

学位論文審査の結果の要旨

令和 3年 2月 10日

審査委員	主査	村尾 孝 児		(村尾)
	副主査	小坂 信 二		(小坂)
	副主査	河形 尚		(河形)
願出者	専攻	分子情報制御医学	部門	病態制御医学
	学籍番号	12D736	氏名	島田裕美
論文題目	Factors affecting the Apgar score of offsprings born to mothers suffering from systemic lupus erythematosus			
学位論文の審査結果	<input checked="" type="radio"/> 合格 <input type="radio"/> 不合格 (該当するものを○で囲むこと。)			

〔要旨〕

膠原病患者の妊娠・出産においては不妊や流産、早産、LFD(light-for-date)等のAdverse pregnancy outcomes(APOs;妊娠有害事象)が問題であり、これらに原疾患の疾患活動性や自己抗体、治療薬剤が深く関連している。全身性エリテマトーデス(SLE)では他の膠原病と比較して圧倒的にAPOsが多いことが問題である。また長期的にはSLEの母親から生まれた児が自閉症や学習障害などの発達障害が多いことも報告されている。これらの問題を解決するためにはそれぞれのリスク因子を明らかにする必要がある、そのため当院の膠原病合併妊娠患者のレジストリーを構築した。

本研究では、SLE合併妊娠におけるAPOsに対するリスク因子を明らかにすること、そして児の発育や発達に関連するApgar score低値のリスク因子を明らかにすることとし、これまでに構築したレジストリーのSLE患者のデータをもとに解析した。研究の方法は、当院にて2006年5月から2019年9月までに当院で妊娠管理を行い、生児を得た42症例を対象に、早産、低出生体重、LFDおよびApgar score(1分値、5分値)をアウトカムとして、疾患活動性指標としてループス低疾患活動性(LLDAS)達成の有無、SLEDAIスコア、補体価、抗dsDNA抗体価、治療として妊娠中のステロイドの有無と平均ステロイド投与量がリスク因子となるかを後ろ向きに解析した。まず早産のリスク因子であるが、妊娠後期のLLDASの未達成、妊娠初期および後期の抗dsDNA抗体価が抽出された。また、低出生体重には、妊娠初期および後期の低補体と妊娠中のステロイドの使用がリスク因子として抽出された。LFDには、妊娠後期のSLEDAIスコアと妊娠初期の補体価がそれぞれリスク因子になることが示された。

次にApgarスコアの1分値のリスク因子に関して、妊娠初期・後期のLLDAS未達成、妊娠後期のSLEDAIスコアと補体価、妊娠初期および後期の抗dsDNA抗体価、妊娠中の平均ステロイド投与量が抽出された。5分値には、妊娠初期および後期の抗dsDNA抗体価と妊娠中の平均ステロイド投与量がリスク因子になることが示された。さらに多変量解析では、1分値、5分値ともに妊娠初期および後期の抗dsDNA抗体価のみが強く関連することが示された。

Apgarスコアは出生直後の児の状態を評価する一般的な臨床指標であり、その5分後値は児の神経学的発達の指標になるとされている。また、Apgarスコア低値は認知能力の低下や自閉症との関連も示されている。本研究で得られた知見より、母体の抗dsDNA抗体が胎盤を介して児に直接影響し、自閉症等の発達障害の原因となっていることが考えられる。

このように、APOsである早産、低出生体重、LFDにはさまざまな異なる疾患活動性指標がリスク因子になることが示され、疾患活動性の制御が重要であることが明らかになった。一方、出生児のApgar scoreには妊娠初期および後期の抗dsDNA抗体価高値が強く関連することが明らかとなり、妊娠中の抗dsDNA抗体価を下げる重要性が示された。今後の研究の展望として、SLEの母親から出生した児の長期的な発達を調査・検討し、母親の抗dsDNA抗体価との関連を解析する必要があると考えている。

審査結果

令和3年2月9日に行われた学位論文審査委員会において、以下に示す様々な質疑応答が行われたが、それぞれに対して適切な回答が得られた。

1. SLE患者への妊娠を許可する条件は何か。
2. 今回の検討ではなぜ出生児のみを対象としたのか。流死産を含めなかったのはなぜか。
3. Apgarスコア低値と自閉症の関連について、Apgarスコアが正常の児とそうでない児で比較しているのか。それとも正常の児の中でもスコアによって異なるのか。
4. SLE患者の児への抗dsDNA抗体の移行について調べた報告はあるのか。
5. 妊娠の前期と後期で疾患活動性指標に有意差はあるのか。分けて解析した理由は何か。
6. SLEの活動性は一般的に後期の方が落ち着くのか。
7. 考察でApgarスコアに疾患活動性ではなく抗dsDNA抗体が影響するメカニズムを示していたが、基礎研究でも明らかにされていることか。
8. SLEとシェーグレン症候群は合併していることが多いが、シェーグレン症候群単独の患者を対象に同様の検討をしているか。
9. 妊娠中にステロイドの量は調整しているか。
10. 抗dsDNA抗体を下げる方がいいということだが、具体的な方策は何か。
11. 妊娠初期および後期の疾患活動性指標を測定するタイミングは決まっているのか。
12. 一般的に妊娠初期、後期に抗dsDNA抗体価は変化するのか。
13. SLEは妊娠中に悪化することが多いということだが、そのメカニズムは何か。
14. 妊娠中のステロイド投与量について、SLEではどのくらいの量を使うのか。
15. ステロイドの種類によって妊娠転帰に差はあるのか。

本研究は、SLE患者のAPOsにさまざまな異なる疾患活動性指標がリスク因子になること、また、抗dsDNA抗体価が児のApgarスコアに関連することを初めて指摘した。結果に対する十分な考察もなされている。本研究で得られた成果は、抗dsDNA抗体が児の長期的な発達に関連するApgarスコアのリスク因子になることを示した点で意義がある。よって、本審査委員会では審査員全員一致して博士（医学）論文に相応しいものと認められた。

掲載誌名	Medicine		第99巻, 第43号
(公表予定) 掲載年月	2020年 10月	出版社(等)名	Wolters Kluwer

(備考) 要旨は、1, 500字以内にまとめてください。