

201018021A

厚生労働科学研究費補助金

成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業

自己抗体陽性女性の妊娠管理指針の作成及び
新生児ループスの発症リスクの軽減に関する研究

(H22-次世代-一般-007)

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 村島 温子

平成 23 年 (2011) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

自己抗体陽性女性の妊娠管理指針の作成及び

新生児ループスの発症リスクの軽減に関する研究

村島 温子

(参考資料 1) 調査票

II. 分担研究報告

1. ～抗 SS-A 抗体陽性母体における CHB 発症と抗体価との関連～

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

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. 自己抗体陽性女性の妊娠管理指針の作成及び

新生児ループスの発症リスクの軽減に関する研究

和氣 徳夫

4. 世界的研究状況の把握に関する研究

岸本 暢将

5. 胎児心筋における SS-A 抗原の発現

中山 雅弘

6. 児に房室ブロックを伴った母親における

52-kDa SSA/Ro p200 peptide に対する免疫反応

宮野 章

7. 抗 SS-A 抗体陽性妊婦のステロイド療法に関する検討

和栗 雅子

8. 正常胎児の妊娠週数による房室伝導時間の変化と
自己抗体陽性母体の胎児における房室伝導時間に関する研究
堀米 仁志
9. 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
前野 泰樹
10. ベタメタゾンとリトドリンを用いた胎児心ブロック胎内治療の検討
左合 治彦、林 聡
11. 抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠症例の管理方針等に関する医療機関調査
山岸 良匡
12. 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
山口 晃史

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

IV. 研究成果の刊行物・別刷

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）
総括研究報告書

自己抗体陽性女性の妊娠管理指針の作成及び

新生児ループスの発症リスクの軽減に関する研究

研究代表者 村島温子 国立成育医療研究センター母性医療診療部 部長

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CHB）対象に、その実態を明らかにし、抗SS-A抗体陽性女性の妊娠中の管理指針、新生児ループス（特にCHB）の診断基準・治療指針の作成につなげることである。

本研究を遂行するためには全国からの症例詳細調査が必須であるが、本研究班は当該疾患を多く有する医療機関の内科、産科、小児科医など関連する複数の領域の専門家から構成されている。そのため、全国の症例詳細調査を効率よく行うために、今年度は班員施設の自験例194例について症例詳細調査を行い内科的ならびに産科的な立場から解析した。その結果、新生児ループス（特に心ブロック：CHB）発症の母体の臨床症状の特徴、血清学的特徴、薬物治療との関係などについて検討しいくつかの知見を得た。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。

また、今年度、全国の症例集積施設から約450例の症例詳細調査票を提供していただいた。今後は、自験例を含めた約650例を対象として解析を行うことにより新生児ループス（特にCHB）発症例の母児の特徴を明らかにし、リスク因子を同定していくとともに、新生児ループス（特にCHB）発症児の予後やハイリスク群の予防介入の是非という観点からの研究が必須である。

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

岸本 暢将

聖路加国際病院アレルギー膠原病内科副
医長

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

左合 治彦

国立成育医療研究センター周産期診療部
部長

林 聡

国立成育医療研究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

国立成育医療研究センター母性医療診療
部膠原病・一般内科医長

A. 研究目的

母体の自己抗体が胎児へ移行して生じる新生児ループス及びそれに伴い生じる重篤な循環器疾患（特に房室ブロック）については、胎児死亡に至る危険があるうえ、出生後は生涯ペースメーカー装着となることが多く、しばしば心筋炎や心筋症を合併するなど予後が極めて不良であることから、患者・家族等の身体的・精神的・社会経済的負担を軽減するためにも、発症リスクの軽減と胎児期からの標準的な治療方法の確立が臨床現場から強く求められている。また、自己抗体は自己免疫疾患に特徴的であるが、自己免疫疾患の症状のない女性においても陽性であることがあることから、当該領域の妊娠管理指針は、妊娠前から内科的管理が行われている自己免疫疾患を有する女性だけでなく、より多くの無症候性女

