

は小さくなった。

### 3. CDC 標準品による補正

CDC 標準品の値を 1000U/ml と仮定し、各試薬の CDC 標準品の測定値との比率で補正係数を算出し、この補正值で Pool No. 1, 2, 3 の測定値を補正し、補正前後の試薬間のばらつきを変動係数 (CV(%)) で比較した。

Pool 血清の測定値は、補正前に比べて改善された (CV%が小さくなった)。

しかし、Pool 血清からの補正係数を用いた場合に比べ、改善効果は小さかった。

### 4. 臨床検体測定結果の補正効果

全試薬の臨床検体の測定値の総平均値を基準に各試薬の測定平均値との比を補正係数として補正した。

また、上述 Pool 血清及び CDC 標準品の補正係数を用いて各試薬の臨床検体測定値を補正し、補正効果を変動係数 (CV(%)) で比較した。

補正効果は、臨床検体の総平均値での補正が最も効果的だった (表 6)。

### 5. DID 法との互換性の検討

各社試薬はおおむね DID 法と関連した (図 2)。昨年の報告書で和氣らは DID 法 32 倍以上という因子が、CHB を推測する因子として抽出されたと報告した<sup>1)</sup>。そこで DID 法の力価ごとに各試薬の平均測定値を求め、DID 法力価 1 倍に相当する測定値を求め、これを 32 倍して相当値とした (表 7)。すべての DID 法力価 (1 ~ 512 倍すべて)、32 倍±2 管 (8~128 倍) からの相当値は一致しており、おおむね目安になる値と思われた。しかし、各 DID 法力価におけ

る試薬ごとの測定値は大きく変動しており、評価法を検討する必要があると思われた。測定時必要な希釈倍数を示したが、すべての試薬で希釈が必要である。つまり 1 回での報告はできず、再検査後となり、経済的な問題と報告遅延の問題がある。また、DID 法 16 倍相当値でも各社 2 例から 3 例陰性と判定された。さらに、ELISA 法は主な臨床での使用目的が「定性判定」であるため、各社試薬での測定値が本来の抗体力価として報告されていないことが多い (特に高力価例について) 現状を考え、DID 法での確認が必要な基準案を作成した (表 8)。Bio-Rad で 100 EU 以上、INOVA で 80 units 以上、Cosmic で Index 値 100 以上、TFB で 300 U/mL 以上、Phadia で 240 U/mL 以上、MBL MESACUP で Index 値 100 以上、MBL STACIA で 500 U/mL 以上を示した場合は DID 法での確認が必要である。

### D. 考察

CDC 標準品を用いた補正効果が Pool 血清を用いた補正に劣ったことから、抗原特異性の多様な自己抗体検出における標準化を行うに当たっては、多数の特異陽性検体を Pool することで特性を平均化することの必要性を示唆する結果と考えられる。また、52k/Ro を抗原に含む試薬と差が認められたことから、標準化には試薬側の要素も統一する必要があると考えられた。

Pool 血清と臨床検体での補正係数の差については、今回の検討だけで原因を特定できない。Pool 血清の作製条件、臨床検体の抗体力価分布などの検討が必要であると考えられた。

Pool 血清で認められた 52k/Ro によると

思われる試薬間の差は CDC 標準品による補正でも同じ傾向であろうと思われた。

抗 SS-A 抗体では CHB ですべて陽性であった。それに対して抗 SS-B 抗体において CHB で陰性の例も見られた。抗 SS-B 抗体は CHB の指標としてはあまり好ましくないと思われる。

抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、抗 SS-A 52k/Ro 抗体、抗 SS-A 60k/Ro 抗体における各試薬測定値と CHB の有無で有意差は認められなかった。この原因の一つに、サンプルが国立成育医療研究センター及び順天堂大学からのものであり、高度で適切な治療が施されていれば高力価の抗 SS-A 抗体価でも CHB は起こらないが、何らかの別の要因により低力価の抗 SS-A 抗体価でも CHB は起こり得ることを意味する。われわれは以前、妊婦の DID 法が 8 倍であるにも関わらず、CHB を起こした 1 例を報告している<sup>2)</sup>。今回の DID 法での確認が必要な基準以下であっても CHB は起こり得ることを認識しておく必要がある。

DID法が32倍付近の検体をELISA法のみで正確な値を求める場合は表7の希釈倍数を用いて希釈値で報告する必要がある。

一般的には、自己抗体検査のスクリーニングは抗核抗体であり、各個別の ENA (extractable nuclear antigens) 抗体 (抗 SS-A/B 抗体を含む) の検査は同定検査としての位置づけと思われる。抗 SS-A/B 抗体以外の自己抗体の標準化に関して、抗 CCP 抗体 (抗シトルリン化ペプチド抗体) は抗原の供給元が 1 つであるため日本国内では換算により標準化された。しかし、SS-A/Ro 抗原は 80-110 ヌクレオチドの RNA と 60kDa 及び 52kD のタンパクとの複合体であり抗

原性は両タンパク部分が担っているとされている<sup>3)</sup>。そのため、換算に無理がある。抗核抗体は日本国内標準物質ができた<sup>4)</sup>。抗 SS-A 抗体では日本国内標準物質はまだ存在しない。リウマトイド因子 (RF) に関しては、カットオフ値を 15IU/ml とし、実測値に係数を加減して補正值とするガイドラインができた<sup>5)</sup>。抗 SS-A 抗体についても今後このようなガイドラインができることが望まれる。

#### E. 結論

自己抗体陽性女性の妊娠指針において新生児ループスの発症リスクを軽減する目的で抗 SS-A 抗体を調べる場合、ELISA 法がスクリーニング検査、DID 法による抗体力価が確認検査と考え、ELISA 法において、Bio-Rad で 100 EU 以上、INOVA で 80 units 以上、Cosmic で Index 値 100 以上、TFB で 300 U/mL 以上、Phadia で 240 U/mL 以上、MBL MESACUP で Index 値 100 以上、MBL STACIA で 500 U/mL 以上を示した場合は DID 法での確認が必要である。

#### F. 文献

- 1) 和氣徳夫, 福嶋恒太郎, 藤田恭之, 湯本康夫, 穴見愛: 自己抗体陽性女性の妊娠管理指針の作成及び新生児ループスの発症リスクの軽減に関する研究, 厚生労働科学研究費補助金 (成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業) 平成 23 年度 総括・分担研究報告書. 2011: 24-31.
- 2) 矢原健, 野田智恵子, 宮野章, 宮道徹, 中山雅弘, 篠原康二, 木戸口公一: 抗 52kD SS-A/Ro 抗体陽性

- の妊婦から生まれた先天性完全心  
ブロックの1例, 日臨免誌. 1997 ;  
20 : 437-441.
- 3) 林良夫 : シューグレン症候群にお  
ける自己抗原 $\alpha$ -フォドリンの同  
定とその意義, 臨床免疫. 1998 ;  
30 : 967-970.
- 4) 産業技術総合研 : 臨床検査用標準  
物質の研究開発 平成 17 年度成  
果報告書, 臨床検査用標準物質の  
研究開発 平成 17 年度成果報告  
書 知的基盤創成・利用促進研究  
開発事業. 2006 : 250.
- 5) 熊谷俊一, 林伸英, 河野誠司, 三  
森経世, 斎藤憲祐, 船越國宏, 小  
林隆, 濱崎直孝 : リウマトイド因  
子 (RF) 標準化のガイドライン (日  
本臨床検査標準化協議会 JCCLS 認  
証), 臨床病理. 2011;59 補冊:240.
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 宮野章, 中山雅弘 : 妊婦における抗  
SS-A 52-kDa と抗 SS-A 60-kDa  
avidity 抗体に関する研究, 臨床病理.  
2011 ; 59 : 219-229.

