総 説

新生児ループス

岩 本 雅 弘

Neonatal lupus syndrome

Masahiro IWAMOTO

Division of Rheumatology & Clinical Immunology, Department of Medicine, Jichi Medical School

(Received December 28, 2004)

summary

Neonatal lupus syndrome is a passively acquired autoimmune syndrome in which pathogenic autoantibodies (anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, and both, or rarely anti-U₁RNP antibodies) are transmitted from a mother to her fetus through the placenta. The major clinical manifestations in the infants are cardiac (congenital heart block), dermatologic (skin lesion), hepatic (elevated hepatic enzymes), and hematologic (cytopenia). Congenital complete heart block (CCHB) is irreversible, while noncardiac manifestations are transient, resolving by one-year-old of age without specific treatments. Two prospective studies show that the prevalence of CCHB in children from a woman previously known to have anti-SSA/Ro antibodies is approximately 2%. However, when the previous pregnancy is complicated by CCHB and skin lesion, the recurrence rates of these symptoms go much higher to 10.5% and 26%, respectively, in the subsequent pregnancy.

Key words——neonatal lupus; autoantibody; congenital heart block; Sjögren's syndrome; systemic lupus erythematosus

抄 録

新生児ループスは母親の自己抗体（抗 SS-A 抗体，抗 SS-B 抗体，抗 U₁RNP 抗体）が胎盤を介して，胎児および新生児に障害をあたえる後天性，受け身の自己免疫症候群である．主症状は心伝導障害，皮膚症状，肝機能障害，血液障害である．完全房室ブロックは不可逆的な障害であるが，心症状以外の症状は一過性，可逆的な障害で生後 1 年までに自然に治癒する．前向き研究の結果，抗 SS-A 抗体陽性の女性が妊娠した場合の完全房室ブロック児が産まれる頻度は約 2% である．また，過去に新生児ループス児を出産した女性が再度新生児ループス児を出産する確率は心ブロック児で 10.5%，皮膚新生児ループス児で 26% である．

I. はじめに

新生児ループスは母親由来の自己抗体が妊娠中胎盤を介して胎児に移行して，胎児および新生児を障害する受け身の後天性自己免疫現象に基づく特異な症候群である．自己抗体として抗 SS-A 抗体，抗 SS-B 抗体，抗 U₁-RNP 抗体が新生児ループスの発症に関係している．母親の基礎疾患としては Sjögren 症候群，全身性エリテマトーデスが知られているが，混合性結合組織病¹⁾，分類不能型結合組織病患者や無症状の自己抗体保有者での発症もある．患児の症状として，発疹，先天性心ブロック，

肝機能障害，血液障害がある．皮膚新生児ループスは女兒に多く，心ブロックを有する新生児ループスでは性差はない．双生児（一卵性および二卵性），多胎妊娠の解析では母親の自己抗体が胎児へ移行して生じる病態にもかかわらず，兄弟姉妹間で発病に不一致が生じた症例が報告されている^{2,3)}．また，発症時期が異なる場合もある⁴⁾．兄弟姉妹で異なる症状が出現することもある⁵⁾．

1994 年 The National Institute for Arthritis and Musculoskeletal and Skin Disease は Research Registry for Neonatal Lupus の登録を開始し，この登録症例から多くの報告が出されている⁶⁾．

II. 発症機序

新生児ループスの心ブロックは妊娠 18 週以後に発見される。この時期は胎児血中の IgG 濃度が上昇する時期と一致している。胎児期には発生学的な細胞死（アポトーシス）が生じるが、その際、心臓では細胞質中の SS-A 抗原が細胞表面に表出する。母親由来の自己抗体は細胞表面に表出した自己抗原と結合し、自己免疫反応が開始されると考えられている。胎児側の未知の因子が働き、炎症病変を形成する。しかし、この理論では双胎妊娠で新生児ループスの発症不一致が説明できない⁷⁾。

マイクロキメリズムが新生児ループスの心組織で認められることから母親由来または多胎妊娠では兄弟由来の細胞が新生児ループス発症に関係している可能性が考えられている⁸⁾。

