

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 $10^{-10} \sim 10^{-12}$  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ま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 Type 1 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・接着分子異常?	妊娠中毒症
P.gingivitis (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 週で経胎盤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うる 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adenovirus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>が関与するのであると考えられてきた。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

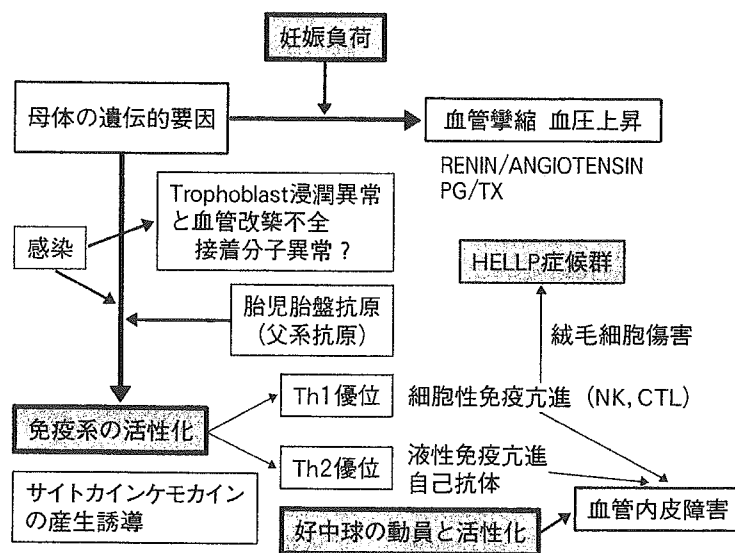


図2 妊娠中毒症の病態

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。直接胎児毒性を来た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> の破綻を来た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) 齋藤滋, 齋藤真実, 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) Somers 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) Trogestad 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 preeclampsia : a case report. *BJOG* 110 : 1125-6, 2003.
- 36) von Dadelszen P, Magee LA, Krajdien 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. 日本妊娠中毒症学会雑誌 (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 plasma 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剥離

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

常位胎盤早期剥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剥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剥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. 常位胎盤早期剥離の発生機序と病理組織

常位胎盤早期剥離（早剥）とは胎児の娩出前に、正常位に付着していた胎盤が剥離する疾患である。胎盤剥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Ki67, 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、常位胎盤早期剥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が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、常位胎盤早期剥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剥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)

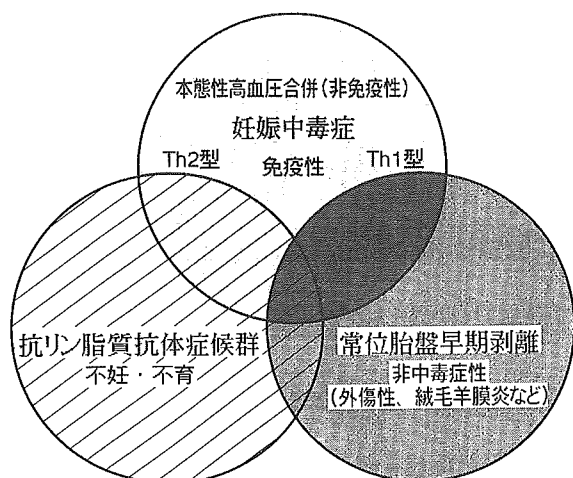


図 1 妊娠中毒症と抗リン脂質抗体症候群, 常位胎盤早期剝離

azka らは、常位胎盤早期剝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、常位胎盤早期剝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 常位胎盤早期剝離の頻度

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、常位胎盤早期剝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剝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剝離は 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. 早期剝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 週で常位胎盤早期剝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、常位胎盤早期剝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 週で常位胎盤早期剝離を来たすまで 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剝離をきたし、緊急帝王切開を施行したにもかかわらず、2,040 g 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 ( $60,000/\text{mm}^3$ ) は明らかな病態の悪化所見であり、彼らは APS が常位胎盤早期剝離のリスク/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り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



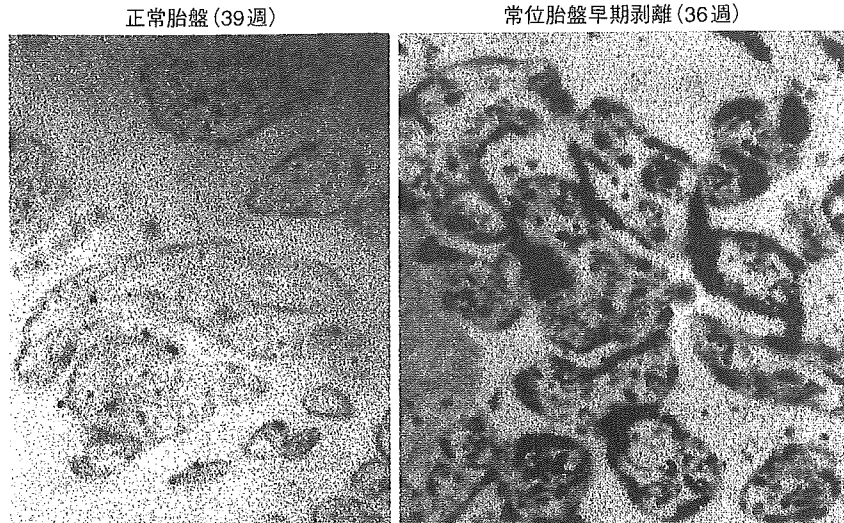


図 2 胎盤における 8-OHDG 染色性

ともと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 R h 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 ng/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

