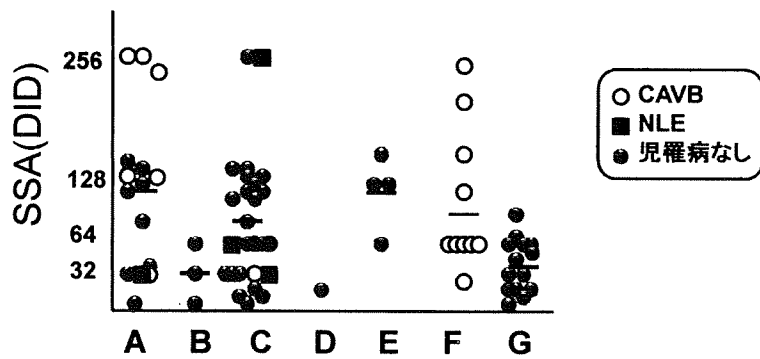


SS-A抗体陽性妊婦の背景と胎児罹病率

群	診断契機	母体疾患への治療		症例数	既往妊娠 NLE/CAVB	現妊娠 NLE	現妊娠 CAVB	CAVB 発症率
		妊娠前	妊娠後					
A	膠原病	あり	あり	43	0	1	6	14%
B	膠原病	あり	-	4	0	0	1	25%
C	膠原病	-	-	39	1	3	2	5%
D	膠原病	-	あり	2	0	0	0	-
E	既往妊娠 NLE/CABV	-	-	5	5	0	0	-
F	現妊娠 CABV	-	-	10	0	0	10	100%
G	その他の 妊娠合併症	2	6	15	0	0	0	-

図表1

各群別のSS-A抗体価と児の罹病との関係



*B群に1例抗体価不明のCAVBあり

図表2

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

PSL投与量(mg/日)	CAVB 発症例 (n=6)	非発症例 (n=41)
PSL \geq 20	4	17
0 < PSL < 20	2	24

PSL: プレドニン、P=0.35

図表3

胎児への治療の有無と児の予後

CAVB予防目的のステロイド投与

症例数 18例(17%)(n=108) (現妊娠CAVB発症での診断例10例を除く)

治療法: リンデロン 16例、PSL 2例

予後: CABV 0例(発症率 0%)、NLE 1例(発症率 6%)

CAVB発症後の胎内治療

症例数 13例(72%)(n=18)

治療法: リンデロン 11例、PSL 1例、血漿交換 1例

予後: 未検討(今後、小児科グループで検討予定)

図表4

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

新生児ループスの臨床病理学的検討

研究分担者 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
研究協力者 宮野 章 大阪府立母子保健総合医療センター検査科主任

研究要旨：

今年度は以下の2点につき検討した。

- 1.当センターの A-V ブロック症例の剖検例及び心筋生検例につき、病理学的解析及び出産時の胎盤病理解析を行った。心臓の伝導系の病理で検索された全例で広汎な強い線維化を呈していた。心内膜、一部の心筋においては線維弾性症の合併が多く認められた。凍結材料での検索で、IgG の沈着が認められた。胎盤の病理所見と SS-A(52KB, 60KB)との関連において、anti-52KB 陽性の患者において、胎盤の血栓症と有意な相関が見られた。
- 2.当センターの A-V ブロック症例の SS-A(52KB, 60KB)の測定および avidity 解析を行った。この成果については、別途論文を掲載（宮野章、中山雅弘）。

A. 研究目的

先天性 A-V ブロックの原因に関して、特に完全房室ブロックにおいては、その大部分が母体の SS-A 抗体の関連が示唆されているが、SS-B 抗体や 52KD, 60KD 分画との関連については、未だ解明に至らず国内外の専門家によって研究がなされている。A-V ブロックの発生に関しても刺激伝導系の障害とされているが、心筋病変の関与も示唆されており、その詳細な病理学的解析は少ない。剖検例での心臓の病理組織学的検索は発生メカニズム研究の基本である。

胎盤の病理検査は、母児の接点を後方視的にも検索できる重要なものである。母体の抗体移行のメカニズムに

関しても胎盤の検索から得られる情報は大きい。当センターでは、30年間の胎盤病理に関する蓄積があり、これらのデータと A-V ブロック、新生児ループスとの関連の検討を行う。

当科では以前より、SS-A (52KD) が A-V ブロックに関与し、SS-A (60KD) が新生児ループスに関与すると考えているが、この仮説が正しいか今回の母児の血清学的検討でも立証していきたい。更に、avidity に関しては研究も乏しく、今回多数の検体で発症予測の検討を行いたい。

B. 研究方法

当センターにおいて、心臓の病理学的検索が可能であった 12 例を検討し

た。生存例は7例、死亡例は4例、死産例が1例であった(表1)。生存例でのフォローアップ期間は、3歳から24歳、死亡例の時期は新生児から15歳であった。死産例は、28週で胎内死亡(体重 1106g)となった症例である。

凍結材料が得られた心筋組織において、IgG, IgM, IgA, C3, fibrinogen に対する免疫組織化学的検索を行った。

胎盤の病理とともに、SS-A 抗体の検討が行えた症例は119例であった。これらの詳細な胎盤病理所見(当科では、胎盤検索チェックリストを用いて、全例の胎盤を肉眼的に検索し、必要な症例には組織所見を施行している)とSS-A (52KD、60KD)の比較検討を行った。

C. 研究結果

1. 死亡・死産の全例で、刺激伝導系の検索を行ったが、全ての例で、房室結節の組織は広汎な刺激伝導系組織の変性・壊死・線維性変化を来していた。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)の所見が顕著であった(図1)。死産例においても胎生28週にもかかわらず、同様に広汎な変性・壊死が認められた(図2)。凍結材料での検索で、IgG, IgA等の沈着が認められた(図3)。

