

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ことが必要であるため、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 種が有り、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)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

診票に、患者自身が必要事項を記入し郵送にて申し込む形をとっている。申し込み方法は電話でも案内している（妊娠と薬情報センター：TEL:03-5494-7845）。

- 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（以下胎児心エコーとする）を繰り返し行い、CHB の早期発見に努める必要がある。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、胎児心エコーを行う管理指針が提案されている[15]。わが国での診療現場の状況を考慮すると、妊娠 16 週～26 週頃において 1～2 週間の間隔で定期的に観察することが望ましいが、適切な観察の間隔のコンセンサスはなく、技術的にも高度な技術が要求されること、時間的な負担が大きいという問題点がある。

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？

1. 抗SS-A抗体陽性女性の胎児がCHBを発症するのは低率のため、抗SS-A抗体陽性の妊婦全員にCHB発症予防を目的として経胎盤的ステロイド投与を行うことは適切ではなく、ハイリスク症例を抽出することが望ましい。
2. CHBのハイリスク症例（CQ2参照）は、胎児心拍が確認できたら比較的早い時期に、胎児不整脈や心機能を評価できる施設へ転医することが望ましい。
3. 現時点で確立した予防方法はない。個々の症例について十分なカウンセリングや同意を得た上で、専門的に対応可能な施設で慎重に行う。

解説

- 抗SS-A抗体陽性女性の胎児がCHBを発症する率はおおよそ1%と低率であり、経胎盤的ステロイド投与のCHB発症予防効果も確立していないこと、母体、胎児の合併症の可能性があることから、抗SS-A抗体陽性母体全員にステロイドの予防投与は行われていない。
- CHB発症のハイリスク症例（CQ2参照）については母体の再評価ならびに予防措置の検討のために胎児心拍が確認できたら比較的早い時期に専門施設に紹介することが望ましい。
- 抗SS-A抗体が陽性で第1子がCHBであった場合の、第2子以降のその繰り返し率はおおよそ20%である。文献上、このような症例を対象として、積極的に経胎盤的ステロイド投与を行う方法（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）が報告されている[7]。胎盤移行性の高いフッ化ステロイドを使用することについては児への中枢神経発達への影響や有効性について結論が出ていない状況では慎重に検討する必要がある。これまでフッ化ステロイドであるベタメタゾンの効果や副作用についてはデキサメタゾンと同様に考えられてきたが、最近ではベタメタゾンの方が児の中枢神経発達への影響が少ないという報告が出てきている。早産児の肺成熟を目的に母体に投与された症例での研究ではあるが、ベタメタゾン投与はデキサメタゾン投与と違い、児の神経発達への影響（生後18～22ヶ月時点での）は認めなかったことが示され、その理由としてステロイド受容体を介した作用機序に差があるからではないかと考察されている[16]。胎盤通過性の違い（ベタメタゾン：30-50%、デキサメタゾン：100%）[17]が関係している可能性もある。
- 母体へのステロイド投与以外に、NLE発症の予防として、二重膜濾過法による血漿交換療法、大量ガンマグロブリン療法[18]などが報告されている。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。後者については有効性を証明できていない。

☆ CQ4 に関連した海外のプロトコールの紹介

まず、現時点では抗 SS-A 抗体陽性妊娠例の児の標準的 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 (Research Registry for Neonatal Lupus: 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、PRIDE study[19]で用いられたものと同様、胎児心エコーを妊娠第 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。薬物による予防方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、ハイリスク症例を対象にした前向き試験(PITCH study)[18]では NLE の発症予防効果は示されなかった。今のところ日本では使用できないが、ヒドロキシクロロキンがハイリスク症例において 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[20]、今後前向き研究の結果が待たれる。

