

## 母体由来の抗SSA抗SSB抗体による心筋細胞障害のメカニズムについて

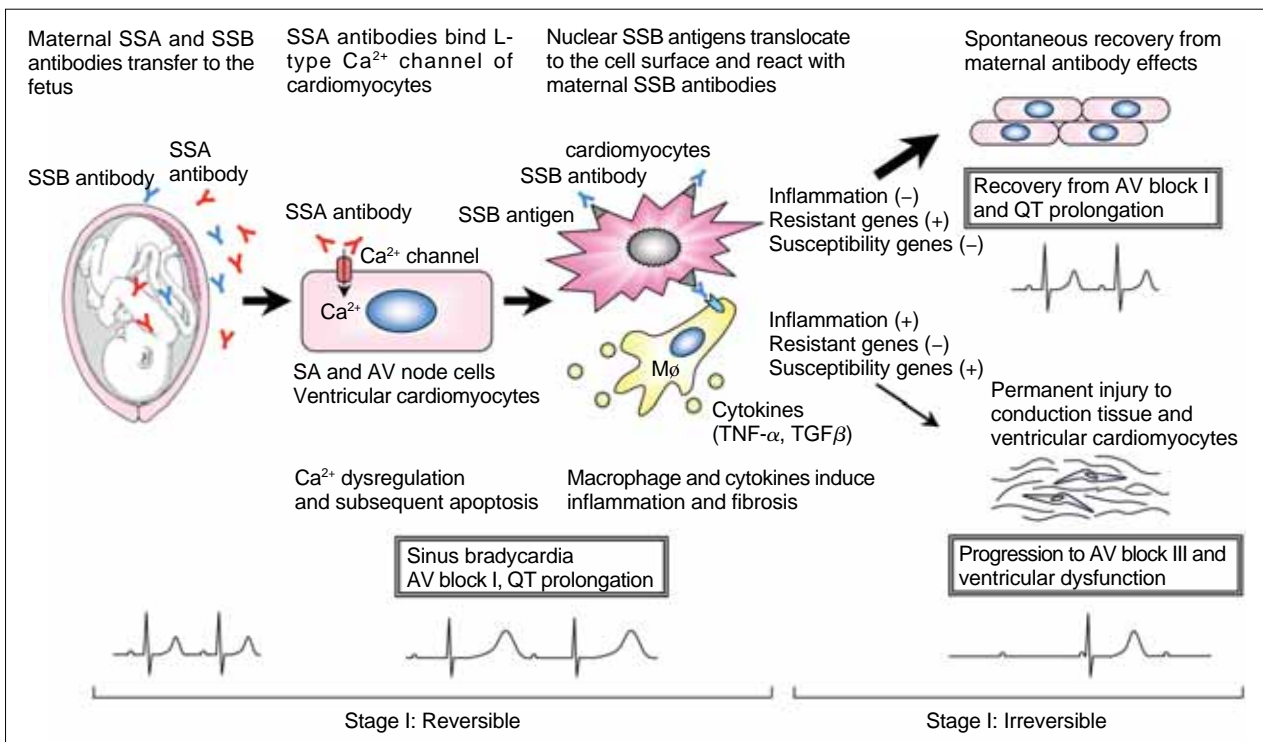
京都府立医科大学大学院医学研究科小児循環器・腎臓病学  
白石 公

心奇形を伴わない先天性完全房室ブロック( Isolated congenital complete atrioventricular block )は、出生約15,000～20,000人に1人の割合で発症する<sup>1)</sup>。かつては周産期死亡率が約30%と予後不良の疾患と考えられてきたが<sup>2)</sup>、最近の胎児診断の進歩や新生児早期からのペースメーカ治療の導入により、多くの症例が救命されるようになってきた<sup>3)</sup>。しかしながら一部の症例ではペースメーカ治療にもかかわらず経過とともに心不全が進行し、最終的に拡張型心筋症の病像を示して死に至ることがある<sup>4-7)</sup>。本誌に掲載されている黒寄らの論文は<sup>8)</sup>、国立循環器病センターで経験された43例の先天性完全房室ブロックの症例の中長期予後が詳細に検討されており、国内施設で経験された多症例の臨床報告として非常に価値の高い論文である。特に注目すべきことは、これらの症例のなかで8例(18.6%)に拡張型心筋症様の病像が発症し、うち4例(9.3%)が死亡していることである。最近のVillainらの報告<sup>9)</sup>でも、抗SSA/Ro抗体もしくは抗SSB/La抗体陽性妊婦からの児56例のうち16例(28.5%)に拡張型心筋症様の病像が発症し、6例(10.5%)が死亡している。またNiell<sup>10, 11)</sup>らは、抗SSA, SSB抗体陽性妊娠では、児に重度の心不全を伴う心内膜線維弾性症が発症し、生命予後も極めて不良であることも報告している。このように先天性完全房室ブロックの患児では、ペースメーカ治療に基づいた心拍数のコントロールが重要であるのみならず、心筋障害による拡張型心筋症や心内膜線維弾性症への進展<sup>12, 13)</sup>にも細心の注意を払って経過観察を行わねばならない。それではなぜ母体が抗SSA, 抗SSB抗体陽性の先天性完全房室ブロックの小児に拡張型心筋症の病像が発症するのであろうか？本稿では先天性完全房室ブロック患児における心筋細胞障害のメカニズムについて、最近の分子細胞生物学的研究により明らかにされてきた内容を簡潔に解説する。

