



SLOW HEART REGISTRY

A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL COHORT STUDY OF FETAL IMMUNE-MEDIATED HIGH-DEGREE HEART BLOCK

Study PI (治験責任医師)

Edgar Jaeggi, MD, FRCP(C)

Head, Fetal Cardiac Program

The Hospital for Sick Children

555 University Avenue, Toronto, ON, Canada M5G 1X8

Tel: +1-416-813-6142 ext.2

Study-related communications: slow.heart@sickkids.ca

1. 【背景】

完全房室ブロック (complete atrioventricular block : CAVB) は、心房から心室への電氣的信号が完全に途絶した状態を指す。シェーグレン症候群などの自己免疫疾患合併妊娠においては、母体の産生する抗 Ro/SSA 抗体に胎児の心臓が暴露されることで、在胎 18~24 週に CAVB を発症する。自己免疫疾患に関連した CAVB (immune-mediated CAVB : ICAVB) は、妊娠 10,000 例に約 1 例の頻度で生じるとされている。一方、自己免疫疾患に関連しない CAVB は非常にまれであり、孤立性先天性 CAVB 全例の <5% を占めるに過ぎない。ICAVB を臨床的に診断するためには、母体における自己抗体の有無と胎児心エコーによる胎児心での房室伝導の完全な遮断を証明する必要がある。典型例では胎児の心房レートは 130~150bpm と正常であるが、心室レートは 50~60bpm 以下に低下する。この病態では、心室レートの低下、心室充満に寄与する心房収縮の消失、また、同時に発生する心筋炎や心筋線維化などのために胎児が死亡の転帰をとる可能性がある。

ICAVB の出生前管理には以下の 3 通りが考えられる：1) 胎児治療を行わない、2) 重度に罹患している胎児のみを胎児治療の対象とする、3) 胎児診断された時点から出生までルーチンの治療のみを行う。胎児治療を行う場合に使用しうる薬物療法としては：経口フッ化ステロイド剤（デキサメタゾン、ベタメサゾン）；静注用免疫グロブリン製剤 (intravenous infusion of gamma globulin : IVIG) ；またはこれらの併用が考えられるが、目的は胎児心の炎症や障害を抑制することである。母体への経口 β 刺激剤は、胎児心拍数を増加させるために使用できる。しかし、プロスペクティブなデータがないことから ICAVB の最適な管理方法については、抗炎症薬と β 刺激剤による経胎盤治療の適応を含め、依然として不明である。さらに、胎児治療を行う場合と、行わない場合を比較した生存率、出生後のペーシングの要否、および心筋パフォーマンスに関するリスクとベネフィットも不明のままである。プロスペクティブに収集した科学的なエビデンスがないことから、ICAVB に対する最適な管理のコンセンサスも得られていない。

不完全房室ブロック (incomplete AV block : IAVB) とは、心房から心室への電気信号の伝播が遅延（1 度房室ブロック）、または不完全となる（2 度房室ブロック）房室伝導の異常を指す。Immune-mediated IAVB は急速な房室伝導の悪化により、ICAVB の発症へと進行する可能性があるが、胎児心エコー検査で IAVB が診断されることは極めてまれである¹。1 度房室ブロックの場合、心拍数が遅くなることはないが、房室伝導時間の延長がみられる。2 度房室ブロックのうち Wenckebach 型の場合は房室伝導の延長後にブロックがみられるが、Mobitz-II 型の場合は突然に房室伝導が遮断される。2 度房室ブロックのどちらの病態でも、心室レートは不整または緩徐となる。2:1 房室ブロックにおいては、心房は正常なレートで規則正しく拍動するが、心室へは 1 拍ごとにしか伝播できない。その結果、心室レートは心房レートの半分となる。更に、第 2~3 度房室ブロックの場合には CAVB への進行を認める。2 度房室ブロックを呈する胎児 immune-mediated IAVB の転帰に関するデータは、ICAVB の発症予防における出生前薬物療法の役割も含めてエビデンスが十分に揃っていない。Mobitz-II 型と間欠性 ICAVB は、母体由来の自己抗体による房室結節の炎症によって引き起こされた可能性が高く、抗炎症治療により永続的な ICAVB に進行することを防ぐことができれば、ベネフィットを得られる可能性がある²。一方において、一部の 2 度房室ブロックや 2:1 房室ブロックは一時的な QT 延長に続発して発生している可能性があり、これらは自然に回復することがある^{1,2}。

【SLOW HEART レジストリの目的】

本レジストリは高度の immune-mediated 房室ブロックについて、今後の管理指針となる知見を確立するための、多施設による前向き観察研究である。本研究では罹患した胎児の管理と転帰について記録する国際的なデータベ

研究実施計画書 - SLOW HEART レジストリ

ースを設け、出生前ケアに関する情報を発信できるようにするとともに、必要な場合には更なる追研究を行うことを目的としている。

胎児治療の内容に関わりなく、母体由来の自己抗体により2度または3度房室ブロックを発症した胎児の転帰についてのデータを集積する。

第一の目標: 出生前の管理方法に応じて次の2群（コホート）に分類したうえで、出生後1年までの生存率（心移植を受けた胎児を除く）を評価する。

- **コホート 1:** フッ化グルココルチコイドを投与されていない胎児。
- **コホート 2:** Immune-mediated 房室ブロックと診断された時点から、フッ化グルココルチコイドを投与されている胎児。

第二の目標: 各コホートにおいて以下の情報を集積する。

a) 房室ブロックの診断を受けてから出生までの臨床所見の変化（房室伝導様式、胎児心拍数、その他の新生児ループスの徴候、胎児の成長、胎児胸水/胎児水腫の有無）。b) 出生までに行った新規または追加治療（ステロイド剤、 β 刺激剤、IVIG）の必要性。c) 出生時週数および出生時体重。d) 出生後の管理の内容（ペースング、ステロイド剤、IVIG）。e) 出生から生後1~3年までの臨床経過（心機能、成長・発達のマイルストーン）。各コホートにおいて疾患・治療に関連する胎児・母体に生じたイベントや合併症（死亡、IUGR、罹患率）。

管理方法の選択はすべて治療を行う施設や担当する医師に委ねられており、施設のガイドラインや得られた臨床所見に即して判断された治療法を選択する。なお、このプロスペクティブな観察的コホート研究への参加にあたっては、施設のREB（研究倫理委員会）の承認と、トロント小児病院/治験責任医師との合法的な契約が必要である。

2. 背景および理論的根拠

2.1 心疾患としての新生児ループス：その病因と症状

新生児ループス（neonatal lupus：NL）に起因する心疾患は、母体における高い抗 Ro/SSA 抗体と、その胎児心への曝露に強く関連している。³ これらの抗体をもつ妊婦の大多数は、健康で無症状であることから、その潜在的なリスクに気付いていない。心臓性 NL の発生機序については、母体由来の抗 Ro/SSA 抗体が妊娠中期に胎盤を通過して胎児心に到達し、胎児の Ro リボ核蛋白と相互作用を起こすことで感受性のある胎児において心筋の炎症が引き起こされると考えられている。その後、炎症を起こした心筋は線維化やカルシウム沈着を引き起こし、房室ブロック、洞機能障害、房室弁疾患、心内膜線維弾性症（endocardial fibroelastosis：EFE）または、拡張型心筋症として症状発現を来す可能性がある⁴⁻⁹。ICAVB は最もよく観察される心臓性 NL の症状発現であり、その多くは在胎 18～24 週に発症し、胎児心エコーで正常と確認されてから数日以内に発症することが多いが、早い場合には数時間で起こることもある^{2,10}。房室ブロックの出生前診断の基本となるのは、胎児心エコーによる房室伝導の完全な途絶と、房室解離の所見である。房室ブロック以外の心合併症の有病率や重症度は、胎児心エコー検査では過小評価されている可能性があるが^{7,11}、心筋炎、EFE、および拡張型心筋症などの作業心筋の急性および慢性的な病変が疾患スペクトルを構成していることが証明されている。実際、炎症と癒痕化のプロセスを示唆する所見が組織学的に認められている¹¹。心臓の至る所で炎症が引き起こされていることは、胎児の心筋壁内で免疫グロブリン G、補体、および線維沈着が証明されたことで裏付けられている^{12,13}。さらに、胎児房室ブロック症例の少なくとも 20%では、胎児心エコーで心筋の炎症や障害を示唆する所見（例えば、心収縮力の低下、房室弁逆流、洞性徐脈、心嚢液貯留、および斑状のエコー輝度亢進）が認められている^{5,14,15}。