CQ5. 胎児期、新生児期の CHB の管理は？

1. 胎児期の管理は、胎児心機能・不整脈評価が可能な施設にて行い、分娩および新生児管理は、緊急ペースメーカー治療が可能な施設で行う。
2. CHB、徐脈への対応のみでなく、合併する可能性がある心筋炎や心内膜線維弾性症 (EFE) の診断、治療が重要である。
3. 胎児水腫合併例および心機能低下例は予後不良であるが、早期娩出による直接的な治療、胎内での経過観察、あるいは胎内治療のいずれの管理法も有効性は証明されていない。従って、症例ごとに適切な治療・管理指針を検討すべきである。
4. 胎児心不全や CHB に対する経胎盤的治療として、母体へのステロイド投与と β 刺激剤投与が報告されているが、現時点で対象例の選別や投与方法、またその有効性や安全性は確立されていない。胎内治療を行う場合は、十分なカウンセリングの元で同意を得た上で、専門的に対応可能な施設で慎重に行う。
5. II度以上の房室ブロックが診断された場合は胎盤通過性のあるフッ化ステロイド (ベタメタゾン、デキサメタゾン) の母体投与を検討する。ただし、現時点でその投与方法や安全性は確立されておらず、個々の症例について十分なカウンセリングの元で同意を得た上で、専門的に対応可能な施設で慎重に行う。
6. III度 (完全) 房室ブロックと診断された場合は出生後にペースメーカー治療が必要となることが多いため、産科医、小児循環器科医、小児心臓外科医が揃った専門的な施設において各科で連携をとり適切な出生時期、分娩方法、出生後の管理について十分な話し合いと準備をしていく。
7. 新生児期のペースメーカー植込みについて明確な適応基準はなく、また的確な方法 (一時的ペースリングか、植込み術か)、デバイスの選択、電極の位置、モード設定などについてコンセンサスは得られていない。また、かえって心機能を低下させたり、拡張型心筋症の原因になりうることを認識しつつ管理を行う。

解説

- 母体の自己抗体 (抗 SS-A 抗体) による CHB を発症した胎児では、およそ 50%の症例が新生児期に、最終的に 70-90%の症例がそれ以降に恒久的なペースメーカー植込みが行われている

[21],[22],[23]。このため、分娩および新生児管理は嚴重な新生児循環器管理が可能で、かつ緊急ペースメーカ治療が可能な施設で行うことが望まれる。

- 母体の自己抗体（抗 SS-A 抗体）は胎児の伝導系以外に心筋や心内膜も障害し、心筋炎や EFE が引き起こされることが証明されている[24]。CHB は発症せずに、これらの心筋障害のみを発症する胎児もいる。心拍数（徐脈）よりも、この心筋炎や EFE、それに伴う心機能障害の方が胎児期や新生児期の予後を左右することも少なくない[21],[25]。しかし、これらの病変は胎児心エコーでの診断精度が高くなく、新生児期の状態を出生前に正確に予測できないこともある。したがって、胎児期の管理は、可能な限り胎児心エコー検査および胎児心疾患管理に習熟した施設にて行い、分娩、新生児期管理を行う施設と十分な連携をとることが望まれる。
- 胎児水腫合併および心機能低下は予後不良因子として指摘されている[21],[25]。対応としては、早期娩出による直接的な治療、胎内での経過観察、あるいは胎児治療のいずれかを選択することとなるが、どの管理法も有効性は証明されていない[24]。胎内治療としてステロイド投与やβ刺激剤の投与にて胎児水腫が改善したとの報告もあるが、自然経過との比較研究はなく、有効性は証明されていない。また早期娩出になった低出生体重児でも体外ペーシングは可能では有るが、胎児水腫合併例では心筋障害も強いため嚴重な循環管理も要求され、早期娩出により予後改善するとの研究報告もない。個々の胎児の未熟性や、それぞれの治療の利点・欠点を踏まえて、十分なカウンセリングのもとに管理方針を決定する。
- 母体へのステロイド投与による経胎盤的胎内治療は、CHB 自体の治療と、合併する心筋炎や EFE などの治療の 2 つの目的がある。
 - PRIDE studyでは、房室ブロックが可逆的な段階とされるI、II度房室ブロックを胎児エコーにより早期に発見し、PR 間隔が延長しているI度の症例に対して経胎盤的ステロイド（デキサメタゾン）投与することによりIII度（完全）房室ブロックへの進行の抑制を試みている。しかし、I度ないしII度CHBでは自然経過にて改善する症例もあることから、ステロイド治療の効果によるものか判定しにくい上に、プロトコール自体が患者にも医師にも負担が大きい点も課題とされている[26]。
 - III度（完全）房室ブロックと診断された場合は、通常、不可逆的であるためステロイドの経母体投与は無効（ステロイド治療で改善したとの症例報告もあるが）であるが、胎児心不全の治療に有効なことがある[24]。しかし、CHB胎児への全例投与では予後改善の効果は無かったとの多施設研究も有り[23]、治療対象をCHB全症例とするか心筋障害所見を有する症例とするか結論は出ていない。有効性や安全性が確立していない現状では、個々の症例について十分なカウンセリングや同意を得た上で、専門的に対応可能な施設で慎重に行う。
 - 使用するステロイドとしては、胎盤通過性のあるフッ化ステロイド（デキサメタゾンまたはベタメタゾン）の使用報告が有り、4-8mg/日を母体に内服投与されている[23],[24]。抗 SS-A 関連 CHB の胎児治療目的に母体を介してデキサメタゾンを投与された児 13 例（生後 13 ヶ月から 60 ヶ月）を対象とした研究で、中枢神経発達に悪い影響を与えていなかったという報告もある[27]が、妊娠中のフッ化ステロイドの長期投与については、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：中枢神経発達、胎児発育不全、羊水過少、副腎不全など）を考慮し、専門施設において慎重に検討し、十分なカウンセリング

