

表7-14 Fallot四徴症の予後不良因子⁷⁸⁾

- ・妊娠前のヘマトクリットが65vol%以上
- ・失神発作，うっ血性心不全の既往
- ・心電図で，右心肥大の所見
- ・心肥大
- ・右心室内圧が120mmHgを超える
- ・末梢血SaO₂が80%未満

確定診断，重症度判定は心臓超音波検査と心血管造影検査で行われる。

d. 妊娠への影響

妊娠前に修正されたFallot四徴症合併妊娠の場合，その予後は比較的よい⁷⁹⁾。しかし，修正されていない場合，妊娠による体血管抵抗の低下が原因で，右→左シャントが増大し，それに伴って肺血流量が低下して，低酸素血症があればより増悪して失神・死亡することもある。修正されていない場合の母体死亡率は4～15%もあり，胎児の死亡率は30%と報告されている⁸⁰⁾。特に母体の低酸素症が80%未満で，ヘマトクリットが65vol%以上のとき，胎児の予後が不良であることが示されている²⁴⁾。予後不良因子を表7-14に示す⁷⁸⁾。

e. 管理方針

外科的に修正を受けていない場合は，妊娠を勧めるべきではない。外科的治療を受けた場合，予後は良好であるが，外科的治療は根治的な場合もあるが，残存病変も評価する必要がある⁷⁹⁾。修正されていないFallot四徴症の場合，妊娠の管理として，酸素投与はもちろんのこと，突然の静脈還流の障害を避けるため，増大した子宮により圧迫される仰臥位を避ける。分娩の基本様式は経膈分娩である。分娩時の血行動態のチェックについては，肺動脈カテーテルは禁忌である。理由は肺動脈に狭窄があり，カテーテル挿入が困難であること，肺血流障害を誘発する危険性が高いこと，VSDが存在するためシャントの方向に挿入され大動脈にカテーテルが挿入されてしまうことなどの問題が起こりやすいからである。また分娩・産褥期を通じて感染

性心内膜炎の予防のために抗生物質を投与すべきとされている。

4) Ebstein 奇形 (Ebstein malformation)

Ebstein 奇形は三尖弁の後尖，中隔尖後2/3の付着部位が本体の三尖弁輪から離れ，右心室内に落ち込む先天奇形である。三尖弁自体には癒着や欠損を認め，三尖弁狭窄や閉鎖不全を発症する。このため心房への容量負荷と，心室が心房化するために，右房の拡大が起こる。右房圧が上昇するため，大部分の症例でASDあるいは卵円孔開存が存在し，右→左シャントを認める。また，右室の駆出量低下を認める。

a. 症状，理学所見と検査所見

チアノーゼ，呼吸困難感，動悸，易疲労性，低酸素発作などを認める。そのほかには，WPW症候群を合併したり，心房粗動・細動，時に右心不全も認める。聴診では，三尖弁性雑音，心房性奔馬調律などを認める。心電図では，大きな右心性P波，右脚ブロック，時にWPW症候群を認める。確定診断は心臓超音波検査，心臓血管造影検査で行う。

b. 妊娠への影響と管理

妊娠前に修正されていないEbstein 奇形合併妊娠でも，妊娠に伴う体血圧の低下は，右→左シャントを増悪させる。また妊娠に伴う循環血液量の増大は，右心不全を引き起こす可能性がある。もともとEbstein 奇形は，WPW症候群を合併することも多く，上室性頻拍を起こしやすい。さらに，右心不全を起こすと，心房粗動・細動も合併する。そのことは血栓症の増加を意味し，通常，心房内血栓は卵円孔・ASDを通じて大動脈領域の血栓症を誘発するため，抗不整脈治療と抗凝固療法が必要となることが多い。妊娠・分娩・産褥期の基本的管理は，Fallot四徴症とほぼ同じである^{80, 81)}。

5) 大血管転位 (transposition of great arteries : TGA)

大血管転位とは，两大血管が心室中隔を境に，正常と比べ転換した心室大血管位置関係を有するものをいう。簡単にいえば，心臓から出る大

血管，すなわち大動脈と肺動脈が接続する心室を取り違えた心構築異常のことである。

大血管転位は血行動態によって，完全大血管転位と修正大血管転位に分類される。“完全”とは血行動態が非修正であることを意味し，“修正”とは血行動態が修正されていることを意味する。本項では，臨床的に意味のある完全大血管転位について述べる。

本症はFallot四徴症に次いで多いチアノーゼ性心疾患である。内臓心房位によって正位のTGAと逆位のTGAに分類されるが，前者が大部分を占める。

血行動態は，右房と大動脈が心中隔の同側にあるため，大・小循環が孤立し，体静脈血は体を，肺静脈血は肺のみを循環する。PDA，ASD，VSDなどの合併奇形によるシャントがなければ，生後生存は不可能な疾患である。

臨床病型は上記の合併奇形やPSの有無によって，3種に分類される。

I型：ASD，PDAのみでVSDを伴わないもの。

II型：大きなVSDを伴うもの。

III型：VSDとPSを伴うもの。

多くの患児は生後数日から1～2週間で強いチアノーゼと，心拡大，心不全を伴って死亡する。このため本疾患で妊娠前に何ら修正を受けていない妊婦に遭遇するケースは皆無である。通常，妊婦は心房内で血流を切り替える手術であるMustard手術やSenning手術，また心室内の血流を切り替える手術であるRastelli手術やJatene手術を受けている。現在，Mustard手術，Senning手術後の妊娠成功例が報告されている^{82)～85)}が，妊娠を契機としてNYHAの悪化や右室の拡大進行と機能低下，三尖弁逆流の増加を一部の患者で認めており，右室を体心室とする心疾患において，妊娠が長期予後に影響を及ぼすことが示唆されている⁸⁶⁾。

3. 圧負荷を伴う先天性心疾患

圧負荷を伴う先天性心疾患として，肺動脈狭窄疾患，大動脈狭窄疾患，大動脈縮窄症などがあげられる。本項では大動脈縮窄症とMarfan

症候群について述べる（肺動脈狭窄，大動脈狭窄については，「弁膜症性心疾患合併妊娠」p.107を参照）。

1) 大動脈縮窄症 (coarctation of aorta : CoA)

大動脈峡部（動脈管付着部付近）の狭窄を来す先天性心疾患で，先天性心奇形の約7%に認められる。本症は2種類に分類される。

①峡部の低形成がなく動脈管流入部近傍の大動脈後壁に切れ込みのある限局型

②峡部の低形成を合併した峡部低形成型

限局型では合併心構築異常は稀であるが，峡部低形成型では大動脈血流を低下させるような種々の心構築異常，すなわち二尖大動脈弁(bicuspid aortic valve)による大動脈弁狭窄(AS)や大動脈弁閉鎖不全(AI)，大動脈弓部低形成(hypoplastic aortic arch)，VSD，PDA，Turner症候群などが合併することがある。また，約10%がWillis輪に脳動脈瘤を認める。そのほかに①②ともに合併する危険性のあるものとして，大動脈瘤解離，感染性心内膜炎などがある。

合併心構築異常がなくPDAの閉鎖による影響をほとんど受けない①の限局型の症状は弱く，年長になって発見されることがある。このときの血行動態は側副血行路が発達して，縮窄部より末梢側の大動脈は鎖骨下動脈の枝と肋間動脈で血流を受ける。症状としては，上肢の高血圧と下半身の血流障害(低血圧)である。そのほかに感染性心内膜炎，大動脈二尖弁によるAS，AI，大動脈瘤解離などがある。

心内構築異常を伴う②の峡部低形成型は，新生児・乳児期に発症する。特にPDAによって下肢の血流が維持されているために，PDAが閉鎖してくると急性に縮窄部以降の血流障害が発生し，ショック死を起こすことがある。そのほかに合併異常による種々の症状(心不全)が出現することはいうまでもない。このため②の峡部低形成型は，ほとんどが乳児期に手術により修復されている。

基本的に本疾患は，出産可能年齢までに外科的治療もしくはバルーン拡張を受けている場合

がほとんどであり、無治療で妊娠に合併することは稀である。妊娠により大動脈瘤解離、脳動脈瘤の破裂、感染性心内膜炎、妊娠高血圧症候群合併の危険性が高くなる。また、妊娠前に外科的治療がされていないと、妊娠中の母体死亡率は3～8%で、死因としては、大動脈の破裂や合併する脳動脈瘤の破裂⁸⁷⁾、感染性心内膜炎が多い。狭窄部の圧較差が20mmHg以上の症例では上記のような合併症のリスクが高く、要注意である。

妊娠・分娩・産褥期の管理としては、合併する高血圧の管理と二尖弁による心不全と感染性心内膜炎予防に注意しなければならない。大動脈破裂やWillis輪の動脈瘤破裂が起こることもあるので、特に血圧については注意が必要である。

2) Marfan症候群 (Marfan's syndrome)

Marfan症候群は常染色体優性遺伝を示す先天性結合組織疾患の代表的疾患である。そのほか先天性結合組織疾患に、Ehles-Danolos症候群、Hurler症候群、Loeys-Dietz症候群などがある。なかでもMarfan症候群は、最も頻度が高く多彩な心血管病変を有するので重要である。本疾患は第15番染色体、q21に存在するFBN1遺伝子の異常により発生する。この結果、弾性線維の構築異常が発生し、全身性の結合組織異常が起こる。

臨床症状は、骨症状として脊椎の前・側彎、胸郭変形、異常な長身、細長い四肢、クモ状指、関節過伸展などを認める。さらに、眼症状は水晶体亜脱臼、心血管症状として大動脈弁輪拡張症に伴う大動脈弁閉鎖不全や僧帽弁逸脱、大動脈起始部の瘤状拡張などをみる。このため心血管系の症状は弁閉鎖不全による心不全のほか、感染性心内膜炎、大動脈解離・破裂などである。大動脈拡張の進行を抑制する薬剤として、β遮断薬による後負荷・血圧管理が有効と報告されている⁸⁸⁾。

Marfan症候群の女性が妊娠した場合、特に大動脈弓の拡張が認められる例では、大動脈の

解離や破裂を起こしやすいので非常に危険であると報告されている⁸⁹⁾。大動脈径が40mmを超えるような場合や、僧帽弁閉鎖不全が合併する場合、妊娠中に死亡する危険性が高くなると報告されている⁹⁰⁾。妊娠中もβ遮断薬による後負荷・血圧管理が有効であると報告されている⁸⁹⁾。分娩時には感染性心内膜炎の予防のために抗生物質を投与すべきである。児については、本疾患は常染色体優性遺伝なので、50%の児への遺伝が認められることを忘れてはならない。

心疾患術後妊娠と妊娠中の心臓手術

現在、心疾患の患者の多くが小児期に診断され、妊娠可能時期までに心疾患の外科的治療を受けている⁹¹⁾。このため、心疾患術後の妊娠管理が重要となっている。一般的には残存病変をもたないことも多いが、複雑心構築異常の場合、残存する心内異常があったり、心機能低下を来していたりする場合もある。このため、妊娠前に心機能と残存する心内異常について評価することは重要である。

