

2 流早死産の免疫学的研究

新潟大学医学部産科婦人科教室

竹内正七,

半藤保, 高橋威

樋口正臣, 金沢浩二

藤盛亮寿, 徳永昭輝

春名宜之, 石名宜隆

梶原俊彦

研究目的

すでに著者らは原因不明の自然流産について免疫学的観点から検討を加え、免疫反応の関与を強く示唆する成績を得てきた。今回はさらに一步を進めて、これら流産現象における母体の免疫応答に細胞性および液性免疫がどのように関与しているか、また、母児の接合部である絨毛、脱落膜周辺の免疫病理組織学的所見を検討することにより、免疫学的応答機序を明らかにすることを目的とした。

研究方法

細胞性免疫として、その担当細胞であるリンパ球をT-cell, B-cellに分離しその消長を、また遅延型アレルギー反応のmediatorとしてマクロファージ遊走阻止試験(migration inhibition test: MIT)をin vitroに検討し、液性免疫の関与としては、妊娠中の母体血清に特異的にみられるpregnancy zone protein(PZP)を定量的に測定した。また、母児間の接合部である脱落膜、絨毛部における免疫病理組織学的形態を観察し、母児間を隔てる解剖学的barrierについて流産および正常妊娠について比較検討した。以下に各々の方法について簡単に述べる。

(1) T-cell, B-cell

妊娠16週までの自然流産患者21例ならびに正常妊娠37例の末梢静脈血を用い、リンパ球をConray-Ficoll法により分離し、T-cell, B-cellをそれぞれ羊赤血球、マウス補体加IgM溶血系感作羊赤血球をmarkerとしてそのsub-populationを求めた。

(2) MIT

自然流産16例、正常妊娠21例についてそれぞれの母体リンパ球ならびに絨毛細胞を用い、それらの混合培養ならびにリンパ球の単独培養を行ない、その上清をMIT用培養液とした。一端を閉じたヘマトクリット管にマクロファージを封入し、上記培養液中で48時間培養後遊走面積を測定し、下記の遊走指数にて示した。

MI (migration index)

$$= \frac{\text{混合培養遊走面積}}{\text{単独培養遊走面積}} \times 100(\%)$$

(3) PZP

Hpt1-1型でDisc電気泳動上PZP陽性と判明した血清を抽出し、家兎に免疫後家兎血清を採取し精製を行い、Ouchterlony法でmonospecificであることを確認した。これを用い、single radial immunodiffusion法で被検体中のPZPを定量した。その際、妊娠後期血清をpoolしたものの中のPZP量を100%として各検体のPZP量を決定した。

(4) 母児間接合部の免疫病理組織学的検討

観察に適した妊娠6~22週の自然流産標本49例、妊娠8~23週の人工妊娠中絶より得られた正常絨毛標本40例を対象とし、これらの標本について各種染色法を用い、附着絨毛・脱落膜接合部におけるニタブックのフィブリノイド層、ならびに浮遊絨毛・母体血間のトロホプラスト糖皮を観察し、また脱落膜の小円形細胞浸潤もあわせ検討し、これら免疫学的なbarrierと細胞浸潤の相関関係についても検討した。

研究結果

(1) T-cell, B-cell の動態

図1に示すように、正常初期妊婦では、T-cell $40.9 \pm 8.9\%$ 、B-cell $41.7 \pm 9.4\%$ であったが、流産患者ではT-cell $50.5 \pm 5.5\%$ と有意の増加を示し、B-cell は相対的に有意の減少を示した。

(2) MIT

表1に示すごとく、正常妊娠初期群ではMIは $71.13 \pm 26.08(\%)$ であり、自然流産群(表2)は 55.84 ± 19.25 と有意差はなかったが低値を示した。また、母体血清添加の影響をみるため対照として仔牛血清添加群と比較検討したところ、正常妊娠では11例中9例、流産群では7例中5例にMIの上昇をみた。

(3) PZP

図2に正常妊婦および自然流産患者のPZP値の妊娠月数による分布を示した。正常妊娠においては妊娠月数とともに増加を示し、なかには低値を示した症例もあったが、予後不良群(流産群)では全例低値を示した。

