

心不全徴候出現のため急速遂娩となった後、周産期心筋症と診断された双胎妊娠の1例

メタデータ	言語: jpn 出版者: 静岡産科婦人科学会 公開日: 2017-04-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 金森, 隆志, 村上, 裕介, 向, 亜紀, 城向, 裕美子, 幸村, 康弘 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/3168

心不全徴候出現のため急速遂娩となった後、

周産期心筋症と診断された双胎妊娠の 1 例

A case of the twin pregnancy which had diagnosed as peripartum cardiomyopathy after forced delivery for heart failure sign onset

中東遠総合医療センター 産婦人科¹ 同循環器内科²

金森隆志¹、村上裕介¹、向亜紀¹、城向裕美子²、幸村康弘¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Chutoen General Medical Center

²Department of Cardiology, Chutoen General Medical Center

Takashi KANAMORI, Yusuke MURAKAMI, Aki MUKAI, Yumiko JOKO,
Yasuhiro KOHMURA

キーワード：周産期心筋症、双胎、妊娠高血圧症候群

〈概要〉

妊娠高血圧症候群、多胎、塩酸リトドリン投与等が周産期心筋症のハイリスク因子であるとの報告がある。

今回我々は心不全徴候出現のため急速遂娩となった後、周産期心筋症と診断された双胎妊娠の 1 例を経験したので報告する。

症例は 37 歳 2 絨毛膜 2 羊膜性双胎。妊娠 32 週より切迫早産にて塩酸リトドリンを持続点滴投与開始した。その後、妊娠高血圧腎症を認めた。妊娠 34 週 6 日、血痰を伴う咳嗽が出現した。胸部レントゲン上、心拡大および肺水腫所見を認めたため、心不全徴候出現と判断し母体適応にて緊急帝王切開術施行した。術後造影 CT 上も胸水、肺水腫を認めたが、その他血栓症を含め明らかな他臓器異常は認めなかった。循環器内科コンサルトし、心エコー上左心不全が認められた。経過及び診断基準より周産期心筋症の診断となった。心不全に対する治療を開

始し、心機能は改善した。

切迫早産や妊娠高血圧症候群を伴う双胎妊娠においては周産期心筋症のリスクが高いことを認識した上で管理することが重要と考えられた。

〈緒言〉

周産期心筋症(産褥心筋症 peripartum cardiomyopathy : PPCM)は、分娩前 1 ヶ月から分娩後 5 ヶ月以内に感染症や出血性ショック等明らかな合併症がなく心疾患既往もない者が心不全を発症し、左室収縮不全などの拡張型心筋症に類似した病態を示すものの総称である¹⁾²⁾³⁾。妊娠高血圧症候群、多胎、塩酸リトドリン投与等が本疾患のハイリスク因子であるとの報告がある⁴⁾。病因としてはプロラクチン過剰産生説、血管新生異常説等諸説あるが、いまだ原因不明である。PPCM は本邦では約 1/20000 の発症との報告があり⁵⁾、頻度は少ないものの周産期死亡に至る可能性の高い疾患であり⁶⁾、発症後早期の対応が必要とされる。し

かし、本疾患は一般的には認知度は低く、また特に複数の病態が重なっている場合、診断は困難である。今回我々は妊娠高血圧症候群および切迫早産にて入院管理中であった妊娠 34 週の 2 羊膜 2 絨毛膜性双胎症例にて、緊急帝王切開後に周産期心筋症と診断された 1 例を経験したので報告する。

〈症例〉

37 歳 1 経妊 0 経産 (自然流産 1 回)

身長 159cm、非妊時体重 48kg、BMI 18.9kg/m²

【既往歴】特記事項なし

【合併症】特記事項なし

【家族歴】特記事項なし

【アレルギー】なし

【現病歴】他院にてクロミフェン-AIH 周期にて妊娠成立し、2 絨毛膜 2 羊膜性双胎と診断された。妊娠 8 週より当科にて妊娠管理されていた。妊娠 23 週より切迫早産の診断にて塩酸リトドリン内服開始した。妊娠 28 週 6 日腹堅増強し頸管長 26mm と短縮を認めたため、切迫早産管理目的で入院とした。入院後は安静および塩酸リトドリン内服を増量し管理した。妊娠 32 週の時点で頸管長 16mm と短縮を認めたため、塩酸リトドリンを 100 μ g/min より持続点滴投与した。また妊娠 32 週より高血圧軽症域に上昇し、蛋白尿を認め (定性 2+)、妊娠高血圧腎症の診断となった。児は、30 週頃より 1 児の発育が緩徐となり、妊娠 34 週の時点で第 1 児の推定体重は-0.1SD、第 2 児は-2.1SD であった。軽症の妊娠高血圧腎症は認めたが、CTG、羊水量等の異常を認めなかった。妊娠 34 週 6 日、血痰を伴う咳嗽が出現した。胸部レントゲン上、心拡大および肺水腫所見を認めた (図 1)。酸素飽和度は、酸素投与にても 90%前後であった。他検査所見は表 1 に示す。

