

200936096A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

胎児・新生児障害の原因となる自己抗体陽性女性の
妊娠管理指針の作成

(H21-難治-一般-041)

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 村島 温子

平成 22 年 (2010) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

胎児・新生児障害の原因となる自己抗体陽性女性の
妊娠管理指針の作成

(H21-難治-一般-041)

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 村島 温子

平成 22 年 (2010) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

- 胎児・新生児障害の原因となる自己抗体陽性女性の妊娠管理指針の作成 1
村島 温子
(参考資料 1) 二次調査 調査票
(参考資料 2) 診断基準または治療指針

II. 分担研究報告

1. 抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠中の管理状況に関する多施設調査 17
～自己抗体からの解析～
高崎 芳成
2. 抗 SS-A 抗体合併妊娠における先天性心ブロックの発症と 23
母体の臨床像および治療歴との関連に関する研究
住田 孝之
3. 胎児・新生児障害の原因となる自己抗体陽性女性の妊娠管理指針の作成 30
和氣 徳夫
4. 新生児ループスの臨床病理学的検討 37
中山 雅弘
5. 妊婦における抗 SS-A 52-kDa と抗 SS-A 60-kDa avidity 抗体に関する研究 45
宮野 章
6. 抗 SS-A 抗体と CHB 発症との関連に関する研究 54
和栗 雅子
7. 抗 SSA/Ro・SSB/La 抗体陽性妊婦の頻度と 59
胎児房室ブロック発生に関する研究
堀米 仁志
8. 抗 SSA 抗体陽性妊婦における胎児房室ブロックの発症予防、 65
早期診断、胎内治療に関する研究
前野 泰樹

9. 自己抗体関連胎児・新生児疾患の管理指針の作成に関する研究 胎児エコーによる甲状腺機能異常の診断方法の確立	71
林 聡	
10. 抗SS-A抗体陽性女性の妊娠症例の把握	78
山岸 良匡	
11. 抗SS-A抗体陽性妊娠症例におけるステロイド剤が妊娠経過 ならびに児に及ぼす影響について（自験例をもとに）	83
山口 晃史	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	87
IV. 研究成果の刊行物・別刷	91
V. 資料	295
1. 一次調査票	
2. 二次調査票	

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括研究報告書

胎児・新生児障害の原因となる自己抗体陽性女性の妊娠管理指針の作成

研究代表者 村島温子 国立成育医療センター周産期診療部母性内科医長

研究要旨

本研究の目的は、母体が保有する自己抗体が胎盤を通じて胎児へ移行して生じるとされる胎児・新生児疾患のうち、抗SS-A抗体との関連性が指摘されている新生児ループス（特に心ブロック）及び抗TSHレセプター抗体が原因と特定されている新生児バセドウ病を対象に、その実態をあきらかにし、診断基準・治療指針の作成につなげることである。

対象とした二つの疾患のうち、まず、母体の抗SS-A抗体による新生児ループス（特に心ブロック）については、全国の膠原病専門医及び産科医を対象とした一次調査を実施し、症例集積施設を明らかにすることができた。また、抗SS-A抗体と新生児ループス（特に心ブロック）との関係を明らかにするために不可欠となる、多数の症例収集（二次調査）に先立ち、詳細な調査項目を盛り込んだ調査票を作成したうえで、研究班員の所属する施設の症例調査を行い、内科および産科の立場から解析した。さらに、研究班員の専門性を生かし、病理学的手法や小児循環器学的方法による詳細な自験例解析を行い、いくつかの新しい知見を得ることができた。

次に、母体の抗TSHレセプター抗体による新生児バセドウ病については、妊娠前の母体の抗TSHレセプター抗体の価から発症を予測する方法について、甲状腺専門施設および周産期施設で経験した新生児甲状腺機能異常発症時の母体の症例解析をもとに提示することができた。また、海外で開発され、日本での普及が俟たれている、超音波（胎児エコー）で胎児の甲状腺機能を評価する方法について、その前提となる、正常値（正常リファレンス）の設定を行った。

今後は、本研究によって明らかになった集積施設を重点として症例データベースを構築し、その解析を行い、発症予測、発症予防、発症時の治療の方法を明らかにし、自己抗体陽性女性の妊娠管理指針の作成へつなげていく必要がある。

