

2) 反復流産に対する治療法の確立に関する研究

— 習慣性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

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明らかにされつつあり、そ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、現在世界的に進められている。本邦においても、反復流産患者に対する免疫療法の開発とその有効性及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が支持されている¹⁾。

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、とく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。

そこで本年度は、昨年度に引き続いた検討に加え、免疫療法による生児獲得後の次回妊娠の帰結についても調査することを目的とした。

II. 方法

5施設（慶應義塾大学、名古屋市立大学、東京大学、新潟大学及び帝京大学）において、免疫療法が施行された対象につき、まず調査表を作製し、それに基づき詳細な検討を行うこととした。

(1) 対象（表1）

前記の5施設において、平成2年11月までに免疫療法が施行された、合計719例の対象者について調査した。

その内訳は表1のように、(A)、(C)、(D)及び(B)の施設については免疫療法を非妊時から施行しており、そのうち妊娠成立例は340例で、非妊娠例は179例である。また(B)の施設の200例は、全例が妊娠初期のみに免疫療法が施行されている。し

たがって5施設の合計は妊娠例540例と非妊娠例179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 免疫療法による生児獲得後の次回妊娠の帰結
- ④ 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歳時以降も含めた長期追跡）

主として以上の4点について調査を行うこととした。

調査のために、患者を各施設における登録制とした。まず免疫療法の対象者（適応）について、人工妊娠中絶、子宮外妊娠、胎状奇胎なども含めた詳細な既往妊娠歴を調査し、対象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）、及び特殊検査としての免疫学的検査（夫婦間HLA抗原系 typing, blocking antibodies, 夫婦間MLR blocking factors など）の結果について調査した。

免疫療法の方法については、使用する細胞の種類、投与方法、1回使用する細胞数または量、免疫回数及びその免疫時期について調査した。その成績については、免疫療法後の調査時点での患者の妊孕状態を調査し、分娩例や流産例の場合には、その状況においての詳細なデータを調査した。即ち、分娩例の場合には、妊娠経過中の特記すべき異常の有無、出産年月日、分娩様式、在胎週数、出生時体重、性別、Apgar score、胎盤重量及び胎児付属物の異常所見を調査した。流産例の場合には、流産の確定した時期、胎児心拍確認の有無、妊娠経過中の特記すべき異常の有無、流産物病理

所見及び流産物染色体検査結果を調査した。

免疫療法による母児への副作用については、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、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。また出生児の精神機能と精神身体機能の発達に関する追跡調査を、生後6か月時、1歳時、2歳時及び3歳時において施行した。

III. 調査結果

(1) 免疫療法を施行した対象 (表2)

免疫療法を施行した対象については、各施設により多少異なった設定がなされており、各々特色がみられた。即ち、(A)、(B)、(C)、(D)及び(E)の各施設とも従来の一般的諸検査では原因不明の者を対象としているが、既往妊娠歴については、(A)、(B)及び(E)の施設では分娩歴を問わず流産2回以上の者を対象としており、(C)の施設では分娩歴は問わないが流産3回以上の者を対象としており、(D)の施設では妊娠24週以後の分娩歴がなく流産3回以上の者を対象としていた。免疫学的特殊検査については、(A)の施設では夫婦間でHLA共有抗原数の多い者を対象としており、(B)、(D)及び(E)の施設では細胞性免疫反応を抑制する抗体あるいは因子の認められない者を対象としていた。ただし5施設の治療対象夫婦について、多くの例でHLA抗原系 typing 検査が施行されていた。しかし治療実施例について見ると、多少の適応外の症例も含まれていた。

(2) 免疫療法の方法 (表3)

まず、免疫使用細胞の種類は5施設においてその大多数が夫単核球細胞であり、(B)の施設では夫婦間で赤血球抗原が適合している場合に限って夫全血も使用されていた。また他人全血も(B)及び(C)の施設で一部使用されていた。投与方法は、夫単核球細胞の場合は上肢への皮内接種であり、夫全血または他人全血の場合は静脈内輸血であった。また(B)の施設では免疫学的副作用や感染などの副作用を予防するため、前もってX線照射された細

胞が使用されていた。

1回に使用する細胞数または量については、夫単核球細胞の場合は $1 \sim 200 \times 10^6$ 個であり、各施設および各症例において多少異なっていた。また、夫全血または他人全血の場合は200mlであり、他人白血球の場合は新鮮血2 packsであった。免疫時期と免疫回数については、(A)、(C)、(D)及び(E)の施設では、非妊時のみか、あるいは妊娠前から妊娠初期にかけて、1~10回施行されており、(B)の施設では妊娠5週前後と妊娠7週前後とに2回施行されていた。

