

【教育講演 I】

妊娠中毒症の病態における免疫の関与

Immunological Factor in Pathophysiology of Preeclampsia

日本大学医学部産婦人科

山本樹生

Dept of Obstet & Gynecol, Nihon Univ. School of Med.

Tatsuo Yamamoto

はじめに

妊娠中毒症における免疫の関与は古くより、推察されている。多くは胎児に対する拒絶反応に関連して報告されてきた。高血圧や蛋白尿の発症の直接のメカニズムに関しては証明することが困難であった。しかし、近年免疫学の発展により高血圧や蛋白尿の発症に関する免疫の役割がより明確となってきた。これらを含め妊娠中毒症における免疫の関与を考察した。

A. 疫学的に免疫の関与を示唆する所見

1. 初産婦に多く発症すること 2. 精液による前感作の有無が発病に関連すること。コンドーム、ペッサリーなどの精子を遮断する避妊法を用いた婦人においてピルやIUDを使用した群や避妊を行わない群に比し発症率が高いこと。AIDとAIHの比較では第三者から精子をもらうAIDでは妊娠中毒症のリスクが約2.4倍となること。3. 過去の妊娠分娩経過が正常であっても再婚によってパートナーが変わると重症妊娠中毒症を発症する例があり、夫の抗原に対して免疫寛容とならないと妊娠中毒症を発症しやすいことが考えられ、このことより免疫の関与が示唆されてきた。

B. 胎児、胎児由来物質の抗原性

妊娠中毒症は胎状奇胎や腹膜妊娠 (Piering,

1993) でも報告され、胎児の体自身より絨毛に関連した抗原が関与し、発症には子宮内に胎児が存在する必要はない。妊娠中毒症での流血中への絨毛の流出増加は、Attwood

(1961)、Jaameri (1965) らによって報告されている。これらの報告は、絨毛が抗原として子宮以外の場所で免疫反応を惹起する可能性を考えるうえで興味がある。絨毛ではHLA抗原は表出されていないが、脱落膜に進入するinvasive trophoblastではHLA-GというClass 1 抗原が表出されている。

C. 組織適合性抗原と妊娠中毒症

1. HLA共通性の有無の検討では、Kilpatrickらは母体と胎児とのHLA共通性を検討し、共通性はないとしたが、Schneider (1994) らは、初産婦では共通性が認められ、HLA B locusの関与を報告している。現在のところHLAの共通性が高い傾向にあるが、MHCの差が大きくなるわけではない。

2. HLA遺伝子に連鎖した種々の疾患感受性遺伝子のマーカーとしての報告では、Jenkins 1978らはHLA A, B, DR4 の関与を報告したが、その後 HLA-DR4 の関与は、Wilton 1990によるHLA-DRの RFLPを用いた遺伝子解析では否定的であった。しかし、最近HondaらはHLADR4*04の関与を報告している。しかし

ながら妊娠中毒症と組織適合性抗原に関しては、単純なHLA抗原の発現ではなく複雑なメカニズムの関与が考えられる。

D. HLA-Gの発現と妊娠中毒症

妊娠中毒症の胎盤組織のHLA-G messenger RNAの発現低下がColbern (1992) らにより報告されたが、結論としては、絨毛あたりのmRNAは変化はなく、胎盤組織内での絨毛が減少としているため、総合的に減少したと考察している。しかし、Hara(1996)らは免疫組織化学を用いてExtravillous trophoblastにおけるHLA-Gの発現低下を報告している。

HLA-G抗原はNK細胞障害に対する抑制として、さらにHLA-Gの発現はTNF- α の分泌低下(Maejima(1997))に働く。HLA-G抗原の発現低下はNK細胞障害発現、NK細胞活性亢進となり、妊娠中毒症発症に関与する可能性がある。

E. 妊娠中毒症における病理学的所見と免疫

1. 胎盤床の螺旋動脈への絨毛の浸潤は脱落膜血管でも筋層内血管でも妊娠中毒症で少ないことが報告されている(Meekins (1994) ら)。この変化は、あたかも胎児成分の母体への進入を阻止しているかのように受け取れる。

