

個人情報保護について担当医師、一部のコメディカルが検査結果の内容を確認する必要があるが、患者個人のプライバシーが外部に漏れることがないよう厳重に取り扱う。

検査結果を医学雑誌、学会などで発表する必要があるが、この場合も患者のプライバシーに関する情報が外部に漏れないよう管理し、個人情報を特定できないようにする。

C. 研究結果

CHB(+)群とCHB(-)群の臨床的背景および抗SS-A抗体のDID法およびELISA法、抗SS-A抗体分画の平均値などを表1に、CHB(+)群11例各々の抗SS-A抗体のDID法およびELISA法、抗SS-A抗体分画のELISA法の結果を表2に示す。

CHBと診断された時期は23~34週(平均26週)であった。NLE発症との関連はみられなかった。またCHB(+)群11例は全て無治療であったが、CHB(-)群は約半数がステロイド治療を受けていた。

CHB(+)群において有意に分娩週数は早く、児体重は軽く、Apgar score1分値、5分値ともに低値を示していた。抗SS-A抗体(DID法)はCHB(+)群は16倍~256倍であったが、CHB(-)群では1倍~256倍で、平均値もCHB(+)群で有意に高値を示していた。抗SS-A抗体(ELISA法)値、抗SS-A抗体分画52kD、60kDとも有意差は認めなかった。多重ロジスティック回帰分析でもCHB発症と抗SS-A抗体分画52kD、60kDとの関

連は認められなかった。

D. 考察

今回の検討では、抗SS-A抗体(DID法)16倍以上でCHBが認められた。しかし、抗SS-A抗体(DID法)16倍以上でもCHBが認められなかった例や抗SS-A抗体分画52kD、60kDが高値でもCHBを発症しなかった例も多く認められた。このような例はステロイド治療をしていたためと思われるが、今回は使用したステロイドの種類、使用開始した時期などについての情報が不十分であった。

また、今回の対象者は複数回分娩をしている場合は最終の分娩時のみの情報であった。以上より、今後ステロイドの種類、使用開始した時期および最終分娩以外の分娩時の情報も加え、さらに検討を進めたい。

E. 結論

抗SS-A抗体(DID法)16倍以上でCHBが認められた。抗SS-A抗体(ELISA法)値、抗SS-A抗体分画52kD、60kDとも有意差は認めなかったが、今後ステロイド治療の有無、内容、最終分娩以外の分娩時のデータについてさらに検討する必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

本年度はなし

2. 学会発表

本年度はなし

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

表1. CHB-群・+群の臨床的背景および抗SS-A抗体値、抗SS-A抗体分画値

	CHB-群 mean±SD	(n=97) range	CHB+群 mean±SD	(n=11) range	P value
CHB診断週数;w			26.4±3.8	23~34	
NLE発症;例数(%)	5(5.2)		1(9.1)		0.589103
CHB予防の為の ステロイド治療例数(%)	48(49.5)		0(0.0)		0.001747
分娩時週数;w	37.7±2.3	30~41	35.9±2.3	30~39	0.017607
児の性別;M/F	45例/52例		4例/7例		0.526652
児体重;g	2528.8±547.5	1030~3978	2143.8±514.3	1460~2840	0.028358
Apgar score					
1分値	7.9±1.1	1~9	6.8±1.4	4~8	0.005909
5分値	9.0±0.5	7~10	8.2±0.4	8~9	0.000089
抗SS-A抗体					
DID;倍	49.3±59.3	1~256	91.6±86.5	16~256	0.035828
ELISA法;U/ml	2436.2±2912.4	31.5~10000	4603.3±2855.9	1000~8160	0.108260
抗SS-A抗体分画					
52kD;Index	86.8±66.9	0~206.3	110.9±54.5	37.6~177.3	0.252528
60kD;Index	65.9±66.6	0~220.9	94.0±50.6	10.4~167.5	0.178880

表2. CHB児を出産した母体の抗SS-A抗体およびその分画

No.	SS-A DID (倍)	ELISA (U/ml)	SS-A分画	
			60kD ELISA (Index)	52kD ELISA (Index)
1	32	5360	167.4	85.2
2	64	8160	70.9	157.0
3	256	1000	155.7	157.5
4	64	3300	143.4	177.3
5	64		10.4	37.6
6	128		101.5	159.4
7	256	7420	88.4	171.1
8	32		112.4	55.7
9	64	2380	96.7	64.2
10	32		65.4	49.7
11	16		21.7	105.0

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 SSA/Ro・SSB/La 抗体陽性妊婦の頻度と胎児房室ブロック発生に関する研究

研究分担者 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

研究要旨

一般妊婦集団に占める抗 SSA/Ro・SSB/La 抗体陽性母体の割合を調査し、陽性例を対象として胎児心エコー法または胎児心磁図法を用いて胎児の房室伝導時間、房室ブロックの発生率を検討し、さらに出生後の心電図所見を検討した。抗 SSA/Ro 抗体、抗 SSB/La 抗体が陽性であったのは連続 984 例の妊婦中それぞれ 52 例（5.3%）、7 例（0.7%）であった。前者 52 例中 26 例は SLE、ITP などの基礎疾患を伴い、他の 26 例は無症候性であったが、いずれの群でも明らかな先天性房室ブロックを発症したものはなかった。52 例の新生児心電図では PR 時間 = 98.3 ± 15.4 msec と正常であったが、QTc > 440 msec の症例が 9 例（17%）存在した。心内膜線維弾性症や心筋症の発症はみられなかった。胎児期 PR 時間は心エコー法（ドプラ法）によって測定された mechanical PR 時間の方が胎児心磁図による electrical PR 時間よりも長い傾向を示した。本研究では、胎児期に明らかな PR 延長を示した例がなかったため、ステロイドの母体投与で完全房室ブロックへの進行を予防できるかどうかの検討はできなかったが、抗 SSA/Ro・SSB/La 抗体陽性母体では、房室ブロック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。

