

図1 Mモード法による胎児不整脈の診断(上室性頻拍症例)

四腔断面像にて心房と心室の両方を通る位置にカーソルを設定し、双方の収縮を同時記録する。下段の心房収縮と上段の心室収縮が1:1で伝導している

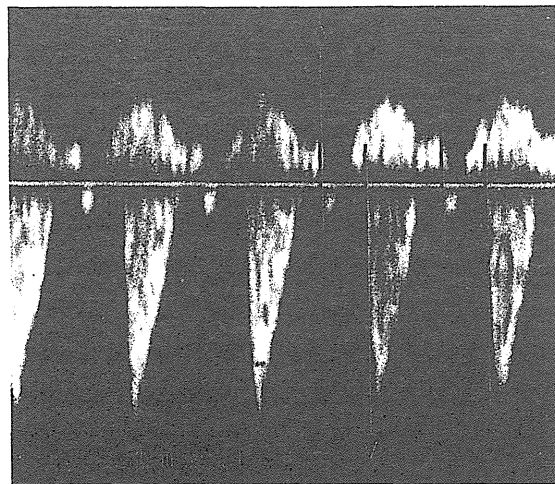
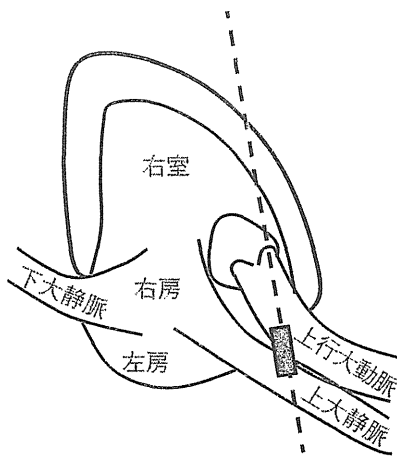


図2 上大静脈, 上行大動脈同時血流波形

上大静脈と上行大動脈が並行して走行する断面にて両血管に跨る位置にサンプリングボリュームを設定し、両血管の血流波形を同時に記録。上大静脈血流波形でわずかな逆流が始まるところが心房収縮開始(A), いわゆる心電図でのP波, 上行大動脈血流が始まるところが心室収縮開始(V), いわゆる心電図でのQRS波の代用として判断する

亡する。しかし抗不整脈薬の母体投与による経胎盤的胎内治療により頻脈発作の停止や胎児水腫の改善も期待できる。

1. 診断と分類

胎児心拍数が毎分200回を超えるものが胎児頻脈性不整脈とされ^{1,3,5,6)}、心房と心室の収縮時相の関係により、①上室性頻拍(心房と心室の収縮が1:1で伝導)(図1)、②心房粗動(心房収縮が毎分400~500回と著明に増加し、心室に2:1あるいは3:1で伝導)(図3)、③心室性頻拍(心房と心室の収縮が乖離し心室収縮数が増加)、④多源性心

房性頻拍(心房収縮リズムが著明な不整を認める)の四つに大きく分類される。さらに①上室性頻拍は、性質が全く異なる種々の不整脈が含まれているため、心室収縮から次の心房収縮までの間隔が短いshort VA頻拍(図4)と、この間隔が長いlong VA頻拍とに分類される³⁾。上室性頻拍に分類されるこの二つの頻脈は、胎内治療の有効性が異なるため、これを正確に診断することは、胎児頻脈の管理上、極めて重要なこととなってきている。

