

## 教育講演 (合併症妊娠における胎児・新生児管理)

## 自己免疫疾患

浜松医科大学助教授 寺 尾 俊 彦

## Pregnancy Complicated with Autoimmune Diseases

Toshihiko TERAO

Department of Obstetrics and Gynecology,  
Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu

## はじめに

近年の免疫学的診断技術の進歩は著しく、従来は原因不明とされてきた多くの疾患が自己免疫疾患として捕えられるようになってきた。自己免疫疾患は若年婦人に起こりやすいため妊娠と合併することもまれではない。

一方、周産期医学の進歩も著しく胎児・新生児管理における技術にも革新的な進歩がみられる。従来なら生児を得ることなど期待すべくもなかつたケースでさえも拳児が可能となりつつあるが、これは自己免疫疾患の合併においても例外ではない。そこで自己免疫疾患合併時の胎児・新生児管理を中心に述べたい。

## 1. 自己免疫疾患の概説

感染など外界からの侵入に対して身を守る機構として自己を自己として認識する免疫機構と非自己は非自己として認識する免疫機構が存在する。この免疫機構の破綻、すなわち自己を非自己と認識する自己免疫疾患と非自己も自己と認識する免疫不全がある。

自己免疫疾患とは自己の組織構成成分に対しても非自己と認識し、その結果特異的な免疫反応が起こり何らかの臨床的異常をきたした場合をいう。

自己免疫疾患を大別すると、1) 自己抗体が臓器に特異的なもの、すなわちある特定の臓器だけが特異的に障害される場合、例えばバセドウ氏病、ITP など、2) 自己抗体が臓器に非特異的なもの、したがって同時に多臓器が障害されるもの、例えばSLEなどに分類される。近年の免疫学的検査法の進歩により微量な抗体の存在も証明することができるようになった結果、今では表1のごとく多種多様な疾患群のカテゴリーに属することが明らかとなってきた。また一人の患者が2種以上の自己免疫疾患を重複して持つこともまれではない。

診断は臨床症状、障害された臓器の機能検査とともに

に疾患標識抗体を証明することによつてなされる。疾患標識抗体とはその抗体が検出されたら特定の疾患以外は考え難いほどに特異性が高い抗体のことである。現在では極めて多種類の抗体が測定可能となり実際の臨床に用いられている。例えば膠原病の臨床に用いられる抗核抗体には図1のごときものがある。

## 2. 自己免疫疾患と妊娠・分娩

自己免疫疾患は若年女性に好発するうえ、その種類も多く、したがって妊娠合併症の中で最も頻度の高い疾患である。

妊娠と合併した場合の問題点としてまず自己免疫疾患が妊娠によつてどのような影響を受けるかが挙げられる。一般に自己免疫疾患は妊娠を契機に発症する、あるいは顕性化することから考えても、悪化すると考えるべきである。しかしながら妊娠することによつて自己免疫疾患の病態は修飾を受け、病状の判定が困難となるし、また自己免疫疾患自身が悪化、改善を繰り返す慢性疾患であることから一概に悪化、改善を論ずることはできない。また妊娠合併症、例えば妊娠中毒症がSLEなどの自己免疫疾患と合併すると相加的に病状の悪化がみられるので、妊娠によつてSLEが悪化したのか、単に妊娠中毒症を偶発したのか判定が困難なこともある。また一方、胎盤からのステロイド産生が自己免疫疾患を改善の方向にむけるとの考えもある。いずれにしても疾患の種類によつて妊娠による影響度が異なるので悪化、改善を一元論的に論ずることはできない。しかし妊娠中は治療薬剤の胎児への影響を考慮せねばならないので自己免疫疾患の治療に制限を受けることは共通した問題点である。

一方、自己免疫疾患によつて妊娠がどのような影響を受けるかが問題となる。一般に妊孕性の低下、流早産率、死産率が高い、胎盤機能の悪化による子宮内胎児発育遅延、免疫グロブリンの経胎盤移行によつて胎