NK細胞障害、細胞障害性T細胞、サイトカインなどの免疫系が関与している可能性があるが、この現象を免疫学的に直接には証明できていない。

2. 妊娠中毒症で子宮内胎児発育遅延を有する患者の胎盤床で絨毛細胞の減少が認められる。Stallmach 1999らは、免疫組織学的にCD56陽性子宮NK細胞(CD56+16+?)とCD8陽性T細胞の増加が認められたとし、CD56陽性子宮NK細胞の増加は子宮内胎児発育遅延に、CD8陽性T細胞の増加は妊娠中毒症の症状に関連して

いたとしている。

3. Acute atherosclerosisは腎移植拒絶反応で生ずる血管変化と類似することで注目されてきた。

atherosclerosisは妊娠中毒症胎盤の脱落膜の動脈に生ずる変化で血管壁のfibrinoid壊死、内膜の肥厚、血管内腔の狭窄に加え、血管壁への脂質を含む細胞の出現があり、これはマクロファージが脂質を取り込んだ状態であり、この変化は成人の動脈硬化に認められる変化に類似している。マクロファージの周囲には抗体や補体が証明されており、この原因は不明である。動脈硬化が生ずる課程で、過酸化脂質の集積に、抗原とそれに対する抗体とを伴うことが報告されている。Salonen (1992)

この場合の抗原はmalondialdehyde-lysineとされる。この事実はatherosclerosisと抗体、補体、免疫複合体の病理学的意義を示す報告であり、acute atherosclerosisにおいても検討される必要がある。

4. glomerular capillary endotheliosis

腎系球体の血管内皮細胞の著しい腫大と内皮下のフィブリン様物質の沈着が認められる(Fahquar, 1959)、このような空胞化を伴った腫大をSpargoらはglomerular capillary endotheliosisと呼んだ。endotheliosisにより内腔が狭窄し腎は虚血状態となる。妊娠中毒症の腎系球体では免疫グロブリン(IgG, IgM)、補体が認められ、これが免疫複合体によるものか、fibrin沈着に伴い非特異的に取り込まれたものか、現在不明である。筆者は妊娠中毒症で流血中免疫複合体の存在を報告し、この免疫複合体中の免疫グロブリンはIgGもIgMも両方あり、複合体の分子量は比較的大きいものであった。これらは、免疫組織の所見(IgG, IgMが染色されること)や、電顕所見

による上皮より内皮下に沈着物が多いこと（免疫複合体とすると分子が大きい）を説明できる。近年、腎障害における細胞性免疫、サイトカインの関与が報告されており、今後この方面での検討が必要と考えられる。

F.胎児、胎児由来物質の抗原に対する免疫反応

妊娠中毒症での免疫の関与を考える時には、正常妊娠に比して胎盤抗原そのものが異なるのか、母体免疫反応が異なるのか検索する必要がある。筆者は抗原として胎盤絨毛表面膜（placental villous surface membrane：PVM）に注目し、これに対する抗胎盤抗体の検索を行った。1. PVMに対する血清中IgMの抗体結合を検討し、非妊娠婦人に比し正常妊娠では結合が多く、妊娠中毒症では正常妊娠に比し結合は少なかった。PVMを採取した母親の血清については、妊娠中毒症でIgMの結合性が弱い例が認められた。つまりPVMに対しては正常妊娠でも抗体産生があり、妊娠中毒症ではIgMの産生低下が認められた。2. Immunoblot法による検討では、IgM抗体で80k dalton付近に抗体産生を認めた。このIgM抗体産生が妊娠中毒症患者から得られたPVMの特異性によるかどうかを調べると、このバンドは正常妊婦のPVMに対しても認められ、一方、正常妊婦血清と妊娠中毒症PVMの間では認められなかった。このことよりPVMに対するIgM抗体産生は低下しているが、正常妊娠とは質的に異なる抗体産生があると推察した。この結果より、抗体産生のみであるが、妊娠中毒症では胎盤抗原に対して直接、免疫反応が起こることが原因とするよりも、むしろ胎盤抗原に対して正常妊娠で生ずる反応は不十分で、異なる反応が起こると考えた。¹