### 2. 学会発表

- 1) 宮野章, 中山雅弘 : 児に房室ブロッ  
クを伴った母親における 52-kDa  
SSA/Ro p200 peptide に対する免疫反  
応, 第 58 回日本臨床検査医学会学術  
集会, 2011. 11. 17-20, 岡山市

## H. 知的財産の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

表1. 抗SS-A抗体測定用7キットにおける測定法の特徴

Manufacturer	SS-A antigen		Conjugate	Substrate	Incubation time, min	Sample dilution	Calibrators	
	52kD	60kD					No.	Range
Bio-Rad	—	Native	HRP-goat polyclonal anti-human IgG	TMB	90	40	EU	
Euroimmun	—	Native	HRP-rabbit polyclonal anti-human IgG	TMB	80	201	index	
Inova	—	Recombinant	HRP-goat polyclonal anti-human IgG	TMB	90	101	units	
MBL(MESACUP)	—	Native	HRP-goat polyclonal anti-human Immunoglobulin	TMB	150	100	index	
MBL(STACIA)	—	Native	ALP-goat polyclonal anti-human Immunoglobulin	CDP-Star	20 <sup>a</sup>	100	5	1-1200U/mL
Phadia	—	Recombinant	β-Gal-mouse monoclonal anti-human IgG	MUG	c	100	6	0.5-240U/mL
TPB	—	Native	HRP-rabbit polyclonal anti-human IgG	OPD	150	1000	7	6.3-800U/mL

<sup>a</sup>HRP: Horseradish peroxidase; TMB, 3,3',5,5'-tetramethyl-benzidines; EU, Enzyme unit; ALP, alkaline phosphatase; CDP-Star, disodium 2-chloro-5-(4-methoxy-spiro (1,2-dioxetane-3,2'-(S'-chloro)-tricyclo [3.3.1.1<sup>0,2</sup>]-4-y)-1-phenyl phosphate · disodium; β-Gal, β-galactosidase; MUG, 4-methyl-umbelliferyl-β-D-galactoside; OPD, o-phenylenediamine·2HCl.

<sup>b</sup>Automated on the STACIA instrument.

<sup>c</sup>Automated on the Phadia 250 instrument.

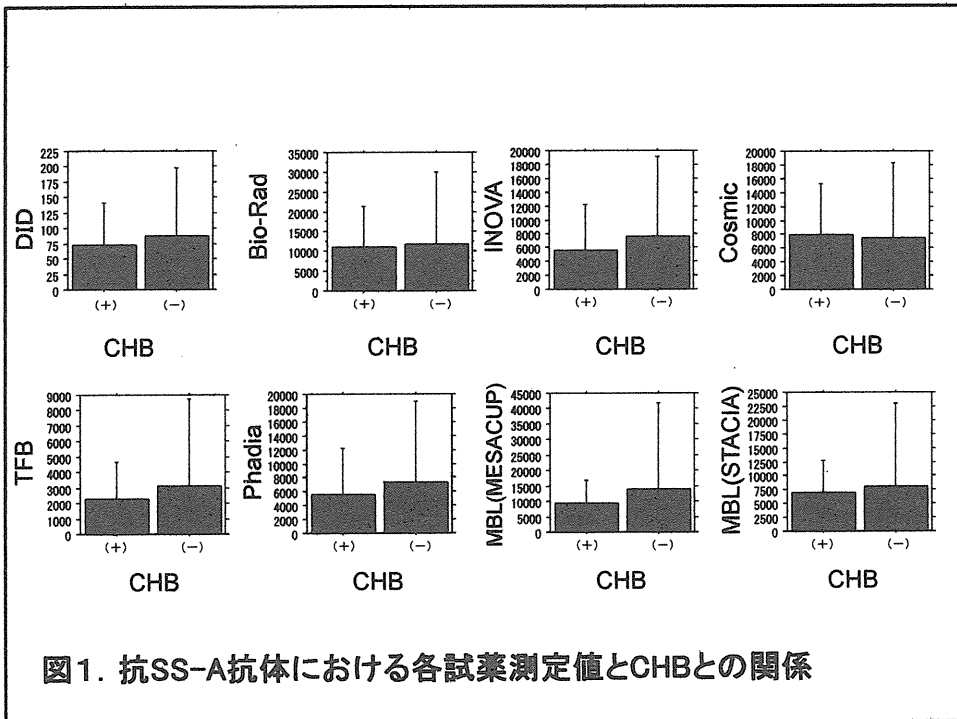


図1. 抗SS-A抗体における各試薬測定値とCHBとの関係

表2. 抗SS-A抗体の特素免疫測定法における  
CHBとカットオフとの関係

Bio-Rad(25<)

test results	CHB		total
	+	-	
+	11	79	90
-	0	3	3
total	11	82	93

Inova(20≤)

test results	CHB		total
	+	-	
+	9	73	82
-	0	1	1
total	9	74	83

Euroimmun(30≤)

test results	CHB		total
	+	-	
+	11	78	89
-	0	2	2
total	11	80	91

TFB(10<)

test results	CHB		total
	+	-	
+	11	79	90
-	0	3	3
total	11	82	93

Phadia(10<)

test results	CHB		total
	+	-	
+	11	79	90
-	0	3	3
total	11	82	93

MBL(MESACUP)(30≤)

test results	CHB		total
	+	-	
+	11	79	90
-	0	3	3
total	11	82	93

MBL(STACIA)(10≤)

test results	CHB		total
	+	-	
+	11	79	90
-	0	3	3
total	11	82	93

表3. 抗SS-B抗体の特素免疫測定法における  
CHBとカットオフとの関係

Bio-Rad(25<)

test results	CHB		total
	+	-	
+	3	21	24
-	5	16	21
total	8	37	45

Inova(20≤)

test results	CHB		total
	+	-	
+	7	22	29
-	1	11	12
total	8	33	41

Euroimmun(25≤)

test results	CHB		total
	+	-	
+	3	22	25
-	5	15	20
total	8	37	45

TFB(10<)

test results	CHB		total
	+	-	
+	2	18	20
-	6	19	25
total	8	37	45

Phadia(10<)

test results	CHB		total
	+	-	
+	5	23	28
-	3	14	17
total	8	37	45

MBL(MESACUP)(25≤)

test results	CHB		total
	+	-	
+	4	17	21
-	4	20	24
total	8	37	45

MBL(STACIA)(10≤)

test results	CHB		total
	+	-	
+	3	19	22
-	5	15	20
total	8	34	42

表4. 抗SS-A 52k/Ro抗体酵素免疫測定法における  
CHBとカットオフとの関係

Phadia(10<)

test results	CHB		total
	+	-	
+	11	61	72
-	0	19	19
total	11	80	91

sensitivity 100.0 %  
 specificity 23.8 %  
 positive predictive value 15.3 %  
 negative predictive value 100.0 %

MBL(MESACUP)(5.1<)

test results	CHB		total
	+	-	
+	11	64	75
-	0	18	18
total	11	82	93

sensitivity 100.0 %  
 specificity 22.0 %  
 positive predictive value 14.7 %  
 negative predictive value 100.0 %

