

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

従来の諸検査では原因不明な反復流産の中に、免疫学的原因によると考えられる反復流産の存在が次第に明らかにされつつあり、それに対する免疫療法が開発されてきた。しかし、その理論的背景は現時点で未だ不完全なままであり、従ってその治療方法等も各施設ごとに多少異なっており、治療の副作用についても十分な検討がなされていない。

そこで本年度は昨年度に引き続いた検討に加え、出生児のその後の発育について調査することを目的とした。

方 法

昨年度と同じく4施設（慶応大学、名古屋市立大学、新潟大学及び東京大学）において、昭和62年11月までに免疫療法が施行された合計379例の対象者（表1）について、調査票にもとづき主として下記の3点につき調査を行うこととした。

- 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

調 査 結 果

① 免疫療法の適応については、昨年度と同様に各施設において異なっており、各々特色がみられる。反復流産の原因検索では、(A)(B)(C)(D)の各施設とも従来の諸検査では原因不明のものを対象としている。既往妊娠歴については、(A)施設は妊娠24週以後の分娩歴の有無を問わず早期流産2回以上

を対象としているが、(B)および(C)施設では妊娠24週以後の分娩歴がなく早期流産3回以上を対象としており、また、(D)施設は妊娠24週以後の分娩歴の有無を問わず早期流産3回以上を対象としている。免疫学的特殊検査については、(A)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)および(C)の施設では免疫反応を抑制する抗体あるいは因子の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2のごとくであり、(A)および(C)施設では夫単核球細胞を非妊時より数回皮内接種しているが、(B)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5週と7週前後に2回皮内接種か全血輸血しており、(D)施設では夫単核球細胞か他人白血球を非妊時より数回皮内接種か輸血により免疫している。

その成績については、表3と表4のごとく、各施設及び適応の違いによって多少差異がみられるが、本研究班が対象として認めた症例における成功率はかなり良好であった。表3の(1)は早期流産2回の妊娠歴を有する症例であり、表3の(2)は早期流産3回以上の妊娠歴を有する症例であり、それぞれについて妊娠24週以後の分娩歴の有無により更に分類し、その4種類の既往分娩歴別の成功率を、2種類の成功率計算方法により表した。たとえば、妊娠24週以後の分娩歴はなく早期流産3回以上の妊娠歴を有する症例については、免疫療法により、対象妊娠症例183例中141例が妊娠中

期以降継続あるいは生児出産に成功し、成功率は¹⁾77%であった。免疫療法の方法別の成功率のひとつとして、表4のごとく、夫単核球の皮内接種法と夫全血輸血法と第3者血輸血法別の成功率と成功率²⁾を表した。これらの成績の解析については、症例数を増やし詳細に検討を行い、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検討では、まず、免疫療法を受けた患者は非妊娠例で120例、妊娠例で259例であったが、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、表5のごとく、免疫療法による直接の影響と思われる異常は認められなかったが、165出産例中7例(4.2%)にSFDがみられ、そのうち2例が男児(図1)で5例が女児(図2)であった。また2例に妊娠後期胎内死亡が認められており、これらについて今後、更に詳細に検討を加えたい。

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関して、生後6ヶ月、1才時および2才時に追跡調査を行った。

出生児の精神機能発達についての調査では、表6の1)のごとく、津森・稲毛の乳幼児精神発達質問紙による発達指数において異常を認めなかった。また精神機能と精神身体機能発達についての個別評価においても、表6の2)のごとく、特に異常は認められなかった。身長および体重についての発育は、図3及び図4のごとく、今回調査し得た症例では、昭和55年の厚生省の乳幼児身体発育調査結果と比較して異常が認められなかった。

以上のごとく原因不明習慣流産に対する免疫療法の治療成績は満足すべきものであり、現段階においてはさしたる副作用は認めていないが、以後なお詳細な解析を行い、本治療法の有用性につき検討を行う予定である。

表 1. 反復流産に対する
免疫療法施行例

(昭和62年11月時点)

(A)	193例	妊娠成立例 103例 非妊娠例 90例
(B)	116例	(すべて妊娠例)
(C)	27例	妊娠成立例 21例 非妊娠例 6例
(D)	43例	妊娠成立例 19例 非妊娠例 24例
合計	379例	妊娠例 259例 非妊娠例 120例

表 2. 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 (500rad 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4~10回	(1) 2回 (2) 2回 (3) 2回	1~3回	(1)4~9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	193	(1) 79 (2) 35 (3) 2	27	(1) 36 (2) 7

