

References

- Demakis JG, Rahimtoola SH. Peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 1971; **44**: 964–968.
- Sliwa K, Fett J, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Lancet* 2006; **368**: 687–693.
- Selle T, Renger I, Labidi S, Bultmann I, Hilfiker-Kleiner D. Reviewing peripartum cardiomyopathy: Current state of knowledge. *Future Cardiol* 2009; **5**: 175–189.
- Brar SS, Khan SS, Sandhu GK, Jorgensen MB, Parikh N, Hsu JW, et al. Incidence, mortality, and racial differences in peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2007; **100**: 302–304.
- Witlin AG, Mabie WC, Sibai BM. Peripartum cardiomyopathy: Anonymous diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997; **176**: 182–188.
- Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, Hsia J, Oakley CM, Hosencup JD, 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.
- Elkayam U, Akhter MW, Singh H, Khan S, Bitar F, Hameed A, et al. Pregnancy-associated cardiomyopathy: Clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation* 2005; **111**: 2050–2055.
- Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; **183**: S1–S22.
- Sliwa K, Skudicky D, Bergemann A, Candy G, Puren A, Sareli P. Peripartum cardiomyopathy: Analysis of clinical outcome, left ventricular function, plasma levels of cytokines and Fas/APO-1. *J Am Coll Cardiol* 2000; **35**: 701–705.
- Sliwa K, Forster O, Libhaber E, Fett JD, Sundstrom JB, Hilfiker-Kleiner D, et al. Peripartum cardiomyopathy: Inflammatory markers as predictors of outcome in 100 prospectively studied patients. *Eur Heart J* 2006; **27**: 441–446.
- Modi KA, Illum S, Jariatul K, Caldito G, Reddy PC. Poor outcome of indigent patients with peripartum cardiomyopathy in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2009; **201**: 171e1–e5.
- Demakis JG, Rahimtoola SH, Sutton GC, Meadows WR, Szanto PB, Tobin JR, et al. Natural course of peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 1971; **44**: 1053–1061.
- Fett JD, Christie LG, Carraway RD, Murphy JG. Five-year prospective study of the incidence and prognosis of peripartum cardiomyopathy at a single institution. *Mayo Clin Proc* 2005; **80**: 1602–1606.
- Lang RM, Pridjian G, Feldman T, Neumann A, Lindheimer M, Borow KM. Left ventricular mechanics in preeclampsia. *Am Heart J* 1991; **121**: 1768–1775.
- Simmons LA, Gillin AG, Jeremy RW. Structural and functional changes in left ventricle during normotensive and preeclamptic pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; **283**: H1627–H1633.
- Bamfo JE, Kametas NA, Chambers JB, Nicolaides KH. Maternal cardiac function in normotensive and pre-eclamptic intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **32**: 682–686.
- Rafik Hamad R, Larsson A, Pernow J, Bremme K, Eriksson MJ. Assessment of left ventricular structure and function in preeclampsia by echocardiography and cardiovascular biomarkers. *J Hypertens* 2009; **27**: 2257–2264.
- Kai H, Kudo H, Takayama N, Yasuoka S, Kajimoto H, Imaizumi T. Large blood pressure variability and hypertensive cardiac remodeling: Role of cardiac inflammation. *Circ J* 2009; **73**: 2198–2203.
- Gleicher N, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy, an autoimmune manifestation of allograft rejection? *Autoimmun Rev* 2009; **8**: 384–387.
- Yoshikawa T, Baba A, Nagatomo Y. Autoimmune mechanisms underlying dilated cardiomyopathy. *Circ J* 2009; **73**: 602–607.
- Bultmann BD, Klingel K, Nabauer M, Wallwiener D, Kandolf R. High prevalence of viral genomes and inflammation in peripartum cardiomyopathy. *Am J Obstet Gynecol* 2005; **193**: 363–365.
- Nishi I, Ishimitsu T, Ishizu T, Ueno Y, Suzuki A, Seo Y, et al. Peripartum cardiomyopathy and biventricular thrombi. *Circ J* 2002; **66**: 863–865.
- van Spaendonck-Zwarts KY, van Tintelen JP, van Veldhuisen DJ, van der Werf R, Jongbloed JD, Paulus WJ, et al. Peripartum cardiomyopathy as a part of familial dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2010; **121**: 2169–2175.
- Morales A, Painter T, Li R, Siegfried JD, Li D, Norton N, et al. Rare variant mutations in pregnancy-associated or peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 2010; **121**: 2176–2182.
- Ntusi NB, Mayosi BM. Aetiology and risk factors of peripartum cardiomyopathy: A systematic review. *Int J Cardiol* 2009; **131**: 168–179.
- Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, Bonda T, Schaefer A, Sliwa K, et al. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell* 2007; **128**: 589–600.
- Leanos-Miranda A, Marquez-Acosta J, Cardenas-Mondragon GM, Chinolla-Arellano ZL, Rivera-Leanos R, Bermejo-Huerta S, et al. Urinary prolactin as a reliable marker for preeclampsia, its severity, and the occurrence of adverse pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93**: 2492–2499.
- Reuwer AQ, Reuwer PJ, van der Post JA, Cramer MJ, Kastelein JJ, Twickler MT. Prolactin fragmentation by trophoblastic matrix metalloproteinases as a possible contributor to peripartum cardiomyopathy and pre-eclampsia. *Med Hypotheses* 2010; **74**: 348–352.
- Goland S, Modi K, Bitar F, Janmohamed M, Mirocha JM, Czer LSC, et al. Clinical profile and predictors of complications in peripartum cardiomyopathy. *J Card Fail* 2009; **15**: 645–650.

心臓病患者の妊娠・ 分娩の際のリスク評価を どう行い管理するか

▶ *The risk assessment and management for pregnant women complicated with heart diseases*

神谷千津子, 池田智明 (国立循環器病研究センター病院周産期・婦人科部)

心臓病合併妊娠は、ハイリスク例では母体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い、先天性心疾患をもつ女性の多くが生殖年齢に達し、妊娠を希望するようになった。そのなかには、複雑心奇形に対する修復術後—例えばFontan術後—の女性の妊娠・出産などが含まれる。一方、リウマチ性弁膜症をもつ若年女性は減少し、心臓病合併妊娠における基礎心疾患も、時代とともに変遷している。また、女性を取り巻くライフスタイルの変化から、妊婦の高齢化、生活習慣病の合併など、心臓病以外の合併症にもより多くの配慮が必要となってきた。

「心臓病をもっているから、妊娠・出産はだめ」と、一律に禁止されていた時代は過ぎ、心臓病をもつ女性が豊かな人生を送れるよう、包括的に支援する医療が求められている。特に、ハイリスク例の周産期管理においては、産科、循環器科、小児循環器科、麻酔科、心臓外科、遺伝科など、複数の科が連携したチーム医療が必須である。