表5. 抗SS-A 60k/Ro抗体酵素免疫測定法における  
CHBとカットオフとの関係

Phadia(10<)

test results	CHB		total
	+	-	
+	11	79	90
-	0	2	2
total	11	81	92

sensitivity 100.0 %  
 specificity 2.5 %  
 positive predictive value 12.2 %  
 negative predictive value 100.0 %

MBL(MESACUP)(5.9<)

test results	CHB		total
	+	-	
+	10	59	69
-	1	23	24
total	11	82	93

sensitivity 90.9 %  
 specificity 28.0 %  
 positive predictive value 14.5 %  
 negative predictive value 95.8 %

表6. 抗SS-A抗体における臨床検体の補正効果の検証

x係数	実測値	臨床検体 平均値	最適Pool No.1平均値	最適Pool 平均値	CDC 1000u/ml
Bio-Rad	1.345	0.965	0.895	0.903	0.885
Cosmic	0.819	0.917	0.972	0.841	0.530
INOVA	0.787	0.895	0.859	0.551	0.670
TFB	0.386	1.078	0.793	0.899	0.644
Phadia	0.757	0.896	1.000	0.899	1.724
MBL MESACUP	1.862	1.163	1.165	1.309	1.130
MBL STACIA	1.038	1.083	1.316	1.598	1.406
mean	0.999	1.000	1.000	1.000	0.998
SD	0.479	0.108	0.183	0.344	0.443
CV(%)	48.0%	10.8%	18.3%	34.4%	44.3%
min	0.386	0.895	0.793	0.551	0.530
max	1.862	1.163	1.316	1.598	1.724
range	1.477	0.268	0.523	1.047	1.194
mean *	1.090	1.041	1.028	1.110	0.919
SD *	0.555	0.099	0.211	0.331	0.357
CV(%) *	51.0%	9.5%	20.5%	29.8%	38.8%

	実測値	臨床検体 平均値	最適Pool No.1平均値	最適Pool 平均値	CDC 1000u/ml
Bio-Rad	1.345	0.71	1.10	0.65	0.72
Cosmic	0.819	1.10	1.09	1.16	1.10
INOVA	0.787	1.12	1.41	1.09	0.77
TFB	0.386	2.76	2.84	2.03	2.49
Phadia	0.757	1.16	3.69	1.28	1.28
MBL MESACUP	1.862	0.62	1.03	0.62	0.75
MBL STACIA	1.038	1.03	2.29	1.25	1.65

\*: INOVAおよびPhadiaを除外し算出

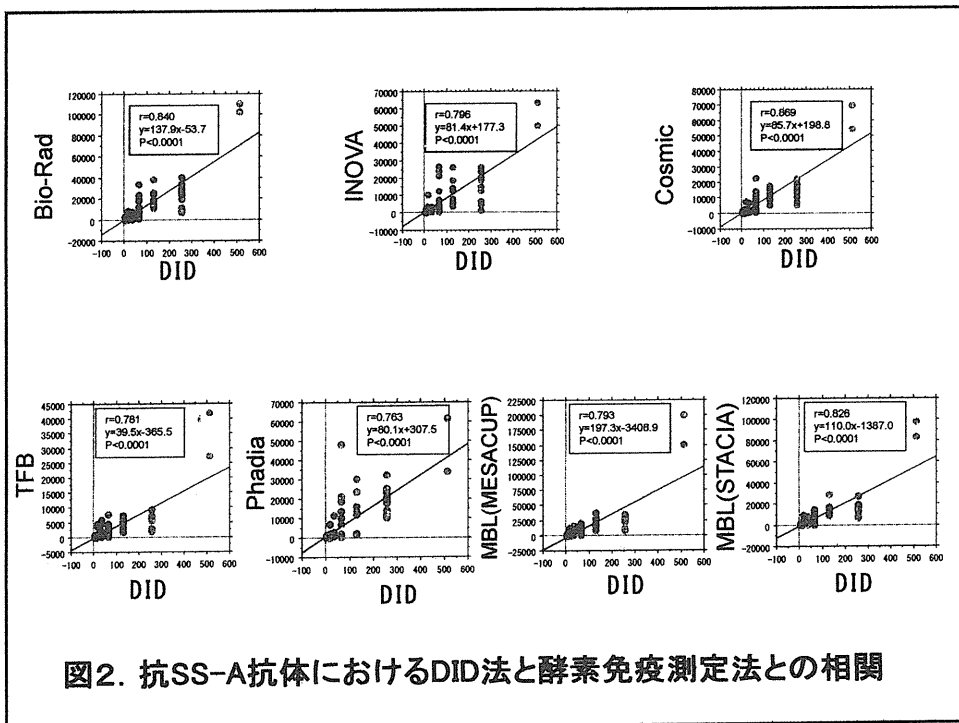


図2. 抗SS-A抗体におけるDID法と酵素免疫測定法との相関

表7. CHB(+) 検体のみのデータにおけるDID法と各試薬測定値の関係

No	DID法 (倍)	Bio-Rad	INOVA	Cosmic	TFB	Phadia	MESACUP	STACIA
		希釈 換算値	希釈 換算値	希釈 換算値	希釈 換算値	希釈 換算値	希釈 換算値	希釈 換算値
1	16	3050	10300	1550	466	7009.0	2120	701
2	16	7270		3140	1139.2	1580.5	8000	3124
3	32	3700	1080	900	338.2	765.8	1640	564
4	32	5620	2120	2520	840.2	1172.0	3560	2606
5	64	2650	1840	1710	595.4	597.1	1900	1100
6	64	7940	3230	8100	1279.7	1574.5	7400	6759
7	64	8080	870	8100	1317.3	7045.1	7400	8537
8	64	8800	4630	8500	2430	2224.2	13600	12400
9	64	34200	21300	22800	7728	18729.4	17400	14800
10	128	13800	5440	11400	3411	2526.2	17400	11600
11	256	27600		18200	5661	17866.2	23500	15500

データなし

DID法 前後2管対象 16倍相当値にて陽性

		Bio-Rad	INOVA	Cosmic	TFB	Phadia	MESACUP	STACIA
DID法 32倍 相当値	全倍敵対象	6419	3451	3930	1773	3190	6651	3258
	前後2管対象	6383	3124	3555	1578	3043	5792	3170
DID法 16倍 相当値	全倍敵対象	3210	1726	1965	887	1595	3326	1629
	前後2管対象	3192	1562	1728	789	1522	2896	1585

	Bio-Rad	INOVA	Cosmic	TFB	Phadia	MESACUP	STACIA
最適希釈倍数	200-1000	100-300	100-300	3-100	30-300	200-1000	3-300

表8. DID法での確認が必要な基準(案)

	Bio-Rad	INOVA	Cosmic	TFB	Phadia	MESACUP	STACIA
測定範囲	-	-	-	6.3-800 U/mL	0.5-240 U/mL	-	1-1200 U/mL
その他の判断基準	標準ctriが 100EU	強陽性 > 80 units	-	-	-	標準血清2 Index値100	-
DIDでの確認が 必要な基準(案)	100 EU	80 units	Index値 100	300 U/mL	240 U/mL	Index値 100	500 U/mL
備考(理由)	標準ctriの値 を採用	強陽性の 基準を採用	添付文書の 表記を参考	338.2 U/mL を捨つため	測定上限を採用	標準血清2の 値を採用	564 U/mL を捨つため



