

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(2018 年改訂版)

JCS 2018 Guideline on Indication and Management of Pregnancy and Delivery in Women with Heart Disease

本ガイドライン発行後のあらたな知見をまとめたフォーカスアップデート版が発行されているので，併せて参照のこと
[フォーカスアップデート版 心血管疾患患者の妊娠・出産の適応と診療](#) (2026 年 3 月 20 日発行)

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

班長

赤木 禎治
岡山大学
循環器内科

池田 智明
三重大学
産婦人科学講座

班員

市田 路子
富山大学
小児循環器科

稲井 慶
東京女子医科大学病院
循環器小児科

大内 秀雄
国立循環器病研究センター病院
小児循環器科

桂木 真司
榊原記念病院
産婦人科

坂本 一郎
九州大学
循環器内科

椎名 由美
聖路加国際病院心血管センター
循環器内科

篠原 徳子
東京女子医科大学
循環器小児科

立野 滋
千葉県循環器病センター
小児科

照井 克生
埼玉医科大学総合医療センター
麻酔科

兵藤 博信
東京都立墨東病院
産婦人科

牧野 真太郎
順天堂大学医学部附属順天堂医院
産科・婦人科

増山 寿
岡山大学
産科・婦人科学教室

村島 温子
国立成育医療センター

八尾 厚史
東京大学
循環器内科

協力員

遠藤 誠之
大阪大学
産婦人科

小口 秀紀
トヨタ記念病院

神谷 千津子
国立循環器病研究センター病院
周産期・婦人科部

相馬 桂
東京大学
循環器内科

高谷 陽一
岡山大学
循環器内科

竹田 純
順天堂大学医学部附属順天堂医院
産科・婦人科

田中 博明
三重大学医学部附属病院
産科婦人科

杜 徳尚
岡山大学
循環器内科

藤田 恭之
九州大学
産婦人科

外部評価委員

木村 剛
京都大学
循環器内科学

小菅 雅美
横浜市立大学附属市民総合医療センター
心臓血管センター

関沢 明彦
昭和大学
産婦人科学講座

先崎 秀明
北里大学
小児循環器集中治療学

中西 敏雄
東京女子医科大学
循環器小児科

丹羽 公一郎
聖路加国際病院
心血管センター

吉松 淳
国立循環器病研究センター病院
周産期・婦人科部

(五十音順，構成員の所属は 2019 年 3 月現在)

目次

改訂にあたって	8
表 1 推奨クラス	9
表 2 エビデンスレベル	9
第 1 章 総論	9
1. 妊娠・分娩の循環生理：妊娠・出産における母体の変化	9
1.1 循環動態の変化	9
1.2 血液学的変化	10
1.3 呼吸機能の変化	11
1.4 血管壁の変化	11
2. 妊娠前の検査項目	11
3. 妊娠カウンセリング	11
3.1 心疾患をもつ女性の妊娠カウンセリング	11
3.2 心疾患をもつ男女共通の問題点	13
3.3 禁忌疾患 / 病態	14
3.4 避妊法	16
3.5 遺伝カウンセリング	16
3.6 心理社会的問題	23
3.7 妊娠が長期予後に与える影響について	23
4. 母体経過観察基準	24
5. 妊娠中の血行動態評価	25
5.1 心臓超音波検査	25
5.2 放射線検査（胸部レントゲン，心臓カテーテル検査，CT 検査）	26
5.3 MRI 検査	26
5.4 ナトリウム利尿ペプチド	26
6. 出生前診断	27
図 1 妊娠に伴う循環動態の変化	10
表 3 心疾患患者に対する妊娠前カウンセリングのポイント	12
表 4 modified WHO 分類を用いた母体心血管リスク評価（わが国独自の内容を追加）	14
表 5 CARPREG II リスクスコア（わが国独自の内容を追加）	15
表 6 ZAHARA リスクスコア（わが国独自の内容を追加）	15
表 7 NYHA 心機能分類	15
表 8 妊娠の際に厳重な注意を要する，あるいは妊娠を避けることが強く望まれる心疾患	16
表 9 遺伝子異常および染色体異常による代表的な先天性心疾患	18
表 10 先天性心疾患の催奇形因子と環境因子	20
表 11 遺伝性心筋症の疾患原因遺伝子	21
表 12 不整脈疾患にみられる遺伝子異常	23
表 13 診断手法から受けるおよその胎児線量	26

6.1 検査および診断の種類	27		
6.2 実施対象	27		
6.3 注意点	27		
7. 胎児評価法	28		
7.1 胎児心拍数モニタリング	28	表 14 胎児心拍数図波形の定義	28
		図 2 胎児心拍数モニタリングによるノンストレステスト	30
		図 3 胎児心拍数モニタリングによるコントラクション・ストレステスト	30
7.2 超音波断層法	29	表 15 Biophysical Profile Score (BPS) の判定基準	31
		図 4 臍帯動脈逆流 (超音波ドプラ血流計測)	31
7.3 超音波ドプラ血流計測	29		
7.4 胎児評価法の限界	29		
7.5 胎児心疾患のスクリーニング	29	図 5 正常な胎児心臓超音波検査図のシェーマ	32
8. 産後の管理, 産褥, いかにして循環器科に移行するか	32		
8.1 分娩～産褥の生理と管理	32		
9. 感染性心内膜炎	33	推奨・EL 表 16 基礎心疾患別リスクと予防的抗菌薬投与	34
		推奨・EL 表 17 感染性心内膜炎リスク患者における, 各手技と予防的抗菌薬投与	34
9.1 頻度, 予後	33		
9.2 治療	35		
9.3 予防	35	表 18 抗菌薬の標準的予防投与法	35
10. 妊娠中の薬物療法	35	表 19 妊娠総合評価の定義	36
		表 20 授乳総合評価の定義	36
		表 21 妊娠中の薬物療法 (抗凝固薬)	36
		表 22 妊娠中の薬物療法 (降圧薬)	38
		表 23 妊娠中の薬物療法 (利尿薬)	40
		表 24 妊娠中の薬物療法 (抗不整脈薬)	40
		表 25 妊娠中の薬物療法 (肺高血圧薬)	42
		表 26 妊娠中の薬物療法 (抗心不全薬)	42
		表 27 妊娠中の薬物療法 (その他)	43
11. 心疾患の重症度と望ましい管理施設基準	43	表 28 中等症の心疾患患者における妊娠・出産の管理を行うための循環器を専門とする施設の基準	43

第 2 章

基礎心疾患別の病態

44

1. 先天性心疾患	44		
1.1 非チアノーゼ性心疾患 (非手術例)	44		
1.2 非チアノーゼ性心疾患 (修復術後)	46		
1.3 チアノーゼ性心疾患 (修復術後)	48		
1.4 チアノーゼ残存例	49	表 29 チアノーゼ性先天性心疾患患者の妊娠に関する母体・胎児の合併症	50
		表 30 Eisenmenger 症候群患者が妊娠継続する場合の注意点	51
1.5 Fontan 術後	51	表 31 妊娠中における正常循環と Fontan 循環の心血管応答の比較	52

2. 肺高血圧症	54	表 32 Fontan 術後患者の妊娠・出産報告	53
2.1 妊娠時の肺高血圧症の発見・発症・鑑別	55	表 33 再改訂版肺高血圧症の分類 (ニース分類 [2013 年])	54
2.2 妊娠・出産の管理	55	表 34 第 1 群 (CHD に伴う PAH) の臨床分類	56
2.3 治療薬	57	表 35 FDA による妊娠時の薬剤使用カテゴリー	61
3. 弁膜症	58	図 6 機械弁置換術後の抗凝固療法	63
3.1 各弁膜症と人工弁置換術後	58	表 36 Marfan 症候群患者における妊娠・出産の注意点	64
3.2 抗凝固・抗血小板療法	60	表 37 高安動脈炎患者における妊娠・出産の注意点	65
4. Marfan 症候群と Marfan 類似疾患	63	表 38 未修復大動脈縮窄症患者における妊娠・出産の 注意点	65
4.1 病態	63	表 39 大動脈縮窄症修復術後患者における妊娠・出産の 注意点	65
4.2 妊娠・出産	64	表 40 周産期心筋症の国別比較	68
4.3 高安動脈炎	64	図 7 10 万妊娠あたりの不整脈が原因で入院した 患者数	69
4.4 先天性大動脈縮窄症	65	図 8 妊娠に伴う虚血性心疾患への対処	73
5. 心筋症	66	表 41 心疾患合併妊娠における母体および胎児・ 新生児のイベント予測因子	75
5.1 肥大型心筋症 (HCM)	66	表 42 高血圧合併妊娠に対する降圧薬投与の指針	77
5.2 拡張型心筋症 (DCM)	67	表 43 妊娠高血圧症候群の名称・定義・分類	78
5.3 周産期心筋症 (産褥心筋症)	67	表 44 妊婦が使用する降圧薬	80
6. 不整脈	68		
6.1 種類と頻度	68		
6.2 器質的心疾患を合併した場合の 不整脈	69		
6.3 不整脈治療	69		
6.4 不整脈の管理	70		
7. 虚血性心疾患	71		
7.1 妊娠中の虚血性心疾患 (急性冠症候群) の発症	71		
7.2 虚血性心疾患合併妊娠	72		
7.3 虚血イベント予防	73		
8. 心不全 (共通の病態として)	73		
8.1 病態	73		
8.2 リスク要因と管理	74		
8.3 治療	75		
9. 高血圧症	76		
9.1 高血圧合併妊娠	76		
10. 妊娠中の高血圧症	77		
10.1 降圧薬の選択 (経口)	79		
10.2 降圧薬の選択 (静注)	80		
10.3 降圧目標	80		
10.4 授乳への影響	80		

11. 下肢静脈血栓症	80
11.1 リスク予測	80
11.2 診断	81
11.3 予防	81
11.4 治療	82

表 45 妊娠・出産時の静脈血栓症の危険因子	81
表 46 妊娠、産褥期における静脈血栓症のリスク分類	81

第3章 産科的管理の注意点

83

1. 避妊法	83
1.1 避妊を指導する時期	83
1.2 避妊法	83
2. 不妊症と不育症	85
2.1 不妊症	85
2.2 不育症	88
3. 母体の循環病態が胎児に与える影響	88
3.1 チアノーゼ	89
3.2 循環不全	89
3.3 Fontan 循環	89
3.4 体外循環	89
4. 妊娠継続可否の判断	89
4.1 母体からみた判断	90
4.2 早期娩出児の予後	90
5. 子宮収縮のコントロール	90
5.1 子宮収縮抑制	90
5.2 子宮収縮促進	93
6. 分娩法の選択	95
6.1 分娩時の循環病態	95
6.2 人工妊娠中絶の様式	95
6.3 分娩様式の選択	95
6.4 経膈分娩時の抗菌薬使用	96
6.5 麻酔	96
7. 分娩時の麻酔	96
7.1 必要性	96
7.2 適応と禁忌	96
7.3 麻酔前評価	97

表 47 各種避妊法と1年間の推定妊娠率	84
図 9 ART を施行した女性における妊娠率・生産率・流産率（2014年度）	85
表 48 不妊症の女性に関する問診項目	86
表 49 不妊症の原因探索のための初期スクリーニング検査	86
図 10 不妊治療のアルゴリズム	87
図 11 不育症の原因とその割合	88
表 50 不育症の原因検索と対策	89

表 51 各種子宮収縮抑制薬の投与方法と禁忌	91
表 52 各種子宮収縮抑制薬使用の際に注意すべき副作用	91
表 53 オキシトシンの副作用	94
表 54 オキシトシンの禁忌	94
表 55 プロスタグランジンの副作用	95
表 56 プロスタグランジンの禁忌	95

表 57 帝王切開の適応	96
表 58 抗血栓療法中の妊婦における区域麻酔	97

7.4 硬膜外無痛分娩の方法	97
7.5 帝王切開における麻酔法選択	98

表 59 心疾患合併患者の帝王切開における麻酔法選択の 注意点	98
------------------------------------	----

第4章 侵襲的な治療 99

1. カテーテル・インターベンション	99
1.1 カテーテルバルーン弁形成術	99
1.2 カテーテル心房中隔欠損閉鎖術	100
2. 妊娠中の心臓血管外科手術，補助循環	100

表 60 大動脈弁狭窄症に対するバルーン弁形成	100
-------------------------	-----

第5章 将来的な研究の方向性 101

表 61 心疾患女性の妊娠・出産に関する，今後の 研究の方向性	101
------------------------------------	-----

第6章 心疾患をもつ患者さんご家族のための，妊娠・出産の手引き 102

表 62 心疾患をもつ患者さんご家族のための， 妊娠・出産に関する手引き	103
---	-----

付表 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：班構成員の利益相反（COI）に関する開示	105
---	-----

文献	106
（無断転載を禁ずる）	

略語一覧

ACC	American College of Cardiology	米国心臓病学会
AHA	American Heart Association	米国心臓協会
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
ASD	atrial septal defect	心房中隔欠損
BNP	brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
BPA	balloon pulmonary angioplasty	バルーン肺動脈形成術
CCS	Canadian Cardiovascular Society	カナダ心臓血管学会
CHD-PAH	congenital heart disease-PAH	先天性心疾患を伴うPAH
CTEPH	chronic thromboembolic pulmonary hypertension	慢性血栓塞栓症性肺高血圧
CVP	central venous pressure	中心静脈圧
DAPT	dual antiplatelet therapy	抗血小板薬 2 剤併用療法
DCM	dilated cardiomyopathy	拡張型心筋症
DOAC	direct oral anticoagulant	直接作用型経口抗凝固薬
DVT	deep vein thrombosis	深部静脈血栓症
ESC	European Society of cardiology	欧州心臓病学会
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HCM	hypertrophic cardiomyopathy	肥大型心筋症
HDP	hypertensive disorders of pregnancy	妊娠高血圧症候群
ICD	implantable cardioverter defibrillator	植込み型除細動器

IE	infectious endocarditis, infective endocarditis	感染性心内膜炎
IPAH	idiopathic pulmonary arterial hypertension	特発性肺動脈性肺高血圧症
mPAP	mean pulmonary arterial pressure	平均肺動脈圧
NSAID	nonsteroidal antiinflammatory drug	非ステロイド系抗炎症薬
NTpro-BNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide	BNP 前駆体の N 端側フラグメント
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PAH	pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧
PDA	patent ductus arteriosus	動脈管開存
PEA	pulmonary endarterectomy	肺動脈内膜摘除術
PPS	peripheral pulmonary stenosis	抹消肺動脈狭窄
PTE	pulmonary thromboembolism	肺血栓塞栓症
PVOD	pulmonary veno-occlusive disease	肺静脈閉塞性疾患
PVR	pulmonary vascular resistance	肺血管抵抗値
RCT	randomized controlled trial	ランダム化比較試験
SpO ₂	percutaneous oxygen saturation	経皮的動脈血酸素飽和度
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion	三尖弁輪収縮期移動距離
TGF- β	transforming growth factor β	形質転換増殖因子 β
VSD	ventricular septal defect	心室中隔欠損
WCD	wearable cardiac defibrillator	着用型自動除細動器

改訂にあたって

医療の発達之恩恵により，心疾患の予後は著明に改善している。これに伴い，心疾患を有する妊娠可能な女性の数は年々増加している。この数年でとくに大きな変化をみせているのが，これまで成人期に達することの少なかった複雑心疾患の患者群の増加である。すでに臨床の現場では，Fallot 四徴症や大血管転位症などのチアノーゼ型心疾患の術後患者，さらには Fontan 術後患者の妊娠・出産症例に対応する必要性が急速に高まっている。わが国では，心疾患を有する女性の妊娠が総妊娠数の 0.5～1% に相当し，不整脈などを含めれば，その割合は 2～3% 程度までに高まるといわれている^{1,2)}。また，新生児医療の進歩に伴い，早期産児の生存率と予後が飛躍的に改善した。このため，妊娠後期の母体の循環への負荷が大きく，合併症が予想される場合は，妊娠を中断して分娩に移行することも可能となっている。妊娠・出産の高年齢化がみられているが，心疾患を有する女性は仮に重症心疾患であっても一般女性と比べて挙児希望が強いことが多く，若い年齢で結婚することも少なくない^{3,4)}。

「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」の初版は，このような医療環境の変化が現れ始めた 2005 年に作成された。当時，国内における心疾患患者の妊娠・出産管理はまだ手探り状態で行われており，適切な妊娠・出産管理のエビデンスもきわめて限られた状況であった。このため初版は欧州心臓病学会（ESC）で刊行されていた心疾患の妊娠・出産に関するエキスパートコンセンサス⁵⁻¹⁰⁾，単行書¹¹⁻¹⁶⁾をたたき台に作成された。それまで国内では心疾患を有する女性の妊娠・出産に関する専門家は非常に少なく，妊娠・出産が可能であるにもかかわらず避妊を勧められたり，妊娠・出産が非常に危険であるにもかかわらず，妊娠して重大な合併症を生じたりする事例もみられていた。また，妊娠・出産に際して，適切なカウンセリングや治療を受けられない場合も少なくなかった。この点から，初版は有用であり，広く用いられてきたと考えられる。2010 年には部分改訂が行われ，米国心臓協会（AHA）および米国心臓病学会（ACC）の成人先天性心疾患ガイドライン⁶⁾，さらに，カナダ心臓血管学会（CCS）の成人先天性心疾患ガイドライン⁷⁻¹⁰⁾ および単行書¹¹⁻¹⁴⁾

を参考に，国内の実情に応じた妊娠・出産管理，カウンセリングについても記載された。

現在，国内では毎年 1 万人の患者が成人期に達すると推測されている。妊娠・出産の管理を必要とする女性の年齢は若く，その影響はほかの領域よりも早い時期に現れている。Fallot 四徴症患者の妊娠・出産管理はもちろんのこと，Fontan 術後患者の妊娠・出産管理は多くの施設で喫緊の課題である。さらに肺動脈性肺高血圧，抗凝固療法，不妊治療などについて目覚ましい医療改革が進み，ガイドラインの全面改訂を必要とする状況になった。

幸いにして，これまで日本循環器学会や日本成人先天性心疾患学会を中心として成人先天性心疾患患者の妊娠・出産管理について幅広い討議や教育活動が行われてきたため，本領域の重要性は循環器医にも広く関心をもたれるようになってきている。今回 2018 年度の全面改訂版には，これらの課題について可能な限り科学的根拠に基づいた記載を行った。しかしながら，妊娠・出産に関する領域はランダム化比較試験（RCT）を実施することがきわめて難しい領域であり，各エキスパートの経験に基づく根拠に依存せざるを得ないことが多い。最新の AHA/ACC¹⁷⁻¹⁹⁾ や ESC²⁰⁻²²⁾ のステートメント，ガイドラインについても加味しながら，わが国における心疾患を有する患者の妊娠・出産管理に役立つ，現時点で考えられる最善の方策の指針としてこのガイドラインを届けたいと思う。

それぞれの手技・治療法に関する，「推奨クラス」と「エビデンスレベル」は，AHA/ACC のガイドラインと同様に記載法した²²⁾（表 1，2）。しかしながら，いまだにデータが不十分で，専門家も少ない分野であり，倫理的な問題から前向き研究はほとんど行われていない。したがって，ランク付けが困難なことが多いため，かならずしもすべての項目において記載されているわけではない。

表1 推奨クラス

クラス I	有用性・有効性が証明されているか、見解が広く一致している
クラス II	有用性・有効性に関するデータあるいは見解が一致していない場合がある
クラス IIa	データ・見解から有用・有効である可能性が高い
クラス IIb	データ・見解から有用性・有効性がそれほど確立されていない
クラス III	有用・有効でなく、ときに有害と証明されているか、否定的見解が広く一致している

表2 エビデンスレベル

レベル A	複数のランダム化介入臨床試験やメタ分析で実証されたもの
レベル B	単一の無作為介入臨床試験や、ランダム化介入でない臨床試験で実証されたもの
レベル C	専門家の意見、ケース・スタディ、標準的治療などで意見が一致したもの

第1章 総論

1.

妊娠・分娩の循環生理：妊娠・出産における母体の変化

1.1

循環動態の変化 (図1)^{23, 24)}

心疾患を有する女性の妊娠・出産を考えるうえでは、通常の妊娠・出産における循環動態の変動を理解することが重要である^{25, 26)}。妊娠・出産における循環動態の変化は、単に体液循環の変化のみによって引き起こされるものではなく、血液学的変化、呼吸機能の変化、内分泌学的変化、自律神経学的な変化の影響も受ける。通常の妊娠・出産では、これらの変化は巧妙なバランスをとりながら維持されている。すなわち、変化の起こる時期、変化の程度、変化が最大となる時期、最大変化をきたしたときの母体側の反応性などによって、さまざまな適応過程をとっている^{27-29, 29a, 30-32)}。

妊娠では、コルチゾール、エストロゲン、アルドステロンなどの増加に伴い、ナトリウム貯留が起こるため、循環血漿量は妊娠4週頃から増加し始め、妊娠10週頃より増加傾向が顕著となる。その後は妊娠32週頃には最大とな

り、正期に至るまではほぼ一定か、緩やかに増加する。通常、単胎の場合、循環血漿量は妊娠前の40～50%増加する^{23, 33-35)}。この循環血漿量の増加は、腎尿細管でのナトリウム再吸収亢進を伴う体内の総ナトリウム量の増大によって引き起こされる。心拍数は妊娠経過とともに増加し、妊娠32週前後でピークに達し、妊娠前の約20%の増加を示す。一回拍出量は妊娠前期から上昇し、妊娠20～24週でピークとなる。これらの変化に伴って、心拍出量も妊娠20～24週にかけて妊娠前の30～50%まで増加し、その後は一定の値を保つ³⁴⁻³⁷⁾。一方、妊娠の経過に伴って、大動脈圧および全身血管抵抗は低下する。とくに子宮、乳房、腎臓などへの血流が増加するため、拡張期血圧が低下する。妊娠後期には増大した子宮による下大静脈の圧迫により、仰臥位で低血圧を引き起こすことがある。肺動脈圧は、肺血流量の増大にもかかわらず、肺血管抵抗の低下により一定を保つ。妊娠中の心機能は、これら前負荷と後負荷の影響を大きく受けているが、通常はその変化に的確に適応している³⁴⁻³⁹⁾。

分娩中の循環動態は、体位、分娩様式、陣痛、麻酔の程度などから大きく影響を受ける。陣痛に伴う痛み刺激により、交感神経系の緊張が亢進し、心筋収縮力、全身血管抵抗、静脈還流量が増大する。さらに、陣痛に伴う子宮収縮によって、循環血液量が300～500 mL増加する。これら

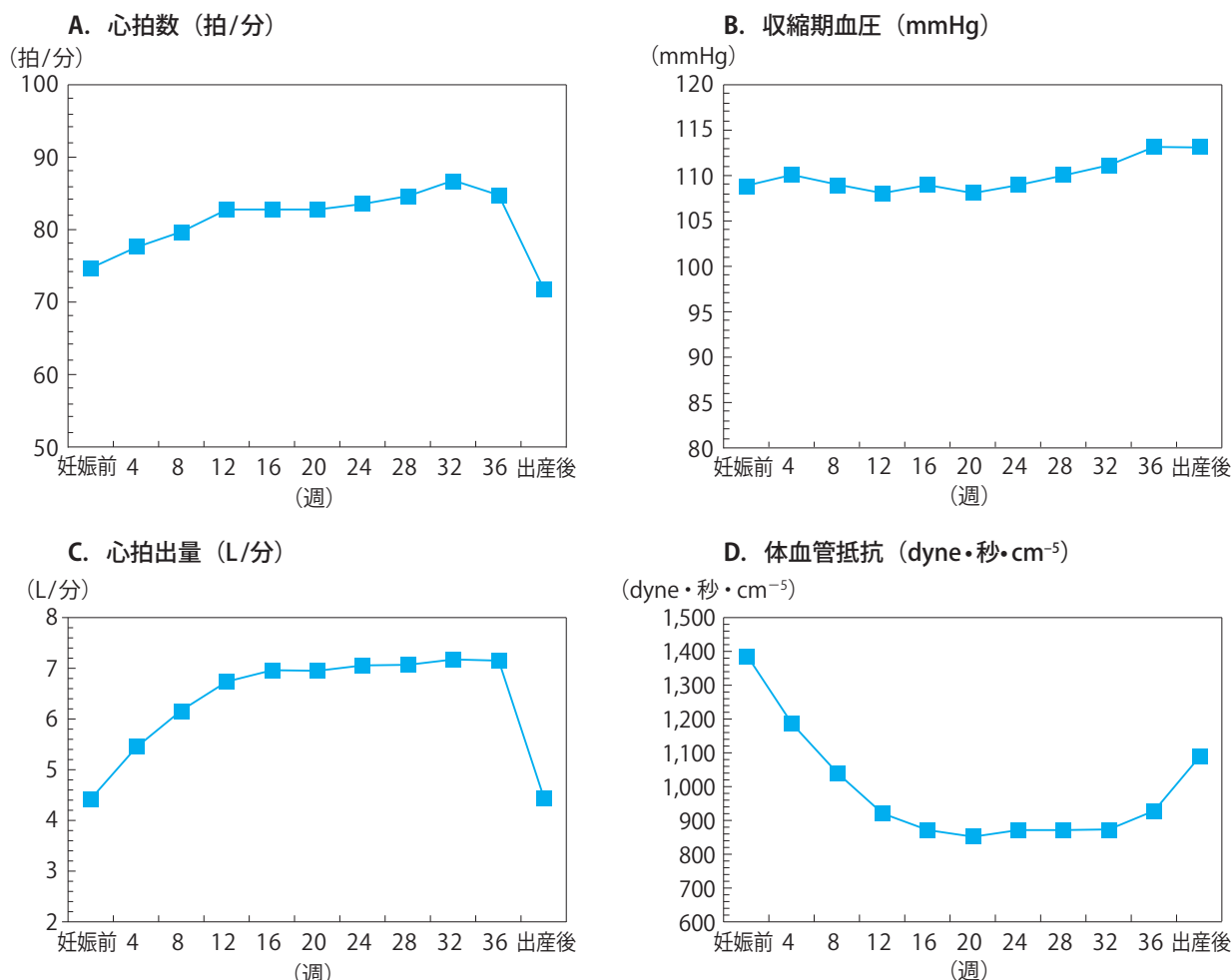


図1 妊娠に伴う循環動態の変化

(Robson SC, et al. 1989²³⁾, Johnson M, et al. 2016²⁴⁾ より作図)

によって，心拍出量は15～25%増加し，一過性に心拍数や血圧は上昇する^{25, 26)}。仰臥位では，増大した子宮が腹部大動脈と下大静脈を圧迫するため，多少でもリスクのある心疾患合併妊婦の陣痛管理には左側臥位が好ましい。分娩進行時の怒責は，循環動態の急激な変化の原因となるため，少なくともNYHA心機能分類Ⅱ度以上の妊婦は，硬膜外麻酔などの麻酔分娩の適応とされている²⁷⁻³⁰⁾。

分娩時の母体出血量は経膣分娩で500 mL程度（帝王切開では約2倍）であり，妊娠中にもたらされた循環血漿量の増大で補われる範囲である。分娩直後は子宮による下大静脈の圧迫が解除され，急激な静脈還流の増加が起こる。分娩直後，一過性に増加した心拍数や血圧は，娩出後10分程度で元のレベルに戻る。増加していた心拍出量は，分娩後1時間以内に10～20%低下する。妊娠中に増加した循環血漿量のため，分娩後は一過性に容量負荷の状態をきたす。分娩後，循環動態が正常化するまでには約4～6週間かかるといわれている^{25, 26)}。これらの急性変化は分娩直

後の心機能にも影響を及ぼす可能性がある^{38, 39)}。

1.2

血液学的変化

妊娠前期から中期にかけて，赤血球容量の増加以上に循環血漿量が増加するため，ヘモグロビン値やヘマトクリット値が低下し，相対的貧血状態となる。腎臓でのエリスロポエチン産生亢進によって増加した赤血球は，より厚く球状に変化し，胎盤の通過に適した形態へと変化する²⁵⁾。白血球数は好中球を主体に増加し，平均9,000～11,000/mm³となり，妊娠末期には18,000/mm³程度まで上昇することがある。分娩時は平均13,000/mm³である。血小板数は軽度減少することがあるが，正常値以下まで低下することはない。妊娠後期には，血漿フィブリノーゲン，von Willebrand因子，第Ⅴ，Ⅶ，Ⅷ，Ⅸ，Ⅹ，Ⅺ因子が増加し活性化される。このため，妊娠期間中は，血栓・塞栓症のリスクが高くなる^{25, 26, 40, 41)}。血栓症のリスクのある患

者や、血栓形成により重大な合併症（脳塞栓や肺塞栓など）を起こすリスクのある患者では、とくに注意が必要である。

1.3

呼吸機能の変化

妊娠中の呼吸生理機能は、母体の呼吸状態および胎盤における母体—胎児間のガス交換を反映する。妊娠の進行に伴い胸式呼吸から腹式呼吸へと変化する。予備吸気量、一回換気量、肺活量は増加するが、予備呼気量、残気量は減少する。安静呼吸時の肺容量（機能的残気量）は、妊娠子宮による横隔膜の上昇により低下する。一方、吸気容量は増加するため全肺気量はほとんど変化しない。妊娠中の内分泌学的変化により末梢気管支は拡張するが、主気管支の拡張性が変化することはない。妊娠前期より、プロゲステロンの呼吸中枢に対する直接作用として分時換気量を増加させ、妊娠末期にかけて増加していく酸素消費量に対応する。呼吸数の増加、および酸素消費量の増加を上回る心拍出量の増加による動静脈酸素分圧較差の低下によって、動脈血酸素分圧は上昇する。呼吸数の増加と二酸化炭素分圧の低下は、腎臓での重炭酸の排出を促進させ、代償性呼吸性アルカローシスとして血中 pH は正常域に維持される。妊娠後期には労作時の分時換気量と酸素消費量は最大となるが、予備呼吸量は維持されるため、労作が制限されることはない。動脈血酸素分圧は肺泡レベルの換気量増加によって上昇する。一方、動脈血二酸化炭素分圧は低下し、胎盤レベルでの胎児から母体への二酸化炭素の移動が促進させる²⁵⁻²⁷⁾。

1.4

血管壁の変化

妊娠中はエストロゲンやエラスターゼの影響で、血管壁の構造にも明らかな変化が生じ、その脆弱性が増す。大動脈壁の中膜には、細網線維の断裂、酸性ムコ多糖類の減少、弾性線維配列の変化、平滑筋細胞の増殖と過形成が認められる。これらの変化により、妊娠中の大動脈径は軽度増加し、動脈壁のコンプライアンスは低下する。一方、これらの変化は大動脈壁の脆弱性を増加させるため、上行大動脈拡大を伴う Marfan 症候群などでは、大動脈解離を引き起こす危険性がある⁴²⁻⁴⁴⁾。

2.

妊娠前の検査項目

妊娠年齢の心疾患女性が、妊娠・出産時の変化に十分に

適応できるかどうか、妊娠前に予測する必要がある。そのため肺動脈圧、心室機能、大動脈径、チアノーゼ、NYHA 心機能分類などを把握することは、母体・胎児の合併症を予測するうえで重要である。これらの評価を行うための妊娠前検査には、病歴、診察、胸部X線、心電図、心臓超音波などが含まれ、必要であれば、心臓カテーテル検査を行う。心機能の予備能が低下していると考えられる場合（NYHA 心機能分類Ⅱ度以上の場合、あるいはⅠ度でも左室駆出率が低下している場合や、大動脈弁狭窄の場合など）は、心肺運動負荷テストを行う。運動負荷テストは、妊娠後期と同様の循環動態に対応できるか判定できるため、心機能の予備能の客観的評価法として有用である^{45, 45a)}。不整脈を認める場合は、ホルター心電図記録を行う。また、大動脈拡張を生じやすい疾患（Marfan 症候群など）で、大動脈の評価が十分でない場合は、心臓 MRI や心臓 CT などを行う⁴⁶⁾。これらの検査所見を組み合わせ、妊娠リスクを予測し、患者と妊娠について十分に話し合うことが重要である。（第1章 5. 妊娠中の血行動態評価を参照のこと）

3.

妊娠カウンセリング

3.1

心疾患をもつ女性の妊娠カウンセリング

3.1.1

情報提供の原則

心疾患患者の妊娠・出産時の問題点、安全性などについては、妊娠前にカウンセリングを行うことが望ましい^{17, 47)}。妊娠前カウンセリング（pre-pregnancy counselling, preconception counselling）は、妊娠可能年齢である思春期以降、たとえば中学生頃から心臓定期検診で親とともに外来受診をするときなどを利用して、シンプルなコメントから開始するとよい⁴⁷⁾。女子学生を対象とするわけであるから、個々の性格や日常生活環境などを考慮しつつ、最初は「妊娠に耐えられる心臓であるかどうかを調べてから妊娠へ、という順序である」ことを教育する。毎年、定期検診のたびにその一言を伝え続けておくことや、同席している親も、ともに共有していくことが大切である。やがて、成人年齢に達する頃には、1人で定期心臓外来の受診をするようになるので、通常的心臓の状態を説明するのに加えて、妊娠を考える場合のプランを説明するとよい。心臓カテーテルレベルの精査評価をしておいてから妊娠へのス

テップが望ましいか，あるいはその手前の段階の検査，たとえば心エコーやホルター心電図記録，運動負荷試験，MRIなどの非侵襲的な検査でよいのか，具体的な検査についての情報を提供する。なおかつ，次回の定期検診までに妊娠を考える可能性がある場合には，早めに診察，相談に来るように話をしておく。そして，本格的な結婚前，結婚後などでの妊娠前カウンセリングへと進んでいく。ここでのカウンセリングの内容は，まさしく挙児希望の患者を前にして，妊娠・出産における母体の心疾患に関係するリスクと産科的リスク，胎児リスク，遺伝，将来的展望（母体の心疾患患者としての寿命，就労復帰，経済的自立，保険，社会心理的展望も含む），性行為，育児問題など，具体的になってくる。表3に妊娠前カウンセリングのポイントを示す¹⁷⁾。

これらポイントをつねに念頭において，まず患者本人，次に本人がもっとも話を聞いてもらいたいと判断する人（夫・パートナー，家族など）とともに，何度も繰り返し説明し，確認し，情報を共有する。心臓の観点のみならず，産科的・麻酔科的観点からも分娩はいかなる方法となるか，麻酔法や無痛分娩に関する情報，妊娠中はどれくらいの頻度で診察が予定されるか，産科の診察と心臓の診察は同日か，頻度も同じかどうか，入院時期はいつ頃かなどの細部にわたる疑問についても，とくに初回妊娠の場合は時間をかけてわかりやすく繰り返して説明する。2回目以降の妊

娠では，前回妊娠中の経過を体験しているために，自己管理の点において患者の理解を得やすい。しかし，第1子の世話をしながら，「第2子の方が楽である」という一般通念に家族とともとらわれた結果，日常生活で無理をしてしまうことが多く，前回に比べて疲労感や動悸などを強く自覚する傾向がみられる。中等度以上のリスクをもつ患者では，世間一般の考えとは逆に，妊娠回数が増えるほど，心機能維持に対するより注意深い配慮が必要となることを，家族にも理解してもらう。

心疾患合併妊娠は，小児期から先天性心疾患で，経過観察中の患児が妊娠年齢に達する場合と，先天性あるいは後天性心疾患が妊娠時に初めて診断される場合とにわけられる。後者では，結婚の前後になって初めて，妊娠に関するカウンセリングが行われることが多い。しかしながら，小児期から経過観察がなされている場合には，妊娠可能年齢となる前後の適当な時期に，生活環境や性格などを十分に配慮したうえで，「妊娠した場合」，「避妊する場合」さらには「中絶が必要となった場合」などについて，教育を始めることが重要である。カウンセリングを開始する時期を明示することは困難であるが，日本の性的環境を考えると，たとえば，中学校在学中にカウンセリングを開始する意義は十分にあると考えられる。定期受診の際に，母親（あるいは父親）が同伴しているときは，家族全員で考え，情報を共有することが可能となるため，妊娠に関するカウンセリングを行うよい機会となる。ただし，重要なことは，実生活において妊娠は「許可する・しない」という次元の問題ではなく，本人を中心とした世界で決定されるということである。この原則を自然に受け入れたうえで，生命の危険を伴うほどの高リスク妊娠，あるいはリスクを無視して妊娠を希望する場合など，理想とはいえない状況でのカウンセリングにも対応する。そのためにも，基本路線をガイドラインにより知っておく必要がある。さらに，個々の状況で調整，変則法が生じることは必然であろう。

妊娠後に初めて心疾患が指摘された場合には，心雑音，心電図異常，不整脈などをきっかけに，産科から循環器科へと紹介されることが多く，ここからカウンセリングが開始されることとなる。この時点で可及的速やかに，正確な診断をする必要がある。本人，夫・パートナー，家族らにとって，驚きとショックは大きいため，わかりやすい説明を繰り返し行うなどの配慮を要する。また，心理的なケアも重要である。

カウンセリングは，循環器担当医と産科医が中心となって進められるが，必要に応じて，心臓血管外科医，麻酔科医，集中治療室担当医，新生児科医ら，さらに可能であれば妊婦，遺伝といった専門分野のカウンセラーや，助産師，

表3 心疾患患者に対する妊娠前カウンセリングのポイント

① 妊娠中のリスク
・ 母体の心臓リスク
・ 母体の産科的リスク
・ 胎児のリスク
② 産褥～育児期における母体のリスクと注意点
・ 睡眠不足の影響
・ 母乳栄養か人工乳か混合栄養か，これらが母体心臓に与える影響
・ 育児のサポート，保育園などをどの程度必要とするか
③ 母体の将来的心臓予後に与える妊娠の影響
④ 母体の総合的寿命
⑤ 遺伝
⑥ 母体の薬剤調整
⑦ 母体の心臓と全身状態（就業による疲労のチェック）の調整
⑧ 妊娠にむけての計画立案
※ 不妊の場合：不妊治療時の注意点など
※ 避妊の場合：安全で効果のある方法を検討

(Elkayam U, et al. 2016¹⁷⁾ より改変)

©(2016) by the American College of Cardiology Foundation, with permission from Elsevier.

<https://www.sciencedirect.com/journal/journal-of-the-american-college-of-cardiology>

看護師の参加協力がなされ、チームとして各専門領域からの情報提供や相互理解が確認されていく。患者も含め、とくに専門領域間で情報を懇切丁寧に交換することは、非常に大切である。循環器担当医からの情報提供は、基礎心疾患の診断名と循環動態の現状報告だけでは不十分である。既往手術の術式と説明、内服薬、予測可能な心負荷のパターン、不整脈とその対処法、長年の経過観察によればこそ把握できる患者の性格や心理状態、今回の妊娠が今後の心疾患の予後に与える影響、出産時同時避妊手術に関する検討などにわたり、細やかな連携を展開するうえでの情報発信源となる必要がある。

3.1.2 妊娠リスク評価

医学的にもっとも重要なカウンセリング内容は、妊娠リスク評価¹⁷⁾である。想定されるあらゆるリスクについて正確に把握し、それに対する最善の戦略を確立する必要がある。そして、患者と家族が理解・納得し、おおまかなイメージを形成できるように導き、医療側と患者側が協力して妊娠経過が進められるように努める。

リスク評価法について種々の研究がなされてきたが、現在のわが国の心疾患診療の実情においては、modified World Health Organization (WHO) 分類^{48, 49)}を基本とし、これにわが国の現状を加味した概念がもっとも適切であると考えられる(表4)。^{レベル C} リスク評価のためのスコアリングは、対象とする母体の疾患の種類や医療事情の違い(国家間の差異)などにより、わが国の実情と合致しないことがあるため、わが国ではまず表4の日本版 modified WHO 分類でリスクを位置づけ、必要に応じ、CARPREG II リスクスコア^{29a)}(表5)、ZAHARA リスクスコア⁵⁰⁾(表6)を適応させると、総合的に、より広い視野でのリスクが把握できる。そして、各施設における経験度や専門性を加味することで、その医療施設での管理可能な症例、リスクランクが客観的かつ現実的にまとめられる。^{レベル IIa}

また、現在はその次の段階として、欧州を中心とした the registry on pregnancy and cardiac disease (ROPAC)⁵¹⁾をはじめとする症例登録制度を強化し、臨床像を具体化する統計情報のみならず、種々の多施設研究、さらに真の高リスク患者を対象としたリスク評価や管理に特化した研究も始められている⁵²⁻⁵⁵⁾。すなわち、先天性心疾患のなかでも複雑型に対する高度な修復術後(Fontan 術⁵⁶⁾など)、比較的単純型を対象とするが、そのなかでも高リスクとなる要素をもつ場合(例:心房中隔欠損[ASD]の術後で肺動脈性肺高血圧症⁵⁷⁾)の妊娠である。^{レベル C}

3.2

心疾患をもつ男女共通の問題点

先天性心疾患患者の調査では、既婚率は女性のほうが男性よりも高い³⁾。心疾患患者、とくに女性の結婚年齢は一般女性と比較すると若いとする報告もあるが、近年は結婚前にまず就職を考える女性が増加しているため、結婚・妊娠後に疾患の悪化する可能性を考慮しつつも、社会人としての背景も念頭に置いて、個々の人生設計を立てることが多い。男性は、妊娠・出産時のリスクはないが、それ以外の問題点では女性と共通することが多い。

3.2.1 性行為、妊娠のしやすさ

重症心疾患であっても、一般と変わらず、男女ともに性行為は可能である⁵⁸⁾。心疾患をもつ女性に避妊が必要になることがあるのは、性行為自体が危険だからではなく、妊娠後の妊娠継続・出産、出産後のリスクが高いからである。心疾患患者は、性行為に積極的でない場合が多い。この原因の1つは、性行為や妊娠・出産に関する適切なカウンセリングを受けていないためである。

基本的には、先天性心疾患の女性は、健常者と比べて、月経の周期、月経持続期間、出血量、安全性などに差はみられない。しかし、チアノーゼ性心疾患や外科手術回数が多い先天性心疾患では、月経異常や無月経の頻度が高いとする報告もある⁵⁹⁾。また、チアノーゼのある女性は月経の出血量が多い。非チアノーゼ性先天性心疾患では、妊娠能(妊娠のしやすさ)は健常者と同様であるが、Fontan 術後やチアノーゼ性先天性心疾患では、月経異常と妊娠能の低下が指摘されている⁵⁹⁻⁶¹⁾。

3.2.2 遺伝

心疾患をもたない親から心疾患を有する子が生まれる頻度と比べて、親子間での心疾患の繰り返し頻度は高い。母親が心疾患をもつ場合は、父親の場合よりも高率となる。多くは多因子遺伝によるとされており、飲酒や喫煙、向精神薬の内服などの、既知の要因に対する注意喚起も必要である。(第1章 3.5 遺伝カウンセリングを参照のこと)。

3.2.3 育児 / 社会生活 / 保険

心疾患女性は、出産後に心不全や不整脈などを併発したり、心臓の状態が悪化したりすることがある。このため、出産後しばらくのあいだ、育児を行うことが難しい場合がある。中等症以上の心疾患をもつ女性の場合は、出産年齢は30歳代よりも20歳代のほうが、また、出産回数が少ないほうが、より妊娠・出産に耐えられる⁵⁸⁾。心疾患男性の

表 4 modified WHO 分類を用いた母体心血管リスク評価（わが国独自の内容を追加）

modified WHO 分類妊娠リスクカテゴリー	母体の危険因子
modified WHO クラス I 母体死亡リスクの増加なし 母体罹病リスクなし，あるいは軽度増加	単純型の軽症肺動脈狭窄，PDA，僧帽弁逸脱
	良好な修復術後である単純型先天性心疾患（ASD，VSD，PDA，肺静脈還流異常）
	単発性の心房あるいは心室期外収縮
modified WHO クラス II（妊娠していなければ問題とならないレベル） 母体死亡リスクの軽度増加 母体罹病リスクの中等度増加	未修復の ASD，VSD
	Fallot 四徴症心内修復術後
	ほとんどすべての不整脈
modified WHO クラス II～III（個々の状態による） 母体死亡リスクの中等度増加 母体罹病リスクの中等度増加	軽度の左心室機能低下
	HCM
	自己弁あるいは生体弁の弁膜症で WHO 分類 I か IV 以外
	Marfan 症候群（大動脈拡大なし）
	大動脈二尖弁を伴う大動脈疾患（大動脈径 < 45 mm）
	大動脈縮窄症術後
modified WHO クラス III 母体死亡リスクの有意な増加 母体の重症罹病リスクの有意な増加 ※ 妊娠禁忌までとはいかないが，個々の状態により WHO 分類 IV と同等のこともある．熟練した専門家のカウンセリングが必要．継続の場合は，妊娠全経過中，分娩，産褥期と，心臓・産科ともに集中かつ専門的経過観察が必要	機械弁（わが国では WHO クラス IV）
	体心室右室
	Fontan 術後
	未修復のチアノーゼ性心疾患（チアノーゼの程度による）
	その他の複雑型先天性心疾患
	Marfan 症候群（大動脈径 40～45 mm）
	大動脈二尖弁を伴う大動脈疾患（大動脈径 45～50 mm）
modified WHO クラス IV きわめて高い母体死亡リスク きわめて高い母体の重症罹病リスク ～妊娠禁忌～ ※ 妊娠したら人工妊娠中絶を検討すべき．継続の場合はクラス III に準ずる	肺動脈性肺高血圧（いかなる原因でも）
	高度な体心室機能低下（LVEF < 30%，NYHA 心機能分類 III～IV 度）
	周産期心筋症の既往と左心室機能低下の残存
	重症僧帽弁狭窄，症候性の重症大動脈弁狭窄
	Marfan 症候群（大動脈径 > 45 mm）
	大動脈二尖弁を伴う大動脈疾患（大動脈径 > 50 mm）
	未修復の重症大動脈縮窄症

ASD：心房中隔欠損，HCM：肥大型心筋症，LVEF：左室駆出分画，PDA：動脈管開存，VSD：心室中隔欠損（Thorne S, et al. 2006⁴⁸⁾，Regitz-Zagrosek V, et al. 2011⁴⁹⁾ を参考に作表）

場合も，中等症以上では，育児参加が十分にできない場合がある．さらに，再手術，心不全，不整脈などによる治療や入院も，加齢に伴い増加する^{62, 63)}．一般家庭では，男性が家庭の経済的な役割を担うことが多いため，社会的・経済的側面を考慮すると，中等症以上の心疾患男性も，高齢で子どもをもつことは望ましくない．また，心疾患がある場合，生命保険や疾病保険に入れない場合も多い⁶²⁾．

3.3

禁忌疾患 / 病態

疾病に対する何らかの治療介入とは異なり，妊娠という

人間の営みについて禁忌という言葉を用いることには議論があるかもしれない．しかし，母体のリスクを考慮した場合，避けることが望ましい，あるいは推奨できない疾患や病態が存在することは確かである．

心不全患者における妊娠のリスク評価を考えると，ニューヨーク心臓協会（NYHA）の心機能分類が用いられることが多い（表 7）⁶⁴⁾．比較的安全と考えられている II 度以下では，妊娠・出産が可能であることが多いが，それでも死亡例がみられるので，NYHA 心機能分類のみで予後を推定し，絶対的な判断を下すことは危険である．個々の病態をしっかりと把握して，リスクを検討し，患者と情

表5 CARPREG II リスクスコア（わが国独自の内容を追加）

危険予測因子	点数
妊娠前の心血管イベント（心不全、狭心症、不整脈、脳虚血発作）	3
NYHA 心機能分類 III 度または IV 度、あるいはチアノーゼ（SpO ₂ < 90%）	3
機械弁置換術後	3
体心室機能低下（LVEF < 40%） ^{*1}	2
高度左室流入路弁あるいは流出路狭窄 ^{*2}	2
肺高血圧の合併	2
冠動脈疾患の合併	2
高度の Aortopathy	2
過去に治療介入を受けていない病変	1
妊娠評価の受診が遅れた患者	1

^{*1} 心筋症の項も参照（とくに HCM、拘束型心筋症、周産期心筋症）

^{*2} 心臓超音波検査で僧帽弁有効弁口面積 < 2 cm²、大動脈弁口面積 < 1.5 cm²、最大左室流出路圧較差 > 30 mmHg
(Silversides CK, et al. 2018^{29a}) を参考に作表)

リスクスコアと母体心血管イベント発生率

リスクスコア値	予測される母体心血管イベント発生率
0～1	5%
2	8%
3	15%
4	20～25%
5以上	40～45%

表6 ZAHARA リスクスコア（わが国独自の内容を追加）

母体心血管イベントの危険因子	スコア（重量化）
不整脈の既往	1.5
妊娠前の心臓薬物治療	1.5
NYHA 心機能分類 III 度または IV 度	0.75
左室流出路狭窄*	2.5
体循環房室弁逆流（中等度以上）	0.75
肺循環房室弁逆流（中等度以上）	0.75
機械弁	4.25
チアノーゼ性心疾患（修復術前後を問わず）	1.0

* 平均大動脈弁圧較差 > 50 mmHg あるいは大動脈弁口面積 < 1.0 cm²

(Drenthen W, et al. 2010³⁰) を参考に作表)

リスクスコアと母体心血管イベント発生率

リスクスコア値	母体の心血管イベント発生率
0～0.50	2.9%
0.51～1.5	7.5%
1.51～2.5	17.5%
2.51～3.5	43.1%
> 3.51	70.0%

報告共有する必要がある。Perloff と Koos は、母体死亡率は I～II 度で 0.4%、III～IV 度で 6.8%、胎児死亡率は IV 度で 30% と報告している⁶⁵⁾。

妊娠の際に厳重な注意を要する、あるいは妊娠を避けることが強く望まれる心疾患・病態としては、表 8 に示すものがあげられる⁶⁶⁻⁶⁸⁾。これらは、母体・胎児ともに死亡率や罹病率からみて、妊娠の継続や出産が悪い結果を生み出す可能性がきわめて高いと考えられる。妊娠が判明した場合、話し合いによって中絶をすすめることが多いが、妊娠を継続する場合には、高いリスクを十分に伝え、うえで、厳重な注意・管理のもと妊娠を継続するほかない。

表7 NYHA 心機能分類

I 度	心疾患があるが、身体活動に制限なし、通常の労作で症状なし
II 度	心疾患があり、身体活動が軽度制限される、通常の労作で症状あり
III 度	心疾患があり、身体活動が著しく制限される、通常以下の労作で症状あり
IV 度	心疾患があり、すべての身体活動で症状が出現する、安静時にも症状があり、労作で増強する

(Criteria Committee of the New York Heart Association. 1964⁶⁴) より作表)

表 8 妊娠の際に厳重な注意を要する、あるいは妊娠を避けることが強く望まれる心疾患

• 肺高血圧症（Eisenmenger 症候群）
• 流出路狭窄（大動脈弁高度狭窄平均圧＞40～50 mmHg）
• 心不全（NYHA 心機能分類Ⅲ～Ⅳ度、LVEF＜35～40%）
• Marfan 症候群（上行大動脈拡張期径＞40 mm）
• 機械弁
• チアノーゼ性心疾患（SpO ₂ ＜85%）

(Therrien J, et al. 2001⁶⁶), Therrien J, et al. 2001⁶⁷), Therrien J, et al. 2001⁶⁸)
より作表)

3.4

避妊法

成熟女性は誰でも妊娠する可能性がある。成熟していれば未婚・既婚は問わない。年齢や社会的条件にも左右されない。妊娠は許可されて行うものではない。まして、禁止できるものではない。

現在のような個人の価値観の多様性が認知されている社会において、避妊に関するカウンセリングでもっとも重要なことは、母体のリスクによる根拠のみから判断するということであり、カウンセリングを行う人あるいは受ける人の個人的観念にとらわれないということである。

避妊を行うか否か、妊娠・出産を希望するならば、いつ妊娠をするか、時間的に疾患の治療を先行させるか、妊娠・出産を先行させるかなど、以下の項を参照し具体的方法を決定する。

なお、Thorne らは、心疾患合併の妊娠・出産のリスクを4段階にクラス分類している⁶⁹。また、WHO は、ある避妊法が、ある疾患合併女性に対して適合しているか否かを4段階にクラス分類している。これらのクラス分類により、どの疾患の女性に対して、どの避妊法を推奨するか参考のうえ検討することができる。

3.4.1

避妊方法の選択

永久不妊方法として、卵管結紮による永久不妊術がある。妊娠の可能性を残すものとしては、子宮内避妊器具、低用量避妊薬、古典的バリア法がある。また、パートナーの避妊法として、精管結紮による永久不妊術やコンドーム法などがある。それぞれに利点、欠点があるため、避妊方法に関する詳細は、第3章1.避妊法に譲る。

3.4.2

避妊法について、疾患面から考慮する事項

以下の5項目について考慮する。

- ① 妊娠が危険とされている疾患あるいは状態か否か
- ② 疾患が進行性か慢性的か

- ③ 現在の状況と、将来予測される状況を比較して、どちらがよりよいか

- ④ 投薬や手術により疾患の状態が改善する可能性があるか否か

- ⑤ 機械弁置換術後などでワルファリンを使用しているか否か

3.4.3

避妊法について、社会的な面から考慮する事項

以下の6項目について考慮する。

- ① 年齢
- ② 既婚か未婚か、未婚の場合は定まったパートナーの存在、結婚の予定の有無
- ③ 生活の安定性
- ③ 本人の職業
- ⑤ 生活地域、管理する医療機関との距離
- ⑥ 現在の子どもの数、将来希望する子どもの数

3.5

遺伝カウンセリング

心疾患患者の妊娠においては、心疾患の親子間の繰り返しの可能性など、遺伝学的な知識を正確に伝える必要があり、遺伝カウンセリングの重要性は増している。遺伝カウンセリングを行うにあたっては、対象者本人の自己決定権の尊重、わかりやすい十分な説明の実施、未成年者への配慮、得られた情報の守秘義務の遵守など、基本的人権に関与する事象への慎重な対応が強く求められる。また、遺伝カウンセリングでは、クライアント（遺伝カウンセリングを受ける人）の意思決定を誘導するのではなく（非指示性）、意思決定の手助けをする姿勢（支援的態度）が求められる。そのため、心臓血管疾患の遺伝カウンセリングは、遺伝学・心臓病学・疫学の十分な知識と経験をもち、カウンセリング一般の基礎的技術を身につけた習熟したカウンセリング担当者によって行われることが望ましい。カウンセリング担当者はかならずしも医師である必要はないが、当該心臓血管疾患の診療に習熟した専門医との十分な連携が不可欠である。また、染色体異常/遺伝子異常症候群を合併した成人先天性心疾患患者には、知的障害や精神疾患の合併も多く、理解力を考慮した適切な説明、および親・配偶者・ソーシャルワーカーなどのキーパーソン同席での説明が必要である。

遺伝カウンセリングの原則は、遺伝関連10学会が提案した「遺伝学的検査に関するガイドライン（2003）」⁷⁰、日本医学会の「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン（2011）」⁷¹、また、心疾患系疾患における遺伝カウンセリングのさまざまな留意点は、日本循環器学会の

「心臓血管疾患における遺伝学的検査と遺伝カウンセリングに関するガイドライン（2011年改訂版）」⁷²⁾に詳細が記載されているので参照されたい。

3.5.1 遺伝的要因

わが国における先天性心疾患の発生頻度は生産児の1.06%であり⁷³⁾、新生児死亡の原因となる先天性疾患のなかではもっとも頻度が高い。その成因による内訳は、染色体異常(8.2%)や遺伝子病(4.7%)などの遺伝的要因によるものが全体の約12.9%、母体の全身疾患、胎内感染、催奇形因子など環境(外的)的要因によるものが0.5%であり、残りの86.7%は成因不明の多因子遺伝(多くの先天性心疾患)によると報告されている⁷⁴⁾。純粋にメンデル遺伝のみで説明できる先天性心疾患は一部であり、大半は胎内での形態形成、生後の発達・発育、加齢に伴う環境要因によって疾患遺伝子の関与の程度が左右され、表現型の多様性と深くかかわっていることが明らかになってきた⁷⁵⁾。

一方、近年のゲノム医学ならびに遺伝子改変マウスを用いた発生工学の目覚ましい発展により、多くの遺伝性先天性心疾患の責任遺伝子が明らかになってきた。その代表的な疾患と、表現型および疾患遺伝子を表9に示す⁷⁴⁻⁷⁸⁾。各疾患の臨床像や妊娠・出産における問題点に関しては、第2章 基礎心疾患別の病態を参照されたい。

3.5.2 環境要因

先天性心疾患の成因として、妊娠中の胎児および母体の環境要因も重要である(表10)⁷⁹⁾。妊婦の喫煙は児のVSD、Fallot四徴症、ASD、完全大血管転位症の発症の危険因子であることが、妊婦の飲酒は中枢神経系の障害を伴う胎児性アルコール症候群の発症と関連することが報告されている^{74, 80)}。また、妊娠早期の風疹ウイルス感染や、血糖値のコントロールが不良な糖尿病も危険因子である⁸¹⁾。全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE)やシェーグレン症候群に罹患した妊婦では、抗SSA、抗SSB抗体が経胎盤的に移行して児に高度房室ブロックが発症することがあり、治療として1度房室ブロック段階での母体へのステロイド投与が推奨されている^{82, 83)}。フェニルケトン尿症では、心疾患を発症する危険性があり、妊娠前からの低フェニルアラニン食によるコントロールが必要となる⁸⁴⁾。また、胎児に先天性心疾患をもたらす可能性のある薬剤として、アンフェタミン、ヒダントイン、トリメタジオン、リチウムが報告されている^{76, 81)}。妊婦が摂取するビタミンの過不足も先天性心血管異常と深い関係があり、ビタミンAの過剰摂取は、胎児に心臓流出路障害とともに、中枢神経系、口蓋、胸腺の異常

をきたす⁸⁵⁾。妊婦の葉酸摂取が不足すると、児にVSDなどの心血管異常をきたすため、食品への葉酸の添加もなされている⁸¹⁾。母体の有機溶媒への曝露も、児に房室中隔欠損症、完全大血管転位症、肺動脈狭窄症などさまざまな先天性心疾患をもたらす⁸¹⁾。

3.5.3

各疾患群にみられる染色体異常・遺伝子異常

a. 先天性心疾患

先天性心疾患の多くは多因子遺伝と考えられており、メンデル遺伝様式には従わないことのほうが多い。しかし、先天性心疾患をもつ親から生まれる子供たちは、先天性心疾患を繰り返す頻度が高く、一般に比べて3~5倍と考えられている^{73, 76)}。さらに、母親が先天性心疾患の場合は、父親が先天性心疾患である場合より2倍以上高い。このため、心疾患を有する妊婦には、妊娠18~20週に、胎児心エコー法スクリーニングを受けることが推奨される⁴⁷⁾。

近年、先天性心疾患の原因となる数多くの遺伝子異常が明らかになっているが(表9)、先天性心疾患を有する妊婦の場合、子供への再発危険率や可能な遺伝学的検査に関する正確な情報を提供することが重要である。このため、3世代にわたる家系情報(血族結婚、流産・死産の有無)の聴取と、両親の染色体異常を疑わせる身体所見の精査は、基本事項である⁴⁷⁾。

22q11.2欠失症候群、Marfan症候群、Holt-Oram症候群、Noonan症候群、Alagille症候群、Williams症候群は優性遺伝形式をとり、児が罹患する確率は50%である。

22q11.2欠失症候群は、先天性心疾患では21トリソミーに次いで2番目に多く、円錐動脈幹心形成異常(大動脈弓離断、総動脈管遺残症、Fallot四徴症、肺動脈閉鎖症、大動脈弓異常)の合併頻度が高い染色体異常である。家族内で重症度に差があり、第一世代より第二世代において症状が重く、親の臨床症状が目立たない場合が多い。親に軽症の心疾患、特徴的顔貌、口蓋裂の治療歴、軽度の精神発達遅滞などが認められる場合、22q11.2の欠失保因者であることが疑われる。そのため、円錐動脈幹心形成異常などの優性遺伝形式をとる心疾患の場合や、家族歴のある妊婦の場合には、児の罹患率を予測するうえで、遺伝学的検査は有用である^{72, 85)}。

Marfan症候群は、結合組織(細胞外マトリックス)異常が原因の遺伝性疾患で、その表現型により診断される。常染色体優性遺伝であるが、25%は遺伝性が証明されず、突然変異で発症したと考えられている⁷¹⁾。15番染色体上(15q21)のフィブリリン1遺伝子(FBN1)が原因で、変異は1,000以上報告されており、それぞれの変異は家系や散发例で特徴がある。

表 9 遺伝子異常および染色体異常による代表的な先天性心疾患

疾患名	心血管系異常	心血管系以外の表現型	疾患遺伝子， 変異蛋白	遺伝子座
Alagille 症候群	末梢性肺動脈狭窄，肺動脈弁狭窄， Fallot 四徴症，VSD，ASD，大動脈狭 窄，大動脈縮窄	胆汁うっ滞，顔貌異常，精神発達遅 滞，腎形成不全，眼異常，蝶型脊椎	JAG1 (jagged-1) NOTCH2	20p12 1p12
Barth 症候群	DCM，左室緻密化障害	神経筋異常，白血球減少，ミトコン ドリア代謝異常，精神発達遅滞	TAZ (Tafazzin)	Xq28
Cat-Eye 症候群	左心低形成，総肺静脈還流異常，	虹彩裂，鎖肛，耳介変形，小顎症	DGCR	duplication 22q11.1
	VSD，ASD	腎形成異常		
CHARGE 連合	Fallot 四徴症，房室中隔欠損， Ebstein 病，完全大血管転位	虹彩欠失，後鼻孔閉鎖，発達遅滞， 腎形成異常，性器低形成耳介変形， 難聴，食道気管瘻	CHD7 SEMA3E	8q12.1 7q21.11
Down 症候群	房室中隔欠損，VSD，ASD，鎖骨下動 脈起始異常	顔貌異常，成長発達遅滞，十二指腸 閉鎖，鎖肛，気管軟化症，難聴，甲 状腺機能低下，筋緊張低下，白血病	Multiple	Trisomy 21
Duchenne 型筋ジス トロフィー	心筋症，刺激伝導系障害，僧帽弁逸脱	進行性骨格筋萎縮	DMD (Dystrophin)	Xp21.2
18 トリソミー	VSD，PDA，大動脈二尖弁，肺動脈二 尖弁	子宮内発育遅延，羊水過多，臍帯動 脈異常，顔貌異常，精神運動発達遅 滞，指の重なり，筋緊張低下	Multiple	Trisomy 18
Ehlers-Danlos 症候群	僧帽弁逸脱，三尖弁逸脱，大動脈拡大， 脳動脈瘤，ASD	皮膚の脆弱性，皮膚関節過伸展，皮 下出血，青色強膜，気胸	COL5A1，A2 (I，II 型) COL3A1 (IV 型) PLOD (IV 型)	9q34.2-q34.3， 2q31 2q31 1p36.3
Ellis-Van Creveld 症候群	巨大 ASD，房室中隔欠損	四肢短縮，多指症，爪低形成，骨盤 異形成	EVC	4p16
Fabry 病	心筋虚血，心筋梗塞，僧帽弁閉鎖不全， 左室肥大，心筋症，不整脈，うっ血性 心不全	四肢疼痛，知覚異常，被角血管腫， 低汗症，腎不全，脳血管障害，角膜 混濁，白内障，便秘，食道アカラシ ア，難聴	GAL (α -galactosidase)	Xq22.1
Friedreich 失調症	心筋症，刺激伝導系障害	進行性失調，筋緊張低下	FRDA (Frataxin)	9q13
Goldenhar 症候群	VSD，PDA，Fallot 四徴症，大動脈縮 窄，ASD	顔面非対称，脊椎異常，小耳症，下 顎形成不全，難聴，眼球結膜類上皮 腫	Unknown	Unknown
内臓錯位症候群	単心房，単心室，共通房室弁口，肺動 脈閉鎖，大血管転位，房室中隔欠損， 刺激伝導系障害	Kartagener 症候群：男性不妊，内 臓逆位，気管支拡張症，難聴 Ivemark 症候群：無脾症 / 多脾症	ZIC3，LEFTY2， CFC1， ACVR2B	Xq26.2， 3p22-p21.3， 1q42.1， 2q21.1
Holt-Oram 症候群	ASD，VSD，刺激伝導系障害（洞性徐 脈，房室ブロック）	橈骨系統異常（母指異常，第 2～第 5 指異常），上肢低形成	TBX5	12q24.1
ホモシステイン尿症	血栓塞栓症，大動脈拡大	先天代謝異常，精神発達遅滞，骨格 異常（高身長，四肢指伸長），水晶 体偏位，精神障害，血栓塞栓症，骨 粗鬆症	MTHFR	1p36.3
Hurler 症候群	心筋症，房室弁および半月弁閉鎖不全	先天代謝異常，特異的顔貌，進行性 骨異形成，発達遅滞，角膜混濁，難 聴，成長障害，脊柱側彎，多毛症， 肝脾腫	IDUA (Alpha-L- Iduronidase)	4p16.3

表9 遺伝子異常および染色体異常による代表的な先天性心疾患（続き）

疾患名	心血管系異常	心血管系以外の表現型	疾患遺伝子、 変異蛋白	遺伝子座
Jacobsen 症候群	左心低形成, ASD, VSD	精神運動発達遅滞, 顔貌異常, 足指関節の変形 (槌趾症候群)	<i>BARX2</i>	Deletion 11q25
Jervell and Lange-Nielsen 症候群	QT 延長症候群	難聴	<i>KCNQ1 KCNE1</i>	11p15.5 21q22.1-q22.2
Kabuki 症候群	大動脈縮窄, 大動脈二尖弁, 僧帽弁逸脱, VSD, 肺動脈狭窄, 大動脈狭窄, 僧帽弁狭窄, Fallot 四徴症, 単心室, 両大血管右室起始, 大血管転位	顔貌異常, 精神運動発達遅滞, 皮膚紋理異常, 骨格異常 (脊柱側彎, 股関節形成障害, 小指短縮), 難聴	Unknown	Sporadic
LEOPARD 症候群	肺動脈狭窄, 房室ブロック, HCM	多発性黒子, 眼間開離, 外陰部異常, 精神遅滞, 成長障害, 難聴	<i>PTPN11, KRAS SOS1, RAF1</i>	12q24.1, 12p12.1 2p22-p21, 3p25
Marfan 症候群	大動脈拡大, 房室弁閉鎖不全, 僧帽弁逸脱, 大動脈弁輪拡大, 解離性大動脈瘤, 肺動脈拡張, 肺動脈弁閉鎖不全	高身長, 水晶体脱臼, 近視, 青色強膜, 脊柱彎曲, 漏斗胸, クモ状指, 関節の過伸展, 長い手足,	<i>FBN1</i> (Fibrillin) <i>TGFBR1, 2</i>	15q21.1 9q33-q34, 3p24.
Leigh 脳症, NARP 症候群	HCM	進行性精神運動発達障害, 痙攣, 小脳失調, 哺乳嚥下障害, 筋緊張低下, 視神経萎縮	mitochondrial loci	mitochondrial DNA
MERRF 症候群	心筋症	ミオクローヌス, 癲癇, 小脳失調, 筋緊張低下, 知的退行, 低身長	<i>MTTK</i>	mitochondrial DNA
筋強直性ジストロフィー	刺激伝導系障害, 心筋症, 僧帽弁閉鎖不全	筋強直, 筋変性, 白内障, 眼瞼下垂	<i>DMPK, ZNF9</i>	19q13.2 3q13.3
Noonan 症候群	肺動脈狭窄, HCM, ASD	翼状頸, 低身長, 発達遅滞, 鳩胸, 漏斗胸, 眼瞼下垂, 出血傾向, 血小板機能異常	<i>PTPN11, KRAS, SOS1, RAF1</i>	12q24.1, 12p12.1, 2p22-p21, 3p25
骨形成不全	僧帽弁逸脱, 大動脈弁閉鎖不全, 大動脈拡大	骨脆弱性, 多発骨折, 難聴, 青色強膜, 下肢の彎曲変形および短縮, 成長障害, 顔貌異常	<i>COL1A1 COL1A2</i>	17q21.33 7q21.3
13 トリソミー	VSD, PDA, ASD	精神発達遅滞, 全前脳胞症, 小頭症, 前額部傾斜, 難聴, 耳介変形, 揺り椅子状足底, 多指趾	Multiple	Trisomy 13
Pompe 病	グリコーゲン蓄積による心筋肥大	先天性代謝異常, 筋力低下, 肝腫大, 巨舌	<i>GAA</i> (Lysosomal Alpha-Glucosidase)	17q25
Rubinstein-Taybi 症候群	多岐の先天性心疾患, 左心低形成	発達障害, 顔貌異常, 多毛, 眼瞼裂斜下, 眼間開離, 上顎低形成, 前額部突出, 低身長, 幅広い母指趾	<i>CREBBP</i> (CREB-binding protein)	16p13.3
Treacher Collins 症候群	VSD, PDA, ASD	耳介形成異常, 難聴, 下顎形成不全, 頬骨形成不全, 脈絡膜欠損, 両側下眼瞼部欠損, 口蓋裂, 後鼻腔閉鎖	<i>TCOF1</i> (Treacle protein)	5q32
結節性硬化症	心臓腫瘍 (横紋筋腫), 不整脈	腫瘍, 痙攣, 顔面血管線維種, 白斑, カフェオレ斑, 骨硬化, 腎形成異常, 精神発達遅滞, 自閉症	<i>TSC1</i> (Hamartin), <i>TSC2</i> (Tuberin)	9q34 16p13.3
Turner 症候群	大動脈縮窄, 大動脈二尖弁, 左心低形成, ASD, VSD	低身長, 翼状頸, 盾状胸, 毛髪線の低位, 卵巣形成異常, 腎形成異常, 難聴	Multiple	Unisomy X (45, X)

