



|              |                                                                                                                                                 |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title        | Effects of Autoantibodies on the Course of Pregnancy and Fetal Growth                                                                           |
| Author(s)    | 飯島, 隆史                                                                                                                                          |
| Citation     | 大阪大学, 1998, 博士論文                                                                                                                                |
| Version Type |                                                                                                                                                 |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/40773">https://hdl.handle.net/11094/40773</a>                                                             |
| rights       |                                                                                                                                                 |
| Note         | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。 |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

|               |                                                                                                                    |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名           | 飯 島 隆 史                                                                                                            |
| 博士の専攻分野の名称    | 博 士 (医 学)                                                                                                          |
| 学 位 記 番 号     | 第 1 3 7 3 3 号                                                                                                      |
| 学 位 授 与 年 月 日 | 平成10年3月25日                                                                                                         |
| 学 位 授 与 の 要 件 | 学位規則第4条第1項該当<br>医学研究科内科系専攻                                                                                         |
| 学 位 論 文 名     | Effects of Autoantibodies on the Course of Pregnancy and Fetal Growth<br>(妊娠初期における自己抗体マスキングの臨床的意義：妊娠経過および胎児発育との関係) |
| 論 文 審 査 委 員   | (主査)<br>教 授 網 野 信 行<br><br>(副査)<br>教 授 村 田 雄 二      教 授 越 智 隆 弘                                                    |

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【目的】

抗リン脂質抗体またはループスアンチコアグラントは妊娠経過に大きな影響を及ぼし、習慣流産の大きな原因となることがこれまでに確立されている。しかし、その他の抗体の意義に関しては必ずしも意見の一致をみていない。従来の報告のほとんどは、習慣流産を中心とした異常妊娠における自己抗体陽性のレトロスペクティブな研究であり、自己抗体の意義を検索するには必ずしも適切な研究方法とはいえない。今回、我々は妊娠初期において、また臨床的意義づけの結論が出ていない7種の自己抗体をマスキングし、プロスペクティブに妊娠経過および胎児発育との関係を調べた。

#### 【方法】

自己免疫性疾患・習慣流産等の合併症を除外し、妊娠経過を完全に観察し得た健常初期妊婦1179例に対し、7種の自己抗体すなわち抗甲状腺マイクロゾーム抗体 (MCHA)、抗サイログロブリン抗体 (TGHA)、リウマチ因子 (RA, RAHA)、抗核抗体 (ANA)、抗 DNA 抗体 (DNA)、抗ミトコンドリア抗体 (AMA) を測定した。各抗体陽性群と全抗体陰性群について、自然流産、早産、死産、妊娠中毒、出生体重、新生児の性別、胎児奇形の発生率を比較検討した。多胎妊娠例および抗リン脂質抗体またはループスアンチコアグラント陽性例は除外した。また、自己抗体採血は妊娠6-14週 (平均9.9±3.6週) に行った。

#### 【成績】

各自己抗体の妊娠初期における出現率は甲状腺マイクロゾーム抗体：10.6%、抗サイログロブリン抗体：2.7%、リウマチ因子 RA：1.0%、RAHA：2.5%、抗核抗体：6.9%、抗 DNA 抗体：2.0%、抗ミトコンドリア抗体：0.08%と抗甲状腺マイクロゾーム抗体が最も高く、抗ミトコンドリア抗体が最も低く、抗体の種類により出現率が大きく異なった。同一例における自己抗体の重複出現をみるため、抗体1種以上、抗体2種以上および抗体3種以上陽性例の出現率を調べた。1種以上陽性群は19.3%、2種以上陽性群は5.0%、3種以上陽性群は1.3%と序々に少なくなり、4種以上陽性は2例のみで、自己抗体多数重複例は少ないことがわかった。自己抗体が1種以上および2種以上陽性を示す各群は、全抗体陰性群に比し自然流産率が有意に高かった。ただし、抗体が3種以上陽性を示す群では対象例

も少なく有意差は認められなかった。次に各自己抗体別に全自己抗体陰性群との比較検討を行った。抗甲状腺マイクロゾーム抗体陽性群においては自然流産率が全抗体陰性群（5.5%）に比し有意に高く（10.4%,  $P<.05$ ）、出生体重（総生産例）が有意に低かった。ただし、抗体価との関連性は見出せなかった。また、small for gestational age (SGA) 率も有意に高くなった。抗核抗体陽性群においても、自然流産率が全抗体陰性群に比し有意に高くなった（16.0%,  $P<.0005$ ）。抗体価別では、20倍陽性群および40倍陽性群で自然流産率が有意に高かったものの、さらに抗体価の高い群では対象人数が少なく有意差に至らなかった。自然流産を起こした13例とのANAの染色パターンは、homogeneous + speckled 5例、homogeneous 4例、speckled 3例、homogeneous + nucleolar 1例で、homogeneous + speckled パターンが多かった。

リウマチ因子に関しては、正常生産例の出生体重が全抗体陰性群（ $3133 \pm 383$  g）に比し、RA:  $3427 \pm 473$  g ( $P<.05$ )、RAHA:  $3312 \pm 393$  g ( $P<.05$ ) と有意に高くなった。その他抗サイログロブリン抗体、抗DNA抗体、抗ミトコンドリア抗体に関しては、全抗体陰性群に比し特に有意差は認められなかった。また、自己抗体の有無と早産、死産、妊娠中毒、新生児の性別および奇形発生とは何ら関係はなかった。SGA および large for gestational age (LGA) に関しても、抗甲状腺マイクロゾーム抗体陽性群においてSGA率が有意に高くなった以外は自己抗体との関連性は認められなかった。

#### 【総括】

抗甲状腺マイクロゾーム抗体（MCHA）陽性群および抗核抗体（ANA）陽性群において自然流産率が高かったものの、それ以外の自己抗体に関しては、妊娠経過および胎児発育への影響はあまりないものと思われる。

### 論文審査の結果の要旨

抗リン脂質抗体またはループスアンチコアグラントは妊娠経過に大きな影響を及ぼし、習慣流産の大きな原因となることがこれまでに確立されている。しかし、その他の自己抗体が妊娠経過に及ぼす影響はまだよく分かっていない。従来の報告のほとんどは、習慣流産を中心とした異常妊娠における自己抗体陽性の頻度を調べたレトロスペクティブな研究であり、自己抗体の意義を検索するには必ずしも適切な研究方法とはいえない。

本研究は、健康常初期妊婦1179例に対し、臨床的意義づけが明らかにされていない7種の自己抗体（抗甲状腺マイクロゾーム抗体、抗サイログロブリン抗体、リウマチ因子: RA, RAHA, 抗核抗体、抗DNA抗体、抗ミトコンドリア抗体）を測定し、妊娠経過および胎児発育への影響をプロスペクティブに検索したものである。

その結果、抗甲状腺マイクロゾーム抗体陽性群および抗核抗体陽性群において自然流産率が全抗体陰性群に比し有意に高いことが判明した。それ以外の自己抗体に関しては妊娠経過および胎児発育への影響は認められなかった。

本論文は、妊娠初期にまだ臨床的意義づけが明らかでない自己抗体を測定し、その意義をプロスペクティブに検索したものであり、学位論文として価値あるものと認められる。