

7) 自己免疫疾患合併妊娠の管理

新潟大学医学部産科婦人科学教室 高桑 好一・後藤 重則
 長谷川 功・加藤美和子
 梶野 徹・源川 雄介
 吉沢 浩志・佐藤 芳昭
 金沢 浩二・竹内 正七
 新潟大学医学部第二内科学教室 菊池 正俊・佐藤健比呂
 長尾政之助・荒川 正昭
 新潟市民病院産婦人科 徳永 昭輝

Management of Pregnancy Complicated with Autoimmune Disease

Koichi TAKAKUWA, Shigenori GOTO, Isao HASEGAWA, Miwako KATO,
 Toru KAJINO, Yusuke MINAGAWA, Hiroshi Yosizawa, Yoshiaki SATO,
 Koji KANAZAWA and Shoshichi TAKEUCHI

Department of Obstetrics and Gynecology

Masatoshi KIKUCHI, Takehiro SATO, Masanosuke NAGAO and Masaaki ARAKAWA

Second Department of Internal Medicine Niigata University School of Medicine

Akiteru TOKUNAGA

Department of Obstetrics and Gynecology, Niigata Shimin Hospital

The management of pregnant women complicated with autoimmune disease is one of the most important issues for obstetricians. It is well-known that the reproductive performance is tend to be poor in patients with autoimmune disease, especially in patients with systemic lupus erythematosus. In this context we investigated the outcome of pregnancy in patients with autoimmune disease, mainly in patients with SLE. Out of 29 pregnant women with SLE allowed to continue their pregnancy, in 6 cases pregnancy had resulted in stillbirth, and in 2 it had resulted in early spontaneous abortion, thus in 27.6% of them the pregnancy had resulted in fetal miscarriage. In prenatal course, 28.8% of patients with SLE had showed deterioration of the disease, and 9.6% of them had showed after the termination of their pregnancy. Out of 27 babies delivered by mother with SLE, only 12 babies (44.4%) were born as appropriate-for-date-baby, and 7 babies (26.0%) were dead either before or after

Reprint requests to: Koichi TAKAKUWA,
 Department of Obstetrics and Gynecology,
 Niigata University School of Medicine,
 Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1
 新潟大学医学部産科婦人科学教室
 高桑好一

delivery. These data clearly demonstrated the necessity of careful observation and management of the pregnant women with SLE.

In addition to these investigations, we examined the autoimmune aspects of patients with recurrent fetal wastage. Out of 62 patients, in 11 cases the antinuclear antibodies (ANA) were observed in their serum, and especially secondary recurrent aborters revealed high incidence of positive ANA, suggesting the existence of subclinical autoimmune disease in patients with recurrent fetal wastage.

Key words: pregnancy, autoimmune disease, recurrent fetal wastage, 妊娠, 自己免疫疾患, 不育症.

自己免疫疾患はその多くが若年女性に好発する傾向にあり、重要な妊娠合併症として種々の検討がなされてきている。とくに自己免疫疾患合併妊娠において fetal wastage の頻度が高いことは周知の事実であり、その管理の重要性は従来より指摘されているところである。本発表においては当教室における自己免疫疾患とくに SLE 合併妊娠に関する統計を示しその管理につき検討を加えることとする。一方近年、反復性の流・死産いわゆる不育症の患者の中の自己抗体陽性を示す症例が存在することが注目を集めているが、これについても簡単に述べることとする。

1. 自己免疫疾患合併妊娠について

表 1 に当科での昭和51年から昭和60年の10年間ににおける主な自己免疫疾患合併妊娠の症例数および妊娠数を示した。SLE 合併妊娠例は14症例18妊娠であり、この間の当科における総分娩数6288例に対し約0.3%であった。また SLE 以外ではリウマチ性関節炎、大動脈炎症候群、重症筋無力症、ITP 合併妊娠が多い傾向を示した。

2. SLE 合併妊娠について

表 2 に昭和46年より昭和60年までの15年間ににおける SLE 合併妊娠の結果を示した。総計38症例、52妊娠（一部新潟市民病院の症例を含む）であり、人工妊娠中絶を施行したものが23例と半数近くを占めているが主に母体適応によるものである。妊娠を継続した症例29例中では死産 6 例（20.7%）、自然流産 2 例（6.7%）であり両者で4分の1を占めており、fetal wastage の高さを示している。表 3 に妊娠中の SLE の状態の変化を示したが、悪化した例が15例であり残りは不変であった。妊娠終了後の SLE の状態の変化を表 4 に示したが、5例で悪化をみ、7例で軽快した。また死亡確認例が4例認められた。表 5 には分娩に至った症例の児の状態を示したが、死産も含め周産期死亡に終わったものが7例（26.0%）であり、未熟児または SFD 児が8例（29.6