表 9 遺伝子異常および染色体異常による代表的な先天性心疾患（続き）

疾患名	心血管系異常	心血管系以外の表現型	疾患遺伝子，変異蛋白	遺伝子座
VACTERL 連合	VSD, ASD, PDA	脊柱の異常，鎖肛，気管食道瘻，橈骨異形成，四肢の異常，腎泌尿器の異常	Numerous loci	Unknown
22q11.2 欠失症候群	大動脈離断，総動脈幹遺残，肺動脈閉鎖を伴う Fallot 四徴症，右側大動脈弓，鎖骨下動脈起始異常，VSD	円錐動脈幹異常顔貌，鼻咽腔不全口蓋裂，胸腺低形成，副甲状腺機能低下，低カルシウム血症，易感染性，鎖肛，精神発達遅滞，血小板減少症	<i>TBX1</i> , <i>UFD1L</i>	del 22q11.2
Williams 症候群	大動脈弁上狭窄，肺動脈弁上狭窄，末梢性肺動脈狭窄，大動脈狭窄，心筋症	精神発達遅延，妖精様顔貌，虹彩の放射線模様，高カルシウム血症，不正咬合，視空間認知障害，関節拘縮，筋緊張亢進，学習障害，視覚認知障害	<i>ELN</i> (Elastin)	7q11.23

(松岡瑠美子，2003⁷⁴⁾，松岡瑠美子，2007⁷⁵⁾，中澤誠，2005⁷⁶⁾，Children's Hospital Boston⁷⁷⁾，Pierpont ME, et al. 2007⁷⁸⁾ より作表)

表 10 先天性心疾患の催奇形因子と環境因子

	先天性心疾患の頻度 (%)	おもな病型
催奇形因子		
アルコール	40	VSD, PDA, ASD
アンフェタミン	10	VSD, PDA, ASD, 完全大血管転位
ヒダントイン	2～5	肺動脈狭窄大動脈狭窄大動脈縮窄
トリメタジオン	15～30	完全大血管転移，Fallot 四徴症，左心低形成症候群
リチウム	5	Ebstein 病，三尖弁閉鎖，ASD
レチノイン酸	15～20	VSD, ASD, PDA
性ホルモン	2～4	VSD, 完全大血管転移，Fallot 四徴症
サリドマイド	5～10	Fallot 四徴症，VSD, ASD
感染		
風疹	35	末梢性肺動脈狭窄，PDA, VSD, ASD
母体疾患		
糖尿病	3～5 (30～50)	円錐動脈幹異常，VSD, 心肥大
ループス	40	房室ブロック
フェニルケトン尿症	25～100	Fallot 四徴症，VSD, ASD

(日本循環器学会，2017⁷⁹⁾ より)

ほかに，細胞外マトリックスの蛋白合成を担うサイトカイン，形質転換増殖因子 β (TGF- β) の I 型および II 型受容体の遺伝子変異による Marfan 症候群が報告された。遺伝子は Marfan 症候群類縁疾患である Loyes-Dietz 症候群の原因遺伝子であることも示されている。遺伝子変異の証明による発病予測や重症度判定は困難であるが，経過観察を行ううえで有用な情報を得ることが可能になる。

b. 特発性心筋症

肥大型心筋症 (HCM) の約 50% に常染色体性優性遺伝による家族歴が認められる⁸⁶⁾。家族性 HCM では，約 50～60% で遺伝子異常が明らかになっている。HCM では，これまでに少なくとも 10 種のサルコメア (関連) 遺伝子を中心として，900 以上の突然変異が報告されている

(表 11)⁸⁶⁻⁹³⁾。そのなかでは，心筋 β ミオシン重鎖 (*MHY7*) での変異が約 20%，心筋トロポニン T (*TNNT2*)，および心筋ミオシン結合蛋白 C (*MYBPC3*) での変異がそれぞれ約 10% であり，これら 3 つが，家族性 HCM の主要な原因遺伝子となっている。また，*MYH7* および *MYBPC3* の変異例では肥大の程度が強く，*TNNT2* の変異例では肥大の程度は弱いが，心収縮力が低下し，比較的早期より拡張相に移行する。孤発例の HCM おいても，約 15% に変異が見つかるが^{86, 91)}，低下 HCM に類似する病態を示す疾患として，多くの蓄積病の原因遺伝子も明らかになってきた。Pompe 病 (α 1, 4-グルコシダーゼ欠損)，Danon 病 (リソソーム膜蛋白欠損症)，Fabry 病 (α -ガラクトシダーゼ A 欠損症)，AMP 活性化蛋白キナーゼ変異症などでは

表 11 遺伝性心筋症の疾患原因遺伝子

蛋白	遺伝子	遺伝様式	おもな表現型
心筋 β ミオシン重鎖	MYH7	AD	HCM, DCM, RCM, 左室緻密化障害
心筋トロポニンT	TNNT2	AD	HCM, DCM, RCM
α -トロポミオシン	TPM1	AD	HCM, DCM
心筋ミオシン結合蛋白C	MYBPC3	AD	HCM, DCM
心室型ミオシン必須軽鎖	MYL3	AD	HCM
心室型ミオシン調節軽鎖	MYL2	AD	HCM
心筋トロポニンI	TNNI3	AD	HCM, DCM, RCM
心筋 α -アクチン	ACTC	AD	HCM, DCM, 左室緻密化障害
タイチン/コネクチン	TTN	AD	HCM, DCM
心筋トロポニンC	TNNC1	AD	HCM, DCM
心筋 α -ミオシン重鎖	MYH6	AD	HCM
筋LIM蛋白/MLP	CSRP3	AD	HCM, DCM
カベオリン3	CAV3	AD	HCM
メタピンキュリン	VCL	AD	HCM, DCM
ジャンクトフィリン2	JPH-2	AD	HCM
オブスキュリン	OBSCN	AD	HCM
デスミン	DES	AD	DCM, RCM, ミオパチー
α -アクチニン	ACTN2	AD	DCM
サイファー, ZASP	LDB3	AD	DCM, 左室緻密化障害
ホスホランパン	PLB	AD	DCM, HCM
K _{ATP} チャンネル	ABCC9	AD	DCM
心筋Naチャンネル	SCN5A	AD	DCM
α B-クリスタリン	CRYAB	AD	DCM, HCM
FHL2	FHL2	AD	DCM
ラミニン α 4	LMNA4	AD	DCM
ミオファラディン	MYPN	XR	DCM
ジストロフィン	DMD	XR	DCM, 筋ジストロフィー (Duchenne, Becker)
ラミニンA/C	LMNA	AD	DCM, 左室緻密化障害, 筋ジストロフィー (Emery-Dreifuss)
δ -サルコグリカン	SAGD	AD	DCM, 筋ジストロフィー (limb girdle)
エメリン	EMD	XR	DCM
タファジン/G4.5	TAZ	XR	左室緻密化障害, DCM, Borth 病
フクチン	FKTN	XR	DCM
デスモプラキン	DSP	AR	ARVC/D, DCM
ブラコグロビン	JUP	AR, AD	ARVC/D, DCM
ブラコフィリン2	PKP2	AD	ARVC/D
TGF- β 3	TGFB3	AD	ARVC/D
リアノジン受容体2	RYR2	AD	ARVC/D
デスモグレイン3	DSG3	AD	ARVC/D

表 11 遺伝性心筋症の疾患原因遺伝子（続き）

蛋白	遺伝子	遺伝様式	おもな表現型
α -ディストロブレピン	DTNA	AD	左室緻密化障害
AMP 活性化プロテインキナーゼ	PRKAG2	AD	HCM, WPW 症候群
α -ガラクトシダーゼ A	GLA	XR	Fabry 病
α 1,4- グルコシダーゼ	GAA	AR	Pompe 病
リソゾーム膜蛋白 2	LAMP2	XR	Danon 病

AD：常染色体優性遺伝，AR：常染色体劣性遺伝，XR：X 染色体劣性遺伝，HCM：肥大型心筋症，DCM：拡張型心筋症，RCM：拘束型心筋症，ARVC/D：不整脈原性右室心筋症

（日本循環器学会，2012⁸⁶，Kimura A, et al. 2010⁸⁷，Landstrom AP, et al. 2010⁸⁸，Watkin H, et al. 2011⁸⁹，Bos MJ, et al. 2009⁹⁰，Kimura A, et al. 2008⁹¹，Arad M, et al. 2005⁹²，Kamisago M, et al. 2000⁹³ より作表）

心肥大がみられる^{86, 91, 92}。

拡張型心筋症（DCM）の家族内発症は HCM に比べて少なく，約 30% とされている。原因遺伝子としては， α アクチニン，デスミン，タイチン，ジストロフィンなど，心筋細胞骨格や細胞接着分子に遺伝子変異が認められることが多いが，HCM 同様にサルコメア変異も報告されている^{86, 91, 93}（表 11）。不整脈原性右室心筋症は，臨床的に右心室に有する心室不整脈を主症状とし，病理組織学的に右心室優位の心筋細胞の変性，脱落と線維脂肪浸潤の増加を示す疾患である。遺伝子異常として，約 30% の症例にプラコフィリン 2（PKP2）が，またその他に，デスモプラキン，プラコグロビン，プラコフィリン，リアノジン受容体-2，TGF- β 3 などの遺伝子変異が報告されている^{94, 95}。ミトコンドリア心筋症は，ミトコンドリアにおけるエネルギー産生障害に基づいて引き起こされるミトコンドリア病のなかで，HCM，DCM，拘束型心筋症，刺激伝導障害などのさまざまな心変を示す代謝性心筋症である^{96, 97}。一般にミトコンドリア病では，中枢神経障害（精神運動発達遅滞，痙攣，意識消失），筋力低下，乳酸アシドーシスなどの全身症状がみられることがある。ミトコンドリア心筋症は母系遺伝を示すことが多く，無症状の母方家族に変異が検出されることがあり，遺伝学的な配慮が必要である。

これらすべての遺伝性心筋疾患においては，妊娠に伴う循環動態の変化により生じる母体および児へのリスクを十分に説明するとともに，児への疾患の繰り返しに関する遺伝的情報を説明する必要がある。なかには，遺伝子変異を有しながら発症しない例や，臨床像との関連が少ない場合も多く，遺伝子診断の判定には慎重を要する場合がある。

c. 遺伝性不整脈

突然死の原因となる遺伝性 QT 延長（LQT）症候群，カテコラミン誘発多形性心室頻拍，Brugada 症候群，進行性心臓伝導障害，家族性洞機能不全症候群，家族性心房細

動，QT 短縮症候群などでは遺伝子異常が明らかとなっている（第 2 章 6. 不整脈を参照のこと）⁹⁷⁻¹⁰⁰（表 12）。

QT 延長症候群は，基礎疾患がみられずに心電図上 QT 間隔が延長し，心室頻拍や心室細動から失神および突然死に至る可能性のある疾患群である。常染色体優性遺伝の Romano-Ward 症候群と常染色体劣性遺伝で難聴を伴う Jervelle & Lange-Nielsen 症候群に大別されている。現在までに，カリウムおよびナトリウムチャネル遺伝子を中心として，LQT1-LQT13 まで分類されており，300 以上の遺伝子異常が報告されている^{98, 101}。その内訳は，LQT1（約 40%），LQT2（約 30～40%），LQT3（約 10%）とされており，LQT1～LQT3 で全体の約 90% を占める。一般に LQT1 は運動中や水泳中に，LQT2 では睡眠中の聴覚刺激（目覚まし時計など）により，LQT3 では安静時および睡眠中に心イベントを起こす。遺伝子診断に基づいたリスク診断の可能性と，LQT タイプ別の治療方針の選択が推奨されている^{102, 103}。

Brugada 症候群は，右側胸部誘導心電図（V₁-V₃）にて右脚ブロック様の心電図波形と特徴的な ST 上昇（coved 型または saddle back 型）を伴う，中年男性に多い特発性心室細動の症候群である。責任遺伝子としてナトリウムチャネル α サブユニット（SCN5A）の異常が 15～25% に報告されている¹⁰⁴。

カテコラミン誘発多形性心室頻拍は，学童や青年期において運動や交感神経の刺激に伴い心室頻拍から失神や突然死をきたす症候群であり，心筋細胞小胞体のリアノジン受容体（RyR2）の遺伝子異常が報告されている¹⁰⁰。

遺伝性不整脈疾患の内服治療の詳細および植込み型除細動器の適応については，日本循環器学会「遺伝性不整脈の診療に関するガイドライン（2017 年改訂版）」¹⁰⁵ を参照されたい。これらすべての遺伝性不整脈疾患においても，妊娠に伴う母体および児へのリスクを十分に説明すると

表 12 不整脈疾患にみられる遺伝子異常

	遺伝子	遺伝子座
Romano-Ward 症候群		
LQT1	KCNQ1	11p15.5
LQT2	KCNH2	7q35-36
LQT3	SCN5A	3p21-23
LQT4	ANK2	4q25-27
LQT5	KCNE1	21q22.1-q22.2
LQT6	KCNE2	21q22.1-q22.2
LQT7	KCNJ2	17q23.1
LQT8	CACNA1C	12p13.3
LQT9	CAV3	3p25
LQT10	SCN4B	11q23.3
LQT11	AKAP9	7q21-q22
LQT12	SNTA1	20q11.2
LQT13	KCNJ5	11q23.3-24.3
Jervell & Lange-Nielsen 症候群		
JLN1	KCNQ1 (homozygous)	11p15.5
JLN2	KCNE1 (homozygous)	21q22.1-q22.2
Brugada 症候群		
BrS1	SCN5A	3p21-24
BrS2	CACNA1C	12p13.3
BrS3	CACNB2	10p12.33
BrS4	GPD1-L	3p21
BrS5	SCN1B	19q13.1
BrS6	KCNE3	11q13-q14
カテコラミン誘発性多形性心室頻拍		
RyR2	RyR2	1q42-q43

(Schimpf R, et al. 2009⁹⁷⁾, Lehnart SE, et al. 2007⁹⁸⁾, Shimizu W, et al. 2008⁹⁹⁾, Priori SG, et al. 2001¹⁰⁰⁾ より作表)

もに、児への疾患の繰り返しに関する遺伝的情報をカウンセリングする必要がある。

3.6

心理社会的問題

妊娠の際には内分泌学的変化が起こり、たとえ正常妊娠であっても、妊娠・出産や母親になること、子育てに対する不安などが生じることが多い。また、出産後は、いわゆるマタニティブルーや、産後うつとよばれるうつ状態など、精神的な動揺をきたすことも多い¹⁰⁶⁾。

先天性心疾患の患者は、疾患による症状、合併症、繰り返す入院・手術などの身体的制約や、社会適応障害、家

族・生育歴などが原因と思われる不安や抑うつ症状をもちやすい¹⁰⁷⁾。また、その不安や抑うつを不定愁訴や身体症状に転換している場合もある。周産期にはこれらの症状が悪化しやすく、さらに心疾患の女性は健康な女性以上に妊娠・出産に対する願望が強いため、妊娠が及ぼす自身の健康へのリスクや、遺伝的リスクへの不安を感じていることが多い^{108, 109)}。生命の危険を伴うほどの高リスク妊娠、あるいはリスクを無視して妊娠を希望する場合などのカウンセリングにも対応しなくてはならないことも少なくない。これは、思春期・青年期の心疾患患者においては、自身の疾患や病状、妊娠リスク、避妊、遺伝的リスクの情報などの認知度が低いことも原因であるが、個人の価値観や道徳的規範などにかかわる倫理観などの影響もあると考えられる^{110, 111)}。また、妊娠前に妊娠のリスクについて主治医や家族との話し合いやその受容が行われていないことが多いのも現状である¹¹²⁾。周産期における抑うつや不安の予防には、思春期・青年期において、心疾患（病名、治療法、身体制限の有無、通院の必要性）、避妊、性行動、社会的サポートなどに関する正確な情報伝達と教育が必要である¹¹⁰⁾。さらに、妊娠、出産、遺伝リスクなどに関する情報伝達も必要である。妊娠前より抑うつや不安などの症状のある患者では、早期の精神療法や薬物投与を行うことにより、症状の改善を図る必要がある。これは、周産期になってからこのような症状を生じた場合も同様である。妊娠初期・後期・産後の心理状態の違いにより、介入方法が異なる場合もある¹¹¹⁾。また、妊娠中に入院が長引いたり、出産後の育児不安が生じた場合など、周産期を通して身体的・精神的負担を軽減させるために、家族や地域のサポートなどの環境調整も有用である。何よりも、妊娠前から、心疾患や妊娠に対する理解を深め、家族や担当医と妊娠について相談し、出産後も含めた協力体制を確認しておくことが重要である。

3.7

妊娠が長期予後に与える影響について

心疾患を合併する女性が妊娠した場合、その妊娠が長期予後に与える影響を評価した研究は限られており十分なエビデンスはないが、下記の報告がある^{113, 114)}。

3.7.1

生体弁

妊娠・出産によって生体弁の変性（機能不全）が進行する可能性があることが危惧されている¹¹⁵⁾。一方、それを否定する報告も存在する¹¹⁶⁾。現在のところ、妊娠・出産が生体弁の遠隔期機能に与える影響は明確なコンセンサスがない。

3.7.2**Aortopathy**

(第2章4. Marfan 症候群と Marfan 類似疾患を参照のこと)

エストロゲンは大動脈壁のコラーゲンやエラスチン形成を抑制するため，Marfan 症候群にみられるような大動脈拡大を有する患者が妊娠・出産によってさらに増悪する可能性が指摘されている¹¹⁷⁾。Marfan 症候群の患者では，出産後にも大動脈解離を発症する可能性が高いことが報告されている¹¹⁸⁾。Donnelly らは 69 例の Marfan 症候群の女性における 199 回の妊娠の長期予後を検討し，妊娠中には非妊娠時 Marfan 症候群の患者に比べ，大動脈径が有意に増大したことを報告している¹¹⁹⁾。さらに約 6 年間のフォローアップ期間中に，妊娠しなかった Marfan 症候群では，大動脈径は 36 mm から 37 mm とわずかな変化であったのに対し，妊娠した Marfan 症候群では，大動脈径は 35 mm から 43 mm に拡大していたことを報告している¹¹⁹⁾。大動脈径が 45 mm 未満の Marfan 症候群では，心血管イベントは比較的少ないとされているが，長期的生命予後に与える影響は今後も検討が必要である。

3.7.3**解剖学的右心室が体心室の患者**

心房間転換術を受けた大血管転位症では，妊娠・出産によって体心室として働く右心室の機能不全，三尖弁逆流が増悪する可能性があることが報告されている^{120, 121)}。Zentner らは心房間転換術を受けた大血管転位症患者は出産後 5 年間の心不全入院や突然死の頻度が非妊娠時と比べ増加することを報告している¹²²⁾。このように解剖学的右心室を体心室とする女性では妊娠・出産によって，体心室機能や房室弁逆流が低下もしくは悪化する可能性があることを念頭に，妊娠前の心機能評価には注意を要する必要がある^{123, 125)}。妊娠前より体心室機能不全が疑われる患者では，妊娠・出産により心機能がさらに低下する可能性がある。

3.7.4**Fallot 四徴症術後**

妊娠時に安定した状態である Fallot 四徴症術後患者の妊娠・出産時リスクは比較的少ないとされているが，長期予後に関する情報は限られている。Kamiya らは 25 人の Fallot 四徴症術後例 40 出産での検討を行い，妊娠中に拡大した右心室径は出産後 6 ヶ月を経過しても改善しなかったと報告している¹²⁶⁾。一方，妊娠・出産によって右心室容量は拡大するものの，右心室機能は維持されとの報告もある¹²⁴⁾。Fallot 四徴症術後症例の妊娠・出産症例は多く，心機能評価のみならず不整脈発生についても管理・評価が必要である。

3.7.5**その他**

DCM で心室機能低下のある女性では，妊娠自体が心機能の短期的予後に悪影響を及ぼすという報告があるが¹²⁷⁾，異なる報告もある¹²⁸⁾。大動脈狭窄の女性が妊娠を経験することで，心血管イベントを発生する可能性が高くなるとの報告がある¹¹⁷⁾。妊娠中に心血管イベントを経験した心疾患合併女性は，妊娠後にもイベントが起こりやすくなる可能性がある^{129, 130)}。

妊娠が長期予後に与える影響については，十分なエビデンスがないことを，心疾患を有する女性には伝えておくべきである。

4.**母体経過観察基準**

心疾患合併妊娠では，妊娠出産に伴う母体の生理的变化により，心不全・不整脈・血栓塞栓症や大動脈解離などの心血管合併症を併発する危険性を伴う。英国，日本の母体調査報告によると，心疾患は，母体間接死亡原因の上位にあり^{131, 132)}，妊娠の際にリスクの高い症例では，産科医，循環器を専門とする医師，麻酔科医，新生児科医，助産師や看護師らを中心とする学際的専門性をもつチームによる，継続的な経過観察が必要である¹³³⁾。

妊娠前に心疾患を診断されている症例では，妊娠前カウンセリングなどを通じ，妊娠前からの情報提供や経過観察が好ましい。妊娠の際，合併症のない妊婦の定期健診スケジュールは，おおそ妊娠 11 週末までに 3 回程度，12 週から 23 週末までは 4 週ごと，24 週から 35 週末までは 2 週ごと，36 週以降は 1 週ごとが標準的である。これを基本として循環器担当医は，個々の心疾患の重症度，すなわち妊娠時のリスクレベル（第1章 3.1.2 妊娠リスク評価を参照のこと）に準じた経過観察のスケジュールを組み立てていく。一般に重症度が高まるほど，健診時には両科を同日受診することが多くなり，情報の交換を密に行うことが必要となる。すなわち，低リスクの心疾患患者（modified WHO 分類 I, II）の妊娠の場合は，必ずしも妊婦健診ごとに循環器外来も受診する必要はないが，中～高リスクの心疾患患者（modified WHO 分類 II, III, IV）の症例では，頻回な経過観察を行っていく。

産科医は，妊娠初診時に既往歴や家族歴，現症の十分な聴取を行い，基礎疾患専門医の受診へとつなげる。循環器を専門とする医師は，心疾患の重症度にかかわらず，妊娠が判明した時点で心臓超音波などによる心形態および心機

能の評価や、心電図評価を速やかに行う。そして、産科担当医にこの時点での状態を説明し、分娩前後も含めた妊娠経過観察時の注意点について情報提供する。循環器担当医は、周産期母体のダイナミックな循環器変化に精通し、変化に応じた迅速な診療が望まれる。

妊娠中の循環血漿量の増大に伴い、心機能低下症例や狭窄病変などの容量負荷に耐容性が低い病態では、心不全を発症しやすい。器質的心疾患では、循環血漿量の増大がピークを迎える妊娠20～30週が妊娠中の心不全の好発時期である¹³⁴⁾ (第2章8.心不全を参照のこと)。循環器担当医は、この時期に心臓超音波などを再検し、早期の分娩待機入院の必要性などを概ね計画する (第1章5.妊娠中の血行動態評価を参照のこと)。原則として、病態の変化がとらえられたら、検診の回数を増やして1～2週に1回とするが、明らかな心機能低下や心不全徴候がみられた場合には、ただちに入院安静とし、必要に応じて治療を追加する。

妊娠中の不整脈は、妊娠初期には悪阻症状に伴い、中期以降は循環血漿量と心拍数の増加に伴い増悪傾向にある。また、循環血漿量の増加により、希釈性に低カリウム血症となる妊婦も多く注意が必要である。適時、ホルター心電図記録などを施行し、高リスク症例を抽出する。

妊娠中に心疾患が新たに診断される場合は、その緊急度に応じた対応が必要である。母体生命にかかわる大動脈解離や急性冠症候群、肺塞栓を疑う症例などでは、胎児に配慮して放射線被ばくや造影剤の使用・投薬を躊躇するのではなく、産科・循環器科などの密接な連携下で、母体優先で診療方針を迅速に決定・施行することがきわめて重要である。

分娩前後は劇的に母体変化が生じるため、modified WHO分類II以上であれば、循環器専門医のいる施設、とくにII～III、III、IVは専門施設での分娩が望ましい¹³⁵⁾。

一般に、産後1ヵ月健診で産後の経過観察を終えることが多いが、一部の心疾患をもつ女性にとっては、以降も高リスクが続く。QT延長症候群では、分娩から産後9ヵ月のあいだにイベントリスクがもっとも高く¹³⁶⁾、Marfan症候群における周産期大動脈解離は、産後にも多く発症する¹³⁷⁾。また、母乳分泌や育児労作・睡眠不足などは、心不全や不整脈合併症の誘因となりうる。高リスク症例では、産後も継続した経過観察が必要である。

5.

妊娠中の血行動態評価

妊娠・出産に伴う循環動態の変化に対して、母体心臓の適応可否を見極めるためには、妊娠から産後を通じ、複数回にわたって循環動態の評価を行うことが望ましい。

5.1

心臓超音波検査

妊娠中の循環動態を評価するうえで、非侵襲的かつ情報量の多い心臓超音波検査は非常に有用である。妊娠による循環動態の変化に伴い、正常心においても心臓超音波検査上の各指標は変化する。前負荷の増加を反映し、左房容積は妊娠初期から増え始める¹³⁸⁾。左室径や壁厚も増加し、左室心筋重量は20～30%増す^{38, 139)}。また、左室収縮能が不変あるいは増加する。一方、左室拡張能は、妊娠後期には僧帽弁通過血流速度のE波 (拡張早期波) の減高とA波 (心房収縮期波) の増高を認め、拡張能の指標であるE/Aの低下が観察されている³⁸⁾。しかし、ほとんどの場合これらの変化は正常値の範囲内である。ほかにも、弁輪拡大と機能的な僧帽弁、三尖弁、肺動脈弁逆流や少量の心嚢液貯留は、通常の妊娠においてもしばしば観察される。また、妊娠による子宮の増大に伴い下大静脈が圧迫され、妊娠後期には右房流入部位の血管径が縮小していることが多い。仰臥位や右側臥位時の子宮の増大による下大静脈の圧迫は、心拍出量を減少させる。妊娠後期になると、仰臥位では左側臥位の3割ほど心拍出量が減少する¹⁴⁰⁾。そのため、長時間の仰臥位や右側臥位は血圧低下をきすことがあり (仰臥位低血圧症候群)、エコー検査時は、被験者の症状をこまめに聴取し、気分不良や血圧低下出現時には、体位変換などの対応をする。

心疾患合併妊娠においては、妊娠直前あるいは妊娠による循環変化がまだ軽微である妊娠初期に最初の評価を行い、次に、心負荷が最大に近づく妊娠第二期末に再検し、あらためて循環動態の評価を行う¹⁴¹⁾。評価項目としては、心室の大きさと機能、各弁狭窄・逆流の有無と程度、三尖弁逆流や肺動脈弁逆流から推定される肺高血圧の有無と程度、心拍出量などの一般的な項目と、機械弁合併妊娠における弁機能評価や、Aortopathy症例における大動脈径測定など、個々の病態に応じた項目があげられる。

高リスク患者や、自覚症状の出現時には、必要に応じてさらに頻回の評価が必要である。上行大動脈径が40 mm以上のMarfan症候群の患者では、2～4週間ごとに

超音波検査による大動脈径の測定が望ましいとされ¹⁴¹⁾，肺高血圧症患者では，入院管理とともに，頻回の超音波検査による肺高血圧評価が必要である。

分娩後にも，再度の循環動態評価が必要である。産科の1ヵ月健診は全員が受診するため，検査を施行するよい機会である。妊娠・分娩による心血管系への生理的な影響は半年程度続き¹⁴²⁾，心疾患は産後1年間の母体死亡原因の上位にあるため¹³¹⁾，重症度に応じて産後も定期的な経過観察が必要である。とくに，周産期に心血管イベントを合併した症例では，産後慢性期のより早期に心血管イベントを発症しやすいことが知られており^{129, 130)}，注意が必要である。

5.2

放射線検査（胸部レントゲン，心臓カテーテル検査，CT検査）

胎児への放射線の影響は，線量と被ばく時の妊娠週数に依存する。線量にかかわらず，可能な範囲で，器官形成期は避けた方がよい。胎児被ばく線量が50 mGy未満では，小児がん以外の放射線の影響はないとされる。小児がんの発症リスクは，自然発生率が0.3%であるのに対し，10 mGyで0.4%，50 mGyで0.6%に増加すると報告されている¹⁴³⁾。現在のところ，100 mGy未満では，被ばくによる胎児の発達遅滞，中枢神経系障害，先天異常のリスクの増大は認められておらず，妊娠中絶の正当な理由にならない。診断手法から受けるおおよその胎児線量を表13に示す^{49, 144)}。

一般に，胸部のように胎児から離れた部位の医学的に適応のある撮影または透視は，X線機器が適切に遮蔽され，X線ビームが絞られていれば，妊娠中でも安全に実施することが可能とされている。妊婦の心臓カテーテル検査・治療における胎児の被ばく量は，母体被ばく量の5分の1程度である。それでも，できるだけ胎児被ばく量を減らすために，透視時間の短縮というまでもなく，照射野の制限，フィルタの使用，腹部遮蔽などが推奨される⁴⁹⁾。また，妊娠中は冠動脈の脆弱性が増しているため，医原性冠動脈解離のリスクが高いことを知っておく¹⁴⁵⁾。

肺動脈血栓塞栓症や大動脈解離を疑う時には，造影CT検査を行う。ヨード系造影剤は，胎児の甲状腺機能に影響を及ぼす可能性が懸念されているが，胎児への副作用は，これまでのところ報告されていない¹⁴⁶⁾。

5.3

MRI検査

妊娠中のMRI検査は，放射線被曝を伴わない利点があ

表13 診断手法から受けるおおよその胎児線量

	胎児被ばく量 (mGy)
胸部レントゲン (2方向)	0.0005～0.01
胸部CT/肺血管造影CT	0.01～0.66
冠動脈造影	1.5 *
冠動脈インターベンション アブレーション	3 *
腹部CT	1.3～35
骨盤内CT	10～50

* 造影回数や撮像枚数に影響されるが，母体被ばく量のおおよそ5分の1 (Regitz-Zagrosek V, et al. 2011⁴⁹⁾，Tremblay E, et al. 2012¹⁴⁴⁾より作表)

り，妊娠中の単純MRI検査による，胎児への副作用報告はこれまでにない^{144, 147)}。しかしながら，胎児への危険性（熱・騒音・磁場などの影響）の詳細についてはわかっておらず，とくに器官形成期には，必要最低限での施行が推奨される。

右心系の評価や，複合型先天性心疾患・術後症例などで心臓超音波検査による評価が困難な場合があるが，心臓MRI検査はこのような場合であっても，心室容積や機能の評価に有用である。また，放射線被曝を伴うCT検査の代替として，血管評価などにも利用できる。

造影MRI検査で使用されるガリウム製剤は，胎児羊水サイクルに長期間とどまり，児への悪影響が示唆されているため，使用は避けた方がよい^{146, 147)}。

5.4

ナトリウム利尿ペプチド

ナトリウム利尿ペプチド（脳性ナトリウム利尿ペプチド [BNP]，BNP前駆体のN端側フラグメント [NT pro-BNP]，心房性ナトリウム利尿ペプチド [ANP]）は，心不全の診断や重症度評価，予後予測目的に広く測定・利用されている¹⁴⁸⁾。

循環血漿量の増加を反映し，正常妊娠でもBNPは平均で2倍程度増加するが，心疾患を合併する妊娠では有意に高値である¹⁴⁹⁾。心疾患を合併する妊娠66例の検討では，妊娠中に心血管イベントを合併した8例すべてにおいて，妊娠中の最大BNP値が100 pg/mLを超えており，BNP ≤ 100 pg/mLは妊娠中イベント陰性的中率が100%であった¹⁴⁹⁾。先天性心疾患を合併する妊娠213例の検討では，妊娠20週時のNT pro-BNP値 > 128 pg/mLが周産期心血管イベントの独立した危険因子であり，NT pro-BNP値 < 128 pg/mLの陰性的中率は95%であった⁵⁵⁾。心不全の

ない妊娠高血圧症候群や多胎妊娠でもナトリウム利尿ペプチドは増加し、産後2～3日目にピーク値をとるため、陰性的中率のほうが有意な指標とされている⁴⁷⁾。また、日本における周産期心筋症診断時の平均BNP値は1,258 pg/mLと非常に高値であり、既往症のない妊産婦に対する心不全スクリーニングに有用な検査である¹⁵⁰⁾。

6. 出生前診断

6.1 検査および診断の種類

妊娠前半期に行われる出生前検査および診断には、母体血清マーカーや、羊水、絨毛、臍帯血、母体血液中等の胎児・胎盤由来細胞やDNA/RNA、その他の胎児試料などを用いた細胞遺伝学的、遺伝生化学的、分子遺伝学的、細胞・病理学的方法、および超音波検査などを用いた物理学的方法などがある。

出生前検査および診断には、確定的検査（診断がほぼ確定）と非確定的検査（正確な診断には確定的検査がさらに必要）の2つがある。絨毛・羊水検査は確定検査であり、胎児超音波検査、母体血清マーカー検査および母体血を用いた胎児染色体検査は、非確定的検査である。

6.2 実施対象

絨毛採取、羊水穿刺など、侵襲的な出生前検査・診断は、下記のような場合の妊娠で夫婦からの希望があり、検査の意義について十分な理解が得られた場合に行う。

- 夫婦のいずれかが染色体異常の保因者である場合
- 染色体異常症に罹患した児を妊娠、分娩した既往を有する場合
- 高齢妊娠の場合
- 妊婦が新生児期もしくは小児期に発症する重篤なX連鎖遺伝病のヘテロ接合体の場合
- 夫婦のいずれもが、新生児期もしくは小児期に発症する重篤な常染色体劣性遺伝病のヘテロ接合体の場合
- 夫婦のいずれかが、新生児期もしくは小児期に発症する重篤な常染色体優性遺伝病のヘテロ接合体の場合
- その他、胎児が重篤な疾患に罹患する可能性のある場合

6.3 注意点

6.3.1 遺伝学的検査および診断

日本産科婦人科学会の「出生前に行われる遺伝学的検査および診断に関する見解」¹⁵¹⁾を尊重し、倫理的および社会的問題を包含していることに留意することが重要である。とくに以下の点に注意して実施する。

- 胎児が罹患児である可能性（リスク）、検査法の診断限界、母体・胎児に対する危険性、副作用などについて検査前によく説明し、十分な遺伝カウンセリングを行うこと（第1章3.5 遺伝カウンセリングを参照のこと）。
- 検査は、十分な基礎的研修を受けて、安全かつ確実な検査技術を習得した産科医により、またはその指導の下に行われること。

6.3.2 超音波検査

ソフトマーカーを用いた遺伝学的検査と胎児形態異常を診断するための精密検査がある（第1章7. 胎児評価法を参照のこと）。ソフトマーカーには、胎児後頸部の浮腫（nuchal translucency）、鼻骨低形成などが含まれる。実施に際しては、日本産科婦人科学会の産婦人科診療ガイドライン産科編¹⁵²⁾を参照する。

6.3.3 母体血清マーカー検査

厚生科学審議会先端医療技術評価部会出生前診断に関する専門委員会による「母体血清マーカー検査に関する見解」¹⁵³⁾、日本人類遺伝学会倫理審議委員会による「母体血清マーカー検査に関する見解」¹⁵⁴⁾、および日本産科婦人科学会周産期委員会による報告「母体血清マーカー検査に関する見解について」¹⁵⁵⁾を十分に尊重して施行する。

6.3.4 母体血を用いた胎児染色体検査

母体血漿中に循環する胎児由来 cell-free DNA を利用して胎児染色体異常の可能性の高さを推測する検査である。本検査は、認定された施設で実施され、その実施に関しては「母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査に関する指針」¹⁵⁶⁾を順守して行われる。対象疾患は、21トリソミー、18トリソミー、13トリソミーに限定されている。

6.3.5 着床前検査および診断

きわめて高度な技術を要する医療行為であり、臨床研究として行われる。倫理的側面からもより慎重に取り扱う。実施に際しては、日本産科婦人科学会会告「着床前診断に

関する見解」¹⁵⁷⁾に準拠する。

6.3.6

網羅的遺伝子解析法

DNA 診断技術の進歩により、全ゲノム領域を対象にした網羅的遺伝子解析法も、出生前診断にも臨床応用されている。しかし、臨床医学的にも遺伝医学的にもまだ明確でない遺伝医学情報が多く、その意義づけや解釈が難しいことも多く含まれることから、出生前診断における網羅的遺伝子検査の前後に遺伝カウンセリングを行う必要がある(第1章3.5 遺伝カウンセリングを参照のこと)。

6.3.7

性別

重篤な X 連鎖遺伝病のために検査が行われる場合を除き、胎児の性別を告げない。

6.3.8

精度管理

出生前診断技術の精度管理については、つねにその向上に努める。

7.

胎児評価法

胎児機能不全とは、「胎児が子宮内において、呼吸ならびに循環機能が障害された状態」と定義され、病態としては胎児の低酸素症を意味する。胎児の健康 (well-being) 評価法として、胎児心拍数モニタリングによるノンストレステスト (non stress test: NST) やコントラクション・ストレステスト (contraction stress test: CST)、胎児心拍数モニタリングと超音波断層法を用いたバイオフィジカルプロファイル (biophysical profile score: BPS) や修正バイオフィジカルプロファイル (modified BPS)、さらに胎児超音波ドプラ法による血流計測などがある^{158,159)}。

7.1

胎児心拍数モニタリング^{158, 159)}

現在、胎児心拍数モニタリングによる胎児評価法として広く用いられているものは、NST と CST である。

胎児心拍数図波形の定義を表 14 に示す^{160, 161)}。心拍数基線と基線細変動が正常であり、一過性頻脈があり、かつ一過性徐脈がないとき、胎児は健康であると判断する。以下のいずれかが認められる場合、胎児 well-being は障害されているおそれがあると判断する¹⁶²⁾。

- ① 基線細変動の消失を伴った繰り返す遅発一過性徐脈
- ② 基線細変動の消失を伴った繰り返す変動一過性徐脈

表 14 胎児心拍数図波形の定義

I. 胎児心拍数基線

正常脈：110～160 bpm、徐脈：＜110 bpm、頻脈：＞160 bpm

II. 胎児心拍数基線細変動

細変動消失：肉眼的に認められない

細変動減少：5 bpm 以下

細変動中等度：6～25 bpm

細変動増加：26 bpm 以上

III. 一過性変動

1) 一過性頻脈 (acceleration)：心拍数増加の開始からピークまでが 30 秒未満で、増加開始から頂点まで 15 bpm 以上、元に戻るまでの持続が 15 秒以上 2 分未満のもの。妊娠 32 週未満では、心拍数増加 10 bpm 以上、持続 10 秒以上のもの。

2) 一過性徐脈

心拍数の減少が急速であるか、緩やかであるかにより、肉眼的に区別することを基本とする。その判断が困難な場合は心拍数減少の開始から最下点に至るまでに要する時間を参考とし、両者の境界を 30 秒とする。

① 早発一過性徐脈 (early deceleration)：子宮収縮に伴って、心拍数が緩やかに減少し、緩やかに回復する波形で、一過性徐脈の最下点が子宮収縮の最強点と概ね一致しているものをいう。

② 変動一過性徐脈 (variable deceleration)：15 bpm 以上の心拍数減少が急速に起こり、開始から回復まで 15 秒以上 2 分未満の波形をいう。その心拍数減少は直前の心拍数より算出される。子宮収縮に伴って発生する場合は、一定の形を取らず、下降度、持続時間は子宮収縮ごとに変動することが多い。

③ 遅発一過性徐脈 (late deceleration)：子宮収縮に伴って、心拍数が緩やかに減少し、緩やかに回復する波形で、一過性徐脈の最下点が子宮収縮の最強点より遅れているものをいう。多くの場合、一過性徐脈の開始・最下点・回復が、おのおの子宮収縮の開始・最強点・終了より遅れる。

④ 遷延一過性徐脈 (prolonged deceleration)：心拍数減少が 15 bpm 以上で、開始から回復まで 2 分以上 10 分未満の波形をいう。その心拍数減少は直前の心拍数より算出される。10 分以上の心拍数減少の持続は基線の変化と見なす。

(日本産科婦人科学会周産期委員会、2003¹⁶⁰⁾、日本産科婦人科学会周産期委員会、2013¹⁶¹⁾より作表)

③ 基線細変動の消失を伴った遷延一過性徐脈

④ 基線細変動の減少または消失を伴った高度徐脈

分娩時には、心拍数基線、基線細変動と一過性徐脈の組み合わせに基づいて胎児心拍数波形を 1～5 までレベル分類し、レベル 3～5 の場合、「胎児機能不全」と診断する。レベル分類 1～5 に応じて、また妊娠週数、妊婦背景、ならびに施設の諸事情を考慮して、対応(経過観察、監視の強化、保存的処置、急速遂娩準備、急速遂娩)を検討する¹⁶³⁾。

NST は子宮収縮がない状態で、胎児の一過性頻脈の有無をみるものである。一過性頻脈が 20 分間に 2 回以上みられる場合は正常 (reactive NST) で、胎児 well-being は

良好であると判断する（図2A）。逆に、2回以上みられない場合は異常（non-reactive NST）とする（図2B）。一過性頻脈を認めない場合は、胎児に音響刺激を加えて観察する。

CSTは子宮収縮という低酸素ストレスが負荷された状況下での、胎児予備能の評価法である。自然子宮収縮またはオキシトシンの投与や、乳頭刺激による人工的子宮収縮を起こすことにより、胎児の遅発一過性徐脈出現の有無をみる。検査の適応は子宮胎盤循環不全が予想される高リスク妊娠、すなわち糖尿病、妊娠高血圧症候群、過期妊娠、胎児発育不全などである。CSTの判定は、陽性（positive）、陰性（negative）、陽性でも陰性でもない（equivocal）、不成功（unsatisfactory）の4つに分けられる。10分以内に子宮収縮が3回あり、遅発一過性徐脈が全子宮収縮の半数以上にみられる場合は陽性とし、異常とする（図3）。一方、10分以内に子宮収縮が3回あり、遅発一過性徐脈がない場合は陰性とし、99%の確率で胎児が1週間生存できるといわれている。equivocalのとき、あるいは不成功のときは翌日再検査とする。

7.2

超音波断層法 158, 159, 164

超音波断層法を用いてBPSを観察する。これは呼吸様運動、胎動、筋緊張、NST、羊水量の5項目からなるスコアリングシステムである。正常を2点、異常を0点として、その合計点により胎児の状態を評価し、4点以下は異常と定義されている（表15）¹⁶⁴。BPSには、急性期と慢性期のマーカーが混在し、NSTにおける一過性頻脈の消失、呼吸様運動と胎動の減少、筋緊張低下などの変化は、急性期の変化と考えられる。これに対して羊水量の減少は、慢性的な低酸素状態時の血流再分配機構により、腎臓への血流が減少した結果、尿量の低下をきたすことで引き起こされると理解されている。

羊水量評価法に羊水指数（amniotic fluid index: AFI）がある。これは、超音波プローブを母体の長軸に沿って垂直に置き、子宮が4分割された場所でのそれぞれの羊水深度の和をセンチメートルで表したものである。AFIが5 cm以下の場合を羊水過少と判定する。AFIとNSTを組み合わせた胎児評価法は、modified BPSとよばれ、どちらもよければそのまま経過観察、どちらかに異常があればCSTあるいはBPSなどで評価する。

7.3

超音波ドプラ血流計測 158, 159

超音波ドプラ血流計測による胎児血流動態の評価法は、

超音波入射角による補正を必要としないインデックスを用いた波形分析が行われている。代表的なインデックスとして、S/D比、抵抗指数（resistance index）、拍動指数（pulsatility index）が知られているが、いずれも末梢血管床の血管抵抗を示す。血管抵抗が増大すれば拡張末期の血流が流れにくくなり、これらの値が増大する。拡張期血流の途絶や逆流が観察される場合には、予後不良な周産期事象が多くみられる（図4）。

波形分析において考慮すべき因子に、胎児心拍数や呼吸様運動をはじめとする生体生理的活性（biophysical activity）や測定部位などがあげられる。対象血管は臍帯動脈・静脈、中大脳動脈、下大静脈、下行大動脈、子宮動脈などである。胎児発育不全症例に対する臍帯動脈、中大脳動脈の血流指標は胎児の状態との関連性が示されている。

7.4

胎児評価法の限界

前述の評価法、およびその他の各種胎児評価法の普及は、周産期死亡の減少に大きく貢献してきた。しかし、適切な運用にあたっては、陰性的中率は高いが陽性的中率は低く、偽陽性が多いという限界と問題点を理解しておく必要がある。NST、CST、BPS、modified BPSにて胎児の状態良好と判定したにもかかわらず、1週間後に胎児死亡に至る例は、1,000例あたりそれぞれ2～6.5、0.4、0.7～0.8、0.8と報告されている¹⁶⁵。

7.5

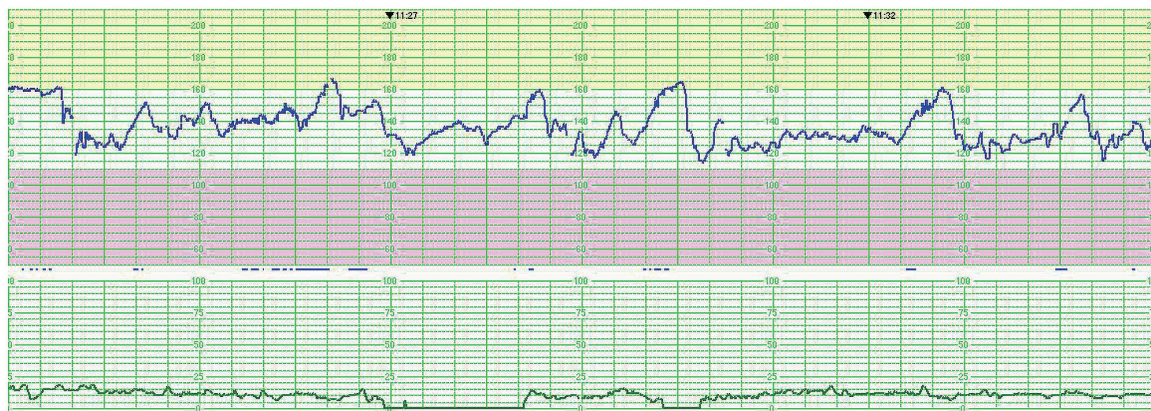
胎児心疾患のスクリーニング

両親のどちらかあるいは両方が心疾患を有する場合、胎児に心疾患を合併する頻度が上昇することが知られているため（第1章3.5 遺伝カウンセリングを参照のこと）、先天性心疾患の高リスク群として、超音波検査による胎児心臓スクリーニングの適応と考えられている。なお、超音波検査も出生前診断の1つであることから、検査前に患者本人・家族に対して十分な説明と同意を得ることがきわめて重要となる。また、わが国では母体保護法によって妊娠22週以降の人工中絶は認められていない点にも留意する必要がある。

7.5.1

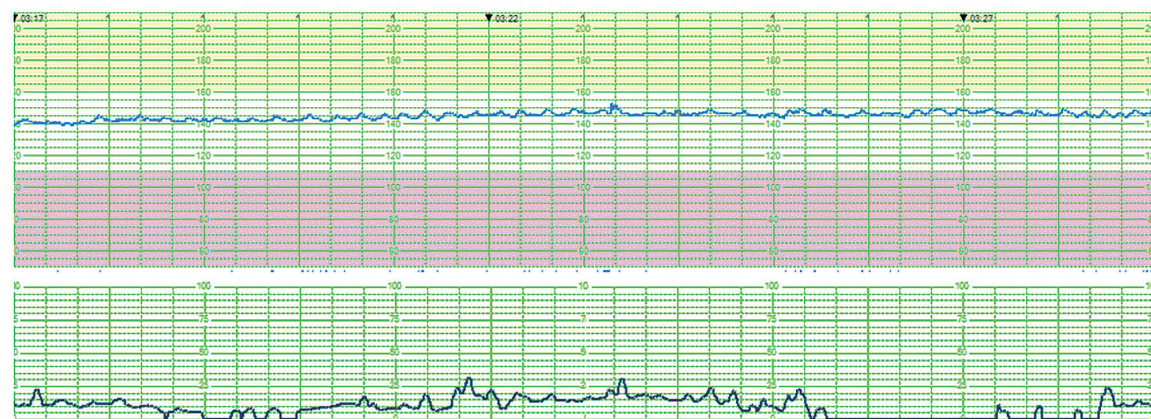
検査施行者

胎児心臓超音波検査に十分精通した検査者（産科医、小児循環器科医、または超音波検査技師）がスクリーニングさらには精密検査を施行するのが望ましい。現在、わが国で妊婦健診の際に施行されている産科超音波検査は、そ



A. 正常 (reactive NST)

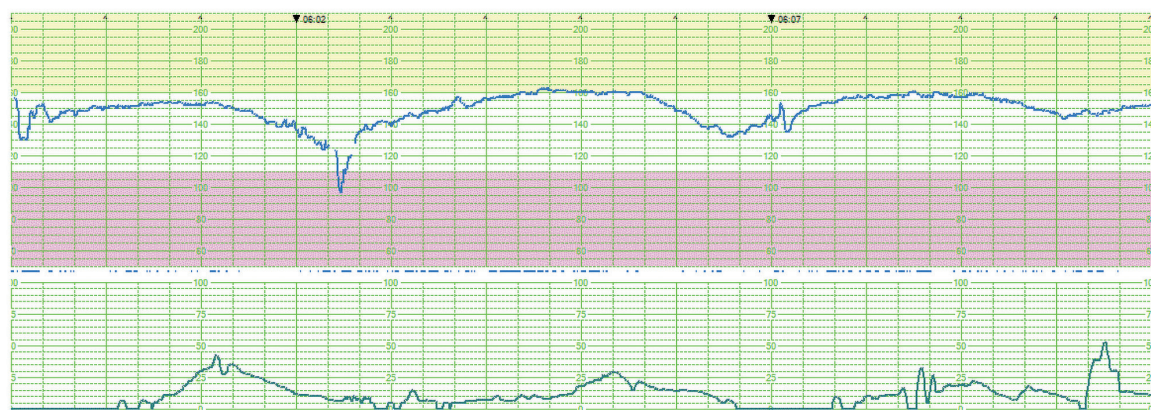
一過性頻脈が 20 分間に 2 回以上みられる場合は正常 (reactive NST) で，胎児の健康状態は良好であると判断する。



B. 異常 (non reactive NST)

一過性頻脈が 20 分間に 2 回以上みられない場合は異常 (non reactive NST) とする。

図 2 胎児心拍数モニタリングによるノンストレステスト



陽性 (positive CST)

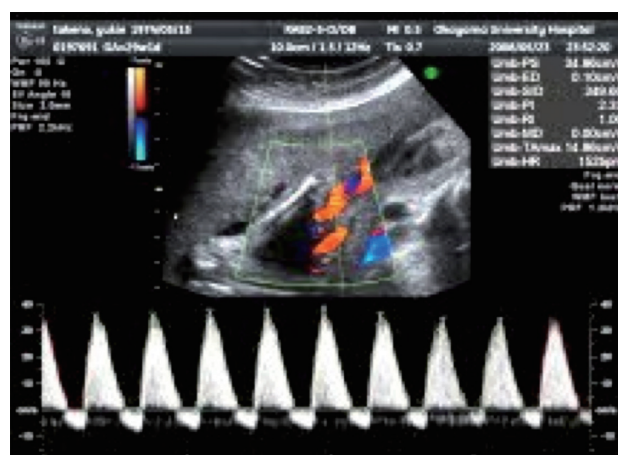
10 分以内に至急収縮が 3 回あり，遅発一過性頻脈が全子宮収縮の半数以上にみられる場合は陽性とし，異常とする。

図 3 胎児心拍数モニタリングによるコントラクション・ストレステスト

表 15 Biophysical Profile Score (BPS) の判定基準

合計スコアにより胎児の状態を評価する。4 点以下は異常。

	正常 (スコア = 2)	異常 (スコア = 0)
胎児呼吸様運動 (FBM)	30 秒以上の FBM が 30 分間に 1 回以上	30 秒以上の FBM を 30 分間で認めない
胎動 (FM)	明瞭な躯幹 / 四肢の運動が 30 分間に 3 回以上 (連続運動は 1 回と数える)	躯幹 / 四肢の運動が 30 分間に 2 回以下
胎児筋緊張 (FT)	躯幹 / 四肢の伸展とそれに引き続く屈曲が 30 分間に 1 回以上か、手掌の開閉運動が 1 回以上	弱い四肢の伸展位で屈位に回復しない、胎動消失、手掌が一部開いたまま
Non Stress Test (NST)	胎動に伴う一過性頻脈 (15 bpm 以上、15 秒以上) が 20 分間で 2 回以上	一過性頻脈が 20 分間で 1 回以下か、15 bpm 未満のとき
羊水量 (AFV)	垂直断面像で 2 cm 以上の羊水ポケットが認められる	羊水ポケットがないか、2 cm 未満のとき

(Manning FA, et al. 1981¹⁶⁴⁾ を参考に作表)

臍帯動脈血流拡張期の逆流出現は、胎児胎盤循環不全の可能性を示唆する。

図 4 臍帯動脈逆流 (超音波ドプラ血流計測)

の観察項目や目的が不均一であり、胎児スクリーニング検査の体制が確立されていない。そのため、家族、とくに母親が先天性心疾患を有する場合は、胎児は高リスク群として、スクリーニング検査を行うことが望ましい。

7.5.2

観察の時期

ESC ガイドラインでは、高リスク胎児の心臓スクリーニング検査は、妊娠 18～22 週に行うことが推奨されている⁴⁹⁾。妊娠 20 週前半は、胎児心臓の観察がもっとも容易な時期であるが、半月弁の狭窄性疾患や房室弁の逆流性疾患では、妊娠後期に心臓の形態異常が明らかになってくることがあるため、妊娠 30 週以降に再検することが望ましい。妊娠 35 週を過ぎると胎児心臓の詳細な観察は難しくなる。

7.5.3

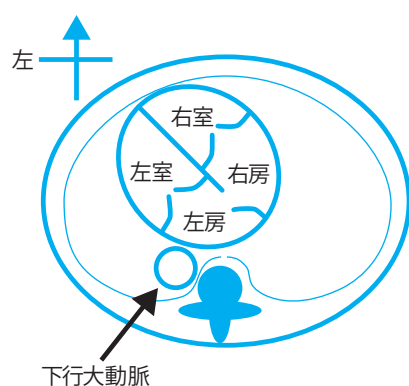
観察のポイント

胎児心四腔断面のみの観察では、胎児心疾患の診断率は十分ではなく、動脈弁狭窄や大血管転位といった疾患は診断困難である。胎児心スクリーニングを行う場合は、四腔断面と流出路断面・三血管断面で評価されることが多いが、スクリーニング陽性の症例に対して精密検査を行う場合には、より多くの心臓基本断面の観察が必要になる^{166, 167)}。胎児心スクリーニング検査の基本断面の観察時のポイントについて以下に示す (図 5)。

- ① 腹部断面：胃泡の位置、下行大動脈および下大静脈の位置の観察。左右の確認。
- ② 四腔断面：心尖部の向き、心臓の大きさ (total cardiac dimension: TCD, cardio thoracic area ratio: CTAR)、心内形態 (心房・心室の左右のバランス、中隔の形態、房室弁の形態、心室壁の厚さ)、房室弁逆流、肺静脈の形態と流速などの観察。
- ③ 流出路断面・三血管断面：動脈弁の形態、大血管の大きさ・血管分岐、それぞれの血管の位置関係などの観察。

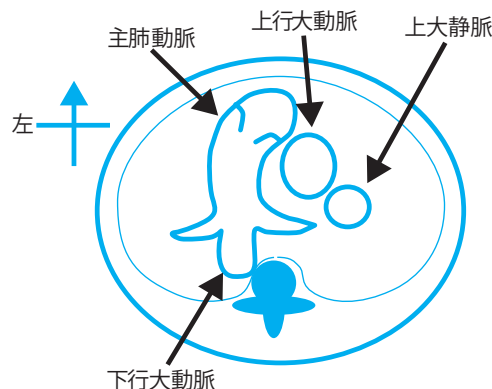
なお、胎児心疾患を有する場合は不整脈や心外異常を合併する率が高く、これらの合併疾患によっては、児の予後が大きく左右される可能性もあるため、心臓以外の形態異常の有無あるいは胎児発育の評価も必要である¹⁶⁸⁾。

実際の検査手順の詳細については、日本胎児心臓病研究会が作成した「胎児心エコー検査ガイドライン」¹⁶⁹⁾ や International society of ultrasound in obstetrics and gynecology (ISUOG) が作成した「ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart」¹⁷⁰⁾などを参照されたい。



A 四腔断面像

四腔断面像：心臓が胸郭やや左に存在し，心尖部は左側を向く．心断面積は胸郭断面積の約 1/3 を占める．左右の心房心室は同等の大きさである．



B 三血管断面像

三血管断面像：左前から右後ろにかけて，ほぼ一直線上に並ぶ 3 本の血管の断面が描出される．血管径は左前から，大，中，小の順番である．

図 5 正常な胎児心臓超音波検査図のシエマ

8.

産後の管理，産褥，いかにして循環器科に移行するか

8.1

分娩～産褥の生理と管理

妊娠中は，循環血液量増加や心拍数増加，凝固系亢進や線溶系低下により，分娩時出血に耐えうる生理的変化が起こっている（第 1 章 1. 妊娠・分娩の循環生理：妊娠・出産における母体の変化を参照のこと）．しかし，分娩時出血によって，循環系は数週間のうちに劇的に変化する．妊娠 32～34 週までに非妊時より約 40% 増加した循環血液量は，出血などにより分娩直後には約 1,000 mL 減少し，分娩 3 日目までの体液移動により再び 900～1,200 mL 増加し，約 4～6 週間かけてもとに戻る．赤血球量は分娩後 8 週までに正常に回復し¹⁷¹⁾，心拍出量は分娩後 8～10 週の測定で正常に回復したという報告がある¹⁷²⁾．糸球体濾過量とクレアチニン・クリアランスは妊娠中に増加するが，分娩後 8 週までに非妊時のレベルまで減少する．

妊娠高血圧症候群（HDP）の根本的な治療は妊娠の終了であるが，分娩後も影響が残っているため厳重な管理を要する．その際には HDP の分類別の病態を十分に理解し，合併症の併発リスクを考慮した管理を行う．HDP は，絨毛細胞障害に血管内皮傷害，全身炎症が加わることで起こり，全身の血管透過性が亢進する加重型（superimposed）や妊娠高血圧腎症（preeclampsia），妊娠負荷に対する恒

常性の破綻により血圧が上昇する妊娠高血圧症（gestational hypertension），妊娠前から高血圧症のある高血圧合併妊娠（chronic hypertension）の 3 つに分けた考え方で管理を行う．

8.1.1

輸液管理

分娩後，数日間には血管透過性の亢進が続き，高血圧に伴う肺静脈圧の亢進や膠質浸透圧の低下などにより子癇や，肺・肝・腎などの重要臓器に機能不全を起こす可能性がある．そのため，とくに分娩後 36～48 時間はバイタルサインをモニタリングし，水分出納管理，血液検査，画像検査を必要に応じて行う．軽症 HDP の場合であっても，分娩後に重症化する場合もあり注意する．

呼吸不全を伴う急性肺水腫は，重症妊娠高血圧腎症の 2.9% に起こり，その 70% は分娩後に起きる¹⁷³⁾．また，HDP に対する過量輸液投与と急性肺水腫発症には強い相関関係があり，5,000 mL 以上での相対リスクが 1.9 倍，10,000 mL で 4.0 倍，15,000 mL で 9.0 倍にまで上昇するとの報告がある¹⁷⁴⁾．とくに，腎機能障害，高度浮腫，胸水・高度腹水貯留，子癇，HELLP 症候群，産科的播種性血管内凝固症候群（disseminated intravascular coagulation syndrome: DIC）徴候またはこれが疑われる症例では，分娩後早期から，① 高血圧に対する降圧療法，② SpO₂ モニタリングのもと利尿薬投与，③ 子癇予防のための硫酸マグネシウム投与，④ 静脈血栓塞栓症予防のための対応などを検討し，それらを含めた厳重な輸液管理を行う¹⁷⁵⁾．利尿薬投与に関してガイドライン化されているものは少ないが，「British Columbia Reproductive Care Program (BCRCP)

2006」¹⁷⁶⁾では、抗菌薬以外に生食や等張液を80 mL/時で点滴静注し、4時間を1つのブロックとして尿量を記録し、2ブロック連続で40 mL/ブロック未満の場合は、輸液量に合わせてフロセミドやアルブミン製剤を利用して利尿を図ることを勧めている。

8.1.2 血圧管理

分娩中に降圧治療を行っていた場合は継続し、高血圧脳症や重要臓器障害の予防のため、重症高血圧未満または妊娠前のコントロール域を目標に管理する。重症でも目標血圧域に関しては一定の基準はなく、重症の妊娠高血圧腎症や早期発症型ではより厳重な降圧管理が必要であり、英国 National institute for health and care excellence (NICE) のガイドライン¹⁷⁷⁾では<150/100 mmHg、カナダ産科婦人科学会 (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada: SOGC) の妊娠高血圧症候群の治療ガイドライン¹⁷⁸⁾や米国产科婦人科学会 (American college of obstetricians and gynecologists: ACOG) の妊娠高血圧腎症の治療ガイドライン¹⁷⁹⁾では<160/110 mmHgを保つことを推奨している。また、降圧療法中は尿量低下にも注意する。高血圧腎症では25%以上が産後に悪化する可能性があるため¹⁷⁹⁾、血圧測定とともに血小板数、AST/ALT、血清クレアチニンなどの血液検査や、in-out balanceを測定し、軽症～中等症の場合でも重症に移行しないか注意観察する。HDPに伴う高血圧は、多くは分娩後1週間以内に軽快するが、重症の場合は2～12週間高血圧が持続する場合がある。退院後に血圧が再上昇し、産後1週間頃に脳卒中に関連した母体死亡の頻度が高まるという報告もある¹⁸⁰⁾。少なくとも産褥12週までフォローが必要だが、産後12週以降も継続する高血圧の場合は内科医師とともに管理を行うことを考慮する。降圧薬の選択は、基本的には妊娠中と同様であるが、カプトプリル、エナラプリルなどのACE阻害薬については少量の乳汁移行はあるものの、その安全性が確認されている。

重症高血圧、産褥子癇、脳出血、腎不全、HELLP症候群、DICなどの重篤な合併症を危惧する重症妊娠高血圧腎症の場合は、病状と薬理作用に注意して薬剤を選択し、密に血圧を測定しながら投与量を調節する。とくに、ヒドララジンはその反射性交感神経作用と血管拡張作用から、脳出血急性期、過度の頻脈、心臓病合併には禁忌であり、蓄積性薬剤のため使用後は低血圧（収縮期血圧<90 mmHg）に気を付ける。また、ラベタロールは喘息合併の場合禁忌であることは注意する。そのため、高血圧緊急症や子癇発作の場合は、ニカルジピンの点滴静注の方が安全である。ニカルジピンは静注製剤のなかでもっとも半減

期が短く、調節性にも優れているので使用しやすい¹⁸¹⁾。帝王切開後などで非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) を使用する際は、NSAIDのプロスタグランジン産生抑制作用により腎障害を起こすことがある。とくに、高度腎機能障害（推算糸球体濾過量 [eGFR] <50～60 mL/分/1.73 m）や、乏尿、クレアチニン上昇（ ≥ 1.3 mg/dL）、血小板減少（ $<50 \times 10^9/L$ ）などを認める場合には使用を避けることが望ましい^{178, 182)}。蛋白尿は早期に発症し、重症であるほど残存する期間が長い。産後12週経過しても残存している場合は、内科医師とともに管理していくことを考慮する¹⁸³⁾。

9. 感染性心内膜炎

感染性心内膜炎 (IE) の発症には2つの要因が関与する。心臓もしくは血管に感染しやすい部分があることと、菌血症を生ずる感染源の存在である。易感染病変は高速血流のジェット衝撃の加わる部分、乱流、ずり速度の速い部分である。感染リスクの高い心疾患は、心内膜炎の既往、チアノーゼ性先天性心疾患、大動脈肺動脈吻合術後、人工弁などの、合併症発生率や死亡率が高い疾患群である。一方、VSDや僧帽弁逆流の合併した僧帽弁逸脱症などの比較的軽症の疾患群は、欧米ではAHAのガイドライン（2007年改訂）以降はIEの高リスク疾患から除外されることとなったが¹⁸⁴⁾、これらの疾患の心内膜炎発症後の死亡率は決して低くはない。そこで、日本循環器学会の「成人先天性心疾患診療ガイドライン（2017年改訂）」⁷⁹⁾と「感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン（2017年改訂）」¹⁸⁵⁾では、引き続き低リスク群以外のIEの予防投与を行うことを否定するものではないとしている（表16、表17）。

9.1 頻度、予後

IEは発生頻度が低い。また、妊娠中の循環血液量が増加することで、心内膜炎による心不全、頻拍、動悸などの症状はマスクされるために診断が遅れることが多い。心疾患全体を対象とした全国調査では、産科的処置後の心内膜炎をわずかながら認めており¹⁸⁶⁾、海外の報告では発生率は0.006%程度とされている¹⁸⁷⁻¹⁸⁹⁾。しかし、いったんIEを発症すると、母体死亡率は11～33%、胎児死亡率は14～29%と報告されており¹⁸⁷⁻¹⁸⁹⁾、注意を要する。

表 16 基礎心疾患別リスクと予防的抗菌薬投与

IE リスク	推奨 クラス	エビデンス レベル
1. 高度リスク群（感染しやすく，重症化しやすい患者）		
<ul style="list-style-type: none"> 人工弁術後 IE の既往 姑息的吻合術や人工血管使用例を含む未修復チアノーゼ型先天性心疾患 手術，カテーテルを問わず人工材料を用いて修復した先天性心疾患で修復後 6 ヶ月以内 パッチ，人工材料を用いて修復したが，修復部分に遺残病変を伴う場合 大動脈縮窄 	I	B
2. 中等度リスク群（必ずしも重篤とならないが，心内膜炎発症の可能性が高い患者）		
<ul style="list-style-type: none"> 高度リスク群，低リスク群を除く先天性心疾患（大動脈二尖弁を含む） 閉塞性 HCM 弁逆流を伴う僧帽弁逸脱 	IIa	C
3. 低リスク群（感染の危険性がとくになく，一般の人と同等の感染危険率とされる患者）		
<ul style="list-style-type: none"> 単独の二次孔型 ASD 術後 6 ヶ月を経過し残存短絡を認めない VSD または PDA 冠動脈バイパス術後 弁逆流を合併しない僧帽弁逸脱 生理的，機能的または無害性心雑音 弁機能不全を伴わない川崎病の既往 	III	C

エビデンス評価の詳細は，感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン（2017 年改訂版）の「CQ5：小児／先天性心疾患に対する歯科処置に際して抗菌薬投与は IE 予防のために必要か？」参照
（日本循環器学会，2017^{185）}より）

表 17 感染性心内膜炎高リスク患者における，各手技と予防的抗菌薬投与

抗菌薬投与	状況	推奨 クラス	エビデンス レベル
予防的抗菌薬投与を行うことを強く推奨する	<ul style="list-style-type: none"> 歯科口腔外科領域：出血を伴い菌血症を誘発するすべての侵襲的な歯科処置（抜歯などの口腔外科手術・歯周外科手術・インプラント手術，スクレーピング，感染根管処置など） 耳鼻科領域：扁桃摘出術・アデノイド摘出術 心血管領域：ペースメーカーや植込み型除細動器の植込み術 	I	B
抗菌薬投与を行ったほうがよいと思われる	<ul style="list-style-type: none"> 局所感染巣に対する観血的手技：膿瘍ドレナージや感染巣への内視鏡検査・治療（胆道閉塞を含む） 心血管領域：人工弁や心血管内に人工物を植え込む手術 経尿道的前立腺切除術：とくに人工弁症例 	IIa	C
予防的抗菌薬投与を行ってもかまわない。ただし，IE の既往がある症例には予防的抗菌薬投与を推奨する	<ul style="list-style-type: none"> 消化管領域：食道静脈瘤硬化療法，食道狭窄拡張術，大腸鏡や直腸鏡による粘膜生検やポリープ切除術，胆道手術 泌尿器・生殖器領域：尿道拡張術，経膈分娩・経膈子宮摘出術，子宮内容除去術，治療的流産・人工妊娠中絶，子宮内避妊器具の挿入や除去 心血管領域：心臓カテーテル検査・経皮的血管内カテーテル治療 手術に伴う皮膚切開（とくにアトピー性皮膚炎症例） 	IIb	C
予防的抗菌薬投与を推奨しない	<ul style="list-style-type: none"> 歯科口腔外科領域：非感染部位からの局所浸潤麻酔，歯科矯正処置，抜髄処置 呼吸器領域：気管支鏡・喉頭鏡検査，気管内挿管（経鼻・経口） 耳鼻科領域：鼓室穿孔時のチューブ挿入 消化管領域：経食道心エコー図・上部内視鏡検査（生検を含む） 泌尿器・生殖器領域：尿道カテーテル挿入，経尿道的内視鏡（膀胱尿道鏡，腎盂尿管鏡） 心血管領域：中心静脈カテーテル挿入 	III	B

（日本循環器学会，2017^{185）}より）

9.2

治療

抗菌薬は、非妊娠時と同様に起因菌の抗菌薬感受性に応じて使用する（抗菌薬の使用方法については、「感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン（2017年改訂）」¹⁸⁵⁾ 参照のこと）。ペニシリン、アンピシリンは安全であるが、ゲンタマイシン使用は胎児に聴覚障害を生じる可能性があるため、非常に重篤な状況で、利益がリスクを上回る場合のみ使用を検討することを、ESC²⁰⁾をはじめ多くのガイドラインが推奨している。2015年の非妊婦のIE治療に対するAHAのステートメント¹⁹⁰⁾では、腸球菌に対する治療オプションとしてdouble β -lactam（アンピシリン+セフトリアキソン）もあげられているが、妊婦における多剤併用の効果・リスクはエビデンスがなく不明である。また、ESCの妊娠中の心血管疾患管理ガイドライン²⁰⁾では、ペニシリン、アンピシリン、アモキシシリン、ダブトマイシン、エリスロマイシン、セファロスポリンは使用可とされているが、国内における妊婦におけるダブトマイシンの使用に関しては、2018年の時点ではまだエビデンスがなく不明である。

妊娠中の心内膜炎に対する心臓外科手術は流産を生じる可能性が高く、集学的なチームにおいて慎重な検討が必要である。

9.3

予防

経膣分娩後の菌血症の頻度は0～5%と低い¹⁸⁶⁾、中・高度リスク疾患群では感染を起こした場合の重大性と抗菌薬の費用を比較した場合、抗菌薬投与を否定する根拠はなく、また抗菌薬投与のリスクとされる抗菌薬アレルギーはほとんど認められていない^{20, 184, 185, 190)}。

以上より本ガイドラインでは、心疾患を有する女性の産

科的手術・手技や分娩時の抗菌薬の予防投与の適応を以下のように考える。

- 少なくともIEの高度リスク群においては、分娩時の抗菌薬の予防投与を推奨する^{20, 184, 185, 190)}。
- 高リスク以外の心疾患では、IEの発生確率が低いことを考慮して抗菌薬の予防投与を強くは推奨しないが、その他の合併症予防などのリスク・ベネフィットの観点から、予防投与を行うことを否定するものではない。

以上のような見解を医療従事者から患者に十分に説明することが重要である。そのうえで、予防投薬の判断は個々の症例や妊娠の状況、社会状況によって異なり、実際に診療に携わる産科または循環器担当医や、感染症科医の専門的な判断に委ねることとする。

泌尿生殖器や消化管に対する手術・処置後に発生する心内膜炎の起因菌の多くが*Enterococcus faecalis*であることを考慮し、分娩時に主として腸球菌をターゲットとした予防投薬を行うことが一般的であるが、*Enterococcus faecium*はほとんどがペニシリン非感性である。また、近年は黄色ブドウ球菌によるIEも増加している¹⁸⁵⁾ことも念頭におく必要がある（表18）。

10.

