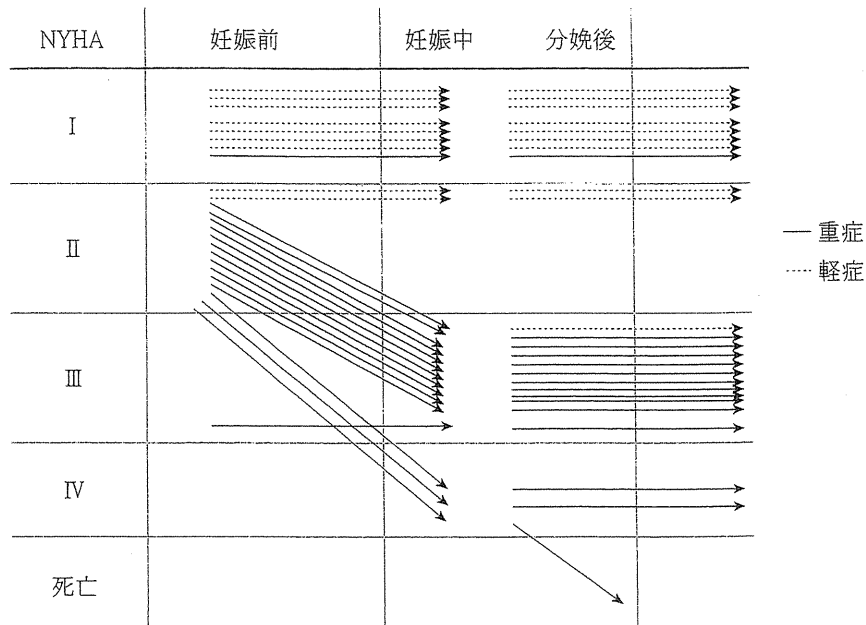


図4：妊娠前後のNYHAクラス分類の推移



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1,000～1,500g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100mL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0.2mg(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思われる。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

で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 Lives³⁸⁾ 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。

CQ 3 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。

CQ 4 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¹⁶⁾、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, Hoeper 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.

各 論

- 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, Yaïci 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) McIllduff 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
D _{lco}	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>せつりょう</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

産科婦人科疾患
最新の治療

2013-2015



産科婦人科疾患最新の治療

産科婦人科疾患 最新の治療

2013-2015

編集

吉川史隆 名古屋大学
倉智博久 山形大学
平松祐司 岡山大学

オンライン
アクセス権
付き

2013
-
2015

オンライン
アクセス権
付き

編集

吉川史隆
倉智博久
平松祐司

巻頭トピックス

- EBM とガイドライン
- 抗悪性腫瘍薬のトピックス
- 産科救急
- 生殖医療の最前線
- 妊娠と翼
- 授乳と薬
- 女性医学
- 内視鏡下手術とロボット手術
- 産婦人科の超音波診断
- 妊娠と放射線
- 陣痛誘発法
- 産科麻酔
- 乳がん検診



定価(本体 8,590 円+税)

南江堂

南江堂

14 羊水塞栓症

金山尚裕

1 疾患概念

羊水塞栓症は心肺虚脱症状とDIC（播種性血管内凝固）が二大病態であり、症例によりどちらが主体になるか異なる。初発症状として胸内苦悶、意識消失、痙攣、失禁、強烈な下腹痛、胎児機能不全などがある。病因としては羊水中の胎児成分（胎便、扁平上皮細胞、毳毛、胎脂、ムチンなど）と液性成分（胎便中のプロテアーゼ、組織因子など）が母体循環に流入することにより発症すると考えられている。最近では羊水の母体体循環系への流入のみならず、羊水と子宮の血管系への局所的流入によりアナフィラキシー様反応が発生し、結果としてDIC・弛緩出血が発生することが指摘されている。羊水塞栓症は羊水と母体の適合不全により発生すると考えると病因を理解しやすい。

2 治療

治療方針

早期のフィブリノゲン測定、D-dimer 測定が重要。デイスポーザブルのミニ血沈測定キットも有用。同時に補体の活性化をみられることが多い。まず蘇生のABC後、ICUで循環、呼吸管理を行う。同時にDIC対策を行う。アナフィラクトイド反応型の羊水塞栓症を念頭に置き、adrenaline、ステロイドの投与も検討する。DIC対策のポイントは凝固因子の早期からの大量補充と大量の抗線溶療法である。羊水塞栓症のDICは凝固の亢進と線溶の亢進が劇的に進行するので両者に対して十分な治療を行う。

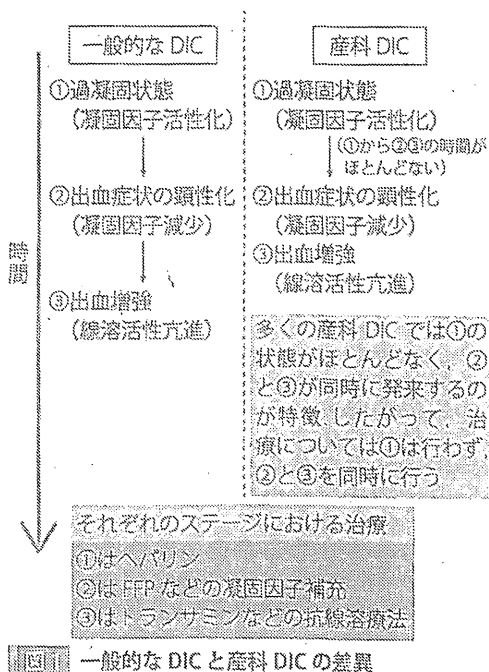
治療の実際

治療としては輸血が確保できるまでの晶質液の投与、必要に応じて人工膠質液の投与を行う。新鮮凍結血漿を必ず投与する。RCCは出血量に依

TOPICS

産科DICとヘパリン

産科DICの特徴を図1に示した。他科のDICと異なり、凝固活性時期は時間的には大変短く、急激に凝固因子消費と線溶亢進が同時に発来する。したがって、ヘパリンを投与する時間帯がほとんどない。FFPによる凝固線溶因子補充、アンチトロンピン製剤、ulfnastatinによる凝固亢進の阻止、そしてtranexamic acid、ulfnastatinによる線溶抑制が治療の鍵である。tranexamic acid（トランサミン）はプラスミン活性を抑制し、産科DICの治療薬として有用である。英国では産科DICの初期治療薬としてtranexamic acid 4g/時が推奨されている。わが国で発売されているトランサミンS注（5%）ならば8A/時となる。D-dimerが改善されればtranexamic acidの投与は速やかに中止する。



