

を比較した。

また、上述 Pool 血清及び CDC 標準抗体の補正係数を用いて各試薬の臨床検体測定値を補正し、補正值の平均値に対する各試薬の補正值との最小二乗法による x 係数を比較した。補正効果は x 係数の変動係数 (CV%) で評価した (表

表 7-2 抗 SS-A 抗体における臨床検体における補正効果の検証

x 係数	実測値**	臨床検体 平均値	Pool 平均値	CDC 1000 u/ml
CV (%)	48.0%	10.8%	36.5%	44.3%
SD	0.479	0.108	0.364	0.443
mean	0.999	1.000	0.998	0.998
min	0.386	0.895	0.566	0.530
max	1.862	1.163	1.654	1.724
range	1.477	0.268	1.088	1.194
CV (%)*	51.0%	9.5%	32.0%	38.8%
SD*	0.555	0.099	0.357	0.357
mean*	1.090	1.041	1.117	0.919

補正係数	実測値**	臨床検体 平均値	Pool 平均値	CDC 1000 u/ml
Bio-Rad	1.345	0.71	0.72	1.10
Cosmic	0.819	1.10	1.10	1.09
INOVA	0.787	1.12	0.77	1.41
TFB	0.386	2.76	2.49	2.84
Phadia	0.757	1.16	1.28	3.69
MBL MESACUP	1.862	0.62	0.75	1.03
MBL STACIA	1.038	1.03	1.65	2.29

\* : INOVA および Phadia を除外し算出  
 \*\* : 実測値の平均値に対する相関 X 係数

7-2)。

臨床検体, Pool 血清あるいは CDC 標準抗体補正による補正值平均値と各試薬の最小二乗法による x 係数は, 各臨床検体の実測平均値の各試薬間の x 係数より変動 CV% が小さく, 補正による効果が確認された。補正効果は, 臨床検体平均値での補正が最も効果的だった。

5. DID 法との互換性の検討

各社試薬での測定値はおおむね DID 法の結果と相関した (図 2)。DID 法 32 倍以上であることが, CHB を推測する因子として抽出されている<sup>11)18)</sup>。そこで DID 法の力価ごとに各試薬の平均測定値を求め, DID 法力価 1 倍に相当する測定値を求め, これを 32 倍して相当値とした (表 8)。すべての DID 法力価 (1~512 倍すべて), 32 倍 ± 2 管 (8~128 倍) からの相当値はほぼ一致しており, おおむね目安になる値と思われた。しかし, 各 DID 法力価における試薬ごとの測定値は大きく変動しており, 評価法を検討する必要があると思われた。測定時必要な希釈倍数を示したが, すべての試薬で希釈が必要である。また, DID 法 16 倍相当値でも各社 2 例から 3 例陰性と判定された (表 8)。さらに, 酵素免疫測定法は主な臨床での使用目的が「定性判定」であるため, 各社試薬での測定値が本来の抗体力価として報告されていないことが多い (特に高力価例について) 現状を考え, DID 法での確認が必要な基準案を作成した (表 9)。Bio-Rad で 100 EU 以上, INOVA で 80 units 以上, Cosmic で Index 値 100 以上, TFB で 300 U/ml 以上, Phadia で 240 U/ml 以上, MBL MESACUP で Index 値 100 以上, MBL STACIA で 500 U/ml

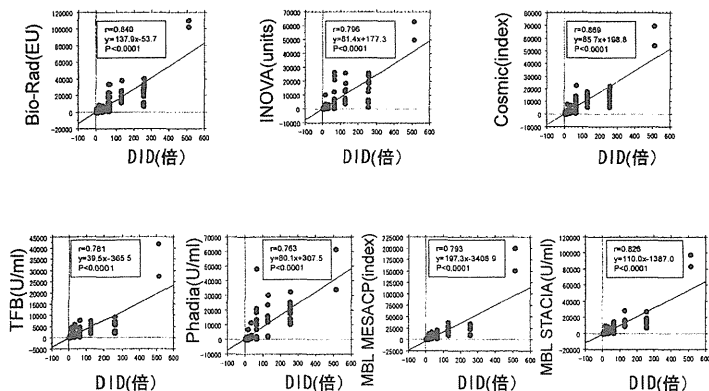


図 2 抗 SS-A 抗体における DID 法と酵素免疫測定法との相関 (DID : double immunodiffusion)

表 8 CHB(+)検体のみのデータにおける 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

No	DID 法 (倍)	Bio-Rad	INOVA	Cosmic	TFB	Phadia	MBL MESACP	MBL STACIA
		(EU)	(units)	(index)	(U/ml)	(U/ml)	(index)	(U/ml)
		希釈 換算値	希釈 換算値	希釈 換算値	希釈 換算値	希釈 換算値	希釈 換算値	希釈 換算値
1	16	3050	10300	1550	466	7009.0	2120	701
2	16	7270	■	3140	1139.2	1580.5	6000	3124
3	32	3700	1080	900	338.2	765.8	1640	564
4	32	5620	2120	2520	840.2	1172.0	3560	2606
5	64	2650	1840	1710	595.4	597.1	1900	1100
6	64	7940	3230	6100	1279.7	1574.5	7400	6759
7	64	8060	870	9100	1317.3	7045.1	7400	8537
8	64	8800	4530	8500	2430	2224.2	13600	12400
9	64	34200	21300	22800	7728	18729.4	17400	14800
10	128	13800	5640	11400	3411	2525.2	17400	11000
11	256	27600	■	19200	5661	17856.2	23500	15500

■ データなし

DID 法 8~128倍を対象 16倍相当値にて陽性

	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 9 DID 法での確認が必要な基準(案) (ctrl: コントロール)

	Bio-Rad	INOVA	Cosmic	TFB	Phadia	MBL MESACUP	MBL STACIA
測定範囲	—	—	—	6.3-800 U/mL	0.5-240 U/mL	—	1-1200 U/mL
その他の判断基準	標準 ctrl が 100 EU	強陽性 >80 units	—	—	—	標準血清 2 Index 値100	—
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
備考(理由)	標準 ctrl の 値を採用	強陽性の 基準を採用	添付文書の 表記を参考	338.2 U/mL を捨てるため	測定上限を採用	標準血清 2 の 値を採用	564 U/mL を捨てるため

以上を示した検体については DID 法での確認が必要である。

考 察

我々は今回, Pool 血清, CDC 標準品, 臨床検

体を用いて酵素免疫測定法による抗 SS-A/B 抗体の標準化を試みた。

今回の検討では CDC 標準抗体を用いた補正効果が Pool 血清を用いた補正に劣っていた。CDC 標準抗体は Single Donor から作成されて

おり、抗原特異性の多様な自己抗体検出における標準化を行うにあたっては、多数の特異陽性検体を Pool することで特性を平均化することの必要性を示唆する結果と考えられる。また、Phadia, INOVA など Ro52 を抗原に含む試薬と含まない試薬との差が認められたことから、標準化には試薬側の要素も統一することが必要であると考えられた。表 6 に示したように抗 Ro60 抗体において Phadia のキットでの測定では CHB 発症例の母親では全例陽性であったにも関わらず、MBL のキットでの測定では 1 例陰性がみられたことから抗 Ro52 抗体単独陽性例と診断されても Phadia の試薬では抗 Ro60 抗体も陽性になる可能性が示唆された。この試薬間差は MBL がリコンビナントに大腸菌を用いているのに対して、Phadia はバキュロウィルス・昆虫細胞発現系を用いていることに起因する可能性が考えられる。

Pool 血清と臨床検体での補正係数の差については、今回の検討だけで原因を特定できない。Pool 血清の作製条件、臨床検体の抗体力価分布などの検討が必要であると考えられた。

CHB 発症例の母親の血清において抗 SS-A 抗体はすべて陽性であったが、抗 SS-B 抗体は陰性の例もみられ、CHB の指標としては適していないと考えられた。

今回の研究において、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、抗 Ro52 抗体、抗 Ro60 抗体における各試薬測定値と CHB 発症の有無で有意な差は認められなかった。この原因のひとつに、血清が国立成育医療研究センター及び順天堂大学からのものであり、高度で適切な治療が施されていれば高力価の抗 SS-A 抗体価でも CHB が生じにくいのか、あるいは何らかの別の要因により低力価の抗 SS-A 抗体価でも CHB が生じる可能性があることを示唆するものと思われる。我々は以前、DID 法の結果が 8 倍であるにもかかわらず、CHB を生じた妊婦の 1 例を報告している<sup>19)</sup>。従って今回、表 9 で示した DID 法での確認が必要な基準値以下であっても CHB が生じる可能性がある。