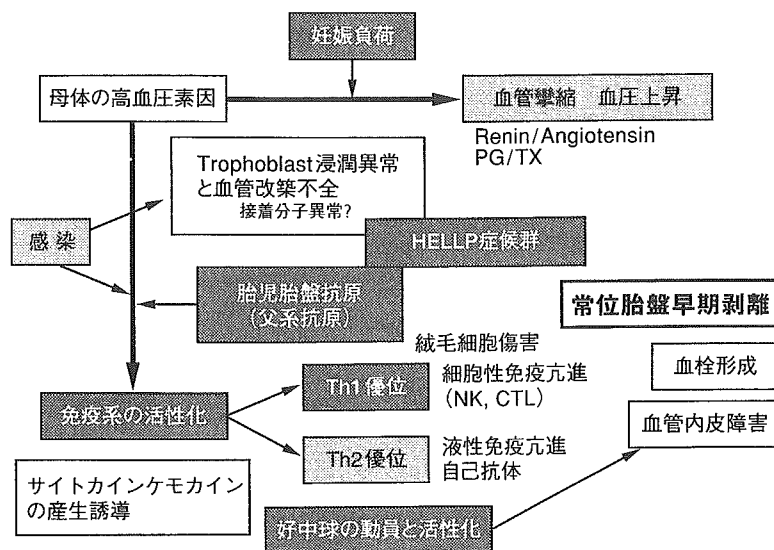


図3 妊娠中毒症の病態と免疫の関与（文献13より）

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た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

- HLA-G, Sohn C, Grosse-Wilde H. *J Clin Immunol*, **23**(4) : 307-314, 2003.
- 12) Alves JD, Grima B : Oxidative stress in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome : a gateway to atherosclerosis. *Curr Rheumatol Rep*, **5**(5) : 383-390, 2003.
- 13) 早川 智, 佐藤和雄 : 妊娠中毒症と免疫-感染症の病因・病態への関与について. *日本妊娠中毒症学会誌* (印刷中).
- 14) Saito S, Sakai M : Th1/Th2 balance in preeclampsia. *J Reprod Immunol*, **59** : 161-173, 2003.
- 15) 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.
- 16) Taylor RN, de Groot CJ, Cho YK, et al : Circulating factors as markers and mediators of endothelial cell dysfunction in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol*, **16**(1) : 17-31, 1998.
- 17) Carp HJ : Antiphospholipid syndrome in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*, **16**(2) : 129-135, 2004.
- 18) 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** : 327-331, 2002.
- 19) Madazli R, Aydin S, Uludag S, et al : Maternal plasma 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.
- 20) 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 of Reproductive Immunology*, **47** : 121-138, 2000.

\* \* \* \*

\* \* \*

# I 子宮筋層病変を含む骨盤内腫瘍における 針生検の臨床病理学的検討 (第2報)

防衛医科大学校産婦人科学教室

岡本三四郎, 芝崎 智子, 高野 政志, 喜多 恒和(講師)

古谷 健一(教授), 菊池 義公(前教授)

## 目的

子宮腫瘍を含む骨盤内腫瘍の診断にはMRI等の画像診断が必須であるが、泌尿器科、消化器外科等の他科領域に関連する症例もあり、事前の組織診断が重要である。最近超音波ガイド下針生検による組織診断の有用性が報告されているが、広く普及しているとは言い難い。今回当科における骨盤内腫瘍に対する針生検の有用性を検討した。

## 対象

対象は平成13年4月から平成16年4月に針生検を実施した10症例で、子宮筋腫4例、子宮頸部病変1例、骨盤内腫瘍2例、後腹膜嚢腫1例であった。針生検に伴う合併症は認めなかった。症例の一覧を表に示す。症例の一部を紹介する。

症例1から4までの4症例は画像上、子宮筋腫と思われたものの変性が強く、肉腫や癌肉腫の可能性が疑われたために針生検が施行された。針生検の結果、子宮筋腫と診断され、4症例とも単純子宮全摘術を施行し、組織像は永久標本と一致した。

症例6は92歳の骨盤内腫瘍で、子宮は摘出後であり、摘出の理由は不明であった。針生検を施行したところ腺癌と診断されたが、高齢でもありご本人およびご家族の希望もあり、治療は行わなかった。組織診断に有用な一例であった。

