

201117012A

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

(H22一次世代—一般—007)

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 村島 温子

平成 24 年 (2012) 年 3 月

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 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 村島 温子

平成 24 年 (2012) 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

### II. 分担研究報告

1. ～抗 SS-A 抗体陽性母体の CHB 発症と抗体価および測定法での検討～  
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. 抗 SS-A 抗体陽性妊婦における抗体値と児完全房室ブロック罹病に関する検討  
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. 抗 SS-A/B 抗体 (ELISA 法ほか) の標準化の検討  
宮野 章、山口 晃史
7. 当センターにおける CHB 症例の長期予後について  
和栗 雅子
8. 母体抗 SS-A 抗体陽性の胎児における房室伝導時間に関する研究  
および QRS, QT 時間の検討  
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  
および心筋障害発症症例への胎児期の治療介入効果に関する研究  
前野 泰樹
10. 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

### 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を対象に、内科、産科、小児科医が協力して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（特に心ブロック：CHB）の診断基準・治療指針の作成につなげることである。

本研究においては多くの症例データが必要なため、全国の医療機関に協力を依頼したところ、本年度までに約750例の調査票を集めることができた。これらをデータクリーニングして最終的には713例からなるデータベースを作成した。

これらを用いて、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、リスク因子を同定する試みを行った。母体の臨床像の解析では、CHB発症がきっかけで母体が抗SS-A抗体を保有していることが判明した例を除外した668例を用いた。母体の臨床像および治療歴を説明変数、CHB発症を目的変数として、多重ロジスティック回帰分析を行ったところ、分娩時年齢が若年、臨床症状なし、髄膜炎あり、膠原病の診断なし、妊娠判明後の抗血小板薬・抗凝固薬投与なし、妊娠判明前からのPSL10mg/日以上継続投与なしの6項目が、CHB発症のリスク因子として抽出された。

抗SS-A抗体の力価については、CHB群では非CHB群に比較して高い傾向にあることはこれまでと同様であった。前年度170例を対象としたROC曲線の解析で抗体価（DID法）32倍をカットオフ値として設定できることを示したが、今年度は231例まで増やして再解析し、同様の結果を得た。また、ELISA法でもカットオフ値が設定できる可能性が示唆された。しかし、ELISA法は数種類のキットが日本で販売されており、キット間で力価の差が大きく、まとめて解析することが不可能である。そのため、ELISA法による抗SS-A測定の標準化委員会を組織し、抗SS-A/B抗体（ELISA法ほか）の標準化を試みた。この結果、単純な標準化は不可能であり、ELISA法はスクリーニングとして有用であるが、CHBのリスクを予測するためにはDID法が有用であろうとの結論に至った。DID法での確認が必要となるELISA測定値を目安として設定できた。また、本研究でCHB発症のマーカーとなる可能性があると考えられた抗p200抗体は、アメリカのコホート研究では抗Ro抗体以上の有用性は認められないという発表があった。

本研究のデータベースにある CHB 発症例 50 例を対象とした胎児治療に関する検討では、完全房室ブロックには効果を認めなかったが、心筋炎に対する効果には期待できる可能性が示唆された。胎児心磁図を用いた CHB ないしは心筋障害を早期に診断する方法について検討された。

また、CHB の病態を明らかにする上で重要な病理学的検討で、前年度示された SS-A (60KD) 抗体と同様に、SS-A (52KD) 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ることが明らかにされた。これにより、これら抗体が心筋の抗原と反応し、その後の心筋障害の基礎となる可能性が示された。

今後、これまでの研究成果をもとにさらなる解析を行い、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および CHB の治療指針の作成を目指す。

#### 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

筑波大学医学医療系内科 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

筑波大学医学医療系小児科 病院教授

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

筑波大学医学医療系社会健康医学 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）

### <データベース>

1) 平成22年度に改訂した調査票を用いて、全国の医療機関に依頼した詳細症例調査結果をデータベース化した（以下、症例データベースと呼ぶ）。（村島・山岸）

また、本研究における登録研究の進捗状況と、それを鑑みた注意点について、疫学的立場から評価を行った。（山岸）

### <母体班>

2) このデータベースを用いて、母体の臨床像および治療歴とCHB発症の関連について、単変量解析、多重ロジスティック回帰分析を用いて解析した。またCHB発症のリスク因子として抽出

