

juvat chemotherapy (NAC) の導入も考慮されるが、いずれの手法も化学療法が奏効するということを前提にした治療方法である。ゆえに化学療法が奏効しにくい組織型に対してはIDS, NACは施行してはいけない手技といえる。そこで本邦において発生頻度が多いとされる明細胞腺癌等に対しては従来の初回手術における Optimal Cytoreduction が極めて重要な意味をもつことになる。これについては後述する。

## 2. 早期卵巣癌に対する手術療法

早期癌においても基本手術手技は子宮全摘術、両側付属器切除、大網切除（横行結腸下）、骨盤リンパ節郭清、傍大動脈リンパ節郭清である。また、腹腔内の細胞レベルの播種の検索も必須であり、腹水が存在する場合には腹水細胞診の施行、存在しない場合には温生食を腹腔内に注入し十分に洗浄した後に細胞診に提出する。早期癌症例においては骨盤内の腫瘍の完全摘出はほとんどの症例で可能であるため、顕微鏡的病巣の有無を確認し正確な進行期を決定することにある。リンパ節転移の頻度はおおむね pT1期（臨床的Ⅰ期）では10%、pT2期（臨床的Ⅱ期）で20%程度とされるが、転移の頻度は組織分化度が低いものほど高いとされる<sup>7)8)</sup>。また、腹水あるいは洗浄細胞診に悪性細胞を認めると有意にリンパ節転移が増加したとの報告もある<sup>9)</sup>。

早期癌症例におけるリンパ節転移は、予後因子としての位置づけられていると考えて良いであろう。ゆえに適切に診断された卵巣癌 Stage Ia で Grade 1 であれば、術後療法は不要であるとされている（NCCN ガイドライン）。しかし、後腹膜リンパ節の検索を行わないと正確な Staging はなされないため、系統的リンパ節郭清が早期癌でも必要と考えるが、真に予後因子となりえるか否かについても意見の分かれるところもある。Onda, et al<sup>10)</sup> は腹腔内Ⅰ, Ⅱ期症例において後腹膜リンパ節転移の有無は予後に影響せず ( $P=0.058$ )、明細胞癌であることが独立予後因子であった ( $P=0.001$ ) としている。また、Kanazawa, et al<sup>11)</sup> は

早期卵巣癌においてリンパ節転移は予後因子であるとし、Sakuragi, et al<sup>12)</sup> も臨床的Ⅰ, Ⅱ期症例においてリンパ節転移があることと明細胞腺癌であることが独立予後因子であったとしている。リンパ節に転移がある場合でも化学療法が奏効する漿液性嚢胞腺癌や類内膜腺癌では予後に対する影響が少なく、化学療法が奏効しない明細胞癌や粘液性癌では直接、予後に大きく影響することが示唆されたと考える。

早期卵巣癌におけるリンパ節郭清の治療的意義についてはさらにエビデンスは乏しい。示唆に富む臨床試験として ICON1-EORTC trial の結果<sup>13)</sup> を紹介する。1990年から2000年までに448例の早期癌症例をプラチナ併用療法施行群と非施行群に振り分け経過をみた試験である。この結果、化学療法を施行した群の方が全生存期間、無再発生存期間ともに予後良好であったとしている。この予後改善効果は、リンパ節郭清を含む系統的 staging がなされた症例に限ると認められなくなり、不完全 Staging 症例で顕著であったことが示されている。リンパ節郭清（生検）を含む Optimal staging によって顕微鏡的リンパ節転移を摘出して可能性や大網等の微小転移を摘出したためと推察される。この手技によって微小転移の摘出や Up-stage 症例を発見できる意味合いと、逆に抗癌剤投与が不要な患者の選択にも有用であると考えられる。

## 3. 早期癌に対する妊孕能温存手術

妊孕能温存手術の対象は本術式を強く希望する若年女性で、適応となる進行期であること、本人および家族が十分にリスクとベネフィットを理解し同意が得られた症例に限ることはいうまでもない。早期卵巣癌症例に対する保存手術の統一見解はないのが実情である。一般的な認識では温存可能症例は Stage Ia 症例で高分化型腺癌であることが適応と考えられている。保存手術の必要条件として腹腔内細胞診が陰性であること、対側卵巣が正常であること、大網生検で陰性であること、骨盤内に播種・癒着のないこと、早期に妊娠分娩

が望めることなどがあげられる。基本術式は患側付属器摘出術および大網切除術であるが、Staging laparotomy 手技が十分になされたうえで温存が必要である<sup>1)</sup>。妊孕能温存手術を施行した I, II 期症例 25 例のうち 5 生率が I a Grade 1 で 89% であったが I a Grade 2 で 71% と著明に増悪しており、縮小手術の適応は正確に診断された I a Grade 1 のみに限るべきであるとしている<sup>14)</sup>。その一方、I a 期以外でも温存を試みる動きもある。56 例の温存手術症例のうち再発は Stage I で 4/32 例、Stage I b, I c で 1/24 例であったとしており、I a 以外の進行期に対する妊孕能温存手術の可能性を示している<sup>15)</sup>。しかし、これらはいずれも少数例の検討であり、現段階で可能な限り正確に診断された I a 期の高分化腺癌に限るべきで、それ以外の進行期への適応は「Challenging な段階」と考えられる。

4. 明細胞癌は特殊か？

ここまで正確な進行期診断と可及的腫瘍減量手術が卵巣癌の治療に必要なことを述べてきたが、手術や化学療法の個別化で避けては通れない明細胞癌について少しふれておく。

明細胞腺癌は腹腔内播種をきたしにくい性格と、子宮内膜症を高頻度に合併する<sup>16)17)</sup> ことから「局所進行」となりやすい。Sugiyama, et al の検討でも本邦の 4 大学における 10 年間の明細胞腺癌症例

において Stage I 期が 48.5% と半数を占め、とくに I c 期が 37.6% と最も高く、逆に漿液性腺癌で 6 割強を占める III c 期は 30% と好対照である<sup>18)</sup>。さらに進行症例で全生存期間が漿液性腺癌と比較し有意に予後不良であったことも示され、それがプラチナ製剤に対する低感受性に起因することが示された<sup>19)</sup>。この論文から解るように明細胞癌は一般に予後不良といわれているものの残存腫瘍がない早期癌はほかの組織型と同等の予後であること、進行症例におけるその予後不良性は抗癌剤抵抗性の性格からくるものである。ここから考えるといわゆる Optimal surgery で本当に予後が改善されるのか？ということである。当院における明細胞腺癌 80 症例の後方視的検討の結果、Stage III, IV 期症例の残存腫瘍径別の予後は残存腫瘍径に関わらずいずれも不良であった (図 1)。Optimal surgery を行っても癌性腹水等の合併によりミクロの転移巣が増大し予後不良になるものと考えられる。従来の概念である Optimal surgery では予後改善にならず、顕微鏡的残存腫瘍 = 「0 cm」にする必要が示唆される結果となった。

これらの結果を通じて明細胞癌に対する手術を総括すると以下ようになる。

①残存腫瘍のある卵巣明細胞腺癌の予後は極めて不良であるため可及的に腫瘍を取り除く手術が必要である。

②明細胞癌に限った検討でも早期症例でも腹腔

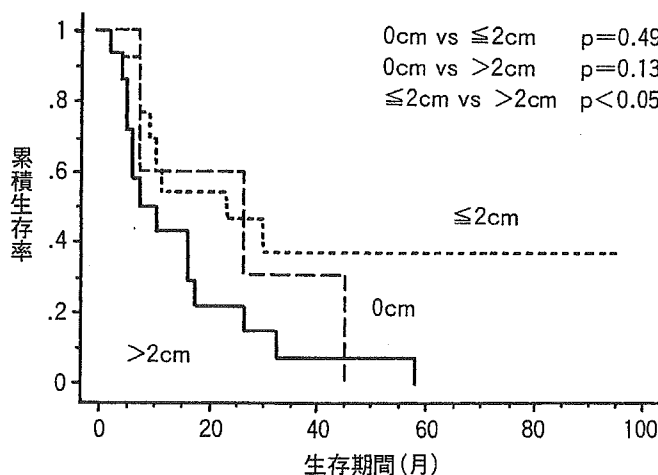


図 1 卵巣明細胞腺癌 Stage III, IV 症例の残存腫瘍径別の予後 (防衛医科大学校病院, 1985~2003)

内Ⅰ期の症例で約10%，Ⅱ期の症例では20～30%程度のリンパ節転移があるためリンパ節郭清を含めた完全術式をめざす。

③腹腔内がⅢ期の進行症例では従来の Optimal surgery の概念を捨て、残存腫瘍が「0 cm」をめざし、合併切除も考慮した完全手術を目指す。

## 5. 卵巣癌に対する手術療法のまとめ

卵巣癌に対する手術療法について概説した。進行癌、早期癌ともに必要かつ十分な手術操作を行うことが予後改善に必須である。白金製剤とタキサン系薬剤による化学療法で予後改善効果がかなり期待できるとされているが、その根本は手術療法であるためしっかり行い引き続き化学療法へ持っていけるよう努力せねばならない。

## ■ ■ ■ 卵巣癌に対する化学療法

### 1. 本邦での問題点

本邦での卵巣癌治療の問題点として「明細胞癌と粘液癌が多い」ことが従来より叫ばれてきた。明細胞癌と粘液性癌が従来の化学療法に抵抗を示すことが多いために、組織学的にレジメンの個別化を行おうとする試みが多数なされてきたが、いずれも症例数に限りがあること、さらにこれら二つの組織型は初回手術によって完全摘出が可能なが多いために残存腫瘍がなく、薬剤の奏効度が判定しにくいいため有効なレジメンの開発は困難であった。

