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

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

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
研究協力者　高橋　実穂　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・診療講師
研究協力者　加藤　愛章　筑波大学大学院人間総合科学研究科・疾患制御医学専攻

研究要旨

抗 SSA/Ro・SSB/La 抗体陽性母体の胎児に発症する先天性完全房室ブロックは、一般妊婦集団における発生率は極めて低いものの、生命にかかわる予後不良な疾患である。母体自己抗体の存在が房室ブロック発症の必要条件となっているため、胎児の房室伝導系障害が不可逆的になる前の I～II 度房室ブロックの段階で診断し、母体へステロイド投与を行え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ものの、その方法はいまだ確立されていない。胎児期に I～II 度房室ブロックを診断するには、はじめに妊娠週数に応じた房室伝導時間の標準値を確立する必要があるため、胎児心磁図法を用いて妊娠 20～41 週の胎児の PR 時間（ePR）を計測した。その結果、ePR 時間はおよそ 80-120（平均 100±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。mPR を用いて房室伝導時間を評価するときは、過大評価される可能性があることに留意すべきである。母体自己抗体陽性例を対象として計測した胎児の房室伝導時間はいずれも正常範囲内にあり、明らかな房室ブロックの発生はなかった。出生後の心電図所見でも明らかな先天性房室ブロックを発症した症例はなかった。これは今回の研究における自己抗体陽性母体の対象数が少なかったことが一因と考えられた。従って、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、今回確立した胎児の房室伝導時間の標準値は今後、胎児房室ブロックの早期診断に有用な基礎データとなると考えられた。

A　研究目的

我々は平成 21 年度の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」研究報告書で、一般妊婦集団に占める抗 SSA/Ro、SSB/La 抗体陽性母体の割合について報告した。筑波大学附属病院で管理した連続 984 例の妊婦中、陽性母体の比率はそれぞれ 5.3%、0.7%であった。一般にこれらの自己抗体陽性母体胎児の約 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、その多くが不可逆的な完全（III 度）房室ブロックとして発見され、母体へのステロイド投与などに反応しない。CHB の発症には胎児側因子を含めて様々な機序が関与していると考えられるが、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的になる前の I～II 度房室ブロックの段階で診断し、母体へステロイド投与を行えば、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、自己抗体陽性母体のなかでも CHB を発症する胎児はごく一部であり、さらに胎児期に I～II 度房室ブロックを診断するのは容易でないため、明確なステロイド投与開始基準がないのが現状である。また、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。

これらの研究を進めるには、まず妊娠週数に応じた胎児の標準房室伝導時間（PR 時間）を確立することが必須と考え、本研究では以下の事項を目的とした。

1) 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を確立する。
2) 抗 SSA/Ro・SSB/La 抗体陽性母体の胎児を対象として、胎児心磁図法、胎児心エコー法を用いて PR 時間を経時的に計測し、一過性 I～II 度 CHB を含む CHB の発生率を検討するとともに、母体へのステロイド投与の完全房室ブロック予防効果を検証する。

B 研究方法

1) 筑波大学附属病院で妊娠管理し、合併症のない正常胎児 295 例（妊娠 20～41 週）を対象として、胎児心磁図法を用いて PR 時間（ePR, msec）を計測し、妊娠週数との関連を検討した。
2) 筑波大学附属病院で妊娠管理し、分娩に至った妊婦 984 名のうち、ELISA 法または DID 法によって抗 SSA/Ro 抗体または抗 SSB/La 抗体が陽性であった母体の胎児 52 例を対象として、PR 時間を胎児心磁図法および胎児ドプラ心エコー法で計測し、正常胎児の PR 時間と比較検討した。胎児心エコーで心奇形が見られた症例や染色体異常などの全身疾患が疑われた胎児は除外した。
3) 抗 SSA/Ro・SSB/La 抗体陽性母体とは別に、妊娠 18～40 週の胎児 135 例を対象として、胎児の PR 時間を胎児心磁図法および胎児ドプラ心エコー法を用いて計測し、両者の相関を検討した。前者を electrical PR（ePR）、後者を mechanical PR（mPR）時間とした。mPR は、①パルスドプラ法を用いて左室流入・流出路血流波形の同時記録から求める方法（心房収縮に伴う左室流入 A 波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: LV in-out 法）、または②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。そして、ePR 時間と m PR 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) 正常胎児 295 例（妊娠 20～41 週）を対象として、胎児心磁図法を用いて計測した PR 時間（ePR, msec）と妊娠週数との関連を**図 1a** に示した。両者には正の相関があり、妊娠週数が進行するにつれて ePR 時間は徐々に延長することが示された。

2) 抗 SSA/Ro 抗体または抗 SSB/La 抗体が陽性であった母体の基礎疾患の内訳を**表 1** に示した。これらのうち、胎児心磁図を計測したのは 15 例であった。その ePR 時間は 98.3 ± 15.4 msec であった。これらの値を正常胎児のグラフ上にプロットした（**図 1b**）が、いずれも正常胎児例から求めた±2SD 範囲内に入り、明らかな PR 時間延長を呈した症例はなかった。出生後の心電図で明らかな 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もなかった。従って、胎児房室ブロックの進行予防目的で母体にステロイドを投与した症例もなかった。一方、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。

図1a

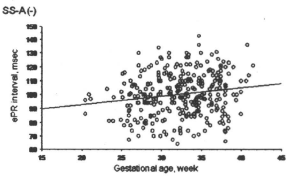
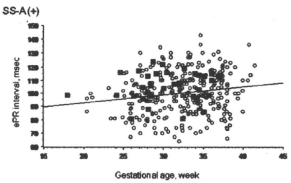


