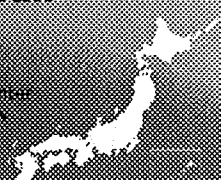


Nationwide Survey of Peripartum Cardiomyopathy in Japan


② National Cardiovascular Center
 Department of Perinatology
 Shinzuke A. Tamura
 Ibaraki, Japan



Background

Peripartum cardiomyopathy (PCM) is a rare disease that occurs in the last stage of pregnancy and up to 5 months postpartum in previously healthy women.

PCM is a life-threatening condition, but little is known about the characteristics of this disease in Japan. We performed a nationwide questionnaire-based survey of PCM cases in 2007 and 2008.



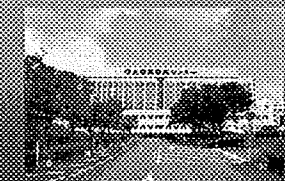
Criteria for inclusion of patients

- development of heart failure during pregnancy or within the first 5 postpartum months
- absence of a determinable etiology for the cardiac failure
- absence of demonstrable heart disease prior to pregnancy
- reduced left ventricular contraction (Left ventricular ejection fraction (LVEF) < 55% and/or % fractioning shortening (%FS) < 30%)

Methods

- Internet registration
- Survey 1478 hospitals, 2486 departments certified for training of specialists in
 - obstetrics: 1025 hospitals
 - cardiology: 1030 hospitals
 - emergency medicine: 431 hospitals

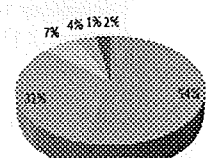
Analysis of all cases: comparison with other countries



National Cardiovascular Center in Osaka, Japan

Patients' characteristics

- 102 patients
- Age 32.7 ± 4.2 y.o. (22-43 y.o.)
- Parity data



0	55/102	(54%)
1	33	(32%)
2	7	(7%)
3	4	(4%)
5+	1	(1%)
Unclear	2	

Past medical history

- Hypertension 14
- Arrhythmia 5 (PVC 3, PSVT 1, unclear 1)
- Thyroid abnormality 3 (hyper- 2, hypo- 1)
- Diabetes mellitus 3
- Bronchial asthma 2 (no β stimulant use)
- Malignancy 2 (lymphoma 1, thyroid cancer 1)
- Idiopathic thrombocytopenic purpura 2
- PCM 2

Smoking history

- Smoking 20/92 (22%)
 - continued smoking during pregnancy 9 patients
 - quit smoking during pregnancy 8 patients
- non-smoking 72/92 (78%)
- unclear 10

Female smoking rates in Japan (in 2000)
 20's 20.1%, 30's 18.9%, 40's 15.3%

Complications of pregnancy

- multiple birth 15/102 (15%)
- use of a tocolytic agent 14/102 (14%)
- pregnancy-induced hypertension (PIH) 39/102 (39%)

>multiple birth rate in the general population: 1-2%
 >premature birth rate in the general population: 6-8%
 >PIH in the general population: about 6%

Timing of onset

79 patients (81%) fit Demakis's criteria

- during pregnancy 30 patients (31%)
- postpartum 68 patients (69%)

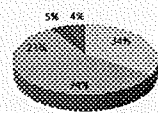
21-23 weeks: 2	~1 week : 33
24-27 weeks: 2	1week~1 month : 16
28-31 weeks: 5	1-2 months : 11
32-35weeks: 10	2-3 months : 4
36-41 weeks: 11	3-4 months : 4

unclear: 4

Mode of delivery

<ul style="list-style-type: none"> onset during pregnancy 30 patients <ul style="list-style-type: none"> - CS 26 patients <ul style="list-style-type: none"> emergency 20 scheduled 5 unclear 1 - VA 4 patients 	<ul style="list-style-type: none"> postpartum onset 68 patients <ul style="list-style-type: none"> - CS 35 patients <ul style="list-style-type: none"> emergency 14 scheduled 17 unclear 4 - VA 31 patients <ul style="list-style-type: none"> unclear 2 patients
---	---


Mode of delivery



Vaginal delivery	5%
Cesarean delivery (emergency)	4%
Cesarean delivery (scheduled)	20%
Cesarean delivery (unknown)	71%

Fetus prognosis

- onset during pregnancy
 - IUD 3
 - IUGR 2
 - retinopathy of prematurity 1
 - fetal distress 1
 - MRSA sepsis 1
- postpartum onset no complication



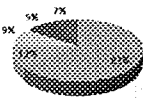
Symptoms on admission

- dyspnea 81/102
- cough 38
- edema 38
- fatigue 24
- palpitation 20
- excessive body weight gain 16
- disturbance of consciousness 7
- shock 5
- VT/VF 1

Department in which the patient was treated

- Initial department
 - Obstetrics: 45
 - General internal medicine: 10
 - Cardiovascular medicine: 8
 - Emergency medicine: 6
 - Anesthesiology: 1
 - Unknown: 3
- Final department
 - Cardiovascular medicine: 56
 - Obstetrics: 10
 - Emergency medicine: 3
 - Other: 2
 - Unknown: 2