一方、上皮性卵巣癌の化学療法は1970年代より米国のGOG (Gynecologic oncology group) を中心とした大規模前方視的無作為比較試験 (prospective randomized control study, RCT) によって決定されてきた。欧米でのRCTは組織型をまったく無視して行われてきたが、「明細胞腺癌と粘液性癌」が多くないため重視しなくても良かったといえる。Key noteとなる有名なRCTを振り返ってみても粘液性癌や明細胞癌の頻度が極めて少なく、欧米において発症頻度の少ない組織

型を軽視してきたことが伺える。しかし、本邦においては明細胞腺癌の比率が20%程度あり、Ⅲ、Ⅳ期症例も少なからず存在するため、決して無視できない組織型である<sup>18)19)</sup>。NPO 婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構 (JGOG) によって明細胞腺癌の初回療法としてパクリタキセル+カルボプラチンの併用療法 (TJ) と塩酸イリノテカン+シスプラチンの併用療法 (CPT-P) のRCT (プロトコル番号 JGOG3014) が行われているが、本邦発の提言として「組織型別のレジメン」が提唱できるか期待したいところである。

### 2. 漿液性腺癌・類内膜腺癌に対する化学療法

漿液性腺癌・類内膜腺癌は従来からのCAP, CP療法、さらにTP (TJ) などのプラチナ製剤を含む化学療法により奏効率はいずれのレジメンを用いても70%以上で良好な効果が期待できる。奏効度、副作用、予後の検討からTJ療法が標準療法と考えられており、本邦でもここ数年初回標準療法としての地位を確立している。90年代前半まではCAP, CPの時代であり、90年代後半からTP, TJ療法へ変化してきた。2004年のASCOでKristensenらが「TJ +  $\alpha$  vs TJの臨床試験」の世界初のmature dataを発表した。それによればTJ + epirubicin群はTJに比較し、Optimal, Suboptimal症例とともにProgression-free survivalが改善されず、副作用だけが増強していた<sup>20)</sup>。GOG182も「TJ +  $\alpha$  vs TJの比較」を含む非常に大きな臨床試験であるため、今後その結果が待たれるところだがKristensenらの結果は抗癌剤だけの併用化学療法は限界にきていることの暗示かもしれないと思われた。

今後は、分子標的治療薬との併用や癌組織の生物学的プロファイルに基づいた治療へと変遷していくことが予想される。また経済的側面からのアプローチも当然要求されてくることも予想されるため、独立採算・包括医療等が叫ばれるなかでCost-benefitも基準の一つに入れたレジメン選択が必要となってくるであろう。

### 3. 明細胞癌に対する化学療法

本邦における卵巣明細胞腺癌は前述したように上皮性卵巣癌の約20%を占めるとされ、多くはⅠ、Ⅱ期症例であるため完全摘出が可能であるが、残存腫瘍のあるものや癌性腹水のあるものでは治療に難渋することが多く、臨床の間ではたびたび問題となる。とくに都市部で明細胞腺癌が増加しているのではないかと推察もあるが実証はされていない。明細胞腺癌は化学療法に抵抗性であることが散見されていたが<sup>21)</sup>、本邦からの報告<sup>18)</sup>によって本組織型が従来のプラチナ併用化学療法に抵抗を示し、かつ予後不良であることが世界中に示されたといっても過言ではない。Sugiyama, et al<sup>18)</sup>によれば、プラチナ製剤を含む化学療法に対して漿液性腺癌は72.5% (79/109例)の奏効を示したのに対して明細胞腺癌は11.1% (3/27例)しか奏効しなかった。残存腫瘍のほとんどないⅠ、Ⅱ期症例では全生存期間に差がなかったものの、Ⅲ・Ⅳ期症例は有意に明細胞腺癌で予後不良であった。このように発生頻度の上昇とともに従来の化学療法、とくにプラチナ製剤に抵抗性であることより、適切な初回手術さらには有効なレジメンの確立が求められてきた。

われわれの後方視的検討(防衛医大病院の自験例)における明細胞癌に対するCAP/CP療法の奏効率は22% (5/23例)と満足のいくものではなかった。また、奏効した5例中で無病生存しているのは2例のみでCAP/CP療法に対する感受性はほとんどないといえる。そこで、当科では1996年より明細胞腺癌に対する初回化学療法としてEP/EJ (Etoposide + cisplatin/carboplatin)療法を試みたが奏効例を認めなかった。症例数は十分でないがEP/EJ療法も期待できるレジメンではないというしかない。症例数は少ないがSecond-lineとしてEP/EJ療法でも奏効例を認めたが、CPT-P (塩酸イリノテカン + cisplatin)も奏効例を認め、奏効期間の長い症例もあったため有望な治療法ではないかと考えている<sup>22)</sup>。このため、当院では1998年より初回化学療法としてCPT-P療法を積極的に取り入れて効果を検討している。一

方、初回療法としてのTJ療法の効果についてEnomoto, et alは、明細胞腺癌の評価可能症例9例中2例(22%)のみ奏効を認めた<sup>23)</sup>と今年のASCOで発表した。CPT-P療法の方が優位ではないかと思われるが、現在NPO法人婦人科悪性腫瘍化学療法研究機構(JGOG)で進行中の明細胞腺癌に対するTJ療法とCPT-P療法の無作為臨床試験(JGOG3014)の結果を待ちたい。本邦発のレジメン提案が可能であるか期待されるところである。

### 4. 粘液性癌に対する化学療法

粘液性腺癌は本邦においては上皮性卵巣癌の約20%を占めるとされるが、欧米では約10%程度とされ、かつその2/3が早期癌であり完全摘出が可能<sup>24)</sup>であり臨床的に問題にされてこなかった組織型といえる。粘液性癌に注目した化学療法の報告はほとんどないが、その予後が不良であることが漿液性腺癌との後方視的Case-control studyとして検討され、2003年のASCOで発表、論文化<sup>25)</sup>された。Hess, et al<sup>25)</sup>によれば、従来のプラチナ併用化学療法は粘液性腺癌では26.3%、その他の組織型の64.9%と比べ有意に奏効せず、無病生存期間・全生存期間ともに有意に不良であった。われわれの後方視的検討でも初回術後の残存腫瘍が2 cm未満であれば75% (6/8例)にCAP療法が有効であったが、2 cm以上の場合には奏効例をまったく認めなかった(0/6例)<sup>24)</sup>。EnomotoらのTJ療法の報告でも14% (1/7例)しか奏効例を認めず<sup>23)</sup>初回療法のレジメンについても今後の検討を要すると考える。このような結果をふまえて、CAP療法に抵抗性を示した粘液性腺癌に対してEP療法が3例中1例にPRを示した<sup>26)</sup>ことから当科では現在、初回療法としてEP療法の効果を検討中である。また、Shimizuらの推奨するCPT-MMC (塩酸イリノテカン + マイトマイシンC)<sup>27)</sup>も初回療法の候補となりうる可能性があるがエビデンスに乏しい。現在、推奨しうるレジメンは出てきていない。

## 5. その他の上皮性卵巣癌に対する化学療法

上記4種類の組織型以外の組織型として移行上皮癌, 未分化癌, 悪性ブレンナー腫瘍等が挙げられるがいずれも頻度が少なく, 化学療法について確立されたエビデンスはない. 漿液性腺癌や類内膜腺癌に対する化学療法と同様にいわゆる「標準療法TJ」を行っていかざるを得ないのが実情であろう.

## 6. 卵巣癌に対する化学療法のまとめ

上皮性卵巣癌の化学療法について組織学的観点から個別化が可能か否かについて概説した. これらから推察される1st-line, 2<sup>nd</sup>-line 化学療法についての個別化の可能性を検討し表2のように当科では実践している. 上皮性卵巣癌に対する初回化学療法は最近では「TJ」療法が標準療法として定着した感がある. TJ療法+1剤の大規模試験も行われており数年後には結論が出るであろうが,

表2 組織型別の化学療法選択  
(防衛医大産婦人科のプロトコール)

病理組織型	1st-line	2st-line
漿液性腺癌	TJ	CPT-P
類内膜腺癌	TJ	CPT-P
粘液性腺癌	EP	CPT-MMC
明細胞腺癌	CPT-P	EP

昨年 ASCO の TJ + adriamycin で予後改善されなかった結果をみるとあまり期待はできないようである. 明細胞癌・粘液性癌は明らかに標準療法「TJ」療法が奏効しない腫瘍であるため, 日本の婦人科腫瘍医が協力して取り組んでいく必要がある. 「一施設の経験」では, とてもデータは完結しない領域の問題点であるため JGOG, GOG-Japan さらには各地方に根ざした臨床研究グループのさらなる努力により婦人科腫瘍を患う患者さんに福音をもたらしていきたいと考える.

