

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
桂木真司 池田智明 中西宣文	肺高血圧症に合併する妊娠	中西宣文	肺高血圧症に合併する妊娠	医薬ジャーナル社	日本	2013	311-324

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
大里和弘、 池田智明	「母体安全への提言」を通じた再発予防対策	周産期医学	43(1)	13-17	2013
村林奈緒、 池田智明	産婦人科当直医マニュアル－慌てないための虎の巻Ⅲ産科編2 周産期救急の初期対応 周産期心筋症	臨床婦人科産科	67(4)	160-161	2013
池田智明	妊娠分娩に関する基礎知識	妊娠分娩と脳卒中 The Mt. Fuji Workshop on CVD	31	1-6	2013
池田智明	平成22年/平成23年日本産科婦人科学会による悉皆調査報告	妊娠分娩と脳卒中 The Mt. Fuji Workshop on CVD	31	104-107	2013
池田智明	母体安全への提言 ～妊産婦死亡の検討から～	分娩と麻酔	95	1-7	2013
池田智明 大里和弘	わが国の母体死亡の現状 －母体安全の提言より－	臨床婦人科産科	67(12)	1264 -1269	2013
Fukuda K, Hamano E, Nakajima N, Katsuragi S, Ikeda T, Takahashi JC, Miyamoto S, Iihara K.	Pregnancy and delivery management in patients with cerebral arteriovenous malformation: a single-center experience.	Neurol Med Chir (Tokyo)	53(8)	565-70	2013
Horio H, Kikuchi H, Ikeda T	Panel Data Analysis of Cardiotocograph (CTG) Data	StudHealth TechnolInform	192	1041	2013

Tsuji M, Ohshima M, Taguchi A, Kasahara Y, Ikeda T, Matsuyama T	A novel reproducible model of neonatal stroke in mice: comparison with a hypoxia-ischemia model.	Exp Neurol.	247	218-225	2013
Katsuragi S, Kamiya C, Yamanaka K, Neki R, Miyoshi T, Iwanaga N, Horiuchi C, Tanaka H, Yoshimatsu J, Niwa K, Ikeda T.	Risk factors for maternal and fetal outcome in pregnancy complicated by Ebstein anomaly.	Am J Obstet Gynecol.	209	452e1-6	2013
S Katsuragi, R Neki, J Yoshimatsu, T Ikeda, H Morisaki and T Morisaki	Acute aortic dissection (Stanford type B) during pregnancy	Journal of Perinatology	33	484-485	2013
Miyoshi T, Kamiya CA, Katsuragi S, Ueda H, Kobayashi Y, Horiuchi C, Yamanaka K, Neki R, Yoshimatsu J, Ikeda T, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Shimizu W.	Safety and Efficacy of Implantable Cardioverter Defibrillator During Pregnancy and After Delivery.	Circ J.	77(5)	1166-70	2013
Ishikane S, Hosoda H, Yamahara K, Akitake Y, Kyoungsook J, Mishima K, Iwasaki K, Fujiwara M, Miyazato M, Kangawa K, Ikeda T.	Allogeneic transplantation of fetal membrane-derived mesenchymal stem cell sheets increases neovascularization and improves cardiac function after myocardial infarction in rats.	Transplantation	96(8)	697-706	2013

IV. 研究成果の刊行物・別刷

肺高血圧症の臨床

国立循環器病研究センター研究所 肺高血圧先端医療学研究部 部長

中西 宣文 編

Pulmonary Hypertension

 医薬ジャーナル社

9. 特殊な疾患に伴う肺高血圧症 —————	(瀧原圭子)	281
1 炎症性サイトカインと肺高血圧症		281
2 ウイルス感染と肺高血圧症		282
3 Castleman 病と肺高血圧症		282
4 その他のウイルス感染に関連した肺高血圧症		284
5 血液疾患に関連した肺高血圧症		285
10. 肺高血圧症に合併する諸問題		
1) 肺高血圧と心臓移植 —————	(村田欣洋・中谷武嗣)	290
1 心臓移植適応		290
2 肺血管抵抗の可逆性について		292
3 肺血管可逆性評価試験		293
4 肺血管可逆性評価試験にて肺血管抵抗の可逆性を認めた 症例の予後		293
5 LVAD による肺血管抵抗改善効果		295
2) 肺高血圧症に合併する不整脈 —————	(山田優子)	302
1 PAH 患者における不整脈		302
2 CHD に伴う肺高血圧症における不整脈		303
3) 肺高血圧症に合併する妊娠 —————	(桂木真司・池田智明・中西宣文)	311
1 肺高血圧合併妊娠		311
2 原発性肺高血圧症		314
3 重症と軽症の肺高血圧症の妊娠予後		315
4 心エコー検査と右心カテーテル検査		316
5 NYHA クラス分類		316
6 考察		317
・肺高血圧症関連略語一覧 —————		323
・索引 —————		325

10. 肺高血圧症に合併する諸問題

3) 肺高血圧症に合併する妊娠

□ はじめに

肺高血圧症は、肺動脈の狭窄が肺動脈の血管抵抗上昇や右心不全につながる複雑な病態である¹⁻⁴⁾。肺動脈圧上昇は肺動脈血管の損傷に関連する^{3, 4)}。心室中隔欠損症、心房中隔欠損症、動脈管開存症等に対する手術療法が確立されるまでは、これらの患者は右心不全を主な病態として、約40歳で死亡していた⁵⁻⁷⁾。エポプロステノール、シルデナフィル、ボセンタン等の薬剤は肺血管床を開き、肺血管抵抗を減少させることにより、約60歳まで寿命がのびることになり⁸⁻¹²⁾、肺移植医療もまた生存期間を延長させた^{13, 14)}。

