

図1 解析対象例の抽出

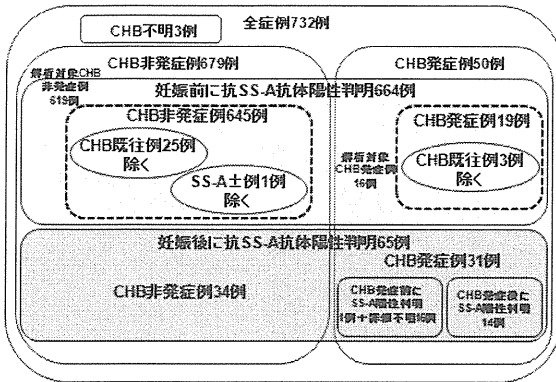


表1 CHB発症例とCHB非発症例の背景要因の比較 (母体の出産時年齢、出産歴、診断の状況、臨床症状)

	CHB非発症例(N=645)	CHB発症例(N=19)	P値
出産時年齢			
Mean (SD)	35.83 (4.66)	31.98 (4.36)	0.972
NLE	1 (0.15%)	21 (108%)	1.000
出産歴	4 (0.62%)	298 (1517%)	1.000
膠原病の診断	14 (2.17%)	508 (2611%)	0.918
SS	7 (1.08%)	298 (1517%)	0.985
SLE	4 (0.62%)	259 (1317%)	0.984
MCTD	1 (0.15%)	37 (193%)	1.000
RA	1 (0.15%)	23 (117%)	1.000
APS	0 (0%)	28 (145%)	0.800
臨床症状			
関節症状	14 (2.17%)	493 (2538%)	0.907
ドライアイ	4 (0.62%)	128 (664%)	0.955
ドライマウス	4 (0.62%)	128 (664%)	0.975
乾燥	6 (0.92%)	174 (891%)	0.988
眼炎	1 (0.15%)	16 (82%)	0.911
レイノー	1 (0.15%)	84 (436%)	0.930
発熱	4 (0.62%)	127 (664%)	0.731
関節痛	4 (0.62%)	259 (1317%)	1.000
肺病変	0 (0%)	4 (19%)	1.000
間質性腎炎	0 (0%)	13 (66%)	1.000
間質性肺炎	0 (0%)	13 (66%)	1.000
前庭性耳炎	0 (0%)	1 (0.5%)	1.000
血管炎	0 (0%)	5 (26%)	1.000
血液症	4 (0.62%)	157 (812%)	1.000
妊娠経過	4 (0.62%)	157 (812%)	1.000

*連続変数についてはStudent's t検定、2値変数についてはFisherの正確検定の両側P値、Pearsonのカイ二乗検定の両側P値。

表2 CHB発症例とCHB非発症例の背景要因の比較 (治療内容、抗SS-A抗体価)

	CHB発症例(N=19)	CHB非発症例(N=619)	P値
妊娠前のステロイド	13 (68.4%)	333 (53.8%)	0.369
妊娠前の免疫抑制剤	1 (5.3%)	64 (10.3%)	0.500
妊娠後のステロイド	12 (63.2%)	565 (91.3%)	0.328
妊娠後の免疫抑制剤	0 (0%)	11 (1.8%)	1.000
妊娠後の抗血小板薬・抗凝固薬	2 (10.5%)	162 (26.2%)	0.289
妊娠後の血漿交換	1 (5.3%)	11 (1.8%)	0.915
妊娠判明前からのステロイド投与	9 (47.4%)	316 (51.1%)	0.505
妊娠判明前からのPSL換算10mg/日以上投与	1 (5.3%)	157 (25.4%)	0.059
妊娠後のステロイド投与に関して、妊娠16週以前に開始	10 (52.6%)	355 (57.3%)	0.888
妊娠16週以前にPSL換算10mg/日以上投与	2 (10.5%)	210 (33.9%)	0.026
抗SS-A抗体高力価	6 (31.6%)	108 (17.4%)	0.094

*連続変数についてはStudent's t検定、2値変数についてはFisherの正確検定の両側P値、Pearsonのカイ二乗検定の両側P値。

表3 単変量解析(母体の出産時年齢、出産歴、診断の状況、臨床症状)

	オッズ比の推定値	95%信頼区間	P値
出産時年齢	0.929	0.833, 1.030	0.285
NLE	2.077	0.295, 16.626	0.491
出産歴	0.948	0.340, 2.642	0.919
膠原病の診断	1.030	0.349, 3.275	0.978
SS	1.245	0.458, 3.583	0.668
SLE	0.632	0.217, 1.840	0.400
MCTD	1.049	0.135, 8.157	0.964
RA	1.728	0.219, 13.645	0.604
APS	—	—	—
臨床症状			
関節症状	1.996	0.446, 8.927	0.385
ドライアイ	1.304	0.414, 4.112	0.660
ドライマウス	1.317	0.418, 4.154	0.638
乾燥	1.534	0.549, 4.285	0.414
眼炎	2.512	0.315, 20.156	0.386
レイノー	0.428	0.065, 3.267	0.410
発熱	2.324	0.829, 6.516	0.109
関節痛	0.915	0.315, 2.677	0.875
肺病変	—	—	—
間質性腎炎	—	—	—
間質性肺炎	—	—	—
前庭性耳炎	—	—	—
血管炎	—	—	—
血液症	—	—	—
妊娠経過	0.981	0.512, 3.025	0.974

表4 単変量解析(治療内容、抗SS-A抗体価)

	オッズ比の推定値	95%信頼区間	P値
妊娠前のステロイド	3.657	1.032, 12.981	0.045
妊娠前の免疫抑制剤	0.673	0.074, 4.406	0.683
妊娠後のステロイド	2.033	0.648, 6.372	0.224
妊娠後の免疫抑制剤	—	—	—
妊娠後の抗血小板薬・抗凝固薬	0.364	0.080, 1.660	0.192
妊娠後の血漿交換	3.063	0.368, 26.521	0.301
妊娠判明前からのステロイド投与投与	1.209	0.445, 3.287	0.710
妊娠判明前からのPSL換算10mg/日以上投与	0.127	0.016, 1.030	0.053
妊娠後のステロイド投与に関して、妊娠16週以前に開始	1.230	0.442, 3.427	0.692
妊娠16週以前にPSL換算10mg/日以上投与	0.165	0.035, 0.791	0.024
抗SS-A抗体高力価	2.755	0.981, 7.744	0.055

