

提言

- ・息切れ、動悸は妊娠中の多くの妊婦にみられ、心不全徴候とはみなされないが、肺高血圧症、拡張型心筋症などの初期症状のこともあり、注意が必要である。
- ・坂道や階段で息切れがして途中で休む、立ち上がった時にめまいがする、疲れやすいなどが肺高血圧症の初発症状である。
- ・咳、呼吸困難、血痰例では肺高血圧症を鑑別する。心電図で右心負荷、SpO₂モニターで低酸素血症の評価を行う。
- ・肺高血圧症患者は本来妊娠禁忌とされているが、妊娠後にわかった場合は、高次施設における妊娠分娩管理が望ましい(図3)。
- ・経膈分娩であれば、硬膜外麻酔下の無痛分娩が望ましい。妊娠出産を安全に進めるには産科医、循環器科医、小児循環器科医、麻酔科医、新生児科医、看護師などの綿密な協力が必要で、妊娠前カウンセリングも不可欠である。

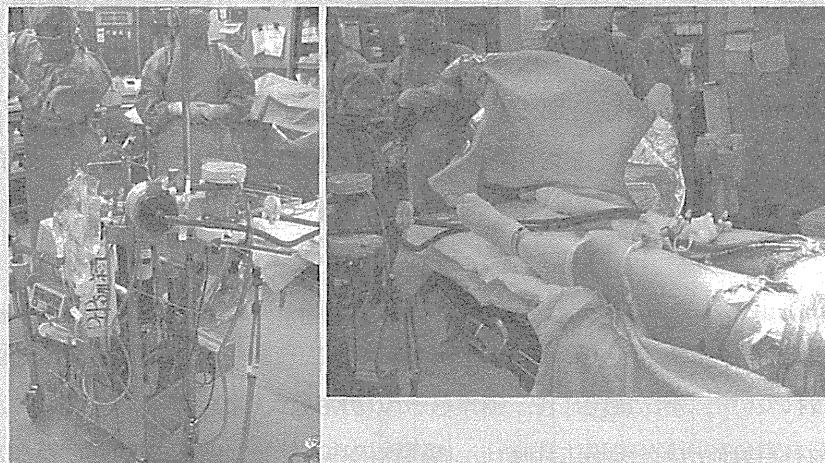


図3 原発性肺高血圧合併妊娠30週経皮的心肺補助(PCPS)下、帝王切開術施行

肺高血圧症と妊娠

1. 肺高血圧症

肺高血圧症は肺動脈圧が正常範囲を超えて上昇した状態である。安静時の平均肺動脈圧が25 mmHg以上の状態が、肺高血圧症と定義されている。肺高血圧症における妊娠予後は20~60%の妊産婦死亡率^{1~4)}で、特に分娩後1週間以内の死亡率が高いと報告されている。死亡理由は突然死、心不全、血栓塞栓症の順に高い。Elliotら⁵⁾は、

軽症の肺高血圧症で平均肺動脈圧が40 mmHg未滿のものは比較的母体予後はよいとしているが、Bédardら⁶⁾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。

2. 国立循環器病研究センターにおける肺高血圧症合併妊娠の母体予後

1985年から2010年までの42人、42妊娠を対象とした。これらの症例ではシルデナフィル、フローランなどの肺高血圧治療薬を使用していな

い。42 症例の肺高血圧症の分類を表 1, 2 に示す。

3. 肺高血圧症妊婦における分娩週数 (図 4)

分娩週数は 2 峰性の分布をとった。第 1 グループは 30~32 週にピークを示し、赤で示す重症例で構成されていた。この中には、Eisenmenger 症候群 4 例と特発性肺高血圧症 5 名が 90%以上を占めた。第 2 グループは妊娠 37~38 週にピークをもつもので、90%以上が軽症例で占めた。第 1 グループのほとんどは喀血、全身倦怠感増強、下腿浮腫進行などの心不全徴候を示し、Eisenmenger 症候群においては SpO₂ 低下が特徴的であった。胎児発育に関しては重症例の 57%が妊娠週数に比べて小さな発育(SGA)をしていたが、軽症例では 10 例すべてが週数相当の発育をしていた(表 3)。

今回、肺高血圧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症合併妊娠において十分な説明と予後を説明した後、タダラフィル、フローランの 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胎児発育不全が少ない傾向にあった(0/3)。

4. 妊娠中の肺動脈圧の変化 (図 5)

重症例において平均肺動脈圧は右心カテーテル、心エコーによる推定収縮期圧の双方の評価で

表 1 重症度分類

	平均肺動脈圧 (カテーテル)	収縮期肺動脈圧 (エコー)
軽症 (n=14)	25~40 mmHg	<50 mmHg
重症 (n=28)	≥40 mmHg	≥50 mmHg

表 2 肺高血圧症の分類

	軽症(n=14)		重症(n=28)	
	中絶 (4)	分娩 (10)	中絶 (14)	分娩 (14)
原発性肺高血圧症	2	—	2	3
膠原病	—	2	—	—
先天性心疾患	2	8	1	6
Eisenmenger 症候群	—	—	10	4
その他	—	—	1	1

