

令和 3 年 6 月 28 日現在

機関番号：82812

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2020

課題番号：16K09089

研究課題名（和文）新生児心臓病予防プロジェクト：SLE薬ヒドロキシクロロキンの臨床応用の可能性

研究課題名（英文）Neonatal Cardiac Lupus Prevention Project: Hydroxychloroquine to Prevent Recurrent Congenital Heart Block in Japan

研究代表者

横川 直人（Yokogawa, Naoto）

東京都立多摩総合医療センター（臨床研究・教育研修センター（臨床研究部））・リウマチ膠原病科・医長

研究者番号：40601828

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：日本小児循環器学会所属184施設で2006～2016年に発症した完全房室ブロックの症例数調査を行った。抗SS-A抗体関連は112例で、死亡率は10.7%、ペースメーカー留置率は78.5%であった。うち4例が前児合併例であった。症例数が少なくゲノム解析での予測モデルの構築が難しいこと、ヒドロキシクロロキンをを用いた臨床試験が米国で開始したことを踏まえ、医師主導で多施設共同の臨床試験を開始した。遠隔診療を用いた単施設の研究として2017年9月に開始し、その後の臨床研究法への移行に伴い、遠隔診療を用いない多施設共同試験に変更した。21年3月の時点で13例を組み入れ、現在も組み入れ中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

海外での臨床試験PATCHの結果、ヒドロキシクロロキン400mgの投与により再発のリスクが半減することが2020年に報告され、米国のガイドラインではヒドロキシクロロキンの使用が推奨された。ヒドロキシクロロキンの有用性は国内ではほとんど知られていなかったが、本研究により多くの産科医および小児科医に認知されるようになり、予防的な使用を希望する患者が増加した。引き続き、臨床試験を継続し、ヒドロキシクロロキンの有用性と安全性を検証することが重要である。

研究成果の概要（英文）：We conducted a survey of complete atrioventricular block that developed between 2006 and 2016 at 184 facilities of Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery. Total 112 cases were associated with maternal anti-SSA antibody; the mortality and pacemaker placement rate were 10.7% and 78.5%, respectively. Of these, 4 were recurrence in the same mother.

Since we found the number of cases were too small to calculate a predictive model by genome analysis and a clinical trial using hydroxychloroquine had been started in the US (PATCH), we started an investigator-initiated clinical trial in Japan from September 2017 (J-PATCH). This study was a single center study using telemedicine for nationwide recruitment. After the issue of Clinical Research Law, the protocol was revised to a multi-center trial without using telemedicine. As of March 2021, 13 cases were enrolled and the recruitment is ongoing.

研究分野：リウマチ膠原病

キーワード：ヒドロキシクロロキン 抗SSA抗体 先天性房室ブロック 再発予防 医師主導臨床試験

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

新生児心ループスは、母親の抗 SSA 抗体により胎児の心ブロックをきたし、60%以上がペースメーカーを必要とし、14-34%が死亡する重篤な疾患である。確立した予防薬や治療薬はないが、2015 年に本邦でも承認された全身性エリテマトーデスの標準的治療薬ヒドロキシクロロキン (HCQ) が新生児心ループスのリスクを減らすことが海外の後ろ向き研究で報告された。

