

総説

ヒト妊娠・出産メカニズムに潜む免疫・代謝学的な視点

古谷健一

防衛医科大学校 名誉教授・大学医師会顧問

【要約】

近年の ART 技術では、生物科学および獣医学における基礎研究がヒトの不妊症治療に大きく貢献している。また、世界初のヒト体外受精-胚移植 (IVF-ET) による妊娠・出産では、生物学者の Edwards R. と産婦人科医の Steptoe P. が共に協力した事は有名である。さらに、ICSI、FET、細胞培養法などの技術も、こうした研究成果に基づいている。

本稿では、周産期医療で重要な課題である「切迫早産」と「低出生体重児 (LBWI)」における妊娠中の局所免疫バランスと正常細菌叢との関係性を紹介し、さらに細菌性陰症と LBWI の合併症と共に、最近の早産バイオマーカーに言及する。加えて、不妊原因として重要な「子宮内膜症」について、細胞性免疫 (主に細胞傷害性 T 細胞) と局所炎症との関連性について概説する。

キーワード: 常在細菌叢、局所炎症、切迫早産、子宮内膜症、細胞性免疫

はじめに

ヒトの生殖医療における新規手技の多くは、生物学や畜産・繁殖学の領域で研究・開発された技術が基盤となっている。世界最初のヒト体外受精-胚移植 (IVF-ET*) による妊娠・出産では、産婦人科医の Steptoe P. と共に、生物学者の Edwards R. が大きく貢献した事は有名である。また、男性不妊に対する顕微授精 (ICSI**) や、初期胚の凍結胚移植 (FET***) も、同様に畜産・獣医学分野の貢献が大きい。さらに、着床率の向上のために、胚盤胞の透明体 Zona Pellucida の一部に超音波振動やレーザー光で微細な損傷を与える Assisted Hatching 法も、大手食品企業内の研究者によって実用化されている。このように、ヒト生殖医学の進歩には、常に畜産・繁殖生物学の先生方のご支援・協力がある。本稿ではヒトの妊娠・出産における課題の一つである「切迫早産と低出生体重児」を中

心として、感染と常在菌を含めた局所免疫について述べ、さらに不妊原因として重要な「子宮内膜症」について、その背景にある細胞性免疫との関係を概説したい。

* In Vitro Fertilization and Embryo Transfer

** Intra-Cytoplasmic Sperm Injection

*** Frozen Embryo Transfer

【1】今日の不妊症治療と生殖補助技術 (Assisted Reproductive Technology : ART)

1. 少子化と ART 治療

近年、本邦は高齢化と少子化が進み、2050年には65歳以上の人口比が全体の40%以上に達すると予測され、これは欧米先進国の15%~25%よりも顕著な高齢社会と想定されている。一方、将来の人口動態に影響する合計特殊出生率 (Total Fertility Rate : TFR) は、1985年の1.76から急速に下降し、最近では1.4レベルで推移し、少子化・子育て対策の充実が喫緊の課題となっている。これには多くの要因が想定されるが、一つには対 GDP 当たりの子育て

受付: 2024年5月4日

受理: 2024年5月4日

支援の国家予算が、全体の約 1% と非常に少ない事が指摘されている。一方、新型コロナ以前の欧米諸国では約 3% と日本の 3 倍を示し、社会の高齢化はありながら、TFR は 2.0 レベルを維持しており、少子化は顕著ではない事が示されている。一方、本邦の不妊治療では、ART 実施が年間約 51 万周期 (2021 年) に達し、過去 10 年で 6.8 倍に増加している。そして、2021 年の ART 出生児数は、54,679 例であり、この数字は出生児の 1/12.6 人に相当し、その割合は先進国でトップクラスである。この様に、ART 治療は少子化対策の役割を担っている。また、2022 年より ART 治療の多くが保険収載された事で、経済的な負担が軽減され、今後は挙児希望者への更なる支援が期待されている [図 1] [1]。

2. 高齢出産と出生前検査の課題

最近、妊婦の出産年齢は年々上昇し、いわゆる「高齢妊娠」が増えている。一般に、40 歳以上の高齢妊娠では、比較的高い流産率と共に、約 1~2% と低頻度ながら染色体異常 (例: 21 トリソミー、Down 症候群) 等の場合があり、できるだけ早期の検査ニーズが存在する。現在、臨床研究の一部として妊娠初期の母体末梢血の cell-free DNA (cfDNA) を採取し、次世代シーケンズ (NGS) 解析にて染色体の異数性を判定する NIPT* 法が認定施設で実施されている

[2]。

本検査は、妊娠初期から母体血中 cfDNA の 10~15% が胎児・胎盤系系である事が根拠となっており、正確には「胎児ではなく絨毛細胞・胎盤由来の DNA」とされている。一方、「胎盤モザイク (CPM**)」という、興味深い現象も知られている [3]。

