

of pregnancy. The pregnant rats were euthanized by exsanguination under ether anesthesia on day 20 of pregnancy. The peritoneal cavity was opened, and the uterus and ovaries were removed from the maternal body and weighed. The numbers of corpora lutea, implantation sites, and live and dead fetuses and resorptions were counted. The live fetuses were removed from the uterus and sexed, weighed, and inspected for external malformations and malformations within the oral cavity. Approximately one-half of the live fetuses in each litter were randomly selected, fixed in alcohol, stained with alizarin red S (Dawson, 1926), and examined for skeletal anomalies. The remaining live fetuses in each litter were fixed in Bouin's solution. Their heads were subjected to free-hand razor-blade sectioning (Wilson, 1973), and the thoracic areas were subjected to microdissecting (Nishimura, 1974) to reveal internal abnormalities.

Data Analysis

The statistical analysis of fetuses was carried out using the litter as the experimental unit. The initial body weight, body weight gain, and feed consumption of the pregnant rats, numbers of corpora lutea, implantations and live fetuses per litter, and fetal weight were analyzed with Bartlett's test (Snedecor and Cochran, 1974) for homogeneity of variance at the 5% level of significance. When the variance was homogeneous, Dunnett's test (Dunnett, 1996) was performed to compare the mean value in the control group with that in each DBHCB group. When the variance was heterogeneous, a Dunnett-type test (Miller, 1987) was performed to compare the mean value in the control group with that in each DBHCB group after rank conversion. The Dunnett-type test was used for the incidences of pre- and postimplantation embryonic loss and fetal anomalies and sex ratio of fetuses to compare the mean rank of groups treated with DBHCB and that of the control group. The incidence of dams with anomalous fetuses was analyzed with Fisher's exact test.

RESULTS

Table 1 shows the maternal findings in rats given DBHCB on days 5–19 of pregnancy. No deaths or clinical signs of toxicity were found in female rats of any group. There was no difference in the fertility rate between the control and DBHCB-treated groups. No effects of DBHCB on body weight gains on days 0–5, 5–14, 14–19, and 19–20 of pregnancy were observed. During the whole period of pregnancy, no effects of DBHCB were also detected in body weight gain. There was no difference in feed consumption during pregnancy between the control and DBHCB-treated groups. No effects of DBHCB on weights of the gravid uterus and ovaries were detected.

Table 1: Maternal findings in rats given DBHCB on days 5–19 of pregnancy.

	Dose (mg/kg)			
	0 (control)	62.5	250	1000
No. of rats	20	20	20	20
No. of pregnant rats	17	18	17	18
No. of dead rats	0	0	0	0
Initial body weight	285 ± 11	280 ± 12	285 ± 18	288 ± 11
Body weight gain during pregnancy (g) ^a				
Days 0–5	30 ± 8	33 ± 5	31 ± 6	30 ± 6
Days 5–14	47 ± 7	44 ± 7	49 ± 5	43 ± 9
Days 14–19	71 ± 9	65 ± 10	67 ± 10	63 ± 12
Days 19–20	16 ± 6	17 ± 4	20 ± 5	18 ± 5
Days 0–20	163 ± 17	159 ± 19	167 ± 14	154 ± 20
Adjusted weight gain ^b	88 ± 9	88 ± 10	91 ± 10	82 ± 18
Feed consumption during pregnancy (g/day) ^a				
Days 0–1	24 ± 3	23 ± 3	23 ± 3	24 ± 4
Days 5–6	27 ± 3	27 ± 3	27 ± 3	27 ± 3
Days 8–9	28 ± 4	28 ± 3	28 ± 3	28 ± 2
Days 11–12	29 ± 4	29 ± 3	28 ± 2	29 ± 3
Days 14–15	28 ± 4	28 ± 3	28 ± 3	28 ± 3
Days 17–18	32 ± 4	30 ± 4	31 ± 3	31 ± 4
Days 19–20	29 ± 4	29 ± 3	31 ± 4	30 ± 3
Weight of gravid uterus (g) ^a	88 ± 9	88 ± 10	91 ± 10	82 ± 18
Weight of ovaries (mg) ^a	149 ± 21	137 ± 14	149 ± 19	139 ± 14

^aValues are given as the mean ± SD.^bAdjusted weight gain refers to maternal weight gain excluding the gravid uterus.

The reproductive findings in rats given DBHCB on days 5–19 of pregnancy are presented in Table 2. No totally resorbed litters were found in any group. No effects of DBHCB were observed on the number of corpora lutea or implantations, incidence of pre- or postimplantation loss, or the number of live fetuses or the sex ratio of live fetuses. There was no difference in the body weight of male and female fetuses between the control and DBHCB-treated groups. No abnormal findings were noted in the placentae of any group.

Morphological findings in the live fetuses of rats given DBHCB on days 5–19 of pregnancy are shown in Table 3. No fetuses with external malformations were observed in any group. Skeletal examination revealed no fetuses with skeletal malformations in any group. Fetuses with skeletal variations were observed in all groups including the control group. The incidence of fetuses with individual skeletal variations was not increased after the administration of DBHCB. The total number of fetuses with skeletal variations was also not increased in the DBHCB-treated groups. The degree of ossification, as evidenced by the numbers of sacral and caudal vertebrae and sternebrae in the DBHCB-treated groups, was not different from that in the control group. No fetuses with internal malformations were detected in any group. The fetuses with internal variations, such as thymic remnants in the neck, dilated renal

Table 2: Reproductive findings in rats given DBHCB on days 5-19 of pregnancy.

	Dose (mg/kg)				Historical control values ^d
	0 (control)	62.5	250	1000	
No. of litters	17	18	17	18	652 (48 studies)
No. of litters totally resorbed	0	0	0	0	
No. of corpora lutea per litter ^a	16.9 ± 2.0	16.3 ± 1.1	17.1 ± 1.7	16.6 ± 1.9	13.8-17.5
No. of implantations per litter ^a	16.2 ± 1.4	15.8 ± 1.1	16.6 ± 1.6	15.1 ± 3.4	13.1-16.3
% Preimplantation loss per litter ^b	3.8	3.0	2.3	9.4	0.9-13.6
% Postimplantation loss per litter ^c	4.9	3.3	4.0	6.3	0-11.5
No. of live fetuses per litter ^a	15.4 ± 1.5	15.3 ± 1.3	16.0 ± 1.8	14.2 ± 3.6	12.4-15.5
Sex ratio of live fetuses (male/total)	0.51	0.47	0.48	0.48	0.38-0.59
Body weight of live fetuses (g) ^a					
Male	3.88 ± 0.22	3.87 ± 0.30	3.92 ± 0.19	4.00 ± 0.26	3.56-4.01
Female	3.68 ± 0.19	3.69 ± 0.31	3.70 ± 0.14	3.79 ± 0.29	3.33-3.81

^aValues are given as the mean ± SD.^b(No. of preimplantation embryonic loss/no. of corpora lutea) × 100.^c(No. of resorptions and dead fetuses/no. implantations) × 100.^dHistorical control values were obtained from the studies performed in SNBL during 1996-2004 using Crl: CD (SD) IGS rats.

Table 3: Morphological examinations in fetuses of rats given DBHCB on days 5-19 of pregnancy.