妊娠中の薬物療法（表19～27）

妊娠時の薬物療法について表19～27にまとめた。薬物療法における妊娠総合評価の定義は表19、授乳総合評価の定義は表20に示した。実臨床で使用される場合を想定し、一部で添付文書の記載とは異なる推奨となっている。使用に際しては、それぞれの病態・重症度に応じて適宜判断する必要がある。

表18 抗菌薬の標準的予防投与法

経口投与	β ラクタム系抗菌薬アレルギー	抗菌薬	投与量	投与回数	備考
可能	なし	アモキシシリン	2g ^{*1, *2}	単回	処置前1時間に投与
不可能	なし	アンピシリン	1～2g	単回	処置開始30分以内に静注、筋注、または手術開始時から30分以上かけて点滴静注
		セファゾリン	1g		
		セフトリアキソン	1g		

*1 または体重あたり30 mg/kg

*2 なんらかの理由でアモキシシリン2gから減量する場合は、初回投与5～6時間後にアモキシシリン500mgの追加投与を考慮する

表 19 妊娠総合評価の定義

○	疫学研究で安全性が示唆されるもの
△	ヒトでのデータは限られるが類薬や経験からおそらく安全と考えられるもの
▲	ヒトでのデータがないか限られていて，経験も少なくリスクが否定できないもの
×	催奇形性や妊娠転帰に影響する毒性のリスクが明らかであるもの。または，動物実験でリスクが強く疑われ，リスクを否定する疫学研究がないもの
—	動物実験データのためのもの。また，類薬がないか，類薬での情報や経験が乏しく評価できないもの

表 20 授乳総合評価の定義

○	疫学データ，使用経験，薬理学的特性からおそらく可能と考えられるもの
△	ヒトでのデータがないか限られており，推奨できる根拠に乏しいもの
×	薬剤による毒性のリスクが明らかであるもの
—	ヒトでのデータがなく，リスクを評価できないもの

表 21 妊娠中の薬物療法（抗凝固薬）

分類	一般名	添付文書 妊婦への 使用	妊娠中投与の疫学研究評価	妊娠 総合評価	妊娠転帰への 影響や 管理上の注意	授乳 総合評価	投与中の授乳
クマリン誘導体	ワルファリン	禁忌	第1 三半期：胎児フルファリン症候群（骨・軟骨形成異常，IUGR，精神運動発達遅滞等） 第2～3 三半期：出血性合併症による中枢神経系異常や死産率上昇	×		○	
未分画ヘパリン	ヘパリン		おそらく安全である	○		○	
低分子ヘパリン	エノキサパリン		おそらく安全である	○		○	
	ダルテパリン	禁忌	おそらく安全である	○		○	
ヘパリノイド	ダナパロイド		データは限られるが，使用経験からおそらく安全と考えられる	△		○	
抗血小板薬	アスピリン（低用量）		おそらく安全である	○		○	
	ジピリダモール		データは限られるが類薬と経験からおそらく安全と考えられる	△		○	
	チクロピジン		データは限られるが類薬と経験からおそらく安全と考えられる	△		△	授乳児に出血性合併症の報告がある
	クロピドグレル		データは限られるが類薬と経験からおそらく安全と考えられる	△		△	
	シロスタゾール	禁忌	データは限られる	▲	臨床的有用性で判断する	△	
	プラスグレル		データは限られるが類薬からおそらく安全と考えられる	△		△	
合成 Xa 阻害薬	フォンダパリヌクス		データは限られるが使用経験からおそらく安全と考えられる	△		○	

表 21 妊娠中の薬物療法（抗凝固薬）（続き）

分類	一般名	添付文書 妊婦への 使用	妊娠中投与の疫学研究評価	妊娠 総合評価	妊娠転帰への 影響や 管理上の注意	授乳 総合評価	投与中の授乳
直接 Xa 阻害薬	リバーロキサバン	禁忌	データは限られる	▲	臨床的有用性 で判断する 催奇形性との 関連を示唆す る報告はこれ までのところ ない 母体、胎児、 新生児の出血 性合併症に注 意を要する	△	
	エドキサバン		データは限られる	▲		△	
	アピキサバン		データは限られる	▲		△	
トロンビン直接阻害薬	ダビガトラン		データは限られる	▲	臨床的有用性 で判断する 母体、胎児、 新生児の出血 性合併症に注 意を要する	△	

表 22 妊娠中の薬物療法（降圧薬）

分類	一般名	添付文書 妊婦への 使用	妊娠中投与の 疫学研究評価	妊娠 総合評価	妊娠転帰への 影響や 管理上の注意	授乳 総合評価	投与中の授乳
中枢性交感神経抑制 薬	メチルドパ		おそらく安全である	○		○	
	クロニジン		データは限られるが類薬と 経験からおそらく安全と考 えられる	△		△	母乳移行量は少ないが母乳産生へ影 響するため推奨され ない
β 遮断薬 β_1 選択性, ISA(－)	アテノロール		第1三半期：おそらく安全 と考えられる 第2～3三半期：胎児体重, 胎盤重量の減少, IUGR, 徐脈, 低血糖	△	催奇形性との関連 は示されていない 第2三半期から の使用で胎児体 重, 胎盤重量との 関連が示されてい る	△	新生児で有害事象 (チアノーゼ, 徐 脈, 血圧低下) の 報 告 が あり 使用時には慎重な 観察が必要
	ビソプロロール	禁忌	データは限られる(類薬参 照)	△		△	
	メトプロロール	禁忌	データは限られる(類薬参 照)	△		○	
	ベタキソロール	禁忌	データは限られる(類薬参 照)	△		△	
β_1 選択性, ISA(+)	アセプトロール	禁忌	データは限られる(類薬参 照)	△	ISAを持たない製 剤でとくに注意が 必要との報告があ る 分娩直前の投与で は新生児の β 遮断 作用出現に注意を 要する	△	母乳に移行しやす く, 乳児に有害事 象(低血圧, 徐脈) の 報 告 が あり 使用時には慎重な 観察が必要
	セリプロロール	禁忌	データはない(類薬参照)	△		－	
	ピンドロール	禁忌	データは限られる(類薬参 照)	△		○	
β_1 非選択性, ISA(－)	プロプラノロール		第1三半期：おそらく安全 と考えられる 第2～3三半期：胎児体重, 胎盤重量の減少, IUGR, 徐脈, 低血糖	△		○	
	ナドロール		データは限られる(類薬参 照)	△		△	
$\alpha\beta$ 遮断薬	ラベタロール		おそらく安全である	○		○	
	カルベジロール	禁忌	データは限られるが類薬と 経験からおそらく安全と考 えられる	△		○	
	アロチノロール	禁忌	データはない	▲	臨床的有用性で判 断する	－	
α 遮断薬	ウラビジル		データはない	▲	臨床的有用性で判 断する	－	
	ドキサゾシン		データはない	▲	臨床的有用性で判 断する	△	薬剤の母乳移行量 は少ないが, 活性 代謝物の半減期が 長く移行の可能性 があり使用時には 慎重な観察が必要

表 22 妊娠中の薬物療法（降圧薬）（続き）

分類	一般名	添付文書 妊婦への 使用	妊娠中投与の 疫学研究評価	妊娠 総合評価	妊娠転帰への 影響や 管理上の注意	授乳 総合評価	投与中の授乳
末梢血管拡張薬	ヒドララジン		おそらく安全である	○	第3三半期の使用で新生児血小板減少の報告がある	○	
カルシウム拮抗薬	ニフェジピン	20週未満は禁忌	おそらく安全である	○		○	
	ニカルジピン	内服薬は禁忌	データは限られるが類薬と経験からおそらく安全と考えられる	△		○	
	ジルチアゼム	禁忌	データは限られるが類薬と経験からおそらく安全と考えられる	△		○	
	アムロジピン	禁忌	データは限られるが類薬と経験からおそらく安全と考えられる	△		○	
	シルニジピン	禁忌	データは限られるが類薬からおそらく安全と考えられる	△		－	
	ベニジピン	禁忌	データは限られるが類薬からおそらく安全と考えられる	△		－	
	マニジピン	禁忌	データは限られるが類薬からおそらく安全と考えられる	△		－	
	アゼルニジピン	禁忌	データは限られるが類薬からおそらく安全と考えられる	△		－	
硝酸薬	硝酸イソソルビド		データは限られる	△		－	
	ニトログリセリン		データは限られる	△		－	
ACE 阻害薬	カプトプリル	禁忌	第1三半期：おそらく安全である	初期△、 中後期×	妊娠が成立したら ただちに他剤へ変更する	○	
	エナラプリル	禁忌	第2～3三半期：腎機能障害、羊水過少、肺低形成、頭蓋・顔面・四肢形成異常、IUGR、IUFD、新生児死亡のリスク上昇	初期△、 中後期×	※ほかのACE阻害薬でも同様のリスクがあると考えられる	○	
ARB	カンデサルタン	禁忌	第1三半期：おそらく安全である	初期△、 中後期×	妊娠が成立したら ただちに他剤へ変更する	○	
	ロサルタン	禁忌	第2～3三半期：腎機能障害、羊水過少、肺低形成、頭蓋・顔面・四肢形成異常、IUGR、IUFD、新生児死亡のリスク上昇	初期△、 中後期×	※ほかのARBでも同様のリスクがあると考えられる	○	
直接的レニン阻害薬	アリスキレン	禁忌	データはない	×	第1三半期に関する情報はない 第2～3三半期にはACE阻害薬、ARBと同様のリスクがある可能性 がある	－	

表 23 妊娠中の薬物療法（利尿薬）

分類	一般名	添付文書 妊婦への 使用	妊娠中投与の 疫学研究評価	妊娠 総合評価	妊娠転帰への 影響や 管理上の注意	授乳 総合評価	投与中の 授乳
利尿薬	フロセミド		おそらく安全である	△	循環血漿量の減少による胎盤還流低下のリスクのため、妊娠中の高血圧や末梢浮腫には使用しない	○	
	スピロノラクトン		データは限られる	△	初期に曝露した男児で外生殖器異常の報告がある 抗アンドロゲン作用による可能性があるが症例が少ないため関連は不明	○	
	ヒドロクロロチアジド		おそらく安全である	○	循環血漿量の減少による胎盤還流低下のリスクのため、妊娠中の高血圧や末梢浮腫には使用しない	○	

表 24 妊娠中の薬物療法（抗不整脈薬）

分類	一般名	添付文書 妊婦への 使用	妊娠中投与の 疫学研究評価	妊娠 総合評価	妊娠転帰への 影響や 管理上の注意	授乳 総合評価	投与中の授乳
IA	キニジン		おそらく安全と考えられる	○	子宮収縮作用の報告がある	○	
	プロカインアミド		データは限られるが、使用経験からおそらく安全と考えられる	△		○	
	ジソピラミド		データは限られるが、使用経験からおそらく安全と考えられる	△	子宮収縮作用の報告があるが症例が少ないため関連は不明	○	
	シベンゾリン		データはないが、使用経験からおそらく安全と考えられる	△		—	
IB	リドカイン		おそらく安全と考えられる (局所麻酔としての報告)	○		○	
	メキシレチン		データは限られるが、使用経験からおそらく安全と考えられる	△		○	
	フェニトイン		データは限られる	▲	過去にてんかん治療における妊娠中使用で先天奇形発生リスク上昇が報告されたが最新の報告では否定的	○	
	アブリンジン	禁忌	データはない	▲		—	
IC	フレカイニド	禁忌	データは限られるが、使用経験からおそらく安全と考えられる	△		○	
	プロパフェノン		データは限られるが類薬と経験からおそらく安全と考えられる	△		○	
	ピルジカイニド		データは限られるが類薬と経験からおそらく安全と考えられる	△		—	

表 24 妊娠中の薬物療法（抗不整脈薬）（続き）

分類	一般名	添付文書 妊婦への 使用	妊娠中投与の 疫学研究評価	妊娠 総合評価	妊娠転帰への 影響や 管理上の注意	授乳 総合評価	投与中の授乳
Ⅱ	アテノロール		第1三半期：おそらく安全と考えられる 第2～3三半期：胎児体重、胎盤重量の減少、IUGR、徐脈、低血糖	△	催奇形性との関連は示されていない 第2三半期からの使用で胎児体重、胎盤重量との関連が示されているISAをもたない製剤でとくに注意が必要との報告がある 分娩直前の投与例では新生児のβ遮断作用出現に注意を要する	△	新生児で有害事象（チアノーゼ、徐脈、血圧低下）の報告があり使用時には慎重な観察が必要
	プロプラノロール		第1三半期：おそらく安全と考えられる 第2～3三半期：胎児体重、胎盤重量の減少、IUGR、徐脈、低血糖	△		○	
	メトプロロール	禁忌	データは限られる（類薬参照）	△		○	
	ランジオール		データはない（類薬参照）	△		—	
	カルベジロール	禁忌	データは限られるが類薬と経験からおそらく安全と考えられる	△		○	
Ⅲ	アミオダロン		データは限られる	▲	ヨウ素を含むため胎児甲状腺機能低下の可能性がある 一過性甲状腺機能低下の報告があり、使用時には慎重な観察を要する	×	薬剤、ヨウ素は母乳に移行する。半減期が長いいため乳児の甲状腺機能異常のリスクがあり推奨されない
	ソタロール		データは限られる	△	β遮断薬と同様のリスクの可能性はある	△	母乳移行量が多いため、使用時には慎重な観察が必要
Ⅳ	ベラパミル	内服薬は禁忌	データは限られるが類薬と経験からおそらく安全と考えられる	△		○	
	ジルチアゼム	禁忌	データは限られるが類薬と経験からおそらく安全と考えられる	△		○	
クラス外	アデノシン		薬効動態ならびに経験から安全と考えられる	○		○	
ジギタリス製剤	ジゴキシン		おそらく安全である	○		○	

表 25 妊娠中の薬物療法（肺高血圧薬）

分類	一般名	添付文書 妊婦への 使用	妊娠中投与の 疫学研究評価	妊娠 総合評価	妊娠転帰への 影響や 管理上の注意	授乳 総合評価	投与中の 授乳
プロスタグランジン 製剤	ベラプロスト	禁忌	データは限られるが、薬 理学的性質と使用経験か らおそらく安全と考えら れる	△		○	
	エボプロステノール			△		○	
	トレプロスチニル			△		△	
	イロプロスト			△		△	
	セレキシパグ		データはない	▲	臨床的有用性で判断する	－	
エンドセリン受容体 拮抗薬（ERA）	ボセンタン	禁忌	データは限られる	×	動物実験で ERA に共通の 催奇形性が示されている （心血管、口蓋、下顎奇形、 甲状腺・胸腺異常など） 重症肺高血圧で投与の有 用性がリスクを上回らない 限り妊娠中は投与され ない	△	
	アンプリセンタン	禁忌	データはない	×		△	
	マシテンタン	禁忌	データはない	×		△	
PDE5 阻害薬	シルデナフィル		データは限られる	△		△	
	タダラフィル		データは限られる	△		△	
sGC 刺激薬	リオシグアト	禁忌	データはない	－		－	

表 26 妊娠中の薬物療法（抗心不全薬）

分類	一般名	添付文書 妊婦への 使用	妊娠中投与の 疫学研究評価	妊娠 総合評価	妊娠転帰への 影響や 管理上の注意	授乳 総合評価	投与中の 授乳
PDE 3 阻害薬	ミルリノン		データは限られるが、使 用経験からおそらく安全 と考えられる	△		△	
	オルプリノン	禁忌	データはない	▲	臨床的有用性で判断する	－	
	ピモベンダン		データはない	▲	臨床的有用性で判断する	－	
hAMP	カルベリチド		データはない	▲	臨床的有用性で判断する	－	
カテコラミン	ドパミン		初期：データはない 中期後期：データは限ら れるが、使用経験からお そらく安全と考えられる	△		○	
	ドブタミン		データは限られるがおそ らく安全と考えられる	△		○	
	イソプロテレノール		データは限られるがおそ らく安全と考えられる	△		○	
バソプレシン受容体 拮抗薬	トルバプタン	禁忌	データはない	－		－	

表 27 妊娠中の薬物療法（その他）

分類	一般名	添付文書 妊婦への 使用	妊娠中投与の 疫学研究評価	妊娠 総合評価	妊娠転帰への 影響や 管理上の注意	授乳 総合評価	投与中の 授乳
ペニシリン系	アンピシリン			○		○	
	アモキシシリン			○		○	
セファロスポリン系	セフトリアキソン		おそらく安全である	○		○	
アミノグリコシド系	ゲンタマイシン		初期：おそらく安全である 中後期：ほかのアミノグリコシド系 抗菌薬で聴覚神経への影響が報告さ れているが本薬剤での報告はない	初期○、 中後期△		○	
グリコペプチド系	バンコマイシン		初期：データなし 中後期：データは限られる（感音性 難聴や腎毒性はみられていない）	△		○	

11.

心疾患の重症度と
望ましい管理施設基準

心疾患を有する女性の妊娠では、妊娠による循環動態、呼吸機能、血液学的・内分泌学的・自律神経学的変化などが加わる（第1章1. 妊娠・分娩の循環生理：妊娠・出産における母体の変化を参照のこと）ことにより、背景となる心疾患の病態が修飾される²⁵⁾。また、出産時は循環動態が急激に変動する。この妊娠・出産時の変化に対する、母体・胎児の適応の程度は、母体の心疾患の重症度に応じて異なる。したがって、心疾患を有する女性の妊娠・出産管理体制は、母体の心疾患の重症度に大きく依存する。心疾患の多数を占める軽症心疾患の場合（NYHA 心機能分類Ⅰ度）は、一般の妊娠と同様に、妊娠・出産リスクは低く（レベルB）、妊娠・出産時の循環動態の変化に十分に対応が可能である。循環器担当医のコンサルテーションを受けつつ、産科医が中心となり妊娠・出産を進められる（循環器を専門とする施設でなくても管理可能である）^{5, 25, 58)}（レベルB）。しかし、中等症以上の心疾患（NYHA 心機能分類Ⅱ度以上、チアノーゼ性疾患の修復術後など）では、妊娠・出産時に心血管系合併症を生じる場合があり^{5, 25, 45, 194)}、胎児へのリスクも高い^{45, 66, 68, 195)}（レベルB）。したがって、中等症以上の心疾患を有する女性で、妊娠・出産のリスクが高いことが予想される場合は、計画的に妊娠する必要があり、妊娠後は循環器を専門とする施設で診療を受けることが推奨される。また、思春期や成人期を迎えた先天性心疾患を有する女性は、出産設備の整った成人先天性心疾患診療施設に紹介されることが、推奨され

表 28 中等症の心疾患患者における妊娠・出産の管理を行うための循環器を専門とする施設の基準

- ① 循環器科を専門とする医師（循環器内科医、循環器小児科医、心臓血管外科医など）によるコンサルテーションが、妊娠・出産時を通じて容易に得られる
- ② カテーテル・インターベンションや心臓外科手術が施行可能であり、24 時間体制で心血管造影室や手術室が使用可能である（まれではあるが、妊娠中の病態悪化に対し、カテーテル・インターベンションや心臓血管手術を緊急に行わざるを得ない場合がある）
- ③ 麻酔科医が常駐（24 時間対応）し、中心静脈圧、動脈圧、肺動脈圧などの連続モニターが可能であり、麻酔装置が常備されている。さらに、緊急帝王切開や無痛分娩に対応できる
- ④ 臨床工学技士の協力がつねに得られ、人工呼吸器、人工心肺装置、大動脈内バルーンポンピング（IABP）装置、経皮的な心肺補助装置を含む機器が、つねに使用可能である
- ⑤ 集中治療施設があり、各科医師、助産師、産科病棟看護師の協力が得られる
- ⑥ 新生児科医が常駐し、分娩に立ち会える。妊娠 22 週以降の病的新生児、早産・低出生体重児管理が可能な新生児集中治療室（NICU）を備えている
- ⑦ 人工妊娠中絶を安全に行える
- ⑧ 分娩待機室が完備されている
- ⑨ 重症の母体や胎児の状態を観察でき、必要に応じて入院管理が行える
- ⑩ 分娩室、分娩手術室を備えている
- ⑪ 心臓超音波検査（循環動態の変化を即時に的確に把握できる）が常時稼働できる
- ⑫ 高リスクの心疾患女性の妊娠・出産には、産科、循環器科、循環器小児科、麻酔科、新生児科、心臓血管外科、内科関連各科、遺伝科、さらに、心疾患分野での経験のある看護師、コメディカルを含む総合したチーム医療を必要とすることが多く、その体制を備えていること

(Warnes CA, et al. 1998⁴⁵⁾, Therrien J, et al. 2001⁶⁶⁾, Therrien J, et al. 2001⁶⁷⁾, Therrien J, et al. 2001⁶⁸⁾, Celermajer DS, et al. 1993¹⁹⁸⁾, Allen HD, et al. 1992¹⁹⁹⁾, Report of the British Cardiac Society Working Party. 2002²⁰⁰⁾, Dodo H, et al. 2003²⁰¹⁾, Niwa K, et al. 2004²⁰²⁾, 丹羽 公一郎. 2005²⁰³⁾, Marelli AJ, et al. 2009²⁰⁴⁾ より作表)

る^{196, 197)}。以上より、望ましい施設基準を表 28 に示す^{45, 66-68, 198-204)}。

わが国における妊娠・出産では、心疾患に関連した妊産婦死亡は、1990 年代と比較して増加している可能性があることが報告されている¹⁹⁶⁾。リスクの高い妊娠の場合は、妊娠・出産を慎重に計画する必要がある。高リスクの心疾患の妊娠に精通している産科医、循環器を専門とする医師（循環器内科医、循環器小児科医、成人先天性心疾患を専

門とする医師、心臓血管外科医など）、麻酔科医などの協力が得られる循環器を専門とする施設での管理が必要である。加えて、心疾患を有する女性の妊娠・出産では、早産となることもあるため、新生児科医のバックアップ体制も必要である。リスクの低い妊娠の場合は、一般と同様に妊娠・出産が可能であるが、IE 予防が必要な場合が少なくない^{200, 202)}（レベル B）。

第2章 基礎心疾患別の病態

1.

先天性心疾患

1.1

非チアノーゼ性心疾患（非手術例）

この章では、明らかな合併心疾患のない単純疾患の場合について述べる。肺高血圧症（Eisenmenger 症候群）合併、有意な不整脈合併、その他の有意な心臓血管疾患合併の場合には、それぞれの項に述べる。合併症のない心房中隔欠損症（ASD）などの、ごく一部の疾患を除くと、感染性心内膜炎（IE）のリスクがあるため、これらの心疾患に対しては、分娩時の IE の予防が推奨される（第 1 章 9. 感染性心内膜炎を参照のこと）。

1.1.1

心房中隔欠損症（ASD）

ASD は、成人先天性心疾患のなかでもっともよくみられる疾患である。妊娠のために心拍出量が増大し、心雑音が大きくなった結果として、初めて診断されることがある。ASD は、短絡量が多い場合でも、とくに大きな合併症なく妊娠・出産を終えることが多いが、妊娠後期に上室不整脈が頻発するか、奇異性塞栓症を合併することがある²⁰⁵⁾。ASD を有する妊婦が肺高血圧症を合併する確率は低いとされている²⁰⁶⁾。僧帽弁前尖逸脱のために僧帽弁逆流を呈

することがあるが、妊娠・出産について大きな問題となることは少ない。未修復例と修復術後例の妊娠の比較に関する最近の後ろ向きの多施設共同研究によると、未修復例では、妊娠高血圧腎症、胎児発育不全、胎児死亡などのリスクが高かったことが報告されている²⁰⁷⁾。以上より、一般的に、未修復例の妊娠・出産時の心合併症のリスクは高くないが、妊娠合併症や胎児・新生児合併症のリスクが高くなる可能性があるため、注意が必要である。modified WHO 分類ではクラス II に分類され、問題なく治療されている ASD よりはリスクが高い⁴⁷⁾。

ASD 単独に対する分娩時の IE の予防は不要だが、僧帽弁逆流を伴う僧帽弁逸脱を合併する場合は、分娩時の IE の予防が推奨される。

1.1.2

心室中隔欠損症（VSD）

小児期に心不全症状を示さず、左右短絡のまま成人に達した例では、妊娠・出産によく耐容する。基本的に左室容量負荷疾患であるため、妊娠中は体血管抵抗が下がることから、心不全を発症することは少ない。短絡量の少ない例では、妊娠による循環血液量の増大に伴って、心雑音が大きくなるが、循環動態的には大きな影響はない。漏斗部欠損例では、大動脈弁直下に短絡血流が存在するため、隣接する大動脈弁右冠尖が欠損孔に向かって引き込まれ（大動脈弁右冠尖逸脱）、結果として、右冠尖に変形が生じて大動脈弁逆流を呈する場合がある。有意な大動脈弁逆流の場合、心室中隔欠損症（VSD）の病態を修飾することがある。

有意な大動脈弁逆流以外は、負荷は軽度で妊娠時の問題は少ない。しかし、漏斗部欠損に伴う大動脈弁逆流は進行性のことが多く、機械弁置換術後の妊娠では、抗凝固療法による母体・胎児のリスクが少なくないため（第2章3.2抗凝固・抗血小板療法を参照のこと）、大動脈弁の変形と逆流の状態によっては、弁置換術を必要としない軽症のうちに、VSDの修復術を行うことが推奨される。高度の肺高血圧症合併例では妊娠は禁忌である（第2章2.肺高血圧症を参照のこと）。ASDと同様に、modified WHO分類はクラスIIに分類され、問題なく治療されているVSDよりはリスクが高い⁴⁷⁾。

1.1.3

心内膜床欠損症（房室中隔欠損症）

心内膜床欠損症（房室中隔欠損症）は、通常は小児期に手術される。しかし、一次孔型ASDに僧帽弁裂隙を合併する不完全型で肺高血圧症もない例では、小児期を通じて無症状なことが多く、妊娠を契機に発見されることがある。この場合の病態は、ASDに僧帽弁逆流が合併しているにすぎず、多くの場合は妊娠・出産を通じて大きな問題なく経過する。ただし、心房性不整脈の管理が必要となることがある。肺高血圧症合併例では、VSDにおける場合と同様の管理が必要である。

1.1.4

動脈管開存症（PDA）

短絡量が少なく、肺動脈圧も正常の例では、とくに問題なく妊娠・出産を経過する。modified WHO分類はクラスIに分類される⁴⁷⁾。短絡量が多い例では、妊娠経過とともにうっ血性心不全を示す可能性があるため²⁰⁸⁾、妊娠前に経カテーテル的閉鎖術や手術治療を施行しておくことが望ましい。

肺高血圧症例では、妊娠そのものが禁忌である。さらに、本症では肺動脈瘤を合併することがあり、妊娠中や産褥期に、まれに大動脈や肺動脈の解離や破裂を来す場合がある²⁰⁹⁾。

1.1.5

先天性大動脈弁狭窄症

（第2章3.1弁膜症と人工弁置換術後を参照のこと）

妊婦の大動脈弁狭窄症は、ほとんどが先天性二尖弁に伴うものである²¹⁰⁾。予後は弁狭窄の重症度によって異なり、軽度から中等度の狭窄では、妊娠期間を通じてなんら合併症を起こすことなく経過する。一方、最近の報告では、中等症以上では、たとえ妊娠の予後が順調であっても、遠隔期に外科的インターベンションが必要となる確率が高くなることが報告されている¹¹⁷⁾。これは、妊娠が中等症以上

の大動脈弁狭窄症の自然歴を悪化させる可能性を示すものであり、注意が必要である。

高度大動脈弁狭窄は、平均圧較差 >40 mmHg、弁口面積 <1.0 cm²、著しい心肥大、左室機能低下のある例である。この場合は妊娠の経過とともに、循環血液量と1回拍出量の増大のために狭窄部の圧較差が増加する。結果として、左室の負担が増加し、肥大した左室心筋に相対的虚血を引き起こし、狭心痛、左心不全、肺うっ血を来すのみならず、ときに突然死を来すことすらある²¹¹⁾。

高度大動脈弁狭窄症例では母体リスクがきわめて高い。したがって、大動脈弁置換術や経皮的バルーン大動脈弁形成術により、大動脈弁狭窄解除後に妊娠することが推奨される²¹²⁾。機械弁置換術後の妊娠では、抗凝固療法による母体・胎児のリスクが少なくないため（第2章3.2抗凝固・抗血小板療法を参照のこと）、妊娠中の抗凝固療法のリスクを回避するために、生体弁置換術またはRoss手術*が選択肢となり得る。バルーン弁形成術は石灰化や変形の著しい弁には不適であり、また高度大動脈弁逆流を生じる可能性があるため、弁置換術の方がより確実な効果を得られる。万が一、弁狭窄未解除例が妊娠した場合には、きわめて注意深く経過を観察し、症状の出現に注意を払い、心電図や心臓超音波検査を繰り返して、変化を把握する必要がある²¹³⁾。妊娠早期に心症状が強く出た場合には、人工妊娠中絶を考慮する。心電図での新たな再分極（ST-T変化）の出現や、超音波ドプラ法計測による1回拍出量の経時的増大が認められない場合などは、注意が必要である。この場合は、安静や β 遮断薬などによる加療が必要となる。なお、高度大動脈弁狭窄症においては、心拍出量は前負荷に依存しているため、出産時の出血による前負荷の低下からショックに陥ることがある。

二尖弁性の大動脈弁狭窄症では、大動脈縮窄症やPDAなど、ほかの異常を合併している可能性もあり、注意深く評価する必要がある。また、大動脈二尖弁は大動脈嚢胞性中膜壊死を伴うとされており、妊娠7ヵ月以降に大動脈解離を発症することもある²¹⁴⁾。妊娠中に大動脈弁置換術を施行した症例報告も散見されるが、母体・胎児への影響は大きい²¹⁵⁾。

大動脈二尖弁で大動脈径が45 mm未満の場合、modified WHO分類はクラスII～IIIに分類され、45 mm～50 mmの場合はクラスIII、50 mm以上の場合はクラスIVに分類される⁴⁷⁾。

* Ross手術：大動脈弁位に弁を含んだ自己の肺動脈基部を移植し、肺動脈弁は通常生体組織弁を移植する手術。

1.1.6**肺動脈弁狭窄症**

軽度のものは modified WHO 分類はクラス I に分類される⁴⁷⁾。狭窄部圧較差が 50 mmHg 以上あれば治療の対象となる。本疾患では多くの場合は心拍出量が正常範囲に保たれ、無症状であるが、妊娠を契機に心雑音や呼吸促進で発見されることが多い。右室機能不全症状を示すことはまれである。妊娠前 NYHA 心機能分類 II 度の症例が、妊娠中に一時的に III 度になったという報告もある²¹⁶⁾。ため、有症例には注意が必要であるが、本疾患の妊娠予後は概して良好である。中等度までの肺動脈弁狭窄症は、妊娠中も大きな問題になることは少ない。高度狭窄で症状の強い例では、経皮的バルーン肺動脈弁形成術が考慮される。この際、放射線被曝に伴う器官形成異常を避けるため、妊娠中期以降まで治療を遅らせることが望ましい。

1.1.7**Ebstein 病**

Ebstein 病は、三尖弁中隔尖または後尖（または両尖）の心尖部側偏位による三尖弁逆流が主たる病態である。三尖弁逆流、右室機能、さらに ASD を介する右左短絡によるチアノーゼの程度などが、妊娠経過に影響する。また、しばしば Wolff-Parkinson-White (WPW) 症候群を合併するため、発作性上室頻拍を認めることが多く、頻拍性心房粗動からの失神や心室細動を生じるリスクもある。これら条件において軽症例ではほとんど合併症はみられないが、重症例では右心不全、奇異性血栓塞栓症、IE、低酸素血症などがみられることがある。チアノーゼは妊娠後に初めて気づかれることがあるが、高度になると胎児と母体のリスクが増加する（第 2 章 1.4 チアノーゼ残存例を参照のこと）。妊娠前の NYHA 心機能分類と三尖弁閉鎖不全症の程度が、母体および胎児の予後の予測因子である⁴⁷⁾。

Ebstein 病の妊婦 44 例 111 妊娠という多数例の報告²¹⁷⁾によると、生産児は 76% で、そのうち 27% が早期産児であった。自然流産が 19 例、人工流産が 7 例、新生児死亡が 2 例あった。出産は 11% が帝王切開によるものであった。チアノーゼ症状がみられる母体からの児の出生時体重は小さく、新生児の 4% に先天性心疾患を認めた。しかし、母体死亡はなく、母体の心イベント発生率も低かった。

1.1.8**修正大血管転位症（修正大血管転換症）**

解剖学的右房が僧帽弁を介して解剖学的左室に結合し、解剖学的左房が三尖弁を介して解剖学的右室に結合し、大動脈は解剖学的右室から起始し、肺動脈は解剖学的左室から起始する疾患である。VSD、肺動脈弁狭窄、肺動脈弁下狭窄、Ebstein 病様の三尖弁異常を合併することが多く、

循環動態はこれら心内異常および体心室である右室機能に依存する。房室ブロック、発作性上室頻拍などの不整脈が多い。

体心室が解剖学的右室であり、modified WHO 分類はクラス III に分類され、高リスク妊娠になる⁴⁷⁾。妊娠中に、体循環右室の機能不全、とくに三尖弁（体循環側房室弁）逆流の進行により心不全を発症する例がある。単冠動脈例での心筋虚血の報告もある。児の流死産は 20% 前後で、これは心内異常によるチアノーゼのある例が多い^{218, 219)}。

妊娠分娩の管理は、弁疾患、VSD、房室ブロック、それぞれの管理に準ずる。

1.2**非チアノーゼ性心疾患（修復術後）**

非チアノーゼ性先天性心疾患術後は、良好に修復される。遺残症（とくに肺高血圧症）や続発症の程度が軽い場合は、遺伝の問題を除けば、母体の死亡率を増加させず、合併症の頻度も増加しないか、増加してもわずかである^{47, 208, 220, 221)}（レベル B）。

修復術後に遺残短絡が残る場合、修復術により短絡は消失したが術後 6 ヶ月未満であり、とくに人工材料を用いた手術の場合、修復術後に弁逆流（房室弁、大動脈弁、肺動脈弁）などの遺残症・続発症を伴う場合などは、IE のリスクが高くなる。したがって、このような症例においては、分娩時や産科的手術・手技の際の、予防投与を推奨する（レベル B、第 1 章 9. 感染性心内膜炎を参照のこと）。また、術後、中等度以上の遺残病変・続発病変があり、妊娠中に悪化することが予想される場合は、再手術、カテーテル・インターベンションなどで、妊娠前に修復しておくことが推奨される。

1.2.1**心房中隔欠損症術後**

問題なく治療されている場合は modified WHO 分類はクラス I に分類される⁴⁷⁾。妊娠によく耐容し、母体と胎児の予後は良好である^{208, 221)}（レベル B）。ただし、手術後症例では妊娠時に不整脈を合併することがある²²¹⁾。成人期での手術例は小児期手術例に比べて心不全や不整脈の頻度が高いため²²²⁾、妊娠時には注意が必要である。房室弁逆流を伴う僧帽弁逸脱を合併する場合は、分娩時の心内膜炎予防を推奨する。なお、肺高血圧症残存例は「肺高血圧症」の項に従う（第 2 章 2. 肺高血圧症を参照のこと）。

1.2.2**心室中隔欠損症術後**

問題なく治療されている場合は、modified WHO 分類はクラス I に分類され、妊娠によく耐容し、母体と胎児の予

後は良好である^{47, 208, 221)} (レベル B)。妊娠前 NYHA 心機能分類 II 度以上の症例では、心不全を合併することがある²²¹⁾。肺高血圧症残存例は「肺高血圧症」の項に従う (第2章2. 肺高血圧症を参照のこと)。

大動脈弁逆流が合併する場合、妊娠中の容量負荷増大により心不全が発症することもあるが、通常、妊娠中の末梢血管抵抗低下が有利に働くため、妊娠・出産には比較的良好に耐えられる⁵⁾ (レベル B)。大動脈弁逆流の悪化に対しては血管拡張薬が有効である²²³⁾ が、ACE 阻害薬は胎児腎毒性と催奇形性の可能性があるため、妊娠中は禁忌である。

1.2.3

心内膜床欠損症 (房室中隔欠損症) 術後

遺残症や肺高血圧がなく、NYHA 心機能分類 I～II 度であれば、妊娠によく耐容する²⁰⁸⁾ (レベル B)。遺残症 (房室弁逆流および狭窄、左室流出路狭窄)、不整脈 (上室頻脈、完全房室ブロック)、肺高血圧症などが問題となるため、妊娠前の十分な心機能評価が必要である。内臓心房錯位症候群**に合併した房室弁逆流は進行する可能性が非合併例より高く、また、洞性徐脈、完全房室ブロック、上室性頻脈の発生率も高い^{223a, 224, 225)}。したがって、妊娠中の心不全や不整脈の出現には注意を要する²²⁰⁾。肺高血圧症残存例は「肺高血圧症」の項に従う (第2章2. 肺高血圧症を参照のこと)。

悪化した房室弁逆流に対して心不全治療を行う場合があるが、ACE 阻害薬の使用は胎児腎毒性と催奇形性の可能性から禁忌となる。

** 内臓心房錯位症候群 (heterotaxy syndrome): 無脾症 (asplenia) または右側相同 (right isomerism)、多脾症 (polysplenia) または左側相同 (left isomerism) とよばれる、内臓位置異常と心臓血管異常を合併する症候群である。胸腹部内臓および心臓大血管の通常の左右関係が崩れる (錯綜、錯位する) ために、この用語となっている。

1.2.4

動脈管開存症閉鎖術後

問題なく治療されている場合は modified WHO 分類はクラス I に分類され、妊娠によく耐容する^{47, 221)} (レベル B)。コイル塞栓術後も基本的に同じである。

1.2.5

肺動脈弁狭窄症術後

問題なく治療されている場合は modified WHO 分類はクラス I に分類され、妊娠・出産によく耐容する^{47, 221)} (レベル B)。有意な狭窄が残存している例では、妊娠前にカテーテル治療あるいは再手術を考慮する。

1.2.6

先天性大動脈弁狭窄症術後

Konno 手術後は、第2章3. 弁膜症の項に準じる。Ross 手術後は、大動脈二尖弁や大動脈縮窄症と同様に、妊娠による大動脈壁組織の変化が元来の壁異常を助長するため、大動脈拡張の進行に注意を要する^{44, 226)}。非手術例同様、大動脈拡大を伴う症例では、大動脈径の拡大に伴って妊娠のリスクが増加する⁴⁷⁾。Ross 手術後の妊娠において、大動脈弁位の自己肺動脈弁や肺動脈弁位の移植弁への悪影響はなく、妊娠中や妊娠後の母体合併症はなかったという報告がある²²⁷⁾。抗凝固療法を必要としない Ross 手術は、機械弁の使用を避けられるため、大動脈弁置換術を必要とする若年女性にとって、考慮に値する術式と考えられる。Ross 手術は自己組織の置換であるが、右室流出路は人工物を使用することが少なくないため、IE のリスクは高い。よって、分娩時の心内膜炎予防を推奨する (レベル B)。

1.2.7

Ebstein 病術後

右心機能が悪く、有意な三尖弁逆流を伴い、右室拍出量が少ないため、妊娠中の容量負荷時に右房拡張を生じ、上室不整脈を伴うリスクがある。外科的治療としては、三尖弁弁形成術 (Cone 手術, Carpentier 手術)、三尖弁弁置換術、one and one half repair などさまざまである。生体弁による三尖弁置換術後では、容量負荷増大により弁機能の低下や右心不全悪化が起こることがある (第2章3. 弁膜症を参照のこと)。WPW 症候群による上室頻脈も心不全を増悪させる。妊娠前の NYHA 心機能分類 I～II 度であれば、妊娠に耐容する²¹⁷⁾ (レベル B)。母体の心合併症は少ないが、流早産率が高いとされる²¹⁷⁾。弁形成術後でも何らかの遺残弁病変が残ることが多いため、人工弁置換術後の場合も含めて、IE のリスクは高いと考えられる。そこで、基本的に、分娩時の心内膜炎予防を推奨する (レベル B)。

1.2.8

修正大血管転位症術後

修正大血管転位症は、体心室が解剖学的右室であり、その心室の房室弁である三尖弁は Ebstein 病様形態異常を伴うことがある。右室機能低下が加齢とともに現れ、三尖弁逆流の出現増悪が心機能低下を悪化させる²¹⁸⁾。完全房室ブロック合併の頻度も高い²²⁹⁾。

手術は合併する心内異常による。単なる VSD 閉鎖、右側心室 (形態的左室) 肺動脈間に心外導管を使う心外導管手術、三尖弁置換術などである。房室ブロックにはペースメーカー植え込みを行う場合もある。

体心室が解剖学的右室であり、modified WHO 分類はク

ラス III に分類され，高リスク妊娠になる⁴⁷⁾．三尖弁置換術後は 2 章 3. 弁膜症の項に，ペースメーカ植え込みは 2 章 6.3 抗不整脈治療の項に従う．一部の症例に，従来の修復方法と異なり，左室を体心室とする **double switch 手術*****が行われている²³⁰⁾．この術式は，妊娠時の容量負荷に十分耐え得ると考えられるが，現時点で出産経験の報告は確認できない．

体心室である右室の三尖弁逆流を伴う疾患であり，修復術後も，人工弁や何らかの遺残病変・続発病変が残ることが多いため，IE のリスクは高いと考えられる．以上から，分娩時の心内膜炎予防を推奨する．

*** double switch 手術：心房位と大血管の血流転換手術を同時に行い，最終的に左室が体心室となる（心房位変換術である Mustard 手術もしくは Senning 手術と，大血管位変換手術の Jatene 手術もしくは心外導管手術の組み合わせで行われる．術式の詳細については，「成人先天性心疾患診療ガイドライン（2017 年改訂版）」⁷⁹⁾を参照されたい．

1.3

チアノーゼ性心疾患（修復術後）

Fallot 四徴症，完全大血管転位症，修正大血管転位症，両大血管右室起始症，単心室血行動態症候群など，複合型先天性心疾患患者の妊娠・出産が年々増加している．各疾患の特徴はもちろん，どのような修復術または姑息術が行われたかによって，妊娠出産時のリスクや管理における注意点もさまざまである．

チアノーゼ性先天性心疾患は，修復術後も含めて，IE のリスクが決して低くないが，分娩時や産科的手術・手技の際の抗菌薬予防投薬は，エビデンスの観点から ACC/AHA のガイドラインでは必ずしも推奨されていない⁶⁾（第 1 章 9. 感染性心内膜症を参照のこと）．ただし，罹患した時の深刻さを勘案すれば，予防投薬は不要と断定するよりは，現時点では各主治医の判断にゆだねるとすべきであろう．

1.3.1

Fallot 四徴症修復術後

修復されている場合の多くは，妊娠・出産が可能である²³²⁾（レベル B）．妊娠・出産のリスクは，心機能，遺残症，続発症の程度と循環動態の良否に左右される．妊娠前に心エコー，ホルター心電図検査，心 MRI などで現状の評価をしっかりとっておくことが重要である．一般には，NYHA 心機能分類 I 度の場合は，心不全や不整脈の合併は少なく，安全に出産にまで至ることが多い．

近年，Fallot 四徴症修復術後患者の妊娠出産は非常に増

加していることが推測されるが，これまでに多数例や多施設での検討は少ない．軽度から中等度の肺動脈狭窄・逆流以外に，循環動態に大きな異常がない場合は，妊娠・出産リスクは一般の妊娠に近い^{233, 234)}．しかし，高度右室流出路狭窄遺残，高度肺動脈弁逆流（三尖弁逆流を伴うことが多い），右室機能不全などを伴う場合は，妊娠による容量負荷が加わるため，右心不全の増強，上室頻拍・心室頻拍などの不整脈を合併することがあり，十分な注意が必要である^{235, 236)}（レベル B）．多数例の報告ではなく，選択された症例の重症度によって頻度は違うが，8～20% に心血管系の合併症を認める²³⁷⁾．とくに NYHA 心機能分類 II 度の場合は，妊娠中の不整脈を認めることが多く，出産後の心不全も 1/3 程度に出現する．また，出産後に大動脈拡大や大動脈弁逆流が増悪し，大動脈弁置換術が必要となることもある²³⁸⁾．

産科的合併症や児の合併症は，母体の心血管系合併症より多い．産科的合併症としては，帝王切開の 20% をかわきりに，機械分娩，後産期出血，分娩 II 期の遷延などをあわせて 50% を超えるという報告がある．児の合併症も 30% と多いが，大部分は在胎不当過小児（small for gestational age: SGA）と早産である．胎児リスクもやや高く，一般と比べると，流産率は少なくとも 2 倍である²³⁶⁾（レベル C）．児のリスクについては胎盤血行の異常と右心不全との関連を指摘する報告もあり，今後研究がまたれる²³⁹⁾．

妊娠の際の危険因子は，遺残 VSD，中等度以上の肺動脈弁狭窄・逆流，中等度以上の大動脈弁逆流，上行大動脈拡張（40 mm 以上），右室機能不全，左室機能不全（駆出率 40% 以下），頻脈性不整脈の既往，未修復例，内服薬の使用などである^{5, 236, 240, 241)}（レベル B）．心血管イベントの予測因子として，妊娠中期の血漿脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）が有用であり，イベント発生群では 100 mg/dL を超える例が多いとの報告もある¹²⁶⁾．

また，ときに肺高血圧合併している症例（とくに VSD 兼肺動脈閉鎖）があり，この場合のリスクは非常に高い（第 2 章 2. 肺高血圧症を参照のこと）．22q11.2 欠失症候群は 50% の再発危険率のため，適切な遺伝カウンセリングと児の心疾患に注意を払う必要がある⁵⁾．しかし，Fallot 四徴症に合併した同症候群の妊娠例の報告は非常に少ないのが現状である．

VSD 兼肺動脈閉鎖の修復術後は，妊娠・出産が可能であるが，流産率や合併症発生率が高い．また，無月経などの母体異常も認めることが多いとされるが，妊娠出産に関する報告はいまだ少ない¹²⁶⁾．

まとめると，Fallot 四徴症修復術後は，多くの場合は良

好に修復されているため、妊娠・出産に関する母体の心血管リスクは一般妊娠に近い。ただし、産科および児のリスクは決して低いとはいえないため注意が必要である。妊娠・出産危険因子は、高度肺動脈弁逆流による右室機能不全、左室機能不全、肺高血圧などであり、心不全の増悪、頻脈性不整脈を伴うことがある。妊娠前の十分な心血管病態の評価が必要である。

高度の右室流出路狭窄を伴う場合は、妊娠前に再手術治療を行うことが推奨される。出産後、大動脈拡大や大動脈弁逆流が進行することがあるので注意する^{232, 233, 236, 237, 240)} (レベル B)。

1.3.2 完全大血管転位症修復術後

心房位転換手術 (Mustared 手術あるいは Senning 手術後) は、右房血流と左房血流の心房内ルートを作成して転換した結果、右室が体心室を担うため、右室が後負荷 (体血圧) に加えて、妊娠時の容量負荷に耐え得るかが、妊娠リスクを決める。また手術時期の遅れた症例では肺高血圧が残存していることがあり、事前の評価が必須である^{242, 243)}。心房位転換手術後で、体心室機能が良好、遺残病変が軽度の場合は、妊娠中のリスクはあまり高くはない²⁴⁴⁻²⁴⁷⁾ (レベル B)。しかし、有意な不整脈 (22%)、妊娠時高血圧 (18%)、早期破水 (14%)、切迫早産 (24%)、早産 (31%)、低出生体重児 (22%) など、産科的合併症も多い²⁴⁸⁾。また、早産や低出生体重児がやや多く、流産率も 10 ~ 29% と高い²⁴⁴⁻²⁵¹⁾ (レベル B)。

右室 (体心室) 機能低下、遺残肺高血圧、不整脈などがすでに合併していると、母児ともに慎重な経過観察が必要となる⁵⁾ (レベル C)。妊娠中や出産後に、心不全 (16%)、右室機能不全 (約 10%)、三尖弁逆流増悪、心房細動を含む上室頻拍 (数 %)、洞機能不全などが起こることがある²⁴⁴⁻²⁴⁸⁾ (レベル B)。また、出産後の心臓移植を含むと、母体死亡を 4% 程度に認める²⁴⁹⁾。

心房位転換手術後の予後を大きく左右すると考えられる右室機能低下や三尖弁逆流は、その約半数で出産後も改善しないと報告されている¹²⁰⁾。ACE 阻害薬の使用は胎児腎毒性と催奇形性の可能性から禁忌であることも管理を難しくする一要因となる⁵⁾。このため、妊娠前のカウンセリングで十分な情報提供を行っておく必要がある。

動脈位変換手術後 (Jatene 手術) は、一般に心機能はよく、不整脈も比較的少ないため、妊娠・出産にもよく耐容すると考えられる。本術式における中期予後で留意する必要がある肺動脈狭窄、大動脈弁逆流、冠動脈狭窄・閉塞による虚血性病変など存在すれば妊娠におけるリスクとなる。多数例の報告はまだないものの、妊娠・出産に関する比較

的良好な結果が報告されている²⁵²⁾。

Rastelli 手術後の妊娠・出産の報告はまだ多くはないが、Fallot 四徴症の修復術後と同様の注意が必要となる。心機能がよく、右室流出路狭窄が高度でない場合は、妊娠・出産のリスクは高くない^{253, 254)}。右室流出路狭窄が高度の場合は、右室機能不全、心室頻拍、心房細動を含む上室頻拍などを生じる可能性が高く、妊娠前に再手術による修復が推奨される。そのため、妊娠前に右室流出路導管狭窄、肺高血圧、右室機能などの評価を十分に行う必要がある。また、妊娠中に左室流出路狭窄が進行することがあるため留意が必要である²⁸⁾。

1.3.3 その他の特異な疾患

これ以外に、両大血管右室起始症²⁵⁵⁾、VSD のない肺動脈弁閉鎖症²⁵⁷⁾ などでの出産の報告がある。基本的には最終到達手術によると考えられるが、右室流出路形成術や Rastelli 手術であれば、先述のとおり、妊娠・出産は可能であると考えられる。one and one half 手術では、いまだ経験症例数が少ない。Fontan 手術に関しては後の項目に譲る (第 2 章 1.5.1 解剖学的特徴と病態を参照のこと)。

1.4 チアノーゼ残存例

チアノーゼを呈する先天性心疾患は、妊娠・出産の適応・管理を考えるうえで、肺高血圧が存在するかどうかをもっとも重要なポイントとなる。したがって、本ガイドラインではチアノーゼ性心疾患を以下の 2 つに分類して、それぞれの病態やリスク管理のあり方について述べる。すなわち「肺高血圧症のないチアノーゼ性先天性心疾患」と、「Eisenmenger 症候群」である。両者ともに母児の妊娠リスクは非常に高いことが知られている。前者は胎児に高く、後者は母体に高い。現時点においても、チアノーゼ性先天性心疾患の妊娠・出産に関する報告は少なく、多数例での検討もほとんどない。しかし、ESC は、チアノーゼ性先天性心疾患女性の 18% が出産を経験していると報告しており²⁵⁸⁾、今後、わが国でも増加してくる可能性がある。

1.4.1 肺高血圧症のないチアノーゼ性先天性心疾患

肺動脈閉鎖・狭窄を伴う、肺血流減少型のチアノーゼ性先天性心疾患が、心内修復術を施行されず、チアノーゼが残存している状態である。肺血流増加のための姑息手術 (Blalock-Taussig 短絡術****など) を受けている場合もある。Fallot 四徴症、完全大血管転位症、総動脈幹症、単心室症、三尖弁閉鎖症などが該当疾患である。妊娠・出産リスクは、チアノーゼの程度に依存し、母児ともにリスクは

高いが，とくに胎児へのリスクが高い．妊娠・出産に伴う母体の心血管系合併症を約 30% に認める²⁵⁹⁻²⁶¹⁾．チアノーゼの程度に依存するが，生産児を得られる確率は低い（レベル C）（表 29）．

*** Blalock-Taussig 短絡術：鎖骨下動脈と肺動脈を吻合する術式である．肺血流減少型心疾患の肺血流を増加する目的で施行する．

a. 母体のリスク

妊娠中は，体血管抵抗が低下し，右左短絡が増加するために，一般にチアノーゼは増強すると考えて母体・胎児の管理を行う必要がある．症例や疾患によるが，心予備能が低い場合，妊娠中の容量負荷や出産時の急激な循環動態変動に適応できず，房室弁逆流の悪化，心機能低下やそれに伴う心不全の増悪などをみることがある²⁶²⁾．しかし，妊娠・出産による母体死亡自体は多くない²⁵⁹⁻²⁶¹⁾（レベル B）．血液凝固系異常，血小板減少，血小板機能異常などの出血凝固系異常，さらに血管増生を伴うため，分娩時に大量出血を生じやすいので注意が必要である¹⁹⁵⁾（レベル B）．

一方，妊娠後期に生じる凝固機能亢進により，肺血栓症や脳梗塞を生じることがある．深部静脈血栓症は，これらの血栓症の原因となる¹⁹⁵⁾．以上のことから，妊娠後期の抗凝固薬使用の適否に関しては意見の統一がなされていないが，妊娠後期に血栓形成予防のためにヘパリンを使用する場合がある．

b. 胎児のリスク

胎児リスクは非常に高く，自然流産，早産，死産，子宮内胎児発育不全が多い²⁵⁹⁻²⁶¹⁾（レベル B）．高度チアノーゼでは，胎児の発育は阻害される．動脈血酸素飽和度（ SaO_2 ）が 85% 以下では，生産児を得られる確率は 12% とされ，妊娠初期 3 ヶ月での流産が多い²⁵⁹⁻²⁶¹⁾（レベル B）．しかし，胎児のリスクはチアノーゼの程度だけではなく，本来母体も持っているチアノーゼ性先天性心疾患の重症度や心機能（心拍出量）にも依存する．

c. 母体の妊娠・出産時の管理

左室・右室機能，肺動脈圧，心機能分類を妊娠前に十分に評価する．心機能が悪く（駆出率 40% 以下），チアノーゼが高度（ $\text{SaO}_2 < 85\%$ ）の場合は，母体・胎児リスクともに高いため，避妊あるいは人工流産することが勧められる^{258, 259)}（レベル B）．周産期の血栓塞栓症発生予防として，脱水の予防や補正に加え，妊娠後期 3 ヶ月から出産後 1 ヶ月は抗凝固療法を行うことがある¹⁹⁵⁾（レベル C）．循環動態不安定，ないし産科的適応がある場合は，帝王切開を行う¹⁹⁵⁾．妊娠後期から出産時には，経皮的動脈血酸素飽和度（ SpO_2 ）モニターを行う．経膈分娩の際は，無痛分娩が

表 29 チアノーゼ性先天性心疾患患者の妊娠に関する母体・胎児の合併症

- 心機能低下，心不全
- 出血，脱水
- 血栓塞栓形成，奇異性血栓
- チアノーゼ増悪
- 流産，早期産，死産，低出生体重児（すべてレベル B）

推奨される²⁵⁸⁾（レベル C）．チアノーゼ性心疾患は IE の高リスク患者であるため，分娩時や産科的手技・処置の際の抗菌薬の予防投与を推奨する¹⁹⁵⁾（第 1 章 9. 感染性心内膜炎を参照のこと）（レベル B）．

1.4.2

Eisenmenger 症候群

（第 2 章 2. 肺高血圧症を参照のこと）

肺血流増加を伴う左右短絡疾患や，肺血流増加とチアノーゼを呈する両方向性短絡疾患などに合併する，非可逆的肺血管閉塞性病変である．前者の基礎心疾患には，VSD，ASD，PDA，心内膜床欠損症（房室中隔欠損症）などが，後者の基礎心疾患には，総肺静脈還流異常症やその他のチアノーゼ性心疾患などが該当する．チアノーゼおよび肺血管閉塞性病変の程度によるが，妊娠・出産のリスクは非常に高い．肺動脈圧 / 体血圧 $> 2/3$ の肺高血圧症では，母体死亡の可能性はある¹⁹⁵⁾．とくに，肺血管閉塞性病変の進行した Eisenmenger 症候群では，母児ともにきわめてリスクが高く，妊娠を続行した場合の母体死亡率は約 30 ～ 50% で^{31, 263)}，胎児死亡率も高率（50%）である^{31, 264, 265)}（レベル B）．1997 ～ 2007 年の Eisenmenger 症候群の妊娠・出産の報告例では，母体死亡率は 25% と低下している．最近では 8% という報告もあるが²⁶⁶⁾，依然として死亡率は非常に高いと考えるべきである²⁶⁷⁾．このため，Eisenmenger 症候群での妊娠は避けることが望ましい．妊娠した場合も，人工妊娠中絶が推奨される．また，妊娠年齢に達した女性は，避妊を心掛けることが推奨される¹⁹⁵⁾（レベル B）．

a. 母体および胎児のリスク

Eisenmenger 症候群は，チアノーゼ性先天性心疾患と同様に妊娠中にチアノーゼの増強を認め，出血傾向とともに，広範な肺血栓症を発症することがある^{195, 268, 269)}．肺血管閉塞性病変を伴うため，肺血管抵抗が固定され，出産時の急激な循環動態変化に対し適応が困難である^{31, 263, 268, 269)}．このため，出産時の多量出血（チアノーゼ性心疾患に伴う，出血凝固異常のため）により，血圧低下および酸素飽和度低下を生じることがある²⁶⁴⁾．また，肺血栓症と同時に，肺出血を伴うこともある²⁶⁴⁾．母体死亡は，おもに出産後数日か

ら1ヵ月以内に起こる^{31, 263, 267}。死亡原因は、肺動脈血栓症、出産時多量出血による循環血液量減少、出産直後の急激な静脈還流量増加やチアノーゼの急激な増悪などに起因する²⁵⁴。帝王切開は、自然分娩と比較して死亡率が高いとの報告があるが²⁷⁰、重症例に対して帝王切開を行っているというバイアスがある。このため、現状では、経膈分娩との優劣は明らかでない^{271, 272}（レベルB）。チアノーゼの重症度によるが、流産、死産の頻度が高い^{31, 263, 264}。Eisenmenger 症候群は、短絡とチアノーゼが残存した心疾患であるため、IE の高リスク患者となる。よって、分娩時や産科的手技・処置の際の予防投与を推奨する（第1章9. 感染性心内膜炎を参照のこと）。

b. 妊娠継続をする場合の対応（表30）

リスク情報を十分に提供されたうえで、なお患者が妊娠継続を希望する場合は、妊娠20週以降は入院として床上安静を保ち、脱水の予防や補正を行い、呼吸困難時は酸素吸入を行う。周産期には、ヘパリン投与や継続的な酸素吸入を行う。出産時は、SpO₂、呼吸心拍数をモニターし、無痛分娩、集中治療室管理とする¹⁹⁵（レベルC）。帝王切開を行う場合は、麻酔時の体血管抵抗低下を避け、できる限り循環動態を一定に保つ努力をしなければならない^{273, 274}。大量出血や血圧低下は致命的となるので早急に補正する。死亡例では広範な肺動脈血栓症を認めることが多い。抗凝固療法の適否についてはいまだ意見の統一がみられていないが、施行する場合は、妊娠20週からヘパリン投与を開始し、出産直前に中止、さらに、出産後に再開する^{195, 263}。しかし、元来、出血傾向の強い Eisenmenger 症候群でのヘパリン投与には厳重な注意を要する²⁶⁴。出産後、最低2週間は入院管理とし、全身状態や循環動態の厳重な監視を行う²⁶⁰。周産期の一酸化窒素や、シルデナフィル、ボセンタンなどの肺血管拡張薬の使用は、いまだ症例報告レベルで、現時点では明らかな有効性が認められるとはいえない²⁷⁵。また、出産直後の循環虚脱に対して、補助循環使用により救命された例があるが、広く行われるものではない。

表30 Eisenmenger 症候群患者が妊娠継続する場合の注意点

- 妊娠20週以降は入院管理、出産後も2週間は入院管理
 - 酸素投与
 - 強心薬、利尿薬投与（心不全合併時）
 - 出産時の心拍、動脈圧、（経皮的）動脈血酸素飽和度、ヘマトクリット値の監視
 - 出血や血圧低下による循環動態変化に対する的確な対応
 - 抗凝固薬の使用（使用の可否につき定説はない）
 - 脱水の予防、早期補正
- （すべてレベルC）

繰り返しになるが、Eisenmenger 症候群の妊娠・出産は、母体死亡率（30～80%）、胎児死亡率（約50%）ともに高いため、妊娠・出産は避けることが強く望まれる。出産後数日～1ヵ月以内に死の転帰をとることが多い^{31, 263}（レベルB）。

1.5

Fontan 術後

1.5.1

解剖学的特徴と病態

Fontan 手術は二心室修復が困難な機能的単心室血行動態を有するチアノーゼ性先天性心疾患患者（単心室、純型肺動脈弁閉鎖、三尖弁閉鎖など）の低酸素血症解消と心室容量負荷軽減をおもな目的とした姑息的最終修復術であり、肺循環への駆出心室が欠如した術式である。手術法は右心房と肺動脈の直接吻合法（atriopulmonary connection: APC）と心房（低形成右室）収縮の影響の少ない大静脈肺動脈連合法（total cavopulmonary connection: TCPC）に分類される。TCPC 法はさらに心房壁の一部を利用した lateral tunnel 法（intra-atrial rerouting: IAR）、利用しない intra-atrial grafting 法、心臓外導管や下大静脈を肺動脈に直接吻合した心外導管（extra-cardiac rerouting: ECR）法がある^{276, 277}。

肺循環への駆出心室欠如から、中心静脈圧（CVP）上昇と体心室拡張能が肺循環を維持する。結果的に体心室前負荷障害、後負荷増大による低心拍出量を特色とした慢性心不全病態を示す²⁷⁷。運動耐容能は低下しているが²⁷⁸、自覚症状と一致しない場合も多い²⁷⁹。また、成人 Fontan 術後患者では慢性的な腹部臓器の静脈うっ血による多臓器機能異常が懸念されている。術後遠隔期の合併症には房室弁機能異常を含んだ心機能異常や不整脈を含む心血管系障害²⁷⁷、肺動静脈瘻（pulmonary arteriovenous fistula: PAVF）やプラスチック肺炎を含む呼吸器系の問題、肺血栓、脳梗塞や喀血を含む止血線溶系異常^{277, 280, 281}、また、これに関連する肝疾患や蛋白漏出性胃腸症（protein losing enteropathy: PLE）、腎機能不全等がある²⁸²⁻²⁸⁴。これらに加え糖脂質等代謝異常の存在と心事故との関連が指摘されている^{285, 286}。さらに、Fontan 術後患者での aortopathy の知見もみられ²⁸⁷、大動脈解離も報告されている²⁸⁸。成人 Fontan 術後患者では、多臓器疾患としての Fontan 病態を詳細に把握することが長期予後改善を目指す管理、治療戦略に重要とされている²⁷⁷。

1.5.2

妊孕性

a. 生殖機能

Fontan 術後患者は月経異常の頻度が高く，妊孕性が低いとされている²⁸⁹⁾。低酸素血症や慢性の静脈うっ血との関連が示唆されているが，異常のある場合には婦人科での卵巣機能等の評価を行うことが好ましい（レベル C）。

b. リスク評価

Fontan 術後患者の妊娠出産に関する指針は確立していない。これまでの大規模な前向き観察研究から 3 つのリスクスコア（CARPREG, CARPREG II, ZAHARA, modified WHO 分類）が報告されている^{29, 29a, 48, 49, 50)}。modified WHO 分類は，ほかのスコアでは評価し難い重症心疾患群が考慮され，より広範囲の母体のリスク評価に優れている⁵⁴⁾。しかし，胎児や新生児の合併症のリスク評価を含んでいない。この評価法では，患者のリスクは modified WHO 分類 III となる。I は妊娠による母体の死亡や関連事故のリスク上昇が想定されない。II は妊娠による死亡や関連事故リスクの多少の上昇が予測される。III は妊娠により，死亡や関連事故の有意なリスク上昇が予測され，専門家へのコンサルトが必要である。仮に妊娠が継続される場合は，妊娠中，出産，産後の全体を通じて，心臓および産科的な継続的な管理が必要とされる疾患群である。IV は妊娠出産は母体にとってきわめて危険で，死亡率や関連の合併症も高確率である。したがって，妊娠しても中絶が好ましいが，妊娠を継続する場合は III に準じる。これら modified WHO 分類の実際の適用の指針によれば，Fontan 術後患者は III に分類されている。しかし，Fontan 術後患者に限らず，III の母体合併症は 12 ～ 25% とばらつきが大きい^{54, 290)}。

1.5.3

妊娠に伴う心血管系応答と妊娠が Fontan 循環に及ぼす影響

妊娠に伴う心血管応答は，体血管抵抗低下，心拍数増加，心拍出量増加，そして酸素摂取量増加である²⁹¹⁾。運動時の心血管応答とは，循環血漿量増加と動静脈酸素含有格差減少の点が異なる^{292, 293)}。

妊娠では，リラクチン，プロゲステロン，プロスタグランジン，エストロゲンなどのホルモン増加より体血管や腎動脈などの血管抵抗は低下し，妊娠初期から中期には血圧は低下する²⁹⁴⁻²⁹⁷⁾。この血圧低下は圧受容体反射から交感神経が賦活し心拍数は増加，同時に RA 系の賦活により循環血漿量は約 50% 増加²⁹⁸⁾，結果的に相対的な貧血となる。妊娠中の酸素摂取量は約 30% 程度の増加にとどまり²⁹⁴⁾，運動中よりはるかに少ない。妊娠中は子宮や皮膚血流の増加を伴うが，これら臓器での酸素消費は少なく“短絡”様となり，動静脈酸素含有較差は運動とは逆に少ないとされている²⁹⁴⁾。

上記の健常女性と Fontan 循環を有する女性で想定される比較を表に示す（表 31）。Fontan 術後患者では洞機能低下や心臓自律神経異常，とくに副交感神経支配の心拍制御機能の低下から²⁹⁹⁾，その妊娠経過では健常女性で生じる心拍数や心拍出量の増加不良が生じ易い。その他の血圧，循環血漿量や血管抵抗等の変化の異常が想定されるが，その異常の程度について知見はないのが現状である。

1.5.4

妊娠報告

多数例での妊娠・出産の報告を表に示した（表 32）^{56, 61, 289, 300-302)}。118 例で 255 回の妊娠が確認され，母体の年齢の平均値あるいは中央値は平均 24 ～ 30 歳で，ほとんどは NYHA 心機能分類が I 度（98%）で，平均で 2 回

表 31 妊娠中における正常循環と Fontan 循環の心血管応答の比較

	正常循環	Fontan 循環	
		特徴	想定される原因
心拍数	増加（ $\approx +20\%$ ）	増加不良	洞機能低下，心臓自律神経異常
不整脈（頻度）	—	高い（上室頻拍）	心房負荷，切開創，心筋障害，内因性（相同心）
一回拍出量	増加（ $\approx +20 \sim 30\%$ ）	増加不良	心機能低下，前負荷不良
血圧	低下後上昇（ $-5 \sim +5\%$ ）	低下（？）	心拍増加不良，心機能低下，前負荷不良
心拍出量	増加（ $\approx +50\%$ ）	増加不良	心拍増加不良，心機能低下，前負荷不良
循環血漿量	増加（ $\approx +50\%$ ）	増加	—
体血管抵抗	低下（ $\approx -30\%$ ）	低下	—

の妊娠経験があった。しかし、その36%は流産で、8%で中絶が施行されていた。したがって、出生生存率は45% (255 妊娠で 115 出生・生存) と低い (レベル C)。

a. 母体合併症

母体の心血管系合併症では不整脈が少なくない。上室頻拍 (心房頻拍や粗動) やペースメーカー植え込みを含めると15%であった。10%で心不全が発症していた。

b. 胎児, 新生児合併症

在胎週数の平均あるいは中央値は、31～38週と早産率が高く (61%)、出生体重は約1,500～2,300gであった。胎児, 新生児の合併症は、子宮内発育遅延が約20%、死産の1例を含め周産期死亡は全体で約7% (8例) であった。また、出生児の先天性心疾患を合併は約5%となっていた。

c. 産科的合併症

産科関連の合併症は、17%で産後出血が認められたが、血栓3%、妊娠関連高血圧腎症と妊娠高血圧症候群は各2%と多くなかった。

1.5.5

妊娠・分娩時の病態管理

a. 抗凝固療法

一般に、Fontan 術後患者では心不全に加え、その特殊な静脈系のうっ滞から凝固能が亢進し、血栓症を合併しやすい。妊娠中はさらに凝固能が亢進することから、Fontan 術後患者の妊娠中の凝固系の管理は重要とされ、何らかの抗凝固療法が推奨されている (クラス IIa)。しかし、Fontan 術後遠隔期での抗凝固療法が確立されていないのと同様に³⁰³⁾、妊娠・出産時の抗凝固療法も確立していない。これまでの後ろ向き研究の報告では、妊娠中の管理では、40～50%でアスピリンやヘパリンによる抗凝固療法が施行されていた^{52, 289, 301, 302, 303a)}。また、抗凝固療法がまったく施行されていなかったり、ワルファリンが持続投与されていた症例も報告されている⁵⁶⁾。出産後は下肢静脈血栓の発生を予防するための適切な管理が必要である。

b. 分娩法

一般に成人先天性心疾患患者では出血量が少ないことや予定帝王切開の明らかな利点がないことから、経膣分

表 32 Fontan 術後患者の妊娠・出産報告

合併症								心血管系		産科系					胎児，新生児					
報告	出産 症例	妊娠 回数	年齢 平均/ 中央値	NYHA 心機能 分類 Ⅰ～Ⅱ度 / Ⅲ～Ⅴ度	生存出 産	中絶	流産	SVT/ PMI	心不全	帝王切開	出血	血栓症	高血圧	中毒症	在胎週数 平均 / 中 央値	出生体重 平均 / 中 央値	早産	IUGR	周産期 死亡	先天性 心疾患
Canobbio MM, et al. 1996 ³⁰⁰⁾	21	33	24		15	5	13	1	1	11 (14)	—	—	0	0	38	2,344	1	—	0	1 (ASD)
Drenthen W, et al. 2006 ⁶¹⁾	6	10	28.6	36/2	4	1	5	1	2	3/(4)	1	0	1	0	26-38	2,215	2	1	1	0
Gouton M, et al. 2015 ⁵⁶⁾	37	59	27	37/0	38	4	16	3	4	16/(38)	3	2	0	1	34	1,968	25	4	3	2 (LSVC SV)
Caddwell M, et al. 2016 ³⁰¹⁾	8	43	29.4	8/0	14	0	6	3	1	7/(14)	7	1	0	0	29-30	1,682	10	8	1	0
Pundi KN, et al. 2016 ²⁸⁹⁾	19	70	—	—	29	6	35	9	3	10/(14)	2	0	1	1	33.1	2,086	18/ (22)	3	1	2 (VSD PDA)
Zentner D, et al. 2016 ³⁰²⁾	27	40	—	—	15	4	17	1	1	—	4	0	—	—	31	1,585	10	—	2(1*)	—
全体	118	255	(24- 29.5)	(81/2)	115	20	92	18	12	(50%)	17	3	2	2	26-38	1,682- 2,344	66	16	8	5
頻度 (%)	—	1.9/症 例	—	Ⅰ～Ⅱ (98%)	45%	8%	36%	15%	10%	—	17%	3%	2%	2%	—	—	61%	19%	7%	5%
頻度の母数	—	—	—	—	255	255	255	115	115	—	100	100	100	100	—	—	108	85	115	100

ASD：心房中隔欠損。IUGR：子宮内発育遅延。LSVC：左上大静脈遺残。NYHA：ニューヨーク心機能分類。PDA：動脈管開存。PMI：ペースメーカー植え込み。SVT：上室頻拍。SV：単心室。VSD：心室中隔欠損。*：死産

娩が奨励されている^{18, 304)} (クラス IIb)。しかし，Fontan 術後患者でのこれまでの報告では約半数で帝王切開による出産が報告され，そのほとんどが産科的適応とされている。しかし，Fontan 術後患者の帝王切開では，合併症としての産後出血が多く，治療に至ることが少なくない^{56, 61, 289, 301, 302, 303a)}。Fontan 循環の維持には適切な体血管抵抗の上昇が必要であり³⁰⁵⁾，麻酔の導入，とくに全身麻酔時には過度な体血管抵抗低下を防ぐ必要がある。

c. 水分管理

循環管理法は確立されていない。前負荷不足は体血圧低下の原因となるため，適切に CVP を維持し血圧低下を防ぐ必要がある。また，吸気時の静脈還流増加，体心室の前負荷増加は，Fontan 循環維持に重要である³⁰⁶⁾。したがって，胸腔内圧の上昇は体心室の前負荷を減少させることから長い時間の怒責は避けることが好ましく，適宜，鉗子や吸引を用いて，分娩第 II 期を短縮することも必要である。また，Fontan 術後では，開窓手術，Fontan ルートのリーク，肺動静脈瘻，体静脈―肺静脈側副血行路の発達により，有意な右左短絡が残存している場合があり，静脈フィルターなどでの空気塞栓の発生予防が必要である。

d. 集学的管理の重要性

これらの報告から，NYHA 心機能分類 I 度で主要な合併症がなく，心肺機能を含めた心行動態指標が比較的良好であれば，妊娠出産時の事故は少ない可能性がある。しかし，これまでの Fontan 術後患者の知見を，本人，パートナー，そしてそれら両親が十分に理解する必要がある，小児および循環器内科，産婦人科，心臓外科などの集学的な医療体制でこの問題に取り組むことが重要である^{49, 307)}。

2.

