

3) 反復死産の原因とその治療法に関する研究

— 自己免疫異常の妊孕動態とその対策に関する研究 —

はじめに

自己免疫疾患は自己の組織抗原に対する自己抗体が産生され、それが対応抗原と免疫反応をおこすために発症する。圧倒的に女性に多い疾患で妊娠と合併する機会も多いため、自己免疫異常婦人の妊孕動態とその治療は古くから産科学領域の大きなテーマとなってきた。自己免疫疾患の代表である甲状腺疾患（バセドウ病、橋本病）、全身性エリテマトーデス（SLE）、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）などは妊娠に深く関連していることが報告されており、特に胎児への影響については、母体で産生された自己抗体が胎児の臓器や胎盤の抗原を標的として作用することにより流産、子宮内胎児発育不全を来することが知られている。

昨年度の研究報告において、自己抗体保有婦人は胎児、新生児を含めた妊孕力に少なからず影響を及ぼしていること、全身性エリテマトーデスに関連するループス抗凝集素と流産発症に相関が認められることについて報告した。本年度の研究において著者らは自己免疫疾患を個別細分化し、それぞれの病態での妊孕動態を調査するとともに、昭和60年から平成元年までの5年間に2000名に及ぶ初期妊婦に自己抗体スクリーニングを施行し、自己抗体保有婦人の妊孕動態を解析したので報告する。

対象および方法

① 3分担研究施設（大阪大学医学部産科婦人科学教室、名古屋市立大学医学部産科婦人科学教室、昭和大学医学部産科婦人科学教室）において表1のごとく内科的に診断の確定した自己免疫疾患症例について過去の妊娠歴（自然流産、人工妊娠中絶、子宮外妊娠、早産、正期産など）を疫学的に調査し、各疾患別における妊孕動態を総妊娠数

から人工妊娠中絶、子宮外妊娠を除いた妊娠数を母数として解析した。

② 大阪大学医学部付属病院産婦人科初期妊婦外来において昭和60年から平成元年に、505名（昭和60年）、490名（昭和61年）、462名（昭和62年）、416名（昭和63年）、342名（平成元年）の計2215名を対象に7種の自己抗体（抗核抗体、抗DNA抗体、抗マイクロゾーム抗体、抗サイログロブリン抗体、リウマチ関連抗体（RAHA、RA）、抗ミトコンドリア抗体）のスクリーニングを施行した。測定法は表2.に示している。各抗体別に抗体陽性者の割合をその抗体価とともに年別に求め、5年間推移を含めて検討した。さらに抗核抗体のみの陽性症例、抗マイクロゾーム抗体のみの陽性症例、2種以上の抗体陽性症例の群に分けて妊孕動態を検討した。

③ 名古屋市立大学医学部付属病院産婦人科不育症外来を受診した2回以上の連続流産患者450名を対象に、初期流産と深く関連すると考えられる4種の自己抗体（抗核抗体、抗DNA抗体、抗リン脂質抗体、ループス抗凝集素）についてスクリーニングを施行し、その陽性率を比較検討した。

成 績

① 自己免疫疾患合併婦人の妊娠予後

表3.にバセドウ病80名、橋本病36名、SLE18名、ITP6名、RA2名、その他の自己免疫疾患（MCTD、ベーチェット病、大動脈炎症候群、自己免疫性顆粒球減少症各1名ずつ）4名、自己抗体陽性のみで臨床症状を併わない subclinicalな婦人66名を対象に、その婦人のもつ総妊娠の帰結を示した。各自己免疫疾患群の総妊娠数から人工妊娠中絶、子宮外妊娠を除いた妊娠数を母数として、正期産、早産、死産、初期流産の割合をパーセン

