

悪化群では8/8例(100%)、全例に認めた。しかし、授乳のありなし、授乳回数、睡眠時間、家族の支援についての、両群の有意差は認めなかった。育児負担と産褥心機能との関係は、今後さらに検討が必要かと思われた。

次に、産褥期の心機能評価として、BNPに注目し検討した。BNPは、心不全重症度評価において鋭敏な生化学的指標として循環器領域において、最近、広く利用されている。BNP値の上昇は、今回以下のように定義した。非妊娠時もしくは産褥1ヵ月未満の最小値と比較して、産褥3ヵ月以降に、血清BNP値が20pg/ml以上かつ2倍以上に上昇したものとした。その結果、BNP値変化を認めない49例中、心機能非悪化例は48例、悪化例は1例のみであった。これに対し、BNP値上昇8例中、心機能非悪化例は1例のみで、悪化例は7例に認め、BNP値上昇群に有意に心機能悪化を認めた(カイ二乗検定、 $P < 0.01$)。つまり、産褥心機能評価として、血中BNP値は心機能とよく関連し、心機能評価の簡便なバイオマーカーとして有用である、と考えられた。

II. 考 察

1. 肺高血圧症(PH)について

PHには、多彩な疾患を含むが、なかでも、Eisenmenger症候群や特発性(旧原発性)肺高血圧症は、疾患そのものが難治で生命予後不良であり母体死亡率、早産・合併症率はいずれも高く、妊娠は禁忌で中絶の適応とされてきた。PHもしくはEisenmenger合併妊娠は、満期産まで妊娠を継続できる症例も散見されるものの、妊産婦死亡率は30~50%と依然として高く、高度医療機関による集中管理を行っても、管理困難な合併症妊娠の1つである^{5, 6)}。

確かに、妊娠中は、循環血液量増加に伴う後負荷の増大、肺血流増加による母体低酸素症の増悪や肺出血、産褥期の血行動態の変化など、母体の予後に係わるリスク要因があり、概ね30週以降の増悪例が多い。しかしな

がら、母体循環動態的確で継続的な評価と管理、胎児の評価と管理、適切な時期での人工早産・新生児管理により対応可能である疾患群も存在すると考えられた。その際には、右心カテーテルや心エコーによる肺動脈圧所見やNYHA分類が参考になり、母体の予後予測の判断に有用であると思われる。

2. 拡張型心筋症(DCM)について

DCMの患者は従来、妊娠が禁忌であるといわれてきた。これは周産期心筋症PPCM(peripartum cardiomyopathy)の自然歴に由来しているところが多い。PPCMは明らかな心疾患の既往のない健康な女性が、妊娠末期から産褥期にかけて原因不明の心臓疾患を発症し、病態としてDCMに類似する疾患である。PPCMの定義は、もともとDemakisらにより、①妊娠最後の1ヵ月~分娩後5ヵ月以内に発症した心筋症(左心室の拡張と心機能の低下)、②心不全を説明できる他の病態が存在しない、③妊娠最後の1ヵ月以前に明らかな心疾患がない、と古典的に定義された⁷⁾。しかし、2000年、NIHのワークショップにより、さらに心エコーによる左室機能不全の以下の所見つまり、左室駆出率 $< 45\%$ かつ、もしくは左室短縮率 $< 30\%$ 、左室拡張末期径 $> 2.7\text{cm}/\text{m}^2$ が追加された^{8, 9)}。

DCMとPPCMにおける母児の予後に対する報告として、以下のようなものがある。①母の生命予後に関して、PPCMの患者において次回妊娠時の死亡率は2~8%⁷⁾である。②母の産科的予後はPPCMでは、DCMに比べて早産となる率が高い(母体の心機能低下のため)ことや、児が低出生体重児となる率も高い。③PPCMはDCM合併妊娠と比較して産褥期に心機能が悪化する率が高い¹⁰⁾。④PPCMの患者で診断時の心機能が重度に低下している者^{10, 11)}、⑤心拡大がPPCM発症後6ヵ月以上続く者はそうでないPPCM群と比較して心機能、生命予後が不良である¹³⁾、などである。また、⑥

Elkayamらは、妊娠初期に発症する心筋症は、妊娠以前から存在し診断されていない心疾患が、妊娠という血行動態負荷により表面化したものであると推察し、PPCMと同様の予後であるととしている¹²⁾。

われわれのデータからは、母体予後予測因子として、妊娠中のFSあるいは、発症時期が妊娠と関連するか否か、という点が抽出されたが、これらは文献的にも支持されよう。ただし、LVDdに関しては、今回の検討では必ずしも母体の予後予測因子とはなり得なかったが、今後新しい定義を用いた体表面積での検討が必要であると考えられる。

3. マルファン症候群について

妊娠中は、大動脈壁中膜の線維断裂と配列変化、ムコ多糖体減少、平滑筋細胞の増殖・過形成がおこり、動脈壁のコンプライアンスが上昇し、解離のリスクが高まる。特に、妊娠前の、大動脈弁輪拡張によるバルサルバ洞径が44mm以上では、置換術をしないと妊娠は禁忌とされる。しかし、40mm以上でも解離のリスクは10%とする報告もあり、慎重な対応が必要である^{13,14)}。われわれの結果でも、妊娠初期にバルサルバ洞径が40mm以上のものは、40mm未満のものとは比べ有意に解離のリスクが高かった。また、家族歴における突然死、解離発症の有無も、妊娠中の解離のリスクとなる可能性が示唆された。

4. 産褥心機能評価について

産褥心機能評価に用いたBNPは、1988年に寒川らにより豚の脳から単離同定された、心筋から分泌されるホルモンである¹⁵⁾。主に心筋伸展により心室から分泌されることから心負荷の程度を推定できる。BNPの妊娠との関連についての報告は、正常妊婦では妊娠週数による変動はみられないという報告¹⁶⁾や、満期に上昇するという報告¹⁷⁾がみられる。また、産褥期には分娩直後に上昇し(30分以内)、その後

もさらに上昇するとしている¹⁷⁾。BNPの産生源は、一般に心筋であるが、amion cellsからの産生の報告がある¹⁸⁾。しかし、胎盤剥離後の上昇などを考えると心疾患合併妊娠におけるBNPは主に心臓由来と考えられる。したがって、分娩後は、各個人のベースライン値を把握した上での、心機能のフォローアップには有用であると考えられる。

おわりに

心疾患合併妊娠は、レコードリネージ法によってもクローズアップされた。したがって、先天性心疾患の中に、妊産婦死亡につながるハイリスク心疾患が存在することを認識しておくべきである。しかし、妊産婦死亡につながるハイリスク心疾患が存在するものの、個別に評価した上、的確な診断と治療により嚴重な医療体制の下に管理を行えば、出産可能な疾患もある。強調したいことは、できる限りこれらハイリスク心疾患は、妊娠前にカウンセリングを受け、妊娠・出産が可能かどうか、家族を交えて、循環器専門医と共に十分な話し合いがもたれることが望まれる。

§ 文 献

- 1) Why Mothers Die 2000-2002 Report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom RCOG PRESS 2004
- 2) 根木玲子：妊産婦死亡に関するハイリスク妊娠・分娩の疫学および臨床的研究。日産婦誌 60(9)：1687-1700, 2008
- 3) Matsuda H, Ogino H, Neki R, Kitamura S : Hemiarch replacement during pregnancy (19 weeks) utilizing normothermic selective cerebral perfusion. *Eur J Cardiothorac Surg* 29(6):1061-1063, Epub 2006.
- 4) Penning S, Robinson KD, Major CA, et al : A comparison of echocardiography and pulmonary artery catheterization for evaluation of pulmonary artery pressures in pregnant patients with suspected pulmonary hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 184(7):1568-1570, 2001.
- 5) Weiss BM, Zemp L, Seifert B, et al : Outcome of

- pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol* 31 (7):1650-1657, 1998, Review.
- 6) Gleicher N, Midwall J, Hochberger D, et al : Eisenmenger's syndrome and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 34 (10): 721-741, 1979.
 - 7) Demakis JG, Rahimtoola SH, Sutton GC, et al : Natural course of peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 44 (6): 1053-1061, 1971.
 - 8) Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, et al : Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. *JAMA* 1 ; 283 (9): 1183-1188, 2000.
 - 9) Ray P, Murphy GJ, Shutt LE : Recognition and management of maternal cardiac disease in pregnancy. *Br J Anaesth* 93 (3): 428-439, Epub 2004.
 - 10) Witlin AG, Mabie WC, Sibai BM : Peripartum cardiomyopathy: a longitudinal echocardiographic study. *Am J Obstet Gynecol* 177 (5): 1129-1132, 1997.
 - 11) Chapa JB, Heiberger HB, Weinert L, et al : Prognostic value of echocardiography in peripartum cardiomyopathy. *Obstet Gynecol* 105 (6): 1303-1308, 2005.
 - 12) Uri Elkayam, Mohammed W. Akhter, Harpreet Singh, Salman Khan, Fahed Bitar, Afshan Hameed and Avraham Shotan Pregnancy-Associated Cardiomyopathy: Clinical Characteristics and a Comparison Between Early and Late Presentation *Circulation* 111 : 2050-2055, 2005
 - 13) Rossiter JP, Repke JT, Morales AJ, et al : A prospective longitudinal evaluation of pregnancy in the Marfan syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 173 (5): 1599-1606, 1995.
 - 14) Lipscomb KJ, Smith JC, Clarke B, et al : Outcome of pregnancy in women with Marfan's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 104 (2): 201-206, 1997.
 - 15) Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, et al : A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 3;332 (6159):78-81, 1988.
 - 16) Resnik JL, Hong C, Resnik R, et al : Evaluation of B-type natriuretic peptide (BNP) levels in normal and preeclamptic women. *Am J Obstet Gynecol* 193 (2): 450-454, 2005.
 - 17) Yoshimura T, Yoshimura M, Yasue H, al : Plasma concentration of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide during normal human pregnancy and the postpartum period. *J Endocrinol* 140 (3): 393-397, 1994.
 - 18) Itoh H, Sagawa N, Hasegawa M, et al : Expression of biologically active receptors for natriuretic peptides in the human uterus during pregnancy. *Biochem Biophys Res Commun* 30;203 (1): 602-607, 1994.

