

症例は全体で 194 例、CHB 発症例は 19 例、CHB 非発症例は 175 例であった。妊娠判明時の年齢は、CHB 発症例 29.8 ± 4.0 歳、CHB 非発症例 33.0 ± 3.8 歳であり、CHB 発症例が有意に若年であった ($P < 0.05$, Mann-Whitney's U-test)。出産歴は CHB 発症例の 8 例 (42.1%)、非発症例の 79 例 (45.1%) 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% (0/8 例)、非発症例の 12.7% (10/79 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 42.1%、非発症例の 82.3% であり、CHB 発症例では膠原病の診断を受けている母体が有意に少なかった ($P < 0.05$, Fisher's exact probability test)。一方で、SS の診断を受けていたのは、CHB 発症例の 21.1%、CHB 非発症例の 42.3% で、有意な差は認めなかった。

臨床所見に関しては、紅斑は CHB 発症例の 0% に対して、CHB 非発症例では 21.7% に認められ、CHB 非発症例で有意に高頻度であった ($P < 0.05$, Fisher's exact probability test)。また髄膜炎は CHB 発症例では 15.8% に認められたが、CHB 非発症例では 0.6% のみであり、CHB 発症例で有意に高頻度であった ($P < 0.05$, Fisher's exact probability test)。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. 治療内容と CHB 発症との関連

母体の原疾患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。(表 2)

妊娠判明後の原疾患に対する治療に関しては、CHB 発症例と比較して、非発症例ではステロイド投与の頻度が高かったが、有意差は認めなかった。一方で、抗血小板薬・抗凝固薬投与の頻度は、CHB 非発症例で有意に高値であった ($P < 0.05$, Fisher's exact probability test)。CHB 予防治療に関しては、CHB 発症例の 10.5%、非発症例の 33.1% 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、原疾患に対してステロイド投与を受けていた母体 (74 例) では CHB 発症率は 6.8% (5/74 例)、受けていない母体 (120 例) では 11.7% (14/120 例) であったが、有意差は認めなかった。妊娠判明前に、原疾患に対してス

テロイド投与を受けていた母体 74 例のうち、ステロイド最大投与量が判明した 71 例について、大量 (PSL40mg/日以上あるいはステロイドパルス施行)、中等量以下 (PSL40mg/日未満) の 2 群に分けて CHB 発症率を比較したが、2 群間で差は認めなかった。(図 1)

妊娠判明後、原疾患に対してステロイド投与を受けていた母体 (78 例) では CHB 発症率は 5.1% (4/78 例)、受けていない母体 (116 例) では 12.9% (15/116 例) であったが、有意差は認めなかった。妊娠判明後に、原疾患に対してステロイド投与を受けていた母体 78 例のうち、ステロイド最大投与量が判明した 76 例について、PSL10mg/日以上と PSL10 mg/日未満の 2 群に分けて、CHB 発症率を比較したところ、10 mg/日以上群 (38 例) では 0% (0/38 例)、10 mg/日未満群 (38 例) では 10.5% (4/38 例) であったが、有意差は認めなかった。10 mg/日以上群 38 例中、28 例 (73.6%) は CHB 予防治療としてのステロイド投与は受けていなかった。(図 2)

妊娠判明後、原疾患に対して抗血小板薬・抗凝固薬投与を受けていたのは、58 例 (低用量アスピリン 42 例、低用量アスピリン+ヘパリンの併用 10 例、ヘパリン単剤 6 例) であった。抗血小板薬・抗凝固薬投与群 (58 例) では CHB 発症率は 0% (0/58 例)、非投与群では 14.0% (19/136 例) であり、抗血小板薬・抗凝固薬投与群では、CHB 発症率は有意に低値であった ($P < 0.05$, Fisher's exact probability test)。抗血小板薬・抗凝固薬投与群 58 例中、13 例は原疾患に対しても、CHB 予防治療としてもステロイド投与は受けていなかった。(図 3)

妊娠判明後 60 例の母体に対して、CHB 予防治療が行われていた (血漿交換のみ 6 例、ステロイド投与のみ 54 例)。ステロイド投与の内訳はリンデロン 29 例 (平均最大投与量 1.6 ± 0.4 mg/日)、PSL25 例 (平均最大投与量 12.4 ± 4.3 mg/日) であった。CHB 予防治療施行群では CHB 発症率は 3.3% (2/60 例)、非施行群では 12.7% (17/134 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 2 例は、ともに CHB 予防治療として血漿交換のみを施行されていた。この 2 例は、妊娠判明後に原疾患に対して PSL が投与されていたが、最大投与量は 2.5mg/日、5 mg/日と低用量であった。妊娠判明後の CHB 予防治療としてのステロイド投与の有無で比較すると、ステロイド投与群 (54 例) では CHB 発症率は 0% (0/54 例)、非投与群 (140

例) では 13.6% (19/140 例) であり、ステロイド投与群で有意に CHB 発症率が低値であった。 $(P<0.05, \text{Fisher's exact probability test})$ (図 4)

妊娠判明後 113 例で、原疾患に対して (59 例)、あるいは CHB 予防治療として (35 例)、原疾患に対する治療と CHB 予防治療両方の目的で (19 例)、ステロイドが投与されていた。ステロイド投与群 (113 例) では、CHB 発症率は 3.5% (4/113 例)、ステロイド非投与群 (81 例) では、18.5% (15/81 例) であり、ステロイド投与群で有意に CHB 発症率が低値であった ($P<0.05, \text{Fisher's exact probability test}$)。ステロイド投与群で、CHB を発症した 4 例は、いずれも原疾患に対してステロイドを投与されており、最大投与量は PSL10mg/日未満であった。(図 5)