性の妊娠管理のためにも必要不可欠なものである。

本研究は自己抗体の中でも保有率が高く、児に重篤な病態を招来する可能性のある抗SS-A抗体陽性妊娠例を対象に、新生児ループス（特に心ブロック：CHB）発症のリスクを同定すること、発症予測の可能性、発症予防のための治療介入の是非、発症時の治療介入の是非などについて明らかにすることにより、最終的には自己抗体陽性女性の妊娠管理指針の作成し新生児ループスに伴って生じるCHBを有する乳児の予後を改善する手法を開発することを目的としている。また、この研究によって成育医療における産科、小児科、内科の協働のモデルを示すことも重要な目的である。

B. 研究方法（研究分担者毎に提示）

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

- 1) 平成21年度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」で作成し、一部の施設で施行した詳細症例詳細調査の解析経験をもとに、調査票の改訂を行った（資料添付）。
- 2) この調査票を用いて研究班員が所属している筑波大学、順天堂大学、国立成育医療研究センター、大阪府立母子保健総合医療センター、九州大学の5施設において過去10年間に経験した抗SS-A抗体陽性妊娠例について症例詳細調査を行った。
- 3) 2)で集積した症例をCHB発症例とCHB非発症例にわけ、出産歴や薬物治療歴、臨床症状などの臨床的特徴を

比較した。また妊娠判明後の母体の原疾患に対する治療、および CHB 予防治療の内容と CHB 発症との関連を検討した（住田）。統計処理は Mann-Whitney's U-test、Fisher's exact probability test を用いた。

- 4) 2) で集積した症例を CHB 発症例と CHB 非発症例にわけ、自己抗体との関連性を解析した。自己抗体は抗 SS-A 抗体 (二重免疫拡散法 (DID) 法 and/or ELISA 法)、抗 SS-A/60kD、52kD (ELISA 法である MESACAP 52k SS-A/Ro と 60k SS-A/ Ro) (MBL) である)、抗 SS-B 抗体 (DID 法 and/or ELISA 法)、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 との関連性について t 検定および χ^2 検定で検討した (高崎)。
- 5) 2) で集積した症例のうち、DID 法による抗 SS-A 抗体価の利用可能な 170 例、ステロイド投与時期を妊娠前、妊娠初期とした場合のそれぞれ 71 例、81 例について、抗体価およびステロイド最大投与量と新生児ループス (NLE) および CHB (CHB) の発症の有無に対して Receiver Operating Characteristic Curve (ROC 曲線) で検討した。その ROC 曲線から、抗体価 32 倍をカットオフと設定し、カットオフ値を設定できなかったステロイド投与量については投与の有無を指標とし、多重ロジスティック解析を行った (和氣)。
- 6) 2) で集積した症例 194 例を対象に、母体へのステロイド投与が児にどのような影響を及ぼすかを分析した (山口)。
- 7) 単施設での自験例について臨床データ

ならびに抗 SS-A 抗体のプロフィールと妊娠転帰との関連について総合的に解析した。1982 年～2010 年までに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/Ro 抗体陽性で妊娠婦結の明らかな 170 分娩を対象とした。

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 (和栗)。

- 8) 大阪府立母子保健総合医療センターにおいて妊娠婦結の明らかな 77 例の女性 (臍帯血 3 例含む) について、抗 SS-A 52-kDa、抗 SS-A 52-kDa p200 peptide、抗 SS-A 60-kDa 抗体価ならびに 8M 尿素を用い avidity を測定した (宮野)。
- 9) SS-A 抗体に反応する物質が胎児の心筋等に存在するかを検討するために、剖検胎児の心筋等の組織を用いて SSA (52KD) および SSA (60KD) 抗体を用いた免疫組織学的検討を行った (中山)。
- 10) 海外における当該領域の研究の状況を知るため、米国リウマチ学会 2010 年総会世界最大の心臓新生児ループス (NLE) のコホート研究である米国の Research Registry for Neonatal Lupus (RRNL) の発表を中心に情報収集を行った (岸本)。
- 11) 国立成育医療研究センターで診療した新生児ループス (CHB) に対してベタメタゾンと塩酸リトドリンによる胎内治療の効果について検討を行った (左合)。
- 12) 胎児 CHB の早期診断を可能にするために胎児心エコーで心奇形のない正常胎児を対象として、PR 時間を胎児心磁図法 (electrical PR、ePR) および胎児ドプラ心エコー法 (mechanical PR、mPR) で計測し、妊娠週数に応じた房室伝導時