先天性心疾患の妊娠・ 出産のリスクと管理

▶ *Management of congenital heart disease during pregnancy*

根木玲子, 池田智明 (国立循環器病センター周産期治療部)

外科的手術を中心とした医療技術の向上により, 先天性心疾患の修復術後の女性が, 妊娠可能年齢に達したこと, また抗生薬の使用により, リウマチ熱に起因する弁膜疾患の減少により, われわれ産婦人科医が遭遇する循環器疾患合併妊娠の種類も変化しつつある。先天性心疾患のなかでも, チアノーゼの残存, 肺高血圧症の合併などは, 母児のリスクが依然残っている。また, 人工弁置換術後妊娠の抗凝固療法による母児へのリスク, さらに, 心筋症, 心血管病変を伴うMarfan症候群など疾患そのものの重症度による母児へのリスクがあげられる。さらに, 肺高血圧症や, 心筋症, 心血管病変を伴うMarfan症候群は, 妊産婦死亡につながる心疾患¹⁾としてあげられ, 妊娠中は厳重な管理が必要である。また, 母体に投与された心不全の治療薬, 抗不整脈薬などの児への影響についても十分な注意が必要である。特に, 機械弁置換術後の血栓予防のための抗凝固療法として, ワルファリンが使用されているが, ワルファリンは胎盤を通過し, 胎児の催奇形性や流産率が高いため, 妊娠初期, 特に妊娠6週から12週には使用を避け, この時期までに計画的にヘパリンに切り替える必要がある。

また, 遺伝的観点からは, 母体の先天性心疾患の病変部位により, 児の先天性心疾患の発症率が2~20倍のリスクとされ, 胎児の超音波によるスクリーニングも欠かせない。

以上の観点から, 先天性心疾患合併の妊娠は, 妊娠前から本人, 夫, 家族とともに循環器専門医, 産婦人科医, 新生児科医らと交え, 十分なインフォームドコンセントと妊娠前カウンセリングが必要である。

妊娠中の循環動態変化： 正常妊娠

循環血漿量は妊娠6週目ごろから妊娠中期にかけて大きく増加し、平均して通常の1.5倍となる。同様に心拍出量も増加するが、主に20～24週目までは一回心拍出量が、その後は心拍数が増加することによる。一方、大動脈圧、全身血管抵抗は低下する。分娩時には酸素消費量が約3倍となる。心拍出量は15～25%増加して、8～10L/minを超える。分娩に伴って経膈分娩で約500mL、帝王切開で約1L出血するが、分娩後の子宮収縮や子宮による下大静脈の圧迫が解除され、ほぼ同量の急激な静脈還流の増大が起こる。増大していた心拍出量は、児娩出後1時間以内に10～20%低下する。妊娠中に増加した循環血漿量のため、分娩後は一過性に容量負荷の状態をきたし、これらが正常化するまでには約4～6週間かかる。以上のような、妊娠・出産時には、ダイナミックな循環動態の変化が起こることを十分理解したうえで心疾患合併妊娠の管理が重要となる。

心疾患合併妊娠における ハイリスク群について

従来、心疾患合併妊娠において妊娠禁忌を考える際にはNew York Heart Association (NYHA)の心機能分類が用いられてきた。最近の報告ではこのNYHA分類に加え、ほかの母体予後

表1 妊娠の際厳重な注意を要するあるいは妊娠を避けるべき心疾患
(日循ガイドライン)

- ①肺高血圧(Eisenmenger症候群)
- ②流出路狭窄(大動脈弁高度狭窄、 $>40\sim50\text{mmHg}$)
- ③心不全(NYHAクラスⅢ以上、 $\text{LVEF}<35\sim40\%$)
- ④Marfan症候群(大動脈拡張期径 $>40\text{mm}$)
- ⑤人工弁
- ⑥チアノーゼ性疾患(酸素飽和度 $<85\%$)

悪の規定因子として、妊娠前の心血管イベントの既往、チアノーゼ性心疾患、左心の狭窄病変(僧帽弁・大動脈弁狭窄や左室流出路狭窄)、体心室機能低下(駆出率40%未満)があげられている²⁾。これら1項目を1点として換算した場合、妊娠中の母体心血管イベントの発症率は、0点=5%、1点=27%、2点以上=75%であった。また、児の合併症発症率は20%であり、早産や低出生体重のほか、5%で呼吸促進症候群や頭蓋内出血、死亡という重篤な合併症を認めた。児予後の増悪因子はNYHAクラスⅢ以上もしくはチアノーゼ性心疾患、抗凝固薬の使用、喫煙、複数回妊娠、左心狭窄病変であった。このような結果を踏まえ、日本循環器学会のガイドラインでは、妊娠の際厳重な注意を要するあるいは妊娠を避けるべき心疾患として、表1の心疾患をあげている³⁾。

先天性心疾患の各論

以下に、主な先天性心疾患の病態、妊娠中の管理の注意点について解説す

る。なお、管理のポイントとして、複雑先天性心疾患では、手術後の遺残病変に由来する心不全や、不整脈の発症や重症化に注意を要する。また、体心室が必ずしも左室ではないこと、体心室が右室の場合は、圧や容量負荷への認容性が小さいこと、遺残病変における感染性心内膜炎の予防、チアノーゼ性心疾患における血栓症に注意が必要である。また、チアノーゼ性心疾患母体の胎児リスクは非常に高く、自然流産、死産、早産、低出生体重児が多い点があげられる。

(1)チアノーゼ性心疾患術後

●Fallot四徴症術後

修復術に成功している場合の妊娠のリスクは低い^{4,5)}。

しかしながら、シャント残存、高度右室流出路狭窄の遺残、肺脈型不整脈、高度肺動脈閉鎖不全、右室機能不全、あるいは左室機能不全などは妊娠時の合併症のリスクが増加する。肺高血圧症合併ではリスクが非常に高い。妊娠からの心機能評価、右室流出路狭窄、肺動脈閉鎖不全の評価が必要である。

また、児の流産率も高く、特に、22q11 deletion syndromeは、50%の再発危険率があり、児の合併奇形の有無を検索する。

●Fontan術後

Fontan手術は機能的修復術であり、全身への血流は体心室で維持されるが、肺血流を維持する肺動脈心室はなく、右房あるいは体静脈が肺動脈への通路となる。中心静脈圧は高く、容量負荷に対応する予備能は低い。この特殊な血行動態であるFontan循環に熟知した循環器専門医との連携が必要である。妊娠中は、静脈あるいは心内血栓、不整脈、心機能の悪化などに注意する。また、Fontan術後の妊娠継続成功例は、45%であり、妊娠初期の流産率も39%と高く、妊娠が許可された症例でも慎重な管理が必要である⁶⁾。

●完全大血管転位修復術後

心房位転換手術後(Mustard術あるいはSenning術)では、体心室となる右室が、後負荷に加え妊娠時の容量負荷に耐えうるかが妊娠時のリスクを決める。右室機能、洞調律機能、不整脈が妊娠出産の危険因子となる。胎児の生命予後は良好であるが、早産、低出生体重児のリスクがやや高い⁷⁾。動脈位変換手術後(Jatene手術など)の妊娠出産は、今後症例の集積が待たれる。

(2)チアノーゼ性心疾患および

チアノーゼ残存例

●肺高血圧を合併していない

チアノーゼ性先天性心疾患

妊娠出産に伴う母体の心血管系合併

症を約30%に認める。チアノーゼ性心疾患母体の胎児リスクは非常に高く、自然流産、死産、早産、低出生体重児が多い。早産児が得られる確率は母体の酸素飽和度85%以下では12%とされる⁸⁾。また、児のリスクはチアノーゼの程度だけでなく、母体心疾患そのものの重症度、心機能にも依存する。母体の心機能が悪く、チアノーゼの高度なものは、母児ともにリスクが高いため、避妊するか妊娠早期の人工流産が勧められる。なお、感染性心内膜炎のハイリスクであるため、周産期管理においては抗生薬の予防投与を行う。

●肺高血圧症を伴う

チアノーゼ性先天性心疾患

母体適応による人工早産率が高く、長期予後を含めた妊産婦死亡率も高い。特に、平均肺動脈圧40mmHg以上は妊娠によりかなり危険な状態を発生する。さらに、母体低酸素症による、子宮内胎児発育遅延を高率に合併するため胎児の厳重なモニタリングも必要である。肺高血圧が著明になると右-左シャントが生じEisenmenger化しチアノーゼが出現する。Eisenmenger化すると、母体死亡率は30~50%といわれている。また、妊娠により予後は悪化する。これら、肺高血圧症あるいはEisenmenger症候群では、妊娠30週前後で母体管理の限界に達する。また、母体心疾患を適応に、人工妊娠中絶を施行する際でも、麻酔時の体血圧の低下により、右-左シャント量が増加し、チアノーゼが急激に進行し重篤な状態となるので、その処置には、十分な準

備と、厳重なモニタリングの下、専門医による麻酔管理が必要である。

先天性心疾患の遺伝について

両親の先天性心疾患から児の先天性心疾患の発症率が高いことはよく知られている。症候群を伴わない多因子遺伝疾患では、3~5%とされる。しかし、最近の大規模研究ではそのリスクは両親の心疾患病変にもよるとされる。つまり、Fallot四徴症などでは3%だが、心房中隔欠損症、大動脈縮窄症、大動脈弁狭窄では10%にもなるとされる⁹⁾。