グのもとで同意を得た上で行う必要がある[27]。その際には、同じフッ化ステロイドでもベタメタゾンとデキサメタゾンには差がある（CQ4 参照）ことを考慮する。

- 母体へのβ 刺激剤投与による経胎盤の胎児治療は、胎児の心室拍数が 5-10%ほど増加する症例があり、胎児水腫が改善したとの報告もあり、有効性が証明されている[23]。ただし、心拍数の増加には有効だが、現時点では予後改善についての有効性は証明されていない。また、使用の適応については、55bpm 未満とされている報告もあるが定まったものは無い。β 刺激剤としては、日常的に子宮収縮抑制剤として使用されている塩酸リトドリンやテルブタリンが使用されている。
- 新生児期治療としてのペースメーカ植込みは、電極の位置、ペーシングモードなどにより、かえって心不全が悪化したり、数か月の経過で拡張型心筋症へ進行することがあるため、適応と方法について慎重な判断が要求される。電極の位置では、右室流出路などのペーシングで心筋収縮の同期が悪いことが報告されている。レート設定の点では、新生児の正常心拍数である 130-150bpm で心室ペーシングを行ったところ急激に心不全が悪化し、設定心拍数を下げたところ改善した症例が報告されている。また、DDD ペーシングでは速い心房拍数での心室拍数となり心機能が低下し、VVI ペーシングへ変更することで改善したとの報告もある[28]。また、新生児期は問題がなくても、数か月後に拡張型心筋症を呈して、設定心拍数を下げることで改善した報告もある[29]。最適な条件についてのコンセンサスはないが、個々の症例において心エコー検査にて心室収縮の同期状況や心拍出量の経時的モニターにて慎重に設定を行う事が推奨される。

◇ CQ5 に関連した海外のプロトコールの紹介

CQ4 で記述したニューヨーク大学の Jill P. Buyon 医師らのプロトコールでは、CHB 発症時の治療効果の確固たるエビデンスはないとしながらも RRNL や欧州の疫学データ[30]より、胎児が II 度 CHB を発症した場合にはデキサメタゾン経口 4mg/日の投与を開始している。ただし、III 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[31]と母体への副作用を考慮しステロイド投与は原則漸減中止するとしている。

【文献】

1. Buyon JP: Cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus: guidelines to management, integrating clues from the bench and bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2009;5:139-148
2. Buyon JP, et al : Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:1658-1666
3. Boh EE : Neonatal lupus erythematosus. *Clin Dermatol.* 2004;22:125-128
4. Hornberger LK, et al: Spectrum of cardiac involvement in neonatal lupus. *Second J Immunol.* 2010;72:189-197
5. Cimaz R, et al : Incidence and spectrum of neonatal lupus erythematosus : a prospective study infants born to mothers with anti-Ro autoantibodies. *JPediatr.* 2003;142 : 678
6. 宮野 章、他 : 酵素免疫測定法による抗 SS-A/B 抗体標準化の検討. *臨床リウマチ* 2012; 24: 247-259