D. 考察

1. 母体の出産歴および臨床的特徴

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、膠原病未診断例が多かった。また CHB 発症例では紅斑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 発症例で膠原病未診断例が多かった要因として、以下の 2 点が考えられる。第 1 は、症例選択のバイアスの可能性で、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。第 2 は、膠原病診断例では、妊娠判明後、ステロイドが投与されている可能性が高い点である。そこで、妊娠判明後にステロイドを投与されていなかった 81 例で膠原病の診断率を検討した。CHB 発症例では、膠原病診断例は 26.7% (4/15 例)、CHB 非発症例では 63.6% (42/66 例) であり、ステロイド非投与例で検討しても、CHB 発症例では膠原病未診断例が有意に多かった ($P<0.05, \text{Fisher's exact probability test}$)。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)

2. 治療内容と CHB 発症との関連

妊娠判明前の原疾患に対する母体へのステロイド投与の有無およびステロイド最大投与量と CHB 発症抑制との関連は明らかではなかった。一方で、妊娠判明後、原疾患に対して最大 PSL10 mg/日以上投与した群では、CHB の発症はみられなかった。

妊娠判明後、原疾患に対して抗血小板・抗凝固薬を投与した群では、非投与群と比較して、CHB の発症が有意に少なかった (投与群 0%、非投与群 14%)。

CHB 予防治療としてステロイドを投与 (平均最大投与量はリンデロン:1.6mg/日、PSL:12.4mg/日) した群では、非投与群と比較して、CHB の発症が有意に少なかった (投与群 0%、非投与群 13.6%)。しかし、CHB 予防治療として血漿交換のみを行った 6 例中、2 例で CHB を発症した。

妊娠判明後、原疾患に対して、あるいは CHB 予防治療として、原疾患に対する治療と CHB 予防治療両方の目的でステロイドを投与した群では、非投与群と比較して、CHB の発症が有意に少なかった (投与群 3.5%、非投与群 18.5%)。

以上より、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。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。

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.

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. Yoshiga, Y., Goto, D., Segawa, S., Horikoshi, M., Hayashi, T., Matsumoto, I., Ito, S., Taniguchi, S., and Sumida, T. Activation of natural killer T cells by α -carba-GalCer (RCAI-56), a novel synthetic glycolipid ligand, suppresses murine collagen-induced arthritis. *Clin. Exp. Immunol.* (in press)

2. Segawa, S., Goto, D., Yoshiga, Y., Horikoshi, M., Sugihara, M., Hayashi, T., Chino, Y., Matsumoto, I., Ito, S., and Sumida, T. NK1.1+ gdT cells attenuates IL-18 plus IL-2-induced murine interstitial lung disease. *Am. J. Res. Cell. Mol. Biol.* (in press)

3. Hikami, K., Kawasaki, A., Koga, M., Ito, S., Hayashi, T., Matsumoto, I., Tsutsumi, A., Kusaoi, M., Takasaki, Y., Hashimoto, H., Arinami, T., Sumida, T., and Tsuchiya, N. Association of a functional polymorphism in the 3' untranslated region of SPI1 with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* (in press)

4. 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 Reas. Ther.* 2010 Sep 17;12(5):R174. [Epub ahead of print]

5. Iizuka, M., Wakamatsu, E., Matsumoto, I., Tsuboi, H., Nakamura, Y., Hayashi, T., Goto, D., Ito, S., and Sumida, T. M3 muscarinic acetylcholine receptor reactive immune response induces Sjogren's syndrome-like sialoadenitis. *J. Autoimmunity* 2010 ; 35: 383-389.

6. Shen, N., Fu, Q., Deng, Y., Qian, X., Zhao, J., Kaufman, K.M., Tang, Y., Chen, J-Y, Yang, W., Wong, M., Kawasaki, A., Tsuchiya, N., Sumida, T., Kawaguchi, Y., Yum C-Y, Takasaki, Y.,

Hashimoto, H., Harley, J.B., Guthridge, J.M., Grossman, J.M., Cantor, R.M., Song, Y.W., Bae, S, Cehn, S, Hahn, B.H., Lau, Y.L., and Tsao, B.P. Gender specific association of X-linked TLR7 with male systemic lypus erythematosus. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2010; 107:15838-43.

7. Tsuboi, H., Matsumoto, I., Wakamatsu, E., Iizuka, M., Nakamura, Y., Hayashi, T., Goto, D., Ito, S., and Sumida, T. The new epitopes of anti-M3 muscarinic acetylcholine receptor antibodies in patients with Sjogren's syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* 2010; 162:53-61.

8. Sumida, T., Tsuboi, H., Iizuka, M., Nakamura, Y., and Matsumoto, I. Functionla role of M3 muscarinic acetylcholine receptor (m3R) reactive T cells and anti-M3R autoantibodies in patients with Sjogren's syndrome. *Autoimmunity Reviews* . 2010; 9: 615-617.

9. Tashiro, T., Nakagawa, R., Inoue, S., Omori-Miyake, M., Chiba, T., FUjii, S-I, Shimizu, K., Mori, K., Yoshiga, Y., Sumida, T., Watarai, H., and Taniguchi, M. Induction of Th1-biased cytokine production by a-carba-GalCer, a neoglycolipid ligand for natural killer T cells. *Int. Immunol.* 2010; 22:319-28. *Epub 2010 Feb 24.*

10. Segawa, S., Goto, D., Yoshiga, Y., Sugihara, M., Hayashi, T., Chino, Y., Matsumoto, I., Ito, S., Ito, S., and Sumida, T. Inhibition of TGF- β signaling attenuates IL-18 plus IL-2-induced interstitial lung disease. *Clin. Exp. Immunol.* 2010; 160: 394-402. *Epub 2010 Jan 19.*

11. Chen, Q., Lamphier, M., Muramoto, K., Ding, Y., Ynag, H., Mackey, M., Li, W., Liu, D., Inoue, Y., Massaki, N., Patel, T., Groom, A., Reynolds, D., Perron, S., Shiota, H., Matsumoto, I., Sumida, T., Spyvee, M., Schiller, S., ZGusovsky, F., and Marc, K. Preostaglandin E2 stimulation of EP4 promotes Th1 differentiation and Th17 expansion and is critical for autoimmune disease. *Br. J. Pharmacol.* 2010; 160: 292-310.