G.細胞性免疫

1.T細胞の変化

Helper T cell (Th1/Th2 balance)

妊娠中毒症ではNK細胞活性の亢進が認められ、この所見はTh1細胞由来のサイトカインが原因となる可能性がある。Plasman(1989)らは、Th1細胞由来のサイトカインであるIL2を血清中で検討し正常妊娠では検出されなかったが、妊娠中毒症では高値であったと報告している。IL12はTh1応答を誘導する代表的サイトカインであるが、Dudleyらや筆者らは妊娠中毒症で検討したところ高値を示しており、このことは上昇したIL12によりTh1優位となる可能性を示唆する。斎藤ら(2000)は妊娠中毒症患者の末梢血でFlowcytometryをもちいてCD4細胞のIL4, IFN- γ のサイトカインの検索を行い、Th1優位となっていることを報告している。² 筆者らは妊娠中毒症において抗核抗体、抗ssDNA抗体、抗カルジオリピン抗体、抗血管内皮細胞抗体が出現すること、さらに自己抗体の出現が高血圧に関連することを報告してきた。これらの自己抗体はむしろTh2の過剰活性化によることも考えられる。習慣流産では自己抗体とくにカルジオリピン抗体による流産はほぼ間違いないように思われる。しかし一方、さきに述べたTh1優位が流産を引き起こすとの考えがある。妊娠中毒症でもTh1優位な病態、自己抗体産生をする病態に分類できるのかもしれない。また両者を同時に説明できるメカニズムもあるかもしれない。早川らは(2000)Th1もしくはTh2を優位とした実験モデルを妊娠マウスで作成し、妊娠中毒症に見られる腎病変を、移植片である胎児胎盤の存在下においては臓器移植の拒絶反応や多くの自己免疫疾患同様に、

Th1, Th2両方が各々に作用して、病態形成に関与していると報告している。³ 妊娠中毒症とTh1/Th2バランスについては文献も少なく今後さらなる検討が必要と思われる。また妊娠中毒症においてTh1優位な状態が高血圧を生じるメカニズムと子宮内胎児発育遅延(胎盤機能不全があっても高血圧を生じない)との差異も検討する必要がある。

2. NK細胞

妊娠中毒症ではNK活性の亢進が報告されている。Toder(1983) CD56+16+/CD56+ NKK細胞比(末梢血)では妊娠中毒症群で有意な高値を示していた。絨毛癌細胞株細胞を標的とし妊娠中毒症患者のNK細胞の細胞障害性を検討したところ正常妊娠に比して有意に細胞障害性が強かった。⁴ しかし、子宮NK細胞(CD56bright CD16-NK細胞)の欠如が妊娠中毒症の病因となるとする報告がある。

TEG26Miceでは脱落膜免疫細胞異常による変化が生じ、子宮NK細胞欠如する。このマウスでは妊娠後期に蛋白尿が出現し、血管のarteriosclerosisが認められ、胎盤重量は小さく、胎仔重量も小さくなる。Croyら(2000)はNK細胞欠如マウスでは妊娠時脱落膜の形成不全が生じるとし、これを妊娠中毒症の初期の胎盤変化と同様な変化と考え、子宮NK細胞(CD56brightCD16-NK細胞)の欠如が妊娠中毒症の病因として提唱している。⁵

3. 好中球の関与

NBT還元能は、正常末期妊婦に比して妊娠中毒症妊婦好中球で亢進していた。筆者らはNBT還元能の増加は好中球の細胞内活性の亢進を示しており、好中球による活性酸素放出による血管内皮細胞障害を推定した。好中球が活性化されるとライソゾーム酵素である

エラスターゼを放出することが知られているが、好中球エラスターゼ活性を測定し、妊娠中毒症において好中球機能が亢進 Greer

(1989) を、重症妊娠中毒症に伴うHELLP症候群で好中球エラスターゼ活性の増加が報告されている。Haeger (1992) 月森 (1993) らはFMLP誘導活性酸素産生を測定し、妊娠中毒症での活性酸素放出増加を証明した。