された項目に関して、リスク因子の数とCHB発症の関連について解析した。（住田）

3) 母体の抗SS-A抗体の力価および測定法とCHB発症とを検討した。二重免疫拡散法(DID法)での抗体価が利用可能な231例、ELISA法での抗体価が利用可能な452例において、抗体価と心ブロック(CHB)の発症の有無に対してReceiver Operating Characteristic Curve (ROC曲線)で検討した。（和氣）。抗SS-A抗体価(DID法、ELISA法)による中央値をマン・ホイットニーU検定でも検討した。また、他の自己抗体について検討した。（高崎）

4) 日本で抗SS-A抗体(ELISA法)測定キットを販売している6社すべての参加による標準化委員会を設置し、Pool血清、CDC標準品、臨床検体を用いて抗SS-A/B抗体(ELISA法ほか)の標準化を試みた。（山口・宮野）

5) 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2011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）

### <胎児班>

6) 症例データベースから心合併症の50症例を抽出し、胎内治療の有無、効果、周産期経過、出産後の経過などの検討を行った。（前野）

7) 抗体SSA抗体陽性母体の胎児29例（妊娠18～36週）を対象とし胎児心磁図法を用いて、計59回のPR時間



(ePR)を計測し正常胎児のそれと比較した。(堀米)

- 8) 単施設における抗 SS-A 関連 CHB を 24 例を対象として発症時期、胎児治療内容・開始週数、生後の治療、発生したイベント、児の予後、フォロー年数、および分娩情報などについて調査した。CHB発症児の長期予後の調査を行った。(和栗)
- 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)

## C. 結果

### <データベース>

- 1) 66 施設から 739 症例を送付していただいた。この中から条件にあったのは 713 症例であった。

### <母体班>

- 2) 症例データベースのうち、CHB 発症がきっかけで母体が抗 SS-A 抗体を保有していることが判明した例を除外した 668 例を用いた。母体の臨床像の解析では、母体の臨床像および治療歴を説明変数、CHB 発症を目的変数として、多重ロジスティック回帰分析を行ったところ、分娩時年齢が若年、臨床症状なし、髄膜炎あり、膠原病の診断なし、妊娠判明後の抗血小板薬・抗凝固薬投与なし、妊娠判明前からの PSL10mg/日以上継続投与なしの 6 項目が、CHB 発症のリスク因子として抽出された。
- 3) 症例データベースのうち、DID 法によ

る抗 SS-A 抗体価の利用可能な 231 例、ELISA法での抗体価が利用可能な 452 例において、抗体価と心ブロック(CHB)の発症の有無に対して ROC 曲線で検討した。その結果、抗体価 32 倍をカットオフと設定できた。ELISA 法においてもカットオフ値(抗体価 120~130U/ml)が設定できる可能性が示唆された。(和氣)。

母体の抗 SS-A 抗体価を CHB 群と非 CHB 群と比較したところ、DID 法、ELISA ともに CHB(+)群において中央値が有意に高かった。他の自己抗体については抗核抗体のパターンとしては Speckled 型が大半を占め、また抗 SS-B 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。(高崎)

- 4) 抗 SS-A 抗体の標準化委員会の作業により、各キット間の単純な標準化は困難と判断された。しかし、この推定値において陰性と判定される例があった。また、ELISA 法は主な臨床での使用目的が「定性判定」であるため、各社試薬での測定値が本来の抗体力価として報告されていないことが多い(特に高力価例について)現状を考え、DID 法での確認が必要な基準案を作成した。(山口・宮野)
- 5) 昨年度、宮野研究協力者が報告した抗 p200 抗体についてアメリカリウマチ学会で発表があった。それでは抗 SS-A 抗体をしのぐ有用性はなさそうだという結論であった。(岸本)

### <胎児班>

- 6) CHB 発症例 50 例において、その診断時期は、抗 SSA 抗体陽性が既知の症例で

は平均在胎 22 週であったに対し、判明していなかった母体では、平均在胎 25 週と遅かった。また、ステロイド剤による胎児治療野開始時期も後者で遅い傾向があった。ステロイド剤による胎児治療の効果については、症例数が少ないため有意差は無いが、胎内死亡や胎児水腫の頻度が低い傾向にあった。(前野)

