

## 抗 SS-A 抗体陽性母体児に生じる 先天性完全房室ブロックの発生機序

市橋 光

自治医科大学附属さいたま医療センター小児科

### Developmental Mechanism of Congenital Complete Atrioventricular Block in Fetus of SS-A Autoantibody-positive Mother

Ko Ichihashi

Department of Pediatrics, Saitama Medical Center Jichi Medical University, Saitama, Japan

抗 SS-A 抗体陽性母体児に完全房室ブロックが生じる可能性があることはよく知られたことであるが、その原因は十分には解明されていない。そこで、今まで明らかにされてきたことを確認し、本研究結果と比較、検討してみたい。

胎児期における房室ブロックの発生原因は、先天性心疾患に合併する場合と母体が自己抗体を有する場合が多い。その他、稀ではあるが感染や薬剤、特定できない場合もある。房室ブロックの診断が胎内あるいは新生児期になされた場合に先天性と定義される<sup>1)</sup>。

1980年代から Sjögren 症候群や SLE の母体に存在する自己抗体が先天性完全房室ブロック (CCAVB) の発生に関係することがわかってきた<sup>2,3)</sup>。そして、CCAVB の発生は、母体が無症状で Sjögren 症候群や SLE の診断がなされていなくても、むしろ自己抗体の存在に依存していた<sup>4,5)</sup>。本研究でも母体の膠原病症状は IUFD 群の 71%、live-birth 群の 48% で認められて Sjögren 症候群や SLE と診断されているが、無症状で膠原病と診断されていない者も多く含まれている。

病理所見に関しては、すでに 20 年以上前に、CCAVB で亡くなった胎児の剖検で、補体の沈着、繊維化、石灰化とともに抗 SS-A 抗体が存在したことが報告されている。しかも、抗体、補体、繊維化や石灰化の所見は房室結節だけでなく、心筋全体にも認められた。このことは、母体自己抗体と関係が取り沙汰されている他の心合併症である洞性徐脈、心筋症、QT 延長などの出現の潜在的理由になると考えられている。

CCAVB の動物モデル実験も多数行われている。動物モデルとして大別すると、妊娠前に雌動物を特異抗原で免疫する方法と、妊娠中の母体に抗体を直接注射する方法がある。実験によって房室ブロックの発生頻度は様々であるが、1 度房室ブロックは比較的高頻度に発生する一方、高度房室ブロックの発生頻度は数%と低い。このことから、CCAVB になるためには、母体自己抗体以外の要素も関与しているのではないかと考えられる。

本論文にも述べてあるように、抗 SS-A 抗体は 52-kDa と 60-kDa の 2 つのサブユニットからなるタンパク質とリポ核酸との複合体である Ro 抗原に対する自己抗体である。特に抗 Ro52 抗体は CCAVB を生んだ母体から高率に確認され、CCAVB の発症に強く関与していることがわかってきた<sup>6)</sup>。一方、抗 Ro60 抗体と抗 SS-B 抗体である抗 La 抗体は、AVB を進行させる炎症反応に関与する可能性はあるものの、CCAVB の発症に必須ではないと考えられている。

抗 Ro52 抗体はその存在の有無だけでなく、その抗体価が高いほど CCAVB の発生頻度が高まることが報告されている<sup>7)</sup>。本研究では、CCAVB を発症した胎児の予後と母体抗 SS-A 抗体価に関連は認められなかった。しかし、

doi: 10.9794/jspccs.32.29

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

これは過去の報告と必ずしも矛盾するものではない。過去の報告は、抗体価と CCAVB の発生頻度を検討したものであり、本研究では予後を検討したのだからである。予後と抗体価の関連については、症例数を増やしたさらなる検討が必要だと思われる。