表 1 自己免疫疾患合併妊娠例

（新潟大学産婦人科、昭和51年～昭和60年）

疾 患	患 者 数	妊 娠 数
SLE	14	18
RA	7	8
大動脈炎症候群	8	9
多発性筋炎	1	1
強皮症	1	1
重症筋無力症	10	11
ITP	6	8

表 2 SLE 患者の妊娠・分娩

（昭和46年～昭和60年 38症例、52妊娠）

	例数	全妊娠に対する 対する割合	人工流産以外の 妊娠に対する割合
満期産	18	34.6%	62.1%
早産	3	5.8%	10.3%
死産	6	11.5%	20.7%
自然流産	2	3.8%	6.9%
人工流産	23	44.2%	—

表 3 妊娠中の SLE の状態

（昭和46年～昭和60年 38症例、52妊娠）

悪化した例	15例 (28.8%)
軽快した例	0例
不変の例	37例 (71.2%)

表 4 流産・分娩後の SLE の状態

（昭和46年～昭和60年 38症例、52妊娠）

悪化した例	5例 (9.6%)
軽快した例	7例 (13.5%)
不変であった例	36例 (69.2%)
死亡確認例	4例 (7.7%)

%) 観察された。児の奇形は観察されなかった。

3. 不育症例における自己抗体の検討

表6に当科不育外来において管理している不育症例における抗核抗体陽性率について示した。この表における原発性習慣性流産とは初期流産のみを反復している症例を意味し、続発性習慣性流産とは反復流産の前に流産以外の既往妊娠歴のあるものを意味している。これらの用語は確立されたものではないが便宜的に用いることとする。不育症例62例中抗核抗体陽性例は11例(17.7%)であるが、とくに続発性習慣性流産患者において3割強に観察されている。抗核抗体陽性の11例の一覧表を表7に示したが、症例4は5回の初期流産の後当科を受診し、BFP陽性、抗核抗体陽性を指摘されSLEを発症した症例である。また、症例9には下肢の静脈血栓症が観察されている。症例10は自己免疫性溶血性貧血およびITPを合併しており、いわゆるEvans症候群の症例である。この症例および症例11においてもBFPが陽性であった。

考 案

近年、自己免疫疾患の管理の向上により同疾患合併妊娠症例が増加している。この中でもSLE合併妊娠の管理は重要であるとされているが、当科におけるここ10年間における頻度は総分娩数に対し約0.3%であった。このSLE患者においてfetal wastageが高率に観察されることはよく知られているが、今回の検討においてもSLE合併妊娠で妊娠継続を許可した29症例中4分の1以上において死産ないしは流産が観察されており特に死産が高率であった。また母体については妊娠中内因性ステロイドの増加により軽快するという指摘もあるが、今回の検討では悪化した症例が28.8%に観察された。また、分娩後の死亡確認例が4例あるが、これについてはすでに教室の佐藤らが報告しており²⁾、特に腎機能異常と密接な関連性を有していることが指摘されている。このようなSLE合併患者の妊娠許可の条件が問題となるが、橋本らは以下のような条件を示している⁶⁾。すなわち
 1. 妊娠の10か月間病状が安定しているという予測ができること、すなわちステロイド維持量(1日10mg以下)で長期(少なくとも6か月以上、できれば10か月以上)寛解状態にあること
 2. 原疾患による重篤な臓器病変がないこと
 3. ステロイドによる重篤な副作用の既往のないこと
 4. 免疫抑制剤の併用のないこと
 5. 妊娠・出産の経過に伴うリスクをよく理解していること、の5点を示している。われわれも旨ねこのような条件にもとずき管理を行っている。

表5 SLEの新生児に及ぼす影響

(昭和46年~昭和60年 23症例、27分娩)

満期産・正常児	12例	(44.4%)
未熟児またはSFD児	8例	(29.6%)
死産または周産期死亡	7例	(26.0%)

児の奇形はなし

表6 習慣性流産患者における抗核抗体陽性率 (新潟大学産婦人科)

