

周産期心筋症について — 最近の知見から

神谷千津子

国立循環器病センター周産期科

◎ はじめに

周産期心筋症とは、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り、WHOの心筋症の定義と分類では、2次性心筋症に分類されている。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的でもあるため、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1つとしてあるべき疾患である。

本稿では、主に2000年以降に発表された論文をベースに、周産期心筋症の疾患概念、発生頻度、予後などについて最近の知見を解説するとともに、症例を1例提示し、疾患への理解を深めていきたい。

◎ 診断基準

わが国では年来、産褥性心筋症と呼ばれてきた。しかしながら妊娠中に発症する例もあり、英語の peripartum cardiomyopathy を直訳して、周産期心筋症ともいわれるようになってきた。診断基準としては、1971年に Demakis らが提唱した、「①分娩前1カ月から分娩後5カ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」¹⁾をもとに、心エコー上の左室収縮能低下の所見を加えて、「④左室駆出率(left ventricular ejection fraction; LVEF) < 45~50%、左室短縮率 < 30%、左室拡張末期径(left ventricular end-diastolic dimension; LVDd)/体表面積 > 27mm/m²」などが広く用いられている。

もともと、臨月以前に心不全を発症した症例では、その原疾患が妊娠による循環負荷やホルモン負荷に


より心不全症状が出てきた潜在性特発性拡張型心筋症であるということを否定し得ないため、①項が設定されていた。しかしながら、2005年に Elkayam らが、妊娠・産褥期に心筋症を発症した123症例の約1/5(23症例)が、診断基準に含まれていない分娩前1カ月よりも前の発症であり、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²⁾。この結果をもとに、分娩1カ月前以前の発症のものも含むよう、①項を妊娠6カ月以降、分娩後5カ月以内と変更する動きもある。

◎ 発症頻度

1990~2002年のデータベースを使用した、アメリカ全土の人口ベースの発症率調査においては、3,189出産に1例の確率で、周産期心筋症の発症を認めた³⁾。興味深いことに、年々発症率が増加してきており、1990~1993年が4,350出産に1例の確率であったのが、2000~2002年では、2,229出産に1例となっている。その要因について筆者らは、妊婦の高齢化と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、と推測している。

従来、ハイチやアフリカの一部の国において周産期心筋症を高頻度に認め、黒人に多い傾向があると報告されてきた。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1/1,421出産、1/2,675出産、1/4,075出産、1/9,861出産の発症率であった⁴⁾。

このように、人種・国により発症率は大きく異なっ



ている。前述のアジア人の発症率をそのまま日本にあてはめると、年間300例あまりの周産期心筋症患者が発症することになるが、それほど多い印象はない。わが国における周産期心筋症の疫学動向は不明であり、後述の現在施行されている全国多施設共同研究の結果が待たれるところである。

○ 病因

周産期心筋症の病因についてはさまざまな説があり、いまだ原因不明である。病態が拡張型心筋症に類似していることから、診断基準の項で述べたように、妊娠・出産の心負荷により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。しかし、アメリカ国立衛生研究所(National Institutes of Health; NIH)のworkshop groupにおいても、特発性拡張型心筋症や心筋炎の発症率よりも高率で妊娠産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⁵⁾。

以下、病因についてのいくつかの説を取り上げて解説する。

1. ウイルス感染説

これまでに最も報告が多いのがウイルス性心筋炎説である。妊娠中は免疫反応が低下しており、未感染のウイルスに感染した際に心筋炎を起こしやすい、もしくは既感染のウイルスによる炎症再燃が起こりやすい状態と考えられる。実際に、周産期心筋症患者の心筋生検標本の病理診断から心筋炎が疑われる確率は、8~78%と報告されている。報告ごとに確率が大きく異なっているのは、心不全発症から心筋生検施行までの期間の長さの違いや、病理診断でボーターライン心筋炎と診断された症例も含めるかどうかの違いによるとされる。2005年Bultmannらは、心筋生検で得られた組織にてウイルスのゲノム解析を施行した結果、周産期心筋症患者の約30%に間質の炎症所見(CD3+Tリンパ球やCD68+マクロファージの関与浸潤)とPCR法にてウイルス遺伝子を認めたと報告した。一方、そのほかの心筋症患者においても

同じく約30%にPCR法にてウイルス遺伝子を認めたが、間質の炎症所見は認めなかった。周産期心筋症患者におけるウイルス陽性例と陰性例との間に心機能も含めた母体予後の差はなかった⁶⁾。

2. 異常免疫反応説

これまでに、妊娠中胎児由来の造血細胞のキメラが母体血液中出现することが知られている。このような胎児由来の細胞が心筋内に生着し、免疫反応が低下している妊娠中には炎症を起こさなかったものが、出産後免疫反応が回復するとともに抗原と認識され、局所的な炎症を引き起こす可能性が考えられている⁷⁾。特発性心筋症患者と周産期心筋症患者において、血清中の心筋蛋白に対する自己抗体量を測定したところ、後者で有意に抗体量が多かったとの報告がある⁸⁾。

3. 妊娠に伴う循環負荷への反応説

妊娠中循環血液量や心拍出量は増大し、血管抵抗は減少する。このような循環生理の変化に伴い、正常心においても妊娠後期から産褥期にかけて一過性に心収縮力が低下することが報告されている⁹⁾。このような変化が過剰に発現した結果、周産期心筋症を発症するという仮説もあるが、これを証拠づける報告はまだない。

4. 内分泌異常説

2007年にHilfiker-Kleinerらは、異型プロラクチンが心筋を障害し、心筋症を発症させているという研究結果を報告した。具体的には周産期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、心筋内酸化ストレスが上昇し、カテプシンDという酵素が産生され、これが血中のプロラクチンを異型プロラクチンに切断し、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(図1)。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

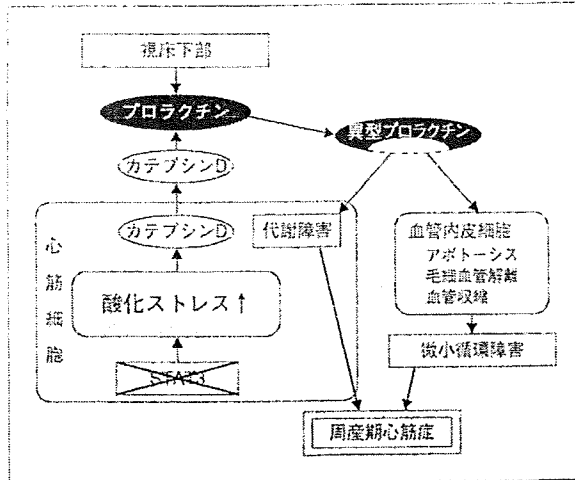


図1 異型プロラクチンによる周産期心筋症発症のメカニズム

STAT3(心筋で酸化ストレスを抑制し、血管新生に関与している蛋白)を抑制することにより、心筋内で酸化ストレスが増加し、カタプシンDという酵素が増産される。このカタプシンDにより、血中のプロラクチンが異型プロラクチンに変化し、内皮細胞のアポトーシスや毛細血管解離、心筋内の代謝障害を引き起こし、心筋症が発症する。
(文献9より引用改変)

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あわせて報告した⁹⁾。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¹⁰⁾。

○ 危険因子

前述のように、疾病原因はいまだ特定されていないが、数々の危険因子については報告されてきている。まず、診断基準を提唱したDemakisらは、多産、高齢、多胎、妊娠高血圧症、黒人を危険因子としてあげている。ほかに、子宮収縮抑制薬の使用や慢性高血圧合併、喫煙なども、患者群で有意に多いことが指摘されている¹¹⁾。