2. 胎盤の病理所見とSS-A(52KB, 60KB)との関連において、thrombosis陰性78例の60KDの値は 43.2 ± 65.8 に対して、陽性41例は 71.4 ± 81.6 と有意に高値を示した。52KB陽性の患者に

おいては、胎盤の血栓症と有意な相関は見られなかった(図4)。胎盤のその他の異常所見とSS-A抗体の程度には関連は見られなかった。

D. 考察

先天性房室ブロックは、SS-A、SS-B抗体陽性者の2-5%に発生するといわれている^{1,2}。胎児及び小児の死亡例における心臓病理の解析ではまとまった報告が少ない。今回、当科において、SS-A抗体にともなった先天性完全房室ブロックの症例を再検討した。剖検例の5例については、心臓病理の詳細な検索を行った。房室結節の組織では全例に広汎な壊死・線維化を認めた。1例は胎児死亡症例であったが、28週という妊娠中期においても同様の病変が房室結節に存在することが確認された。Piercecchi-Martiらも29週の胎児死亡例において同様の所見を報告している³。房室結節の病変に加えて、線維弾性症の所見も全例に認められた。心筋障害の可能性も強く疑われる。これまで心筋障害は、ペースメーカーなどによる二次的な障害とも考えられてきたが、我々の症例は、胎児・新生児を多く含んでおり、心筋に対して一次性の障害もあることを疑わせる⁴。心筋の免疫組織学的な検討でIgGの広汎な沈着が心筋に見られた。これも移行抗体が心筋に障害を起こしている可能性を示唆する。IgG以外にIgAの沈着も心筋に認められた。IgAは移行抗体とは考えられないので、別の機序も関与している可能性もあ

るが、不明である。伝導系の組織においての免疫グロブリンの沈着の有無に関して今年度は施行できなかつた。

SS-A 抗体の結果と胎盤病理所見を比較した結果、SS-A (60KD) 抗体において陽性者が、胎盤に血栓が生じやすい傾向が見られた。SS-A (52KD) 陽性者では、有意な結果はえられなかつた。以前より我々は、SLE 等の膠原病合併妊娠の胎盤所見を報告しているが、これらに比べると胎盤の異常は極めて頻度が低い。胎盤の血栓の意義等について次年度以降詳細に検討したい。

E. 結論、参考文献

死亡・死産の全例で、刺激伝導系の検索を行ったが、全ての例で、房室結節の組織は広汎な刺激伝導系組織の変性・壊死・線維性変化を来していた。心内膜では線維弾性症の所見が顕著であった。死産例においても胎生 28 週にもかかわらず、同様に広汎な変性・壊死が認められた。

胎盤の病理所見と SS-A(52KB, 60KB)との関連において、胎盤の血栓症と 60KD の値に有意な相関が認められた。

1. Wahren-Herlenius M, Sonesson SE. Specificity and effector mechanisms of autoantibodies in congenital heart block. *Curr Opin Immunol* 2006;18:690-6
2. Boutjdir M, Chen L, Zhang Z-H et al. Arrhythmogeneity of IgG and anti-52-KD SSA/Ro affinity-purified antibodies from

mothers of children with congenital heart block. *Circ Res* 1997;80:354-362

3. Piercecchi-Marti MD, Mohamed H, Chau C, et al. Congenital atrio-ventricular block : histological aspect *Forensic Sci Int* 2003 ; 136 : 12-15

4. Iida M, Inamura N, Takeuchi M. Newborn infant with maternal anti-SSA antibody-induced complete heart block accompanying cardiomyopathy. *Circulation Journal* 2006;70:147-149

5. 中山雅弘、藤田富雄. 抗リン脂質症候群と胎盤病理所見. 産婦人科の実際 2005; 54: 593-599

G. 研究発表

1) 国内

1. 末原節代、和栗雅子、中西功、光田信明、今吉雄三、中山雅弘. Protein S 欠乏症合併妊娠 16 例の検討 —とくに血栓合併症と予防的抗血栓療法について— *Jpn.J.Obst.Gynecol.Neonatal Hematol* 2009; 19: 41~42
2. 中山雅弘. 胎盤・臍帯病理検査 *周産期医学* 2009; 38: 194~199
3. 宮野章、江口政志、宮道徹、中山雅弘、末原則幸. サイトメガロウイルス IgM 抗体陽性妊婦の IgG 抗体 avidity 測定 *医学検査* 2009; 58: 177~180
4. 澤田明久、井上雅美、近藤統、木本富子、山田佳世、中山雅弘、桑江優子、西川正則、大川洋二、井田孔明、徳田桐子、真部淳、土屋邦彦、奥山宏臣、窪田昭男、川原

