

〔原著〕

妊娠中毒症発症予知に関する研究

竹 本 大 直* 掛 田 充 克* 赤 嶺 正 裕*
稲 葉 憲 之* 高 見 沢 裕 吉*

(平成3年3月11日受付, 平成3年3月12日受理)

要 旨

妊娠中毒症発症の予防は母児双方にとって重要であり, 発症の予知が可能であれば産科学に大きな福音となる。今回, 妊娠中毒症を発症する妊婦に自己免疫疾患の素因をもつものが多いことに着目し, 自己免疫疾患の臨床症状を中心としたアンケート調査および自己免疫抗体, 血清補体価を検索, 妊娠中毒症発症予知について以下の結論を得た。①妊娠中毒症群には自己免疫疾患の臨床症状を有するものに多い傾向が見られた。②自己免疫抗体(抗核抗体, 抗DNA抗体)による妊娠中毒症発症予知の統計学的評価では, sensitivity 68%, specificity 73%, positive predictive value 44%, negative predictive value 88%であり, その有用性を認めた。③妊娠初期に自己免疫抗体陽性のものは, 妊娠中期に陽性となったものに比べ妊娠中毒症発症率が有意に高かった。④抗DNA抗体陽性のものは, 特に妊娠中毒症発症率が高く, また重症化する傾向がみられた。⑤子宮内胎児発育遅延の発症率は自己免疫抗体陽性群, 特に抗DNA抗体陽性群に高かった。⑥妊娠中毒症患者の血清補体価(CH50, C_{3c}, C₄)の変化について, C₄は正常群と比較して有意に低値を示し, 妊娠中毒症と自己免疫疾患素因との関連を認めた。

Key words: toxemia, ANF, anti-DNA antibody, complement, SLE

略語一覧: ANF: antinuclear factor, SLE: systemic lupus erythematosus

I. 緒 言

妊娠中毒症は, 妊娠中期以降に高血圧, 蛋白尿, 浮腫を3主徴に発症する症候群であるが, その原因は未だ解明されるには至っていない。またその発症には高血圧の遺伝的素質, 母体年齢, 栄養状態などの素因が関連することが報告されている¹⁻³⁾。

今回, 妊娠中毒症妊婦に自己免疫疾患の素因をもったものの多いことに着目し, その素因の有無と妊娠中毒症発症との関連を調べるために,

- 1) 自己免疫疾患の臨床症状を中心としたアンケート調査
- 2) 自己免疫抗体の検出(抗核抗体, 抗DNA抗体)
- 3) 血清補体価(CH50, C_{3c}, C₄)の変動

について検索し, 妊娠中毒症との関連および妊娠中毒症発症予知に対する有用性について検討, 以下の成績を得た。

II. 対象および研究方法

1. 対 象

- 1) 自己免疫疾患の臨床症状を中心としたアンケート調査

昭和58年度から昭和60年度の3年間に当科において分娩した妊婦のうち, 妊娠中毒症を発症した妊婦334例(妊娠中毒症群)および正常妊娠経過をとった妊婦のうち無作為に抽出した114例(対照群)を対象とした。

- 2) 自己免疫抗体の検出

昭和61年10月から昭和63年5月までに当科において分

* 千葉大学医学部産科婦人科学講座

Onao TAKEMOTO, Mitsuyoshi KAKETA, Masahiro AKAMINE, Noriyuki INABA and Hiroyoshi TAKAMIZAWA: A Study on the Prediction of Toxemia.

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Chiba University, Chiba 280.

Received March 11, 1991, Accepted March 12, 1991.

表 1. アンケート調査の内容

以下の質問に対し、該当するところに○をつけて下さい。但し、a. b. c. は以下のことを表します。

- a. ひどい（よくある）
b. 時にある（少しある）
c. ない

- | | |
|-------------------------------|---------|
| 1. 脱毛がありますか？ | a. b. c |
| 2. フケ症ですか？ | a. b. c |
| 3. 目が乾きますか？ | a. b. c |
| 4. 口唇が乾きますか？ | a. b. c |
| 5. 虫歯は多いですか？ | a. b. c |
| 6. 頬部（ほっぺ）は赤いですか？ | a. b. c |
| 7. 化粧品や洗剤でかぶれますか？ | a. b. c |
| 8. 手に「ささくれ」がありますか？ | a. b. c |
| 9. 手のひらが赤いと思いますか？ | a. b. c |
| 10. 日光に弱いと思いますか？ | a. b. c |
| 11. 虫さされに弱いと思いますか？ | a. b. c |
| 12. 薬のアレルギーがありますか？ | a. b. c |
| 13. 湿疹、じんましんになりやすいですか？ | a. b. c |
| 14. 「ぜんそく」の気がありますか？ | a. b. c |
| 15. 原因不明の熱がでたことがありますか？ | a. b. c |
| 16. 冷え症ですか？ | a. b. c |
| 17. 関節が痛むことがありますか？ | a. b. c |
| 18. 運動時に息切れやせきこんだことがありますか？ | a. b. c |
| 19. 足や顔がむくんだことがありますか？ | a. b. c |
| 20. 顎すじやわきの下にしこりをふれることがありますか？ | a. b. c |

娩した妊婦のうち、合併症、既往症、前回妊娠時の妊娠中毒症の既往のないもの 209 例を対象とし、妊娠初期（妊娠 8～12 週）および妊娠中期（妊娠 26～30 週）に抗核抗体（Antinuclear factor; ANF）、抗 DNA 抗体を測定、妊娠経過との関連を検索した。

3) 補体 (CH50, C_{3c}, C₄) の測定

補体は、昭和 61 年 10 月から昭和 63 年 5 月までに当科において分娩をした妊婦 106 例（うち妊娠中毒症妊婦 32 例、非妊娠中毒症妊婦 74 例）に対し、妊娠初期（妊娠 8～12 週）、妊娠中期（妊娠 26～30 週）、妊娠末期（妊娠 36～40 週）に、また同年代の非妊婦 20 例について測定を行った。

