

- 1) Akira Miyano, Toshiki Kasahara, Masahiro Nakayama, Noboru Inamura, Masako Waguri, Isao Nakanishi : Anti-SSA 52-kDa and anti-SSA 60-kDa Avidity Antibodies in Pregnant Women, The 29th World congress of Biomedical Laboratory Science, Nairobi, 2010.6.6-10
 - 2) 宮野章, 中山雅弘 : 妊婦における抗 SS-A 52-kDa と抗 SS-A 60-kDa avidity 抗体に関する研究, 第 57 回日本臨床検査医学会学術集会, 東京都, 2010.9.9-12
 - 3) 宮野章, 中山雅弘 : 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, 第 58 回日本臨床検査医学会学術集会, 岡山市, 2011.11.17-20
 - 4) Akira Miyano, Masahiro Nakayama, Noboru Inamura, Masako Waguri, Isao Nakanishi : Immunoresponce to 52-kDa SSA/Ro p200 Peptide in Mothers of Infants with Atrioventricular Block, The 30th World congress of Biomedical Laboratory Science, Berlin, 2012.8.18-22
 - 5) 宮野章, 中山雅弘, 山口晃史, 村島温子 : 酵素免疫測定法による抗 SS-A/B 抗体標準化の検討, 第 59 回日本臨床検査医学会学術集会, 京都市, 2012.11.29-12.2
2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

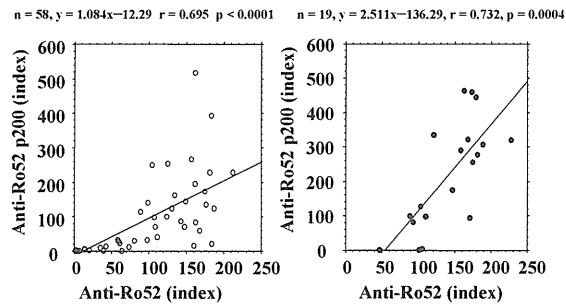


図1. Ro52とRo52 p200の抗体価の相関関係
 (○:房室ブロックなし、●房室:ブロックあり)

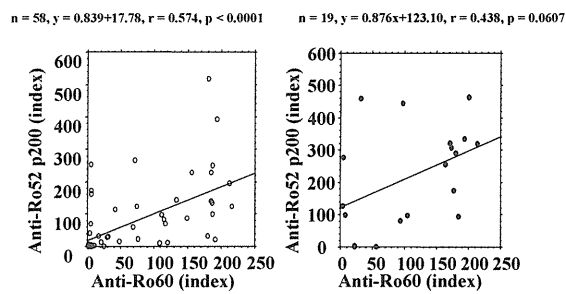


図2. Ro60とRo52 p200の抗体価の相関関係
 (○:房室ブロックなし、●房室:ブロックあり)

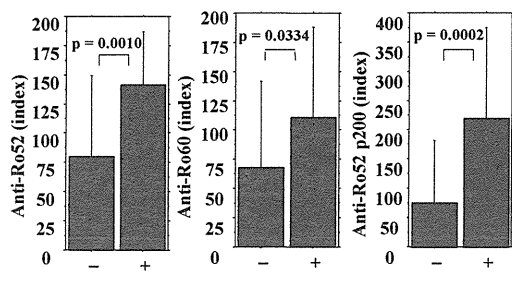


図3. 房室ブロックを伴った児(+)と伴わなかった児(-)を出産した女性のRo52, Ro60, Ro52 p200抗体価

表1. Ro52, Ro60, Ro52 p200抗体価の房室ブロックでの感度、特異度、陽性適中率と陰性適中率

anti-Ro52 antibody				anti-Ro60 antibody				anti-Ro52 p200 antibody			
test	AV block		total	test	AV block		total	test	AV block		total
results	+	-		results	+	-		results	+	-	
+	19	42	61	+	17	38	55	+	19	45	64
-	0	16	16	-	2	20	22	-	0	13	13
total	19	58	77	total	19	58	77	total	19	58	77
sensitivity			100.0%	sensitivity			89.5%	sensitivity			100.0%
specificity			27.6%	specificity			34.5%	specificity			22.4%
positive predictive value			31.1%	positive predictive value			30.9%	positive predictive value			29.7%
negative predictive value			100.0%	negative predictive value			90.9%	negative predictive value			100.0%
Chi-square test			p = 0.0101	Chi-square test			p = 0.0316	Chi-square test			p = 0.0236

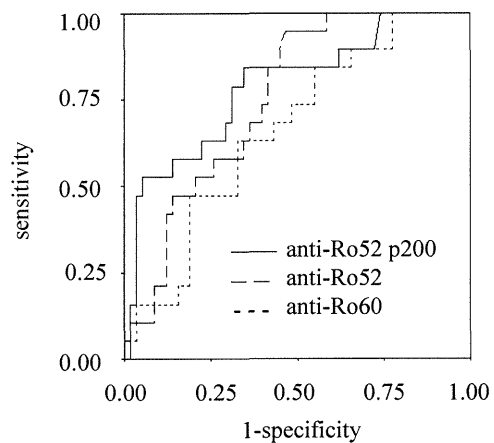


図4. 房室ブロックにおけるRo52, R060, Ro52 p200抗体のROC曲線

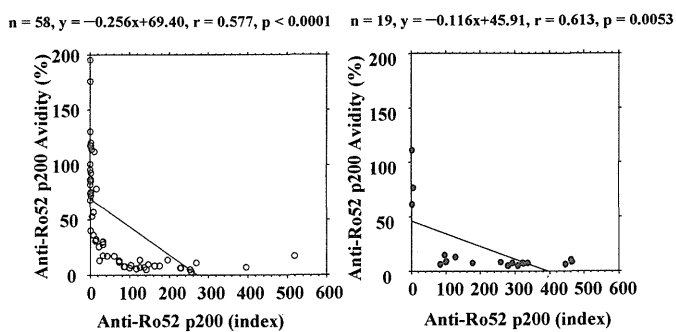


図5. Ro52 p200抗体価とAvidityの相関関係
(○: 房室ブロックなし、●房室: ブロックあり)

表2 CHB(+)検体のみにおけるDID法と
各試薬測定値の関係

		Bio-Rad (EU)	INOVA (units)	Cosmic (index)	TFB (U/ml)	Phadia (U/ml)	MBL MESACP (index)	MBL STACIA (U/ml)
DID法 32倍 相当値	全倍数対象	6419	3451	3930	1773	3190	6651	3258
	8~128倍を対象	6383	3124	3555	1578	3043	5792	3170