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=19)	CHB非発症 (N=175)	P値
年齢(歳)	29.8 ± 4.0	33.0 ± 3.8	P<0.05 *
出産歴(%)	42.1(8)	45.1(79)	N.S **
CHB児の出産歴(%)	0(0)	12.7(10)	N.S **
膠原病の診断(%)	42.1(8)	82.3(144)	P<0.05 **
SSの診断(%)	21.1(4)	42.3(74)	N.S **
乾燥症状(%)	26.3(5)	21.7(38)	N.S **
紅斑(%)	0(0)	21.7(38)	P<0.05 **
紫斑(%)	5.3(1)	2.3(4)	N.S **
レイノー現象(%)	0(0)	12.0(21)	N.S **
発熱(%)	15.8(3)	16.6(29)	N.S **
関節痛(%)	15.8(3)	36.6(64)	N.S **
髄膜炎(%)	15.8(3)	0.6(1)	P<0.05 **
間質性腎炎(%)	0(0)	1.7(3)	N.S **
間質性肺炎(%)	0(0)	1.7(3)	N.S **
肺高血圧(%)	0(0)	0(0)	N.S **
血栓症(%)	0(0)	0.6(1)	N.S **

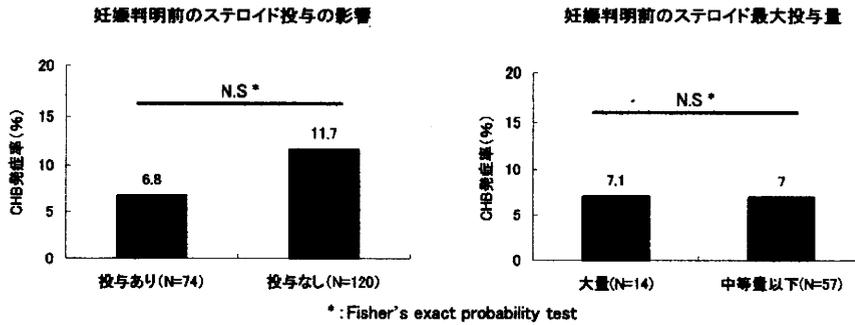
*: Mann-Whitney's U-test ** : Fisher's exact probability test ()内は症例数

表2 母体に対する治療内容の比較

	CHB発症 (N=19)	CHB非発症 (N=175)	P値
妊娠判明前(原疾患に対して)			
ステロイド投与歴(%)	26.3(5)	39.4(69)	N.S *
免疫抑制薬投与歴(%)	0(0)	6.9(12)	N.S *
生物学的製剤投与歴(%)	0(0)	0.6(1)	N.S *
抗血小板・凝固薬投与歴(%)	0(0)	16.6(29)	N.S *
妊娠判明後(原疾患に対して)			
ステロイド投与(%)	21.1(4)	42.3(74)	N.S *
免疫抑制薬投与(%)	0(0)	0(0)	N.S *
抗血小板・抗凝固薬投与(%)	0(0)	33.1(58)	P<0.05 *
CHB予防治療(%)	10.5(2)	33.1(58)	N.S *

*: Fisher's exact probability test ()内は症例数

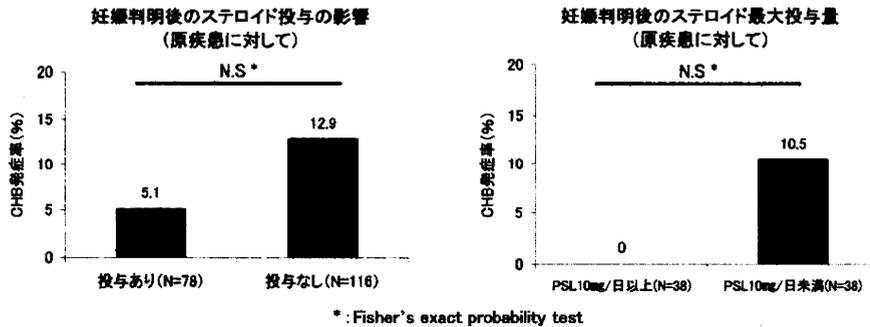
図1 妊娠判明前の原疾患に対するステロイド投与の影響



妊娠判明前に、原疾患に対してステロイド投与を受けていた母体(74例)ではCHB発症率は6.8%(5/74例)、受けていない母体(120例)では11.7%(14/120例)であったが、有意差は認めなかった。

妊娠判明前に、原疾患に対してステロイド投与を受けていた母体74例のうち、ステロイド最大投与量が判明した71例について、大量(PSL40mg/日以上あるいはステロイドパルス施行)、中等量以下(PSL40mg/日未満)の2群に分けてCHB発症率を比較したが、2群間で差は認めなかった。

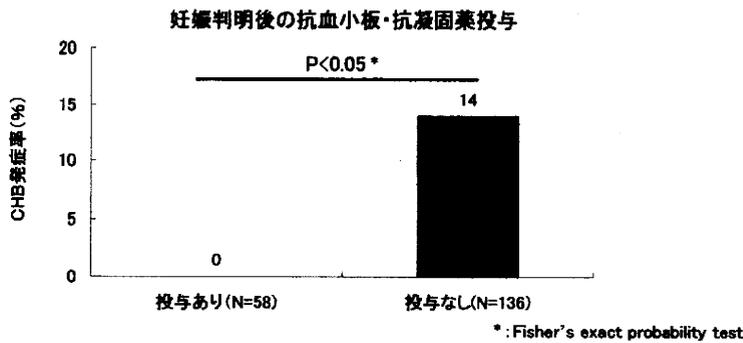
図2 妊娠判明後の原疾患に対するステロイド投与の影響



妊娠判明後、原疾患に対してステロイド投与を受けていた母体(78例)ではCHB発症率は5.1%(4/78例)、受けていない母体(116例)では12.9%(15/116例)であったが、有意差は認めなかった。