(4) 母児間接合部の免疫病理組織学的所見

自然流産標本において、脱落膜小円形細胞浸潤およびこれとfibrinoid layerとの関係についてみると、細胞浸潤陽性は26例(53%)、陰性は23例(47.0%)であり、細胞浸潤の多いものほどfibrinoid layerは薄い、粗で、逆に細胞浸潤が少ないか欠如するものではfibrinoid layerは厚く均質でよく保たれている傾向を示した。また、基板fibrinoidでは正常絨毛では70~80%が 400μ 以上あったが、自然流産では90%が 400μ 以下であった。trophoblast糖皮は自然流産絨毛では陽性19例(38.7%)、陰性30例(61.3%)であったのに対し、正常絨毛では陽性35例(87.5%)、陰性5例(12.5%)と著明な差がみられた。

考 察

妊娠現象は成功した同種移植であり、その機序に関しては種々検討されてきた。今回の我々の成績では、母体側の胎児抗原に対する免疫応答を考

えると、移植免疫に主役を演ずるT細胞が非妊及び流産例に比して正常妊娠時に低下しており、またMIも流産時に低下していることから、流産例では母体側が胎児抗原を認識したこと、すなわち同種移植現象が表面にでた結果ともいえる。また、母体血中のPZP量が流産例において妊娠の進行と共に正常妊娠に比して、その低下が顕著になっていることは、PZPが免疫抑制作用を有するとの報告との関連において考慮に入れなければならない。また、母体側よりの免疫学的攻撃に対するbarrierとも考えられるfibrinoid layerと基板fibrinoidが流産例では薄く、またtrophoblast糖皮の検出率が低かったことを示しているといえる。以上の結果より、成功した同種移植である妊娠現象に、ある要因が加わる結果、移植免疫現象が表面にでるため、上記の免疫反応が生ずると考えられるが、これが流産現象の原因であるのか結果であるのかは不明としても、少なくとも流産現象において母児間における種植免疫が重要な役割を演じていると考えられる。

要 約

妊娠を同種移植という観点からみて、流産現象における免疫学的機序の関与について検討を加え、母児間の免疫応答と免疫防禦機構の強弱が少なくとも流産物排出の機序に関与していると思われる成績を得た。

主要発表文献

1. 高橋威, 金沢浩二, 樋口正臣, 西山藤司夫, 徳永昭輝, 半藤保, 竹内正七; 日不誌, 20; 432, 1975.
2. 高橋威, 金沢浩二, 樋口正臣, 西山藤司夫, 徳永昭輝, 半藤保, 竹内正七; 日産婦会新潟地方部会誌 6; 54, 1975.
3. K. Kanazawa, T. Takahashi, T. Kajiwara, S. Arai, M. Ohno & S. Takeuchi: Acta Obst. Gynec. Jap. 21; 143, 1975.

