

図2 胎児アシドーシス症例の胎児心拍数陣痛図② (臍帯動脈血 pH7.059, 妊娠38週)

細変動を減少させる。この場合、胎児低酸素症との鑑別が困難であるが、薬物投与前に基線細変動が正常で、薬物投与後に減少していれば、薬物による影響であると判断できる。また、硫酸アトロピンは副交感神経遮断薬であり、基線細変動を消失させる。妊娠週数の進行に伴う心拍数基線の減少は、副交感神経の発達によると考えられており、硫酸アトロピン投与により、心拍数はどの週数においても160 bpm程度となることも報告されている⁷⁾。切迫早産・子癇に使用する硫酸マグネシウムも、基線細変動を減少させる。

3. 胎児先天異常

先天的に高次機能が障害される疾患(無脳症、水頭症など)においては、しばしば基線細変動の減少または消失がみられる。Teraoら⁸⁾は20例の無脳症児の剖検結果から、基線細変動は延髄と中脳があれば認められるが、大脳皮質によって増幅されると報告した。また、心拍数基線は延髄と迷走神経によって制御され、睡眠・覚醒の変化は大脳皮質によってコントロールされていること、一過性頻脈の発生には中脳が関与していることも見いだした。

分娩開始前の低酸素虚血性脳症

妊娠中、分娩開始前の何らかのイベントにより胎児が慢性低酸素状態となることがある。図2は、妊娠経過に異常がなかった妊婦が、胎動減少を主訴に妊娠38週に受診した際の胎児心拍数モニタ

リングである。基線は170 bpm、基線細変動は減少し、一過性頻脈も認められないが、一過性徐脈も認められなかった。なお、1週間前の健診時に測定した胎児心拍数モニタリングはreassuringであった。持続モニタリングを行ったが、基線細変動は正常化しなかった。その後、帝王切開により分娩となり、臍帯動脈血 pH 7.059, BE -12.3 mEq/Lと代謝性アシドーシスが認められた。児は出生後呼吸器管理を要し、早期に痙攣も認められたが回復し、その後神経学的後遺症は認められていない。

一方、Uedaら⁹⁾は、胎児心拍数モニタリング所見により重篤な神経学的後遺症が予測されたが、その後回復した症例を報告している。妊娠28週に胎動減少を主訴に受診され、胎児心拍数モニタリング上、基線細変動は消失していた。持続モニタリングを行ったところ、12時間後に基線細変動が正常化した。妊娠35週で分娩となり、軽度の下肢筋力低下が認められたが、精神発達は正常に経過した。

分娩開始前に基線細変動が低下した症例に対する対応については一定の見解が得られておらず、今後の症例集積が望まれる。

おわりに

胎児脳モニタリングとして、胎児心拍数モニタリングを考える際に、基線細変動がカギを握る要素と考える。特に分娩中は、基線細変動の変化に着目して、刻々と変化する胎児の状態を観察する

必要がある。

文献

1) Phelan JP, Korst LM, Martin GI : Application of criteria developed by the task force on neonatal encephalopathy and cerebral palsy to acutely asphyxiated neonates. *Obstet Gynecol* **118** : 824-830, 2011

2) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会 : 分娩監視モニターの読み方・対応は? 産婦人科診療ガイドライン 産科編2011 : pp199-205

3) American College of Obstetricians and Gynecologists, American Academy of Pediatrics : Neonatal encephalopathy and cerebral palsy : defining the pathogenesis and pathophysiology. American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington DC, 2003

4) 岡井 崇:胎児心拍数モニタリング. *日産婦誌* **59**(7) : N202-223, 2007

5) Parer JT, King T, Kilpatrick SJ, et al : Fetal acidemia and electronic fetal heart rate patterns : is there evidence of an association? *J Matern Fetal Neonatal Med* **19** : 289-294, 2006

6) Parer JT : Handbook of fetal heart rate monitoring. WB Saunders, Philadelphia, pp197-206, 1996

7) 藤森敬也 : 胎児心拍数モニタリング講座, メディカ出版, 大阪, p38, 2011

8) Terao T, Kawashima Y, Maeda M, et al : Neurological control of fetal heart rate in 20 cases of anencephalic fetuses. *Am J Obstet Gynecol* **149**(2) : 201-208, 1984

9) Ueda K, Ikeda T, Katsuragi S : Spontaneous in utero recovery of a fetus in a brain death-like state. *J Obstet Gynaecol Res* **36**(2) : 393-396, 2010

