

## 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、母児間の免疫学的原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、それに対する免疫療法が1981年、英国のTaylor et al.<sup>1)</sup>と米国のBeer et al.<sup>2)</sup>により報告されて以来、免疫療法の開発が、現在世界的に進められている。本邦においてもほぼ時期を同じくして、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きており、本治療法の有効性と安全性が支持されている<sup>3)</sup>。

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慎重な解析が必要であり、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。

平成3年度は、本研究の最終報告となるため、有効性及び安全性の確認のみならず、今後多くの施設において免疫療法が施行される際の指針を制定すべく努力した。そこで本年度は、昨年度までの検討<sup>4)</sup>に引き続いて、一部の症例について免疫療法に使用した夫単核球の総投与量、非妊時のみ免疫療法施行例における最終の治療から妊娠までの期間などに関する検討を試みた。

#### 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、まず調査表を作成し、それに基づき詳細な検討を行うこととした。昨年度報告分以降に妊娠帰結、または新たに免疫療法を施行した症例を加え、一層多面的な検討が可能となった。

##### (1) 対象 (表1)

前期の5施設において、平成3年8月末日までに免疫療法が施行された、合計801例の対象者について調査した。

このうち妊娠を確認した症例数は585例で、妊娠時に免疫療法を施行した症例を含んでいる。また帰結の判明している妊娠例は554例で、このうち流産に至った症例数は112例であった。したがって流産率としては20%となった。このうち、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は、妊娠例428例、流産に至った症例数89例、流産率21%であった。

##### (2) 調査内容

- ① 免疫療法の対象者（適応）
- ② 免疫療法の方法及びその成績
- ③ 免疫療法に使用した夫単核球の総投与量
- ④ 非妊時のみ免疫療法施行例における最終の治療から妊娠までの期間
- ⑤ 免疫療法による生児獲得後の次回妊娠の帰結
- ⑥ 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6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回に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

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、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、分娩歴を問わず流産2回以上の者を対象とした施設、分娩歴は問わないが流産3回以上の者を対象とした施設、あるいは妊娠24週以後の分娩歴がなく流産3回以上の者を対象とした施設があった。免疫学的特殊検査については、夫婦間でHLA共有抗原数の多い者を対象とした施設、あるい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た施設があった。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

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、一部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。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、夫全血の場合は静脈内輸血であった。また一部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1~200×10<sup>6</sup>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、夫全血の場合は、200mlであった。免疫時期と免疫回数については、多く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、一部の施設では妊娠5週前後と妊娠7週前後とに2回施行されていた。

なお、以前は第3者の全血または白血球を用いた免疫療法が施行されたことがあったが、血液を介した感染症の問題などがあるため現在は全く施行されていない。したがってこのような症例はこの最終報告からは除外した。

#### (3) 免疫療法の成績(表2、表3及び表4)

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2、表3及び表4に、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示した。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、生児獲得率を、表2の欄外に示した計算式により算出した。

既往分娩歴別では、自然流産連続3回以上の妊娠歴を有する症例469例中373例が生児を出産し、生児獲得率は80%であった。また妊娠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については、428例中339例が生児を出産し、生児獲得率は79%であった(表2)。

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) 夫全血輸血の2つ

に分類し、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 3)。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、79～82%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、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 4)。生児獲得率は 73～83%であり、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が、有意差はみられなかった。

(4) 夫単核球の皮内接種施行例における総抗原量別の生児獲得率(表 5)

皮内接種した夫単核球の 1 回投与量及び回数 of 明らかな症例について、 $1.0 \times 10^8$  個未満、 $1.0 \times 10^8$  個以上  $3.0 \times 10^8$  個未満、 $3.0 \times 10^8$  個以上の 3 つに分類し、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 5)。各施設により多少の差異がみられたが、合計では生児獲得率は 75～78%であり、有意差はみられなかった。