間の標準値設定を行った。(堀米) また、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できるか試みた(前野)。

- 1 3) 平成 21 年度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」において抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠症例の経験のある医療機関で調査協力に同意した施設を対象に、抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠症例の管理方針の有無と、新生児ループス発症リスクに関する十分な情報の有無について、アンケート調査を行った(山岸)。
- 1 4) 1 3) と同時に詳細症例詳細調査票作成を依頼した。

C. 結果

<母体班>

- 1) CHB 発症群の母体の臨床的特徴
出産年齢が若い、抗 SS-A 抗体保有のみで膠原病の臨床症状がない、髄膜炎の既往がある、という項目が CHB 非発症群に比べて有意差があった(住田)。
- 2) CHB 発症群の母体の血清学的特徴
母体の抗 SS-A 抗体と CHB 発症とに関しては、DID 方法、ELISA 法共に抗体価が高いほどそのリスクは高まり傾向にあった。特に DID では ROC 曲線より抗体価 32 倍をカットオフ値と設定できる可能性が示された(和氣)。抗 SS-A/60kD、52kD については CHB 群で力価が高い傾向はあったが、カットオフ値の設定は難しかった(高崎)。大阪母子保健総合医療センターの自験例による抗 SS-A 52-kDa、抗 SS-A

52-kDa p200 peptide、抗 SS-A 60-kDa 抗体価ならびに 8M 尿素を用い avidity を測定結果では CHB 群では非 CHB 群に比べていずれも有意に高値であった。特に母体の抗 52-kDa p200 抗体価は児の房室ブロックを予測するマーカーとして利用できる可能性があることが示された(宮野)。

- 3) 大阪府立母子保健総合医療センター自験例での臨床的検討では、CHB 発症には 52kDa \geq 100 が強く関与していること、CHB 発症予防にはプレドニゾロンが有用である可能性が示された(和栗)。
- 4) 新生児ループス(CHB)発症と母体側の治療との関係についてはステロイド服用群での CHB 発症は 4 例と少なかった。その 4 例はいずれもプレドニゾロン(PSL)の服用で、服用量はそれぞれ 2.5mg, 3mg, 5mg, 7.5mg であった(山口)。

<胎児班>

- 1) 国立成育医療研究センターで診療した新生児ループス(CHB)発症母体に対するベタメタゾンと塩酸リトドリン投与の効果について検討し、その有効性が示唆された(左合)。
- 2) 胎児心磁図法を用いた妊娠 20~41 週の胎児の PR 時間(ePR)を計測した結果、ePR 時間はおよそ 80-120 (平均 100 \pm 16) msec で、妊娠週数とともに漸増する傾向がみられた。また、同時に胎児ドプラ心エコー法で計測した房室伝導時間(mPR)は ePR よりもやや大きな値を示した(堀米)。同様

に胎児ドプラ心エコー法を用いて、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（前野）。

RRNLの研究では新生児ループスの心病変（CHBを含む）は予後の悪い疾患であることが示された。また、児死亡のリスク因子が母体側、胎児側の双方から示された（岸本）。

3) 病理学的解析

剖検胎児の心筋等の組織を用いて SSA(52KD)および SSA(60KD)抗体を用いた免疫組織学的検討では SS-A (60KD)抗体に反応する抗原が妊娠中期をピークとして発現していた。一方、SS-A (52KD)抗体については、胎児心筋で発現が見られなかった（中山）。

<全国調査>

1) 実態調査

総対象医療機関 162 機関のうち、121 機関（75%）より回答を得た。管理指針を定めていると回答した医療機関は 23%、新生児ループスの発症リスクについて十分な情報があると回答した医療機関は全体の 26%といずれも少なく、管理指針・情報のいずれもあると回答した医療機関は 11%で、その約半数は大学病院であった（山岸）。