	Dose (mg/kg)					Historical control values ^b
	0 (control)	62.5	250	1000		
External examination						
Total no. of fetuses (litters) examined	262 (17)	275 (18)	272 (17)	255 (18)	9178 (652): 48 studies	
Total no. of fetuses (litters) with malformations	0	0	0	0	0-0.8%	
Skeletal examination						
Total no. of fetuses (litters) examined	136 (17)	141 (18)	141 (17)	132 (18)	3741 (516): 29 studies	
Total no. of fetuses (litters) with malformations	0	0	0	0	0-1.3%	
Total no. of fetuses (litters) with variations	18 (7)	12 (10)	11 (8)	17 (11)	3.6-19.2%	
Asymmetry of sternbrae	1	1	0	0	0-2.8%	
Dumbbell ossification of thoracic centrum	1	3 (3)	2 (1)	2 (2)	0-5.5%	
Splitting of thoracic centrum	0	0	0	1	0-3.0%	
Full supernumerary ribs	0	0	1	0	0-4.4%	
Short supernumerary ribs	16 (6)	8 (6)	9 (7)	14 (8)	0.3-17.1%	
Short 13th ribs	0	0	0	1	0%	
Degree of ossification ^a						
No. of sacral and caudal vertebrae	8.0 ± 0.4	8.0 ± 0.5	8.2 ± 0.4	8.1 ± 0.3	7.5-8.4	
No. of sternbrae	5.4 ± 0.5	5.5 ± 0.6	5.7 ± 0.3	5.4 ± 0.5	4.7-5.7	
Internal examination						
Total no. of fetuses (litters) examined	126 (17)	134 (18)	131 (17)	123 (18)	3459 (510): 30 studies	
Total no. of fetuses (litters) with malformations	0	0	0	0	0-0.8%	
Total no. of fetuses (litters) with variations	2 (2)	5 (4)	8 (6)	10 (6)	0-22.4%	
Thymic remnants in neck	1	2 (2)	2 (2)	3 (3)	0-10.0%	
Dilated renal pelvis	0	0	3 (2)	3 (2)	0-14.2%	
Dilated ureter	1	3 (2)	6 (4)	7 (4)	0-14.2%	
Convulsed ureter	0	0	0	1	0-3.8%	

^aValues are given as the mean ± SD.

^bHistorical control values were obtained from the studies performed in SNBL during 1996-2004 using Crlj: CD (SD) IGS rats.

pelvis, dilated ureter and/or convoluted ureter, were observed in all groups, including the control group. However, no significant differences in the incidences of the total number of fetuses with internal variations and individual internal variation were found between the control and DBHCB-treated groups.

DISCUSSION

The current study was conducted to determine the prenatal developmental toxicity of DBHCB. The data showed that the prenatal oral administration of DBHCB did not produce any adverse effects, including morphological anomalies in fetuses of rats.

DBHCB was given to pregnant rats during the time of implantation to the term of pregnancy, to characterize the effects of DBHCB on embryonic/fetal development. The number of implantations was slightly reduced, and incidence of pre-implantation loss was slightly increased in the high-dosage group, a finding associated with the tendency for reduced maternal body weight gain during the administration period, with an increase in maternal body weight gain after completion of the administration period. These differences were probably associated with the variability in litter sizes in the high-dosage group and unrelated to the administration of the test chemical. No significant changes in any maternal parameters were noted, even at 1000 mg/kg. No significant changes in embryonic/fetal survival or growth parameters were found, even at 1000 mg/kg. These findings indicate that DBHCB is not toxic to maternal animals, embryonic/fetal survival, or fetal growth when administered during the time of implantation to the term of pregnancy.

Morphological examinations in the fetuses of exposed mothers revealed no fetuses with external malformations. However, some fetuses with skeletal and/or internal variations were found in all groups. The variations observed in the current study are of the types that occur spontaneously among the control rat fetuses (Kameyama et al., 1980; Morita et al., 1987; Nakatsuka et al., 1997; Barnett et al., 2000). A skeletal variation (i.e., full supernumerary ribs) has been described as a warning sign of possible teratogenicity and is known to occur in the presence of perturbation of maternal homeostasis. All other variations, short supernumerary ribs, sternebral variations, and bilobed centra of the vertebral column, are frequent variations, which were considered to be normal findings (Kimmel and Wilson, 1973). Although several types of skeletal variations, including full supernumerary ribs, were found in the control and DBHCB-treated groups, no consistent tendency was noted in the incidence of fetuses with these alterations. No significant differences between the control and DBHCB-treated groups were observed in the incidences of the total number of fetuses with skeletal variations or individual types of skeletal variation. Furthermore, these incidences were within the ranges of the background control data in the laboratory-performed current study. As for the internal variations, there was an increasing trend, according to the increasing doses, in the total number of

fetuses with internal variations and the number of fetuses with dilated renal pelvis or ureter. In the current study, the incidences of fetuses with internal variations, with dilated renal pelvis, and with dilated ureter at 1000 mg/kg were 7.5%, 2.1%, and 5.4%, respectively. In the background control data in the current study, these values were 0–22.4%, 0–14.2%, and 0–14.2% (Table 3). Because the incidences of fetuses with internal variations were within the range of the historical control data, and there were no statistically significant differences between the control and DBHCB-treated groups, these findings were considered unrelated to DBHCB and simply expression of the normal background incidence of such findings. Chahoud et al. (1999) noted that variations are unlikely to adversely affect the survival or health, and this might result from a delay in growth or morphogenesis that has otherwise followed a normal pattern of development. The alterations observed in the current study are not thought to be due to the administration of DBHCB, because they have occurred at a very low incidence and are of types that occur sporadically among control rat fetuses. Consideration of these findings together suggests that the morphological changes in fetuses observed in the current study do not indicate a teratogenic response and that DBHCB possesses no teratogenic potential in rats.

There was no available data for human exposure to this chemical. Actual human exposure to DBHCB may be estimated to be very low, because this chemical was not detected from polyethyleneterephthalate bottles in Brazil (Monteiro et al., 1998) and from polyethylene products in Japan (Kawamura et al., 1997). Consideration of these findings and the results of the current study together suggests that the risk of adverse effects of DBHCB on prenatal development of offspring is very low.

CONCLUSION

The current results showed that the administration of DBHCB to pregnant rats during the time of implantation to the term of pregnancy had no adverse effects on maternal rats and embryonic/fetal development, even at 1000 mg/kg no observed adverse effect levels. Based on these findings, it is concluded that the (NOAELs) of DBHCB for both dams and fetuses were 1000 mg kg⁻¹ day⁻¹ in rats.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

REFERENCES

- Barnett, J. F., Jr., Lewis, D., Tappen, A., Hoberman, A. M., Christian, M. S. (2000). Reproductive indices, fetal gross, visceral and skeletal alterations, sexual maturation, passive avoidance and water maze data, a comparison of results in CD(SD)IGS

