3）反復死産の原因とその治療に関する研究

― 自己免疫異常の妊孕動態とその対策に関する研究 ―

＜目　的＞

全身性エリテマトーデス（SLE），特発性血小板減少症（ITP）やバセドウ病等で代表される自己免疫疾患は生殖年齢にある女性に好発し，妊娠に合併した場合母体や胎児に対して悪影響を及ぼすことが古くから知られている[1]。特にSLE と関連した抗リン脂質抗体であるループス抗凝集素（Lupus anticoagulant，LA）と呼ばれる凝固インヒビターの存在が血栓症を引き起こし，流死産の原因となることが報告されている[2)3]。またバセドウ病合併妊娠において母体に存在するＴＳＨレセプター抗体の胎児への移行により新生児バセドウ病または甲状腺機能低下症を誘発する症例も観察される[4]。胎盤にはＦcr レセプターが発現し母体のIgG型抗体が胎児へと選択的に移送されることから，自己免疫疾患合併妊娠及び無症候性の自己抗体保有婦人の妊娠において自己抗体の種類，抗体価の変動を正確に把握することは重要な課題である。著者らは上述の自己抗体の臨床的意義づけを確認する目的で，妊娠初期における種々の自己抗体のスクリーニングを行った。

＜対象及び方法＞

大阪大学医学部産婦人科外来において妊娠経過を観察し得た妊婦900名を対象に，表 1.に示す自己抗体検査７種についてスクリーニングを施行した。それぞれの自己抗体が陽性の者に対して如何なる病名と関連があるかについて臨床的分析を行った。また，704名の妊婦と既往妊　がいずれも流産であった非妊婦94名に対して，ループス抗凝集素（以下LA）を検出するため部分トロンボプラスチン時間（APTT）を一部改変した本射らの方法を用いて施行した[5]。流産グループの内訳は，３回以上流産歴のあるいわゆる習慣流産患者26名，２回の流産患者29名，１回のみの流産患者39名である。本射らの方法中，血漿と混和する血小板第三因子試薬としてプラテリンを20倍希釈で用い，81.1 秒を越えるものを異常値と設定した。異常値がでた場合，異常血漿に同量の正常血漿を加えて再検し正常域に回復しないものをＬＡ陽性とした。

＜成　績＞

① 自己抗体スクリーニング（表 2.）

７種の自己抗体検査において妊婦900名中の陽性率をみると，抗核抗体陽性が153名（17％）と最も高く，ついで抗甲状腺マイクロゾーム抗体陽性が139名（15.4％）に認められた。大阪大学医学部附属病院の特殊妊婦外来に甲状腺疾患合併妊婦がより集まってきていることも高頻度になった一因と考えられるが，他の施設でも妊婦における抗核抗体の保有率は10％前後となっており，各種自己抗体の出現頻度は結構高いことが判明した。自己抗体保有頻度の高い抗核抗体，抗甲状腺マイクロゾーム抗体の陽性例の臨床的診断名をまとめてみた（表 3. 4.）。抗核抗体においては抗体価10倍の者が94名であり，蛍光抗体法での判定の問題を含めて20倍以上の59例の臨床病名を表に示している。59名中17名が自己免疫関連疾患であり，38名が今回初めて抗核抗体陽性を指摘された。同様にして抗甲状腺マイクロゾーム抗体（MCHA）陽性例139名の臨床病名をみるとバセドウ病44名，橋本病11名の計55名（40％）が自己免疫性甲状腺疾患であった。その他の自己免疫関連疾患も存在しており，病名のない61名中にも潜在性自己免疫性甲状腺炎の存在することが推察される。ＭＣＨＡは抗体価も100倍以上40万倍まで比較的均一に分布しており，抗核抗体に比して自己免疫疾患に対

してより強い specificity があるものと考えられた。リウマチ関連自己抗体は保有頻度は低値を示したが，RA陽性８名中２名に慢性関節リウマチがあり，またRAHA陽性32名中７名に自己免疫疾患が認められた。抗ミトコンドリア抗体では蛍光抗体法で出現頻度は900名中３名（0.3％）であり１例に重症筋無力症が認められた。

② 自己抗体陽性例における妊娠経過（表5.）

それぞれの自己抗体陽性例を対象に複数回の妊娠を含めて流死産について表に示した。自然流産率および自然流産・死産・新生児死亡を合わせた率は健常妊婦に比して高い傾向がみられたが，例数が充分でないため有意差を認めるには至らなかった。