表1 自己免疫疾患の種類と自己抗体

		疾患名	自己抗体
I 群 臓器特異性	臓器特異性 自己抗体	橋本甲状腺炎	抗マイクロソーム抗体, 抗サイログロブリン抗体
		原発性粘液水腫	抗 TSH レセプター抗体
		バセドウ氏病	抗 TSH レセプター抗体
		悪性貧血	内因子抗体
		アジソン病	抗副腎抗体
		早発性更年期障害	抗間質細胞・黄体細胞抗体
		男性不妊症	抗精子抗体(?)
		Good pasture 症候群	抗基底膜抗体
		尋常性天疱瘡	抗表皮細胞間抗体
		類天疱瘡	抗基底膜抗体
		交感性眼炎	ブドウ膜への抗体(?)
		水晶体性ブドウ膜炎	抗水晶体蛋白抗体
		重症筋無力症	抗アセチルコリンレセプター抗体
		自己免疫性溶血性貧血	赤血球自己抗体(クームステスト)
		特発性血小板減少性紫斑病	抗血小板抗体
		特発性白血球減少症	抗白血球抗体
	臓器非特異性 自己抗体	原発性胆汁性肝硬変症	抗ミトコンドリア抗体
		活動性慢性肝炎	抗マイクロソーム抗体
		cryptogenic 肝硬変症	抗平滑筋抗体
		潰瘍性大腸炎	抗大腸抗体(?)
		シェーグレン症候群	抗 SS-A, -B 抗体
II 群 臓器非特異性		SLE	抗核抗体(抗 Sm 抗体, 抗 dsDNA 抗体, 抗 PCNA 抗体 etc.)
		皮膚筋炎(多発性筋炎)	抗核抗体(抗 Jo-1抗体)
		強皮症	抗核抗体(抗 SCL-70抗体, 抗セントロメア抗体)
		慢性関節リウマチ(含 mRA)	リウマチ因子
		DLE	ループスバンドテスト
		MCTD	抗核抗体(抗 RNP 抗体)

児にも受動的に一過性自己免疫疾患が発生する, 妊娠中毒症など他の妊娠合併症が発生しやすい, 治療薬剤の母乳への移行を考慮して母乳哺育が制限されるなどが問題となる。

以下自己免疫疾患のうちでも妊娠との合併頻度の高い SLE と ITP について述べる。

### 3. SLE 合併妊娠

SLE (systemic lupus erythematosus) は10~30歳の女性に好発する多臓器性の急性, あるいは慢性に経過する全身の炎症性疾患で血管病変を主とし増悪と寛解を繰り返す疾患である。その診断は臨床症状と抗体の証明によつてなされる。中でも最も参考となるの

は疾患標識抗体の証明である。SLE における疾患標識抗体は抗核抗体であるが, 中でも胎児管理上問題となるのは抗2重鎖DNA抗体, 抗リン脂質抗体, 抗SS-A/Ro抗体である(図2)。

#### 1) 抗2重鎖DNA抗体

SLE 患者の30~40%に証明される。抗 Sm 抗体, 抗 PCNA 抗体と同様に SLE 患者に特異性の高い抗体で, 本抗体が高力価なら100% SLE と考えられる(図3)。

