

C. 研究結果

データ回収

606 施設から一次調査報告を受けた（回収率 82.3%）。その中、治療経験があった 126 施設 137 診療科から 198 例（出血型 136 例，虚血型 62 例）の報告があった。二次調査は 108 施設から回答があり（回収率 85.7%），のべ 178 例の妊産婦脳卒中が報告された。その中、施設間転送による重複と同一施設の複数診療科からの回答による重複を除外し、151 例が最終解析対象となった。

病型と発症時期

151 例の病型、年齢、発症時期を表 2 に示す。出血型が 110 例（72.9%）と最も多く、虚血型が 34 例（22.4%）で混合型が 7 例（4.6%）であった。全症例の中 51.0%が妊娠中に、13.2%が分娩中に、35.8%が産褥期の発症であった。病型別の発症時期を図 3 に示す。全期間を妊娠中期まで（～27 週）、妊娠末期から分娩後 24 時間以内、分娩後 24 時間以降の産褥期の 3 期に分けた病型別の発生状況は、出血型がそれぞれ 25.5%、53.6%、20.9%で、虚血型がそれぞれ 29.4%、47.1%、23.5%となり、何れの病型においても分娩前後の時期に発生率が高かった。妊娠中における発生状況では、出血型は妊娠週数の増加と共に発症数も増加する傾向を認めた。

出血性脳卒中の原因

出血性脳卒中全体の 50.9%において原因頭蓋内病変が診断されており、内訳は、破裂脳動脈瘤が 22 例（20%）、脳動静脈奇形（AVM）が 19 例（17.3%）、海綿状血管腫（CM）が 8 例（7.3%）、可逆性脳血管攣縮症候群（RCVS）が 5 例（4.5%）、もやもや病が 2 例（1.8%）であった。産科的合併症による出血は 29 例（26.4%）を占め、その中、妊娠高血圧症（PIH）は 13 例（11.8%）、HELLP 症候群は 9 例（8.2%）であった。原因不明は 18 例（16.4%）であった。（図 4）出血性脳卒中の発症平均年齢は 32.7±5.2 歳であったが、原因疾患別の特徴的な傾向はみられなかった。血管障害を有する出血性病変と産科的合併症による出

血の多くを占める動脈瘤、AVM、PIH、HELLP 症候群の発症時期を図 5 と図 6 に示す。動脈瘤は、妊娠末期以降産褥期にかけて多く、AVM は妊娠中期をピークとして妊娠中に多い傾向があった。PIH と HELLP 症候群はいずれも妊娠末期から出産後 24 時間以内に発症する傾向を認めた。

虚血性脳卒中の原因

虚血型脳卒中の中、動脈性梗塞は 25 例（74%）で静脈性梗塞は 9 例（26%）であった。発症年齢は動脈性が 31.2±6.6 歳，静脈性が 28.2±5.3 歳であり動脈性がより高齢であった。動脈性梗塞の原因疾患は 96%で診断されており、RCVS が 9 例（37.5%）と最多であった。（図 7）妊娠中期まで（～27 週）、妊娠末期から分娩後 24 時間以内、分娩後 24 時間以降の産褥期の 3 期毎の病型別発生状況を、RCVS、RCVS 以外の動脈性梗塞、静脈性梗塞について検討すると、RCVS が分娩前後に集中して発症する特徴を認めた。（図 8）

母体の予後

病型別の母体予後を表 3 に示す。出血型の中 13 例（11.8%）が死亡、予後不良（modified Rankin scale ≥3）は 43 例（39.1%）であった。出血型の約 4 割が死亡または自立不可能という結果であり、虚血型や混合型と比較して有意に予後が悪かった。更に出血型の中、動脈瘤、AVM、PIH、HELLP の 4 疾患について原因別に母体予後を検討すると、産科的合併症による出血、特に HELLP 症候群が有意に予後不良であった。（図 9）

救急搬送状況

151 例中、80 例（53.0%）は入院中発症または、初回搬送先でそのまま急性期治療が行われた。救急隊による他の医療機関への転送は 63 例（41.7%）であり、軽症の亜急性期脳卒中など 8 例（5.3%）は自家用車による転院であった。（図 10）医療機関外で発症した 95 例に限ると、転送「なし」が 56%、救急転送「あり」が 37%であり、初回搬送先で急性期治療される割合が高かった。

D. 考察

妊産婦脳卒中に占める出血型の割合について、4割程度とする米国やカナダの海外報告と比較して、これまでのわが国での調査では、平成22年の周産期科全国調査で68%、平成22年の脳神経外科調査でも73%と極めて出血型が高率であった。この点については、これまでのわが国の調査における悉皆性の低さに由来するという可能性も否定できなかった。今回の調査では、虚血性脳卒中を診療する可能性の高い神経内科も広く網羅するために、日本脳卒中学会認定研修教育病院において急性期脳卒中を診療する全診療科を対象に調査を行った。1次調査および2次調査の回収率がそれぞれ82.3%と85.7%という高い悉皆性のもと、やはり出血型が72.9%と大部分を占める結果となった。近年の台湾からの調査結果でも出血型が66%と高率であり、わが国における出血型が高頻度であることの主たる背景要因は人種差であると考えられる。

出血型脳卒中の半数で出血原因となる頭蓋内病変が診断されたが、その中では破裂脳動脈瘤が最多で36%を占め、次いでAVMが28%とそれぞれ約1/3ずつを占めていた。一般若年成人のAVM破裂頻度が脳動脈瘤破裂の1/3に過ぎないとされていることから、平成22年の脳神経外科学会による調査と同様に、妊産婦脳出血におけるAVMの頻度の高さが特徴的であった。妊娠による母体の変化の影響がAVMにおいてより強く作用していると考えられる。更に、母体の変化には脳循環動態の変化や血管内皮の異常など種々の要素が含まれるが、脳動脈瘤破裂とAVM破裂では好発時期が異なることから、出血発症リスクに影響する要因も異なるものと推測される。

平成22年の脳神経外科学会調査では、産科的合併症による出血は、出血原因の12.4%に留まったが、調査母体の特性から器質的脳血管障害以外の産科的要因による出血の調査が不十分であった可能性がある。本悉皆調査では、産科的合併症が出血原因の26.4%を占め、その中、PIHが約3/4