2. 胎内治療・周産期管理の基本的方針

胎児頻脈に対する周産期管理では、まず胎内治

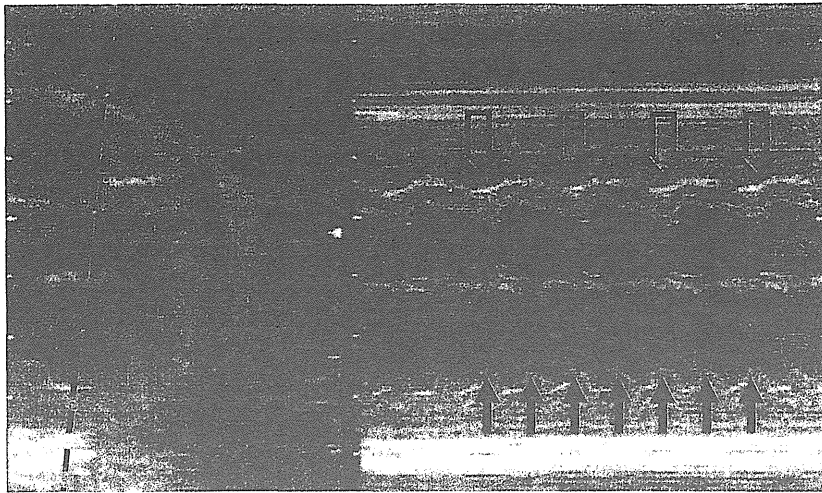


図3 心房粗動のMモード所見
下段の右房収縮と上段の左室収縮が2:1の比率で認められる

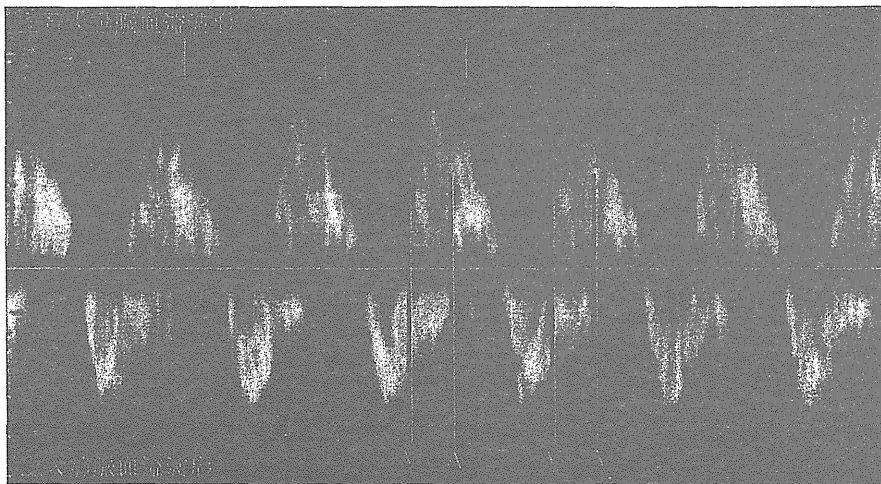


図4 Short VA 上室性頻拍の上大静脈上行大動脈同時血流波形 Doppler 所見
下向きの上大静脈血流が途絶えるところが心房収縮の開始(A)であり、上向きの上行大動脈血流波形の開始が(V)である。VA間隔がそのあとのAV間隔より短いため、short VAと診断される。なお、short VAの時はAの逆流波形は上行大動脈血流波形に重なるため、同定しにくい。大動脈血流波形の下降部分のノッチの後に大きな上大静脈逆流波があるのがわかる

療を基本に考える^{3,5,6)}。特に早い週数での胎児水腫症例では、安易に早期分娩と判断して予後を悪化することがないように注意が必要である。

一方、抗不整脈薬は新たな不整脈を誘発するという催不整脈作用があり、胎内治療ではこのリスクを健全な母体に課している治療と認識しておかなくてはならない。母体の心電図をモニターし、QT時間の延長などのチェックは必須である。娩出により出生後の新生児治療とする方法も十分に有効な治療方法であることも事実であるため、胎内治療と出生後治療のメリット、デメリットをよ

く検討し、母体への危険性を伴うことがないように注意して方針を決める。

3. 抗不整脈薬の選択⁷⁾

1) 第1選択薬

現時点では、digoxinが第1選択薬と考えられている¹⁻⁶⁾。Digoxinは、比較的胎盤移行性がよく、投与開始し2~3日で母体血中濃度の80%程度となるが、胎児水腫を合併する時には胎盤透過性が著しく低下する。母体に経口的あるいは経静脈的投与による急速飽和にて開始するが、超音波ガイ