2. 研究方法

1) アンケート調査

自己免疫疾患の臨床症状を中心とした 20 項目からなる

アンケート調査（表 1）⁴⁾ を施行した。回答において、「よくある」を 3 点、「時にある」を 2 点、「ない」を 1 点としてスコアリングし、合計点および各項目別の平均点によって両群を比較検討した。なお、アンケートの回収率は妊娠中毒症群 42%（141 例）、対照群 48%（69 例）であった。結果の検定は、カイ 2 乗検定および Wilcoxon の 2 標本検定を用いた。

2) 自己免疫抗体の検出

① ANF の測定

ANF の測定は、MBL 社製（名古屋、日本）のフルオロ HEPANA テストキットを用い、蛍光抗体間接法により行なった。以下にその手順を示す。

1. 検体の希釈

検体を phosphate buffer solution (PBS) で 20 倍、40 倍に希釈する。

2. 検体の滴下

検体をスライドガラスの所定位置にそれぞれ 1 滴（20 μ l）ずつ滴下する。

3. 一次反応

モイストチャンバー中で 37°C、30 分間反応させる。

4. 洗 浄

500ml ビーカーに予め PBS とスライドキャリアを入れておき、次にモイストチャンバーよりスライドガラスを一枚ずつ取り出し、PBS の入った洗浄ビンで血清を洗い流してからスライドキャリアにたてる。すべてのスライドガラスを立て、スターラーで 15 分間洗浄する。

5. 標識抗体の滴下

洗浄後スライドガラスを一枚ずつ取り出し、細胞固定面以外の水分を吸収紙を重ねてふきとる。スライドガラスをモイストチャンバーに並べ、標識抗体 (FITC (fluorescein isothiocyanate) 標識抗ヒトイムノグロブリン) をスライドガラスの穴に 1 滴ずつ滴下する。

6. 二次反応

再びモイストチャンバー中で 37°C、30 分間反応させる。

7. 洗 浄

4. と同様に行なう。

8. 封 入

洗浄の終わったスライドガラスを吸収紙で余分な水分を取り除き、封入剤で封入する。

9. 鏡 検

蛍光顕微鏡（200 倍）で観察し、判定する。

判定は、20 倍希釈血清で陽性、即ち明らかに核全体あるいは核内局所に特異蛍光が観察されるものを抗核抗体陽性と判定した。

表 2. 統計学的解析法

	妊 娠 中毒症	非妊娠 中毒症	計
陽性 (ANF and/or 抗 DNA 抗体)	a	c	a + c
陰性 (ANF and 抗 DNA 抗体)	b	d	b + d
計	a + b	c + d	a + b + c + d

Sensitivity = $a / (a + b)$ Positive predictive value = $a / (a + c)$ Specificity = $d / (c + d)$ Negative predictive value = $d / (b + d)$ Diagnostic value = $a / (a + b) \times d / (c + d)$

②抗 DNA 抗体測定

抗 DNA 抗体測定は、日本 DPC コーポレーション社（東京、日本）のリコンビゼン抗 DNA キットを用い、高純度の組み換え DNA をトレーサーとしたラジオアッセイで行なった。以下にその手順を示す。

1. 検体の準備

検体（血清）または各濃度の標準血清25 μ l をチューブに注入する。

2. トレーサーの混和

125 I 標識 DNA 試薬200 μ l を各チューブに加え混和する。

3. インキュベート

37°C で2時間インキュベートする。

4. B/F 分離剤の混和

B/F 分離剤である61%飽和硫酸アンモニウム溶液を1.0ml ずつ加え混和する。

5. 遠 心

2000/r. p. m. で15分間遠心する。

6. 上清の除去

各チューブから、上清をデカントまたは吸引にて完全に除去する。

7. 放射能の計測

チューブの放射能をガンマカウンターにて1分間計測する。

8. 標準曲線の作成および抗 DNA 抗体価の読み取り

B/T (%) を算出し、各標準血清の B/T (%) から標準曲線を作成し、検体の抗 DNA 抗体価を標準曲線から読み取る。

判定は、血中抗 DNA 抗体濃度 6U/ml 以上を陽性とした。

結果の検定は、表2のごとき解析により統計学的評価

表 3. アンケート調査；合計点

	妊娠中毒症 n (%)	非妊娠中毒症 n (%)	相対危険率
20~24	23 (16.3)	12 (17.4)	0.93
25~29	51 (36.2)	32 (46.4)	0.78
30~34	35 (24.8)	16 (23.2)	1.07
35~39	27 (19.1)	8 (11.6)	1.65
40~44	4 (2.84)	1 (1.45)	1.96
over 45	1 (0.71)	0 (0)	
平均(点)	30.02 $\pm$ 5.16	28.9 $\pm$ 4.50	

表 4. アンケート調査；各項目別平均点

	妊 娠 中毒症	非妊娠 中毒症	有意検定
1. 脱 毛	1.55	1.52	
2. フケ症	1.59	1.62	
3. 目の乾燥	1.16	1.26	
4. 口唇の乳皸	1.66	1.62	
5. 虫 歯	2.14	2.07	
6. 頬部紅斑	1.54	1.32	#1, *1
7. 化粧品・洗剤かぶれ	1.63	1.62	
8. ささくれ	1.69	1.65	
9. 手掌紅斑	1.30	1.36	
10. 日光過敏	1.52	1.28	#2, *1
11. 虫さされ	1.64	1.52	
12. 薬アレルギー	1.21	1.22	
13. 湿疹・蕁麻疹	1.45	1.35	*2
14. 喘 息	1.13	1.03	#1
15. 原因不明の熱	1.08	1.07	
16. 冷え症	1.97	1.93	
17. 関節痛	1.46	1.57	
18. 息切れ	1.55	1.42	
19. むくみ	1.52	1.36	
20. しこり	1.13	1.10	

#1 カイ 2 乗検定 p < 0.10

#2 カイ 2 乗検定 p < 0.05

*1 Wilcoxon 2 標本検定 p < 0.05

*2 Wilcoxon 2 標本検定 p < 0.10

を行なった。

3) 補体 (CH50, C_{3c}, C₄) の測定

①CH50 の測定

CH50 の測定は、協和薬品工業（東京、日本）の NEW ワンポイント CH50 (KW) を用い、Mayer 50%溶血法の原理に基づいて行なった。以下にその手順を示す。