* * *

小児内科

第46巻第6号(2014年6月号)(2,700円+税)

発行 東京医学社

特集 ピンポイント 川崎病

序—奥深い川崎病.....賀藤 均 〔基礎〕	血漿交換の適応と実際.....森 雅亮 〔合併症・後遺症対策〕
川崎病全国調査における最近のトピックス...中村 好一	冠動脈合併症における抗血小板療法と
原因をめぐり最近の議論.....中村 明宏	抗凝固療法.....浜田 洋通
川崎病動物モデルをめぐり話題.....大原関利章	心エコーによる冠動脈評価の実際.....鎌田 政博
サイトカインと病態.....阿部 淳	CT/MRIによる冠動脈評価.....上村 茂
遺伝子からみた川崎病.....尾内 善広	心筋シンチグラフィ.....神山 浩
冠動脈拡大/瘤の病態生理.....小川 俊一	川崎病冠動脈後遺症に対する冠動脈バイパス術
〔臨床〕	の適応.....丸山 雄二
不全型は軽症か?.....土屋 恵司	冠動脈カテーテル治療の適応.....横井 宏佳
川崎病の初期治療—新ガイドラインにおける	外来でのフォロー
初期治療 : 1st line について.....小林 徹	冠動脈後遺症がない場合.....荻野廣太郎
初期治療不応例に対する治療	冠動脈後遺症がある場合.....佐野 哲也
ステロイド治療.....三浦 大	成人期の急性冠イベント : Transition の問題
追加免疫グロブリン治療.....岩佐 充二三谷 義英
インフリキシマブ治療.....益田 博司	成人期の動脈硬化と川崎病.....八幡 倫代
シクロスポリンA治療.....鈴木 啓之	〔コラム〕
ウリナスタチン療法.....金井 貴志	川崎病の用語に関する決まり事.....賀藤 均

調剤^{Re Info}と情報

別刷

発行：じほう

3. 妊婦と死亡率

国立循環器病研究センター周産期・婦人科 田中 博明
三重大学大学院医学系研究科産科婦人科学 池田 智明

妊産婦死亡は、患者自身、出生した児、家族にとって大きな悲劇である。また、妊産婦死亡に携わった医療者にとっても大きな悲劇である。しかし、数十年前までは、妊娠・出産は死と隣り合わせの出来事であった。日本における周産期医療の進歩は目覚ましく、近年の妊産婦死亡率、周産期死亡率は世界的に見ても最高水準に達している。しかし、今の日本が、医療の進歩によって安全な妊娠・出産が可能となったことはあまり認知されていない。今回、妊産婦死亡の歴史の変遷、他国との比較、現状を解説し、「妊婦と死亡率」についての理解を深めてもらえれば幸いである。

妊産婦死亡について

1. 妊産婦死亡率とは

年間の妊産婦死亡数を年間出産数（出生数＋死産数）で割り10万をかけた値で、妊産婦10万人当たりの死亡数を意味する¹⁾。妊娠中または妊娠終了後満42日未満の女性の死亡で、妊娠の期間および部位には関係しないが、妊娠もしくはその管理に関連した、またはそれらによって悪化したすべての死亡が含まれる。ただし、不慮または偶発の原因によるものが除かれている。

2. 妊産婦死亡の年次推移

江戸時代末期における妊産婦は、100人に1人以上の死亡率と推測され、妊娠自体は生理的な変化であったにもかかわらず死亡率は高かった。日本における妊産婦死亡率の年次推移を図1に示している。1900年ごろの妊産婦死亡率は約400であったが、年代ごとに急速に減少し、2012年の時点で4.0と100分の1まで減少した。特にこの20年間に妊産婦死亡率は大幅に減少している²⁾。1991～1992年の妊産婦死亡について行われた厚生労働省長屋班の197例の調査では妊産婦死亡率は9.5であった。2010～2012年までの厚生労働省池田班が調査した3年間で、妊産婦死亡は152症例が届け出られ、妊産婦死亡率は4.8で

半減していることがわかった³⁾。

近年は、晩婚化とともに高齢妊娠が増加しているが、高齢妊娠は妊産婦死亡においてハイリスクである。一般に「健康な人が妊娠する」、「妊娠する人は健康である」と言われ、年齢階級別に妊産婦死亡率を見てみると両時期ともに低年齢層では一般女性のそれと比較して明らかに低い。しかし長屋班調査での35～39歳の年齢階級における妊産婦死亡率は24で今回調査の7.6を大幅に上回っており、40～44歳に至っては116と一般女性の死亡率を上回っていた。分娩数は20年前と比較して35～39歳で