ド下に胎児への筋肉注射などによる直接投与を行うとの報告もある。母体の中毒症状に注意しながら母体血中濃度をできるだけ有効濃度上限(2 ng/mL)に近づけるよう投与量を調節する。Digoxinは胎児の心筋収縮力を強めるため、収縮力を弱めるほかの多くの抗不整脈薬より使用しやすいとも考えられる。

胎児水腫合併例や long VA を呈する上室性頻拍症では、digoxin が無効であることが多い³⁾。このような場合には最初から sotalol などの第2選択薬による治療(単独あるいは digoxin との併用)を行う。

2) 第2選択薬

第2選択薬として、flecainide, sotalol, amiodarone などの有効性が報告されてきている⁵⁻¹⁰⁾。上述の通り、胎児水腫合併例や long VA 上室性頻拍、および digoxin が無効時にはこれらの薬剤の使用を考慮する。しかし一方では、胎児への催不整脈作用やそのほかの副作用の報告もあり、十分適応を検討し注意して治療を開始すべきである。なお心房細動では、amiodarone の有効性は低いと報告されている。

4. 我が国での現状調査結果(表)

厚生労働省研究班により 2005~2007 年までの3年間、我が国での胎児頻脈性不整脈の周産期管理について後方視的にアンケート調査を行ったところ、胎内治療では、有意に早産や帝王切開を回避し、新生児不整脈の率が低くなることが示された¹¹⁾。一方、胎児治療されていない症例をみると、胎児水腫の合併がないような軽症例では、専門医がかかわらずに詳細な不整脈診断がされずに、帝王切開にて早産で娩出して新生児治療を選択されていることが多い現状も明らかとなった。

5. 胎児頻脈性不整脈に対する管理方針

胎児頻脈性不整脈の胎内治療に関しては、胎児頻脈自体を停止させるという有効性は証明されているものの、短期的あるいは神経学的予後も含めた長期的予後については未知の部分が多く、これが周産期管理法の選択を困難とさせている。そして、現行のように多くの施設が不均一な方法で管

表 胎児頻脈性不整脈：胎内治療の有無と周産期経過

	胎児治療	
	あり (n=41)	なし (n=41)
胎内不整脈診断		
上室性頻拍	28	17
心房粗動	10	13
心室頻拍	3	4
診断不明	0	8
出生前経過		
胎児水腫	11	3
循環器医の関与	33	25
帝王切開	12	29
早産	5	17
出生後経過		
生後不整脈	20	32
生後治療	24	25
人工呼吸器管理	2	6
胎児/新生児死亡	1	2

理しても、最適な治療方法は開発できない。

2010年に胎児頻脈性不整脈に対する胎内治療が高度医療として認可された。これにより有効性、安全性の評価を行いながら、胎内治療の混合診療が可能となった。したがって、今後我が国においては、胎児頻脈性不整脈における胎内治療を行う施設は、できるだけこの高度医療を申請・認可を受けべきであろう。そして、その施設に症例を集積し、2010年より開始された統一プロトコルにて胎内治療を行い、前方視的に、有効性、安全性を証明していくことが重要と考えられる。

胎児徐脈性不整脈

多くが房室ブロックであり(図5)、進行すると胎児水腫となり胎児死亡となる。胎内治療は未だ確立していないが、近年、有効例の報告が増えてきている。

1. 診断と分類

胎児徐脈では、胎児心拍数が毎分100回未満であり、大部分が心房と心室の収縮が乖離して心室拍数のみが低下している房室ブロックである^{3,5,12,13)}。房室ブロックの約半数が先天性心奇形