図1b



3) 不整脈や先天性心疾患例を除き、135 胎児に対して ePR および mPR 時間の測定を行った。ePR と mPR の両者を計測できたのは LV in-out 法で 120 例、SVC-Ao 法で 79 例であった。PR 時間は LV in-out 法では 85～150 msec（119.6±12.3 msec）、SVC-Ao 法では 93 ～ 150 msec（120.2±12.1 msec）、ePR 時間は 69～143 msec（100.2±15.7 msec）であった。

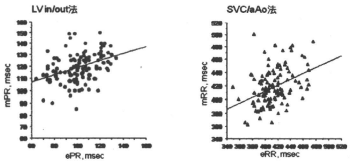
ePR と mPR の相関は、

mPR (LVin-out)=ePR×0.30+88.8, R=0.287, p<0.001

mPR (SVC-Ao)= ePR×0.32+87.5, R=0.373, p=0.0007

で、mPR 時間の方が ePR 時間より長い傾向がみられた。(図 2)

図2



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

D　考察

3 次医療機関である筑波大学附属病院の妊婦集団における抗 SSA/Ro・SSB/La 抗体陽性率はそれぞれ 5.3%、0.7%で、約半数が膠原病などの基礎疾患合併妊娠であった。従って一般妊婦集団におけるその陽性率はその約半数と推定され、10,000 の出生に対して約 25 名が膠原病合併のない抗 SSA/Ro・SSB/La 抗体陽性母体からの出生であることになる。抗 SSA/Ro 抗体陽性母体から CHB が発症する率を仮に 5%とすると、膠原病母体を含めても CHB になる率は 10,000 の出生に対し 50×0.05=2.5 人となり、極めて稀少な疾患であることがわかる。

抗 SSA/Ro・SSB/La 抗体陽性母体を対象として CHB の発症をスクリーニングしていく上で必要なことは、胎児の PR 時間を正確に評価できることである。そのためにはまはじめに妊娠週数に応じた正常胎児の PR 時間を確立する必要がある。本研究で、胎児心磁図法を用いて PR 時間を計測した結果、妊娠週数の進行に伴って胎児の PR 時間は徐々に延長することが示され、妊娠週数に応じた標準値を確立することができた。このデータは今後、胎児の房室伝導機能を評価する際に有用である。

しかしながら、胎児心磁図を計測できる施設は極めて限られているため、ほとんどの施設では胎児 PR 時間はドプラ心エコー法を用いて mPR として推定されている。本研究で、胎児心磁図で測定した ePR 時間とドプラ心エコーで計測した mPR 時間には良好な相関があるが、後者の法が過大評価される傾向があることが示された。計測値を胎児の房室伝導時間として解釈する際には注意すべき点と考えられた。

本研究でPR時間を計測した抗SSA/Ro・SSB/La 抗体陽性母体胎児の数は少数であったものの、胎内で明らかなPR延長を呈した症例は1例もなかった。また、仮にI～II度房室ブロックを出生前に診断しても、それら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、かなり多くの抗SSA/Ro・SSB/La抗体陽性母体の母集団が必要であると考えられる。

E 結論

胎児心磁図を用いて妊娠週数に応じた正常胎児の房室伝導時間（ePR）の標準値を確立した。この値は胎児の房室ブロックを診断する際に有用なデータになると考えられた。胎児ドプラ心エコーで計測した房室伝導時間（mPR）はePRよりも有意に大きな値を示すことが示された。mPRを用いて胎児の房室伝導を評価する際には過剰評価に注意すべきである。今回の研究では、抗SSA/Ro・SSB/La抗体陽性母体の胎児で明らかな房室ブロックを合併した例はなく、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。

F 健康危険情報

特記すべき事項なし

G 研究発表

原著論文

1) Katayama Y, **Horigome H**, Takahashi H, Tanaka K, Yoshinaga M. Determinants of blood rheology in healthy adults and children using the microchannel array flow analyzer. ***Clin Appl Thromb Hemost.*** 2010; 16(4): 414-421.

2) 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.*** 2010; 52(2): 213-217.

3) **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.*** 2010; 3: 10-17.

4) Ban Y, Noma M, **Horigome H**, Kato H, Tokunaga C, Sakakibara Y, Hiramatsu Y. Kawashima procedure after staged unifocalizations in asplenia with major

aortopulmonary collateral arteries. ***Ann Thorac Surg.*** 2010; 89(3): 971-973.

5) Kato Y, **Horigome H**, Takahashi-Igari M, Yoshida K, Aonuma K. Isolation of pulmonary vein and superior vena cava for paroxysmal atrial fibrillation in a young adult with left ventricular non-compaction. ***Europace.*** 2010; 12(7):1040-1041.

