

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」

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）および心筋障害を発症することが問題となっている。これに対して胎内治療として、母体へのステロイド投与やβ刺激剤投与による経胎盤治療などの報告がみられ、国内でも単施設や限られた症例数での報告が見られる。今回、本研究班のデータベースから 50 症例の胎児心合併症症例を抽出できたため、胎児治療の現状と効果や今後のガイドライン作成に向けて必要な項目、データ抽出について検討した。本邦では現時点で 25 症例（50%）に母体ステロイド投与による胎内治療が施行されていたが、その方法、使用目的や投与薬剤は施設毎、症例毎に異なっていた。β刺激剤は 7 例に、血漿交換は 3 例に施行されていた。今回のデータベースからは、治療効果や周産期管理、ペースメーカー挿入等の新生児データなどが充分でなく、ガイドライン作成に向け、心合併症発症症例については追加データの収集を行う必要があった。

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。これらの心合併症を発症した胎児に対しては、嚴重な周産期管理が必要と成り、胎内治療、娩出のタイミング、出生後の管理などの判断が必要と成る。しかし、実際に母体が抗 SSA 抗体陽性による心合併症が発見されても、その後の周産期管理方針は定まっていない。

胎内治療には、そのターゲットは大きく 2 つあり、1 つは、抗 SSA 抗体による心筋障害に対する治療であり、もう 1 つは、胎児房室ブロックによる胎児徐脈に対する治

療である。心筋障害に対する治療では、母体へのステロイド投与による経胎盤的治療と、母体血中の抗 SSA 抗体を除去する目的で、血液浄化が報告されている。また、母体へのステロイド投与の目的としては、まず房室ブロック自体に対する治療により胎児徐脈の改善を図るものと、合併する心筋炎に対する治療が考えられている。

娩出のタイミングでは、胎児徐脈に対しては出産後にペースメーカー装着による直接的な治療が可能であるため、胎内治療に固執することなく、胎外治療へと移行する事が重要と成る。実際に臨床的には議論と成る点が多い事項であるが、これに対する研究結果は無いのが現状である。また娩出

に当たって経膈分娩と帝王切開のいずれを選択するか、明確な指針はない。

出生後の管理では、ペースメーカー挿入等の徐脈に対する治療と、心筋炎後の拡張型心筋症に対する予防や治療の問題点がある。ペースメーカーでは胎児心拍数が60未満では出生後にペースメーカー植え込みが必要と成る可能性が高い、と言う報告はあるが、植え込みの時期や適応に関して、あるいは胎内治療の効果との関連などはまったく解明されていない。また出生後早期数日の循環移行期で心機能が一過性に生理的な低下をする期間での対応もまったく症例毎の試行錯誤となっている。

このように、抗SSA抗体陽性母体において胎児が一旦心合併症を発症したときに、如何にして心合併症を治療するか、予後不良な状態へと進行するのを予防できるかは、早急に解明すべき重要な事項である。そこで本研究では、今回、本研究班にて収集した本邦の多施設抗SSA抗体陽性母体の妊娠データベースより、以下の事項を解析することを目的とした。

- 1) 本邦の胎児治療の現状と効果、有効性の解析を行う。
- 2) 胎児治療を行った症例において、使用方法の詳細を解析し、本邦における現状、問題点を抽出し、ガイドラインに必要な項目を明らかにする。
- 3) 分娩、出産後の経過、治療の現状と問題点を抽出する。

B 研究方法

本研究班にて収集した本邦の多施設抗SSA抗体陽性母体の妊娠データベースより、心合併症の50症例を抽出。心合併症として

は、①房室ブロック (n=47)、②心筋炎 (n=2)、③原因不明の胎内死亡症例 (n=1)、を対症とした。これらの症例において、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。また、データベースには、妊娠前より母体抗SSA抗体陽性が判明し、妊娠管理していた症例と、胎児の心合併症発症後に母体精査により抗SSA抗体陽性が判明した症例があり、胎内管理方法に差がある可能性があり、この2群間での相違も検討した。

<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。

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

1. 胎児心合併症発症前の状況

妊娠判明前から抗SSA抗体陽性が既知であった症例が21例。胎児心合併症発症後に母体の抗SSA抗体陽性が精査により判明した症例が27例（2例は情報不明）であり、妊娠前に抗体陽性が判明していない母体からの心合併症発症の方が多かった。胎児心合併症の診断時期は、抗SSA抗体陽性が既知の症例では平均在胎22週であったが、判明していなかった母体では、平均在胎25週であり、胎児診断時期が遅かった。