先天性完全房室ブロックの多くは、シェーグレン症候群や全身性エリテマトーデス( systemic lupus erythematosus : SLE )の際にみられる抗SSA/Roもしくは抗SSB/La抗体(ともに非ヒストンRNA結合性核蛋白質に対する抗体)陽性の母体から出生した新生児に認められる<sup>14, 15)</sup>。抗体陽性で無症状に経過している母親も多く、これらの母親から胎児へも移行して発症することがある。IgG分画に属する自己抗体は胎生18～24週ごろに経胎盤的に児に移行し、胎児の心筋細胞、特に刺激伝導系の心筋細胞に障害を及ぼす。完全房室ブロックを起こした胎児や新生児の剖検心では、房室結節に炎症細胞の浸潤、抗体や補体成分の沈着、房室結節細胞の脱落、線維化、石灰沈着などが認められる<sup>5)</sup>。この組織学的変化の原因を明らかにするために、まず胎児心筋細胞に抗SSA, SSB抗体を作用させる実験がなされた。すると、抗SSA, SSB抗体は胎児の心筋細胞にアポトーシス(細胞自殺)を引き起こすことが判明した<sup>16, 17)</sup>。ところがこのようなアポトーシスは胎児期のあらゆる臓器の組織リモデリングに重要な役割を演じており、なぜ抗SSA, SSB抗体が胎児の心筋細胞のみを特異的に障害するのは大きな疑問であった。最近10年間の臨床的および基礎的研究の結果、胎児心筋細胞に特異的にみられる心筋細胞障害の原因として、抗SSA, SSB抗体と胎児期の心筋細胞のL型カルシウムチャンネルとの関係が明らかとなってきた。現在では、以下に述べる2つのステップを経て母親の自己抗体は、胎児の刺激伝導系細胞および心筋細胞に障害をもたらすのではないかと考えられている<sup>5, 15)</sup>。

## 第1のステップ：抗SSA抗体とL型カルシウムチャンネルとの結合

妊娠ウサギをヒトSSA抗原で免疫する、もしくは抗SSA抗体陽性のヒト血清IgG分画をウサギ胎仔灌流心に作用させると、胎仔や灌流心にI～III度の房室ブロックが発症する<sup>18, 19)</sup>。そこでそれらの心筋細胞を電気生理学的に調べたところ、抗SSA抗体は胎仔の心筋細胞膜に存在するL型カルシウムチャンネルの機能異常を起こすことが明らかとなった<sup>20)</sup>。また生化学的な検討では、抗SSA抗体はL型カルシウムチャンネルのメインサブユニットである $\alpha$ サブユニット( $\alpha_{1C}$ ,  $\alpha_{1D}$ )と直接に交叉反応を起こすことが判明した<sup>21, 22)</sup>。抗SSA抗体と結合したL型カルシウムチャンネルは周囲の細胞膜に囲まれて細胞質内移行( internalization )を起こし、最終的に小胞体で変性処理されると考えられる<sup>4)</sup>。そのため抗SSA抗体に暴露された胎児心筋細胞では、細胞電気生理学的にL型カルシウムチャンネル電流が障害されるのみならず、L型カルシウムチャンネルの数が減少する。障害を受けた心筋細胞では、細胞内カルシウムイオン濃度の制御