厚生労働科学研究費補助金 (成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業)  
分担研究報告書

当センターにおけるCHB症例の長期予後について

研究分担者 和栗 雅子 大阪府立母子保健総合医療センター 母性内科 副部長  
研究協力者 中西 功 大阪府立母子保健総合医療センター 母性内科 部長

研究要旨

抗 SS-A/Ro 抗体陽性例 170 分娩中、CHB を発症した 24 例 CHB 発症時期、胎児および生後の治療内容、児の予後、および分娩情報などについて調査・検討した。CHB の発見時期は 18 週～36 週で、6 例は発見後ステロイド治療施行された。2 例のみ予防投与として、12 週～ステロイド療法を開始されていたが少量であった。半数は死亡 (IUFD5 例、中期中絶 1 例、生後に死亡 6 例 (新生児死亡 4 例、2 歳時死亡 (拡張型心筋症) 1 例、15 歳時死亡 (心室細動) 1 例) した。生児 18 例の分娩週数は 25～39 週で、SGA ( $\leq -1.5SD$ ) は 3 例いた。生児 18 例のうち、産後ペースメーカー植え込みが必要となった症例 12 例 (63%) のうち 9 例は生存しており、最長フォロー年数は 27 年であった。胎児治療も受けず生後も内服のみで生存している例は 2 例おり、これらの差が起こる原因、胎児治療の要否、内容・投与量などについて、今後さらに検討する必要がある。

A. 研究目的

昨年度の本研究において、CHB 発症および予後増悪には  $52kDa \geq 100$  Index が強く関与していること、および CHB 発症予防にはプレドニゾロンの選択が望ましいと考えられたことなどを報告した。

今回、CHB 発症例の長期予後について詳細に調査・検討した。

B. 研究方法

1982～2010 年の間に大阪府立母子保健総合医療センターで分娩した妊婦のうち抗 SS-A/Ro 抗体陽性で妊娠帰結の明らかな 170 分娩中、CHB を発症した 24 例 CHB 発症時期、胎児治療内容・開始週数、生後の治療、発生したイベント、児の予後、フ

ォロー年数、および分娩情報 (分娩週数、生下時体重、SD、性別、Apgar スコア 1 分・5 分、胎児水腫の有無、生下時 HR) などについて調査した。

(倫理面への配慮)

本研究は既存検体、資料等のみを用いる研究である。「疫学研究に関する倫理指針」

(平成 14 年 6 月 17 日付、平成 19 年 8 月 16 日全部改正) によると、このような研究では、研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しないが、研究者等は当該研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開しなければならない。そこで本研究においては、大阪府立母子保健総合医療センター掲示

板等において、当該研究の実施について告知している。本研究により得られた成果は学会や論文に発表されるが、個人情報が開示されることはない。個人情報保護について担当医師、一部のコメディカルが検査結果の内容を確認する必要があるが、患者個人のプライバシーが外部に漏れることがないように厳重に取り扱う。検査結果を医学雑誌、学会などで発表する必要があるが、この場合も患者のプライバシーに関する情報が外部に漏れないよう管理し、個人情報を特定できないようにする。

### C. 研究結果

母体のSS-A抗体価と胎児・生後の治療と児の予後を表1に、CHB発症例の分娩情報を表2に示す。

1. CHB発症例のSS-A抗体価は8倍～256倍で児の予後とは関連は見られなかった。
2. CHBの発見時期は18週～36週で、発見後ステロイド治療を施行したのは6例であった。
3. 予防投与として、12週～プレドニゾン7.5mg、ベタメタゾン1mgを開始されていた例では、CHB発症後、前者はベタメタゾン2mgへ増量、後者はベタメタゾン4mgへ変更された。
4. CHB発症24例中12例(50%)は生存していたが、IUFD5例、中期中絶1例、6例は産後に死亡した。
5. 産後死亡した6例中4例は新生児死亡、1例は2歳時に拡張型心筋症で死亡、1例は15歳で心室細動で死亡した。
6. 生児18例の分娩週数は25～39週で、3例にSGA( $\leq -1.5SD$ )、5例に胎児水腫、5例に生下時HR $\leq 50$ を認めた。

7. 生児18例のうち、産後ペースメーカー植え込みが必要となった症例は12例で、9例は生存(うち3例は他院でフォロー)しており、最長フォロー年数は27年であった。
8. 内服のみで生存してしている例は2例おり、2例とも胎児治療も受けていなかった。

### D. 考察

抗SS-A/Ro抗体陽性女性の妊娠では、約1-2%の頻度でCHBが発生すると報告されているが<sup>1)</sup>、妊娠18週～24週の間、胎児徐脈で発見されるケースが多い<sup>2-3)</sup>。CHBは不可逆性であり、出生後ペースメーカーの適応となることが多く、また心筋炎や心筋症を合併し、死亡に至る例もある。

今回の調査結果ではSS-A抗体陽性例のうち14%にCHBの発症を認めたが、当センターには発症してから紹介された例が多いためと思われる。CHBが発見された時期は本調査結果でも18週～であるが、24週までに発見されたものは約半数であった。また、30週以降に発見されたものは1/4もいたが、1例を除き5例は生存しており、予後は悪くないと思われる。

またCHBの予防法についても、コルチコステロイド投与が有効とする報告<sup>4)</sup>やベタメタゾンが有効であるとの報告<sup>5)</sup>、ガンマグロブリン投与が有効であるとの報告<sup>6)</sup>があるが、無効という報告もあり確立されたものはない。

今回の調査対象は12週～予防投与されていた例は2例いたが、1例はベタメタゾン1mg、プレドニゾン7.5mgであり、CHBを発症したのは投与量が少なかったからではないかと考えられる。また、12週～ベタメタゾン1mg服用していた児の出生

体重は-2.6SD であり、ベタメタゾンを長期に使用したことによる影響と考えられる。発見後 19 週以降にステロイド治療を開始したのは 6 例であり、IUCD になった例、生後死亡した例、生存している例など様々であった。さらに、胎児治療せずに、IUCD になった例、ペースメーカーせずに生存している例などもみられた。個々の状態が異なるためであると思うが、その差が何故起こったのか、胎児治療の要否、内容・投与量について、さらに検討する必要がある、と考えられた。

#### E. 結論

CHB発症例の長期予後について調査・検討した。この結果および全体の検討結果を合わせ、今後の胎児治療の要否、内容（種類・治療量）について、さらに調査・検討を重ね、妊娠管理指針作成に繋げたい。

#### 参考文献

- 1) Brucato A et al. Risk of Congenital Complete Heart Block in Newborns of Mothers With Anti-Ro/SSA Antibodies Detected by Counterimmunoelectrophoresis. *Arthritis Rheum.* 2001; 44:1723-7
- 2) Buryon JP et al. Autoimmune associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence lupus registry. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 31:1658-66.
- 3) Hervier B et al. Clinical significance of anti-Ro/SS-A 52 kDa antibodies: a retrospective monocentric study. *Rheumatology.* 2009;

48: 964-7.

- 4) Buryon JP et al. Identification of mothers at risk for congenital heart block and other neonatal lupus syndromes in their children. Comparison of enzymelinked immunosorbent assay and immunoblot for measurement of anti-SS-A/Ro and anti-SS-B/La antibodies. *Arthritis Rheum.* 1993; 36:1263-73.
- 5) Hayashi T et al. Outcome of prenatally diagnosed isolated congenital complete atrioventricular block treated with transplacental betamethasone or ritodrine therapy. *Pediatr Cardiol.* 2009; 30: 35-40.
- 6) Kaaaja R et al. Congenital heart block: successful prophylactic treatment with intravenous gamma globulin and corticosteroid therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 165: 1333-4.