妊娠週数等考慮し、同日母体適応にて緊急帝王切開術施行した。(2160 g 男児 Ap 8/9、1662g 女児 Ap 9/9)

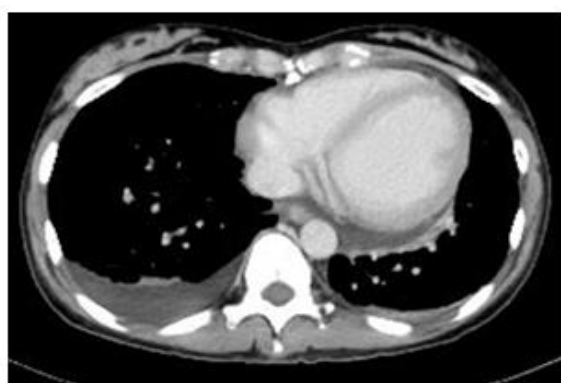


図1 帝王切開前の胸部レントゲン写真

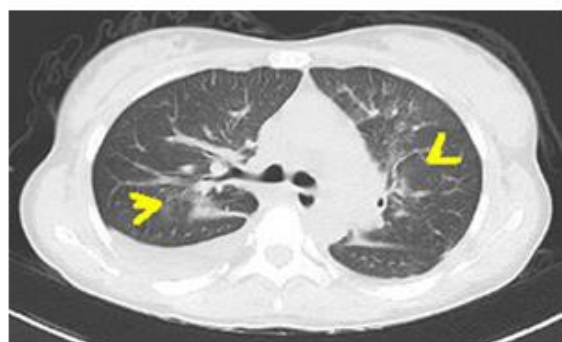
血圧 144/102 mmHg		母体体重 60.7kg	
〈血液検査・尿検査〉			
WBC	6200/ μ L	AST	35 IU/L
Hb	9.8 g/dL	ALT	23 IU/L
Ht	30.3%	LDH	400 IU/L
Plt	13.6万/ μ L	T-Bil	0.6 mg/dL
		CPK	168 IU/L
PT	10.0 sec	TP	4.4 g/dL
APTT	31.6 sec	Alb	1.8 g/dL
Fib	327 mg/dL	BUN	18.4 mg/dL
D-dimer	13.3 μ g/mL	Cre	0.77 mg/dL
ATⅢ	55.2%		
		尿蛋白定性 4+	

表1 帝王切開前の身体所見・検査値一覧

【術後経過】帝王切開後、心拡大・肺水腫評価および肺塞栓症の有無確認目的にて造影 CT を撮影したところ、①胸水、②心嚢水、③両肺下葉末梢の無気肺、肺水腫を認めた (図 2A、B)。明らかな静脈血栓・肺塞栓症は認めなかった。



A 胸水・心嚢水の貯留



B 両側下葉末梢の無気肺(△)

図2 帝王切開後の胸部CT写真

その後、酸素飽和度が 70%に低下したため、心不全の悪化と判断し、ICU 管理とし循環器内科にコンサルトした(表 2)。

BNP 1018.8 pg/ml

< 動脈血ガス分析 (O₂ 5l投与下) >

pH 7.402
PaO₂ 44.5 mmHg
PaCO₂ 31.2 mmHg
HCO₃ 19 mmol/l
BE -5.1 mEq/l
SaO₂ 77.9 %

<心エコー所見>

EF30% LvDd55mm

表2 ICU入室時の検査値

心電図上は明らかな ST 変化は認めなかったため、虚血性心疾患の可能性は低いと考えられた。心エコー上 EF30%と低下、LVDd も 55mm であり(表 2)、高度左室収縮能低下を伴う急性非