A 研究目的

抗 SSA/Ro・SSB/La 抗体陽性母体の胎児の約 2～5% に先天性房室ブロック（congenital heart block, CHB）が生じることが知られているが、そのほとんどが不可逆的な完全（III 度）房室ブロックとして発見され、ステロイド投与などに反応しない。その詳細な発症機序は不明な点も多いが、母体自己抗体の経胎盤移行が必要条件として背景にあることを考えると、房室伝導系が線維化して不可逆になる前の I～II 度房室ブロックの段階で診断し、母体ステロイド投与を行うことによって治療すれば、

完全房室ブロックへの進行を予防できる可能性がある。しかし、一般妊婦集団における抗 SSA/Ro・SSB/La 抗体の陽性率は明らかでなく、陽性母体のなかでも CHB を発症する胎児はごく一部であるため、明確なステロイド投与基準もないのが現状である。また、胎児期に房室伝導時間（PR 時間）を測定するのは必ずしも容易でなく、妊娠週数に応じた標準 PR 時間も確立しているとは言えず、一過性 I～II 度房室ブロックを呈する胎児の頻度についても十分な知見がない。そこで本研究では以下の事項を目的とした。

- 1) 妊婦集団における抗 SSA/Ro・SSB/La 抗体陽性率を明らかにする。
- 2) 胎児の PR 時間を胎児心エコー法（ドプラ法）で計測し、胎児心磁図法を用いた値と比較検討する。
- 3) 抗 SSA/Ro・SSB/La 抗体陽性母体における CHB（一過性の I～II 度 CHB を含む）の発生率を、胎児心エコー法、胎児心磁図法を用いて検討する。
- 4) 抗 SSA/Ro・SSB/La 抗体陽性母体から出生した新生児を対象に心電図検査を行い、心拍数、PR 時間、房室ブロックの合併率、その他の心電図所見を検討する。また、それらを自己抗体陰性の正常新生児と比較検討する。

B 研究方法

筑波大学附属病院で妊娠管理し、分娩に至った妊婦 984 名を対象として、抗 SSA/Ro 抗体および抗 SSB/La 抗体を ELISA 法または DID 法によって測定し、その陽性率を検討した。抗 SSA/Ro・SSB/La 抗体が陽性であった妊婦では、基礎疾患（膠原病など）の有無を調査するとともに、定期的に胎児心エコー検査および可能な場合は胎児心磁図検査を行い、心拍数、PR 時間、胎児房室ブロック（I～III 度）の合併率を検討した。房室ブロックが認められた場合および前児が CHB であった場合は、週 1 回、PR 時間を追跡した。

抗 SSA/Ro・SSB/La 抗体陽性母体とは別に、妊娠 18～40 週の胎児 55 例を対象として、胎児の PR 時間を胎児心エコー（ドプラ法）および胎児心磁図法を用いて計測し、両者の相関を検討した。胎児心エコー法による PR 時間を mechanical PR（mPR）時間

とし、パルスドプラ法を用いて左室流入・流出路血流波形を解析する方法（心房収縮に伴う A 波の開始点から大動脈駆出血流の開始点までの時間: LV in-out 法）または心房収縮に伴う上大静脈内逆流波形の開始点から大動脈駆出血流の開始点までの時間として求める方法（SVC-Ao 法）を用いた。胎児心磁図法を用いて計測した PR 時間を electrical PR（ePR）時間とした。mPR 時間と ePR 時間の相関を検討した。

＜倫理面への配慮＞本研究は、厚生労働省・文部科学省の「臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日改正）」を遵守し、臨床倫理委員会の承認を得たうえで行われた。対象は、研究の目的と内容を十分に説明したうえで、研究への参加を表明した妊婦（以下、被験者という）とした。本研究への参加は本人の自由意志によるものであり、本研究に参加しないとしても、妊娠管理、胎児新生児管理において何ら不利益を被らないこと、また、一度同意した場合でも何時でも研究への参加を撤回できること、その場合も何ら不利益を被ることがないことを説明したうえで行った。

本研究で得られたデータは研究分担者の所属機関、筑波大学臨床医学系の医学系棟 605 号室で管理され、本研究の目的以外には使用されないものとした。また、研究成果として学術集会や学術雑誌へ公表する場合は個人を特定できない形で行うものとした。

C 研究結果

- 1) 妊婦全体における抗 SSA/Ro 抗体、抗 SSB/La 抗体の陽性であったものはそれ

ぞれ 984 例中 52 例 (5.3%)、7 例 (0.7%) であった。抗 SSA/Ro 抗体陽性母体の基礎疾患の内訳は表 1 に示した。26 例が SLE をはじめとする基礎疾患を持ち、26 例は無症候性であった。抗 SSA/Ro 抗体陽性胎児の PR 時間=98.3±15.4 msec であった。

- 2) 不整脈や先天性心疾患例を除き、55 胎児に対して mPR、ePR 時間の測定を 59 回測定を行った。mPR 時間と ePR 時間の両者を計測できたのは LV in-out 法で 48 例、SVC-Ao 法で 41 例であった。PR 時間は LV in-out 法では 85~150 msec (117±13 msec)、SVC-Ao 法では 93~150 msec (118±13 msec)、ePR 時間は 70~130 msec (102±15 msec) であった。mPR 時間と ePR 時間の相関は、mPR (LVin-out)=ePR×0.28+66.6, R=0.253, p=0.115
mPR (SVC-Ao)=ePR×0.34+60.2, R=0.283, p=0.0596

で、mPR 時間の方が ePR 時間より長い傾向がみられた。(図 1)

