

遺伝子診断に基づく不整脈疾患群の病態解明および診断基準・重症度分類・
ガイドライン作成に関する研究

研究分担者 萩原 誠久 東京女子医科大学病院 教授

研究要旨 QT 延長症候群例での妊娠出産において、不整脈イベントの管理は重要事項である。植込み型除細動器(ICD)植込み後のハイリスク症例に関しては、不整脈イベントで母子共に生命予後を脅かす可能性がある。一方、QT 延長症候群に伴う心室性不整脈の予防に用いられる 遮断薬は胎盤通過性があり、徐脈、子宮内胎児発育遅延、低血糖などのリスクがある。ICD 植込み後の LQ 延長症候群例で、帝王切開での出産に至った 1 例を報告する。

A．研究目的

QT 延長症候群の患者の妊娠出産において、不整脈イベントの管理は重要事項である。特に植込み型除細動器(ICD)植込み後のハイリスク症例に関しては、不整脈イベントが母子両方の生命予後を脅かす可能性がある。一般に QT 延長症候群に伴う心室性不整脈の予防には 遮断薬であるプロプラノロールが主に用いられるが、妊娠中のプロプラノロール使用は徐脈、子宮内胎児発育遅延、低血糖などのリスクがあり、胎盤通過性もあり、その治療管理は定まっていない。今回、ICD 植込み後の QT 延長症候群症例で、ハイリスク妊娠出産を経験したため報告する。

B．研究方法

当施設循環器内科において QT 延長症候群と診断され、妊娠出産を経た一症例について、出産に至るまでの治療経過と、QT 延長症候群の発症年齢、薬物治療、ICD 作動の有無、合併する不整脈、遺伝子変異などについて検討した。
(倫理面への配慮)本研究はヘルシンキ宣言(世界医師会)・ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成 16 年文部科学省・厚生労働省・経済通産省告示第 1 号)に準拠して実施した。研究分担者は当大学倫理委員会の承認を得ている。

本研究では、インフォームド・コンセントの得られた患者から末梢血を採取し、ゲノム DNA を抽出する。個人を特定できる情報を取り除き、代わりに患者識別番号でコード化によ

て、試料や情報の由来する個人を特定できなくする匿名化を行った。患者に遺伝子異常が確認され、患者の血縁者についても遺伝子検索をする必要がある場合には、十分な説明と同意を得て検査を行った。必要な場合には、遺伝子カウンセリングを行った。

C．研究結果

症例は 42 歳女性。29 歳時に遺伝子診断で KCNH2 の変異を認め、QT 延長症候群 2 型と診断された。3 回の失神歴があり、30 歳の時に ICD 植込みとなった。ICD 植込み後の 35 歳時に 1 妊娠 1 出産歴があった。前回の出産の際に分娩停止で緊急帝王切開となった。本症例は妊娠中の 遮断薬内服中に K3.6mEq/L であった 9 週 6 日で心室細動のため ICD ショック作動、37 週 2 日心室頻拍を認めた。今回、ICD の最小心拍数を 60/分に設定し、プロプラノロール 30mg 内服継続、血清カリウム値が 4.0mEq/L 以上を維持できるよう定期的に心電図および血清カリウム値の観察と管理を行った。出産においては怒責予防のため無痛分娩方針として、脊髄クモ膜下硬膜外併用麻酔でプピバカインと術後鎮痛管理としてポプスカインを使用した帝王切開により、不整脈イベントなく安全に出産できた。

D．考察

日本循環器ガイドラインおよび ESC ガイドラインでは妊娠中の 遮断薬に関して、プロプラノロール、アテノロールは妊娠第 1 期(第 1

週～12週)の使用はBまたはC分類だが、妊娠第2～3期(第13週以降)の使用はD分類となる。また、遮断薬では、アテノロール、プロプラノロールにおいて子宮内胎児発育不全や胎盤重量の低下、胎児低血糖の報告があり、メトプロロールに関しては産後の母乳濃縮があるため、内服中の授乳を避けることが望ましいとの記載がされている。妊娠中もプロプラノロールを継続していた本症例では出生体重は正常であった。ICDショック作動の影響についての報告もいくつかある。ショック後の流産報告例のICD作動時期は妊娠4週,10週,20週と器官形成期以外にも見られ、妊娠週数様々であった。また、妊娠28週での除細動後に胎児徐脈を誘発し、帝王切開の原因になったという報告もある。その他の影響因子として、QT延長症候群における出産の際に使用する麻酔薬に関しても、QT延長作用を有することや、TdP発生の報告があり選択には注意が必要である。

今回は、遮断薬の使用継続下で、ICDショック作動もあったものの、胎児奇形、低出生体重等の合併症なく出産に至った貴重なLQT症例を経験した。

E. 結論

ICD植込み後QT延長症候群の妊娠例において、妊娠中のショック作動や遮断薬使用継続中にもかかわらず、安全に妊娠出産が可能であった。ICDと遮断薬は、拳児希望のあるハイリスクQT延長症候群の女性においては考慮すべき治療選択肢である。

F. 研究発表

1. 論文発表
現在執筆中

2. 学会発表

Kimiko Nagara, Ryuta Henmi, Morio Shoda, Koichiro Ejima, Atsushi Suzuki, Daigo Yagishita, Yuji Iwanami, Tsuyoshi Shiga, Nobuhisa Hagiwara. Pregnancy in high risk Long QT syndrome with an implantable cardioverter defibrillator. 第80回日本循環器学会学術集会、仙台、2016年03月18～20日

長柄希実子、鈴木敦、鈴木豪、志賀剛、萩原誠久. 妊娠中に心室細動を認め、遮断薬内服下で帝王切開による胎児娩出に至った植込み型除細動器植込み後のQT延長症候群の一例. 第37回日本臨床薬理学会学術総会、米子、2016

年12月1～3日

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし