

体重の変化が大きいため、心重量の標準化は体重ではなく、脛骨長を用いて行った。また、授乳4週目における心線維化をシリウスレッド染色により、母獣の心機能を経胸壁心エコー図法（VisualSonics社Vevo2100を使用）により評価した。GC-A-KOの心重量はWTに比し、未妊娠時で既に有意に大であったが<sup>6-7)</sup>、WTとGC-A-KOのいずれにおいても妊娠後期および出産直後には心重量に変化は認められなかった(図2A)。しかし、出産・授乳を連続的に繰り返すことにより、WTでも若干の心肥大を認めたが、GC-A-KOでは心線維化・心機能低下を伴う、周産期心筋症様の顕著な心肥大を呈することが明らかとなった(図2B, 2C, 2D)。また、出産・授乳の繰り返しにより、母獣生存率がGC-A-KOでのみ有意に低下することが明らかとなった(図2E)。

3) GC-A-KOにおける産褥期心肥大への授乳の影響

GC-A-KOでは産褥期に心肥大が惹起されることが明らかとなったが、その心肥大が授乳により惹起されていることを確認するため、出産直後に仔獣を強制的に離乳させることで心肥大が抑制されるか否かについて検討を行った。その結果、WTとGC-A-KOのいずれにおいても、授乳を回避することで未妊娠時と同程度の心重量を呈したことから、産褥期心肥大は授乳により惹起されていることが明らかとなった(図3)。

近年、乳汁分泌ホルモンであるプロラクチン(PRL)の切断片(16kDa-PRL; 異型PRL)による血管新生阻害および血管収縮が、周産期心筋症の一因であると報告された<sup>8)</sup>。そこで、GC-A-KOにおける授乳期心肥大へのPRLおよび異型PRLの影響を検討するために、授乳期間のみにPRL分泌抑制薬であるプロモクリプチンを飲水投与し、心肥大が抑制されるか否かについて検討を行った。その結果、プロモクリプチン投与により、GC-A-KOにおける授乳期心肥大は有意に抑制された(図3)。このことから、GC-A-KOにおける授乳期心肥大に異型PRLが関与している可能性が示唆された。次に、未妊娠時あ

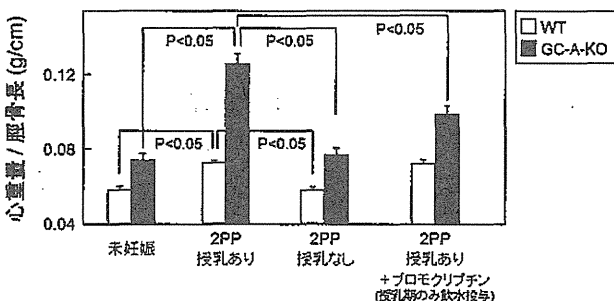


図3. GC-A-KOにおける産褥期心肥大への授乳およびプロラクチンの影響

るいは出産後に異型PRLを投与することで、WTおよびGC-A-KOにおいて心肥大の出現あるいは授乳期心肥大の増悪が認められるか否かについて検討を行ったが、異型PRLを投与しても心重量に何も影響を及ぼさなかった(図4)。このことから、異型PRLはGC-A-KOの授乳期心肥大には無関係であると考えられた。

4) 細胞特異的GC-A欠損マウスによる検討

次に、どの細胞・組織におけるGC-A遺伝子欠損が授乳期心肥大に寄与しているかについて、Cre/loxPシステムを利用して作製した細胞特異的GC-A欠損マウスを用いて検討を行った。その結果、血管内皮細胞、心筋細胞および遠位側尿管細胞におけるANP・BNP/GC-A系が授乳期に心保護的な作用を有する可能性が示唆された(図5)。

5) GC-A-KOにおける授乳期心肥大へのRAAS系の関与

従来からANP・BNP/GC-A系はレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAAS系)による心臓リモデリングに対して抑制的に作用していることが知ら

