

＜新生児バセドウ病＞

胎児・新生児バセドウ病の発症を予測するためには母体の抗 TSH レセプター抗体（第一世代）と TSAb（旧法）の組み合わせが有効であり、当該方法によって、陽性感度 100%、陰性感度 95%の確率で新生児バセドウ病の発症を予測することができる。

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。

なお、胎児甲状腺機能評価に関しては胎児超音波診断が有効と考えられるため、新生児バセドウ病の発症が予測される場合には、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。

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

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

～自己抗体からの解析～

研究分担者 高崎芳成 順天堂大学医学部膠原病内科教授

研究協力者 松平 蘭 順天堂大学医学部膠原病内科助教

研究要旨

母体の抗 SS-A 抗体が胎児へ移行して引き起こす難治性の病態である新生児ループス、特に完全房室ブロック (CHB) を引き起こす因子について、抗 SS-A 抗体およびその他自己抗体との関連性について検討した。CHB 陽性・陰性母体での抗 SS-A 抗体の抗体価との関連を検討したところ、抗 SS-A 抗体陽性母体 108 例中 16 例 (14.8%) で CHB がみられた。CHB 発症に関しては、母体の抗 SS-A 抗体の DID、ELISA 共に抗体価が高いほどそのリスクは高まり、また各蛋白別の特異性として ELISA にて CHB 陽性母体が全例 60kD、52kD 両者を有していたことより、52kD だけでなく 60kD の存在が関与していることが示唆された。その他の自己抗体については陽性、陰性母体での差はみられなかった。さらに、半数以上で原疾患を有さない母体より CHB を発症していたことより、抗 SS-A 抗体の存在が CHB 発症に強く関連しているものと考えられた。

A. 研究目的

母体の抗 SS-A 抗体が胎児へ移行して引き起こす難治性の病態である新生児ループス、特に完全房室ブロック (CHB) を引き起こす因子について、抗 SS-A 抗体およびその他自己抗体との関連性について検討すること。

B. 研究方法

各研究施設における診療録管理方法に従い集計されたデータをもと

に、CHB 陽性母体と CHB 陰性母体との間で、各自己抗体の関連性について検討した。CHB 陽性・陰性母体での各抗体価との関連については t 検定および χ^2 検定で検討した。

C. 研究結果

各施設より報告された抗 SS-A 抗体陽性母体 108 例中 (国立成育医療センター: 52、順天堂大学: 30、筑波大学: 6、九州大学: 20) のうち、16 例 (14.8%) で CHB がみら

れた。抗 SS-A 抗体の抗体価との関連性は、DID の抗体価の平均は CHB 陽性母体で 93.7 倍、CHB 陰性母体では 50.6 倍と CHB 陽性母体で有意に高かった ($t=2.174$)。ELISA では CHB 陽性母体で 2834.5 (U/ml)、陰性母体で 1582.9 (U/ml) と有意差はなかったが陽性母体で抗体価は高い傾向にあった。一方で、各蛋白別の特異性について解析可能な母体 (45 例) について検討したところ、ELISA で抗 SS-A/60kD が陽性母体で 91.8 と陰性母体の 53.0 に比し有意 ($t=1.74$) に高く、抗 SS-A/52kD でも陽性母体で高い傾向にあった (117.5 vs 74.9)。さらに、CHB ようせい母体では 60kD および 52kD 両者が 9 例全例で陽性であったのに対し、陰性母体では 21 例のみであった ($P<0.05$)。CHB 陽性母体では DID の抗体価は全例 32 倍以上であった。さらに陽性母体、陰性母体について DID で 32 倍以上または ELISA で 1600 (U/ml) 以上の高抗体価であった割合は、陽性母体において有意に高かった (87.5% vs 44.6%, $P=0.0015$)。抗 SS-B 抗体、抗核抗体、抗 DNA 抗体、抗 Sm 抗体、抗 U1-RNP 抗体、抗リン脂質抗体、RF については陽性、陰性母体での差はみられなかった。抗 SS-A 抗体陽性母体の原疾患の有無については、CHB 陽性母体は 10 例 (62.5%) が原疾患を有さなかったのに対し、CHB 陰性母体では 27 例 (30.4%) し

か原疾患がみられなかった ($P<0.013$)。

D. 考察

抗 SS-A 抗体の対応抗原のうち 52kD 抗原が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ている。今回の解析でも、ELISA において抗 SS-A/60kD および 52kD 両者が陽性であり、さらに 60kD が高抗体価であることが、CHB 発症に関連していることが示唆された。

E. 結論

CHB 発症に関して、抗 SS-A 抗体は DID、ELISA 共に抗体価が高いほどそのリスクは高まり、また各蛋白別の特異性として CHB 陽性母体が全例 60kD、52kD 両者を有していたこと、52kD だけでなく 60kD の存在が関与していることが示唆された。さらに、半数以上で原疾患を有さない母体より CHB を発症していたことより、抗 SS-A 抗体の存在が CHB 発症に強く関連しているものと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