その他、特に妊娠中の管理に注意を要する疾患

(1)弁置換術後の注意点

機械弁による弁置換術後の場合、血栓予防のための抗凝固療法として、ワルファリンが使用されている。ワルファリンは胎盤を通過し、胎児の催奇形性や流産率が高いため、妊娠初期、特に妊娠6週から12週には使用を避け、この時期はヘパリンに切り替える。したがって妊娠は計画的に行う必要があり、妊娠の早期にヘパリンに切り替える。妊娠13週以後再びワルファリンに変更し、分娩前に再度ヘパリンに切り替える方法もあるが、ワルファリンは、妊娠中期・後期でも中枢神経系異常が発生することがあり、また胎児の

出血・脳内出血の可能性もあり妊娠中の投与は避けるべきである。

(2) 原発性肺高血圧症

妊娠による妊産婦死亡率は50%に達する。妊娠中に診断された場合は、可及的速やかな妊娠中絶を考える。妊娠後期であれば、児の生存の可能性も考慮しながら、人工早産とする。

(3) Marfan症候群

妊娠中に大動脈解離を発症し、突然死の原因となる可能性がある。特に大動脈弁輪径が40mm以上のものは注意を要する。外科的治療の適応があれば、妊娠前に手術を受けるよう指導する。妊娠中に大動脈解離が発症した場合は、開心手術の適応となる。妊娠中の体外循環の胎児に対する安全性は確立されておらず、妊娠後期の体外循環の使用は、高率に胎内死亡となる。妊

娠中に開心手術が必要な場合は、妊娠後期であれば、帝王切開術を先行させる。なお、Marfan症候群は常染色体優性遺伝で、50%の遺伝の可能性があり遺伝カウンセリングが必要である。

(4) 心筋症

疾患そのものの予後が問題となる。妊娠中の心不全発症の頻度は高い。特に、拡張型心筋症は予後不良で、分娩後2年以内の妊産婦死亡のリスクが高い。肥大型心筋症では、胸部症状を認めるものあるいは心室頻拍を認めるものでは、β遮断薬の投与を開始する。また、肥大型心筋症、拡張型心筋症ともに遺伝性が報告されている。

につながるハイリスク心疾患が存在することを認識しておくべきである。しかし、個別に評価したうえで、厳重な医療体制の下に管理を行えば、出産可能な疾患もある。できるかぎりこれらハイリスク心疾患は、妊娠前にカウンセリングを受け、妊娠・出産が可能かどうか、家族を交えて、循環器専門医とともに十分な話し合いがもたれることが望まれる。そして、妊娠前からの心機能の評価(心機能低下の有無、残存シャントの有無、肺高血圧症の有無など)を行い、手術適応のある場合は、妊娠前に行うよう指導、機械弁における抗凝固療法であるワルファリンの妊娠早期からの切り替え、などを指導する。また、必要に応じ、遺伝カウンセリングなどを行う。

おわりに

先天性心疾患のなかに、妊産婦死亡

文献

- 1) Why Mothers Die 2000-2002 Report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. RCOG PRESS 2004.
- 2) Siu SC, Sermer M, Colman JM, et al: Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* 104: 515-521, 2001.
- 3) 心疾患患者の妊娠・出産の適応, 管理に関するガイドライン. *Circ J* 69 (suppl IV): 1267-1342, 2005.
- 4) Shime J, Mocarski E, Hastings D, et al: Congenital heart disease in pregnancy: short-and long-term implications. *Am J Obstet Gynecol* 156: 313-22, 1987.
- 5) Siu SC, Sermer M, Harrison DA, et al: Risk and predictors for pregnancy-related complications in women with heart disease. *Circulation* 96(9): 2789-2794, 1997.
- 6) Canobbio M, Mair D, van der Velde M, et al: Pregnancy outcomes after the Fontan repair. *J Am Coll Cardiol* 28: 763-767, 1996.
- 7) Genoni M, Jenni R, Hoerstrup SP, et al: Pregnancy after atrial repair for transposition of the great arteries. *Heart* 81: 276-277, 1999.
- 8) Siu SC, Colman JM: Heart disease and pregnancy. *Heart* 85(6): 710-715, 2001.
- 9) Lupton M, Oteng-Ntim E, Ayida G, Steer PJ: Cardiac disease in pregnancy. *Current Opinion in Obstetrics and Gynaecology* 14: 137-143, 2002.

周産期診療プラクティス

Ⅲ. 分 娩

1. 分娩監視装置モニターの読み方

—分娩時リアルタイムマネージメント—

*Understanding of fetal heartrate monitoring — real time management by
intrapartum fetal heart rate monitoring*

桂木 真司 池田 智明*
KATSURAGI Shinji IKEDA Tomoaki

国立循環器病センター周産期科 *部長

KEY WORDS ● 胎児心拍数モニタリング, 胎児のアスフィキシア, 胎児警戒レベル

分娩時における胎児管理のポイントは、胎児のアスフィキシアを評価し、重度なアスフィキシアが認められれば、ただちに分娩することである。日本産科婦人科学会周産期委員会編「胎児心拍数図の用語と解説(2002)」に準拠して、胎児心拍モニターは判読されるが、臨床応用には①基線細変動を判読の最重要項目とすること、②基線と一過性徐脈に重症度をつけることが必要である。臨床の現場で使用するためには、各医療施設ごとに最適な「分娩時リアルタイムマネージメント」をテラーメイドしていくことが重要である。

■ はじめに

分娩時における胎児管理のポイントは、胎児のアスフィキシアを予見・評価し、重度なアスフィキシアが認められればただちに分娩することである。胎児アスフィキシアとは、①低酸素性または低酸素・虚血性のストレスに対して、②胎児の代償機能が破綻した結果、嫌気性代謝が進み、代謝性アシドーシス（または混合性アシドーシス）となり、③進行すれば脳障害をはじめとする臓器障害へとつながる可能性のある病態と定義される。

胎児アスフィキシアの臨床診断名が non-reassuring fetal status（日本語病名としては胎児機能不全）である。分娩時における胎児機能不全の診断には、もっぱら胎児心拍数モニタリング（または胎児心拍数陣痛図, cardiotocogram: CTG）を用いて診断されている。胎児機能不全と胎児アスフィキシアとの関係を述べることで、分娩管理という医療行為を特徴づけていると言っても過言で

はなく、以下に述べる。

■ 分娩時における胎児管理の特徴

1. 胎児機能不全の診断特異度が低い

胎児機能不全と診断しても、実際に胎児アスフィキシアであることが少ないことが、しばしば臨床の現場で実感される（図1）。胎児状態の悪化と診断し、患者と家族に説明し、緊急帝王切開を行ったところ、新生児が元気でアシドーシスもないことは頻りに経験する。胎児機能不全を示すFHRパターンは全分娩の約30%にみられるが、

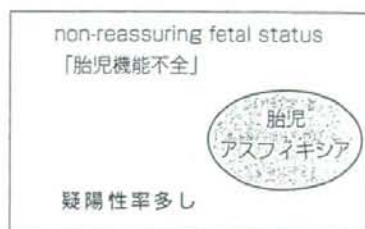
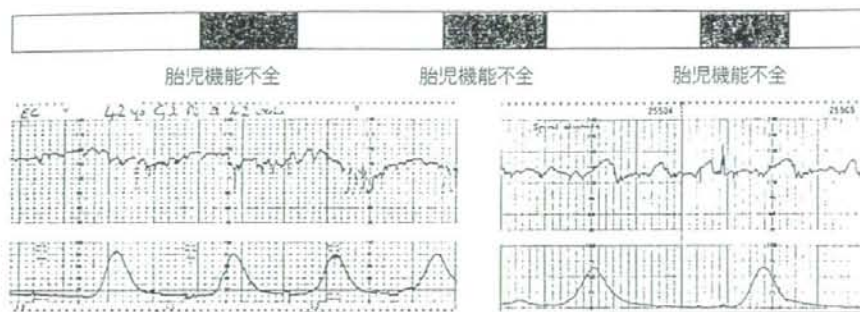


図1 胎児機能不全と胎児アスフィキシア



胎児アスフィキシアが出現したり、しなかったり？

図2 胎児アスフィキシアの出現

臍帯動脈血 pH が 7.10 未満であることはその 10%、7.00 未満であることは 1%、そして分娩時低酸素が原因で脳性麻痺となる率は 0.1% であることが知られている¹⁾。一方、胎児機能不全がないと診断した場合、実際にアスフィキシアがないことは十分、正確に言うことができる。

2. 胎児機能不全の有る無しが経時的に変化

遅発一過性徐脈、基線細変動減少などの胎児機能不全パターンと、胎児が健康であることを示すパターンが繰り返し起こることも、実際の分娩ではよく経験される(図2)。これは胎児の睡眠・覚醒状態など、胎児の健康度以外の因子が影響することが一因である。

3. 胎児アスフィキシアは突然起こる

それまでまったく健康な FHR パターンを示していた児が、分娩中に突然高度な徐脈などを示すことも経験されることである。

実際の胎児心拍数パターンの判読法

日本産科婦人科学会周産期委員会編「胎児心拍数図の用語と解説(2003)」に準拠して、心拍数基線(FHR baseline)、基線細変動(baseline variability)、一過性頻脈(acceleration)、一過性徐脈(deceleration)を別個に判断する。しかし、上記のガイドラインは専門家が合意した最大公約数的なものであるため、臨床の現場で使用するために