妊娠は肺高血圧症を持つ患者にとって生命を非常に脅かす問題である。妊娠中、産褥期には心不全が発症するリスクが増加し、帝王切開中や分娩直後の突然死が報告されている¹⁵⁻¹⁸⁾。妊娠に関連した肺高血圧症による死亡は20～60%と報告されている¹⁸⁻²¹⁾。妊娠中の肺高血圧症の心不全の予測因子は肺動脈圧の上昇^{22, 23)}、脳ナトリウム利尿ペプチド(BNP)の上昇^{24, 25)}、右室拡大^{26, 27)}が報告されている。妊娠においては子孫への肺高血圧症の遺伝確率も問題となる^{28, 29)}。Elliotらは軽症の肺高血圧で平均肺動脈圧が40 mmHg未満のものは比較的母体予後は良いとしているが³⁰⁾、Bedardらは軽症例においても分娩後3カ月以内に心不全、死亡となる確率が30%に上ると報告している³¹⁾。

わが国の日本循環器学会のガイドラインにおいても、肺高血圧症患者の妊娠は原則禁忌とされている。本稿においては、国立循環器病研究センターにおける肺高血圧合併妊娠患者42名の妊娠中の肺動脈圧の変化、NYHA class分類の変化、妊娠の予後について解説する。

□ 1 肺高血圧合併妊娠

1. 肺高血圧合併妊娠の母体予後³²⁾

国立循環器病研究センターにおける1985～2010年までの症例で、シルデナフィル、エポプ

表 1 患者背景と産科関連情報

	軽症 (n = 14)	重症 (n = 28)	P 値
母体年齢	29.5 ± 3.5	30.1 ± 4.0	ns
初産 / 経産	8/6	15/13	ns
初期流産 / 分娩	4/10	14/14	ns
分娩週数*	36.4 ± 4.0	31.4 ± 2.8	< 0.005
出生体重 (g) *	2,543 ± 350	1,464 ± 290	< 0.005
不当軽量児*	0	8	< 0.05
分娩方法*			< 0.05
経膈分娩	6	2	
帝王切開	4	12	
脊椎, 硬膜外 / 全身麻酔	0/4	0/12	ns
BMI	21.2 ± 1.5	22.1 ± 1.8	ns
耐糖能異常	1	3	ns
高血圧	2	3	ns
喫煙	1	2	ns

シルデナフィル, エポプロステノールなどの肺高血圧症治療薬を使用していないもの 42 人 (42 妊娠) を対象とした。

*分娩症例のみ: 軽症 (n = 10), 重症 (n = 15)。不当軽量児: 妊娠週数に比べて胎内発育が -2SD 以下の小さい児; ns, not significant。P < 0.05 を有意差ありとした。

母体年齢, 分娩週数, 出生体重, BMI (body mass index, 体格指数) は平均 ± SD で標記し Student t-test で解析。その他のデータは Chi-square test と Fisher exact test で統計解析した。

(国立循環器病研究センター症例: 1985 ~ 2010 年より)

ロステノールなどの肺高血圧治療薬を使用していないもの 42 人, 42 妊娠(表 1)を対象とした。心機能は右心カテーテル検査と経胸壁心エコー検査を用いて評価した。軽症の例の中には心エコーのみで評価された症例も含まれている。妊娠中の心機能評価は主に心エコー検査を用いて行われた。右心カテーテル検査において平均肺動脈圧 ≥ 40 mmHg を重症, 25 ~ 40 mmHg を軽症, ≤ 25 mmHg を正常とした³³⁾(表 2)。右心カテーテル検査が施行できず, 経胸壁エコーで評価した場合, 三尖弁逆流による推定収縮期圧 Δ PG (RV - RA) が ≥ 50 mmHg を重症, 30 ~ 50 mmHg を軽症, ≤ 30 mmHg を正常とした³⁴⁾。心機能検査は妊娠中, 分娩後に行われた。肺高血圧症の妊娠リスクを説明し, 妊娠継続の意思のある患者は妊娠を継続したが, 妊娠初期に人工妊娠中絶を選択, または自然流産となった患者もいた。自然陣痛が発来した患者は基本的に経膈分娩を施行した。子宮頸部成熟が未熟であるが早期娩出が必要な場合は帝王切開を施行した。妊娠前, 妊娠中, 分娩後の NYHA class 分類をカルテより抽出した³⁵⁾。

表2 本稿における肺高血圧患者の重症度分類

重症度 分類	平均肺動脈圧 右心カテーテル検査	右心カテーテルが 施行されなかった場合
		ΔPG (三尖弁逆流の 収縮期速度) 心エコー検査
重症	≥ 40 mmHg	≥ 50 mmHg
軽症	25 ~ 40 mmHg	30 ~ 50 mmHg
正常	≤ 25 mmHg	≤ 30 mmHg

妊娠中の心機能評価は主に心エコーを用いて行われた。

(McIluff JB : Cardiovasc Surg 1980 参照により作成)

表3 軽症・重症肺高血圧例における背景疾患

Category	軽症 (n = 14)		重症 (n = 28)	
	流産 (4)	分娩 (10)	流産 (14)	分娩 (14)
IPAH	2	—	2	3
先天性心疾患	2	8	1	6
ASD (pre/post-ope)	1 (0/1)	3 (1/2)	1 (0/1)	1 (0/1)
VSD (pre/post-ope)	0	3 (1/2)	0	3 (2/1)
PDA (pre/post-ope)	1 (0/1)	1 (1/0)	0	2 (0/2)
ECD (pre/post-ope)	0	1 (0/1)	0	0
Eisenmenger syndrome	—	—	10 *	4 *
ASD	—	—	3	0
VSD	—	—	5	3
PDA	—	—	2	1
膠原病関連	—	2	—	—
その他	—	—	1	1

