

201219007B

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 22～24 年度 総合研究報告書

研究代表者 村島 温子

平成 25 年 (2013) 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 22～24 年度 総合研究報告書

研究代表者 村島 温子

平成 25 年 (2013) 年 3 月

目 次

I. 総合研究報告

1. 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 1
村島 温子

II. 総合分担研究報告

2. ～抗 SS-A 抗体陽性母体の CHB 発症と抗体価、
測定法および臨床的意義の検討～ 7
高崎 芳成
3. 抗 SS-A 抗体合併妊娠における先天性心ブロックの発症：
リスク因子と予防因子に関する研究 11
住田 孝之
4. 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および
抗SS-A抗体陽性女性の妊娠に関する管理指針(案)の作成 19
和氣 徳夫
5. 世界的研究状況の把握に関する研究 31
岸本 暢将
6. 新生児ループスの臨床病理学的検討および
胎児心筋における SS-A 抗原の発現 33
中山 雅弘
7. 児に房室ブロックを伴った母親における 52-kDa SSA/Ro p200 peptide に対する
免疫反応に関する研究ならびに酵素免疫測定法による抗 SS-A/B 抗体標準化の検討 46
宮野 章

8. 抗 SS-A 抗体陽性妊婦のステロイド療法および CHB 症例児の長期予後に関する検討 和栗 雅子	60
9. 自己抗体関連先天性房室ブロックの出生前管理の現況と 胎児の房室伝導時間に関する研究 堀米 仁志	68
10. 自己抗体陽性妊婦の胎児に発症する心合併症の早期診断法の確立と 周産期、新生児管理法の開発に関する研究 前野 泰樹	83
11. 胎児心ブロックに対する胎内治療と 胎内診断のための母体腹壁誘導胎児心電図に関する研究 左合 治彦	93
12. 抗 SS-A 抗体陽性妊娠例の登録データベースの概要と利用 山岸 良匡	97
III. 抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠に関する診療の手引き	109
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	127
V. 研究成果の刊行物・別刷	129

I. 総合研究報告

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）

総合研究報告書

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（特に先天性心ブロック（CHB））を対象に、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。

本研究を遂行するために全国からの症例詳細調査を行う必要があった。平成22年度は全国の施設での症例調査に先駆けて班員施設の自験例194例について症例詳細調査を行い内科的ならびに産科的な立場から解析し、調査票の改訂を行った。

平成23年度は改訂した調査票を使って全国の施設に症例調査依頼を行い、約700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668例からなるデータベースを作成した。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い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。CHB発症予測のための抗SS-A抗体のカットオフ値を定めるためにROC曲線の解析を行いDID法で32倍として設定できることを示した。しかし、ELISA法は数種類のキットが日本で販売されており、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測定標準化委員会設置し、標準化を試みた。この結果、単純な標準化は不可能であるが、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。

平成24年度は診療の手引きの作成を目的とし、複数の作業部会を設置し研究した。最終的に758例の症例が集積できたが、データクリーニングしたことで732例がデータベースとなった。CHB発症の母体側リスク因子、予防因子を同定するために、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635例（CHB発症16例、非発症619例）を対象に解析した。単変量解析、多変量解析の結果から妊娠判明前のステロイド剤投与、抗SS-A抗体高力価がCHB発症の独立した因子であり、妊娠判明後妊娠16週以前のプレドニゾロン換算10mg/日以上継続投与がCHB予防因子として抽出された。また、胎児側の診断・治療に関する作業会議では、本データベースに含まれていたCHB50例の臨床経過、特にCHB発症時の胎児治療の効果について評価した。当該疾患を多く有する医療機関の内科、産科、小児科医など関連する複数の領域の専門家から構成されている本研究班の特性を生かし、本研究の成果と国内外の研究成果を盛り込んだ診療の手引きを作成した。

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

九州大学環境発達医学研究センター研究
推進部門ゲノム疫学分野 特任教授

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内科学 教授
附属病院茨城県小児地域医療教育ステー
ション 部長

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センタ
ー センター長

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

な循環器疾患（特に先天性心ブロック）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（特に先天性心ブロック：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