	Bio-Rad (EU)	INOVA (units)	Cosmic (index)	TFB (U/ml)	Phadia (U/ml)	MBL MESACP (index)	MBL STACIA (U/ml)
最適希釈倍数	200-1000	100-300	100-300	3-100	30-300	200-1000	3-300

表3 DID法での確認が必要な基準(案)

	Bio-Rad	INOVA	Cosmic	TFB	Phadia	MBL MESACUP	MBL STACIA
DIDでの確認が 必要な基準(案)	100 EU	80 units	Index値 100	300 U/mL	240 U/mL	Index値 100	500 U/mL

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）
総合分担研究報告書

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

研究分担者 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
研究協力者 中西 功 大阪府立母子保健総合医療センター母性内科 部長

研究要旨

抗 SS-A/Ro 抗体のアイソフォームである抗 52kDa 抗体・抗 60kDa 抗体と CHB 発症との関連、CHB 発症予防としてのステロイド治療法、および CHB 発症児の予後などについて検討した。対象は抗 SS-A/Ro 抗体陽性で妊娠帰結の明らかな 170 分娩で、抗 52kDa、60kDa を測定し、母体の自己免疫疾患の有無、ステロイド内服の有無、胎児の CHB 発症の有無、分娩週数、生下時体重、予後などについて検討した。また CHB を発症した 24 例の CHB 発症時期、胎児および生後の治療内容、児の予後などについて詳細に調査・検討した。その結果、CHB 発症には 52kDa \geq 100 が強く関与していることが示唆された。また、CHB 発症予防にはプレドニゾロンの選択が望ましいと考えられた。CHB の発見時期は 18 週～36 週で、半数は死亡（出生後死亡は 6 例）、生児 18 例の分娩週数は 25～39 週で、産後ペースメーカー植え込みが必要となった症例 12 例のうち 9 例は生存しており、最長フォロー年数は 27 年であった。胎児治療も受けず生後も内服のみで生存している例は 2 例おり、これらの差が起こる原因、胎児治療の要否、内容・投与量などについて、今後さらに調査・検討を進める必要があると考えられた。

A. 研究目的

抗 SS-A/Ro 抗体陽性女性の妊娠では、胎児心房室ブロックが発生する危険性が指摘されている。近年、抗 SS-A/Ro 抗体のアイソフォームである抗 52kDa 抗体と抗 60kDa 抗体の関与が示唆されており、特に抗 52kDa 抗体がより強く関与するとの報告が多い。しかし具体的な発症機序は明らかになっておらず、またその予防法も確立されていない。そこで、抗 52kDa 抗体・抗 60kDa 抗体と CHB 発症との関連、および CHB 発症予防としてのステロイド治療法、および CHB 発症児の長期予後についても詳細に調査・検討し、今後の妊娠管理指針作成に繋げることを目的とした。

B. 研究方法

1982～2010 年の間に大阪府立母子保健総合医療センターで分娩した妊婦のうち抗 SS-A/Ro 抗体陽性で妊娠帰結の明らかな 170 分娩を対象とした。

抗 SS-A/R 抗体陽性妊婦の血清で 52kDa、60kDa を測定し、全患者カルテから、母体の年齢、既往歴、自己免疫疾患の有無、抗核抗体の有無、ステロイド内服の有無を調査した。なおステロイド内服は、妊娠成立以前から服用、または妊娠 18 週までに服用開始した者を内服ありとし、CHB 発症後のステロイド投与者は内服なしとした。また胎児情報として CHB 発症の有無、CHB 発症時期、分

娩週数、生下時体重、Apgar score (1分・5分)、性別について調べた。さらに、CHBを発症した24例について、胎児治療内容・開始週数、胎児水腫の有無、生下時HR、生後の治療、発生したイベント、児の予後、フォロー年数などについて調査した。なお、52kDa、60kDaの測定は組み換え蛋白を用いたenzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) キットである、「MESACAP 52k SS-A/Ro と 60k SS-A/Ro」(MBL)を用いて行った(基準値は $52\text{kDa} \leq 5.1$ index、 $60\text{kDa} \leq 5.9$ index)。統計的解析は2標本t検定、 χ^2 検定、および多重ロジスティック回帰分析で行った。

(倫理面への配慮)

本研究は既存検体、資料等のみを用いる研究である。「疫学研究に関する倫理指針」(平成14年6月17日付、平成19年8月16日全部改正)によると、このような研究では、研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しないが、研究者等は当該研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開しなければならない。

そこで本研究においては、大阪府立母子保健総合医療センター掲示板等において、当該研究の実施について告知している。本研究により得られた成果は学会や論文に発表されるが、個人情報が開示されることはない。個人情報保護について担当医師、一部のコメディカルが検査結果の内容を確認する必要があるが、患者個人のプライバシーが外部に漏れることが内容嚴重に取り扱う。検査結果を医学雑誌、学会などで発表する必要があるがこの場合も患者のプ

ライバシーに関する情報が外部に漏れないよう管理し、個人情報を特定できないようにする。

C. 研究結果

患者背景をTable1に示す。対象とした170分婉のうち、24分婉例でCHB発症を認めた。CHB発症群

と非発症群について、各指標における2群間比較をTable2に示す。CHB発症群は非発症群に比し、有意に52kDaが高値を示し、分娩週数は早く、生下時体重は軽く、Apgar scoreは1分、5分とも低かった。年齢、抗SS-A/Ro抗体価、60kDa、母体のSLEやシェーグレン症候群など自己免疫疾患の有無、児の性別には有意差を認めなかった。

CHB発症に関与する因子、ステロイド内服の効果などを検討するため、ロジスティック回帰分析を行った。CHB発症有無を独立因子とし、二項ロジスティック回帰分析を行った結果をTable3に示す。52kDa ≥ 100 indexの群では52kDa < 100 indexの群と比較し、CHB発症危険率が有意に上昇していた(オッズ比 7.394、95%信頼区間 2.113~25.873、P=0.002)。またプレドニゾン服用群では、非投与群と比較し、有意にCHB発症が抑制されていた。(オッズ比 0.050、95%信頼区間 0.007~0.379、P=0.004)。その他、抗SS-A/Ro抗体価やSLE・シェーグレン症候群など自己免疫疾患の有無では有意差は認めなかった。ベタメタゾン服用群についても、有意差は認めなかった。二項ロジスティック解析結果で有意な指標のみを抽出し、CHB発症有無を独立因子として多変量ロジスティック回帰分析を行った。結果は、52kDa ≥ 100 indexで有意にCHB発症率が上昇(オッズ比 10.936、95%信頼区間 3.009~39.750、P=0.000)し、プレドニゾン服用群でCHB発症が有意に抑制(オッズ比 0.034、95%信頼区間 0.004~0.267、P=0.001)されることが示唆された。