## 文 献

- 1) 2004年版日本婦人科腫瘍学会編: 卵巣がん治療ガイドライン, 金原出版, 東京, 2004.
- 2) Griffiths CT: Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 42: 101-4, 1975.
- 3) Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, et al: The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 170: 974-9, 1994.
- 4) Goto T, Takeda S: Combined organ resection in cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Nippon Rinsho* 10: 531-4, 2004.
- 5) 吉川裕之ほか: 卵巣癌の手術療法: 傍大傍脈リンパ節摘出. *産科と婦人科* 66: 61-65, 1999.
- 6) Di Re F, Fontanelli R, Raspagliesi F, et al: Pelvic and para-aortic lymphadenectomy in cancer of the ovary. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 3: 131-42, 1989.
- 7) Fabio Parazzini, Grazia Valsecchi, Giorgio Bolis, et al: Pelvic and Paraortic Lymph Nodal Status in Advanced Ovarian Cancer and Survival. *Gynecol Oncol* 74: 7-11, 1999.
- 8) Ilana Cass, Andrew J Li, Carolyn D Runowicz, et al: Pattern of Lymph Node Metastases in Clinically Unilateral Stage I Invasive Epithelial Ovarian Carcinomas. *Gynecol Oncol* 80: 56-61, 2001.
- 9) Hiroaki Negishi, Mahito Takeda, Toshio Fujimoto, et al: Lymphatic mapping and sentinel node identification as related to the primary sites of lymph node metastasis in early stage ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 94: 161-166, 2004.
- 10) Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T: Patients with ovarian carcinoma upstaged to stage III after systematic lymphadenectomy have similar survival to Stage I / II patients and superior survival to other Stage III patients. *Cancer* 83: 1555-60, 1998.
- 11) Koji Kanazawa, Takaaki Suzuki, Midori Tokashiki: The Validity and Significance of Substage III C by Node Involvement in Epithelial Ovarian Cancer: Impact of Nodal Metastasis on Patient Survival. *Gynecol Oncol* 73: 237-241, 1999.
- 12) Sakuragi N, Nakajima A, Nomura E, et al: Complications relating to intraperitoneal administration of cisplatin or carboplatin for ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 79: 251-255, 2000.
- 13) Trimbos JB, Vergote I, Bolis G, et al: Impact of adjuvant chemotherapy and surgical staging in early-stage ovarian carcinoma: European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm trial. *J Natl Cancer Inst* 95: 113-25, 2003.
- 14) Morice P, Wicart-Poquet F, Rey A, et al: Results of conservative treatment in epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 92: 2412-2418, 2001.
- 15) Zanetta G, Chiari S, Rota S, et al: Conservative sur-

- gery for stage I ovarian carcinoma in women of childbearing age. *Br J Obstet Gynaecol* 104 : 1030-5, 1997.
- 16) Yoshikawa H, Jimbo H, Okada S, et al : Prevalence of endometriosis in ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest* 50 Suppl 1 : 11-7, 2000.
  - 17) Steed H, Chapman W, Laframboise S : Endometriosis-associated ovarian cancer : a clinicopathologic review. *J Obstet Gynaecol Can* 26 : 709-15, 2004.
  - 18) Sugiyama T, Kamura T, Kigawa J, et al : Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer* 88 : 2584-9, 2000.
  - 19) Kita T, Kikuchi Y, Hirata J, et al : Prognosis of ovarian cancer today. *The cancer J* 11 : 201-207, 1998.
  - 20) GB Kristensen, I Vergote, E Eisenhauer, et al : First line treatment of ovarian/tubal/peritoneal cancer FIGO stage II b-IV with paclitaxel/carboplatin with or without epirubicin (TEC vs TC). A Gynecologic Cancer Intergroup study of the NSGO, EORTC GCG, and NCIC CTG. Results on progression free survival. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23 : 448, 2004.
  - 21) Rubin SC, Wong GYC, Curtin JP, et al : Platinum-based chemotherapy of high risk stage I epithelial ovarian cancer following comprehensive surgical staging. *Obstet Gynecol* 82 : 143-147, 1993.
  - 22) Kita T, Kikuchi Y, Kudoh K, Takano M, et al : Exploratory study of effective chemotherapy to clear cell adenocarcinoma of the ovary. *Oncol Rep* 7 : 327-331, 2000.
  - 23) Enomoto T, et al : Is clear cell carcinoma and mucinous carcinoma of the ovary sensitive to combination chemotherapy with paclitaxel and carboplatin? *Proc Am Soc Clin Oncol* 22 : 447, 2003.
  - 24) Kita T, Kikuchi Y, Hirata J, et al : Prognosis of ovarian cancer today. *The cancer J* 11 : 201-207, 1998.
  - 25) Hess V, A'Hern R, Nasiri N, et al : Mucinous epithelial ovarian cancer : a separate entity requiring specific treatment. *J Clin Oncol* 15 : 1040-4, 2004.
  - 26) 喜多恒和ほか : 再発癌に対する治療—reviewとこれからの治療法—. *産と婦* 66 : 1462-70, 1999.
  - 27) Shimizu Y, Nagata H, Kikuchi Y, et al : Cytotoxic agents active against mucinous adenocarcinoma of the ovary. *Oncol Rep* 5 : 99-101, 1998.

## 女性診療のための感染症のすべて

## B. 周産期

## 3. 免疫学的見地からみた母子感染とその対策

3. Infection disease control and reproductive Immunology

早川 智

HAYAKAWA Satoshi

日本大学医学部先端医学講座感染制御科学部門 助教授

妊婦では胎児と共生するため局所・全身の免疫能が変化する。特に細胞性免疫応答が抑制されるため、ウイルス感染細胞の除去が遅延し、重症化しやすく合併症による死亡率も高い。さらに潜伏ウイルスの活性化やウイルスによる HLA-G 発現抑制、Th1 活性化が流早産の原因となる。

Key Words 母子感染, 胎盤関門, 自然免疫

## 妊婦における生体防御系と感染感受性の変化

妊婦では免疫学的な異物である胎児が子宮内に共生するため局所のみならず全身的にも免疫能が変化する。とくに Th1 型の免疫応答が抑制されるため、細胞傷害性 T 細胞や NK 細胞によるウイルス感染細胞の除去が遅延することが多い。また循環血漿量の増加と粘膜の充血により感染への物理的抵抗力が減弱することから妊婦のウイルス感染は重症化しやすく合併症による死亡率も同年代の非妊婦に比較して高いとされる。さらに HSV, CMV など潜伏するウイルスの活性化をきたすことも少なくない。近年古典的な母子感染症である梅毒や TORCH 症候群 (トキソプラズマ, 風疹, サイトメガロウイルス, 単純ヘルペス) は著しく減少しているが, HEV による激症肝炎や HIV 母子感染など新たな感染症が問題となっている。

## 胎児が拒絶を免れる機構—母体の免疫系の変化と臨床検査

現在胎児が母体の免疫学的拒絶を免れるために関与すると考えられていると想定されている機構を図 1 に示す。母体内に浸潤する extravillous trophoblast は単型の HLA-G を発現し、細胞傷害性 T 細胞や NK 細胞の認識を逃れる。また、ケモカインや PG, 内分泌因子により局所あるいは全身の免疫応答が Th2 優位になる。さらに、抑制性  $\gamma\delta$  T 細胞や制御性 T 細胞など細胞性免疫応答を抑制する細胞に加えて、細胞性免疫応答に必須のアミノ酸であるトリプトファン<sup>1</sup>の律速酵素 IDO が樹状細胞やマクロファージで誘導され、局所の免疫応答を抑制する。しかしながら、臨床的には、分娩もしくは流早産しない限り、脱落膜局所の免疫細胞を採取することはできないので母体末梢血などの臨床検体から局所の免疫応答を推定するしか

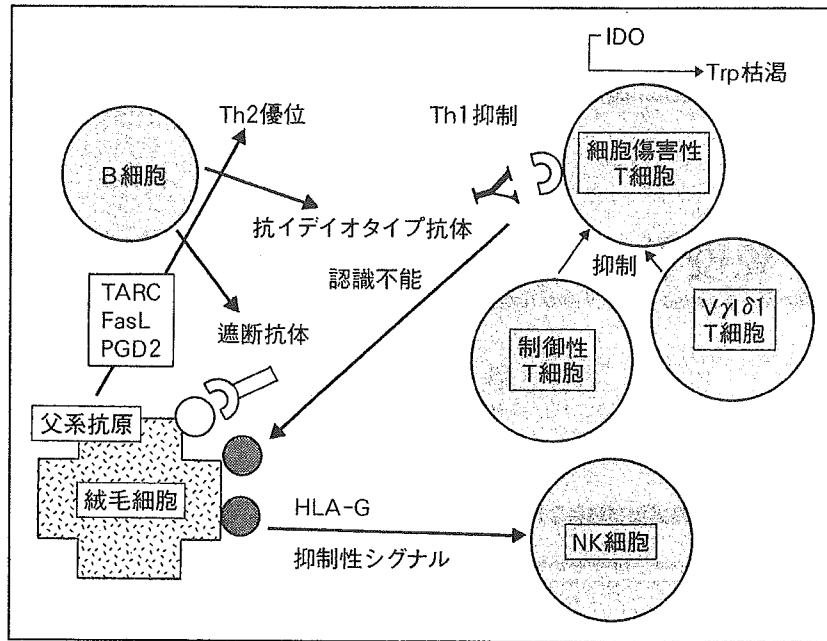


図1 胎児胎盤・母体接点における免疫応答

表1 妊婦の免疫能

<b>自然免疫機構 ↑</b>	
多核白血球, 単球	↑ (顆粒球増多)
NK細胞	↓ (CD56 <sup>+</sup> ↑, NK1 ↓, NK2 ↑)
γδT細胞	↑ Vγ1δ1優位
補体	↑ (alternative pathwayの活性化)
CRP	→ (妊娠初期に一過性に↑)
<b>特異免疫機構 ↓</b>	
CD4/8比	→ ↓
Th1/Th2比	↓ (妊娠後半期)
制御性T細胞	↑
イムノグロブリン	↑

ない<sup>1)</sup>。表1に母体末梢血の臨床検査の妊娠による変化を示す<sup>2)</sup>。

### 白血球増多

妊娠時には感染がなくても末梢血中の白血球数が増加し、とくに妊娠後半期には9,000~12,000/m<sup>3</sup>に達する。ここで増加するのは主に顆粒球と単球でありリンパ球は相対的に減少する。白血球増加のメカニズムはまだ明らかではないが産褥期には白血球数は2週間程度ですみやかに非妊時の値に戻ることから、胎児胎盤の産生する何らかの物質が関与すると考えられる。筆者らは胎盤が産生するG-CSFが、IL-2とIL-12で活性化した脱落膜CD

56陽性大顆粒リンパ球による絨毛細胞傷害を抑制することを明らかにした<sup>3)4)</sup>。妊娠中のG-CSFによる末梢血白血球増加は合目的な現象ではなく免疫制御の副産物なのかもしれない。生理的な白血球増加があるので妊婦の感染症では12,000/m<sup>3</sup>を超える白血球増加や左方移動をみて初めて感染兆候と確定診断できる。絨毛羊膜炎をとまなう切迫早産ではしばしば末梢白血球の増加をみとめるが羊水や膈分泌物では必ずしも病原体を証明できないことが多い。

