

## 子癇と脳浮腫

- 先行文献 -

子癇症例で脳CT上異常が見られるのは29%  
(Brown et al. *Obstet Gynecol* 1988)

子癇症例では、全例に特徴的な脳MRI所見(脳浮腫)が見られる  
(Morris et al. *Obstet Gynecol* 1997)

脳浮腫と子癇の因果関係は不明

## 目的

1. 重症妊娠中毒症/子癇症例における、脳浮腫と子癇発生の関係を明らかにする。
2. 比較的簡易な臨床検査項目をもちいて脳浮腫の出現予測が可能か否かを検討する。

## 対象と方法

期間： 2001年1月 - 2003年12月  
場所： 防衛医科大学校病院

症例：  
重症妊娠中毒症と診断され入院した92症例のうち、43症例がMRI検査施行に同意した。  
閉所恐怖症で検査未完了であった2症例を除外し、全41症例を検討の対象とした。

多胎・糖尿病・膠原病等の合併症妊娠例は除外した。

妊娠高血圧症候群重症度分類  
米国高血圧教育プログラム妊娠高血圧検討委員会  
(*Am J Obstet Gynecol*, 2000)

子癇前症/妊娠性高血圧腎症 (preeclampsia) :  
妊娠20週以降で高血圧と蛋白尿を伴うもの

軽症：  
収縮期血圧  $\geq 140$  mmHg or 拡張期血圧  $\geq 90$  mmHg  
蛋白尿  $\geq 0.3$  g/day or  $\geq 30$  mg/dL

重症：  
収縮期血圧  $\geq 160$  mmHg or 拡張期血圧  $\geq 110$  mmHg  
蛋白尿  $\geq 2.0$  g/day  
血清クレアチニン  $> 1.2$  mg/dL  
血小板  $< 100,000$  cells/mm<sup>3</sup>  
肝酵素(ALT, AST)の片方または両方の上昇

## 臨床検査

調査記録・検査項目：

1. 妊娠歴、年齢、身長/体重、既往歴/合併症の有無
2. 自覚症状の有無
3. MRI撮影前の血圧
4. MRI撮影前の採血  
CBC, Total bilirubin, AST, ALT, LDH, BUN, Creatinine, Total protein, Albumin, Uric Acid, Antithrombin-III, PT, APTT, FDP, D-dimer, etc.
5. MRI撮影前の尿検査  
GFR, Urine protein, Urine Albumin, Beta<sub>2</sub> microglobuline, Urine sugar, etc.
6. 胎児心拍陣痛図
7. 子癇の有無
8. 新生児体重・予後
9. MRI撮影回数

全41症例においてMRI検査施行直前に、自覚症状の有無、血圧、血液生化学的検査、胎児心拍陣痛図など、全34項目を記録した。

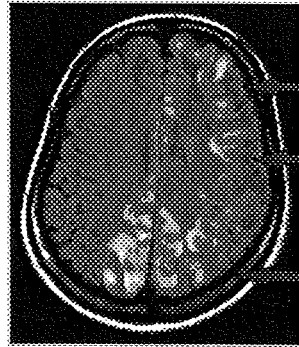
## MR撮影条件

1. **FLAIR** (fluid-attenuated inversion recovery)
2. **DWI** (diffusion-weighted images)  
ADC (apparent diffusion coefficient) map  
ADC parallel:  $0.36 \pm 0.01$  microm<sup>2</sup>/ms  
Diffusion sensitivity: b-value 1000 s/mm<sup>2</sup>
3. **MR angiography**  
3D-TOF-MRA  
(3D- time-of-flight MR angiography)

MRI検査装置: Magnetom Vision (Siemens, Germany)

### MRI撮影に際しての取り決め事項

1. 自覚症状の有無は問わない
2. 良好な胎児心拍陣痛図(胎児状態が良好である)
3. マグネシウム製剤精密点滴下にある  
(子癇予防措置がとられている)
4. 降圧剤使用は使用してもよい  
(高血圧緊急症の予防措置がとられている)
5. 帝王切開の術前検査・処置が終了している
6. 所見があった場合は所見消失まで繰り返し撮影する



血管性脳浮腫

図1 Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) 画像における脳浮腫  
前頭葉・側頭葉・後頭葉における脳浮腫像(矢印: 白く描出されている)  
- 症例1-

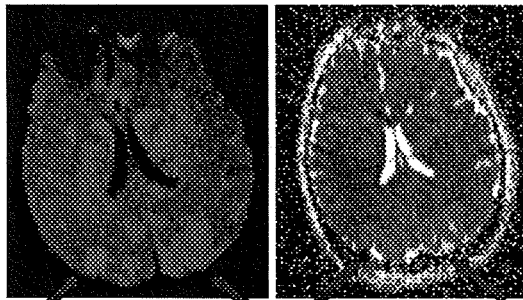


図2 後頭葉における血管性脳浮腫 - 症例8 -  
左: Diffusion-weighted (DW) image (b-value: 1000 s/mm<sup>2</sup>).  
右: Apparent diffusion coefficient (ADC) map.  
左の拡散強調画像でも右のADC mapでも浮腫領域が白く描出されており  
血管性脳浮腫であることを示している(矢印)

血管性脳浮腫

### 検討項目

1. 重症妊娠高血圧腎症(子癇発症前)における脳浮腫の発生頻度
2. 脳浮腫所見と子癇発症の関係  
感度・特異度・正常/異常予測確度・統計的予知率  
(Fisher's exact probability test)
3. 臨床検査値と脳浮腫との相関  
(Student's *t* test, Bonferroni test)

表1 重症高血圧腎症における脳浮腫の発生

症例	年齢	血圧 mmHg	MRI診断	MR angiography	子癇発症
1	36	180 100	血管性脳浮腫 脳実質性出血	左 ACA 症	(+)
2	31	170 120	血管性脳浮腫	nf	(-)
3	35	180 122	血管性脳浮腫	nf	(+)
4	28	182 108	血管性脳浮腫	右 CA	(+)
6	23	180 110	脳実質性出血 脳実質性出血	nf	(+)
7	36	191 106	血管性脳浮腫	nf	(+)
8	38	192 120	血管性脳浮腫	nf	(-)
9	28	180 110	血管性脳浮腫	nf	(+)
11	32	170 110	血管性脳浮腫	nf	(-)

nf, normal findings, ACA, anterior cerebral artery, CA, carotid artery, MCA, mid cerebral artery

