

臨床報告

胎児房室ブロックの1剖検例

—母親のSS-A抗体陽性との関連性について—

東京女子医科大学 第一病理学教室 (主任: 小林楨雄教授)

カネダ ヨシオ フ チヤン トヨダ チサト コバヤシ マキオ
金田 良夫・付 強・豊田 智里・小林 楨雄

東京女子医科大学 産婦人科 (主任: 武田佳彦教授)

ヨシ イ ダイ スケ タク ダ ヨシ ヒコ
吉 井 大 介・武 田 佳 彦

同 母子総合医療センター

イワ シタ ミツ トシ ナカ バヤシ マサ オ
岩 下 光 利・中 林 正 雄

(受付 平成3年8月26日)

**An Autopsy Case of Fetal Atrioventricular Block: In Associated
with SS-A Antibody Positive Mother****Yoshio KANEDA, Qian FU, Chisato TOYODA and Makio KOBAYASHI**

Department of Pathology (Director: Prof. Makio KOBAYASHI)

Daisuke YOSHII and Yoshihiko TAKEDA

Department of Obstetrics and Gynecology

(Director: Prof. Yoshihiko TAKEDA)

Mitsutoshi IWASHITA and Masao NAKABAYASHI

Maternal and Perinatal Center

Tokyo Women's Medical College

The pathological alteration in conducting system of a case of fetal arrhythmia was reported. A 32-year-old mother pointed out arrhythmia for her baby (25th weeks). The echocardiography revealed fetal advanced atrioventricular block suspicion of combined valvular disease, so therapeutic abortion was performed on the 25th weeks of gestation.

From a result of autopsy findings we have speculated that possible role of circulating immune complex transplacentally derived from anti-SS-A antibody positive-mother acts as a factor inducing tissue damage in conducting which is related to the pathogenesis of the arrhythmia.

はじめに

先天性完全ブロックは Morquio (1901)¹⁾により最初に報告されたが、特に先天性完全房室ブロック (congenital A-V block) は非常に稀れな病態である。

その病理発生には不明の点が多く、母親に SLE の既往、あるいは抗核 SS-A 抗体が陽性の場合に完全房室ブロックを高率に発生するといわれてい

る²⁾。事実、McCue ら³⁾は完全房室ブロック22例中14例は膠原病の母親から出産していると報告している。

今日、免疫血清学的に抗核抗体の検出方法が容易となり、その臨床的意義も解明されはじめ、例えば各種類の膠原病では抗核抗体が陽性であること、即ち抗 SS-B 抗体はシェーグレン症候群、トポイソメラーゼ抗体は強皮症、抗 Jo-1 抗体は多発性

筋炎、抗セントロメアはCREST型の強皮症、および抗UI-RNP抗体はmixed connective tissue disease(以下MCTDと略す)に陽性である⁹⁾。現在はこれらの抗核抗体を検出することは補助診断としての臨床的評価が高い。

これまで、妊娠した母親にSLEの既往がなく、抗SS-A抗体を証明し得た胎児不整脈の剖検報告は著者の調べ得た範囲内ではない。我々は最近抗SS-A抗体高値の母親から出生したadvanced A-V blockの1剖検例を経験する機会を得たので報告する。

症 例

児の母親：32歳女性、平成2年7月20日生まれ。

家族歴：同胞はなく、両親・血族に奇形や遺伝的疾患は認めない。夫婦間に血縁関係無し。

月経・妊娠歴：初経11歳、周期35~40日型、GoPo。

現病歴：平成2年4月10日 無月経を主訴に近医を受診し、妊娠2カ月と診断された。以後1カ月に1度の妊婦検診を受けていた。平成2年7月9日 妊娠24週の定期検診で超音波断層で胎児不整脈を認めた。平成2年7月10日 当科を紹介され受診、即日入院となった。