<データベースの作成>

- 1) 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

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

抗体陽性女性の妊娠管理指針の作成」で作成し、一部の施設で施行した詳細症例詳細調査の解析経験をもとに、調査票の改訂を行った。

- 2) この調査票を用いて全国の膠原病内科ならびに周産期施設にお願いして、過去10年間に経験した抗SS-A抗体陽性妊娠例について症例詳細調査を行った。

<データベースの解析>

- 3) CHB 発症例と CHB 非発症例にわけ、出産歴や薬物治療歴、臨床症状などの臨床的特徴を比較した。また妊娠判明後の母体の原疾患に対する治療、および CHB 予防治療の内容と CHB 発症との関連を検討した。
- 4) CHB 発症予測を目的とした抗 SS-A 抗体価のカットオフ値を Receiver Operating Characteristic Curve (ROC 曲線)で検討した。
- 5) 胎児心合併症の 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。
- 6) 母体へのステロイド投与が児にどのような影響を及ぼすかを分析した。

<抗 SS-A 抗体の測定法など>

- 7) 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。
- 8) 抗 SS-A 52-kDa、抗 SS-A 52-kDa p200 peptide、抗 SS-A 60-kDa 抗体価ならびに 8M 尿素を用いて avidity を測定した。また、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

<心ブロックの診断・治療方法>

- 9) 胎児心エコーによる早期診断のための、妊娠週数に応じた房室伝導時間の標準値設定、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できるかの試みを行った。胎児心磁図法や胎児心電図という新しい手法についても試行した。

- 10) 海外における当該領域の研究の状況を知るため、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。

<その他>

- 11) 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」において抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠症例の経験のある医療機関で調査協力に同意した施設を対象に、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。

(倫理面への配慮)

疫学研究に関する倫理指針にのっとり施行した。症例調査の際には匿名化によるプライバシーの保護を行うとともに、研究データは情報管理責任者のもとで厳重に管理している。

なお、本研究は、当施設の倫理委員会

の承認を受けている。(平成 21 年 8 月承認。平成 22 年 8 月、承認事項変更願を申請した後、平成 22 年 10 月承認)

C. 結果

<データベースの作成>

全国の施設から 758 例の症例調査票を提供していただいた。抗 SS-A 抗体陰性の症例、妊娠転帰についてデータが欠如していた症例を除くことによって、条件に合致する症例は 732 例となった。

CHB 発症のリスク因子および予防因子を明らかにするための解析には 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 635 例 (CHB 発症 16 例、非発症 619 例) が解析の対象となった。

胎児側の解析では CHB および胎児心臓変を呈した 50 症例が対象となった。

<データベースの解析>

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、妊娠判明前のステロイド剤投与、抗 SS-A 抗体高力価が CHB 発症の独立した因子であり、妊娠判明後妊娠 16 週以前のプレドニゾロン換算 10mg/日以上継続投与が CHB 予防因子として抽出された (オッズ比の推定値 0.140、 $P=0.016$)。

母体の抗 SS-A 抗体と CHB 発症とに関しては、DID 方法、ELISA 法共に抗体価が高いほどそのリスクは高まる傾向にあった。特に DID では ROC 曲線より抗体価 32 倍をカットオフ値と設定できる可能性が示された。抗 SS-A/60kD、52kD については CHB 群で力価が高い傾向はあったが、カットオ

フ値の設定は難しかった。抗 SS-B 抗体と CHB 発症の関連は認められなかった。

CHB 発症例 50 例において、約 70%が妊娠前から抗 SS-A 抗体陽性がわかっていた。発症例の 18 例で経胎盤的フッ化ステロイド剤による胎児治療が行われ、I～II 度の房室ブロック 2 例で正常化していた。しかし、完全房室ブロックで診断された症例では効果を認めなかった。

<心ブロックの診断・治療方法>

胎児心エコーによる CHB 早期診断のための、妊娠週数に応じた房室伝導時間の標準値設定、房室伝導時間の近似ができた。胎児心磁図法や胎児心電図という新しい手法についても試行した。

米国と欧州の共同研究においてフッ化ステロイドの CHB 予防効果については確認できない、完全房室ブロック発症後のフッ化ステロイド投与については胎児水腫がある場合に死亡抑制効果があるが、ブロック自体には効果がない、ということが米国リウマチ学会により収集できた。

<その他>

アンケート調査では総対象医療機関 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。

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。このことは本研究のアンケート調査でも明らかである。

CHBの発症リスク因子と予防因子を明らかにするために、CHB発症してから抗SS-A抗体が陽性と判明した症例を除いた635例を対象として解析し、妊娠判明前のステロイド剤投与、抗SS-A抗体高力価がCHB発症の独立した因子であり、妊娠判明後妊娠16週以前のプレドニゾン換算10mg/日以上継続投与がCHB予防因子として抽出された。