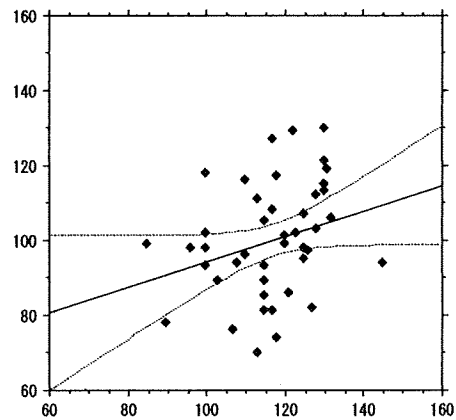
- 3) 抗 SSA/Ro・SSB/La 抗体陽性母体の胎児で、明らかな PR 時間延長 (I 度房室ブロック)、II 度房室ブロック、完全房室ブロックを呈した症例はなかった。したがって、CHB 発症予防目的でステロイド治療を行った症例はなかったが、SLE などの母体基礎疾患に対して既にステロイド治療されていたのが 10 例あった。
- 4) 抗 SSA/Ro・SSB/La 抗体陽性母体から出生した新生児の心電図所見：
PR 時間=98±15 msec、QRS 時間=44±8 msec、胎児期と同様に明らかな房室ブロックを呈した症例はなかった。QTc

=418±26 msec で正常対照群 (413±15 msec) と差がなかったものの、QTc >440 msec を呈した新生児が 9 例 (17%) 存在した。

表 1 抗 SSA/Ro 抗体陽性母体の基礎疾患の内訳

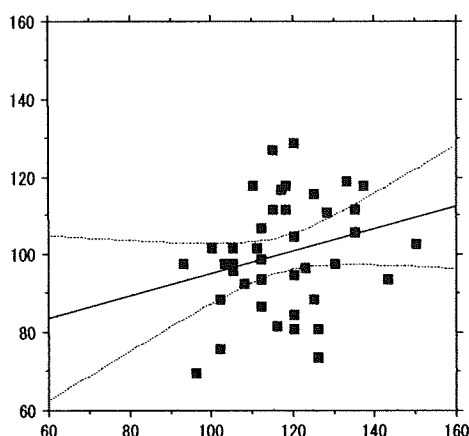
SLE	9 例
気管支喘息	5 例
ITP	4 例
RA	2 例
Sjogren 症候群	1 例
Sjogren 症候群+ITP	1 例
抗リン脂質抗体症候群	1 例
重症筋無力症	1 例
甲状腺機能低下症	1 例
分類できない膠原病	1 例

図 1 electrical PR (X 軸) と mechanical PR・LV in/out 法 (Y 軸) の関係



R = 0.283
y = 0.34 x + 60.2
P = 0.0596

electrical PR (X 軸) と mechanical PR・SVC/Ao 法 (Y 軸) の関係



$R = 0.253$

$y = 0.28x + 66.6$

$P = 0.1151$

D 考察

一般の妊婦集団における抗 SSA/Ro・SSB/La 抗体陽性率は明確にされていないが、本研究の結果ではそれぞれ 5.3%、0.7%であった。この値は当施設が 3 次医療機関であり、半数が膠原病などの基礎疾患合併妊娠であったことを考えると、一般妊婦集団では約半数と推定され、10,000 の出生に対して約 25 名が陽性母体からの出生であることになる。報告されている CHB の発症率を仮に 10,000 の出生に対し 1 とすると、抗 SSA/Ro・SSB/La 抗体陽性でも CHB になる率は $1/25 = \text{約 } 4\%$ となり、抗 SSA/Ro・SSB/La 抗体陽性母体すべてを対象として CHB の発症をスクリーニングしていくことは効率がよいとは言えない。さらに文献上示されているように、I~II 度房室ブロックが必ずしも完全房室ブロックに移行するとは限らないこと、正常でも一過性に PR 延長を示す症例があること、また、1~2 週間以

内の短期間に前兆なく完全房室ブロックが出現する症例があることを考慮すると、I~II 度房室ブロックの段階で診断し、母体ステロイド投与を行うことの有効性を検討するには、かなり多くの母集団を対象とした研究が必要である。実際、本研究でも、984 名の妊婦集団から 52 例の抗 SSA/Ro・SSB/La 抗体陽性妊婦が検出されたが、胎児期、新生児期を含め、明らかな CHB を発症したものはなかった。したがって、I~II 度房室ブロックの段階で検出して、ステロイドを投与し、完全房室ブロックへの進展を予防できるかどうかの検討には至らなかった。

E 結論

3 次医療機関における妊婦集団の抗 SSA/Ro 抗体陽性率は約 5%であった。これは膠原病などの基礎疾患を持つ妊婦が多いため、一般妊婦集団よりもやや高値であると考えられた。しかし、房室ブロックを発症した胎児・新生児例はなく、ステロイド母体投与の CHB 発症予防効果の検討には至らなかった。一方、抗 SSA/Ro・SSB/La 抗体陽性母体の新生児では、QT 延長など 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。

G 研究発表

1. 原著論文

- 1) Miyamoto T, Horigome H, Kawano S, Sumazaki R. Apical Hypertrophic Cardiomyopathy in Childhood: A Long-Term Follow-Up Report of Two Cases. *Pediatr Cardiol* 30(3):343-6, 2009