入院時診断：妊娠24週、胎児不整脈の疑い。

入院時経過：入院後に行われた超音波検査所見はBモード法で心肥大があり、心房は整脈であるが、心室収縮は時に心房収縮に続き間歇的に房室伝導を思わせたが、心室収縮そのものには規則性がないので、高度房室ブロック(advanced A-V block)と診断した(図1)。心房拍数は140/min、心室拍数は平均60/min位であった。心奇形として重度僧帽弁口狭窄と大動脈弁口狭窄が疑われた(写真1)。

膠原病合併妊娠および重度の胎児心奇形のため人工妊娠中絶の方針とし、平成2年7月20日(妊娠25週)、プレグランディンにて男児を娩出。娩出時の児には呼吸様運動および心拍動は認められなかった。

母親は臨床症状からSLEは否定されたものの、膠原病を疑い、抗γグロブリン血症の有無、血中抗核抗体、抗DNA鎖抗体など検査したとこ

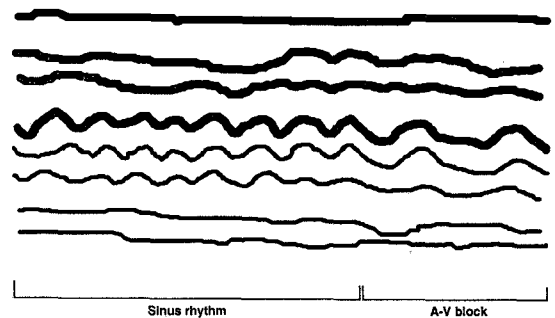
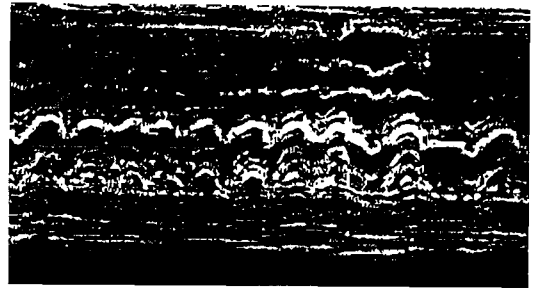


図1 胎児超音波Mモード所見

ろ血中の抗核抗体(抗SS-A 64倍, homogenous 80倍, speckled 80倍)が高値であった。

病理解剖学的事項

娩出後9時間50分で病理解剖が行われた。胎齡に比して身長30cm、体重500gと発育の悪い男児である。外見的には四肢・躯幹の奇形を認めなかった。

肉眼所見では、右心房の高度の肥大と両心室の拡張性肥大を伴う心臓(5.7g)は、僧帽弁弁口の軽度の狭窄(写真2)と三尖弁弁口の狭窄(写真3)を認め、先天性連合弁膜症の状態であった。心病変に伴う左心不全徴候として、両肺には高度のうっ血が、肝には高度のうっ血と小葉中心性の微細滴状の脂肪化が観察された。脾・膵・腎等に高度のうっ血が認められ、胃腸管にもうっ血が著明であった。左右胸腔にはそれぞれ10mlの胸水が貯留していた。屍血量は増大(17.4g/kg)していた。