胎児心エコーによるCHB早期診断を目的に妊娠週数に応じた房室伝導時間の標準値設定、房室伝導時間の近似ができた。胎児心磁図法や胎児心電図という新しい手法についても今後活用できる可能性が示された。

しかし、CHBを発症した症例の分析から、抗SS-A抗体陽性とあらかじめわかっていたとしても臨床の現場ではI~II度の段階での房室ブロックを発見するのは難しいことが示された。

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、732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CHB発症を予測する抗SS-A抗体のカットオフ値の設定、妊娠16週以前のプレドニゾン換算10mg/日以上がCHB予防因子となることなど、多くの知見を得た。今後CHBのメカニズムの解明、予防方法の確立や根本的治療の確立が望まれる。

本研究は、この分野に関連ある専門家が既存の領域を超えて協力して実施した本邦初めてのものであり、当該疾患の現状把握ができた上に、いくつかの新たな知見を得ることができた。またその成果と国内外の研究情報をもとに診療の手引きを作成することができ、成育医療における内科、産科、小児科により協働のモデルを示すことができたと考えている。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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

2.村島温子：抗 SS-A 抗体・抗 SS-B 抗体陽性者の妊娠リスク．リウマチ科 2012;47:617-621

2. 学会発表

- 1.村島温子：抗 SS-A 抗体妊娠症例の全国調査（第1報）：第 54 回日本リウマチ学会総会、第 19 回国際リウマチシンポジウム，神戸，2010.4.23
- 2.村島温子：リウマチ患者に使用する薬剤と妊娠：第 37 回日本小児臨床薬理学会：Tokyo, Japan, 2010 Nov 3.
- 3.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
- 4.村島温子：抗 SS-A 抗体陽性妊娠症例の全国調査（第三報）第 56 回日本リウマチ学会総会・学術講演会，東京，2012.4.28

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他

II. 総合分担研究報告

～抗 SS-A 抗体陽性母体の CHB 発症と抗体価、
測定法および臨床的意義の検討～

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

抗 SS-A 抗体は 1975 年に Alspaugh、Tan らにより B リンパ球株 Wil 2 細胞の抽出液を抗原源とする二重免疫拡散法(double immunodiffusion: DID 法にてシェーグレン症候群 (SjS) の患者血清から検出された核抗原(extractable nuclear antigen: ENA) に対する抗体である抗 ENA 抗体の一つで、難治性の病態である新生児ループス(NLE)、特に完全房室ブロック(CHB)を引き起こす因子としても知られている。平成 22 年度は抗 SS-A 抗体陽性母体 194 例における CHB 発症群と非発症群の抗 SS-A 抗体価を比較検討した。CHB 発症は 19 例 (9.8%) でみられ、DID および酵素抗体法(ELISA)共に母体の抗 SS-A 抗体の抗体価が高いほどその発症リスクは高まり、60kD および 52kD を特異的に検出する ELISA にて CHB 発症群が全例 60kD、52kD の両者に対する抗体を有していたことより、抗 60kD だけでなく抗 52kD 抗体の存在が関与していることが示唆された。さらに平成 23 年度では抗 SS-A 抗体陽性母体を 708 例に増やし、抗 SS-A 抗体とその測定法による抗体価と CHB 発症との関連性について検討した。46 例 (6.5%) に CHB がみられ発症群、非発症群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し抗体価が DID、ELISA 共に有意に高いことがわかった ($p=0.0031$, $p<0.0001$)。各検査法における発症に結びつく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 発症群の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。

平成 24 年度には抗 SS-A 抗体の各種測定法による陽性率の相違および臨床的意義について検討した。抗 SS-A 抗体の陽性率は IB が DID、ELISA に比べやや低いものの DID と ELISA に大きな差はみられなかった。現在本邦においては測定法としては ELISA が主流であるが、検査キットにより SS-A を構成する蛋白に対する反応性や、抗体価の設定の違いがあることが明らかとなり、その点を勘案しながら診断に対応することが必要であることが示唆された。

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)を引き起こす因子としての抗 SS-A 抗体およびその他自己抗体の意義を検討した。さらに、抗 SS-A 抗体の測定法による反応性や抗体価の相違、その臨床的意義について検討した。

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、抗 SS-A 抗体陽性の CHB 発症母体と非発症母体における抗 SS-A 抗体の特異性および抗体価、さらに他の自己抗体の関連性について検討した。各母体における抗体価との関連については χ^2 検定およびマン・ホイットニー-U 検定で検討した。また抗 SS-A 抗体の DID による検出については MBL 社の ENA-2 テスト、ELISA については MBL 社の MESACUP-2 およびファディア社のユニキャップエリアを用い DID と ELISA を中心とする抗 SS-A 抗体の測定系の相違と臨床的有用性について比較検討した。