表 3. 免疫療法施行例における既往分娩歴とその成功率

(1) 早期流産2回				
	妊娠24週以後の分娩歴 (-)		妊娠24週以後の分娩歴 (+)	
	成功率 ¹⁾	成功率 ²⁾	成功率 ¹⁾	成功率 ²⁾
(A)	11/20(55%)	10/19(53%)	5/7(71%)	5/7(71%)
(B)	8/8(100%)	8/8(100%)		
(C)				
(D)				
合計	19/28(68%)	18/27(67%)	5/7(71%)	5/7(71%)
(2) 早期流産3回以上				
	妊娠24週以後の分娩歴 (-)		妊娠24週以後の分娩歴 (+)	
	成功率 ¹⁾	成功率 ²⁾	成功率 ¹⁾	成功率 ²⁾
(A)	38/53(72%)	36/51(71%)	11/11(100%)	7/7(100%)
(B)	76/93(82%)	64/81(79%)	3/3(100%)	2/2(100%)
(C)	15/19(79%)	12/16(75%)		
(D)	12/18(67%)	10/16(63%)		
合計	141/183(77%)	122/164(75%)	14/14(100%)	9/9(100%)

$$\text{成功率}^{1)} = \frac{(\text{生児出産例}) + (\text{妊娠中期以降継続例})}{(\text{帰結妊娠例}) + (\text{妊娠中期以降継続例})}$$

$$\text{成功率}^{2)} = \frac{(\text{生児出産例})}{(\text{帰結妊娠例})}$$

表 4. 免疫療法の方法とその成功率

(1) 夫単核球の皮内接種			
	成功率 ¹⁾		成功率 ²⁾
(A)	65/ 91(71%)		58/ 84(69%)
(B)	63/ 75(84%)		53/ 65(82%)
(C)	15/ 19(79%)		12/ 16(75%)
(D)	8/ 12(67%)		6/ 10(60%)
	合計 151/197(77%)		129/175(74%)
(2) 夫全血輸血			
	成功率 ¹⁾		成功率 ²⁾
(A)			
(B)	27/ 33(82%)		23/ 29(79%)
(C)			
(D)			
	合計 27/ 33(82%)		23/ 29(79%)
(1) 第三者血輸血			
	成功率 ¹⁾		成功率 ²⁾
(A)			
(B)	2/ 2(100%)		2/ 2(100%)
(C)			
(D)	4/ 6(67%)		4/ 6(67%)
	合計 6/ 8(75%)		6/ 8(75%)

表 5. 出産児の特記すべき事項

	(A)	(B)	(C)	(D)	合計
出産例数	64	78	13	10	165
SFD	5	1	1		7
新生児黄疸	1	3			4
双胎		5			5
乳児白色下痢症	1				1
Ebstein 奇形				1	1
多嚢胞腎		1			1
消化管穿孔 (低出生体重児)		1			1
妊娠後期胎内死亡	1		1		2