○ 治療法

周産期心筋症の治療については、一般的な心不全に対する治療が広く行われている。重症例では、急

性期にカテコラミンに加え、大動脈内バルーンポンピング(intraaortic balloon pumping; IABP)や経皮的心肺補助装置(percutaneous cardiopulmonary support; PCPS)を使用する。慢性期には、ACE阻害薬や β 遮断薬、利尿薬などの内服治療が行われるが、治療抵抗性の症例では、心臓移植や死にいたることもある。また心不全に対する対症療法以外にも、心筋炎を疑う症例での免疫抑制薬の使用や、前述の抗プロラクチン療法などの報告もある。

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た、心機能が回復した周産期心筋症患者において、どちらか一方を中止した6人と両剤を中止した5人の全員が、平均2.5年の経過観察中、心機能は保たれたままであったとの報告がある¹¹⁾。

○ 予後

当初Demakisらは、半数は心機能が正常に回復し、半数は心機能低下が残存すると報告した¹²⁾。後者の一部が重症化し、死亡もしくは心移植を受けることとなる。その後、さまざまな国や施設で検討されたが、左室機能が改善する率が7~50%、死亡率が4~80%と、報告ごとに大きく異なっている。2006年のAmosらの報告によると、発症後平均約4年間の追跡期間で、約6割が心機能改善し、残りの4割が心機能低下、最重症の1割が心機能増悪して心移植が必要であった。心移植により、死亡例は1例も認めなかった。筆者らは、左心補助装置や心移植により死亡例がなかったこと、適切な内科治療(対象患者の9割がACE阻害薬、6割が β 遮断薬を内服)により、心機能改善例がこれまでの報告よりも多かったことをあげて、周産期心筋症の予後が改善してきていると結論付けている¹¹⁾。一方、同じアメリカでも人口統計ベースの報告では、死因は心不全死に限らないものの、平均4.7年の追跡で約3%の周産期心筋症患者が死亡し、イギリスの母体死亡報告書においても、2003~2005年の3年間で12人の周産期心筋症患者の分娩後1年以内での死亡が報告されている。依然、

表 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%)

Group 1: 心筋症発症後の心機能改善群: LVEF \geq 50%

Group 2: 心筋症発症後の心機能低下群: LVEF<50%
(文献13より引用改変)

重症例は致死的であると考え、慎重に治療に当たる必要があるだろう。

また、予後予測因子として、初診時もしくは発症2ヵ月後のLVEF, LVDd, 左室内血栓の有無, 人種などがあげられている¹³⁾。

○ 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、周産期心筋症既往者の再妊娠については、高いリスクが伴う。

次子を分娩した周産期心筋症既往患者35人を、心筋症発症後の心機能改善群(group 1: LVEF \geq 50%) 23人と心機能低下群(group 2: LVEF<50%) 12人に分けて解析した結果、心不全発症例がgroup 1で6人(26%), group 2で6人(50%)であった。Group 1で死亡例はなかった一方、group 2では3人(25%)が死亡した(2人が突然死, 1人が心不全死)(表)。一方、児の予後については、group 1で3人(13%), group 2で6人(50%)が早産にいたったが、新生児死亡例はなかった¹³⁾。この結果を踏まえ、発病後、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。しかしながら、心機能回復症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。

○ 症例提示

患者: 33歳, 女性。

主訴: 呼吸困難, 全身浮腫。

既往歴: 外傷性肝損傷術後。

家族歴: 母; 気管支喘息。

嗜好歴: 喫煙; あり(5本/日 \times 16年), 飲酒; 焼酎水割り200mL/日。

現病歴: これまでに妊娠・出産歴なく、健診などで異常を指摘されたこともなかった。自然妊娠成立にて近医産科で外来定期受診を受けていた。妊娠6ヵ月ごろより湿性咳嗽が出現し、喘息の疑いで喘息治療薬の投薬を受けていた。妊娠8ヵ月に下腿浮腫、夜間呼吸困難が出現。また、切迫早産の疑いで、子宮収縮抑制薬の内服が開始された。妊娠9ヵ月に、起座呼吸にて救急病院へ緊急搬送され、胸部X線写真上肺うっ血と心胸郭比(cardiothoracic ratio; CTR)の拡大、心エコー上心拡大と左室収縮力低下を認め、うっ血性心不全、心筋症合併妊娠の診断で当院へ転院となった。

入院時所見: ベッド上起座呼吸。妊娠前より20kgの体重増加あり。血圧; 145/95mmHg, 脈拍; 110/分, 体温; 37.2 $^{\circ}$ C, SpO₂; 98%(5L/分酸素マスク下)。

胸部X線写真(図2A): CTR 65%, 著明な肺うっ血と両側胸水を認める。

心エコー(図3A): LVDd/Ds 71/65mm, 左室短縮率(%FS) 8%, 僧帽弁逆流3/4, 三尖弁逆流(tricuspid regurgitation; TR) 1/4, TRの圧較差は34mmHgで軽度肺高血圧を認めた。

採血データ: 肝機能・腎機能など正常範囲, BNP 434pg/mL。

尿検査: 蛋白(+).

入院後経過:

入院時所見より、うっ血性心不全、周産期心筋症、妊娠高血圧症、妊娠高血圧性腎症の合併が考えられ

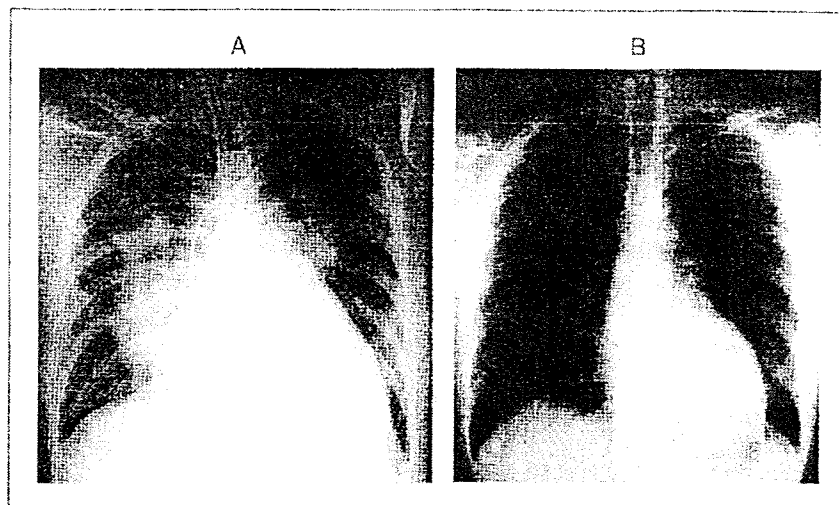


図2
胸部X線写真
A:入院時
B:退院時

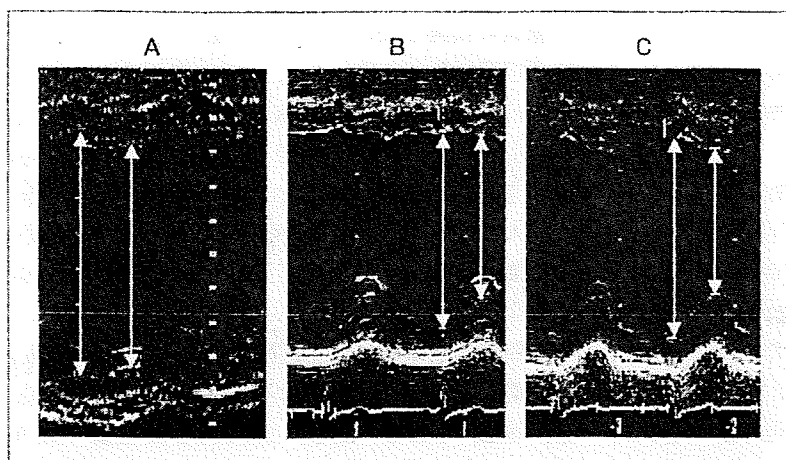


図3
心エコーによる左室収縮能の経過
入院時(A)には、LVDd/LVdsが71/65mm、%FSが8%と極度の低心機能であった。2カ月後の退院時(B)には、LVDd/Dsが65/54mm、%FSが17%で、心拡大の軽減を認めた。半年後(C)には、LVDd/Ds 57/42mm、%FS 26%と左室収縮能の改善を認めた。