- rats and CD(SD) rats. In: Matsuzawa, T., Inoue, H., eds. *Biological Reference Data on CD(SD)IGS Rats-2000*. Yokohama: CD(SD)IGS Study Group, c/o Charles River Japan, Inc., pp. 159–173.
- Chahoud, I., Buschmann, J., Clark, R., Druga, A., Falke, H., Faqi, A., Hansen, E., Heinrich-Hirsch, B., Helleig, J., Link, W., Parkinson, M., Paumgarten, F. J. R., Pefil, R., Platzek, T., Scialli, A. R., Seed, J., Stahlmann, R., Ulbrich, B., Wu, X., Yasuda, M., Younes, M., Solecki, R. (1999). Classification terms in developmental toxicology: need for harmonization. Report of the second workshop on the terminology in developmental toxicology Berlin, 27–28 August 1998. *Reprod. Toxicol.* 13:77–82.
- Chemical Land21 (2005). Benzotriazole Anti UV 327. Available at <http://www.chemicaland21.com/specialtychem/finechem/BENZOTRIAZOLE%20ANTI%20UV%20327.htm>.
- Dawson, A. B. (1926). A note on the staining of the skeleton of cleared specimens with alizarin red-S. *Stain Technol.* 1:123–124.
- Dunnett, C. W. (1996). A multiple comparison procedure for comparing several treatments with control. *J. Am. Statist. Assoc.* 50:1096–1121.
- Everlight Chemical Industrial Corporation (2002). EVERSORB 75. *Safety Data Sheet*, Taipei, Taiwan.
- FDA (U.S. Food and Drug Administration) (2000). Definitions of food types and conditions of use for food contact substances. Available at <http://www.cfsan.fda.gov/~rdb/opa-fcn3.html>.
- FDA (U.S. Food and Drug Administration) (2005a). Inventory of effective premarket notifications for food contact substances. Available at <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/opa-fcn.html>.
- FDA (U.S. Food and Drug Administration) (2005b). Inventory of premarket notification limitations, specifications, and use for food contact substances. Available at <http://www.cfsan.fda.gov/~dms/opa-fcn2.html>.
- Kameyama, Y., Tanimura, T., Yasuda, M., eds. (1980). Spontaneous malformations in laboratory animals—photographic atlas and reference data. *Cong. Anom.* 20:25–106.
- Kawamura, Y., Ogawa, Y., Nishimura, T., Kikuchi, Y., Nishikawa, J., Nishihara, T., Tanamoto, K. (2003). Estrogenic activities of UV stabilizers used in feed contact plastics and benzophenone derivatives tested by the yeast two-hybrid assay. *J. Health Sci.* 49:205–212.
- Kawamura, Y., Miura, M., Sugita, T., Tamada, T. (1997). Residue and release of antioxidants and ultraviolet stabilizers in polyethylene products in contact with food-stuffs. *Shokuhinn Eiseigaku Zasshi* 38:27–33.
- Kimmel, C. A., Wilson, G. J. (1973). Skeletal deviations in rats: Malformations or variations? *Teratology* 8:309–316.
- Miller, D., Wheals, B. B., Beresford, N., Sumpter, J. P. (2001). Estrogenic activity of phenolic additives determined by an in vitro yeast bioassay. *Environ. Health Perspect.* 109:133–138.
- Miller, R. G., Jr. (1987). *Simultaneous Statistical Inference*, 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag.
- Monteiro, M., Rubio, C. N., Reyes, F. G. R. (1998). A GC/MS method for detecting UV stabilizers in polyethyleneterephthalate bottles. *J. High Resol. Chromatogr.* 21:317–320.
- Morita, H., Ariyuki, F., Inomata, N., Nishimura, K., Hasegawa, Y., Miyamoto, M., Watanabe, T. (1987). Spontaneous malformations in laboratory animals: frequency of external, internal and skeletal malformations in rats, rabbits and mice. *Cong. Anom.* 27:147–206.

- Nakatsuka, T., Horimoto, M., Ito, M., Matsubara, Y., Akaike, M., Ariyuki, F. (1997). Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA) survey on background control data of developmental and reproductive toxicity studies in rats, rabbits and mice. *Cong. Anom.* 37:47-138.
- Nishimura, K. (1974). A microdissection method for detecting thoracic visceral malformations in mouse and rat fetuses. *Cong. Anom.* 14:23-40.
- OECD (Organization for Economic Co-operation and Development) (2001). OECD Guideline for the Testing of Chemicals, Proposal for Updating Guideline 414. Prenatal Developmental Toxicity study. OECD, Paris.
- Snedecor, G. W., Cochran, W. G. (1980). *Statistical Methods*, 7th ed. Ames, IA: State University Press.
- Wilson J. G. (1973). Methods for administering agents and detecting malformations in experimental animals. In Wilson, J. G., Warkany, J., eds. *Teratology: Principles and Techniques*. Chicago: The University of Chicago Press, pp. 262-277.

大動脈炎症候群合併妊娠の三例

筑波大学大学院人間総合科学研究科機能制御医学専攻

小島 真奈 濱田 洋実 中村 優子 兒玉 理
中尾 砂理 竹島 絹子 吉川 裕之

司会 講師 A

参加者 教授, 講師 B, チーフレジデント(チーフ C, チーフ D), シニアレジデント(シニア E, シニア F)

症例呈示 シニア E, チーフ C

症例呈示

症例 A:

25歳 0回経妊0回経産

家族歴: 祖母と叔母が糖尿病

既往歴: 24歳診断の大動脈炎症候群。平成16年3月頃より左前胸部痛, 体重減少(-10kg), 易疲労感, 貧血を指摘されていた。平成17年3月より39℃台の発熱が続いたため, 近医入院・精査されたが, 診断に至らず, 自然に解熱し退院した後も炎症反応と貧血が持続, 両側足関節痛が出現した。6月下旬にM総合病院内科に紹介初診。胸部CTにて胸部大動脈の拡張を認め, 心エコーにてI度の肺動脈閉鎖不全とII度の大動脈弁閉鎖不全(aortic regurgitation: AR), 大動脈の拡張(44mm)を指摘され, 大動脈炎症候群が疑われた。7月27日に筑波大学附属病院内科に入院, MR angiographyを施行したところ, 大動脈, 肺動脈に全周性の壁肥厚を認めた。大動脈は弓部近位側で拡張し, その遠位部には狭窄を認めた。両側鎖骨下動脈・内頸動脈に狭小化を認め, 末梢肺動脈は両側で多区域性に閉塞していた。主要症状, 身体所見, 検査所見, 画像診断から大動脈炎症候群と診断され, プレドニゾロン(prednisolone: PSL)40mg/日の内服による治療開始。PSL 35mg/日を維持量として9月7日に退院した。その後はM総合病院内科にてPSL 18mg/日による内服治療を続けていた。

妊娠分娩経過: 平成18年1月22日からの最終月経にて妊娠。3月2日(妊娠5週4日)M総合病院産婦人科を受診。大動脈炎症候群合併妊娠のため妊娠分娩管理目的にて3月9日(妊娠6週4日)当科紹介初診となった。身長162.6cm, 体重68kg(PSL内服開始後9か月で19kg増加), 体温36.7℃, 上肢の血圧は左130/70mmHg, 右134/78mmHgと左右差はなかった。その後外来にて妊婦健診を行っていた。4月6日(妊娠10週3日)心エコー施行, 駆出率(ejection fraction: EF)は63%, 上行大動脈径は44mmと拡張を認めた。4月11日(妊娠11週1日)CRP 4.52と炎症反応上昇を認め, 大動脈炎症候群の再燃が疑われたため5月4日(妊娠14週5日)よりPSLを30mg/日に増量した。5月19日(妊娠16週6日), 6月19日(妊娠21週2日)の心エコーではEF 63~69%, 上行大動脈径44mmと不変であった。その後PSLを8月15日(妊娠29週2日)22.5mgまで漸減して外来にて経過観察していた。9月14日(妊娠33週4日)分娩様式決定のため, 心エコーを施行。やはり上行大動脈(44mm)~大動脈弓部(40mm)にかけての拡張を認めるため, 努責による大動脈解離のリスクを考慮し妊娠37週に帝王切開の方針となった。

9月21日(妊娠34週4日)12時に破水感にて来院。内診にて羊水漏出を認め, 前期破水の診断で緊急入院となった。Non-stress testではvariabilityは保たれaccelerationが認められるものの, 羊水減少に伴うと考えられるvariable decelerationが認められた。超音波検査にて胎児推定体重は2,450g, 羊水量はamniotic fluid index 5cmと減少しており, Biophysical profile scoreは6点であった。同日14時半, 大動脈炎症候群による大

表1 NYHAの心機能分類

Class I	通常の身体活動で自覚症状なし、日常生活が制限なし
Class II	通常の労作で症状あり、日常生活が軽度に制限される
Class III	通常の労作以下で症状あり、日常生活が高度に制限される
Class IV	安静時にも症状あり、日常生活は全く不可能