は十分でない。臨床応用には、①基線細変動を判読の最重要項目とすること、②基線と一過性徐脈に重症度をつけることが必要である。

この2つの意見は、Parer JTによる8つの信頼できる文献のレビューの結果から導かれた²⁾。すなわち、基線細変動が正常であれば98%にアシドーシス(pH < 7.10)がないこと、基線細変動が減少または消失すれば、その23%にアシドーシスがあるということ、さらに遅発一過性徐脈と変動一過性徐脈は、心拍数の減少度や持続時間に規定される重症度が増すにつれて、有意に胎児 pH が低下するという臨床的データから結論づけられた。文献的報告はないが、徐脈と遷延一過性徐脈も同様であると推定する。以上のことを考慮した、それぞれの胎児心拍数パターン要素の判読法を解説する。

1. 基線細変動(FHR baseline variability)

1分間に2サイクル以上の胎児心拍数の変動であり、振幅、周波数とも規則性がないものをいう。細変動を振幅の大きさによって以下の4段階に分類する。①細変動消失(undetectable):肉眼的に認められない、②細変動減少(minimal):5 bpm以下、③細変動中等度(moderate):6~25bpm、④細変動増加(marked):26bpm以上(図3)。基線細変動は肉眼で判定してよいが、縦幅1cmが20bpmの用紙(トイーツ分娩監視装置)と30 bpmの用紙(コロメトリックス社)では、同じ細変動でも判定を誤る危険性があることに注意する。

1. 消失 (undetectable) : 肉眼的に認めず

2. 減少 (minimal) : 5bpm以下

3. 中等度 (moderate) : 6~25bpm

4. 増加 (marked) : 26bpm以上

sinusoidal pattern

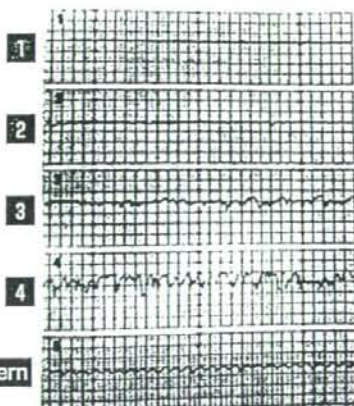


図3 基線細変動 (FHR baseline variability)

サイナソイダルパターン (sinusoidal pattern) は、心拍数曲線がなめらかなサイン曲線を示す特殊な基線細変動パターンである。

2. 心拍数基線 (FHR baseline)

胎児心拍数基線は10分の区画におけるおおよその平均胎児心拍数であり、5の倍数として表す。すなわち、132bpm、147bpmという表現は用いず、130bpm、145bpmと5 bpm ごとが増減で表す。判定には一過性変動の部分や26bpm以上の胎児心拍数細変動の部分を用いない。基線と読む場所は、10分の区画内で少なくとも2分以上続かなければならない。判定不能の場合は直前の10分間の心拍数図から判定する。

胎児心拍数基線が110~160bpmまでを正常脈、160bpm以上を頻脈、110bpm未満を徐脈とするが、80~110bpmを軽度徐脈、80bpm未満を高度徐脈と2つに分類する(図4)。これは、基線細変動が保たれ、一過性徐脈のない80bpm以上の基線であれば、胎児アスフィキシアは少ないというFreemanらの結論による³⁾。

3. 一過性徐脈 (deceleration)

心拍数が直前の基線から減少・下降し、もとの基線に戻るのが10分間以内であるものを一過性徐脈といい、10分間以上であると徐脈 (bradycardia) とする。一過性徐脈には①早発、②遅発、

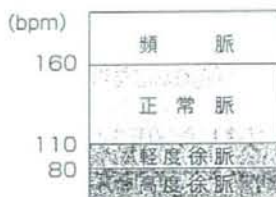


図4 心拍数基線

③変動、④遷延の4種類を区別する。子宮収縮に伴わない偶発的変動 (episodic change) の場合、早発、遅発、変動の区別はつけないと日産婦の解説では述べられているが、変動一過性徐脈と遷延一過性徐脈は、偶発的なものも認めるとするほうが実用的である。

子宮収縮に伴って、心拍数減少の開始から最下点まで30秒以上の経過で緩やかに (gradual) に下降する一過性徐脈と、30秒未満の経過で急速 (abrupt) で下降するそれを区別する。いわゆる「30秒ルール」を用いることが日産婦の解説で勧められている。そして、緩やかであれば早発か遷延一過性徐脈、急速であれば変動一過性徐脈とされる。一過性徐脈の下降開始・最下点・回復が、おのおの子宮収縮の開始・最強度・終了と一致すれば早発、遷延すれば遅発となる。しかしHonの最初の定義では⁴⁾、複数の一過性徐脈が連続する場合、それらが類似のパターンのとき uniform と言い、早発か遷延一過性徐脈と判読し、違った形のパターンのとき non-uniform と言い、変動一

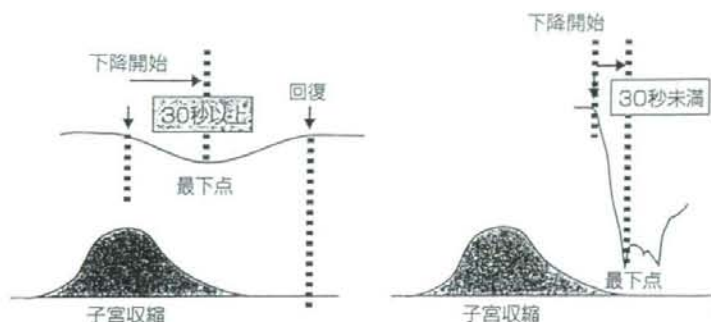


図5 a 30秒ルール

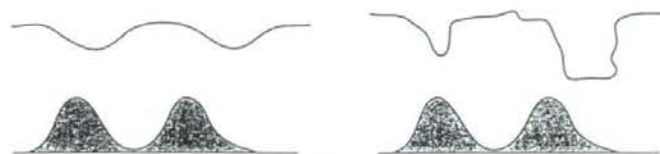


図5 b

過性徐脈と判読した(図5)。したがって、実践では「30秒ルール」を基本とし、隣り合わせのパターンも比較するという「縦横に読む」ことを推奨したい。

- 1) 早発一過性徐脈には重症度をつけない
- 2) 変動一過性徐脈

Kubliの分類⁵⁾に従い、Chaoの簡易表⁶⁾を使う。ただし、Kubli分類の中等度と重度を一まとめにして高度と軽度に2分類とした(図6)。すなわち、最下点が80bpm未満でかつ持続が60秒を超える、および最下点が70bpm未満でかつ持続が30秒を超えるものを重度とする。それ以外は軽度とする。

3) 遅発一過性徐脈

心拍数下降度によって15bpm以上下降するものを高度、15bpm未満のものを軽度とする(図7)。

4) 遷延一過性徐脈

下降が15bpm以上あり、持続時間が2分間以上の一過性徐脈を言うが、最下点が80bpm未満のものを高度、80bpm以上に留まれば軽度とする(図8)。

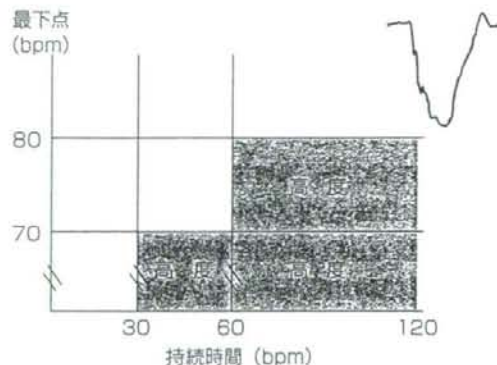
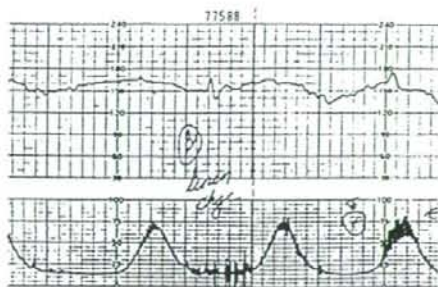


図6 変動一過性徐脈の軽症・重症

4. 一過性頻脈

一過性頻脈は、存在すれば胎児が健康な優れた指標であるが、存在しないからといって胎児アスフィキシアがあるとはいえない指標であり、実際には基線細変動と同じ意義をもつため、リアルタイムマネージメントではパターン分類の要素としていていない。しかし、基線細変動が減少しており、胎児機能不全が重篤で差し迫っていない場合には、児頭刺激テストとして試行することは有用である。すなわち、分娩時における一過性頻脈は「観察するものではなく、誘発するもの」と考えるのがよい。

軽度
(心拍の低下が15bpm未満)



高度
(心拍の低下が15bpm以上)

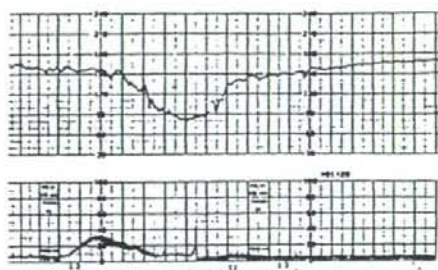


図7 遅発一過性徐脈の軽症・重症

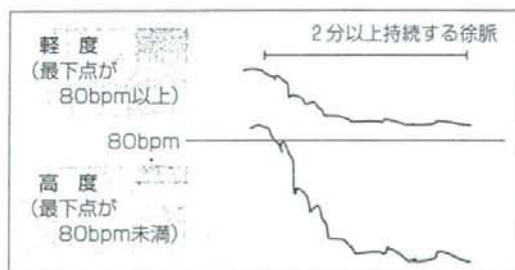


図8 遅延一過性徐脈の軽症・重症

50種類の胎児心拍数パターン

基線細変動(正常, 減少, 増加), 心拍数基線(正常, 頻脈, 軽度徐脈, 高度徐脈), 一過性徐脈(なし, 早発, 軽度変動, 高度変動, 軽度遅発, 高度遅発, 軽度遅延, 高度遅延)を組み合わせ、臨床的にありえないものや意味のないものを除き、134の心拍数パターンに分類した⁷⁾。日本産科婦人科学会はこれを基により簡略化する方向で現在検討中である(図9)。