これは、初期胚で将来絨毛細胞となる細胞の一部に、偶然生じたトリソミーの細胞がそのまま胎盤内にモザイク型として存在する場合と、やや複雑であるが、精子や卵子の減数分裂の段階で、一部染色体が 1/2 にならずに 2 倍体のまま配偶子として受精する事がある。その場合は、当然その染色体を有した細胞 (トリソミー) を含む初期胚 (将来、絨毛細胞だけでなく、胎児になる細胞も含まれる) が生じる。このタイプのモザイク初期胚は、詳細な機序は不明な点があるが、胎児に分化する予定の異常細胞は自然に排除され、結果として、胎盤はモザイク型であるが、「胎児はモザイクが消失している」という結果になる。この現象を「Trisomy Rescue トリソミー・レスキュー」と呼んでいる。この領域の研究は、むしろ畜産・繁殖生理学の先生の方がお詳しいと感じている。いずれにしても、NIPT のみでは胎児トリソミーの有無を 100% 正確に診断する事は困難であり、これまでの羊水検査の必要性が残る事にな

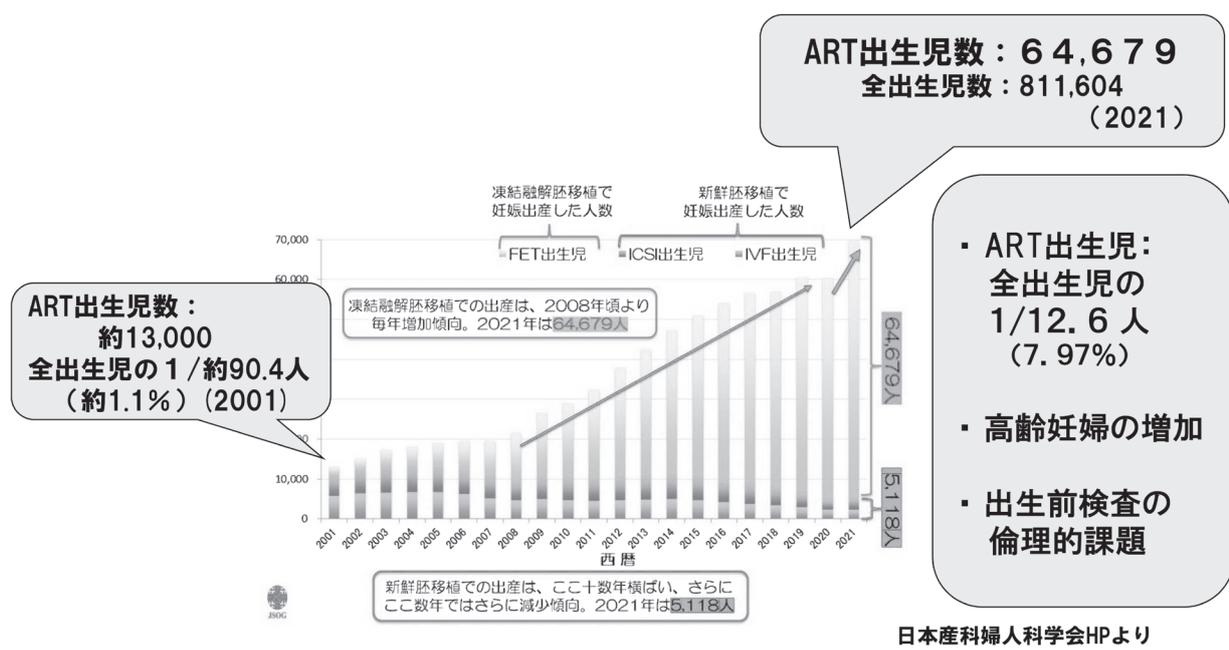


図1 出生児数 (ART 治療) (2001~2021)

る。

一方、より早期の遺伝子・染色体の検査として、培養中の初期胚において、一部の細胞を採取して同様なNGS解析による判定も技術的には可能であり、着床前遺伝学的検査 (PGT^{***}) と呼ばれている。検査には、①染色体の異数性 (PGT-A^{***a})、②単一遺伝子変異 (PGT-M^{***m})、③転座などの染色体構造異常 (PGT-SR^{***sr}) の3種類があり、現在まで生命の人為的な選抜や優性思想に繋がる可能性があるとして、生命倫理の観点から活発な議論が進められている【表1】 [4]。

* Non-Invasive Prenatal Genetic Testing

** Confined Placental Mosaicism

*** Preimplantation Genetic Testing

*** a PGT-Aneuploidy

*** m PGT-Monogenic defects

*** sr PGT-Structural Rearrangement

【2】 切迫早産と低出生体重児の課題

1. 切迫早産と周産期リスク

ヒトの妊娠週数は、月経周期を28日型とした場合、最終月経から計算して、280日目を分娩予定日(妊娠40週0日)として表記している。その中で、妊娠12週0日未満は「妊娠初期」、これ以降～妊娠21週6日までは「妊娠中期」とし、予定日を挟んで妊娠37週0日～41週6日の出産を「正期産」と称している。そして、

その間の妊娠22週0日～36週6日の出産が、「早産」となる。従って、早産の範囲はかなり広い妊娠週数となるが、これはNICUにおける新生児管理の進歩によって、妊娠28週未満や出生体重1,000g未満の超低体重児の予後が大きく向上した背景があり、小児科医をはじめとする専門スタッフの貢献が非常に大きい。また、医療体制としては、大学病院や小児専門病院を中心とした「総合周産期・母子医療センター」と、周辺の基幹病院である「地域周産期・母子医療センター」との適切な医療連携が、ハイリスク妊娠や新生児搬送などの対応に貢献している [5]。