NYHA : New York Heart Association

動脈の拡張及び前期破水を適応に緊急帝王切開となった。麻酔は、脊椎麻酔下に皮膚切開を開始したところ、疼痛の訴えがあったため、急遽全身麻酔となった。術中の血圧は120~150/60~70 mmHgで安定していた。児は2,595 gの女児でAPGAR score 7 (1:1分後) -9 (5:5分後)、臍帯動脈血(UA) pH 7.314であった。予防的抗菌薬としてセファゾリン1 gの静注投与を手術室入室時と術直後および12時間後に計3回施行した。また、ステロイドカバーとして内服に加えて水溶性PSL 25 mgを帝切1時間前に静注、術後も水溶性PSL 125 mgを静注した。術後1日よりPSL 225 mgを再開し、水溶性PSL 50 mg静注、術後2日にも水溶性PSL 25 mg静注した。また、body mass index : BMI 30.1 (身長162.6 cm, 体重79 kg)と肥満を認めており肺塞栓症予防のためダルテパリンナトリウム持続静注(100単位/kg/日)を行った。産褥経過は問題なく術後8日目に退院となった。また、児も早産のためGCU入院となるも経過は順調で日齢8で母とともに退院した。

症例B:

30歳 0回経妊0回産婦 身長151 cm, 陣発入院時体重48.1 kg (非妊時40 kg)

家族歴: 特記事項なし

既往歴: 16歳診断の大動脈炎症候群。この時点で左鎖骨下動脈90%狭窄、左椎骨動脈閉塞、左総頸動脈瘤、下行大動脈の狭窄と拡張が認められ、PSL 30 mg/日による治療が行われた。20歳時にARと診断されている。平成10年4月下旬よりPSL中止、高血圧に対し、 α メチルドーパ250 mg/日の内服投与を行っていた。

妊娠分娩経過: 平成10年6月27日からの最終月経にて妊娠。8月18日(妊娠6週4日)に当科

初診し、妊娠管理されていた。心機能はNYHA分類II度(表1)であり分娩様式は経陰分娩を予定していた。妊娠初期の心エコーではAR III度の診断であった。平成11年1月31日(妊娠30週2日)の妊婦健診にて血圧135/85 mmHgと軽度上昇を認めていた。3月8日(妊娠36週2日)の妊婦健診にて血圧160/70 mmHg、尿蛋白3+のため、妊娠高血圧腎症管理目的にて入院となった。

入院後の血圧は右腕167/90 mmHg、左腕(患側)135/84 mmHgと高く α メチルドーパ増量、尿蛋白は1 g/日であった。入院時の心エコーにて心嚢水の増加及びEF 50%と心機能低下が認められたため、心不全の悪化を適応に帝王切開にてterminationの方針となった。3月15日(妊娠37週2日)末梢動脈カテーテル、Swan-Ganzカテーテル挿入後に硬膜外麻酔施行、帝王切開分娩となった。術中血圧は右腕120~150/50~70 mmHg(非観血的)、左腕90~100/50~60 mmHg(観血的)、右房圧3~7 mmHg、肺動脈圧15~24/9~11 mmHgで循環動態は安定していた。児は2,010 gの女児、APGAR score 8 (1) -9 (5)、UA pH 7.269であった。術後Sat O₂ 93%(酸素5 l投与下、仰臥位)、PaO₂ 68 mmHg、PaCO₂ 34 mmHgと低酸素血症を認めたため、術後無気肺あるいは肺梗塞を疑い、肺血流シンチグラム施行、右肺尖部および右舌区・左下肺にlow perfusionを認めた。肺梗塞が否定できないためヘパリン10単位/kg/時の持続静注を2日間施行した。心不全は術後徐々に改善し、心エコー上、心嚢水も減少した。術後14日の肺血流シンチグラムでは左下肺の血流改善を認め、この部位は術後無気肺と考えられたが、右肺尖部は変化がなかったためこの部位の肺梗塞が疑われた。抗凝固療法としてアスピリン162 mg/

日、ワーファリン1 mg/日を開始、また術後認められた心室性期外収縮に対して塩酸メキシレチン200 mg/日を開始し退院した。

症例 C:

家族歴：特記事項なし

既往歴：17歳時に左総頸動脈炎にて発症した大動脈炎症候群。この時はPSL 30 mg/日の内服で軽快し、以後服薬なく経過している。

第一子妊娠分娩経過 (23歳) 症例 C-1: 身長168 cm, 体重62.7 kg (陣発入院時, 非妊時50 kg) 妊娠前の超音波検査では総頸動脈の軽度狭窄を認めるが、大動脈には異常を認めなかった。平成3年5月4日からの最終月経にて妊娠。内服薬などではなく妊娠管理。経過中、平成4年1月27日(妊娠37週3日)、血圧137/84 mmHg, 尿蛋白+と妊娠高血圧症の発症が疑われたため管理入院となったが、安静のみで症状軽快し2月6日(妊娠38週6日)一旦退院。2月17日(妊娠40週3日)陣痛発来にて入院。血圧144/90 mmHg(右腕), 130/70 mmHg(左腕)とやや高めであったが、分娩進行中の血圧上昇は認められず、子宮口全開大確認の13分後に第二期短縮の目的で出口部にて2,816 gの女児を鉗子分娩とした。APGAR score 9(1)-10(5), UA pH 7.238であった。

第二子妊娠分娩経過 (35歳) 症例 C-2: 身長168 cm, 体重55.6 kg (陣発入院時, 非妊時48 kg) 平成15年6月3日からの最終月経にて妊娠。7月24日(妊娠7週2日)当科を受診。以後外来にて妊娠管理されていたが、特に問題なかった。平成16年3月7日(妊娠38週6日)前期破水にて入院。血圧127/85 mmHg(右腕), 127/81 mmHg(左腕)。分娩進行はスムーズであり、子宮口全開大確認の3分後に第二期短縮の目的で吸引分娩とした。児は2,770 gの男児でAPGAR score 10(1)-10(5), UA pH 7.269であった。分娩時の血圧は173/79 mmHg(右腕)であった。子宮収縮が不良であり分娩第4期までの出血量は700 ml, 弛緩出血の診断にてオキシトシン静注を行った。全出血量は1,500 mlに達し、3月9日(産褥2日)のヘモグロビン5.9 g/dlと重度の貧血を認め、歩行困難な状態であったため、濃厚赤血球2単位の輸血を

行った。その後は自覚症状も改善し、産褥5日目に退院した。児は生後8か月でSudden infant death syndrome: SIDSにて死亡した。

症例検討会

講師 A お早うございます。定刻の8時になりましたので症例検討会を始めます。今回は、大動脈炎症候群合併妊娠についてです。先月、シニアレジデントのE先生が症例Aを担当した際に、過去に当院で分娩となった大動脈炎症候群の症例B、症例Cをまとめてくれました。ではE先生お願いします。

シニア E 提示させていただく3症例は、それぞれ異なる妊娠経過をたどっていますので大変勉強になりました(上述の症例呈示)。症例Aは大動脈炎症候群の診断後1年以内に大動脈の拡張がある状態で、病状が安定しないままに妊娠し、妊娠経過中に原疾患の増悪によりPSLの増量を行うなどしましたが、妊娠高血圧症候群などの発症はありませんでした。妊娠33週6日 preterm PROMとなり、大動脈の拡張を認めることから帝王切開にて分娩となりました。症例Bは14年前に診断され病状は安定しているものの高血圧とAR III度がある状態で妊娠しました。妊娠30週より高血圧、蛋白尿が出現、妊娠高血圧腎症と診断されました。これ以上の妊娠継続は心不全を悪化させると考えられたため、妊娠36週に terminationの方針となり、心機能が不良であることから帝王切開分娩としました。症例Cは診断から5年後と17年後に分娩をしています。心機能に特に問題はなく第二期短縮を行うことで経膈分娩が可能でした。ただし第二子の分娩の際は弛緩出血を来し、大量出血から輸血を必要としました。各症例の診断と経過を表にまとめました(表2, 3)。

講師 A ありがとうございます。同じ大動脈炎症候群でも症例によって、かなり経過が異なるのですね。それでは症例の検討に入る前に、簡単に大動脈炎症候群についての解説をチーフレジデントのC先生、お願いします。

チーフ C はい。大動脈炎症候群は、高安動脈

表2 症例のまとめ (母体の症状)