7) 胎児心磁図を用いて抗 SSA 抗体陽性母体の胎児 29 例で計 59 回の ePR を測定したが、それらは健常母体の胎児から得られた ePR の 95% 予測区間の範囲内であり明らかな ePR の延長が認められた症例はなかった。(堀米)

8) 単施設における CHB を発症した 24 例の検討では CHB の発見時期は 18 週～36 週で、6 例が死産、6 例が生後死亡した。生児 18 例のうち、産後ペースメーカー植え込みが必要となった症例 12 例 (63%) のうち 9 例は生存しており、最長フォロー年数は 27 年であった。(和栗)

<病理学的解析>

9) 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)

#### 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。

今年度は全国の医療機関 66 施設から 739 症例もの調査票の提供をいただいた。これらの詳細症例調査票のデータクリーニングを行い、713 症例からなるデータベースを作成した。調査票は昨年度、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作成したものをを用いた。これは妊娠結果、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ている。

昨年度の本研究での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 CHB のリスク因子と考えられた。しかし、症例数が 194 例と少なかったこと、CHB 発症してから抗 SS-A 抗体が陽性と判明した症例が含まれていることによるバイアスなど、いくつかの難点があった。しかし、今年度は抗 SS-A 抗体を保有して

いることがわかってから妊娠した 668 例を用いた解析により、分娩時年齢が若年、臨床症状なし、髄膜炎あり、膠原病の診断なし、妊娠判明後の抗血小板薬・抗凝固薬投与なし、妊娠判明前からの PSL10mg/日以上継続投与なしの 6 項目が、CHB 発症のリスク因子として抽出された。これらのリスク因子による層別化により臨床像から CHB のリスクを推測できる可能性が出てきた。

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。本年度は昨年比べて大幅に増えた症例データベースを用いて抗 SS-A 抗体 (DID 法、ELISA 法) の力価の差を CHB 群と非 CHB 群で比較することができ、CHB 群ではいずれの測定法でもその中央値が有意に高かった。また、昨年度 170 例を対象とした ROC 曲線の手法で、DID 法で測定した抗 SS-A 抗体価のカットオフ値を 32 倍と設定することができたが、今年度は 231 例を対象に再解析し、同様の結果を得た。また、ELISA 法で測定された 452 例を対象に同様の手法を用いて 120~130U/ml をカットオフ値にできる可能性が示された。これらの結果は抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠計画において有用な情報となるであろう。

抗 SS-A 抗体の測定法として主流になりつつある ELISA 法であるが、国内で認可されている測定キットは 6 社ある。抗原をはじめ、測定方法が異なるため、当然のこととして抗体価の数値がキット間で著しく異なる。臨床の現場では抗 SS-A 抗体の

定量性は求められていないので、このような状況は大きく問題とされてこなかったが、本研究では大変重要な問題である。そこで、今年度は抗 SS-A 抗体 (ELISA 法) 標準化委員会を設置し、キット間の相違の実態把握、標準化の可否などに関する作業を行った。その結果、ELISA 法の単純な標準化は困難であったが、DID で確認すべき値をそれぞれの測定キットで設定できた。これらの結果は、今後 ELISA 法が主流となる医療現場において大変有用な情報となるだろう。昨年度、本研究で抗 SS-A 52-kDa p200 peptide の有用性が示唆されたが、本年のアメリカリウマチ学会ではこれに懐疑的な発表がなされたようであり、今後もさらなる検討が必要である。

胎児側の研究から、母体が抗 SS-A 抗体陽性とわかっていない場合には CHB の診断が遅れること、当然のこととしてステロイド剤による治療開始時期が遅いことがわかった。ステロイド剤が心筋障害へ効く可能性が示唆されている点からは、妊娠時に抗 SS-A 抗体が陽性とわかっているのが理想ではあるが、一般妊婦における陽性率は約 1%、また、抗 SS-A 抗体保有妊婦での CHB 発症率が約 1%と予想されていることを勘案すると、まだまだ議論の余地がある。

また、抗 SS-A 抗体母体の胎児心磁図を用いた ePR 時間についての評価では対照に比べて差は認めなかったが、対象症例が少なくこれだけではその有用性については結論づけられない。今後、心筋障害の指標としての QRS 時間、QT 時間の検討も含めてさらなる検討が必要である。

