

期間 36.8 か月、range 5-76 か月)。生存出生 13 例中、12 例 (92.3%) でペースメーカーが導入されていたが、運動発達遅滞 1 例を除き、発達異常は認めなかった。IUFD 症例は抗 SS-A/Ro 抗体陽性であり、胎児心拍数が 42bpm と遅く、胎児水腫をきたしており、塩酸リトドリン投与により心拍の改善を認めなかった症例であった。乳児死亡例はいずれも抗体陰性であり、1 例は塩酸リトドリン投与により心拍数上昇を認め 37 週に分娩となったが、拡張型心筋症により 4 か月で死亡した。もう 1 例は胎児心拍数 75bpm で胎児水腫を認めず、胎児治療を必要とせず分娩に至ったが、5 か月で突然死した。ベタメサゾン投与例のうち 3 例

(33.3%) で SFD を認めたが、他に明らかな合併症は認めなかった。

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

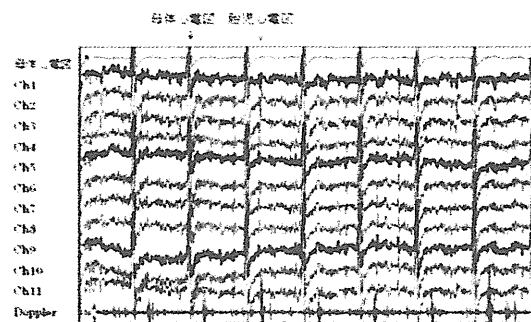
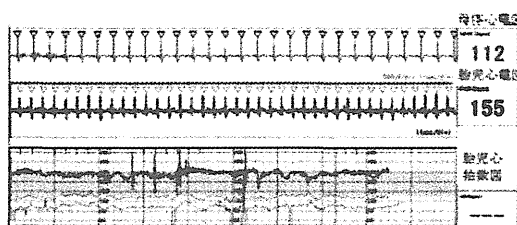


図 2 オンライン解析結果



D. 考察

当センターで経験した胎児 CHB14 例の検討では生存例が 11 例 (78%)、IUFD1 例、乳児死亡 2 例であった。生存率は諸家の報告と同程度であったが、ペースメーカー導入率は 92% と他の報告よりやや高率であった。胎児治療の効果に関しては、塩酸リトドリン持続投与に関しては胎児心拍数上昇を認めた症例において胎児水腫の改善と妊娠週数の延長を認め、胎内治療として一定の効果が得られた。ベタメサゾンに関しては、経胎盤的に胎児房室結節に作用することで CHB 発症を抑えるとともに、胎児心筋にも作用し拡張型心筋症や心内膜線維弾性症を抑える可能性が報告されている。ベタメサゾンに関しては今回の検討では有効性を明らかにできなかったが、33% に SFD を認めた以外には重大な副作用は認めなかった。これまでの報告では抗 SS-A/Ro 抗体陰性例は予後良好であるとされているが、

乳児死亡の2例は抗体陰性例でありベタメサゾンの投与は行われておらず、ベタメサゾンの心筋保護作用の可能性が考えられた。

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

胎児CHBに対する胎内治療は、塩酸リトドリンの持続点滴投与による一定の胎児心拍数上昇効果とそれによる胎児水腫の改善効果が認められ、有効であった症例の臨床経過は良好であった。抗SS-A/Ro抗体陽性症例に対するベタメサゾンの効果については明らかではなかったが、重篤な副作用は認めなかった。

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

- 1) 青木宏明、林 聡、金子正英、伊藤裕司、村島温子、左合治彦：ベタメサゾンとリトドリンを用いた胎児心ブロック胎内治療の

検討

日本周産期・新生児医学会雑誌 47(3), 601-606, 2011.