1. 血清の滴下

反応液にマイクロピペットで血清を正確に10 μ l 加え

表 5. ANF および抗 DNA 抗体の陽性率

	妊娠初期		妊娠中期	計
ANF	妊娠中毒症	31.6% — $p < 0.01$	31.8% — $p < 0.01$	32.0% — $p < 0.05$
	非妊娠中毒症	12.6% —	9.5% —	17.0% —
抗 DNA 抗体	妊娠中毒症	58.8% — $p < 0.001$	6.3% — $p < 0.001$	46.0% — $p < 0.001$
	非妊娠中毒症	9.6% —	35.0% —	13.2% —
計	妊娠中毒症	68.4% — $p < 0.001$	54.5% — $p < 0.001$	68.0% — $p < 0.001$
	非妊娠中毒症	16.3% —	13.6% —	27.0% —

る。

2. 感作血球の滴下

血清を加えた反応液に感作血球（至適条件下で溶血素をヒツジ赤血球に感作させ、一定濃度 $4 \times 10^9/\text{ml}$ 個に調節したものを gelatin veronal buffer (GVB) に浮遊させたもの）を 1 滴 ($50\mu\text{l}$) 滴下する。

3. 反 応

試験管をミキサーで混和し、 37°C 恒温槽に置いて 60 分間、ときどき混和しながら加温する。

4. 遠 心

反応終了後、氷水中で反応を停止させ、2000/r. p. m. で 5 分間遠心する。

5. 測 定

得られた上清の吸光度を波長 541mm で測定し、NEW ワンポイント CH50 (KW) 補体価換算表にて補体価を読む。

② C₃c, C₄ の測定

溶液内で抗原抗体反応を行なわせ、生成する抗原抗体複合物による光散乱強度を測定する、ペーリング社製 (Marburg, FRG) のネフェロメトリーによって測定した。結果の検定は、カイ 2 乗検定を用いた。

III. 結 果

1) アンケート調査

① 合計点による比較 (表 3)

妊娠中毒症群は 30.02 ± 5.16 点、対照群は 28.90 ± 4.50 点であり、妊娠中毒症群に高値ではあったものの有意差はみられなかった。しかし、合計点を 20~24 点、25~29 点、30~34 点、35~39 点、40 点以上に分類すると、妊娠中毒症群に比較的高い点のものが多く傾向がみられた。特に、35~39 点、40 点以上ではその相対危険率は、それぞれ 1.65 倍、1.96 倍であった。

② 各項目別の比較 (表 4)

各 20 項目ごとにその得点を妊娠中毒症群と対照群で比較すると、有意に妊娠中毒症群に高値であったのは、⑥ 頬部紅斑、⑩ 日光過敏、⑬ 湿疹・蕁麻疹、⑭ 喘息の 4 項目であり、また、① 脱毛、④ 口唇の乾燥、⑤ 虫歯、⑦ 化粧品・洗剤によるかぶれ、⑧ “ささくれ”、⑪ 虫さされ、⑮ 原因不明の熱、⑯ 冷え症、⑰ 労作性咳嗽、⑱ むくみ、⑳ しこり (リンパ節腫脹) の 11 項目は有意差は認められなかったものの妊娠中毒症群に高値であった。また、② フケ症、③ 目の乾燥、⑨ 手掌紅斑、⑫ 薬剤アレルギー、⑰ 関節痛の 5 項目は対照群の方が高値であった。

2) 自己免疫抗体の検出率と妊娠中毒症

① ANF, 抗 DNA 抗体の陽性率

ANF, 抗 DNA 抗体の陽性率を妊娠初期、中期別、中毒症の有無別に表 5 に示した。ANF, 抗 DNA 抗体の陽性率は、妊娠中毒症群のほうが対照群 (非妊娠中毒症群) と比べ有意に ($p < 0.001$) 高値であった。

② ANF, 抗 DNA 抗体と妊娠中毒症発症との関連

(1) 妊娠初期

妊娠初期に自己免疫抗体を検索した 173 例について、その後の妊娠中毒症発症との関連を表 6 に示した。ANF または抗 DNA 抗体の両者あるいは一方の陽性例は 48 例 (27.7%) であり、うち 26 例 (54%) が後に妊娠中毒症を発症した。また、陰性例は 125 例 (72.3%) で、うち妊娠中毒症を発症したものは 12 例 (9.6%) のみであった。すなわち、妊娠初期における自己免疫抗体と中毒症発症との関連性は、sensitivity 68%, specificity 84%, positive predictive value 54%, negative predictive value 90%, diagnostic value 57% であった。

(2) 妊娠中期

妊娠中期に自己免疫抗体を検索した 132 例について、その後の妊娠中毒症発症との関連を表 7 に示した。132 例中 27 例 (20.4%) が陽性であり、うち 12 例 (44%) が後に妊娠中毒症を発症した。陰性例は 105 例 (79.6%)

表 6. ANF および 抗 DNA 抗体の妊娠中毒症との関係 (妊娠初期)

	妊娠中毒症	非妊娠中毒症	計
陽 性 (ANF and/or 抗 DNA 抗体)	26	22	48
陰 性 (ANF and 抗 DNA 抗体)	12	112	125
計	38	135	173
Sensitivity	68.4%		
Specificity	83.7%		
Positive predictive value	54.2%		
Negative predictive value	90.4%		
Diagnostic value	57.3%		

表 7. ANF および 抗 DNA 抗体の妊娠中毒症との関係 (妊娠中期)

	妊娠中毒症	非妊娠中毒症	計
陽 性 (ANF and/or 抗 DNA 抗体)	12	15	27
陰 性 (AN F and 抗 DNA 抗体)	10	95	105
計	22	110	132
Sensitivity	54.5%		
Specificity	86.4%		
Positive predictive value	44.4%		
Negative predictive value	90.5%		
Diagnostic value	47.1%		