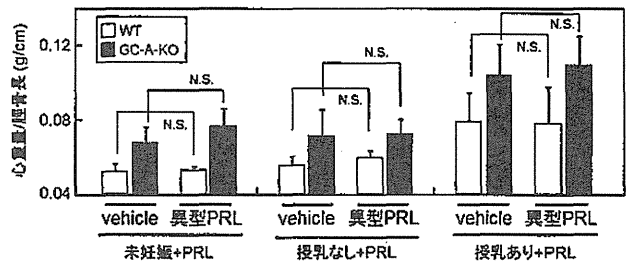


図4. 異型PRL投与による検討

授乳2週目での検討

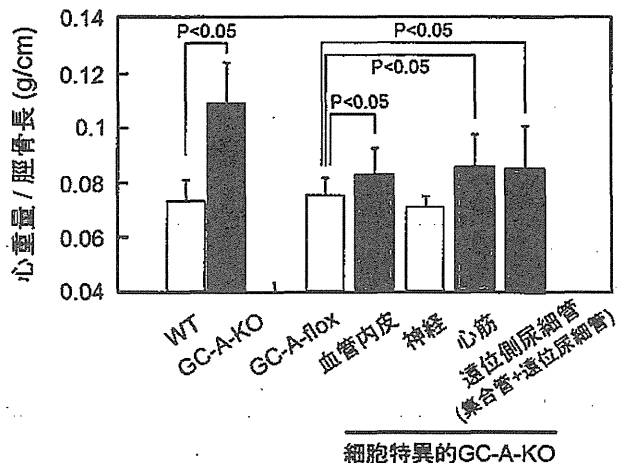


図5. 細胞特異的GC-A遺伝子欠損マウスにおける授乳期心肥大の比較

れている<sup>9-10)</sup>。そのため、GC-A-KOにおける授乳期心肥大・心機能低下がRAAS系の亢進により引き起こされている可能性がある。そこで、アンジオテンシンII受容体(AT1a)遺伝子およびミネラルコルチコイド受容体(MR)遺伝子の遺伝子欠損マウスを用いて、授乳期心肥大におけるRAAS系の関与について検討を行った。MR遺伝子の完全欠損マウスは胎性致死となるため<sup>11)</sup>、MR floxマウスを用いて細胞特異的MR遺伝子欠損マウスを作製して検討を行った。WTにおける授乳期血漿レニン活性には、未妊娠時と比べて有意な変化は認められなかった。また、AT1a-KOでは授乳2週目にWTと同程度の心肥大を呈したことから、授乳期心肥大へのアンジオテンシンII/AT1aシグナルの関与は少ないと考えられた(図6A)。一方、WTおよびGC-A-KOのいずれにおいても、授乳に伴い血中アルドステロン濃度は上昇した。授乳2週目で比較すると、GC-A-KOではWTに比し、有意に血中アルドステロン濃度が高値であった。このことから、授乳期心肥大へのアルドステロンの関与の可能性が示唆された。細胞特異的MR遺伝子欠損マウスでは、神経細胞でMRを欠損させたマウスにおいて有意な授乳期心肥大の抑制効果が認められた(図6B)。このことから、授乳期における心肥大の形成に神経系MRシグナルが関与している可能性が示唆された。

### III. 考察と将来の展望

本研究の結果、GC-A-KOでは授乳によって心線維化・心機能低下を伴う周産期心筋症様の顕著な心肥大を呈したことから、内因性ANP・BNP/GC-A系は授乳期に心保護的に作用している可能性が示唆された。また、異型PRLおよびアンジオテンシンIIシグナルは、授乳期心肥大の原因因子としては否定的であった。内因性ANP・BNP/GC-A系による授乳期心保護作用は、①アルドステロン分泌抑制および②神経系MRシグナルの抑制によるものであると推察された。ANP・BNP/GC-A系によるアルドステロンの産生抑制についてはこれまでに報告

がある<sup>12)</sup>、神経系MRシグナルをどのように抑制しているかについては、今後さらに検討が必要だと思われる。

GC-A-KOでは妊娠・授乳期間を通じて血圧に大きな変動は認めなかったが、ANPのプロセシング酵素であるCorinの遺伝子欠損マウスが妊娠中に顕著な血圧上昇を呈することが近年報告されている<sup>13)</sup>。同じANP/GC-A系を対象としているにも拘らず、心血管系フェノタイプに乖離が認められる点については、今後さらに検討を進め、その差異について明らかにする必要があると思われる。

周産期心筋症は、心疾患既往のない健常女性が産褥期に心機能低下を来し、心不全を発症する母体間接死亡原因の上位疾患である。原因は諸説考えられているが、現在においても特定されるに至っておらず、治療も対症療法が行われているのが現状である。昨今、異型PRLが周産期心筋症の原因であると報告されたことを受けて、プロモクリプチンを用いた周産期心筋症の治療の試みが世界的に開始されつつある。しかし、現在のところ本邦ではプロモクリプチンの妊娠期および産褥期高血圧患者に対する投与は推奨されていない。一方、ANPは急性心不全の治療薬として既に臨床応用されており、周産期心筋症に対する根本的治療薬としての有用性が確認できれば、早期の臨床応用が期待できる。

以前我々はGC-A遺伝子のプロモーター領域に遺伝子多型を有する人では高血圧・心肥大を呈しやすいことを報告した<sup>14)</sup>。本研究の結果から、我々は周産期心筋症患者がANP・BNP/GC-A関連遺伝子の遺伝子多型を有する可能性を考えている。そこで、我々と共同研究を行っている国立循環器病研究センター周産期・婦人科は、当施設の倫理委員会に「周産期心筋症とナトリウム利尿ペプチド関連遺伝子多型との関連を検討する臨床研究」の申請を行い、既に承認を得ている。今後、ヒト検体を用いたANP・BNP/GC-A関連遺伝子の遺伝子多型性解析を進めていくことで、周産期心筋症の原因究明とその新たな治療法の開発につながるものと期待している。

### 謝辞

本研究は独立行政法人国立循環器病研究センター循環器病研究開発費(24-6-20)の支援を受けて行われました。今回本稿を執筆する機会を与えて頂いた日本心臓血管作動物質学会に深謝致します。

