

果、いずれも適応症例の選択などによりまだ有効性の可能性もあり、最終結果は、他の研究が必要とされていた。

2) 予後不良症例治療方針

心筋障害発症症例、および胎児水腫症例に絞った多施設後方視的研究の論文が見られ、母体ステロイドおよび母体免疫グロブリン大量投与による胎内治療が有効と報告されている。しかし他のこれをサポートする報告はまだない。また逆に早期娩出による体外治療の有効性を示した報告は無かった。多くの報告で胎児水腫進行症例では、新生児死亡症例が多いが、この有効な管理方法についての十分な考察がされていない。

3) 出生後ペースメーカ植込みについて

電極の位置や設定により心機能の低下、あるいは遠隔期の拡張型心筋症様変化の報告が有り、設定の変更により改善していた。電極は右室流出路は避け、右室心尖部よりの前壁あるいは左室心尖部にて心機能が保たれていた。設定として、早い新生児期の正常心拍数を意識して 150bpm としたり、心房心室の同期を図って DDD ペーシング設定とすると心機能の低下する症例がありこの場合は、VVI ペーシングとしたり設定心拍数を下げる事で改善したことが報告されていた。また、心臓超音波検査にて有効な収縮が得られているかの確認が重要であった。

D 考察

1. 胎内治療方法

今回のデータベースを見ても、本邦ですでに胎児心合併症を発症した胎児の約半数に胎児治療としてステロイドが投与されていることが分かる。しかし、施設や症例に

よって、使用方法はまちまちであり、効果の判定は困難である。しかしその中でも、胎内死亡が一例もなかったというのは、興味深い。ステロイド投与の有効性について早急に検討が必要であろう。

抗 SSA 抗体陽性妊婦に発症した房室ブロック等の心合併症に対するステロイドによる胎児治療は、文献からも世界各国で実際に行われているのが分かる。しかし、有効性を明確に証明した報告は無い。全文で述べた通り、治療のターゲットとしては、①房室ブロック自体、つまり房室結節の障害への治療と、②心筋、心内膜など心臓全体への障害への治療に分けて考えることができる。1つ目の房室ブロックの改善は、やはり症例報告に近い少数例のみであった。ただし、完全房室ブロックへと進行した症例では、自然軽快症例はなかったが、ステロイド使用症例では、数は少ない者の有効性があることは、有効性の可能性は示されていると考えられる。したがって、有効症例の予測による適応症例の抽出や、早期発見早期治療の有効性に対する意義など、今後の調査が必要である。

2点目のターゲットである心筋炎や心内膜線維弾性症など、心臓自体に対する障害の治療として、胎内ステロイド治療の有効性の検討が必要である。多施設研究報告でも有効性の有無について意見が分かれる。ただし胎児水腫症例では明らかに有効と判断できるような症例の報告も多く、これに関しても、適応の判断が必要と考えられる。妊婦への胎盤通過性の有るステロイド投与は、妊婦に対しても、胎児に対しても副作用の可能性を充分考慮する必要がある、どのような症例を適応とするかの検討が今後

重要と成る。

2. 予後不良症例への周産期管理

心機能障害や胎児水腫症例が予後不良であることは、多くの報告で抽出されていた。これらの胎児に対する周産期管理については、上記のステロイド胎内治療にも繋がるが、現時点で胎内治療の有効性が最も望まれている症例であろう。多施設報告でも胎児水腫が進行した症例では、ほぼ全例胎児期あるいは新生児期に死亡しており、現時点までの周産期管理では救命が困難と考えられる。現在の本邦での臨床現場では、重症の胎児水腫があり子宮内死亡が予測される場合は、満期以前であっても娩出とし、新生児への直接的治療に望みをかけるのが現在は一般的な考え方であろう。しかし、この管理方法に対する有効性の報告は全く見られず、判断が困難であるが、多施設研究で出生後ペーシングを始めたにも関わらず救命できていないことを見ると有効性は極めて低いと考えられる。数は少ないがステロイドなどの胎内治療により胎児水腫からの改善例の報告もあることから、この有効性に関する研究は重要であろう。

一方、重度の胎児水腫となると予後が極めて不良である事を考慮すると、その状態に進行する前の段階での管理が重要と考えられる。しかし、軽度の心機能障害や胎児水腫に対する治療に関しても、特にこれを検討する根拠となる報告がない。これにかんしても、その段階で早期の娩出として母体の自己抗体から離脱する環境で治療を進めるか、胎内治療かの選択が必要と成ってくる。ただし、軽度の心機能障害の診断等、胎児の心不全の状態を客観的に評価して適応を判断する手法が現時点では認められず、

今後の研究課題であろう。

3. 出生後ペースメーカ植込みにについて

文献検索からも、抗 SS-A 抗体陽性母体から発症する完全房室ブロックに対する、新生児ペースメーカ植込みは、乳児、小児へのものとは異なる設定等の注意点があることが分かった。これに関しては、本研究班の白書にて公表し、本邦での各施設での管理時の注意を惹起することが重要と考えられる。

E 結論

本研究より、抗 SSA 抗体が陽性である妊婦に対する胎内治療および新生児期管理について、有効性は不確定な部分も多いが、現時点での有効性の可能性、各症例へ対応する時の注意点について明らかにする事ができたと共に、今後の研究対象と成る事項の抽出ができた。この結果を白書作成の参考として、今後の本邦での管理に生かす事が重要と考えられる。

F 研究発表

1. 原著論文
 - 1) Miyoshi T, Maeno Y, et al: Evaluation of Transplacental Treatment for Fetal Congenital Bradyarrhythmia -Nationwide Survey in Japan-. Circulation Journal 2012.76:469-476
2. 学会発表
 - 1) Maeno Y, Kouzuma T, Hori D, Iwata O, Kanda H, Kamura T, Matsuishi T. A novel Doppler echocardiographic method to determine fetal arrhythmia; a small diastolic flow in the ascending aorta caused