Proposed pathologic cascades of antibody-mediated congenital complete atrioventricular block.<sup>5)</sup> SSA and SSB antibodies, transferred from the mother via the placenta, specifically bind and attack fetal cardiomyocytes. In the first step, the SSA antibodies bind the L-type calcium channel, which leads to calcium dysregulation and subsequent apoptosis. ECG findings reveal sinus bradycardia, PQ prolongation, and QT prolongation. In the majority of fetuses without susceptibility genes (right upper) and/or equipped with resistant genes, the calcium dysregulation and regional apoptosis spontaneously disappear, resulting in recovery from the ECG abnormalities. However, in a small number of patients with susceptibility genes such as  $\text{TNF-}\alpha$  or  $\text{TGF-}\beta$  polymorphism, antibody deposition in the second step induces the spread inflammatory reactions and subsequent fibrosis and/or calcification. These histological changes result in the permanent third-degree AV block.

が効かなくなり、 $\alpha_{1C}$ サブユニットが発現する胎児房室結節細胞では房室ブロックが<sup>21)</sup>、 $\alpha_{1D}$ サブユニットが発現する胎児洞房結節および胎児心室心筋細胞では洞徐脈やQT時間の延長および心筋収縮障害が<sup>22)</sup>発症する。また最近では、抗SSA、SSB抗体は洞房結節細胞のT型カルシウムチャンネルも障害することが報告されている<sup>23)</sup>。これらの障害の多くは胎児期にみられる一過性の現象であり、また先天性完全房室ブロックが発症するのは、抗SSA、SSB抗体陽性の2~5%の胎児のみである<sup>24)</sup>。実際に胎児心エコーにより抗SSA抗体陽性の母親の胎児を詳細に観察すると、1度の房室ブロックが全体の約30%の高頻度の胎児にみられるが、その大半は妊娠経過とともに自然軽快し、ほとんどの症例では新生児期にはPQ間隔が正常化する<sup>25)</sup>。また心室心筋細胞の障害と考えられる胎児期のQT時間の延長も多くは一過性であり、大半は新生児期以降にQT時間が正常化する<sup>26, 27)</sup>。

## 第2のステップ：心筋細胞のアポトーシス，炎症反応，線維化

それではなぜ母親の抗SSA、SSB抗体陽性の一部の症例のみが完全房室ブロックに進展するのであろうか？ 現在では、抗SSA、SSB抗体によるL型カルシウムチャンネルの制御異常が完全房室ブロックに進展するメカニズムとして、以下のような過程が想定されている<sup>5)</sup>。まず抗SSA抗体によりカルシウムチャンネル機能が障害されると、一部の心筋細胞では細胞内カルシウムイオン濃度が上昇する。そのなかでも著しく細胞内カルシウムイオン濃度が上昇した心筋細胞では、細胞内のホメオスタシスが保てなくなりアポトーシスを引き起こす<sup>28)</sup>。一般にアポトーシスの過程では細胞質内や核内の蛋白質が細胞膜表面に移行(externalization)することが知られており、本症においても核内に存在するSSA抗原やSSB抗原が細胞表面に露出する<sup>29)</sup>。そこで露出したSSA、SSB抗原と母親から移行した自己抗体との間に抗原抗体反応が起こり、さらに細胞死した心筋細胞のクリアランス低下も加わって<sup>30)</sup>アポトーシスが助長される。アポトーシス自体はもともと炎症反応を引き起こさない細胞死であるので、大半の症例では脱落する心筋細胞はこ