本項では、代表的な心疾患術後として、弁置換後妊娠を取り上げるとともに、妊娠中の弁手術、心臓移植後妊娠について述べる。

1 弁置換 (valve replacement) 後妊娠

現在まで多くの大動脈弁、肺動脈弁、僧帽弁、三尖弁などの弁置換後妊娠の報告が存在し、妊娠成功が報告されている。表7-15に妊娠前に弁置換手術を受けた妊婦793人の周産期予後と置換された弁の種類について示す⁹²⁾。表7-15からもわかるように、機械弁は生体弁に比べて合併症が多い。特に血栓に関する合併症がきわめて高率で、弁置換後妊娠症例の死亡率は3～4%であり、流産率も高率である。このため、抗凝固療法が妊娠の予後を規定する重要な治療となっている（抗凝固療法については、p.104「抗凝固療法」の項を参照）。

表7-15 妊娠前に弁置換手術を受けた妊婦793人の周産期予後⁹²⁾

置換された弁の種類と 報告者名	症例数	合併症	
		母体	胎児
機械弁 (n = 528例)			
Iturbe-Alessioら	72	3例：血栓形成 2例：死亡	10 / 35例：胎児異常 1例：死産
Ismailら	76	4例：死亡	5%：胎児異常
Sareliら	50	2例：分娩中の心不全 10例：血栓形成 (3例が塞栓症)	9例：流産, 7例：死産 2例：新生児死亡, 2例：胎児異常
Hananiaら	108	6例：塞栓症, 4例：死亡 13例：血栓形成, 8例：塞栓症	30例：流産, 4例：死産
Sbarouni and Oakleyら	151	7例：出血, 6例：死亡 1例：血栓形成 (死亡)	9例：死産, 3例：新生児死亡
Suriら	21	2例：出血 4 / 14例ヘパリン療法中血栓形成	2例：死産, 4例：発育遅延
Sadlerら	50	1例：死亡	ワーファリン療法：70% pregnancy loss ヘパリン療法：25% pregnancy loss 57%：早産 4例：ワーファリン療法で死産
生体弁 (n = 265例)			
Leeら	95	4例：弁機能不全	-
Hananiaら	74	7例：弁不全	9例：流産, 1例：死産
Sbarouni and Oakleyら	63	17例：弁機能低下	2例：死産
Sadlerら	33	4例：弁機能低下	1例：新生児死亡

一方、生体弁は表7-15のように血栓症の発症は少ない。しかし生体弁は、機械弁と比べて耐久性に劣り、妊娠中に弁機能の低下が起こることもある。そのほかに、感染性心内膜炎の予防は重要で、特に分娩時には予防的抗生物質投与が必要である。

2 妊娠中の弁手術

妊娠中の心臓手術は、麻酔および手術操作が母体・胎児に影響を与えることがあるため、通常は行わない。実際の妊娠中の手術で、特に体外循環を使用したり、心臓手術をしたりする場合、母体死亡率は数%、胎児の死亡率は17～30%に達すると報告されている⁹³⁾。このように母体の危険性はある程度抑えられているが、胎児への悪影響が大きいことが問題となっている。しかしながら妊娠経過中、心疾患が母体の

生命危機に及んだり、日常生活を著しく障害したりするような場合には、妊娠の時期にかかわらず手術に踏み切ることがある。

3 心臓移植後妊娠

心臓移植後の妊娠も近年報告されている。心臓移植後の妊娠の問題点として、早産率が高率であること、妊娠高血圧症候群や妊娠糖尿病を中心とする母体合併症が多いことがあげられる。また、拒絶反応が妊娠の約20%に認められることが報告されている^{94)~96)}。

不整脈合併妊娠

妊娠に合併する不整脈は2つに大別できる。

- ①器質的心疾患をもたない妊婦の不整脈
- ②基礎疾患として心疾患が存在する妊婦の不

整脈

①群の場合、多くは臨床的に問題はないが、治療を要する場合もあり、本項では①群のなかで治療を要する不整脈を中心に述べる（治療薬剤の使用法については、「総論」p.94および「心血管疾患合併妊娠と薬剤」p.103を参照）。②群については、心不全の徴候として出現する場合もあり、迅速な対応が必要である。

1. 不整脈合併妊娠の概要

妊婦の不整脈疾患に遭遇することは稀ではない。妊娠により不整脈が増加するかどうかについては明らかな事実はない⁹⁷⁻¹⁰¹。多くの妊婦の不整脈は、治療の対象とならないが、もし治療対象となる不整脈をみた場合、非妊時の治療と同等のものであるべきとされている^{102, 103}。全体的な不整脈合併妊娠の周産期予後については、90%以上の症例で正期産であり、不整脈悪化は10%程度で母体死亡はなく、胎児死亡もほとんど存在しないと報告されている⁹⁸。

2. 徐脈性不整脈

妊娠中に徐脈性不整脈をみた場合、その成因はさまざまなものが考えられる。例えば、高カリウム血症、甲状腺機能低下症、β遮断薬やジギタリスなどの投与は、徐脈性不整脈の原因となる。基本的には、妊娠中に徐脈性不整脈が認められることは少ない上、母体の血行動態に影響を与えることも少なく妊娠予後はよい。ただし、産褥期には正常産褥婦においても、妊娠中の交感神経の亢進が解除され一時的に徐脈になる。徐脈性不整脈をもつ者にとっては徐脈が進行する場合もあり、産後はより注意が必要とされる。徐脈性不整脈には、洞性徐脈、房室接合部性調律、洞停止、洞房ブロック、房室ブロック [I・II度：I型 (Wenckebach型)、II型 (Mobitz II型)、III度：完全房室ブロック]、SSSなどがある。臨床的に問題となるのは、高

度の徐脈を引き起こし、心拍出機能不全を来す疾患である。代表例として、完全房室ブロックがあげられるので紹介する。

1. 完全房室ブロック

通常、完全房室ブロックであっても、1回心拍出量の増大で心機能は代償できるが、何らかの原因で代償できない場合にはペースングが必要となり、妊娠中に人工ペースメーカーの導入を行うこともある¹⁰⁴。また完全房室ブロックで、人工ペースメーカー療法を受けている妊婦の周産期予後は良好であると報告されている¹⁰⁵。

3. 頻拍性不整脈

頻拍性不整脈は、妊娠中にしばしば認められるものであるが、ほとんどの症例においては安静にさせたり、疲労・心労の回避、またカフェインやニコチンなどの刺激物を排除したりするだけで正常に戻る。しかし、頻拍性不整脈をみた場合に最も重要なことは、基礎疾患となる心疾患の有無を探ることである。

頻拍性不整脈には、洞性頻脈、発作性上室性頻拍 (WPW症候群も含む)、心房粗動・細動、心室頻拍・細動 (関連疾患としてQT延長症候群、期外収縮) などがある。

1. 発作性上室性頻拍 (paroxysmal supraventricular tachycardia : PSVT)

房室結節外の副伝導路 (Kent束) を介するWPW症候群におけるPSVTなどが知られている。

PSVTは、160～200/分の規則正しいリズムで突然始まり、患者は苦しさや不安感を訴えるが、基本的には循環動態不全を来すことはない。胎児に影響を与えることは少ない。しかし、頻拍が長期間にわたる場合、心サイクルの拡張期が短縮されるために、心室拡張不全からうっ血性心不全を来す場合がある。喫煙、飲酒、過呼吸、エフェドリン、アドレナリン、覚醒剤、アミノフィリンなどは誘因因子として重要であ

る。器質的な心疾患、MS、MI、心筋炎、肺梗塞、慢性肺疾患、アノキシア、甲状腺機能亢進症、低血糖などは、背景因子として忘れてはならない疾患である。

治療は、努責や頸動脈洞圧迫で迷走神経緊張を誘起し、改善をはかるのが第一選択である。しかし、同治療に抵抗性を示す場合、アデノシン、 β 遮断薬、ベラパミルなどを投与する。ジゴキシンを使用する際には、PSVTの原因にWPW症候群がないかどうかの確認が必要である。PSVTの原因がWPW症候群であった場合、ジゴキシン投与により房室結節の興奮が抑制され、かえって興奮が副伝導路を介して伝わりやすくなる。このため、頻拍の増強が起こることがあり、WPW症候群によるPSVTの治療にジゴキシンは禁忌である。したがって、一般的にはアデノシンやベラパミルが使用されることが多い^{106~108)}。

2. 心房粗動・細動 (atrial flutter / fibrillation)

心房粗動・細動の際には、心房全体としてのまとまった収縮がなく、そのため心電図はP波を示さない。心房細動では心房筋の無秩序な興奮によるf波、心房粗動では心房筋の部分的収縮による規則的なF波を認める。また、心房粗動・細動ともに各種心疾患、特に僧帽弁弁膜症に随伴するものが過半数を占める。心臓以外の原因としては、ショック、アノキシア、慢性肺疾患、甲状腺機能亢進症などに合併する。したがって、原疾患にも注意が必要である。

心房粗動のF波は基本的に振幅および波形が規則的でその数は250~350/分である。多くの症例で2:1もしくは3:1の房室ブロックを合併し、比較的規則的な心室収縮を認める。次に心房細動のf波の数は350~600/分であり、波形、振幅、間隔は不規則である。

心房粗動・細動の最大の合併症は、血栓症である¹⁰⁹⁾。このため、血栓症予防には抗凝固療法が必要である。現在、ヘパリンが抗凝固療法の第一選択と考えられており、妊娠を希望する患者では、妊娠以前よりヘパリン療法の導入の

必要性が推奨されている。また、粗動・細動の管理にはジゴキシンまたは β 遮断薬などで、房室伝導を抑制して安静時心拍数を100以下にコントロールする。

3. 心室粗動・細動 (ventricular flutter / fibrillation)

非常に危険な不整脈であり、ただちに適切な蘇生法を実施しなければ死亡する状態である。この不整脈では、心室筋が統一なく無秩序に収縮し、心室全体でのまとまった収縮がなく、循環停止の状態となり、心拍出量は0となる。成因としては、虚血性心疾患（急性心筋梗塞）や心筋症などの器質的心疾患の存在が最も多いが、妊婦においては、QT延長症候群なども忘れてはならない。

心電図上、QRS波とST-T部の区別のない波が連続性に出現し、基線は静止することなく絶えず動揺する。振幅の大きな波が180~250/分で規則的に出現する場合を心室粗動、振幅が小さく不揃いながら波が150~300/分程度で出現する場合を心室細動という。脈拍触知不能、意識消失、心音停止、呼吸停止、反射消失、瞳孔散大、皮膚蒼白化などの循環停止所見を認める。

心肺停止に対しては、ただちに心肺蘇生を行う。有効な心マッサージと電気的除細動 (electrical cardioversion) が第一選択として施行されなければならない。

4. QT延長症候群 (long QT syndrome)

遺伝性と後天性 (薬剤性など) に分かれるが、特に遺伝性2型QT延長症候群においては、産褥期に心室細動を来しやすいことが報告されており、合併妊娠においては注意を要する疾患である¹¹⁰⁾。

QT時間は心室の興奮が始まってから消退するまでの時間 (心室の電気的収縮時間) に相当する。このQT時間の延長により心室の受攻期も延長して期外収縮が受攻期に落ちたとき (R on T現象) 心室細動を起こすため、突然死や失神発作を起こす。前述のように、周産期リスク