本稿では、妊娠・出産が循環動態へ及ぼす影響、妊娠のリスク評価、周産期管理における注意点など、循環器医が識るべきポイントについて解説する。

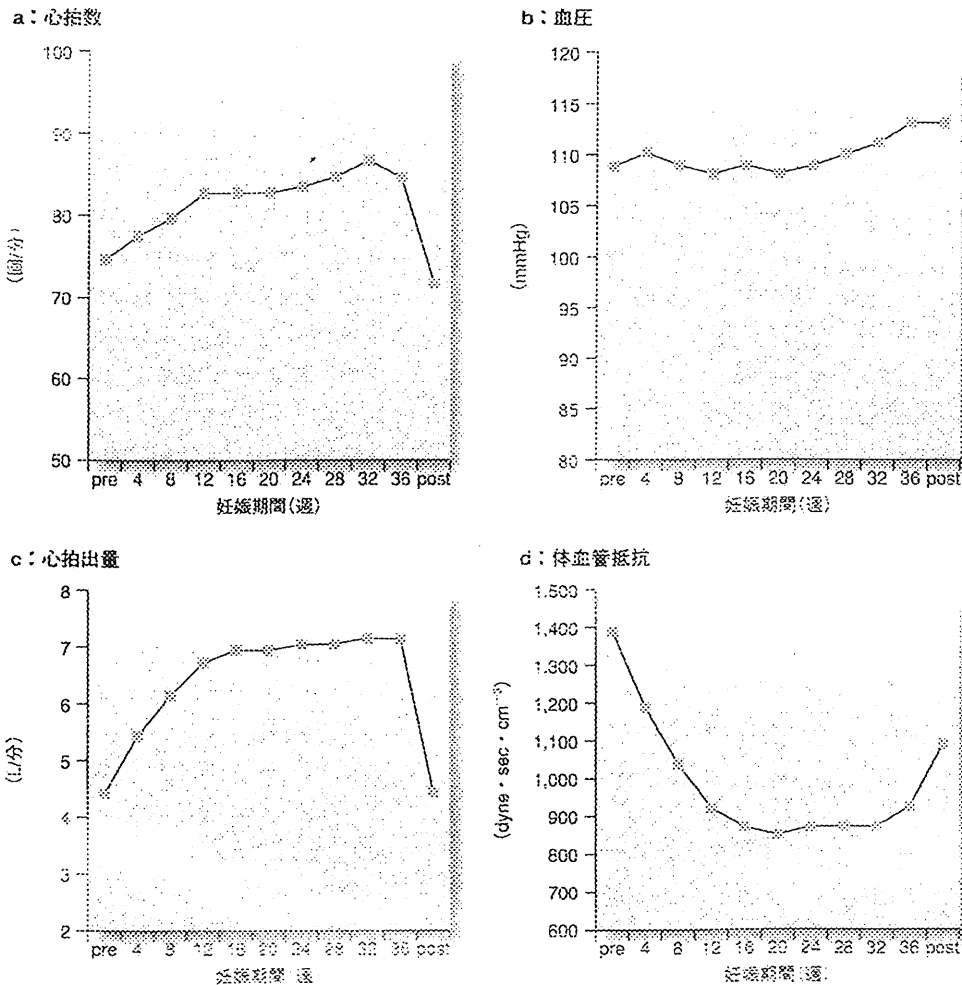


図1 妊娠に伴う循環動態の変化

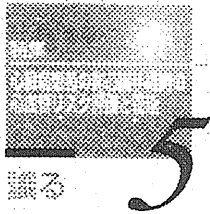
妊娠・出産が母体の循環動態へ及ぼす影響

(1) 循環血漿量の増大

妊娠成立後、性ホルモンの増加によりナトリウム貯留が起こるため、循環血漿量は徐々に増加する。妊娠28～32週ごろに増加量がほぼピークに達し、

平均して非妊時の1.5倍となる。心拍出量も同様の増加を示すが、妊娠前半では主に一回心拍出量が、妊娠後半では主に心拍数が増加することによって、心拍出量の増加が達成される(図1)¹⁾。分娩時、心拍出量は8～10L/分を超え、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。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) 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。

(3) 凝固系の亢進

妊娠中は凝固因子が増加し、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。

(4) 心拍数の増加

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。

(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。

妊娠・出産がハイリスクとなる心血管疾患

従来NYHAクラスII以下を妊娠許可の指標とすることが多かった。その他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^{2,3)}。また、児の合併症発症率は20%であり、早産や低出生体重のほか、5%で呼吸促進症候群や頭蓋内出血、死亡という重篤な合併症を認めた。児の予後の増悪因子はNYHAクラスIII以上もしくはチアノーゼ性心疾患、抗凝固薬の使用、喫煙、経産婦、左心狭窄病変であった(表1)。

日本循環器学会のガイドラインでは、妊娠の際に厳重な注意を要する、あるいは、妊娠を避けることが強く望まれる心疾患・病態として、肺高血圧症(Eisenmenger症候群含む)、左室流出路狭窄・大動脈弁高度狭窄平均圧>40~50mmHg⁴⁾、心不全(NYHA分類III~IV度、左室駆出率<35~40%)、Marfan症候群(上行大動脈拡張期径>40mm)、機械弁、チアノーゼ性心疾患(動脈血酸素飽和度<85%)の6項目をあげている⁵⁾。これに付け加えて、周産期心筋症で心機能低下が残存している症例についても次回妊娠は死亡率が高いとの報告があり⁴⁾、再度の妊娠は避けたほうがよいと考えられる。ハイリスク症例については、可能な限り妊娠前よりカウンセリングを行い、本人・家族がリスクを十分理解したうえで妊娠の可否を決定することが好ましい。

表1 先天性心疾患合併妊娠に伴う予後増悪因子(文献2より引用)

合併症	因子	オッズ比
母体心血管*	妊娠前の心血管イベントの既往	6
	NYHA>クラスIIまたはチアノーゼ	6
	左心閉塞病変	6
	体心室機能低下	11
新生児	NYHA>クラスIIまたはチアノーゼ	3
	妊娠中の抗凝固療法	3
	喫煙	2
	多胎	22
妊娠高血圧症候群	左心閉塞病変	2
	初産	5
	全身性エリテマトーデス	24
産後出血	大動脈縮窄	3
	周産期の抗凝固療法	7
	チアノーゼ性心疾患	27

*1項目を1点として換算した場合、妊娠中の母体心血管イベントの発症率は、0点=5%、2点以上=75%。

妊娠管理における注意点

(1) 妊娠中に行う検査

●心エコー検査

エコー検査は非侵襲的で胎児被曝を与えない、妊娠中に最も適した心血管検査である。心臓病合併妊娠においては、妊娠前もしくは初期と循環血漿量の増加がほぼピークに達する25～30週に心エコー検査を行い、あとはリスクや自覚症状に応じて検査を追加することが薦められている。しかし、肺高血圧症やMarfan症候群などのハイリスク症例ではこの限りではなく、1～2週間おきの心エコー検査が必要となる。

心循環系のダイナミックな変化を受け、正常妊娠においても心エコー上の変化がみられる。左室径や左室壁厚はそれぞれ数mm増加するため、心室重量も増加する。また、収縮能は軽度上昇し、僧帽弁・三尖弁・肺動脈弁の機能的逆流や少量の心嚢液貯留もしばしば観察される。拡張能の指標として、僧帽弁通過血流速波形のA波高の有意な増大とともに、E/A低下なども報告されている。また、妊娠後半に下大静脈が拡大した子宮に圧迫されるようになると、静脈還流量ひいては心拍出量や心収縮力が、体位(仰臥位や左側臥位)によって大きな影響を受けるため、検査時に注意が必要である。

●その他の画像検査

放射線被曝がないという点で、妊娠中期以降のMRI検査は安全度が高いとされている。右心系の評価や、複合

型先天性心疾患・術後症例などでは、心エコー検査による評価が困難な場合があるが、心臓MRI検査はこのような場合であっても、心室容積や循環動態の評価に有用である。従来は、胎児異常の精査のためにMRI検査が頻用されてきたが、妊娠初期については、MRI検査の胎児への危険性(熱・騒音・磁場などの影響)の詳細についてはわかっていないため、診療上必要な場合にのみ施行することが望ましい。

X線、CT、カテーテル検査などは、放射線被曝の問題から、診療上施行することが有益と判断した場合にのみ実施する。胸部X線については、胎児被曝量がかなり少なく、撮影可能である。胎児線量が100mGy未満では、被曝による胎児の発達遅滞、中枢神経系障害、先天異常のリスクの増大などは、現在のところ認められていない。診断手法から受けるおおよその胎児線量を表2に示す。腹部への放射線照射をできる限り減らすために腹部遮蔽や、カテーテルアプローチを大腿動脈ではなく橈骨動脈にするなどの工夫が必要である。

表2 通常の診断手法から受けるおおよその胎児線量(文献1より引用)

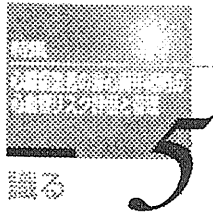
検査		平均(mGy)	最大(mGy)
従来型X線検査	腹部	1.4	4.2
	骨盤	1.4	4
	胸部	<0.01	<0.01
CT検査	腹部	8	49
	骨盤	25	79
	胸部	0.06	0.96
	頭部	<0.005	<0.005

●採血検査

血漿BNPなどの採血検査は、非妊時と同様に病状把握に有用であるが、D-dimerなど凝固線溶系マーカーは、妊娠特有の変化を示すため、妊娠中の正常値の把握が重要である。筆者の施設では、妊娠中におけるD-dimer値の正常上限は4.5μg/mL、プロテインS欠損症の診断基準はPS活性<47.3%、ATⅢ/PS活性>1.98とし、深部静脈血栓症などの除外診断に活用している。

(2) 妊娠中に使用する循環器系薬剤

ワルファリンやアンジオテンシン変換酵素(angiotensin converting enzyme; ACE)阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(angiotensin II receptor blocker; ARB)などは催奇形性のため、妊娠初期(器管形成期:妊娠6～12週)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。主な心不全治療薬、抗不整脈薬の妊娠・授乳中の内服について表3、4に示す。どのような薬剤も、十分な説明と同意のうえに使用することが大切である。



(3)産科的合併症への対応

切迫流早産に対して使用される子宮収縮抑制薬として、β刺激薬である塩酸リトドリンや硫酸マグネシウムがわが国では汎用されている。塩酸リトドリ

ンは母体心拍数を上げ、不整脈や心不全の誘因となりえるため、心臓病患者では慎重な投与が必要である。

妊娠高血圧症候群は、妊娠20週以降に血圧上昇や腎障害(蛋白尿)を認め

る合併症であり、大動脈縮窄などの一部の心臓病患者においては発症率が高いことが知られている。心臓病患者に発症すると、重症化しやすかったり、緊急に分娩が必要となったりする場合

表3 主な抗心不全薬の特徴(妊娠中および授乳中の使用)(文献1より引用)

