

先天性 QT 延長症候群合併妊娠の一例

産婦人科 久保のぞみ*, 中妻 杏子*, 古武 陽子
 薮田 真紀*, 杉並 興, 佐々木聖子*
 心臓内科 川治 徹真, 横松 孝史
 小児科 金 美賢, 長田加寿子
 県立尼崎総合医療センター 小児科 吉岡 由布
 京都大学医学部附属病院 循環器内科 中妻 賢志
 京都大学医学部附属病院 小児循環器科 赤木健太郎

先天性 QT 延長症候群(Long QT syndrome, LQTS)は遺伝性疾患で、致死性不整脈(Torsades de pointes, TdP)を発症して突然死をきたし得る。妊娠や分娩が不整脈発作の誘因となるため注意を要する。また児に遺伝すると子宮内胎児死亡や乳幼児死亡の原因となるため早期発見が望ましい。先天性 LQTS 合併妊娠においては、妊娠前の母へのプレコンセプションケア、妊娠中の薬剤選択を含む周産期管理、児のための遺伝カウンセリングや出生前・出生後の管理など、多診療科での協力が必要不可欠である。今回、心臓内科・小児科・遺伝診療科と連携して母児ともに良好な転帰を達成し得た一例を経験した。

keywords : long QT syndrome, pregnancy, autosomal dominant inheritance

1. 緒 言

先天性 QT 延長症候群(Long QT syndrome, LQTS)は常染色体顕性遺伝形式をとる Romano-Ward 症候群と、難聴を伴い常染色体潜性遺伝形式をとる Jervell and Lange-Nielsen 症候群が知られ、致死性不整脈(Torsades de pointes, TdP)を発症して突然死をきたし得る。妊娠を契機に不整脈発作をきたす型や、胎児期に不整脈発作をきたす型もあるため、母児ともに慎重な管理が必要である。

今回、心臓内科・小児科・遺伝診療科と連携して先天性 LQTS 合併妊娠の周産期管理を行った一例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