が高いため、Brodskyらは、妊娠中の同疾患の管理として、 β 遮断薬の投与を推奨している⁹⁷⁾。

虚血性心疾患 (ischemic heart disease) 合併妊娠

妊娠中の心疾患合併症として、虚血性心疾患(心筋梗塞: myocardial infarction)が起こることは非常に稀であり、頻度は1/10,000以下と報告されている⁶⁹⁾。虚血性心疾患のリスク因子として、一般的に加齢、喫煙、糖尿病、家族性高脂血症、自己免疫疾患、川崎病、肥満、高血圧、虚血性心疾患家族歴の存在、経口避妊薬の服用などがある^{111~117)}。したがってわれわれは、既往歴、家族歴、合併症の有無の聴取、服薬歴に対して十分に注意を払う必要がある。また、川崎病既往患者のなかには、冠動脈瘤を合併するものがあり、周産期に心筋虚血を来す場合がある。そのほかに心筋虚血を起こしうる基礎疾患として、大動脈弁疾患、僧帽弁疾患、肺高血圧症、特発性心筋症、大動脈炎などがあることにも注意を要する。

英国の母体死亡調査報告においては、近年、心疾患による母体死亡率が増加してきており、その主因として、妊婦の心筋梗塞の増加をあげている。生活様式の変化、妊婦の高齢化などがみられるわが国においても、今後増加する可能性がある。

1 妊娠に先行して心筋梗塞があった場合

心筋梗塞が妊娠に先行してあった場合、その後の妊娠への影響は心筋梗塞後の母体の心機能に影響される^{118, 119)}。特に1回心拍出量が40%以上あれば、母体・胎児の危険性は少なく、安全な妊娠・分娩経過が期待できるとされている¹²⁰⁾。このような事実から、妊娠前に、虚血性心疾患症状・心不全徴候の有無の確認や実際の心機能の評価を行うことが最重要課題である

といえる。このことは、妊娠に伴う母体の変化への心臓の適応能力を推し量るのに重要であり、予後を左右するといっても過言ではない。

2 妊娠中に心筋梗塞が合併した場合

妊娠中に心筋梗塞が発生した場合、基本的にその診断・治療については、非妊時のそれとまったく同様である。妊娠中に心筋梗塞が合併した場合の死亡率は約30%と報告されている¹²¹⁾。また妊娠週数の進行に伴い、母体死亡率の上昇も報告されており、第1, 2三半期における心筋梗塞での母体死亡率は約20%、第3三半期では約40%と高率になる¹²²⁾。心筋梗塞の診断・治療については他の内科学書に譲るが、心筋梗塞後の妊娠の継続については、母体の心機能によって決定されるべきである。しかし、妊娠の中断自体が、母体の心筋梗塞・心機能を改善させるものではない。したがって、妊娠の継続・中断に対する判断は、妊娠週数、母体心機能の状況、心筋梗塞の重症度・治癒経過などを考慮して決定される。実際に総合的な治療と管理を受けられる施設では、急性心筋梗塞でも必ずしも妊娠中絶の適応とはなっておらず、妊娠中にcoronary bypass手術を受けた症例¹²³⁾や冠状動脈バルーンカテーテルによる冠状動脈拡張術を受けた症例¹²⁴⁾、大動脈内バルーンポンピング(intra-aortic balloon pumping: IABP)を受けた症例¹²⁵⁾などの外科的集中治療を受けた症例も報告されている。

3 管理方針

心筋梗塞が妊娠に先行してあった場合、その後の妊娠への影響は、心筋梗塞後の母体の心機能に影響される。このため、妊娠前に心機能の評価を行うことや、抗不整脈治療、抗凝固療法の選択などがなされなければならない。また、喫煙や糖尿病などの基礎疾患の有無の確認と改善も忘れてはならない(「総論」p.94および「心

血管疾患合併妊婦の管理 1 妊娠前の管理」p.100を参照)。

妊娠中も妊娠による生理的な適応により、心臓への仕事量の増大が起こる。このため、心不全の発症や狭心症のような虚血性心疾患の発症が予測される。これらのことを念頭においた妊婦管理が必要となることを忘れてはならない。つまり心不全に対する治療だけでなく、狭心症のような虚血性心疾患に対しても、硝酸薬や β 遮断薬による薬物療法を行う必要がある。

実際の分娩法については、その他の心疾患とほぼ同様で、分娩様式は経膈分娩が試みられるべきであり、帝王切開分娩は産科的適応に限られる。ただし、心不全が生じ、さまざまな治療によっても循環・臨床状態の改善がみられない場合は、帝王切開分娩が適応となることがある。

妊娠中に心筋梗塞が発症した場合、心筋梗塞に対する治療は非妊時と同様に行われる。妊娠の継続については前述したとおりであり、一定の方針は存在しない。しかし、分娩時に発症した、あるいは発症の危険の高い患者に対しては、分娩にあたって、①それまでの薬物療法の継続、②酸素投与、③低血圧予防、④硬膜外麻酔、⑤心電図、血圧モニター、⑥観血的方法による心機能評価を行う必要がある。

その他の心疾患合併妊娠

1 肺高血圧症 (pulmonary hypertension)

1. 概念

肺血管抵抗が亢進して、肺高血圧症を来す疾患は、Eisenmenger症候群以外に、原発性肺高血圧症、慢性肺疾患、コカイン中毒、HIV感染などがある。

原発性肺高血圧症は、若年女性に有意に多く認められ¹²⁶⁾、妊娠中に診断がつくこともしばしばある。原因不明の疾患で、肺血管の中小筋性血管の中膜の肥厚、狭小化、閉塞を来す疾患である。近年、プロスタグランジン (PG) I 2

静注薬や、カルシウムチャネル拮抗薬などの内服治療があらたに導入され、患者の生命予後は改善してきたものの、依然として予後不良の難治性疾患である。

2. 管理方針

妊娠に伴う母体死亡率はきわめて高率 (30～65%) である^{7), 127)}。このため、Eisenmenger症候群の妊婦と同様に取り扱う。

最近、上記PGI 2 静注薬や、カルシウムチャネル拮抗薬であるシルデナフィルを使用しながらの妊娠・出産例について報告がある¹²⁸⁾。

2 拡張型(うっ血型)心筋症 (dilated cardiomyopathy : DCM)

病因不明の疾患で、心室の拡張、収縮機能の低下を示す心筋疾患である。本疾患の診断は、心不全を来す他の疾患を除外することによって行われる。心室の拡張が主体であり、心室壁の肥厚は軽度にとどまる。組織学的には心筋の変性、萎縮、間質の線維化が強い。症状は心室拡張と心室収縮性の悪化に起因するもので、動悸、呼吸困難、疲労、浮腫、不整脈など心不全の症状である。

聴診ではIII・IV音の出現で奔馬調律を聴くことが多い。胸部X線検査では心拡大を認める。心電図ではST-T異常、不整脈、QRS幅の延長などが出現する。心臓超音波検査では、左心径の拡張、腔の拡大、駆出率の低下が起こる。このような心不全徴候が出現した症例の5年生存率は50%以下である。

拡張型心筋症は病因が不明であるだけに、治療法は対症的治療にとどまる。このため運動の制限、減塩、ジゴキシン投与、強心薬、利尿薬、ACE阻害薬などが使用されている。妊娠中も上記治療と基本的には変動はないが、ACE阻害薬が使用できないため、ヒドララジン、 β 遮断薬が使用されている。本疾患自体の予後は長期的に不良であり、妊娠中は容量負荷がかかることから、妊娠は本疾患の病態にとってよい影響を与えることはない。したがって、治療的な妊

娠の中絶も考慮されるべきであるし、妊娠を継続する場合には、重症の心不全に準じて管理を行う。

3 肥大型心筋症 (hypertrophic cardiomyopathy : HCM)

心室中隔を中心とする心室の不均一な肥大が起こる常染色体優性遺伝疾患である。その結果、心室容積はむしろ減少し、さらに心筋肥大によりコンプライアンスも低下するため、心室流入抵抗が増大する。心室中隔の肥厚が心室流出部で強い場合には、流出部狭窄・閉塞を起こすことがある。このタイプのものを特発性肥大型大動脈弁下狭窄 (idiopathic hypertrophic sub-aortic stenosis) という。

左室流出路の閉塞の有無によって、若干の症状の違いは認められるが、動悸、呼吸困難、胸痛、めまい、不整脈を認め、閉塞によっては失神発作も認める。

心室拡張に大きな障害がなく、心室流出路の狭窄・閉塞がなければ、多くの症例で妊娠に耐えうると考えられている。しかし、妊娠中の末梢血管拡張、下大静脈の圧迫、分娩中の出血および末梢血管の拡張により静脈還流量の減少が起こり、心室の拡張不全が発生したり、分娩時のカテコラミンの分泌により狭窄が強度となったりして、症状が悪化することがある。

妊娠・分娩・産褥期には安静、運動制限を行い、心筋の負担を軽減することが必要である。 β 遮断薬やカルシウムチャネル拮抗薬も同様の目的により用いられる。家族性HCM100人の検討では、妊娠中に2人が突然死 (各々出産4日後と出産中)。死亡例の2人は濃厚な突然死の家族歴をもち、1人は最大壁厚が30mm以上であった。このことから、突然死のハイリスクをもつ症例では、妊娠・出産の適否について検討が必要である。また、15%でうっ血性心不全を発症し、妊娠前から有症状であったもの、閉塞型肥大型心筋症患者に多かった。その他は、心房細動・失神の再発を1例ずつ認めただけで

あった¹²⁹⁾。

4 周産期 (産褥) 心筋症 (peripartum cardiomyopathy)

周産期心筋症は妊娠末期から産褥6カ月以内に発症する原因不明の心筋症で、先行する心疾患がなく、他の原因となる心疾患もないことが特徴である。アメリカでは2,000～5,000分娩に1例の発症率であるが、2009年にわが国において行った臨床調査では、約20,000分娩に1例の発症率であった。

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よく類似していることから、診断基準の項で述べたように、もともと特発性拡張型心筋症が潜在しており、それが妊娠・出産の心負荷により顕在化したという説や、心筋炎であるという説もある。しかしながら、特発性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、National Institutes of Health (NIH, アメリカ国立衛生研究所) のワークショップ・グループにおいても、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¹³⁰⁾。最近では、異型プロラクチンが発症に関与しているという報告が出された¹³¹⁾。

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、肥満なども、患者群で有意に多いことが指摘されている¹³²⁾。

当初、診断基準を提唱した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¹³³⁾。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おり、人種や医療水準の違いが影響していると考えら

れる。最近の欧米からの報告では、死亡率が3～6%であり、依然、重症例は致死的であると考へ、慎重に治療に当たる必要があるだろう。

また、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割は心機能が増悪したため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。Amos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づけている¹³²⁾。

これまでに、予後予測因子として、初診時もしくは発症2カ月後の左室駆出率、左室拡張末期径、左室内血栓の有無、人種などがあげられている¹³²⁾。

臨床症状は呼吸困難、浮腫、せきなどの急性心不全症状を呈し、診断時には、左室の収縮能低下を伴う。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、IABP（大動脈内バルーンポンピング）やPCPS（経皮的心肺補助装置）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、最近では抗プロラクチン療法などの報告もある^{134～136)}。

◆引用・参考文献

- 1) Pritchard, JA. Changes in the blood volume during pregnancy and delivery. *Anesthesiology*. 26, 1965, 393.
- 2) Scott, DE. Anemia during pregnancy. *Obstet Gynecol Ann*. 1, 1972, 219.
- 3) Robson, SC., Dunlop, W., Hunter, S. Haemodynamic changes during the early puerperium. *Clin. Res. Ed. BMJ*. 294, 1987, 1065.