肺高血圧症

肺高血圧症の定義は，平均肺動脈圧 (mPAP) が 25 mmHg 以上の病態とされる。2013 年にフランスのニースで開かれた第 5 回国際肺高血圧ワールド・シンポジウム (ニース会議)³⁰⁸⁾ において，表 33 のように 5 群に分類された。2 群は，おもに僧帽弁 (体心室房室弁) 膜症，左室 (体心室) 閉塞性疾患，左心 (体心室) 不全など，左心 (体心室) 系障害からの肺静脈圧上昇による受動的な mPAP 上昇が基本病態とされる。したがって，第 2 章 3. 弁膜症，第 2 章 5. 心筋症，第 2 章 8. 心不全などの項をご参照いただきたい。3 群は肺疾患による病態であり低酸素障害の関与は指摘されるも，肺高血圧症に至る病因の詳細はいまだ不明の部分も多く，酸素投与などの従来からの治療以外の

表 33 再改訂版肺高血圧症の分類
(ニース分類 [2013 年])

第 1 群 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)
1.1 特発性 PAH 1.2 遺伝性 PAH 1.2.1 BMPR2 1.2.2 ALK1, endoglin (遺伝性出血性毛細管拡張症合併 / 非合併), SMAD9, CAV1, KCNK3 1.2.3 不明 1.3 薬物・毒物誘発性 PAH 1.4 各種疾患に伴う PAH (associated PAH: APAH) 1.4.1 結合組織病 1.4.2 HIV 感染症 1.4.3 門脈圧亢進症 1.4.4 先天性心疾患 (短絡性) 1.4.5 住血吸虫症
第 1' 群 肺静脈閉塞性疾患 (PVOD) および / または肺毛細血管腫症 (PCH)
第 1'' 群 新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN)
第 2 群 左心性心疾患に伴う肺高血圧症
2.1 左室収縮不全 2.2 左室拡張不全 2.3 弁膜疾患 2.4 先天性 / 後天性の左心流入路 / 流出路閉塞および先天性心筋症
第 3 群 肺疾患および / または低酸素血症に伴う肺高血圧症
3.1 慢性閉塞性肺疾患 3.2 間質性肺疾患 3.3 拘束性と閉塞性の混合障害を伴う他の肺疾患 3.4 睡眠呼吸障害 3.5 肺胞低換気障害 3.6 高所における慢性曝露 3.7 発育障害
第 4 群 慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH)
第 5 群 詳細不明な多因子のメカニズムに伴う肺高血圧症
5.1 血液疾患：慢性溶血性貧血，骨髓増殖性疾患，脾摘出 5.2 全身性疾患：サルコイドーシス，肺組織球増殖症，リンパ脈管筋腫症 5.3 代謝性疾患：糖原病，ゴーシェ病，甲状腺疾患 5.4 その他：腫瘍塞栓，線維性縦隔炎，慢性腎不全，区域性肺高血圧症

(Simonneau G, et al. 2013³⁰⁸⁾ より)

©(2013) by the American College of Cardiology Foundation, with permission from Elsevier.

<https://www.sciencedirect.com/journal/journal-of-the-american-college-of-cardiology>

有効な治療指針は立ってはいない。呼吸器系のガイドラインを参考に，経験のある専門医へのコンサルトが望まれる。5 群の種々の疾患に関しても各疾患の専門書を参考に個別に評価していくしかない。ここでは，基本病変が肺動脈閉塞性の障害で，肺血管抵抗値 (PVR) 上昇により mPAP が 25 mmHg 以上となった 1 群の肺動脈性肺高血圧 (PAH)

および4群の慢性血栓塞栓性肺高血圧（CTEPH）そして末梢性肺動脈狭窄による肺高血圧症に関して述べていくこととする。

PAHに属する疾患は、基本的には特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）の治療指針を参考に、原疾患の病態コントロールを行うことが重要となる。そのなかで、短絡性PAHに関しては、原病の先天性心疾患原疾患の治療状況により大きく管理方法が異なるため、さらに詳しく解説する。PAHは増殖性病変による中膜肥厚・内膜肥厚の進行から血管閉塞に至る病態に微小な血栓（塞栓）性の閉塞が加味される病態であり、CTEPHでは大きな血栓から波及した多発性の肺動脈閉塞・狭窄が主体となり、血栓性障害がない部分にもIPAH様の増殖性組織変化がみられる。すなわち、器質的血栓性狭窄の治療やIPAH同様の薬物治療に加え、抗凝固療法も必須とされる病態である。そして近年、唯一の有効性の高い治療であった血栓内膜摘除術に加えて、きわめて有効な経皮的バルーン拡張術の手法がわが国にて確立し、非常に良好な治療成績を上げている³⁰⁹⁻³¹¹⁾。このような、肺高血圧症をコントロールするための、基本的な治療薬や治療手技の確立をふまえ、患者の妊娠・出産をどう管理するかが今後の重要な課題である。

2.1

妊娠時の肺高血圧症の発見・発症・鑑別

妊娠前から診断がついている場合であれば、次項のガイドに従って管理することになるが、実臨床では妊娠を契機に失神や息切れの顕在化・増悪を生じ、初めて発見される場合もある。ここでは、妊娠後、肺高血圧症が疑われた場合の診断について述べる。方針決定のうえでも診断は重要であり、かならず、肺高血圧症の専門医師と協力して行う。侵襲性が高く放射線被爆を伴う心臓カテーテル検査や、放射性同位元素を使用する肺血流シンチ検査などは、基本的に施行が困難であり、肺高血圧症の確定診断は心エコーの三尖弁（肺心室房室弁）圧較差の値から推定して行うことになる。原疾患に関しては、心エコー検査、呼吸機能検査、各種血液検査により、専門家であればおおむね見当はつくが、血流シンチが使用できないために、PAHとCTEPHの最終的な鑑別は難しい。また、PAH内での原疾患の鑑別に関しては、除外的な診断である特発性PAHと短絡性PAHの鑑別が困難である。安静・労作時の動脈血酸素飽和度（SpO₂）に加えて、心臓MRIが使用できれば、肺体血流の測定や実際の短絡口の同定から十分な診断が得られるかもしれない。また、1'群の肺静脈閉塞性疾患（PVOD）合併の可能性はつねに考えておく必要がある。合併時は妊娠中期以降の体液量が増加する時期や、肺高血圧症治療

薬（肺血管拡張薬）使用時に、肺水腫や肺高血圧の急速な悪化を生じることがあり、きわめて危険な状況となる可能性がある。これまでのPVOD合併妊娠の報告はみあたらないため、得られた情報から可能性のある肺高血圧の疾患群を念頭に、管理・治療を行うことが重要である。

2.2

妊娠・出産の管理

2.2.1

基本姿勢

1978～1996年における肺高血圧症患者の母体死亡率は38%とかなり高率であったが³¹⁾、近年では25%程度まで低下し、肺高血圧症治療薬による治療を受けた患者であれば16%まで低下するとの報告がある^{267, 312)}。IPAH患者の場合はさらに低く、薬物治療により9%と報告されている。Eisenmenger症候群患者は、かつては40～50%の高い死亡率⁵⁰⁾で、1997～2007年時点で改善したといっても、25%程度と高率であった²⁶⁷⁾。経口PAH治療薬の登場後も23%と低下していない³¹²⁾。その他の肺高血圧症の疾患群での死亡率も薬物治療により低下しているが、概ね13%程度の死亡率が報告されている^{31, 312)}。こういった病因や重症度を別にしても、肺高血圧症患者における母体リスク・胎児出生率はいずれも許容範囲とはいえない。したがって、カウンセリング時には避妊を徹底させ、妊娠を回避することを推奨すべきである（妊娠は禁忌）。仮に妊娠が発覚したとしても、中絶を早期に行うことは、母体リスクを避ける意味では重要な選択肢となる。専門家による十分な説明を行ったうえでも妊娠継続という判断に至った場合には、経験の豊富な施設において必要な専門家を集めたチームを組んで管理することが必要となる。

2.2.2

妊娠・出産時の経過

上昇したPVRによる右心不全・肺循環不全の存在のため、妊娠初期の体血管抵抗値の低下に対する心拍出量上昇による血圧維持や妊娠32週まで増加する体液量増加への適応が十分行えないため両心不全増悪が懸念される。未修復短絡が存在する先天性心疾患を伴うPAH（CHD-PAH）においては、いずれも右左短絡が増加して低酸素・チアノーゼの悪化から胎児の発育にも大きな影響を及ぼす。また、凝固系の亢進から、肺動脈塞栓・血栓のリスクも高く、PAHの増悪の危険がつねに伴うため、抗凝固療法の管理を行う必要も生じる。一方で、これらの疾患は、出血傾向も強いいため、抗凝固療法の管理は、注意が必要である。未修復短絡が存在する場合は奇異性塞栓のリスクもあるため、抗凝固療法の必要性はさらに高まる。出産の時期

に関して，中等度以上の肺高血圧症の場合は，32～34週の出産を，それ以下の比較的安定した肺高血圧症の場合は35～37週での出産を計画するが，右室（肺心室）機能やBNPの変動に注意して適切な時期を逸しないようにする。

出産時は怒責を避ける意味でも，体血管抵抗値が低下しないように注意しながら，熟達した麻酔科医師により硬膜外麻酔か脊髄・硬膜外麻酔併用による帝王切開を計画する。症例によっては同様の麻酔下での経験豊富な産科医師による経膈的無痛分娩も可能である。一般的な麻酔による分娩を適用させることは，むしろリスクを高める可能性がある^{267, 312)}。出産直後は，静脈還流量の急激な増加による心不全悪化と凝固能の亢進による血栓に注意する。利尿薬投与と抗凝固療法を出産直後から1週間は入院して行うとともに，産後1ヵ月は入院時と同様のとくに注意深いケアが必要となる。また，授乳のストレスは避ける方向とし，帰宅後の家族によるサポートの強化を徹底することで，産後母体のストレスによる心不全や肺高血圧悪化を避ける。そして，少なくとも産後3ヵ月は利尿薬や抗凝固療法の継続と頻回の外来経過観察を行う。

2.2.3

主要な肺高血圧症に対する妊娠・出産時の治療

a. IPAH

IPAHの管理を参考に，以下のPAHの管理を行う。基本的には，肺循環・肺高血圧の管理，右（肺）心室不全の管理，抗凝固療法の施行の3点が重要である。妊娠発覚後，肺血管拡張薬（PAH治療薬）使用は継続すべきであるが，エンドセリン受容体拮抗薬は催奇形性の懸念があり，ほかの2系統薬剤（一酸化窒素[NO]-環状グアノシンリン酸[cGMP]シグナル伝達[NO-cGMP]系，プロスタサイクリン系）への変更を可及的速やかに行う（クラスIa，レベルC）。これについては，入院での変更が望ましい。無投薬患者に対しても，この2系統薬剤の導入は推奨でき（クラスIIa，レベルC），産後も継続投与とする。一般に，カルシウム（Ca）拮抗薬に関しては成人でのレスポンスは少なく³¹³⁾，妊娠後の新規導入は推奨できない（クラスIII，レベルC）。しかしながら，レスポンスの継続使用は比較的予後がよいとされ³¹⁴⁾，推奨される（クラスIIa，レベルC）。心不全管理としては，利尿薬を中心に適宜使用を考慮する。抗凝固薬に関しては，妊娠以外の理由ですでに適応のある患者には使用すべきであり，それ以外の症例では個々の利益・リスクを考慮して使用する。

b. 先天性短絡性肺動脈性肺高血圧（CHD-PAH）

表34に示すように，この病態は4群に分類される³⁰⁸⁾。短絡修復後PAHと小短絡合併（I）PAHに関してはIPAH

の指針と同様である。

Eisenmenger症候群に関しては，肺血流がすでに減少している病態であり，体血管抵抗値が低下する妊娠初期の右左短絡増加によるチアノーゼ・低酸素悪化が懸念される。肺高血圧症治療薬のうち，Eisenmenger症候群の酸素化を改善するとされるホスホジエステラーゼ5（phosphodiesterase-5: PDE5）阻害薬のシルデナフィ^{275, 315)}もしくはタダラフィル³¹⁶⁾の漸増・慎重投与を体血圧に注意しながら行う（クラスIIa，レベルC）。可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬のリオシグアトもPDE5阻害薬と同様に酸素化を改善する可能性があるが，血圧低下を助長してチアノーゼが悪化することもあるため，注意して使用する必要がある（クラスIIb，レベルC）。プロスタサイクリン系薬剤は体・肺血管抵抗値を同等に低下させるため，チアノーゼ悪化・血圧低下が全面に出る恐れがあり，やむなく試す場合には少量から注意して導入するが（クラスIIb，レベルC），イロprost吸入に関しては血中での半減期の短さから血管拡張効果の肺選択性が比較的維持され，Eisenmenger症候群においても低酸素を悪化しにくいと報告されている³¹⁷⁻³¹⁹⁾。したがって，プロスタサイクリン系薬剤のなかでは使用しやすい可能性がある（クラスIIa，レベルC）。抗凝固療法に関しては，個別の血栓症の状況から判断するが，Eisenmenger症候群ではとくに咯血を含め出血のリスクも高く，積極的な導入推奨はできない（クラスIIb，レベルC）。

未修復短絡性PAH（非Eisenmenger化）患者では，

表34 第1群（CHDに伴うPAH）の臨床分類

Eisenmenger 症候群
当初は心内外の多量の左右短絡により血管リモデリングが進行し，肺血管抵抗は重篤な上昇を示す。右左または両方向性短絡によりチアノーゼを呈し，赤血球増多と多臓器不全が合併してくる。
有意な左右短絡を伴う群（left-to-right shunts）
修復手術可能な症例と不可能な症例がある。中等度～多量の左右短絡により，肺血管抵抗は軽度～中等度上昇し，左右短絡の持続でチアノーゼは認めない。
左右短絡では説明できない群（PAH with coincidental CHD）
小さな心内左右短絡はあるが，肺血管抵抗の著明な上昇には関係がない。臨床像はIPAHに類似している。短絡閉鎖は禁忌である。
有意な短絡残存がない修復手術後群（postoperative PAH）
先天性心疾患の修復手術後で有意な短絡残存がないものの，術直後から，または術後数ヵ月～数年で肺高血圧を認める。臨床像は進行性であることが多い。

(Simonneau G, et al. 2013³⁰⁸⁾ より)

©(2013) by the American College of Cardiology Foundation, with permission from Elsevier.

<https://www.sciencedirect.com/journal/journal-of-the-american-college-of-cardiology>

Eisenmenger 症候群との大きな違いは高肺血流状態（肺体血流比： $Q_p/Q_s > 1$ ）である点である。肺血管拡張薬は総じて高肺血流を助長する可能性が高く、積極的な多剤併用や静注製剤の使用などにより必要以上の PVR 低下を招かないよう注意を払う。体血圧の面から、薬剤の基本的な選択・使用法は Eisenmenger 症候群に準じるが、 $SpO_2 > 95\%$ の場合には右左短絡が少ない、すなわち左右短絡主体の高肺血流が示唆されるため、投与量を控えめにする。体流量が最大になる 32 週に近づくにつれ、肺高血圧悪化および右心（肺心室）不全増悪が生じる可能性が高くなるため、体重、血中 BNP、心エコー所見（三尖弁圧較差）を参考に利尿薬および肺高血圧症治療薬の調整を行う。抗凝固薬に関しては、Eisenmenger 症候群ほど出血のリスクは高くはないが、吐血など重篤な状態に結びつくため、Eisenmenger 症候群と同様に、積極的な抗凝固療法導入の推奨はできない（クラス IIb, レベル C）。

c. 慢性血栓塞栓性肺高血圧（CTEPH）

肺動脈の閉塞性障害から PVR 上昇により肺高血圧症となるため、血行動態的には IPAH に近い。血栓性の器質的狭窄が主体であるが、血栓を認めない部分にも IPAH 様の病変が生じている。高齢女性に発生頻度が高いため、妊娠時に遭遇する頻度は少ないと考えられ、IPAH 同様の管理を行う。ただし、本疾患自体に適応のある薬剤は、sGC 刺激薬のリオシグアトであるため、薬剤選択はリオシグアトが第一選択薬となる（クラス IIa, エビデンス C）。抗凝固療법은本来必須であるため、ワルファリンは中止のうえ、妊娠初期からヘパリンでの管理を行う（クラス I, エビデンス C）。バルーン肺動脈形成術（BPA）および肺動脈内膜摘除術（PEA）の妊娠時の施行は、専門家の意見のもと救命の緊急時にのみ考慮すべきと考えられる。

d. その他の肺高血圧症

肺高血圧症の分類に属するその他の疾患に関しては、IPAH に対する管理法をもとに専門家を含めたチーム医療により個別に対処する。肺高血圧症の分類に含まれていない末梢肺動脈狭窄（PPS）により生じている肺高血圧症に対しては、狭窄部位に対する肺高血圧症治療薬の効果は期待できない。しかしながら、狭窄部位の存在しない部位に生じている反応性の病変に対しては効果を有する可能性はある。原因として先天性風疹症候群、Williams 症候群、Alagille 症候群、Ehlers-Danlos 症候群といった先天性小児期発症の PPS の場合、前もって診断がついていることもある。しかし、成人期発症の PPS の場合、高安動脈炎のような自己免疫性の炎症性疾患に合併する以外のもやも病や線維筋性異形成といった全身血管障害に合併するほか、原因不明のこともある。妊娠後に肺高血圧症が発症・発覚

した場合は、確定診断には肺動脈造影が必須であるため、IPAH、CHD-PAH、CTEPH といった病態と鑑別が困難となる。管理は IPAH と同様となり、多少の PVR 低下を期待しての肺高血圧症治療薬投与は必要に応じて試してみる（クラス IIb, エビデンス C）。緊急時の救命的な治療として器質的狭窄部位に対する BPA 施行は選択肢としてあげられるが、経験豊富な医師の判断が必要である。

2.3

治療薬

2.3.1

プロスタサイクリン系薬剤

ベラプロスト 120 μ g（経口分 3）、セレキシパグ 0.4 ~ 1.6 mg（経口分 2）、イロプロスト 2.5 ~ 5.0 μ g（吸入 6 ~ 9 回吸入）、トレプロスチニル（経皮・静注 1.25 ~ 2.5 ng/kg/分）、エボプロステノール（静注 0.5 ~ 40 ng/kg）が PAH コントロールのため使用可能とされている。前述した用途に応じて薬剤選択を行う。静注製剤は、感染リスクを伴うため基本的には緊急時・重症化時の使用を推奨する。

2.3.2

NO-cGMP 系薬剤

以下の薬剤が PAH コントロールのため使用可能とされている。リオシグアトは、CTEPH にも保険適用されている。

• PDE5 阻害薬

シルデナフィル 60 mg（経口分 3）、タダラフィル 20 ~ 40 mg（経口分 1）

• sGC 刺激薬

リオシグアト 3.0 ~ 7.5 mg（経口分 3）

2.3.3

エンドセリン受容体拮抗薬

ボセンタン 125 ~ 250 mg（経口分 1）、アンプリセンタン 10 mg（経口分 1）、マシテンタン 10 mg（経口分 1）があるが、胎児催奇形性のため使用禁忌である。入院のうえ、他剤に変更を要する。

2.3.4

その他の薬剤

心不全治療薬および抗凝固薬に関しては、各項（第2章 8. 心不全、第1章 10. 妊娠中の薬物療法）を参照のこと。

3.

弁膜症

3.1

各弁膜症と人工弁置換術後

わが国では小児期のリウマチ熱はほとんどみられなくなり，妊娠・出産可能な年齢のリウマチ性弁膜症の患者はきわめて少なくなった。一方で，先天性心疾患の予後は改善し，その多くが妊娠・出産可能な年齢まで到達するようになった。したがって，修復の有無にかかわらず弁逆流や弁狭窄が残存した成人先天性心疾患患者での妊娠・出産管理が重要となってきた。これら先天性心疾患の弁膜症患者では，単独の弁膜症として病態を把握するよりも，基礎疾患（房室中隔欠損症や単心室形態など）の合併病変として病態を把握する必要がある。ただし，弁膜症患者の妊娠・出産に関しては，エビデンスレベルの高いランダム化比較試験はなく，欧州や米国のガイドライン^{49, 320)}を参照する必要がある。

妊娠中は生理的に循環血漿量が40～50%増加し，心拍出量，心拍数も10～20拍/分増加する。これらの変化は妊娠第1期から徐々に始まる。総論（第1章1.4血管壁の変化）に述べたように，妊娠中にはエストロゲンやエラスターゼの影響で血管壁の構造にも明らかな変化が生じ，その脆弱性が増す。一方で，娩出中は子宮が収縮し，血圧も上昇するなど循環器系へ与える影響も大きい（第1章1.妊娠・分娩の循環生理：妊娠・出産における母体の変化を参照のこと）。これらの影響は，逆流症が狭窄症か，また，どの弁かによって異なる。

3.1.1

各弁膜症での注意点

リスク評価には詳細な病歴聴取，身体所見，12誘導心電図，そして心臓超音波検査等が有用である。とくに心臓超音波検査では弁膜症の状態のみならず，循環動態，肺高血圧症の程度も評価することができ非常に有用である。またBNP値は弁膜症の重症度評価に有用であり，妊娠前および妊娠経過中の心負荷の指標となる可能性がある。現病歴の聴取の際に，患者の運動能力，心不全の病歴の有無，随伴する不整脈の状態などについて，詳しく問診することが必要である。一般に，弁逆流性疾患は弁狭窄性疾患と比べ，妊娠に耐容しやすいとされる。

先天性・後天性の弁膜症（人工弁置換術後を含む）とともにIEのリスクがあり，症例によっては産科的手術・手技

や分娩時において，予防投薬が推奨される（第1章9.感染性心内膜炎を参照のこと）。

a. 狭窄性弁膜疾患

高度の狭窄性弁膜症では，妊娠中に生じる心拍出量の増大，心拍数の増加，そして後負荷の減少といった妊娠中の血行動態の変化に十分に耐えることができず，血行動態の破綻をきたし母児ともにリスクが高い。したがって，妊娠前に狭窄性弁膜症の患者を特定しその重症度を判定することは，妊娠中や出産時の対応だけでなく，妊娠前の治療介入の判断をするうえでも重要である。検査の中でもドプラ法を含めた心臓超音波検査は有用性が高い。

高度の狭窄性弁膜症では，妊娠前に弁膜症合併妊娠に精通した循環器内科医による妊娠前カウンセリングを受けることが推奨される。また，妊娠前に弁膜症に対する手術を受けるのであれば，弁膜症合併妊娠に精通した循環器内科医より各々の手術および人工弁に伴うリスクについて十分な説明を受けることが推奨される^{49, 320, 321)}。具体的には，機械弁であれば妊娠の全経過を通じて抗凝固療法が必須であるが，抗凝固療法は母児ともにリスクを伴う。生体弁であれば弁自体の耐用年数に限界があり，とくに若年者ではその傾向が顕著である。さらに，妊娠中に弁の劣化を加速させる可能性がある³²²⁾。

高度の狭窄性弁膜症で妊娠した際には，弁膜症合併妊娠に精通した循環器内科医，心臓血管外科医，麻酔科医，産科医を含む集学的なチームで経過観察することが望ましい。

b. 僧帽弁狭窄症

僧帽弁狭窄症では僧帽弁の開放が制限され，拡張期での左房から左室への血液流入を制限する。妊娠時には心拍数が増加し左室拡張時間が短縮，さらに循環血流量が増加するので左房圧が上昇し，症状が出現しやすい。したがって中等度以上の僧帽弁狭窄症では妊娠中の血行動態の変化に対応できない症例が多い。

日常臨床において，僧帽弁狭窄症の評価には心エコーが有用である²⁾。妊娠中の僧帽弁位での圧較差や推定肺動脈圧は，僧帽弁狭窄症の重症度を直接は反映しないが，予後予測には重要である³²³⁾。さらに経皮的僧帽弁交連切開術を考慮する際には，僧帽弁の解剖や閉鎖不全症の合併，ほかの弁膜症の有無を事前に知っておくことが重要である³²⁰⁾。たとえ無症状であったとしても，妊娠前に運動負荷試験を行うことで症状を顕在化し，母体のリスク評価を行うことができる。

母体のリスク評価には妊娠前の僧帽弁狭窄症の重症度とNYHA心機能分類が重要である。高度の僧帽弁狭窄症（僧帽弁弁口面積 $\leq 1.5\text{ cm}^2$ ）ではリスクが高く，たとえ妊

妊娠前は無症状であったとしても、妊娠中にしばしば心不全症状が顕在化してくる^{49, 324, 325)}。高度の僧帽弁狭窄症を合併した妊娠では合併症の出現頻度が高く、60%以上の症例で妊娠中に心房不整脈もしくは肺うっ血、またはその両方が認められる³²⁴⁾。死亡率は0～3%と報告されているが、先進諸国に限れば僧帽弁狭窄症を合併した妊婦の死亡はきわめて稀である^{32, 324, 325)}。軽度の僧帽弁狭窄症であれば症状が出現したとしても多くは重篤化することなく、妊娠に耐えうる症例が多い。

僧帽弁狭窄症の重症度と症状は胎児の予後に大きな影響を与える。症状を伴う高度の僧帽弁狭窄症であれば、妊娠中に症状が悪化するリスクが高く、母児の安全を考え妊娠前に何らかの治療介入を行う。弁形態などが条件に合えば経皮的僧帽弁交連切開術を選択する^{49, 320)}。条件に合わなければ施設の経験などに照らし合わせて、直视下交連切開術もしくは僧帽弁置換術を考慮する^{49, 320)}。さらに、たとえ無症状でも僧帽弁形態が適していれば、母児の安全を考えて妊娠前に経皮的僧帽弁交連切開術を行う³²⁰⁾。

妊娠中は心拍数の増加に伴い、左室拡張期充満時間が短縮し、左房圧が上昇する。妊娠初期以降は活動制限を行い、心拍数の増加を避ける。さらに、 β 遮断薬は母児ともに比較的安全に使用することができる³²⁶⁾。 β 遮断薬のなかでも子宮弛緩作用のある β_2 選択性の薬剤は避けて、 β_1 選択性の薬剤を用いることが好ましい。メトプロロールはアテノロールに比べて胎児発育遅延の発生が少なく、妊娠中に用いる β 遮断薬としては好ましい薬剤である^{327, 328)}。心不全症状が顕在化した場合には利尿薬が有効であるが、利尿薬は胎盤循環を減少させる可能性があり、注意して使用する。発作性もしくは永続性心房細動を合併していれば、禁忌がない限り抗凝固療法を行わなければならない（第1章10. 妊娠中の薬物療法を参照のこと）。

妊娠中に最大限の薬物治療を行ってもなおNYHA心機能分類III度以上の心不全を呈する高度の僧帽弁狭窄症では、条件を満たせば経皮的僧帽弁交連切開術を考慮する^{17, 49, 320)}。ただし、この手技は妊娠20週以降に行うことが望ましく、透視時間は最小限にとどめるようにする。開心術に関してはすべての治療が困難で、NYHA心機能分類IV度以上の症例でのみ考慮する^{17, 49, 320)}。

軽度の僧帽弁狭窄症や中等度以上の僧帽弁狭窄症でも、肺高血圧を伴わずNYHA心機能分類II度以下の症例では、経陰分娩を選択する。中等度以上の僧帽弁狭窄症で経皮的僧帽弁交連切開術が施行できない、もしくは不成功の症例で、薬物療法を行ってもなおNYHA心機能分類III度以上もしくは肺高血圧が残存する症例では帝王切開を考慮する⁴⁹⁾。

c. 大動脈弁狭窄症

妊婦で問題になる大動脈弁狭窄症の病因の多くが大動脈二尖弁もしくは一尖弁である。たとえ妊娠前に無症状でも、妊娠に伴う循環血液量と心拍数の増加から左室圧負荷が増大し、症状が出現する症例も少なくない。妊娠中は心臓超音波検査を含めた定期的な経過観察が必要であるが、とくに高度な大動脈弁狭窄症では毎月もしくは2ヵ月ごとに心臓超音波検査を行い病態の把握に努める。さらに大動脈二尖弁もしくは一尖弁では上行大動脈の拡大や大動脈縮窄、もしくはその両方を合併することがあるので、経過を通して大動脈の観察は不可欠である。

無症状の高度の大動脈弁狭窄症（連続波ドプラ法による最高血流速度 ≥ 4.0 m/秒、もしくは簡易ベルヌイ式による収縮期平均圧較差 ≥ 40 mmHg）において、妊娠前の運動負荷試験は、「真に無症状かを判定する」「運動耐用能を評価する」「運動による血圧の反応性や不整脈の有無を評価する」といった目的で有用である。妊娠前の運動負荷試験で予後予測に有効な指標は明らかでないものの、非妊娠例では運動負荷試験において運動耐容能の制限や血圧低下を呈する症例でリスクが高い³²⁹⁾。

大動脈弁狭窄症の重症度と症状は、母児の予後不良予測因子である。症状を伴う高度の大動脈弁狭窄症では妊娠前に大動脈弁への治療介入が推奨される。大動脈弁のバルーン拡張術では数年内に再狭窄が起きる可能性がある。大動脈弁置換術を選択する際には、生体弁と機械弁の各々の利点、欠点について十分に検討しなくてはならない。また、たとえ無症状であっても高度の大動脈弁狭窄症では妊娠に伴い心不全や不整脈を発症するリスクが高く、さらに胎児の予後も不良である^{32, 324, 330)}。したがって、無症状の高度大動脈弁狭窄症でも妊娠前に大動脈弁への治療介入を行うことは、これらのリスクを最小限にとどめられる可能性があり妥当である。また、症状にかかわらず、上行大動脈が 50 mm (27.5 mm/m²)より大きい症例では妊娠前に手術を考慮する⁴⁹⁾。

大動脈弁狭窄症に対する薬物療法の効果は限定的である。妊娠中に症状が出現すればベッド上安静を行い、肺うっ血に対しては利尿薬を用いる。ただし、過剰な利尿薬の使用は胎盤循環を減少させるので避けなければならない。これらの安静と加療でも、血行動態の破綻やNYHA心機能分類III度以上の心不全を呈する重度の大動脈弁狭窄（収縮期平均圧較差 ≥ 40 mmHg）でのみ、妊娠中の大動脈弁への侵襲的治療介入が考慮されることがある¹⁷⁾。

重度の大動脈弁狭窄症で妊娠後期にも症状を伴う際には、気管内挿管の後、全身麻酔科での帝王切開による分娩が望ましい。また、重度の大動脈弁狭窄症でなければ、無

痛分娩や局所麻酔に伴う末梢血管抵抗の低下に留意しながらの経膈分娩が望ましい。

d. 逆流性弁膜疾患

妊娠時には全身の血管抵抗が低下することもあり，左心系の弁逆流では逆流量が減少するので狭窄性弁膜疾患の合併妊娠よりもリスクは低い。しかし，すでに症状を伴っていたり，左室駆出率の低下，上室不整脈，肺高血圧を伴う高度の逆流性弁膜疾患では，妊娠に伴う循環血液量の増大により心不全を発症する可能性がある。したがって，高度の逆流性弁膜疾患が疑われる症例では，心臓超音波検査を含めた評価を妊娠前に行うことが望ましい。

高度の逆流性弁膜症では妊娠前に弁膜症合併妊娠に精通した循環器内科医による妊娠前カウンセリングを受けることを勧める。また妊娠前に弁膜症に対する手術を受けるのであれば，弁膜症合併妊娠に精通した循環器内科医より各々の手術および人工弁に伴うリスクについて十分な説明を受けることが望ましい。可能な限り弁形成術を選択するが，やむを得ず人工弁置換術を施行せねばならない症例もある（第2章 3.1.1.a 狭窄性弁膜疾患を参照のこと）。

高度の逆流性弁膜症で妊娠した際には，弁膜症合併妊娠に精通した循環器内科医，心臓血管外科医，麻酔科医，産科医を含む集学的なチームで経過観察することが推奨される。

高度の逆流性弁膜症で無症状の症例では，妊娠前に運動負荷試験行うことも有用である。運動負荷試験によって，運動制限や運動誘発性の肺高血圧，その他の異常な症状を認めた場合は，妊娠中に合併症を発症するリスクが高いと考えられる^{49, 320}。さらに運動負荷試験で症状が出現した際には症候性の逆流性弁膜症として対応する。

症状を伴う高度の逆流性弁膜疾患では，妊娠前に弁形成術もしくは弁置換術を施行することが推奨される。その際には弁形成術が望ましいが，弁置換術を行う際には妊娠中の人工弁に関わる問題について手術前に十分議論しなくてはならない。妊娠中の心臓弁膜症手術は母児ともにリスクが高く³³¹，内科的加療後も NYHA 心機能分類 IV 度が持続する高度の逆流性弁膜疾患でのみ弁膜症手術を考慮する。

無症状の高度の僧帽弁閉鎖不全症で妊娠を希望する症例に対しての妊娠前の僧帽弁形成術は，手術の利点と欠点そして将来の妊娠に対する影響を考慮し，十分に吟味されなければならない。僧帽弁形成術は成功率の高い手術であるが，もし形成術が不成功に終わり，人工弁の種類に関係なく弁置換術が施行されると妊娠中のリスクは高まる。したがって，妊娠を希望する高度の逆流性弁膜疾患に対する手術の適応は，妊娠を希望しない症例と比べてより厳しく

なくてはならない。左室収縮力が低下している，もしくは肺高血圧（収縮期肺動脈圧 > 50 mmHg）を伴うなど妊娠中に心不全を発症するリスクが高い僧帽弁閉鎖不全症に対して，妊娠前に僧帽弁形成術を検討するのであれば，僧帽弁形態，該当施設での形成術成功の可能性，手術のリスク，そして今後予期される僧帽弁置換術に関連する問題を十分に考慮する³²⁰。

狭窄性弁膜疾患異となり，原則として経膈分娩が可能であり，有症状例では硬膜外麻酔を用いて分娩第2期を短縮することが推奨される。

3.1.2

人工弁置換術後

人工弁機能不全が存在すれば妊娠中の血行動態変化に伴い心不全を発症しやすくなる。さらに妊娠中は凝固系が亢進し，血栓塞栓症のリスクが高まる⁴¹。したがって，人工弁症例では，人工弁合併妊娠に精通した循環器内科医による診療とカウンセリングが妊娠前に行われることが望ましい。人工弁症例で妊娠した際には，人工弁合併妊娠に精通した循環器内科医，心臓血管外科医，麻酔科医，産科医を含む集学的なチームで経過観察を行う。

人工弁症例では妊娠前に心臓超音波検査による評価がなされることが望ましい。妊娠前に評価がされていなければ，妊娠中に心臓超音波検査での人工弁機能を含めた評価を行うべきである。妊娠中に呼吸困難等の症状が出現した際には心臓超音波検査を繰り返し行い，さらに血栓塞栓症や人工弁機能不全が疑われた際にも心臓超音波検査を行う。妊娠中の機械弁に対する抗凝固療法については次項参考のこと。

3.2

抗凝固・抗血小板療法

妊娠時の抗凝固療法や抗血小板療法は，母体のみならず児への影響もあるため，その実施にあたっては十分な説明と同意を得る必要がある。機械弁による弁置換術を受けた患者の場合には生涯にわたる抗凝固療法が必要であるが，これは妊娠中も例外ではない。むしろ妊娠時には凝固能が亢進するため，十分な抗凝固療法が行われていても，およそ3～4%の血栓塞栓症と1～2%の母体死亡が発生することが報告されている^{332, 333}。機械弁患者以外に，深部静脈血栓症および心房細動での抗凝固療法中の場合も問題となる。

3.2.1

各薬剤の注意点

a. ワルファリン

非妊娠時における長期経口抗凝固療法薬として確立し

表 35 FDA による妊娠時の薬剤使用カテゴリー

薬剤	分類	FDA 勧告	特徴・副作用	モニタリング	母乳への 移行	胎盤通過性
ワルファリン	クマリン誘導体	D	催奇形性（骨・軟骨形成、脳神経系） 胎児の出血性合併症	INR	なし	あり
ヘパリン	未分画ヘパリン	C	長期投与で脱灰化促進（母体の骨折） ワルファリンより血栓症の頻度が高い	APTT	なし	なし
エノキサパリン	低分子ヘパリン	B	ヘパリン起因性血小板減少症の報告 （フォンダパリヌクスでは HIT 抗体との交 差反応性は認められていないが、使用経 験が少なく、安全性は確立していない）	投与後 4～6 時間 後の抗 Xa 活性	なし	なし
ダルテパリン		B			なし	なし
フォンダパリヌクス		B			不明	なし
ダビガトラン	直接作用型経口 抗凝固薬	C	妊娠中の投与に関する安全性は確立して いない 授乳中の婦人に投与することを避け、や むを得ず投与する場合には授乳を中止さ せる	なし	可能性あり	可能性あり
アピキサバン		B	妊娠中の投与に関する安全性は確立して いない 授乳中の婦人に投与することを避け、や むを得ず投与する場合には授乳を中止さ せる	なし	可能性あり	可能性あり
リバーロキサバン		C	妊婦への投与は禁忌 授乳中の女性に投与することを避け、や むを得ず投与する場合は授乳を中止させ る	なし	可能性あり	可能性あり
エドキサバン		C	妊娠中の投与に関する安全性は確立して いない 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避 けさせる	なし	可能性あり	可能性あり
アスピリン（低用量）	抗血小板作用	C	比較的安全と考えられるが、使用量によ らず妊娠 28 週以降は使用不可	なし	潜在的毒性	あり
ジピリダモール		B	低血圧、狭心症状の悪化	なし	おそらく 可能	可能性あり
チクロピジン		B	出血、肝障害	なし	潜在的毒性	可能性あり

(Briggs GG, et al. 2017¹⁹¹⁾ より作表)

ているが、妊娠初期におけるワルファリンの使用は、胎児に対する催奇形性の問題より勧められない。ワルファリンは分子量が小さく胎盤通過性があり、米国食品医薬品局（FDA）による妊娠時の薬剤使用カテゴリー（表 35）¹⁹¹⁾では「D」に分類されている。

i. 催奇形性

妊娠初期（6～12 週）に母体にワルファリンが投与されると、胎児に対する催奇形性があることが知られている。もっとも多い異常は、骨形成、軟骨形成の異常である。次に多いものは脳神経の発達異常で、小脳症などがある。催奇形性は用量依存性といわれ、1 日投与量 5 mg 以下では催奇形性の発現リスクが低いとされている³³³⁻³³⁷⁾。しかしながら、用量と催奇形性の重症度との関連については、一

定した見解がない。

ii. 胎児の出血性合併症

胎児は酵素系とビタミン K 依存性凝固因子が未発達のため、母体よりもワルファリンの影響が容易に出現する。このため、経膈分娩を考慮するのであれば 36 週目までにはワルファリンの投与は中止し⁴⁹⁾、ヘパリンの持続静注で抗血栓療法を行いながら、娩出中の胎児出血死を予防することが望ましい。とくに、ワルファリンの効果が持続している場合は、帝王切開の適応となる。

iii. 母乳栄養児への影響

ワルファリンの不活性な代謝物のみが乳汁中へ移行するため、授乳中の乳児へ悪影響はないと考えられている。

b. ヘパリン

未分画ヘパリンは分子量が大きく胎盤移行性がないため，胎児に害を及ぼすことはない。FDAによる妊娠時の薬剤使用カテゴリーでは「C」に分類される。低分子ヘパリンはわが国においては限られた保険適用しかない。米国や欧州のガイドラインでは妊娠中の使用について記載があるが^{49, 320)}，わが国ではエノキサパリンや合成Xa阻害剤であるフォンダパリクスが妊婦が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与することとされており，妊娠中の投与は十分なインフォームドコンセントが必要である。詳細は産婦人科診療ガイドライン—産科編 2014³³⁸⁾を参照されたい。

i. 投与量の調節

ヘパリン療法の問題点は，有効な治療域をどう維持するかという点である。妊娠時は，ヘパリンの必要量が非妊娠時に比べて多くなる。これは，妊娠時におけるヘパリン結合蛋白の増加，循環血漿量の増加，凝固因子の増加，腎臓のクリアランスの問題などによる。

ii. 副作用およびワルファリンとの比較

長期間にわたるヘパリンの投与は，脱灰化を促進し母体の骨折のリスクを大きくする。その他，注射部位の膿瘍，血小板減少，出血などが問題となる。ヘパリンによる抗凝固療法を行った群と，妊娠中を通してワルファリンによる経口抗凝固療法を行った群を比較すると，ヘパリン群で有意に血栓症の発生率が高く12～24%に達し，とくに血栓弁などの重症な合併症が起こる可能性がある^{332, 333, 336, 337)}。

iii. 投与中のモニタリング

未分画ヘパリンの持続静注は効果が高いが，静脈ラインからの感染症や骨粗鬆症のリスクがある。機械弁症例では12時間ごとの活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）が基準値の2倍になるよう，または抗Xa活性が0.35～0.7 U/mLとなるようにコントロールする。

2012年1月から，わが国でもヘパリン在宅自己注射が保険適用された。適応症例は，①血栓性素因（先天性アンチトロンビン欠乏症，プロテインC欠乏症，プロテインS欠乏症，抗リン脂質抗体症候群など）を有する患者，②深部静脈血栓症，肺血栓塞栓症既往のある患者，③巨大血管腫，川崎病や心臓人工弁置換術後などの患者，で担当医師が治療対象と認めた患者である。皮下注射用のヘパリンを5,000単位，12時間ごとに皮下注射するのが一般的であるが（低用量未分画ヘパリン投与法），8時間ごとの注射も可能である。また，APTTを測定し，その結果により適宜投与量を調整することも行われる（用量調節法）。

c. 直接作用型経口抗凝固薬

ワルファリンに代わり直接作用型経口抗凝固薬（DOAC）

が日常臨床に用いられるようになったが，妊婦に対する有効性と安全性は明らかではない。ダビガトラン，アピキサバン，エドキサバンは妊婦に対して有益性投与の位置づけであるが，リバーロキサバンは妊婦に禁忌である。

3.2.2

疾患ごとの抗凝固療法

a. 機械弁置換術後（図6）

機械弁置換術後患者の妊娠・出産にあたりもっとも重要なことは，現時点での心機能や機械弁機能が良好であり，適切な抗凝固療法を行っていても，母体の血栓塞栓症のリスク，ワルファリン内服による胎児の催奇形性，頭蓋内出血などのリスクが存在する事実があること，また適切な管理方法が確立していないことを（できれば妊娠・出産に先立って）時間をかけて説明することである。

機械弁に対する血栓予防効果をもっとも高いのはワルファリンであるが，ワルファリンの妊娠初期での使用は胎児に対する催奇形性の問題があり，慎重な吟味が必要である。わが国ではワルファリンを妊婦に原則用いることはできず，低分子ヘパリンは限られた保険適用しかないが，機械弁に置換した患者の妊娠の管理は米国と欧州のガイドラインを参考にすることはできる^{49, 320)}。

第1三半期でのワルファリンの使用は催奇形性の問題があるが，用量依存性と報告されており，5 mgではリスクが少ない³³³⁻³³⁷⁾。米国のガイドラインでは，第1三半期についても，5 mg以下の投与量であればワルファリンを嚴重なモニタリング下で継続することについては，低分子ヘパリンや未分画ヘパリンの持続静注への置換より推奨レベルが高い。5 mgより多ければ中止とし，低分子ヘパリンもしくは未分画ヘパリンの持続静注への置換を推奨している。欧州のガイドラインでは，十分な説明のうえ，ワルファリンの投与量が5 mgより多い場合でも，ワルファリン継続が選択に入れられている。低分子ヘパリンの投与は1日2回行い，投与後4～6時間での抗Xa活性が0.8～1.2 U/mLとなるように投与量を調整する。未分画ヘパリンは持続静注を行い，APTTが基準値の2倍になるように投与量の調整を行う。

欧州のガイドラインでは，第2三半期と第3三半期でワルファリンのみ投与とされているが，米国のガイドラインではワルファリンに加えて75～100 mgの低用量アスピリンの追加を推奨しており，国内で使用する場合は，いずれの場合に際しても，十分なインフォームドコンセントのもとに使用する必要がある。

妊娠第36週以降はワルファリンを中止し，未分画ヘパリンの持続静注に変更し，APTTが基準値の2倍になるように投与量の調整を行う。出産の4～6時間前に持続静注

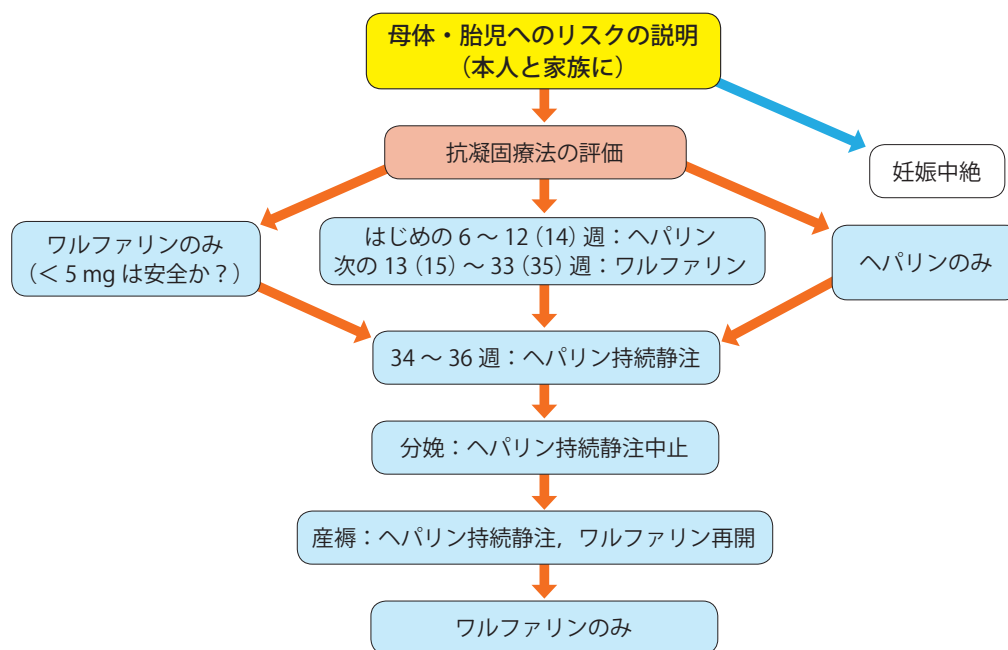


図6 機械弁置換術後の抗凝固療法

を中止し、出血等の合併症がなければ出産後4～6時間で再開する。血栓塞栓症のリスクが高くワルファリンが中止できない症例や、ワルファリン投与中に分娩開始した症例では帝王切開を行う。

繰り返しとなるが、わが国での妊婦へのワルファリン投与は禁忌であり、低分子ヘパリンも限られた保険適用しかない。わが国の保険適用を考慮し、実態に即した管理は図6のようになるが、十分なインフォームドコンセントが必要である。第1三半期にワルファリンから未分画ヘパリンまたは低分子ヘパリンへの変更が必要となってくるが、低分子ヘパリンの場合、ヘパリンの自己注射の練習およびヘパリンの用量決定のために、短期間入院することが望ましい。妊娠第14週以降は、患者にヘパリンの皮下注射をそのまま使用し続けるか、ワルファリンの経口投与に変更するかを選択がある。ヘパリンは血栓症予防効果が不確実であり、ワルファリンの経口投与への変更が母体にとって望ましい。妊娠36週には、ワルファリンの経口投与は中止し、凝固能をモニタリングしながら用量を調節したヘパリンの点滴静注に切り替える。

b. 静脈血栓塞栓症の予防としての抗凝固療法 および治療

第2章 11. 下肢静脈血栓症を参照のこと。

4.

Marfan 症候群と Marfan 類似疾患

4.1

病態

Marfan 症候群は15番染色体の長腕に位置する *fibrillin-1* の遺伝子変異による常染色体優性遺伝の結合組織病であるが、約20%は明らかな家族歴を有さずに突発的に発症する³³⁹⁾。支持組織の脆弱性を呈し、臨床的には心血管系（大動脈拡大・心臓弁膜症）、筋骨格系（長い手指や上下肢）、眼症状（水晶体脱臼）を呈する。心血管系の合併症が Marfan 症候群の予後にもっとも影響を及ぼすとされており、大動脈解離・大動脈破裂・心不全がおもな死亡原因である。多くは20～40歳で発病するが、予防的手術治療と β 遮断薬治療により、その平均寿命は改善しつつある³⁴⁰⁻³⁴³⁾。

Marfan 症候群以外にも、大動脈、骨格病変を主とし、結合組織の脆弱性を呈する疾患が複数存在し、Marfan 類似疾患とよばれる。Loeys-Dietz 症候群は口蓋裂・二分口蓋垂・眼間解離などの特徴的な顔貌、全身動脈の蛇行、頭蓋骨早期融合、先天性心疾患、精神発達遅滞などをしばしば伴う疾患で、形質転換増殖因子 β (TGF- β) 受容体 (1

型あるいは2型) 遺伝子 (*TGFBR1*, *TGFBR2*) の変異 (機能障害) を認める³⁴⁴⁾。ほかの大動脈疾患に比べ，血管病変はより若年で生じ，大動脈拡張が軽度であっても解離に至る傾向が高いと指摘されている^{18, 345, 346)}。

家族性大動脈瘤も Marfan 症候群にみられる身体的特徴を有さない Marfan 類似疾患として知られているが，大動脈の拡大速度が Marfan 症候群よりも速い傾向にある^{18, 345, 346)}。家族性大動脈瘤にはさまざまな遺伝子異常が関与し，遺伝形式も常染色体優性のみではない。現在までに原因遺伝子としては *TAAD1*, *FAA* (familial aortic aneurysm) 1, *TAAD2*, *TGFBR1*, 2 遺伝子や³⁴⁷⁾，血管平滑筋特異的ミオシン (*MYH11*)，アクチン (*ACTA2*) の遺伝子変異も報告されている。

Ehlers-Danlos 症候群は皮膚，関節の過伸展性，各種組織の脆弱性を特徴とする遺伝性結合組織疾患で，6つの大病型 (古典型，関節型，血管型，後側彎型，多発関節弛緩型，皮膚弛緩型) とその他の病型が存在し，特定のプロコラーゲン遺伝子またはコラーゲンを成熟させる過程に必要な酵素遺伝子の変異に基づく。内出血しやすい，皮膚が薄い (皮下静脈が透けてみえる) などの特徴があり，血管型においては，動脈病変 (動脈解離・瘤・破裂，頸動脈海綿静脈洞瘻)，臓器破裂 (腸管，子宮破裂)，気胸といった重篤な合併症を生じる³⁴⁷⁾。

Marfan 類似疾患は典型的な Marfan 症候群と異なり，かならずしも高身長ではないため見逃されやすいが，大動脈の拡大速度は Marfan 症候群よりも速い傾向にあり，注意を要する。

4.2

妊娠・出産 (表 36)

妊娠による変化として，大動脈壁中膜には細網線維の断

表 36 Marfan 症候群患者における妊娠・出産の注意点

- ① 遺伝する可能性が 50% あることを説明する (1 章 3. 5 遺伝カウンセリングを参照のこと)
- 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
それ以下の場合は，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 (レベル B)
- ⑤ 僧帽弁逆流症は，循環器病の診断と治療に関するガイドライン³⁵⁰⁾ に準じて治療を進める
- 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

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る。さらに，妊娠・出産による心臓大血管に対する容量負荷や圧負荷 (疼痛刺激や怒責も) が加わるにより，妊娠中期から末期，または分娩時や分娩後の大動脈解離や大動脈瘤破裂を合併しやすい^{18, 345, 346)}。

一般的には，Marfan 症候群の妊娠中の大動脈解離のリスクは大動脈径 ≥ 40 mm，妊娠中に大動脈拡大傾向を呈する，家族歴を有する，40 歳以下での大動脈手術の既往がある症例とされている^{18, 340, 345, 346, 348)}。大動脈基部径 ≥ 45 mm は原則として妊娠を避けることが望ましく，予防的手術の適応となる。急速な上行大動脈径の拡大を認めた場合は，母体の安全のため妊娠中絶の適応となることがある。上行大動脈径の拡大を伴う Marfan 症候群では，帝王切開分娩を基本とし，心臓血管外科のある病院で行うことが強く推奨される。麻酔科との緊密な連携が重要であり，血圧や疼痛管理を厳重に行う必要がある。上行大動脈の最大径が 40 mm 以上 44 mm 未満の場合も同様に注意深い経過観察を行う。上行大動脈の最大径が 40 mm 以上 44 mm 未満に対する予防的手術や分娩方法に関しては，現状では施設間で方針が異なる。妊娠前の上行大動脈の最大径が 40 mm 未満の例でも，約 1% に大動脈解離や他の心血管合併症が生じるとされている。解離の発生は少なく，通常分娩が可能であるが，上行大動脈径のモニターは必要であり拡大傾向のないことを確認する。

一般的に Marfan 症候群・Marfan 類似疾患に対して，大動脈解離の予防を目的として β 遮断薬の投与が行われることが多いが，投与開始の基準に定説はない。 β 遮断薬を使用する場合は，母体と胎児への影響に注意する必要がある。上行大動脈径のモニターは必須であり，妊娠中は最低 4～8 週ごと，出産後も 6 ヶ月までは注意深く観察する必要がある^{18, 345, 346)}。Marfan 類似疾患の大動脈の拡大速度は，Marfan 症候群よりも速い傾向にあり，定説はないがより早期の予防的外科手術や帝王切開を選択することが望ましい。マウスを用いた実験では，大動脈瘤形成抑制に ARB の有効性も報告されている³⁴⁹⁾。

僧帽弁逆流症併発例については，循環器病の診断と治療に関するガイドラインに準じて治療を進める³⁵⁰⁾。妊娠年齢に達した Marfan 症候群は，すでに何らかの弁膜症を合併していることが多く，とくに僧帽弁逸脱と僧帽弁逆流を伴う場合は心内膜炎のリスクも考慮する。

4.3

高安動脈炎 (表 37)

高安動脈炎 (大動脈炎症候群) は大動脈およびその主

要分枝や肺動脈、冠動脈に閉塞性、あるいは拡張性病変をきたす原因不明の非特異的大型血管炎である。妊娠・出産の報告はあるが、まとまった報告は認められないため指針を記載することは困難であり、少数例の報告をまとめた情報を記載する^{18, 345, 346, 351-353}。

腹部の未治療の大動脈縮窄を有する場合、腎性高血圧から心不全や腎不全や脳出血となることが報告されている。妊娠・出産は基本的に可能であるが、高血圧を認める場合には、計画的に高血圧をコントロールして出産へと導くことが重要である。子宮内胎児発育不全や低出生体重児も多く、流産・死産も少なくない。外科治療の適応のある心疾患や大動脈疾患は、妊娠前に手術を受けるよう指導する。また敗血症や妊娠高血圧腎症を合併することもあり、この場合の予後は不良である。

ステロイド治療は基本的には継続する。出産後も、プレドニゾロン内服を続けるが、維持量程度であれば母乳栄養に問題はないとされている。冠動脈等の動脈の狭窄部位があるなどの理由で低用量アスピリン（80～100 mg/日）を内服する場合もある。その他、感染、貧血（鉄欠乏性）、凝固因子異常などにも留意して管理する。血管炎であるため、ステロイド治療中であることが多く、弁膜症の合併も少なくない。IE のリスクが通常よりも高い可能性がある。

4.4

先天性大動脈縮窄症

未修復例は妊娠中に高血圧、左心不全、さらに大動脈瘤形成、大動脈解離などの重大な合併症が認められることがある。一方、修復術後は母児とも良好な妊娠・出産経過をとることが多い^{354, 355}。大動脈縮窄症に合併頻度の高い先

表 37 高安動脈炎患者における妊娠・出産の注意点

- ① 未治療の腹部異型大動脈縮窄では、腎性高血圧から心不全、腎不全が報告されているため、敗血症、妊娠高血圧腎症となることがあり予後不良である（レベル B）
- ② 異型大動脈縮窄—成人先天性心疾患診療ガイドライン⁷⁹に準じる
- ③ 大動脈弁逆流症—循環器病の診断と治療に関するガイドライン³⁵⁰に準じる
- ④ 大動脈瘤（大動脈弁輪拡張症を含む）—Marfan 症候群に準じる
- ⑤ 虚血性心疾患（冠動脈入口部狭窄）—外科治療後の適応を検討する
- ⑥ 高血圧症に対しては、 β 遮断薬を投与し、ACE 阻害薬・ARB は用いない
- ⑦ ステロイド治療の継続をするが、投与量増量に至ることはまれである
- ⑧ 自己免疫性疾患、結合組織病（膠原病）としての病態に注意する

天性大動脈二尖弁でも、大動脈壁にいわゆる嚢胞性中膜壊死（cystic medial necrosis）を伴い、大動脈中膜弾性線維の断裂により大動脈壁の脆弱化を生じる³⁵⁴⁻³⁵⁶。妊娠中は、大動脈壁の組織学的変化が進行し、容量負荷が加わるため、著明な大動脈拡張が起こりやすいため、拡張が進行し、大動脈瘤形成、破裂、解離を生じることがある³⁵⁶。大動脈縮窄症の妊娠では高血圧の合併が 22% 程度にみられ、安静、 β 遮断薬投与での管理を必要とすることがある^{18, 345, 346, 354}。また、大動脈縮窄症に合併頻度の高い大動脈二尖弁は、処置に伴い IE のリスクがあることを熟知しておく（第 1 章 9. 感染性心内膜炎を参照のこと）。

4.4.1

未修復大動脈縮窄症（表 38）^{17, 20, 357}

未修復大動脈縮窄症例では、これまで少なからず母体死亡（3～9%）を認めたが³⁵⁷、適切な高血圧治療により死亡例はまれとなった³⁵⁷。妊娠中に大動脈瘤、大動脈解離、大動脈瘤破裂（大動脈縮窄症の約 10% に合併）、左心不全、Willis 動脈輪の動脈瘤破裂を生じることがある^{354, 357}。 β 遮断薬による降圧が必要であるが、血圧が下がりすぎると胎盤血流が減少するため注意を要する。未修復の重症大動脈縮窄症は妊娠前に手術またはカテーテル・インターベンションによる修復を受けることが望ましい。

4.4.2

大動脈縮窄症修復術後（表 39）^{17, 20}

修復術後の多くは、安全な妊娠・出産が可能である。上行大動脈拡張、大動脈弁狭窄遺残、大動脈弁逆流の観察

表 38 未修復大動脈縮窄症患者における妊娠・出産の注意点

- 未修復の大動脈縮窄症は、妊娠前に手術ないしはカテーテル・インターベンションによる修復を受けることが望ましい。縮窄より遠位部の過度の低血圧は、流産や胎児死亡を合併することがあるため、未修復の妊婦の高血圧治療は注意を要する。（レベル B）
- 妊娠中でも大動脈縮窄症の修復は可能だが、内科的治療が困難な心不全や大動脈解離が認められる場合を除くと推奨されない。妊娠中は、大動脈壁が脆弱化し、大動脈解離の危険が増加するため、妊娠中のバルーン血管形成術は推奨されない。しかし、ステントを併用すれば、比較的安全に施行できる可能性がある。（レベル B）

(Elkayam U, et al. 2016¹⁷, Regits-Zagrosek V, et al. 2018²⁰, McCrindle BW, et al. 1996³⁵⁷ より作表)

表 39 大動脈縮窄症修復術後患者における妊娠・出産の注意点

大動脈縮窄症修復術後の妊娠は、母児ともにリスクは低い。しかし、高血圧や大動脈拡張を伴う場合は、 β 遮断薬による内科管理を行う必要がある。（レベル B）

(Elkayam U, et al. 2016¹⁷, Regits-Zagrosek V, et al. 2018²⁰ より作表)

が必要だが，とくにパッチ修復術後やバルーン形成術後では，修復部大動脈瘤形成に注意する必要がある。心臓MRI検査は妊娠中も施行可能であり，合併症の診断に有用である。有意な狭窄がなくとも，妊娠中に高血圧を伴うことが少なくないため，定期的な血圧測定が必要である。高血圧を合併する場合は， β 遮断薬投与が有効である^{18, 345, 346, 354}。未修復例と同様に，修復術後も大動脈拡張や瘤形成を生じることがあり，大動脈径の観察は重要である。Willis動脈輪部動脈瘤の妊娠中の悪化の有無については明らかでない。

妊娠中の内科治療は安静と高血圧治療が中心となる。大動脈拡張の進行を予防するため， β 遮断薬を使用することがあり，施設により使用開始基準が異なる。上行大動脈径が50 mm以上の症例においては予防的外科手術を検討する^{18, 345, 346, 354}。

5.

