

—症例報告—

生後 45 日目に突然死をきたした 2:1 房室ブロックを伴う 先天性 QT 延長症候群の 1 例

築野 香苗 深澤 隆治 橋本 佳亮 橋本 康司 伊藤 保彦

日本医科大学付属病院小児科

Congenital Long QT Syndrome with a 2:1 Atrioventricular Block Resulting in Sudden Death

Kanae Tsuno, Ryuji Fukazawa, Yoshiaki Hashimoto,

Koji Hashimoto and Yasuhiko Ito

Department of Pediatrics, Nippon Medical School Hospital

Abstract

Longer QT intervals have been shown to induce cardiovascular events, including atrioventricular (AV) block, ventricular tachycardia, and torsades de pointes in long QT syndrome (LQTS). We report the case of a male neonate with 2:1 AV block and congenital LQTS who died suddenly 45 days after birth. He was the first of dizygotic twins, born full-term, and weighed 2,516 g. His pulse was below 90 bpm, and electrocardiogram showed a 2:1 AV block and long QT interval (QTc 0.59). There was no history of sudden death in his family. In addition, no structural cardiac anomalies were detected on ultrasonography imaging. His pulse would rise to 120 bpm when he cried, and his QT interval tended to be shorter. He was discharged on day 7 and was kept under observation without medication. At day 45, he had syncope and was brought immediately to our hospital. He was in a state of cardiopulmonary arrest and died despite resuscitation. Although implantable cardioverter defibrillators have been successfully used in patients at high risk for LQTS, their use is controversial in asymptomatic patients or in those without a family history of sudden death. We report a case of neonatal LQTS and provide a review of the literature.

(日本医科大学医学会雑誌 2018; 14: 14-17)

Key words: congenital long QT syndrome, atrioventricular block, sudden death

緒言

先天性 QT 延長症候群 (LQTS) は心筋イオンチャネルの異常により再分極異常、心電図上の QT 時間の延長を呈し、torsade de pointes (TdP) や心室細動などの重篤な心室性不整脈を起こす疾患である。機

能的 2:1 房室ブロックは胎児期から乳児期発症の LQTS に多く見られる¹。これは QT 延長の程度が強いと心房からの興奮伝播が心室不応期にあたり、2:1 でブロックされることによって生じるものである。一般的に著明な QT 延長は心イベントのリスク因子であるため、機能的 2:1 房室ブロックを伴うものは重症型 QT 延長症候群として管理するほうが望まし

Correspondence to Ryuji Fukazawa, Department of Pediatrics, Nippon Medical School Hospital, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: oraora@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www2.nms.ac.jp/jmanms/>)

Table Blood examination on admission

AST	48 U/L	WBC	10,000 /mm ³	pH	7.378
ALT	10 U/L	Stab	1.0 %	PCO ₂	42.6 Torr
LDH	375 U/L	Seg	55.5 %	BE	0.0 mmol/L
ALP	591 U/L	Lymph	35.0 %	HCO ₃ ⁻	25.1 mmol/L
CK	328 U/L	Mono	5.0 %	Glu	46 mg/dL
Na	140 mEq/L	Eo	2.5 %	Lac	2.8 mmol/L
K	5.1 mEq/L	Baso	0.5 %		
Cl	107 mEq/L	RBC	506 × 10 ⁴ /mm ³	Anti dsDNA antibody	
Ca	9.2 mg/dL	Hb	18.9 g/dL		negative
BUN	9.5 mg/dL	Ht	55.6 %	Anti SS-A antibody	
Cre	0.87 mg/dL	MCV	109.9 fL		negative
TP	5.1 g/dL	MCH	37.4 pg	Anti SS-B Antibody	
Alb	3.1 g/dL	MCHC	34.0 %		negative
CRP	0.01 mg/dL	PLT	19.4 × 10 ⁴ /mm ³		
BNP	61.5 pg/mL				

AST, Aspartate Aminotransferase: ALT, Alanine Aminotransferase: LDH, Lactate Dehydrogenase: ALP, Alkaline Phosphatase: CK, Creatine Kinase: Na, Natrium: K, Potassium: Cl, Chloride: Ca, Calcium: BUN, Blood Urea Nitrogen: Cre, Creatinine: TP, Total Protein: Alb, Albumin: CRP, C Reactive Protein: BNP, Brain Natriuretic Peptide: WBC, White Blood Cell: Stab, Stab Cell: Seg, Segmented Cell: Lymph, Lymphocyte: Mono, Monocyte: Eo, Eosinophil: Baso, Basophil: RBC, Red Blood Cell: Hb, Hemoglobin: Ht, Hematocrit: MCV, Mean Corpuscular Volume, MCH, Mean Corpuscular Hemoglobin: MCHC, Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration: PLT, Platelet: BE, Base Excess: Glu, Glucose: Lac, Lactate