- ・重症高血圧腎症患者41例中, 9例(22%)に脳浮腫を認めた。
- ・脳浮腫を呈した9例中, 6例(66.7%)が分娩後に子癇を発症した。

→ 脳浮腫は子癇に先立って発生する

表2 脳浮腫所見と子癇発症との関係

脳MRI	子癇発症	子癇未発症	計
脳浮腫あり	6	3	9
脳浮腫なし	0	32	32
計	6	35	41

- ・感度 100.0%
- ・異常予測確度 66.7%
- ・統計的予知率 92.7%
- ・特異度 91.4%
- ・正常予測確度 100.0%

p=0.00019 (Fisher's exact probability test)

→ 子癇発症はMRIで予測可能

表3 臨床検査項目と脳浮腫との相関

	脳浮腫あり (n=9)	脳浮腫なし (n=32)	p-value
Diastolic BP (mmHg)	114.0 ± 2.0	102 ± 2.0	0.0007*
serum AST (IU/L)	138.1 ± 56.1	25.0 ± 3.0	0.0039*
serum ALT (IU/L)	56.3 ± 26.1	21.0 ± 4.1	0.0442*
serum LDH (IU/L)	534 ± 186.2	289 ± 21.0	0.06
Hematocrit (%)	35.3 ± 1.41	33.3 ± 1.42	0.16
Systolic BP (mmHg)	180.2 ± 3.41	174.2 ± 2.72	0.16

臨床検査34項目中、3項目が脳浮腫と相関を示した

表4 拡張期血圧と血清AST値を用いたステップワイズ判別解析

	脳浮腫あり予測	脳浮腫なし予測
実際に脳浮腫あり	5	4
実際に脳浮腫なし	3	29

脳MRI異常所見の出現に対して  
統計的予知率: 82.9% : (5+29)/41  
p=0.003082 (Fisher's exact probability test)

しかし

実際に脳浮腫があった9例のうち4例 (44.4%)は予測できない

→ MRIを撮影した方がよい

## 結論

1. 子癇で認められる脳浮腫は、子癇発症の前から出現していた。
2. 脳浮腫と子癇発症は密接に関係しており、子癇の発生は脳MRI検査によりほぼ確実に予測できる。
3. 拡張期血圧と血清AST値は脳浮腫の発生と高い相関を示すが、脳浮腫症例の半数弱は予測できない。

## ITP合併妊婦において分娩誘発中に 脳内出血を来した1例

## 症例

N.I. 33歳 0経妊0経産

【既往歴】 31歳 CISにて円錐切除術

【現病歴】 最終月経 H19.12.2～ 分娩予定日 H20.8.19  
他院でIVF-ET妊娠

妊娠 14w2d 他院でシロッカー術施行  
36w2d シロッカー抜糸  
その際血小板6.5万/μlと低値あり、  
血小板減少症の診断で当院当科紹介  
36w3d 初診:ITP診断確定 プレドニン15mg/day開始  
38w0d 血小板 8.0万/μl  
38w6d 計画分娩目的で入院

分娩誘発中に突然の片麻痺を呈し  
急速墜娩が必要になったAVMによる脳出血  
の症例を紹介します

### 【入院時所見】

#### 【理学所見】

身長:160cm 体重:59.2kg BMI:23.1  
体温:36.5 °C 血圧:110/76 mmHg 脈拍:84 bpm  
GCS: E4V5M6 神経学的所見:異常を認めず

#### 【血液所見】

WBC 8400/ $\mu$ l Hb 11.5g/dl Hct 35.3% Plt 9.2万/ $\mu$ l  
T-bil 0.6mg/dl G-GTP 15IU/L AST/ALT 17/9 IU/l  
Ch-E 165IU/L  
UA 7.5mg/dl TP/Alb 5.7/3.1 g/dl BUN/Cr 11/0.73 mg/dl  
PT活性 102.9% APTT23.5/30.1 sec Fbg 219 mg/dl ATIII 63%

#### 【超音波所見】

児は第1頭位、EFBW 3136g(40w1d size)  
MCA RI 0.66 UmV RI 0.35  
特に異常所見なし

### 【入院時診断】

- ・妊娠38週6日
- ・血小板減少症
- ・IVF-ET妊娠
- ・シロツカー術後
- ・円錐切除術後

### 【入院後経過】

入院 1日目 Bishop score 0点、ラミナリア挿入し頸管拡張  
誘発 1日目

9:00~

ラミナリア抜去

PGF2 $\alpha$ 投与開始 BP118/90mmHg

BP157/81mmHg

10:00

頭痛・嘔気出現 KT 37.5° BP176/88mmHg。

12:10

嘔吐あり

13:30

PGF2 $\alpha$ 投与中止 その後も頭痛軽快せず

14:15

左半身麻痺出現

15:14

上肢・下肢ともにMMT2、Babinski反射(-)

脳CT:

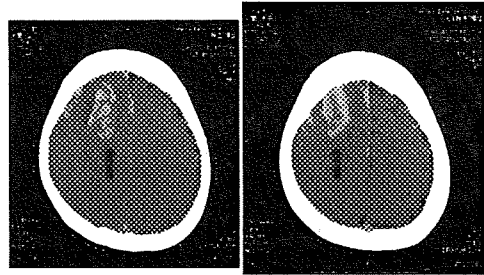
右前頭葉皮質下から皮質にかけ

49\*36\*20mm大(推定出血量32ml)の血腫を認めた

MRI:

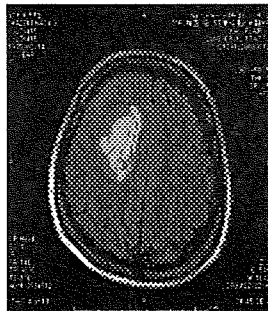
PRES( Posterior Reversible encephalopathy Syndrome)  
所見あり