胎児心拍数パターンと胎児警戒レベル

最初の項目で述べたように、分娩時における胎児管理の特徴は、①胎児機能不全の診断特異性の低さ、②経時的に変化する胎児機能不全状態、③突然起こる予期せぬ重篤な胎児機能不全に集約される。このような対象に対応する医療は、ほかの診療科のみでなく産婦人科のなかにも同類をみつけられない特異なものである。しかし、最もこの管理体制に近いものを探してみると、1つだけ社会安全体制のなかに見出せた。2001年9月の米国中枢テロ事件後、米国国土安全保障省の行ったテロリズム介入対策である⁸⁾。

これはテロ警戒レベルを5段階に設定し(図10)、各レベルに対するテロ介入対策と関連部署の連携を標準化したものである。①凝陽性情報が多い、②経時的変動性、③前兆なく発生する、というテロリズムに対するものとして有効な方法である。これにならって、経時的(リアルタイム)に変化する胎児警戒レベルに対する、医療的対応と各部署(医師、ナース、その他)の機能的な連



図9 胎児心拍数パターンと警戒レベル



図10a テロ警戒レベル (米国土安全省)

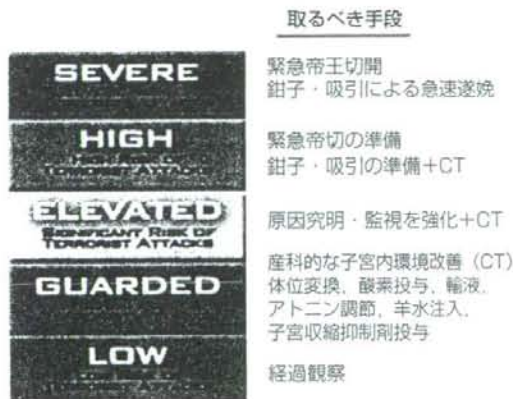


図10b 胎児警戒レベル

携を定めた方法で、「分娩時リアルタイムマネージメント」と名付けた。

胎児警戒レベルは、①アシドーシスの可能性と②アスフィキシアパターンへ移行するスピード (緊急性) で決められるものである。1997年に発

刊された米国のガイドラインでは、最も良いパターンと悪いパターン (繰り返す遅発一過性徐脈、高度変動・遷延一過性徐脈および高度徐脈に基線細変動の消失を伴ったもの) のみの対応は、専門家の意見の一致をみたものの、それ以外には一致

をみななかった。

医療的対応と各部署（各医療職種）の有機的対応に関しては、個々の医療施設で異なることが当然であろう。また、対応に対する胎児警戒レベルが5つとは限らないであろう。したがって、各医療施設ごとに最適な「分娩時リアルタイムマネージメント」をテラーメイドしていくことがきわめて重要である。

厚生労働省科学研子ども家庭総合研究班は、日本産科婦人科学会周産期委員会と共同で「分娩時における職種間連携の標準化に関するモデル事業」として取り組んでいる。

おわりに

胎児心拍数パターンの判読については日本産科婦人科学会周産期委員会編「胎児心拍数図の用語と解説（2003）」に準拠して判読する。そのうえで健康な児を得るといふ最終目標の達成のためには、胎児心拍数パターンの示す生理学的意味を十分理解し、各施設において最適な「分娩時リアルタイムマネージメント」を構築することが重要である。

文 献

- 1) Parer JT: Asphyxia and brain damage. Handbook of fetal heart rate monitoring, 2nd ed., p197, WB Saunders, Philadelphia, 1997.
- 2) Parer JT, King T, Flanders S, et al: Fetal acidemia and electronic fetal heart rate patterns: Is there evidence of an association? J Matern Fetal Neonatal Med 19: 289-294, 2006.
- 3) Freeman RK, Garite TH, Nageotte MP: Fetal Heart Rate Monitoring, 3rd ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003.
- 4) Hon, et al: The instrumentation of fetal heart rate and fetal electrocardiography. I. A fetal heart monitor. Connecticut medicine 24: 289-293, 1960.
- 5) Kubli FW, Hon EH, Khazin AF, et al: Observations on heart rate and pH in the human fetus during labor. Am J Obstet Gynecol 182: 214-220, 2000.
- 6) Chao A: Graphic mnemonic for variable decelerations. Am J Obstet Gynecol 163: 1098, 1990.
- 7) Parer JT, Ikeda T: A framework for standardized management of intrapartum. Am J Obstet Gynecol 197(1)26: 1-6, 2007.
- 8) Homeland Security Advisory System (www.dhs.gov Threats and Protection; HSAS).

Malignant Perinatal Variant of Long-QT Syndrome Caused by a Profoundly Dysfunctional Cardiac Sodium Channel

Dao W. Wang, MD, PhD; Lia Crotti, MD, PhD; Wataru Shimizu, MD, PhD; Matteo Pedrazzini, BSc; Francesco Cantu, MD; Paolo De Filippo, MD; Kanako Kishiki, MD; Aya Miyazaki, MD; Tomoaki Ikeda, MD, PhD; Peter J. Schwartz, MD; Alfred L. George Jr, MD

Background—Inherited cardiac arrhythmia susceptibility contributes to sudden death during infancy and may contribute to perinatal and neonatal mortality, but the molecular basis of this risk and the relationship to genetic disorders presenting later in life is unclear. We studied the functional and pharmacological properties of a novel de novo cardiac sodium channel gene (*SCN5A*) mutation associated with an extremely severe perinatal presentation of long-QT syndrome in unrelated probands of different ethnicity.

Methods and Results—Two subjects exhibiting severe fetal and perinatal ventricular arrhythmias were screened for *SCN5A* mutations, and the functional properties of a novel missense mutation (G1631D) were determined by whole-cell patch clamp recording. In vitro electrophysiological studies revealed a profound defect in sodium channel function characterized by ≈ 10 -fold slowing of inactivation, increased persistent current, slowing of recovery from inactivation, and depolarized voltage dependence of activation and inactivation. Single-channel recordings demonstrated increased frequency of late openings, prolonged mean open time, and increased latency to first opening for the mutant. Subjects carrying this mutation responded clinically to the combination of mexiletine with propranolol and survived. Pharmacologically, the mutant exhibited 2-fold greater tonic and use-dependent mexiletine block than wild-type channels. The mutant also exhibited enhanced tonic (2.4-fold) and use-dependent block (≈ 5 -fold) by propranolol, and we observed additive effects of the 2 drugs on the mutant.

Conclusions—Our study demonstrates the molecular basis for a malignant perinatal presentation of long-QT syndrome, illustrates novel functional and pharmacological properties of *SCN5A*-G1631D, which caused the disorder, and reveals therapeutic benefits of propranolol block of mutant sodium channels in this setting. (*Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2008;1:370-378.)

Key Words: antiarrhythmia agents ■ arrhythmia ■ death, sudden ■ heart arrest ■ ion channels

Sudden unexplained death attributable to cardiac arrhythmia may occur at any age. When death occurs during infancy for no apparent reason, a diagnosis of the sudden infant death syndrome (SIDS) may be appropriate.^{1,2} Recent evidence suggests that 9% to 10% of SIDS victims carry germ line mutations in arrhythmia susceptibility genes such as those associated with the congenital long-QT syndrome (LQTS).³ Anecdotally, ventricular arrhythmias occurring during the perinatal or neonatal periods are associated with a poor prognosis and a low survival rate.⁴⁻⁷ Whether cardiac arrhythmia susceptibility presenting in early life represents a biologically distinct disease is an unanswered question.

Clinical Perspective see p 378

Mutations in *SCN5A* encoding the cardiac voltage-gated sodium channel $Na_v1.5$ have been associated with a spectrum of increased sudden death risk extending from fetal life to adulthood. Recurrent third trimester fetal loss has been observed in the setting of occult *SCN5A* mutations.⁸ In older children and adults with LQTS of known genotype, only $\approx 10\%$ carry mutations in *SCN5A*,⁹⁻¹¹ but the proportion of *SCN5A* mutations among SIDS victims with an LQTS gene defect approaches 50%.³ Further, among older children and adults with LQTS those individuals harboring *SCN5A* mutations exhibit a greater likelihood of severe symptoms including sudden death when compared with the majority of

Received April 24, 2008; accepted September 15, 2008.

From the Department of Medicine (D.W.W., A.L.G.), Vanderbilt University, Nashville, Tenn; Section of Cardiology (L.C., P.J.S.), Department of Lung, Blood and Heart, University of Pavia; Department of Cardiology (L.C., P.J.S.) and Molecular Cardiology Laboratory (L.C., M.P., P.J.S.), IRCCS Fondazione Policlinico S. Matteo, Pavia, Italy; Division of Cardiology (W.S.), Department of Internal Medicine, Department of Pediatric Cardiology (K.K., A.M.), Department of Perinatology (T.I.), National Cardiovascular Center, Osaka, Japan; Department of Cardiology (F.C., P.D.F.), Ospedale Riuniti, Bergamo, Italy; Department of Pharmacology (A.L.G.), Vanderbilt University, Nashville, Tenn.

The online-only Data Supplement is available at <http://circpep.ahajournals.org/cgi/content/full/1/5/378/DC1>.

Correspondence to Alfred L. George Jr, MD, Division of Genetic Medicine, 529 Light Hall, Vanderbilt University, Nashville TN 37232-0275. E-mail al.george@vanderbilt.edu

© 2008 American Heart Association, Inc.