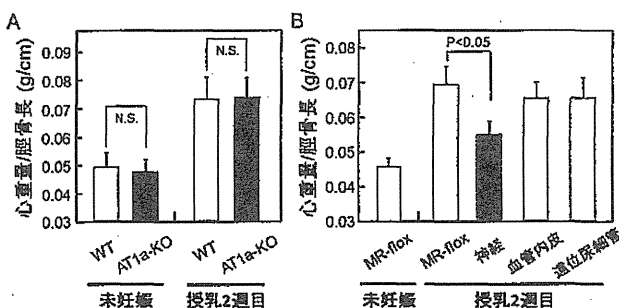


図6. 授乳期心肥大におけるRAAS系の関与

## 文 献

1. Potter LR, Abbey-Hosche S, Dickey DM. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocr Rev* 2006 ; 27 : 47–72.
2. Ehret GB, Munroe PB, Rice KM, Bochud M, Johnson AD, Chasman DI, et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature* 2011 ; 478 : 103–109.
3. Cui Y, Wang W, Dong N, Lou J, Srinivasan DK, Cheng W, et al. Role of corin in trophoblast invasion and uterine spiral artery remodelling in pregnancy. *Nature* 2012 ; 484 : 246–250.
4. Castro LC, Hobel CJ, Gornbein J. Plasma levels of atrial natriuretic peptide in normal and hypertensive pregnancies : a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1994 ; 171 : 1642–1651.
5. Thomsen JK, Storm TL, Thamsborg G, De Nully M, Bodker B, Skouby S. Atrial natriuretic peptide concentration in pre-eclampsia. *Br Med J* 1987 ; 294 : 1508–1510.
6. Lopez MJ, Wong SK, Kishimoto I, Dubois S, Mach V, Friesen J, et al. Salt-resistant hypertension in mice lacking the guanylyl cyclase-A receptor for atrial natriuretic peptide. *Nature* 1995 ; 378 : 65–68.
7. Oliver PM, Fox JE, Kim R, Rockman HA, Kim HS, Reddick RL, et al. Hypertension, cardiac hypertrophy, and sudden death in mice lacking natriuretic peptide receptor A. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997 ; 94 : 14730–14735.
8. 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.
9. Li Y, Kishimoto I, Saito Y, Harada M, Kuwahara K, Izumi T, et al. Guanylyl cyclase-A inhibits angiotensin II type 1 A receptor-mediated cardiac remodeling, an endogenous protective mechanism in the heart. *Circulation* 2002 ; 106 : 1722–1728.
10. Tokudome T, Horio T, Kishimoto I, Soeki T, Mori K, Kawano Y, et al. Calcineurin-nuclear factor of activated T cells pathway-dependent cardiac remodeling in mice deficient in guanylyl cyclase A, a receptor for atrial and brain natriuretic peptides. *Circulation* 2005 ; 111 : 3095–3104.
11. Berger S, Bleich M, Schmid W, Cole TJ, Peters J, Watanabe H, et al. Mineralocorticoid receptor knockout mice: pathophysiology of Na<sup>+</sup> metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998 ; 95 : 9424–9429.
12. Matsuoka H, Ishii M, Sugimoto T, Hirata Y, Sugimoto T, Kangawa K, et al. Inhibition of aldosterone production by alpha-human atrial natriuretic polypeptide is associated with an increase in cGMP production. *Biochem Biophys Res Commun* 1985 ; 127 : 1052–1056.
13. Chan JC, Knudson O, Wu F, Morser J, Dole WP, Wu Q. Hypertension in mice lacking the proatrial natriuretic peptide convertase corin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005 ; 102 : 785–790.
14. Usami S, Kishimoto I, Saito Y, Harada M, Kuwahara K, Nakagawa Y, et al. Association of CT dinucleotide repeat polymorphism in the 5'-flanking region of the guanylyl cyclase (GC)-A gene with essential hypertension in the Japanese. *Hypertens Res* 2008 ; 31 : 89–96.

成人先天性心疾患の妊娠分娩管理

池田智明

進歩する心臓研究—Tokyo Heart Journal—  
通巻63号 (Vol.XXXIV No.1, 2014)

## 成人先天性心疾患の妊娠分娩管理

池田智明

### はじめに

我が国では、毎年約 100 万の出生がある。不整脈を含む循環器病合併妊娠はおよそ 100 妊娠に 1 例といわれており、年間約 1 万例の合併妊娠があると推定される。ちなみに、我が国の分娩施設は、約 3,000 施設であり、各施設当たり、年間平均 300 例の取扱いである。この数は、欧米に比較して顕著に少なく、我が国の分娩施設は一施設の医師も分娩数も少なく、分散しているという特徴がある。したがって、循環器病合併というハイリスク妊娠分娩管理では、重症度に合わせた管理レベルとコンサルテーションシステムが重要であるが、我が国ではまだ確立していないのが現状である。

先天性心疾患 (CHD) における、妊娠分娩管理の知識が必要なことは、CHD 合併の 25 ~ 30 歳の女性の結婚率が 41% と、同年代の 31% と比較して高いことからわかる<sup>1)</sup>。

本講演では、①妊娠出産が危険な例、②管理上における分娩後の重要性、③妊娠出産で心臓病の自然史が悪くなる可能性の 3 部に分けて解説した。

#### Key words

妊娠  
出産  
肺高血圧  
自然史  
予後

三重大学医学部 産科婦人科

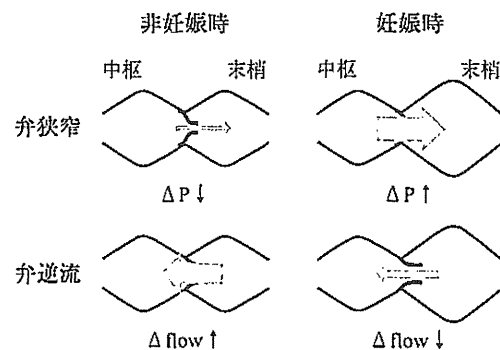


図1. 弁狭窄と弁逆流症における妊娠の影響  
妊娠時に末梢血管拡張のため、駆出側（たとえば大動脈など）の圧が低下するために、狭窄症では圧較差が増大する。一方、逆流症においては、逆流が減少する。  
(池田智明, 日本医師会雑誌 137: S184-186, 2008<sup>2)</sup>)

### I. 妊娠出産が危険な例

#### —「狭窄病変」が危険

#### 1. 肺高血圧

妊娠時には末梢血管拡張のため、駆出側（たとえば大動脈など）の圧が低下するために、狭窄症では圧較差が拡大する。一方、逆流症においては、逆流が減少する (図1)<sup>2)</sup>。弁狭窄ではないが、血管の狭窄である大動脈縮窄症、さらに肺血管全体の抵抗が高くなっている肺高血圧症も含めて、妊娠出産が危険な一群がある。頭文字をとって CATPIE と覚えておくと役に立つ (coarctation, aortic stenosis, tetralogy of Fallot, pulmonary stenosis, idiopathic hypertrophic subaortic stenosis, Eisenmenger syndrome)。

