

先天性QT延長症候群患者の妊娠・出産における不整脈リスクと 遮断薬の有効性・安全性に関する研究

研究分担者 相庭 武司

国立循環器病研究センター心臓血管内科・不整脈科医長

研究要旨 先天性 QT 延長症候群 (LQTS) は心電図の QT 時間の延長と失神発作や心臓突然死を来す恐れのある疾患で 遮断薬が発作の予防に有効である。LQTS の発作は 10 代～20 代の若い女性に多いため、妊娠・出産に際して 遮断薬を継続すべきかどうか問題になる。本研究は LQTS の妊娠出産に関する心イベントの発生頻度と、 遮断薬の有効性・胎児への安全性について本邦初の後ろ向き全国調査研究である。

A . 研究目的

LQT は思春期以後の若年女性にリスクが高く妊娠・出産に際し 遮断薬の継続の是非はガイドライン上も日本人の十分なエビデンスがない。そこで本研究は QT 延長症候群 (LQT) 患者の妊娠・出産時における不整脈発生リスクならびに 遮断薬 (BB) の有効性と安全性について検証した。

B . 研究方法

日本国内15施設においてLQTS患者で妊娠・出産した76症例（平均年齢 29 ± 5 歳、LQT1：22例、LQT2：36例、LQT3：1例、遺伝子型不明：17例）合計136妊娠を対象に、妊娠出産時の心イベントの有無、心電図変化、 遮断薬の服薬状況などを調査した。本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則、疫学研究に関する倫理指針、独立行政法人等個人情報保護法に基づく追記事項をはじめとする本邦における法的規制要件を遵守し実施した。

C . 研究結果

136 妊娠中 遮断薬を内服有 (BB 群 : n=42) と内服無 (non-BB 群 : n=94) の 2 群に分けた結果、BB 群で 4 例が自然流産、non-BB 群で 6

例が自然流産と 1 例の予定流産があり、最終的には BB 群が 38 出産、non-BB 群が 87 出産を認めた。

BB 群と non-BB 群の遺伝子型、QT 時間には差は認めないが、妊娠前のイベントは BB 群がほぼ全例(98%)認めたのに対し、non-BB 群では半数(50%)にしか認めなかった。一方で妊娠中の心イベントは、BB 群が一例もなかったのに対して non-BB 群では 6 例認め、さらに出産後のイベントも BB 群が 2 例に対して non-BB 群では 6 例認めた。遺伝子型別では LQT2 型が 9 例 (妊娠中 3 例、出産後 6 例) と 75% を占め、LQT1 型が 2 例、遺伝子型不明が妊娠中 3 例であった。妊娠・出産に関する心イベントの合計は、BB 群で 2 例(5%)であったのに対して non-BB 群では 12 例 (14%) 認めた (OR=0.44, 95%CI=0.12-1.66, p=0.226)。

一方、BB 群では non-BB 群に比べ帝王切開を選択するケースが多く (58% vs. 25%)、妊娠週数が 1 ~ 2 週短い(平均 37.2 週 vs. 38.9 週) ため低体重の胎児が多かった (40% vs. 16%) が、その後の発育に問題はなくまた流産や胎児の先天的な異常の頻度も BB 群と non-BB 群を比べ差は認め

なかった。

D．考察

LQTSは遺伝性不整脈疾患の一つで、重症例では失神や突然死の恐れがある。LQTS患者は約1000人に一人の割合で認められ運動やストレスが誘因となり、特に思春期以後の若い女性に発作が多く妊娠・出産も誘因の一つと言われている。LQTSの治療には遮断剤が広く用いられているが、出産時の心事故抑制の観点からは妊娠期間中も継続的な服薬が望まれるものの、妊娠中の薬物治療による胎児への懸念から服薬を中断するケースもあり、積極的な薬物療法の是非を検証する必要があった。

本研究では全国における2000年～2016年のLQTS患者の妊娠136件(患者数79名)を解析し、遮断剤使用例(BB群:49件)と未使用例(non-BB群94件)における妊娠中の心電図変化、妊娠・出産後の不整脈発生の頻度、および遮断薬の胎児への影響について後ろ向きに調査・解析を実施した。

LQTS妊産婦の致死性不整脈の発生はLQT2型に多く、そのほとんどが遮断薬未使用例であった。本研究はもともとBB群とNon-BB群で著しいバイアスがあり、BB群ではLQTSと妊娠前に診断され妊娠前のイベントも多い。一方、non-BB例は妊娠前にはLQTSと診断されておらず妊娠を契機に、または出産後に何らかの理由でLQTSと診断された例が多い。すなわちBaselineの背景因子がBB群の方がより重症なLQTSであるにも関わらず、妊娠・出産に伴う心イベントは両群で優位な違いはなく、むしろイベント発生例のほとんどは未治療のLQT2であったことから、とくに未診断のLQT2型での妊娠時・出産後のイベントに注意が必要である。

懸念された遮断薬の胎児への影響に関しては、その直接的な有害事象といったものはなく、低体重児が多い点についても予め帝王切開を選択され人為的に妊娠週数が短くなっていること

が主要因であると考えられた。

以上からLQTを疑う症例に対しては積極的に遺伝子診断を行うこと、さらにハイリスク例については遮断薬を妊娠中・出産後も継続投薬することが望ましいと考えられた。

E．結論

LQTS患者においてハイリスク例、特にLQT2では妊娠出産に際して遮断薬による胎児への影響よりも、内服による心イベント抑制効果の利点が上回り、妊娠中も遮断薬を継続することが望ましい。

F．研究発表

1. 論文発表

1. Ishibashi K, **Aiba T**, Kamiya C et al. Arrhythmia risk and β -blocker therapy in pregnant women with long QT syndrome. Heart 2017 (in press)
2. Miyazaki A, Sakaguchi H, Matsumura Y, Hayama Y, Noritake K, Negishi J, Tsuda E, Miyamoto Y, **Aiba T**, Shimizu W, Kusano K, Shiraiishi I, Ohuchi H. Mid-Term Follow-up of School-Aged Children With Borderline Long QT Interval. Circ J. 2017 (in press)
3. Ichikawa M, **Aiba T**, Ohno S. et al. Phenotypic Variability of ANK2 Mutations in Patients With Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. Circ J. 2016 Nov 25;80(12):2435-2442.
4. Wilde AA, Moss AJ, Kaufman ES, Shimizu W, Peterson DR, Benhorin J, Lopes C, Towbin JA, Spazzolini C, Crotti L, Zareba W, Goldenberg I, Kanters JK, Robinson JL, Qi M, Hofman N, Tester DJ, Bezzina CR, Alders M, **Aiba T**, Kamakura S, Miyamoto Y, Andrews ML, McNitt S, Polonsky B, Schwartz PJ, Ackerman MJ. Clinical Aspects of Type 3 Long-QT Syndrome: An International Multicenter Study. Circulation. 2016 Sep 20;134(12):872-82.
5. Ogawa Y, **Aiba T**, Kamei N, Tominaga K, Fujita H, Miyamoto Y, Tanaka T, Kido S. Coexistence of congenital long QT syndrome and autonomic dysregulation in children. Pediatr Int. 2016 Jul;58(7):672-4.

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