

B. 反復流早産の治療に関する研究

八 神 喜 昭
竹 内 正 七
牧 野 恒 久
桑 原 慶 紀

目 的

胎児は母体にとって一種の同種移植片であるにもかかわらず、その多くは拒絶されることなく維持される。一方同時期に流産を繰り返す反復流産も存在し、その多くは原因不明である。このような原因不明反復流産の中に母児間の免疫学的原因によると思われる反復流産の存在が近年問題となり、免疫学的治療が行われるようになってきた。しかし免疫学的妊娠維持機構が完全に解明されていない現在、その病的破綻現象としての反復流産の免疫学的背景も確立されていない。そこで、反復流産における免疫学的原因解明とそれに対する有効的な免疫療法確立、並びにその安全性について検討することを目的とし、4つの施設において協力し検討することとした。

方 法

初年度は4施設において既に免疫療法が行われた対象につき、調査票を作製し、それにもとづき retrospective な調査集計を行うこととした。

(1) 対 象

前記の4施設（慶応大学と名古屋市立大学と新潟大学と東京大学）において、免疫療法が施行された合計280例の対象者について調査を行った。

その内訳は表1のごとく、(A)と(C)と(D)の施設については免疫療法を非妊時に施行しており、その中で治療後すでに妊娠成立例が合計123例で、いまだ非妊娠例が合計65例である。また(B)の施設の92例は、すべて妊娠ごく初期に免疫療法が施行されている。よって4施設の合計が妊娠例215例と非妊娠例65例である。

(2) 調査内容

- ① 免疫療法の対象者（適応）
- ② 免疫療法の方法及びその成績
- ③ 免疫療法による母児への副作用

主として以上の3点について調査を行うこととした。

この調査のための調査票が、表2・3・4・5・6である。調査のために、患者は各施設による登録制とした。

まず免疫療法の対象者（適応）について、表2と3により調査した。表2において、免疫療法の対象者の既往妊娠分娩歴を調査し、表3において、対象患者についての一般的諸検査（子宮器質的検査、内分泌学的検査、感染症検査、夫婦の染色体検査、不規則抗体検査、自己免疫異常検査）の結果と特殊検査としての免疫学的検査の結果を調査した。

免疫療法の方法及びその成績について、表4と5により調査した。免疫療法の方法については、表4のごとく、使用する細胞の種類と投与方法と一回に使用する細胞数または量と免疫回数とその時期について調査した。その成績については、表4により、免疫療法後の現時点での患者の状態（まだ非妊娠か妊娠中か出産後か再度流産後か）を調査し、表5により、分娩例の場合か流産例の場合には、その状況における詳細なデータを調査した。

免疫療法による母児への副作用について、表4と5と6により調査した。表4にて、免疫療法によると考えられる特記すべき患者の臨床所見を調査し、表5にて、免疫療法により出産した児の特

記すべき臨床所見を調査した。表6にて、この治療により出生した児について、精神機能と精神身体機能の発達に関する追跡調査（生後6カ月と1歳時と2歳時についての調査）の結果を調査した。

調 査 結 果

①免疫療法の適応は、表7のごとく、施設により多少異なっており、反復流産の原因検索では、各施設とも従来の諸検査で原因不明のものを対象としているが、既往妊娠歴と免疫学的特殊検査については、各施設において各々特色がみられる。

免疫療法の適応として既往妊娠歴について、(A)と(D)の施設は既往に連続した流産歴が2回か3回以上あれば分娩歴の有無を問わず治療の対象としているが、(B)と(C)の施設は連続した流産歴が3回以上で分娩歴がない患者を治療の対象としている。また免疫学的特殊検査について、(A)の施設は夫婦間でHLA共有抗原数が多い患者を治療の対象としているが、(B)と(C)の施設は免疫反応を抑制する抗体か因子が認められない患者を治療の対象者としている。ただし4施設とも、治療対象夫婦についてHLA抗原のタイピング検査が施行されている。