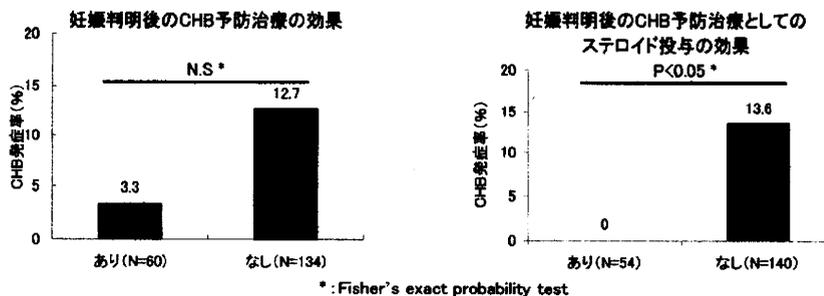
78例のうち、ステロイド最大投与量が判明した76例について、PSL10mg/日以上とPSL10mg/日未満の2群に分けて、CHB発症率を比較した。10mg/日以上群(38例)では0%、10mg/日未満群(38例)では10.5%(4/38例)であったが、有意差は認めなかった。10mg/日以上群38例中、28例(73.6%)はCHB予防治療としてのステロイド投与は受けていなかった。

図3 妊娠判明後の原疾患に対する抗血小板薬・抗凝固薬投与の効果



妊娠判明後、原疾患に対して抗血小板薬・抗凝固薬投与を受けていたのは、58例(低用量アスピリン42例、低用量アスピリン+ヘパリンの併用10例、ヘパリン単剤6例)であった。抗血小板薬・抗凝固薬投与群(58例)ではCHB発症率は0%(0/58例)、非投与群では14.0%(19/136例)であり、抗血小板薬・抗凝固薬投与群では、CHB発症率は有意に低値であった(P<0.05、Fisher's exact probability test)。抗血小板薬・抗凝固薬投与群58例中、13例は原疾患に対しても、CHB予防治療としてもステロイド投与は受けていなかった。

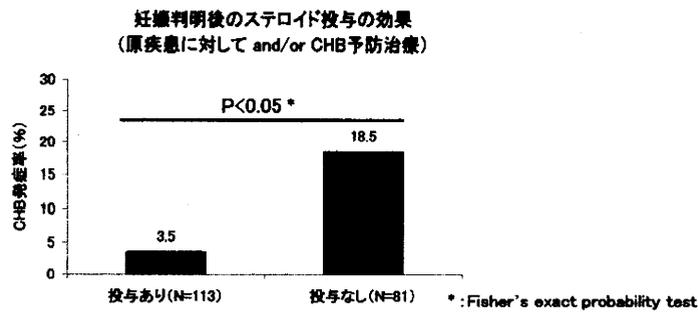
図4 妊娠判明後のCHB予防治療の効果



妊娠判明後60例の母体に対して、CHB予防治療が行われていた(血漿交換のみ6例、ステロイド投与のみ54例)。ステロイド投与の内訳はリンデロン29例(平均最大投与量 1.6 ± 0.4 mg/日)、PSL25例(平均最大投与量 12.4 ± 4.3 mg/日)であった。CHB予防治療施行群ではCHB発症率は3.3%(2/60例)、非施行群では12.7%(17/134例)であったが、有意差は認めなかった。

妊娠判明後のCHB予防治療としてのステロイド投与の有無と比較すると、ステロイド投与群(54例)ではCHB発症率は0%(0/54例)、非投与群(140例)では13.6%(19/140例)であり、ステロイド投与群で有意にCHB発症率が低値であった。(P<0.05、Fisher's exact probability test)

図5 妊娠判明後のステロイド投与の効果(原疾患 and/or CHB予防治療)



妊娠判明後113例で、原疾患に対して(59例)、あるいはCHB予防治療として(35例)、原疾患に対する治療とCHB予防治療両方の目的で(19例)、ステロイドが投与されていた。ステロイド投与群(113例)では、CHB発症率は3.5%(4/113例)、ステロイド非投与群(81例)では、18.5%(15/81例)であり、ステロイド投与群で有意にCHB発症率が低値であった(P<0.05、Fisher's exact probability test)。ステロイド投与群で、CHBを発症した4例は、いずれも原疾患に対してステロイドを投与されており、最大投与量はPSL10mg/日未満であった。

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

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 産科婦人科特任助教

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研究は不可能であり、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ている。

本年度は前年度の研究結果をもとにして、①新生児ループス(心ブロック)発症のリスク評価について二重免疫拡散法(DID 法)による抗体価ならびにステロイド投与量との Receiver Operating Characteristic Curve(ROC 曲線)の作成、抗体価 32 倍以上を陽性としてステロイド投与量の有無を指標とし、多重ロジスティック解析により児罹病の Odds 比を算出した。その結果、1) 新生児ループス発症を Outcome とした場合、妊娠 15 週にもっとも近い時期の抗体価(DID 法)は AUC 0.75 と比較的高い The area under ROC curve(AUC 値)と精度(感度 96%、特異度 53%)を有していた。2)ステロイド投与量については、カットオフ値を設定できなかった。3)抗体価(DID 法)32 倍をカットオフとした多変量解析では、抗体価(DID 法)が 32 倍以上であること、任意の時期にステロイド投与を受けていないことは、それぞれ独立した新生児ループス発症の危険因子であった。しかしながら、ステロイド投与の時期については現在の調査では情報が不足していることも明らかとなった。