軽症肺高血圧 14 名→4 名妊娠初期に人工妊娠中絶、10 名妊娠継続。

重症肺高血圧 28 名→14 名妊娠初期に人工妊娠中絶、14 名妊娠継続した。

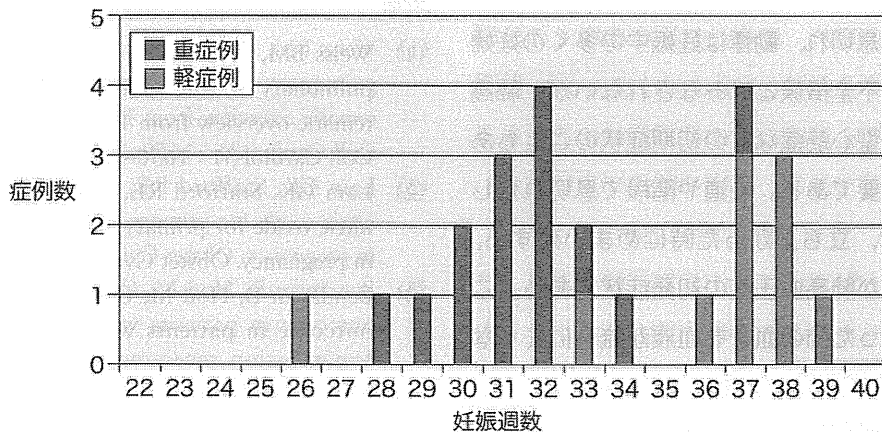


図 4 肺高血圧症妊婦における分娩週数

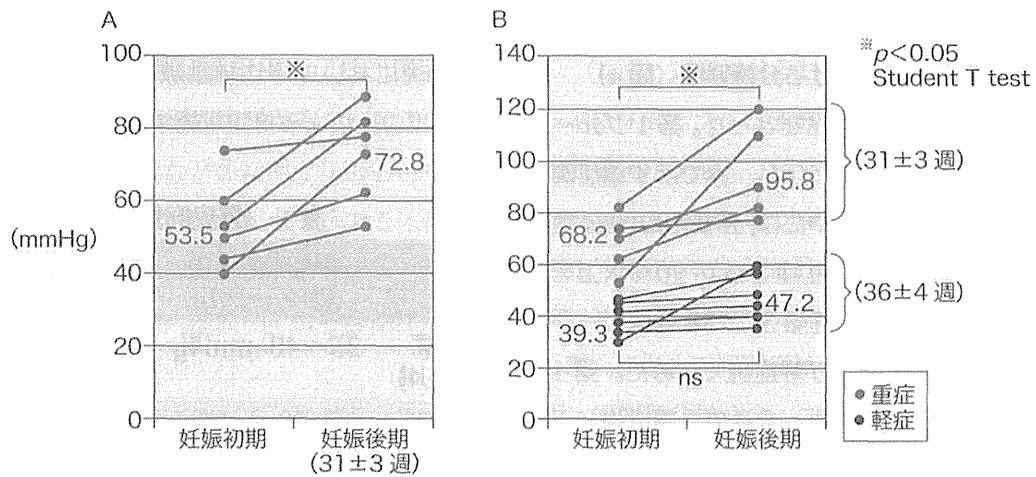


図5 妊娠中の肺動脈圧の変化
A：右心カテーテルによる平均肺動脈圧 B：エコーによる収縮期圧

妊娠週数が進むにつれて上昇した。

軽症例において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) に有意な上昇はみられなかった。

まとめ

肺高血圧症はガイドライン上、妊娠禁忌の疾患である。今回の検討では、軽症例は先天性心疾患に関連する症例が多かった。今回の死亡例は、原発性肺高血圧症の重症例と考えられる。表2では、重症例は妊娠中期(妊娠30週前後)に心不全のために妊娠中断となっている例がほとんどである。妊娠中の息切れ、動悸は妊娠中の多くの妊婦にみられ、心不全徴候とはみなされないが、肺高血圧症、拡張型心筋症などの初期症状のこともあり、注意が必要である。坂道や階段で息切れがして途中で休む、立ち上がった時にめまいがする、疲れやすい等が肺高血圧症の初発症状である。これらは狭くなった肺の血管を血液が流れにくくなるため、体が酸素不足の状態になるために生じる。これらの症状が異常に早い時期から出現している場合には、何らかの問題が生じていることを疑う。

表3 重症度別の患者背景と産科関連情報

	軽症 (n=10)	重症 (n=14)	p value
分娩週数	36.4±4.0	31.4±2.8	<0.005
新生児体重(g)	2,543±350	1,464±290	<0.005
不当軽量児(SGA)	0	8	<0.05
経膈分娩/帝王切開	6/4	2/12	ns
硬膜外/全身麻酔	0/4	0/12	ns

理学所見での浮腫についても同様である。

文献

- (1) 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
- (2) Lam GK, Stafford RE, Thorp J, et al : Inhaled nitric oxide for primary pulmonary hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol 98 : 895-898, 2001
- (3) 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
- (4) Sigel CS, Harper TC, Thorne LB : Postpartum sudden death from pulmonary hypertension in

- the setting of portal hypertension in the setting of portal hypertension. *Obstet Gynecol* 110 : 501-503, 2007
- (5) 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
- (6) 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

(桂木 真司 Shinji Katsuragi)

17. 妊産婦の救済

17.1 妊産婦の救済

17.1.1 妊産婦の救済

17.1.1.1 妊産婦の救済

17.1.1.1.1 妊産婦の救済

17.1.1.1.1.1 妊産婦の救済

17.1.1.1.1.1.1 妊産婦の救済

17.1.1.1.1.1.1.1 妊産婦の救済

17.1.1.1.1.1.1.1.1 妊産婦の救済

17.1.1.1.1.1.1.1.1.1 妊産婦の救済

17.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1 妊産婦の救済

17.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1 妊産婦の救済

17.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1 妊産婦の救済

17.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1 妊産婦の救済

17.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1 妊産婦の救済

17.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1 妊産婦の救済

17.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1 妊産婦の救済

17.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1 妊産婦の救済

17.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1 妊産婦の救済

17.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1.1 妊産婦の救済

17.1 妊産婦の救済

17.1 妊産婦の救済

17.1 妊産婦の救済

17.1 妊産婦の救済

17.1 妊産婦の救済

17.1 妊産婦の救済

17.1 妊産婦の救済

17.1 妊産婦の救済

17.1 妊産婦の救済

17.1 妊産婦の救済

17.1 妊産婦の救済

17.1 妊産婦の救済

17.1 妊産婦の救済

17.1 妊産婦の救済

17.1 妊産婦の救済

17.1 妊産婦の救済

17.1 妊産婦の救済

大動脈解離

大動脈解離とは

大動脈解離とは、大動脈壁が中膜のレベルで2層に剝離し、動脈走行に沿ってある長さをもち2腔になった状態で、大動脈壁内に血流、血腫もしくは血栓が存在する病態である^{1,2)}。

発生のメカニズムとして、Marfan症候群やEhlers-Danlos症候群などの先天性結合組織疾患では嚢胞状中膜壊死による中膜の脆弱性、Loeys-Dietz症候群では弾性板間の弾性線維の減少による中膜のintegrityの低下が考えられている^{3~7)}。

急性に発症する大動脈解離では生命の危機が切迫しており、迅速な診断と適切な治療がその予後を規定する。

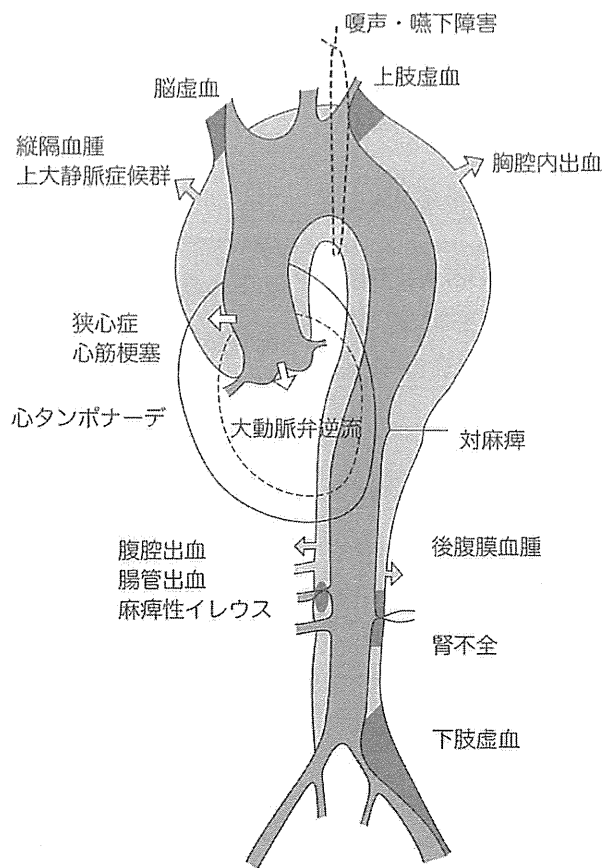


図1 大動脈解離の病態

事例：30代，初産婦

身長 175 cm，体重 58 kg。15 歳時に水晶体脱臼の既往があり，Marfan 症候群と診断されていたが，自己判断により定期的なフォローアップはされていなかった。妊娠成立後，近医産婦人科で妊婦健診を受けていたが，Marfan 症候群について自己申告をしていなかった。妊娠 24 週，胸背部痛を自覚した。妊娠 25 週，胸背部痛が持続するため，同院を受診したが経過観察するよう指示された。翌々日，トイレに行くのを夫が確認した。なかなかトイレから戻ってこないため，トイレへ確認にいくと倒れているのを発見した。救急車要請し，心肺蘇生を行いながら救急車で総合病院救急外来へ搬送された。病院到着時，夫の発見から 34 分が経過していた。脈拍は触知せず，瞳孔散大，心電図上は心停止であった。心肺蘇生を継続したが，心拍は再開せず，病院到着から 1 時間で死亡確認となった。死亡時画像診断(Ai)によって，大動脈弁輪拡張症と大動脈解離(Stanford A)と診断された。