代償性心不全が認められた。以上の経過と診断基準から周産期心筋症の診断となった。ICU 入室後(図 3)、カルペリチド(心房性ナトリウム利尿ヘプチド)とフロセミド(ループ利尿薬)を投与にて治療開始し、呼吸状態は速やかに改善した。術後 3 日目よりカルベジロール(α β 遮断薬)、アゾセミド(ループ利尿薬)の内服を開始した。術後 9 日目よりプロプラノロール(β 遮断薬)、ニフェジピン(Ca 拮抗薬)。術後 14 日目の胸部レントゲンでは心拡大・肺水腫の改善を認め(図 4)、心エコー上の心機能も徐々に改善した。術後 18 日目心機能はほぼ正常化し退院。BNP は正常値に低下した。

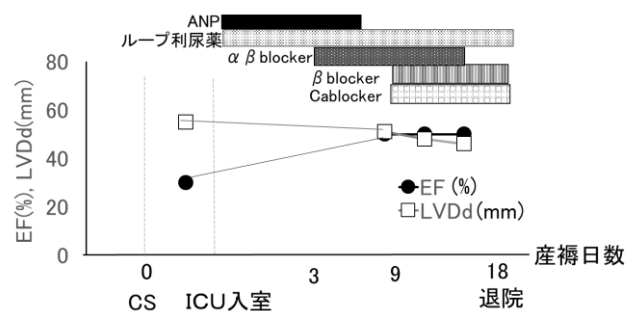


図3 帝王切開後の経過(治療と心機能の推移)



図4 帝王切開後14日目の胸部レントゲン写真

その後内服薬は術後 3 ヶ月で中止となった。現在術後 1 年以上経過し、当院循環器内科にてフォローされ、NYHA I の状態である。

〈考察〉

PPCM は、心疾患の既往のなかった女性が、妊娠・産褥期に心不全を発症し、拡張型心筋症に類似した病態を示す特異な心筋症で、診断基準として 1971 年に Demakis らが提唱したものに心エコーでの所見が加えられたものが広く用いられている⁷⁾。

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. 分娩前1ヶ月から分娩後5ヶ月以内に新たに心不全の症状が出現2. 心疾患の既往がない。3. 他に心不全の原因となるものがない。4. 心エコー上の左心機能低下LVEF<45-55% and/or 左室短縮率(%FS) 30 and/or 拡張期終末径 2.7cm/m² |
|--|

表3 周産期心筋症の診断基準⁷⁾

急性心不全に沿って診断を進めるが、PPCM は特異的な検査所見がなく除外診断である。心筋炎や心筋梗塞を除外する必要がある⁸⁾。症状は、呼吸困難感（労作時呼吸困難、発作性夜間呼吸困難、起座呼吸）、咳嗽、浮腫、全身倦怠感、動悸、胸痛、めまいなどの主訴を認める。重症例ではショック、意識障害を認める。検査では、血中 BNP の測定も有用である⁴⁾。

本症例では、帝王切開前に心拡大、肺水腫を認めた時点で、妊娠高血圧腎症の増悪に伴う肺水腫を疑った。しかし、帝王切開後の心エコー検査で EF30%であり、診断基準に基づき⁷⁾、①分娩当日より新たに心不全の症状が出現したこと、②心疾患の既往歴がないこと、③心不全の原因としては、妊娠高血圧腎症にともなう心不全の可能性があるが、妊娠高血圧症候群の場合多くは心臓機能は保たれることが多く、妊娠高血圧腎症単独で左心機能低下をきたすほどの重症ではなかったこと、④EF30%と左心機能の著明な低下が認められたことから本症例は PPCM と診断した。

PPCM の頻度に関して、各国によって異な

るが、ナイジェリアやハイチでは 1/300、1/3000⁹⁾¹⁰⁾、アメリカでは 1/3000、1/4000¹¹⁾、本邦では 1/20000 の発症率⁵⁾と報告されている。リスク因子としては、高齢、多産、多胎、妊娠高血圧症が上げられている。その他、子宮収縮抑制剤投与や慢性高血圧合併妊娠などが有意に多いと報告されている⁴⁾¹²⁾。Mielniczuk らは、アメリカにおいて、PPCM の発症頻度は 1990 から 1993 年には 1/4350、2000 から 2002 年には 1/2229 と増加しており、妊産婦の高齢化や多胎の増加が関係している可能性があるとしている¹³⁾。

発症時期について、Kamiya らは、本邦において 31%が妊娠中に、69%が分娩時から分娩後に心不全を発症し、特に分娩から分娩後 1 週間以内の発症が 32%と最も多かったと報告している¹⁴⁾。

