

膠原病 (SLE) 合併妊娠より出生した児の予後とその管理

(分担研究：ハイリスク新生児の管理に関する研究)

研究協力者：宇賀直樹

共同研究者：新島新一、笹井敬子、藪田敬次郎、吉田幸洋、村島温子、橋本博史

要約：順天堂大学において1979年から1995年の17年間に経験したSLE合併妊娠173例についてその後の児の予後を検討した。転帰別年次推移は、母体管理および血漿交換などによる胎児管理の向上に伴い、子宮内胎児死亡、自然流産が減少したため、死亡率は減少した。母体各種自己抗体と児の予後との検討では明らかに関連性が認められたのは抗リン脂質抗体(LAC)のみであった。出生後の児の検討では早期産児、低出生体重児の頻度が多く、NLEは12%に認められた。また母より児に移行した抗核抗体は6ヶ月以内に速やかに消失するが、5歳以降に再び抗核抗体が再出現してくる症例があり、それは女兒に有意に多かった。SLE母体より出生した児のアレルギー性疾患の発生率もコントロール群に比して有意に多かった。

見出し語：SLE、合併妊娠、NLE、抗リン脂質抗体、抗核抗体

緒言：膠原病母体は、数々の自己抗体を持っているため、その自己抗体が母や児の対応器官に悪影響を与え、出生してくる児は流産、低出生体重児をはじめ、数多くのリスクを背負っている。そのため、以前は膠原病の女性の妊娠、分娩は困難なものであった。しかし近年、自己免疫疾患、なかでもSLEの病態解明が進み、その診断・治療法の進歩に伴い、長期寛解例が増加した。さらに産科医および内科医による妊娠母体のコントロール技術の向上により、妊娠、分娩に至る例が増加してきた。本研究の目的は適切な新生児管理を確立するために、膠原病(特にSLE)母体より出生した児の予後を検討した。

研究方法：対象は順天堂大学において1979年から1995年の17年間に経験したSLE合併妊娠173例である。それらの児について転帰別年次推移、母体各種自己抗体(抗DNA抗体、抗RNP抗体、抗SS-A抗体、LAC)と児の予後との関連、出生した児の在胎週数、出生体重およびNLEの発症率、その後の児の抗核抗体の推移、アレルギー疾患の発症率などを検討した。

研究成績：SLE合併妊娠173例の転帰別年次推移では、人工妊娠中絶は16.7%、自然流産は5.2%、子宮内胎児死亡は6.9%と児の死亡率は全体の29%であった。死亡率を前半の10年と後半(最近)の7年に分けて検討すると、1979年から1988年までの前半の10年間(106例)の児の死亡率は、人工妊娠中絶(26.4%)、自然流産(5.7%)、子宮内胎児死亡(9.4%)が全体の41.5%を占めていたが、1989年から1995年までの最近の7年間(67例)では人工妊娠中絶(1.5%)、自然流産(4.5%)、子宮内胎児死亡(3.0%)が全体の9.0%にまで著明に減少した。生存児123例の在胎週数は28~42週で、早期産児は32例(26%)、出生体重は765~3986gで、低出生体重児は52例(42.3%)、SFD児は40例(32.5%)で、早期産児および低出生体重児の頻度が高かった。各種自己抗体(抗DNA抗体、抗RNP抗体、抗SS-A抗体、LAC)と児の予後の関連を見ると、児の予後と明らかに関連性が認められたものはLACのみであった。抗SS-A・抗SS-B抗体は、それぞれ75例中43例(57.3%)、および66例中12例(18.2%)に陽性で、NLEとの関連は認められなかった。母親より児に移行する各種抗体はIgG抗体であるため、通常生後6カ月までには消失するが、その後、児をフォローすると、5才頃から抗核抗体が陽性となってくる症例があることが判明し、それらは女兒に有意に多かった。さらに児の抗核抗体と妊娠中の母親のステロイドの量を比較すると、児の抗核抗体陽性例は母のステロイド量が少ない傾向にあった。また児の抗核抗体と母親の疾患活動性の関係を見ると、児の抗核抗体陽性例は、母のSLEの活動性がinactiveな症例に多く認められた。5才以降に抗核抗体が陽性となった7例のうち1例にSLEの発症があり、女兒であった。1991年から1995年の間にフォローできた児の抗核抗体の推移であるが、27例中13例(48%)に抗核抗体陽性が認められ、5才以上の女兒に多い傾向があった。SLE母体より出生した生存児123例の検討ではNLE症状をきたした症例は15例(約12%)であった。この15例は男児7例、女児8例と男女差はなく、在胎週数は29週~40週、出生体重は765~2968g(SFD:9例、AFD:6例)であった。臨床症状は皮疹6例、肝機能障害2例、白血球・血小板減少および貧血10例、完全房室ブロックは2例に認められた。完全房