7. Jaeggi E, et al: The importance of the level of maternal anti-Ro/SSA antibodies as a prognostic marker of the development of cardiac neonatal lupus erythematosus a prospective study of 186 antibody-exposed fetuses and infants. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2778-2784
8. 和氣徳夫、他：抗SS-A抗体陽性妊婦における抗体値と児完全房室ブロック罹病に関する検討。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」平成23年度 総括・分担研究報告書, 2012; 18-21
9. Anami A, et al: 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]
10. 村島温子：免疫抑制薬. 薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳（伊藤真也・村島温子編集）南山堂 2010;175-180
11. 中西 功：降圧薬. 薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳（伊藤真也・村島温子編集）南山堂 2010;260-266
12. 中村 靖：母体疾患へのステロイド投与の適用と胎児への影響. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2004;40:682-686
13. Shinohara k, et al: Neonatal Lupus Erythematosus: Results of Maternal Corticosteroid Therapy. *Obstetrics & Gynecology.* 1999;93:952-957
14. 村島温子：妊娠中の薬剤使用とリスク評価—妊娠と薬情報センターの役割—。産婦人科の実際 2011;60:1323-1330
15. Buyon JP, et al: Neonatal lupus : Review of proposed pathogenesis and clinical data from the US-based research registry for neonatal lupus. *Autoimmunity* 2003;36:41-50
16. Lee BH, et al: Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants exposed prenatally to dexamethasone versus betamethasone. *Pediatrics.* 2008; 121:289-296
17. Ballard P, et al: Glucocorticoid levels in maternal and cord serum after prenatal betamethasone therapy to prevent respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 1975;56: 1548-1554
18. Friedman DM, et al: Evaluation of fetuses in a study of intravenous immunoglobulin as preventive therapy for congenital heart block. *Arthritis Rheum* 2010;62:1138-1146
19. Friedman DM, et al: Utility of Cardiac Monitoring in Fetuses at Risk for Congenital Heart Block The PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) Prospective Study. *Circulation.* 2008;117:485-493
20. Izmirly PM, et al: Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation* 2012;126:76-82
21. Izmirly PM, et al: Maternal and fetal factors associated with mortality and morbidity in a multi-racial/ethnic registry of anti-SSA/Ro-associated cardiac neonatal lupus.

Circulation 2011;124:1927-1935

22. Lopes LM, et al: Perinatal outcome of fetal atrioventricular lock. One-hundred-sixteen cases from a single institution. *Circulation* 2008;118:1268-1275
23. Elisson H, et al: Isolated atrioventricular block in the fetus: A retrospective, multinational, multicenter study of 175 patients. *Circulation* 2011;124:1919-1926
24. Trucco SM, et al: Use of intravenous gamma globulin and corticosteroids in the treatment of maternal autoantibody-mediated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:715-723
25. Miyoshi T, et al: Evaluation of transplacental treatment for fetal congenital bradyarrhythmia -Nationwide survey in Japan – *Circ J* 2012;76:469-476
26. Jaeggi E, et al: Prolongation of the atrioventricular conduction in fetuses exposed to maternal anti-Ro/SS-A and anti-La/SSB antibodies did not predict progressive heart block. A prospective observational study on the effects of maternal antibodies on 165 fetuses. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1487-1492
27. Brucato A, et al: Normal neuropsychological development in children with congenital complete heart block who may or may not be exposed to high-dose dexamethasone in utero. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1422-1426
28. Silvetti MS, et al: Determinants of early dilated cardiomyopathy in neonates with congenital complete atrioventricular block. *Europace* 2010;12:1316-1321
29. Chen C, et al: Restoration of cardiac function by setting the ventricular pacing at a lower range in an infant with congenital complete atrioventricular block and dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2008;131:e38-e40
30. Izmirly PM, et al: Neonatal lupus: advances in understanding pathogenesis and identifying treatments of cardiac disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24:466-472
31. Izmirly PM, et al: *Arthritis Rheum* 2012;64 suppl: S703

【参考資料】

1. 本研究に用いた症例調査データベースの内訳

66 施設（産科系、内科系、その他）から 758 症例。うち、本研究の登録条件を満たす 732 症例を対象とした。

2. 本研究の特徴と限界

本研究では、全国の医療機関の協力により、700 例を超える抗 SS-A 抗体陽性妊娠例の登録を達成した。このような大規模な抗 SS-A 抗体陽性妊娠の登録研究はわが国には前例がなく、本登録より新たな知見が得られることが期待される。しかしながら、抗 SS-A 抗体陽性妊娠は比較的少ない妊娠例であり、それからさらに少数の CHB 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る。