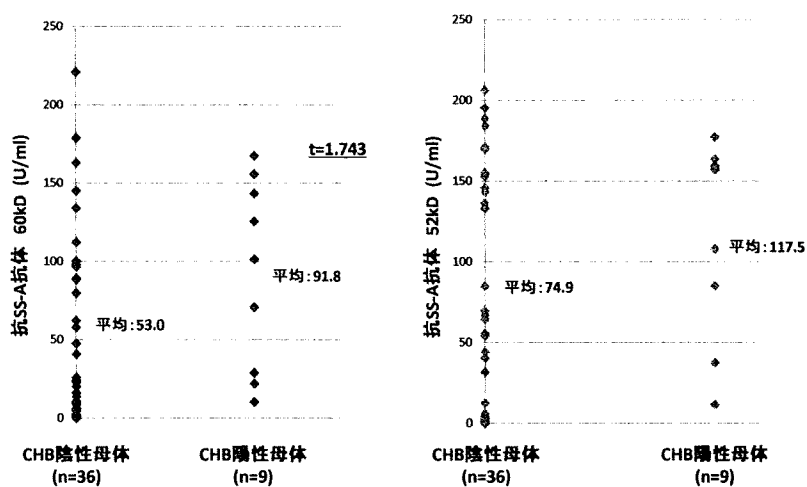
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

CHB陽性母体と陰性母体での抗SS-A抗体の 各蛋白別の特異性 -1 ~ ELISA ~



CHB陽性母体と陰性母体での抗SS-A抗体の 各蛋白別の特異性 -2 ~ ELISA ~

	抗SS-A抗体			
	60kD only	52kD only	60kD + 52kD	negative
CHB (+) (n=9)	0	0	9	0
CHB (-) (n=36)	4	2	21	9

* P<0.05

CHB陽性母体と陰性母体での抗SS-A抗体の 抗体価での検討

	抗SS-A抗体	
	DID >32 or ELISA >1600	DID <32 or ELISA <1600
CHB (+) (n=16)	14 (87.5%)	2 (12.5%)
CHB (-) (n=92)	41 (44.6%)	51 (55.4%)

* P=0.0015

CHB陽性母体と陰性母体における 原疾患の有無での検討

	原疾患	
	有	無
CHB (+) (n=16)	6 (37.5%)	10 (62.5%)
CHB (-) (n=92)	65 (70.7%)	27 (30.4%)

* P<0.013

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

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
母体の臨床像および治療歴との関連に関する研究

研究分担者 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

研究協力者 坪井洋人 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

研究要旨

抗 SS-A 抗体はシェーグレン症候群 (SS) や全身性エリテマトーデス (SLE) などの自己免疫疾患で出現する自己抗体であるが、健常人でも時に陽性となる。抗 SS-A 抗体合併妊娠では、児に新生児ループス (NLE) や先天性心ブロック (CHB) を生じることが明らかにされているが、その正確な病態や臨床像ならびに治療法や予防法はいまだ確立されていない。また、NLE や CHB から、母体の抗 SS-A 抗体の存在が明らかになる例もあり、無症候性の抗 SS-A 抗体陽性妊婦のスクリーニングや管理も課題となっている。本研究では、研究班班員の所属施設から集積された症例を解析し、抗 SS-A 抗体合併妊娠における CHB の発症と、母体の臨床像および治療歴との関連を後ろ向きに検討した。抗 SS-A 抗体合併妊娠において、CHB 発症例は非発症例と比較して、母体が若年であり、膠原病の診断を受けている症例・関節痛の合併は少なかったが、髄膜炎の合併が多かった。妊娠判明前のステロイド投与、妊娠判明後の抗血小板薬・抗凝固薬投与、CHB 予防治療が、CHB 発症抑制に有効である可能性が示唆されたが、前向き試験を含めた更なる検討が必要と考えられた。

A. 研究目的

抗 SS-A 抗体はシェーグレン症候群 (SS) や全身性エリテマトーデス (SLE) などの自己免疫疾患で出現する自己抗体であるが、健常人でも時に陽性となる。抗 SS-A 抗体合併妊娠では、児に新生児ループス (NLE) や先天性心ブロック (CHB) を生じることが明らか

かにされているが、その正確な病態や臨床像ならびに治療法や予防法はいまだ確立されていない。また児の NLE や CHB の診断を契機に、母体の抗 SS-A 抗体の存在が明らかになる例もあり、無症候性の抗 SS-A 抗体陽性妊婦のスクリーニングや管理も課題となっている。本研究では、抗 SS-A 抗体合併妊

娠における CHB の発症と、母体の臨床像および治療歴との関連を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

