

- Inoue H, Nakamura S, Moriyama M, Takeuchi T, Tanaka Y, Hirata S, Mimori T, Matsumoto I, Sumida T: Validation of different sets of criteria for the diagnosis of Sjogren's syndrome in Japanese patients. *Mod Rheumatol* (in press).
6. Horikoshi M, Goto D, Seiji Segawa, Yohei Yoshiga, Keiichi Iwanami, Asuka Inoue, Yuki Tanaka, Matsumoto I, Sumida T: Activation of invariant NKT cells with glycolipid ligand α -galactosylceramide ameliorates glucose-6-phosphate isomerase peptide-induced arthritis. *PLoS One*;7(12):e51215,2012.
7. Sumida T, Iizuka M, Asashima H, Tsuboi H, Matsumoto I: Pathogenic role of anti-M3muscarinic acetylcholine receptor immune response in Sjogren's syndrome. *Presse Med*;41(9 Pt 2):e461-6,2012.
8. Inoue A, Matsumoto I, Tanaka Y, Umeda N, Tanaka Y, Mihara M, Takahashi S, Sumida T: TIARP (TNFAIP9) deficiency leads to arthritis via IL-6 overproduction with enhanced NF- κ B, STAT3 signaling and dysregulated apoptosis of macrophages. *Arthritis Rheum*;64(12):3877-85,2012.
9. Tsuboi H, Matsuo N, Iizuka M, Tsuzuki S, Kondo Y, Tanaka A, Moriyama M, Matsumoto I, Nakamura S, Sumida T: Analysis of IgG4 class switch-related molecules in IgG4-related disease. *Arthritis Res Ther*;14(4):R171,2012.
10. Hashizume M, Yoshida H, Tanaka K, Suzuki M, Matsumoto I, Sumida T, Mihira M: Interleukine-6 regulates anti-arthritic effect of methotrexate via the reduction of SLC19A1 expression in mouse arthritis model. *Arthritis Res. Ther*;14(2):R96,2012.
11. 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, Ohara H: Comprehensive Diagnostic Criteria (CDC criteria) for IgG4-related disease (IgG4-RD),2011. *Mod Rheumatol*;22:21-30,2012.
12. Tanaka Y, Matsumoto I, Iwanami K, Inoue A, Umeda N, Tanaka Y, Sugihara M, Hayashi T, Ito S, Sumida T: Six-transmembrane epithelial antigen of prostate4 (STEAP4) is expressed on monocytes/neutrophils, and is regulated by TNF antagonist in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*;30(1):99-102,2012.
13. Tsuboi H, Nakamura Y, Iizuka M, Matsuo N, Matsumoto I, Sumida T: Generation and functional analysis of monoclonal antibodies against the second extracellular loop of human M3 muscarinic acetylcholine receptor. *Mod Rheumatol*;22(2):264-271,2012.
14. Kondo Y, Iizuka M, Wakamatsu E, Yao Z, Tahara M, Tsuboi H, Sugihara M, Hayashi T, Yoh K, Takahashi S, Matsumoto I, Sumida T: Overexpression of T-bet gene regulates murine autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum*;64:162-172,2012.
15. 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, Sumida T: Six-transmembrane epithelial antigen of prostate4 (STEAP4) is TNF α -induced protein that regulates IL-6, IL-8, and cell proliferation in synovium from patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*;22:128-136,2012.
16. 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, Yamamoto K A genome-wide association study identified AFF1 as a susceptibility locus for systemic lupus erythematosus in Japanese. *PLoS Genet*;8(1): e1002455,2012.
17. Koga M, Kawasaki A, Ito I, Furuya T, Ohashi J, Kyogoku C, Ito S, Hayashi T, Matsumoto I, Kusaoi M, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Tsuchiya N: Cumulative Association of Eight Susceptibility Genes with Systemic Lupus Erythematosus in a Japanese Female Population. *J Hum Genet*;56:503-507,2011.
18. Kawasaki A, Furukawa H, Kondo Y, Ito S, Hayashi T, Kusaoi M, Matsumoto I, Tohma S, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Tsuchiya N: Toll-like receptor 7 (TLR7) SNPs in the 3' untranslated region and intron additively contribute to susceptibility to systemic lupus erythematosus in a Japanese female population. *Arthritis Res Ther*;13(2):R41,2011.
19. Yoshiga Y, Goto D, Segawa S, Horikoshi M, Hayashi T, Matsumoto I, Ito S, Taniguchi S, Sumida T: Activation of natural killer T cells by α -carba-GalCer (RCAl-56), a novel synthetic glycolipid ligand, suppresses murine collagen-induced arthritis. *Clin Exp Immunol* ;164(2):236-247,2011.