心筋症

5.1

肥大型心筋症 (HCM)

肥大型心筋症 (HCM) は，心筋の異常肥大と左室拡張能低下を基本病態とし，心筋収縮関連蛋白の遺伝子等に病因変異を認める，もしくは，可能な限り評価を行い蓄積疾患や心臓外病変を有する全身疾患などの原因がみられない心筋症と定義される⁸⁶。左室流出路閉塞をきたす「閉塞性」ときたさない「非閉塞性」に分類され，前者では収縮期に左室内圧較差が生じる。左室流出路以外に，心室中部や心尖部に限局して肥大する場合や，経過中，肥大した心室壁厚が減少・菲薄化して，心室内腔の拡大を伴う左室収縮力低下をきたし，DCM様病態を呈する場合（拡張相HCM）もある。わが国における有病率は，10万人当たり17.3～374人と報告されており^{359, 360}，合併妊娠をみることもまれではない。

左室拡張末期圧上昇による心不全，高度の左室流出路狭窄による失神や胸痛，左房負荷による心房細動から派生する脳血栓塞栓症，致死的な心室性不整脈などがおもな心血管合併症である。とくに突然死の主要な危険因子として，心室性不整脈，失神，突然死の家族歴，著しい左室肥大（ ≥ 30 mm）などが知られている⁸⁶。

5.1.1

妊娠リスク

HCMの多くは妊娠に耐えうるが，約2～4割にうっ血性

心不全や不整脈合併症を認めると報告されている³⁶¹⁻³⁶⁵。

妊娠中の循環血漿量の増大により，左室腔が拡大すれば，流出路狭窄が軽減する可能性が考えられる。多くの場合，心拍出量の増加に伴い左室流出路の圧較差は増大し，妊娠中の左房拡大は心房細動のリスクを上げる。循環血漿量の増大に，妊娠による心拍数の増加，すなわち心室拡張期の短縮が加わることで，左室拡張末期圧はさらに上昇し，うっ血性心不全のリスクとなる。

9つのコホート，237人408妊娠を対象にした系統的レビューでは，母体死亡0.5%，合併症や症状の悪化29%，早産26%と，一般の発症率と比較して，いずれも高値であった³⁶¹。母体死亡は，重度の流出路狭窄（ >100 mmHg）と心室肥大（ >30 mm）の1例と，若年突然死の家族歴を持つ1例であり³⁶²，これら突然死の危険因子をもつ女性においては，より注意深い妊娠前評価とカウンセリング，必要に応じた抗不整脈薬治療や除細動器植え込みなどを行う。

心血管合併症の危険因子は，妊娠前のNYHA心機能分類II度以上³⁶²⁻³⁶⁵，妊娠前心血管合併症の既往³⁶²，妊娠前内服治療³⁶⁶，CARPREGリスクスコア，ZAHARAリスクスコアの高得点³⁶⁶が報告されている。

合併症の好発時期は，心不全は循環血漿量が増加する妊娠第2期から分娩後にかけて発症が多い。一方，不整脈は妊娠初期から発症を認める^{363, 366}。

5.1.2

治療

流出路狭窄や心房細動の心拍数調整，心室性不整脈に対しては， β 遮断薬が有効である^{367, 368}。妊娠前から内服している場合には妊娠中も継続し，妊娠中に症状が出現した場合は，新たに開始する。重度の拡張障害や閉塞性病変の症例では，1回心拍出量がほとんど増えないため，妊娠中の心拍出量増加のためには，心拍数の増加が大きな役割を果たす。 β 遮断薬の開始・増量の際には，心拍数の低下から，循環血漿量の増大に適応できず心不全をきたす場合があることに注意する。ベラパミルも胎児の房室ブロック出現に注意しながら使用可能である（1章10.妊娠中の薬物療法を参照のこと）。心房細動に対しては除細動を試みるが，調律復帰しない場合は，心拍数調整と抗凝固療法を行う。適応症例では，妊娠前に経皮的中隔心筋焼灼術や中隔心筋切除術，ペースメーカーや除細動器の植え込みを行うが，妊娠中や産直後に行った報告もある^{369, 370}。

5.1.3

分娩

一般には経膈分娩が可能であるが，分娩時には静脈還流を低下させる体位や怒責はなるべく避ける。重度の閉塞性

病変では、分娩時の硬膜外麻酔による末梢血管拡張により、静脈還流の減少と血圧低下が生じるため、その適応の可否を検討する。多量の出血時や長時間の分娩による脱水時には、血圧が低下しないよう適宜補液や輸血による体液量調整を行う。一方、拡張障害のため、静脈還流の増加は肺うっ血を惹起する。とくに胎盤娩出直後には、増大子宮に貯留されていた約 500 mL の血液が一気に還流するため、注意する。

5.2

拡張型心筋症 (DCM)

拡張型心筋症 (DCM) は、①心筋収縮不全、②左室内腔の拡張、を特徴とする疾患群と定義される³⁷¹⁾。原因不明であるが、一部に遺伝性、ウイルス感染、自己免疫異常が関与することがわかってきている。心機能低下、ポンプ失調による心不全と、不整脈、動脈の血栓塞栓症などが臨床問題となる。多くは進行性であり、予後不良である。わが国における有病率の正確なデータはなく、10 万人あたり十数人～数百人と考えられており、HCM に比べ少ないことが知られている。男性に多いこと、小児期を含む若年者では予後が不良であることなどの理由から、DCM を有する女性が妊娠・出産を経験することは少ない。

5.2.1

妊娠リスク

妊娠前無症状で無投薬の、軽度心機能低下を認める DCM では、妊娠経過が良好であることが多い。しかし、一般に予後不良な疾患であるうえ、後述の周産期心筋症とのオーバーラップも考えられるため、軽症例でも慎重な経過観察が必要である。妊娠・出産の経過中に急激な心機能低下が起こるリスクについて、妊娠前から十分な説明を行う³⁶⁸⁾。

妊娠による循環血漿量や心拍数の増加、凝固能亢進により、さらなる心機能低下、心不全、心室不整脈、血栓塞栓症のリスクが増加する。合併妊娠のコホート研究は少ないが、母体心血管合併症の発生率は 13～39% であり、危険因子として LVEF < 45%、NYHA 心機能分類 III～IV 度、妊娠前の心血管イベント既往が報告されている^{127, 372)}。

DCM 合併妊娠における心不全好発時期は妊娠後半から産後 2 ヶ月 (中央値は妊娠 35 週) であり¹³⁴⁾、不整脈や脳卒中は、妊娠期間を通して発症する¹²⁷⁾。

CARPREG II スコアでは LVEF < 40% を危険因子とし^{29a)}、modified WHO 分類では LVEF < 30%、NYHA 心機能分類 III～IV 度の症例はクラス IV (妊娠禁忌) である。また、妊娠経過中に LVEF < 20% となった場合は、母体死亡リスクが非常に高いため妊娠を終了すべきである³⁶⁸⁾。

LVEF < 35～40% は、高リスクである (第 1 章 3.3 禁忌疾患 / 病態を参照のこと)。薬剤性心筋症や虚血性心筋症など、臨床的に DCM に類似した心筋症についても、同様の基準と考える。

5.2.2

治療

低心機能症例では、頻回の心エコー検査による心機能や肺高血圧の評価が必要である。

ACE 阻害薬や ARB は妊娠中の内服による胎児の腎障害や羊水過少が報告されており、妊娠中の使用は禁忌とされている (第 1 章 10. 妊娠中の薬物療法を参照のこと)。同薬剤の内服治療中に妊娠希望がある場合は、妊娠前に中止し、心不全の悪化がないか確認しておくことが好ましい。慢性心不全に対する利尿薬の使用においては、過度の利尿による子宮循環低下、羊水過少や胎児利尿による脱水や電解質バランスの異常に注意する。アルドステロン拮抗薬は、通常の投与量では、安全であると考えられている。β遮断薬は、胎児発育不全や新生児低血糖を惹起するため、慎重な経過観察が必要となるが、催奇形性はなく母体に対しては有益投与である。また、心不全の急性増悪に対する、利尿薬、ヒト心房性ナトリウムペプチド製剤 (human atrial natriuretic peptide: hANP)、カテコラミンの使用は、妊娠中も可能である。

5.2.3

分娩

コントロール不良の心不全症例では、帝王切開による分娩を考慮する。低心機能例では、心負荷軽減のため、硬膜外麻酔併用下の経膈分娩が推奨される。

5.3

周産期心筋症 (産褥心筋症)

心疾患を指摘されていない妊婦が、妊娠後半から産褥期に DCM 類似の病態を呈し、うっ血性心不全を発症する原因不明の心筋症を周産期心筋症 (産褥心筋症) と称する。いまだ診断基準は画一化されていないが³⁷³⁾、心機能低下は LVEF < 45% と定義されることが多い。現段階では疾患特異的な診断項目がなく、心筋梗塞や心筋炎などの心機能低下をきたす原因がない場合の除外診断であるため、複数の病態が関与している疾患群である。同年代女性では、心筋炎や DCM よりも高率に妊産婦で診断され、心不全発症のタイミング¹³⁴⁾ や予後³⁷²⁾ が、前述の DCM 合併妊娠とは異なっているため、独立した疾患と考えられている。しかし、家族歴や遺伝子変異など、両者にオーバーラップした病態も存在する³⁷⁴⁾。

5.3.1 疫学

わが国における発症率は1.5万～2万分娩に1例であり，高齢，妊娠関連高血圧症の合併，多胎妊娠や子宮収縮抑制剤（ β 刺激薬）の使用が，危険因子である¹⁵⁰⁾．これら危険因子の合併率は，先進国ではほぼ同じである（表40）^{150, 375, 376)}．とくに，妊娠関連高血圧症はわが国を含めた複数のコホート研究で，周産期心筋症患者の4割が合併している最大の危険因子である³⁷⁷⁾．近年，「妊娠高血圧症候群の病態は，全身の血管障害である」と捉えられるようになり，周産期心筋症との共通病因として，切断プロラクチンをはじめとする血管障害因子が注目されている³⁷⁸⁻³⁸⁰⁾．

3割が妊娠中，7割が分娩から産後に心不全診断され，とくに分娩から産後1ヵ月以内の診断が最多である．息切れ，体重増加，浮腫などの心不全症状は，健常妊産褥婦も訴える症状であることから，診断遅延に陥りやすい．危険因子をもつ妊産婦で心不全様症状の訴えがあれば，心筋症を鑑別疾患にあげ検査を行う．BNPやNT-proBNPは，妊産婦でも簡便に心不全スクリーニングができる有用な検査である（第1章5.妊娠中の血行動態評価を参照のこと）．

5.3.2 治療

一般的な心不全に対する治療が広く行われている．重症例では，急性期のカテコラミン治療に加え，大動脈内バルーンポンピング（intra-aortic balloon pumping: IABP）や経皮的心肺補助装置（percutaneous cardiopulmonary support: PCPS）を使用する．慢性期には，ACE阻害薬や β 遮断薬，利尿薬などの内服治療が行われるが，治療抵抗性の症例では，心臓移植や母体死亡に至ることもある．

凝固能亢進と低心機能，うっ血性心不全を背景に，心内

表40 周産期心筋症の国別比較

	日本 ¹⁵⁰⁾ (102例)	ドイツ ³⁷⁵⁾ (115例)	米国 ³⁷⁶⁾ (100例)
年齢（歳）	32.7	34	30
経産数（回）*	1.7	2	2.2
初産婦の割合（%）	55	—	—
アフリカ系人種（%）	0	—	30
危険因子			
妊娠関連高血圧症（%）	42	45	45
多胎妊娠（%）	15	15	—
切迫早産治療（%）	14	4	—
母体死亡率（%）	4	2	4

* 初産を1とする

(Kamiya CA, et al. 2011¹⁵⁰⁾, Haghikia A et al. 2013³⁷⁵⁾, McNamara DM, et al. 2015³⁷⁶⁾ より作表)

血栓の合併報告が多く，血栓は予後不良因子の1つである．低心機能例では抗凝固療法の導入を考慮するが，帝王切開分娩直後で出血を伴う場合では，血栓と出血リスクを評価したうえで開始する．

近年，新規治療法として，切断プロラクチン病因説に基づき，抗プロラクチン療法が提唱されているが³⁷⁸⁾，いまだ有効性は確立されていない．現在進行中の介入試験³⁸¹⁾などの結果がまつれる．

5.3.3

予後と次回妊娠リスク

約1割が最重症化（母体死亡もしくは心移植待機）する一方，6～7割の患者では心機能が正常化する¹⁵⁰⁾．心機能改善の予測因子として，初診時もしくは発症2ヵ月後のLVEF，左室拡張末期径，左室内血栓，人種などが報告されている³⁸²⁾．異なる病態を反映してか，妊娠関連高血圧症を合併した患者の心機能は回復しやすく^{150, 375)}，DCMに関連した遺伝子変異を有する患者の心機能は回復しにくい³⁷⁴⁾．

分娩後もLVEF $\leq$ 50%が継続する症例では，再妊娠により心機能が悪化して死亡する例もあるため，次回妊娠は勧められない^{368, 383)}．分娩後に心収縮力が正常化した例でも，心不全の再発リスクは約3割と報告されており³⁸³⁾，妊娠前には慎重な検討と丁寧な妊娠前カウンセリング，妊娠の際は注意深い経過観察が必要である．

6.

不整脈

妊娠中は，循環血流量増加による伸展活性化チャネルの変化，自律神経機能の変化，内分泌機能の変化に加えて，精神的・心理的ストレスにより不整脈が悪化しやすい³⁸⁴⁾．甲状腺機能異常，電解質異常，薬剤性による二次性の不整脈のほか，基礎心疾患に合併する不整脈では血行動態異常を伴うことが多く，厳重な管理が必要となる．

6.1

種類と頻度

妊娠中の不整脈の頻度はそれほど多くはなく，とくに治療を要する不整脈は少ない^{29, 29a, 223a, 384, 386-391)}．米国の1施設19年間の136,432回の妊娠に関わる入院のなかで，不整脈を原因として入院したのは10万妊娠あたり173人（0.17%）である．内訳は洞性不整脈（洞性徐脈・洞性頻拍）が104例（0.1%），上室期外収縮および心室期外収縮が33例（0.03%），上室頻拍は24例（0.02%）と比較的多

いが、心房粗動・心房細動は2例(0.002%)、心室細動ないし心室頻拍は2例(0.002%)、房室ブロックは1.5例(0.0015%)と頻度は低い³⁸⁶⁾(図7)。

妊娠前に頻拍性不整脈がある場合、妊娠中の再発率は全体で44%、不整脈別では、上室頻拍50%、発作性心房粗動・心房細動52%、心室頻拍27%と高率である³⁹²⁾。

6.2

器質的心疾患を合併した場合の不整脈

基礎心疾患として、弁膜症、心筋症、先天性心疾患などがあるが、近年、弁膜症の頻度は減少し、先天性心疾患が増加している。1988年はそれぞれ60%、31%であったが、2001年時点では22%、74%と報告され、現時点では先天性心疾患患者がさらに増加している^{29,205)}。

先天性心疾患患者1,562妊娠では4.5%に不整脈がみられ、なかでもFontan術後では16%と高率で、完全大血管転位症15.6%、房室中隔欠損症10.2%、Fallot四徴症6.4%となっている⁵³⁾。わが国での調査でも、126妊娠中6.6%に管理を要する不整脈を認め、3.5%で治療を要していた^{223a)}。心房粗動、心房細動、心房頻拍、心室頻拍や徐脈性不整脈の発症が多く³⁹²⁾、分娩時には先天性心疾患患者以外と比較して約20倍から80倍と報告されている³⁹³⁾。

先天性心疾患術後患者が、妊娠中に不整脈を認める場合でも、嚴重な観察や適切な抗不整脈治療を行えば、母体・胎児ともに罹病率は高いものの母体死亡は少ない^{29,220,221,387)}。

6.3

不整脈治療

基本的な治療方針は非妊娠時と変わらないが、薬物や放射線被曝による胎児への影響を考慮して制限される。ただし、不整脈により母体や胎児の生命の危険が高いと判断される場合には、不整脈治療が優先される場合もある。

基礎心疾患合併例では、合併症により不整脈の発症が血行動態の破綻をきたすこともあり、治療を優先させることもある。そのため不整脈の既往がある場合には妊娠前に非薬物的な治療を検討すべきである。

6.3.1

抗不整脈薬

急性期の頻拍停止と慢性期の頻拍予防、心拍コントロールを目的とする。キニジン、プロカインアミド、リドカイン、ジゴキシン、アデノシン、ベラパミル、ソタロールは比較的安全に使用することができる³⁹⁴⁾(第1章10.妊娠中の薬物療法を参照のこと)。フェニトインは胎児ヒダントイン症候群などの催奇形性があり、不整脈への適応がジギタリス

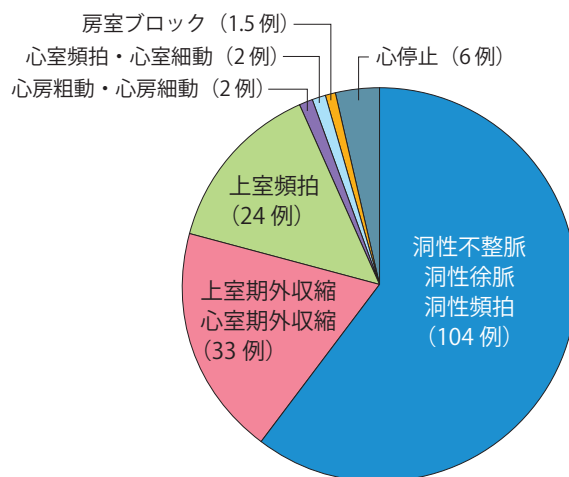


図7 10万妊娠あたりの不整脈が原因で入院した患者数
(Li JM, et al. 2008³⁸⁶⁾ より作図)

中毒に限られるため使用する機会はまれである。 β 遮断薬では、アテノロールが他剤に比べて副作用の頻度が高いため、 β_1 選択性のメトプロロールがよく用いられる。アミオダロンは甲状腺に対する影響から、避けることが望ましい。アデノシンは胎盤通過性がなく胎児への影響はない。

6.3.2

血栓予防

持続する心房細動や心房粗動では、血栓予防を検討する。CHADS₂スコアが2未満の場合は、低用量アスピリンによる抗血小板治療、スコア2以上で抗凝固療法が必要な場合には、機械弁患者と同様にヘパリンやワルファリンによる管理が必要となる。新しい抗凝固薬はまだ人でのデータが少ないが、ワルファリンを超える副作用の報告も今のところはない。

6.3.3

直流除細動

妊娠中は安全とされているが、胎児心拍を確認することが望ましい³⁹⁵⁾。パットの位置は通常通りで、妊娠後期に蘇生が必要な場合、心臓マッサージは通常より頭側よりで行う。子宮による下大静脈や下行大動脈の圧排を避けるため、左側臥位か、手動的に腹部を左側に圧排する。ただしエビデンスが十分でないため、通常心肺蘇生が優先される³⁹⁶⁾。

6.3.4

カテーテルアブレーション

放射線被曝による胎児への影響から、頻拍の既往がある場合、妊娠前のアブレーションを行うことが望ましい。妊娠中の薬剤耐性の頻拍に対しては、心臓超音波や、3Dマッピングシステムを用いて、透視なしで行った報告もあ

る^{397, 398)}。透視する場合でも，なるべく13週以降に行い，被曝を最小限に抑える必要がある³⁹⁹⁾。これまでの報告は，難治性かつアブレーション手技が容易な上室頻拍，心房頻拍，心室頻拍に限られている⁴⁰⁰⁾。

6.3.5

ペースメーカ

症候性あるいは突然死の危険のある徐脈性不整脈が対象となる。3D マッピングシステムや超音波検査を併用し，ほぼ透視なしで植え込むことも可能となった⁴⁰¹⁾。ペースメーカ植え込み患者の妊娠経過は良好である²⁹⁾。正常心では，妊娠初期より心拍数は上昇するため，洞機能不全やVVIモードの房室ブロック患者では設定心拍数をあげる場合がある。

6.3.6

植え込み型除細動器 (ICD)

突然死予防を目的とする。妊娠中の植え込みはペースメーカと同様に可能で⁴⁰²⁾，ペースング不要の場合には皮下植え込み型除細動器 (ICD) も検討される。植え込み後の妊娠経過は良好で，44人中11人 (22%) に作動があったが，ICD 作動による胎児への悪影響は認めず，ICD 作動頻度と ICD 関連の合併症の頻度は，妊娠前と変わらなかった^{403, 404)}。

6.3.7

着用型自動除細動器 (WCD)

周産期心筋症患者7人に着用型自動除細動器 (WCD) を装着したところ，3人に心室細動が出現し適切作動したとの報告がある⁴⁰⁵⁾。ICD 植え込みまでの橋渡しとして有用である可能性がある。

6.4

不整脈の管理

6.4.1

上室期外収縮，心室期外収縮

器質的心疾患の有無にかかわらず頻度は高く，上室期外収縮は58～89%，心室期外収縮は40～74%に認められる^{2, 384, 400)}。多くは無症状で治療を要さないが，症状が強い場合，禁酒，禁煙，カフェイン制限，睡眠指導や精神的サポート等で効果なければ，薬物治療を検討する。

6.4.2

上室頻拍

副伝導路を介する房室回帰性頻拍 (WPW 症候群など) や，房室結節回帰性頻拍などの上室頻拍は，妊娠中に初発することは比較的まれである³⁹¹⁾。妊娠前の上室頻拍は妊娠中に約50%が再発³⁹²⁾，22%において妊娠中に症状が悪化する⁴⁰⁷⁾。妊娠中には頻拍発作が増加することもある

ため³⁸⁸⁾，妊娠前にカテーテルアブレーションにより治療しておくことが望ましい。妊娠中は薬物治療が主体となる。

6.4.3

心房粗動，心房細動，心房内リエントリー性頻拍，異所性心房頻拍

心房筋の障害により出現する心房性の頻拍は，器質的心疾患に伴って出現することが多く，基礎心疾患のない場合はまれである^{223a, 392)}。分娩時の発症は，器質的心疾患を有さない場合に比し，心房細動で23倍，心房粗動で85倍となる³⁹³⁾。ほかに甲状腺機能亢進症，電解質異常により二次的に出現する。妊娠中の再発率は約50%と高率である³⁹²⁾。薬剤耐性であることも多く，心機能障害がある場合には発作時に血行動態が破綻する場合もある。急性期にはまず心拍コントロールが中心となるが，血行動態が不安定な場合や，頻拍の持続により心不全が悪化する場合には直流除細動が選択される。薬物治療は発作の停止および予防目的で行われるが，催不整脈作用，陰性変力作用に注意する。頻拍が持続する場合には血栓予防が必要となる。

6.4.4

心室頻拍

特発性心室頻拍として流出路起源性やベラパミル感受性の症例が報告されているが^{389, 408)}，多くは基礎心疾患を伴い，出産時の出現率は29倍となる³⁹³⁾。Fallot 四徴症では約3.3%に心室頻拍が出現する^{223a, 240)}。妊娠前にみられた心室頻拍の妊娠中の再発率は27%とそれほど多くはない。いずれも薬物治療が効果的である^{223a, 240, 389, 408, 409)}。

6.4.5

QT 延長症候群

先天性 QT 延長症候群では，妊娠中の不整脈イベントの発生率は妊娠前と比較して著変しないが，出産後の発生率は有意に高く，不整脈イベント回避にβ遮断薬は有効である^{136, 410, 411)}。さらに出産後の不整脈イベントは，2型において高率である¹³⁶⁾。β遮断薬は不整脈イベント発生を有意に低減する^{136, 411)}。

抗不整脈薬，向精神薬，抗菌薬，抗真菌薬，抗アレルギー薬，消化器疾患薬などによる薬剤性 QT 延長症候群や，心不全，心筋症，冠動脈疾患，高血圧，左室肥大，徐脈性不整脈を原因とする二次性のものでは，原因の除去，原疾患の治療も重要である¹⁰⁵⁾。

6.4.6

Brugada 症候群

Brugada 症候群を有する女性104人219出産の調査では，妊娠中に6人で11回の失神がみられたが，心臓突然死はなかった⁴¹²⁾。心室細動ストームを起こした症例報告では，少量のイソプロテレノールとキニジンが有効であっ

た⁴¹³⁾。

6.4.7 不整脈源性右室心筋症

不整脈源性右室心筋症患者 26 人 36 妊娠の経過中、持続性心室頻拍が 5 人で出現、年間発症率は 0.274 で非妊娠時の 0.138 より多いが有意差はなかった。妊娠時の初発が 4 人、 β 遮断薬と ICD 治療により、予後は良好である⁴¹⁴⁾。

6.4.8 洞結節機能不全

器質的心疾患に合併することが多く、出産時の頻度は 57 倍である^{223a, 393)}。器質的心疾患のない場合は、甲状腺機能低下症による徐脈や、神経調節性失神による一過性徐脈が多い。無症候性の場合は、治療の必要はない⁴⁰⁸⁾。

6.4.9 房室ブロック

II 度房室ブロック (Wenckebach 型) までは、妊娠可能年齢において比較的多くみられる⁴¹⁵⁾。治療対象となる高度以上の房室ブロックは、先天性完全房室ブロックと器質的心疾患に合併する^{223a)}。多くは妊娠前からペースメーカ治療を受けている。妊娠中に有症候性となった場合にはペースメーカ治療の対象となる^{416, 417)}。

7. 虚血性心疾患

妊娠可能年齢の女性における虚血性心疾患の頻度は低く、周産期の急性冠症候群発症はきわめてまれ (1 万分娩あたり 1) ではあるが、ライフスタイルの欧米化や妊婦の高齢化により、今後増加することが予想されている⁴¹⁸⁻⁴²⁰⁾。実際、最近のわが国からの報告でも、出産数が経時的に減少しているにもかかわらず、妊娠に関連する心筋梗塞の数は増加している⁴²¹⁾。50 歳未満の女性における虚血性心疾患の危険因子は、喫煙、高血圧、高コレステロール血症、低 HDL コレステロール血症、糖尿病、家族歴、妊娠高血圧症候群、経口避妊薬内服の既往である^{422, 423)}。とくに、喫煙あるいは高血圧と経口避妊薬内服既往の重複は、周産期急性冠症候群発症のもっとも重大な危険因子である⁴²⁴⁾。また、川崎病既往、大血管転位症の Jatene 手術後の女性が、出産年齢に達していることから、既知のメカニズムとは異なる虚血性心疾患が今後増加することが予想される。

7.1

妊娠中の虚血性心疾患 (急性冠症候群) の発症

7.1.1 急性冠症候群の基礎病態

周産期における急性冠症候群は、16 ~ 45 歳の妊婦のいずれの妊娠時期においても発症の報告があるが、欧米の報告では、年齢が 33 歳以上の妊娠後期においてももっとも多い⁴²⁵⁾。経産婦に多く、梗塞部位は前壁が多い。母体死亡は、発症時あるいは発症 2 週間以内にもっとも多く、死亡率は 21 ~ 50% である⁴²⁰⁾。急性冠症候群発症の病因は、冠動脈硬化が最多であるが 50% 未満であり、冠動脈造影で狭窄が認められず、冠攣縮あるいは冠動脈内血栓が原因と考えられる場合も少なくない^{420, 423)}。

一方、最近のわが国の報告では、欧米よりも発症頻度は低く、30 ~ 34 歳の妊婦に発症の報告が多く、虚血性心疾患の危険因子を有する症例が少なかった⁴²¹⁾。急性冠症候群発症の病因は、動脈硬化は少なく、冠動脈解離、血栓症、冠攣縮の 3 つで全体の 50% を超えていた⁴²¹⁾。冠動脈解離は妊娠中以外ではきわめてまれな心筋梗塞の原因であるが、妊娠中に発症する心筋梗塞の原因としてはまれではない。冠動脈解離による急性心筋梗塞は出産直後に発症することが多い。80% で左前下行枝にみられるが、多枝に及ぶこともある^{423, 426)}。冠動脈解離の原因として、妊娠による血管壁への壁応力の増大⁴²⁷⁾、抗リン脂質抗体⁴²⁸⁾、血管外膜の炎症⁴²⁹⁾、嚢胞性中膜変性⁴³⁰⁾、高プロゲステロン血症⁴⁹⁾などの関与が指摘されてはいるが、いまだ明確ではない。

妊娠に伴う高血圧、あるいは周産期に投与される麦角アルカロイド、プロモクリプチン、オキシトシン、プロスタグランジンなどが誘因となることもある⁴²³⁾。その他、結合組織病 (膠原病)、冠動脈瘤の残存した川崎病、鎌状赤血球症、血小板増多症、周術期感染症、血液凝固異常、冠動脈血栓塞栓症なども、周産期急性心筋梗塞の原因となり得る⁴²⁰⁾。

7.1.2 急性冠症候群の診断

周産期の心筋虚血や心筋梗塞は、典型的な胸痛、心電図検査、心臓超音波検査などにより診断される。胸痛、呼吸困難、嘔気などの症状は、正常妊婦でもしばしば自覚する症状であるため、虚血性心疾患が念頭にない場合は、診断が遅れることになる⁴⁹⁾。また、診断に際して妊娠による母体変化も考慮に入れる必要がある。心電図での III 誘導の Q 波、T 波陰転化、V₁ 誘導での R/S 比の増大などは、正

常妊婦でも認められることがある。血液生化学検査においては、正常分娩でも、ミオグロビン、クレアチンキナーゼ (CK)、クレアチンキナーゼ MB 分画 (CK-MB) は出産 30 分後に正常値の 2 倍に上昇するため、心筋梗塞の生化学的診断にはトロポニンを測定する⁴³¹⁾。心臓核医学検査は避けるべきで³³¹⁾、冠動脈造影の施行を余儀なくされる場合は、橈骨動脈アプローチを選択することで、胎児の放射線被曝を最小とすることができる。

7.1.3

急性冠症候群の治療

急性心筋梗塞に対する血栓溶解療法は、胎児への催奇形性がなく、母体・胎児とも予後が良好であるとの報告もあるが⁴³²⁾、わが国の急性心筋梗塞治療の現状を考慮すると、妊婦に対しても経皮的冠動脈形成術が施行されることが多い⁴²¹⁾。とくに ST 上昇型心筋梗塞の場合は、速やかに冠動脈造影検査、経皮的冠動脈形成術が施行できる施設に搬送する必要がある⁴⁹⁾。非 ST 上昇型心筋梗塞の場合は、中～高リスクの場合には冠動脈造影検査を施行する⁴⁹⁾。血栓溶解療法は母体の出血については十分な注意が必要であり、とくに出産時の出血リスクは高い。報告は限られているが、妊娠中の冠動脈バイパス術も有効である³³¹⁾。冠動脈解離に対してはステント留置術が第一選択であるが、広範囲にわたる冠動脈解離では緊急手術が必要である。胎児への影響を考慮すると、妊娠初期にはこれらの手技はできる限り避ける必要がある。妊娠女性における薬剤溶出性ステントの安全性は不明で、かつ抗血小板薬 2 剤併用療法 (DAPT) が長期間必要な点からも、避けるべきである³³¹⁾。

心筋梗塞後の左室リモデリング予防のために、 β 遮断薬、低用量アスピリン、スピロラクソンの投与は許容される (レベル C)。ACE 阻害薬は、胎児毒性 (胎児・新生児の腎機能障害、羊水過少、子宮内発育不全、頭蓋骨低形成など) と催奇形性の懸念があり、妊娠中は中止することが望ましい⁴³³⁾。

7.2

虚血性心疾患合併妊娠

陳旧性心筋梗塞、狭心症、川崎病冠動脈病変、Bland-White-Garland 症候群、大血管転位症の Jatene 手術後など、冠動脈に病変を要する、あるいは冠動脈に治療を行った女性の妊娠は今後増加してくる。

7.2.1

陳旧性心筋梗塞、狭心症

カナダの冠動脈疾患を有する妊婦 43 例 50 妊娠の報告によると、母体死亡 1 例、急性冠症候群 3 例、心不全 1 例

のが母体に生じた⁴³⁴⁾。虚血性心疾患の病因は、40% が動脈硬化、36% が血栓であり、わが国の病院とは一致しないが、この病因による虚血性心疾患合併妊娠は、きわめて母体のリスクが高い。一方、児は早期産児が 14%、18 トリソミーによる新生児死亡が 2% ある以外は、比較的良好であった。

陳旧性心筋梗塞の既往がある症例では、残存虚血がなくても、心機能低下の程度によっては心不全発症の危険性も有する。

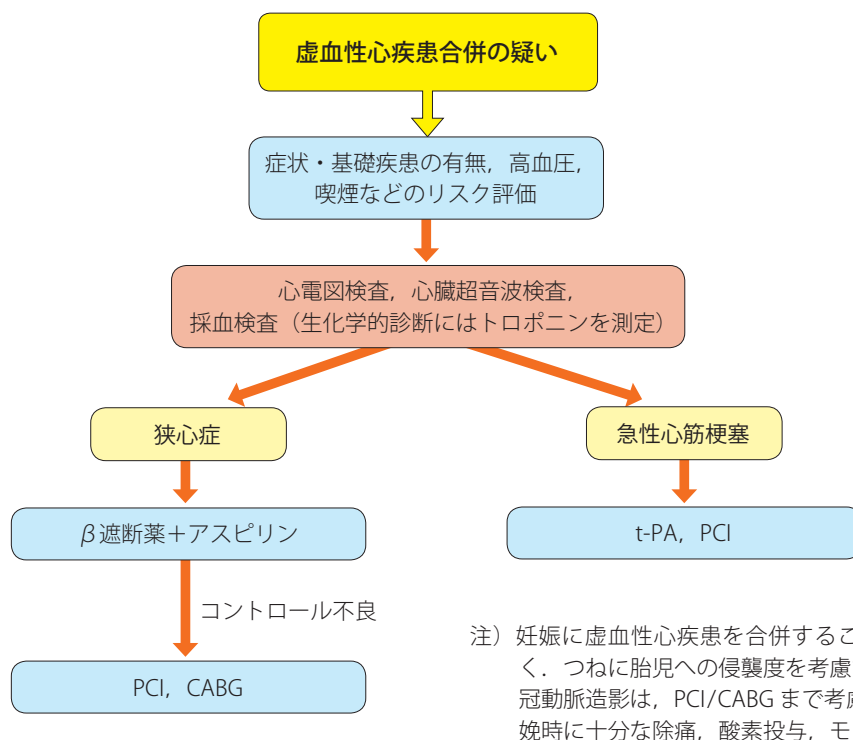
7.2.2

川崎病冠動脈病変

川崎病既往の女性が既に出産年齢に達している。冠動脈狭窄がなく、心機能が正常である場合は、妊娠・出産に問題はないと考えられている。しかし、冠動脈病変 (とくに冠動脈狭窄病変) を残した場合、心筋梗塞後や冠動脈インターベンション後 (冠動脈バイパス術後) の妊娠・出産は、虚血病変の進行や心不全悪化の可能性がある。妊娠中の循環動態変化や凝固能亢進状態の、冠動脈病変に与える影響については明らかではない。また、冠動脈病変を残した川崎病の妊娠の報告はいまだ少ないが、冠動脈病変をもつ川崎病の女性 43 人、合計 60 回の妊娠・出産の報告がある⁴³⁵⁻⁴⁴¹⁾。そのうちの 7 人は、冠動脈バイパス術後である^{438, 439, 441)}。1 人は無治療で、妊娠中に急性心筋梗塞を起こしている⁴³⁵⁾。冠動脈瘤があっても冠動脈狭窄を認めず、左室駆出率も良好な場合は、合併症なく妊娠に耐容できている。出産の半数は経膈分娩で、残りは帝王切開である。母体死亡はない。約 2/3 の患者は低用量アスピリン、ジピリダモール、ニトログリセリン、ヘパリンなどが投与されていた。これらの患者は、妊娠中に心筋梗塞を起こしていない。出生児は 3 例が低出生体重児で、1 例に VSD を認めたが、ほかはすべて正常児であった。

妊娠中の低用量アスピリンの使用に関する世界的な流れは、胎児への影響も少なく比較的安全と考えられているが、わが国では薬剤危険度に関する研究・整備が不十分であるため、投与の際には十分な説明と同意が必要となる。抗血小板薬や抗凝固薬の影響については、第 2 章 3.2 抗凝固・抗血小板療法を参照のこと。

川崎病については、妊娠前の評価がもっとも重要である。成人期川崎病への対応は、日本循環器学会のガイドライン⁴⁴²⁾を参照されたい。冠動脈狭窄を認める場合は、妊娠前に冠動脈病変を評価し、適応があれば妊娠前に冠動脈インターベンション、冠動脈バイパス術が推奨される。心筋梗塞後で心機能の悪い場合は、心不全、心筋症に準じる。適切な分娩方法と麻酔法は明らかでないが、冠動脈狭窄病変では、無痛分娩や帝王切開が安全と考えられる。冠動脈



CABG：冠動脈バイパス術，PCI：経皮的冠動脈形成術，t-PA：血栓溶解療法

図8 妊娠に伴う虚血性心疾患への対処

病変を伴う場合は，妊娠中の注意深い経過観察を必要とする．

7.2.3

Bland-White-Garland 症候群

妊娠中や出産後に診断された未治療症例，治療後に出産に至った症例の報告がある^{443, 444)}．

7.2.4

大血管転位症の Jatene 手術後

第2章 1.2.8 修正大血管転位症術後を参照のこと．

7.3

虚血イベント予防 (図8)

妊娠中および産褥期の心血管系へのストレスを可能な限り減らすことに留意する．妊娠初期にコントロール不良な心筋虚血が認められる場合は，中絶を考慮する（レベルC）．分娩時には適度な除痛と酸素投与が必要である．虚血性心疾患合併妊娠の分娩に帝王切開は必須ではないが，適切な薬物治療にもかかわらず心筋虚血が明らかで，循環動態が不安定なときには，帝王切開を選択する．いずれの出産後にも，最低数時間は，循環動態の持続モニターが推奨される．

極端な血圧上昇や頻脈は避ける必要がある．胸痛や不安

の軽減にはモルヒネが有効ではある（レベルC）が，新生児の呼吸抑制をきたす可能性がある．経口硝酸薬は虚血性心疾患や血圧コントロールのために使用されることが多いが，安全性についての情報は少ない．抗血小板薬を投与中の症例では，貧血のチェックを頻回に行う必要がある．妊娠によって増大する心負荷を軽減し，心筋虚血を防ぐために，β遮断薬が第一選択となる（レベルC）．また，低用量アスピリンは妊娠中の心筋虚血発作予防に有効である（レベルC）．ただし，わが国では「出産予定日の12週以内の妊婦には（用量にかかわらず）禁忌」とされているため，投与する際には十分な説明と同意が必要である．スタチンは胎児への影響が不明であるため，少なくとも妊娠を考慮する3ヵ月前から中止すべきである³³¹⁾．

8.

心不全（共通の病態として）

8.1

病態

心不全患者の妊娠・出産を考えるうえで，通常の妊娠・

出産における循環動態の変動を理解することが重要である。

妊娠時にはまず妊娠初期において体血管抵抗値が低下する²³⁾。その代償機構として1回拍出量の増加および心拍数の上昇が起こり心拍出量が増大する。心拍出量は24週頃に最大となり以降はほぼ一定で推移する。妊娠では基本的にはエストロゲンなどの増加に伴い、ナトリウム貯留とともに循環血漿量が増加する。循環血漿量の増加は妊娠10週頃より顕著となり妊娠32週頃に最大となる。肺動脈圧は、肺血流量の増大にもかかわらず肺血管抵抗の低下により一定を保つ。妊娠中の心機能はこれら前負荷と後負荷の影響を大きく受けている（第1章5. 妊娠中の血行動態評価を参照のこと）。

心不全は左心（体心室）不全，右心（肺心室）不全，収縮不全，拡張不全，などにわけられるが，いずれの病態でも妊娠経過中に認められる循環血液量の増大，心拍数の増加はその増悪因子となる。体血管抵抗と肺血管抵抗の低下は心不全コントロールに際して通常は有利に働くが，不全心では容量負荷と頻脈の不利な影響の方が強く表れ，妊娠中に状態が悪化することが少なくない。すなわち，本来は体血管抵抗値低下に対して心拍数上昇や1回拍出量増加で代償するはずの機構が働かず，心拍出量が増加せずに全身の低灌流状態を引き起こす。また，母体の心血管系が循環血漿量の増加に対応できずに心室拡張末期圧が上昇し肺うっ血をきたし，静脈圧も上昇して末梢浮腫を引き起こす。さらに，前負荷の増大に加えて妊娠中に生理的に生じる自律神経系の異常が不整脈や頻脈を誘発し心不全を悪化させる。妊娠中期以降は健常例でも左室径が大きくなり出産後1ヵ月程度で回復していくが，不全心では心拡大がより顕著に認められ，これにより心室壁張力が増大してますます心機能が障害される。この心機能障害の回復までには健常例と比して時間がかかる^{34, 37, 53, 120)}。

出産時には血行動態の急激な変化を生じる。まず，カテコラミンにより心拍出量が増加し，さらに陣痛に伴う子宮収縮によって循環血液量が300～500 mL増加する。これらによって，心拍出量は15～25%増加し一過性に心拍数や血圧は上昇する。分娩後には子宮収縮も加味して下大静脈の圧排が消失し，急速な前負荷の上昇を生じる。出産に伴う出血は500 mL程度（帝王切開では1,000 mL程度）であり，これは妊娠中にもたらされた循環血漿量の増大で補われる範囲である。心拍出量の上昇とともに体血管抵抗の上昇や低い血管抵抗値を有する胎盤の消失，間質に漏出した水分の血管内への移行も生じており前負荷後負荷の上昇が一気に起こるため肺水腫発生のリスクが高い。分娩後に循環動態が正常化するまでには約4～6週間かかる

いわれている⁶⁾。これらの急性変化は分娩直後の心機能にも影響を及ぼす可能性がある^{38, 39)}。

ACE阻害薬やARBは基本的に妊娠前から中止することが望ましいため，これら心不全治療薬の中止が心不全発症の要因となり得る。妊娠高血圧や子癇，貧血なども高リスク患者において心不全発症の契機となる。

8.2

リスク要因と管理

8.2.1

リスク要因

心疾患患者の妊娠リスク予測スコアリング法はいくつか存在する。まず，CARPREG，CARPREG II リスクスコアは後天性，および先天性心疾患の患者を対象に行われた観察研究に基づいた指標である（表5）^{29a)}。母体心血管リスクはこれらのスコアに該当なしの場合は5%，1項目該当ありの場合は27%，2項目以上該当ありの場合は75%と予想される。CARPREG リスクスコアはいくつかの研究でも使用され，その妥当性が検証されている。その他，先天性心疾患に関してはZAHARA リスクスコア（表6）も使用されている⁵⁰⁾。

このような研究をふまえてESCでは，先天性心疾患患者女性の妊娠リスク予測にはmodified WHO リスク分類に基づいて評価することを推奨している（表4）⁴⁹⁾。しかし，この分類においては症例によっては状態次第でクラスIIからクラスIIIにわかれる症例があり，熟練した知識を求められる。

管理に関しては，modified WHO クラスIIIでは妊娠に際して専門家によるカウンセリングを要し，妊娠出産管理の計画を入念に立てる必要がある。心機能が妊娠を契機に悪化し，母体のリスクとなること，心機能低下が不可逆な可能性もありうることを念頭におかねばならない。また，妊娠，出産，産褥期までの周産期管理に関して専門的な循環器内科医，産婦人科医による集中管理を要する。modified WHO クラスIVでは基本的には妊娠禁忌とされるため妊娠前カウンセリングや避妊指導が必要である。たとえ妊娠しても早期に中絶を行うことが推奨されている⁴⁷⁾。

心疾患合併妊娠では20～28%で胎児，新生児に有害事象が発生する。具体的には早期産，子宮内胎児発育不全，胎児死亡，新生児死亡などである。胎児死亡，新生児死亡は心疾患合併妊娠に1～4%で発生する⁴⁹⁾。心疾患合併妊娠における胎児，新生児の有害事象に関連する母体危険因子を表41に示す^{44a)}。多くは母体心血管イベントの危険因子と一致しており，実際に胎児，新生児の有害事象発生と母体心血管イベントの発生には強い相関を認め

表 41 心疾患合併妊娠における母体および胎児・新生児のイベント予測因子

母体の心血管イベントの予測因子	新生児期イベントの予測因子
<ul style="list-style-type: none"> ・心疾患既往（心不全、一過性脳虚血発作、脳卒中、不整脈） ・NYHA 心機能分類 III～IV 度 ・左室流出路狭窄（中等度以上） ・体心室収縮機能低下（左室駆出率 < 40%） ・肺動脈弁下心室機能低下（TAPSE < 16 mm） ・体心房室弁逆流（中等度以上） ・肺心房室弁逆流（中等度以上） ・肺動脈性肺高血圧 ・妊娠前の心疾患治療薬使用 ・チアノーゼ（酸素飽和度 < 90%） ・ナトリウム利尿ペプチド（妊娠 20 週時の NT-proBNP > 128 pg/mL） ・喫煙歴 ・機械弁置換術後 ・修復後、未修復後のチアノーゼ性心疾患 	<ul style="list-style-type: none"> ・NYHA 心機能分類 III～IV 度または出産前のチアノーゼ ・母体の左室流出路狭窄 ・妊娠中の喫煙 ・母体の低酸素飽和度（< 90%） ・多胎妊娠 ・妊娠中の抗凝固薬使用 ・妊娠前の心疾患治療薬使用 ・出産時のチアノーゼ性心疾患 ・機械弁置換術後 ・妊娠中の心血管イベント ・妊娠中の心拍出量低下 ・子宮胎盤のドブラフロー異常

(Regitz-Zagrosek V, et al. 2018^{44a)} より)

Translated and reproduced by permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Cardiology. Please visit: www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Cardiovascular-Diseases-during-Pregnancy-Management-of-OUP and the ESC are not responsible or in any way liable for the accuracy of the translation. The Japanese Circulation Society is solely responsible for the translation in this publication/reprint.

る。

これらのリスクスコアを併せると、心収縮能低下例、ベースラインの NYHA 心機能分類 III/IV 度例、左室流出路狭窄例、肺高血圧症例、心筋症例、心不全既往例はとくに妊娠中の心不全発症リスクが高いと予想される^{29, 50, 134)}。左室流出路狭窄や心収縮能低下例、Eisenmenger 症候群、体心室右室症例では左心不全、肺水腫進行のリスクが、右室流出路狭窄や肺心室房室弁逆流症例では右心不全進行のリスクがある。

8.2.2 管理

妊娠時の心機能循環動態は刻々と変化するため、個々の症例において注意深く臨床経過や心臓超音波検査などの検査結果を観察する。中絶が可能である妊娠 22 週まで、臨床症状の進行がないことや心拍出量が十分に増加しているかを観察する必要がある。妊娠 22 週に達するまでに NYHA 心機能分類 III 度以上に増悪した症例は中断も考慮する。妊娠第 3 三半期、32 週時点で循環血漿量が最大になるが、動脈血酸素濃度の低下や左房圧上昇に伴う肺うっ血所見がみられないかを注意深く観察する⁴⁷⁾。病態の変化が認められれば、入院加療を行うことが重要である。過労は避ける一方で、逆に極度の安静による静脈うっ滞、血栓形成にも注意が必要である。塩分制限についても心不全悪化を予防するために指導を行う必要がある。

出産時には産科医、循環器内科医、麻酔科医を含めた集学的なチームによる集中管理が必要である。分娩前後の急激な前負荷、後負荷の変化は心機能に大きな影響を及ぼすため、出産時期、方法をどうするかについてあらかじめ決定しておくことが重要である。

治療抵抗性の心不全の場合にはその時点で帝王切開を考慮せざるを得ないが、早期出産、とくに 37 週以前の早期出産は新生児リスクも高まるためできるだけ避ける。分娩の際には血圧上昇を防ぐために硬膜外麻酔の使用で疼痛コントロールを行うことが望ましく、分娩第 2 期を短縮するなど工夫を行う⁴⁴⁵⁾（第 3 章 7. 分娩時の麻酔を参照のこと）。血行動態のモニターは必要であり、安定している心不全患者であっても分娩時には経皮的動脈血酸素飽和度（SpO₂）や心拍数モニターは必要である。動脈圧モニターや Swan-Ganz's カテーテルモニターを必要とすることもある。できるだけ in-out balance を保つようにし、分娩後には循環動態の再評価を行う。

8.3 治療

8.3.1 慢性心不全

慢性心不全を有する若年女性患者では、まず妊娠を考慮する前に定期的な診察により薬剤調整と状態の安定化をはかっておくことが重要である。通常、慢性心不全患者の薬物治療においては ACE 阻害薬もしくは ARB と β 遮断薬の併用が基本である。妊娠（継続）可能と判断する要因としてコントロールが十分にされている NYHA 心機能分類 II 度以下の症例であることが必要だが、その場合でも妊娠中は ACE 阻害薬や ARB を原則中止することが必要条件となることを忘れてはならない。しかし、現在これら薬剤の中止可否を検証する手段はなく、ACE 阻害薬/ARB 中止症例では入念な経過観察が必要である。心保護目的としても、頻脈不整脈の発症リスクを抑えるためにも、 β 遮断

薬の内服は継続が望ましい⁴⁷⁾。HCM や左室流出路狭窄を有する患者では， β 遮断薬内服が推奨されている。左室内や流出路の狭窄病変がない患者では，ヒドララジンや硝酸イソソルビドを後負荷抑制目的に使用することもある。薬物治療以外にも，日常生活の安静度を保つことが重要であることを教育する必要がある。

8.3.2 急性心不全

心不全急性増悪時には妊娠時使用が禁忌でない薬剤を使用しながら，基本的には非妊娠患者と同様に心不全治療を行う⁴⁹⁾。心疾患合併妊娠において急性心不全発症は妊娠第2三期の後半や第3三期に起こることが多い。

また，分娩後初期の子癇は心不全急性増悪のリスクになりうる。高血圧や貧血など心不全増悪のリスクになりうる因子は早期に補正することが望ましい。通常，妊娠中のレントゲン撮影は控えるが，肺うっ血が疑われる時には身体所見の他，レントゲン撮影もやむを得ない。BNP 値も診断や治療効果判定に有用であるため妊娠経過中はフォローしておくことが望ましい。

肺うっ血や右心不全はループ利尿薬投与で治療する。胎盤血流を下げぬように少量から血圧，尿量をモニターしながら投与する⁴⁷⁾。また，後負荷を下げるために血管拡張薬を使用することもある。カテコラミンは，低心拍出状態の際に使用を考慮するが，妊婦への安全性は明らかではない。カテコラミン投与が必要なほど増悪した場合には妊娠中断を考慮する。心不全が増悪し安静や利尿薬投与が必要になった症例には，通常の心不全管理と同様に抗凝固薬の投与が推奨される⁴⁹⁾。

9. 高血圧症

9.1 高血圧合併妊娠

後述される妊娠高血圧症候群の分類には含まれず，妊娠前または妊娠20週末までに140/90 mmHg以上の高血圧を呈し，分娩12週以降も高血圧が持続する場合を高血圧合併妊娠という^{177, 178, 446-448)}。詳細は，「妊娠高血圧症候群の診療指針2015 -Best Practice Guide-」(日本妊娠高血圧学会)に記載されている¹⁸³⁾。

高血圧合併妊娠は近年の妊婦の高齢化と肥満の増加に伴い，増える傾向にある⁴⁴⁹⁻⁴⁵¹⁾。

日本高血圧学会が提唱する高血圧の分類⁴⁵²⁾を妊産婦に

適用してよいかは明らかではない。NICE 臨床ガイドライン2011¹⁷⁷⁾などを参考に，妊産婦の高血圧は軽症を140～159/90～109 mmHg，重症を $\geq 160/\geq 110$ mmHgとすることが妥当とされている¹⁸³⁾。

9.1.1 母児の予後

高血圧合併妊娠では報告ごとの試験デザインが異なり判断に迷うところもあるが⁴⁵³⁾，いずれにしても母児ともにリスクが高いことが報告されており十分な配慮が必要である⁴⁵⁴⁾。母児死亡のリスクだけでなく，周産期リスクとしては加重型妊娠高血圧腎症，常位胎盤早期剥離，早産，胎児発育不全，帝王切開率の増加などがある¹⁸³⁾。合併症の発症率は，高血圧の罹病期間や重症度，加重型妊娠高血圧腎症の併発と関連がある⁴⁴⁶⁾。

9.1.2 降圧薬投与開始の基準となる血圧値

降圧薬投与の開始時期は，血圧の重症度と臓器障害の合併により決定される。重症高血圧症例($\geq 160/\geq 110$ mmHg)では降圧薬投与を考慮することが推奨されており，140～160/90～110 mmHgを降圧の目標とする^{177, 183, 455)}。

軽症高血圧症例の降圧治療には議論が付きにくい領域である。積極的な降圧は母体リスクを減らす一方で，子宮胎盤循環は自己調節機能をもたないので，過度の降圧は胎児胎盤循環系において循環不全をきたし胎児成長に悪影響を与える可能性があり注意を要する⁴⁵⁶⁻⁴⁶¹⁾。軽症高血圧症例において降圧薬を導入することは重症高血圧への移行リスクを減少させるものの，加重型妊娠高血圧腎症や児の死亡，早産，在胎不当過小(small for gestational age: SGA)児，周産期死亡の減少などの効果は認められなかった⁴⁵⁷⁾。さらに軽症高血圧症例に対して厳格な降圧を行った群(目標拡張期血圧85 mmHg)と比較的緩やかな降圧を行った群(目標拡張期血圧105 mmHg)とでは，重症高血圧への移行リスクは厳格な降圧を行った群で低かったものの，妊娠の中断や重度イベント発生，新生児の集中治療や母体への重篤な合併症の発症に差を認めなかった⁴⁶²⁾。したがって，臓器障害を伴わない軽症高血圧合併妊娠では降圧療法の有益性が確認できないため，妊娠前から降圧療法がなされている場合には胎児への影響や妊娠経過に伴う生理的な血圧低下を勘案し，降圧薬をいったん中止もしくは減量することも考慮する¹⁸³⁾。

軽症高血圧であっても心疾患，腎疾患，脳卒中などの臓器障害や糖尿病や脂質異常症などの代謝異常を有する場合には，一般的に降圧療法が行われている。このような症例では140/90 mmHg(120～140/80～90 mmHg)を降圧目標とする¹⁸³⁾。

9.1.3

降圧薬の選択

降圧薬の選択はおもに胎児への安全性を考慮して決定される。ただし、安全性と効果に関しての検証は不十分であり数種類の薬剤に限定され（表42）⁴⁶³⁾。子宮胎盤血流量や胎児循環への影響が少なく、胎児への副作用の少ないメチルドパ、副作用が少なく有効性の高いラベタロール（ $\alpha\beta$ 遮断薬）が推奨される^{183, 452, 464)}。ヒドララジンは産科医が多く使用している現実もあり、第一選択薬に入れられている¹⁸³⁾。降圧不良の際には多剤併用も考慮されるが、妊婦に対しての降圧薬併用の有効性を示すエビデンスがほとんどなく、循環器内科医と産婦人科医で十分に吟味すべきである。なお、表42中のニフェジピンは妊娠20週以降の投与しか認められておらず、注意が必要である。

重症高血圧が持続する場合や高血圧緊急症（180/120 mmHg を超える場合）では、ニカルジピン持続静注もしくはヒドララジンの静注が考慮される。

9.1.4

妊娠前から投与されていた降圧薬について

妊娠前からACE阻害薬やARBを内服していた場合には、これらの薬剤は妊婦に禁忌であるため、妊娠判明後速やかに（2日以内）中止し、他剤に変更する¹⁷⁷⁾。 β 遮断薬はSGA児出産のリスクはあるが、大動脈拡張疾患、流出路狭窄疾患など本剤に伴う有用性が勝る患者には適応を考慮されることがある。

正常妊娠では妊娠初期から妊娠中期にかけて血圧が低下

表42 高血圧合併妊娠に対する降圧薬投与の指針

高血圧症の血圧の評価は、家庭平均血圧を重視して行う	
① 選択薬：メチルドパ、ヒドララジン、ラベタロール（ $\alpha\beta$ 遮断薬）	
② 降圧効果不良時	
重症高血圧が持続する場合には併用を考慮できる	
1. メチルドパ経口とヒドララジン経口の併用	
2. ラベタロール経口とヒドララジン経口の併用	
3. ラベタロール経口と長時間作用型ニフェジピン経口（カルシウム拮抗薬）の併用など	
重症高血圧が持続する場合には入院管理、高血圧緊急症の治療薬	
① 選択薬：	
ニカルジピン注微量持続点滴	
ヒドララジン注（1アンブル筋注、あるいは徐々に静注）	
子癇が疑われる場合、あるいは子癇予防の際には上記に硫酸マグネシウム持続点滴を併用する	
② 降圧効果不良時	
なし、早期妊娠終結または緊急帝王切開を選択	

注：経口カルシウム拮抗薬のニフェジピンと経口 $\alpha\beta$ 遮断薬のラベタロールは2011年6月に妊婦への使用が可能となった。ただし、ニフェジピンは妊娠20週以降の投与しか認められていない。（日本妊娠高血圧学会、2015⁴⁶³⁾より）

し、以後分娩にかけて再上昇する。したがって臓器障害を伴わない軽症高血圧では、妊娠前から降圧薬を投与されていたとしても、このような血圧低下を期待して、いったんは薬物投与を中止もしくは減量して経過観察を行う場合がある¹⁸³⁾。

9.1.5

加重型妊娠高血圧腎症

以下のいずれかに該当する場合を加重型妊娠高血圧腎症と定義する¹⁸³⁾。

- ① 高血圧が妊娠前あるいは妊娠20週までに存在し、妊娠20週以降に蛋白尿、もしくは基礎疾患のない肝腎機能障害、脳卒中、神経障害、血液凝固障害のいずれかを伴う場合。
- ② 高血圧と蛋白尿が妊娠前あるいは妊娠20週までに存在し、妊娠20週以降にいずれかまたは両症状が増悪する場合。
- ③ 蛋白尿のみを呈する腎疾患が妊娠前あるいは妊娠20週までに存在し、妊娠20週以降に高血圧が発症する場合。
- ④ 高血圧が妊娠前あるいは妊娠20週まで存在し、妊娠20週以降に子宮胎盤機能不全を伴う場合。

臨床的には血圧上昇に頭痛、眼華閃発などの中枢神経症状、右上腹部痛、心窩部痛などの消化器・呼吸器症状が出現した場合には加重型妊娠高血圧腎症を疑い、入院のうえ精査を行う。

加重型妊娠高血圧腎症の管理は妊娠高血圧腎症に準じて160/110 mmHgで降圧療法を開始し、140～160/90～110 mmHgを治療目標とする¹⁸³⁾。

10.

妊娠中の高血圧症

妊娠にみられる高血圧症の分類は、妊娠高血圧症候群の新しい定義・分類として2005年4月より変更され⁴⁶³⁾、2018年には新定義・臨床分類が発表された（表43）^{464a)}。また、2016年には妊娠高血圧症候群の英語表記が、これまで用いられてきたpregnancy induced hypertensionから主要な海外ガイドラインや多くの国際誌で用いられているhypertensive disorders of pregnancy (HDP)へと変更された⁴⁶⁵⁾。高血圧合併妊娠では、正常血圧の妊婦に比べて、早産、胎児発育不全（fetal growth retardation: FGR）、周産期死亡、妊娠高血圧症候群などの周産期異常を伴いやすいことが知られている^{446, 454)}。そのため、高血圧が妊娠前あるいは妊娠20週までに存在し、加重型妊娠高血圧腎症

表 43 妊娠高血圧症候群の名称・定義・分類

1. 名称

和文名称 “妊娠高血圧症候群”

英文名称 “hypertensive disorders of pregnancy (HDP)”

2. 定義

妊娠時に高血圧を認めた場合，妊娠高血圧症候群とする。妊娠高血圧症候群は妊娠高血圧腎症，妊娠高血圧，加重型妊娠高血圧腎症，高血圧合併妊娠に分類される。

3. 病型分類

病型分類は以下の 4 つとなる

- ① 妊娠高血圧腎症 (preeclampsia: PE)
- ② 妊娠高血圧 (gestational hypertension: GH)
- ③ 加重型妊娠高血圧腎症 (superimposed preeclampsia: SPE)
- ④ 高血圧合併妊娠 (chronic hypertension: CH)

① 妊娠高血圧腎症

- 1) 妊娠 20 週以降に初めて高血圧を発症し，かつ，蛋白尿を伴うもので，分娩 12 週までに正常に復する場合。
- 2) 妊娠 20 週以降に初めて発症した高血圧に，蛋白尿を認めなくても以下のいずれかを認める場合で，分娩 12 週までに正常に復する場合。
 - i) 基礎疾患のない肝機能障害（肝酵素上昇 [ALT もしくは AST > 40 IU/L]，治療に反応せず他の診断がつかない重度の持続する右季肋部もしくは心窩部痛）
 - ii) 進行性の腎障害（Cr > 1.0 mg/dL，他の腎疾患は否定）
 - iii) 脳卒中，神経障害（間代性痙攣・子癇・視野障害・一次性頭痛を除く頭痛など）
 - iv) 血液凝固障害（HDP に伴う血小板減少 [< 15 万 / μ L]・DIC・溶血）
- 3) 妊娠 20 週以降に初めて発症した高血圧に，蛋白尿を認めなくても子宮胎盤機能不全（*¹ 胎児発育不全 [FGR]，*² 臍帯動脈血流波形異常，*³ 死産）を伴う場合。

② 妊娠高血圧

妊娠 20 週以降に初めて高血圧を発症し，分娩 12 週までに正常に復する場合で，かつ妊娠高血圧腎症の定義に当てはまらないもの。

③ 加重型妊娠高血圧腎症

- 1) 高血圧が妊娠前あるいは妊娠 20 週までに存在し，妊娠 20 週以降に蛋白尿，もしくは基礎疾患のない肝腎機能障害，脳卒中，神経障害，血液凝固障害のいずれかを伴う場合。
- 2) 高血圧と蛋白尿が妊娠前あるいは妊娠 20 週までに存在し，妊娠 20 週以降にいずれかまたは両症状が増悪する場合。
- 3) 蛋白尿のみを呈する腎疾患が妊娠前あるいは妊娠 20 週までに存在し，妊娠 20 週以降に高血圧が発症する場合。
- 4) 高血圧が妊娠前あるいは妊娠 20 週まで存在し，妊娠 20 週以降に子宮胎盤機能不全を伴う場合。

④ 高血圧合併妊娠

高血圧が妊娠前あるいは妊娠 20 週までに存在し，加重型妊娠高血圧腎症を発症していない場合。

*¹ FGR の定義は，日本超音波医学会の分類「超音波胎児計測の標準化と日本人の基準値」に従い胎児推定体重が -1.5 SD 以下となる場合とする。染色体異常のない，もしくは，奇形症候群のないものとする。

*² 臍帯動脈血流波形異常は，臍帯動脈血管抵抗の異常高値や血流途絶あるいは逆流を認める場合とする。

*³ 死産は，染色体異常のない，もしくは，奇形症候群のない死産の場合とする。

4. 妊娠高血圧症候群における高血圧と蛋白尿の診断基準

- ① 収縮期血圧 140 mmHg 以上，または，拡張期血圧が 90 mmHg 以上の場合を高血圧と診断する。

血圧測定法

1. 5 分以上の安静後，上腕に巻いたカフが心臓の高さにあることを確認し，座位で 1～2 分間隔にて 2 回血圧を測定し，その平均値をとる。2 回目の測定値が 5 mmHg 以上変化する場合は，安定するまで数回測定する。測定の 30 分以内にはカフェイン摂取や喫煙を禁止する。
2. 初回の測定時には左右の上腕で測定し，10 mmHg 以上異なる場合には高い方を採用する。
3. 測定機器は水銀血圧計と同程度の精度を有する自動血圧計とする。

② 次のいずれかに該当する場合を蛋白尿と診断する。

1. 24 時間蓄尿でエスバツハ法などによって 300 mg/日以上蛋白尿が検出された場合。
2. 随時尿で protein/creatinine (P/C) 比が 0.3 mg/mg・CRE 以上*である場合。

*なお，わが国の産婦人科診療ガイドライン（産科編 2017）ではより厳密に 0.27 mg/mg/CRE 以上となっている。

- ③ 24 時間蓄尿や随時尿での P/C 比測定のいずれも実施できない場合には，2 回以上の随時尿を用いたペーパーテストで 2 回以上連続して尿蛋白 1+以上陽性が検出された場合を蛋白尿と診断することを許容する。

表 43 妊娠高血圧症候群の名称・定義・分類（続き）

5. 症候による亜分類

① 重症について

次のいずれかに該当するものを重症と規定する。なお、軽症という用語はハイリスクでない妊娠高血圧症候群と誤解されるため、原則用いない。

1. 妊娠高血圧・妊娠高血圧腎症・加重型妊娠高血圧腎症・高血圧合併妊娠において、血圧が次のいずれかに該当する場合

収縮期血圧 160 mmHg 以上の場合

拡張期血圧 110 mmHg 以上の場合

2. 妊娠高血圧腎症・加重型妊娠高血圧腎症において、母体の臓器障害または子宮胎盤機能不全を認める場合

・蛋白尿の多寡による重症分類は行わない。

② 発症時期による病型分類*

妊娠 34 週未満に発症するものは、早発型 (early onset type: EO)

妊娠 34 週以降に発症するものは、遅発型 (late onset type: LO)

* わが国では妊娠 32 週で区別すべきとの意見があり、今後、本学会で区分点を検討する予定である。

付記

1. 妊娠蛋白尿

妊娠 20 週以降に初めて蛋白尿が指摘され、分娩後 12 週までに消失した場合をいうが、病型分類には含めない。

2. 高血圧の診断

白衣・仮面高血圧など、診察室での血圧は本来の血圧を反映していないことがある。とくに、高血圧合併妊娠などでは、家庭血圧測定あるいは自由行動下血圧測定を行い、白衣・仮面高血圧の診断およびその他の偶発合併症の鑑別診断を行う。

3. 関連疾患

i) 子癇 (eclampsia)

妊娠 20 週以降に初めて痙攣発作を起こし、てんかんや二次性痙攣が否定されるものをいう。痙攣発作の起こった時期によって、妊娠子癇・分娩子癇・産褥子癇と称する。子癇は大脳皮質での可逆的な血管原性浮腫による痙攣発作と考えられているが、後頭葉や脳幹などにも浮腫をきたし、各種の中枢神経障害を呈することがある。

ii) HDP に関連する中枢神経障害

皮質盲、可逆性白質脳症 (posterior reversible encephalopathy syndrome: PRES)、高血圧に伴う脳出血および脳血管攣縮などが含まれる。

iii) HELLP 症候群

妊娠中・分娩時・産褥時に溶血所見 (LDH 高値)、肝機能障害 (AST 高値)、血小板数減少を同時に伴い、ほかの偶発合併症によるものではないものをいう。いずれかの症候のみを認める場合は、HELLP 症候群とは記載しない。HELLP 症候群の診断は Sibai の診断基準 (下記) に従うものとする。

iv) 肺水腫

HDP では血管内皮機能障害から血管透過性を亢進させ、しばしば浮腫をきたす。重症例では、浮腫のみでなく肺水腫を呈する。

v) 周産期心筋症

心疾患の既往のなかった女性が、妊娠・産褥期に突然心不全を発症し、重症例では死亡に至る疾患である。HDP は重要な危険因子となる。

Sibai の診断基準

溶血	血清間接ビリルビン値 > 1.2 mg/dL, 血清 LDH > 600 IU/L, 病的赤血球の出現
肝機能	血清 AST (GOT) > 70 IU/L, 血清 LDH > 600 IU/L
血小板数減少	血小板数 < 10 万 /mm ³

(日本妊娠高血圧学会, 2018^{464a)} より)

を発症していない場合を高血圧合併妊娠 (chronic hypertension) として HDP に加えられた。加重型妊娠高血圧腎症を合併すると、肝酵素上昇、腎機能障害、早産、胎児発育遅延、新生児集中治療室 (neonatal intensive care unit: NICU) 入室率、新生児の人工呼吸器管理などの頻度が上昇することが報告されている⁴⁶⁶⁾。また、原疾患も妊娠の影響を受けて、悪性高血圧、脳出血、心不全、腎機能障害などが起こりやすくなるので、適切な管理が要求される。これには降圧薬の使用が中心となるが、妊娠中の薬剤使用にあたっては次のような問題に注意を要する。

10.1

降圧薬の選択 (経口) (表 44)⁴⁶³⁾

2011 年に、ラベタロールとニフェジピン の添付文書が改訂となった。ラベタロールは妊婦または妊娠している可能性のある女性に投与可能となった。ニフェジピンは、妊娠 20 週以降の妊婦に対して長時間作用型を基本に、有益性がリスクを上回ると判断された場合にのみ使用するとして、事実上の禁忌から外れた。これらをふまえて、経口降圧薬の第一選択薬は、メチルドパ (アルドメット)、ラベタロー

表 44 妊婦が使用する降圧薬

1. 添付文書上，妊婦に対する使用が認められているもの
 - a. メチルドパ（アルドメット[®]）
脳幹部 α_2 受容体に作用する中枢性交感神経抑制薬，効果発現まで経口投与後最低 6 時間必要，副作用として肝障害に注意。
使用量：250～750 mg/日で開始，適当な降圧が得られるまで増量，250～2,000 mg/日
 - b. ヒドラジン（アプレゾリン[®]など）
血管拡張薬，長期使用により降圧効果が減弱するので他剤併用を要する。
使用量：経口では 30～200 mg/日，点滴静注では 0.5～10 mg/時
 - c. ラベタロール（トランデート[®]）
交感神経 α ， β 受容体拮抗薬， β_1 拮抗薬よりも妊娠高血圧症候群患者への有用性が高いとの報告が多い，FGR との関連は否定できていない。
使用量：150～450 mg/日
 - d. ニフェジピン（アダラート[®]）
Ca 拮抗薬，胎仔アシドーシス，低酸素症，催奇形性などの動物実験成績があり，妊娠 20 週以降の使用が可能，長期間作用型の使用が推奨される，降圧目的の使用が分娩遅延や産褥出血増強をきたすとの明らかなエビデンスはない。
使用量：1 回 20～40 mg，80 mg/日まで増量可能
2. 薬剤添付文書上妊婦への投与が禁止されておらず，上記薬剤が無効なときに有用なもの
 - a. ニカルジピン（ペルジピン[®]）静注製剤
Ca 拮抗薬，子宮収縮抑制作用を有するので分娩中や産褥期の投与には注意が必要
使用量：0.5～6 μ g/kg/分で血圧をモニターしながら点滴静注
 - b. ニトログリセリン（ミリスロール[®]）
一酸化窒素による血管平滑筋細胞弛緩，妊婦では頭痛を起こす頻度が高い。
使用量：手術時の異常高血圧の緊急処置として，0.5～5 μ g/kg/分で開始，5～15 分ごとに 0.1～0.2 μ g/kg/分ずつ増量，維持量として 1～2 μ g/kg/分を投与する。

（日本妊娠高血圧学会，2015⁴⁶³）より）

ル（トランデート），ニフェジピン（アダラート：妊娠 20 週以降），ヒドラジン（アプレゾリンなど）のいずれかをを用いる。なお，十分な効果が得られない場合は，多剤併用が推奨される。ACE 阻害薬や ARB は，胎児・新生児の腎臓に直接作用して，腎不全や流産・死産などを引き起こすため，妊娠中の使用は禁忌とされている。

10.2

降圧薬の選択（静注）（表 44）

薬剤添付文書で妊婦への投与が禁止されておらず，経口降圧薬が無効な時に有効なものは，ニカルジピン（ペルジピン），ニトログリセリン（ミリスロール）である。また，重症高血圧（ $\geq 160/110$ mmHg）の際には子癇発作の予防として硫酸マグネシウムを投与する。高血圧緊急症（ $\geq 180/120$ mmHg）の際にはただちに降圧療法を，静注製剤

を用いて開始する¹⁵²⁾。

10.3

降圧目標

妊娠高血圧症候群の診療指針 2015-Best Practice Guide-では，拡張期血圧は 90～100 mmHg の範囲に管理し，収縮期血圧が 155～160 mmHg を超えないことを管理目標として設定している⁴⁶⁷⁾。母体の血圧低下により母児循環動態へ影響し，胎児心拍異常をきたすことがあるため注意が必要である。母児循環を保つため，緊急回避的な降圧を除いては，緩徐に降圧を行うことが望ましい。一方，産後からは胎児への影響はなくなるため，正常域への降圧が可能となる。産後の高血圧では，子癇を防ぐためにも十分な降圧が行われることが必要となる。

10.4

授乳への影響

薬物の母乳中への移行に関しては，第 1 章 10. 妊娠中の薬物療法を参照のこと。妊娠中に禁忌である ACE 阻害薬や ARB は，産後は使用が可能となるので，腎機能障害の程度に応じて選択できる。

11.

