

【原著】

右室拘束性循環動態 (restrictive physiology) の 先天性心疾患の妊娠・出産における意義

関根 美輪子¹⁾, 椎名 由美²⁾, 服部 加奈子¹⁾, 吉野 順子¹⁾,
中原 弘美¹⁾, 佐々木 友紀¹⁾, 井上 可奈子¹⁾, 石田 万理¹⁾,
森町 梨香¹⁾, 新沼 廣幸²⁾, 丹羽 公一郎²⁾

聖路加国際病院 ¹⁾臨床検査科 ²⁾循環器内科

要 旨

【目的】 右室圧負荷を伴う成人先天性心疾患において約40-50%に右室拘束性A波の出現を認めることが報告されている。先天性心疾患の妊娠中は両心室に容量負荷が加わるが、妊娠中の右室拘束性A波の出現頻度、原因、臨床的意義に関しての報告はない。本研究では先天性心疾患合併妊娠・出産における右室拘束性A波・右室拘束性循環動態の意義について検討した。

【方法・結果】 後方視的に47例の先天性心疾患合併妊娠症例の臨床所見と心エコー指標を検討した。47例中11例に右室拘束性A波陽性を認め(23.4%)、妊娠前より4例(未修復右室二腔症、肺動脈弁狭窄術後、肺動脈弁狭窄+心房中隔欠損修復後、ファロー四徴症心内修復術後)、妊娠30-32週において新規の右室拘束性A波を3例(修正大血管転位ダブルスイッチ後(マスタード手術+ラステリ手術後)2名、左室単心室septation・肺動脈弁狭窄解除後1名)、出産1-2日後において新規の右室拘束性A波を4例(漏斗部肺動脈弁下狭窄修復術後2名、肺動脈弁狭窄術後1名、ファロー四徴症心内修復術後1名)に認めた。妊娠中・出産後の心血管イベント(心不全)の発生率は総じて低く(4人 8.5%、妊娠高血圧症に関係しない心不全 2人 4.2%)、統計的な有意差はないが($p=0.053$)、右室拘束性A波陽性群においてNYHA functional class (FC) II度以上の頻度と妊娠中・出産後の心血管イベント(心不全)の頻度とNT-pro BNPは高い傾向があった。全ての時期において、右室拘束性A波陽性群の右室は肥厚し、推定右室収縮期圧は高く、右室長軸方向移動距離TAPSEは低かった。両心室拡張機能の指標は全ての時期においてRV Eaが低い傾向にあったが、統計上の有意差は認めなかった。

【結語】 先天性心疾患合併妊娠・出産において、右室拘束性A波陽性群のNYHA functional class (FC) II度以上の頻度と妊娠中・出産後の心血管イベント(心不全)の頻度とNT-pro BNP値は高い傾向がある。右室拘束性A波が妊娠中のイベント予測に有用である可能性は否定できないが、総じて心血管イベント(心不全)の発生率は低く、A波陽性先天性心疾患合併妊娠においても、妊娠に伴う容量負荷に対し比較的耐容能は高い。

キーワード：先天性心疾患、妊娠、右室拘束性循環動態、右室拘束性A波

背景・目的

先天性心疾患を合併する妊娠・出産では、妊娠中の右室容量負荷の増悪により時に心不全を合併する。先天性心疾患の妊娠中の心エコーでは、主肺動脈血流の拡張末期に順行性血流を時々認めることがある。Gatzoulisらが報告したこの右室拘束性A波(Restrictive A wave)は、拡張末期に右室圧が肺動脈圧より高いことを示し、右室拘束性循環動態(restrictive physiology)¹⁾の存在を示唆するとされている。右室拘束性A波は術後遠隔期思春期ファロー四徴症の52.6%¹⁾、中等度から重症度の右室流出路狭窄・肺動脈弁狭窄を合併する成人の肺動脈弁

狭窄症の42%²⁾で認めることが報告されている。ただし右室拘束性A波の頻度の報告は幅広く、若年成人のファロー四徴症では38-60%^{1, 3-6)}、若年者の肺動脈弁狭窄症の42-48%^{2, 7)}との報告もあり、研究デザインや対象症例年齢、症例群の背景の相違から生じている。右室拘束性A波を示すファロー四徴症は2つの異なる病態を反映して混在していると考えられており、①右室拘束性循環動態の好影響により右室拡大が軽度で運動耐容能が保たれている群と②肺動脈弁逆流による右室拡大が著明であり、右室拡張障害により運動耐容能が著明に低下している群の両群をみていると考えられており⁸⁾、後者の右室

2015年9月18日 受付 2016年2月22日 受理

連絡先：椎名 由美、聖路加国際病院 心血管センター 循環器内科、

〒104-8560 東京都中央区明石町9-1, E-mail: yushiina@luke.ac.jp

拘束性A波を示すファロー四徴症は予後が悪いと考えられる。一方肺動脈弁狭窄症においては、右室拘束性A波陽性群では心エコーにおける右室拡張能の指標の有意差はないものの、右室の長軸方向の収縮(三尖弁輪長軸方向移動距離tricuspid annular plane systolic excursion: TAPSE)と運動耐容能が低下していることが判明しており、右室拘束性A波陽性群では極早期の右室拡張不全に伴う運動耐容能低下を観察しているものと考えられている²⁾。