じて投与する。FFPをRCCより多めに入れることを念頭に置く。羊水塞栓症ではDICが早期から出現するので早期からのDIC対策が救命に関わってくる。出血量が1,000 mL未満でも重大なDICに陥っていることがあるので注意する。

羊水塞栓症外科的処置では子宮頸部に擦過傷や裂傷があることが多く、バルーンタンポナーデをまず試みる。これで出血が低下すれば前述の保存療法を行う。子宮にアナフィラトキシンが大量に発生していることが多く、この場合は子宮全摘を早期に行うことによりアナフィラトキシンが除去され改善されることが多い。

3 処方例 (出血とDICに対して)

まず人工膠質液、リンゲル液を投与し輸血が準備できたら輸血を行う。低血圧に対してはネオシネジン0.1 mgまたは塩酸エフェドリン10 mgずつを静注する。DICおよびアナフィラキシー様反応の治療として以下の治療を行う。

- ① FFP 10~15 単位とアンチトロンビン製剤 (アンスロピンP, ノイアート) 3,000 単位投与
- ② ミラクリッド 30 万単位投与, トランサミン 2~4 g 投与 (1 時間程度で)
- ③ ステロイド大量静脈投与 [発症早期に投与することが重要: ソル・コーテフ (100 mg) 200~500 mg]

今日の治療指針

私はこう治療している

TODAY'S THERAPY 2014

監修 山口 徹 北原光夫

総編集 福井次矢 高木 誠 小室一成

責任編集

赤水 尚史	有賀 徹	一瀬 雅夫
太田 伸生	小澤 敬也	金子 一成
上條 吉人	木村 正	楠田 聡
郡 健二郎	小室 一成	坂部 貢
坂本 泰二	高木 誠	巽 浩一郎
戸倉 新樹	永田 真	夏目 長門
丹生 健一	深川 雅史	藤田 次郎
前沢 政次	三森 経世	持田 智
山脇 成人	行岡 哲男	吉岡 成人
吉川 秀樹		

(五十音順)

医学書院

開始, 30-40分ごとに1-2 mIU/分ずつ増量, 最大投与量 20 mIU/分

- 2) プロスタルモン・F注 1.5-3.0 μg/分 点滴静注で開始, 30-40分ごとに1.5-3.0 μg/分ずつ増量, 最大投与量 25 μg/分. 既往子宮手術・気管支喘息・緑内障例では禁忌

■患者説明のポイント

- ・IUCD時は患者・家族が強い精神的苦痛を受けており, その対応には十分に配慮しなければならない。
- ・児の病理解剖は原因検索のみならず, 次回妊娠時に参考となる所見が見つかる場合もあるため, 検査の有益性・必要性について十分に説明し, 可能な限り協力を得ることが望ましい。
- ・死産児の取り扱いの際には, 児の尊厳を損なわぬように対応することにも留意しなければならない。

分娩誘発, 促進法

induction and augmentation of labor

田中宏和 香川大学准教授・周産期学婦人科学

④ 適応と実施要件

経膈分娩が可能な症例において, 妊娠の継続が母体および胎児予後を悪化させる可能性がある場合, もしくは分娩時に微弱陣痛となった場合に陣痛誘発・促進を実施する。分娩誘発は, 2回以上の帝王切開の既往, 児頭骨盤不均衡, 前置胎盤, 横位など, 絶対的な帝王切開術の適応症例では禁忌である。また, 吸湿性頸管拡張材(ラミナリア杆など)を挿入した状態で, 子宮収縮薬は使用してはならない。

⑤ 治療方針

子宮頸管の熟化を確認後, 子宮収縮薬(オキシトシン, プロスタグランジン F_{2α} (PGF_{2α}), プロスタグランジン E₂ (PGE₂))にて陣痛誘発・促進を実施する。子宮口が十分に開いていない状態では, ラミナリア桿などにて機械的に子宮頸管拡張術を行ったのちに, 子宮収縮薬を使用する。

子宮収縮薬の使用方法は, 安全性の観点から, 「産婦人科診療ガイドライン—産科編 2011」に「子宮収縮薬による陣痛誘発・陣痛促進に際しての留意点: 改訂 2011 年版」として掲載された。主な注意点は, ①子宮収縮薬の併用は禁忌, ②オキシトシン・PGF_{2α}の使用に際しては精密持続点滴装置(輸液ポンプ)を使用すること, ③PGE₂内服後1時間以内のオキシトシン・PGF_{2α}使用は禁忌, ④オキシ

トシン・PGF_{2α}終了後1時間以内のPGE₂内服は禁忌, ④分娩監視装置(胎児心拍陣痛モニター)は必ず装着すること, である。

1. オキシトシン 既往帝王切開例や骨盤位分娩例の分娩誘発・促進にも使用できる。ただし, オキシトシンレセプターは妊娠後期まではほとんど出現しないため, 妊娠中期の陣痛誘発・促進では十分な効果が期待できない。

【R 処方例】 下記のいずれかを用いる。

- 1) アトニン-O注 (5単位/アンプル) 5単位を5%ブドウ糖液 500 mLに希釈 開始時投与量: 6-12 mL/時 点滴静注, 増量: 30分ごとに6-12 mL/時ずつ, 有効陣痛が得られるまで。極量: 120 mL/時
- 2) アトニン-O注 (1単位/アンプル) 3単位を5%ブドウ糖液 500 mLに希釈 開始時投与量: 10-20 mL/時 点滴静注, 増量: 30分以降に10-20 mL/時ずつ, 有効陣痛が得られるまで。極量: 200 mL/時