### NK細胞・T細胞の変化

妊娠時のNK活性は妊娠初期から低下し分娩前まで低値を維持するが分娩直前から産褥期には非妊時のレベルに復する<sup>5)</sup>。この低下はプロスタグランジンやプロゲステロンが関与すると考えられている。習慣流産患者ではNKの低下が見られず胎児に対する傷害性の指標となっている。興味深いことに、NK細胞も産生するサイトカインのパターンよりNK1細胞とNK2細胞に分類され<sup>6)</sup>、妊娠中の末梢血NK細胞は主にtype2のサイトカインを産生すること(NK2優位になること)が報告されている。その機序はプロゲステロンなど内



分泌因子によるものと推定されるが詳細は明らかではない<sup>7)</sup>。NK細胞は腫瘍化やウイルス感染によりMHC発現が低下した細胞を非自己と認識して排除するが、抑制化レセプターと活性化レセプターは構造が似ており進化の上で比較的容易に逆の活性を有するようになることが知られている<sup>8)</sup>。T細胞数やCD4/8比は妊娠により大きな変化はないが、活性化T細胞や胸腺外T細胞は増加する。末梢血の大部分を占める $\alpha\beta$ T細胞に対する $\gamma\delta$ T細胞の相対的な比は微増にとどまるが、いわゆる粘膜型の $V\gamma I\delta 1$ 細胞が増加する<sup>9)10)</sup>。

かつてのサプレッサーT細胞に代わる概念として近年注目されている細胞にCD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>の制御性T細胞がある。1995年Sakaguchiらは、ヒト、マウスとも末梢血中に約10%存在するこの細胞群が直接の細胞接触によって細胞傷害性T細胞を強く抑制すること、その結果、自己免疫疾患の発病や移植片の拒絶が抑制されることを明らかにした<sup>11)</sup>。制御性T細胞は、IL-2レセプター $\alpha$ 鎖(CD25)とCTLA-4分子を恒常的に発現しTh1、Th2あるいはTr1、Th3のように、ナイーブT細胞から抗原刺激やサイトカインによって誘導されるわけではなく、胸腺で分化する際に安定した抑制活性を有すること、この細胞が分化する際にFoxp3遺伝子が決定的な役割を果たすことが次々に明らかにされてきた<sup>12)</sup>。制御性T細胞が自己抗原のみならずallo MHC抗原を認識するT細胞の抑制にも関与すること<sup>13)</sup>から、論理的に妊娠維持における関与が推定できる。2004年になって本邦のSaitoのグループと英国のグループにより正常妊娠では末梢の制御性T細胞の増加がみられるという所見が相次いで報告された<sup>14)15)</sup>。妊娠中に末梢血あるいは局所で制御性T細胞を増加させる機序は不明な点が多いが、allo抗原の存在が必ずしも要求されず<sup>16)</sup>、estrogen自体がFOX-P3の発現亢進を介して制御性T細胞を増殖させることから<sup>17)</sup>内分泌因子の関与が推定される。しかし、習慣流産患者に対するIVIG免疫療法により末梢血のCD3<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>細胞と同時にCD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>も減少させるとする報告がある<sup>18)</sup>。末梢血中の制御性T細胞数を妊

娠後や習慣流産の治療効果判定に応用するにはさらなる検討が必要であろう。制御性T細胞はウイルス感染細胞に対する宿主の免疫応答も抑制することから、妊婦のウイルス感染の増悪や遷延にも関与すると考えられる。

## 液性免疫の変化

イムノグロブリンはIgG、IgM、IgA、IgEとも妊娠時に不変あるいはやや増加するに留まるがアルブミンの相対的低下が生じるためA/G比は妊娠中後期には低下する。外来抗原に曝されない胎児の免疫グロブリン合成能は未熟であり、新生児期には胎内で母体から経胎盤的に移入されるIgG抗体がこれを補完している。母体血中のIgGは胎盤を通過して胎児に移行する。この移行はシンシチウム表面のFC $\gamma$ Rを介した積極的な取り込みによるものでIgG1、IgG3が選択的に移行する。

## 炎症タンパク

CRPは代表的な炎症タンパクで、感染や自己免疫疾患などによる組織破壊にともない、炎症性サイトカインを介して肝で合成される。従来、妊婦と非妊婦とで正常値に差はないものと考えられてきた。しかし、最近になってSacksらは妊娠4週というごく初期に正常妊婦でも血中のCRPが一過性に上昇することを報告した<sup>19)</sup>。彼らはこれを妊娠にともなう一過性の生理的炎症を示す所見であるとしている。

## 補体の変化

妊婦血清中の補体のうち、classical pathwayに属するC1q、C1inhibitorは低下するがalternative pathwayに属するC3、C4は増加し補体活性の総体値であるCH50は軽度の増加をみるという。妊娠中毒症や膠原病合併妊娠では血清中の補体は消費され低下するので活動性の指標となるが、HELLP症候群ではC5a、terminalC5b-C9 complexの増加

が生じているという<sup>20)</sup>。Girardiらは抗リン脂質抗体症候群における胎児胎盤障害の機序として alternative pathway を介した好中球の活性化をあきらかにした<sup>21)</sup>。抗リン脂質抗体症候群に見られる流産胎盤，脱落膜には二次的感染がなくても，しばしば高度の多核白血球浸潤が見られるがその機序を説明するものと考えられる。

## ■ サイトカインの変化

サイトカインとは免疫細胞を主とした種々の細胞が産生する生理活性糖蛋白である。ホルモン同様に $10^{-10}$ ~ $10^{-12}$  M という極めて微量で標的細胞に作用するが，ホルモンが血流を介して遠隔臓器に作用するのに対して産生された比較的局所で機能する。近年，感度と特異性の高い各種のサイトカイン測定システムが利用可能になったことから血中や羊水中のサイトカイン濃度の検討が報告されるようになった。妊娠は母体に大きな免疫学的負荷を与えると同時に胎盤，脱落膜が各種のサイトカインを産生する。したがって，正常妊娠でも種々のサイトカインが上昇することが報告されている。病的状態では絨毛羊膜炎をともなう切迫早産では末梢白血球の増加に先駆けてIL-6, IL-8などの炎症性サイトカインの上昇が見られる。とくに羊水中の炎症性サイトカイン濃度とプロスタグランジン値が良く相関するため卵膜や脱落膜における炎症の存在の指標になる。さらに興味深いことに，歯周病など生殖器以外の慢性炎症性疾患がサイトカインを介して早産の原因となりえる事実が報告された<sup>22)</sup>。また妊娠中毒症では極めて多彩なサイトカインの上昇が報告されている<sup>23)</sup>。しかし，極微量で強い生理活性を有するサイトカインは多くの場合 pg-ng/ml 単位の変化であり測定に用いるシステムや施設により検査値の変動が著しい。したがって非妊婦妊婦とも正常値とその範囲が決定されるには至らず，多くの研究報告は正常群と疾患群を同時に測定し比較する形で検討されている。また血中や羊水中のサイトカインは不安定で比較的半減期も短い。臨床検査項目として

確立するには今後統一した測定系と多数の健常者，患者による検討が必要であろう。

## ■ 感染が妊娠母体に及ぼす影響

母体のウイルス感染は胎児に直接的あるいは間接的な影響を与える。表2すなわち，経胎盤感染を起こすウイルスは胎児組織を直接的にあるいはサイトカインの誘導を介して傷害し流産，奇形，子宮内胎児発育遅延，さらに死産の原因となることがある。また胎児あるいは新生児は免疫能が未発達であるため持続感染をきたすことがある。さらに，HIVやHSV，CMVなど一部のウイルスは胎盤に感染してHLA-G発現を抑制するため，母体の胎児に対する拒絶を誘導すると考えられている<sup>24)</sup>。一方，ウイルスが胎盤や胎児に感染しなくても間接作用として母体全身状態の悪化が早産，死産を招くことがある。すなわちウイルスやマラリア原虫の感染は母体の生体防御反応として種々のサイトカインを誘導するがType1のサイトカインに分類されるIL-2, IL-12, IL-18, IFN- $\gamma$ には胎児胎盤傷害性があり，IL-1, IL-6, IL-8などにはCOX-2誘導活性があるためPGを介した子宮収縮を誘導する可能性がある。さらに，妊娠中期にインフルエンザに感染した母親から生まれた児

表2 感染に対する母体の免疫応答と妊婦に特徴的な合併症

病原体	母体の免疫応答	合併症
E型肝炎	シュワルツマン反応?	劇症肝炎
HIV, CMV, HSV	TrophoblastのHLA-G発現抑制と細胞性免疫応答	流産
HSV, EBV, CMV	Trophoblast 浸潤と血管改築不全・接着因子異常?	妊娠中毒症
P.gingivalitis (歯周病), マラリア原虫	Th1型の免疫応答	早産, IUGR
インフルエンザ	胎盤・脱落膜における炎症性サイトカイン産生? ACTHの誘導? 胎児脳虚血?	児の統合失調症

が統合失調症に罹患するリスクが有意に高いという報告がある<sup>25)26)</sup>。Shiらは妊娠マウスにインフルエンザウイルスを接種することにより仔マウスに高頻度に行動異常が見られることを報告している<sup>27)</sup>。彼らは仔マウス脳にインフルエンザRNAを検出できないこと、必ずしも神経向性のウイルスでなくても行動異常が見られることから、ウイルスの直接毒性よりもインフルエンザ感染による母体のIFN- $\gamma$ などType 1 サイトカイン産生亢進やACTH産生亢進が関与するのではないかと推測している。近年、内科、小児科領域で有効性が報告されるノイラミニダーゼ阻害剤は、妊婦においては安全性が確立しておらず、投与には十分な注意が必要である。したがって臨床的にはインフルエンザ流行時には妊娠中といえどもワクチン接種を勧める報告が多い。一方、マラリアはわが国では少ないが、途上国では大きな問題となっている。やはり、母体の貧血に加えて、マラリア原虫に対する強いTh1型の免疫応答がIUGRや胎児死亡の原因となること<sup>28)</sup>が胎盤傷害に関与すると考えられている。