表5 多変量解析(説明変数:母体の出産時年齢、出産歴、膠原病の診断、臨床症状、妊娠判明前からのステロイド投与、抗SS-A抗体価) (N=588)

	オッズ比の推定値	95%信頼区間	P値
出産時年齢	0.916	0.809, 1.036	0.164
出産歴	1.080	0.374, 3.124	0.867
膠原病の診断	0.675	0.125, 3.637	0.647
臨床症状	1.140	0.218, 5.947	0.877
妊娠前のステロイド	4.173	1.066, 16.345	0.040
抗SS-A抗体高力価	3.418	1.164, 10.035	0.025

表6 多変量解析(説明変数:母体の出産時年齢、出産歴、膠原病の診断、臨床症状、妊娠判明前からのステロイド継続投与、抗SS-A抗体価)(N=588)

	オッズ比の推定値	95%信頼区間	P値
出産時年齢	0.917	0.811, 1.036	0.164
出産歴	1.068	0.374, 3.055	0.902
膠原病の診断	1.074	0.201, 5.746	0.934
臨床症状	1.618	0.322, 7.136	0.559
妊娠判明前からのステロイド継続投与	1.014	0.351, 2.925	0.980
抗SS-A抗体高力価	2.790	0.971, 8.016	0.057

表7 多変量解析(説明変数:母体の出産時年齢、出産歴、妊娠判明後妊娠16週以前にPSL換算10mg/日以上投与、抗SS-A抗体価)(N=347)

	オッズ比の推定値	95%信頼区間	P値
出産時年齢	0.853	0.716, 1.017	0.077
出産歴	1.475	0.356, 6.110	0.592
妊娠16週以前にPSL換算10mg/日以上投与	0.140	0.028, 0.698	0.016
抗SS-A抗体高力価	4.652	1.163, 18.613	0.030

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

抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠に関する管理指針(案)の作成

研究分担者

和氣 徳夫 九州大学環境発達医学研究センター
研究推進部門ゲノム疫学分野 特任教授

研究協力者

福嶋恒太郎 九州大学病院 総合周産期母子医療センター 講師
藤田 恭之 同 助教
湯元 康夫 同 助教
穴見 愛 九州大学病院 産科婦人科 特任助教

研究要旨：抗 SS-A 抗体陽性妊婦は年間 1 万例と推測されるが、その児に心ブロック (CHB) が発症する確率は 1%と稀で、単施設での経験に基づく研究は不可能であり、臨床現場から診療指針の作成が望まれてきた。本研究は、児に不可逆的な障害を残す可能性の高い抗 SS-A 抗体による新生児ループス(特に心ブロック)を対象とし、経験の多い施設の内科医、産科医、小児科医が共同で研究し、母体ならびに胎児の管理に関する指針を導き出すことを目的としている。

集積した症例をもとに、抗 SS-A 抗体抗体価 (DID 法、ELISA 法) と CHB 発症における ROC 曲線を用いたカットオフ値設定の可否について、母体へのステロイド投与と CHB 発症について、後方視的に産科的検討を行い、①母体の抗 SS-A 抗体価高値は CHB 発症リスクであること、②妊娠中に何らかのステロイドを投与されていた妊婦では CHB 発症が低い、という結果を得ることができた。今年度はその検討結果を臨床に還元できるよう、抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠に関する管理指針(案)としてガイドライン形式にまとめた。Clinical Question とそれぞれに回答を示す形式で記載し、解説には研究班での検討事項や、関連する国内外からの研究報告等を多く盛り込むように留意した。

A. 研究目的

これまでの後方視的検討より、抗 SS-A 抗体抗体価(DID 法、ELISA 法)と CHB 発症におけるカットオフ値設定について、DID 法での抗体価に関しては 32 倍にカットオフ値が設定でき、ELISA 法に関しては、118U/ml 以上でカットオフ値の設定の可能性を示唆する結果(MBL 社、TFB 社のキットを使用したデータ)が得られた。また母体へのステロイド投与と CHB 発症に関しては、ステロイド投与が行われていた妊婦では CHB 発症が低い(オッズ比 0.02)結果が得られた。

上記検討結果をもとに抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠中の管理(診断・治療)の指針を作成することが本研究の最終的な目的である。

B. 研究方法

班会議での検討内容を臨床に還元できるようガイドライン形式にまとめた。Clinical Question とそれに対する Answer を設定し、解説には研究班からの成果や、検討した海外の研究報告等を多く盛り込むように留意した。

なお、本研究は、九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会の承認(承認番号 21-71)を得て行った。

C. 研究結果

「抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠に関する管理指針(案)」の作成を行った。(別紙参照)

D. 考察

「抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠に関する管理指針(案)」において、膠原病専門の内科医の有無、胎児エコーを産科医、小児科医のいずれが担当するかなど各施設により診療状況が異なるため、統一した方針をとることは容易ではない。また確立されたエビデンスが存在するものも少ない。エキスパートオピニオンのレベルのものも含め、現状最善と思われる指針を提案した。

E. 結論

「妊娠中あるいは妊娠を希望している、妊娠の可能性のある抗 SS-A 抗体陽性女性」の診療について、主に自施設では診療が難しい施設(1-2.5 次施設)の医師への一般的な情報提供として、3 次施設に対しては「標準化」を意識するための情報提供を主眼におき、本案をもとに、班全体で討議を重ねてガイドライン形式で管理指針案を作成するに至った。

この管理指針が機能するためには、内科医・小児科医・産科医の連携が重要となる。膠原病などの診断・治療を通じて抗 SS-A 抗体陽性が妊娠前より判明している場合には、主治医である内科医は妊娠中も当該女性の自己免疫疾患が悪化しないよう適切な治療を継続するとともに、産科医は NLE(CHB) のリスクを認識の上で妊娠管理を行い、CHB の発症が疑われるような状態になった場合には専門の産科医、小児科医がいる施設へ速やかに紹介する必要がある。一方、CHB の発