20. Segawa S, Goto D, Yoshiga Y, Horikoshi M, Sugihara M, Hayashi T, Chino Y, Matsumoto I, Ito S, Sumida T: Involvement of NK 1.1-Positive $\gamma\delta$ T Cells in Interleukin-18 Plus Interleukin-2-Induced Interstitial Lung Disease. *Am J Res Cell Mol Biol*;45(3):659-666,2011.
21. Tsuboi H, Wakamatsu E, Iizuka M, Nakamura Y, Sugihara M, Suzuki T, Ogishima H, Hayashi T, Goto D, Ito S, Matsumoto I, Sumida T: Importance of serine727 phosphorylated STAT1 in IFN γ -induced signaling and apoptosis of human salivary gland cells. *Int J Rheum Dis*;14:86-91,2011.
22. Hikami K, Kawasaki A, Ito I, Koga M, Ito S, Hayashi T, Matsumoto I, Tsutsumi A, Kusaoi M, Takasaki Y, Hashimoto H, Arinami T, Sumida T, Tsuchiya N: Association of a functional polymorphism in the 3' untranslated region of SPI1 with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*;63:755-763,2011.
23. Kawasaki A, Ito S, Furukawa H, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Kusaoi M, Ohashi J, Graham R R, Matsuta K, Behrens T W, Tohma S, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Tsuchiya N: Association of TNFAIP3 interacting protein 1, TNIP1 with systemic lupus erythematosus in a Japanese population : a case-control association study. *Arthritis Res Ther* ;12:R174,2010.
24. Iizuka M, Wakamatsu E, Tsuboi H, Nakamura Y, Hayashi T, Matsui M, Goto D, Ito S, Matsumoto I, Sumida T: Pathogenic role of immune response to M3 muscarinic acetylcholine receptor in Sjogren's syndrome-like sialoadenitis. *J Autoimmunity*;35:383-389,2010.
25. Shen N, Fu Q, Deng Y, Qian X, Zhao J, Kaufman KM, Wu YL, Yu CY, Tang Y, Chen JY, Yang W, Wong M, Kawasaki A, Tsuchiya N, Sumida T, Kawaguchi Y, Howe HS, Mok MY, Bang SY, Liu FL, Chang DM, Takasaki Y, Hashimoto H, Harley JB, Guthridge JM, Grossman JM, Cantor RM, Song YW, Bae SC, Chen S, Hahn BH, Lau YL, Tsao BP: Gender Specific Association of X-linked TLR7 with Male Systemic Lupus Erythematosus. *PNAS*;107(36):15838-15843,2010.
26. Sumida T, Tsuboi H, Iizuka M, Nakamura Y, Matsumoto I: Functional role of M3 muscarinic acetylcholine receptor (M3R) reactive T cells and anti-M3R autoantibodies in patients with Sjogren's syndrome. *Autoimmun Rev*;9:615-617,2010.
27. Tashiro T, Nakagawa R, Inoue S, Omori-Miyake M, Chiba T, Fujii S, Shimizu K, Mori K, Yoshiga Y, Sumida T, Watarai H, Taniguchi M: Induction of Th1-biased cytokine production by α -carba-GalCer, a neoglycolipid ligand for natural killer T cells. *Int Immunol*;22(4):319-328,2010.
28. Ito I, Kawasaki A, Ito S, Kondo Y, Sugihara M, Horikoshi M, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Tsutsumi A, Takasaki Y, Hashimoto H, Matsuta K, Sumida T, Tsuchiya N: Replication of association between FAM167A(C8orf13)-BLK region and rheumatoid arthritis in a Japanese population. *Ann Rheum Dis*;69(5):936-397,2010.
29. Segawa S, Goto D, Yoshiga Y, Sugihara M, Hayashi T, Chino Y, Matsumoto I, Ito S, Sumida T: Inhibition of transforming growth factor- β signaling attenuates IL-18 plus IL-2-induced interstitial lung disease in mice. *Clin Exp Immunol*;160:394-402,2010.

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

なし

表6 多変量解析(説明変数:母体の出産時年齢、出産歴、膠原病の診断、臨床症状、妊娠判明前からのステロイド継続投与、抗SS-A抗体価)(N=588)

	オッズ比の推定値	95%信頼区間	P値
出産時年齢	0.917	0.811, 1.036	0.164
出産歴	1.068	0.374, 3.055	0.902
膠原病の診断	1.074	0.201, 5.746	0.934
臨床症状	1.618	0.322, 7.136	0.559
妊娠判明前からのステロイド継続投与	1.014	0.351, 2.925	0.980
抗SS-A抗体高力価	2.790	0.971, 8.016	0.057

表7 多変量解析(説明変数: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10mg/日以上投与、抗SS-A抗体価)(N=347)

	オッズ比の推定値	95%信頼区間	P値
出産時年齢	0.853	0.716, 1.017	0.077
出産歴	1.475	0.356, 6.110	0.592
妊娠16週以前にPSL換算10mg/日以上投与	0.140	0.028, 0.698	0.016
抗SS-A抗体高力価	4.652	1.163, 18.613	0.030

厚生労働科学研究費補助金（不育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）
総合分担研究報告書

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

研究分担者

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

研究協力者

福嶋恒太郎 九州大学病院 総合周産期母子医療センター 講師
藤田 恭之 同 助教
湯元 康夫 同 助教
穴見 愛 九州大学病院 産科婦人科 特任助教

研究要旨：抗 SS-A 抗体陽性妊婦は年間 1 万例と推測されるが、その児に心ブロックが発症する頻度は 1%と稀で、単施設での経験に基づく研究は不可能であり、臨床現場から診療指針の作成が望まれてきた。本研究は、児に不可逆的な障害を残す可能性の高い抗 SS-A 抗体による新生児ループス(特に心ブロック)を対象とし、経験の多い施設の内科医、産科医、小児科医が共同で研究し、母体ならびに胎児の管理に関する指針を導き出すことを目的とし、症例の集積している施設を中心に、どのような母体から新生児ループス(心ブロック)が発症するか、心ブロックの診断・治療はどのように行われているかについて、産科的視点から検討を加えた。平成 22 年度は、新生児ループス(心ブロック)発症のリスク評価について二重免疫拡散法(DID 法)による抗体価ならびにステロイド投与量との Receiver Operating Characteristic Curve の作成、抗体価 32 倍以上を陽性としてステロイド投与量の有無を指標とし、多重ロジスティック解析により児罹病の Odds 比を算出した。その結果、1) 新生児ループス発症を Outcome とした場合、抗体価(DID 法)は AUC 0.75 と比較的高い The area under ROC curve と精度(感度 96%、特異度 53%)を有していた。2) 抗体価(DID 法)32 倍をカットオフとした多変量解析では、抗体価(DID 法)が 32 倍以上であること、任意の時期にステロイド投与を受けていないことは、それぞれ独立した新生児ループス発症の危険因子であった。さらに、児の心ブロック発症を機に母体の抗 SS-A 抗体陽性が判明した症例が 6%存在していた。これらの症例をいかにピックアップするかという課題は残されており、今後の検討を要すると考えられた。平成 23 年度はさらに集積された症例データ(643 症例)を用いて DID 法と ELISA 法での抗 SS-A 抗体価と心ブロック発症の ROC 曲線の作成し、カットオフ値の設定の可否について検討を行った。その結果、抗体価と心ブロックの発症においてカットオフ値が設定できる可能性が示唆された。平成 24 年度は、これまでの検討結果を臨床に還元できるよう、ガイドライン形式で抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠に関する管理指針の原案を作成した。