研究分担者

高崎 芳成

順天堂大学医学部膠原病内科教授

住田 孝之

筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患

制御医学専攻臨床免疫学教授

和氣 徳夫

九州大学医学研究院生殖病態生理学教授

中山 雅弘

大阪府立母子保健総合医療センター検査
科部長

和栗 雅子

大阪府立母子保健総合医療センター母性
内科副部長

堀米 仁志

筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患
制御医学専攻小児内科学准教授

前野 泰樹

久留米大学医学部小児科学准教授

林 聡

国立成育医療センター周産期診療部胎児
診療科医長

山岸 良匡

筑波大学大学院人間総合科学研究科社会
健康医学講師

山口 晃史

国立成育医療センター周産期診療部母性
内科医長

A. 研究目的

母体の保有する自己抗体が原因となつて胎児・新生児に生ずる障害は、自己抗体を保有する母体（特に妊娠前）は内科医、（妊娠中の）胎児は産科医、（出生後の）新生児は小児科医、と別々の専門家がそれぞれの立場から治療を行うことになるが、治療方法や治療時期がそれぞれ異なるうえ、症例数も少ないことから、障害の全体像やどの程度の症例があるのかといった実態の解明、治療方針の作成が困難であるという現状がある。本研究は複数の診療科の専門家が一つの班を構成し、それぞれの自験例について共通の調査票による統一的な症例調査の実施や、それぞれの専門分野における最新の知見に基づく議論を通じて、そうした困難を乗り越えようとするもので

ある。具体的には、母体の抗SS-A抗体と新生児ループス（心ブロック）の関係を明らかにするため抗SS-A抗体陽性妊娠症例の調査を行うとともに、新生児・胎児甲状腺機能異常（新生児バセドウ病）をきたす母体の臨床的および血清学的特徴を明らかにした。

B. 研究方法

A 母体の抗SS-A抗体と新生児ループス（心ブロック）の関係を明らかにするための研究

1) 一次調査：国内における抗SS-A抗体陽性妊娠症例の集積施設を明らかにするために、アンケート調査を行った。具体的には、膠原病専門医（内科）として日本リウマチ学会評議員（整形外科系を除く）が一人以上所属する施設ならびに研修指定施設、高度周産期施設（産科）として日本周産期・新生児医学会の母体・胎児研修施設宛に調査用往復ハガキを郵送した。

2) 二次調査（試行的実施）：一次調査の結果判明した症例集積施設を対象に行う症例調査がより効果的なものとなるように、その前段階として、網羅的かつ詳細な調査項目を盛り込んだ調査票を作成し、班員所属施設の自験例を対象とした症例調査を試行した。

特に、抗SS-A抗体については、可能な限り、二重免疫拡散法（DID）と酵素抗体法（ELISA）の両方を用いて測定するとともに、一部症例については、サブタイプ（52 kD/60 kD）別の抗体分析をELISAキット（MESACUP：MBL）を用いて測定するなど、かつて

ない詳細な分析を実施した。

さらに、抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠症例のうち、妊娠初期から継続的に管理することができた症例について、新生児ループス（特に心ブロック）を予防することも視野に入れステロイドを投与した症例 13 例と、非投与症例 29 例の妊娠・児の転帰について、比較分析を行った。

- 3) 病理学的解析：心ブロック症例の剖検例及び心筋生検例から得られた心筋組織について免疫組織化学的検索を行うとともに、特に剖検例については詳細な心臓病理検索を行った。さらに、抗 SS-A 抗体のプロフィールと胎盤病理学的所見との関係についても解析した。
- 4) 小児循環器学的解析：胎児エコードップラー法を用いた房室電導時間の測定について、臨床的に有用な方法を選択するため、①上大静脈上行大動脈同時血流波形、②左室流入流出血流波形、③左室流入波形の A 波幅による代用法、の 3 つの計測・比較を行った。

また、母体抗 SS-A 抗体陽性例を対象に、胎児心エコー法または胎児心磁図法を用いて胎児期の房室伝導時間等を検討するとともに、出生後の心電図所見を検討した。また、胎児の PR 時間計測方法について、胎児心エコー法で得られた値と胎児心磁図法で得られた値とを比較検討した。

B 新生児バセドウ病をきたす母体の臨床的および血清学的特徴を明らかにするための

研究

- 1) 新生児・胎児甲状腺機能異常の血清学的発症を母体の臨床的および血清学的特徴から予測するための方法を明らかにするために、甲状腺専門施設および周産期施設で経験した新生児甲状腺機能異常発症時の母体の症例解析を行った。
- 2) 胎児エコーによる甲状腺機能異常の診断方法を確立するために、妊娠 20 週、30 週の甲状腺サイズ（甲状腺周囲径）の日本人正常リファレンスを作成した。