2. 学会発表

- 1) 青木宏明、林 聡、大石由利子、左勝則、花岡正智、江川真希子、加藤有美、大井理恵、三浦裕美子、山口晃史、村島温子、左合治彦 当センターで経験した胎児房室ブロック13例の検討

第62回日本産科婦人科学会学術講演会
東京 2009.4.23-25

- 2) 杉林里佳、林 聡、本村健一郎、三輪照未、梅原永能、久保隆彦、左合治彦 経胎盤的薬物治療を施行した胎児不整脈症例の検討

第8回日本胎児治療学会学術集会 埼玉
2010.11.12-13

- 3) 杉林里佳、林 聡、本村健一郎、三輪照未、梅原永能、木村芳孝、左合治彦 当院における母体腹壁誘導胎児心電図の実際
- 第17回日本胎児心臓病学会学術集会 旭川 2011.2.18-19

- 4) 杉林里佳、林 聡、本村健一郎、堀谷まどか、小川浩平、江川真希子、青木宏明、佐々木愛子、左合治彦、北川道弘 胎児水腫を来した先天性心疾患症例の検討
- 第63回日本産科婦人科学会学術集会 大阪 2011.8.29-31

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

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

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 鎌倉 洋樹 東京大学先端科学技術センター 特任研究員
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、データベースを構築した。本稿では、このデータベースの概要とその利用上の注意点についてまとめる。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

研究初年度に、抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠症例の経験のある医療機関を対象に、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の調査を行い、実際に臨床の現場において、この分野における医療情報の集積・均てん化が十分でない実態が改めて明らかとなり、自己抗体陽性女性の妊娠管理指針の整備、情報の均てん化を進めていく必要が示された（平成 22 年度分担報告書参照）。

この結果を受け、本研究班では、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、その一環として、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）の発症との関連を明らかにすることとした。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登録がなされた。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。

本稿では、このデータベースの概要とその利用上の注意点についてまとめた。

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（別紙、初版及び改訂版）に基づき過去 10 年間にさかのぼって登録を依頼した。二次調査の様式は 2010 年 10 月より改訂版を用いた。

C. 研究結果

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たものは 732 例であった。うち 50 例の心ブロック症例が報告された。

D. 考察

本研究データベースの特徴として、①通常のコホート研究と比較して、曝露情報の取得(妊娠時)から疾病の発症(胎児・新生児心ブロック)までの経過が概ね一年以内と、比較的短い追跡期間で登録が実施されうること、②対象医療機関で過去 10 年間に管理した抗 SS-A 抗体陽性妊娠例を系統的に登録することとしており、後ろ向きではあるがコホート研究の研究デザインとなっていること、③多くの登録対象医療機関のご協力により、抗 SS-A 抗体陽性妊娠例という比較的稀な対象者を 700 例以上集積するデータベースを構築した点である。特に③の点は、わが国で最大規模の登録数であり、本データベースを有効に活用することにより、胎児・新生児心ブロックの予防に役立つ知見が明らかになることが期待される。

一方、利用に当たって注意すべき点を整理しておきたい。第一に、抗 SS-A 抗体陽性妊娠はもとより比較的少ない妊娠例であり、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は常につきまとう問題である。したがって、今回の研究結果で有意な関連が検出できなくても、それによって直ちにその関連が否定されるものではない。一方、未知のバイアスによって、偶然に有意な関連を検出する可能性もあり、結果の解釈には十分の注意が必要である。

第二に、多施設での登録であるため、抗 SS-A 抗体検査が標準化されていない点が挙げられる。ここでの詳しい議論は省略するが(この点の詳細に関しては、宮野分担研究者の報告書を参照されたい)、特に特異度が低い場合には、登録例に偽陽性例が混ざり込む可能性がある。しかしながら、抗 SS-A 抗体陽性妊娠例に占める偽陽性者の割合