2. 低出生体重児の合併症

本来、子宮内で生育すべき時期に、何らかの原因で出産した早産児は、身体的には未熟であり、出生体重が2,500g未満を「低出生体重児 Low Birth-Weight Infant (LBWI)」と呼ばれる。近年の医療統計では、全出生数の5.6%を占め、その割合は増加傾向にある【図2】。その背景には、高齢出産や不妊治療による多胎妊娠もあるが、今回のテーマの一つである「羊膜・絨毛膜炎」も重要な因子と考えられる。特に未熟性の高い早産児合併症について、代表的な2疾患を概説したい【図3】 [6]。

表1 初期胚の着床前遺伝子検査

PGT(Preimplantation Genetic Testing): 倫理的な課題を有する

• **PGT-A (Aneuploidy)**: 染色体数の異常(異数体)

対象: ART反復不成功・習慣性流産・既往染色体異常妊娠など

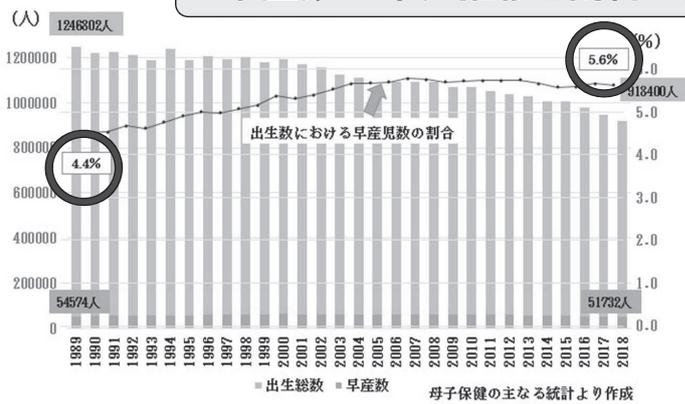
• **PGT-M (Monogenic defects)**: 単一遺伝子異常(遺伝性疾患)

対象: デュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD). 筋強直性ジストロフィー、Leigh脳症(ミトコンドリア疾患). 副腎白質ジストロフィー(ペルオキシソーム病、ABCD1遺伝子*変異)など * ABCD1 (ATP Binding Cassette Subfamily D Member 1)

• **PGT-SR (Structural Rearrangement)**: 染色体の構造異常

対象: 転座・欠失・重複など(習慣性流産・不育症・不妊症など)

早産数の年次推移と割合（1989～2018年）



《早産率: 22w0d～36w6d》

・4.4% ⇒ 5.6%
(1989) (2018)

《原因》

- ・絨毛膜羊膜炎(CAM*)
- ・多胎妊娠
- ・子宮筋腫・子宮腺筋症
- ・頸管因子:頸管無力症、円錐切除後
- ・ストレス、他

*CAM: Chorio-Amnionitis

林谷道子: <https://www.kokosuma.com/features/>、一部加筆

図2

早産児の合併症

未熟性に加え、感染症は合併症のリスクを高める

RDS: Respiratory Distress Syndrome



*出生直後に一番問題となるのは肺呼吸が可能であるか？
妊娠34週までは肺を膨らますサーファクタントが不足

林谷道子: <https://www.kokosuma.com/features/>、一部加筆

図3

(1) 呼吸窮迫症候群 (Respiratory Distress Syndrome: RDS)

本症の原因は、肺胞を拡張させる「サーファクタント」の欠乏と肺の未熟性であり、肺胞内の表面張力が低下するために、びまん性の無気肺を呈し、呼吸障害、炎症および肺水腫が生ずる。胸部X線検査所見では「すりガラス様陰影」が見られる。低酸素状態は、児の中枢神経系に影響し、脳室内出血や後述する脳室周囲白質軟

化症 (PVL) などの原因となる。治療は、人工サーファクタントの気管内投与、人工呼吸、感染防止を行う。また、特に妊娠34週未満の早産が予想される際は、母親にステロイド投与(デキサメタゾン等)を数回投与する事で、胎児の肺の成熟を促進させ、出生後のRDS発症リスクや重症度を低減することが示されている。

(2) 脳室周囲白質軟化症 (Periventricular Leukomalasia : PVL)

本疾患は、妊娠 29 週未満の未熟性の高い新生児において、時に見られる中枢神経系の障害で、慢性の子宮内感染や出生前後の低酸素血症が誘因とされる。胎児の脳表面の皮質は、神経細胞や血管が比較的豊富であるが、側脳室の周囲の白質は神経線維が主体で、血管分布も少なく、低酸素ストレスに最も影響され易い部位でもある。また運動神経は、脳室側から外側に向けて順番に下肢⇒体幹⇒上肢⇒頭部の順に分布しているので、脳室に最も近い下半身への運動神経が影響されやすく、結果として PVL では上半身より下肢の運動障害が発生する。

一方、低出生体重児は、仮に目立った合併症が見られなかった場合でも、成人以降の健康管理は大切であることが示唆されている。特に出生体重 1.5Kg 未満の場合は、成人後の生活習慣病（心血管疾患・高血圧・糖尿病など）の発症リスクが、3.0Kg 以上の出生児より約 1.5～1.8 倍高い事が最近のコホート研究で示されている【図 4】。

