

膠原病合併母体における抗 SSA/Ro52抗体および抗 SSA/Ro60抗体の意義 一家系の母と子での検討

曾根美智子 濱田嘉徳¹⁾ 辻 正子²⁾ 長町典夫³⁾

要旨 妊娠中の母体に抗 SSA/Ro 抗体, 抗 SSB/La 抗体が生じると胎盤を通過して胎児に移行し, 重急性皮膚ループス様皮疹や先天性心ブロックを発症する. 中でも SSA/Ro 抗原は52kd 蛋白と60kd 蛋白に分けられ, 抗 SSA/Ro 抗体52kd が陽性の場合, 児のリスクが高く, 母体の抗 SSA/Ro 抗体をさらに52kd 蛋白と60kd 蛋白に対する抗体に分けて検索することは, 影響を受ける児を出産する可能性の予測と出生前ならびに出生後の治療にきわめて重要である.

我々は先に, 自己免疫性肝炎の母親から生まれた乳児ルポイド肝炎の1例を報告した. その後母親は第2子妊娠中の管理を受け, 健康な男児を出産した. 我々は同じ母親から生まれた2人の児に注目し, 出産後であったが了解を得て母体血を採取し, 危険因子に関わる抗 SSA/Ro52ならびに抗 SSA/Ro60抗体を測定した.

その結果, 母体の抗 SSA/Ro60抗体は陰性であったが, 抗 SSA/Ro52抗体が陽性 (124.26) であり, 児のリスクが高い症例であったことが判明した. 健康な第2子を出生し得たのは胎児期18, 20, 21, 22, 23および24週に注意深い超音波画像診断が行われ, ステロイド療法により管理されたためと考えられた.

(キーワード: 抗 SSA/Ro52, 抗 SSA/Ro60, SS-A/Ro 抗体, 全身性エリテマトーデス, 膠原病母体)

Significance of anti-SSA/Ro52 and anti-SSA/Ro60 antibodies in a mother experiencing complications related to collagen disease
A family study of a mother and her two children

Michiko Sone, Yoshinori Hamada¹⁾, Masako Tsuji²⁾ and Norio Nagamachi³⁾

Abstract When anti-SSA/Ro or anti-SSB/La antibodies are produced in a perinatal mother, they are transported to the fetus via the placenta, causing congenital heart block. The SSA/Ro antigen is divided into 52kd protein and 60kd protein types, and if the child tests positive for the anti-SSA/Ro52kd antibody, it has a high risk of developing heart block. Therefore it is of critical importance to distinguish between the anti-52kd antibody and the anti-60kd antibody in order to predict the birth of an affected child and to provide pre-and post-natal treatment.

Previously, we reported a case of a child with infantile lupoid hepatitis born to a mother with autoimmune hepatitis. Subsequently, the mother gave birth to a healthy boy under hospital care during her second pregnancy. We paid attention to this child and, with the consent of his family, measured the anti-SSA/Ro52 and anti-SSA/Ro60 antibody in his mother risk factors after birth.

The results were negative for anti-SSA/Ro60 antibody and positive for anti-SSA/Ro52 antibody (124.26), revealing that the child had been at high risk of developing congenital heart block.

国立病院機構香川小児病院 検査科 ¹⁾小児科
国立病院機構善通寺病院 ²⁾小児科 ³⁾産婦人科
別刷請求先: 曾根美智子 sone@kagawasyoni.hosp.go.jp
〒765-8501 香川県善通寺市善通寺町2603
(平成17年12月12日受付)
(平成18年2月18日受理)

Careful ultrasound imaging performed at 18, 20, 21, 22, 23, and 24 weeks of fetal development and control via steroid therapy appear to have contributed to the birth of a healthy child.

(Key Words : Anti-SSA/Ro52, Anti-SSA/Ro60, Systemic Lupus Erythematosus, Collagen Disease)

はじめに

新生児ループス neonatal lupus erythematosus (NLE) は先天性心ブロック congenital heart block (CHB) または亜急性皮膚ループス様皮疹 subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE と略) を主症状とする症候群である。通常全身性エリテマトーデス Systemic Lupus Erythematosus (SLE) に罹患した母親が抗 SSA/Ro 抗体, 抗 SSB/La 抗体を保有していると, その抗体が胎盤を通過して児に移行し, SCLE や CHB を発症すると考えられている。SCLE は児の血清中の IgG 抗体が消失する月齢 6 ヶ月頃には改善するが, CHB を有する児では抗体が消失しても改善することなく, 重症度に応じて死亡またはペースメーカーを必要とすることがあり, 周産期において重要視されている¹⁾²⁾。

