

査読論文

胆道閉鎖症との鑑別を要した新生児ループスの一例

長谷川知広¹⁾、花木 良¹⁾、乙部 裕¹⁾
 木村 隼大¹⁾、原田 智哉¹⁾、奥村 陽介¹⁾
 林 良一¹⁾、森本 真理¹⁾、天野敬史郎¹⁾
 佐藤 友紀²⁾、長野 由佳²⁾、松下 航平²⁾
 小池 勇樹²⁾、内田 恵一³⁾、豊田 秀実¹⁾
 岩本彰太郎¹⁾、平山 雅浩¹⁾

1) 三重大学医学部附属病院 小児科

2) 三重大学医学部附属病院 消化管・小児外科

3) 三重県立総合医療センター 小児外科

連絡先住所：514-8507 三重県津市江戸橋2-174

TEL：059-232-1111

発表者連絡先 (E-mail)：tomoyuya0730@yahoo.co.jp

要旨

症例は日齢31の女児。混合性結合組織病(MCTD)合併妊娠の母体から頭位経膈分娩にて出生後、新生児一過性多呼吸のためNICU管理となるも、経過中に房室ブロックは認めず日齢5に退院となった。日齢14より全身に皮疹が出現、近医にてステロイド軟膏にて加療されたが、皮疹の改善は見られなかった。日齢30より便色スケール2の白色便に加え、血便を認め、抱合型優位のビリルビンの上昇を認めたため、胆道閉鎖症疑いにて当院紹介となった。身体所見上、環状紅斑を認め、血液検査にて貧血と血小板減少に加え、抗U1-RNP抗体と抗SS-A抗体陽性であり、十二指腸液検査で胆汁排泄を認めたため新生児ループスと診断した。白色便の持続と肝胆道系酵素上昇傾向を認めたため、肝線維化・肝硬変への進行のリスクを鑑み、ステロイドによる早期治療介入を行った。プレドニゾロン開始後、皮疹、便色スケールおよび高ビリルビン血症の改善を認めたためプレドニゾロンを減量したが、便色スケールと肝胆道系障害

の悪化のため、プレドニゾロン再増量を要した。免疫グロブリン、ウルソデオキシコール酸および肝庇護薬を併用して加療したところ、閉塞性黄疸と肝機能障害の悪化なく、貧血、血小板減少は改善傾向となり、白色便も軽快したため、プレドニゾロンを減量し生後3ヶ月で終了した。生後5ヶ月にビリルビン値は正常化し、生後9ヶ月の現在も症状再燃なく経過している。新生児ループスの合併症である肝胆道系障害に対する治療介入についての明確な基準は存在しないが、持続する胆汁うっ滞に対する早期治療介入が病状進行抑制に効果がある可能性が示唆された。

はじめに

新生児ループスは、母体由来の自己抗体の経胎盤的な胎児への移行が関与する、後天性の自己免疫症候群である。抗SS-A抗体・抗SS-B抗体を有する母体から生じる事が多く、頻度は少ないが抗U1-RNP抗体関連があるといわれている¹⁾。症状としては皮膚症状、心病変、肝胆道

系障害、血液障害があり、心病変の致死率は20%とされ、房室ブロックを認めた際はペースメーカー留置が必要となることが多い²⁾。一方、心病変以外は自己抗体の消失に伴い改善するとされ、治療介入についての明確な基準は存在しない。今回、白色便、肝胆道系酵素上昇を伴い胆道閉鎖症との鑑別を要し、病状進行を防ぐ目的で早期の治療介入を行った新生児ループスの1例を経験したので、報告する。

症例：日齢31の女児

主訴：皮疹、血便、白色便



図1 入院時皮疹所見

現病歴：

母が抗SS-A抗体および抗U1-RNP抗体陽性の混合性結合組織病（MCTD）にて、妊娠中もプレドニゾロンとタクロリムスで加療されていた。初産婦で、胎児エコー含め妊娠経過に異常は指摘されなかった。児は在胎週数37週6日、出生体重2388g、Apgarスコア 7/8点（1分/5分値）にて頭位経陰分娩にて出生した。新生児一過性多呼吸、気胸を認めたがnCPAPと酸素投与にて改善し、血液検査に異常なく、房室ブロックも認めなかったため日齢5に当院NICUを退院した。