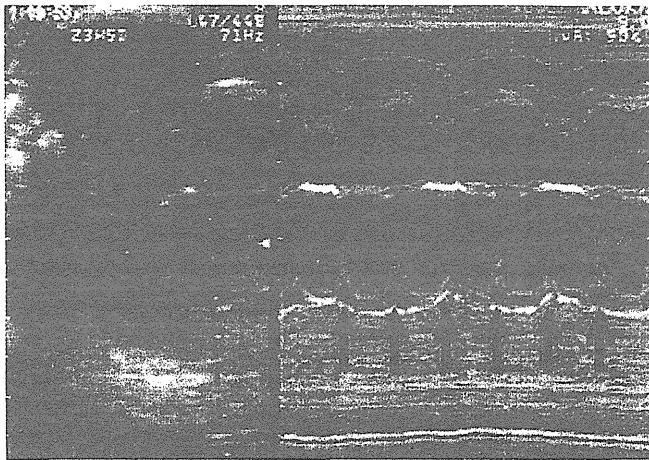


図5 完全房室ブロックのMモード所見

右房の収縮(赤矢印)と左室の収縮(白抜き矢印)の時相が乖離しており、各々固有の調律で一定間隔で収縮している

を合併し、残りの正常心内構造症例のうち半数以上が母体の抗SSA抗体に起因するものである。

2. 胎内治療・周産期管理の基本的方針

胎内治療は主に二つあり、 β 刺激薬などで心室拍数を増加させるものと¹⁴⁾、母体の抗SSA抗体に起因する房室ブロックに対しするステロイドを投与するものである¹⁵⁾。早期娩出してペースメーカーにより直接心拍数を上昇させるという治療法が有効であるため、周産期管理を行う際は、胎内治療か早期娩出かをよく検討し選択することが重要である。

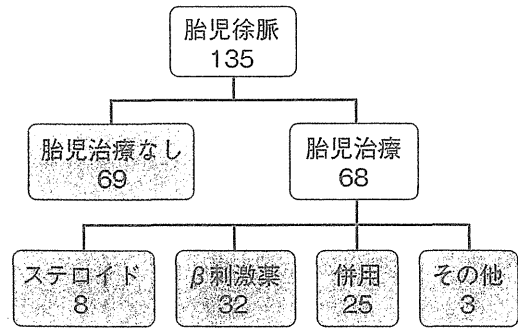
3. 胎内治療

1) 胎児心拍数の上昇

心室拍数が毎分55回未満の場合は胎児水腫に進行しやすいとされ、母体へウテメリンなどの β 刺激薬を投与すると、有効な症例では胎児の心拍数が10~20%増加して、胎児水腫が改善する症例もある^{3,14)}。

2) 母体自己抗体に起因する房室ブロックに対する治療

胎盤移行性のあるステロイド(デキサメタゾンなど)の母体投与により、発症早期であれば房室ブロック自体が改善する可能性を示唆する報告もあるが³⁾、早期発見でも治療は難しいとの報告もある。これに対し、合併する母体自己抗体による



胎内診断

完全房室ブロック 51

2度房室ブロック 11

QT延長症候群 2

洞性徐脈 4

図6 胎児徐脈性不整脈に対する胎児治療の現状調査

心筋炎を改善し¹⁵⁾、出生後遠隔期の拡張型心筋症や心内膜弾性線維症による致命的な心機能低下に対する予防的効果が、むしろ注目されている¹⁶⁾。ただし、ステロイドの胎児への副作用が不明確な現時点では、適応をよく検討し、十分なインフォームドコンセントの下に行うべきであろう。前児が房室ブロック発症時の次児の予防投与なども、しっかりと有効性安全性の評価を行っていくべきであろう。

4. 我が国の現状

厚生労働省研究班により2002~2009年までの8年間の後方視的アンケート調査を行ったが、およそ半数の胎児徐脈性不整脈の症例に何らかの胎児治療が我が国ですで行われていた(図6)。この後方視的調査では胎内治療の有効性として明らかかなものは証明できなかったが、心機能が低下していたり胎児水腫へ進行しているような重症例では、その後の状態悪化の進行を予防できる可能性が示唆された。