- 央好、長谷川利路、米田光宏、竹本理、山田淳二、川端秀彦、田村太資、木内恵子、平野慎也、宇野誠、竹下泰史、石原卓、岡村隆行、坂田尚己、水谷修紀、中畑龍俊、迫正廣、多和昭雄、尾路祐介、坪井昭博、小山真穂、岡芳弘、安井昌博、杉山治夫、河敬世。小児がんに対する WT1 ペプチドによるワクチン療法 日本小児がん学会雑誌 2009; 46: 6~16
5. 白石淳、望月成隆、細川真一、佐野博之、北島博之、藤村正哲、奥山宏臣、川原央好、窪田昭男、中山雅弘。胎便関連性腸閉塞症の病因に基づく診断と治療 日本周産期・新生児医学会雑誌 2009; 45: 14~18
 6. 中山雅弘、桑江優子、松岡圭子、窪田昭男。著しい神経成分の増加がみられた成熟奇形種の1症例 日本小児がん学会雑誌 2009; 46: 234
 7. 桑江優子、松岡圭子、中山雅弘、窪田昭男。10歳男児の船尾部皮下原発粘液乳頭状上衣腫 日本小児がん学会雑誌 2009; 46: 239
 8. 南條浩輝、北島博之、西澤和子、高橋伸方、杉本佳乃、望月成隆、北島真一、佐野博之、和田芳郎、白石淳、平野慎也、中山雅弘、藤村正哲。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 感染が原因と考えられた壊死性気管食道瘻の2症例 日本周産期・新生児医学会雑誌 2009; 45: 787~793、1209-1305
 9. 中山雅弘、桑江優子、松岡圭子、濱中拓郎、末原則幸、和田芳郎、北島博之。胎盤病理からみた FGR (IUGR) 周産期シンポジウム 2009; 27: 15~23
 10. 中山雅弘、松岡圭子、桑江優子。胎児と薬剤性障害 病理と臨床 2009; 27; 884~889
- 2) 海外
11. Hosokawa S, Takahashi T, KitajimH, Nakayama M, Okamoto N, Kosaki K. Case report of Brachmann-de Lage syndrome with congenital diaphragmatic hernia and NIPBL gene mutation. Congenital anomaly 2009
 12. Takeuchi M, Nakayama M, Tamura A, Kitajima H. Hydrops Fetalis Due to Agenesis of the Ductus Venosus: New Hepatic Histological Features Pediatric and Developmental Pathology 2009; 12: 239~243
 13. Fujino T, Okamura A, Hatsukawa Y, Nakayama K, Inoue M, Nakayama M. A case of intraocular yolk sak tumor in a child and its pathogenesis. Journal of AAPOS 2009; 13: 613~615
 14. Wakasa T, Wakasa K, Nakayama M, Kuwae Y, Mastuoka K, Takeuchi M, Suehara N, Kimura T. Change in Morphology and Oxytocin Rwcwptor Expression in the Uterine

Blood Vessels during the Involution Process. Gynecologic and Obstetric Investigation 2009; 67: 137~144

15. Takeuchi M, Nakayama M, Nakano A, Kitajima H, Sawada A. Congenital systemic juvenile xanthogranuloma with placental lesion. Pediatrics International 2009; 51: 833~836

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

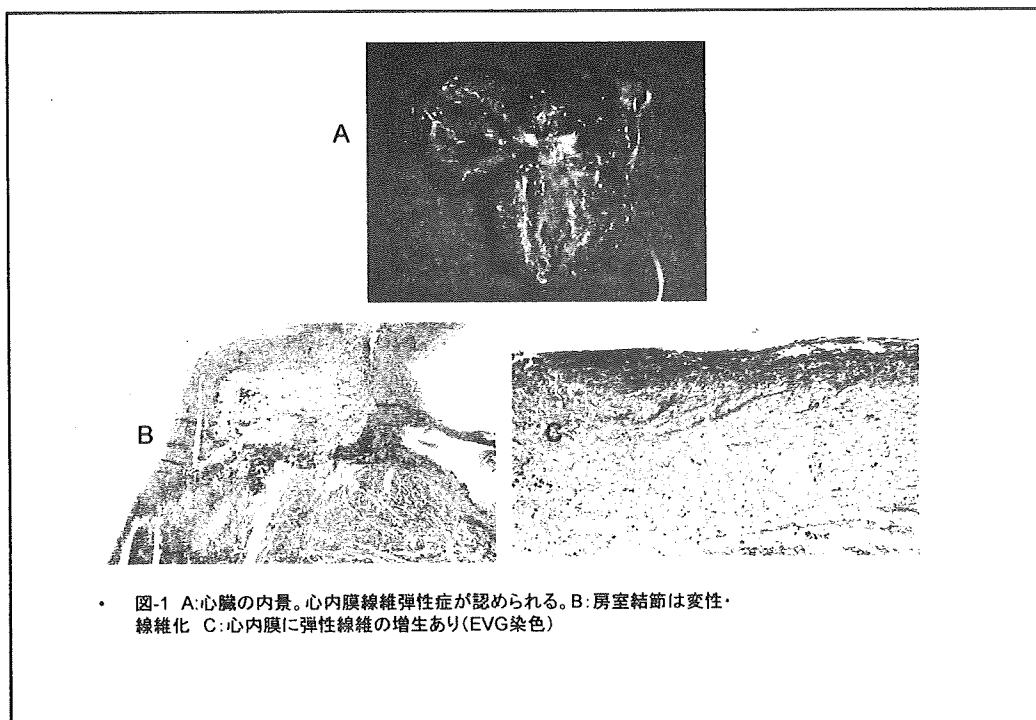
なし

3. その他

なし

No.	GA of DX (week)	Hydrops	Treatment during fetus	anti SSA antibody(index)	anti 52kd-SSA antibody(index)	anti 60kd-SSA antibody(index)	Follow up	Specimen	Prognosis
1	18	-	nd	58.5	180.3	11.6	24yr	nd	alive
2	35	-	nd	651.8	200	36.2	24yr	nd	alive
3	36	-	nd	256	200	200	22yr	nd	alive
4	25	-	nd	32	145.6	21.2	15yr	nd	alive
5	22	-	nd	8	74	3.6	11yr	nd	alive
6	31	-	nd	16	140.1	57.9	8yr	INVM	alive
7	23	+	steroid/ β	32	49.7	65.4	3yr	nd	alive
8	37	+	steroid	256	200	200	15yr	EFE	death(15 years old)
9	20	+	steroid	256	200	200	2yr	EFE	death(2 years old)
10	22	+	nd	256	200	200	5d	EFE	death(neonatal)
11	21	+	nd	8	166.6	20.1	1d	EFE	death(neonatal)
12	18	+	steroid/ β	64	152.8	130.1	-	EFE	IUFD