DID 法が 32 倍付近の検体を酵素免疫測定法

のみで正確な値を求める場合は表 8 の希釈倍数を用いて希釈値で報告することが望ましい。

一般的には、自己抗体検査のスクリーニングは抗核抗体であり、各個別の ENA (extractable nuclear antigens) 抗体 (抗 SS-A/B 抗体を含む) の検査は同定検査としての位置づけと思われる。抗 SS-A/B 抗体以外の自己抗体の標準化に関して、抗 CCP 抗体 (抗シトルリン化ペプチド抗体) は抗原の供給元がひとつであるため日本国内では換算により標準化された。しかし、SS-A/Ro 抗原は 80-110 ヌクレオチドの RNA と Ro52 及び Ro60 の蛋白との複合体であり抗原性は両蛋白部分が担っているとされている<sup>9)</sup>。そのため、症例ごとに出現する抗体の多様性があることが予想され、標準化には①標準品の条件として陽性検体を Pool することによる多様性の平均化、②抗体検出系の条件として使用抗原の統一が必要であると考えられる。

抗核抗体は日本国内標準物質ができた<sup>3)</sup>。リウマトイド因子 (RF) に関しては、カットオフ値を 15 IU/ml とし、実測値に係数を加減して補正值とするガイドラインができた<sup>9)</sup>。抗 SS-A 抗体では日本国内標準物質はまだ存在しないが、今後このようなガイドラインができることが望まれる。

## ま と め

自己抗体陽性女性の妊娠指針において新生児ループス、特に CHB の発症リスクを予測する目的で抗 SS-A 抗体を調べる場合、酵素免疫測定法をスクリーニング検査、DID 法による抗体力価を確認検査と考え、酵素免疫測定法において、Bio-Rad で 100 EU 以上、INOVA で 80 units 以上、Cosmic で Index 値 100 以上、TFB で 300 U/ml 以上、Phadia で 240 U/ml 以上、MBL MESACUP で Index 値 100 以上、MBL STACIA で 500 U/ml 以上を示した検体については DID 法での確認が必要である。

本研究を行うにあたり、サンプルを快くご提供いただいた順天堂大学膠原病内科 松平蘭先生、多大なご指導をいただきました高崎芳成先生、標準化委員会メンバーとしてご協力いただ

いた, アイ・エル・ジャパン 山岡耕志様, 医学微生物学研究所 金田誠様, コスミックコーポレーション 菊池強様, 田口了示様, テイエフビー 山本裕夫様, 倉持啓一様, 柴田みさと様, バイオ・ラッドラボラトリーズ 山口正之様, 吉山透様, ファディア 平田寛之様, 宮島雅行様, 国立成育医療研究センター 高貝マリコ様に心より深謝いたします。

本研究は「平成23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」による。

## 文 献

- 1) Anami, A., Fukushima, K., Takasaki, Y. et al.: The predictive value of anti-SS-A antibodies titration in pregnant women with fetal congenital heart block. *Mod. Rheumatol.*, 2012.
- 2) Buyon, J.P., Hiebert, R., Copel, J. et al.: Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 31: 1658-1666, 1998.
- 3) 知的基盤創成・利用促進研究開発事業 臨床検査用標準物質の研究開発 平成19年度成果報告書 (独)新エネルギー・産業技術総合開発機構, 238-252, 2008.
- 4) Feltkamp, T.E.: Standards for ANA and anti-DNA. *Clin. Rheumatol.*, 9: 74-78, 1990.
- 5) Hayashi, N., Koshiba, M., Nishimura, K. et al.: Prevalence of disease-specific antinuclear antibodies in general population: estimates from annual physical examinations of residents of a small town over a 5-year period. *Mod. Rheumatol.*, 18: 153-160, 2008.
- 6) 林 良夫: シェーグレン症候群における自己抗原  $\alpha$ -fodrin の性状とその意義. 自己抗体と自己免疫, 30: 35-40, 1998.
- 7) 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*, 4491: 62-64, 2010.
- 8) Klauninger, R., Skog, A., Horvath, L. et al.: Serologic follow-up of children born to mothers with Ro/SSA autoantibodies. *Lupus.*, 18: 792-798, 2009.
- 9) 熊谷俊一, 林 伸英, 河野誠司, 他: リウマトイド因子 (RF) 標準化のガイドライン (日本臨床検査標準化協議会 JCCLS 認証). *臨床病理*, 59補刷: 374, 2011.
- 10) Miyagawa, S.: Neonatal lupus erythematosus: a review of the racial differences and similarities in clinical, serological and immunogenetic features of Japanese versus Caucasian patients. *J. Dermatol.*, 32: 514-522, 2005.
- 11) 宮野 章, 中山雅弘, 和栗雅子, 他: 新生児エリテマトーデスを伴った母親における SS-A 52-kDa と 60-kDa 蛋白に対する免疫反応. *臨床病理*, 56: 1081-1085, 2008.
- 12) 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. *臨床病理*, 59: 219-225, 2011.
- 13) 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. *臨床病理*, 59補刷: 264, 2011.
- 14) 酒井 寛, 森 勝志, 片山善章: 胎児先天性心ブロックと抗 ENA 抗体の関連性 (第2報) ELISA 法を用いた解析. *医学検査*, 45: 1602-1606, 1996.
- 15) Salomonsson, S., Sonesson, S.E., Ottosson, L. et al.: Ro/SSA autoantibodies directly bind cardiomyocytes, disturb calcium homeostasis, and mediate congenital heart block. *J. Exp. Med.*, 201: 11-17, 2005.
- 16) Shiboski, S.C., Shiboski, C.H., Criswell, L. et al.: American College of

- Rheumatology classification criteria for Sjogren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjogren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. *Arthritis. Care. Res. (Hoboken.)*, 64 : 475-487, 2012.
- 17) Strandberg, L., Winqvist, O., Sonesson, S. E., 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.*, 154 : 30-37, 2008.
- 18) 和氣徳夫, 福嶋恒太郎, 藤田恭之, 他 : 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。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)平成22年度 総括・分担研究報告書, 24-31, 2011.
- 19) 矢原 健, 野田智恵子, 宮野 章, 他 : 抗52kDSS-A/Ro 抗体陽性の妊婦から生まれた先天性完全心ブロックの1例。日本臨床免疫学会会誌, 20 : 437-441, 1997.
- 20) Yukiko, N. : Immune responses to SS-A 52-kDa and 60-kDa proteins and to SS-B 50-kDa protein in mothers of infants with neonatal lupus erythematosus. *Br. J. Dermatol.*, 142 : 908-912, 2000.

## ABSTRACT

Investigation of anti-SS-A/B antibody standardization using enzyme immunoassay

Akira Miyano, Masahiro Nakayama, Jiro Arai\*, Koushi Yamaguchi\*\*, Atsuko Murashima\*\*

Department of Laboratory Medicine, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health,

\*Department of In Vitro Diagnostic Division, Medical & Biological Laboratories,

\*\*Department of Women's Health, National Center for Health and Development

Currently, measurement of anti-SS-A and anti-SS-B antibodies has been carried out for most diagnostic reagents based on the principle of enzyme-linked immunosorbent assay. The results are reported as numerical data. However, values are not standardized because every reagent manufacturer uses different evaluation methods. We clarified the relationship between the measured values of seven reagents made by six companies. We then observed whether the measured value of each reagent could be matched by establishing a fixed standard. Standardization of anti-SS-A/B antibody using enzyme immunoassay was attempted using pooled serum, a CDC reference, and clinical samples, but this was difficult. Since more than a 32 times or higher titer of anti-SS-A antibody on double immunodiffusion (DID) was extracted as a factor suggesting congenital heart block (CHB), the values measured using various reagents corresponding to a DID titer of 32 times were estimated, but some cases were judged as negative based on the estimated value. Moreover, since the objective of the clinical use of an enzyme immunoassay is mainly 'qualitative judgment', many companies have not reported measured values of the reagents as the original antibody titers (particularly, for high-titer cases). Considering this current situation, a proposal for the standards requiring confirmation using DID was prepared: Confir-

mation using DID is necessary when the value is 100 EU or higher on measurement using Bio-Rad, 80 units or higher using INOVA, an index value of 100 or higher using Cosmic, 300 U/ml or higher using TFB, 240 U/ml or higher using Phadia, an index value of 100 or higher using MBL MESACUP, and 500 U/ml or higher using MBL STACIA.

