

The predictive value of anti-SS-A antibodies titration in pregnant women with fetal congenital heart block

穴見, 愛

<https://hdl.handle.net/2324/1398446>

出版情報 : 九州大学, 2013, 博士 (医学), 論文博士
バージョン :
権利関係 : やむを得ない事由により本文ファイル非公開 (4)

氏名・(本籍・国籍)	あな み あい 穴 見 愛 (福岡県)
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	医博乙第2671号
学位授与の日付	平成25年7月31日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	The predictive value of anti-SS-A antibodies titration in pregnant women with fetal congenital heart block (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)
論文調査委員	(主査) 教授 原 寿郎 (副査) 教授 赤 司 浩 一 教授 砂 川 賢 二

論文内容の要旨

妊婦血清中の抗 SS-A 抗体が移行して起こる胎児完全房室ブロック (CAVB) は新生児ループス (NLE) の中でもこの CAVB は非可逆性で、60%以上の児で永久ペースメーカーを必要とし、1年生存率は40-50%とされる重篤な疾患である。近年、欧米で諸種の胎児治療プロトコールが検討されているがいまだ十分な成果はあがっていない。また児 CAVB 発症のリスク因子が明らかでないことから予防的介入についてもコンセンサスが得られていないのが現状である。

本研究は、CAVB 発症と母体の臨床像、抗 SS-A 抗体価との関連を検討し、CHBV 発症のリスク因子を抽出することを目的とした。

方法としては、研究に参加した5施設で分娩管理を行った、抗 SS-A 抗体陽性妊婦 214例について後方視的検討を行った。まず 214例のうち抗体価 (DID 法) が明らかな 189例について CAVB 発症の有無と抗体価について Receiver Operating Characteristic Curve (ROC) 曲線を用いて検討した。次いで、母体の臨床像 (年齢、妊娠回数、分娩週数、出生体重、Apgar スコア、抗体価 32 倍以上、膠原病に関連した症状、診断、治療の有無)、と児の CAVB 発症の関連について検討した。さらに、抗 SS-A 抗体価 32 倍以上の症例 107例において、母体のステロイド治療の有無と児の CAVB 発症について比較した。統計学的検討にはカイ二乗検定、Mann-Whitney U 検定、多重ロジスティック回帰を用いて多変量解析を行った。検討にあたっては、それぞれの施設で倫理委員会の承認を得た。

抗体価と児の CHB 発症の有無について ROC 曲線を用いて検討した結果、ROC 曲線の The area under ROC curve は 0.757 であり、抗体価 32 倍をカットオフ値とした時の児 CAVB 発症に対する感度は 96%、特異度は 53%であった (図 1)。CAVB 発症群 (n=17)、非発症群 (n=172) の 2 群において、母体臨床像 (前述) と児の CHB 発症の関連について検討した結果、年齢、分娩週数、Apgar スコア、抗体価 32 倍以上、母体に膠原病関連症状、膠原病診断、妊娠中の何らかの治療の有無の項目において有意差を認めた (表 1)。年齢が若いこと、分娩週数が早いこと、Apgar スコア (5 分値) が低いこと、抗体価 32 倍以上であること、母体が膠原病に関連した症状を有すること、母体が膠原病の診断を受けていること、妊娠中の何らかの治療を受けていること、がリスク因子として挙げられた。さらに有意差を認めたこれらの項目について児の CAVB 発症を目的変数として多重ロジスティック回帰を用いた多変量解析を行った結果、抗体価 32 倍以上であることに有意差を認めた (オッズ比 27.77、95%信頼区間 1.87-413.44、P 値<0.05)。この多変量解析でステロイド治療を受けていることは児の CAVB 発症の予測因子とはならなかった。そこ

で、抗体価 32 倍以上の母体におけるステロイド治療の効能についての評価として、母体へのステロイド投与の有無と CAVB 発症との関連性について検討を行ったところ、母体が妊娠中にステロイドを受けていた群では受けていなかった群に比して児の CAVB 発症が有意に低いことが分かった (P<0.01)。

母体血清中の抗 SS-A 抗体価が 32 倍以上であることは児の CAVB 発症の独立したリスク因子であることが明らかとなった。また抗 SS-A 抗体価 32 倍以上の妊婦においては妊娠中にステロイド投与を受けていることが胎児の CAVB 発症の抑制に関与している可能性が示唆された。今後、抗 SS-A 抗体価とこれまでに提案されている PR 間隔測定などの胎児評価と組み合わせることで、胎児 CAVB 発症を予防する新しい臨床的対策の提案が可能となることが期待できる。