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表 本年度はなし
2. 学会発表 本年度はなし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

表1. 母体のSS-A抗体価と胎児・生後の治療と児の予後

No	SS-A抗体価 (x倍)	発見時期(w)	胎児治療	胎児治療詳細	生後の治療	イベント	児の予後	follow年数
1	64	21	なし				中期AA	
2	256	28	なし				IJFD	
3	32	23	なし				IJFD	
4	8	33	なし				IJFD	
5	64	18	B	19w~2mg			IJFD	
6	32	29	なし				IJFD	
7	128	27	なし <sup>1)</sup>				生後死亡(1d)	
8	128	26	なし		PM		生後死亡(37d)	
9	64	29	なし				生後死亡(不詳)	
10	8	21	なし			VT, 心室細動, 脳内出血, 心内膜炎可能性	生後死亡(6d)	
11	64	20	B	20w~2.5mg	PM	拡張型心臓病	生後死亡(2歳)	2
12	64	21	P	24w~30mg	PM(6歳)	VT, ASD, 肺動脈狭窄, VF	生後死亡(15歳)	15
13	64	35	なし		PM	17歳: 失神発作, VPC多発(VTの可能性あり)	生存(他院)	18
14	16	31	なし		PM(19日)	他院でPM	生存(他院)	0
15	128	21	P	23w~30mg	PM	ASD	生存(他院)	3
16	256	28	なし		他院でPM	欠格発作	生存(他院)	27
17	32	18	なし		PM	ILV(肺炎)	生存(他院)	27
18	16	31	なし		PM		生存(他院)	12
19	16	34	なし		内服のみ	心臓AVB, 心拍数, 17歳(他院), レニベース <sup>2)</sup>	生存(他院)	2
20	64	25	なし		内服	17歳(他院)のみ: ASD, TR, 肺動脈狭窄	生存(他院)	28
21	8	18	B	12w~1mg <sup>3)</sup>		1歳(他院)で心臓内服	1歳(他院)で心臓内服	10
22	8	21	B	26w~3mg	PM		生存(他院)	16
23	128	20	P	12w~17.5mg <sup>4)</sup>	PM		生存(他院)	1
24	32	23	B	24w~4mg	PM	ASD, 心臓拡張性心臓病, 脳動脈瘤, 片頭痛	生存(他院)	8

<sup>1)</sup> 27w時点で母SLEに対しプレドニゾン2.5mg/2d  
<sup>2)</sup> 19w~2mg, 24w~1mg, 28w~0.75mg  
<sup>3)</sup> 20w~B4mg  
 B: ベタメタゾン  
 P: プレドニゾン  
 PM: ベースメーカ

表2. CHB症例の分娩情報

No	分娩週数	生下時BW	SD	性別	Appar 1分	Appar 5分	胎児水腫	生下時HR
1	21	480		F			なし	
2	36	2360	-0.5	M	0	0		
3	23	280			0	0		
4	33	1740	-0.4	F	0	0		
5	28	1106	-0.3	F	0	0	なし	
6	29	1100	-0.8	F	0	0	あり	
7	27	1710	3.0	M	1	1	あり	
8	27	2480	-0.8	M	8	8		
9	25	1044	1.4	M			あり	
10	32	1692	-0.2	F	6	7	なし	90
11	35	1956	-1.2	M	8	8	なし	80
12	37	2192	-1.5	M	7	9	あり	70
13	38	2930	-0.2	F	7	9	なし	40
14	38	2724	-0.6	M	7	8	なし	
15	34	2404	0.6	M	3	4	なし	45
16	36	2680	0.2	F	6	8	なし	40
17	37	2718	-0.4	M	9	9	なし	70
18	38	2682	-0.3	M	8	8	なし	80
19	34	1978	-0.4	F	8	9	なし	50
20	38	3470	0.9	M	9	9	なし	90
21	36	2014	-2.6	F	7	9		
22	38	2938	-0.4	M	4	8	なし	
23	20	1180	-0.9	M	8	8	なし	40
24	37	2190	-1.6	F	7	8	あり	

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）

分担研究報告書

母体抗 SS-A 抗体陽性の胎児における房室伝導時間に関する研究

および QRS,QT 時間の検討

研究協力者 高橋 実穂 筑波大学医学医療系小児科 診療講師

研究協力者 加藤 愛章 筑波大学医学医療系小児科 病院講師

研究分担者 堀米 仁志 筑波大学医学医療系小児科 病院教授

研究要旨

抗 SSA/Ro・SSB/La 抗体陽性母体の胎児に発症する先天性完全房室ブロック(CCAVB)は、一般妊婦集団における発生率は極めて低いものの、生命にかかわる予後不良な疾患である。自己抗体陽性母体にステロイドを投与して CCAVB を予防する方法の効果について evidence はない。胎児期に I～II 度房室ブロックを診断して母体へステロイド投与を行うことで完全房室ブロックへの進行を予防できる可能性があるものの、その方法は未だ確立されていない。胎児心エコー法による房室伝導時間 (mechanical PR、mPR) は電氣的伝導時間のみを反映していないため、胎児心磁図法 (electrical PR、ePR) に比べて過大評価される傾向がある。また、心内膜線維弾性症を示す心内膜輝度の上昇や房室弁逆流などの心筋炎の所見は胎児早期心病変のリスクファクターであるとされる。従って PR 時間のみならず QRS 時間、QT 時間の検討も有用であると考えられる。本研究では電氣的評価である胎児心磁図法を用いて確立した正常胎児の ePR の標準値をもとに、自己抗体陽性母体の胎児 29 例を対象にして房室伝導時間を経時的に追跡した。QRS、QT および QTc 時間についても計測し正常胎児群と比較した。このうち 2 例はすでに初診時に CCAVB であった。残り 27 例で計 58 回の ePR を計測した結果、それらは正常胎児から得られた ePR の 95% 予測区間の範囲内であり、明らかな ePR の延長を認めた症例はなかった。27 例 58 回の QRS 時間を計測した結果、wide QRS 症例はなかった。27 例 38 回の QT および QTc 時間を計測した結果、明らかな QTc 延長を示した症例もなかった。

今後、さらに症例数を増やした検討が必要であるとともに、房室伝導時間以外のリスクファクターの検討も必要である。今回、抗 SSA 抗体陽性母体の胎児の中で I～II 度房室ブロックを呈した胎児は 1 例もなかったため、母体ステロイド投与を行った症例はなく、その効果を検討することはできなかった。

## A 研究目的

我々は平成 22 年度の難治性疾患克服研究事業「胎児・新生児障害の原因となる自己抗体陽性女性の妊娠管理指針の作成」研究報告書で、正常胎児の妊娠週数による房室伝導時間の変化と、自己抗体陽性母体の胎児における房室伝導時間について報告した。筑波大学附属病院で管理した合併症のない正常胎児の胎児心磁図法による房室伝導時間 (electrical PR、ePR) と在胎週数は有意な相関を認めた。胎児ドップラー心エコー法での房室伝導時間 (mechanical PR、mPR) は電気的な房室伝導時間のみを反映しないため、過大評価される傾向があり、胎児房室ブロックの早期診断において留意すべき点と考えられた。電気的な評価である胎児心磁図法による房室伝導時間の標準値をもとに自己抗体陽性母体の胎児の房室伝導時間の正確な経時的変化をみる必要がある。

また、房室伝導時間よりも房室弁逆流や心内膜輝度上昇が早期心病変のサインになりうるとする報告もある。房室伝導系以外の組織にも自己抗体の炎症が及ぶ報告がなされていることから考えると PR 時間以外に QRS 時間や QT 時間を検討することは有用であると考えられた。