2) 症例詳細調査

症例詳細調査をお願いするために調査票を送付した 162 施設のうち、64 施設から 450 症例の調査票が返送された。

D. 考察

平成 21 年度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」において、新生児ループス（CHB）の発症数は年間 50~100 と推測された。このように稀ではあるが、生児を得たとしても、ペースメーカー装着、心不全での死亡など、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、CHB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。

今年度は研究分担者施設の自験例についての詳細な症例詳細調査をおこなった。これに用いる調査票は内科、産科、小児科、検査科など、本研究班に属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、年齢が若い、膠原病の診断基準を満たさない、髄膜炎の既往がある、紅斑の既往がないがリスク因子と考えられた。膠原病の診断基準を満たさないという項目は、治療がされていないということが影響して

いる可能性も否定できないが、統計的解析から独立した因子であること、これまでの海外の文献も同様な研究報告があることから、無視できない結果である。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 CHB の発症が少ない傾向にあった。しかし、これらの治療歴が CHB 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、今年度に全国施設から集積した症例データを加えて検証する必要がある。

また、抗 SS-A 抗体のプロフィールと CHB の関連についてはこれまで、いろいろなアプローチがされてきたが、有用な判断基準の確立はされていない。本研究では抗 SS-A 抗体 (DID 法、ELISA 法)、抗 SS-A/60kD、52kD (ELISA 法)、抗 SS-A 52-kDa p200 peptide の 5 種類の方法で測定し、いずれも CHB 群では非 CHB 群に比べて高かった。今回 DID 法による測定でカットオフ値を仮設定することができた。これについても今後、全国施設から集積した症例データを加えて検証する必要がある。抗 SS-A/60kD、52kD (ELISA 法) の価のみではリスクを推定することは難しく、複数の結果の組み合わせなど、さらなる工夫が必要である。抗 SS-A 抗体の測定には ELISA 法が DID 法よりも利便性が高く国内の測定法として主流になりつつある。しかし、国内で 3 種類の ELISA キットが使用されているため、今後それらの相関を確定し、ELISA 法での解析を可能していく必要がある。抗 SS-A 52-kDa p200 peptide

の有用性が示唆されたが、これについては症例を増やした検討が必要である。

胎児心磁図法 (electrical PR、ePR) および胎児ドプラ心エコー法 (mechanical PR、mPR) を用いて妊娠週数に応じた房室伝導時間の標準値設定を行ったことにより、今後の PR 測定による CHB の早期診断に有用な情報となった。また、児ドプラ心エコー法で、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、CHB 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を示された。また、海外の本領域の研究について情報収集を行うことにより、効率の良い研究を推進していくことが可能になった。

今後は、今回解析した研究者所属施設自験 194 例に、今回収集できた全国症例調査 450 例の妊娠症例を合わせて解析し、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可能となるだろう。また、また、胎児班の研究では、CHB の早期診断ならびに、診断時の治療介入の是非に関するエビデンスを提示し、新生児ループス (特に CHB) を有する乳児の予後を改善する手法の開発へとつなげていきたい。加えて、抗 SS-A 抗体が胎児 CHB 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。

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、母子保健の分野で「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。本研究では当該領域の症例を多く保有する施設に所属する、複数の診療科の専門家が一つの班を構成し、全国規模の症例詳細調査を施行することができた。また、初年度の成果として194例というこの領域としては多い症例を対象に統計解析し、多くの知見を得て、今後の研究の方向性を確認することができた。さらに、全国の中から450症例のデータを追加収集することができ、今後の解析に期待ができる。

これまでの混沌とした状況からの大きな前進であると総括することができるが、今後は全国の施設にご協力いただいた症例調査票の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CHB）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。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 鎌倉洋樹, 山岸良匡, 村島温子: 抗SS-A抗体陽性女性の妊娠症例の把握. 日本医事新報 2010;4491:62-64

2. 学会発表

1. 村島温子, 山口晃史, 和栗雅子, 松平蘭, 高崎芳成, 坪井洋人, 住田孝之: 抗SS-A抗体妊娠症例の全国調査（第1報）: : 第54回日本リウマチ学会総会、第19回国際リウマチシンポジウム、神戸、2010.4.23
2. 村島温子: リウマチ患者に使用する薬剤と妊娠: 第37回日本小児臨床薬理学会: Tokyo, Japan, 2010 Nov 3.