組織学的には肺、腎、副腎、胸腺等は未熟性(写

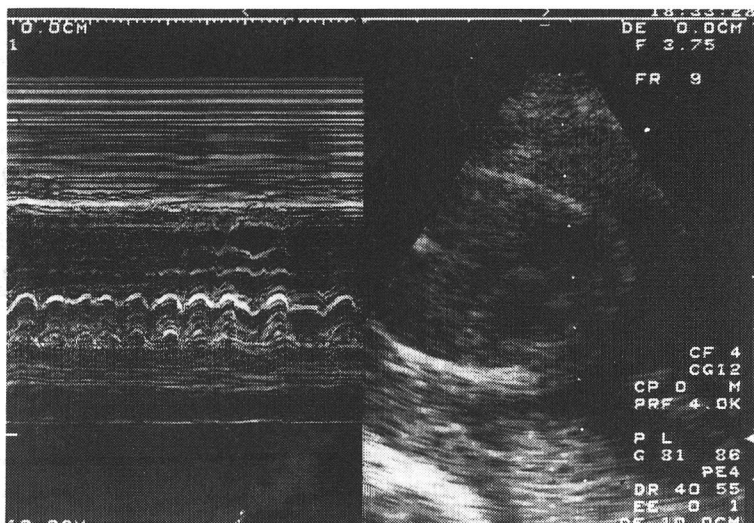


写真1 胎児超音波所見 (4 chamber view)

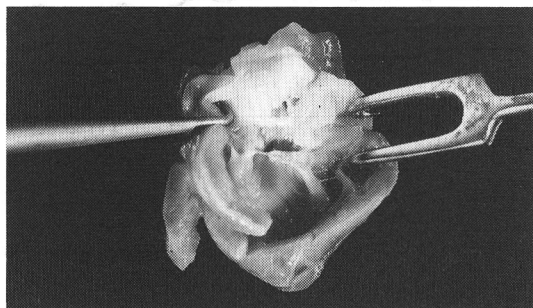


写真2 僧帽弁の軽度の肥厚と腱索, 乳頭筋の肥厚

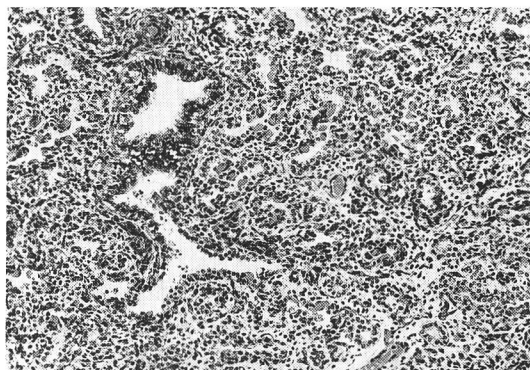


写真4 未熟肺 ×50

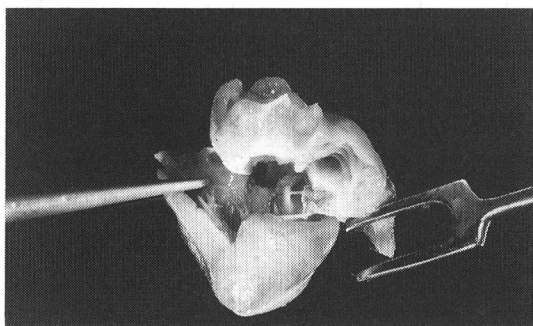


写真3 三尖弁の肥厚と腱索, 乳頭筋の肥厚

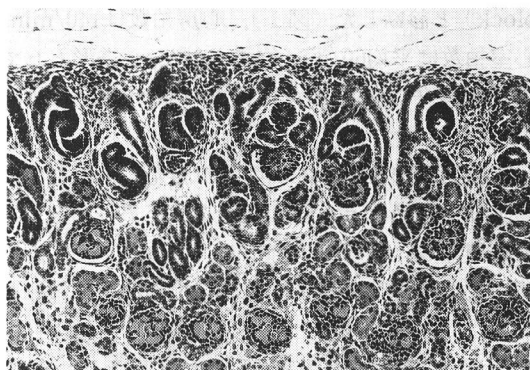


写真5 腎被膜下第一層糸球体の低形成 ×50

真4, 5)が目立ち, 肝, 脾には高度の髄外造血巣が認められた。病変の中心となる心臓においては, 刺激伝導系特殊心筋線維, 即ち洞結節と房室結節には広範な砂粒状の石灰沈着と線維化が観察