この胎児徐脈に関しても、今後症例を専門施設に集積して、前方視的研究に基づく管理を行うことが、今後の有効な管理方法を開発していくためには重要と考えられる。

おわりに

胎児不整脈の管理は、十分な診断と周産期管理が可能な施設で行うべきであろう。特に胎児頻脈性不整脈では、高度医療の申請の上、統一プロトコルでの治療、またその施設への症例の集積について協力していただきたい。その上で、生命予後、神経学的予後の悪化を少しでも予防できる管理法の開発のために、個々の症例の経験を有効に活用していくことが重要と考える。

文献

- 1) Simpson JM, Sharland GK : Fetal tachycardias : Management and outcome of 127 consecutive cases. *Heart* **79** : 576-581, 1998
- 2) 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* **110** : 1542-1548, 2004
- 3) Jaeggi E, Nii M : Fetal brady- and tachyarrhythmias : New and accepted diagnostic and treatment methods. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* **10** : 504-514, 2005
- 4) Wakai RT, Strasburger JF, Li Z, et al : Magnetocardiographic rhythm patterns at initiation and termination of fetal supraventricular tachycardia. *Circulation* **107** : 307-312, 2003
- 5) 里見元義, 川滝元良, 西島 信, 他 : 胎児心エコー検査ガイドライン. *日本循環器学会誌* **22** : 591-613, 2006
- 6) 前野泰樹 : 出生前診断と情報提供, 頻脈性不整脈. *周産期医学* **38** : 1397-1401, 2008
- 7) Ebenroth ES, Cordes TM, Darraqh RK : Second-line treatment of fetal supraventricular tachycardia using flecainide acetate. *Pediatr Cardiol* **22** : 483-487, 2001
- 8) Strasburger JF, Cuneo BF, Michon MM, et al : Amiodarone therapy for drug-refractory fetal tachycardia. *Circulation* **109** : 375-379, 2004
- 9) Oudijk MA, Michon MM, Kleinman CS, et al : Sotalol in the treatment of fetal dysthythmias. *Circulation* **101** : 2721-2726, 2000
- 10) Krapp M, Kohl T, Simpson JM, et al : Review of diagnosis, treatment, and outcome of fetal atrial flutter compared with supraventricular tachycardia. *Heart* **89** : 913-917, 2003
- 11) 上田恵子, 桂木真司, 岩永直子, 他 : 胎児頻脈性不整脈の胎児治療に関する全国調査. 科学的根拠に基づく胎児治療法の臨床的応用に関する研究(胎児不整脈班). *日産婦誌* **61** : 492(S-268), 2009
- 12) Schmidt KG, Ulmer HE, Silverman NH, et al : Perinatal outcome of fetal complete atrioventricular block : A multicenter experience. *J Am Coll Cardiol* **91** : 1360-1366, 1991
- 13) Maeno Y, Himeno W, Saito A, et al : Clinical course of fetal congenital atrioventricular block in the Japanese population : a multicenter experience. *Heart* **91** : 1075-1079, 2005
- 14) Groves AMM, Allan LD, Rosenthal E : Therapeutic trial of sympathomimetics in three cases of complete heart block in the fetus. *Circulation* **92** : 3394-3396, 1995
- 15) Nield LE, Silverman ED, Taylor GP, et al : Maternal anti-Ro and anti-La antibody-associated endocardial fibroelastosis. *Circulation* **105** : 843-848, 2002
- 16) Moak JP, Barron KS, Hougen TH, et al : Congenital heart block : Development of late-onset cardiomyopathy, a previous underappreciated sequela. *J Am Coll Cardiol* **37** : 238-242, 2001