をHELLP症候群が約1/3を占めた。PIH、HELLP症候群による出血は、妊娠末期から産後24時間以内に発症が集中していることと、母体予後の悪さが際立っている点が特徴的である。妊産婦脳出血の治療成績向上に向けて、産科医による早期診断と共に脳神経外科医への産科的合併症の啓発および産科医・脳神経外科医の連携強化が必要である。

わが国で実施されたこれまでの妊産婦脳卒中調査では、虚血性脳卒中について原因・発症時期等の詳細は不明であった。本悉皆調査により、約3/4が動脈性疾患で約1/4が静脈性であったが、静脈性梗塞の場合は必ずしも明確な神経症状を呈さないことも多く、虚血性疾患に占める実際の比率を反映していない可能性がある。動脈性梗塞の中ではRCVSが最多で約1/3を占め、妊娠末期から産後24時間以内に集中して発症した。RCVSの約90%は予後良好とされるが、その機序の詳細は不明で治療法も確立していない。脳梗塞のみでなく、くも膜下出血・脳内出血・脳浮腫など多彩な病態を呈する上に、妊娠中発症という制約もあり、妊産婦脳卒中としての本疾患の治療法については更なる検討を要する。

E. 結論

2年間に日本脳卒中学会認定研修教育病院において診療を受けた妊産婦脳卒中患者の悉皆調査を行い、151患者を最終的に解析した。出血型脳卒中が約7割を占め、主たる出血原因は脳動脈瘤、AVM、PIH、HELLP症候群であった。出血型脳卒中の半数は予後不良であり、特にPIHとHELLP症候群が顕著である。約3割を占める虚血性脳卒中の原因疾患ではRCVSが最も多く、出産前後に発症が集中していた。

治療成績向上に向けて産科医と脳神経外科医の妊産婦脳卒中に関する知識共有と密接な診療連携が求められる。

厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業部）
分担研究報告書

F. 健康危険情報

（代表者のみ）

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

図1 妊産婦脳卒中悉皆調査 二次調査用web画面

発症時期

発症日 2012年 8月 29日

妊娠継続期：発症時妊娠 週
 分娩中：分娩週数 = 妊娠 週
 産褥期：分娩週数 = 妊娠 週
 (発症時期： 分娩後 24時間未満 分娩後 1~3日 分娩後 4~7日 分娩後 8日~6週間)

脳卒中病型

頭蓋内出血 (脳出血・脳室内出血 クモ膜下出血 その他)
 完成脳梗塞
 動脈性梗塞
 部位
 皮質型 穿通枝型 その他 () 不明
 病型
 心原性脳塞栓症 アテローム血栓性脳梗塞 ラクナ梗塞 奇異性脳塞栓症
 脳動脈解離 凝固異常 Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome
 片麻痺性偏頭痛 その他 () 不明
 静脈性梗塞(脳静脈または静脈洞血栓症)

表1 全国妊産婦脳卒中悉皆調査 二次調査項目

- ① 発症時妊婦年齢
- ② 発症時期
- ③ 脳卒中病型
- ④ 脳卒中の原因疾患の有無
- ⑤ 発症前の合併症の有無（複数回答可）
- ⑥ 発症場所と初期対応
- ⑦ 発症からCT(MRI)施行までの時間(自施設・他施設を問わない)
- ⑧ 貴施設受診時症状
- ⑨ 急性期治療の状況
- ⑩ 脳梗塞に対する急性期治療の有無と内容（貴施設での治療）
- ⑪ 脳外科的手術の有無と内容（貴施設での治療、複数回答可）
- ⑫ 患者搬送に際しての問題点（搬送が行われた例において：自由回答）
- ⑬ 分娩法の選択
- ⑭ 退院時母体転帰
- ⑮ 新生児予後

表2 妊産婦脳卒中151例の病型・年齢・発症時期

		出血型	虚血型	混合型
N(人)		110 (72.9%)	34 (22.5%)	7 (4.6%)
年齢		32.7±5.2	30.4±6.3	32.7±5.1
発症時期				
妊娠中				
	N(人)	55	19	3
	週数	25.7±10.3	21±12.7	28.7±4.6
分娩中				
	N(人)	16	4	0
	週数	38.9±1.3	31.5±14.4	
産褥期				
	N(人)	39	11	4
	<24時間	15	3	2
	≥24時間	23	8	2
	不明	1	0	0