- by atrial contraction. 22nd WorldCongress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 22stWorld Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. (Copenhagen) 2012.9.9-12
- 2) 前野泰樹：胎児診断からはじまる周産期管理. 第115回日本小児科学会学術集会(福岡) 2012. 4. 20-22
- 3) 前野泰樹：胎児の不整脈：超音波診断と周産期管理. 第35回日本母体胎児医学会学術集会(浦安) 2012. 8. 30-31
- 4) 前野泰樹：特別企画「産婦人科超音波診断セミナー」【3】胎児異常：循環器系. 第53回日本母性衛生学会総会・学術集会(福岡) 2012. 11. 16-17
- 5) 森鼻栄治, 総崎直樹, 久保鋭治, 高畑 靖, 月森清巳, 前野泰樹：日齢0に外科的介入を行った胎児心臓病. 第18回日本胎児心臓病学会学術集会(つくば) 2012. 2. 17-18
- 6) 上妻友隆, 小關 剛, 堀之内崇士, 下村卓也, 河田高伸, 林龍之介, 神田 洋, 前野泰樹, 堀 大蔵, 嘉村敏治: 抗SS-A抗体による胎児房室ブロックに対する胎児治療と周産期管理において、有効性共に問題点が指摘された1例. 第18回日本胎児心臓病学会学術集会(つくば) 2012. 2. 17-18
- 7) 三好剛一, 前野泰樹, 左合治彦, 稲村 昇, 安河内聡, 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18回日本胎児心臓病学会学術集会(つくば) 2012. 2. 17-18
- 8) 前野泰樹, 廣瀬彰子, 才津宏樹, 海野光昭, 田中祥一郎, 岩田欧介, 神田 洋, 堀 大蔵, 嘉村敏治, 松石豊次郎: 当院における12年間の胎児心エコー診断：胎児心臓病スクリーニングの近年の傾向. 第115回日本小児科学会学術集会(福岡) 2012. 4. 20-22
- 9) 前野泰樹, 漢 伸彦, 吉本裕良, 工藤嘉公, 家村素史, 須田憲治, 松石豊治郎: 新しい簡便な胎児不整脈診断法：心房収縮による大動脈拡張期小血流波形の利用. 第48回日本小児循環器学会・学術集会(京都) 2012. 7. 5-7
- 10) 前野泰樹, 漢 伸彦, 堀之内崇士, 上妻友隆, 田中祥一郎, 才津宏樹, 海野光昭, 神田 洋, 岩田欧介, 堀 大蔵, 嘉村敏治, 松石豊治郎: 大動脈および肺動脈の拡張期血流波形による簡便な胎児不整脈診断法. 第48回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会(大宮) 2012. 7. 8-10
- G 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

母体腹壁誘導胎児心電図に関する研究

研究分担者 左合治彦 国立成育医療研究センター 周産期センターセンター長

研究協力者 杉林里佳 国立成育医療研究センター 周産期センター胎児診療科医員

研究要旨

抗 SS-A/Ro 抗体陽性妊婦では、頻度は低い胎児完全房室ブロック(CHB)を発症する場合があります。胎児死亡に至ったり、生後にペースメーカー治療を要したりすることが多い疾患である。特に抗 SS-A/Ro 抗体価高値妊婦や CHB 既往妊婦においては、CHB 発症のハイリスクとして知られており、経胎盤的に抗体が移行するといわれる 16 週以降 26 週前後まで慎重な経過観察が必要である。CHB 発症の際、I～II 度房室ブロックから CHB に移行するとの報告もあり、胎児心エコー法を用いて房室伝導時間を計測する方法が用いられているが、機械的伝導時間のみを反映であるという問題があり、また計測方法にある程度の技術が必要とされる。一部の施設においては胎児心磁図法により電氣的房室伝導時間の計測が行われており正確な診断に寄与しているが、特別な装置が必要であり現時点では施行可能な施設が限られているという問題点もある。現在、母体腹壁誘導胎児心電図の開発が進められている。胎児心電図は計測にシールドルームを要さず、何処でも比較的容易に計測が施行できる小型機器であり、電氣的房室伝導時間の計測が可能となる。胎児心電図を用いることで発症ハイリスク期間のフォローアップを容易かつ正確に行うことが可能となることが期待される。

A.研究目的

抗 SS-A/Ro 抗体陽性妊婦のうち、抗体価高値もしくは CHB 既往妊婦は CHB 発症ハイリスク妊婦であり、慎重な妊娠管理が必要となる。特に経胎盤的に抗体が胎児に移行するとされる 16 週以降では房室伝導時間計測による経過観察が必要とされる。現在は胎児心エコーまたは胎児心磁図を用いた胎児房室伝導時間計測が行われているが、胎児心エコーでは技術的な問題が、心磁図では特殊な装置が必要で施行可能な施設が

限定されているという問題がある。現在、母体腹壁誘導胎児心電図の開発が東北大学を中心に進められている。胎児心電図の計測が可能となれば、胎児不整脈の診断が正確かつ容易に施行可能となると考えられる。胎児心電図の現状と問題点について検討を行うことを目的とした。

B.研究方法

現在開発中の胎児心電図を用いて当院通院中の妊娠 20 週以降の妊婦を対象に 2012

年4月~12月の間に7例の母体腹壁誘導胎児心電図計測を行った。また同型の機器を用いて行われた計測結果のこれまでの報告より情報収集を行った。

(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年厚生労働省告示第415号)」を遵守し、倫理委員会の承認を得た上で施行された。