PPCM の原因は明らかではないが、緒説の中で代表的なものを 4 つあげる。

1)ウイルス説；2005 年、Bultmann は、周産期心筋症患者の約 30%に間質の炎症所見（CD3⁺T リンパ球や CD68⁺マクロファージの間質浸潤）と PCR 法にてウイルス遺伝子を認めたと報告した¹⁵⁾。

2)遺伝；PPCM 患者のうち拡張型心筋症の家族歴をもつ者が約 10%¹⁶⁾¹⁷⁾、また 15%の PPCM 患者に拡張型心筋症に関連する遺伝子の変異が存在したと報告している。¹⁸⁾

3)異型プロラクチン説；Hilfiker-Kleiner らは、マウスモデルにおいて、心筋細胞内の活性酸素が増加すると、カテプシン D が活性化され、血中プロラクチン(約 23kDa)が切断され、16kDa の異型プロラクチンが増加することを報告した¹⁹⁾。異型プロラクチンが血管内皮細胞のアポトーシスや心筋細胞の代謝障害を惹起

することにより心筋症が発症するのではないかと報告している。

4)血管新生阻害説：Patter らは、血管新生因子である vascular endothelial growth factor (VEGF) などの分泌を促進することで血管新生に関与する PGC-1 α を心筋特異的にノックアウトしたマウスが、次回以降の妊娠・出産において妊娠高血圧症候群と心筋症を発症すると報告した²⁰⁾。

また妊娠高血圧症候群、多胎はハイリスク因子と緒家により報告されている²¹⁾²¹⁻²³⁾。22の研究をまとめた Bello N らによる review では²⁴⁾、PPCM 患者において、37%が妊娠高血圧症を併発、9%は双胎であったと報告されている。また、神谷らは、本邦における 102 例の PPCM の症例において、多胎が 15%、高血圧を合併するものが 41%であったと報告している¹³⁾。

妊娠高血圧症候群では、血管新生因子である placental growth factor(PlGF), vascular endothelial growth factor (VEGF)の低下、soluble fms-like tyrosine kinase-1(sFlt-1)の上昇が指摘されている²³⁾。sFlt1 は、PlGF および VEGF と膜貫通型 VEGF receptor-1 との結合を競合的に阻害し、アンタゴニストとして作用し、血管内皮障害、血管透過性亢進に関わる²³⁾。Patten らは、PPCM と診断された症例においては血清 sFlt1 が有意に上昇していることも報告している²⁰⁾。また双胎においても単胎と比べて、sFlt1 が上昇している²⁴⁾²⁵⁾。このことから、sFlt1 などの抗血管新生因子が、妊娠高血圧症候群および双胎で上昇し、循環血漿量の増加、血管透過性の亢進、過凝固状態、血管抵抗の増加などが惹起され、PPCM 発症に関与している可能性もある。しかし、アフリカに

おいては、妊娠高血圧症の合併例は少ないことから²⁶⁾、PPCM の発症機序は多様である可能性もある。本症例においては、双胎妊娠と妊娠高血圧腎症が関連して起こったものか、独立して起こったものかは不明であるが、PPCM 発症のハイリスク群であった。ただし、塩酸リトドリンの使用により、血圧上昇、肺水腫が助長された可能性は否定できない。

PPCM の治療は、標準的な心不全治療が行われる⁴⁾。本症例においても利尿剤・心房性利尿ペプチド投与等施行され、軽快に至っている。なお、ブロモクリプチン等を用いた抗プロラクチン療法に関して、2010 年 Sliwa らは 20 例の周産期心筋症の患者に対し、対照群として従来治療を受けた群とブロモクリプチン使用群に分けた trial が行われ、ブロモクリプチン使用群において産後の左室駆出率が有意に改善したと報告している²⁹⁾。他にも抗プロラクチン療法に関して緒家による本疾患の軽快例が報告されている³⁰⁾。今回は自施設での経験例がなく、使用しなかったが、今後治療の選択肢の一つとなりうると考えられる。

予後予測因子として、初診時もしくは発症 2 ヶ月後の左室駆出率、左室拡張末期径、左室内血栓の有無、人種などがあげられている³¹⁾。PPCM 既往の次回以降の PPCM の発症および予後について、Elkayam らは、周産期心筋症既往があり、次回分娩をした 35 人を、心筋症発症後の心機能改善群(LVEF $\geq$ 50%)23 人と心機能低下群(LVEF<50%)12 人に分けて解析したところ、心不全発症例が改善群で 6 人(26%)、低下群で 6 人(50%)で、改善群では死亡例はなかったが、低下群では 3 人(25%)が死亡したと報告している³²⁾。本症例においては診断時の EF は 30%であり、予後が悪いとされる報告