表-1 当センターの先天性A-Vブロック症例



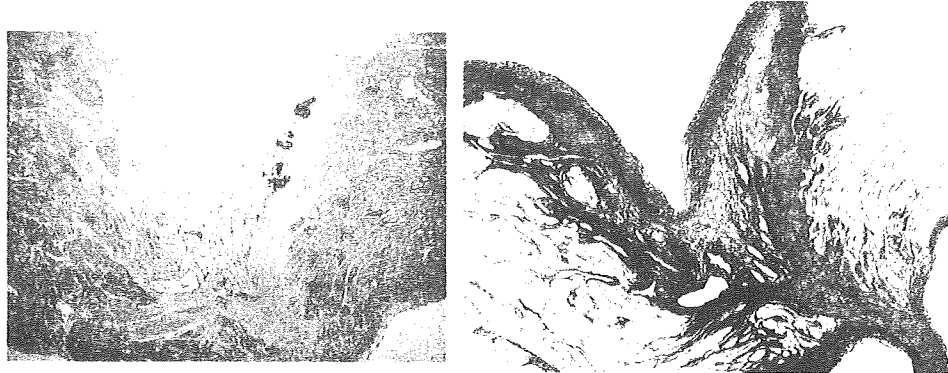


図-2 妊娠28週死亡症例(1106g)

•左:房室結節は変性・線維化 右:心内膜に弾性線維の増生あり(EVG染色)

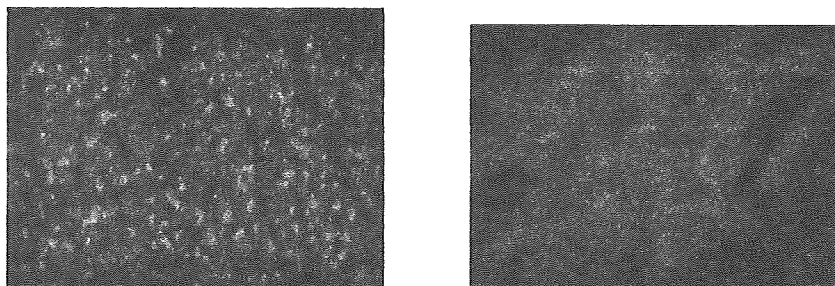


図-3 蛍光抗体による免疫グロブリンの心筋組織への沈着

左: IgG抗体による心筋組織の蛍光抗体。右:コントロール

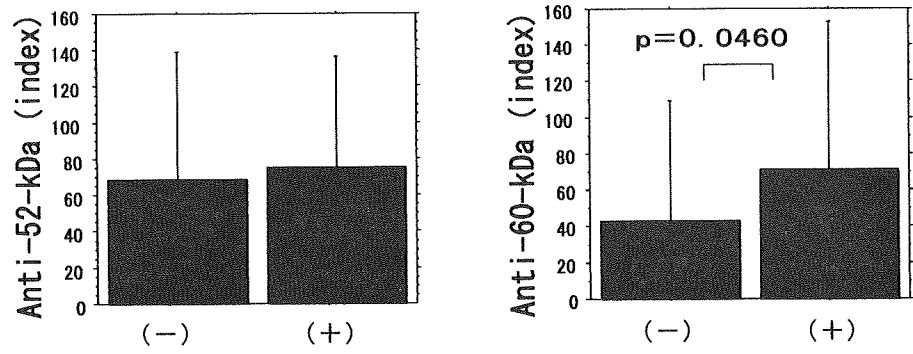


図-4 胎盤の血栓症の有無とSS-A抗体

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

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

研究協力者 宮野 章 大阪府立母子保健総合医療センター検査科主任
研究分担者 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

研究要旨

妊娠帰結の明らかな 97 例の女性（臍帯血 3 例含む）について、抗 SS-A 52-kDa、抗 SS-A 60-kDa 抗体ならびに 8M 尿素を用い avidity を測定した。房室ブロックを伴った児を出産した女性 21 例の 52-kDa ($p=0.0007$) ならびに 60-kDa ($p=0.0036$) 抗体価は、伴わなかった 76 例に比べ有意に高値であった。房室ブロック例のうち 19 例は 52-kDa と 60-kDa の両抗体陽性で、2 例は 52-kDa 抗体単独陽性であった。52-kDa 抗体単独陽性でありながら児に房室ブロックを認めた母の 52-kDa 抗体価は 96.0 index と中程度陽性であったが、avidity index (AI) は 6.3% と低値を示した例があった。母の抗体価ならびに AI は臍帯血に比べ若干高値の傾向が認められたが、ほぼ同程度であった。以上の結果より、妊婦における 52-kDa と 60-kDa avidity 抗体は児房室ブロックの発生に影響を与える可能性がある。妊婦の 52-kDa 抗体単独陽性で児に房室ブロックの発生が起こりえる。児は低い 52-kDa AI でも房室ブロックを起こしえることが明らかとなった。

A. 研究目的

新生児エリテマトーデス (NLE) は、胎盤移行抗体により、新生児の皮膚に出現する紅斑、または先天性房室ブロックを主症状とする比較的まれな疾患であり、抗 SS-A/Ro 抗体が NLE の診断の血清学的マーカーとして重要視されている。近年このアイソフォームである、52-kDa と 60-kDa に対する抗体のみを測定する試薬が開発されその有用性が検討されている¹⁾。しかし、これらの抗体を持つ母親から生まれた子供が必ずしも NLE になるわけで