Circ Arrhythmia Electrophysiol is available at <http://circpep.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/CIRCEP.108.788349

Downloaded from circpep.ahajournals.org at VANDERBILT UNIVERSITY on December 29, 2008

individuals who carry mutations in 2 potassium channel genes (*KCNQ1*, *KCNH2*).^{9,11} The higher proportion of *SCN5A* mutations among SIDS victims with known genotype when compared with older LQTS subjects might be explained by negative selection for more deleterious alleles. Support for this hypothesis requires evidence that mutations with greater functional consequences are responsible for severe and earlier onset arrhythmia syndromes.

Here, we present an extensive characterization of a novel *SCN5A* mutation that occurred de novo in unrelated and ethnically distinct newborns. In mutation carriers, life-threatening ventricular arrhythmias occurred within hours of birth. The mutation caused a profound degree of sodium channel dysfunction that was more severe than that observed for any previous *SCN5A* variant. Despite the extreme nature of the mutation and the associated dire clinical scenario, the subjects survived owing to prompt therapeutic interventions including treatment with the combination of mexiletine and propranolol, 2 drugs that exhibited enhanced and additive activity against the mutant allele. These observations illustrate the role of severe sodium channel mutations in a malignant perinatal variant of LQTS and successful use of combination pharmacotherapy to prevent perinatal mortality in this setting.

Methods

Molecular Genetics

Informed consent for performing genetic studies was obtained using methods approved by the Ethics Review Board of IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo (Pavia, Italy) or by the Institutional Research Board and Ethics Committee and the Committee on Genetic Analysis and Gene Therapy of the National Cardiovascular Center (Suita, Japan). Genomic DNA was isolated from whole blood and coding exons of *SCN5A*, *KCNQ1*, *KCNH2*, *KCNE1*, and *KCNE2* were screened for genetic variants using previously described methods.^{12,13}

Mutagenesis and Heterologous Expression of Na Channels

Mutations were engineered in a human heart sodium channel ($Na_v1.5$) cDNA (hH1) using recombinant polymerase chain reaction. Final constructs were assembled in the mammalian expression plasmid pRc/CMV-hH1 and then sequenced to verify creation of the mutation and to exclude polymerase errors. Cells (tsA201) were transiently transfected with pRc/CMV-hH1 or mutants using FuGene6 (Roche Diagnostics) combined with a bicistronic plasmid (pEGFP-IRES-h β 1) encoding enhanced green fluorescent protein and the human β 1 subunit (h β 1) under the control of the cytomegalovirus immediate early promoter. Additional methods are provided in an online supplement.

Statement of Responsibility

The authors had full access to the data and take responsibility for its integrity. All authors have read and agree to the manuscript as written.

Results

Malignant Perinatal Arrhythmia Associated With a Novel *SCN5A* Mutation

We identified a novel *SCN5A* mutation in 2 unrelated newborns that experienced life-threatening perinatal ventricular arrhythmias. The first subject was an Italian male

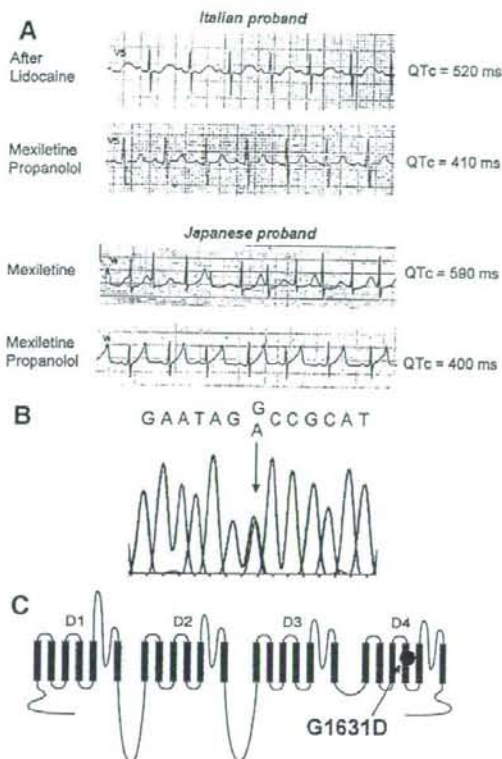


Figure 1. Electrocardiographic responses to pharmacotherapy and genotype of probands. **A**, Representative ECG traces (lead V5) showing responses to mexiletine and propranolol for the Italian and Japanese probands. Rate-corrected QT interval (QTc) measurements are indicated to the right of each tracing. **B**, Sequencing electropherogram (Italian proband) illustrating heterozygosity for a G to A mutation corresponding to G1631D. **C**, Location of G1631D in the predicted transmembrane topology of $Na_v1.5$.

delivered by emergency C-section at 32-weeks gestation for abnormal fetal heart rhythm. Initially, he appeared healthy (APGAR score 8) but then, within hours of his birth, developed polymorphic ventricular tachycardia with periods of bradycardia and frequent premature ventricular beats. Initial treatments with intravenous magnesium and isoproterenol were not effective, but administration of intravenous lidocaine suppressed ventricular arrhythmias and restored sinus rhythm revealing a prolonged QTc interval (520 ms). Empirical treatment with propranolol (1.3 mg/kg/d) and mexiletine (11 mg/kg/d) controlled arrhythmias and normalized the QTc (410 ms) (Figure 1A). One month after discharge, the infant survived an episode of ventricular fibrillation. Ventricular arrhythmia was further controlled by rapid pacing (120 bpm) with increased dosages of propranolol (3 mg/kg/d) and mexiletine (16 mg/kg/d). During the following 12 months, the child exhibited no further ventricular arrhythmias but required recurrent hospitalizations for paroxysmal atrial flutter that was eventually controlled by

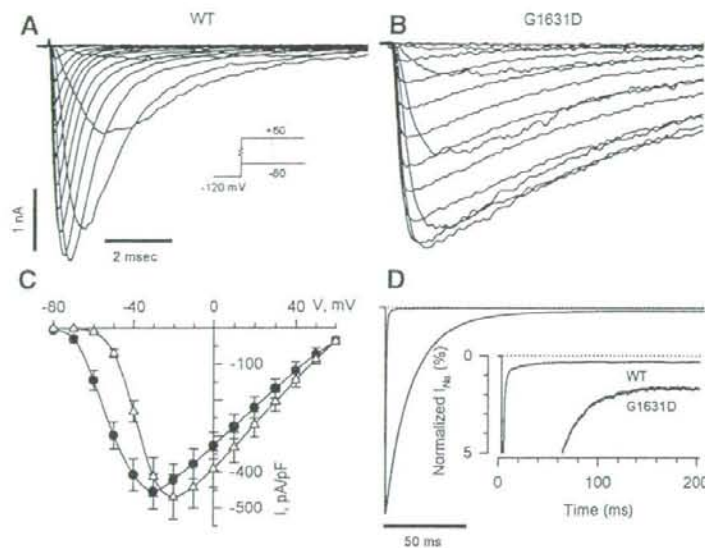


Figure 2. Whole-cell current recordings of WT and G1631D sodium channels. Representative sodium currents recorded from cells expressing WT (A) or G1631D (B) elicited by depolarizing steps from -80 mV to $+60$ mV in 10 -mV increments from holding potential -120 mV. C, Comparison of current-voltage relationships for WT ($n=15$) and G1631D ($n=16$). Current is normalized to cell capacitance to give sodium current density. D, Increased tetrodotoxin (TTX)-sensitive persistent sodium currents for G1631D. Peak sodium currents were normalized. The zero-current level is indicated by a dotted line. The inset shows an expanded y axis scaled to emphasize the relative proportion of persistent current for WT ($n=8$) and G1631D ($n=9$).

ablation. The child has survived beyond the age of 26 months without further ventricular or atrial arrhythmias.

The second proband was a Japanese male delivered by emergency C-section at 34-weeks gestation because of ventricular arrhythmia (torsade de pointes, TdP) documented in utero by magnetocardiography. Initial APGAR scores were 8 and 9, but his QTc interval was 567 ms and he had multiple episodes of TdP. Intravenous injection (3 mg/kg) followed by continuous infusion of mexiletine abolished TdP. He was discharged on oral mexiletine (20 mg/kg/d) but was readmitted for treatment of recurrent TdP approximately 2 months later (QTc=590 ms). Continuous infusion of mexiletine combined with oral mexiletine (serum drug concentration: 1.3 to 1.4 μ g/mL) considerably abbreviated the QTc (462 to 499 ms) but did not completely suppress episodes of TdP. The addition of continuous infusion propranolol (0.5 mg/kg/d, serum drug concentration: 18.4 to 25.1 ng/mL) further shortened QTc (395 to 424 ms) and fully suppressed ventricular arrhythmias. Finally, combination therapy with oral mexiletine and oral propranolol was effective in suppressing ventricular arrhythmias through age 8 months (Figure 1A).

A novel *SCN5A* missense mutation (G1631D) was discovered in both probands (Figure 1B). Family histories were negative for arrhythmia syndromes. The results of ECG testing were normal for both sets of parents, and they were mutation negative. Paternity testing demonstrated that the mutation was *de novo* in both cases. No other mutations were identified in *SCN5A*, *KCNQ1*, *KCNH2*, *KCNE1*, or *KCNE2* in either proband.

Profound Dysfunction of G1631D Channels

The mutation results in substitution of a highly conserved glycine residue with a negatively charged glutamic acid in the S4 segment of domain 4 (D4/S4; Figure 1C). This residue is 100% conserved in all known voltage-gated sodium channel sequences from several diverse phyla. This structural domain

in sodium channels participates as a component of the voltage-sensor important for activation and inactivation.^{14,15} Introduction of a negatively charged side group into this domain was predicted to have a significant functional effect. To test this hypothesis, we engineered G1631D in recombinant human *Na_v1.5* for heterologous expression and then performed electrophysiological studies.