②免疫療法の方法は、表8のごとく(A)と(C)と(D)の施設では、おもに夫単核球細胞を非妊娠時より数回皮下接種しているが、(B)の施設では、おも

にX線照射した夫単核球細胞か夫全血を妊娠のごく初期に2回皮下接種か輸血により免疫を行っている。この方法、及び夫々の成績については今後詳細に解析し次年度に報告したい。

③免疫療法による母児への副作用についての結果ではまず、免疫療法を受けた患者が非妊娠例で65例と妊娠例で215例あったが、すべての患者について、さしたる副作用は認められなかった。

出産児については、調査票の集計によれば表9のごとく114例の中で免疫療法による直接の影響と思われる異常児は認められなかったが、1例のSFDと1例の妊娠後期胎内死亡例の報告を認めた。

しかし調査票によって個々の出生児について、その出生時体重を図1と2のごとく、最近(1984年)の仁志田らによる出生時体重基準曲線によりプロットして検討したところ、男性の出生児(図1)について明らかな1例SFDと、女性の出生児(図2)について4例のSFDの存在を認めた。

したがって今後、SFDと妊娠後期胎内死亡については、より詳細に検討を加える必要がある。

次に重要と考えられる出生児のその後の発育については精神機能と精神身体機能の発育について追跡調査中であるが、現段階では特別な異常を認めていない。

表 1. 反復流産に対する免疫療法施行例

(昭和61年12月時点)

(A)	136例	{ 妊娠成立例 90例 非妊娠例 46例
(B)	92例	(すべて妊娠例)
(C)	21例	{ 妊娠成立例 18例 非妊娠例 3例
(D)	31例	{ 妊娠成立例 15例 非妊娠例 16例
合計	280例	{ 妊娠例 215例 非妊娠例 65例

表 2.

反復流産に対する免疫療法 調査票

(記入時年月日) 昭和 年 月 日

(施設名) (登録番号)

注) 妊娠例、非妊娠例を問わず免疫療法施行例はすべて記入する。

対 象

- 1) カルテ番号 _____
(ワシゴナ)
- 2) 名前 _____
- 3) 生年月日 昭和 年 月 日 生
- 4) 年齢 _____ 才
- 5) 既往妊娠分娩歴 _____

No	年日	臨床経過*	持続妊娠週数	妊娠中絶の種類**	児	体重	性
1					生・死	Kg	
2					生・死	Kg	
3					生・死	Kg	
4					生・死	Kg	
5					生・死	Kg	
6					生・死	Kg	
7					生・死	Kg	

* 臨床経過には不正性器出血の有無、fetal heart beatの有無などにつき記入する。

** 妊娠中絶の種類には自然流産、人工妊娠中絶、子宮外妊娠、胎状奇胎などを記載する。

6) 反復流産検査

表 3.

検査項目	検査結果
<p>① 子宮器質的検査</p> <p>② 内分泌学的検査 1) 卵巣機能不全 2) 甲状腺機能異常 3) 副腎機能異常 4) 糖尿病</p> <p>③ 感染症検査 1) トキソプラズマ 2) 風疹 3) 梅毒 4) 結核 5) その他</p> <p>④ 夫婦の染色体検査</p> <p>⑤ 不規則抗体検査</p> <p>⑥ 自己免疫異常検査 1) 抗核抗体・抗DNA抗体 2) 補体系 3) その他</p>	
<p>⑦ 免疫学的検査</p> <p>1) 夫婦間 HLA抗原系 typing 結果</p> <p>HLA -A -B -C -DR -DRw52.53 -DQ</p> <p>(妻)</p> <p>(夫)</p> <p>2) blocking antibodies 結果</p> <p>_____</p> <p>3) 夫婦間 MLR blocking factors 結果</p> <p>_____</p> <p>4) その他</p> <p>_____</p>	

表 4 .