本研究班の研究代表者および研究分担者の所属施設から回収された「抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠中の管理状況に関する全国調査（二次調査）」調査票の症例を後ろ向きに解析した。

- 1) CHB 発症例と CHB 非発症例における、母体の出産歴および臨床的特徴を比較した。
- 2) 母体に対する妊娠判明前・判明後の治療歴、CHB 予防治療の内容と CHB 発症との関連を検討した。

C. 研究結果

1) 症例は全体で 110 例、CHB 発症例は 16 例、CHB 非発症例は 94 例であった。妊娠判明時の年齢は、CHB 発症例 29.6±3.9 歳、CHB 非発症例 33.5±4.3 歳であり、CHB 発症例が有意に若年であった ($P<0.05$)。出産歴は CHB 発症例の 5 例 (31.3%)、非発症例の 39 例 (41.5%) に認められ、そのうち CHB の既往を有したのは、CHB 発症例の 0% (0/5 例)、非発症例の 23.1% (9/39 例) であったが、いずれも有意な差は認めなかった。

母体が何らかの膠原病の診断を受けていたのは、CHB 発症例の 37.5%、非発症例の 70.2% であり、CHB 非発症例では膠原病の診断を受けている母体が有意に多かった ($P<0.05$)。

臨床所見に関しては、関節痛は CHB 発症例の 6.3% に対して、非発症例では 31.9% に認められ、非発症例で有意に高頻度であった ($P<0.05$)。また髄膜炎は CHB 発症例では 18.8% に認められたが、非発症例では 2.1% のみであり、CHB 発症例で有意に高頻度であった ($P<0.05$)。他の臨床所見に関しては、CHB 発症例と非発症例で有意な差は認められなかった。(表 1)

2) 母体に対する妊娠判明前の治療に関しては、CHB 発症例と比較して、非発症例ではステロイド投与歴あり、免疫抑制薬投与歴あり、抗血小板薬・抗凝固薬投与歴ありの頻度が高い傾向であったが、有意差は認められなかった。

妊娠判明後の治療に関しては、CHB 発症例と比較して、非発症例ではステロイド投与、抗血小板薬・抗凝固薬投与の頻度が高かったが、有意差は認めなかった。母体に対する CHB 予防治療に関しては、CHB 発症例の 6.3%、非発症例の 19.1% で施行され、CHB 非発症例で多く施行されていたが、有意差は認めなかった。(表 2)

妊娠判明前にステロイド投与を受けていた母体 (46 例) では CHB 発症率は 8.7%、受けていない母体 (64 例) では 18.8% であったが、有意差は認めなかった。妊娠判明前にステロイド投与を受けていた母体 46 例のうち、ステロイド最大投与量が判明した 43 例について、大量 ($PSL>30\text{mg/日}$ あるいはステロイドパルス)、中等量以下 ($PSL30\text{mg/日}$ 以下) の 2 群に分けて CHB 発

症率を比較した。ステロイド大量の方が、CHB 発症率は低かったが、有意差は認めなかった。(図 1)

妊娠判明後 18 例の母体に対して、抗血小板薬・抗凝固薬の投与が行われていた(低用量アスピリン 14 例、低用量アスピリン+ヘパリンの併用 3 例、ヘパリン単剤 1 例)。抗血小板薬・抗凝固薬投与群では CHB の発症は 0% (0/18 例)、投与なし群では 17.4% (16/92 例)であったが、有意差は認めなかった ($P=0.07$)。なお、今回の検討症例で抗リン脂質抗体症候群 (APS) の診断を受けていた症例は 2 例のみで、2 例とも CHB 非発症例であった。また 2 例とも妊娠判明後低用量アスピリンの投与が行われていた。(図 2)

妊娠判明後 19 例の母体に対して、CHB 予防治療が行われていた (DFPP のみ 4 例、ステロイド投与のみ 14 例、DFPP+PSL1 例)。ステロイド投与は合計 15 例で施行され、内訳はリンデロン 12 例 (平均最大投与量 2.0mg/日)、PSL3 例 (10mg/日 1 例、20mg/日 2 例)であった。CHB 予防治療施行群では CHB の発症は 5.3% (1/19 例)、非施行群では 16.5% (15/91 例)であったが、有意差は認めなかった。CHB 予防治療施行群で CHB を発症した 1 例は、DFPP と PSL10mg/日併用療法であった。(図 3)

D. 考察

CHB 発症例と CHB 非発症例における出産歴の比較では明らかな差は認められなかった。抗 SS-A 抗体陽性母体の第 2 子は、第 1 子よ

りも CHB の発症が高くなり、CHB 児の次子に CHB が発症する可能性は 15%前後、第 1 子が無症状でも、第 2 子の NLE 発症リスクは高率 (約 20%) であると報告されているが 1)、今回の検討ではそのような傾向は見出せなかった。

