

3) 反復流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

はじめに

反復流産の原因としてこれまで多岐にわたる妊娠母体の病態が指摘されているが、依然多くの反復流産は明かな原因が究明できず、母子保健にとって重要な問題の一つとしてあげられる。全身性ループスエリテマトーデス（以下 SLE）に代表される膠原病が妊娠母体や胎児に悪影響を及ぼすことはすでに 1960 年代から知られているが、近年これらの病態が患者に出現する自己の組織に対する自己免疫反応に起因することが明かとなり、流産と自己免疫疾患の関連が目される。

自己免疫疾患は抗核抗体をはじめとして多種の自己抗体の出現をみる。多くはいくつかの疾患にまたがって出現するが、疾患特異的、臨床病態特異的な自己抗体もいくつか知られるようになり、そのうち妊娠の予後を左右する自己抗体の報告も国内外に散見される。

自己免疫疾患は若年、とくに生殖年齢にある女性に好発し、慢性に経過する疾患であるため妊娠・出産に密接に関連すること、また内科的な臨床症状の出現していない女性にも種々の自己抗体の出現が認められることから、本研究では、

① 自己免疫疾患婦人及び自己抗体保有婦人の妊孕動態を正確に把握する。

② 自己抗体と流産の疫学的な関連を検討する。

③ 妊娠婦人の自己抗体によるスクリーニング検査の意義を検討する。

④ 自己免疫疾患合併妊娠の治療法を確立する。上記の 4 項目を目的として以下の解析をおこなった。

平成元年度および 2 年度のまとめ

① 自己免疫疾患婦人および自己抗体保有婦人の妊孕動態

3 分担施設（大阪大学医学部産婦人科、名古屋市立大学医学部産婦人科、昭和大学医学部産婦人科）において内科的に診断の確定した自己免疫疾患について既往妊娠歴を疫学的に調査した。表 1 にその結果を示している。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正期産（妊娠 37 週以降）、早産（24 週から 36 週）、流産（妊娠 24 週未満）の割合を解析すると、流産の総妊娠に対する割合は、バセドウ氏病、橋本病、SLE、突発性血小板減少性紫斑病、リウマチ関節炎においてそれぞれ、19%、18%、76%、40%、0%であった。これらの症例はほとんどの症例において何らかの治療が施行されている。SLE は 18 症例 56 妊娠のうち 42 例 76% が流産しており、他の自己免疫疾患に比して極端に妊娠予後が予後不良であった。この結果は 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及ぼすことを示している。また無症候性の自己抗体保有婦人においてもその流産率は 23% と高い傾向をしめしており、subclinical な患者を含めて SLE の症例を全国規模で集積して、その妊孕動態をさらに解析する必要があると考えられた。

② 妊婦に対する自己抗体測定

妊婦の潜在的な自己免疫疾患を診断し、また胎児の予後を推測するある特定の自己抗体をみいだすために初期妊婦に対して自己抗体スクリーニングテストを施行した。対象は大阪大学医学部附属病院産婦人科初期妊婦外来を受診した 2215 名（昭和 60 年から 64 年の 5 年間）に対して、6 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）、抗ミトコンドリア抗体を妊娠 8～10 週に測定した。自己抗体陽性者の分布を表 2 に示している。スクリーニング検査として

は抗 DNA 抗体, リウマチ関連抗体, 抗ミトコンドリア抗体は陽性者の出現頻度が非常に低いので, 抗核抗体, 甲状腺疾患関連抗体 (抗マイクロゾーム抗体, 抗サイログルブリン抗体) に注目してこれらの陽性者の妊孕動態を解析した (表 3)。興味深いことに抗核抗体単独陽性群, および抗核抗体と抗マイクロゾーム抗体ともに陽性の群で, 甲状腺疾患関連抗体のみが陽性の群と比して有意に流産の発生が上昇し, 予後不良であることが判明した ($p < 0.05$)。