Research Registry for Neonatal Lupus に登録された先天性心ブロックを有する新生児ループス児 40 人と皮膚新生児ループス児 17 人の遺伝子多型を検討したところ、新生児ループス児では TNF- α 遺伝子の -308A の対立遺伝子頻度が増加していた。TNF- α 遺伝子の -308A は TNF- α の高産生群であると報告されている。先天性心ブロックを有する新生児ループス児では TGF- β 遺伝子多型の Leu¹⁰ (10 番目のアミノ酸がロイシン) が有意に増加していた。この多型は線維化のし易さと関連している⁹⁾。

皮膚新生児ループスでは TNF- α 遺伝子の -308A, HLA-DQB1*02, HLA-DRB1*03 の 3 つを同時に持つ患児が心ブロックを有する新生児ループス児や正常対照児より有意に頻度が多かった¹⁰⁾。

白血球減少の機序として、白血球表面上の 60-kD SS-A/Ro 類似抗原に抗 SS-A 抗体が結合し、補体活性化を経て白血球が破壊される可能性があることが報告されている¹¹⁾。

III. 皮膚症状

1. 出現頻度

抗 SS-A 抗体陽性妊娠の約 16% で皮膚症状が出現する¹²⁾。

2. 自己抗体との関係

皮膚新生児ループス児の母親は高力価の抗 SS-B 抗体を有すると報告されている¹³⁾。また、抗 SS-B 抗体価は先天性心ブロックと皮膚症状の両方を有する新生児ループス児を出産した母親で有意に高値だ

った¹⁴⁾。抗 U₁RNP 抗体は皮膚病変と関連し、心ブロックとの関係ははっきりしていない^{15~17)}。

3. 症状

皮膚症状は出生時にすでにある場合 (約 20%)¹⁸⁾ と生後 1 か月~3 か月の間に出現する場合がある。皮疹は亜急性皮膚ループスの皮疹に類似した環状紅斑 (図 1)、または輪郭不鮮明な紅斑である。皮疹は顔面に多く、特に眼周囲に出現しやすい。その他、頭皮、体幹、四肢、頸部、擦過部にも出現する¹⁸⁾。皮疹は生後 6~9 か月で母親由来の自己抗体の消失とともに治癒する。25% に後遺症として毛細血管拡張、色素沈着などが生じる¹⁸⁾。皮疹が生後しばらくしてから出現することと日光曝露部に出現し易いことから日光曝露が皮疹出現の誘因になると考えられている。

4. 将来妊娠時の再出現率

トロントとミラノで行われた前向き研究では過去に新生児ループス児を出産した 19 人の女性で 5 人 (26%) の皮膚新生児ループス児が産まれた¹²⁾。また、Research Registry for Neonatal Lupus に登録された 20 人の皮膚新生児ループス児を出産した女性のその後の出産では、20 児のうち、7 人は無症状、7 人に皮膚新生児ループス、4 人に皮膚新生児ループスと心ブロック、2 人に心ブロックが生じた¹⁸⁾。

図 1 皮膚新生児ループスの女児自験例 (生後 6 週)

IV. 心 症 状

1. 出現頻度

先天性完全房室ブロックの発症頻度は抗 SS-A 抗体陽性妊娠の約 2% である^{12,19)}。

2. 自己抗体との関係

フィンランドにおける先天性心ブロック児の母親の自己抗体解析では 90% の母親に抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体が検出された。先天性心ブロック児を産んだ女性は原発性 Sjögren 症候群患者であるか、高力価の抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体を有する女性であることが報告された²⁰⁾。また、胎児期に診断された患児の 88% の母親が抗 52-kD SS-A/Ro 抗体を有していた¹⁴⁾。先天性心ブロック児を出産した抗 SS-A 抗体陽性女性の抗 52-kD SS-A/Ro 抗体は 52-kD SS-A/Ro 抗原のアミノ酸 200-239 のペプチドと有意に結合したが、正常児を出産した抗 SS-A 抗体陽性女性の抗 52-kD SS-A/Ro 抗体は 52-kD SS-A/Ro 抗原のアミノ酸 176-196 のペプチドと結合した²¹⁾。この結果は抗 52-kD SS-A/Ro 抗体の認識ペプチドによって、先天性心ブロックの発症が左右される可能性を示唆している。

