

原 著

母体抗 SS-A 抗体陽性の先天性完全房室ブロックの 胎児における子宮内胎児死亡の危険因子

鈴木 孝典¹⁾, 林 泰佑¹⁾, 小野 博¹⁾, 前野 泰樹²⁾, 堀米 仁志³⁾, 村島 温子⁴⁾¹⁾ 国立成育医療研究センター循環器科²⁾ 久留米大学小児科総合周産期母子センター新生児部門³⁾ 筑波大学医学医療系小児内科⁴⁾ 国立成育医療研究センター母性内科

Risk Factors for Intrauterine Death in Fetuses with Congenital Complete Atrioventricular Block and Positive Maternal Anti-SS-A Antibodies

Takanori Suzuki¹⁾, Taiyu Hayashi¹⁾, Hiroshi Ono¹⁾, Yasuki Maeno²⁾, Hitoshi Horigome³⁾, and Atsuko Murashima⁴⁾¹⁾ Division of Cardiology, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan²⁾ Maternal and Perinatal Medical Center, Kurume University School of Medicine, Fukuoka, Japan³⁾ Department of Child Health, Faculty of Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan⁴⁾ Division of Maternal Medicine, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

Background: There are few reports that focus specifically on the prognostic factors for fetal cases of congenital complete atrioventricular block (CCAVB) with positive maternal anti-SS-A antibodies, and the impact of maternal symptoms and anti-SS-A antibody levels on fetal prognosis remains unclear. The aim of this study was to elucidate the risk factors for intrauterine fetal death (IUFD) in fetuses with CCAVB and positive maternal anti-SS-A antibodies.

Method: We retrospectively analyzed 47 fetal cases of CCAVB born to mothers with positive anti-SS-A antibodies at 66 hospitals in Japan from 1996 to 2010. Clinical characteristics and measurements between the IUFD group ($n=7$) and the live-birth group ($n=40$) were compared.

Results: Cases of fetal heart rate <55 beats/minute at diagnosis of CCAVB (57% vs 17%, $p<0.05$) and development of hydrops fetalis during follow up (71% vs 20%, $p<0.05$) were more in the IUFD group than the live-birth group. Advanced maternal age was also associated with IUFD. Multivariate analysis showed that hydrops fetalis and advanced maternal age were independent risk factors for IUFD. There were no significant differences between the groups in the frequency of mothers with symptoms of connective tissue diseases, maternal anti-SS-A antibody levels, and the rate of transplacental administration of steroids.

Conclusion: Hydrops fetalis and advanced maternal age are independent risk factors for IUFD. Fetuses with CCAVB and positive maternal SS-A antibodies should be closely followed up for hydrops fetalis so that they can be delivered in a timely fashion.

Keywords: anti-SS-A antibody, complete atrioventricular block, intrauterine fetal death, hydrops fetalis

2015年7月2日受付, 2015年10月13日受理

著者連絡先: 〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1 国立成育医療研究センター循環器科 林 泰佑

doi: 10.9794/jspccs.32.19

背景: 抗 SS-A 抗体陽性妊娠に限定した胎児先天性完全房室ブロック (CCAVB) の予後規定因子についての報告はほとんどなく, 母体の膠原病症状や母体抗 SS-A 抗体価と CCAVB の胎児の予後の関連についても報告は少ない. 本研究の目的は, 母体抗 SS-A 抗体陽性の CCAVB の胎児における子宮内胎児死亡 (IUFD) の危険因子を明らかにすることである.

方法: 全国 66 施設で 1996~2010 年に娩出された母体抗 SS-A 抗体陽性の CCAVB 胎児 47 例を, IUFD 群 (7 例) と live-birth 群 (40 例) に分け, 臨床データや各種検査値を後方視的に比較した.

結果: IUFD 群では, live-birth 群に比べ, 診断時の胎児心拍数が 55 回/分未満であった症例が多く (57% vs 17%, $p < 0.05$), 経過中に胎児水腫を認める頻度が高く (71% vs 20%, $p < 0.05$), さらに母体年齢が高かった. 多変量解析では, 胎児水腫と母体高年齢が IUFD の独立した危険因子であった. 両群で母体膠原病の有症状率, 母体抗 SS-A 抗体価, およびステロイドの経胎盤的投与率に有意差はなかった.