症を契機に母体の抗 SS-A 抗体陽性が判明する場合も少なくなく、そのため、産科医は自己免疫疾患などの症状を有しない女性においても CHB の発症が疑われるような所見を認めた場合には、専門の産科医(もしくは小児科医)、内科医がいる施設へ速やかに紹介する必要がある。さらに、現時点においては CHB の予防方法および治療方法は確立していないが、予後を改善できる可能性がある保存的治療の選択も踏まえ、専門の産科医、小児科医、内科医が児の出生前より緊密に連携をとり、CHB 児の出生後より適切な治療を行うことができる態勢を整えておくことが重要である。また、この抗 SS-A 抗体陽性妊婦の胎児心拍のスクリーニングを産科医と小児循環器の専門医のいずれかが行うか、それぞれの地域にその専門医のいる施設が存在するのも検討されなければならない。

今回作成した管理指針は、上記の課題や今後の国内外からの報告を踏まえ改定を重ねて更新していく必要がある。また予防方法や治療方法の確立のためには、抗 SS-A 抗体陽性妊婦に対するステロイド投与の前向き試験が行われることが望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 誌上発表

1) 原著

Anami A, Fukushima K, Takasaki Y, Sumida T, Waguri M, Wake N, Murashima A : The predictive value of anti-SS-A antibodies titration in pregnant women with fetal congenital heart block.

Mod Rheumatol. 2012 Jul 4. [Epub ahead of print]

2. 学会発表等
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠に関するガイドライン（案）

CQ1 抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠における児のリスクと、ハイリスク例は？

- 出生児の約 1～5%に新生児ループス(NLE)発症が発症し、かつ心ブロック(CHB)発症のハイリスクと認識する。
- 前子 NLE/CHB 発症は、次回妊娠で反復するリスクが高いことを認識する。
- 母体の抗 SS-A 抗体高値は児 CHB 発症リスクと認識し、妊娠前もしくは妊娠初期の抗体価によってリスクを評価する。

- 抗 SS-A 抗体は SLE やシェーグレン症候群で高率に認められる自己抗体である。抗 SS-A 抗体陽性妊婦は年間 1 万例で、そのような女性から出生する児における NLE の発症率は約 10%、そのうち CHB は約 1%(約 100 例)と推定されている (Jaeggi ら 2002)
- NLE は抗 SS-A 抗体の経胎盤的移行によって発症するため、新生児は原則として抗 SS-A 抗体が陽性である。皮膚病変、不整脈以外にも肝、血液などに病変を認めるが、心外病変はいずれも一過性であり、移行抗体が消失する生後 6 か月までに自然消失する (Boh ら 2004)。
- CHB による死亡率は 14～34%と高く、CHB 児の 60%以上でペースメーカーを必要とするなど、NLE の症状の中で最も予後に与える影響が大きい。心病変の代表は先天性房室ブロックであるが、それ以外に不整脈、心筋炎、心内膜繊維弾性症などの異常を認めることがある。
- NLE を発症した児の次子の約 25%が NLE を発症し、なかでも、CHB 児を出産した女性が再度 CHB 児を出産する確率は 10.5%であり (Cimaz ら 2003)、母体の抗 SS-A 抗体の検査が行われていない場合には、その有無を確認し、陽性であった場合には、膠原病の有無について診断し、次回妊娠時の情報として提供する必要がある。
- これまでに報告された児 CHB 発症の危険因子としては、前子 CHB 発症 (17%) (Julkunen ら 2001) がある。抗 SS-A 抗体はその認識する抗原により、52kD の抗原を認識するものと 60kD の抗原を認識するものとに分けられ、この 52kD の抗原を認識するものと抗 SS-B 抗体を持つ場合、リスクが高くなるとされている (Buyon ら 2003)が、現在のところコンセンサスは得られていない。
- 抗体値の測定法についても留意する必要がある。ELISA 法 (酵素抗体法 (enzyme linked immunosorbent assay)) に関しては 118U/ml 以上で罹患率が高くなる (MBL 社、TFB 社のキットを使用したデータ) という報告 (自己抗体陽性女性の妊娠管理指針の策定及び新生児ループスの発症リスクの軽減に関する研究、平成 23 年度報告書) があるが、本邦でのデータが不足しているのが現状である。ELISA

法に関しては、使用しているキットの種類によって施設間で抗体値が大きく異なる可能性もあることに注意する。DID 法（二重免疫拡散法(double immune diffusion)）では抗体価 32 倍以上の症例では罹病率は 27 倍で、この値をカットオフとすると、感度 96%、特異度 53%で CHB 発症例を抽出可能であるという報告がある (Anami ら 2012)。DID 法は比較的施設間差が少ない可能性があるが、こちらも高値の場合にはその解釈について適宜専門医に相談することが望ましい

CQ2 抗 SS-A 抗体陽性女性が妊娠した、あるいは妊娠を希望している場合の対応は？

- 抗 SS-A 抗体陽性女性で、事前に膠原病の診断がついている場合には、妊娠前からカウンセリングが行われ、妊娠許可条件などを確認しながら、妊娠を図ること、そうでない場合には避妊指導が行われていることが望ましい。
 - 膠原病の診断、病勢の評価を行う、あるいは行われていることを確認し、ハイリスク症例では産婦人科、内科(膠原病内科)、小児科が共診可能な施設で、あるいは密接に連携して管理を行う。
 - 母体の内科的管理（薬物治療）は原則として非妊娠時と同様の基準で行う。
 - 産科的管理については、標準的な妊婦健診に加えて、流産・早産、胎児発育不全、妊娠高血圧症候群など膠原病に伴う合併症に注意するとともに、特に妊娠 18 週～24 週時には児の不整脈の発症に注意する。
- SLE、SS 等膠原病をはじめとする自己免疫疾患合併妊娠の治療法には、主に副腎皮質ステロイド、アスピリンなどがある。もっとも一般的に使用される副腎皮質ステロイドのうちプレドニゾロンは胎盤に存在する 11 β hydroxysteroid dehydrogenase により不活性型に変化されやすく、胎児に対する影響が少ないとされる。治療量に関しては、母体疾患の治療目的で投与された副腎ステロイドの胎児への影響について検討した報告では、プレドニゾロンで 30 mg/日以下、ベタメタゾンで 0.7 mg/日以下の投与量であれば、胎児形態異常、発育不全、副腎機能障害が認められなかった (2004 中村ら)。このことから、妊娠中に母体疾患の治療ないしコントロールを目的としてステロイドを使用する場合、プレドニゾロンで 30 mg/日までの量であれば、児に対する安全性に関しては問題にしないでよいと考えられ、少なくとも妊娠を理由に母体へのステロイドの投与を中止もしくは減量することは適切ではなく、妊娠後も母体にとって必要な治療がきちんと継続されることが重要である。他の治療を要する場合には個々の症例について詳細に多方面から専門的な検討がおこなわれることが望ましい。
- ステロイドのみならず、個々の薬剤の詳細な情報や、相談は厚生労働省事業、妊娠と薬相談センター (<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/>) 等に紹介されているので、