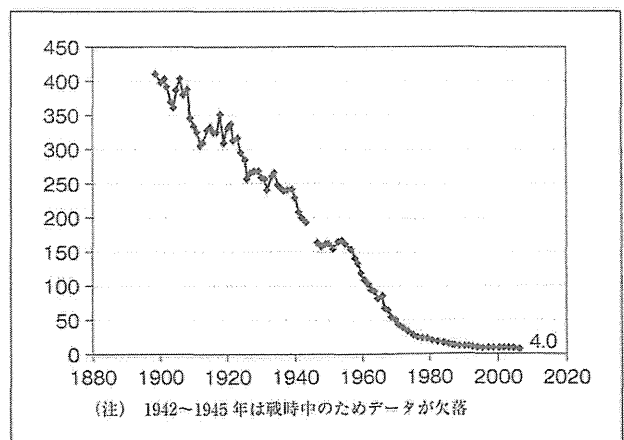


図1 ■ 日本における妊産婦死亡率の年次推移(出産10万対)

表1 ■ 年次別、諸外国の妊産婦死亡率(2012年)

(単位：出生10万対)

国名	1955	1965	1975	1985	1995	2005	2012
日本*1	178.8	87.6	28.7	15.8	7.2	5.8	4.0
カナダ	75.8	32.3	7.5	4.0	4.5	5.9 (2004)	7.6 (2009)
アメリカ合衆国	47.0	31.6	12.8	7.8	7.1	18.4	18.7 (2008)
フランス	61.1	32.2	19.9	12.0	9.6	5.3	6.5 (2008)
ドイツ*2	156.7	—	39.6	10.7	5.4	4.1	5.2 (2010)
イタリア	133.3	77.0	25.9	8.2	3.2	5.1 (2003)	3.3 (2009)
オランダ	60.9	26.9	10.7	4.5	7.3	8.5	2.2 (2010)
スウェーデン	49.4	13.8	1.9	5.1	3.9	5.9	2.6 (2010)
スイス	104.3	37.6	12.7	5.4	8.5	5.5	1.3 (2007)
イギリス*3	65.7	18.0	12.8	7.0	7.0	7.1	5.0 (2010)
オーストラリア	64.0	57.0	5.6	3.2	8.2	4.7 (2004)	3.4 (2006)
ニュージーランド	44.1 *4	21.6	23.0	13.5	3.5	10.4	10.9 (2008)

*1 国際比較のため、出生10万対で示している。
 *2 1985年までは、旧西ドイツの数値である。
 *3 1985年までは、イングランド・ウェールズの数値である。
 *4 マオリ族を除く。

(WHO: World Health Statistics Annual, 2012. United Nations: Demographic Yearbook, 2012. 厚生労働省: 2013年度人口動態統計 (http://www.mhlw.go.jp/toukei/youzan/index-kousei.html) をもとに作成)

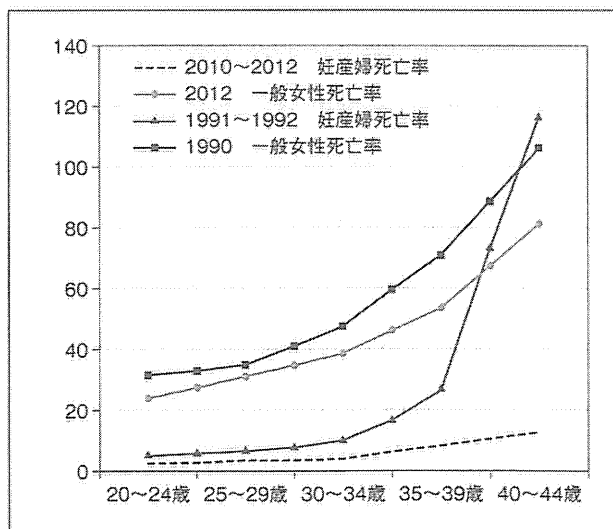


図2 ■ 各年齢階級における一般女性と妊産婦の死亡率の比較

3.6倍、40～44歳と45～49歳では4.5倍と確実に高齢妊娠にシフトし増加している。この事実にもかかわらず

2010～2012年の調査では妊産婦死亡率は著減しており、全年齢層において妊産婦死亡率の減少を認めたが、特に高齢妊娠における死亡の減少がこの20年間の妊産婦死亡の著減に貢献していることがわかった(図2)。