国立循環器病研究センターで肺高血圧症合併妊娠 (42 人) の背景疾患を示した。

ASD : Atrial septal defect, VSD : Ventricular septal defect, PDA : Patent ductus arteriosus, ECD : Endocardial cushion defect, pre/post-ope : pre operation/post operation, IPAH : Idiopathic pulmonary arterial hypertension

Chi-square test と Fisher exact test で解析。* p < 0.05。

2. 検討項目

家族歴 (突然死, 肺高血圧症), 母体年齢, 身長・体重, 経妊・経産歴, 高血圧, 耐糖能異常の有無, 妊娠中, 分娩後の肺動脈圧の変化, 右左心機能の変化。妊娠関連項目: 分娩方法, 分娩週数, 出生体重。

3. 統計

連続変数で標準分布するものは、Student t-test で解析を行い、標準分布しないものは Wilcoxon test を施行した。カテゴリアル解析を行う場合はカイ 2 乗検定、Fisher's exact test を行った。

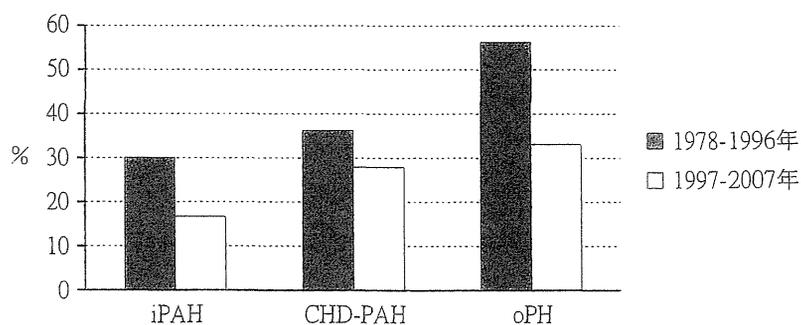
4. 結果

42 名が 42 妊娠を行った (表 1)。14 例が軽症で、28 例が重症例であった。42 名のうち、18 名 (軽症 4 名、重症 14 名) が妊娠初期に人工妊娠中絶を選択、または自然流産となった。肺高血圧症のカテゴリ分類は表 3 に示した。

2 原発性肺高血圧症

原発性肺高血圧症の患者は 3 例存在した。母体年齢は 30, 38, 20 歳 (順に 1985, 2000, 2003 年の症例) であった。3 名とも、労作時の疲労感、呼吸困難、浮腫が増悪し、妊娠 25 ~ 30 週にて紹介となった。入院時、患者の PaO₂ レベルは 75, 66, 86 mmHg であった。肺動脈圧は経胸壁心エコーで 72/30, 61/31, 82/42 mmHg であった。来院時の NYHA class 分類は IV, IV, III であった。帝王切開が全身麻酔下に 32, 28, 32 週に施行された。Swan-Ganz カテーテルを挿入し肺動脈圧を、^{とうこつ} 橈骨動脈より動脈圧を測定し連続モニターを行った。経皮的心肺補助装置 (PCPS) が緊急時に備えて手術室内にいつでも使用できるように準備された。1985 年における初回のケースにおいて母体死亡が発生した。胎児適応にて緊急帝王切開が施行されたが、気管内挿管後、血圧が低下し、PCPS を含む蘇生処置がなされたが、3 日後に死亡した。その

図 1 : 肺高血圧合併妊娠における年代別母体死亡率



1978 年 ~ 1996 年に比べて 1997 ~ 2007 年における肺高血圧症による母体死亡は有意に減少している。しかしながら母体死亡率は平均 30% であり依然として極めて高い。

iPAH : 原発性肺高血圧症, CHD-PAH : 先天性心疾患関連の肺高血圧症

oPH : その他の肺高血圧症

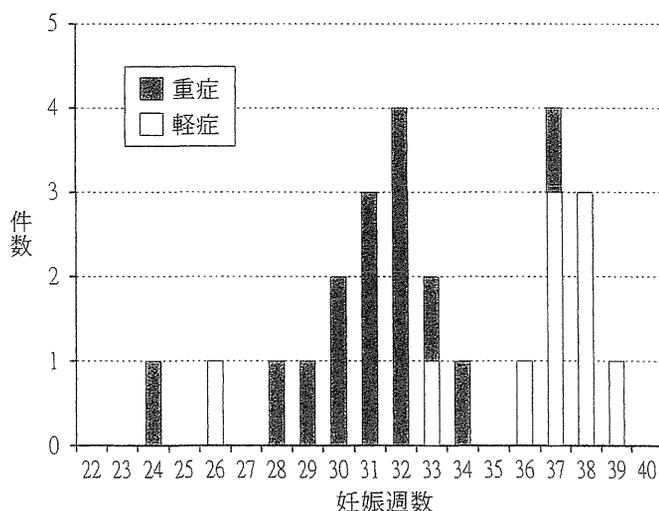
(文献 31 より)

他の2例において母体は生存退院した。これら2例の母体予後が良かった点は肺高血圧症に対する薬剤治療によるところが大きいと考える。2003年の例においては分娩後浮腫が進行し、右心カテーテル検査で肺動脈圧は68/32 mmHgであった。心機能が重度に低下していたために、まず、ドブタミンが1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で開始された。それにより歩行時の息切れなどの自覚症状が改善した。次にエポプロステノール持続静注療法が0.5 $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ で開始され、1週間に2回0.5 $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ 増量し7 $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ まで増量した。治療中患者は副作用として軽度の顎の痛みを訴えたが、徐々に消失した。経胸壁エコー、右心カテーテル検査両者における肺高血圧は改善し、浮腫も改善し、患者は分娩12日後、エポプロステノール持続静注療法を継続し退院した(図1)。