### 発症直後の脳CT

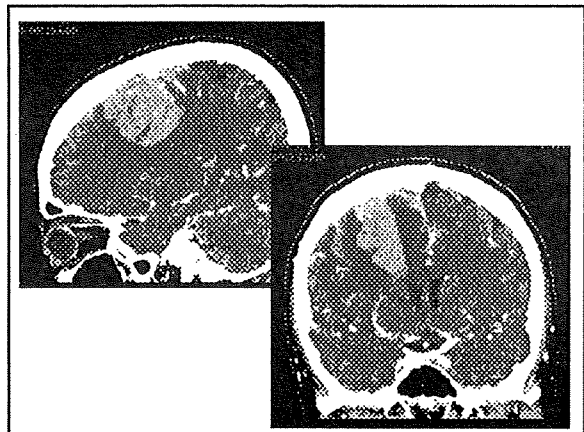


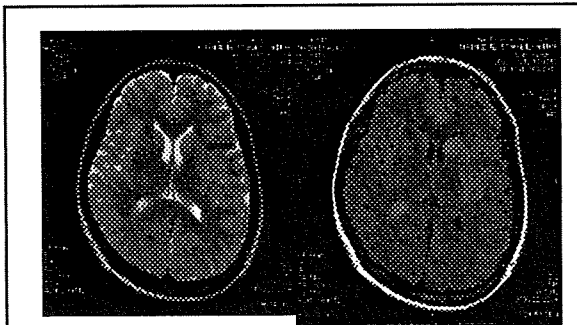
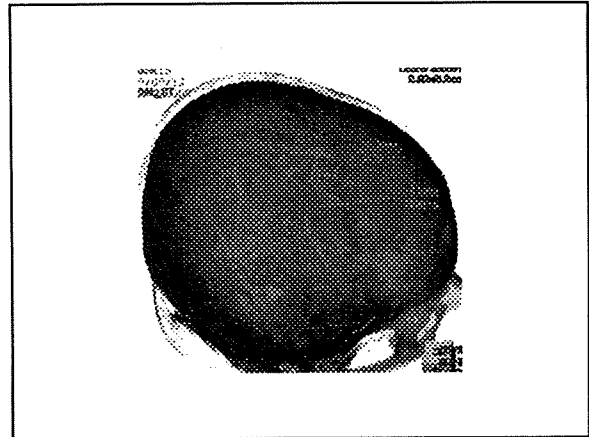
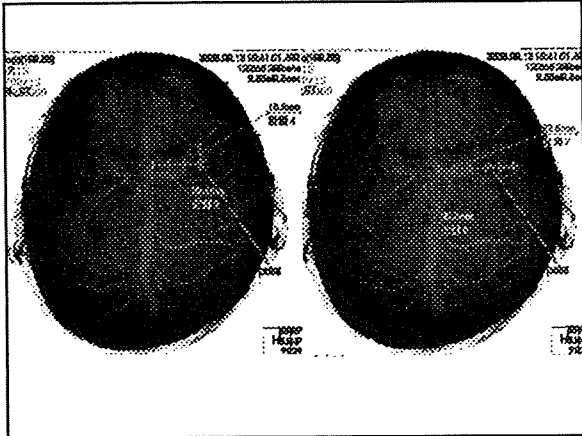
右前頭葉皮質下から皮質にかけ  
49×36×20mm大の血腫と思われるhigh density areaを認める  
くも膜下出血を伴っており、血腫は脳表に露出されているように見える

### 同日のMRI



FLAIR: 右側頭葉に血腫があり、くも膜下出血を伴っている  
AVMを示唆するような異常血管は明らかではない





左T2, 右FLAIR:  
左基底核から放線冠、右基底核にもわずかにT2延長域が認められ  
PRES(Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome)と診断される

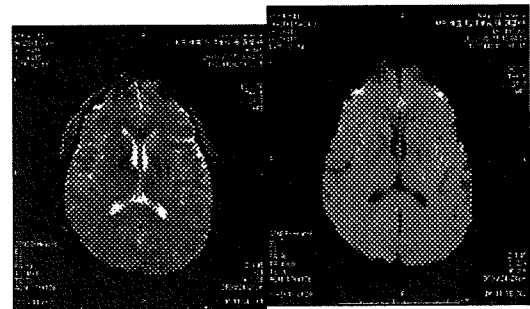
**【入院後経過】**

誘発1日目 緊急帝王切開術施行 全身麻酔下  
3020g女児を娩出 (Apgar Score 5/10)  
挿管のままICU入室  
プロポフォールによる鎮静  
術後1日目 脳CT再検にて出血拡大認めなかったが  
抜管し神経所見の再評価を行ったところ  
増悪傾向あり(上下肢ともにMMT1)  
開頭血腫除去術施行  
術中AVMと思われる異常血管を認め除去  
術後高血圧、蛋白尿増悪  
ニカルジピン・マグネソール・アルブミン投与  
術後3日目 MRIにて血腫の縮小あるも、依然PRESを疑う  
所見あり

**帝切3日目のMRI**



T1: 血腫は縮小傾向



左T2, 右DWI:  
T2で左基底核や尾状核頭に高信号域あり  
DWIでは拡散低下は見られない  
PRESと考えられる

その後全身状態の改善あり  
リハビリを行い麻痺も改善  
(左手の巧緻運動障害のみ:長谷川式29/30点)

8/26 MRA施行  
PRES軽快あるも  
左前大脳動脈に動脈解離と考えられる  
所見あり  
血管炎・膠原病が疑われた

9/2 退院となる

現在術後1年経過し、全く後遺症がなく経過している

8/26 MRA



左ACAに紡錘形に拡張が認められる。

### 文献的考察

- 妊娠中にくも膜下出血が起こる頻度は1/1-1.5万  
死亡率は10~40%,全母体死亡の約10%
- その原因としてAVMが約半数を占める
- AVMは、妊娠中の循環血液量増加に伴いshunt量が増大するため出血しやすい
- AVMの破裂は妊娠中、分娩中、産褥期でほぼ均等
- 妊娠中の脳出血に妊娠高血圧症が合併する率が高い

### なぜうまくいったか？

- 血圧の急激な上昇・症状発現後
- 直ちに誘発剤を中止し監視を怠らなかつた
- 発症後は迅速に他科との連携をとり
- 状態安定後は育児を通じてリハビリを行ったことにより

早期発見・早期治療・早期回復につながった

### 結論

分娩中の脳出血の予測は困難だが  
早期発見・早期治療が行えるような  
医療体制の整備が重要である

妊娠関連の心筋症の発症に関する研究（H21－子ども－一般－001）

分担研究者	池田 智明	国立循環器病センター周産期治療科	部長
研究協力者	北風 政史	国立循環器病センター心臓血管内科	部長
研究協力者	中谷 武嗣	国立循環器病センター臓器移植部	部長
研究協力者	植田 初枝	国立循環器病センター病理部	医長
研究協力者	根木 玲子	国立循環器病センター周産期治療科	医長
研究協力者	吉松 淳	国立循環器病センター周産期治療科	医長
研究協力者	神谷 千津子	国立循環器病センター周産期治療科	医員
研究協力者	中谷 敏	大阪大学大学院医学系研究科 保健学専攻機能診断科学講座	教授

---

研究要旨

【研究目的】妊娠関連の心筋症（以下、周産期心筋症）は、わが国における妊産婦死亡の非常に重要な原因の一つである。欧米、特に英国では妊産婦死亡原因の1位として研究が進み、症例登録が充実している。重症例では出産から1年以内に母体死亡や心移植適応となったり、数年の経過で心不全に陥ったりする難治性の疾患であり、周産期科のみならず、循環器科にとっても重要な疾患である。しかしながら、症例数が少なく、早期発見早期治療が大切であるにもかかわらず、国内ではその疾患概念すら周知されていない。また、国内の発症状況、治療や転帰などの臨床像についても把握されていない。そこで今回、全国の周産期、救命救急および循環器施設に対して、本疾患の初発時および受診時の状況、母児の予後などのアンケート調査を実施し、その詳細を調査・検討した。得られた結果から、本疾患の病態に迫るとともに、疾患概念の周知と医療連携システムの改善を図り、患者予後の改善へと結び付ける。