下肢静脈血栓症

産科領域における合併症で，下肢静脈血栓症とそれに起因する肺血栓塞栓症（PTE）は非常に重要である。米国では 1 年間に深部静脈血栓症（DVT）として 200 万人以上，PTE は約 60 万人に発症しており そのうち約 6 万人が死亡しているとされる⁴⁶⁸⁾。妊産婦においても，静脈血栓症は 0.05～0.2% の割合で発生しているとされ，分娩直後（とくに帝王切開後）にもっとも多いことが知られている⁴⁶⁹⁾。PTE は産科合併症でも重篤かつ致命的なもので，英国では 10 万妊娠に対して死亡が 1.56 と妊産婦の死亡率としては 2 番目に多い^{49, 470)}。発症時には迅速かつ適切な対処が必要となる。

11.1

リスク予測

Virchow が提唱した，静脈血栓症の誘発因子である，①血流の停滞，②静脈壁の障害，③血液凝固能の亢進，の 3 徴は現在でもその重要性を失っていない⁴⁷¹⁾。これらの因子に，妊娠・出産や各心疾患の血液凝固系への影響が加わって，易血栓形成傾向が生じる。

先天性心疾患患者の妊娠・出産にあたっては、あらかじめリスク評価を行っておく必要がある。静脈血栓塞栓症の家族歴・既往歴、抗リン脂質抗体陽性、肥満・高齢妊娠等の帝王切開術後、長期安静臥床（重症妊娠悪阻、卵巣過剰刺激症候群、切迫流産、重症妊娠高血圧症候群、前置胎盤、多胎妊娠など）、常位胎盤早期剥離の既往、著明な下肢静脈瘤などは、高リスク妊婦と考えられる。また、長期安静臥床後に帝王切開を行う場合には、術前に静脈血栓塞栓症のスクリーニングを行うべきである（クラス I）。

これまでいくつかのリスク分類が存在するが、ここでは英国産科婦人科学会（RCOG）から2015年に出されたGreen-top Guidelineにおけるリスク分類に、わが国独自の基準を追加し、紹介する（表45、表46）^{472, 473)}。これらのリスク分類を参考に、各リスク群に応じた予防処置を施行することが重要である⁴⁷²⁻⁴⁷⁴⁾。

11.2 診断

妊娠中は患者の四肢の色調変化や腫脹を定期的に確認する。触診も行っており、深部静脈や筋群の性状を判定する。下腿筋の硬化や圧痛の有無も確認しておく。また血栓が発生した時に、このような症状が出現することを患者に知ら

表45 妊娠・出産時の静脈血栓症の危険因子

妊娠前から存在する危険因子
<ul style="list-style-type: none"> ・ 静脈血栓症の反復 ・ 静脈血栓症の既往（誘因なし、またはエストロゲン関連） ・ 静脈血栓症の既往（誘因あり） ・ 静脈血栓症の家族歴 ・ 既知の易血栓形成性疾患 ・ 合併疾患（心・肺疾患や結合組織病など） ・ 35歳以上 ・ 肥満、BMI > 30 kg/m² ・ 出産歴3回以上 ・ 喫煙 ・ 静脈瘤
産科的危険因子
<ul style="list-style-type: none"> ・ 妊娠高血圧腎症 ・ 脱水、悪阻、卵巣過剰刺激症候群 ・ 多胎妊娠、生殖補助医療 ・ 緊急帝王切開 ・ 予定帝王切開 ・ 鉗子分娩 ・ 遅延分娩（24時間以上） ・ 周産期出血（1L以上または輸血）
一時的危険因子
<ul style="list-style-type: none"> ・ 全身感染症 ・ 床上安静 ・ 妊娠中または産後6週間未満での手術介入

(RCOG. 2015⁴⁷²⁾, Friedman AM, et al. 2016⁴⁷³⁾ を参考に作表)

せ、理解しておいてもらうことが重要である（クラス I）。

確定診断には非侵襲的な静脈エコーが第一選択である。それで診断が困難な場合には、MRIが選択される。さらに診断がつかなければ血管造影CTを選択するしかないが、下肢静脈血栓であれば多くの場合はエコーでの診断が可能である^{475, 476)}。一方、選別診断として、Dダイマー値の測定があるが、妊娠時はもともと上昇していることが多く、一般的なカットオフ値は採用できない。1回の測定では判断が難しいため、経過を追って急な上昇がある場合は静脈エコーを考慮する（クラス I）⁴⁷⁷⁾。

11.3 予防

11.3.1 早期離床および積極的な運動

予防の基本は早期離床を促すことである。臥床を余儀なくされる状況においても、可能な限り早く下肢の自動・他動運動やマッサージを行うことが重要であり、すべてのリスクレベルの妊婦に推奨される（クラス I）⁴⁷⁸⁾。

11.3.2 弾性ストッキング

高リスクの妊産婦では使用が推奨される（クラス I）。ただし単独使用での有効性は低いため、薬物療法との併用になる。中リスクの妊産婦では単独での使用でも予防効果があるとされ、弾性ストッキングの使用が望ましい（クラス IIa）。足首が16～20 mmHgの圧迫圧で、サイズがしっかり合った弾性ストッキングを使用する。ストッキングが足の形に合わない場合や下肢の手術や病変のために使用できない時には、弾性包帯の使用を検討する^{479, 480)}。

表46 妊娠、産褥期における静脈血栓症のリスク分類

リスク群	定義
高リスク	以下のいずれか1つが存在する場合 ・ 静脈血栓症反復の既往 ・ 誘因のない、またはエストロゲン関連の静脈血栓症 ・ 静脈血栓症の既往＋家族歴または血栓性素因*
中リスク	・ 上記以外の危険因子** 3項目以上 ・ 入院中の場合は上記以外の危険因子2項目以上
低リスク	・ 危険因子3項目未満

* アンチトロンビン欠乏症、プロテイン C/S 欠乏症、プラスミノーゲン異常症、抗リン脂質抗体症候群など

** 危険因子は表45に基づく

(RCOG. 2015⁴⁷²⁾, Friedman AM, et al. 2016⁴⁷³⁾ を参考に作表)

11.3.3**間欠的空気圧迫法**

高リスクの妊産婦にも有効である．とくに出血のリスクが高い場合に役立つ．高リスク症例では少なくとも十分な歩行が可能となるまで終日装着する．ただし，下腿の圧迫による総腓骨神経麻痺やコンパートメント症候群には十分注意する必要がある^{481, 482)}．

11.3.4**薬物による予防**

高リスクの妊産婦に対しては，妊娠初期からの予防的薬物療法が推奨され（クラス I），未分画ヘパリン 5,000 単位皮下注射を 1 日 2 回（8 時間もしくは 12 時間ごと）行う^{483, 484)}．分娩に際しては，陣痛が発来したらいったん未分画ヘパリンを中止し，分娩後止血を確認した後できるだけ早期に未分画ヘパリンを再開し（分娩後 6 時間，帝王切開後 12 時間が目安），少なくとも 6 週間は継続する．血栓症の長期予防が必要な場合は，未分画ヘパリンからワルファリンに切り換えて抗凝固療法を継続する．中リスクの妊婦では，出産後からの予防的ヘパリン投与を最低 7 日間は継続し，その後は残存するリスクに応じてさらなる継続を検討する．低リスクの妊婦には一般に予防的ヘパリン投与は推奨されず，早期離床と脱水の回避で対処する（クラス I）．

ワルファリンによる予防は，プロトロンビン時間国際標準化比（PT-INR）が 1.5 ～ 2.5 となるように調節する．高リスク妊産婦にも単独で効果があるが，妊婦においては使用できる期間が限られる（第 1 章 10. 妊娠中の薬物療法を参照のこと）．

新しい抗凝固薬である低分子量ヘパリンや Xa 阻害薬は，高リスク領域の予防に有効であるとして用いられている．低分子量ヘパリンの利点としては，未分画ヘパリンと比較して半減期が長く皮下投与時のバイオアベイラビリティがよいことにより安定的に管理が可能で，投与量に比例した効果が期待できること，血小板第 4 因子や血小板に対する親和性が低いことなどがあげられる．また，抗 Xa 活性/IIa 活性比がより大きいことから活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）延長作用が弱い薬剤であるため，抗血栓作用を残しつつ，出血助長作用が少ないという特徴もある．VTE の予防に対する効果や安全性においても，未分画ヘパリンと少なくとも同程度の効果・安全性をもつことが，多くの成績結果から明らかとなっている⁴⁸⁵⁾．ただし，わが国においては股関節，膝関節手術または腹部手術時の静脈血栓の予防に適応が限られており，その他の下肢静脈血栓症の予防と治療には適応がないのが現状である．また，帝王切開時の静脈血栓予防には「安全性が確立されていない

ためリスクとベネフィットを慎重に考慮すること」となっている⁴⁸⁶⁾．2007 年，低分子量ヘパリンと同様の効果をもつ Xa 阻害薬（フォンダパリヌクス）のわが国での使用が認められ，その臨床的有用性が期待されているが，妊産婦への安全性は確立されていない．また授乳中の内服は避けなければならない^{487, 488)}．DOAC についても同様にいまだ使用経験，エビデンスともに十分ではない⁴⁸⁹⁾．

11.4**治療**

予防がもっとも重要ではあるが，DVT が発症してしまった場合には肺血栓塞栓症の合併を防ぎ，速やかに静脈血栓の溶解を図って，再発を防がなければならない．妊娠の時期，心疾患の重症度および自然経過などを十分考慮したうえで薬物治療，カテーテル治療，外科的血栓摘除などを選択する．同時に，関係する診療科がすべてそろった専門施設での対応が必須となる（クラス I）．

DVT のみで PTE を合併していない段階では，保存療法と薬物療法を行う．まず保存療法として長時間の立位・座位を避け，下肢の安静と圧迫療法を行う．急性期で下肢の腫脹が強い場合や血栓性静脈炎を合併している場合は弾性包帯を用い，軽快した時点で弾性ストッキングに移行する．薬物療法には抗凝固療法と血栓溶解療法がある．治療のゴールドスタンダードは抗凝固療法であり，ヘパリン投与が基本となる．初回 5,000 単位静注後，10,000 ～ 15,000 単位を 24 時間で持続点滴する．APTT 値を測定して増減し，APTT 値が対照の 1.5 ～ 2.5 倍に延長するように調整する．2 週間程度で血栓の再評価を行い，器質化した新たな血栓形成がなければ，予防的な抗凝固療法へ移行する．器官形成期が過ぎた場合は，ワルファリンへの変更も可能であるが，調整性の問題から，出産時には再度ヘパリンに置換しなければならない．投与量は PT-INR が 1.5 ～ 2.5（目標 2.0）になるように調節する^{490, 491)}．

PTE が発症した場合，症度によっては分娩の終了を検討しなくてはならない．正常血圧で右心機能障害も有しなければ，抗凝固療法を第一選択とする^{491, 492)}．正常血圧であるが右心機能障害を有する場合には，効果と出血のリスクを十分に考慮したうえで血栓溶解療法も選択肢に入れる⁴⁹³⁾．血栓溶解療法は迅速な血栓溶解作用や血行動態改善作用には明らかに優れるものの，いずれの RCT においても予後改善効果は認めていない．最近のメタ解析でも，有意差はないものの血栓溶解療法は死亡率を改善し肺血栓塞栓症の再発を防ぐが，出血性合併症も多くなる傾向を示している⁴⁹⁴⁻⁴⁹⁶⁾．しかし，重症例を対象とした検討は少なく，重症例でも抗凝固療法のみで十分かどうかはいまだに

議論がある。とくに妊産婦の場合、児への影響も含めて出血性合併症は深刻な問題であり、血栓溶解療法の選択には慎重であるべきである。とはいえショックや低血圧が遷延する場合には、血栓溶解療法を選択せざるを得ないこともありうる。その場合には、組換え型組織プラスミノゲン活性化因子（tPA）を発症後6時間以内に13,750～27,500 IU/kgを静脈内投与する⁴⁹⁷⁾。このような重症のPTE例では、胎盤後血腫形成リスクのため児の早期娩出を考慮し、迅速に児の娩出をはかり、母体の治療を優先しなければならない。週数が早い場合には、児のNICUでの管理となる。先にも述べたように、産科、新生児科、血管外科、循環器内科など関係診療科の密接な連携が重要である。

治療後の再発予防としては、弾性ストッキングを着用して可能な限り早期の歩行開始を勧める。これによって再発を防ぐとともに、症状を早期に改善させ、血栓後遺症の発

生頻度を減少させることができる⁴⁹⁸⁻⁵⁰⁰⁾。前述したように、薬物療法としてはワルファリンの内服が推奨される。弾性ストッキングの使用やワルファリンの内服をいつまで継続するかについては、心不全の重症度や血液凝固異常の有無、静脈機能などから症例ごとに決定する。

DVTが残存する場合、下大静脈フィルターが考慮されることもある。しかし、妊娠という生理的過凝固状態の負荷が一過性にかかったための発症であるケースが多いことを考えると、PTE予防のための永久型下大静脈フィルター留置は推奨されない。また、一時的に下大静脈フィルター留置に関しても感染や血栓形成のリスクが20%程度にみられることから、その留置は慎重であるべきである^{501, 502)}。妊娠34週前後での器質化していない遊離血栓の存在がある場合や、ヘパリン抵抗性血栓または抗凝固療法が何らかの理由で困難である例にのみ慎重に考慮する。

第3章 産科的管理の注意点

1.

避妊法

1.1

避妊を指導する時期

妊娠経過観察中に、妊娠終了後のさらなる妊娠が望ましくないことが明らかである場合、分娩直後や帝王切開時は、卵管結紮を行いやすい環境なので、産科医と循環器担当医から本人・家族に対して、卵管結紮に関する十分な術前説明と同意を得ておくことが望ましい。妊娠継続が不可能なために、人工妊娠中絶術を施行する場合も、同様に卵管結紮術を施行することが可能である。

妊娠・出産後の経過観察中に心機能の悪化がみられ、次の妊娠を勧められなくなった場合は、初回妊娠前の評価と同様に、おもに循環器担当医の判断で避妊の指導が開始される。このとき、個々の状況に即した最適な避妊法につ

いて、産科医と循環器担当医による検討と説明がなされ、患者の納得の下に最良の方法が選択される。

1.2

避妊法

各避妊法を実施した場合の、1年後に妊娠する確率を表47に示した⁵⁰³⁾。一般に、避妊法を完璧に実施することは現実的ではないため、一般的な使用法による推定妊娠率を参照にされたい。わが国でもっとも使用されている避妊法はコンドーム法であり、90%以上との報告がある。避妊効果が高い経口避妊薬、子宮内避妊器具（intrauterine contraceptive device: IUD）、避妊手術の使用割合は、2%未満とわけて低い。

1.2.1

卵管結紮術

永久不妊術であり確実であるが、再疎通術は困難なことが多い。以下のように実施される。

a. 帝王切開時の卵管結紮術

もっとも簡単で確実な卵管結紮が可能である。術前に卵

表 47 各種避妊法と1年間の推定妊娠率

避妊法	一般的な使用	理想的な使用
避妊なし	85%	85%
性交中絶（膣外射精）	27%	4%
月経周期・禁欲法	25%	1～9%
コンドーム	15%	2%
ペッサリー	16%	6%
経口避妊薬	8%	0.3%
子宮内避妊器具	0.1～0.8%	0.1～0.6%
卵管結紮術	0.5%	0.5%
精管結紮術	0.15%	0.1%

（日本産科婦人科学会，2005^{503）}より改変）

管結紮の方針は決定しておく。ただし，今回出生した児に障害がある場合や，転帰死亡の可能性が出生後にわかる場合もあるので，患者には十分な説明と同意が必要である。

b. 経膣分娩後の卵管結紮術

分娩翌日，もしくは2日後の実施が行いやすい。臍直下に10 mm 程度の横切開を加えることで可能である。分娩直後に行う理由は，子宮が大きく，臍直下の切開で卵管を直視下に見ることができるからである。開腹による感染のリスクもあるが，分娩に対する感染対策はとられているので，問題にはならない。麻酔は腰椎麻酔，硬膜外麻酔，全身麻酔のいずれでもよい。

c. 内視鏡下卵管結紮術

分娩後，非妊娠時のいずれも，小切開で手術が可能である。気腹を行うので全身麻酔による管理が必要とされる。

1.2.2

子宮内避妊器具（IUD）

IUDは子宮内の環境を変えることによって着床を妨げる。銅が付加されているIUDは精子の運動性を抑え，精子と卵子の受精を妨げる働きがあり，より高い避妊効果が得られる。銅付加IUDは一度の装着で2～5年間避妊ができる。IUDの挿入に際しては，骨盤内感染症がないことを確認し，挿入時の痛みによる迷走神経の発生に注意する。挿入後は不正性器出血の経過の観察や超音波検査でIUDが正しい位置にあるか確認するなど，定期的な診察が必要である。

黄体ホルモンを子宮内に持続的に放出する子宮内避妊システム（intrauterine contraceptive system: ICS）（ミレーナ[®]）は黄体ホルモンにより子宮内膜が薄くなり，着床を妨げる。一度の装着で最長5年間避妊ができる。またICSにより月経量が減るため，過多月経の治療にもなる。

1.2.3

低用量経口避妊薬

低用量経口避妊薬（oral contraceptive: OC）には卵胞ホルモンと黄体ホルモンが含まれ，この2つのホルモンが脳下垂体からの卵胞刺激ホルモンと黄体化ホルモンの分泌を抑制し，卵胞発育と排卵を抑制する。またOCには子宮内膜を薄くする作用があり，着床を妨げる。これらにより避妊効果が得られる。OCは毎日決まった時間に内服し，服薬忘れのないように注意する。また，OCが排卵を抑制し，月経周期を整え，月経量を減らすため，月経不順，月経困難症，子宮内膜症，過多月経の治療ともなる。しかしOC使用者全体の0.6%で血栓症のリスクがあるため，血栓症の高リスク群には使用禁忌である（血栓性静脈炎，肺塞栓症，脳血管障害，冠動脈疾患またはその既往歴のある患者，35歳以上で1日15本以上の喫煙者，肺高血圧症または心房細動を合併する心臓弁膜症の患者，重急性細菌性心内膜炎の既往歴のある心臓弁膜症の患者など）。OCの開始には血栓リスクの評価が必要である。

1.2.4

緊急避妊法

緊急避妊法は妊娠を望まない女性が避妊をせずに性交をした場合や，避妊に失敗した場合に，性交後に妊娠を回避する方法である。性交後72時間以内に，できるだけ早く緊急避妊薬（緊急避妊用のホルモン製剤）を内服する。緊急避妊薬は排卵を抑制して妊娠成立の可能性を減少させる。避妊成功率は100%ではなく，すでに妊娠成立している場合には妊娠を終了させる効果はない点に留意が必要である。緊急避妊薬内服後には悪心，不正性器出血，月経不順が一時的にみられることがある。

1.2.5

コンドーム，基礎体温

コンドームは確実に正しく装着していれば，避妊効果は高いが，パートナー任せになるので確実性がない。また，基礎体温は本人の自覚のみに任せることになるので確実性はなく，一般的にコンドームとの併用を指導する。

1.2.6

パートナーの不妊手術（精管結紮術）

心疾患の女性が予後不良となることもあり，男性パートナーの将来の生活を考えると積極的には勧められない。

2.

不妊症と不育症

2.1

不妊症

不妊症について日本産科婦人科学会では、「生殖年齢の男女が妊娠を希望し、ある一定期間、避妊することなく通常の性交を継続的に行っているにもかかわらず、妊娠の成立をみない場合を不妊という。その一定期間については1年というのが一般的である。なお、妊娠のために医学的介入が必要な場合は期間を問わない。」と定義している。

2.1.1

妊娠年齢の上昇

わが国において、女性の晩婚化やキャリア形成指向、その他の理由により女性の妊娠する年齢が上昇しており、女性がより早期に適切な不妊治療を受けることができるよう期待されている。妊娠を希望する健常な夫婦であれば、3ヵ月以内に約50%が、6ヵ月以内に約70%が、1年以内に90%近くが妊娠に至る。不妊原因についてはさまざまなレポートがあるが、WHOが8,500組の不妊症カップルを対象に行ったレポートでは、女性因子37%、男性因子8%、女性および男性因子35%、その他原因5%であった。そのうち女性因子の内訳は排卵因子25%、卵管因子25%、子宮内膜症15%、骨盤内癒着12%、高プロラクチン血症7%であった。

また、女性の妊孕性は加齢とともに低下することが知られており、そのおもな原因は加齢による「卵子の質の低下」と考えられている。卵子は胎生5ヵ月頃に第1分裂前期で細胞周期がいったん停止する。排卵周期までの細胞周期の停止が長期間になるほど染色体不分離および染色体異常の卵子が増加し、女性の妊孕性低下につながると考えられている。生殖補助医療（assisted reproductive technology: ART）においても、治療成績は女性の加齢により低下する。わが国の2014年ART登録データ⁵⁰⁴⁾では、胚移植あたりの妊娠率、治療あたりの生産率、妊娠あたりの流産率は、25歳で25.6%、21.5%、13.6%、30歳で26.3%、20.6%、17.1%、35歳で24.0%、18.1%、20.6%、40歳で14.4%、8.8%、35.2%、45歳で2.6%、0.8%、66.1%であった。しかし、若年女性の提供卵子を用いたARTではレシピエントの年齢が上昇しても生産率が高いデータが得られており、加齢による「卵子の質の低下」が強く示唆される（図9）⁵⁰⁴⁾。

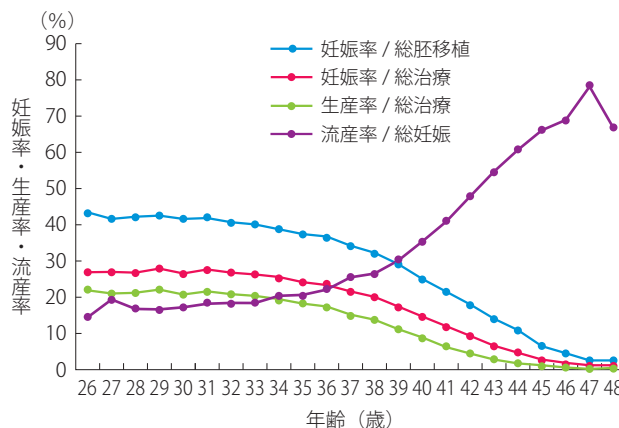


図9 ARTを施行した女性における妊娠率・生産率・流産率（2014年度）

（日本産科婦人科学会、2016⁵⁰⁴⁾より）

2.1.2

不妊症の検査

不妊症の検査を受ける対象は、①女性の年齢が35歳未満で、避妊のない性交があるにもかかわらず12ヵ月以上妊娠成立しないカップル、②女性の年齢が35～40歳で、避妊のない性交があるにもかかわらず6ヵ月以上妊娠成立しないカップル、③女性または男性に何らかの不妊原因または危険因子のあるカップル、となっている。女性側の危険因子として、女性の年齢が40歳以上、稀発月経や無月経などの月経異常、骨盤内炎症性疾患の既往、子宮筋腫や子宮腺筋症などの子宮疾患、重症の子宮内膜症、卵巣の手術既往、抗がん剤や放射線治療の既往、性交障害などがある。検査の開始にあたっては詳細な問診を行うことが望ましい（表48）。不妊症カップルの約3割で女性および男性の両者に不妊原因があるため、検査は両者で同時に行うことが望ましい。また全身合併症を検出するためにも診察時に身長、体重、BMI、血圧、脈拍数を測定し、一般血液検査（血算、生化学、血糖）、検尿を行う。産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編2017⁵⁰⁵⁾には「不妊症の原因検索に関する検査と並行して、遅くとも不妊症治療を開始する前には、妊娠することの安全性について確認することが勧められる。妊娠した場合に問題となる心疾患、代謝性疾患、内分泌生疾患、結合組織病（膠原病）、血液疾患などの疾患について、除外または診断しておくことが望ましい。」と記載されている。とくに心疾患を有する女性では、妊娠・出産を許容できる状態であるかの評価および妊娠出産に伴うリスクを、パートナー、原疾患担当医、生殖医がそれぞれ共有できているかが重要である（表49）。

表 48 不妊症の女性に関する問診項目

問診項目	詳細および注意点
不妊期間	避妊期間は含めない
妊娠・分娩歴	流産・異所性妊娠を含めて聴取，既往妊娠の方法
月経歴	初経年齢，月経周期（順か不順か），月経期間，月経量，月経困難の有無 乳汁分泌や多毛の有無
婦人科疾患の既往	子宮筋腫，子宮腺筋症，子宮内膜症，骨盤内炎症性疾患，子宮・卵管・卵巣の手術
腹部手術の既往	
他全身疾患の既往	病勢がコントロールされているか，担当医に妊娠出産の相談をしているか，現在の投薬内容など
性交	頻度，性交障害の有無
不妊症検査・治療歴	
嗜好歴	喫煙，アルコール摂取
生活環境	パートナーとの婚姻関係，職業
家族歴	

表 49 不妊症の原因探索のための初期スクリーニング検査

評価項目	検査項目
排卵	基礎体温，超音波検査，黄体中期の黄体ホルモン，卵胞刺激ホルモン，黄体化ホルモン，プロラクチン，エストラジオール，甲状腺刺激ホルモン，テストステロン
卵巣予備能	月経 3 日目の卵胞刺激ホルモンおよび胞状卵胞数，抗ミュラー管ホルモン
卵管通過性	子宮卵管造影検査，クラミジア抗体
精液	精液検査
全身合併症	一般血液検査（血算，生化学，血糖），検尿
その他	風疹抗体価

2.1.3

不妊症の治療

図 10 に一般的な不妊治療アルゴリズムを示す。WHO によると，ART の定義は「妊娠を成立させるためにヒト卵子と精子，あるいは胚を体外で取り扱うことを含むすべての治療あるいは方法」としている。具体的には体外受精（in vitro fertilization: IVF）・胚移植（embryo transfer: ET），接合子卵管内移植，胚卵管内移植，配偶子ならびに胚凍結保存，卵子ならびに胚提供，および代理懐胎を含み，配偶者間人工授精や非配偶者間人工授精を除外している。日本産科婦人科学会の体外受精・胚移植に関する見解⁵⁰⁶⁾には，「本法は，これ以外の治療によっては妊娠の可能性がないか極めて低いと判断されるもの，および本法を施行することが，被実施者またはその出生児に有益であると判断されるものを対象とする。」と記載されている。1978 年

英国で世界初の体外受精児が誕生し，日本でも 1983 年に体外受精児が初めて誕生した。その後，日本では ART 件数が増加し続け，顕微授精や融解胚移植の件数は世界有数である。わが国の 2014 年 ART 登録データでは，ART による IVF・ET による年間出生児数は 47,322 人で，日本の出生児の 21 人に 1 人の割合である。ART でもとくに凍結融解胚移植による出生児が 77.3% を占める。

通常，ART では，1 回の採卵処置で複数の成熟卵を獲得できるように調節卵巣刺激法が行われる。複数の卵胞発育のためにゴナドトロピン製剤やクエン酸クロミフェンが用いられ，早期排卵を抑制するために GnRH アゴニストや GnRH アンタゴニストが用いられる。卵胞が十分発育した後に，卵成熟のためのヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）製剤または GnRH アゴニストを投与し，36 時間待機後に採卵処置を行う。採卵に伴う合併症として，膣壁および腹

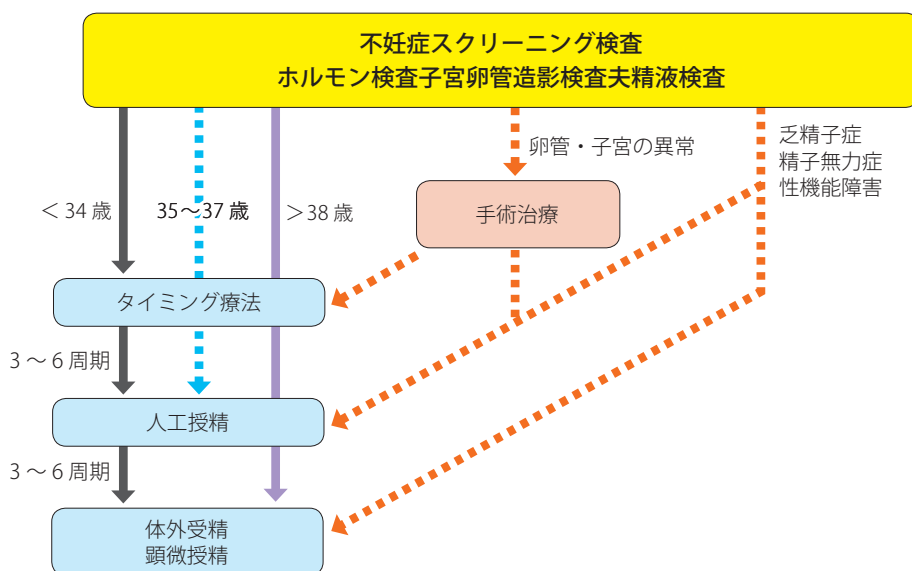


図10 不妊治療のアルゴリズム

腔内出血、感染、麻酔による合併症がある。心疾患を有する女性では、ARTの治療計画時に抗凝固療法や抗血小板薬使用の有無の確認、麻酔計画、感染性心内膜炎（IE）のリスク評価を行う。また調節卵巣刺激法に伴う合併症に卵巣過剰刺激症候群（ovarian hyperstimulation syndrome: OHSS）がある。わが国での入院を要するOHSS（中等症で自覚症状が強い、または重症）の発症頻度は0.8～1.5%と報告されている。重症例では大量の腹水・胸水が貯留して循環血漿量が減少し、急性腎不全や血栓症などの重篤な合併症へ進展する場合もあるため、早期の対応が必要である。OHSSの発症予防として、①OHSSリスクの事前評価に合わせた調節卵巣刺激法を選択する、②卵胞発育に合わせてゴナドトロピン製剤を減量する、③卵成熟のためのhCGをGnRHアゴニストに変更する、④妊娠はOHSSを重症化させるため新鮮胚移植を避けて全胚凍結を行う、などがあげられる。また、1990年代前半からARTによる多胎妊娠が問題となり、日本産科婦人科学会や日本生殖医学会から移植胚数制限の勧告が数回なされた。2008年の日本産科婦人科学会「生殖補助医療における多胎妊娠防止に関する見解」改定⁵⁰⁷⁾では、「移植する胚は原則として単一とする。ただし、35歳以上の女性、または2回以上続けて妊娠不成立であった女性などについては、2胚移植を許容する。」とされた。新鮮胚、凍結胚を用いたARTでの多胎妊娠率はそれぞれ、2007年12.0%、9.9%、2014年3.0%、3.2%と大きく減少した。多胎妊娠は単胎妊娠よりも母体循環動態の変動が大きく、周産期合併症も増加する。心疾患を有する女性ではとくに多胎妊娠の予防が必要である。不妊治療に伴う合併症をいかに最少にして、挙児希望

カップルの目標を達成するかが重要である。

2.1.4

不妊治療と抗菌薬

採卵など侵襲的処置の場合、IE予防のために抗菌薬が必要である。以下に心内膜炎予防のための抗菌薬投与法を記載する。

a. IE 予防なし

以下の場合には正常分娩と同等に取り扱う。

- ・器質的疾患のないもの（不整脈合併妊娠など）
- ・修復術後6ヵ月以上経過して、遺残短絡のない心室中隔欠損症（VSD）、動脈管開存症（PDA）、心房中隔欠損症（ASD）
- ・冠動脈バイパス術後などの冠動脈疾患
- ・川崎病またはリウマチ熱の既往（弁機能不全を伴わないもの）

b. IE 予防あり（抗菌薬1剤）

以下の場合にはIE予防を行う。低リスクのため抗菌薬1剤投与する。

- ・多くの未修復または術後遺残病変のある、もしくは術後6ヵ月以内の非チアノーゼ性先天性心臓疾患（VSD、PDA、ASD）
- ・修復術後のチアノーゼ性先天性心疾患（TOFやTGA修復術後）
- ・先天性・後天性弁膜症
- ・心筋症
- ・人工ペースメーカーまたは除細動器植え込み後
- ・長期にわたる中心静脈カテーテル留置

c. IE 予防あり（抗菌薬 2 剤）

以下の場合には IE 予防を行う。高リスクのため抗菌薬を 2 剤投与する。

- ・生体弁，同種弁を含む人工弁置換術後
- ・IE の既往
- ・未修復もしくは姑息術後のチアノーゼ性先天性心臓疾患（Fontan 術後を含む）
- ・心臓移植患者

2.1.5

心疾患と不妊症治療

心疾患を有する女性が不妊治療を行う前に，妊娠・出産できる状態であるか否か，不妊治療を行う医師は判断を行う必要がある。

2.2

不妊症

不妊症は「妊娠は成立するが，流産，死産を繰り返して児を得られない状態」と定義され，3 回以上連続する流産は習慣流産と定義される。妊娠反応は陽性となるがエコー検査で胎嚢を確認する前に妊娠が終了してしまう生化学的妊娠（biochemical pregnancy）は流産に含めない。1 回の流産は約 15%，習慣流産は 1～2%，不妊症は 5% 程度の頻度と推定される。流産は女性の加齢とともに増加し，40 代では 40% にもなる。

2.2.1

不妊症の原因

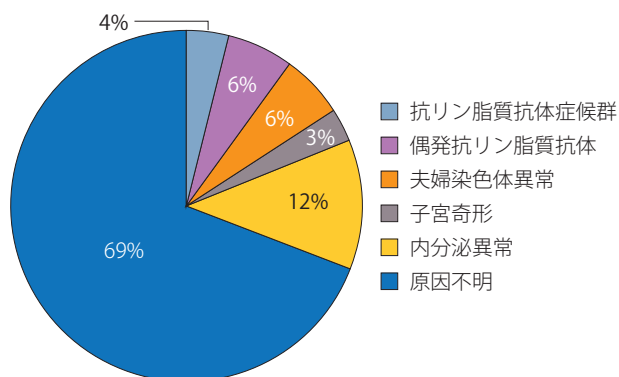
不妊症の原因には抗リン脂質抗体，子宮奇形，夫婦染色体異常がある。不妊症 1,676 組を対象とした研究では，抗リン脂質抗体 10.7%，子宮奇形 3.2%，夫婦どちらかの染

色体異常 6%，糖尿病，甲状腺機能低下症，多嚢胞性卵巣症候群などの内分泌異常 12%，原因不明が約 70% の頻度であった（図 11A）⁵⁰⁸⁻⁵¹⁰。胎児染色体検査と系統的検査がすべて行われた不育症 482 組では，胎児染色体異常が 41% 含まれ，原因不明が 25% に留まった（図 11B）⁵⁰⁸⁻⁵¹⁰。ほかに危険因子として，血液凝固異常（第 XII 因子欠乏症，プロテイン C 欠乏症，プロテイン S 欠乏症など），精神的ストレス，喫煙，カフェイン，感染症，同種免疫異常などが報告されている。不育症の原因検索と対策について表 50 に示した。

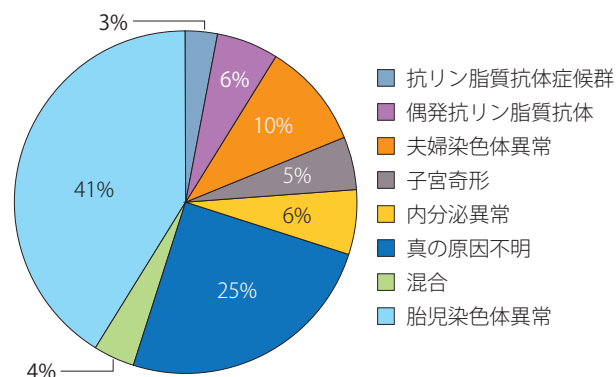
3.

母体の循環病態が胎児に与える影響

人の流産は，妊娠と認識されるもののうち 15～20% と考えられる。その多くは受精卵の異常であり，子宮胎盤循環が確立する以前のできごとである。母体心疾患合併妊娠について流産率が 15～25% とされているが⁴⁷⁾，その比較対照は「0%」ではない。また，早産は一般にはおよそ 5% であるが，心疾患女性の妊娠の場合 10～12% と多くなっている⁴⁷⁾。すなわち，胎児はその生命維持を胎盤によって支えられているので，母体の循環動態の影響が子宮胎盤循環に及べばそのまま胎児へ影響すると考えられ，流産・子宮内胎児死亡，早産，低出生体重児などの原因となる。母体循環動態の変化の要素として，酸素飽和度，血流量，血圧（動脈圧・静脈圧）などがあげられる。その他，母体の身体的変化や治療薬の影響など二次的なものについては，疾患各論や薬物治療の項を参照すること。



A. 不育症患者 1,676 人における原因とその割合



B. 胎児染色体異常を含む不育症患者 482 人の原因とその割合

図 11 不育症の原因とその割合

（日本生殖医学会，2014⁵⁰⁸⁾，Sugiura-Ogasawara M, et al. 2012⁵¹⁰⁾ より）

Translated and reproduced by permission of Oxford University Press on behalf of the European Society of Human Reproduction and Embryology. OUP and ESHRE are not responsible or in any way liable for the accuracy of the translation. The Japanese Circulation Society is solely responsible for the translation in this publication/reprint.

表 50 不育症の原因検索と対策

	検査	対策
抗リン脂質抗体	抗 CL β_2 GPI 複合体抗体	
	抗 CL IgG 抗体	
	ループスアンチコアグラント	
夫婦染色体異常	染色体 G 分染法	遺伝カウンセリング, 着床前診断
子宮奇形	子宮卵管造影検査, エコー検査	中隔子宮の中隔切除術
胎児染色体異常	流産絨毛の染色体 G 分染法	カウンセリング
内分泌異常	空腹時血糖, TSH, Free T4	原疾患のコントロール
	多嚢胞性卵巣症候群のスクリーニング	
血栓性疾患	APTT, 第 XII 因子活性	
	プロテイン C 活性, プロテイン S 活性	

3.1

チアノーゼ

胎児は低酸素下で生育しているというものの、胎盤における母児間の酸素交換は濃度拡散によるので、母体が低酸素であれば胎児に供給される酸素は少なくなる。経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) が 85% 以下では、妊娠初・中期の流産や胎児死亡となり、生産率が 12% 未満とされている¹⁾。妊娠が継続しても、多くの場合、胎児発育不全を呈する。安静により酸素消費量を減らし、酸素投与で供給量を増やすことはある程度は有効と考えられ、妊娠を継続する場合は、入院管理のメリットがあるかもしれない。また、血液濃縮を伴っていることが多く、抗凝固療法が考慮される。安静を伴う場合はなおさらである。

3.2

循環不全

母体の左室収縮不全・拡張不全、流出路狭窄、頻脈、徐脈など、心拍出量が低下するような病態は子宮血流の低下につながり、結果的に子宮胎盤循環不全をきたす。うつ血性心不全でも、ポンプ機能の低下は生じる。また、急激な利尿が子宮胎盤循環不全を招いてしまうことがある。循環不全の場合、入院管理による安静は、子宮胎盤循環への影響を減らすことが期待され、また、徐々に進行する心不全に対して早期の介入が可能となる。

3.3

Fontan 循環

静脈還流から心室を経ずに肺循環までまかなうため、全身の静脈圧が高い状態である。そのため、何らかの原因で、

子宮胎盤循環が阻害されていると考えられる。また、絨毛膜下血腫や第 2 三半期以降の胎盤からの出血が多いが、詳しい機序はよくわかっていない。一方、心拍出量の増減が、直接的に肺循環量に影響するため、循環血漿量低下が酸素飽和度低下に直結する。

3.4

体外循環

妊娠中の体外循環使用において、胎児に対する安全性は保証されておらず、関連する胎児死亡は 16 ~ 33% と高い⁴⁷⁾。もし、妊娠中に開心手術が必要になり、児の生存を望む場合は、原則的には帝王切開を先行させるか、胎児の成熟を待ち手術を遅らせることを追求する。児の胎外生存が可能な時期以降の開心手術では、緊急帝王切開の準備をしたうえで、体外循環中も胎児心拍数をモニタリングすることが望ましい。

4.

妊娠継続可否の判断

妊娠の母体循環に対する負荷は基本的に週数が進むにつれ増大するため、妊娠を継続するのは母体循環がそれを許容できるまでである。それが、児の胎外生活が不可能な時期であれば中絶となり、それ以降であれば、早産となる。中絶の場合も、早産の場合も、人工流産手術や経陰分娩・帝王切開を経ないことには妊娠は終了しないので、これらの過程による負荷の分は余裕をもって判断しなければならない。

また、母体循環のリスクを考慮して中絶を勧める場合に

は，母体の側のカウンセリングは重要である。もし，その後母体の状態に改善の余地があるなら，「ここまで改善してから妊娠がより安全である」ということを具体的に示すことは，意思決定の大きな助けとなる。

4.1

母体からみた判断

母体の許容範囲は，とくに「禁忌疾患／病態」に該当する場合はきわめて狭く，それゆえ，人工妊娠中絶が勧められる。それ以外の場合でも，個々の病態によって増悪の仕方が変わったり，あるいは，妊娠高血圧症候群など妊娠による負荷が症例ごとに異なるため，一概に疾患名だけで判断すべきではない。

4.2

早期娩出児の予後

出産時期の決定に際しては，母体のメリットと児のデメリットという，直接比べることのできないものを比べることになるので，正解があるわけではない。とくに早い時期であればあるほど，母体は母性心理的にも「少しでも妊娠を延長したい」という考えへ傾くかもしれない。分娩時の妊娠週数別に，生存率や神経学的後遺症を含む生産児の障害発生率がどの程度なのかをできるだけ示すことが重要であり，ひいては母体の安全につながる。とくに，1,000 g 未満（超低出生体重児）や妊娠 28 週未満の出生児（超早産児）の予後は，周産期医療の発達した現在でも厳しいことが少なくない。わが国の主要施設において，2001 年に出生した児の生存率を妊娠 22 週より 1 週ごとに検討したところ，27.2%，58.2%，80.9%，92.1%，94.0%となった。隣接する週での生存率の比較では，22 週と 23 週（ $P = 0.0053$ ），23 週と 24 週（ $P = 0.0017$ ）で有意差がみられたが，24 週以降では差はみられなかった²⁾。超早産児の治療成績は施設間の差も大きく，娩出時期の決定には各施設の実情が加味される。

5.

子宮収縮のコントロール

子宮収縮のコントロールは，産科に特有の治療である。切迫流産，切迫早産には，子宮収縮抑制薬の適応となり，一方，陣痛誘発を行う場合や微弱陣痛がみられる場合には，子宮収縮促進薬の適応となる。薬剤の投与については，薬剤による母児への有益性とリスクを考慮して，投与する可否かを総合的に判断するのが一般的である。

心疾患合併妊婦では，母体の心血管系への影響を及ぼす薬剤の使用については，循環器科医と産科医がそれぞれの立場から，母児への有益性とリスクを十分に検討して，慎重に判断する必要がある。また，これらの薬剤は心疾患合併妊婦に対しては，母体の循環器系への重大な副作用もまれではなく，使用時には厳重な観察を要する。

5.1

子宮収縮抑制

先天性心疾患合併妊婦の自然流産率は 12～15%^{52, 300)}，正常妊婦の自然流産率 8～20%^{511, 512)} とほぼ同等であり，正常妊婦と同等の切迫流産が存在すると推察される。しかし，流産の予防効果が確立された薬剤はない⁵¹³⁾。

正常妊婦の早産率は 11% であるのに対し^{514, 515)}，先天性心疾患合併妊婦の早産率は 17～21% と高率であるが，そのうちの 59% が自然早産で，41% が治療の早産と報告されている^{29, 52)}。したがって先天性心疾患合併妊婦の自然早産率はほぼ正常妊婦と同等と考えられる。切迫早産治療の禁忌として，母体側の合併症（子癇あるいは重症の妊娠高血圧症候群，高血圧，心疾患，甲状腺機能亢進症），胎児側の合併症（胎児死亡，致死的の先天異常，絨毛膜羊膜炎，胎児機能不全，胎児発育不全）に加え，4 cm 以上の子宮口開大，推定体重 2,500 g 以上，妊娠週数 37 週以上が予想される場合などがあげられる⁵¹⁶⁾。子宮収縮抑制薬の投与方法を表 51 に，主な副作用を表 52 に示す。

一般的に子宮収縮抑制薬は安全とされているが⁴⁷⁾，わが国で頻用されている β 作動薬（国内ではイソクスブリン塩酸塩とリトドリン塩酸塩，国外ではテルブタリン塩酸塩）では， β_1 アドレナリン受容体の刺激作用として心拍数と 1 回拍出量の増加， β_2 アドレナリン受容体の刺激作用として末梢血管の拡張，拡張期の血圧低下，気管支の拡張， β_1 および β_2 アドレナリン受容体の同時刺激による頻脈，動悸，血圧低下などの母体への副作用がある⁵¹⁷⁾。このため，心疾患合併妊婦では母体の心機能への影響を十分に考慮する必要がある。

切迫早産治療では，児の肺成熟や頭蓋内出血予防を目的として，母体にコルチコステロイドが投与されるが⁵¹⁸⁾，効果の発現に 48 時間を要することから，最低 48 時間の妊娠延長が必要となる。切迫早産治療の最終目的は，わが国と国外では大きく異なっている。国外では切迫早産治療の最終目的をコルチコステロイド投与，もしくは高次医療施設への安全な母体搬送のみに設定し^{517, 518)}，48 時間以内の投与方法を支持する結果が示された⁵¹⁹⁾。このため，国外では母体に副作用の強い β 作動薬からインドメタシンやニフェジピンが主流となりつつある⁵¹⁷⁾。一方，わが国では，

表 51 各種子宮収縮抑制薬の投与方法と禁忌

	投与方法	投与禁忌
ピペリドレート塩酸塩	150～200 mg/ 日を3～4回に分割し、経口投与する	緑内障、重篤な心疾患、麻痺性イレウス
イソクスプリン塩酸塩	1回5～10 mgを1～2時間ごとに筋肉内注射する	脳出血、妊娠12週未満
リトドリン塩酸塩	50 μ g/分から始め、10～20分おきに50 μ g/分ずつ増量する。最大投与量は200 μ g/分である	コントロール不良の糖尿病、肺高血圧症、重篤な甲状腺機能亢進症、重篤な高血圧症、重篤な心疾患、妊娠16週未満
硫酸マグネシウム	4 gを20分かけて静注した後に、1 g/時で持続静脈投与する。増量は0.5 g/時ずつで、最大投与量は2 g/時である	低カルシウム血症、重症筋無力症、腎不全、房室ブロック、低張性脱水症、妊娠22週未満
ニフェジピン	初回投与量は経口で20～30 mgとし、3～8時間ごとに10～20 mgを追加する。最大投与量は180 mg/日で最大投与期間は48時間である	心原性ショック、急性心筋梗塞、妊娠20週未満
インドメタシン	初回投与量として経口もしくは坐薬として50～100 mgを投与し、4～6時間ごとに25 mg追加する。最大投与期間は72時間である	消化性潰瘍、血液疾患、肝機能不全、喘息、肺炎、直腸炎、産科出血、妊婦*
テルブタリン硫酸塩	2.5～5.0 μ g/分から始め、最大投与量の25 μ g/分まで20～30分ごとに2.5～5.0 μ g/分ずつ増量する	

*わが国では原則禁忌

表 52 各種子宮収縮抑制薬使用の際に注意すべき副作用

リトドリン塩酸塩	
重大な副作用：	肺水腫、急性心不全、無顆粒球症、低カリウム血症、横紋筋融解症
新生児への副作用：	心室中隔の肥厚、腸閉塞
その他：	頻脈、不整脈（母体および胎児）、肝機能障害、血小板減少、振戦、高血糖、高アミラーゼ血症を伴う唾液腺腫張、頭痛、紅斑など
硫酸マグネシウム	
重大な副作用：	肺水腫、呼吸不全、房室ブロック、心停止、テタニー、筋麻痺、低血糖、麻痺性イレウス、横紋筋融解症
新生児への副作用：	骨の異常所見（上腕骨近位側骨幹端に放射線透過性の横断像や皮膚の菲薄化）
その他：	顔面紅潮、体熱感
ニフェジピン	
重大な副作用：	紅皮症、無顆粒球症、血小板減少、ショック、意識障害
その他：	肝機能障害、動悸、悪心、顔面紅潮、腎機能障害など
インドメタシン	
重大な副作用：	ショック、肝機能障害、腎不全、消化管出血、喘息、再生不良性貧血、溶血性貧血、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、羊水過少
胎児への副作用：	動脈管収縮、腎不全、腸穿孔
新生児：	壊死性腸炎
テルブタリン硫酸塩	
重大な副作用：	アナフィラキシー、低カリウム血症に伴う不整脈
その他：	動悸、振戦、悪心など

治療の最終目的が妊娠週数の延長であり、子宮収縮抑制薬の長期投与を否定する研究報告は少なく、副作用の発症に注意しながら長期投与が慣習的に行われている⁵¹⁸⁾。このため、わが国ではインドメタシンは長期投与により児に重篤な副作用をきたすため、妊婦には禁忌薬となっている。

心疾患合併妊婦でも、可能であれば児の予後の改善目的

に母体へコルチコステロイドを投与し、48時間の妊娠延長を行う必要がある。しかし、 β 作動薬の副作用が母体心機能に悪影響を与える可能性があるため、 β 作動薬を使用する場合、48時間の使用が許容されるかを検討する必要がある。また、 β 作動薬を使用した場合、急性期を経て48時間以上投与を継続する場合には、投与の中止も考慮した

うえで，継続投与を行うか検討する必要がある。 β 作動薬の使用が困難である心疾患合併妊婦においては，48時間の妊娠延長が必要な場合，硫酸マグネシウム，インドメタシン，ニフェジピンの使用も考慮する必要がある。

5.1.1

ピペリドレート塩酸塩（ダクチル[®]）

抗コリン作用により子宮筋の収縮を緩和する作用があり，わが国では切迫流産，切迫早産に保険適用がある。150～200 mg/日を経口投与し，子宮収縮抑制効果は β 作動薬であるイソクスプリン塩酸塩，リトドリン塩酸塩，テルブタリン塩酸塩に比較してきわめて弱い。

5.1.2

イソクスプリン塩酸塩（ズファジラン[®]）

わが国では妊娠12週以降，16週未満の切迫流産に保険適用があり，経口薬と筋肉注射薬がある。30～60 mg/日を経口投与するか，1回5～10 mgを1～2時間ごとに筋肉注射する。筋肉注射よりも，保険適用外使用ではあるが，患者負担と簡便性から50～200 μ g/分での点滴静注が慣習的に行われている。 β_1 受容体刺激作用が比較的強く，副作用として頻脈や血圧低下などが起こりやすい。

5.1.3

リトドリン塩酸塩（ウテメリン[®]）

β_2 アドレナリン受容体と結合することで細胞内のcAMPが増加し，細胞内遊離カルシウム濃度が減少することでミオシン軽鎖キナーゼの活性が低下し，子宮収縮を阻害する⁵¹⁷⁾。わが国では妊娠16週以降の切迫流産，切迫早産に保険適用があり，妊娠16週未満の妊婦への投与は禁忌である。経口薬と点滴静注薬があり，経口薬は15～30 mg/日を経口投与する。持続静脈点滴では50 μ g/分から始め，10～20分おきに50 μ g/分ずつ増量する。最大投与量は200 μ g/分である。わが国で保険適用になっているピペリドレート塩酸塩，イソクスプリン塩酸塩と比較して，もっとも子宮収縮抑制効果が強い。

β 作動薬とプラセボを比較したランダム化比較試験(RCT)のシステマティック・レビューでは， β 作動薬の使用により，48時間以内(リスク比[RR] 0.68, 95%信頼区間[CI] 0.53-0.88)および7日以内(RR 0.80, 95%CI 0.65-0.98)の早産は有意に減少した。新生児呼吸窮迫症候群は β 作動薬の使用により減少傾向であったが(RR 0.87, 95%CI 0.71-1.08)，新生児死亡率に影響はなかった(RR 0.90, 95%CI 0.27-1.08)⁵¹⁹⁾。副作用について，RCTでは， β 作動薬による一般的な副作用(β 作動薬 vs. プラセボ)は振戦(39% vs. 4%)，動悸(18% vs. 4%)，息切れ(15% vs. 1%)，および胸部不快感(15% vs. 1%)であった⁵²⁰⁾。

5.1.4

硫酸マグネシウム（マグセント[®]）

メカニズムは解明されていないが，原形質膜の電位依存性チャンネルでカルシウムと競合してミオシン軽鎖キナーゼ活性を阻害すると考えられている⁵¹⁷⁾。切迫早産に保険適用があるが，妊娠22週未満の切迫流産における有効性および安全性が確立していないことから，原則として妊娠22週以降の切迫早産が適応となる。また，原則として妊娠35週以下または推定体重2,500 g未満の切迫早産に使用することが望ましいとされている。わが国では，初回量として4 gを20分かけて静脈内投与した後，母体のマグネシウム血中濃度をモニターしながら，1 g/時より持続静脈投与を行い，子宮収縮が抑制されない場合は0.5 g/時ずつ増量し，最大投与量は2 g/時とする。

硫酸マグネシウムとプラセボを比較したRCTのシステマティック・レビューでは，硫酸マグネシウム投与は，48時間以内の早産の有意な減少はなく，新生児および母体の転帰に有意な差は認めなかった。また，33件の比較試験では，硫酸マグネシウムはほかの子宮収縮抑制薬(β 作動薬，カルシウム拮抗薬，シクロオキシゲナーゼ[cyclooxygenase: COX]阻害薬等)と比較して，早産の予防効果は認められなかった⁵²¹⁾。米国産科婦人科学会(ACOG)では，短期間(最長48時間)の妊娠延長の選択肢として考慮されるとしている⁵²²⁾。

米国食品医薬品局(FDA)より7日以上硫酸マグネシウムの投与は児に低カルシウム血症や骨形成不全の危険があるとの警告は出されているが⁵²³⁾，脳性麻痺児予防に寄与している可能性が示されているため^{524, 525)}，WHOは妊娠32週未満の早産が予想される妊婦に対し，児の脳保護を目的とした硫酸マグネシウムの投与を推奨している⁵²⁶⁾。

5.1.5

ニフェジピン（アダラート[®]）

細胞膜のカルシウムチャンネルと小胞体から細胞内へのカルシウム放出を阻害し，細胞内遊離カルシウム濃度を減少させることでカルシウム依存性ミオシン軽鎖キナーゼのリン酸化を阻害し，子宮筋を弛緩させる。母児に対する安全性，経口投与による簡便さ，コンプライアンスのよさ，新生児有害事象の減少から，国外では子宮収縮抑制薬として頻用されている。国外では，インドメタシンが使用できない24～32週の妊婦と，32～34週の妊婦に対しては第一選択薬として使用されている⁵¹⁷⁾。切迫早産におけるニフェジピンの投与量は確立されていないが，初期投与量は経口で20～30 mgとし，3～8時間ごとに10～20 mgを追加するのが一般的である。最大投与量は180 mg/日で投与期間は48時間以内である⁵¹⁷⁾。なお，ACOGでは初期投

与量を 30 mg とし、4～6 時間ごとに 10～20 mg を追加する投与法を推奨している⁵²⁷⁾。

カルシウム拮抗薬（ほとんどがニフェジピンを使用）とプラセボを比較した RCT のシステマティック・レビューとメタアナリシスでは、カルシウム拮抗薬の使用により、48 時間以内の早産は有意に減少した（RR 0.30, 95%CI 0.21-0.43）。 β 作動薬との比較では 48 時間以内の早産は減少したが、有意差はなかった（RR 0.86, 95%CI 0.67-1.10）。しかし、カルシウム拮抗薬は、妊娠の延長（平均 4.38 日, 95%CI 0.25-8.52）、重篤な新生児合併症（呼吸窮迫症候群、脳室内出血、壊死性腸炎、黄疸）、および母体の副作用に関して β 作動薬よりも有意に優れていた（RR 0.36, 95%CI 0.24-0.53）⁵²⁸⁾。

ニフェジピンは末梢血管拡張薬であり、副作用として吐き気、潮紅、頭痛、めまい、動悸などがある。動脈弛緩は全血管抵抗を低下させ、代償性に心拍出量が増加する。これらの代償性変化は、心筋機能不全を有しない場合には血圧を維持できるが⁵²⁹⁾、重度の低血圧の報告もあるため^{530, 531)}、心疾患合併妊婦では母体心機能への影響を考慮する必要がある。

わが国では妊娠 20 週以降の妊婦の降圧目的での使用は保険適用されているが、切迫早産に対しては保険適用がないため、その有益性とリスクについては十分説明したうえで、同意を得てから投与する必要がある⁵¹⁸⁾。

5.1.6

インドメタシン（インテバン[®]）

COX1 と COX 2 を阻害し、プロスタグランジンの産生を抑制することで子宮収縮を抑制し、きわめて強い子宮収縮抑制効果を有する。国外では、24～32 週の子宮収縮抑制薬として第一選択で使用されている。投与法は初回投与量として 50～100 mg を経口もしくは坐薬として投与し、4～6 時間ごとに 25 mg を経口投与する⁵¹⁷⁾。投与期間は最大 72 時間で、48 時間を超えて投与する場合には、羊水過少症と動脈管の狭窄がないかを週 1 回、超音波断層法で確認する必要がある^{532, 533)}。

インドメタシンとプラセボを比較した 2 件の RCT のシステマティック・レビューでは、インドメタシンの使用により、48 時間以内の早産は有意に減少し（RR 0.27, 95%CI 0.08-0.96）、新生児有害事象の有意な増加はなかった⁵³⁴⁾。 β 作動薬との RCT では、インドメタシンは、 β 作動薬と比較して、48 時間以内の早産は有意に減少し（RR 0.27, 95%CI 0.08-0.96）、ニフェジピンとの比較試験では、有効性はニフェジピンと同等であった（RR 1.08, 95%CI 0.58-2.01）⁵³⁴⁾。

インドメタシンの胎児への副作用としては、動脈管の収

縮、羊水過少症が報告されている⁵¹⁷⁾。胎児動脈管の狭窄・閉鎖は、胎児の肺高血圧および三尖弁逆流の原因となるが、動脈管の収縮は在胎週数、インドメタシンへの曝露時間の両方に依存している⁵¹⁷⁾。インドメタシン投与中の動脈管の収縮は妊娠 31～32 週以降の報告が多く⁵³⁵⁾、33 週以降ではインドメタシンの投与は推奨されていない。インドメタシン投与中に動脈管の収縮が報告された症例では、インドメタシン曝露時間は 48 時間以上であり^{536, 537)}、投与時間が 48 時間以内であった 500 例超の胎児において、動脈管は収縮しなかった⁵¹⁷⁾。以上より、インドメタシンは妊娠 32 週までで、48 時間以内の投与であれば、動脈管の収縮は起こりにくいと考えられている。新生児への副作用としては気管支肺胞形成異常、壊死性腸炎、PDA、脳室周囲白質軟化症および脳室内出血が報告されている⁵³⁸⁻⁵⁴²⁾。27 の観察研究を含むシステマティック・レビューとメタ解析では、呼吸窮迫症候群、PDA、新生児死亡率、新生児敗血症、気管支肺形成異常、脳室内出血の発症率に統計学的な有意差はなかった。しかし、重篤な脳室内出血（RR 1.29, 95%CI 1.06-1.56）、壊死性腸炎（RR 1.36, 95%CI 1.08-1.71）、および脳室周囲白質軟化症（RR 1.59, 95%CI 1.17-2.17）についてはリスクの上昇が報告されている⁵⁴³⁾。

わが国では切迫早産に対しては保険適用がなく、妊婦への投与は禁忌となっているため、ほかの選択肢がない場合に限り、その有益性とリスクについては十分説明したうえで、同意を得てから投与する必要がある。

5.1.7

テルブタリン硫酸塩（ブリカニール[®]）

リトドリンと同じ β_2 作動薬で、気管支喘息に適用がある。わが国では切迫早産に保険適用はないが、米国ではもっとも頻用された β 作動薬である。投与法は間欠的皮下注射と持続的静脈注射がある。間欠的皮下注射では 20～30 分ごとに 0.25 mg を皮下注射する。4 回まで投与し、子宮収縮が落ち着いたら 3～4 時間ごとに 0.25 mg を皮下注射する。または、2.5～5 μ g/分から持続静注で開始し、20～30 分ごとに 2.5～5 μ g/分ずつ、最大 25 μ g/分まで増量する方法である⁵¹⁷⁾。しかし、妊婦に重大な母体心疾患および死亡の可能性があるため、FDA より 48～72 時間以上テルブタリン塩酸塩を使用しないよう警告が出されている⁵⁴⁴⁾。とくに不整脈の既往のある妊婦への投与は避けるべきであるとされている⁵¹⁶⁾。

5.2

子宮収縮促進

陣痛誘発をする場合や微弱陣痛がみられる場合には、子宮収縮促進薬が使用される。現在では、安全性と有効性が

ら，おもにオキシトシンとプロスタグランジンが使用されている⁵⁴⁵⁾．両薬剤ともに，子宮収縮のパターンが自然陣痛と類似している．しかし，心疾患合併妊婦では陣痛のストレスが許容できない状態であれば，予定帝王切開での分娩を選択する．また，経膈分娩が許容できると判断された場合でも，分娩の進行に伴い母体の循環動態が変化し，緊急帝王切開となる場合があることを考慮し，厳重な管理下で分娩を行う必要がある．

5.2.1

オキシトシン（アトニン[®]）

オキシトシンによる子宮収縮パターンは，投与開始から子宮内圧が高く，規則的な周期で子宮収縮が認められる．感受性は妊娠週数によって異なり，個人差も大きい．薬剤感受性は，妊娠20～30週より増加し，34～36週には変化なく，37週より再び増加する．投与時間が8～10時間を超えると，感受性は低下し，投与量を増やしても有効陣痛を得られないことが多い．投与方法としては，点滴本体に薬剤を入れて行う点滴静注法や，注入ポンプを使用する持続静脈注法が行われているが，後者の方が安全性は高い⁵⁴⁶⁾．分娩促進中には分娩監視装置を使用し，医師や助産師による母児観察が必須である．オキシトシンの場合は，投与開始後3～5分から効果が現れ，効果が安定するまで40分間かかるため，増量後の40分はとくに過強陣痛に注意する⁵⁴⁷⁻⁵⁵⁰⁾．

過強陣痛を予防するため，投与は少量より開始し，ゆっくり増量して有効陣痛に至るようにする．1～2 mIU/分より開始し，安全限界である20 mIU/分以内にとどめる⁵⁴⁶⁾．また，1日総投与量は，10 IU以内にする．これは，オキシトシンには抗利尿作用があり，20 mIU/分以上投与すると，腎クリアランスが著しく低下するためである．オキシトシンによる誘発分娩後に弛緩出血を起こすことがあり，分娩後の第4期もオキシトシンを引き続き使用するとよい．PGF_{2α}，PGE₂との同時投与，PGE₂投与終了後1時間以上経過していない場合は著明な過強陣痛のリスクのため，オキシトシンの投与は禁忌となっている．オキシトシンの副作用を表53に，オキシトシンの禁忌を表54に示す．

5.2.2

プロスタグランジン

プロスタグランジン（prostaglandin: PG）⁵⁴⁷⁾ は不飽和脂肪酸の一種であり，大きく9種類にわけられる．そのうち，子宮収縮作用を有するのはE₁，E₂，PGF_{2α}である．妊娠中は羊膜や子宮筋などで産生され，子宮筋に作用する．半減期は短く，調節性がある．PGF_{2α}製剤は妊娠末期に使用すると，投与開始直後は不規則で，子宮内圧が低く，持続が1～1.5分と長い．その後，次第に作用持続時間が短縮

表 53 オキシトシンの副作用

- ・ 過剰投与による過強陣痛（間欠期 1 分以内，発作 90 秒以上）
- ・ 胎児機能不全および胎児死亡
- ・ 子宮破裂
- ・ 分娩後出血
- ・ 不整脈，血圧変動
- ・ 大量輸液による肺水腫
- ・ 悪心，嘔吐

表 54 オキシトシンの禁忌

絶対禁忌
<ul style="list-style-type: none"> ・ 前置胎盤 ・ 常位胎盤早期剥離（胎児生存時） ・ 切迫子宮破裂 ・ 胎児機能不全 ・ 過強陣痛
慎重投与
<ul style="list-style-type: none"> ・ 児頭骨盤不均衡や胎児機能不全の疑い ・ 妊娠高血圧症候群 ・ 心・腎・血管障害症例 ・ 軟産道強靱症 ・ 多産婦 ・ 胎位異常

し，内圧が低いままでも分娩は進行する．分娩直前には規則正しい収縮となり，自然陣痛の子宮収縮パターンと似た陣痛となる．PG 使用中に，胎児頻脈が認められることがあるが，中止すれば回復する．PG は個体による感受性の差が少ない．頸管未熟例でも有効で，陣痛誘発の作用以外に頸管熟化作用を有する．また，糖尿病や妊娠高血圧症候群に使用可能である．

PGF_{2α}の投与方法は，点滴静注法または持続静注法が行われている．過強陣痛を予防するため，オキシトシンと同様に，投与は少量より開始する．1.5～3.0 μg/分より開始し，30分以上経ってから時間あたりの輸液量を1.5～3.0 μg/分ずつ増やし，安全限界である25 μg/分以内にとどめる⁵⁴⁶⁾．25 μg/分以上では，過強陣痛の頻度が上昇し，副作用（下痢，嘔吐，咳など）が出現しやすい．投与中の管理についてはオキシトシンに準ずる．オキシトシン，PGE₂との同時投与，PGE₂投与終了後1時間以上経過していない場合は著明な過強陣痛のリスクのため，PGF_{2α}の投与は禁忌となっている．

PGE₂は経口投与で使用する．PGE₂は子宮収縮作用と頸管未熟例の頸管熟化作用が期待できる．通常1クールは1回1錠，1時間おきの投与で，1日総量は6錠となっている．効果が認められないときは翌日以降の再投与となる．ほかの薬剤誘発法と同様に，分娩監視装置を使用のうえ，

表 55 プロスタグランジンの副作用

オキシトシンと共通するもの
<ul style="list-style-type: none"> ・ 過剰投与による過強陣痛（間欠期 1 分以内、発作 90 秒以上） ・ 胎児機能不全および胎児死亡 ・ 子宮破裂 ・ 分娩後出血 ・ 不整脈、血圧変動 ・ 悪心、嘔吐
プロスタグランジンの平滑筋刺激作用によるもの
<ul style="list-style-type: none"> ・ 腹痛、下痢（消化管刺激による） ・ 咳、喘鳴、呼吸困難（気管支平滑筋の刺激による）
その他
<ul style="list-style-type: none"> ・ 動悸、頻脈 ・ 薬剤投与中、刺入部の静脈炎

医師と助産師による母児観察が必要である⁵⁵¹⁾。PGE₂錠は調節性に乏しいため、陣痛誘発効果が認められれば、投与を中止して経過観察する⁵⁵²⁾。オキシトシン、PGF_{2α}の同時投与や投与終了後1時間以上経過していない場合は、著明な過強陣痛のリスクのため、PGE₂の投与は禁忌となっている。PGの副作用は表55に、禁忌は表56に示す。

6.

分娩法の選択

6.1

分娩時の循環病態

心疾患合併妊婦において、分娩はもっとも循環動態が変化するときである。分娩進行中は、心拍出量は陣痛開始前と比べて13%増加するといわれ、陣痛発作時にはさらに34%増加し、総計約50%は増加するといわれている⁵⁵³⁾。また、分娩中は左側臥位をとることが心拍出量の変化を減少させるために推奨され⁵⁵⁴⁾、これは仰臥位低血圧症候群を予防するためにも有用である。分娩直後には、循環血漿量は、子宮血液の還流（autotransfusion）により500 mLほど増加する。分娩後に、元の安定した循環動態へ戻るまでには4～6週間かかる。

輸液は、必要時に確実にを行い、In/Out バランスを密に観察する。非観血的血圧測定を定期的に行い、右左短絡がある場合には、エアフィルターをかならず用いる。複雑先天性心疾患や、右左短絡がある場合には、SpO₂を持続的にモニタする。妊娠前や妊娠中に不整脈のイベントがある場合は、持続心電図モニタを行う。こういったモニタリングは、分娩後24時間は継続することが望ましい。侵襲的なモニタリングは基本的には不要であるが、中心静脈カテ

表 56 プロスタグランジンの禁忌

オキシトシンと共通するもの
<ul style="list-style-type: none"> ・ 前置胎盤 ・ 常位胎盤早期剥離（胎児生存時） ・ 児頭骨盤不均衡 ・ 切迫子宮破裂 ・ 胎児機能不全 ・ 過強陣痛
オキシトシンと共通しないもの
<ul style="list-style-type: none"> ・ 既往帝切後妊娠 ・ 気管支喘息またはその既往歴あり ・ 緑内障

テルによる中心静脈圧モニタリングは、とくにうっ血性心不全などで容量負荷のモニタリングに役立つ可能性がある。また、動脈カテーテルは血圧の変化をより敏感に察知し、出血の影響のモニタリングに役立つと考えられる。

6.2

人工妊娠中絶の様式

12 週未満の人工妊娠中絶は、器械的に子宮内容除去手術を行う。通常、手術のリスクは低いが、入院設備の下で適切なモニタリングを行うことが望ましい。12 週以降は子宮頸管拡張のうえ、PGE₁ 腔坐剤などで陣痛誘発を行う。妊娠 21 週までの経膈分娩でも循環動態の変化は、早産期の経膈分娩ほどではないが負荷が増大し、硬膜外麻酔は負荷の軽減に役立つ。

6.3

分娩様式を選択

基本的には、産科的適応（表 57）による。産科的適応、すなわち経膈分娩が適切でないと考えられるのは、① 急いで分娩させる必要があるが経膈分娩では時間がかかりすぎる、② 経膈分娩では産道が狭すぎる・児が大きい・向きが通常でない（横位、骨盤位など）・多胎、③ 経膈分娩に必要な娩出力が得られない、などの場合である。帝王切開についても、「分娩」経過中の循環動態のさまざまな変化は起き、循環動態の変動の大きい時間帯が短縮されること以外、負荷は同様に考えなければならない。裏を返せば、たいていの場合、許容されうる。

分娩第 1 期（陣痛発来から子宮口全開大）には陣痛発作の痛みがしだいに増強し、分娩進行に伴い自然と力を加えなくなる。子宮口全開大前には、子宮頸管の裂傷を招くことがあるため、陣痛発作時に息を止めないよう呼吸法を工夫し、リラックスに努める。これは、心負荷軽減にもつな

表 57 帝王切開の適応

産科的適応
<p>時間的余裕がない（＝急速遂娩を要する）</p> <ul style="list-style-type: none"> 胎児機能不全、臍帯脱出、常位胎盤早期剥離など <p>産道が十分でない、産道あるいは児が経陰分娩に適さない</p> <ul style="list-style-type: none"> 児頭骨盤不均衡（狭窄、癒痕、子宮筋腫など骨盤内腫瘍により経陰分娩が困難） 軟産道強靱 子宮破裂の危険があるとき（前回帝王切開、子宮筋腫核出術などの既往） 前置胎盤 骨盤位、横位 多胎 <p>娩出力が得られない</p> <ul style="list-style-type: none"> 分娩停止 微弱陣痛 遷延分娩
母体適応
<p>産科疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> 重症妊娠高血圧腎症、子癇など <p>その他の疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> 心疾患 <ul style="list-style-type: none"> 心機能低下 血圧変動がきっかけで循環動態が破綻しやすい場合（Marfan 症候群、有意な大動脈縮窄、大動脈弁狭窄、高度肺動脈狭窄、Fontan 術後（経陰分娩が可能なこともある） 肺高血圧 コントロールが困難な不整脈 機械弁（抗凝固薬のコントロール不良） チアノーゼを呈する場合 血液疾患、脳血管疾患、腎疾患など

がる。分娩第 2 期（子宮口全開大から児娩出）には、努責で娩出力を強めることが広く行われるが、心負荷軽減のため、分娩第 2 期を短縮し努責をしなくてすむように、吸引や鉗子などを用いた器械分娩を行うこともある。

母体心疾患を理由とする帝王切開の適応は、「上行大動脈径の拡大を伴う Marfan 症候群などの大動脈疾患」や「ワルファリン内服中の（あるいは中止後間もない）分娩」などである²⁾。帝王切開の利点は「確実な計画分娩」とすることができるところにもある。そのため、母体が嚴重なモニタリングを要する場合、分娩前後の循環動態の大きく変化する時間帯に各職種・各設備のスタンバイを確実にを行うため、夜間休日を避けることも少なくなく、実際には、分娩様式の選択に大きく影響している。

6.4

経陰分娩時の抗菌薬使用

・低リスク（抗菌薬 1 剤）

経陰分娩時は陣発時もしくは活動期に入った時、帝王切開時は術前（麻酔導入時）にアンピシリン（ABPC）2 g を

点滴静注、以後 6 時間ごとに ABPC 1 g を点滴静注

・高リスク（抗菌薬 2 剤）

経陰分娩時は陣発時もしくは活動期に入った時、帝王切開時は術前（麻酔導入時）に ABPC 2 g + ゲンタマイシン 60 mg を点滴静注、以後 6 時間ごとに ABPC 1 g を点滴静注、12 時間ごとにゲンタマイシン 60 mg を静注、分娩後もう 1 回追加投与

ABPC アレルギー時はバンコマイシン 1 g を 1～2 時間かけて静注

6.5

麻酔

（第 3 章 7. 分娩時の麻酔を参照のこと）

分娩に際し、硬膜外麻酔を行うことは、心拍出量を減少させるため負荷の軽減に有用であり、また疼痛緩和が行えるため、患者の不安を取り除くことも可能である。さらに産科的緊急処置に速やかに対応できるといった利点もある。

7.