母体抗SSA抗体陽性が既知であった571

例の中での発症は 21 例であり、発症率は 3.7%であった。また、これらの症例中 240 例では妊娠中にステロイドを使用しており、投与薬剤はプレドニン 222 例、メドロール 7 例、リンデロン 9 例、デカドロン 2 例であり、12 例 (5%) が胎児心合併症を発症していた。

2. 胎内治療施行の現状

胎児心合併症発症症例 50 例中 25 例 (50%) に母体ステロイド投与による胎児治療が行われており、プレドニン 8 例 (うち 5 例は発症前からの継続で、発症後の積極的な胎内治療目的は 3 例)、デカドロン 11 例、リンデロン 6 例であった。β 刺激薬は 7 例に使用され、デカドロンとの併用 4 例、リンデロンとの併用 3 例であった。

胎児心合併症診断後からステロイド治療開始のタイミングは、母体抗 SSA 抗体陽性が既知である群 11 例では、6 例 (55%) が診断と同一週内に開始、翌週までには 9 例 (82%) が開始していたのに対し、母体抗 SSA 抗体陽性が判明していなかった群 (9 例) では、3 例 (33%) が同一週内に開始、5 例 (56%) が翌週までの開始と、ステロイド治療開始のタイミングが遅かった。

胎児心合併症発症後に母体の血漿交換療法施行は 3 例であった。1 例がデカドロンとの併用。他の 2 例は、妊娠前からのプレドニンの続行であった。

3. 胎内治療の効果

胎児治療の効果は、房室ブロックの改善を認めた症例は無かった。

胎内治療	早産	正期産	胎内死亡	胎児水腫
なし	11	12	4	6

あり	8	10	0	4
----	---	----	---	---

ステロイドによる胎内治療では、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減少する可能性があるかもしれない。

4. 周産期情報

心合併症発症症例、さらに胎内治療症例での分娩、周産期経過については、欠落データが多く、今回、本データベースからは十分な解析が得られなかった。

D 考察

1. 胎児心合併症発症前の状況

母体抗 SSA 抗体陽性母体からの胎児心合併症頻度は本研究のデータベースでは 3.7% であり、過去の報告の 1-7.5% と合致するものであった。このうち母体へのステロイド投与をされていた症例では 5% の発症率であり現在のところ予防効果は認められず、有効な予防の為にはステロイドの種類や投与量等の検討が必要と考えられた。

一方、胎児心合併症発症例の過半数は、抗 SSA 抗体陽性が判明していない母体からの発症であり、全体の胎児心合併症発症を抑制する為には、これらの母体の抽出の方法を検討する必要がある。

2. 胎内治療方法

現時点でステロイドによる胎児治療の有効性を明確に証明した報告は無い。特に房室ブロックの改善は、単発的な症例報告であり完全には証明されていない。また、この房室ブロック自体の有効例では、発症後早期に治療を開始できた症例であり、効果が望むためには早期開始が必要との見解も

有り、またこの為に、ステロイド治療全体としては有効性が証明できない可能性もある。一方で、胎児心筋炎に対しては、胎内ステロイド治療は有効との報告は多症例での報告でも認められているものも有り、有効の可能性が示唆され始めている。

本研究のデータベースから、本邦でも約半数の症例で胎児心合併症に対するステロイドによる胎内治療が施行されていた。ただしその方法、開始時期にはばらつきが多かった。胎内治療の対象を完全房室ブロックと考えると、発症早期でのステロイド開始症例は少なく、特に発症後に、それから母体の抗SSA抗体陽性が判明した症例では遅い傾向が有り、今後の治療開始時期の検討が必要である。

胎内ステロイド治療の対象を心筋炎とした場合は、本データベースでは詳細な心筋炎所見が検討できず、判断が困難である。ただし効果として、胎内死亡や胎児水腫症例が減る可能性があり、心筋炎に対する治療効果に付いては、今後検討すべき重要な項目と位置づけられる。

血漿交換による治療は、理論的に母体血漿中の抗体を除去でき、その後の心筋炎などの発症予防の効果が期待されるが、今回は3例のみであり、効果は判断できなかった。

胎児徐脈に対する母体 β 刺激剤投与による経胎盤治療は、胎児心拍数上昇の有効性は多くの報告で証明されている。したがって、著しい徐脈の場合は使用できる薬剤と考えられる。ただし、それが予後を改善できるかは証明されておらず、使用すべきか、まだ検討が必要である。本研究では、 β 刺激剤の使用は50例中7例と極めて少なかった。