本研究では昨年度に報告した正常胎児の標準値をもとに以下の事項を目的とした。

1) 抗 SSA/Ro・SSB/La 抗体陽性母体の胎児を対象として、胎児心磁図法を用いて房室伝導時間 (ePR) を経時的に計測し、I～II 度を含む房室ブロックの発生率を検討するとともに、母体へのステロイド投与の完全房室ブロック予防効果を検証する。

2) 抗 SSA/Ro・SSB/La 抗体陽性母体の胎児の QRS 時間、QT 時間を計測し、正常対照群と比較する。

## B 研究方法

- 1) 筑波大学附属病院で妊娠管理した合併症のない正常胎児 295 例 (妊娠 20～41 週) の PR 時間 (ePR,msec) を対照として使用した。
- 2) 昨年度より症例数を増やし、抗 SSA 抗体陽性母体の胎児 29 例 (妊娠 18～36 週) を対象とした。初診時にすでに完全房室ブロックであった 2 例を除く 27 例について計 58 回の PR 時間 (ePR) を計測し正常胎児のそれと比較した。
- 3) 胎児心磁図は日立ハイテクノロジー社製心磁計 MC-6400 を用い、母胎腹壁上から記録した。安定した連続 3 心拍以上の PQRST 波形での平均の ePR(msec)を測定した。
- 4) 同様に QRS、QT、QTc(Bazett 補正、msec)も測定した。

<倫理面への配慮>本研究は、厚生労働省・文部科学省の「臨床研究に関する倫理指針 (平成 20 年 7 月 31 日改正)」を遵守し、臨床倫理委員会の承認を得たうえで行われた。対象は、研究の目的と内容を十分に伝えた上で、研究への参加を表明した妊婦 (以下、被験者という) とした。本研究への参加は本人の自由意志によるものである、本研究に参加しないとしても、妊娠管理、胎児新生児管理において何ら不利益を被らないこと、また一度同意した場合でも何時でも研究への参加を撤回できること、その場合も何ら不利益を被ることがないこ

とを説明したうえで行った。

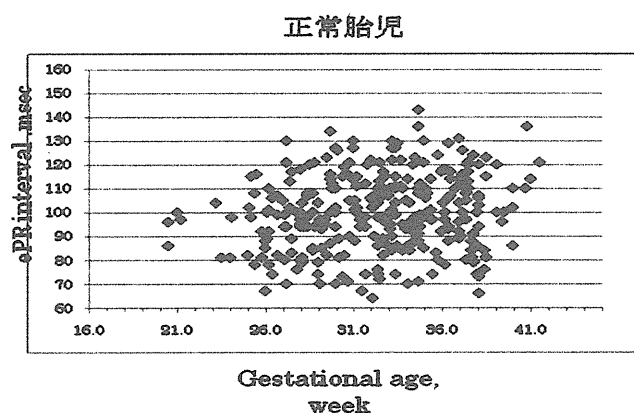
本研究で得られたデータは研究分担者の所属機関、筑波大学臨床医学系の医学系棟 605 号室で管理され、本研究の目的以外には使用されないものとした。また、研究成果として学術集会や学術雑誌へ公表する場合は個人を特定できない形で行うものとした。

### C 研究結果

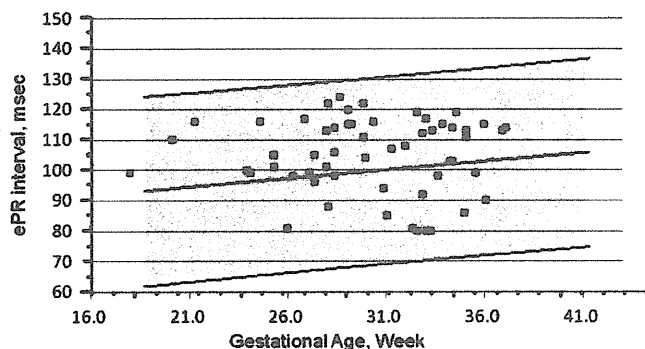
- 1) 胎児心磁図法で計測した正常胎児 295 例 (妊娠 20~41 週) の房室伝導時間 (ePR, msec) と妊娠週数との関係を図 1 に示した。ePR と在胎週数は有意な相関を認め ( $r=0.162$ ,  $P=0.0053$ )、近似式は  $ePR=80.74+0.6 \times \text{在胎週数}$  であった。
- 2) 完全房室ブロック 2 例をのぞく、抗 SSA 抗体陽性母体の胎児 27 例で計 58 回の ePR を測定した結果を図 2 に示した。正常胎児の ePR の 95% 予測区間を色分けした中にプロットして比較したが、明らかな ePR の延長が認められた症例はなかった。
- 3) 完全房室ブロック 2 例をのぞく、抗 SSA 抗体陽性母体の胎児 27 例で計 58 回の QRS 時間を測定した結果を図 3 に示した。抗 SSA 抗体陽性母体の胎児では  $QRS=48.7 \pm 8.2(\text{msec})$  であり、正常胎児群と比べて心室内伝導遅延を呈する症例はなかった。また抗 SSA 抗体陽性母体の胎児 27 例で計 38 回の QT および QTc 時間を測定した結果を図 4 に示した。抗 SSA 抗体陽性母体の胎児では  $QTc=381.3 \pm 40.7(\text{msec})$  であり、正常胎児群と比べて明らかな QT 延長の症

例はなかった。

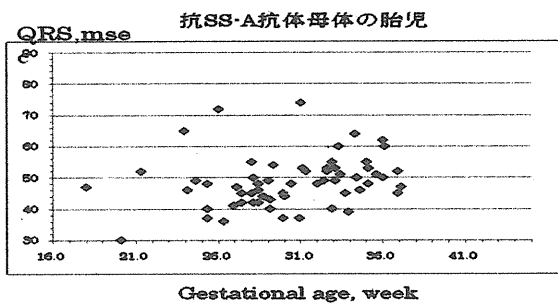
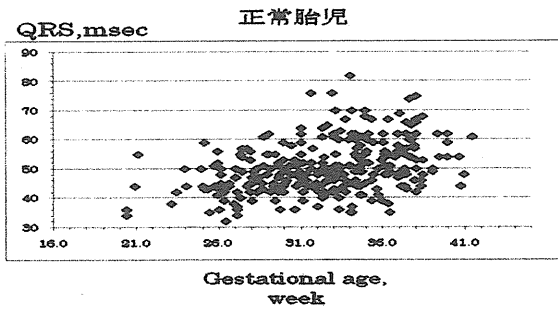
- 4) 完全房室ブロック 2 症例の QRS 時間はそれぞれ 52msec, 48msec、QTc はそれぞれ 293msec, 382msec であり、心室内伝導遅延や QT 延長は認められなかった。このうち接合部頻拍 (short run) を合併した 1 例を図 5 に示した。



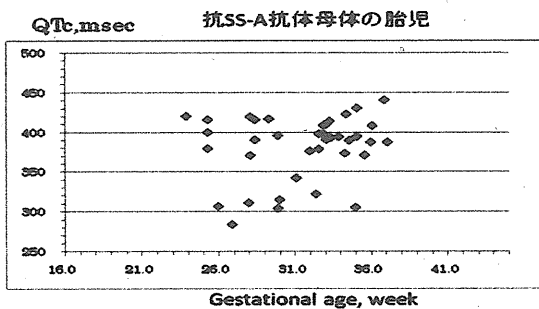
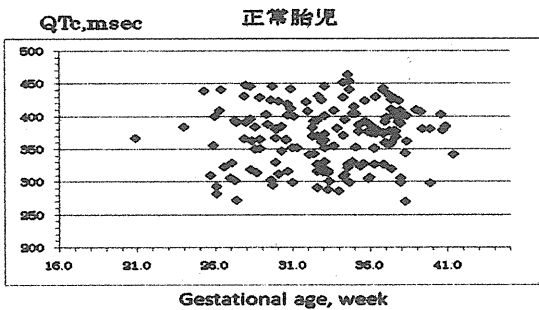
<図 1> 正常胎児の ePR と在胎週数は有意な相関が認められた。