結論: 母体抗 SS-A 抗体陽性の CCAVB の胎児では, 胎児水腫と母体高年齢が IUFD の危険因子であり, 胎児水腫について注意深く経過観察し, 適切な娩出時期を検討する必要がある.

はじめに

抗 SS-A 抗体は, Sjögren 症候群患者の約 70%, 全身性ループスエリテマトーデス患者の約 50% で検出される自己抗体であり¹⁾, 抗 SS-A 抗体陽性妊娠の 1~2% で胎児に先天性完全房室ブロック (congenital complete atrioventricular block; CCAVB) が生じる^{2,3)}. CCAVB の出生前診断例では, 子宮内胎児死亡 (intrauterine fetal death; IUFD) も稀ではなく, また出生後も高い頻度でペースメーカー治療を要するなど, 胎児期から嚴重な管理が必要な疾患である.

CCAVB の予後不良因子についてはさまざまな報告^{4,5)}があるが, 抗 SS-A 抗体陽性妊娠に限定した胎児 CCAVB の予後規定因子についての報告はほとんどない. また, 母体の膠原病症状や母体抗 SS-A 抗体価と CCAVB の胎児の予後の関連についても報告は少ない.

目 的

母体抗 SS-A 抗体陽性の CCAVB の胎児における IUFD の危険因子を明らかにすること.

対象と方法

「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」研究班により作成された抗 SS-A 抗体陽性妊娠例のデータベースを用い, 胎児期発症の CCAVB の予後規定因子について後方視的検討を行った.

研究班では, 国立成育医療研究センターの倫理委員会にて承認を得たうえで, 全国 66 施設を対象とし,

1996 年から 2010 年に分娩となった抗 SS-A 抗体陽性妊娠例のアンケート調査を行った. 合計で 732 例の抗 SS-A 抗体陽性妊娠が登録され, このうち 50 例に胎児徐脈を認めた. うち 2 例は II 度房室ブロックであり, 48 例が完全房室ブロックであった. 1 例は児の周産期データが欠損していたために除外し, 母体抗 SS-A 抗体陽性の完全房室ブロックの胎児 47 例を解析の対象とした (Fig. 1). 左側相同や修正大血管転位などの複雑心奇形に伴う完全房室ブロックは含まれていなかった.

アンケート調査で収集した主な項目は以下の通りである. 胎児に関しては, 完全房室ブロックと診断された時点の在胎週数, 診断確定時の胎児心拍数, 経過中の胎児水腫の有無, IUFD の有無, 出生時週数, 出生時体重, CCAVB を発症した同胞の有無, 児の性別を調査した. 膠原病内科医および産科医による調査であり, 出生後の新生児の経過については, 本データベースには登録されていない. 母体に関しては, 分娩時年齢, 抗 SS-A 抗体陽性と判明した時期 (妊娠前か妊娠後か), 膠原病に関連した臨床症状 (ドライアイ, ドライマウス, 紅斑, 紫斑, レイノー現象, 発熱, 関節痛, 髄膜炎, 間質性腎炎, 間質性肺炎, 肺高血圧, 血栓症) の既往, 膠原病の診断名 (Sjögren 症候群もしくは全身性エリテマトーデス), 妊娠前および妊娠中のステロイド投与の有無, β 刺激薬の投与の有無, 投与開始時期を調査した. 母体抗 SS-A 抗体価については, 妊娠 15 週に最も近い時期に測定された, 二重免疫拡散法による力価もしくは酵素結合免疫吸着測定 (enzyme-linked immunosorbent assay; ELISA) 法による濃度の記入を求めた. また, 抗 SS-A 抗体のサブタイプの一つである抗 Ro52 抗体の測定を行っている症例については, その測定値も調査した.