C. 研究結果

母体腹壁誘導胎児心電図計測は、特殊なシールドルームを必要とせず、通常の病室や外来で施行可能であった。母体右鎖骨下、腹部、腰背部に計13個の電極を配置し胎児心電図を計測し、同時に超音波ドプラ法にて胎児心ドプラ信号を計測した。計測データは、計測と同時に自動解析を行うオンライン解析と、計測終了後に解析ソフトを用いて再解析を行うオフライン解析を行った(図1,2)。新しい高感度電極、フィルタリング技術、信号増幅技術、信号処理技術を用いることで、5~20 μ Vと母体の1/50程度の小さな胎児の心電位を計測することが可能であった。この技術によりオフラインでは91%、オンラインでも60%で信号分離が可能であり解析を行うことができた。しかし、妊娠28週から34週では電位が低く、信号分離の成功率が低いという問題があった。

図1 実際の胎児心電図計測波形

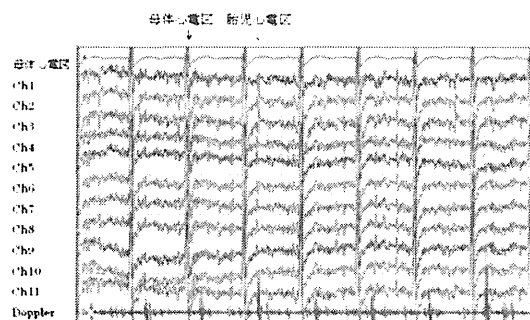
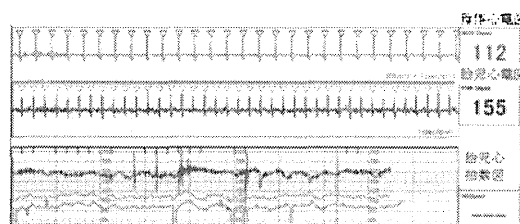


図2 オンライン解析結果



D. 考察

母体腹壁誘導胎児心電図は、母児に侵襲を加えることなく胎児心電図の計測が可能であり、オフラインでは91%において信号分離が可能であることが判明した。妊娠28週から34週において胎脂の影響と考えられる電位の低下があり、この週数においては分離率が低く、今後の検討課題とされる。CHBハイリスク妊婦の慎重なフォローアップが必要である妊娠20週から26週前後において信号分離率は良好であると考えられ、今後有用な計測方法となりうることが示唆された。

E. 結論

母体腹壁誘導胎児心電図は、母児に侵襲を加えることなく正確に房室伝導時間を計測する方法として期待でき、CHBハイリスク妊婦に対するフォローアップに有用な方法となりうると思われる。

F.研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

なし

G.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 抗体陽性判明時期別に見た新生児心ブロック症例・非症例の比較

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
研究協力者 野間 久史 統計数理研究所データ科学研究系 助教

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。最終的に 700 例を超える抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠例が登録された。本データベースにはいくつかの注意点があり、適切な分析と解釈とが必要である。本稿では、抗 SS-A 抗体陽性の判明時期が妊娠後の症例を含めた場合に、結果に影響を与えるか否かを検討し、本研究のデータベースの利用に当たっての注意点をまとめた。抗 SS-A 抗体陽性判明時期により、症例の臨床症状や治療内容は大きく異なり、臨床症状が抗 SS-A 陽性判明時期に影響を与え、また、治療が抗 SS-A 陽性判明時期の影響を受けることが考えられた。したがって、臨床症状や治療を説明変数とする場合には、妊娠後の抗 SS-A 陽性判明例については、分析から除外する必要があると判断される。一方、それ以外の分析を行う場合には、妊娠判明後に抗 SS-A 抗体陽性が判明した症例を含めて分析することができる可能性がある。本データベースの限界点を理解し、目的に沿った適切な利用方法によって、胎児・新生児心ブロックの予防・治療に役立つ知見が得られるものと考えられる。

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 700 例を超え、事前の予想よりも順調に症例の蓄積が遂行された。しかしながら、抗 SS-A 抗体陽性妊娠は比較的稀な妊娠例であり、それからさらに少数の胎児・新生児心ブロック発症をエンドポイントとした分析を行うには、700 例の登録でもなお統計的検出力の不足には留意が必要である。そのほか本研

究で留意すべき点として、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つて抗 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が必要となることなどが挙げられる。

研究班では、これらの問題に対し適切な分析方法を用い、または解釈上の注意を行う等の対応を行うこととしている。例えば④の問題に関しては、分析に応じ、児の心ブロック発症をきっかけに抗 SS-A 抗体を測定した症例を除外して分析を行うことにしているが、さらに細かく見ると、分析の目的によっては、抗 SS-A 抗体陽性の判明時期が、児の心プロ

ック発症前であっても、妊娠判明後の場合、そのことが結果に影響する可能性がある。すなわち、妊娠初期に抗 SS-A 抗体を測定しなかった妊娠例は、症状の乏しいものが多く、したがって治療が為されない例が多いと考えられ、このことが症状や治療内容と心ブロック発症との関連を検討する場合、結果を歪める可能性がある。

本稿では、抗 SS-A 抗体陽性の判明時期が妊娠後の症例を含めた場合に、実際に因果の逆転が生じるか否かを検討し、本研究のデータベースの利用に当たっての注意点をまとめる。

B. 研究対象と方法

2009 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（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。66 医療機関より合計 758 症例の報告があり、そのうち本研究の登録条件を見たし、かつデータに欠測がなく、過去に心ブロック児出産歴のない 653 例を対象とした。このうち、胎児・新生児心ブロックを発症した 47 例から、抗 SS-A 抗体陽性であることが判明した時期が明らかに心ブロック発症後であった 14 例を除き、妊娠判明前であった 16 例（A 群）と妊娠判明後であった 17 例（B 群、心ブロック発症前か後かが明記されていない症例を含む）にわけた。そして、A 群と B 群をあわせた場合、あわせなかった場合と、心ブロックを発症しなかった 609 例（C 群）とで、ベースラインの症状、治療内容を比較した。

C. 研究結果

心ブロックを発症しなかった非症例群の C 群と、抗 SS-A 抗体陽性判明が妊娠判明前であった症例群 A 群、及び A 群に抗 SS-A 抗体陽性判明が妊娠判明後であった症例群である B 群をあわせた群の 3 群におけるベースラインの症状と治療