First department in which the patient was treated



Department	Percentage
Obstetrics	9%
Internal medicine other than cardiovascular medicine	7%
Cardiovascular medicine	56%
Emergency medicine	10%
Other, unknown	2%

Findings at admission

- NYHA
 - I 3/102, II 11, III 24, IV 56, unclear 8
- LVDd 56.5 ± 7.1 mm (n=78)
- LVDs 47.9 ± 8.1 mm (n=74)
- %FS 15.8 ± 7.0 % (n=74)
- LVEF 31.6 ± 12.0 % (n=89)
- BNP 1258 ± 1028 pg/ml (n=77)

BNP <100 pg/ml	5%
BNP <200 pg/ml	8%

Results of myocardial biopsy

- Myocardial biopsy was performed in 24 patients
 - Interstitial fibrosis 18
 - Endocardial thickening 6
 - Cellular infiltration 8
(lymphocyte: 3; eosinophil: 2)

No viral PCR test was performed

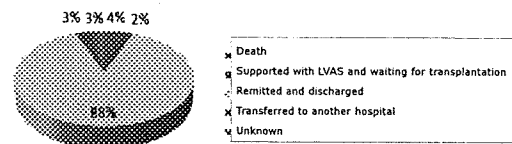
One patient was treated with steroids

- No significant differences in cardiac function at the initial and last consultation were found between groups with and without interstitial fibrosis and between those with and without cellular infiltration

Short-term prognosis

- maternal death 4/96
- waiting for heart transplant with LVAS 2/96
- discharged 90/96
- changed hospitals 3
- unclear prognosis 3

Short-term prognosis



Prognosis among discharged patients

- Length of hospitalization 34.4 days
- Findings at discharge
- NYHA (n=90)
 - I 44, II 37, III 4, unclear 5
- LVDd 53.8 ± 7.7 mm (n=79)
- LVDs 41.9 ± 9.8 mm (n=78)
- %FS 22.8 ± 8.9 % (n=78)
- LVEF 43.6 ± 14.3 % (n=86)
- BNP 232 ± 296 pg/ml (n=59)

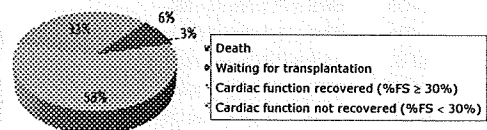
Medications at discharge

- β blocker 54
- ACE-I/ARB 60
- Diuretic 58
- Warfarin 23
- Ancaron 2
- None 10

Long-term prognosis among discharged patients

- follow-up period 9.6 ± 6.5 months
 - findings at the last follow-up
 - NYHA (n=90)
 - I 63, II 13, III 1, unclear 13
 - LVDd 49.0 ± 6.1 mm (n=62)
 - LVDs 34.8 ± 8.2 mm (n=60)
 - %FS 29.6 ± 8.3% (n=60)
 - LVEF 54.6 ± 13.6% (n=63)
 - BNP 44 ± 103 pg/ml (n=47)
- %FS < 30% at last f/u 22/60 (37%)
 LVEF < 55% at last f/u 20/63 (32%)
 including severe cases (death, LVAS)...
 %FS < 30% at last f/u 26/66 (39%)
 LVEF < 55% at last f/u 24/69 (35%)

Long-term prognosis among discharged patients



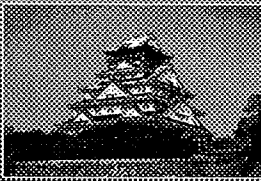
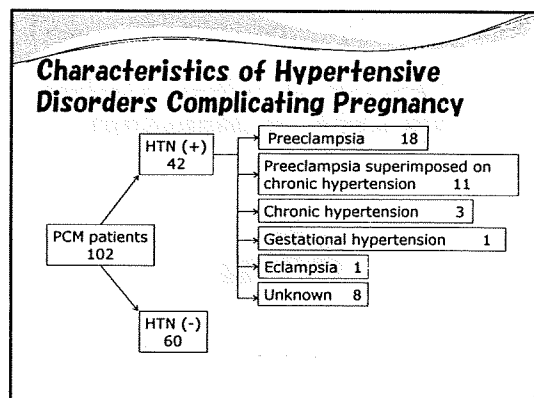
	HK, 2005 (n=98)	South Africa, 2005 (n=100)	USA, 2005 (n=100)
Age (years)	31.6 (8 - 45)	31.8 (8.8 - 45)	33.7 (6.4 - 45.4)
Gravidity	4.3 (1-10)	3 (1-7)	2.6 (1-10)
Prepregnancy	24 (24.5%)	30 (30%)	27 (27%)
Hypertension / toxemia	4 (4%)	2 (2%)	43 (43%)
Use of diuretic agents	0	3 (3%)	18 (18%)
African descent	98 (100%)	100 (100%)	19 (19%)
Twin pregnancy	5 (5%)	6 (6%)	13 (13%)
Mortality	15 (15.3%)	15 (15%)	9 (9%)