## 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

穴見 愛\*<sup>1</sup> 福岡恒太郎\*<sup>2</sup> 湯元康夫\*<sup>2</sup> 和氣徳夫\*<sup>3</sup>

抗SS-A抗体による新生児ループス（特に心ブロック）は児に不可逆的な障害を残す可能性が高いことから、臨床現場から診療指針の作成が望まれてきた。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確率は1%と稀であるため、単施設での経験に基づく研究は難しいのが現状であった。今回、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て発足した多施設、多診療科から構成される研究班により行われた調査をもとに、産科的視点から検討を加えた。

### はじめに

自己抗体のなかには母体から胎児へ移行して児に重大な疾患を招来するものがある。抗SS-A抗体は全身性エリテマトーデスやシェーグレン症候群患者が保有しているばかりでなく、無症候女性の1%が本抗体を保有することから、1年に1万人の抗SS-A抗体陽性者が出産することになる。抗SS-A抗体陽性母体の1%前後に心ブロック児が出生する<sup>3)</sup>といわれており、心ブロック児出生推定数はおよそ100例と稀であるため単施設での経験に基づく研究は不可能であった。また心筋炎を伴う場合には長じて心筋症につながる可能性があり胎児診断・治療方法を確立する必要性が指摘されていたが、多診療科の境界領域にある疾患であったことも相まって手つかずとなっている現状があった。このような経緯を経て、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（「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」研究班）が発足した。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、症例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ている。

新生児ループス（neonatal lupus erythematosus；NLE）は、新生児にみられる先天性心ブロックまたは亜急性皮膚ループス様皮疹を主症状とする症候群である。NLEではそのほとんどの症例において母体の血清で抗SS-A抗体が陽性であることから、抗SS-A抗体が経胎盤的に胎児に移行することより発症すると考えられている。NLEの症状の多くは一過性で、母体から移行した抗体の消失に伴って生後6カ月以内に消失するが、完全房室ブロック（complete atrioventricular block；CAVB）が発症すると不可

\*1 Ai Anami 九州大学病院産科婦人科

\*2 Kotaro Fukushima, Yesuo Yumoto 九州大学病院総合周産期母子医療センター

\*3 Norio Wake 九州大学大学院医学研究院生殖病態生理学

逆性であり、60%以上の児で永久的にペースメーカーを必要とする。胎児にCAVBが出現する時期は妊娠18~24週の間とされ、この時期に胎児超音波検査を繰り返し行い早期発見に努めることが必要である。一部の症例では発症の過程でI、II度房室ブロックからIII度房室ブロック(CAVB)に移行するといわれている。

近年、BuyonらはNLEを出産するリスクのある妊婦の管理指針として、胎児エコーによるPR間隔の測定を妊娠中に定期的に行うことによって、房室ブロックを可逆的な段階(I、II度房室ブロック)で早期に発見し、PR間隔の延長が認められる症例に関しては経母体的に胎盤移行性のあるステロイド(デキサメサゾン)を投与することによってこれを治療し、CAVBの発症を予防する方法を提案している[The PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) Prospective Study]<sup>5)</sup>(図1)。この管理指針に関してはいったん発症した症例に対するデキサメサゾンの経母体的投与の胎児への有効性、逆に言えば可逆的な段階での房室ブロックの指摘の精度が課題として挙げられる。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である。

一方CAVBの予防方法として経母体的にステロイドを投与する方法も報告されている<sup>2)</sup>。ステロイド投与の対象は、CAVB児出産の既往があり、抗SS-A抗体が陽性の場合を原則とし、妊娠12週からベタメタゾン2mgを処方、20週から2週間ごとに半減する方法である。しかしステロイドの長期投与により中枢神経系への弊害をもたらす可能性もあり、慎重に検討されなければならない<sup>6)</sup>。

しかしながら、抗SS-A抗体陽性妊婦のなかで、どのような症例がNLE(CAVB)を発症するリスクが高いかについてはJaeggiら<sup>1)</sup>やLlanosら<sup>4)</sup>の報告があるものの、現在まで一定の見解が得られておらず、上述のBuyonら、Brucatoらの治療的、予防的プロトコールのどちらにせよ、よりリスクの高い症例を選別することは重要な課題である。

本稿では、本研究に参加している4施設(国立成育医療研究センター 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118症例を対象とし、どのような母体からNLE(CAVB)が発症するか、CAVBの診断・治療はどのように行われているかについて行われた調査において、産科的視点から検討を加えた結果を紹介する。

## 1. 方法

対象は4施設(国立成育医療研究センター、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118症例とした。

118症例の抗SS-A抗体陽性妊娠例を抗SS-A抗体陽性の判明の契機、ならびに母体原疾患に対する治療の有無により7群(A~G群)に分類した(表1)。

母体の抗体価、胎児CAVB予防目的のステロイド投与の有無、胎児CAVBの発生率、発症した胎児CAVBに対する胎内治療の有無について検討を行った。統計学的検定は、 $\chi^2$ 検定を用いて行った。なお、本研究は、各施設の倫理委員会ならびに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。

## 2. 結果

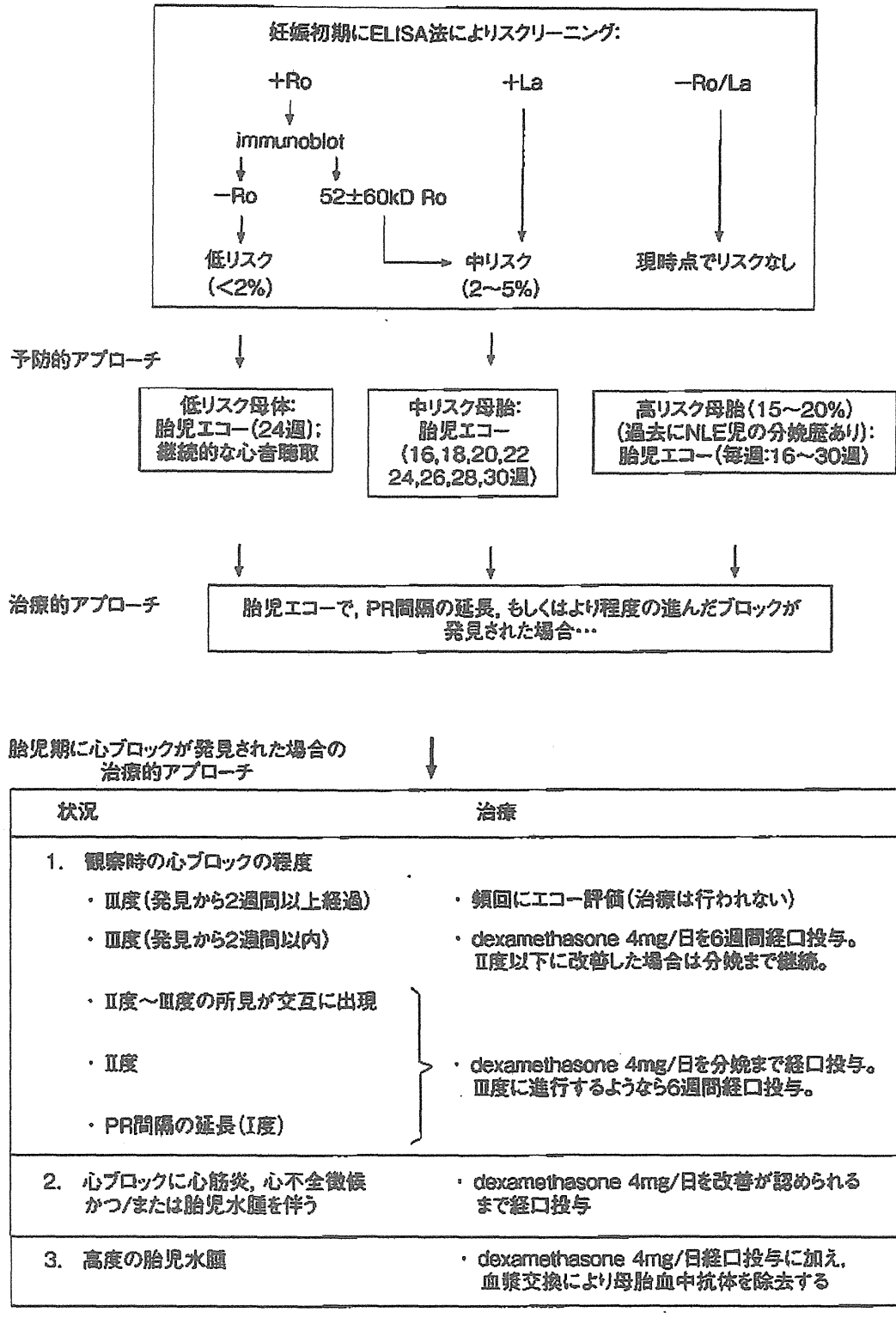
### ■ 抗SS-A抗体陽性妊婦の背景と児罹病率

抗SS-A抗体陽性妊娠例118症例を抗SS-A抗体陽性の判明の契機、ならびに母体の原疾患に対する治療の有無により7群(A~G群)に分類し、その症例の内訳、NLE、CAVBの発症例数、CAVB発症率を表1に示す。