今までに先天性心疾患の妊娠中の右室拘束性A波の出現頻度、原因、臨床的意義についての報告はなく、本研究では先天性心疾患合併妊娠・出産における右室拘束性A波・右室拘束性循環動態の意義について検討した。

方法

対象は2009年2月より2015年7月の間に当院で妊娠・出産した妊産婦のうち、単心室と先天性不整脈疾患、肥大型・拡張型心筋症を除いた先天性妊娠症例計47例とし、後方視的に検討した。心エコーデータ検討の際のコントロール群として、年齢が相応の正常妊婦計10例(年齢 34.8 ± 5.1 歳)を検討した。心エコー検査は妊娠前もしくは妊娠極初期(妊娠8週未満)、30-32週、出産後1-2日、出産後1か月に施行したデータを2名で解析し、2名の解析データの平均値を使用した。各時期において主肺動脈における連続波ドプラによる拘束性A波(図1)の有無と、両心室の収縮能(左室駆出率、僧帽弁輪長軸方向移

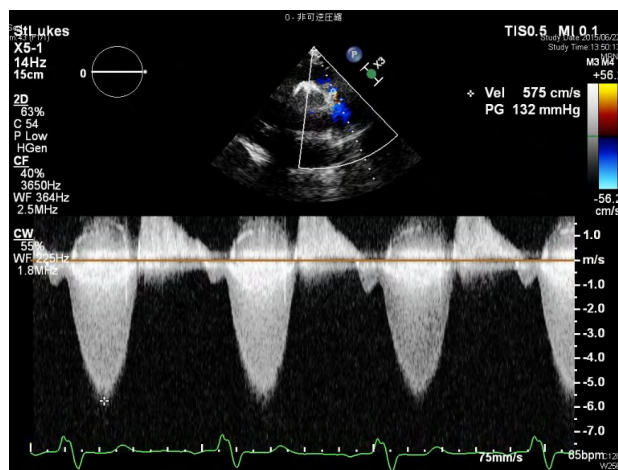


図1 右室拘束性A波 (Restrictive A wave)

主肺動脈における連続波ドプラによる血流記録で、拡張末期の順行性血流を右室拘束性A波と定義。拡張末期に右室圧が肺動脈圧より高いこと示し、右室拘束性循環動態の存在を示す所見である。文献1に示すように、洞調律において少なくとも連続3心拍で認められるものを陽性とした。呼吸に関しては息止めはせずに自然な状態で計測を行った。

動距離mitral annular plane systolic excursion MAPSE, TAPSE), 拡張能の指標(両心室等容弛緩時間isovolumic relaxation time: IRT, 組織ドプラ法Ea, 左室E/A), 推定右室収縮期圧(三尖弁逆流圧較差+推定右房圧)を測定した。また各時期の血清ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント:NT-pro BNPも測定した。超音波装置はPHILIPS社製iE33, EPIQ7, SIEMENS社製SC2000を使用した。その他の臨床情報はカルテと患者聞き取り調査にて収集した。統計は、2群比較はStudent t検定またはMann-Whitney U検定または χ^2 二乗検定, 3群比較はOne-way ANOVA検定を用いた。結果は平均値+/-標準偏差値表示とした。解析ソフトはMed Calc version15.6.1を用いた。

結果

①右室拘束性A波の出現頻度と右室拘束性A波陽性群の特徴(表1, 表2, 表3)

47例中11例に右室拘束性A波を認めた(23.4%)。妊娠前より4例(未修復右室二腔症, 肺動脈弁狭窄術後, 肺動脈弁狭窄+心房中隔欠損修復術後, ファロー四徴症心内修復術後)に右室拘束性A波を認め、妊娠中・出産後も消失することなく継続して認めた。妊娠30-32週において新規の右室拘束性A波を3例に認めており、修正大血管転位ダブルスイッチ後(マスタート手術+ラステリ手術後)2名, 左室単心室septation・肺動脈弁狭窄解除後が1名であった。出産1-2日後において新規の右室拘束性A波を4例に認めており、漏斗部肺動脈弁下狭窄修復術後が2名, 肺動脈弁狭窄術後が1名, ファロー四徴症心内修復術後が1名であった。一方、コントロール群においては妊娠中・出産後に右室拘束性A波を呈する例は皆無であった。

右室拘束性A波陽性群と陰性群を比較したところ、出産年齢、出産週数、早産の頻度、2500g未満の低出生体重児の頻度、第二子出産、帝王切開、産科的合併症(妊娠高血圧症)において有意差を認めなかった。児の出生時体重は右室拘束性A波陽性群の方が低い傾向にあったが、統計上の有意差は認めなかった。

表2に妊娠前または妊娠極初期の心エコーデータとカテーテル検査データを示す。当院は他の施設からのハイリスク妊娠紹介が非常に多く、妊娠前のカテーテル検査が可能であったのは1例のみであった。

②右室拘束性A波の陽性時期と心血管イベント発生率(表3)