トとして示した(表4.) SLEにおいては61.8%が初期流産, 14.5%が死産となり, 正期産となったものは僅かに18.2%であった。甲状腺自己免疫疾患であるバセドウ病および橋本病は正期産は80%と同様であるが, 橋本病において死産率が9.1%とバセドウ病(2.5%)に比して有意に高値を示した($p < 0.05$)。ITPにおいては初期流産率が40%でやや高い傾向がみられるが, 症例数がすくないので有意差をみるには至らなかった。

② 妊娠初期における自己抗体スクリーニング

昭和60年から平成元年までの5年間の各年におけるスクリーニングの対象となった妊婦数, 7種の自己抗体の抗体価からみた陽性率を表5.および表6.に示した。5年間のトータルの陽性者数は抗核抗体(80倍以上)が72名(3.2%), 抗DNA抗体(80倍以上)26名(1.2%), 抗マイクロゾーム抗体(320倍以上)248名(11.2%), 抗サイログロブリン抗体(80倍以上)82名(3.7%), RAHAテスト陽性(40倍以上)30名(1.4%), RAラテックス凝集反応陽性25名(1.1%), 抗ミトコンドリア抗体(20倍以上)6名(0.3%)であった。これらの陽性者中の妊孕動態を表7.に示した。抗核抗体のみが陽性であった症例33名, 抗マイクロゾーム抗体のみ陽性であった症例57名, 抗核抗体と抗マイクロゾーム抗体がともに陽性であったもの34名, 抗マイクロゾーム抗体と抗サイログロブリン抗体がともに陽性のもの38名の4群で妊娠予後と比較すると, 抗核抗体のみの群と抗マイクロゾーム抗体のみの群の早産, 流死産率の合計は35.1%, 9.9%と危険率1%以下で有意に抗核抗体保有婦人において妊娠予後が不良であることが判明した。また抗核抗体と抗マイクロゾーム抗体ともに陽性群と抗マイクロゾーム抗体と抗サイログロブリン抗体ともに陽性群での早産, 流死産率の合計は24.7%, 9.7%で明らかに抗核抗体陽性を合併した場合, 妊娠予後が不良であった($p < 0.05$)。

③ 反復流死産患者における自己抗体スクリーニング

450名の連続2回以上の反復流産患者において

4種の自己抗体, 抗核抗体, 抗DNA抗体, 抗リン脂質抗体, ループス抗凝集素のスクリーニングの結果を表8.に示した。抗核抗体陽性は82名(18.2%), 抗DNA抗体陽性は16名(3.5%), 抗リン脂質抗体陽性は9名(2.0%), ループス抗凝集素陽性は3名(0.7%)であった。これらの陽性率は正常婦人における陽性率に比して明らかに高い結果を得た。このうち複数の抗体が陽性であった症例は13名で, 抗核抗体は13名中12名に陽性であった。

考 察

全身性エリテマトーデス(SLE)は従来からの報告のように, 胎児に対して著しい悪影響をおよぼすことがわかる。したがってSLEの症例を全国規模で集積して, SLEの診断基準に満たないsubclinicalな患者を含めその妊孕動態をさらに解析する必要があると考えられる。また, SLE合併妊娠の治療には従来からのステロイド療法にくわえて, アスピリン療法やヘパリン療法などの抗凝固療法が各施設毎の独自のプロトコールで施行されており, 治療法の選択基準の確立が急がれる。

バセドウ病, 橋本病などの自己免疫性甲状腺疾患は甲状腺に対する治療によって胎児への悪影響は少なくし得ると考えられる。但し, 今回の検討から橋本病においてやや死産率が高い結果をえたので, 甲状腺機能, 自己抗体の抗体価の推移を含めて, 引き続いての観察が必要であると思われた。また, ITPは症例が少なかったためはっきりとした結論は得られなかったが, やや流産率が高い傾向にあるので, この疾患に対しても症例数を増加させて検討が必要であると考えられる。