た。母体適応にて全身麻酔下に緊急帝王切開を施行。児の予後は良好であった。利尿薬、PDE阻害薬、hANPを使用し、第6病日に人工呼吸器より離脱し、その後内服薬調整を行った。各血清検査ではウイルス抗体価の増加を認めず。1カ月後に心臓カテーテル検査を施行。LVEF 24%、冠動脈に有意狭窄を認めなかった。同時に施行した心筋生検では、心筋細胞の中等度肥大と核異常、間質の線維化を認めたが、明らかな細胞浸潤を認めず、心筋症に合致した所見であった。エナラプリル、カルベジロール、フロセミド、スピロラクトンの内服下に約2カ月後退院と

なった。退院時胸部X線写真ではCTR 51%(図2B)、心エコー上、LVDd/Ds 65/54mm、%FS 18%、TR 1/4、TRPG 17mmHgと、心拡大の軽減を認めた(図3B)。その後心不全増悪なく、半年後の心エコーでは、LVDd/Ds 57/42mm、%FS 26%と左室収縮能の改善を認めた(図3C)。

○ 全国調査のお知らせ

発症頻度の項でも触れたように、アメリカにおいてアジア人種は、黒人に次いで周産期心筋症の発症率が高いことが報告されている。一方、これまでに引

用した報告は、欧米からのものがほとんどで、対象の多くが白人または黒人であり、そのままわが国に適合するものかは不明である。そこで、現在、2007～2008年の新規発症例を対象にした「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」を、厚生労働科学研究の一環として、ホームページ登録により行っている（～2009年6月まで。詳細については、「周産期心筋症全国多施設共同研究」ホームページ（URL；<https://www.akademi.jp/pc/>）を参照されたい）。この調査により、わが国における周産期心筋症の実態が解明され、早期診断や治療法の確立、最終的には母体死亡減少に寄与することが望まれる。

文献

- 1) Demakis JG, Rahimtoola SH : Peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 1971 ; 44 : 964-968
- 2) Elkayam U, Akhter MW, Singh H. et al : Pregnancy-associated cardiomyopathy : clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation* 2005 ; 111 : 2050-2055
- 3) Mielniczuk LM, Williams K, Davis DR. et al : Frequency of peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006 ; 97 : 1765-1768
- 4) Brar SS, Khan SS, Sandhu GK. et al : Incidence, mortality, and racial differences in peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2007 ; 100 : 302-304
- 5) Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S. et al : Peripartum cardiomyopathy : National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. *JAMA* 2000 ; 283 : 1183-1188
- 6) Bültmann BD, Klingel K, Nabauer M. et al : High prevalence of viral genomes and inflammation in peripartum cardiomyopathy. *Am J Obstet Gynecol* 2005 ; 193 : 363-365
- 7) Ansari AA, Neckelmann N, Wang YC. et al : Immunologic dialogue between cardiac myocytes, endothelial cells, and mononuclear cells. *Clin Immunol Immunopathol* 1993 ; 68 : 208-214
- 8) Geva T, Mauer MB, Striker L. et al : Effects of physiologic load of pregnancy on left ventricular contractility and remodeling. *Am Heart J* 1997 ; 133 : 53-59
- 9) 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
- 10) Hilfiker-Kleiner D, Meyer GP, Schieffer E. et al : Recovery from postpartum cardiomyopathy in 2 patients by blocking prolactin release with bromocriptine. *J Am Coll Cardiol* 2007 ; 50 : 2354-2355
- 11) Amos AM, Jaber WA, Russell SD : Improved outcomes in peripartum cardiomyopathy with contemporary. *Am Heart J* 2006 ; 152 : 509-513
- 12) Demakis JG, Rahimtoola SH, Sutton GC. et al : Natural course of peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 1971 ; 44 : 1053-1061
- 13) 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

特集

いま周産期領域に増えるリスク

産褥心筋症

玉田 将* 神谷千津子* 池田 智明*

周産期心筋症とは、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り、WHOの心筋症の定義と分類では、二次性心筋症に分類されている。

疾病原因はいまだ特定されていないが、多産、高齢、多胎、妊娠高血圧症、人種（黒人）、子宮収縮抑制剤の使用、喫煙、肥満などが危険因子として指摘されており、これらの危険因子を持つ妊産褥婦の呼吸困難や浮腫などの訴えに対しては特に注意して、本疾患を鑑別診断の一つとして考え、診察する必要がある。

I. 診 断

診断基準としては、1971年にDemakisらが提唱した、「①分娩前1カ月から分娩後5カ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他に心不全の原因となるものがない¹⁾」をもとに、心エコー上の左室収縮能低下の所見を加えたものが広く用いられている（表1）。

もともと、分娩前1カ月よりも前に心不全を発症した症例では、その原疾患が妊娠による循環負荷やホルモン負荷により心不全症状が出てきた潜在性特発性拡張型心筋症であるということを否定できないため、①項が設定されていた。しかしながら、2005年にElkayamらが、妊娠・産褥期に心筋症を発症した123症例中の23症例（約1/5）が、分娩前1カ月よりも前の発症であり、それらは、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²⁾。この結果をもとに、分娩1カ月前以前の発症のものも含むよう、①項を妊娠6カ月以降、分娩後5カ月以内と変更する動きもある。

II. 疫 学

これまでわが国における周産期心筋症の疫学動向は不明であったが、現在施行されている全国多施設共同研究の結果では、15万～2万出産に1例の発症頻度である。アメリカ全土の人口ベースの発症率調査によると、3,189出産に1例の高確率で発症を認め、さらに年々発症率が増加してきている³⁾。その要因については、妊婦の高齢化と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、と推測されている。

また、南カリフォルニアにおける周産期心筋症発症率を人種別にまとめた報告においては、アジア人は黒人に次いで高く、2,675出産に1例の確率で発症を認めた⁴⁾。この数値をそのまま日本に当てはめると、年間300例あまりの患者が周産期心筋症を発症することになるが、前述のような危険因子を持つ妊婦が欧米に比して

*Masaru TAMADA, Chizuko KAMIYA, Tomoaki IKEDA

国立循環器病センター 周産期治療部
〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1

表1 周産期心筋症の診断基準

-
- ① 分娩前1カ月から分娩後5カ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 他に心不全の原因となるものがない
 - ④ 左室駆出率 (LVEF) <45~50%, 左室短縮率 <30%, 左室拡張末期径 (LVDd)/体表面積 >27 mm/m²
-

少ないことや、診断に至らない症例があることなどから、実際のわが国での発症頻度はそれほど多くないと考えられる。

III. 病 態

周産期心筋症の病態は拡張型心筋症に類似している。そのため妊娠・出産の心負荷により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、特発性拡張型心筋症や心筋炎の発症率よりも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⁵⁾。