2. PGF_{2α} 子宮下部筋に対する作用は弱く, 子宮頸管熟化作用はほとんど有しない。既往帝王切開・子宮切開既往例, 骨盤位分娩での使用は認められていない。また, 気管支喘息および緑内障の合併症例では禁忌である。

【R 処方例】

プロスタルモン・F注 3,000 μgを5%ブドウ糖液 500 mLに希釈 開始時投与量: 15-30 mL/時 点滴静注, 増量: 30分以降に10-20 mL/時ずつ, 有効陣痛が得られるまで。極量: 250 mL/時

3. PGE₂ 子宮頸管熟化作用あり。経口投与で簡便ではあるが, 調節性が低い。既往帝王切開・子宮切開既往例には用いない。また, 異常胎児心拍パターンを確認した場合は投与を中止する。

【R 処方例】

プロスタグランジン E₂ 錠 (0.5 mg) 1回1錠 次回服用は1時間以上あける 1日最高6錠まで

羊水塞栓

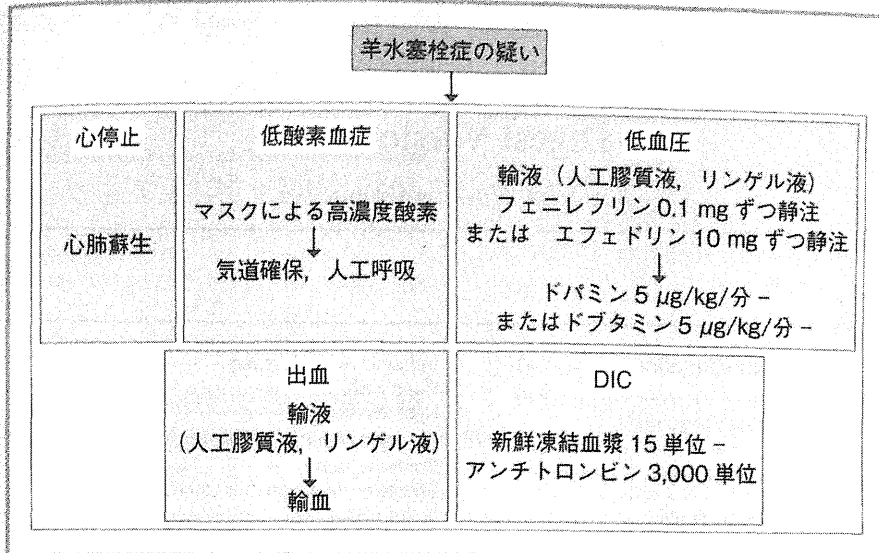
amniotic fluid embolism

金山尚裕 浜松医科大学教授・産婦人科学

病態と診断

羊水塞栓症では心肺虚脱症状と播種性血管内凝固症候群(DIC)が2大病態であり, 症例によりどちらが主体になるか異なる。初発症状として胸内苦

図 羊水塞栓症の初期対応



(妊産婦死亡症例検討評価委員会・日本産婦人科医会：母体安全への提言 2011 Vol. 2. p26, 2012より改変して引用)

悶、意識消失、けいれん、失禁、強烈な下腹痛、胎児機能不全などがある。病因としては、羊水中の胎児成分（胎便、扁平上皮細胞、毳毛、胎脂、ムチンなど）と液性成分（胎便中のプロテアーゼ、組織因子など）が母体循環に流入することにより発症すると考えられている。病因として①塞栓、②アナフィラキシー様反応、③①と②の混合型、がある。羊水塞栓症を疑ったら、下記の臨床的羊水塞栓症の診断基準に合致するか否か検討する。

- 1) 妊娠中または分娩後 12 時間以内に発症した場合。
- 2) 下記に示した症状・疾患（1つまたはそれ以上でも可）に対して集中的な医学治療が行われた場合：A) 心停止、B) 分娩後 2 時間以内の原因不明の大量出血（1,500 mL 以上）、C) DIC、D) 呼吸不全。
- 3) 観察された所見や症状がほかの疾患で説明できない場合。

以上の3つを満たすものを、臨床的羊水塞栓症と診断する。

血液検査として至急フィブリノゲン、D-dimer、CBCを測定する。のちに検証するために母体血中の羊水マーカー（亜鉛コプロポルフィリン-I、シアル Tn 抗原）も併せて採血する。

治療方針

A 初期対応

図に示した初期対応を行う。大量出血時は異型輸血をためらわない。急ぐときには具体的にはO型RCC（赤血球濃厚液）、AB型FFP（新鮮凍結血漿）を投与する。また、FFPの

早期からの大量投与が重要である。

B 抗DIC療法

羊水塞栓症ではDICが高頻度に発生するため、DIC対策が重要である。輸血療法は適宜行う。

1. 薬物療法

【処方例】 下記の薬剤を症状に応じて適宜用いる。

- 1) アンスロピンP注 1回 3,000 単位 1日1回 点滴静注
- 2) トランサミン注（5%） 1回 2-2.5 g 点滴静注 FDPが下降するまで投与
- 3) ミラクリッド注 1回 10万単位 1日3回 点滴静注
- 4) フサン注 0.1-0.2 mg/kg/時 点滴静注
上記輸血療法を含めた対応で改善しない場合には下記を考慮する。
- 5) ノボセブンHI注 1回 5 mg 静注 **（保外）**

C 外科的療法

子宮全摘術、子宮動脈塞栓術などを行う。

D 妊産婦死亡に至った場合

必ず病理解剖を行う。家族が解剖に否定的であっても原因究明の重要性を話し、剖検の許可が得られるよう極力努力する。

また、日本産婦人科医会と各都道府県産婦人科医会に妊産婦死亡連絡票を提出し、その後、事例についての詳細を日本産婦人科医会に調査票を用いて報告する。

施設長に届け出て、調査システムに沿って対応する。



Guidelines for Indication and Management of Pregnancy and Delivery in Women With Heart Disease (JCS 2010)