* * *

【研究報告】

抗SS-A抗体陽性女性の妊娠症例の把握

東京大学先端科学技術研究センター
特任研究員

筑波大学大学院人間総合科学研究科
社会健康医学講師

鎌倉 洋樹 (かまくらひろき)

山岸 良匡 (やまざしかずまさ)

独立行政法人国立成育医療研究センター母性医療診療部部长

村島 温子 (むらしまあつこ)

はじめに

自己免疫疾患の特徴である自己抗体の中には、母体から胎児へ移行して児に重大な疾患を招来するものがある。特に自己抗体の一種である抗SS-A抗体は、全身性エリテマトーデス(SLE)やシエーグレン症候群の患者の多くが保有しているだけでなく、無症候女性でも保有している。そうした抗SS-A抗体陽性女性の妊娠では、約1%程度の頻度で胎児・新生児の心ブロック(房室ブロック)

クが発生すると言われている。

心ブロックは、出生後ペースメーカーの適応となることが多く、ペースメーカーの電池交換のために幼少期から数年に一度は手術が必要となるほか、心筋炎や心筋症を合併し、死亡に至る例もあるなど、患者や家族にとつて非常に負担の大きい疾患である。しかし、発生頻度が低いこともあり、抗SS-A抗体との関係が示唆されているほかは、詳しい発症機序については明らかになっていない。そこで、昨年度、平成21年度厚

生労働科学研究費補助金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」研究班(以下、本研究班)において、胎児・新生児の心ブロックについて、そのリスク要因を一定程度解明するとともに、抗SS-A抗体をはじめとする自己抗体陽性女性の妊娠管理指針を作成することを目標に、内科、産婦人科、小児科の共同研究を実施した。

本稿では、本研究班の調査研究の一環として2009年に実施し

た、抗SS-A抗体陽性女性の妊娠に関する予備的な調査(一次調査)の結果について報告する。

1. 一次調査の目的

全妊娠の約0.01%(1万分の1)において発生するとされている胎児・新生児の心ブロックが、なぜ抗SS-A抗体陽性女性の妊娠例においては約1%という高率(抗SS-A抗体陽性でない場合の100倍)で発生するのかということを解明するためには、「抗SS-A抗体陽性」以外にどのようなリスク要因があるのかを、実際の症例データを基に詳細に解析する必要がある。

しかし、そもそも抗SS-A抗体陽性女性の妊娠症例数がどの程度あるのか、また、当該症例に関するデータを有する医療機関がどこにあるのか、ということについては、これまで大規模な調査は行われてこなかった。その理由は以下の二つである。

①抗SS-A抗体検査は、通常の妊娠管理では必須ではなかったこと。

②抗SSA抗体陽性の患者はSLEやシェーグレン症候群といった膠原病に罹患している患者であり、内科領域で専門性を有する医師が把握しているが、患者が妊娠した際の管理は産婦人科で行われており、医療機関も移るケースが多いと考えられること。

そこで、本研究班において多数の医療機関から症例データを収集する前に、「抗SSA抗体陽性女性の妊娠症例がどの程度あるのか」「どの病院で当該症例が把握されているのか」について、対象医療機関における予備的な調査（一次調査）を行った。

2. 一次調査の方法と留意点

一次調査は、まず、日本リウマチ学会および日本周産期・新生児医学会の名簿を基に、調査対象となる医療機関をリストアップした上で、往復はがきを投函し、回収する（FAXによる返信も可とする）方法を採用した。

また、一次調査の特徴として以下の点が挙げられる。

①「抗SSA抗体陽性」といっ

た、必ずしも疾患に直結しない検査結果を有する女性の「妊娠」という、そもそもそれ自体では疾患とされない状態の症例数の大まかな把握を目的としており、「該当疾患を有する患者」の数を把握する調査ではないこと。

②調査対象医療機関のリストアップに際して、「抗SSA抗体陽性」であるか否かを判断する機会が比較的多いと考えられる膠原病系の医療機関（医師）と、妊娠症例を扱っている産婦人科の医療機関（医師）に限定していること。