C. 研究結果

平成 22 年度に検討した抗 SS-A 抗体陽性母体 194 例（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：21、大阪母子健康医療総合センター：85）では 19 例（9.8%）で CHB がみられた。

ELISA にて 60kD および 52kD・SS-A の各蛋白への特異性について解析可能な母体 110 例（CHB 発症群：11 例、CHB 非発症群：100 例）について検討したところ、抗 60kD および抗 52kD SS-A 抗体ともに CHB 発症母体にて非発症母体に比して抗体価は高い傾向にあった。さらに、CHB 発症母体では 11 例全例で 60kD および 52kD 両者陽性であったのに対し、非発症母体では 100 例中 65 例と非発症群で有意に陽性率は低いことがわかった ($p=0.039$)。また発症群では DID で 32 倍以上、ELISA では 1600(U/ml)以上の高抗体価であった症例の割合が、非発症群に比較して有意に高かった (83.3% vs 43.8%, $P=0.0017$)。

これらを踏まえ平成 23 年度までに各施設より報告された抗 SS-A 抗体陽性母体 708 例（国立成育医療研究センター：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）について再検討したところ、46 例（6.5%）で CHB がみられ、DID の抗体価の中央値が CHB 発症母体で 64 倍であったのに対し、非発症母体では 16 倍と CHB 発症母体で有意に高いことが確認された ($p=0.003$, 図 1)。ELISA においても CHB 発症母体の抗体価の中央値が 138.8 U/ml と非発症母体の中央値 (117.9 U/ml) に比し高く、有意差を持って CHB 発症母体で抗体価が高値となっていた ($p<0.0001$, 図 2)。

DID および ELISA 双方で抗 SS-A 抗体が陽性と確認されている母体 57 名について各抗体価の関連を検討したところ、低抗体価においても発症はみられたが全体として二つの異なる測定系にて CHB 発症では抗体価が高い傾向が示された。また、抗 SS-A 抗体が陽性と判明した時期については、CHB 発症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 名で、抗体価を見ると DID については共に中央値が 64 倍と不変であったが、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)。同時に測定した他の自己抗体の検討では、主として Speckled 型の抗核抗体が検出され、各特異抗体では抗 SS-B、抗 DNA、抗 Sm、抗 U1-RNP および抗リン脂質抗体に加え RF などが検出されていたが特に CHB 発症との相関は認められなかった。

平成 24 年度の DID と各種 ELISA 法(MESACUP-2 およびユニキャップエリア)の比較検討ではその陽性率はそれぞれ 64.7%, 70.6%, 60.3%と大きな差はみられなかった(図 4)。また、DID 陽性に対する ELISA での一致率は MESACUP-2 が 93%、ユニキャップエリアで 94%であった(図 4)。DID 陰性で、60kD および 52kD 蛋白両者の測定が可能なユニキャップエリアで陽性の 4 血清について、それぞれの抗原に対する反応を特異的に検出可能な ELISA で解析したとこ

ろ、2 血清については 52kD 蛋白にのみ反応することが確認された(図 5)。

D. 考察

CHB 発症母体については DID、ELISA 両者共に非発症母体に比し抗体価が高い傾向にあった。発症に結びつく DID のカットオフ値については 32 倍が示唆されたが、ELISA では測定法により抗体価が異なり一定の基準値を設定することは困難と思われた。また、上述の様に確かに抗体との相関はみられるものの、低力価の抗体価を示す症例における発症も認められ、発症の予測には他の因子も含めたさらなる検討が必要と思われた。

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るこたがわかった。発症に関与する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、CHB 発症例では無症状で経過していた場合にも妊娠前に抗 SS-A 抗体が高力価で検出されている症例も認め、CHB 発症リスクの評価のために本抗体をスクリーニングすることが有用であることが示唆された。