心ブロックの病態生理として、抗 SS-A

抗体の対応抗原が心筋へ発現していることが重要なポイントであるが、本年度の研究でそれが妊娠中期をピークとして発現していることが病理組織学的に示され、今後病態生理を解明していく上で重要な手法が確立された。

今後は、今回解析した結果を基に、班員による討論を行い、抗SS-A抗体陽性妊婦における新生児ループス（特に心ブロック：CHB）発症のリスクを予測する方法を明確にするとともに、発症予防のための治療介入の是非などについて検討し、自己抗体陽性女性の妊娠管理指針の作成につなげたい。

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。その結果、713例というこの領域としては驚異的な規模のデータベースを作成することができ、これをもとに多くの知見を得た。

今後、さらに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およびCHBの治療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したい。

#### 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. 村島温子：抗SS-A抗体陽性妊娠症例の全国調査（第二報）—第55回日本リウマチ学会総会・学術集会・第20回国際リウマチシンポジウム，神戸，2011.7.19

#### 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

## 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 抗体陽性母体の CHB 発症と抗体価および測定法での検討～

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 抗体とその測定法による抗体価とによる CHB 発症との関連性について検討した。抗 SS-A 抗体陽性母体 708 例中 46 例 (6.5%) で CHB がみられた。また CHB 発症群と非発症群で母体側の抗 SS-A 抗体の抗体価との関連性を比較検討したところ、CHB 発症群では非発症群に比較し抗 SS-A 抗体価が DID、ELISA 共に高いことがわかった ( $p=0.0031$ ,  $p<0.0001$ )。各検査法における抗体価のカットオフ値として、DID については 32 倍、ELISA については 120～140U/ml が妥当であると思われたが、CHB 発症群母体においても抗体価が低い症例があったことより、今後さらなる検討は必要であると考えられた。

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および抗 SS-A 抗体の測定法による抗体価の違い、意義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 発症；CHB(+)母体と非発症；CHB(-)母体との間で、抗 SS-A

抗体の抗体価および各自己抗体との関連性について検討した。CHB(+), CHB(-)各母体における抗体価との関連についてはマン・ホイットニー-U 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 708 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：22、大阪府立母子保健総合医療センター：83、その他：516）のうち、46 例 (6.5%) 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 ( $p=0.003$ , 図 1)。ELISA においても CHB(+)母体の抗体価の中央値が 138.8 U/ml と CHB(-)母体の中央値 (117.9 U/ml) に比し高く、有意差を持って CHB(+)母体で抗体価が高値であった ( $p<0.0001$ , 図 2)。DID、ELISA 共に陽性であった母体 57 名について各抗体価相関について検討したところ、低抗体価においても発症はみられたが、全体として高抗体価において CHB 発症が高くなる傾向にはあった。また、抗 SS-A 抗体が陽性と判明した時期については、CHB(+)母体においては妊娠判明前が 18 名に対し妊娠判明後が 28 名と多く、DID については共に中央値が 64 倍であったが、ELISA においては妊娠判明前の母体に比し判明後の母体で有意に抗体価が高かった ( $n=15$ ; 132.5 U/ml 対  $n=20$ ; 220.9 U/ml;  $p=0.019$ , 図 3)。他の自己抗体については抗核抗体のパターンとしては Speckled 型が大半を占め、また抗 SS-B 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。

#### D. 考察

抗 SS-A 抗体の測定法での差はあるものの、CHB(+)母体については DID, ELISA 両者共に CHB(-)母体に比し抗体価が高い傾向にあった。DID のカットオフ値については 32 倍が、ELISA においては 120 ~140 U/ml が妥当であると考えられたが、ELISA については検査キットの違いにより陽性率、抗体価の設定などに差があることより、今後さらなる検討必要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、妊娠判明後に抗 SS-A 抗体が陽性であった CHB(+)母体においては、既知であった CHB(+)母体に比し抗体価が高かった。カットオフ値の設定についてはさらなる検討は必要であるが、抗 SS-A 抗体が高力価陽性であること、また無症状においても妊娠前に抗 SS-A 抗体陽性の有無および抗体価の測定は CHB 発症について重要であることが示唆された。