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

研究協力者

鎌倉洋樹: 東京大学先端科学技術研究センター

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まれます)

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 調査票をお願いします

<調査 ID>

太枠は必ず記入してください

該当するものに○を付けてください

<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>

1) 分娩情報

分娩年月 年 月 分娩週数： 週

分娩形式：

子宮内胎児死亡 (16 週以降) の場合…胎児死亡週数：妊娠 () 週

2) 児の情報： 性別； 体重 g AP score /

CHB … (診断時期；妊娠 週)

⇒有の場合

胎児の所見

診断確定時の心拍数 回/分

胎児水腫；

母体を介した胎児治療

ステロイド剤 (ある場合は量・種類を 4 ページに記入)

β 刺激剤の投与

胎児期のその他の治療法：()

CHB 以外の NLE；

⇒有の場合、該当する症状 (複数回答可)

<分娩歴>

今回の分娩以外の分娩歴（妊娠 16 週以降）はあるか？ ; 無・ 有

⇒有の場合、その転帰を記載ください

分娩 年月	分娩週数	生産・死産	CHB の有無	CHB 以外の NLE の有無 有の場合は具体的に
年 月	週	生産・死産	無・有	無・有 ()
年 月	週	生産・死産	無・有	無・有 ()
年 月	週	生産・死産	無・有	無・有 ()

<臨床症状>

・本症例（母体側）に今まで臨床症状は認められたか？ 無・ 有

⇒臨床症状有の場合、以下に○（複数回答可）

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>

・膠原病関連疾患はあるか？（診断・分類基準を満たすもの）； 無・ 有

⇒該当疾患有の場合、以下に○（複数回答可）

SjS・SLE・MCTD・RA・APS・その他 ()

<抗 SS-A 抗体陽性判明時期>

・抗 SS-A 抗体陽性と知ったのは今回の妊娠判明前ですか後ですか？ 前・ 後

→後の場合、きっかけは児に NLE が発症したからですか？

はい・ いいえ（理由：)

<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）

1) 抗 SS-A 抗体： 倍 (DID) or U/ml (ELISA)

*ELISA の場合：測定キットは何か？ MBL・ コスミック・ ファディア

不明な場合は依頼している検査会社名をお書きください

検査会社： ()

2) 抗 SS-B 抗体 不明・ 陰性・ 陽性； 倍 (DID) or U/ml (ELISA)

3) 抗 SS-A/B 抗体について各 isotype が分かる場合は以下に記入

60kD/SS-A：WB 法 (+・-)、ELISA () U/ml

52kD/SS-A：WB 法 (+・-)、ELISA () U/ml

48kD/SS-B：WB 法 (+・-)、ELISA () U/ml

4) 抗核抗体 [不明・陰性・陽性] 倍 (homo・spe・nuc・Cent*・cyto)

*Cent= discrete speckled

5) 抗 DNA 抗体/RIA : [不明・陰性・陽性] IU/ml

6) 抗 U1 RNP 抗体 [不明・陰性・陽性] 倍 (DID) or U/ml (ELISA)

7) 抗 Sm 抗体 : [不明・陰性・陽性] 倍 (DID) or U/ml (ELISA)

8) 抗リン脂質抗体 : [不明・陰性・陽性]

⇒陽性であるものに○ (複数回答可)

[抗カドリン抗体-IgG ・ 抗カドリンβ₂GPI 抗体 ・ LAC (測定法)]

9) 甲状腺自己抗体 : [不明・陰性・陽性]

⇒陽性であるものに○ (複数回答可)

[チロイドテスト ・ マイクロソームテスト ・ 抗チログロブリン抗体 ・ 抗 TPO 抗体]

<治療歴 (今回の妊娠前～妊娠中)>

1) 妊娠判明前のステロイド剤・免疫抑制剤について

① 今回の妊娠判明前にステロイド剤は投与されていたか? (発症からすべての期間)