図3 病型別の発症時期

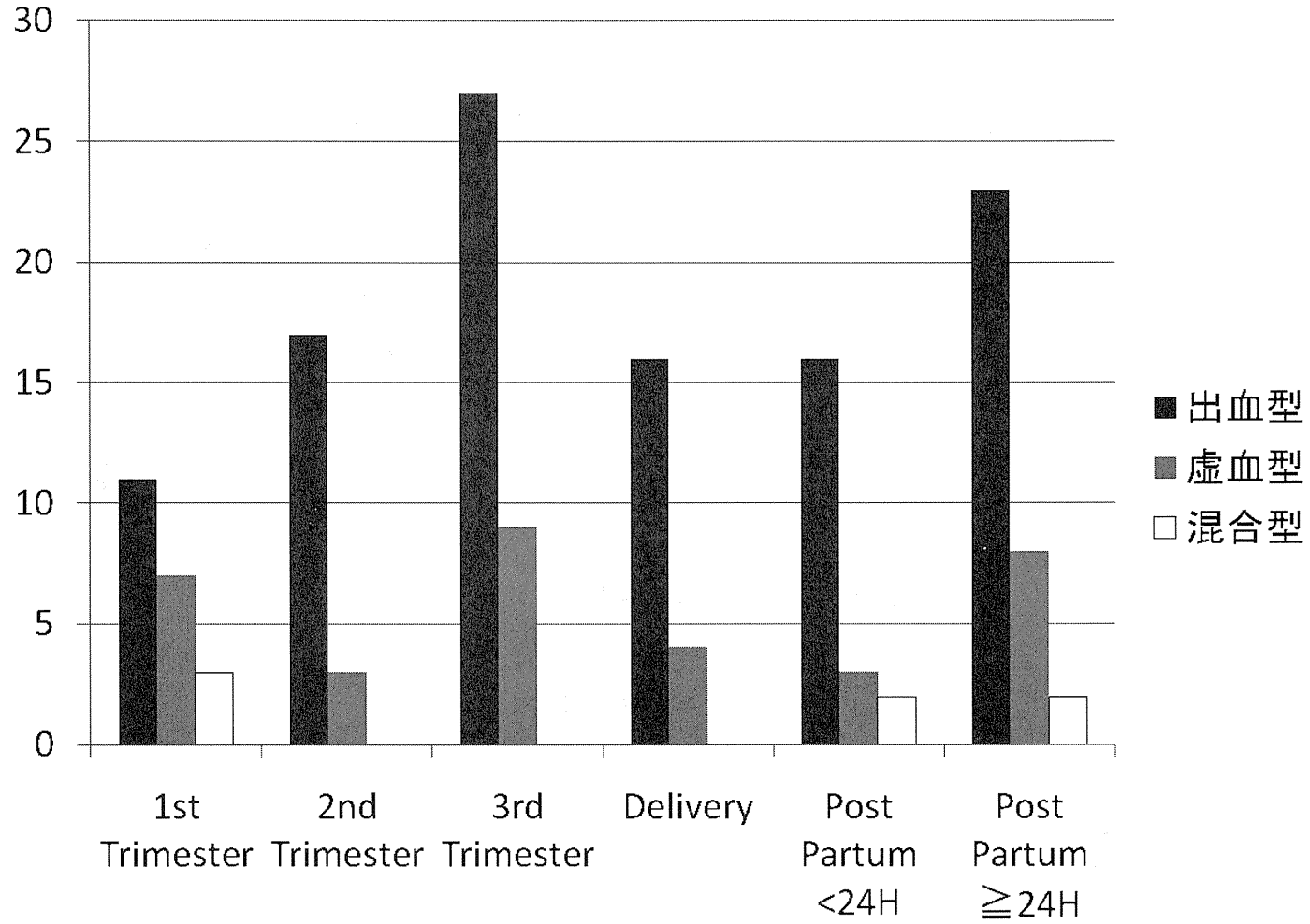


図4 出血型脳卒中110例の原因疾患

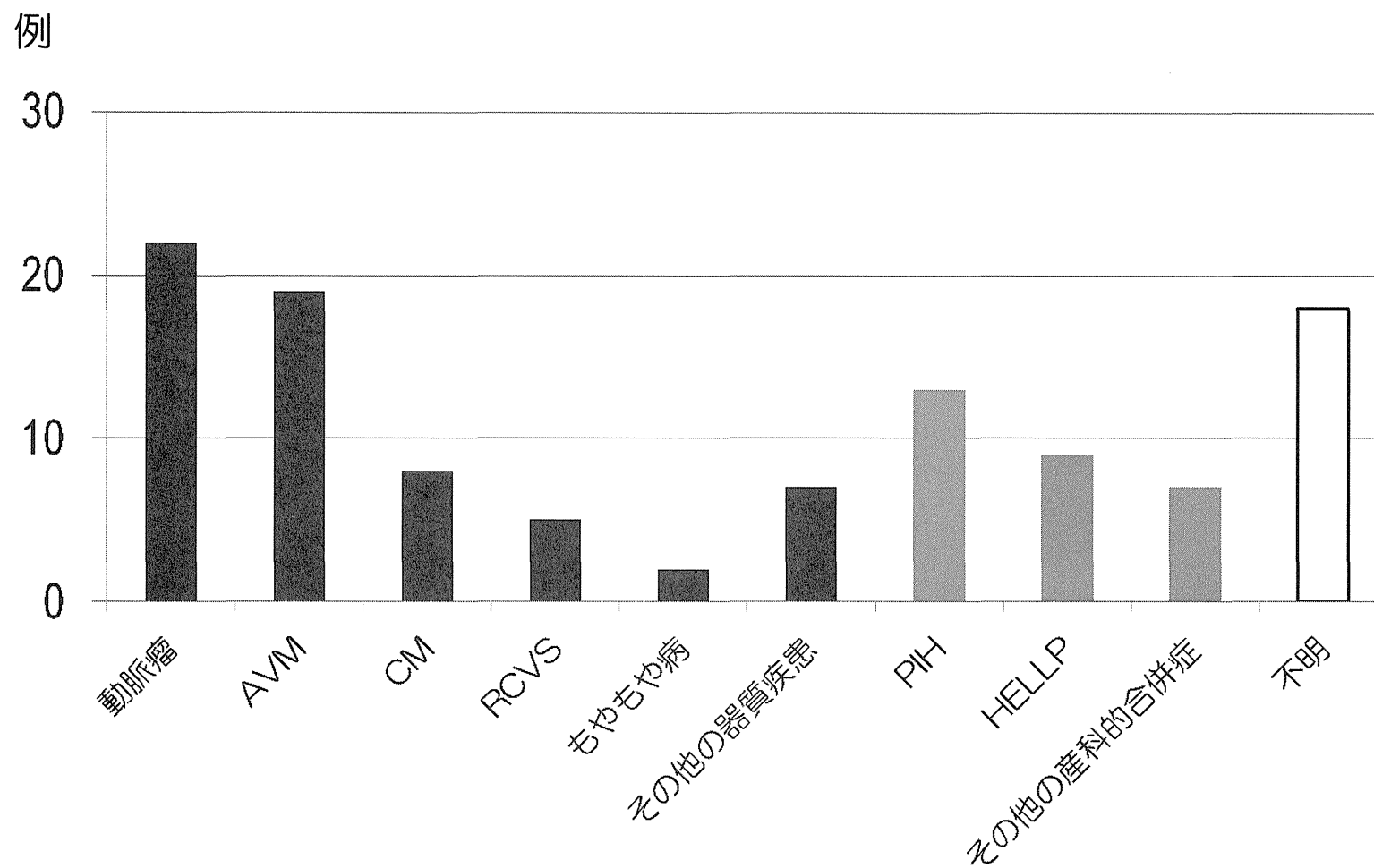


図5 動脈瘤とAVMによる出血の発症時期