妊娠初期に施行したスクリーニングの結果, 抗核抗体保有婦人の早産, 流死産率は総妊娠数の36%と, 抗マイクロゾーム抗体保有婦人のそれと比較して有意に高値を示した。また2回以上の反復流産患者450名中の18%が抗核抗体陽性と判定されたことから, 妊娠, 胎児予後を予知する上で抗核抗体検査はスクリーニング検査として有用であ

ると考えられる。抗DNA抗体はその出現頻度が低く、その約60%に抗核抗体もともに陽性であること、反復流産における検討においてループス抗凝集素もしくは抗リン脂質抗体陽性患者11名のうち63%が抗核抗体陽性、27%が抗DNA抗体陽性であったことから、スクリーニング検査としては抗DNA抗体は抗核抗体に比して劣ると考えられた。著者らはこれらの成績をふまえて、SLEおよび

その関連自己抗体保有婦人を中心に、その妊娠予後、胎児発育をさらに詳細に検討する予定である。また自己抗体スクリーニングを抗核抗体を中心に分担研究施設で初期妊婦に施行し、その妊娠の帰結を詳細に分析することによって subclinicalな状態における妊婦に対する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

表 1. 分担研究施設の調査対象症例

大阪大学医学部産婦人科 (174症例)

バセドウ氏病	64例
橋本病	34
S L E	5
慢性関節リウマチ	2
M C T D	1
ベーチェット病	1
レイノー病	1
自己抗体陽性婦人(subclinical)	66

名古屋市立大学医学部産婦人科 (107症例)

S L E	10例
バセドウ氏病	9
特発性血小板減少性紫斑病	2
自己免疫性顆粒球減少症	1
大動脈炎症候群	1
自己抗体陽性の反復流産患者	91
SLE6例, バセドウ1例含む)	

昭和大学医学部産婦人科 (16症例)

バセドウ氏病	7例
特発性血小板減少性紫斑病	4
S L E	3
橋本病	2

表2. 妊娠初期自己抗体検査

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

表3. 自己免疫疾患合併婦人の妊娠予後(1)

	バセドウ	橋本	SLE	ITP	RA	その他	sub*
症例数	80	36	18**	6	2	4	66
総妊娠数	196	100	56	11	6	11	142
正期産 (C/S)	129 (4)	62 (12)	10 (4)	6 (0)	5 (1)	7 (1)	85 (9)
早産	3	1	3	0	1	2	5
死産	4	7	8	0	0	0	4
初期流産	27	7	34	4	0	0	23
人工中絶	34	23	1	0	0	2	24
子宮外妊娠	1	0	0	1	0	0	1

* subclinical women (自己抗体のみ陽性)

** 6名の習慣流産患者を含む

表4. 自己免疫合併婦人の妊娠予後(2)

	バセドウ	橋本	SLE	ITP	RA	その他	sub*
正期産	80.1%	80.5%	18.2%	60.0%	83.3%	77.8%	72.6%
早産	1.9	1.3	5.5	-	16.7	22.2	4.2
死産	2.5	9.1	14.5	-	-	-	3.4
流産	16.8	9.1	61.8	40.0	-	-	19.7

* subclinical

表5. 妊娠初期における自己抗体スクリーニング(1)

		60年	61年	62年	63年	64年	計
スクリーニング数		505	490	462	416	342	2215
抗核抗体 (ANA)	80倍	4	5	5	5	11	30
	160	2	-	-	2	21	25
	320	3	1	-	1	5	10
	640	1	1	1	1	1	5
	>640	-	1	-	-	1	2
計		10	8	6	9	39	72(3.2%)
抗DNA抗体	80	4	4	8	5	-	21
	160	-	2	-	1	-	3
	320	-	-	-	-	-	-
	640	-	-	1	1	-	2
計		4	6	9	7	-	26(1.2%)
抗マイクロ ゾーム抗体 (MCHA)	320	11	14	14	15	8	62
	1280	29	25	27	14	17	112
	5120	16	9	4	7	15	51
	20480	8	4	1	1	1	15
	>20480	4	1	2	1	-	8
計		68	53	48	38	41	248(11.2%)