2.2 Immuno-mediated 房室ブロックの未治療群と治療群の予後

ICAVB を有する胎児の心拍出量は、低い心室レートや、心室充満に寄与する正常な心房収縮の喪失、または随伴する心筋の炎症や障害のために低下している^{4,16}。低い心室レートでも分娩・出産にまで到達出来ることが多いが、やはり、低い心室レートは周産期において有意な死亡リスクとなる。周産期死亡のリスク因子は、早い週数における房室ブロックの診断、胎児水腫、心筋炎、EFE、そして低い心室レートなどが挙げられる。

胎児診断された CAVB の管理は、国や施設ごとで異なる。胎児に房室ブロックが認められた場合、多くの施設で胎児期の抗炎症薬の投与が提案されるが¹⁶、薬物療法を一切使用しない施設や、ブロック以外の心臓合併症により胎児の状態が悪化した場合にのみ胎児治療を検討する施設もある¹⁷。高用量のステロイド投与により完全房室ブロックが一過性に改善した稀な胎児例の報告があるものの、完全房室ブロックに至ると基本的に病態は不可逆的である¹⁸。一方、不完全房室ブロックの状態ですテロイドが投与された場合には、改善する可能性、または、それ以上進行しないというエビデンスが少ないながら報告されてる。しかし、これらについての長期的な観察データは欠落している^{2,19,20}。また、胎児および生後の転帰が胎児治療によって改善されるか否かという点も依然として不明である。さまざまな出生前治療についてのレトロスペクティブな報告を見ると、ステロイド剤の投与は出生後早期の生存率に寄与していないという報告が多い。また、ステロイドによる胎児治療群と未治療群のコホート研究では両群間に臨床的な有意差が認められていない^{16,17,21-24}。大部分が未治療（患者数：51-198、ステロイド治療を受けた患者：11%-39%、β 刺激剤の投与を受けた患者：16-33%）の研究コホートにおいては、CAVB を有する新生児の生存率は、66～93%の範囲で大きく変動していた^{4,17,21-25}。そして、出生に至った患児の 7～19%は、出生時点で明らかに正常な心機能を示していたにもかかわらず、乳児期あるいは幼児期早期に「遅発性」の心筋症を発症している^{9,17,23,24}。CAVB で低い心室レートの新生児では出生後早期に恒久的ペースメーカーの植込み術を受けることが多い¹⁵。出生前の抗炎症治療が心筋症発生のリスクに影響するかどうか、また

は心室の補充調律のレートに影響し、ペースメーカー植え込みの時期を後にずらすことができるかどうかは依然として不明である。

2.3 周産期管理方法の選択肢（現行のガイドラインでの方針も踏まえて）

Immune-mediated 房室ブロックに対する出生前の管理方針の選択肢は以下の3通りである。

- 治療を行わない
- 重度の病態の胎児のみを治療対象とする
- 出生までルーチンの治療のみを行う

経胎盤治療を行うことにした場合、利用できる薬物療法の選択肢には、経口フッ化ステロイド療法（連日投与）、間欠的な IVIG 療法（間隔 2-3 週間）、またはこれらの併用療法で胎児の心筋の炎症や障害を抑制する方法がある。または、経口 β 刺激剤で胎児の心拍出量を増やす方法もある。

生後の恒久的ペースメーカーの植込みは、米国心臓病学会/米国心臓協会（ACC/AHA）のガイドラインに従えば、心室レート < 55bpm（クラス 1 適応）で乳児に推奨される^{15,26}。生後の抗炎症治療は、CAVB に加えて NL の症状発現（心筋炎、EFE など）のある新生児、または不完全型房室ブロックの新生児に施行される。

ガイドラインについて：まだ広くコンセンサスの得られたプロトコルがないことから、胎児 IAVB の管理方法は施設ごとに異なっている。しかしながら、米国心臓協会が最近発表した以下の推奨事項が AVB の出生前管理の指針として使用されることがある²⁷。

米国心臓病協会は、以下のアプローチを推奨している（但し、確固たる推奨事項を確立するためには今後の前向き研究が必要との注釈がついている）。

- 胎児 HR < 55bpm の場合、または HR > 55 でも胎児心不全や胎児水腫の症状を伴う場合には **β 刺激剤**（テルブタリン、サルブタモール）を使用するのが妥当（エビデンスレベル IIa/C）
- ICAVB を有するが心不全兆候はみられない胎児への**デキサメタゾン**の投与は、生存率を改善することや、拡張型心筋症の発生率を低下させることを目的として検討されるが（IIb/B）、現在までに行われている研究がレトロスペクティブなものでランダム化されておらず、また、追跡調査も不完全であることなどを考えると、その有用性が実証されているとは言えない。デキサメタゾンの使用は、CAVB への進行を阻止する可能性があることから、**immune-mediated 2度房室ブロック**に対してその使用が推奨される（IIb/B）。デキサメタゾン（4~8mg/d）によるベネフィットは、心筋の炎症の抑制、2度房室ブロックからの回復または状態の安定化、および胎児水腫または EFE の改善などである^{2,16-19}。デキサメタゾンの重大な合併症には、成長障害、羊水過少、胎児動脈管早期収縮、母体糖尿病、および中枢神経系の副作用などがある。
- IVIG は（通常はデキサメタゾンと同時投与されるが）、EFE または収縮機能障害がみられる ICAVB 胎児の生存率を改善することが知られていることから、この治療法が検討される（IIb/C）²⁸。ステロイド剤と IVIG（母体体重あたり 1g/kg の投与（最大量 70g）を 2~3 週毎に反復投与）の併用療法で、不完全型房室ブロックの治療に成功した報告がある²。但し、IVIG 投与の適切なタイミングと反復投与の間隔については不明である。IVIG 治療のリスクは、主に血液製剤への曝露とアレルギー反応である。

- Immune-mediatedでない孤発性先天性房室ブロックは、immune-mediated 房室ブロックよりも予後が良好であると考えられており、抗炎症剤による胎児治療を行う必要がない。

2.4 薬物療法

以下は、心臓性 NL に対する経胎盤薬物療法の使用による効果とリスクについてまとめたものである。

- **B-交感神経作動薬。** サルブタモールとテルブタリンの β_1 -アドレナリン作用は、心拍数の増加と全身血管抵抗の減少により、胎児の心拍出量を増加させる^{29,30}。

結果：母体に推奨される最大 1 日量に近い用量で経口投与する場合、サルブタモール（8 時間毎に 10mg、最大量：40mg/日）¹⁶とテルブタリン（4～6 時間毎に 2.5～7.5mg、最大量 30mg/日）³¹は、5～10bpm 程度の心室レートの増加効果がある。変時効果は数週間持続することから、分娩と出生後のペーシングに耐えうる週数まで妊娠を継続させることができる。

薬物有害反応：アドレナリン作用による母体への有害作用としては、振戦、動悸、発汗などがあるが、これらの症状は薬剤を継続している間に改善または解消されることが多い。薬物治療の変更または中止が必要となった母体の重篤有害事象（serious adverse event：SAE）はこれまでに報告されておらず、経口サルブタモールを使用した我々の経験でもそのような事例は見当たらない。しかしながら、 β 作動薬は糖尿病、高血圧、甲状腺機能亢進、または頻拍性不整脈を有する母体においては、慎重に使用すべきである。

