免疫療法施行妊娠維持症例の分娩様式および出生児の検討

（分担研究：ﾊｲﾘｽｸ児の予防に関する研究）

研究協力者：青木耕治
共同研究者：梶浦詳二

要約：我々は、1982年8月より自己免疫異常のない原因不明習慣流産患者に対して夫単核球などによる免疫療法を施行し、現在までに200症例で生児が得られている。それらについて妊娠合併症、分娩時期及び方法、また出生児に関しては出生体重、合併症について調査をおこない、免疫療法の安全性について検討を行った。200例中単胎妊娠は195例で、双胎妊娠は5例であった。単胎例における早産は21（10.7%）であった。ただし児の予後、特にRDS発症の問題となる35週未満の早産は6例（3.1%）のみであった。双胎妊娠例は5例とも早産であった。出生児に関してはSFD児が少なく、逆にLFD児を多く認めた。免疫療法に起因すると思われる妊娠合併症及び新生児異常は認められなかった。以上の結果より、免疫療法施行妊娠維持症例の分娩周辺期の母子の安全性が確認された。

見出し語：習慣流産、免疫療法、分娩、出生児

緒言：従来の諸調査ではその多くが原因不明であった習慣流産の中に母子間の免疫学的誘因によると考えられる習慣流産の存在が明らかにされつつあり、[1]その免疫学的メカニズムの解明と臨床応用としての夫単核球などによる免疫療法の開発がおこなわれてきた。習慣流産に対する免疫療法は、１９８１年、イギリスのTaylor et al.[2]とアメリカのBeer et al.[3]により最初に報告され、現在では本邦においても多くの施設において免疫療法が実施されるようになり、良好な流産阻止率（約８０％）が得られることが判明している。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、その有効性のみではなく、安全性についても確認することが重要である。そこで今回、我々は免疫療法を受け、妊娠継続に成功した習慣流産患者の分娩周辺期の安全性について検討をおこなった。

研究方法：免疫療法の対象は①妊娠２４週以降の分娩歴がなく、３回以上の自然流産歴を有する者②従来の一般的諸検査（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）に異常を認めない者とし、さらに免疫学的特殊検査としてブロッキング抗体の一つとされるＨＬＡ－クラスⅡ抗体とｃｏｌｄ　Ｂ-ｃｅｌｌ抗体が共に認められない者を主な対象者とした。免疫療法は、夫単核球（１～２００×１０^6）の皮内接種または夫全血（２００ｍｌ）の静脈内注射の２方法でおこなわれた。（尚、母体への免疫学的副作用や感染などを予防するため、投与前に単核球に対しては５０Ｇｙ Ｘ線、全血に対しては２０Ｇｙ Ｘ線を照射した。）
免疫時期は基礎体温上の排卵日に基づいた妊娠５週前後と７週前後の２回である。今回は１９８２年８月より１９９４年１月までに上記した対象・方法で妊娠継続に成功し、その妊娠帰結の判明した２００例の妊娠合併症、分娩時期・方法、出生児に関しては出生体重・合併症について調査をおこなった。

研究成績：①妊娠合併症としては妊娠中毒症（３例）、ＤＭ（１例）、ＩＴＰ（１例）が認められた。②妊娠継続２００例中単胎妊娠は１９５例，双胎妊娠は５例（２．５％）であった。双胎妊娠例では、クロミッド・ＨＭＧ等の排卵誘発はおこなわれておらず、自然妊娠であった。③単胎妊娠における分娩週数別頻度をみてみると（図１）、１９５例中３７週未満の早産例は２１例（１０．７％）であった。新生児の呼吸障害特にＲＤＳ発症の問題となる３５週未満の早産例はわずか６例（３．１％）であった。④双胎妊娠例の分娩週数は３６週が１例、３５週が２例、３４週が１例、２４週が１例であった。２４週早産例は双胎間輸血症候群による羊水過多症、胎児水腫が認められた。⑤分娩様式を表１に示した。単胎正期産１７４例中、帝王切開が２７例（１５．５％）に施行された。その適応は胎児仮死（１５例）、ＣＰＤ（４例）、分娩遷延（４例）、骨盤位（２例）及び母体ＩＴＰ（１例）であった。単胎早産２１例中６例（２８．６％）に帝王切開が施行された。（適応はすべては胎児仮死であった。）また１例は妊娠３２週で子宮内胎児死亡例であった。双胎症例は５例中３例（６０％）に帝王切開が施行された。その適応は２例が胎児仮死、残り１例は前述した双胎間輸血症候群による胎児水腫発症のためである。⑥出生児２０４例（１例は死産児）は免疫療法による直接の影響と思われる異常は認められなかった。出生体重についてみるとＬＦＤ児は１６例（７．８％）、ＳＦＤ児は５例（２．４％）であった。