これは胎児心拍数が低い症例が少なかった為のみとは考えにくく、ステロイドに比べ、治療効果の認識が本邦では普及していない可能性も考えられた。特にステロイド治療を行っていない症例25例や、プレドニンによる治療症例8例の中には1例も使用された症例が無く、これも胎児治療効果の認識の差が大きい可能性も示唆された。

3. 周産期管理

今回のデータベースでは、周産期管理方法の十分なデータは得られなかった。これは、抗SSA抗体陽性母体全体からの情報収集であり、胎児心合併症の無い症例では必ずしも周産期管理や新生児管理を必要とせず、データが収集できない事も多いため、必然的な状況と考えられる。今後、心合併症発症症例のみに絞り込み、周産期データ、新生児期データ、中長期的予後の追加データ収集を行い明らかにする必要がある。また、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23年度より開始された胎児不整脈研究の左合班では、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ており、この結果と連携して、さらに多い症例数にて周産期データを後方視的に収集し、明確な予後を解明していく必要がある。

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する胎内治療について、現在本邦でも多くの症例で実際に行われていることが明確と成った。しかし、胎内治療の方法や効果の判定が明確でなく、早急にガイドライン等の作成による明確な指針を作

成する事の必要性が示唆され、その為にも追加データの収集が重要である事が示された。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1. 原著論文

- 1) Maeno Y, Hirose A : Screening of Fetal Heart for the Congenital Heart Disease. Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 2011.5.1 33-38
- 2) 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治療. 周産期医学 2011.4.1 59-64
- 2) 前野泰樹 : 胎児不整脈. 小児不整脈 2011. 改訂第2版 204-214

3. 学会発表

- 1) Maeno Y : Current Practice of Prenatal Treatment for Cardiac Diseases in JAPAN. 第9回日本胎児治療学 2011.12.2-3 (福岡)
- 2) 前野泰樹 : 胎児心エコーと先天性心疾患 先天性心疾患の出生前診断の現状と問題点 胎児期にこれだけは診てほしい胎児心スクリーニング

第一回周防灘カンファレンス
2011.3.6 (徳山)

- 3) 前野泰樹 : 明日から役立つ胎児心エコー. 熊本県産婦人科二十日会学術講演 2011.4.20 (熊本)
- 4) 前野泰樹 : 胎児不整脈をみつけたら... 実はとってもシンプル診断法。そしてテラーメイド管理法. 第3回北陸胎児心エコー研究会 2011.6.11 (金沢)
- 5) 前野泰樹 : 胎児エコースクリーニング : これだけは覚えておきたいポイントとコツ. 第9回広島産婦人科超音波研究会 2011.6.23 (広島)
- 6) 前野泰樹 : 産科医に知って欲しい心疾患患者の新生児期管理. 第291回筑後ブロック産婦人科医会研修会 2011.7.20 (久留米)
- 7) 前野泰樹 : 胎児心エコーのスクリーニングのコツ. TOG 実践セミナー in 福岡 2011.5.15 (福岡)
- 8) 前野泰樹 : 心疾患の胎児診断に向けて : 基本的スクリーニングおよび高度スクリーニング 特別講演企画 20 (産婦人科) 「胎児心エコー 一次の十年に向けて」. 日本超音波医学会第84回学術集会 2011.5.27-29 (東京)
- 9) 前野泰樹 : 胎児循環器医 : 小児循環器医としての役割. 第47回日本小児循環器学会総会・学術集会 2011.7.6-8 (福岡)
- 10) 前野泰樹 : 胎児不整脈の経胎盤的治療の全国的研究. 胎児第6回国立循環器病研究センター周産期科セミナー 2011.8.20-21 (大阪)