[3] 膣内における常在細菌叢の重要性 [7]

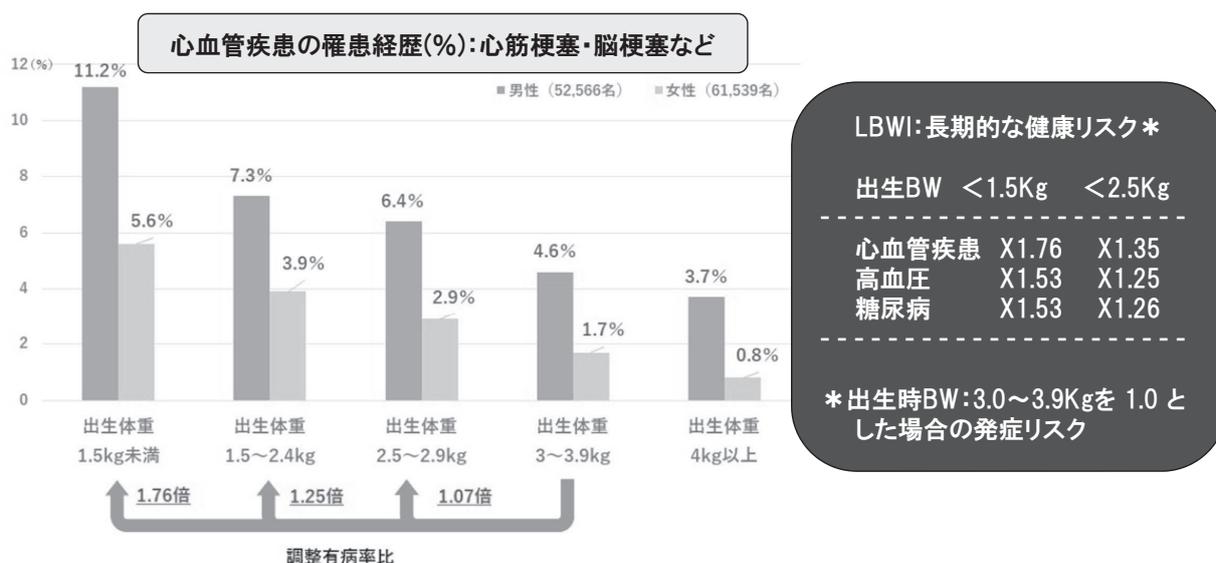
1. 膣の自浄作用

ヒトの膣内には主としてラクトバチルス (LB) 菌（デルライン桿菌）が多く存在する。LB 菌は、膣上皮細胞由来のグリコーゲンを細

胞膜上のリポタンパクであるプルラーゼ Pullanase によって分解して乳酸を産生し、膣内を酸性 (pH3.5～4.5) に保持している。すなわち、LB 菌は膣内を酸性に保持する事で、他の病原菌などの繁殖を抑制し、膣内環境を健全に保持しており、これを「膣の自浄作用」と呼んでいる。

2. 細菌性膣症 (BV) とガルドネレラ菌【表 2】

妊娠中に、何らかの理由で LB 菌が減少すると、膣内が弱酸性～中性 (pH5.0～pH7.0) に変化し、その結果他の雑菌が増加して、自浄作用が障害される。この状況を、発熱や疼痛などの自覚症状が見られない事から、臨床症状を有する「細菌性膣炎」と区別して「細菌性膣症 Bacterial Vaginosis (BV)」と呼んでいる。従って、自覚症状の乏しい「慢性の局所関感染症＝慢性炎症」が持続し、後述する切迫早産の背景として重要である。なお、原因菌は、主として嫌気性菌のガルドネレラ・ヴァギナリス Gardnerella Vaginalis (GV) が多く、その他ペプトストレプトコッカス属、などが知られている。診断は、膣内の細菌培養で確定し、顕微鏡下で剥離した膣壁細胞の表面に多数の GV 菌が付着する「Clue cell」の所見も特徴的である。治療は、ペニシリン系やマクロライド系が有効である。GV 菌は、米国細菌学者の Gardner H.L. が 1955 年に発見した、比較的新しい細菌



国立成育医療センターHP2023、一部加筆

図4 低出生体重児:成長後の生活習慣病 (コホート研究)

表2 膈内の自浄作用と細菌性膈症

- ・ 通常:ラクトバチルス(LB)菌(デーデルライン桿菌など)>>他の細菌
- ・ LB:膈内のグリコーゲンを分解⇒乳酸⇒膈内酸性:pH 3.5~4.5維持
⇒雑菌の増殖抑制

細菌性膈症(BV)

- ・ **ガルドネレラ・ヴァギナリス** *Gardnerella vaginalis** ⇒嫌気性菌
その他(ペプトストレプトコッカス属、など)

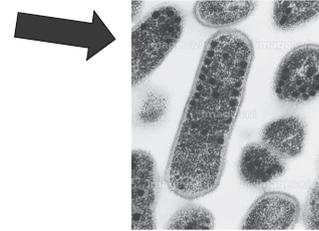
検査:

*細菌培養、顕鏡検査

*膈内pHの上昇:弱酸性~中性(pH5.0~pH7.0)

- ・ 治療:ペニシリン・マクロライド、

*Hermann L. Gardner (1912-1982):
細菌学者(米国)、1955年発見



<https://imagenavi.jp/search/detailasp?id=64002888>.