周産期心筋症の病因については様々な説があり、いまだ原因不明である。以下、病因についてのいくつかの説を取り上げて解説する。

1. ウイルス感染説

これまでに最も報告が多いのがウイルス性心筋炎説である。妊娠中は免疫反応が低下しており、未感染のウイルスに感染した際に心筋炎を起こしやすい、もしくは既感染のウイルスによる炎症再燃が起こりやすい状態と考えられる。2005年 Bultmann らは、心筋生検で得られた組織にてウイルスのゲノム解析を施行した結果、周産期心筋症患者の約30%に間質の炎症所見 (CD3+Tリンパ球やCD68+マクロファージの間質浸潤) とPCR法にてウイルス遺伝子を認めたと報告した。一方、そのほかの心筋症患者においても同じく約30%にPCR法にてウイルス遺伝子を認めたが、間質の炎症所見は認めなかった。周産期心筋症患者におけるウイルス陽性例と陰性例との間に心機能も含めた母体予後の差はなかった⁶⁾。

2. 異常免疫反応説

これまでに、妊娠中胎児由来の造血細胞のキメラが母体血液中出现することが知られている。このような胎児由来の細胞が心筋内に生着し、免疫反応が低下している妊娠中には炎症を起こさなかったものが、出産後免疫反応が回復するとともに抗原と認識され、局所的な炎症を引き起こす可能性が考えられている。特発性心筋症患者と周産期心筋症患者において、血清中の心筋蛋白に対する自己抗体量を測定したところ、後者で有意に抗体量が多かったとの報告がある。

3. 妊娠に伴う循環負荷への反応説

妊娠中循環血液量や心拍出量は増大し、血管抵抗は減少する。このような循環生理の変化に伴い、正常心においても妊娠後期から産褥にかけて一過性に心収縮力が低下することが報告されている。このような変化が過剰に発現した結果、周産期心筋症を発症するという仮説もあるが、これを証拠づける報告はまだない。

4. 内分泌異常説

2007年に Hilfler-Kleiner らは、異型プロラクチンが心筋を障害し、心筋症を発症させているという研究結果を報告した。彼らは周産期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、心筋内酸化ストレスが上昇し、カテプシンDという酵素が産生され、これが血中のプロラクチンを異型プロラクチンに切断し、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 (図1)。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

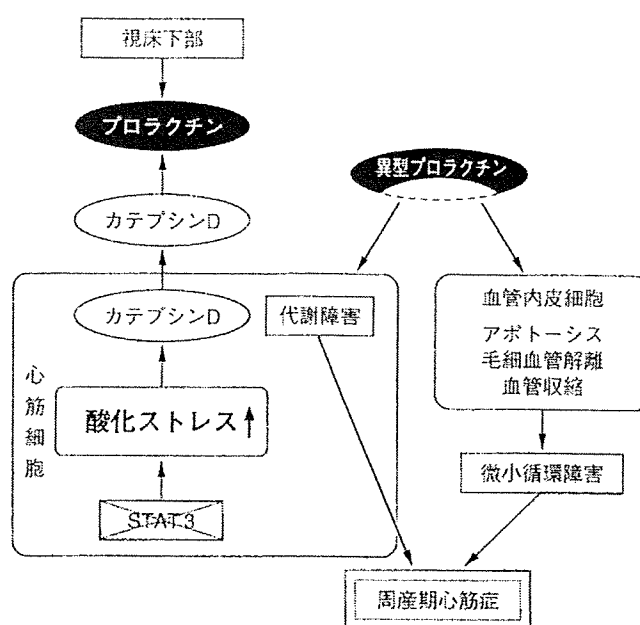


図1 異型プロラクチンによる周産期心筋症発症のメカニズム

STAT3 (心筋で酸化ストレスを抑制し、血管新生に関与している蛋白) を抑制することにより、心筋内で酸化ストレスが増加し、カテプシンDという酵素が増産される。このカテプシンDにより、血中のプロラクチンが異型プロラクチンに変化し、内皮細胞のアポトーシスや毛細血管解離、心筋内の代謝障害を引き起こし、心筋症が発症する。

(文献7より引用改変)

型プロラクチンが出現していることも併せて報告した⁷⁾。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⁸⁾。

このように、疾病原因はいまだ特定されていないが、数々の危険因子については報告されている。診断基準を提唱した Demakis らは、多産、高齢、多胎、妊娠高血圧症、黒人を危険因子として挙げている。ほかに、子宮収縮抑制剤の使用や慢性高血圧合併、喫煙なども、患者群で有意に多いことが指摘されている。

IV. 治療

周産期心筋症の治療については、一般的な心不全に対する治療が広く行われている。重症例では、急性期にカテコラミンに加え、大動脈内バルーンパンピング (IABP) や経皮的心肺補助装置 (PCPS) を使用する。慢性期には、ACE阻害薬や β 遮断薬、利尿剤などの内服治療が行われるが、治療抵抗性の症例では、心臓移植や死に至ることもある。また心不全に対する対症療法以外にも、心筋炎を疑う症例での免疫抑制剤の使用や、前述の抗プロラクチン療法などの報告もある。

慢性期、心機能回復例における内服治療の中

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

group 1: 心筋症発症後の心機能改善群: LVEF ≥ 50%

group 2: 心筋症発症後の心機能低下群: LVEF < 50%

(文献11より引用改変)

止についての明確な基準はなく、ACE阻害薬とβ遮断薬を併用し、心機能が回復した周産期心筋症患者において、どちらか一方を中止した6人と両剤を中止した5人の全員が、平均2.5年の経過観察中、心機能は保たれたままであったとの報告がある。

V. 予 後

当初 Demakisらは、半数は心機能が正常に回復し、半数は心機能低下が残存し、後者の一部が重症化し、死亡もしくは心移植を受けることとなったと報告している⁹⁾。2006年のAmosらは、発症後平均約4年間の追跡期間で、約6割が心機能改善し、残りの4割が心機能低下、最重症の1割が心機能増悪して心移植が必要であったと報告している。彼らは、左心補助装置や心移植により死亡例がなかったこと、適切な内科治療(対象患者の9割がACE阻害薬、6割がβ遮断薬を内服)により、心機能改善例がこれまでの報告よりも多かったことを挙げて、周産期心筋症の予後が改善してきていると結論づけている¹⁰⁾。一方、同じアメリカでも人口統計ベースの報告では、死因は心不全死に限らないものの、平均4.7年の追跡で約3%の周産期心筋症患者が死亡し、イギリスの母体死亡報告書においても、2003~2005年の3年間に12人の周産期心筋症患者の分娩後1年以内の死亡が報告されており、依然重症例は致死的であると考え、慎重に治療にあたる必要があると考えられ

る。

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、周産期心筋症既往者の再妊娠については、高いリスクが伴う。次子を分娩した周産期心筋症既往患者35人を、心筋症発症後の心機能改善群(group 1: LVEF ≥ 50%) 23人と心機能低下群(group 2: LVEF < 50%) 12人に分けて解析した結果、心不全発症例がgroup 1で6人(26%)、group 2で6人(50%)であった。Group 1で死亡例はなかった一方、group 2では3人(25%)が死亡した(2人が突然死、1人が心不全死)(表2)。一方、児の予後については、group 1で3人(13%)、group 2で6人(50%)が早産に至ったが、新生児死亡例はなかった¹¹⁾。この結果を踏まえ、発病後、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。しかしながら、心機能回復症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。

文 献

- 1) Demakis JG, Rahimtoola SH: Peripartum cardiomyopathy. *Circulation*, 44: 964-968, 1971.
- 2) Elkayam U, Akhter MW, Singh H, et al: Pregnancy-associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation*, 111: 2050-2055, 2005.
- 3) Mielniczuk LM, Williams K, Davis DR, et al:

- Frequency of peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* **97** : 1765-1768, 2006.
- 4) Brar SS, Khan SS, Sandhu GK, et al : Incidence, mortality, and racial differences in peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* **100** : 302-304, 2007.
 - 5) Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, et al : Peripartum cardiomyopathy : National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. *Jama*, **283** : 1183-1188, 2000.
 - 6) Bultmann BD, Klingel K, Nabauer M, et al : High prevalence of viral genomes and inflammation in peripartum cardiomyopathy. *Am J Obstet Gynecol.* **193** : 363-365, 2005.
 - 7) Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, et al : A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell*, **128** : 589-600, 2007.
 - 8) Hilfiker-Kleiner D, Meyer GP, Schieffer E, et al : Recovery from postpartum cardiomyopathy in 2 patients by blocking prolactin release with bromocriptine. *J Am Coll Cardiol.* **50** : 2354-2355, 2007.
 - 9) Demakis JG, Rahimtoola SH, Sutton GC, et al : Natural course of peripartum cardiomyopathy. *Circulation*, **44** : 1053-1061, 1971.
 - 10) Amos AM, Jaber WA, Russell SD : Improved outcomes in peripartum cardiomyopathy with contemporary. *Am Heart J.* **152** : 509-513, 2006.
 - 11) Elkayam U, Tummala PP, Rao K, et al : Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. *N Engl J Med.* **344** : 1567-1571, 2001.