臨床所見では、CHB 発症例は CHB 非発症例と比較して、有意に若年であり、膠原病の診断を受けている母体は少数であった。また CHB 発症例では関節痛の合併が有意に少なく、髄膜炎の合併が有意に多かった。CHB 発症例で膠原病の診断例、関節痛の合併が有意に少なかった原因の一つとして、症例選択のバイアスの可能性も考えられる。今回の症例集積では、児の NLE・CHB 発症後に母体の抗 SS-A 抗体陽性が判明した症例も含まれるため、CHB 発症例には無症状の抗 SS-A 抗体陽性妊婦が集積する可能性がある。なお、NLE 児を出産した抗 SS-A/B 抗体陽性妊婦の 1/3 は無症状であると報告されている。2) 髄膜炎に関しては、膠原病関連の髄膜炎と関連する自己抗体として抗 RNP 抗体が知られているが、今回の検討では抗 RNP 抗体未検例も多く、抗 RNP 抗体と CHB 発症の関連について十分な解析は行えなかった。

妊娠判明前の母体へのステロイド投与歴、特にステロイドパルス療法を含む大量療法は、CHB 発症を抑制している可能性が示唆されたが、統計学的には有意ではなかった。妊娠判明後に抗血小板薬・抗凝固薬を投与した群では、非投与群と比較して、CHB の発症が少なかったが、統計学的には

有意ではなかった。また、CHB 予防治療（ステロイド、DFPP）施行群では、非施行群と比較して、CHB の発症が少なかったが、統計学的に有意ではなかった。今回の検討では、妊娠判明前のステロイド投与、妊娠判明後の抗血小板薬・抗凝固薬投与、CHB 予防治療が、CHB 発症抑制に有効である可能性が示唆されたが、更なる検討が必要と考えられた。

治療内容と CHB 発症の関連に関しては、より多数例での解析と前向き試験の実施が必要と考えられた。

E. 結 論

抗 SS-A 抗体合併妊娠において、CHB 発症例は非発症例と比較して、母体が若年であり、膠原病の診断を受けている症例・関節痛の合併は少なかったが、髄膜炎の合併が多かった。

妊娠判明前のステロイド投与、妊娠判明後の抗血小板薬・抗凝固薬投与、CHB 予防治療が、CHB 発症抑制に有効である可能性が示唆されたが、前向き試験を含めた更なる検討が必要と考えられた。

F. 文 献

1. Shinohara K, Miyagawa S, Fujita T, Aono T, Kidoguchi K . Neonatal lupus erythematosus: results of maternal corticosteroid therapy. *Obstet Gynecol.* 93: 952-957, 1999.
2. Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Predicting autoimmune congenital heart block: is it feasible and how? *Rheumatology.* 46: 1221-1222, 2007.

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ito, I., Kawasaki, A., Ito, S., Kondo, S., Sugihara, M., Horikoshi, M., Hayashi, T., Goto, D., Matsumoto, I., Tsutsumi, A., Takasaki, Y., Hashimoto, H., Matsuta, K., Sumida, T., and Tsuchiya, N., Replication of association between FAM167A(C8orf13)-BLK region and rheumatoid arthritis in a Japanese polylation. *Ann. Rheum. Dis.* (in press).
2. Suzuki, T., Ito, S., Handa, S., Kose, K., Okamoto, Y., Minami, M., Sugihara, M., Horikoshi, M., Tsuboi, H., Hayashi, T., Goto, D., Matsumoto, I., and Sumida, T. New low-field extremity MRI, compacTscan: comparison with whole body 1.5 tesla conventional MRI. *Mod. Rheumatol.* (in press).
3. Segawa, S., Goto, D., Yoshiga, Y., Sugihara, M., Hayashi, T., Chino, Y., Matsumoto, I., Ito, S., Ito, S., and Sumida, T. Inhibition of transforming growth factor- β signalling attenuates interleukin (IL)-18 plus IL-2-induced interstitial lung disease in mice. *Clin. Exp. Immunol.* Epub 2010 Jan 19
4. Iwanami, K., Matsumoto, I., Tanaka, Y., Inoue, A., Minami, R., Hayashi, T., Goto, D., Ito, S., Nishimura, Y., and Sumida, T. Altered peptide ligands inhibit arthritis induced by glucose-6-phosphate isomerase peptide. *Arthritis Res. Ther.* 11:R167, Epub 2009 Nov 9
5. Wang, Y., Ito, S., Chino, Y., Goto, D., Matsumoto, I., Murata, H., Tsutsumi, A., Uchida, K., Usui, J., Yamagata, K., and Sumida, T. Laser microdissection-based analysis of cytokine balance in the kidneys of patients with lupus nephritis. *Clin. Exp. Immunol.* 159:1-10, 2010

6. Inoue, A., Matsumoto, I., Tanaka, Y., Iwanami, K., Goto, D., Ito, S., and Sumida, T. Tumor necrosis factor alpha-induced adipose-related protein expression in experimental arthritis and in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheu. Ther.* 11:R118, Epub 2009 Aug 6

7. Tanaka-Watanabe, Y., Matsumoto, I., Iwanami, K., Inoue, A., Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A., and Sumida, T. B cells play a crucial role as antigen-presenting cells and collaborate with inflammatory cytokines in glucose-6-phosphate isomerase-induced arthritis. *Clin. Exp. Immunol.* 155: 285-294, 2009.

