

Editorial Comment

遺伝性不整脈患者の妊娠出産に関わる問題点

坂口 平馬

国立循環器病研究センター小児循環器科

The Various Issues Related to the Pregnancy in the Patients with Inherited Arrhythmias

Heima Sakaguchi

National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan

今月号の本誌に青田らの論文¹⁾が掲載されている。QT延長症候群(LQTS)とカテコラミン誘発性多形性心室頻拍の症例での経験をもとに、遺伝性不整脈患者の妊娠およびその周産期管理に関する問題点を提起している。報告された症例はすべて幼少期から外来経過観察されていたにもかかわらず、内服薬を自己中断している症例、受診が途絶えて妊娠を契機に医療機関に再診していることに今後の管理のあり方の問題点を感じる。この問題は遺伝性不整脈疾患のみならず、小児期発症心疾患全般に同じように問題としてあげられることと日常診療で感じることであろう。ここで本稿では遺伝性不整脈疾患の妊娠出産に関連する問題として医学的な見地で把握しておかなければならないことと、成人診療科へのトランジットに関する問題点の2つの点につき考えていきたい。

遺伝性不整脈疾患患者(LQTS)の妊娠管理

遺伝性不整脈疾患としてLQTSを中心に、その妊娠出産にかかわる管理について解説していく。LQTSは若い女性に発作が多く、妊娠・出産もその誘因の一つである。周産期の心事故抑制の観点からは妊娠中も β 遮断薬の継続を推奨されている^{2,3)}。一方で妊娠中の β 遮断薬使用による胎児発育不良により中断するケースもある⁴⁾と報じられ、胎児への影響についても考える必要がある。若い女性に発作が多い背景にあるQT時間と性差の関連について、妊娠と自律神経活動、さらにはLQTSの遺伝子型ごとのリスクなど抑えておくべき項目は多岐にわたる。

1. β 遮断薬服用の胎児への影響

近年の本邦での多施設共同研究によるLQTSでの125回の妊娠の解析⁵⁾によると、 β 遮断薬内服群38回と非内服群87回で β 遮断薬内服群の方が低出生体重児であった割合が40% vs 16%と有意に高かったが、その平均出生体重は $2445\text{g} \pm 613\text{g}$ と十分に許容される未熟性にとどまることが報告されている。また児の奇形や出生後の発育に有意な差はなかったと結論づけている。そして全妊娠のうち妊娠中の心イベントは6回ですべてが β 遮断薬を服用していなかった症例であった。すなわち、 β 遮断薬内服によりデメリットは最小限であり、妊娠中の心イベントを予防するという大きなメリットが得られることがわかる。しかし、一方で妊娠中の高血圧に対する妊娠初期の β 遮断薬使用と児の先天奇形には関連はないと結論づけるも、臓器特異的に解析すると心血管系、口唇口蓋裂そして神経管欠損のリスクは上昇することが示されている⁴⁾。

2. QTc時間と性差

QTc時間と性差に関する1992年の報告⁶⁾によると男性では思春期以降に20ms短縮するが女性はしないため思

doi: 10.9794/jspccs.34.160

注記：本稿は、次の論文のEditorial Commentである。

青田千恵, ほか：遺伝性不整脈合併母体の妊娠出産。日小児循環器会誌 2018; 34: 155–159

春期以降は女性のほうが男性より QTc 時間が長くなる。若い女性に発作が多い背景として女性ホルモンの影響が注目されていたが、むしろ男性ホルモンによる QTc 短縮作用の重要性が認識されるようになった。それを裏づけているのが、テストステロンが著減した睾丸摘出男性の JTc 時間は正常女性に近似し、テストステロンを投与することにより正常化したとの報告である⁷⁾。

女性ホルモンの作用については閉経後女性に対するホルモン補充療法と QTc の関連を解析した結果、エストロゲン単独の補充を受けている女性は、補充を受けていない女性やエストロゲン-プロゲステロン合剤による補充を受けている女性に比して有意に QTc 時間が延長している⁸⁾。この結果からは閉経後女性においては、エストロゲンは QTc 時間をわずかに延長させ、プロゲステロンは逆にわずかに QTc 時間を短縮させる作用をもつことが示唆される。この結果が妊娠中の女性に対して全く同じと考えられるわけではないが、このように性ホルモンの再分極過程における働きが徐々に研究されている。