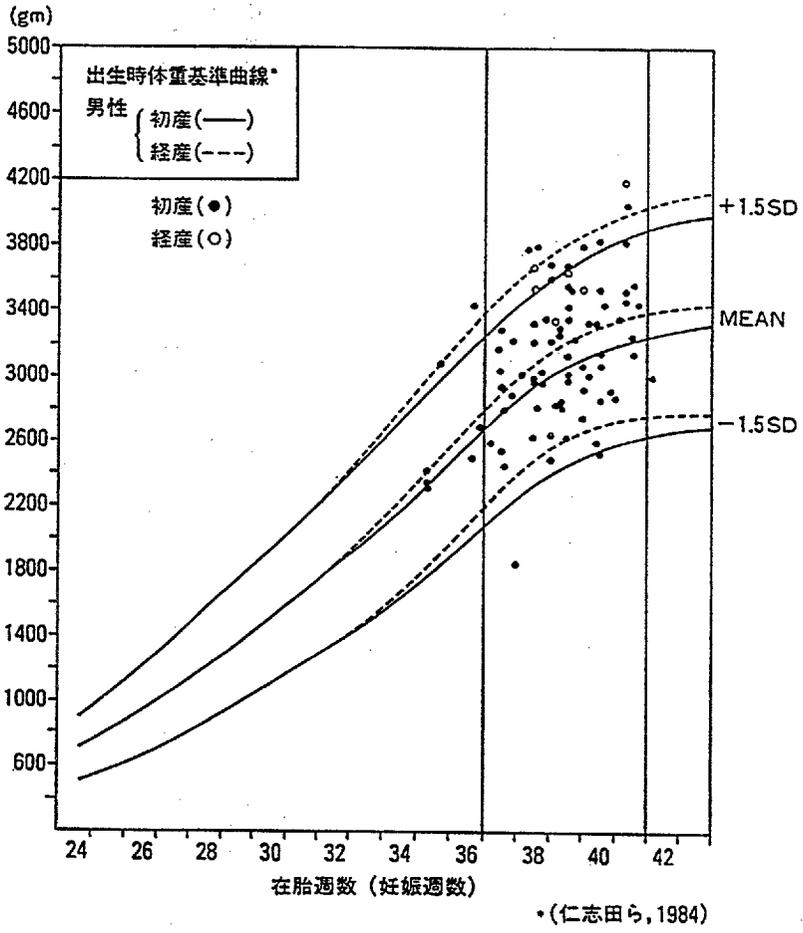


図1. 免疫療法による出生児の出生時体重

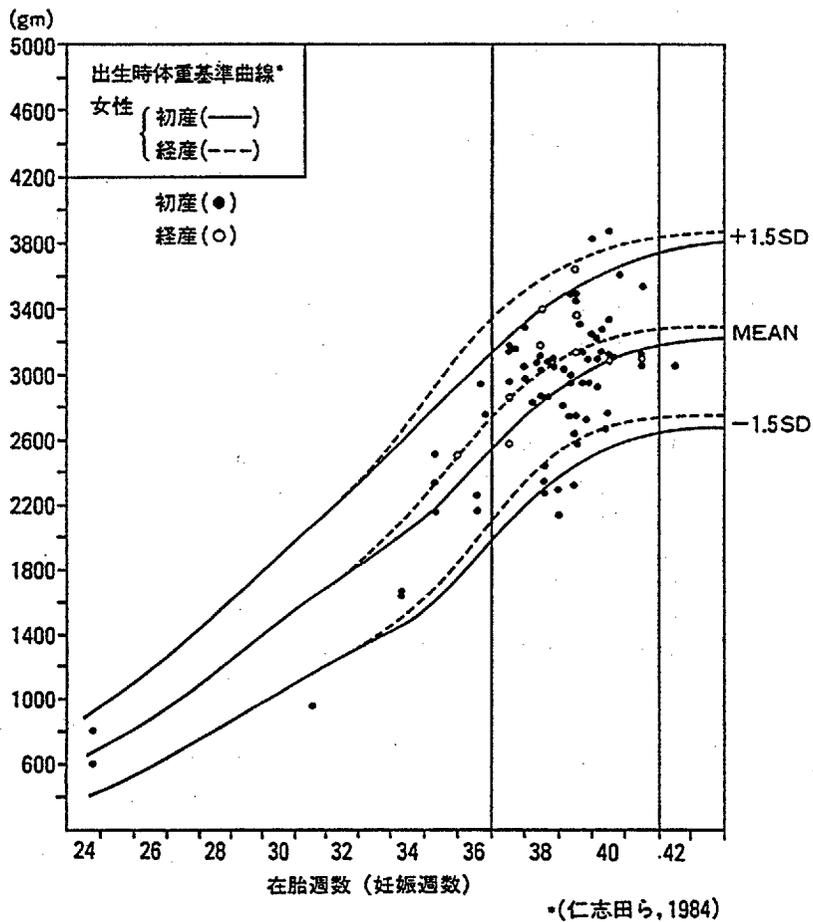


図2. 免疫療法による出生児の出生時体重

表 6. 免疫療法による出生児の追跡調査結果
 — 精神機能と精神身体機能の発達について —

1) 津守・稲毛の乳幼児精神発達質問紙による発達指数

	例数	発達指数
1歳未満	58	124.8 ± 30.0 (SD)
1歳～2歳未満	34	105.9 ± 9.1 (SD)
2歳～3歳未満	37	115.1 ± 15.2 (SD)

2) 異常のスクリーニング

1. 津守・稲毛の発達指数が2標準偏差以下 0例
2. 生後4ヵ月になっても目で物を追わない 0例
3. 生後4ヵ月で首が坐らない 0例
4. 生後1年でお坐りができない 0例
5. 生後1年半で一人歩きができない 1例*
6. 身長が2標準偏差以下 4例