* * *

* *

* * *

* *

V ケーススタディ：産科救急スペシャリストの経験から何を学ぶか？

Case Study 10

周産期心筋症

回答：1) 国立循環器病センター 周産期治療科 加藤壮介¹⁾、かみやちづこ 神谷千津子¹⁾、いけだともあき 池田智明¹⁾、おのみらまさひで 大道正英²⁾
 2) 大阪医科大学附属病院 産婦人科教室

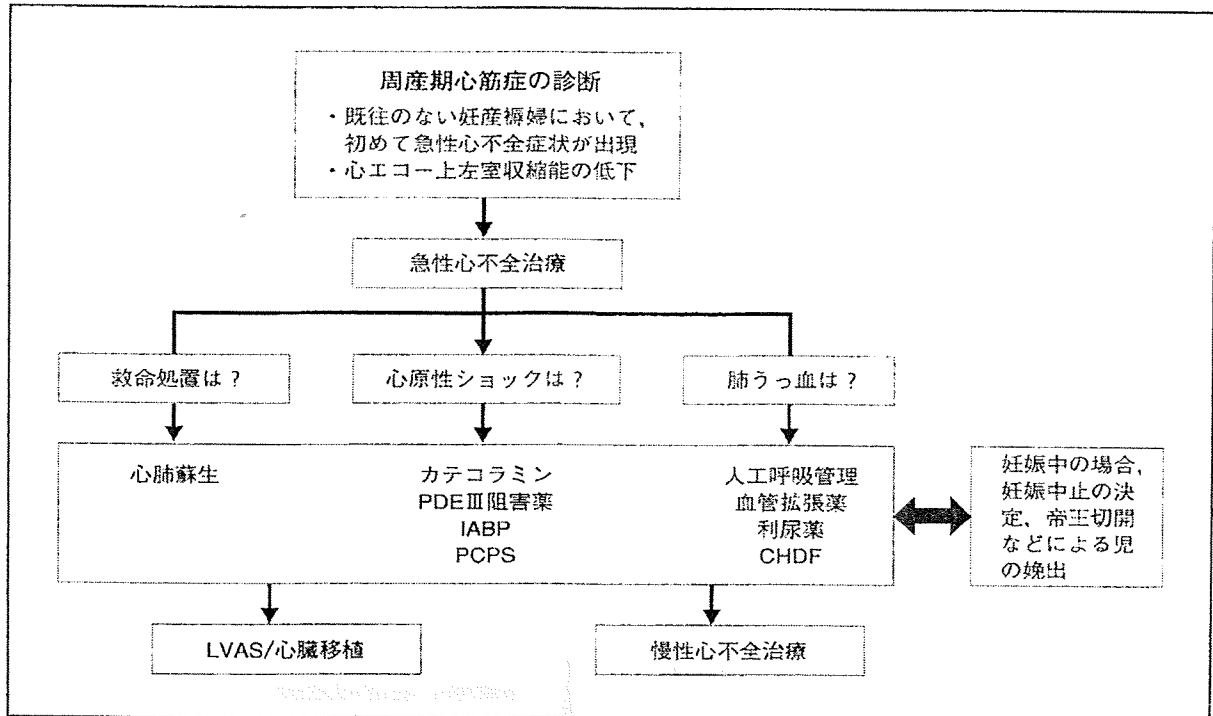


図1 周産期心筋症の治療の進め方
 IABP：大動脈内バルーンパンピング，PCPS：経皮的心肺補助法
 CHDF：持続的血液濾過透析，LVAS：左室補助人工心臓

診療の進め方

周産期心筋症とは、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り、WHOの心筋症の定義と分類では、二次性心筋症に分類されている。日常診療の場で遭遇する頻度は多くはないが、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

断の一つとして挙げなくてはならない。

疾病原因は、未だ特定されていない。病態が拡張型心筋症に類似していることから、妊娠・出産の心負荷により、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、アメリカ国立衛生研究所のworkshop groupにおいても、特発性拡張型心筋症や心筋炎の発症率よりも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付けられている。最近では、後述するように、異型プロラクチンが原因ではないか、という発表もなされている¹⁾。

このように、原因は不明であるが、数々の危険因子については報告されてきている。まず、診断基準を提唱した Demakis らによると、多産、高齢、多胎、妊娠高血圧症、人種(黒人)を危険因子として挙げている²⁾。他に、子宮収縮抑制薬の使用や慢性高血圧合併、喫煙、肥満なども、患者群で有意に多いことが指摘されている³⁾。これらの危険因子をもつ産褥婦が呼吸困難などの自覚症状を訴えた際には、特に本疾患を念頭において検査・治療を進める必要があると考える。

アメリカ全土の人口ベースの発症率調査においては、約3,000出産に1例の確率で、周産期心筋症の発症を認めている⁴⁾。南カリフォルニアにおける周産期心筋症発症率を人種別にまとめた報告においては、アジア人は黒人に次いで高く、2,675出産に1例の確率で発症していた⁵⁾。発症率をそのまま日本に当てはめると、年間300例あまりの患者が周産期心筋症を発症することになるが、実際には1.5万~2万出産に1例ほどのようである。前述のような危険因子をもつ妊婦が欧米に比して少ないことや、実際に診断に至らない症例があることなどが、考えられる。

周産期心筋症の検査・診断

周産期心筋症の診断基準を表1に示す。心不全症状(呼吸困難、咳嗽、浮腫、動悸、ショックなど)を訴える産褥婦が受診した際は、緊急度にもよるが、病歴聴取やバイタルサイン、身体所見に付け加え、胸部X線と心エコー検査が必要になる。妊娠高血圧症に伴う肺水腫と違い、診断にあたっては、心エコー上の左室収縮能が低下していることが必須と

表1 周産期心筋症の診断基準

- ①分娩前1ヵ月から分娩後5ヵ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他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/m²

*④の数値基準については、完全には統一されていない。

なる。もともと、分娩前1ヵ月よりも前に心不全を発症した症例では、その原疾患が妊娠による循環負荷やホルモン負荷により心不全症状が出てきた潜在性特発性拡張型心筋症であるということを否定し得ないため、診断基準の①項(表1)が設定されていた。しかしながら、妊娠・産褥期に心筋症を発症した症例のうち約1/5が、診断基準に含まれていない分娩前1ヵ月以前の発症であり、その患者背景・臨床所見・予後などが、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ため、①項(表1)を妊娠6ヵ月以降、分娩後5ヵ月以内と変更する動きもある⁶⁾。

周産期心筋症の治療

周産期心筋症の治療については、一般的な心不全に対する治療が広く行われている。重症例では、急性期にカテコラミン投与に加え、大動脈内バルーンポンピングや経皮的心肺補助法を使用する(図1:p1357)。慢性期には、アンギオテンシン変換酵素阻害薬やβ遮断薬、利尿薬などの内服治療が行われるが、治療抵抗性の症例では、心臓移植や死に至ることもある。また心不全に対する対症療法以外にも、心筋炎を疑う症例での免疫抑制薬の使用や、後述の抗プロラクチン療法などの報告もある。

抗プロラクチン療法は有効か?