(5) 非妊時のみ免疫療法施行例における、最終の治療から妊娠までの期間別の生児獲得率(表 6) 一部の施設で、最終の免疫療法を施行した日から妊娠前の最終月経初日までの期間について報告のあった、非妊時のみ免疫療法施行例において検討した。その期間を 3 か月未満、3 か月以上 6 か月未満、6 か月以上 12 か月未満、1 年以上の 4 つに分類し、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)。3 か月未満の場合が 91%であり、3 か月以上と比べて良好な傾向がみられたが、有意差はみられなかった。

(6) 免疫療法による生児獲得後の次回妊娠の帰結(表 7 及び表 8)

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) 再度免疫療法施行例、(2) 無治療例の 2 つに分類し、生児獲得率を算出した(表 7)。それぞれ 81%、78%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が、有意差はみられなかった。またこれは、免疫療法後の次回妊娠における生児獲得率とほぼ同等の率であった。

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 年未満、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 8)。3 年以上の症例はわずかで、3 年未満と 3 年以上との間で有意差はみられなかったが、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。

(7) 免疫療法による母児への副作用(表 9、表

10、表 11、表 12、図 1、図 2、図 3 及び図 4)

免疫療法を施行した患者は合計 801 例で、うち妊娠を確認した症例 585 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 480 例のうち、帝王切開術が 89 例(19%)に施行されていた。また、早産は 49 例(10%)であった(表 9)。

出産児の特記すべき事項については、総数 489 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<sup>5)</sup>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 489 例のうち 19 例 (3.9%) に SFD が認められ、6 例は男児、13 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 18 例は合併症を認めなかった。また 3 例に妊娠後期子宮内胎児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 10)。

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 歳時及び 3 歳時において追跡調査を施行した (表 11 及び表 12)。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<sup>6)</sup>による発達指数において、3 例が 2 標準偏差以下を示したが、全体として特に異常は認められなかった。精神身体機能の達成時期については、生後 6 か月になっても目で物を追わない児 4 例と、生後 5 か月で首が坐らない児と、生後 1 年でお座りができない児とをそれぞれ 1 例ずつ認めたが、この 1 例は Cornelia de Lange 症候群の児であった。また、生後 1 年 7 か月で一人歩きができない児を 2 例認めた。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<sup>7)</sup>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 75 例のうち 57 例 (76%) 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 428 例のうち 339 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<sup>8)</sup>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。また、本研究班の「流産・死産の疫学的研究」グループでの本年度の調査報告によると、不妊症治療例・自己免疫疾患・染色体異常例・子宮形態異常例・内分泌異常症例を除いた既往妊娠別流産率は、前 2 回自然流産で 81 例中 30 例 (37.0%)、前 3 回以上自然流産で 25 例中 10 例 (40.0%) であった。これを本グループでの既往妊娠歴別の流産率と対応させて比較すると、前 3 回以上自然流産群では有意に流産率が低下していた ( $P < 0.05$ )。この無治療流産率と比較して、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える。

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、夫単核球の皮内接種施行例における総抗原量別の生児獲得率を今回新たに検討した。皮内接種した夫単核球の 1 回投与量及び回数<sup>9)</sup>の明らかな症例について、 $1.0 \times 10^8$  個未満  $1.0 \times 10^9$

個以上  $3.0 \times 10^8$  個未満,  $3.0 \times 10^8$  個以上の 3 つに分類し, 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。各施設により多少の差異がみられたが, 合計では生児獲得率は 75~79% であり, 有意差はみられなかった。したがって, 個々の症例により差はあるが, 免疫療法を施行する際の 1 症例に対する総抗原量は, 夫単核球  $1.0 \times 10^8$  個程度で概ね有効性を得ることができると考えられた。

次に, 非妊時のみ免疫療法施行例における, 最終の治療から妊娠までの期間別の生児獲得率についても今回新たに検討を加えた。一部の施設で, 最終の免疫療法を施行した日から妊娠前の最終月経初日までの期間について報告のあった非妊時のみ免疫療法施行例において検討した。その期間を 3 か月未満, 3 か月以上 6 か月未満, 6 か月以上 12 か月未満, 1 年以上の 4 つに分類し, 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。3 か月未満の場合が 91% であり, 3 か月以上と比べて良好な傾向がみられたが, 有意差はみられなかった。したがって, 非妊時に免疫療法を施行した場合, 最終の治療から 3 か月以内に妊娠を成立させることが望ましいと考えられた。