図 1

CHB(+)母体と(-)母体での抗SS-A抗体の抗体価  
～ DID ～

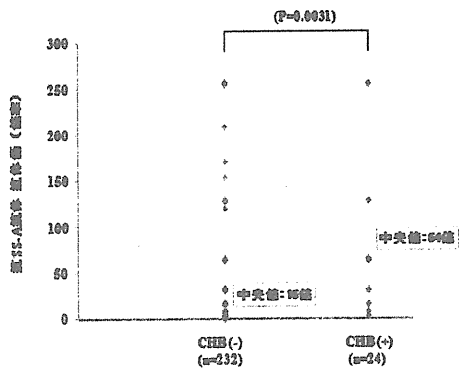


図 2

CHB(+)母体と(-)母体での抗SS-A抗体の抗体価  
～ELISA～

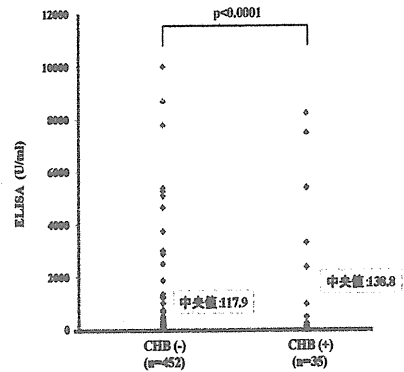
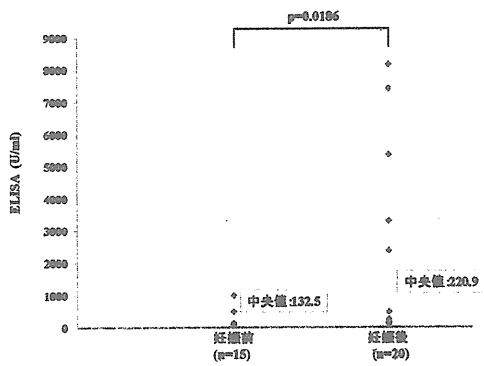


図 3

抗SS-A抗体陽性判明時期での検討: CHB(+)母体  
～ELISA～



F. 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

なし

## 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 医学医療系内科  
(膠原病・リウマチ・アレルギー) 教授

研究協力者 坪井洋人 筑波大学 医学医療系内科  
(膠原病・リウマチ・アレルギー) 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 22 年度の厚生労働省成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業では、研究班班員の所属施設から集積された症例 194 例に関して、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。本年度は、研究班で実施した抗 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で得られた情報をもとに、668 例の抗 SS-A 抗体合併妊娠について、後ろ向きに解析を行った。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、無症状例、膠原病未診断例が多かった。また、CHB 発症例では、髄膜炎の頻度が有意に高値であった。母体の治療歴に関しては、CHB 発症例では、非発症例と比較して、妊娠後のステロイド投与率、妊娠後の抗血小板薬・抗凝固薬投与率、妊娠前からのステロイド継続投与率は、いずれも有意に低値であった。妊娠前からのステロイド継続投与量は、CHB 発症例では有意に低値であった。これらの母体の臨床像および治療歴を説明変数、CHB 発症を目的変数として、多重ロジスティック回帰分析を行ったところ、分娩時年齢が若年、臨床症状なし、髄膜炎あり、膠原病の診断なし、妊娠判明後の抗血小板薬・抗凝固薬投与なし、妊娠判明前からの PSL10mg/日以上継続投与なしの 6 項目が、CHB 発症のリスク因子として抽出された。今後これらのリスク因子による層別化の有用性や、抗血小板薬・抗凝固薬および PSL10mg/日投与の CHB 予防に対する有効性と安全性について、前向き試験の検討が必要と考えられた。

### 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 22 年度の厚生労働省成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業では、研究班班員の所属施設から集積された症例 194 例に関して、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。本年度は、研究班で実施した抗 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で得られた情報をもとに、抗 SS-A 抗体合併妊娠について、後ろ向きに解析を行い、CHB 発症に関するリスク因子の抽出、母体に対する治療の影響を明らかにすることを目的とした。

## B. 研究方法

全国の対象施設から回収した「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、臨床的特徴、治療歴を単変量解析 (Mann-Whitney' s U-test、Fisher' s exact probability test) で比較した。
2. CHB 発症を目的変数、母体の出産歴、臨床的特徴、治療歴を説明変数として、多重ロジスティック回帰分析を行った。
3. 2 で CHB 発症のリスク因子として抽出された項目に関して、リスク因子の数と CHB 発症の関連について解析した。

