

2) 反復流産に対する治療法の確立に関する研究

— 習慣流産患者に対する免疫療法による出生児の長期追跡調査について —

I 目 的

近年の生殖免疫学の進歩により、「免疫反応」は必ずしも「拒絶反応」ばかりでなく、「生着反応」も包括されているとの概念が提唱され、その上で多くの妊娠維持に必要な免疫学的因子が徐々に解明されてきている。同時に、従来の諸検査ではその多くが原因不明であった反復流産の中に、母児間の免疫学的誘因によると考えられる反復流産の存在が、急速にクローズアップされてきた。

現在、反復流産の免疫学的メカニズムの解明と臨床応用としての夫リンパ球などによる免疫療法の開発が、多施設にて世界的に進められている。本邦においても、現在までに反復流産患者に対する免疫療法の開発とその有効性および安全性に関する検討が、比較的多数の症例により施行されており、本治療法の有効性と安全性を認める結果が得られている。

しかし、免疫療法の真のメカニズムが完全に解明されていない現在、本治療法の有効性について嚴重な解析が必要であり、更に安全性については、各方面での安全性の確認が必要であり、特に出生児に対しては長期 follow による厳密な観察により、その安全性の確認が重要である。そこで反復流産に対する真に有効的な免疫療法の確立、並びに、その確かな安全性について厳密な検討を行うことを目的とした。

II 方法および結果

初年度は3施設（慶応大学と名古屋市立大学と東京大学）における反復流産患者に対する免疫療法の基礎的実態調査を施行し、その結果をもとに検討した上で、今後の調査のためのより詳細な調査表を作製することとした。

(1) 対象

前記の3施設における基礎的実態調査の結果、平成元年12月現在で表1のごとく、(A)と(C)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259例で、いまだ非妊娠例が合計187例である。また(B)の施設の182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3施設の合計が妊娠例441例と非妊娠例187例である。このうち昭和63年12月より平成元年12月までの3施設の合計は妊娠例125例と非妊娠例88例であった。なお、(A)の施設については、免疫療法による生児獲得後の次回妊娠に対しても再免疫療法が施行されており、この症例数も含んだ数値である。

出産例数に関しては、平成元年12月現在で表2のごとく、3施設の合計が350例である。出産児の特記すべき事項に関しては、表3のごとくであり、双生児14例を含んだ出生児数の合計が357例であった。このうちLFDは13例(3.6%)に認められた。

(2) 調査内容

- ① 免疫療法の対象者（適応）
- ② 免疫療法の方法およびその成績
- ③ 免疫療法による母児への副作用
——特に出生児については3才時以降も含めた長期追跡
- ④ 免疫療法による生児獲得後の次回妊娠の帰結

主として以上の4点について調査を行うこととした。

①と②および③の調査のための調査表が表4・5・6・7・8であり、④の調査のための調査表が表9・10・11・12・13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4

と5により調査することとした。表4において、免疫療法の対象者の既往妊娠歴を調査し、表5において、対象患者についての一般的諸検査の結果と免疫学的検査の結果を調査することとした。

免疫療法の方法およびその成績について、表6と7により調査することとした。免疫療法の方法については、表6のごとく、使用する細胞の種類と量と投与方法および免疫回数と時期について調査し、その成績については、表7により、分娩例の場合と流産例の場合について、その状況における詳細なデータを調査することとした。

免疫療法による母児への副作用について、表6と7と8により調査することとした。表6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7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することとした。表8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長期追跡調査（生後6カ月と1才児と2才児と3才児以降についての調査）の結果を調査することとした。発達指数に関しては、津守・稲毛の乳幼児精神発達質問紙による発達指数を調査することとした。

更に免疫療法の機序の解明のための基礎的調査として、免疫療法による生児獲得後の次回妊娠の帰結について検討することとし、再免疫療法施行例の場合には、表9と10と11により、その対象と再免疫療法の方法およびその妊娠帰結を調査し、無治療例の場合は、表12と13により、その対象と妊娠帰結を調査することとした。