A. 研究目的

母体の自己抗体が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(診断・治療)の指針を作成することが本研究の目的である。この目的に沿い、平成 22 年度は初年度としてまず産科的に母体の妊娠前ならびに妊娠中の病状と児の罹病との関与について検討を行い、平成 23 年度は症例数を増やし、抗 SS-A 抗体価に関する検討を加えた。平成 24 年度は抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠中の管理(診断・治療)の指針案を作成することとした。

B. 研究方法

1, 母体の妊娠前ならびに妊娠中の病状と児の罹病との関連についての産科的視点からの検討

対象は 5 施設(国立成育医療研究センター、大阪母子保健総合医療センター、順天堂大学病院、筑波大学病院、九州大学病院)における抗 SS-A 抗体陽性妊婦例 194 症例とした。抗 SS-A 抗体陽性妊婦例 194 例のうち、妊娠 15 週に最も近い時期の抗体価(二重免疫拡散法(DID 法))の利用可能な 170 例、ステロイド投与時期を妊娠前、妊娠初期とした場合のそれぞれ 71 例、81 例について、抗体価およびステロイド最大投与量と新生児ループス(NLE)および心ブロック(CHB)の発症の有無に対して Receiver Operating Characteristic Curve (ROC 曲線)で検討した。その ROC 曲線から、抗体価 32 倍をカットオフと設定し、カットオフ値を設定できなかったステロイド投与量につ

いては投与の有無を指標とし、多重ロジスティック解析を行った。

2, 母体の抗 SS-A 抗体価とステロイド治療と児の罹病についての検討

さらに対象症例を増やし、研究者施設 5 施設(国立成育医療研究センター、大阪母子保健総合医療センター、順天堂大学病院、筑波大学病院、九州大学病院)における抗 SS-A 抗体陽性妊婦例 214 症例に、他施設からの抗 SS-A 抗体陽性妊婦例 449 症例を加えた 643 例を対象とした。抗 SS-A 抗体陽性妊婦例 643 例のうち、二重免疫拡散法(DID 法)での抗体価が利用可能な 231 例、employed enzyme-linked immunosorbent assay (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。

3, 抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠に関する管理指針(案)の作成

最終的に班会議での検討内容を臨床に還元できるようガイドライン形式にまとめ、本研究班全体で作成する管理指針の産科的領域に相当する部分を作成した。Clinical Question とそれに対する Answer を設定し、解説には研究班からの成果や、検討した海外の研究報告等を多く盛り込むように留意した。

なお、本研究は、九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会の承認(承認番号 21-71)を得て行った。

C. 研究結果

1, 母体の妊娠前ならびに妊娠中の病状と児の罹病との関連についての産科的視点からの検討

1) 妊娠 15 週に最も近い時期の抗体価(DID 法)の利用可能な 170 例において、抗体価と NLE 発症の有無に対して ROC 曲線で検討した。ROC 曲線を図表 1 に示す。The area under ROC curve (AUC 値) 0.757 (Moderate Accuracy) と比較的高く、精度は感度 96%、特異度 53%であった。ROC 曲線より抗体価 32 倍をカットオフ値と設定した。

2) 妊娠前後においてステロイド使用していた症例に関して、妊娠前に使用していた症例(71 例)と妊娠初期に使用していた症例(81 例)において、最大ステロイド投与量(プレドニン換算)と NLE 発症の有無に関して、それぞれ ROC 曲線で検討したが、明瞭なカットオフ値の設定は不能であった(図表 2)。

3) 妊娠 15 週に最も近い時期の抗体価(DID 法)の利用可能な 170 例において、抗体価と CHB 発症の有無に対して ROC 曲線で検討した。ROC 曲線を図表 3 に示す。AUC 値 0.721 (Moderate Accuracy) と比較的高く、感度 87%、特異度 53%という精度であった。ROC 曲線より抗体価 32 倍をカットオフ値と設定した。

4) 妊娠前後においてステロイド使用していた症例に関して、妊娠前に使用していた症例(71 例)と妊娠初期に使用していた症例(81 例)において、最大ステロイド投与量(プレドニン換算)と CHB 発症の有無に関して、それぞれ ROC 曲線で検討したが、明瞭なカットオフ値の設定は不能

であった(図表 4)。

5) 抗体価(DID 法)32 倍をカットオフとした場合の NLE 発症検出効率についての検討を行った(図表 5)。本研究班データベースでの NLE 有病率は 10.5%(15/143)であった。結果 1)に示す通り、本カットオフ値での精度は感度 95.5%、特異度 52.7%、AUC 値 0.757 であった。簡単のため有病率を 10%とした場合の陽性的中度(Positive predictive value: PPV)は 18.32%であった。しかし、抗 SS-A 抗体陽性妊婦、すなわち NLE 有病率 1%の集団において PPV は 2.0%、さらに一般集団(NLE 有病率 0.01%)では、PPV は 0.02%であった。同様に、上記結果より抗体価(DID 法)32 倍をカットオフとした場合の CHB 発症検出効率を検討した(図表 6)。この場合の精度は感度 87.0%、特異度 53%、AUC 値 0.721 であるので、CHB 有病率をおおむね NLE と同様と仮定した場合、本研究班データベースでの PPV は 17.06%であるが、抗 SS-A 抗体陽性妊婦(CHB 有病率 1%)、一般集団(CHB 有病率 0.01%)ではそれぞれ 1.8%、0.02%であった。

6) 抗体価(DID 法)およびステロイド投与の有無を指標とした場合の、多重ロジスティック回帰による NLE 発症危険度について検討した(図表 7)。抗体価(DID 法)32 倍を陽性とした場合の抗体価と任意の時期(妊娠前、妊娠初期)でのステロイド投与を受けていることに関しては、P 値はそれぞれ 0.0006、0.0002 と統計学的に有意であった。また 32 倍以上を陽性とした場合の抗体価と妊娠前にステロイド投与を受けていること、妊娠初期にステロイド投与を受けていることの 3 つの指