日齢14より全身に皮疹が出現し、乳児湿疹が疑われステロイド軟膏にて加療されたが、皮疹の改善は認められなかった。日齢30より血便が出現し、ビタミンK欠乏症が疑われビタミンKを投与された。同時期より便色スケール2の白色便が出現し、血液検査にて抱合型優位の高ビリルビン血症を認め、胆道閉鎖症が疑われ当院紹介となった。

入院時現症：

身長52.7cm、体重3580gで、機嫌は良好、眼瞼結膜はやや貧血色、眼球結膜に黄染を認めた。呼吸音清、心音は整で、第3肋間胸骨左縁にLevine II度の収縮期雑音あり、腹部平坦軟で肝脾腫はなく、顔面・体幹・四肢に紅斑（一部、環状紅斑）を認めた（図1）。皮膚と粘膜に出血斑は認めなかった。

【血算】	【生化学】		
WBC 11100 /μL	TP 5.2 g/dL	フェリチン 1122 ng/mL	
N/L 32.8 / 55.7 %	Alb 3.6 g/dL	IgG 405 mg/dL	
RBC 246 × 10 ⁴ /μL	BUN 8.7 mg/dL	IgA 27 mg/dL	
Hb 8.0 g/dL	Cre 0.17 mg/dL	IgM 42 mg/dL	
Ht 24.3 %	Na 140 mmol/L	C3 67 mg/dL	
Plt 6.8 × 10 ⁴ /μL	K 5.1 mmol/L	C4 18.4 mg/dL	
	Cl 108 mmol/L	CH50 44.2 U/mL	
【凝固】	Ca 9.4 mg/dL	胆汁酸 131.7 μmol/L	
PT 10.9 秒	P 6.1 mg/dL	HBs抗原 <0.01 IU/mL	
PT% 114.9 %	AST 171 U/L	HCV抗体 0.05 C.O.I	
APTT 42.0 秒	ALT 98 U/L	EBV VCA-IgM <10 倍	
Fib 232 mg/dL	LDH 491 U/L	EBV VCA-IgG <10 倍	
D-dimer 1.64 ng/mL	γGTP 273 U/L	【自己抗体】	
ハプト <7.8 mg/dL	ALP 913 U/L	抗DNA抗体 ≤1.7 IU/mL	
PIVKA-II 39 mAU/mL	T-Bil 4.3 mg/dL	抗U1RNP抗体 111.7 U/mL	
	D-Bil 3.1 mg/dL	抗SSA抗体 224.8 U/mL	
	TG 281 mg/dL	抗SSB抗体 <0.5 U/mL	
	Glu 96 mg/dL	抗核抗体	
	CRP 0.65 mg/dL	抗核抗体 Speckled型 640 倍	
	NH3 61 μmol/L		

図2 入院時血液検査

入院時検査所見：

血液検査では、貧血、血小板減少、肝機能障害、抱合型優位の高ビリルビン血症、ハプトグロビン低値、フェリチン高値を認め、抗U1-RNP抗体と抗SS-A抗体が陽性であった(図2)。心電図で房室ブロックは認めず、心臓超音波検査、胸部レントゲン画像で特記すべき所見を認めなかった。腹部超音波検査では軽度の肝腫大と少量の腹水を認め、胆嚢は描出できるものの萎縮しており、総胆管の描出は困難であった(図3)。肝胆道シンチグラフィでは胆汁流出を認めなかった(図4)が、十二指腸液検査では硫酸マグネシウム静注後に、十二指腸液中に胆汁排泄を認めた(図5)。

