

【原著】

## 大動脈弁疾患を有する若年女性の妊娠と出産

古田 晃久<sup>1)</sup>, 小出 昌秋<sup>1)</sup>, 國井 佳文<sup>1)</sup>, 前田 拓也<sup>1)</sup>, 岡本 卓也<sup>1)</sup>,  
高柳 佑士<sup>1)</sup>, 森 善樹<sup>2)</sup>, 中寫 八隅<sup>2)</sup>, 金子 幸栄<sup>2)</sup>, 井上 奈緒<sup>2)</sup>,  
村上 知隆<sup>2)</sup>, 磯崎 桂太郎<sup>2)</sup>, 岡 俊明<sup>3)</sup>, 杉浦 亮<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>聖隷浜松病院 心臓血管外科, <sup>2)</sup>聖隷浜松病院 小児循環器科, <sup>3)</sup>聖隷浜松病院 循環器内科

## 要 旨

【背景】大動脈弁疾患を有する若年女性の妊娠・出産においては心不全, 流出路狭窄, 機械弁に関連した周産期管理が問題となる. 大動脈弁疾患を有する若年女性の妊娠・出産に対する外科的治療戦略について検討する.

【方法】1992年から2015年に40歳までに大動脈弁手術と妊娠出産をともに経験し当院で通院管理を行っている8例を対象とし, 妊娠・出産に対する治療を後方視的に検討し, 今後の課題を明らかにする.

【結果】初回手術時年齢は $16.7 \pm 7.2$ 歳, 術式は弁置換6例, Konno手術2例, 4例で機械弁を使用した. 8例中2例は術後妊娠したが出産に至らず, 5例は術後出産に至り, 1例は出産後に初回手術を施行した. 出産に至った5例中2例は機械弁使用症例, 母体合併症は心不全2例, 不整脈1例, 一過性脳虚血発作1例, 出生児合併症は低出生体重5例, 呼吸不全1例であった. 初回手術からの平均観察期間は $94.3 \pm 51.8$ ヶ月, 遠隔期合併症は脳梗塞1例, 不整脈3例であった.

【結論】大動脈弁疾患を有する若年女性が安全に妊娠・出産に至るためには個々の症例において十分に吟味した治療選択が必要である.

キーワード: 大動脈弁疾患, 若年女性, 妊娠, 出産, 周産期管理

## 背 景

先天性心疾患の治療成績の向上に伴い, 先天性心疾患を有する若年女性患者の多くは一般女性と同様に妊娠出産可能となってきている<sup>1)</sup>. しかしながら大動脈弁疾患を有する若年女性においては流出路狭窄, 心不全, 弁選択の問題などがあり個々の症例により妊娠・出産を考慮した治療戦略が必要であり, また疾患の程度や使用している弁の種類により中絶を余儀なくされる場合もある<sup>2)</sup>. 今回, 当院で外来通院している大動脈弁疾患を有する若年女性について, 出産・妊娠における治療戦略を後方視的に検討したので報告する.

## 対象と方法

1992年から2015年に40歳までに大動脈弁手術と妊娠出産をともに経験し当院で通院管理を行っている女性患者8例を対象とし, 後方視的に診療録からデータ抽出を行った. 患者背景とともに周産期成績, 出産後遠隔期成績を評価項目とした.

現在, 当院における大動脈弁疾患を有する妊娠・

出産適齢期を控えた若年女性に対する治療戦略として, 基本的には機械弁を使用しないという方針の基に, 生体弁による弁置換術 (Konno手術を含む) または症例によってRoss手術を第一選択としている. しかしながら, Ross手術を行っていない初期の症例や, 体格のために大動脈弁輪径が小さく生体弁が使用困難である症例, 患者側が機械弁使用を希望する症例には機械弁を使用している. また機械弁使用患者においては, 機械弁使用患者における妊娠・出産のリスクとともに避妊に関する口頭での指導も行っている.