評価

Marfan 症候群を背景とした急性大動脈解離によって死亡した事例であった。若年性大動脈解離は非常に稀であるが，若年発症の急性大動脈解離には，Marfan 症候群などの先天性結合組織疾患や二尖弁などの先天性心疾患が関与していることが多い。本事例は，妊娠前に Marfan 症候群と診断されていた。Marfan 症候群であることを事前に把握していた場合，胸背部痛を訴えた時点で大動脈解離を疑い，専門施設へ紹介し，大動脈弁輪拡張症に対する大動脈基部置換術などによって急性大動脈解離を予防できた可能性がある。妊娠に際し Marfan 症候群を申し出ていなかったことは問題であるが，身体的特徴から Marfan 症候群を疑い，Marfan 症候群の既往歴を聴取することは可能であった。また，若年発症で背景疾患がない場合，急性大動脈解離を予測することは困難であるが，持続する胸背部痛のため受診した時点で，胸部疾患，心血管疾患の可能性を考慮し，専門施設への紹介により大動脈解離を回避できた可能性も残された。

提言

- ・大動脈解離の診断には造影 CT 検査が有用である。
- ・大動脈解離による死亡に遭遇した場合は，これらの背景疾患について明らかにするために血液検査，遺伝子検査，剖検を行うことが推奨される。
- ・Marfan 症候群の身体的特徴(長頭・頬骨低形成などの特異的顔貌，側彎，漏斗胸など)を理解する。
- ・強い胸痛，背部痛の原因として急性大動脈解離の可能性があることを念頭に置く。

疫学

日本における大動脈解離に関する全国統計は未だないが、大動脈解離の発症のピークは70歳代と考えられている¹⁰⁾。また、妊娠中に発症した大動脈解離についても同様に全国統計は未だない。2010～2012年の3年間における日本の心血管疾患に関連した妊産婦死亡は15例であった。1991～1992年の2年間で行われたNagayaら⁹⁾の厚生労働科学研究・妊産婦死亡班の調査では、心血管疾患に関連する妊産婦死亡は7例であった。心血管に関連した妊産婦死亡率を比較すると、1991～1992年0.20、2010～2012年0.37であり、1991～1992年と比べ、2010～2012年では約2倍に増加していた。

心血管疾患に関連した妊産婦死亡の内訳は、大動脈解離が5例(33%)、産褥心筋症が3例(20%)、sudden arrhythmic death syndromeが2例(13%)、急性心筋炎が2例(13%)、心筋梗塞が1例(7%)、肺高血圧症が2例(13%)で、大動脈解離が約1/3を占めていた。

高齢者の大動脈解離の発症では、高血圧や動脈硬化を背景として発症することが多いが、若年者の場合はMarfan症候群、Ehlers-Danlos症候群、Loeys-Dietz症候群、大動脈縮窄症、大動脈二尖弁、TGF- β 受容体遺伝子の異常、Turner症候群、大動脈炎症候群、若年性高血圧、外傷が背景であることが多い。

病態生理

大動脈解離は、発症直後から経時的に変化する。広範囲な血管に病変が進展し、血管の①拡張、②破裂、③狭窄・閉塞に分類された症状を呈する¹¹⁾。

1. 拡張

1) 大動脈弁閉鎖不全

解離が大動脈弁輪部に及んだ場合に、大動脈弁尖が左心室内に下垂した状態となって逆流をきたす。

2) 瘤形成

解離腔の外壁が拡張し瘤を形成する。

2. 破裂

1) 心タンポナーデ

解離した大動脈の心嚢内破裂もしくは切迫破裂に伴う血性滲出液貯留によって生じる。大動脈解離の死因として、最も頻度が高く重篤なものである。

2) 解離した血管壁の破裂

破裂によって、胸腔内やほかの部位へ出血し死亡の原因となる。

3. 狭窄・閉塞

末梢循環障害

解離により大動脈分枝に狭窄や閉塞が発生した場合には、その分枝から血液供給を受けている臓器の循環障害が生じる。狭窄・閉塞部位によって、冠動脈は狭心症・心筋梗塞、総頸動脈は脳虚血、腕頭・鎖骨下動脈は上肢虚血、椎骨動脈は対麻痺、腹腔動脈・上腸間膜動脈は腸管虚血、腎動脈は腎不全、腸骨動脈は下肢虚血などの症状を呈する。

診断

診断については、2010年に日本循環器学会より策定された大動脈瘤・大動脈解離ガイドライン(2011年改訂版)に沿って解説する¹¹⁾。急性大動脈解離診断・治療のフローチャートを図2に示した。

大動脈解離は、疑いをもつことが診断の第一歩である。解離の特徴は、大動脈が裂ける際の突然の急激な胸背部痛である。この痛みは背中から腰部へと移動することが多く、典型的な症状を認める場合は大動脈解離を疑うことが重要である。約

70~80%の症例でこの胸背部痛は認められるが、症状のない例も存在する^{12,13}。症状がない場合の早期診断は極めて困難である。疑った場合は、身体的特徴がMarfan体型でないか確認する。Marfan症候群の診断基準を表に示す¹⁴。続いて、心電図、胸部単純X線写真を行いながら循環器内科医、心臓血管外科医などの専門医へ連絡をする。専門医が到着した時点で、経胸壁エコーを行う。経胸壁心エコーでは、壁運動異常、心嚢液、大動脈弁逆流の有無、上行大動脈の径や剥離内膜の有無、頸動脈や腹部大動脈の剥離内膜の有無を確認し、大動脈解離かそれ以外の疾患であるか、大まかな鑑別を行う。これらの検査は、ベッドサイドで簡便に行うことができることが利点である。診断のためには、造影CT検査が最も情報量を得ることができるため、可能な限りは造影CT検査を行う。ただし、造影CT検査はCT室に移動しなければならず、患者の状態を勘案し判断す

る。CT検査によって、大動脈解離の型診断(Stanford A or B)、瘤径、血管外の血腫の有無、胸水や心嚢液について評価され、緊急の外科的治療の適応があるかどうかの判断がなされる。

治療

Stanford分類は、解離の範囲からA型(上行大動脈に解離があるもの)と、B型(上行大動脈に解離がないもの)に分けられている¹⁵。Stanford A型は極めて予後不良であるため、緊急の外科治療の適応である。現在における外科治療は上行大動脈置換術および、必要に応じた弁輪部の修復術である。

Stanford B型はStanford A型よりも自然予後がよく、内科療法が初期治療として選択される。合併症のないStanford B型の場合、内科療法による30日間の死亡率は約10%と報告されているのに対し、外科治療の成績も同等と報告されている^{16~18}。