3. 諸外国との妊産婦死亡率の比較

諸外国との妊産婦死亡率の比較を表1に示している。日本は、1950年代は先進諸国の中でも最も妊産婦死亡率の高い国の1つであった。1970年代においても先進諸国と比べ妊産婦死亡率は2～3倍あったが、2005年以降は平均的なレベルで推移している。しかし、イタリア、オランダ、スウェーデン、スイス、オーストラリアなどさらに妊産婦死亡率の低い国もある。

4. 妊産婦死亡の原因

2010～2012年における妊産婦死亡の原因として最も死因として可能性の高い疾患を集計した結果を図3に示した。原因で最も多かったのが産科危機的出血で26%を占

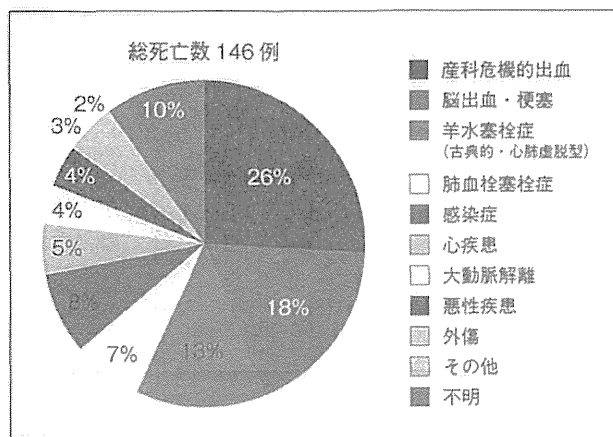


図3 ■ わが国における妊産婦死亡の原因疾患 (2010～2012年)

めていた。次いで、脳出血が18%、古典的羊水塞栓症(心肺虚脱型)が13%、肺血栓塞栓症・感染症(劇症型A群溶連菌感染症など)がそれぞれ8%、周産期心筋症などの心疾患が5%、大動脈解離4%、悪性腫瘍3%などとなっていた。産科危機的出血の中で多いのが、子宮型・DIC先行型羊水塞栓症(36%)であり、次いで、子宮破裂がともに13%、弛緩出血、常位胎盤早期剥離がそれぞれ10%などとなっていた。羊水塞栓症は、心肺虚脱型とDIC先行型を合わせると33例(全死因の23%)にも及び、原因として最多であった。原因疾患の推移として、肺血栓塞栓症は減少傾向が観察される一方、脳出血・脳梗塞の件数は増加傾向を示していた⁴⁾。

おわりに

2010年から厚生労働科学研究・妊産婦死亡班(研究責任者:池田智明)は、毎月症例検討評価委員会を開催し、日本産婦人科医会に登録された妊産婦死亡症例を詳細に解析しながら、死因究明と再発予防に取り組んでいる。この検討会において、重要だと考えられた事項は「母体安全への提言」として毎年発刊されている。「母体安全への提言」は、日本の妊産婦死亡の現状をリアルタイムに把握し、予防策が時間を置くことなく立てることに重要な意味を持っている。厚生労働科学研究「妊産婦死亡班」、そして周産期医療に携わる医療者は、喜びからの突然の悲劇を減らすため、母体安全にとってより良いシステムの構築に努めている。

参考文献

- 1) 厚生労働省: 厚生労働統計に用いる主な比率及び用語の解説 (<http://www.mhlw.go.jp/toukei/kaisetu/index-hw.html>)
- 2) Nagaya K, et al.: Causes of maternal mortality in Japan. JAMA. 283 (20): 2661-2667, 2000
- 3) 厚生労働省: 2013年度人口動態統計 (<http://www.mhlw.go.jp/toukei/youran/index-kousei.html>)
- 4) 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2013

●オミックス

日本心脈管作動物質学会研究奨励賞受賞論文

1

授乳期における内因性心臓ナトリウム利尿ペプチド系による心保護作用のメカニズム解析

大谷 健太郎¹⁾, 徳留 健²⁾, 岸本 一郎²⁾, 池田 智明¹⁾³⁾, 中尾 一和⁴⁾, 寒川 賢治²⁾

¹⁾国立循環器病研究センター研究所 再生医療部, ²⁾国立循環器病研究センター研究所 生化学部

³⁾三重大学大学院 医学系研究科 臨床医学系講座 産科婦人科学, ⁴⁾京都大学大学院 医学研究科 メディカルイノベーションセンター

I. 序言

心房性・脳性ナトリウム利尿ペプチド (ANP・BNP) は共通の受容体guanylyl cyclase-A (GC-A) を介して、血管拡張・ナトリウム利尿・心臓リモデリング抑制・虚血組織における血管新生促進等の多彩な生理作用を有する。心臓で産生・分泌される循環ホルモンである¹⁾。近年、世界的規模のゲノムワイド解析により、ヒトにおいてANP・BNP関連遺伝子座における変異が心血管疾患のリスク因子であることが明らかにされた²⁾。また先般、妊娠高血圧症候群や子癇前症などの周産期疾患患者においても、ナトリウム利尿ペプチド系の遺伝子多型の存在が報告されている³⁾。

