

# 論 文 要 旨

The risks and pregnancy outcome in women with prosthetic mechanical heart valves replacement

人工弁置換術を受けた女性の妊娠予後に関する研究

川俣 和弥

## 【序論および目的】

人工弁置換術後の妊娠は、母児にとって非常に危険性の高い合併症であり、状況によっては人工早産を選択する場合もある。弁置換術後の妊娠中の抗凝固療法は母体出血のみならず児の先天奇形、流産、早期新生児死亡などの危険をともなう。また、抗凝固療法が不十分な場合、母体に致命的な血栓塞栓症を生じる危険があり、いまだに検討が必要な問題である。本研究では、人工弁置換術後妊娠症例の周産期予後を検討した。

## 【材料および方法】

1983年から2005年までの国立循環器病センターでの機械弁置換術後妊娠12症、のべ16妊娠の周産期予後を後方視的に検討した。

## 【結 果】

機械弁置換術後妊娠16妊娠で生産例は8例(50%)であった。抗凝固療法は原則として、妊娠6週から13週の間はワルファリンよりヘパリンへ変更し、分娩までヘパリン投与で管理とした。うち1例は正期産、7例は人工早産で7例とも母体適応の人工早産であった。8例とも分娩後の心機能低下は認めなかった。2例で妊娠中に弁血栓を形成し血栓溶解療法を施行した。人工流産例は3例、自然流産例は4例であった。子宮内胎児死亡となった症例は1例あったが、これは母体の怠薬による弁血栓形成による心不全で体外循環手術中に死亡した例であった。過去の機械弁置換術後抗凝固療法併用時症例での合併症としては、弁血栓形成が3例、術後出血が4例、絨毛膜下血腫が2例であった。

## 【結論及び考察】

人工弁置換術を受けた女性では、妊娠中、分娩後は抗凝固剤による厳重なコントロールが必要であるばかりでなく、抗凝固療法による合併症の発生に十分留意する必要がある。

(Circulation Journal Vol.71, February 2007 掲載)

# 論文審査の要旨

報告番号	医論第 1483 号	氏名	川俣 和弥
審査委員	主査	井本 浩	
	副査	上村 裕一	垣花 泰之

## The risks and pregnancy outcome in women with prosthetic mechanical heart valves replacement

(機械弁置換術を受けた女性の妊娠予後に関する研究)

人工弁置換術を受けた女性の妊娠は、母体と胎児の双方にとって極めてリスクの高い合併症であり、場合によっては人工早産（37週未満の分娩）が余儀なく選択される場合もある。弁置換術後の妊娠中の抗凝固療法は母体出血（頭蓋内出血、絨毛膜下血腫）のみならず児の先天奇形、流産、早期新生児死亡などのリスクを伴う。また、抗凝固療法が不十分な場合、母体に致命的な血栓塞栓症を生じる危険があり、いまだに検討すべき課題の多い病態である。

そこで学位申請者らは、1983年から2005年までに国立循環器病センター周産期科で経験した機械弁置換術後妊娠12症（のべ16妊娠）の母体合併症や妊娠転帰などの周産期予後を後方視的に検討した。また、同時期に経験した生体弁置換術後妊娠19例の周産期予後とも比較した。

その結果、以下のような結果を得た。

- 1) 機械弁置換術後妊娠16妊娠で生産例は8例(50%)であった。抗凝固療法は原則として、妊娠6週から13週の間はワルファリンからヘパリンへ変更し、分娩までヘパリン投与で管理されていた。ワルファリンからヘパリンへの切り換えが遅い症例で流産率が高い傾向にあった。生児獲得率は16例中6例(38%)であり、海外での報告に比べ、明らかに悪い結果であった。
- 2) 生産例8例の妊娠転帰は、1例が正期産、7例が人工早産で7例とも母体適応の人工早産（妊娠26-36週）であった。8例とも分娩後の心機能低下は認めなかった。2例で妊娠中に三尖弁と僧帽弁に血栓を形成し血栓溶解療法を施行した。
- 3) 流産や死産例8例の内訳は、人工流産例が3例、自然流産例が4例であった。子宮内胎児死亡（IUFD、妊娠30週）となった症例が1例あった。IUFD例は母体の怠薬により大動脈弁に血栓を形成し大動脈弁置換術中の体外循環中にIUFDを起こした。母体は帝王切開後3日目に心不全で死亡した。
- 4) 機械弁置換術後抗凝固療法併用症例での合併症としては、弁血栓を形成した症例が3例、帝王切開術後創部出血が4例、絨毛膜下血腫が2例あった。合併症の発生率も海外での報告より高く、このことが周産期予後を悪化させる要因となっていた。
- 5) 同時期に経験した生体弁置換術後（抗凝固療法は不要）妊娠19例の妊娠予後は16例が正期産（妊娠37週より42週未満）であり、新生児や母体の合併症はなかった。