- **デキサメタゾンおよびベタメサゾン**は、胎盤によって殆ど代謝を受けないことに加えて容易に胎盤を通過する強力な合成グルココルチコイドであり、これらの薬剤は胎児を直接治療する場合に役立つ。尚、デキサメタゾンは 1 日 1 回の経口投与で済むため、優先して使用される。

SickKids プロトコールは、高度/完全房室ブロックの診断が下された時点でデキサメタゾンを開始し、まずは 8mg/日の用量を 2 週間、その後は 4mg/日に減じて 28～30 週程度、妊娠の残りの期間は 2mg/日まで減じて投与を続ける¹⁵。治療開始後に母体の抗 Ro/La（SSA/SSB）抗体が陰性であることが判明した場合は、デキサメタゾンの投与を中止する。これは、弧発性 CAVB の約 5%にあてはまる。抗 Ro/SSA 抗体が陽性で治療を受ける症例に対して、妊娠後期にデキサメタゾンの用量を 2mg/日まで減じることは羊水過少のリスクを低減させるとして推奨される。EFE や胎児心機能障害を検出した場合、または不完全房室ブロックの場合には、母体に **IVIG**（3 週毎に 1g/kg、1 回用量につき最大 70g）を追加投与する^{2,28}。妊娠 32 週以降における ICAVB の場合、心室レート >55bpm で EFE または心不全の明らかな徴候が認められない場合には、状態が悪化することなく出生に至ることが見込まれるため、出生前治療は勧められない。しかし、注意深い経過観察は必要である。

デキサメタゾン±IVIG を経胎盤投与するベネフィットは、心筋の炎症抑制、不完全房室ブロックからの回復または状態の安定化、房室弁逆流、心嚢液、胎児水腫または EFE の改善または軽快などである^{2,3,16,19,28,32-34}。2,3,16,19,28,32-34 カナダでの多施設試験では、1996 年以降、ICAVB に対する周産期のデキサメタゾン治療の導入と同時に転帰が急速に改善している¹⁶。NL とは無関係な死亡を含め、トロントで治療を受けている CAVB 患者の現在の生残率は 1 ヶ月時点で 95%、生後 10 年で 90%を超える。これは我々のこれまでの転帰から、また多施設から報告されている未治療患者を主体としたコホート研究と比較しても有意に良好な結果であった^{15-17,22-24}。しかし、他の施設からのレトロスペクティブ研究では、出生前のステロイド剤による生存率改善のベネフィットは認められていない。

研究実施計画書 - SLOW HEART レジストリ

デキサメタゾンを 1.5mg/日より多い用量で与えると、視床下部一下垂体副腎機能が抑制される。よって、デキサメタゾンの投与が 2 週間を超えている場合は、母体のステロイド投薬（出生後を含む）を徐々に離脱する必要がある。

有害薬物反応：薬剤による母体への副反応は非常に多岐にわたると考えられ、気分の変化（易刺激性、多幸症、躁病、抑うつ、不安）、不眠症、体重増加、体液貯留、高血圧、糖不耐性、多毛、妊娠線、創傷治癒の障害、胃炎などが挙げられる。しかしながら、実際に有意な有害反応が発生することはまれであり、トロントで行った 80 名を超える母体へのステロイド投与の経験では、デキサメタゾン 8mg/日が投与された母体において有意な気分変化が認められた 1 例を除き、重度の副反応は一切認められなかった。この 1 例はデキサメタゾンの減量により症状が改善され、ステロイド剤の使用中止により出生後には症状は消失した。Elliason et al は、ステロイドの出生前使用に起因する母体精神病の 1 例を報告している¹⁷。妊娠時の長期間にわたる高用量デキサメタゾンの投与の潜在的影響には、羊水過少や胎児発育遅延などがあるが^{16,35}、その他の重篤な胎児への影響は報告されていない。ステロイドへの出生前曝露後に、小児の身体的、精神的、神経学的な能力に対する長期的な負の影響は報告されていない。これには、CAVB を有し出生前に治療を受けた学齢児も含まれる³⁶⁻⁴¹。

3. SLOW HEART レジストリの概要

3.1 研究期間と登録

「Slow Heart レジストリ」は、胎児期に 2 度または 3 度房室ブロックと新たに診断された胎児と母体の観察コホート研究である。5 年間（2020 年 1 月～2025 年 12 月）の研究期間の間に、プロスペクティブに研究参加者を募集していく予定である。SickKids では、ICAVB を有する患者に遭遇する頻度は 5～10 名患者/年である。全体として、この多施設研究では 1 年あたり ICAVB 胎児 50 例の新規登録を見込んでいる。ICAVB と診断した際に決定した治療方針により登録者を 2 アームに分け（グループ 1：治療を行わない群；グループ 2：ステロイド剤投与群）、研究全体では最大 350 名の参加者の登録を予定している。そして、ASQ-3 による出生後の神経発生的な評価が完了するまで（遅くとも 2027 年 12 月）、転帰情報の収集を継続する。

3.2 目標

胎児高度房室ブロックに対する出生前ケアが及ぼす影響を評価すること（出生後 1 歳過ぎまで経過観察）。

3.3 参加者

適格参加者の研究への登録は、房室ブロックの診断が下されてから 8 日以内であれば可能である。治療方針は、研究に参加するか否かの母親の決定にかかわらず、主治医が施設の治療ガイドラインなどに基づいて主体的に決定する。

3.4 研究への参加同意の撤回

参加者はいつでも、理由を明らかにする場合もしない場合も含めて、利益を損なうことなく、自由に本研究への参加同意を撤回することができる。参加者が同意を撤回する場合、その時点までに集められたデータはその後も保管される（患者のインフォームドコンセントで示したとおり）。但し、同意撤回後の REDCap への研究データの入力は無効となる。

3.5 母体の自己抗体が陰性の場合

胎児房室ブロックと診断された時点で抗 Ro/SSA 抗体が陰性と判明している被験者は、ステロイド剤による治療が転帰に影響を与えないと予測されないことから、研究へは参加できない。しかしながら、最初に治療方針を決定したタイミングで、抗 Ro/La(SSA/SSB)抗体検査の結果が既に判明していることは少ない。母体が抗 Ro/La(SSA/SSB)抗体陽性かどうかについては、胎児が孤発性の房室ブロックを有している場合には 95%で陽性を示すとされるが、血清検査の結果が判明するには通常数日を要する。患者がレジストリへの登録手続きを取って同意を示しているものの、最終的に抗 Ro/La(SSA/SSB)抗体が陰性となった場合には、REDCap に集められたすべてのデータは全ての抗体検査結果が明らかとなる時点まで保管される（患者のインフォームドコンセントで示したとおり）。抗体検査の結果が陰性であることがデータベースに入力されると、REDCap にデータを入力することはできなくなる。

4. 試験の実施

4.1 患者の同定

研究参加施設の治験担当医師および/または資格のある代表者は、参加者を特定し、募集し、登録し、施設で本研究を実施することの責任者である。

4.2 適格基準

参加者は、以下の基準を満たし、除外基準のいずれにも当たらない場合に、研究参加の資格がある。

参加基準

- Slow Heart レジストリへの参加に関して母親が書面によるインフォームドコンセントを提出している
- 胎児水腫の有無を問わず、 $\leq 32+0$ 週に高度（2度、2:1、2-3度、または3度）AVB の診断を受けた
- 高度 AVB の診断を受けてから最長 8 日以内の登録
- 登録時点での抗 Ro/SSA および抗 La/SSB の検査結果が陽性または保留中である

除外基準

- 左側相同（多脾症候群）・修正大血管転位症など CHD と関連した AVB 例
- 登録時点で抗 Ro および抗 La 抗体検査結果が陰性であることが判明している AVB 例
- 1度 AVB（AV 伝導時間の間隔が延長する正常な心房レートおよび心室レート）例
- 正常な 1:1 AV 伝導を伴う洞性徐脈
- 心房性二段脈（所謂、blocked PAC）
- 緊急での娩出が必要な場合

