

【29】

| | |
|---------|--|
| 氏 名 | あさ ひ りつ こ 朝 日 律 子 |
| 学位の種類 | 博士（医学） |
| 学位記番号 | 乙第754号 |
| 学位授与の日付 | 平成28年2月22日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第2項 |
| 学位論文題目 | Neonatal lupus erythematosus in Japan : a review of the literature (本邦における新生児エリテマトーデスの臨床検討) |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 石 井 芳 樹 (副査) 教授 玉 井 和 哉 教授 安 西 尚 彦 |

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

新生児エリテマトーデスは母体の抗SS-A/Ro抗体と抗SS-B/La抗体が胎児に移行することで生じる自己免疫疾患で本邦初の報告は1971年である。主な臨床症状は皮膚の環状紅斑と先天性心ブロックがある。皮疹は、母体由来の抗体の減少とともに自然経過で数か月以内に消退するが、先天性心ブロックは不可逆的で、ペースメーカーを要し、突然死の原因となり得る。

【目 的】

日本人と欧米の新生児エリテマトーデスを比較した報告はこれまでにない。

新生児エリテマトーデスの国内での全報告例と欧米の報告例について臨床的特徴、検査所見、先天性心ブロックを中心とした合併症について比較して検討する。

【対象と方法】

本邦において初めて報告された1971年の報告例から2008年までの37年間における新生児エリテマトーデスの全193本邦報告例をretrospectiveに集計し、発症時期、性別、自己抗体、臨床症状や検査所見、合併症の有無とそれぞれの特徴について解析した。

その本邦報告集計結果と代表的な欧米の集計報告とを比較検討し、差異がある点について考察した。

【結 果】

日本人の新生児エリテマトーデスは女児にやや多く、多くが生後4週間以内に診断されていた。皮疹は頭頸部に好発し、体幹、四肢にも生じた。抗体検査は、ほとんどの例で抗SS-A/Ro抗体単独陽性あるいは抗SS-A/Ro抗体及び抗SS-B/La抗体共陽性で、抗SS-B/La抗体単独陽性も存在した。患児の母親自身がすでに自己免疫疾患の診断を受けていたものは16.8%のみで少数だった。性差、発症時期、皮疹の特徴および血清学的特徴については欧米と差異はなかった。日本人の新生児エリテマトーデスの8%は皮疹と先天性心ブロックを呈し、15%には皮膚所見がなく先天性心ブロックのみを呈した。これに対し欧米では50%以上に皮膚所見がなく先天性心ブロックを呈した。その他の合併症は、貧血、血小板減少、肝機能障害があり、いずれもともに少数報告があった。

【考 察】

新生児エリテマトーデスは、母体由来の抗体が胎児に移行し、胎児期および新生児期に先天性心ブロックや皮疹を呈する。日本人と欧米では先天性心ブロックの合併率のみが大きな差を認め、日本人でその合併率が低いことに注目した。一方で日本における抗SS-A/Ro抗体陽性の母親の前向き研究では、新生児エリテマトーデスと診断された児のうち50%に先天性心ブロックをきたし、欧米と差がないとする報告がある。そこで1971-2008年における、本邦の先天性心ブロックの報告を全症例集計し検討を行った。報告例は全283例あり、その中で児もしくは母の自己抗体検索が行われているものは52例（18%）のみであった。82%の先天性心ブロックの報告例において抗体検索がされず、新生児エリテマトーデスと診断されなかったことで、新生児エリテマトーデスの先天性心ブロック合併率の低下をまねいた可能性がある。先天性心ブロックは房室伝導システムが侵されると不可逆的であり、突然死の原因となりうる。日本でも新生児エリテマトーデスが先天性心ブロックの原因となることがより広く認識され、抗体検査が行われることを期待する。また、多くの女性において、新生児エリテマトーデスの児を出産するまで本人は無症状であることが多いため、通常の妊婦にもスクリーニングとして抗SS-A/Ro抗体及び抗SS-B/La抗体を積極的に検索することが、先天性心ブロックを早期に発見し、突然死のリスクを低下させることにつながると考察した。