が、分析する背景要因や管理状況によって偏りがないと仮定できれば、背景要因や管理状況と心ブロック発症との関連を歪める可能性は少ないと考えられる。また、本研究では、一般臨床において、実際に使用している検査によって陽性となった妊娠例について、どのような背景因子、管理状況があると心ブロックを発症しやすいかを明らかにすることを目的としている。一般臨床においては、実際に偽陽性者を陽性者として区別せず診療を行っていることを考慮すると、本研究で偽陽性者を含めた分析を行うことは、現時点での実態をより反映した分析になっているとも言える。

第三に、本研究では登録対象医療機関にて把握された抗 SS-A 抗体陽性妊娠例を登録するデザインとなっているが、実際には、妊産婦健診や外来の現場において抗 SS-A 抗体検査を系統的に実施することではなく、何らかの背景要因や症状があったために検査を行うことがほとんどである。したがって、本研究では一般の抗 SS-A 抗体陽性妊娠例を母集団とする研究とはいえ、対象集団が何らかの症状などを持つ妊産婦に偏っており、大多数の無症候性抗 SS-A 抗体陽性妊娠例は含まれていないことに留意する必要がある。しかし、繰り返しになるが、本研究では、実際の臨床において、何らかの理由で把握された抗 SS-A 抗体陽性妊娠例をどのように管理すればよいかを明らかにすることを目的としている。全く無症候性の抗 SS-A 抗体陽性妊娠例については、一般臨床においてはそれを実際に把握し管理する機会自体が少なく、本研究で目標とする妊娠管理指針の範疇外となる。

第四に、本研究では登録対象医療機関にて把握された抗 SS-A 抗体陽性妊娠例を系統的に登録するデザインとなっているが、実際には医療機関に抗 SS-A 抗体陽性妊娠例の一覧表があるわけではなく、主治医の記憶から後ろ向きにカルテをたどって症例を登録しているのがほとんどであろう。その場合、心ブロックを発症した例の方が、発症しなかった例よりも主治医の印象に残りやすいため、心ブロックを発症した例の方がより本研究に登録されやすい選択バイアスの問題がある。この可能性は後ろ向き登録の

性質上排除できないため、本研究ではこの点に留意し、全ての分析をケース・コントロール研究に準じた手法で統一することにしている。

第五に、抗 SS-A 抗体陽性妊娠例が、児の心ブロック発症をきっかけに判明したような場合には、その例が本研究に登録されると、結果を大きく歪める可能性がある。すなわち、このような症例は、心ブロック発症までは通常の妊娠と同様に扱われ、抗 SS-A 抗体陽性妊娠を念頭に置いた治療はなされない。そのような症例が多数登録されると、未治療例から心ブロックが見かけ上多く発症し、そのことが結果に大きく影響する可能性がある。さらに、抗 SS-A 抗体の判明時期が、児の心ブロック発症より前であっても、妊娠判明よりも後であった場合には、臨床症状や妊娠管理状況について同様の問題が生じることが確認されている（平成 24 年度の分担研究報告書を参照）。このため、本研究では、抗 SS-A 抗体陽性が判明した時期を尋ね、症状や妊娠管理状況との関連を分析する場合には、妊娠時点で既に抗 SS-A 抗体陽性であることが判明した症例だけでの分析を行うことにしている。一方、抗 SS-A 抗体陽性判明時期の影響を受けにくい要因に関しては、心ブロック発症例をオーバーサンプリングする問題があるものの、ケース・コントロール研究に準じた分析手法を用い、背景要因の違いに十分注意すれば、妊娠判明以降に抗 SS-A 抗体陽性が判明した症例についても、あわせて分析できる可能性がある。

これらの問題点を含むものの、700例以上の抗 SS-A抗体陽性女性を集積したデータベースは希有であるといえる。稀少疾患の疫学においては、限られた情報や症例数のもとで、適切な分析手法を用いて可能な限りの知見を明らかにすることが求められる。これらの限界点に十分に注意した上で分析を行うことにより、胎児・新生児心ブロック予防のために有用な知見が得られる可能性がある。