- 1 1) 前野泰樹 : STIC を使った胎児心臓病の診断. 第 7 回 3 次元超音波研究会 2011.10.1 (東京)
- 1 2) 前野泰樹 : 胎児心臓病超音波の実際と応用. 第 13 回日本イアソナルド超音波講座 2011.10.8-10 (大阪)
- 1 3) 前野泰樹 : 胎児期から心臓病を診るということ. 第 29 回中国四国地区小児循環器談話会 2011.9.17 (岡山)
- 1 4) 前野泰樹 : 胎児不整脈診断の実際とピットフォール. 第 4 回北陸胎児心エコー研究会 2011.10.9 (金沢市)
- 1 5) 前野泰樹 : 胎児心エコースキルアップ: より多くの心臓病胎児を救うために. 第 21 回日本超音波医学会四国地方会 2011.10.15 (高松)
- 1 6) 前野泰樹 : 胎児心臓病: スクリーニングとそこから始まる周産期管理. 福岡周産期懇話会・福岡県産婦人科医会福岡ブロック会合同講演会 2011.10.28 (福岡)
- 1 7) 前野泰樹 : ここさえ押さえれば大丈夫: シンプル胎児心臓病スクリーニング. 第 32 回出生前診断研究会 2011.11.22 (鹿児島)
- 1 8) 前野泰樹 : 初心者歓迎セミナー もっと詳しく心臓病を診断しよう (形態、区分診断法) 第 9 回日本周産期循環管理研究会 2011.11.26-27 (仙台)
- 1 9) 前野泰樹, 廣瀬彰子, 須田憲治, 河田高伸, 上妻友隆, 堀 大蔵, 松石豊治郎: 胎児期に合併する部分肺静脈環流異常症の診断が困難であった体静脈環流の異常を伴うファロー四徴症の 1 例. 第 17 回日本胎児心臓病研究会学術集会 2011.2.18-19 (旭川)
- 2 0) 漢 伸彦, 野見山亮, 前野泰樹, 廣瀬彰子, 総崎直樹: 診断困難な心奇形があり、胎児心不全により胎児水腫を来した 1 例. 第 17 回日本胎児心臓病研究会学術集会 2011.2.18-19 (旭川)
- 2 1) 上妻友隆, 河田高伸, 前野泰樹, 廣瀬彰子, 須田憲治, 松石豊治郎, 嘉村敏治, 堀 大蔵: 胎児期に左心低形成症候群を診断され、出生後の無治療を選択した症例を経験して. 第 17 回日本胎児心臓病研究会学術集会 2011.2.18-19 (旭川)
- 2 2) 上田恵子, 池田智明, 前野泰樹, 左合治彦. 母胎自己抗体陽性完全房室ブロックに対する胎児治療効果についての検討 (胎児徐脈の胎児治療に関する全国調査より) 第 17 回日本胎児心臓病研究会学術集会 2011.2.18-19 (旭川)
- 2 3) 堀之内崇士, 武藤 愛, 三田尾菰山本広子, 桃奇正啓, 小關 剛 上妻友隆, 下村卓也, 河田高伸, 林龍之介, 堀 大蔵, 嘉村敏治, 神田 洋, 前野泰樹 : 経母体的ステロイド投与が有効であった胎児心筋炎の一例. 第 9 回日本胎児治療学 2011.12.2-3 (福岡)
- 2 4) 三好剛一, 前野泰樹, 左合治彦, 稲村 昇, 安河内聰, 川滝元良, 堀米仁志, 与田仁志, 竹田津未生, 生

水真紀夫, 新居正基, 賀藤 均, 林
聡, 萩原聡子, 尾本暁子, 清水 渉,
白石 公, 坂口平馬, 西村邦宏, 桂
木真司, 池田智明: 胎児徐脈性不整
脈に対する胎児治療効果についての
検討 (胎児徐脈の胎児治療に関する
現状調査 2002-2008 より). 第9回
日本胎児治療学 2011.12.2-3 (福
岡)

Ⅱ 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

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 筑波大学医学医療系社会健康医学 講師

研究要旨

本研究班では、全国の抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠例を登録し、その管理状況や背景要因と、その後の胎児・新生児の心ブロック（房室ブロック）の発症との関連を分析することにより、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としている。現時点で700例を超える抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠例が登録されており、登録は順調に進んでいると言える。本研究の特徴として、①通常のコホート研究と比較して、短い追跡期間で登録が実施されうること、②後ろ向きではあるがコホート研究の研究デザインとなっていること、③登録対象医療機関を多くすることにより、抗 SS-A 抗体陽性妊娠例を700例以上集積することができた点がある。一方、本研究で留意すべき注意点として、①抗 SS-A 抗体検査の多施設間での標準化がなされていないこと、②対象者の多くは何らかの理由があって抗 SS-A 抗体検査を行った妊産婦であり、一般集団を母集団としていないこと、③後ろ向き研究のため、心ブロックを発症した例ほど登録されやすい選択バイアスが生じること、④抗 SS-A 抗体陽性妊娠例が、児の心ブロック発症をきっかけに判明したような場合には、適切な分析上の取扱いが必要となることなどが挙げられる。今後順調に登録が進められれば、数年以内に概ね1000例の登録が視野に入っており、引き続き抗 SS-A 抗体陽性妊娠例の集積を続けていくことで、より詳細な分析が可能となる。