妊娠・出産により、女性の体内では血漿量の増減や心拍数の増加などの様々な血行動態の変化が生じることが知られている。妊娠中に増大した血漿および血中ナトリウムは、出産後徐々に排出されることが知られており、そこにはナトリウム利尿ペプチドが関与していると従来考えられている。また、妊娠高血圧症候群や子癇前症患者では、血中ナトリウム利尿ペプチド濃度が高値を呈することがこれまでに報告されている⁴⁻⁵⁾。しかし、周産期における内因性ANP・BNP/GC-A系の生理学的意義については、いまだ不明な点が多く残されている。

本研究の目的は、雌性野生型マウス (WT) および GC-A 遺伝子欠損マウス (GC-A-KO) における妊娠・授乳期間での心血管系の表現型を比較検討することによ

り、内因性ANP・BNP/GC-A系の妊娠・授乳期間における生理的意義について検討することである。

II. 実験方法と結果

全ての動物実験は、国立循環器病研究センター動物実験委員会の承認を受けて行った。

1) 妊娠・授乳期における血圧の経時的観察

WTおよびGC-A-KOの血圧を、妊娠前、妊娠中 (4.5日, 8.5日, 11.5日, 15.5日, 18.5日), 産後 (1~2日, 1週間おきに4週間目まで) に亘り、ソフトロン社製BP-98Aを用いて非観血的手法により測定した。過去の報告と同様にGC-A-KOの収縮期血圧はWTよりも有意に高かったが⁶⁻⁷⁾、妊娠期および授乳期を通して、WT・GC-A-KOともに血圧の有意な変動は認めなかった (図1)。

2) 周産期における心血管系の表現型変化

妊娠前、妊娠後期 (18.5日目), 出産直後 (1~2日), 授乳4週目における、WTおよびGC-A-KOの心重量の比較検討を行った。妊娠・授乳中は体液量の増大に伴う

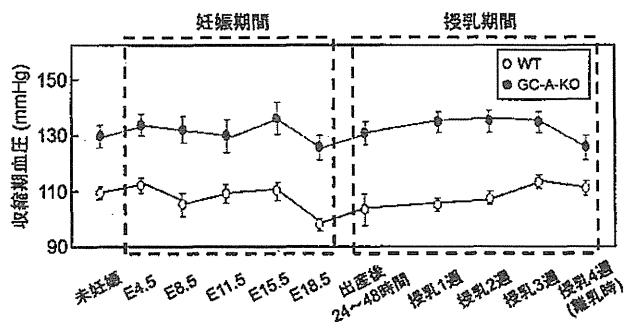


図1. 妊娠・授乳期間における血圧の経時的推移

* 1) 国立循環器病研究センター研究所 再生医療部
 * 2) 国立循環器病研究センター研究所 生化学部 (〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5丁目7番1号)
 * 3) 三重大学大学院 医学系研究科 臨床医学系講座 産科婦人科学 (〒514-8507 三重県津市江戸橋2丁目174番地)
 * 4) 京都大学大学院 医学研究科 メディカルイノベーションセンター (〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町53)