い。しかし、QT 時間が長くととも臨床経過は症例によって様々であり、除細動器挿入の適応や時期に関しては十分な見解がない。今回新生児期に2:1房室ブロックを合併した先天性QT延長症候群と診断され、突然死をきたした一例を報告する。

症 例

日齢0, 男児

周産期・現病歴：母体1経妊1経産。中国にて人工授精融解胚移植で妊娠成立。2絨毛膜2羊膜双胎にて周産期管理をされていた。在胎37週1日に予定帝王切開術で出生となった。患児は第I児であり、出生体重2,516g, Apgar score 1分8点・5分9点, 第II児は女児, 出生体重2,822g, Apgar score 1分9点・5分10点であった。出生時より心拍(HR)数90/分台の徐脈を認め、心電図上AVブロック, QT延長を認めたため、当科へ精査加療目的に入院となった。

入院時現症：心拍数(HR)83/min, 経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)95%(room air)

外表奇形なし, 特異的顔貌なし

頭部 大泉門平坦, 軟

胸部 心音整, 第2肋間胸骨左縁に収縮期雑音 Levine 2/6, 肺音清, ラ音なし

腹部 平坦, 軟, 腸蠕動音やや亢進, 腫瘤の触知なし

家族歴：親戚も含め突然死の既往なし

入院時血液検査結果(Table)：血算, 生化所見に異常は認めなかった。B-type natriuretic peptide (BNP)は61.5 pg/mLと新生児期としては正常であり², 抗SS-A抗体, 抗SS-B抗体などの自己抗体も陰性であった。

入院時心電図(Figure)：HR 83/min, 2:1のAV blockを認めた。QT時間0.59 sec, QTc(Buzzet)0.61 sec, QTc (Fridericia) 0.58 sec.

心臓超音波検査：[S.D.N.] Balanced four chambers No structure abnormalities LVEF 78%, LVFS 44%

入院後経過：心奇形なく, 血清電解質の異常もなく, 12誘導心電図上2:1房室ブロック, QTc 0.59 sec.を認め, 2:1房室ブロックを伴うLQTSの診断となった。家族, 親戚に突然死はなく, BNP 61.5 pg/mLと正常, 抗SS-A抗体と抗SS-B抗体はともに陰性であった。呼吸障害, 顔色不良, チアノーゼなどの循環不良はなく, 心臓超音波検査上ほかの合併症を認めなかった。哺乳良好, 体重増加は良好であった。時に1:1伝導となるときは心室内伝導障害を認めた。啼泣時はHR 120/minに上昇し, QT時間の短縮傾向を認めた。