【研究方法】全国の周産期専門医認定施設（1025施設）、救命救急専門医認定施設（約431施設）、循環器専門医認定施設（約1030施設）へのアンケート調査を実施した。2007年1月～2008年12月までの2年間に診療した新規発症例を対象とし、平成21年1月1日～8月31日にかけてインターネットによる登録を行った。

【研究結果】施設単位でみた最終回答率は74%、登録症例数は重複例を除いて102症例であった。このうち最重症例は6%（4%が母体死亡、2%が左心補助人工心臓を装着して移植待機）であった。また、退院患者においても35%で心機能低下が残存し、慢性心不全化が懸念された。一方、初診時心機能が予後と相関しており、早期の発見治療が予後改善に繋がると考察された。しかしながら、初診医の75%は心不全診療に不案内な産科医や一般医であり、呼吸困難・浮腫等の初診時における心不全症状も、正常妊娠と鑑別困難であった。

---

### 【研究目的】

妊娠に関連して発症する周産期心筋症は、わが国における妊産婦死亡の原因として重要な疾患である。しかし、産婦人科から内科への転科症例や、産褥期に心不全を発症する症例では、産婦人科を経由しないことなどから、妊産婦死亡として取り扱われず、その国内発症数の把握すらされていないのが現状である。

一方、欧米においては国家レベルの調査が進んでいる。1990年～2002年のアメリカ全土の人口ベース発症率調査においては、周産期心筋症の発症は3189出産に1例の確率であった<sup>1)</sup>。興味深いことに、1990～1993年が4350出産に1例の確率であったのが、2000年～2002年では、2229出産に1例と、年々発症率は増加してきている。その要因について、妊婦の高齢化と生殖医療の進歩による多胎妊娠の増加傾向に加えて、医療従事者における疾患認識が向上し診断数も増加したため、と報告者らは考察している。このような妊婦の高齢化はわが国においても認めており、今後、患者数が増加することが推測される。

また、従来、ハイチや南アフリカなど、中南米・アフリカの一部の国においては、周産期心筋症を高頻度に認め、黒人に多いと報告されてきた。実際に、南カリフォルニアでの周産期心筋症発症率を人種別にまとめた報告によると黒人>アジア人>白人>ヒスパニックの順であり、それぞれ1/1421 出産、1/2675 出産、1/4075 出産、1/9861 出産の発症率であった<sup>2)</sup>。このような人種による発症率の違いの原因は分かっておらず、その発症機序に遺伝的素因があるとも推測されている。アジア人が黒人に次いで2番目に発症率が

高いにもかかわらず、これまで、アジアにおける国家規模の調査は一度も行われたことがなかった。

このような現状を踏まえ、今回、全国の周産期母子医療センターや大学病院のみでなく、救命救急センターおよび循環器専門医研修施設を対象として、周産期心筋症に関して発生状況と臨床像を調査・分析することは、その早期診断、治療法の確立に寄与し、最終的に妊産婦死亡を減少させるものと期待される。

### 【対象及び方法】

対象施設：全国の産科専門医認定施設  
(1025施設)  
救命救急専門医認定施設  
(431施設)  
循環器専門医認定施設  
(1030施設)  
全2486診療科、1478施設

対象疾患：今回対象とする周産期心筋症とは以下のように定義する。

- ① 妊娠中または妊娠終了後5ヵ月以内に新たに心不全の症状が出現、もしくは心エコー上左室機能の低下を認めた症例
- ② 左室駆出率 (Ejection fraction) < 50%
- ③ 他に心不全の原因となるものがない
- ④ 心疾患の既往がない

\* 1971年にDemakisらにより提唱された診断基準では、「妊娠最終月から妊娠終了後5ヵ月以内に新たに心不全の症状が出現したもの」<sup>3)</sup> となっているが、2005年にElkayamらが、妊娠・産褥期に心筋症を発症した123症例のうち23症例が、診断基準に含まれていない妊娠16週から36週の発症であり、その患者背景、発症時の臨床所見、予後などは、従来の診断基準



に合致する周産期心筋症症例とほぼ同等であったと報告した<sup>4)</sup>。この結果をもとに、本調査では、分娩1ヶ月前以前の発症の患者も含むよう、①項を妊娠中または妊娠終了後5ヶ月以内とした。

#### 母集団と抽出症例：

本調査の対象母集団は、上記対象施設において2007年1月～2008年12月までの2年間に診療した全症例である。その中で、妊娠中または妊娠終了後5ヶ月以内に発症した、周産期心筋症症例を抽出した。

調査方法：調査依頼状と調査票を各施設に送付し、回答を得た。回答方法として、症例登録はインターネットのホームページ上で行い、症例がない場合には、返信葉書により回答を得る方式とした。

重複登録や登録漏れを防ぐために、調査施設における施設長宛に、産婦人科、循環器科、および救急科など別封した調査依頼を一括して送付した。しかし、これでも院内における転科には対応できるが、施設間の患者移動が起こったときの重複登録を全て無くすことには限界があると思われた。したがって、アンケート後、重複登録や登録漏れをチェックするために、再度聴き取り調査が行えるように、連結可能匿名化とした。これは、患者の年齢・転帰などが類似し、重複登録の可能性が疑われるときは、登録者の施設名、所在地を元に直接、電話による聞き取り調査を行い、確認するものである。これにより得た対応表は、国立循環器病センター臨床研究開発部において保存、取り扱うこととした。

#### 【実施場所及び実施期間】

実施場所：アンケート対象施設、国立循環器病センター臨床研究開発部  
実施期間：倫理委員会終了後～平成21

年8月31日まで。

#### 【倫理的配慮について】

##### (1) 医学研究及び医療行為の対象となる個人の人権の擁護

本研究計画は、厚生労働省・文部科学省の「疫学研究に関する倫理指針(平成19年 11月1日)」に従って作成した。事前に本研究の主旨を、アンケート調査施設に十分に説明したうえで実施した。また、得られたいかなる個人情報についても秘密が厳守されることを保証し、統計結果を公開する際には、アンケート質問事項のうち、個人が特定されない項目を集計・解析したもののみ、発表することとする。

また、厚生労働省・文部科学省の「疫学研究に関する倫理指針」(第3 インフォームド・コンセント等欄を参照)によれば、一定の要件を満たす場合には、調査対象へのインフォームド・コンセントを簡略化若しくは免除を行うことができることと記されており、本研究は、後方視的アンケートであり、アンケートを行うこと自体の患者さまへの危険性や不利益は少ないこと、目的でのべた本研究の社会的重要性とアンケート調査以外に当該疫学研究は不可能であることなどから、要件は満たしているものと考えられるため、研究対象者の同意取得は不要と考えた。