2. 研究の目的

本研究の目的は、抗 SS-A 抗体合併妊娠について前向き研究を行い、HCQ の新生児心ループスの予防効果を検討することが目的である。

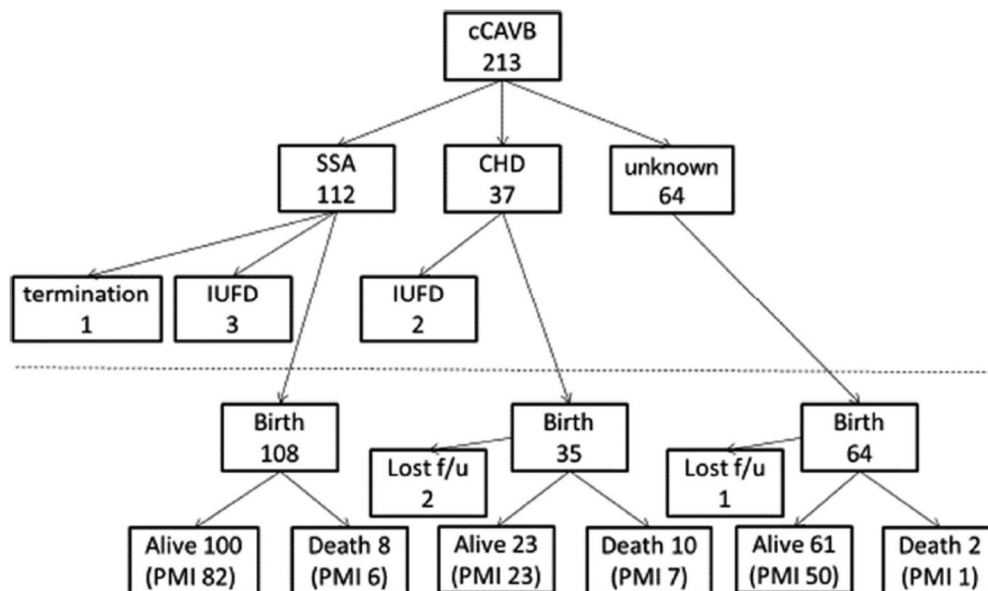
3. 研究の方法

本研究は、新生児心ループスに関する全国症例レジストリを作成し、ヒドロキシクロロキンの新生児心ループスの発症予防効果を調べる多施設共同前向きコホート研究である。一次予防のコホートと二次予防のコホートを各々作成し、前回に村島らが行った調査をもとに全国の施設から症例を集積し、新生児心ループスの発症・再発に関するリスク因子を解析しヒドロキシクロロキンの有用性と安全性について検討する。また同意が得られた場合は、発症例のゲノム (SNP) 解析を行い、日本人における疾患感受性遺伝子を同定する。

4. 研究成果

2016 年末に日本小児循環器学会所属の 184 施設を対象に 2006 年 1 月から 2016 年 12 月に発症した完全房室ブロックの症例数調査を行った。2016 年末に日本小児循環器学会所属の 184 施設を対象に 2006 年 1 月から 2016 年 12 月に発症した完全房室ブロックの症例数調査を行った。その結果、抗 SS-A 抗体関連が 112 例報告があり、生存 100 例、生後死亡 8 例、子宮内死亡 4 例、ペースメーカー留置率は 78.5%であった。4 例で前児に新生児ループス(心病変)を認めた(図 1)。

図 1



(引用：横川直人ら、日本臨床免疫学会会誌 2017;40:124-130)

その後、米国で、前児で新生児ループス(心病変)を有する妊婦を対象にヒドロキシクロロキン (HCQ) を投与し次の児での発症予防効果を調べる臨床試験(Preventive Approach to Congenital Heart Block with Hydroxychloroquine: PATCH)が順調に進行中であること(NCT01379573)、症例数が少なく、ゲノム解析での予測モデルの構築が難しいことが判明した。研究者間で協議した結果、観察研究ではなく臨床試験を日本でも行うことが望ましいという結論になった。そこで我々は医師主導臨床試験(J-PATCH)を開始した。前児で心病変を合併した抗 SS-A 抗体陽性母親のその後妊娠で妊娠 10 週までに HCQ400mg/日の投与を行う。主要評価は房室ブロック(II or III 度)の合併率である。4 年間で全国から 20 例の組み入れを目標に、研究責任者自身が患者を併診しかかりつけのリウマチ膠原病医、小児循環器医、産科医と連携しながら試験薬を投与する。J-PATCH では、本治療を希望する全国の妊婦で妊娠 10 週までに組み入れを可能とするために、

初診は受診以外に往診も可能とし、再診はオンライン診療システムを用いた遠隔診療で行った（UMIN:000028979）。2017年9月からの合計5例を組み入れた。その後の2019年3月より臨床研究法への移行に伴い、オンライン診療は現在休止し多施設共同試験に変更を行っている（jRCTs031180312）（図2）。全国の周産期医療センターの協力によりこれまで本試験の参加を希望する患者全員を組み入れることができています。