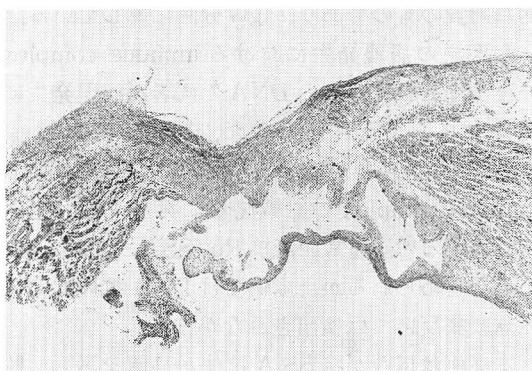


写真6 洞結節の線維化 ×10

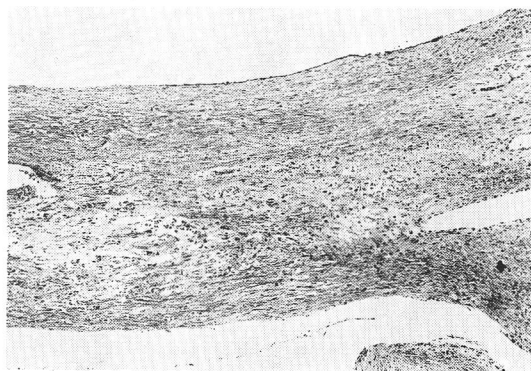


写真9 房室結節の著明な好中球, リンパ球, 線維芽細胞, Macrophageの浸潤と水腫 ×10

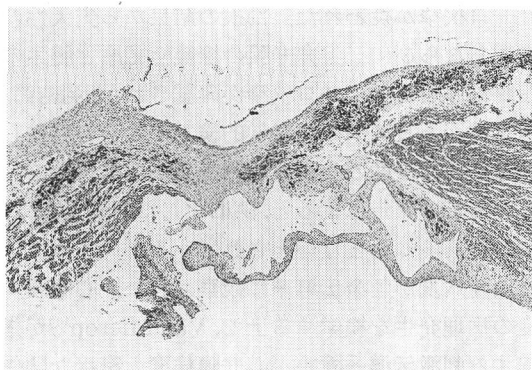


写真7 洞結節の線維化と石灰沈着, Kossa 染色 ×10

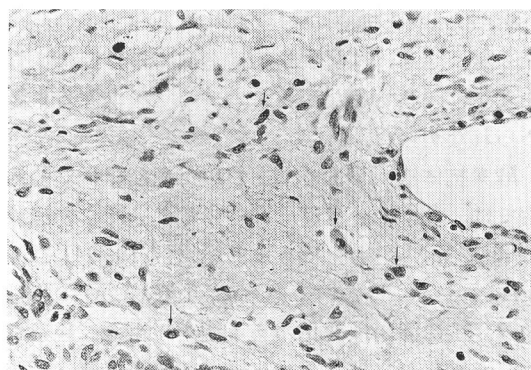


写真10 酵素抗体による洞結節のIgG positive (矢印) ×100

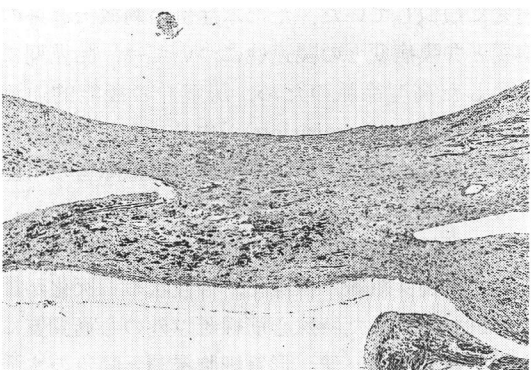


写真8 房室結節の砂粒状の石灰沈着, Kossa 染色 ×10

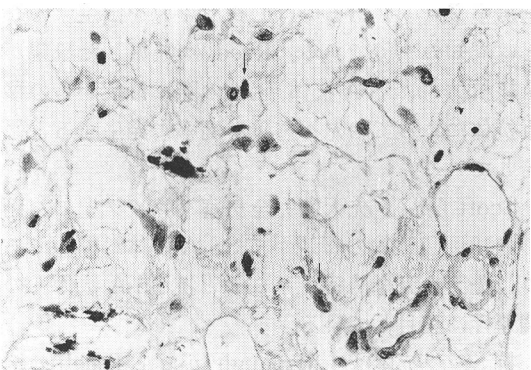


写真11 酵素抗体による房室結節のIgG positive (矢印) ×150

され(写真6), 刺激伝導系特殊心筋線維は結合組織によって置換されていた. 同部の Kossa 染色では Ca 沈着が陽性であった(写真7, 8). それら

の周囲心筋間質には僅かの好中球とリンパ球, 形質細胞の浸潤が著明で, 散在する線維芽細胞,

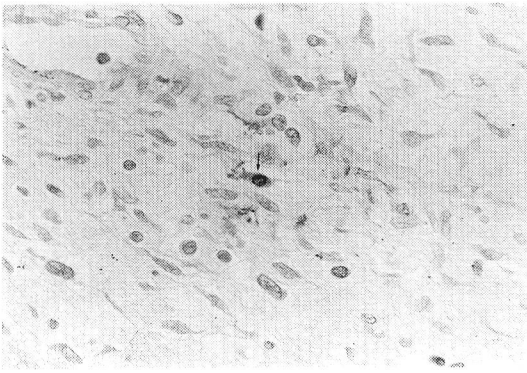


写真12 酵素抗体による房室結節のIgM positive ×150

macrophageの浸潤が観察された(写真9)。洞結節と房室結節には解剖学的構造異常ならびに血管の変化は観察されなかった。アミロイド沈着も認められなかった。