### ■ 垂直感染をきたす経路と予防の方法

狭義の垂直感染とは経胎盤感染のことであるが広義には産道感染や母乳感染を含めて考える。臨床的には母子感染としてこれらをすべて含めて取り扱う。産道感染をきたすことの多いHSVやHIVは選択的帝王切開により、母乳による感染をきたすHTLV-1は人工栄養によって予防が可能であるが、経胎盤感染を生じるCMV、風疹、B-19(パルボウイルス)は現時点では確実な予防が困難である。ただし、胎盤には不完全ながら胎盤関門が存在することが知られており絨毛細胞やHofbauer細胞、母体側の脱落膜免疫細胞(CD56<sup>bright</sup> NK細胞、胸腺外T細胞、NKT細胞など)がサイトカインやケモカインを介してウイルスの胎児への侵入を防御すると考えられる。実際、近年PCRを使った研究により、母体と胎児の循環はかつて考えられていたほど完全には分離しておらず、少量の血球細胞が行き来していること(microchimerism)

が明らかになってきた。興味深いことに、HIV陽性妊婦より生まれた新生児では児本人がHIVに感染していないにも関わらず、HIVに対する細胞性免疫応答が誘導されていることが多い。さらにBrysonらはHIV陽性(無治療)の母親から36週で経膈分娩した男児が新生児期にHIV-1抗体陽性、PCR陽性より子宮内感染を確認されたにもかかわらず、無治療で月齢12(満1歳)にウイルスが消失した症例を報告している。この場合にはHIVに対する非常に強いCTL活性が誘導されていたという。おそらく、胎児は280日の妊娠経過中に何度も少量のウイルス粒子やウイルス感染細胞の侵入を受けているに違いないが、これを防御する機構が存在するのであろう。面白いことに、ヒトの遺伝子には太古の昔に感染したレトロウイルスが逆転写され、プロウイルスとして存在している。その大部分は生物学的な活性を喪失し、いわゆるジャンクDNAとなっているが、悪性腫瘍や自己免疫疾患ではこれら内在性レトロウイルス(human endogenous retrovirus HERV)遺伝子の発現やウイルス粒子の形成が報告され病態への関与が推測されている。胎盤は生理的にこれらのウイルスを発現する数少ない臓器の一つである。ウイルス粒子を形成しえるHERVには数種類が知られているが、胎盤に発現するHERV-Wのenvelope遺伝子由来産物syncytinは栄養膜細胞から合胞体細胞の形成に必須であることが報告された。内在性レトロウイルスはHIVをはじめとする外来レトロウイルスの複製に干渉し、細胞内防御機構の一つとなっている可能性がある<sup>29)</sup>。

### ■ 感染による母児免疫応答の破綻と 妊娠中毒症、IUGR

感染症を引き起こす数多くの病原体が発見された20世紀前半、一部の研究者により本態性高血圧ならびに妊娠性高血圧の病原体の検索が行われたが、いわゆる「コッホの三原則」を満たす細菌やウイルスは証明されなかった。しかし近年になって正常妊娠では問題なく成立する母児間の免疫学的共存が妊娠中毒症では破綻すること、すなわち

本来は抑制されるべき獲得免疫系の活性化や、自然免疫系の過剰活性化、高サイトカイン血症、食細胞系の活性化と血管内皮細胞の障害といった妊娠中毒症の発症に関わる一連の病態に感染が関与するのではないかという仮説があらためて提唱された<sup>30)~32)</sup>。疫学的証拠としてTrogstadは中毒症妊婦では妊娠前には陰性であったCMVやEBV、HSV-2に対する抗体が陽転する症例が多いことから、妊娠中のヘルペスウイルス属に対する感染が発症に関与するとしている<sup>33)</sup>。またArechavaleta-Velascoらはin vitroでtrophoblastにadenonovirusやAAV-2 (adenovirus associated virus-2)を感染させると細胞増殖抑制と浸潤能の消失が見られ、これが中毒症におけるtrophoblastの母体血管浸潤能の低下と関連があるのではないかという仮説を提唱している<sup>34)</sup>。ZakiらはB-19による胎児水腫の消長と中毒症症状の消長が一致した症例から、ウイルス感染による一過性の胎盤障害が病態に重要ではないかとしている<sup>35)</sup>。V DadelszenらはCMVならびにChlamydia pneumoniaeに対する抗体価が早期発症型妊娠中毒症で高いことからChlamydiaによる動脈硬化と共通する病態が存在するのではないかとしている<sup>36)</sup>。また、Heineらは抗原性が類似しているCh.trachomatisやCh.psittaciに対する抗体価には相関がなく、Chlamydia pneumo-

niae 特異的な変化であるとしている<sup>37)</sup>。確かに妊娠中毒症ではacute atherosclerosisが特徴的な病理所見である。しかしながら慢性的変化であるatherosclerosisとは異なった発生病理でありこれを同一視するには若干の問題がある。発展途上国では細菌による尿路感染や<sup>38)</sup> マラリア感染<sup>39)40)</sup>が妊娠中毒症の大きなリスクファクターとされている。この場合はグラム陰性桿菌の内毒素によるTNF- $\alpha$ の誘導やマラリア原虫によるTh1型免疫応答の誘導<sup>41)</sup>が関与するのであろうと考えられてきた。しかし近年、細菌感染症による自己免疫疾患の増悪機序として細菌遺伝子に特異的なCpGモチーフを持つ非メチル化DNAがTLR9を介して細胞内シグナル伝達系路を活性化し転写因子であるNF-kBの核移行を促し、炎症性サイトカインの産生やco-stimulatory moleculeの発現を誘導することがあきらかになった。妊娠中毒症やにおいても同様の機序が作用している可能性がある(図2)。

歯科領域では歯周病患者に早産やIUGRが多いことが報告されている<sup>42)</sup>。実験的にもマウスに歯周病菌Porphyromonas gingivalisを感染させるとIUGRや胎児死亡をおこすという報告がある<sup>43)</sup>。ヒトでもIUGRで出産した胎盤の局所においても正常妊娠に比較してTh1優位になっているとする報告がある<sup>44)</sup>が、歯周病妊婦胎盤での検

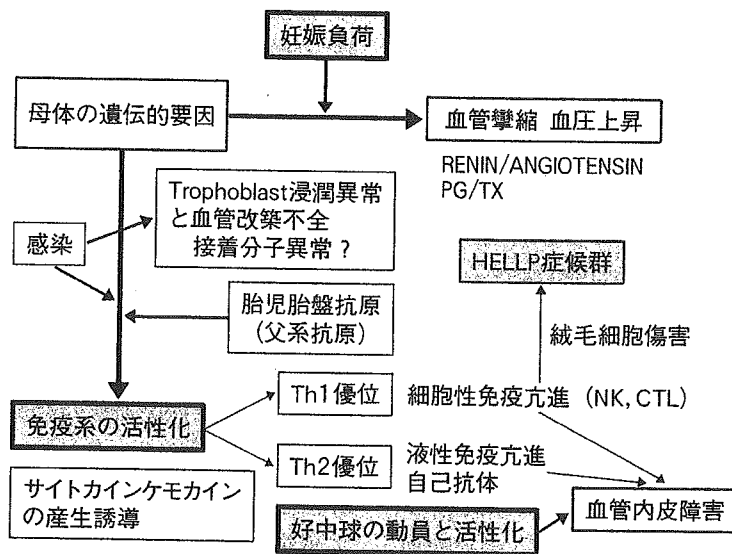


図2 妊娠中毒症の病態

討はない。

## おわりに

免疫系には中枢神経系・内分泌系さらに血液凝固系や自律神経系とクロストークする調節系としての側面と同時に本来の生体防御系としての二つの側面がある。直接胎児毒性を来さない微生物感染であっても<sup>45)</sup> これらの外因によって生体防御系が活性化することにより精密な調節系であるスーパーシステム<sup>46)</sup>の破綻を来すと妊娠中毒症や流早産の原因となる<sup>47)</sup>。したがって特定のサイトカインや病原微生物、遺伝子多型など単一の病因を探すよりも、炎症による正常妊娠という安定状態からの逸脱の解析とその制御が今後の課題であろう。

生殖免疫学を含め免疫学の領域は進歩が著しい。

個々の発見に加えてパラダイム自体が大きく変わってゆくことが少なくない。たとえばこの10年臨床免疫学を支配したTh1/Th2仮説に関しても、説明のつかない現象が続出している。正常妊娠をTh2反応、異常妊娠をTh1反応とする仮説の下に妊娠中毒症患者や習慣流産患者末梢血リンパ球のサイトカイン産生を検討すると確かにTh1型の細胞が増加していることが多いが<sup>48)~50)</sup>、自己抗体の出現やIL-4, IL-6, IL-10やTGF- $\beta$ などのtype-2あるいは抑制性サイトカインの上昇<sup>51)52)</sup>は説明できない。実験的にも妊娠マウスに対しTh1, Th2いずれの過剰活性化によっても流産と妊娠中毒症様症状ならびに腎の病理学的変化を誘導できる<sup>53)</sup>。研究レベルでの所見が、臨床検査所見として確立され診療に応用できるようになるにはまだ時間がかかりそうである。