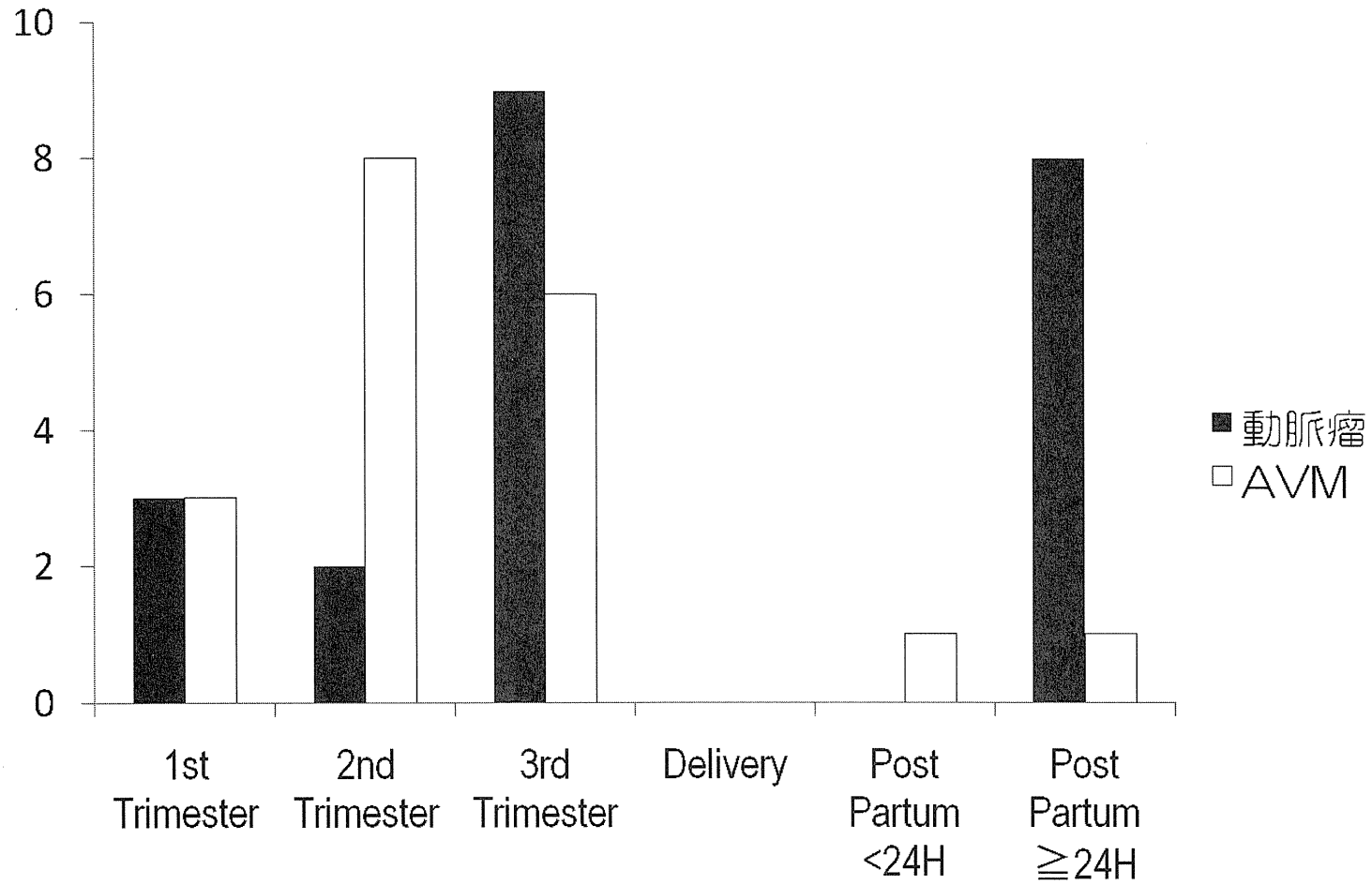


図6 妊娠高血圧症候群とHELLP症候群による出血の発症時期

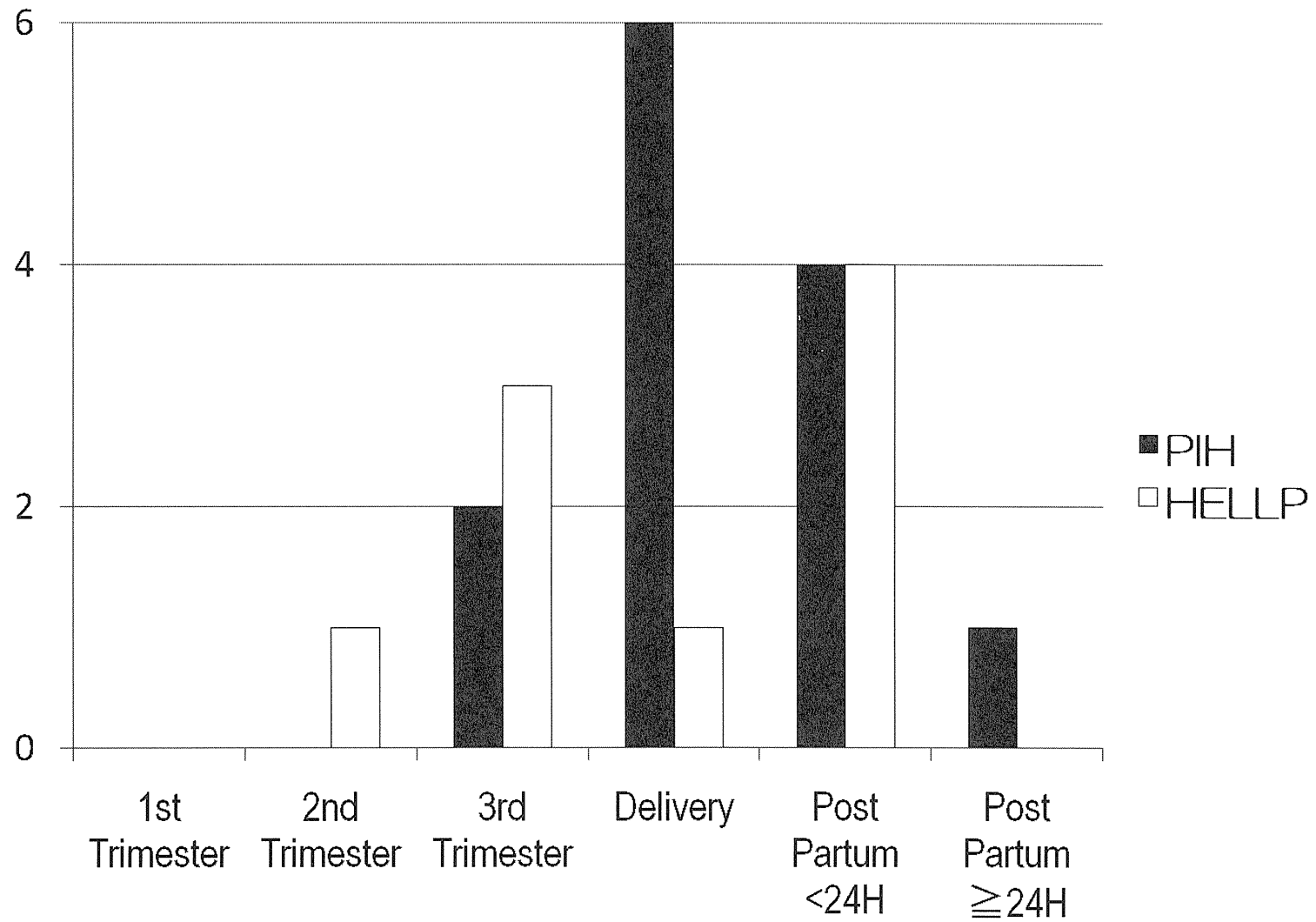


図7 虚血型脳卒中34例の原因疾患