すなわち、本一次調査は、通常の難病に関する疫学調査における一次調査とは異なり、実数としての抗SSA抗体陽性女性の妊娠例を必ずしも反映したものにはならない。あくまでも「限定された」医療機関に「把握されている」抗SSA抗体陽性女性の概数を表すものにとりすぎず、また産婦人科と内科の両方に把握されているような対象症例の重複の可能性もある、ということに留意する必要がある。さらに、過去に抗SSA抗体陽性女性の妊娠症例があったかど

うかについては、多くの医療機関では簡便に検索できないと考えられる。つまり、調査回答内容そのものについても、この分野に関心がある医師や当該医療機関に長期に在籍している医師が回答しているかどうか大きく左右されることにも留意が必要である。

3. 一次調査の内容と結果

一次調査においては、回収率を高めるため、可能な限り簡素な質問項目とした。また、抗SSA抗体陽性女性の妊娠症例はきわめて稀であると考えられることから、1998（平成10）年以降からの約10年間における症例の有無を尋ねるとともに、症例がある場合は症例数の概数について3段階（9以下、10～29、30以上）で回答を求めた。さらに、二次調査の調査対象とする医療機関を選定するた

め、二次調査への協力可否についても尋ねた。

一次調査の結果は、産婦人科を表1に、内科を表2に示す。なお、前記した通り、一次調査の結果については、回答する医師

が誰かということにより大きく左右されることから、背景要因としての地域や医療機関の種類による違いについては、今回は分析の対象外としている。また、内科宛てに出した調査票に対して産婦人科の医師から返信がある（この場合は内科分としてカウントした）など、内科と産婦人科の回答数の違いは厳密ではない。

そのほか、一部の病院で学会名簿に複数の医師が記載されている場合には、複数枚の調査票を送付している。その場合には、あくまで調査票の枚数でカウントしているため、回収枚数は厳密には医療機関数と一致しない。ただし、そうした場合はいずれも症例がないか症例数が少ないケースであり、症例数の推計について大きく影響を及ぼすものではない。

表1・2から以下のことを読み取れる。

①「症例なし」の回答が多数寄せられていること。

②産婦人科においては、回収枚数のうち36・0%（130医療機関）で症例があり、10医療機関に

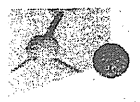


表1 産婦人科における結果

症例なし	218
不明	13
症例あり	130
(症例ありのうち、「協力不可」)	(35)
症例ありの内訳	
症例あり：1～9	97
症例あり：10～29	19
症例あり：30～	10
症例あり：数不明	4

総差出枚数：673枚、回収枚数：361枚（確定回収率53.6%）

表2 内科における結果

症例なし	167
不明	6
症例あり	134
(症例ありのうち、「協力不可」)	(21)
症例ありの内訳	
症例あり：1～9	119
症例あり：10～29	10
症例あり：30～	4
症例あり：数不明	1

総差出枚数：572枚、回収枚数：307枚（確定回収率53.7%）

以上、これらの結果表を踏まえて、「把握されている」抗SSIA抗体陽性女性の妊娠症例数について、以下の通り粗い試算ができる。

産婦人科：0.5 × 97 + 2 × 19 + 3 × 4 = 91.5
 内科：0.5 × 119 + 2 × 10 + 3 × 1 = 74.5
 合計：91.5 + 74.5 = 166

本検討においては、回答のない医療機関や、回答があっても症例数不明の医療機関における症例数は考慮に入れなかった。また、対象症例がすべて産婦人科と内科で

重複把握されていると仮定した場合でも、「把握されている」抗SSIA抗体陽性女性の妊娠症例数が、少なくとも年間100例程度はある（すなわち過去10年で1000例程度はある）ことが分かる。