## 文 献

- 1) 早川 智, 山本樹生: 免疫系 妊娠維持と生体防御. 新女性医学体系2, 武谷雄二編, 妊娠・分娩・産褥の生理と異常, pp97-109, 中山書店, 東京, 2001.
- 2) 早川 智: 妊娠中の免疫能. 産婦人科の実際 54: 291-296, 2005.
- 3) Sugita K, Hayakawa S, Karasaki-Suzuki M, et al: Granulocyte colony stimulation factor (G-CSF) suppresses interleukin (IL)-12 and/or IL-2 induced interferon (IFN)-gamma production and cytotoxicity of decidual mononuclear cells. *Am J Reprod Immunol* 50: 83-9, 2003.
- 4) Ohta Y, Hayakawa S, Karasaki-Suzuki M, et al: Granulocyte colony-stimulating factor suppresses autologous tumor killing activity of the peripheral blood lymphocytes in the patients with ovarian carcinoma. *Am J Reprod Immunol* 52: 81-7, 2004.
- 5) 斎藤滋, 斎藤真実, 橋本平嗣ほか: 妊娠時における natural killer 活性についての検討. 日本臨床免疫学会雑誌 10: 243-253, 1987.
- 6) Deniz G, Akdis M, Aktas E, et al: Human NK1 and NK2 subsets determined by purification of IFN-gamma-secreting and IFN-gamma-nonsecreting NK cells. *Eur J Immunol* 32: 879-84, 2002.
- 7) Veenstra van Nieuwenhoven AL, Bouman A, Moes H, et al: Cytokine production in natural killer cells and lymphocytes in pregnant women compared with women in the follicular phase of the ovarian cycle. *Fertil Steril* 77: 1032-7, 2002.
- 8) Arase H, Lanier LL: Specific recognition of virus-infected cells by paired NK receptors. *Rev Med Virol* 14: 83-93, 2004.
- 9) Szekeres-Bartho J, Barakonyi, A Miko, E et al: The role of  $\gamma/\delta$  T cells in the fetomaternal relationship. *Semin Immunol* 13: 229-233, 2001.
- 10) Mincheva-Nilsson L: Pregnancy and gamma/delta T cells: taking on the hard questions. *Reprod Biol Endocrinol* 1: 120, 2003.
- 11) Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al: Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol* 155: 1151-64, 1995.
- 12) Hori S, Nomura T, Sakaguchi S: Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 299: 1057-61, 2003.
- 13) Field EH, Matesic D, Rigby S, et al: CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory cells in acquired MHC tolerance. *Immunol Rev* 182: 99-112, 2001.
- 14) Sasaki Y, Sakai M, Miyazaki S, et al: Decidual and peripheral blood CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cells in early pregnancy subjects and spontaneous abortion cases. *Mol Hum Reprod* 10: 347-53, 2004.
- 15) Somerset DA, Zheng Y, Kilby MD, et al: Normal human pregnancy is associated with an elevation in the immune suppressive CD25<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> regulatory T cell subset. *Immunology* 112: 38-43, 2004.
- 16) Aluvihare VR, Kallikourdis M, Betz AG: Regulatory T cells mediate maternal tolerance to the fetus. *Nat Immunol* 3: 266-71, 2004.

- 17) Polanczyk MJ, Carson BD, Subramanian S, et al : estrogen drives expansion of the CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> regulatory T cell compartment. *J Immunol* 173 : 2227-30, 2004.
- 18) Mahmoud F, Diejomaoh M, Omu A, et al : Effect of IgG therapy on lymphocyte subpopulations in the peripheral blood of kuwaiti women experiencing recurrent pregnancy loss. *Gynecol Obstet Invest* 58 : 77-83, 2004.
- 19) Sacks GP, Seyani L, Lavery S, et al : Maternal C-reactive protein levels are raised at 4 weeks gestation. *Hum Reprod* 19 : 1025-30, 2004.
- 20) Haeger M, Unander M, Andersson B, et al : Increased release of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in women with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Acta Obstet Gynecol Scand* 75 : 695-701, 1996.
- 21) Girardi G, Berman J, Redecha P, et al : Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest* 112 : 1644-54, 2003.
- 22) Radnai M, Gorzo I I, Nagy E, et al : A possible association between preterm birth and early periodontitis. *J Clin Periodontol* 31 : 736-741, 2004.
- 23) 早川 智, 山本樹生 : 免疫学的異常. 新女性医学体系 24妊娠中毒症, 武谷雄二編, pp.56-69, 中山書店, 東京, 2001.
- 24) Derrien M, Pizzato N, Dolcini G, et al : Human immunodeficiency virus 1 downregulates cell surface expression of the non-classical major histocompatibility class I molecule HLA-G1. *J Gen Virol* 85 : 1945-54, 2004.
- 25) Brown AS, Begg MD, Gravenstein S, et al : Serologic Evidence of Prenatal Influenza in the Etiology of Schizophrenia. *Obstet Gynecol Surv* 60 : 77-78, 2005.
- 26) Limosin F, Rouillon F, Payan C, et al : Prenatal exposure to influenza as a risk factor for adult schizophrenia *Acta Psychiatr Scand* 107 : 331-5, 2003.
- 27) Shi L, Fatemi SH, Sidwell RW, et al : Maternal influenza infection causes marked behavioral and pharmacological changes in the offspring *J Neurosci* 23 : 297-302, 2003.
- 28) Shulman CE, Dorman EK : Importance and prevention of malaria in pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 97 : 30-5, 2003.
- 29) 早川 智 : 妊婦のウイルス感染症と母体免疫系. 産科と婦人科 61 : 1327-1337, 2004.
- 30) Ekwempu CC : Infection as a possible trigger factor in the genesis of preeclampsia. *Trop Doct* 10 : 174-8, 1980.
- 31) von Dadelszen P, Magee LA : Could an infectious trigger explain the differential maternal response to the shared placental pathology of preeclampsia and normotensive intrauterine growth restriction? *Acta Obstet Gynecol Scand* 81 : 642-8, 2002.
- 32) Herrera JA, Chaudhuri G, Lopez-Jaramillo P : Is infection a major risk factor for preeclampsia? *Med Hypotheses* 57 : 393-7, 2001.
- 33) Trogstad LI, Eskild A, Bruu AL, et al : Is preeclampsia an infectious disease? *Acta Obstet Gynecol Scand* 80 : 1036-8, 2001.
- 34) Arechavaleta-Velasco F, Koi H, et al : Viral infection of the trophoblast : time to take a serious look at its role in abnormal implantation and placentation? *J Reprod Immunol* 55 : 113-21, 2002.
- 35) Zaki M, Greenwood C, Redman CW : The spontaneous reversal of pre-eclampsia associated with parvovirus-induced hydrops and the placental theory of pre-eclampsia : a case report. *BJOG* 110 : 1125-6, 2003.
- 36) von Dadelszen P, Magee LA, Kraiden M, et al : Levels of antibodies against cytomegalovirus and Chlamydia pneumoniae are increased in early onset pre-eclampsia. *BJOG* 110 : 725-30, 2003.
- 37) Heine RP, Ness RB, Roberts JM : Seroprevalence of antibodies to Chlamydia pneumoniae in women with preeclampsia. *Obstet Gynecol* 101 : 221-6, 2003.
- 38) Lopez-Jaramillo P, Casas JP, Serrano N : Preeclampsia : from epidemiological observations to molecular mechanisms. *Braz J Med Biol Res* 34 : 1227-35, 2001.
- 39) Sartelet H, Rogier C, Milko-Sartelet I, et al : Malaria associated pre-eclampsia in Senegal. *Lancet* 347 : 1121, 1996.
- 40) Okoko BJ, Enwere G, Ota MO : The epidemiology and consequences of maternal malaria : a review of immunological basis. *Acta Trop* 87 : 193-205, 2003.
- 41) Fried M, Muga RO, Misore AO, et al : Malaria elicits type 1 cytokines in the human placenta : IFN-gamma and TNF-alpha associated with pregnancy outcomes. *J Immunol* 160 : 2523-30, 1998.
- 42) Offenbacher S, Lief S, Boggess KA, et al : Maternal periodontitis and prematurity. Part I : Obstetric outcome of prematurity and growth restriction. *Ann Periodontol* 6 : 164-74, 2001.
- 43) Lin D, Smith MA, Elter J, et al : Porphyromonas gingivalis infection in pregnant mice is associated with placental dissemination, an increase in the placental Th1/Th2 cytokine ratio, and fetal growth restriction. *Infect Immun* 71 : 5163-8, 2003.
- 44) Hahn-Zoric M, Hagberg H, Kjellmer I, et al : Aberrations in placental cytokine mRNA related to intrauterine growth retardation. *Pediatr Res* 51 : 201-6, 2002.
- 45) Hviid TV : HLA-G genotype is associated with fetoplacental growth. *Hum Immunol* 65 : 586-93, 2004.
- 46) Tada T : The immune system as a supersystem. *Annu Rev Immunol* 15 : 1-13, 1997.
- 47) 早川 智, 佐藤和雄 : 妊娠中毒症と感染・免疫. 日本妊娠中毒学会雑誌 (印刷中)
- 48) 早川 智 : 母体リンパ球のTh1/Th2均衡と活性化異常からみた妊娠異常の解析. (シンポジウム二次抄録) 日本産婦人科学会雑誌 51 : 626-632, 1999.
- 49) Saito S, Sakai M : Th1/Th2 balance in preeclampsia. *J Reprod Immunol* 59 : 161-73, 2003.
- 50) Wilczynski JR, Tchorzewski H, Banasik M, et al :

Lymphocyte subset distribution and cytokine secretion in third trimester decidua in normal pregnancy and preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 109 : 8–15, 2003.

- 51) Benian A, Madazli R, Aksu F, et al : Plasma and placental levels of interleukin-10, transforming growth factor-beta1, and epithelial-cadherin in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 100 : 327–31, 2002.
- 52) Madazli R, Aydin S, Uludag S, et al : Maternal pla-

sma levels of cytokines in normal and preeclamptic pregnancies and their relationship with diastolic blood pressure and fibronectin levels. *Acta Obstet Gynecol Scand* 82 : 797–802, 2003.

- 53) Hayakawa S, Fujikawa T, Fukuoka H, et al : Murine fetal resorption and experimental pre-eclampsia are induced by both excessive Th1 and Th2 activation. *J Reprod Immunol* 47 : 121–38, 2000.