習慣性流産の種類	例数	抗核抗体陽性者数
原発性習慣性流産		
2回流産	18	2 (11.1%)
3回以上流産	31	5 (16.1%)
続発性習慣性流産	13	4 (30.8%)
計	62	11 (17.7%)

表7 抗核抗体陽性習慣性流産患者の概要

(新潟大学産婦人科)

症例No.	年齢	経妊回数	抗核抗体	BFP	その他
1	28	0-0-2-0	20X	(-)	
2	23	0-0-2-0	20X	(-)	
3	32	0-0-8-0	80X	(-)	
4	35	0-0-5-0	320X	(+)	5回流産後 SLE発症
5	35	0-0-4-0	20X	(-)	
6	30	0-0-3-0	80X	(-)	
7	28	0-0-6-0	20X	(-)	
8	33	0-1-5-1	20X	(-)	
9	26	0-2-2-0	80X	(-)	下肢静脈血栓症
10	32	0-0-3-0	320X	(+)	AIHA+ITP (Evans症候群)
11	31	0-1-2-0	320X	(+)	

このような顕性の自己免疫疾患(特にSLE)に対し、自己免疫疾患のcriteriaは満たさないものの、その血清中に自己抗体が観察される症例が不育症において高率に存在することが近年報告されている⁷⁾。当科不育外来での検討においても62例中、11例(17.7%)に抗核抗体が観察されており、特に既往に正常分娩・早産・死産などの含まれるいわゆる続発性の習慣性流産患者により高率に観察される傾向が認められた。

これらの症例の中には、梅毒反応について生物学的偽陽性(BFP)を示す例や血栓症が観察される例がありループス型循環抗凝血素(lupus anticoagulant)が流・死

産の原因として強く推察される症例と考えられる。このような症例についてはその免疫的背景につき種々の検索を行うとともに、ステロイド療法、アスピリン療法などを試みているところである。

おわりに

今回の発表では自己免疫疾患合併妊娠の管理というテーマを与えられ、自己免疫疾患特に SLE 合併妊娠につき検討を行った。これに加えて生殖現象と免疫という観点から最近注目を集めている不育症と自己免疫状態について若干の検討を行い報告した。

参考文献

- 1) 竹内正七, 金沢浩二: 自己免疫疾患とは, 産婦実際, 34: 159, 1985.
- 2) 佐藤芳昭, 竹内正七, 他: SLE と妊娠・分娩例の検討, 産婦治療, 44: 361, 1982.
- 3) 市川幸延, 高屋正敏, 他: 膠原病患者にみられるループス型循環抗凝血素 (lupus anticoagulant) と反復性流産, リウマチ, 25: 87, 1985.
- 4) 横張龍一, 恒松徳五郎, 他: 全身性エリテマトーデス—新しい分類基準 (1982) をめぐって 内科, 54 (5): 1984.
- 5) Branch, D.W., Scott, J.R. et al.: Obstetric complications associated with the lupus anticoagulant, N. Engl. J. Med., 313: 1322, 1985.
- 6) 橋本博史: SLE と妊娠, 臨床免疫, 15: 215, 1983.
- 7) Cowchock, S., Dehoratius, R.D. et al.: Subclinical autoimmune disease and unexplained abortion, Am. J. Obstet. Gynecol., 150: 367, 1984.

司会 内科的合併症をもつ妊婦の取扱いということでこういうシンポジウムを企画したわけですが、各演者におかれては、私の期待していた以上に立派にそれぞれの分野の仕事をまとめてくださりまして大変うれしく思わせていただきます。ただ残念なのは総合討論をしようと思っていた時間を失ってしまったことですが、私もいろいろ質問したい点があるのですが、今日のお話を承って、これは我新潟大学の1つのレベルを示した大変貴重なシンポジウムではないかと感じたわけであります。討論が十分にできませんでしたが、何らかの形で今日のこのシンポジウムを publish して、現時点での我大学のレベルを示す非常に貴重な記録として残しておきたいと思えます。また、近い将来にもう少し時間をたっぷりってこういうシンポジウムをもう1度持ちたいと思えました。その時にはまた今日の演者の各先生に心よくお引き受けいただき、十分に討論したいと思いますので、どうぞよろしくお願ひしたいと思います。それではこれもちまして今日のシンポジウムを終りたいと思えます。