3 重症と軽症の肺高血圧症の妊娠予後

分娩週数は2峰性の分布をとった(図2)。第1グループは30~32週にピークを示し、グループで示す重症例で構成されていた。このなかにはアイゼンメンジャー症候群4人と特発性肺高血圧症5人が含まれ、重症例が90%以上を占めた。第2グループは妊娠37~38週にピークを持ち、ほぼ軽症例が占めた。第1グループのほとんどは喀血、全身倦怠感増強、下腿浮腫進行などの心不全兆候を示し、アイゼンメンジャー症候群においては SpO_2 低下が特徴的であった。重症例のうち3例は急性の呼吸不全、3例で全身倦怠感と咳嗽、6例で肺高血圧の悪化、2例で自然陣痛発来し分娩に至った。重症例は軽症例に比べて分娩週数が有意に早く31.5 vs 35.4週、 $p < 0.05$ 、出生体重は有意に軽かった。(1,464 \pm 290 g vs 2,543 \pm 350 g、 $p < 0.05$)。胎児発育に関しては、重症例の8/15、57%が妊娠週数に比べて小さな発育をしていたが、軽症例では10/10、100%の胎児が週数相当の発育をした(表3)。

図2：肺高血圧合併妊娠における分娩週数



分娩週数は二峰性を示した。妊娠30~32週をピークとする主に重症例のグループと、妊娠37週以降の満期産でほぼ軽症例で構成されるグループ。前者は主に帝王切開での分娩、後者は主に経膈分娩の転機をとった。

(文献32より)

4 心エコー検査と右心カテーテル検査

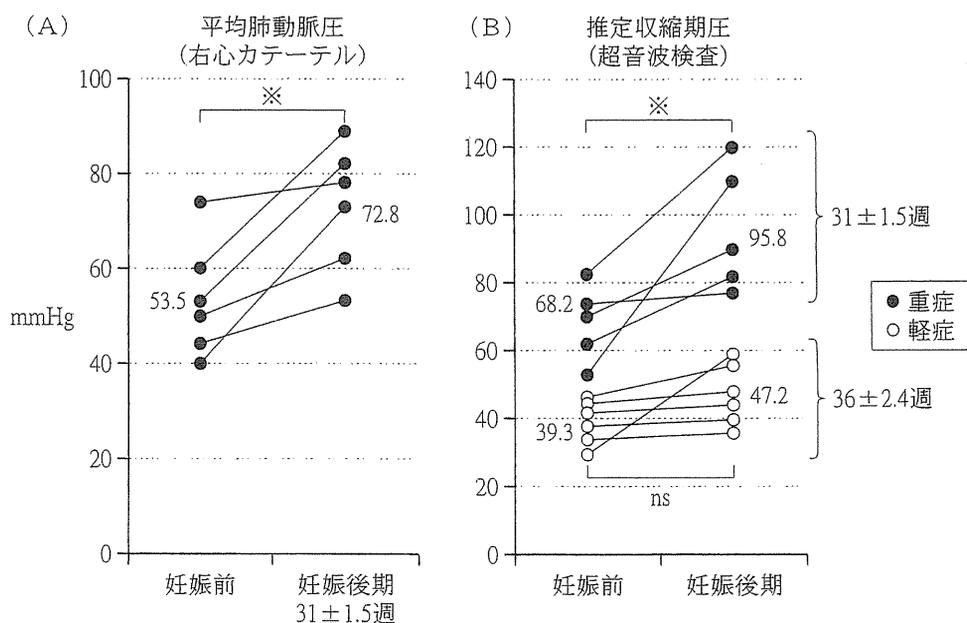
今回、肺高血圧治療薬を使用した例は含めずに検討を行った。近年の3症例においては、肺高血圧合併妊娠やその予後について十分に説明した後、タダラフィル、エポプロステノールの2剤を妊娠第1期に導入し、妊娠第2期における循環動態の変化に備えた。そのような例においては子宮内胎児発育遅延の児が少ない傾向にあった(0/3)。

重症例において平均肺動脈圧は右心カテーテル (53.5 ± 12.3 vs 72.8 ± 13.3 mmHg, $p < 0.05$), 心エコー (68.2 ± 11.1 vs 95.8 ± 18.5 mmHg, $p < 0.05$) による推定収縮期圧の2つの評価で妊娠週数が進むにつれて上昇した(図3A, 3B)。軽症例では心エコーによる推定収縮期圧 (39.3 ± 6.6 vs 47.2 ± 9.2 mmHg, ns)(図3B)の有意な上昇はみられなかった(表4)。

5 NYHA クラス分類

軽症のPAH(pulmonary arterial hypertension)10例のうち7例は、NYHA クラス分類Iが

図3：妊娠中の肺動脈圧の変化



A) 右心カテーテル検査による平均肺動脈圧：肺高血圧重症例では妊娠前に比べて妊娠後期(平均妊娠 31 ± 1.5 週)に有意に肺高血圧が上昇した。(53.5 ± 12.3 vs 72.8 ± 13.3 mmHg, $p < 0.05$)。

B) 経胸壁心エコー検査による肺動脈の推定収縮期圧：エコー検査でも重症例は有意に肺高血圧は妊娠前と比較して妊娠後期(平均妊娠 31 ± 1.5 週)に有意に肺高血圧は上昇した(68.2 ± 11.1 vs 95.8 ± 18.5 mmHg, $p < 0.05$)が、軽症例では上昇しなかった。(39.3 ± 6.6 vs 47.2 ± 9.2 mmHg, ns)。mean ± SD。Student T test を用いた。(文献 32 より)