(3) 免疫療法の成績 (表4, 表5, 表6, 表7及び表8)

各施設および対象と方法の相違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績はかなり良好であった。表4の(1)は自然流産連続2回の妊娠歴を有する症例であり、(2)は自然流産連続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分類し、その4種類の既往分娩歴別の生児獲得率を、欄外に示した計算式により算出した。妊娠24週以後の分娩歴がなく自然流産連続3回以上の妊娠歴を有する症例398例中316例が生児を出産し、生児獲得率は79%であった。

免疫療法の方法別の成績を検討するために、(1)夫単核球の皮内接種、(2)夫全血輸血、(3)第三者輸血の3つに分類し(表5)、さらに、人工妊娠中絶、胎状奇胎、子宮外妊娠の妊娠歴がなく、かつ妊娠24週以後の分娩歴がなく自然流産連続3回以上の妊娠歴を有する症例についての成績を算出した(表6)。夫単核球の皮内接種と夫全血輸血とでは生児獲得率に差はなく、79~83%であった。第三者輸血については、症例数が少ないため確言し得ないが、前2者に比し低率であった。

免疫療法の施行時期別の成績を検討するために、(1)非妊時のみ施行例、(2)非妊時から妊娠初期の施行例、(3)妊娠初期のみの施行例の3つに分類し(表7)、さらに、人工妊娠中絶、胎状奇胎、子宮外妊娠の妊娠歴がなく、かつ妊娠24週以後の分娩歴がな

く自然流産連続3回以上の妊娠歴を有する症例についての成績を算出した(表8)。生児獲得率は73~82%であり、人工妊娠中絶、胞状奇胎、子宮外妊娠の妊娠歴がなく、かつ妊娠24週以後の分娩歴がなく自然流産連続3回以上の妊娠歴を有する症例の(2)非妊時から妊娠初期の施行例についてはやや低率であった。

(4) 免疫療法による生児獲得後の次回妊娠の帰結(表9)

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に再び妊娠に至った症例について、(1)再生免疫療法施行例、(2)無治療例の2つに分類し、生児獲得率を算出した。それぞれ82%、71%という結果で、無治療例のほうがやや低率の傾向を示した。これは免疫療法後初回妊娠における生児獲得率と比較しても、やや低率の傾向を示した。

さらに無治療例について、免疫療法による生児獲得後(出産日)から次回妊娠の妊娠4週時点までの期間を、2年以内、2~3年、3~4年及び4年以上の4つに分類し、生児獲得率を算出した(表10)。3年以上の症例はわずかのため確言し得ないが、次回妊娠までの期間が長くなるにしたがって生児獲得率は低下する傾向を示した。

(5) 免疫療法による母児への副作用(表11、表12、表13、表14、図1、図2、図3及び図4)

免疫療法を施行した患者は、非妊娠例179例、妊娠例540例であったが、全例について、免疫療法によると考えられる副作用は認められなかった。出産例における娩出の様式と時期については、出産例数430例のうち、帝王切開術が78例(18%)に施行されていた。また、早産は46例(11%)であった(表11)。

出産児の特記すべき事項については、総数439例のうち、直接の影響と思われる異常は認められなかった。SFDに関しては、厚生省心身障害研究ハイリスク母児管理班において、仁志田らが作成した昭和59年の出生児体重基準曲線により検討したところ、出産児総数439例のうち14例(3.2%)に

SFDが認められ、4例は男児、10例は女児であった(図1及び図2)。またこのうち1例は、先天性免疫不全症を発症したが、他の13例は合併症を認めなかった。また3例に妊娠後期胎内死亡が認められたが、免疫療法との直接の因果関係は認められなかった。双胎児は18例であり、やや多い傾向が認められた(表12)。

出生児の長期追跡調査については、まず精神機能と精神身体機能の発達に関して、生後6か月時、1歳時、2歳児及び3歳時において追跡調査を施行した(表13及び表14)。出生児の精神機能発達についての調査では、津守・稲毛の乳幼児精神発達質問紙による発達指数において、3例が2標準偏差以下を示しており、2歳児の1例は先天性免疫不全症を発症した児であった。精神身体機能の達成時期については、生後4か月になっても目で物を追わない児と、生後5月後で首が坐らない児と、生後1年でお坐りができない児とをそれぞれ1例ずつ認めたが、この症例はCornelia de Lange症候群の児であった。また、生後1年半で一人歩きができない児を2例認めたが、この症例は在胎24週の出生児及び先天性免疫不全症を発症した児であった。身体発育調査結果については、昭和55年の厚生省の乳幼児身体発育調査結果と比較検討したところ、異常はなく(図3及び図4)、個別評価においても、生後6か月時、1歳時、2歳時及び3歳時のいずれかの時点で、身長が2標準偏差以下の児を10例と、体重が2標準偏差以下の児を10例認めるのみであった。