Figure 2 illustrates the general functional properties of wild-type (WT) and mutant *Na_v1.5* channels expressed heterologously in human tsA201 cells. Representative whole-cell current tracings demonstrate that the mutant exhibits a profound level of dysfunction characterized by substantial delays in activation and inactivation. Overall current density was similar between cells expressing WT or mutant channels but there was a positive shift in the peak current-voltage (I-V) relationship for the mutant (Figure 2C). Mutant channels exhibited increased steady-state persistent current measured 200 ms after the peak transient current (Figure 2D; persistent current as % of peak current: WT, $0.31 \pm 0.04\%$, $n=8$; G1631D, $1.63 \pm 0.31\%$, $n=9$; $P < 0.001$). Although increased persistent current is characteristic of *SCN5A* mutations associated with LQTS,^{16,17} no previously characterized mutation had such a profound inactivation defect.

Figure 3 illustrates quantitative assessments of activation and inactivation. Mutant channels exhibited a global slowing of activation across the range of tested potentials as assessed by time to peak current (Figure 3A). Similarly, G1631D exhibited a profound slowing of inactivation as illustrated by the voltage dependence of inactivation time constants (Figure 3B). The degree of slowing of inactivation was approximately 10-fold compared with WT. The mutant also exhibited significant depolarizing shifts in the voltage dependence of activation ($+12$ mV) and steady-state inactivation ($+14$ mV; Figure 3C and 3D; supplemental Table I, available online). These asymmetrical depolarizing shifts in activation and steady-state inactivation predict an increased window current

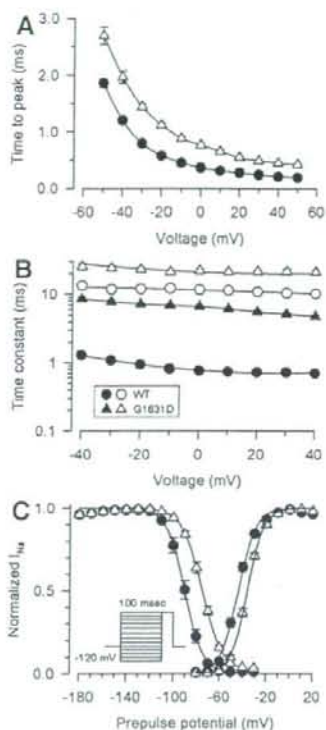


Figure 3. Activation and inactivation of WT and mutant channels. A, Time to peak activation in the voltage range of -50 to $+50$ mV. Differences between WT ($n=15$) and G1631D ($n=16$) were significant at the $P<0.001$ level for all tested voltages. B, Voltage dependence of inactivation time constants (same number of replicates as in A). Filled and open symbols indicate fast and slow component values, respectively. C, Voltage dependence of activation and steady-state inactivation elicited by a 100-ms conditioning pulse to various voltages (same number of replicates as in A).

defined as the overlap of these 2 curves (see Supplemental Figure I).

In Figure 4A, the time course of recovery from inactivation after a 100-ms conditioning pulse illustrates that the mutant has profound slowing of recovery. This difference was explained by a larger slow component of recovery from inactivation as determined by double exponential fitting (see Supplemental Table I). For WT channels, the majority of

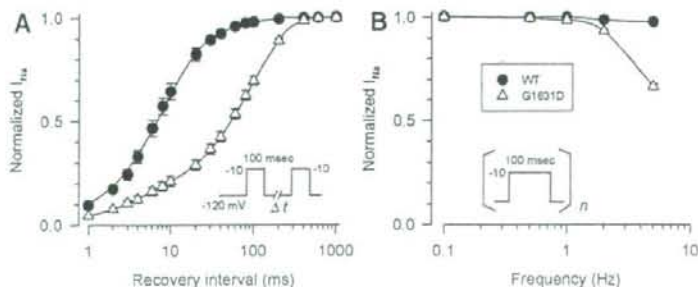


Figure 4. Recovery from inactivation. A, Time course of recovery from inactivation for WT ($n=12$) and G1631D ($n=16$) was elicited using the 2-pulse protocol shown in the inset. Time constants and fractional amplitudes are given in supplemental Table I. B, Activity dependent loss of channel availability following trains of 100 ms pulses to -10 mV from a holding potential of -120 mV applied at the frequency indicated ($n=10$ to 18 cells). Residual current following the 100th pulse was normalized to the first pulse current amplitude.

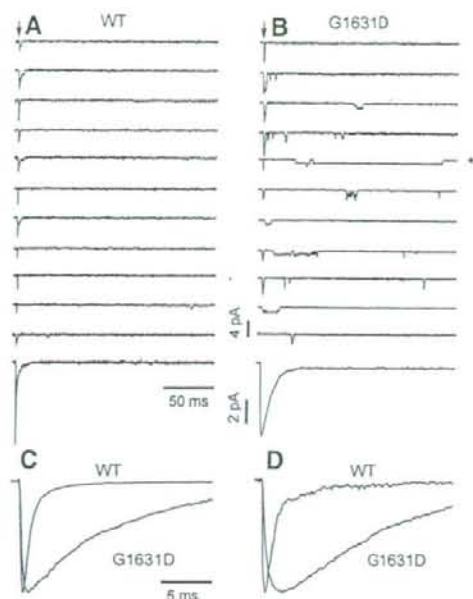


Figure 5. Single-channel properties of WT and G1631D channels. Sodium channel activities recorded at -20 mV from a multichannel outside-out patch excised from a cell expressing WT (A) or G1631D (B). Vertical arrows indicate the onset of patch depolarization from -120 mV to -20 mV. Lower traces show the ensemble averaged current obtained from 100 consecutive traces for WT and G1631D, respectively. C and D are comparisons of normalized and superimposed current traces of WT and G1631D at test potential of -20 mV from whole-cell recordings (C) and single-channel recordings (D).

recovery occurs with a time constant of approximately 10 ms. By contrast for G1631D channels, the predominant fraction of channels recover from inactivation with a time constant of approximately 100 ms. The marked slowing of recovery from inactivation exhibited by G1631D correlated with a greater loss of channel availability during repetitive membrane depolarizations at frequencies exceeding 1 Hz (Figure 4B).

These profound gating abnormalities were correlated with aberrant single-channel events. Figure 5 illustrates representative single-channel recordings from cells expressing WT or mutant channels. Wild-type channels exhibited brief and transient openings clustered at the onset of the test depolarization. By contrast, the mutant exhibited a marked increase

in probability of late reopenings and occasional prolonged openings (asterisk). Single-channel conductance levels were similar for WT (24 pS) and G1631D (25 pS), but mutant channels exhibited significantly longer latency to first opening (WT: 0.59 ± 0.03 ms; G1631D: 1.15 ± 0.03 ms; $n=3$; $P < 0.001$), increased mean open time (WT: 0.34 ± 0.09 ms; G1631D: 0.98 ± 0.03 ms; $n=3$; $P = 0.029$), and increased NP_o (WT: 0.14 ± 0.02 ; G1631D: 0.22 ± 0.03 ; $n=3$; $P = 0.042$) when assessed at a test pulse of -22 mV. Ensemble averaged currents derived from single-channel records closely resemble those obtained from whole-cell recordings. These findings collectively indicate that G1631D causes a fundamental defect in channel activation and inactivation associated with dramatic clinical consequences.

Enhanced Mexiletine Sensitivity of G1631D Channels

Despite the profound nature of the sodium channel dysfunction caused by G1631D, both probands survived likely because of prompt intervention including pharmacological treatments. We compared the effect of mexiletine on WT and mutant channels. Figure 6A illustrates the responses of WT and G1631D to repetitive membrane depolarizations delivered at a frequency of 1 Hz in the presence of mexiletine ($100 \mu\text{mol/L}$). Both channels exhibited an initial drop in channel availability followed by further use-dependent loss of activity, but the effect is substantially greater for G1631D suggesting that the mutant has enhanced mexiletine sensitivity. Concentration-response relationships for tonic (Figure 6B) and use-dependent (Figure 6C) mexiletine block of WT and G1631D supported this hypothesis. Mexiletine block of WT channels exhibited EC₅₀ values of $120.9 \mu\text{mol/L}$ and $50.9 \mu\text{mol/L}$ for tonic and use-dependent block, respectively. By contrast, G1631D was 1.8-fold and 2.8-fold more sensitive to tonic (EC₅₀ $66.7 \mu\text{mol/L}$) and use-dependent (EC₅₀ $18.3 \mu\text{mol/L}$) mexiletine block, respectively. Further, mexiletine induced a hyperpolarizing shift in steady-state inactivation of mutant channels such that this property became more similar to WT channels (G1631D V_{1/2}: no drug, -74.8 ± 1.1 mV, $n=16$; $3 \mu\text{mol/L}$ mexiletine, -85.5 ± 1.3 mV, $n=9$; $P < 0.001$). By contrast, the same drug concentration has no significant effect on steady-state inactivation of WT channels (WT V_{1/2}: no drug, -89.3 ± 1.1 mV, $n=16$; $3 \mu\text{mol/L}$ mexiletine, -86.6 ± 3.2 mV, $n=6$; NS). Mexiletine also had moderate effects on the kinetics of G1631D inactivation (Figure 6B and 6C), illustrated by significant reductions in the time constants for inactivation, and significantly reduced the level of persistent current (no drug: $1.63 \pm 0.31\%$, $n=9$; $10 \mu\text{mol/L}$ mexiletine, $0.54 \pm 0.06\%$, $n=8$; $P = 0.0098$).

