

## Editorial Comment

## 母体抗 SS-A/SS-B 抗体関連の心合併症とその管理

坂口 平馬

国立循環器病研究センター小児循環器科

**The Various Cardiac Involvements Associated to the Maternal Derived Anti-SS-A/SS-B Antibodies and Its Perinatal Management**

Heima Sakaguchi

Department of Pediatric Cardiology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan

今月号の本誌に鈴木らの論文<sup>1)</sup>が掲載されている。日本の多施設での母体抗 SS-A 抗体に関連する先天性完全房室ブロックの胎児における予後不良（子宮内胎児死亡）にかかる母体および胎児の危険因子について検討されている。その結果は抗 SS-A 抗体価もしくは 52kD SSA/Ro (Ro52) 抗体では完全房室ブロック発症の予測にとどまり IUFD の予測は困難である。胎児水腫に進展した場合には子宮内胎児死亡の危険が高まるという主旨である。また、経胎盤的ステロイド投与や母体膠原病症状の有無は IUFD に有意な関連は見いだせなかったと考察されている。今回の日本での多施設共同研究による検討からは胎児水腫への進展を契機に症例ごとに検討は必要ではあるが早期娩出、ペーシング治療の導入が望ましいとのメッセージがある。

本稿では、母体抗 SS-A/SS-B 抗体関連の多彩な心合併症とその臨床的対応と今後の課題についてエビデンスを中心に解説し日常診療に活かしていただきたい。

先天性完全房室ブロックの家族内発症の報告<sup>2)</sup>が初めてなされた 1901 年より 1 世紀が経ち母体の 52kD SSA/Ro (Ro52), 60kD SSA Ro (Ro60), 48kD SSB/La 抗体と胎児の進行性の心合併症に関しては詳細に認識されるようになった。多くの症例では胎児期より房室伝導障害を来し子宮内胎児死亡に至る例から 1~2 度の房室ブロックの症例までその重症度は多岐にわたる。完全房室ブロックに至る症例は抗 Ro/La 抗体陽性妊娠の 1~2% に発症する<sup>3,4)</sup>とされており、その自己抗体は妊娠の第 2~3 期に胎児循環に流入し始め房室伝導系に永続的なダメージを引き起こすと考えられている<sup>5,6)</sup>。

また洞性徐脈の報告<sup>7)</sup>や、僧帽弁腱索断裂の報告<sup>8)</sup>もあり抗 SSA/Ro, SSB/La 抗体の多岐にわたる心臓組織への炎症の進展がうかがえる。自検例では抗 SSA/Ro 抗体陽性妊娠で母体にステロイド投与を行ったが、胎児期より完全房室ブロックとなり、生直後に恒久ペースメーカー植え込みを行った症例を経験した。心内膜の輝度亢進と駆出率の低下を認め、心筋炎が疑われていた。生後 4 ヶ月時に僧帽弁後尖の腱索断裂をきたし人工腱索を用いた弁形成術を行った。術前のカテーテル検査で心筋生検を行うと、心内膜肥厚と連続する置換性の線維化を認め、免疫染色では T リンパ球 (CD3<sup>+</sup>)、マクロファージ (CD68<sup>+</sup>) が心内膜下と間質に一部認められた。活動性を示す炎症所見ではないが、母体からの影響が関与している可能性を示唆する所見であった。

## 免疫原性房室ブロックの胎内管理

1.  $\beta$  刺激薬

$\beta$  刺激薬（テルブタリン、サルブタモール、イソプレナリン）は児心拍が 55 bpm 未満の場合、胎児心室拍数を増大させることが報告されている<sup>9)</sup>。 $\beta$  刺激薬の使用は心拍数 55 bpm 未満の胎児、胎児心不全兆候もしくは胎児

doi: 10.9794/jspccs.32.26

注記：本稿は、次の論文の Editorial Comment である。

鈴木孝典, ほか：母体抗 SS-A 抗体陽性の先天性完全房室ブロックの胎児における子宮内胎児死亡の危険因子。日小児循環器会誌 2016; 32: 19–25

水腫のため心拍数増大が望ましい胎児に対しては正当である。しかしながらβ刺激薬が胎児の心拍上昇をもたらす、妊娠期間を延長させることができても胎児の生存についての優位性を証明した研究はないのが現状である。

## 2. 胎児ペーシング治療

胎児のペーシング治療については概念的にメリットがあるとしても、その技術的な限界から胎児の生存率の改善や、妊娠期間の延長をもたらすまでのデータはない。ゆえに現状では、まだ試験的治療であり日常診療の一環として推奨されるものではない。

## 3. 抗炎症治療

フックステロイドやガンマグロブリンの投与、もしくは両者を併用した子宮内治療の有効性は多く報告されている<sup>10-13)</sup>。報告されているデキサメサゾン(4~8mg/日)投与の効果は炎症の改善、不完全な伝導ブロックの回復もしくは固定(進行の抑制)、そして胎児水腫や心内膜弾性繊維化の回復もしくは消退をもたらすとされている<sup>10-15)</sup>。こういった有効性を示す報告は存在するが、これらの報告は後方視的かつ非無作為化試験や不完全なフォローアップデータによる研究結果でしか報告されていない点が未だ問題である。よって治療に際しては、リスクと限られた有効性のデータしかないことを家族に十分説明し、母体および胎児に有意な副反応を認める場合は投与を中止しなければならない。