症例7は74歳、子宮頸癌および膀胱癌の術後6~7年

表 症例一覧

症例	年齢	臨床診断	生検所見	手術標本
1	52	子宮筋腫	良性平滑筋組織	子宮平滑筋腫
2	55	子宮筋腫	良性平滑筋組織	子宮平滑筋腫
3	53	子宮筋腫	良性平滑筋組織	子宮平滑筋腫
4	69	子宮筋腫	良性平滑筋組織	子宮平滑筋腫
5	37	子宮頸部悪性腺腫	異型腺上皮	
6	92	骨盤内腫瘍	腺癌	
7	74	骨盤内腫瘍 子宮頸癌、膀胱癌術後	紡錘細胞肉腫	
8	51	後腹膜腫瘍 膀胱腫瘍(BLM)合併	漿液性嚢胞腺腫	
9	65	卵巣癌Ⅲc再発	扁平上皮化生	
10	38	骨盤内腫瘍	GIST	GIST

で出現した骨盤内腫瘍で、画像上ではどちらの癌の再発であるのか、それとも全く別のものなのか判断できなかったため、針生検を施行した。針生検組織がピメンチン染色にて陽性(図1)であったため、間質性の病変の組織診断で泌尿器科に転科となった。

症例8は51歳、膀胱粘膜腫瘍(borderline malignancy)(図2)で泌尿器科にてフォロー中であった後腹膜腫瘍で、原発が不明であったため針生検を施行したところ漿液性嚢胞腺腫(図3)で、組織診断で良性であったため内容をドレナージし、その後は外来フォローとなった。

症例9は65歳、卵巣癌の症例で、術前のCA125は3.949IU/mLと著明な上昇を認めていた。初回手術は単純子宮全摘、両側付属器切除、大網部分切除、残存腫瘍5cm以上であり、病理診断はserous cystadenocarcinoma, G2(図4)、FIGO stage IIIcであった。以後CA125をマーカーとして化学療法および手術を繰り返した。初回手

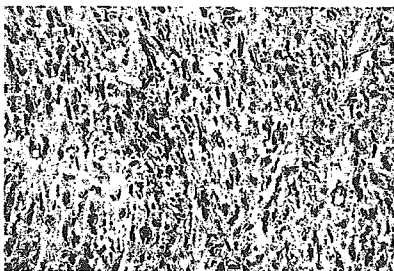


図1 症例7 間質性病変 (×200)

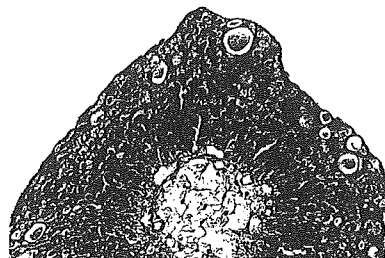


図2 症例8 膀胱粘膜腫瘍  
(borderline malignancy, ×200)



図3 症例8 漿液性嚢胞腺腫 (×200)

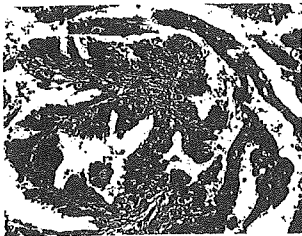


図4 症例9 初回手術標本 (serous cystadenocarcinoma, G2, ×200)

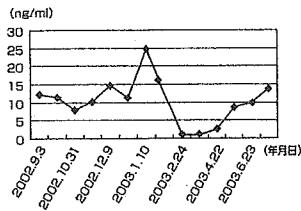


図5 SCC

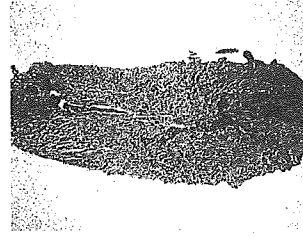


図6 症例9 針生検 (×40)

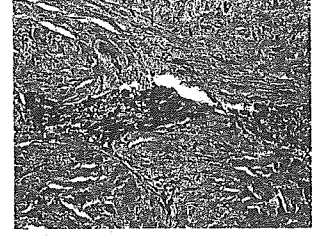


図7 症例9 針生検 (×200)



図8 症例10 MRI

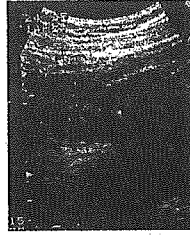


図9 症例10 超音波所見

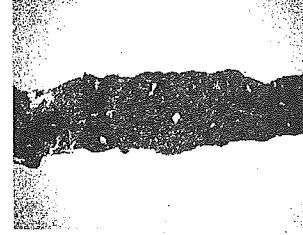


図10 症例10 骨盤内針生検 (×40)

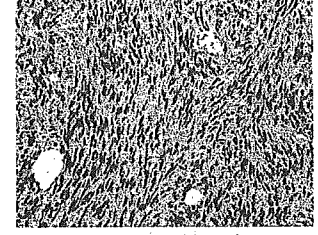


図11 症例10 針生検 (×200)