③ 反復流産患者における自己抗体スクリーニング

過去に 2 回以上の連続流産の既往をもつ患者に対して, これまでに流産との関連が報告されている 3 種の自己抗体 (抗核抗体, 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検査を行なった。名古屋市立大学医学部附属病院産婦人科不育外来を受診した 450 名を対象とした。それぞれの陽性者は抗核抗体 (20 倍以上) 82 名 (18.2%), 抗リン脂質抗体 13 名 (2.9%), Lupus anticoagulant 3 名 (0.7%) であった (表 4)。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であった。注目すべき点は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 名が陽性であった。②の結果をあわせて, 妊婦に対する自己抗体スクリーニングとして抗核抗体がその一つになりうる可能性が示唆された。

最終年度計画 (平成 3 年度)

① SLE 患者の妊孕動態とその治療の現状

著者らは 2 年間に得られた上記の結果をふまえて, 八神班 9 大学 (大阪大学, 名古屋市立大学, 昭和大学, 久留米大学, 帝京大学, 東京大学, 新潟大学, 日本歯科大学, 山形大学) から, 過去 5 年間で厚生省の診断基準で内科的に診断がつき, かつ妊娠のために産婦人科で経過を観察した症例を集積して解析することとした。調査項目としては SLE の発症時期, 治療内容, 自己抗体検査, 過

去の詳細な妊娠歴をアンケート形式で各大学から回答を得た。

② 初期妊婦に対する抗核抗体を用いたスクリーニング調査

これまでの 2 年間に得られた初期妊婦に対する自己抗体検査および反復流産患者に対する自己抗体検査の結果から, 抗核抗体が自己免疫疾患の選別や妊娠予後判定に有用な自己抗体検査になりうる可能性が示唆されたので, 一つの妊婦スクリーニングのモデルとして, 抗核抗体単独による妊婦のスクリーニング検査を大阪大学, 名古屋市立大学, 昭和大学の計 754 名の妊婦を対象に施行し, 陽性者の妊孕動態を追跡した。

結 果

① SLE 患者とその妊孕動態

大学別報告数

過去 5 年間で八神班 9 大学から合計 78 例の症例が報告され, 既往総妊娠として 191 妊娠 (2.45 妊娠/症例) が今回の解析の対象となった。

SLE 患者の年齢分布

図 1 に SLE 患者の調査時の年齢分布と, 内科的に SLE 発症と診断された年齢分布を示した。調査時の年齢は, 調査対象が妊娠合併の SLE 患者であるため, 26 歳から 30 歳までをピークとした一般の女性の妊娠年齢を反映した結果であった。これらの患者の発症年齢をみると, 発症年齢不明の 10 例を除いた 68 例中 60 名 (88%) が 30 歳までに発症が確認されており, 15 例が 20 歳までの若年発症であった。

SLE 患者の既往妊娠の帰結

78 症例の既往 191 妊娠の帰結を表 5 に示した。このうち 37 週以降の正期産はわずかに 52 妊娠 (27.2%) であり, SLE の活動期のためと思われる 30 妊娠 (15.7%) が中絶されている。初期流産は 55 妊娠, 後期流産は 17 妊娠, 24 週以降の死産は 12 妊娠で, 中絶を除いた 161 妊娠を母数とすると, 109 妊娠 (67.7%) が予後不良の結末であったことが判明した。発症時期の前後で妊娠予後

解析すると、内科的に発症前と考えられる47妊娠中28妊娠(59.6%)が初期流産、8妊娠(17%)が後期流産、1妊娠(2.1%)が24週以降の死産であり、約8割がやはり予後不良であった。

SLE患者の治療の現状

今回の調査で治療内容が判明したものは63例で、その内、45症例はステロイド(主としてプレドニゾロン)単独による治療が行なわれており、ついで胎盤の血管性病変を改善するために低容量アスピリンを併用した例が13例、これにヘパリンを加えた例が1例であった。イムランやエンドキサンなどの協力的免疫抑制剤は3例に施行されていた。

② 抗核抗体単独による妊婦スクリーニング(prospective study)