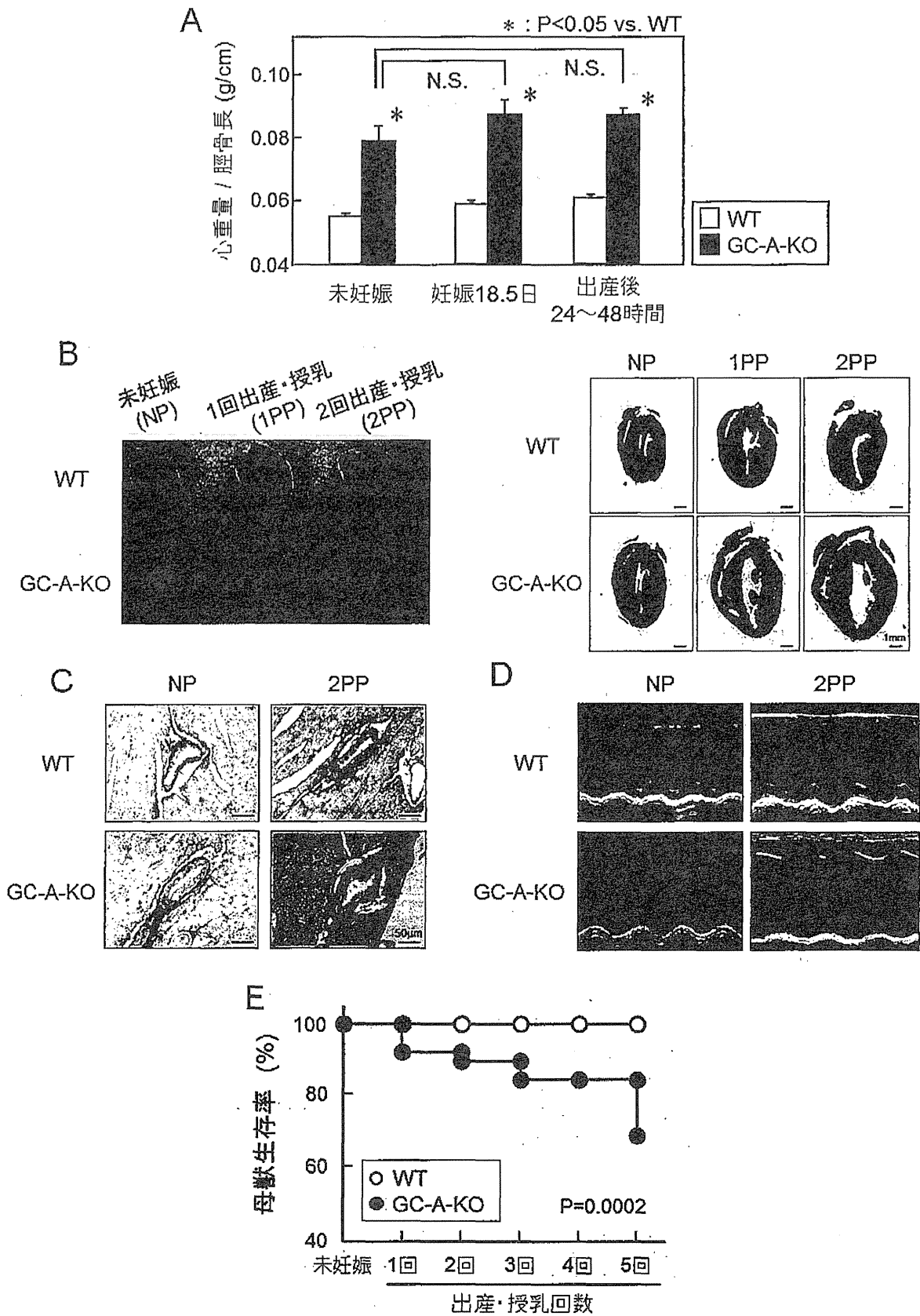


図2. GC-A-KOは出産・授乳を重ねることにより、周産期心筋症様の心線維化・心機能低下を伴う心肥大を呈する

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⁶⁻⁷⁾、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⁸⁾。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