はない。そこで、今回 8M 尿素を用い avidity (抗体の質) を測定した。

B. 研究方法

SS-A 抗体の依頼のあった妊娠帰結の明らかな 97 例の女性（臍帯血 3 例含む）を対象とした。組み替え蛋白を用いた enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) キットである、「MESACUP 52K SS-A/Ro と 60K SS-A/Ro」(MBL) により血清を用い測定した。基準値は抗 52-kDa 抗体が index 値 5.1 以下、抗 60-kDa 抗体が index 値 5.9 以下で

ある。

avidity index (AI) の測定は通常の抗 52-kDa 抗体と抗 60-kDa 抗体測定操作に avidity 試薬の反応ステップが加わる。すなわち、固相抗原と抗体の反応が終了した後、8M 尿素を含んだ洗浄液を反応させる。8M 尿素を含んだ洗浄液のかわりに洗浄液を用いた試薬を対照として AI を求めた。

ウイルス胎内感染は妊娠初期の初感染が最も危険とされるが、IgM 抗体の持続期間が不明なため、感染時期や臨床上的対処に困難を伴う。IgG 抗体 avidity (結合力) は初感染直後には非常に弱い特徴がある。ウイルス感染の初感染では、まず avidity の弱い IgG3 に属する抗体が産生され、その後 avidity の強い IgG1 に属する抗体に移行していくとされる。一方、ウイルス感染の再感染時には、最初から avidity の強い IgG1 に属する抗体が出現する²⁾。この原理を臨床応用したのが本法である。

統計解析には Mann-Whitney U test を用い、危険率 5%以下を有意差ありとした。

C. 研究結果

Fig. 1 に示したように、房室ブロックを伴った児を出産した女性 21 例の 52-kDa 抗体価は 145.9 ± 43.2 index (mean \pm SD) であり、伴わなかった 76 例に比べて有意に高値であった ($p=0.0007$)。60-kDa も房室ブロック例は 118.2 ± 74.4 index で有意に高値であった ($p=0.0036$)。21 例の内、19

例は 52-kDa と 60-kDa の両抗体陽性で、2 例が 52-kDa 単独陽性であった。Fig. 2 に抗体価と AI の関係を示した。この分布を見ると、房室ブロック群は 60-kDa 抗体価と AI が高値を示す所で多く見られる。しかし、有意差が出ない。これは、抗体価が低いところでは、本来対照の吸光度の方が高値を示すが 8M 尿素の吸光度の方が高値を示したものが含まれるためであると考えられる。この低濃度域での信頼性がどこまであるのかわからないが、正常値上限の 3 倍を異常値ととらえる考え方があるため、52-kDa は 15.6 index 未満、60-kDa は 18 index 未満を削除して解析を行ったところ、Mann-Whitney U test では有意差が出なかったが ($p=0.0685$)、t 検定によると、房室ブロック 18 例の 60-kDa AI は $25.1 \pm 17.0\%$ で有意に高値であった ($p=0.0013$)。Fig. 3 に 52-kDa と 60-kDa の抗体価の相関関係を示した。総 97 例では相関係数 (r) = 0.518 ($p < 0.0001$)、房室ブロック陰性群 76 例は $r=0.485$ ($p < 0.0001$)、陽性群 21 例は $r=0.435$ ($p=0.0485$) であった。52-kDa 抗体価の高い群で房室ブロックが多い傾向が見られる。Fig. 4 に同様に AI の相関関係を示した。総 56 例では $r=0.272$ ($p=0.0426$)、房室ブロック陰性群 38 例は $r=0.033$ 、陽性群 18 例は $r=0.349$ であった。52-kDa と 60-kDa の両 AI が高い群で房室ブロックが多い傾向が見られる。52-kDa が 84%以上の 1 例と 60-kDa が 41%以上の 2 例において房室ブロックが起こ

った。

Table 1 の No1 は 52-kDa 抗体単独陽性でありながら児に房室ブロックを認めた例であり、母と臍帯血の値を示した。母の 52-kDa 抗体価は 96.0 index と中程度陽性であるが、AI は 6.3% と低値を示した。母の SSA 抗体価は double immunodiffusion (DID) 法で 8 倍であった。No2 は 52-kDa と 60-kDa の両抗体陽性で児に房室ブロックと心筋炎を認めた例である。母の SSA 抗体価は 16 倍であった。No3 は 52-kDa と 60-kDa の両抗体陽性で新生児ループスを認めた例である。52-kDa 抗体価 128.8 index に比べて 60-kDa は 201.0 index と高い。AI も 52-kDa 19.2% に対して、60-kDa は 40.0% と高値を示した。母の SSA 抗体価は 128 倍と高値であった。このように、母の抗体価ならびに AI は臍帯血に比べ若干高値の傾向が認められるが、ほぼ同程度であった。

D. 考察

Ro と SS-A、La と SS-B は免疫学的に同一であることが確認されている。抗 SS-A 抗体は、全身性エリテマトーデス (SLE) や Sjögren 症候群 (SjS) に主として出現する抗体である。最近、SS-A 抗原は、hY1-5 とよばれる低分子 RNA と 60-kDa や 52-kDa 蛋白との結合体であることが判明している。SLE や SjS においては 60-kDa 抗体と 52-kDa 抗体が共存している頻度が高いが、60-kDa 抗体単独陽性は SLE、一方 52-kDa 抗体単独陽性は SjS に

わめて特異性が高く、SLE と SjS の鑑別に役立つ。60-kDa は denature されるとほとんど抗原性を失い、反対に 52-kDa は native な状態では抗体は反応できないとされている。現在、SS-A 抗体の測定には、免疫沈降法を用いた DID 法と ELISA 法が主に用いられている。ELISA 法は MBL 社の場合 native な 60-kDa を抗原として用いている。今回、表 1 の No1 はリコンビナント 60-kDa を抗原として用いた方法では陰性であったことから、SS-A 抗体のスクリーニングにはリコンビナント 60-kDa を抗原として用いる試薬は適さないことがわかる。