8. Ito, I., Kawasaki, A., Ito, S., Hayashi, T., Goto, D., Matsumoto, I., Tsutsumi, A., Hom, G., Graham, R.R., Takasaki, Y., Hashimoto, H., Ohashi, J., Behrens, T.W., Sumida, T., and Tsuchiya, N. Replication of the association between the C8orf13-BLK region and systemic lupus erythematosus in a Japanese population. *Arthritis Rheum.* 60: 553-558, 2009.

9. Kawaguchi, Y., Wakamatsu, E., Matsumoto, I., Nishimagi, E., Kamatani, N., Satoh, T., Kuwana, M., Sumida, T., and Hara, M. Muscarinic-3 acetylcholine receptor autoantibody in patients with systemic sclerosis: contribution to severe gastrointestinal tract dysmotility. *Ann. Rheum. Dis.* 68: 710-714, 2009,

10. Suzuki, T., Ito, S., Handa, S., Kose, K., Okamoto, Y., Minami, M., Hayashi, T., Goto, D., Matsumoto, I., and Sumida, T. A new low-field extremity magnetic resonance imaging and proposed compact MRI score: evaluation of anti-tumor necrosis factor biologics on rheumatoid arthritis. *Mod. Rheumatol.* 19:358-365, 2009.

11. Wakamatsu, E., Matsumoto, I., Yoshiga,

Y., Iwanami, K., Tsuboi, H., Hayashi, T., Goto, D., Ito, S., and Sumida, T. Altered peptide ligands regulate type II collagen-induced arthritis in mice. *Mod. Rheumatol.* 19:366-371, 2009.

12. Segawa, S., Goto, D., Yoshiga, Y., Hayashi, T., Matsumoto, I., Ito, S., and Sumida, T. Low levels of soluble CD1d protein alters NKT cell function in patients with rheumatoid arthritis. *Int. J. Mol. Med.* 24:481-486, 2009.

13. Horikoshi, M., Ito, S., Ishikawa, M., Umeda, N., Kondo, Y., Tsuboi, H., Hayashi, T., Goto, D., Matsumoto, I., and Sumida, T. Efficacy of mizoribine pulse therapy in patients with rheumatoid arthritis who show a reduced or insufficient response to infliximab. *Mod. Rheumatol.* 19: 229-234, 2009.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 CHB発症例と非発症例における母体の出産歴・臨床的特徴

	CHB発症 (N=16)	CHB非発症 (N=94)	P値
年齢(歳)	29.6 ± 3.9	33.5 ± 4.2	P<0.05 *
出産歴(%)	31.3	41.5	N.S **
CHB児の出産歴(%)	0 (0/5)	23.1 (9/39)	N.S **
膠原病診断(%)	37.5	70.2	P<0.05 **
SS診断(%)	25.0	37.2	N.S **
乾燥症状(%)	25.0	33.0	N.S **
紅斑(%)	0	20.2	N.S **
紫斑(%)	6.3	2.1	N.S **
レイノー現象(%)	0	7.4	N.S **
発熱(%)	18.8	20.2	N.S **
関節痛(%)	6.3	31.9	P<0.05 **
髄膜炎(%)	18.8	2.1	P<0.05 **
間質性腎炎(%)	0	2.1	N.S **
間質性肺炎(%)	0	3.2	N.S **
肺高血圧(%)	0	0	N.S **
血栓症(%)	0	0	N.S **

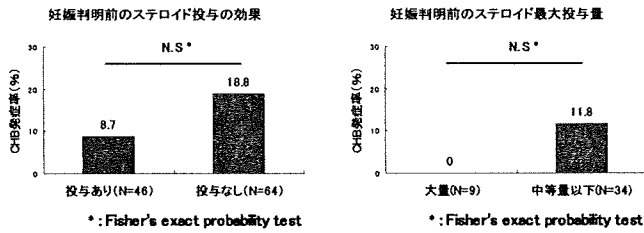
*: Mann-Whitney's U-test ** : Fisher's exact probability test