著書・総説

1) 住友直方、岩本眞理、牛ノ濱大也、吉永正夫、泉田直己、安田東始哲、立野滋、堀米仁志、中村好秀、高橋一浩、安河内聡. 小児不整脈の診断・治療ガイドライン. 日本小児循環器学会雑誌 2010; Suppl: 1-62.
2) 堀米仁志：肥大型心筋症. 心筋・心膜疾患の up to date. 小児内科 42(5): 720-725, 2010
3) 堀米仁志:乳児突然死症候群における遺伝性不整脈の関与. 小児科臨床 63(3): 391-397, 2010

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 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

母体の抗 SSA 抗体が陽性であるとき胎児が先天性房室ブロック（congenital heart block, CHB）や心筋炎、心筋症を発症することが知られている。しかし、実際に母体が抗 SSA 抗体陽性と判明しても、妊娠経過中の母体や胎児の管理方法、周産期管理法は定まったものがなく、この確立が重要である。

最初の問題点としては、母体が抗 SSA 抗体陽性であったときの胎児の発症予測である。発症の頻度は 1～7%程度と低いとの報告もある。しかし、発症予測のためには抗体価の測定方法の確立や、抗体価の意義等、今後の問題点も多い。そこで、今回の我々の研究の主体は、早期発見と早期治療の方法開発となる。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可能性がある。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。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。一方、平成 21 年度厚生労働省科学研究費による胎児治療研究の左合班およびこれに継続する平成 22 年度より開始された循環器病研究開発費、小児・周産期循環器疾患の統合的臨床基盤研究、「胎児不整脈研究班」では、後方視的に胎児徐脈の本邦での胎児治療の実態を調査した。この結果と連携して、今後の研究計画を組み立てることができる。

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昨年に引き続き、さらに実用的な方法について検討、および検証すること。
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する、母体ステロイド投与による経胎盤的な胎児治療方法を検討し、前方視的な研究計画を立てること。

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、および本年度は、④上行大動脈の小さな拡張期血流によるものも含めて、の 4 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する胎児治療の後方視的アンケート調査の結果をもとに、今後の前方視的研究の計画について検討した。

＜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、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。

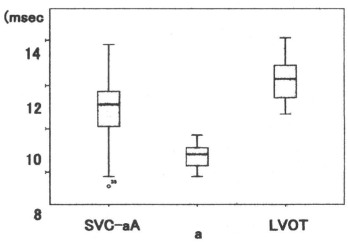
C　研究結果

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

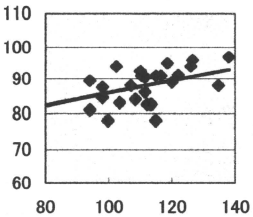


2) 各計測値は在胎週数による変化は認めなかった。

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。

4) 胎児徐脈に対する胎内治療の後方視的アンケート調査では、胎児心機能低下症例や胎児水腫症例では、胎児治療により心不全の悪化を防ぐことができることが示唆された。これにより、一旦発症した症例では、胎盤透過性がある dexamethason や betamethason の使用による効果をはかる前方視的研究のベースとなる情報を得ることができた。

図２．A 波（縦軸）と SVC-aAo 同時血流波形（横軸）との関連



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。さらに今回、上行大動脈の拡張期血流による房室伝導時間の計測が臨床的に簡便な方法として示唆されたが、統計学的処理に必要な症例数をさらに収集必要が有る。

一方、胎児が房室ブロックを発症したときには、ステロイドによる胎児治療の開始が有効と考えられるが、心機能等の評価方法を今後確立していく必要が有る。

E 結論

本研究の結果より、抗 SSA 抗体が陽性である妊婦に対して、在胎 18 週ごろから A 波の幅や上行大動脈の拡張期血流の経時的

な計測することで早期発見を行い、早期治療へと繋げると伴に、発症後の心機能を維持する胎内治療方法の開発研究が必要である。

F　健康危険情報

特記すべき事項なし

G　研究発表

1.　原著論文

1）Okada J, Iwata S, Hirose A, Kanda H, Yoshino M, **Maeno Y**, Matsuishi T, Iwata O Levothyroxine replacement therapy and refractory hypotension out of transitional period in preterm infants. Clin Endocrinol 2011;74:354-64.

2.　著書・総説

1）**前野泰樹**：胎児不整脈の診断と胎内治療．久留米医学会雑誌　2010；73：7-13

2）漢　伸彦，**前野泰樹**：胎児心臓病スクリーニングのコツと落し穴．産婦人科治療　2010；100：456-461

3）吉兼由佳子，**前野泰樹**：先天性心疾患の胎児スクリーニング．産婦人科治療　2010；101:520-525

4）**前野泰樹**：最新の胎児心エコー法情報．心エコー　2010；11：1228-1239

3.　学会発表

1）**Maeno Y:** Prenatal diagnosis and perinatal management of relatively mild form of CHD; Is it really minor problem ?. The 12th Annual Meeting of the Korean Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 2010.10.30 (Korea)

2）**Maeno Y**, Hirose A, Teramachi Y, Kishimoto S, Iemura M, Suda K, Matsuishi T : Selection of the perinatal management according to the severity of the cardiac disease diagnosed in utero. The 3rd Congress of Asia-Pacific Pediatric Cardiac Society　(Urayasu)

3）**前野泰樹**：胎児心臓超音波検査の5W1H「3D 世代の、いつ、どこで、だれが、、、」第 28 回日本周産期学・新生児医学会周産期シンポジウム　国立京都国際会館　2010.1.15-16 (京都)

4）**前野泰樹**：教育セミナー2　胎児不整脈を見つけたら．．．第 16 回日本胎児心臓病研究会学術集会　2010.2.19-20　(大阪)