薬剤	分類	FDA勧告*	特徴・副作用	催奇形性	使用中の授乳	添付文書**	
						妊婦	授乳
フロセミド	利尿薬	C(D)	子宮胎盤循環低下 胎児脱水	なし	おそらく可能	2	1
スピロラクトン	利尿薬	C(D)	女性化作用の可能性	なし	おそらく可能	2	1
クロロサイアザイド	利尿薬	C(D)	血小板減少 溶血性貧血	なし	可能	2	1
ジゴキシン	ジギタリス	C	徐脈、LBWI	なし	可能	2	
ニトログリセリン	硝酸薬	B	使用報告少ない	なし	おそらく可能	2	1
硝酸イソソルビド	硝酸薬	C	使用報告少ない	なし	おそらく可能	2	1
カルベジロール	β遮断薬	C→D	IUGR、徐脈、低血糖	なし	潜在的毒性	1	1
メトプロロール	β遮断薬	C→D	IUGR、徐脈、低血糖	なし	潜在的毒性	1	1
ヒドララジン	末梢血管拡張薬	C	頭痛、新生児血小板減少	なし	おそらく可能	2	1
カプトプリル***	アンジオテンシン変換酵素阻害薬***	C→D	胎児腎形成障害、腎不全 羊水過小	あり***	可能	1	1
エナラププリル***	アンジオテンシン変換酵素阻害薬***	C→D	胎児腎形成障害、腎不全 羊水過小	あり***	おそらく可能	1	1
カンデサルタン**	アンジオテンシン受容体拮抗薬**	C→D	胎児腎形成障害、腎不全 羊水過小	あり**	おそらく可能	1	1
ロサルタン**	アンジオテンシン受容体拮抗薬**	C→D	胎児腎形成障害、腎不全 羊水過小	あり**	おそらく可能	1	1
ミルリノン	PDEⅢ阻害薬	C	使用報告少ない	なし	おそらく可能	2	1
アムリノン	PDEⅢ阻害薬	C	使用報告少ない	なし	おそらく可能	1	1
オルプリノン	PDEⅢ阻害薬		使用報告少ない			1	1
カルベリチド	hANP		使用報告少ない			2	1
ドバミン	カテコラミン	C	使用報告少ない	なし	おそらく可能	2	
ドブタミン	カテコラミン	B	使用報告少ない	なし	おそらく可能	2	
イソプロテレノール	カテコラミン	C	使用報告少ない	なし	おそらく可能	2	

HANP：ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド、IUGR：子宮内胎児発育不全、LBWI：低出生体重児、PDEⅢ阻害薬：ホスホジエステラーゼⅢ阻害薬。

注) 薬剤情報は“Drugs in Pregnancy and Lactation 8th edition(2008)”に従った。空欄は記載のない薬剤である。

*B→D/C→D：妊娠第1期の使用はBまたはC分類だが、妊娠第2～3期の使用はD分類となる。

C(D)：通常はC分類だが、妊娠高血圧に使用の場合はD分類となる。

**薬剤添付文書による。(妊産婦/授乳婦)への投与に関する情報、空欄は記載なし。

1 禁忌：妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。

2 相対禁忌：治療上の有益性が危険を上回ると判断される場合のみ投与。妊娠または妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。

***アンジオテンシン変換酵素阻害薬は催奇形性が報告されているため、妊娠第1期の投与にも慎重な注意が必要である。

**同様な作用機序のアンジオテンシン受容体拮抗薬も、催奇形性への注意が必要である。

もあり、慎重な対応が望まれる。

などにおいては帝王切開が適応となる。経陰分娩に際しても、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(大動脈縮窄、大動脈弁狭窄症、閉塞性肥大型心筋症、未修復Fallot四徴

症、肺高血圧症、Eisenmenger症候群など)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。

分娩・麻酔方法については、個々の症例での検討が必要であるとともに、分娩施設における習熟度なども考慮して決定する。

分娩管理における注意点

(1) 分娩・麻酔方法の選択

一般的に経陰分娩が推奨されるが、大動脈拡大を伴うMarfan症候群と、コントロール不良の機械弁置換後症例

表4 主な抗不整脈薬の特徴(妊娠中および授乳中の使用)(文献1より引用)

薬剤	V-W分類*	FDA勧告**	適応	特徴・副作用	催奇形性	使用中の授乳	添付文書***	
							妊娠	授乳
キノジン	IA	C	種々の不整脈	血小板減少	なし	おそらく可能	2	1
プロカインアミド	IA	C	種々の不整脈	ループス様症候群	なし	おそらく可能	2	1
ジソピラミド	IA	C	種々の不整脈	子宮収縮	なし	おそらく可能	2	1
リドカイン	IB	B	VT	徐脈、中枢神経系副作用	なし	おそらく可能	2	
メキシレチン	IB	C	VT	徐脈、中枢神経系副作用 低出生体重児	なし	おそらく可能	2	1
フェニトイン	IB	D	ジギタリス中毒	胎児ヒダントイン症候群 不整脈に対する係数適用なし	あり	可能	2	
フレカイニド	IC	C	VT, SVT	正常な心臓ではなし	なし	おそらく可能	1	1
プロパフェノン	IC	C	VT, SVT	正常な心臓ではなし	なし	おそらく可能	2	1
アテノロール	II	D	SVT, VT, Af	IUGR, 低血糖、徐脈	なし	潜在的毒性	2	1
プロプラノロール	II	C→D	SVT, VT, Af	IUGR, 低血糖、徐脈	なし	潜在的毒性	2	1
メトプロロール	II	C→D	SVT, VT, Af	IUGR, 低血糖、徐脈	なし	潜在的毒性	1	1
アミオダロン	III	D	VT	甲状腺機能異常 徐脈、IUGR	なし	禁忌	2	1
ソタロール	III	B→D	VT, SVT	徐脈	なし	潜在的毒性	2	1
ベラパミル	IV	C	SVT, VT, Af	低血圧、徐脈	なし	おそらく可能	1	1
アデノシン	NA	C	SVT	悪心、顔面紅潮	なし	おそらく可能	2	
ジゴキシン	NA	C	SVT, Af	徐脈、低出生体重児	なし	可能	2	

Af:心房細動, IUGR:子宮内胎児発育不全, NA:クラス外, SVT:上室頻拍, VT:心室頻拍。

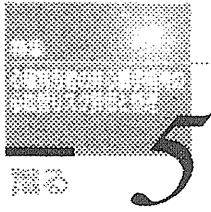
*不整脈薬のVaughan Williams分類による。

薬剤情報は主に“Drugs in Pregnancy and Lactation 8th edition (2008)”に従った。

**B→D/C→D:妊娠第1期の使用はBまたはC分類だが、妊娠第2-3期の使用はD分類となる。

***薬剤添付文書による。(妊産婦/授乳婦)への投与に関する情報(空欄は記載のない薬剤)。

- 1 禁忌:妊娠または妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。
- 2 相対禁忌:治療上の有益性が危険を上回ると判断される場合のみ投与すること。妊娠または妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。妊娠中の投与に対する安全性は確立されていない。



(2) 心内膜炎予防

感染性心内膜炎のハイリスク群(表5)には、分娩時の抗菌薬の予防投与を推奨する。一方、ハイリスク以外の心疾患では、感染性心内膜炎の発生頻度の低いことを考慮して、抗菌薬の予防投与を推奨しないが、リスク・ベネフィットの観点から、予防投与を行うことを否定するものではない。妊娠時

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。

産後管理における注意点

(1) 産後の循環動態の変化と心血管イベント

産後数日間、子宮を循環してきた

イミングであり、特にハイリスク妊娠においては慎重な産褥管理を要する。

QT延長症候群や徐脈性不整脈では、産後に不整脈が増悪することが報告されている。Marfan症候群では、産後の解離症例も散見される。疾患ごとの特徴を知り、産後も必要に応じて診察・検査回数を増やすなどの対応が必要である。

(2) 授乳と薬剤

多くの薬物において、母乳中への薬物移行はわずかであるため、母乳栄養の新生児の薬物血中濃度は、治療域よりはるかに低いのが通常である。授乳中の薬剤使用については、国立成育医療研究センターのホームページが参考となる(<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/lactation/druglist.html>)。

また、母乳授乳行為そのものが、心臓病合併母体の負担となりえることから、低心機能などのハイリスク例では、必要に応じて断乳を行うなどの指導が必要となる。

表5 産科的手術・手技や分娩時において、抗菌薬の予防投与が推奨される心疾患(文献1より引用)

ACC/AHA成人先天性心疾患ガイドライン(2008)より

- ・弁膜症の術後(人工弁や人工物を使用した場合)
- ・感染性心内膜炎の既往
- ・先天性心疾患
 - 未修復のチアノーゼ性心疾患(短絡術後や導管を使用した姑息術後を含む)
 - 人工的なパッチやデバイスによる完全修復術後だが、手技後6カ月以内の場合
 - 修復術後だが、人工的なパッチやデバイスの周囲に遺残短絡が残る場合
 - 心臓移植患者が心臓弁膜症になった場合

Congenital Heart Disease in Adults(3rd edition)より

- ・人工弁置換術後
- ・(体肺)短絡術後、人工導管を使用した手術後
- ・感染性心内膜炎の既往
- ・チアノーゼ性先天性心疾患
- ・免疫抑制薬を使用中の心臓移植患者
- ・先天性大動脈弁膜症など

文献

- 1) 母田公一郎, 青見茂之, 赤木慎治, ほか: 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(2010年改訂版), 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2009年委員会研究班報告), <http://www.j-circ.or.jp/guideline-pdf/JCS2010nwa.h.pdf>
- 2) Siu SC, Sermer M, Colman JM, et al: Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* 104: 515-521, 2001.
- 3) Khairy P, Ouyang DW, Fernandes SM, et al: Pregnancy outcomes in women with congenital heart disease. *Circulation* 113: 517-524, 2006.
- 4) Eikayam 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.