C. 研究結果

A 母体の抗 SS-A 抗体と新生児ループス（心ブロック）の関係を明らかにするための研究

- 1) 一次調査：内科は 572 施設に調査票を送付、307 施設から回答があった（確定回収率 53.7%）。症例のある施設は 134、そのうち 10 年間で 10 例以上の症例を持つのは 14 施設であった。産科は 673 施設に調査票を送付、361 施設から回答があった（確定回収率 53.6%）。そのうち 10 年間で 10 例以上の症例を持つのは 29 施設であった（山岸）。
- 2) 一次調査で明らかになった症例集積施設を対象とした二次調査に用いる調査票に盛り込む調査項目をより適切なものとするため、二次調査に先立って、詳細な調査票の作成を行った（参考資料 1）。これを用いて 5 施設 110 例の調査票を作成し、解析した。その結果、以下の傾向が

あることが判明した。

まず、抗 SS-A 抗体陽性母体の臨床像および治療歴と新生児ループス（特に心ブロック）発症の関連については、心ブロック発症群は非発症群に比し母体が若年で、膠原病と診断されていない傾向にあった。ただし、前者では髄膜炎の既往がある症例の割合が後者に比し高かった。また、妊娠前からステロイド投与、妊娠判明後の抗凝固療法を受けている例で心ブロック発症が少ない傾向にあった。なお、心ブロックの予防も目的とする治療を行っていた症例においては、心ブロックの発症はなかった（住田）。

一方、血清学的にみると、抗 SS-A 抗体（二重免疫拡散法：DID）16 倍以上で心ブロックを発生する傾向にあった。また、52 kD 抗体価（ELISA）と 60 kD 抗体価（ELISA）とがともに高いと心ブロックのリスクが高まる傾向にあった（高崎、和栗）。

加えて、心ブロック予防目的でステロイドが投与された症例では、低出生体重児（Light For Date：LFD）の率が高い傾向にあったが、早産率に差はなかった（山口）。

3) 病理学的解析

まず、死亡・死産例すべてで、房室結節の組織は変性、壊死、線維性変化を認め、心内膜では弾性線維の増生による肥厚（心内膜線維弾性症）の所見を認めた。

また、心ブロック発症例の胎盤の

病理所見と抗 SS-A 抗体のサブタイプ（52kD, 60kD）の力価との関連について検討したところ、胎盤に血栓を認める症例において 60kD に対する抗体価が高い傾向にあった（中山）。

- 4) 小児循環器学的解析：胎児エコードップラー法における左室流入波形の A 波の幅は房室電導時間（PR 時間）の計測に近似でき、ばらつきが少ないことから、代用法として臨床的に有用である可能性が示された（前野）。また、胎児心エコー法による PR 時間よりも胎児心磁図法による PR 時間の方が長い傾向がみられた。さらに、抗 SS-A 抗体陽性母体においては、QT 時間が延長する症例がみられるなど、CHB 以外の心電図変化にも注意すべきであることが示唆された（堀米）。

B 新生児バセドウ病をきたす母体の臨床的および血清学的特徴を明らかにするための研究

- 1) バセドウ病 63 例の検討から母体の抗 TSH レセプター抗体（第一世代・コスミックⅢ）50%以上かつ TSAb（ヤマサ旧法、18%PEG）法 900%以上で、陽性感度 100%、陰性感度 95%で新生児バセドウ病の発症が予測できた（研究協力者：百溪）。
- 2) 妊娠 20 週に 25 例、妊娠 30 週に 18 例の単胎妊婦において甲状腺周囲径を測定した。その結果、妊娠 20 週の甲状腺周囲径は平均 32.3mm（SD5.0mm）、30 週の甲状腺周囲径

は平均 49.1mm (SD10.9mm) であった。なお、ヨーロッパの報告では妊娠 20 週で中央値 25mm (90%tile: 18~34mm)、妊娠 30 週で中央値 40mm (90%tile: 31~50mm) であり、日本における値はヨーロッパで報告されている値に比べ大きい傾向にあった (林)。

D. 考察

A 母体の抗 SS-A 抗体と新生児ループス (心ブロック) の関係を明らかにするための研究

妊婦における抗 SS-A 抗体陽性率は約 1% と推定されているが、そのような女性から出生する児における新生児ループスの発症率は約 10%、また、新生児ループスのうち心ブロックは約 1% と考えられることから、重篤な病態である心ブロック児は日本で多くても年間に約 100 例の発症となる。このように、発症は稀ではあるが、重篤な病態であり、その治療方法について指針の整備が長年の課題とされてきた。一方、心ブロック児を発症する可能性のある症例 (抗 SS-A 抗体陽性妊娠) は稀ではなく (しかも予め抗 SS-A 抗体が陽性であると判明していない場合も多い)、このような症例にどのような対応をしてよいのか、内科医ならびに産科医の間で診療指針の整備が待ち望まれてきた。これらの課題に答えるためには多施設共同で症例を詳細に調査する方法が有効と考えられるが、複数の専門科にまたがる病態であることや、通常の血液検査項目に入っていない抗 SS-A 抗体が陽性である症例を検索す