以下に肺高血圧の症例提示を行う。

#### 症例

40 歳、妊娠 9 週で紹介された。心室中隔欠損 (VSD)、Eisenmenger 症候群である。

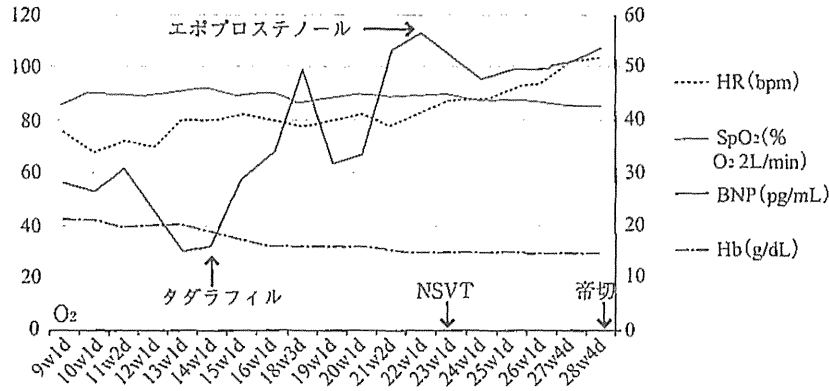


図2. 臨床経過  
超ハイリスク妊娠であり、肺血管拡張薬導入後、心拍数も上がってきた妊娠28週で予定帝王切開。

12歳時のカテーテル検査で118/48（平均68）mmHgの著明な肺高血圧を認め、Qp/Qs 0.64であった。本人の強い希望があり、入院の上妊娠管理を行った。妊娠14週からタグラフィル、妊娠22週からエポプロステノールを持続静注したが、血中BNP上昇、心拍数増加など心不全徴候が出現したため、妊娠28週で帝王切開分娩を行い、1,027gの生児を得た。術中は、経食道エコーで管理し、NO吸入を行った。また、産褥もICUにて、中心静脈圧と心エコーで水分などの出納を管理した（図2）。

われわれは、国立循環器病研究センターにおける42名の妊娠中の肺高血圧症患者を対象に、予後因子を分析した<sup>3)</sup>。妊娠前～妊娠14週までにおける右心カテーテルの平均肺動脈圧40mmHg以上、エコーによる収縮期の肺動脈圧が50mmHg以上のものを重症とした。右心カテーテル検査で平均肺動脈圧25mmHg以上40mmHg未満、エコーで収縮期の肺動脈圧が30mmHg以上50mmHg未満を軽症とした。18人が妊娠14週までに妊娠を中断し、24名（軽症10名、重症14名）を解析の対象とした。重症例は分娩週数が早く（35.4 vs. 31.5週、 $P < 0.05$ ）、子宮内胎児発育遅延児の頻度が高い（0/10 vs. 7/14、 $P < 0.01$ ）傾向にあった。重症例においてNYHA分類が9例で1

段階、3例で2段階低下した。一方軽症例では1例で1段階低下し9例では変化しなかった。重症例では1例の母体死亡と胎児死亡があった。妊娠後期に肺動脈圧は右心カテーテル検査に平均54から74mmHg（ $P < 0.05$ ）に、エコー検査で平均78から93mmHg（ $P < 0.05$ ）に有意に上昇がみられた。

肺高血圧の妊娠出産において妊娠前、妊娠初期の肺動脈圧とNYHA分類は妊娠予後と関連する事が示された。

## 2. 先天性心疾患の妊娠前の心肺運動負荷試験と妊娠予後

われわれは、国立循環器病研究センターにおける先天性心疾患33例（28±5歳、平均±標準偏差）を対象に、妊娠前の心肺運動負荷試験と妊娠予後を検討した<sup>4)</sup>。平均1.8年前に、心肺運動負荷検査を行い最大心拍数（peak HR）と最大酸素摂取量（ $\dot{V}O_2$ ）を求めた。また、妊娠中の母体イベントは24%、循環器イベントは36%、新生児イベントは42%に発生した。それぞれのイベントとの関連からpeak HRは150bpm以上、 $\dot{V}O_2$ は25mL/kg/min以上であれば安全に妊娠を遂行できることが示唆された。今後妊娠を考えているCHD症例に有用な知見であると考ええる。

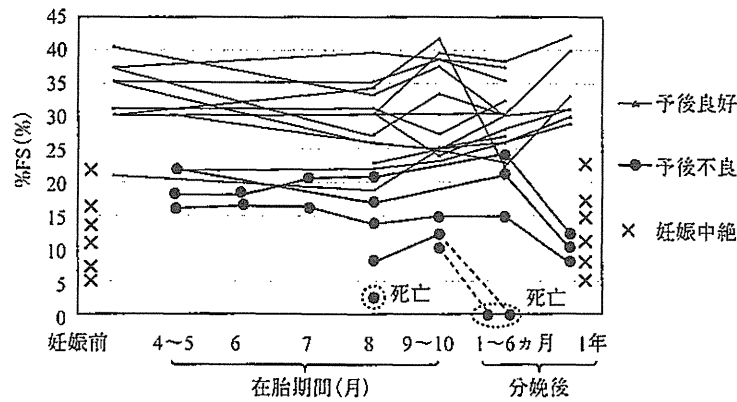


図3. 拡張型心筋症の左室%FSの変化 (NCVC, ~2008)  
(Katsuragi S, et al. J Perinatol 32 : 170-175, 2012<sup>21)</sup>)

## II. 管理上における分娩後の重要性

### 1. 分娩後に心機能が悪化する症例の検討

心臓合併妊娠は、妊娠・分娩中の管理もさることながら、分娩後（産褥期）の管理も極めて重要である。われわれは、肺高血圧、大動脈弁置換術後、完全房室ブロックおよび拡張型心筋症を合併した妊娠の死亡例を経験しているが、すべて分娩後であった。妊娠中に拡大し収縮力が増加した心臓が、分娩後に生理学的に一過性の機能低下に陥ることもあろうが、われわれは心機能低下と分娩後の授乳に注目している。

われわれが、国立循環器病研究センターにおいて、連続的に心臓病合併妊娠を57例管理したところ、分娩後に心機能の悪化群が8例（14%）出現した。心機能の悪化とは、心エコーによる左心機能低下、心電図所見の悪化、自覚症状の悪化のいずれかとした。分娩時平均年齢、分娩週数、帝王切開率、授乳回数、睡眠時間、家族の育児に対する支援度などに差はなかった。一方、機能悪化群が8例すべて授乳していたのに対して、機能が分娩後に悪化しなかった49例中14例は授乳していなかった。また、乳汁分泌を薬物によって止めることで、劇的に心機能が改善した拡張型心筋症の例を経験した。