心血管イベント(心不全)は右室拘束性A波陽性群3例と右室拘束性A波陰性群1例に認めた(8.5%)。

表1 右室拘束性A波陽性群・陰性群の特徴

	右室拘束性A波 陽性 11人	右室拘束性A波 陰性 36人	P value
心疾患	肺動脈弁狭窄症術後 2例 肺動脈弁狭窄症+心房中隔欠損症術後 1例 肺動脈弁下狭窄症術後 2例 修正後ファロー四徴症 肺動脈弁狭窄症残存 2例 未修復右室二腔症 1例 修正大血管転位症 (マスタード+ラステリ術後) 2例 左室単心室septation後 肺動脈弁狭窄解除後 1例	未修復心室中隔欠損症 7例 修復後心室中隔欠損症 3例 未修復心房中隔欠損症 3例 修復後心房中隔欠損症 3例 先天性僧帽弁逆流症 5例 先天性僧帽弁狭窄症 1例 川崎病後冠動脈瘤 4例 修復後動脈管開存症 2例 修復後複雑大動脈縮窄症 2例 修復後ファロー四徴症 2例 未修復修正大血管転位症 1例 修復後部分肺静脈還流異常症 1例 マルファン症候群 1例 ターナー症候群 1例	
NYHA I/II/III/IV	8/3/0/0	35/1/0/0	0.053
出産年齢(歳)	32.7±4.9	33.5±4.5	ns
出産年齢 ≥ 35歳	5 (45.5%)	15 (41.7%)	ns
出産週	36.1±4.9	38.2±2.3	ns
児の生下時体重(g)	2447±865	2701±551	ns
低出生体重児 (2500g未満)	4 (36.4%)	9 (25.0%)	ns
第二子出産	4 (36.4%)	4 (10.8%)	ns
帝王切開	9 (81.8%)	21 (58.3%)	ns
産科的合併症 (妊娠高血圧・切迫早産・高位破水等)	2 (18.2%)	4 (10.8%)	ns
妊娠中の心血管 イベント(心不全)	3 (27.3%)	1 (2.8%)	0.053

表2 右室拘束性A波の陽性11例の特徴

	妊娠前推定 右室圧 mmHg	肺動脈弁/ 右室流出 路狭窄	肺動脈弁 逆流	三尖弁 逆流	TAPSE mm	RVEa cm/s	NT-proBNP pg/ml	カテーテル RVEDP mmHg	カテーテル RV圧 mmHg
肺動脈弁狭窄術後	51	中等度	中等度	軽度	13.4	10	86.9	データなし	データなし
肺動脈弁狭窄+ 心房中隔欠損術後	30	軽度	中等度	軽度	21	15.3	60.6	データなし	データなし
ファロー四徴症術後	55	中等度	中等度	軽度	16	12	72	データなし	データなし
未修復右室二腔症	35	軽度	軽度	軽度	16	14	69	データなし	データなし
修正大血管転位症 (マスタード+ラステリ 術後)	85	中等度	中等度	中等度	12	8	508	データなし	データなし
修正大血管転位症 (マスタード+ラステリ 術後)	55	軽度	中等度	中等度	16	13.6	110	8	16/7/11
左室単心室septation後 肺動脈弁狭窄解除後	40	軽度	軽度	中等度	15	11	381	データなし	データなし
肺動脈弁下狭窄症術後	32	軽度	軽度	軽度	18	19	72	データなし	データなし
肺動脈弁下狭窄症術後	45	軽度	軽度	軽度	24	15	113	データなし	データなし
肺動脈弁狭窄術後	45	軽度	軽度	軽度	14	15	79	データなし	データなし
ファロー四徴症術後	49	中等度	中等度	軽度	16.2	15	44.9	データなし	データなし

表3 右室拘束性A波の陽性時期

	妊娠前	30-32週	出産後1-2日	出産後1か月
肺動脈弁狭窄術後	+	+	+	+
肺動脈弁狭窄+心房中隔欠損術後	+	+	+	+
ファロー四徴症術後	+	+	+	+
未修復右室二腔症	+	+	+	+
修正大血管転位症(マスタートド+ラステリ術後)		+	+	+
修正大血管転位症(マスタートド+ラステリ術後)		+		
左室単心室septation後 肺動脈弁狭窄解除後		+	+	+
肺動脈弁下狭窄症術後			+	+
肺動脈弁下狭窄症術後			+	+
肺動脈弁狭窄術後			+	+
ファロー四徴症術後			+	+

4例全例が妊娠第3期に心不全を発症した。右室拘束性A波陽性1例と右室拘束性A波陰性群1例は重症妊娠高血圧症に引き続いて心不全を発症しており、妊娠高血圧症や周産期心筋症の合併がない心不全の発症は右室拘束性A波陽性2例のみであった(4.2%)。心血管イベント(心不全)発症4例のうち、低左心機能(左室EF45%程度)の妊婦は2名おり、1名は右室拘束性A波陽性の左室単心室septation後、もう1名は右室拘束性A波陰性の修復後ファロー四徴症であった。NYHA functional class (FC) と妊娠中の心血管イベント(心不全)においては統計的な有意差はないものの($p=0.053$, $p=0.053$)、右室拘束性A波陽性群の方がNYHA FCが悪く、心血管イベント(心不全)の頻度が高い傾向にあった。右室拘束性A波陽性群のNYHA FC IIの3人は修正大血管転位症ダブルスイッチ(マスタートド+ラステリ術)後2人、左室単心室septation後1人であり、3人全員が33-35週で心不全症状を呈したため、帝王切開にて出産した。