ることが必ずしも容易ではないことから、これまで、全国的に症例を集めるような研究はなされてこなかった。なお、抗 SS-A 抗体と心ブロックの関係については、分担研究者施設における先行研究として、約 1000 人の妊婦を対象とした調査を実施したところ、抗 SS-A 抗体陽性率は約 5% と、一般に言われている率より高かった (このこと自体は、当該施設が三次医療機関であることが影響していると考えられる) が、抗 SS-A 抗体陽性例において心ブロックを発症したものはなく、本病態についての前向き調査を実施することの難しさが改めて浮き彫りとなる結果であった。

そこで、まず、本研究においては、全国的な症例調査をより効率のよいものとするために、調査対象施設 (症例集積施設) の絞込みが重要と考え、一次調査を行った。この調査によって、抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠症例数について、その把握されているおおよその数を推定することが可能になるとともに、症例を集積している施設を明らかにすることができた。これは、今後、全国的な症例調査を計画する際に有用な研究成果となった。

次に、全国的な症例調査に用いる症例調査票を作成するのに先立ち、研究分担者施設の自験例についての詳細な症例調査 (二次調査) を行うこととした。二次調査を行うにあたっては、全国的な症例調査に用いる症例調査票に盛り込む調査項目をより適切なものとするために、ワーキンググループを 2 回開催するなど、内科、産科、小児科、検査科など、本研究班の擁する多方面の専門的な見

地から検討を重ね、最終的には、妊娠結果、妊娠歴、既往歴、抗 SS-A 抗体、他の自己抗体などのほかに治療歴まで網羅する内容となった。そして、この調査票を用いて研究分担者施設の自験例調査を行った結果、以下に挙げるものをはじめとする、いくつかの知見を得ることができた。

まず、母体の臨床像の解析では、妊娠時すでに膠原病の診断を受けている症例では心ブロックの発症は少ない傾向にあった。また、心ブロック発症群では関節痛の既往は少なく、髄膜炎の既往は多い傾向にあった。一方、原疾患に対する治療歴からみると、妊娠前からのステロイド投与や妊娠中の抗血小板薬、抗凝固薬の投与した症例で心ブロックの発症が少ない傾向にあった。しかし、これらの治療歴が心ブロック発症を抑える要因となりうるのか、それとも交絡因子であるのかについて判別するには症例数が不足しており、今後、更なる検討が必要である。

また、これまで、抗 SS-A 抗体の対応抗原のうち、52kD 抗原が新生児ループス（心ブロック）と強く関連するとの報告が主流であったが、最近 60kD 抗原との関連を示唆する研究報告が出されるようになった。本研究でも、52kD 抗原のみならず 60kD 抗原が関与している可能性が示された。しかし、この解析では平均値の検定をしており、カットオフ値を設定した上で陽性と陰性に分けて解析することで、これとは異なった結果が得られる可能性があることに留意する必要がある。なお、研究分担者施設においては、前子が心ブロックを発症した症例の

場合、心ブロックを予防することも一つの目的としたステロイドの投与が行われており、それがこの結果に大きく影響している可能性もあり、これらの症例を省いての解析も必要であろう。さらに、心ブロック児を出産した症例の母児の血清中の 52kD 抗体及び 60kD 抗体を avidity（結合力）という観点から解析したが、症例数が少なく、明確な結論を得るには至っていないため、今後、より多くの症例を対象とした解析を行う必要があるだろう。

さらに、心ブロックの予防方法については、現時点では明確な知見は得られておらず、各施設で様々な方法を模索しているところであるが、そのひとつとして試みられている母体へのステロイド投与について、その効果と安全性について行った検討では、心ブロックを含めた新生児ループスの発症を予防する可能性が示唆される一方、低出生体重児（Light For Date : LFD）も多い傾向もみられるなど、その効果と安全性についての明確な結論を出すには至っておらず、より多数の症例を解析する必要があると考えられた。

加えて、小児循環器科の立場からは、抗 SS-A 抗体陽性母体から出生した児について、胎児心エコーで異常がみられず、また、新生児心電図で PR 時間に異常がみられない場合でも、QT 時間延長の症例がみられたことから、抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠例においては、心ブロックのリスクを考慮して胎児心エコー法による胎児期の房室伝導時間の測定をするだけでなく、QT 時間延長などを考慮した出生後の心電図検査を行うことの重要性が示された。また、胎児心エコーで左