- 2) Iwasaki Y, Horigome H, Takahashi-Igari M, Kato Y, Razzaque MA, Matsuoka R. Coronary artery dilatation in LEOPARD syndrome. *Congenital Heart Disease* 4(1):38-41, 2009
- 3) Sugimori H, Abe M, Kato H, Kanemoto S, Noma M, Horigome H, Takahashi-Igari M, Sakakibara Y, Hiramatsu Y. A modification of extended aortic arch anastomosis augmented with subclavian flap aortoplasty for interrupted or hypoplastic aortic arch. *J Card Surg* 2009 24(5):561-3.
- 4) 加藤愛章、堀米仁志、高橋実穂、徳永千穂、平松祐司、仁科秀崇、船山康則：空洞を伴う肺非結核性抗酸菌症を合併した成人チアノーゼ性先天性心疾患の1例。日本小児循環器学会雑誌 25:56-60, 2009
- 5) 徳永千穂、平松祐司、阿部正一、金本真也、高橋実穂、堀米仁志、榊原 謙：小児開心術後頻脈性不整脈に対する超短時間作用型 β 遮断薬：塩酸ランジオロールの使用経験。日本小児循環器学会雑誌 25:681-686, 2009
- 6) Arimoto T, Tada H, Sekiguchi Y, Igarashi M, Yamasaki H, Kuroki K, Horigome H, Aonuma K. Implantable cardioverter defibrillator in a patient with Eisenmenger syndrome after Senning repair for transposition of the great arteries. *J Arrhythmia* 25: 107-111, 2009
- 7) 福島紘子、堀米仁志、平松祐司、徳永千穂、金子佳永、高橋実穂、西村 章、松本直通、須磨崎亮：小児期に大動脈拡張が進行し、基部置換術を施行したLoeys-Dietz 症候群。日本小児循環器学会雑誌 25:821-826, 2009
- 8) Katayama Y, Horigome H, Takahashi H, Tanaka K, Yoshinaga M. Blood Rheology and its Determinants in Healthy Adults and Children Using the Microchannel Array Flow Analyzer. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009 Jul 24. [Epub ahead of print]
- 9) Yoshinaga M, Ichiki T, Tanaka Y, Hazeki D, Horigome H, Takahashi H, Kashima K. Prevalence of childhood obesity from 1978 to 2007 in Japan. *Pediatr Int* 2009 Jul 20. [Epub ahead of print]
- 10) Horigome H, Nagashima M, Sumitomo N, Yoshinaga M, Ushinohama H, Iwamoto M, Shiono J, Ichihashi K, Hasegawa S, Yoshikawa T, Matsunaga T, Goto H, Waki K, Arima M, Takasugi H, Tanaka Y, Tauchi N, Ikoma M, Inamura N, Takahashi H, Shimizu W, Horie M. Clinical Characteristics and Genetic Background of Congenital Long QT Syndrome Diagnosed in Fetal, Neonatal and Infantile Life. A Nation-Wide Questionnaire Survey in Japan. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009 Dec 8. [Epub ahead of print]

2. 著書・総説

- 1) 加藤愛章、堀米仁志：期外収縮。研修医のための小児心電図のよみかた、小児科診療 72(5): 905-912, 2009

3. 学会発表

- 1) 加藤愛章、高橋実穂、石山昭彦、堀米仁志、小島真奈、濱田洋実：胎児心磁図による Electrical PR interval とパルスドプラー法による Mechanical PR interval の比較。第 15 回日本胎児心臓病研究会、2 月、2009、さいたま
- 2) 高橋実穂、堀米仁志、加藤愛章、小島真奈、濱田洋実：両大血管右室起始症と胎児診断された症例の臨床経過と予後の検討。第 15 回日本胎児心臓病研究会、2 月、2009、さいたま
- 3) 堀米仁志、他 10 名：周生期から乳児期に診断された先天性 QT 延長症候群の遺伝子型と臨床像に関する全国調査。第 45 回日本小児循環器学会総会・学術集会、パネルディスカッション、7 月、2009、神戸
- 4) Horigome H: Emerging clinical applications of fetal magnetocardiography. Workshop: fetal magnetocardiography. BIOMAG 2008 Aug 2008, Sapporo, Japan
- 5) Cuneo BF, Hanif F, Horigome H, Strasburger JF, Wakai RT: Transient second trimester fetal bradycardia as a marker for congenital long QT

syndrome. 30th Annual Scientific Meeting of Society Maternal-Fetal Medicine, Feb 2009, Chicago, USA

- 6) Cuneo BF, Horigome H, Eckstein G, Strasburger JF, Wakai RT: Fetal long QT syndrome: the QTc predictssymptom severity. AHA Scientific Sessions, Nov 2009, Orland, USA

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

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 SSA 抗体陽性妊婦における胎児房室ブロックの発症予防、早期診断、
胎内治療に関する研究

研究分担者 前野泰樹 久留米大学医学部・小児科学・准教授
研究協力者 廣瀬彰子 久留米大学医学部・小児科学・助教

研究要旨

抗 SSA 抗体陽性妊婦では胎児に先天性房室ブロック（congenital heart block, CHB）を発症することが問題となっている。これに対し、房室ブロックの早期診断によって、母体へのステロイド投与による経胎盤治療を早期に開始する方法の確立が重要と考えられる。そこで胎児の房室伝導時間を胎児心エコーにてスクリーニングとして計測する方法を検証した。その結果、実際の房室伝導時間を計測するよりも左室流入血流波形の A 波の幅を計測することで、房室伝導時間を近似することが示された。また、発症に気付かれた後早期に治療を開始するためには、予め抗 SSA 抗体が陽性である、という情報が分かっていることが重要な因子であることがわかった。これらの結果から妊婦に対して抗 SSA 抗体が陽性であるか否かの情報を予め知っておくことは、その後の胎内治療を考えたときに、重要な事項と考えられる。そして、自己抗体が陽性であるときには、在胎 18 週ごろから A 波の幅を経時的に計測することで早期発見を行い、早期治療に結びつけることができる可能性が示された。

A 研究目的

抗 SSA あるいは SSB 抗体陽性妊婦では胎児に先天性房室ブロック（congenital heart block, CHB）を発症することが問題となっている。そして、その管理として、胎児の発症前の妊婦では発症の予防法や早期治療のための早期診断法が、胎児の発症後ではその治療や周産期管理法の確立が重要と考えられる。

まず発症前では、早期発見と早期治療の方法開発が必要である。発症の頻度が 1～7%程度と低いとの報告もあり、予防的に治療を進めることが難しい。しかし、胎児が発症したのを早期に発見できれば、母体に

ステロイドを投与し経胎盤的な治療により房室ブロックの程度を改善することができるとも報告されている。つまり、房室伝導時間が延長してくる 1 度房室ブロックの時点での発見による早期治療の開始が有効である可能性がある。ところが、胎児では心電図による房室伝導時間の計測を定期的に行いことができない。そのため心電図に変わり、汎用されている胎児心エコー検査での房室伝導時間の計測法の確立が必要である。

一方、一旦胎児が房室ブロックを発症したときには、胎盤通過性のあるステロイドを母体に投与することによる経胎盤的治療

が報告されている。この経胎盤的治療では、発症早期であれば房室ブロックの程度の改善、あるいは自己抗体による心筋炎を改善させる可能性が指摘されている。しかし、実際に有効な治療方法や副作用に関しては報告がすくない。