吉田論文に対するEditorial Comment

神谷千津子

国立循環器病研究センター周産期・婦人科

周産期(産褥)心筋症は、健常妊産婦に発症する原因不明の心筋症である。重症例では母児の生命にもかかわる重要疾患であるが、わが国では発症数が少なく(約2万分娩に1例)¹⁾、産科と循環器の境界領域にあたるため、疾患概念すら十分に周知されていない。

診断については、論文にもあるようにDemakisの分類が頻用されているが、あくまでも除外診断である。よって従来から、妊娠による循環、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の可能性が指摘されてきた。遺伝子診断の進歩により、周産期心筋症と診断された一部の患者が、やはり家族性拡張型心筋症の遺伝子を持つことが、2010年、相次いで報告された²⁾³⁾。しかしながら、半数以上の症例においては心機能が正常範囲に回復すること、同年代における特発性拡張型心筋症の発症率よりも高率で妊産婦に発症すること、などから、妊娠自体が発症に関与している別な病態として「周産期心筋症」は存在すると考えられている。今後、周産期心筋症の病因・病態を追求する際には、拡張型心筋症や心筋炎などの他疾患をきちんと除外してから、取り組むことが必要であると考えられる。

周産期心筋症の危険因子として、多産、高齢、多胎、人種、妊娠高血圧症候群や慢性高血圧症の合併、子宮収縮抑制薬の使用、喫煙などがあげられてきた。2009年に実施したわが国初の全国調査結果では、患者の4割以上に高血圧の合併を認めた。興味深いことに、高血圧合併患者と非合併患者を比較すると、急性期には同程度の心機能低下を認め、母体死亡率(約4%)も同じであったが、慢性期には、高血圧合併患者のほうがより早く、より大きく心機能の回復を認めるという結果であった¹⁾。本論文で報告されて

いる症例1も、高齢、双胎妊娠、妊娠高血圧症候群合併、子宮収縮抑制薬の使用と、危険因子を多く持つ典型的な例であり、急性期を脱した後の心機能回復度も速い。吉田らも考察で述べているように、このような病態が周産期心筋症に含まれるか議論されている場合もあるが、筆者としては、診断の是非よりも、このような患者こそ、早期発見・早期治療で急性期の母体死亡を回避できるばかりか、発症予防の可能性すら持つ群であると考察している。また、症例2においては危険因子を持たないものの、適切な治療により急性期を脱し、心機能回復している。「周産期心筋症」の疾患概念、すなわち既往のない妊産婦に心不全が起こり得るということを知り、早急に診断、治療を開始することの重要性を報告している本論文は貴重であろう。

最近では、病因としての異型プロラクチン説、それを受けた新規治療としての抗プロラクチン療法などが提唱されている。米国ですでに指摘されているように、妊婦の高齢化や生殖医療技術の導入による多胎妊娠の増加などにより、わが国の患者数が増加する可能性が考慮される。今後の本疾患への取り組みが大いに期待される。

文 献

- 1) Kamiya CA, Kitakaze M, Ishibashi-Ueda H, et al : Different Characteristics of Peripartum Cardiomyopathy Between Patients Complicated With and Without Hypertensive Disorders. *Circ J* 2011 ; 75 : 1975-1981
- 2) van Spaendonck-Zwarts KY, van Tintelen JP, van Veldhuisen DJ, et al : Peripartum cardiomyopathy as a part of familial dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2010 ; 121 : 2169-2175
- 3) Morales A, Painter T, Li R, et al : Rare variant mutations in pregnancy-associated or peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 2010 ; 121 : 2176-2182

症例

重症心不全を呈し、集中治療で回復し得た 周産期心筋症の2症例

Peripartum cardiomyopathy could be treated with intensive care :
A report of two cases

吉田昌平 松原隆夫 安田敏彦 三輪健二 井上 勝 寺本了太
岡田寛史 金谷法忍

石川県立中央病院循環器内科

〈Abstract〉

重症心不全を呈した周産期心筋症から回復し得た2症例を経験したので報告する。

症例1：30歳代後半，1経産の女性。妊娠36週に帝王切開で双胎を分娩。同日夕方から急激な呼吸困難を認め、当院に救急搬送された。来院時SpO₂ 50%，収縮期血圧50mmHgとショック状態。肺うっ血は著明でEF 20%台と高度の壁運動異常を認め、周産期心筋症による心不全と診断して直ちに挿管。集中治療室に入室した。輸血、持続的血液濾過透析を要したが第9病日に人工呼吸を離脱。第27病日に退院とし、その後、外来通院を行っており、EFは60%と心機能の正常化を認めている。

症例2：20歳代前半，初産の女性。正期産，経膈分娩で女児を出産。産後7日目の夜間，急激に呼吸困難を自覚したために当院救急外来を受診した。SpO₂ 66%，胸部X線写真で高度の心拡大と肺うっ血あり。心エコー上EF 35%と全周性の壁運動低下を認め、周産期心筋症による心不全と診断し、気管挿管後、集中治療室に入室した。フロセミド、カルベリチドの静脈内投与で心不全は改善。第10病日には人工呼吸器を離脱できた。内服には利尿薬、βブロッカー、ARBを追加して退院とした。心機能はEF 56%と改善を認めており、現在外来で経過観察中である。

Shohei Yoshida, Takao Matsubara,
Toshihiko Yasuda, Kenji Miwa,
Masaru Inoue, Ryouta Teramoto,
Hirohumi Okada, Hounin Kanaya

Division of Cardiology, Ishikawa Prefectural Hospital

Key words

- 周産期心筋症
- 集中治療

(2010.10.6 原稿受領；2010.11.24 採用)

(日本循環器学会第120回
東北地方会 推薦演題)

● 症例1

患者：35歳，女性。1経妊1経産。

主訴：呼吸困難。

既往歴：特記すべきものなし。

嗜好歴：喫煙あり(10本/日×17年間)。

現病歴：体外受精で双胎を妊娠。妊娠32週より体重増加，蛋白尿，高血圧を認め、妊娠高血圧の診断で前医に管理入院としており、子宮収縮抑制薬の内

服を行っていた。入院後も徐々に胸水が増加，肺うっ血の増悪を認め、心エコー上，左室収縮力の低下を指摘された。妊娠36週4日に帝王切開で双胎を分娩。術中麻酔記録ではバイタルに異常を認めなかった。術後1時間から急激な呼吸困難を認め、SpO₂ 80% (15L/分リザーバーマスク下)と低下。心不全を疑われて当院に救急搬送，緊急気管挿管後，集中治療室入室となった。

入院時所見：橈骨動脈触知せず。心拍数148/分・

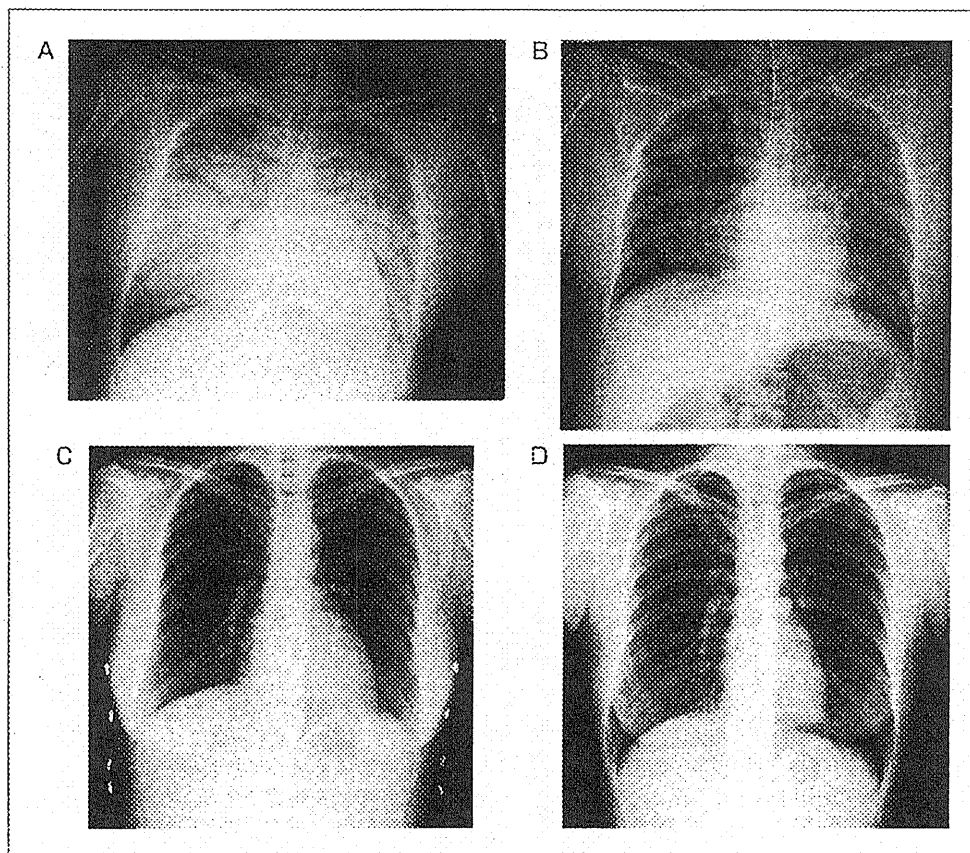


図1
胸部X線写真での経過

A: 入院時(挿管後)

B: 第3病日

C: 退院時

D: 3年後

入院中に1.160pg/mLであったBNPは、3年後の現在は5.8pg/mLまで改善している。

整。SpO₂ 80%(気管挿管後FiO₂ 1.0), 下腿浮腫あり。

血液データ: WBC 13,500/mm³, TP 3.6g/dL, BNP 1,160pg/mL. 肝機能・腎機能は異常なし。血液ガス分析(挿管後FiO₂ 1.0): pH 7.401, PCO₂ 38.4mmHg, PO₂ 50.1mmHg, HCO₃⁻ 23.4mmol/L.