著者らは先に, 自己免疫性肝炎の母親から生まれた児に新生児膠原病様の発疹と肝脾腫を認め, 抗 SSA/Ro 抗体および抗 SSB/La 抗体が陽性で, 抗体の低下とともに肝機能が改善された乳児ルポイド肝炎の第 1 子を報告した³⁾。その後, 第 2 子妊娠後, 善通寺病院産婦人科, 小児科ならびに香川小児病院小児科で, 出生前の管理を継続し, 健康な第 2 子男児を出産した。自己免疫性疾患の母親から生まれた 2 人の児に注目し, 分娩後同意を得て母親からの採血を行い, 危険因子を予測する目的で抗 SSA/Ro 抗体の解析を行い, 検討したので報告する。

症 例

症例 1 : 第 1 子 (発端者) 男児

妊娠 40 週, 出生体重 3,310 g で正常分娩, 仮死はなく, 人工栄養で育てられ, 生後 1 ヶ月 8 日, 口内炎および下痢を認めた。生後 1 ヶ月 13 日より顔面と胸部および上腕に discoid 様発疹を認めたため入院した。入院時体重は 5.0 kg, 身長 55.0 cm で栄養状態よく, 頭髪正常。腹部は平坦, 肝 3 cm, 脾 3 cm を触知した。児の血液一般検査ではリンパ球増多を認め, GOT 282 IU, GPT 311 IU, LDH 598 IU, ALP 1,091 IU, 抗核抗体 80 倍, 抗 SSA/Ro 抗体は 16 倍, 抗 SSB/La 抗体は 2 倍であった。新生児ルポイド肝炎と診断され, 症状は抗 SSA/Ro 抗体ならびに抗 SSB/La 抗体の低下とともに改善され, GOT, GPT も低下し, 5 ヶ月で正常化した。9 年間の追跡調査を行ったが, 心エコー検査で異常なく, 心電図検査で

も不整脈を認めなかった。

症例 2 : 母親 34 歳, 第 1 子分娩時 26 歳

1987 年抗核抗体 320 倍, 高グロブリン血症を認め, SLE として治療を受けていた。妊娠中は肝機能が正常であった。1988 年 4 月 15 日分娩, 出産後 10 日頃より 39 度の発熱があり入院した。入院時 GOT 183 IU, GPT 113 IU, 抗核抗体 1,280 倍, 抗 DNA 抗体 80 倍, RA (+) であり, 自己免疫性ルポイド肝炎の診断で Predonin が投与された。第 1 子分娩後も近隣病院内科にて自己免疫肝炎, 膠原病のコントロールをされていた。家族歴で妹も自己免疫病のため, 他の病院で治療を受けている。1989 年, 1990 年, 1991 年の 3 年間は一過性の GOT, GPT の上昇を認めた。GPT, GPT は 100 以下の値を示した。

第 2 子の妊娠・分娩経過 : 第 2 子分娩前から Predonin 10 mg/day 内服していた。第 2 子妊娠のため, 1995 年 12 月国立善通寺病院産婦人科・内科に紹介された。第 2 子妊娠 6 週では母親の HBs 抗原陰性, HA 抗体陰性, HCV 抗体陰性, CRP 0 mg/dl, RA 陰性, IgG 211 mg/dl, 抗ミトコンドリア抗体は陰性であった。また GOT 27 IU/L, GPT 24 IU/L, 抗核抗体 320 倍, 抗 RNA 抗体 80 倍, 抗 SSA/Ro 抗体 16 倍, 抗 SSB/La 抗体 2 倍であった。一過性に抗核抗体 640 倍-1,280 倍 (speckled 型) の高値を示したため, Predonin を 30 mg まで増量投与され, 以後 10 mg に漸減された。母親第 2 子分娩時 34 歳。

症例 3 : 第 2 子 男児

妊娠 36 週 5 日, 出生体重 2,920 g, Apgar Score 9。第 2 子の臍帯血の検査では, 抗核抗体は母体血の 320 倍に対し 640 倍であった。抗 SSA/Ro 抗体は 16 倍, 抗 SSB/La 抗体は 1 倍で, 母体と等しい値を示したが, その後, 児の抗体価は徐々に低下し, 生後 6 ヶ月で消失した。その他の諸検査では, 新生児黄疸も最高総ビリルビン 14.5 mg/dl, unbound bilirubin 0.46, Hct 69% で, 正常な経過をとり, GOT 値, GPT 値に異常を認めず, 肝障害, 発疹などの新生児膠原病の所見を認めなかった (Table)。また分娩中ならびに分娩後も児に不整脈は認められず, 心電図異常も認められなかった。