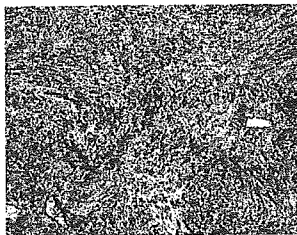


図12 症例10 針生検 CD34染色

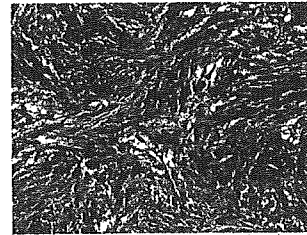


図13 症例10 外科摘出標本

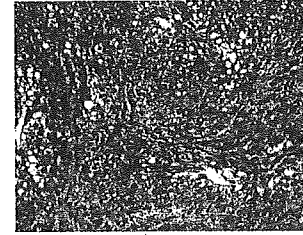


図14 症例10 摘出標本 CD34染色

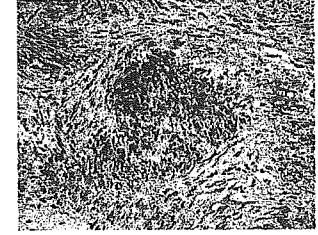


図15 症例10 摘出標本 c-kit染色

術より1年4ヵ月後、画像上右腎下方に長径7cmの腫瘍を認めた。CA125は上昇を認めなかったが、SCCが30.9ng/dLと高値(図5)であった。治療方法の選択目的で針生検を3部位に施行した。病理診断はatypical squamous epithelium, suspicious of squamous cell carcinoma (一部はfibrosis)(図6, 7)であり、卵巣癌以外の原発巣が明らかでなかったため漿液性腺癌のmetaplasiaと判断し、化学療法を追加したが腫瘍は増大傾向を示した。腫瘍部へ放射線照射50Gy/25frを施行したところSCCは正常化し、しばらく外来にて経過観察していたが、腫瘍部位より発生したガス壊疽、感染により永眠された。この症例では非定型的な経過であったが、針生検による再発腫瘍の組織型の確定により、適切な治療法を選択できた。

症例10は38歳の骨盤内腫瘍で、MRI(図8)および超音波(図9)にて子宮筋腫なのか、肉腫なのか、全く別物なのか判断できなかったため針生検を行った。針生検においても一見筋腫のように見えた(図10, 11)が、CD34(図12)およびc-kit(CD117)で染色したところ、陽性であったためGastrointestinal tumor(GIST)と診断され、消化器外科に転科となり腫瘍摘出術を施行した。摘出標本(図13)もやはり同様にCD34(図14)およびc-kit(図15)で染色され、GISTであることが示された。

## 考 察

GISTとはgastrointestinal stromal tumorの略で、これまで消化管の平滑筋腫の一種と診断されてきていたことでも分かるように、GISTは一見筋腫のようであり、組織標本を免疫染色してみないと筋腫との区別は困難である。筋腫は良性腫瘍であるが、GISTは悪性度が様々であるので、その後の治療方針を決定する上でも区別することは重要なこととなる。針生検を施行しても筋腫であると考えてしまうことは十分考えられ、子宮筋腫との鑑別にGISTを念頭に入れておくことが重要と思われる。針生検は筋腫、肉腫、GISTを鑑別する点で有用であると思われる。

子宮頸癌と膀胱癌の術後に発生した腔周囲腫瘍は、生検で肉腫と診断され、治療方針の選択に有用となった。

後腹膜嚢腫では膀胱腫瘍(borderline malignancy)との関連が想定されたが、生検の結果は良性嚢腫であり、不要な手術を避けることができた。

これらのことから、針生検による組織検査は、子宮筋腫だけではなく、他科との境界領域とされる骨盤内腫瘍においても、治療方針を選択する上で有用であることが示唆された。

# 胎児水腫を呈した先天性サイトメガロウイルス感染症の1例

琉球大学医学部器官病態医科学講座女性・生殖医学

平川 誠 安座間 誠 知花 美紀  
 正本 仁 佐久本 薫 金澤 浩二

同病態解析医科学講座育成医学

吉田 朝秀 安里 義秀 太田 孝男

## はじめに

サイトメガロウイルス (CMV) は胎児に先天異常を生じうる代表的なウイルスであり、TORCH 症候群として古くからよく知られている。近年妊婦のCMV抗体保有率の減少が認められ、CMV胎内感染症が増加してくると予測されている。今回われわれは先天性CMV感染症による胎児水腫を呈した症例を経験したので文献的考察も踏まえて報告する。

## 症 例

症例：26歳 0経妊0経産

主訴：胎児水腫

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：妊娠初期より近医にて妊婦健診を受けていたが、特に異常を指摘されたことはなかった。この間、感冒様症状や内服歴もない。妊娠34週4日の妊婦健診にて超音波検査にて胎児の胸腹水、心拡大、皮下浮腫を認め、胎児水腫の診断にて同日当院母体搬送となった。

母体の入院時所見：母体に妊娠中毒症の所見なく、血液学的検査でも血液型、不規則抗体スクリーニング、抗リン脂質抗体、HPLなどに異常は認められなかった。またウイルス学的検査では、TORCH症候群のうち、サイトメガロウイルスIgG値15単位と単純ヘルペスウイルスIgG値45単位のみ陽性でありその他はすべて陰性であった。

胎児の入院時所見：超音波検査にて胎児の全身性皮下浮腫は頭部8mm、胸部15mmと著明であった。また胸腹水を多量に認め、心拡大特に右心

房の拡大が著明であった。臍帯動脈血流波形では拡張期血流の逆流が認められ、下大静脈Preload Indexは0.527と上昇していた。(写真1) NSTでは胎児基準心拍数は150bpmであったがvariabilityが消失しており、non-reassuring fetal statusと判断された(写真2)。