IV. 考 察

従来、いわゆる原因不明反復流産に対しては、適切な治療法を選択できず放置しておかざるを得なかったが、近年、免疫学的妊娠維持機構が少しずつ解明され、反復流産がその機構の病的な破綻現象として実証されつつある。即ち、母体が胎児抗原に対して免疫不全の状態にあると、母体は胎児に対する拒絶反応を抑制する因子を産生することができず、結果として胎児が母体より拒絶され

るとする説である。この説を支持する多くの研究結果に基づき、夫単核球皮内接種などによる免疫療法が施行されてきている。そこで反復流産に対する真に有効的な免疫療法の確立、並びにその安全性を検討することを目的としてこの調査を実施した。

既往妊娠歴別の生児獲得率では、妊娠24週以後の分娩歴がなく自然流産連続2回の妊娠歴を有する症例67例のうち52例(78%)が生児を獲得した。また、いわゆる原発性習慣流産、即ち妊娠24週以後の分娩歴がなく自然流産連続3回以上の妊娠歴を有する症例398例のうち316例(79%)が生児を獲得した。

一般に、反復流産患者の次回妊娠における生児獲得率は非常に低いと考えられていたが、最近の統計で、生産がなく自然流産連続3回の妊娠歴を有する婦人の次回妊娠における無治療での生児獲得率は、約50%であるとの報告が多く、本研究協力者の桑原ら²⁾も臨床例を基本とした理論式より、3回流産を反復すると次回妊娠の流産率は約50%、4回以上反復すると約60%になると報告している。この無治療生児獲得率と比較して、本研究班の比較的多数の症例における治療成績は良好なものであり、本治療法の有効性を示すものと考えられる。

免疫療法のメカニズム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今回新たに検討した。再度免疫療法施行例33例中27例(82%)、無治療例79例中56例(71%)が再び生児を獲得し、無治療例のほうがやや低率の傾向を示した。また、無治療例79例を、次回妊娠時期別に分類して生児獲得を検討したところ、3年以上の症例はわずかのため確言し得ないが、次回妊娠までの期間が長くなるにしたがって生児獲得率は低下する傾向を示した。この点については、今後さらに症例数を集めて検討

を加えるべきであると考えられる。

免疫療法の安全性に関しては、まず母体において、非妊娠例179例、妊娠例540例中、全例に特記すべき副作用は認められなかった。出生児においては総数439例のうち14例(3.2%)にSFDが認められ、3例に妊娠後期胎内死亡が認められたが、免疫療法との直接の因果関係は認められなかった。出生児の長期追跡調査については、津守・稲毛の乳幼児精神発達質問紙による発達指数において、3例が2標準偏差以下であり、また身長が2標準偏差以下の児10例と、体重が2標準偏差以下の児10例を認めたが、全体として特に異常は認められなかった。

V. 結 語

- (1) 原因不明反復流産に対する夫単核球などによる免疫療法の有効性は、症例数を重ねたことにより確認されたと考えられるが、今後も多面的検討が不可欠であると考えられた。
- (2) 免疫方法及び治療対象の選択(適応基準)について、さらに検討を加えるべきであると考えられた。
- (3) 免疫療法の安全性については、現時点では母児ともに特記すべき副作用は認められず問題はないと考えられた。
- (4) 免疫療法の機序について理論的に解明される必要があり、今後の重要な研究課題である。

文 献

- 1) 八神喜昭, 他: 反復流早産の治療に関する研究. 厚生省必身障害研究班班長, 水野正彦: 産科管理における環境因子に関する研究, 昭和63年度研究報告書.
- 2) 桑原慶紀, 他: 産婦人科の世界, 39: 509, 1987.

表 1 .

反復流産に対する
免疫療法施行例

(平成2年11月時点)

(A)	383例	{	妊娠成立例	237例
			非妊娠例	146例
(B)	200例		(全例が妊娠例)	
(C)	74例	{	妊娠成立例	53例
			非妊娠例	21例
(D)	52例	{	妊娠成立例	47例
			非妊娠例	5例
(E)	10例	{	妊娠成立例	3例
			非妊娠例	7例
合計	719例	{	妊娠例	540例
			非妊娠例	179例

※上記の例数は全て対症例(同一人が複数回妊娠している場合、1例とカウントしてある)。

表 2 .