酵素抗体法(PAP法)を用いた免疫組織学的検索では、洞結節と房室結節の少数の特殊心筋線維にIgG, IgMが陽性であったが(写真10, 11, 12), IgA, IgD, C₃は陰性であった。IgG, IgMの陽性像は、主に滲出性変化のある病巣の組織に観察され、石灰化ならびに線維化の強い病巣では陰性であった。

考 察

一般に、SLEの母親が妊娠した場合に先天性完全房室ブロックあるいは心奇形の子を出生することは周知の事実である。Reed⁵⁾は妊娠した母親が抗核抗体(抗SS-A抗体)陽性の際に母親からの移行抗体によって胎児不整脈が高率に発生すると報告している。

Scottら⁶⁾も、先天性完全房室ブロック児の24例の内18例(75%)の母親が抗SS-A抗体が陽性であり、先天性完全房室ブロックと抗SS-A抗体との関連性に注目している。

抗SS-A抗体は、Alspaugh⁷⁾がヒトB cellの培養株であるWil-2の抽出抗原とシェーグレン症候群患者血清との間に3本の不明の沈降線を見出し、SS-A, B, Cと名づけたことが最初の記載である。これは山本ら⁸⁾とClarkら⁹⁾が抗核抗体陰性のSLEの患者から検出した抗Ro抗体と免疫学

的に同質のものであり、IgG分画に属している。

心疾患の病理発生におけるimmune complexの役割はn-DNAとss-DNAの両者が病理発生に関係があるように思われた。補体結合したss-DNA抗体の存在が血清抗Ro(SSA)抗体を含み、immune complexの組織沈着に関与すると考えられている¹⁰⁾。通常血清抗Ro(SSA)抗体力価の上昇が認められるが、本例ではDNA抗体は間接血球凝集反応では検出されなかった。