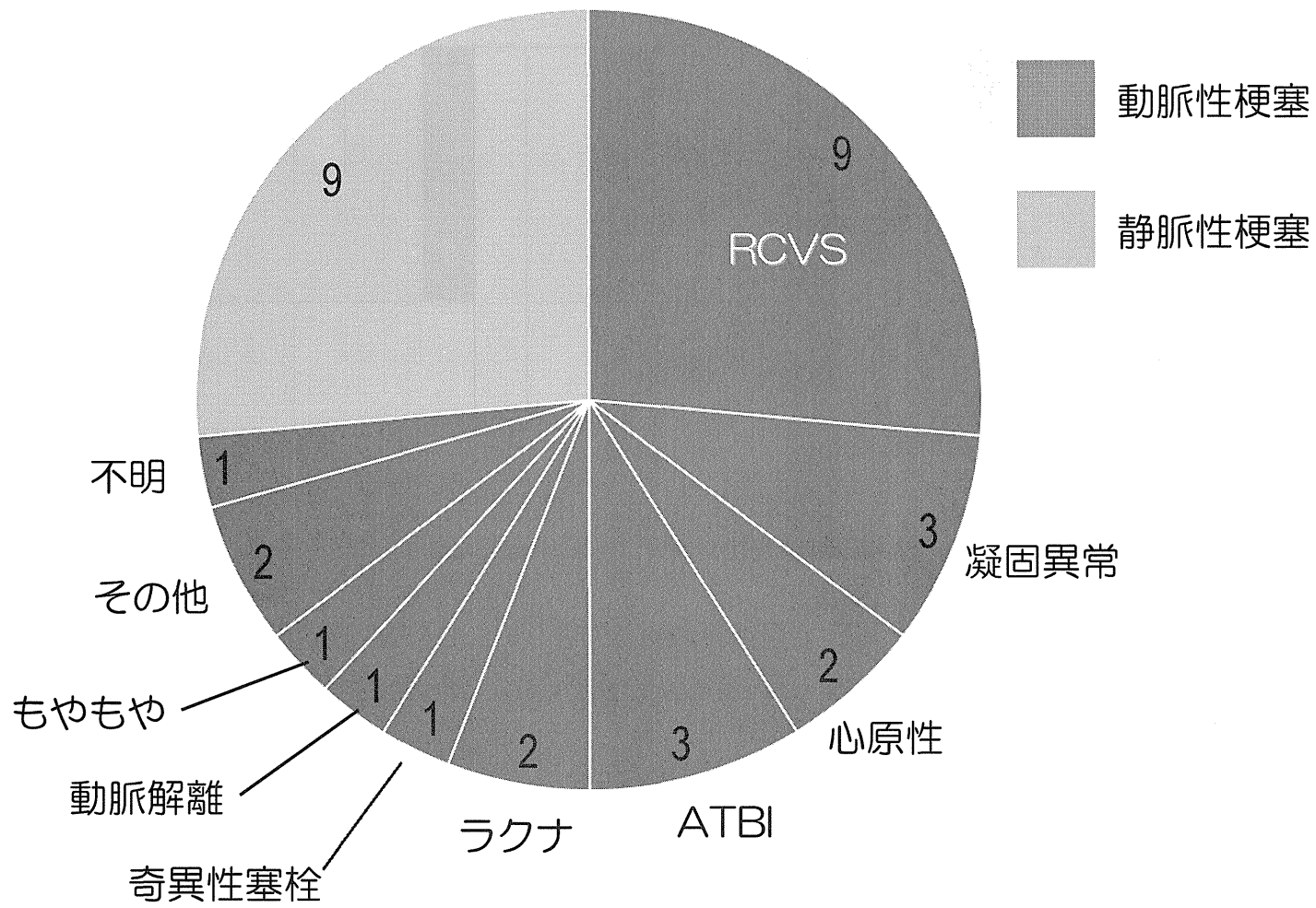


図8 虚血型脳卒中の発症時期

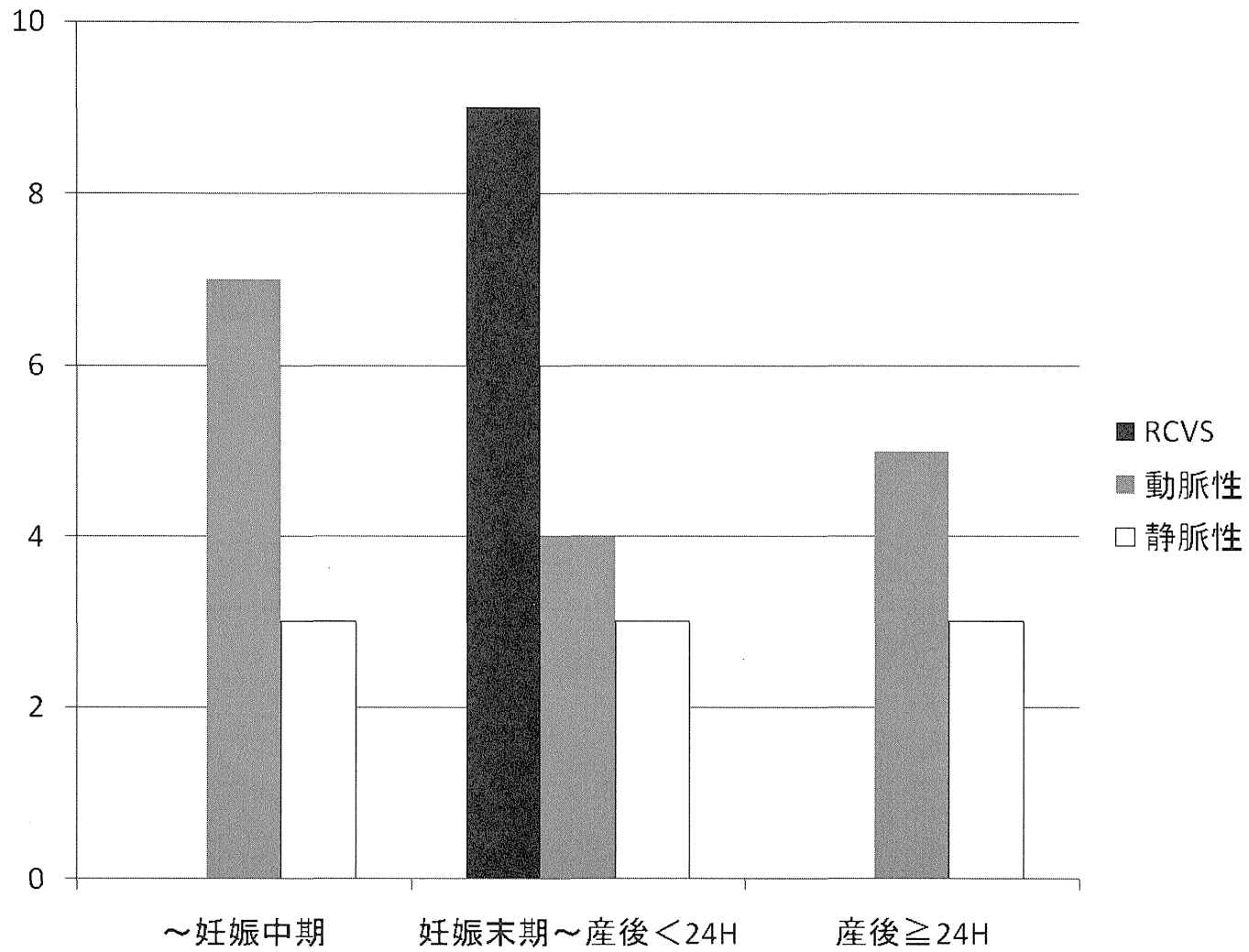


表3 病型と母体の予後

	死亡	mRS3-6
出血型	13/110 11.80%	43/110 39.10%