入院後経過：

以上より胆道閉鎖症は否定的で、新生児ループスと診断した。新生児ループスに伴う症状のうち、心症状以外の皮膚病変・血球減少・肝機能障害は一過性であり、自己抗体の消失とともに改善が期待できるため経過観察とした。しかし、入院9日目(日齢40)にD-Bil 4.0mg/dLと上昇し、灰白色便も持続したため、肝線維化・肝硬変のリスクを考え、プレドニゾロン2mg/kg/dayにて治療を開始した。入院11日目(日齢42)には肝機能障害と高ビリルビン血症の改善を認め、便色も便色スケール2から6



図3 腹部超音波検査

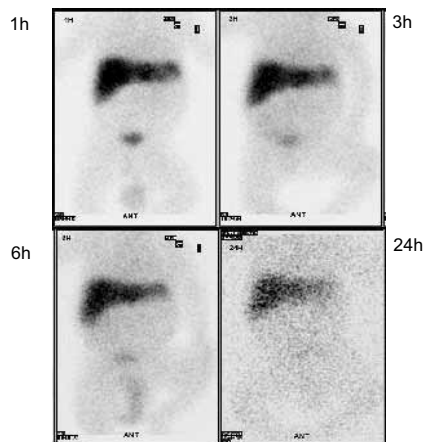


図4 肝胆道シンチグラフィ

		T-Bil(mg/dL)	D-Bil(mg/dL)
硫酸Mg静注	投与前	0.8	0.7
	投与30分後	1.5	1.3
	投与1時間後	0.2	0.2
	投与2時間後	3.2	2.9

図5 十二指腸液検査

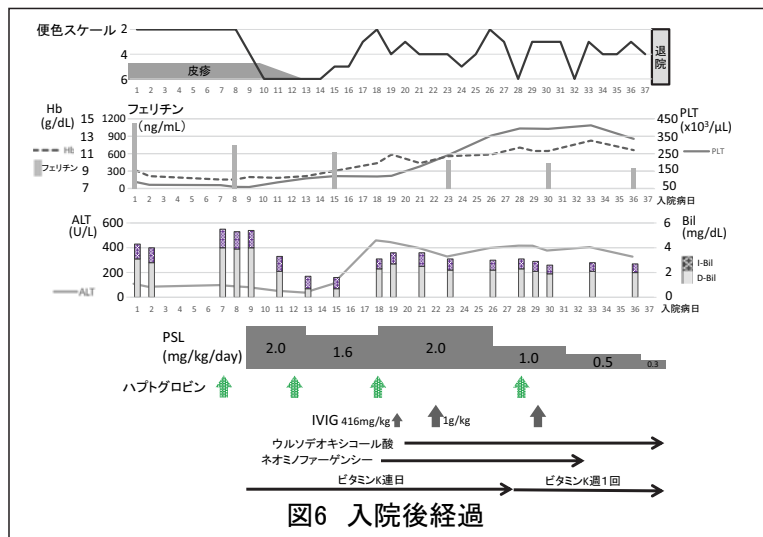
へと改善を認めたため、入院13日目(日齢44)よりプレドニゾロン減量をしたところ、便色、肝機能障害、高ビリルビン血症の増悪を認めたため、プレドニゾロン2mg/kg/dayへの再増量

に加え免疫グロブリン 1 g/kg を併用し、胆汁排泄促進を目的としたウルソデオキシコール酸と肝庇護剤を使用した(図6)。以後は便色、肝機能障害、高ビリルビン血症とも改善傾向となったため、プレドニゾロンを漸減し生後3か月で終了した。貧血、血小板減少およびフェリチン値は改善し、抗U1-RNP抗体及び抗SS-A抗体は生後5ヶ月には陰性化、ビリルビン値は生後6ヶ月、AST、ALTは生後8ヶ月に正常化した。現在生後9ヶ月であるが、再燃なく経過している。

考察：

新生児期に生じる抱合型優位の高ビリルビン血症の原因として最も頻度が高い疾患が胆道閉鎖症(25-45%)であり³⁾、その他特発性新生児肝炎、感染性肝炎とされる。胆道閉鎖症は、胆汁性肝硬変から肝不全へ進行するリスクをもつため早期の診断および治療介入が必要となる⁴⁾。本症例においても、入院後、出血予防目的にビタミンK補充を行った上で、速やかに肝胆道シンチグラフィ及び十二指腸液検査を施行し、腸管内への胆汁排泄を確認することで胆道閉鎖症を否定した。