を表に示した。出産時年齢は非症例群 C 群で他の 2 群よりもやや高かったが有意ではなかった。膠原病の診断や臨床症状の有病割合は B 群を含む群において他の 2 群よりも低かった。一方、髄膜炎は B 群を含む群において高かった。治療に関する指標（妊娠前のステロイド投与、妊娠後のステロイド投与、妊娠後の抗血小板薬・抗凝固剤投与、妊娠判明前からのステロイド継続投与、妊娠前からのプレドニゾン換算 10mg 以上の投与）は、いずれも A 群と B 群を併せた群が、A 群のみよりも低かった。

D. 考察

本検討から、妊娠後の抗 SS-A 抗体陽性が判明した群は、心ブロック発症前であっても、妊娠前に判明した群とは本質的に異なる臨床的背景を持つ集団であると考えられた。すなわち、臨床症状が抗 SS-A 陽性判明時期に影響を与え、また、治療が抗 SS-A 陽性判明時期の影響を受けるため、今回の分析ではこの群を含めて評価を行うことは適切でないと判断される。したがって、臨床症状や治療を説明変数とする場合には、妊娠後の抗 SS-A 陽性判明例については、分析から除外する必要があると判断される。

一方、抗 SS-A 抗体陽性判明が妊娠後である群（B 群）のうち、心ブロック発症前であると明記していたのは 1 例であり、残りの 16 例は明記されていなかったことから、このうちの一部は心ブロック発症後のものが含まれていた可能性がある。いずれにせよ、臨床症状や治療について分析する場合にはこれらを除外する必要があるが、これらの群が、どのような事情で抗 SS-A 抗体を測定するに至ったのかについては、今後検討する必要がある。

抗 SS-A 抗体陽性判明が妊娠判明後であったものは、心ブロック発症後に判明したものを含めると 31 例である。これらは、臨床症状や治療について分析する場合には除外する必要があるが、それ以外の分析については、必ずしも除外しなければならないとは限らない。抗 SS-A 陽性判明時期の影響や、集団の臨床的背景を十分考慮した上で、これらを含めた分析を行うことができる可能性がある。また、これ

ら 31 例は、もともと膠原病のない抗 SS-A 抗体陽性母体からの心ブロック発症例という、稀な特性を持つグループであるとも考えられ、この点に着目した分析も可能であると考えられる。例えば母体の髄膜炎既往の有病割合が、B群において群を抜いて高いことは、抗 SS-A 抗体の測定時期だけでは説明できず、今後の検証を要するものと考えられる。

E. 結論

本研究は、多くの医療機関の協力の下に構築されたデータベースであり、不幸にして心ブロックを発症してしまった母児の心境を慮ると、本データベースからより多くの知見が得られ、一例でも多くの胎児・新生児心ブロックが予防されること

が切望される。本データベースの限界点を理解し、目的に沿った適切な利用方法によって、胎児・新生児心ブロックの予防・治療に役立つ知見が得られるものと考えられる。

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

表 抗SS-A抗体陽性判明時期別に見た症例・非症例の臨床症状・治療内容の比較

	CHB非発症(C群) (妊娠前にSS-A陽性が判明)	CHB発症(A群) 妊娠前にSS-A陽性が判明したCHBのみ)	CHB発症(A群+B群) (妊娠判明後にSS-A陽性が判明したCHBを含むが明確なCHB発症後ではない)
人数	609	16	33
出産時年齢, 歳	32.3	30.8	30.6
膠原病の診断, %	82	88	55***
臨床症状, %	75	88	58*
髄膜炎, %	1	0	9**
妊娠前のステロイド, %	54	81*	42
妊娠後のステロイド, %	60	75	39*
妊娠後の抗血小板薬・抗凝固薬, %	26	13	6*
妊娠判明前からのステロイド継続投与, %	47	56	27*
妊娠判明前からのPSL換算10mg以上投与, %	22	6	3**

CHB: 胎児・新生児心ブロック、PSL: プレドニゾロン

C群との差: * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001

III. 抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠に関する診療の手引き

抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠に関する診療の手引き

2013 年 3 月

平成 22 年度～平成 24 年度

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」研究班

<目次>

●本手引き作成にあたって	2
●CQ1. 抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠についてどう考えるか?	3
●CQ2. 抗 SS-A 抗体関連の CHB のリスクはどのように予知するか?	3
●CQ3. 抗 SS-A 抗体陽性女性が妊娠した、あるいは妊娠を希望している場合の対応は? ...	4
●CQ4. 抗SS-A抗体陽性女性におけるCHB発症予防を含めた妊娠中の診療方針は?	5
●CQ5. 胎児期、新生児期の CHB の管理は?	6
●文 献	8
●参考資料	11
●手引き編集者名簿・研究班名簿	15

【本手引き作成にあたって】

1. 背景・目的

抗 SS-A 抗体の保有率は 1%前後と決して稀ではなく、日本における分娩数は年間約 100 万であることから年間約 1 万例の抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠例があると考えられる。抗 SS-A 抗体陽性女性から出生する児にみられる新生児ループス（以下 NLE とする）の病態の中で、先天性心ブロック（以下 CHB とする）は、その発症の頻度は低いが重症な病態であるため、臨床における大きな課題となっている。

“Currently there are no standard guidelines for the surveillance of autoantibody-exposed fetuses nor is there consensus regarding whether/when AV prolongation should be treated.” [1]この分野で世界的な権威である Buyon のことばである。

CHB は発症頻度が低い上に、その対応には内科（膠原病）、産科、小児科（循環器）と複数の科が関わる必要があるため、各分野の専門家が協働して全国的な症例調査を行うことになった。本研究班では平成 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（研究代表者村島温子）の研究成果をもとに、全国的な症例調査を実施し 758 例の症例調査票の提供をいただくことができた（参考資料 1）。