考察：今回我々は免疫療法による妊娠維持症例の分娩周辺期の安全性を調査した。上記研究成績をまとめると、免疫療法は母体に対して特に妊娠合併症を誘導することはなかった。また分娩に関しても特に早産を誘導しやすいことはなかった。ただし、特別な排卵誘発もなく双胎妊娠が２．５％と高頻度に認められた。この原因としてｖａｎｉｓｈｉｎｇ　ｔｗｉｎ、すなわち妊娠極早期の双胎の一児の消失を免疫療法が予防していることが予想された。その免疫学的機序としては、免疫療法により誘導される妊娠維持因子（サイトカイン、ホルモンなど）が関与している可能性が考えられた。今回の双胎例は全例早産をおこしており、その原因・管理に関しては今後十分な検討が必要と考えられた。出生児に関しては子宮内胎児死亡を１例認めたが免疫療法との因果関係は不明であった。ただし、ＳＦＤ児が２．４％であったのに反し、ＬＦＤ児は７．８％と高頻度に認められたことは注目すべき点である。この理由は現在不明であるが、前述した妊娠維持因子が胎児発育に促進的に働いている可能性が考えられた。

結論：原因不明習慣流産患者に対する免疫療法の有効性は、従来より報告されているが、今回の調査および我々の出生児長期追跡調査[4]より、その安全性についても確認された。

参考文献：
１）青木耕治、他：着床と免疫反応、今日の移植、２；３３２、１９８９
２）Taylor, C., et al.: Preventation of recurrent abortion with leukocyte transfusions, Lancet ２；６８、１９８１
３）Beeer,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
４）青木耕治、他：原因不明習慣流産患者に対する免疫療法の安全性に関する検討、日産婦誌、４４；４０５、１９９２

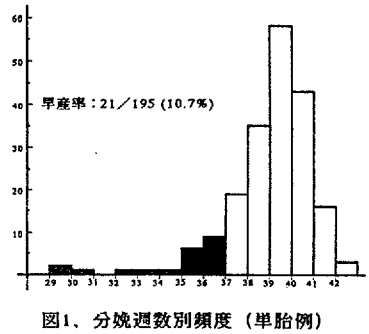

図1、分娩週数別頻度（単胎例）

表1、分娩様式

Ⅰ、単胎正期産（174例）	
正常経腟分娩	143
鉗子分娩	1
吸引分娩	1
骨盤位分娩	2
帝王切開術	27
Ⅱ、単胎早産（21例）	
正常経腟分娩	13
骨盤位分娩	1
帝王切開術	6
*子宮内胎児死亡	1
Ⅲ、双胎（5例）	
正常経腟分娩	2
帝王切開術	3

名古屋市立大学産科婦人科
Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya City University Medical School

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

要約:我々は、1982 年 8 月より自己免疫異常のない原因不明習慣流産患者に対して夫単核球などによる免疫療法を施行し、現在までに 200 症例で生児が得られている。それらについて妊娠合併症、分娩時期及び方法、また出生児に関しては出生体重、合併症について調査をおこない、免疫療法の安全性について検討を行った。200 例中単胎妊娠は 195 例で、双胎妊娠は 5 例であった。単胎例における早産は 21(10.7%)であった。ただし児の予後、特に RDS 発症の問題となる 35 週未満の早産は 6 例(3.1%)のみであった。双胎妊娠例は 5 例とも早産であった。出生児に関しては SFD 児が少なく、逆に LFD 児を多く認めた。免疫療法に起因すると思われる妊娠合併症及び新生児異常は認められなかった。以上の結果より、免疫療法施行妊娠維持症例の分娩周辺期の母子の安全性が確認された。