人工弁置換術とくに機械弁置換術を受けた女性では、妊娠中だけでなく分娩後も抗凝固剤による厳重なコントロールが必要であることが判明した。本研究は、本邦における妊娠中の抗凝固療法は海外の基準は応用できないことを明らかにし、日本人独自のデータの蓄積が必要であることを提起した点で学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

## 試験（学力確認）の結果の要旨

報告番号	医論第 <b>1483</b> 号	氏名	川俣 和弥
審査委員	主査	井本 浩	
	副査	上村 裕一	垣花 泰之

主査および副査の3名は、平成24年2月16日、学位請求者 川俣和弥 君に面接し、学位請求論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) 海外での妊娠中における抗凝固療法の実際の方法にはどのようなものがあるか？  
 (回答) 3通りの方法がある。①低分子ヘパリンを妊娠全期間にわたって投与する。②APTT値によって用量調節した未分画ヘパリンを妊娠全期間にわたって投与する。③妊娠13週まで未分画ヘパリンを使用し、妊娠35週頃までワルファリンの内服を行い、その後分娩まで未分画ヘパリンを再び投与する。ワルファリンが5mg以下であれば妊娠初期から35週頃まで継続して内服する方法もあるが、催奇形生の点で勧められない。

質問2) 胎児に頭蓋内出血をきたした症例でのワルファリンのコントロール状況はどうだったか？  
 (回答) prothrombin time-international normalized ratio で用量調節されており、不適切なコントロールでは無かったにもかかわらず、胎児頭蓋内出血をきたし、その結果胎児水頭症に至った。

質問3) ワルファリン使用群で25%流産したという結果は間違いないか？  
 (回答) 非妊娠時は全症例でワルファリンを内服しており、妊娠前からヘパリンを使用することはない。今回呈示した症例全体としては25%の流産率であり、ワルファリンからヘパリンへの切り替えが遅れた場合(妊娠9~10週以降で頻発)、流産率が高くなる可能性がある。

質問4) 現時点でどの抗凝固療法が良いと考えるか。2010年のガイドラインではどのような抗凝固療法が推奨されているのか？  
 (回答) 2010年ガイドラインは(質問1)の回答と全く同じである。低分子ヘパリンでは弁血栓を形成する率が高いことが報告されてきており、ワルファリンは胎児に影響がある。妊娠中の抗凝固療法としては安定した抗凝固を目指すため、妊娠判明後速やかにヘパリン点滴静注(drip infusion in vein; DIV)に切り替え、妊娠期間中を通してDIVで管理するのが望ましいと考える。

質問5) ガイドラインではワルファリンによる抗凝固療法が併記されているが、どう考えるか？  
 (回答) ワルファリンは経口投与が可能で、コントロールが比較的簡易であり、海外で多く使用され、その結果多くの論文が出ている。しかし、日本での報告例は少なく、日本人に適した抗凝固療法とは言えない可能性があり、ヘパリンを基本ラインとした治療を行ってきた。

質問6) 小児病院など、国立循環器病センター以外から人工弁置換術後の報告はないか。論文中の症例は小児期から管理されていた症例か？  
 (回答) 日本の他施設からは症例報告しか無く、症例をまとめた論文はない。論文中の症例は妊娠後に他院から紹介された症例がほとんどである。国立循環器病センターや他の小児病院などでは若年者に対して弁置換術を行う際は、生体弁を使用している場合が多い。