- 4) Ueland, ZK., Metcalfe, J. Circulatory changes in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 18, 1975, 41.
- 5) Van Oppen, ACC., Stigter, RH., Bruinse, HW. Cardiac output in normal pregnancy: A critical review. *Obstet Gynecol*. 87, 1996, 310.
- 6) Kinsella, SM., Lohmann, G. Spine hypotensive syndrome. *Obstet Gynecol*. 83, 1994, 774.
- 7) Bieniarz, J., Branda, LA., Maqueda, E. et al. Aortocaval compression by the uterus in late pregnancy. 3. Unreliability of the sphygmomanometric method in estimating uterine artery pressure. *Am J Obstet Gynecol*. 102, 1968, 1106.
- 8) Stein, PK., Hagley, MT., Cole, PL. et al. Changes in 24hour heart rate variability during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 180, 1999, 978.
- 9) MacGillivray, I., Rose, GA., Rowe, B. Blood pressure survey in pregnancy. *Clin Sci*. 37, 1969, 395.
- 10) Edman, CD., Toofanian, A., MacDonald, PC. et al. Placental clearance rate of maternal plasma androstenedione through placental estradiol formation: An indirect method of assessing uteroplacental blood flow. *Am J Obstet Gynecol*. 141, 1981, 1029.
- 11) Clark, SL., Cotton, DB., Lee, W. et al. Central hemodynamic assessment of normal term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 161, 1989, 1439.
- 12) McAnulty, JH., Metcalfe, J., Ueland, K. Cardiovascular disease. Medical complications during pregnancy. 4th ed. Burrow, GN., Ferris, TF. ed. Philadelphia, WB Saunders, 1995, 123-54.
- 13) Cuforth, R., MacDonald, CB. Heart sounds and murmurs in pregnancy. *Am Heart J*. 71, 1966, 741.
- 14) Sharp, C., Shrimpton, JA., Bury, RF. et al. Diagnostic Medical Exposures: Advice on Exposure to Ionising Radiation During Pregnancy. National Radiological Protection Board 1998.
- 15) Carruth, JE., Mivis, SB., Brogan, DR. et al. The electrocardiogram in normal pregnancy. *Chest*. 102, 1981, 1075.
- 16) Mabie, WC., DiSessa, TG., Crocker, LG. et al. A longitudinal study of cardiac output in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 170, 1994, 849-56.
- 17) Mesa, A., Jessurun, C., Hernandez, A. et al. Left ventricular diastolic function in normal human pregnancy. *Circulation*. 99, 1999, 511-7.
- 18) Elkayam, U. "Pregnancy and cardiovascular disease". Braunwald's Heart Disease. 7th ed, 2nd vol. Braunwald, E., Zipes, DP., Libby, P., Bonow, RO. Eds. Saunders, Philadelphia, 2005, 1965-84.
- 19) 神谷千津子, 池田智明. 成人先天性心疾患と妊娠・出産管理. *心エコー*. 11, 2010, 820.
- 20) Colman, JM., Silversides, CK., Sermer, M., Siu, SC.

- "Cardiac monitoring during pregnancy". Heart disease and pregnancy. Steer, PJ., Gatzoulis, MA., Baker, P. eds. RCOG press, London, 2006, 67-77.
- 21) Uchida, T., Ogino, H., Ando, M. et al. Aortic dissection in pregnant woman with the Marfan syndrome. *Kyobu Geka*. 55, 2002, 693-6.
 - 22) Hunter, S., Robson, SC. Adaptation of the maternal heart in pregnancy. *Br Heart J*. 68, 1992, 540-3.
 - 23) DeWilde, JP., Rivers, AW., Price, DL. A review of the current use of magnetic resonance imaging in pregnancy and safety implications for fetus. *Prog Biophys Mol Biol*. 87, 2005, 335-53.
 - 24) American College of Obstetricians and Gynecologists. Cardiac disease in pregnancy. Technical Bulletin No. 168, June 1992a.
 - 25) Perloff, JK., Koos, B. Pregnancy and congenital heart disease: The mother and the fetus. Congenital heart disease in adults. 2nd ed. Perloff, JK., Child, JS. ed. Philadelphia, WB Saunders, 1995, 144-64.
 - 26) Siu, SC. et al. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation*. 104(5), 2001, 515-21.
 - 27) Khairy, P. et al. Pregnancy outcomes in women with congenital heart disease. *Circulation*. 113(4), 2006, 517-24.
 - 28) Deviri, E. Pregnancy after valva replacement with porcine xenograft prosthesis. *Surg Gynecol*. 160, 1985, 437.
 - 29) Pedwitz, P., Hellman, LM. Pregnancy and healed subacute bacterial endocarditis. *Am J Obstet Gynecol*. 66, 1953, 294.
 - 30) Vogel, JHK., Pryor, R., Blount, SG. Direct current defibrillation during pregnancy. *JAMA*. 193, 1965, 970.
 - 31) 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 J*. 69, 2005, 1267-342.
 - 32) Presbitero, P., Somerville, J., Stone, S., Aruta, E., Spiegelhalter, D., Rabajoli, F. Pregnancy in cyanotic congenital heart disease. Outcome of mother and fetus. *Circulation*. 89(6), 1994, 2673-6.
 - 33) Whittemore, R., Hobbins, JC., Engle, MA. Pregnancy and its outcome in women with and without surgical treatment of heart disease. *Am J Cardiol*. 50, 1982, 641.
 - 34) Suri, V., Sawhney, H., Vasishta, K. et al. Pregnancy following cardiac valve replacement surgery. *Int J Gynaecol Obstet*. 64, 1999, 239.
 - 35) American College of Obstetricians and Gynecologists. Invasive hemodynamic monitoring in obstetrics and gynecology. Technical Bulletin No.175, December 1992b.
 - 36) Cunningham, FG., Prichard, JA., Hankins, GDV. et al. Idiopathic cardiomyopathy or compounding cardiovascular events. *Obstet Gynecol*. 67, 1986, 157.
 - 37) Hurst, AK., Shotan, A., Hoffman, K. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of atenolol during and after pregnancy. *Pharmacotherapy*. 18, 1998, 840.
 - 38) Hanssens, M., Keirse, MJ., Vankelecom, F. et al. Fetal and neonatal effects of treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 78, 1991, 128.
 - 39) Nightingale, SL. Warning on the use of ACE inhibitors in second and third trimester of pregnancy. *JAMA*. 267, 1992, 2445.
 - 40) Rosa, FW., Cosco, LA., Graham, CF. et al. Neonatal anuria with maternal angiotensin-converting enzyme inhibition. *Obstet Gynecol*. 74, 1989, 371.
 - 41) Oakley, CM. "Heart disease and heart surgery during pregnancy". Women & heart disease. Julian, DG., Wenger, NK. ed. St.Louis, Mosby, 1997. 195-214.
 - 42) Born, D., Martinez, EE., Almeida, PA. et al. Pregnancy in patients with prosthetic heart valves: The effects of anticoagulation on mother, fetus, and neonate. *Am Heart J*. 124, 1992, 413-7.
 - 43) Eikayam, U. Anticoagulation in pregnant women with prosthetic heart valves: A double jeopardy. *J Am Coll Cardiol*. 27, 1996, 1704.
 - 44) Hanania, G., Thomas, D., Michel, PL. et al. Pregnancy and prosthetic heart valves: A French cooperative retrospective study of 155 cases. *Eur Heart J*. 15, 1994, 1651-8.
 - 45) Iturbe-Slessic, I., Fonseca, MC., Mutchinik, O. et al. Risks of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves. *N Engl J Med*. 315, 1986, 1390.
 - 46) Sareli, P., England, MJ., Berk, MR. et al. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy in patients with mechanical heart valve prostheses. *Am J Cardiol*. 63, 1989, 1462-5.
 - 47) Ginsberg, JS., Hirsh, J. Anticoagulants during pregnancy. *Ann Rev Med*. 40, 1989, 79.
 - 48) Warkany, J. Warfarin embryopathy. *Teratology*. 14, 1976, 205.
 - 49) Bates, SM. Optimal management of pregnant women with acute venous thromboembolism. *Haemostasis*. 29, 1999, 107.
 - 50) Chan, WS., Ray, JG. Low molecular weight heparin use during pregnancy: Issue of safety and practicality. *Obstet Gynecol Surv*. 54, 1999, 649.
 - 51) Miller, LJ. Use of electroconvulsive therapy during pregnancy. *Hosp Commun Psychiatry*. 45, 1994, 444.
 - 52) Forrester, JS., Diamond, G., Chatterjee, K. et al. Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets. Part I - II. *N Engl J Med*. 295, 1976, 1356-62, 1404-13.
 - 53) Robin, ME., Egloff, L., Fieish, M. et al. Acquired heart diseases and pregnancy. *Schweiz Med Wochenschr*. 125, 1995, 304.
 - 54) Ramin, SM., Gilstrap, LC III. Mitral-valve disease in