標についての多変量解析では抗体価 32 倍以上であることのみ P 値 0.0030 と統計学的に有意であった。

2, 母体の抗 SS-A 抗体価とステロイド治療と児の罹病についての検討

さらに集積された症例をもとに抗 SS-A 抗体価と CHB 発症における ROC 曲線での検討を行った。DID 法での抗体価の利用可能な 231 例において、抗体価と CHB 発症の有無に対して ROC 曲線で検討した。ROC 曲線を図表 8 に示す。AUC 値 0.680 と比較的高く、感度 83%、特異度 48%という精度であった。ROC 曲線より平成 22 年度と同じく抗体価 32 倍をカットオフ値と設定することができた。ELISA 法での抗体価の利用可能な 452 例において、抗体価と CHB 発症の有無に対しての ROC 曲線を図表 9 に示す。この結果、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。

3, 抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠に関する管理指針(案)の作成

これまでの検討結果をもとに、「抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠に関する管理指針(案)」を作成した。(別紙参照)

D. 考察

1, 母体の妊娠前ならびに妊娠中の病状と児の罹病との関与についての産科的視点からの検討

1) 抗 SS-A 抗体陽性妊婦において、NLE 発症を outcome とした場合、妊娠 15 週に最も近い時期の抗体価(DID 法)の ROC 曲線での検討では比較的高い AUC 値 0.750

と精度(感度 96%、特異度 53%)を有していた。

2) 抗 SS-A 抗体陽性妊婦において、CHB 発症を outcome とした場合、DID 法を用いた抗体価の ROC 曲線での検討では平成 22 年度(症例数 170 例)と同様本年度(症例数 231 例)の検討においても、比較的高い AUC 値(0.75/0.68)と精度(感度 87/83%、特異度 53/48%)を有していた。ELISA 法を用いた抗体価の ROC 曲線での検討は、平成 22 年度(症例数 188 例)の結果からはカットオフ値の抽出は不能であったが、本年度症例数が 452 例まで集積された結果、ROC 曲線から抗体価 120~130U/ml 周辺にカットオフ値を設定できる可能性が示唆された。

3) 抗体価(DID 法)32 倍をカットオフ値とした場合の NLE(CHB)発症検出効率に関して検討したところ、抗 SS-A 抗体陽性妊婦に CHB が発症する確率は 1%と稀であるため、陽性的中率は 0.02%であった。よって一般妊婦全員を対象に抗 SS-A 抗体価をスクリーニングし、児の CHB 発症を検出することの効率は低いものと考えられる。

2, 母体の抗 SS-A 抗体価とステロイド治療と児の罹病についての検討

妊娠前、妊娠初期におけるステロイド投与量については、NLE 発症、CHB 発症いずれを outcome とした場合もカットオフ値を設定できなかった。

抗体価(DID 法)32 倍をカットオフと設定した多変量解析の結果から、抗体価(DID 法)が 32 倍であること、任意の時期にステロイド投与を受けていないことは、

独立した NLE 発症の危険因子であると考えられた。

3. 抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠に関する管理指針(案)の作成

「抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠に関する管理指針(案)」において、膠原病専門の内科医の有無、胎児エコーを産科医、小児科医のいずれが担当するかなど各施設により診療状況が異なるため、統一した方針をとることは容易ではない。また確立されたエビデンスが存在するものも少ない。エキスパートオピニオンのレベルのものも含め、現状最善と思われる指針を提案した。

E. 結論

我々の検討により、「抗体価(DID 法)32倍以上であり挙児希望がある症例には、積極的なステロイド(プレドニゾロン)投与を行う」、という診療において比較的抵抗の少ない予防策が存在しうること示唆するものである。しかしながら、现阶段のデータからはステロイド投与時期の「Critical Window」を検討することは困難であり、ステロイド投与の時期と児の罹病についてのさらなる検討が必要であると考えられた。また NLE(CHB)が低有病率であるために検出効率の費用対効果が決して高いものではないことも、検討すべき課題と思われた。また無症候性の抗 SS-A 抗体陽性症例をいかにピックアップするかという課題は未解決であり、今後検討していく必要がある。

ELISA 法に関しても前年の ROC 曲線からはカットオフ値の抽出は不能であった

が、本年度の集積された症例数で再検討することにより、120-130U/ml 周辺にカットオフ値の設定の可能性を示唆する結果が得られた。検査方法の標準化などが今後進めば、よりよいカットオフ値の設定が可能となることも期待できる。

これらの検討結果をもとに「妊娠中あるいは妊娠を希望している、妊娠の可能性のある抗 SS-A 抗体陽性女性」の診療について、主に自施設では診療が難しい施設(1-2 次施設)の医師への一般的な情報提供として、3 次施設に対しては「標準化」を意識するための情報提供を主眼におき、ガイドライン形式で管理指針案を作成した。

この管理指針が機能するためには、内科医・小児科医・産科医の連携が重要となる。膠原病などの診断・治療を通じて抗 SS-A 抗体陽性が妊娠前より判明している場合には、主治医である内科医は妊娠中も当該女性の自己免疫疾患が悪化しないよう適切な治療を継続するとともに、産科医は NLE(CHB)のリスクを認識の上で妊娠管理を行い、CHB の発症が疑われるような状態になった場合には専門の産科医、小児科医がいる施設へ速やかに紹介する必要がある。一方、CHB の発症を契機に母体の抗 SS-A 抗体陽性が判明する場合も少なくなく、そのため、産科医は自己免疫疾患などの症状を有しない女性においても CHB の発症が疑われるような所見を認めた場合には、専門の産科医(もしくは小児科医)、内科医がいる施設へ速やかに紹介する必要がある。さらに、現時点においては CHB の予防方法および治療方法は確立していないが、予後を改善できる可

能性がある保存的治療の選択も踏まえ、専門の産科医、小児科医、内科医が児の出生前より緊密に連携をとり、CHB 児の出生後より適切な治療を行うことができる態勢を整えておくことが重要である。また、この抗 SS-A 抗体陽性妊婦の胎児心拍のスクリーニングを産科医と小児循環器の専門医のいずれかが行うか、それぞれの地域にその専門医のいる施設が存在するのかも検討されなければならない。

今回作成した管理指針は、上記の課題や今後の国内外からの報告を踏まえ改定を重ねて更新していく必要がある。また予防方法や治療方法の確立のためには、抗 SS-A 抗体陽性妊婦に対するステロイド投与の前向き試験が行われることが望まれる。

F. 研究発表

1, 誌上発表

1) 穴見愛、福嶋恒太郎、湯元康夫
和氣徳夫：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。産婦人科の実際 2011; 60, 929-939