(Sliwa, Fett, & Elkayam. Peripartum cardiomyopathy. Lancet 2006; 368:687-93)

Discussion

- More than half of patients are primiparous women due to the low birth rate in Japan
- Risk factors are hypertension, treatment with a tocolytic agent and twin pregnancy
- Most doctors who see the patient at the first visit are not heart failure specialists; therefore, a serum BNP test at this visit could be used as a simple diagnostic test
- Prognoses are similar to recent case reports in Europe and the United States

Analysis from a Perspective of Hypertensive Disorders Complicating Pregnancy

Characteristics & findings at admission

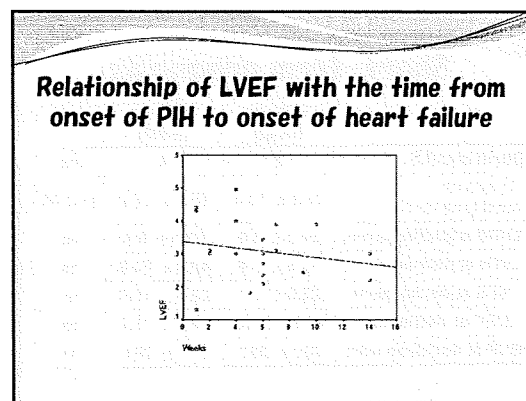
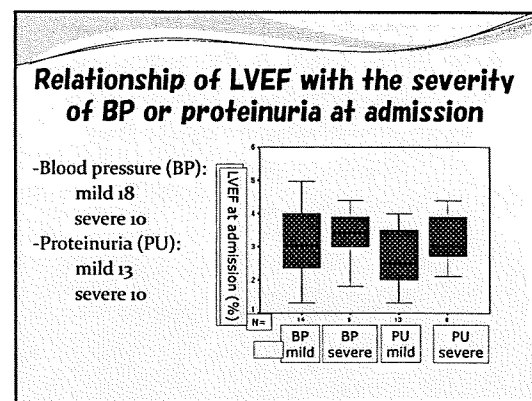
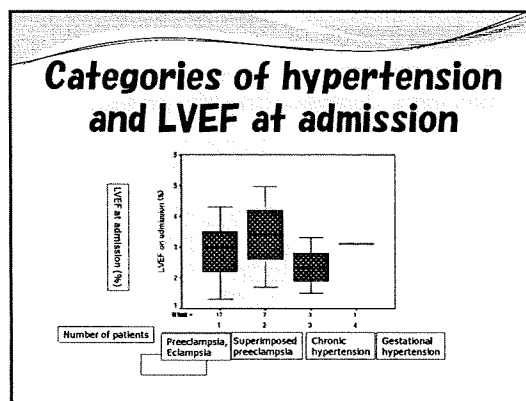
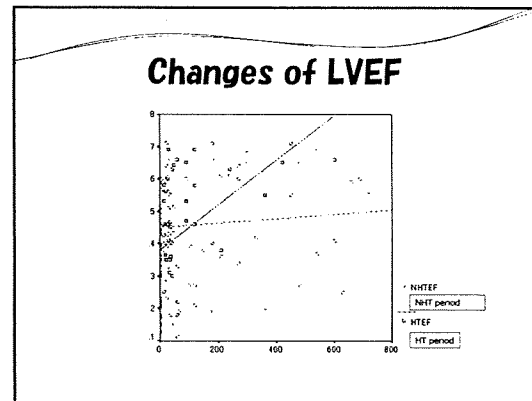
	HTN (+) (n=42)	HTN (-) (n=60)	
Age (y.o.)	33.9 ± 8.2	31.9 ± 8.1	P < 0.05
Weeks of delivery (weeks)	36.4 ± 3.7	37.5 ± 2.4	ns
Diagnosed intrapartum/postpartum	17/25	14/43	ns
Section/delvt	34%	28/77	P < 0.01
LVDd at admission (mm)	56.1 ± 6.7	56.8 ± 7.3	ns
LVDs at admission (mm)	47.1 ± 7.3	48.3 ± 8.6	ns
%FS at admission (%)	16.0 ± 6.7	15.8 ± 7.2	ns
LVEF at admission (%)	31.9 ± 10.2	31.5 ± 13.2	ns
BNP at admission (pg/ml)	1114 ± 884	1353 ± 1112	ns

Short-term prognosis

	HTN (+) (n=42)	HTN (-) (n=60)	
Death or LVAS	2	4	ns
Length of hospitalization (days)	36.9 ± 13.3	40.9 ± 36.2	p < 0.05
LVDd at discharge (mm)	54.3 ± 6.9	53.5 ± 8.4	ns
LVDs at discharge (mm)	41.8 ± 8.4	42.0 ± 10.8	ns
%FS at discharge (%)	23.3 ± 7.1	22.4 ± 10.0	ns
LVEF at discharge (%)	44.8 ± 12.6	42.6 ± 15.7	ns
BNP at discharge (pg/ml)	222 ± 312	238 ± 291	ns