表2 母体に対する治療内容の比較

	CHB発症 (N=16)	CHB非発症 (N=94)	P値
妊娠判明前			
ステロイド投与歴(%)	25.0	44.7	N.S *
免疫抑制薬投与歴(%)	0	11.7	N.S *
生物学的製剤投与歴(%)	0	1.1	N.S *
抗血小板・凝固薬投与歴(%)	0	10.6	N.S *
妊娠判明後			
ステロイド投与(%)	18.8	43.6	N.S *
免疫抑制薬投与(%)	0	0	N.S *
抗血小板・抗凝固薬投与(%)	0	19.1	P=0.07 *
CHB予防治療(%)	6.3	19.1	N.S *

*: Fisher's exact probability test

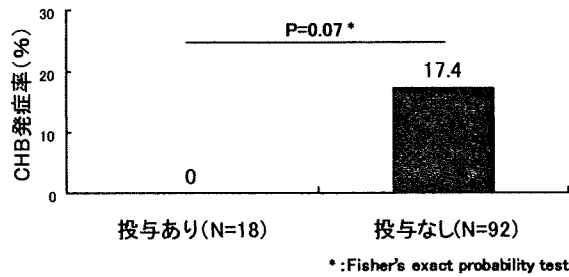
図1 妊娠判明前のステロイド投与の効果



妊娠前にステロイド投与を受けていた母体ではCHB発症率は8.7%、受けていない母体では18.8%であったが、有意差は認めなかった。

妊娠前にステロイド投与を受けていた母体46例のうち、ステロイド最大投与量が判明した43例について、大量(PSL>30mg/日あるいはステロイドパルス)、中等量以下(PSL30mg/日以下)の2群に分けてCHB発症率を比較した。ステロイド大量の方が、CHB発症率は低かったが、有意差は認めなかった。

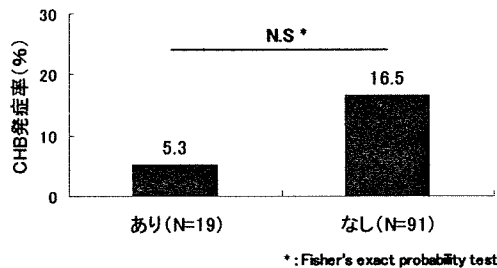
図2 妊娠判明後の抗血小板・抗凝固薬投与の効果



妊娠判明後18例の母体に対して、抗血小板薬・抗凝固薬の投与が行われていた。(低用量アスピリン14例、低用量アスピリン+ヘパリンの併用3例、ヘパリン単剤1例)

抗血小板薬・抗凝固薬投与群ではCHBの発症は0% (0/18例)、投与なし群では17.4% (16/92例)であったが、有意差は認めなかった (P=0.07)。

図3 妊娠判明後のCHB予防治療の効果



妊娠判明後19例の母体に対して、CHB予防治療が行われていた。(DFPPのみ4例、ステロイド投与のみ14例、DFPP+PSL1例)

ステロイド投与: 合計15例

リンデロン12例(平均最大投与量2.0mg/日) PSL3例(10mg/日1例、20mg/日2例)

CHB予防治療施行群ではCHBの発症は5.3% (1/19例)、非施行群では16.5% (15/91例)であったが、有意差は認めなかった。CHB予防治療施行群でCHBを発症した1例は、DFPP+PSL10mg/日併用療法であった。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

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

研究分担者 和氣 徳夫 九州大学医学研究院 生殖病態生理学教授
研究協力者 福嶋恒太郎 九州大学病院 総合周産期母子医療センター講師
藤田 恭之 九州大学病院 総合周産期母子医療センター助教
湯元 康夫 九州大学病院 産科婦人科助教
穴見 愛 九州大学病院 産科婦人科医員

研究要旨：

抗 SS-A 抗体陽性妊婦は年間 1 万例と推測されるが、その児に心ブロックが発症する確率は 1%と稀で、単施設での経験に基づく診療は不可能であり、臨床現場から診療指針の作成が望まれてきた。

本研究は、児に不可逆的な障害を残す可能性の高い抗 SS-A 抗体による新生児ループス(特に心ブロック)を対象とし、経験の多い施設の内科医、産科医、小児科医が共同で研究し、母体ならびに胎児の管理に関する指針を導き出すことを目的とし、本年度は初年度として、症例の集積している施設を中心に、どのような母体から新生児ループス(心ブロック)が発症するか、心ブロックの診断・治療はどのように行われているかについて行われた調査について、産科的視点から検討を加えた。その結果、1) 抗 SS-A 抗体陽性妊婦のうち 膠原病と診断されていた群の中で、妊娠前から治療していた群では未治療群に比し、心ブロックの発症率が高い傾向にあったこと、PSL 投与量と心ブロック発症との間には明らかな関連性はなかったこと、2) 抗体価と心ブロック発症との間に明らかな関連性は認められなかったこと、3) 心ブロック予防目的のステロイド投与は有効な可能性があること、4) 心ブロック発症後に母体の抗 SS-A 抗体陽性が判明し、膠原病の診断がつかないケースが多いこと、が分かった。と同時に、今回の考察からさらに多角的な視点からの検討の必要性が示唆され、それは複数科が共同で研究を進めていくことで今後の検討内容をより深められると考えられた。