5）**前野泰樹**：小児循環器医からみたのぞましい胎児スクリーニング．第 41 回神奈川胎児エコー研究会アドバンス講座　2010.9.19-20

6）**前野泰樹**：STIC レクチャー④ 正常例、頻度の高い心疾患．第 41 回神奈川胎児エコー研究会アドバンス講座　2010.9.19-20

7）**前野泰樹**：完全大血管転位の胎児診断と出生後の治療．第 41 回神奈川胎児エコー研究会アドバンス講座　2010.9.19-20

8）**前野泰樹**：胎児心エコー　なぜ産科医は苦手に感じるのか、、．第 41 回神奈川胎児エコー研究会アドバンス講座　2010.9.19-20

9）**前野泰樹**：ランチョンセミナー⑦ 講

師と語る. 第41回神奈川胎児エコー研究会アドバンス講座 2010.9.19-20

１０）前野泰樹：頻脈性不整脈の胎児診断と胎児治療. 第41回神奈川胎児エコー研究会アドバンス講座 2010.9.19-20

１１）前野泰樹：徐脈性不整脈の胎児診断と胎児治療. 第41回神奈川胎児エコー研究会アドバンス講座 2010.9.19-20

１２）前野泰樹：胎児心エコーの攻略法. 第 33 回日本母体胎児医学会 2010.8.28-29（東京）

１３）前野泰樹：胎児・新生児の不整脈. 第 8 回日本周産期循環管理研究会 2010.10.2-3　（東京）

１４）前野泰樹：胎児心エコーの上手なとり方. 第４回大阪胎児心臓病研究会　2010.10.9（大阪）

１５）前野泰樹：胎児エコーが教えてくれた、未知の世界. 九州大学小児科カンファレンス　2010.5.11（福岡）

１６）前野泰樹：胎児不整脈を見つけたら. 第 100 回母子センター胎児心臓病研究会教育セミナー　2010.5.22（大阪）

１７）前野泰樹：小児心エコー入門—明日から役立つ心エコーのポイントー. スキルアップセッション２　第21回日本心エコー図学会学術集会 2010.513-15　（札幌）

１８）前野泰樹：胎児心疾患：どこまでスクリーニングすれば良いのでしょうか. 京都産婦人科研究会７月例会 2010.7.24（京都）

１９）前野泰樹：胎児心疾患の診断と治療（2）不整脈. 第５回国立循環器病センター　周産期科サマーセミナー 2010.8.1（大阪）

２０）前野泰樹：胎児心エコー：スクリーニングの攻略法. 第 286 回筑後ブロック産婦人科研修会　2010.9.15（久留米）

２１）前野泰樹：小児科医として関わってきた心疾患の出生前診断. 宗像小児科医会学術講演会. 2010.11.18（宗像）

２２）前野泰樹：心臓病を胎児期に診断することとは？その実際と今後への問題. 北九州久留米大学小児科同門会（維舟会）講演会　2010.6.19（北九州）

２３）前野泰樹, 廣瀬彰子, 田中祥一朗, 才津宏樹, 岡田純一郎, 神田　洋, 岩田欧介, 松石豊治郎：胎児疾患を出生前診断された家族に対する小児科医の役割. 第 113 回日本小児科学会学術集会　2010.4.23-25（盛岡）

２４）前野泰樹：日本の実情を踏まえた胎児心疾患のスクリーニングを考える. 特別企画 3　胎児異常超音波スクリーニングのガイドラインを考える. 日本超音波医学会第 83 回学術集会 2010.5.29-31　（京都）

２５）前野泰樹, 廣瀬彰子, 才津宏樹, 田中祥一朗, 岡田純一郎, 神田　洋, 堀　大蔵, 松石豊治郎, 岩田欧介：胎児診断された先天性心疾患症例への、医療者から見たモンスターイメージ.　第 46 回日本周産期・新生児医学会　2010.7.11-13　（神戸）

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

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

研究分担者：左合治彦　国立成育医療研究センター周産期診療部　部長
研究分担者：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

研究要旨
母体膠原病シェーグレン症候群と胎児心ブロック（Congenital atrioventricular block: CAVB）の関連が指摘され、その予防に関する研究は進められている。しかしすでに発症した胎児 CAVB に対する治療法の確立と有効性に関する研究は少ない。そこで CAVB 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研究を行った。CAVB14 例中、抗 SS-A/Ro 抗体陽性 9 例でベタメタゾンの投与を行った。4 例に塩酸リトドリンを投与し 4 例中 3 例に心拍上昇効果を認めた。生産 13 例中 12 例 にペースメーカーが生後挿入されたが，ベタメタゾンを投与しなかった抗 SS-A/Ro 抗体抗体陰性の 2 例が乳児死亡となった。CAVB の胎内治療として，ベタメタゾン，塩酸リトドリンの有効性が示唆された。

A. 研究目的

胎児心ブロック（Congenital Atrioventricular Block: CAVB）は膠原病のひとつであるシェーグレン症候群にみられる自己抗体である抗 SS-A/Ro 抗体や抗 SS-B/La 抗体と関連すると報告されている。しかし、抗体陽性でも CAVB の発症率は 1-2%とかなり低く，抗体陰性でも CAVB を発症することがあり、その病態については明らかにされていない。胎児心拍 55 beats per minute (bpm) 未満、胎児水腫の存在などが CAVB の予後不良因子とされているが、このような CAVB に対しステロイドやβ受容体刺激薬による胎内治療の試みが報告されているものの、治療法・有効性に関する研究は少ない。当センターにおいてステロイド及びβ刺激薬による胎内治療を施行した CAVB の経過・予後について研究を行うことを目的とした。

B. 研究方法

2004 年 1 月から 2009 年 12 月までに当センターで経験した複雑心奇形を伴わない CAVB 14 例について電子カルテを用いて後方視的に検討した。対象は全て CAVB 発症後，他院からの紹

介症例であった。超音波検査（Mモード法）を用いて胎児CAVBを診断した。抗SS-A/Ro抗体，抗SS-B/La抗体の検索はELISA法で行った。過去に自己免疫疾患と診断されていない患者では、詳細な問診及びシルマーテスト、ガムテストを行い、シェーグレン症候群の有無を診断した。