プレドニゾン $\geq 10\text{mg}$ 服用群とベタメタゾン $\geq 1\text{mg}$ 服用群の生下時体重の比較をFig.1に示す。プレドニゾン $\geq 10\text{mg}$ 服用群の平均分娩週数は 37 ± 3 週、ベタメタゾン $\geq 1\text{mg}$ 服用群の平均分娩週数は 38 ± 2 週で両群間の分娩週数に有意差は認めなかったが、平均生下時体重を比較すると、

プレドニゾン $\geq 10\text{mg}$ 使用群では $2542 \pm 584\text{g}$ 、
ベタメタゾン $\geq 1\text{mg}$ 使用群では $2274 \pm 458\text{g}$ で有意に子宮内胎児発育遅延を認めた ($P=0.038$)。次に、母体のSS-A抗体価と胎児・生後の治療と児の予後をTable4に、CHB発症例の分娩情報をTable5に示す。CHB発症例のSS-A抗体価は8倍～256倍で児の予後とは関連は見られなかった。CHBの発見時期は18週～36週で、発見後ステロイド治療を施行したのは6例であった。予防投与として、12週～プレドニゾン7.5mg、ベタメタゾン1mgを開始されていた例では、CHB発症後、前者はベタメタゾン2mgへ増量、後者はベタメタゾン4mgへ変更された。CHB発症24例中12例(50%)は生存していたが、IUFD5例、中期中絶1例、6例は産後に死亡した。産後死亡した6例中4例は新生児死亡、1例は2歳時に拡張型心筋症で死亡、1例は15歳で心室細動で死亡した。生児18例の分娩週数は25～39週で、3例にSGA($\leq -1.5\text{SD}$)、5例に胎児水腫、5例に生下時HR ≤ 50 を認めた。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は12例で、9例は生存(うち3例は他院でフォロー)しており、最長フォロー年数は27年であった。内服のみで生存している例は2例あり、2例とも胎児治療も受けていなかった。

D. 考察

自己免疫疾患の特徴である自己抗体の中で、抗SS-A/Ro抗体が胎児心房室ブロック(CHB)の発生に関与することが示唆されているが、詳しい発症起序については明らかになっていない。抗SS-A/Ro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の患者が多く保有しているだけでなく、無症候性女性でも保有している。抗SS-A/Ro抗体陽性女性の妊娠では、約1-2%の頻度でCHBが発生すると報告されているが¹⁾、妊娠18週～24週の間、胎児徐脈で発見されるケ

ースが多い²⁻³⁾。CHBは不可逆性であり、出生後ペースメーカーの適応となることが多く、また心筋炎や心筋症を合併し、死亡に至る例もある。近年、抗SS-A/Ro抗体のアイソフォームである抗52kDa抗体(52Da)と抗60kDa抗体(60kDa)のCHB発症関与が示唆されている。特に52kDaがより強く関与すると報告されているが³⁻⁷⁾、具体的な機序は明らかになっていない。今回の結果から、52kDa $\geq 100\text{index}$ では $<100\text{index}$ の症例と比較し、著明にCHB発症頻度が高くなっており、約10.9倍危険率が上昇することが示唆された。

Table2、3の結果より、52kDaは60kDaよりCHB発症により強く関与することが示唆された。

またCHBの予防法についても、コルチコステロイド投与が有効とする報告⁷⁾やベタメタゾンが有効であるとの報告⁸⁾、ガンマグロブリン投与が有効であるとの報告⁹⁾があるが、確立されたものはない。当院の解析結果からはベタメタゾン服用有効は認めず、プレドニゾン服用効果が示唆された。また、プレドニゾン $\geq 10\text{mg}$ 服用群とベタメタゾン $\geq 1\text{mg}$ 服用群の比較では、平均分娩週数は両群間に有意差は認めなかったが、平均生下時体重はベタメタゾン $\geq 1\text{mg}$ 服用群ではプレドニゾン $\geq 10\text{mg}$ 服用群に比し有意に小さく、子宮内胎児発育遅延を認めたことより、CHB発症予防にはプレドニゾンの選択が望ましいと考えられた。

今回の調査結果ではSS-A抗体陽性例のうち14%にCHBの発症を認めたが、当センターには発症してから紹介された例が多いためと思われる。CHBが発見された時期は本調査結果でも18週～であるが、24週までに発見されたものは約半数であった。また、30週以降に発見されたものは1/4もいたが、1例を除き5例は生存しており、予後は悪くないと思われる。

今回の調査対象は12週～予防投与されていた例

は2例いたが、1例はベタメタゾン1mg、プレドニゾロン7.5mgであり、CHBを発症したのは投与量が少なかったからではないかと考えられる。また、12週～ベタメタゾン1mg服用していた児の出生体重は-2.6SDであり、ベタメタゾンを長期に使用したことによる影響と考えられる。発見後19週以降にステロイド治療を開始したのは6例であり、IUFDになった例、生後死亡した例、生存している例など様々であった。さらに、胎児治療せずに、IUFDになった例、ペースメーカーせずに生存している例などもみられた。個々の状態が異なるためであると思うが、その差が何故起こったのか、胎児治療の要否、内容・投与量について、さらに検討する必要がある、と考えられた。

E. 結論

CHB発症および予後増悪には52kDa \geq 100が強く関与していることが示唆された。また、CHB発症予防にはプレドニゾロンの選択が望ましいと考えられた。

今後抗SS-A/Ro抗体のアイソフォーム別およびindex別、およびステロイド治療の種類・治療量とCHB発症頻度や予後についてさらに調査・検討を進め、妊娠管理指針作成に繋げたい。

F. 参考文献

1) Brucato A et al. Risk of Congenital Complete Heart Block in Newborns of Mothers With Anti-Ro/SSA Antibodies Detected by Counterimmunoelectrophoresis. *Arthritis Rheum.* 2001; 44: 1723-7.
2) Buryon JP et al. Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence lupus registry. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31:1658-66. rates obtained from a national

neonatal

3) Hervier B et al. Clinical significance of anti-Ro/SSA-52 kDa antibodies: a retrospective monocentric study. *Rheumatology.* 2009; 48: 964-7.

4) Strandberg L et al. Antibodies to amino acid 200-239 (p200) of Ro52 as serological markers for the risk of developing congenital heart block. *Clin Exp Immunol.* 2008; 154:30-7.