E. 結論

本研究では、抗SS-A抗体陽性妊娠例という比較的稀な対象者を700例以上登録し、分析可能なデータベースを構築した。本データベースは、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. 研究発表

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

G. 知的所有権の取得状況

なし

抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠中の管理状況に関する調査

対象：抗 SS-A 抗体が陽性とわかった状態で妊娠・出産に至った症例
(NLE 発症後に抗 SS-A 抗体が陽性と判明したものも含みます)

抗 SS-A 抗体の陽性判断：各施設に一任

1 妊娠（出産）につき 1 調査票をお願いします

<調査 ID>

<調査対象者生年月>

西暦_____年_____月（以下すべて西暦）

<今回の出産の転帰>

・分娩年月 _____年_____月 分娩時の週数：妊娠（ ）週

or 子宮内胎児死亡（16 週以降）の場合…胎児死亡週数：妊娠（ ）週

・児の情報： 性別；女・男（ ）g AP score（ / ）

CHB；無・有・・・（診断時期；妊娠 週）

⇒CHB 有の場合（わかれば以下に記載）

診断確定時の心拍数（ ）回／分

胎児水腫；無・有

その他 の NLE の発症；無・有

⇒その他の NLE の発症有の場合、該当する症状（複数回答可）

皮疹・血球減少・肝機能異常・その他（ ）

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

施設名（ ）

科名（ ）

主治医名（ ）先生

<出産歴>

○今回の出産以外の出産歴 ； 無・有（いずれかに○）

○有の場合、その転帰を記載ください

□第一回目：分娩年月 _____年_____月 分娩時の週数：妊娠（ ）週

or 子宮内胎児死亡（16 週以降）の場合…胎児死亡週数：妊娠（ ）週

CHB ; 無 ・ 有 ・ ・ ・ (診断時期 ; 妊娠 週)

その他 の NLE の発症 ; 無 ・ 有

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

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

CHB ; 無 ・ 有 ・ ・ ・ (診断時期 ; 妊娠 週)

その他 の NLE の発症 ; 無 ・ 有

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

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

CHB ; 無 ・ 有 ・ ・ ・ (診断時期 ; 妊娠 週)

その他 の NLE の発症 ; 無 ・ 有

<臨床症状> (調査対象者に今までに認められたすべての臨床症状に○)

ドライアイ・ドライマウス・紅斑・紫斑・レイノー現象・発熱・関節痛

髄膜炎・間質性腎炎・間質性肺炎・肺高血圧・血栓症

その他 ()

<膠原病関連疾患>

・膠原病関連疾患 (診断・分類基準を満たすもの); 無 ・ 有

⇒該当疾患有の場合 (複数回答可)

SjS ・ SLE ・ MCTD ・ RA ・ APS ・ その他 ()

<検査項目に関する情報> (※妊娠 15 週に一番近い時期の検査結果を優先して記入)

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

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

* 抗 SS-A/B 抗体について各 isotype が分かる場合

60kD/SS-A : WB 法 (+・-)、ELISA () U/ml

52kD/SS-A : WB 法 (+・-)、ELISA () U/ml

48kD/SS-B : WB 法 (+・-)、ELISA () U/ml

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

*Cent= discrete speckled

抗 DNA 抗体/RIA : 不明・陰性・陽性 ; _____ IU/ml

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

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

抗リン脂質抗体：不明・陰性・陽性

⇒陽性であるものに○
抗カルジオリピン抗体-IgG ・ 抗カルジオリピンβ₂GPI 抗体 ・ LAC (測定法：)