③ ループス抗凝集素のスクリーニング（表6.）

妊婦704名にAPTTを施行し，プラテリン20倍希釈法で33名が異常高値を示したが，この内の１名（0.14％）のみが正常血漿を加えても正常化せず，LA陽性と判定した。この患者はSLEを合併しており，妊娠21週に子宮内胎児死亡を起こした。３回以上流産を繰り返す26名の習慣流産患者中３名（11.5％）がLA陽性であり，２回流産の29名中には１例のみLA陽性と判定した。流産患者グループにおいて有意にLA陽性者が増加していた。

＜考　察＞

妊婦を対象に妊娠初期に種々の自己抗体検査のスクリーニングを施行したところ，0.3－17％と高頻度に自己抗体の出現が観察され，これらの自己抗体陽性例の30－60％に自己免疫疾患を中心とする何らかの疾病の合併が認められた。このことは一般成人女性の場合，とくに家庭の主婦では明かな疾病に罹患しない限り病院を訪れることがなく，妊娠時になってはじめて病院に行く環境を考えると妊婦の自己抗体検査は潜在的自己免疫疾患の把握に極めて有用である。また本研究では，自己抗体を保有することは本人の自己免疫疾患への関連のみならず，胎児・新生児の予後を含めた妊孕力にも少なからず影響を及ぼしていることが推察された。

全身性エリテマトーデスと関連するループス抗凝集素は流死産を繰り返す患者群に高頻度でみられ，Lubbe らも報告しているように①繰り返す初期流産，②妊娠中期以降での原因不明の胎児死亡，③自己免疫疾患，④血栓症，⑤梅毒の生物学的偽陽性，⑥止血検査異常をLAのハイリスクと考え，検索が重要であると考えられる[6)7)]。

著者らはこれらの成績をふまえて，自己免疫疾患を個別細分化し，その潜在的自己抗体保有婦人を含めた自己免疫疾患婦人の妊孕性について更に検索が必要であると考える。そのため自己免疫疾患と妊娠の調査票を作成し，詳細かつ広範な疫学調査を行う予定である（調査票）。これによって母体・胎児・新生児に有意に影響を及ぼす自己免疫疾患・自己抗体を同定し，その治療法の確立の前提となる基礎データを作成することが可能であると考える。

＜参考文献＞

1) Estes D et al.：Systemic lupus erythematosus in pregnancy. Clin Obstet Gynecol 8：307, 1965

2) Derue GE et al.：Fetal loss in systemic lupus：association with anticardiolipin antibodies. J Obstet Gynecol 5：207, 1985

3) Lockshin MD et al.：Antibody to cardiolipin as a predictor of fetal distress or death in pregnancy patients with systemic lupus erythematosus. N Engl J Med 313：152, 1985

4) 網野信行ほか：妊婦の自己免疫検査，臨床病理，34：640，1986

5) 本射滋己ほか：ループス抗凝集素の凝固検査スクリーニング法，－SLEおよび習慣性流産患者への応用－，臨床病理，36：71，1988

6) Lubbe WF et al.：Lupus anticoagulant and pregnency. Am J Obstet Gynecol

153：322，1985
7　大槻芳朗ほか：Modified APTT を用いた妊婦および習慣流産患者におけるループス抗凝集素の測定，産婦進歩，41：565，1989

表1．　妊娠初期自己抗体検査

抗体名	測定法
1)　抗サイログロブリン抗体(TGHA)	受身赤血球凝集反応
2)　抗甲状腺マイクロゾーム抗体(MCHA)	受身赤血球凝集反応
3)　抗核抗体(ANA)	蛍光抗体法
4)　抗DNA抗体(DNA)	受身赤血球凝集反応
5)　ＲＡ	ラテックス凝集反応
6)　ＲＡＨＡテスト	受身赤血球凝集反応
7)　抗ミトコンドリア抗体(AMA)	蛍光抗体法

表2．　妊娠初期自己抗体スクリーニング

	TGHA	MCHA	ANA	DNA	RA	RAHA	AMA
抗体陽性	53	139	153	27	8	32	3
	(5.9)	(15.4)	(17.0)	(3.0)	(0.9)	(3.6)	(0.3)
抗体陰性	847	761	747	873	892	868	897
	(94.1)	(84.6)	(83.0)	(97.0)	(99.1)	(96.4)	(99.7)

