが、この薬剤は血中 Mg を増加させて Ca との平衡を破り骨格筋収縮を抑制するとともに、神経筋接合部における神経伝達を阻害し、MG 症状の悪化を招くため MG 患者では禁忌とされている。



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



はじめに

自己免疫疾患とは、本来異物とは認識されないはずの自己の組織に対し抗体(自己抗体)が産生され、自己の組織との間に抗原抗体反応がひきおこされ、組織が傷害を受けることによって生じる疾患を言う。自己免疫という現象は正常個体でも存在することがわかっているが、正常では自己免疫反応が過剰に起って自己を傷害することのないように抑制的なメカニズムが存在している。しかし、何等かの原因によって、このような免疫学的なホメオスタシスに破綻をきたすと自己抗体が異常に産生され、産生された自己抗体は自己の組織との間で抗原抗体反応を引き起し、免疫複合体形成、細胞傷害物質産生という過程により組織を傷害し、自己免疫疾患がひきおこされる。

妊娠は免疫学的にみると一種の同種移植と考えられるが、遮断抗体やイディオタイプネットワーク機構の存在等により免疫学的な拒絶をまねがれているといわれている。また、胎児胎盤系が産生するホルモンは液性および細胞性免疫を抑制している。つまり、妊娠時には、非妊時とは異なった免疫能が存在する。したがって、自己免疫疾患合併妊娠を管理する場合には、妊娠・分娩・産褥が母体の自己免疫疾患をどのように修飾するか、逆に自己免疫疾患が妊娠・分娩・産褥を通じて母児にどのような影響を与えるかというように、自己免疫疾患と妊娠との相互の影響を考える必要がある。