RF：不明・陰性・陽性； _____ IU/ml

サイロトテスト：不明・陰性・陽性； _____ 倍

マイクロゾームテスト：不明・陰性・陽性； _____ 倍

抗サイログロブリン抗体：不明・陰性・陽性； _____ U/ml

抗 TPO 抗体：不明・陰性・陽性； _____ U/ml

IgG：不明・陰性・陽性； _____ mg/dl

gM：不明・陰性・陽性； _____ mg/dl

IgA：不明・陰性・陽性； _____ mg/dl

PA-IgG：不明・陰性・陽性； _____

白血球数； _____ / μ L

血小板数； _____ 万/ μ L

<治療>

1) 妊娠判明前・・・原疾患への主な治療 ；無・有

・ステロイド：無 ・ 有

⇒有の場合、種類と量

・種類；PSL ・ リンデロン ・ メドロール ・ その他

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

[ステロイドパルスの併用 無 ・ 有]

詳細記入欄：上記に追加が必要であれば下記に記載

治療内容

・免疫抑制剤：無 ・ 有

⇒有の場合、下記に記載

アザチオプリン (AZP)： _____ mg/日

シクロスポリン (CYA)： _____ mg/日

シクロフォスファミド 内服 (CY)： _____ mg/日

シクロフォスファミド (IVCY)： _____ mg/回 ・ _____ クール

ミコフェノールモフェチル (MMF)： _____ mg/日

ミゾリビン (MZ)： _____ mg/日

タクロリムス (FK506)： _____ mg/日

- ・生物学的製剤：無 ・ 有
⇒有の場合、種類（ ）
- ・抗血小板薬／抗凝固薬：無 ・ 有
⇒有の場合、該当するものに○あるいは薬剤を記載
LDA, ワーファリン, その他（ ）
- ・血漿交換療法：無 ・ 有
⇒有の場合、療法の頻度と種類を記載
 - ・療法の頻度（ ）回／月
 - ・療法の種類；二重膜濾過血漿交換療法・免疫吸着療法・単純血漿交換療法

2) 妊娠判明後・・・原疾患への主な治療；無・有

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

[ステロイドパルスの併用 無 ・ 有]

詳細記入欄：上記に追加が必要であれば下記に記載

治療内容

- ・免疫抑制剤：無 ・ 有
⇒有の場合、下記に記載

アザチオプリン (AZP) :	<u> mg/日 </u>
シクロスポリン (CYA) :	<u> mg/日 </u>
シクロフォスファミド内服 (CY) :	<u> mg/日 </u>
シクロフォスファミド (IVCY) :	<u> mg/回 </u> クール
ミコフェノールモフェチル (MMF) :	<u> mg/日 </u>
ミゾリビン (MZ) :	<u> mg/日 </u>
タクロリムス (FK506) :	<u> mg/日 </u>

- ・抗血小板薬／抗凝固剤：無 ・ 有
⇒有の場合、該当するものに○あるいは薬剤を記載
LDA, ヘパリン, その他（ ）
- ・血漿交換療法：無 ・ 有
⇒有の場合、療法の頻度と種類を記載
 - ・療法の頻度（ ）回／月
 - ・療法の種類；二重膜濾過血漿交換療法・免疫吸着療法・単純血漿交換療法

3) 妊娠判明後・・・児の CHB 発生予防のための治療； 無 ・ 有

・ステロイド治療：無・有

⇒有の場合、使用薬剤名と用量を記載

・使用薬剤名；_____

・用量

_____ mg/日 () 週 ～ () 週

_____ mg/日 () 週 ～ () 週

_____ mg/日 () 週 ～ () 週

・血漿交換療法：無 ・ 有

⇒有の場合、療法の頻度と種類を記載

・療法の頻度 () 回／月

・療法の種類；二重膜濾過血漿交換療法・免疫吸着療法・単純血漿交換療法

・その他の治療法：()

CHB を発症したケースのみお答えください

4) CHB に対して母体を介して行った治療； 無・有

⇒有の場合（複数可）

・ステロイド治療：無・有（治療法名；_____）

⇒有の場合、使用薬剤名と用量を記載

・使用薬剤名；_____

・用量

_____ mg/日 () 週 ～ () 週

_____ mg/日 () 週 ～ () 週

_____ mg/日 () 週 ～ () 週

・血漿交換療法：無 ・ 有

⇒有の場合、療法の頻度と種類を記載

・療法の頻度 () 回／月

・療法の種類；二重膜濾過血漿交換療法・免疫吸着療法・単純血漿交換療法

・β刺激剤 無 ・ 有

・その他の治療法：()