膠原病と診断されていた症例(A~D群)のうち、妊娠前から膠原病に対する治療を受けており、引き続き妊娠後も治療を受けていたものをA群とし、症例は43例あった。そのうちNLEを発症した症例を1例、胎児CAVBを発症した症例を6例認めた。A群でのCAVB発症率は14%(6/43)であった。同じく膠原病と診断されていた症例のうち、妊娠前は膠原病に対



妊婦における自己免疫疾患の評価(スクリーニング)



〔図1〕 NLE のリスクのある妊娠の管理指針

NLE 児の分娩歴を有する例を高リスク, 52 kD の抗 SS-A/Ro 抗体と 48 kD の抗 SS-B/La 抗体を有する例を中リスク, 60 kD の抗 SS-A/Ro 抗体を有する症例を低リスクと位置づけ, リスクの程度により胎児エコーで PR 間隔の測定を行う頻度を設定している。

(文献 5 より改変引用)

表1 抗SS-A抗体陽性妊婦の背景と胎児罹病率

群	診断契機	母体疾患への治療		症例数	既往妊娠 NLE/CAVB	現妊娠 NLE	現妊娠 CAVB	CAVB 発症率
		妊娠前	妊娠後					
A	膠原病	あり	あり	43	0	1	6	14%
B	膠原病	あり	—	4	0	0	1	25%
C	膠原病	—	—	39	1	3	2	5%
D	膠原病	—	あり	2	0	0	0	—
E	既往妊娠 NLE/CAVB	—	—	5	5	0	0	—
F	現妊娠 CAVB	—	—	10	0	0	10	100%
G	その他の 妊娠合併症	2	6	15	0	0	0	—

抗SS-A抗体陽性妊婦118例を診断契機、ならびに治療状況により7群に分類し、児の罹病率を示した。

NLE：新生児ループス、CAVB：胎児心ブロック。

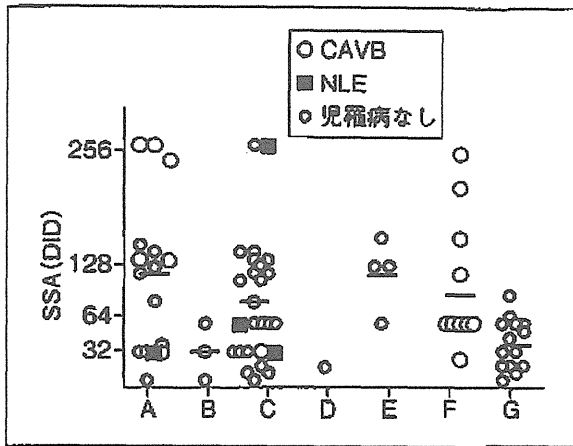
する治療を受けていたが妊娠判明後に治療を中止した症例をB群とし、症例は4例であった。そのうちNLE発症症例はなく、CAVBを発症したのは1例で、発症率は25% (1/4)であった。膠原病と診断された症例のうち妊娠前から膠原病に対する治療を受けておらず、妊娠判明後も治療が行われなかった症例をC群とし、症例は39例あった。そのうちNLE発症を3例、CAVB発症を2例認めた。CAVB発症率は5% (2/39)であった。膠原病と診断されていた症例のうち妊娠前から妊娠判明後においても膠原病に対する治療を受けていなかった症例をD群とし、症例は2例であった。この群ではNLE、CAVBいずれの発症も認めなかった。膠原病とは関係なく、前回までの妊娠時に児にNLEまたはCAVBを認めたことから検索したところ母体が抗SS-A抗体陽性であることが判明した症例をE群とし、症例は5例であった。このうちNLE、CAVBいずれも発症を認めなかった。今回の妊娠時に胎児にCAVBを発症したことから母体が抗SS-A抗体陽性であることが判明した症例をF群とし、症例は10例であった。この群でのCAVB発症率は100%となる。母体

の習慣流産や身体所見、胎児にIUGRを認めたことなどから検索したところ母体が抗SS-A抗体陽性であることが判明した症例をG群とし、症例は15例あった。そのうちNLE、CAVB発症症例は認めなかった。

特に膠原病と診断されていた症例(A~D群)において、妊娠前から膠原病に対して治療あり群(A、B群)でのCAVB発症率は15% (7/47)、治療なし群(C、D)での発症率は5% (2/41)であり、妊娠前から治療を受けていた群で発症率は高い傾向にあった。

## 2 抗SS-A抗体価と児の罹病

A~G群の各群における抗SS-A抗体価(オクタロニー法)とCAVBならびにNLE発症との関係を図2に示す。膠原病と診断され妊娠前から治療を受けていたA群においては抗体価が高いと罹患率が高くなる傾向があるが、今回の妊娠時に胎児がCAVBを指摘されたことを契機に抗SS-A抗体陽性が判明したF群における抗体価は様々であり、少なくとも全症例を一群とした検討では、抗体価と児の罹患率に関しては明らかな関連は認めなかった。一方、抗体価16倍以下の症例では児にCAVBの発症は認め



①(圖2) 各群別の抗SS-A抗体価と児の罹病との関係  
A～G群の各群における抗SS-A抗体価とCAVB  
ならびにNLE発症との関係を示した。  
\*B群に1例抗体価不明のCAVBあり

なかった。

### ③ 膠原病の病勢と児の罹病

膠原病と診断されていた症例 (A～D群) での母体膠原病治療目的のプレドニン (PSL) 投与量とCAVB発症との関連性について検討を行った。今回は妊娠時の膠原病の病勢がPSL投与量として反映されるのではないかと考え、さらにPSL投与量を20 mg/日未満と20 mg/日以上で比較した。A, B群でCAVBを発症した症例は6例で、PSL投与量が20 mg/日以上の症例は4例、20 mg/日未満の症例は2例であった。CAVBを発症しなかった症例は41例であり、PSL投与量が20 mg/日以上で24例、20 mg/日未満の症例は17例であった。この症例分布において $\chi^2$ 検定を行ったが結果は $p=0.235$ であり、PSL投与量 (20 mg/日以上) とCAVB発症との間には明らかな関連は認めなかった。

### ④ 胎児への治療と予後

胎児への治療の有無と児の予後に関しての検討を行った。CAVB予防目的に妊娠中に母体にステロイド投与を行った症例は18例 [17%: 全体数を今回妊娠時のCAVB発症で抗SS-A抗体陽性が判明した症例10例 (F群) を除く108例] であった。投与薬剤はリンデロンが16例、PSLが2例であった。児の予後はCAVB発症が1例 (発症率6%)、NLE発症が1例 (発症率

6%) であった。CAVB発症した18症例のうち、胎内治療を行われた症例は13例 (72%) あり、治療内容はベタメタゾン投与が11例、プレドニゾン投与が1例、血漿交換が行われた症例が1例であった。

### 3. 考 察

膠原病と診断されていた群のなかで、妊娠前から治療していた群では未治療群に比し、CAVBの発症率が高い傾向にあった。PSL投与量とCAVB発症との間には明らかな関連性はなかった。今回の検討では、妊娠時の膠原病の病勢がPSL投与量に反映されると考えPSL投与量で発症率の検討を行ったが、内科的側面からの詳細な膠原病病勢の評価が不十分であり、また投与量を20 mg/日のほかの量でも検討を行うなど母体の妊娠時における病勢を踏まえた再検討が必要であると考えられる。

抗体価とCAVB発症との間には明らかな関連性は認められなかったものの、膠原病と診断され妊娠前から治療を受けていた群においては抗体価が高いと罹患率が高くなる傾向があり、反面、抗体価16倍以下の症例はCAVB発症がないことなど、一定の条件下で予後因子となる可能性も示唆された。CAVB予防目的にステロイド投与を受けた18例中に発症は1例のみであったことから、予防目的のステロイド投与は有効な可能性があるが、施設間でのステロイド投与のプロトコールは様々であり、今後統一した方法での検討を要すると思われる。さらには、CAVB発症後に母体の抗SS-A抗体陽性が判明し、膠原病の診断がつかないケースが多いことが今回の調査であらためて浮き彫りとなった。今後この集団のピックアップについての対策を要することが示唆された。

今回は4施設でのCAVB発症症例18症例を含む抗SS-A抗体陽性症例118例について、後方視的な検討を行った。一定の規模の症例数ではあるが、全症例に対するカバー率としては十分とはいえず、今後、症例を集積していく必要がある。しかし、複数の診療科の異なる視点か

ら母体の病状と児の罹病の関与についてさらに検討を深めていくことで、これまでに得ることができなかった知見を生じる可能性を示すものであるとも考えられた。

本研究の一部は平成 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「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」研究班、平成 22 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軽減に関する研究」研究班（主任研究者 国立成育医療研究センター母性内科 村島温子）および、平成 22 年度公益信託九州大学医学部婦人科学産科学研究助成金により行われた。