Long-term prognosis

	HTN (+) (n=42)	HTN (-) (n=60)	
Follow-up period (months)	7.9 ± 5.6	10.9 ± 6.9	p=0.57
LVDd at last f/u (mm)	47.4 ± 5.5	50.5 ± 6.4	p=0.55
LVDs at last f/u (mm)	32.8 ± 6.1	37.2 ± 6.1	p<0.01
%FG at last f/u (%)	32.8 ± 6.0	27.9 ± 10.4	p<0.001
LVEF at last f/u (%)	58.8 ± 9.2	61.8 ± 14.8	p<0.05
BNP at last f/u (pg/ml)	17 ± 19	119 ± 351	ns



- The period of hospitalization was shorter and the prognosis of cardiac function was better in patients with concomitant hypertension. Patients with PCM may have different predisposing factors and pathological conditions
- LVEF at admission showed no relationship with the category of hypertension or the severity of BP or proteinuria
- LVEF at admission had a weak relationship with the time from onset of PIH to onset of heart failure

Cardiomyopathy / Hypertrophy (Clinical) (M)

OE51

March 7 (Sun)

Room15 (Kyoto International Conference Center 5F
Room 510)

13:50—15:20

OE-301

Nationwide Survey of Peripartum Cardiomyopathy in Japan

¹Chizuko Kamiya

²Hatsue Ueda, ³Satoshi Nakatani, ⁴Masafumi Kitakaze,

¹Tomoaki Ikeda

¹Department of Perinatology, National Cardiovascular Center, Osaka, ²Department of pathology, National Cardiovascular Center, Osaka, ³Division of Functional Diagnostics Department of Health Sciences, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, ⁴Cardiovascular department, National Cardiovascular Center, Osaka

Peripartum cardiomyopathy is a rare disease that occurs in the last stage of pregnancy up to 5 months postpartum in previously healthy women. Although this is life-threatening cardiomyopathy, little was known about the characteristics of this disease in Japan. We performed a nationwide questionnaire survey of cases in 2007 and 2008. In total, data were received for 102 cases from 1048 hospitals which covered 73% of total hospitals surveyed. Mean age was 32.7 ± 4.2 years old and 54 patients (53%) were in their first pregnancy. A history of hypertension was found in 10% and 37% had pregnancy induced hypertension. Fifteen patients had multiple births, and 14% were received tocolysis. Most patients complained about dyspnea and initially consulted obstetricians. Their mean initial ejection fraction (EF) was 31.6 ± 12.0 %. There were 3 intrauterine fetal deaths, 1 intrauterine growth retardation, and 1 neonatal asphyxia among 30 patients diagnosed during pregnancy, otherwise there was no neonatal complication among 68 patients diagnosed after delivery. Three patients died from heart failure within 1 week after diagnosed. The average EF after 9.9 ± 6.6 months follow-up was 53.6 ± 14.1 % and 66% of patients improved their EF > 50%. In conclusion, peripartum cardiomyopathy is still life-threatening disease in severe cases, and we have to cautiously treat pregnant women with hypertension, multiple birth, and tocolysis.

IV.研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表 (神谷千津子)

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
神谷千津子	産褥性心筋症	友池仁暢	最新循環器診療マニュアル	中山書店	日本	2009	P228-31
神谷千津子	心疾患合併患者の妊娠と周産期管理	友池仁暢	最新循環器診療マニュアル	中山書店	日本	2009	P769-74

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
神谷千津子	周産期心筋症について—最近の知見から—	心臓	41(4)	P395-400	2009
玉田将 神谷千津子 池田智明	産褥心筋症	産婦人科の実際	58(12)	P1963 -1967	2009
加藤壮介 神谷千津子 池田智明	産科救急 Q&A ケーススタディ 10 周産期心筋症	救急・集中治療	21 (9)	P1357 -1361	2009
菅幸恵 神谷千津子 池田智明	心疾患合併妊婦の 周産期管理	産婦人科治療	100 (2)	P125-135	2010
神谷千津子 池田智明 野々木宏	母体救急搬送 ～急性心不全～	臨床婦人科産科	64(1)	P38-42	2010
神谷千津子	先天性心疾患の妊娠出 産の注意点	医学のあゆみ	232(7)	P779-782	2010
<u>Kamiya</u> C,Ohara T,Nakatani S	Traumatic Tricuspid Regurgitation Caused by Myocardial Laceration:A 3-dimensional Echocardiographic Study	Journal of Amreican society of Echocardiograp hy	—	—	2010 In press
神谷千津子 池田智明	周産期における重要な 循環器疾患 —周産期心筋症—	週刊日本医事新 法	—	—	2010 In Press
神谷千津子 瀧原圭子	産褥心筋症	総合臨床	—	—	2010 In Press