そこで本研究では以下の事項を目的とした。

- 1) 胎児心エコー法（ドプラ法）による胎児の房室伝導時間の計測方法を確立すること。なかでも、正確な計測方法であるのみでなく、日常の臨床において実用的な方法について検討すること。
- 2) 抗 SSA 抗体陽性母体において、実際に胎児心エコー法を用いて房室伝導時間を計測して有用性を検討すること。
- 3) 抗 SSA 抗体陽性母体に発症した胎児房室ブロック症例に対して、母体ステロイド投与による経胎盤的な胎児治療を行い、有効性と安全性を検討すること。

B 研究方法

抗 SSA 抗体陽性母体において、経時的に房室伝導時間を胎児心エコー検査のドプラ法にて計測する。この房室伝導時間の計測方法として、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 つの計測方法を行い、在胎週数による変化、計測方法による差、および臨床的に有効な方法の選択を行った。

在胎 18 週～26 週まで 1 週間毎に 26 週から 32 週まで 2 週間毎に房室伝導時間をそれぞれの方法で計測し、早期発見の可能性を検討した。

次に、抗 SSA 抗体陽性母体に発症した胎

児房室ブロック症例に対して、経胎盤的な胎児治療を行った。胎盤通過性のあるステロイドとして、dexamethasom（デカドロン）4mg/day を使用し、可能であれば在胎 32 週より 2 週間毎に投与量の減量を行った。

<倫理面への配慮>本研究は、厚生労働省・文部科学省の「臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日改正）」を遵守し、臨床倫理委員会の承認を得たうえで行われた。対象は、研究の目的と内容を十分に説明したうえで、研究への参加を表明した妊婦（以下、被験者という）とした。本研究への参加は本人の自由意志によるものであり、本研究に参加しないとしても、妊娠管理、胎児新生児管理において何ら不利益を被らないこと、また、一度同意した場合でも何時でも研究への参加を撤回できること、その場合も何ら不利益を被ることがないことを説明したうえで行った。

本研究で得られたデータは研究分担者の所属機関、久留米大学病院で管理され、本研究の目的以外には使用されないものとした。また、研究成果として学術集会や学術雑誌へ公表する場合は個人を特定できない形で行うものとした。

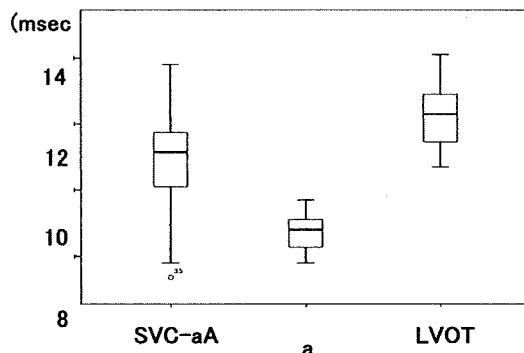
C 研究結果

2005 年 1 月から 2008 年 12 月までの 4 年間に当院に紹介された抗 SSA 抗体の陽性母体 20 例中 14 例に対し、経時的に胎児心エコー検査を施行した。

- 1) 各計測方法による測定値の比較を行った（図 1）。今まで動物実験などで心電図との相関が良いとされている上大静脈上行大動脈同時血流波形（SVC-aAo）と比較し、左室流入流出路同時血流波形

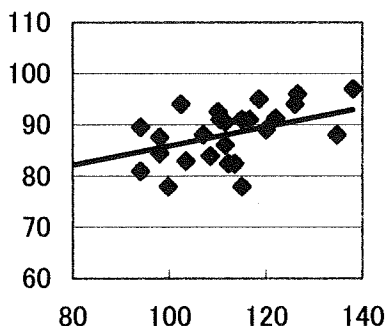
(LVOT) ではやや大きな値となる。A波の持続時間のみでは当然値は小さい。ここで明らかなことは、A波の持続時間の計測値のばらつきが少ないことである。実際計測していても容易にかつ明瞭に波形が描出されることが多く、臨床的には使用し易い可能性が示唆された。

図 1



- 2) 各計測値は在胎週数による変化は認めなかった。
- 3) 各計測値に相関を認めた。特に A 波の幅は SVC-aAo による計測値と(P=0.008)よく相関し、この計測値で房室伝導時間の計測を近似できることが示唆された。

図 2. A 波 (縦軸) と SVC-aAo 同時血流波形 (横軸) との関連



- 4) 2000 年から 2009 年の 10 年間に 6 例の母体抗 SSA 抗体に起因する胎児房室ブロッ

クを管理した。経母体ステロイド投与により、房室ブロックの改善を認めた症例はなかった。1 例に胎児の副腎不全を認めたが、母体ステロイド投与に起因するものかは断定できなかった。

なお、ここで興味深い結果としては、母体の抗 SSA 抗体が陽性であることがすでに分かっていた症例 3 例では胎児の房室ブロックが診断されてから胎内治療を開始するまでに 0~1 日であったが、母体の抗 SSA 抗体陽性が未知であった症例では胎内治療開始までにそれぞれ 12, 15, 34 日を要しており、治療開始が遅かった。

D 考察

胎児の房室ブロックの早期発見を抗 SSA 抗体が陽性の母体についてスクリーニングとして広く普及させるためには、臨床的に容易な方法が必要である。その意味で本研究の左心室流入波における A 波の幅を計測するのは容易でバラツキも少なく、他の房室伝導時間を計測する方法とよく相関することより、スクリーニングに有用と考えられる。

一方、胎児が房室ブロックを発症したときには、もし母体抗 SSA 抗体が陽性であるという情報がなければ、ステロイドによる胎児治療の開始が遅れており、予め抗 SSA 抗体が陽性であることを知っておくことは重要と考えられた。