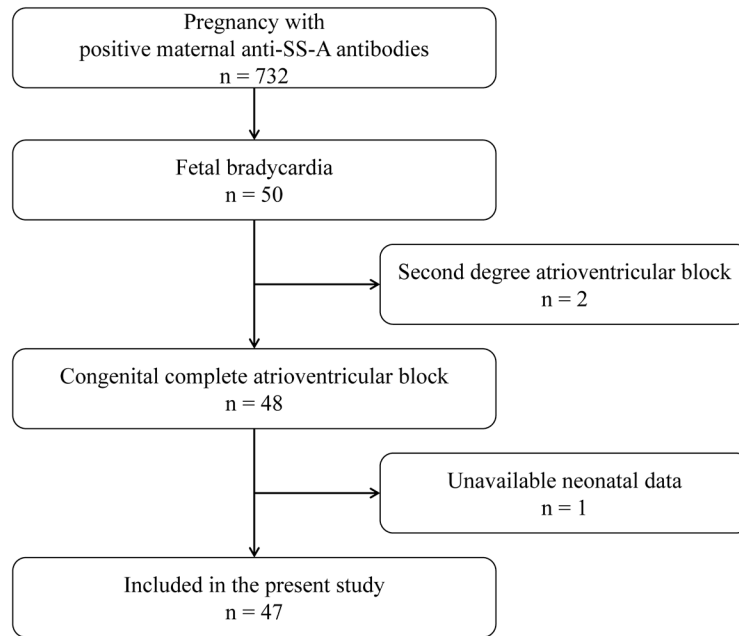


Fig. 1 Flow chart depicting the selection of fetal cases included in the present study

症例を IUFD 群と live-birth 群に分け、臨床データ、各種検査値の比較を行った。データは、その性質に応じて、頻度(%), 平均値±標準偏差, 中央値(最小値-最大値)で表示した。群間の比較は、名義変数は Fisher の正確確率検定法を、連続変数は Mann-Whitney *U* 検定を用いて行った。さらに、IUFD の危険因子を見出すために、単変量解析で *p* 値が 0.1 未満であった項目を説明変数とする重回帰分析を行った。*p* 値が 0.05 未満を統計学的に有意とした。統計学的解析は、フリーソフト R version 2.13.0 を用いた。

結 果

解析対象となった母体抗 SS-A 抗体陽性の CCAVB 47 症例のうち、IUFD 群は 7 例、live-birth 群は 40 例であった。Table 1 に両群の児および母体の臨床データを示す。IUFD 群では在胎 30 (19~37) 週で IUFD を来していた。live-birth 群では、在胎 37 (25~40) 週で出生し、出生体重は 2.2 ± 0.6 kg であった。

完全房室ブロックと診断された時点の在胎週数は、IUFD 群が 21 (18~26) 週、live-birth 群が 23 (18~34) 週で、統計学的有意差はなかった ($p = 0.059$)。診断時の胎児心拍数は、IUFD 群が 51 (42~80) 回/分、live-birth 群が 60 (48~137) 回/分であった ($p = 0.089$)。胎児心拍数が 55 回/分未満であった症例は、IUFD 群が 7 例中 4 例 (57%)、live-birth 群が胎児心拍数データが確認できた 30 例中 5 例

(17%) であり、IUFD 群の方が胎児心拍数が 55 回/分未満である頻度が有意に多かった ($p < 0.05$)。経過中に胎児水腫を来した症例は、IUFD 群が 71%、live-birth 群が 20% であり、IUFD 群の方が胎児水腫を来した頻度が有意に多かった ($p < 0.05$)。両群で、児の性別に有意差はなかった。また、CCAVB を発症した同胞を持つ症例が 3 症例あったが、全例が live-birth 群であった。

分娩時の母体年齢は、IUFD 群で 32 (30~36) 歳、live-birth 群で 28.5 (22~37) 歳であり、IUFD 群の方が有意に年齢が高かった ($p < 0.05$)。母体の膠原病症状は IUFD 群の 71%、live-birth 群の 48% で認められ、Sjögren 症候群もしくは全身性ループスエリテマトーデスと診断されていた。妊娠前に母体抗 SS-A 抗体が陽性であると判明していたのは全 47 例中 17 例にすぎず、両群で有意差はなかった。残る 30 例は、妊娠後に母体抗 SS-A 抗体陽性であると診断されており、そのうち 14 例は、胎児が CCAVB を発症した後の精査で抗 SS-A 抗体陽性と判明した症例であった。

母体へのステロイド投与が行われていたのは、IUFD 群で 43%、live-birth 群で 53% であり、そのうち胎児 CCAVB への効果を期待してフッ化ステロイド (betamethasone もしくは dexamethasone) のいわゆる経胎盤的投与が行われていたのは、IUFD 群で 29%、live-birth 群で 45% であった。いずれも両群で有意差は認めなかった。