A. 研究目的

本研究班では、全国の抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠例を登録し、その管理状況や背景要因と、その後の胎児・新生児の心ブロック（房室ブロック）の発症との関連を分析することにより、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としている。このような比較的稀な例（一般集団の1%程度と推定）を多数集めて縦断的な研究を行うことには諸般の困難が伴うが、登録は2009年度より過去10年間にさかのぼって開始され、その登録例数は現時点で700例を超えており、事前の予想よりも順調に症例の蓄積が継続されている。一方、研究が進捗するにつれ、いくつかの注意点が露呈している。

本稿では、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、疫学的立場から述べる。

B. 研究対象と方法

2009年度に行った一次調査（別紙）に回答し、二次調査への協力の同意が得られ、かつ抗 SS-A 抗体陽性妊娠症例の経験があると回答した162医療機関を対象に、当該医療機関において管理した抗 SS-A 抗体陽性妊娠症例について、二次調査用紙（別紙、初版及び改訂版）に基づき過去10年間にさかのぼって登録を依頼した。二次調査の様式は2010年10月より改訂版を用いた。

C. 研究結果

2011年度までに、162医療期間中、67医療機関から731例の抗SS-A抗体陽性妊娠例登録を完了した。このうち46例から胎児または新生児心ブロックを発症した。

D. 考察

本研究の特徴として、①通常のコホート研究と比較して、曝露情報の取得（妊娠時）から疾病の発症（新生児心ブロック）までの経過が概ね10ヶ月程度で生じるため、短い追跡期間で登録が実施されうること、②対象医療機関で過去10年間に管理した抗SS-A抗体陽性妊娠例を系統的に登録しており、後ろ向きではあるがコホート研究の研究デザインとなっていること、③登録対象医療機関を多くすることにより、抗SS-A抗体陽性妊娠例という比較的稀な対象者を700例以上集積することができた点である。

一方、本研究における主な注意点をいくつか列挙すると、第一に、多施設での登録であるため、抗SS-A抗体検査が標準化されていない点が挙げられる。この問題に関しては、他の分担報告書において詳しく取り上げているため、ここでの詳しい議論は省略するが、特に特異度が低い場合には、登録例に偽陽性例が混ざり込む可能性がある。しかしながら、抗SS-A抗体陽性妊娠例に占める偽陽性者の割合が、分析する背景要因や管理状況によって偏りがなければ、背景要因や管理状況と心ブロック発症との関連を歪める可能性は少ないと考えられる。また、本研究では、一般臨床において、実際に使用している検査によって陽性となった妊娠例について、どのような背景因子、管理状況があると心ブロックを発症しやすいかを明らかにすることを目的としている。一般臨床においては、実際に偽陽性者を陽性者として区別せず診療を行っていることを考慮すると、本研究で偽陽性者を含めた分析を行うことは、現時点での実態をより反映した分析になっているとも言える。

第二に、本研究では登録対象医療機関にて把握さ

れた抗SS-A抗体陽性妊娠例を系統的に登録するデザインとなっているが、実際には、妊産婦健診や外来の現場において抗SS-A抗体検査を系統的に実施することはなく、何らかの背景要因や症状があったために検査を行うことがほとんどである。したがって、本研究では一般集団を母集団とする研究とはいえ、対象集団が何らかの症状などを持つ妊産婦に偏っており、大多数の無症候性抗SS-A抗体陽性妊娠例は含まれていないことに留意する必要がある。しかし、繰り返しになるが、本研究では、実際の臨床において、何らかの理由で把握された抗SS-A抗体陽性妊娠例をどのように管理すればよいかを明らかにすることを目的としている。全く無症候性の抗SS-A抗体陽性妊娠例については、一般臨床においてはそれを実際に把握し管理する機会自体が少なく、本研究で目標とする妊娠管理指針の範疇外となる。

第三に、本研究では登録対象医療機関にて把握された抗SS-A抗体陽性妊娠例を系統的に登録するデザインとなっているが、実際には医療機関に抗SS-A抗体陽性妊娠例の一覧表があるわけではなく、主治医の記憶から後ろ向きにカルテをたどって症例を登録しているのがほとんどであろう。その場合、心ブロックを発症した例の方が、発症しなかった例よりも主治医の印象に残りやすいため、心ブロックを発症した例の方がより本研究に登録されやすい選択バイアスの問題がある。この可能性は後ろ向き登録の性質上排除できないため、本研究ではこの点に留意し、全ての分析をケース・コントロール研究に準じた手法で統一することにしている。