本抗体の出現と SLE 腎症とは関連が深くたとえ初診時に尿蛋白が陰性でもこの抗体が強陽性で低補体血症を認める場合にはやがて腎症状が発現する可能性が

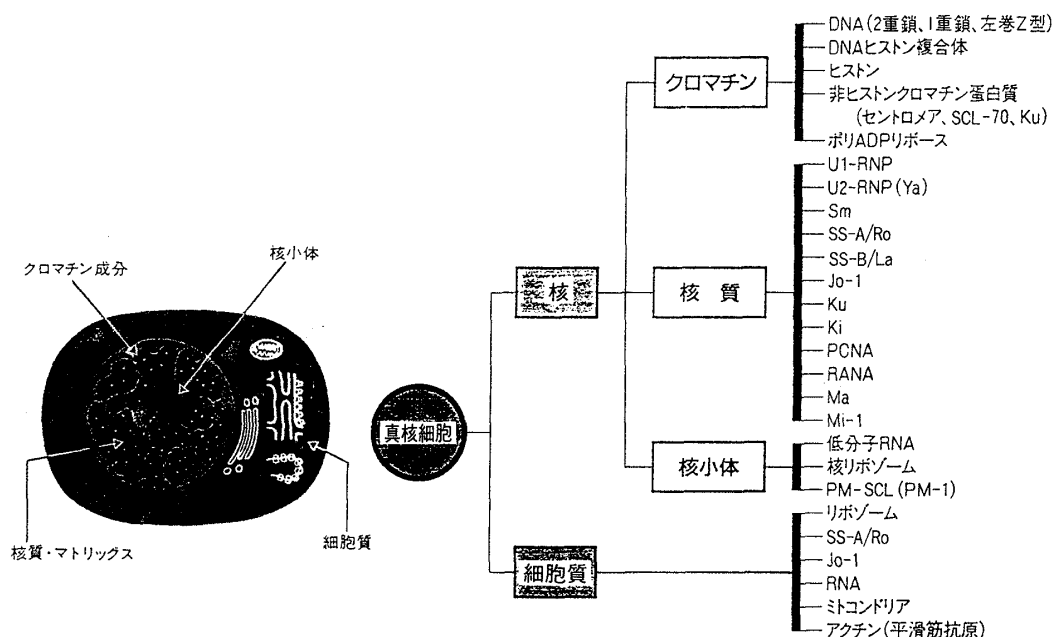


図1 抗核抗体の対応抗原の分類と細胞構成成分

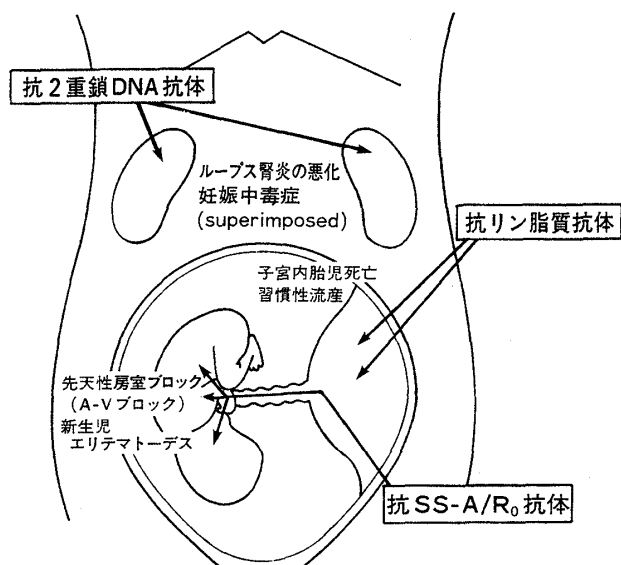


図2 胎児管理上問題となる自己抗体

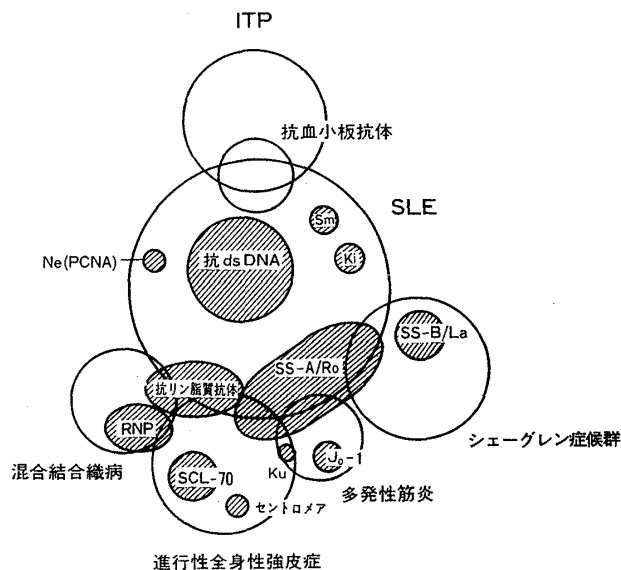


図3 自己抗体の出現

極めて高い。

胎児管理上最も問題となるのはSLE腎症の合併である。したがって妊娠可否を決定する条件も母体の腎機能である(後述)。腎症を伴う場合は早産率、IUGR発生率も高く、低出生体重児の頻度も高く約半数は児の予後が悪い。

一般にSLEの腎症状、すなわち尿蛋白、尿円柱は妊娠末期、ことに産褥期に悪化する。したがってことに抗2重鎖DNA抗体が陽性の場合には血清補体価(CH50, C3, C4)の低下に留意すべきである。SLE増

悪期と妊娠中毒症との鑑別に役立つ。

## 2) 抗リン脂質抗体

抗リン脂質抗体が証明される例では習慣性流産、死産など不育症となることが明らかとなってきた。抗カルディオライピン抗体、ループスアンチコアグラント、梅毒血清反応偽陽性(BFP-STs)が認められる症例では胎盤絨毛間腔に血栓や胎盤梗塞が認められる。これらの抗体はリン脂質に関与する抗体で三者間の関係は図4のごとくである。血栓が形成される機序としては図5のごとく血小板破壊によつてトロンボキサン $A_2$