両群における母体抗 SS-A 抗体の力価および濃度、

Table 1 Comparison of patient characteristics between the groups

	IUFD (N=7)	Live-birth (N=40)	p
Gestational age at diagnosis (weeks)	21 (18–26)	23 (18–34)	0.059
Fetal heart rate at diagnosis (beats/min)*	51 (42–80)	60 (48–137)	0.089
Fetal heart rate at diagnosis <55 beats/min*	4 (57%)	5 (17%)	<0.05
Hydrops fetalis	5 (71%)	8 (20%)	<0.05
Gestational age at birth (weeks)	—	37 (25–40)	
Gestational age at IUFD (weeks)	30 (19–37)	—	
Body weight at birth (kg)	—	2.2±0.6	
Boys	3 (43%)	11 (37%)	0.41
Older siblings with CCAVB	0	3 (8%)	1
Maternal age at delivery (years)	32 (30–36)	28.5 (22–37)	<0.05
Maternal symptoms of collagen diseases	5 (71%)	19 (48%)	0.416
Maternal diagnosis of Sjögren's syndrome	4 (57%)	14 (35%)	0.403
Maternal diagnosis of systemic lupus erythematosus	1 (14%)	5 (13%)	1
Maternal diagnosis of positive anti-SS-A antibody before conception	3 (43%)	14 (35%)	0.692
Transplacental administration of all steroids	3 (43%)	21 (53%)	0.701
Transplacental administration of fluorinated steroids	2 (29%)	18 (45%)	0.682
Transplacental administration of beta agonists	1 (14%)	9 (23%)	1

*Data available in 37 cases (7 cases from the IUFD group, 30 cases from the live-birth group). CCAVB=congenital complete atrioventricular block, IUFD = intrauterine fetal death.

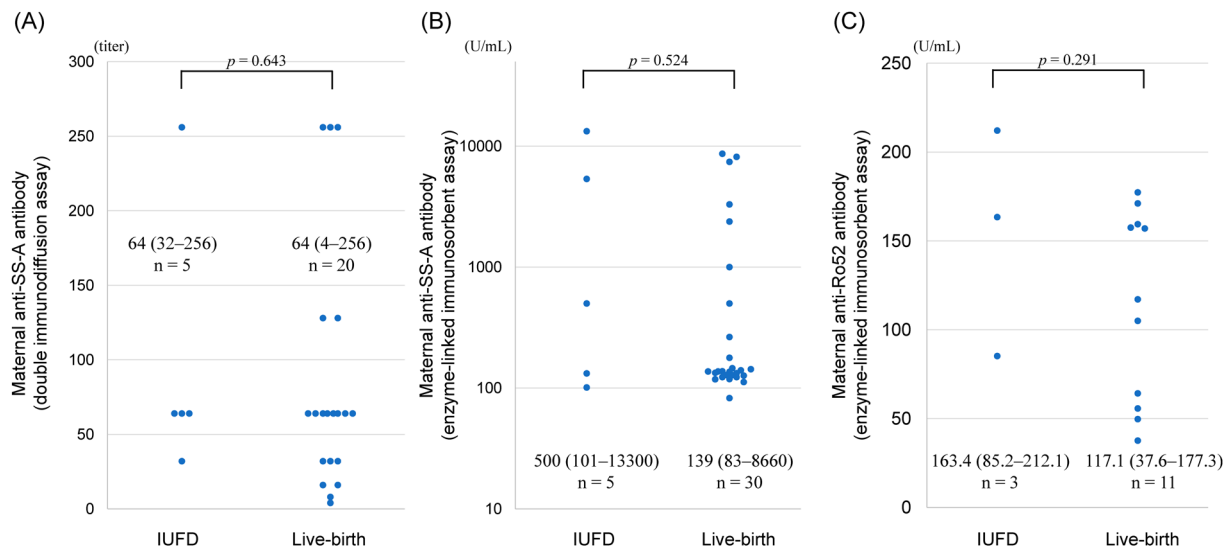


Fig. 2 Scatter plots of maternal antibody levels

(A) Maternal anti-SS-A antibody titer measured by double immunodiffusion assay. (B) Maternal anti-SS-A antibody concentration measured by enzyme-linked immunosorbent assay. (C) Maternal anti-Ro52 antibody concentration measured by enzyme-linked immunosorbent assay. IUFD=intrauterine fetal death.