(　)内は％

表3. 抗核抗体(ANA)が20倍以上の陽性例における臨床診断名

臨床診断名	例数
バセドウ病	6
全身性エリテマトーデス	4
慢性関節リウマチ	2
橋本病	2
重症筋無力症	2
ベーチェット病	1
僧帽弁膜症	1
アクロメガリー（術後）	1
クッシング症候群（術後）	1
甲状腺腺腫（術後）	1
病名なし	38
合計	59

表4. 抗甲状腺マイクロゾーム抗体陽性例の臨床診断名

臨床診断名		例数
バセドウ病		44
橋本病		11
下垂体微小プロラクチン産生腫瘍		3
大動脈炎症候群		1
特発生血小板減少症		1
糖尿病		1
心房中隔欠損		1
僧帽弁狭窄症		1
尿崩症		1
病名なし		61
甲状腺腫大あり	17	
甲状腺腫大なし	44	
検索不明		14
合計		139

表5. 自己抗体陽性例における妊娠経過

	健常対照	自己抗体陽性例						
		TGHA	MCHA	RA	RAHA	ANA	DNA	AMA
抗体陽性例	0	53	141	8	32	59	27	3
総妊娠回数	89	97	252	26	66	95	58	8
自然流産	14	19	45	8	12	23	9	0
	(15.7)	(19.6)	(17.9)	(30.8)	(18.2)	(24.2)	(15.5)	(0.0)
早　産	2	1	12	0	0	3	2	4
死　産	0	0	4	0	0	2	2	0
胎児奇形	0	0	2	0	0	1	2	1
流死産早産	14	20	56	8	12	26	14	4
＋新生児死亡	(15.7)	(20.6)	(22.2)	(30.8)	(18.2)	(27.4)	(24.0)	(50.0)

( )内は％

表6. ループス抗凝集素の発現頻度
（プラテリン20倍希釈法）

	LA陽性	LA陰性	合計
妊　婦	1(0.14)	703(99.9)	704
習慣流産患者	3(11.5)	23(88.5)	26
２回流産患者	1(3.4)	28(96.6)	29

( )内は％

妊娠と自己免疫疾患調査表　　整理番号 _____

施設名 _____
患者氏名　姓 _____　カルテ番号 _____
　　名 _____

結婚日　　年　月　日
夫の生年月日　年　月　日
夫の既往歴　□無　□有（　　）
血液型　本人　型　Rh( )　□不明　　夫　型　Rh( )　□不明

家族歴
□染色体異常
□先天異常
□反復流死産
□自己免疫疾患　□SLE　□ITP　□RA　□バセドウ病　□橋本病
　□動脈炎症候群　□その他
□糖尿病
□その他

自己免疫疾患及び自己抗体

疾患	発症時期	重症度	治療
SLE			
ITP			
RA			
バセドウ氏病			
橋本病			
動脈炎症候群			
その他			

自己抗体検査

自己抗体	抗体価の推移				
抗核抗体					
抗DNA抗体					
抗ENA抗体					
抗血小板抗体					
抗マイクロゾーム抗体					
抗サイログロブリン抗体					
RA					
抗リン脂質抗体					
Lupus anticoagulant					
その他の抗体					
補体価					

妊娠歴

年月日	分娩、流産	週数	性別	体重	新生児	その他

各流産症例の検討（下記項目についてフォローできたものすべて）

流産週数	最大HCG	最大GS	最大CRL	胎児心拍	治療

各死産症例の検討

死産週数	性別	体重	PROM(週数)	胎児奇形	胎盤所見	剖検所見

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>

全身性エリテマトーデス(SLE),特発性血小板減少症(ITP)やバセドウ病等で代表される自己免疫疾患は生殖年齢にある女性に好発し,妊娠に合併した場合母体や胎児に対して悪影響を及ぼすことが古くから知られている。特にSLEと関連した抗リン脂質抗体であるループス抗凝集素(Lupus anticoagulant,LA)と呼ばれる凝固インヒビターの存在が血栓症を引き起こし,流死産の原因となることが報告されている。またバセドウ病合併妊娠において母体に存在するTSHレセプター抗体の胎児への移行により新生児バセドウ病または甲状腺機能低下症を誘発する症例も観察される。胎盤にはFcγレセプターが発現し母体のIgG型抗体が胎児へと選択的に移送されることから,自己免疫疾患合併妊娠及び無症候性の自己抗体保有婦人の妊娠において自己抗体の種類,抗体価の変動を正確に把握することは重要な課題である。著者らは上述の自己抗体の臨床的意義づけを確認する目的で,妊娠初期における種々の自己抗体のスクリーニングを行った。