症例	年齢 診断時/分娩時	症状	石川分類	妊娠直前 の活動性	妊娠初期 の血圧	妊娠中の治療
A	24/25	AR, 大動脈拡張	III	あり	130/70	PSL18 → 30 → 22.5 mg
B	16/30	高血圧, AR	III	なし	110/60	αメチルドーパ 250 mg
C-1	17/23	なし	I	なし	116/70	なし
C-2	17/35	なし	I	なし	120/80	なし

AR: 大動脈弁閉鎖不全, PSL: プレドニゾロン

表3 症例のまとめ (妊娠経過と新生児予後)

症例	妊娠中のイベント	分娩時の 妊娠週数	分娩様式	児体重 (g)	児の転帰
A	原疾患再燃に伴う PSL 増量	33 週 6 日	帝王切開 全身麻酔	2,595	GCU 入院
B	心不全の増悪 加重型妊娠高血圧腎症 (重症)	37 週 2 日	帝王切開 硬膜外麻酔	2,010	健
C-1	妊娠高血圧症 (軽症)	40 週 3 日	鉗子分娩	2,816	健
C-2	妊娠高血圧, 弛緩出血	38 週 6 日	吸引分娩	2,770	生後 8 か月で SIDS

SIDS: Sudden infant death syndrome

炎あるいは高安病とも言われ、大動脈・主幹動脈・肺動脈の非特異的炎症性病変から二次性の狭窄、閉塞、拡張を来す疾患です。発症時期の約 75% が十代後半であることと、男女比 1: 8 と女性に多く見られることから、妊娠と合併することはそれほど稀ではありません。また、アジアや中米に多く本邦での発症率は 0.04% とも言われています¹⁾。本邦では特定疾患治療研究事業の対象となっていて研究班の報告による診断基準 (表 4) があります²⁾。重症度分類、病型分類は様々な報告がありますが、今回は妊娠と関係あるものに絞って、合併症の数と重症度に基づいた病期分類 (表 5) と分娩管理方針 (表 6) を示します^{3,4)}。

・分娩様式について

講師 A それでは症例について質問をお願いします。

チーフ D 症例 A の緊急帝王切開には私も立ち会ったのですが、麻酔方法を含め、周術期管理の検討が不十分だったように感じます。妊娠 33 週 6 日の preterm PROM という不測の事態であったとはいえ、妊娠初期から検討しておくべき

だったのではないのでしょうか。

講師 A 外来主治医の B 先生、いかがでしょうか。

講師 B はい、確かにその通りです。この症例の場合、妊娠初期より大動脈の拡張が見られていますので、2005 年に報告された「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」⁵⁾ (以下「ガイドライン」と略) にのっとって考えますと、妊娠継続そのものがハイリスクであり、また分娩様式は全麻下での帝王切開分娩が望ましいということになります。この症例の場合、遅くとも妊娠中期には麻酔科・循環器内科と麻酔方法について検討しておくべきだったと思います。

講師 A 「ガイドライン」の内容はどのようなものなのでしょうか。

講師 B 「ガイドライン」では大動脈炎症候群の妊娠と分娩におけるポイントがまとめられていますが (表 7)、大動脈の拡張がある場合には、マルファン症候群の管理に準じてなっています。「ガイドライン」ではマルファン症候群で大動脈径 > 44 mm の場合は妊娠中の大動脈解離のリスクが

表 4 厚生省特定疾患難治性血管炎研究班 1992 年度報告書, 大動脈炎症候群診断基準

- I. 特徴: 若年～中年女子に好発し, 大動脈とその主要分枝および肺動脈幹に狭窄・閉塞または拡張病変を来す原因不明の非特異的炎症疾患, とときに大動脈弁病変を伴うことがある。
- II. 症状
- (1) 頭部虚血症状: めまい, 頭痛, 失神発作, 片麻痺など
 - (2) 上肢虚血症状: 指のしびれ感, 冷感, 上肢易疲労感, 脈拍欠如
 - (3) 心症状: 息切れ, 動悸, 胸部圧迫感, 狭心症症状
 - (4) 高血圧
 - (5) 眼症状: 一過性または持続性の視力障害
 - (6) 疼痛: 血管痛 (頸部), 背部痛, 腰痛
 - (7) 全身症状: 微熱, 全身倦怠感, 易疲労感
- III. 診断上重要な身体所見
- (1) 上肢の脈拍ないし血圧異常 (橈骨動脈の拍動減弱, 消失ないし著明な左右差)
 - (2) 下肢の脈拍ないし血圧異常 (大腿動脈の拍動亢進あるいは減弱, 血圧低下)
 - (3) 頸部, 背部, 腹部での血管雑音
 - (4) 心雑音 (大動脈弁逆流)
 - (5) 眼科的な変化 (低血圧性眼底, 高血圧性眼底, 視力低下)
- IV. 診断上参考になる検査所見
- (1) 炎症反応: 血沈促進, CRP 促進, 白血球増多, γ -グロブリン増加
 - (2) 貧血
 - (3) 免疫異常: 免疫グロブリン増加 (IgG, IgA), 補体増加 (C3, C4), 抗大動脈抗体
 - (4) 凝固線溶系: 凝固能亢進 (線溶異常), 血小板活性化亢進 (β -TG, PF4 増加)
 - (5) HLA: A9-BW52, -Dw12
- V. 画像診断による特徴
- (1) 大動脈石灰化像: 胸部単純写真, CT
 - (2) 狭窄, 閉塞病変 (頸動脈および椎骨動脈, 鎖骨下動脈 mid-portion に注目, 下行大動脈, 腹部大動脈分岐, 冠動脈): 血管造影, MRI, CT
 - (3) 拡張病変 (上行大動脈, 腕頭動脈, 大動脈弁閉鎖不全): 超音波, CT, 血管造影
 - (4) 肺動脈病変: RI, 血管造影, CT
 - (5) 多発病変: 血管造影
- VI. 診断上のポイント
- (1) 若年～中年の女子に好発する
 - (2) 確定診断は血管造影 (大動脈, 主幹動脈, 脳動脈, 肺動脈) による
- VII. 鑑別上注意を要する疾患
- 動脈硬化症, 巨細胞性動脈炎, SLE, 炎症性腹部大動脈瘤, ベーチェット病, 先天性血管異常, バージェャー病

表 5 大動脈炎症候群の病期分類

Type	合併症 (網膜病変, 二次性高血圧, 大動脈弁閉鎖不全, 大動脈瘤)
I	なし
II	単一の合併症
	IIa 軽度～中等度
	IIb 重度
III	複数の合併症

Ishikawa, 1978 年より改変³⁾

非常に高く, 妊娠中期から後期にかけては週 1 回の心エコーでモニターし, 急速な径の拡大を認めた場合には母体の安全のために妊娠を中断する必要があるとされています。この場合, 分娩は全身麻酔下に帝王切開で行うとされています。また, Williams Obstetrics にも「マルファン症候群そのものは帝王切開の適応とはならないが, 大動脈病変がある場合は帝王切開が望ましいと報告されている。大動脈病変がなければ産科的適応で行う」と書かれています⁶⁾。

チーフ D 今回心エコーは「ガイドライン」と

表6 産科的適応以外で選択的帝王切開が推奨される大動脈炎症候群合併妊婦

1. IIbあるいはIII期（特に extensive type で重症の高安網膜症を伴うもの）で分娩第1期に著しい収縮期血圧の上昇を認める場合。
 2. IIbあるいはIII期で左右いずれの上肢においても正確な血圧が測定できない場合
 3. IあるいはIIa期でも治療に関わらず分娩第1期に著しい収縮期血圧の上昇を認める場合
- 分娩第1期の著しい収縮期血圧の上昇の定義：子宮収縮極期に繰り返し40 mmHg以上の収縮期血圧上昇を認める