2007年に Hilfiker-Kleiner らは、異型プロ

ラクチンが心筋を障害し、心筋症を発症させているという研究結果を報告した。同報告では、まず周産期心筋症モデルマウス (STAT3 という酸化ストレスを抑制する蛋白を心筋特異的にノックアウトしたマウスで、出産することにより拡張型心筋症の病態を示すようになるもの) において、カテプシン D という酵素が増産され、これが血中のプロラクチンを断片化し、心筋の代謝障害や、血管内皮細胞のアポトーシスを誘発し、微小循環障害を惹起する異型プロラクチンが産生されていることを示した。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、出産しても心筋症を発症しないこと、そして実際に、異型プロラクチンが、正常産褥婦では産生されていないのに対し、周産期心筋症患者では産生されていることを明示した⁷⁾。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、心機能が改善したことも

報告している⁸⁾。今後、周産期心筋症の新たな治療戦略の一つとして、抗プロラクチン療法が注目されている。

予 後

当初 Demakis らは、半数は心機能が正常に回復し、半数は心機能低下が残存すると報告した⁹⁾。最近では、発症後平均約 4 年間の追跡期間で、約 6 割が心機能改善し、残りの 4 割が心機能低下、最重症の 1 割が心機能増悪して心移植が必要であったと報告されている¹⁰⁾。アメリカの人口統計ベースの調査では、平均 4.7 年の追跡で約 3 % の周産期心筋症患者が死亡し、イギリスの母体死亡報告書においても、2003~2005 年の 3 年間に 12 人の周産期心筋症患者の分娩後 1 年以内の死亡が報告されている。依然、重症例は致死的であると考え、慎重に迅速に治療にあたる必要がある。

症例提示

症 例 47 歳、女性 5 回経妊 5 回経産、産褥 73 日目

〔主 訴〕呼吸困難感、胸部不快感、背部痛

〔既往 歴〕44 歳時：高脂血症、46 歳時：貧血

〔生活 歴〕喫煙 (-)、飲酒 (-)

〔家族 歴〕特記事項なし

〔現病 歴〕生来健康で、健診で異常を指摘されたことはなかった。

47 歳で第 5 子を異常なく自然分娩。

産褥 2 ヶ月頃より、全身倦怠感が増強し、入浴中に呼吸困難を認めたことが一度あったが、安静により軽快した。

産褥 72 日目、3 時の授乳中に突然、息苦しさや胸部不快感を訴え嘔吐。

体温は 34℃ 台に低下し、振戦を認めた。また、肩甲骨部の痛みが出現し、徐々に後頸部へと放散した。自宅で様子をみていたが、症状が増悪してきたため 18 時、前医を受診。収縮期血圧 70 mmHg 台、SpO₂ は 84% と低下しており、胸部 X 線上著明な肺うっ血を認めた。心電図上 V₁~V₃

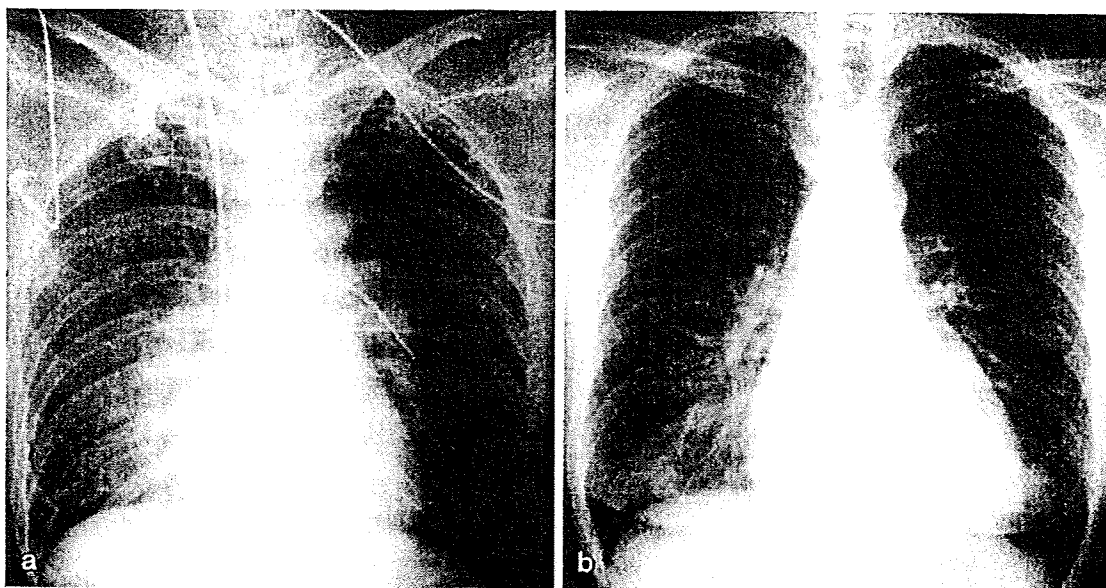


図2 入院時と第90病日の胸部X線写真
a：入院時胸部X線，b：第90病日胸部X線

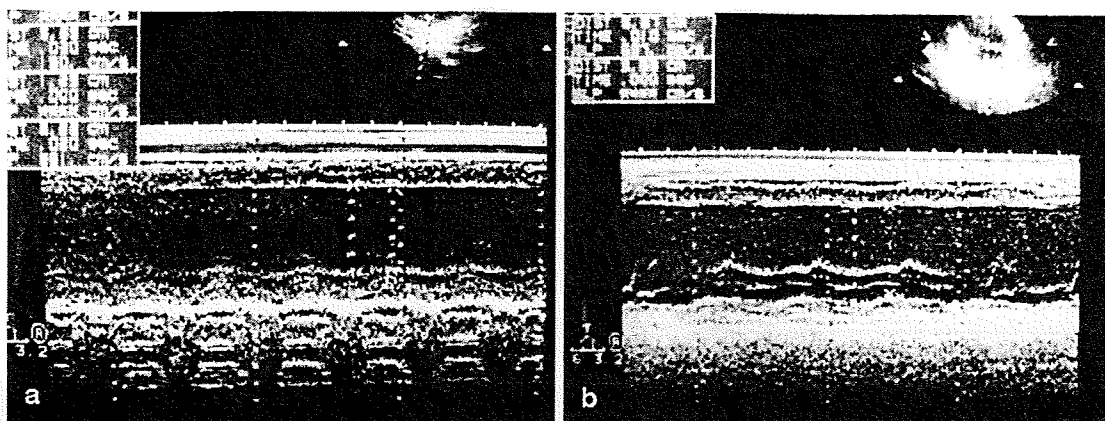


図3 入院時と第90病日の心エコー
a：入院時心エコー（左室Mモード），b：第90病日心エコー（左室Mモード）

誘導でQS patternを認め、心エコーでも広範囲に左室壁運動の低下を認めた。採血上CRP：13.33 mg/dL，WBC：18,400/ μ L，CK：2,536 U/L，CK-MB：86 U/Lと増加を認め、心筋梗塞が疑われ、20時に心臓カテーテル検査を施行。冠動脈の有位狭窄は認めなかったが、広範囲にわたり左室壁運動の低下を認め、左室駆出率（LVEF）は16%と重度低下していた。周産期心筋症、うっ血性心不全の診断のもとに、人工呼吸管理、カテコラミン治療を開始するも、血行動態が安定しないため、翌日当院へ転院となった。