免疫方法

- 1) 免疫使用細胞の種類 _____
- 2) 投与方法 _____
- 3) 使用細胞数・量/1回につき _____
- 4) 免疫回数 _____
- 5) 免疫時期
 - ①昭和__年__月 : 妊娠__週前, 妊娠__週__日
 - ②昭和__年__月 : 妊娠__週前, 妊娠__週__日
 - ③昭和__年__月 : 妊娠__週前, 妊娠__週__日
 - ④昭和__年__月 : 妊娠__週前, 妊娠__週__日
 - ⑤昭和__年__月 : 妊娠__週前, 妊娠__週__日
 - ⑥昭和__年__月 : 妊娠__週前, 妊娠__週__日
 - ⑦昭和__年__月 : 妊娠__週前, 妊娠__週__日

結果

- 1) 免疫療法後の現在の状態 check box
 - ① 非妊娠である。
 - ② 妊娠__週である。
 - ③ 出産後__ヵ月である。
 - ④ 流産後__ヵ月である。

- 2) 免疫療法によると考えられる特記すべき臨床所見

表 5.

3) 分娩例の場合

① 特記すべき臨床的妊娠経過 (特に妊娠初期の不正性器出血の有無等)

② 出産年月日, 昭和____年____月____日

③ 分娩様式, _____

④ 在胎週数, 在胎____週____日

⑤ 出生体重, _____グラム

⑥ 男女別, _____男 : 女_____

⑦ アプガール点数, _____点

⑧ 胎盤重量, _____グラム

⑨ 胎児付属物の異常所見, _____

⑩ 特記すべき出生児臨床所見, _____

4) 流産例の場合

① 流産確定した時期 _____

② fetal heart beat の有無 _____

③ 特記すべき臨床的流産経過 (特に不正性器出血の有無等)

④ 流産物病理所見 _____

⑤ 流産物染色体検査結果 _____

表 6 .

5) 出生児の追跡調査結果

— 精神機能と精神心体機能の発達について —

	生後 6 ヶ月	1才時	2才時
津守・稲毛の乳幼児精神発達質問紙による発達指数			
身長	cm	cm	cm
体重	Kg	Kg	Kg
目で物を追う	ヵ月		
首 坐 り	ヵ月		
ひ と り 坐 り		ヵ月	
初 歯		ヵ月	
食事に対してマンマという			ヵ月
初 歩			ヵ月
特に異常な所見			

注) 免疫療法後、現在、非妊娠例及び妊娠継続例について、帰結がでた時点で再度この調査票に必要項目のみ御記入し、返送して下さい。

表 7. 反復流産に対する免疫療法の適応

	(A)	(B)	(C)	(D)
従来の諸検査	原因不明	原因不明	原因不明	原因不明
既往妊娠歴	分娩歴を問わず 流産2回以上	分娩歴がなく 流産3回以上	分娩歴がなく 流産3回以上	分娩歴を問わず 流産3回以上
免疫学的 特殊検査	夫婦間で HLA共有 抗原数が①クラス IIにて4個以上か ②クラスI+IIに て5個以上。ただ し①②共、1を減 じた共有数の場合 は希望にて施行す る。	患者血中に HLA-D/DR抗体 とCold-B cell 抗体が共に認 められない。	患者血中に 夫婦間リンパ 球混合培養抑 制因子が認め られない。	HLAを問わない。