2. 症 例

患者：35 歳，女性。

妊娠分娩歴：2 妊 0 産(流産 1 回)。

既往歴：特記すべき事項なし。

家族歴：母，47 歳時突然死。母方叔母，先天性 LQTS (図 1)。

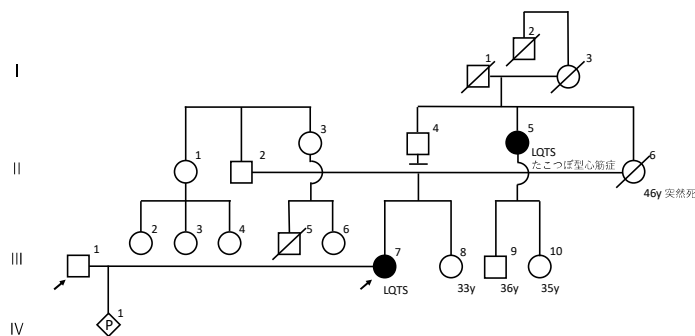


図 1. 家系図

* 遺伝診療科 兼任

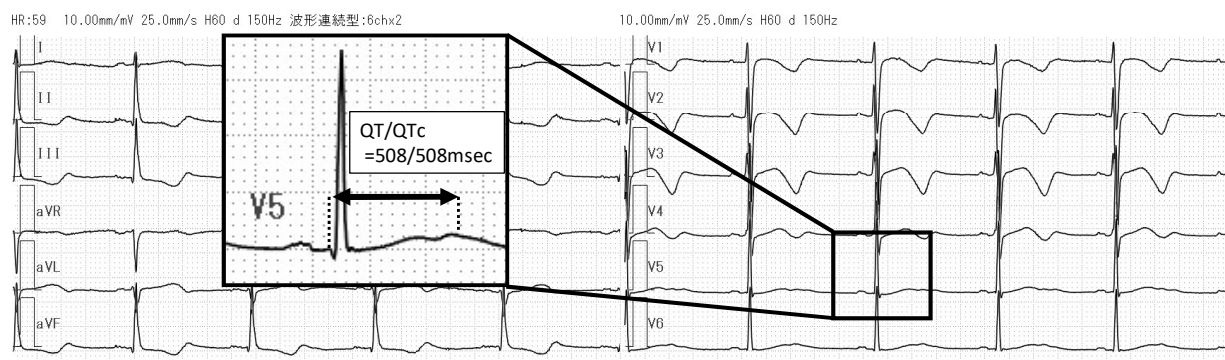


図 2. 心電図
当科初診時の 12 誘導心電図 QTc = 508 msec と延長を認めた。

現病歴：15 歳，33 歳時に健康診断の心電図で QT 延長を指摘されたが，それぞれ 24 時間 Holter 心電図で異常を認めず経過観察終了となっていた。

X 年 Y 月，Y + 1 月に 2 回ずつ失神発作が出現したため近医内科を受診，心原性が疑われ当院心臓内科に紹介となった。

治療経過：心電図では QTc=508msec と延長を認めた(図 2)。家族歴と合わせ先天性 LQTS と診断された。ループ式植込み型心電計(ICM：Insertable Cardiac Monitor)を留置し，挙児希望があったことから β 遮断薬は処方されず経過観察の方針とした。遺伝子検査についても提案した。1 カ月後に妊娠が判明し，以後近医産婦人科で妊婦健診を継続されていた。妊娠 16 週 4 日に前失神を伴う TdP を認めた(図 3)。植え込み型除細動器(implantable cardioverter defibrillator,

ICD)を留置する方針とし，妊娠 22 週 4 日に留置術を行った。再発予防として β 遮断薬を開始することとし，各科と相談の上アテノロール 100mg/日を開始した。術後，妊娠 24 週 3 日に子宮頸管長 25mm と短縮したため当科に転科，子宮収縮も伴うことから切迫早産として Ca 遮断薬ニフェジピン徐放錠 40mg/日を開始し退院とした。

患者自身に遺伝子検査の希望があり検査を施行したところ，*KCNH2* の病的バリエントおよび *SCN5A* の意義不明なバリエントを認めた。遺伝子検査結果より LQTS type2 と診断し，小児循環器内科医より児の出生後の経過観察方針含めカウンセリングを行った。以後胎児に徐脈や不整脈などは出現せず経過した(図 4)。

分娩方法を心臓内科・産婦人科で協議し，交感神経刺激を避けるため選択的帝王切開によ

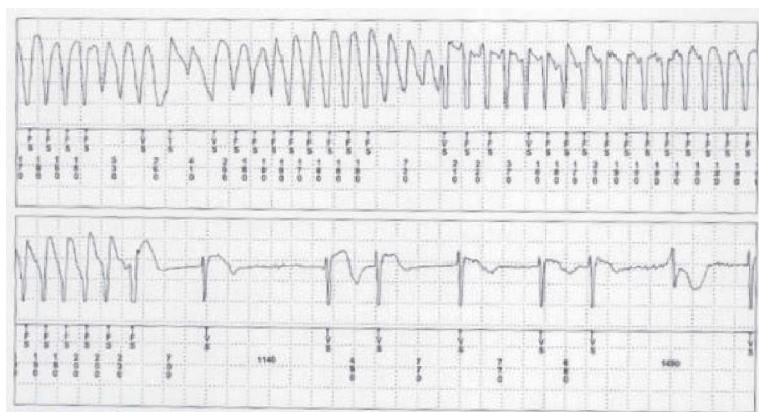


図 3. ICM に記録された心電図
妊娠 16 週 4 日の前失神のエピソードと一致して torsades de pointes (TdP) を認めた。

る分娩の方針とした。

妊娠 36 週 3 日に頸管長 16mm と短縮したため、切迫早産の増悪と診断し管理入院とした。また 37 週より胎児発育不全を認めた(図 5)。妊娠 38 週 5 日に選択的帝王切開で分娩となった。児は 2,362g (7.6% ile), 身長 46.1cm (10.3% ile) の低出生体重・Light for Date (LFD) 児で、アプガースコア 1 分値 8 点, 5 分値 9 点で臍帯血 pH 7.209 であった。LFD であったため NICU 入室となった。出生後の心電図では QTc=420msec と延長を認めなかった。一方で低血糖が遷延し、当初未熟性による低血糖であると推定し点滴加療

を行っていたが改善しなかった。母乳中のアテノロールによる薬剤性低血糖を疑い、生後 13 日目より母体のアテノロールをプロプラノロールに変更したところ血糖は上昇傾向となった。生後 14 日目に点滴治療を離脱、生後 19 日目に退院となった。

児は生後 14 日に他院小児循環器外来を受診、両親にカウンセリングの上で児の遺伝子検査を行い、母と同様の *SCN5A* の意義不明なバリエーションを認めるものの、*KCNH2* の変異は認めなかった。生後 6 カ月までで QT 延長を認めず、今後は LQTS でない通常児と同様の経過観察方針となっている。