【転院時現症】人工呼吸管理下。身長：169 cm，体重：55.3 kg，脈拍：117/min，血圧：80/52 mmHg，心音：正，肺音：両肺に湿性ラ音，腹部：軟，肝脾腫（-），

下腿浮腫 (-)

胸部 X 線(図 2 a) : 肺うっ血著明, 心胸郭比 (CTR) 48%

心エコー(図 3 a) : 左室拡張末期径 (LVDd)/収縮末期径 (Ds) 62/57 mm, 左室短縮率 (% FS) 8 %, 僧帽弁逆流 1/4, 三尖弁逆流軽度であった。

血液検査 : BNP 708.1 pg/mL

〔入院後経過〕入院時, Swan-Ganz カテーテルを挿入し, 血行動態のモニターを行った。薬物治療のみでは肺高血圧, 低心拍出量の状態が持続したため, 同日大動脈内バルーンパンピング (IABP) を挿入し, 血行動態の改善を認めた。第 6 病日に IABP 抜去し, 第 7 病日に抜管した。内服治療を開始し, 第 48 病日目にカテコラミンから離脱した。この間, カテーテル検査を行い, LVEF は 27%。心筋生検では, 急性変化による間質のびまん性の線維化を認め, 心筋症と比し矛盾しない所見であった。また, 生検結果や各種ウイルス抗体がベア血清でも上昇がないことなどから, 心筋炎も除外され, 産褥心筋症と考えられた。第 90 病日の胸部 X 線では, うっ血は改善しているものの, 進行性の心拡大を認め, CTR は 57% (図 2 b)。心エコー上は LVDd/Ds 64/57 mm, % FS 11% であり (図 3 b), 心機能の改善を認めず, 重症慢性心不全の治療を要した。

〔文 献〕

- 1) Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S et al : Peripartum cardiomyopathy : National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. *JAMA* 283 (9) : 1183-1188, 2000
- 2) Demakis JG, Rahimtoola SH : Peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 44 (5) : 964-968, 1971
- 3) Amos AM, Jaber WA, Russell SD : Improved outcomes in peripartum cardiomyopathy with contemporary. *Am Heart J* 152 (3) : 509-513, 2006
- 4) Mielniczuk LM, Williams K, Davis DR et al : Frequency of peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 97 (12) : 1765-1768, 2006
- 5) Brar SS, Khan SS, Sandhu GK et al : Incidence, mortality, and racial differences in peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 100 (2) : 302-304, 2007
- 6) Elkayam U, Akhter MW, Singh H et al : Pregnancy-associated cardiomyopathy : clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation* 111 (16) : 2050-2055, 2005
- 7) Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E et al : A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell* 128 (3) : 589-600, 2007
- 8) Hilfiker-Kleiner D, Meyer GP, Schieffer E et al : Recovery from postpartum cardiomyopathy in 2 patients by blocking prolactin release with bromocriptine. *J Am Coll Cardiol* 50 (24) : 2354-2355, 2007
- 9) Demakis JG, Rahimtoola SH, Sutton GC et al : Natural course of peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 44 (6) : 1053-1061, 1971

特集 よくある合併症妊娠とその対策

心疾患合併妊婦の周産期管理

Management of pregnancy in patients with heart disease

菅 幸恵
SUGA Sachie

神谷千津子
KAMIYA Chizuko

池田 智明*
IKEDA Tomochi

国立循環器病センター周産期科 部長

心疾患合併妊娠は、妊産婦死亡にもつながるハイリスク妊娠である。循環器医療や新生児医療の発展に伴って成人となる先天性心疾患患者が増加し、わが国における心疾患合併妊娠も増加する傾向にあり、年間約5,000~10,000例と推定されている。これまでエビデンスに基づいた標準的治療の確立は不十分であったが、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」が発刊された。それまでは併存疾患が多様で、一施設あたりの症例数も多くなかった。本稿では、このガイドラインを中心とし、最近のエビデンスや当院で行われている管理方法について述べる。

Key Words 心疾患、心臓、循環

心血管疾患合併妊娠は、妊産婦死亡にもつながるハイリスク妊娠である。わが国では年間約5,000例(全分娩の0.5%)と推定され、循環器医療や新生児医療の発展に伴ってその症例数は増加し、多様化してきている。そのため、心疾患患者に対して、妊娠前に妊娠出産の母体リスクのみならず、胎児リスク、遺伝、将来的展望(患者の寿命、家族環境、経済的自立、保険などの社会心理的展望も含む)、性行為、育児などについてカウンセリングしておくことが、より安全に妊娠出産を迎えることにつながってくるため、より正確な情報が必要となる。

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ガイドライン)」が発刊された。それまでは併存疾患が多様で、一施設あたりの症例数も多くなかった。本稿では、このガイドラインを中心とし、妊娠による循環動態の変化について基礎的な内容を、次に必要な検

査について、最後に疾患各論を一部提示し、ポイントとなる注意点を合わせて述べる。

■ 妊娠による循環動態の変化と心疾患合併母体への影響

妊娠に伴い、母体の循環動態は生理的にさまざまな変化を生ずる。正常妊娠では、多くは無症候性で管理や治療を要さないが、心疾患合併妊娠においては母体と胎児双方への予後に影響を及ぼすことがある。心疾患合併妊娠を管理していくうえで、下記のような妊娠における変化を十分理解して管理を行うことが重要である(図1)。

1. 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、妊娠20週頃より加速的に増加する。妊娠28~32週で最大となり、その際、平均して通常の1.5倍となる。この変化は妊娠6週頃よりすでに始まっており、心疾患合併の場合、まだ初期であるからといって油断はできない。分娩時、出血により循環

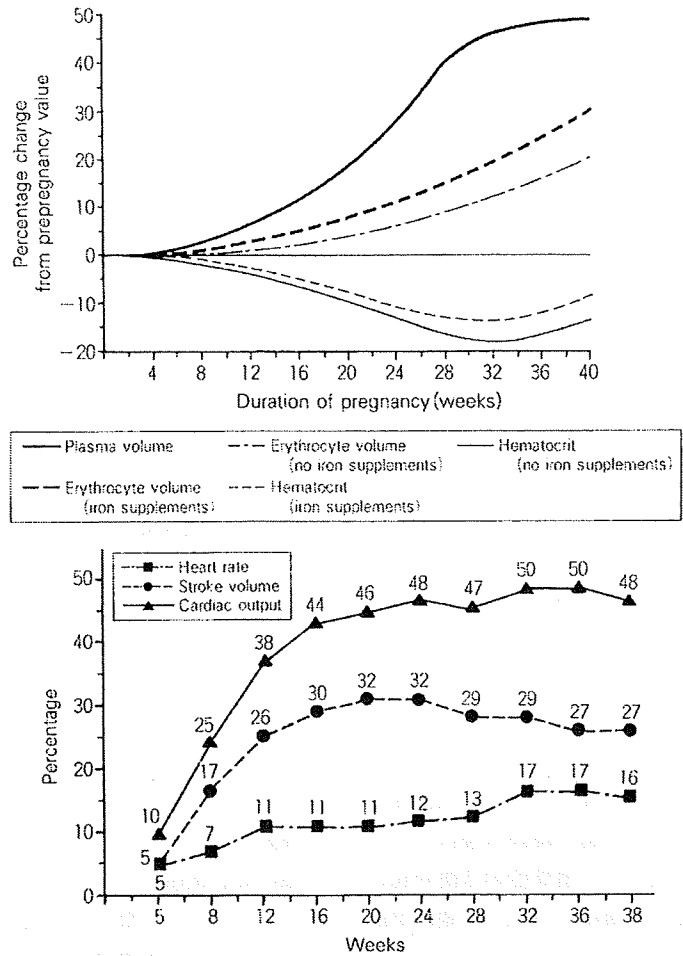


図1 妊娠中の循環動態 (Circulation, 105:2179-2184, 2002による)