出生前の管理・治療は当センターの管理方針に基づいて行った。抗SS-A/Ro抗体陽性例には全例ベタメタゾンの投与を行っており、2009年4月以降の2例はベタメタゾン投与プロトコール（図1）に基づいて投与を行った。

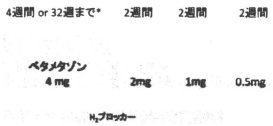


図1 ベタメタゾン投与プロトコール
* 投与期間が4週間に満たなくても，32週になった時点で中止

ベタメタゾンの投与は抗体陰性例には行っていない。初診時胎児心拍が55 bpm未満のもの、あるいは55 bpm以上でも胎児水腫（胎児腹水のみを含める）を認めるものには、入院管理下で経母体的にリトドリンの持続点滴投与を行った。2009年4月以降に経験した3例にはリトドリン投与プロトコールに則って投与を行った（図2）。

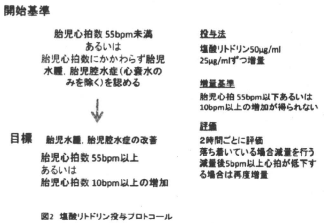


図2 塩酸リトドリン投与プロトコール

分娩は原則として胎児心拍モニタリングによる胎児の評価が困難であるため，妊娠36・37週で選択的帝王切開を行った。1）胎児心拍が55 bpm未満から改善しないもの、2）胎児水腫が不変あるいは増悪するもの、では児適応での早期娩出を考慮した。

C. 研究結果

CAVB 14例の背景・経過を表1に示す。

表1 CAVB 14例の背景

症例	母親	妊娠週数	出産週数	出産時体重 (g)	母体SS-A/Ro抗体価	母体SS-B/La抗体価	母体膠原病合併	AVB	胎児期発症	妊娠経過中の治療	出生方法	生後心拍数	生後心電図	予後
1	20歳	40週	28週	780	+	+	NA	3度	胎児水腫 腹水 心嚢水	経腹心外 薬物療法	帝王切開	28bpm	Jbt	死亡
2	20歳	40週	28週	842	+	+	NA	3度	胎児水腫 皮下浮腫 腹水 心嚢水	NO	帝王切開	28bpm		死亡
3	20歳	40週	28週	845	+	+	NA	3度	腹水	経胎内	帝王切開	28bpm	CCL	生存
4	30歳	40週	28週	880	+			3度	胎児水腫 腹水 心嚢水	経胎内	帝王切開	28bpm NCT	Jbt	生存
5	20歳	40週	28週	752	+	+	NA	3度	CCL	経腹心外 薬物	帝王切開	28bpm	神経学的 Jbt異常	生存
6	20歳	40週	28週	900	+	+		3度	CCL	NO	帝王切開	28bpm	異常	生存
7	30歳	40週	28週	900	+	+		3度	CCL	経胎内	帝王切開	28bpm	正常	生存
8	20歳	40週	28週	900	+			3度	CCL	経腹心外	帝王切開	28bpm	Jbt	生存
9	20歳	40週	28週	900	+	+		3度	CCL	経胎内	帝王切開	28bpm	正常	生存
10	30歳	40週	30週	900				3度	胎児水腫 皮下浮腫 腹水 心嚢水	経腹心外 NONE	帝王切開	28bpm	異常	生存
11	20歳	40週	28週	942				3度	胎児水腫 腹水 胸水 心嚢水	経胎内 VM	帝王切開	28bpm VM	異常	死亡
12	30歳	40週	28週	900				3度	心嚢水	経胎内 PS VM	帝王切開	28bpm PS VM	Jbt	死亡 (IUD)
13	30歳	40週	28週	900				3度	心嚢水 胸水	経胎内	帝王切開	28bpm	CCL	生存
14	30歳	40週	28週	900				3度	CCL	NO	帝王切開	28bpm	Jbt	死亡 (IUD)

*IUD:子宮内胎児死亡 CCL:完全房室ブロック Jbt:ペースメーカー CA:先天心異常 VM:心室肥大 NA:母体膠原病 SS:シェーグレン症候群
NC:中枢性ビリルビン核黄疸 NCT:non contrast CT VM:心室肥大 PS:中枢神経障害

母体平均年齢は29.4歳で、8名が経産婦であったが、いずれも前児は健常児であった。抗 SS-A/Ro 抗体は 9 例(64%) で陽性であり、そのうち 5 例(36%) は抗 SS-B/La 抗体が同時に陽性であった。一方、抗体陰性5例 (36%) では抗核抗体などの自己抗体も陰性であった。抗 SS-A/Ro 抗体陽性 9 例のうち 4 例 (44%) がシェーグレン症候群を合併していた。診断時の胎児心拍は平均で 59.8 bpm (42 -78 bpm)であり、6 例 (43%) に胎児水腫 (腹水のみの 1 例を含む) を認めた。14 例中 11 例が 3 度房室ブロックであり、3 例は 2 度房室ブロックであった。2 度房室ブロック 3 例のうち 1 例は妊娠経過中に 3 度房室ブロックに移行し、1 例は分娩後に 3 度房室ブロックと診断された。子宮内胎児死亡 (IUFD) を 1 例 (7.1%)、生後 1 年以内の乳児死亡を 2 例 (14.2%) に認めた。14 例中生存例は 11 例 (78%)であった。(平均観察期間 36.8 ヶ月, 5 – 76 ヶ月) 運動発達が遅れている 1 歳の児 1 例を除き、全例で発達に異常を認めていない。ペースメーカーは 1 例を除く全例 (12 例 /13 例, 92.3%) で導入されていた。