文 献

1) Jaeggi ET et al : Outcome of children with fetal, neonatal or childhood diagnosis of isolated congenital atrioventricular block. A

single institution's experience of 30 years. J Am Coll Cardiol 39 : 130-137, 2002  
 2) Brucato A : Prevention of congenital heart block in children of SSA-positive mothers. Rheumatology (Oxford) 47 (suppl 3) : iii35-37, 2008  
 3) Brucato A et al : Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis : a prospective study of 100 women. Arthritis Rheum 44 : 1832-1835, 2001  
 4) Llanos C et al : Recurrence rates of cardiac manifestations associated with neonatal lupus and maternal/fetal risk factors. Arthritis Rheum 60 : 3091-3097, 2009  
 5) Buyon JP et al : Neonatal lupus : review of proposed pathogenesis and clinical data from the US-based Research Registry for Neonatal Lupus. Autoimmunity 36 : 41-50, 2003  
 6) Jaeggi ET et al : Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. Circulation 110 : 1542-1548, 2004

学 会 案 内

第 19 回日本乳癌学会学術総会

- テーマ Challenge to the Future 未来のために、今できること
  - 会長 大内憲明（東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座腫瘍外科学分野）
  - 会期 2011 年 9 月 2 日（金）・3 日（土）・4 日（日）
  - 会場 仙台国際センター，東北大学百周年記念会館
- <http://www2.convention.co.jp/19jbcs/>

問い合わせ先：事務局  
 東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座腫瘍外科学分野  
 〒 980-8574 仙台市青葉区星陵町 1 番 1 号  
 TEL. 022-717-7214 FAX. 022-717-7217  
 運営準備室  
 日本コンベンションサービス株式会社東北支社  
 〒 980-0824 仙台市青葉区支倉町 4-34 丸金ビル 6 階  
 TEL. 022-722-1311 FAX. 022-722-1178  
 E-mail. 19jbcs@convention.co.jp

原 著

## 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

宮 野 章\*<sup>1</sup> 中 山 雅 弘\*<sup>2</sup>

### The Study of Anti-SSA 52-kDa and Anti-SSA 60-kDa Avidity Antibodies in Pregnant Women

Akira MIYANO, PhD\*<sup>1</sup> and Masahiro NAKAYAMA, MD\*<sup>2</sup>

**Background:** Neonatal lupus erythematosus (NLE) is a rare disorder caused by the transplacental passage of maternal autoantibodies and manifests with characteristic skin eruption and/or congenital heart block. Anti-SSA 52-kDa and 60-kDa antibodies are important serology markers of the diagnosis of NLE. However, women who have these antibodies do not always give birth to children with NLE. Therefore, we investigated the avidity (quality of the antibody) using urea.

**Methods:** The sera of 97 women and 3 umbilical cord blood specimens were measured using commercial ELISA kit (MESACUP 52K SS-A/Ro and 60K SS-A/Ro, MBL). Avidity index was obtained using 8M urea.

**Results:** The 21 mothers with infants demonstrating atrioventricular block (AB) showed higher antibody indexes for 52-kDa ( $p < 0.001$ ) and 60-kDa ( $p = 0.009$ ) proteins than the 76 mothers of infants without AB. The 19 mothers with infants demonstrating AB had both anti-52-kDa and anti-60-kDa antibodies, and the 2 mothers had only anti-52-kDa antibody. They had higher avidity indexes to 60-kDa ( $p = 0.026$ ) than those without AB. A mother with infant demonstrating AB showed anti-52-kDa antibody isolated positive (96.0 Index), and showed low anti-52-kDa avidity antibody (6.3 %). The case was a similar result in umbilical cord blood (75.8 Index, 6.0%).

**Conclusions:** We conjecture that anti-52-kDa and anti-60-kDa avidity antibodies influence the development of AB. Two mothers with infant demonstrating AB showed anti-52-kDa antibody isolated positive. A fetus could develop AB in maternal low anti-52-kDa avidity antibody.

[Rinsho Byori 59 : 219~225, 2011]

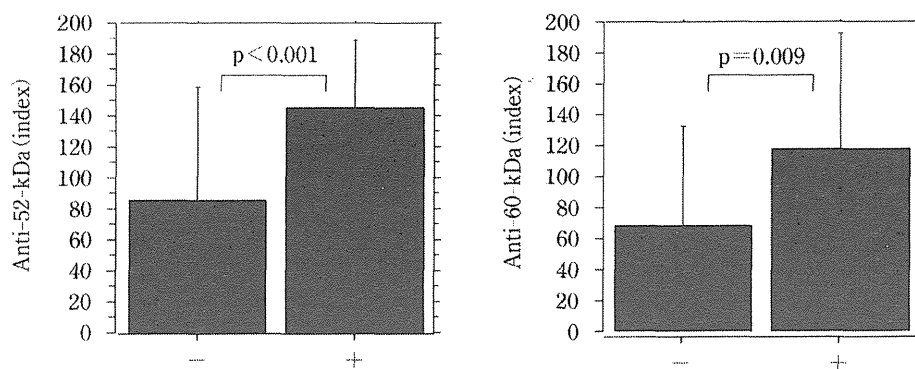
Corresponding author: Akira MIYANO, PhD, Department of Laboratory Medicine, Osaka Prefectural Hospital Organization Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health, Izumi 594-1101, Japan. E-mail: miyano@mch.pref.osaka.jp

**【Key Words】** pregnant woman (妊婦), anti-SSA/Ro antibody (抗 SS-A/Ro 抗体), 52-kDa antibody (52-kDa 抗体), 60-kDa antibody (60-kDa 抗体), avidity (結合力)

受付 2010 年 11 月 1 日・受理 2011 年 2 月 7 日

\*1,2 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立母子保健総合医療センター検査科(〒594-1101 和泉市室堂町 840)

本論文は第 57 回日本臨床検査医学会学術集会における座長推薦論文である。



**Figure 1** Titers of anti-52-kDa and anti-60-kDa antibody on women of the infants with or without atrio-ventricular block.

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 (SjS) が保有しているばかりでなく、無症候女性の 1% が本抗体を保有し、抗 SS-A 抗体陽性母体の 1% 前後に心ブロック児が出生すると言われている。心ブロックは生涯ペースメーカー装着となることが多く、死亡に至る例もある。現在、母体の抗 SS-A 抗体が胎児へ移行して惹き起こす難治性の病態である新生児ループスの実態が明らかにされ、妊娠管理指針が作成されつつある<sup>1)</sup>。近年、抗 SS-A 抗体のアイソフォームである、52-kDa と 60-kDa に対する抗体のみを測定する試薬が開発され、その有用性が検討されている<sup>2)</sup>。しかし、これらの抗体を持つ母親から生まれた子供が必ずしも新生児ループスになるわけではない。そこで、我々は、以前に特許である尿素誘導体を用いて avidity を測定し、その成績を報告した<sup>3)</sup>。今回、一般試薬である尿素を用い、その有用性を検討した。

### I. 対象と方法

#### A. 対象

大阪府立母子保健総合医療センター検査科に 52-kDa と 60-kDa に対する抗体の依頼のあった妊娠婦結の明らかな 97 例の女性 (臍帯血 3 例含む) を対象とした。本研究は大阪府立母子保健総合医療センター倫理委員会の承認を得た。

#### B. 方法

SSA 抗体価は double immunodiffusion (DID) 法「ENA スクリーニングテスト」(MBL) によった。

52-kDa と 60-kDa に対する抗体は、組み替え蛋白を用いた enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) キットである、「MESACUP 52K SS-A/Ro と 60K SS-A/Ro」(MBL) により血清を用い測定した。基準

値は抗 52-kDa 抗体が index 値 5.1 以下、抗 60-kDa 抗体が index 値 5.9 以下である。

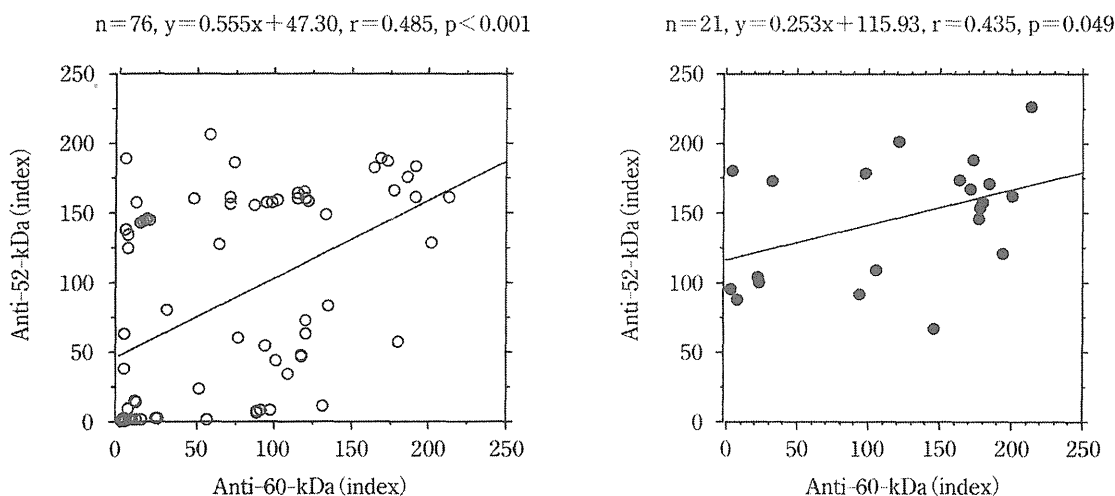
avidity index (AI) の測定は通常の抗 52-kDa 抗体と抗 60-kDa 抗体測定操作に avidity 試薬の反応ステップが加わる。すなわち、固相抗原と抗体の反応が終了した後、8M 尿素を含んだ洗浄液を反応させる。8M 尿素を含んだ洗浄液のかわりに洗浄液を用いた試薬を対照として AI を求めた。