さらに、児の心ブロック発症を機に母体の抗 SS-A 抗体陽性が判明した症例が 6%存在していた。これらの症例をいかにピックアップするかという課題は残されており、今後の検討を要すると考えられた。

A. 研究目的

母体の自己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(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、本年は昨年度の結果から、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さらに検討を加えた。

B. 研究方法

対象は5施設(国立成育医療研究センター、大阪母子保健総合医療センター、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194症例とした。

抗SS-A抗体陽性妊婦例194例のうち、妊娠15週に最も近い時期の抗体価(二重免疫拡散法(DID法))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)および心ブロック(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。

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、NLEについての検討

1)妊娠15週に最も近い時期の抗体価(DID法)の利用可能な170例において、抗体価とNLE発症の有無に対してROC曲線で検討した。ROC曲線を図表1に示す。The area under ROC curve (AUC値)0.757(Moderate Accuracy)と比較的高く、精度は感度96%、特異度53%であった。ROC曲線より抗体価32倍をカットオフ値と設定した。

2)妊娠前後においてステロイド使用していた症例に関して、妊娠前に使用していた症例(71例)と妊娠初期に使用していた症例(81例)において、最大ステロイド投与量(プレドニン換算)とNLE発症の有無に関して、それぞれROC曲線で検討したが、明瞭なカットオフ値の設定は不能であった(図表2)。

2、CHBについての検討

1)妊娠15週に最も近い時期の抗体価(DID法)の利用可能な170例において、抗体価とCHB発症の有無に対してROC曲線で検討した。ROC曲線を図表3に示す。AUC値0.721(Moderate Accuracy)と比較的高く、感度87%、特異度53%という精度であった。ROC曲線より抗体価32倍をカットオフ値と

設定した。

2) 妊娠前後においてステロイド使用していた症例に関して、妊娠前に使用していた症例(71例)と妊娠初期に使用していた症例(81例)において、最大ステロイド投与量(プレドニン換算)と CHB 発症の有無に関して、それぞれ ROC 曲線で検討したが、明瞭なカットオフ値の設定は不能であった(図表 4)。

3、抗体価(DID法)32倍をカットオフとした場合のNLE発症検出効率についての検討(図表5)

本研究班データベースでのNLE有病率は10.5%(15/143)であった。結果1-1)に示す通り、本カットオフ値での精度は感度95.5%、特異度52.7%、AUC値0.757であった。簡単のため有病率を10%とした場合の陽性的中率(Positive predictive value: PPV)は18.32%であった。しかし、抗SS-A抗体陽性妊婦、すなわちNLE有病率を1%の集団においてはPPVは2.0%、さらに一般集団(NLE有病率0.01%)では、PPVは0.02%であった。

同様に、上記結果2-1)より抗体価(DID法)32倍をカットオフとした場合のCHB発症検出効率を検討した(図表5)。この場合の精度は感度87.0%、特異度53%、AUC値0.721であるので、CHB有病率をおおむねNLEと同様と仮定した場合、本研究班データベースでのPPVは17.06%であるが、抗SS-A抗体陽性妊婦(CHB有病率1%)、一般集団(CHB有病率0.01%)ではそれぞれ1.8%、0.02%であった。

4、抗体価(DID法)およびステロイド投与の有無を指標とした場合の、多重ロジスティック回帰によるNLE発症危険度の検討(図表6)

抗体価(DID法)32倍を陽性とした場合の抗体価と任意の時期(妊娠前、妊娠初期)でのステロイド投与を受けていることに関しては、P値はそれぞれ0.0006、0.0002と統計学的に有意であった。また32倍以上を陽性とした場合の抗体価と妊娠前にステロイド投与を受けていること、妊娠初期にステロイド投与を受けていることの3つの指標についての多変量解析では抗体価32倍以上であることのみP値0.0030と統計学的に有意であった。

D. 考察

1、抗SS-A抗体陽性妊婦において、NLE発症をoutcomeとした場合、妊娠15週に最も近い時期の抗体価(DID法)のROC曲線での検討では比較的高いAUC値(0.75)と精度(感度96%、特異度53%)を有していた。

2、妊娠前、妊娠初期におけるステロイド投与量については、いずれの場合もカットオフ値を設定できなかった。

3、抗体価(DID法)32倍をカットオフ値とした場合のNLE(CHB)発症検出効率に関して検討したところ、抗SS-A抗体陽性妊婦にCHBが発症する確率は1%と稀であるため、陽性的中率は0.02%であった。よって一般妊婦全員を対象に抗SS-A抗体価をスクリーニングし、児のCHB発症を検出すること

の効率は低いものと考えられる。

4、抗体価(DID法)32倍をカットオフと設定した多変量解析の結果から、①抗体価(DID法)が32倍であること、②任意の時期にステロイド投与を受けていないことは、独立したNLE発症の危険因子であると考えられた。

E. 結論

本年度は5施設、抗SS-A抗体陽性症例194例について、後方視的な検討を行った。

その結果、抗体価32倍以上という因子が、児の罹病を推定する因子として抽出された。

また、任意の時期にステロイド投与を受けていないことが独立したNLE発症の危険因子であったことは、昨年度の検討結果である「妊娠前の治療の有無、妊娠後の治療の目的の如何にかかわらず、妊娠後にステロイド投与を受けていた症例では、児の罹病率は有意に低かった」ということを裏付ける結果であった。すなわちこれは、ステロイド治療を受けていることは何らかのNLE(CHB)発症予防に効果があることを示唆するものと考えられる。これらの結果は「抗体価(DID法)32倍以上であり挙児希望がある症例には、積極的なステロイド(プレドニゾロン)投与を行う」、という診療において比較的抵抗の少ない予防策が存在していることを示唆するものである。