で、うち中毒症を発症したものは10例 (9.5%) のみであった。すなわち、妊娠中期における自己免疫抗体と中毒症発症との関連性は、sensitivity 55%, specificity 86%, positive predictive value 44%, negative predictive value 91%, diagnostic value 47%であった。

(3) 小 括

以上、全妊娠期について ANF、抗 DNA 抗体と妊娠中毒症との関連を示したものが表 8 である。ANF または抗 DNA 抗体陽性77例中、妊娠中毒症発症 34 例 (44.2%), 陰性132例中、中毒症発症16例 (12.1%) である。即ち、妊娠中期までの自己免疫抗体と妊娠中毒症発症との関連は、sensitivity 68%, specificity 73%, positive predictive value 44%, negative predictive value 88%, diagnostic value 50%であった。

③ANF、抗 DNA 抗体と妊娠中毒症の症状との関連

妊娠中毒症の主症状である浮腫、蛋白尿、高血圧についてそれぞれ ANF および抗 DNA 抗体との関連を図 1 に示した。両者間には差がみられなかった。

表 8. ANF および 抗 DNA 抗体の妊娠中毒症との関係 (妊娠初期および妊娠中期)

	妊娠中毒症	非妊娠中毒症	計
陽 性 (ANF and/or 抗 DNA 抗体)	34	43	77
陰 性 (ANF and 抗 DNA 抗体)	16	116	132
計	50	159	209
Sensitivity	68.0%		
Specificity	73.0%		
Positive predictive value	44.2%		
Negative predictive value	87.9%		
Diagnostic value	49.6%		

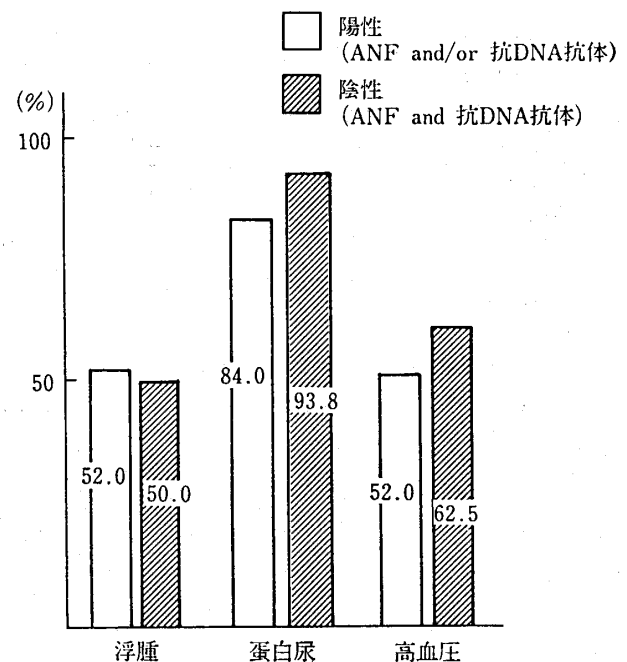


図 1. 自己免疫抗体と妊娠中毒症の症状出現率との関係

④ANF、抗 DNA 抗体の推移と妊娠中毒症との関連
妊娠初期、妊娠中期に連続して ANF、抗 DNA 抗体を測定した85例についてその推移から 4 群に分け、妊娠中毒症との関連を表 9 に示した。妊娠中毒症を発症したものは ANF、抗 DNA 抗体が妊娠初期、中期いずれも陰性例では62例中 4 例 (6.5%), いずれも陽性例では 2 例中 2 例 (100%), および妊娠初期、中期いずれか陽性の21例では12例 (57%) であった。

また、表10に妊娠中毒症群18例について ANF、抗 DNA 抗体の推移を示した。妊娠初期に陽性、妊娠中期陰性となったものは18例中 9 例50%であり、妊娠初期に陰性、妊娠中期に陽性となったもの 3 例16.6%と比較す

表 9. ANF および抗 DNA 抗体の変化 (妊娠初期→妊娠中期)

妊娠初期	妊娠中期	妊娠中毒症	非妊娠中毒症	計
陰性 → 陰性		4 (6.5)	58 (93.5)	62
陰性 → 陽性		3 (60.0)	2 (40.0)	5
陽性 → 陰性		9 (56.3)	7 (43.7)	16
陽性 → 陽性		2 (100)	0 (0)	2
計		18 (81.2)	67 (18.8)	85

* n (%)

表 10. 妊娠中毒症における ANF および抗 DNA 抗体の推移 (妊娠初期→妊娠中期)

妊娠初期	妊娠中期	妊娠中毒症
陰性 → 陰性		4 (22.2)
陰性 → 陽性		3 (16.6)
陽性 → 陰性		9 (50.0)
陽性 → 陽性		2 (11.1)
計		18 (100)

* n (%)

ると有意に ($p < 0.1$) 高値であった。

⑤ ANF, 抗 DNA 抗体陽性と妊娠経過

ANF および抗 DNA 抗体両者とも陽性であった10例 (A 群), ANF のみ陽性であった33例 (B 群), 抗 DNA 抗体のみ陽性であった34例 (C 群), 両者とも陰性であった132例 (D 群) の4群に分類し, 妊娠中毒症, 子宮内胎児発育遅延, 子宮内胎児死亡についてその頻度を比較検討した。

妊娠中毒症との関係

図2に妊娠中毒症全体, 図3に重症妊娠中毒症の発症頻度との関係について示した。妊娠中毒症全体では, その発症頻度はA群50.0%, B群33.3%, C群52.9%であり, D群12.1%と比べ有意に ($p < 0.01$, $p < 0.01$, $p < 0.001$) 高値であった。また, 重症妊娠中毒症に限って比較した場合は, その発症頻度はA群20.0%, B群9.1%, C群11.8%であり, D群3.0%と比べ, A群およびC群は有意に ($p < 0.05$) 高値であった。

子宮内胎児発育遅延との関係

子宮内胎児発育遅延との関連を図4に示した。A群29.4%はB群5.9%, D群4.6%と比べ有意に ($p < 0.05$, $p < 0.001$) 高値であった。また, C群14.3%はD群と比べ有意に ($p < 0.01$) 高値であった。