統計解析には Welch の t 検定を用い、危険率 5% 以下を有意差ありとした。統計ソフトには SPSS を用いた。

### II. 結果

本測定法の基礎的検討結果を示すと、52-kDa AI の同時再現性は、 $n=6$ ,  $20.2 \pm 2.1\%$  (mean  $\pm$  SD), CV = 10.3%, 日差再現性は、 $n=6$ ,  $18.9 \pm 3.2\%$ , CV = 16.9% であった。60-kDa AI の同時再現性は、 $n=6$ ,  $38.6 \pm 6.6\%$ , CV = 17.2%, 日差再現性は、 $n=6$ ,  $39.1 \pm 7.0\%$ , CV = 17.8% であった。尿素誘導体との相関は、52-kDa AI は、 $n=11$ ,  $y=0.611x-4.00$ ,  $r=0.662$ ,  $p=0.026$  であり、60-kDa AI は、 $n=9$ ,  $y=0.288x+15.66$ ,  $r=0.526$ ,  $p=0.146$  であった。

**Fig. 1** に示したように、房室ブロックを伴った児を出産した女性 21 例の 52-kDa 抗体価は  $145.9 \pm 43.2$  index (mean  $\pm$  SD) であり、房室ブロックを伴わなかった 76 例に比べて有意に高値であった ( $p < 0.001$ )。60-kDa 抗体価も房室ブロック例は  $118.2 \pm 74.4$  index で有意に高値であった ( $p=0.009$ )。21 例中 19 例は 52-kDa と 60-kDa の両抗体価陽性で、2 例が 52-kDa 抗体価単独陽性であった。**Fig. 2** に 52-kDa と 60-kDa の抗体価の相関関係を示した。総 97 例では相関係数 ( $r=0.518$ ) ( $p < 0.001$ )、房室ブロック陰性群 76 例は  $r=0.485$  ( $p < 0.001$ )、陽性群 21 例



**Figure 2** The relationship between anti-52-kDa and anti-60-kDa antibody on women of the infants with (●) or without (○) atrioventricular block.

は  $r=0.435$  ( $p=0.049$ ) であった。52-kDa 抗体価 63 index 以上で房室ブロックが起こり、60-kDa 抗体価 3 index 以上で房室ブロックが起こった。Fig. 3 に抗体価と AI の関係を示した。この分布を見ると、房室ブロック群は 60-kDa 抗体価と AI が高値を示す所で多く見られる。しかし、有意差が出ない。これは、抗体価が低いところでは、本来対照の吸光度の方が高値を示すが 8M 尿素の吸光度の方が高値を示したものが含まれるためであると考えられる。当施設での房室ブロック例で一番低値を示したのは 52-kDa 抗体価 34.2 index である<sup>4)</sup>。また、基準値上限の 3 倍を異常値ととらえる考え方があるため<sup>5)</sup>、52-kDa 抗体価は 15.6 index 未満、60-kDa 抗体価は 18 index 未満を削除して解析を行った結果、Fig. 4 に示すように房室ブロック 18 例の 60-kDa AI は  $25.1 \pm 17.0\%$  で有意に高値であった ( $p=0.026$ )。Fig. 5 に同様に AI の相関関係を示した。総 56 例では  $r=0.272$  ( $p=0.043$ )、房室ブロック陰性群 38 例は  $r=0.033$ 、陽性群 18 例は  $r=0.349$  であった。52-kDa と 60-kDa の両 AI が高い群で房室ブロックが多いように考えられるので 52-kDa AI と 60-kDa AI の和のデータを比較したところ、Fig. 6 に示したように房室ブロック 18 例のデータは  $64.0 \pm 35.2$  であり有意に高値であった ( $p=0.024$ )。

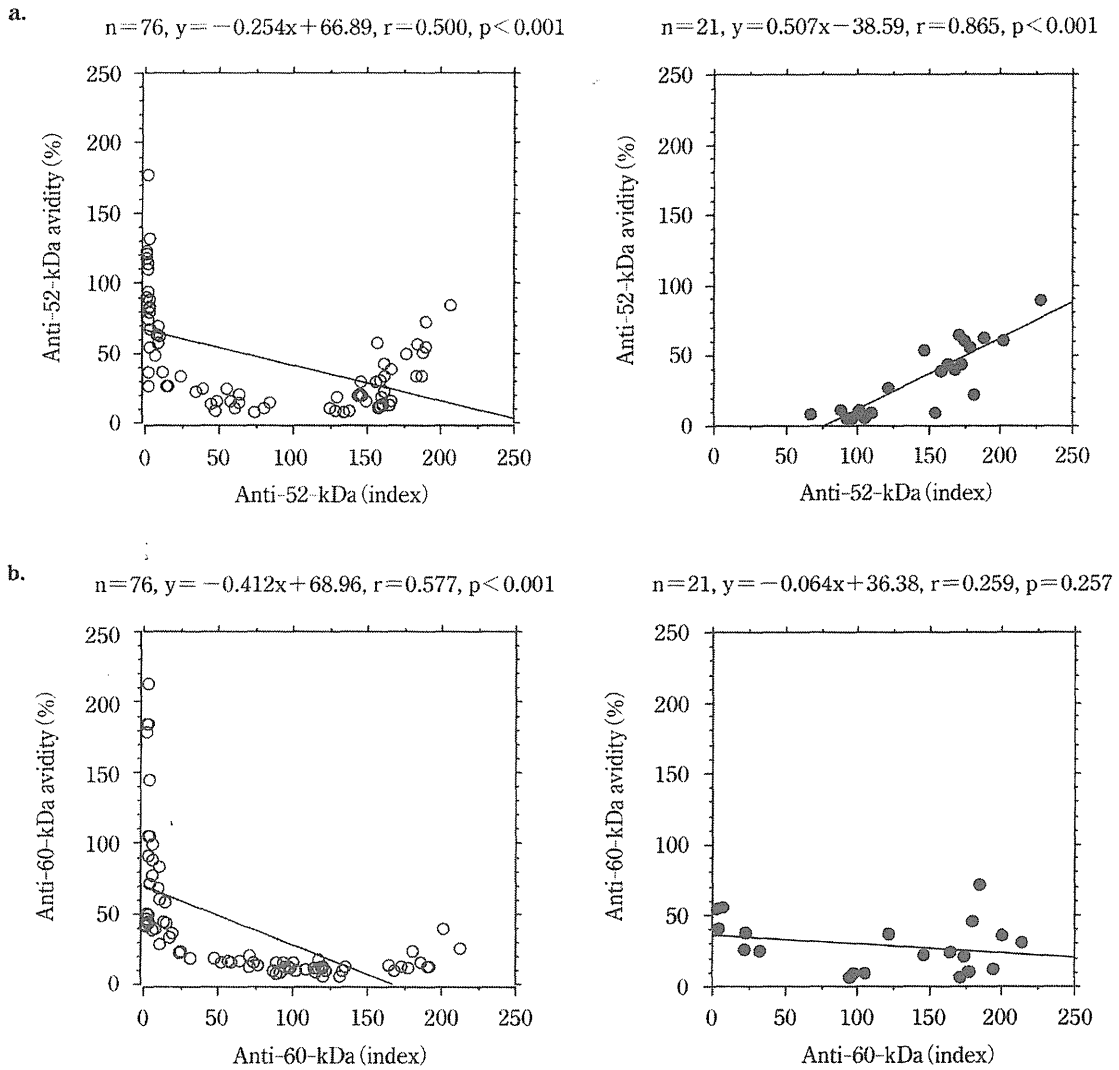
従属変数に房室ブロック、共変量に、52-kDa 抗体価、60-kDa 抗体価、52-kDa AI、60-kDa AI、基準値上限の 3 倍以上の 52-kDa AI と 60-kDa AI、52-kDa AI と 60-kDa AI の和の 7 項目を強制投入法により 2 項ロジスティック回帰分析を行ったところ、