③右室拘束性A波陽性群の心エコー指標・NT-pro BNP (表4)

右室拘束性A波陽性群の推定右室収縮期圧は全ての時期において有意に高値であった。また右室拘束性A波陽性群のTAPSEは全ての時期において有意に低値であった。妊娠前と妊娠30-32週のNT-pro BNPは陰性群と比較し有意に高値であった。妊娠前の右室壁厚は、右室拘束性A波陽性群において有意に厚かった($P<0.001$)。両心室拡張機能の指標は全ての時期においてRV Eaが低い傾向にあったが、統計上の有意差は認めなかった。右室拘束性A波陽性・陰性群において、その他の両心室拡張機能の指標(等容弛緩時間、左室E/A, E/Ea), MAPSE, 左室駆出率は、全ての時期において統計上の有意差は

認めなかった。

妊娠前の肺動脈弁逆流は、右室拘束性A波陽性群11例中mild 8例, moderate 2例, severe 0例, 描出困難1例であり、右室拘束性A波陰性群36例中mild 35例, moderate 0例, severe 1例であり、2群間に有意差は認めなかった。陽性群の右室拘束性A波が出現した時期に、心エコー上の肺動脈弁逆流が著明に増加、減少する例はなかった。

④妊娠中または出産直後から新規の右室拘束性A波を認めた7例の検討

サブ解析として妊娠中・出産直後から新規の右室拘束性A波を認めた7例(14.9%)において検討を行った。その結果、患者背景において有意差を認めたものは、NYHA FCと妊娠中の心血管イベント(心不全)と児の出生体重、帝王切開であった(それぞれ $p<0.05$)。妊娠中・出産後から新規の右室拘束性A波を認めた症例では、NT-pro BNP, 推定右室収縮期圧は高く、TAPSEは有意に低かった。右室拡張能の指標も低い傾向を示したが、7例と少数例の統計であり有意差を示さなかった。

考察

本研究において妊娠中・出産後に右室拘束性A波陽性症例では、陰性群と比較し妊娠前のNYHA FCが悪く妊娠中の心血管イベント(心不全)とNT-pro BNPの頻度が高い傾向にあった。児への影響(出産週, 出生時体重)や産科的合併症(妊娠高血圧合併・帝王切開)に関しては統計上の有意差は認めなかった。

①右室拘束性A波陽性の原因

前述の通り右室圧負荷疾患では中等度以上の右室流出路狭窄・肺動脈弁狭窄が存在する場合には約40-50%に右室拘束性A波を認めることが判明して

表4 右室拘束性A波陽性群の心エコー指標とNT-pro BNP

妊娠前

	A波陽性	A波陰性	コントロール群	3群比較ANOVA	陽性 vs 陰性
RVSP mmHg	46.5+/-14.9	28.9+/-6.0	26.0+/-5.7	<0.05	<0.05
TAPSE mm	16.5+/-3.4	18.7+/-2.8	18.1+/-8.8	<0.05	<0.05
RV IVRT msec	57.1+/-7.6	55.3+/-7.9	53.3+/-5.8	ns	ns
RV Ea cm/s	13.2+/-3.0	15.2+/-3.5	15.6+/-1.7	ns	ns
RV Aa cm/s	7.9+/-1.7	8.5+/-2.1	8.5+/-2.1	ns	ns
RV 自由壁壁厚 mm	6.1+/-0.8	3.3+/-0.9	3.1+/-0.3	<0.01	<0.001
MAPSE mm	16.5+/-4.2	16.8+/-3.5	17.9+/-6.3	ns	ns
LV IVRT msec	69.7+/-2.6	70.1+/-3.6	67.8+/-3.1	ns	ns
LV E/A	1.9+/-0.4	1.9+/-0.4	1.6+/-0.5	ns	ns
LV Ea cm/s	18.8+/-5.4	18.4+/-1.1	19.4+/-2.3	ns	ns
LV Aa cm/s	8.3+/-1.3	8.3+/-1.3	8.6+/-2.8	ns	ns
LV E/Ea	4.6+/-2.7	4.9+/-0.3	4.2+/-2.1	ns	ns
LV EF %	60.8+/-6.8	61.2+/-3.2	60.8+/-6.8	ns	ns
NT-pro BNP pg/ml	145.1+/-152.0	35.0+/-21.9	23.8+/-71.1	<0.05	<0.05
HR bpm	66.8+/-6.2	65.0+/-11.8	62.6+/-7.3	ns	ns