今後、以上の調査表の結果を解析することにより、より有効的な免疫療法の確立、並びに、より厳密な安全性、特に出生児における安全性についての確認がなされることになろう。

表1. 反復流産に対する免疫療法施行例

(平成元年12月現在)

(A)	383例	{ 妊娠成立例 217例 非妊娠例 166例
(B)	182例	
(C)	63例	{ 妊娠成立例 42例 非妊娠例 21例
合計	628例	

表2. 娩出の様式と時期

(平成元年12月現在)

	(A)	(B)	(C)	合計
出産例数	183	135	32	350
経膣分娩	150	114	26	290
帝王切開	33	21	6	60(17%)
正期産	161	117	27	305
過期産	1	2	1	4
早産	21	16*	4**	41(12%)

(* うち5例は双胎, **うち1例は双胎)

表3. 出産児の特記すべき事項

(平成元年12月現在)

	(A)	(B)	(C)	合計
出産児数	184	140	33	357
S F D	10	2	1	13
双胎児	2	10	2	14
Ebstein 奇形			1	1
無心体 (双胎児)			1	1
V S D + P D A			1	1
V S D		1		1
多嚢胞腎		1		1
消化管穿孔 (低出生体重児)		1		1
Down 症		1		1
妊娠後期胎内死亡	1			1

表 4.

反復流産に対する免疫療法 調査票

(記入時年月日) 平成 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 _____ 2) 名前 ^(フリガナ) _____

3) 生年月日 昭和 年 月 日生 4) 年齢 _____ 才

5) 既往妊娠分娩歴

No	年月日	臨床経過*	在胎週数	妊娠帰結**	児	体重	性
1					生・死	g	
2					生・死	g	
3					生・死	g	
4					生・死	g	
5					生・死	g	
6					生・死	g	
7					生・死	g	

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

** 妊娠帰結には自然流産、人工妊娠中絶、子宮外妊娠、胎状奇胎などを記載する。

表 5.

6) 反復流産検査

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 HLA -A -B -C -DR -DRw52.53 -DQ (妻) (夫)</p> <p>2) blocking antibodies 結果 _____</p> <p>3) 夫婦間 MLR blocking factors 結果 _____</p> <p>4) その他 _____</p>	

表 6.

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 19 年 月 : 妊娠__週前, 妊娠__週__日

② 19 年 月 : 妊娠__週前, 妊娠__週__日

③ 19 年 月 : 妊娠__週前, 妊娠__週__日

④ 19 年 月 : 妊娠__週前, 妊娠__週__日

⑤ 19 年 月 : 妊娠__週前, 妊娠__週__日

⑥ 19 年 月 : 妊娠__週前, 妊娠__週__日

⑦ 19 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 7.

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, 平成____年____月____日

③ 分娩様式, _____

④ 在胎週数, 在胎____週____日

⑤ 出生体重, _____g ⑥ 男女別, 男 : 女 _____

⑦ アプガール点数, _____点

⑧ 胎盤重量, _____g

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 流産年月日 (在胎週数) 平成____年____月____日 (____週)

② fetal heart movement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 8.

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ヵ月	1才時	2才時	3才時	才時
発達指数*				/	/
身長	cm	cm	cm	cm	/
体重	Kg	Kg	Kg	Kg	/
特に異常な所見	有・無	有・無	有・無	有・無	有・無
目で物を追う	ヵ月	(異常所見につきご記入下さい) 才			
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				

*津守・稲毛の乳幼児精神発達質問紙による発達指数

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 9.

免疫療法による生児獲得後の次回妊娠帰結に関する調査票

〔A〕再免疫療法施行例

(記入時年月日) 平成 年 月 日

(施設名) (登録番号)

対 象

- 1) カルテ番号 _____ 2) 名前 (ひらがな) _____
- 3) 生年月日 昭和 年 月 日生 4) 年齢 _____ 才
- 5) 既往妊娠分娩歴

No	年月日	臨床経過*	在胎週数	妊娠帰結及び免疫療法**	児	体重	性
1					生・死	g	
2					生・死	g	
3					生・死	g	
4					生・死	g	
5					生・死	g	
6					生・死	g	
7					生・死	g	

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

** 妊娠帰結には自然流産、人工妊娠中絶、子宮外妊娠、胞状奇胎などを記載する。免疫療法とは施行した免疫療法の方法で、免疫細胞の種類と投与方法及び免疫回数を記載する。

表 10.