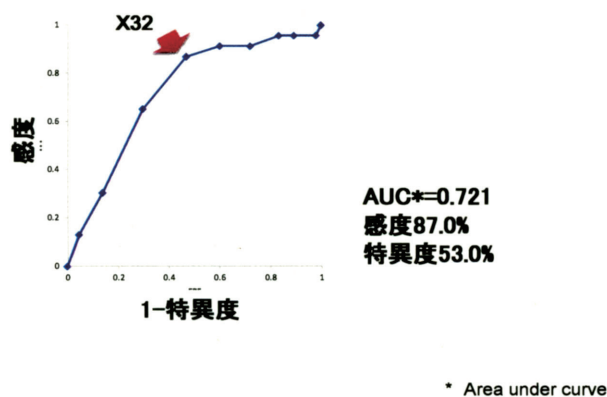


図 1、抗 SS-A 抗体価の解析

表 1、臨床的背景

	CHB発症群(n=17)	CHB非発症群(n=172)	P値
年齢*	30.2 (23.5 - 36.3)	33.0 (22.0 - 43.1)	<0.05
経妊回数*	0 (0 - 1)	0 (0 - 2)	0.94
分娩週数*	37.0 (32.0 - 39.0)	38.0 (29.0 - 41.0)	<0.01
早産	5 (29.4%)	37 (21.5%)	0.54
出生体重*	2300 (1172 - 3028)	2584 (948 - 3978)	0.05
標準体重からの 偏差(SD)*+	-0.7 (-3.7 - 2.4)	-0.8 (-3.9 - 4.4)	0.90
Appgarスコア (5分値)*	8 (7 - 9)	9 (0 - 10)	<0.01
CHB既往	0 (0.0%)	10 (5.8%)	0.60
抗体価(DID法) 32倍以上	15 (88.2%)	93 (54.1%)	<0.01
症状あり*	8 (47.1%)	131 (76.2%)	<0.01
診断あり*	7 (41.2%)	138 (80.2%)	<0.01
妊娠中治療あり**	4 (23.5%)	120 (69.8%)	<0.01

* 中央値(範囲)、+: 日本超音波医学会の胎児推定体重の基準値を用いた
++: 児CHB発症後開始した治療は除く

論文審査の結果の要旨

背景：妊婦血清中の抗 SS-A 抗体が移行して起こる胎児完全房室ブロック(CAVB)は新生児ループス(NLE)の中でもこの CAVB は非可逆性で、60%以上の児で永久ペースメーカーを必要とし、1 年生存率は 40-50%とされる重篤な疾患である。近年、欧米で諸種の胎児治療プロトコールが検討されているがいまだ十分な成果はあがっていない。また児 CAVB 発症のリスク因子が明らかでないことから予防的介入についてもコンセンサスがえられていないのが現状である。

目的：本研究は、CAVB 発症と母体の臨床像、抗 SS-A 抗体価との関連を検討し、CHBV 発症のリスク因子を抽出することを目的とした。

方法：5 施設、抗 SS-A 抗体陽性妊婦 214 例について後方視的検討を行った。まず 214 例のうち抗体価(DID 法)が明らかな 189 例について CAVB 発症の有無と抗体価について Receiver Operating Characteristic Curve (ROC)曲線を用いて検討した。次いで、母体の臨床像(年齢、妊娠回数、分娩週数、出生体重、Apgar スコア、抗体価 32 倍以上、膠原病に関連した症状、診断、治療の有無)、と児の CAVB 発症の関連について検討した。さらに、抗 SS-A 抗体価 32 倍以上の症例 107 例において、母体のステロイド治療の有無と児の CAVB 発症について比較した。統計学的検討にはカイ二乗検定、Mann-Whitney U 検定、多重ロジスティック回帰を用いて多変量解析を行った。

結果：ROC 曲線の The area under ROC curve は 0.757 であり、抗体価 32 倍をカットオフ値とした時の児 CAVB 発症に対する感度は 96%、特異度は 53%であった。多重ロジスティック回帰では、抗 SS-A 抗体価 32 倍以上であることが CAVB 発症のリスク因子であった(オッズ比 27.77、95%信頼区間 1.87-413.44、P 値<0.05)。母体が妊娠中にステロイドを受けていた群では受けていなかった群に比して児の CAVB 発症が有意に低いことが分かった (P<0.01)。

考察：母体血清中の抗 SS-A 抗体価が 32 倍以上であることは児の CAVB 発症の独立したリスク因子であることが明らかとなった。また抗 SS-A 抗体価 32 倍以上の妊婦においては妊娠中にステロイド投与を受けていることが胎児の CHB 発症の抑制に関与している可能性が示唆された。今後抗 SS-A 抗体価とこれまでに提案されている PR 間隔測定などの胎児評価と組み合わせることで、胎児 CAVB 発症を予防する新しい臨床的対策の提案が可能となることが期待できる。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員により専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったがいずれにしても適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。