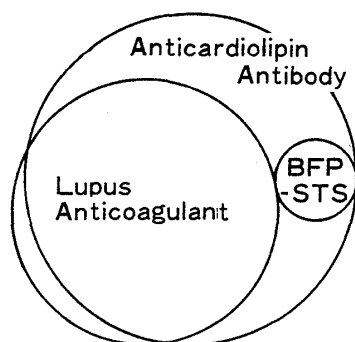


図4 抗リン脂質抗体出現の相互関係

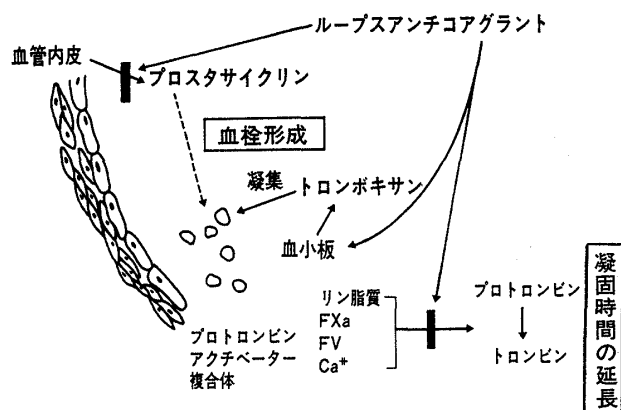


図5 ループスアンチコアグラントの作用機序 (James 一部改変)

が放出されるうえに血管内皮からのプロスタサイクリン放出が抑制されるためである。血栓形成は全身のあらゆる箇所でも起こり得る。

治療として副腎皮質ステロイドと低用量のアスピリンの併用療法が試みられている。習慣性流産例、子宮内胎児死亡では図6のごとき頻度で本抗体が陽性であった。

### 3) 抗 SS-A/Ro 抗体

抗核抗体の一種で、SLE の疾患標識抗体である。本抗体は SLE の約60%に認められる。抗体が経胎盤的に児に移行して胎児心臓の房室結節など刺激伝導系に沈着して房室ブロック (A-V ブロック) を引き起こす。A-V ブロック剖検例では房室結節に免疫グロブリンの沈着がみられる。一旦沈着すると回復は難しく著明な徐脈がある場合にはペース・メーカーの装着を必要とする。

### 4) 妊娠許容条件

SLE 患者が妊娠して問題となるのは腎症、および上記抗体の出現時である。したがって妊娠許容条件とし

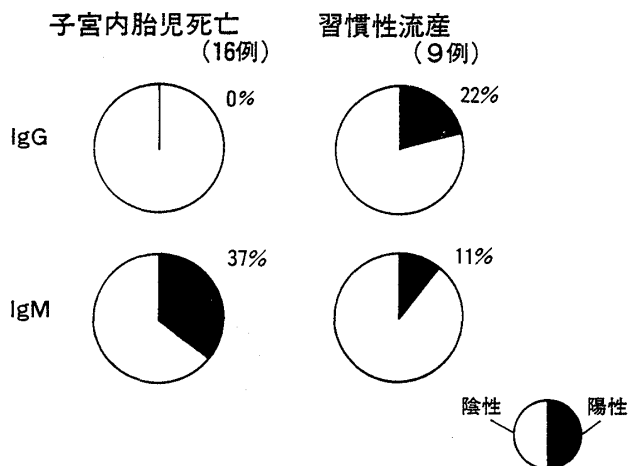


図6 抗カルジオライピン抗体の陽性頻度

表2 SLE 患者の妊娠・出産の容認

- 1) SLE が活動性ではない  
補体価が1年以上安定
- 2) ステロイド維持量  
プレドニン10mg/日以下
- 3) 腎機能  
クレアチニン・クリアランス 70ml/分以上  
血清クレアチニン 1.5mg/dl 以下  
蛋白尿 3g/日以下
- 4) 収縮期血圧160mmHg 以下
- 5) 抗リン脂質抗体、抗 SS-A、-B 抗体陰性

ては表2のごとく考えるべきで、この条件を満たさない場合はステロイド剤などで治療してから妊娠した方がよい。

### 5) 妊娠中の管理

母体の SLE の急性増悪、ことに SLE 腎症の増悪に注意し、また妊娠中毒症の予防に努めるとともに一方では胎児に対する管理が必要である。先に述べた抗体が出現している症例ではことにそれぞれに対応した管理が必要である。治療にはコルチゾール、プレドニゾロンを用いる。ベータメサゾンやデキサメサゾンと異なり胎盤で11 $\beta$ -脱水素酵素により大部分が非活性化されるので胎児への移行は少ない。