表4 軽症および重症肺高血圧症における妊娠初期のエコー検査成績

	軽症 (n = 14)	重症 (n = 28)	P 値
収縮期肺動脈圧*			
妊娠前	39.3 ± 6.6	68.2 ± 11.1	< 0.05
妊娠後期	47.2 ± 9.2	95.8 ± 18.5	< 0.05
三尖弁逆流			
None-Mild	9	8	< 0.05
Moderate-Severe	5	20	
肺動脈弁逆流	2	3	ns
%FS	36.5 ± 5.6	37.5 ± 4.6	ns
右房拡大	2	17	< 0.05
右室拡大	2	18	< 0.05

軽症例では心エコーによる推定収縮期の有意な上昇は見られなかった。

*収縮期の肺動脈圧は妊娠初期・後期の変化を含む。

p < 0.05 で有意差ありとした。% FS, 収縮期の肺動脈圧は Student t-test で解析し mean ± SD で表示。その他のデータは Chi-square test と Fisher exact test で解析した。
(国立循環器病研究センター症例より)

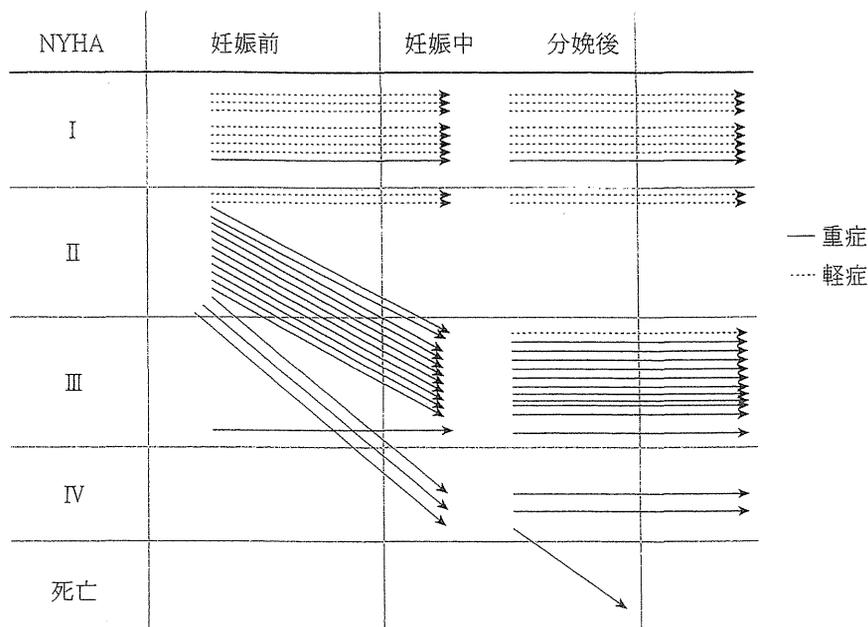
全妊娠期間で変化しなかった (図4)。残りの3名は妊娠前にクラスⅡ, うち2名は分娩後までクラスⅡ, 1名はクラスⅢに転じた。14名の重症例で妊娠前に, 1名はクラスⅠ, 12名はクラスⅡ, 1名はクラスⅢであった。2名以外妊娠経過中 NYHA クラス分類は悪化した。分娩中に1名の患者が気管内挿管後, 血圧が低下し3日後に死亡, 産褥期には11名はクラスⅢ, 2名はクラスⅣに転じた。

6 考察

我々のこの論文 (文献32) は肺高血圧症患者において妊娠中の肺高血圧の変化が記録された初めての報告である。重症例においては妊娠中, 分娩時に肺高血圧が有意に上昇したが, 軽症者では上昇しなかった。肺高血圧は重症例の全例で上昇した。肺高血圧患者においては肺血管が狭窄し, 心拍出量も減少するので, 循環血液量の増加を伴う妊娠は許容できず, 咳, 労作時の呼吸不全, 倦怠感が出現する。循環血液量は妊娠30週で非妊娠時の約140~150%に達し, その後一定である³⁶⁾。重症例では, この循環血液量増加を代償できず症候性となり, 母体適応の分娩となったと考えられる。呼吸不全, 労作時呼吸不全, 下腿浮腫などが出現した。しかしながら, 意外にも, 不整脈や, 狭心症症状は今回の症例では出現しなかった。これは妊娠を早めに中断したためと考えられる。

肺高血圧症における妊娠は60%にも上る高い母体死亡率が報告されているが, 母体死亡は1例のみであった。これには以下の3点が寄与していると思われる。1番目は重症例を妊娠30週

図 4 : 妊娠前後の NYHA クラス分類の推移



軽症例では 10 例中 7 例が NYHA クラス分類 I で推移, 2 例はクラス II で推移, 一例はクラス II からクラス III へ転じた。重症例では妊娠前に一例がクラス I, 12 例がクラス II, 一例がクラス III であり, 2 例を除いて全例 NYHA クラスが妊娠中低下し, 1 名が死亡した。
 (文献 32 より)

前後で妊娠の中断を行ったために, 母体の循環負荷が軽度に抑えられたこと。妊娠の早期中断は NICU 医療の発展に支えられている。未熟性の高い 1,000 ~ 1,500 g で出生した新生児全例が神経学的障害を残さず生存した。第 2 にベラプロスト, シルデナフィル, エポプロステノールなどの肺高血圧薬の導入である。第 3 は麻酔管理の進歩である。帝王切開中, 特に, 胎盤娩出後に肺動脈圧が体血圧を超える時には Swan-Ganz カテーテルから 100 mL の血液を数分間で瀉血を施行, 選択的に体血圧を上げるためにフェニレフリン 0.2 mg (静注) を行う等の高水準の麻酔管理が行われた。重症の肺高血圧を持つ女性は, 軽症の女性より不当軽量児 (在胎週数に比べて体重が軽い) の頻度が高かった。これは心拍出量の減少による子宮血流量の低下に起因すると考えられる。しかしながら, 重症の肺高血圧症より出生したこれらの児の発育, 神経学的発達は良好であった。