- pregnancy. *Prim Care Update Ob/Gyns.* 6, 1999, 106.
- 55) Desai, DK., Adanlawo, M., Naidoo, DP. et al. Mitral stenosis in pregnancy : A four-year experience at King Edward VIII Hospital. Durban South Africa. *Br J Obstet Gynecol.* 107, 2000, 953.
- 56) Al Kasab, SM., Sabag, T., Al Zaibag, M. et al. Beta-adrenergic receptor blockade in the management of pregnant women with mitral stenosis. *Am J Obstet Gynecol.* 163, 1990, 37.
- 57) Yaryura, RA., Carpenter, RJ Jr., Duncan, JM. et al. Management of mitral valve stenosis in pregnancy : A case presentation and review of literature. *J Heart Valve Dis.* 5, 1996, 16.
- 58) Thornhill, ML., Camann, WR. "Cardiovascular disease" . *Obstetric Anesthesia.* Chestnut, DH. ed. St.Louis, Mosby, 1994, 746.
- 59) Arias, F., Pineda, J. Aortic stenosis and pregnancy. *J Reprod Med.* 20, 1978, 229.
- 60) Easterling, TR., Chadwick, HS., Otto, CM. et al. Aortic stenosis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 72, 1988, 113.
- 61) Lao, TT., Sermer, M., MaGee, L. et al. Congenital aortic stenosis and pregnancy : A reappraisal. *Am J Obstet Gynecol.* 169, 1993b, 540.
- 62) Mendelson, MA., Lang, RM. *Pregnancy and Heart Disease. Medical Disorders During Pregnancy.* 2nd ed. Barron, WM., Lindheimer, MD. ed. St.Louis, Mosby Yearbook, 1995, 129.
- 63) Moodie, DS. Adult congenital heart disease. *Curr Opin Cardiol.* 9, 1994, 137.
- 64) Perloff, JK. Congenital heart disease in adults. *Heart Disease : A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 5th ed. Braunwald, E. ed. Philadelphia, WB Saunders. 1997, 964.
- 65) Zuber, M., Gautschi, N., Oechslin, E. et al. Outcome of pregnancy in women with congenital shunt lesions. *Heart.* 81, 1999, 271.
- 66) Soydemir, DF., Johnston, T., Clarke, B. Percutaneous closure of an atrial septal defect during pregnancy using an Amplatzer occlusion device. *J Obstet Gynaecol.* 25(7),2005,715-6.
- 67) Jackson, GM., Dildy, GA., Varner, MW. et al. Severe pulmonary hypertension in pregnancy of following successful repair of ventricular septal defect in childhood. *Obstet Gynecol.* 82, 1993, 680.
- 68) Brickner, ME., Hillis, LD., Lange, RA. Congenital heart disease in adult. First of two parts. *N Engl J Med.* 342, 2000, 256.
- 69) Sawhney, H., Suri, V., Vasishta, K. et al. Pregnancy and congenital heart disease-maternal and fetal outcome. *Aust NZ J Obstet Gynecol.* 38, 1998, 266.
- 70) Gleicher, N., Midwall, J., Hochberger, D. et al. Eisenmenger's syndrome and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 34, 1979, 721.
- 71) Yentis, SM., Steer, PJ., Plaat, F. Eisenmenger's syndrome in pregnancy:Maternal and fetal mortality in the 1990s. *Br J Obstet Gynecol.* 105, 1998, 921.
- 72) Weiss, BM., Zemp, L., Seifert, B. Outcome of pulmonary vasucular disease in pregnancy : A systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol.* 31, 1998b, 1650.
- 73) Lange, RA. Eisenmenger syndrome in adults. *Internal Medicine Grand Rounds University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas.* May6, 1999, 21.
- 74) Corone, S., David, A., Lang T. et al. Outcome of patients with Eisenmenger syndrome. Apropos of 62 cases followed-up for an average of 16 years. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 85, 1992, 521.
- 75) Bitsch, M., Johansen, C., Wennevold, A. et al. Eisenmenger's syndrome and pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 28, 1998, 69.
- 76) Temeicos, C., Kuhn, R., Stribley, C. Sterilization of women with Eisenmenger syndrome : Report of 4 cases. *Aust NZ J Obstet Gynecol.* 37, 1997, 121.
- 77) Hankins, GDV., Berryman, GK., Scott, RT Jr. et al. Maternal arterial desaturation with 15-methyl prostaglandin F2 alpha for uterine atony. *Obstet Gynecol.* 72, 1988, 367.
- 78) Patton, DE., Lee, W., Cotton, DB. et al. Cyanotic maternal heart disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 45, 1990, 594.
- 79) Zuber, M., Gautschi, N., Oechslin, E. et al. Outcome of pregnancy in women with congenital shunt lesions. *Heart.* 81, 1999, 271.
- 80) Connolly, HM., Warnes, CA. Ebstein's anomaly : Outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol.* 23, 1994, 1194.
- 81) Donnelly, JE., Brown, JM., Radford, DJ. Pregnancy outcome and Ebstein's anomaly. *Br Heart J.* 66, 1991, 368.
- 82) Lao, TT., Sermer, M., Colman, JM. Pregnancy following surgical correction for transposition of great arteries. *Obstet Gynecol.* 83, 1994, 655.
- 83) Megrian, G., Bell, JG., Huhta, JC. et al. Pregnancy outcome following a Mustard procedure for transposition of great arteries : A report of five cases and review of the literature. *Obstet Gynecol.* 83, 1994, 512.
- 84) Lynch-Salamon, DI., Maze, SS., Combs, CA. Pregnancy after Mustard repair for transposition of great arteries. *Obstet Gynecol.* 82, 1993, 676.
- 85) Connolly, HM., Grogan, M., Warnes, CA. Pregnancy among women with congenitally corrected transposition of great arteries. *J Am Coll Cardiol.* 33, 1999, 1692.
- 86) Guedes, A. et al. Impact of pregnancy on the systemic right ventricle after a Mustard operation for transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol.* 44(2), 2004, 433-7.
- 87) Barash, PG., Hobbins, FW., Hook, R. et al. Management of coarctation of aorta during pregnancy. *J Thorac Cardiovasc*

- Surg. 69, 1975, 781.
- 88) Shores, J., Berger, KR., Murphy, EA. et al. Progression of aortic dilatation and benefit of long term β -adrenergic blockade in Marfan's syndrome. *N Engl J Med.* 330, 1994, 1335.
- 89) Eikayam, U., Ostrzega, E., Shotan, A. et al. Cardiovascular problems in pregnant women with Marfan syndrome. *Ann Intern Med.* 123, 1995, 117.
- 90) Rossiter, JP., Repke, JT., Morales, AJ. et al. A prospective longitudinal evaluation of pregnancy in the Marfan syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 173, 1995, 1599.
- 91) Morris, CD., Menashe, VD. 25year mortality after surgical repair of congenital heart defect in childhood. *JAMA.* 266, 1991, 3447.
- 92) "Cardiovascular disease". *Williams Obstetrics*, 21th ed. Cunningham, FG., Gant, NF. ed. New York, McGraw-Hill, 2001, 1189.
- 93) Weiss, BM., Von Segesser, LK., Alon, E. et al. Outcome of cardiovascular surgery and pregnancy : A systematic review of the period. 1984-1996. *Am J Obstet Gynecol.* 179, 1998a, 1643.
- 94) Branch, KR., Wagoner, LE., McGrory, CH. et al. Risk of subsequent pregnancies on mother and newborn in female heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 17, 1996, 988.
- 95) Troche, V., Ville, Y., Fernandez, H. Pregnancy after heart or heart-lung transplantation : A series of 10 pregnancies. *Br J Obstet Gynecol.* 105, 1998, 454.
- 96) Dashe, JS., Ramin, KD., Ramin, SM. Pregnancy following cardiac transplantation. *Prim Care Update Ob/Gyns.* 5, 1998, 257.
- 97) Brodsky, M., Doria, R., Allen, B. et al. New-onset ventricular tachycardia during pregnancy. *Am Heart J.* 123, 1992, 933.
- 98) Brown, CE., Wendel, GD. Cardiac arrhythmias during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 32, 1989, 89.
- 99) Chow, T., Galvin, J., McGovern, B. Antiarrhythmic drug therapy in pregnancy and lactation. *Am J Cardiol.* 82, 1998, 581.
- 100) Cox, JL., Gardner, MJ. Treatment of cardiac arrhythmias during pregnancy. *Prog Cardiovasc Dis.* 36, 1993, 137.
- 101) Shotan, A., Ostrzega, E., Mehra, A. et al. Incidence of arrhythmias in normal pregnancy and relation to palpitations, dizziness, and syncope. *Am J Cardiol.* 79, 1997, 1061.
- 102) Alberca Vela, T., Palma Amaro, J., Garcia-Cosio Mir, F. Arrhythmias and pregnancy. *Rev Esp Cardiol.* 50, 1997, 749.
- 103) Page, RL. Treatment of arrhythmias during pregnancy. *Am Heart J.* 130, 1995, 871.
- 104) Dalvi, BV., Chaudhuri, A., Kulkarni, HL. et al. Therapeutic guidelines for congenital complete heart block presenting in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 79, 1992, 802.
- 105) Jaffe, R., Gruber, A., Fejgin, M. et al. Pregnancy with an artificial pacemaker. *Obstet Gynecol Surv.* 42, 1987, 137.
- 106) Dumesic, DA., Silverman, NH., Tobias, S. et al. Transplacental cardioversion of fetal supraventricular tachycardia with procainamide. *N Engl J Med.* 307, 1982, 1128.
- 107) Rey, E., Duperron, L., Gauthier, R. et al. Transplacental treatment of tachycardia-induced fetal heart failure with verapamil and aminodarone : A case report. *Am J Obstet Gynecol.* 153, 1985, 311.
- 108) Chaktoura, N., Angioli, R., Yasin, S. Use of adenosine for pharmacological cardioversion of SVT in pregnancy. *Prim Care Update Ob/Gyns.* 5, 1998, 154.
- 109) Ezekowitz, MD., Levine, JA. Preventing stroke in patients with atrial fibrillation. *JAMA.* 281, 1999, 1830.
- 110) Rashba, EJ., Zareba, W., Moss, AJ. et al. Influence of pregnancy on the risk for cardiac events in patients with hereditary long QT syndrome. *LQTS investigators. Circulation.* 97, 1998, 451.
- 111) Berge, LN., Arnesen, E., Forsdahl, A. Pregnancy related changes in some cardiovascular risk factors. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 75, 1996, 439.
- 112) Bhagwat, AR., Engel, PJ. Heart disease and pregnancy. *Cardiol Clin.* 13, 1995, 163.
- 113) Avila, WS., Issa, JS., Bezi, EB. et al. Pregnancy in patient with familial hypercholesterolemia and atherosclerosis disease. *Arq Bras Cardiol.* 68, 1997, 185.
- 114) Sataria, N., O'Toole, L., Northridge, D. Postpartum acute MI following routine erfometriner administration treated successfully by primary PTCA. *Heart.* 83, 2000, 97.
- 115) Bagg, W., Henley, PG., Macpherson, P. et al. Pregnancy in women with diabetes and ischemic heart disease. *Aus NZ J Obstet Gynecol.* 39, 1999, 99.
- 116) Thorp, JM Jr., Chescheir, NC., Fann, B. Postpartum myocardial infarction in a patient with antiphospholipid syndrome. *Am J Perinatol.* 11, 1994, 1.
- 117) Hayakawa, H., Katoh, T. Successful pregnancy after coronary artery bypass grafting for Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn.* 40, 1998, 275.
- 118) Vinatier, D., Virelizier, S., Depret-Mosser, S. et al. Pregnancy after myocardial infarction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 56, 1994, 89.
- 119) Pombar, X., Strassner, HT., Fenner, PC. Pregnancy in a woman with class H diabetes mellitus and previous coronary artery bypass graft : A case report and review of the literature. *Obstet Gynecol.* 85, 1995, 825.
- 120) Kleinman, CS. "Cardiovascular Disease". *Management of High-Risk Pregnancy.* 4th ed. Queenan, JT. ed. Massachusetts, Blackwell Science, Inc. 1999, 204-35.

- 121) Hankins, GD., Wendel, GD Jr., Leveno, KJ. et al. Myocardial infarction during pregnancy : A review. *Obstet Gynecol.* 65, 1985, 138.
- 122) Hands, ME., Johnson, MD., Saltzman, DH. et al. The cardiac, obstetric, and anesthetic management of pregnancy complicated by acute myocardial infarction. *J Clin Aneth.* 2, 1990, 258.
- 123) Silberman, S., Fink, D., Berko, RS. et al. Coronary artery bypass surgery during pregnancy. *Eur J Cardiothorac Surg.* 10, 1996, 925.
- 124) Craig, S., Ilton, M. Treatment of acute myocardial infarction in pregnancy with coronary arterial balloon angioplasty and stenting. *Aust NZ J Obstet Gynecol.* 39, 1999, 194.
- 125) Garry, D., Leikin, E., Fleisher, AG. et al. Acute myocardial infarction in pregnancy with subsequent medical and surgical management. *Obstet Gynecol.* 87, 1996, 802. 1
- 126) Gaine, SP., Rubin, LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet.* 352, 1998, 719.
- 127) Kiss, H., Egarter, C., Asseryanis, E. et al. Primary pulmonary hypertension in pregnancy : A case report. *Am J Obstet Gynecol.* 172, 1995, 1052.
- 128) Goland, S., Tsai, F., Habib, M., Janmohamed, M., Goodwin, TM., Elkayam, U. Favorable outcome of pregnancy with an elective use of epoprostenol and sildenafil in women with severe pulmonary hypertension. *Cardiology.* 115(3), 2010, 205-8. Epub 2010 Feb 18.
- 129) Autore, C., Conte, MR., Piccininno, M., Bernabò, P., Bonfiglio, G., Bruzzi, P., Spirito, P. Risk associated with pregnancy in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 40(10), 2002, 1864-9.
- 130) 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), 2000, 1183-8.
- 131) Hilfiker-Kleiner, D., Kaminski, K., Podewski, E. et al. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell.* 128(3), 2007, 589-600.
- 132) Amos, AM., Jaber, WA., Russell, SD. Improved outcomes in peripartum cardiomyopathy with contemporary. *Am Heart J.* 152(3), 2006, 509-13.
- 133) Demakis, JG., Rahimtoola, SH., Sutton, GC. et al. Natural course of peripartum cardiomyopathy. *Circulation.* 44(6), 1971, 1053-61.
- 134) 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), 2007, 2354-5.
- 135) Meyer, GP., Labidi, S., Podewski, E. et al. Bromocriptine treatment associated with recovery from peripartum cardiomyopathy in siblings: two case reports. *J Med case reports.* 4, 2010, 80.
- 136) Sliwa, K., Blauwet, L., Tibazarwa, K. et al. Evaluation of bromocriptine in treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy. A proof-of-concept pilot study. *Circulation.* 121, 2010, 1465-73.