胎児に対しては IUGR に注意し、胎児推定体重の推移、NST, biophysical profile, 羊水サーファクタントを測定して最適胎児娩出時期を決定する。胎児心エコーも必須検査である。胎児管理のフローチャートを図7に示す。

### 4. ITP 合併妊娠

ITP (idiopathic thrombocytopenic purpura) は抗

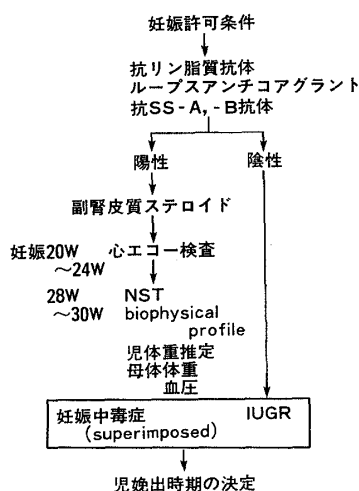


図7 SLEの妊娠管理

血小板自己抗体が産生された時これが血小板に付着するとIgGFcレセプターや補体C<sub>3</sub>bレセプターを介してマクロファージに貪食され、その結果血小板が減少することによつて起こる。抗血小板抗体の検出は従来は間接法（被検者の血清を正常者の血小板と作用させる）が用いられてきたが、現在は患者血小板に結合した免疫グロブリンG (PAIgG) を直接証明する方法が用いられている。

ITPは本邦では年間数千人の新発症があり、しかも若年に発症することから妊娠合併症の中で頻度の高いものの一つである。

#### 1) 妊婦の出血管理

ITPが妊娠前に発症し寛解中に妊娠した場合には妊娠中増悪することはほとんどない。妊娠初期に非寛解例や妊娠中に発症した例では血小板が30,000/mm<sup>3</sup>以下に低下し出血傾向がみられる。妊娠経過中はステロイド（プレドニン）を投与して出血傾向の改善をはかるが、効果がない時は静注用人免疫グロブリン (IvIgG) 400mg/kg/日を5日間投与する。急性の出血には血小板濃厚液を輸注する。妊娠中の脾臓や抗腫瘍剤（イムランなど）は行わない。

#### 2) 分娩時の管理

分娩は計画的に行わねばならない。母体と共に胎児血小板数も知っておく必要がある。分娩時の母体の出血の予防と分娩時の新生児頭蓋内出血（抗体の経胎盤胎児移行による胎児血小板減少）の予防が大切である。

図8のごとく管理する。可能なら出生前経腹臍帯血採血 (PUBS) を行い、もしPUBSが不能な時は分娩1期に児頭採血を行つて血小板数を測定する。いずれの場合も胎児血小板数が5万/mm<sup>3</sup>以下なら帝王切開

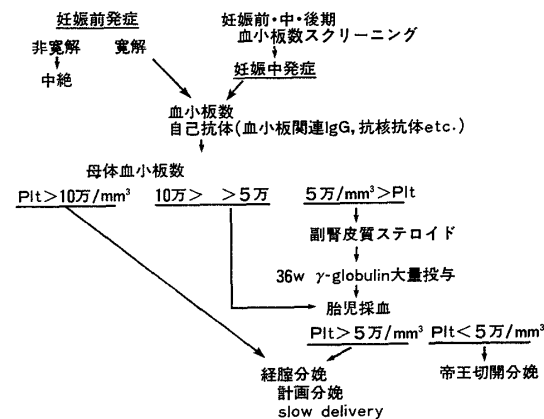


図8 ITPの妊娠管理

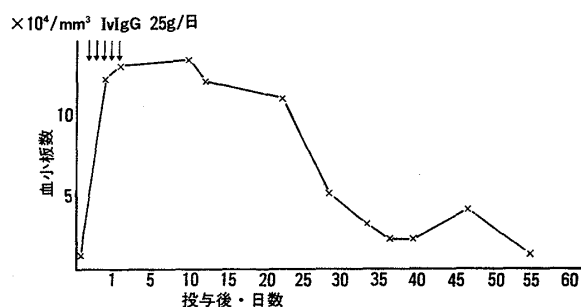


図9 静注用人免疫グロブリンの輸注とその効果

をする。もしも分娩が進行していて胎児血が採血不能でかつ母体血小板数が5万/mm<sup>3</sup>以下ならIvIgG 1g/kg/日×1日投与する。予定帝王切開の場合はIvIgG 1g/kg/日を3日前より施行する。図9は妊娠中にIvIgG 400mg/kg/日5日間輸注した際の血小板数の推移である。