入院後経過：上述の結果と一般的な胎児水腫の原因から先天性心疾患(エプスタイン奇形疑い)による胎児水腫が最も疑われた。入院時、non-reassuring fetal statusを判断されたため同日妊娠34週4日で緊急帝王切開が施行された。児は2650gの男児でアプガースコア1分値2点、5分値3点にて直ちに気管内挿管施行され、NICUに収容となった。母体は術後経過良好にて産後7日目に退院となった。付属物に明らかな異常は認めなかった。

児のNICU入院後の臨床経過(図1)：NOを併用した人工換気と腹膜透析、昇圧剤等を使用して全身状態の改善を図った。心臓超音波検査にて右房化右室は認められずまた循環血流の改善に伴い、心拡大は改善した。血液学的検査ではNICU収容直後より間接・直接ビリルビンと胆汁酸、さらにウイルス性肝炎の指標となる2-5AS活性が258pMol/dl(100以下が正常)と上昇を認めていた。生後40日目頃から肝酵素の上昇も認められ、肝胆道系の異常ないしはウイルス性肝炎が疑われた。肝胆道シンチグラフィにて異常認めず、肝胆道系の異常は否定された。生後57日目に施行された頭部CTにて脳内の石灰化が認められ(写真3)、生後78日目に施行された腹部CTにて肝臓と脾臓の腫大が認められ(写真4)、CMV感染を強く疑った。血清、尿のCMVを検査するもいずれも陰性であった



ため、生後97日目に肝生検施行した。その結果CMV-DNAが検出され、CMV感染による肝炎と診断された。母体のCMV感染を再確認するために当院初診後約2ヶ月の時点で再度母体の血液検査を行った結果、CMV-IgGが61単位と前回より4倍の上昇が認められ、妊娠中のCMVの再感染ないしは再燃が認められ、それがCMV胎内感染を引き起こしたものと推測された。その後ガンシクロビル5 mg/kg×2/day静注を開始し検査所見は軽快した。133日目に児は退院となり、現在神経学的後遺症の有無

などを小児科外来にて嚴重に経過観察中である。

### 考 察

本症例は初診時より胎児水腫を呈しており、当初は胎児心奇形を疑い帝王切開を行った。胎児水腫は原因によって母児間血液型不適合による免疫性胎児水腫とそれ以外の非免疫性胎児水腫に大別される。非免疫性胎児水腫の原因を頻度順に表1に示す<sup>1)</sup>。循環器疾患(17~35%)、染色体異常(14~16%)、血液疾患(4~12%)で大部分を占め、それ以外の原因

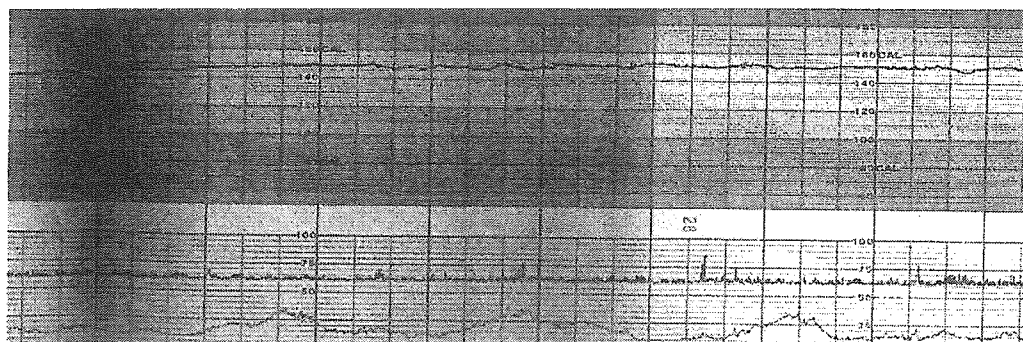


写真1 胎児心拍モニター

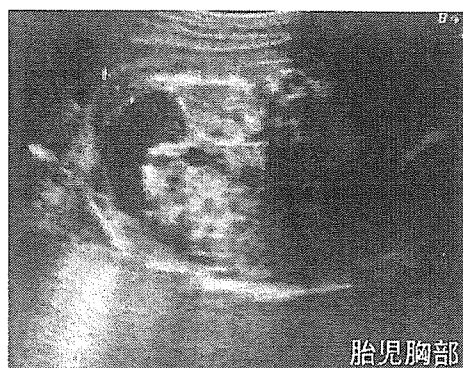
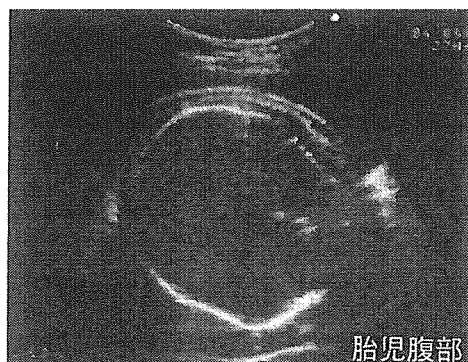