免疫療法を施行した対象

	従来の 諸検査	既往妊娠歴	免疫学的特殊検査
(A)	原因不明	分娩歴を問わず 流産2回以上	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。
(B)	原因不明	分娩歴を問わず 流産2回以上	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。
(C)	原因不明	分娩歴を問わず 流産3回以上	HLAを問わない。
(D)	原因不明	妊娠24週以後の 分娩歴がなく 流産3回以上	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。
(E)	原因不明	分娩歴を問わず 流産2回以上	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。

表 3 .

免疫療法の方法

	(A)	(B)
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
②投与方法	皮内接種	①皮内接種 (50Gy X線) ②③輸血 (20Gy X線)
③使用細胞数・量/1回	$3 \sim 4 \times 10^7$	① $1 \sim 200 \times 10^6$ ②③ 200ml
④免疫回数	約4~10回	①②③ 2回
⑤免疫時期	妊娠前から3~5週ごとに妊娠初期まで	①②妊娠5週と7週前後 ③妊娠前と妊娠5週前後
⑥施行例数	383例	① 154例 ②42例 ③ 3例

	(C)	(D)	(E)
①免疫使用細胞	①夫単核球 ②他人白血球	夫単核球	夫単核球
②投与方法	①皮内接種 ②輸血	皮内接種	皮内接種
③使用細胞数・量/1回	① $4 \sim 5 \times 10^7$ ②新鮮血 2 packs	$7 \sim 10 \times 10^7$	$7 \sim 10 \times 10^7$
④免疫回数	① 4~9回 ② 2~5回	1~3回	1~3回
⑤免疫時期	妊娠前から2~4回。一部妊娠後1回。	妊娠前から1~3回。一部妊娠後1回。	妊娠前から1~3回。一部妊娠後1回。
⑥施行例数	①67例 ② 7例	52例	10例

表 4 .

免疫療法施行例における
既往分娩歴別の生児獲得率

(1) 妊娠歴：流産2回	
妊娠24週以後の分娩歴なし	妊娠24週以後の分娩歴あり
(A) 43/58(74%)	7/8(88%)
(B) 8/8(100%)	
(C)	
(D)	
(E) 1/1(100%)	
合計 52/67(78%)	7/8(88%)
(2) 妊娠歴：流産3回以上	
妊娠24週以後の分娩歴なし	妊娠24週以後の分娩歴あり
(A) 104/131(79%)	23/27(85%)
(B) 141/178(79%)	3/4(75%)
(C) 35/45(78%)	1/1(100%)
(D) 36/44(82%)	
(E)	
合計 316/398(79%)	27/32(84%)

$$\text{生児獲得率} = \frac{\text{(生児出産例)}}{\text{(帰結妊娠例)}}$$

表 5 .

免疫療法の方法別の生児獲得率 (1)

- 全妊娠症例について -

(1) 夫単核球の皮内接種	
(A)	177/225 (79%)
(B)	116/144 (81%)
(C)	32/ 40 (80%)
(D)	36/ 44 (82%)
(E)	1/ 1 (100%)
<hr/>	
合計	362/454 (80%)
(2) 夫全血輸血	(3) 第三者血輸血
(A)	(A)
(B) 35/42 (83%)	(B) 2/ 3 (67%)
(C)	(C) 4/ 6 (67%)
(D)	(D)
(E)	(E)
<hr/>	
合計 35/42 (83%)	合計 6/ 9 (67%)

表 6 .

免疫療法の方法別の生児獲得率 (2)

- 妊娠24週以後の分娩歴がなく流産3回以上の症例について -

(1) 夫単核球の皮内接種			
	(A)	104/131	(79%)
	(B)	108/138	(78%)
	(C)	31/ 39	(79%)
	(D)	36/ 44	(82%)
	(E)		

	合計	279/352	(79%)
(2) 夫全血輸血		(3) 第三者血輸血	
	(A)		(A)
	(B)	28/34	(82%)
	(C)		(C)
	(D)		(D)
	(E)		(E)
-----		-----	
	合計	28/34	(82%)
		合計	6/ 9(67%)

表 7 .

免疫療法の施行時期別の
生児獲得率 (1)

—全妊娠症例について—

(1) 非妊時のみ施行例		
(A)	93/113	(82%)
(B)		
(C)	35/ 44	(80%)
(D)	22/ 28	(79%)
(E)		

合計	150/185	(81%)
(2) 非妊時から妊娠初期 の施行例	(3) 妊娠初期のみの 施行例	
(A)	84/111	(76%)
(B)	1/ 1	(100%)
(C)	1/ 2	(50%)
(D)	13/ 14	(93%)
(E)		

合計	99/128	(77%)
	合計	155/193
		(80%)

表 8 .