A. 研究目的 引き起こす難治性の病態である新生児ループスの実態を明らかにし、抗母体の自己抗体が胎児へ移行して

SS-A 抗体陽性女性の妊娠中の管理(診断・治療)の指針を作成することが本研究の目的である。この目的に沿い、本年は初年度として、産科的に母体の妊娠前ならびに妊娠中の病状と児の罹病との関与について検討することとした。

B. 研究方法

対象は 4 施設(国立成育医療センター、順天堂大学病院、筑波大学病院、九州大学病院)における抗 SS-A 抗体陽性妊婦例 118 症例とした。

118 症例の抗 SS-A 抗体陽性妊娠例を抗 SS-A 抗体陽性の判明の契機、ならびに母体原疾患に対する治療の有無により 7 群(A~G 群)に分類した(図表 1)。

母体の抗体価、胎児心ブロック(CAVB) 予防目的のステロイド投与の有無、胎児 CAVB の発生率、発症した胎児 CAVB に対する胎内治療の有無について検討を行った。

統計学的検定は、カイ 2 乗検定を用いておこなった。

なお、本研究は、九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会の承認(承認番号 21-71) を得て行った。

C. 研究結果

1、膠原病と診断されていた症例(A~D 群)のうち、妊娠前から膠原病に対する治療を受けており、引き続き妊娠後も治療を受けていたものを A 群とし、症例は 43 例あった。そのうち新生児ループス(NLE)を発症した症例を 1 例、

胎児 CAVB(CAVB)を発症した症例を 6 例認めた。A 群での CAVB 発症率は 14% (6/43)であった。同じく膠原病と診断されていた症例のうち、妊娠前は膠原病に対する治療を受けていたが妊娠判明後に治療を中止した症例を B 群とし、症例は 4 例であった。そのうち NLE 発症症例はなく、CAVB を発症したのは 4 例で、発症率は 25% (1/4)であった

膠原病と診断された症例のうち妊娠前から膠原病に対する治療を受けておらず、妊娠判明後も治療が行われなかった症例を C 群とし、症例は 39 例あった。そのうち NLE 発症を 3 例、CAVB 発症を 2 例認めた。CAVB 発症率は 5% (2/39)であった。膠原病と診断されていた症例のうち妊娠前から妊娠判明後においても膠原病に対する治療を受けていなかった症例を D 群とし、症例は 2 例であった。この群では NLE、CAVB いずれの発症も認めなかった。膠原病とは関係なく、前回までの妊娠時で児に NLE または CAVB を認めたことから検索したところ母体が抗 SS-A 抗体陽性であることが判明した症例を E 群とし、症例は 5 例であった。このうち NLE、CAVB いずれも発症を認めなかった。今回の妊娠時に胎児に CAVB を発症したことから母体が抗 SS-A 抗体陽性であることが判明した症例を F 群とし、症例は 10 例であった。この群での CAVB 発症率は 100%となる。母体の習慣流産や身体所見、胎児に IUGR を認めたことなどから検索したところ母体が抗 SS-A 抗体陽性であることが判明した症例を G 群とし、

症例は 15 例あった。そのうち NLE、CAVB 発症症例は認めなかった。

特に膠原病と診断されていた症例 (A~D 群) において、妊娠前から膠原病に対して治療あり群 (A, B 群) での CAVB 発症率は 15% (7/47)、治療なし群 (C, D) での発症率は 5% (2/41) であり、妊娠前から治療を受けていた群で発症率は高い傾向にあった。

2、A~G 群の各群における抗 SS-A 抗体価と CAVB (○) ならびに NLE (■) 発症との関係を図表 2 に示す。膠原病と診断され妊娠前から治療を受けていた A 群においては抗体価が高いと罹患率が高くなる傾向があるが、今回の妊娠時に胎児が CAVB を指摘されたことを契機に抗 SS-A 抗体陽性が判明した F 群における抗体価は様々であり、少なくとも全症例を一群とした検討では、抗体価と児の罹患率に関しては明らかな関連は認めなかった。一方、抗体価 16 倍以下の症例では児に CAVB の発症は認めなかった。

3、膠原病と診断されていた症例 (A~D 群) での母体膠原病治療目的のプレドニン (PSL) 投与量と CAVB 発症との関連性について検討を行った。今回は妊娠時の膠原病の病勢が PSL 投与量として反映されるのではないかと考え、さらに PSL 投与量を 20mg/日未満と 20mg/日以上で区別した。その結果を図表 3 に示す。A、B 群で CAVB を発症した症例は 6 例で、PSL 投与量が 20mg/日以上以上の症例は 4 例、20mg/日未