である。

3. 切迫早産と局所感染に伴う炎症反応

妊娠という現象は自然な営みであり、それに伴う母体の変化も生理的な対応である。そして、母親とは異なる Allograft に近い受精卵や胎児が拒絶されず子宮内で成長する事は、古くから免疫学の観点から関心が高かったが、その機序には不明な点も多い。しかし、微細な感染や免疫反応が生じると、合目的な免疫バランスが崩れ、徐々に局所の炎症反応が惹起され、本来分娩が生じない早期の妊娠時期に子宮口が開き、子宮収縮が発生して早産が生じると想定されている。またこうした反応は、単に細菌感染といった微生物が関与するだけではなく、血圧上昇や末梢血管の微小血栓形成といった「血管内皮障害」や、精神ストレス等による不眠や自律神経系の関与も指摘されている。本稿では、膈内から細菌が子宮内へ波及する上行性感染を中心に概説する。

上行性感染のプロセスは、以下となる。

- (1) 細菌性膈症 (Bacterial Vaginosis)
- (2) 子宮頸管炎
- (3) 絨毛膜羊膜炎膈炎 (Chorioamnionitis : CAM) ⇒ 切迫早産+前期破水のリスク
- (4) 羊水感染
- (5) 胎児感染・臍帯炎

上記の (1) (2) は、本来は閉鎖している

子宮頸管が局所の炎症によって徐々に開大し、時に子宮収縮もみられる段階である。特に、細菌が子宮頸管に侵入すると、好中球が局所に集まり、タンパク分解酵素であるエラスターゼによって細菌を破壊する一方、同時に周囲の結合織エラスチンも分解するので、組織の軟弱化が進行する。また、炎症物質であるプロスタグランジン (PG) が産生され、PG による局所の浮腫 (子宮頸管の開大) や子宮収縮が生じることになる。なお、ヒトのエラスターゼは 8 種類あり、膵臓では消化酵素として 6 種類が含まれ、好中球では 1 種類が存在している。

さらに子宮内へ感染が波及すると、胎児と羊水を囲む卵膜 (羊膜・絨毛膜) にも炎症が波及し、上記 (3) の「絨毛膜・羊膜炎 (CAM)」の状態となる、このレベルになると、全身的な炎症反応が表れる。そして卵膜が炎症によって破綻し、内部の羊水が流出する「前期破水」が生じる。一旦破水が生じると、上記 (4) の膈内・子宮頸管内の細菌が直接的に胎児に接触し、胎児の子宮内感染が生じて、児の予後に影響を与える。また炎症の広域化は、炎症性サイトカインの IL-6 を誘導し、同時に子宮収縮に関係するオキシトシン受容体の発現も刺激され、早産のリスクがさらに高まる事が想定されている [7]。

4. 早産バイオマーカーの応用と治療【表3】

切迫早産の原因の診断には、子宮内の局所炎

症に伴うタンパク分子が、下記のバイオマーカーとして臨床応用されている。

- (1) 好中球エラスターゼ (前述)
- (2) ヒト (癌) 胎児性フィブロネクチン (fFN)
- (3) インスリン様成長因子結合蛋白1型 (IGF-BP1*) [8]

*Insulin-like Growth Factor Binding Protein 1 [9]

fFN は、1973年にかん細胞で消失する因子として発見された糖タンパクで、その後の研究で絨毛膜でも産生される事が示され、名称もがんと胎児の両者が併用されている。生理的役割では、羊膜・絨毛膜 (胎児) と脱落膜 (母体) という遺伝子背景の異なる2種の Allograft 組織を接着させる特異な因子で、妊娠の安定化に関与すると想定されている。そして免疫学の視点からも興味深い因子である。また、妊娠22週以降の正常妊婦では子宮頸管・膣分泌物中には検出されない事から、もし膣内サンプルでfFNが検出された場合は、既に子宮内で炎症が広がり、胎児組織 (羊膜・絨毛膜) と母体組織 (脱落膜) との密着性が損なわれてる事が示唆される。すなわち妊娠の安定性が低下し、近い将来早産の可能性が高い事が想定される事になる。

IGF-BP1 は、生体内の成長因子である IGF の生理作用を調節する結合タンパクで、ヒトでは6種類 (Igf-BP1 ~ 6) があり、主として肝臓や子宮脱落膜で生合成されている。また、尿中には検出されないため、妊婦の膣内検査で IGF-BP1 が陽性の場合、上記の絨毛膜・羊

膜炎の可能性が高く、わずかな前期破水の際でも、感度と特異度は高いとされている。一方、IGF は本来の成長因子として、調節因子である IGF-BP1 と協調して胎児・胎盤の成長・発達に関与している。その際、もし母体が極端な低栄養の場合は、IGF との親和性がより高い「リン酸化 IGF-BP1」が増加し、胎児の生存を優先させるために、相対的に IGF1 作用の低下と低形成の胎盤の維持に方向性をシフトすることになる。その結果、胎児は生存するが、成長障害や母体合併症の妊娠高血圧症候群などのハイリスク妊娠に関与するとされている。