## C. 研究結果

1. CHB 発症例と CHB 非発症例における、母体の出産歴、臨床的特徴、治療歴

症例は全体で 713 例、CHB 発症例は 47 例、CHB 非発症例は 666 例であった。

713 例中、妊娠前に抗 SS-A 抗体陽性が判明していた症例 651 例 (CHB 発症例 19 例、CHB 非発症例 632 例)、および妊娠後に抗 SS-A 抗体陽性が判明した症例のうち、CHB 発症前に抗 SS-A 抗体陽性が判明していた CHB 発症例 17 例の合計 668 例 (CHB 発症例 36 例、CHB 非発症例 632 例) を解析対象とした。

CHB 発症例 36 例と CHB 非発症例 632 例を比較すると、CHB 発症例では、出産時年齢

が有意に若く ( $P < 0.05$ 、Mann-Whitney' s U-test)、髄膜炎の頻度が有意に高値 ( $P < 0.05$ 、Fisher' s exact probability test) であった。また、CHB 発症例では臨床症状が有意に少なく、膠原病の診断を受けている頻度も有意に低値 ( $P < 0.05$ 、Fisher' s exact probability test) であった。(表 1)

治療歴に関しては、CHB 発症例では、CHB 非発症例と比較して、妊娠判明後のステロイド投与率、抗血小板薬・抗凝固薬投与率は、有意に低値 ( $P < 0.05$ 、Fisher' s exact probability test) であった。妊娠判明後のステロイド投与に関しては、CHB 発症例では、妊娠判明前からのステロイド継続投与率も有意に低値 ( $P < 0.05$ 、Fisher' s exact probability test) であった (表 2)。妊娠判明前からステロイド継続投与を受けていた 303 例に関して、CHB 発症例 (10 例) と CHB 非発症例 (293 例) でステロイド投与量 (PSL 換算) を比較すると、CHB 発症例では  $6.0 \pm 4.2$  mg/日、CHB 非発症例では  $8.7 \pm 4.4$  mg/日であり、CHB 発症例では有意に低用量であった ( $P < 0.05$ 、Mann-Whitney' s U-test) (図 1)。

2. CHB 発症を目的変数、母体の出産歴・臨床的特徴・治療歴を説明変数とした、多重ロジスティック回帰分析

分娩時年齢、NLE の有無、出産歴、臨床症状、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、膠原病の診断、シェーグレン症候群の診断、妊娠判明前のステロイド投与歴、妊娠判明前の免疫抑制薬投与歴、妊娠判明後のステロイド投与、妊娠判明後の免疫抑制薬投与、妊娠判明後の抗血小板薬・抗凝固薬投与、妊娠判明後の血漿交換療法、妊娠判明前からのステロイド継続投与、妊娠判明前からの PSL10mg/日以上継続投与を説明変数、CHB 発症を目的変数として、多重ロジスティック回帰分析を行った。

回帰式に含まれた説明変数は、分娩時年齢、出産歴、臨床症状、ドライマウス、髄



膜炎、膠原病の診断、妊娠判明前のステロイド投与歴、妊娠判明後の抗血小板薬・抗凝固薬投与、妊娠判明後の血漿交換療法、妊娠判明前からのPSL10mg/日以上以上の継続投与であった。これらの説明変数のうち、 $P<0.05$ かつオッズ比の95%信頼区間が1をまたがなかったのは、分娩時年齢、臨床症状、髄膜炎、膠原病の診断、妊娠判明後の抗血小板薬・抗凝固薬投与の5項目であった。妊娠判明前からのPSL10mg/日以上以上の継続投与は、 $P=0.05$ 、オッズ比の95%信頼区間0.0456~1.0240であった(表3)。これらの6項目の結果から、CHB発症のオッズ比を上昇させる因子(CHB発症のリスク因子)として、分娩時年齢が若年、臨床症状なし、髄膜炎あり、膠原病の診断なし、妊娠判明後の抗血小板薬・抗凝固薬投与なし、妊娠判明前からのPSL10mg/日以上以上の継続投与なしが抽出された。