### 2. 周産期心筋症に対する抗プロラクチン療法の効果

われわれは、周産期心筋症に対する全国前向き症例登録研究（Pregnancy Associated Cardiomyopathy and Hypertension-Essential Research : PREACHER 研究）を現在行っているが、集積症例を用い、抗プロラクチン療法による予後の差の中間的なデータを紹介する。以前行った後ろ向き研究<sup>9)</sup>から、我が国において約2万分娩に1例の割合で周産期心筋症が発生していることが分かったが、その発症時期は分娩後1週間以内に33%、4週間以内に50%が発生しており、分娩後が心機能的低下の好発時期であることが再度強調された。

抗プロラクチン療法の根拠は、正常では23Kdのプロラクチンが、酸化ストレスで発生したカテプシンDなどの切断酵素で16Kdの切断プロラクチンとなり、これが心筋血管における血管内皮傷害を起こし、微小循環不全から心機能不全を起こすという説である<sup>9)</sup>。われわれの、これまでのデータにおいて、周産期心筋症の診断時に、患者血中カテプシンD濃度と切断プロラクチン濃度は、正常褥婦に比べて有意に増加していた。また、8週間以上の抗プロラクチン療法を行った例（24例）は、行わなかった9例に比べて、診断時に左室短縮率が有意に低下していたにもかか

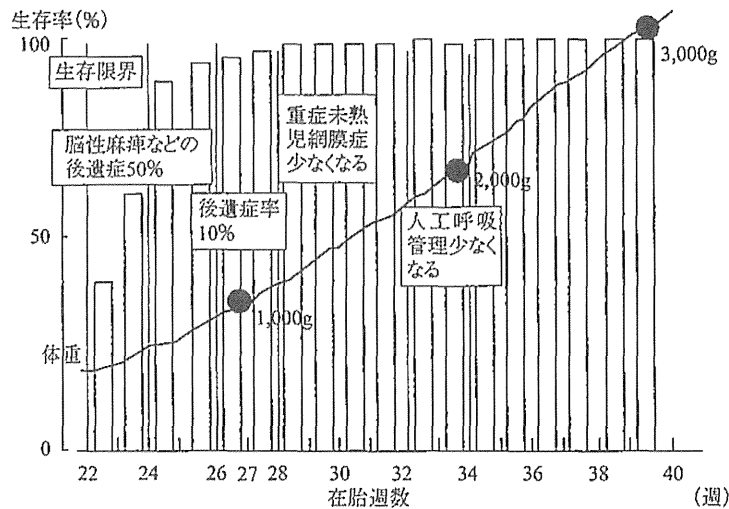


図4. 在胎週数と予後関連事項

ならず ( $24.9 \pm 5.7\%$  vs.  $35.1 \pm 9.6\%$ ,  $P < 0.05$ ). 3ヵ月後にはその差が無くなっていた ( $47.2 \pm 11.6\%$  vs.  $51.1 \pm 13.8\%$ , ns)。比較対照試験でないものの、この結果は周産期心筋症の急性期の抗プロラクチン療法の有効性を示唆するものと考えている。

### Ⅲ. 妊娠出産で心臓病の自然史が悪くなる可能性

#### 1. 拡張型心筋症合併妊娠の予後

拡張型心筋症 (DCM) は、左室拡大と心収縮力低下を特徴とする稀な疾患であり、妊娠は原則的に禁忌とされている。われわれは、中でも妊娠出産が安全な群があるのではと国立循環器病研究センターにおける症例を後方視的に検討した。その結果、妊娠前の左室短縮率が22%以上であれば予後が良好である一方、20%未満の群、特に妊娠中に発見された群は全例(6例)が死亡(3例)または末期心不全(3例)となったことを報告した<sup>7)</sup>。同時に、妊娠前に左室短縮率が20%未満の例でも、早期に妊娠中絶を行えば、1年後に心機能の低下をみなかったことも観察し、妊娠がDCMの自然史に悪影響を与えている場合もあることを示した(図3)。

#### 2. ファロー症候群術後におよぼす妊娠出産の影響

その他の心疾患の自然史におよぼす妊娠出産の影響を調べるために、我々はファロー四徴症例(TOF)術後を検討した<sup>8)</sup>。国立循環器病研究センターで治療した37例である。分娩回数が1回(23例)、2回(10例)、3回(4例)であるが、そのほとんど(89%)は経過良好であった。妊娠中に心不全または不整脈の増悪により内服薬を開始した例は3例(8%)であり、1例が高度肺動脈弁逆流と右心拡大、NYHA III度となり、妊娠34週にて妊娠中断を行った。妊娠1回目で右心系の拡大を初めてみた例は17%(4/23)であったのに対し、2回目以降では36%(5/14)と高率であった。妊娠出産がTOF術後自然史に悪影響を与える例もあることが示された。妊娠中のイベントが起こった例は、妊娠前に何らかの投薬がされていた症例と、肺動脈弁逆流が強く右心拡大が著明であった症例であった。

#### おわりに

以上、①妊娠出産が危険な例、②管理上における分娩後の重要性、③妊娠出産で心臓病の自然史が悪くなる可能性の3部に分けて解



説した。心臓病合併妊娠を管理するうえで、これをサポートする医療も重要である。たとえば、心臓病合併妊娠においては心機能悪化などによって早産に終わることが多いが、我が国の進んだ新生児医療によって、出産した児が障害なく生存できることが十分可能となっている(図4)。もう一つは、心臓病合併女性は、月経・排卵障害が多いが、我が国の進んだ生殖医療によって妊娠が可能となっている。われわれ産婦人科医と、循環器科医、小児循環器科医、その他のコメディカルスタッフの協力によって、多くの方が希望された次世代を安全に得ることがより可能となるように努力しなければならない。

#### § 文 献

- 1) Niwa K, Tateno S, Tatebe S, et al : Social concern and independence in adults with congenital heart disease. *J Cardiol* 39 : 259-266, 2002.
- 2) 池田智明 : 妊産婦の心血管疾患. 日本医師会雑誌 137 : S184-S186, 2008.
- 3) Katsuragi S, Yamanaka K, Neki R, et al : Mater-