本調査票は以上で終了です。ご記入どうもありがとうございました。

抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠中の管理状況に関する調査

対象：抗 SS-A 抗体が陽性とわかった状態で妊娠・出産に至った症例
(NLE 発症後に抗 SS-A 抗体が陽性と判明したものも含みます)

抗 SS-A 抗体の陽性判断：各施設に一任

1 妊娠（出産）につき 1 調査票をお願いします

<調査 ID>

太枠は必ず記入してください

該当するものに○を付けてください

<調査対象者生年月>

西暦 年 月（以下すべて西暦）

<今回の出産の転帰>

1) 分娩情報

分娩年月 年 月 分娩週数： 週

分娩形式：

子宮内胎児死亡（16 週以降）の場合…胎児死亡週数：妊娠（）週

2) 児の情報：性別： 体重 g AP score /

CHB：・・・（診断時期；妊娠 週）

⇒有の場合

胎児の所見

診断確定時の心拍数 回／分

胎児水腫：

母体を介した胎児治療

ステロイド剤 （ある場合は量・種類を 4 ページに記入）

β 刺激剤の投与

胎児期のその他の治療法：（）

CHB 以外の NLE：

⇒有の場合、該当する症状（複数回答可）

<分娩歴>

今回の分娩以外の分娩歴（妊娠 16 週以降）はあるか？ ; [無 ・ 有]

⇒有の場合、その転帰を記載ください

分娩 年月	分娩週数	生産・死産	CHB の有無	CHB 以外の NLE の有無 有の場合は具体的に
年 月	週	生産・死産	無・有	無・有（ ）
年 月	週	生産・死産	無・有	無・有（ ）
年 月	週	生産・死産	無・有	無・有（ ）

<臨床症状>

・本症例（母体側）に今まで臨床症状は認められたか？ [無 ・ 有]

⇒臨床症状有の場合、以下に○（複数回答可）

[ドライアイ・ドライマウス・紅斑・紫斑・レイノー現象・発熱・関節痛・髄膜炎
間質性腎炎・間質性肺炎・肺高血圧・血栓症・その他（ ）]

<膠原病関連疾患>

・膠原病関連疾患はあるか？（診断・分類基準を満たすもの）； [無 ・ 有]

⇒該当疾患有の場合、以下に○（複数回答可）

[SjS ・ SLE ・ MCTD ・ RA ・ APS ・ その他（ ）]

<抗 SS-A 抗体陽性判明時期>

・抗 SS-A 抗体陽性と知ったのは今回の妊娠判明前ですか後ですか？ [前・後]

→後の場合、きっかけは児に NLE が発症したからですか？

[はい・いいえ（理由： ）]

<検査項目に関する情報>（※妊娠 15 週に一番近い時期の検査結果を優先して記入）

1) 抗 SS-A 抗体： [] 倍 (DID) or [] U/ml (ELISA)

* ELISA の場合：測定キットは何か？ [MBL ・ コスミック ・ ファディア]

不明な場合は依頼している検査会社名をお書きください

検査会社：（ ）

2) 抗 SS-B 抗体： [不明・陰性・陽性] [] 倍 (DID) or [] U/ml (ELISA)

3) 抗 SS-A/B 抗体について各 isotype が分かる場合は以下に記入

60kD/SS-A：WB 法（＋・－）、ELISA（ ） U/ml

52kD/SS-A：WB 法（＋・－）、ELISA（ ） U/ml

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

4) 抗核抗体 [不明 ・ 陰性 ・ 陽性] [] 倍 (homo ・ spe ・ nuc ・ Cent* ・ cyto)