妊娠30-32週

	A波陽性	A波陰性	コントロール群	3群比較ANOVA	陽性 vs 陰性
RVSP mmHg	49.9+/-20.7	35.3+/-16.4	30.3+/-9.2	<0.05	<0.01
TAPSE mm	18.9+/-3.6	21.8+/-4.5	22.9+/-2.1	<0.05	<0.05
RV IVRT msec	57.1+/-5.6	55.3+/-7.9	55.7+/-9.3	ns	ns
RV Ea cm/s	13.2+/-2.4	14.1+/-3.4	14.1+/-1.7	ns	ns
RV Aa cm/s	9.1+/-2.9	9.4+/-2.8	10.6+/-3.1	ns	ns
MAPSE mm	14.0+/-3.3	13.9+/-2.0	16.3+/-3.4	ns	ns
LV IVRT msec	66.1+/-9.1	63.9+/-11.9	61.5+/-4.5	ns	ns
LV E/A	1.9+/-0.3	1.71+/-0.6	1.4+/-0.3	ns	ns
LV Ea cm/s	13.5+/-4.3	15.8+/-3.4	15.3+/-3.0	ns	ns
LV Aa cm/s	8.6+/-2.0	8.7+/-2.4	9.5+/-2.0	ns	ns
LV E/Ea	9.0+/-3.5	8.7+/-2.4	6.2+/-2.0	ns	ns
LV EF %	57.5+/-6.8	61.6+/-8.0	63.3+/-3.1	ns	ns
NT-pro BNP pg/ml	141.9+/-169.9	50.0+/-32.2	40.3+/-30.9	<0.05	<0.05
HR bpm	72.6+/-9.7	75.1+/-10.9	72.3+/-7.0	ns	ns

出産後1-2日

	A波陽性	A波陰性	コントロール群	3群比較ANOVA	陽性 vs 陰性
RVSP mmHg	42.6+/-10.8	35.5+/-12.9	28.5+/-8.2	<0.05	<0.01
TAPSE mm	17.4+/-3.7	21.4+/-4.1	20.3+/-1.2	<0.05	<0.01
RV IVRT msec	60.8+/-9.1	59.2+/-8.0	56.3+/-6.3	ns	ns
RV Ea cm/s	10.1+/-4.1	12.6+/-3.8	12.1+/-2.6	ns	ns
RV Aa cm/s	7.9+/-2.9	8.9+/-4.5	9.0+/-3.1	ns	ns
MAPSE mm	17.2+/-1.7	17.1+/-2.0	18.5+/-2.2	ns	ns
LV IVRT msec	69.8+/-10.7	70.2+/-11.6	65.9+/-4.9	ns	ns
LV E/A	1.9+/-0.5	1.8+/-0.5	1.4+/-0.2	ns	ns
LV Ea cm/s	12.8+/-2.4	14.6+/-4.6	13.8+/-5.1	ns	ns
LV Aa cm/s	7.9+/-2.9	9.5+/-2.6	9.0+/-1.7	ns	ns
LV E/Ea	7.6+/-1.9	6.7+/-2.7	6.6+/-3.1	ns	ns
LV EF %	60.0+/-5.2	61.2+/-8.7	64.6+/-3.4	ns	ns
NT-pro BNP pg/ml	256.1+/-390.5	237.1+/-207.7	29.7+/-24.3	ns	ns
HR bpm	69.9+/-6.6	71.2+/-8.0	65.5+/-10.5	ns	ns

出産1か月後

	A波陽性	A波陰性	コントロール群	3群比較ANOVA	陽性 vs 陰性
RVSP mmHg	42.2+/-13.5	32.5+/-14.7	28.5+/-2.2	<0.05	<0.05
TAPSE mm	18.9+/-3.3	21.3+/-4.7	20.3+/-1.2	<0.05	<0.05
RV IVRT msec	57.7+/-4.8	59.7+/-3.1	56.9+/-3.4	ns	ns
RV Ea cm/s	11.6+/-4.4	14.4+/-2.4	15.2+/-3.1	ns	ns
RV Aa cm/s	9.0+/-3.1	10.5+/-3.5	9.9+/-2.7	ns	ns
MAPSE mm	17.1+/-2.8	17.1+/-2.0	18.7+/-2.9	ns	ns
LV IVRT msec	70.2+/-10.2	70.2+/-11.6	66.0+/-5.1	ns	ns
LV E/A	1.7+/-0.7	1.8+/-0.5	1.4+/-0.2	ns	ns
LV Ea cm/s	12.9+/-5.1	16.6+/-4.1	17.4+/-3.3	ns	ns
LV Aa cm/s	6.4+/-3.0	6.7+/-1.7	8.0+/-1.7	ns	ns
LV E/Ea	8.0+/-3.6	6.1+/-0.9	6.0+/-3.7	ns	ns
LV EF %	57.2+/-7.8	61.2+/-8.7	64.6+/-3.4	ns	ns
NT-pro BNP pg/ml	155.3+/-260.1	82.8+/-77.1	41.0+/-40.9	<0.05	ns
HR bpm	65.3+/-9.2	64.6+/-7.7	68.7+/-13.3	ns	ns

略語：RVSP: right ventricular systolic pressure 右室収縮期圧, TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion 三尖弁輪長軸方向移動距離, IVRT: isovolumic relaxation time 等容弛緩時間, Ea 組織ドプラ拡張早期波形, Aa 組織ドプラ拡張後期波形, HR 心拍数