研究実施計画書 - SLOW HEART レジストリ

- 心臓性 NL 以外の要因で早産または死亡するリスクが高い場合（例：腎不全、感染症、重大な心外性先天異常、PROM など）
- 母体に既存の精神疾患が合併している場合
- 母体に管理不良のインスリン依存性糖尿病（HbA1c > 7%）が合併している場合
- 羊水過少（最深の羊水ポケット < 2cm）
- 重度 IUGR（推定胎児体重 < 3 パーセントイル）

4.3 インフォームドコンセント

各施設のルールに基づき適正なプロセスを踏んで研究参加への同意を得る。本研究について、不参加の選択肢を含めて詳細に説明し、いかなる質問に対してもコンセントフォームに署名する前に回答しておく。同意が得られる患者には、同意書に日付（および時刻、研究参加施設の方針による）入りの共同署名をしてもらう必要がある。尚、同意書のコピーは患者に渡す。

4.4 データ収集

4.4.1 データベース

REDCap（研究電子データ収集）は、臨床研究およびトランスレーショナル研究のデータベースを設計するためのブラウザベースの、メタデータ駆動 EDC ソフトウェアソリューションおよびワークフローである。これは、120 カ国以上の 3,000 を超える施設が提携しているネットワークである。SLOW HEART レジストリデータベースは、SickKids で安全に取得され暗号化されたサーバによって展開される。施設が参加資格を満たすと、完全に自動化されて新たな患者情報を入力できるようになり、REDCap を世界のどこからでも、いつでも利用できるようになる。パスワードで保護された REDCap のデータ管理システム（www.projectredcap.org）は、研究参加施設が患者を匿名化した患者データを入力するために使用される。REDCap へのアクセス権は、SickKids の研究チームにより集中的に管理されている。個々のアクセスは、各研究参加施設からのデータに限定される予定である。このデータベースは、経験豊富な臨床研究とデータベースの管理者との協力に基づいて、治験依頼者が管理する。研究データは、REDCap 内で毎日自動的にバックアップされる。

研究参加施設の治験担当医師には、REDCap へのデータ入力に正確かつ完全であることを保証する責任がある。主要な所見の定期的な更新は、研究参加施設の治験担当医師からの依頼を受けて、生後の転帰まで生後 1~3 年の期間に行われる。参加者のデータ入力完了すると、研究チームが完全性と妥当性を検証し、不明点があれば研究参加施設の治験担当医師に問い合わせる。

SLOW HEART レジストリデータベースは、イベントの年代順で構築される（4.4.2~4.4.10 を参照）。データは時系列に沿った入力が推奨される。理想としては、患者の受診直後から入力するとよい。

4.4.2 ベースラインのデータ

患者のプライバシーを保護するため、最初にデータを入力した時点で、研究参加施設との何らかの患者関連の連絡を取る場合や REDCap に匿名化した情報を提出する場合に使用される個々の ID コードが REDCap によって割り

研究実施計画書 - SLOW HEART レジストリ

当てられる。適格患者の登録プロセスを完了するには、参加者の電子 REDCap フォームにベースライン情報を提出することが研究参加施設の研究担当医師に義務付けられている。SickKids はコアラボとして機能し、匿名化したベースラインの心エコー所見をレビューし、AVB の診断や関連所見を確証する。コアラボでのレビュー用としての REDCap でのベースラインのエコー画像のアップロードは、**研究登録から 7 日以内に行うことが義務付けられている。**

登録時には、以下のベースライン情報が REDCap で収集される。

- 研究参加施設の研究担当医師の氏名および施設（連絡先を含む）
- 研究参加者の適格基準のチェックリスト
- 母体のベースラインの健康情報
- 胎児のベースラインの心エコー所見
- 房室ブロックの診断時点で決定された管理方針

今回の研究参加者からは、将来的な倫理委員会の承認を受けた更なる追研究の対象となる場合に備え、連絡を取ることを可能にするための（例：3 歳以降での患者の転帰情報）同意を別途、レジストリ登録時に取得する。但し、現地施設の倫理委員会の承認や関与がない状態で、研究サイトから参加者に連絡をとることはない。

4.4.3 ファイルのアップロード

患者登録から 7 日以内に以下の情報の提供とアップロードが REDCap において義務付けられている。

- 抗 Ro 60 抗体および/または抗 Ro 52 抗体および/または抗 La 抗体の検査結果が陽性の場合の確証（フォーム 3）
- 画像のアップロード（フォーム 2）：
 - a) 必須項目：
 - **心房・心室リズムのトレース I（静止またはクリップ）**：SVC/大動脈ドプラ（優先）または PV/PA ドプラまたは同時房室 M-モードの記録（AVB を証明する記録）
 - **心機能（クリップ）**：心臓四腔断面
 - b) オプション（静止またはクリップ）：
 - **心房・心室リズムのトレース II**
 - **EFE**
 - **その他の有意な所見**

静止画像の望ましいフォーマットは、jpeg、tiff、または bmp である。32MB までの動きのクリップは、avi、mp4、または mov ファイルとしてアップロードできる。研究参加施設側での匿名化が不可能な場

研究実施計画書 - SLOW HEART レジストリ

合、画像とクリップを安全なファイル転送方法で SickKids に送信できる。そのうえで、コアラボ側で画像を REDCap に保存する前に匿名化の処理を行う。

4.4.4 母体の抗 Ro/La 抗体ステータス (フォーム 3)

Slow Heart 研究に参加するためには、母体の抗 Ro/SSA 抗体または抗 La/SSB 抗体が陽性である必要がある。また、出産前・出産後の抗体価を改めてデータ入力することができる必要がある (3.5 を参照)。

4.4.5 コアラボのレビュー (フォーム 8) コアラボのレビュー (フォーム 8)

その他の胎児徐脈の原因 (例: 洞性徐脈、blocked PAC など) を鑑別診断しておくこと、または、胎児水腫をきたしているかどうかの所見などは、研究参加への適格性と疾患の重症度判定のために不可欠である。

7 日以内にアップロードされた内容をコアラボがレビューします。完了すると、確認の電子メールが研究参加施設の治験担当医師の元に届きます。高度房室ブロックと診断することが困難な参加者は本研究から除外されま
す。これは、診断や主要な所見の精度を担保するために必要な措置です。

4.4.6 研究参加者の管理

薬物療法の選択や投与量を含む管理方法についての決定はすべて主治医の裁量に基づくが、この治療方針は各施設において、同一の臨床所見を呈する非研究参加者への治療内容と矛盾しないようにする必要がある。主治医は自身の判断に基づき、投薬の追加、減量、中止、または、分娩にもっていくかを自由に選択できる。妊娠後期になってステロイド剤の投与や中止が行われたとしても、immune-mediated 房室ブロックと診断された時点での初期治療計画 (ステロイド剤の使用の有無) に基づいてこの研究の分析が行われる。薬物療法のための入院はかならずしも必要としない。しかし、母体と胎児の状態観察のために必要と判断した場合には、母体を入院させたい
うで胎児治療を行う。分娩のタイミングや分娩様式、また、出生後の治療内容 (ペーシング、ステロイド剤、
IVIG、その他) の決定は、全て主治医の判断となる。

4.4.7 出生前の受診 (フォーム 4)

登録時点でベースラインのデータが入力されると、REDCap に最大 30 項目まで、出生前の受診の結果 (管理の 1 日目から出生または子宮内での胎児の死亡まで) を入力できるようになる。分娩に至るまで、定期的な胎児心エコー検査 (週 1-2 回) を行うことが推奨され、また、妊娠の全期間を通じて胎児心拍数、心機能、ウェルビーイングをモニタリングすることが推奨されている。胎児の状態が重度の場合には、より頻回の通院が必要となる。その場合のデータは時系列に沿った入力が推奨される。患者の通院直後に入力されることが望ましい。