免疫療法の施行時期別の
生児獲得率 (2)

—妊娠24週以後の分娩歴がなく流産3回以上の症例について—

(1) 非妊時のみ施行例		
(A)	57/ 67	(85%)
(B)		
(C)	34/ 43	(82%)
(D)	22/ 28	(79%)
(E)		

合計	113/138	(82%)
(2) 非妊時から妊娠初期 の施行例	(3) 妊娠初期のみの 施行例	
(A)	39/57	(68%)
(B)	1/ 1	(100%)
(C)	1/ 2	(50%)
(D)	13/14	(93%)
(E)		

合計	54/74	(73%)
	合計	136/173 (79%)

表 9 .

免疫療法による生児獲得後の
次回妊娠の帰結

(1) 再度免疫療法施行例					
	生児獲得例	流・死産例	非妊娠例	合計	生児獲得率
(A)	24	5	0	29	24/29(83%)
(B)	0	0	0	0	
(C)	3	1	2	6	3/ 4(75%)
(D)	0	0	0	0	
(E)	0	0	0	0	
合計	27	6	2	35	27/33(82%)
(2) 無治療例					
	生児獲得例	流・死産例	非妊娠例	合計	生児獲得率
(A)	2	2	0	4	2/ 4(50%)
(B)	45	19	0	64	45/64(70%)
(C)	1	1	0	2	1/ 2(50%)
(D)	8	1	0	9	8/ 9(89%)
(E)	0	0	0	0	
合計	56	23	0	79	56/79(71%)
* 免疫療法後初回妊娠における生児獲得率					
妊娠歴：流産 2 回、		妊娠24週以後の分娩歴なし		52/67(78%)	
		妊娠24週以後の分娩歴あり		7/ 8(88%)	
妊娠歴：流産 3 回以上、		妊娠24週以後の分娩歴なし		316/398(79%)	
		妊娠24週以後の分娩歴あり		27/32(84%)	

表 10 .

免疫療法による生児獲得後の
無治療例における次回妊娠時期別の
生児獲得率

	2年以内	2~3年	3~4年	4年以上	合計
(A)	2/3 (67%)			0/1 (0%)	2/4 (50%)
(B)	29/40 (73%)	14/18 (78%)	2/4 (50%)	0/2 (0%)	45/64 (70%)
(C)	1/1 (100%)	0/1 (0%)			1/2 (50%)
(D)	8/9 (89%)				8/9 (89%)
(E)					
合計	40/53 (75%)	14/19 (74%)	2/4 (50%)	0/3 (0%)	56/79 (71%)

表 1 1 .

娩出の様式と時期

	(A)	(B)	(C)	(D)	(E)	合 計
出産例数	203*	153	36	37	1	430
経膈分娩	167	130	27	29	0	353
帝王切開	36	24	9	8	1	78(18%)
正 期 産	159	131	29	36	1	356
過 期 産	1	2	1	0	0	4
早 産	19*	20*	6*	1	0	46(11%)
不 明	24					24(6%)

(※：再度免疫療法施行例の24例を含む。)

(*：うち3例は双胎、☆：うち5例は双胎、★：うち1例は双胎。)

表 1 2 .

出産児の特記すべき事項

	(A)	(B)	(C)	(D)	(E)	合 計
出産児数	206*	158	37	37	1	439
SFD	9	2	1	2		14(3.2%)*
双胎児	6	10	2			18
Ebstein 奇形			1			1
無心体 (双胎児)			1			1
多嚢胞腎		1				1
Cornelia de Lange 症候群				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		1		3(0.7%)*
VSD		1				1
VSD+PDA			1			1
Down症		1				1

※：再度免疫療法施行例の25人を含む。

☆：うち1例は先天性免疫不全症を発症したが、他の13例は合併症がなかった。

★：3例とも免疫療法との直接の因果関係は認められなかった。

表 1 3 .

免疫療法による出生児の
追跡調査結果 (1)

— 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	105	118.88±25.27(SD)
1 歳～2 歳未満	109	106.52±13.39(SD)
2 歳～3 歳未満	81	112.58±16.49(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 3例*
2. 生後4か月になっても目で物を追わない 1例*
3. 生後5か月で首が坐らない 1例*
4. 生後1年でお坐りができない 1例*
5. 生後1年半で一人歩きができない 2例*
6. 身長が2標準偏差以下

6か月	10例*
1歳	10例*
2歳	6例*
3歳	2例*
7. 体重が2標準偏差以下

6か月	10例*
1歳	5例*
2歳	4例*
3歳	1例*

#: 6か月児2例、2歳児1例(重複なし)。

*: Cornelia de Lange 症候群の出生児。☆: 在胎24週の出生児、及び先天性免疫不全の出生児。★: 重複あり。早産児を含む。

表 1 4 .