#### 【調査結果】

調査依頼総数の73%にあたる1048病院より、回答を得た。重複登録症例を除いて総症例数は104例、患者の平均年齢は $32.7 \pm 4.2$ 歳で、53%が初産婦であった。わが国における発症率は約2万出産に1例であったが、年齢別で見ると35～39歳

で発症率が最も高く、約 1 万出産に 1 例であった。10%に慢性高血圧症、37%に妊娠高血圧症の合併を認め、多胎妊娠、切迫早産に対する子宮収縮抑制剤の使用をそれぞれ 14%に認めた。29%が妊娠中に心不全を発症し、67%が分娩時もしくは分娩後に発症した。初診時の症状は呼吸困難、咳、浮腫が多く、初診医は産婦人科医が最も多かった。発症時の心機能は、左室駆出率が  $31.6 \pm 12.0\%$  であった。児の予後は、子宮内胎児死亡 3 例、胎児発育遅延 1 例、新生児仮死が 1 例であった。母体予後は、死亡が 3 例、左室補助装置装着例が 2 例であった。退院症例では、平均  $9.9 \pm 6.6$  ヶ月後の左室駆出率は  $53.6 \pm 14.1\%$  と改善しており、66%の患者が 50%以上に回復していた。

### 【考察】

わが国においては、少子化の影響か初産婦が過半数を占めており、従来から言われていたような、多産婦に特に多いわけではないことが判明した。また、高血圧の合併を 4 割に認め、高齢・高血圧合併例に注意が必要であろう。

初診時には息切れ、体重増加、動悸など、妊婦も訴える症状が主であり、初診医も 4 分の 3 以上が普段心不全を見慣れない医師であることが分かった。

最終的には、6%が最重症（死亡もしくは

は心臓移植待機）、約 3 割が慢性期にも心機能低下が残存しており、その後の経過観察が重要であると考えられた。また、最終経過観察時の心機能改善予測因子として、初診時の心拡大の程度が挙げられ、早期発見早期治療が、予後改善につながる可能性が示唆された。

### 【結論】

今後、妊婦の高齢化に伴い、わが国においても症例数の増加が予測される。疾患概念を周知させ、リスクを把握し、予防もしくは早期発見早期治療にむけた取り組みが必須である。今後、本調査結果をもとに、長期予後や再妊娠時の予後、治療法などについての、さらなる前向き臨床研究を展開し、診断・治療ガイドライン作成が急務の課題である。

### 【健康危険情報】

該当なし。

### 【知的財産権の出願・登録状況】

1. 特許取得・実用新案登録

該当なし。

2. その他

本調査結果は、患者登録医師には直接結果報告書（添付資料 1、2）を送付するとともに、平成 22 年の日本循環器学会や産科学会において結果報告を行った。

### 参考文献

- 1) Mielniczuk LM, Williams K, Davis DR, et al. Frequency of peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2006;97(12):1765-8.
- 2) Brar SS, Khan SS, Sandhu GK, et al. Incidence, mortality, and racial differences in peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2007;100(2):302-4.
- 3) Demakis JG, Rahimtoola SH. Peripartum cardiomyopathy. *Circulation.* 1971;44(5):964-8.
- 4) Elkayam U, Akhter MW, Singh H, et al. Pregnancy-associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation.

(資料 1)

謹啓、先生におかれましてはますますご清祥のこととお喜び申し上げます。

先日は、「妊娠関連の心筋症(周産期心筋症・産褥心筋症)の発症に関する全国多施設共同研究(厚生労働科学研究費補助金(子供家庭総合研究事業)「乳幼児死亡と妊産婦死亡の分析と提言に関する研究」の主事業)」にご協力いただき、誠にありがとうございました。

先生方のご協力により、重複症例を除いて102の症例登録をいただきました。詳細な検討については未だ不十分ですが、ひとまず結果報告をさせて頂くため第一報として本冊子を作成致しました。ご参照いただけましたら、幸いに存じます。今回得られた結果が、本疾患の病態に迫るとともに、疾患概念の周知と医療連携システムの改善を図り、患者予後の改善へと結び付けられるよう、調査事務局としては継続して努力をしていく所存であります。

重ね重ねになりますが、ご多忙の中、ご協力どうもありがとうございました。

謹白

平成21年11月30日

厚生労働科学研究(子ども家庭総合研究事業)

「乳幼児死亡と妊産婦死亡の分析と提言に関する研究」

国立循環器病センター 周産期治療科 池田 智明

心臓血管内科 北風 政史

事務局担当: 周産期治療科 神谷 千津子

〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1

TEL: 06(6833)5012(内線: 2397) Fax: 06(6872)7486

[ppcm@hsp.ncvc.go.jp](mailto:ppcm@hsp.ncvc.go.jp)

お問い合わせ・ご意見等ありましたら、上記事務局までよろしく願いいたします。

# 妊娠関連の心筋症(周産期心筋症 産褥心筋症)の発症に関する全国 多施設共同研究結果報告(第一報)

厚生労働科学研究(子供家庭総合研究事業)  
「乳幼児死亡と妊産婦死亡の分析と提言に関する研究」

国立循環器病センター 周産期治療科 池田 智明  
心臓血管内科 北風 政史

## 【はじめに】

妊娠関連の心筋症（周産期心筋症、産褥性心筋症）は、わが国における妊産婦死亡の非常に重要な原因の一つです。重症例では、出産から1年以内に母体死亡や左心補助装置を装着しての心臓移植待機となったり、数年の経過で心不全に陥ったりする難治性の疾患であり、周産期科、循環器科、救急科、麻酔科などの複数の科にとって、重要な疾患です。欧米の一部の国と地域においては、妊産婦死亡原因の1位として研究が進み、特に英国では死亡症例の登録制度が充実しています。しかしながら、わが国においては、症例数が少ないため、疾患概念すら周知されていない状況にあります。また、これまで大規模な調査が行われなかったため、国内における発症状況、治療や転帰などの臨床像については明らかになっていませんでした。そこで今回、全国の周産期、循環器および救命救急施設を対象に、本疾患の初発時および受診時の状況、母児の予後などのアンケート調査を実施し、その詳細を調査いたしました。ご協力いただいた先生方には、心より御礼申し上げます。詳細な検討については未だ不十分ですが、ひとまず結果報告をさせて頂くため本冊子を作成致しました。今回得られた結果が、本疾患の病態に迫るとともに、疾患概念の周知と医療連携システムの改善を図り、患者予後の改善へと結び付けられるよう、調査事務局としては継続して努力をしていく所存であります。