受診の都度、記録する情報は以下のとおりである。

- 受診日付 → 在胎週数の日付
- 母体の所見: 体重、新規の症状 (質問票に沿って特定)、新規の診断、有害事象

研究実施計画書 - SLOW HEART レジストリ

- 胎児心エコー図：房室ブロック、心房レートおよび心室レート、胎児胸水/胎児水腫、心機能、房室弁逆流、EFE、羊水ポケットサイズ、胎児の成長（BPD、FL）
- 現在の薬物療法、治療の総日数、次回受診までの治療上の推奨事項
- 治療法が変更された場合にはその理論的根拠
- 主要な新知見（匿名化）のファイルのアップロード

4.4.8 出生・分娩（フォーム 5）

REDCap のフォーム 5 に記入する内容：

- 出生時または死亡時の日付と在胎週数を含む妊娠転帰
- 分娩の方法と適応
- 性別、体重、身長、頭囲（生産児の場合）

4.4.9 新生児期（0～30 日：フォーム 6）

フォーム 6 には、分娩後に退院を迎えた場合、または 30 日まで生産児として生存した場合の転帰を記す。

- 新生児の治療
- 新生児合併症
- 新生児の検査：ECG および心エコー図
- 退院または分娩後 30 日までの転帰：
 - 退院日→院内治療（分娩から退院まで）の日数
 - 死亡の日付および理由

4.4.10 研究終了までの転帰（12～36 ヶ月、フォーム 7）

フォーム 7 で収集される所見は、初回来院時から取得し、生後 1 年以上、修正在胎期間、理想的には 12～18 ヶ月間で生後 36 ヶ月を超えない。研究の終了は 2027 年 12 月 31 日までを予定しており、その時点では AVB を有し生存している全乳児例は修正月齢が 12 ヶ月を超えている予定である。

収集された変数に含まれるもの：

- 患者の年齢、体重、身長、および最後の来院日
- 転帰

研究実施計画書 - SLOW HEART レジストリ

- 心臓の変数：

新生児期の外科的手技：ペースメーカーの植込みおよびその様式など

心エコー図

心不全：Ross スコア、薬物療法

Ross 心不全スコアは、乳幼児の運動耐容能を定量化する場合に最適である⁴²。⁴² 心不全の重症度分類は、生後1年未満の初診時に行う。

症状の分類	病歴で注目すべき症状
I	無症候性
II	乳児：授乳による軽度頻呼吸または発汗、成長不全はみられない 年長児：中等度の労作時の呼吸困難
III	乳児：授乳による著しい頻呼吸または発汗、成長不全 年長児：軽度または軽微な労作時の呼吸困難
IV	安静時の頻呼吸、発汗、または呼吸困難

- 非心臓性の病態
- 生後12～18ヵ月間のASQ-3質問票による神経発達評価

年齢と段階に関する問診票®第3版 (Ages & Stages Questionnaires®, 3rd Edition : ASQ®-3)は、[幼児教育者や医療従事者](#)が使用することを目的にデザインされた発達スクリーニングツールである⁴³。これは両親が専門家に代わって使用するツールで使いやすく、マイルストーンを評価して発達遅延をとらえることができる。目的は、12、14、16、または18ヵ月時点で、ASQ-3による単回の評価を行うことにある。英語版のフォームは付録とフォーム3に付属している。また、フランス語版、スペイン語版、中国語版、アラビア語版、ベトナム語版のフォームもある。親が回答する質問票は記入に10～15分を要す。医療従事者が採点する所要時間は2～3分である。ASQ-3は発達の尺度として妥当で信頼性が高く、正確で費用も安く、12～18ヵ月を過ぎても評価に利用できる。

年齢に適した質問票は、REDCapのフォーム7からダウンロード可能である。親が記入し終えたら、患者の病歴（治療あり vs 未治療）について知らされていない発達の専門家がレビューするために、フォームを再度アップロードする必要がある。小児発達の5種類の分野（コミュニケーション、粗大運動発達、微細運動、問題解決、個人・社会性の各分野に0～60）のトータルのスコアを算出し、ASQ-3のスコアシートとREDCapに記入する。完成した評価の結果は、提出した施設に伝えられる。

4.5 薬剤関連の手続き

研究実施計画書 - SLOW HEART レジストリ

4.5.1 薬剤の供給

研究参加者への治療内容の責任は主治医にある。治験依頼者は、薬剤の処方を含め、このプロセスには関与せず義務も負わない。

4.5.2 アカウンタビリティ、コンプライアンス、アドヒアランス

アカウンタビリティの手続きは、試験参加者側は不要であるが、不履行の疑いがある場合には対処する必要がある。

4.6 研究参加施設基準

Slow Heart レジストリに参加する要件は、以下のとおりである。

- 研究参加施設は AVB の診断時点から研究終了時まで、必要な周産期ケアを提供できる。
- 退院または出生後 30 日までの胎児および新生児の転帰の確認ができる。
- 修正月齢が少なくとも 12 ヶ月までの生後転帰の確認ができる。
- 研究参加施設の治験担当医師/研究参加施設には、この研究を実施するための、経験、コミットメント、インフラが備わっている。
- 院内倫理委員会の承認を得ており、また附属機関の場合はその主体機関の承認も含めて得ている。
- 治験依頼者と研究参加施設間でデータ共有合意書を締結している。

4.7 評価項目

以下の評価項目を使用し、グループ 1 とグループ 2 のレジストリ参加者の比較を行う。

主要評価項目

- 生後 1 歳まで心臓移植を受けずに生存できたかどうか

副次評価項目

- 胎児および新生児の死亡の割合とその原因
- 出生前治療の内容が変更された症例の割合
- 当初は未治療（グループ 1）であったがその後に治療が開始された症例の割合
- 重大な妊娠転帰となった割合（IUFD、IUGR < 3 パーセントイル、< 35 週での分娩）
- 1 年で不完全 AVB から完全 AVB へと進行した患者の割合
- 母体に重度副反応が出現した症例の転帰と割合
- 出生時の在胎週数

研究実施計画書 - SLOW HEART レジストリ

- 出生時体重
- 新生児心室レート
- 出生から生後 1 年の期間に恒久的ペースメーカーの植込みなし
- 生後 1 年の時点で有意な心不全の有病率 (HF スコア、エコー、HF 治療)
- 生後 12~18 ヶ月の時点で中等度/重度の神経発達の遅延がみられる小児の比率

主要評価項目は、“生後 1 年の時点で心臓移植を受けずに生存できたかどうか”と規定される。副次評価項目は、生後 1 年を超えた時点で、恒久的ペーシング、心不全、重大な神経発達上の課題がないことなどとなる。胎児死亡、胎児水腫の発生、35 週未満での分娩および、または不完全 AVB から完全 AVB への進行は、出生前管理の失敗とみなされる。

4.8 質と倫理的規準

研究担当医師は、本レジストリがヘルシンキ宣言の原則に従って実行されること、また本レジストリが臨床試験実施に関するガイドライン、また、本プロトコールのためのガイドラインに完全に準拠しており矛盾なく実行されることを保証する。プロトコールと同意説明文書については、書面による承認を受けるため、主体機関および附属機関を含む適切な研究倫理委員会に提出する。研究参加施設の担当医師は、承認を受けた文書の原本に修正事項がある場合には、必要に応じて、上記の関係機関に提出して承認を得る。本レジストリのスタッフは、参加者の匿名性が維持されるよう徹底する。各参加者に対しては一意的な研究 ID 番号を割り当てて、これを REDCap のデータベース内で使用し、また研究参加施設とレジストリの治験依頼者との間での連絡時にもこれを使用する。身元を特定できる文書はすべて、研究参加施設の治験担当医師が責任を持って保管し、アクセス権は研究参加施設で許可された人員のみに限定される。本研究で使用されるすべての機器 (例: 超音波システム) の安全性と精度については、機器を使用する研究参加施設が責任を負う。REDCap のファイルは、参加者個人の健康情報が掲載されている文書または画像が偶発的にアップロードされていないか、定期的にモニタリングされる予定である。偶発的にアップロードされた識別子はすべて治験依頼者により直ちに削除される。