しかしながら、現段階のデータからはステロイド投与時期の「Critical Window」を検討することは困難であり、

ステロイド投与の時期と児の罹病についての検討が今後必要であると考えられた。またNLE(CHB)の低有病率による検出効率についてその費用対効果が決して高いものではないことも、今後検討すべき課題と思われる。

また無症候性の抗SS-A抗体陽性症例をいかにピックアップするかという課題は未解決であり、今後その解決の方法を検討していく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1、誌上発表

なし

2、学会発表等

1) 穴見愛、湯元康夫、日高庸博、藤田恭之、福嶋恒太郎、和氣徳夫「新生児ループス(心ブロック)を発症した抗SS-A抗体陽性妊婦の検討」日本産科婦人科学会学術州会(平成22年4月、東京都)

2) 穴見愛、湯元康夫、日高庸博、藤田恭之、福嶋恒太郎、和氣徳夫、村島温子「新生児ループス(心ブロック)を発症した抗SS-A抗体陽性妊婦の検討」日本周産期・新生児医学会(平成22年7月、神戸市)

3) Ai Anami et al. The examination of anti-SS-A antibody positive pregnancy women of fetal CAVB: Global Congress Of Maternal and Infant Health (Sep, 2010 Barcelona)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）	2. 実用新案登録 なし
1. 特許取得 なし	3. その他 なし

【図表の説明】

図表 1：抗体価(DID法)とNLE発症におけるROC曲線での検討

妊娠15週に最も近い時期の抗体価の利用可能な170例に関して、抗体価とNLE発症についてROC曲線を作成した。

NLE：新生児ループス

TPF：陽性率(True Positive Fraction)、FPF：偽陽性率(False Positive Fraction)

図表 2：妊娠前、妊娠初期における最大ステロイド投与量とNLE発症におけるROC曲線での検討

ステロイド投与を受けた時期を妊娠前(71症例)、妊娠初期(81症例)にわけ、各群での最大ステロイド投与量(プレドニン換算)とNLE発症についてROC曲線を作成した。

図表 3：抗体価(DID法)とCHB発症におけるROC曲線での検討

妊娠15週に最も近い時期の抗体価の利用可能な170例に関して、抗体価とNLE発症についてROC曲線を作成した。

CHB：心ブロック

図表 4：妊娠前、妊娠初期における最大ステロイド投与量とCHB発症におけるROC曲線での検討

ステロイド投与を受けた時期を妊娠前(71症例)、妊娠初期(81症例)にわけ、各群での最大ステロイド投与量(プレドニン換算)とNLE発症についてROC曲線を作成した。

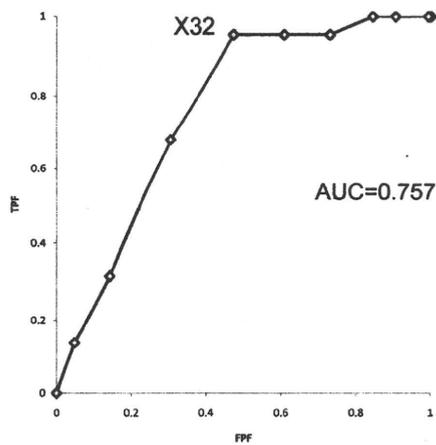
図表 5：抗体価(DID法)32倍をカットオフとした場合の、NLEおよびCHB発症の検出効率についての検討

ROC曲線からのAUC値、精度(感度、特異度)をもとに抗SS-A抗体陽性妊婦での有病率、一般集団での有病率を考慮し、NLEとCHBの検出率を検討した。

図表 6：抗体価(DID法)32倍以上、ステロイド投与の有無を指標として多重ロジスティック解析で検討

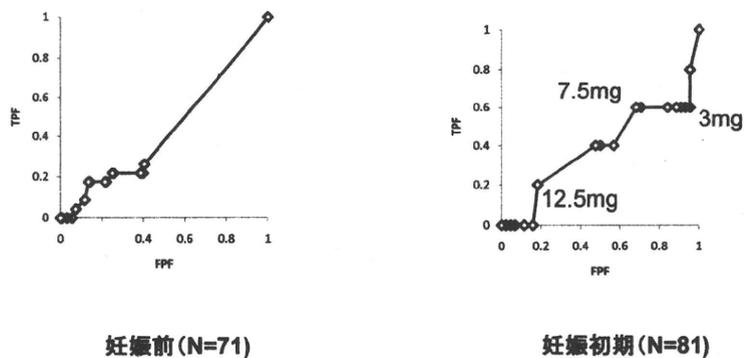
ステロイド投与に関しては、投与時期を①任意の時期、②妊娠前、③妊娠初期に分けて検討した。

抗体価(DID法)とNLE発症(N=170)