必要に応じて活用する。

- 胎児に CHB が現れる時期は主に妊娠 18 週から 24 週の間とされ、特にリスクが高い症例ではこの時期に胎児超音波検査を繰り返し行い、CHB の早期発見に努めることが必要である。海外では NLE を出産するリスクの高い妊婦においては毎週、胎児エコーを行う管理指針が提案されている (Buyon ら 2003)。わが国での診療現場の状況を考慮すると、妊娠 18 週～24 週において 2 週間毎の胎児エコーを行いフォローアップすることが望ましいと考える。ただし超音波断層法については医師にも負担が大きい点は課題である。
- プロトコールの提示：海外(Buyon ら)のチャートの引用（もしくは研究班独自のフローチャートを作るか？）

CQ3 妊娠中の CHB の発症の予防や、CHB が発症した場合の対応は？

- 母体の管理を適切に行うことで、児 CHB 発症のリスクを低下させうる可能性がある。
 - 経母体的なステロイド投与により CHB 発症を予防する方法が提案されているが、課題も多く、現時点で確立された予防方法はないと認識する。
 - CHB 発症例への胎児治療としては、経母体的な胎盤通過性のあるステロイド投与等が試みられているが、確立された治療法ではなく専門的に対応可能な施設で慎重に行う
- NLE 発症の予防としては、ステロイド投与、二重膜濾過法による血漿交換療法、抗血小板薬や抗凝固剤の投与などが行われている。二重膜濾過法は母児に対する安全性については問題ないと考えられるが、その有効性には議論の余地があり、費用対効果の面からも行われなくなっている。近年、NLE を発症するリスクのある妊婦の管理指針が提案されている (PRIDE study) これは胎児に CHB が出現する時期が妊娠 18 週から 24 週の間であることから、胎児エコーによる PR (P 波-R 波) 間隔の測定を妊娠中に定期的に行うことによって、可逆的な段階とされる I、II 度房室ブロックで早期に発見し、PR 間隔が延長している症例に対しては経胎盤的ステロイド(デキサメタゾン)投与によって治療し、CHB への進行の抑制を試みるという方法である。しかし経胎盤的ステロイド投与の有効性や、可逆的な段階で房室ブロックを診断する精度についてのコンセンサスは得られておらず、また PR 間隔の測定を定期的に行うことは、患者にも医師にも負担が大きい点も課題とされている (Jaeggi ら 2011)。一方、経胎盤的ステロイド投与を予防目的として行う方法も報告されている。CHB 児出産の既往があり、抗 SS-A 抗体が陽性の症例を対象として、積極的に胎児治療を行う方法(妊娠 12 週からベタメタゾン 2mg を処方、20 週から 2 週間毎に半減する方法)である。しかし、その有効性についてもまだ結論は出て

いない (Jaeggie ら 2010)。また妊娠中のベタメタゾンの長期投与については児の中枢神経発達への影響が懸念されており、慎重に検討する必要がある (Brucato ら 2006)。2012 年の 214 例の後方視的研究においては、デキサメタゾン、プレドニゾロンのいずれかがを投与されていた妊婦では胎児の CHB 発症が低い(オッズ比 0.20)と報告された (Anami ら 2012)。CQ2 の通り、内科的に投与の必要性がある場合には、少なくとも妊娠を理由にプレドニゾロンの投与を中止もしくは減量することは適切ではないと考えられる

- ▶ 児 CHB の治療法としては、経母体的にデキサメタゾンやベタメタゾン等の胎盤通過性のあるステロイドを投与する方法が試みられている。これはステロイド使用により胎児の心筋障害や心内膜繊維弾性症の抑制を期待したものである。(成育で使用しているプロトコールを提示)。ただし、経胎盤的ステロイド投与の有効性についてはコンセンサスが得られていないのが現状であり、またステロイド投与による母児への影響(母体：耐糖能異常、妊娠高血圧症候群など、胎児：胎児発育不全、羊水過少、副腎不全など)に関しても慎重に検討される必要がある。

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

世界的研究状況の把握に関する研究

研究分担者 岸本 暢将 聖路加国際病院アレルギー-膠原病科 医長

研究要旨：

米国リウマチ学会2012年総会において海外における新生児ループスのデータの収集を行った。今回は世界最大の心臓新生児ループス（NLE）のコホート研究である米国のResearch Registry for Neonatal Lupus（RRNL）に登録されたCHB発症患者群においてフッ化ステロイドのCHB改善効果、さらにはフランスおよびイギリスのコホートと共同研究にて、ハイリスク群におけるフッ化ステロイドの予防効果に関して解析した研究の口頭発表があった。過去の研究で、フッ化ステロイド投与により、2度ブロックにおいてはNSRまたは1度ブロックへの改善効果の可能性が示唆されていたが、今回3度ブロック発症児では改善効果はなく、生後6か月以内の死亡率減少効果もなかった。ただし、胎児水腫発症児においては投与により死亡率減少効果の可能性が示唆された。また、共同研究ではハイリスク児におけるフッ化ステロイド投与によるCHB予防効果はなかった。