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

図 1

CHB(+)母体と(-)母体での抗SS-A抗体の抗体価
～ DID ～

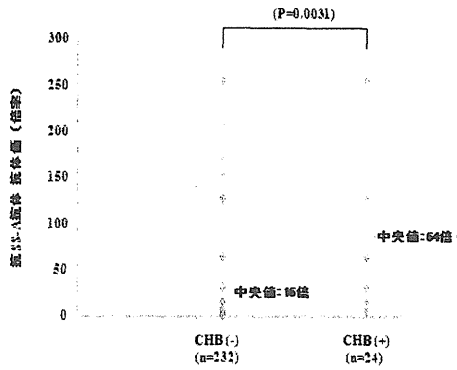


図 2

CHB(+)母体と(-)母体での抗SS-A抗体の抗体価
～ ELISA ～

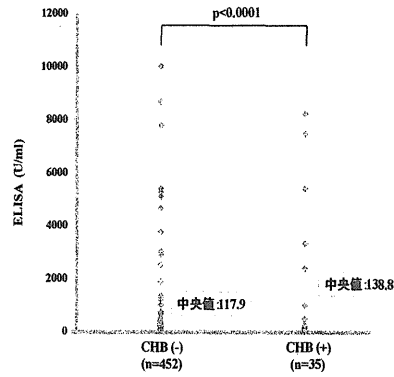


図 3

抗SS-A抗体陽性判明時期での検討: CHB(+)母体
～ ELISA ～

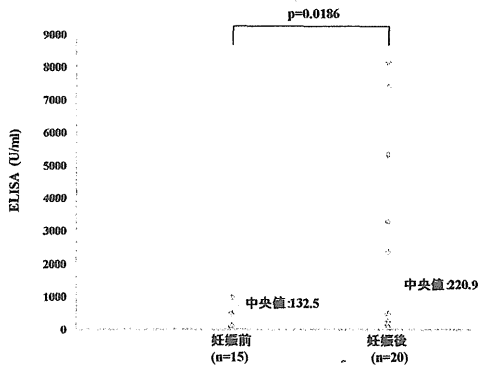


図 4

各検査法による陽性率とDIDとの判定一致率

<各検査法による陽性率>

- DID . . . 64.7%
- MESACUP-2 . . . 70.6%
- ユニキャップエリア . . . 60.3%

<DIDとの一致率>

	Number of patients	MESACUP-2			エリア		
		(+)	(±)	(-)	(+)	(±)	(-)
DID (+)	44	41	2	1	44	0	0
DID (-)	24	0	2	22	1	0	20
		一致率: 93%			一致率: 94%		

高崎芳成 医学と薬学: 59(2); 263-270, 2008

図 5

DID陰性・エリア陽性患者の検討

Patients No.	DID	MESACUP-2		エリア		SS-A/52kD		SS-A/60kD	
		Index	判定	U/ml	判定	U/ml	判定	U/ml	判定
1	-	4	-	1740	+	2342	+	1	-
2	-	5	-	63	+	111	+	1	-
3	-	20	±	36	+	30	+	23	+
4	-	19	±	18	+	8	±	17	+

* MESACUP-2の判定基準(Index); (-): <10, (±): 10 ≤ - <30, (+): 30 ≤

** エリアの判定基準(U/ml); (-): <7, (±): 7 ≤ - <10, (+): 10 <

高崎芳成 医学と薬学: 59(2); 263-270, 2008

抗 SS-A 抗体合併妊娠における先天性心ブロックの発症：
リスク因子と予防因子に関する研究

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
野間久史 統計数理研究所 助教

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。本研究班では、「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」を実施した。全国調査で得られた情報をもとに、平成 22 年度は本研究班班員の所属施設から集積された 194 例の抗 SS-A 抗体合併妊娠に関して、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。平成 23 年度は、全国の施設から集積された 668 例の抗 SS-A 抗体合併妊娠について解析を行った。しかしながら、668 例の解析には、CHB 発症例に関しては妊娠後 CHB 発症前に抗 SS-A 抗体陽性が判明した症例も含まれていた。CHB 発症例のうち、妊娠前に抗 SS-A 抗体陽性が判明していた群と、妊娠後 CHB 発症前に抗 SS-A 抗体陽性が判明した群では、母体の臨床像および治療歴は大きく異なっていた。したがって、平成 24 年度は、妊娠前に抗 SS-A 抗体陽性が判明していた 635 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。単変量解析、多変量解析の結果から、妊娠判明前のステロイド投与、抗 SS-A 抗体高力価（DID32 倍相当以上）は、CHB 発症の独立したリスク因子であり、妊娠判明後妊娠 16 週以前のプレドニゾン（PSL）換算 10 mg/日以上ステロイド投与は、独立した予防因子であることが示された。妊娠判明前のステロイド投与に関しては、妊娠判明前からのステロイド継続投与は CHB 発症のリスクに影響せず、妊娠判明前からの PSL 換算 10 mg/日以上投与は CHB 発症のリスクを低下させる傾向が認められた。したがって、妊娠判明前からステロイド投与下で管理されていた症例は、妊娠後もそのままステロイド投与を継続して管理すれば CHB 発症のリスクは上昇しない可能性が示された。