3. 症 状

完全房室ブロック、2 度房室ブロック、一過性洞性徐脈、QT 時間の延長などが報告されている^{19,22)}。また、心内膜弾性線維症の報告もある²³⁾。胎児期の心ブロックは徐脈によって発見され、心臓超音波検査で確認される。発見時期は妊娠 20 週から 24 週が最多で、妊娠 25 週から 29 週がそれに続く⁶⁾。心ブロックは出生後に進行することもある。

4. 将来妊娠時の再出現率

新生児ループス児出産後の次回以降の妊娠で心ブロックを有する新生児ループス児を出産する確率は 16~17% であると報告されていた^{6,24)}。トロントとミラノで行われた前向き研究では過去に新生児ループス児を出産した女性の 10.5% で先天性心ブロック児が産まれた¹²⁾。先天性心ブロックを有する新生児ループス患者の検討によると先天性心ブロック児とその兄弟姉妹における出生順序や患児の性別で次回妊娠に新生児ループス児が産まれるかどうかを予測することはできなかった²⁵⁾。

V. 肝機能障害

Laxer らは黄疸を示した新生児ループス 3 例の生検肝組織と 1 例の新生児ループス剖検の肝組織を報告した²⁶⁾。抗 SS-A 抗体陽性妊娠の約 26% で新生児に肝機能障害が認められた。トランスアミナーゼが上昇する場合と γ -GT が上昇する場合があります、両者が上昇する場合は 5% だけであった。新生児期に異常はもっとも多く検出され、生後 1 年にわたり肝機能異常の検出は継続した。生後 1 年以降のデータは報告がなく不明である¹²⁾。

VI. 血 液 異 常

新生児ループスの約 27% に貧血、血小板減少、白血球減少が生じる¹²⁾。生後 2~3 か月に見られ、生後 1 年までにほとんどの患児で改善する。

VII. 治 療

1. 発症後の治療

皮疹の治療は日光を避けて経過観察するか、局所ステロイド塗布治療が行われる。無治療群と局所ステロイド治療群で皮疹の予後に差がなかったと報告されている¹⁸⁾が、前向き研究はない。

先天性心ブロックが胎児期に発見された場合、後向き研究であるが、フッ素含有副腎皮質ステロイド薬の母親への全身投与が第 2 度房室ブロックを改善する可能性が示された²⁷⁾。Costedoat-Chalumeau らは使用するフッ素含有副腎皮質ステロイド薬は大脳灰白質への影響を考慮してベタメサゾンが望ましいと提案している²⁸⁾。出生後の先天性心ブロックの治療は状況に応じて pacemaker の装着が必要になる。Buyon らの報告では、107 人の 2 度から 3 度の心ブロック児のうち、67 人 (63%) で pacemaker の装着が必要であった⁶⁾。

白血球減少は通常軽度で一過性のため治療を必要としない。重症白血球減少に対して G-CSF の投与が有効であったとの症例報告がある²⁹⁾。

2. 発症予防のための治療

先天性心ブロック児を 1 人以上出産した経験のある 7 人女性に対して行われた、その後の妊娠における介入がどのような結果を生じたかを後ろ向きに研究した報告がある²⁸⁾。治療法の選択基準は前もって決められていなかったが、副腎皮質ステロイド薬を使用しない群、プレドニゾン 10 mg/日を使用した

群, デキサメサゾン 4~5 mg/日を使用した群の 3 群の治療がされていた. 合計 13 回の妊娠で先天性心ブロックは発症しなかった. 4 回のプレドニゾン群の妊娠はすべて生産であった. 3 回の副腎皮質ステロイド薬を使用しない群の妊娠では 2 回の自然流産と 1 回の生産があった. 6 回のデキサメサゾン群の妊娠では 2 回の自然流産, 2 回の死産, 2 回の副腎皮質機能低下症を合併した生産であった. 現時点では発症予防に関する副腎皮質ステロイド薬使用の明確なエビデンスは存在せず, 発症予防のための治療は推奨されない.

VIII. 授乳と新生児ループス

乳汁には血液中と比べて低力価ではあるが IgG 型の抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体が存在している. しかし, 授乳が新生児ループスの症状を悪化させるというエビデンスはない³⁰⁾.