A. 研究目的

海外における心臓新生児ループス（NLE）のデータの収集。

B. 研究方法

2012年米国リウマチ学会総会（11月9日から11月16日まで開催）に出席し情報収集をおこなった。

C. 研究結果

世界最大の心臓新生児ループス（NLE）のコホート研究である米国のResearch Registry for Neonatal Lupus（RRNL）に参加したCHB発症患者群におけるフッ化ステロイドのCHB改善効果、さらにはフランスおよびイギリスのコホートと共同研究にてハイリスク群におけるフッ化ステロイドの予防効果に関して解析した。

（CHB改善効果）

RRNLの276人の心臓NLE児を検討したところ、150人がフッ化ステロイドが投与されていた。フッ化

ステロイドはAVブロック以外の心臓病変にも投与されており、使用の有無に母体の臨床的特徴や人種は影響していなかった。3度ブロックを発症した児の出生6か月後の死亡率はフッ化ステロイド投与群で2.6%（2/78）、非投与群で0%（0/74）[$p=0.50$]であった。同様に心拍数 ≤ 50 bpm、心内膜弾性線維症、拡張型心筋症、2つ以上の死亡リスク等を有する場合でもフッ化ステロイド投与群と非投与群の死亡率は有意差がなかった。しかし、胎児水腫を発症した児においては、投与群で55.6%（15/27）、非投与群で81.8%（9/11）の生後6か月以内の死亡率でありフッ化ステロイド投与により死亡率減少の可能性が示唆された[$p=0.059$]。

（CHB予防効果）

米国RRNL（ $n=181$ ）、フランス（ $n=52$ ）およびイギリス（ $n=24$ ）を合わせた257例の過去に心臓NLE児の既往のある次の児において全体の

19.1%の児に心臓NLEの発症があったが、フッ化ステロイド投与群で14.3%(2/14)、非投与群で19.3%(47/243)の再発率でありフッ化ステロイド投与によるCHB予防効果は示されなかった(p=0.58)。

D. 考察

2度ブロックにおいてはフッ化ステロイド投与によるNSRおよび1度ブロックへの改善効果の可能性が示唆されているが(Curr Opin Rheumatol. 2012 ;24(5):466-72)、3度ブロックにおいてはその効果が示されず、治療の有無に関わらず予後は良かった。フッ化ステロイドによる母体副作用の可能性も考慮すると、現時点では2度ブロックでは治療を行い、3度ブロック(2度からの進行例も含め)では治療を行わないという方針となっている。

E. 結論

3度ブロック発症児の生後6か月以内の死亡率は低く、フッ化ステロイド投与による死亡率の減少効果はなかった。胎児水腫発症児においては投与により死亡率減少効果の可能性が示唆された。また、ハイリスク児におけるフッ化ステロイド投与によるCHB予防効果はなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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

我が国における自己抗体関連先天性房室ブロックの
発生状況と出生前管理の現状に関する研究

研究分担者 堀米 仁志 筑波大学医学医療系小児内科学教授

附属病院茨城県小児地域医療教育ステーション部長

研究要旨

本研究班が行った全国アンケート調査において、“抗SSA抗体が陽性とわかった状態で妊娠・出産に至った症例（房室ブロック発症後に抗SSA抗体が陽性と判明したものを含む）”として登録された症例（732例）のうち、先天性房室ブロック（CHB）例のみを抽出して、その診断時期や管理状況について検討した。CHBは50例（発生率6.8%）にみられ、その診断時期は18～34（中央値23）週、心拍数は48～105（ 62 ± 12 ）bpmであった。胎児水腫合併は13例で、4例が胎児死亡した。CHB症例の約70%において、CHB発症前から抗SSA抗体陽性とわかっていた可能性があり、その2/3の症例に対しフッ化ステロイドの経胎盤投与が行われた。I～II度房室ブロックと診断されてフッ化ステロイド投与が開始された2例で房室ブロックの消失が見られたが、それ以外の症例はCHB診断時すでに完全房室ブロックであり、改善がみられた症例はなかった。可逆的なI～II度房室ブロックの検出自体が困難であり、早い段階でステロイドの予防投与を開始して完全房室ブロックへの進行を阻止する方法は、現実的には周産期臨床に普及していないことを示していた。一方、多くのCHB症例が産科、内科、小児科の連携によって適切に管理され、満期に到達して出生していることが示唆された。今後はCHB発症リスク因子を同定し、各科のさらなる連携のもと、CHBの発症・進行を予防する適切な介入方法を確立していくことが望まれる。

A. 研究目的

母体の抗SSA抗体・抗SSB抗体は胎盤經由で胎児に移行し、胎児の刺激伝導系や心筋を障害して先天性房室ブロック（congenital heart block, CHB）や拡張型心筋症・心内膜線維弾性症をきたすことが知られている。房室ブロックの初期段階でステロイドの経胎

盤投与を行うと、不可逆的完全房室ブロックへの進行を予防できる可能性が指摘されているが、房室ブロックの発生頻度自体が自己抗体陽性妊娠の2～5%と低く、介入対象となる症例の選定方法は確立していない。また、自己抗体陽性であっても膠原病症状を呈さない妊娠も多いため、胎児に完全房

室ブロックが発症して初めて自己抗体陽性に気付かれることも少なくなく、予防投与の有効性を示した報告も極めて少ないのが現状である。完全房室ブロックへの進行を阻止する治療を確立するためには、はじめに我が国における自己抗体関連房室ブロック児の出生の実態を把握する必要がある。本研究では、全国の主要周産期医療施設を対象として行われたアンケート調査のなかからCHB症例を抽出し、その診断、管理の実態について明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

本研究班において「抗SSA抗体陽性女性の妊娠中の管理状況に関する調査」と題して後方視的に行われた全国アンケートの調査票をもとに、児に房室ブロックを発生した症例のみを抽出して集計した。（実際の調査用紙は、別途、研究代表者の報告書に添付）

検討項目は、母体の年齢、抗SSA抗体陽性が判明した時期、抗SSA抗体価、CHBの診断時期、CHB診断時の心拍数、胎児水腫合併の有無、児の出生週数、分娩様式、出生体重、APGARスコア等であった。