子宮内胎児死亡との関係

子宮内胎児死亡との関連について図5に示した。C群

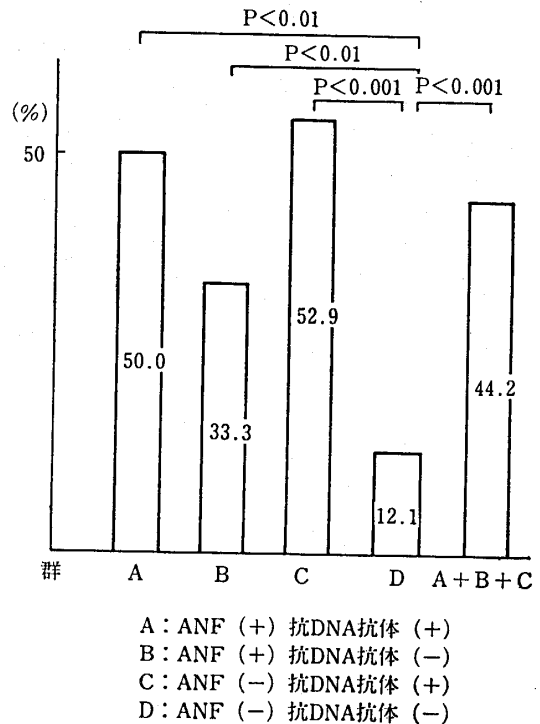


図 2. 妊娠中毒症の発症頻度

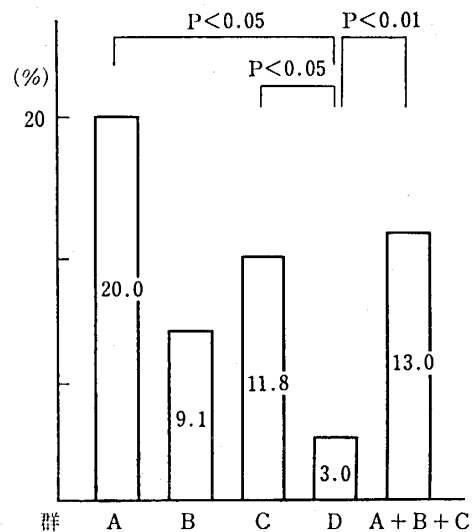


図 3. 重症妊娠中毒症の発症頻度

8.9%はD群3.8%と比べ有意に ($p < 0.1$) 高値であった。

3) 補体 (CH50, C_{3c}, C₄) の測定

① CH50

CH50 は, 妊娠経過との関連において, また妊娠中毒症群と対照群 (非妊娠中毒症群) との比較においても有意な変化はみられなかった (図6)。

② C_{3c}

C_{3c} は, 対照群 (非妊娠中毒症群) と比べ, 妊娠中毒症群においてやや高値なものの有意差はなく, また妊娠経過との関連においても有意な変化はみられなかった