2) Anami A, Fukushima K, Takasaki Y, Sumida T, Waguri M, Wake N, Murashima A 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]

2, 学会発表等

1) 穴見愛、湯元康夫、日高庸博、藤田恭之、福嶋恒太郎、和氣徳夫「新生児ル

プス(心ブロック)を発症した抗SS-A抗体陽性妊婦の検討」日本産科婦人科学会学術州会 (平成22年4月、東京都)

2) 穴見愛、湯元康夫、日高庸博、藤田恭之、福嶋恒太郎、和氣徳夫、村島 温子「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」日本周産期・新生児医学会 (平成22年7月、神戸市)

3) Anami A et al. The examination of anti-SS-A antibody positive pregnancy women of fetal CAVB : Global Congress Of Maternal and Infant Health (Sep, 2010 Barcelona)

4) 穴見愛、湯元康夫、福嶋恒太郎、和氣徳夫、村島温子「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」日本周産期・新生児医学会 (平成23年7月、札幌市)

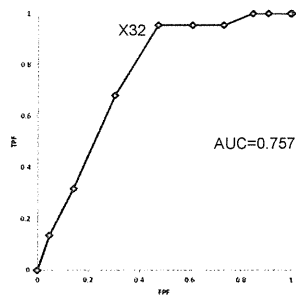
5) 穴見愛、湯元康夫、福嶋恒太郎、和氣徳夫、村島温子「新生児ループス(心ブロック)を発症した抗SS-A抗体陽性妊婦の検討」日本産科婦人科学会学術集会 (平成23年8月、大阪府)

6) 穴見愛、湯元康夫、福嶋恒太郎、和氣徳夫、村島温子「抗SS-A抗体陽性妊婦における ベタメタゾンとプレドニゾロン投与の 胎児心ブロック発症予防効果に関する検討」日本胎児治療学会(平成23年12月、福岡市)

G. 知的所有権の取得状況

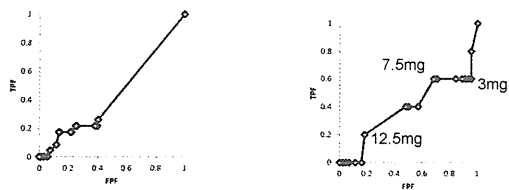
なし

図表1、抗体価 (DID法)とNLE発症 (N=170)



図表1

図表2、最大ステロイド投与量(プレドニン換算)とNLE発症

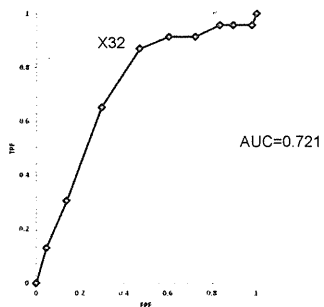


妊娠前 (N=71)

妊娠初期 (N=81)

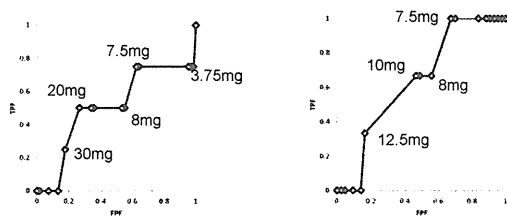
図表2

図表3、抗体価 (DID法)とCHB発症 (N=170)



図表3

図表4、最大ステロイド投与量(プレドニン換算)とCHB発症



妊娠前 (N=71)

妊娠初期 (N=81)

図表4

図表5、DID法32倍をカットオフとした場合の、児NLE発症検出効率

		有病率(%)			PPV	NPV	
		0.01	0.02	100.00	一般集団でのNLE有病率		
感度	95.5%	0.10	0.20	99.99			
特異度	52.7%	1.00	2.00	99.91	SSA抗体陽性者中のNLE有病率		
AUC	0.757	5.00	9.61	99.55			
		10.00	18.32	99.06	本研究班データベースでのNLE有病率		
		15.00	26.27	98.52			
		20.00	33.54	97.91			

図表6、DID法32倍をカットオフとした場合の、児CHB発症検出効率

		有病率(%)			PPV	NPV	
		0.01	0.02	100.00	一般集団でのCHB有病率		
感度	87.0%	0.10	0.18	99.98			
特異度	53.0%	1.00	1.84	99.75	SSA抗体陽性者中のCHB有病率		
AUC	0.721	5.00	8.88	98.73			
		10.00	17.06	97.35	本研究班データベースでのCHB有病率		
		15.00	24.62	95.85			
		20.00	31.64	94.22			

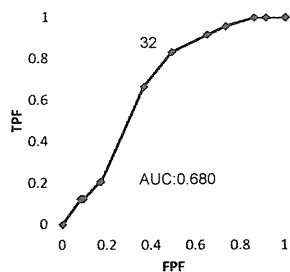
図表5

図表7、多重ロジスティック回帰

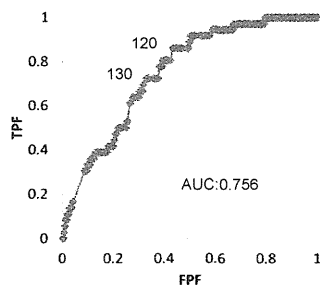
	オッズ比	95%信頼区間		P 値
抗体価(32倍以上を陽性)	14.71	3.14	68.85	0.0006
ステロイド投与(有り) (任意の時期)	0.14	0.05	0.40	0.0002
N=170				
	オッズ比	95%信頼区間		P 値
抗体価(32倍以上を陽性)	9.70	2.17	43.42	0.0030
妊娠前のステロイド投与	1.46	0.46	4.68	0.5236
妊娠初期のステロイド投与	0.39	0.11	1.36	0.1403
N=170				

図表6

図表8、抗体価(DID法)とCHB発症におけるROC曲線での検討
(n=231)



図表9、抗体価(ELISA法)とCHB発症におけるROC曲線での検討
(n=452)



抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠に関するガイドライン（案）

CQ1 抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠における児のリスクと、ハイリスク例は？

- 出生児の約 1～5%に新生児ループス(NLE)発症が発症し、かつ心ブロック(CHB)発症のハイリスクと認識する。
 - 前子 NLE/CHB 発症は、次回妊娠で反復するリスクが高いことを認識する。
 - 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。
-
- ▶ 抗 SS-A 抗体は SLE やシェーグレン症候群で高率に認められる自己抗体である。抗 SS-A 抗体陽性妊婦は年間 1 万例で、そのような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%(約 100 例)と推定されている (Jaeggi ら 2002)
 - ▶ NLE は抗 SS-A 抗体の経胎盤的移行によって発症するため、新生児は原則として抗 SS-A 抗体が陽性である。皮膚病変、不整脈以外にも肝、血液などに病変を認めるが、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 (Boh ら 2004)。
 - ▶ 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ーを必要とするなど、NLE の症状の中で最も予後に与える影響が大きい。心病変の代表は先天性房室ブロックであるが、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。
 - ▶ 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%であり (Cimaz ら 2003)、母体の抗 SS-A 抗体の検査が行われていない場合には、その有無を確認し、陽性であった場合には、膠原病の有無について診断し、次回妊娠時の情報として提供する必要がある。
 - ▶ これまでに報告された児 CHB 発症の危険因子としては、前子 CHB 発症 (17%) (Julkunen ら 2001) がある。抗 SS-A 抗体はその認識する抗原により、52kD の抗原を認識するものと 60kD の抗原を認識するものとに分けられ、この 52kD の抗原を認識するものと抗 SS-B 抗体を持つ場合、リスクが高くなるとされている (Buyon ら 2003)が、現在のところコンセンサスは得られていない。
 - ▶ 抗体値の測定法についても留意する必要がある。ELISA 法 (酵素抗体法 (enzyme linked immunosorbent assay)) に関しては 118U/ml 以上で罹患率が高くなる (MBL 社、TFB 社のキットを使用したデータ) という報告 (自己抗体陽性女性の妊娠管理指針の策定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 年度報告書) があるが、本邦でのデータが不足しているのが現状である。ELISA

法に関しては、使用しているキットの種類によって施設間で抗体値が大きく異なる可能性もあることに注意する。DID 法（二重免疫拡散法(double immune diffusion)）では抗体価 32 倍以上の症例では罹病率は 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という報告がある (Anami ら 2012)。DID 法は比較的施設間差が少ない可能性があるが、こちら高値の場合にはその解釈について適宜専門医に相談することが望ましい

CQ2 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？

- 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、妊娠前からカウンセリングが行われ、妊娠許可条件などを確認しながら、妊娠を図ること、そうでない場合には避妊指導が行われていることが望ましい。
 - 膠原病の診断、病勢の評価を行う、あるいは行われていることを確認し、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、あるいは密接に連携して管理を行う。
 - 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。
 - 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 18 週～24 週時には児の不整脈の発症に注意する。
- SLE、SS 等膠原病をはじめとする自己免疫疾患合併妊娠の治療法には、主に副腎皮質ステロイド、アスピリンなどがある。もっとも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ロンは胎盤に存在する 11 β hydroxysteroid dehydrogenase により不活性型に変化されやすく、胎児に対する影響が少ないとされる。治療量に関しては、母体疾患の治療目的で投与された副腎ステロイドの胎児への影響について検討した報告では、プレドニゾロンで 30 mg/日以下、ベタメタゾンで 0.7 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 (2004 中村ら)。このことから、妊娠中に母体疾患の治療ないしコントロールを目的としてステロイドを使用する場合、プレドニゾロンで 30 mg/日までの量であれば、児に対する安全性に関しては問題にシなくてよいと考えられ、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。他の治療を要する場合には個々の症例について詳細に多方面から専門的な検討がおこなわれることが望ましい。
- ステロイドのみならず、個々の薬剤の詳細な情報や、相談は厚生労働省事業、妊娠と薬相談センター (<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/>) 等に紹介されているので、

必要に応じて活用する。

- 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、胎児エコーを行う管理指針が提案されている (Buyon ら 2003)。わが国での診療現場の状況を考慮すると、妊娠 18 週～24 週において 2 週間毎の胎児エコーを行いフォローアップすることが望ましいと考える。ただし超音波断層法については医師にも負担が大きい点は課題である。
- プロトコールの提示：海外(Buyon ら)のチャートの引用（もしくは研究班独自のフローチャートを作るか？）

CQ3 妊娠中の CHB の発症の予防や、CHB が発症した場合の対応は？

- 母体の管理を適切に行うことで、児 CHB 発症のリスクを低下させうる可能性がある。
 - 経母体的なステロイド投与により CHB 発症を予防する方法が提案されているが、課題も多く、現時点で確立された予防方法はないと認識する。
 - CHB 発症例への胎児治療としては、経母体的な胎盤通過性のあるステロイド投与等が試みられているが、確立された治療法ではなく専門的に対応可能な施設で慎重に行う
-
- NLE 発症の予防としては、ステロイド投与、二重膜濾過法による血漿交換療法、抗血小板薬や抗凝固剤の投与などが行われている。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。近年、NLE を発症するリスクのある妊婦の管理指針が提案されている (PRIDE study) これは胎児に CHB が出現する時期が妊娠 18 週から 24 週の間であることから、胎児エコーによる PR (P 波-R 波) 間隔の測定を妊娠中に定期的に行うことによって、可逆的な段階とされる I、II 度房室ブロックで早期に発見し、PR 間隔が延長している症例に対しては経胎盤的ステロイド(デキサメタゾン)投与によって治療し、CHB への進行の抑制を試みるという方法である。しかし経胎盤的ステロイド投与の有効性や、可逆的な段階で房室ブロックを診断する精度についてのコンセンサスは得られておらず、また PR 間隔の測定を定期的に行うことは、患者にも医師にも負担が大きい点も課題とされている (Jaeggi ら 2011)。一方、経胎盤的ステロイド投与を予防目的として行う方法も報告されている。CHB 児出産の既往があり、抗 SS-A 抗体が陽性の症例を対象として、積極的に胎児治療を行う方法(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)である。しかし、その有効性についてもまだ結論は出て