以上の結果から、CHB発症予防のための有効な介入の可能性について、検討した。＜倫理面への配慮＞「抗SSA抗体陽性女性の妊娠中の管理状況に関する調査」における倫理的配慮と個人情報の取り扱いは、研究代表者の報告書に記載されている。本研究は「疫学研究指針」の適用範囲内と考えられるため、同指針を遵守して行われた。

C. 研究結果

“抗SSA抗体が陽性とわかった状態で妊娠・出産に至った症例（ただし房室ブロック発症後に抗SSA抗体が陽性と判明したものを含む）”として、本調査に登録された症例は全部で732例、そのうちCHB例は50例であった。

CHB50例について：

* 母体の抗SSA抗体陽性の判明時期

妊娠前から抗SSA抗体陽性がわかっていた例 ————— 19例

妊娠後、児のCHBが診断される前に抗SSA抗体陽性がわかった例——— 17例

児のCHB診断を契機に抗SSA抗体陽性がわかった例————— 14例

* 母体年齢：22～37歳（median 30歳）

* 抗SSA抗体価：83～13,300
（mean±SD, 1496±3067）U/ml

* CHBの診断時期：18～34（median 23）週

* CHBとされたときの児の心拍数：48～105
（62±12）bpm

* 胎児水腫合併例：13例

（胎児死亡例：4例）

（胎児水腫合併例の心拍数 56±5 bpm）

* 分娩週数：19～40（median 37）週

* 体重：362～3,284 g
（mean±SD, 2,150±724）g

* APGARスコア：1分後0～9（mean±SD, 6±3）、
5分後0～10（mean±SD, 7±3）

経胎盤治療について

50例中、

* CHBの診断後にステロイドが使用されていた例————— 32例

その内訳：

CHBの診断後からステロイドが開始され

た例————— 25例
(デキサメタゾン8例、ベタメタゾン15例、
PSL 1例)

CHB診断前からPSLが投与されていたが、
CHB診断時からデキサメタゾンまたはベタ
メタゾンに変更された例————— 7例

I度およびII度房室ブロック (各1例) では
ステロイド投与によって、房室ブロックが
消失したが、他の症例は診断時すでに完全
房室ブロックであり、CHBに改善はみられ
なかった。

*CHB診断後にステロイドの経胎盤投与が
行われなかった例————— 18例

*β刺激薬が投与された症例————— 9例

(今回の調査では、投与前後での心拍数
の変化は不明)

*前児がCHBであった症例：732例中28例

そのうち今回CHBを繰り返し発症した症
例は3例 (11%) で、2例に予防投薬等が
なされていた。3例の内容は以下の通り

- ① 症例番号 a : 妊娠 9 週から PSL10mg が投
与されていて、CHB が診断された妊娠
18 週からデキサメタゾンに変更された。
- ② 症例番号 b : 前児 (心内膜床欠損を合併)
死産。妊娠前～CHB 判明後にかけてい
ずれも経胎盤治療はされていない。
- ③ 症例番号 c : 前児死産。CHB 診断時の
心室レート=100bpm で、接合部調律等を
否定できず。妊娠判明から PSL10mg/day
投与され、CHB が診断された妊娠 18 週
からデキサメタゾンに変更された。妊娠
25～28 週には血漿交換が行われたが効
果なく中止された。

D. 考察

今回の全国調査は“抗SSA抗体が陽性と
わかった状態で妊娠・出産に至った症例 (た
だし房室ブロック発症後に抗SSA抗体が陽
性と判明したものを含む)”について、主に
膠原病内科医、産科医を対象に行われたも
のであり、母体サイドからの情報が主体で
ある。CHB児の出生後の治療や予後など
については調査対象となっていないため、そ
れらの情報量に関しては十分でない。しか
し、抗SSA抗体陽性女性の妊娠経過と出
産に関すること、新生児ループス・CHBの発
生状況、CHBや心筋症が発症した場合に行
われている出生前治療などについて、我が
国の現況を把握する上で貴重なデータであ
る。

本調査結果からCHB症例のみを抽出して、
CHBサイドから見てわかったことは以下の
通りである。

抗SSA抗体が陽性とわかった状態で妊
娠・出産に至った症例におけるCHB発生率
は6.8%で、従来の報告よりもやや高率であ
った。しかし、これは調査の性質上、CHB
発症例が登録されやすい傾向が影響してい
た可能性がある。

CHB症例の約70%において、CHB発症前
から抗SSA抗体陽性とわかっていた可能性
があり、その2/3の症例に対しフッ化ステロ
イド (デキサメタゾン、ベタメタゾン) の
経胎盤投与が行われた。しかし、そのほと
んどはCHB発症後に投与が開始されたか、
あるいはCHB発症前に継続されていたPSL
を、CHB発症後にフッ化ステロイドに変更
されたというパターンであった。おそらく、
ほとんどのCHBが不可逆的な完全房室ブロ
ックであったため、房室ブロックの改善が

みられた症例はなかった。I～II度房室ブロックを検出して、早い段階で予防投与を開始することは現実には困難であり、臨床に浸透していないことを示している。

一般に予後不良と考えられている胎児水腫合併例は全CHB中13例(27%)であったが、胎児死亡に至ったのは4例のみであった。分娩時期も中央値37週であり、多くの症例が満期に到達して出生していることが示された。産科、内科、小児科の連携による周産期管理が適切に行われていることを表しているのかもしれない。

前児がCHBであった症例はCHB発症のリスクが高いと言われているが、今回のCHB繰り返し率は28例中3例(11%)と低めであった。これらの症例ではいくつかのCHB発症予防を目的とした治療が行われたが、結果的にCHBは発症した。CHB発症リスクが高いことがわかって早期から予防処置を開始しても、防止しきれない症例のあることを示している。