- nal outcome in pregnancy complicated with pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 76 : 2249-2254, 2012.
- 4) Ohuchi H, Tanabe Y, Kamiya C, et al : Cardio-pulmonary variables during exercise predict pregnancy outcome in women with congenital heart disease. *Circ J* 77 : 470-476, 2013.
- 5) Kamiya CA, Kitakaze M, Ishibashi-Ueda H, et al : Different characteristics of peripartum cardiomyopathy between patients complicated with and without hypertensive disorders. -Results from the Japanese Nationwide survey of peripartum cardiomyopathy-. *Circ J* 75 : 1975-1981, 2011.
- 6) Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, et al : A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of pro-lactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell* 128 : 589-600, 2007.
- 7) Katsuragi S, Omoto A, Kamiya C, et al : Risk factors for maternal outcome in pregnancy complicated with dilated cardiomyopathy. *J Perinatol* 32 : 170-175, 2012.
- 8) Kamiya CA, Iwamiya T, Neki R, et al : Outcome of pregnancy and effects on the right heart in women with repaired tetralogy of fallot. *Circ J* 76 : 957-963, 2012.

# 産婦人科の実際

## Obstetrical and Gynecological Practice

特集

### 常位胎盤早期剥離 —発症予知と対策—

企画◎—朝倉啓文

11

Vol.63  
No.12  
November  
2014



金原出版株式会社

## 肺高血圧症合併妊娠における母児の予後

桂木真司\*1 池田智明\*2

肺高血圧症は原則妊娠禁忌に挙げられている疾患の1つであり、高い母体死亡率が過去の文献からも報告されている。妊娠中の心不全、血栓症のリスクが高く、子宮内胎児発育不全も伴いやすい。単施設における肺高血圧症合併妊娠の母体、胎児予後の検討を行った。妊娠前の肺動脈平均圧が40 mmHgを超える重症群で、それ以下の軽症群と比較して妊娠後半期にさらに肺動脈平均圧の有意な上昇がみられ(72.8 vs 53.5 mmHg,  $p < 0.05$ )、母体予後不良例(NYHAクラスⅢ, Ⅳ, 母体死亡)が多くみられ(13/14 92% vs 1/10 10%,  $p < 0.05$ )、分娩週数がはやく(31.4 vs 36.4 週,  $p < 0.05$ )、子宮内胎児発育不全の症例が有意に多くみられた。妊娠前の肺動脈圧は母体、胎児予後と関連することが示唆される。

### 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<sup>1)~4)</sup>。肺動脈圧上昇は肺動脈血管の損傷に関連する<sup>3)4)</sup>。心室中隔欠損症、心房中隔欠損症、動脈管開存症など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<sup>5)~7)</sup>。エポプロステノール、シルデナフィル、ボセンタンなど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<sup>8)~12)</sup>、肺移植医療もまた生存期間を延長させた<sup>13)14)</sup>。

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<sup>15)~18)</sup>。また妊娠に関連した肺高血圧症による死亡は

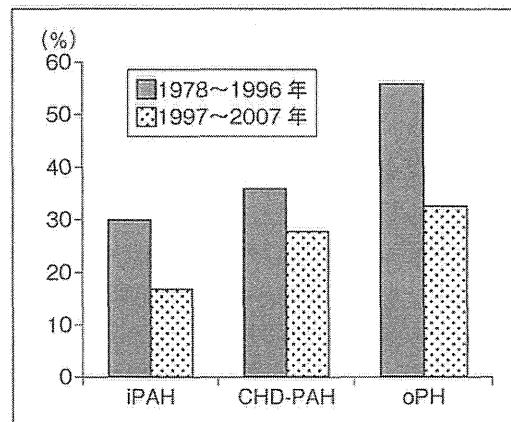


図1 肺高血圧合併妊娠における年代別母体死亡率  
iPAH: 原発性肺高血圧症, CHD-PAH: 先天性心疾患関連の肺高血圧症, oPH: その他の肺高血圧症。1978~1996年に比べて1997~2007年における肺高血圧症による母体死亡は有意に減少している。しかしながら母体死亡率は平均30%であり、依然として極めて高い。(文献31より引用)

\*1 Shinji Katsuragi 榊原記念病院産婦人科  
\*2 Tomoaki Ikeda 三重大学医学部産科婦人科学教室

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

\*：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-2 SD 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は平均±SDで表記し，Student t-testで解析。その他のデータは $\chi^2$  testとFisher exact testで統計解析した。

20~60%と報告されており<sup>18)~21)</sup>(図1)，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<sup>22)23)</sup>，BNPの上昇<sup>24)25)</sup>，右室拡大<sup>26)27)</sup>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<sup>28)29)</sup>。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よいとしているが<sup>30)</sup>，Bédard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<sup>31)</sup>。

わが国の日本循環器学会のガイドラインで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. 国立循環器病研究センターにおける肺高血圧合併妊娠の母体予後<sup>32)</sup>

1985~2010年までの症例でシルデナフィル，エポプ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名，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。軽症の例のなか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。右心カテーテルにおいて平均肺動脈圧 $\geq 40$  mmHgを重症，25~40 mmHgを軽症， $\leq 25$  mmHgを正常とした<sup>33)</sup>(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 $\Delta$ PG(RV-RA)が $\geq 50$  mmHgを重症，30~50 mmHgを軽症， $\leq 30$  mmHgを正常とし

表2 本稿における肺高血圧患者の重症度分類

	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

(文献 34 より)

た<sup>31)</sup>。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<sup>35)</sup>を評価した。