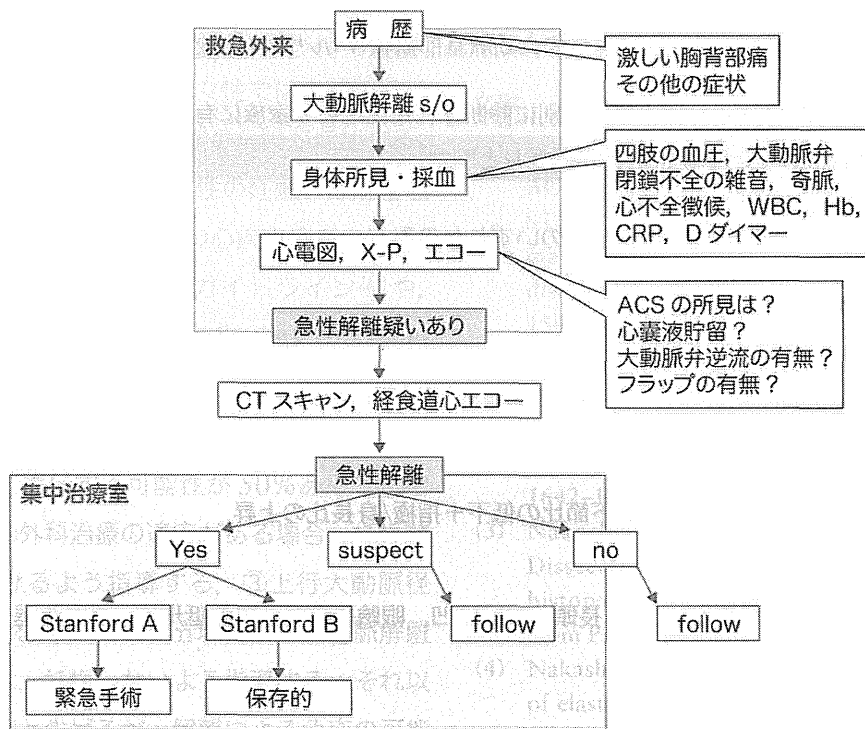


図2 急性大動脈解離診断・治療のフローチャート

表 Marfan 症候群と類縁疾患の診断のための改訂 Ghent 基準

家族歴がない場合：

- (1) 大動脈基部病変^{注1)} ($Z \geq 2$) かつ水晶体偏位 → 「Marfan 症候群」*
- (2) 大動脈基部病変 ($Z \geq 2$) かつ *FBN1* 遺伝子変異^{注2)} → 「Marfan 症候群」
- (3) 大動脈基部病変 ($Z \geq 2$) かつ身体徴候 (≥ 7 点) → 「Marfan 症候群」*
- (4) 水晶体偏位かつ大動脈病変と関連する *FBN1* 遺伝子変異^{注3)} → 「Marfan 症候群」
 - ・水晶体偏位があっても、大動脈病変と関連する *FBN1* 遺伝子変異を認めない場合は、身体徴候の有無にかかわらず「水晶体偏位症候群 (ELS)」とする。
 - ・大動脈基部病変が軽度で (バルサルバ洞径; $Z < 2$)、身体徴候 (≥ 5 点で骨格所見を含む) を認めるが、水晶体偏位を認めない場合は「MASS」^{注4)} とする。
 - ・僧帽弁逸脱を認めるが、大動脈基部病変が軽度で (バルサルバ洞径; $Z < 2$)、身体徴候を認めず (< 5 点)、水晶体偏位も認めない場合は「僧帽弁逸脱症候群 (MVPS)」とする。

家族歴^{注5)}がある場合：

- (5) 水晶体偏位かつ家族歴 → 「Marfan 症候群」
- (6) 身体徴候 (≥ 7 点) かつ家族歴 → 「Marfan 症候群」*
- (7) 大動脈基部病変 (20 歳以上 $Z \geq 2$, 20 歳未満 $Z \geq 3$) かつ家族歴 → 「Marfan 症候群」*

*この場合の診断は、類縁疾患である Shprintzen-Goldberg 症候群、Loeys-Dietz 症候群、血管型 Ehlers-Danlos 症候群との鑑別を必要とし、所見よりこれらの疾患が示唆される場合の判定は、*TGFBR1/2* 遺伝子、*COL3A1* 遺伝子、コラーゲン生化学分析などの諸検査を経てから行うこと。なお、鑑別を要する疾患や遺伝子は、将来変更される可能性がある。

注 1) 大動脈基部病変：大動脈基部径 (バルサルバ洞径) の拡大 (Z スコア で判定)、または大動脈基部解離

注 2) *FBN1* 遺伝子変異：別表に詳しく規定される (仔細省略)

注 3) 大動脈病変と関連する *FBN1* 遺伝子変異：これまでに、大動脈病変を有する患者で検出された *FBN1* 遺伝子変異

注 4) MASS：近視、僧帽弁逸脱、境界域の大動脈基部拡張 (バルサルバ洞径; $Z < 2$)、皮膚線条、骨格系症状の表現型を有するもの

注 5) 家族歴：上記の (1)~(4) により、個別に診断された発端者を家族に有する

身体徴候 (最大 20 点、7 点以上で身体徴候ありと判定)

・手首サイン陽性かつ親指サイン陽性	3 点
(手首サイン陽性または親指サイン陽性のいずれかのみ)	1 点)
・鳩胸	2 点
(漏斗胸または胸郭非対称のみ)	1 点)
・後足部の変形	2 点
(扁平足のみ)	1 点)
・肺気胸	2 点
・脊髄硬膜拡張	1 点
・股白底突出	2 点
・重度の側彎がない状態での、上節/下節比の低下+指極/身長比の上昇	1 点
・側彎または胸腰椎後彎	1 点
・肘関節の伸展制限	1 点
・特徴的顔貌 (五つのうち三つ以上)：長頭、眼球陥凹、眼瞼裂斜下、頬骨低形成、下顎後退	1 点
・皮膚線条	1 点
・近視 ($-3 D$ を超える)	1 点
・僧房弁逸脱	1 点

妊娠・分娩による血管の生理的变化

妊娠・分娩によって、女性の体は生理学的に大きく変動する。循環血液量は非妊時の1.5倍に増加し、心拍出量と心拍数は増加する。大動脈中膜弾性線維は断裂と大動脈拡張が生じ、末梢血管抵抗は低下する。これらの変化は、正常妊婦であれば合目的な変化である。しかし、結合織疾患や先天性心疾患など大動脈が拡張する疾患を有する女性では、この合目的な変化が病態の悪化を招くことがある。

大動脈解離とMarfan症候群合併妊娠

若年性大動脈解離の約半数がMarfan症候群に関連しているという報告があり¹⁹⁾、Marfan症候群は若年性大動脈解離において重要な基礎疾患である。妊娠による変化によって大動脈壁中膜の細網線維断裂、酸性ムコ多糖体の減少、弾性線維配列の変化、平滑筋細胞の増殖と過形成がみられ、その結果として動脈壁のコンプライアンスが上昇し、Marfan症候群を有する女性では大動脈壁は極めて脆弱となり、大動脈解離の危険が増加する。

Marfan症候群を有する女性の妊娠・分娩管理については、日本循環器学会の心疾患患者の妊娠・出産の適応、管理に関するガイドライン²⁰⁾や、Endorsed by the European Society of Gynecology (ESC)²¹⁾ガイドラインに準じて管理を行う。Marfan症候群における妊娠・分娩管理のポイントは、①遺伝する可能性が50%あることを説明する、②外科治療の適応がある場合、妊娠前に手術を受けるよう指導する、③上行大動脈径(Valsalva洞を含む)44 mm以上か、大動脈解離がある場合は、妊娠しないよう指導する。それ以外は妊娠可能と告げるが、解離による急変の可能性を説明する、④上行大動脈径40 mm未満は、