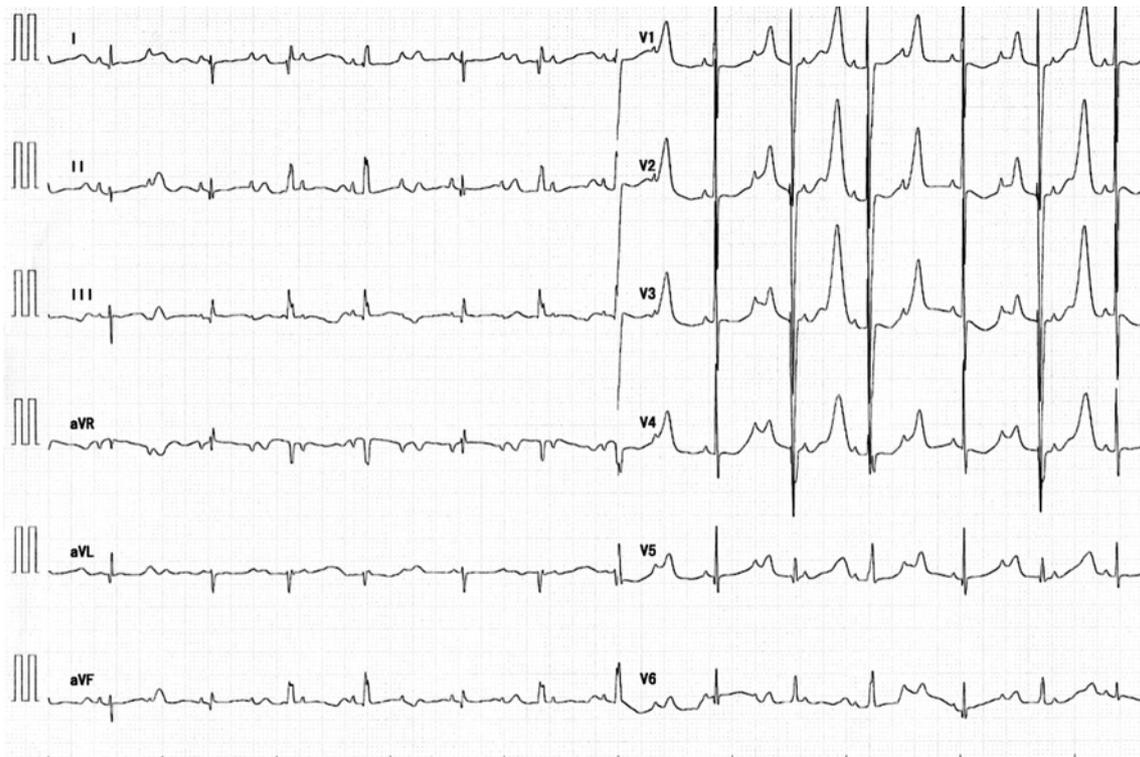


Figure Electro Cardiogram on admission

Heart rate 83/min, 2:1 Atrioventricular block, corrected QT interval (Bazett/Fridericia) 0.61/0.59 second

入院中は ventricular tachycardia (VT), TdP などの不整脈出現は認めなかった。特に内服治療を開始せず、日齢7に退院とし、外来フォローとした。LQTに関する遺伝子検査は施行しなかった。しかし、生後45日目に啼泣後急にぐったりしたため、当院救急外来に受診したところ、心肺停止の状態であった。心電図上 asystole、心肺蘇生の経過中 ventricular fibrillation (VF) を認めたため、除細動を施行し、一時的に自己心リズムに復帰し体動を認めたものの、その後も心肺停止を繰り返し、同日死亡確認となった。遺伝子検査の同意は得られなかった。

考 察

LQTS は 1995 年に KCNQ1, KCNH2, SCN5A 遺伝子の変異が LQTS を引き起こすことが明らかにされて以来、現在までに 13 種類の責任遺伝子が報告され、数多くの遺伝子変異が見出されている。遺伝子検査により遺伝子変異が同定されるのは検査施行例の約 70% にとどまり、その中で LQT1, LQT2, LQT3 の発生頻度が多く、全体の 90% を占める³。胎児期～乳児期早期に TdP や機能的房室ブロックを伴って発症する重症例は LQT2, LQT3 に多く、その後の心イベント率も高い¹。乳児の LQTS に関して、乳幼児突然

死症候群 (SIDS) をきたした乳児の一部はそうでない乳児と比較して QTc が有意に延長していたことが証明されている。著明な QT 時間の延長は SIDS をきたすリスクを 41.3 倍上昇させると報告されており⁴、その半数以上は SCN5A 変異の LQT3 である⁵。

日本小児循環器学会の提示する小児不整脈ガイドライン⁶では、無症候性 LQTS 症例のうち、新生児もしくは乳児期に対して、β遮断薬は Class IIa の適応であるが、ペースメーカー (PM) 植え込み術や除細動器 (ICD) 植え込み術の適応はないと記述されている。しかしながら文献的には、LQT1 型、LQT2 型に対して β 遮断薬の有効性はそれぞれ 74%、63% とされており、LQT2 型はメキシレチン、ベラパミルなどの抗不整脈薬の併用が必要になることが多い^{7,8}。LQT3 型はメキシレチンが第一選択薬とされる⁹。

Yoshinaga ら¹⁰の生後1カ月検診で心電図を記録した乳児4,285例の研究では、QTc \geq 470 msec が QTc のカットオフ値として最も適切 (Positive Predictive Value 80%, Negative Predictive Value 100%) であり、QTc \geq 470 msec を示した5例中4例は LQTS の診断になった。しかし、QTc $>$ 460 msec を示した8例の経過では、2例で QTc がさらに延長し、3例は不変、3例は短縮したこともあり、偽陰性を避けるのであれば QTc \geq 460 msec (Positive Predictive Value