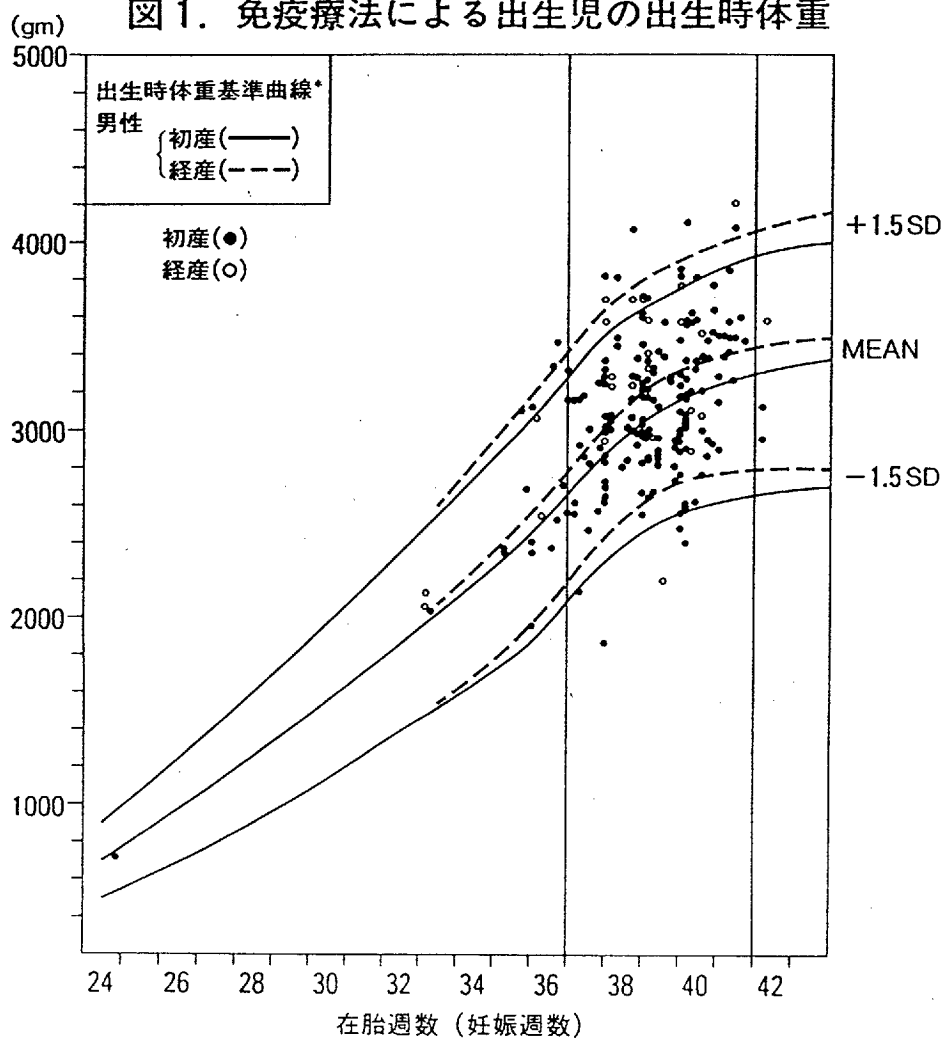
免疫療法による出生児の
追跡調査結果 (2)

—精神身体機能の達成時期について—

例数 月・年齢	目で物を追う			首坐り			一人坐り			初歯			食事に対し マンマという			初歩		
	全 249	男 119	女 115	全 270	男 127	女 127	全 255	男 120	女 119	全 247	男 117	女 114	全 198	男 94	女 90	全 228	男 107	女 106
1～2月	53	21	25	1		1												
2～3月	138	65	66	49	20	24												
3～4月	50	30	19	169	84	77	1		1	1		1						
4～5月	8	3	5	45	20	22	3	1	1	19	8	11						
5～6月				6	3	3	37	18	17	38	25	10	2	1	1			
6～7月							106	46	52	49	22	22	4		3			
7～8月							81	43	34	66	32	33	6	3	3			
8～9月							23	9	13	35	19	13	17	6	11	1		
9～10月							2	1	1	20	8	11	22	12	9	11	4	5
10～11月							2	2		11	3	7	37	9	26	39	15	20
11～12月										4		2	43	23	16	51	27	21
1歳0～1月										2		2	38	21	13	63	28	31
1～2月										1		1	5	4		38	19	18
2～3月													8	5	3	15	9	6
3～4月										1		1	8	3	4	5	3	2
4～5月													3	2	1	3	1	2
5～6月													2	2				
6～7月													2	2				
7～8月																		
8～9月																1	1	
9～10月																1		1
11～12月																		
2歳6～7月													1	1				