母体抗 52-kD 抗体濃度の分布を Fig. 2 に示した。力価については、IUFD 群が 64 (32~256) 倍、live-birth 群が 64 (4~256) 倍で、有意差は認めなかった ($p=0.643$)。濃度については、IUFD 群が 500 U/mL (101~13,300 U/mL)、live-birth 群が 139 U/mL (83~8,660 U/mL) であり、両群で有意差は認めなかった ($p=0.524$)。母体抗 52-kD 抗体濃度が測定されていたのは 14 例 (IUFD 群 3 例、live-birth 群 11 例) で、IUFD 群は 163.4 U/mL (85.2~212.1 U/mL)、live-birth

群は 117.1 U/mL (37.6~177.3 U/mL) であり有意差は認めなかった ($p=0.291$)。

Table 2 に IUFD の危険因子の多変量解析結果を示した。在胎週数、胎児心拍数、胎児水腫の有無、母体年齢を説明変数として重回帰分析を行った結果、胎児水腫の有無および母体年齢が IUFD の独立した危険因子であった。

Table 2 Predictors of IUFD from multivariate analysis

Variables	Coefficient	Standard error	p
Gestational age at diagnosis	—	—	—
Fetal heart rate at diagnosis	—	—	—
Hydrops fetalis	0.282	0.107	0.0113
Maternal age at delivery	0.025	0.012	0.0431

CCAABV=congenital complete atrioventricular block, IUFD=intrauterine fetal death.

考 察

本研究で得られた知見は、(1)胎児水腫と母体年齢が、母体抗 SS-A 抗体陽性の CCAABV の胎児における IUFD の独立した危険因子であること、(2)母体膠原病の症状、母体抗 SS-A 抗体価、およびそのサブタイプの一つである抗 Ro52 抗体価は、CCAABV の胎児の予後と相関がないこと、である。

母体抗 SS-A 抗体陽性の CCAABV の胎児の予後を検討した結果、IUFD となった胎児では、生産に至った胎児に比べ、経過中に胎児水腫を来した症例が有意に多かった。診断時の胎児心拍数は、統計学的有意差はないものの IUFD 群の方が低い傾向にあり、胎児心拍数が 55 回/分未満であった症例は IUFD 群の方が有意に多かった。診断時の週数は IUFD 群の方が早い傾向があったが、有意差はなかった。また、IUFD 群では live-birth 群に比べ、母体年齢が有意に高かった。在胎週数、胎児心拍数、胎児水腫の有無、母体年齢を説明変数とした多変量解析では、胎児水腫と母体年齢が IUFD の独立した危険因子であった。

CCAABV は、左側相同に代表される複雑心奇形に伴うことがあり、この場合は胎児水腫や胎児心拍数によらず、予後が悪い^{6,7)}。複雑心奇形を背景としない CCAABV の胎児の予後不良因子については、これまでも多くの報告がなされている。II 度ないし III 度の完全房室ブロックの胎児 175 例を対象とした欧州の多施設共同後方視的研究では、診断時の在胎週数が 20 週未満、胎児心拍数 50 回/分以下、胎児水腫、左室機能障害の 4 つが、胎児死亡の危険因子であるとしている⁴⁾。CCAABV の胎児 61 例を対象とした、本邦における全国調査では、胎児期および新生児期の死亡の危険因子として有意であったものは胎児水腫のみであった⁵⁾。さらに胎児心拍数と胎児水腫には有意な相関はなかったとしている。今回の検討は、母体抗 SS-A 抗体陽性の胎児症例のみを対象としたものであるが、従来の報告と同様に、胎児水腫が IUFD の危険因子であった。

母体抗 SS-A 抗体陽性の CCAABV を対象とした本研

究では、母体年齢が高いことも IUFD の危険因子であるとの結果が得られた。CCAABV の胎児における母体年齢と IUFD との相関については、IUFD 群の方が母体年齢が若いという、今回の検討とは相反する報告⁴⁾ もみられる。現時点では、母体年齢と IUFD との関連について断定的な結論は出せないが、母体抗 SS-A 抗体が陽性かどうかで、母体年齢が CCAABV の胎児の予後に与える影響が異なる可能性もあると考えられ、さらなる研究が必要である。

本研究で用いたデータベースは、膠原病内科医および産科医による調査がもとになっており、膠原病に関連した臨床症状や、抗 SS-A 抗体価など、抗 SS-A 抗体陽性母体の詳細なデータを有している点が特徴である。母体膠原病の症状や診断の有無、抗 SS-A 抗体陽性が妊娠前に判明していたかどうかは、IUFD 群と live-birth 群で有意差はなく、CCAABV の胎児の予後とは関連がなかった。また、母体抗 SS-A 抗体価、およびそのサブタイプの一つである抗 Ro52 抗体価についても、IUFD 群と live-birth 群で有意差は認められず、CCAABV の胎児の予後規定因子とは考えられなかった。