分娩時の麻酔

7.1

必要性

分娩中の循環動態は、体位、分娩様式、陣痛、麻酔の程度などに大きく影響を受ける（第 1 章 1. 妊娠・分娩の循環生理：妊娠・出産における母体の変化を参照のこと）。したがって、妊婦が有する心疾患の種類と程度によっては、これらの影響を緩和するための鎮痛・全身管理と適切なモニタリングが経陰分娩に際しても必要となる。硬膜外麻酔による鎮痛法は、循環動態変化が少なく、効果的な鎮痛を提供できる優れた方法である¹⁸⁾（レベル C）。

7.2

適応と禁忌

硬膜外麻酔の適応となるのは、頻脈性不整脈、虚血性心疾患、大動脈病変（Marfan 症候群など）、僧帽弁狭窄症、肺動脈性肺高血圧、Fontan 循環などである。かつては相対的禁忌と考えられた大動脈弁狭窄症、閉塞性肥大型心筋症、有意の右左短絡を伴う先天性心疾患、Eisenmenger 症候群については、硬膜外麻酔による体血管抵抗低下に対して適切に管理すれば、硬膜外麻酔を施行する利点はある。とくに経陰分娩での硬膜外鎮痛の場合は、麻酔による交感

神経遮断の範囲が第10胸髄以下に限定されるため、帝王切開の硬膜外麻酔と比較して交感神経遮断の範囲が狭く、麻酔による低血圧にも対処しやすい。機械弁置換術後などで抗凝固療法を受けている患者も区域麻酔（脊髄クモ膜下麻酔、硬膜外麻酔、脊髄クモ膜下硬膜外麻酔併用法〔combined spinal epidural anesthesia: CSEA〕）の絶対的禁忌とはならず、出産に向けて抗凝固療法を中止する患者では、そのタイミングに合わせて硬膜外カテーテルの挿入・抜去を行う（表58）⁵⁵⁵⁾。肺血栓塞栓症に対して未分画ヘパリン静注を受けている患者では、出産の4～6時間前にヘパリン静注を中止し、区域麻酔を行う前に活性化部分トロンボプラスチン時間（APTT）正常化を確認すべきである²⁰⁾。

硬膜外麻酔の絶対的禁忌は、循環血液量減少、抗血栓療法継続中、硬膜外穿刺部局所の感染、敗血症、患者の拒否などである。

7.3

麻酔前評価

心疾患合併妊婦においても、産科的適応により妊娠満期

以前に緊急帝王切開を必要とする場合があるため、十分早い週に麻酔科医によるコンサルテーションを受けることが望ましい。その際には、心疾患の病態と治療経過、妊娠中の心肺機能変化と現在の心機能、手術・麻酔歴とその問題点、産科的経過と分娩方針について、循環器科医や産科医から十分な情報を得る。

とくに妊娠・出産におけるリスクが高いと考えられる先天性心疾患の場合は、現在の循環動態と、周産期における循環動態管理目標とその許容範囲について、担当医より助言を得る必要がある。それらに基づき、経陰分娩、予定帝王切開、緊急帝王切開のそれぞれについて、麻酔と周術期管理の計画を立て、患者に説明する。

7.4

硬膜外無痛分娩の方法

麻酔開始6時間前には絶食とし、重症例では経口水分摂取も控えて、輸液により水分出納を厳密に管理する。下部腰椎椎間に留置した硬膜外カテーテルより、低濃度局所麻酔薬（0.25% プピバカインやロピバカインなど）を3 mL ずつ9～12 mL までの少量を分割注入し、T10以下の無

表58 抗血栓療法中の妊婦における区域麻酔

薬物	投与量	推奨
NSAID		区域麻酔は禁忌ではない
チクロピジン		14日前に中止
GP IIb/IIIa 阻害薬		8～48時間前に中止
ワルファリン	経口	<ul style="list-style-type: none"> ・妊娠36週までに低分子量ヘパリンか未分画ヘパリンに切り替える ・INR 正常なら区域麻酔可能 ・カテーテル抜去はINR ≤ 1.5 で可能（投与開始後）
未分画ヘパリン	1万単位/日 皮下注、12時間ごと	<ul style="list-style-type: none"> ・区域麻酔は禁忌ではない ・区域麻酔困難が予想される場合はヘパリン投与は区域麻酔後とする ・それ以上の投与量での区域麻酔の安全性は確立していない ・区域麻酔か帝王切開から12時間経過してから再開
	静注	<ul style="list-style-type: none"> ・分娩予定時刻の4～6時間前に中止 ・区域麻酔の1時間後にヘパリン投与 ・カテーテル抜去は最終投与の2～4時間後
低分子量ヘパリン		<ul style="list-style-type: none"> ・分娩誘発もしくは帝王切開の36時間前には中止して、必要なら未分画ヘパリン静注もしくは皮下注に切り替える ・1日2回投与では24時間後に再開 ・術後初回投与の2時間前にカテーテル抜去 ・治療量投与中は、ブロックまで24時間空ける
フォンダパリヌクス		<ul style="list-style-type: none"> ・1回で穿刺に成功し、カテーテル留置なしなら区域麻酔可能 ・それ以外ではほかの抗凝固療法を選択すべき
アルガトロバン		区域麻酔の施行は禁忌
トロンビン阻害薬		区域麻酔の絶対的禁忌
血栓溶解薬		区域麻酔の施行は禁忌

（日本ペインクリニック学会・日本麻酔科学会・日本区域麻酔学会合同、2016⁵⁵⁵⁾）

痛域を得る。少量分割注入を遵守することで，カテーテルが血管内に迷入した場合でも局所麻酔薬中毒は神経症状のみにとどまり，カテーテルがクモ膜下腔に迷入した場合でも全脊髄クモ膜下麻酔には至らず，両下肢への影響にとどめることができる。

初回投与後は，0.1%ロピバカインなどの低濃度局所麻酔薬とフェンタニル 2 µg/mL 混合液を 6～12 mL/時で持続硬膜外注入し，急激な交感神経遮断を避けつつ十分な鎮痛を図る。分娩中は仰臥位低血圧症候群を回避するために側臥位とし，適切なモニタリングを継続する。子宮収縮に伴う変動を的確に把握するためには，観血的動脈圧モニタリングや経胸壁心エコー検査の有用性が高い。非侵襲・低侵襲心拍出量モニタリングの有用性も示唆されている⁵⁵⁶⁾。

出産時の努責の可否は，心疾患の病態と重症度に応じて判断する。努責を避けるべき患者では，鉗子・吸引分娩により分娩第Ⅱ期短縮を図る。児娩出後に弛緩出血対策として用いられる子宮収縮促進薬は，それぞれに心血管系に対する特有の副作用がある（表 53，55）。マレイン酸メチルエルゴメトリンは血管収縮作用が強く，高血圧や冠動脈攣縮などをきたすことがある。オキシトシンは心電図上 ST 変化をきたしうる⁵⁵⁷⁾。ほか，体血管抵抗を低下させ，心収縮力を減弱し，肺血管抵抗を上昇させる。したがって，児娩出後の子宮収縮薬の投与は回避するか，必要ならばオキシトシンを持続静注することで影響を最小限にする（レベル C）。

7.5

帝王切開における麻酔法選択

心疾患合併妊婦の帝王切開においては，個々の心疾患の病態を考慮して，もっとも安定した循環動態を提供できる麻酔方法を選択する。ある麻酔法がほかの方法より優れているという証拠はない。しかし，心疾患妊婦全体の分娩時麻酔においても⁵⁵⁸⁾，先天性心疾患合併妊婦に限定しても^{559, 560)}，さらには複雑先天性心疾患や肺高血圧合併例においても⁵⁶¹⁾，分娩時の区域麻酔の使用割合は高い。区域麻酔法のなかでも，麻酔範囲を徐々に広げていく硬膜外麻酔か，少量の脊髄クモ膜下麻酔と硬膜外麻酔局所麻酔薬追加投与を組み合わせた脊髄クモ膜下硬膜外麻酔併用法（sequential combined spinal epidural anaesthesia sequential: CSE）では，効果的な麻酔と安定した血行動態が得られるため，肺高血圧症⁵⁶²⁾や産褥期心筋症⁵⁶³⁾においても推奨するガイドラインがある。脊髄クモ膜下麻酔単独の麻酔法では急激で広範囲な交感神経遮断をきたすため，重症心疾患患者では適さない。全身麻酔の場合は，オピオイドや短時間作用性β遮断薬を併用して，気管挿管や抜管時の交感神経反射を緩和する必要がある（レベル C）。

麻酔法選択に際して考慮すべき点を表 59 に示す。それぞれの麻酔法が母体の循環動態，とくに体血管抵抗や肺血管抵抗に及ぼす影響を考慮して麻酔法を選択する。たとえば，全身麻酔での陽圧呼吸は動脈血二酸化炭素分圧（arterial partial pressure of carbon dioxide: PaCO₂）を介

表 59 心疾患合併患者の帝王切開における麻酔法選択の注意点

	脊髄くも膜下麻酔	硬膜外麻酔	全身麻酔
誤嚥のリスク	なし	なし	あり
交感神経遮断	急激	緩徐	ほとんどなし
交感神経刺激	なし	なし	気管挿管・抜管時あり
体血管抵抗	低下	低下	軽度低下 浅麻酔で上昇
肺血管抵抗	調節不能	調節不能	人工呼吸で PaO ₂ ，PaCO ₂ 調節可能
胸腔内圧	不変	不変	陽圧換気で上昇
心収縮力	不変	不変	麻酔薬により低下
痛みと不安	まれ	高頻度	なし
経食道エコーモニタ	苦痛	苦痛	容易
抗凝固療法	用量と投与タイミングにより 麻酔可能	用量と投与タイミングにより 麻酔可能（脊麻より脊椎内血 腫リスク高い）	可能

- ・経膈分娩での硬膜外麻酔による鎮痛法は，麻酔範囲が T10 以下で十分なため，交感神経遮断の範囲が狭い。
- ・帝王切開術の硬膜外麻酔では，T4 以下の麻酔が必要なため，血行動態への影響は比較的大きいが，脊髄くも膜下麻酔に比較すると作用の発現が緩徐である。

して肺血管抵抗を下げるができるが、胸腔内圧上昇を介して肺血管抵抗を上げるため、Fontan 循環や肺動脈性肺高血圧例で注意が必要である。一般に全身麻酔では、新生児がオピオイドなど麻酔薬の影響下に娩出される可能性が高く、NICU 入院率も高くなる⁵⁵⁹⁾ ため、分娩時の新生児科医立ち会いを要する (レベル C)。

帝王切開中の児娩出直後は、子宮からの自己輸血による前負荷の増加と、出血との影響で、循環血液量が大きく変動し、その方向が一定ではない。重度の心疾患合併妊婦では、適切な前負荷の範囲が狭いため、中心静脈圧や経食道

エコーなどのモニタリングが有用と考えられる。

術後鎮痛には、痛みによる循環動態影響や過換気を緩和するため、作用持続時間の長いクモ膜下または硬膜外モルヒネが有用である。低濃度局所麻酔薬とオピオイドを用いた持続硬膜外鎮痛は鎮痛効果がもっとも高いが、術後抗凝固療法を行う患者ではカテーテル抜去のタイミングに留意して、脊柱管内血腫発生を防ぐ。術後は区域麻酔の効果が消退するにつれて、循環血液量過多に陥る危険性があるほか、重症心疾患患者での心血管イベントは産後にもっとも高いため、集中治療室でのケアを要する。

第4章 侵襲的な治療

1.

カテーテル・インターベンション

1.1

カテーテルバルーン弁形成術

わが国では、妊娠・出産可能な年齢でリウマチ性弁膜症を経験することは皆無に等しい。わが国で妊娠・出産で時に経験される症例は、先天性の大動脈弁狭窄症、僧帽弁狭窄症および肺動脈弁狭窄症などがあげられる。東南アジア諸国など発展途上国では、リウマチ性弁膜症がいまだ多く存在するため、これらの国からわが国へ移住した女性が、リウマチ性弁膜症を合併している可能性がある。

これらの弁膜症は、妊娠中の心拍出量増大に伴い、圧較差が増大することが知られている^{25, 28, 32)}。通常、その変化は許容範囲内であり、心不全症状の増悪を認めることは少ない。しかしながら、高度の狭窄症の場合は、妊娠中に心不全症状が増悪することが報告されている。高度の狭窄症は、妊娠前に治療すべきであるが、妊娠中にインターベンションが必要になる症例も存在する。このような状況において、エビデンスは乏しいが、バルーンカテーテルを用いたカテーテル治療の有効性が報告されている⁵⁶⁴⁾。妊娠中

のバルーン弁形成術を主体としたカテーテル治療は、妊娠継続に伴い重篤な合併症を発生する可能性がある場合など、あくまでも心不全症状の改善を目的で施行されるものであり、緊急避難的な意味合いが強い。よって、通常のカテーテル治療の基準ではなく、その適応を慎重に考慮しなければならない。

妊娠中の心不全症状が、各狭窄病変に起因するものか、通常の妊娠経過に伴う一過性のものか、鑑別することが重要であり、カテーテル治療の適応は、心不全症状の増悪が各狭窄病変によってもたらされていることを客観的に評価する必要がある^{28, 565, 566)}。狭窄症の評価は、妊娠中、複数回行い、とくに妊娠前と比較することが重要である。

妊娠中のカテーテル治療は、心臓血管外科、循環器内科、小児科だけでなく、産科や新生児科など周産期部門も含む集学的なチーム医療を行える施設で施行することが望ましい。また、カテーテル治療の時期は、胎児の器官形成時期を経過した後の妊娠 18 週以降に行われることが望ましい。さらに、胎児への放射線被曝を最小限にとどめるために、母体腹部周囲を放射線遮蔽用具で保護することが推奨される^{566, 567)}。

1.1.1

適応

カテーテル治療の対象は、大動脈弁狭窄症、僧帽弁狭窄症、肺動脈弁狭窄症および末梢性肺動脈狭窄症などが考

えられ、薬物治療にもかかわらず心不全症状（NYHA 心機能分類クラス III～IV 度）が残存する場合が適応となり、弁形態がバルーン弁形成術に適しているか評価することが重要である⁵⁶⁴⁾。大動脈弁狭窄症に対するバルーン弁形成術は、大動脈弁逆流を引き起こす可能性があり、その発生を最小限に抑えるために、慎重なバルーンサイズを選択が必要である（表 60）（クラス IIa, レベル C）。

大動脈縮窄症は組織学的に存在する大動脈壁の嚢胞性中膜壊死（cystic medial necrosis）が、妊娠に伴いさらに脆弱化を増している可能性があるため、カテーテル治療は危険と考えられる。

1.1.2 有効性と予後

妊娠中に施行されたバルーン弁形成術の長期予後に関する報告は、きわめて限られている。肺動脈弁狭窄症に対するバルーン弁形成術においては、良好な長期予後が報告されている⁵⁶⁶⁾。一方、大動脈弁狭窄症においては、石灰化や変形の著しい弁には不適あるいは効果が不十分であり、大動脈弁逆流の進行により人工弁置換術を含む外科的治療を必要とする場合が多く、長期予後は必ずしも良好とは限らない（クラス IIa, レベル C）。

1.2

カテーテル心房中隔欠損閉鎖術

心房中隔欠損（ASD）に対する、AMPLATZER™ Septal Occluder, Figulla® Flex II などの閉鎖栓によるカテーテル治療が、わが国でも治療可能となっている。ASD は、多くの場合、未治療でも妊娠・出産が可能であり、妊娠中にカテーテル治療が必要となることは通常は考えられない。また、奇異性塞栓症を合併した場合でも、ASD に対するカテーテル治療は通常は行われない。

2.

妊娠中の心臓血管外科手術、補助循環

妊娠中に心臓血管外科手術が必要とされる場合がある^{2, 9)}。弁狭窄症や弁逆流症に伴う心不全増悪、大動脈拡張性疾患での大動脈解離や巨大瘤、あるいは感染性心内膜炎（IE）罹患による疣贅（vegetation）や心不全増悪などが手術介入の判断の決め手となる^{25, 195, 215, 568)}。これら緊急手術は次の 2 つにわけられる。

- ① 胎児発育が出生後の発育に不十分な時期は、人工流産後に外科手術を行う
- ② 胎児に出生後の発育が望める場合は、帝王切開あるい

表 60 大動脈弁狭窄症に対するバルーン弁形成

大動脈弁狭窄症
適応：左室～大動脈圧較差 50 mmHg 以上、 弁口面積 0.6 cm ² 以下 バルーン径：大動脈弁輪径の 80～100%
僧帽弁狭窄症
適応：弁口面積 1.5cm ² 以下
肺動脈弁狭窄症および末梢性肺動脈狭窄症
適応：右室～肺動脈圧較差 50 mmHg 以上 バルーン径：肺動脈弁輪径の 100～140%

は誘発分娩を行い、同時あるいは直後に外科手術を行う

妊娠中の人工心肺を用いた心臓血管外科手術による母体死亡率は低いが⁵、胎児死亡率は 13～20% とリスクが高い^{195, 215, 331, 568)}（レベル B）。妊娠中の外科手術は、内科的治療が限界で、母体に明らかな悪影響を及ぼすと考えられる場合以外は、避けるべきである⁵⁶⁴⁾（レベル C）。あるいは、可能な限り低侵襲な治療法を選択することが望ましい。

外科手術が避けられない場合、妊娠 16～20 週あるいは 24～28 週以降に手術を行うと、胎児の安全性が高いとされる^{28, 565, 566)}（レベル C）。現在では新生児管理が発達しているため、28～30 週以降であれば、分娩後に外科手術を行うことが可能な場合がある^{569, 570)}。

妊娠中の人工心肺を用いた外科手術は、低心拍出状態から胎児を守ることが非常に大切である。人工心肺は、胎児側にとって、高流量、動脈平均圧を高く保ち、低体温を避け、短い運転時間にすることが望ましい^{568, 571)}（レベル B）。人工心肺中は、胎児心拍数モニタリング下に胎児心拍数を一定に保つことが重要である。胎児徐脈発生時には人工心肺流量を増量すると胎児徐脈が回復することが多い。また、人工心肺中、陣痛進行安定化作用をもつプロゲステロン血中濃度が下がるため、子宮収縮が始まることがある²¹⁵⁾。これは胎児死亡を引き起こすため、子宮収縮が起こらないように監視する必要がある⁵⁶⁸⁾。プロゲステロン投与が行われることも多い²¹⁵⁾（レベル B）。外科手術中に胎児機能不全（non-reassuring fetal status）がみられる場合や、胎児徐脈が持続する場合は、緊急帝王切開術を行うことがある。

妊娠中の心臓血管外科手術は、心臓血管外科、循環器内科、小児科、麻酔科だけでなく、産科や新生児科など周産期部門も含む集学的なチーム医療を行える施設で施行することが望ましい。

第5章 将来的な研究の方向性

改訂版では、前回2010年版のガイドライン発表後に報告された論文のデータを、可能な限り取り入れている。しかし、疾患別の総妊娠・出産数が少なく、倫理的に対照を設けた研究が行えないために、多くは経験的な研究に限られている。新しい研究が少ないため、前回の記述を踏襲した部分も少なくない。このような状況のなかで、今後の改訂に向けての研究の方向性を概観する。

今後の診療・研究の方向性は大きく分けると、①カウンセリング、②診療体制、③母体管理（父性管理）、④胎児管理、⑤周産期管理、⑥出生児および母体の出産後の遠隔期管理、⑦先天性心疾患患者の妊娠・出産に関する登録制度の確立、に分類可能である。これら7項目について以下に要約する（表61）。

① カウンセリング（pregnancy counseling）

心疾患女性（男性も含む）が、結婚、妊娠、出産時期を迎える場合に、専門的知識を持った医療関係者からのカウンセリングが必要である。しかし、適切なカウンセリングを行うためには、多くの分野でデータが不足している。たとえば、心疾患が妊娠・出産に与える影響、胎児に与える影響、妊娠・出産が心疾患の予後に与える影響などに関するデータは不十分である。母体および胎児の妊娠・分娩時の管理や治療に関しても、データに基づいた明らかな基準がない。さらに、誰がどのような場所でカウンセリングを行うか、遺伝に関するカウンセリングをどのように行うかなどは、今後の実際の臨床で広く行えるように確立しなければならない問題である。また、カウンセリングと同時に、心理的なサポートも非常に重要であるが、この面での研究は始まったばかりである。

② 診療体制（management system）

中リスク以上の心疾患の女性は、妊娠・分娩の際に循環器系の合併症を伴うか、早期産児や低出生体重児、先天性心疾患児を出産することが少なくない。これらの点からも、集学的なチーム診療（multidisciplinary approach）が必要なことは明らかである。しかしながら、産科医、循環器を専門とする医師（循環器内科医、循環器小児科医、成人先天性心疾患を専門とする医師、心臓血管外科医など）、麻酔科医、新生児科医、看護師、臨床心理士など、すべての

表61 心疾患女性の妊娠・出産に関する、今後の研究の方向性

① カウンセリング	妊娠・分娩の管理、遺伝（再発危険率）、母体・胎児の予後、家族の協力体制、心理学的アプローチなど
② 診療体制	チーム診療、望ましい診療施設基準、周産期センターとの協力など
③ 母体管理	循環動態のモニタリング、各心疾患別の管理、避妊法、薬物治療、インターベンション（カテーテル治療、心臓血管手術）、父性管理など
④ 胎児管理	母体の心疾患の胎児への影響、母体投与薬物の胎児への影響、胎児 well-being のモニタリング、胎児先天異常の診断、胎児治療
⑤ 周産期管理	周産期モニタリング、分娩誘発法、麻酔法、分娩管理、新生児管理（早産・低出生体重児、先天性心疾患児）、母体投与薬物の母乳移行、授乳が母体の心疾患に与える影響、育児
⑥ 出生児および母体の出産後遠隔期管理	母体の心機能評価、妊娠・分娩が心疾患の自然歴に与える影響、児の成長発達、次回妊娠時の注意点など
⑦ 先天性心疾患患者の妊娠・出産に登録制度の確立	重症心疾患、Fontan 患者の妊娠・出産の実態、管理方法の調査、妊娠・出産時における新規抗凝固薬、肺高血圧薬などの新規薬物療法の有効性・安全性

分野のスペシャリストと必要な設備を備えた心疾患女性の妊娠に習熟したチームはいまだに少ない。必要に応じて、母体搬送や新生児搬送を行うなど、周産期センターとの密接な共同治療も、今後さらに検討すべき課題である。日本の現状において、どのような体制をどのように構築していくかも、今後の大きな課題である。

③ 母体管理（maternal management）

妊娠・出産が高リスクである心疾患が明らかになりつつあるが、これらの心疾患の妊娠・出産に関するデータの集積は少ない。循環動態の適正なモニタリング方法、母体合併症の危険率の予測方法などは、今後明らかにすべき問題である。また、避妊が勧められる場合に、日本人にもっとも適した避妊法はいまだ確立されていない。妊娠中の薬物

治療の際の，適正な薬剤の選択，使用量，効果，胎児に与える影響なども，今後の検討が必要である。妊娠中のインターベンション（カテーテル治療や心臓血管手術）に関して，これらの適応，方法，術中・術後管理方法，術後妊娠可能時期などについても，いまだ明らかでない。

④ 胎児管理（fetal assessment）

母体の心疾患が胎児に及ぼす影響や，母体投与薬物の胎児への影響などに関する，基礎的・臨床的な研究の蓄積が期待される。胎児超音波検査などによる，胎児発育の評価，胎児の well-being の診断，胎児臓器の形態機能診断などは，今後さらに精度が高まることが予想される。胎児モニタリングの精度が高まることにより，適正な分娩管理が可能となり，母体の周産期予後の向上が期待できる。心疾患女性の妊娠では，心臓をはじめとする胎児先天異常の合併が多いが，胎児治療に関する研究は，安全性や倫理面の問題などクリアすべき点がなお多い。

⑤ 周産期管理（perinatal management）

母体および胎児にとっての適正な分娩時期を決定するための，母体・胎児モニタリング法も今後確立する必要がある。適正な分娩誘発法や麻酔法なども，改善の余地があると考えられる。母体投与薬物の母乳移行と新生児移行についても，新たな知見が望まれている。母乳哺育の母体への影響や，出生児の心機能に対する影響の解析も，今後の課題となる。

⑥ 出生児および母体の出産後遠隔期管理

（long-term follow-up of mother and child）

中リスク以上の心疾患では，心不全，不整脈，血栓形成などの母体合併症が知られているが，これら合併症の長期予後についてはほとんど知られていない。しかし，これらの合併症が遷延した場合，母体の生命予後や罹病率に与える影響は大きく，また，育児にも影響すると考えられる。これらの合併症の中長期予後の解明，危険因子の解析なども，今後重要な課題である。早期産児や低出生体重児の分娩が少なくないが，出生児の予後，発達，管理方法などに関しても，明らかになっていない。次の妊娠・出産を希望する場合の，母体および胎児の危険率に関しても明らかではない。今後，チーム医療の発達，心疾患女性の妊娠・出産数の増加，心疾患女性の妊娠・出産の登録制度の順調な運営が予想される。次回のガイドライン改訂時期までには，以上に述べた研究の方向性や，現在の問題点のいくつかは，解明されていることが期待される。

⑦ 先天性心疾患患者の妊娠・出産に登録制度の確立（nationwide registration system）

妊娠・出産に関するエビデンスレベルを高めるためには単施設の限られた経験では制約がある。とくに重症心疾患やこれまで経験の乏しい Fontan 術後患者の妊娠・出産に関しては，国内多施設での妊娠出産症例の登録制度を確立し，エビデンスの集積が重要である。新規抗凝固薬，肺高血圧薬などの薬物療法の有効性・安全性についても要望が大きい。

第6章 心疾患をもつ患者さんにご家族のための，妊娠・出産の手引き

本ガイドラインの内容は多岐にわたるため，診療の際の便宜を考慮して，「心疾患をもつ患者さんにご家族のための，妊娠・出産に関する手引き」を作成した（表 62）。診

療のチェックリストや，患者さんに手渡す資料として利用されることを想定している。個々の症例の心疾患の状態や社会的環境などを考慮して，適宜改変して使用されたい。

表 62 心疾患をもつ患者さんご家族のための、妊娠・出産に関する手引き

医療の発達之恩恵により、心疾患の患者さんの治療成績や生活の質が改善し、妊娠・出産が可能な患者さんの数は年々増加しています。一方で、妊娠の際に厳重な注意を要する、あるいは、妊娠を避けることが強く望まれる心疾患も存在します。この手引きは、心疾患をもつ患者さんが、結婚、妊娠・出産をする前に、知っておいていただきたいことを、まとめたものです。

概要
<ul style="list-style-type: none"> • 大多数の心疾患の女性は、とくに危険性の高い心疾患でない限り、専門医の指導・管理のもとに、妊娠・出産することが可能です。しかし、ご自身の心疾患の状態を把握し、妊娠による母体や胎児・新生児への危険性を理解したうえで、安全な妊娠・出産を目指す必要があります。
妊娠による体の変化
<ul style="list-style-type: none"> • 妊娠すると体に大きな変化が生じます。血液量、心拍数、心拍出量が増加し、血圧と全身の血管抵抗は低下します。結果として、心臓の負担が大きくなり、心不全、不整脈を起こすことがあります。通常はこの変化に的確に適応しています。妊娠後期には、増大した子宮による下大静脈の圧迫により、仰臥位で低血圧となることがあります。妊娠後期には、血液中の凝固因子が活性化されるため、血栓症のリスクが高くなります。また、ホルモン作用により、血管壁の脆弱性が増すため、疾患によっては、動脈瘤や動脈解離が起こりやすくなります。
妊娠リスクの高い心疾患
<ul style="list-style-type: none"> • 重度の肺高血圧症（Eisenmenger 症候群など）、重度の流出路狭窄（大動脈弁狭窄症など）、心不全（中等度以上の場合）、Marfan 症候群（上行大動脈の拡張を伴う場合）、機械弁置換術後（ワルファリン内服中）、チアノーゼ性心疾患（チアノーゼが残存する場合）などでは、妊娠の際に厳重な注意が必要か、妊娠前にカテーテル治療や手術での修復が必要か、妊娠を避けることが強く望まれる場合があります。
妊娠（前）カウンセリング
<ul style="list-style-type: none"> • 心疾患をもつ患者さんに対する妊娠・出産のカウンセリングは、妊娠判明後に初めて行われることが多いのが実情ですが、安全な妊娠・出産を目指すためには、妊娠前からカウンセリングを受けることが理想です。具体的なカウンセリング内容は、患者さんの心疾患の状態や、社会的環境によっても、異なります。あらかじめ、心疾患や妊娠に対する理解を深め、家族や担当医と妊娠について相談し、出産後も含めた協力体制を確認しておくことが必要です。 • 重症な心疾患であっても、一般と変わらず、男女ともに性行為は可能です。チアノーゼ性心疾患（末手術、修復術後、チアノーゼ残存などを含む）や、肺高血圧症の女性は、月経異常が合併するか、妊娠しにくい場合があります。 • 比較的高いリスクの心疾患の女性は、妊娠中や出産後に、心不全、不整脈、血栓症、出血性合併症、チアノーゼ、大動脈瘤や大動脈解離などが、出現または悪化する場合があります。結果として、流産や早産となるか、胎児や新生児の状態が悪化することもあります。母体の状態が不安定なため、授乳や育児を行うことが難しくなる場合もあります。また、妊娠中や育児中は、母体の不安や抑うつ状態が悪化することがあります。 • 両親や家族、とくに母親に先天性心疾患がある場合は、先天性心疾患の子供が生まれる可能性が高くなります。一方で、喫煙、過度の飲酒、特殊な薬物の服用など、心疾患の発生との関連が強い環境要因もありますので、これらに対する注意も必要です。また、特殊な不整脈や心筋症など、遺伝子異常の合併が確認された心疾患では、とくに注意が必要となります。 • 避妊法として、子宮内避妊器具、低用量避妊薬、卵管結紮（永久不妊術）などがあります。パートナーの避妊法としては、コンドーム法や、精管結紮（永久不妊術）などがあります。
妊娠中の心臓検査
<ul style="list-style-type: none"> • 心疾患担当医は、妊娠が判明した時点で、最初の心臓検査を行い、現在の心疾患の状態と、出産前後も含む妊娠中の注意点について、産科担当医に情報を提供します。比較的高いリスクの低い心疾患では、妊娠中期後半（26～30 週）に、2 回目の心臓検査を行います。リスクの高い心疾患では、さらに頻回の検査が必要となります。妊娠中は、基本的に X 線検査を行いませんが、診療上不可欠と判断した場合は、腹部への放射線照射を最低限にしつつ行う場合もあります。
胎児の評価
<ul style="list-style-type: none"> • 胎児の健康状態や発育状態を評価するために、産科において、胎児心拍数図検査や胎児超音波検査を行います。 • 両親のどちらかが心疾患をもつ場合は、心疾患のリスクが高くなることが多いため、胎児心臓超音波検査をおすすめしています。妊娠 20 週前後は胎児の心臓の観察がもっとも容易な時期なので、この時期に初回検査を行うことが多くなっています。妊娠後期に心臓の形態異常が明らかになる場合もあるため、妊娠 30 週前後に再検することが望ましいとされています。

表 62 心疾患をもつ患者さんご家族のための、妊娠・出産に関する手引き（続き）

感染性心内膜炎（IE）の予防
<ul style="list-style-type: none"> 妊娠中や出産後に IE になることは少ないとされています。しかし、発症した場合には、長期の抗生剤治療が必要とされ、妊娠中に外科手術が必要となることもまれながらあります。そこで、感染性心内膜炎のリスクが高い心疾患では、出産時においても抗生物質の予防投与を行うことが推奨されています。予防投与の対象となる患者さんは、心疾患や出産の状況によって異なります。
妊娠を管理する医療施設
<ul style="list-style-type: none"> 妊娠を管理する医療施設は、心疾患の重症度と地域の医療事情などを考慮して決定されます。心疾患の大部分を占める、ごく軽症の心疾患の場合は、妊娠・出産のリスクは一般と同程度であるため、心疾患担当医からの情報提供に従って、産科医が中心となって妊娠を管理します（心疾患を専門とする施設でなくても、管理可能です）。中等症以上の心疾患では、妊娠・出産時に合併症を生じる場合もあり、胎児リスクも高くなります。このような場合は、計画的に妊娠する必要があり、妊娠後は心疾患を専門とする施設で産科的管理を受けることが、推奨されます。早産・低出生体重児の出産が予想される場合は、新生児集中治療室（NICU）も必要となります。 一施設内ですべての診療を行うことが困難な場合は、複数の医療機関の緊密な連携のもとに、妊娠・出産を管理します。
薬物療法
<ul style="list-style-type: none"> 妊娠中に薬物を使用する際は、母体と胎児に対する有効性と危険性のバランスについて検討します。薬物の胎児への有害作用には、大きく分けて、催奇形性と胎児毒性の 2 つがあります。妊娠を計画しているか、妊娠の可能性がある場合は、比較的安全な薬物へ変更する場合があります。薬物の母乳中への移行はごく少量にとどまりますが、一部の薬物では、濃縮効果のために、母乳中の薬物濃度が高くなる場合もあります。 妊娠中の使用に特に厳重な注意を要する心疾患治療薬として、ACE 阻害薬、ARB、ワルファリン、一部の抗不整脈薬などがあります。
侵襲的な治療
<ul style="list-style-type: none"> 弁狭窄症などに伴う妊娠・出産で、妊娠中のカテーテル治療が必要になる場合があります。妊娠中に心臓血管外科手術が必要となることはまれですが、その場合は、母体と胎児への影響はきわめて大きなものとなります。
産科的な管理
<ul style="list-style-type: none"> 母体の病状が悪化し、母体の健康ないし生命が著しく脅かされることが予測される場合には、妊娠の中断（中絶ないし早期の分娩）を考慮します。母体の病状の悪化のために、胎児の健康状態や発育状態が悪化した場合も、妊娠の中断（早期の分娩）を検討します。 産科的な管理のための薬物（陣痛誘発薬や陣痛抑制薬など）を使用する際は、母体の心疾患や胎児に対する影響に十分に注意します。出産は、一般的に経膈分娩を目指しますが、一部の例外的な症例や、母体・胎児の急変時には、帝王切開術を行います。硬膜外麻酔を行って、出産時の心負荷の軽減と疼痛緩和を行う場合もあります。
出産後の管理
<ul style="list-style-type: none"> 病状によっては、長期入院か、頻回の外来通院が必要となる場合もあります。母体の病状や治療薬によっては、母乳栄養を断念せざるを得ない場合があります。また、育児参加が困難となる場合もあります。早産を余儀なくされた場合は、新生児の集中治療や長期入院が必要となる場合もあります。家族による心身のサポートは、母体や新生児にとって、大きな助けとなります。

注意：この表は、心疾患女性の妊娠カウンセリングや診療を行う際の便宜を考慮して、一般的な説明内容をまとめたものである。説明の際のチェックリストとして、あるいは、患者さんに手渡す資料として使用可能である。個々の症例の病状や社会的環境などを考慮して、適宜改変する必要がある。

付表 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：班構成員の利益相反（COI）に関する開示
（2016年1月1日～2018年12月31日）

氏名	参加者自身の申告事項									配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）		
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金	
班員： 村島 温子				アステラス製薬 田辺三菱製薬 中外製薬			アステラス製薬 中外製薬								
協力員： 竹田 純				アトムメディカル											
協力員： 田中 博明								医療法人 尚徳会 ヨナハ総合病院							
外部評価委員： 木村 剛				サノフィ 日本ベーリンガー インゲルハイム 興和創薬 プリストル・マイ ヤーズ スクイブ アボットバスキュ ラー・ジャパン 第一三共		EP クルーズ IQVIA サービスー ズジャパン 大塚製薬 イービーエス	エムアイディ 大日本住友製薬 大塚製薬 日 本 ベー リ ン ガーインゲルハ イム 第一三共 田辺三菱製薬 武田薬品工業 ボストンサイエ ンティフィック ジャパン アステラス製薬								
外部評価委員： 小菅 雅美				第一三共											
外部評価委員： 先崎 秀明						旭化成	アクテリオン ファーマシュー ティカルズジャ パン								
外部評価委員： 中西 敏雄								アクテリオン ファーマシュー ティカルズジャ パン							

* 法人表記は省略

* 以下の構成員については特に申告事項無し

班 長：赤木 禎治	協力員：遠藤 誠之
班 員：池田 智明	協力員：小口 秀紀
班 員：市田 路子	協力員：神谷 千津子
班 員：稲井 慶	協力員：相馬 桂
班 員：大内 秀雄	協力員：高谷 陽一
班 員：桂木 真司	協力員：杜 徳尚
班 員：坂本 一郎	協力員：藤田 恭之
班 員：椎名 由美	外部評価委員：関沢 明彦
班 員：篠原 徳子	外部評価委員：丹羽 公一郎
班 員：立野 滋	外部評価委員：吉松 淳
班 員：照井 克生	
班 員：兵藤 博信	
班 員：牧野 真太郎	
班 員：増山 寿	
班 員：八尾 厚史	

文献

- 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2009 年度合同研究班報告): 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 (2010 年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010niwa_h.pdf
- Niwa K, Tatenos S, Akagi T, et al. 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. PMID: [17224192](#)
- 丹羽公一郎, 立野滋, 建部俊介, 他. 成人期先天性心疾患患者の社会的自立と問題点. *J Cardiol* 2002; 39: 259–266. PMID: [12048902](#)
- 赤木禎治. 成人先天性心疾患患者の妊娠・出産管理の諸問題. *心臓* 2015; 47: 1078–1082.
- Oakley C, Child A, Jung B, et al. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 761–781. PMID: [12800857](#)
- Warnes CA, Williams RG, Bashore TM, et al. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults with Congenital Heart Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines on the management of adults with congenital heart disease). *Circulation* 2008; 118: e714–e833. PMID: [18997169](#)
- Marelli A, Beaulieu L, Mital S, et al. Canadian Cardiovascular Society 2009 Consensus Conference on the management of adults with congenital heart disease: introduction. *Can J Cardiol* 2010; 26: e65–e69. PMID: [20352136](#)
- Silversides CK, Dore A, Poirier N, et al. Canadian Cardiovascular Society 2009 Consensus Conference on the management of adults with congenital heart disease: shunt lesions. *Can J Cardiol* 2010; 26: e70–e79. PMID: [20352137](#)
- Silversides CK, Kiess M, Beaulieu L, et al. Canadian Cardiovascular Society 2009 Consensus Conference on the management of adults with congenital heart disease: outflow tract obstruction, coarctation of the aorta, tetralogy of Fallot, Ebstein anomaly and Marfan's syndrome. *Can J Cardiol* 2010; 26: e80–e97. PMID: [20352138](#)
- Silversides CK, Salehian O, Oechslin E, et al. Canadian Cardiovascular Society 2009 Consensus Conference on the management of adults with congenital heart disease: complex congenital cardiac lesions. *Can J Cardiol* 2010; 26: e98–e117. PMID: [20352139](#)
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 8th edn. Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
- Perloff JK, Child JS, Aboulhosn J. *Congenital Heart Disease in Adults*, 3rd edn. Saunders Elsevier, 2008.
- Oakley C, Warnes CA. *Heart Disease in Pregnancy*, 2nd edn. Blackwell Publishing, 2007.
- Steer PJ, Gatzoulis MA, Baker P. *Heart Disease and Pregnancy*. RCOG Press, 2006.
- Gatzoulis MA, Webb GD, Daubeney PEF. *Diagnosis and Management of Adult Congenital Heart Disease*. Churchill Livingstone, 2003.
- Elkayam U, Gleicher N. *Cardiac Problems in Pregnancy: Diagnosis and Management of Maternal and Fetal Disease*, 3rd edn. Wiley-Liss, 1998.
- Elkayam U, Goland S, Pieper PG, et al. High-Risk Cardiac Disease in Pregnancy: Part I. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 396–410. PMID: [27443437](#)
- Elkayam U, Goland S, Pieper PG, et al. High-Risk Cardiac Disease in Pregnancy: Part II. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 502–516. PMID: [27443948](#)
- Silversides CK, Grewal J, Mason J, et al. Pregnancy Outcomes in Women With Heart Disease: The CARPREG II Study. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 2419–2430. PMID: [29793631](#)
- Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. The Task Force for the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39: 3165–3241. PMID: [30165544](#)
- Roos-Hesselink JW, Budts W, Walker F, et al. Organisation of care for pregnancy in patients with congenital heart disease. *Heart* 2017; 103: 1854–1859. PMID: [28739807](#)
- Hryciuk J, Kaemmerer H, Nagdyman N, et al. Mode of Delivery and Pregnancy Outcome in Women with Congenital Heart Disease. *PLoS One* 2016; 11: e0167820. PMID: [28006009](#)
- Robson SC, Hunter S, Boys RJ, et al. Serial study of factors influencing changes in cardiac output during human pregnancy. *Am J Physiol* 1989; 256: H1060–H1065. PMID: [2705548](#)
- Johnson M, Klemperer K. Cardiovascular changes in normal pregnancy. In: Steer PJ, Gatzoulis MA, editors. *Heart Disease and Pregnancy*, 2nd edn. Cambridge University Press, 2016: 19–28.
- Child JS, Perloff JK, Koos B. Management of pregnancy and contraception in congenital heart disease. In: Perloff JK, Child JS, Aboulhosn J, editors. *Congenital heart disease in adults*, 3rd edn. Saunders Elsevier, 2009: 194–220.
- Hunter S, Robson S. Adaptation of the cardiovascular system to pregnancy. In: Oakley C, editor. *Heart disease in pregnancy*. BMJ Publishing, 1997: 5–18.
- Connelly MS, Webb GD, Somerville J, et al. Canadian Consensus Conference on Adult Congenital Heart Disease 1996. *Can J Cardiol* 1998; 14: 395–452. PMID: [9551034](#)
- Siu SC, Colman JM, Sorensen S, et al. Adverse neonatal and cardiac outcomes are more common in pregnant women with cardiac disease. *Circulation* 2002; 105: 2179–2184. PMID: [11994252](#)
- Siu SC, Sermer M, Colman JM, et al. Cardiac Disease in Pregnancy (CARPREG) Investigators. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* 2001; 104: 515–521. PMID: [11479246](#)
- Silversides CK, Grewal J, Mason J, et al. Pregnancy Outcomes in Women With Heart Disease: The CARPREG II Study. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 2419–2430.
- Iserin L. Management of pregnancy in women with congenital heart disease. *Heart* 2001; 85: 493–494. PMID: [11302991](#)
- 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* 1998; 31: 1650–1657. PMID: [9626847](#)
- Hameed A, Karaalp IS, Tummala PP, et al. The effect of valvular heart disease on maternal and fetal outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 893–899. PMID: [11693767](#)
- Mabie WC, DiSessa TG, Crocker LG, et al. A longitudinal study of cardiac output in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 849–856. PMID: [8141215](#)
- Poppas A, Shroff SG, Korcarz CE, et al. Serial assessment of the cardiovascular system in normal pregnancy. Role of arterial compliance and pulsatile arterial load. *Circulation* 1997; 95: 2407–2415. PMID: [9170404](#)
- Clark SL, Cotton DB, Lee W, et al. Central hemodynamic assessment of normal term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1439–1442. PMID: [2603895](#)
- Clapp JF, Capeless E. Cardiovascular function before, during, and after the first and subsequent pregnancies. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1469–1473. PMID: [9399724](#)
- Sadaniantz A, Kocheril AG, Emaus SP, et al. Cardiovascular changes in pregnancy evaluated by two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1992; 5: 253–258. PMID: [1622616](#)
- Mesa A, Jessurun C, Hernandez A, et al. Left ventricular diastolic function in normal human pregnancy. *Circulation* 1999; 99: 511–517. PMID: [9927397](#)
- Hidaka Y, Akagi T, Himeno W, et al. Left ventricular performance during pregnancy in patients with repaired tetralogy of Fallot: prospective evaluation using the Tei index. *Circ J* 2003; 67: 682–686. PMID: [12890910](#)
- Letsky EA. Hematological changes during pregnancy. In: Oakley C, editor. *Heart disease in pregnancy*. BMJ Publishing, 1997: 19–51.
- Bremme KA. Haemostatic changes in pregnancy. *Best Pract Res Clin Haematol* 2003; 16: 153–168. PMID: [12763484](#)
- Easterling TR, Benedetti TJ, Schmucker BC, et al. Maternal hemodynamics and aortic diameter in normal and hypertensive pregnancies. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 1073–1077. PMID: [1945210](#)
- Katz NM, Collea JV, Morant MG, et al. Aortic dissection during pregnancy: treatment by emergency cesarean section immediately followed by operative repair of the aortic dissection. *Am J Cardiol* 1984; 54: 699–701. PMID: [6475808](#)
- Niwa K, Perloff JK, Bhuta SM, et al. Structural abnormalities of great arterial walls in congenital heart disease: light and electron microscopic analyses. *Circulation* 2001; 103: 393–400. PMID: [11157691](#)
- Warnes CA, Elkayam U. *Congenital heart disease in pregnancy*. In: Elkayam U, Gleicher N, editors. *Cardiac Problems in Pregnancy: Di-*

- agnosis and Management of Maternal and Fetal Disease, 3rd edn. Wiley-Liss, 1998: 39–53.
- 45a. Nihoyannopoulos P. Cardiovascular examination in pregnancy and the approach to diagnosis of cardiac disorder. *Heart disease in pregnancy* 2nd edn. Blackwell Publishing 2007: 18–28.
 46. Kaemmerer H, Stern H, Fratz S, et al. Imaging in adults with congenital cardiac disease (ACCD). *Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 48: 328–335. PMID: [11145399](#)
 47. Canobbio MM, Warnes CA, Aboulhosn J, et al. American Heart Association Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Functional Genomics and Translational Biology, Council on Quality of Care and Outcomes Research. Management of Pregnancy in Patients With Complex Congenital Heart Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135: e50–e87. PMID: [28082385](#)
 48. Thorne S, MacGregor A, Nelson-Piercy C. Risks of contraception and pregnancy in heart disease. *Heart* 2006; 92: 1520–1525. PMID: [16973809](#)
 49. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 3147–3197. PMID: [21873418](#)
 50. Drenthen W, Boersma E, Balci A, et al. ZAHARA Investigators. Predictors of pregnancy complications in women with congenital heart disease. *Eur Heart J* 2010; 31: 2124–2132. PMID: [20584777](#)
 51. Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Stein JI, et al. ROPAC Investigators. Outcome of pregnancy in patients with structural or ischaemic heart disease: results of a registry of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34: 657–665. PMID: [22968232](#)
 52. Khairy P, Ouyang DW, Fernandes SM, et al. Pregnancy outcomes in women with congenital heart disease. *Circulation* 2006; 113: 517–524. PMID: [16449731](#)
 53. Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, et al. ZAHARA Investigators. Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease: a literature review. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2303–2311. PMID: [17572244](#)
 54. Balci A, Sollié-Szarynska KM, van der Bijl AG, et al. ZAHARA-II investigators. Prospective validation and assessment of cardiovascular and offspring risk models for pregnant women with congenital heart disease. *Heart* 2014; 100: 1373–1381. PMID: [25034822](#)
 55. Kampman MA, Balci A, van Veldhuisen DJ, et al. ZAHARA II investigators. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predicts cardiovascular complications in pregnant women with congenital heart disease. *Eur Heart J* 2014; 35: 708–715. PMID: [24334717](#)
 56. Gouton M, Nizard J, Patel M, et al. Maternal and fetal outcomes of pregnancy with Fontan circulation: A multicentric observational study. *Int J Cardiol* 2015; 187: 84–89. PMID: [25828319](#)
 57. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; 37: 67–119. PMID: [26320113](#)
 58. Thorne SA. Pregnancy in heart disease. *Heart* 2004; 90: 450–456. PMID: [15020530](#)
 59. Drenthen W, Hoendermis ES, Moons P, et al. Menstrual cycle and its disorders in women with congenital heart disease. *Congenit Heart Dis* 2008; 3: 277–283. PMID: [18715462](#)
 60. Canobbio MM, Perloff JK, Rakpin AJ. Gynecological health of females with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2005; 98: 379–387. PMID: [15708168](#)
 61. Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, et al. ZAHARA Investigators. Pregnancy and delivery in women after Fontan palliation. *Heart* 2006; 92: 1290–1294. PMID: [16449503](#)
 62. Crossland DS, Jackson SP, Lyall R, et al. Life insurance and mortgage application in adults with congenital heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25: 931–934. PMID: [15144990](#)
 63. Lane DA, Lip GY, Millane TA. Quality of life in adults with congenital heart disease. *Heart* 2002; 88: 71–75. PMID: [12067950](#)
 64. Criteria Committee of the New York Heart Association. Diseases of the Heart and Blood Vessels: Nomenclature and Criteria for diagnosis, 6th edn. Brown and Co., 1964: 112–13.
 65. Perloff JK, Koos B. Pregnancy and congenital heart disease: the mother and the fetus. In: Perloff JK, Child JS, editors. *Congenital Heart Disease in Adults*, 2nd edn. W.B. Saunders 1998: 144–164.
 66. Therrien J, Dore A, Gersony W, et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference 2001 update: recommendations for the management of adults with congenital heart disease. Part I. *Can J Cardiol* 2001; 17: 940–959. PMID: [11586386](#)
 67. Therrien J, Gatzoulis M, Graham T, et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference 2001 update: recommendations for the management of adults with congenital heart disease. Part II. *Can J Cardiol* 2001; 17: 1029–1050. PMID: [11694894](#)
 68. Therrien J, Wames C, Daliendo L, et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference 2001 update: recommendations for the management of adults with congenital heart disease. Part III. *Can J Cardiol* 2001; 17: 1135–1158. PMID: [11726983](#)
 69. Thorne S. Pregnancy and native heart valve disease. *Heart* 2016; 102: 1410–1417. PMID: [27390366](#)
 70. 日本遺伝カウンセリング学会, 他. 遺伝学的検査に関するガイドライン (2003年8月).
 71. 日本医学会. 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン. 2011. <http://www.congre.co.jp/gene/pdf3/guideline110218.pdf>
 72. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2010年度合同研究班報告): 心臓血管疾患における遺伝学的検査と遺伝カウンセリングに関するガイドライン (2011年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_nagai_h.pdf
 73. 中澤誠, 瀬口正史, 高尾篤良. わが国における新生児心疾患の発生状況. *日誌* 1986; 90: 2578–2587.
 74. 松岡留美子, 森克彦, 安藤正彦. 先天性心臓血管疾患の疫学調査—1990年4月～1999年7月, 2,654家系の報告—. *日小循環* 2003; 19: 606–621.
 75. 松岡留美子. 先天性心臓血管疾患の疫学と遺伝カウンセリング. 山岸敬幸, 白石公編. 先天性心臓疾患を理解するための臨床心臓発生学. メジカルビュー社 2007: 210–219.
 76. 中澤誠. 疫学と遺伝. 丹羽公一郎, 中澤誠編. 成人先天性心疾患. メジカルビュー社 2005: 184–190.
 77. Children's Hospital Boston. Congenital Cardiovascular Genetics: Congenital Cardiovascular Genetics Program. <http://www.childrenshospital.org/centers-and-services/programs/-e/cardiocvascular-genetics-program>
 78. Pierpont ME, Basson CT, Benson DW, et al. Genetic basis for congenital heart defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2007; 115: 3015–3038. PMID: [17519398](#)
 79. 日本循環器学会. 成人先天性心疾患診療ガイドライン (2017年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_ichida_h.pdf
 80. Malik S, Cleves MA, Honein MA, et al. National Birth Defects Prevention Study. Maternal smoking and congenital heart defects. *Pediatrics* 2008; 121: e810–e816. PMID: [18381510](#)
 81. Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, et al. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2007; 115: 2995–3014. PMID: [17519397](#)
 82. Rein AJ, Mevorach D, Perles Z, et al. Early diagnosis and treatment of atrioventricular block in the fetus exposed to maternal anti-SSA/Ro-SSB/La antibodies: a prospective, observational, fetal kinetocardiogram-based study. *Circulation* 2009; 119: 1867–1872. PMID: [19332471](#)
 83. Friedman DM, Kim MY, Copel JA, et al. Prospective evaluation of fetuses with autoimmune-associated congenital heart block followed in the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) Study. *Am J Cardiol* 2009; 103: 1102–1106. PMID: [19361597](#)
 84. Levy HL, Guldberg P, Güttler F, et al. Congenital heart disease in maternal phenylketonuria: report from the Maternal PKU Collaborative Study. *Pediatr Res* 2001; 49: 636–642. PMID: [11328945](#)
 85. Pan J, Baker KM. Retinoic acid and the heart. *Vitam Horm* 2007; 75: 257–283. PMID: [17368319](#)
 86. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2011年度合同研究班報告): 肥大型心筋症の診療に関するガイドライン (2012年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_doi_h.pdf
 87. Kimura A. Molecular basis of hereditary cardiomyopathy: abnormalities in calcium sensitivity, stretch response, stress response and beyond. *J Hum Genet* 2010; 55: 81–90. PMID: [20075948](#)
 88. Landstrom AP, Ackerman MJ. Mutation type is not clinically useful in predicting prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2010; 122: 2441–2450. PMID: [21135372](#)
 89. Watkins J, Ashrafian H, Redwood C. Inherited cardiomyopathies. *N Engl J Med* 2011; 364: 1643–1656. PMID: [21524215](#)
 90. Bos JM, Towbin JA, Ackerman MJ. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy.

- J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 201–211. PMID: [19589432](#)
91. Kimura A. Molecular etiology and pathogenesis of hereditary cardiomyopathy. *Circ J* 2008; 72 Suppl: A38–A48. PMID: [18772524](#)
 92. Arad M, Maron BJ, Gorham JM, et al. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2005; 352: 362–372. PMID: [15673802](#)
 93. Kamisago M, Sharma SD, DePalma SR, et al. Mutations in sarcomere protein genes as a cause of dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000; 343: 1688–1696. PMID: [11106718](#)
 94. Sen-Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ. Role of genetic analysis in the management of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1813–1821. PMID: [17980246](#)
 95. Basso C, Corrado D, Marcus FI, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Lancet* 2009; 373: 1289–1300. PMID: [19362677](#)
 96. 西垣裕，木村彰方，田中雅嗣. ミトコンドリア心筋症. 北島顕，友池仁暢編. 心筋症：診断の手引きとその解説. 厚生労働省難治性疾患克服事業 特発性心筋症調査研究班 2005: 85–96.
 97. Schimpf R, Veltmann C, Wolpert C, et al. Channelopathies: Brugada syndrome, long QT syndrome, short QT syndrome, and CPVT. *Herz* 2009; 34: 281–288. PMID: [19575158](#)
 98. Lehnart SE, Ackerman MJ, Benson DW, et al. Inherited arrhythmias: a National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases workshop consensus report about the diagnosis, phenotyping, molecular mechanisms, and therapeutic approaches for primary cardiomyopathies of gene mutations affecting ion channel function. *Circulation* 2007; 116: 2325–2345. PMID: [17998470](#)
 99. Shimizu W. Clinical impact of genetic studies in lethal inherited cardiac arrhythmias. *Circ J* 2008; 72: 1926–1936. PMID: [18981593](#)
 100. Priori SG, Napolitano C, Tiso N, et al. Mutations in the cardiac ryanodine receptor gene (*hRyR2*) underlie catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2001; 103: 196–200. PMID: [11208676](#)
 101. Goldenberg I, Moss AJ. Long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2291–2300. PMID: [18549912](#)
 102. Shimizu W, Moss AJ, Wilde AA, et al. Genotype-phenotype aspects of type 2 long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2052–2062. PMID: [19926013](#)
 103. Shimizu W. The long QT syndrome: therapeutic implications of a genetic diagnosis. *Cardiovasc Res* 2005; 67: 347–356. PMID: [15979599](#)
 104. Hedley PL, Jørgensen P, Schlamowitz S, et al. The genetic basis of Brugada syndrome: a mutation update. *Hum Mutat* 2009; 30: 1256–1266. PMID: [19606473](#)
 105. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2011 年度合同研究班報告)：QT 延長症候群 (先天性・二次性) と Brugada 症候群の診療に関するガイドライン (2012 年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_aonuma_h.pdf
 106. 網野信行，松永秀典，隅寛二. ホルモン環境の変動と精神機能の変化. 臨床精神医学 2004; 33: 1003–1010.
 107. 太田真弓. 精神心理的問題. 丹羽公一郎，中澤誠編. 成人先天性心疾患. メジカルビュー社 2005: 197–199.
 108. 赤木禎治，日高淑恵，姫野和歌子，他. 成人先天性心疾患患者の社会的自立の現況と問題点：自立を妨げる要因. 日小循誌 2003; 19: 72–74.
 109. Reid GJ, Siu SC, McCrindle BW, et al. Sexual behavior and reproductive concerns among adolescents and young adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2008; 125: 332–338. PMID: [17442426](#)
 110. Canobbio MM. Health care issues facing adolescents with congenital heart disease. *J Pediatr Nurs* 2001; 16: 363–370. PMID: [11598868](#)
 111. 水野芳子. 先天性心疾患患者の妊娠・出産に関わる心理サポートの実際. 日小循誌 2009; 25: 84–86.
 112. 太田真弓，中澤誠. 妊娠・出産時の精神的変化と対応. 丹羽公一郎編. 先天性心疾患の方のための妊娠・出産ガイドブック. 中央法規出版 2006: 141–143.
 113. Greutmann M, Pieper PG. Pregnancy in women with congenital heart disease. *Eur Heart J* 2015; 36: 2491–2499. PMID: [26112887](#)
 114. Niwa K. Adult Congenital Heart Disease with Pregnancy. *Korean Circ J* 2018; 48: 251–276. PMID: [29625509](#)
 115. Sbarouni E, Oakley CM. Outcome of pregnancy in women with valve prostheses. *Br Heart J* 1994; 71: 196–201. PMID: [8130033](#)
 116. Jamieson WR, Miller DC, Akins CW, et al. Pregnancy and bioprostheses: influence on structural valve deterioration. *Ann Thorac Surg* 1995; 60 Suppl: S282–S287. PMID: [7646173](#)
 117. Tzemos N, Silversides CK, Colman JM, et al. Late cardiac outcomes after pregnancy in women with congenital aortic stenosis. *Am Heart J* 2009; 157: 474–480. PMID: [19249417](#)
 118. Katsuragi S, Ueda K, Yamanaka K, et al. Pregnancy associated aortic dilatation or dissection in Japanese women with Marfan syndrome. *Circ J* 2011; 75: 2545–2551.
 119. Donnelly RT, Pinto NM, Kocolas I, et al. The immediate and long-term impact of pregnancy on aortic growth rate and mortality in women with Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 224–229. PMID: [22789886](#)
 120. Guédes A, Mercier LA, Leduc L, et al. Impact of pregnancy on the systemic right ventricle after a Mustard operation for transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 433–437. PMID: [15261944](#)
 121. Metz TD, Jackson GM, Yetman AT. Pregnancy outcomes in women who have undergone an atrial switch repair for congenital d-transposition of the great arteries. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 273.e1–273.e5. PMID: [22071062](#)
 122. Zentner D, Wheeler M, Grigg L. Does pregnancy contribute to systemic right ventricular dysfunction in adults with an atrial switch operation? *Heart Lung Circ* 2012; 21: 433–438. PMID: [22578588](#)
 123. Bowater SE, Selman TJ, Hudsmith LE, et al. Long-term outcome following pregnancy in women with a systemic right ventricle: is the deterioration due to pregnancy or a consequence of time? *Congenit Heart Dis* 2013; 8: 302–307. PMID: [22967110](#)
 124. Uebing A, Arvanitis P, Li W, et al. Effect of pregnancy on clinical status and ventricular function in women with heart disease. *Int J Cardiol* 2010; 139: 50–59. PMID: [18835051](#)
 125. Egidio Assenza G, Cassater D, Landzberg M, et al. The effects of pregnancy on right ventricular remodeling in women with repaired tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol* 2013; 168: 1847–1852. PMID: [23369674](#)
 126. Kamiya CA, Iwamiya T, Neki R, et al. Outcome of pregnancy and effects on the right heart in women with repaired tetralogy of fallot. *Circ J* 2012; 76: 957–963. PMID: [22277318](#)
 127. Grewal J, Siu SC, Ross HJ, et al. Pregnancy outcomes in women with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009; 55: 45–52. PMID: [20117363](#)
 128. Katsuragi S, Omoto A, Kamiya C, et al. Risk factors for maternal outcome in pregnancy complicated with dilated cardiomyopathy. *J Perinatol* 2012; 32: 170–175. PMID: [21852770](#)
 129. Balint OH, Siu SC, Mason J, et al. Cardiac outcomes after pregnancy in women with congenital heart disease. *Heart* 2010; 96: 1656–1661. PMID: [20937754](#)
 130. Kampman MA, Balci A, Groen H, et al. ZAHARA II investigators. Cardiac function and cardiac events 1-year postpartum in women with congenital heart disease. *Am Heart J* 2015; 169: 298–304. PMID: [25641540](#)
 131. Knight M, Tuffnell D, Kenyon S, et al. MBRRACE-UK. Saving Lives, Improving Mothers' Care - Surveillance of maternal deaths in the UK 2011-13 and lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2009-13. University of Oxford, 2015.
 132. 日本産婦人科医会医療安全委員会監修. 日本の妊産婦を救うために 2015. 東京医学社 2015.
 133. Steer PJ, Gatzoulis MA. Heart Disease and Pregnancy, 2nd edn. Cambridge University Press, 2016.
 134. Ruys TP, Roos-Hesselink JW, Hall R, et al. Heart failure in pregnant women with cardiac disease: data from the ROPAC. *Heart* 2014; 100: 231–238. PMID: [24293523](#)
 135. Kafka H, Johnson MR, Gatzoulis MA. The team approach to pregnancy and congenital heart disease. *Cardiol Clin* 2006; 24: 587–605. PMID: [17098513](#)
 136. Seth R, Moss AJ, McNitt S, et al. Long QT syndrome and pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1092–1098. PMID: [17349890](#)
 137. Katsuragi S, Ueda K, Yamanaka K, et al. Pregnancy-associated aortic dilatation or dissection in Japanese women with Marfan syndrome. *Circ J* 2011; 75: 2545–2551. PMID: [21817813](#)
 138. Duvékot JJ, Peeters LL. Maternal cardiovascular hemodynamic adaptation to pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1994; 49 Suppl: S1–S14. PMID: [7877788](#)
 139. Geva T, Mauer MB, Striker L, et al. Effects of physiologic load of pregnancy on left ventricular contractility and remodeling. *Am Heart J* 1997; 133: 53–59. PMID: [9006290](#)
 140. Rüssel IK, Brouwer WP, Germans T, et al. Increased left ventricular torsion in hypertrophic cardiomyopathy mutation carriers with normal wall thickness. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011; 13: 3. PMID: [21219655](#)
 141. Kafka H, Badu-Narayan SV, Li W. Cardiac monitoring during pregnancy. In: Steer PJ, Gatzoulis MA, editors. Heart Disease and Pregnancy, 2nd edn. RCOG Press, 2016: 43–52.
 142. Hunter S, Robson SC. Adaptation of the maternal heart in pregnancy. *Br Heart J* 1992; 68: 540–543. PMID: [1467047](#)
 143. 日本アイソトープ協会. ICRP Publication 84：妊娠と医療放射線. 2002: 11–16, 33–35.
 144. Tremblay E, Thérèse E, Thomassin-Naggara I, et al. Quality initia-

- tives: guidelines for use of medical imaging during pregnancy and lactation. *Radiographics* 2012; 32: 897–911. PMID: [22403117](#)
145. Elkayam U, Jainapurkar S, Barakkat MN, et al. Pregnancy-associated acute myocardial infarction: a review of contemporary experience in 150 cases between 2006 and 2011. *Circulation* 2014; 129: 1695–1702. PMID: [24753549](#)
 146. Beckett KR, Moriarity AK, Langer JM. Safe Use of Contrast Media: What the Radiologist Needs to Know. *Radiographics* 2015; 35: 1738–1750. PMID: [26466182](#)
 147. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, et al. Association Between MRI Exposure During Pregnancy and Fetal and Childhood Outcomes. *JAMA* 2016; 316: 952–961. PMID: [27599330](#)
 148. 日本循環器学会, 日本心不全学会. 急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_tsutsui_h.pdf
 149. Tanous D, Siu SC, Mason J, et al. B-type natriuretic peptide in pregnant women with heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1247–1253. PMID: [20883932](#)
 150. Kamiya CA, Kitakaze M, Ishibashi-Ueda H, et al. Different characteristics of peripartum cardiomyopathy between patients complicated with and without hypertensive disorders. -Results from the Japanese Nationwide survey of peripartum cardiomyopathy-. *Circ J* 2011; 75: 1975–1981. PMID: [21617320](#)
 151. 日本産科婦人科学会. 出生前に行われる遺伝学的検査および診断に関する見解. 2007. http://www.jsog.or.jp/modules/statement/index.php?content_id=33
 152. 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドライン - 産科編 2017. http://www.jsog.or.jp/activity/pdf/gl_san-ka_2017.pdf
 153. 厚生科学審議会先端医療技術評価部会出生前診断に関する専門委員会. 母体血清マーカー検査に関する見解. 1999. https://www.mhlw.go.jp/www1/houdou/1107/h0721-1_18.html
 154. 日本人類遺伝学会倫理審議委員会. 母体血清マーカー検査に関する見解. 1998. <http://jshg.jp/about/notice-reference/view-on-maternal-serum-marker-test/>
 155. 寺尾俊彦. 周産期委員会報告: 母体血清マーカー検査に関する見解について. 日産婦誌 1999; 51: 823–826.
 156. 日本産科婦人科学会倫理委員会. 母体血を用いた出生前遺伝学的検査に関する検討委員会. 母体血を用いた新しい出生前遺伝学的検査に関する指針. 2013.
 157. 日本産科婦人科学会. 「着床前診断」に関する見解. 2018. http://www.jsog.or.jp/modules/statement/index.php?content_id=31
 158. Cunningham FG, Leveno KL, Bloom SL, et al. Williams Obstetrics, 24th edn. McGraw-Hill, 2014: 335–348.
 159. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine, 10th edn. Saunders, 2015: 81–195.
 160. 日本産科婦人科学会周産期委員会 胎児心拍数図の用語および定義検討小委員会. 胎児心拍数図における用語と定義. 日産婦誌 2003; 55: 1205–1216.
 161. 日本産科婦人科学会周産期委員会. 胎児機能不全診断基準の妥当性検討に関する小委員会: 「胎児心拍数図の用語及び定義」改定案の提案. 日産婦誌 2013; 65: 1398.
 162. Electronic fetal heart rate monitoring: research guidelines for interpretation. National Institute of Child Health and Human Development Research Planning Workshop. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 1385–1390. PMID: [9423739](#)
 163. 岡井崇, 池田智明, 瓦林達比古, 他. 日本産科婦人科学会周産期委員会. 胎児心拍数波形の分類に基づく分娩時胎児管理の指針 (2010年版). 日産婦誌 2010; 62: 2068–2073.
 164. Manning FA, Baskett TF, Morrison I, et al. Fetal biophysical profile scoring: a prospective study in 1,184 high-risk patients. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 289–294. PMID: [7246630](#)
 165. Signore C, Freeman RK, Spong CY. Antenatal testing-a reevaluation: executive summary of a Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development workshop. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 687–701. PMID: [19300336](#)
 166. Kirk JS, Comstock CH, Lee W, et al. Sonographic screening to detect fetal cardiac anomalies: a 5-year experience with 111 abnormal cases. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 227–232. PMID: [9015025](#)
 167. Kirk JS, Riggs TW, Comstock CH, et al. Prenatal screening for cardiac anomalies: the value of routine addition of the aortic root to the four-chamber view. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 427–431. PMID: [8058243](#)
 168. Huggon IC, Cook AC, Smeeton NC, et al. Atrioventricular septal defects diagnosed in fetal life: associated cardiac and extra-cardiac abnormalities and outcome. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 593–601. PMID: [10933376](#)
 169. 里見元義, 川滝元良, 西畠信, 他. 日本胎児心臓病研究会. 胎児心エコー検査ガイドライン. 日小循誌 2006; 22: 591–613.
 170. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Carvalho JS, Allan LD, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 348–359. PMID: [23460196](#)
 171. Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL. Postpartum Care. In: Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, 4th edn. Churchill Livingstone, 2002: 704–706.
 172. Walters BN, Thompson ME, Lee A, et al. Blood pressure in the puerperium. *Clin Sci (Lond)* 1986; 71: 589–594. PMID: [3769407](#)
 173. Norwitz ER, Hsu CD, Repke JT. Acute complications of preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45: 308–329. PMID: [12048392](#)
 174. Thornton CE, von Döbeln P, Makris A, et al. Acute pulmonary oedema as a complication of hypertension during pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2011; 30: 169–179. PMID: [19900075](#)
 175. 牧野真太郎, 関博之, 竹田省. PIHにおける降圧薬による管理法: 肺水腫. 日本妊娠高血圧学会編. 妊娠と高血圧. 金原出版 2013: 109–119.
 176. British Columbia Reproductive Care Program. Obstetric guideline 11: Hypertension in Pregnancy. BCRCP, 2006.
 177. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. NICE Clinical guideline [CG107], 2010. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg107>
 178. Magee LA, Helewa M, Rey E, et al. HYPERTENSION GUIDELINE COMMITTEE. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2008; 30: S1–S48. PMID: [18817592](#)
 179. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 77: 67–75. PMID: [12094777](#)
 180. World Health Organization (WHO). WHO recommendations for Prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. World Health Organization, 2011.
 181. 竹田省. 降圧薬と高血圧管理. 日産婦誌 2012; 64: 1399–1405.
 182. 日本腎臓学会編. CKD 診療ガイド 2012. 東京医学社 2012. <http://www.jsn.or.jp/guideline/pdf/CKDguide2012.pdf>
 183. 日本妊娠高血圧学会. 妊娠高血圧症候群の診療指針 2015 -Best Practice Guide-. メジカルビュー社 2015. http://minds4.jcqhc.or.jp/minds/hypertension_in_pregnancy/hypertension_in_pregnancy.pdf
 184. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007; 116: 1736–1754. PMID: [17446442](#)
 185. 日本循環器学会. 感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン (2017年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2017_nakatani_h.pdf
 186. Nakatani S, Mitsutake K, Hozumi T, et al. Committee on Guideline for Prevention and Management of Infective Endocarditis, Japanese Circulation Society. Current characteristics of infective endocarditis in Japan: an analysis of 848 cases in 2000 and 2001. *Circ J* 2003; 67: 901–905. PMID: [14578594](#)
 187. Montoya ME, Karnath BM, Ahmad M. Endocarditis during pregnancy. *South Med J* 2003; 96: 1156–1157. PMID: [14632369](#)
 188. Kebed KY, Bishu K, Al Adham RI, et al. Pregnancy and postpartum infective endocarditis: a systematic review. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 1143–1152. PMID: [24997091](#)
 189. Campuzano K, Roqué H, Bolnick A, et al. Bacterial endocarditis complicating pregnancy: case report and systematic review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 268: 251–255. PMID: [12728325](#)
 190. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Stroke Council. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2015; 132: 1435–1486. PMID: [26373316](#)
 191. Briggs GG, et al. Drugs in Pregnancy and Lactation, 11th edn. Lippincott Williams & Wilkins Health, 2017.
 192. 妊娠と薬情報センター. <https://www.ncchd.go.jp/kusuri/>
 193. 伊藤真也, 村島温子編. 妊娠と授乳 第2版. 南山堂 2014.
 194. Deanfield J, Thaulow E, Warnes C, et al. Management of grown up congenital heart disease. Task Force on the Management of Grown Up Congenital Heart Disease, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 1035–1084. PMID: [12868424](#)
 195. Connolly HM, Warnes CA. Pregnancy and contraception. In: Gatzoulis MA, Webb GD, Daubeney PEF, editors. Diagnosis and Management