平成 21 年 11 月 24 日

厚生労働科学研究（子ども家庭総合研究事業）

「乳幼児死亡と妊産婦死亡の分析と提言に関する研究」

国立循環器病センター 周産期治療科 池田 智明

心臓血管内科 北風 政史

事務局担当：周産期治療科 神谷 千津子

## 【調査方法】

全国の周産期専門医認定施設（1025 施設）、循環器専門医認定施設（1030 施設）、救命救急専門医認定施設（431 施設）、合計 1478 病院、2486 診療科に、インターネット登録によるアンケート調査をお願いしました（2009 年 1 月～6 月調査施行）。

調査対象患者は下記の診断基準を満たす、2007 年 1 月～2008 年 12 月までの 2 年間に診療した新規発症例です。

- ⑤ 妊娠中または妊娠終了後5ヵ月以内に新たに心不全の症状が出現、もしくは心エコー上左室機能の低下を認めた症例
- ⑥ 左室駆出率(EF: ejection fraction) $< 50\%$ もしくは左室短縮率(%FS: % fractional shortening) $< 30\%$
- ⑦ 他に心不全の原因となるものがない
- ⑧ 心疾患の既往がない

## 【調査項目】

患者生年月、発症時の年齢、これまでの経産回数

発症前の合併症、家族歴、喫煙歴

妊娠経過、妊娠中の合併症、分娩方法、児の転帰

発症時期と初発症状、発症場所、初診時の診察科、最終的な主科

初診時の NYHA / LVDd/Ds / %FS / LVEF / BNP

検査の施行状況、治療方法

退院時母体転帰、内服薬

退院時の NYHA / LVDd/Ds / %FS / LVEF / BNP

最終診察時母体転帰、内服薬

最終診察時の NYHA / LVDd/Ds / %FS / LVEF / BNP

### 《用語説明》

NYHA(New York Heart Association)の心機能分類

Class 1: 心疾患があるが、身体活動には特に制約がなく日常労作により、症状が出現しないもの。

Class 2: 心疾患があり、身体活動が軽度に制約されるもの； 日常労作のうち、比較的強い労作（例えば、階段上昇、坂道歩行など）によって、症状が出現するもの。

Class 3: 心疾患があり、身体活動が著しく制約されるもの； 比較的軽い日常労作でも、症状が出現するもの。

Class 4: 心疾患があり、安静時においても症状がみられ、労作によりそれらが増強するもの。

LVDd/Ds: 左室拡張末期径/収縮末期径

BNP: 脳性ナトリウム利尿ペプチド

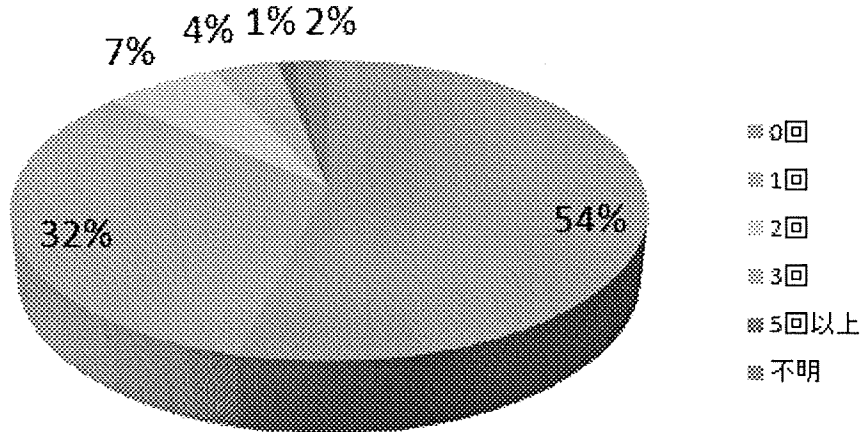
## 【調査結果】

最終回答率：73%

症例数：102例(重複登録と妊娠初期に心不全を発症した症例を除く)

発症時の平均年齢：32.7歳 (22-43歳)

経産回数：初産婦>経産婦



既往歴：高血圧症 14%、不整脈 5%、糖尿病 3%、喘息 3%、甲状腺機能異常 3%

周産期心筋症既往 2% など

喫煙歴：22%が喫煙(うち約半数は、妊娠中も喫煙)