### 3. CHB発症のリスク因子数とCHB発症の関連

前述の2で抽出されたCHB発症のリスク因子(分娩時年齢が若年(30歳以下)、臨床症状なし、髄膜炎あり、膠原病の診断なし、妊娠判明後の抗血小板薬・抗凝固薬投与なし、妊娠判明前からのPSL10mg/日以上以上の継続投与なし)の数と、CHB発症の関連を解析した。

リスク因子の数と、CHBの発生率を検討したところ、リスク因子が4個以上になると、CHB発生率が高値となった(図2)。またCHB発症例とCHB非発症例で、リスク因子数を比較すると、CHB発症例では有意に高値( $P<0.05$ 、Mann-Whitney's U-test)であった(図3)。リスク因子数が0~3個の症例568例と4~6個の症例100例で、CHB発生率を比較すると、リスク因子数が4~6個の症例で、有意に高値( $P<0.05$ 、Fisher's exact probability test)であった(図3)。

### D. 考察

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、無症状例、膠原病未診断例が多か

った。また、CHB発症例では、髄膜炎の頻度が有意に高値であった。母体の治療歴に関しては、CHB発症例では、非発症例と比較して、妊娠判明後のステロイド投与率、妊娠判明後の抗血小板薬・抗凝固薬投与率、妊娠判明前からのステロイド継続投与率は、いずれも有意に低値であった。さらに妊娠判明前からのステロイド継続投与量は、CHB発症例では有意に低値であった。

これらの母体の臨床像および治療歴を説明変数、CHB発症を目的変数として、多重ロジスティック回帰分析を行ったところ、分娩時年齢が若年、臨床症状なし、髄膜炎あり、膠原病の診断なし、妊娠判明後の抗血小板薬・抗凝固薬投与なし、妊娠判明前からのPSL10mg/日以上以上の継続投与なしの6項目が、CHB発症のリスク因子として抽出された。これらの6つのリスク因子の数は、CHB発症のリスクを予測できる可能性が示唆された。

### E. 結論

母体の臨床像および治療歴を説明変数、CHB発症を目的変数として、多重ロジスティック回帰分析を行ったところ、分娩時年齢が若年、臨床症状なし、髄膜炎あり、膠原病の診断なし、妊娠判明後の抗血小板薬・抗凝固薬投与なし、妊娠判明前からのPSL10mg/日以上以上の継続投与なしの6項目が、CHB発症のリスク因子として抽出された。今後これらのリスク因子による層別化の有用性や、抗血小板薬・抗凝固薬およびPSL10mg/日投与のCHB予防に対する有効性と安全性について、前向き試験の検討が必要と考えられた。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Hasebe, N., Kawasaki, A., Ito, I., Kawamoto, M., Hasegawa, M., Fujimoto, M., Furukawa, H., Tohma, S., Sumida, T., Takehara, K., Sato, S., Kawaguchi, Y., and Tsuchiya, N. Association of UBE2L3 polymorphism with diffuse cutaneous systemic sclerosis in a Japanese population. *Ann. Rheum. Dis.* (in

press)

2. Kawasaki, A., Furukawa, H., Kondo, Y., Ito, S., Hayashi, T., Kusaoi, M., Matsumoto, I., Tohma, S., Takasaki, Y., Hashimoto, H., Sumida, T., and Tsuchiya, N., Association of PHRF1 polymorphism with the clinical phenotypes of, but not with susceptibility to, systemic lupus erythematosus: An association study in a Japanese population. *Lupus (in press)*.

3. Umehara, H., Okazaki, K., Masaki, Y., Kawano, M., Yamamoto, M., Saeki, T., Matsui, S., Yoshino, T., Nakamura, S., Kawa, S., Hamano, H., Kamisawa, T., Shimosegawa, T., Shimatsu, A., Nakamura, S., Ito, T., Notohara, K., Sumida, T., Tanaka, Y., Mimori, T., Chiba, T., Mishima, M., Hibi, T., Tsubouchi, H., Inui, K. Comprehensive diagnostic criteria (CDC criteria) for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod. Rheumatol. (in press)*

4. Tanaka, Y., Matsumoto, I., Iwanami, K., Inoue, A., Minami, R., Umeda, N., Kanamori, A., Ochiai, N., Miyazawa, K., Sugihara, M., Hayashi, T., Goto, D., Ito, S., and Sumida, T. Six-transmembrane epithelial antigen of prostate 4 (STEAP4) is expressed on monocytes/neutrophils, and is regulated by TNF antagonist in patients with rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol. (in press)*.