E 結論

本研究の結果より、妊婦に対して抗 SSA 抗体が陽性であるか否かの情報を予め知っておくことは、その後の胎内治療を考えたときに、重要な事項と考えられる。そして、

自己抗体が陽性であるときには、在胎 18 週ごろから A 波の幅を経時的に計測することで早期発見を行い、早期治療に結びつけることができる可能性が示された。

G 研究発表

1. 原著論文

- 1) Maeno Y, Hirose A, Kanbe T, Hori T : Fetal arrhythmia: Prenatal diagnosis and perinatal management. J Obstet Gynaecol Res 2009;35:623-629
 - 2) Kanbe T, Maeno Y, Fujino H, Kanda H, Hirose A, Okada J, Morikawa T, Iwata S, Iwata O, Matsuishi T: Brain-type natriuretic peptide at birth reflects foetal maturation and antenatal stress: Acta Paediatrica. 2009;98:1421-1425
 - 3) 神田 洋, 田中祥一郎, 倉田 毅, 才津宏樹, 岡田純一郎, 廣瀬彰子, 岩田幸子, 松石豊次郎, 前野泰樹, 岩田欧介: 新生児呼吸器の最適な加温加湿を求めて～臨床における気管内チューブの温度低下～日本周産期・新生児医学会雑誌 2009;45
 - 4) 岡田純一郎, 倉田 毅, 才津宏樹, 田中祥一郎, 廣瀬彰子, 神田 洋, 岩田幸子, 松石豊次郎, 前野泰樹, 岩田欧介: 早産児の甲状腺機能低下症に対する甲状腺ホルモン補充は晩期循環不全の誘因となる. 日本周産期・新生児医学会雑誌 2009;45
- ### 2. 著書・総説
- 1) Maeno Y: Prenatal diagnosis of congenital heart disease. Crawford MH, DiMarco JP, et al. Eds. Cardiology 3rd

ed. Mosby London. 2009; 1403-1414

- 2) 前野泰樹: これだけは知っておきたい産科の超音波診断 胎児心臓スクリーニングのコツ. 産婦人科治療 2009 ; 98 : 870-877
 - 3) 前野泰樹: 一胎児疾患の薬物療法—胎児不整脈. 周産期医学 2009 ; 39 : 1577-1582
 - 4) 姫野和家子, 前野泰樹: 不整脈の胎内治療 胎児の診断と治療—最近のトピックス「治療の最前線」. 臨床婦人科産科 2009 ; 63(7) : 937-943
- ### 3. 学会発表
- 1) Maeno Y: Postnatal course and long-term prognosis of fetal tachycardia. 5th World Congresses in Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery 2009.6.21-26 (Cairns Australia)
 - 2) Okada J, Iwata S, Hirose A, Kanda H, Maeno Y, Yoshino M, Matsuishi T, Iwata O: Thyroxin Replacement Therapy in Preterm Infants Causes Acute Adrenal Crisis out of Transitional Period. Pediatric Academic Societies Annual Meeting 2009.5.2-6 (Baltimore USA)
 - 3) 前野泰樹: 日本イアンドナルド超音波講座アドバンスセミナー2009 2009.2.7-8 (大阪)
 - 4) 前野泰樹: 胎児心エコー: 断面抽出のためのちょっとしたコツ. 特別講演 第 15 回日本胎児心臓病研究会学術集会 2009.2.13-14 (さいたま)
 - 5) 前野泰樹: 胎児心エコーで見える、正常と異常. 熊本産婦人科二十日会 2009.3.4(熊本)

- 6) 前野泰樹：胎児心臓病スクリーニングのコツと落とし穴. 生涯研修プログラム クリニカルカンファレンス 2 胎児に関する評価 第 61 回日本産科婦人科学会 2009.4.3-5 (京都)
- 7) 前野泰樹：胎児心臓病スクリーニングのこつ. 第 22 回筑豊周産期懇話会総会特別講演 2009.6.11 (飯塚)
- 8) 前野泰樹, 廣瀬彰子, 神田 洋, 堀大蔵, 嘉村敏治, 松石豊治郎, 岩田欧介：ワークショップ 3 vessel view による先天性心奇形の胎児スクリーニングの現状. 第 45 回日本周産期・新生児医学会学術集会 2009.7.12-14 (名古屋)
- 9) 前野泰樹：胎児心疾患の判断と治療 (2) 不整脈 第 4 回国立循環器センター 周産期科サマーセミナー 2009.7.25-26 (大阪)
- 1 0) 前野泰樹：胎児心疾患. 5. TOF (ファロー四徴症). 第 3 6 回神奈川胎児エコー研究会 胎児心臓アドバンス講座 2009.10.11-12 (横浜)
- 1 1) 前野泰樹：胎児心疾患. 6. TGA (大血管転位症). 第 3 6 回神奈川胎児エコー研究会 胎児心臓アドバンス講座 2009.10.11-12 (横浜)
- 1 2) 前野泰樹：私の胎児心臓スクリーニング法③. 第 3 6 回神奈川胎児エコー研究会 胎児心臓アドバンス講座 2009.10.11-12 (横浜)
- 1 3) 前野泰樹：新生児から見た小児循環器医 新生児科医から小児循環器医へ 第 7 回日本周産期循環管理研究会 2009.10-31-11-1 (さいたま)
- 1 4) 前野泰樹：胎児不整脈治療の 5W1H. ランチョンセミナー 第 7 回胎児治療学会 2009.11.13-14 (岐阜)
- 1 5) 前野泰樹：妊娠中・後期の超音波検査：心臓：正常編. 第 11 回イアンDonald産婦人科超音波講座 2009.11.28-29 (大分)
- 1 6) 前野泰樹：妊娠中・後期の超音波検査：心臓：異常編. 第 11 回イアンDonald産婦人科超音波講座 2009.11.28-29 (大分)
- 1 7) 廣瀬彰子, 岡田純一郎, 神田 洋, 藤野 浩, 岩田欧介, 前野泰樹, 須田憲治, 松石豊治郎：ドプラエコーによる AV 時間測定方法の比較. 第 15 回日本胎児心臓病研究会 2009.2.13-14 (さいたま)
- 1 8) 前野泰樹, 廣瀬彰子, 西野 裕, 岸本慎太郎, 岡田純一郎, 神田 洋, 岩田欧介, 堀 大蔵, 嘉村敏治, 松石豊治郎：抗 SSA 抗体陽性母体に対する胎児心エコーによる房室伝導時間の経時的変化. 第 112 回日本小児科学会学術集会 2009.4.17-19 (奈良)
- 1 9) 前野泰樹, 廣瀬彰子, 岸本慎太郎, 西野 裕, 家村素史, 須田憲治, 松石豊治郎：新生児期に治療を要する先天性心奇形の胎児診断状況と経年変化. 第 45 回日本小児循環器学会学術集会 2009.7.14-17 (神戸)