通常分娩が可能である、⑤僧帽弁逆流症は、弁膜症のガイドラインに準じて治療をすすめる、⑥必要に応じてβ遮断薬を投与する(母体と胎児への影響に注意する)、⑦血圧管理や疼痛管理を厳重に行うことである²⁰⁾。上行大動脈径が40 mmを超える場合は大動脈解離のハイリスクであり、特に45~50 mm以上の場合には妊娠前に大動脈基部置換術を考慮する。妊娠中は厳重な血圧管理が必要で、収縮期血圧130 mmHg未満で管理することが推奨されている²¹⁾。日本では、Katsuragiら²²⁾がMarfan症候群合併妊娠について検討を行っており、大動脈解離の家族歴、40 mm以上のValsalva洞径、妊娠中のValsalva洞径の増大は妊娠中における大動脈解離の危険因子であると報告している。現在、循環器科医と連携し「心疾患をもつ女性の妊娠・出産・流産に関する登録」事業が行われており、大動脈解離を含めた心血管疾患を有する女性の妊娠が大規模に全国調査されている。心血管疾患に関連した妊産婦死亡の減少につながることを期待される。

文献

- (1) Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al : 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease : executive summary. *Circulation* 121 : 1544-1579, 2010
- (2) Erbel R, Alfonso F, Boileau C, et al : Diagnosis and management of aortic dissection. Recommendation of the task force on aortic dissection, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 22 : 1642-1681, 2001
- (3) Nakashima Y, Kurozumi T, Sueishi K, et al : Dissecting aneurysm : a clinicopathologic and histopathologic study of 111 autopsied cases. *Hum Pathol* 21 : 291-296, 1990
- (4) Nakashima Y, Shiokawa Y, Sueishi K : Alterations of elastic architecture in human aortic dissecting aneurysm. *Lab Invest* 62 : 751-760, 1990
- (5) Nakashima Y, Sueishi K : Alteration of elastic

- architecture in the lathyrus rat aorta implies the pathogenesis of aortic dissecting aneurysm. *Am J Pathol* 140 : 959-969, 1992
- (6) Nakashima Y : Pathogenesis of aortic dissection : Elastic fiber abnormalities and aortic medial weakness. *Ann Vasc Dis* 3 : 28-36, 2010
- (7) Maleszewski JJ, Miller DV, Lu J, et al : Histopathologic findings in ascending aortas from individuals with Loeys-Dietz syndrome (LDS). *Am J Surg Pathol* 33 : 194-201, 2009
- (8) Dean JC : Marfan syndrome : clinical diagnosis and management. *Eur J Hum Genet* 15 : 724-733, 2007
- (9) Nagaya K, Fetters MD, Ishikawa M, et al : Causes of maternal mortality in Japan. *JAMA* 283 : 2661-2667, 2000
- (10) 日本病理学会編 : 日本病理剖検輯報 第46輯-51輯, 2013
- (11) JCS Joint Working Group : Guidelines for Diagnosis and Treatment of Aortic Aneurysm and Aortic Dissection (JCS 2011) : digest version. *Circ J* 77 (3) : 789-828, 2013
- (12) Nallamotheu BK, Mehta RH, Saint S, et al : Syncope in acute aortic dissection : diagnostic, prognostic, and clinical implications. *Am J Med* 113 : 468-471, 2002
- (13) Klompas M : Does this patient have an acute thoracic aortic dissection? *JAMA* 287 : 2262-2272, 2002
- (14) Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al : The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet* 47 : 476-485, 2010
- (15) Klompas M : Does this patient have an acute thoracic aortic dissection? *JAMA* 287 : 2262-2272, 2002
- (16) Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, et al : The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD) : new insights into an old disease. *JAMA* 283 : 897-903, 2000
- (17) Suzuki T, Mehta R, Ince H, et al : Clinical profiles and outcomes of acute type B aortic dissection in the current era : Lessons from the international registry of aortic dissection (IRAD). *Circulation* 108 (suppl II) : 312-317, 2003
- (18) Neya K, Omoto R, Kyo S, et al : Outcome of Stanford type B acute aortic dissection. *Circulation* 86 : III-7, 1992
- (19) Januzzi JL, Isselbacher EM, Fattori R, et al : Characterizing the young patient with aortic dissection : Result from the international registry of aortic dissection (IRAD). *J Am Coll Cardiol* 43 : 665-669, 2004
- (20) JCS Joint Working Group : Guidelines for Indication and Management of Pregnancy and Delivery in Women with Heart Disease (JCS 2010) : digest version. *Circ J* 76 (1) : 240-260, 2012
- (21) Endorsed by the European Society of Gynecology (ESG). ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 32 : 3147-3197, 2011
- (22) Katsuragi S, Ueda K, Ikeda T, et al : Pregnancy-associated aortic dilatation or dissection in Japanese women with Marfan syndrome. *Circ J* 75 : 2545-2551, 2011

(田中 博明 Hiroaki Tanaka)

各論 間接産科的死亡

周産期心筋症

周産期心筋症とは

心疾患のない健常妊産婦が、妊娠最終月から出産後5カ月までに心不全を発症した場合に、周産期心筋症と診断する。心エコーの駆出率(ejection fraction:EF)が45%以下に低下、または収縮率(fractional shortening:FS)が30%以下に低下した状態と定義されている。

未だに原因は不明であり、呼吸困難感を主訴とする。

大量輸液による溢水、貧血や敗血症、甲状腺中毒等の可能性を除外する必要がある。オキシトシンの使用や胎児の肺の発育のためのステロイド投与も溢水の原因となり得るために紛らわしい。ほかの原因がすべて除外でき、心エコー等にて心収縮能の明らかな低下を認めた場合に確定診断に至る。

・周産期心筋症の頻度

欧米の報告では1:100~1:15,000出生とされている。幅が広いのは、ハイチその他一部の国・地域において高頻度に発症しており、人種やエリアによる差異があると考えられる。また、心エコー検査にて心機能を精査せずに下腿浮腫にて診断しているエリアも存在するため、報告には妊娠高血圧が一部含まれていると考えられる。実際は1:5,000~1:10,000程度であろう¹⁾。

・周産期心筋症の危険因子

多胎妊娠、妊娠高血圧、高齢妊娠、アフリカ系人種、周産期心筋症の家族歴等が危険因子と報告されている²⁾。β交感神経刺激子宮収縮抑制薬やコカイン乱用も関係すると報告されている。

事例 1：20 代，初産婦

統合失調症の既往あり，身長 158 cm，体重 55 kg。妊娠 26 週，妊娠のため初めて病院を受診した。妊娠 34 週，前期破水のため入院となった。塩酸リトドリン，抗菌薬が投与された。妊娠 37 週，発熱があり子宮収縮抑制薬を中止したが陣痛は発来せず，子宮内感染の診断で脊椎麻酔下に帝王切開分娩とした。術後 1 日目より咳嗽が出現した。その後，軽い呼吸困難も起こり，喘息・肺水腫を考慮して酸素投与，ネオフィリン，ステロイドが投与された。その 6 時間後，さらに症状が悪化し，SpO₂ が低下したため高次病院へ搬送を決定し，準備中に心肺停止となった。気管挿管，心マッサージによる蘇生を行いながら救命センターへ搬送した。肺血管造影にて肺血栓はなく，心エコーでたこつぼ型心筋症と診断された。集中治療を行ったが死亡確認となった。

評価

帝王切開後 1 日してから起きた呼吸困難症状で，心エコーでたこつぼ型心筋症の診断がついていることから，それが死因の一因であったとは考えられる。心臓疾患の既往があったかは不明であるが，妊娠 37 週まで使用されていた塩酸リトドリンの影響も否定はできない。ほかに，肺血栓塞栓症などの合併異常がなかったとも言い切れない。転帰が急で，救命困難であった症例であると考えられた。