室流入波形のA波の幅を計測する方法により得られた値がPR時間に近似できることが明らかになったことは、心ブロックの早期発見、早期治療の方法を見出す手掛かりとなりうることが示された。

今後は、一次調査で明らかになった抗SS-A抗体陽性女性の妊娠症例の集積施設を対象に、研究分担者施設で試行した二次調査の結果を踏まえて精選した調査票により、より多くの症例データを収集することにより、抗SS-A抗体と新生児ループス（特に心ブロック）の関係を明らかにするための解析に有効な症例データベースを構築していく必要がある。そして、内科医、産科医、小児科医がこのデータベースを用いてそれぞれの立場から解析し、新生児ループス発症のリスク因子（及び非リスク因子）を明らかにすることによって、より具体的な抗SS-A陽性妊婦の診療指針を作成することができる。さらに、小児科医の課題として、新生児ループス児（特に心ブロック）の短期的及び長期的な予後が治療介入によってどう変化するかを明らかにすることにより、新生児ループス（特に心ブロック）を有する乳児の予後を改善する手法の開発へとつなげる必要がある。加えて、抗SS-A抗体が胎児心ブロックを引き起こすメカニズムについて、母体側、胎児側、相互関係の3つの視点から基礎的研究手法でアプローチをし、病態解明につなげていく必要がある。

B 新生児バセドウ病をきたす母体の臨床的および血清学的特徴を明らかにするための研究

母体の抗TSHレセプター抗体が胎児へ

移行して胎児ないしは新生児甲状腺機能異常を発症し、胎内死亡や心不全の原因となる症例がある。本症例も、抗SS-A抗体による新生児ループス（特に心ブロック）と同様に、発症の可能性のある症例は決して稀でないにもかかわらず、実際に発症する症例は稀であり、発症の予測方法および発症時の治療について指針の整備が期待されている。本研究では母体の抗TSHレセプター抗体の価から発症を予測する方法を提示することができた。しかし、諸制約により、TSAb（旧法）は現在では一般には使用不可能な方法となっているため、現実的な方法としては、抗TSHレセプター抗体（第一世代・コスミックⅢ）50%以上を目安として新生児バセドウ病の発症を予測し、適切な妊娠管理を行う必要がある。

胎児・新生児バセドウ病の予防ならびに治療を行うためには胎児期の甲状腺機能を評価しなくてはならない。本研究では海外で最近注目されてきている、胎児超音波による甲状腺周囲径および骨化から甲状腺機能を評価する方法を普及すべく、その正常値の設定を行った。日本は稀にみるヨード過剰摂取国で、甲状腺機能においては海外のデータを外挿することはできない。従って、この研究によって国内においても当評価法が利用できることが明らかになった。しかし、術者が変わると変動する可能性があり、施設毎、術者を同一にして施設毎の基準値を作成する必要があると考えられた。

E. 結論

自己抗体は自己免疫疾患の標識抗体とし

て重要な意味をもつばかりでなく、経胎盤的に胎児に移行して病態を引き起こすことがあり、難病の研究において「自己抗体陽性症例の妊娠」は重要なテーマである。しかし、内科、産科、小児科と異なる専門領域にまたがっているためその研究手法は未知であった。しかも、そもそも対象症例がどこで把握されているか自体が明確ではなかったが、本研究によって、症例集積施設を明らかにすることができた。また、複数の診療科の専門家が一つの班を構成し、連携しながら、それぞれの立場から取り組むことにより、希少疾患の実態を把握する研究に欠かせない全国規模の症例調査の体制を整えることができた。本研究を、複数の専門領域の研究者が協働して当該領域の研究に取り組むきっかけとし、抗 SS-A 抗体、抗 TSH レセプター抗体以外の自己抗体を含めた研究の推進が望まれる。

特に、新生児ループスや新生児バセドウ病については、母体のもつ自己抗体が原因のひとつであることは明らかであり、本研究のような臨床的手法により研究を進めるほか、発症機序等を解明するためにも、難病対策の一環として、臨床的研究のみならず基礎的研究の手法で取り組まなければならないと考える。さらに、自己免疫疾患等を発症しないまま妊娠し新生児ループス及び新生児バセドウの発症により自己抗体陽性であることが判明した症例については、将来的に自己免疫疾患等を発症する可能性が否定できず、引き続き経過観察をすることが重要であるとともに、そうした自己抗体陽性女性が妊娠前時点でなぜ自己免疫疾患等を発症しなかったのか、また、その後自己免疫疾患を発症する場合にはどのよう