その他の本研究の限界について列挙する。第 1 に、本研究では抗 SS-A 抗体陽性妊娠例を多施設から集積しているものの、抗 SS-A 抗体検査の標準化はなされていない。第 2 に、現時点では抗 SS-A 抗体検査は、一般に妊娠判明時にルーチンで行われているわけではないため、大多数の無症候性抗 SS-A 抗体陽性妊娠例は、本研究では把握できていない。第 3 に、事前に予測した CHB の発症率（約 1%と予想）から割り出した予想症例数（7 例程度）よりも、実際に登録された新生児心ブロックの症例数の方が多かった（約 50 例、妊娠前に抗体陽性であることが判明した症例に限っても約 20 例）ことは、CHB 非発症例よりも発症例の方が登録されやすかった可能性を示唆する。第 4 に、抗 SS-A 抗体陽性妊娠例が、児の CHB 発症をきっかけに判明するなど、妊娠前には判明していなかった場合、そうした症例の多くは妊娠中には症状が乏しく治療を受けていないため、その例を含めて症状や治療についての分析をすると結果を歪める可能性がある。

本研究の実施に当たっては、これらの限界点に極力留意しつつ分析を行った。例えば、第 3 の問題に対しては、症例対照研究の手法を用いて解析することとし、第 4 の問題に対しては、臨床症状や治療に関する分析では症例を妊娠前に抗 SS-A 抗体陽性であることが判明した症例に限ることとした。

本研究で得られた結果として、抗 SS-A 抗体高値が CHB 発症のリスク因子で、DID 法で 32 倍をカットオフ値とすることが有用である可能性が示されたことと、妊娠 16 週以前からのプレドニゾン換算 10mg/日以上投与が CHB の発症予防につながる可能性が示されたことがある。

本研究で構築したデータベースからは CHB のリスク因子、予防因子を明らかにする以外にも多く情報が得られる可能性があるが、それらについては今後学会や論文などで呈示していきたいと考えている。いずれにしても結果の解釈に当たっては、これらの限界点に注意する必要がある。

3. 本研究で集積した症例データベースからの単純集計（一部抜粋）

《注意》以下は本研究の登録条件を満たす全症例を対象としたもので、CHBを発症してから抗SS-A抗体陽性が判明した症例やCHB既往があるために予防治療を行った症例も含まれている単純集計であり、ここで示されている数値のみを取り上げて臨床での判断根拠とすることは、適切ではないことに留意されたい。

① 抗SS-A抗体の測定法の内訳（定性のみの施設あり）（有効対象 725例）

	症例数
DID	292
ELISA	500
DID+ELISA	67

② 抗SS-A抗体陽性妊娠例（732例）の抗SS-B抗体とCHB発症の有無との関係

	症例数	CHB発症あり	CHB発症なし
抗SS-B抗体陽性	188	18	171
抗SS-B抗体陰性	474	34	442
抗SS-B抗体不明	70	1	69

③ 抗SS-A抗体陽性妊娠例（732例）の基礎疾患

基礎疾患	症例数		
なし	157		
あり	575	SS	275
		SLE	281
		MCTD	40
		RA	31
		APS	30
		その他	49

④ その他自己抗体の測定状況と陽性率（対象 732例）

	抗核抗体	抗DNA抗体	抗U1RNP抗体	抗Sm抗体	抗リン脂質抗体	抗甲状腺抗体
測定数(%)	680(92.9)	566(77.3)	437(59.7)	434(59.3)	587(80.2)	215(29.3)
陽性数(%)	638(93.8)	173(30.6)	122(27.9)	41(9.4)	70(11.9)	75(34.9)

⑤ 抗 SS-A 抗体価と CHB 発症の関係

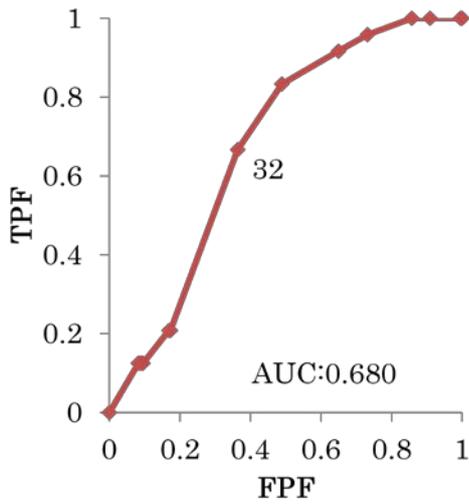


図1. 抗体価(DID法)とCHB発症におけるROC曲線での検討 (n=231)