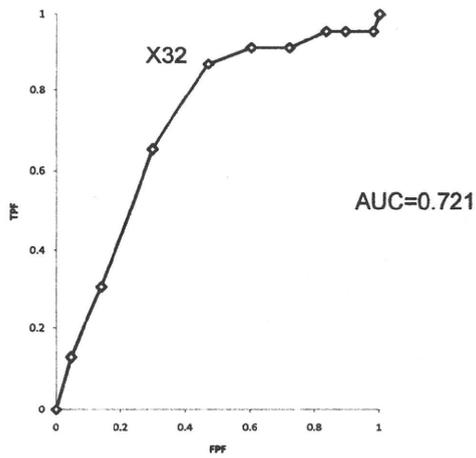
図表1

最大ステロイド投与量(プレドニン換算)とNLE発症



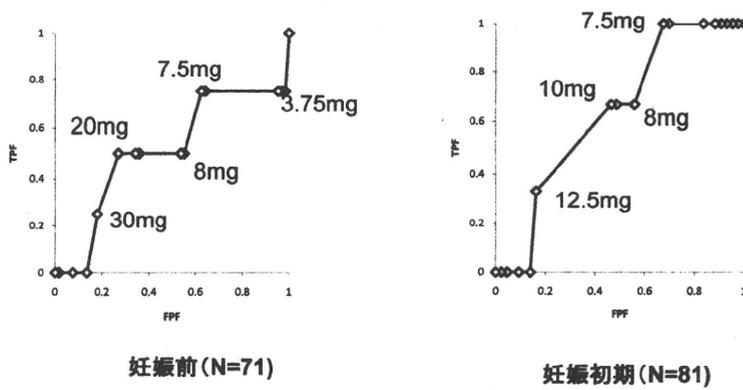
図表2

抗体価(DID法)とCHB発症(N=170)



図表3

最大ステロイド投与量(プレドニン換算)とCHB発症



図表4

DID法32倍をカットオフとした場合の、児NLE発症検出効率

		有病率(%)	PPV	NPV	
感度 95.5% 特異度 52.7% AUC 0.757		0.01	0.02	100.00	一般集団でのNLE有病率
		0.10	0.20	99.99	
		1.00	2.00	99.91	SSA抗体陽性者中のNLE有病率
		5.00	9.61	99.55	
		10.00	18.32	99.06	本研究班データベースでのNLE有病率
		15.00	26.27	98.52	
		20.00	33.54	97.91	

DID法32倍をカットオフとした場合の、児CHB発症検出効率

		有病率(%)	PPV	NPV	
感度 57.0% 特異度 53.0% AUC 0.721		0.01	0.02	100.00	一般集団でのCHB有病率
		0.10	0.18	99.98	
		1.00	1.84	99.75	SSA抗体陽性者中のCHB有病率
		5.00	8.88	98.73	
		10.00	17.06	97.35	本研究班データベースでのCHB有病率
		15.00	24.62	95.85	
		20.00	31.64	94.22	

図表5

多重ロジスティック回帰

	オッズ比	95%信頼区間		P 値
抗体価(32倍以上を陽性)	14.71	3.14	68.85	<u>0.0006</u>
ステロイド投与(有り) (任意の時期)	0.14	0.05	0.40	<u>0.0002</u>
N=170				
	オッズ比	95%信頼区間		P 値
抗体価(32倍以上を陽性)	9.70	2.17	43.42	<u>0.0030</u>
妊娠前のステロイド投与	1.46	0.46	4.68	0.5236
妊娠初期のステロイド投与	0.39	0.11	1.36	0.1403
N=170				

図表6

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

世界的研究状況の把握に関する研究

研究分担者：岸本 暢将 聖路加国際病院アレルギー-膠原病科 副医長

研究要旨：

米国リウマチ学会2010年総会において海外における新生児ループスのデータの収集を行った。今回は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）の発表があり、心臓NLE325児において17.5%が死亡し、70%の児はペースメーカー装着が必要であり心臓NLEは予後の悪い疾患であることが示された。また、児死亡の危険要因には、母体側要因では白人以外の母であること、胎児側要因は肝あるいは血液NLEがあること、短在胎月齢であること、心エコー所見として胎児心室拍動数Nadirが50bpmであること、胎児水腫、心内膜弾性線維症、拡張型心筋症、弁膜症等があること、などが示された。

A. 研究目的

海外における心臓新生児ループス（NLE）のデータの収集。

B. 研究方法

2010年米国リウマチ学会総会（11月7日から11日まで開催）に出席し情報収集をおこなった。

C. 研究結果

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）の解析結果発表がおこなわれた。対象は、2010年9月30日までにRRNL登録された母体が抗RoまたはLa抗体が陽性で、2度以上の先天性心ブロック（CHB）、拡張型心筋症のいずれか、または両者を胎児期または出生時に認められた患者（児）である。これら心臓NLE325児において後ろ向きにカルテレビューをおこなった結果、心臓NLE325児中57児（17.5%）が死亡（内訳は30%が子宮内死亡、30%が出生後28日以内に

死亡）していた。児死亡の危険因子には、母体側因子として白人以外の母であること（死亡率28% vs 白人母死亡率14%, $p=0.01$ ）、児側要因として、肝あるいは血液NLEがあること（死亡例27% vs 生存例7%, $p<0.001$ ）、短在胎月齢であること（死亡例21.8週 vs 生存例23.4週, $p<0.001$ ）、早産（ <37 週）であること（死亡例69% vs 生存例42%, $p=0.002$ ）、胎児心エコー所見として胎児心室拍動数平均Nadir（死亡例50.2bpm vs 生存例53.6bpm, $P=0.006$ ）、胎児水腫（死亡例57.4% vs 生存例3.4%, $p<0.001$ ）、心内膜弾性線維症（死亡例30.2% vs 生存例4.3%, $p<0.001$ ）、拡張型心筋症（死亡例32.6% vs 生存例8.6%, $p<0.001$ ）、弁膜症（死亡例18.2% vs 生存例4.8%, $p=0.005$ ）があること、などが示された。また、70%の児は出生後ペースメーカー装着が必要（その約半数が出生後28日以内に装着）であり、4例は心移植が必要であった。

D. 考察

心臓NLE児は、死亡率17.5%と非常に死亡率の高

い疾患である。児死亡と関連する児側の危険因子として早産（＜37週）、短在胎月齢、胎児心エコー所見（胎児心室拍動数Nadirが50bpm、胎児水腫、心内膜弾性線維症、拡張型心筋症、弁膜症等があること）、母体側の危険因子として白人以外の母からの児というのが示され、これら危険因子を持つ児ではさらなる注意が必要である。また、70%の児でペースメーカーの装着が必要であり、高い死亡率とともに非常に予後の悪い疾患であることが示された。