4.9 合意と方針

データ共有合意書は、SLOW HEART レジストリの治験依頼者 (Edgar Jaeggi (エドガー・ジャエギ) ; The Hospital for Sick Children (ザ・ホスピタル・フォー・シック・チルドレン)) と研究参加施設の担当医師、およびそれぞれの機関の間で交わされる。研究担当医師とケアセンターは、医学的に、また法的にすべての患者のケアの決定を行う。本レジストリは、後の段階で資金助成を受けられるようになることがない限り、一切の資金助成を受けていない。薬剤、機器、検査、来院、倫理委員会の承認、レジストリへのデータ入力にかかるコストについて、また、研究参加施設の研究担当医師と参加者に対して補償するための**資金協力はない見込である**。各参加患者は、この研究のために余分に時間を取られたり、別途来院することを求められることなく、標準治療を受けることができる。治験依頼者チームは、研究を準備するに当たり、研究参加施設に可能な限りの援助を行う予定である。

5. の安全性

5.1 安全性に関する手続き

SLOW HEART レジストリの目的は潜在的に生命の危機に晒されている胎児に対する出生前治療の可能性を探ることである。出生前治療を行っていても、ICAVB の場合には胎児が死亡する可能性がある。経胎盤ステロイド療法、 β 刺激剤療法、または IVIG 療法による母体副反応は重度なものは稀でも、軽いものは稀ではない。しかし、母体に精神障害がある場合や、胎盤機能不全がある場合には、重大な副反応が起こりやすいことが知られており、このような場合には高用量ステロイドの使用は勧められず、禁忌である（フォーム 1A：除外基準を参照）。

5.2 有害事象の報告について

有害事象の報告について。患者の安全性評価は研究の目的の一つであり、当該の妊娠関連および治療関連の有害事象については、REDCap で文書化されなければならない。治療開始前から存在する既知の症状やその重症度について、来院する度に質問票に記入してもらいその変化をフォローする必要がある。研究の登録時点で既に存在する母体の症状、愁訴、および健康上の懸念をすべて文書に記録し、詳細な病歴を作成することが奨励され、REDCap のフォーム 1B に入力される。有害事象は、治療開始後に起こる新たな症状、もしくは治療開始後に悪化した症状として定義される（フォーム 4B）。質問票は REDCap（母体のベースライン用：フォーム 1B、母体の追跡調査用：フォーム 4B）で直接ダウンロードできる。これを使用し胎児治療を行ったか否かにかかわらず、母体の症状の出現の仕方や重症度などについて出生時と比較する必要がある。

イベントの分類。いかなる有害事象でも、重症度と頻度を特定して分類することは、研究参加施設の研究担当医師の責任である。

- 徴候/症状が軽度で、臨床的関連性は重要ではなく、検査所見では無症候性であり、特別な医療行為が不要であれば、イベントは「軽度」とみなされる。
- 最小限の局所的または非侵襲的介入のみを必要とするイベントであれば、「中等度」とみなされる。
- 参加者の普段の日常活動を中断して、全身性の薬物療法またはその他の治療を必要とし、日常生活に支障をきたすようなイベントであれば、「重度」とみなされる。
- 参加者の死亡、生命に関わる、入院を要する、またすでに入院している場合には入院期間の延長を要するようなイベント、または、長期にわたる後遺症を引き起こした場合は「重篤」(SAE)である。また、胎児に先天性の異常を引き起こすようなイベントも「重篤」(SAE)とみなされる。

6. データの管理および責任

6.1 データ管理

パスワードで保護された REDCap のデータ管理システムは、研究参加施設が患者を匿名化した患者データを入力するために使用される。REDCap へのアクセスの信頼調査は、研究参加施設の担当医師/SickKids が管理する。個々のアクセスは、各研究参加施設からのデータに限定される予定である。主な所見の定期的な更新は、研究参加施設の担当医師からの要請を受けて、研究が終了するまで行われる予定である。データは完全性と妥当性についてレジストリのチームが検証し、不明点があれば研究参加施設の研究担当医師に送付される。記録が完全で有効とみなされると、それ以上編集することができないようにロックされ、データの質を確保する。

6.2 運営委員会

Slow Heart レジストリの臨床研究としての局面は、母子医学、心臓病学、新生児学、リウマチ学を含む専門家の学際的なチームの管理下で行われる。委員会のメンバーは、*Edgar Jaeggi* (エドガー・ジャエギ) (治験責任医師、トロント)、*Nico Blom* (ニコ・ブロム) (オランダ・アムステルダム/ライデン)、*Bettina Cuneo* (ベッティナ・クネオ) (米国デンバー)、*Joanna Dangel* (ジョアンナ・ダンゲル) (ポーランド・ワルシャワ)、*Hakan Eliasson* (ホーコン・エリアッソン) (スウェーデン・ストックホルム)、*Linda Hiraki* (リンダ・ヒラキ) (トロント)、*Lisa Hornberger* (リサ・ホルンベルガー) (カナダ・エドモントン)、*Ed Kelly* (エド・ケリー) (トロント)、*Owen Miller* (オーウェン・ミラー) (London、英国)、*Orhan Uzun* (オルハン・ウズン) (英国カーディフ)、*Tim van Mieghem* (ティム・ヴァン・ミエゲム) (トロント) である。運営委員会のメンバーは、研究データの解釈、診療指針の開発、学際的な知識の伝達を助ける。

6.3 レジストリのガバナンス

研究データは、治験責任医師 (PI) の *Edgar Jaeggi* (エドガー・ジャエギ) が管理する。Dr Jaeggi がこの役割を全うできなくなった場合は、運営委員会が本研究を引き継ぐために適切な PI を指名する。このプロトコールで取り決められていない目的に対しては、運営委員会が研究データの使用を制限する。内外の研究参加施設の研究者は、レジストリデータの使用を申請する可能性がある。運営委員会はデータの使用について、用途を精査したうえで、個々の研究計画の科学的な利点に基づきデータの使用を承認する。データ使用の承認は、運営委員会のメンバーによる多数決で決まる。また、研究データの使用は、倫理委員会の承認の証明とデータ転送の合意の実施にも左右される。研究内容がレジストリのデータセット内に存在せず、補足的な追跡調査データを必要とする場合には、将来的に連絡をとることに同意した (署名入りの同意書に記載のとおり) 参加者のみに対し、追試的な研究を行うことについての同意の有無を再度確認する。

6.4 守秘義務とプライバシー

患者を特定する情報は、2つのタイプの電子保護対策で保管される登録ログ内において、研究データとは分離して保管される。参加者は、研究のデータベース内にある一意の研究 ID によって身元特定される。研究データは SickKids REDCap のデータベースにて安全に保管され、データは本研究のメンバーのみがアクセス可能となる。

6.5 記録の保持と破壊

研究の記録は、SickKids ガイドラインに従って、最後の発表後から 7 年間保持される。その後のデジタルデータはすべて、SickKids HelpDesk にて破棄する。

7.統計学的分析

主要評価項目

- 生後 1 歳まで心臓移植を受けずに生存できたかどうか

副次評価項目

- 胎児および新生児の死亡の割合とその原因
- 出生前治療の内容が変更された症例の割合
- 当初は未治療（グループ 1）であったがその後に治療が開始された症例の割合
- 重大な妊娠転帰となった割合（IUFD、IUGR<3 パーセントイル、<35 週での分娩）
- 1 年で不完全 AVB から完全 AVB へと進行した患者の割合
- 母体に重度副反応が出現した症例の転帰と割合
- 出生時の在胎週数
- 出生時体重
- 新生児心室レート
- 出生から生後 1 年の期間に恒久的ペースメーカーの植込みなし
- 生後 1 年の時点で有意な心不全の有病率（HF スコア、エコー、HF 治療）
- 生後 12～18 ヶ月の時点で中等度/重度の神経発達の遅延がみられる小児の比率