– Digest Version –

JCS Joint Working Group

Table of Contents

I Introduction to the Revised Guidelines	240	7. Ischemic Heart Disease.....	251
II General Description	240	8. Heart Failure.....	252
1. Cardiovascular Change During Pregnancy and Delivery.....	240	9. Hypertension.....	252
2. Cardiac Assessment Before Pregnancy.....	241	IV Important Points in Obstetric Management	252
3. Pre-Pregnancy Counseling.....	241	1. Contraception.....	252
4. Cardiac Monitoring of the Mother During Pregnancy.....	241	2. Effects of Hemodynamic Condition of the Mother on the Fetus.....	252
5. Hemodynamic Assessment During Pregnancy.....	244	3. Timing of Delivery.....	252
6. Fetal Examination.....	244	4. Controlling Uterine Contraction.....	252
7. Infective Endocarditis.....	245	5. Delivery Methods.....	255
8. Drug Therapy During Pregnancy.....	245	6. Anesthesia for Delivery.....	255
9. Care Facility for Pregnancy.....	245	V Types and Key Points of Treatment of the Mother	257
III Specific Maternal Conditions	246	1. Antiarrhythmic Treatment.....	257
1. Congenital Heart Disease.....	246	2. Heart Failure Treatment.....	257
2. Pulmonary Hypertension.....	247	3. Invasive Treatment.....	257
3. Valvular Heart Diseases.....	247	VI Directions of Future Research	257
4. Aortic Diseases.....	248	References	257
5. Cardiomyopathy.....	248		
6. Arrhythmias.....	250		

(*Circ J* 2012; **76**: 240–260)

I Introduction to the Revised Guidelines

The latest version of the guidelines includes new findings of papers published after publication of the previous version¹ to reflect the current practice. Some sections regarding obstetrics and specific diseases were revised significantly, while other sections are kept almost unchanged because few reports have

been published after publication of previous version. The current guidelines include new sections of “psychosocial issues” (subsection of the “Pre-Pregnancy Counseling”), “Hemodynamic Assessment During Pregnancy”, “Drug Therapy During Pregnancy” and “Directions of Future Research”.

II General Description

1. Cardiovascular Change During Pregnancy and Delivery

Hemodynamics during pregnancy and delivery is significantly

affected by changes in fluid circulation, hematology, respiratory function, endocrinology and the autonomic nervous system.^{2,3} Plasma volume begins to increase from 4 weeks of gestation, peaks at 32 weeks of gestation, and then is maintained at a similar level or increase gradually to the volume 40 to 50%

Released online December 17, 2011

Mailing address: Scientific Committee of the Japanese Circulation Society, 8th Floor CUBE OIKE Bldg., 599 Bano-cho, Karasuma Aneyakoji, Nakagyo-ku, Kyoto 604-8172, Japan. E-mail: meeting@j-circ.or.jp

This English language document is a revised digest version of Guidelines for Indication and Management of Pregnancy and Delivery in Women with Heart Disease reported at the Japanese Circulation Society Joint Working Groups performed in 2009. (website: <http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010niwa.d.pdf>)

Joint Working Groups: The Japanese Circulation Society, Japan Society of Obstetrics and Gynecology, Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery, The Japanese Society of Cardiovascular Surgery, Japanese College of Cardiology

ISSN-1346-9843 doi:10.1253/circj.CJ-88-0023

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

higher than that before pregnancy.⁴⁻⁷ Heart rate peaks at around 32 weeks of gestation to about 20% higher than that before pregnancy. Cardiac output increases to 30 to 50% higher than that before pregnancy at 20 to 24 weeks of gestation, and is maintained at a similar level throughout the pregnancy.^{6,7} Aortic pressure and systemic vascular resistance decrease during pregnancy. Uterine contraction and labor pain causes increases in circulatory volume by 300 to 500 ml, cardiac output by 15 to 25% and heart rate and blood pressure.^{2,3} It is preferable that women in labor be kept in the left decubitus. Typical blood loss during vaginal delivery is about 500 ml, while that during cesarean section is about 1,000 ml. Immediately after delivery, venous return increases abruptly after the pressure on the inferior vena cava from the growing uterus was relieved. It takes about 4 to 6 weeks to return to a normal hemodynamic status after delivery.^{2,3} During the first and second trimesters, hemoglobin and hematocrit levels decrease, which causes a relative anemia.⁸⁻¹⁰ The risk of thromboembolism increases during pregnancy. Since aortic wall becomes fragile during pregnancy, aortic dissection may occur in susceptible patients such as Marfan syndrome associated with dilated aorta.

2. Cardiac Assessment Before Pregnancy

It is important for women with heart diseases to undergo appropriate assessment of pulmonary artery pressure, ventricular function, aortic diameter, cyanosis, New York Heart Association (NYHA) classification and other appropriate items to predict the risk of pregnancy-related complications in mother and fetus. Pre-pregnancy checkup for patients with underlying heart diseases includes history taking, physical examination, chest X-ray, electrocardiogram (ECG) and echocardiography. Cardiac catheterization, exercise stress test¹¹ and Holter monitoring may be also conducted whenever necessary.

3. Pre-Pregnancy Counseling

Women with heart diseases should receive pre-pregnancy counseling, including discussion about the risk to the mother, risk to the fetus, hereditary risk, possible course of pregnancy, and sexual activity and caring for baby. The prevalences of menstruation disorders and amenorrhea are high among women with a history of congenital heart disease especially those with a history of cyanotic congenital heart disease and those who underwent multiple surgeries. Frequent menstrual disorders and poor fertility are common findings among women with residual cyanosis following Fontan operation,^{12,13} and women with cyanotic congenital heart disease. Recurrence rate of heart disease is higher in patients with congenital heart disease than in healthy parents, and the incidence is higher in children of mothers with congenital heart disease than those of fathers with it. It is likely that women with heart disease experience heart failure and/or arrhythmia after delivery, and encounter difficulties in caring for baby due to poor cardiac function.^{14,15} Patients with heart disease often cannot have life insurances.¹⁶⁻¹⁸ Although the NYHA classification is often used to consider whether pregnancy is contraindicated or not, physicians must not rely solely on it to predict the prognosis of pregnancy of their individual patients. Table 1 lists patients with heart diseases and conditions that require careful monitoring during pregnancy or should be advised to avoid pregnancy.