研究成果の刊行に関する一覧表（池田智明）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
池田智明	周産期医療システムの再構築 産科救命救急への対応	産婦人科の実際	58(6)	P875-880	2009
池田智明	心臓病をもった女性の妊娠と分娩	心臓	41(4)	P377	2009
玉田将 神谷千津子 池田智明	産褥心筋症	産婦人科の実際	58(12)	P1963 -1967	2009
加藤壮介 神谷千津子 池田智明	産科救急 Q&A ケーススタディ 10 周産期心筋症	救急・集中治療	21 (9)	P1357 -1361	2009
菅幸恵 神谷千津子 池田智明	心疾患合併妊婦の周産期管理	産婦人科治療	100 (2)	P125-135	2010
神谷千津子 池田智明 野々木宏	母体救急搬送～急性心不全～	臨床婦人科産科	64(1)	P38-42	2010
神谷千津子 池田智明	周産期における重要な循環器疾患 —周産期心筋症—	週刊日本医事新法	—	—	2010 In Press

V.研究成果の刊行物・別刷

心筋疾患——二次性心筋症 産褥性心筋症

心疾患の既往のなかった女性が、妊娠・産褥期に心不全を発症し、拡張型心筋症に類似した病態を示す特異な心筋症である。日常診療の場で遭遇する頻度は多くないが、治療が遅れると致死性でもあるため、妊産褥婦の呼吸困難や浮腫などの訴えに対して、鑑別診断のひとつとしてあげなくてはならない疾患である。

■ 症状と特徴

- 妊娠の最終月から産褥5か月の間に心不全症状が出現。
- 病院初診時の症状は、呼吸困難、咳、浮腫、全身倦怠感、動悸が多いが、重症例ではショック、意識障害を認める。
- 危険因子として、多産、高齢、多胎、慢性高血圧症、妊娠高血圧症、黒人、子宮収縮抑制薬の使用や喫煙などが報告されている。
- 急性期治療により、約半数は心機能が正常に回復し、約半数は心機能低下が残存する。約1割が重症化し、心臓移植や死亡に至る。
- 欧米では2000～5000分晩に1例の確率で発症。米国のアジア人種は黒人に

次いで発症率が高く、約3000分晩に1例の確率。日本では、1万～2万分晩に1例程度であるが、診断にいたっていない症例もあると考えられる。

■ 病態分類

- 原因不明である。従来、ウイルス感染、自己免疫異常、ホルモンや循環負荷などが原因として考えられてきた。近年、異型プロラクチンが心筋症発症に関与しているとの報告がある（→Memorandum）。
- 潜在していた拡張型心筋症が顕在化したものや心筋炎であるという説もあるが、アメリカNIHのworkshop groupにおいても、同年代における拡張型心筋症や心筋炎の発症率よりもかなり高率で妊産褥婦に発症することから、妊娠自体が発症に関与している別な病態と結論づけられている。
- 診断基準（表1）では、心不全の発症は妊娠の最終週～産褥5か月とされているが、妊娠6～9か月での心不全発症の例でも、予後は同じであったことが報告されている。総じて、妊娠後期

表1 診断基準

- | | |
|---|--|
| ① | 分娩前1か月から分娩後5か月以内に新たに心不全の症状が出現 |
| ② | 心疾患の既往がない |
| ③ | ほかに心不全の原因となるものがない |
| ④ | 左室駆出率(LVEF) < 45～55%、左室短縮率 < 30%、左室拡張末期径(LVDd)/体表面積 > 27 mm/m ² |

から産褥期の心不全症状には注意が必要である。

■ 検査・診断

- 心不全症状があり、心エコー上左室収縮能の低下があれば、診断される。特発性拡張型心筋症との鑑別は困難なことが多いが、産褥性心筋症では、左室壁厚が保たれていることが多い。治療方針として、後述の抗プロラクチン療法を除けば、心不全に対する対症療法を行うことになるため、急性期での鑑別は必須とはいえない。
- 心筋生検では、疾患特異的な所見はない。心筋細胞の肥大、間質の線維化に加えて、リンパ球浸潤を認め、心筋炎の関与が疑われることがある。

■ 治療指針

治療についての最近の考え方

- 急性期・慢性期ともに心不全に対する一般的治療が行われている。
- 初診時の心機能が慢性期の心機能予測因子であり、早期発見・早期治療による効果が見込まれている。
- その他の予後予測因子として、発症2か月後のLVEF、LVDd、左室内血栓の有無、人種があげられている。
- 米国では、左心補助装置や心臓移植技術の発達、適切な内科治療（ACE阻害薬、 β 遮断薬の内服）により、産褥性心筋症の予後は改善傾向にある。

治療のポイント

- 息切れ、浮腫、全身倦怠感は、正常妊産褥婦においても認める症状であり、その軽重を見極め、まず疾患を疑うことが重要である。

● 近年、急性期に抗プロラクチン療法を施行し、予後良好であったとの報告がある。

1) 急性期治療

- 重症例では、カテコラミンに加え、IABPやPCPSを使用する。治療抵抗性の症例では、心臓移植や死に至ることもある。
- 心機能が極度に低下した症例では、心内血栓のリスクが高く、抗凝固療法・抗血小板療法が必要である。