その他の胆道閉鎖症と鑑別すべき疾患として、胆道の閉塞を生じるAlagille症候群、肝内胆汁うっ滞を生じる進行性家族性肝内胆汁うっ滞症、感染症、シトリン欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症(NICCD)をはじめとした代謝性疾患など様々な病態が存在する⁴⁾。本症例においては、母体MCTD合併妊娠であった事に加え、灰白色便のみでなく環状紅斑・貧血・血小板減少も併存した事から、新生児ループスに伴う肝機能障害、



抱合型優位の高ビリルビン血症と診断した。

新生児ループスは、母体由来の自己抗体の経胎盤的な胎児への移行が関与し、胎児・新生児を傷害する後天性の自己免疫症候群である¹⁾。新生児ループス児の母親では、抗SS-A抗体はほぼ全例陽性となり、抗SS-B抗体は約半数が陽性であるが、RNP抗体陽性例の報告もある¹⁾。新生児ループスの一部は、無症候性の抗SS-A抗体保有の母体からの出生児に生じるとの報告もあり、児の症状から母体の膠原病が判明する例もある⁵⁾⁶⁾⁷⁾。各臓器病変の頻度としては、皮膚病変70.6%・心病変(完全房室ブロック)64.7%・肝胆道系障害52.9%・血液障害35.3%との報告がある⁶⁾。心症状については抗SS-A抗体陽性妊娠の約2%に房室ブロックを生じ、その他にも洞性徐脈、心内膜線維弾性症などを生じる²⁾⁸⁾⁹⁾。母体の抗SS-A抗体価が高いほど心病変発症リスクも高いといわれている一方、抗SS-A抗体高力価($\geq 50\text{U/mL}$)母体からの房室ブロック児の出生が5%であったとの報告があり¹⁰⁾、高率に生じるとまでは言えず、本症例でも合併は認めなかった。房室ブロックを発症すれば致死率が約20%であり、約70%の症例がペースメーカー植込み術を必要とすると言われており、分

娩時からのモニター管理が早期発見に重要となる²⁾。近年新生児ループスに伴う房室ブロック児を出産した経験のある女性に対し、次回妊娠時に全身性エリテマトーデスの標準治療薬であるヒドロキシクロロキンの投与を行い、房室ブロックの予防が試みられている¹¹⁾。

その一方で、皮膚病変・血液障害・肝機能障害はそのほとんどが、移行抗体の消失する生後6ヶ月頃には自然軽快すると言われており、経過観察されることが一般的である¹²⁾。肝胆道系障害は、1)胎児期や新生児期に重症肝不全に進行するケース、2)生後1週間に抱合型ビリルビン値が上昇し、軽度の肝酵素上昇を生じるケース、3)生後2-3ヶ月時に軽度の肝酵素上昇を認めるケースの3つに大別されるとの報告があり、2)3)の予後は良好とされる¹³⁾。過去に新生児ループスにて肝線維化・肝硬変に至った症例報告はないものの、本症例は来院時にはD-Bil 3.1mg/dLと抱合型優位の高ビリルビン血症を認めており、1週間経過観察するも改善なく血液障害も持続したため、胆汁うっ滞遷延及び出血リスクの回避を目的として治療介入が必要と判断した。

治療についてはステロイド、免疫グロブリン療法にて効果を認めたとの報告がある⁶⁾一方、治療期間含め明確な治療指針は存在しないのが現状である。本症例は、入院後、プレドニゾロン 2mg/kg/dayにて治療を開始したところ、一旦速やかに便色および抱合型ビリルビン値の改善を認めたが、プレドニゾロン減量にて再増悪を認めた。そのため、過去の報告⁵⁾⁶⁾¹⁴⁾¹⁵⁾を参考に、プレドニゾロン 2mg/kg/dayの14日間投与に加えて、免疫グロブリン、ウルソデオキシコール酸および肝庇護薬の併用にて治療を行うことで、貧血・血小板減少の改善を認め、肝胆道系酵素の増悪を抑制する事が可能であった。また、本症例にてフェリチン高値を伴っていたことから、移行抗体が関連した高サイトカイン血症