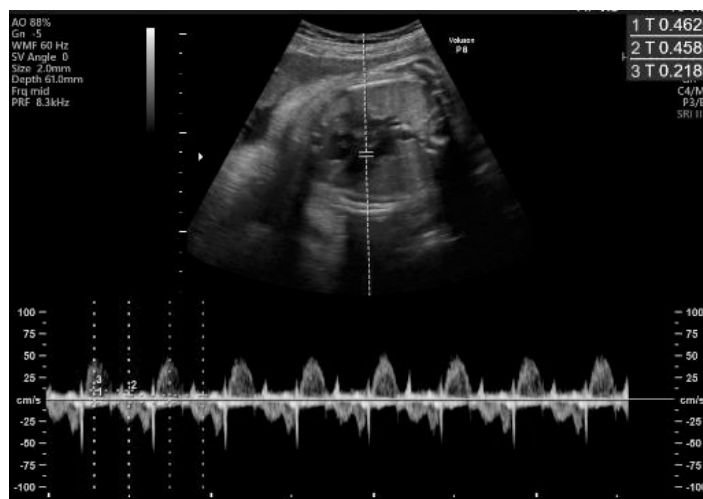


図 4. 胎児パルスドップラー法による評価
妊娠 36 週時の胎児超音波像では心拍は 129bpm で徐脈を認めず、
心房波と心室波は 1 : 1 で房室ブロックも認めなかった。

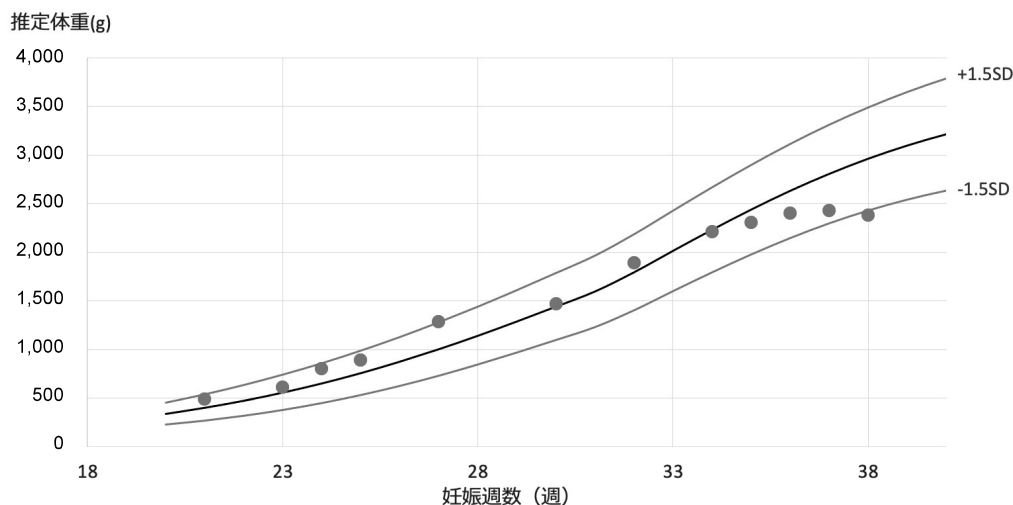


図 5. 胎児発育曲線
妊娠 36 週時より胎児発育は緩慢となっていた。

3. 考 察

先天性 LQTS とは QT 間隔の延長と TdP とよばれる多形性心室頻拍を認め、失神や突然死を引き起こす遺伝性不整脈である¹⁾。有病率はおよそ 2,000 人に 1 人とされ²⁾、女性に多い傾向がある^{3, 4)}。日本においては、乳児 1 カ月健診に合わせた前向きスクリーニングが行われ、4,285 例中 4 例(0.09%、約 1,100 人に 1 人)が先天性 LQTS と診断されている⁵⁾。

先天性 LQTS は、遺伝性不整脈のなかで最初に原因遺伝子が明らかになった疾患である。原因遺伝子とその変異部位によって病型が分類され、Romano-Ward 症候群(LQT 1～15)は常染色体顕性遺伝形式をとり、Jervell and Lange-Nielsen 症候群(JLN 1～2)は難聴を伴い常染色体潜性遺伝形式をとる(表 1)。