5) Sonesson SE et al. Signs of first-degree heart block occur in one-third of fetuses of pregnant women with anti-SSA/Ro 52-kd antibodies. *Arthritis Rheum.* 2004 ;50:1253-61.

6) Salomonsson S et al. A serologic marker for fetal risk of congenital heart block. *Arthritis Rheum.* 2002; 46:1233-41.

7) Buryon JP et al. Identification of mothers at risk for congenital heart block and other neonatal lupus syndromes in their children. Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay and immunoblot for measurement of anti-SS-A/Ro and anti-SS-B/La antibodies. *Arthritis Rheum.* 1993; 36:1263-73.

8) Hayashi T et al. Outcome of prenatally diagnosed isolated congenital complete atrioventricular block treated with transplacental betamethasone or ritodrine therapy. *Pediatr Cardiol.* 2009; 30: 35-40.

9) Kaaja R et al. Congenital heart block: successful prophylactic treatment with intravenous gamma globulin and corticosteroid therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 165: 1333-4.

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. Wakabayashi K, Waguri M, Iwata M, Miyano A, Nakayama M, Nakanishi I: Outcome of Prenatally Diagnosed Congenital Heart Block Associated with Maternal Anti-SSA/Ro 52kD and 60kD Antibodies International Society of Obstetric Medicine. 1-3 Oct. 2010, Melbourne, Australia.

H. 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

Table 1. Characteristics of the patients

Number of patients	170
Age (years)	30±4
ANA positive (%)	99
Anti SSA/Ro (titer)	48±60
52kD (index)	100±63
60kD (index)	71±69
AD positive (%)	71
SLE (%)	43
RA (%)	5
SjS (%)	40
MCTD (%)	7
APS (%)	8
others (%)	15

ANA,antinuclear antibody; AD, auto immune disease; SLE, systemic lupus erythematosus; RA, rheumatoid arthritis; SjS, Sjögren's syndrome; MCTD, mixed connective tissue disease; APS, antiphospholipid syndrome.

Table 2. Comparison between CHB positive group and negative group

	CHB positive	CHB negative	P value
Number of patients	24	146	
Age (years)*	31± 6	30±4	0.111
Anti SSA/Ro (titer)*	70±70	45±58	0.063
52kD (index)*	154±47	91±61	0.000
60kD (index)*	96±80	67±66	0.054
SLE (%)	33	45	0.280
RA (%)	8	5	0.479
SjS (%)	33	41	0.473
MCTD (%)	0	8	0.710
APS (%)	0	9	0.699
others (%)	8	16	0.317
Gastational age (week)*	33±5	37±3	0.000
Birth weight (gm)*	2013±827	2412±584	0.004
1-min Apgar*	5±3	8±1	0.000
5-min Apgar*	6±4	9±2	0.000
Gender, female (%)	48	55	0.553

* mean ± standard deviation (SD).

SLE, systemic lupus erythematosus; RA, rheumatoid arthritis; SjS, Sjögren's syndrome; MCTD, mixed connective tissue disease; APS antiphospholipid syndrome.

Table 3. Binomial Logistic Regression Analysis
(CHB positive or negative as dependent variables)

variables	odds ratio	95% CI	P value
Age (years)	1.085	0.981~1.201	0.111
Anti SSA/Ro (titer)	1.006	1.000~1.012	0.063
52kD \geq 100 vs. 52kD<100[ref.] (index)	7.394	2.113~25.873	0.002
60kD \geq 100 vs. 60kD<100[ref.] (index)	2.242	0.929~5.414	0.073
Anti SSB/La (titer)	0.990	0.961~1.020	0.497
SLE, positive vs. negative[ref.]	0.606	0.244~1.504	0.280
RA, positive vs. negative[ref.]	1.805	0.352~9.256	0.479
SJS, positive vs. negative[ref.]	0.717	0.288~1.781	0.473
MCTD, positive vs. negative[ref.]	0.002	0.000~ ∞	0.710
APS, positive vs. negative[ref.]	0.002	0.000~ ∞	0.699
PSL, positive vs. negative[ref.]	0.050	0.007~0.379	0.004
Betamethasone, positive vs. negative[ref.]	0.155	0.020~1.191	0.073

CI, confidence interval.

ANA, antinuclear antibody; SLE, systemic lupus erythematosus; RA, rheumatoid arthritis;

SjS, Sjögren's syndrome; MCTD, mixed connective tissue disease; APS, antiphospholipid syndrome; PSL, prednisolone.

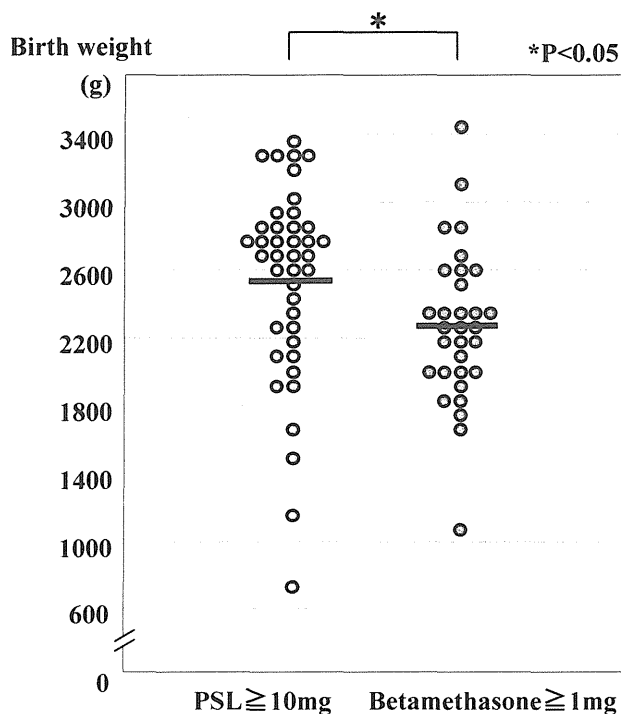


Fig. 1. Fetal birth weight compared as an outcome of maternal PSL or betamethasone therapy