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。本研究班では、「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」を実施した。本研究では、全国調査で集積された症例の解析を行い、CHB 発症に関するリスク因子と予防因子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. 解析対象例の抽出

平成 22 年度は、本研究班班員の所属施設から集積された 194 例（CHB 発症例 19 例、CHB 非発症例 175 例）を対象とした。

平成 23 年度は、全国の施設から集積された 668 例（CHB 発症例 36 例、CHB 非発症例 632 例）を対象とした。しかしながら、668 例の解析には、CHB 発症例に関しては妊娠後 CHB 発症前に抗 SS-A 抗体陽性が判明した症例も含まれていた。CHB 発症例のうち、妊娠前に抗 SS-A 抗体陽性が判明していた群と、妊娠後 CHB 発症前に抗 SS-A 抗体陽性が判明した群では、母体の臨床像および治療歴は大きく異なっていた。

したがって、平成 24 年度は、妊娠前に抗 SS-A 抗体陽性が判明していた症例のみを対象とすることにした。全症例 732 例（CHB 発症例 50 例、CHB 非発症例 679 例、CHB 不明 3 例）中、CHB 不明 3 例と CHB 発症のリスクであることがすでに明らかとされている CHB 既往例 28 例（CHB 発症例 3 例、CHB 非発症例 25 例）をまず除外した。CHB 不明 3 例と CHB 既往例 28 例を除外した 701 例から、妊娠判明後に抗 SS-A 抗体陽性が判明した 65 例（CHB 発症例 31 例、CHB 非発症例 34 例）、および DID 法による抗 SS-A 抗体が±かつ ELISA 法の結果が不明の 1 例（CHB 非発症例）を除外した。その結果 635 例（＝732－3－28－65－1）が解析対象となり、う

ち CHB 発症例は 16 例、CHB 非発症例は 619 例であった（図 1）。なお、妊娠判明後に抗 SS-A 抗体陽性が判明した CHB 発症例 31 例のうち、14 例は CHB 発症後に抗 SS-A 抗体陽性が判明（CHB 発症を契機に抗 SS-A 抗体陽性が判明）、1 例は CHB 発症前に抗 SS-A 抗体陽性が判明、残り 16 例は詳細不明であった（図 1）。

以下は平成 24 年度に行った 635 例（CHB 発症例 16 例、CHB 非発症例 619 例）を対象とした解析に関して記載する。

2. CHB 発症例と CHB 非発症例の背景要因の比較

前述の 635 例に関して、母体の出産時年齢、出産歴、診断の状況、臨床症状、治療内容、抗 SS-A 抗体価を CHB 発症例 16 例と CHB 非発症例 619 例の 2 群間で比較した。

抗 SS-A 抗体価に関しては、本研究班班員の穴見らの報告（Mod Rheumatol. 2012, in press）、および宮野らの報告（臨床リウマチ, 24:2012）をもとに、以下のように層別化した。

- ・DID32 倍以上の症例は高力価、32 倍未満は低力価

- ・DID の力価不明の場合、ELISA が DID32 倍相当値以上の場合高力価（これに該当するのは 1 例のみ、TFB で 2500U/ml）、DID32 倍相当値未満の場合低力価

その結果、635 例の抗 SS-A 抗体価は、高力価 114 例（CHB 発症例 6 例、CHB 非発症例 108 例）、低力価 506 例（CHB 発症例 10 例、CHB 非発症例 496 例）、不明 15 例（CHB 非発症例 15 例）に層別化された。

3. 単変量解析による CHB 発症のリスク因子の同定

635 例に関して、母体の出産時年齢、出産歴、診断の状況、臨床症状、治療内容、抗 SS-A 抗体価と CHB 発症のリスクについて単変量解析を行い、ロジスティック回帰によるオッズ比の推定値と 95%信頼区間、P 値を算出した。

4. 多変量解析による CHB 発症のリスク因子

の同定

CHB 発症を目的変数、母体の出産時年齢、出産歴、膠原病の診断、臨床症状、妊娠判明前のステロイド投与、妊娠判明前からのステロイド継続投与、妊娠判明後妊娠 16 週以前にプレドニゾロン (PSL) 換算 10 mg/日以上投与、抗 SS-A 抗体価を説明変数として、多重ロジスティック回帰分析を行い、オッズ比の推定値と 95%信頼区間、P 値を算出した。