2) 慢性期治療

- 心機能に応じて、ACE阻害薬や β 遮断薬、利尿剤などの内服治療が行われる。

処方例：

- ①レニベース[®]2.5mg/日、
分1(朝)
- ②アーチスト[®]10mg/日、
分2(朝・夕)

- 慢性期、心機能回復例における内服治療の中止については、明確な基準はない。ACE阻害薬と β 遮断薬を併用していて、心機能が回復した周産期心筋症患者において、どちらか一方もしくは両薬を中止しても、心機能は保たれたままであったとの報告がある。

3) 再妊娠による再発率

- 妊娠・分娩が本疾患の発症・進行に関与していると考えられるため、産褥性心筋症既往者の再妊娠については、高いリスクが伴う。次子を分娩した産褥性心筋症既往患者35人についての検討結果を表2に示す。
- 慢性期にも心機能低下が持続している症例においては、再妊娠は回避すべきであると考えられるが、心機能回復症

Memorandum

抗プロラクチン療法²⁾

2007年にHilfler-Kleinerらは、異型プロラクチンが心筋を障害し、産褥性心筋症を発症させているという研究結果を報告した。彼らは産褥性心筋症モデルマウス（心筋のSTAT3蛋白ノックアウトマウス）において、血中のプロラクチンが異型プロラクチンに切断され、この異型プロラクチンが心筋細胞の代謝障害や血管内皮細胞のアポトーシスを引き起こしていることを同定した。また、このマウスに抗プロラクチン薬であるプロモクリプチンを投与すると心筋症を発症しないこと、実際の周産期心筋症患者の血清中にも異型プロラクチンが出現していることも併せて報告した。同年同グループは、周産期心筋症患者2例にプロモクリプチンを投与し、心機能改善したことも症例報告している。

もともとプロモクリプチンは、産褥期の重症患者において、授乳中断目的で使用してきた実績のある薬剤である。有効性が確立できれば、標準治療となるだろう。

表2 周産期心筋症患者の次回妊娠・出産時における母体合併症の発生率

	心不全症状の出現	周産期における20%以上のLVEF低下	再妊娠前と比較し、最終経過観察時のLVEF低下	死亡
Group 1 (23人)	6人 (26%)	4人 (17%)	2人 (9%)	0人
Group 2 (12人)	6人 (50%)	4人 (33%)	5人 (42%)	3人 (25%)

LVEF：左室駆出率

心筋症発症後の心機能改善群 (Group1: LVEF ≥ 50%) 23人と、心機能低下群 (Group2: LVEF < 50%) 12人に分けて解析した結果、心不全発症例がGroup1で6人 (26%)、Group2で6人 (50%)であった。Group1で死亡例はなかった一方、Group2では3人 (25%)が死亡した (2人が突然死、1人が心不全死)。一方、児の予後については、Group1で3人 (13%)、Group2で6人 (50%)が早産に至ったが、新生児死亡例はなかった。

(Elkayam U, et al. N Engl J Med 2001¹⁾より)

例においてどう対応するかは、まだ一定した見解のないところである。

確立が望まれる。

●再妊娠時における抗プロラクチン療法の有効性についても、今後の検討が待たれる。

(神谷千津子)

■今後の課題

●産褥性心筋症についてのまとまった報告は、対象の多くが白人または黒人であり、その危険因子や予後などがそのままわが国に適合するものかは不明である。わが国における産褥性心筋症の実態が解明され、早期診断や治療法の

文献

- 1) Elkayam U, Tummala PP, Rao K, et al. Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women

with peripartum cardiomyopathy. N Engl J Med 2001;344:1567-1571.
Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, et al. A cathepsin

D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. Cell 2007;128:589-600.

產褥性
心筋症

心血管疾患合併患者の妊娠と周産期管理

心血管疾患合併妊娠は、妊産婦死亡にもつながる高危険性妊娠である。循環器医療や新生児医療の発展に伴って症例数は増加し、わが国では年間約 5,000 例（全分娩の 0.5%）と推定されている。併存疾患が多様で、一施設あたりの症例数も多くないために、これまでエビデンスに基づいた標準的治療の確立がなされてこなかった。そこで 2005 年、日本循環器病学会より「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（以下 JCS2005）」が発刊された。さらに、欧米に倣ってわが国でも、症例登録制度の試みが始まっている。

1. 妊娠による循環動態の変化と心血管疾患合併母体への影響

a. 循環血漿量の増大

妊娠成立後、循環血漿量は徐々に増加し、平均して通常の 1.5 倍となる。分娩時、心拍出量は 8～10 L/min を超え、分娩直後には子宮による下大静脈の圧迫が解除され、急激な静脈還流の増大が起こる。妊娠中に増加した循環血漿量のため、分娩後も容量負荷増大の状態は続き、正常化するまでに約 4～6 週間かかる。このような容量負荷の増大に対して、狭窄性疾患や肺高血圧症、心機能低下症例では心不全の出現や低心拍出量に注意していく必要がある。