5. 新生児の B 群溶血性連鎖球菌 (GBS) 感染症

溶血性連鎖球菌 (溶連菌) は、グラム陽性の球菌 (streptococcus: S.) で、一般には皮膚・口腔内・腸管・膣内などに常在し、さらには動植物にも広く分布している。抗原の違いによって A 群・B 群 ~ Q 群まで多くの種類が有り、さらに血液培地の溶血レベルの差によって、 α (一部)・ β (完全)・ γ (非溶血) に分類される。そして、ヒトの生体に幅広く分布し、多くの疾患と関連しており、例としては、S. pyogenes (A 群・ β 型) は創部感染から劇症型溶連菌感染症の原因となり、別名「ヒト食いバクテリア」とも呼ばれている。また、肺炎の起病菌である S. pneumoniae (α 型)、口腔内の虫歯や歯周病の原因となる S. mutans (γ 型) や S. sanguis (α 型) も溶連菌の仲間である。その中で、腸管や膣で検出される B 群溶連菌 (Group B Streptococcus: GBS) は、周産期感染症として重要視されている。

表3 切迫早産・破水・絨毛膜羊膜炎 (CAM*) の診断

- ・炎症マーカー：WBC、CRP、発熱
- ・羊水：アルカリ性
⇒ pH試験紙 (リトマス紙)
- * CAM : Chorioamnionitis
 - ・好中球エラスターゼ (GEL)
 - ・ヒト (癌) 胎児フィブロネクチン (fFN)
 - ・インスリン様成長因子結合タンパク1 (IGF-BP1)
- ・治療：膣内消毒・ウリナスタチン (ミラクリッド®) 膣坐剤
リトリン (β 2刺激薬)、副作用：頻脈・肺水腫
硫酸マクネシウム、副作用；血圧下降・腱反射抑制・呼吸抑制



pH判定紙

妊娠中の膣内検査でGBSが陽性となる場合があるが、常在菌のために妊婦の自覚症状はほとんど無い。しかし、分娩時の産道で新生児に接触すると、頻度は低いながら新生児GBS感染症が発症し、急速な病状の場合は死亡するケースもあって非常に重要である。本症には、①早発型（生後7日未満）と②遅発型（生後7日以降）の2タイプがあり、早発型は生後1日でも肺炎や敗血症を発症する場合があります、特に早産や低出生体重児では注意が必要である。一旦発症すると、死亡（15%）、後遺症（6%）となり、医療トラブルに発展することもある。予防は、妊娠中に膣内GBSが陽性の場合、陣痛発来や破水の入院時に抗生剤の点滴投与を行い、併せて出生児の細菌検査を実施して対応する必要がある。また、最近の傾向として出産後3～4日目の早期退院が進む中、自宅や産後ケア施設内における遅発型GBS感染症のリスクも想定され、注意が必要と思われる。

[4] 不妊原因としての子宮内膜症と局所免疫との理解

1. 子宮内膜症（内膜症）とは

子宮内膜症（Endometriosis）は、周期的な月経を有するヒトおよび一部の高等霊長類に見られる疾患で、疾患の定義は、「子宮内膜および類似の組織が子宮内腔以外の骨盤内を中心とした部位で増殖する疾患」となっている。原因は不詳の部分が多く、学説としては、①月経血の逆流説、②体腔上皮の化成説、などが想定されている。①は、月経血中の剥離した子宮内膜細胞が、卵管を経由して腹腔内に逆流し、骨盤内を中心に生着して発症するという学説で、約100年前から指摘されている。一方、内膜症は腹腔内だけでなく稀に胸腔内にも発生し、「月経随伴性気胸」の原因となる。この場合は、上記の①説では説明が困難であり、むしろ胸膜という体腔上皮のエストロゲン依存の子宮内膜類似組織への分化が想定されている。

従って内膜症は、本来組織学的に存在しない部位に子宮内膜に類似した組織が異所性に発生し、子宮の月経に合わせて出血と炎症を繰り返す疾患と理解される。

一般的な内膜症の臨床経過では、腹腔内の初期は軽微な病巣から始まり、徐々に病態が進展

し、卵巣嚢腫（チョコレート嚢胞）や子宮筋層の腫大（子宮腺筋症）を呈すると共に、広範囲な癒着形成に発展する。臨床症状は、月経困難症・過多月経や不妊症の原因となり、進行例では手術療法が必要で、最近では低侵襲の腹腔鏡下手術が普及している。また疾患の進行程度によって、I期～IV期に分類される。治療は、初期～中期で手術適応の乏しい場合は、ホルモン療法（いわゆる低用量ピルやGnRHアゴニストによる偽閉経療法）が主体となる。

2. 不妊と細胞性免疫の新たな視点

不妊症の原因は多岐にわたるが、女性側では、排卵障害や子宮筋腫、過去の炎症などと並んで、内膜症が全体の約30%を占め、その原因は当初、卵管を含む生殖臓器の高度な癒着がメインと考えられていた。しかし、腹腔鏡による観察研究から、病巣が軽微な初期病変であっても不妊症例があり、腹水中interleukin 6 (IL-6)が高値の症例が多いという報告から、不妊の原因は炎症性の背景が示唆されていた。一方、小職は不妊症+内膜症の進行例（Ⅲ期・Ⅳ期）を中心に腹腔鏡下手術を積極的に実施した結果、腹腔内癒着が高度であっても、卵管の通過率は片側性を含めると実に95%と非常に高く、病巣の除去と癒着の剥離によって、術後1年の累積妊娠率は30%、2年後では60%に達していた。この成績は欧米の報告とも類似していた。また同時に採取した腹水のIL-6は他の報告と同じく高値であり、内膜症の不妊原因は、卵巣や卵管周囲の癒着だけではなく、むしろ炎症や異所性病変に対する免疫学的要因が主体ではないかと考えられた。