の改善とともにフェリチン値も低下傾向となった経過の可能性が考えられる。また、プレドニゾロン投与開始後より、皮疹、貧血および血小板減少の改善を認めていることから、これらの所見が高サイトカイン血症に関連していた可能性も示唆される。移行抗体の消失に併せて症状が改善することを期待し、退院後は外来でプレドニゾロンを漸減中止した。抱合型ビリルビンは生後約6か月、AST/ALTは生後8ヶ月で正常化した。ハプトグロビン低値は持続するものの、灰白色便は生後4ヶ月以降認めおらず、生後9ヶ月現在、体重及び発達は正常であり、外来経過フォロー中である。

結語：

皮膚症状、血液病変に加え、肝機能障害と抱合型優位の高ビリルビン血症を認め、胆道閉鎖症との鑑別を要した新生児ループスの一例を経験した。肝機能障害への明確な治療介入基準は存在しないが、抱合型優位高ビリルビン血症の進行を認める症例には早期の治療介入を行うことで、胆汁うっ滞の遷延を防ぐ効果を認める可能性が示唆された。

論文内容に関連し、三重県小児科医会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

(2022年4月26日受付、2022年6月27日受理)

参考文献：

- 1) 岩本雅弘, 新生児ループス. 日本臨床免疫学会会誌 2005;28 (1); 4-9
- 2) 横川直人, 住友直文, 三浦大, 他. 新生児ループス. 日本臨床免疫学会会誌 2017;40 (2); 124-130
- 3) Feldman AG, Sokol RJ. Recent developments in diagnostics and treatment of neonatal cholestasis. *Semin Pediatr Surg* 2020; 29 (4): 1-12

- 4) 日本胆道閉鎖症研究会. 胆道閉鎖症診療ガイドライン
- 5) Shahian M, Amir K, Mohammad-Hossein A. Early cholestasis in neonatal lupus erythematosus. *Ann Saudi Med* 2011;31 (1): 80-82
- 6) Wisuthsarewong W, Soongswang J, Chantorn R. Neonatal Lupus Erythematosus: Clinical Character, Investigation, and Outcome. *Pediatric Dermatology* 2011;28 (2):115-121
- 7) T L Rivera, P M Izmirly, B K Birnbaum, et al. Disease progression in mothers of children enrolled in the Research Registry for Neonatal Lupus. *Ann Reum Dis* 2009; 68 (6):828-835
- 8) Tsuboi, H., et al. : Maternal predictive factors for fetal congenital heart block in pregnant mothers positive for anti-SS-A antibodies. *Modern rheumatology/the Japan Rheumatism Association.* 2016;26:569-575
- 9) 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 (8):1832-1835
- 10) Jaeggi E, Laskin C, Hamilton R, et al. The Importance of the level of Maternal Anti-Ro/SSA Antibodies as a Prognostic Marker of the Development of Cardiac Neonatal Lupus Erythematosus. *J Am Coll Cardiol* 2010;55 (24):2778-2784
- 11) Izmirly P, Kim M, Friedman D, et al. Hydroxychloroquine to Prevent Recurrent Congenital Heart Block in Fetuses of Anti-SSA/Ro-Positive Mothers. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76 (3):292-302
- 12) Silverman E, Jaeggi E. Non-Cardiac Manifestations of Neonatal Lupus Erythematosus. *Scand J Immunol* 2010;72: 223-225
- 13) Hepatobiliary disease in neonatal lupus : prevalence and clinical characteristics in cases enrolled in a national registry. *Pediatrics* 2002;109 (1):e11
- 14) Erbey F, Cuhaci A, Incecik F. Neonatal lupus erythematosus presenting with cholestatic hepatitis: a case report and review of the literature. *Turk J Pediatr* 2005;47 (1): 63-66
- 15) Yu Y, Du L, Pan J, et al. A 10-year retrospective study of neonatal lupus erythematosus in China. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2016;34:174-178