b. 血管抵抗の低下

妊娠初期より大動脈圧、全身血管抵抗は低下し、妊娠中期には最低値をとる。このような圧負荷の軽減により、中等度以下の逆流性疾患やシャント疾患では問題なく妊娠出産を終えることが多い。

c. 凝固能の亢進

妊娠中は凝固因子などが増加し、活性化されるため、血栓・塞栓のリスクが高くなる。深部静脈血栓や肺塞栓の発症、人工機械弁置換術後例では血栓形成による弁機能不全や塞栓症の合併が起きやすいため、綿密な抗凝固・抗血小板療法が必要である。

d. 心拍数の増加

心拍出量の増加は、妊娠初期～中期には主に 1 回心拍出量の増加により、妊娠中期～後期には心拍数の増加により達成される。妊娠後期には、妊娠前の約 20% 程度まで心拍数は増加する。心拍数の増加や血漿量の増加に伴う心拡大(心

筋伸展)に伴い、不整脈の出現も増加する。

e. 血管壁の脆弱性増加

妊娠中、エストロゲンなどの影響で大動脈壁は中膜の変性を来とし、脆弱性を増す。大動脈拡大を伴う Marfan 症候群、大動脈炎症候群や大動脈縮窄症患者では大動脈瘤拡大や大動脈解離のリスクが上昇する。

2. 最高危険度の心血管疾患

従来 NYHA class II 以下を妊娠許可の指標とすることが多かった。そのほかの母体の予後増悪規定因子としては、妊娠前の心血管イベント既往、チアノーゼ性心疾患、体循環系の狭窄病変（僧帽弁・大動脈弁狭窄や左室流出路狭窄など）、体心室機能低下（駆出率 40%未満）、重度の肺動脈弁逆流と右室機能低下の合併、喫煙などが報告されている。JCS2005 では、妊娠の際嚴重な注意を要するあるいは妊娠を避けるべき心疾患として、表 1 をあげている¹⁾。

3. 主な心疾患ごとの妊娠・出産管理の仕方

a. 先天性心疾患

1) 非チアノーゼ性心疾患

ASD, VSD, PDA などの左→右シャント疾患では、妊娠による循環血漿量の増大に伴って心雑音が大きくなり、初めて診断される場合がある。シャント量が多い場合でも、体血管抵抗の減少により血漿量増加とつりあいがとれ、ほとんどの症例で合併症なく妊娠出産を終えることができる。しかし、急激な出

表 1 妊娠の際嚴重な注意を要するあるいは妊娠を避けるべき心疾患

1. 肺高血圧症 (Eisenmenger 症候群を含む)	⇒母体死亡率：30~70%，胎児死亡率：50%
2. 流出路狭窄 (大動脈弁高度狭窄，収縮期圧較差 >40~50 mmHg)	⇒母体死亡率：17%
3. 心不全 (NYHA III度以上，LVEF<35~40%)	⇒母体死亡率：7%
4. マルファン症候群 (大動脈拡張期径 >40 mm)	⇒特に 44 mm 以上は絶対禁忌
5. 人工機械弁	⇒胎児・新生児死亡率：50%
6. チアノーゼ性疾患 (酸素飽和度 <85%)	⇒胎児・新生児死亡率：88%

(Therrien J. et al. Can J Cardiol 2001²⁾ より)

血の際には、末梢血管収縮のためにシャント血流が増加し、心不全、ショックや心室細動を引き起こすことがあるので注意が必要である。

修復術後症例では、一般とほぼ同様に妊娠出産・経膈分娩が可能である。

2) 肺高血圧のないチアノーゼ性心疾患

術後症例では、NYHA class I～II、心機能が良好で洞調律が保たれている場合は、妊娠出産は可能であるが、流産率は高い。未修復例では、妊娠中、体血管抵抗が低下して右→左シャントが増加するため、チアノーゼは増強する。母体の心合併症は多いが、治療可能であり、死亡リスクは低い。一方、胎児予後は悪く、高度チアノーゼでは、胎児の発育が阻害される。

b. 肺高血圧

原発性肺高血圧症例では母体死亡率が50%を超え、妊娠は禁忌である。また、Eisenmenger 症候群症例でも母体の死亡率が30～70%、胎児死亡率が50%と高く、妊娠継続の場合には、早期からの入院観察が必要とされる。肺高血圧合併妊婦は、妊娠20週以降は専門機関による入院管理（安静、酸素投与、抗凝固療法）が必須とされている。

c. 弁膜症および人工弁使用患者

妊娠中、循環血液量増加に伴って心機能分類の低下を認めることが多く、約40%にうっ血性心不全、15%に不整脈を認めるが、母体死亡率は高くない。表2にACC/AHAガイドラインをもとにJCS2005に示された妊娠と弁膜症ガイドラインを示す。