Permanent sterilization procedures include tubal ligation, and temporal sterilization procedures include intrauterine

Table 1. Patients With Heart Diseases Requiring Careful Monitoring During Pregnancy or Strongly Recommended to Avoid Pregnancy

• Pulmonary hypertension (Eisenmenger syndrome)
• Outflow tract stenosis (severe aortic stenosis with a mean pressure gradient of >40 to 50 mmHg)
• Heart failure (NYHA Class III to IV, left ventricular ejection fraction <35 to 40%)
• Marfan syndrome (ascending aortic diameter at end-diastole >40 mm)
• Mechanical valves
• Cyanotic heart disease (arterial oxygen saturation <85%)

NYHA, New York Heart Association.

devices, low-dose birth control pills, and the classic barrier method. Male contraceptive methods include permanent methods via vasoligation and temporary methods using condoms.

Patients with heart disease must be educated about genetics such as the risk of familial recurrence of heart disease. The Guidelines for Genetic Test and Genetic Counseling in Cardiovascular Disease proposed by the Japanese Circulation Society (JCS) in 2006 describe how to provide genetic counseling for patients with heart disease in detail.¹⁹ Congenital cardiovascular diseases, which are known to occur in 1.06% among liveborn infants in Japan, are the most common congenital disorders to cause neonatal death.²⁰ They are reported to be accounted for genetic factors (about 12.9%) including chromosomal abnormalities (eg, Down syndrome, Turner syndrome, 22q11.2 deletion syndrome and Williams syndrome, 8.2%) and genetic disease (eg, Noonan syndrome, Holt-Oram syndrome, Marfan syndrome, Jervell-Lange-Nielsen syndrome, 4.7%); disorders involving environmental (external) factors (0.5%) such as those affected by mother's systemic disease, fetal infections and teratogens; and disorders of unknown cause involving multifactorial inheritance (86.7%) (eg, many of congenital heart diseases, idiopathic pulmonary hypertension and idiopathic cardiomyopathy) (Table 2).²¹ Congenital heart diseases may be caused by not only genetic abnormalities but also environmental factors possibly affecting fetuses and mothers during pregnancy.

Psychosocial issues are also important during pregnancy and delivery. Anxiety and depression may worsen during the perinatal period.²² Patients with heart disease have strong desire to experience pregnancy and having a baby, and often feel anxiety about the possible effect of pregnancy on their health and potential genetic risks to the child. In order to prevent depression and anxiety during the perinatal period, patients should be provided with correct information and education on heart disease, contraception, sexual activity and social support during the period of adolescence.²³

4. Cardiac Monitoring of the Mother During Pregnancy

In women with heart disease, complications during pregnancy may often develop in the mother and fetus, and may sometimes be fatal. They must be continuously monitored by a team consisting of obstetricians, cardiologists, anesthesiologists, and nurses for arrhythmia, heart failure and thrombosis during pregnancy.²⁴ Periodic checkups for healthy pregnant women generally consist of 3 checkups by 11 weeks of gestation, every 4 week monitoring in 12 to 23 weeks of gestation, every other week monitoring in 24 to 35 weeks of gestation,

Table 2. Congenital Cardiovascular Diseases Due to Inherited Abnormalities or Chromosomal Aberrations				
Diagnosis	Cardiovascular findings	Non-cardiovascular findings	Causative gene mutation or variant protein	Gene locus
Alagille syndrome	Peripheral pulmonary stenosis, pulmonary valve stenosis, tetralogy of Fallot, ventricular septal defect, atrial septal defect, aortic stenosis, coarctation of the aorta	Cholestasis, specific facial appearance, mental retardation, renal dysplasia, eye abnormalities, butterfly vertebrae	<i>JAG1 (jagged-1)</i> <i>NOTCH2</i>	20p12 1p12
Barth syndrome	Dilated cardiomyopathy, left ventricular noncompaction	Neuromuscular disorders, leukopenia, mitochondrial metabolic disorders, mental retardation	<i>TAZ (Tafazzin)</i>	Xq28
Cat eye syndrome	Hypoplastic left heart, total anomalous pulmonary venous drainage, ventricular septal defect, atrial septal defect	Iris tear, anal atresia, malformed ears, small jaw, renal malformation	<i>DGCR</i>	Duplication 22q11.1
CHARGE association	Tetralogy of Fallot, atrioventricular septal defect, Ebstein's anomaly, complete transposition of the great arteries	Coloboma, choanal atresia, developmental retardation, renal malformation, genital hypoplasia, malformed ears, hearing loss, tracheoesophageal fistula	<i>CHD7</i> <i>SEMA3E</i>	8q12.1 7q21.11
Down syndrome	Atrioventricular septal defect, ventricular septal defect, atrial septal defect, aberrant subclavian artery	Specific facial appearance, growth/developmental retardation, duodenal atresia, anal atresia, tracheomalacia, hearing loss, hypothyroidism, muscular hypotonia, leukemia	Multiple	Trisomy 21
Duchenne muscular dystrophy	Cardiomyopathy, conduction disorder, mitral valve prolapse	Progressive skeletal muscle atrophy	<i>DMD (Dystrophin)</i>	Xp21.2
Edward syndrome	Ventricular septal defect, patent ductus arteriosus, bicuspid aortic valve, bicuspid pulmonary valve	Intrauterine growth retardation, polyhydramnios, umbilical vessel anomalies, specific facial appearance, psychomotor retardation, overlapping fingers, muscular hypotonia	Multiple	Trisomy 18
Ehlers-Danlos syndrome	Mitral valve prolapse, tricuspid valve prolapse, aortic dilatation, cerebral aneurysms, atrial septal defect	Fragile skin, joint/skin hyperextensibility, subcutaneous bleeding, blue sclera, pneumothorax	<i>COL5A1,A2</i> (Types I and II), <i>COL3A1</i> (Type IV), <i>PLOD</i> (Type IV)	9q34.2-q34.3 2q31 1p36.3
Ellis-van Creveld syndrome	Large atrial septal defect, atrioventricular septal defect	Short extremities, polydactyly, nail hypoplasia, pelvic dysplasia	<i>EVC</i>	4p16
Fabry disease	Myocardial ischemia, myocardial infarction, mitral regurgitation, left ventricular hypertrophy, cardiomyopathy, arrhythmia, congestive heart failure	Extremity pain, paresthesia, angiokeratoma, hypohidrosis, renal failure, cerebrovascular disorders, corneal opacity, cataract, constipation, esophageal achalasia, hearing loss	<i>GAL (Alpha-galactosidase)</i>	Xq22.1
Friedreich ataxia	Cardiomyopathy, conduction disorder	Progressive ataxia, muscular hypotonia	<i>FRDA (Fratatin)</i>	9q13
Goldenhar syndrome	Ventricular septal defect, patent ductus arteriosus, tetralogy of Fallot, coarctation of the aorta, atrial septal defect	Asymmetrical facial features, spinal anomalies, microtia, mandibular hypoplasia, hearing loss, conjunctival epidermoid carcinoma	Unknown	Unknown
Heterotaxy syndrome	Single atrium, single ventricle, common atrioventricular canal, pulmonary atresia, transposition of the great arteries, atrioventricular septal defect, conduction disorder	Kartagener syndrome: male infertility, heterotaxia, bronchoectasis, hearing loss Ivemark syndrome: asplenia/polysplenia	<i>ZIC3</i> , <i>LEFTY2</i> , <i>CFCT1</i> , <i>ACVR2B</i>	Xq26.2 3p22-p21.3 1q42.1 2q21.1
Holt-Oram syndrome	Atrial septal defect, ventricular septal defect, conduction disorder (sinus bradycardia, atrioventricular block)	Radial anomaly (thumb anomalies, 2nd to 5th finger anomalies), upper limb hypoplasia	<i>TBX5</i>	12q24.1
Homocystinuria	Thromboembolism, aortic dilatation	Congenital metabolic disorders, mental retardation, skeletal anomalies (tall stature, extension of fingers and toes), ectopia lentis, psychiatric disorder, osteoporosis	<i>MTHFR</i>	1p36.3