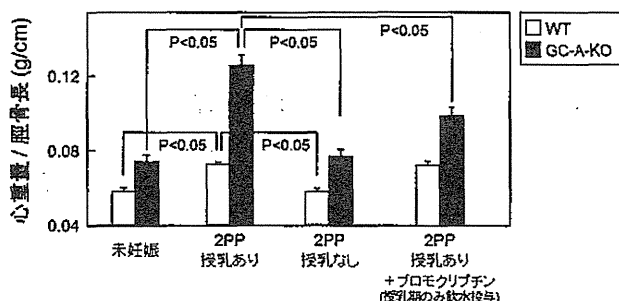


図3. GC-A-KOにおける産褥期心肥大への授乳およびプロラクチンの影響

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

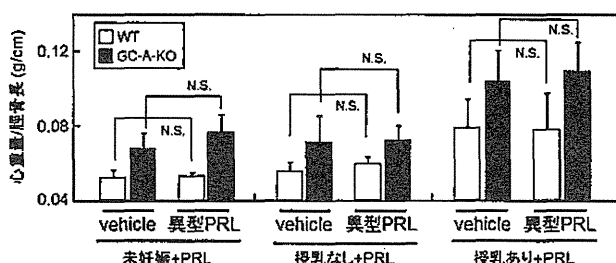


図4. 異型PRL投与による検討

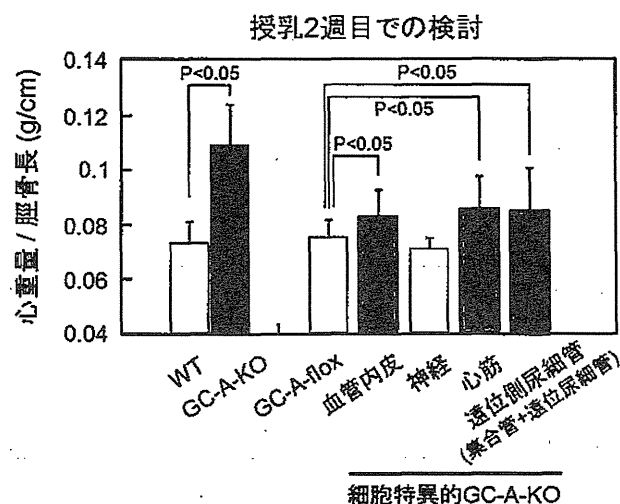


図5. 細胞特異的GC-A遺伝子欠損マウスにおける授乳期心肥大の比較

れている⁹⁻¹⁰⁾。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¹¹⁾、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

があるが¹²⁾、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¹³⁾。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¹⁴⁾。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。

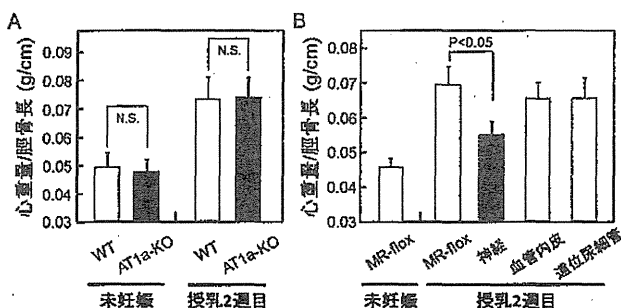


図6. 授乳期心肥大におけるRAAS系の関与

文 献

1. Potter LR, Abbey-Hosche S, Dickey DM. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endcr 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⁺ 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¹⁾。

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

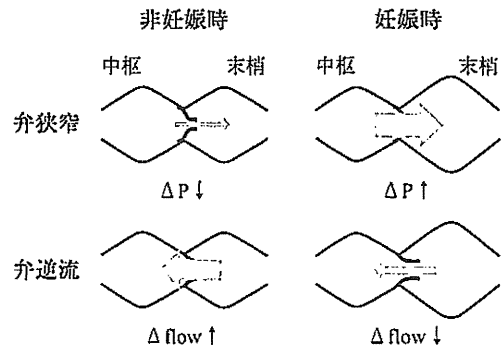


図1. 弁狭窄と弁逆流症における妊娠の影響
妊娠時に末梢血管拡張のため、駆出側（たとえば大動脈など）の圧が低下するために、狭窄症では圧較差が増大する。一方、逆流症においては、逆流が減少する。
(池田智明. 日本医師会雑誌 137: S184-186, 2008²⁾)

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）²⁾。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と覚えておくに役立つ（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。

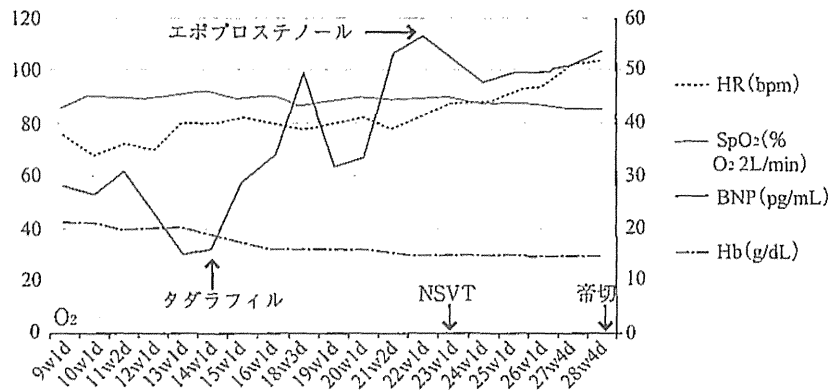


図2. 臨床経過
超ハイリスク妊娠であり、肺血管拡張薬導入後、心拍数も上がってきた妊娠28週で予定帝王切開。

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週からタダラフィル、妊娠22週からエボ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³⁾。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⁴⁾。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られる。