Table 4. 母体のSSA抗体価と胎児・生後の治療と児の予後

SS-A 抗体価 (×倍)	発見 時期 (w)	胎児 治療 詳細	胎児治療 詳細	生後の治療	イベント	児の予後	follow 年数
64	21	なし				中絶AA	
256	28	なし				IUED	
32	23	なし				IUED	
8	33	なし				IUED	
64	18	B	19w~2mg			IUED	
32	29	なし				IUED	
128	27	なし ¹⁾				生後死亡(10)	
128	24	なし		PM		生後死亡(57d)	
64	26	なし				生後死亡(不詳)	
8	21	なし			VT、心臓徐脈下、脳内出血、心内臓器器管性症	生後死亡(60)	
64	20	B	20w~2.5mg	PM	拡張型心臓症	生後死亡(2歳)	2
64	21	F	24w~30mg	PM(5歳)	VT、ASD、肺動脈狭窄、VF	生後死亡(15歳)	15
64	35	なし		PM	17歳:失神発作、VPC多発(VTの可能性あり)	生存(他院)	18
16	31	なし		PM(19日)	他院でPM	生存(他院)	0
128	21	P	23w~30mg	PM	ASD	生存(他院)	3
256	36	なし		5歳PM	欠伸発作	生存(他院)	27
32	19	なし		PM	MVP(前次)	生存(他院)	27
16	31	なし		PM		生存(他院)	12
16	34	なし		内服のみ	胆管AVB、心臓炎、MR(mild)、シニペースp	生存(他院)	2
64	26	なし		内服	胆管AVB followのみ、ASD、TR、肺高血圧	生存(他院)	26
8	18	B	12w~1mg ²⁾	MSRあり	6歳時SGa性低身長、G1開始	生存(他院)	10
8	21	B	25w~3mg	PM		生存(他院)	16
128	20	P→B	12w~P7.5mg ³⁾	PM		生存(他院)	1
32	23	B	24w~4mg	PM	ASD、4歳時無熱性発熱、脳波異常、片頭痛	生存(他院)	8

時点で母SLEに対しプレドニ2.5mg/2d

~2mg、24w~1mg、28w~0.75mg

~B4mg

B:ベタメタゾン

P:プレドニロン

PM:ベアスメーカー

Table 5. CHB発症例の分娩情報

No	分娩週数	生下時BW	SD	性別	Apgar 1分	Apgar 5分	胎児水腫	生下時HR
1	21	460		F			なし	
2	36	2360	-0.5	M	0	0		
3	23	280			0	0		
4	33	1740	-0.4	F	0	0		
5	28	1106	-0.3	F	0	0	なし	
6	29	1100	-0.8	F	0	0	あり	
7	27	1710	3.0	M	1	1	あり	
8	37	2460	-0.8	M	8	8		
9	25	1044	1.4	M			あり	
10	32	1692	-0.2	F	6	7	なし	90
11	35	1956	-1.2	M	8	8	なし	60
12	37	2192	-1.5	M	7	9	あり	70
13	38	2930	-0.2	F	7	9	なし	40
14	38	2724	-0.6	M	7	8	なし	
15	34	2404	0.6	M	3	4	なし	45
16	36	2680	0.2	F	6	8	なし	40
17	37	2718	-0.4	M	9	9	なし	70
18	38	2982	-0.3	M	8	8	なし	60
19	34	1978	-0.4	F	8	9	なし	50
20	38	3470	0.9	M	9	9	なし	90
21	38	2014	-2.6	F	7	9		
22	39	2938	-0.4	M	4	8	なし	
23	29	1180	-0.8	M	8	8	なし	40
24	37	2190	-1.6	F	7	8	あり	

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

研究分担者：堀米仁志 筑波大学医学医療系小児内科学・教授
筑波大学附属病院茨城県小児地域医療教育ステーション部長
研究協力者：高橋実穂 筑波大学医学医療系小児内科学・診療講師
研究協力者：加藤愛章 筑波大学医学医療系小児内科学・講師

研究要旨

本研究班が行った全国調査において、“抗SSA抗体が陽性とわかった状態で妊娠・出産に至った症例（房室ブロック発症後に抗SSA抗体が陽性と判明したものを含む）”として登録された症例（732例）のうち、先天性房室ブロック（CHB）例は50例（発生率6.8%）にみられ、その診断時期は18～34（中央値23）週、診断時心拍数は48～105（62±12）bpmであった。胎児水腫合併は13例で、4例が胎児死亡していた。CHB症例の約70%において、CHB発症前から抗SSA抗体陽性とわかっていた可能性があり、その2/3の症例に対しフッ化ステロイドの経胎盤投与が行われた。I～II度房室ブロックと診断されて投与が開始された2例で房室ブロックの消失が見られたが、それ以外の症例はCHB診断時すでに完全房室ブロックであり、改善がみられた症例はなかった。

完全房室ブロックへの進行を阻止するには胎児のI～II度房室ブロックを診断する必要があるが、その正確な診断には熟練が要求される。また、妊娠週数に応じたPR時間の標準値を確立する必要がある。我々は合併症のない正常胎児295例（妊娠20～41週）を対象として、PR時間の標準値を胎児心磁図法（ePR）およびドプラ心エコー法（mPR）を用いて確立した。その結果、ePRとmPRには正の相関があり、妊娠週数が進行するにつれてPR時間は徐々に延長することが示された。（ $ePR=80.74+0.6\times$ 在胎週数、 $r=0.162$ 、 $P=0.0053$ ）しかし、抗SSA抗体陽性母体の胎児27例のePRは、完全房室ブロックの2例を除いて、いずれも正常胎児のePRの95%予測区間内の値を示し、明らかなePRの延長が認められた症例はなかった。したがって、I～II度CHBが診断されてステロイドの経胎盤投与を行われた症例はなかった。可逆的なI～II度房室ブロックの検出自体が困難であり、房室ブロックは短期間に進行することもあるため、仮に早期から介入できたとしても、その完全房室ブロックの予防は容易ではないことが示された。

一方、今回の研究によって、我が国では多くのCHB症例が産科、内科、小児科の連携によって適切に管理され、満期に到達して出生し、生存率も高いことを示している。今後、前方視的な検討によってCHB発症リスク因子を同定し、各科のさらなる連携のもと、CHBの発症・進行を予防する有効な介入方法を確立していくことが望まれる。

A. 研究目的

母体の自己抗体(抗SSA抗体・抗SSB抗体)は胎盤経由で胎児に移行し、胎児の刺激伝導系や心筋を障害して先天性房室ブロック(congenital heart block, CHB)や拡張型心筋症(DCM)・心内膜線維弾性症(EFE)をきたす予後不良の疾患である。胎内でCHBと診断されたときには既に不可逆的な完全房室ブロックに進行していることが多く、また、出生後にペースメーカー治療が開始されると心拍数は維持できるが、DCMやEFEによる心不全が進行して致命的となることがある。早期にステロイドの経胎盤投与を行うと、不可逆的完全房室ブロックへの進行を予防できる可能性が指摘されているが、胎児心エコーなどを用いてI～II度房室ブロックを診断するには専門的な技能が必要であり、房室ブロックの発生頻度自体が自己抗体陽性妊娠の2～5%と低いことを考えると、ステロイド予防投与の対象症例と適切な時期を見極めるのは容易でない。さらに自己抗体陽性であっても膠原病症状を呈さない妊娠も多いため、胎児に完全房室ブロックが発症して初めて自己抗体陽性に気付かれることも少なくなく、予防投与の有効性を明確に示した報告は極めて少ないのが現状である。