写真2 胎児超音波所見



は稀である<sup>2)</sup>。児は出生直後より肝・胆道系酵素の異常が認められ、また頭部CTにて脳内の石灰化が認められたことよりウイルスの胎内感染、特にCMVを強く疑い、胎児の血清や尿からの検出を試みたが陰性という結果であった。2-5AS活性が258pMol/dl (100以下が正常)と上昇を認めていることからウイルス性肝炎を強く疑い、肝生検を施行。その組織からCMV-DNAを証明できた。当科で経験した胎児水腫例は10例であるが、ウイルス感染症による胎児水腫は今回が初めての症例である。

CMVは二本鎖DNAウイルスでヒトヘルペスウイルス科に属している。CMV感染には初感染と再活性化があり、ペア血清でCMV特異IgGが陽性化した場合、初感染と診断される。

CMV特異IgMが陽性の時にはIgMは平均10～12週間陽性となるため最近の初感染が示唆される。再活性化はIgGペア血清が4倍以上の上昇を認めた場合に診断される。CMV感染経路としては家庭、性交渉、託児所・幼稚園、輸血・骨髄移植、母児などによる感染があげられる。その中でもCMVの胎内感染は既知の胎内感染としては最も頻度が高く、全妊娠の0.4%前後にみられるといわれている<sup>3)</sup>。胎内感染児の臨床像は表2に示す<sup>3)</sup>。しかし典型的な症状を呈する頻度は胎内感染児の約10%程度といわれており、ほとんどは無症候性に経過する<sup>4)</sup>。

CMV胎内感染の出生前診断には超音波検査のほかに胎児血の検査や羊水を用いた検査がある。超音波検査にて表2にあるような所見を認

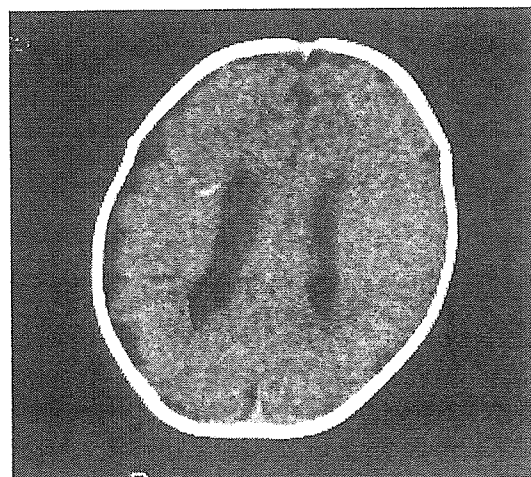
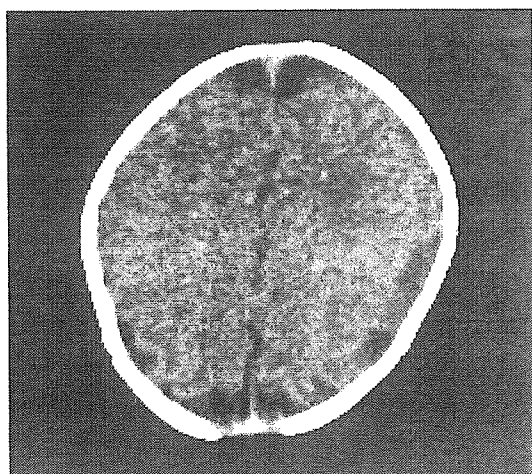


写真3 児頭部CT

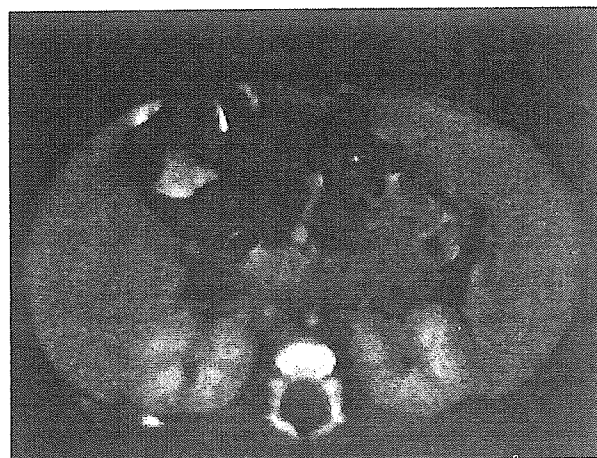
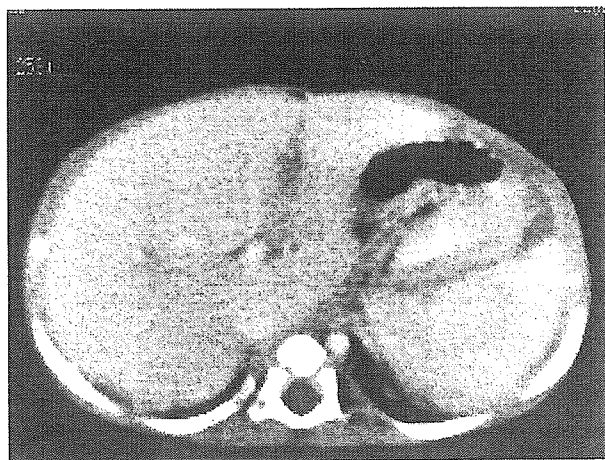