機械弁置換例では、ワルファリンに催奇形性があるため、6～12週はヘパリンへ切り替え、その後、ヘパリンの継続かワルファリン内服による経過観察の後、34～36週目で再度ヘパリンへ切り替えるという方法がとられるが、母児ともに出血・塞栓のリスクは高い。

d. Marfan 症候群

大動脈拡大が44 mm以上では、妊娠中大動脈解離を発症するリスクが非常に高く、置換術をしないと妊娠は禁忌である。40～44 mmでもリスクは高いが、本人の希望により、1～2週ごとにエコー検査をしながら、妊娠・出産が可能である。40 mm未満であれば、通常分娩が可能であるが、出産は全身麻酔下に帝王切開で行い、血圧・疼痛管理が最重要である。

e. 心筋症

肥大型心筋症合併妊娠での母体死亡率は1%程度であり、大部分の症例は妊

表2 母児のリスクから分類した妊娠と弁膜症ガイドライン

	母児ともに低リスク	母児ともに高リスク
大動脈狭窄	無症候性 左室機能正常 収縮期圧較差<40~50 mmHg	高度狭窄： 収縮期圧較差>40~50 mmHg 左室機能低下
大動脈弁閉鎖不全	NYHA class I~II 左室機能正常	NYHA class III以上 左室機能低下
僧帽弁閉鎖不全	NYHA class I~II 左室機能正常	NYHA class III以上 左室機能低下
僧帽弁狭窄	NYHA class I~II 軽度~中等度 弁口面積>1.5 cm ² 圧較差<5 mmHg 肺高血圧症のないもの	NYHA class III以上 高度狭窄 弁口面積<1.5 cm ² 圧較差>5 mmHg 肺高血圧（体血圧の75%以上）
母体への高リスク		
左室機能低下 (LVEF<40%)		
心不全の既往		
妊娠中の抗凝固療法（人工弁患者）		
脳塞栓症の既往，一過性脳虚血発作の既往		
マルファン症候群に伴う大動脈弁逆流		
児への高リスク		
母親の年齢<20歳，または>35歳		
妊娠中の抗凝固療法（人工弁患者）		
妊娠中の喫煙・飲酒，その他環境因子への暴露		

（米国 ACC/AHA ガイドラインより）

娠に耐えうるが，妊娠前より有症状であった症例では，約半数に心機能増悪を認めたとの報告がある。最大壁厚 ≥ 30 mm，心停止・心室性頻拍の既往，突然死の家族歴など，突然死のリスクが高い症例では，妊娠出産の適否について慎重な検討が必要である。

拡張型心筋症では，若年発症例の疾患予後が悪く，ACE 阻害薬などの薬物投与が施行されていることなどから，本症合併妊娠の報告は少ない。一般に母体予後は不良であるため，軽症心不全例でも慎重な検討が必要である。

4. 感染性心内膜炎予防の適応

感染性心内膜炎は，妊娠中の母体死亡原因として重要である。表3に，出産時心内膜炎予防を必要とする心疾患をあげる。妊娠時に最も頻度が高い起原因菌は溶連菌で，アモキシシリンの予防投与が推奨されるが，ハイリスク疾患や感染リスクの高い症例では，アンピシリン・ゲンタマイシンの併用を行う。

表3 出産時心内膜炎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疾患で、予防が必要である患者
 生体弁、人工弁置換術後
 感染性心内膜炎の既往
 チアノーゼ性先天性心疾患
 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
 未修復もしくは術後遺残病変のある先天性心疾患
 後天性弁膜症、弁逆流を伴う僧帽弁逸脱症
 閉塞性肥大型心筋症
3. 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、予防を行う方が良いとの説もある患者
 ペースメーカーもしくは徐細動器植え込み後
 長期にわたる中心静脈カテーテル留置

(宮武邦夫ほか, Circ J 2003³⁾ より)

5. 分娩・麻酔法について

一般的に経膈分娩が推奨されるが、Marfan 症候群と、コントロール不良の人工弁置換後症例においては帝王切開が適応となる。経膈分娩に際しても、鎮痛・全身管理が必要な症例では、硬膜外麻酔により、血行動態変化が少なく効果的な鎮痛を得られる。しかし、抗凝固療法中の患者や、循環ループに狭窄があり、循環動態の急激な変化を避けるべき疾患（注1）では硬膜外麻酔は相対的禁忌となり、細心の注意が必要である。

注1：循環ループに狭窄があり、循環動態の急激な変化を避けるべき疾患は、大動脈縮窄症（Coarctation of aorta）、大動脈弁狭窄症（Aortic stenosis）、未修復ファロー四徴症（Tetralogy of Fallot）、肺高血圧症（Pulmonary hypertension）、閉塞性肥大型心筋症（Idiopathic hypertrophic subaortic stenosis）、Eisenmenger 症候群であり、それぞれの頭文字をとって“CAT-PIE”と覚える方法がある。これらの疾患においては、重症例で分娩時の硬膜外麻酔により体血管抵抗を急激に下げ、静脈還流が減少し、ショックをきたすことがある。

6. 薬剤の使用について

ワルファリンや ACE 阻害薬、ARB などは催奇形性のため、妊娠中の内服は禁忌である。薬物治療については、治療効果と胎児への影響を考慮し、慎重に行っていく必要がある。

(神谷千津子, 池田智明)