本研究班では、班会議や小グループに分かれての会議を重ねることで、いくつもの有益な知見を得ることができた（参考資料 2,3）。本手引きは、本研究班の研究成果を臨床に活用するための手引きとして呈示するものである。

2. 使用上の注意

本研究班が行った症例調査結果ならびに国内外の文献から、現時点での最善と考えられる方策を提案するものであるが、臨床で標準とするほどエビデンスレベルは高くない。また、本書に記載されない管理方法を制限することを意図したものではない。

3. 本手引きを利用すると想定する対象

1. 抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠に関わる主に内科・産科医
2. 抗 SS-A 抗体関連 CHB に関わる主に産科・小児科医

4. 作成方法

Clinical Question(CQ)を 5 個あげ、それぞれに回答を示す形式で記載し、文献的報告や本研究班での検討事項を解説として追記した。

CQ1. 抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠についてどう考えるか？

1. 抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠例は年間約 1 万例と推定され、稀とまではいえないことを認識する。
2. 抗 SS-A 抗体陽性女性から出生する児の約 10%に NLE が発症すること、約 1%に CHB が発症することを認識する。

解説

- 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(SS)で高率に認められる自己抗体であるが、無症候性の女性が保有している場合もある。抗 SS-A 抗体陽性女性から出生する児における NLE の発症率は約 10%、そのうち CHB は約 1%(すなわち、全国での年間発症数は約 100 例)と推定されている[2]。
- 抗 SS-A 抗体の経胎盤的移行によって CHB (心筋障害を含む)、紅斑 (主に環状紅斑)、血球減少、肝機能異常などを見に認めた場合を NLE と称する。心外病変はいずれも一過性であり、移行抗体が消失する生後 6 か月までに自然消失する[3]。
- CHB による死亡率は 14~34%と高く、CHB 児の 60%以上でペースメーカを必要とするなど、NLE の症状の中で最も予後に与える影響が大きい。NLE の心病変の代表は CHB であるが、それ以外に不整脈、心筋炎、心内膜繊維弾性症などの異常を認めることがある[4]。

CQ2. 抗 SS-A 抗体関連の CHB のリスクはどのように予知するか？

1. 前子 NLE/CHB 発症は、次回妊娠で反復するリスクが高いと認識する。
2. 母体の抗 SS-A 抗体高値は児 CHB 発症リスクと認識し、妊娠前もしくは妊娠初期の抗体価によってリスクを評価する。

解説

- NLE を発症した児の次子の約 25%が NLE を発症し、なかでも CHB 児を出産した女性が再度 CHB 児を出産する確率は 10.5%という研究結果がある[5]。
- 抗 SS-A 抗体には認識する抗原の分子量により 52kD、60kD の 2 種が有り、報告によっては、52kD の抗原と抗 SS-B 抗体を持つ場合が CHB 発症のリスクとされている [5]。しかし、その後の検討では抗原の分子量によってリスクに差があるのかどうかについてはコンセンサスが得られていない。また、本研究班の研究結果も含め (参考資料 3-②参照)、現在のところ抗 SS-B 抗体の病態への関与は否定的とする意見が多い。
- 抗 SS-A 抗体は DID 法 (二重免疫拡散法(double immune diffusion)) と ELISA 法 (酵素抗体法 (enzyme linked immunosorbent assay)) の 2 種類のいずれかで測定されている。ELISA 法はその利便性から主流になりつつあるが本邦では複数の測定キットが使用されていてその種類によって抗体価が大きく異なることに注意する[6]。DID 法は比較的施設間差が少ないと考えられるが、その解釈については適宜専門家に相談することが望ましい。
- 抗 SS-A 抗体の抗体価が高いほど CHB のリスクが高まる傾向にあることは[7]、本研究の解析でも認められた。本研究のデータベースを用いた解析で、ELISA 法で 120U/ml 以上の場合に罹患率が高くなる (MBL 社、TFB 社のキットを使用したデータ) ことが示された[8]。また、DID 法では抗体価 32 倍以上の症例では罹患率は 27 倍で、この値をカットオフとすると、感度 96%、

特異度 53%で CHB 発症例を抽出可能であることを示すことができた[9]。しかしながら、DID 法で 32 倍未満の症例の中にも CHB 発症例を認めること、ELISA 法あるいは DID 法で高値であっても CHB を発症しない症例も少なくないことに留意する必要がある（参考資料 3-⑤参照）。

- ELISA 法のキット間で標準化が可能かどうか検討した結果、標準化は難しいものの、各試薬ごとの CHB リスク患者のスクリーニングのための基準値を設定できた[6]。

MBL MESACUP	MBL STACIA	TFB	Phadia	Cosmic	Bio-Rad	INOVA
Index 100	500U/ml	300U/ml	240U/ml	Index 100	100EU	80units

これら基準値以上を示す症例では DID 法で力価を確認することを考慮する。

CQ3. 抗 SS-A 抗体陽性女性が妊娠した、あるいは妊娠を希望している場合の対応は？

1. 抗 SS-A 抗体陽性女性で事前に膠原病の診断がついている場合には、妊娠前から病態ならびに病勢の評価を行い、妊娠可否に注意しながら管理するとともに、CHB のリスクについてカウンセリングを行う。
2. 膠原病合併妊娠としてのハイリスク症例では産婦人科、内科(膠原病内科)、小児科が共診可能な施設で、ないしは密接に連携できる体制下で管理を行う。
3. 母体の内科的管理（薬物治療）は原則として非妊娠時と同様の基準で行う。ただし、免疫抑制剤や降圧薬の中には妊娠中には使用が推奨できない薬剤があるので、注意が必要である[10],[11]。
4. 産科的管理については、標準的な妊婦健診に加えて、流産・早産、胎児発育不全、妊娠高血圧症候群など膠原病に伴う合併症に注意するとともに、特に妊娠 16 週～26 週頃には児の不整脈の発症に注意する。