前版執筆担当：福家信二



Different Characteristics of Peripartum Cardiomyopathy Between Patients Complicated With and Without Hypertensive Disorders

— Results From the Japanese Nationwide Survey
of Peripartum Cardiomyopathy —

Chizuko A. Kamiya, MD; Masafumi Kitakaze, MD, PhD; Hatsue Ishibashi-Ueda, MD, PhD;
Satoshi Nakatani, MD, PhD; Toyoaki Murohara, MD, PhD;
Hitonobu Tomoike, MD, PhD; Tomoaki Ikeda, MD, PhD

Background: There has been no nationwide survey concerning peripartum cardiomyopathy (PPCM) among the Asian population, and clinical profiles of PPCM complicated with hypertensive disorders complicating pregnancy (HD) as the major risk factor of PPCM have not been characterized.

Methods and Results: A retrospective, nationwide survey of PPCM in 2007 and 2008 all over Japan was performed and the clinical characteristics were compared between patients with and without HD. We obtained data for 102 patients. HD during pregnancy occurred in 42 patients (41%). Patients with HD were older than those without HD (33.8 vs. 31.9 years old, $P < 0.05$) and babies were delivered more frequently by Caesarean section (81% vs. 52%, $P < 0.01$). Although cardiac parameters at diagnosis were similar in patients with and without HD, patients with HD were hospitalized for a shorter period and had better cardiac function after 7 months. Multivariate regression analysis revealed that HD was independently associated with a shorter hospital stay and a higher left ventricular ejection fraction at last follow up.

Conclusions: PPCM complicated with HD had different clinical characteristics from those without HD. This condition might be a unique subset of PPCM that is characterized by relatively swift recovery except in the cases of death. In order to prevent severe heart failure and maternal death, peripartum women should be treated with HD cautiously and must immediately undergo a cardiac examination as needed. (*Circ J* 2011; **75**: 1975–1981)

Key Words: Cardiomyopathy; Heart failure; Hypertension; Pregnancy; Prognosis

Peripartum cardiomyopathy (PPCM) and pregnancy-associated cardiomyopathy are rare but life-threatening conditions that occur during the peripartum period in previously healthy women. Although its etiology remains unknown, potential risk factors include advanced maternal age, multiparity, multiple gestation, African descent, use of tocolytic agents, preeclampsia, and chronic hypertension.^{1–3} Next to African descent, Asian populations showed the second highest incidence of PPCM in a study performed in Southern California,⁴ but there was no nationwide survey

about PPCM in Asian counties. Hypertensive disorders complicating pregnancy (HD) are observed in up to 60% of PPCM patients,⁵ but few studies have analyzed the differences in clinical characteristics between PPCM patients with and without HD. Therefore, this study was performed: (1) to characterize PPCM in Japanese women; and (2) to evaluate whether complications of PPCM with hypertension affects the prognosis for this condition.

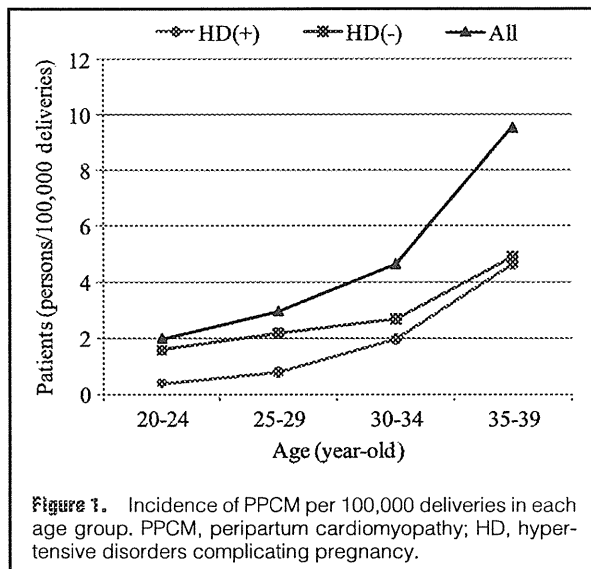
Received December 3, 2010; revised manuscript received February 22, 2011; accepted March 24, 2011; released online May 27, 2011 Time for primary review: 21 days

Department of Perinatology and Gynecology (C.A.K., T.I.), Department of Cardiology (M.K.), Department of Pathology (H.I.-U.), National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita; Division of Functional Diagnostics, Department of Health Sciences, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita (S.N.); Department of Cardiology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya (T.M.); and Sakakibara Heart Institute, Fuchu (H.T.), Japan

Mailing address: Chizuko A. Kamiya, MD, Department of Perinatology and Gynecology, National Cerebral and Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishiro-dai, Suita 565-8565, Japan. E-mail: chiz@hsp.ncvc.go.jp

ISSN-1346-9843 doi:10.1253/circj.CJ-10-1214

All rights are reserved to the Japanese Circulation Society. For permissions, please e-mail: cj@j-circ.or.jp



Editorial p1827

Methods

A questionnaire survey of 1,444 professional medical organizations in Japan, including 1,030 departments of cardiology, 1,025 departments of obstetrics, and 431 emergency departments, was performed to identify patients with PPCM who were newly managed from January 2007 to December 2008. The diagnosis of PPCM was based on the following criteria: (1) development of heart failure during pregnancy or within the first 5 postpartum months; (2) no determinable etiology for cardiac failure; (3) no history of heart disease prior to pregnancy; (4) reduced left ventricular contraction based on a left ventricular ejection fraction (LVEF) <50% and/or a percent fractioning shortening (%FS) <30%. We modified the

criteria established by Demakis and Rahimtoola¹ and those recommended by a workshop convened by the National Heart Lung and Blood Institute and the Office of Rare Diseases of the National Institute in Health.⁶ Although classic diagnostic criteria of PPCM by Demakis and Rahimtoola limited the diagnosis to the last gestational month and first 5 months after delivery, Elkayam et al reported that clinical presentation and outcome of patients diagnosed early in pregnancy were similar to those of patients with traditional PPCM.⁷ We included patients who developed heart failure during pregnancy and during the first 5 months after delivery in the present study, which was based on the report by Elkayam et al.

Age, parity, complications of pregnancy, time of diagnosis, symptoms, time and route of delivery, outcomes of mother and infant, length of hospital stay, and therapeutic information were collected as background data. Echocardiographic parameters and serum brain natriuretic peptide (BNP) levels at diagnosis, at hospital discharge, and at the last follow up were also obtained. If the patients were complicated with HD, the type and severity of hypertension, and the duration between the onset of HD and diagnosis of PPCM were also recorded.

HD were categorized according to the National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on high blood pressure (BP) in pregnancy as: (1) gestational hypertension: systolic BP \geq 140mmHg or diastolic BP \geq 90mmHg for the first time during pregnancy, and no proteinuria (PU); (2) preeclampsia: systolic/diastolic BP \geq 140/90mmHg after 20 weeks' gestation and PU \geq 300mg/day or \geq 1+ dipstick; (3) eclampsia: seizures that cannot be attributed to other causes in a woman with preeclampsia; (4) preeclampsia superimposed on chronic hypertension: new-onset PU \geq 300mg/day in hypertensive women without PU before 20 weeks' gestation or a sudden increase in PU or BP in women with hypertension and PU before 20 weeks' gestation; and (5) chronic hypertension: systolic/diastolic BP \geq 140/90mmHg before pregnancy or diagnosed before 20 weeks' gestation.⁸ The severity of preeclampsia was defined as mild for systolic/diastolic BP \geq 140/90mmHg and severe for systolic/diastolic BP \geq 160/110mmHg. PU was defined as mild for >300mg/day and severe for >2.0g/day. The number of deliveries in Japan in

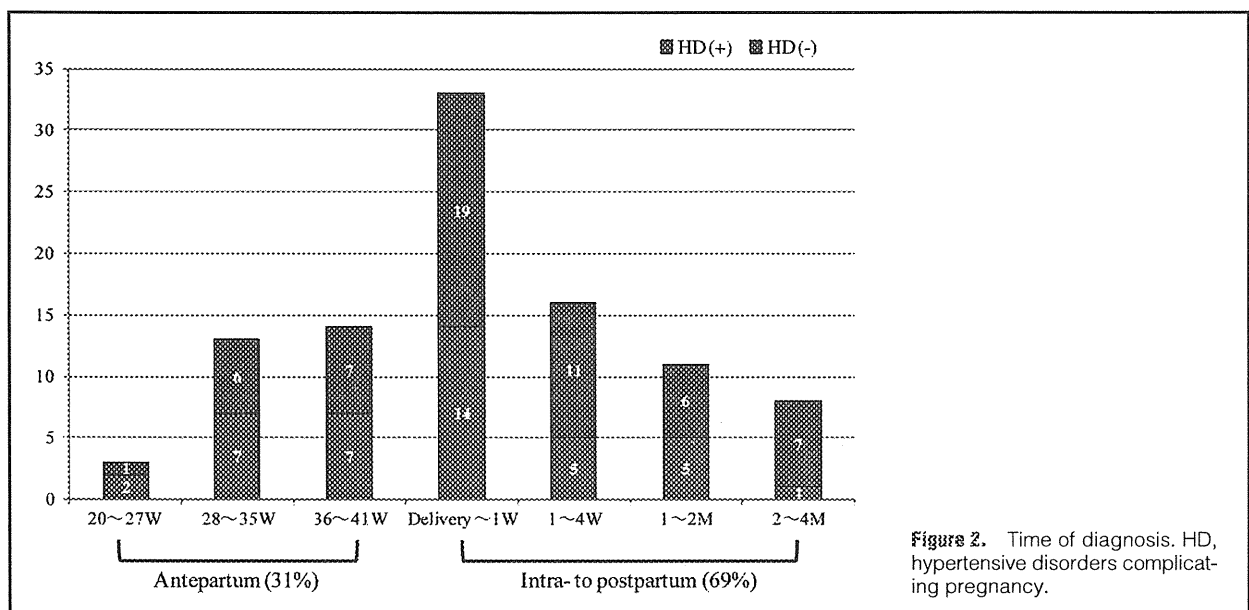
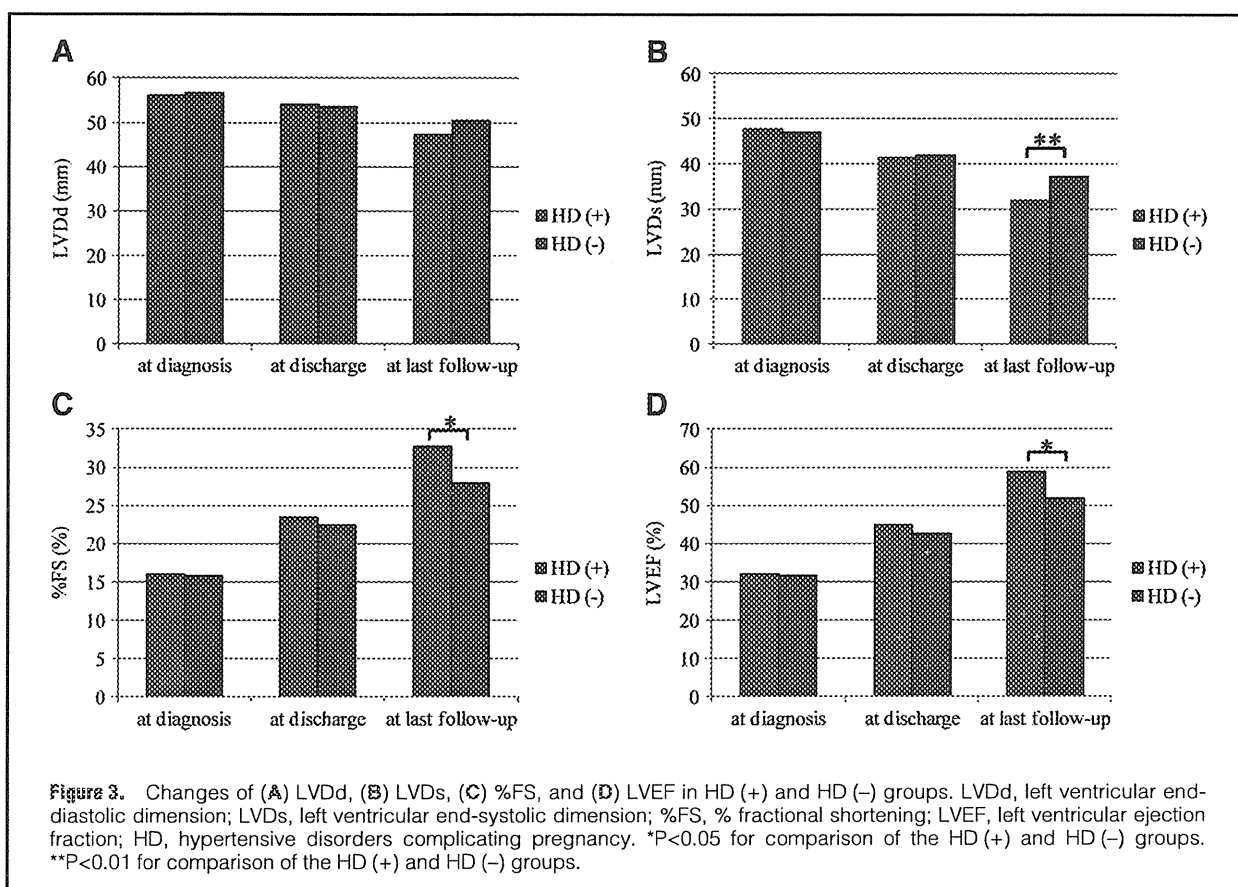