く一部に限局される．ところが炎症や線維化に重要な役割を果たすサイトカインであるTNF- $\alpha$ やTGF- $\beta$ の遺伝子多型 (polymorphism) を持ち合わせる一部の症例では，抗SSA，SSB抗体によって房室結節や心室心筋組織に過剰な炎症反応が起こる<sup>31)</sup>．浸潤したリンパ球やマクロファージから大量の炎症性サイトカインが放出され，広い範囲にわたって炎症による心筋細胞壊死 (necrosis) が起こる．その結果，房室結節に強い線維化が起こり，結節内での電気刺激伝導が障害され，最終的に完全房室ブロックに進展すると考えられる<sup>5)</sup>．すなわち先天性完全房室ブロックは，胎児心筋細胞に対する抗SSA，SSB抗体の特異的な障害性のみならず，炎症反応に対する感受性の高い遺伝子多型などの2つの要素がそろった一部の胎児に発症するのではないかと考えられている．もちろん心筋組織の炎症に対する高い感受性は遺伝子多型だけでは説明することはできず，ほかに多くの未知の増幅因子が関与しているものと予想される．

#### 遅発性心筋障害の発症要因，先天性房室ブロックの治療法の可能性

それではなぜ先天性完全房室ブロックの症例ではペースメーカー装着後も心筋細胞の障害が持続し，最終的に慢性心不全から拡張型心筋症様の病像を呈するのだろうか？原因としてまずペースメーカー誘発性心筋障害が想像される．しかしながら，臨床症例の検討の結果ではペースメーカーを装着したすべての小児が拡張型心筋症病像を呈するわけではなく，装着以前の症例にも拡張型心筋症発症することから，ペースメーカーそのものが原因であるとは考えにくい．また心筋症の発症も新生児期から学童期までさまざまであり，脈拍数とは関係がみられない．さらに房室ブロックを示さない抗SSA，SSB抗体陽性の児にも拡張型心筋症<sup>7)</sup>や心内膜線維弾性症<sup>11)</sup>が発症することが報告されている．このような事実から，心筋組織において自己抗体が消失した後も何らかの炎症反応もしくは細胞死が持続する可能性が示唆される．その原因として，1)胎児期に心室心筋細胞の多数が脱落し線維化が起こることにより，生下時にすでに拡張型心筋症の初期病態にある可能性，2)胎児期の心室心筋細胞の脱落に加えて，徐脈や心拡大に伴う僧帽弁閉鎖不全により，生後も心筋リモデリングが進行する可能性，3)胎児期に完全房室ブロックに進展する原因となる第2，第3の因子 (遺伝子多型，ウイルス感染，HLAなど) が生後も心筋障害を持続させる可能性，4)胎児期の心筋障害により心筋幹細胞や心筋前駆細胞が生後に十分に機能しない可能性，などが想像される．しかしながらこれらの事実を具体的に証明した報告はなく，今のところ完全房室ブロックに合併する遅発性の拡張型心筋症の発症要因は特定できない．抗SSA，SSB抗体による心筋障害のみならず，心筋障害が持続かつ進行する何らかのプラスアルファの要因が働いていることは間違いないが，今後さらに症例を積み重ねて，拡張型心筋症の原因と発症機転，薬物治療，さらには新しい遺伝子治療や再生医療の可能性を追求する必要がある．

また胎児期に発症する房室ブロックの治療法として，免疫学的機序の関与から母体へのステロイド投与が試みられている．先天性完全房室ブロックの胎児37例の治療成績を検討した結果，デキサメサゾン単独 (心拍数55以上)，もしくはデキサメサゾンと $\beta$ 刺激剤併用群 (心拍数55以下) の生命予後が無治療群に比べて良かったことが報告されている<sup>32)</sup>．しかしながら胎児副腎機能への影響は無視できず，本疾患におけるデキサメサゾン治療の有効性はさらに検討が必要と思われる．抗体除去の目的で母体の血漿交換や抗体吸着療法なども考慮されるが，安全性と有効性は明らかではない．いずれの治療法も房室結節に広範な線維化が起こり，完全房室ブロックに進展してしまっただけでは効果がない．抗SSA，SSB抗体陽性妊娠では，胎児心拍数，胎児エコーによる左室収縮能，胎児心電図でのPQ時間やQT時間の計測を行い，進行性の心筋障害や房室伝導障害が疑われる場合には，デキサメサゾンによる胎児治療も考慮する必要がある．抗体陽性妊婦の胎児には約20%に完全房室ブロックが回復することも知られており<sup>33)</sup>，出産後の母親の原疾患のコントロールも重要と考えられる．