本研究では、CHBの発症率を低下させるとともに、完全房室ブロックへの進行を阻止する介入方法を確立するために、以下の点を目的とした。

- 1) 本研究班で行った全国アンケート「抗SSA抗体陽性女性の妊娠中の管理状況に関する調査」からCHB症例を抽出し、我が国における自己抗体関連房室ブロック児の出生状況と出生前管理の実態

を把握した。

- 2) 心奇形のない正常胎児を対象として、胎児心エコーおよび胎児心磁図を用いてPR時間を計測し、両者の相関を検討するとともに、妊娠週数に応じた胎児房室伝導時間の標準値を確立した。
- 3) 妊娠女性における抗SSA・SSB抗体の陽性率とその基礎疾患を調査し、自己抗体陽性母体の胎児におけるPR時間を計測し、CHBの発生率を検討した。I～II度CHBが診断された場合は、母体へのステロイド投与の完全房室ブロック予防効果を検証した。
- 4) 母体自己抗体の房室結節以外への影響を検討するため、抗SSA・SSB抗体陽性母体の胎児を対象として、胎児心磁図を用いてQRS時間とQT時間を検討した。

B. 研究方法

- 1) 本研究班において「抗SSA抗体陽性女性の妊娠中の管理状況に関する調査」と題して後方視的に行われた全国アンケートの調査票をもとに、児にCHBを発生した症例のみを抽出して集計した。検討項目は、母体の年齢、抗SSA抗体陽性が判明した時期、抗SSA抗体価、CHBの診断時期、CHB診断時の心拍数、胎児水腫合併の有無、児の出生週数、分娩様式、出生体重、APGARスコア等であった。

<倫理面への配慮>「抗SSA抗体陽性女性の妊娠中の管理状況に関する調査」における倫理的配慮と個人情報の取り扱い：本研究は「疫学研究指針」の適用範囲内と考えられるため、同指針を遵守して行われた。

- 2) ①筑波大学附属病院で妊娠管理し、合

併症のない正常胎児295例（妊娠20～41週）を対象として、胎児心磁図法を用いてPR時間（ePR, msec）を計測し、妊娠週数との関連を検討した。

②妊娠18～40週の胎児135例を対象として、胎児のPR時間を胎児心磁図法および胎児ドプラ心エコー法の両者を用いて計測し、両者の相関を検討した。前者をelectrical PR（ePR）、後者をmechanical PR（mPR）時間とした。mPRは、パルスドプラ法を用いて左室流入・流出路血流波形の同時記録から求める方法（心房収縮に伴う左室流入A波の開始点から大動脈駆出血流の開始点までの時間として求める方法：LV in-out法）、または、心房収縮に伴って上大静脈で記録される逆流波形の開始点から大動脈駆出血流の開始点までの時間として求める方法（SVC-Ao法）を用いた。

3）3次病院である筑波大学附属病院で管理された妊婦における抗SSA・SSB抗体の陽性率とその基礎疾患を調査した。次に自己抗体陽性母体の胎児を対象として、胎児心エコーおよび胎児心磁図を用いてPR時間を計測し、正常胎児のPR時間と比較検討した。胎児心エコーで心奇形が見られた症例や染色体異常などの全身疾患が疑われた胎児は除外した。I～II度CHBが診断された場合は、PR時間を経時的に計測するとともに、母体へのステロイド投与の完全房室ブロック予防効果を検証した。

4）抗SSA・SSB抗体陽性母体の胎児を対象として胎児心磁図を施行し、QRS時間、QT時間を計測し、正常対照群と比較した。

C. 研究結果

1）“抗SSA抗体が陽性とわかった状態で妊

娠・出産に至った症例（ただし房室ブロック発症後に抗SSA抗体が陽性と判明したものを含む）”として、本調査に登録された症例は全部で732例、そのうちCHB例は50例であった。

CHB50例について：

- * 母体の抗SSA抗体陽性の判明時期
妊娠前から抗SSA抗体陽性がわかっていた例 ————— 19例
妊娠後、児のCHBが診断される前に抗SSA抗体陽性がわかった例—— 17例
児のCHB診断を契機に抗SSA抗体陽性がわかった例————— 14例
- * 母体年齢：22～37歳（median 30歳）
- * 抗SSA抗体価：83～13,300（mean±SD, 1496±3067）U/ml
- * CHBの診断時期：18～34（median 23）週
- * CHBとされたときの児の心拍数：48～105（62±12）bpm
- * 胎児水腫合併例：13例（胎児死亡例：4例）
（胎児水腫合併例の心拍数 56±5 bpm）
- * 分娩週数：19～40（median 37）週
- * 体重：362～3,284（mean±SD, 2,150±724）g
- * APGARスコア：1分後0～9（mean±SD, 6±3）、5分後0～10（mean±SD, 7±3）

経胎盤治療について

- 50例中、
- * CHBの診断後にステロイドが使用されていた例 ————— 32例
- その内訳：
- CHBの診断後からステロイドが開始された例 ————— 25例
- （デキサメタゾン8例、ベタメタゾン15

例、PSL 1例)

CHB診断前からPSLが投与されていたが、CHB診断時から

デキサメタゾンまたはベタメタゾンに変更された例 ————— 7例

I度およびII度房室ブロック (各1例) ではステロイド投与によって、房室ブロックが消失したが、他の症例は診断時すでに完全房室ブロックであり、CHBに改善はみられなかった。

*CHB診断後にステロイドの経胎盤投与が行われなかった例 ————— 18例

*β刺激薬が投与された例——— 9例

(今回の調査では、投与前後での心拍数の変化は不明)

*前児がCHBであった症例：全732例中28例で、そのうち今回CHBを繰り返し発症した症例は3例(11%)で、2例に予防投薬等がなされていた。3例の内容は以下の通り。

- ① 症例番号234：妊娠9週からPSL10mgが投与されていて、CHBが診断された妊娠18週からデキサメタゾンに変更された。
- ② 症例番号316：前児(心内膜床欠損を合併)死産。妊娠前～CHB判明後にかけていずれも経胎盤治療はされていない。
- ③ 症例番号479：前児死産。CHB診断時の心室レート=100bpmで、接合部調律等を否定できず。妊娠判明からPSL10mg/day投与され、CHBが診断された妊娠18週からデキサメタゾンに変更された。妊娠25～28週には血漿交換が行われたが効果なく中止された。