免疫療法による生児獲得後の次回妊娠の帰結について, 昨年度に引き続いて検討した。帰結妊娠例が増えた結果, 再度免疫療法施行例 37 例中 30 例 (81%), 無治療例 104 例中 81 例 (78%) 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が, 有意差はみられなかった。また, 無治療例 104 例を, 次回妊娠時期別に分類して生児獲得率を検討したところ, 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。

免疫療法の安全性に関しては, まず母体において, 総数 801 例, うち妊娠を確認した症例 585 例中, 全例に特記すべき副作用は認められなかった。出産時においては, 総数 489 例のうち 19 例 (3.9%) に SFD が認められ, 3 例に妊娠後期子宮内胎児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。

ところで, 母体における安全性に関しては, 本治療法を開始した 1980 年代前半, 免疫療法を施行して流産に終わった数例において, 治療前の患者血清中にすでに抗核抗体や抗リン物質抗体などの自己抗体を認めており, SLE (全身性エリテマトーデス) を発症した例があった。Unander et al.<sup>9)</sup> は, 免疫療法を施行した患者 49 例中, 流産に終わった 5 例に, 自己抗体が出現していたと報告している。このことから現段階では, 本研究班において, 抗リン脂質抗体陽性などの自己免疫異常をもつ習慣流産患者は本治療法の対象から除外すべきであるとの合意が得られた。

## 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対象については, その選択法についてさらに検討を加えるべきであると思われるが, 現段階では, 従来の一般的諸検査では原因不明で, 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するのが適切であると考えられる。また抗リン脂質抗体陽性などの自己免疫異常をもつ習慣流産患者は本治療法の対象から除外すべきである。

(2) 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, 及び, 疫学的調査の無治療群を対照として考えれば十分に確認されたと考えられる。

(3) 免疫方法及び総抗原量については、さらに検討を加えるべきであると思われるが、一般には夫単核球  $1.0 \times 10^8$  個程度の皮内接種の施行が適切であると考えられる。

(4) 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る。

(5) 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) Taylor, c. et al. : Prevention of recurrent abortion with leucocyte transfusions. Lancet, 2 : 68, 1981.

2) Beer, A. E. et al. : Major histocompatibility complex antigens, maternal and paternal immune responses, and chronic habitual abortions in humans. Am. J. Obstet. Gynecol., 141 : 987, 1981.

3) 八神喜昭, 他: 反復流早産の治療に関する研究。厚生省心身障害研究班班長, 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。

4) 八神喜昭, 他: 反復流産に対する治療法の確立に関する研究。厚生省心身障害研究班班長, 水野正彦: 妊娠の異常発現予知と対策に関する研究, 平成 2 年度研究報告書。

5) 仁志田博司, 他: 日本人の胎児発育曲線(出生時体格基準曲線)。日新生児会誌, 20: 1, 1984.

6) 津守 真, 他: 乳幼児精神発達診断法 0 才 ~ 3 才まで。大日本図書株式会社, 東京, 1961.

7) 林 路彰, 他: 昭和 55 年乳幼児身体発育パーセントイル曲線および満年月齢値を含む身体発育値 - 体重及び身長について -。小児保健研, 40: 396, 1981.

8) 桑原慶紀, 他: 不育症 - 特に習慣性流産の診断をめぐって。産婦の世界, 39: 509, 1987.

9) Unander, A. M. et al. : Transfusions of leucocyte-rich erythrocyte concentrates : A successful treatment in selected cases of habitual abortion. Am. J. Obstet. Gynecol., 154 : 516, 1986.

表 1 .

反復流産に対する免疫療法施行例

全症例数	801例
妊娠を確認した症例数	585例
(妊娠時に免疫療法を施行した症例を含む)	
帰結妊娠例	554例
流産例	112例

※例数は対症例 (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 .