本症例は母親が抗SS-A抗体が高値を示し、胎齢24週でadvanced A-V blockと診断され、心の器質的病変として重度の僧帽弁弁口狭窄と大動脈弁弁口狭窄が疑われた。剖検の結果から先天性の僧帽弁ならびに三尖弁弁膜の線維性肥厚と腱索の短縮肥厚を伴った弁口狭窄が確認された。洞結節、房室結節とヒス束の組織学的検索ではその特殊心筋線維には高度の炎症性細胞浸潤が観察された。これまでの報告によると、陳旧化した病変が多く、活動性病変は殆どないとされているが、本例には滲出性病変が刺激伝導系に観察された。心弁膜病変の病理発生を検索する上で、Van Mierop¹¹⁾が指摘する刺激伝導系障害が心弁膜病変と密接な関係があるという事実を示唆しているように思われる。同様の病像は、Jamesら¹²⁾が報告しているSLEの患者にみられる刺激伝導系の組織障害の病変に類似していた。ただ本症例の刺激伝導系の病変と弁膜病変との関連性については、胎児期に発生した高度徐脈のため、房室弁の機能的逆流(functional regurgitation)が生じ、血行力学的要因のため二次的に弁膜肥厚や弁の組織障害の可能性も否定できないことは言うまでもない。

房室結節とヒス束特殊心筋線維の主な組織変化としては肉芽組織、線維化、砂粒状の石灰化が認められ、更にまた特殊心筋線維以外の心筋間質にも好中球、リンパ球、形質細胞浸潤と間質の水腫等の滲出性変化を認めた。また、洞結節の特殊心筋線維にも線維化、石灰沈着を認めた。しかし、ヒス束の特殊心筋線維には石灰沈着は観察されなかった。滲出性病変の程度は房室結節よりも洞結節に強く観察された。酵素抗体法による検索では、洞結節ならびに房室結節の特殊心筋線維にIgG,

IgM の沈着が証明された。本症例は、IgM 抗体が IgG よりも量的に抗体力価が高く、膠原病以外では IgM 抗体が多いという指摘に一致する所見であった。免疫組織化学的に IgG, IgM の沈着が陽性であった病巣は主に活動性病巣に観察される傾向があった。免疫グロブリンの沈着と特殊心筋線維における滲出性病変を考察してみると、真鍋ら¹³⁾も述べているように、刺激伝導系の結合組織が、免疫複合体に対する特異性が高いため標的になり易く、その結果として、組織障害を惹起したものと考えられる。また石灰沈着は、滲出性変化を機軸に二次的に変性したもので、いわゆる dystrophic calcification と考えられた。

発生学的な面から検討してみると、本症例のように弁膜の形態発生に異常があり、また他の内臓臓器の発育も抑制されていることから、推測の域をでないが組織への免疫グロブリン沈着によって臓器の成熟が遅延することが推定される。胎児不整脈の病因はまだ不明な点が多く、Michaelsson ら¹⁴⁾は基礎疾患に局所性心内膜炎、動脈炎、腫瘍、心内膜弾性線維症などを報告している。本症例では、刺激伝導系特殊心筋線維に局所性心内膜炎の病理学的変化が観察され(写真13)、この症例の病理発生を考察する上で重要な所見であると思われる。その抗核抗体の病因的意義は、抗原が生命維持に重要な機能を果たしている蛋白であり、その蛋白に対する抗体により、組織の発生、器官機能を阻害され種々の組織障害が発生するものと考えられ、抗 SS-A 抗体と刺激伝導系特殊心筋線維の



写真13 房室結節の著明な炎症と心内膜炎 ×50

組織障害の関連性が示唆される症例である。しかし、妊娠した母親に抗核抗体(抗 SS-A 抗体)が陰性で出生した胎児にも advance A-V block を認めた症例が報告されており原因不明のことも多い¹⁵⁾。一方、ウイルス感染によって二次的に、抗 SS-A 抗体が形成されるという説⁴⁾もあるが、本例ではウイルス感染を示唆する臨床所見ならびに形態的な特徴的变化を認めなかった。