写真4 児腹部CT

めれば胎内感染を強く疑うことができる。また、羊水からのウイルス分離、PCR法にてCMVを証明することができた場合は確定診断となる。しかし現在のところ、CMV感染の予防や胎内治療が確立されていないため日常の臨床で行うことに意義があるかどうかは検討の余地がある。新生児の早期診断は表2に認められる典型的な症状がそろっていれば診断は容易であるが、新生児尿などからのCMV分離、またはPCR法でCMV-DNAを証明すれば確定診断となる。

CMVの抗体保有率が30~40%と低い欧米諸国では以前から妊娠中の初感染によるCMV胎内感染児の問題が大きかったのに対し、従来の日本では妊婦の95%以上が抗体保有者であったため妊娠中の初感染はまれであり、問題視されることは少なかった。しかし以下の2つの問題点において近年CMV胎内感染が重要視されてきている。1つは妊婦の抗体保有率の減少である。近年の報告では妊婦のCMV抗体保有率は70~80%台となっており、近い将来欧米なみの抗体保有率になると予想されている<sup>5)</sup>。それに

伴い、重症のCMV胎内感染症が増加することが懸念されている。もう1つの問題点は再活性化・再感染の問題である。CMV胎内感染は初感染だけでなく、再活性化によっても起こるとされている。Fowlerらの報告では児の異常を認めるのは再活性化例では初感染例に比べて有意に少ないとしている<sup>6)</sup>。それからすると再感染は初感染に比べると重症度は低くなると考えがちであるが、Chibaら<sup>7)</sup>やGriffithsら<sup>8)</sup>は再感染や再活性化の場合でも同頻度で重症な胎内感染症児が見られると報告している。それ以外にも日本では初感染よりも再活性化によるものが多く<sup>9)</sup>、続発症の頻度も高いことが推測されている<sup>10)</sup>。

児の予後に関しては1992年~1993年に顕性感染児の調査が行われており、死亡や重度な後遺症を認めた児が35%であった<sup>10)</sup>。また、丸山<sup>3)</sup>は8症例のCMV胎内感染症を報告し、正常に発達したのは2例のみであった。また新生児期には軽微な症状しか示さなくても後になって表2に示した神経学的後遺症を示すのが胎内感