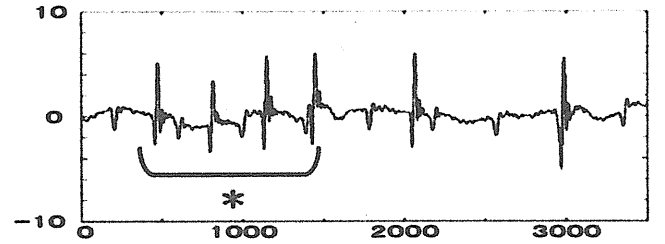
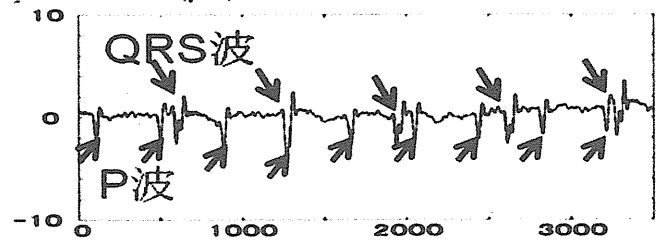
<図 2> 抗 SSA 抗体陽性母体の胎児の ePR は正常胎児の 95% 予測区間の範囲内であった。



<図3>正常胎児(上段)のQRS=50.2±8.7(msec)、抗SSA抗体陽性母体の胎児(下段)のQRS=48.7±8.2(msec)であり、明らかな心室内伝導遅延の症例は認められなかった。



<図4>正常胎児(上段)のQTc=370.3±45.4(msec)、抗SSA抗体陽性母体の胎児(下段)のQTc=381.3±40.7(msec)であり、QT延長症例はなかった。



<図5>初診時にすでに完全房室ブロックを呈した2例のうち1例の胎児心磁図を示す。上段に示すように心房拍数154/分、心室拍数85/分の完全房室ブロックでQRS=48msecであった。下段にはnarrow QRS頻拍(short run)がとらえられており、接合部頻拍の合併と診断した。

#### D 考察

自己抗体陽性母体の胎児房室ブロックを診断するためには胎児の房室伝導時間を正確に評価する必要がある。胎児ドップラー心エコー法での房室伝導時間(mechanical PR、mPR)は電気的な評価ではないため過大評価される可能性があり、I度房室ブロックの早期診断において留意すべき点である。またII度房室ブロックなどでPとQRS波形の関係が長い時間で観察・評価できるのは胎児心磁図法の有利な点である。本研究では昨年度よりも抗SSA抗体陽性母体の胎児症例数を増やして検討したが、明らかなPR時間の延長を呈した症例は1例も認められなかった。CCAVBの発症が抗SSA抗体陽性母体の2~5%程度であることを考



えると、母体ステロイド投与の有用性を検討するためには、さらに多くの母集団が必要であると考えられた。心拍変動により PR 時間は一定ではなく、日内変動などもある。胎児期に一過性の PR 時間の延長があっても自然に戻る症例もある。完全房室ブロックの前段階として必ずしも I～II 度房室ブロックをとらえることができない症例もある。従って胎児完全房室ブロックの予防としての母体ステロイド投与の適応判断は胎児 PR 時間のみの評価では限界があるとも考えられる。

自己抗体陰性の心奇形のない完全房室ブロックの長期追跡では発症年齢やペースメーカーの有無にかかわらず、死亡例や拡張型心筋症(DCM)の発症例は認められなかった (European Heart Journal 2012)。このことは自己抗体陽性であること自体が DCM 発症のリスクの 1 つであり、房室伝導系以外の組織にも自己抗体の炎症が及ぶことが原因であることを示唆している。

また、完全房室ブロックへ進行した場合は不可逆的であり母体ステロイド治療の適応とならない。しかし脚ブロックや QT 延長の有無、合併する不整脈の診断をすることは、完全房室ブロック症例でも心筋炎の治療としての母体ステロイド投与の適応の可能性を残す。

PR 時間以外に QRS 時間や QT 時間の検討が有用であると考えられる。ただし、これらの測定は電氣的評価でしかできず、QT に関しては T 波の検出率に左右される。本研究では QRS 時間や QT 延長の症例は認められなかった。完全房室ブロック 2 症例でも QRS 時間、QTc 時間は正常胎児と比べて明らかな延長は認められなかった。

## E 結論

胎児心磁図を用いた正常胎児の房室伝導時間(ePR)の標準値をもとに、自己抗体陽性母体の胎児症例の ePR を検討した。今回の研究では房室ブロックを合併した症例は認められなかった。また QRS 時間、QTc 時間も異常値は認められなかった。症例数が少ないが、PR 時間のみの検討では限界があり、心筋炎としての電氣的変化として QRS 時間、QT 時間の検討も有用である可能性がある。

## F 健康危険情報

特記すべき事項なし。

## G 研究発表

### 原著論文

- 1) Kato Y, Horigome H, Takahashi-Igari M, Sumitomo N, Aonuma K: Tachycardia associated with twin atrioventricular nodes in an infant with heterotaxy and interruption of inferior vena cava. PACE .(in press, 2012)
- 2) Kato Y, Takahashi-Igari M, Inaba T, Sumazaki R, Horigome H: Comparison of PR intervals determined by fetal magnetocardiography and pulsed Doppler echocardiography. Fetal Diagn and Ther.(in press, 2011)
- 3) Miyoshi T, Maeno Y, Sago H, Inamura N, Yasukohchi S, Kawataki M, Horigome H, Yoda H, Taketazu M,

- Shozu M, Nii M, Kato H, Hayashi S, Hagiwara A, Omoto A, Shimizu W, Shiraishi I, Sakaguchi H, Nishimura K, Ueda K, Katsuragi S, Ikeda T: Evaluation of transplacental treatment for fetal congenital bradyarrhythmia. *Circ J*. 2012 ;76 (2):469-476.
- 4) Yoshinaga M, Kato Y, Nomura Y, Hazeki D, Yasuda T, Takahashi K, Higaki T, Tanaka Y, Wada A, Horigome H, Takahashi H, Ueno K, Suzuki H, Nagashima M : The QT Intervals in Infancy and Time for Infantile ECG Screening for Long QT Syndrome. *J Arrhythmia*. 2011 ; 27:193-201.
- 5) Horigome H, Katayama Y, Yoshinaga M, Kato Y, Takahashi H, Sumazaki R : Significant associations among hemostatic parameters, adipokines, and components of the metabolic syndrome in Japanese preschool children. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2011 (ePUB).
- 6) Imai T, Horigome H, Shiono J, Hiramatsu Y. : Isolated giant ascending aortic aneurysm in a child: a novel mutation of the ACTA2 gene. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 ; 40(4) : e156-157.
- 7) Miyata D, Fukushima T, Matsunaga M, Saito N, Kato Y, Takahashi-Igari M, Horigome H, Sumazaki R, Yamaki S, Matsui A : Fatal pulmonary veno-occlusive disease after chemotherapy for Burkitt's lymphoma. *Pediatr Int*. 2011;53(3): 403-405.
- 8) Horigome H, Ishikawa Y, Shiono J, Iwamoto M, Sumitomo N, Yoshinaga M : Detection of extra components of T wave by independent component analysis in congenital long-QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011 ; 4(4) :456-464
- 9) Kato Y, Horigome H, Takahashi-Igari M, Aonuma K. Focal atrial tachycardia originating from inside the inferior vena cava late after surgical repair of congenital heart defects. *Pediatr Cardiol*. 2011; 32(6): 846-848.