(Table 2 continued next page.)

Diagnosis	Cardiovascular findings	Non-cardiovascular findings	Causative gene mutation or variant protein	Gene locus
Hurler syndrome	Cardiomyopathy, atrioventricular and semilunar valve insufficiency	Congenital metabolic disorders, specific facial appearance, progressive osteodysplasty, developmental retardation, corneal opacity, hearing loss, growth disorder, scoliosis, hypertrichosis, splenohepatomegaly	<i>IDUA</i> (<i>Alpha-L-Iduronidase</i>)	4p16.3
Jacobsen syndrome	Hypoplastic left heart, atrial septal defect, ventricular septal defect	Psychomotor retardation, specific facial appearance, deformed toe joints (hammer toe syndrome)	<i>BARX2</i>	Deletion 11q25
Jervell-Lange-Nielsen syndrome	Long QT syndrome	Hearing loss	<i>KCNQ1</i> <i>KCNE1</i>	11p15.5 21q22.1-q22.2
Kabuki make up syndrome	Coarctation of the aorta, bicuspid aortic valve, mitral valve prolapse, ventricular septal defect, pulmonary artery stenosis, aortic stenosis, mitral stenosis, tetralogy of Fallot, single ventricle, double outlet right ventricle, malposition of the great arteries	Specific facial appearance, psychomotor retardation, dermatoglyphic abnormalities, skeletal anomalies (scoliosis, hip dysplasia, shortened 5th finger), hearing loss	Unknown	Sporadic
LEOPARD syndrome	Pulmonary artery stenosis, atrioventricular block, hypertrophic cardiomyopathy	Multiple lentiginosis, ocular hypertelorism, external genitalia abnormalities, mental retardation, developmental disorder, hearing loss	<i>PTPN11</i> , <i>KRAS</i> , <i>SOS1</i> , <i>RAF1</i>	12q24.1 12p12.1 2p22-p21 3p25
Marfan syndrome	Aortic dilatation, atrioventricular valve regurgitation, mitral valve prolapse, annuloaortic ectasia, dissecting aortic aneurysm, pulmonary artery dilatation, pulmonary regurgitation	Tall stature, lens dislocation, myopia, blue sclera, scoliosis, funnel chest, spider-like fingers, joint hyperextensibility, long extremities	<i>FBN1</i> (<i>Fibrillin</i>) <i>TGFBR1,2</i>	15q21.1 9q33-q34 3p24.1
Leigh encephalopathy, NARP syndrome	Hypertrophic cardiomyopathy	Progressive psychomotor developmental disorder, convulsions, cerebellar ataxia, feeding and swallowing disorder, muscular hypotonia, optic atrophy	<i>Mitochondrial loci</i>	Mitochondrial DNA
MERRF syndrome	Cardiomyopathy	Myoclonus, epilepsy, cerebellar ataxia, muscular hypotonia, intellectual deterioration, short stature	<i>MTTK</i>	Mitochondrial DNA
Myotonic dystrophy	Conduction disorder, cardiomyopathy, mitral regurgitation	Myotonia, muscle degeneration, cataract, blepharoptosis	<i>DMPK</i> , <i>ZNF9</i>	19q13.2 3q13.3
Noonan syndrome	Pulmonary artery stenosis, hypertrophic cardiomyopathy, atrial septal defect	Webbed neck, short stature, developmental retardation, pectus carinatum, funnel chest, blepharoptosis, bleeding tendency, abnormal platelet function	<i>PTPN11</i> , <i>KRAS</i> , <i>SOS1</i> , <i>RAF1</i>	12q24.1 12p12.1 2p22-p21 3p25
Osteogenesis imperfecta	Mitral valve prolapse, aortic regurgitation, aortic dilatation	Fragile bones, frequent bone fractures, hearing loss, blue sclera, short bowing legs, growth disorder, specific facial appearance	<i>COL1A1</i> <i>COL1A2</i>	17q21.33 7q21.3
Trisomy 13	Ventricular septal defect, patent ductus arteriosus, atrial septal defect	Mental retardation, holoprosencephaly, microcephaly, sloping forehead, hearing loss, malformed ears, rocker bottom feet, polydactyly	Multiple	Trisomy 13
Pompe disease	Myocardial hypertrophy due to glycogen storage	Congenital metabolic disorder, muscular weakness, hepatomegaly, macroglossia	<i>GAA</i> (<i>Lysosomal Alpha-Glucosidase</i>)	17q25
Rubinstein-Taybi syndrome	Various congenital heart diseases, hypoplastic left heart	Developmental disorder, specific facial appearance, hypertrichosis, drooping eyelid, ocular hypertelorism, maxillary hypoplasia, forehead enlargement, short stature, broad thumb-hallux	<i>CREBBP</i> (<i>CREB binding protein</i>)	16p13.3
Treacher-Collins syndrome	Ventricular septal defect, patent ductus arteriosus, atrial septal defect	Malformed ears, hearing loss, mandibular hypoplasia, cheek bone hypoplasia, choroidal coloboma, bilateral lower eyelid coloboma, cleft palate, choanal atresia	<i>TCOF1</i> (<i>Treacle protein</i>)	5q32