対象症例と陽性者の内訳

大阪大学335症例、名古屋市立大学319症例、昭和大学100症例の合計754名の妊婦に対して抗核抗体単独でスクリーニングを施行した(表6)。対象症例は妊娠が判明し、胎児心拍が確認された後の症例とした。一般臨床検査で現在使用されている蛍光抗体法で20倍希釈陽性以上を陽性とした。3大学で96名(12.7%)が陽性であった。このうち今回妊娠の帰結が追跡できなかった症例12名を除いた84名中、自己免疫疾患合併と診断されるかもしくはすでに診断がつけられていた症例は14名(16.7%)であった。抗体価からみると20倍陽性は5名、40倍陽性は44名、80倍陽性は22名、160倍以上は13名であった。

抗核抗体のみを有する妊婦の既往妊娠の帰結

自己免疫疾患を認めない抗核抗体のみを有する70名の妊婦中、今回が初妊であった者26名を除き43名の既往総妊娠が80妊娠であった。その内訳を表7に示した。初期流産が36妊娠(45%)、後期流産6妊娠(7.5%)、早産2妊娠(2.5%)、正期産32(40%)という結果であった。明らかに産科的予後不良群がスクリーニングによって選別できていることがわかる。この集団を抗体価別に80倍未満と80倍以上の2群に分けて比較した。80

倍以上の群でやや流産が高値を示し、正期産の割合が減少する傾向を認めたが有意差をみるには至らなかった。

今回の妊娠の帰結

自己免疫疾患を有しない70症例の今回の妊娠の帰結を表8に示した。初期流産、後期流産を含めて認められず、早産は2例のみで68例(97.1%)が正期産であった。また子宮内胎児発育不全(-1.5SD)8例、胎児仮死8例、妊娠中毒症8例が認められた。自己免疫疾患患者検索としてのスクリーニングの意義

754名のスクリーニングの結果、14名(1.9%)の自己免疫疾患患者がみいだされた。その疾患の内訳はSLE患者が6名、バセドウ氏病4名、以下橋本病、ITP、関節リウマチ、IgA腎症が各1名ずつであった。

考 察

自己免疫疾患の内、最も不良な胎児予後と関連をもつ全身性エリテマトーデス(SLE)に注目して、生殖年齢で妊娠と合併した症例を全国規模で集積した。解析できた総数78例は、妊娠合併のSLE患者の疫学統計としては国内外の報告からみるとかなりの症例数である。総妊娠を分析すると、約7割りの妊娠が流死産に終わっているが、注目すべきは内科的に発症が確認される以前、すなわち無症候の時期にすでに流産や死産という形で患者に悪影響が及んでいることである。診断がついてステロイドを中心とした治療が施行されることで明らかに流死産は減少し、治療効果が現れていると考えられるが、逆に早産が急激に増加し、別の形で母体や厚生業務に負担が強いられている現状が認められる。治療内容は各施設でステロイドに付加する薬剤は異なっており、妊娠予後に対してより良い治療薬剤の確立が急務である。また、これらの患者の約77%は30歳までに内科的に発症が確認されており、無症候の時期を含めるとさらに多くの患者が含まれ、無症候の時期に自己抗体によるスクリーニングによって患者を選

択することで、流死産の発現を予知し、予防することが可能であると考えられる。

現在妊娠と関連したSLE患者に対する治療内容はステロイドを基本薬剤として、胎盤の血管性病変からくる血栓症やフィブリン沈着、その結果として起こってくる妊娠中毒症を防ぐ目的で付加的な薬剤（アスピリン、ヘパリンなど）が使用されている。SLEの治療内容と妊娠予後を解析すると（表9）、ステロイド単独では初期流産、後期流産、死産を併せて27妊娠（30%）であるのに対して、他の薬剤を併用した群では37妊娠（63.8%）と予後不良なケースが高率であった。多剤併用群はステロイド単独群に比して重症の患者が含まれており、SLEの重症度と予後とが相関していることを示していると考えられる。しかし、用いられている付加的な薬剤は各施設でかなり異なっており、妊娠予後との明確な関連はいまだ証明されておらず、今後の更なる検討が急務である。

我々はこれまでいくつかの自己抗体を用いた妊婦のスクリーニングを施行してきた。またSLEと関連したループス抗凝集素、抗カルジオリピン抗体などの自己抗体が妊娠予後を左右することは