胸部X線写真: 心胸郭比(cardiothoracic ratio; CTR) 59%, 著明な肺うっ血と両側胸水を認めた(図1A).

心エコー: 左室駆出率(left ventricular ejection dimension; LVEF)約20%.

入院後経過: 入院時所見より周産期心筋症と診断し, 挿管後血圧の上昇を認めたためにフロセミド, イソソルビド, ドパミン, カルペリチド(hANP)を使用して加療した。しかしながら徐々に血圧, 尿量が低下。ドパミンを増量しても利尿が得られなかったために, 第3病日より持続的血液濾過透析(continuous

arteriovenous hemofiltration; CAVH), 血液透析(hemodialysis; HD)を開始した。また, 帝王切開後の後腹膜血腫による著明な貧血(Hb 6.8g/dL), 妊娠高血圧症候群による低蛋白血症に対してCHDF下にアルブミン点滴, 輸血(合計12単位)を施行した。CHDF施行当日より利尿が得られ, 一時Cr 2.78g/dLまで悪化した腎機能も回復した。第6病日にはHDを離脱。第10病日には人工呼吸器より離脱し, カンデサルタン内服を開始した。第14病日に施行した心エコーでは左室拡張終期径(left ventricular end-diastolic dimension; LVDd)/左室収縮終期径(left ventricular end-systolic dimension; LVDs) 57/46 mm, LVEF 36%(図2A)と急性期と比較して回復。第24病日の心臓カテーテル検査ではLVEF 49%とさらに改善を認めた。同時に施行した心筋生検では心筋細胞の軽度の肥大は認めるものの, 高度の炎症所

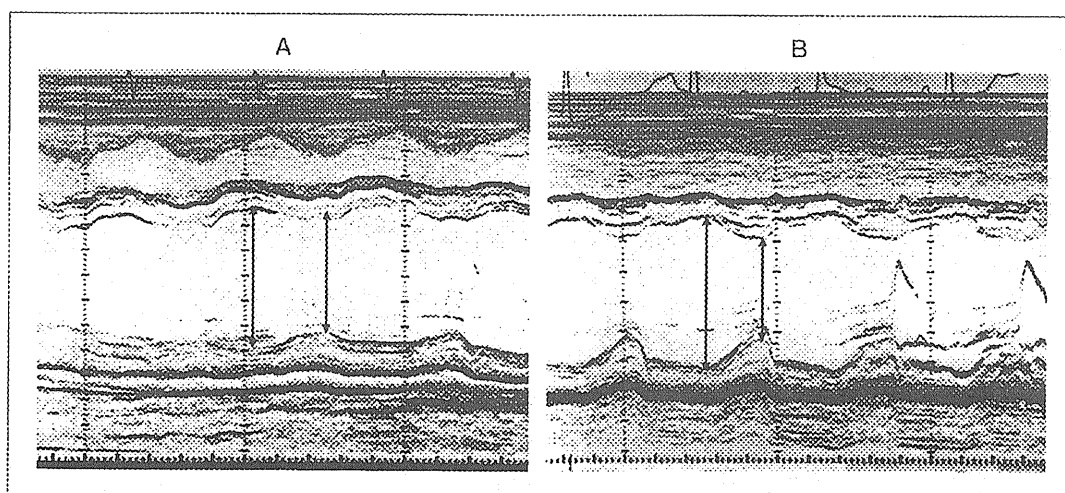


図2 心エコーでの経過

A: 第14病日の心エコー検査; LVDd/LVDs=57/46mm, LVEF 36%と左室径の拡大, 左室収縮能の低下を認めた.

B: 半年後; LVDd/LVDs 52/37mm, LVEF 60%と明らかに改善した.

見や線維化は認めず, 非特異的な所見であった. 第29病日に退院となった. 退院直後の胸部X線写真では, CTR 48%(図1C)と心拡大は改善して, 退院後外来で経過を追っていた. 半年後の心エコーでは LVDd/LVDs 52/37mm, LVEF 60%(図2B)と左室径, 左室収縮能の改善を認めており, 3年後の現在は内服を中止し, BNP 5.8pg/mL, CTR 38%と正常化している(図1D).

● 症例2

患者: 24歳, 女性. 初産.

主訴: 呼吸困難.

既往歴: 6~7歳時, 腎臓疾患(詳細不明)で通院歴あり.

嗜好歴: 喫煙なし, 飲酒なし.

現病歴: 自然妊娠, 妊娠経過も順調で39週で女児を出産. 産褥6日目から咳嗽を認め, 7日目未明に急激な呼吸困難を自覚し, 当院救急を受診. 来院時 SpO₂ 70%と低下. リザーバマスク換気下でも十分な酸素化が得られなかったため, 気管挿管を行い集中治療室に入院となった.

入院時所見: 血圧170/115mmHg, 心拍数173/分・

整. SpO₂ 66%(通常呼吸). 両側全肺野に喘鳴を聴取, 下腿浮腫なし.

血液データ: WBC 15,100/mm³, NT-proBNP 2,070 pg/mL. 肝機能, 腎機能, 電解質は異常なし.

胸部X線写真: CTR 68%, 両側胸水, 肺うっ血が著明(図3A).

心エコー: LVDd/LVDs 53/45mm, LVEF 31.9%(図4A).

入院後経過: ICU入室後hANP, ドブタミン, 利尿薬を使用. 喉頭浮腫のために再挿管を要したが, 第10病日に人工呼吸器より離脱. その後, フロセミド, カルベジロール, スピロノラクトン, カンデサルタンの内服を開始した. 第25病日の心臓カテーテル検査ではLVEF 41%と改善. 第32病日に退院となり, 外来で経過を追っている. 退院10カ月後の現在はカルベジロール, スピロノラクトンのみの内服とし, 心エコーではLVDd/LVDs 50/31mm, LVEF 67%(図4B)と左室収縮能の改善を認め, 胸部X線上は, CTR 43%, NT-proBNPも80pg/mLと正常化している(図3C).