[無・有]

⇒有の場合: 今までの最大投与量は mg/日 (PSL換算で)

ステロイドパルスの併用 [無・有]

② 今回の妊娠判明前に免疫抑制剤は投与されていたか? (発症からすべての期間)

[無・有]

⇒有の場合、以下のいずれかに○ (複数回答可)

[シクロホスファミド内服 (CY) ・ シクロホスファミド (IVCY) ・ アザチオプリン
ミコフェノールモフェチル ・ ミゾリピン ・ タクロリムス ・ シクロsporin]

2) 妊娠してからのステロイド剤・免疫抑制剤について

① 今回の妊娠中にステロイド剤は投与されたか? [無・有]

⇒有の場合、種類と量を以下に記入 (いずれかに変化があれば別の枠に)

開始日	終了日	種類	量
妊娠前～	妊娠 週	PSL・リンデロン その他 ()	/日
妊娠 週	妊娠 週	PSL・リンデロン その他 ()	/日

妊娠週	妊娠週	PSL・リンデロン その他 ()	/日
妊娠週	妊娠週	PSL・リンデロン その他 ()	/日
妊娠週	妊娠週	PSL・リンデロン その他 ()	/日
妊娠週	妊娠週	PSL・リンデロン その他 ()	/日

②今回の妊娠中に免疫抑制剤は投与されていたか？

無 有 (具体的薬剤名)

3) その他の治療について (妊娠成立1年前～分娩時までに行われたもの)

①抗血小板薬/抗凝固剤: 無 有

⇒有の場合、以下に記載

	開始時期	終了時期
LDA	妊娠前・初期・中期・後期	妊娠前・初期・中期・後期
ヘパリン	妊娠前・初期・中期・後期	妊娠前・初期・中期・後期
その他 ()	妊娠前・初期・中期・後期	妊娠前・初期・中期・後期

②血漿交換療法: 無 有

⇒有の場合、以下に記載

開始時期	終了時期	種類*	頻度
妊娠前・初期・中期・後期	妊娠前・初期・中期・後期		/月
妊娠前・初期・中期・後期	妊娠前・初期・中期・後期		/月
妊娠前・初期・中期・後期	妊娠前・初期・中期・後期		/月

*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

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。

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）
分担研究報告書

～抗 SS-A 抗体陽性母体における CHB 発症と抗体価との関連～

研究分担者 高崎芳成・順天堂大学膠原病内科教授

研究協力者 松平 蘭・順天堂大学膠原病内科助教

研究要旨

母体の抗 SS-A 抗体が胎盤を介し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 (+)、CHB (-) 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 194 例中 19 例 (9.8%) 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 (+) 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各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（診断未確定）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 抗体が胎盤を介し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 (+) 母体と CHB (-) 母体との間で、各自己抗体の関連性

について検討した。CHB (+) 母体、CHB (-) 母体における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 194 例中（国立成育医療センター：51、順天堂大学：30、筑波大学：6、九州大学：21、大阪母子健康医療総合センター：85）のうち、19 例 (9.8%) で CHB がみられた。抗 SS-A 抗体の抗体価との関連性は、DID の抗体価の中央値

が CHB (+) 母体で 64 倍、CHB (-) 母体では 16 倍と CHB (+) 母体で有意に高かった ($t=2.225$)。ELISA では CHB (+) 母体と CHB (-) 母体との間に明らかな有意差はなかったが CHB (+) 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 (110 例; CHB (+) : 11 例、CHB (-) : 100 例) について検討したところ、ELISA での抗 SS-A/60kD、52kD はともに CHB (+) 母体が CHB (-) 母体に比し抗体価は高い傾向にあった ($t=1.471$, $t=0.742$)。さらに、CHB (+) 母体では 11 例全例で 60kD および 52kD 両者陽性であったのに対し、陰性母体では 65 例であった ($p=0.039$)。CHB (+) 母体では DID の抗体価は 1 例以外 32 倍以上であり、さらに CHB (+) 母体、(-) 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 (83.3% vs 43.8%, $P=0.0017$)。他の自己抗体については測定されている症例が限られていたが抗 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 各々 CHB (+)、(-) 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 (+) 母体は 11 例 (61.1%) が原疾患を有さない (診断未確定) のに対し、CHB (-) 母体では 40 例 (22.7%)