抗 SS-A 抗体は、52-kDa と 60-kDa という 2 つのサブユニットからなるタンパク質とリボ核酸との複合体である Ro 抗原に対する自己抗体であり、Sjögren 症候群患者の約 70%、全身性ループスエリテマトーデス患者の約 50% で検出され¹⁾、抗 SS-A 抗体陽性妊娠の 1~2% で胎児に CCAABV が生じる^{2,3)}。近年、抗 SS-A 抗体のサブタイプである抗 Ro52 抗体と抗 Ro60 抗体のそれぞれについての基礎的な研究が進み、特に抗 Ro52 抗体が CCAABV の発症に強く関与していることが分かってきた。抗 Ro52 抗体は、L 型カルシウムチャンネルと親和性が高く、内向きカルシウム電流を抑制することにより房室結節の心筋細胞の脱分極を阻害する⁸⁾。母体から経胎盤的に移行した抗 Ro52 抗体は、胎児房室結節の働きを阻害して I 度房室ブロックを引き起こす。この時点では房室ブロックは可逆的であるが、高い抗体価の抗 Ro52 抗体に慢性的に曝露されると、心筋細胞のアポトーシスが誘発され、不可逆

的な CCAVB をきたすものと考えられている⁹⁾。

母体の抗 SS-A 抗体価が高いほど、胎児の CCAVB 発症リスクが高まることが明らかにされている。Jaeggi ら¹⁰⁾ は、抗 SS-A 抗体陽性妊娠 186 例の検討で、抗 SS-A 抗体に起因する胎児心病変 (CCAVB の他、心収縮不良や心内膜線維弾性症も含む) をきたした 40 例は、全例が母体の抗 SS-A 抗体の濃度 (ELISA 法) が 50 U/mL 以上であった一方、50 U/mL 未満の症例では心病変を来したものはなかったと報告した。Anami ら¹¹⁾ は、抗 SS-A 抗体陽性妊娠 189 例 (うち 17 例が CCAVB を発症) の後方視的解析で、母体抗 SS-A 抗体の力価 (二重免疫拡散法) が 32 倍以上であることが、胎児房室ブロック発症の独立した危険因子であると報告した。

今回の我々の検討では、CCAVB を発症した胎児の予後と、母体抗 SS-A 抗体価に、関連は認められなかった。抗体価が測定されている症例数が限られており、さらなる症例の蓄積が必要であるが、現在のところ、母体抗 SS-A 抗体陽性妊娠における胎児 CCAVB の診断確定時点で、胎児の予後を予測することは難しいと考えられた。CCAVB と胎児診断した場合、胎児予後不良因子である胎児水腫の出現について、注意深いフォローアップを行い、適切な娩出時期を検討する必要がある。

胎児診断された CCAVB に対し、母体へのフッ化ステロイドおよび β 刺激薬の投与による経胎盤的治療が試みられているが、その予後改善効果を示す十分なエビデンスは存在しないのが現状である。非フッ化ステロイドである prednisolone は、胎盤に存在する 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase により代謝されて活性が減弱するため、ステロイドの経胎盤的投与には betamethasone や dexamethasone などのフッ化ステロイドが用いられる^{12,13)}。Jaeggi ら¹⁴⁾ は、dexamethasone の経胎盤的治療が行われた 21 例と、行われなかった 13 例を後方視的に比較し、live-birth 率 (95% vs 77%) および一年生存率 (90% vs 46%) とも、dexamethasone 投与群で有意に高かったと報告したが、dexamethasone 非投与群はより古い時代の症例が多い影響があるかもしれない。一方、欧州の多施設共同後方視的研究⁴⁾ では、フッ化ステロイド投与の有無による IUFD および新生児期の死亡の頻度に有意差はなかった。また、 β 刺激薬の経胎盤的投与は、胎児心拍数を上昇させる効果があるものの、予後を改善させる効果は示されなかった⁵⁾。母体抗 SS-A 抗体陽性の症例のみを対象とした今回の検討でも、IUFD 群と live-birth 群で、母体へステロイド投与の