*Cent= discrete speckled

5) 抗 DNA 抗体/RIA : [不明 ・ 陰性 ・ 陽性] [] IU/ml

6) 抗 U1 RNP 抗体 : [不明 ・ 陰性 ・ 陽性] [] 倍 (DID) or [] U/ml (ELISA)

7) 抗 Sm 抗体 : [不明 ・ 陰性 ・ 陽性] [] 倍 (DID) or [] U/ml (ELISA)

8) 抗リン脂質抗体 : [不明 ・ 陰性 ・ 陽性]

⇒陽性であるものに○ (複数回答可)

[抗カルジオリピン抗体・IgG ・ 抗カルジオリピンβ₂GPI 抗体 ・ LAC (測定法)]

9) 甲状腺自己抗体 : [不明 ・ 陰性 ・ 陽性]

⇒陽性であるものに○ (複数回答可)

[サイロトテスト ・ マイクロソームテスト ・ 抗サイログロブリン抗体 ・ 抗 TPO 抗体]

< 治療歴 (今回の妊娠前～妊娠中) >

1) 妊娠判明前のステロイド剤・免疫抑制剤について

① 今回の妊娠判明前にステロイド剤は投与されていたか? (発症からすべての期間)

[無 ・ 有]

⇒有の場合: 今までの最大投与量は [] mg/日 (PSL 換算で)

ステロイドパルスの併用 [無 ・ 有]

② 今回の妊娠判明前に免疫抑制剤は投与されていたか? (発症からすべての期間)

[無 ・ 有]

⇒有の場合、以下のいずれかに○ (複数回答可)

シクロフォスファミド内服 (CY) ・ シクロフォスファミド (IVCY) ・ アザチオプリン

ミコフェノールモフェチル ・ ミゾリビン ・ タクロリムス ・ シクロスポリン

2) 妊娠してからのステロイド剤・免疫抑制剤について

① 今回の妊娠中にステロイド剤は投与されたか? [無 ・ 有]

⇒有の場合、種類と量を以下に記入 (いずれかに変化があれば別の枠に)

開始日	終了日	種類	量
妊娠前～	妊娠 週	PSL ・ リンデロン その他 ()	/日
妊娠 週	妊娠 週	PSL ・ リンデロン	/日

		その他（ ）	
妊娠 週	妊娠 週	PSL・リンデロン その他（ ）	/日
妊娠 週	妊娠 週	PSL・リンデロン その他（ ）	/日
妊娠 週	妊娠 週	PSL・リンデロン その他（ ）	/日
妊娠 週	妊娠 週	PSL・リンデロン その他（ ）	/日

②今回の妊娠中に免疫抑制剤は投与されていたか？

☐無 ☐有（具体的薬剤名 ）

3) その他の治療について（妊娠成立1年前～分娩時までに行われたもの）

①抗血小板薬／抗凝固剤：☐無 ☐有

⇒有の場合、以下に記載

	開始時期	終了時期
LDA	妊娠前・初期・中期・後期	妊娠前・初期・中期・後期
ヘパリン	妊娠前・初期・中期・後期	妊娠前・初期・中期・後期
その他（ ）	妊娠前・初期・中期・後期	妊娠前・初期・中期・後期

②血漿交換療法：☐無 ☐有

⇒有の場合、以下に記載

開始時期	終了時期	種類*	頻度
妊娠前・初期・中期・後期	妊娠前・初期・中期・後期		/月
妊娠前・初期・中期・後期	妊娠前・初期・中期・後期		/月
妊娠前・初期・中期・後期	妊娠前・初期・中期・後期		/月

*二重膜濾過血漿交換療法・免疫吸着療法・単純血漿交換療法

本調査票は以上で終了です。ご記入どうもありがとうございました。

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、肝機能異常などを児に認めた場合を 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 種があり、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ロン（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、プレドニゾロンで 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 のステロイド）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