表 1. 先天性 LQTS の原因として報告されている遺伝子

	遺伝子	頻度
Romano-Ward 症候群		
LQT1	<i>KCNQ1</i>	30～35%
LQT2	<i>KCNH2</i>	25～30%
LQT3	<i>SCN5A</i>	5～10%
LQT4	<i>ANK2</i>	1～2%
LQT5	<i>KCNE1</i>	1%
LQT6	<i>KCNE2</i>	< 1%
LQT7	<i>KCNJ2</i>	< 1%
LQT8	<i>CACNA1C</i>	< 1%
LQT9	<i>CAV3</i>	1%
LQT10	<i>SCN4B</i>	< 1%
LQT11	<i>AKAP9</i>	< 1%
LQT12	<i>SNTA1</i>	< 1%
LQT13	<i>KCNJ5</i>	< 1%
LQT14	<i>CALM1</i>	< 1%
LQT15	<i>CALM2</i>	< 1%
Jervell and Lange-Nielsen 症候群		
JLN1	<i>KCNQ1</i>	< 1%
JLN2	<i>KCNE1</i>	< 1%

先天性 LQTS と確定診断される患者の約 75%に遺伝子変異が同定され、うち LQT1, LQT2, LQT3 が 90%を占め、それぞれ 40%、40%、10%の割合となっている⁶⁾。これら 3 つの遺伝子型では、心イベントの誘因など表現型に与える影響についてもよく研究されており(図 6)¹⁰⁾、臨床像などから遺伝子型を類推することもできる。治療法や予後についても遺伝子型、さらには同じ遺伝子型であっても変異部位や変異タイプにより異なると報告されている^{7～9)}。LQTS の臨床診断は Schwartz らによって報告されたリスクスコアを用いて行い(表 2)¹⁰⁾、遺伝子検査は現在保険診療で行うことができる。本症例は *KCNH2* に病的変異を認め、LQTS type2 の診断となった。常染色体顕性遺伝であり、叔母の遺伝子検査は施行されていないものの家族歴に合致すると考えられた。本妊娠では兄に *KCNH2* の変異は遺伝していなかったが、次回妊娠時にもカウンセリングを含め慎重な管理が必要である。

一般に妊娠や出産は心イベントの誘因とされている。日本における妊産婦死亡の原因として心大血管によるものは全体の 9%を占めている¹¹⁾。先天性 LQTS、特に LQT2 について妊娠は大きなリスク因子であると言われており、産褥 9 カ月が最も心イベントのリスクが高い^{12, 13)}。母体死亡の予防策として HERTS を実行することが推奨されている(表 3)¹¹⁾。特に H: history taking について、突然死などの家

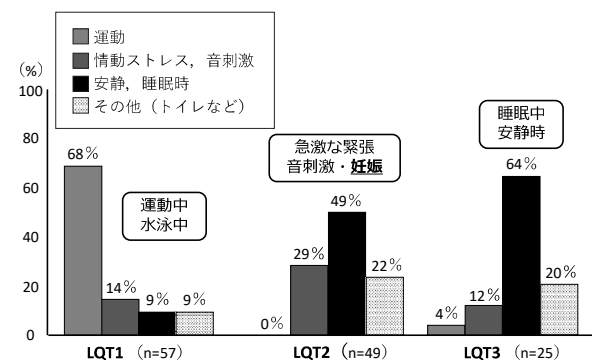


図 6. 心イベントの誘因
文献 10 を元に引用作図.

族歴を聴取するだけでなく、小学1年、中学1年、高校1年で施行されている学校心電図検診の情報も有用となる。本症例についても健診時に異常を指摘されていた。

妊娠中から産後にかけての β 遮断薬内服は心イベント発生リスクを低下させるため、妊娠中も服用を継続することが推奨されている¹³⁾。特に妊娠前に先天性LQTSと診断されている場合には、怠薬や通院の自己中断が心イベント発症のリスクであり、プレコンセプションケアが肝要である。妊娠中の β 遮断薬内服は胎児心疾患や口唇裂、胎児発育不全と関連していると報告されていたが^{14, 15)}、近年は否定的な報告も多い。先天性LQTS合併妊娠の日本の研究班からの報告では、 β 遮断薬内服群と非内服群とを比較した場合に、 β 遮断薬内服は新生児の低出生体重・早産と関連はするものの、 β 遮断薬内服群での出生体重の中央値は2,445 ±