E. 結論

心臓NLEは致命率の高い疾患であり、早産児、短在胎月齢児、さまざまな胎児心エコーでの所見と死亡率上昇の関連が示された。また白人以外の母の児でも注意が必要である。この結果を踏まえて抗Ro・La抗体陽性母へのNLEに関するカウンセリングの改善とNLEの病態のさらなる解明に有用な情報であると考えられた。

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

なし

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

胎児心筋における SS-A 抗原の発現

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	木本哲人	大阪府立母子保健総合医療センター検査科
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

研究要旨

前年度は、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。今年度は、SS-A 抗体に反応する物質が胎児の心筋等に存在するかの検討を行った。結果は、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。今回の検討で SS-A (60KD) 抗体が心筋と反応し、その後の心筋障害の基礎となるデータが確認できたと考える。SS-A (52KD) については、心筋における発現の有無を他の抗体等で再確認するとともに、伝導系の細胞での発現確認を次年度以降に施行の予定である。

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、その多くが母体の SS-A 抗体の関連が示唆されているが、その分画成分 (52KD, 60KD) や SS-B 抗体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。

前年度は、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。今年度は、母体合併症のない胎児心筋において SS-A 抗体に反応する物質が胎児の心筋等に存在するかの検討を行った。心臓の伝導系や心筋において SS-A 抗体に反応する物質の発現を見

ることはその後起こる心筋障害や伝導障害の発症予防へつながる重要な基礎研究である。

B. 研究方法

剖検胎児の心筋等の組織を胎児の各週数においてパラフィン標本より、SSA(52KD)および SSA(60KD)抗体を用いて免疫組織学的検討を行った。SS-A (52KD) 抗体は、ヒト 52kDa Ro/SSA のアミノ酸 141-280 に対するマウスのモノクローナル抗体--52kDa Ro/SSA(D-12)—Santa Cruz 社を用いた。SS-A (60KD) 抗体は、ヒト recombinant 60kDa Ro/SSA に対するマウスのモノクローナル抗体 --60kDa Ro/SSA(AA3)—Santa Cruz 社を用いた。

対象は、16 週から 39 週までの胎児心筋組織で、16 週が 2 例、19 週、21 週、25 週、29 週、30 週、38 週、39 週が各 1 例、合計 9 例であった。胎児重量は、76g から 3108g に分布している。児の奇形（心奇形、頭蓋奇形、骨奇形など）は含まれているが、母体の異常は妊娠高血圧症以外に合併症はない。パラフィン切片から免疫染色施行時に、切片内に含まれていた他の組織（肺、肝、膵、消化管、子宮、胸腺など）についても付加的に検討した。

C. 研究結果

1.各症例の染色結果を表 1 に示す。SS-A (60KD) 抗体では、16 週の 1 例と 21 週の例で陽性となった。16 週以外の 1 例と 29 週、30 週の例は擬陽性～弱陽性であった。SS-A (52KD) 抗

体については全例陰性であった。症例 4 の染色結果を図 1 に示す。16 週の症例 1 を図 2 に示す。心筋で陽性の症例では、SS-A (60KD) 抗体で他の臓器でも陽性を示した。肺では肺胞上皮、膵臓で腺組織、消化管では腺上皮が染色され（図 3）、子宮内膜、卵巣で卵胞上皮なども陽性であった（図 4）。25 週症例では陰性で、29 週、30 週症例では、擬陽性～弱陽性であった。満期の 2 例においては、全く染色されなかった。

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。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^{1),2)}。前年度に、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。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。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た。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。今年度は、母体合併症のない胎児心筋において SS-A 抗体に反応する物質が胎児の心筋等に存在するかの検討を行った。

保存パラフィン切片において胎児

中期の心筋細胞は SSA (60KD) を発現していた。初期 (16 週未満) の症例で検討できなかったため、初期の心筋細胞において 60kDa Ro/SSA 発現の有無は未定であるが、後期においては発現されなかった。

臨床的にも心筋障害は SSA (52KD) よりも SSA (60KD) の陽性と相関しているデータもあり、また、心筋細胞の表面膜での検討で、SSA (60KD) のみしか発現が見られなかったとの報告もあり³⁾、心筋障害の発展に関しては、SSA (60KD) が主たる要因である可能性も考えられる。

中期では、肺・消化管・生殖器など多くの組織でも SSA (60KD) を発現していた。心筋以外でも特に腺組織に発現が強かった。他の臓器障害の可能性も考えられる。

SSA (52KD) はどの週数においても発現がみられなかった。臨床的には、SSA (52KD) が房室ブロックと有意な関連が見られるが、今回の結果の解釈として以下のことを今後検討する必要がある。

1) 伝導系の細胞に関しては今回行われておらず、prospective な検討が必要である。

2) 16 週未満の症例に関しては今回行われておらず、前期症例に対して作用する可能性を検討する必要がある。

3) 他の SSA (52KD) 抗体や、患者血清等でもこの結果を追試・確認する必要がある。

E. 結論、文献

SS-A 抗体に反応する物質が胎児の心筋等に存在するかの検討を行った。結果は、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。今回の検討で SS-A (60KD) 抗体が心筋と反応し、その後の心筋障害の基礎となるデータが確認できた。

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 anti52-KD SSA/Ro affinity-purified antibodies from mothers of children with congenital heart block. *Circ Res* 1997;80:354-362

3) Reed JH, Neufing PJ, Jackson MW, et al Different temporal expression of immunodominant Ro60/60kDa-SSA and La/SSB epitopes. *Clin Exp Immunol* 2007 ; 148 : 153-160

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. Hosokawa S, Takahashi N, Kitajima H, Nakayama M, Kosaki K, Okamoto N. Brachmann-de Lange