## 結 果

患者データ8例をTable 1に示す. 大動脈弁疾患は狭窄症2例, 閉鎖不全症2例, 狭窄兼閉鎖不全症3例, 大動脈弁下狭窄1例であり, 8例のうち4例は二尖弁であった. その他の心奇形は心室中隔欠損症かつ動脈管開存症1例 (Pt.No.3), 完全大血管転位症1例 (Pt.No.8) であった. 大動脈弁初回手術時年齢は $16.9 \pm 7.2$ 歳, 術式は大動脈弁置換 (Aortic valve

2016年3月1日 受付 2016年6月15日 受理

連絡先: 古田 晃久, 聖隷浜松病院 心臓血管外科,

〒430-0906 静岡県浜松市中区住吉2-12-12, E-mail: frankfuruta0915@yahoo.co.jp

Table 1. Patient list

Pt. No	Aortic Disease	Other cardiac disease	Age at first operation (years)	Interval from last cardiac operation to delivery (months)	History of cardiac surgery (n)	Valve	Procedure	Pregnancy birth history	Abortion (n)	Miscarriage (n)	Type of delivery	Re-operation after delivery (Yes/No)
1	SAS		3	-	1	MV	Konno	1G0P	1	0	-	No
2	AS (Bicuspid)		24	-	2	BV	Konno	1G0P	0	1	-	No
3	ASR (Bicuspid)	VSD, PDA	12	144	1	MV	AVR	3G1P	1	1	Caesarean	No
4	ASR (Bicuspid)		10	215	1	MV	AVR	1G1P	0	0	Caesarean	No
5	ASR		21	130	2	BV	AVR	1G1P	0	0	Caesarean	Yes
6	AR (Bicuspid)		25	123	1	BV	AVR	3G3P	0	0	Vaginal	Yes
7	AS		19	109	2	BV	AVR	1G1P	0	0	Vaginal	Yes
8	AR	TGA	21	-	2	MV	AVR	1G1P	0	0	Caesarean	No

AS = aortic stenosis, AR = aortic regurgitation, ASR = aortic stenosis and regurgitation, SAS = subaortic stenosis, VSD = ventricular septal defect, PDA = patent ductus arteriosus, TGA = transposition of the great arteries, G = gravida, P = para, MV = mechanical valve, BV = bioprosthesis, Konno = Konno aortoventriculoplasty, AVR = aortic valve replacement

replacement: AVR) 6例, Konno手術2例, 使用弁は生体弁4例, 機械弁4例であった。

8例のうち大動脈弁術後に妊娠を経験したが出産に至らなかった症例は2例 (Pt.No1, 2) で, Pt.No1は機械弁使用のために人工中絶し, Pt.No2は稽留流産した。大動脈弁術後に出産に至った症例は5例 (Pt.No3-9) で, 2例 (Pt.No3, 4) は機械弁を使用していたため妊娠を避けるべきであるとされていたが結果的に出産に至り, そのうち1例 (Pt.No3) は2回の妊娠を経たが, 人工中絶, 稽留流産をそれぞれ1回ずつ経験し3回目の妊娠にて出産に至った。また生体弁使用症例は3例 (Pt.No5-7) で, うち1例 (Pt.No6) は3回の出産を経験したが, この期間に外科的治療介入は行わなかった。出産後に大動脈弁初回手術を施行した症例は1例 (Pt.No8) で, 完全大血管転位 (III型) に対するRastelli手術 (8歳) 後の大動脈弁閉鎖不全症の症例であり, 出産から12ヶ月後に機械弁によるAVRを施行した。

周産期結果をTable 2に示す。最終出産時の平均年齢は29.3±5.5歳, 大動脈弁初回手術からの平均期間は160.8±36.3ヶ月であった。平均妊娠週数は35.2±3.2週で, うち4例が早産であり, 出生児平均体重2175±471.2gであった。1例 (Pt.No8) は出産後に卵管結紮術による外科的避妊を行った。

母体合併症は心不全2例 (Pt.No5, 7), 不整脈1例 (Pt.No7) (心室頻拍, 上室性頻拍), 一過性脳虚血発作1例 (Pt.No4) であった。Pt.No5は過去に2回のAVRを経験している生体弁使用症例で妊娠経過中に平均圧格差が40mmHgから54mmHgへ増悪し心不全症状も出現したが, 内服加療にて改善した。

Pt.No7は過去に2回のAVRを経験している生体弁使用症例で, 心不全に対しては利尿剤内服, 不整脈に対しては電解質補正で改善し抗不整脈薬は使用しなかった。Pt.No4は過去に1回のAVRを経験している機械弁使用症例で, ワーファリンからヘパリンへ移行した妊娠7週に左視野狭窄が出現したが, 症状は一過性でその後自然と改善した。出生児合併症は低出生体重5例 (Pt.No7以外), 呼吸不全1例 (Pt.No4) で出生直後に挿管管理を行ったが一時的で呼吸器離脱可能であった。