Table 1. Comparison of Patients' Background and Use of Medications at Discharge Between PPCM Patients Complicated With and Without HD			
	HD (+) (n=42)	HD (-) (n=60)	P value*
Age (years)	33.8±4.2	31.9±4.1	<0.05
Parity	1.62±1.17	1.67±0.78	NS
Tocolytic therapy	6	8	NS
Twin pregnancy	7	8	NS
HD	42 (100%)	0	<0.0001
Gestational weeks of delivery (weeks)	36.4±3.7	37.5±2.4	NS
Route of delivery			
Vaginal delivery	8	27	
Cesarean section	34	29	<0.01
Medications at discharge			
ACE-I/ARB	26 (67%)	33 (63%)	NS
β -blocker	22 (56%)	30 (58%)	NS
Diuretics	26 (67%)	29 (56%)	NS
Anticoagulant	11 (28%)	11 (21%)	NS

PPCM, peripartum cardiomyopathy; HD, hypertensive disorders complicating pregnancy; NS, not significant; ACE-I, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker.

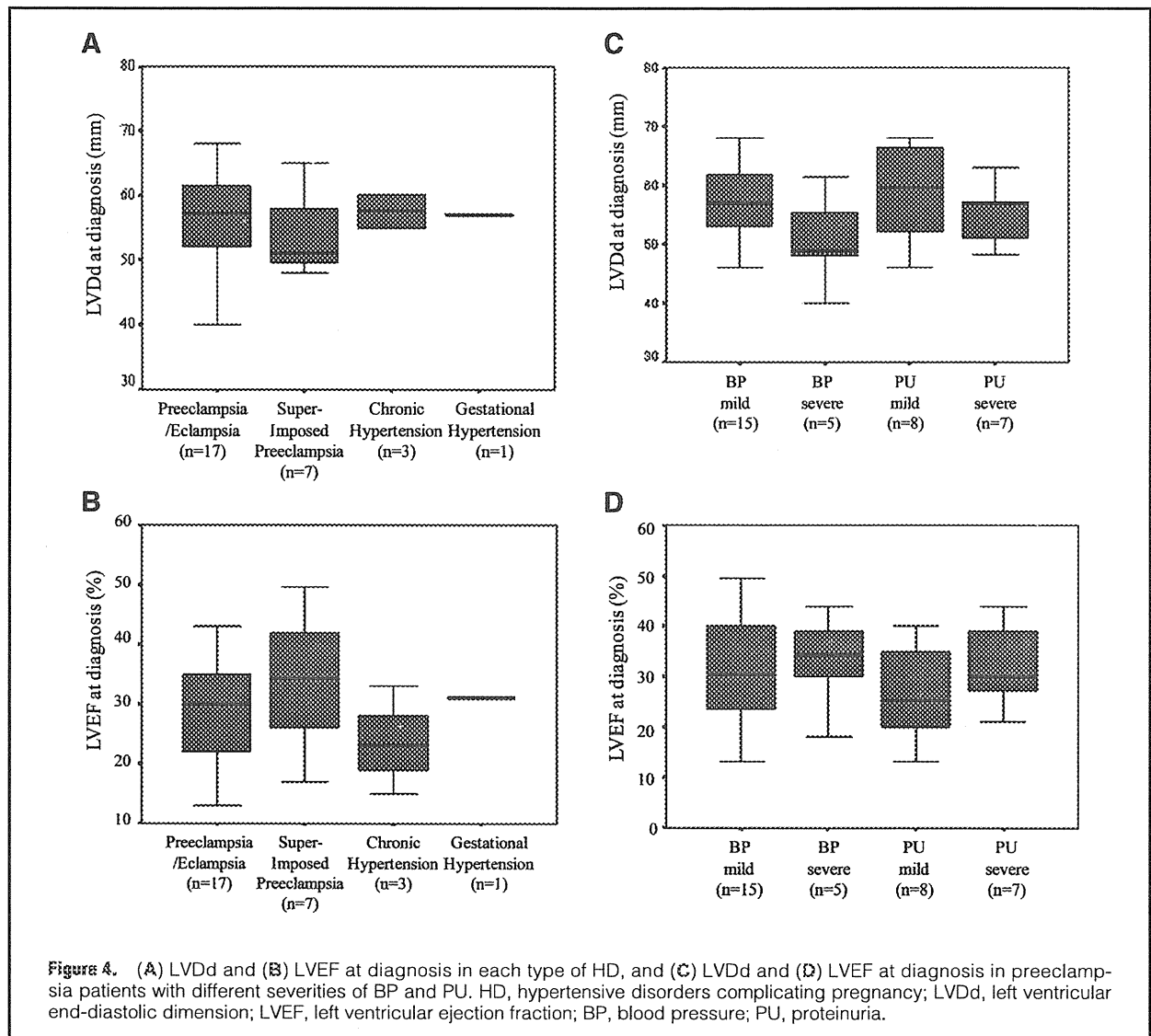
*P value for comparison of the HD (+) and HD (-) groups.



each age group were taken from national statistics published by the Ministry of Health, Labour and Welfare.

Statistical significance was evaluated using paired and unpaired Student t-tests for comparisons between means. A chi-square test and a Fisher exact test were used for categorical data. Two-way ANOVA and correlation coefficient anal-

ysis were also used. Multivariate analysis was done to examine the correlations of length of hospital stay and LVEF at last follow up with variables such as age, parity, time of diagnosis, tocolytic therapy, twin pregnancy, HD and LVEF at diagnosis, which are considered as risk factors. All data were expressed as the mean±standard deviation. Statistical signifi-



cance was defined as a P value <0.05. A software package (SPSS 11.0; SPSS, Chicago, IL, USA) was used for statistical analysis.

The Ethics Committee at the National Cerebral and Cardiovascular Center in Osaka, Japan approved the study in November 2008.

Results

Clinical Characteristics of All Patients

Out of 1,444 institutes, 1,049 (73%) responded. These responses included 102 cases fulfilling the inclusion criteria for PPCM. The estimated incidence of PPCM in Japan was 1/20,000 births. The mean age of the patients was 32.7 years old, with a range of 22–43 years old. Fifty-four percent of patients were primiparous women and the mean parity was 1.65 ± 0.96 . Tocolytic agents were used during pregnancy in 14%, twin pregnancy occurred in 15%, and HD was present in 42% of PPCM patients.

Diagnosis of PPCM was established antepartum in 31% and intra to postpartum in 69%. One-third of patients were

diagnosed intrapartum to within 1 week after delivery. The major symptoms at onset were dyspnea in 80%, cough in 37%, and edema in 37%. With those complaints, 63% of patients were initially seen by an obstetrician and 12% of patients were seen by a general physician, and then referred to cardiologists. Only 9% were primarily seen by a cardiology specialist.

At diagnosis, an echocardiography showed the following mean values: left ventricular end-diastolic dimension (LVDD) 56.5 ± 7.1 mm, left ventricular end-systolic dimension (LVDS) 47.8 ± 8.1 mm, %FS $15.8 \pm 7.0\%$, and LVEF $31.6 \pm 12.0\%$. The mean serum BNP level was elevated to $1,258 \pm 1,028$ pg/ml. There were only 4 patients whose serum BNP level was under 100 pg/ml.

The mortality rate was 4%. One patient who was at 34 weeks' gestation died from pulmonary edema on the day of admission, 1 patient died from acute heart failure 1 day after an emergency Caesarean section was performed because of obstructed labor at 37 weeks' gestation, 1 died from cardiac arrest 2 days after vaginal delivery despite implementation of percutaneous cardiopulmonary support, and another died

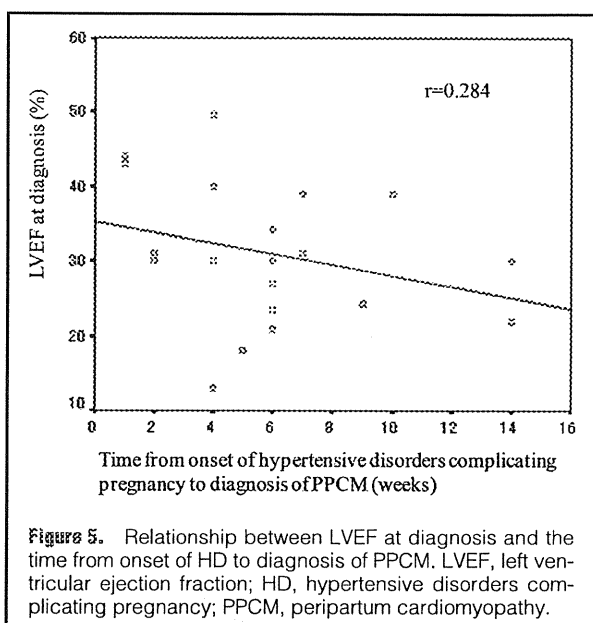


Figure 5. Relationship between LVEF at diagnosis and the time from onset of HD to diagnosis of PPCM. LVEF, left ventricular ejection fraction; HD, hypertensive disorders complicating pregnancy; PPCM, peripartum cardiomyopathy.

from worsening chronic heart failure more than 6 months after diagnosis.