【結 論】

新生児エリテマトーデスの臨床的特徴や合併症は、日本と欧米で先天性心ブロックの合併率以外は同様であった。日本における先天性心ブロックの報告例では母体や児の抗体検索がなされていないものが多く、診断が見逃されている可能性があり、今後はより幅広く知識が浸透されるべきである。妊婦において抗体価の測定を行うことで新生児エリテマトーデスの重篤な合併症である先天性心ブロックの早期発見、治療に結びつく可能性がある。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

新生児エリテマトーデス（NLE）は母体の抗SS-A/Ro抗体と抗SS-B/La抗体が胎児に移行することで生じる自己免疫疾患で、主な臨床症状は皮膚の環状紅斑と先天性心ブロックがある。皮疹は母体由

来の抗体の減少とともに自然経過で数か月以内に消退するが、先天性心ブロックは不可逆的で、ペースメーカーを要し突然死の原因となり得る。

NLEを日本人と欧米人で比較した報告はこれまでになく、申請論文では、NLEの本邦報告例と欧米報告例の臨床的特徴、検査所見、先天性心ブロックを中心とした合併症について比較検討する目的で、1971年の本邦報告第1例目から2008年までの37年間におけるNLEの全193本邦報告例を集計し、発症時期、性別、自己抗体、臨床症状、検査所見、合併症の有無などについて解析している。そして本邦報告集計結果と代表的な欧米の集計報告とを比較検討し、差異がある点を明らかにしている。

結果は、性差、発症時期、皮疹の特徴および血清学的特徴については欧米と本邦では差異はなかった。一方で先天性心ブロック単独発症率は本邦では15%に対し欧米では53%と差異があった。そこで、同時期における本邦の先天性心ブロックの全症例を集計して追加検討を行い、全283例の中で見もしくは母の自己抗体検索が行われているものは52例（18%）のみであり、82%の先天性心ブロック報告例において抗体検索がされていなかったことを明らかにした。

先天性心ブロックの多くの報告例に抗体検査がなされていないのは先天性心ブロック単独のNLEが見逃されている可能性を示唆する。また、NLEの母親が膠原病と既に診断されている例は少なく、多くは妊娠中に無症状であることから、全妊婦にスクリーニングとして抗体価の測定を行うことでNLEの重篤な合併症である先天性心ブロックの早期発見、治療に結びつく可能性がある結論づけた。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、全国諸施設から報告されている全症例を集計し本邦における新生児エリテマトーデスの所見や特徴について解析している。また、集計から導きだされた本邦の結果と欧米の集計との差異に対しては、同期間に報告された本邦での先天性心ブロックの全症例の集計を追加し、考察を加えている。適切な対照群を用いて客観的な解析を行っており、本研究方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

本邦全症例と欧米人の新生児エリテマトーデスを比較した初の報告である。比較して差異があった結果から、本邦では、先天性心ブロック単独を呈す新生児エリテマトーデスが欧米に比べて少ないことに注目した。本邦の同期間における先天性心ブロック報告全症例を検討することで、本邦では先天性心ブロック患者に対して多くが抗体検査を行っていないために、先天性心ブロック単独の新生児エリテマトーデスを見逃している可能性を指摘した。また、多くの母親が無症状であるため、全妊婦に対して抗SS-A抗体、抗SS-B抗体をスクリーニングすることを推奨し、先天性心ブロックの早期発見、治療に結びつく可能性を示唆した。この点で、本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、多数の症例を、適切な対象群の設定のもとで解析、検討を行っている。

そこから導きだされた結論は、論理的に矛盾するものではなく、また、皮膚科学、免疫学などの関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、新生児エリテマトーデスが先天性心ブロックのリスクとなることが欧米に対し本邦で知識が浸透していなかったことを指摘し、本邦の膠原病科、皮膚科にとどまらず、新生児科、小児科、産婦人科をはじめとした幅広い領域に対して警鐘をならす大変意義の深い研究と評価できる。また、妊婦の抗体のスクリーニングをすることによる先天性心ブロックの早期発見、治療の重要性を提唱しており、論文発表後から現在までの間に、当該分野において、新しく厚生労働省の研究班が構成されて先天性心ブロックの早期発見に向けての管理の指針がでるなど、医学の分野に強いインパクトを与えた点で非常に評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、皮膚科学の理論と実践を十分に学んだ上で、作業仮説を立て、実験計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌に掲載されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

Autoimmunity Reviews

8 : 462-466, 2009