機械弁使用症例2例に対する抗凝固療法として, 1例 (Pt.No.3) は胎児催奇形性を来す可能性が高い妊娠6-12週, また出産時に胎児の出血傾向, 特に脳出血の予防のため出産直前の34-36週にはヘパリン持続投与への切替えを行い, 1例 (Pt.No.4) は妊娠26週に妊娠が判明したためワーファリン内服 (3mg/日) を継続し出産直前のみヘパリン持続投与へ切り替えを行い, これらの症例では母児ともに合併症を認めなかった。

周産期前後における心機能評価をFigure 1に示す。大動脈弁位の平均圧較差は, 生体弁使用症例 (Pt.No3-4) は圧較差増大傾向であったのに対し, 機械弁使用症例 (Pt.No6-7) は周産期を通じて大きな変化を認めなかった。脳性ナトリウム利尿ペプチドは生体弁・機械弁使用症例ともに上昇傾向であったが, 機械弁使用症例 (Pt.No7) はその後緩徐に低下し, 出産後2年経過した現在は25pg/mlで推移している。

出産経験症例の遠隔期成績をTable 3に示す。6例いずれも追跡調査可能であり, 初回手術からの平均

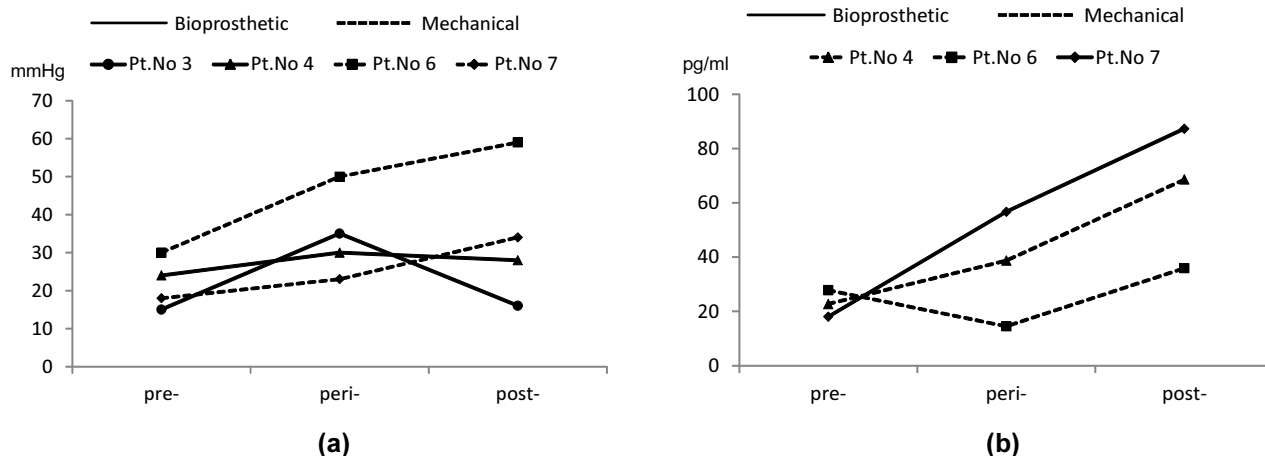


Figure 1. Cardiac performance overtime

(a) Mean pressure gradient

Mean pressure gradient of patients with bioprosthetic valve increased during perinatal period. However, mean pressure gradient of patients with mechanical valve did not changed markedly during perinatal period.

(b) Brain natriuretic peptide

Although Brain natriuretic peptide in patients both with bioprosthetic and mechanical valve tended to increase during perinatal period, that in patients with mechanical valve decreased gradually after delivery.

Table 2. Perinatal results

Age at last delivery (years old)	29.3±5.5
Interval from first aortic operation (months)	160.8±36.3
Gestational age (weeks)	35.2±3.2
Neonatal birth weight (g)	2175±471.2
Tubal sterilization at delivery (n)	1
Maternal cardiovascular event (n)	
Heart failure	2
Arrhythmia	1
Transient ischemic attack	1
Neonatal complication (n)	
Low-birth-weight	5
Respiratory failure	1