図2



海外の臨床試験 PATCH の結果が最近報告され、再発リスクを半減させることが明らかとなり（Izmirly, et al. J Am Coll Cardiol.2020 Jul, 76 292-302）、米国のガイドラインでも HCQ の使用を推奨されるようになった（Sammaritano LR, et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2020;72:461-488）。HCQ の抗 SS-A 抗体合併妊娠における有用性は国内ではほとんど知られていなかったが、本研究により多くの産科医および小児科医に認知されるようになった。引き続き、臨床試験を継続し、ヒドロキシクロロキンの有用性と安全性を検証することが重要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 横川 直人、住友 直文、三浦 大、澁谷 和彦、永井 宏、後藤 美賀子、村島 温子	4. 巻 40
2. 論文標題 新生児ループス	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本臨床免疫学会会誌	6. 最初と最後の頁 124 ~ 130
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2177/jsci.40.124	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 2件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 横川直人
2. 発表標題 シンポジウム3「胎児徐脈性不整脈の胎児治療とハイリスク症例への対応」
3. 学会等名 第55回日本小児循環器学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 横川直人
2. 発表標題 ヒドロキシクロロキンによる抗SS-A抗体合併妊娠での先天性房室ブロックの再発抑制（J-PATCH）
3. 学会等名 第3回日本母性内科学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 横川直人 住友直文 三浦大 澁谷和彦 堀米仁志 前野泰樹 後藤美賀子 村島温子
2. 発表標題 ・前児で新生児ループスを合併した女性の妊娠に関する相談窓口の開設～遠隔診療を用いた臨床試験（J-PATCH）
3. 学会等名 第3回日本母性内科学会総会・学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 横川直人 三浦大 住友直文 澁谷和彦 堀米仁志 前野泰樹
2. 発表標題 全国の新生児ループス児を有する母親を対象にしたプレコンセプションケアおよび遠隔診療を用いた医師主導臨床試験
3. 学会等名 第54回日本小児循環器学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀米仁志
2. 発表標題 胎児不整脈に対する新しい経母体薬物療法 - 先天性房室ブロック予防のためのヒドロキシクロロキンと、QT延長症候群に伴う心室頻拍の治療
3. 学会等名 第54回日本小児循環器学会総会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 横川直人 後藤美賀子 村島温子 杉井章二
2. 発表標題 新生児ループス予防プロジェクト：先天性完全房室ブロックの全国実態調査から遠隔診療を用いた全国臨床試験（J-PATCH）まで
3. 学会等名 第62回日本リウマチ学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 横川直人、住友直文、三浦大、澁谷一彦、金子徹治、森川和彦、後藤美賀子、村島温子
2. 発表標題 SLE治療薬ヒドロキシクロロキンは抗SS-A抗体関連先天性房室ブロックの再発を予防できるか？
3. 学会等名 第2回日本母性内科学会総会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 住友直文、三浦大、澁谷和彦、横川直人
2. 発表標題 先天性完全房室ブロックの疫学調査
3. 学会等名 第53回日本小児循環器学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 横川直人、三浦大、住友直文、森川和彦、金子徹治、後藤美賀子、村島温子、杉井章二、前野泰樹、堀米仁志、澁谷和彦
2. 発表標題 SLE治療薬ヒドロキシクロロキンによる新生児ループスの再発抑制：オンライン診療システムを活用した医師主導臨床試験（J-PATCH）
3. 学会等名 第22回日本小児心電図学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 横川直人、三浦大、住友直文、森川和彦、金子徹治、後藤美賀子、村島温子、杉井章二、前野泰樹、堀米仁志、澁谷和彦
2. 発表標題 ヒドロキシクロロキンによる新生児ループスの再発抑制：オンライン診療システムを活用した医師主導臨床試験（J-PATCH）
3. 学会等名 第32回日本臨床リウマチ学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 横川直人
2. 発表標題 新生児心ループス再発予防プロジェクト SLE治療薬ヒドロキシクロロキンが再発リスクを下げるか？
3. 学会等名 第52回日本小児循環器学会総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 本多泉、馬場慎司、谷垣伸治、薄井里英、増山寿、光井崇、玉田祥子、沖本直輝、長井裕、船越徹、北代祐三、長瀬寛美、伊東宏晃、幸村有季子、成味恵、小嶋真奈、濱田洋実、横川直人
2. 発表標題 ヒドロキシクロロキンによる抗SS-A抗体陽性妊婦での先天性房室ブロックの再発抑制：多施設共同医師主導臨床試験（J-PATCH）
3. 学会等名 第72回日本産科婦人科学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 永峯宏樹、前田潤、三浦大、澁谷和彦、中矢代真美、石川貴充、漢伸彦、大野拓郎、堀米仁志、前野泰樹、横川直人
2. 発表標題 ヒドロキシクロロキンによる抗SS-A抗体陽性妊婦での先天性房室ブロックの再発抑制：多施設共同医師主導臨床試験（J-PATCH）
3. 学会等名 第56回日本小児循環器学会総会・学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 村島温子、金子佳代子、綿貫 聡	4. 発行年 2019年
2. 出版社 南山堂	5. 総ページ数 240
3. 書名 臨床医のための 膠原病・リウマチ疾患と妊娠・授乳ハンドブック	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>臨床研究実施計画・研究概要公開システム https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jrct031180312 臨床試験登録情報(jRCT) https://jrct.niph.go.jp/detail/1826 ヒドロキシクロロキンによる抗SS-A抗体陽性女性の妊娠での先天性房室ブロックの再発抑制 http://www.fuchu-hp.fuchu.tokyo.jp/about/department/rheumatism/jpatch/</p>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	後藤 美賀子 (Goto Mikako) (40774427)	国立研究開発法人国立成育医療研究センター・妊娠と薬情報センター・その他 (82612)	
研究分担者	村島 温子 (Murashima Atsuko) (00501678)	国立研究開発法人国立成育医療研究センター・周産期・母性診療センター・主任副周産期・母性診療センター長 (82612)	
研究分担者	三浦 大 (Miura Masaru) (70199959)	東京都立小児総合医療センター(臨床研究部)・なし・その他 (82686)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関