図1 出生児の経過

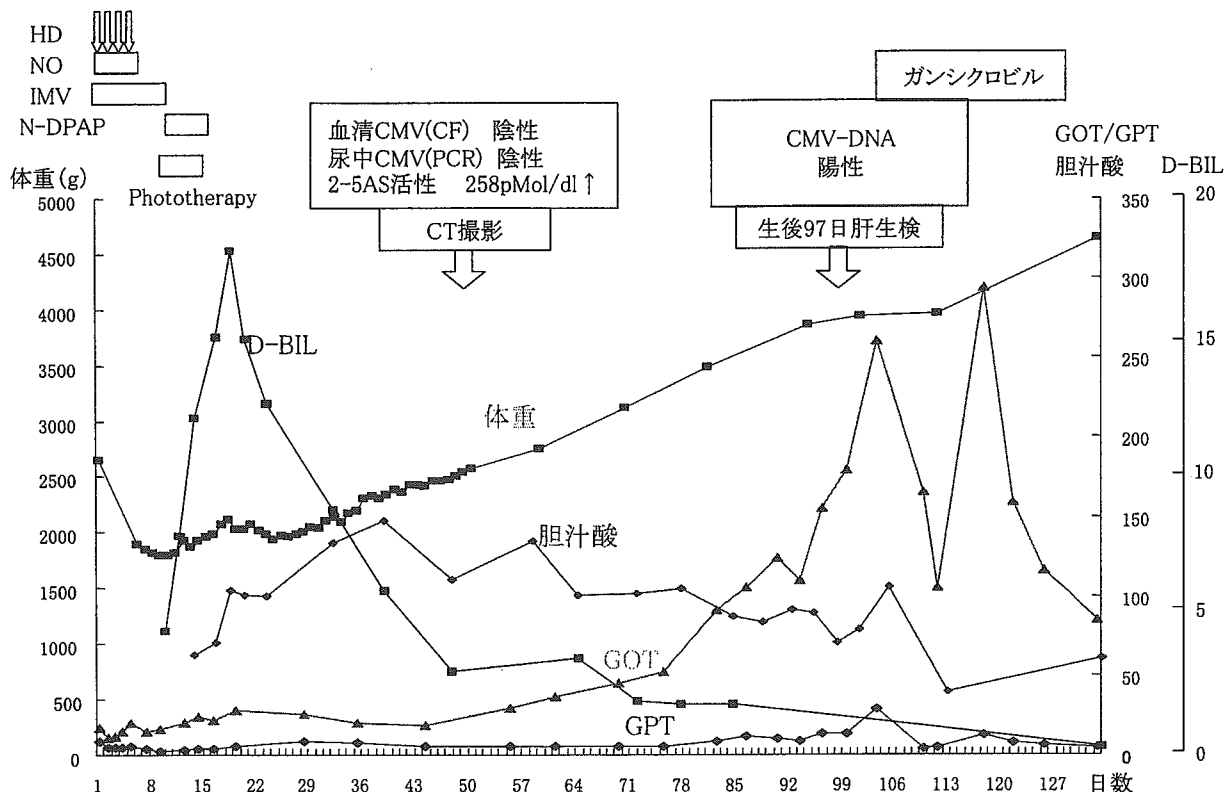


表1 非免疫性胎児水腫の原因疾患・病態

特発性胎児水腫	原因不明
心奇形	左・心低形成、心房・心室中隔欠損、Fallot 四徴症、Ebstein 奇形、他
不整脈	上室性頻脈、心房細動、各種ブロック、徐脈性不整脈、WPW 症候群、他
染色体異常	21-トリソミー、18-トリソミー、13-トリソミー、Turner 症候群、他
血液疾患	サラセミア、パルボウイルスB19感染症、胎児・母体間輸血、双胎間輸血症候群、胎児赤血球酵素欠損症、他
胸腔内疾患	先天性嚢胞性腺腫様奇形、横隔膜ヘルニア、乳び胸、他
遺伝子疾患	関節彎曲症、Noonan 症候群、筋緊張性ジストロフィー、他
感染症	TORCH 症候群、梅毒、他
骨系統疾患	軟骨形成不全、軟骨無形成症、骨形成不全症、他
消化器疾患	横隔膜ヘルニア、食道または小腸閉鎖、鎖肛、他
尿生殖器系疾患	先天性フィンランド型ネフローゼ症候群、腎低形成、多嚢胞性腎、他
肝疾患	肝線維症、胆道拡張症、胆道閉鎖症、多嚢胞性肝、他
悪性新生物	神経芽腫、奇形腫、先天性白血病、他
代謝性疾患	Gaucher 病、他
神経疾患	脳瘤、脳内出血、他
血管疾患	動静脈奇形、仙尾部奇形腫、他
胎盤・異常臍帯	絨毛血管腫、臍帯過捻転、他
母体異常	Mirror 症候群、母体の高度の貧血、糖尿病または低蛋白血症、他

表2 サイトメガロウイルスの胎内感染

- ・全新生児の0.4%にみられる  
 妊娠中の初感染 : 35~50% (CMV-IgM↑)  
 潜伏感染の再活性化 : 0.2~2.0% (CMV-IgGペア血清↑)
- ・典型的症候を示すのは胎内感染児の約10%であり、無症候が大多数である
- ・診断法 : 1. 病理学的診断、2. ウイルス学的診断 (a. ウイルス分離、b. CMV抗原血症の検出、c. PCR法)、3. 血清学的診断
- ・サイトメガロウイルス胎内感染児の臨床像 (巨大封入体症)  
 出生時所見 : 子宮内胎児発育遅延、肝脾腫、肝機能異常、黄疸、出血斑、血小板減少、小頭症、脳室拡大、脳内石灰化、脈絡網膜炎  
 神経学的後遺症 : 感音性難聴、視力障害、脳性麻痺、神経発達遅滞

染児の約10～15%に認められるという報告もあり<sup>4)</sup>、これらのことを十分に踏まえてCMV胎内感染に対処していく必要がある。

### まとめ

1. 胎児水腫を呈した先天性サイトメガロウイルス感染症の1例を経験した。
2. 新生児の肝生検にてウイルスの存在を証明できた。
3. 原因不明の胎児水腫例はウイルス胎内感染も考慮に入れるべきである。

### 参考文献

1. Bianchi DW, Crombleholme TM, D'Alton ME: Nonimmune hydrops fetalis. *Fetology* pp959-965, McGraw-Hill Companies, 2000.
2. Norton ME: Nonimmune hydrops fetalis. *Semin Perinatol* 1994; 18: 321-332.
3. 千葉歳三: サイトメガロウイルスと母児感染. *産婦治療* 1988; 57: 650-653.
4. 丸山有子: サイトメガロウイルス 産と婦 2000; 67: 1555-1561.
5. Yamashita M, Kobayasi T: A prospective study on congenital cytomegalovirus infection. *Jpn J Obstet Gynecol Neonatal Hematol* 1996; 6: 67.
6. Fowler KB, Stango S, Pass RF, et al: The outcome of cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med* 1992; 326: 663-667.
7. Chiba S, Kamada M, Yoshimura H, et al: Congenital cytomegalovirus infection in Japan. *N Engl J Med* 1984; 310: 50.
8. Griffith PD, Baboonian C, Rutter D, et al: Congenital and maternal cytomegalovirus infections in a London population. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 135-140.
9. Hirota K, Kamada M, Yoshimura H, et al: Prospective study on maternal, intrauterine and perinatal infections with cytomegalovirus in Japan during 1976-1990. *J Med Virol* 1992; 37: 303-306.
10. 森田誠, 森嶋恒雄, 山崎俊夫, 他: サイトメガロウイルス母子感染全国調査. *日児誌* 1997; 101: 769-775.