第四に、抗SS-A抗体陽性妊娠例が、児の心ブロック発症をきっかけに判明したような場合には、その例が本研究に登録されると、結果を大きく歪める可能性がある。すなわち、このような症例は、心ブロック発症までは通常の妊娠と同様に扱われ、抗SS-A抗体陽性妊娠を念頭に置いた治療はなされない。そのような症例が多数登録されると、未治療例から心ブロックが見かけ上多く発症し、因果関係の逆転が生じる。このため、本研究では、抗SS-A抗体陽性が判明した時期を尋ね、妊娠管理状況と

の関連を分析する場合には、妊娠時点で既に抗SS-A抗体陽性であることが判明した症例だけの分析を行うことにしている。一方、背景要因など、因果関係が逆転し得ない要因については、心ブロック発症例をオーバーサンプリングする問題があるものの、ケース・コントロール研究に準じた分析手法を用いれば、バイアスを生じる可能性は少ないと考えられる。

E. 結論

本研究では、抗SS-A抗体陽性妊娠例という比較的稀な対象者を700例以上登録することに成功し、分析可能なデータベースを構築した。今後、本データベースに基づいて各種要因と心ブロック発症との関連を分析し、抗SS-A抗体陽性妊娠例の治療指針を検討することになるが、上述の注意点を踏まえた分析を行う予定である。

また、もともと稀な対象から、さらに少数の心ブロック発症をエンドポイントとした分析を行うため、統計的検出力の不足は常につきまとう問題である。今後順調に登録が進められれば、数年以内に概ね1000例の登録が視野に入っており、引き続き抗SS-A抗体陽性妊娠例の集積を続けていくことで、より詳細な分析が可能となる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

内科用

**「抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠中の管理状況についての
全国調査」〈一次調査〉ご協力のお願い**

拝啓

初夏の候、ますますご健勝のこととお慶び申し上げます。

さて、抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠に際しては、かねてより、同抗体陰性女性に比べて、胎児に重大な病態である新生児ループス（特に心ブロック）が発生する確率が高いという指摘がありますが、これまで本邦において大規模な症例検討は行われてきておりません。

そこで、全国の症例データを詳細に解析し、臨床現場が活用し易い「ハイリスク群の選定基準」及び「母体・胎児の適切な管理指針」等を作成することを目標に、まずは症例数を把握するため、本調査票をお送りする次第です。

ご多忙の折、誠に恐縮ではございますが、なにとぞご協力を賜りますようお願い申し上げます。

敬具

2009年6月吉日

*日本リウマチ学会リウマチ教育施設、ならびに評議員の先生のいらっしゃる施設につき、お1人にお送りいたしております。

平成21年度厚生労働科学研究費補助金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」研究班

筑波大学大学院臨床免疫学	住田孝之（研究分担者）
順天堂大学医学部膠原病内科	高崎芳成（研究分担者）
国立成育医療センター母性内科	村島温子（研究代表者）

**「抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠中の管理状況についての
全国調査」〈一次調査〉【調査票】**

◎貴院において、1998（平成10）年以降に、抗SS-A抗体陽性女性の妊娠に関する症例はありますか？

{ ある ない } （いずれかにチェック☑）
（「ある」の場合）



1. 症例数をお教えてください。 （いずれかにチェック☑）

{ 1～9例 10～29例 30例以上 }

2. 二次調査にご協力いただけますか？

可 否

～ご協力賜わり、どうもありがとうございました～

ご回答いただいた内容は病院名が特定される形で公表されることはございません。

2009年6月30日までにご投函くださいますようお願い致します

記載者：ご芳名

ご所属

ご連絡先

住 所 〒

電話番号

FAX No.

国立成育医療センター母性内科 村島温子（研究代表者）

E-mail:ss-a@ncchd.go.jp/TEL03-5494-7220（村島直通）

産科用

**「抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠中の管理状況についての
全国調査」〈一次調査〉ご協力をお願い**

拝啓

初夏の候、ますますご健勝のこととお慶び申し上げます。

さて、抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠に際しては、かねてより、同抗体陰性女性に比べて、胎児に重大な病態である新生児ループス（特に心ブロック）が発生する確率が高いという指摘がありますが、これまで本邦において大規模な症例検討は行われてきておりません。

そこで、全国の症例データを詳細に解析し、臨床現場が活用し易い「ハイリスク群の選定基準」及び「母体・胎児の適切な管理指針」等を作成することを目標に、まずは症例数を把握するため、本調査票をお送りする次第です。

ご多忙の折、誠に恐縮ではございますが、なにとぞご協力を賜りますようお願い申し上げます。

敬具

2009年6月吉日

平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金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」研究班