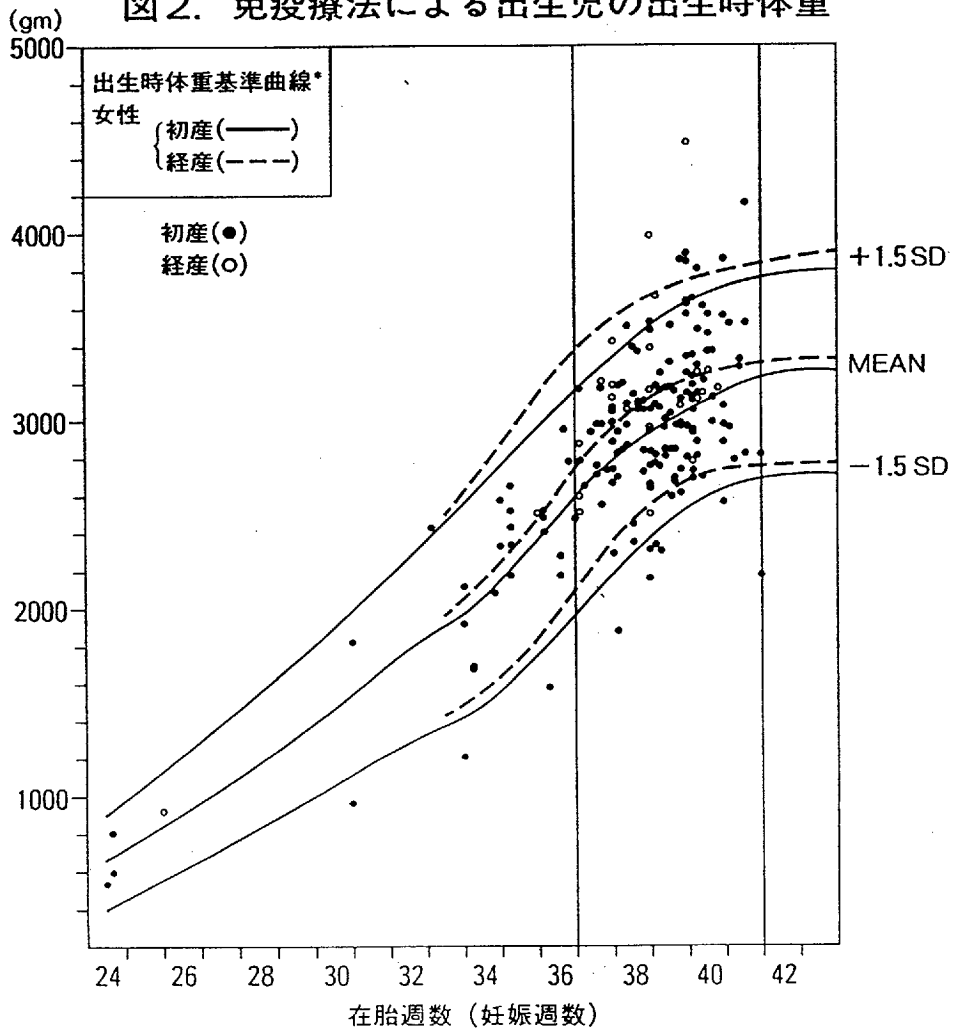
* “全”には性別不明の児も例数として含めてある。

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)

図3. 免疫療法による出生児の身体発育調査結果(男性)