質問7) ワルファリンの催奇形性とは何か？  
 (回答) 最も多い異常は骨形成、軟骨形成の異常である。次は脳神経発達の異常である。心奇形など極めて早期に生じる奇形とは異なり、妊娠が判明してからも休薬の効果は期待できる。

質問8) ヘパリンの持続点滴中は入院管理か？  
 (回答) 原則として入院管理である。外来で持続点滴を行うのは困難であり、保険適応外でもある。小型携帯ポンプで短期間の外泊程度は可能である。

質問9) 周産期心筋症は妊娠が終了すると軽快するのではないか？  
 (回答) 分娩後50%は6ヶ月以内に正常心機能に回復するが、左心機能低下が遷延進行することもあり、今回の検討にはこういった症例が含まれている。

質問10) ヘパリン皮下注は在宅で行ったのか。皮下注のコントロール指標として6時間後のAPTTは適切か。皮下注した場合の血中濃度の変化のデータがあるか？

(回答) 皮下注は原則在宅で行っている。カプロシンは皮下注後4時間で血中濃度は最高に達し、6時間後でやや安定する。24時間後に効果が消失するとされるが、12時間後でもかなり血中濃度が低下している。このことが弁血栓の原因となったのではないかと推察している。海外の報告でも6時間後を指標にしている論文が多い。

質問11) 患者の原疾患は先天性疾患か。手術の時期は？

(回答) 修正大血管転位の症例を除くと、感染性心内膜炎により、大動脈弁、僧帽弁置換を行った患者が多い。我々の症例では幼少期に行われた例は少なかった。従って将来の妊娠・出産を考えれば、再手術を見込んだ生体弁による人工弁置換術を選択しても良かったのではないと思われる。特に心臓の再手術の死亡率が低下している最近の状況では心臓外科医を含めた啓蒙が重要と考える。

質問12) 術前の心不全合併例はあったのか？修正大血管転位の症例ではどうだったか？

(回答) 心不全合併例は無かった。全症例において、妊娠前 NYHA I度の症例であり、修正大血管転位の症例でも妊娠中の心不全の発症はなく、妊娠転帰に影響を及ぼしたとは考えられない。

質問13) Heparin-induced thrombocytopenia (HIT)の発症はなかったか。もしHITを発症した場合、どうする方針だったか？

(回答) 幸い、HITを発症した症例は無かった。もし発症した場合、HITの可能性が低い低分子ヘパリンを使用するか、抗トロンビン薬を使用したかもしれない。HIT発症例では最終的には妊娠中断という選択肢も可能性としてあり得る。

質問14) 低分子ヘパリンのコントロール指標は何か？

(回答) Xa活性が指標となるが、コマーシャルベースでの測定系はなく、製薬会社のラボレベルでの測定となるため、現実問題として適正な治療域でコントロールすることには困難が伴う。

質問15) 表の数値とスライドのnの数値が異なっていたが、何故か？

(回答) 同一症例で妊娠中に皮下注から点滴静注に変更した症例があり、その症例が皮下注中に弁血栓を発症、点滴静注中に頭蓋内出血を発症したため、合併症例としては重複している。

質問16) 鹿児島で人工弁の妊娠症例があったか？

(回答) 1例の妊娠、出産例があった。チクロピジンと低用量アスピリンで抗凝固療法を行って出産まで管理した症例があった。

質問17) 38週で出産した症例はどのような症例か？

(回答) 1980年代の症例で、管理が曖昧だった症例である。現在では34週以降であれば、ほぼ intact survival が望めるため、34週を過ぎれば、できるだけ早い時期に娩出する方針としている。

質問18) 母体死亡した症例はどのような症例だったのか？

(回答) 妊娠後のワルファリン怠薬により、弁血栓を発症し、大動脈弁狭窄・逆流を来した症例である。大動脈弁逆流があったため、母体の心不全が進行した症例である。

以上の結果から、3名の審査委員は本人が大学院博士課程修了者と同等あるいはそれ以上の学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。