Table 3. Late outcomes

Follow-up term from first operation (months)	205.0±50.6
Follow-up term from delivery (months)	94.3±51.8
Age at last verified (years)	35.9±4.3
First aortic valve operation after delivery (n)	1
Re-do aortic valve operation after delivery (n)	3
Age at re-do operation (years old)	31.5±6.3
Complications (n)	
Death	0
Cerebral infarction	1
Arrhythmia	3
Atrial flutter	1
Sick sinus syndrome	1
Complete atrioventricular block	1
Additional treatment except for cardiac surgery	
Catheter ablation for	
Atrial flutter (n)	1
Pacemaker implantation for	
Sick sinus syndrome (n)	1
Complete atrioventricular block (n)	1

観察期間205.0±50.6ヶ月，最終追跡調査時平均年齢35.9±4.3歳であった。出産後に新規弁置換を施行したのは1例 (Pt.No10)，出産後に再弁置換術を施行したのは3例 (Pt.No7-9) であり，再手術時の平均年齢は31.5±6.3歳，出産からの平均期間は11.5±2.7ヶ月であった。遠隔期合併症は死亡なく，脳梗塞1例 (後遺症なし) (Pt.No6)，不整脈3例 (心房粗動: Pt.No3, 洞不全症候群: Pt.No5, 完全房室ブロック: Pt.No6) で，心房粗動に対しては出産から136ヶ月後にカテーテルアブレーション，洞不全症候群・完全房室ブロックに対してはペースメーカー植込み術をそれぞれ出産から114ヶ月後，11ヶ月後に行った。3例 (Pt.No5-7) は生体弁使用患者であったが，いずれも機械弁による再手術をそれぞれ出産後9ヶ月，11ヶ月，6ヶ月後に施行した。

## 考察

先天性心疾患の治療成績の向上に伴い，先天性心疾患を有する若年女性患者の多くは一般女性と同様に妊娠出産可能となってきた<sup>1)</sup>。しかしながら大動脈弁疾患を有する若年女性においては病変や心不全の程度，人工弁使用の有無とその種類などから妊娠の適応の是非，また適応がある場合においてはその治療戦略が重要となる。

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によれば，肺高血圧症 (Eisenmenger症候群)，流出路狭窄 (平均圧較差40-50以上)，心不全 (NYHA分類III-IV, EF<35-40%)，Marfan症候群，

機械弁, チアノーゼ心疾患 (動脈血酸素飽和度 < 85%) が妊娠の際に嚴重な注意を要する, あるいは妊娠を避けることが強く望まれる心疾患であると明記されている<sup>3)</sup>. このうち流出路狭窄, 心不全, 機械弁は大動脈疾患を有する若年女性患者に該当する可能性があり, これらの患者には妊娠・出産に関する教育やそのリスク説明を行い, 場合によっては避妊を事前に行う必要がある.

大動脈弁疾患を有する若年女性患者において, その疾患の程度, 心不全の状態などから妊娠・出産前にその手術を余儀なくされる症例があり, その術式選択が非常に重要となる. 若年女性患者における大動脈弁手術の術式選択としては生体弁または機械弁による大動脈弁置換術 (Konno手術を含む), Ross手術, 大動脈弁形成術が挙げられる.

まず生体弁は術後一定期間経過した状態では抗凝固療法が不要であり, 良好な成績を修めている<sup>4,5)</sup>一方で, その耐久性に問題がある. Northらの報告<sup>6)</sup>によれば, 生体弁による大動脈弁置換術を施行した若年女性患者において, 10年以内に60%の患者は再手術を必要と報告しており, その使用は10年までと考えられ, 手術時の年齢により適応を考慮しなければならない. 本研究では19歳時に生体弁による大動脈弁置換術を使用した1例では妊娠・出産に至らずして弁機能不全となり26歳時に生体弁による再弁置換術を行った後に出産に至っており, 生体弁は若年患者において特に早期に弁機能不全が進行し, 妊娠前に再手術を余儀なくされる可能性がある. また妊娠により弁機能不全は進行しないと報告されている<sup>6,7)</sup>が, 前述の通り耐久性に問題があるため出産後比較的早期に再手術となる可能性が高い. 本研究においても3例の生体弁使用患者は出産後3例ともに再手術を行っており, 再手術を前提として上で生体弁の使用を考慮しなければならない.