免疫療法施行例における既往分娩歴別の生児獲得率

—流産3回以上の症例について—

妊娠24週以後の分娩歴なし	339/428(79%)
妊娠24週以後の分娩歴あり	34/41(83%)

$$\text{生児獲得率} = \frac{\text{(生児出産例)}}{\text{(帰結妊娠例)}} \times 100 (\%)$$

表 3 .

免疫療法の方法別の生児獲得率

- 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 -

夫単核球の皮内接種	311/394( 79%)
夫全血輸血	28/ 34( 82%)

表 4 .

免疫療法の施行時期別の生児獲得率

- 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	119/143( 83%)	] n. s.
②非妊時から妊娠初期の施行例	53/ 73( 73%)	
③妊娠初期のみの施行例	167/212( 79%)	

※①②はすべて夫単核球の皮内接種

※③のうち夫単核球の皮内接種	139/178( 78%)
夫全血輸血	28/ 34( 82%)

表 5 .

夫単核球の皮内接種施行例における  
総抗原量別の生児獲得率

- 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 -

$1.0 \times 10^8$ 個未満	56/ 75( 75%)
$1.0 \times 10^8$ 個 ~ $3.0 \times 10^8$	226/290( 78%)
$3.0 \times 10^8$ 個以上	24/ 32( 75%)

※皮内接種した夫単核球の1回投与量及び回数 of 明らかな症例について  
検討した。



表 6 .

非妊時のみ免疫療法施行例における、最終の治療から妊娠までの期間別の生児獲得率

- 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 -

3か月未満	3か月以上 6か月未満	6か月以上 12か月未満	1年以上
30/33 ( 91%)	8/10 ( 80%)	9/11 ( 82%)	5/ 5 (100%)

※一部の施設で、最終の治療から妊娠までの期間について報告のあった症例について検討した。

表 7 .

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	合計	生児獲得率
30	7	37	30/ 37( 81%)

(2) 無治療例

生児獲得例	流・死産例	合計	生児獲得率
81	23	104	81/104( 78%)

表 8 .

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年未満	2～3年	3～4年	4年以上	合計
61/75 ( 81%)	17/22 ( 77%)	2/ 3 ( 67%)	1/ 4 ( 25%)	81/104 ( 78%)



3年未満	78/97 ( 80%)	] n. s.
3年以上	3/ 7 ( 43%)	

表 9 .

娩出の様式と時期

出産例数	480	正期産	400
経膣分娩	391	過期産	7
帝王切開	89(19%)	早産	49(10%)
		週数不明	24( 5%)

※出産例数のうち30例は再度免疫療法施行例。

早産のうち9例は双胎。

表 1 0 .

出産児の特記すべき事項

出産児数	489*	Cornelia de Lange 症候群	1
S F D	19(3.9%)*	消化管穿孔（低出生体重児）	1
双胎児	18	妊娠24週以後の	
Ebstein 奇形	1	子宮内胎児死亡	3(0.6%)*
無心体（双胎児）	1	V S D	1
多嚢胞腎	1	V S D + P D A	1
		Down症	1

※：再度免疫療法施行例の31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18例は合併症がなかった。また、19例はすべて単胎であった。

★：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 1 .

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	119	117.41 ± 19.20(SD)
1 歳～2 歳未満	137	106.76 ± 14.46(SD)
2 歳～3 歳未満	117	111.21 ± 16.62(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<sup>#</sup>
2. 生後 6 か月になっても目で物を追わない 4 例
3. 生後 5 か月で首が坐らない 1 例<sup>\*</sup>
4. 生後 1 年でお坐りができない 1 例<sup>\*</sup>
5. 生後 1 年 7 か月で一人歩きができない 2 例<sup>\*</sup>
6. 身長が 2 標準偏差以下
 

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

6 か月	10 例 <sup>*</sup>
1 歳	5 例 <sup>*</sup>
2 歳	4 例 <sup>*</sup>
3 歳	1 例 <sup>*</sup>