4. マクロファージ (monocyte macrophage)の関与

重症妊娠中毒症に伴うHELLP症候群ではneopterinが増加しマクロファージ機能が亢進している。Haegerら 正常妊娠では胎盤からの物質が母体のinnate immunityを活性化しているという報告があり、さらに妊娠中毒症ではその活性化が過剰であり、マクロファージが活性化されているとしている。マクロファージの機能は多種多様であるが、マクロファージ由来のサイトカインの上昇が報告されている。

5. 妊娠中毒症ではinnate immunity活性化が過剰

正常妊娠では胎盤からの物質が母体のinnate immunityを活性化しているという報告がある。さらに妊娠中毒症ではその活性化が過剰であり、好中球やマクロファージが活性化され炎症性の血管内皮細胞障害を生じ、妊娠中毒症での病態を形成するとしている。さらに増加した炎症性サイトカインはTh2 からTh1優位へ変化させNK活性を亢進させ、妊娠中毒症で報告されたTh1優位の病態と関連するとしている。

H. サイトカイン

妊娠中毒症では、TNF- α IL2, IL-6, IL-8, IL-12, IFN- γ , M-CSFなどの サイトカイン増

加が報告されている。IL-2の高値はPlasman (1989)らにより報告されたが、NK細胞活性の増加に関与し、IL12の上昇はDudleyらによるがNK、NKT細胞活性の増加と関連する。TNF- α やIL-6の高値は血管炎の発症と進展に関係し、中毒症における血管変化に関与する。TNF- α は脂肪酸やトリグリセリドの肝での合成を促進するので、妊娠中毒症で認められる高脂血症の一部を担うと思われる。

I. 妊娠中毒症における自己抗体の発現

a. 自己抗体と妊娠中毒症の病態との関係

抗DNA抗体は蛋白尿を生ずる可能性、抗リン脂質抗体は血管内皮細胞のPGI₂産生障害と関係し、高血圧との関連が考えられ、さらにprotein Cの活性化抑制など凝固亢進を来す可能性、抗血管内皮細胞抗体は血管内皮を障害し、胎盤血管の構築障害、血管作動性物質への反応障害を生じ、高血圧発症に関連する可能性がある。

b. 妊娠中毒症における自己抗体の発現頻度

筆者らの検討では、抗核抗体は25.6%、抗ssDNA抗体は42.0%と正常妊娠より高頻度に認められた。重症型は軽症型より高頻度であった。抗ラミニン抗体、抗type IVコラーゲン抗体などの細胞外マトリックスに対する抗体や凝固抑制因子Annexinに対する抗体の産生も認められる。抗血管内皮細胞抗体はIgG抗体では32%に、IgM抗体は18%に認められた。症状の重症度と自己抗体の関係を検討すると、抗ssDNA抗体の場合、蛋白尿は軽症型の20%に比し、重症型で67%、高血圧は軽症型の21%に比し、重症型で60%と高頻度となった。2つ以上の自己抗体を測定可能であった症例で自己抗体の発現の有無とIUGRの発生頻度を比較すると、抗体産生群では50%

と、陰性群の10%に比しIUGRの有意な増加を認めた。抗血管内皮細胞抗体は血管内皮細胞に結合するが、その役割は検索されていない、筆者らは血管内皮細胞の培養系にて抗血管内皮細胞抗体が強力な血管内皮細胞より分泌される血管収縮物質Endothelin 1の分泌を増加させることを証明した。このことは血管収縮や高血圧を生ずる直接の証明として重要と考えている。