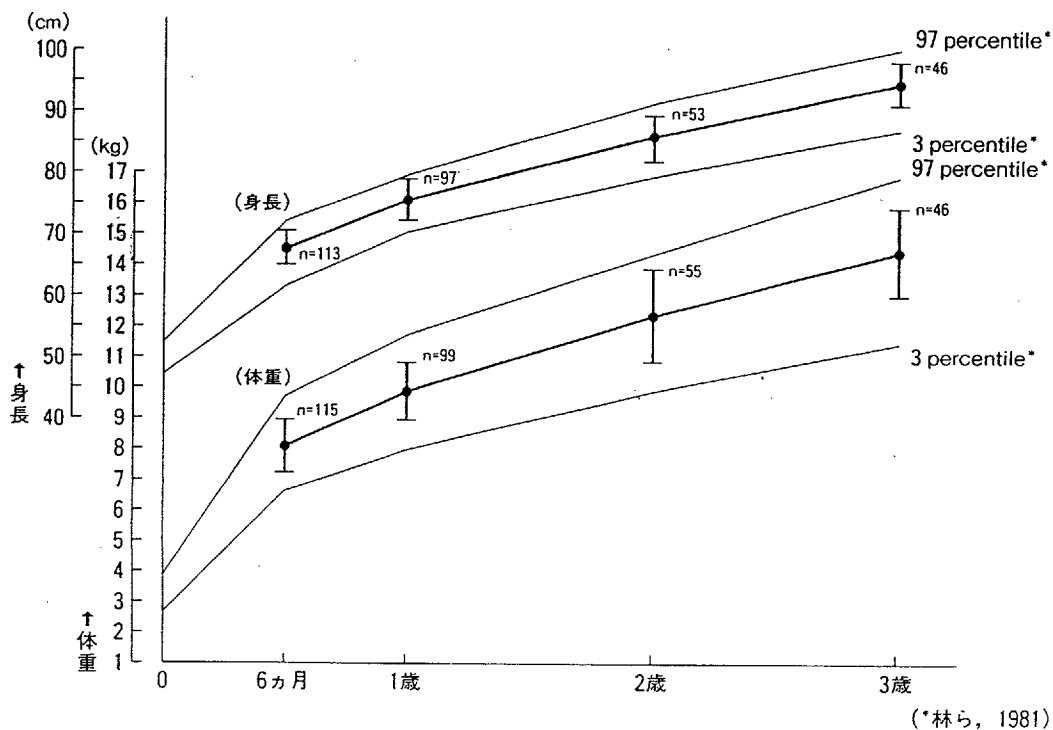
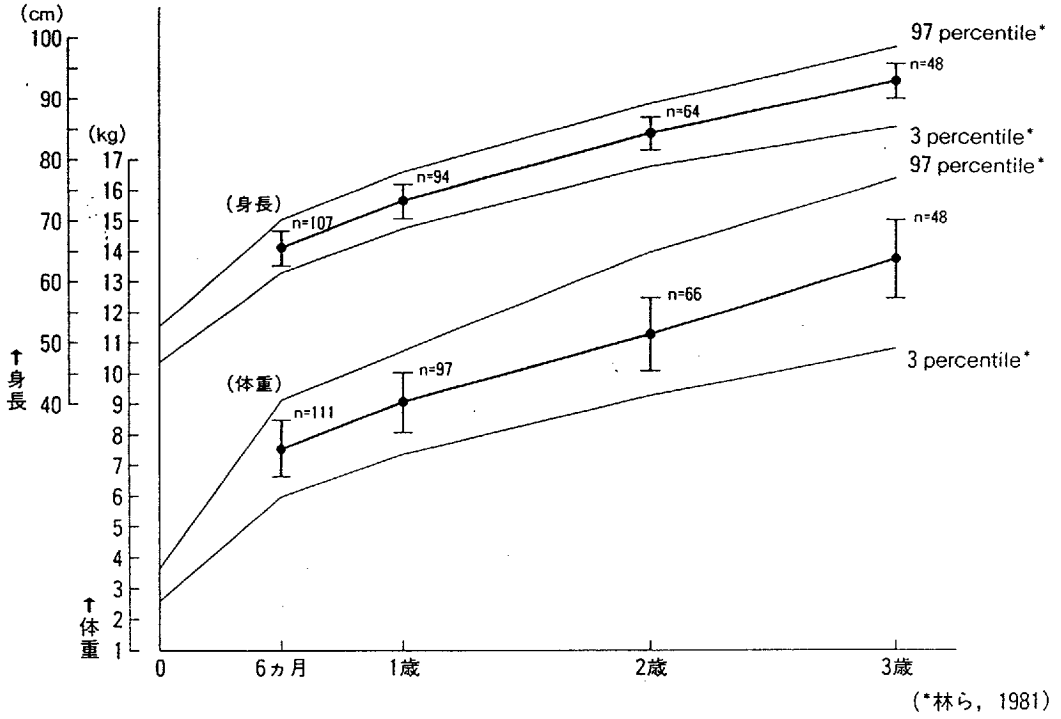
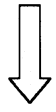


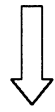
図4. 免疫療法による出生児の身体発育調査結果(女性)





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明らかにされつつあり、そ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、現在世界的に進められている。本邦においても、反復流産患者に対する免疫療法の開発とその有効性及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が支持されている。

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、とく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。

そこで本年度は、昨年度に引き続いた検討に加え、免疫療法による生児獲得後の次回妊娠の帰結についても調査することを目的とした。