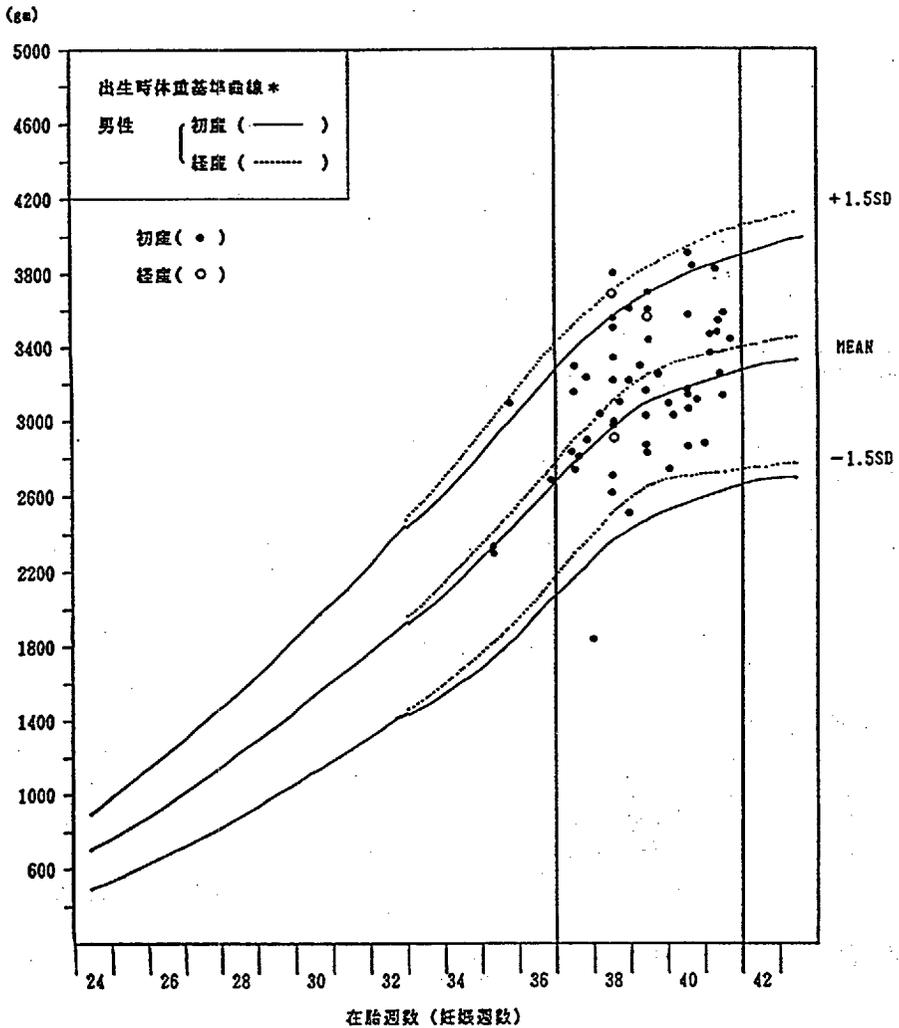
表 8. 免疫療法の方法

	(A)	(B)	(C)	(D)
①免疫使用細胞	夫単核球	(1)夫単核球 (2)夫全血 (3)他人全血	夫単核球	(1)夫単核球 (2)他人白血球
②投与方法	皮内接種	(1)皮内接種 (5000rad X線) (2) 輸血 (3) (2000rad X線)	皮内接種	(1)皮内接種 (2)輸血
③使用細胞数・量/1回	$3 \sim 4 \times 10^7$	(1) $10 \sim 20 \times 10^7$ (2) 200ml (3) 200ml	$7 \sim 10 \times 10^7$	(1) $4 \sim 5 \times 10^7$ (2)新鮮血2パック
④免疫回数	約4~8回	(1) 2回 (2) 2回 (3) 2回	1~3回	(1)4~5回 (2)2~5回
⑤免疫時期	妊娠前から 3~5週ごとに 妊娠初期まで	(1) 妊娠5週と (2) 7週前後 (3)妊娠前と妊娠 5週前後	妊娠前から 1~3回 1部妊娠 後1回	妊娠前から 2~4回 1部妊娠 後1回
⑥施行例	136	(1) 59 (2) 31 (3) 2	21	(1) 24 (2) 7