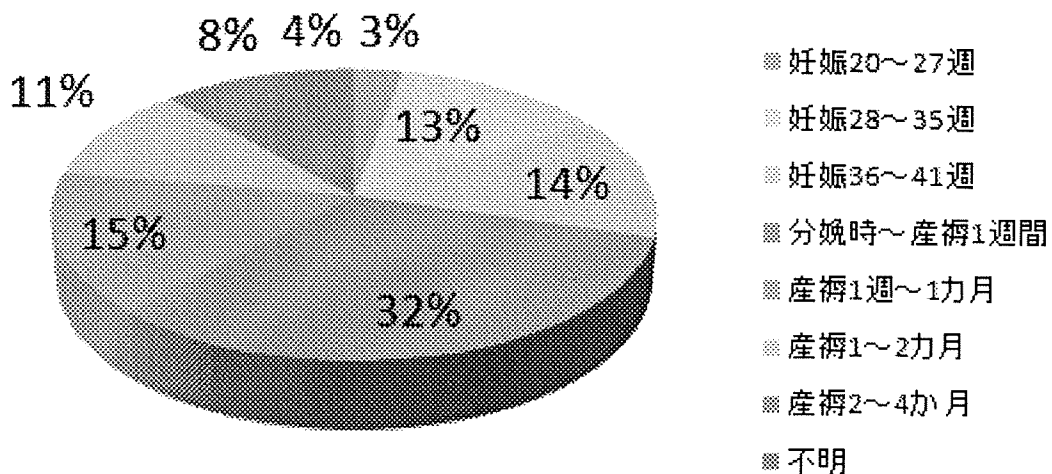
妊娠合併症：多胎 15%

子宮収縮抑制剤使用 14%

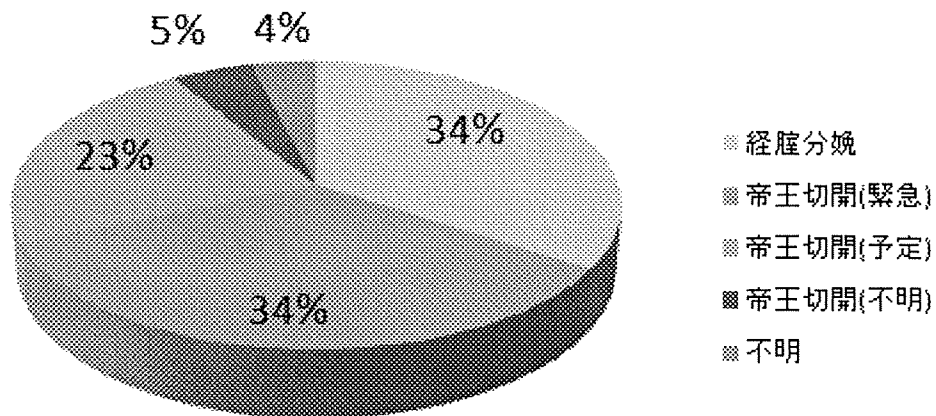
妊娠高血圧症 38%

危険因子と考えられる

発症時期：妊娠中<分娩後



分娩方法：

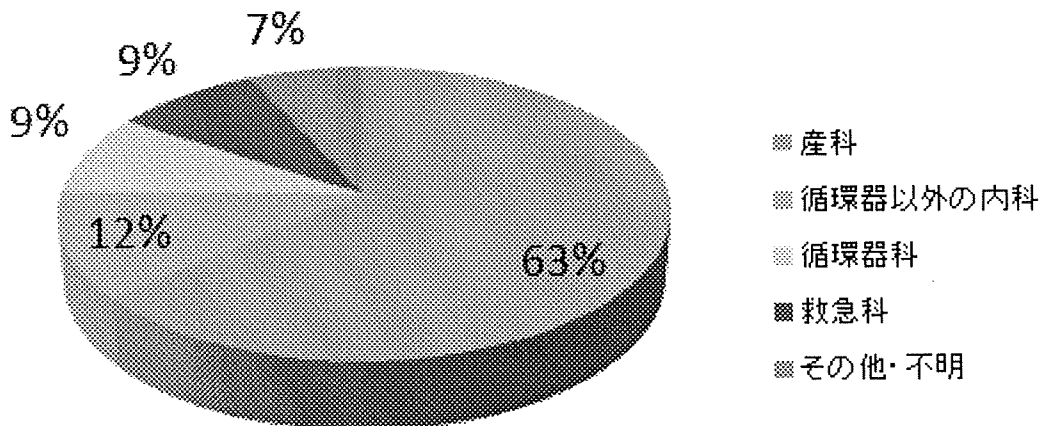


児の予後：子宮内胎児死亡 3人、子宮内発育遅延 2人、未熟児網膜症 1人、胎児仮死 1人、敗血症 1人  
(すべて妊娠中に心不全を発症した母体の児に発生)

初発症状(重複回答あり)：

息切れ 80%、咳 37%、浮腫 37%、倦怠感 24%、動悸 20%、体重増加 16%、意識障害 7%、ショック 5%、胸痛 5%、眩暈 2%、頭痛 2%、発熱 1%、致死性不整脈 1%、背部痛 1%、けいれん 1%

初診医：

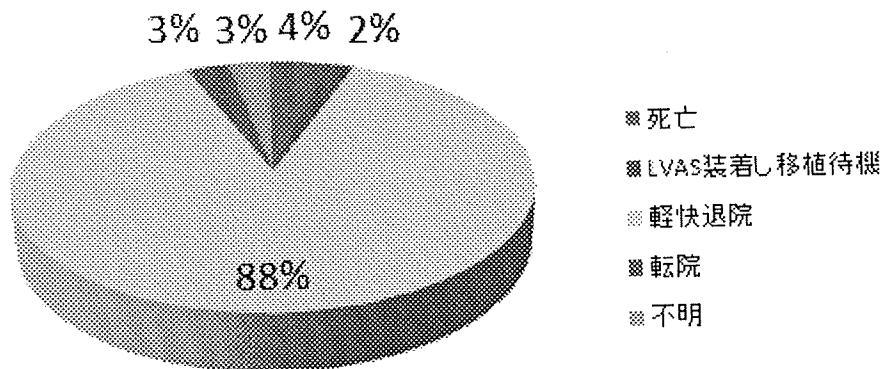


初診時所見：NYHA I 3% II 11% III 24% IV 54% 不明 8%

mean LVDd 56.5mm  
 mean LVDs 47.9mm  
 mean %FS 15.8 %  
 mean LVEF 31.6%  
 mean BNP 1258 pg/ml



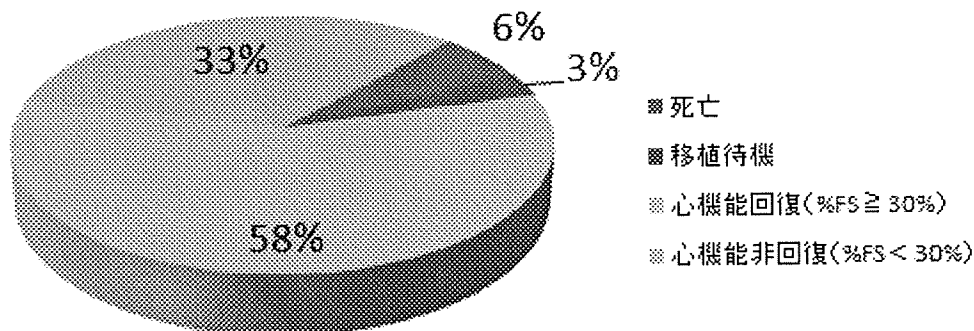
母体予後：



退院症例では、平均入院期間 34.4 日

母体心機能予後：平均 9.6 カ月の経過観察期間ののち、

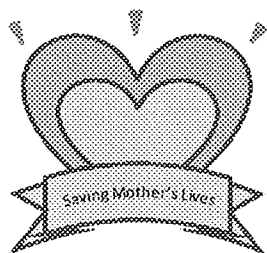
NYHA I	70%	II	14%	III	1%	不明	15%
mean LVDD	49.0 mm						
mean LVDs	34.8mm						
mean %FS	29.6 %						
mean LVEF	54.6 %						
mean BNP	44 pg/ml						



心機能低下残存は 33%、死亡・移植待機例を含めると約 40%でした。

本全国調査は、厚生労働科学研究の一環として行い、2008 年 11 月に国立循環器病センター倫理委員会の承認を受けて、施行しております。

お問い合わせ・ご意見等ありましたら、下記事務局までよろしくお願いいたします。



周産期心筋症全国調査事務局  
 (国立循環器病センター 周産期科 神谷 千津子)  
 〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1  
 TEL : 06(6833)5012(内線 : 2397) Fax : 06(6872)7486  
[ppcm@hsp.ncvc.go.jp](mailto:ppcm@hsp.ncvc.go.jp)