おり^{1,2)}, 基礎疾患が右室圧負荷疾患で右室壁肥厚を伴う先天性心疾患症例に, さらに妊娠中の循環血液量の増加・出産の運動負荷と出産後の静脈還流量の増加という容量負荷が比較的短期間に加わることで, 拡張末期に右室圧が肺動脈圧を凌駕するという右室拘束性循環動態を示し, 右室拘束性A波が陽性になったと考える. 特に心疾患合併妊娠ハイリスク群である修正大血管転位症や左室単心室septation後症例の3例では循環血液量の増加した妊娠30-32週で右室拘束性A波が陽性となり, 2例で出産後には消失していることより, 潜在的な拡張障害を有する右室にさらに妊娠による容量負荷がかかった結果と考える. 妊娠前の右室壁厚は, 右室拘束性A波陽性群において有意に厚い傾向にあり, 心エコー右室拡張能指標の統計上の有意な低下を示さない程度の軽度の右室壁肥厚の症例(早期の拡張障害症例)においても, 右室拘束性A波が陽性となった可能性が考えられる. また, 右室拘束性A波はコントロール群では全く出現しなかったが, 単純先天性心疾患の肺動脈弁狭窄でも陽性例を認めることより, 過去の外科手術による心膜の癒着や潜在する心筋障害, 手術時期の遅延, 加齢性変化の総合的な要素が加わり, より妊娠・出産時の血行動態の変化を表面化しやすくなった可能性は否定出来ない. さらに先天性心疾患の「肺動脈の硬さ」の問題も右室機能に影響を及ぼすことはいくつかの論文で報告されており⁹⁻¹¹⁾, 肺動脈の硬さの違いにより, 妊娠中の容量負荷が右室へ影響しA波出現に関与した可能性がある. 妊娠

30-32週で右室拘束性A波が陰性で出産後1-2日で陽性化した4例に関しては, ①出産の運動負荷+静脈還流量の増加もしくは②妊娠32週以降に右室拘束性A波が陽性となったが, 心エコー検査のタイミングの問題で陽性の事実を逃している可能性を考えているが, 心臓のフォローアップ病院と出産病院が異なる妊婦が複数存在するため, 35-36週の心エコーの評価は不明である.

②右室拘束性A波・右室拘束性循環動態の先天性心疾患の妊娠・出産における意義

フォロー四徴症や肺動脈弁狭窄^{1,2)}の報告と比較し, 妊娠中・出産後の右室拘束性A波陽性率は23.4%, 妊娠による新規の陽性率は14.9%と低い傾向にあった. 今回の研究は単一疾患群を検討しているわけではないため単純な比較はできないが, 妊娠・出産に臨むことが出来る先天性心疾患合併妊婦は, 比較的両心機能が良好でNYHA FCが良いことが低い陽性率の理由の一つとして考えられる. 妊娠中・出産後に右室拘束性A波が陽性であった症例では, 妊娠前のNYHAFCがII度以上の頻度(3人, 27.2%), 妊娠中の心血管イベント(心不全)の頻度(3人, 27.2%)が高い傾向にあった. その一方で出産後に右室拘束性A波陽性を示した4例(36.4%)では妊娠による心不全は認めなかった. この右室拘束性A波に関しては注意深く解釈する必要がある. 妊娠前のNYHA FCが悪いと妊娠中の心血管イベント(心不全)の頻度が高いことは既知であり^{12,13)}, 感度の低い右室拘束性A波が既知の妊娠・出産の予後予測因子に優る

とは決して言えないことを強調する。本研究の対象症例の基礎疾患は単一疾患ではなく、右室容圧負荷のみ、右室容圧負荷+容量負荷、右室容量負荷、両心室不全症例が混在しており、妊娠前のNYHA FCが今回の結果に影響を及ぼしている可能性がある。また心血管イベント(心不全)が出現した陽性群3例のうち1例と陰性群1例は妊娠高血圧症に続発した心不全が含まれており、純粋な妊娠に伴う心不全は陽性群の2例のみであり、ごく少数例のため統計上有意差が出にくく、今後大規模な検討が必要であると考えられる。特に妊娠30-32週で右室拘束性A波が出現した場合には妊娠中の循環血液量増加による右室拘束性循環動態の変化を表している可能性があり、本報告は初であり意義のあるものと考えられるが、3例と少人数のためその意義を議論し明確に提示することは難しい。

③心エコー指標による右室機能と右室拘束性A波・NT-pro BNPについて

先天性心疾患合併妊娠における右室拘束性A波は、2群(①右室拘束性循環動態の好影響により右室拡大が軽度で運動耐容能が保たれている群と②肺動脈弁逆流による右室拡大が著明であり、右室拡張障害により運動耐容能が著明に低下している群)のうち①にあたる予後良好群を観察していると考えられる。心エコー検査上右室の拡張能指標に関しては統計上の有意差が出ず、以前の陽性群と陰性群を比較した報告と同様の結果であったが¹⁴⁾、今回の検討では症例数が少ないため統計上の有意差が生じなかった可能性があり、右室拡張能の指標が著しく低下する前に先に右室拘束性A波が出現している可能性がある。