デキサメサゾンの重要な副反応は胎児の発育抑制、羊水過少、動脈管収縮、母体糖尿病、そして中枢神経系の合併症が挙げられる<sup>13,16,17)</sup>。このような合併症の可能性があっても、I~II度の房室ブロックに心臓の炎症を示唆する所見(エコー輝度の上昇、弁逆流、心機能低下、腔水症など)が見られた場合、完全房室ブロックへの進行を食い止めるべく、デキサメサゾンの使用が考慮される。

現在の抗SSA/Ro, SSB/La抗体関連の心合併症と、その胎児期のマネージメントについて明らかにされているエビデンスを解説した。現時点では胎児期から房室ブロックの進展がある場合は抗炎症治療を行う正当性が明らかにされつつあるが、その副反応も十分に考慮し胎児および母体の管理を行う必要がある。そして、心拍数を増加させる治療と、抗炎症治療は基本的にコンセプトが異なり、抗炎症治療の目的は高度房室ブロックへの進展を抑制することであり、reversibilityのある病態ではない可能性があることを鑑みて治療の決断を決めなければならない。妊娠週数、胎児心拍数、胎児心不全兆候そして母体の認容性を十分に検討し管理を進めていく必要がある。そのためには、出生前診断には十分な経験と技術の向上はもとより、家族へのインフォームドコンセントにも十分な配慮が必要になると考えられる。

## 引用文献

- 1) 鈴木孝典, 林 泰佑, 小野 博, ほか: 母体抗SS-A抗体陽性の先天性完全房室ブロックの胎児における子宮内胎児死亡の危険因子. 日小児循環器会誌 2016; **32**: 19-25
- 2) Morquio L: Sur une maladie infantile caracterisee par des modifications permanente du pouls, des attaques syncopales epileptiformes et la mort subite. Arch Med Enfants 1901; **4**: 467-475
- 3) Gladman G, Silverman ED, Yuk-Law, et al: Fetal echocardiographic screening of pregnancies of mothers with anti-Ro and/or anti-La anti-bodies. Am J Perinatol 2002; **19**: 73-80
- 4) Buyon JP, Hiebert R, Copel J, et al: Autoimmune-associated congenital heart block: Demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from the national lupus registry. J Am Coll Cardiol 1998; **31**: 1658-1666
- 5) Lee LA, Weston WL: New findings in neonatal lupus syndrome. Am J Dis Child 1984; **138**: 233-236
- 6) Ho S, Esscher E, Anderson RH, et al: Anatomy of congenital complete heart block and relation to maternal anti-Ro antibodies. Am J Cardiol 1986; **58**: 291-294
- 7) Chockalingam P, Jaeggi ET, Rammello LA, et al: Persistent fetal sinus bradycardia associated with maternal anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies. J Rheumatol 2011; **38**: 2682-2685
- 8) Hamaoka A, Shiraiishi I, Yamagishi M, et al: A neonate with the rupture of mitral chordae tendinae associated with maternal-derived anti-SSA antibody. Eur J Pediatr 2009; **168**: 741-743
- 9) Cuneo BF, Zhao H, Strasburger JF, et al: Atrial and ventricular rate response and patterns of heart rate acceleration during maternal-fetal terbutaline treatment of fetal complete heart block. Am J Cardiol 2007; **100**: 661-665
- 10) Rosenthal D, Druzyn M, Chin C, et al: A new therapeutic approach to the fetus with congenital complete heart block: Preemptive,

- targeted therapy with dexamethasone. *Obstet Gynecol* 1998; **92**: 689–691
- 11) Trucco SM, Jaeggi E, Cuneo B, 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
  - 12) Jaeggi ET, Fouron JC, Silverman ED, et al: Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. *Circulation* 2004; **110**: 1542–1548
  - 13) Cuneo BF, Lee M, Roberson D, et al: A management strategy for fetal immune-mediated atrioventricular block. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; **23**: 1400–1405
  - 14) Friedman DM, Kim MY, Copel JA, et al: Prospective evaluation of fetuses with autoimmune-associated congenital heart block followed in the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) Study. *Am J Cardiol* 2009; **103**: 1102–1106
  - 15) Buyon JP, Clancy RM, Friedman DM: Cardiac manifestations of neonatal lupus erythematosus: Guidelines to management, integrating clues from the bench and bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2009; **5**: 139–148
  - 16) Eliasson H, Sonesson SE, Sharland G, et al: Isolated atrioventricular block in the fetus: a retrospective, multinational, multicenter study of 175 patients. *Circulation* 2011; **124**: 1919–1926
  - 17) Skog A, Wahren-Herlenius M, Sundstrom B, et al: Outcome and growth of infants fetally exposed to heart block-associated maternal anti-Ro52/SSA autoantibodies. *Pediatrics* 2008; **121**: e803–e809