事例 2：30 代，初産婦

心疾患の既往のない初産婦。妊娠 35 週より血圧上昇，下腿浮腫増悪，尿蛋白を認め，重症妊娠高血圧腎症の診断にて帝王切開となった。その後，弛緩出血 5 L のため緊急 IVR 治療(血管カテーテルを用いた止血術)を施行した。産後 2 日目より呼吸困難感を訴えたが，弛緩出血による大量輸液・輸血と妊娠高血圧症による肺水腫が重なったと判断し，酸素吸入・利尿薬投与を開始した。しかし呼吸困難感の改善乏しく，胸部 X 線上肺水腫増悪，CTR(心胸郭比)拡大を認め(図 1)，心室性期外収縮が頻発するようになった。さらに心エコーにて明らかな心収縮能の低下を認め(EF 30%) (図 2)，周産期心筋症と診断。産後 4 日目より集中治療室にて心不全治療(ドブタミン・利尿薬の点滴治療，プロモクリプチン・βブロッカー・ARB の内服)を開始し，心不全は改善した。6 カ月後の心エコーでは心収縮能の軽度の改善を認めた(EF 45%)。

評価

重症妊娠高血圧腎症に加えて弛緩出血後の大量輸液・輸血が重なったことにより，病態をより複雑にし，周産期心筋症の診断が遅れている。X 線上の CTR の拡大や不整脈が周産期心筋症を疑うきっかけとなっており，早期に心エコー検査を行うことが非常に重要である。本症例では分娩後 4 日目の採血で BNP 1,170 pg/mL，NT-proBNP 2,658 pg/mL と異常高値を認めてお

り、これらの血中マーカーの測定も周産期心筋症のヒントとなり得る。

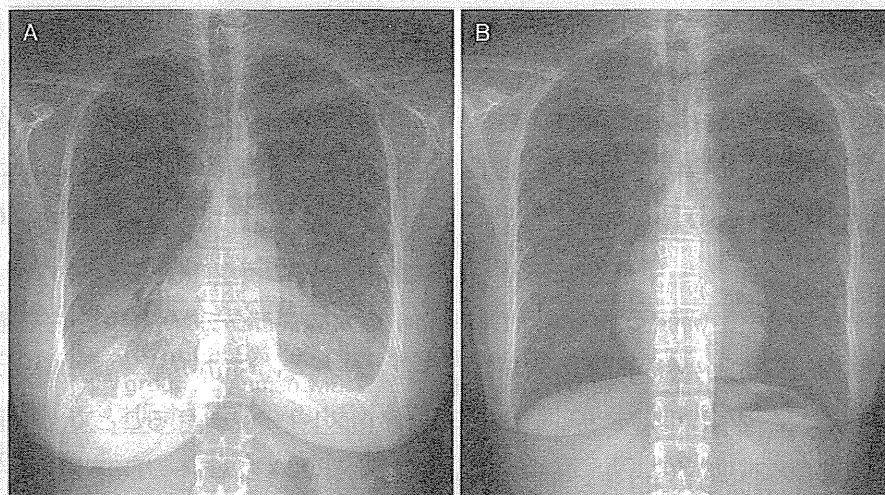


図1 胸部X線

A：周産期心筋症発症時。CTRの拡大と肺水腫を認める。B：6カ月後。CTRの改善を認める。

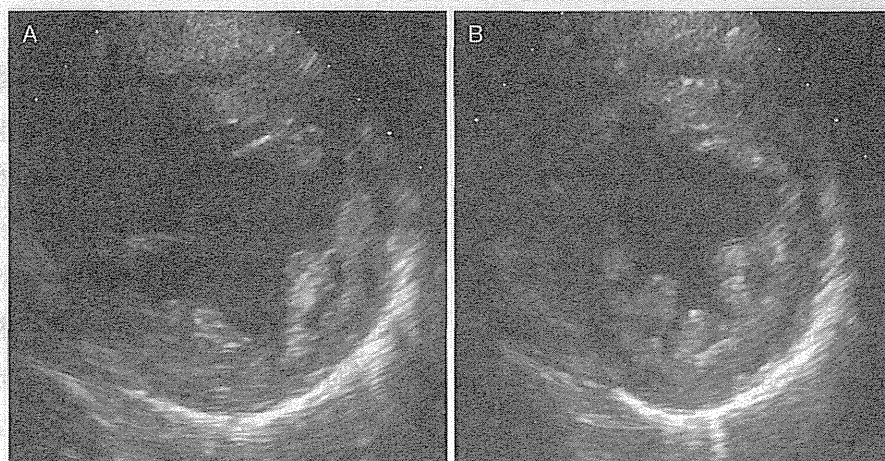


図2 周産期心筋症発症時の心エコー

A：左室短軸像拡張期 B：収縮期左室拡大・収縮力低下，心嚢液貯留を認める。

提言

- ・周産期心筋症の危険因子について熟知する(多胎，妊娠高血圧症候群，高齢妊娠， β 刺激薬の使用)。
- ・呼吸器症状は，重要な心不全徴候の一つであることを理解する。
- ・周産期心筋症の危険因子を有し，呼吸器症状を訴える場合は，心エコーでの心収縮能を確認する。

周産期心筋症の主な症状

一般的には息切れ、咳、動悸、夜間の起坐呼吸等で発症する。救急外来で「喘息」と誤診されることも多いため、喘鳴の生じた時期と喘息の既往等に注意し、心不全を否定できない場合には心エコー検査や胸部X線撮影を行う。

周産期心筋症の画像診断

妊娠中は被曝のない心エコー検査が最も有用である。左心室は拡大し、収縮力はびまん性に低下する。みたくは、拡張型心筋症の「丸く拡大した左室」と区別がつかない。発症時期や臨床所見等により鑑別診断を行う。周産期心筋症は「症候群」と考えられ、ある限定された時期にいくつかの要因により心不全を発症する病態の集団と考えられている。

周産期心筋症の病因

異常プロラクチン説・感染説・自己免疫説・炎症説等があり、学会でも意見が分かれており、未だ定説はない²⁾。

1. 異常プロラクチン説²⁾

妊娠中の主なストレスはホルモン・産科ストレス・容量負荷である。2007年以降、周産期心筋症モデルマウスの研究により判明していることは、PCG1 α ・STAT3の経路の異常(図3)により酸化ストレスが増え、その結果cathepsin Dが増加し、正常プロラクチンより異常プロラクチン(16 kDaプロラクチン)を産生する。さらにこの16 kDaプロラクチンが血管新生を傷害し、細胞死を誘導する。そのため、高濃度のプロラクチンと酸化ストレスを抑えることで、周産期心筋症が改善する可能性がある。Dopamine-2D agonistであり、プロラクチン分泌を抑えるプロモクリプチンの内服が周産期心筋症に対し効果があったという報告がある³⁾。

2. 感染説

心筋生検では、非特異的な所見(心筋肥大、線維化等)を認める。78%の周産期心筋症で心筋炎の病理所見を認め、大部分が免疫抑制療法後の心筋生検では炎症所見が改善していたと報告している。また、アメリカのほかの報告では62%に心筋炎を認めたとしている⁴⁾。ドイツの報告では、心筋生検にてウイルスのゲノム(パルボウイルス