IX. 患児の長期予後

年齢が 8 歳以上の新生児ループス患者の予後が調査された³¹⁾. 49 人の患児のうち, 6 人が自己免疫疾患に罹患した. 女性が 5 人 (3 人が皮膚新生児ループス, 2 人が先天性心ブロック), 男性が 1 人 (先天性心ブロック) であった. 自己免疫疾患の内訳は 2 人が若年性関節リウマチ, 1 人が橋本甲状腺炎, 1 人が乾癬と虹彩炎, 1 人が 1 型糖尿病と乾癬, 1 人が先天性甲状腺機能低下症とネフローゼ症候群であった. 母親と異なり, 全身性エリテマトーデス, Sjögren 症候群の発症はなかった. 6 人中, 4 人は 12 歳までに自己免疫疾患に罹患した. 彼らの母親は 4 人が Sjögren 症候群, 1 人が Sjögren 症候群と全身性エリテマトーデスの合併, 1 人が分類不能型結合組織病であった. この研究で検査された 33 人の新生児ループス患者血清中には抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体は検出されなかった.

X. 患児の母親の特徴

皮膚新生児ループスを出産した女性は心ブロック児を出産した女性と比べて出産時, 特定の膠原病や分類不能型結合組織病と診断されている場合が多く, 平均 7 年間の観察後, 無症状で膠原病の合併はないと診断された女性は 25% だけであった. 一方, 心ブロック児を出産した女性は平均 7 年間の観察後も 56% は無症状で膠原病の合併はなかった³²⁾.

XI. 鑑別診断

稀な疾患として lysinuric protein intolerance が報告された³³⁾.

XII. おわりに

新生児ループスは後天性の受け身の自己免疫疾患である. 双生児の発症不一致などその発症機序には解決されていない問題がある. 抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体陽性女性が妊娠した場合, 特に既に新生児ループス児を出産した経験を持つ女性が妊娠した場合は妊娠 18 週以後, 胎児心拍数に注意を払い, 定期的に心臓超音波検査検診を行うことが望ましい. 出生後に心ブロックが進行することもあり, 胎児期や出生時に異常を認めた児は注意深い心電図のフォローも必要である. 心ブロックを有する新生児ループス児は抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体陽性だが, 膠原病と診断できない無症状の女性から産まれる割合が高いことは注意を払うべき点である.

謝 辞: ご校閲いただいた自治医科大学内科学講座アレルギー膠原病学部門簗田清次教授に深謝いたします.

文 献

- 1) Fujiwaki, T., et al.: Neonatal lupus erythematosus associated with maternal mixed connective tissue disease. *Pediatr. Int.* **45**: 210, 2003.
- 2) Watson R. M., et al.: Neonatal lupus erythematosus. Report of serological and immunogenetic studies in twin discordant for congenital heart block. *Br. J. Dermatol.* **130**: 342, 1994.
- 3) Cooley H. M., et al.: Monozygotic twins discordant for congenital complete heart block. *Arthritis Rheum.* **40**: 381, 1997.
- 4) Yazici Y., et al.: Neonatal lupus erythematosus in triplets. *J. Rheumatol.* **27**: 807, 2000.
- 5) Fesslova V., et al.: Neonatal lupus: fetal myocarditis progressing to atrioventricular block in triplets. *Lupus* **12**: 775, 2003.
- 6) Buyon J. P., et al.: Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J. Am. Coll. Cardiol.* **31**: 1658, 1998.