頻度、フッ化ステロイドおよび β 刺激薬の経胎盤的投与の頻度に有意差はなかった。ただし、ステロイドや β 刺激薬の経胎盤的投与の方針が施設により異なっていること、および、本研究が経胎盤的治療の効果を証明するためにデザインされた研究ではないことに注意を要する。

本研究で用いたデータベースに登録された抗 SS-A 抗体陽性妊娠 732 例のうち、48 例 (6.6%) の胎児に CCAVB を認めた。一般に、抗 SS-A 抗体陽性妊娠の胎児に CCAVB が発生する頻度は 1~2% でされており^{2,3)}、本研究で用いたデータベースでは CCAVB の発生率が高かった。これは、全ての妊婦で抗 SS-A 抗体価が測定されているわけではなく、抗 SS-A 抗体陽性が見逃されている妊娠が相当数あるためと思われる。実際、本研究のデータベースで、胎児が CCAVB を発症した後の精査で抗 SS-A 抗体陽性と判明した症例が 14 例認められており、CCAVB を発症した症例ほど母体の抗 SS-A 抗体陽性が発見されやすいことがうかがわれる。

謝 辞

「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」研究班のアンケート調査にご協力いただき、貴重な症例データをご提供くださいました以下に記載した全国の施設の先生方に深謝いたします。

産科：九州大学、奈良県立医科大学、東京大学、倉敷中央病院、岡山医療センター、熊本市市民病院、静岡市立静岡病院、愛媛大学、宮崎大学、和歌山県立医科大学、長崎大学、広島大学

内科：順天堂大学、神戸大学、名古屋市立大学、東北大学、大阪母子保健総合医療センター、岩手医科大学、聖マリアンナ医科大学、倉敷成人病センター、富山大学

本研究は、「平成 22 年度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 H22-次世代-一般-007」による助成を受けて行われた。

引用文献

- 1) Schulte-Pelkum J, Fritzler M, Mahler M: Latest update on the Ro/SS-A autoantibody system. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 632-637
- 2) 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 counterimmunoelec-

- trophoresis: A prospective study of 100 women. *Arthritis Rheum* 2001; **44**: 1832–1835
- 3) Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Lupoglazoff JM, et al: Outcome of pregnancies in patients with anti-SSA/Ro antibodies: A study of 165 pregnancies, with special focus on electrocardiographic variations in the children and comparison with a control group. *Arthritis Rheum* 2004; **50**: 3187–3194
 - 4) Eliasson H, Sonesson SE, Sharland G, et al: Isolated atrioventricular block in the fetus: A retrospective, multinational, multicenter study of 175 patients. *Circulation* 2011; **124**: 1919–1926
 - 5) Miyoshi T, Maeno Y, Sago H, et al: Evaluation of transplacental treatment for fetal congenital bradyarrhythmia: nationwide survey in Japan. *Circ J* 2012; **76**: 469–476
 - 6) Maeno Y, Himeno W, Saito A, et al: Clinical course of fetal congenital atrioventricular block in the Japanese population: A multicentre experience. *Heart* 2005; **91**: 1075–1079
 - 7) Lopes LM, Tavares GM, Damiano AP, et al: Perinatal outcome of fetal atrioventricular block: One-hundred-sixteen cases from a single institution. *Circulation* 2008; **118**: 1268–1275
 - 8) Boutjdir M, Chen L, Zhang ZH, et al: Arrhythmogenicity of IgG and anti-52-kD SSA/Ro affinity-purified antibodies from mothers of children with congenital heart block. *Circ Res* 1997; **80**: 354–362
 - 9) Lazzarini PE, Capecchi PL, Laghi-Pasini F: Anti-Ro/SSA antibodies and cardiac arrhythmias in the adult: Facts and hypotheses. *Scand J Immunol* 2010; **72**: 213–222
 - 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 a prospective study of 186 antibody-exposed fetuses and infants. *J Am Coll Cardiol* 2010; **55**: 2778–2784
 - 11) Anami A, Fukushima K, Takasaki Y, et al: The predictive value of anti-SS-A antibodies titration in pregnant women with fetal congenital heart block. *Mod Rheumatol* 2013; **23**: 653–658
 - 12) Brucato A: Prevention of congenital heart block in children of SSA-positive mothers. *Rheumatology* 2008; **47** Suppl 3: iii35–iii37
 - 13) Østensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al: Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 2006; **8**: 209
 - 14) 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* 2004; **110**: 1542–1548