のみであった ($P<0.0012$)。

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 両者が陽性かつ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。また、今回の検討で DID のカットオフ値については 32 倍が妥当であると考えられた。

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. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shimane K, Kochi Y, Horita T,

- Ikari K, Amano H, Hirakata M, Okamoto A, Yamada R, Myouzen K, Suzuki A, Kubo M, Atsumi T, Koike T, Takasaki Y, Momohara S, Yamanaka H, Nakamura Y, Yamamoto K: The association of a nonsynonymous single-nucleotide polymorphism in TNFAIP3 with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Arthritis Rheum* 2010;62: 574-579
2. Ito I, Kawasaki A, Ito S, Kondo Y, Sugihara M, Horikoshi M, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Tsutsumi A, Takasaki Y, Hashimoto H, Matsuta K, Sumida T, Tsuchiya N: Replication of association between FAM167A(C8orf13)-BLK region and rheumatoid arthritis in a Japanese population. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:936-937
3. Nakano S, Morimoto S, Suzuki S, Watanabe T, Amano H, Takasaki Y: Up-regulation of the endoplasmic reticulum transmembrane protein UNC93B in the B cells of patients with active systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2010;49:876-881
4. Ando S, Amano H, Amano E, Minowa K, Watanabe T, Nakano S, Nakiri Y, Morimoto S, Tokano Y, Lin Q, Hou R, Ohtsuji M, Tsurui H, Hirose S, Takasaki Y: FTY720 exerts a survival advantage through the prevention of end-stage glomerular inflammation in lupus-prone BXSB mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2010;94:804-810
5. Toyama S, Tamura N, Haruta K, Karakida T, Mori S, Watanabe T, Yamori T, Takasaki Y: Inhibitory effects of ZSTK474, a novel phosphoinositide 3-kinase inhibitor, on osteoclasts and collagen-induced arthritis in mice. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R92 1-11
6. Kawasaki A, Ito S, Furukawa H, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Ohashi J, Graham R.R, Matsuta K, Behrens T.W, Tohma S, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, and Tsuchiya N. : Association of TNFAIP3 interacting protein 1, TNIP1 with systemic lupus erythematosus in a Japanese population: a case-control association study. *Arthritis Res. Ther.* 2010;12:R174
2. 学会発表
なし
- 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

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）
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 講師

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 の発症後に、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。平成 21 年度の厚生労働省難治性疾患克服研究事業では、研究班班員の所属施設から集積された症例 110 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。平成 22 年度の本研究では、研究班班員の所属施設から集積された症例が 194 例に増えた。本研究では、平成 21 年度同様に、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、特に妊娠判明後のステロイド投与と CHB 発症抑制効果に関して、詳細な解析を加えた。抗 SS-A 抗体合併妊娠において、CHB 発症例では、非発症例と比較して、有意に年齢が若く、膠原病未診断例が多かった。また、CHB 発症例では、紅斑の頻度が低く、髄膜炎の頻度が有意に高値であった。妊娠判明後の、抗血小板薬・抗凝固薬投与、ステロイド投与（PSL10 mg/日以上、リンデロン 1.5mg/日以上）は、CHB 発症を抑制できる可能性が示唆されたが、今後より多数例での解析、前向き試験の実施が必要であると考えられた。

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。平成 21 年度の厚生労働省難治性疾患克服研究事業では、研究班班員の所属施設から集積された症例 110 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。平成 22 年度の本研究では、研究班班員の所属施設から集積された症例が 194 例に増えた。本研究では、平成 21 年度同

様に、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、特に妊娠判明後のステロイド投与と CHB 発症抑制効果に関して、詳細な解析を加えた。

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. 妊娠判明前・判明後の母体の原疾患に対する治療歴、および妊娠判明後の 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. 母体の出産歴および臨床的特徴