なお、本調査において調査票を送付した医療機関は全都道府県にまたがっており、すべての都道府県の医療機関（産婦人科もしくは内科）から回答を得ることができた。また同様に、「症例あり」と回答した医療機関（産婦人科もしくは内科）も全都道府県において各1機関以上あった。

以上の結果より、抗SSIA抗体陽性女性の妊娠症例数について、その把握されているおおよその数が判明するとともに、症例を集積している施設が明らかになった。前記のように、抗SSIA抗体が陽性か否かという観点から過去のカルテを検索することは必ずしも容易

ではない状況にもかかわらず回答をいただいた多くの医療機関に感謝申し上げたい。

おわりに

抗SSIA抗体陽性女性の妊娠については、胎児・新生児の心臓の発生リスクが通常より高いとは言うものの、頻度は約1%とされており、患者に心臓のリスクをどのように伝えるかという難しい問題に直面することからも、抗SSIA抗体による悉皆的な妊婦のスクリーニングは現時点においては現実的とは言えない。抗SSIA抗体陽性女性の妊娠管理については、内科、産婦人科、小児科にまたがって問題が山積しているのが現状であり、本研究班の一次調査の結果は、そうした現状を打破するための一里塚として捉えることができる。

なお、本研究班では、研究班員所属施設に集積している症例データの解析を始めており、その結果を踏まえ、今後、全国規模でより詳細な症例調査（二次調査）の実施を予定している。

において30例以上（年平均3例以上）の症例を把握していること。

③内科においては、回収枚数のうち43.6%（134医療機関）で症例があり、4医療機関において30例以上（年平均3例以上）の症例を把握していること。

④「症例あり」と回答した医療機関のうち、産婦人科で73.1%（95医療機関）、内科で84.3%（113医療機関）の医療機関が二次調査への協力を可としていること。

「症例あり」の3段階について、それぞれの平均の年間症例数、1～9については0.5、10～29については2、30以上については3とおき、それぞれの段階における医療機関数に乘じると、以下の通りとなる。

産婦人科：0.5 × 97 + 2 × 19 + 3 × 4 = 91.5
 内科：0.5 × 119 + 2 × 10 + 3 × 1 = 74.5
 合計：91.5 + 74.5 = 166

本検討においては、回答のない医療機関や、回答があっても症例数不明の医療機関における症例数は考慮に入れなかった。また、対象症例がすべて産婦人科と内科で

重複把握されていると仮定した場合でも、「把握されている」抗SSIA抗体陽性女性の妊娠症例数が、少なくとも年間100例程度はある（すなわち過去10年で1000例程度はある）ことが分かる。

なお、本調査において調査票を送付した医療機関は全都道府県にまたがっており、すべての都道府県の医療機関（産婦人科もしくは内科）から回答を得ることができた。また同様に、「症例あり」と回答した医療機関（産婦人科もしくは内科）も全都道府県において各1機関以上あった。

以上の結果より、抗SSIA抗体陽性女性の妊娠症例数について、その把握されているおおよその数が判明するとともに、症例を集積している施設が明らかになった。前記のように、抗SSIA抗体が陽性か否かという観点から過去のカルテを検索することは必ずしも容易

ではない状況にもかかわらず回答をいただいた多くの医療機関に感謝申し上げたい。

おわりに

抗SSIA抗体陽性女性の妊娠については、胎児・新生児の心臓の発生リスクが通常より高いとは言うものの、頻度は約1%とされており、患者に心臓のリスクをどのように伝えるかという難しい問題に直面することからも、抗SSIA抗体による悉皆的な妊婦のスクリーニングは現時点においては現実的とは言えない。抗SSIA抗体陽性女性の妊娠管理については、内科、産婦人科、小児科にまたがって問題が山積しているのが現状であり、本研究班の一次調査の結果は、そうした現状を打破するための一里塚として捉えることができる。

なお、本研究班では、研究班員所属施設に集積している症例データの解析を始めており、その結果を踏まえ、今後、全国規模でより詳細な症例調査（二次調査）の実施を予定している。