虚血型	1/34 2.90%	6/34 17.60%
混合型	0	1/7 14.3%

図9 代表的な出血型脳卒中の母体予後

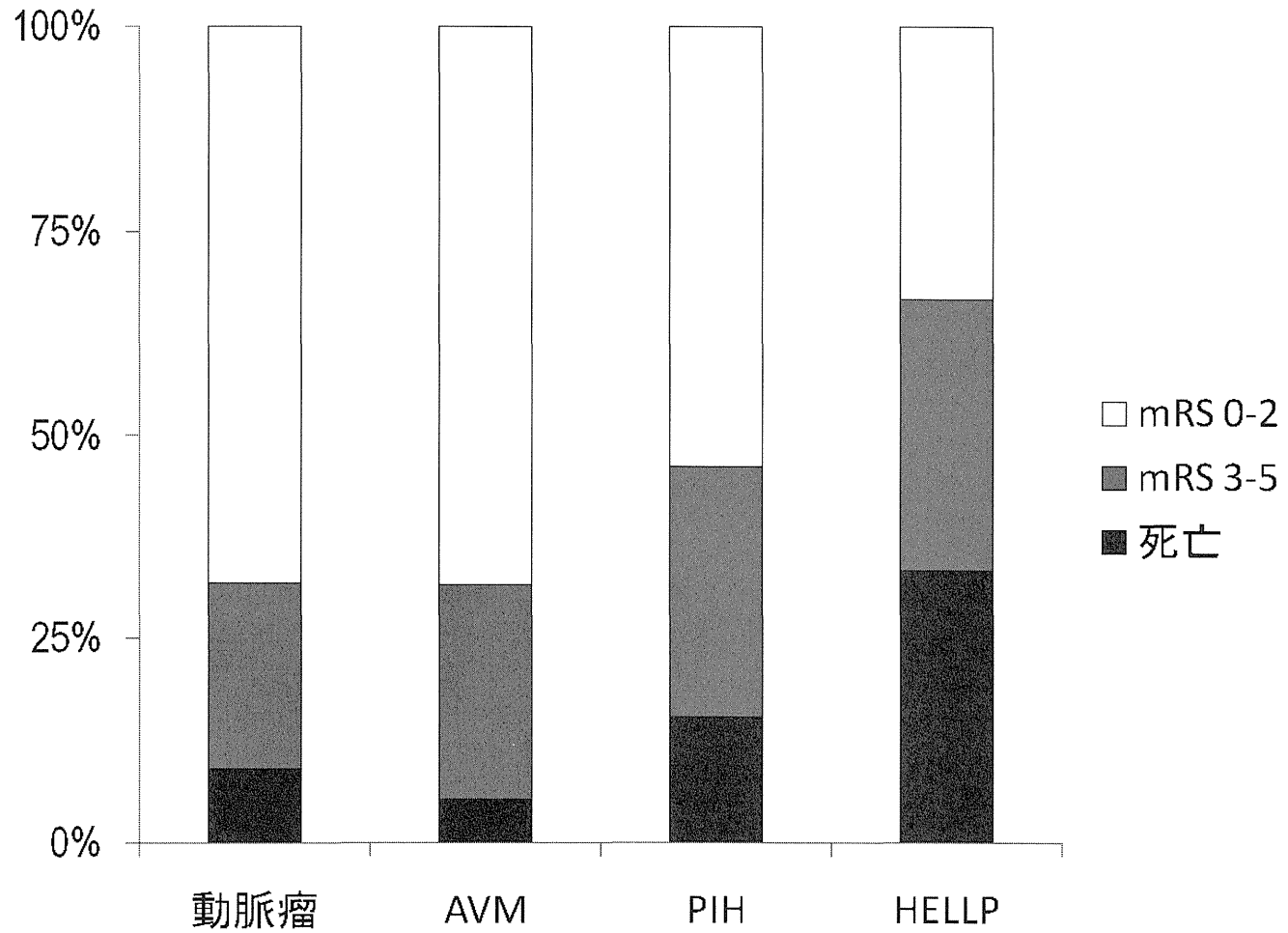
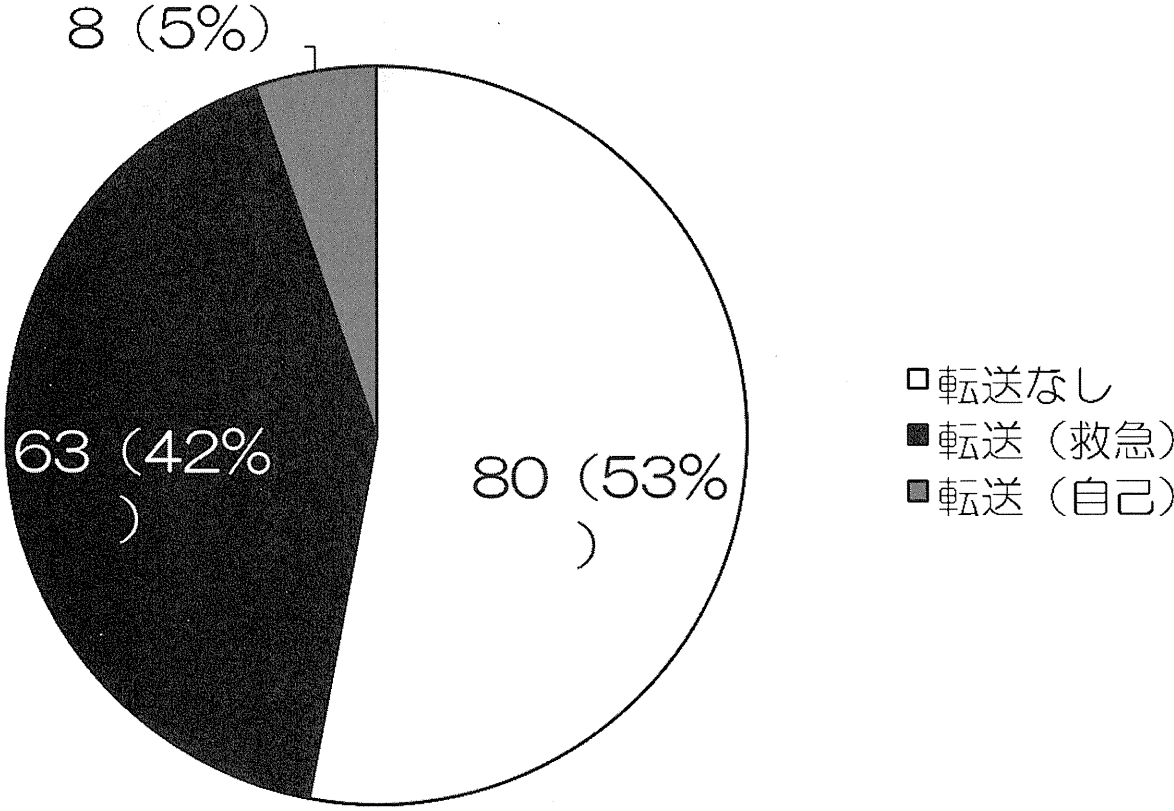