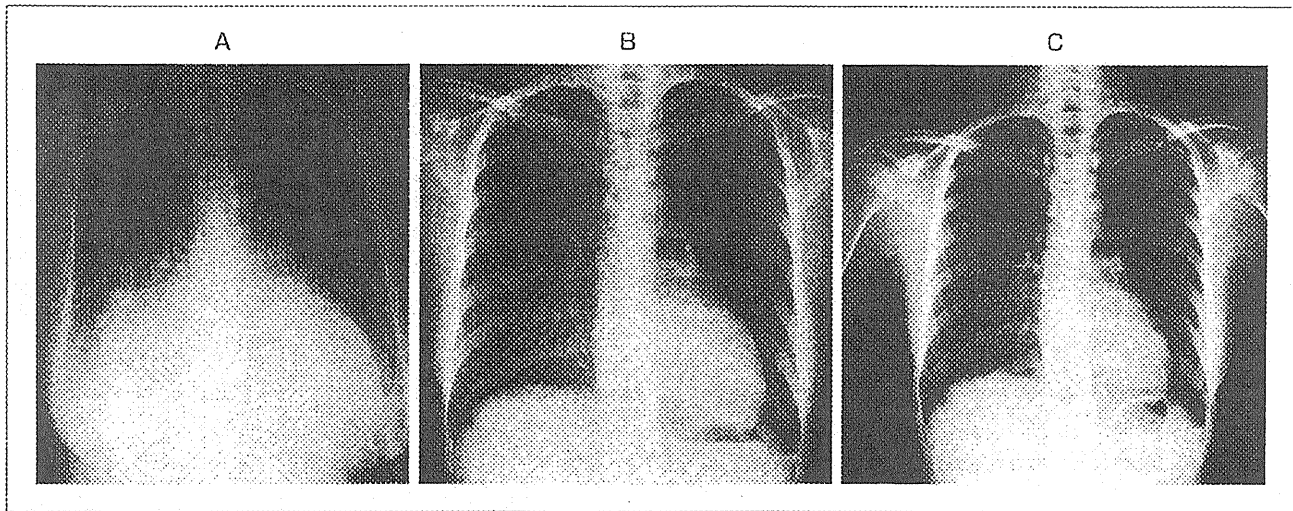


図3 胸部X線写真での経過

A:入院時, B:退院時, C:6カ月後

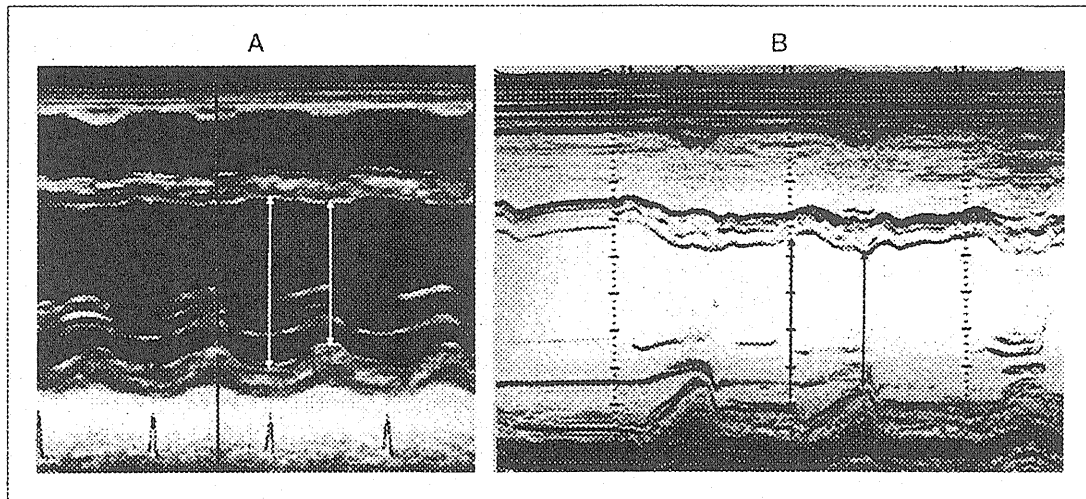


図4 心エコーでの経過

A:第9病日; LVDd/LVDs=57/46mm, LVEF 36%

B:4カ月後; LVDd/LVDs 52/37mm, LVEF 60%

◎ 考察

周産期心筋症(peripartum cardiomyopathy; PPCM)の診断基準としては, Demakisらの提唱したもの¹⁾を1999年にHibbardらが改編した, ①妊娠の最終月から5カ月後までの間に発症, ②心疾患歴がない, ③心不全となるそのほかの原因がない, ④心エコー上

LVEF<45%, 左室短縮率<30%のどちらかもしくはその両方, かつLVDd/体表面積>2.7cm/m²が頻用されている²⁾. 本症例はどちらもその診断基準を満たしており, 周産期心筋症と診断した.

本疾患の頻度は, アメリカの発症率調査において1990~2002年の間に3,189例に1例の発症率であったが³⁾, 白人, 黒人, ヒスパニック, アジア人はそれぞれ

れ4,075:1, 1,421:1, 9,861:1, 2,675:1と明らかに人種差が認められた⁴⁾。しかしながら、本疾患に関して、日本国内ではいまだ正確な統計は出されておらず、現在、国立循環器病研究センターの神谷らによって、2007～08年の新規発症例を対象とした、全国多施設共同研究が行われており、その結果が待たれるところである⁵⁾。

PPCMの原因としては、今までに最も報告の多いウイルス心筋炎説をはじめとして、異常免疫反応説、妊娠による循環動体の変化への異常反応説、心筋アポトーシス増加説、サイトカインによる炎症説、栄養不良説、遺伝説、プロラクチン、そのほかの卵巣ホルモンなどの内分泌異常説、交感神経過緊張説、心筋虚血説など多くの仮説が提唱されている⁶⁾。しかしながら、いまだPPCMの患者すべてに当てはまるような単一の原因は同定されておらず、おそらくは複合的な原因によるものであると現時点では考察される。本症例においても明らかな原因は同定できなかった。

それに対して、種々の危険因子については提唱されており、早産防止薬の長期使用、年齢、多胎、経産婦などがあげられる⁷⁾。早産防止薬の長期使用⁸⁾は、周産期の肺水腫のみならず、左室壁運動異常にも関与していることが知られている。本症例1でも、リトドリンの長期使用が認められた。β受容体刺激を介した副作用には頻脈や、高血糖、低カリウム血症、水分貯留などが認められるが、非妊婦では心不全用の合併症を引き起こすことがない。①循環血液量が多く、過負荷になりやすいこと、②β刺激薬の長期使用により頻脈が遷延し、血中のアルブミン量が減少して膠質浸透圧が低下すること、③アルドステロンと抗利尿ホルモンの分泌の増加が結果としてナトリウムと自由水の排泄を阻害することといった機序がからみ、妊婦において、特に、心不全を引き起こしやすい可能性が指摘されている⁷⁾⁹⁾。

従来、高齢であることがPPCMのリスクであるといわれてきたが、最近では妊娠が可能な年齢の中で高齢過ぎる場合のみでなく、若年過ぎる場合にもリ

スクとなり得るという報告が主流である⁶⁾。

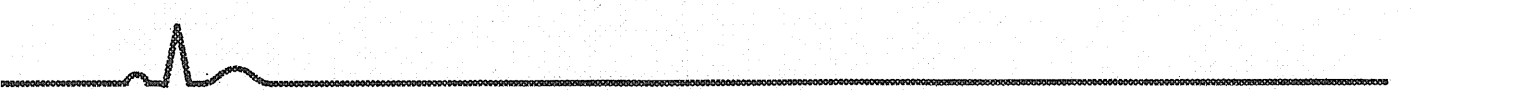
本症例1では、妊娠高血圧症候群を呈した。以前の報告では、PPCMのリスクとして妊娠高血圧症候群があげられており、当初のDemakisらの報告ではその22%が妊娠関連の高血圧症を呈していたが¹⁾、PPCMとは異なった病態であるとする意見もある。その理由としては左室機能、左室径が完全に回復するのがPPCM患者では3割に過ぎないことに対して、妊娠関連の高血圧を合併する症例ではさらに多く、ほとんど後遺症も残すことがないことをあげている⁶⁾。しかしながら、今後、明らかになってくる可能性はあるが、現時点ではPPCM自体病態の解明がなされておらず、本稿では、診断基準に則って報告した。

以前の報告では、致死率は4～80%、左室機能の改善する率は7～50%と幅は認められるものの高率であった。しかし近年、発症後43カ月でEF>50%と回復したのが45%で、10%が心移植に移行。死亡症例は55症例中1例もなく、PPCMの予後は改善しているとする報告もみられる¹⁰⁾。その理由としてACE阻害薬、βブロッカーを使用した適切な内科治療¹⁰⁾や、心移植、心移植までの左心補助装置、両心補助装置の埋め込みが普及した結果¹¹⁾と考えられるが、現在の日本においては、内科的治療不応例全例への心移植の施行は非現実的で、本症例のような重症例は依然致死性的であり、発症早期に適切な治療を施す必要がある。なお、回復後の慢性期には薬剤投与を中止しても再発がみられることはない¹⁰⁾。

本疾患においては、再妊娠時も高率で再発が起り得る。特に、初発時の慢性期にLVEFの低下が持続している症例においては回復した症例よりも有意に再発率が高く、死亡率も高い。本症例では2症例ともLVEFは回復しているが、回復例においても17～26%に心不全の再発が認められ¹²⁾¹³⁾、次回妊娠は、努めて回避すべきと考える。

● 結語

重症心不全で発症し、集中治療を経て回復し得た周産期心筋症を経験した。現在も良好な経過をたどっ



ており、稀有な症例の良好な経過の典型例であり文献的考察を加え報告した。

文 献

- 1) Demakis JG, Rahimtoola SH : Peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 1971 ; 44 : 964-968
- 2) Hibbard JU, Lindheimer M, Lang RM : A modified definition for peripartum cardiomyopathy and prognosis based on echocardiography. *Obstet Gynecol* 1999 ; 94 : 311-316
- 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) 神谷千津子 : 心臓病をもった女性の妊娠と分娩 周産期心筋症について - 最近の知見から. *心臓* 2009 ; 41 : 395-400
- 6) Ntusi NB, Mayosi BM : Aetiology and risk factors of peripartum cardiomyopathy : a systematic review. *Int J Cardiol* 2009 ; 131 : 168-179
- 7) Cruz MO, Briller J, Hibbard JU : Update on peripartum cardiomyopathy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2010 ; 37 : 283-303
- 8) Bassett JM, Burks AH, Levine DH, et al : Maternal and fetal metabolic effects of prolonged ritodrine infusion. *Obstet Gynecol* 1985 ; 66 : 755-761
- 9) Pisani RJ, Rosenow EC 3rd : Pulmonary edema associated with tocolytic therapy. *Ann Intern Med* 1989 ; 110 : 714-718
- 10) Amos AM, Jaber WA, Russell SD : Improved outcomes in peripartum cardiomyopathy with contemporary. *Am Heart J* 2006 ; 152 : 509-513
- 11) Zimmerman H, Bose R, Smith R, Copeland JG : Treatment of peripartum cardiomyopathy with mechanical assist devices and cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 2010 ; 89 : 1211-1217
- 12) 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
- 13) Fett JD, Fristoe KL, Welsh SN : Risk of heart failure relapse in subsequent pregnancy among peripartum cardiomyopathy mothers. *Int J Gynaecol Obstet* 2010 ; 109 : 34-36