CAVB 14 例を抗 SS-A/Ro 抗体の有無で 2 群に分け、背景・経過を比較した。(表 2, 図 3) 症例数が少ないためいずれも有意差は認められなかったが、抗体陰性例で診断週が遅く、初診時の胎児心拍が低い傾向があった。

表2 抗SS-A/Ro抗体陽性・陰性妊娠例の背景

	抗SS-A/Ro抗体陽性例 n=9	抗SS-A/Ro抗体陰性例 n=5
年齢 (year) (range)	29.8 (20-35)	29.2 (20-37)
初産・経産 (n, %)		
初産	4 (44.4%)	2 (40.0%)
経産	5 (55.6%)	3 (60.0%)
診断週 (week) (range)	24 (17-29)	29 (24-34)
診断時胎児心拍数 (bpm) (median, range)	64 (42-78)	55 (52-75)
母体膠原病合併 (n, %)		
全例	2 (22.2%)	1 (20.0%)
SLE	2 (22.2%)	1 (20.0%)
母体抗核抗体陽性 (n, %)	4 (44.4%)	2 (40.0%)
母体リンパ球減少症 (n, %)	4 (44.4%)	4 (80.0%)
分娩週数 (week) (range)	36 (30-37)	31 (28-37)
早産 (週数 < 37) (n, %)	6 (67%)	3 (60%)
分娩方法 (n, %)		
経腟分娩	1 (12.5%)	1 (20.0%)
帝王切開	7 (87.5%)	4 (80.0%)
出生時体重 (g) (mean, range)	2132 (1040-2840)	1875 (1132-2815)
SFD (n, 出生児%)	2 (22.2%)	2 (40%)
ペースメーカー導入 (n, 出生児%)	7 (77.8%)	3 (60%)
子宮内胎児死亡 (n, %)	1 (11.1%)	0 (0%)
新生児死亡 (n, %)	0 (0%)	0 (0%)
乳児死亡 (n, %)	0 (0%)	2 (40%)

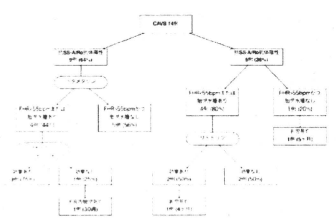
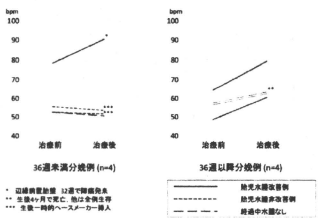


図3 CAVB 14例の臨床経過

児適応での早産は抗体陰性例でのみ認められた。児の SFD を抗体陽性例 (全例ベタメタゾン投与例) で 3 例 (37.5%) に認めた。IUFD の症例は抗体陽性例であり、胎児心拍数が 42 bpm と遅く、胎児水腫の状態であり、

塩酸リトドリン投与を行うも胎児心拍数上昇を認めなかった症例であった。乳児死亡はいずれも抗体陰性例でベタメタゾン投与が行われておらず、1例は塩酸リトドリン投与により児心拍数上昇を認め37週で分娩となったが、拡張型心筋症（dilatative cardiomyopathy: DCM）により心不全を来し生後4ヶ月で死亡となった。他の1例は胎児心拍数も75bpmで胎児水腫を認めず胎児治療を必要とせず37週で分娩となったが、自宅で生後5ヶ月に突然死した。塩酸リトドリン持続点滴の結果を図4に示す。

図4 塩酸リトドリン持続点滴効果の検討



8例に塩酸リトドリンが持続点滴投与され5例（62.5%）で胎児心拍の上昇を認めた．妊娠36週未満で分娩になった4例と妊娠36週以降で分娩となった4例を比較したところ，前者では前置胎盤の出血から陣発し早産になった症例を除いた3例はすべて胎児心拍数が上昇しなかったのに対し，後者では全例に心拍数の上昇を認め，平均9.7 bpmの上昇であった．また，胎児水腫を認めていた6例のうち胎児心拍上昇を認めた3例全例で胎児水腫が改善した．

D. 考察

当センターで経験したCAVB 14例の検討では生存例が11例（78%）で、IUFD 1例、生後1年以内の乳児死亡を2例に認めた。乳児死亡の2例は抗SS-A/Ro抗体陰性であり、ベタメタゾンの投与は行われていなかった。CAVBの生存率は78%と諸家の報告と同等であったが、ペースメーカー導入率は92%と他の報告と比較しやや高率であった。

胎児治療の効果に関しては、抗SS-A/Ro抗体陽性に対するベタメタゾン投与による効果は今回の検討からは明らかにできなかったが、ベタメタゾンによる重大な副作用は認めなかった。また塩酸リトドリン持続点滴治療の効果は児心拍上昇を認めた症例においては胎児水腫の改善と妊娠週数の延長を認め、塩酸リトドリンによる胎児治療は一定の効果が得られたものと考えられる。

孤発型CAVBの生存率は80%台から90%台の報告が多く予後は比較的良好であるが、胎児心拍が55 bpm未満のもの、胎児水腫を伴うものは予後が悪いという報告が多い。一方で前野らは日本での多施設共同研究の48例のCAVBの検討の中で、31例の孤発