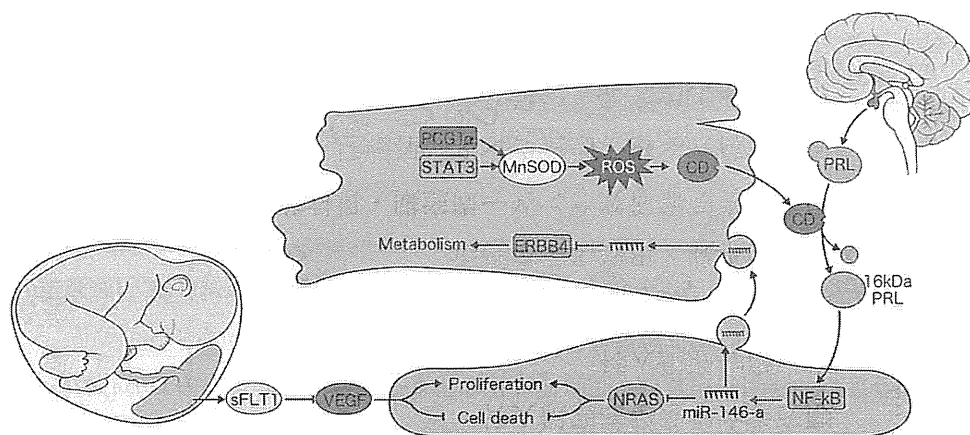


図3 異常プロラクチンの経路(Hoesら, 2014)²⁾

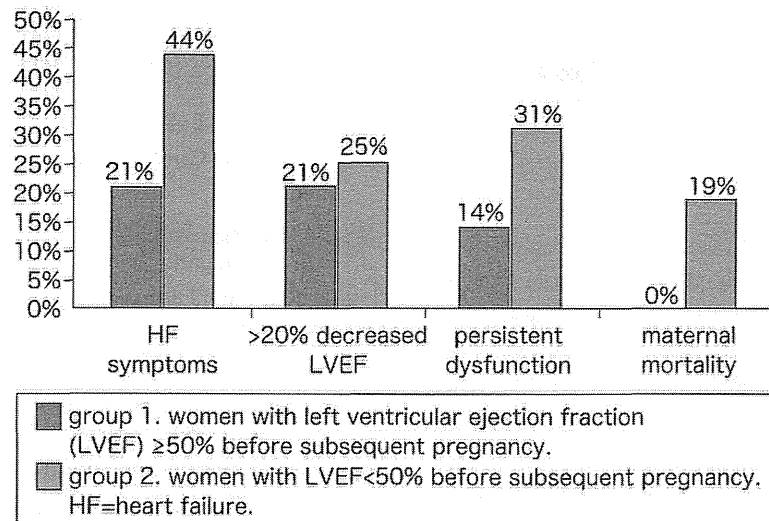


図4 周産期心筋症後次回妊娠時の心不全・死亡に関する報告 (Elkayam, 2014)⁹⁾

B19, ヒトヘルペスウイルス 6, EBウイルス, ヒトサイトメガロウイルス)を約30%の周産期心筋症患者に認めたと報告しており, ウイルスが心筋の炎症に関与している可能性がある。

周産期心筋症の死亡率と予後

周産期心筋症の死亡率は25~50%, または9~15%との報告がある⁵⁾。30~50%は正常心機能まで回復するとされているが, これらの数字は人種や地域によりばらつきがある。発症時の左室EFが30%以上であれば, 正常心機能に回復する可能性があると考えられている。一般的には, 低心機能+高度左室拡大症例ほど回復が悪い。通常は発症後1カ月である程度心機能が回復するが, 完全に回復するには発症後6カ月はかかるとされており, 左室拡張末期径60 mm以上, 収縮率が21%以下の症例は完全な回復が望めないとされている⁶⁾。

周産期心筋症の治療

妊娠中であれば, 児の発育や母体の状況に応じ

てterminationの時期を検討する。出産後であれば, 授乳は禁ずる。心不全の治療は, 拡張型心筋症の治療方法に準ずる。酸素・利尿薬・ACE阻害薬/ARB(出産後)・βブロッカー・血栓予防薬を用いる。内服のみではコントロール不十分な場合にはカテコラミン治療, さらに急性期にはメカニカルサポート(人工呼吸器・大動脈バルーンポンピング(IABP)・経皮的心肺補助(PCPS))等を行う。重症例においては, ほかの重症臓器不全がなければ補助人工心臓(VAD)→心移植の適応となる。

周産期心筋症の再発と次回妊娠のリスク

最近の報告でも25~50%は再発するため⁷⁾, 次回妊娠に関しては, 事前にかなり慎重に検討しなければならない。初回周産期心筋症後のEFの回復が悪い群においては, 次回妊娠で44%の症例が心不全を発症した。LVEF(左室駆出率)<50%の症例においては8~19%が死亡したとの報告がある⁸⁾。初回周産期心筋症後に完全にEFが回復した症例に対する次回のリスク評価は定まっ

ておらず、やはり25%程度が心不全を発症するとされており、死亡報告もある⁹⁾(図4)。ドプタミン負荷心エコーで次回妊娠時の心不全をどのくらい予測できるかは不明である。

文献

- (1) Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, et al : Peripartum cardiomyopathy : National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. *JAMA* 283 (9) : 1183–1188, 2000
- (2) Hoes MF, van Hagen I, Russo F, et al : Peripartum cardiomyopathy : Euro Observational Research Program. *Neth Heart J* 22 : 396–400, 2014
- (3) Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, et al : Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy : a proof-of-concept pilot study. *Circulation* 121 (13) : 1465–1473, 2010
- (4) Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al : Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 342 (15) : 1077–1084, 2000
- (5) Murali S, Baldisseri MR : Peripartum cardiomyopathy. *Crit Care Med* 33 (10 Suppl) : S340–346, 2005
- (6) Witlin AG, Mabie WC, Sibai BM : Peripartum cardiomyopathy : a longitudinal echocardiographic study. *Am J Obstet Gynecol* 177 (5) : 1129–1132, 1997
- (7) Demakis JG, Rahimtoola SH, Sutton GC, et al : Natural course of peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 44 (6) : 1053–1061, 1971
- (8) Elkayam U, Tummala PP, Rao K, et al : Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. *N Engl J Med* 344 (21) : 1567–1571, 2001 ; Erratum in : *N Engl J Med* 345 (7) : 552, 2001
- (9) Elkayam U : Risk of subsequent pregnancy in women with a history of peripartum cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 64 (15) : 1629–1636, 2014

(椎名 由美 Yumi Shiina)

各論 間接産科的死亡

致死性不整脈

致死性不整脈とは

意識が消失したり突然死の引き金になったりする不整脈のことで、心拍数の速い心室頻拍(VT)や心室細動が含まれる。心拍出量が保たれず、脳血流が減少するため、失神やめまいを起し、意識不明や心停止に至る。

VTは、心室から発生した異常刺激による頻拍で、QRS波が100拍/分以上で3拍以上連続するものを指す。30秒以内に自然停止するものを非持続性VT、30秒以上持続するか、血行動態が悪化し30秒以内に停止のための処置を必要とするものを持続性VT(図1A)という。持続性VTは不整脈による突然死の主因で、頻拍レートが200拍/分を超えると高率に失神をきたす。心機能低下例では、より低い頻拍レートでも重症となる。持続性VTの基礎疾患は心筋梗塞、心筋症、弁膜症、心臓手術後、特発性など多彩である。

Torsade de pointes(図1B)は、VTのうちQRSの軸が徐々に変化し、ねじれた形態を呈するものであり、心室細動に近い状態である。QT延長症候群などに合併することが多い。

心室細動(図1C)は、心室からの異常刺激による非常に速く不規則な拍動で、心臓が小刻みに震え、心停止とほぼ同じ状態である。数秒以内に意識不明になり、即座に治療しなければ死に至る最も重篤な不整脈である。