Propranolol Block of WT and G1631D Channels

We also considered the role of propranolol in modulating mutant sodium channel behavior. Propranolol is a widely used β -adrenergic receptor antagonist, but early studies indicated that this drug also exhibits antiarrhythmic (membrane stabilizing) properties at high serum concentrations possibly from effects on voltage-gated sodium channels.^{18,19} Figure 7A illustrates that both WT and G1631D channels are blocked by $3 \mu\text{mol/L}$ propranolol during repetitive stimula-

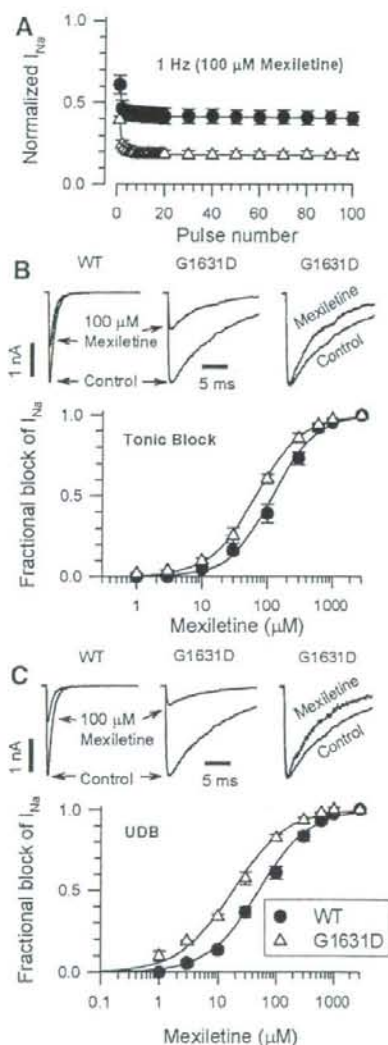


Figure 6. Effects of mexiletine on WT and G1631D. **A**, Mexiletine ($100 \mu\text{mol/L}$) block of WT ($n=8$) and G1631D ($n=8$) during a 1-Hz train of depolarizing pulses to -10 mV from a holding potential of -120 mV. **B**, Tonic mexiletine block of WT and G1631D. Upper traces (left, middle) illustrate the effects of $100 \mu\text{mol/L}$ mexiletine during a single depolarizing voltage step to -10 mV. Normalized traces (right) recorded in the absence (control) or presence of drug illustrate the effect of mexiletine on the inactivation time course. The plot illustrates the concentration-response relationships for tonic block by mexiletine (each data point represents the mean of 4 to 12 cells). **C**, Use-dependent mexiletine block of WT and G1631D. Upper traces (left, middle) illustrate the steady-state effects of $100 \mu\text{mol/L}$ mexiletine during a 1-Hz pulse train. Normalized traces (right) recorded in the absence (control) or presence of drug (100th pulse) illustrate the effect of mexiletine on the inactivation time course. Time constants in the absence of drug were: $\tau_1 = 7.7 \pm 0.7$ ms, $\tau_2 = 19.7 \pm 0.6$ ms, $n=8$; and in the presence of $100 \mu\text{mol/L}$ mexiletine: $\tau_1 = 4.5 \pm 0.7$ ms, $\tau_2 = 10.9 \pm 1.0$ ms, $n=8$ ($P = 0.0095$ for τ_1 , $P < 0.0001$ for τ_2). The plot illustrates the concentration-response relationships for use-dependent block by mexiletine (each data point represents the mean of 4 to 12 cells). The lines in **B** and **C** were fit to the data according to the Hill equation.

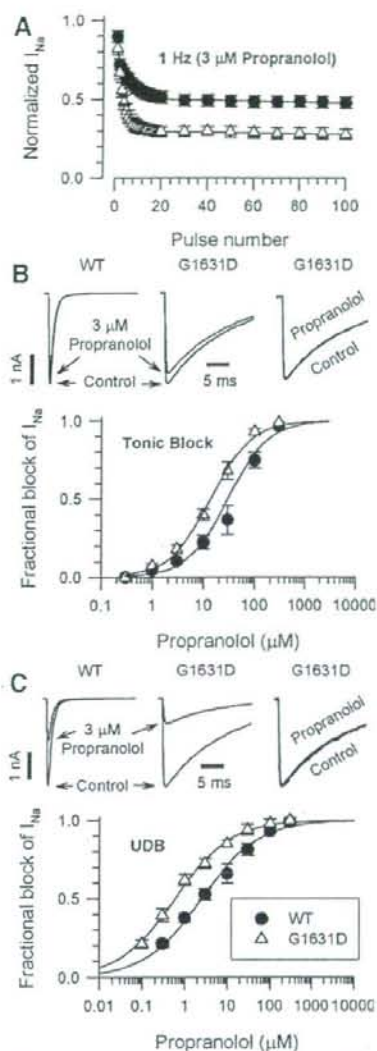


Figure 7. Effects of propranolol on WT and G1631D. **A**, Propranolol ($3 \mu\text{M}$) block of WT ($n=5$) and G1631D ($n=4$) during a 1-Hz train of depolarizing pulses to -10 mV from a holding potential of -120 mV . **B**, Tonic propranolol block of WT and G1631D. Upper traces (left, middle) illustrate the effects of $3 \mu\text{M}$ propranolol during a single depolarizing voltage step to -10 mV . Normalized traces (right) recorded in the absence (control) or presence of drug illustrate the effect of propranolol on the inactivation time course. The plot illustrates the concentration-response relationships for tonic block by propranolol (each data point represents the mean of 4 to 11 cells). **C**, Use-dependent propranolol block of WT and G1631D. Upper traces (left, middle) illustrate the steady-state effects of $3 \mu\text{M}$ propranolol during a 1-Hz pulse train. Normalized traces (right) recorded in the absence (control) or presence of drug (100th pulse) illustrate the effect of propranolol on the inactivation time course. Time constants in the absence of drug were: $\tau_1=7.8 \pm 0.5 \text{ ms}$, $\tau_2=19.5 \pm 0.7 \text{ ms}$, $n=4$; and in the presence of $3 \mu\text{M}$ propranolol: $\tau_1=6.9 \pm 1.1 \text{ ms}$, $\tau_2=18.1 \pm 1.0 \text{ ms}$, $n=4$ (no significant differences in τ_1 or τ_2). The plot illustrates the concentration-response relationships for use-dependent block by propranolol (each data point represents the mean of 4 to 11 cells). The lines in **B** and **C** were fit to the data according to the Hill equation.

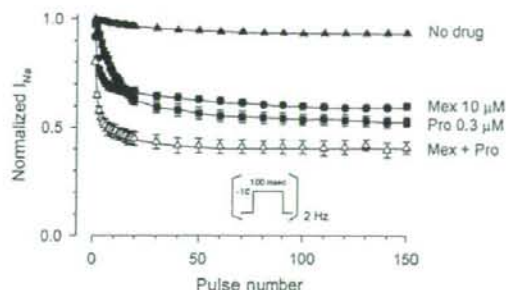


Figure 8. Effects of mexiletine with or without propranolol on G1631D channels. Sodium current was measured sequentially during a 2-Hz train of depolarizing pulses to -10 mV from a holding potential of -120 mV and values normalized to the current level after the initial pulse. Steady-state residual normalized sodium current after the 150th pulse was significantly lower for the combination of $10 \mu\text{mol/L}$ mexiletine with $0.3 \mu\text{mol/L}$ propranolol (fractional residual current, 0.4 ± 0.03 , $n=3$), when compared with either drug alone (mexiletine, 0.6 ± 0.02 ; $n=6$; $P=0.0039$; propranolol, 0.5 ± 0.03 ; $n=6$; $P=0.041$).

tion (1 Hz). Mutant channels exhibited a greater degree of steady-state block than WT channels under these conditions. Concentration-response curves demonstrated that propranolol exerts greater tonic (Figure 7B) and use-dependent (Figure 7C) block of G1631D than that of WT channels. Propranolol use-dependent block was enhanced 5-fold by the mutation (EC_{50} : WT, $3.0 \mu\text{mol/L}$; G1631D, $0.6 \mu\text{mol/L}$). The effect of propranolol, a racemic mixture, was not likely mediated through endogenous β -adrenergic receptors in the heterologous cell system because we observed similar blocking potency for R-(+)-propranolol, which has no receptor antagonist properties (see supplemental Figure II). Propranolol at a concentration similar to that observed in the Japanese proband ($0.1 \mu\text{mol/L}$) normalized steady-state inactivation of mutant channels (G1631D $V_{1/2}$: no drug, $-74.8 \pm 1.1 \text{ mV}$, $n=16$; propranolol, $-84.5 \pm 1.7 \text{ mV}$, $n=10$; $P<0.001$) but had no effect on steady-state inactivation of WT channels (WT $V_{1/2}$: no drug, $-89.3 \pm 1.1 \text{ mV}$, $n=16$; propranolol, $-88.8 \pm 0.9 \text{ mV}$, $n=5$; NS). Propranolol did not affect the kinetics of inactivation for WT or mutant channels (Figure 7B and 7C) or the level of persistent current observed for G1631D (no drug: 1.63 ± 0.31 , $n=9$; $1 \mu\text{mol/L}$ propranolol, 1.44 ± 0.29 , $n=9$; NS).

Because both probands responded clinically to the combination of mexiletine and propranolol, we tested the effects of both drugs together on G1631D channels. To closely simulate the clinical conditions, we tested use-dependent block at 2 Hz, which was the approximate resting heart rate of the Japanese proband and the frequency of cardiac pacing in the Italian child. The combination of mexiletine ($10 \mu\text{mol/L}$) and propranolol ($0.3 \mu\text{mol/L}$) caused a substantial loss of channel availability during a 2-Hz pulse train (Figure 8) when compared with the drug-free condition. The level of channel inhibition observed for the combination of mexiletine and propranolol was greater than either drug applied alone indicating additive effects.