軽症の肺高血圧症の多くは, 自然陣痛発来後に妊娠満期で, 経膈分娩を行い, 妊娠による生理的な心拍数や循環血液量の増加を許容した。彼らは無症候で妊娠期間中, 肺高血圧の上昇を認めなかった。これらの事実は, 軽症の肺高血圧症の女性においては厳重な管理を行えば妊娠は可能であることを示唆する。しかしながら, 10 例中 8 例の肺高血圧症の患者は先天性心疾患による肺高血圧症であり, 原発性肺高血圧症の患者が少なく, 原発性肺高血圧症の患者におい

てはさらなる研究が必要である。例えば、循環血液量が増加する以前からのエポプロステノールの持続静注や、経口のシルデナフィルを用いた肺高血圧薬の投与などである³⁷⁾。そのためには妊娠前、あるいは妊娠初期に肺高血圧症を同定することも同時に重要な要素である。

□ 結論

肺高血圧の重症者においては、妊娠期間中に肺高血圧は有意に上昇した。帝王切開中に1例母体死亡が発生した。重症者においては妊娠後半期においてNYHAクラス分類はⅢ～Ⅳに低下した。故に妊娠の早期中断が必要であり、不当軽量児の頻度が高かった。軽症の肺高血圧症は妊娠を許容すると考えられたが、10名中8名が先天性心疾患に起因する肺高血圧症であり、原発性肺高血圧症に関しては、軽度であっても、妊娠が安全かどうか、今後のさらなる検討が必要である。

CLINICAL QUESTION

CQ1 肺高血圧症合併妊娠の母体死亡の現状

Bédardらは1978年～2007年における文献報告された肺高血圧合併妊娠の予後を2つの年代に分けて評価している³¹⁾。その中で、肺高血圧症を①原発性肺高血圧症、②先天性心疾患関連の肺高血圧症、③その他の肺高血圧症の3つのカテゴリーに分けて母体死亡率を述べている。1978年～1996年に比べて1997～2007年における肺高血圧症による母体死亡は有意に減少している。①56%→33%、②36%→28%、③30%→17%に減少した。しかしながら、①原発性肺高血圧症は依然として30%以上の母体死亡率であり、非常に高いと言わざるを得ない。特に分娩後1週間以内の死亡率が高く、死亡理由は突然死、心不全、血栓塞栓症の順に高い。Elliotらは軽症の肺高血圧で平均肺動脈圧が40 mmHg未満のものは比較的母体予後は良いとしているが³⁰⁾、Bédardらは軽症例においても分娩後心不全、死亡となる確率が30%に上ると報告している³¹⁾。

CQ2 肺高血圧症合併妊娠は絶対禁忌か？

肺高血圧症による母体死亡率が30%を超えているBédardらの報告からすると、肺高血圧症の女性の妊娠は現時点では禁忌であると考えられる。2000年以降に多くの論文で肺高血圧症に対して、薬剤治療の有効性が蓄積されてきた。また、肺高血圧症合併妊娠で死亡した人には、妊娠前に肺高血圧症が判明していなかった女性の死亡も数多く含まれている

と思われる。軽症の肺高血圧症例で妊娠初期から、エポプロステノールの持続静注や経口のシルデナフィルが導入されることが一般化されれば、妊娠、産褥期もより安全に管理することができる可能性はある。英国の母体死亡登録事業 CMACE (Center for Maternal and Child Enquiries) による Saving Mother's Lives³⁰⁾ によると 2006 ~ 2008 年における肺高血圧症による母体死亡は 1 人のみであったと報告されている。

CQ3 肺高血圧症合併妊娠では母体に何が生じるか？

肺高血圧患者においては肺血管が狭窄し、心拍出量も減少する。一方、妊娠においては妊娠 30 週をピークに循環血液量は 140 ~ 150% に増加する。妊娠の生理的な循環血液量の増加を肺高血圧患者は許容できず、咳、労作時の呼吸不全、血痰、倦怠感、浮腫が出現する。アイゼンメンジャー症候群ではチアノーゼが悪化する可能性がある。産褥期には末梢血管の収縮が解除され、妊娠中蓄積された間質の浮腫が血管内に戻り、さらなる循環血液量の増加により右心不全兆候は強くなる。また妊娠中、産褥期の過凝固、帝王切開後の臥床により血栓塞栓症の可能性も高くなる。