図10 全症例における施設間転送の有無



研究分担者：丹羽公一郎 聖路加国際病院 心血管センター長 特別顧問

研究要旨：我が国における先天性心疾患の妊娠出産の実態に関する研究

以下2つのすでに報告されている研究に関する解析を行った。

研究1

A. 研究目的

心疾患患者の妊娠出産はハイリスクであることが多い。母体合併症として心不全、不整脈、血栓塞栓や大動脈瘤/解離は重要である。妊娠出産経過中には、母体だけではなく、胎児発育不全などの胎児合併症も多く、その予防や治療など注意すべきことが少なくない。予防や治療を的確に行うためには、周産期科医、循環器内科医、麻酔科医、新生児科医などのチーム診療が不可欠である。先天性心疾患患者の母体合併症の一つである不整脈の頻度、経過を明らかにすることを目的とした。

(Tateno S, Niwa K, Nakazawa M, Akagi T, Shinohara T, Yasuda T. Arrhythmia and conduction disturbances in patients with congenital heart disease during pregnancy—Multicenter study— Circ J 2003; 67: 992-997.)

B. 研究方法

1991年以降の10年間に先天性心疾患患者に認められた妊娠時不整脈（嚴重な監視或いは抗不整脈薬投与を必要とした例）について、産婦人科を標榜する全国の1528施設に対しアンケート調査を施行した。

C. 倫理面への配慮

すでに公表した既報告論文を参照、検討した。このため、患者にとって直接的な不利益を被ることはなく、倫理面での問題は無い。

D. 研究結果

340施設から回答が得られ、先天性心疾患患者

母体の出産数は2328件（0.23%）で、不整脈を161件（6.9%）に認めた。23例（25出産）で詳細な検討が行えた。不整脈は心房細動3例、心房頻拍3例、上室性頻拍2例、心房粗動と心室頻拍各1例、完全房室ブロック3例、洞機能不全症候群2例。上室性頻拍6例（内多脾症3例）に抗不整脈薬治療が行われた。徐脈性不整脈は妊娠前よりペースメーカーが装着されていた。母体死亡は認めず、低出生体重児を6例に認めた。

E. 考察

先天性心疾患患者は周産期に不整脈が増加するが、嚴重監視或いは抗不整脈薬投与を要する不整脈は比較的少ない。母体の不整脈死亡は認めないが、不整脈は胎児発育に影響を及ぼすと推測される。心機能悪化例では、緊急に抗不整脈治療を要することが多く注意を要する。

F. 結論

先天性心疾患患者は周産期に妊娠合併症としての不整脈を合併する。この研究でも妊娠中の不整脈が増加し、嚴重監視、治療を要する例が存在する。しかし、抗不整脈薬投与を要する不整脈は比較的少ない。母体死亡は認めないが、胎児発育に影響を及ぼすことがあり、特に心機能悪化例では、抗不整脈治療を要することが多く注意を要する。

研究2

A. 研究目的

先天性心疾患患者の妊娠時に合併する不整脈の発生予測因子の同定と原因の解析を行うこと。

(Niwa K, Tateno S, Akagi T, Himeno W, Kawasoe Y, Tatebe S, Matsuo K, Gatzoulis MA, Nakazawa M. Arrhythmia and reduced heart rate variability

during pregnancy in women with congenital heart disease and previous reparative surgery. *Int J Cardiol* 2007;122:143-148.)