解説

- 膠原病と診断がついている場合には、妊娠可否の決定や妊娠に関する説明は、産婦人科、内科(膠原病内科)の専門医が協調して行い、必要に応じて適切な避妊指導が行われていることが望ましい。CHB のリスクについての説明は CQ2 を参照する。
- SLE、SS 等の膠原病をはじめとする自己免疫疾患合併妊娠の薬物療法では副腎皮質ステロイド薬（以下ステロイドとする）が用いられることが多い。一般的に使用される副腎皮質ステロイドのうちプレドニゾン（PSL）は、胎盤に存在する 11β hydroxysteroid dehydrogenase により不活性型に変化されやすく、デキサメタゾン、ベタメタゾン等の胎盤移行性が高いステロイドに比して胎児に対する影響が少ないとされる。母体疾患の治療目的で投与されたステロイドの胎児への影響について検討した報告では、プレドニゾンで 30 mg/日以下の投与量であれば、胎児形態異常、発育不全、副腎機能障害が認められなかったと、安全性は比較的高いとする報告が多い[12]。また妊娠 16 週以前にステロイドを服用していた症例では CHB の発症率が低かったとの報告がある[13]が、本研究のデータベースの解析からも同様の結果（PSL 換算で 10mg/日以上ステロイド）を得ている（論文作成中）。これらのことから、少なくとも妊娠を理由に母体へのステロイドの投与を中止もしくは減量することは適切ではなく、妊娠後も母体にとって必要な治療がきちんと継続されることが重要である。
- ステロイドのみならず、個々の薬剤についての相談は厚生労働省事業である妊娠と薬相談センターで可能である[14]。ホームページ (<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/>) からダウンロードした問

診票に、患者自身が必要事項を記入し郵送にて申し込む形をとっている。申し込み方法は電話でも案内している（妊娠と薬情報センター：TEL:03-5494-7845）。

- 胎児に CHB が現れる時期は主に妊娠 18 週から 24 週の間とされ、特にリスクが高い症例ではこの時期に胎児超音波検査（以下胎児心エコーとする）を繰り返し行い、CHB の早期発見に努めることが必要である。海外では NLE を出産するリスクの高い妊婦においては毎週、胎児心エコーを行う管理指針が提案されている[15]。わが国での診療現場の状況を考慮すると、妊娠 16 週～26 週頃において 1～2 週間の間隔で定期的に観察することが望ましいが、適切な観察の間隔のコンセンサスはなく、技術的にも高度な技術が要求されること、時間的な負担が大きいという問題点がある。

CQ4. 抗SS-A抗体陽性女性におけるCHB発症予防を含めた妊娠中の診療方針は？

1. 抗SS-A抗体陽性女性の胎児がCHBを発症するのは低率のため、抗SS-A抗体陽性の妊婦全員にCHB発症予防を目的として経胎盤的ステロイド投与を行うことは適切ではなく、ハイリスク症例を抽出することが望ましい。
2. CHBのハイリスク症例（CQ2参照）は、胎児心拍が確認できたら比較的早い時期に、胎児不整脈や心機能を評価できる施設へ転医することが望ましい。
3. 現時点で確立した予防方法はない。個々の症例について十分なカウンセリングや同意を得た上で、専門的に対応可能な施設で慎重に行う。

解説

- 抗SS-A抗体陽性女性の胎児がCHBを発症する率はおおよそ約1%と低率であり、経胎盤的ステロイド投与のCHB発症予防効果も確立していないこと、母体、胎児の合併症の可能性があることから、抗SS-A抗体陽性母体全員にステロイドの予防投与は行われていない。
- CHB発症のハイリスク症例（CQ2参照）については母体の再評価ならびに予防措置の検討のために胎児心拍が確認できたら比較的早い時期に専門施設に紹介することが望ましい。
- 抗SS-A抗体が陽性で第1子がCHBであった場合の、第2子以降のその繰り返し率はおおよそ20%である。文献上、このような症例を対象として、積極的に経胎盤的ステロイド投与を行う方法（妊娠12週からベタメタゾン2mgを処方、20週から2週間毎に半減する方法）が報告されている[7]。胎盤移行性の高いフッ化ステロイドを使用することについては児への中枢神経発達への影響や有効性について結論が出ていない状況では慎重に検討する必要がある。これまでフッ化ステロイドであるベタメタゾンの効果や副作用についてはデキサメタゾンと同様に考えられてきたが、最近ではベタメタゾンの方が児の中枢神経発達への影響が少ないという報告が出てきている。早産児の肺成熟を目的に母体に投与された症例での研究ではあるが、ベタメタゾン投与はデキサメタゾン投与と違い、児の神経発達への影響（生後18～22ヶ月時点での）は認めなかったことが示され、その理由としてステロイド受容体を介した作用機序に差があるからではないかと考察されている[16]。胎盤通過性の違い（ベタメタゾン：30-50%、デキサメタゾン：100%）[17]が関係している可能性もある。
- 母体へのステロイド投与以外に、NLE発症の予防として、二重膜濾過法による血漿交換療法、大量ガンマグロブリン療法[18]などが報告されている。二重膜濾過法は母児に対する安全性については問題ないと考えられるが、その有効性には議論の余地があり、費用対効果の面からも行わ

れなくなっている。後者については有効性を証明できていない。

◇ CQ4に関連した海外のプロトコールの紹介

まず、現時点では抗 SS-A 抗体陽性妊娠例の児の標準的 CHB スクリーニング方法や発症時の治療法に関して全世界共通のガイドラインは存在しない。しかし CHB の発症時期を考慮し全米の NLE 児のコホート研究 (Research Registry for Neonatal Lupus: RRNL) を行っているニューヨーク大学の Jill P. Buyon 医師らのプロトコールは、PRIDE study[19]で用いられたものと同様、胎児心エコーを妊娠第 16 週～26 週は毎週行い、その後は 34 週まで 2 週毎に行う、となっている。薬物による予防方法として免疫グロブリン療法の NLE 発症予防効果が期待されたが、ハイリスク症例を対象にした前向き試験(PITCH study)[18]では NLE の発症予防効果は示されなかった。今のところ日本では使用できないが、ヒドロキシクロロキンがハイリスク症例において NLE 発症予防効果が期待できるという疫学データが発表され[20]、今後前向き研究の結果が待たれる。