5. Umehara, H., Okazaki, K., Masaki, Y., Kawano, M., Yamamoto, M., Saeki, T., Matsui, S., Sumida, T., Mimori, T., Tanaka, Y., Tsubota, K., Yoshino, T., Kawa, S., Suzuki, R., Takegami, T., Tomosugi, N., Kurose, N., Ishigaki, H., Azumi, A., Kojima, M., Nakamura, S., Inoue, D., and The Research Program for Intractable Disease by Ministry of Health, Labor and Welfare Japan G4 team. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD) : general concept and details. *Mod. Rheumatol. (in press)*

6. Tsuboi, H., Nakamura, Y., Iizuka, M., Matsuo, N., Matsumoto, I., and Sumida, T. Generation and functional analysis of monoclonal antibodies against the second extracellular loop of human M3 muscarinic acetylcholine receptor. *Mod. Rheumatol. (in press)*

7. Tanaka, Y., Matsumoto, I., Iwanami, K., Inoue, A., Umeda, N., Sugihara, M., Hayashi, T., Ito, S., and Sumida, T. Six-transmembrane epithelial antigen of prostate4 (STEAP4) is a tumor necrosis factor

alpha-induced protein that regulates IL-6, IL-8, and cell proliferation in synovium from patients with rheumatoid arthritis. *Mod. Rheumatol. (in press)*.

8. Kondo, Y., Matsumoto, I., Iizuka, M., Wakamatsu, E., Zhaojin, Y., Tsuboi, H., Sugihara, M., Hayashi, T., Goto, D., Ito, S., Takahashi, S., and Sumida, T. Overexpression of T-bet gene regulates murine autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum. 64:162-172, 2012.*

9. Okada, Y., Shimane, K., Kochi, Y., Tahira, T., Suzuki, A., Higasa, K., Takahashi, A., Horita, T., Atsumi, T., Ishii, T., Okamoto, A., Fujio, K., Hirakata, M., Amano, H., Kondo, Y., Ito, S., Takada, K., Mimori, A., Saito, K., Kamachi, M., Kawaguchi, Y., Ikari, K., Mohammed, W. O., Matsuda, K., Terao, C., Ohmura, K., Myouzen, K., Hosono, N., Tsunoda, T., Nishimoto, N., Mimori, T., Matsuda, F., Tanaka, Y., Sumida, T., Yamanaka, H., Takasaki, Y., Koike, T., Horiuchi, T., Hayashi, K., Kubo, M., Kamatani, N., Yamada, R., Nakamura, Y., and Yamamoto, K. A genome-wide association study identified AFF1 as a susceptibility locus for systemic lupus erythematosus in Japanese. *PLoS Genet.* 2012 January; 8(1): e1002455. Published online 2012 January 26.

10. Koga, M., Kawasaki, A., Ito, I., Furuya, T., Ohashi, J., Kyogoku, C., Matsushita, M., Oka, T., Ito, S., Hayashi, T., Matsumoto, I., Kusaoi, M., Takasaki, Y., Hashimoto, H., Sumida, T., and Tsuchiya, N. Cumulative association of eight susceptibility genes with systemic lupus erythematosus in a Japanese female population. *J. Human Gen.* 56:503-507,2011

11. Kawasaki, A., Furukawa, H., Kondo, Y., Ito, S., Hayashi, T., Kusaoi, M., Matsumoto, I., Tohma, S., Takasaki, Y., Hashimoto, H., Sumida, T., and Tsuchiya, N. TLR7 single-nucleotide polymorphisms in the 3' untranslated region and intron 2 independently contribute to systemic lupus erythematosus in Japanese women: a case-control association study. *Arthritis Reas. Ther.* 13(2):R41,2011.

12. Yoshiga, Y., Goto, D., Segawa, S., Hayashi, T., Matsumoto, I., Ito, S., Taniguchi, M., and Sumida, T. Activation of natural killer T cells by  $\alpha$ -carba-GalCer (RCAI-56), a novel synthetic glycoipid ligand, suppresses murine collagen-induced arthritis. *Clin. Exp. Immunol.* 164(2):236-247,2011.