そこで、内膜症と非内膜症（子宮筋腫や良性卵巣嚢腫）の腹腔鏡下手術において、腹水と末梢血のIL-6を含む各種サイトカイン測定と、リンパ球・マクロファージ（Mc）の準網羅的なフローサイトメトリー（FCM）解析を実施した。目的は、腹水中の炎症や免疫状態が末梢血で評価可能かを検討する事であった。その結果、下記の成績が得られた。

- (1) 腹水IL-6は内膜症が非内膜症より高値であった。
- (2) 腹水中の各種プロスタグランジン(PG)は、内膜症で高値であった。

- (3) 内膜症の腹水 FCM 解析では、細胞障害性 T 細胞 (Tc1) の比率は優位に高値であったが、ヘルパー型 (Th1 および Th2) は、非内膜症と同レベルであった。
- (4) 上記 (3) の腹腔内 Tc1 の優位な傾向は、末梢血 Tc1 においても同様に観察され、この事は、腹腔内の細胞性免疫の変化を末梢血でモニタリングできる可能性が示唆された。
- (5) 腹腔鏡下手術の前後における末梢血 FCM 解析では、内膜症では術前に高値であった Tc1 分画が、術後は優位に低下する事が示された。一方、ヘルパー型 (Th1・Th2) の変化は見られなかった。また非内膜症では、術前後の Tc1 や Th1・Th2 の優位な変化は見られなかった。
- (6) 腹水中 Mc 中の IL-6 レベルは、活動性の高い内膜症では高値であった。

以上の結果、内膜症では異所性病変に対する細胞障害性 T 細胞 (Tc1) が活性化され、同時にマクロファージ (Mc) も刺激され、内膜症の局所は慢性的な炎症状態である事が明らかとなった。そして、病巣除去と癒着剥離を実施した結果、末梢血 Tc1 レベルの低下が観察され、これは免疫学的に腹腔内環境が正常化したと想定された。こうした局所の免疫学的な正常化に

よって、前述した術後 1～2 年の妊娠率が向上したと考えられた。

そこで、さらに Tc1 レベルと妊孕性との関係を検討する目的で、ART 希望の不妊症例を同一のプロトコールで ART 治療し、事前の Tc1 値と妊娠成立との関係を前向きに検討した。

その結果、低 Tc1 の症例 (男性因子や卵管性不妊) では妊娠率が高く、未治療 b の内膜症で高 Tc1 症例の妊娠率は低い結果となり、前述の内膜症性不妊と細胞性免疫との関係が強く支持された。加えて、不妊治療において、末梢血 Tc1 測定は治療成績をある程度予測できるバイオマーカーとしての役割も考えられた【表 4】 [10] [11]。

以上、内膜症の局所における細胞性免疫と妊孕性について述べてきたが、最後に、慢性炎症は同時に細胞の悪性化の要因である点も忘れてはならない。卵巣に発生する卵巣がんには多くの種類があるが、de Novo で発生し頻度が最も高い「漿液性嚢胞腺癌」は、細胞分裂が非常に活発で進展も早い、抗腫瘍薬の有効性は高い。一方、慢性炎症の内膜症から約 1% で発生し、頻度の高い「明細胞腺癌」は、反対に薬物抵抗性が高く、予後も悪い [12]。

従って、同じ悪性腫瘍であっても、今後は発

表 4 Tc1 分画解析と妊娠予後 (IVF-ET)

	子宮内膜症	卵管不妊/男性不妊	原因不明
Tc1(%)	69.5 ± 12.1*	43.1 ± 9.9	50.1 ± 17.2
Tc1/Tc2	128.2 ± 52.5	68.7 ± 22.4	75.8 ± 37.5

* p<0.05 vs. 卵管不妊 / 男性不妊

予後	Tc1 (%) / IVF-ET 治療前
Clinical pregnancy (n= 3)	42.4 *
Chemical pregnancy (n= 4)	53.1
Non pregnancy (n=17)	71.6

* p<0.05 vs. Non-pregnancy
Tc1 ; 細胞障害性 T 細胞

妊娠成立は、Tc1 低値の症例であった。

(Furuya K: Mol Cell Endocrinol, 2003)

生プロセスや組織環境の違いをゲノムやエピゲノムの観点で検討する事が重要である。さらに、今般のテーマの一つである「慢性炎症」は、局所の感染症という点では切迫早産・低出生体重児という「周産期医療」の課題であるが、同時に内膜症を代表とする「生殖と局所免疫」にも深く関与している。そして「組織環境と発がん」にも無関係とは言えないという点で、生体の生理的变化を多面的な視点で俯瞰する事が改めて重要と考えている。こうした方向性は、最近進歩が著しい人工知能 (Ai) による digital simulation research と共に、医療と畜産・繁殖生理学のさらなる相互理解と発展に大きな役割を果たすと確信している。