### 1 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。

### 2 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 $\chi^2$ 検定、Fisher's exact testを行った。

### 3 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ー分類は表3に示した。

### 4 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PaO<sub>2</sub>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、橈骨動脈より動脈圧を測定し連続モニターを行った。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例の母体予後がよ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  $\mu$ g/kg/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。次にエボプロステノール持続静注療法が0.5 ng/kg/minで開始され、1週間に2回0.5 ng/kg/min増量し7 ng/kg/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、エボプロステノール持続静注療法を継続し退院した。

### 5 重症と軽症の肺高血圧症の妊娠予後

分娩週数は二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、グレーで示す重症例で構成されていた。このなかにはEisenmenger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咯血、全身倦怠感増強、下腿浮腫進行などの心不

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

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。  $\chi^2$  test と Fisher exact test で解析。\* :  $p < 0.05$ 。

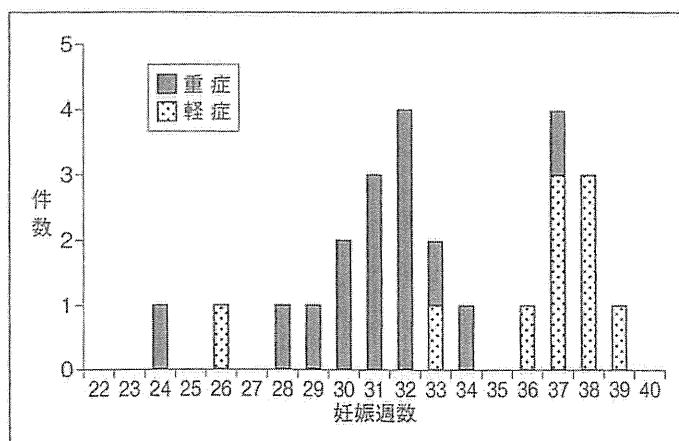


図2 肺高血圧合併妊娠における分娩週数

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 より引用)

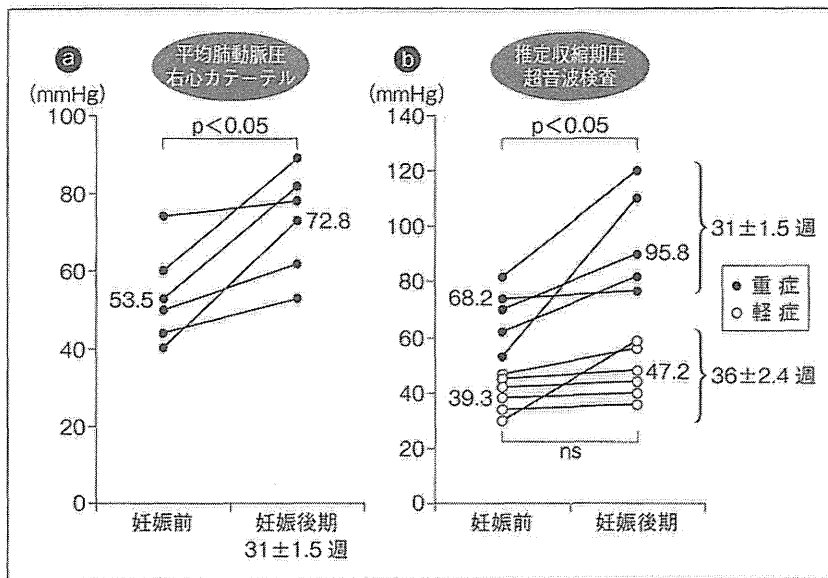


図3 妊娠中の肺動脈圧の変化

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 より引用)

全徴候を示し、Eisenmenger 症候群においては SpO<sub>2</sub>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 ± 290 g vs. 2,543 ± 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 2)。

#### 6 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不全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 3)。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)。

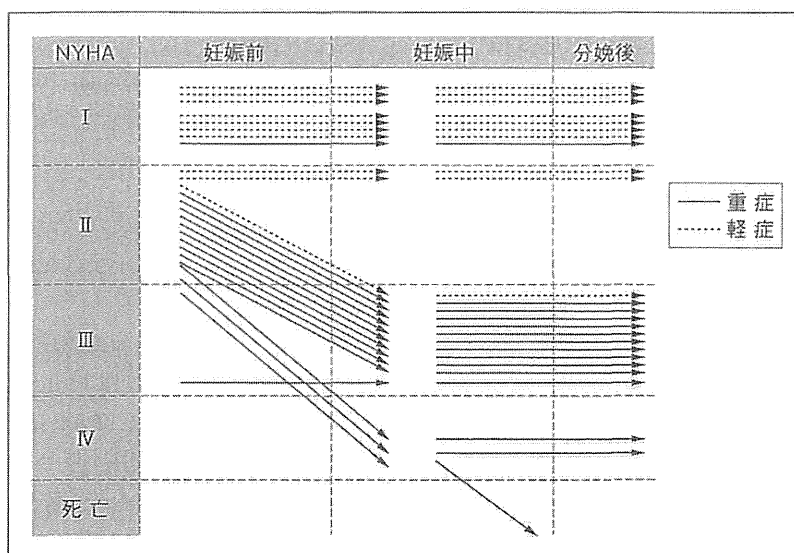
#### 7 NYHA クラス分類

軽症の PAH 10 例のうち 7 例は、NYHA クラス分類 I が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,

**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

\*: 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  $\chi^2$  test と Fisher exact test で解析した。



**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、1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1例がクラスI、12例がクラスII、1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より引用)



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。

## 2. 考 察

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。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<sup>36)</sup>。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番目は重症例について, 妊娠30週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である。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ときには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ネヨシネジン0.2mg ivを行うなど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陰分娩を行い, 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<sup>37)</sup>。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。

## 3. 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。また帝王切開中に1例母体死亡が発生し, 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。ゆえ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, 今後の検討が必要である。