C. 研究結果

1. 解析対象例の抽出

前述のように、最終的に 635 例 (=732-3-28-65-1) が解析対象となり、うち CHB 発症例は 16 例、CHB 非発症例は 619 例であった (図 1)。

2. CHB 発症例と CHB 非発症例の背景要因の比較

母体の出産時年齢、出産歴、診断の状況、臨床症状に関しては、CHB 発症例 16 例と CHB 非発症例 619 例の 2 群間で有意な差は認められなかった (表 1)。一方で、治療内容に関しては、妊娠判明後妊娠 16 週以前に PSL 換算 10mg/日以上投与の頻度は、CHB 発症例で有意に低値であった ($P<0.05$) (表 2)。また、妊娠判明前のステロイド投与の頻度は、CHB 発症例で高い傾向であり ($P=0.059$)、妊娠判明前からの PSL 換算 10 mg/日以上投与の頻度は、CHB 発症例で低い傾向 ($P=0.053$) であった (表 2)。

3. 単変量解析による CHB 発症のリスク因子の同定

母体の出産時年齢、出産歴、診断の状況、臨床症状に関しては、CHB 発症のリスクを有意に上昇または低下させる因子は同定されなかった (表 3)。一方で、治療内容に関しては、妊娠判明前のステロイド投与は、CHB 発症のリスクを有意に上昇させた (オッズ比の推定値 3.657、 $P=0.045$) (表 4)。妊娠判明後妊娠 16 週以前に PSL 換算 10mg/日以上投与は、CHB 発症のリスクを有意に低下させた (オッズ比の推定値 0.165、 $P=0.024$) (表 4)。妊娠判明前からの PSL

換算 10 mg/日以上投与も CHB 発症のリスクを低下させる可能性が示唆されたが、統計学的に有意ではなかった (オッズ比の推定値 0.127、 $P=0.053$) (表 4)。また、抗 SS-A 抗体高力価 (DID32 倍相当以上) は、CHB 発症のリスクを上昇させる可能性が示唆されたが、統計学的に有意ではなかった (オッズ比の推定値 2.756、 $P=0.055$) (表 4)。

単変量解析の結果からは、CHB 発症のリスク因子として妊娠判明前のステロイド投与、予防因子として妊娠判明後妊娠 16 週以前に PSL 換算 10mg/日以上投与が同定された。また、妊娠判明前からの PSL 換算 10 mg/日以上投与は CHB 発症の予防因子、抗 SS-A 抗体高力価 (DID32 倍相当以上) は CHB 発症のリスク因子となりえる可能性が示唆された。

4. 多変量解析による CHB 発症のリスク因子の同定

母体の出産時年齢、出産歴、膠原病の診断、臨床症状、妊娠判明前のステロイド投与、抗 SS-A 抗体価を説明変数とした場合、妊娠判明前のステロイド投与あり (オッズ比の推定値 4.173、 $P=0.040$)、抗 SS-A 抗体高力価 (DID32 倍相当以上) (オッズ比の推定値 3.418、 $P=0.025$) が独立した CHB 発症のリスク因子として抽出された (表 5)。

また、母体の出産時年齢、出産歴、膠原病の診断、臨床症状、妊娠判明前からのステロイド継続投与、抗 SS-A 抗体価を説明変数とした場合には、抗 SS-A 抗体高力価 (オッズ比の推定値 2.790、 $P=0.057$) が CHB 発症のリスク因子となる可能性が示唆されたが、統計学的に有意ではなかった。妊娠判明前からのステロイド継続投与あり (オッズ比の推定値 1.014、 $P=0.980$) は CHB 発症のリスクに影響を与えなかった (表 6)。

母体の出産時年齢、出産歴、妊娠判明後妊娠 16 週以前に PSL 換算 10 mg/日以上投与、抗 SS-A 抗体価を説明変数とした場合には、妊娠判明後妊娠 16 週以前に PSL 換算 10 mg/日以上投与あり (オッズ比の推定値 0.140、 $P=0.016$) は独立した CHB 発症の予防因子、抗 SS-A 抗体高力価 (オッズ比の推定値 4.652、 $P=0.030$) は独立した CHB 発症のり