室ブロックを合併した2例では抗SS-A抗体、抗SS-B抗体が共に陽性で、1例は新生児期に死亡した。皮疹を認めた6例は全例抗SS-A抗体が陽性であったが、他のNLE症状と抗SS-A、抗SS-B抗体には明らかな関連は認められなかった。しかしNLEを出生した症例の母親は全例抗SS-A抗体が陽性であり、52KD・SS-Aに対する抗体と48KD・SS-Bに対する抗体を持つものが多かった。SLE母体より出生した児のアレルギー疾患の発症率はアレルギー疾患、特にアトピー性皮膚炎と気管支喘息がコントロールに比して有意に多く認められた。

考案：今回の173例の検討において、死亡率が前半の41.5%から後半の9.0%までに減少した理由は、人工妊娠中絶の減少と胎児管理の向上が挙げられる。各種自己抗体の中で児の予後との関連性が唯一認められたLAC陽性のSLE合併妊娠の転帰をみると、ステロイド、low dose aspirin のみの治療を行っていた時代の児の予後は惨憺たるものであった。しかし、血漿吸着療法を開始した頃から、生存児が得られるようになった。

児の抗核抗体の推移であるが、生後6ヶ月未満の母体よりの移行抗体の時期には抗核抗体陽性例の性差は認められなかったが、5歳以降に抗核抗体が再度陽性化した例では女兒が有意に多く、SLEが女性に多い事との関連が示唆された。児の抗核抗体陽性例は母のステロイド量が少ない例または母のSLEの活動性がinactiveな症例に多く認められたが、今後妊娠中の母体のステロイド量が多い方が児の予後が良くなるかどうかは興味深い問題である。完全房室ブロックを合併した例が2例認められたが、完全房室ブロック以外の重要な所見として心内膜線維性症の合併の有無や、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体の詳細な検討は今後の課題である。

結論：SLE母体の出産では早期産児および低出生体重児の頻度が高く、出生前から内科医および産婦人科医による血漿交換療法などの専門的な管理が必要である。NLEについては約12%と頻度はあまり多くないが、完全房室ブロックや白血球、血小板減少では重篤となることもあるため、注意が必要である。また児に関する調査では、生後6カ月頃に一度消失した抗核抗体が5才頃に再度陽性化する例は女兒に多く、SLEの発症など今後の経過観察が重要である。またアレルギー疾患や血清IgEの高値の頻度が高く、SLEの発症機序との関連性が興味深いと考えられた。

参考文献：

- 1) 新島新一：母性内科からみた周産期医療、膠原病・新生児科から、ペリネイタルケア、1997新春増刊：84-93, 1997
- 2) 橋本博史：膠原病疾患について—妊娠に関連した事項をふまえて—、周産期学シンポジウムNo.9：13-20, 1991.
- 3) Sasai K, Furukawa S, Hashimoto H et al.: Increased levels of serum IgE in children of mothers with systemic lupus erythematosus. Allergy 50:370-373, 1995.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約:順天堂大学において1979年から1995年の17年間に経験したSLE合併妊娠173例についてその後の児の予後を検討した。転帰別年次推移は、母体管理および血漿交換などによる胎児管理の向上に伴い、子宮内胎児死亡、自然流産が減少したため、死亡率は減少した。母体各種自己抗体と児の予後との検討では明らかに関連性が認められたものは抗リン脂質抗体(LAC)のみであった。出生後の児の検討では早期産児、低出生体重児の頻度が多く、NLEは12%に認められた。また母より児に移行した抗核抗体は6ヶ月以内に速やかに消失するが、5歳以降に再び抗核抗体が再出現してくる症例があり、それは女兒に有意に多かった。SLE母体より出生した児のアレルギー性疾患の発生率もコントロール群に比して有意に多かった。