- 7) Buyon J. P., et al. : Anti-Ro/SS-A antibodies and congenital heart block : necessary but not sufficient. *Arthritis Rheum.* **44** : 1723, 2001.
- 8) Stevens A. M., et al. : Myocardial-tissue-specific phenotype of maternal microchimerism in neonatal lupus congenital heart block. *Lancet* **362** : 1617, 2003.
- 9) Clancy R. M., et al. : Cytokine polymorphisms and histologic expression in autopsy studies : contribution of TNF- α and TGF- β 1 to the pathogenesis of autoimmune-associated congenital heart block. *J. Immunol.* **171** : 3253, 2003.
- 10) Clancy R. M., et al. : Genetic association of cutaneous neonatal lupus with HLA class II and tumor necrosis factor α . *Arthritis Rheum.* **50** : 2598, 2004.
- 11) Kanagasegar S., et al. : Neonatal lupus manifests as isolated neutropenia and mildly abnormal liver functions. *J. Rheumatol.* **29** : 187, 2002.
- 12) Cimaz R., et al. : Incidence and spectrum of neonatal lupus erythematosus : a prospective study infants born to mothers with anti-Ro autoantibodies. *J. Pediatr.* **142** : 678, 2003.
- 13) Yukiko N. : Immune responses to SS-A 52-kDa and 60-kDa proteins and to SS-B 50-kDa protein in mothers of infants with neonatal lupus erythematosus. *Br. J. Dermatol.* **142** : 908, 2000.
- 14) Eronen M., et al. : Relationship of maternal autoimmune response to clinical manifestations in children with congenital complete heart block. *Acta Paediatr.* **93** : 803, 2004.
- 15) Provost T. T., et al. : The neonatal lupus syndrome associated with U₁RNP (nRNP) antibodies. *N. Engl. J. Med.* **316** : 1135, 1987.
- 16) Dugan E. M., et al. : U1RNP antibody-positive neonatal lupus. A report of two cases with immunogenetic studies. *Arch. Dermatol.* **128** : 1490, 1992.
- 17) Cimaz R., et al. : Ultraviolet light exposure is not a requirement for the development of cutaneous neonatal lupus. *Lupus* **11** : 257, 2002.
- 18) Neiman A. R., et al. : Cutaneous manifestations of neonatal lupus without heart block : characteristics of mothers and children enrolled in a national registry. *J. Pediatr.* **137** : 674, 2000.
- 19) Brucano A., et al. : Risk of congenital complete heart block in newborns of mothers with anti-Ro/SSA antibodies detected by counterimmunoelectrophoresis. A prospective study of 100 women. *Arthritis Rheum.* **44** : 1832, 2001.
- 20) Julkunen H., et al. : Autoimmune response in mothers of children with congenital and postnatally diagnosed isolated heart block : a population based study. *J. Rheumatol.* **31** : 183, 2004.
- 21) Salomonsson S., et al. : A serologic marker for fetal risk of congenital heart block. *Arthritis Rheum.* **46** : 1233, 2002.
- 22) Askanase, A.D., et al. : Spectrum and progression of conduction abnormalities in infants born to mothers with anti-SSA/Ro-SSB/La antibodies. *Lupus* **11** : 145, 2002.
- 23) Nield L. E., et al. : Endocardial fibroelastosis associated with maternal anti-Ro and anti-La antibodies in the absence of atrioventricular block. *J. Am. Coll. Cardiol.* **40** : 796, 2002.
- 24) Julkunen H., Eronen M. : The rate of recurrence of isolated congenital heart block : a population-based study. *Arthritis Rheum.* **44** : 487, 2001.
- 25) Solomon D. G., et al. : Birth order, gender and recurrence rate in autoantibody-associated congenital heart block : implications for pathogenesis and family counseling. *Lupus* **12** : 646, 2003.
- 26) Laxer R. M., et al. : Liver disease in neonatal lupus erythematosus. *J. Pediatr.* **116** : 238, 1990.
- 27) Saleeb S., et al. : Comparison of treatment with fluorinated glucocorticoids to the natural history of autoantibody-associated congenital heart failure. *Arthritis Rheum.* **42** : 2335, 1999.
- 28) Costedoat-Chalumeau N., et al. : Questions about dexamethasone use for the prevention of anti-SSA related congenital heart block. *Ann. Rheum. Dis.* **62** : 1010, 2003.
- 29) Zuppa A. A., et al. : Usefulness of rh-G-CSF in early-onset severe neutropenia in neonatal lupus syndrome. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **26** : 609, 2004.
- 30) Askanase A. D., et al. : The presence of IgG antibodies reactive with component of the SSA/Ro-SSB/La complex in human breast milk : implications in neonatal lupus. *Arthritis Rheum.* **46** : 269, 2002.
- 31) Martin V., et al. : Long-term followup of children with neonatal lupus and their unaffected si-

- blings. *Arthritis Rheum.* **46** : 2377, 2002
- 32) Lawrence S., et al. : The health of mothers of children with cutaneous neonatal lupus erythematosus differs from that of mothers of children with congenital heart block. *Am. J. Med.* **108** : 705, 2000.
- 33) Gattorno M., et al. : Neonatal lupus and a seronegative mother. *Lancet* **363** : 1038, 2004.