以上，先天性完全房室ブロックの心筋障害のメカニズムは複雑であり，これから明らかにしなければならない部分が多い．長期的な予後も依然として不良であるために，これまで積み重ねられた臨床例の検討，今回の国立循環器病センターからの報告，そしてここに紹介した病因と発症のメカニズムを十分に考慮したうえで，今後はさらなる予後改善に向けた新たな診断法や治療法の開拓が望まれる．

## 【参考文献】

- 1 Michaëlsson M, Engle MA: Congenital complete heart block: An international study of natural history. *Cardiovasc Clin* 1972; 4: 85–101
- 2 Waltuck J, Buyon JP: Autoantibody-associated congenital heart block: Outcome in mothers and children. *Ann Intern Med* 1994; 120: 544–551
- 3 Jaeggi ET, Hamilton RM, Silverman ED, et al: Outcome of children with fetal, neonatal or childhood diagnosis of isolated congenital atrioventricular block. A single institution's experience of 30 years. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 130–137
- 4 Jayaprasad N, Johnson F, Venugopal K: Congenital complete heart block and maternal connective tissue disease. *Int J Cardiol* 2006; 112: 153–158
- 5 Wahren-Herlenius M, Sonesson SE: Specificity and effector mechanisms of autoantibodies in congenital heart block. *Curr Opin Immunol* 2006; 18: 690–696
- 6 Lazzarini PE, Capecchi PL, Guideri F, et al: Connective tissue diseases and cardiac rhythm disorders: An overview. *Autoimmun Rev* 2006; 5: 306–313
- 7 Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Villain E, et al: Anti-SSA/Ro antibodies and the heart: More than complete congenital heart block? A review of electrocardiographic and myocardial abnormalities and of treatment options. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: 69–73
- 8 黒寄健一, 小林奈歩, 渡辺珠生, ほか: 先天性完全房室ブロックの臨床像と中長期予後. *日小循誌* 2008; 24: 116–123
- 9 Villain E, Coastedoat-Chalumeau N, Marijon E, et al: Presentation and prognosis of complete atrioventricular block in childhood, according to maternal antibody status. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1682–1687
- 10 Nield LE, Silverman ED, Taylor GP, et al: Maternal anti-Ro and anti-La antibody-associated endocardial fibroelastosis. *Circulation* 2002; 105: 843–848
- 11 Nield LE, Silverman ED, Smallhorn JF, et al: Endocardial fibroelastosis associated with maternal anti-Ro and anti-La antibodies in the absence of atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 796–802
- 12 Iida M, Inamura N, Takeuchi M: Newborn infant with maternal anti-SSA antibody-induced complete heart block accompanying cardiomyopathy. *Circ J* 2006; 70: 147–149
- 13 Yasuda K, Hayashi G, Ohuchi H, et al: Dilated cardiomyopathy after pacemaker implantation in complete heart block. *Pediatr Int* 2005; 47: 121–125
- 14 Litsey SE, Noonan JA, O'Connor WN, et al: Maternal connective tissue disease and congenital heart block. Demonstration of immunoglobulin in cardiac tissue. *N Engl J Med* 1985; 312: 98–100
- 15 Clancy RM, Buyon JP: Autoimmune-associated congenital heart block: Dissecting the cascade from immunologic insult to relentless fibrosis. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2004; 280: 1027–1035
- 16 Miranda ME, Tseng CE, Rashbaum W, et al: Accessibility of SSA/Ro and SSB/La antigens to maternal autoantibodies in apoptotic human fetal cardiac myocytes. *J Immunol* 1998; 161: 5061–5069
- 17 Miranda-Carús ME, Askanase AD, Clancy RM, et al: Anti-SSA/Ro and anti-SSB/La autoantibodies bind the surface of apoptotic fetal cardiocytes and promote secretion of TNF- $\alpha$  by macrophages. *J Immunol* 2000; 165: 5345–5351
- 18 Boutjdir M, Chen L, Zhang ZH, et al: Arrhythmogenicity of IgG and anti-52-kD SSA/Ro affinity-purified antibodies from mothers of children with congenital heart block. *Circ Res* 1997; 80: 354–362
- 19 Mazel JA, El-Sherif N, Buyon J, et al: Electrocardiographic abnormalities in a murine model injected with IgG from mothers of children with congenital heart block. *Circulation* 1999; 99: 1914–1918
- 20 Boutjdir M, Chen L, Zhang ZH, et al: Serum and immunoglobulin G from the mother of a child with congenital heart block induce conduction abnormalities and inhibit L-type calcium channels in a rat heart model. *Pediatr Res* 1998; 44: 11–19
- 21 Qu Y, Xiao GQ, Chen L, et al: Autoantibodies from mothers of children with congenital heart block downregulate cardiac L-type Ca channels. *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33: 1153–1163
- 22 Qu Y, Baroudi G, Yue Y, et al: Novel molecular mechanism involving  $\alpha$ 1D (Cav1.3) L-type calcium channel in autoimmune-associated sinus bradycardia. *Circulation* 2005; 111: 3034–3041
- 23 Xiao GQ, Hu K, Boutjdir M: Direct inhibition of expressed cardiac L- and T-type calcium channels by IgG from mothers whose children have congenital heart block. *Circulation* 2001; 103: 1599–1604
- 24 Brucato A, Frassi M, Franceschini F, 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* 2001; 44: 1832–1835
- 25 Sonesson SE, Salomonsson S, Jacobsson LA, et al: Signs of first-degree heart block occur in one-third of fetuses of pregnant women with anti-SSA/Ro 52-kd antibodies. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1253–1261
- 26 Cimaz R, Stramba-Badiale M, Brucato A, et al: QT interval prolongation in asymptomatic anti-SSA/Ro-positive infants without