いない (Jaeggie ら 2010)。また妊娠中のベタメタゾンの長期投与については児の中枢神経発達への影響が懸念されており、慎重に検討する必要がある (Brucato ら 2006)。2012 年の 214 例の後方視的研究においては、デキサメタゾン、プレドニゾロンのいずれかがを投与されていた妊婦では胎児の CHB 発症が低い(オッズ比 0.20)と報告された (Anami ら 2012)。CQ2 の通り、内科的に投与の必要性がある場合には、少なくとも妊娠を理由にプレドニゾロンの投与を中止もしくは減量することは適切ではないと考えられる

- 児 CHB の治療法としては、経母体的にデキサメタゾンやベタメタゾン等の胎盤通過性のあるステロイドを投与する方法が試みられている。これはステロイド使用により胎児の心筋障害や心内膜繊維弾性症の抑制を期待したものである。(成育で使用しているプロトコルを提示)。ただし、経胎盤的ステロイド投与の有効性についてはコンセンサスが得られていないのが現状であり、またステロイド投与による母児への影響(母体：耐糖能異常、妊娠高血圧症候群など、胎児：胎児発育不全、羊水過少、副腎不全など)に関しても慎重に検討される必要がある。

世界的研究状況の把握に関する研究

研究分担者：岸本 暢将 聖路加国際病院アレルギー-膠原病科 医長

研究要旨：

米国リウマチ学会2010～2012年総会において海外における新生児ループスのデータの収集を行った。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）の解析の発表が主であった。結果、心臓NLE325児において17.5%が死亡し、70%の児はペースメーカー装着が必要であり心臓NLEは予後の悪い疾患であることが示された（H22年度）。CHB発症した場合、フッ化ステロイド投与により、2度ブロックにおいてはNSRまたは1度ブロックへの改善効果の可能性が示唆されていたが、3度ブロック発症児では改善効果はなく、生後6か月以内の死亡率減少効果もなかった。また、欧州との共同研究ではハイリスク児におけるフッ化ステロイド投与によるCHB予防効果はなかった（H24年度）。また、PRIDE試験に参加した患者群も合わせRo蛋白上の200-239アミノ酸（p200）に結合する抗体である抗p200抗体が既知の抗Ro抗体以上にNLEのリスク因子であるか検討を行ったが抗Ro抗体以上の有用性は認められなかった（H23年度）。

A. 研究目的

海外における心臓新生児ループス（NLE）のデータの収集。

B. 研究方法

2010年～2012年度の米国リウマチ学会総会に出席し情報収集をおこなった。

C. 研究結果

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）に参加したCHB発症患者群の特徴と予後、フッ化ステロイドのCHB改善効果、さらにはフランスおよびイギリスのコホートと共同研究にてハイリスク群におけるフッ化ステロイドの予防効果に関して解析した。また、心臓NLE発症時の母体ステロイド治療の有効性を検討したPRIDE研究

（*Circulation*. 2008;117:485-493）に参加した患者も合わせRo蛋白上の200-239アミノ酸（p200）に結合する抗体である抗p200抗体が既知の抗Ro抗体以上にNLEのリスク因子であるか検討を行った

（CHB発症患者の特徴と予後）

心臓NLE325児において17.5%が死亡し、70%の児はペースメーカー装着が必要であり心臓NLEは予後の悪い疾患であることが示された。また、児死亡の危険要因には、母体側要因では白人以外の母であること、胎児側要因は肝あるいは血液NLEがあること、短在胎月齢であること、心エコー所見として胎児心室拍動数Nadirが50bpmであること、胎児水腫、心内膜弾性線維症、拡張型心筋症、弁膜症等があること、などが示された。

（CHB改善効果）

RRNLの276人の心臓NLE児を検討したところ、

150人がフッ化ステロイドが投与されていた。フッ化ステロイドはAVブロック以外の心臓病変にも投与されており、使用の有無に母体の臨床的特徴や人種は影響していなかった。3度ブロックを発症した児の出生6か月後の死亡率はフッ化ステロイド投与群で2.6% (2/78)、非投与群で0% (0/74) [p=0.50]であった。同様に心拍数 \leq 50bpm、心内膜弾性線維症、拡張型心筋症、2つ以上の死亡リスク等を有する場合でもフッ化ステロイド投与群と非投与群の死亡率は有意差がなかった。しかし、胎児水腫を発症した児においては、投与群で55.6% (15/27)、非投与群で81.8% (9/11)の生後6か月以内の死亡率でありフッ化ステロイド投与により死亡率減少の可能性が示唆された [p=0.059]。

(ハイリスク群におけるCHB発症予防効果)

米国RRNL (n=181)、フランス (n=52) およびイギリス (n=24) を合わせた257例の過去に心臓NLE児の既往のある次の児において全体の19.1%の児に心臓NLEの発症があったが、フッ化ステロイド投与群で14.3% (2/14)、非投与群で19.3% (47/243)の再発率でありフッ化ステロイド投与によるCHB予防効果は示されなかった (p=0.58)。

(抗p200抗体はリスク因子となり得るか)

抗p200抗体は抗Ro抗体と同様にリスク因子ではあるが抗Ro抗体以上の有用性は認められなかった。

D. 考察

心臓NLE児は、死亡率17.5%と70%の児でペースメーカーの装着が必要であること合わせ非常に予後の悪い疾患である。児死亡と関連する児側の危険因子として早産 (<37週)、短在胎月齢、胎児心エコー所見 (胎児心室拍動数Nadirが50bpm、胎児水腫、心内膜弾性線維症、拡張型心筋症、弁膜症等があること)、母体側の危険因子として白人以外の母からの児というのが示され、これら危険因子を持つ児ではさらなる注意が必要である。

CHB発症時、2度ブロックにおいてはフッ化ステロイド投与によるNSRおよび1度ブロックへの改善効果の可能性が示唆されているが (Curr Opin Rheumatol. 2012 ;24(5):466-72)、3度ブロックにおいてはその効果が示されず、

治療の有無に関わらず予後は良かった。フッ化ステロイドによる母体副作用の可能性も考慮すると、現時点では2度ブロックでは治療を行い、3度ブロック (2度からの進行例も含め) では治療を行わないという方針となっている。