著書・総説

- 1) 堀米仁志: 注目の Topics 血栓症 小児循環器疾患における血栓症. *Fetal & Neonatal Medicine* 2011;3(3):129-134

学会発表

- 1) 高橋実穂、堀米仁志、加藤愛章、林立申、中村昭宏、金井 雄、西村 一、宮園弥生、小倉 剛、小島真奈、濱田洋実 : 胎児期外収縮の管理と予後. 第 18 回日本胎児心臓病学会. 2 月 17-18 日、2012 年 (つくば)
- 2) 加藤愛章、高橋実穂、林立申、中村昭宏、堀米仁志 : 胎児心磁図を用いた母体抗 SS-A 抗体陽性の胎児における PR interval の経時的評価. 第 18 回日本

- 胎児心臓病学会. 2月, 2012年(つくば)
- 3) 今井綾子、林 立申、竹内秀輔、中村昭宏、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志 : 肺動脈性肺高血圧の2小児例に対するアンブリセントンの使用経験. 第18回日本小児肺循環研究会. 2月, 2012年(東京)
  - 4) 加藤愛章、堀米仁志 : 1本の房室副伝導路により反方向性と正方向性のいずれの房室回帰性頻拍が出現した16歳男児例. 第16回日本小児心電図学会. 11月, 2011年(愛知)
  - 5) 中村昭宏、堀米仁志、加藤愛章、林 立申、高橋実穂、須磨崎 亮 : 興味深いMRI 所見を呈した心尖部肥大型心筋症の女児例. 第20回日本小児心筋疾患学会. 11月, 2011年(東京)
  - 6) 林 立申、堀米仁志、加藤愛章、高橋実穂 : 薬剤性 QT 延長症候群が疑われ、torsade de points・心室細動を繰り返した無脾症の1例. 第16回日本小児心電図学会. 11月, 2011年(愛知)
  - 7) 加藤愛章、堀米仁志、高橋実穂、小澤綾佳、塩野淳子、武田紹、竹中聡、稲井慶、岩本眞理、鈴木博、竹田津未生、吉永正夫 : 胎児 QT 延長症候群の臨床像. 第17回日本胎児心臓病学会. 2月18-19日, 2011年(旭川)
  - 8) 高橋実穂 : 教育セミナー2 胎児心エコー : 不整脈診断. 第17回日本胎児心臓病学会. 2月18-19日, 2011年(旭川)
  - 9) Yoshiaki Kato, Miho Takahashi-Igari, Hitoshi Horigome : Comparison of PR Intervals Determined by Fetal MCG and Pulsed Doppler Echocardiography. Heart Rhythm 2011, The 32th Annual Scientific Sessions. May, 2011(San Francisco, CA)
  - 10) 稲田恵美、林 立申、加藤愛章、高橋実穂、西村 一、片山暢子、長谷川 誠、堀米仁志、須磨崎 亮 : 自動体外式除細動器(AED)が使用された院外心肺停止の3小児例. 第97回小児科学会茨城地方会. 2月, 2011年(つくば)
  - 11) 堀米仁志、竹田津未生、鈴木 博、田中靖彦、住友直方 : 胎児・新生児期に発症する先天性 QT 延長症候群の診断と管理. 第47回日本周産期・新生児医学会. 7月, 2011年(札幌)
  - 12) 林 立申、堀米仁志、福島絃子、加藤愛章、高橋実穂、平松祐司、金本眞也、塩野淳子、鈴木 浩、吉村幸治、森崎裕子 : 小児期から大動脈拡張を伴う Marfan 症候群類似疾患 遺伝子検索の意義を含めて. 第47回日本小児循環器学会. 7月, 2011年(福岡)
  - 13) 吉永正夫、牛ノ濱大也、佐藤誠一、田内宣生、堀米仁志、長嶋正寛、住友直方、野村裕一、清水 渉、高橋秀人 : 1ヶ月健診時における乳児期 QT 延長症候群の心電図スクリーニングに関する研究. 第47回日本小児循環器学会. 7月, 2011年(福岡)
  - 14) 徳永千穂、平松祐司、阿部正一、金本眞也、高橋実穂、堀米仁志、榊原 謙 : 「不整脈に対する治療法の選択 : 薬物療法と非薬物療法」乳幼児先天性心疾患に合併した頻脈性不整脈および洞性頻脈に対する超短時間作用性 $\beta$ 遮断薬 : 塩酸ランジオロールの効果. 第47回日本小児循環器学会. 7月, 2011年

- (福岡)
- 15) 加藤愛章、高橋実穂、今川和生、塩野淳子、堀米仁志：「不整脈に対する治療法の選択：薬物療法と非薬物療法」失神の鑑別診断におけるカテコラミン誘発性多形性心室頻拍の重要性 高周波カテーテルアブレーション適応の是非を含めて. 第 47 回日本小児循環器学会. 7 月、2011 年 (福岡)
  - 16) 堀米仁志、加藤愛章、小澤綾佳、竹中聡、竹田津未生、鈴木 博、田中靖彦、岩本眞理、住友直方、吉永正夫、胎児・新生児期に発症する難治性遺伝性不整脈の実態調査診断・治療ガイドライン作成に関する研究班：「不整脈に対する治療法の選択：薬物療法と非薬物療法」胎児期から 2:1 房室ブロックを伴う先天性 QT 延長症候群の臨床像. 第 47 回日本小児循環器学会. 7 月、2011 年 (福岡)
  - 17) 堀米仁志、加藤愛章、高橋実穂、細野剛良、明野 遙、緒方邦臣、神鳥明彦、Cuneo Bettina F、Wakai Ronald T：胎児心画像診断の進歩 出生前診断における胎児心磁図の応用範囲と今後の展望. 第 47 回日本小児循環器学会. 7 月、2011 年 (福岡)
  - 18) 小島真奈、濱田洋実、大原玲奈、豊田真紀、竹島絹子、八木洋也、安部加奈子、小倉 剛、吉川裕之、堀米仁志：心磁計測を用いた胎児診断の有用性. 第 63 回日本産科婦人科学会. 2 月、2011 年 (大阪)
  - 19) 今川和生、堀米仁志、加藤愛章、高橋実穂、川村美朋子、堀江 稔、須磨崎亮：家系内集積を伴ったカテコラミン誘発性多形性心室頻拍. 第 114 回日本小児科学会. 8 月、2011 年 (東京)
  - 20) 堀米仁志：Ebstein・TA. 第 45 回神奈川県胎児エコー研究会アドバンス講座. 10 月、2011 年 (神奈川)
  - 21) 堀米仁志：徐脈性不整脈. 第 45 回神奈川県胎児エコー研究会アドバンス講座. 10 月、2011 年 (神奈川)
  - 22) 石川康宏、堀畑 聡、堀米仁志、戸田浩、章 忠：第 3 世代の Wavelet と独立成分分析による心電図・心磁図の解析. 第 21 回体表心臓微小電位研究会. 2 月、2011 年 (埼玉)