# : 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 2 .

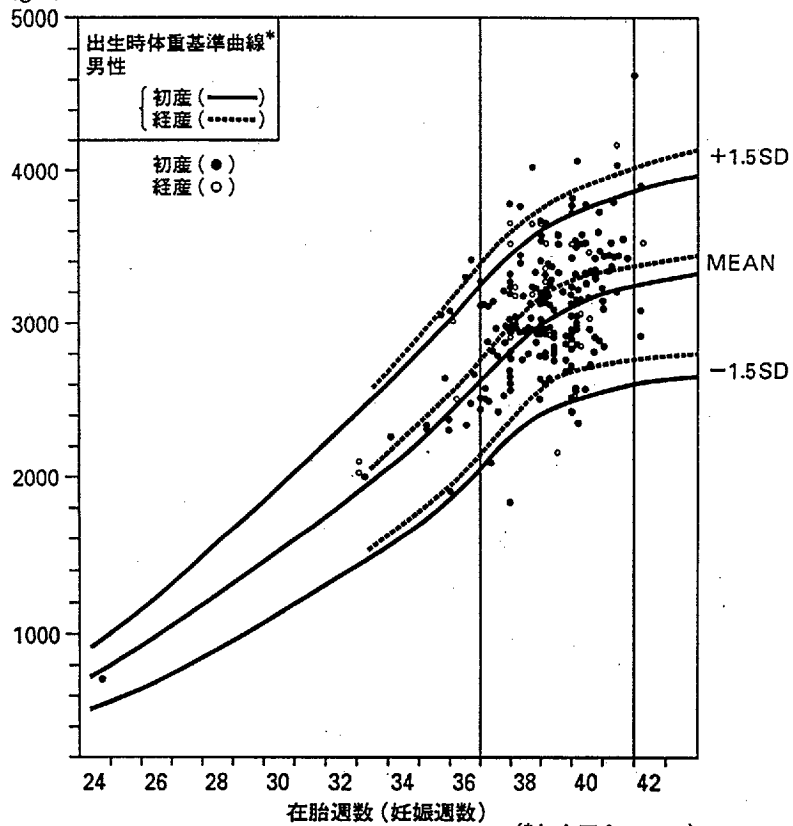
免疫療法による出生児の追跡調査  
結果 ( 2 )

—精神身体機能の達成時期について—

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 289	男 129	女 136	全 295	男 137	女 144	全 284	男 133	女 137	全 276	男 129	女 133	全 223	男 104	女 106	全 249	男 119	女 117
1~2月	58	24	27	1		1												
2~3月	148	70	71	50	21	24												
3~4月	71	32	29	187	92	89	1		1	1		1						
4~5月	6	1	5	51	21	27	5	2	2	20	9	11						
5~6月	2		2	6	3	3	39	18	19	40	26	11	3	1	2			
6~7月	3	2	1				114	51	56	53	23	25	5		4			
7~8月							91	48	40	71	34	36	6	3	3			
8~9月	1		1				28	11	16	43	23	18	21	7	14	1		
9~10月							3	1	2	24	8	15	25	12	12	12	5	6
10~11月							3	2	1	15	5	9	40	10	28	42	17	22
11~12月										5	1	3	48	26	18	56	32	21
1歳0~1月										2		2	43	25	14	70	31	35
1~2月										1		1	6	4	1	41	19	21
2~3月													9	6	3	16	10	6
3~4月										1		1	8	3	5	5	3	2
4~5月													3	2	1	3	1	2
5~6月													2	2				
6~7月													3	2	1	1		1
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。

(gm) 図1. 免疫療法による出生児の出生時体重



(\*仁志田ら, 1984)