CQ5. 胎児期、新生児期の CHB の管理は？

1. 胎児期の管理は、胎児心機能・不整脈評価が可能な施設にて行い、分娩および新生児管理は、緊急ペースメーカー治療が可能な施設で行う。
2. CHB、徐脈への対応のみでなく、合併する可能性がある心筋炎や心内膜線維弾性症 (EFE) の診断、治療が重要である。
3. 胎児水腫合併例および心機能低下例は予後不良であるが、早期娩出による直接的な治療、胎内での経過観察、あるいは胎内治療のいずれの管理法も有効性は証明されていない。従って、症例ごとに適切な治療・管理指針を検討すべきである。
4. 胎児心不全や CHB に対する経胎盤的治療として、母体へのステロイド投与と β 刺激剤投与が報告されているが、現時点で対象例の選別や投与方法、またその有効性や安全性は確立されていない。胎内治療を行う場合は、十分なカウンセリングの元で同意を得た上で、専門的に対応可能な施設で慎重に行う。
5. II度以上の房室ブロックが診断された場合は胎盤通過性のあるフッ化ステロイド (ベタメタゾン、デキサメタゾン) の母体投与を検討する。ただし、現時点でその投与方法や安全性は確立されておらず、個々の症例について十分なカウンセリングの元で同意を得た上で、専門的に対応可能な施設で慎重に行う。
6. III度 (完全) 房室ブロックと診断された場合は出生後にペースメーカー治療が必要となることが多いため、産科医、小児循環器科医、小児心臓外科医が揃った専門的な施設において各科で連携をとり適切な出生時期、分娩方法、出生後の管理について十分な話し合いと準備をしていく。
7. 新生児期のペースメーカー植込みについて明確な適応基準はなく、また的確な方法 (一時的ペーシングか、植込み術か)、デバイスの選択、電極の位置、モード設定などについてコンセンサスは得られていない。また、かえって心機能を低下させたり、拡張型心筋症の原因になりうることを認識しつつ管理を行う。

解説

- 母体の自己抗体 (抗 SS-A 抗体) による CHB を発症した胎児では、およそ 50%の症例が新生児期に、最終的に 70-90%の症例がそれ以降に恒久的なペースメーカー植込みが行われている

[21],[22],[23]。このため、分娩および新生児管理は嚴重な新生児循環器管理が可能で、かつ緊急ペースメーカー治療が可能な施設で行うことが望まれる。

- 母体の自己抗体（抗 SS-A 抗体）は胎児の伝導系以外に心筋や心内膜も障害し、心筋炎や EFE が引き起こされることが証明されている[24]。CHB は発症せずに、これらの心筋障害のみを発症する胎児もいる。心拍数（徐脈）よりも、この心筋炎や EFE、それに伴う心機能障害の方が胎児期や新生児期の予後を左右することも少なくない[21],[25]。しかし、これらの病変は胎児心エコーでの診断精度が高くなく、新生児期の状態を出生前に正確に予測できないこともある。したがって、胎児期の管理は、可能な限り胎児心エコー検査および胎児心疾患管理に習熟した施設にて行い、分娩、新生児期管理を行う施設と十分な連携をとることが望まれる。
- 胎児水腫合併および心機能低下は予後不良因子として指摘されている[21],[25]。対応としては、早期娩出による直接的な治療、胎内での経過観察、あるいは胎児治療のいずれかを選択することとなるが、どの管理法も有効性は証明されていない[24]。胎内治療としてステロイド投与やβ刺激剤の投与にて胎児水腫が改善したとの報告もあるが、自然経過との比較研究はなく、有効性は証明されていない。また早期娩出になった低出生体重児でも体外ペーシングは可能では有るが、胎児水腫合併例では心筋障害も強いため嚴重な循環管理も要求され、早期娩出により予後改善するとの研究報告もない。個々の胎児の未熟性や、それぞれの治療の利点・欠点を踏まえて、十分なカウンセリングのもとに管理方針を決定する。
- 母体へのステロイド投与による経胎盤的胎内治療は、CHB 自体の治療と、合併する心筋炎や EFE などの治療の2つの目的がある。
 - PRIDE studyでは、房室ブロックが可逆的な段階とされるI、II度房室ブロックを胎児エコーにより早期に発見し、PR 間隔が延長しているI度の症例に対して経胎盤的ステロイド（デキサメタゾン）投与することによりIII度（完全）房室ブロックへの進行の抑制を試みている。しかし、I度ないしII度CHBでは自然経過にて改善する症例もあることから、ステロイド治療の効果によるものか判定しにくい上に、プロトコール自体が患者にも医師にも負担が大きい点も課題とされている[26]。
 - III度（完全）房室ブロックと診断された場合は、通常、不可逆的であるためステロイドの経母体投与は無効（ステロイド治療で改善したとの症例報告もあるが）であるが、胎児心不全の治療に有効なことがある[24]。しかし、CHB胎児への全例投与では予後改善の効果は無かったとの多施設研究も有り[23]、治療対象をCHB全症例とするか心筋障害所見を有する症例とするか結論は出ていない。有効性や安全性が確立していない現状では、個々の症例について十分なカウンセリングや同意を得た上で、専門的に対応可能な施設で慎重に行う。
 - 使用するステロイドとしては、胎盤通過性のあるフッ化ステロイド（デキサメタゾンまたはベタメタゾン）の使用報告が有り、4-8mg/日を母体に内服投与されている[23],[24]。抗 SS-A 関連 CHB の胎児治療目的に母体を介してデキサメタゾンを投与された児 13 例（生後 13 ヶ月から 60 ヶ月）を対象とした研究で、中枢神経発達に悪い影響を与えていなかったという報告もある[27]が、妊娠中のフッ化ステロイドの長期投与については、母児への影響（母体：耐糖能異常、妊娠高血圧症候群など、胎児：中枢神経発達、胎児発育不全、羊水過少、副腎不全など）を考慮し、専門施設において慎重に検討し、十分なカウンセリング