1. 徳永昭輝他：第27回日産婦会総会
2. 春名直之他：第28回日産婦会総会
3. 梶原俊彦他：第28回日産婦会総会

4. 高橋 威：第18回日不 学会総会シンポジウム

図 2 LEVELS OF PREGNANCY ZONE PROTEIN IN NORMAL PREGNANCY & ABORTION

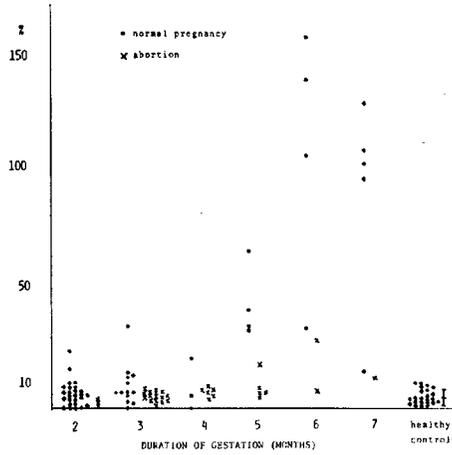


図 1 正常初期妊娠及び自然流産におけるリンパ球のSubpopulation

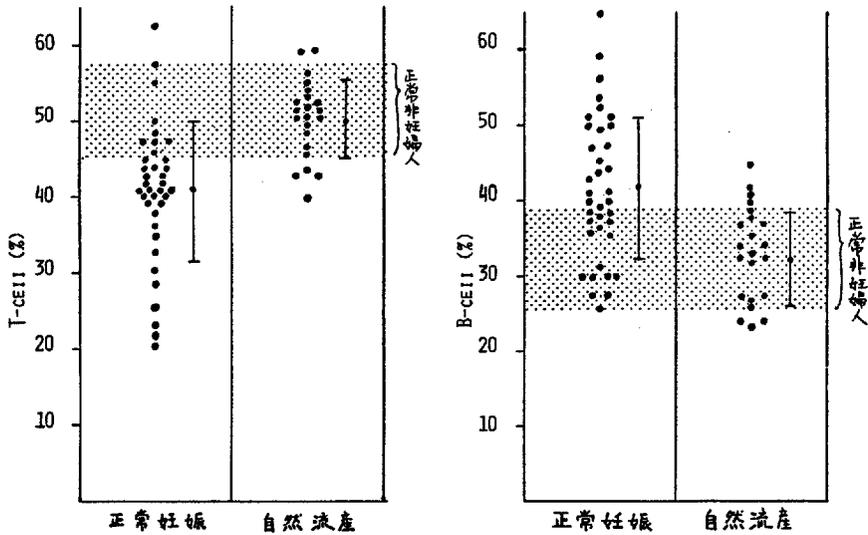


表1. 正常妊娠初期のMIT

№	妊娠週数	MI. (%)	経妊娠回数	№	妊娠週数	MI. (%)	経妊娠回数
1	^W ₉₊₀ ^D	50.00	2	12	^W ₇₊₀ ^D	67.25	1
2	7+4	48.75	0	13	12+2	142.58	2
3	10+1	63.33	2	14	9+0	31.74	0
4	12+0	98.00	1	15	8+3	67.85	2
5	9+2	71.15	2	16	9+5	68.77	0
6	12+3	118.46	0	17	11+4	41.48	0
7	9+1	47.75	0	18	5+6	85.71	2
8	5+5	53.78	2	19	6+0	63.02	2
9	11+3	60.00	0	20	10+1	92.37	0
10	8+2	100.00	2	21	9+1	63.33	6
11	10+0	58.50	2	22			

Mean ± S. D. = 71.13 ± 26.08 %
 { 初妊娠群 (8 例) 63.66 ± 27.04 %
 { 経妊娠群 (13 例) 75.73 ± 24.36 %

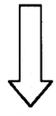
表2. 自然流産時のMIT

№	妊娠週数	MI. (%)	経妊娠回数	№	妊娠週数	MI. (%)	経妊娠回数
1	^W ₁₆₊₄ ^D	27.27	1'	9	^W ₁₃₊₄ ^D	54.16	0
2	16+5	82.90	0	10	14+0	59.47	0
3	13+0	75.00	1	11	7+2	80.80	3
4	9+4	43.65	0	12	11+0	55.55	0
5	9+5	96.90	1	13	23+6	67.10	0
6	11+1	56.00	1	14	16+3	69.23	1
7	7+2	47.14	0	15	6+1	27.85	4
8	10+4	66.66	0	16	11+6	34.37	0

∴ Mean ± S. D. = 55.84 ± 19.25 %

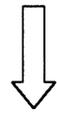
初妊娠群 : 51.22 ± 11.92

経妊娠群 : 61.86 ± 24.50



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



研究目的

すでに著者らは原因不明の自然流産について免疫学的観点から検討を加え、免疫反応の関与を強く示唆する成績を得てきた。今回はさらに一步を進めて、これら流産現象における母体の免疫応答に細胞性および液性免疫がどのように関与しているか、また、母児の接合部である絨毛、脱落膜周辺の免疫病理組織学的所見を検討することにより、免疫学的応答機序を明らかにすることを目的とした。