Table 1 に示すように 4 項目に絞られた。房室ブロック陰性は 92.1%、陽性は 44.4%、全体で 76.8% の正解率を持つ回帰式が得られた。4 項目共に正(プラス)の傾きを持つが 60-kDa AI にのみ有意差が認められた。

Table 2 の No.1 は 52-kDa 抗体価単独陽性でありながら児に房室ブロックを認めた例であり、母と臍帯血の値を示した。母の 52-kDa 抗体価は 96.0 index と中程度陽性であるが、AI は 6.3% と低値を示した。母の SSA 抗体価は DID 法で 8 倍であった。No.2 は 52-kDa と 60-kDa の両抗体価陽性で児に房室ブロックと心筋炎を認めた例である。母の SSA 抗体価は 16 倍であった。No.3 は 52-kDa と 60-kDa の両抗体価陽性で皮膚紅斑を認めた例である。52-kDa 抗体価 128.8 index に比べて 60-kDa 抗体価は 201.0 index と高い。AI も 52-kDa 19.2% に対して、60-kDa は 40.0% と高値を示した。母の SSA 抗体価は 128 倍と高値であった。このように、母の抗体価ならびに AI は臍帯血に比べ若干高値の傾向が認められるが、ほぼ同程度であった。

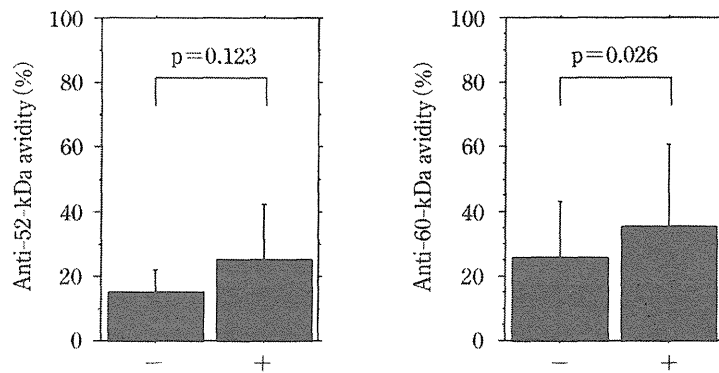
### III. 考 察

SS-A/Ro 抗原は、hY1-5 とよばれる低分子 RNA と 60kDa や 52kDa 蛋白との結合体であることが判明している。SLE や SjS においては 60-kDa 抗体と 52-kDa 抗体が共存している頻度が最も高いが、60-kDa 抗体単独陽性は SLE、一方 52-kDa 抗体単独陽性は SjS に極めて特異性が高く、SLE と SjS の鑑別に役立つ。60-kDa は denature されるとほとんど抗原性



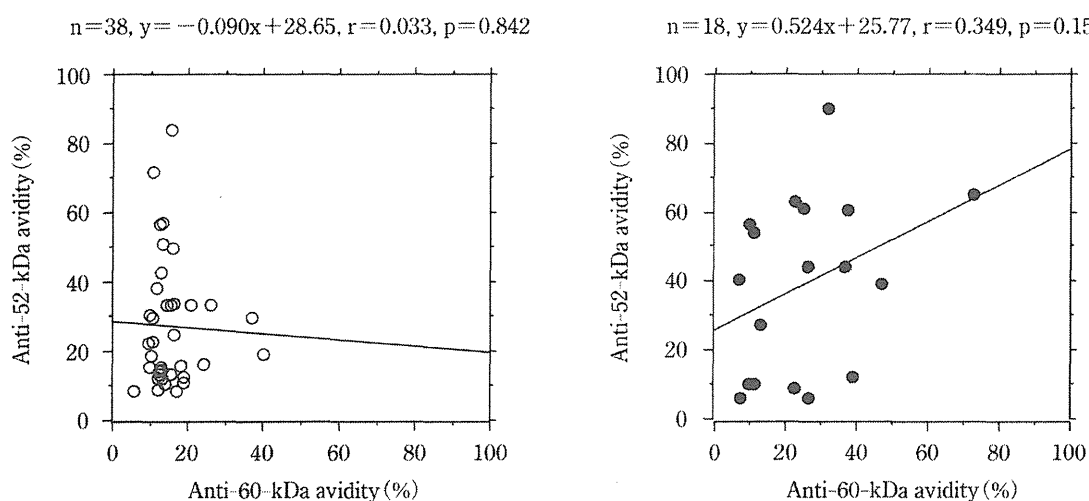
**Figure 3**

- a. The relationship between anti-52-kDa and anti-52-kDa avidity antibody on women of the infants with (●) or without (○) atrioventricular block.
- b. The relationship between anti-60-kDa and anti-60-kDa avidity antibody on women of the infants with (●) or without (○) atrioventricular block.

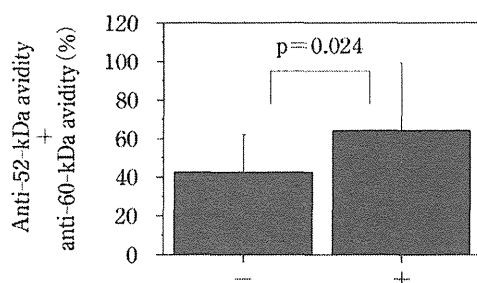


**Figure 4** Titers of anti-52-kDa and anti-60-kDa avidity antibody on women of the infants with or without atrioventricular block.





**Figure 5** The relationship between anti-52-kDa and anti-60-kDa avidity antibody on women of the infants with (●) or without (○) atrioventricular block.



**Figure 6** Titers of anti-52-kDa+anti-60-kDa avidity antibody on women of the infants with or without atrioventricular block.

**Table 1** Logistic regression for stratified data

	Regression coefficient	p-value	Odds ratio	Confidence interval	
				lower 95%	upper 95%
Anti-52-kDa (index)	0.002	0.844	1.002	0.985	1.019
Anti-60-kDa (index)	0.004	0.501	1.004	0.992	1.016
Anti-52-kDa avidity (%)	0.013	0.545	1.013	0.972	1.055
Anti-60-kDa avidity (%)	0.075	0.024	1.078	1.010	1.150
constant	-3.299	0.009	0.037		

**Table 2** Anti-52-kDa and anti-60-kDa avidity antibodies in pregnant women and umbilical cord blood

No	52-kDa		60-kDa		NLE	
	antibody (index)	avidity (%)	antibody (index)	avidity (%)	AB	cutaneous NLE
1	96.0	6.3	<6.0		+	-
	75.8	6.0	<6.0		+	-
2	105.0	6.0	21.7	26.2	+	-
	97.3	4.2	12.9	22.6	+	-
3	128.8	19.2	201.0	40.0	-	+
	71.3	13.3	196.0	19.6	-	+

NLE: neonatal lupus erythematosus; AB: atrioventricular block.

を失い、反対に 52-kDa は native な状態では抗体は反応できないとされている。現在、SS-A 抗体の測定には、免疫沈降法を用いた DID 法と ELISA 法が主に用いられている。ELISA 法は MBL 社の場合 native な 60-kDa を抗原として用いている。今回、Table 2 の No.1 はリコンビナント 60-kDa を抗原として用いた方法では陰性であったことから、SS-A 抗体のスクリーニングにはリコンビナント 60-kDa を抗原として用いる試薬は適さないことがわかる。

HLA が一致している双生児の報告例で、一方が房室ブロックを呈し、もう一方が正常だったというものが、両者の間では抗 SS-B 抗体はじめ他の抗体の比率は同じにも拘らず、抗 SS-A 抗体のみが患児において著明に低値であったという。これは患児においては抗 SS-A 抗体が組織に沈着して消費されたためと考えられる<sup>6)</sup>。今回、兄の方が若干低値を示したのもこの原因の可能性はある。

最近の研究により、52-kDa は機能的に IgG1 と相互作用し endoplasmic reticulum associated degradation (ERAD) システムを経て、IgG1 の品質管理を行なっていることが示された<sup>7)</sup>。52-kDa 機能異常は B 細胞またはプラズマ細胞中の unfolded IgG1 蓄積を導き、ER のストレスや異常な免疫学的反応性を導くとしている。

また、なぜ大人の心臓でなく胎児の心臓に異常が起こるかについての説明は、胎児の心臓細胞において、L 型 Ca チャンネルの密度が大人に比べて低く、筋小胞体も少ないことに起因すると考えられている<sup>8)</sup>。自己抗体による膜 Ca チャンネルの調整不良は、Ca チャンネルの機能に負荷を与えるものと考えられる。しかし、同じ抗体価でも起こる場合と起こらない場合がある原因については、遺伝因子、ウイルス、アポトーシス、ホルモン因子があると考えられている<sup>8)</sup>。