分娩は可能な限り経陰分娩を行つた方が、母体の分娩時出血量が少ない。子宮腔からの出血は分娩後子宮収縮によりたとえ血小板数が非常に少なくても止血する。しかし子宮収縮筋の存在しない子宮頸管、腔などの裂傷や腹壁手術創からの出血は容易に止血しない。したがって裂傷、切創をつくらないよう緩徐な分娩を行うべきである。

新生児の血小板減少、または出血傾向は約半数に認められるが、多くは一過性である。時に分娩時に頭蓋内出血を来し重篤になるとの報告があるので前述の方針により治療がなされる。しかし本邦では報告例をみないのでできるならIvIgGを輸注して胎児血小板数を増加させたいうえで経陰分娩をするのが良いであろう。

新生児血小板数と臍帯血抗血小板抗体価は関係しない。しかし、新生児に受動的ITPがあるかどうかを

知ることは大切である。抗血小板抗体の測定は多血小板血漿を用いる必要があり、充分量の採血が可能な臍帯血で測定する。抗体が強陽性で血小板数の減少がみられる時には新生児出血症に留意する必要がある。

#### おわりに

妊娠に合併した自己免疫疾患のうち頻度の高いSLEとITPについて述べた。自己免疫疾患の診断技術上や管理上の進歩と周産期管理の進歩が呼応して従来なら危険であつた旅路に安全という保障を与えようとしている。われわれ産科医は内科医と協力して優秀

な水先案内人となるべきであろう。

#### 謝 辞

教育講演の機会を与えられました学会長水野正彦教授に深甚なる謝意を表します。また座長の労をとられた武田佳彦教授、藤本征一郎教授に感謝します。資料を提供された岐阜大学産婦人科川鱒市郎先生、名古屋市立大学産婦人科青木耕治先生、聖隷浜松病院産婦人科宇津正二先生、浜松医科大学産婦人科西口富三先生をはじめとする教室員に深謝します。

#### Synopsis

Autoimmune disorders such as SLE and ITP occur more commonly in young women and are the most common complications in pregnancy. There is considerable controversy concerning the risk to the mother and fetus, and the optimal prepartum management for minimizing that risk.

1. SLE is an autoimmune disorder in which IgG antibodies such as anti dsDNA-IgG, anticardiolipin IgG, and anti SS-A/Ro IgG are produced. Lupus nephropathy accompanied by diminished serum complement (CH50) and a rise in antibodies against dsDNA is a frequent clinical problem during pregnancy, which represents the adverse effect of hypertension or superimposed toxemia and causes fetal death or intrauterine fetal growth retardation. Habitual abortion or fetal death is common in a case with high anticardiolipin IgG titre. Anti SS-A antibodies are often found in the infants of antibody-positive mothers, and the deposition of antibodies in the perinodal region cause congenital heart block. IgG or immune complexes crossing the placenta directly injures the cardiac conduction system. In these cases which have high titre of autoimmune antibodies, corticosteroid therapy should be started.

2. Management of ITP in pregnancy involves the consideration of three issues: 1) treatment of maternal thrombocytopenia, 2) prediction of fetal thrombocytopenia, 3) obstetrical management. ITP increases the risk for postpartum bleeding of sufficient severity to require blood transfusion. In most of these cases, maternal platelet counts are found to be less than 30,000/mm<sup>3</sup>. Women who have symptomatic severe steroid-unresponsive ITP may benefit from intravenous IgG(IvIgG) given as elective treatment. The assay of maternal PAIgG or serum antiplatelet antibody level do not reliably predict neonatal thrombocytopenia. Decisions on the delivery modality based upon these values may be in error. Recently the percutaneous umbilical blood sampling (PUBS) has been used in late pregnancy to identify those fetuses who are thrombocytopenic and at risk for intrapartum intracranial hemorrhage. In cases where the fetal platelet count is less than 50,000/mm<sup>3</sup>, Cesarean section or 400mg/kg/day×5 days, or 1g/kg/day×1 day of IvIgG before the onset of labor has proven beneficial. If the platelet count obtained by PUBS is greater than 50,000/mm<sup>3</sup>, induction of labor and vaginal delivery may be attempted.