近年多数報告されている。一般の妊婦を対象にマススクリーニングを施行するに際しては、その検査によって選択される陽性率、費用、その治療効果など多くの検討する項目が存在する。今回、初年度、次年度の検討から現在の一般の診療でもっとも汎用される抗核抗体をひとつのモデルとして妊婦のスクリーニングの可能性を解析した。その効用としては、

① 1.9%の自己免疫疾患患者を選別しえた。

② 20倍、40倍といった低値の陽性者も選別する必要はある。

③ 15.4%に子宮胎児発育不全が認められた。今回妊婦スクリーニングを行なった時期が胎児の確認後であることを考慮すれば、抗核抗体のみで流産を予測し得なかったが、子宮内環境の悪化をある程度予測できるのではないかと考えられる。しかし、今回のスクリーニングでは流死産は予測できず、抗核抗体単独のスクリーニングの問題点も残された。より少ない検査のコンビネーションで更に効率のよいスクリーニング法を研究・開発する必要が痛感された。

表1. 種々の自己免疫合併婦人の既往妊娠の帰結
(総妊娠に対するパーセント)

	バセドウ病	橋本病	SLE	I TP	RA	自己抗体のみ
正期産	80.1	80.5	18.2	60.0	83.3	72.6
早産	1.9	1.3	5.5	-	16.7	4.2
死産	2.5	9.1	14.5	-	-	3.4
流産	15.5	9.1	61.8	40.0	-	19.7

表2. 妊娠初期における自己抗体スクリーニング(1) (昭和60年-64年)

		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	-	-	-	-	-	0
	640	-	-	1	1	-	2
	計	4	6	9	7	-	26 (1.2%)
抗マイク ロゾーム 抗体	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%)
抗サイロ グロブリン 抗体	80	8	9	1	9	10	37
	320	10	3	5	8	3	29
	1280	3	2	3	2	5	15
	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%)
抗ミトコン ドリア抗体	20	-	2	-	1	-	3
	40	-	1	-	-	-	1
	80	-	-	-	2	-	2
	計	-	3	-	3	-	6 (0.3%)

表3. 自己抗体保有婦人の既往妊娠帰結
(総妊娠に対するパーセント)

	抗核抗体のみ	抗マイクロゾーム 抗体のみ	抗核抗体+ 抗マイクロゾーム	抗マイクロゾーム+ 抗サイログロブリン
正期産	64.9	90.1	76.3	90.3
早産	8.8	1.0	5.1	1.6
後期流産	10.5	1.0	5.1	3.2
初期流産	15.8	7.9	13.6	4.8

表4. 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)

自己抗体	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)
ループス抗凝集素 (LAC)	3 (0.7)
ANA + DNA	5
ANA + ACA	2
ANA + LAC	1
ACA + LAC	1
ANA + DNA + ACA	3
ANA + DNA + LAC	1

表5. SLE患者における既往妊娠の帰結

	妊娠中絶	初期流産	後期流産	早産	正期産	24週以降の 子宮内胎児死亡	総妊娠
全症例	30 (15.7)	55 (28.8)	17 (8.9)	37 (19.4)	52 (27.2)	12 (6.3)	191
発症前	3 (6.4)	28 (59.6)	8 (17.0)	1 (2.1)	7 (14.9)	1 (2.1)	47
発症後	26 (23.2)	14 (12.5)	3 (2.7)	28 (25.0)	41 (36.6)	9 (8.0)	112
発症時 期不明	1	13	6	8	4	2	32

() 内は総妊娠数に対するパーセント

表6. 抗核抗体による妊婦スクリーニング (prospective study)

大学	期間	母数	陽性者	自己免疫疾患合併	帰結不明	解析症例
大阪大学	90/1~90/12	335	36	8	5	23
名古屋市立大学	91/3~91/6	319	43	4	7	32
昭和大学	91/3~	100	17	2	0	15
計		754	96 (12.7%)	14	12	70