613g、分娩週数の中央値は37.2 ± 2.5週となっており、有益性から鑑みて許容される範囲内であろうと結論づけられている¹⁶⁾。本症例では児は妊娠末期に胎児発育不全を示し、実際に低出生体重児であった。低重量胎盤であったことも踏まえると、 β 遮断薬により胎盤血流が低下し低出生体重となった可能性は否定できないが、内服を優先させるべき状況であったと言える。授乳中の β 遮断薬内服による児への影響として低血糖や徐脈が知られており、中でもアテノロールが最も低血糖をきたしやすい¹⁷⁾。本症例についても、アテノロールからプロプラノロールに変更したところ血糖の上昇を認めており、アテノロールの影響が示唆された。

妊娠中に使用される薬剤についても注意が必要である。わが国では子宮収縮抑制薬の第一選択として使用されるリトドリン塩酸塩や、早産期前期破水の予防的抗菌薬として使用されるマクロライド系抗菌薬(アジスロマイシン、エリスロマイシン)は不整脈発作を誘発するため使用を控えなければならない。本症例では切迫早産のため子宮収縮抑制薬が必要であったため、不整脈発作を誘発せずかつ切迫早産の治療薬として有効性が認められているCa遮断薬を適応外使用として選択した。他非薬物治療としてICD留置があるが、適応は非妊娠時と同様、①TdP歴がある、②家族の突然死がある、③ β 遮断薬の有効性の3項目の組み合わせにより決定される¹⁸⁾。

分娩方法については必ずしも帝王切開の必要はなく、経膈分娩が安全に達成できた報告は複数存在する¹⁹⁾。ただし、陣痛に伴う身体的および情動ストレスが発作を誘発する可能性もあ

表2. Schwartzの診断基準

基準項目			点数
心電図所見	QTの延長(QTc)	≥ 480msec	3
		460 ~ 479msec	2
		450 ~ 459msec(男性)	1
	運動負荷後4分のQtC	≥ 480msec	1
	TdP		2
	視覚可能なTWA		1
	ノッチ型T波(3誘導以上)		1
	年齢不相応の徐脈		0.5
臨床症状	失神	ストレスに伴う	2
		ストレスに伴わない	1
	先天性聾		0.5
家族歴	確実なLQTSの家族歴		1
	30歳未満での突然死の家族歴		0.5

文献10を元に引用作図。

表3. HEARTS

H : history taking	家族歴・既往歴を十分聴取する
EA : early detection	バイタル・身体所見の変化を早期に捉える
R : risk factors	妊娠婦死亡に直結する心血管疾患の危険因子を知る
T : timing of events	周産期の心大血管合併症の後発時期を知る
S : symptoms	息切れなどの症状を「正常の範疇」と決めつけない

るため、そういった要因を避けるため無痛分娩も考慮される²⁰⁾。また、陣痛を契機に胎児 LQTS から胎児不整脈が引き起こされた報告もあるため²¹⁾、経膈分娩管理中では注意が必要である。当院では無痛分娩下の管理が行えないこと、また不整脈発作時には手術室の方が迅速に対応できるという観点から帝王切開術を選択した。分娩方法は慎重に検討するとともに、発作時に速やかに対応できる体制を整えることが重要である。

児について胎児期および新生児期の LQTS は子宮内胎児死亡や乳幼児突然死症候群のリスクとなる。兆候として心室頻拍、2:1 房室ブロック、洞性徐脈(妊娠週数に応じた標準心拍数の 3 パーセント以下²²⁾)がある。胎児不整脈の診断には一般的に胎児心臓超音波、特に断層 M モード法やパルスドプラ法が用いられるが、近年胎児心磁図の有効性も報告されている。胎児心磁図は胎児心臓から発生する微弱な磁場変化を母体腹壁から捉えることで、心電図同様の PQRST 波形として胎児心臓の電気活動を記録したものである。これにより QT 間隔の測定や T 波形態の異常が記録でき、LQTS の診断に有効である。ただし、1 回の胎児心磁図検査で QT 延長がなくとも LQTS は否定できないこと、胎児心磁図は使用できる施設が限られていること、また本症例のように ICD 留置後の場合には使用できないということについて注意が必要である。

本症例は妊娠前に先天性 LQTS と診断され、妊娠中に不整脈発作をきたし、かつ家族歴を有したために ICD 留置を行った。β 遮断薬内服に伴う低出生体重・低血糖をきたしたものの許容される範囲内であり、多診療科で連携することで早期に原因を特定し対応できた。また胎児・新生児についても事前にカウンセリングを行いつつ出生後フォローを行ったため、患者自身の受け入れも良好であった。