表7 大動脈炎症候群の妊娠分娩におけるポイント

1. 未治療の腹部異型大動脈縮窄では、腎性高血圧から心不全、腎不全が報告されている。敗血症、妊娠高血圧腎症となることもあり予後不良である（レベルB）。
2. 異型大動脈縮窄—大動脈縮窄のガイドラインに準じる。
3. 大動脈閉鎖不全—心臓弁膜症のガイドラインに準じる。
4. 大動脈瘤（大動脈弁輪拡張症を含む）—マルファン症候群に準じる。
5. 虚血性心疾患（入口部狭窄）—外科治療後の適応を検討する。
6. 高血圧に対してはβ-ブロッカーを投与し、ACE阻害剤（ARB）は用いない。
7. ステロイド治療の継続をするが、投与量増量にいたることはまれである。
8. 自己免疫性疾患、膠原病としての病態に注意する。

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、2005より改変⁵⁾

は異なり、妊娠中期に1か月に1回、後期は1回しか行われなかったようですが、大動脈炎症候群による大動脈の拡張も妊娠中や分娩時の解離のリスクは高いのですか。

講師B マルファン症候群に比べると低いようです。publication biasはあると思いますが、検索できた限りでは大動脈炎症候群患者の妊娠中の大動脈解離の報告はありませんでした。ただし、発症した場合の死亡率が非常に高いので、「ガイドライン」に沿って慎重に管理するべきだと考えます。

シニアF 他に大動脈炎症候群で選択的帝王切開が行われるのはどういった場合になりますか。

チーフC 分娩中の頭蓋内出血の症例が報告されており、これを予防する観点で石川分類に基づいて提案されたIshikawaらの指針があります（表6）⁴⁾。この指針によると陣痛開始前に選択的帝切の適応となるのは、左右どちらの上肢でも正確な血圧測定ができない妊婦だけなので、今回の症例Aはこれにはあてはまりません。

講師A ARⅡ度というのはどうなのでしょうか。

シニアE 妊娠中は合計4回の心エコーが行われていますが、特にARの進行は見られずEFも妊娠初期が62%、最後の33週で70%と増悪はありませんでした。いずれにしてもIshikawaらの指針ではAR単独では選択的帝王切開の適応ではありませんが、陣痛開始後に収縮期血圧が著明な上昇を認める場合には適応となります。

シニアF 症例Bは妊娠初期には経膈分娩の方針となっていて妊娠36週に入ってから選択的帝王切開を決定したようですが、心機能の悪化は急速に進行したのでしょうか。

シニアE はい、この症例の場合は妊娠初期の心機能はNYHA分類Class IIですから産科的適応がなければ経膈分娩を予定していました。妊娠が進むにつれて心不全の増悪が見られ、分娩直前の心エコー所見では心嚢水が増加するとともに心機能の低下があり、数年内に大動脈弁を置換する必要があると考えられ、第二子の分娩は困難と判断されたようです。このため、心機能的には経膈分娩は不可能ではないものの、総合的に帝王切開の方が安全性が高いと判断したようです。

表8 妊娠の際、嚴重な注意を要する或いは妊娠を避けるべき心疾患

1. 肺高血圧 (Eisenmenger 症候群)
2. 流出路狭窄 (大動脈弁高度狭窄, 圧較差 > 40 ~ 50 mmHg)
3. 心不全 (NYHA III 度以上, 左室駆出率 < 35 ~ 40%)
4. マルファン症候群 (大動脈拡張期径 > 40 mm)
5. 人工弁
6. チアノーゼ性心疾患 (酸素飽和度 < 85%)

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、2005 年より改変⁵⁾

教授 つまり、大動脈炎症候群の患者の分娩様式は、病変部位とその程度によって個別に検討する必要がある、ということですね。

シニア E はい。

講師 A 症例 C は 2 回とも経膈分娩でしたが、鉗子および吸引分娩を行っていますね。

チーフ C 努責による血圧上昇を避けるために大動脈炎症候群では重症度にかかわらず、経膈分娩の際には第二期短縮を行う方がよいとされています。また分娩第二期には心拍出量が陣痛発来前の 1.5 倍になるといわれており⁶⁾、心拍出量の変化を減少させるために左側臥位を保つのがいいようです。

シニア F 症例 C-2 では分娩前に血圧が 173/79 mmHg とかなり上昇していますが、これは努責をかけていたのでしょうか。

シニア E 子宮口全開大を確認した時点での血圧ですので陣痛のみでの上昇のようです。

チーフ C 疼痛による刺激でも血圧は上昇しますから、大動脈炎症候群では、経膈分娩時の疼痛管理として硬膜外麻酔も推奨されています⁷⁾。無痛分娩で硬膜外麻酔を行っていれば、緊急帝王切の対応も迅速に行うことができます。症例 C でも、状況が許せば無痛分娩を行っても良かったのではないかと思います。

・麻酔方法

シニア F 症例 A の帝王切開では当初脊椎麻酔が行われたようですが、これは何か理由があるのでしょうか。

シニア E 当初は硬膜外麻酔と脊椎麻酔の併用

を予定していましたが、BMI 30 と肥満があり、術後ヘパリン静注による血栓症予防療法を行うことになったため、硬膜外血腫形成のリスクを考慮し、脊椎麻酔のみの方針となりました。さらに、脊椎麻酔の効果がやや不良であることから全身麻酔となりました。

チーフ C 大動脈炎症候群の患者の帝王切開時の麻酔方法は、局所麻酔と全身麻酔ではどちらがよいとは言えないようです^{8,9)}。大動脈の拡張病変がある場合、「ガイドライン」では全身麻酔が推奨されていますが、硬膜外麻酔で意識レベルを確認しながら安全に手術を行えたという報告もあります¹⁰⁾。現時点では硬膜外麻酔による局所麻酔がよく行われているようです。

講師 A 実際、症例 B では Swan-Ganz カテテルを入れつつ硬膜外麻酔で帝王切開を行っていますね。

チーフ C 経膈分娩における血圧上昇に伴う脳出血の危険に対して、麻酔時は血圧低下に伴う臓器血流の低下や頸部過伸展に伴う脳血流の低下に注意する必要があるのですが⁸⁾、局所麻酔で手術を行うことによって患者の意識・呼吸状態を把握し急激な血圧低下に伴う脳循環の悪化をモニターすることができます。また、AR がある場合は末梢血管抵抗の増加を避けるという意味でも硬膜外麻酔のメリットは大きいようです。

・妊娠の可否について

チーフ D 話が戻りますが、症例 A では大動脈の拡張は妊娠前から指摘されていたようですが、妊娠の可否について本人と主治医の間で話はあったのでしょうか。

講師 B それは今回の症例の大きな問題点です。妊娠前の心エコーでは大動脈径は 44 mm でした。「ガイドライン」によると、マルファン症候群女性では大動脈の拡張が 44 mm 以上ある場合は妊娠をしないように勧めることになります (表 8)。症例 A では発症から 1 年で妊娠され、未婚だったということもあり、適切な妊娠出産に関する助言が主治医から本人とパートナーにされていなかったようです。分娩半年後に造影 CT にて病変を評価する予定ですが、結果によっては外科的

表9 分娩時心内膜炎感染予防を必要とする心疾患

1. 特に重篤な感染性心内膜炎を引き起こす可能性が高い心疾患で、予防が必要である患者
 - ・生体弁、同種弁を含む人工弁置換後
 - ・感染性心内膜炎の既往
 - ・チアノーゼ性先天性心疾患（末手術、姑息術、修復術後）
 - ・体肺短絡術後
2. 感染性心内膜炎を引き起こす可能性が高く予防が必要である患者
 - ・多くの未修復先天性心疾患、術後遺残病変のある先天性心疾患
 - ・後天性弁膜症
 - ・閉塞性肥大型心筋症
 - ・弁逆流をとともう僧帽弁逸脱
3. 以下の病態では感染性心内膜炎を引き起こす可能性が高いとの証明はないが、予防を行う方がよいとの説もある
 - ・人工ペースメーカーあるいは除細動器植込み後
 - ・長期にわたる中心静脈カテーテル留置