機械弁の場合はこの耐久性の問題はないが, 一方で妊娠した際には流産となる可能性が高いこと, 周産期に徹底した抗凝固療法が必要となること, 抗凝固療法を十分に行った上でも母体死亡率が1-4%あり, 血栓塞栓症のリスクがあること, 抗凝固療法による胎児の出血傾向, 特に胎児脳出血のリスクがあることなどが問題として挙げられる<sup>8,9)</sup>. このため基本的には機械弁使用患者においては妊娠・出産は避けるべきであるとされている<sup>10,11)</sup>が, 妊娠しやむを得ず出産する場合は周産期における抗凝固療法が重要となる. 低用量のワーファリン (5mg以下) であれば継続しても問題ないという報告もある<sup>12,13)</sup>が, 基本的には胎児催奇形性を来す可能性が高い6-12週, 胎児出血, 特に胎児脳出血のリスクの高い出産直前の34-36週にはヘパリン持続投与への切替

えが望ましい<sup>3)</sup>. 本研究における機械弁使用症例2例のうち1例は前述の通りヘパリン持続投与を併用したが, 1例は妊娠26週に妊娠が判明したためワーファリンの内服を継続し出産直前のみヘパリン持続投与へ切り替えざるを得なかった. これらの症例では母児ともに合併症を認めなかったが, 機械弁使用患者の周産期には嚴重な抗凝固療法が必要である. また本研究では機械弁使用患者6例は妊娠を避けるべきであるとされていたが, うち4例が妊娠を経験し2例は出産に至っている. 特にそのうちの1例では3回の妊娠を経験し, 人工中絶・流産をそれぞれ1回経てから出産に至っている. 機械弁使用患者における妊娠・出産を避けるためには, 妊娠・出産に関する教育が必要不可欠であるが, これらに加え具体的な避妊方法の提供が重要となる. 当院では避妊に対する医療提供がこれまで不十分であることにより本報告の結果に至った可能性がある. このため今後は避妊に対する医療提供を十分に行い, この点について改善する余地がある.

Ross手術は周産期において抗凝固療法を必要とせず, また心機能温存が可能という利点がある一方, 術後2弁疾患として管理しなければならない. Bansalらの報告<sup>14)</sup>によればRoss手術後の合併症は, 若年者ほど右室流出路の再手術率が高く, 年長者ほど左室流出路の再手術率が高いとされている. このため手術時の年齢により再手術部位が異なる可能性に留意する必要がある. 若年女性に対するRoss手術の成績はMorimotoらが報告<sup>15)</sup>しており, 生体弁と比較して良好な遠隔期成績とともに, 出産時における低い左室駆出血流速や少ない逆流などが示されている. このためRoss手術は妊娠適齢期における出産を待機する若年女性への非常に良い適応であると考えられる. 本研究において2例 (Pt.No2, 7) でRoss手術を考慮したが, 肺動脈弁二尖弁のために手術を断念し, それぞれKonno手術, AVRを施行している. 本術式は幼児期から成人期まで幅広い年齢での適応が可能で, 本報告においても肺動脈弁二尖弁以外の症例には適応可能であったと考える. 周産期, 遠隔期成績も良好なことが示されつつあるため, 今後は治療選択のひとつとして積極的に考慮すべきである.

尾崎らの考案した, 自己心膜をグルタールアルデヒド処理した自己心膜を新規弁尖として使用する大動脈弁形成術は, 大動脈弁閉鎖不全症だけでなく狭窄症にも適用可能で術後抗凝固療法を必要としない. 現在その良好な遠隔期成績が示されつつある<sup>16)</sup>が, 先天性症例や若年者, 妊娠経験症例における報告はない. 本症例のPt.No5-7のような妊娠・出産適齢期にAVRを施行している症例などは大動脈

弁形成術の良い適応であると考えられるため、今後このような症例へ適応拡大し治療選択肢のひとつとして考慮しなければならない。

## 結語

大動脈弁疾患を有する若年女性の妊娠・出産について後方視的に検討した。大動脈弁疾患を有する若年女性が安全に妊娠・出産に至るためには、個々の症例に応じた治療選択を十分に吟味して行う必要がある。