抗 SS-A 抗体や抗 SS-B 抗体の対象抗原である Ro52, Ro60, La 蛋白は細胞内に局在しているため、母体自己抗体が胎児循環内に入ってきて、抗体はすぐには抗原までたどり着くことができない。それでは、どのような機序で疾患が発生するのだろうか。それは、カルシウムイオンチャンネルとの交叉反応と、その後のアポトーシスによって説明されている。現在まで、抗 Ro 抗体とカルシウムチャンネルとの関係が複数指摘され（セロトニン誘導性のカルシウムチャンネルの活性化に関係する 5-HT<sub>4</sub><sup>8)</sup>, L-type カルシウムチャンネルサブユニット Cav1.2, 1.3<sup>9)</sup> など）、これらの交叉反応によって心臓のカルシウムの恒常性に病的変化をおこし、心臓の刺激伝導系に影響を与えると考えられる。心臓のカルシウムの恒常性の長期の破綻は、胎児心筋のアポトーシスを増加させる。Ro52, Ro60, La は生きている心筋細胞表面には存在しないが、アポトーシスにより細胞表面に誘導されることが報告されている<sup>10)</sup>。アポトーシス細胞は、本来は炎症反応なしに生理的に除去される。しかし、母体抗体が胎児循環に入り、アポトーシス細胞の表面の標的抗体に結合すると、正常の非炎症性反応でなく、オプソニン化による貪食細胞の活性化、サイトカイン分泌、白血球遊走、補体結合をもたらす、標的組織の不可逆的なダメージを与える炎症反応が成立し、CCAVB へと進行する。

抗 SS-A 抗体陽性妊娠の CCAVB が生じる確率は 1~2% である。また、母体抗体は存在し続けているにもかかわらず、CCAVB の再発率は 12~20% である。これらのことは、自己抗体以外の別の要因が CCAVB の発生に影響を与えている可能性を示唆している。このことは、既に述べたように、動物実験で母体抗体を用いただけでは CCAVB の発生率が低いこととも一致する。母体要因として、その年齢が関係しているという報告がある<sup>11)</sup>。その理由として、母体年齢の上昇に伴う妊娠合併症や自己抗体価の上昇が考えられている。また、同報告では、妊娠 18~24 週の感受性期に冬を過ごした場合の影響も指摘されている。冬期は日照時間が少なくビタミン D 濃度の低下、またウイルス感染の高い頻度などが原因として考えられる。本研究では、母体年齢が、従来言われている発症だけでなく、その予後にも影響していることを明らかにした点は重要である。

以上、述べてきたように、抗 SS-A 抗体陽性母体胎児の CCAVB 発生の機序やその予後は、未だ不明の点が多い。本研究は、それらを明らかにする第一歩として価値があるものであり、さらなる大規模な疫学研究を期待する。

## 引用文献

- 1) Brucato A, Jonzon A, Friedman D, et al: Proposal for a new definition of congenital complete atrioventricular block. *Lupus* 2003; **12**: 427-435
- 2) Scott JS, Maddison PJ, Taylor PV, et al: Connective tissue disease, antibodies to ribonucleoprotein, and congenital heart block. *N Engl J Med* 1983; **309**: 209-212
- 3) Taylor PV, Taylor KF, Norman A, et al: Prevalence of maternal Ro (SS-A) and La (SS-B) autoantibodies in relation to congenital heart block. *Br J Rheumatol* 1988; **27**: 128-132
- 4) Jaeggi ET, Hamilton RM, Silverman ED, 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* 2002; **39**: 130-137
- 5) Lianos C, Izmirly PM, Katholi M, et al: Recurrence rates of cardiac manifestations associated with neonatal lupus and maternal/fetal risk factors. *Arthritis Rheum* 2009; **60**: 3091-3097
- 6) Fritsch C, Hoebeke J, Dali H, et al: 52-kDa Ro/SSA epitopes preferentially recognized by antibodies from mothers of children with neonatal lupus and congenital heart block. *Arthritis Res Ther* 2006; **8**: R4E
- 7) Jaeggi E, Laskin C, Hamilto R, 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) Eftenhari P, Roegel JC, Lezoualc'h F, et al: Induction of neonatal lupus in pups of mice immunized with synthetic peptides derived from amino acid sequences of the serotonergic 5-HT<sub>4</sub> receptor. *Eur J Immunol* 2001; **31**: 573-579
- 9) Karnabi E, Qu Y, Mancarella S, et al: Rescue and worsening of congenital heart block-associated electrocardiographic abnormalities in two transgenic mice. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; **22**: 922-930
- 10) Clancy RM, Neufing PJ, Zheng P, et al: Impaired clearance of apoptotic cardiocytes is linked anti-SSA/Ro and -SSB/La antibodies in the pathogenesis of congenital heart block. *J Clin Invest* 2006; **116**: 2413-2422
- 11) Ambrosi A, Salomonsson S, Eliasson H, et al: Development of heart block in children of SSA/SSB-autoantibody-positive women is associated with maternal age and displays a season-of-birth pattern. *Ann Rheum Dis* 2012; **71**: 334-340