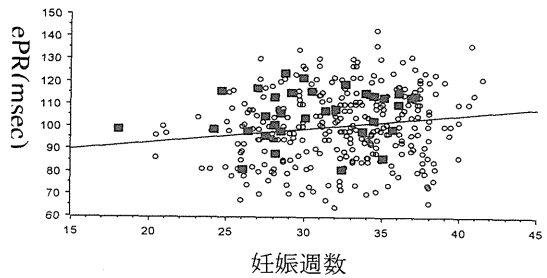
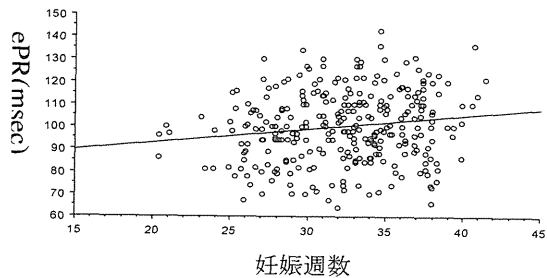
2) 胎児心磁図法で計測した正常胎児 295

例(妊娠20～41週)の妊娠週数と房室伝導時間(ePR,msec)との関係を図1に示した。両者には正の相関があり、妊娠週数が進行するにつれてePR時間は徐々に延長することが示された。

$$ePR=80.74+0.6\times\text{在胎週数}$$

$$(r=0.162, P=0.0053)$$

図1



■は抗SSA抗体陽性症例

また、不整脈や先天性心疾患例を除き、135胎児に対してePRおよびmPR時間の測定を行った。ePRとmPRの両者を計測できたのはLV in-out法で120例、SVC-Ao法で79例であった。PR時間はLV in-out法では85～150 msec (119.6±12.3 msec)、SVC-Ao法では93～150 msec (120.2±12.1 msec)、ePR時間は69～143 msec (100.2±15.7 msec)であった。

ePRとmPRの相関は、

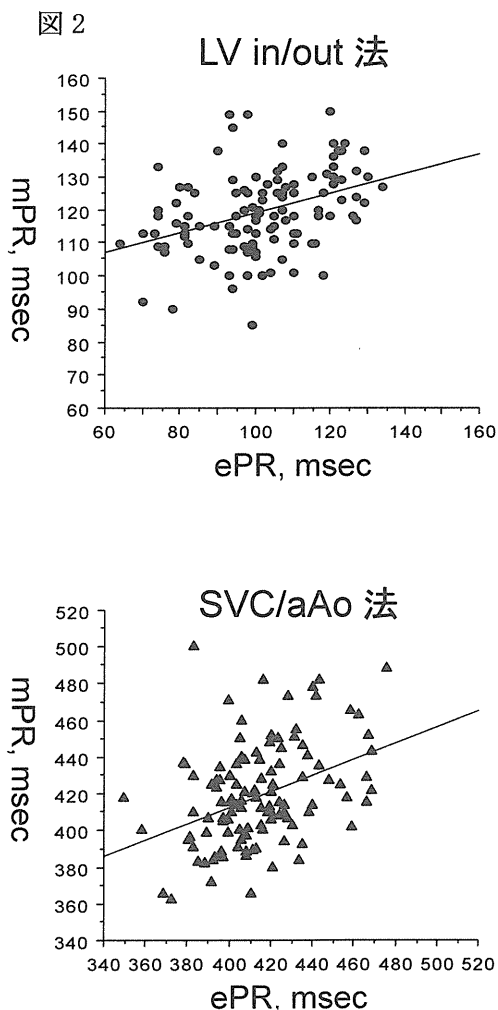
$$mPR(LV\text{in-out})=ePR\times 0.30+88.8,$$

$$R=0.287, p<0.001$$

$$mPR(SVC-Ao)=ePR\times 0.32+87.5,$$

R=0.373, p=0.0007

となり、mPR 時間の方が ePR 時間より長い傾向がみられた。(図 2)



3) 筑波大学附属病院で妊娠管理し、分娩に至った妊婦984名のうち、ELISA法またはDID法によって抗SSA・SSB抗体が陽性であった母体は52例(5.3%)であった。そのうち、基礎疾患があったものの26例の内訳を表1に示した。

表1 抗SSA/Ro抗体陽性母体の基礎疾患の内訳

SLE	9例
気管支喘息	5例
ITP	4例
RA	2例
Sjogren 症候群	1例
Sjogren 症候群+ITP	1例
抗リン脂質抗体症候群	1例
重症筋無力症	1例
甲状腺機能低下症	1例
分類できない膠原病	1例

完全房室ブロック2例をのぞく、抗SSA抗体陽性母体の胎児27例で計58回のePRを測定した結果を図3に示した。正常胎児のePRの95%予測区間を色分けした中にプロットして比較したが、明らかなePRの延長が認められた症例はなかった。したがって、I~II度CHBが診断されてステロイドの経胎盤投与を行われた症例はなかった。

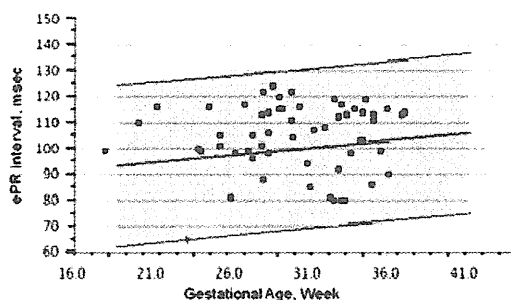
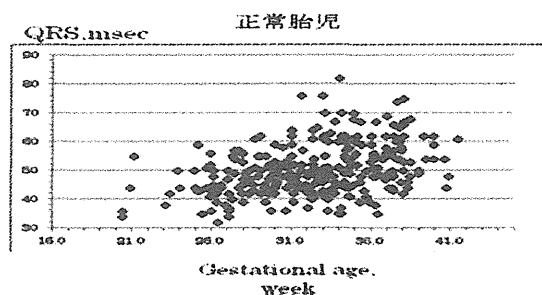


図3 抗SSA抗体陽性母体の胎児のePRは正常胎児の95%予測区間の範囲内であった。

4) 完全房室ブロック2例をのぞく、抗SSA抗体陽性母体の胎児27例において計58回胎児心磁図を施行し、QRS時間を計測した結果、QRS=48.7±8.2(msec)で、正常胎児群と比べて心室内伝導遅延を呈する症例はなかった(図4)。また、抗SSA抗体陽性母体の胎児27例で計38回のQTおよびQTc