培養角化細胞に紫外線を照射すると、細胞表面に SS-A 抗原が発現する。このことが、新生児の皮膚に出現する紅斑を主とする新生児ループスと 60-kDa 抗体との関係を示唆すると思われる³⁾。

先天性完全心ブロックはその大部分が完全房室ブロックを呈し、約 20,000 出生に対し 1 人の割合で発症するとされる。その発症原因は、修正大血管転位症などの心奇形が 25~30% 占める一方、ウィルスなど一部の原因を除くと、残る大部分が免疫学的機序に基づいて発症すると考えられている。心ブロックは不可逆性でペースメーカー植え込みを要する重篤な病態である。胎児の A-V node は胎生 8 週には形成されるものの本症の発症が妊娠 16 週以降であることと、両抗体が胎盤通過性のある IgG に属し、胎児血中での IgG 抗体が妊娠 17 週以

降急増する現象と時間的一致があげられる。事実、胎児心組織において SS-A 抗原は妊娠 10 週では検出されないものの、その後妊娠 18 週までには出現してくることが示されている⁴⁾。HLA が一致している双生児の報告例で、一方が房室ブロックを呈し、もう一方が正常だったというものがあり、両者の間では抗 SS-B 抗体はじめ他の抗体の比率は同じにもかかわらず、抗 SS-A 抗体のみが患児において著明に低値であったという。これは患児においては抗 SS-A 抗体が組織に沈着して消費されたためと考えられる⁵⁾。今回、兄の方が若干低値を示したのもこの原因の可能性がある。

母親の妊娠 16 週以前から副腎皮質ステロイドの維持療法により出産した児は、房室ブロックを発症しなかったという報告がある⁶⁾。現在、当センターでの胎内治療は妊娠 12 週時の母親への副腎皮質ホルモンの投与である。副腎皮質ホルモンは胎盤を通過し胎児の刺激伝道路での抗原抗体反応を抑制し、また母親の免疫系へ関与し、抗 SS-A 抗体産生をおさえることで胎児心ブロックを防いでいる。前回妊娠で胎児房室ブロックを発症した症例や 52-kDa の非常に高い症例については妊娠 12 週ごろから胎盤通過性の良い副腎皮質ホルモンのベタメサゾン[®]を母体に投与し、これまで胎児房室ブロックの発症はなかった。ただし子宮内胎児発育不全の合併が多く、最近では主にプレドニゾロンを使っている。というのはこれまでの症例を振り返

ってみると発症リスクの高い症例でもプレドニゾロンを投与してきた症例で胎児房室ブロックの発症がないことがわかった。プレドニゾロンは胎盤でかなりの部分が不活化される。SS-A 抗原は通常細胞質内にあるが何らかのストレスがかかると細胞表面に出てくると思われる。その結果抗原抗体反応が起こると考えられる。そのストレスを避ける量は 10mg 前後で良いのではないかと考えられる。52-kDa に対する抗体を測定することによりこれらの薬剤の投与判断に利用できるものと思われる。

兄の房室ブロックは妊娠を重ねる度にその症状が軽くなる傾向があるとされている。今回は示していないが母親の抗体価は妊娠を重ねる度には下がる訳ではない。免疫システムは絶えず複雑な環境に適合するために生体制御における平衡状態(免疫ホメオスターシス)の限られた閾値を保持できるようにシステム全体の制御を行っているためと考えられる⁷⁾。

最近の研究により、52-kDa は機能的に IgG1 と相互作用し endoplasmic reticulum associated degradation (ERAD) システムを経て、IgG1 の品質管理を行なっていることが示された⁸⁾。52-kDa 機能異常は B 細胞またはプラズマ細胞中の unfolded IgG1 蓄積を導き、ER のストレスや異常な免疫学的反応性を導くとしている。

また、なぜ大人の心臓でなく胎児の心臓に異常が起こるかについての説明は、胎児の心臓細胞において、L 型

Ca チャンネルの密度が大人に比べて低く、筋小胞体も少ないことに起因すると考えられている⁹⁾。自己抗体による膜 Ca チャンネルの調整不良は、Ca チャンネルの機能に負荷を与えるものと思われる。しかし、同じ抗体価でも起こる場合と起こらない場合がある原因については、遺伝因子、ウイルス、アポトーシス、ホルモン因子が考えられている⁹⁾。

Strandberg らは¹⁰⁾、52-kDa IgG1 抗体価は妊娠時、IgG2, IgG3, IgG4 に比べ高値を示し、52-kDa IgG1 と IgG4 抗体価は妊娠初期から後期にかけて有意に減少するが、IgG2 と IgG3 はそうではなかったとしている。avidity は主に IgG1 を捕らえると考えられるため、本研究はこの論文に異議を唱えるものではない。また、Tseng らは¹¹⁾、胎児房室ブロックを発症の有無で IgG サブクラスに違いは認めなかったと報告している。

われわれは、以前に特許である尿素誘導体を用いて avidity を測定しその成績を報告し、今後の検討が望まれるとした¹²⁾。今回、一般試薬である尿素を用い、その有用性を検討したところ、低濃度域において結果にばらつきが見られたが、ほぼ満足できる成績であった。

母親の AI を測定することにより、児に移行する抗体量を予測することが可能と思われる。

E. 結論

妊婦における 52-kDa と 60-kDa

avidity 抗体は児房室ブロックの発生に影響を与える可能性がある。妊婦の 52-kDa 抗体単独陽性で児に房室ブロックの発生が起こりえる。児は低い 52-kDa AI でも房室ブロックを起こしえる。