Additionally, 2% of patients had severely deteriorated left ventricular function that required treatment with a left ventricular assist system (LVAS); 3% were transferred to other hospitals and no data were available for their prognosis; and further prognostic data for another 2% were not available. For the other 89% (91 patients), discharge from hospital occurred after a mean stay of 34.6 days. The clinical findings at discharge included mean values of LVDD 53.7 ± 7.7 mm, LVDs 41.8 ± 9.7 mm, %FS $22.8 \pm 8.9\%$, and LVEF $43.6 \pm 14.1\%$. The mean serum BNP at discharge was 211 ± 277 pg/ml.

The mean follow-up period was 9.6 ± 6.5 months for the 82 of 91 discharged patients. Echocardiography improved significantly, with values of LVDD 49.0 ± 6.1 mm, LVDs 34.8 ± 8.2 mm, %FS $29.6 \pm 8.3\%$, and LVEF $54.6 \pm 13.6\%$, and the mean serum BNP level had significantly decreased to 44 ± 103 pg/ml. Sixty-three percent of patients recovered their LVEF over 50% after 6 months.

Comparison Between Patients With and Without HD

A total of 42 patients were complicated with HD in pregnancy [HD (+) group] and 60 patients did not have this complication [HD (-) group]. Hypertensive subcategories of PPCM patients are as follows: 18 patients with preeclampsia, 11 with preeclampsia superimposed on chronic hypertension, 3 with chronic hypertension, 1 with gestational hypertension, 1 with eclampsia, and 8 with an unknown subcategory. The incidence of PPCM per 100,000 deliveries (Figure 1) increased with maternal age, especially in the HD (+) group. This incidence was more than 10 times higher in 35- to 39-year-old women than in 20- to 24-year-old women in the HD (+) group (4.7 vs. 0.4 per 100,000 births, respectively), but only 3 times higher in the HD (-) group (4.91 vs. 1.59 per 100,000 births, respectively). The time of diagnosis of PPCM in the HD (+) and HD (-) groups showed a similar tendency (Figure 2). The clinical backgrounds of the HD (+) and HD (-) groups are compared in Table 1. Patients in the HD (+) group were significantly older and underwent a Caesarean section more frequently than those in the HD (-) group. At diagnosis, the

	Standardized coefficient	P value*
Age	0.074	0.509
Parity	-0.088	0.418
Antepartum onset	-0.002	0.988
Tocolytic therapy	0.134	0.219
Twin pregnancy	-0.199	0.072
HD	-0.248	0.027
LVEF at diagnosis	-0.420	<0.001

HD, hypertensive disorders complicating pregnancy; LVEF, left ventricular ejection fraction.

*P value for comparison of the HD (+) and HD (-) groups.

	Standardized coefficient	P value*
Age	0.214	0.420
Parity	-0.069	0.116
Antepartum onset	-0.079	0.552
Tocolytic therapy	-0.101	0.476
Twin pregnancy	0.131	0.353
HD	0.277	0.042
LVEF at diagnosis	0.335	0.011
Follow-up period	0.054	0.686

Abbreviations as per Table 2.

*P value for comparison of the HD (+) and HD (-) groups.

2 groups had similar cardiac dimensions, systolic functions, and BNP levels; LVDD were 56.1 ± 6.7 mm vs. 56.8 ± 7.3 mm, LVDs were 47.1 ± 7.3 mm vs. 48.3 ± 8.6 mm, %FS were $16.0 \pm 6.7\%$ vs. $15.8 \pm 7.2\%$, LVEF were $31.9 \pm 10.2\%$ vs. $31.5 \pm 13.2\%$, and serum BNP were $1,114 \pm 884$ pg/ml vs. $1,353 \pm 1,112$ pg/ml in each HD (+) and HD (-) group, respectively.

Two deaths occurred in both the HD (+) and the HD (-) groups and 2 patients with LVAS in the HD (-) group also died. Among the discharged patients, the hospitalization period was shorter in the HD (+) group than in the HD (-) group (26.9 vs. 40.9 days). Use of medications at discharge was similar in the 2 groups (Table 1).

The mean observation periods were 7.9 months in the HD (+) group and 10.9 months in the HD (-) group. In a shorter period, cardiac parameters such as LVDs, %FS, and LVEF showed significantly greater improvement in the HD (+) group compared to the HD (-) group (Figure 3).

Both LVDD and LVEF at diagnosis, reflecting the degree of cardiac dysfunction, showed no significant relationship with the type of hypertension or severity of BP and PU (Figure 4). There was also no significant relationship of LVEF at diagnosis with the duration from onset of preeclampsia or superimposed preeclampsia to onset of heart failure, but there was a weak correlation of a longer duration of preeclampsia with a lower LVEF at diagnosis ($r = 0.284$; Figure 5).

Factors Associated With the Length of Hospitalization and LVEF at Last Follow up

Table 2 shows the factors that correlate with the length of hospitalization among discharged patients. The better LVEF at diagnosis strongly predicts shorter hospitalization. HD is also associated with shorter hospital stay. Other risk factors such as age, parity, twin pregnancy, tocolytic therapy show no significant effect on the length of hospitalization. Table 3

shows the factors that correlate with LVEF at last follow up. Both LVEF at diagnosis and HD predict LVEF at last follow up.

Discussion

This nationwide study of PPCM in Japan is the first performed on an Asian population. The current study covered specialized obstetrics, cardiology and emergency departments from all over Japan, which suggests that our data are representative of the clinical features of PPCM. Interestingly, the background, risk factors, and prognosis of all cases were similar to a report from the USA in 2005.⁷ This suggests that the etiology of PPCM might be similar in the USA and Japan beyond the difference of ethnicity, and we consider that this may be because both countries have similar medical standards and trend of pregnancy such as increased maternal age and a rate of artificial fertilization. However the incidence of PPCM in Japan is lower than that in the USA (1/20,000 births vs. 1/3,000–4,000 births).⁷ Several reasons like ethnicity and lifestyle might attribute to this discrepancy, and there is a possibility that some patients are undiagnosed in Japan.

In our patient population, HD in pregnancy was the major complication of PPCM. Previous studies have found incidences of hypertensive states in PPCM ranging from 2 to 68%.^{5,9,10} The incidence in this study was 41%, which is similar to the rates of 43% for HD found in the study by Elkayam et al,⁷ 46% for hypertension in the study by Modi et al,¹¹ and 22% for preeclampsia in the study by Demakis et al,¹² respectively, and quite different from those found in Haiti (4%)¹³ and South Africa (2%).¹⁰ This might be explained by differences in race, lifestyle, and medical standards.

It remains controversial as to whether patients complicated with preeclampsia should be included in cases of PPCM. It is well known that preeclampsia affects organs including the brain, liver, kidney, and the hematopoietic system, and that these effects are usually reversible. However, it is generally thought that the heart is spared from deterioration in hypertension in pregnancy. In cases of preeclampsia, cardiac function is generally well maintained, based on previous studies using echocardiography (the findings include an increased afterload caused by hypertension and a diminished preload that is changeable depending on the degree of hydration).^{14–16} A recent echocardiographic study by Rafik Hamad et al¹⁷ showed that the E/E' ratio (where E is the early transmitral diastolic flow velocity, and E' is the early diastolic myocardial velocity) was elevated in preeclampsia patients compared with normal pregnant controls, indicating impaired diastolic left ventricular function. This impairment on echocardiography was accompanied by increased blood levels of amino-terminal pro-BNP, cystatin C, and several other cardiovascular biomarkers. It seems reasonable to hypothesize that impairment of diastolic function precedes impairment of systolic function, which is characteristic of PPCM, as in hypertensive cardiomyopathy aggravated to the end-stage dilated phase. However, our data showed no relationship between the severities of cardiac systolic dysfunction and hypertension, which appears contradictory. Because our data showed severe deterioration of left ventricular function in patients with HD as well as those without HD, it is reasonable to consider that these patients were suffering from cardiomyopathy. Also, a weak correlation of a longer duration of preeclampsia with a lower LVEF at diagnosis might suggest that hypertension might increase the severity of PPCM in the acute phase.¹⁸

Several theories have been proposed for the pathophysio-

logical mechanism underlying the development of PPCM; this includes an autoimmune disorder,^{19,20} viral myocarditis,²¹ pregnancy-induced cardiac stress (hypervolemia, elevated heart rate, and thrombophilia²²), and ethnic susceptibility.^{2,6} In a recent study, van Spaendonck-Zwarts et al reported that a subset of PPCM is an initial manifestation of familial DCM.²³ Morales et al also reported that a proportion of PPCM and pregnancy-associated cardiomyopathy cases results from a genetic cause.²⁴ Heterogeneity is a common element in the pathogenesis of PPCM. In this study, the PPCM patients with HD had a shorter hospital stay than those without HD. The 2 groups of patients had the same left ventricular size and systolic dysfunction at diagnosis and at discharge. In contrast, parameters such as LVDs, %FS, and LVEF at the last follow up showed greater improvement in the hypertensive patients. Ntusi and Mayosi reviewed the etiology and risk factors of PPCM and mentioned that PPCM patients with HD showed good left ventricular recovery at 6 months.²⁵ But there has been no data to prove this concept except the current study. As supported by these data, PPCM with HD seems to be a characteristic subset of PPCM.

Recent data have shown that increased oxidative stress is proposed to aggravate proteolysis of full-length prolactin, and subsequently the 16kDa prolactin fragment, a cardiotoxin and endotheliotoxin, might contribute to the deterioration of PPCM.²⁶ Moreover, urinary prolactin and their isoforms of 14 and/or 16kDa prolactin are increased in preeclampsia patients.²⁷ Reuwer et al proposed a recent hypothesis for the increased co-existence of PPCM and preeclampsia based on the pathophysiology of the 2 conditions sharing the same molecular pathway.²⁸ The current study might suggest that hypertension in pregnancy is not causative in the development of PPCM, but that a hypertensive state and PPCM are associated with other common factors.

In our study, the rate of death was similar between PPCM patients with and without HD. Goland et al reported predictors of major adverse events (MAE; death, heart transplantation, temporary circulatory support, cardiopulmonary arrest, request for intensive care, thromboembolic complication, or implantation of pacemaker and implantable cardioverter) among PPCM patients, and only baseline LVEF and non-Caucasian background were significant predictors.²⁹ This result can apply to the current study. We cannot prevent PPCM in patients complicated with HD because of MAE at the acute phase because their cardiac functions were severely deteriorated; this was also the case for those patients without HD. Thus, identification of patients who might develop PPCM might allow early intervention or prevention of the condition.

It is often difficult to diagnose whether a pregnant woman complaining of dyspnea or edema has heart failure or not. From a practical clinical point of view, we might suggest the use of the serum BNP level to diagnose heart failure in PPCM patients, as well as a chest X-ray. Moreover, we should treat peripartum women, especially those who are older in age, with HD cautiously and they should immediately undergo a cardiac examination to rule out PPCM as needed.

Acknowledgments

We are grateful to all the doctors who registered their patients in this nationwide survey. This work was supported by the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare Research Grants.

Disclosures

None.