E. 結論

妊娠前、または妊娠後であってもCHB発症前から、母体の抗SSA抗体陽性が判明している症例は比較的多かった。しかし、房室ブロックを可逆的な早期の段階で診断し、経胎盤フッ化ステロイド投与によって完全房室ブロックへの進行を阻止することは実現していない。房室ブロックは短期間に急速に進行することもあり、仮に早期から介入できたとしても、その予防は決して容易ではない。今後、「前児がCHB」以外のCHB発症リスク因子を同定し、産科、内科、小児科のさらなる密な連携のもと、適切な介入方法を確立していくことが望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Mitchell JL, Cuneo BF, Etheridge SP, Horigome H, Weng HY, Benson DW: Fetal Heart Rate Predictors of Long QT Syndrome. *Circulation* (Epub 2012 Nov 2)
2. Lin L, Horigome H, Nishigami N, Ohno S, Horie M, Sumazaki R: Drug-induced QT-interval prolongation and recurrent torsade de pointes in a child with heterotaxy syndrome and KCNE1 D85N polymorphism. *J Electrocardiol* 45: 770-3, 2012
3. 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. *Pacing Clin Electrophysiol* 35(10): e302-5, 2012
4. Kaneshiro T, Naruse Y, Nogami A, Tada H, Yoshida K, Sekiguchi Y, Murakoshi N, Kato Y, Horigome H, Kawamura M, Horie M, Aonuma K: Successful catheter ablation of bidirectional ventricular premature contractions triggering ventricular fibrillation in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with RyR2 mutation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 5(1): e14-7, 2012
5. 堀米仁志: QT延長症候群. 小児疾患の診断治療基準、小児内科、44(増刊号): pp522-3、2012、東京医学社、東京
6. Chida A, Shintani M, Yagi H, Fujiwara M, Kojima Y, Sato H, Imamura S, Yokozawa M, Onodera N, Horigome H, Kobayashi T,

- Hatai Y, Nakayama T, Fukushima H, Nishiyama M, Doi S, Ono Y, Yasukouchi S, Ichida F, Fujimoto K, Ohtsuki S, Teshima H, Kawano T, Nomura Y, Gu H, Ishiwata T, Furutani Y, Inai K, Saji T, Matsuoka R, Nonoyama S, Nakanishi T: Outcomes of childhood pulmonary arterial hypertension in BMPR2 and ALK1 mutation carriers. *Am J Cardiol*, 110(4): 586-93, 2012
7. 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 Ther* 32(1-2): 109-15, 2012
8. 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* 18(2): 189-94, 2012
9. 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。心臓 44 suppl 1: 21-28, 2012
10. Miyoshi T, Maeno Y, Sago H, Inamura N, Yasukouchi 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: – nationwide survey in Japan –. *Circ J* 76(2): 469-76, 2012
2. 学会発表
1. 中村昭宏、堀米仁志、加藤愛章、林立申、高橋実穂、須磨崎亮、石津智子、関口幸夫、瀬尾由広：フォロー四徴症根治術施行年齢が遠隔期不整脈発生率に及ぼす影響。第14回日本成人先天性心疾患学会学術集会 2012/1/14、東京
2. 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プリセンタンの使用経験。第18回日本小児肺循環研究会 2012/2/4、東京
3. 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 2012/2/18、つくば
4. 高橋実穂、堀米仁志、加藤愛章、林立申、中村昭宏、金井 雄、西村一記、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-revisited-。第18回日本胎児心臓病学会 2012/2/18、つくば
5. 宮本健志、國分文香、坪井龍生、鈴木 宏、尾台珠美、多田和美、大島教子、渡辺 博、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志、有坂 治：心磁図により診断された補充収縮を伴う母体自己抗体陽性完全型房室ブロックの1例。第18回日本胎児心臓病学会学術集会 2012/2/18、つくば

6. Naokata Sumitomo, Hitoshi Horigome, Masao Yoshinaga: SIDS and QT prolongation. The 4th congress of Asia-Pacific Pediatric Cardiac Society. April 4-7, 2012, Taipei, Taiwan
7. 高橋実穂、堀米仁志、林 立申、中村昭宏、加藤愛章、金井 雄、西村一記、齋藤 誠、宮園弥生、須磨崎 亮：先天性横隔膜ヘルニアにおける肺高血圧症の中期予後. 第 115 回日本小児科学会学術集会 2012/4/20、福岡
8. 林 立申、堀米仁志、中村昭宏、加藤愛章、高橋実穂、須磨崎 亮：乳幼児期徐脈性不整脈に対する Cilostazol の使用経験. 第 115 回日本小児科学会学術集会 2012/4/20、福岡
9. 加藤愛章、高橋実穂、林 立申、中村昭宏、堀米仁志：胎児不整脈診断における心磁図の意義. 第 27 回日本生体磁気学会大会 2012/5/31、東京
10. 加藤愛章、堀米仁志、住友直方、鈴木 博、竹田津未生、牛ノ濱大也、高橋一浩、高橋秀人、吉永正夫、長嶋正實：胎児～乳児期発症の先天性 QT 延長症候群の臨床像（全国調査結果の続報）. 第 48 回日本小児循環器学会総会・学術集会 2012/7/5、京都
11. 中村昭宏、堀米仁志、林立申、加藤愛章、高橋実穂、須磨崎亮：新しい 3D 心エコー法を用いた Fallot 四徴症術後の右室容積と肺動脈弁逆流率の評価. 第 48 回日本小児循環器学会総会・学術集会 2012/7/5、京都
12. 林 立申、堀米仁志、高橋実穂、西上奈緒子、齋藤博太、中村昭宏、加藤愛章、金本真也、平松祐司、堀江 稔：KCNE1 D85N 多型を背景に持ち、薬剤投与後に予期せぬ QT 延長を来した 2 小児例. 第 48 回日本小児循環器学会総会・学術集会 2012/7/5、京都
13. 堀米仁志：ワークショップ・小児循環器専門医の育成環境を考える、大学病院小児科における小児循環器専門医の育成. 第 48 回日本小児循環器学会総会・学術集会 2012/7/5、京都
14. 金城貴士、成瀬代士久、中野恵美、黒木健志、井藤葉子、町野 毅、山崎 浩、常岡秀和、五十嵐都、吉田健太郎、関口幸夫、冨田 浩、青沼和隆、加藤愛章、堀米仁志、合屋雅彦、野上昭彦：リアノジン受容体遺伝子異常を伴うカテコラミン誘発性多形性心室頻拍に対するカテーテルアブレーションの有用性. 第 27 回日本不整脈学会学術集会 2012/7/6、横浜
15. カテーテルアブレーションにより心室同期不全が改善した WPW 症候群の男児例. 加藤愛章、堀米仁志、高橋実穂、林 立申、中村昭宏、青沼和隆：第 17 回日本小児心電学研究会 2012/10/19、那覇
16. 塩野淳子、石踊 巧、村上 卓、日高大介、新井順一、堀米仁志、山下文男、藤木 豊、清水 渉、堀江 稔：有症状の先天性 QT 延長症候群患者の出産に関する問題第 17 回日本小児心電学研究会 2012/10/19、那覇
17. Akihiro Nakamura, Yoshihiro Seo, Tomoko Ishizu, Hitoshi Horigome, Ryo Sumazaki, Kazutaka Aonuma: Left ventricle Longitudinal Strain was Reduced in Subclinical Patient with Repaired ToF.