九州大学大学院 生殖病態生理学 和氣徳夫（研究分担者）
国立成育医療センター母性内科 村島温子（研究代表者）

**「抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠中の管理状況についての
全国調査」〈一次調査〉【調査票】**

◎貴院において、1998（平成10）年以降に、抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠に関する症例はありますか？

{ ある ない } （いずれかにチェック☐）
（「ある」の場合）



1. 症例数をお教えてください。 （いずれかにチェック☐）

{ 1～9例 10～29例 30例以上 }

2. 二次調査にご協力いただけますか？

可 否

～ご協力賜わり、どうもありがとうございました～

ご回答いただいた内容は病院名が特定される形で公表されることはございません。

2009年6月30日までにご投函くださいますようお願い致します

記載者：ご芳名

ご所属

ご連絡先

住 所 〒

電話番号

FAX No.

国立成育医療センター母性内科 村島温子（研究代表者）

E-mail:ss-a@ncchd.go.jp/TEL03-5494-7220（村島直通）

二次調査 調査票

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みます)

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>

<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>

・分娩年月 _____ 年 _____ 月 分娩時の週数：妊娠 () 週

or 子宮内胎児死亡 (16 週以降) の場合…胎児死亡週数：妊娠 () 週

・児の情報：性別；女・男 () g AP score (/)

CHB；無・有 … (診断時期；妊娠 _____ 週)

⇒CHB 有の場合 (わかれば以下に記載)

診断確定時の心拍数 () 回/分

胎児水腫；無・有

その他 の NLE の発症；無・有

⇒その他の NLE の発症有の場合、該当する症状 (複数回答可)

皮疹・血球減少・肝機能異常・その他 ()

*児に CHB を認めた場合、児の主治医名 (小児循環器科など) をお教えてください

施設名 ()

科名 ()

主治医名 () 先生

<出産歴>

○今回の出産以外の出産歴 ； 無・有 (いずれかに○)

○有の場合、その転帰を記載ください

□第一回目：分娩年月 _____ 年 _____ 月 分娩時の週数：妊娠 () 週

or 子宮内胎児死亡 (16 週以降) の場合…胎児死亡週数：妊娠 () 週

CHB ; 無 ・ 有 ・ ・ ・ (診断時期 ; 妊娠 _____ 週)

その他 の NLE の発症 ; 無 ・ 有

□第二回目 : 分娩年月 _____ 年 _____ 月 分娩時の週数 : 妊娠 (_____) 週

or 子宮内胎児死亡 (16 週以降) の場合…胎児死亡週数 : 妊娠 (_____) 週

CHB ; 無 ・ 有 ・ ・ ・ (診断時期 ; 妊娠 _____ 週)

その他 の NLE の発症 ; 無 ・ 有

□第三回目 : 分娩年月 _____ 年 _____ 月 分娩時の週数 : 妊娠 (_____) 週

or 子宮内胎児死亡 (16 週以降) の場合…胎児死亡週数 : 妊娠 (_____) 週

CHB ; 無 ・ 有 ・ ・ ・ (診断時期 ; 妊娠 _____ 週)

その他 の NLE の発症 ; 無 ・ 有

<臨床症状> (調査対象者に今までに認められたすべての臨床症状に○)

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 (診断・分類基準を満たすもの) ; 無 ・ 有

(⇒ 該当疾患有の場合 (複数回答可)

SjS ・ SLE ・ MCTD ・ RA ・ APS ・ その他 (_____))

<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)

抗 SS-A 抗体 : _____ 倍 (DID) or _____ U/ml (ELISA)

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

* 抗 SS-A/B 抗体について各 isotype が分かる場合

60kD/SS-A : WB 法 (+ ・ -)、ELISA (_____) U/ml

52kD/SS-A : WB 法 (+ ・ -)、ELISA (_____) U/ml

48kD/SS-B : WB 法 (+ ・ -)、ELISA (_____) U/ml

抗核抗体 : 不明・陰性・陽性 ; _____ 倍 (homo ・ spe ・ nuc ・ Cent* ・ cyto)

* Cent = discrete speckled

抗 DNA 抗体/RIA : 不明・陰性・陽性 ; _____ IU/ml

抗 U1 RNP 抗体 : 不明・陰性・陽性 ; _____ 倍 (DID) or _____ U/ml (ELISA)

抗 Sm 抗体 : 不明・陰性・陽性 ; _____ 倍 (DID) or _____ U/ml (ELISA)