57%, Negative Predictive Value 100%) を基準とすることもありうるとしている。また Horigome ら¹⁾による多施設後方視的臨床研究では 58 例の胎児・新生児・乳児の LQTS について、41 例は無治療もしくは投薬、PM/ICD などの治療により生存している。その一方で 14 例は投薬もしくは PM/ICD などの治療にもかかわらず心停止または突然死で死亡している。PM/ICD 治療については、薬物治療抵抗性もしくは徐脈から誘発する心室頻拍や TdP を起こす症例には積極的に行うべきとしている。

以上から新生児の LQTS の経過は様々であり、治療介入に関する QT 時間の基準はなく、特に無症候例では PM/ICD 治療の時期に関しては十分な見解がない。しかしながら、本症例で認められた 2:1 房室ブロックを伴う LQTS はかねてからハイリスクであるとされる。乳児では洞周期が短く、房室伝導が正常であっても心室筋の不応期に心房興奮が伝導せず本症例のような 2:1 の房室ブロックを呈することがある。一度 2:1 房室ブロックとなると徐脈となりさらに QT が延長され 2:1 房室ブロックが持続されやすい状態となる。2:1 房室ブロックを呈する症例では家族歴はほぼなく、QTc が 600 以上とより長い QT 時間を持った症例であることがほとんどで、β 遮断薬や over-drive pacing、左側神経節切除を行ったとしても予後は悪いとされていた¹¹⁾。一方、Aziz ら 2:1 房室ブロックを伴う LQTS 12 例の比較的最近の報告¹²⁾では、12 例中 11 例が PM/ICD (8 例が PM, 3 例が ICD) 治療を中央値 2 カ月で受け、β 遮断薬治療下 (4 例はさらにメキシレチンを追加) に全例生存している (観察期間 15~158 カ月) という。遺伝子検査は 6 例で行われており、2 例が SCN5A 変異、4 例が KCNH2 変異であったとされる。

現時点では、明確な薬物治療および非薬物治療の導入に関しては統一された基準はないが、本症例のような 2:1 房室ブロックを呈する QT 延長症候群の乳児の症例については、β 遮断薬やメキシレチンの薬効評価、および PM/ICD 治療を積極的に考慮することも重要であると考えられる。

文 献

1. Horigome H, Nagashima M, Sumitomo N, et al: Clinical characteristics and genetic background of congenital long-QT syndrome diagnosed in fetal, neonatal, and infantile life: a nationwide questionnaire survey in Japan. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3: 10-17.
2. Law YM, Hoyer AW, Reller MD, Silberbach M: Accuracy of plasma B-type natriuretic peptide to diagnose significant cardiovascular disease in children: the Better Not Pout Children! Study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1467-1475.
3. Cerrone M, Priori SG: Genetics of sudden death: focus on inherited channelopathies. *Eur Heart J* 2011; 32: 2109-2118.
4. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Segantini A, et al: Prolongation of the QT interval and the sudden infant death syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 1709-1714.
5. Arnestad M, Crotti L, Rognum TO, et al: Prevalence of long-QT syndrome gene variants in sudden infant death syndrome. *Circulation* 2007; 115: 361-367.
6. 小児循環器学会「小児不整脈の診断・治療に関する検討委員会」. 小児不整脈の診断・治療ガイドライン. http://jsccs.jp/wp-content/uploads/guideline_cure.pdf (参照 2017-9-21) 2010.
7. Shimizu W, Moss AJ, Wilde AA, et al: Genotype-phenotype aspects of type 2 long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2052-2062.
8. Vincent GM, Schwartz PJ, Denjoy I, et al: High efficacy of beta-blockers in long-QT syndrome type 1: contribution of noncompliance and QT-prolonging drugs to the occurrence of beta-blocker treatment "failures". *Circulation* 2009; 119: 215-221.
9. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, et al: Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation* 2001; 103: 89-95.
10. Yoshinaga M, Ushinohama H, Sato S, et al: Electrocardiographic screening of 1-month-old infants for identifying prolonged QT intervals. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6: 932-938.
11. Gorgels AP, Al Fadley F, Zaman L: The long QT syndrome with impaired atrioventricular conduction: a malignant variant in infants. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998; 9: 1225-1232.
12. Aziz PF, Tanel RE, Zelster IJ, et al: Congenital long QT syndrome and 2:1 atrioventricular block: an optimistic outcome in the current era. *Heart Rhythm* 2010; 7: 781-785.

(受付: 2017 年 10 月 10 日)

(受理: 2018 年 1 月 17 日)