{	6ヵ月 4例**
	1歳 1例**
	2歳 0例**
7. 体重が2標準偏差以下 3例

{	6ヵ月 3例**
	1歳 1例**
	2歳 1例**

*在胎24週の出生児 **重複有り

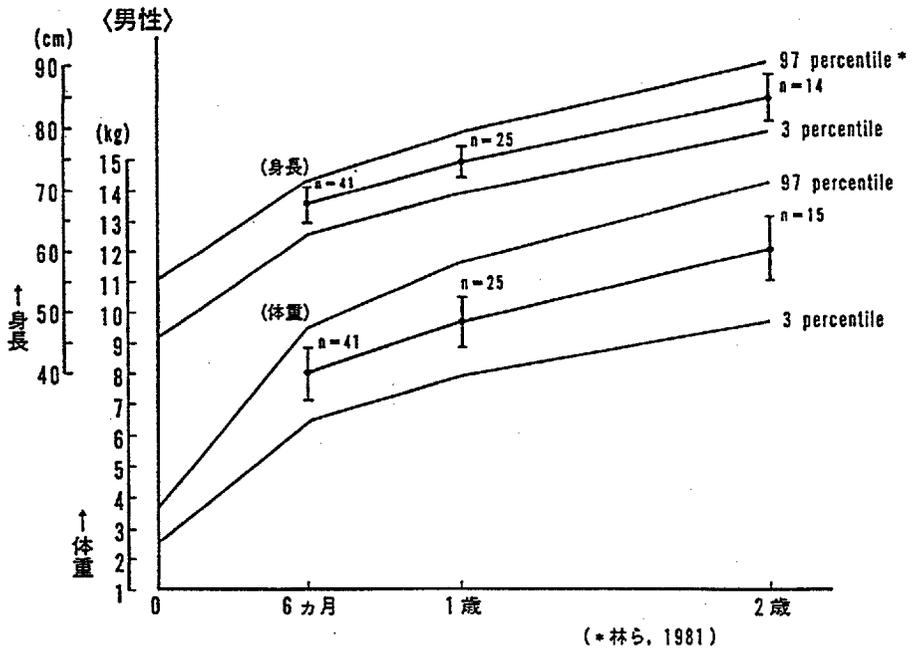


図3. 免疫療法による出生児の身体発育調査結果

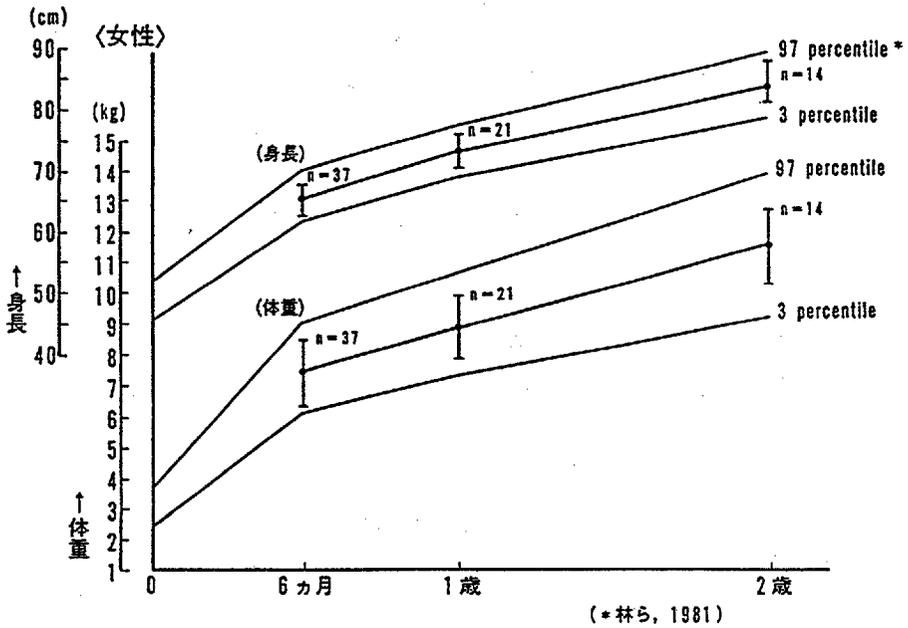
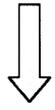
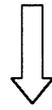


図4. 免疫療法による出生児の身体発育調査結果



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

従来 of 諸検査では原因不明な反復流産の中に、免疫学的原因によると考えられる反復流産の存在が次第に明らかにされつつあり、それに対する免疫療法が開発されてきた。しかし、その理論的背景は現時点で未だ不完全なままであり、従ってその治療方法等も各施設ごとに多少異なっており、治療の副作用についても十分な検討がなされていない。

そこで本年度は昨年度に引き続いた検討に加え、出生児のその後の発育について調査することを目的とした。

方法

昨年度と同じく 4 施設(慶応大学, 名古屋市立大学, 新潟大学及び東京大学)において, 昭和 62 年 11 月までに免疫療法が施行された合計 379 例の対象者(表 1)について, 調査票にもとづき主として下記の 3 点につき調査を行うこととした。

免疫療法の対象者(適応)

免疫療法の方法及びその成績

免疫療法による母児への副作用