E. 結論

現時点では抗SSA抗体陽性の児の標準的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、前述のPRIDE studyで用いられたものと同様、胎児エコーを妊娠第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。また、CHB発症時の治療効果の確固たるエビデンスはないがRRNLや欧州の疫学データより、胎児が2度CHBを発症した場合にはデキサメサゾン経口4mg/日の投与を開始している。ただし、3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のデータと母体への副作用を考慮しステロイド投与は漸減中止する。その他の治療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、ハイリスク児対象の前向き試験 (PITCH study) (Arthritis Rheum 2010;62:1138-46) ではNLEの発症予防効果は示されなかった。最後に日本で使用できないが、ヒドロキシクロロキンがハイリスク児において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 (Circulation 2012;126:76-82)、今後前向き研究の結果が待たれる。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

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
なし

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

研究分担者 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
研究協力者 木本哲人 大阪府立母子保健総合医療センター検査科
宮野 章 大阪府立母子保健総合医療センター検査科

研究要旨

当センターの A-V ブロック症例の剖検例及び心筋生検例につき、病理学的解析及び出産時の胎盤病理解析を行った。心臓の伝導系の病理で検索された全例で広汎な強い線維化を呈していた。心内膜、一部の心筋においては線維弾性症の合併が多く認められた。凍結材料での検索で、IgG の沈着が認められた。胎盤の病理所見と SS-A(52KB, 60KB)との関連において、anti-52KB 陽性の患者において、胎盤の血栓症と有意な相関が見られた。次に、SS-A 抗体に反応する物質が胎児の心筋等に存在するかの検討を行った。結果は、SS-A (52KD) 抗体、SS-A (60KD) 抗体とも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。今回の検討で SS-A (52KD) SS-A (60KD) 抗体ともに心筋と反応し、その後の心筋障害の基礎となるデータが確認できたと考える。

A. 研究目的

先天性 A-V ブロックの原因に関して、特に完全房室ブロックにおいては、その多くが母体の SS-A 抗体の関連が示唆されているが、その分画成分（52KD, 60KD）や SS-B 抗体との関連については、未だ解明に至らず国内外の専門家によって研究がなされている。A-V ブロックの発生に関しても刺激伝導系の障害とされているが、心筋病変の関与も示唆されており、その詳細な病理学的解析は少ない。剖検例での心臓の病理組織学的検索は発生メカニズム研究の基本である。

胎盤の病理検査は、母児の接点を後方視的にも検索できる重要なものである。

母体の抗体移行のメカニズムに関しても胎盤の検索から得られる情報は大きい。当センターでは、30 年間の胎盤病理に関する蓄積があり、これらのデータと A-V ブロック、新生児ループスとの関連の検討を行った。

当科では以前より、SS-A (52KD) が A-V ブロックに関与し、SS-A (60KD) が新生児ループスに関与すると考えているが、この仮説が正しいか検討する。母体合併症のない胎児心筋において SS-A 抗体に反応する物質が胎児の心筋等に存在するかの検討を行った。心臓の伝導系や心筋において SS-A 抗体に反応する物質の発現を見ることはその後起こる心筋障害や伝導障害の発症予防

へつながる重要な基礎研究である。

B. 研究方法

当センターにおいて、心臓の病理学的検索が可能であった 12 例を検討した。生存例は 7 例、死亡例は 4 例、死産例が 1 例であった (表 1)。生存例でのフォローアップ期間は、3 歳から 24 歳、死亡例の時期は新生児から 15 歳であった。死産例は、28 週で胎内死亡 (体重 1106g) となった症例である。

凍結材料が得られた心筋組織において、IgG, IgM, IgA, C3, fibrinogen に対する免疫組織化学的検索を行った。

胎盤の病理とともに、SS-A 抗体の検討が行えた症例は 119 例であった。これらの詳細な胎盤病理所見 (当科では、胎盤検索チェックリストを用いて、全例の胎盤を肉眼的に検索し、必要な症例には組織所見を施行している) と SS-A (52KD、60KD) の比較検討を行った。

剖検胎児の心筋等の組織を胎児の各週数においてパラフィン標本より、SSA(52KD)および SSA(60KD)抗体を用いて免疫組織学的検討を行った。SS-A (52KD) 抗体は、ヒト 52kDa Ro/SSA(TRIM21) の C-末端 (CPLNIGSQGSTDY) 合成ペプチドに対するヤギのポリクローナル抗体 --52kDa—LIFESPAN 社を用いた。SS-A (60KD) 抗体は、ヒト recombinant 60kDa Ro/SSA に対するマウスのモノクローナル抗体 --60kDa Ro/SSA(AA3)—Santa Cruz 社を用いた。更に、SS-A (52KD) 抗体優位の患者血清 1 例と、SS-A (60KD) 抗体優位の患者血清の 1 例を

用いて同様の検討を行った。

対象は、16 週から 39 週までの胎児心筋組織で、16 週が 1 例 (SSA(60KD)抗体では 2 例)、19 週、21 週、25 週、29 週、30 週、38 週、39 週が各 1 例、合計 8 例 (SSA(60KD)抗体では 9 例) である。胎児重量は、121g から 3108g に分布している。児の奇形 (心奇形、腎奇形、骨奇形など) は含まれているが、母体の異常は妊娠高血圧症以外に合併症はない。パラフィン切片から免疫染色施行時に、切片内に含まれていた他の組織 (肺、肝、脾、消化管、子宮、胸腺など) についても付加的に検討した。

C. 研究結果

1. 死亡・死産の全例で、刺激伝導系の検索を行ったが、全ての例で、房室結節の組織は広汎な刺激伝導系組織の変性・壊死・線維性変化を来していた。心内膜では弾性線維の増生による肥厚 (心内膜線維弾性症) の所見が顕著であった (図 1)。死産例においても胎生 28 週にもかかわらず、同様に広汎な変性・壊死が認められた (図 2)。凍結材料での検索で、IgG, IgA 等の沈着が認められた (図 3)。

2. 胎盤の病理所見と SS-A(52KB, 60KB)との関連において、thrombosis 陰性 78 例の 60KD の値は 43.2 ± 65.8 に対して、陽性 41 例は 71.4 ± 81.6 と有意に高値を示した。52KB 陽性の患者においては、胎盤の血栓症と有意な相関は見られなかった (図 4)。胎盤のその他の異常所見と SS-A 抗体の程度には関連は見られ