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、2005年より改変⁵⁾

治療が必要と考えられ、今後の妊娠については現時点では不可とお話ししています。

チーフD 症例Bでは、妊娠前から心不全はあったようですが、この方の場合には妊娠は許可されていたのでしょうか。

シニアE はい、NYHAではII度と、一応、妊娠・分娩は許可されていて、ステロイドを完全に中止した状態で計画的に妊娠しています。本人にとってもラストチャンスで臨んだようです。

・妊娠が大動脈炎症候群に与える影響

シニアF 妊娠が大動脈炎症候群を増悪させるということはありますか？

チーフC さまざまな意見があって、Ishikawaらの83例の報告では、61.4%が妊娠によって悪化、38.6%は特に問題なかったとされています⁴⁾。一方で、改善するというデータもあり、16人の大動脈炎症候群患者の妊娠1年前から妊娠1年後までのCRPを追ったデータでは軽快が見られています¹⁴⁾。

シニアF 症例Aでは妊娠初期に炎症所見が上昇していますが。

シニアE 症例Aの場合は、寛解期とは言えない時期に妊娠していますので、初期のコントロールに苦慮したようです。妊娠初期の原疾患の重症度と妊娠後期の血圧上昇の程度が大動脈炎症候群

合併妊娠の管理方針を決定するのに最も重要とされています¹²⁾。

・予防的抗菌薬投与

チーフD その他、大動脈炎症候群の分娩時に注意を要する点はありますでしょうか。

チーフC 大動脈炎症候群ではARだけでなく大動脈とそこから分岐する動脈の狭窄病変によって感染性心内膜炎と敗血症のリスクがあることから分娩時は全例抗菌薬を予防投与をすべきとする意見があります⁴⁾。

講師B 感染性心内膜炎を予防するために、分娩時に抗菌薬の投与を必要とする循環器疾患があり(表9)、本症例はこれにあてはまります。標準的なプロトコールは表10のようになりますが、今回の症例は第1世代セフェムを使用しています。

・プレドニゾロンの内服について

チーフD 症例Aでpreterm PROMとなったのは大動脈炎症候群と関連があるのでしょうか。

シニアE 原疾患との直接の関連は不明ですが、PSLを22.5mg内服していますので、これが易感染性あるいは羊膜の脆弱化といったpreterm PROMのrisk factorをもたらしした可能性はあると思います。

チーフD 妊娠中のPSL内服について他に何か注意すべきことはありますか。

表 10 分娩時の感染性心内膜炎予防法

	対象	抗菌薬	投与方法
特に重篤な感染性心内膜炎を引き起こす可能性が高い心疾患を対象とした予防法	通常	ABPC +GM	ABPC 2.0 g と GM 1.5 mg/kg (120 mg を超えない) の筋注または静注を処置前 30 分以内に併用。6 時間後に ABPC 1.0 g 筋注/静注または AMPC 1.0 g 経口投与
	ABPC/AMPC にアレルギー	VCN +GM	VCN 1.0 g 静注(1-2 時間かけて)と GM 1.5 mg/kg (120 mg を超えない) の筋注/静注を併用。処置前 30 分以内に投与を終了させる。
それ以外の予防法	経口投与可能	AMPC	2.0 g を処置 1 時間前に経口投与(体格に応じ減量可能)
	経口投与不能	ABPC	2.0 g を処置前 30 分以内に筋注/静注
	ABPC/AMPC にアレルギー	VCN	VCN 1.0 g 静注(1-2 時間かけて)。処置前 30 分以内に投与を終了させる。

ABPC：アンピシリン、GM：ゲンタマイシン、VCN：バンコマイシン、AMPC：アモキシシリン

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、2005 年より改変⁵⁾

講師 B 催奇形性については、マウスやウサギを用いた動物実験では口唇裂や口蓋裂を引き起こすとの報告がありますが、ヒトの報告はありません。疾患の治療に必要であれば、妊娠中も内服を継続するのが望ましいようです。副腎皮質ホルモンの中では、PSL はベタメサゾン、デキサメサゾンと比較すると胎児への移行は少ないため、胎児への影響は少ないと言えます。もちろん使用する際は必要最低限の量を用いていくことになります。周術期には、外科的侵襲を考慮してステロイドカバーをする必要があります。症例 A でも行っています。

・高血圧と降圧剤について

チーフ D 症例 B のように妊娠前より高血圧がある場合は降圧剤を使うことになるわけですが、血圧の評価と管理は、どのようにしたら良いのでしょうか。

講師 B 一番重要なのは、正確な血圧の評価です。患側では低くなりますから、四肢で血圧を測定すること、両上肢で正確な血圧が測定できない場合には、分娩時に下肢で血圧を評価するのは困難なため、Ishikawa らの指針にのっとって帝王切開がすすめられます⁴⁾。また、この場合、中心動脈圧・静脈圧が測定できるように、大腿動脈からの中心動脈圧測定カテーテルおよび Swan-Ganz カ

テーテルを挿入するのが理想的となります¹³⁾。初回妊娠時に経膈分娩後に脳内出血を起こした妊婦が、第二子の分娩で中心動脈圧をモニターしながら安全に帝王切開を行うことができた、という報告もあります¹⁴⁾。ただ、下肢足背での動脈圧測定も可能ですので必ずしも侵襲的な中心血圧測定は必要ないという意見もあります¹⁰⁾。治療薬としては欧米では α メチルドーパあるいは塩酸ヒドララジン、ニフェジピン、 β ブロッカーなどが用いられるようですが、本邦ではニフェジピンや $\alpha\beta$ ブロッカーのラベタロールなどは妊娠中の投与は禁忌となっています。妊娠初期から管理すればこれらの降圧剤によるコントロールは比較的良好に行うことが可能です。症例 B でも妊娠初期から α メチルドーパが使われていますが、妊娠 36 週まで増量しながら比較的良好にコントロールができました。

・抗凝固療法

シニア F 症例 B では術後に肺梗塞が疑われていましたが、大動脈炎症候群とやはり関連するのでしょうか。

チーフ C 大動脈炎症候群では、肺動脈の狭窄病変もかなりの頻度で認められるようですが、長期予後にはあまり関連がなく、臨床的に肺機能が問題となることは少ないようです²⁾。分娩に関連

表 11 大動脈炎症候群合併妊婦の新生児の予後スコア

スコア	腹部大動脈の罹患	適切な治療を開始した時期	妊娠後期の最高平均血圧 (mmHg)	加重型妊娠高血圧症が発症した時期
0	なし	妊娠初期	< 100	なし
1	あり	妊娠中期	101-130	妊娠末期
2	あり+腎血管病変	妊娠末期	> 130	妊娠初期～中期

スコア 4 点以上の場合、子宮内発育遅延のリスクが高いと考えられる。
Wong ら、1983 年より改変¹⁵⁾

した肺梗塞や抗凝固療法に関しても報告は少なく Ishikawa らの報告で anisiodine という抗凝固剤を 4 人の妊婦が使用していて、血尿が認められたのが 1 例、分娩後出血が認められたのが 1 例となっています⁴⁾。今回は 3 症例とも妊娠中に抗凝固療法は行われておらず、症例 A では BMI 30 と肥満を認めることから当院での帝王切開後の肺塞栓症予防プロトコルにのっとってダルテパリンナトリウムの持続静注を行いました。症例 B では BMI 21 とむしろやせであり、リスクは低いと考えられたのですが、臨床的に肺梗塞が否定できない状況であり、ヘパリンの持続静注を行いました。また、術後には予防的にアスピリンとワーファリンの内服を開始しています。