なききっかけで発症するのか等を明らかにすることにより、従前より難病と位置付けられてきた自己免疫疾患等の発症機序の解明の大きな手掛かりとなりうるだろう。

いずれにしても、本研究において各分担研究者の挙げた成果をもとにして作成した「診断基準または治療指針」(参考資料2)は、これまでの混沌とした状況からの小さな一歩であるが大きな前進であると総括することができるが、今後は、症例集積施設を重点として症例データベースを構築し、詳細な解析を行うことによって、新生児ループス(特に心ブロック)や新生児バセドウ病発症のリスク、予防方法などについて明らかにすることにより、自己抗体陽性女性の妊娠管理指針の作成につなげ、さらにはより包括的な妊娠管理指針の作成へと発展させることを目指すべきである。

引用文献

Momotani Naoko: Fetal and Neonatal Thyrotoxicosis: Practical Diagnosing Methods and Treatment. 12th International Congress of Endocrinology. Lisbon, August 31-September 4, 2004.

F. 健康危険情報

該当する情報はなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hayashi T, Kaneko M, Kim KS, Eryu Y, Shindo T, Isoda T, Murashima A, Ito Y, Sago H: Outcome of prenatally diagnosed isolated congenital complete atrioventricular block

treated with transplacental
betamethasone or ritodrine therapy.
Pediatr Cardiol. 2009 ;30:35-40.

2. 宮田あかね、村島温子：母体疾患の薬物療法 膠原病合併妊娠の薬物療法. 周産期医学 2009;39:1539-1544.
3. 村島温子：特殊な状態に対する配慮 妊娠を希望する女性および妊婦. 内科 2009 ; 103 : 694-697.
4. 村島温子：“薬物療法/処方/服薬指導”のコツ 妊婦・授乳婦への薬剤投与. 治療 2009 ; 91 : 148-149.

2. 学会発表

1. 村島温子、入江聖子、他：妊娠と薬情報センター相談事例の内科的検討. 日本内科学会雑誌 2009;98:S-205. 第106回日本内科学会 2009年4月10日～12日. 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

二次調査 調査票

抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠中の管理状況に関する調査

対象：抗 SS-A 抗体が陽性とわかった状態で妊娠・出産に至った症例
 (NLE 発症後に抗 SS-A 抗体が陽性と判明したものも含みます)
 抗 SS-A 抗体の陽性判断：各施設に一任
 1 妊娠 (出産) につき 1 調査票でお願いします

<調査 ID>

<調査対象者生年月>

西暦 _____ 年 _____ 月 (以下すべて西暦)

<今回の出産の転帰>

・分娩年月 _____ 年 _____ 月 分娩時の週数：妊娠 () 週
 or 子宮内胎児死亡 (16 週以降) の場合…胎児死亡週数：妊娠 () 週

・児の情報： 性別； 女 ・ 男 () g AP score (/)

CHB； 無 ・ 有 … (診断時期； 妊娠 () 週)

⇒CHB 有の場合 (わかれば以下に記載)

診断確定時の心拍数 () 回/分

胎児水腫； 無 ・ 有

その他 の NLE の発症； 無 ・ 有

⇒その他の NLE の発症有の場合、該当する症状 (複数回答可)

皮疹 ・ 血球減少 ・ 肝機能異常 ・ その他 ()

*児に CHB を認めた場合、児の主治医名 (小児循環器科など) をお教えてください

施設名 ()

科名 ()

主治医名 () 先生

<出産歴>

○今回の出産以外の出産歴 ; 無 ・ 有 (いずれかに○)

○有の場合、その転帰を記載ください

□第一回目：分娩年月 _____ 年 _____ 月 分娩時の週数：妊娠 () 週

or 子宮内胎児死亡 (16 週以降) の場合…胎児死亡週数：妊娠 () 週

CHB ; 無 ・ 有 ・ ・ ・ (診断時期 ; 妊娠 週)

その他 の NLE の発症 ; 無 ・ 有

□第二回目 : 分娩年月 _____年____月 分娩時の週数 : 妊娠 () 週

or 子宮内胎児死亡 (16 週以降) の場合…胎児死亡週数 : 妊娠 () 週

CHB ; 無 ・ 有 ・ ・ ・ (診断時期 ; 妊娠 週)

その他 の NLE の発症 ; 無 ・ 有

□第三回目 : 分娩年月 _____年____月 分娩時の週数 : 妊娠 () 週

or 子宮内胎児死亡 (16 週以降) の場合…胎児死亡週数 : 妊娠 () 週

CHB ; 無 ・ 有 ・ ・ ・ (診断時期 ; 妊娠 週)