文献

- 1) 酒井寛, 森勝志, 片山善章: 胎児先天性心ブロックと抗 ENA 抗体の関連性 第 2 報 ELISA 法を用いた解析. 医学検査 45:1602-6, 1996
- 2) 宮野章, 江口政志, 宮道徹, 中山雅弘, 末原則幸: サイトメガロウイルス IgM 抗体陽性妊婦の IgG 抗体 avidity 測定. 医学検査 58:177-80, 2009
- 3) Saegusa J et al: Oxidative stress mediates cell surface expression of SS-A/Ro antigen on keratinocytes. Free Radic Biol Med 15:1006-16, 2002
- 4) 寺尾俊彦, 西口富三: 特集 胎児治療 胎児不整脈・胎内治療の試み 抗 SSA, 抗 SSB 抗体高力価陽性 Sjogren 症候群合併妊娠について. 周産期医学 22:756-60, 1992
- 5) 伊藤保彦, 伊藤加寿子: 周産期医学 抗 Ro/SSA 抗体と新生児ループス. 小児科 33:631-9, 1992
- 6) 高橋一夫: 小児の皮膚疾患 II 薬疹・紅斑・脱毛, ほか 新生児エリテマトーデス. 小児科診療 66 増刊号: 83-5, 2003
- 7) 林良夫, 新垣理恵子, 石丸直澄: シェーグレン症候群発症の分子機構.

臨床免疫 40 : 196-204, 2003

8) Takahata M et al : Ro52 functionally interacts with IgG1 and regulates its quality control via the ERAD system. Mol Immunol 45 : 2045-54, 2008

9) Xiao GQ, Qu Y, Hu K, Boutjdir M: Down-regulation of L-type calcium channel in pups born to 52 kDa SSA/Ro immunized rabbits. FASEB J 12 : 1539-45, 2001

10) Strandberg L et al : Ro52, Ro60 and La IgG autoantibody levels and Ro52 IgG subclass profiles longitudinally throughout pregnancy in congenital heart block risk pregnancies. Lupus 15 : 346-53, 2006

11) Tseng CE et al : Subclass distribution of maternal and neonatal anti-Ro(SSA) and La(SSB) antibodies in congenital heart block. J Rheumatol 23 : 925-32, 1996

12) 宮野章, 中山雅弘, 和栗雅子, 藤田富雄: 新生児エリテマトーデスを伴った母親における SS-A 52-kDa と 60-kDa 蛋白に対する免疫反応. 臨床病理 56 : 1081-5, 2008

3. その他
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

Table 1. Anti-52-kDa and anti-60-kDa avidity antibodies in pregnant women and umbilical cord blood

No	52-kDa		60-kDa		NLE	
	antibody(index)	avidity(%)	antibody(index)	avidity(%)	AB	cutaneous NLE
1	96.0	6.3	<6.0		+	-
baby	75.8	6.0	<6.0		+	-
2	105.0	6.0	21.7	26.2	+	-
baby	97.3	4.2	12.9	22.6	+	-
3	128.8	19.2	201.0	40.0	-	+
baby	71.3	13.3	196.0	19.6	-	+

NLE : neonatal lupus erythematosus ; AB : atrioventricular block.

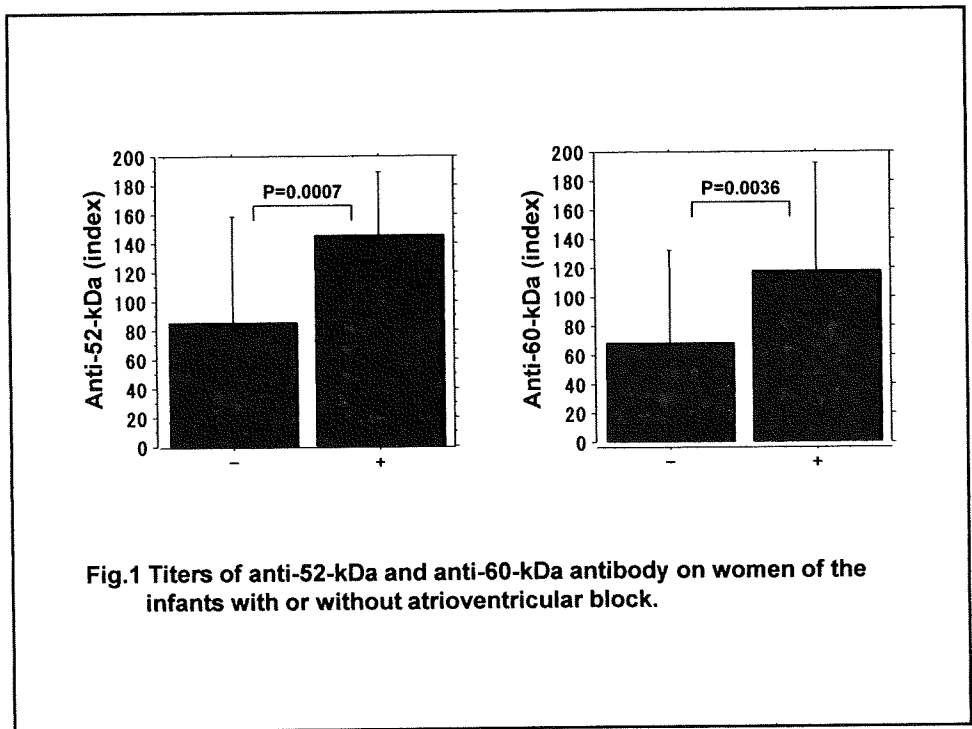


Fig.1 Titers of anti-52-kDa and anti-60-kDa antibody on women of the infants with or without atrioventricular block.