(Table 2 continued next page.)

Diagnosis	Cardiovascular findings	Non-cardiovascular findings	Causative gene mutation or variant protein	Gene locus
Tuberous sclerosis	Cardiac tumor (rhabdomyoma), arrhythmia	Tumors, convulsions, facial angiofibromas, leukoderma, cafe-au-lait spots, osteosclerosis, renal hypoplasia, mental retardation, autism	<i>TSC1 (Hamartin)</i> , <i>TSC2 (Tuberin)</i>	9q34 16p13.3
Turner syndrome	Coarctation of the aorta, bicuspid aortic valve, hypoplastic left heart, atrial septal defect, ventricular septal defect	Short stature, webbed neck, shield chest, low hairline, ovarian hypoplasia, renal hypoplasia, hearing loss	Multiple	Monosomy X (45, X)
VACTERL syndrome	Ventricular septal defect, atrial septal defect, patent ductus arteriosus	Spinal anomalies, anal atresia, tracheo-oesophageal fistula, radial dysplasia, limb anomalies, renal/urinary anomalies	<i>Numerous loci</i>	Unknown
22q11.2 deletion syndrome	Interruption of the aorta, persistent truncus arteriosus, tetralogy of Fallot with pulmonary atresia, right aortic arch, aberrant subclavian artery, ventricular septal defect	Conotruncal anomaly face, cleft palate with nasopharyngeal insufficiency, thymus hypoplasia, hypoparathyroidism, hypocalcemia, increased infection susceptibility, anal atresia, mental retardation, psychiatric disorders, thrombocytopenia	<i>TBX1</i> , <i>UFD1L</i>	del 22q11.2
Williams syndrome	Supraaortic stenosis, supra-valvular pulmonary stenosis, peripheral pulmonary artery stenosis, aortic stenosis, pulmonary artery stenosis, cardiomyopathy	Mental retardation, elfin face, stellate pattern in iris, hypercalcemia, malocclusion, visuospatial cognitive disorders, joint contracture, hypertonia, learning disorder, cognitive visual impairment	<i>ELN (Elastin)</i>	7q11.23

and weekly thereafter to the end of the 40th week. For women with heart disease, an appropriate monitoring schedule should be designed on the basis of healthy pregnant women according to the risk during pregnancy. When women with heart disease become pregnant, attending cardiologists must explain the condition of heart disease to obstetricians, and provide information on important points to be monitored during pregnancy and the perinatal period.

5. Hemodynamic Assessment During Pregnancy

It is preferable that patients with heart disease be assessed for hemodynamic status several times during pregnancy and the puerperal period. Echocardiography, a noninvasive method providing detailed information, is very useful in evaluating hemodynamics during pregnancy.²⁵ The first assessment should be conducted immediately before pregnancy or during the first trimester when changes in hemodynamics are still slight. Patients with mild to moderate risk should be evaluated for hemodynamics again during the late second trimester (26 to 28 weeks of gestation).²⁶ Patients with severe risk require more frequent hemodynamics assessment. During the peripartum period, hemodynamics should be reassessed. Since child care including breast feeding may increase cardiac load, patients with severe heart disease must be followed up for at least 6 months after childbirth for clinical course including hemodynamics. Although cardiac MRI is believed useful for assessing right heart function and patients with complex congenital heart disease, this technique must be limited for necessary cases since the risk to the fetus remains unclear.²⁷ Cardiac catheterization and cardiac CT should be limited to patients who may benefit from the examination as these techniques cause radiation exposure. Since no increases in the risks of developmental retardation, central nervous system disorders and developmental disorders have been observed in children exposed to less

than 100 mGy, exposure to radiation at this level is not considered to a valid reason for artificial termination of pregnancy.²⁸

6. Fetal Examination

The fetal well-being can be assessed using fetal heart rate monitoring²⁹⁻³¹ and ultrasonic methods such as ultrasonic tomography and Doppler sonography.^{32,33} Fetal heart rate monitoring is performed using nonstress tests (NST) or contraction stress tests (CST) to evaluate the fetal well-being and the fetal reserve. In the ultrasonic tomography, the biophysical profile (BPP) and a modified BPP combining a NST and an amniotic fluid index are used. Doppler sonographic assessment of fetal hemodynamics is performed on the basis of the systolic to diastolic (S/D) ratio, resistance index, and/or pulsatility index, which represent the vascular resistance in the peripheral vascular beds. The false positive rate is high in fetal assessment methods: The incidences of fetal death among fetuses determined to be in good condition in the NST, CST and BPP have been reported to be 1.9 to 6.45%, 0.3% and 0.65%, respectively.³²

The presence of heart disease in either parent should be considered to represent a high risk for congenital heart disease in the fetus, and screening using fetal echocardiography should be indicated. In Japan, artificial termination of pregnancy is allowed by 22 weeks of gestation. Since assessment for fetal heart disease to be conducted by 22 weeks of gestation may provide important information for whether the pregnancy should be continued or not, physicians must fully explain the meaning of the assessment to the parents and obtain their informed consent. Fetal heart screening is possible at 18 weeks of gestation and thereafter, and fetal heart condition is best assessed in 20 to 24 weeks of gestation. Since heart anomaly may be first found in the third trimester, it is preferable that the fetal heart condition be assessed again in 30 weeks of gestation or thereafter.