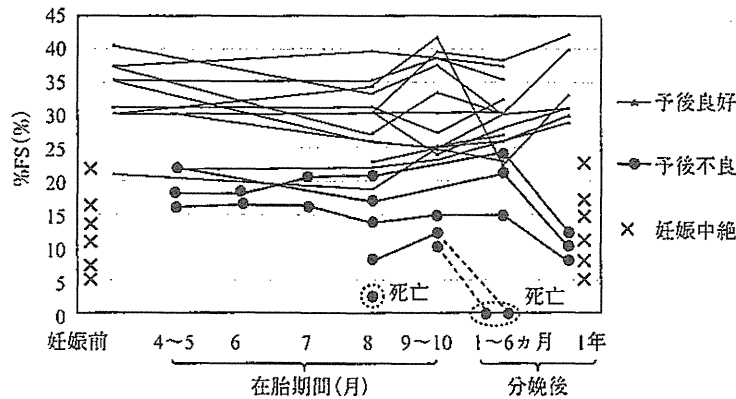


図3. 拡張型心筋症の左室%FSの変化 (NCVC, ~2008)
(Katsuragi S, et al. J Perinatol 32 : 170-175, 2012¹¹⁾)

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⁵⁾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⁶⁾。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わらず

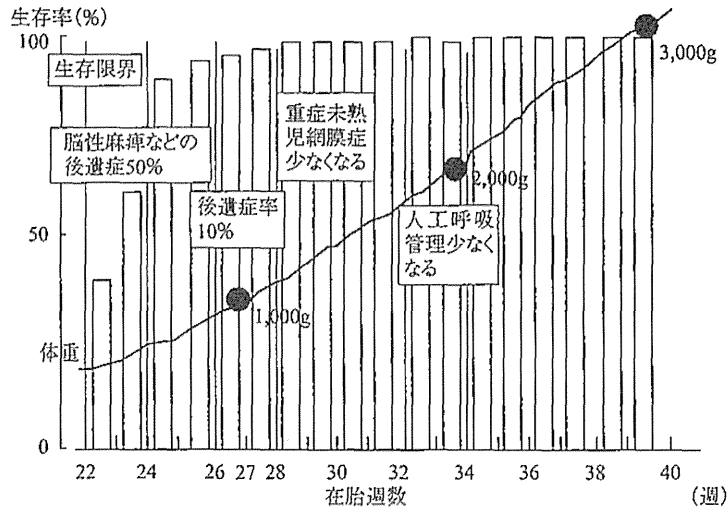


図4. 在胎週数と予後関連事項

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、その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⁷⁾。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⁸⁾。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 : Cardiopulmonary 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 prolactin 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.

昭和27年2月12日 第3種郵便物認可
2014年11月1日発行(毎月1回1日発行)©2014

ISSN 0558-4728

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^{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^{5)~7)}。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^{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)}。また妊娠に関連した肺高血圧症による死亡は

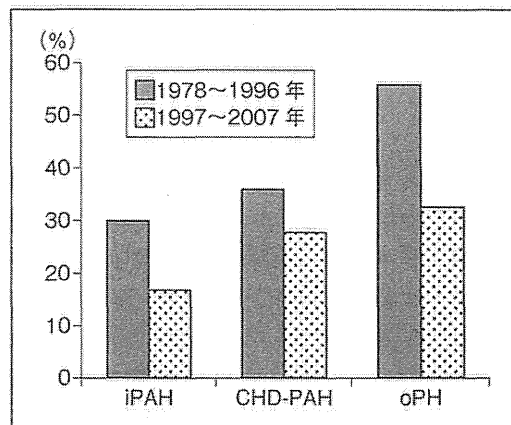


図1 肺高血圧合併妊娠における年代別母体死亡率
IPAH: 原発性肺高血圧症, CHD-PAH: 先天性心疾患関連の肺高血圧症, oPH: その他の肺高血圧症。1978~1996年に比べて1997~2007年における肺高血圧症による母体死亡は有意に減少している。しかしながら母体死亡率は平均30%であり、依然として極めて高い。(文献31より引用)

*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
経膣分娩	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 χ^2 testとFisher exact testで統計解析した。

20~60%と報告されており^{18)~21)}(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²²⁾²³⁾, 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よいとしているが³⁰⁾, 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³¹⁾。

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³²⁾

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 ≥ 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