型 CAVB の生存率は 87%で、55 bpm 未満の胎児心拍数であっても必ずしも胎児水腫の臨界点ではなく予後不良ではなかったと報告している。

孤発型の CAVB は抗 SS-A/Ro 抗体や抗 SS-B/La 抗体が妊娠 16 週以降胎盤を通過して胎児の房室結節に作用することで発症すると考えられている。同時に胎児心筋にも作用し、生後 DCM や心内膜線維弾性症 (endocardial fibroelastosis: EFE) を引き起こし、予後を悪化させる。これらの孤発型の CAVB に対して母体へのステロイドの投与による胎児治療が試みられている。母体へのステロイドの投与、特に胎盤通過性の高いデキサメタゾンやベタメタゾンには胎児心筋保護効果が期待されており、Jaeggi らの研究においてステロイド投与群はステロイド非投与群に比べて有意に予後が良好であったと報告している。また抗 SS-A/Ro 抗体の有無による今までの報告では、抗体陰性例は予後良好であるとされているが、今回の検討では必ずしも抗体陰性例は予後良好とはいえなかった。(表 2)また，今回の乳児死亡の 2 例（1 例は DCM、1 例は原因不明で死亡）は抗 SS-A/Ro 抗体陰性でありベタメタゾンが投与されておらず、ベタメタゾンの心筋保護効果の可能性を示唆した。しかし妊娠中のステロイド使用においてその副作用が問題となるため、その使用の是非については慎重を要する。ステロイドの副作用として羊水量減少、胎児発育不全や母体の耐糖能障害などが知られているが、今回の胎児治療症例においてベタメタゾンを投与した 9 例のうち 3 例 (33.3%) で胎児発育不全を認めたが、いずれも児の予後は良好であった。(表 2) またベタメタゾンを投与した 1 例に妊娠中に妊娠糖尿病を発症しインスリンの投与を必要としたが、血糖コントロールは良好でありベタメタゾンの投与を完遂できた。今回の検討は少数例であるため、ステロイド使用による副作用についても今後さらなる検討を要するが、今後、抗 SS-A/Ro 抗体陰性症例に対するステロイド治療についても検討の価値があるものと考えられた。

β 刺激薬の投与は胎児心拍数の上昇を期待し投与されるが、諸家の報告では投与方法、投与薬もさまざまで一定した見解は得られていない。塩酸リトドリンは胎盤通過性が高く、胎児に移行しやすい薬物であると同時に、切迫早産管理に頻用される薬物であるため、副作用等の管理も含め産科医が使い易い薬剤である。今回、我々は胎児心拍数 55 bpm 未満あるいは胎児心拍数 55 bpm 以上でも胎児水腫を呈している症例にはリトドリンの持続点滴を行った。塩酸リトドリン持続点滴の結果、胎児心拍数が上昇した症例では胎児水腫が改善し正期産近くでの

分娩が可能であったが、胎児心拍数が増加しなかった症例では 36 週未満の分娩となった。また IUFD となった症例は抗体陽性でベタメタゾンの投与を行ったが、胎児心拍数が 42 bpm と著しく低く、胎児水腫の状態であり塩酸リトドリン投与で胎児心拍数は増加しなかった。β刺激薬の投与は、効果が認められない症例も存在するが、効果を認めた症例では妊娠延長効果・胎児水腫改善効果を認めるため、胎児心拍数 55 bpm 未満あるいは胎児心拍数 55 bpm 以上でも胎児水腫を呈している症例では投与を考慮すべきである。

E. 結論

CAVB に対する胎児治療は、塩酸リトドリンの持続点滴による一定の胎児心拍数の上昇効果とそれによる胎児水腫の改善効果が認められ、治療効果を認めた症例の臨床経過は良好であった。今回の研究ではステロイド治療の治療効果について明らかにできなかったが、ステロイド使用による重篤な副作用は認めなかった。またステロイドを投与しなかった抗 SS-A/Ro 抗体陰性例の予後が必ずしも良好でなかったことから，今後抗 SS-A/Ro 抗体陽性例だけでなく陰性例におけるステロイド投与についても検討を要すると考えられた。

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

1) 青木宏明、林　聡、大石由利子、左勝則、花岡正智、江川真希子、加藤有美、大井理恵、三浦裕美子、山口晃史、村島温子、左合治彦　当センターで経験した胎児房室ブロック 13 例の検討
第62回日本産科婦人科学会学術講演会　東京　2009.4.23-25

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 抗体陽性女性の妊娠症例の管理方針等に関する医療機関調査

研究分担者　山岸　良匡　　筑波大学大学院人間総合科学研究科
生命システム医学専攻社会健康医学　講師

研究要旨

本研究班では、自己抗体陽性女性の妊娠管理指針を策定し、この分野における医療の均てん化を進めることを目的の一つとしている。その背景として、抗ＳＳ－Ａ抗体などの自己抗体陽性女性から出生した新生児ループスや房室ブロックが予後不良の病態であり、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求める声が臨床現場から挙げられてきた。本調査は、その実態調査として、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。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。本調査の結果から、実際に臨床の現場において、この分野における医療情報の集積・均てん化が十分でないことが改めて明らかとなり、自己抗体陽性女性の妊娠管理指針の整備、情報の均てん化を進めていく必要が示された。

A．研究目的

抗ＳＳ－Ａ抗体は、全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）やシェーグレン症候群の患者の多くが保有しているだけではなく、無症候女性でも保有していることがあり、抗ＳＳ－Ａ抗体陽性女性の妊娠においては、約１%程度の頻度で胎児・新生児の心ブロック（房室ブロック）が発生すると考えられている。しかしながら、そのような妊娠例に対してどのような管理を行うべきかについての指針は存在しない。そのため、本研究班では、抗ＳＳ－Ａ抗体陽性女性の妊娠管理指針を作成することを目標に、内科・産科・小児の共同研究を実施しているところである。本調査では、妊娠管理指針を作成する上での医療機関側に関する基礎資料として、抗ＳＳ－Ａ抗体陽性女性の妊娠例を経験した医療機関に対し、医療機関の管理体制についてのアンケート調査を行った。