(gm) 図2. 免疫療法による出生児の出生時体重

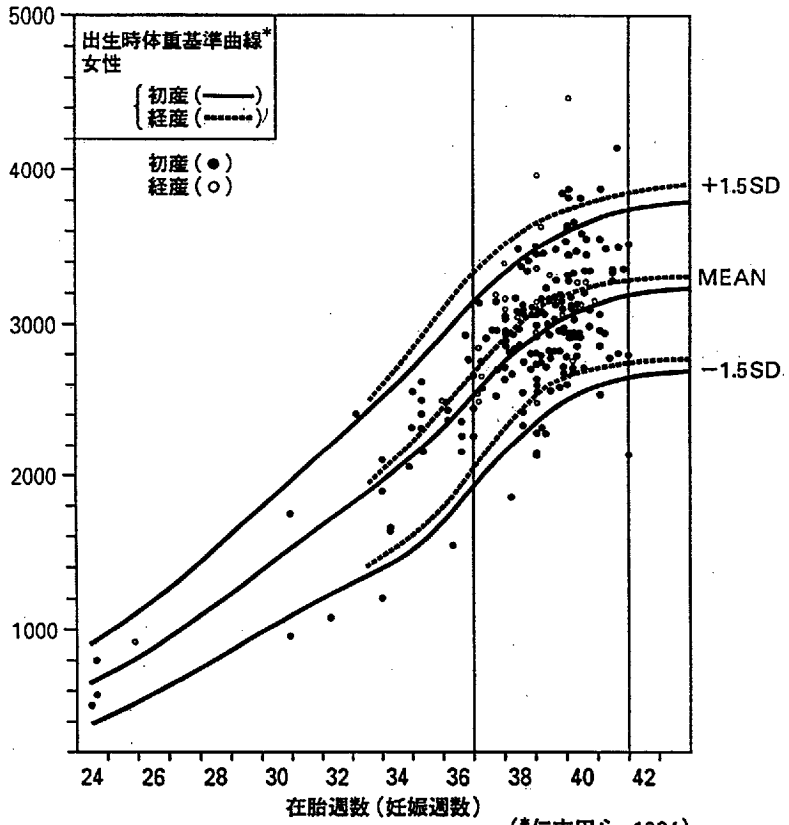


図3. 免疫療法による出生児の身体発育調査結果 (男性)