表7. 抗核抗体陽性者の既往妊娠の帰結

抗核抗体	妊娠中絶	初期流産	後期流産	早産	正期産	総妊娠
全症例	4 (5.0)	36 (45.0)	6 (7.5)	2 (2.5)	32 (40.0)	80
< 80倍	1 (2.3)	18 (41.9)	3 (7.0)	1 (2.3)	20 (46.5)	43
≥ 80倍	3 (8.1)	18 (48.6)	3 (8.1)	1 (2.7)	12 (32.4)	37

() 内は総妊娠数に対するパーセント

表8. 今回の妊娠の帰結 (70症例)

初期流産	0
中期流産	0
早産	2
正期産	68
子宮内胎児発育不全	8 (11.4%)
胎児仮死	8 (11.4%)
妊娠中毒症	8 (11.4%)
帝王切開	3

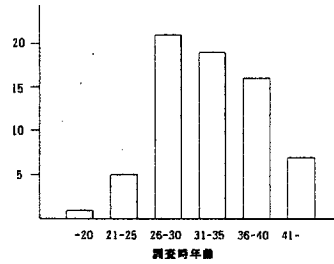
表 9. 治療からみた S L E 患者における妊娠の帰結

	妊娠中絶	初期流産	後期流産	早産	正期産	2 4 週以降の 子宮内胎児死亡	総妊娠
治療内 容不明	9 (20.9)	15 (34.9)	3 (7.0)	7 (16.3)	9 (20.9)	2 (4.2)	43
治療有	21 (14.2)	40 (27.0)	14 (9.5)	30 (20.3)	43 (29.1)	10 (6.8)	148
ステロイド 単独	16 (17.8)	18 (20.0)	5 (5.6)	18 (20.0)	33 (36.7)	4 (4.4)	90
ステロイド +ソノタ	5 (8.6)	22 (37.9)	9 (15.5)	12 (10.3)	10 (20.7)	6 (17.2)	58

() 内は総妊娠数に対するパーセント

調査時年齢

~ 20	1
21 ~ 25	5
26 ~ 30	21
31 ~ 35	19
36 ~ 40	16
41 ~	7
不明	9



S L E 発症年齢

~ 20	15
21 ~ 25	23
26 ~ 30	22
31 ~ 35	4
36 ~ 40	4
41 ~	0
不明	10

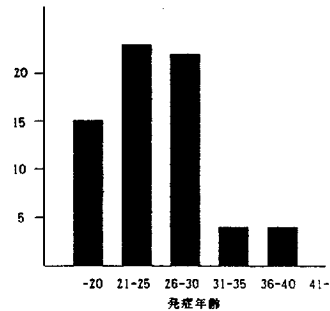
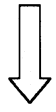
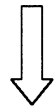


図 1. S L E 患者の年齢分布



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

反復流産の原因としてこれまで多岐にわたる妊娠母体の病態が指摘されているが、依然多くの反復流産は明かな原因が究明できず、母子保健にとって重要な問題の一つとしてあげられる。全身性ループスエリテマトーデス(以下 SLE)に代表される膠原病が妊娠母体や胎児に悪影響を及ぼすことはすでに 1960 年代から知られているが、近年これらの病態が患者に出現する自己の組織に対する自己免疫反応に起因することが明かとなり、流死産と自己免疫疾患の関連が注目される。

自己免疫疾患は抗核抗体をはじめとして多種の自己抗体の出現をみる。多くはいくつかの疾患にまたがって出現するが、疾患特異的、臨床病態特異的な自己抗体もいくつか知られるようになり、そのうち妊娠の予後を左右する自己抗体の報告も国内外に散見される。

自己免疫疾患は若年とくに生殖年齢にある女性に好発し、慢性に経過する疾患であるため妊娠・出産に密接に関連すること、また内科的な臨床症状の出現していない女性にも種々の自己抗体の出現が認められることから、本研究では、

自己免疫疾患婦人及び自己抗体保有婦人の妊孕動態を正確に把握する。

自己抗体と流死産の疫学的な関連を検討する。

妊娠婦人の自己抗体によるスクリーニング検査の意義を検討する。

自己免疫疾患合併妊娠の治療法を確立する。上記の 4 項目を目的として以下の解析をおこなった。