CQ4 肺高血圧症合併妊娠への対応・注意点は？

妊娠中の咳、呼吸困難、血痰例では肺高血圧症を鑑別する。まず、心電図で右心負荷、経皮酸素飽和度モニターで低酸素血症の評価を行う。

原発性肺高血圧症はまれな疾患であるが、妊娠・産褥期の死亡リスクが 30 ~ 60% と非常に高い^{18, 31)}。肺血管抵抗が増加、血管床が減少し肺血管内血栓を作りやすい⁴⁾。ゆえに循環血液量が増加、過凝固を特徴とする妊娠に対しては許容しがたい循環特徴を持つ³²⁾。原発性肺高血圧による死亡は、特に分娩後 1 週間以内の死亡率が高い。死亡理由は突然死、心不全、血栓塞栓症の順に高い。肺高血圧症の妊婦に遭遇したら産科、麻酔科、循環器科による集中管理が必要である。分娩は多くの論文で経膈分娩が推奨されているが¹⁰⁾、心不全状態で救急搬送される例も多く、帝王切開で慎重に分娩させ、母体の集中管理が最優先される場合もある。胎盤娩出後、オキシトシンによる子宮収縮は肺高血圧を悪化させることもあり、注意が必要である。選択的な体血圧の上昇や瀉血等、高度の術中麻酔管理も必要である³²⁾。術後の母体循環管理も血管内脱水・肺水腫のために、非常に水分の治療域が狭く、過凝固で PCPS 回路内血栓、Swan-Ganz カテーテル血栓など、予想せぬ事態が連続することもある。挿管、疼痛が肺高血圧を悪化させることは有名であるが、術後麻薬の長期使用も末梢血管を開きすぎる可能性もあり、術後も循環器内科のみならず、麻酔科との連携も重要である。エポプロステノール、シルデナフィル、ボセンタン等の薬剤の開発により肺高血圧症患者の生存率は大きく改善した^{5, 8)}。エポプロステノール、シルデナフィル

は妊娠中にも使用できる薬剤であり、適応を考慮すべきである²⁰⁾。

(桂木真司・池田智明・中西宣文)

文 献

- 1) Miyamichi-Yamamoto S, Fukumoto Y, Sugimura K, et al: Intensive immunosuppressive therapy improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Circ J* 75 : 2668-2674, 2011.
- 2) Takeuchi K, Watanabe H: Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease and immunosuppressive therapy. *Circ J* 75 : 2543-2544, 2011.
- 3) Fishman AP: Clinical classification of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 22:385-391, 2001.
- 4) Galiè N, Hooper MN, Humbert M, et al : Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 30 : 2493-2537, 2009.
- 5) Fukumoto Y, Shimokawa H : Recent progress in the management of the pulmonary hypertension. *Cir J* 75 : 1801-1810, 2011.
- 6) Diller GP, Gatzoulis MA: Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation* 115 : 1039-1050, 2007.
- 7) van Loon RL, Roofthoof MT, Delhaas T, et al: Outcome of pediatric patients with pulmonary arterial hypertension in the era of new medical therapies. *Am J Cardiol* 106 : 117-124, 2010.
- 8) Satoh T, Saji T, Watanabe H, et al : A phase III multicenter, collaborative, open-label clinical trial of sildenafil in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension. *Cir J* 75 : 677-682, 2011.
- 9) Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al : Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 346 : 896-903, 2002.
- 10) Watanabe H, Ohashi K, Takeuchi K, et al : Sildenafil for primary and secondary pulmonary hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 71 : 398-402, 2002.
- 11) Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 353 : 2148-2157, 2005.
- 12) Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al : Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 119 : 2894-2903, 2009.
- 13) Keogh AM, Mayer E, Benza RL, et al: Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 54 : S67-S77, 2009.
- 14) Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al: International guidelines for the selection of lung transplant candidates : 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 25:745-755, 2006.
- 15) Dawkins KD, Burke CM, Billingham ME, et al : Primary pulmonary hypertension and pregnancy. *Chest* 89 : 383-388, 1986.
- 16) Roberts NV, Keast PJ : Pulmonary hypertension and pregnancy : a lethal combination. *Anaesth Intensive Care* 18 : 366-374, 1990.
- 17) Smith JS, Mueller J, Daniels CJ : Pulmonary arterial hypertension in the setting of pregnancy : a case series and standard treatment approach. *Lung* 190 : 155-160, 2012.

- 18) Weiss BM, Zemp L, Seifert B, et al : Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy : a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol* 31 : 1650-1657, 1998.
- 19) Lam GK, Stafford RE, Thorp J, et al : Inhaled nitric oxide for primary pulmonary hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 98 : 895-898, 2001.
- 20) Bendayan D, Hod M, Oron G, et al : Pregnancy outcome in patients with pulmonary arterial hypertension receiving prostacyclin therapy. *Obstet Gynecol* 106 : 1206-1210, 2005.
- 21) Sigel CS, Harper TC, Thorne LB : Postpartum sudden death from pulmonary hypertension in the setting of portal hypertension. *Obstet Gynecol* 110 : 501-503, 2007.
- 22) Weiss BM, Hess OM : Pulmonary vascular disease and pregnancy : current controversies, management strategies, and perspectives. *Eur Heart J* 21 : 104-105, 2000.
- 23) Easterling TR, Ralph DD, Schmucker BC : Pulmonary hypertension in pregnancy : treatment with pulmonary vasodilators. *Obstet Gynecol* 93 : 494-498, 1999.
- 24) Goto K, Arai M, Watanabe A, et al : Utility of echocardiography versus BNP level for the prediction of pulmonary arterial pressure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Int Heart J* 51 : 343-347, 2010.
- 25) Casserly B, Klinger JR : Brain natriuretic peptide in pulmonary arterial hypertension : biomarker and potential therapeutic agent. *Drug Des Devel Ther* 3 : 269-287, 2009.
- 26) Diller GP, Gatzoulis MA : Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation* 115 : 1039-1050, 2007.
- 27) Waners CA : Pregnancy and pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 97 : 11-13, 2004.
- 28) Dang Z, Morse JH, Slager SI, et al : Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor II gene. *Am J Hum Genet* 67 : 737-744, 2000.
- 29) Sztrymf B, Ya'ici A, Girerd B, et al : Genes and pulmonary arterial hypertension. *Respiration* 74 : 123-132, 2007.
- 30) Elliot CA, Stewart P, Webster VJ, et al : The use of iloprost in early pregnancy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 26 : 168-173, 2005.
- 31) Bédard E, Dimopoulos K, Gatzouli MA : Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension ? *Eur Heart J* 30 : 256-265, 2009.
- 32) Katsuragi S, Nakanishi N, Ikeda T, et al : Maternal outcome in pregnancy complicated with pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 76 : 2249-2254, 2012.
- 33) Foltz BD, Hessel EA 2nd, Ivey TD : The early course of pulmonary artery hypertension in patients undergoing mitral valve replacement with cardioplegic arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 88 : 238-247, 1984.
- 34) McIluff JB, Daggett WM : Systemic and pulmonary hemodynamic changes immediately following mitral valve replacement in man. *J Cardiovasc Surg* 21 : 261-266, 1980.
- 35) Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9, revised. Little, Brown ; 1994.
- 36) Pitkin RM, Perloff JK, Koos BJ, et al : Pregnancy and congenital heart disease. *Ann Intern Med* 112 : 445-454, 1990.
- 37) Yanagisawa R, Kataoka M, Taguchi H, et al : Impact of first-line sildenafil monotherapy for pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 76 : 1245-1252, 2012.
- 38) Saving Mothers' Lives : Reviewing maternal deaths to make motherhood safer : 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. : 2006-2008 *BJOG* 118 : 1-203, 2011.