NT-pro BNPに関して述べると、右室拘束性A波陽性群において、妊娠30-32週でNT-pro BNPと推定右室収縮期圧の有意な上昇を認めTAPSEに有意差な低下を認めた。本研究において右室拘束性A波陽性群・陰性群の中で低左室機能症例はそれぞれ1例のみであり(左室型単心室septation後と修復後ファロー四徴症)、今回の結果において右室機能が一定の影響を及ぼすことは明白である¹⁵⁾。大規模臨床研究のZAHARAスタディにおいて、妊娠中のNT-pro BNPの上昇は先天性心疾患合併妊娠中の心疾患イベント予測に有用であることが報告されており^{12,13)}、右室拘束性A波陽性群において妊娠中のNT-pro BNPが有意に高値であったことは無視できない。しかし、今回の規模の研究ではNT-pro BNP値が20-500台まで幅広く、右室拘束性A波陽性群と右室機能とNT-pro BNP値の関係は不明であった。

本研究の限界と今後の課題

今回の研究では妊娠前の心臓カテーテル検査がほとんどの症例で未施行であり、侵襲的に正確な評価が行われていない。また症例数が少ない故に統計上の有意差が出難い可能性が残る。今回は後方視的研究であり、検討した項目では拡張機能をすべて把握するには充分ではなく、今後前視的研究により複数の右室拡張機能の指標にて総合的に検討する必要がある。

今回の検討では、A wave陽性群と陰性群ともに出産年齢35歳以上の割合は40%を超え、先天性心疾患を合併する女性においても妊娠・出産の高齢化を示唆しており、妊娠・出産の負荷と加齢により右室拡張障害を生じる可能性がある。右室拘束性循環動態を示唆するとされる右室拘束性A波が極早期の右室拡張障害を示しているのか、全く異なる病態を示しているのかに関しては、カテーテル検査の結果も含め今後更なる大規模な検討が望まれる。

結語

先天性心疾患合併妊娠・出産において、右室拘束性A波陽性群はNYHA functional class (FC) II度以上の頻度と妊娠中・出産後の心血管イベント(心不全)の頻度とNT-pro BNP値は高い傾向がある。右室拘束性A波が妊娠中のイベント予測に有用である可能性は否定できないが、総じて心血管イベント(心不全)の発生率は低く、A波陽性先天性心疾患合併妊娠においても、妊娠に伴う容量負荷に対し比較的耐容能は高い。

文献

- 1) Gatzoulis MA, Clark AL, Cullen S, Newman CG, Redington AN. Right ventricular diastolic function 15 to 35 years after repair of tetralogy of Fallot. Restrictive physiology predicts superior exercise performance. *Circulation*. 1995 Mar 15;91(6):1775-81.
- 2) Lam YY, Kaya MG, Goktekin O, Gatzoulis MA, Li W, Henein MY. Restrictive right ventricular physiology: its presence and symptomatic contribution in patients with pulmonary valvular stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Oct 9;50(15):1491-7.
- 3) Pijuan-Domenech A, Pineda V, Castro MA, Sureda-Barbosa C, Ribera A, Cruz LM, Ferreira-Gonzalez I, Dos-Subirà L, Subirana-Domènech T, Garcia-Dorado D, Casaldàliga-Ferrer J. "Pulmonary valve replacement diminishes the presence of restrictive physiology and reduces atrial volumes": a prospective study in Tetralogy of Fallot patients. *Int J Cardiol*. 2014 Nov 15;177(1):261-5.
- 4) Xu Z, Zhang M, Zhu L, Gong X, Li J. Elevated plasma B-type natriuretic peptide and C-reactive protein levels in children with restrictive right ventricular physiology following tetralogy of Fallot repair. *Congenit Heart Dis*. 2014 Nov-Dec;9(6):521-8.
- 5) Samyn MM, Kwon EN, Gorentz JS, Yan K, Danduran