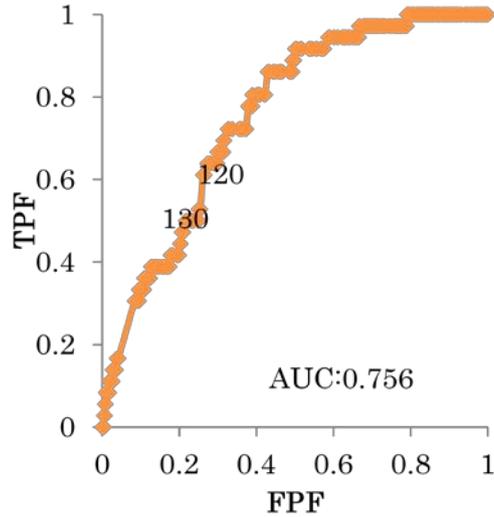
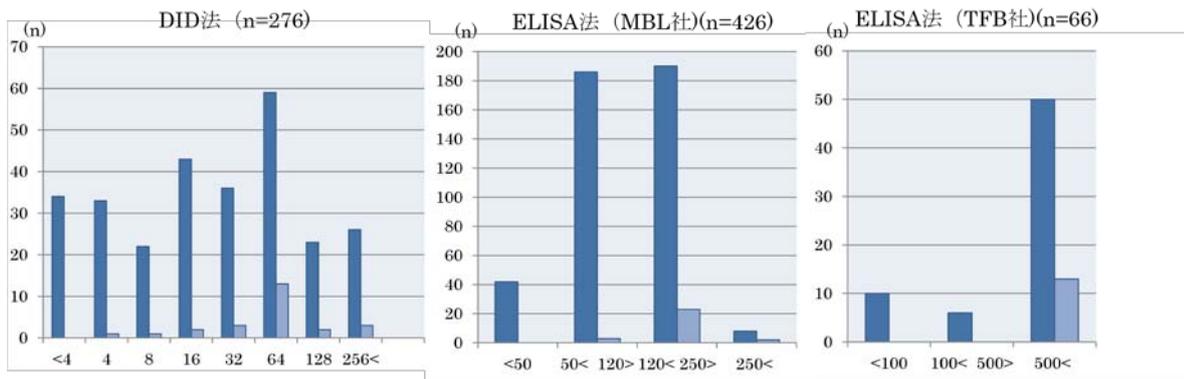


図2. 抗体価(ELISA法)とCHB発症におけるROC曲線での検討(n=452)

図3. 測定法別の抗SS-A抗体価とCHB発症の関係

■ : CHB発症なし □ : CHB発症あり



抗体価	CHB非発症	CHB発症	CHB既往
<4	34	0	0
4	33	1	1
8	22	1	3
16	43	2	3
32	36	3	3
64	59	13	3
128	23	2	3
256<	26	3	1

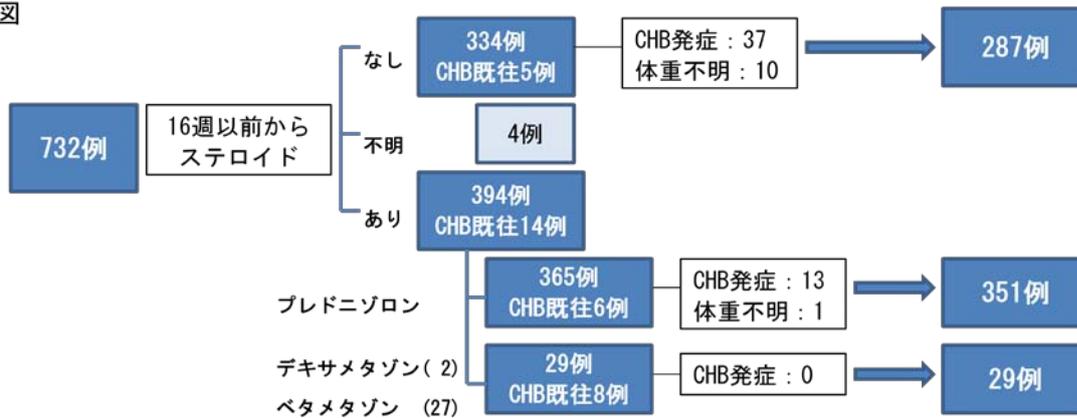
抗体価	CHB非発症	CHB発症	CHB既往
<50	42	0	0
50< 120>	186	3	1
120< 250>	190	23	5
250<	8	2	0