時間を測定した結果を示した。QTc = 381.3 ± 40.7 (msec)であり、正常胎児群と比べて明らかな QT 延長の症例はなかった (図 5)。完全房室ブロック 2 症例の QRS 時間



はそれぞれ 52msec, 48msec、QTc はそれぞれ 293msec, 382msec であり、心室内伝導遅延や QT 延長は認められなかった。しかし、このうち 1 例が接合部頻拍 (short run) を合併した。

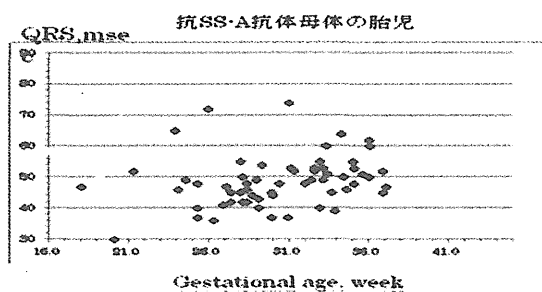


図 4 正常胎児の QRS = 50.2 ± 8.7 (msec)、抗 SSA 抗体陽性母体の胎児の QRS = 48.7 ± 8.2 (msec)であり、明らかな心室内伝導遅延の症例は認められなかった。

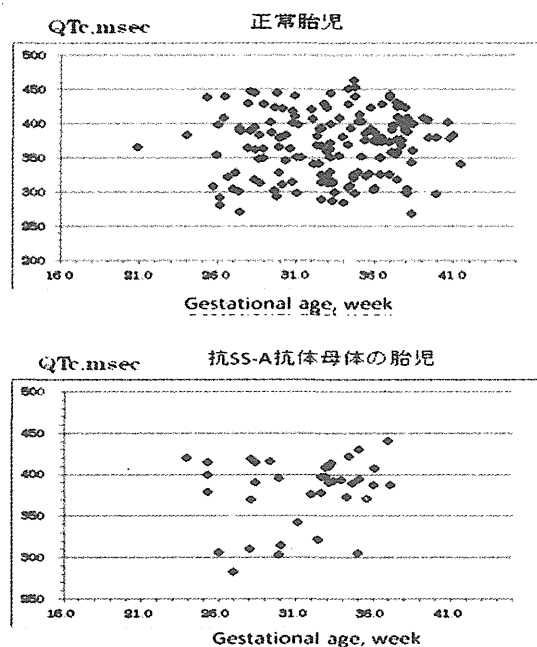


図 5 正常胎児の QTc = 370.3 ± 45.4 (msec)、抗 SSA 抗体陽性母体の胎児では QTc = 381.3 ± 40.7 (msec)であり、QT 延長症例はなかった。

D. 考察

全国調査で登録された先天性房室ブロック症例の概要

本研究班での全国アンケート調査は主に膠原病内科医と産科医を対象として行われたため、自己抗体陽性母体に関する情報が主体であり、先天性房室ブロック (congenital heart block, CHB) を発症した胎児の出生後の治療や予後についてのデータは得られていない。しかし、“房室ブロック発症を契機として抗 SSA 抗体が陽性と判明した症例”を含め、“抗 SSA 抗体が陽性とわかった状態で妊娠・出産に至った症例”が 700 例以上登録され、母体自己抗体関連 CHB について、我が国の現況を知る上で貴重なデータとなった。特に新生児ループス・CHB の発生率、発症した場合または発症が予測された場合

に行われている経胎盤治療に関するデータは、今後、CHB予防のための介入方法を確立していく上で有用である。

全国調査結果からCHB症例のみを抽出して、小児循環器科の立場から見てわかったことは以下の通りである。

1)抗SSA抗体が陽性とわかった状態で妊娠・出産に至った症例におけるCHB発生率は6.8%で、従来の報告よりもやや高率であった。これは調査の性質上、CHB発症例が登録されやすい傾向が影響していた可能性がある。いずれにしても、抗SSA抗体が陽性であってもCHBになるのは15~20人に1人程度であり、発症のリスク因子を同定しない限りスクリーニング効率はよくないことを示している。

2)CHB症例の約70%において、CHB発症前から抗SSA抗体陽性とわかっていた可能性があり、その2/3の症例に対しフッ化ステロイド（デキサメタゾン、ベタメタゾン）の経胎盤投与が行われた。しかし、そのほとんどはCHB発症後に投与が開始されたか、あるいはCHB発症前に継続されていたPSLを、CHB発症後にフッ化ステロイドに変更されたというパターンであった。おそらく、ほとんどのCHBが不可逆的な完全房室ブロックであったため、房室ブロックの改善がみられた症例はなかった。I~II度房室ブロックを検出して、早い段階で予防投与を開始することは現実には困難であり、臨床に浸透していないことを示している。

3)一般に予後不良と考えられている胎児水腫合併例は全CHB中13例（27%）であったが、胎児死亡に至ったのは4例のみであった。分娩時期も中央値37週であり、多くの症例が満期に到達して出生していることが示さ

れた。産科、内科、小児科の連携による周産期管理が適切に行われていることを表しているのかもしれない。

4)前児がCHBであった症例はCHB発症のリスクが高いと言われているが、今回のCHB繰り返し率は28例中3例（11%）と低めであった。これらの症例ではCHB発症予防を目的とした治療が行われたが、結果的にCHBは発症した。CHB発症リスクが高いことがわかって早期から予防処置を開始しても、防止しきれない症例のあることを示している。

胎児のPR時間の計測

抗SSA・SSB抗体陽性母体において胎児CHBを早期（I~II度房室ブロックの段階）に診断し、完全房室ブロックへの進行を予防するためには、胎児のPR時間を正確に評価する方法を確立しなければならない。また、妊娠週数に応じた正常胎児のPR時間を確立し、PR延長（I度房室ブロック）の判定基準を作成する必要がある。本研究で、胎児心磁図法を用いてPR時間を計測した結果、妊娠週数の進行に伴って胎児のPR時間は徐々に延長することが示され、妊娠週数に応じた標準値を確立することができた。このデータは今後、胎児の房室伝導機能を評価する際に有用である。

しかしながら、胎児心磁図を計測できる施設は極めて限られているため、ほとんどの施設では胎児PR時間はドプラ心エコー法を用いてmPRとして推定されている。本研究で、胎児心磁図で測定したePR時間とドプラ心エコーで計測したmPR時間には良好な相関があるが、後者の法が過大評価される傾向があることが示された。ドプラ