## 抗リン脂質抗体症候群と常位胎盤早期剝離

早川 智\*<sup>1</sup> 早川 純子\*<sup>2</sup> 西成田 進\*<sup>3</sup>

常位胎盤早期剝離は妊娠の後半期に発症する母児ともに致命的な疾患である。外傷や感染などに誘発されるものもあるが、多くの場合妊娠中毒症が前駆病変となる。Th1型の細胞性免疫亢進のみならず、Th2型の自己抗体が誘導される妊娠中毒症でも常位胎盤早期剝離の発症要因となる。妊娠中毒症の一部は抗リン脂質抗体症候群に合併するものがあり、血液凝固異常や血管内皮と白血球の活性化、脱落膜・絨毛の酸化ストレスが常位胎盤早期剝離発症の引き金になる。かならずしも胎児・胎盤毒性が強くない抗体の存在下でも血小板の減少や血管内皮の傷害による von Willebrand 因子と E-selectin の上昇が発症予知に有用と考えられる。

## I. 常位胎盤早期剝離の発生機序と病理組織

常位胎盤早期剝離（早剝）とは胎児の娩出前に、正常位に付着していた胎盤が剝離する疾患である。胎盤剝離面の血腫中の凝固活性化物質が母体の血中に流入するため、約半数の症例にDICを発症し、胎児側も胎盤循環の障害により胎児仮死や胎児死亡を来すことが多い。半数以上に妊娠中毒症が合併しており、中毒症における獲得免疫系の活性化と炎症性サイトカイン産生の亢進、自然免疫系の活性化と白血球機能の亢進、血管内皮の活性化や、末梢血管攣縮、血栓形成傾向などが関与すると考えられる。他にも絨毛羊膜炎や外傷、骨盤位に対する

外回転術後、羊水過多原因や発症病理については現在でも不明な点が多い（図1）。

病理組織学的には子宮や胎盤血管の攣縮所見と、胎盤内の血栓形成、脱落膜、胎盤の広汎な壊死やアポトーシスが観察される。筆者らは先に妊娠中毒症胎盤では正常胎盤に比較してアポトーシスに陥った細胞とKi 67, c-mycなど増殖関連抗原を発現する細胞の比率が共に亢進した動的平衡状態にあることを報告<sup>1)</sup>した。一方、常位胎盤早期剝離ではきわめて広汎なアポトーシスがみられるものの増殖細胞はほとんど見られない。したがってなんらかの機序で急激かつ不可逆的な絨毛細胞の傷害をもたらされることが重要と考えられる。

近年、反復流産や子宮内胎児死亡、常位胎盤早期剝離などの産科的合併症に血液凝固因子の異常を多く認めるという報告<sup>2)</sup>が少なくない。昨年 Facchinetti らは thrombophilic factor V Leiden と factor II A 20210 (prothrombin G 20210 A) の突然変異率が常位胎盤早期剝離患者では有意に高いことからこれが発症に重要であるという仮説を提唱した<sup>3)</sup>。一方、Proch-

\*<sup>1</sup>Satoshi HAYAKAWA

日本大学医学部先端医学講座感染制御科学部門

\*<sup>2</sup>Junko HAYAKAWA

内閣府第四庁舎診療所内科

\*<sup>3</sup>Susumu NISHINARITA

公立あきる病院リウマチ科

〒173-0035 東京都板橋区大谷口上町30-1 (日本大学)



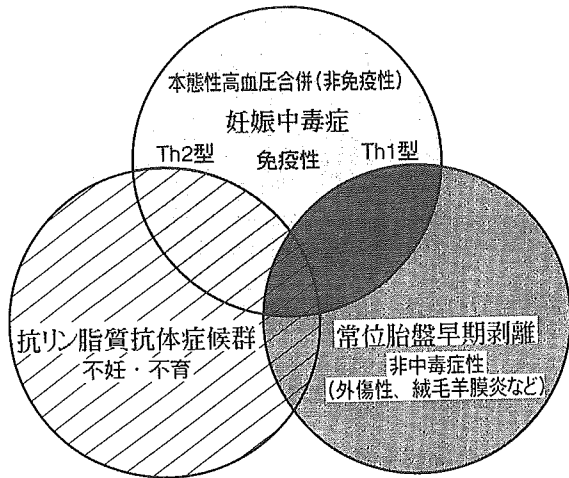


図1 妊娠中毒症と抗リン脂質抗体症候群、常位胎盤早期剥離

azkaらは、常位胎盤早期剥離患者と対照の間にFV Leidenの遺伝子頻度に差は認められないが、常位胎盤早期剥離患者では血栓形成傾向が高く、なんらかの凝固異常が根底にあるのではないかとしている<sup>4)</sup>。先天的な欠損の他に凝固因子異常を来たす要因として抗リン脂質抗体症候群 (antiphospholipid syndrome; APS) が重要である。

## II. 抗リン脂質抗体症候群における常位胎盤早期剥離の頻度

1993年 Spuyらは南アフリカ共和国における61例の抗リン脂質抗体陽性者における産科的合併症の頻度を検討し、常位胎盤早期剥離の頻度はコントロールに比較して高いとはいえないとしている<sup>5)</sup>。1997年 IlberyらはAPSに重症妊娠中毒症、HELLP症候群、副腎梗塞を合併しさらに常位胎盤早期剥離を来たした症例を報告<sup>6)</sup>しており Stoneらは抗凝固療法を受けた28例のAPS患者において3例が流産、4例がIUGRもしくは妊娠中毒症の合併を来たし、6例に血栓症がみられたのに対し常位胎盤早期剥離は1例のみであったとしている。また彼らはinsulin-like growth factor binding protein-1 (IGF-1 bp) はいずれの症例でも健常妊婦に比較して高値であったが特定の合併症との相関

はみられなかったとしている<sup>7)</sup>。

## III. 早期剥離を繰り返した抗リン脂質抗体症候群の症例報告

2004年、Rufattiらは、妊娠22週で常位胎盤早期剥離の既往のある抗体リン脂質抗体陽性患者が次回妊娠において再度、常位胎盤早期剥離を来たすまでの臨床経過と臨床検査所見の推移を詳細に解析し、病態における抗リン脂質抗体の関与を推定している<sup>8)</sup>。

彼らの報告した症例では、APSの診断の下に低分子ヘパリン製剤の自己注射(2回/日)を行い、胎児発育は順調であったが、妊娠12週の初診時より32週で常位胎盤早期剥離を来たすまでIgG抗カルジオライピン抗体(CL)価と血小板数が徐々に低下する一方、これに対してvon Willebrand factorとE-selectinレベルが上昇していたという。この症例では妊娠中毒症やIUGR (intrauterin growth restriction)の合併はなく、32週で突然常位胎盤早期剥離をきたし、緊急帝王切開を施行したにもかかわらず、2,040gの男児を死産している。彼らはIgG CL低下のメカニズムとして、胎盤への吸着が起こりその結果として血管内皮が傷害を受けvon Willebrand因子とE-selectinレベルが上昇したのではないかと推定している。

興味深いことに、彼らの症例ではもっとも胎児毒性の高い抗 $\beta_2$ -GPI抗体が陰性であり、またIgM抗リン脂質抗体や凝固異常の指標となるLACが陰性であった。このような症例は、一般にはlow risk症例と考えられやすい。しかし、20週以降の血小板の低下(60,000/mm<sup>3</sup>)は明らかな病態の悪化所見であり、彼らはAPSが常位胎盤早期剥離のリスク/ファクターとなることを念頭においてvon Willebrand因子とE-selectinを血管内皮傷害の指標として頻繁に測定するべきであるとしている。Zeemanらは本態性高血圧合併妊婦における抗カルジオライピン抗体やLACの出現頻度はコントロール症例と変わらないとしており<sup>9)</sup>、も

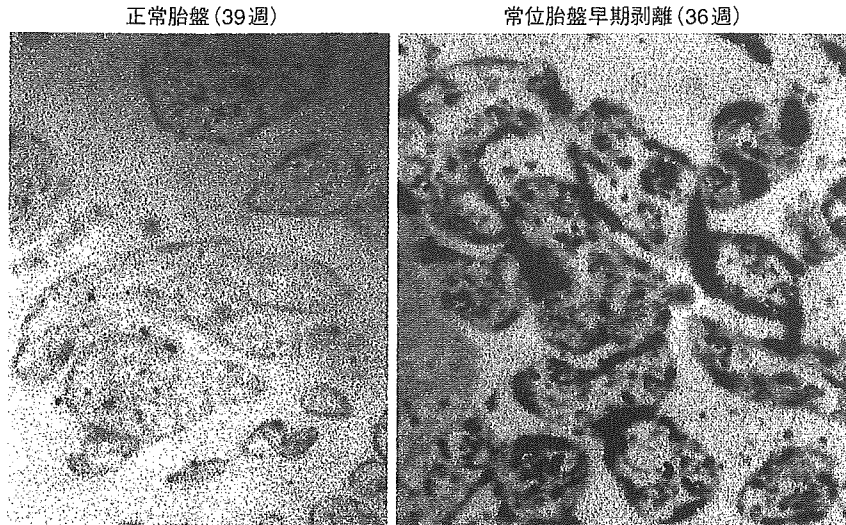


図 2 胎盤における 8-OHDG 染色性

とも高血圧素因のない妊婦に対する中毒症発症予防薬としての抗凝固薬投与の有効性はかならずしも確立していない。しかし、常位胎盤早期剥離の最大のリスクファクターは前回妊娠における常位胎盤早期剥離の既往であり Groverらはアスピリンやヘパリンの適切な使用により常位胎盤早期剥離や胎児死亡の再発を予防できるとしている<sup>10)</sup>。