材料と方法

第 2 子分娩後, 1 ヶ月経過した時点で家族に研究的検査の説明と同意を得て, 母親から採血し, 抗 SSA/Ro

Table. Antibody profiles and blood examinations in mother and infant

Antibody	Mother	2 nd offspring				
		Cord blood	(3 d)	(1 m 6 d)	(3 m 11d)	(6 m 7 d)
ANA	320×	640×		320×	40×	(-)
homogeneous	320×	640×		320×	40×	(-)
speckled	320×	640×		320×	40×	(-)
Anti SSA/Ro	16×	16×		16×	4×	(-)
Anti SSB/La	2×	1×		1×	(-)	(-)
Anti DNA	n.d.	n.d.		(-)	n.d.	n.d.
GOT	27	n.d.		26	31	43
GPT	24	n.d.		13	23	36
WBC	7,000	n.d.		7,950	11,800	8,110
analysis (%) stab				2	6	1
seg				16	13	9
eo				5	6	2
bas				+	+	1
mo				10	3	8
lym				65	71	72
atypical lymph				1	1	5
RBC (x10 ⁴)	366	n.d.		391	426	448
Hb (g/dl)	10.8	n.d.		12.6	11.9	12
Ht (%)	31	n.d.	69	35.5	33.3	34.3
PLT (×10 ⁴)	28.5	n.d.		36.5	47.9	31.8
HBs antigen	-	nd		nd	nd	nd
HCV antibody	-	nd		nd	nd	nd
Bilirubin (mg/dl)			14.5			
Unbound Bilirubin			0.46			

nd : not done

抗カルジオリピン抗体 : <1.3 μ/ml (基準値<3.5)

抗体の解析を試みた。

測定には Microplate Reader (MPR-A4I-II) を用い、MESACUP 52kd SS-A/Ro キット、MESACUP 60kd SS-A/Ro キット (共に MBL 社) を使用し、抗 SSA/Ro52 抗体ならびに抗 SSA/Ro60 抗体を ELISA 法 (enzyme-linked immunosorbent assay) で測定した。検出には抗ヒト γchin モノクローナル抗体を標識抗体として用いた。

この方法はマイクロカップ内で固相化した組換え蛋白抗原と患者血清とを抗原抗体反応 (一次反応) をさせた後、ペルオキシターゼを標識した 2 次抗体 (抗ヒト γ chin モノクローナル抗体) との複合体を形成させ、基質液 (テトラメチルベンチジン/過酸化水素) で発色させ比色 (吸光度 A450) 測定するものである⁴⁾。

結 果

検体には平成1996年7月22日 (第2子出生後1ヶ月) の母体血清 (抗 SSA/Ro 抗体が16倍、抗 SSB/La 抗体

が2倍) を用いた。測定の結果、抗 SS-A/Ro52 抗体は 124.26 で陽性 (基準値: 陽性 ≥ 20.00) であった。一方、抗 SSA/Ro60 抗体は 2.53 で陰性 (基準値: 陽性 ≥ 3.20) であった。

考 察

CHB では胎生期の心臓の発生過程で、心内膜および心筋とくに刺激伝導系の細胞に何らかのストレスや刺激が加わり 52kd 蛋白抗原が細胞表面に発現し、経胎盤的に胎児流血中に混入した抗 SSA/Ro52 抗体と反応し、組織障害が惹起されると考えられている⁵⁾。抗 SSA/Ro 抗体陽性の母親から出生する児のうち数%が NLE を発症するといわれており、抗 SSA/Ro 抗体陽性の母親 100 人から出生した児 112 例のうち 2 例 (1.8%) は CHB であり、健常児として出生した児の中にも軽度の心電図異常が認められる可能性がある⁶⁾とされている。

抗 SSA/Ro52kd 抗体の測定には従来、ウエスタンブ

ロット法で測定されてきたが、今回はELISA法で測定した。この方法では52kd蛋白抗原と60kd蛋白抗原の組換え蛋白をマイクロカップに固着乾燥し、組換え蛋白抗原として用いているので、非特異的反応を抑制し、定量的な値が得られる。

Buyonら⁷⁾はELISA法により、54人のCHB児を出産した母親の76%に抗SSA/Ro抗体とともに抗SSB/La抗体を認めている。この抗SSA/Ro抗体のうち抗SSA/Ro52抗体を78%に、抗SSA/Ro60抗体を54%に認めており、抗SSA/Ro52抗体が臨床的に重要であるとしている。