抗体価	CHB非発症	CHB発症	CHB既往
<100	10	0	0
100< 500>	6	0	0
500<	50	13	5

症例データベースを用いた ROC 曲線解析により、CHB 発症を予測するためのカットオフを DID 法では 32 倍と設定した (図 1) が、4 倍、8 倍でそれぞれ 1 症例ずつ、16 倍で 2 症例と 32 倍未満でも CHB を発症している症例があることにも留意した説明が必要である。ELISA 法全体では 120-130U/ml をカットオフ値とできるのではないかと考察がされた (図 2)。ELISA 法 (MBL 社) に絞っても同様の傾向にあるが、120 未満の 3 症例 (83,101,112) でも CHB 発症があった (図 3)。ELISA 法 (TFB 社) では 500U/ml 以上は最終値を出していない場合が多く、本法単独でカットオフ値をどこに定められるか今後の課題である。なお、参考までにそれぞれの表に CHB 既往症例数を示した。

⑥ 妊娠初期（16週以前）からのステロイド投与の有無、種類と児の体重

図



表

	症例数	早産	児の子宮内発達 (SD)
ステロイド投与なし	287	51 (18%)	-0.53±1.18
プレドニゾロン	351	106 (30%)	-0.54±1.34
フッ化ステロイド	29	4 (14%)	-1.48±1.27
デキサメタゾン	2		
ベタメタゾン	27		

図：フッ化ステロイドを妊娠16週以前から投与された29例（CHB既往の8例を含み、ほとんどがCHB予防目的と考えられる）では全くCHB発症がなかったのに対し、プレドニゾロン投与例では365例（CHB既往の6例を含む）中、13例にCHBが発症、ステロイド非投与例では334例（CHB既往の5例を含む）中、37例にCHBが発症していた。

表：母体へのステロイド投与が児の発育に及ぼす影響を見るために、それぞれの群でCHBを発症せず、かつ出生時体重の明らかな症例の在胎期間別出生時体重基準値（性別・初経別も考慮した）からの標準偏差（SD）を比較したところ、フッ化ステロイド剤投与群でやや低い傾向にあった。

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

【手引き編集者名簿】

国立成育医療研究センター母性医療診療部 村島温子
九州大学病院総合周産期母子医療センター 福嶋恒太郎
九州大学病院産科婦人科 穴見 愛
筑波大学医学医療系小児内科学 堀米仁志
久留米大学医学部小児科学 前野泰樹
筑波大学医学医療系社会健康医学 山岸良匡
筑波大学医学医療系内科 坪井洋人
聖路加国際病院アレルギー膠原病内科 岸本暢将

【研究班名簿】

研究代表者 国立成育医療研究センター母性医療診療部 村島温子
研究分担者 順天堂大学医学部膠原病内科 高崎芳成
筑波大学医学医療系内科 住田孝之
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 和氣徳夫
大阪府立母子保健総合医療センター検査科 中山雅弘
大阪府立母子保健総合医療センター母性内科 和栗雅子
筑波大学医学医療系小児内科学 堀米仁志
久留米大学医学部小児科学 前野泰樹
筑波大学医学医療系社会健康医学 山岸良匡
聖路加国際病院アレルギー膠原病内科 岸本暢将
国立成育医療研究センター周産期センター 左合治彦
国立成育医療研究センター母性医療診療部膠原病・一般内科 山口晃史
研究協力者 順天堂大学医学部膠原病内科 松平 蘭
筑波大学医学医療系内科 坪井洋人
九州大学病院総合周産期母子医療センター 福嶋恒太郎
九州大学病院産科婦人科 穴見 愛
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母性内科 中西 功
国立成育医療研究センター周産期センター胎児診療科 杉林里佳
統計数理研究所データ科学研究系計量科学グループ 野間久史
東京大学先端科学技術研究センター 鎌倉洋樹
事務担当者 国立成育医療研究センター母性医療診療部 高貝マリコ

抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠に関する診療の手引き

平成 25 年 3 月 発行

編集責任者 村島温子

編 集 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

研究班事務局 国立成育医療研究センター母性医療診療部

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL : 03-3416-0181 FAX : 03-5494-7406