表 9. 出産児の特記すべき事項

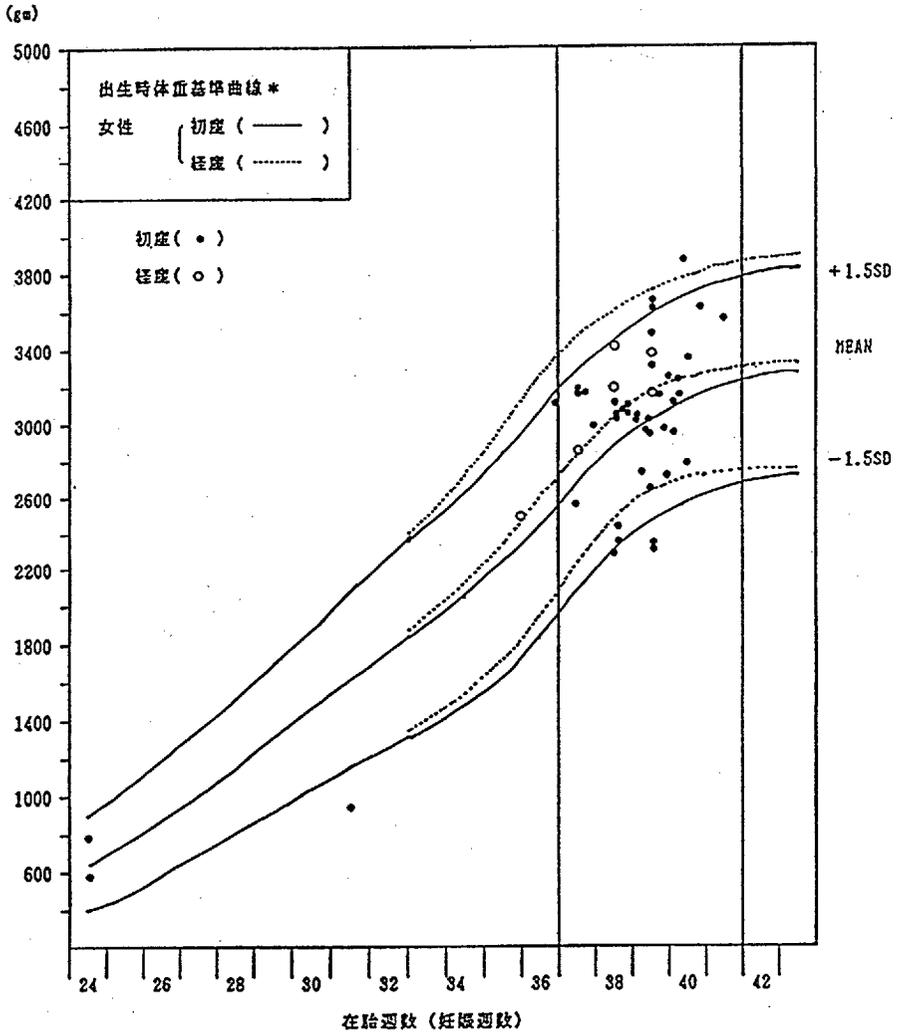
	(A)	(B)	(C)	(D)	合計
出産例数	53	43	13	5	114
SFD			1		1
新生児黄疸	1	1			2
双胎		2			2
乳児白色下痢症	1				1
Ebstein 奇形				1	1
妊娠後期胎内死亡			1		1

図 1. 免疫療法による出生児の出生時体重

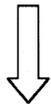


* (仁志田ら, 1984)

図 2. 免疫療法による出生児の出生時体重



* (仁志田ら, 1984)



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



目的

胎児は母体にとって一種の同種移植片であるにもかかわらず、その多くは拒絶されることなく維持される。一方同時期に流産を繰り返す反復流産も存在し、その多くは原因不明である。このような原因不明反復流産の中に母児間の免疫学的原因によると思われる反復流産の存在が近年問題となり、免疫学的治療が行われるようになってきた。

しかし免疫学的妊娠維持機構が完全に解明されていない現在、その病的破綻現象としての反復流産の免疫学的背景も確立されていない。そこで、反復流産における免疫学的原因解明とそれに対する有効的な免疫療法の確立、並びにその安全性について検討することを目的とし、4つの施設において協力し検討することとした。