またSalomonsson⁸⁾の報告では、抗SSA/Ro抗体と抗SSB/La抗体陽性の母親35例のうち、CHB児を出産した9例は、健常児を出産した26例と比較して、抗SSA/Ro52の抗体は有意に高く、抗SSA/Ro52抗体がCHB発症に大きく関わっているとしている。

石丸ら⁹⁾はステロイド療法により胎児期に認められたCHBが出生時には消失した症例を報告している。我々の症例においても抗SSA/Ro52抗体が高値であったため、リスクが高い症例であったと考えられる。第1子は新生児ルポイド肝炎を発症したが、第2子は胎児期18, 20, 21, 22, 23および24週に、注意深い超音波画像診断が行われ、ステロイド療法により管理され、健康な第2子を出産した。

このことから自己免疫疾患の妊娠管理は妊娠初期3ヶ月で抗SSA/Ro抗体ならびに抗SSB/La抗体を測定し、陰性であれば胎児・新生児へのリスクは低いが、いずれも陽性の場合にはELISA法による抗SSA/Ro52抗体ならびに抗SSA/Ro60抗体を測定することが望ましく、とくに抗SSA/Ro52抗体が陽性の場合の胎児へのリスクは高く、母体の管理が必要である¹⁰⁾。

さらに抗SSA/Ro抗体は、出産まで全く無症状であった母親からも検出され、児が新生児ループス症候群を発症することがあるため¹⁰⁾、母親の抗SSA/Ro抗体を詳細に検索することは、影響を受ける児を出産する可能性の予測と治療、および児の診断の手助けにきわめて重要である。この抗SSA/Ro抗体の詳細な検討はすべての医療機関に臨床応用できていないのが現状であるが、香川小児病院では2003年4月の産婦人科新設と香川県総合周産期母子医療センターの指定を受け、抗SSA/Ro抗体を保有する結合織疾患の母体から生まれる児への予測に役立っている。

結 語

本症例は、抗SSA/Ro52抗体が陽性124.26(基準値

20.00以下)であり、CHB児出産のリスクが高かったと考えられた。第1子は新生児ルポイド肝炎であったが、第2子の妊娠では注意深い超音波画像診断とステロイド療法により管理され、健康な児を出産した。

このことから周産期3ヶ月に抗SSA/Ro抗体のスクリーニングを行い、陰性であれば新生児CHB発症が低リスクとし、抗SSA/Ro抗体が陽性であれば、さらにELISA法による抗SSA/Ro52抗体を測定し、陽性であれば母親はハイリスクとして注意深い管理が必要である。

文 献

- 1) 矢原健, 清水章: 妊婦・新生児の抗SS-A, SS-B抗体価測定の意義. 臨床病理 34(6): 651-657, 1986
- 2) Morquio L: Sur une maladie infantile et familiale caracterisee par des modifications permanentes du poulx, des attaques syncopales et epileptiformes et al mort subite. Arch Med Inf 4: 467, 1901
- 3) 濱田嘉徳, 辻正子, 長町典夫ほか: 母体由来の自己免疫抗体による乳児肝炎の一例, 医療 57: 567-571, 2003
- 4) Mesacup 52K SS-A/Ro (IgGクラス)・60K SS-A/Ro (IgGクラス) マニュアル 1-8, MBL
- 5) 伊藤保彦: 新生児ループスの発症機序とRo52. リウマチ 36: 884-890, 1996
- 6) Frassi M, Brucato A, Cavazzana I et al: Neonatal lupus: Clinical features and risk of congenital cardiac heart block in newborns from mothers with anti Ro/SS-A antibodies. Reumatismo 53: 298-304, 2001
- 7) J P Buyon, Robert J Winchester, Seth G Slade et al: Identification of mothers at risk for congenital heart block and other neonatal lupus syndromes in their children. Arthritis & Rheumatism 36: 1263-1273, 1993
- 8) Salomonsson S, Dorner T, Theander E et al: A serologic marker for fetal risk of congenital heart block. Arthritis Rheum 46: 1233-1241, 2002
- 9) 石丸咲恵, 伊藤誠一, 北村啓次郎ほか: 新生児エリテマトーデス. 臨床皮 45: 751-755, 1991
- 10) 新島新一: SLE 合併妊娠と新生児ループス (NLE). 小児科診療 6: 959-966, 1997