妊娠がハイリスクとなる先天性心疾患を教えてください

神谷千津子*

I. 妊娠出産による心血管変化

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週後半には非妊時の約1.5倍となる。
- 分娩時、心拍出量は8~10L/分を超え、子宮復古に伴い、分娩後は一過性にさらなる容量負荷の状態をきたす。正常化するまでには約4~6週間かかる。
- 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. 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。
- 妊娠後期には、血圧は妊娠前と同等もしくはやや高値となる。
- 後負荷軽減により、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。

3. 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・塞栓のリスクが高まる。
- 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、リスク症例では綿密な抗凝固・抗血小板療法が必要となる。

表1 先天性心疾患合併妊娠に伴う予後増悪因子^{*)}

合併症	因子	オッズ比
母体心血管*	妊娠前の心血管イベントの既往	6
	NYHA>IIまたはチアノーゼ	6
	左心閉塞病変	6
	体心室機能低下	11
新生児	NYHA>IIまたはチアノーゼ	3
	妊娠中の抗凝固療法	3
	喫煙	2
	多胎	22
妊娠高血圧症候群	左心閉塞病変	2
	初産	5
	SLE	24
産後出血	大動脈縮窄	3
	周産期の抗凝固療法	7
	チアノーゼ性心疾患	27

*1項目を1点として換算した場合、妊娠中の母体心血管イベントの発症率は、0点=5%、2点以上=75%であった。また、児の合併症発症率は20%であり、早産や低出生体重のほか、5%で呼吸促進症候群や頭蓋内出血、死亡という重篤な合併症を認めた。

SLE: 全身性エリテマトーデス

4. 心拍数の増加

- 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。

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。

II. 妊娠がハイリスクとなる先天性心疾患

- 従来、NYHA II度以下が妊娠許可の指標とされていた。
- 先天性心疾患合併妊娠における母体死亡率は、

Kamiya Chizuko

*国立循環器病研究センター周産期・婦人科

{〒565-8565 吹田市藤白台5-7-1}

TEL 06-6833-5012 FAX 06-6872-7486

E-mail: chiz@hsp.ncvc.go.jp

表2 主な抗心不全薬の特徴(妊娠中および授乳中の使用)

薬 剤	分 類	FDA 勧告 ^{*1}	特徴・副作用	催奇 形性	使用中の授乳	添付文書 ^{*2}	
						妊婦	授乳
フロセミド	利尿薬	C (D)	子宮胎盤循環低下 胎児脱水	なし	恐らく可能	2	1
スピロラクトン	利尿薬	C (D)	女性化作用の可能性	なし	恐らく可能	2	1
クロロサイアザイド	利尿薬	C (D)	血小板減少、溶血性貧血	なし	可能	2	1
ジゴキシン	ジギタリス	C	徐脈、LBWI	なし	可能	2	
ニトログリセリン	硝酸薬	B	使用報告少ない	なし	恐らく可能	2	1
硝酸イソソルビド	硝酸薬	C	使用報告少ない	なし	恐らく可能	2	1
カルベジロール	β遮断薬	C→D	IUGR、徐脈、低血糖	なし	潜在的毒性	1	1
メトプロロール	β遮断薬	C→D	IUGR、徐脈、低血糖	なし	潜在的毒性	1	1
ヒドララジン	末梢血管拡張薬	C	頭痛、新生児血小板減少	なし	恐らく可能	2	1
カプトプリル ^{*3}	アンジオテンシン 変換酵素阻害薬 ^{*3}	C→D	胎児腎形成障害、腎不全、 羊水過小	あり ^{*3}	可能	1	1
エナラプリル ^{*3}	アンジオテンシン 変換酵素阻害薬 ^{*3}	C→D	胎児腎形成障害、腎不全、 羊水過小	あり ^{*3}	恐らく可能	1	1
カンデサルタン ^{*4} ロサルタン ^{*4}	アンジオテンシン 受容体拮抗薬 ^{*4}	C→D	胎児腎形成障害、腎不全、 羊水過小	あり ^{*4}	恐らく可能	1	1
ミルリノン	PDE III阻害薬	C	使用報告少ない	なし	恐らく可能	2	1
アムリノン	PDE III阻害薬	C	使用報告少ない	なし	恐らく可能	1	1
オルブリノン	PDE III阻害薬		使用報告少ない			1	1
カルベリチド	hANP		使用報告少ない			2	1
ドバミン	カテコラミン	C	使用報告少ない	なし	恐らく可能	2	
ドブタミン	カテコラミン	B	使用報告少ない	なし	恐らく可能	2	
イソプロテレノール	カテコラミン	C	使用報告少ない	なし	恐らく可能	2	

hANP：ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド，IUGR：子宮内胎児発育不全，LBWI：低出生体重児，PDE III阻害薬：ホスホジエステラーゼIII阻害薬

注) 薬剤情報は“Drugs in Pregnancy and Lactation, 8th ed (2008)”に従った。空欄は記載のない薬剤である。

^{*1} B→D/C→D：妊娠第1期の使用はBまたはC分類だが、妊娠第2～3期の使用はD分類となる。

C (D)：通常はC分類だが、妊娠高血圧に使用の場合はD分類となる。

^{*2} 薬剤添付文書による、(妊産婦/授乳婦)への投与に関する情報。空欄は記載はなし。

1. 禁 忌：妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、ただちに投与を中止すること。授乳中の婦人に投与することを避け、やむをえず投与する場合には授乳を中止させること。

2. 相対禁忌：治療上の有益性が危険を上回ると判断される場合のみ投与。妊娠または妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。

^{*3} アンジオテンシン変換酵素阻害薬は催奇形性が報告されているため、妊娠第1期の投与にも嚴重な注意が必要である。

^{*4} 同様な作用機序のアンジオテンシン受容体拮抗薬も、催奇形性への注意が必要である。

【注意事項】

1) 妊婦への使用に際しては、適応・禁忌を確認すること。

2) 適応外または禁忌とされる薬物を使用する場合は、十分な説明と同意を得ること。(文献4より引用)

NYHA I～IIで0.4%，NYHA III～IVで6.8%，胎児死亡率はNYHA IVで30%である¹⁾。

•他の母体予後増悪因子は、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、喫煙などである(表1)^{2,3)}。

•心疾患は妊娠特有合併症のリスクも上げる。大動脈縮窄症では妊娠高血圧症候群のリスクが、抗凝固療法中の患者やチアノーゼ性心疾患では

表3 主な抗不整脈薬の特徴（妊娠中および授乳中の使用）

薬 剤	V-W 分類*	FDA 勧告**	適 応	特徴・副作用	催奇 形性	使用中の授乳	添付文書**	
							妊婦	授乳
キニジン	IA	C	種々の不整脈	血小板減少	なし	恐らく可能	2	1
プロカインアミド	IA	C	種々の不整脈	ループス様症候群	なし	恐らく可能	2	1
ジソピラミド	IA	C	種々の不整脈	子宮収縮	なし	恐らく可能	2	1
リドカイン	IB	B	VT	徐脈, 中枢神経系副作用	なし	恐らく可能	2	
メキシレチン	IB	C	VT	徐脈, 中枢神経系副作用 低出生体重児	なし	恐らく可能	2	1
フェニトイン	IB	D	ジギタリス中毒	胎児ヒダントイン症候群 不整脈に対する保険適用なし	あり	可能	2	
フレカイニド	IC	C	VT, SVT	正常な心臓ではなし	なし	恐らく可能	1	1
プロパフェノン	IC	C	VT, SVT	正常な心臓ではなし	なし	恐らく可能	2	1
アテノロール	II	D	SVT, VT, Af	IUGR, 低血糖, 徐脈	なし	潜在的毒性	2	1
プロプラノロール	II	C→D	SVT, VT, Af	IUGR, 低血糖, 徐脈	なし	潜在的毒性	2	1
メトプロロール	II	C→D	SVT, VT, Af	IUGR, 低血糖, 徐脈	なし	潜在的毒性	1	1
アミオダロン	III	D	VT	甲状腺機能異常 徐脈, IUGR	なし	禁忌	2	1
ソタロール	III	B→D	VT, SVT	徐脈	なし	潜在的毒性	2	1
ベラパミル	IV	C	SVT, VT, Af	低血圧, 徐脈	なし	恐らく可能	1	1
アデノシン	NA	C	SVT	悪心, 顔面紅潮	なし	恐らく可能	2	
ジゴキシン	NA	C	SVT, Af	徐脈, 低出生体重児	なし	可能	2	

Af: 心房細動, IUGR: 子宮内胎児発育不全, NA: クラス外, SVT: 上室頻拍, VT: 心室頻拍

*1: 不整脈薬の Vaughan Williams 分類による

薬剤情報は主に "Drugs in Pregnancy and Lactation, 8th ed (2008)" に従った。

*2: B→D/C→D: 妊娠第1期の使用はBまたはC分類だが, 妊娠第2~3期の使用はD分類となる。

*3: 薬剤添付文書による, (妊婦/授乳婦)への投与に関する情報(空欄は記載のない薬剤)。

1. 禁忌: 妊婦または妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。また, 投与中に妊娠が判明した場合には, ただちに投与を中止すること。授乳中の婦人に投与することを避け, やむをえず投与する場合には授乳を中止させること。
2. 相対禁忌: 治療上の有益性が危険を上回ると判断される場合のみ投与すること。妊娠または妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。妊娠中の投与に対する安全性は確立されていない。