抗リン脂質抗体：不明・陰性・陽性

〔 ⇒陽性であるものに○
抗カルシネリン抗体-IgG ・ 抗カルシネリンβ₂GPI 抗体 ・ LAC (測定法：) 〕

RF：不明・陰性・陽性； _____ IU/ml

サイトテスト：不明・陰性・陽性； _____ 倍

マイクロームテスト：不明・陰性・陽性； _____ 倍

抗サイログロブリン抗体：不明・陰性・陽性； _____ U/ml

抗 TPO 抗体：不明・陰性・陽性； _____ U/ml

IgG：不明・陰性・陽性； _____ mg/dl

gM：不明・陰性・陽性； _____ mg/dl

IgA：不明・陰性・陽性； _____ mg/dl

PA-IgG：不明・陰性・陽性； _____

白血球数； _____ /μL

血小板数； _____ 万/μL

<治療>

1) 妊娠判明前・・・原疾患への主な治療；無・有

・ステロイド：無・有

⇒有の場合、種類と量

・種類；PSL ・ リンデロン ・ メドロール ・ その他

・量；PSL 換算で _____ mg/日 (最大投与量： _____ mg/日)

[ステロイドパルスの併用 無・有]

詳細記入欄：上記に追加が必要であれば下記に記載

治療内容

・免疫抑制剤：無・有

⇒有の場合、下記に記載

アザチオプリン (AZP)： _____ mg/日

シクロスポリン (CYA)： _____ mg/日

シクロfosファミト内服 (CY)： _____ mg/日

シクロfosファミト (IVCY)： _____ mg/回 ・ _____ クール

ミコフェノールモフェチル (MMF)： _____ mg/日

ミゾリビン (MZ)： _____ mg/日

タクロリムス (FK506)： _____ mg/日

- ・生物学的製剤：無 ・ 有
⇒有の場合、種類 ()
- ・抗血小板薬／抗凝固薬：無 ・ 有
⇒有の場合、該当するものに○あるいは薬剤を記載
LDA, ワーファリン, その他 ()
- ・血漿交換療法：無 ・ 有
⇒有の場合、療法の頻度と種類を記載
 - ・療法の頻度 () 回／月
 - ・療法の種類；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

2) 妊娠判明後・・・原疾患への主な治療；無・有

- ・ステロイド：無 ・ 有
⇒有の場合、種類と量
 - ・種類；PSL ・ リンデロン ・ メトロール ・ その他
 - ・量；PSL 換算で _____ mg/日 (最大投与量： _____ mg/日)

[ステロイドパルスの併用 無 ・ 有]

詳細記入欄：上記に追加が必要であれば下記に記載

治療内容

- ・免疫抑制剤：無 ・ 有
⇒有の場合、下記に記載

アザチオプリン (AZP) : _____ mg/日
シクロスポリン (CYA) : _____ mg/日
シクロフォスファミド [®] 内服 (CY) : _____ mg/日
シクロフォスファミド [®] (IVCY) : _____ mg/回 ・ _____ クール
ミコフェノールモフェチル (MMF) : _____ mg/日
ミゾリピン (MZ) : _____ mg/日
タクロリムス (FK506) : _____ mg/日

- ・抗血小板薬／抗凝固剤：無 ・ 有
⇒有の場合、該当するものに○あるいは薬剤を記載
LDA, ヘパリン, その他 ()
- ・血漿交換療法：無 ・ 有
⇒有の場合、療法の頻度と種類を記載
 - ・療法の頻度 () 回／月
 - ・療法の種類；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

3) 妊娠判明後・・・児の CHB 発生予防のための治療； 無 ・ 有

・ステロイド治療：無・有

⇒有の場合、使用薬剤名と用量を記載

・使用薬剤名； _____

・用量

_____ mg/日 () 週 ～ () 週

_____ mg/日 () 週 ～ () 週

_____ mg/日 () 週 ～ () 週

・血漿交換療法：無 ・ 有

⇒有の場合、療法の頻度と種類を記載

・療法の頻度 () 回/月

・療法の種類；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

・その他の治療法：()

CHB を発症したケースのみお答えください

4) CHB に対して母体を介して行った治療； 無 ・ 有

⇒有の場合 (複数可)

・ステロイド治療：無・有 (治療法名； _____)

⇒有の場合、使用薬剤名と用量を記載

・使用薬剤名； _____

・用量

_____ mg/日 () 週 ～ () 週

_____ mg/日 () 週 ～ () 週

_____ mg/日 () 週 ～ () 週

・血漿交換療法：無 ・ 有

⇒有の場合、療法の頻度と種類を記載

・療法の頻度 () 回/月

・療法の種類；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

・β 刺激剤 無 ・ 有

・その他の治療法：()

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。

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 調査票でお願いします

<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）