データ解析はすべて、SickKids で資格のあるスタッフが実施する。研究所見は記述統計を使用してまとめられる。連続変数は平均±標準偏差または中央値および四分位範囲を使用してまとめられる。二値変数および多値変数は頻度を使用してまとめられる。連続変数の群間差は、t 検定またはウィルコクソン順位和検定を使用して評価する。二値変数または多値変数の差異は、フィッシャーの正確確率検定を使用して評価する。

主要評価項目：time-to-event analysis（時間イベント解析）を使用して評価する。具体的には、競合リスクとして非心臓性の死亡を使用して評価する。転帰は、追跡調査の終了まで、または患者が同意を撤回するときまでとし、競合リスクモデルを使用して評価される。心臓が原因で亡くなる患者の比率は、競合リスクモデルから推定される。群間の差異は、Gray 検定を使用して評価する。

副次評価項目：二値変数および多値変数（例：死亡）は頻度を使用してまとめられる。連続変数（例：出生時体重）は平均±標準偏差または中央値の形で、また適宜四分位範囲も使用して報告する。群間の差異は、二値変数および多値変数についてはフィッシャーの正確確率検定を、連続変数については t 検定を用いて評価する。ペー

研究実施計画書 - SLOW HEART レジストリ

スメーカーの植込みについては、競合リスクとしての総死亡率を使用して競合リスク分析を適用する。群間の差異は、Gray 検定を使用して評価する。

8. 結果と公表ガイドラインの普及

結果の普及は、PI と運営委員会の判断で行われる。SLOW HEART レジストリの公表のポリシーは、研究合意書に記載される予定である。研究結果は Writing Committees (執筆委員会) により、委員会の判断で、複数の刊行物で公表される。それぞれのオーサーシップは、治験担当医師の研究業務の分担と、オーサーシップに関するジャーナルのガイドライン、また患者登録に対する機関の貢献度に基づく。公表にあたってのオーサーシップは通常、研究参加施設当たり 1~2 名の研究担当医師に限られる。患者登録数が 3 名に満たない機関の担当医師はオーサーシップの資格を満たしていない。

国際医学雑誌編集者委員会に従って、資格のある治験担当医師のオーサーシップは、下記の 4 つの基準

(<http://www.icmje.org/recommendations/browse/roles-and-responsibilities/defining-the-role-of-authors-and-contributors.html>) に基づく。a) 作業の概念または設計の実質的な分担分、または作業のためのデータの取得、分析、または解釈。b) 原稿作成または重要な知的内容について批評的に改訂。c) 公表するバージョンの最終承認。d) 研究のすべての局面に責任をもつことで合意し、研究のいずれかの部分の精度または健全性に関連した疑問点が適切に調査され解決するよう徹底。症例の資料の提出のみでは、ICMJE のオーサーシップの要件を満たしたことはない。治験担当医師と、レジストリに大いに貢献しながら著者として原稿に記名されない協力者については、PubMed で検索可能な名称 "SLOW HEART REGISTRY Participants" (SLOW HEART レジストリ参加者) の中に掲載する。

9. 参考文献

1. Jaeggi ET, Silverman ED, Laskin C, Kingdom J, Golding F and Weber R. Prolongation of the atrioventricular conduction in fetuses exposed to maternal anti-Ro/SSA and anti-La/SSB antibodies did not predict progressive heart block. A prospective observational study on the effects of maternal antibodies on 165 fetuses. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1487-92.
2. Kan N, Silverman ED, Kingdom J, Dutil N, Laskin C and Jaeggi E. Serial echocardiography for immune-mediated heart disease in the fetus: results of a risk-based prospective surveillance strategy. *Prenat Diagn*. 2017;37:375-382.
3. Jaeggi E, Laskin C, Hamilton R, Kingdom J and Silverman E. 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;55:2778-84.
4. Schmidt KG, Ulmer HE, Silverman NH, Kleinman CS and Copel JA. Perinatal outcome of fetal complete atrioventricular block: a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:1360-6.
5. Chockalingam P, Jaeggi ET, Rammeloo LA, Haak MC, Adama van Scheltema PN, Breur JM, Bartelings MM, Clur SA and Blom NA. Persistent fetal sinus bradycardia associated with maternal anti-SSA/Ro and anti-SSB/La antibodies. *J Rheumatol*. 2011;38:2682-5.
6. Cuneo BF, Fruitman D, Benson DW, Ngan BY, Liske MR, Wahren-Herlineus M, Ho SY and Jaeggi E. Spontaneous rupture of atrioventricular valve tensor apparatus as late manifestation of anti-Ro/SSA antibody-mediated cardiac disease. *Am J Cardiol*. 2011;107:761-6.
7. Nield LE, Silverman ED, Taylor GP, Smallhorn JF, Mullen JB, Silverman NH, Finley JP, Law YM, Human DG, Seaward PG, Hamilton RM and Hornberger LK. Maternal anti-Ro and anti-La antibody-associated endocardial fibroelastosis. *Circulation*. 2002;105:843-8.
8. Nield LE, Silverman ED, Smallhorn JF, Taylor GP, Mullen JB, Benson LN and Hornberger LK. Endocardial fibroelastosis associated with maternal anti-Ro and anti-La antibodies in the absence of atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:796-802.
9. Moak JP, Barron KS, Hougen TJ, Wiles HB, Balaji S, Sreeram N, Cohen MH, Nordenberg A, Van Hare GF, Friedman RA, Perez M, Cecchin F, Schneider DS, Nehgme RA and Buyon JP. Congenital heart block: development of late-onset cardiomyopathy, a previously underappreciated sequela. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:238-42.
10. Cuneo BF, Sonesson SE, Levasseur S, Moon-Grady AJ, Krishnan A, Donofrio MT, Raboisson MJ, Hornberger LK, Van Eerden P, Sinkovskaya E, Abuhamad A, Arya B, Szwast A, Gardiner H, Jacobs K, Freire G, Howley L, Lam A, Kaizer AM, Benson DW and Jaeggi E. Home Monitoring for Fetal Heart Rhythm During Anti-Ro Pregnancies. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1940-1951.
11. Llanos C, Friedman DM, Saxena A, Izmirly PM, Tseng CE, Dische R, Abellar RG, Halushka M, Clancy RM and Buyon JP. Anatomical and pathological findings in hearts from fetuses and infants with cardiac manifestations of neonatal lupus. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51:1086-92.
12. Litsey SE, Noonan JA, O'Connor WN, Cottrill CM and Mitchell B. Maternal connective tissue disease and congenital heart block. Demonstration of immunoglobulin in cardiac tissue. *N Engl J Med*. 1985;312:98-100.
13. Clancy RM, Kapur RP, Molad Y, Askanase AD and Buyon JP. Immunohistologic evidence supports apoptosis, IgG deposition, and novel macrophage/fibroblast crosstalk in the pathologic cascade leading to congenital heart block. *Arthritis Rheum*. 2004;50:173-82.
14. Cuneo BF, Strasburger JF, Niksch A, Ovadia M and Wakai RT. An expanded phenotype of maternal SSA/SSB antibody-associated fetal cardiac disease. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22:233-8.
15. Jaeggi ET, Hamilton RM, Silverman ED, Zamora SA and Hornberger LK. Outcome of children with fetal, neonatal or childhood diagnosis of isolated congenital atrioventricular block. A single institution's experience of 30 years. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:130-7.