- MJ, Cava JR, Simpson PM, Frommelt PC, Tweddell JS. Restrictive versus nonrestrictive physiology following repair of tetralogy of Fallot: is there a difference? *J Am Soc Echocardiogr*. 2013 Jul;26(7):746-55.
- 6) Munkhammar P, Carlsson M, Arheden H, Pesonen E. Restrictive right ventricular physiology after tetralogy of Fallot repair is associated with fibrosis of the right ventricular outflow tract visualized on cardiac magnetic resonance imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013 Oct;14(10):978-85.
 - 7) Massoud I, Botros N, Yehia A, Abdelghafoor H, Donya M, Samir A, Serag H, Mohamed E. Restrictive right ventricular performance assessed by cardiac magnetic resonance after balloon valvuloplasty of critical pulmonary valve stenosis. *Cardiol Young*. 2015 Jun 22:1-13.
 - 8) Lee W, Yoo SJ, Roche SL, Kantor P, van Arsdell G, Park EA, Redington A, Grosse-Wortmann L. Determinants and functional impact of restrictive physiology after repair of tetralogy of Fallot: new insights from magnetic resonance imaging. *Int J Cardiol*. 2013 Aug 20;167(4):1347-53
 - 9) Inuzuka R, Seki M, Sugimoto M, Saiki H, Masutani S, Senzaki H. Pulmonary arterial wall stiffness and its impact on right ventricular afterload in patients with repaired tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg*. 2013 Oct; 96(4):1435-41
 - 10) Baykan AO, Gür M, Acele A, Şeker T, Yüksel Kalkan G, Şahin DY, Koc M, Bulut A, Harbalhoğlu H, Caylı M. Both Systemic and Pulmonary Artery Stiffness Predict Ventricular Functional Recovery after Successful Percutaneous Closure of Atrial Septal Defects in Adults. *Congenit Heart Dis*. 2015 Nov 11.
 - 11) Bedard E, McCarthy KP, Dimopoulos K, Giannakoulas G, Gatzoulis MA, Ho SY. Structural abnormalities of the pulmonary trunk in tetralogy of Fallot and potential clinical implications: a morphological study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1883-90.
 - 12) Kampman MA, Balci A, van Veldhuisen DJ, van Dijk AP, Roos-Hesselink JW, Sollie-Szarynska KM, Ludwig-Ruitenbergh M, van Melle JP, Mulder BJ, Pieper PG; ZAHARA II investigators. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predicts cardiovascular complications in pregnant women with congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2014 Mar;35(11):708-15.
 - 13) Ruys TP, Roos-Hesselink JW, Hall R, Subirana-Domènech MT, Grando-Ting J, Estensen M, Crepaz R, Fesslova V, Gurvitz M, De Backer J, Johnson MR, Pieper PG. Heart failure in pregnant women with cardiac disease: data from the ROPAC. *Heart*. 2014 Feb;100(3):231-8.
 - 14) Pijuan-Domenech A, Pineda V, Castro MA, Sureda-Barbosa C, Ribera A, Cruz LM, Ferreira-Gonzalez I, Dos-Subirà L, Subirana-Domènech T, Garcia-Dorado D, Casaldàliga-Ferrer J. Pulmonary valve replacement diminishes the presence of restrictive physiology and reduces atrial volumes": a prospective study in Tetralogy of Fallot patients. *Int J Cardiol*. 2014 Nov 15;177(1):261-5.
 - 15) Samyn MM, Kwon EN, Gorentz JS, Yan K, Danduran MJ, Cava JR, Simpson PM, Frommelt PC, Tweddell JS. Restrictive versus nonrestrictive physiology following repair of tetralogy of Fallot: is there a difference? *J Am Soc Echocardiogr*. 2013 Jul;26(7):746-55.
 - 16) Fleming SM, O'Byrne L, Grimes H, Daly KM, Morrison JJ. Amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in normal and hypertensive pregnancy. See comment in PubMed Commons below *Hypertens Pregnancy*. 2001;20(2):169-75.

Impact of Right Ventricular Restrictive Physiology in pregnancy and childbirth with congenital heart disease

Miwako Sekine¹⁾, Yumi Shiina MD, PhD²⁾, Kanako Hattori¹⁾, Junko Yoshino¹⁾,
Hiromi Nakahara¹⁾, Yuki Sasaki¹⁾, Kanako Inoue¹⁾, Mari Ishida¹⁾,
Rika Morimachi¹⁾, Hiroyuki Niinuma MD, PhD²⁾, Koichiro Niwa MD, PhD²⁾
St.Luke's International Hospital ¹⁾Clinical Laboratory, ²⁾Cardiovascular Center

Abstract

Aim: No study has reported potential right ventricular (RV) restrictive physiology in pregnant patients with congenital heart disease (CHD). We aimed to evaluate the impact of RV restrictive A wave and RV restrictive physiology on cardiac events in pregnancy with CHD.

Methods and results: retrospectively, we enrolled 47 patients who had successful delivery and assessed RV restrictive physiology and NT-pro BNP in addition to conventional echo parameters. Eleven patients (23.4%) showed RV restrictive A wave. Four patients had cardiac events (heart failure) during pregnancy (8.5%), whereas only 2 patients had heart failure which was not associated with pregnancy induced hypertension (4.2%). In the group with RV restrictive A wave, there was a tendency of worsen NYHA FC and higher cardiac events (heart failure), compared to the group without RV restrictive A wave (P=0.053, P=0.053). There was no significant difference in mother's age, obstetric events, or influences on childbirth between the two groups. The estimated RV systolic pressure, RV wall thickness and NT-pro BNP were significantly higher and TAPSE was lower in the group with RV restrictive A wave at baseline and 30-32 weeks pregnancy. The group with RV restrictive A wave had a tendency of lower RV Ea, but there was no statistical difference.

Conclusions: The group with RV restrictive A wave shows a tendency of worsen NYHA FC, higher incidence of heart failure and higher NT-pro BNP. There is a small possibility that restrictive A is informative in pregnancy with CHD, whereas overall pregnancy is well-tolerated even in this challenging group.

Key words : Congenital heart disease, Pregnancy, Restrictive physiology, Restrictive A wave