グのもとで同意を得た上で行う必要がある[27]。その際には、同じフッ化ステロイドでもベタメタゾンとデキサメタゾンには差がある (CQ4 参照) ことを考慮する。

- 母体への β 刺激剤投与による経胎盤的胎児治療は、胎児の心室拍数が 5-10%ほど増加する症例があり、胎児水腫が改善したとの報告もあり、有効性が証明されている[23]。ただし、心拍数の増加には有効だが、現時点では予後改善についての有効性は証明されていない。また、使用の適応については、55bpm 未満とされている報告もあるが定まったものは無い。 β 刺激剤としては、日常的に子宮収縮抑制剤として使用されている塩酸リトドリンやテルブタリンが使用されている。
- 新生児期治療としてのペースメーカー植込みは、電極の位置、ペーシングモードなどにより、かえって心不全が悪化したり、数か月の経過で拡張型心筋症へ進行することがあるため、適応と方法について慎重な判断が要求される。電極の位置では、右室流出路などのペーシングで心筋収縮の同期が悪いことが報告されている。レート設定の点では、新生児の正常心拍数である 130-150bpm で心室ペーシングを行ったところ急激に心不全が悪化し、設定心拍数を下げたところ改善した症例が報告されている。また、DDD ペーシングでは速い心房拍数での心室拍数となり心機能が低下し、VVI ペーシングへ変更することで改善したとの報告もある[28]。また、新生児期は問題がなくても、数か月後に拡張型心筋症を呈して、設定心拍数を下げることで改善した報告もある[29]。最適な条件についてのコンセンサスはないが、個々の症例において心エコー検査にて心室収縮の同期状況や心拍出量の経時的モニターにて慎重に設定を行う事が推奨される。

☆ CQ5 に関連した海外のプロトコールの紹介

CQ4 で記述したニューヨーク大学の Jill P. Buyon 医師らのプロトコールでは、CHB 発症時の治療効果の確固たるエビデンスはないとしながらも RRNL や欧州の疫学データ[30]より、胎児が II 度 CHB を発症した場合にはデキサメタゾン経口 4mg/日の投与を開始している。ただし、III 度 CHB に進行してしまった場合には改善させることはできないという PRIDE study や、RRNL のデータ[31]と母体への副作用を考慮しステロイド投与は原則漸減中止するとしている。

【文献】

1. Buyon JP: Cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus: guidelines to management, integrating clues from the bench and bedside. Nat Clin Pract Rheumatol. 2009;5:139-148
2. Buyon JP, et al : Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. J Am Coll Cardiol. 1998;31:1658-1666
3. Boh EE : Neonatal lupus erythematosus. Clin Dermatol. 2004;22:125-128
4. Hornberger LK, et al: Spectrum of cardiac involvement in neonatal lupus. Second J Immunol. 2010;72:189-197
5. Cimaz R, et al : Incidence and spectrum of neonatal lupus erythematosus : a prospective study infants born to mothers with anti-Ro autoantibodies. JPediatr. 2003;142 : 678
6. 宮野 章、他 : 酵素免疫測定法による抗 SS-A/B 抗体標準化の検討. 臨床リウマチ 2012; 24: 247-259

7. Jaeggi E, et al: The importance of the level of maternal anti-Ro/SSA antibodies as a prognostic marker of the development of cardiac neonatal lupus erythematosus a prospective study of 186 antibody-exposed fetuses and infants. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2778-2784
8. 和氣徳夫、他：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。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」平成 23 年度 総括・分担研究報告書, 2012; 18-21
9. Anami A, et al: The predictive value of anti-SS-A antibodies titration in pregnant women with fetal congenital heart block. *Mod. Rheumatol.* 2012 Jul 4. [Epub ahead of print]
10. 村島温子：免疫抑制薬。薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳（伊藤真也・村島温子編集）南山堂 2010;175-180
11. 中西 功：降圧薬。薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳（伊藤真也・村島温子編集）南山堂 2010;260-266
12. 中村 靖：母体疾患へのステロイド投与の適用と胎児への影響。日本周産期・新生児医学会雑誌 2004;40:682-686
13. Shinohara k, et al: Neonatal Lupus Erythematosus: Results of Maternal Corticosteroid Therapy. *Obstetrics & Gynecology.* 1999;93:952-957
14. 村島温子：妊娠中の薬剤使用とリスク評価—妊娠と薬情報センターの役割—。産婦人科の実際 2011;60:1323-1330
15. Buyon JP, et al: Neonatal lupus : Review of proposed pathogenesis and clinical data from the US-based research registry for neonatal lupus. *Autoimmunity* 2003;36:41-50
16. Lee BH, et al: Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants exposed prenatally to dexamethasone versus betamethasone. *Pediatrics.* 2008; 121:289-296
17. Ballard P, et al: Glucocorticoid levels in maternal and cord serum after prenatal betamethasone therapy to prevent respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 1975;56: 1548-1554
18. Friedman DM, et al: Evaluation of fetuses in a study of intravenous immunoglobulin as preventive therapy for congenital heart block. *Arthritis Rheum* 2010;62:1138-1146
19. Friedman DM, et al: Utility of Cardiac Monitoring in Fetuses at Risk for Congenital Heart Block The PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) Prospective Study. *Circulation.* 2008;117:485-493
20. Izmirly PM, et al: Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation* 2012;126:76-82
21. Izmirly PM, et al: Maternal and fetal factors associated with mortality and morbidity in a multi-racial/ethnic registry of anti-SSA/Ro-associated cardiac neonatal lupus.