c. 抗リン脂質抗体と妊娠中毒症

妊娠中毒症における抗リン脂質抗体の発現頻度は、抗カルジオリピン、フォスファチジルセリン抗体で13~18%に認められた。抗カルジオリピン抗体の認識抗原としてカルジオリピンコファクター(β 2-GPI)複合体が注目されている。抗カルジオリピンコファクター複合体に対する抗体(抗CL/ β 2-GPI抗体)は7%に認められた。⁶ 抗カルジオリピン抗体の出現の有無とIUGR、APTT延長、血小板減少の有無を調べると、IUGRは陰性例の19%に比し43%と陽性例で高頻度となった。APTT延長は陰性例の10%に比し40%と陽性例で高頻度となった。血小板減少は陰性例の20%に比し57%と陽性例で高頻度となった。抗CL/ β 2-GPI抗体陽性血清を血管内皮細胞培養系に添加し、血管内皮細胞より産生される強力な血管収縮物質endothelin-Iと血管弛緩物質6ketoPGF1 α の産生を検討し、抗CL/ β 2-GPI抗体陽性血清添加により6ketoPGF1 α の産生は変化しないがendothelin-Iの産生が増加することを報告した。これらのことより抗リン脂質抗体は妊娠中毒症の発症や重症化に関係していると考えている。また胎児発育にも関与し、抗リン脂質抗体の胎児発育(絨毛、胎盤形成)に対する影響としてはすでに絨毛に対す

る細胞障害性(Hasegawa,1990)、絨毛のホルモン産生、侵入の障害(Katsuragawa, 1997)、(Somone,2000)、絨毛表面Annexin Vを減少させ血栓を形成(Rand,1997)、血管内皮細胞の増殖抑制(Arakawa M,1999)、血管内皮細胞のEndothelin 1産生(Yamamoto T,1997)によるメカニズムが解明されている。妊娠中毒症の一部では自己抗体が産生される。自己抗体の増加は、高血圧の発症や血液凝固、胎児発育と関連している可能性がある。

妊娠中毒症と免疫(まとめ)

妊娠中毒症における免疫能の変化については、Genetic Backgroudがあると考えられる。単一ではなく多数の因子の関与が予測できる。その1つは胎児抗原(父親の抗原を含む)の出現の量的、質的差であり、考え方を変えれば胎児抗原に対する母体の反応性の差である。一方、適応不全とすると妊娠に対する免疫系の適応性の差である。たとえば、Th1/Th2 Balanceの適応不全である。一方、自己抗体が出現する場合があります、これを自己免疫疾患として除外する考え方もあるが、筆者は妊娠中毒症における一つの病型と考えている。このことは妊娠により自己抗体誘導性の差がある女性があり、妊娠中毒症の病態を悪化させていると思われる。またこれに環境因子が関与し、ストレスは血管内皮細胞表面のphosphatidylserine出現を促進し、血管内皮細胞に対する抗リン脂質抗体との結合を促進し、血管内凝固を惹起する。またphosphatidylserineが表出することよりトロンビンが結合し血管内凝固が開始する。また Free radicalの産生増加は血管内皮細胞障害を促進する。感染はTh1/Th2 Balanceの変調を起こしTh1優位にシフトさせ、妊娠中毒症の病態を形成する。また、サイトカイ

ンバランスの変調よりTh1優位のサイトカイン環境となりNK活性を増加させ妊娠中毒症の病態を形成する可能性がある。

展望

妊娠中毒症の病態および原因をさぐるためには妊娠初期における免疫学的検討が必要である。胎盤形成異常など妊娠初期における検討が望まれる。また妊娠免疫に関する genetic backgroundの検討が行われる必要がある。さらに免疫学的機序による妊娠中毒症動物モデルの作成、特にノックアウトマウスを用いた検討が望まれる。これらの検討より免疫学的発症予測法が開発される可能性がある。さらに免疫学的データを基づく発症予防、治療が可能となる。すでに抗リン脂質抗体陽性例で低容量アスピリン療法、ヘパリン療法が行われている。今後、新しい物質や遺伝子の解析により詳細な解析が可能となると思われる。妊娠中毒症の病態解明は腎炎、動脈硬化、高血圧、同種移植のメカニズムの解明にも役立つと思われる。

参考文献

- 1) 山本樹生, 他: 産婦の世界, 53:185, 2001
- 2) Saito S. et al. Clin Exp Immunol 117:550,1999
- 3) Hayakawa S et al : J Reprod Immunol 47:121,2000
- 4) Nagai N et al. Nihon Univ J Med Nihon Univ J Med 42:339,2000
- 5) Croy BA et al : J Soc Gynecol Invest 7:12,2000
- 6) Yamamoto, T., et al. : Clin. Exp. Immunol., 94:196, 1993.