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

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

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

研究分担者 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

研究協力者 荒田尚子 国立成育医療センター周産期診療部母性内科 医師

研究協力者 本間綾子 国立成育医療センター中央検査部 検査技師

研究要旨

適正な胎児・新生児甲状腺機能の維持の達成を目的としたバセドウ病母体の妊娠中の管理（診断・治療）指針を作成するために、経腹超音波検査による胎児の甲状腺機能評価の手法を確立した。健常単胎妊婦52例において、妊娠20週、妊娠30週、34週、38週の時点の経腹胎児超音波検査による児頭大横径（BPD）、甲状腺甲状腺周囲径および大腿骨遠位端骨化、脛骨近位端骨化の有無とその横径（mm）を測定し、海外の既知報告と比較した。日本人の胎児甲状腺周囲径は、北米のRanziniらの値に比較して約2割大と考えられた。特に、妊娠後期には、日本人の胎児甲状腺周囲径は高値に偏りばらつくことが明らかになったため、妊娠後期はBPD値に対する甲状腺周囲径で評価することが好ましいと考えられた。症例数は少ないが、骨成熟度も日本人は北米のデータに一致しており、Goldsteinらの基準値で評価可能である。

A. 研究目的

母体が甲状腺刺激ホルモン（TSH）レセプター抗体を高力価に持つ場合、その胎児への移行のために胎児期の甲状腺機能異常および新生児期一過性甲状腺機能異常を発症させることがある¹。また、母体がバセドウ病のために薬物治療を行われる場合は、一般的に抗甲状腺薬は母体よりも胎児への効力が強いために胎児甲状腺機能低下症に注意しながら母体の遊離サイロキシン値（fT4値）を非妊娠時の基準値の上限に維持しながら抗甲状腺薬治療を行うことが多い²。母児に適切な治療を行われない

と、胎児期および新生児期の甲状腺機能異常は胎内死亡や心不全などの原因となり、長期的には児の精神神経発達にも影響を与えることになる。一方、我が国の周産期医療の現場において、多くの妊婦が産科単科の医療施設で分娩管理を行われていることから、胎児甲状腺機能異常や新生児甲状腺機能異常を適確に予測し、ハイリスク症例を適切に胎児管理や新生児管理の可能である周産期医療施設に振り分けることも重要となる。適正な胎児・新生児甲状腺機能の維持の達成を目的としたバセドウ病母体の妊娠中の管理（診断・治療）指針を作成す

るために、経腹超音波検査による胎児の甲状腺機能評価の手法を確立することを目的とした³。

B. 研究方法

妊娠 20 週(±2 週)、妊娠 30 週(±2 週)、34 週(±2 週)、38 週の時点の妊婦健診で、経腹胎児超音波検査による児頭大横径(BPD)、甲状腺甲状腺周囲径および大腿骨遠位端骨化、脛骨近位端骨化の有無とその横径(mm)を測定し、母体甲状腺疾患合併例、1 年以内の子宮卵管造影検査歴のある妊婦、妊娠糖尿病もしくは糖尿病合併妊婦、推定胎児体重が妊娠週数の平均推定体重から 1.5SD を超えている例、多胎を除いたそれぞれ 25 例(骨化評価は 29 例)、18 例(16 例)、0 例(3 例)、2 例(2 例)ずつの甲状腺周囲径、海外からの既知の報告と比較した。甲状腺周囲径は Ranzini らの報告⁴に従い測定し、また、大腿骨遠位端骨化、脛骨近位端骨化の有無とその横径(mm)は、Goldsteinらの方法⁵で行った。また、実際に、抗TSHレプター強陽性例や胎児甲状腺腫にて他院より紹介された症例において、経腹胎児超音波検査で上記を測定し、児の甲状腺機能の転帰や出生時の臍帯血甲状腺ホルモン値との関連を検討し、その有用性を評価した。

C. 研究結果

甲状腺周囲径を測定した45例の妊娠週数と甲状腺周囲径の分布を図1に示す。我々のデータを、Ranziniらの報告による5、10、50、90、95パーセンタイル値に重ねてみると、Ranziniらの報告に比較して日本人の胎児甲状腺周囲径は妊娠20週、30週において

いずれもやや高値の分布を示した。また、妊娠20週の甲状腺周囲径は 32.3 ± 5.0 (平均±SD) mmであり、5～50～95パーセンタイル値は24.1～32.3～40.6mmと考えられる。Ranziniらの18～25～34mmに比較すると日本人の周囲径は約6～7mm大きいと考えられた。妊娠30週の甲状腺周囲径は 49.1 ± 10.9 (平均±SD) mmであり5～50～95パーセンタイル値は31.1～49.1～67.1mmとする、Ranziniら⁴の31～40～50mmに比較して下限は同様であるが、上限が17mm大であった。

BPDと甲状腺周囲径の分布をRanziniら⁴の5、10、50、90、95パーセンタイル値に重ねものを図2に示した。BPDと胎児甲状腺周囲径の分布は、Ranziniらのデータに比較して全体的に上に平行移動しているが、妊娠週数と甲状腺周囲径の関係に比較すると分散が小であり、特に妊娠30週の時点では、BPD値に対する胎児甲状腺周囲径で甲状腺腫の大きさを評価するのがより好ましいと考えられた。