7. Infective Endocarditis

The Guidelines for the Prevention and Treatment of Infective Endocarditis published by the JCS in 2008³⁴ recommend that the prevention of infective endocarditis be considered for most patients with congenital heart diseases. The most common sources of bacteremia are urogenital infection, delivery, childbirth, indwelling catheter and surgeries. Bacteremia may develop after spontaneous abortion, vaginal delivery assisted by episiotomy or cesarean section, among others. Antibiotic treatment of infective endocarditis should be performed in a fashion similar to that for non-pregnant patients according to the susceptibility of causative agents.³⁵

Preventive administration of antimicrobial agents during delivery is recommended for patients with a high risk for infective endocarditis (Table 3).³⁶⁻³⁸ Although preventive administration of antimicrobial agents is not recommended for patients in whom the risk for infective endocarditis is not high because of its low incidence, the benefits of preventive antimicrobial treatment are not denied considering the risk-benefit balance. There are no currently available guidelines for the preventive administration of antimicrobial agents during delivery. Table 4 lists common measures to prevent infective endocarditis associated with urogenital or gastrointestinal surgeries/procedures.³⁹

8. Drug Therapy During Pregnancy

Drugs used for pregnant women must be selected after careful consideration of the risk-benefit balance in the mother and fetus. The adverse effects of drugs on fetuses are classified into teratogenic effects and fetal toxicity. Since many drugs are not substantially excreted in the breast milk of nursing mothers, the blood concentration of a drug given to the nursing mother is substantially lower than the therapeutic range of the drug in the neonate. The pregnancy category proposed by the Food and Drug Administration (FDA) of the United States is often referred to as important information on the risk of drugs to the fetus or neonate.⁴⁰ When drugs contraindicated for pregnant women in the package inserts or drugs not accepted by the National Health Insurance (NHI) are used, the physicians must fully explain the risks and benefits of such drugs to the patients and their families and obtain informed consent.

Angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin receptor blockers are contraindicated for women

Table 3. Patients With Heart Diseases Recommended to Receive Preventive Antimicrobial Treatment During Obstetric Operations/Procedures and Delivery

- Patients with a history of infective endocarditis
- Patients with congenital heart disease
 - Patients with cyanotic heart disease
 - Patients who underwent complete repair using artificial patches and devices within the last 6 months
 - Patients who underwent repair and have remaining shunts around the implanted artificial patches and devices
- Patients using artificial valves
- Patients after heart transplant (receiving immunosuppressants or having valvular heart disease)

in the second and third trimester since they may directly affect the kidney of the fetus and neonate to cause renal failure, abortion or stillbirth.^{41,42} Amiodarone is basically contraindicated for pregnant women since it may cause abnormal thyroid function in the fetus. Bosentan is absolutely contraindicated for pregnant women in the FDA’s recommendation. Warfarin is teratogenic when given during the first trimester, and increases the risk for bleeding disorders in the fetus and neonate. Heparin does not have fetal toxicity because it does not cross the placenta, while the incidence of thrombosis among patients receiving heparin is higher than those receiving warfarin. Low-dose aspirin therapy is rated pregnancy category C by the FDA’s recommendation and believed relatively safe. However, “aspirin is contraindicated for women in the last 12 weeks of gestation (regardless of the dose)” in the package insert; physicians must fully explain the risks and benefits of aspirin therapy during the second and third trimester of pregnancy to obtain consent from the patient.

9. Care Facility for Pregnancy

Women with heart disease in whom pregnancy poses a risk must be carefully monitored and planned for safer pregnancy and childbirth. High-risk pregnancy should be monitored in tertiary care facility in which team approach by obstetricians, heart disease specialists (eg, cardiologists, pediatric cardiologists, specialists of congenital heart disease in adults, and cardiovascular surgeons), anesthesiologists and neonatologists who have knowledge and experience in the management of high-risk pregnancy has been established. Every tertiary care

Table 4. Prevention of Infective Endocarditis in Patients Receiving Urogenital or Gastrointestinal Surgery/Procedures

Patients	Treatment
• For patients with heart disease in whom serious endocarditis may occur	
Patients who are not allergic to ampicillin/amoxicillin	Administer ampicillin 2.0g and gentamycin 1.5 mg/kg (maximum dose 120 mg) intramuscularly or intravenously ≤30 minutes before delivery. Administer intravenous ampicillin 1.0g or oral amoxicillin 1.0g 6 hrs after delivery.
Patients who are allergic to ampicillin/amoxicillin	Administer intravenous vancomycin 1.0g (infuse over 1 to 2 hrs) and intramuscular or intravenous gentamycin 1.5mg/kg (maximum dose 120mg) to conclude administration ≤30 minutes before delivery
• For other patients	
Patients who can take drugs orally	Administer oral amoxicillin 2.0g (at lower doses for small patients) 1 hour before delivery
Patients who cannot take drugs orally	Administer intravenous or intramuscular ampicillin 2.0g ≤30 minutes before delivery
Patients who are allergic to ampicillin/amoxicillin	Administer intravenous vancomycin 1.0g (infuse over 1 to 2 hrs) to conclude administration ≤30 minutes before delivery

Cited from *Circ J* 2003; 67(Suppl IV): 1039–1082.³⁹