## 利益相反関係の開示

著者全員は当該研究に不適切な影響を及ぼす恐れのある他の個人または組織との金銭的および個人的な関係はありません。

## 文献

- Amano J, Kuwano H, Yokomise H, et al. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2011. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 5: 578-607.
- Stout KK, Otto CM. Pregnancy in women with valvular heart disease. *Heart* 2007; 93: 552-558.
- 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。循環病の診断と治療に関するガイドライン (2010年改訂版)。合同研究班参加学会：日本循環器学会、日本産科婦人科学会、日本小児循環器学会、日本心臓血管外科学会、日本心臓病学会。
- Oakley C, Doherty P. Pregnancy in patients after valve replacement. *Br Heart J* 1976; 38: 1140-1148.
- Núñez L, Larrea JL, Gil Aguado M, et al. Pregnancy in 20 patients with bioprosthetic valve replacement. *Chest* 1983; 84: 26-28.
- North RA, Sadler L, Stewart AW, et al. Long-term survival and valve-related complications in young women with cardiac valve replacement. *Circ* 1999; 99: 2669-2676.
- Cleuziou J, Hörer J, Kaemmerer H, et al. Pregnancy does not accelerate biological valve degeneration. *Int J of Cardio* 2010; 145: 418-421.
- Hirsh J, Fuster V, Ansell J, et al. American heart association/ American college of cardiology foundation guide to warfarin therapy. *Circulation* 2003;107:1692-1711.
- Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2006;144:e84-e231.
- De Santo LS, Romano G, Della Corte A, et al. Mechanical aortic valve replacement in young women planning on pregnancy: Maternal and fetal outcomes under low oral anticoagulation, a pilot observational study on a comprehensive preoperative counseling protocol. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1110-1115.
- Tanaka H, Tanaka K, Kamiya, et al. Analysis of anticoagulant therapy by unfractionated heparin during pregnancy after mechanical valve replacement. *Circ J* 2014; 78: 878-881.
- Cotrufo M, De Feo M, De Santo LS, et al. Risk of warfarin during pregnancy with mechanical valve prostheses. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 35-40.
- Vitale N, De Feo M, De Santo LS, et al. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1637-1641.
- Bansal N, Kumar R, Baker C, et al. Age-related outcomes of the Ross procedure over 20 years. *Ann Thorac Surg* 2015; 99: 2077-2085.
- Morimoto K, Hoashi T, Kagisaki K, et al. Impact of Ross operation on outcome in young female adult patients wanting to have children. *Circ J* 2015; 79: 1976-1983.
- Ozaki S, Kawase I, Yamashita H, et al. A total 404 cases of aortic valve reconstruction with glutaraldehyde-treated autologous pericardium. *J Thorac Cardio Surg* 2014; 147: 301-306.

## Pregnancy and deliver of young women patients with aortic valve disease

Akihisa Furuta<sup>1)</sup>, Masaaki Koide<sup>1)</sup>, Yoshifumi Kunii<sup>1)</sup>, Takuya Maeda<sup>1)</sup>, Takuya Okamoto<sup>1)</sup>, Yuji Takayanagi<sup>1)</sup>, Yoshiki Mori<sup>2)</sup>, Yasumi Nakajima<sup>2)</sup>, Sachie Kaneko<sup>2)</sup>, Nao Inoue<sup>2)</sup>, Tomotaka Murakami<sup>2)</sup>, Keitarou Isozaki<sup>2)</sup>, Toshiaki Oka<sup>3)</sup>, Ryo Sugiura<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Cardiovascular Surgery, Seirei Hamamatsu General Hospital

<sup>2)</sup>Department of Pediatric Cardiology, Seirei Hamamatsu General Hospital

<sup>3)</sup>Department of Cardiology, Seirei Hamamatsu General Hospital

### Abstract

**Background:** Various factors such as heart failure, left outflow tract stenosis, and perinatal management of mechanical valve are associated with pregnancy and childbirth of young patients with aortic valve disease. The purpose of this study is to evaluate the surgical treatment strategy of young patients with aortic valve disease for pregnancy and childbirth.

**Methods:** Between 1992 and 2015, 8 patients who underwent the aortic valve surgery at the pregnancy and childbearing age were retrospectively investigated.

**Results:** Mean age at first aortic valve surgery was 16.9±7.2 years. Aortic valve replacement was performed in seven cases, and Konno aortoventriculoplasty in three cases. Of 8 patients, two patients did not have pregnancy, five patients experienced the childbirth, and one patient underwent first aortic valve surgery after the child birth. Complications of mothers included heart failure in two cases, arrhythmia in one case, and transient cerebral ischemic attack in one case. Complications of children born included low-birth-weight in five cases and respiratory failure in one case. Mean time from the last aortic valve surgery was 94.3±51.8 months. Late complications included cerebral infarction in one case and arrhythmia in three cases.

**Conclusion:** Therapeutic selection which was gave full consideration to should be taken for young women patients with aortic valve disease in order to have them experience pregnancy and childbirth safely.

Key words : Aortic valve disease, young women, pregnancy, operation, perinatal management

---