表6. 妊娠初期における自己抗体スクリーニング(2)

		60年	61年	62年	63年	64年	計
スクリーニング数		505	490	462	416	342	2215
抗サイロ	80	8	9	1	9	10	37
グロブリン	320	10	3	5	8	3	29
抗体	1280	3	2	3	2	5	15
(TGHA)	5120	1	-	-	-	-	1
計		22	14	9	19	18	82(3.7%)
RAHAテスト	40	5	3	1	-	-	9
	80	2	1	1	4	3	11
	160	1	1	1	2	2	7
	320	-	-	-	1	-	1
	>320	-	1	-	1	-	2
計		8	6	3	8	5	30(1.4%)
RAラテックス	陽性	5	5	1	3	1	15(0.7%)
凝集反応							
抗ミトコンド	20	-	2	-	1	-	3
リア抗体	40	-	1	-	-	-	1
(AMA)	80	-	-	-	2	-	2
計		-	3	-	3	-	6(0.3%)

表7. 自己抗体保有婦人の妊娠予後調査(1)

	ANAのみ	MCHAのみ	ANA+MCHA	MCHA+TGHA
症例数	33	57	34	38
総妊娠数	70	126	81	73
正期産 (C/S)	37 (8)	91 (5)	45 (2)	56 (4)
早産	5	1	3	1
死産	6	1	3	2
初期流産	9	8	8	3
人工中絶	12	24	22	11
子宮外妊娠	1	1	-	-

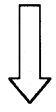
ANA:抗核抗体 MCHA:抗マイクロゾーム抗体
TGHA:抗サイログロブリン抗体

表8. 自己抗体保有婦人の妊娠予後調査(2)

	ANAのみ	MCHAのみ	ANA+MCHA	MCHA+TGHA
正期産	64.9(%)	90.1(%)	76.3(%)	90.3(%)
早産	8.8	1.0	5.1	1.6
死産	10.5	1.0	5.1	3.2
初期流産	15.8	7.9	13.6	4.8

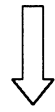
表9. 反復流産患者における自己抗体検査
 (対象: 2回以上の連続流産患者450名)

抗体名	陽性者数 (%)
抗核抗体(ANA)	82 (18.2)
抗DNA抗体(DNA)	16 (3.5)
抗リン脂質抗体(ACA)	13 (2.9)
Lupus anticoagulant(LAC)	3 (0.7)
ANA + DNA	5
ANA + ACA	2
ANA + LAC	1
ACA + LAC	1
ANA + DNA + ACA	3
ANA + DNA + LAC	1



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



はじめに

自己免疫疾患は自己の組織抗原に対する自己抗体が産生され、それが対応抗原と免疫反応をおこすために発症する。圧倒的に女性に多い疾患で妊娠と合併する機会も多いため、自己免疫異常婦人の妊孕動態とその治療は古くから産科学領域の大きなテーマとなってきた。自己免疫疾患の代表である甲状腺疾患(バセドウ病, 橋本病), 全身性エリテマトーデス(SLE), 特発性血小板減少性紫斑病(ITP)などは妊娠に深く関連していることが報告されており、特に胎児への影響については、母体で産生された自己抗体が胎児の臓器や胎盤の抗原を標的として作用することにより流死産、子宮内胎児発育不全を来することが知られている。昨年度の研究報告において、自己抗体保有婦人は胎児、新生児を含めた妊孕力に少なからず影響を及ぼしていること、全身性エリテマトーデスに関連するループス抗凝集素と流死産発症に相関が認められることについて報告した。本年度の研究において著者らは自己免疫疾患を個別細分化し、それぞれの病態での妊孕動態を調査するとともに、昭和 60 年から平成元年までの 5 年間に 2000 名に及ぶ初期妊婦に自己抗体スクリーニングを施行し、自己抗体保有婦人の妊孕動態を解析したので報告する。