34週については2例と例数が少なく今回は日本人の参考値はできなかった。

図3は、各妊娠週数における経腹胎児超音波検査による胎児骨成熟度の評価結果を示す。左はGoldsteinらの報告⁵を示し、右に我々の測定結果を示した。今回の測定例数が30週で16例、34週で3例、37(38)週で2例と少なかったが、Goldsteinらの報告例に矛盾しない結果であった。

図4に、胎児甲状腺機能異常例の妊娠週数と胎児甲状腺周囲径との関係を示した。症例1は、母体プロピルチオウラシル300mg/日投与により胎児・新生児甲状腺腫と一過性甲状腺機能低下症を引き起こした。出生

時の臍帯血ではTSH98.4IU/L, fT4 0.84ng/dlと甲状腺機能低下をみとめた。症例2は、母体高TSHレセプター抗体強陽性で、児は胎児・新生児一過性機能亢進症であった症例である。胎児甲状腺腫は妊娠21週、34週でみとめず、妊娠29週では大腿骨遠位端と脛骨近位端の骨化をみとめなかったが、34週ではそれぞれ横径3.1mmと2.6mmの骨化をみとめ骨過成熟の傾向を示していた。症例3は、母体阻害型抗体強陽性で胎児・新生児一過性甲状腺機能低下症を合併した症例である。妊娠34週では甲状腺周囲径は5パーセント以下であり、甲状腺は阻害型抗体のために委縮していた。妊娠30週では大腿骨遠位端のみ点状の石灰化をみとめ、34週では脛骨近位端の骨化をみとめなかったが大腿骨遠位端に横径5.2mmの骨化をみとめ、骨成熟は正常範囲と考えられた。いずれの症例も生後数日で大腿骨遠位端と脛骨近位端の骨化中心をX線で確認した。これらの結果は、出生時臍帯血甲状腺機能や骨X線所見に矛盾しない所見であり、これらの方法で十分に胎児甲状腺機能を評価可能と考えられた。

D. 考察

この研究で、日本人においても経腹胎児超音波検査による胎児甲状腺腫と骨成熟度の評価が十分に可能であることが明らかになった。胎児において、甲状腺サイズが北米に比較してやや大きいことは、学童においてヨウ素摂取量が多い地域では甲状腺腫が大きいことと同様で^{6, 7}、おそらく母体のヨード摂取量が海外より我が国で多いことに起因するのであろう。

フランスのグループであるLutonら⁸は、2

005年にバセドウ病既往もしくは罹患中の72妊婦とその胎児を妊娠22週から1カ月ごとに胎児心拍数、胎児甲状腺サイズ、甲状腺腫がある場合はドプラーシグナルのパターン、胎児の骨成熟、胎児推定体重などの成長指標、母体の甲状腺機能、抗TSHレセプター抗体と抗甲状腺薬の量をモニターした。32週での胎児甲状腺超音波検査による臨床的に明らかな胎児甲状腺機能異常の診断に関する感度と特異度はそれぞれ92%と0100%であり、さらに各方面の専門家の密接なチームワークが加われば、胎児甲状腺機能を確実に正常化させることができると結論した。彼らの論文に記されている胎児甲状腺腫のドプラーシグナルのパターンは必ずしも甲状腺機能を鑑別することはできないが、骨成熟度や母体の甲状腺機能や抗TSHレセプター抗体、抗甲状腺薬量の経過を総合的に評価すれば、少なくとも臍帯血穿刺まで行わなければならない症例は最少限にできると考えられる。

2007年に出された妊娠中と産褥期の甲状腺機能異常のマネーメントに関する国際内分泌ガイドライン³では、抗TSHレセプター抗体陽性もしくは抗甲状腺薬治療中の妊婦は、児に成長遅延、胎児水腫、胎児甲状腺腫、心不全の兆候がないかどうかを確認するために胎児超音波検査をやられるべきとされている。我が国では胎児甲状腺評価はまだ一般的ではないことから、まずは経腹超音波検査による胎児甲状腺機能評価方法を精密超音波検査の一つとして普及させることが重要である。

E. 結論

日本人の基準値作成には症例数が不十分

ではあったが、日本人の胎児甲状腺周囲径は、北米のRanziniらの値に比較して約2割大であることが明らかになった。特に、妊娠後期には、日本人の胎児甲状腺周囲径は高値に偏りばらつくことが明らかになったため、妊娠後期はBPD値に対する甲状腺周囲径で評価することが好ましいと考えられた。症例数は少ないが、日本人の骨成熟度に関するデータは北米のそれに一致しており、Goldsteinらの基準値で十分評価可能と考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Inoue M, Arata N, Koren G, Ito S. Hyperthyroidism during pregnancy. *Can Fam Physician* 2009;55(7): 701-3.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

参考文献

1. Inoue M, Arata N, Koren G, Ito S. Hyperthyroidism during pregnancy. *Can Fam Physician* 2009;55(7):701-3.
2. Momotani N, Noh J, Oyanagi H,

Ishikawa N, Ito K. Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy. Optimal regimen for fetal thyroid status. *N Engl J Med* 1986;315(1):24-8.

3. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(8 Suppl):S1-47.

4. Ranzini AC, Ananth CV, Smulian JC, Kung M, Limbachia A, Vintzileos AM. Ultrasonography of the fetal thyroid: nomograms based on biparietal diameter and gestational age. *J Ultrasound Med* 2001;20(6):613-7.

5. Goldstein I, Lockwood C, Belanger K, Hobbins J. Ultrasonographic assessment of gestational age with the distal femoral and proximal tibial ossification centers in the third trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158(1):127-30.

6. Zimmermann MB, Ito Y, Hess SY, Fujieda K, Molinari L. High thyroid volume in children with excess dietary iodine intakes. *Am J Clin Nutr* 2005;81(4):840-4.

7. Fuse Y, Saito N, Tsuchiya T, Shishiba Y, Irie M. Smaller thyroid gland volume with high urinary iodine excretion in Japanese schoolchildren: normative reference values in an iodine-sufficient area and comparison with the WHO/ICCIDD reference. *Thyroid* 2007;17(2):145-55.