3. 妊娠と自律神経活動

妊娠中は副交感神経活動が低下し、血清 K 値が低い傾向にある。比較的頻脈になるため、QTc 時間はやや短縮しているが、出産後に心拍数は正常化し、QTc 時間は元に戻るため LQTS の場合は出産後に心イベント発生が多いとされることは理解しやすい。さらには産後の様々なストレスの影響も交感神経活動の緊張に影響している可能性もある。妊娠中は、血清 K 値の低値には注意し、できるだけ 4.0 mEq/L を保つようにするべきである。

4. LQTS の type と周産期心イベントのリスク

妊婦における遺伝子 type の差異は未だに不明である。しかし産褥期に心イベントは多く、特に LQT2 でその傾向が強くみられ、β遮断薬がそのリスクを軽減する⁸⁾。いずれの報告においても妊娠中よりも産褥期に心イベントを来しやすく、心イベント発生は LQT2 の症例で多くみられている^{5,8)}。

成人診療科へのトランジット

1. 日本の LQTS 妊娠の現状

本誌掲載の青田らの報告¹⁾では全例、幼少期から経過観察されていたにもかかわらず受診が途絶えているもしくは服薬の自己中断が問題となっていた。また本邦の多施設共同研究⁵⁾での検討においても、妊娠中に心イベントを起こした妊婦 6 例は全員β遮断薬を内服していなかった症例であった。そのうち 4 名は妊娠前の心イベント既往があったにもかかわらず未受診であった。この小児科から成人診療科へのトランジットの問題が妊娠中の心イベント発生に大きく関与していることは間違いなく、本邦での円滑なシステム構築に先駆けて我々小児科医の意識改革が必要である。

2. 小児科医として生涯医療の始まりを

小児期にはその疾患に特有の日常生活管理や服薬管理を両親が責任を持っているが、成人期に達するとその管理体制も希薄化してしまう傾向にある。また大学進学や就職、結婚などの社会生活環境の変化や転居に伴い、かかりつけ医療機関との関係が途絶え、小児医療から成人医療へのトランジットと相まってこのような現状を招いている。学童期の診療を担当する小児科医が責任を持って、患児に成人期以降に予測される医療について少しずつ保護者を交えながら情報提供していくことが第一歩だと思われる。

最後にまとめると妊娠中のβ遮断薬投与にはある程度の胎児への奇形リスクがまだ残されているが、その投薬の母体へのベネフィットを考えると、服用が推奨される。特に LQT2 ではその恩恵は大きく、妊娠適齢期に服用をはじめてもいいと思われる。また妊娠中は様々な変化が母体に引き起こされるので、妊娠経過中の循環器医の妊婦健診への関与は必須である。このような背景から、遺伝性不整脈疾患においてもプレコンセプショナルカウンセリングが今後重要な課題となると筆者は考えている。また、生まれたお子さんにも遺伝的素因が受け継がれている可能性も考慮し、心電図のフォローや必要に応じた遺伝子検査を行い、服薬の必要性や日常生活における注意を指導しなければならない。この妊娠出産が新たな命の生涯医療の始まりであり、小児科医の重要な役割であることを再認識する契機となることを望む。妊娠・出産・産褥期を想定した小児医療から成人医療への円滑なトランジットができるようなシステム構築を日本全国で進めていきたい。

引用文献

- 1) 青田千恵, 山川 勝, 宮越千智, ほか: 遺伝性不整脈合併母体の妊娠出産. 日小児循環器会誌 2018; **34**: 155-159
- 2) Rashba EJ, Zareba W, Moss AJ, et al: LQTS Investigators: Influence of pregnancy on the risk for cardiac events in patients with hereditary long QT syndrome. LQTS Investigators. *Circulation* 1998; **97**: 451-456
- 3) Heradien MJ, Goosen A, Crotti L, et al: Does pregnancy increase cardiac risk for LQT1 patients with the KCNQ1-A341V mutation? *J Am Coll Cardiol* 2006; **48**: 1410-1405
- 4) 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* 2013; **62**: 375-381
- 5) Ishibashi K, Aiba T, Kamiya C, et al: Arrhythmia risk and β -blocker therapy in pregnant women with long QT syndrome. *Heart* 2017; **103**: 1374-1379
- 6) Rautaharju PM, Zhou SH, Wong S, et al: Sex differences in the evolution of the electrocardiographic QT interval with age. *Can J Cardiol* 1992; **8**: 690-695
- 7) Bidoggia H, Maciel JP, Capalozza N, et al: Sex differences on the electrocardiographic pattern of cardiac repolarization: Possible role of testosterone. *Am Heart J* 2000; **140**: 678-683
- 8) Seth R, Moss AJ, McNitt S, et al: Long QT syndrome and pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2007; **49**: 1092-1098