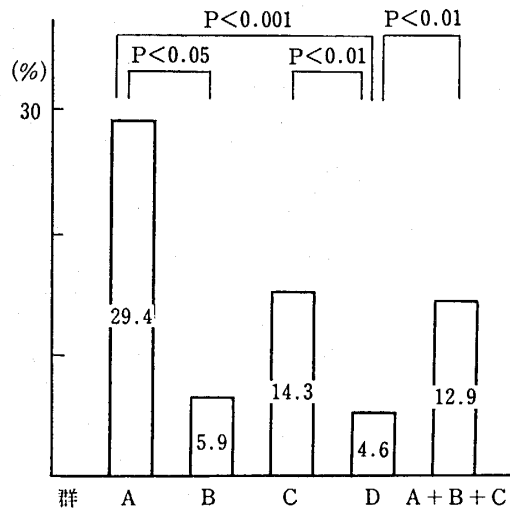


図 4. 子宮内胎児発育遅延の発生頻度

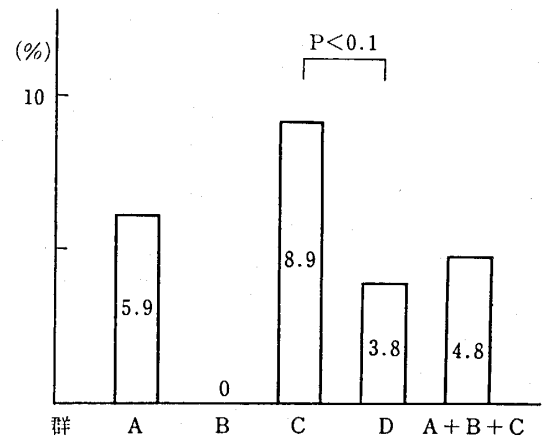


図 5. 子宮内胎児死亡の発生頻度

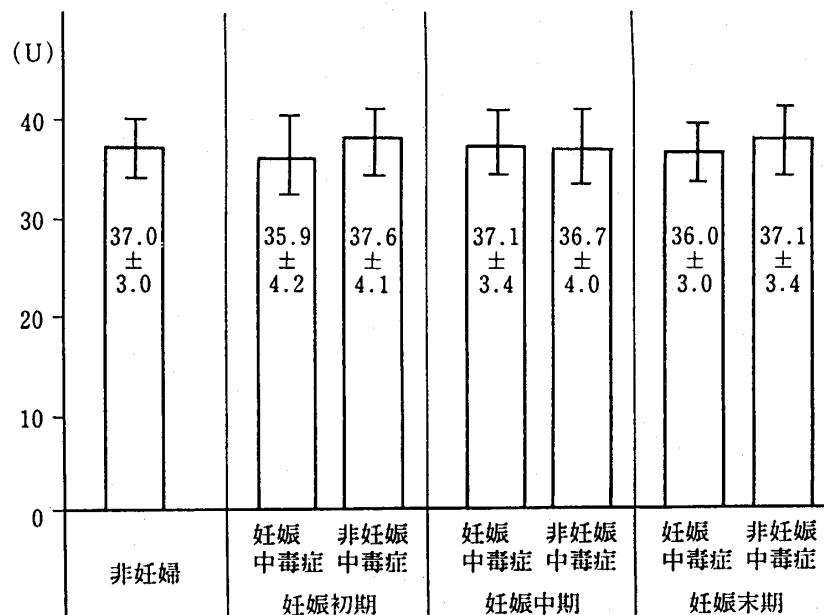


図 6. 妊娠中の CH 50 の変化

(図 7)。

③C₄

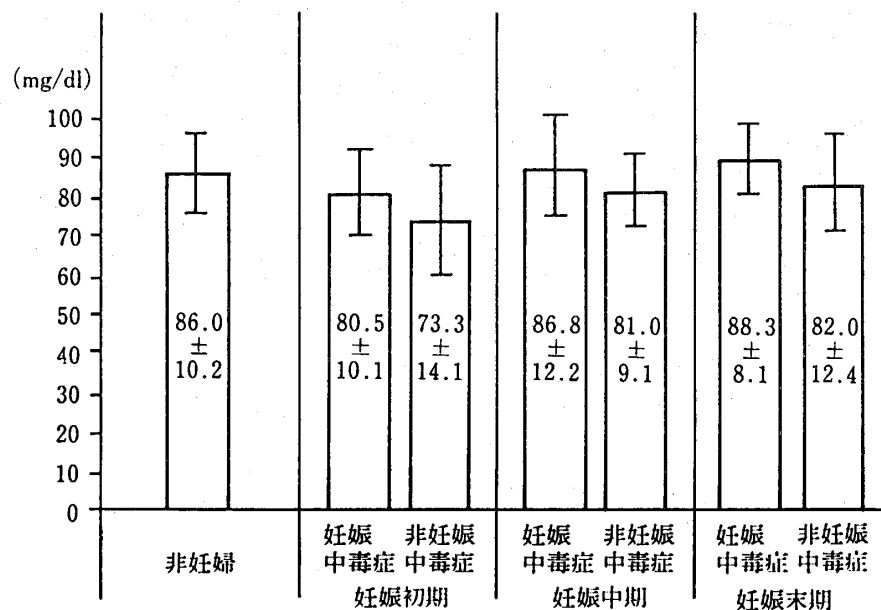
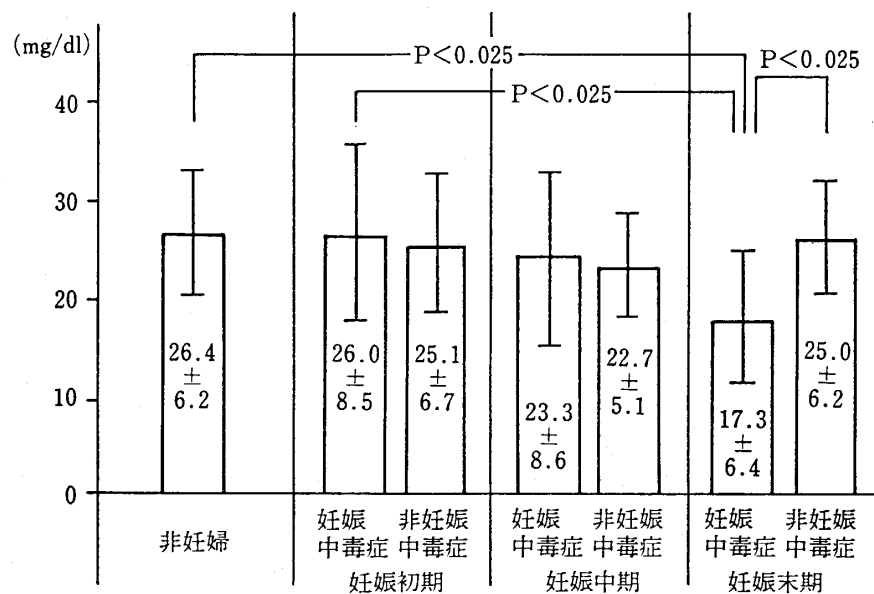
C₄ は、妊娠後期の妊娠中毒症群において、それぞれ非妊婦、妊娠初期の妊娠中毒症群、妊娠後期の対照群(非妊娠中毒症群)と比較して有意に ($p < 0.0025$) 低値を示した (図 8)。

IV. 考 察

妊娠中毒症は、‘学説の疾患’といわれるようにその原因は未だ不明な部分が多い。その中で妊娠中毒症の発症をその素因から追求し、予知することが可能であれば臨床極めて有意義である。本多ら¹⁾は、その素因・誘因として 1) 高血圧の遺伝的素質、2) 母体年齢、3) 腎・血

管系疾患、4) 栄養状態、5) 就労・心理的ストレス、6) 産科的条件の 6 項目を挙げ、これらは臨床的なケアを行なう上で必要なスクリーニングの目標であると述べている。また同様の報告が、関場ら²⁾、Chesley ら³⁾によってもなされている。

一方、近年の免疫生物学的研究の進歩に伴い、妊娠中毒症を免疫学的に捉え、その原因・病態を究明しようとする報告もみられており、それは Weichert⁴⁾ によるアレルギー説にその端緒をみるが、その後 1973 年の Kitzmiller⁵⁾、1980 年の Faulk⁶⁾ の妊娠中毒症胎盤における補体、免疫グロブリンの沈着の証明、1980 年の Gleicher⁷⁾、1983 年の山本ら⁸⁾ の妊娠中毒症患者における流血中の免疫複合体の証明などその報告は多い。

図 7. 妊娠中の C_{3c} の変化図 8. 妊娠中の C₄ の変化

その中でわれわれは、妊娠中毒症患者の一部にある共通するタイプがあることに気がついた^{10,11)}。それを臨床的に分析してみると、それは自己免疫疾患、特に全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus; SLE) 患者の臨床症状に類似しているのではないかと考えた。そこでまず、SLE の臨床症状および関連症状20項目からなるアンケート調査を行ない、3段階評価によって妊娠中毒症との関連を調べた。合計点による比較では、妊娠中毒症群の方がやや高い傾向にあり、またその分布をみても中毒症群に高点数のものの多い傾向にあった。このことは、妊娠中毒症を発症する患者には自己免

疫疾患、特に SLE の素因をもったものが多いことを示唆していると考えられる。

次に自己免疫抗体 (ANF, 抗 DNA 抗体) と妊娠中毒症との関係について検索し、妊娠中毒症発症予知に対する有用性について検討した。全妊婦209例における自己免疫抗体 (ANF もしくは抗 DNA 抗体) の陽性例は77例36.8%であり、うちANF, 抗 DNA 抗体両方とも陽性のものは10例4.8%, ANF のみ陽性のものは33例15.8%, 抗 DNA 抗体のみ陽性のものは34例16.7%であった。妊婦に対して ANF を測定した報告はいくつかあるがその陽性率は必ずしも一定していない。Far

namら¹²⁾は、214人の妊婦および50人の非妊婦を対象にANFの陽性率を検索し、妊婦では10.7%、非妊婦では2%が陽性であり、また妊娠時期別には妊娠初期では0%、妊娠中期では9.2%、妊娠末期では13.4%の陽性と、漸次増加する傾向を報告している。Healey¹³⁾は妊娠初期にANFを検索、その陽性率は4.1%と報告、Hessら¹⁴⁾は0.68%の陽性率(検索時期は不明)、Polishuk¹⁵⁾は52.2%の陽性率(妊娠初期に検索)であったと報告している。本邦でも木戸口¹⁶⁾が一部非妊婦を含む557例のANFを検索し、103例18.5%が陽性であったと報告している。我々の検索では、陽性率(ANF、抗DNA抗体)は、妊娠初期27.7%、妊娠中期20.4%であった。

自己免疫抗体と妊娠中毒症との関連においては、表5に示すごとく、妊娠中毒症群の方が非妊娠中毒症群に比べその陽性率が明らかに高いことがわかった。すなわち、自己免疫抗体(ANF、抗DNA抗体)の妊娠初期における陽性率は前述の如く27.7%であるが、そのうちに妊娠中毒症を発症した群(妊娠中毒症群)の陽性率68.4%は、発症しなかった群(非妊娠中毒症群)の陽性率16.3%と比べ有意に($p < 0.001$)高値であった。また同様に妊娠中期における陽性率は20.4%であるが、そのうち妊娠中毒症群の陽性率54.5%は非妊娠中毒症群の陽性率13.6%と比べ有意に($p < 0.001$)高値であった。しかし、妊娠中期では妊娠初期に比べその陽性率の低下がみられた。このことは、妊娠自体がそもそも免疫抑制的に働くということと、妊娠中胎盤などから増量分泌されるプロゲステロンに代表されるステロイドホルモンが一部代謝され、コルチコステロイドに変化することによってmaskingされるためではないかと考えられる。

次に、ANF、抗DNA抗体の重要性を比較するために、全例を両者陽性、ANFのみ陽性、抗DNA抗体のみ陽性、両者陰性の4群にわけ、妊娠中毒症、子宮内胎児発育遅延、子宮内胎児死亡の発生率を検討した(図1~3)。その結果、抗DNA抗体陽性の群においてそれら周産期異常の発生率が有意に高いことがわかった。このことより、妊娠中毒症を含めた周産期異常のスクリーニングとして抗DNA抗体検索が有用であることを示している。

以上のように、自己免疫疾患(特にSLE)素因の保有者または自己免疫抗体陽性者は、妊娠を契機にその免疫応答系に何らかの変化がひきおこされ、それが妊娠中毒症のような病態をつくりだしている可能性が示唆される。近年、カルジオリピンのリン脂質に対する抗体として認識された抗カルジオリピン抗体の保有者やlupus anticoagulant(ループス抗凝固物質)の抗体価の高い妊

婦に不育症を含めた流早産や子宮内胎児死亡が多いとの報告¹⁷⁻¹⁹⁾がみられ、これらも免疫異常による異常妊娠発症を示唆させる事実である。

自己免疫抗体の検索では、表6~8に示したように、妊娠初期では、sensitivity 68%、specificity 84%、positive predictive value 54%、negative predictive value 90%、diagnostic value 57%であり、また妊娠中期ではsensitivity 55%、specificity 86%、positive predictive value 44%、negative predictive value 91%、diagnostic value 47%であった。またこれらを総合した場合は、sensitivity 68%、specificity 73%、positive predictive value 44%、negative predictive value 88%、diagnostic value 50%であった。すなわち、自己免疫抗体を妊娠中毒症発症予知に用いるに際し、positive predictive testとしての有用性もさることながら、negative predictive testとして極めて有用であることが示唆された。また、positive predictive valueは妊娠中期より妊娠初期に高く、このことは妊娠中毒症をより早期に予知できることを示しているものである。

妊娠中毒症発症予知に関しては、本邦においても、貝原らの血液流動学的動態からの予知²⁰⁾、日高らの循環動態からみたroll over testなどによる予知²¹⁾、森川らの昇圧機序からみたAngiotensin II負荷試験による予知²²⁾、中林らの凝固線溶系からみた妊娠中毒症発症機序の解析²³⁾などあらゆる観点からいくつかの報告があるが、本法による予知率(positive and negative predictive value)はそれらの報告と比べて決して低くない。しかし、妊娠中毒症の原因がいまだ不明である以上、その予知に関しては一元的に語ることはできず、いくつかの方法を組み合わせる必要があると考えられる。

妊娠中および妊娠中毒症患者の補体の変動に関しては以前より多くの報告がある²⁴⁻²⁸⁾が、その見解に一致をみていない。われわれも、妊娠中毒症患者に自己免疫疾患の素因をもったものが多いことより、補体の変動にも何らかの変化があるのではないかという仮説をたて、非妊婦、妊娠初期、妊娠中期、妊娠末期の各期においてCH50、C3c、C4を測定し、妊娠中の変化および妊娠中毒症との関係について検討した(図6-8)。CH50、C3cは、妊娠経過との関連において、また妊娠中毒症と非妊娠中毒症群との比較においても差はみられなかった。一方、C4は妊娠後期の妊娠中毒症群において、有意に($p < 0.025$)に低値を示した。このことは妊娠中毒症発症後の変化であり、中毒症発症予知には有用ではないが、補体の活性経路におけるclassical pathwayの関与を示唆する所見であり、SLEにおいて活動期にC4が低下