16. Jaeggi ET, Fouron JC, Silverman ED, Ryan G, Smallhorn J and Hornberger LK. Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. *Circulation*. 2004;110:1542-8.
17. Eliasson H, Sonesson SE, Sharland G, Granath F, Simpson JM, Carvalho JS, Jicinska H, Tomek V, Dangel J, Zielinsky P, Respondek-Liberska M, Freund MW, Mellander M, Bartrons J, Gardiner HM and Fetal Working Group of the European Association of Pediatric C. Isolated atrioventricular block in the fetus: a retrospective, multinational, multicenter study of 175 patients. *Circulation*. 2011;124:1919-26.
18. Jaeggi ET, Silverman ED, Yoo SJ and Kingdom J. Is immune-mediated complete fetal atrioventricular block reversible by transplacental dexamethasone therapy? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;23:602-5.
19. Saleeb S, Copel J, Friedman D and Buyon JP. Comparison of treatment with fluorinated glucocorticoids to the natural history of autoantibody-associated congenital heart block: retrospective review of the research registry for neonatal lupus. *Arthritis Rheum*. 1999;42:2335-45.
20. Askanase AD, Friedman DM, Copel J, Dische MR, Dubin A, Starc TJ, Katholi MC and Buyon JP. Spectrum and progression of conduction abnormalities in infants born to mothers with anti-SSA/Ro-SSB/La antibodies. *Lupus*. 2002;11:145-51.
21. Groves AM, Allan LD and Rosenthal E. Outcome of isolated congenital complete heart block diagnosed in utero. *Heart*. 1996;75:190-4.
22. Lopes LM, Tavares GM, Damiano AP, Lopes MA, Aiello VD, Schultz R and Zugaib M. Perinatal outcome of fetal atrioventricular block: one-hundred-sixteen cases from a single institution. *Circulation*. 2008;118:1268-75.
23. Van den Berg NW, Sliker MG, van Beynum IM, Bilardo CM, de Bruijn D, Clur SA, Cornette JM, Frohn-Mulder IM, Haak MC, van Loo-Maurus KE, Manten GT, Rackowitz AB, Rammeloo LA, Reimer A, Rijlaarsdam ME and Freund MW. Fluorinated steroids do not improve outcome of isolated atrioventricular block. *Int J Cardiol*. 2016;225:167-171.
24. Levesque K, Morel N, Maltret A, Baron G, Masseau A, Orquevaux P, Piette JC, Barriere F, Le Bidois J, Fermont L, Fain O, Theulin A, Sassolas F, Pezard P, Amoura Z, Guettrot-Imbert G, Le Mercier D, Georquin-Lavialle S, Deligny C, Hachulla E, Mouthon L, Ravaud P, Villain E, Bonnet D, Costedoat-Chalumeau N, Lupus neonatal g and Group of c. Description of 214 cases of autoimmune congenital heart block: Results of the French neonatal lupus syndrome. *Autoimmun Rev*. 2015;14:1154-60.
25. Buyon JP, Hiebert R, Copel J, Craft J, Friedman D, Katholi M, Lee LA, Provost TT, Reichlin M, Rider L, Rupel A, Saleeb S, Weston WL and Skovron ML. Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality, morbidity and recurrence rates obtained from a national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1658-66.
26. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NA, 3rd, Freedman RA, Gettes LS, Gillinov AM, Gregoratos G, Hammill SC, Hayes DL, Hlatky MA, Newby LK, Page RL, Schoenfeld MH, Silka MJ, Stevenson LW, Sweeney MO, Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, DiMarco JP, Dunbar SB, Estes NA, 3rd, Ferguson TB, Jr., Hammill SC, Karasik PE, Link MS, Marine JE, Schoenfeld MH, Shanker AJ, Silka MJ, Stevenson LW, Stevenson WG, Varosy PD, American College of Cardiology F, American Heart Association Task Force on Practice G and Heart Rhythm S. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:e6-75.
27. Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, Copel JA, Sklansky MS, Abuhamad A, Cuneo BF, Huhta JC, Jonas RA, Krishnan A, Lacey S, Lee W, Michelfelder EC, Sr., Rempel GR, Silverman NH, Spray TL, Strasburger JF, Tworetzky W, Rychik J, American Heart Association Adults With Congenital Heart Disease Joint Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Y, Council on Clinical Cardiology CoCS, Anesthesia, Council on C and Stroke N. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129:2183-242.
28. Trucco SM, Jaeggi E, Cuneo B, Moon-Grady AJ, Silverman E, Silverman N and Hornberger LK. Use of intravenous gamma globulin and corticosteroids in the treatment of maternal autoantibody-mediated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:715-23.

29. Finley J, Katz M, Rojas-Perez M, Roberts JM, Creasy RK and Schiller NB. Cardiovascular consequences of beta-agonist tocolysis: an echocardiographic study. *Obstet Gynecol.* 1984;64:787-91.
30. Rasanen J. The effects of ritodrine infusion on fetal myocardial function and fetal hemodynamics. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1990;69:487-92.
31. Cuneo BF, Zhao H, Strasburger JF, Ovadia M, Huhta JC and Wakai RT. Atrial and ventricular rate response and patterns of heart rate acceleration during maternal-fetal terbutaline treatment of fetal complete heart block. *Am J Cardiol.* 2007;100:661-5.
32. Buyon JP, Swersky SH, Fox HE, Bierman FZ and Winchester RJ. Intrauterine therapy for presumptive fetal myocarditis with acquired heart block due to systemic lupus erythematosus. Experience in a mother with a predominance of SS-B (La) antibodies. *Arthritis Rheum.* 1987;30:44-9.
33. Bierman FZ, Baxi L, Jaffe I and Driscoll J. Fetal hydrops and congenital complete heart block: response to maternal steroid therapy. *J Pediatr.* 1988;112:646-8.
34. Carreira PE, Gutierrez-Larraya F and Gomez-Reino JJ. Successful intrauterine therapy with dexamethasone for fetal myocarditis and heart block in a woman with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1993;20:1204-7.
35. Skog A, Wahren-Herlenius M, Sundstrom B, Bremme K and Sonesson SE. Outcome and growth of infants fetally exposed to heart block-associated maternal anti-Ro52/SSA autoantibodies. *Pediatrics.* 2008;121:e803-9.
36. Schmand B, Neuvel J, Smolders-de Haas H, Hoeks J, Treffers PE and Koppe JG. Psychological development of children who were treated antenatally with corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 1990;86:58-64.
37. Smolders-de Haas H, Neuvel J, Schmand B, Treffers PE, Koppe JG and Hoeks J. Physical development and medical history of children who were treated antenatally with corticosteroids to prevent respiratory distress syndrome: a 10- to 12-year follow-up. *Pediatrics.* 1990;86:65-70.
38. Doyle LW, Ford GW, Rickards AL, Kelly EA, Davis NM, Callanan C and Olinsky A. Antenatal corticosteroids and outcome at 14 years of age in children with birth weight less than 1501 grams. *Pediatrics.* 2000;106:E2.
39. Dessens AB, Haas HS and Koppe JG. Twenty-year follow-up of antenatal corticosteroid treatment. *Pediatrics.* 2000;105:E77.
40. Brucato A, Astori MG, Cimaz R, Villa P, Li Destri M, Chimini L, Vaccari R, Muscara M, Motta M, Tincani A, Neri F and Martinelli S. Normal neuropsychological development in children with congenital complete heart block who may or may not be exposed to high-dose dexamethasone in utero. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1422-6.
41. Kelly EN, Sananes R, Chiu-Man C, Silverman ED and Jaeggi E. Prenatal anti-Ro antibody exposure, congenital complete atrioventricular heart block, and high-dose steroid therapy: impact on neurocognitive outcome in school-age children. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:2290-6.
42. Kantor PF, Loughheed J, Dancea A, McGillion M, Barbosa N, Chan C, Dillenburg R, Atallah J, Buchholz H, Chant-Gambacort C, Conway J, Gardin L, George K, Greenway S, Human DG, Jeewa A, Price JF, Ross RD, Roche SL, Ryerson L, Soni R, Wilson J, Wong K and Children's Heart Failure Study G. Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can J Cardiol.* 2013;29:1535-52.
43. Kendall S, Nash A, Braun A, Bastug G, Rougeaux E and Bedford H. Acceptability and understanding of the Ages & Stages Questionnaires(R), Third Edition, as part of the Healthy Child Programme 2-year health and development review in England: Parent and professional perspectives. *Child Care Health Dev.* 2019;45:251-256.