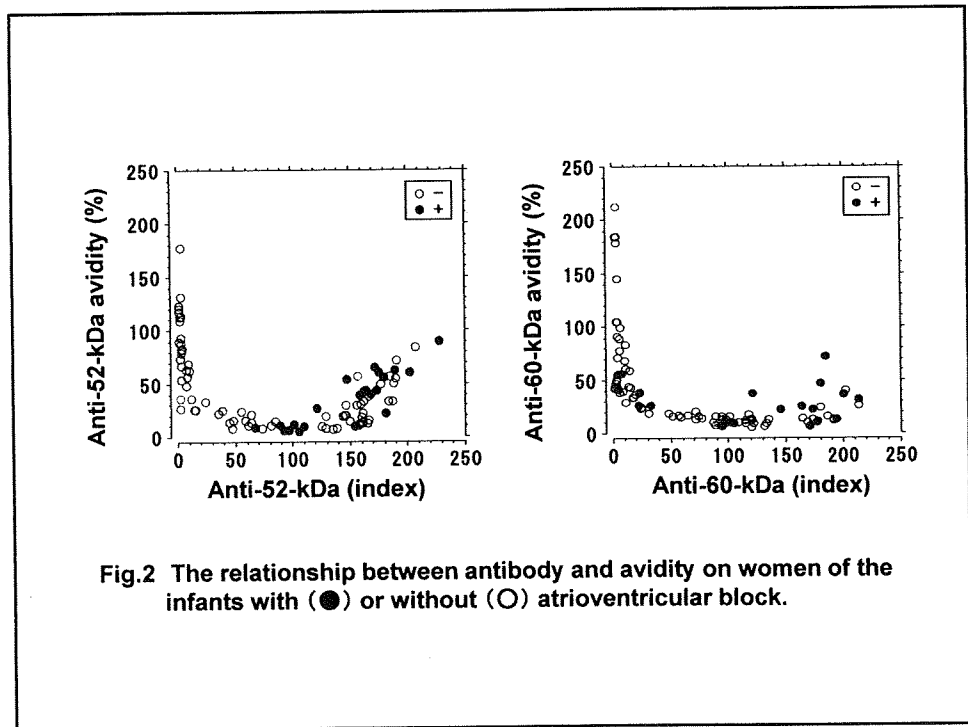


Fig.2 The relationship between antibody and avidity on women of the infants with (●) or without (○) atrioventricular block.

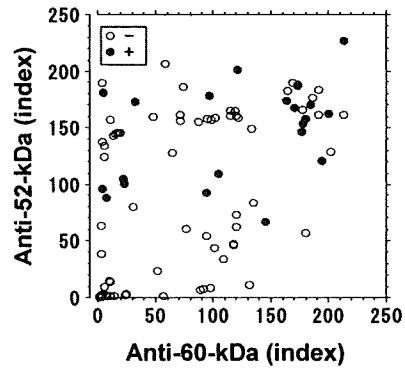


Fig.3 The relationship between anti-52-kDa and anti-60-kDa antibody on women of the infants with (●) or without (○) atrioventricular block.

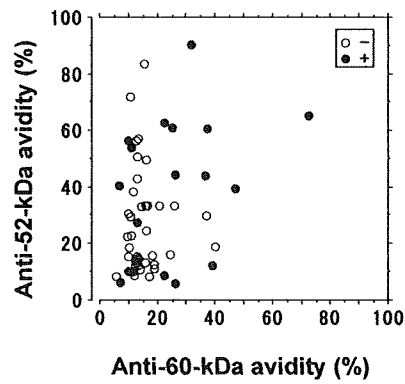


Fig.4 The relationship between anti-52-kDa and anti-60-kDa avidity antibody on women of the infants with (●) or without (○) atrioventricular block.

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 抗体と CHB 発症との関連に関する研究

研究分担者 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
研究協力者 中西 功 大阪府立母子保健総合医療センター・母性内科部長
研究協力者 若林可奈 大阪府立母子保健総合医療センター・母性内科医員

研究要旨

抗 SS-A 抗体分画と先天性房室ブロック (CHB) 発症との関連について検討した。抗 SS-A 抗体 (DID 法) 16 倍以上で CHB が認められたが、抗 SS-A 抗体分画 52kD、60kD とも有意差は認めなかった。今後ステロイド治療の有無、内容、最終分娩以前の分娩時のデータについてさらに検討する必要がある。

A. 研究目的

抗 SS-A 抗体、その分画結果およびこれまでの治療法と CHB 発症との関連について検討し、今後の妊娠管理指針を作成する。

B. 研究方法

国立成育医療センターおよび大阪府立母子保健総合医療センターで分娩した妊婦のうち抗 SS-A 抗体分画 (52kD および 60kD) を測定していた 108 例を対象とした。108 例のうち先天性房室ブロック (congenital heart block: CHB) を発症した群 (CHB (+) 群: 11 例) と発症しなかった群 (CHB (-) 群: 97 例) に分け、その臨床的背景および、抗 SS-A 抗体分画値について比較検討した。なお、抗 SS-A 抗体分画は組み替え蛋白を用いた ELISA 法キットである「MESACUP 52K SS-A/Ro と 60KSS-A/Ro」(MBL) により血清を用い

測定した。統計的解析は 2 標本 t 検定、 χ^2 検定、および多重ロジスティック回帰分析で行った。

(倫理面への配慮)

本研究は既存検体、資料等のみを用いる研究である。「疫学研究に関する倫理指針」(平成 14 年 6 月 17 日付、平成 19 年 8 月 16 日全部改正) によると、このような研究では、研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しないが、研究者等は当該研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開しなければならない。そこで本研究においては、大阪府立母子保健総合医療センターおよび国立成育医療センター掲示板等において、当該研究の実施について告知する予定である。本研究により得られた成果は学会や論文に発表されるが、個人情報が開示されることはない。