B．研究対象と方法

昨年度に行った一次調査に回答し、二次調査への協力の同意が得られ、かつ抗ＳＳ－Ａ抗体妊娠症例の経験があると回答した162医療機関を対象に図１に示した調査用紙を送付し、管理指針の有無、症例管理に関わる診療科、新生児ループスに関する十分な情報の有無について尋ねた。

回収された121医療機関（回収率75%）からの調査用紙を元に、経験症例数（1～9例、10～29例、30例以上）、症例管理に関わる診療科のパターン（内科・産科・小児科すべてが関わる、内科・産科が関わるが小児科は関わらない、内科のみが関わる、産科のみが関わる、その他）別に、管理指針の有無、

十分な情報の有無の割合を算出した。

C．研究結果

管理指針を定めていると回答した医療機関は全体の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%といずれも少なかった。この2つの設問を組み合わせた回答では、いずれもないと答えた医療機関が62%、いずれもありと答えた医療機関が11%であり、方針はあるが情報はないと答えた医療機関が13%、方針はないが情報はあると答えた医療機関が 15%であった。いずれもあると答えた医療機関の約半数は大学病院であった。

回答の得られた医療機関のうち、抗ＳＳ－Ａ抗体陽性妊娠症例の経験症例数が 1～9 例の医療機関が97機関（80%）と多く、10～29例の医療機関が18機関（15%）、30例以上の医療機関は6機関（5%）であった。経験症例数が30例以上の医療機関では、管理方針があると回答する割合及び十分な情報があると回答する割合が、経験症例数 29 例以下の医療機関よりいずれも多かった。しかしながら、経験症例数が 30 例以上の医療機関でも半数の医療機関は管理方針がないと回答しており、3 分の1の医療機関は十分な情報がないと回答していた。経験症例数が 29 例以下の医療機関では、方針がある、十分な情報があると回答した割合はいずれも 30%未満であった。

抗ＳＳ－Ａ抗体陽性妊娠の個別の症例に関わる診療科のパターンとしては、内科・産科・小児科すべてが関わる場合が37%、内科・産科が関わるが小児科は関わらない場合が34%、内科のみが関わる場合が 11%、産科のみが関わる場合が 10%、その他が7%であった。それぞれのパターン別に管理方針の有無・十分な情報の有無をみると、管理方針があると回答した医療機関は、内科・産科・小児科すべてが関わる場合が27%、内科・産科が関わるが小児科は関わらない場合が20%、内科のみが関わる場合が8%、産科のみが関わる場合が 18%、十分な情報があると回答した医療機関は、内科・産科・小児科すべてが関わる場合が18%、内科・産科が関わるが小児科は関わらない場合が25%、内科のみが関わる場合が 38%、産科のみが関わる場合が 45%であり、複数の科で対応する医療機関では単科で対応する医療機関よりも十分な情報があると答える割合が低く、逆に単科で対応する医療機関では複数の科で対応する医療機関よりも管理方針を定めている割合が低い傾向があった。しかし、単科か、あるいは複数の科で対応するかに関わらず、管理方針がないと回答した医療機関、十分な情報がないと回答した医療機関が過半数であった。

D．考察

新生児ループスや房室ブロックは、予後不良の病態であり、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求める声が臨床現場から挙げられてきた。今回の調査から、抗ＳＳ－Ａ抗体陽性妊娠症例の経験のある医療機関に限定しても、管理指針が策定されている医療機関、管理に当たって十分な情報がある医療機関は全体の４分の１程度と少なかった。本調査の対象とならなかった、抗ＳＳ－Ａ抗体陽性妊娠症例の経験のない医療機関を含めると、さらに少ないことが予想される。症例経験の豊富な医療機関では多少整備が進んでいるところもあるが、管理指針・情報の両方が整備されている医療機関は11%ときわめて少なく、これらの約半数は大学病院であった。

本研究班においては、自己抗体陽性女性の妊娠管理指針を作成し、医療関係者及び患者・家族等に情報提供することにより、より安全・安心な妊娠管理を実現するとともに、新生児ループスに伴って生じる房室ブロック等の重篤な循環器疾患を有する乳児の予後を改善する手法を開発し、標準的な治療方法についてのガイドラインを取りまとめることにより、一人でも多くの子どもを救命することを目的としている。本調査の結果から、実際に臨床の現場において、この分野における医療情報の集積・均てん化が十分でないことが改めて明らかとなった。本研究で対象とする新生児房室ブロックの発症は稀ではあるが、妊娠における抗ＳＳ－Ａ抗体陽性の有所見率は

無症候性女性の１％程度と推定されており、必ずしも低くないことから、自己抗体陽性女性の妊娠管理指針の整備、情報の均てん化を進めていく必要がある。

Ｅ．結論

抗ＳＳ－Ａ抗体陽性妊娠の管理指針、新生児ループス発症リスクに関する十分な情報が整備された医療機関は少なく、自己抗体陽性女性の妊娠管理指針の整備、情報の均てん化を進めていく必要がある。

Ｆ．健康危険情報

なし

Ｇ．研究発表

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.

Ｈ．知的財産権の出願・登録状況

なし