肺高血圧症関連略語一覧

略語	意味 (欧文)	意味 (和文)
6MWD	6 minutes walk distance	6分間歩行距離
6MWT	6 minutes walk test	6分間歩行テスト
AcT	acceleration time	収縮期加速時間
BPA	baloon pulmonary angioplasty	肺動脈バルーン拡張術
CI	cardiac index	心係数
CO	cardiac output	心拍出量
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CPFE	combined pulmonary fibrosis and emphysema	気腫合併肺線維症
CPX	cardio-pulmonary exercise test	呼気ガス分析を併用した心肺運動負荷試験
CTEPH	chronic thromboembolic pulmonary hypertension	慢性血栓塞栓性肺高血圧症
Dlco	carbon monoxide diffusing capacity	一酸化炭素拡散能 (肺拡散能)
dPAP	diastolic pulmonary artery pressure	肺動脈拡張期圧
FVC	forced vital capacity	努力肺活量
HPAH	heritable pulmonary hypertension	遺伝性肺動脈性肺高血圧症
HPV	hypoxic pulmonary vasoconstriction	低酸素性肺血管攣縮
IPAH	idiopathic pulmonary hypertension	特発性肺動脈性肺高血圧症
IPF	idiopathic pulmonary fibrosis	特発性肺線維症
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
mPAP	mean pulmonary artery pressure	平均肺動脈圧
NPPV	non-invasive positive pressure ventilation	非侵襲的陽圧換気
NSIP	nonspecific interstitial pneumonia	非特異性間質性肺炎
PAH	pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧症
PAP	pulmonary arterial pressure	肺動脈圧

(次頁へつづく)

肺高血圧症関連略語一覧

(前頁よりつづき)

略語	意味 (欧文)	意味 (和文)
PCH	pulmonary capillary hemangiomatosis	肺毛細血管腫症
PCWP	pulmonary capillary wedge pressure	肺動脈楔入圧 <small>せつにょう</small>
PEA	pulmonary endarterectomy	肺動脈内膜摘除術
PLCH	pulmonary Langerhans' cell histiocytosis	肺ランゲルハンス組織球症
PVOD	pulmonary veno-occlusive disease	肺静脈閉塞性疾患 (症)
PVR	pulmonary vascular resistance	肺血管抵抗
RA 圧	right arterial pressure	右房圧
RHC	right heart catheterization	右心カテーテル法
RVET	right ventricular ejection time	右室駆出時間
RVSP	right ventricular systolic pressure	右室収縮期圧
SLE	systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス
SSc	systemic sclerosis	強皮症
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion	三尖弁輪収縮期移動距離
TPR	total pulmonary resistance	全肺血管抵抗
TR	tricuspid regurgitation	三尖弁逆流
TRPG	tricuspid regurgitation pressure gradient	三尖弁逆流圧較差
VCO ₂	carbon oxide production	二酸化炭素産生量
VE	minute volume	分時換気量

肺高血圧症の臨床

定価(本体 4,800 円+税)

2013年12月1日初版発行

編者 中西 宣文

発行者 岩見 昌和

発行所 株式会社 医薬ジャーナル社

〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21

TEL 06-6202-7280

〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKiビル

TEL 03-3265-7681

<http://www.iyaku-j.com/>

振替口座 00910-1-33353

乱丁、落丁本はお取りかえいたします。

ISBN978-4-7532-2645-0 C3047 ¥4800E

本書に掲載された著作物の翻訳・複写・転載・データベースへの取り込みおよび送信に関する著作権は、小社が保有します。

・**JCOPY** <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

小社の全雑誌、書籍の複写は、著作権法上の例外を除き禁じられています。小社の出版物の複写管理は、(社)出版者著作権管理機構(**JCOPY**)に委託しております。以前に発行された書籍には、「本書の複写に関する許諾権は外部機関に委託しておりません。」あるいは、「(株)日本著作出版権管理システム(**JCLS**)に委託しております。」と記載しておりますが、今後においては、それら旧出版物を含めた全てについて、そのつど事前に(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979)の許諾を得てください。

本書を無断で複製する行為(コピー、スキャン、デジタルデータ化など)は、著作権法上での限られた例外(「私的使用のための複製」など)を除き禁じられています。大学、病院、企業などにおいて、業務上使用する目的(診療、研究活動を含む)で上記の行為を行うことは、その使用範囲が内部的であっても、私的使用には該当せず、違法です。また私的使用に該当する場合であっても、代行業者等の第三者に依頼して上記の行為を行うことは違法となります。

本書の内容については、最新・正確であることを期しておりますが、薬剤の使用等、実際の医療に当たっては、添付文書でのご確認など、十分なご注意をお願い致します。 株式会社 医薬ジャーナル社