Strandberg らは<sup>9)</sup>、52-kDa IgG1 抗体価は妊娠時、IgG2、IgG3、IgG4 に比べ高値を示し、52-kDa IgG1 と IgG4 抗体価は妊娠初期から後期にかけて有意に減少するが、IgG2 と IgG3 はそうではなかったとしている。avidity は主に IgG1 を捕らえると考えられるため、本研究はこの論文に異議を唱えるものではない。また、Tseng らは<sup>10)</sup>、胎児房室ブロックを発症の有無で IgG サブクラスに違いは認めなかったと報告している。

房室ブロックにおいて、52-kDa 抗体でしか捕らえられない症例があるので、52-kDa 抗体の臨床的

意義は高い。しかし、基準値上限の 3 倍を除いた 60-kDa AI で房室ブロック群は有意に高値であった。この原因の一つに、IgG サブクラスが 52-kDa 抗体では種々存在するが、60-kDa 抗体はほとんど、IgG1 であるとの報告があり<sup>10)</sup>、avidity は主に IgG1 を捕らえると考えられており、このような結果になった可能性がある。

我々は、以前に特許である尿素誘導体を用いて avidity を測定し、その成績を報告し、今後の検討が望まれるとした。今回、一般試薬である尿素を用い、その有用性を検討したところ、2 項ロジスティック回帰分析において 60-kDa AI にのみ有意差が認められる回帰式が得られた。これは、基準値上限の 3 倍以上の抗体価の群においては 60-kDa AI がキーになることを意味するが、今後の検討が望まれる。

#### IV. 結 語

- 1) 妊婦における 52-kDa と 60-kDa の抗体価は房室ブロック群で有意に高値であった。
- 2) 60-kDa AI は房室ブロックで有意に高値であった。また、52-kDa AI と 60-kDa AI の和のデータを比較したところ房室ブロックで有意に高値であった。
- 3) 2 項ロジスティック回帰分析において 60-kDa AI にのみ有意差が認められる回帰式が得られた。
- 4) 妊婦の 52-kDa 抗体価単独陽性で房室ブロックが起こった。低い 52-kDa AI でも房室ブロックが起こった。

本研究の 52-kDa と 60-kDa avidity の測定には平成 21 年度「母と子のすこやか基金」課題名「妊婦における SS-A 52-kDa と 60-kDa 抗体 avidity の測定意義」の研究助成により行われ、また 52-kDa と 60-kDa 抗体測定には平成 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「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」研究課題名「抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠中の管理状況に関する多施設調査」の研究助成により行われ、第 57 回日本臨床検査医学会学術集會にて報告した。

#### 文 献

- 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: 62-4.
- 2) 酒井 寛, 森 勝志, 片山善章. 胎児先天性心ブロッ

- クと抗 ENA 抗体の関連性 第 2 報 ELISA 法を用いた解析. 医学検査 1996; 45: 1602-6.
- 3) 宮野 章, 中山雅弘, 和栗雅子, 藤田富雄. 新生児エリテマトーデスを伴った母親における SS-A 52-kDa と 60-kDa 蛋白に対する免疫反応. 臨床病理 2008; 56: 1081-5.
  - 4) 矢原 健, 他. 抗 52kD SS-A/Ro 陽性の妊婦から生まれた先天性完全心ブロックの 1 例. 日本臨床免疫学会誌 1997; 20: 437-41.
  - 5) 田中良哉. 内科疾患の診断基準 病型分類・重症度 VII. 膠原病 関節リウマチ. 内科 2010; 105: 1263-7.
  - 6) 伊藤保彦, 伊藤加寿子. 周生期医学 抗 Ro/SSA 抗体と新生児ループス. 小児科 1992; 33: 631-9.
  - 7) Takahata M, et al. Ro52 functionally interacts with IgG1 and regulates its quality control via the ERAD system. Mol Immunol 2008; 45: 2045-54.
  - 8) Xiao GQ, Qu Y, Hu K, Boutjdir M. Down-regulation of L-type calcium channel in pups born to 52 kDa SSA/Ro immunized rabbits. FASEB J 2001; 15: 1539-45.
  - 9) Strandberg L, et al. Ro52, Ro60 and La IgG autoantibody levels and Ro52 IgG subclass profiles longitudinally throughout pregnancy in congenital heart block risk pregnancies. Lupus 2006; 15: 346-53.
  - 10) Tseng CE, et al. Subclass distribution of maternal and neonatal anti-Ro(SSA) and La(SSB) antibodies in congenital heart block. J Rheumatol 1996; 23: 925-32.

## Information

---

### 第 52 回日本神経病理学会総会学術研究会

会 期 : 2011 年 (平成 23 年) 6 月 2 日 (木) ~  
6 月 4 日 (土)

会 場 : 京都テルサ

会 長 : 伏木 信次  
(京都府立医科大学大学院分子病態病理学・教授)

副会長 : 福居 顯二  
(京都府立医科大学大学院精神機能病態学)

中川 正法  
(京都府立医科大学大学院神経内科学)

URL : <http://www.secretariat.ne.jp/jsnp52/>  
教育コース (6/2 開催予定) 事前登録あり  
※詳しくは HP をご覧ください。

問い合わせ先 :  
学術研究会事務局 :  
第 52 回日本神経病理学会総会学術研究会事務局  
京都府立医科大学大学院医学研究科  
分子病態病理学 伊東恭子  
TEL/FAX: 075-251-5849  
E-mail: [jsnp52@koto.kpu-m.ac.jp](mailto:jsnp52@koto.kpu-m.ac.jp)

運営事務局 :  
第 52 回日本神経病理学会総会学術研究会  
運営事務局  
コンベンションリンクージ内  
TEL : 06-6377-2188  
FAX : 06-6377-2075  
E-mail : [jsnp52@secretariat.ne.jp](mailto:jsnp52@secretariat.ne.jp)

## 胎児不整脈の診断と治療

前野 泰樹

### はじめに

胎児不整脈は胎児心拍モニターや超音波検査の普及により、容易に発見されるようになった。そして、放置すれば胎児水腫となり胎内死亡することもあるこの疾患が、適切な胎児治療を施行することにより不整脈を止めたり循環を改善して胎児水腫を改善させたりすることができることが知られている<sup>1)</sup>。1980年代から胎児頻脈性不整脈に対する胎児治療が報告され、近年では、さらに多施設からの報告に基づきより有効な胎内治療法の研究が進められている。胎児徐脈に対しても、近年、有効な治療法や周産期の管理が報告され、予後が改善されつつある<sup>2)</sup>。しかし、その一方で、それぞれの症例に対して最適の治療戦略については未だ不明点も多く、それぞれの症例に対して試行錯誤しながら治療をしているのも現状であろう。

それでは、これらの胎児不整脈に関して、我が国の現状において、どのように管理していけばよいのであろうか。本稿では、胎児頻脈性不整脈と胎児徐脈性不整脈に対して、近年の診断や治療などの管理方法に関する情報を紹介し、現時点での一般的周産期管理法について考えてみる。

### 胎児不整脈の診断

#### 1. 超音波検査による診断

超音波検査にて、M-mode法またはDoppler法で心房と心室の収縮の間隔や関係を記録して診断す

まえの やすき

久留米大学小児科総合周産期母子センター新生児部門

〒830-0011 福岡県久留米市旭町67

E-mail address : yasukim@med.kurume-u.ac.jp

る<sup>1,3)</sup>。

#### 1) M-mode法(図1)

一般的に利用しやすい胎児不整脈の診断法である。四腔断面像において、M-modeのカーソルを心房と心室の動きが両方同時に記録できるように設定し、心房と心室のそれぞれの収縮の関連を観察する。

#### 2) Doppler法

詳細な房室伝導時間の計測や心房収縮と心室収縮の関連を判定することが可能である。並行して走行する上大静脈と上行大動脈にまたがるようにサンプリングを設定すると(図2)、両方のDoppler血流波形が同時に記録できる。この波形を利用して房室刺激伝導のタイミングを判定する<sup>3)</sup>。特に胎児頻脈では、より効果的な治療薬を選択するための必須の診断方法となってきた。

#### 2. 心磁図による診断<sup>4)</sup>

心磁図は普及はしていないが、胎児不整脈の診断には極めて有用である。近年は加算平均せずにそのままの心磁図でP波やT波の同定が可能となってきた。これにより、頻拍発作の開始や停止時の波形により詳細な頻脈性不整脈の診断や、QT延長症候群の診断も可能である。したがって、この機器を保有する施設が近隣にあれば紹介して詳細な診断を行い、この情報を基にし、日々の管理を超音波検査で行うという方法が今後望まれる胎児不整脈の管理方法となってくるかもしれない。

### 胎児頻脈性不整脈

頻脈の持続により次第に心拍出量は低下し、胎児心不全へと進行すると胎児水腫をきたし胎児死