B. 研究方法

28人 (26±3.5 years) の先天性心疾患の35妊娠について 妊娠中のHolter心電図検査を妊娠28±4 weeksと出産後22±13 weeksに行い心拍変動を解析した。この結果を正常対照16例 (16妊娠;24.9歳) と比較した。

C. 倫理面への配慮

すでに公表されている既報告例を参照、解析した。このため、倫理面での問題は無い。

D. 研究結果

先天性心疾患は、妊娠中に上室性頻拍4人、非持続性心室頻拍5人に認めた。妊娠中の心拍上昇および心拍変動は、先天性心疾患群で有意に抑制されていた (平均 RR 間隔 740±64 ms, RR 間隔の標準偏差 (SDRR) 99±22 ms, low and high frequency domains (341±165 ms² および 256±181 ms²)。また、左室拡張末期径 (48±5 mm) および HANP (33±13 pg/ml) は先天性心疾患群で有意に高かった。

E. 考察

術後先天性心疾患患者の妊娠時の頻拍型不整脈発生の頻度が高い原因として、妊娠出産時の心臓の容量負荷や血行動態の変動だけでは無く、術後創部 (切開線) と自律神経系の異常が大きな影響を及ぼすことが推測された。

F. 結論

先天性心疾患群の方の妊娠時は、頻拍性不整脈の発生に注意し、発生時の早期の対応が必要と考えられた。

以上の2つの研究から、先天性心疾患の妊娠時には、頻脈型不整脈の発生頻度が高く、手術後よ

り続く自律神経系の異常の関与が大きいと考えられた。このため、先天性心疾患の妊娠中合併症のチーム体制による予防と治療が必要である。

G. 研究発表

1) 論文発表

単行書

1, Niwa K. Adults with Congenital Heart Disease. in Muenke M, Kruszka PS, Sable CA, Belmont JW (eds): Congenital Heart Disease: Molecular Genetics, Principles of Diagnosis and Treatment. Basel, Karger, 2015, pp 70-79.

2, 丹羽公一郎. 先天性心疾患. In 石渡勇, 池田智, 編集. 日本の妊産婦を救うために.

総説、雑誌

1, 丹羽公一郎. 先天性心疾患. *日医誌* 2015; 10: 2116-2119.

2, 丹羽公一郎. 小児心疾患のトランジション. *小児内科* 2015; 47: 280-282.

3, Niwa K. Adults with congenital heart disease transition. *Curr Opin Pediatr.* 2015; 27: 576-80.

4, 丹羽公一郎. 成人となった先天性心疾患の診療とその将来. *呼吸と循環* 2016; 64: 5.

2) 学会発表

708. Niwa K. Complication of ACHD-with and without surgery. The 17th South China International Congress of Cardiology. 2015. 4. 10. Guangzhou. China.

709. Niwa K. Educational lecture. Adult congenital heart disease. The 11th Asian Society for Pediatric Research, 2015. 4. 16. Osaka, Japan.

710. 丹羽公一郎. 成人となった先天性心疾患について-成人先天性心疾患- 第321回出雲循環器研究会. 2015. 5. 21. 出雲.

711. 丹羽公一郎. 成人先天性心疾患患者の問題点と管理-診療移行と診療体制の確立- 第24回小児循環器病カンファレンス. 2015. 6. 6. 京都.

712. 丹羽公一郎。特別講演。成人となった先天性心疾患-成人先天性心疾患の現状と将来- 第 20 回六甲有馬循環器カンファレンス。
2015. 8. 22. 神戸。
713. 丹羽公一郎。成人先天性心疾患患者の問題点と管理。神戸循環器カンファレンス in KOBE
2015. 9. 8. 神戸。
714. 丹羽公一郎。成人先天性心疾患患者の問題点と管理-診療移行と診療体制の確立- 第 2 回京滋成人先天性心疾患治療研究会。
2015. 9. 11. 京都。
715. Niwa K. Aortopathy in congenital heart diseases. Annual conference of Pediatric Cardiac Society of India 2015. 2015. 10. 17. Hyderabad, India.
716. 丹羽公一郎。成人先天性心疾患患者の問題点と管理-成人期合併症、診療移行と診療体制- 第 18 回港北小児循環器カンファレンス。
2015. 11. 27. 横浜。
717. Niwa K. Long term outcome of adults with SV physiology-Japanese data. GUCH symposium 2015. 2015. 12. 5. Seoul, Korea.
718. 丹羽公一郎。成人先天性心疾患の問題点と今後。成人先天性心疾患講演会-成人先天性心疾患の患者教育とトータルライフケアを目指した医療情報集約システムの構築-。
2015. 12. 12. 福岡。

H. 知的所有権の出願・取得状況

なし。

心疾患をもつ女性の妊娠・出産・流産に関する調査（第1次調査）

貴施設名 _____ 記載者氏名 _____

1. 貴施設での2011年から2014年までの過去3年間のご経験をお教えてください。

下記の症例の妊娠・出産・流産の経験が（ある・ない）

Fontan 術後

Rastelli 術後 / Jatene 術後

Mustard 術後 / Senning 術後

ファロー(その他のチアノーゼ性心疾患)術後

大動脈縮窄・離断術後 / 大動脈解離・拡大

機械弁置換後

拡張型心筋症 / 肥大型心筋症 / その他の心筋症(不整脈源性右室心筋症など)

心筋梗塞 / 狭心症 (既往ならびに妊娠中発症を含む)

致死性不整脈 (QT 延長症候群、心室頻拍、洞不全症候群など)

→「ある」場合は、2の質問にお進みください。

「ない」場合は、質問は以上となります。ご協力ありがとうございました。

2. 「ある」とお答えいただいた場合、それぞれの症例数・転機をお教えてください。

(該当がない項目は空欄で構いません。)

【先天性心疾患】

Fontan 術後 ____例

- 貴院で妊娠管理・分娩 ____例
- 貴院で妊娠管理・他院で分娩 ____例
- 流産 ____例

Rastelli 術後 ____例

- 貴院で妊娠管理・分娩 ____例
- 貴院で妊娠管理・他院で分娩 ____例
- 流産 ____例

Jatene 術後 ____例

- 貴院で妊娠管理・分娩 ____例
- 貴院で妊娠管理・他院で分娩 ____例
- 流産 ____例

Mustard 術後 ____例

- 貴院で妊娠管理・分娩 ____例
- 貴院で妊娠管理・他院で分娩 ____例
- 流産 ____例