- of Adult Congenital Heart Disease. Churchill Livingstone, 2003: 135–144.
196. 丹羽公一郎. 成人期への移行の問題. 丹羽公一郎, 中澤誠, 赤木 禎治, 他編. 成人の先天性心疾患診療ブック. メジカルビュー社 2008: 26–30.
 197. Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Therrien J, et al. Children and adults with congenital heart disease lost to follow-up: who and when? *Circulation* 2009; 120: 302–309. PMID: [19597053](#)
 198. Celermajer DS, Deanfield JE. Employment and insurance for young adults with congenital heart disease. *Br Heart J* 1993; 69: 539–543. PMID: [8343323](#)
 199. Allen HD, Gersony WM, Taubert KA. Insurability of the adolescent and young adult with heart disease. Report from the Fifth Conference on Insurability, October 3–4, 1991, Columbus, Ohio. *Circulation* 1992; 86: 703–710. PMID: [1638736](#)
 200. Report of the British Cardiac Society Working Party. Grown-up congenital heart (GUCH) disease: current needs and provision of service for adolescents and adults with congenital heart disease in the UK. *Heart* 2002; 88 Suppl: i1–i14. PMID: [12181200](#)
 201. Dodo H, Ishizawa A. Treatment and Management of Congenital Heart Disease in Adults: The Necessity of Comprehensive Care Systems and Facilities for Adult Congenital Heart Disease Patients. *Circ J* 2003; 67 Suppl I: 39.
 202. Niwa K, Perloff JK, Webb GD, et al. Survey of specialized tertiary care facilities for adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2004; 96: 211–216. PMID: [15262035](#)
 203. 丹羽公一郎, 中澤誠編. 成人先天性心疾患. メジカルビュー社 2005: 235–241.
 204. Marelli AJ, Therrien J, Mackie AS, et al. Planning the specialized care of adult congenital heart disease patients: from numbers to guidelines; an epidemiologic approach. *Am Heart J* 2009; 157: 1–8. PMID: [19081390](#)
 205. McFaul PB, Dornan JC, Lamki H, et al. Pregnancy complicated by maternal heart disease. A review of 519 women. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 861–867. PMID: [3191059](#)
 206. Markman P, Howitt G, Wade EG. Atrial septal defect in the middle-aged and elderly. *Q J Med* 1965; 34: 409–426. PMID: [5862744](#)
 207. Yap SC, Drenthen W, Meijboom FJ, et al. ZAHARA investigators. Comparison of pregnancy outcomes in women with repaired versus unrepaired atrial septal defect. *BJOG* 2009; 116: 1593–1601. PMID: [19681849](#)
 208. Zuber M, Gautschi N, Oechslin E, et al. Outcome of pregnancy in women with congenital shunt lesions. *Heart* 1999; 81: 271–275. PMID: [10026351](#)
 209. Green NJ, Rollason TP. Pulmonary artery rupture in pregnancy complicating patent ductus arteriosus. *Br Heart J* 1992; 68: 616–618. PMID: [1467058](#)
 210. Carabello BA. Evaluation and management of patients with aortic stenosis. *Circulation* 2002; 105: 1746–1750. PMID: [11956110](#)
 211. Mendelson MA. Pregnancy in patients with obstructive lesions: aortic stenosis, coarctation of the aorta and mitral stenosis. *Prog Pediatr Cardiol* 2004; 19: 61–70.
 212. 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; 114: e84–e231. PMID: [16880336](#)
 213. Oakley C, Connolly HM. Cyanotic congenital heart disease. In: Oakley C, Warnes CA, editors. *Heart Disease in Pregnancy*, 2nd edn. Blackwell Publishing, 2007: 29–42.
 214. Anderson RA, Fineron PW. Aortic dissection in pregnancy: importance of pregnancy-induced changes in the vessel wall and bicuspid aortic valve in pathogenesis. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 1085–1088. PMID: [7826966](#)
 215. Parry AJ, Westaby S. Cardiopulmonary bypass during pregnancy. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1865–1869. PMID: [8651812](#)
 216. Hameed AB, Goodwin TM, Elkayam U. Effect of pulmonary stenosis on pregnancy outcomes—a case-control study. *Am Heart J* 2007; 154: 852–854. PMID: [17967589](#)
 217. Connolly HM, Warnes CA. Ebstein's anomaly: outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1194–1198. PMID: [8144788](#)
 218. Connolly HM, Grogan M, Warnes CA. Pregnancy among women with congenitally corrected transposition of great arteries. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1692–1695. PMID: [10334444](#)
 219. Therrien J, Barnes I, Somerville J. Outcome of pregnancy in patients with congenitally corrected transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 1999; 84: 820–824. PMID: [10513781](#)
 220. Siu SC, Sermer M, Harrison DA, et al. Risk and predictors for pregnancy-related complications in women with heart disease. *Circulation* 1997; 96: 2789–2794. PMID: [9386139](#)
 221. Whittemore R, Hobbins JC, Engle MA. Pregnancy and its outcome in women with and without surgical treatment of congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1982; 50: 641–651. PMID: [7113941](#)
 222. Murphy JG, Gersh BJ, McGoon MD, et al. Long-term outcome after surgical repair of isolated atrial septal defect. Follow-up at 27 to 32 years. *N Engl J Med* 1990; 323: 1645–1650. PMID: [2233961](#)
 223. Mullen MJ. Aortic regurgitation. In: Gatzoulis MA, Webb GD, Daubeney PEF, editors. *Diagnosis and Management of Adult Congenital Heart Disease*. Churchill Livingstone, 2003: 231–238.
 - 223a. Tateno S, Niwa K, Nakazawa M, et al. Study Group for Arrhythmia Late after Surgery for Congenital Heart Disease (AL-TAS-CHD). Arrhythmia and conduction disturbances in patients with congenital heart disease during pregnancy: multicenter study. *Circ J* 2003; 67: 992–997. PMID: [14639012](#)
 224. Gilljam T, McCrindle BW, Smallhorn JF, et al. Outcomes of left atrial isomerism over a 28-year period at a single institution. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 908–916. PMID: [10987619](#)
 225. Wu MH, Wang JK, Lin JL, et al. Supraventricular tachycardia in patients with right atrial isomerism. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 773–779. PMID: [9741526](#)
 226. David TE, Omran A, Ivanov J, et al. Dilation of the pulmonary autograft after the Ross procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 210–220. PMID: [10649195](#)
 227. Dore A, Somerville J. Pregnancy in patients with pulmonary autograft valve replacement. *Eur Heart J* 1997; 18: 1659–1662. PMID: [9347279](#)
 228. Katsuragi S, Kamiya C, Yamanaka K, et al. Risk factors for maternal and fetal outcome in pregnancy complicated by Ebstein anomaly. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 452.e1–452.e6. PMID: [23860210](#)
 229. Huhta JC, Maloney JD, Ritter DG, et al. Complete atrioventricular block in patients with atrioventricular discordance. *Circulation* 1983; 67: 1374–1377. PMID: [6851033](#)
 230. Imai Y. Double-switch operation for congenitally corrected transposition. *Adv Card Surg* 1997; 9: 65–86. PMID: [9463708](#)
 231. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2004–2005 年度合同研究班報告) : 成人先天性心疾患診療ガイドライン (2006 年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2006_kurosawa_h.pdf
 232. Nissenkorn A, Friedman S, Schonfeld A, et al. Fetomaternal outcome in pregnancies after total correction of the tetralogy of Fallot. *Int Surg* 1984; 69: 125–128. PMID: [6500876](#)
 233. Pedersen LM, Pedersen TA, Ravn HB, et al. Outcomes of pregnancy in women with tetralogy of Fallot. *Cardiol Young* 2008; 18: 423–429. PMID: [18559134](#)
 234. Akagi T, Niwa K, Nakazawa M, et al. Pregnancy related cardiovascular complications in women with post operative tetralogy of Fallot: multi institutional survey in Japan. *Circulation* 2005; 112 Suppl: II-682.
 235. Singh H, Bolton PJ, Oakley CM. Pregnancy after surgical correction of tetralogy of Fallot. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 285: 168–170. PMID: [6807393](#)
 236. Veldtman GR, Connolly HM, Grogan M, et al. Outcomes of pregnancy in women with tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 174–180. PMID: [15234429](#)
 237. Meijer JM, Pieper PG, Drenthen W, et al. Pregnancy, fertility, and recurrence risk in corrected tetralogy of Fallot. *Heart* 2005; 91: 801–805. PMID: [15894783](#)
 238. Galea N, Grech V. Late concomitant repair of tetralogy of Fallot and aortic valve replacement following successful pregnancy. *Ital Heart J* 2004; 5: 389–391. PMID: [15185904](#)
 239. Kampman MA, Siegmund AS, Bilardo CM, et al. ZAHARA investigators. Uteroplacental Doppler flow and pregnancy outcome in women with tetralogy of Fallot. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49: 231–239. PMID: [27071979](#)
 240. Balci A, Drenthen W, Mulder BJ, et al. Pregnancy in women with corrected tetralogy of Fallot: occurrence and predictors of adverse events. *Am Heart J* 2011; 161: 307–313. PMID: [21315213](#)
 241. Kaur H, Suri V, Aggarwal N, et al. Pregnancy in patients with tetralogy of fallot: outcome and management. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2010; 1: 170–174. PMID: [23804814](#)
 242. Gelatt M, Hamilton RM, McCrindle BW, et al. Arrhythmia and mortality after the Mustard procedure: a 30-year single-center experience. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 194–201. PMID: [8996314](#)
 243. Moons P, Gewillig M, Sluysmans T, et al. Long term outcome up to 30 years after the Mustard or Senning operation: a nationwide multicentre study in Belgium. *Heart* 2004; 90: 307–313. PMID: [14966055](#)

244. Lynch-Salamon DI, Maze SS, Combs CA. Pregnancy after mustard repair for transposition of the great arteries. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 676–679. PMID: [8378009](#)
245. Genoni M, Jenni R, Hoerstrup SP, et al. Pregnancy after atrial repair for transposition of the great arteries. *Heart* 1999; 81: 276–277. PMID: [10026352](#)
246. Clarkson PM, Wilson NJ, Neutze JM, et al. Outcome of pregnancy after the Mustard operation for transposition of the great arteries with intact ventricular septum. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 190–193. PMID: [8006264](#)
247. Lao TT, Sermer M, Colman JM. Pregnancy following surgical correction for transposition of the great arteries. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 665–668. PMID: [8164922](#)
248. Drenthen W, Pieper PG, Ploeg M, et al. ZAHARA Investigators. Risk of complications during pregnancy after Senning or Mustard (atrial) repair of complete transposition of the great arteries. *Eur Heart J* 2005; 26: 2588–2595. PMID: [16126718](#)
249. Canobbio MM, Morris CD, Graham TP, et al. Pregnancy outcomes after atrial repair for transposition of the great arteries. *Am J Cardiol* 2006; 98: 668–672. PMID: [16923459](#)
250. Trigas V, Nagdyman N, Pildner von Steinburg S, et al. Pregnancy-related obstetric and cardiologic problems in women after atrial switch operation for transposition of the great arteries. *Circ J* 2014; 78: 443–449. PMID: [24334560](#)
251. Lipczyńska M, Szymański P, Trojnarowska O, et al. Pregnancy in women with complete transposition of the great arteries following the atrial switch procedure. A study from three of the largest Adult Congenital Heart Disease centers in Poland. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017; 30: 563–567. PMID: [27072884](#)
252. Ploeg M, Drenthen W, van Dijk A, et al. Successful pregnancy after an arterial switch procedure for complete transposition of the great arteries. *BJOG* 2006; 113: 243–244. PMID: [16412005](#)
253. Radford DJ, Stafford G. Pregnancy and the Rastelli operation. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005; 45: 243–247. PMID: [15904453](#)
254. Fukuda T, Ōku H, Nakamoto S, et al. Successful pregnancy in a patient with double outlet left ventricle after a Rastelli operation using a prosthetic valve. *Circ J* 2004; 68: 501–503. PMID: [15118296](#)
255. Drenthen W, Pieper PG, van der Tuuk K, et al. Fertility, pregnancy and delivery in women after biventricular repair for double outlet right ventricle. *Cardiology* 2008; 109: 105–109. PMID: [17700018](#)
256. Drenthen W, Pieper PG, Zoon N, et al. ZAHARA Investigators. Pregnancy after biventricular repair for pulmonary atresia with ventricular septal defect. *Am J Cardiol* 2006; 98: 262–266. PMID: [16828605](#)
257. Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, et al. ZAHARA Investigators. Fertility, pregnancy, and delivery after biventricular repair for pulmonary atresia with an intact ventricular septum. *Am J Cardiol* 2006; 98: 259–261. PMID: [16828604](#)
258. Engelfriet P, Boersma E, Oechslin E, et al. The spectrum of adult congenital heart disease in Europe: morbidity and mortality in a 5 year follow-up period. The Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 2325–2333. PMID: [15996978](#)
259. Presbitero P, Somerville J, Stone S, et al. Pregnancy in cyanotic congenital heart disease. Outcome of mother and fetus. *Circulation* 1994; 89: 2673–2676. PMID: [8205680](#)
260. Connolly HM, Warnes CA. Outcome of pregnancy in patients with complex pulmonic valve atresia. *Am J Cardiol* 1997; 79: 519–521. PMID: [9052366](#)
261. Neumayer U, Somerville J. Outcome of pregnancies in patients with complex pulmonary atresia. *Heart* 1997; 78: 16–21. PMID: [9290396](#)
262. Zengin E, Sinning C, Schrage B, et al. Right heart failure in pregnant women with cyanotic congenital heart disease--The good, the bad and the ugly. *Int J Cardiol* 2016; 202: 773–775. PMID: [26474467](#)
263. Gleicher N, Midwall J, Hochberger D, et al. Eisenmenger's syndrome and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1979; 34: 721–741. PMID: [503376](#)
264. Niwa K, Perloff JK, Kaplan S, et al. Eisenmenger syndrome in adults: ventricular septal defect, truncus arteriosus, univentricular heart. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 223–232. PMID: [10400015](#)
265. Katsuragi S, Yamanaka K, Neki R, et al. Maternal outcome in pregnancy complicated with pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 2012; 76: 2249–2254. PMID: [22785004](#)
266. Wang H, Zhang W, Liu T. Experience of managing pregnant women with Eisenmenger's syndrome: maternal and fetal outcome in 13 cases. *J Obstet Gynaecol Res* 2011; 37: 64–70. PMID: [21040212](#)
267. Bédard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J* 2009; 30: 256–265. PMID: [19147605](#)
268. Yuan SM. Eisenmenger Syndrome in Pregnancy. *Braz J Cardiovasc Surg* 2016; 31: 325–329. PMID: [27849306](#)
269. D'Alto M, Diller GP. Pulmonary hypertension in adults with congenital heart disease and Eisenmenger syndrome: current advanced management strategies. *Heart* 2014; 100: 1322–1328. PMID: [24829371](#)
270. Mukhopadhyay P, Bhattacharya P, Begum N. Successful pregnancy outcome with eisenmenger syndrome. *J Obstet Gynaecol India* 2012; 62: 68–69. PMID: [23372294](#)
271. Minicucci S, Segala V, Verdecchia C, et al. Safe management of cesarean section in a patient of Eisenmenger syndrome. *Ann Card Anaesth* 2012; 15: 296–298. PMID: [23041687](#)
272. Gurumurthy T, Hegde R, Mohandas B. Anaesthesia for a patient with Eisenmenger's syndrome undergoing caesarean section. *Indian J Anaesth* 2012; 56: 291–294. PMID: [22923831](#)
273. Jones P, Patel A. Eisenmenger's syndrome and problems with anaesthesia. *Br J Hosp Med* 1996; 54: 214. PMID: [8528528](#)
274. Weiss BM, Atanassoff PG. Cyanotic congenital heart disease and pregnancy: natural selection, pulmonary hypertension, and anesthesia. *J Clin Anesth* 1993; 5: 332–341. PMID: [8373615](#)
275. Cartago RS, Alan PA, Benedicto J. Pregnancy outcomes in patients with severe pulmonary hypertension and Eisenmenger syndrome treated with sildenafil monotherapy. *Obstet Med* 2014; 7: 40–42. PMID: [27512419](#)
276. d'Udekem Y, Iyengar AJ, Cochrane AD, et al. The Fontan procedure: contemporary techniques have improved long-term outcomes. *Circulation* 2007; 116 Suppl: I157–I164. PMID: [17846297](#)
277. Ohuchi H. Adult patients with Fontan circulation: What we know and how to manage adults with Fontan circulation? *J Cardiol* 2016; 68: 181–189. PMID: [27134136](#)
278. Ohuchi H, Negishi J, Noritake K, et al. Prognostic value of exercise variables in 335 patients after the Fontan operation: a 23-year single-center experience of cardiopulmonary exercise testing. *Congenit Heart Dis* 2015; 10: 105–116. PMID: [25196547](#)
279. Harrison DA, Liu P, Walters JE, et al. Cardiopulmonary function in adult patients late after Fontan repair. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1016–1021. PMID: [7560594](#)
280. Do TB, Chu JM, Berdjis F, et al. Fontan patient with plastic bronchitis treated successfully using aerosolized tissue plasminogen activator: a case report and review of the literature. *Pediatr Cardiol* 2009; 30: 352–355. PMID: [19005718](#)
281. Ohuchi H, Yasuda K, Miyazaki A, et al. Prevalence and predictors of haemostatic complications in 412 Fontan patients: their relation to anticoagulation and haemodynamics. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 47: 511–519. PMID: [24699205](#)
282. Dimopoulos K, Diller GP, Koltzida E, et al. Prevalence, predictors, and prognostic value of renal dysfunction in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2008; 117: 2320–2328. PMID: [18443238](#)
283. Pundi K, Pundi KN, Kamath PS, et al. Liver Disease in Patients After the Fontan Operation. *Am J Cardiol* 2016; 117: 456–460. PMID: [26704027](#)
284. Ohuchi H, Yasuda K, Miyazaki A, et al. Haemodynamic characteristics before and after the onset of protein losing enteropathy in patients after the Fontan operation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 43: e49–e57. PMID: [23396878](#)
285. Ohuchi H, Miyamoto Y, Yamamoto M, et al. High prevalence of abnormal glucose metabolism in young adult patients with complex congenital heart disease. *Am Heart J* 2009; 158: 30–39. PMID: [19540389](#)
286. Ohuchi H, Yasuda K, Ono S, et al. Low fasting plasma glucose level predicts morbidity and mortality in symptomatic adults with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2014; 174: 306–312. PMID: [24780541](#)
287. Ohuchi H, Hayama Y, Negishi J, et al. Determinants of Aortic Size and Stiffness and the Impact on Exercise Physiology in Patients After the Fontan Operation. *Int Heart J* 2017; 58: 73–80. PMID: [28111407](#)
288. Egan M, Phillips A, Cook SC. Aortic dissection in the adult Fontan with aortic root enlargement. *Pediatr Cardiol* 2009; 30: 562–563. PMID: [19357906](#)
289. Pundi KN, Pundi K, Johnson JN, et al. Contraception Practices and Pregnancy Outcome in Patients after Fontan Operation. *Congenit Heart Dis* 2016; 11: 63–70. PMID: [26239864](#)
290. Lu CW, Shih JC, Chen SY, et al. Comparison of 3 Risk Estimation Methods for Predicting Cardiac Outcomes in Pregnant Women With Congenital Heart Disease. *Circ J* 2015; 79: 1609–1617. PMID: [25959432](#)
291. Karamermer Y, Roos-Hesselink JW. Pregnancy and adult congenital heart disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007; 5: 859–869. PMID: [17867916](#)
292. Carrick-Ranson G, Hastings JL, Bhella PS, et al. The effect of life-long exercise dose on cardiovascular function during exercise. *J Appl Physiol* (1985) 2014; 116: 736–745. PMID: [24458750](#)
293. Ohuchi H, Hayashi T, Yamada O, et al. Change in plasma volume

- during peak exercise in patients with cyanotic congenital heart disease after definitive operation. *Int J Cardiol* 2006; 108: 216–223. PMID: [16009437](#)
294. Pivarnik JM, Lee W, Clark SL, et al. Cardiac output responses of primigravid women during exercise determined by the direct Fick technique. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 954–959. PMID: [2342744](#)
295. Valdes G, Kaufmann P, Corthorn J, et al. Vasodilator factors in the systemic and local adaptations to pregnancy. *Reprod Biol Endocrinol* 2009; 7: 79. PMID: [19646248](#)
296. Lumbers ER, Pringle KG. Roles of the circulating renin-angiotensin-aldosterone system in human pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2014; 306: R91–R101. PMID: [24089380](#)
297. Marshall SA, Senadheera SN, Parry LJ, et al. The Role of Relaxin in Normal and Abnormal Uterine Function During the Menstrual Cycle and Early Pregnancy. *Reprod Sci* 2017; 24: 342–354. PMID: [27365367](#)
298. Jarvis SS, Shibata S, Bivens TB, et al. Sympathetic activation during early pregnancy in humans. *J Physiol* 2012; 590: 3535–3543. PMID: [22687610](#)
299. Ohuchi H, Hasegawa S, Yasuda K, et al. Severely impaired cardiac autonomic nervous activity after the Fontan operation. *Circulation* 2001; 104: 1513–1518. PMID: [11571245](#)
300. Canobbio MM, Mair DD, van der Velde M, et al. Pregnancy outcomes after the Fontan repair. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 763–767. PMID: [8772769](#)
301. Cauldwell M, Von Klemperer K, Uebing A, et al. A cohort study of women with a Fontan circulation undergoing preconception counselling. *Heart* 2016; 102: 534–540. PMID: [26786817](#)
302. Zentner D, Kotevski A, King I, et al. Fertility and pregnancy in the Fontan population. *Int J Cardiol* 2016; 208: 97–101. PMID: [26836494](#)
303. Iyengar AJ, Winlaw DS, Galati JC, et al. Australia and New Zealand Fontan Registry. No difference between aspirin and warfarin after extracardiac Fontan in a propensity score analysis of 475 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 50: 980–987. PMID: [27229665](#)
- 303a. Inoue S, Masuyama H, Akagi T, et al. Pregnancy and delivery in patients with Fontan circulation: A report of two cases. *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39: 378–382.
304. Ruys TP, Roos-Hesselink JW, Pijuan-Domènech A, et al. ROPAC investigators. Is a planned caesarean section in women with cardiac disease beneficial? *Heart* 2015; 101: 530–536. PMID: [25539946](#)
305. Shafer KM, Garcia JA, Babb TG, et al. The importance of the muscle and ventilatory blood pumps during exercise in patients without a subpulmonary ventricle (Fontan operation). *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2115–2121. PMID: [23083785](#)
306. Ohuchi H, Miyazaki A, Negishi J, et al. Hemodynamic determinants of mortality after Fontan operation. *Am Heart J* 2017; 189: 9–18. PMID: [28625386](#)
307. Warnes CA. Pregnancy and Delivery in Women With Congenital Heart Disease. *Circ J* 2015; 79: 1416–1421. PMID: [26040336](#)
308. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013 Suppl; 62: D34–D41. PMID: [24355639](#)
309. Ogawa A, Matsubara H. Balloon Pulmonary Angioplasty: A Treatment Option for Inoperable Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Front Cardiovasc Med* 2015; 2: 4. PMID: [26664876](#)
310. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, et al. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5: 748–755. PMID: [23192917](#)
311. Lang I, Meyer BC, Ogo T, et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 160119. PMID: [28356406](#)
312. Pieper PG, Lameijer H, Hoendermis ES. Pregnancy and pulmonary hypertension. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014; 28: 579–591. PMID: [24685319](#)
313. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999; 99: 1197–1208. PMID: [10069788](#)
314. Jais X, Olsson KM, Barbera JA, et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J* 2012; 40: 881–885. PMID: [22282544](#)
315. Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J* 2010; 31: 1124–1131. PMID: [20202971](#)
316. Mukhopadhyay S, Nathani S, Yusuf J, et al. Clinical efficacy of phosphodiesterase-5 inhibitor tadalafil in Eisenmenger syndrome—a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *Congenit Heart Dis* 2011; 6: 424–431. PMID: [21914136](#)
317. Chon MK, Cho KI, Cha KS, et al. Effects of long-term iloprost treatment on right ventricular function in patients with Eisenmenger syndrome. *J Cardiol* 2017; 69: 741–746. PMID: [27492657](#)
318. Cha KS, Cho KI, Seo JS, et al. Effects of inhaled iloprost on exercise capacity, quality of life, and cardiac function in patients with pulmonary arterial hypertension secondary to congenital heart disease (the Eisenmenger syndrome) (from the EIGER Study). *Am J Cardiol* 2013; 112: 1834–1839. PMID: [24012036](#)
319. Yang SI, Chung WJ, Jung SH, et al. Effects of inhaled iloprost on congenital heart disease with Eisenmenger syndrome. *Pediatr Cardiol* 2012; 33: 744–748. PMID: [22349672](#)
320. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC Guideline 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. *Circulation* 2014; 129: e521–e643. PMID: [24589853](#)
321. Bhagra CJ, D'Souza R, Silversides CK. Valvular heart disease and pregnancy part II: management of prosthetic valves. *Heart* 2017; 103: 244–252. PMID: [27670966](#)
322. Badduke BR, Jamieson WR, Miyagishima RT, et al. Pregnancy and childbearing in a population with biologic valvular prostheses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 179–186. PMID: [18656693](#)
323. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 1–25. PMID: [19065003](#)
324. Silversides CK, Colman JM, Sermer M, et al. Cardiac risk in pregnant women with rheumatic mitral stenosis. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1382–1385. PMID: [12767443](#)
325. Leśniak-Sobelga A, Tracz W, Kostkiewicz M, et al. Clinical and echocardiographic assessment of pregnant women with valvular heart diseases—maternal and fetal outcome. *Int J Cardiol* 2004; 94: 15–23. PMID: [14996469](#)
326. al Kasab SM, Sabag T, al Zaibag M, et al. β -adrenergic receptor blockade in the management of pregnant women with mitral stenosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 37–40. PMID: [1973871](#)
327. Bhatia ML, Shrivastava S, Roy SB. Immediate haemodynamic effects of a beta adrenergic blocking agent-propranolol in mitral stenosis at fixed heart rates. *Br Heart J* 1972; 34: 638–644. PMID: [5040261](#)
328. Lydakis C, Lip GY, Beevers M, et al. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12: 541–547. PMID: [10371362](#)
329. Das P, Rimington H, Chambers J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *Eur Heart J* 2005; 26: 1309–1313. PMID: [15820999](#)
330. Yap SC, Drenthen W, Pieper PG, et al. ZAHARA investigators. Risk of complications during pregnancy in women with congenital aortic stenosis. *Int J Cardiol* 2008; 126: 240–246. PMID: [17482293](#)
331. Weiss BM, von Segesser LK, Alon E, et al. Outcome of cardiovascular surgery and pregnancy: a systematic review of the period 1984–1996. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1643–1653. PMID: [9855611](#)
332. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2000; 160: 191–196. PMID: [10647757](#)
333. D'Souza R, Ostro J, Shah PS, et al. Anticoagulation for pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2017; 38: 1509–1516. PMID: [28329059](#)
334. 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. PMID: [10334435](#)
335. 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. PMID: [11777507](#)
336. Steinberg ZL, Dominguez-Islas CP, Otto CM, et al. Maternal and Fetal Outcomes of Anticoagulation in Pregnant Women With Mechanical Heart Valves. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2681–2691. PMID: [28571631](#)
337. Xu Z, Fan J, Luo X, et al. Anticoagulation Regimens During Pregnancy in Patients With Mechanical Heart Valves: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol* 2016; 32: 1248.e1–1248.e9. PMID: [26927861](#)
338. 日本産科婦人科学会，日本産婦人科医会，産婦人科診療ガイドライン—産科編 2014. <http://www.jaog.or.jp/wp/wp-content/uploads/2017/01/img-31020320.pdf>
339. 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: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American

- Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation* 2010; 121: e266–e369. PMID: [20233780](#)
340. Roman MJ, Rosen SE, Kramer-Fox R, et al. Prognostic significance of the pattern of aortic root dilation in the Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1470–1476. PMID: [8227807](#)
341. Gott VL, Greene PS, Alejo DE, et al. Replacement of the aortic root in patients with Marfan's syndrome. *N Engl J Med* 1999; 340: 1307–1313. PMID: [10219065](#)
342. Gott VL, Cameron DE, Alejo DE, et al. Aortic root replacement in 271 Marfan patients: a 24-year experience. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 438–443. PMID: [11845856](#)
343. Finkbohner R, Johnston D, Crawford ES, et al. Marfan syndrome. Long-term survival and complications after aortic aneurysm repair. *Circulation* 1995; 91: 728–733. PMID: [7828300](#)
344. Van Hemelrijk C, Renard M, Loeys B. The Loeys-Dietz syndrome: an update for the clinician. *Curr Opin Cardiol* 2010; 25: 546–551. PMID: [20838339](#)
345. Stewart FM. Marfan's syndrome and other aortopathies in pregnancy. *Obstet Med* 2013; 6: 112–119. PMID: [27708702](#)
346. Wanga S, Silversides C, Dore A, et al. Pregnancy and Thoracic Aortic Disease: Managing the Risks. *Can J Cardiol* 2016; 32: 78–85. PMID: [26604124](#)
347. Pepin M, Schwarze U, Superti-Furga A, et al. Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med* 2000; 342: 673–680. PMID: [10706896](#)
348. Goland S, Elkayam U. Cardiovascular problems in pregnant women with marfan syndrome. *Circulation* 2009; 119: 619–623. PMID: [19188522](#)
349. Holm TM, Habashi JP, Doyle JJ, et al. Noncanonical TGF β signaling contributes to aortic aneurysm progression in Marfan syndrome mice. *Science* 2011; 332: 358–361. PMID: [21493862](#)
350. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2011 年度合同研究班報告) : 弁膜疾患の非薬物治療に関するガイドライン (2012 年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_ookita_h.pdf
351. Sharma BK, Jain S, Vasishtha K. Outcome of pregnancy in Takayasu arteritis. *Int J Cardiol* 2000; 75 Suppl: S159–S162. PMID: [10980356](#)
352. Bloechle M, Bollmann R, Chaoui R, et al. Pregnancy in Takayasu arteritis. *Z Geburtshilfe Neonatol* 1955; 199: 116–119.
353. Matsumura A, Moriwaki R, Numano F. Pregnancy in Takayasu arteritis from the view of internal medicine. *Heart Vessels Suppl* 1992; 7: 120–124. PMID: [1360957](#)
354. Kammerer H. Aortic coarctation and interrupted aortic arch. In: Gatzoulis MA, Webb GD, Daubeney PEF, editors. *Diagnosis and Management of Adult Congenital Heart Disease*. Churchill Livingstone, 2003: 253–264.
355. Beauchesne LM, Connolly HM, Ammass NM, et al. Coarctation of the aorta: outcome of pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1728–1733. PMID: [11704388](#)
356. Vriend JW, Drenthen W, Pieper PG, et al. Outcome of pregnancy in patients after repair of aortic coarctation. *Eur Heart J* 2005; 26: 2173–2178. PMID: [15946957](#)
357. McCrindle BW, Jones TK, Morrow WR, et al. Valvuloplasty and Angioplasty of Congenital Anomalies (VACA) Registry Investigators. Acute results of balloon angioplasty of native coarctation versus recurrent aortic obstruction are equivalent. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1810–1817. PMID: [8962571](#)
358. Kaemmerer H, Oelert F, Bahlmann J, et al. Arterial hypertension in adults after surgical treatment of aortic coarctation. *Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 46: 121–125. PMID: [9714485](#)
359. 松森昭, 他. 特発性心筋症の全国疫学調査. 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班平成 12 年度研究業績集 2002: 40–60.
360. 黒田敏男. 循環器系住民検診における断層心エコー図法の意義. *J Cardiol* 1989; 19: 933–943. PMID: [2534926](#)
361. Schinkel AF. Pregnancy in women with hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol Rev* 2014; 22: 217–222. PMID: [25093741](#)
362. Autore C, Conte MR, Piccininno M, et al. Risk associated with pregnancy in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1864–1869. PMID: [12446072](#)
363. Goland S, van Hagen IM, Elbaz-Greener G, et al. Pregnancy in women with hypertrophic cardiomyopathy: data from the European Society of Cardiology initiated Registry of Pregnancy and Cardiac disease (ROPAC). *Eur Heart J* 2017; 38: 2683–2690. PMID: [28934836](#)
364. Thaman R, Varnava A, Hamid MS, et al. Pregnancy related complications in women with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2003; 89: 752–756. PMID: [12807849](#)
365. Probst V, Langlard JM, Desnos M, et al. Familial hypertrophic cardiomyopathy. French study of the duration and outcome of pregnancy. [Article in French] *Arch Mal Coeur Vaiss* 2002; 95: 81–86. PMID: [11933543](#)
366. Tanaka H, Kamiya C, Katsuragi S, et al. Cardiovascular events in pregnancy with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J* 2014; 78: 2501–2506. PMID: [25099604](#)
367. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142: e153–e203. PMID: [22093723](#)
368. Krul SP, van der Smagt JJ, van den Berg MP, et al. Systematic review of pregnancy in women with inherited cardiomyopathies. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 584–594. PMID: [21482599](#)
369. Rowe GT. Hypertrophic cardiomyopathy in pregnancy: a case study. *J Cardiovasc Nurs* 1994; 8: 69–73. PMID: [8182416](#)
370. Piacenza JM, Kirkorian G, Audra PH, et al. Hypertrophic cardiomyopathy and pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 80: 17–23. PMID: [9758254](#)
371. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン 2011 : 拡張型心筋症ならびに関連する二次性心筋症の診療に関するガイドライン. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_tomoike_h.pdf
372. Bernstein PS, Magriples U. Cardiomyopathy in pregnancy: a retrospective study. *Am J Perinatol* 2001; 18: 163–168. PMID: [11414529](#)
373. Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 767–778. PMID: [20675664](#)
374. Ware JS, Li J, Mazaika E, et al. IMAC-2 and IPAC Investigators. Shared Genetic Predisposition in Peripartum and Dilated Cardiomyopathies. *N Engl J Med* 2016; 374: 233–241. PMID: [26735901](#)
375. Haghikia A, Podewski E, Libhaber E, et al. Phenotyping and outcome on contemporary management in a German cohort of patients with peripartum cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 2013; 108: 366. PMID: [23812247](#)
376. McNamara DM, Elkayam U, Alharethi R, et al. IPAC Investigators. Clinical Outcomes for Peripartum Cardiomyopathy in North America: Results of the IPAC Study (Investigations of Pregnancy-Associated Cardiomyopathy). *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 905–914. PMID: [26293760](#)
377. Bello N, Rendon ISH, Arany Z. The relationship between pre-eclampsia and peripartum cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1715–1723. PMID: [24013055](#)
378. Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, et al. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell* 2007; 128: 589–600. PMID: [17289576](#)
379. Patten IS, Rana S, Shahul S, et al. Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. *Nature* 2012; 485: 333–338. PMID: [22596155](#)
380. 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* 2010; 121: 1465–1473. PMID: [20308616](#)
381. Haghikia A, Podewski E, Berliner D, et al. Rationale and design of a randomized, controlled multicentre clinical trial to evaluate the effect of bromocriptine on left ventricular function in women with peripartum cardiomyopathy. *Clin Res Cardiol* 2015; 104: 911–917. PMID: [26026286](#)
382. Demakis JG, Rahimtoola SH. Peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 1971; 44: 964–968. PMID: [4255967](#)
383. Elkayam U. Risk of subsequent pregnancy in women with a history of peripartum cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1629–1636. PMID: [25301468](#)
384. Shotan A, Ostrzega E, Mehra A, et al. Incidence of arrhythmias in normal pregnancy and relation to palpitations, dizziness, and syncope. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1061–1064. PMID: [9114764](#)
385. 欠番
386. Li JM, Nguyen C, Joglar JA, et al. Frequency and outcome of arrhythmias complicating admission during pregnancy: experience from a high-volume and ethnically-diverse obstetric service. *Clin Cardiol* 2008; 31: 538–541. PMID: [19006111](#)
387. Mendelson CL. Disorders of the heartbeat during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1956; 72: 1268–1301. PMID: [13372606](#)
388. Widerhorn J, Widerhorn AL, Rahimtoola SH, et al. WPW syndrome during pregnancy: increased incidence of supraventricular arrhythm-

- mias. *Am Heart J* 1992; 123: 796–798. PMID: [1539536](#)
389. Brodsky M, Doria R, Allen B, et al. New-onset ventricular tachycardia during pregnancy. *Am Heart J* 1992; 123: 933–941. PMID: [1550003](#)
390. Eddy WA, Frankenfeld RH. Congenital complete heart block in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128: 223–225. PMID: [855872](#)
391. Tawam M, Levine J, Mendelson M, et al. Effect of pregnancy on paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1993; 72: 838–840. PMID: [8213524](#)
392. Silversides CK, Harris L, Haberer K, et al. Recurrence rates of arrhythmias during pregnancy in women with previous tachyarrhythmia and impact on fetal and neonatal outcomes. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1206–1212. PMID: [16616027](#)
393. Opatowsky AR, Siddiqi OK, D'Souza B, et al. Maternal cardiovascular events during childbirth among women with congenital heart disease. *Heart* 2012; 98: 145–151. PMID: [21990383](#)
394. Briggs GG, Freeman RK. *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 10th edn. Lippincott Williams & Wilkins, 2014.
395. Schroeder JS, Harrison DC. Repeated cardioversion during pregnancy. Treatment of refractory paroxysmal atrial tachycardia during 3 successive pregnancies. *Am J Cardiol* 1971; 27: 445–446. PMID: [5572585](#)
396. Lavonas EJ, Drennan IR, Gabrielli A, et al. Part 10: Special Circumstances of Resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2015; 132: S501–S518. PMID: [26472998](#)
397. Bongioni MG, Di Cori A, Soldati E, et al. Radiofrequency catheter ablation of atrioventricular nodal reciprocating tachycardia using intracardiac echocardiography in pregnancy. *Europace* 2008; 10: 1018–1021. PMID: [18460548](#)
398. Szumowski L, Szuffladowicz E, Orczykowski M, et al. Ablation of severe drug-resistant tachyarrhythmia during pregnancy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2010; 21: 877–882. PMID: [20158563](#)
399. Berrueto A, Diez GR, Berne P, et al. Low exposure radiation with conventional guided radiofrequency catheter ablation in pregnant women. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30: 1299–1302. PMID: [17897139](#)
400. Chen G, Sun G, Xu R, et al. Zero-fluoroscopy catheter ablation of severe drug-resistant arrhythmia guided by Ensite NavX system during pregnancy: Two case reports and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95: e4487. PMID: [27512864](#)
401. Payne J, Lo M, Paydak H, et al. Near-zero fluoroscopy implantation of dual-chamber pacemaker in pregnancy using electroanatomic mapping. *HeartRhythm Case Rep* 2017; 3: 205–209. PMID: [28491803](#)
402. Merino JL, Peinado R, Silvestre J. Dual-chamber implantable cardioverter defibrillator implantation guided by non-fluoroscopic electroanatomical navigation. *Europace* 2008; 10: 1124–1125. PMID: [18606618](#)
403. Natale A, Davidson T, Geiger MJ, et al. Implantable cardioverter-defibrillators and pregnancy: a safe combination? *Circulation* 1997; 96: 2808–2812. PMID: [9386142](#)
404. Miyoshi T, Kamiya CA, Katsuragi S, et al. Safety and efficacy of implantable cardioverter-defibrillator during pregnancy and after delivery. *Circ J* 2013; 77: 1166–1170. PMID: [23291990](#)
405. Duncker D, Haghikia A, König T, et al. Risk for ventricular fibrillation in peripartum cardiomyopathy with severely reduced left ventricular function-value of the wearable cardioverter/defibrillator. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 1331–1336. PMID: [25371320](#)
406. Sobotka PA, Mayer JH, Bauernfeind RA, et al. Arrhythmias documented by 24-hour continuous ambulatory electrocardiographic monitoring in young women without apparent heart disease. *Am Heart J* 1981; 101: 753–759. PMID: [7234653](#)
407. Lee SH, Chen SA, Wu TJ, et al. Effects of pregnancy on first onset and symptoms of paroxysmal supraventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 1995; 76: 675–678. PMID: [7572623](#)
408. Page RL, Hamdan MH, Joglar JA. Arrhythmias occurring during pregnancy. *Card Electrophysiol Rev* 2002; 6: 136–139. PMID: [11984035](#)
409. Gowda RM, Khan IA, Mehta NJ, et al. Cardiac arrhythmias in pregnancy: clinical and therapeutic considerations. *Int J Cardiol* 2003; 88: 129–133. PMID: [12714190](#)
410. Rashba EJ, Zareba W, Moss AJ, et al. LQTS Investigators. Influence of pregnancy on the risk for cardiac events in patients with hereditary long QT syndrome. *Circulation* 1998; 97: 451–456. PMID: [9490239](#)
411. Jaffe R, Gruber A, Feigin M, et al. Pregnancy with an artificial pacemaker. *Obstet Gynecol Surv* 1987; 42: 137–139. PMID: [3550552](#)
412. Rodríguez-Mañero M, Casado-Arroyo R, Sarkozy A, et al. The clinical significance of pregnancy in Brugada syndrome. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014; 67: 176–180. PMID: [24774391](#)
413. Sharif-Kazemi MB, Emkanjoo Z, Tavoosi A, et al. Electrical storm in Brugada syndrome during pregnancy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011; 34: e18–e21. PMID: [20353417](#)
414. Hodes AR, Tichnell C, Te Riele AS, et al. Pregnancy course and outcomes in women with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart* 2016; 102: 303–312. PMID: [26719359](#)
415. Niwa K, Warita N, Sunami Y, et al. Prevalence of arrhythmias and conduction disturbances in large population-based samples of children. *Cardiol Young* 2004; 14: 68–74. PMID: [15237674](#)
416. Dalvi BV, Chaudhuri A, Kulkarni HL, et al. Therapeutic guidelines for congenital complete heart block presenting in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992; 79 Suppl: 802–804. PMID: [1565369](#)
417. Suri V, Keepanasseril A, Aggarwal N, et al. Maternal complete heart block in pregnancy: analysis of four cases and review of management. *J Obstet Gynaecol Res* 2009; 35: 434–437. PMID: [19527379](#)
418. González Maqueda I, Armada Romero E, Díaz Recasens J, et al. Practice Guidelines of the Spanish Society of Cardiology for the management of cardiac disease in pregnancy. [Article in Spanish] *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 1474–1495. PMID: [11084006](#)
419. Elkayam U. Pregnancy and cardiovascular disease. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. *Heart Disease*, 6th edn. WB Saunders Company 2001.
420. Roth A, Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy. *Ann Intern Med* 1996; 125: 751–762. PMID: [8929010](#)
421. Satoh H, Sano M, Suwa K, et al. Pregnancy-related acute myocardial infarction in Japan: a review of epidemiology, etiology and treatment from case reports. *Circ J* 2013; 77: 725–733. PMID: [23182760](#)
422. Nolan TE, Hankins GD. Myocardial infarction in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1989; 32: 68–75. PMID: [2661081](#)
423. Badui E, Enciso R. Acute myocardial infarction during pregnancy and puerperium: a review. *Angiology* 1996; 47: 739–756. PMID: [8712477](#)
424. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. *Lancet* 1997; 349: 1202–1209. PMID: [9130941](#)
425. Roth A, Elkayam U. Acute myocardial infarction associated with pregnancy. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 171–180. PMID: [18617065](#)
426. Cohen DE, Strimike CL. A case of multiple spontaneous coronary artery dissections. *Catheter Cardiovasc Interv* 2000; 49: 318–320. PMID: [10700066](#)
427. Heefner WA. Dissecting hematoma of the coronary artery. A possible complication of oral contraceptive therapy. *JAMA* 1973; 223: 550–551. PMID: [4739140](#)
428. Krishnamurthy M, Desai R, Patel H. Spontaneous coronary artery dissection in the postpartum period: association with antiphospholipid antibody. *Heart* 2004; 90: e53. PMID: [15310722](#)
429. Siegel RJ, Koponen M. Spontaneous coronary artery dissection causing sudden death. Mechanical arterial failure or primary vasculitis? *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 196–198. PMID: [8311666](#)
430. Conraads VM, Vorlat A, Colpaert CG, et al. Spontaneous dissection of three major coronary arteries subsequent to cystic medial necrosis. *Chest* 1999; 116: 1473–1475. PMID: [10559117](#)
431. Shivvers SA, Wians FH, Keffer JH, et al. Maternal cardiac troponin I levels during normal labor and delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 122–127. PMID: [9914590](#)
432. Schumacher B, Belfort MA, Card RJ. Successful treatment of acute myocardial infarction during pregnancy with tissue plasminogen activator. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 716–719. PMID: [9077638](#)
433. Buttar HS. An overview of the influence of ACE inhibitors on fetal-placental circulation and perinatal development. *Mol Cell Biochem* 1997; 176: 61–71. PMID: [9406146](#)
434. Burchill LJ, Lameijer H, Roos-Hesselink JW, et al. Pregnancy risks in women with pre-existing coronary artery disease, or following acute coronary syndrome. *Heart* 2015; 101: 525–529. PMID: [25564557](#)
435. Nolan TE, Savage RW. Peripartum myocardial infarction from presumed Kawasaki's disease. *South Med J* 1990; 83: 1360–1361. PMID: [2237576](#)
436. McAndrew P, Hughes D, Adams P. Pregnancy and Kawasaki disease. *Int J Obstet Anesth* 2000; 9: 279–281. PMID: [15321081](#)
437. Shear R, Leduc L. Successful pregnancy following Kawasaki disease. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 841. PMID: [10546752](#)
438. Hayakawa H, Katoh T. Successful pregnancy after coronary artery bypass grafting for Kawasaki disease. *Acta Paediatr Jpn* 1998; 40: 275–277. PMID: [9695305](#)
439. Arakawa K, Akita T, Nishizawa K, et al. Anticoagulant therapy during successful pregnancy and delivery in a Kawasaki disease patient with coronary aneurysm—a case report. *Jpn Circ J* 1997; 61: 197–200. PMID: [9070977](#)

440. 辰巳貴美子, 津田悦子, 小野安生, 他. 川崎病による冠動脈障害をもつ患者の妊娠・分娩について—4例の症例経験から. *日小循環誌* 2001; 17: 52–59.
441. Tsuda E, Kawamata K, Neki R, et al. Nationwide survey of pregnancy and delivery in patients with coronary arterial lesions caused by Kawasaki disease in Japan. *Cardiol Young* 2006; 16: 173–178. PMID: [16553980](#)
442. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2007年度合同研究班報告): 川崎病心臓血管後遺症の診断と治療に関するガイドライン (2008年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2008_ogawasy_h.pdf
443. Maeder M, Vogt PR, Ammann P, et al. Bland-White-Garland syndrome in a 39-year-old mother. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1451–1453. PMID: [15464516](#)
444. Cauldwell M, Swan L, von Klemperer K, et al. Management of ALCAPA in two pregnancies. *Int J Cardiol* 2015; 181: 353–354. PMID: [25555277](#)
- 444a. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018; 39: 3165–3241. PMID: [30165544](#)
445. Robertson JE, Silversides CK, Ling Mah M, et al. A contemporary approach to the obstetric management of women with heart disease. *J Obstet Gynaecol Can* 2012; 34: 812–819. PMID: [22971448](#)
446. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. Hypertension in pregnancy. *J Am Soc Hypertens* 2010; 4: 68–78. PMID: [20400051](#)
447. Lowe SA, Brown MA, Dekker GA, et al. Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand. Guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2008. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009; 49: 242–246. PMID: [19566552](#)
448. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: S1–S22. PMID: [10920346](#)
449. Seely EW, Ecker J. Clinical practice. Chronic hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 2011; 365: 439–446. PMID: [21812673](#)
450. Matthews TJ, Hamilton BE. Delayed childbearing: more women are having their first child later in life. *NCHS Data Brief* 2009; No.21: 1–8. PMID: [19674536](#)
451. Knight M, Kurinczuk JJ, Spark P, et al. UK Obstetric Surveillance System. Extreme obesity in pregnancy in the United Kingdom. *Obstet Gynaecol* 2010; 115: 989–997. PMID: [20410773](#)
452. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン 2014. ライフサイエンス出版 2014. https://www.jpnh.jp/data/jsh2014/jsh2014v1_1.pdf
453. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, et al. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014; 348: g2301. PMID: [24735917](#)
454. Gilbert WM, Young AL, Danielsen B. Pregnancy outcomes in women with chronic hypertension: a population-based study. *J Reprod Med* 2007; 52: 1046–1051. PMID: [18161404](#)
455. Magee LA, Abalos E, von Dadelnszen P, et al. CHIPS Study Group. How to manage hypertension in pregnancy effectively. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 72: 394–401. PMID: [21545480](#)
456. Roberts JM, August PA. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 1122–1131. PMID: [24150027](#)
457. Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD002252. PMID: [24504933](#)
458. Magee LA, Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD002863. PMID: [12917933](#)
459. Ferrer RL, Sibai BM, Mulrow CD, et al. Management of mild chronic hypertension during pregnancy: a review. *Obstet Gynecol* 2000; 96 Suppl: 849–860. PMID: [11094241](#)
460. SMFM Publications Committee. SMFM Statement: benefit of antihypertensive therapy for mild-to-moderate chronic hypertension during pregnancy remains uncertain. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 3–4. PMID: [26004324](#)
461. von Dadelnszen P, Ornstein MP, Bull SB, et al. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355: 87–92. PMID: [10675164](#)
462. Magee LA, von Dadelnszen P, Rey E, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 2015; 372: 407–417. PMID: [25629739](#)
463. 日本妊娠高血圧学会. 妊娠高血圧症候群の診療指針 2015 -Best Practice Guide-. メジカルビュー社 2015: 30.
464. Mancía G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281–1357. PMID: [23817082](#)
- 464a. 妊娠高血圧学会. 妊娠高血圧症候群 新定義・臨床分類 (2018年5月). http://www.jsshp.jp/journal/pdf/20180625_teigi_kaiteian.pdf
465. Important announcement. *Hypertens Res Pregnancy* 2016; 4: 47.
466. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, et al. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 24–28. PMID: [10636496](#)
467. 妊婦が使用する降圧薬. 日本妊娠高血圧学会. 妊娠高血圧症候群の診療指針 2015 -Best Practice Guide-. メジカルビュー社 2015: 99.
468. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 933–938. PMID: [2025141](#)
469. Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH). Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer - 2003-2005: The Seventh Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. CEMACH, 2007.
470. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005; 143: 697–706. PMID: [16287790](#)
471. Browse NL, Burnand KG, Irvine AT, et al. Deep vein thrombosis: pathology and diagnosis. In: Browse NL, et al. editors. Diseases of the Veins. Arnold, 1999: 249–291.
472. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green-top Guideline No. 37a, 2015.
473. Friedman AM, D'Alton ME. Venous thromboembolism bundle: Risk assessment and prophylaxis for obstetric patients. *Semin Perinatol* 2016; 40: 87–92. PMID: [26742598](#)
474. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001; 119 Suppl: 132S–175S. PMID: [11157647](#)
475. Ohgi S, Ito K, Tanaka K, et al. Echogenic types of venous thrombi in the common femoral vein by ultrasonic B-mode imaging. *Vasc Surg* 1991; 25: 253–258.
476. Schellong SM, Schwarz T, Halbritter K, et al. Complete compression ultrasonography of the leg veins as a single test for the diagnosis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2003; 89: 228–234. PMID: [12574800](#)
477. Bozic M, Blinc A, Stegnar M. D-dimer, other markers of haemostasis activation and soluble adhesion molecules in patients with different clinical probabilities of deep vein thrombosis. *Thromb Res* 2002; 108: 107–114. PMID: [12590945](#)
478. Partsch H, Kaulich M, Mayer W. Immediate mobilisation in acute vein thrombosis reduces post-thrombotic syndrome. *Int Angiol* 2004; 23: 206–212. PMID: [15765034](#)
479. Brandjes DP, Büller HR, Heijboer H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997; 349: 759–762. PMID: [9074574](#)
480. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004; 141: 249–256. PMID: [15313740](#)
481. Nicolaides AN, Miles C, Hoare M, et al. Intermittent sequential pneumatic compression of the legs and thromboembolism-deterrent stockings in the prevention of postoperative deep venous thrombosis. *Surgery* 1983; 94: 21–25. PMID: [6857507](#)
482. Warwick D, Harrison J, Glew D, et al. Comparison of the use of a foot pump with the use of low-molecular-weight heparin for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. A prospective, randomized trial. *J Bone Joint Surg Am* 1998; 80: 1158–1166. PMID: [9730125](#)
483. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. *N Engl J Med* 1988; 318: 1162–1173. PMID: [3283548](#)
484. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of meta-analysis. *Ann Surg* 1988; 208: 227–240. PMID: [2456748](#)
485. Zorowitz RD, Tietjen GE. Medical complications after stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1999; 8: 192–196. PMID: [17895163](#)
486. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン

- (2008 年度合同研究班報告)：循環器疾患における抗凝固・抗血小板療法に関するガイドライン (2009 年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_hori_h.pdf
487. Weitz JI, Harenberg J. New developments in anticoagulants: Past, present and future. *Thromb Haemost* 2017; 117: 1283–1288. PMID: 28594426
 488. Leentjens J, Peters M, Esselink AC, et al. Initial anticoagulation in patients with pulmonary embolism: thrombolysis, unfractionated heparin, LMWH, fondaparinux, or DOACs? *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83: 2356–2366. PMID: 28593681
 489. Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism. International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence). *Int Angiol* 2006; 25: 101–161. PMID: 16763532
 490. Pieno GF, Hull RD. Prevention and medical treatment of acute deep venous thrombosis. In: Rutherford RB, editor. *Vascular Surgery*, 6th edn. Elsevier Saunders, 2005: 2157–2156.
 491. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, et al. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost* 2002; 87: 7–12. PMID: 11848459
 492. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet* 1960; 275: 1309–1312. PMID: 13797091
 493. Lualdi JC, Goldhaber SZ. Right ventricular dysfunction after acute pulmonary embolism: pathophysiologic factors, detection, and therapeutic implications. *Am Heart J* 1995; 130: 1276–1282. PMID: 7484782
 494. Agnelli G, Becattini C, Kirschstein T. Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism: a clinical outcome-based meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012; 162: 2537–2541. PMID: 12456225
 495. Dong B, Jirong Y, Liu G, et al. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD004437. PMID: 16625603
 496. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, et al. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004; 110: 744–749. PMID: 15262836
 497. Ahearn GS, Hadjiladis D, Govert JA, et al. Massive pulmonary embolism during pregnancy successfully treated with recombinant tissue plasminogen activator: a case report and review of treatment options. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1221–1227. PMID: 12038939
 498. Agu O, Hamilton G, Baker D. Graduated compression stockings in the prevention of venous thromboembolism. *Br J Surg* 1999; 86: 992–1004. PMID: 10406033
 499. Hirai M, Iwata H, Hayakawa N. Effect of elastic compression stockings in patients with varicose veins and healthy controls measured by strain gauge plethysmography. *Skin Res Technol* 2002; 8: 236–239. PMID: 12423542
 500. Wells PS, Lensing AW, Hirsh J. Graduated compression stockings in the prevention of postoperative venous thromboembolism. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1994; 154: 67–72. PMID: 8267491
 501. Athanasoulis CA, Kaufman JA, Halpern EF, et al. Inferior vena caval filters: review of a 26-year single-center clinical experience. *Radiology* 2000; 216: 54–66. PMID: 10887228
 502. Aswad MA, Sandager GP, Pais SO, et al. Early duplex scan evaluation of four vena caval interruption devices. *J Vasc Surg* 1996; 24: 809–818. PMID: 8918328
 503. 日本産科婦人科学会編. 低用量経口避妊薬の使用に関するガイドライン (改訂版). 2005. http://www.jsognh.jp/common/files/society/guide_line.pdf
 504. 日本産科婦人科学会. 年別 治療周期数. https://plaza.umin.ac.jp/~jsog-art/2014data_201609.pdf [2019 年 2 月閲覧]
 505. 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2017. http://www.jsog.or.jp/activity/pdf/gl_fujinka_2017.pdf
 506. 日本産科婦人科学会. 体外受精・胚移植に関する見解. 2014.
 507. 日本産科婦人科学会. 生殖補助医療における多胎妊娠防止に関する見解. 2008.
 508. 日本生殖医学会. 生殖医療の必修知識. 日本生殖医学会 2014.
 509. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Kitaori T, et al. Midline uterine defect size is correlated with miscarriage of euploid embryos in recurrent cases. *Fertil Steril* 2010; 93: 1983–1988. PMID: 19249757
 510. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K, et al. Abnormal embryonic karyotype is the most frequent cause of recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2012; 27: 2297–2303. PMID: 22661547
 511. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1988; 319: 189–194. PMID: 3393170
 512. Wang X, Chen C, Wang L, et al. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. *Fertil Steril* 2003; 79: 577–584. PMID: 12620443
 513. 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドライン—産科編 2017. 日本産科婦人科学会 2017; 144. http://www.jsog.or.jp/activity/pdf/gl_sanka_2017.pdf
 514. World Health Organization, March of Dimes, The Partnership for Maternal, et al. Born too soon: the global action report on preterm birth. https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/born_too_soon/en/ [2017 年 6 月閲覧]
 515. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012; 379: 2162–2172. PMID: 22682464
 516. Iams JD. Prevention and management of preterm birth. In: Zuspan FP, Quilligan EJ, editors. *Current therapy in Obstetrics and Gynecology*, 4th edn. Saunders, 1994: 283.
 517. Simhan HN, Caritis S, Lockwood CJ, et al. Inhibition of acute preterm labor. <https://www.uptodate.com/contents/inhibition-of-acute-preterm-labor> [2017 年 6 月閲覧]
 518. 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドライン—産科編 2017. 日本産科婦人科学会 2017; 152–157. http://www.jsog.or.jp/activity/pdf/gl_sanka_2017.pdf
 519. Neilson JP, West HM, Dowswell T. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: CD004352. PMID: 24500892
 520. Gyvetai K, Hannah ME, Hodnett ED, et al. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol* 1999; 94 Suppl: 869–877. PMID: 10546776
 521. Crowther CA, Brown J, McKinlay CJ, et al. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: CD001060. PMID: 25126773
 522. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion No. 573: Magnesium sulfate use in obstetrics. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 727–728. PMID: 23963425
 523. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA Recommends Against Prolonged Use of Magnesium Sulfate to Stop Pre-term Labor Due to Bone Changes in Exposed Babies. 2013. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm353333.htm>
 524. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, et al. Eunice Kennedy Shriver NICHD Maternal-Fetal Medicine Units Network. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med* 2008; 359: 895–905. PMID: 18753646
 525. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, et al. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD004661. PMID: 19160238
 526. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. WHO Recommendations on Interventions to Improve Preterm Birth Outcomes. World Health Organization, 2015. PMID: 26447264
 527. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice Bulletin No. 159: Management of Preterm Labor. *Obstet Gynecol* 2016; 127: e29–e38. PMID: 26695585
 528. Flenady V, Wojcieszek AM, Papatsonis DN, et al. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: CD002255. PMID: 24901312
 529. Cornette J, Duvekot JJ, Roos-Hesslink JW, et al. Maternal and fetal haemodynamic effects of nifedipine in normotensive pregnant women. *BJOG* 2011; 118: 510–540. PMID: 21219592
 530. Impey L. Severe hypotension and fetal distress following sublingual administration of nifedipine to a patient with severe pregnancy induced hypertension at 33 weeks. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 959–961. PMID: 8217985
 531. van Veen AJ, Pelinck MJ, van Pampus MG, et al. Severe hypotension and fetal death due to tocolysis with nifedipine. *BJOG* 2005; 112: 509–510. PMID: 15777455
 532. Niebyl JR, Blake DA, White RD, et al. The inhibition of premature labor with indomethacin. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 1014–1019. PMID: 7369252
 533. Van den Veyver IB, Moise KJ. Prostaglandin synthetase inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1993; 48: 493–502. PMID: 8355924
 534. Reinebrant HE, Pileggi-Castro C, Romero CL, et al. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: CD001992. PMID: 26042617
 535. Vermillion ST, Scardo JA, Lashus AG, et al. The effect of indomethacin tocolysis on fetal ductus arteriosus constriction with advancing gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 256–261. PMID: 9290437
 536. Moise KJ Jr. Effect of advancing gestational age on the frequency of fetal ductal constriction in association with maternal indomethacin

- use. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1350–1353. PMID: [8498410](#)
537. Moise KJ, Huhta JC, Sharif DS, et al. Indomethacin in the treatment of premature labor. Effects on the fetal ductus arteriosus. *N Engl J Med* 1988; 319: 327–331. PMID: [3393194](#)
 538. Norton ME, Merrill J, Cooper BA, et al. Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N Engl J Med* 1993; 329: 1602–1607. PMID: [8232428](#)
 539. Souter D, Harding J, McCowan L, et al. Antenatal indomethacin--adverse fetal effects confirmed. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1998; 38: 11–16. PMID: [9521382](#)
 540. Major CA, Lewis DF, Harding JA, et al. Tocolysis with indomethacin increases the incidence of necrotizing enterocolitis in the low-birth-weight neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 102–106. PMID: [8296809](#)
 541. Doyle NM, Gardner MO, Wells L, et al. Outcome of very low birth weight infants exposed to antenatal indomethacin for tocolysis. *J Perinatol* 2005; 25: 336–340. PMID: [15861198](#)
 542. Sood BG, Lulic-Botica M, Holzhausen KA, et al. The risk of necrotizing enterocolitis after indomethacin tocolysis. *Pediatrics* 2011; 128: e54–e62. PMID: [21690109](#)
 543. Hammers AL, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Antenatal exposure to indomethacin increases the risk of severe intraventricular hemorrhage, necrotizing enterocolitis, and periventricular leukomalacia: a systematic review with metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 505.e1–505.e13. PMID: [25448524](#)
 544. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: New warnings against use of terbutaline to treat preterm labor. 2011. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm243539.htm> [2011年8月閲覧]
 545. 松田義雄, 山道玄, 分娩誘発法, 千葉喜英編. 産科手術と処置 (新女性医学体系第33巻). 中山書店 2000: 142–146.
 546. 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドラインー産科編 2017. 日本産科婦人科学会 2017; 304–308. http://www.jsog.or.jp/activity/pdf/gl_sanka_2017.pdf
 547. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF et al. Williams Obstetrics, 20th edn. Appleton & Lange, 1997: 294.
 548. Caldeyro-Barcia R, Poseiro JJ. Physiology of the uterine contraction. *Clin Obstet Gynecol* 1960; 3: 386–408.
 549. Satin AJ, Leveno KJ, Sherman ML, et al. Factors affecting the dose response to oxytocin for labor stimulation. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1260–1261. PMID: [1566782](#)
 550. Seitchik J, Amico J, Robinson AG, et al. Oxytocin augmentation of dysfunctional labor. IV. Oxytocin pharmacokinetics. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150: 225–228. PMID: [6486188](#)
 551. 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドラインー産科編 2017. 日本産科婦人科学会 2017; 309–310. http://www.jsog.or.jp/activity/pdf/gl_sanka_2017.pdf
 552. 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドラインー産科編 2017. 日本産科婦人科学会 2017; 311–312. http://www.jsog.or.jp/activity/pdf/gl_sanka_2017.pdf
 553. Robson SC, Dunlop W, Boys RJ, et al. Cardiac output during labour. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 295: 1169–1172. PMID: [3120929](#)
 554. Siu SC, Colman JM. Heart disease and pregnancy. *Heart* 2001; 85: 710–715. PMID: [11359761](#)
 555. 日本ペインクリニック学会, 日本麻酔科学会, 日本区域麻酔学会合同 抗血栓療法中の区域麻酔・神経ブロック ガイドライン作成ワーキンググループ. 抗血栓療法中の区域麻酔・神経ブロックガイドライン. 2016: 115, 表 15. http://www.anesth.or.jp/guide/pdf/guideline_kouketsusen.pdf [2018年9月閲覧]
 556. Fanning N, Balki M, Sermer M, et al. Noninvasive cardiac output monitoring during general anesthesia for Cesarean delivery in a patient with severe aortic stenosis. *Can J Anaesth* 2011; 58: 837–841. PMID: [21688054](#)
 557. Jonsson M, Hanson U, Lidell C, et al. ST depression at caesarean section and the relation to oxytocin dose. A randomised controlled trial. *BJOG* 2010; 117: 76–83. PMID: [19781043](#)
 558. Goldszmidt E, Macarthur A, Silversides C, et al. Anesthetic management of a consecutive cohort of women with heart disease for labor and delivery. *Int J Obstet Anesth* 2010; 19: 266–272. PMID: [20194011](#)
 559. Hidano G, Uezono S, Terui K. A retrospective survey of adverse maternal and neonatal outcomes for parturients with congenital heart disease. *Int J Obstet Anesth* 2011; 20: 229–235. PMID: [21641792](#)
 560. Warrick CM, Hart JE, Lynch AM, et al. Prevalence and descriptive analysis of congenital heart disease in parturients: obstetric, neonatal, and anesthetic outcomes. *J Clin Anesth* 2015; 27: 492–498. PMID: [26144911](#)
 561. Maxwell BG, El-Sayed YY, Riley ET, et al. Peripartum outcomes and anaesthetic management of parturients with moderate to complex congenital heart disease or pulmonary hypertension. *Anaesthesia* 2013; 68: 52–59. PMID: [23121251](#)
 562. Hemnes AR, Kiely DG, Cockrill BA, et al. Statement on pregnancy in pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute. *Pulm Circ* 2015; 5: 435–465. PMID: [26401246](#)
 563. Bauersachs J, Arrigo M, Hilfiger-Kleiner D, et al. Current management of patients with severe acute peripartum cardiomyopathy: practical guidance from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 1096–1105. PMID: [27338866](#)
 564. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline 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. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: e57–e185. PMID: [24603191](#)
 565. Colman JM, Sermer M, Seaward PG, et al. Congenital heart disease in pregnancy. *Cardiol Rev* 2000; 8: 166–173. PMID: [11174890](#)
 566. Presbitero P, Prever SB, Brusca A. Interventional cardiology in pregnancy. *Eur Heart J* 1996; 17: 182–188. PMID: [8732370](#)
 567. Włoch A, Respondek-Liberska M, Sysa A, et al. Significant aortic and pulmonary valve stenosis in the prenatal period: diagnosis, treatment and outcome. A two-centre study. *Acta Cardiol* 2004; 59: 242–243. PMID: [15139701](#)
 568. Gersony WM, Rosenbaum MS. Maternal congenital heart disease and pregnancy. In: Gersony WM, Rosenbaum MS, editors. *Congenital Heart Disease in Adults*. McGraw-Hill, 2002: 267–279.
 569. Gupta A, Lokhandwala YY, Satoskar PR, et al. Balloon mitral valvotomy in pregnancy: maternal and fetal outcomes. *J Am Coll Surg* 1998; 187: 409–415. PMID: [9783788](#)
 570. Martinez-Reding J, Cordero A, Kuri J, et al. Treatment of severe mitral stenosis with percutaneous balloon valvotomy in pregnant patients. *Clin Cardiol* 1998; 21: 659–663. PMID: [9755383](#)
 571. Pomini F, Mercogliano D, Cavalletti C, et al. Cardiopulmonary bypass in pregnancy. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 259–268. PMID: [8561577](#)
 572. Tanaka H, Katsuragi S, Osato K, et al. The increase in the rate of maternal deaths related to cardiovascular disease in Japan from 1991–1992 to 2010–2012. *J Cardiol* 2017; 69: 74–78. PMID: [26899278](#)