するという事実からも妊娠中毒症発症と自己免疫疾患（特に SLE）素因との関係を強く示唆していると考えられる。

以上のように、妊娠中毒症を発症する妊婦には自己免疫疾患（特に SLE）の素因をもったものが多く、妊娠中毒症発症素因の一つに自己免疫疾患素因を含めることは重要である。また、妊娠初期または中期に自己免疫抗体の検索することによってある程度妊娠中毒症の発症を予知することが可能であると認められた。

本論文は学位審査論文である。

SAMMARY

As we had observed that many women with autoimmune diseases, especially those with systemic lupus erythematosus (SLE), develop toxemia during pregnancy, we therefore studied the statistical relationship of antinuclear factors and anti-DNA antibodies to the incidence of toxemia. In addition, we developed a questionnaire regarding 20 symptoms of SLE and administered it to pregnant women with and without toxemia, and measured serum levels of the compliments (CH 50, C_{3c}, and C₄) to study their relationship to toxemia.

1) Statistical data for the relationship of autoimmune antibodies to toxemia were as follows; sensitivity, 68 %; specificity, 77 %; positive predictive value, 44 %; negative predictive value, 88 %.

2) The incidence of toxemia was especially high among anti-DNA positive women.

3) Questionnaire results showed that the total number of symptoms was somewhat higher among toxemic women than among non-toxemic women.

4) In women with toxemia serum levels of CH 50, C_{3c}, and C₄ during the 1st or 2nd trimester were found to be neither markedly increased nor decreased, but serum level of C₄ in the 3rd trimester was found to be significantly decreased in this group.

5) The incidence of intrauterine growth retardation was higher among autoimmune antibody-positive women, being highest among those who were anti-DNA positive, than among autoimmune antibody-negative women. These findings indicate that latent factors associated with autoimmune disease are closely related to the occurrence of toxemia, and this may be useful in predicting the occurrence of toxemia.

文 献

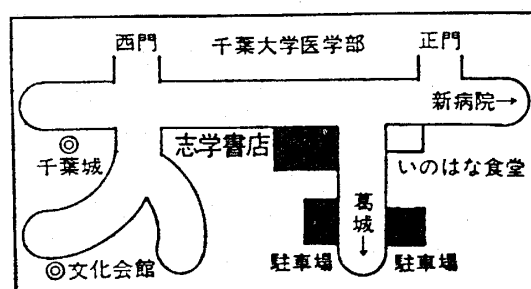
1) 本多 洋：妊娠中毒症発症の臨床的背景＜主発

言＞、妊娠中毒症の病態と管理（須川信・鈴木雅洲編），同朋舎（東京），p 5-13, 1982.

- 2) 関場 香，江口勝人，米沢 優：妊娠中毒症発症の臨床的背景＜主発言＞，妊娠中毒症の病態と管理（須川信・鈴木雅洲編），同朋舎（東京），p 13-22, 1982.
- 3) Chesley LC: The familial factor in toxemia of pregnancy. *Obstet Gynecol* **32**: 103, 1968.
- 4) 橋本信也：膠原病診療の基礎と臨床，世界保健通信社（東京），p 172-216, 1985
- 5) Weichert W: Zur Kenntnis des Heufirberund Eeklampsie beim Serum. *Wein Clin Wochenshr* **10**: 1945, 1903.
- 6) Kitzmiller JL and Benirschke K: Immunofluorescent study of placenta bed vessels in pre-eclampsia of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* **115**: 248-255, 1973.
- 7) Faulk WP: Immunological studies of human placentas: basic and practical implications. In: *Recent Advance in Clinical Immunology*, Thompson RA, ed., Ch. Livingston, 1980.
- 8) Gleicher N: Immune complexes and pregnancy. *Diagn Gynecol. Obstet* **2**: 7-14, 1980.
- 9) 山本樹生，近藤泰正，高木繁夫：Ciq binding test. *免疫と疾患* **5**: 735-742, 1983.
- 10) 稲葉憲之，竹本大直，高見沢裕吉：自己免疫抗体および血清補体価による発症予知—特集・妊娠中毒症の発症予知. *産科と婦人科* **55**: 27-32, 1988.
- 11) 竹本大直，掛田充克，赤嶺正裕，稲葉憲之，高見沢裕吉：自己免疫抗体による妊娠中毒症発症予知に関する研究. *産婦血液* **12**: 199-204, 1989.
- 12) Farnam J, Lavastida MT, Grant JA, Reddi RC and Daniels LC: Antinuclear antibodies in the serum of normal pregnant women: A prospective study. *J Allergy Clin Immunol* **73**: 596-600, 1984.
- 13) Healey LA: Antinuclear factor and anti-DNA in sera of pregnant women. *Arthritis Rheum* **22**: 201-207, 1979.
- 14) Hess EV and Baum J: Antinuclear factor and LE cells in pregnant women. *Lancet* **2**: 871, 1971.
- 15) Polishuk WZ, Beith Y and Izak G: Antinuclear and LE cells in pregnant women. *Lancet* **2**: 270, 1971.
- 16) 木戸口公一：婦人科領域の内科合併症—SLE. *モダンメディシン* **4**: 138-142, 1988.
- 16) Lockskin MD: Anticardiolipin antibody. *Arthritis Rheum* **30**: 471-477, 1987.
- 17) Lubbe WF, Butler WS, Palmer SJ and Liggins GC: Fetal survival after prednisolone suppression of maternal lupus anticoag-

- 營業時間

土曜日 AM 9:00~PM5:00



株式会社 志学書店

Ⓒ280 千葉市亥鼻2丁目2番5号(千葉大学医学部正門前)
電話 0472(24)7111(代表)