先天性QT延長症候群では、心筋細胞膜イオンチャネルの遺伝子異常が報告されている。これまでに13個の遺伝子形が報告されているが、1型が40%、2型が40%、3型が10%であり、この3型で90%以上を占める。特に2型患者で、出産後9カ月まで不整脈リスクの増加が報告されている。

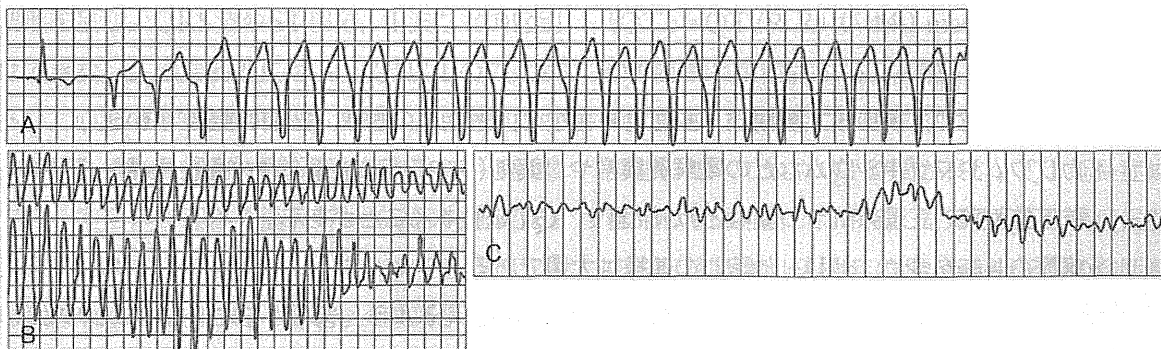


図1 致死性不整脈の心電図波形

A: 持続性心室頻拍 B: Torsade de pointes C: 心室細動

事例：20代，経産婦

多産婦，同胞に突然死の家族歴があった。妊娠22週から動悸，息切れが出現したため近医循環器内科を受診し，心電図検査上QT延長症候群が疑われた。本人には疾患について説明されたが，家族や妊婦健診を行っている産科医には診断名が申告されていなかった。妊娠24週，39°Cの発熱，咳，痰を主訴に，産科を受診した。SpO₂ 90%に低下し，白血球とCRP上昇，胸部X線写真で左肺野に肺炎像を認めた。流行していたマイコプラズマ肺炎が疑われ，入院の上，アジスロマイシンの内服が開始された。心電図検査は施行されていなかった。入院翌朝，突然の呼吸苦が出現し，ナースコールにより看護師が訪室したところ，目覚まし時計のアラームが鳴っていた。酸素投与を開始し，心電図モニターを装着したところ，torsade de pointesを認め，当直医をコールした。その直後にショックバイタルとなり，当直医到着時には心肺停止状態であった。自動体外式除細動器(AED)を用いた心肺蘇生を行いながら，3次施設へ救急搬送されたが心拍再開せず，死亡確認となった。

評価

突然死の家族歴をもち，妊娠中にQT延長症候群が疑われたにもかかわらず，近医内科と産科かかりつけ医の間に情報共有が行われず，院内心肺停止に至った事例である。アジスロマイシンを含むマクロライド系抗菌薬は後天性QT延長をきたす代表的な薬剤であり，本事例においてさらなるQT延長をきたした可能性がある。2型患者では，音刺激で発作が誘発されやすい。QT延長症候群のtorsade de pointes発作時には，心肺蘇生はもちろんのこと，β遮断薬やリドカイン，硫酸マグネシウムの静注による薬物治療が行われる。蘇生の際の医療従事者にQT延長症候群の診断が伝わっていないことも，転帰に関与した可能性はある。

提言

- ・突然死を含め，高血圧，糖尿病，脳血管障害など，家族歴の聴取，把握は重要である。
- ・カリウムやマグネシウムなどの電解質異常や，薬剤(マクロライド系抗生物質，Ia群・III群抗不整脈薬，三環系抗うつ薬など)が原因で，QT延長することがある。
- ・病歴の共有を含め，他科・他院との連携は大切である。
- ・院内発症の致死的不整脈に対し，迅速に心肺蘇生が行えるよう，普段からのトレーニングが必要である。

病態生理と診断

1. VT

VTの心電図はQRS幅が広く、通常は3.5 mm(0.14秒)を超え、典型的な右脚ブロックや左脚ブロックとは違った波形になる。P波は確認できないことも多いが、頻拍中も心房は洞調律で維持しているため、QRS波形と全く関係なくP波の出現を認識できる場合がある(房室解離)。また、VTの間に、心室不応期が消失した瞬間に上室からの伝導が伝わることもあり、この時、QRS幅の狭い収縮が入り込む形となる(心室捕捉)。脚ブロックを伴う上室性頻拍(pseudo VT)との鑑別は難しいが、房室解離や心室捕捉を認めれば、VTと確定できる。

VTはQRS波形が一定で心拍数が規則的なことが多く、単形性VTと呼ぶ。これに対し、QRS波形が刻々と変わるものを多形性VTという。多形性VTのうちQT延長を伴う場合、torsade de pointesという。多くは自然停止するが、torsade de pointesを繰り返したり、心室細動に移行し突然死したりすることもある。

2. 心室細動

心室細動の心電図は全く不規則な振幅ならびに波形を呈し、QRS波やST部分、T波などの区別はできない。出現初期には300/分以上のことが多い。心室の電氣的同期性が消失し、心室が局所的にそれぞれ脱分極・再分極を起こしている状態で、心室全体が細かく震えているように見える。臨床的には、心音は消失し心拍出は停止して、意識障害や痙攣を起こし、間もなく呼吸停止から死に至ることになる。心筋梗塞に合併することが多いが、その他いろいろな状況において循環系の末期像として認められる。

3. QT延長症候群

QT延長症候群は、心電図のQT時間の延長に伴いtorsade de pointesを引き起こし、失神や突然死の原因となる疾患である。QT延長の明らかな原因を認めず、多くは遺伝性を認める先天性QT延長症候群と、薬剤や徐脈、電解質異常など、QT延長の明らかな原因が存在し、これを取り除けばQT時間がほぼ正常化する後天性QT延長症候群に分類される。若年女性の致死性不整脈の原因として、筆頭にあげなければいけない疾患である。

QT時間とは、QRS波の始まりからT波の終わりまでで、心室筋細胞の活動電位持続時間、すなわち心室興奮の開始から終了(脱分極から再分極)までの時間をいう。活動電位持続時間は、心室筋のNaイオンやCaイオンの内向き電流と、Kイオンの外向き電流のバランスにより決定される。これらのイオン輸送にかかわる心筋細胞膜のイオンチャンネルに異常をきたすと、外向き・内向き電流が増減し、活動電位持続時間が延長もしくは短縮する。QT延長症候群では、このようなイオンチャンネル異常がわかっており、channelopathy(チャンネル病)の一つに分類される。

Bazett式により心拍数補正した修正QT時間($QT_c = QT/\sqrt{RR}$)が440 msec以上の場合にQT延長と定義される。440~460 msecは境界域であり、健常者にも時に認める。また、女性は男性に比べてややQT時間が長い。QT延長症候群の心電図を図2に示す。先天性QT延長症候群の臨床診断は、1993年のSchwartzら¹⁾の診断基準(表)に準じて行われ、QT時間などの心電図所見、失神発作や家族歴などの有無で点数化する。各点数の合計が4点以上は診断確実、2~3点は疑い、1点以下は可能性が低いと判定する。

QT延長症候群合併妊娠の報告では、産褥期に