## 文 献

- 1) Miyamichi-Yamamoto S 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 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. *Circ 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 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 et al : A phase III multicenter, collaborative, open-label clinical trial of sildenafil in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 75 : 677-682, 2011
  - 9) Rubin LJ et al : Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 346 : 896-903, 2002
  - 10) Watanabe H et al : Sildenafil for primary and secondary pulmonary hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 71 : 398-402, 2002
  - 11) Galiè N et al : Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 353 : 2148-2157, 2005
  - 12) Galiè N et al : Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 119 : 2894-2903, 2009
  - 13) Keogh AM et al : Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 54 : S67-S77, 2009
  - 14) Orens JB 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 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 et al : Pulmonary arterial hypertension in the setting of pregnancy : a case series and standard treatment approach. *Lung* 190 : 155-160, 2012
  - 18) Weiss BM 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 et al : Inhaled nitric oxide for primary pulmonary hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 98 : 895-898, 2001
  - 20) Bendayan D et al : Pregnancy outcome in patients with pulmonary arterial hypertension receiving prostacyclin therapy. *Obstet Gynecol* 106 : 1206-1210, 2005
  - 21) Sigel CS et al : 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 et al : Pulmonary hypertension in pregnancy : treatment with pulmonary vasodilators. *Obstet Gynecol* 93 : 494-498, 1999
  - 24) Goto K 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 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 et al : Genes and pulmonary arterial hypertension. *Respiration* 74 : 123-132, 2007
- 30) Elliot CA 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 et al : 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 et al : Maternal outcome in pregnancy complicated with pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 76 : 2249-2254, 2012
- 33) Foltz BD et al : 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. 9th revised. Little Brown, 1994
- 36) Pitkin RM et al : Pregnancy and congenital heart disease. *Ann Intern Med* 112 : 445-454, 1990
- 37) Yanagisawa R et al : Impact of first-line sildenafil monotherapy for pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 76 : 1245-1252, 2012

## 学会案内

### 第32回日本東方医学会

**開催日** 2015年2月15日(日)

**会場** 東京国際フォーラム

**メインテーマ** 食と統合療法

**会頭** 中村信也(東京家政大学 教授)

**プログラム**

- ・会頭講演 「生活習慣病の原因とカロリー摂取について」
- ・教育講演 松繁克道(薬草資源開発研究所 所長)「養生薬膳のすすめ」
- ・シンポジウム
- ・一般講演

詳しくはホームページをご覧ください。

**ホームページ** <http://www.jptoho.or.jp/zaidan/gakkai/index1.html>

**参加費** 会員：5,000円 学生：1,000円 非会員：6,000円

学会事務局：〒100-0006 東京都千代田区有楽町1-9-1 日比谷サンケイビル3F  
 一般財団法人 東方医療振興財団 日本東方医学会  
 TEL：03-5220-1225 FAX：03-5220-1241

Original Article

## Antifungal Susceptibility of *Candida* Isolates at One Institution

Shinji Katsuragi<sup>1,2</sup>, Makoto Sata<sup>1</sup>, Yoshinari Kobayashi<sup>1</sup>, Takekazu Miyoshi<sup>1</sup>,  
Yasuki Yamashita<sup>1</sup>, Reiko Neki<sup>1</sup>, Chinami Horiuchi<sup>1</sup>, Kaoru Yamanaka<sup>1</sup>,  
Chizuko Kamiya<sup>1</sup>, Naoko Iwanaga<sup>1</sup>, Hiroaki Tanaka<sup>1</sup>, Tomoaki Ikeda<sup>1</sup>, Jun Yoshimatsu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Cerebral and Cardiovascular Center

<sup>2</sup>Sakakibara Heart Institute

### ABSTRACT

Species distribution and antifungal susceptibility of *Candida* isolates at one institution were evaluated. Detection rates of fungi were examined for 5 years between 2007 and 2011. Sensitivities of fungi to amphotericin B, flucytosine, fluconazole, micafungin, itraconazole, and voriconazole were evaluated in blood culture-positive patients. A total of 3,832 fungal isolates were detected, including *Candida albicans* 66.5%, *Candida glabrata* 20.3%, *Candida parapsilosis* 6.2%, *Candida tropicalis* 5.5%, and others 1.5%. Candidemia was diagnosed in 131 patients, and *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, and others were present in 42.0%, 27.5%, 16.0%, 8.4%, and 6.1% of these patients, respectively. Voriconazole had the lowest MIC<sub>90</sub>s against *C. albicans* and *C. parapsilosis* (0.015 and 0.25). Micafungin had a low MIC<sub>90</sub> against *C. glabrata* and *C. tropicalis*. *C. albicans* was the most common fungus in patients with candidemia. Voriconazole and micafungin were effective against *C. albicans*. Amphotericin B was effective for *C. parapsilosis*, and micafungin showed good efficacy against *C. glabrata* and *C. tropicalis*.

Key words : fungus, antifungal susceptibility, antifungal agents, *Candida*, candidemia

### Introduction

Recent developments in medical technology have improved the survival of patients with severe tissue damage, those who undergo complex surgery, and those with severe circulatory failure. However, deep mycosis in these patients may induce opportunistic infections that may be difficult to diagnose and treat. The incidence of deep mycosis has increased in surgery, ambulatory care, and intensive care units, and is commonly treated with antimicrobial agents. *Candida* mycosis is treated with empirical therapy using azole antifungal drugs including fluconazole, and the prognosis is good. However, *Candida albicans* may show low sensitivity or resistance to these drugs, and non-*albicans Candida*

species are also increasingly being isolated<sup>1–5</sup>.

In this study, the detection rate of deep mycosis, the drug sensitivity of the causal species, and the use of antifungal drugs were examined at the National Cerebral and Cardiovascular Center (NCVC). The goals of the study were to establish the antifungal drug sensitivity of *Candida* strains isolated in the center and to identify appropriate agents for treatment of deep mycosis.

### Materials and Methods

The detection rates of fungi at the NCVC were determined for 5 years between January 2007 and December 2011. Sensitivities of fungi to amphotericin B, flucytosine, fluconazole, micafungin, itraconazole, and voriconazole were examined in blood culture-positive patients. The NCVC is located in

---

Address for correspondence : Shinji Katsuragi  
National Cerebra and Cardiovascular Center  
Received : 6, March 2013. Accepted : 7, November 2013