- congenital heart block. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1049–1053
- 27 Cimaz R, Meroni PL, Brucato A, et al: Concomitant disappearance of electrocardiographic abnormalities and of acquired maternal autoantibodies during the first year of life in infants who had QT interval prolongation and anti-SSA/Ro positivity without congenital heart block at birth. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 266–268
- 28 Salomonsson S, Sonesson SE, Ottosson L, et al: Ro/SSA autoantibodies directly bind cardiomyocytes, disturb calcium homeostasis, and mediate congenital heart block. *J Exp Med* 2005; 201: 11–17
- 29 Miranda ME, Tseng CE, Rashbaum W, et al: Accessibility of SSA/Ro and SSB/La antigens to maternal autoantibodies in apoptotic human fetal cardiac myocytes. *J Immunol* 1998; 161: 5061–5069
- 30 Clancy RM, Neufing PJ, Zheng P, et al: Impaired clearance of apoptotic cardiocytes is linked to anti-SSA/Ro and -SSB/La antibodies in the pathogenesis of congenital heart block. *J Clin Invest* 2006; 116: 2413–2422
- 31 Clancy RM, Backer CB, Yin X, et al: Cytokine polymorphisms and histologic expression in autopsy studies: Contribution of TNF-alpha and TGF-beta 1 to the pathogenesis of autoimmune-associated congenital heart block. *J Immunol* 2003; 171: 3253–3261
- 32 Jaeggi ET, Fouron JC, Silverman ED, et al: Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. *Circulation* 2004; 110: 1542–1548
- 33 Strandberg L, Salomonsson S, Bremme K, et al: Ro52, Ro60 and La IgG autoantibody levels and Ro52 IgG subclass profiles longitudinally throughout pregnancy in congenital heart block risk pregnancies. *Lupus* 2006; 15: 346–353