その他 の NLE の発症 ; 無 ・ 有

<臨床症状> (調査対象者に今までに認められたすべての臨床症状に○)

ドライアイ・ドライマウス・紅斑・紫斑・レイノー現象・発熱・関節痛

髄膜炎・間質性腎炎・間質性肺炎・肺高血圧・血栓症

その他 ()

<膠原病関連疾患>

・ 膠原病関連疾患 (診断・分類基準を満たすもの) ; 無 ・ 有

(⇒該当疾患有の場合 (複数回答可)

SjS ・ SLE ・ MCTD ・ RA ・ APS ・ その他 ())

<検査項目に関する情報> (※妊娠 15 週に一番近い時期の検査結果を優先して記入)

抗 SS-A 抗体 : _____倍 (DID) or _____U/ml (ELISA)

抗 SS-B 抗体 : 不明・陰性・陽性 ; _____倍 (DID) or _____U/ml (ELISA)

*抗 SS-A/B 抗体について各 isotype が分かる場合

60kD/SS-A : WB 法 (+・-)、ELISA () U/ml

52kD/SS-A : WB 法 (+・-)、ELISA () U/ml

48kD/SS-B : WB 法 (+・-)、ELISA () U/ml

抗核抗体 : 不明・陰性・陽性 ; _____倍 (homo・spe・nuc・Cent*・cyto)

*Cent= discrete speckled

抗 DNA 抗体/RIA : 不明・陰性・陽性 ; _____IU/ml

抗 U1 RNP 抗体 : 不明・陰性・陽性 ; _____倍 (DID) or _____U/ml (ELISA)

抗 Sm 抗体 : 不明・陰性・陽性 ; _____倍 (DID) or _____U/ml (ELISA)

抗リン脂質抗体：不明・陰性・陽性

〔⇒陽性であるものに○
抗カルシオリン抗体-IgG・抗カルシオリンβ₂GPI抗体・LAC(測定法：)〕

RF：不明・陰性・陽性； _____ IU/ml

サイトテスト：不明・陰性・陽性； _____ 倍

マイクロームテスト：不明・陰性・陽性； _____ 倍

抗サイトグロブリン抗体：不明・陰性・陽性； _____ U/ml

抗TPO抗体：不明・陰性・陽性； _____ U/ml

IgG：不明・陰性・陽性； _____ mg/dl

gM：不明・陰性・陽性； _____ mg/dl

IgA：不明・陰性・陽性； _____ mg/dl

PA-IgG：不明・陰性・陽性； _____

白血球数； _____ / μ L

血小板数； _____ 万/ μ L

<治療>

1) 妊娠判明前・・・原疾患への主な治療；無・有

・ステロイド：無・有

⇒有の場合、種類と量

・種類；PSL・リンデロン・メトロール・その他

・量；PSL換算で _____ mg/日 (最大投与量： _____ mg/日)

[ステロイドパルスの併用 無・有]

詳細記入欄：上記に追加が必要であれば下記に記載

治療内容

・免疫抑制剤：無・有

⇒有の場合、下記に記載

アザチオプリン (AZP)： _____ mg/日

シクロスポリン (CYA)： _____ mg/日

シクロオスファミド[®]内服 (CY)： _____ mg/日

シクロオスファミド[®] (IVCY)： _____ mg/回・ _____ クール

ミコフェノールモフェチル (MMF)： _____ mg/日

ミゾリビン (MZ)： _____ mg/日

タクロリムス (FK506)： _____ mg/日

- ・生物学的製剤：無 ・ 有
⇒有の場合、種類 ()
- ・抗血小板薬／抗凝固薬：無 ・ 有
⇒有の場合、該当するものに○あるいは薬剤を記載
LDA, ワーファリン, その他 ()
- ・血漿交換療法：無 ・ 有
⇒有の場合、療法の頻度と種類を記載
 - ・療法の頻度 () 回／月
 - ・療法の種類；二重膜濾過血漿交換療法・免疫吸着療法・単純血漿交換療法

2) 妊娠判明後・・・原疾患への主な治療；無・有

- ・ステロイド：無 ・ 有
⇒有の場合、種類と量
 - ・種類；PSL ・ リンデロン ・ メトロール ・ その他
 - ・量；PSL 換算で _____ mg/日 (最大投与量： _____ mg/日)
- [ステロイドパルスの併用 無 ・ 有]