【注意事項】

- 1) 妊婦への使用に際しては, 適応・禁忌を確認すること。
- 2) 適応外または禁忌とされる薬物を使用する場合は, 十分な説明と同意を得ること。 (文献4より引用)

産後出血のリスクが増加する。

- 児予後の増悪因子は, NYHA クラスⅢ以上, チアノーゼ性心疾患, 抗凝固薬の使用, 喫煙, 複数回妊娠, 左心狭窄病変などである。
- 日本循環器学会のガイドラインでは, 妊娠の際に慎重な注意を要する, あるいは妊娠を避けるべき心疾患として, 以下の心疾患をあげている⁴⁾。

- 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, 平均圧較差 >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 Marfan 症候群 (大動脈拡張期径 >40 mm)

⇒とくに 45 mm 以上は禁忌

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%

- 近年, Fontan 術後患者などの分娩報告もあり, 妊娠の許容範囲が広がりつつあるが, 心疾患合併妊娠は母体死亡原因の一つであり, 妊娠前カウンセリングが重要である。

Ⅲ. 心疾患合併妊娠の診療上の主な注意点

1. 心不全

- 循環血漿量が最大値に近くなる 20 週後半以降, もっとも注意を要する。この時期に, 心エコー検査を再検することが勧められる。
- ACE (アンジオテンシン) 阻害薬, ARB (アンジオテンシンレセプターブロッカー) は, 胎児の腎奇形や腎機能障害を引き起こす可能性があり, 妊娠中の内服は禁忌である。
- 他の心不全治療薬については表 2 を参照。

2. 不整脈

- 先天性心疾患合併妊娠の約 1 割に経過観察の必要な不整脈が合併する。妊娠前に不整脈イベントがあるものは特別な注意が必要である。
- QT 延長症候群合併妊娠においては, 産後に不整脈イベントが増えることが報告されているが, β 遮断薬は有効である。
- 徐脈性不整脈においても産後に増悪傾向があり, 注意が必要である。
- アンカロンは, 胎児の甲状腺異常を引き起こすため, 妊娠中の内服は好ましくない。
- 他の不整脈治療薬については表 3 を参照。

3. 血栓・塞栓症

- 右左短絡のあるチアノーゼ性心疾患や心房中隔欠損患者においては, 下肢静脈血栓 (奇異性塞栓) 予防にも注意を払う。
- 機械弁置換術後妊娠における抗凝固療法については, ヘパリン (低分子ヘパリン含む), ワルファリンの両薬で賛否両論である。
- ワルファリンは催奇形性を持つため, 妊娠初期の服用は禁忌である。
- ヘパリンは胎盤を移行しないが, ワルファリンは胎盤を移行する。

* * *

表 4 感染性心内膜炎の感染予防を必要とする心疾患

1. とくに重篤な感染性心内膜炎を引き起こす可能性が高く, 予防が必要であると考えられる心疾患
生体弁, 同種弁を含む人工弁置換術後
感染性心内膜炎の既往
複雑性チアノーゼ性先天性心疾患 (未手術, 姑息術, 修復術後)
体肺短絡術後
2. 感染性心内膜炎を引き起こす可能性が高く, 予防が必要であると考えられる心疾患
多くの未修復先天性心疾患, 術後遺残病変のある先天性心疾患
後天性弁膜症
閉塞型肥大型心筋症
弁逆流を伴う僧帽弁逆流
3. 感染性心内膜炎を引き起こす可能性が必ずしも高いと証明されていないが, 予防を行う妥当性が否定できない心疾患
人工ペースメーカーあるいは植え込み型除細動器 (ICD) 植え込み術後
長期にわたる中心静脈カテーテル留置

4. 感染性心内膜炎

- 心内膜炎のリスクが高いものでは, 分娩時・処置時に予防的抗生剤の使用が推奨される。
- ハイリスク群 (表 4) では, 抗菌薬 2 剤 (アンピシリン+ゲンタマイシンなど) を併用する。

文献

- 1) Perloff JK, Childs JS (eds) : Congenital Heart Disease in Adults, 2nd ed. WB Saunders, pp144-164, 1998
- 2) Siu SC, Sermer M, Colman JM, et al : Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* 104 : 515-521, 2001
- 3) Khairy P, Ouyang DW, Fernandes SM, et al : Pregnancy outcomes in women with congenital heart disease. *Circulation* 113 : 517-525, 2006
- 4) 日本循環器学会 : 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 (2010 年改訂版)
<http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010niwa.pdf>



Pregnancy-Associated Aortic Dilatation or Dissection in Japanese Women With Marfan Syndrome

Shinji Katsuragi, MD; Keiko Ueda, MD; Kaoru Yamanaka, MD;
Reiko Neki, MD; Chizuko Kamiya, MD; Yoshihito Sasaki, MD;
Kazuhiro Osato, MD; Koichiro Niwa, MD; Tomoaki Ikeda, MD

Background: Aortic dilatation and dissection are severe complications of pregnancy that may cause maternal death. The purpose of the present study was to investigate risk factors for aortic dilatation or dissection in pregnant Japanese women with Marfan syndrome.

Methods and Results: A total of 28 patients with Marfan syndrome were investigated retrospectively during pregnancy and after delivery at 1 institution. These patients were divided into 2 groups: those who experienced aortic dilatation or dissection (group D, n=11) and those who did not (group ND, n=17). In group D, aortic dilatation or dissection occurred in 7 cases during pregnancy (2 in the 2nd trimester, 5 in the 3rd trimester) and 4 cases after birth. The 2 cases in the 2nd trimester involved aortic dilatation >60mm and those patients underwent hemiarch replacement and a David operation, respectively. Delivery by cesarean section (64% vs. 18%, P<0.05), sinus of Valsalva ≥40mm (86% vs. 21%, P<0.05), aortic size index (size of sinus of Valsalva/body surface area) ≥25mm/m² (7/7, 100% vs. 0/14, 0%, P<0.0001), and faster growth of the sinus of the Valsalva (median, [interquartile range]: 0.41 mm/month [0.23–0.66 mm/month] vs. 0.05 mm/month [–0.13 to 0.22 mm/month]; P<0.05) were significantly higher in group D than in group ND.

Conclusions: A large sinus of Valsalva, increased aortic size index, and rapid growth of the sinus of Valsalva are risk factors for aortic dilatation or dissection in pregnant Japanese women with Marfan syndrome. (*Circ J* 2011; **75**: 2545–2551)

Key Words: Aortic dissection; Aortic size index; Marfan syndrome; Pregnancy; Sinus of Valsalva

Marfan syndrome is an autosomal dominant connective tissue disorder caused by mutations in the fibrillin-1 (FBN1) gene located on chromosome 15.¹ These mutations result in weakness of the supportive tissue of the body, and clinical characteristics include symptoms of the cardiovascular, skeletal, and ocular systems.^{2,3} Cardiovascular complications are the main cause of morbidity and mortality in patients with Marfan syndrome.⁴ Before the development of preventive surgical approaches to aortic diseases, the mean life expectancy for a patient with Marfan syndrome was <40 years, with aortic dissection, aortic rupture and cardiac failure being the predominant causes of death.⁵ Beta-blocker therapy and elective surgical repair, however, have increased life expectancy to near normal values.⁶

The risk of aortic dilatation or dissection increases during and after pregnancy in patients with Marfan syndrome due to superimposition of the hyperdynamic and hypervolemic circulatory state of pregnancy on the pre-existing weakness of the aortic media.³ The rate of aortic dissection during pregnancy has been studied in previous reports. In 1981, Pyeritz reported no aortic complications during 105 pregnancies in 26 women affected by Marfan syndrome, based on phone interviews.⁷ Rossiter et al prospectively followed 45 pregnancies in 21 women, and found 2 cases complicated by dissection;⁸ Lipscomb et al reported 6 aortic events, including 4 aortic dissections, in 91 pregnancies in 36 women;⁹ Lind and Wallenburg found 5 aortic dissections in 117 pregnancies;¹⁰ and Pacini et al reported 7 aortic dissections in 160 pregnancies in 85 women.¹¹ Combining all these data gives a risk of 3.9% for aortic complication during pregnancy in women with Marfan syndrome who are not taking β-blockers.

The indicators of aortic risk in pregnancy are an aortic diam-

Editorial p 2532

Pregnancy is strongly associated with life-threatening prob-

Received May 2, 2011; revised manuscript received June 14, 2011; accepted June 27, 2011; released online August 4, 2011 Time for primary review: 17 days

Department of Perinatology and Gynecology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita (S.K., K.U., K.Y., R.N., C.K., Y.S., K.O., T.I.); Department of Cardiology, St Luke's International Hospital, Tokyo (K.N.), Japan

Sources of financial support: Institutional support only.

Mailing address: Shinji Katsuragi, MD, Department of Perinatology and Gynecology, National Cerebral and Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishiro-dai, Suita 565-8565, Japan. E-mail: skatsura12@yahoo.co.jp

ISSN-1346-9843 doi:10.1253/circj.CJ-11-0465

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