再免疫療法の方法

- 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 19__年__月：妊娠__週前，妊娠__週__日

② 19__年__月：妊娠__週前，妊娠__週__日

③ 19__年__月：妊娠__週前，妊娠__週__日

④ 19__年__月：妊娠__週前，妊娠__週__日

⑤ 19__年__月：妊娠__週前，妊娠__週__日

⑥ 19__年__月：妊娠__週前，妊娠__週__日

⑦ 19__年__月：妊娠__週前，妊娠__週__日

結 果

1) 免疫療法によると考えられる特記すべき臨床所見

2) 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, 平成____年____月____日

③ 分娩様式, _____

④ 在胎週数, 在胎 週 日

⑤ 出生体重, _____g ⑥ 男女別, 男・女

⑦ アプガール点数, _____点 ⑧ 胎盤重量, _____g

⑨ 胎児付属物の異常所見, _____

⑩ 特記すべき出生児異常所見, _____

3) 流産例の場合

①流産年月日（在胎週数）平成 年 月 日（ 週）

②fetal heart movement 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 12.

免疫療法による生児獲得後の次回妊娠婦結に関する調査票

(B) 無治療例

(記入時年月日) 平成 年 月 日

(施設名) (登録番号)

対 象

1) カルテ番号 _____ 2) 名前 ^(ひりがな) _____

3) 生年月日 昭和 年 月 日生 4) 年齢 _____ 才

5) 既往妊娠分娩歴

No	年月日	臨床経過*	在胎週数	妊娠婦結及び免疫療法**	児	体重	性
1					生・死	g	
2					生・死	g	
3					生・死	g	
4					生・死	g	
5					生・死	g	
6					生・死	g	
7					生・死	g	

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

** 妊娠婦結には自然流産、人工妊娠中絶、子宮外妊娠、胎状奇胎などを記載する。免疫療法とは施行した免疫療法の方法で、免疫細胞の種類と投与方法及び免疫回数を記載する。

結果

1) 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, 平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日

③ 分娩様式, _____

④ 在胎週数, 在胎 ____ 週 ____ 日

⑤ 出生体重, _____ g ⑥ 男女別, 男・女

⑦ アプガール点数, _____ 点

⑧ 胎盤重量, _____ g

⑨ 胎児付属物の異常所見, _____

⑩ 特記すべき出生児異常所見, _____

2) 流産例の場合

① 流産年月日 (在胎週数) 平成 ____ 年 ____ 月 ____ 日 (____ 週)

② fetal heart movement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 _____



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

近年の生殖免疫学の進歩により、「免疫反応」は必ずしも「拒絶反応」ばかりでなく、「生着反応」も包括されているとの概念が提唱され、その上で多くの妊娠維持に必要な免疫学的因子が徐々に解明されてきている。同時に、従来の諸検査ではその多くが原因不明であった反復流産の中に、母児間の免疫学的誘因によると考えられる反復流産の存在が、急速にクローズアップされてきた。

現在、反復流産の免疫学的メカニズムの解明と臨床応用としての夫リンパ球などによる免疫療法の開発が、多施設にて世界的に進められている。本邦においても、現在までに反復流産患者に対する免疫療法の開発とその有効性および安全性に関する検討が、比較的多数の症例により施行されており、本治療法の有効性と安全性を認める結果が得られている。

しかし、免疫療法の真のメカニズムが完全に解明されていない現在、本治療法の有効性について厳重な解析が必要であり、更に安全性については、各方面での安全性の確認が必要であり、特に出生児に対しては長期 follow による厳密な観察により、その安全性の確認が重要である。そこで反復流産に対する真に有効的な免疫療法の確立、並びに、その確かな安全性について厳密な検討を行うことを目的とした。