おわりに

今回、第 14 回家畜感染症学会にて基調講演の機会を賜り、深く感謝致します。ヒトと大型哺乳動物である家畜とでは、いろいろな違いは有りながら、生殖・周産期の生理学や免疫学では共通点も多いと思われる。講演の内容である切迫早産と局所の常在菌フローラとの関係は、生体の健康維持やプロバイオテイクスの面から、今後さらに研究が発展する領域と感じている。また、ヒトの疾患であるが、内膜症も局所の慢性炎症と捉えれば、畜産関係の先生方のお仕事に何らかのお役に立てる可能性もあるので、感謝の意を込めて終稿としたい。

第 14 回 畜産感染症学会

基調講演 総説、Reference

- [1] 2021 年 体外受精・胚移植等の臨床実施成績、日本産科婦人科学会、<https://www.jsog.or.jp/activity/art/>
- [2] 「母体血を用いた出生前遺伝学的検査 (NIPT)」指針改訂についての経緯・現状について (2022 年)、日本産科婦人科学会、<https://www.jsog.or.jp/medical/890>
- [3] 胎盤性モザイク (confined placental mosaicism : CPM) について。
日本産婦人科医会、<https://www.msn.com/ja-jp/>
- [4] 不妊症および不育症を対処とした着床前遺伝子学的検査 (PGT-A・SR)。

日本産科婦人科学会、<https://www.jsog.or.jp/medical/886>

- [5] 周産期医療について、令和 5 年度第 1 回医療政策研修会、厚労省。
<https://www.mhlw.go.jp/content/10800000/001094028>
- [6] (I) 胎児・新生児、産婦人科診療ガイドライン 2020、日本産科婦人科学会、https://www.jsog.or.jp/activity/pdf/gl_sanka_2020
- [7] Rauk P.N, Friebe-Hoffmann U, Chiao I-P, Winebrenner L.D.: Interleukin-6 Up-Regulates the Oxytocin Receptor in Cultured Uterine Smooth Muscle Cells. *Am. J. Reprod. Immunol*, 17 December 2003. <https://doi.org/10.1111/j.8755-8920.2001.450305.x> 2003.
- [8] Matsuura H, Greene T, Hakomori S; “An alpha-N-acetylgalactosaminylation at the threonine residue of a defined peptide sequence creates the oncofetal peptide epitope in human fibronectin”. *J Biol Chem*, 1989, 264: 10472-10476.
- [9] Pambet M, Sirodot F, Pereira B, Cahierc R, Delabaere A, Comptour A, Sapin V, Gallot D, : Benefits of Premaquick® Combined Detection of IL-6/Total IGFBP-1/Native IGFBP-1 to Predict Preterm Delivery. *J Clin Med*, 2023, 12: 5707. doi: 10.3390/jcm12175707. PMID: 37685773
- [10] Murakami M, Furuya K, Makimura N, Kikuchi Y, Nagata I: In-vitro Fertilization and Embryo Transfer and Cellular Immunity: Study on Cytokines and T Lymphocyte subpopulations in IVF-ET Cycles. *J. Obstet. Gynecol. Res.* 2002. <https://doi.org/10.1046/j.1341-8076.2002.t01-1-00035.x>
- [11] Furuya K, Murakami, M, Makimura N, Matsuda H, Ikou K, Saito K, Kawakami Y, Shibasaki T, Fukui U, Mizumoto Y, Tokuoka S, Nagata I, Kikuchi Y: Immunological and endocrinological studies on lymphocyte subpopulation and medical treatment for infertility in patients with endometriosis. *Mol*

Cell Endocrinol, 2003, 202 (1-2) :195-9.

- [12] Ishibashi H, Takano M, Miyamoto M, Soyama H, Matsuura H, Aoyaha T, Yoshikawa T, Kato K, Tsuda H, Furuya K: Role of endometriosis as a prognostic factor for post-progression survival in ovarian clear cell carcinoma. *Mol Clin Oncol*, 2017, 6:1027-1031

Immunological and metabolic research aspects in human pregnancy and child birth

Kenichi Furuya

Professor Emeritus
National Defense Medical College

[Abstract]

In current ART technology, the basic research of animal science and veterinary medicine has greatly contributed in clinical practice for human infertility. It is well known that biologist Edwards R. and gynecologist Steptoe P. made the world's first human pregnancy and successful birth, underwent IVF-ET procedure. Furthermore, ICSI, FET, assisted hatching, and cell culture technology are also based on many research outcomes in these fields.

This article will describe the local immune-balance and normal bacterial flora in reproductive organs during pregnancy, and introduce about "preterm labor" and "low birth weight infant (LBWI)," which are major problems in perinatal medicine. It reviews also the mechanism of preterm labor, bacterial vaginosis, and complications of LBWI, as well as recent biomarkers of preterm birth.

In addition, local inflammation and cell-mediated immunity may play an important role of infertility in patients with endometriosis, focusing mainly for cytotoxic T cell subset and profiles.

Keywords: bacterial flora, local inflammation, preterm labor, endometriosis, cell-mediated immunity