心臓弁膜病変の時期を想定してみると Streeter¹⁶⁾によれば胎齢6週までに心臓の器官形成が大体完成するといわれる。本例は心奇形が発生していないことから心臓が完全に発育した後に、刺激伝導系が侵襲されたと思われる。その時期は臨床的に並びに病理学的変化と考え合わせると大体18~20週の頃に免疫学的機序による組織アレルギーを基盤に発生したものと推測される。

結 語

妊娠5カ月で胎児不整脈と診断され、また胎児エコーの所見から先天性連合弁膜症を疑われた症例で、刺激伝導系を中心に病理解剖所見ならびに免疫組織化学的検索の結果を報告した。

胎児の advance A-V block の病因は、刺激伝導系特殊心筋線維が抗 SS-A 抗体陽性の妊娠している母親から胎盤を介して胎児に移行した、移行抗体に因って抗原抗体反応を生じ、immune-complex に因る組織障害が関連している可能性が想定された。

稿を終えるに当たり、心臓血圧研究所小児科の里見元義講師の御指導ならびに御校閲に深謝します。

文 献

- 1) Morquio L: Sur une maladie infantile familiale caracterise par des modifications permanentes du poulx, des attaques syncopales et epileptiformes et la mort subite. Arch Med Infants 4 : 467-431, 1901
- 2) Press S, Schachner L, Pregan S: Neonatal lupus erythematosus. Am J Dis Child 139 : 103-104, 1985
- 3) McCue CM, Mantakas ME, Tingelstad JB et al: Congenital heart block in newborns of mothers with connective tissue disease. Circulation 56 : 82-90, 1977
- 4) 宮脇昌二, 東篠 毅, 諸井泰興: 抗核抗体のすべ

- て. MBL 自己免疫レポート 7: 21-30, 1987
- 5) **Reed BR, Lee LA, Harmon C et al:** Autoantibodies to SS-A/Ro infants with congenital heart block. *J Pediatr* 103: 889-891, 1983
 - 6) **Scott JS, Maddison PJ, Taylor PV:** Connective-tissue disease, antibodies to ribonucleoprotein, and congenital heart block. *N Engl J Med* 309: 209-212, 1983
 - 7) **Alspaugh MA, Tan EM:** Antibodies to cellular antigens in Sjögren's syndrome. *J Clin Invest* 55: 1067-1073, 1975
 - 8) 山本崇晴, 今井 正, 林 まり: 母に抗 SS-A 抗体を認め, persistent pulmonary hypertension of the newborn を合併した先天性完全房室ブロックの 1 剖検例. *日小児会誌* 90: 1232-1238, 1986
 - 9) **Clark C, Reichlin M, Tomazi TB:** Characterization of soluble cytoplasmic antigen reactive with sera from patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 102: 112-196, 1969
 - 10) **Alexander EL, Provost TT:** Ro (SSA) and La (SSB) antibodies. *Springer Semin Immunopathol* 4: 253-273, 1981
 - 11) **Van Mierop LHS, Eisen S, Schiebler GL:** The radiographic appearance of the tracheo-bronchial tree as an indicator of visceral situs. *Am J Cardiol* 26: 432-441, 1970
 - 12) **James TN, Rupe CE, Monto RW:** Pathology of the cardiac conduction system in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 63: 402-410, 1965
 - 13) 真鍋昭彦, 松永隆元, 泉 茂樹: 先天性房室ブロックを伴った neonatal lupus erythematosus の 1 例. *日新生児会誌* 24: 127-132, 1988
 - 14) **Michaelsson M, Engle MA:** Congenital complete heart block. An international study of the natural history. *Cardiovasc Clin* 4: 85-101, 1972
 - 15) 竹田 弘, 山田芳忠, 西原修美: 無症状の母親から出生した neonatal lupus erythematosus の 1 例. *小児科臨床* 38: 1561-1566, 1985
 - 16) **Streeter GL:** Developmental horizons in human embryos. *Contrib Embryol* 30: 211-217, 1942