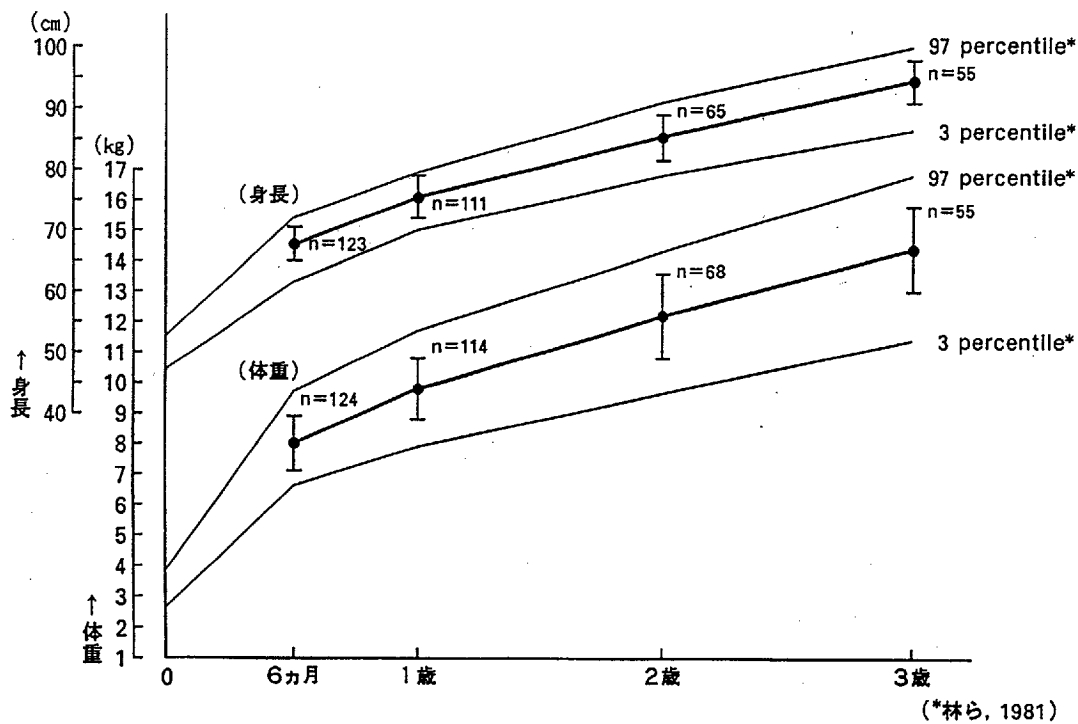
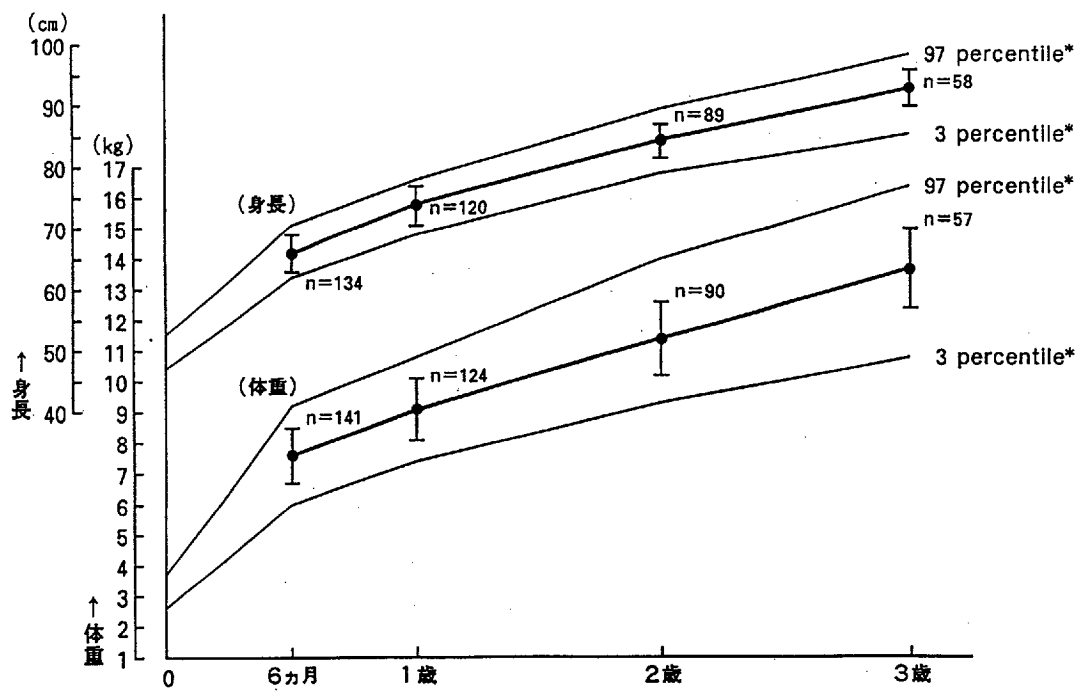
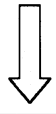




図4. 免疫療法による出生児の身体発育調査結果(女性)



(\*林ら, 1981)



## 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



### 1. 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、母児間の免疫学的原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、それに対する免疫療法が 1981 年、英国の Taylor et al. 1) と米国の Beer et al. 2) により報告されて以来、免疫療法の開発が、現在世界的に進められている。本邦においてもほぼ時期を同じくして、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きており、本治療法の有効性と安全性が支持されている 3)。

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慎重な解析が必要であり、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。

平成 3 年度は、本研究の最終報告となるため、有効性及び安全性の確認のみならず、今後多くの施設において免疫療法が施行される際の指針を制定すべく努力した。そこで本年度は、昨年度までの検討 4) に引き続いて、一部の症例について免疫療法に使用した夫単核球の総投与量、非妊時のみ免疫療法施行例における最終の治療から妊娠までの期間などに関する検討を試みた。