厚生労働省科学研究費補助金（こども家庭総合研究）  
分担研究報告

妊娠関連の悪性腫瘍に関する研究（H21-子ども一般-001）

主任研究者	池田 智明	国立循環器病センター周産期科	部長
研究協力者	西村 隆一郎	兵庫県立がんセンター	院長
研究協力者	須藤 保	兵庫県立がんセンター	医師
研究協力者	吉松 淳	大分大学地域医療・産婦人科	教授

---

研究要旨

妊産婦死亡の原因として、直接産科的死亡、すなわち出血、塞栓、妊娠高血圧症候群などが減少していく中で、相対的に間接産科的死亡が重要となっている。妊産婦の高齢化とも相まって、悪性腫瘍の合併は、妊産婦死亡の主要原因となっているのではと疑われる。これまでの文献では、妊娠関連の悪性腫瘍は発見が遅れ、そのため同年齢の女性の予後に比較すると、悪いとされる。しかし、わが国において、全国的な調査はこれまで行われたことがない。

今回の研究ではアンケート方式によって妊娠に関連する悪性腫瘍の全国調査を行う。欧米において、妊娠合併悪性腫瘍として多いとされる悪性黒色腫や白血病などが比較的少ないわが国において調査することは、わが国特有の傾向を確認できる可能性があり、今後の妊産婦死亡を減少させるために意義あることと思われる。また、偶然に妊娠中に発症したと考えられる例や、妊娠のために発見が遅れた可能性がある例など、間接産科的死亡の範疇に入る例を今後識別していくためにも本研究は意義がある。さらに、妊婦健診を癌の早期発見の機会とするために、どのような検診体制をとるかという問題も提言されうる可能性がある。尚、本研究は全国がん（成人病）センター協議会による全面的な協力のもとに行う。

平成22年4月19日よりアンケート調査のための用紙を発送した。

## 【目的】

妊産婦死亡の原因として、直接産科的死亡が減少し、相対的に間接産科的死亡が重要となっている。妊産婦の高齢化とも相まって、悪性腫瘍の合併は、妊産婦死亡の主要原因となっているのではと疑われる。しかし、わが国において、全国的な調査はこれまで行われたことがない。妊娠に関連する悪性腫瘍の全国調査することによって実態を把握し①妊産婦死亡を減少させるために有用な情報を得ること②偶然に妊娠中に発症したと考えられる例や、妊娠のために発見が遅れた可能性がある例など、どのような例を間接産科的死亡の範疇に入れるべきかを検討する基本的情報とする③妊婦健診を癌の早期発見の機会とするために、どのような検診体制をとるかを検討する基本情報とする。以上を本研究の目的とする。

## 【対象及び方法】

対象施設：全国の日本産科婦人科学会研修施設（約1000施設）

全国がん（成人病）センター協議会加盟施設（32施設）

対象疾患：今回対象とする妊娠関連悪性腫瘍は

- ① 平成20年1月から12月までの妊娠中に発症または再発した悪性腫瘍例
- ② 平成20年までに発症し、平成20年1月から12月までに管理した妊婦例（担癌にて妊娠例）
- ③ 平成20年1月から12月までに管理した、分娩後6ヵ月以内の発症または再発した悪性腫瘍例とした。

母集団と抽出症例：

本調査の対象母集団は、上記対象施設において平成20年1月～平成20年12月

までの1年間に診療した全症例である。その中で、妊娠中または妊娠終了後6ヶ月以内に発症した、妊娠関連悪性腫瘍例を抽出する。

調査方法：調査依頼（別紙1）と調査票（別紙2）を各施設に送付し、回答を得る。また各施設には調査対象者への説明用の文章（別紙3）を送付し、調査対象者への情報公開とする。回答方法は、インターネットのホームページ登録によるものとする。重複登録や登録漏れを防ぐために、調査施設における施設長宛に、産婦人科、外科、内科など別封した調査依頼を一括して送付する。しかし、これでも院内における転科には対応できるが、施設間の患者移動が起こったときの重複登録を全て無くすことには限界があると思われる。したがって、アンケート後、重複登録や登録漏れをチェックするために、再度聴き取り調査が行えるように、連結可能匿名化とする。これは、患者の年齢・転帰などが類似し、重複登録の可能性が疑われるときは、登録者の施設名、所在地を元に直接、電話による聞き取り調査を行い、確認するものである。情報の管理は回答システムの管理責任者であるメディカルトリビューン社が責任を負う。情報へのアクセスは管理者権限を持つID・パスワードを持つ主任研究者（池田）と共同研究者（西村、須藤、吉松）のみとする。

## 【実施場所及び実施期間】

実施場所：アンケート対象施設、国立循環器病センター周産期治療部

実施期間：倫理委員会終了後～平成22年6月30日までを実施期間とする。

### 【倫理面での配慮】

本研究は、妊娠関連悪性腫瘍についての後方視的アンケート調査であり、個人情報に関する質問は極力排除した。患者個人情報の漏洩の恐れはない。

また、本研究計画は、厚生労働省・文部科学省の「疫学研究に関する倫理指針（平成19年11月1日）」に従って作成されている。事前に本研究の主旨を、アンケート調査施設に十分に説明したうえで実施する。また、得られたいかなる個人情報についても秘密が厳守されることを保証する。統計結果を公開する際には、アンケート質問事項のうち、個人が特定されない項目を集計・解析したもののみ、発表する。

### 【結果】

現在、調査期間中であるが子宮頸がん、血液がん（白血病、悪性リンパ腫）の登録が多くみられる。

乳癌	1
悪性リンパ腫	2
白血病	4
肺がん	0
胃癌	1
大腸がん	1
子宮頸がん	32
卵巣がん	2
その他	2

平成22年5月現在

最も多く登録されている子宮頸がんは平均年齢31.4歳、1:2で経産婦が多い。病期分類では0期が最も多く17例で、1例IVb期であった。発症は27例が妊娠中で、分娩後6カ月が2例であった。9例で人工的な流産がなされており、21例で正期産であった。

17例は発見のきっかけが妊婦健診で子宮がん検診は8例であった。性器出血のような症状があったものは2例であった。8例で妊娠が継続されたまま治療された。その場合の治療はすべて円錐切除術である。2例の再発生存以外は全て無病生存で全例生存している。

今後、調査期間終了後、再度精細な検討を加える。

塞栓症の診断の基準を統一し、明確に提示する必要がある」、「早発型の妊娠高血圧症候群の管理は高次施設で行うべき」、「降圧剤の投与に対して一定の基準を提示する必要がある」、「分娩中の高血圧に注意し、陣痛発来後の血圧測定の基準を示す」、「メトロの使用方法を確認する、陣痛促進剤との併用についても再度検討する」、「癒着胎盤などのハイリスク妊娠の取り扱いはマンパワーが確保できる施設で行う」

、「子宮が摘出された場合には必ず病理検査し、保存をする」といった提言がなされた。