血漿量は減少すると考えやすいが、分娩後に起こる子宮収縮により「自己血輸血の状態」となる(約1L)こと、そして子宮による下大静脈の圧迫が解除されることによって急激な静脈環流の増大が起こることにより、分娩後に前負荷の増大が起こる。分娩後は一過性に容量負荷の状態をきたし、正常化するまでには約4~6週間かかるといわれている。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。

2. 心拍出量の増加

心拍出量の増加は、妊娠初期~中期(12~16

週)には主に1回心拍出量(stroke volume)の増加により、妊娠中期~後期にはstroke volumeと心拍数の増加によりもたらされる。妊娠後期には、妊娠前の約20%程度、心拍数は増加する。また、心拍出量は体位により変化し、最大の心拍出量が得られる体位は左側臥位である。仰臥位の場合には、子宮が下大静脈を圧迫し静脈環流量が減少するため、仰臥位低血圧症候群が発生することもある。また、分娩時にも心拍出量は大きく変動する。とくに分娩第2期に、分娩時の怒責と陣痛による交感神経の興奮で心拍数が上昇すること、子宮収縮に伴って静脈環流量が300~500ml増加することにより、心拍出量が増加すると考え

られている。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。これらより、無痛分娩や第2期を短縮する吸引、鉗子分娩を行うことで心疾患合併妊婦のリスクを下げることに繋がるといえる。また、産褥期にも、前述した下大静脈圧迫解除による静脈還流量の増加、子宮収縮による「自己血輸血の状態」から前負荷の増大が起こり、それは産後の利尿により循環血漿量が減少するまで続くこととなる。

3. 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。末梢血管抵抗の低下は、主に性ステロイドホルモンの血管拡張作用によると考えられている。このような圧負荷軽減により、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。

4. 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こりやすいため、綿密な抗凝固・抗血小板療法が必要である。

5. 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きたし、脆弱性を増す。大動脈拡大を伴うマルファン(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。

■ 心疾患合併妊婦の管理

1. 臨床症状のチェック

正常妊婦であっても、軽い呼吸困難感、易疲労感、めまいなどの症状が認められることはあるが、表1のような症状が認められる際には心疾患を疑い、検査が必要である。また、心疾患合併妊婦では、診察のたびに臨床症状についても問診し、前後で経過を比較し、必要ならば適宜検査を追加していくことが重要である。

2. 妊娠前検査の重要性

心疾患合併妊娠の場合、妊娠前にその心疾患の重症度、治療方法、リスク、予後などについて十分に評価し、カウンセリングを受けておくことが重要である。妊娠中には行いにくい検査も(胎児に影響する造影剤やシンチの使用など)、心疾患の重症度の評価には必要なこともあるため、妊娠前のカウンセリング時に評価のために不足している検査を行っておくことがすすめられる。しかし、実際には心疾患がありながらも十分な心機能評価やカウンセリングなしで妊娠することも多く、場合によっては妊娠継続するかどうかで慎重な対応が必要となってくる。

病歴聴取、診察、胸部X線、心電図、心臓超音波検査、必要であれば心臓カテーテル検査も行う。また、ホルター心電図で不整脈の評価を、CT、MRIで大動脈拡張を生じやすいマルファン症候群などの評価を行う。さらに、心疾患の重症度、

表1 注意が必要な臨床症状と診察所見

症 状	徴 候
1. 重篤で進行性の呼吸困難	1. チアノーゼ
2. 進行性の起坐呼吸	2. Clubbing
3. 発作性夜間呼吸困難	3. 持続性の頸動脈の怒張
4. 血 痰	4. Levine II/VI 以上の収縮期雑音
5. 労作時失神	5. 拡張期雑音
6. 労作時の胸部痛	6. 心拡大
	7. II音分裂
	8. 肺高血圧の徴候

心機能の評価のみならず、必要に応じて薬剤(抗凝固療法、降圧薬、抗不整脈薬)の変更、体重の管理、感染予防(インフルエンザに対するワクチンなど)、生活習慣の改善などを検討する。

3. 妊娠中の検査

妊娠・出産に伴う循環動態の変化に対して治療適応や異常をとらえるためには、経過中、複数回にわたって血行動態の評価を行うことが必要である。なかでも、非侵襲的かつ情報量の多い心臓超音波検査は非常に有用であり、心血管疾患合併妊娠においては、妊娠直前もしくは妊娠による循環変化がまだ軽微である妊娠初期に最初のアセスメントを行っておくことが望ましい。低～中等度リスク患者の場合、心負荷が最大に近づく妊娠中期後半(26～28週)に再検査し、改めて血行動態の評価を行う。分娩前にも再評価が必要である。高度リスク患者や、自覚症状の出現・増悪を認めた場合においては、さらに頻回のアセスメントを行う。

4. 分娩後の経過観察について

産褥期には心機能が低下する場合も多く、再度血行動態評価が必要となる。心疾患の種類および重症度によって、検査の頻度、種類はさまざまとなるが、前述のように少なくとも産後4～6週間は妊娠前の循環動態に戻るのに要するため、いずれの疾患においても慎重な管理が必要とされる。その際に、産科の1カ月健診は全員が受診するため、検査を施行するよい機会である。また、妊娠・分娩による心血管への生理的な影響は半年程度続くと報告されているため、重症度に応じてさらに長期的な経過観察が必要である。また、自覚症状の増悪などが認められる場合には、すぐに診察・検査を行わなければならないことを患者自身にも理解してもらい、重症化する前に受診を促すことが重要である。

具体的に必要な検査を下記にあげる。

1) 血液生化学的検査

妊娠中の循環血液量の増加に伴い、ヘモグロビン(Hb)およびヘマトクリット(Hct)値は低下する。チアノーゼがない場合では、 $Hb \geq 11g/dL$ 、 $Hct \geq 33\%$ 程度までが正常であり、妊娠中に貧血を認めた場合には、代償的な心拍出量の増加は心負荷の増大へとつながるので、貧血の治療は積極的に行う必要がある。一方、チアノーゼ性心疾患では多血症を認め、血液濃縮が血栓形成を生じやすくすることもあるため、凝固系にも注意が必要である。

また、血清脳性ナトリウム利尿ペプチド(brain natriuretic peptide; BNP)値は、心不全の重症度や予後指標として確立している。妊娠経過中の母体の心イベントのリスク推定の指標としては、経過観察に役立つが、分娩時期を決定する具体的な値はない。経過中の増減で、その他の検査を追加し、心機能評価の一手段として使用するとよい。

2) 心臓超音波検査

非侵襲的であり、ベッドサイドで検査が可能であり、最も妊婦に適した検査法といえる。通常の妊娠において、心室径は数mm程度増加し、壁厚も1～2mm増加するため、左室心筋重量は増加する。左室短縮率や駆出率といった左室収縮能が不変から増加する一方、拡張能の指標であるE/A(僧帽弁通過血流速の拡張早期波/心房収縮期波)は妊娠後期には低下することが知られている。ほかにも、弁輪拡大と機能的な僧帽弁、三尖弁、肺動脈弁逆流や少量の心嚢液貯留は、通常の妊娠においてもしばしば観察される。また、下大静脈は子宮の増大に伴って圧迫され、妊娠後期には右房流入部位では血管径が縮小していることが多い。上記の正常妊婦の経過を踏まえたうえで、心疾患合併妊婦において、心臓の形態のみならず、心収縮力、弁機能、圧負荷、容量負荷、心臓内シャント量など、さまざまな評価に利用可能である。

3) 心電図(24時間心電図、加算平均心電図など)

12誘導心電図はスクリーニングとして使用する