4. 結 語

先天性 LQTS 合併妊娠を経験した。妊娠前

から産褥期および新生児管理に至るまで、チームレスに多診療科で協力して管理することで、胎児への大きな有害事象なく母体の良好な周産期予後を達成し得た。

文 献

- 1) Shimizu W, Horie M.: Phenotypic manifestations of mutations in genes encoding subunits of cardiac potassium channels. *Circ Res* **109**(1): 97-109, 2011.
- 2) Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, et al.: Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation* **120**(18): 1761-1767, 2009.
- 3) Imboden M, Swan H, Denjoy I, et al.: Female predominance and transmission distortion in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* **355**(26): 2744-2751, 2006.
- 4) Itoh H, Berthet M, Fressart V, et al.: Asymmetry of parental origin in long QT syndrome: preferential maternal transmission of KCNQ1 variants linked to channel dysfunction. *Eur J Hum Genet* **24**(8): 1160-1166, 2016.
- 5) Yoshinaga M, Ushinohama H, Sato S, et al.: Electrocardiographic screening of 1-month-old infants for identifying prolonged QT intervals. *Circ Arrhythm Electrophysiol* **6**(5): 932-938, 2013.
- 6) Tester DJ, Will ML, Haglund CM, et al.: Effect of clinical phenotype on yield of long QT syndrome genetic testing. *J Am Coll Cardiol* **47**(4): 764-768, 2006.
- 7) Moss AJ, Shimizu W, Wilde AA, et al.: Clinical aspects of type-1 long-QT syndrome by location, coding type, and biophysical function of mutations involving the KCNQ1 gene. *Circulation* **115**(19): 2481-2489, 2007.
- 8) Shimizu W, Moss AJ, Wilde AA, et al.: Genotype-phenotype aspects of type 2 long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* **54**(22):

- 2052-2062, 2009.
- 9) Wilde AA, Moss AJ, Kaufman ES, et al.: Clinical Aspects of Type 3 Long-QT Syndrome: An International Multicenter Study. *Circulation* **134**(12): 872-882, 2016.
 - 10) Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R.: Long-QT syndrome: from genetics to management. *Circ Arrhythm Electrophysiol* **5**(4): 868-877, 2012.
 - 11) 日本産婦人科医会. 母体安全への提言 2022 Vol.13. [引用 2024-07-10].
https://www.jaog.or.jp/wp/wp-content/uploads/2023/01/botai_2022.pdf
 - 12) Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al.: Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* **103**(1): 89-95, 2001.
 - 13) Seth R, Moss AJ, McNitt S, et al.: Long QT syndrome and pregnancy. *J Am Coll Cardiol* **49**(10): 1092-1098, 2007.
 - 14) Yakoob MY, Bateman BT, Ho E, et al.: The risk of congenital malformations associated with exposure to β -blockers early in pregnancy: a meta-analysis. *Hypertension* **62**(2): 375-381, 2013.
 - 15) Tanaka K, Tanaka H, Kamiya C, et al.: Beta-Blockers and Fetal Growth Restriction in Pregnant Women With Cardiovascular Disease. *Circ J* **80**(10): 2221-2226, 2016.
 - 16) Ishibashi K, Aiba T, Kamiya C, et al.: Arrhythmia risk and β -blocker therapy in pregnant women with long QT syndrome. *Heart* **103**(17): 1374-1379, 2017.
 - 17) 日本循環器学会. 遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン(2017年改訂版). [引用 2024-07-10].
https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/12/JCS2017_aonuma_h.pdf
 - 18) de Bruin R, van Dalen SL, Franx SJ, et al.: The Risk for Neonatal Hypoglycemia and Bradycardia after Beta-Blocker Use during Pregnancy or Lactation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health* **19**(15): 9616, 2022.
 - 19) 田中博明, 池田智明: QT 延長症候群による妊産婦死亡と妊娠分娩管理. *Fetal & Neonatal Medicine* **6**(3): 118-121, 2014.
 - 20) 川村温子, 李泰文, 小阪謙三.: 陣痛により胎児不整脈が惹起された先天性 QT 延長症候群合併妊娠の一例. *日本周産期・新生児医学雑誌* **55**(3): 841-847, 2019.
 - 21) Ishizaki H, Murata H, Maekawa T, et al. Successful vaginal delivery in a parturient with long QT syndrome type 2 using double-catheter epidural analgesia: A CARE-compliant case report. *Medicine (Baltimore)* **100**(47): 10-12, 2021.
 - 22) Mitchell JL, Cuneo BF, Etheridge SP, et al.: Fetal heart rate predictors of long QT syndrome. *Circulation* **126**(23): 2688-2695, 2012.