#### IV. 常位胎盤早期剥離と免疫異常

##### 1. 胎児側の免疫応答

Steinbornらは常位胎盤早期剥離 15例と正常妊娠 33例を比較し、臍帯血における IL-6産生が常位胎盤早期剥離では Rh不適合妊娠同様、著しく亢進しており、妊娠中に産生されたなんらかの IgG抗体が胎盤を通過し、胎児赤血球をクロスリンクさせるのではないかとしている。彼らは責任抗原として父方由来 HLA抗原の関与を提唱している。実際、常位胎盤早期剥離患者では早産患者よりも抗体 HLA抗体の頻度が著しく高いという。しかし、実際には赤血球表面は HLAを発現しない（だから HLAマッチングなしに輸血ができる）ことから、胎盤を通過する他の自己抗体、すなわち抗 CL IgG抗体などでもよいわけである。

一方、この仮説の最大の問題点は、活性化し IL-6を産生する胎児リンパ球はあくまで胎児側血管の中に存在しこれが直接に胎盤絨毛細胞を傷害して広汎なアポトーシスを誘導したり、母体血管の攣縮や血栓形成を来す機序を説明しがたい点にある。同じグループは、妊婦血中の可溶性 HLA-G分子が早産や HELLP症候群では健常妊婦に比較して高くなるのに対して、常位胎盤早期剥離では有意に低く 9.95 ng/mL以下では常位胎盤早期剥離のリスクが出現、7.12 g/mL以下では非常に危険であるとしている<sup>11)</sup>。HLA-G発現の調節機構や可溶化する機序は不明な点が多くこれが病態にどのように関与するのかは今後の課題である。

##### 2. 酸化ストレスと抗リン脂質抗体症候群

APSや SLEでは血管壁や主要臓器に非常に強い酸化ストレスがかかり、これが動脈硬化や腎をはじめとする多臓器傷害の原因と考えられている<sup>12)</sup>。すなわち APS患者では REDOX制御が亢進し、血管内皮の活性化と傷害、さらに LDLの酸化による血管壁への沈着が生じるために血栓形成が亢進するという。活性酸素は、細胞内で蛋白アミノ酸残基の酸化、脂質の過酸化、DNAの酸化修飾などを引き起こし、生体に機能障害をもたらすことから酸化ストレス (oxidative stress) と称される。生体は抗酸化

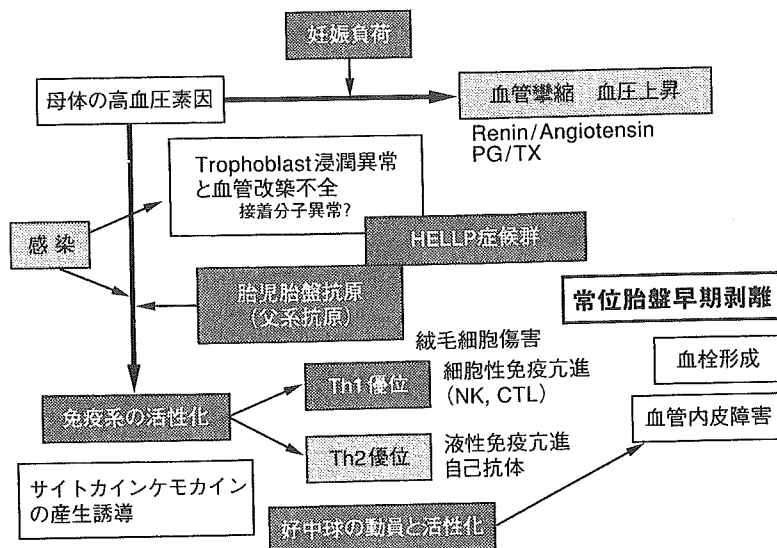


図3 妊娠中毒症の病態と免疫の関与 (文献13より)

物質や活性酸素消去酵素系など種々の抗酸化ストレス機構を有するが、過剰な酸化ストレスや抗酸化機構の欠陥は生体にさまざまな疾患をもたらす。すなわち膠原病や慢性関節リウマチ(RA)などの発症誘因や増悪因子として感染症・紫外線・寒冷・精神的ストレスなどが知られているが、これらはいずれも生体では酸化ストレスとして作用しうる。

酸化ストレスは、自己抗原を修飾させること、あるいはアポトーシスを誘導することにより、自己免疫現象を惹起し病態形成に関与していると考えられる。酸化ストレスのバイオマーカーとして8-hydroxy-deoxyguanosine (8-OHdG)が注目されている。筆者らは妊娠中毒症胎盤における8-OHdGを染色し健常胎盤と比較して強い染色性を認めたが少数例ながら常位胎盤早期剥離症例ではさらに強い染色をみとめた(図2)。これらの症例では残念ながら抗リン脂質抗体は陰性であったが胎盤におけるapoptotic indexと相関をみとめた。抗リン脂質抗体を含めた自己抗体の胎盤傷害機序として活性酸素の関与も今後検討すべき課題であろう。

### 3. 妊娠中毒症における免疫の関与と常位胎盤早期剥離

常位胎盤早期剥離では多くの場合妊娠中毒症

が前駆病変として存在する。妊娠中毒症における免疫の関与については、近年その事実を示唆する所見が多く報告されているがまだ完全なコンセンサスを得るには至っていない。妊娠の免疫自体が不明な点が多いが、母児の免疫学的関係を単純に全身あるいは局所の免疫抑制による“寛容”と理解し、その破綻が流早産や妊娠中毒症であるとするパラダイムは過去のものとなりつつある<sup>13)</sup>。たとえばこの10年臨床免疫学の領域を支配したTh1/Th2セオリーに関しても、正常妊娠をTh2反応、異常妊娠をTh1反応とする仮説の下に妊娠中毒症患者末梢血リンパ球のサイトカイン産生を検討するとたしかにTh1型の細胞が増加していることが多い<sup>14)15)</sup>が抗リン脂質抗体を含め自己抗体の出現<sup>16)17)</sup>やIL-4, IL-6, IL-10やTGF-βなどのtype-2あるいは抑制性サイトカインの上昇<sup>18)19)</sup>は説明できない。実験的にも筆者らは、妊娠マウスに同系雌脾細胞を用い、Th1, Th2いずれの過剰活性化リンパ球の移入によっても妊娠中毒症様症状と腎変化を誘導できることを報告<sup>20)</sup>した。抗リン脂質抗体をふくめ、高タイトーの自己抗体陽性の妊娠中毒症ではTh2優位の病態が発症に関与していると考えられるが、この場合もTh1優位の中毒症同様に常位胎盤早期剥離を来す事実は大変興味深

い。

妊娠中毒症では type 1 あるいは type 2 サイトカインに限らず M-CSF や GM-CSF などの造血因子やケモカインも含めてあらゆるサイトカインが増加しており、さらに食細胞と血管内皮の活性化や凝固・線溶系の活性化が生じている。したがって、これらの現象は中毒症の原因というよりも病態に関与する所見と理解すべきであろう。また、感染は自己免疫疾患や妊娠中毒症を増悪させる要因であるが、近年、細菌遺伝子に特異的な CpG モチーフを持つ非メチル化 DNA が TLR 9 を介して細胞内シグナル伝達系路を活性化し転写因子である NF- $\kappa$ B の核移行を促し、炎症性サイトカインの産生や co-stimulatory molecule の発現を誘導することが明らかになった (図 3)。

免疫系には中枢神経系・内分泌系さらに血液凝固系や自律神経系とクロストークする調節系としての側面と同時に本来の生体防御系としての 2 つの側面がある。感染や胎児に由来する特定の遺伝子産物などなんらかの外因によって生体防御系が活性化することにより精密な調節系であるのスーパーシステムの破綻を来たしたものが妊娠中毒症と理解できよう。したがって特定のサイトカインや病原微生物、遺伝子多型など単一の病因を探すよりは正常妊娠という安定状態からの逸脱を来たす共通したシグナルの解析が今後の課題であろう。いずれにせよ、生体は妊娠という生理的負荷に対して非常にフレキシブルに対応し、高サイトカイン血症や凝固亢進はその適応と考えられる。これらが一定の閾値を超えたときに生じるカタストロフィーが母児に致命的な結果をもたらす常位胎盤早期剝離と考えてよいであろう。

## 文 献

- 1) Koide K, Hayakawa S, Satoh K, et al: Increased apoptosis and repair hyperplasia of the villous trophoblasts in preeclamptic placentae. *Nihon Univ J Med*, **42**: 251-264, 2000.
- 2) De Stefano V, Rossi E, Paciaroni K, et al: Screening for inherited thrombophilia: indications and therapeutic implications. *Haematologica*, **87**: 1095-108, 2002.
- 3) Facchinetti F, Marozio L, Grandone E, et al: Thrombophilic mutations are a main risk factor for placental abruption. *Haematologica*, **88**(7): 785-788, 2003.
- 4) Prochazka M, Happach C, Marsal K, et al: Factor V Leiden in pregnancies complicated by placental abruption. *BJOG*, **110**: 462-466, 2003.
- 5) van der Spuy ZM, Bird AR, Lindow SW, et al: The prevalence of antiphospholipid antibodies in women with reproductive failure or major abruptio placentae. *S Afr Med J*, **83**(5): 319-321, 1993.
- 6) Ilbery M, Jones AR, Sampson J: Lupus anticoagulant and HELLP syndrome complicated by placental abruption, hepatic, dermal and adrenal infarction. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, **35**: 215-217, 1995.
- 7) Stone S, Langford K, Seed PT, et al: Longitudinal analysis of serum insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-1 in antiphospholipid syndrome and in healthy pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, **189**(1): 274-279, 2003.
- 8) Ruffatti A, Chiarelli S, Favaro M, et al: Could placental abruption be an antiphospholipid antibody related disorder? *Clin Exp Rheumatol*, **22**(3): 380-381, 2004.
- 9) Zeeman GG, Alexander JM, McIntire DD, et al: The significance of antiphospholipid antibodies in pregnant women with chronic hypertension. *Am J Perinatol*, **21**(5): 275-279, 2004.
- 10) Grover R, Kumar A: The antiphospholipid syndrome. *Natl Med J India*, **16**(6): 311-316, 2003.
- 11) Steinborn A, Rebmann V, Scharf A: Placental abruption is associated with decreased maternal plasma levels of soluble