スク因子として抽出された (表 7)。

D. 考察

本研究の単変量解析、多変量解析の結果から、母体の出産時年齢、出産歴、診断の状況、臨床症状は、CHB 発症のリスクと有意な関連は認められなかった。

一方で、母体に対する治療に関しては、単変量解析の結果、妊娠判明前のステロイド投与 (オッズ比の推定値 3.657、 $P=0.045$) (表 4) は、CHB 発症のリスクを有意に上昇させ、妊娠判明後妊娠 16 週以前に PSL 換算 10mg/日以上投与 (オッズ比の推定値 0.165、 $P=0.024$) (表 4) は、CHB 発症のリスクを有意に低下させた。多変量解析においても同様に、妊娠判明前のステロイド投与 (オッズ比の推定値 4.173、 $P=0.040$) (表 5) は、CHB 発症のリスクを有意に上昇させ、妊娠判明後妊娠 16 週以前に PSL 換算 10 mg/日以上投与 (オッズ比の推定値 0.140、 $P=0.016$) (表 7) は、CHB 発症のリスクを有意に低下させた。

妊娠判明前のステロイド投与は、CHB 発症のリスクを有意に上昇させたが、妊娠判明前からのステロイド継続投与 (単変量解析のオッズ比の推定値 1.209、 $P=0.710$ 、多変量解析のオッズ比の推定値 1.014、 $P=0.980$) (表 4、表 6) は、CHB 発症のリスクに影響しなかった。妊娠判明前からの PSL 換算 10 mg/日以上投与 (単変量解析のオッズ比の推定値 0.127、 $P=0.053$) (表 4) は、CHB 発症のリスクを低下させる傾向が示された。

以上の結果から、妊娠判明前から抗 SS-A 抗体陽性が判明し、ステロイド投与下で管理されていた症例は、妊娠後もそのままステロイド投与を継続して管理すれば CHB 発症のリスクは上昇しない可能性が示された。一方、妊娠前にステロイドを中止したり、無理な減量を行うと、CHB 発症のリスクが上昇する可能性が考えられた。妊娠前にステロイド投与を受けていなかった症例に関しては、妊娠判明後妊娠 16 週までに PSL 換算 10 mg/日以上ステロイド投与を行うと、CHB 発症のリスクが低下する可能性が示された。

さらに、抗 SS-A 抗体価に関しては、高力価陽性 (DID32 倍相当以上) は、多変量解析の結果から、CHB 発症の独立したリスク因子であることが示された。

E. 結論

妊娠判明前のステロイド投与、抗 SS-A 抗体高力価 (DID32 倍相当以上) は、CHB 発症の独立したリスク因子であり、妊娠判明後妊娠 16 週以前の PSL 換算 10 mg/日以上ステロイド投与は、CHB 発症の独立した予防因子であることが示された。

妊娠判明前のステロイド投与に関しては、妊娠判明前からのステロイド継続投与は CHB 発症のリスクに影響せず、妊娠判明前からの PSL 換算 10 mg/日以上投与は CHB 発症のリスクを低下させる傾向が認められた。したがって、妊娠判明前からステロイド投与下で管理されていた症例は、妊娠後もそのままステロイド投与を継続して管理すれば CHB 発症のリスクは上昇しない可能性が示された。

F. 研究発表

1. Umeda N, Matsumoto I, Ito I, Kawasaki A, Tanaka Y, Inoue A, Tanaka Y, Tsuboi H, Suzuki T, Hayashi T, Ito S, Tsuchiya N, Sumida T: Anti-citrullinated glucose-6-phosphate isomerase peptide antibodies in patients with rheumatoid arthritis are associated with HLA-DRB1 shared epitope alleles and disease activity. Clin Exp Immunol (in press).

2. Anami A, Fukushima K, Takasaki Y, Sumida T, Waguri M, Murashima A, Wake N: The predictive value of SS-A antibody titration in pregnant women with fetal congenital heart block. Mod Rheumatol (in press).

3. Iizuka M, Tsuboi H, Matsuo N, Kondo Y, Asashima H, Matsui M, Matsumoto I, Sumida T: The crucial roles of IFN-g in the development of M3 muscarinic acetylcholine receptor induced Sjogren's syndrome-like sialadenitis. Mod Rheumatol (in press).

4. Sumida T, Tsuboi H, Iizuka M, Asashima H, Matsumoto I: Anti-M3 muscarinic acetylcholine receptor antibodies in patients with Sjogren's syndrome. Mod Rheumatol (in press).

5. Tsuboi H, Hagiwara S, Asashima H, Umehara H, Kawakami A, Nakamura H, Sano H, Tsubota K, Ogawa Y, Takamura E, Saito I,