チーフ D この場合、母乳はどうするのでしょうか。

シニア E 薬剤の母乳への移行性とリスク及び母乳の利点を説明したところ、本人の希望により停乳しました。

・加重型妊娠高血圧症

講師 A 妊娠高血圧症候群の合併は多いのでしょうか。

チーフ C 加重型妊娠高血圧症の頻度は高いようです¹⁵⁾。大動脈炎症候群では血管壁の柔軟性が低下していることが多く、妊娠中の循環血漿量の増加、心拍出量の増加に適応しきれないことから高血圧症の悪化や AR の悪化を来す可能性があります。また、腎動脈に病変が及ぶ場合には、腎機能の悪化を来すこともあるので、注意が必要です。ただし、妊娠後期の発症が多く、それほど産科的予後を不良にはしていないようです。

・子宮内胎児発育遅延と新生児予後について

講師 A 今回の 3 症例はいずれも児の予後は良好でしたが、症例 B は子宮内胎児発育遅延が見られたようです。これは大動脈炎症候群と関連するのでしょうか。

チーフ C 文献的には、高血圧や腹部大動脈の罹患があると子宮内胎児発育遅延が生じやすいと言われています^{15)~17)}。症例 B はこのリスクファクターが二つともあてはまります。また、Wong らは 13 人の大動脈炎症候群患者の 30 妊娠（発症前の 11 妊娠と発症後の 19 妊娠）から、新生児の予後スコア化しています(表 11)。腹部大動脈の罹患、適切な治療を開始した時期、妊娠後期の平均血圧、加重型妊娠高血圧の合併の 4 項目で評価し、スコア 4 点以上の患者の児は全て 30 パーセントイル以下の出生体重、スコア 4 未満は全て 30 パーセントイル以上だったとして、スコア 4 点以上を子宮内胎児発育遅延のハイリスクと提案しています¹⁵⁾。

シニア F 症例 A の児はちょっと大きめですね。

シニア E はい、妊娠中に超音波検査による推定胎児体重が 90 パーセントイルを上回り糖尿病の家族歴もあるため、妊娠糖尿病を疑い、妊娠 31 週 2 日に 75 g 経口血糖負荷試験を施行しましたが、結果は 83 (前値) ~ 147 (1 時間値) ~ 130 (2 時間値) g/dl と正常でした。また、出生後も IRDS や低血糖を発症することなく経過は良好で、日齢 8 に母とともに退院しています。症例 A は Wong らのスコアではロウリスクに分類されます。

・禁忌薬剤について

シニア F 症例 C-2 では弛緩出血によって輸血を行ったようですが、分娩直後にマレイン酸メチルエルゴメトリンを使っていないのはなぜですか。

チーフ C 薬剤添付文書では禁忌というわけではないようですが、血管閉塞性病変がある場合は、慎重投与となっています。呼吸困難やチアノーゼが生ずることがあるので、使用を避けるか厳重にモニターしつつ使用するべきであるとされています⁴⁾。症例 C-2 でマレイン酸メチルエルゴメトリンを使用することで輸血を回避できた可能性はないとは言えませんが、虚血性心疾患などが生ずるリスクを考えると、使用しない方がよいと思います。

・長期予後について

チーフ D 症例 A の様な方は、今後は妊娠は許可できないということですが、例えば症例 C の様な方が何度も妊娠を繰り返すことで、大動脈炎症候群の長期予後に何か影響は出てくるのでしょうか。

チーフ C 長期予後については症例が少ないことから、なかなか結論は出せないようです。症例 C の方は、第二子が8か月でSIDSとなっていますので育児の希望があり、内科主治医からは妊娠の許可が出ているようです。ただ、第二子の分娩時に輸血までしていることからご本人が、まだ決心がついていないというところです。

講師 A C 先生、E 先生、ありがとうございます。今回提示していただいた3症例は、同じ疾患でも病態が様々であるため、それぞれに適切なガイドラインを参考にしながら、妊娠分娩管理を行う必要がありました。

教授 今回の3例は診断後に妊娠をされていますが、本邦での疫学を考えると、妊娠中に偶然発見される可能性もあるわけですね。妊娠そのものの予後や長期的な健康管理を考えると、妊婦健診は女性にとっての健康診断のチャンスとなります。特に大動脈炎症候群は脈が触れないことや左右の上肢の血圧の差が診断の手がかりとなりますので、特に初回の妊婦健診ではしっかりと身

体所見をとることが重要でしょう。また、医療の進歩に伴って心疾患をはじめとした様々な合併症をもつ女性が妊娠・分娩を希望されるケースが増えてきています。ただ危険だからということで一概に妊娠を禁ずるのではなく、正確に疾患の状態を評価した上で内科医・産婦人科医・小児科医・麻酔科医などが協力して適切な妊娠分娩管理を行っていくことが、大学病院に期待される責務だと思います。

文 献

- 1) 伊東宏晃, 佐川典正, 藤井信吾: 【妊娠と免疫】自己免疫疾患合併妊娠 高安病 (解説/特集). 臨床婦人科産科 2003; 57 (8): 1088-1091
- 2) 勝村達喜, 小出桂三, 多田祐輔, 中島伸之, 発地雅夫, 内田隆三, 二瓶善郎: 大動脈炎症候群の診断基準と治療方針検討小委員会, 厚生省特定疾患難治性血管炎調査研究班 1992 年度報告書, 1993
- 3) Ishikawa K: Natural history and classification of occlusive thromboangiopathy (Takayasu's disease). Circulation 1978; 57: 27-35
- 4) Ishikawa K, Matsuura S: Occlusive thromboangiopathy (Takayasu's disease) and pregnancy. Am J Cardiol 1982; 50: 1293-1300
- 5) 日本循環器学会, 日本心臓病学会, 日本小児循環器学会, 日本心臓血管外科学会, 日本産婦人科学会: 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2003-2004 年度合同研究班報告) 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. Circulation Journal 2005; 69 Suppl IV: 1267-1328
- 6) Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap III LC, Wenstrom KD: Williams Obstetrics, 22nd ed, New York: McGraw-Hill, 2005
- 7) McKay RS, Dillard SR: Management of epidural anesthesia in a patient with Takayasu's disease. Anesth Analg 1992; 74: 297-299
- 8) Ramanathan S, Gupta U, Chalon J, Turndorf H: Anesthetic considerations in Takayasu arteritis. Anesth Analg 1979; 58: 247-249
- 9) Kathirvel S, Chavan S, Arya VK, Rehman I, Babu V, Malhotra N, Bhukal I, Chari P: Anesthetic management of patients with Takayasu's arteritis: a case series and review. Anesth Analg 2001; 93: 60-65
- 10) Henderson K, Fludder P: Epidural anaesthesia for caesarean section in a patient with severe Takayasu's disease. Br J Anaesth 1999; 83: 956-959

- 11) Matsumura A, Moriwaki R, Numano F : Pregnancy in Takayasu arteritis from the view of Internal Medicine. *Heart Vessels Suppl* 1992 : 7 : 120-124
 - 12) Aso T, Abe S, Yaguchi T : Clinical gynaecologic features of pregnancy in Takayasu arteritis. *Heart Vessels Suppl* 1992 : 7 : 125-132
 - 13) Winn HN, Setaro JF, Mazor M, Reece A, Black HR, Hobbins JC : Severe Takayasu's arteritis in pregnancy : The role of central hemodynamic monitoring. *Am J Obst Gynaecol* 1988 : 159 : 1135-1136
 - 14) Tomioka N, Hirose K, Abe E, Miyamoto N, Araki K, Nomura R, Ishikawa K : Indications for peripartum aortic pressure monitoring in Takayasu's disease : A patient with past history of intrapartum cerebral hemorrhage. *Jpn Heart J* 1998 : 39 : 255-260
 - 15) Wong VCW, Wang RYC, Tse TF : Pregnancy and Takayasu's arteritis. *Am J Med* 1983 : 75 : 597-601
 - 16) Graca LM, Cardoso MC, Machado FS : Takayasu's arteritis and pregnancy : A case of deleterious association. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987 : 24 : 347-351
 - 17) Sharma BK, Jain S, Vasishta K : Outcome of pregnancy in Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 2000 : 75 Suppl 1 : S159-S162
-