満の症例は 2 例であった。CAVB を発症しなかった症例は 41 例であり、PSL 投与量が 20mg/日以上以上の症例は 17 例、20mg/日未満の症例は 24 例であった。この症例分布においてカイ 2 乗検定を行ったが結果は $P=0.35$ であり、PSL 投与量 (20mg/日以上) と CAVB 発症との間には明らかな関連は認めなかった。

4、胎児への治療の有無と児の予後に関しての検討を行った (図表 4)。CAVB 予防目的に妊娠中に母体にステロイド投与を行った症例は 18 例 (17% : 全体数を今回妊娠時の CAVB 発症で抗 SS-A 抗体陽性が判明した症例 10 例 (F 群) を除く) であった。投与薬剤はリンデロンが 16 例、PSL が 2 例であった。児の予後として CAVB 発症例は認めず (発症率 0%)、NLE 発症が 1 例 (発症率 6%) であった。CAVB 発症した 18 症例のうち、胎内治療が行われた症例は 13 例 (72%) あり、治療内容はリンデロン投与が 11 例、PSL 投与が 1 例、血漿交換が行われた症例が 1 例であった。

D. 考察

1、膠原病と診断されていた群の中で、妊娠前から治療していた群では未治療群に比し、CAVB の発症率が高い傾向にあった。PSL 投与量と CAVB 発症との間には明らかな関連性はなかった。今回の検討では、妊娠時の膠原病の病勢が PSL 投与量に反映されると考え PSL 投与量で発症率の検討を行ったが、内科的側面からの詳細な膠原病病勢

の評価が不十分であり、また投与量を20mg/日のほかの量でも検討を行うなど母体の妊娠時における病勢を踏まえた再検討が必要である。

2、抗体価と CAVB 発症との間に明らかな関連性は認められなかった。しかし、膠原病と診断され妊娠前から治療を受けていた群においては抗体価が高いと罹患率が高くなる傾向があり、反面、抗体価 16 倍以下の症例は CAVB 発症がないことなど、一定の条件下で予後因子となる可能性も示唆された。本年度に収集された抗 SS-A 抗体価は、測定時期や方法、結果表記にばらつきがあることから、これを補正した上での検討が必要である。逆に、今後前向きな検討を行うことを考えれば、各施設における測定法の統一が課題であると考えられる。

3、CAVB 予防目的にステロイド投与を受けた 18 例中に CABV 発症は認めなかったことから、予防目的のステロイド投与は有効な可能性があるが、施設間でのステロイド投与におけるプロトコルの統一などが必要である。

4、CAVB 発症後に母体の SS-A 抗体陽性が判明し、膠原病の診断がつかないケースが多いことが今回の調査で明らかとなり、今後この集団のピックアップについての対策が必要である。

E. 結論

本年度は 4 施設、CAVB 発症症例 18 症例を含む SS-A 抗体陽性症例 118 例について、後方視的な検討を行った。一定の規模の症例数ではあるが、本研究の目的である全症例に対するカバー率としては十分とは言えず、今後、症例を追加していく必要がある。一方、4 施設の検討でも、測定法や治療法、また、診療科毎に保有している情報の量ならびに密度は異なり、施設間、診療科間のバイアスが詳細な検討を行う上での障害となることも示唆された。同時にこのことは、複数の診療科の異なる視点から母体の病状と児の罹病の関与について検討することで、これまでに与えることができなかった知見を生じる可能性を示すものでもとも考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

【図表の説明】

図表 1 : SS-A 抗体陽性妊婦の背景と胎児罹病率

SSA 抗体陽性妊婦 118 例を診断契機、ならびに治療状況により 7 群に分類し、児の罹病率を示した。NLE : 新生児ループス、CAVB : 胎児心ブロック

図表 2 : 各群別の SS-A 抗体価と児の罹病との関係

A~G 群の各群における抗 SS-A 抗体価と CAVB ならびに NLE 発症との関係を示した。

NLE (■) : 新生児ループス、CAVB (○) : 胎児心ブロック

図表 3 : 膠原病と診断されていた症例での母体治療目的の PSL 投与量と CAVB 発症との関連
膠原病と診断されていた症例 (A~D 群) での母体膠原病治療目的の PSL 投与量 (PSL 投与量を 20mg/日未満と 20mg/日以上で区別) と CAVB 発症との関連性について示した。

CAVB : 胎児心ブロック、PSL : プレドニン

図表 4 : 胎児への治療の有無と児の予後

CAVB 予防目的に妊娠中に母体にステロイド投与を行った症例数、その投与薬剤、また CAVB 発症した症例で胎内治療が行われた症例数、その治療内容について示した。

NLE : 新生児ループス、CAVB : 胎児心ブロック、PSL : プレドニン