詳細記入欄：上記に追加が必要であれば下記に記載

治療内容

- ・免疫抑制剤：無 ・ 有
⇒有の場合、下記に記載

アザチオプリン (AZP) : _____ mg/日

シクロスポリン (CYA) : _____ mg/日

シクロフォスファミド[®]内服 (CY) : _____ mg/日

シクロフォスファミド[®] (IVCY) : _____ mg/回 ・ _____ クール

ミコフェノールモエチル (MMF) : _____ mg/日

ミゾリビン (MZ) : _____ mg/日

タクロリムス (FK506) : _____ mg/日

- ・抗血小板薬／抗凝固剤：無 ・ 有
⇒有の場合、該当するものに○あるいは薬剤を記載
LDA, ヘパリン, その他 ()
- ・血漿交換療法：無 ・ 有
⇒有の場合、療法の頻度と種類を記載
 - ・療法の頻度 () 回／月
 - ・療法の種類；二重膜濾過血漿交換療法・免疫吸着療法・単純血漿交換療法

3) 妊娠判明後・・・児の CHB 発生予防のための治療； 無・有

・ステロイド治療：無・有

⇒有の場合、使用薬剤名と用量を記載

・使用薬剤名； _____

・用量

_____ mg/日 () 週 ～ () 週

_____ mg/日 () 週 ～ () 週

_____ mg/日 () 週 ～ () 週

・血漿交換療法：無・有

⇒有の場合、療法の頻度と種類を記載

・療法の頻度 () 回/月

・療法の種類；二重膜濾過血漿交換療法・免疫吸着療法・単純血漿交換療法

・その他の治療法：()

CHB を発症したケースのみお答えください

4) CHB に対して母体を介して行った治療； 無・有

⇒有の場合（複数可）

・ステロイド治療：無・有（治療法名； _____）

⇒有の場合、使用薬剤名と用量を記載

・使用薬剤名； _____

・用量

_____ mg/日 () 週 ～ () 週

_____ mg/日 () 週 ～ () 週

_____ mg/日 () 週 ～ () 週

・血漿交換療法：無・有

⇒有の場合、療法の頻度と種類を記載

・療法の頻度 () 回/月

・療法の種類；二重膜濾過血漿交換療法・免疫吸着療法・単純血漿交換療法

・β刺激剤 無・有

・その他の治療法：()

本調査票は以上で終了です。ご記入どうもありがとうございました。

【診断基準または治療指針】

＜新生児ループス（心ブロック）＞

妊娠前より自己免疫疾患等を有する女性には、自己抗体が陽性である場合が多い。予め、抗 SS-A 抗体が陽性であることが判明している場合もある。しかし、現時点では、抗 SS-A 抗体と新生児ループス（心ブロック）の因果関係は推定されるものの、抗 SS-A 抗体陽性女性から新生児ループスが発症する可能性が約 10%、新生児ループスのうち、とりわけ重篤な心ブロックが発症する可能性は約 1%と低い確率にとどまっている。また、心ブロック児出産の既往のある場合の確率は 15-20%と考えられている。

自己免疫疾患等の診断・治療等を通じて抗 SS-A 抗体が陽性であると妊娠前より判明している女性については、主治医である内科医は、妊娠中も当該女性の自己免疫疾患が悪化しないよう適切な治療を継続するとともに、当該女性の妊娠に関する主治医である産科医に対して新生児ループス（心ブロック）のリスクの存在を伝え注意深い観察を要請する。また、産科医は当該女性の妊娠管理中（妊婦健診等）において新生児ループス（心ブロック）の発症が疑われるような状態になった場合には、一刻を争う事態になる（子宮内胎児死亡の危険性が高い状況）場合もあることを念頭に置き、内科医と連携をとって、胎児超音波診断に熟達した医師や（母性）内科医がいる施設等へ速やかに紹介する必要がある。

一方、抗 SS-A 抗体が陽性であっても自己免疫疾患等の症状が出ない場合があり、新生児ループス（心ブロック）の発症を契機に母体の抗 SS-A 抗体が陽性であることが判明するというような症例が相当数あると推測される。そのため、産科医は、自己免疫疾患等の症状を有しない女性においても新生児ループス（心ブロック）の発症が疑われるような状態になった場合は同様に、胎児超音波診断に熟達した医師や（母性）内科医がいる施設等へ速やかに紹介する必要がある。

さらに、現時点においては、新生児ループス（心ブロック）の予防方法及び治療方法は確立していないが、胎児超音波診断に熟達した医師や（母性）内科医がいる施設等において適切な保存的治療を行うことにより予後を改善できる可能性がある。特に心ブロックについては、出生後にペースメーカーの装着等が必要となるケースが多いことから、内科医・産科医は、小児循環器の専門医と出生前より緊密に連携をとり、心ブロック児が出生直後より適切な治療を行うことができる態勢を整えておく必要がある。