AHA scientific sessions 2012, 2012/11/7,
Los Angeles

G. 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

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

抗 SSA 抗体陽性妊婦における胎児房室ブロックおよび心筋障害発症症例への
胎児期・新生児期の治療に関する研究

研究分担者 前野泰樹 久留米大学医学部・小児科学・准教授

研究要旨

自己抗体陽性妊婦、中でも抗 SSA 抗体によるものでは胎児に先天性房室ブロック（congenital heart block, CHB）および心筋障害を引き起こす。これらを発症した胎児に対する胎内治療を含めた胎内管理方法、さらに出生後のペースメーカ植込みを始めとした新生児の治療方針には種々の報告が有り定まった方針が無い。今回、国際的な報告の文献を調査して現状を明らかにし、白書作成に向けて必要な胎児、新生児管理法について抽出した。

A 研究目的

抗 SSA 抗体陽性の妊婦では、胎児が先天性房室ブロック（congenital heart block, CHB）や心筋炎、心筋症などの心筋障害を発症することが知られている。これらの心合併症を発症した胎児では、胎児水腫に進行して胎内死亡あるいは新生児期に死亡する症例も多いことから、胎内治療、娩出のタイミング、出生後の管理など嚴重な周産期管理が必要と成る。しかし、その具体的な周産期管理については、定まった方針がない。

胎内管理としてはまず胎児治療があり、そのターゲットは大きく2つある。1つは、抗 SSA 抗体による心筋障害に対する治療であり、もう1つは、徐脈に対する治療である。心筋障害に対する治療では、母体へのステロイド投与や大量免疫グロブリン投与による経胎盤的治療と、母体血中の抗 SSA 抗体を除去する目的で、血液浄化が報告されている。また、母体へのステロイド投与

の目的としては、まず房室ブロック自体の改善を図るものと、合併する心筋炎に対するものが考えられている。

娩出のタイミングでは、胎児徐脈に対して出産後にペースメーカ植込みによる直接的な治療が可能であるため、徐脈による心不全にて胎児水腫へと進行する症例では、娩出による胎外治療へと移行するという選択も考える。しかしこの娩出による体外治療の具体的な適応、タイミング、あるいは分娩法の選択など、不明点が多い。

出生後の管理では、ペースメーカ挿入等の徐脈に対する治療と、心筋炎後の拡張型心筋症に対する予防や治療の問題点が有る。特にペースメーカ植込みでは、治療後に心機能低下や、遠隔期の拡張型心筋症への進行症例の報告が有り、ペースメーカの設定についても注意が必要と成る。

このように、抗 SSA 抗体陽性母体において胎児が一旦心合併症を発症したときに、如何にして心合併症を治療するか、予後不

良な状態へと進行するのを予防できるかは、早急に解明すべき重要な事項である。しかし、これまでの本研究班にて収集した本邦の多施設抗 SSA 抗体陽性母体の妊娠データベースでは、これらの情報が少なかった。

したがって、本年は、このデータベースからのデータ解析結果を踏まえながら、胎内および新生児期の管理を中心に下記の項目について、文献から情報を収集し、白書に必要な情報について抽出検討を行った。

- 1) 胎児治療としての母体ステロイド投与の現状と有効性について。
- 2) 予後不良症例の抽出と、胎内治療や娩出後治療の有効性について。
- 3) 分娩、出産後の治療について、特にペースメーカー植込み時の注意点、および至適設定について。

B 研究方法

これまでの国際的研究による上記論文、および症例報告を調査し、情報を収集。

さらに、昨年にとまとめた、本研究班にて収集した本邦の多施設抗 SSA 抗体陽性母体の妊娠データベースの心合併症の 50 症例①房室ブロック (n=47)、②心筋炎 (n=2)、③原因不明の胎内死亡症例 (n=1) における、胎内治療、周産期経過、出産後の経過と照らし合わせ、本邦で発表すべき白書に必要な情報を抽出した。

<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。

本研究で得られたデータは研究分担者の所属機関、久留米大学病院で管理され、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) 胎児治療としての母体ステロイド投与の現状と有効性

本研究のデータベースでは、胎児心合併症発症症例 50 例中 25 例 (50%) に母体ステロイド投与による胎児治療が行われており、プレドニン 8 例 (うち 5 例は発症前からの継続で、発症後の積極的な胎内治療目的は 3 例)、デカドロン 11 例、リンデロン 6 例であった。β 刺激薬は 7 例に使用され、デカドロンとの併用 4 例、リンデロンとの併用 3 例であった。効果としては、房室ブロックの改善を認めた症例は無かった。

胎内治療	早産	正期産	胎内死亡	胎児水腫
なし	11	12	4	6
あり	8	10	0	4

ステロイドによる胎内治療では、症例数が少ないため有意差は無いが、重症の胎児水腫症例は含まれているにも関わらず、胎内死亡が減少する可能性があるかもしれない。いずれにせよ、胎内治療の適応、内容、開始のタイミングに施設間の差が大きく、それぞれの治療法の症例数も少ない為、十分な解析ができなかった。

文献からは、発症後のデカドロン、リンデロンによる経胎盤的治療の多施設研究報告があったが、結果は有効と無効いずれも見られた。しかしいずれも後方視的症例集積によるものであり limitation として考察に述べられており、発症後早期の房室ブロック自体への効果、胎児心筋障害に対する効