があるが、治療効果があり、1 週間後には EF50%と改善が認められた。ただし、診断時の EF が低いため、非妊時に NYHA I、II 程度でも次回妊娠において再び心機能の悪化が見られる可能性があり、次回妊娠については慎重な対応が必要である。

＜結論＞

今回我々は PPCM と診断された 1 例を経験した。PPCM は致死率の高い疾患であるが、本症例においては症状発症後、早急な診断のもと治療を開始し、心機能は回復するに至った。双胎、妊娠高血圧症候群を管理する場合は PPCM のリスクが高いことを認識した上で、妊娠、産褥期に心不全症状を呈した場合、PPCM を念頭に置き、迅速に心機能の評価等の検査、診断、対応が必要となると考えられた。

＜参考文献＞

1. Sliwa K: Peripartum cardiomyopathy. Lancet 2006 ;368:687-693
2. Demakis JG, Rahimtoola SH. Peripartum cardiomyopathy. Circulation 1971;44(5):964-968
3. Elkayam U, Akhter MW, Singh H, et al. Pregnancy-associated cardiomyopathy: clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. Circulation. 2005;111(16):2050-2054
4. Elkayam U, Akhter MW, Singh H. et al. Clinical Characteristics of Peripartum Cardiomyopathy in the United States: Diagnosis, Prognosis, and Management J Am Coll Cardiol. 2011; 58,7:659-670
5. 神谷千津子. わが国初の周産期心筋症の全国後方的・前方視的症例調査に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業. 2010
6. Reimold S.C., Rutheford J.D. Peripartum cardiomyopathy. Engl. J. Med. 2001;344:1629-1630
7. Sliwa K, Fett J, Elkayan U, 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 2011; 12:767-778
8. 日本高血圧学会 妊娠高血圧症候群の診療指針 2015 Beat Practice 1592 2. 心不全・肺水腫・周産期心筋症. 東京: メディカルビュー社, 2015 ; 153-160
9. Deneux-Tharaux C, Berg C, Bouvier-Colle MH, et al. Underreporting of pregnancy-related mortality in the United States and Europe. Obstet Gynecol 2005;10: 684-692
10. Brar SS, Khan SS, Sandhu GK, et al. Incidence, mortality, and racial differences in peripartum cardiomyopathy. Am J Cardiol 2007;100:302-304
11. Sliwa K, Fett J, Elkayam U, 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
12. Selle T, Renger I, Labidi S, et al. Reviewing peripartum cardiomyopathy:

Current state of knowledge. Future Cardiol 2009;5:175-189

13. L.M.Mielniczuk, L.Williams, D.R.Davis, et al. Frequency of peripartum cardiomyopathy Am J Cardiol,97,2006:1765-1768

14.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

15. Bultmann BD, Klingel K, Nabauer M, et al High prevalence of viral genomes and inflammation in peripartum cardiomyopathy. Am J Obstet Gynecol. 2005;193(2):363-367

16. Haghikia A,Podewski E, Labidi S, et al. Phenotyping and outcome on contemporary management in a German cohort of patients with peripartum cardiomyopathy. Basic Res Cardiol 2013;108:366

17. McNamara DM, Elkayam U, Alharethi R, et al. 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

18.Ware JS, Li J, Mazaika E, et al. Shared genetic predisposition in peripartum and dilated cardiomyopathies. N Engl J Med 2016;374:233-241

19.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

20.Patten IS, Rana S, Shahul S, et al. Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. Nature 012;485:333-338

21. J.B.Chapa, H.B.Heiberger, L.Weinert, et al. Prognostic value of echocardiography in peripartum cardiomyopathy Obstetrics and Gynecology,;2005,105.6 1303-1308

22.Umazume T, Yamada S, Yamada T, et.al.;Peripartum cardiomyopathy in a woman with preeclampsia with twin pregnancy. BMJ Case Reports,2014

23.Matsushima H, Saito N, Minakami H, et.al.;Gestational Weight Gain and Peripartum Cardiomyopathy in a Twin Pregnancy.Case Reports in Obstetrics and Gynecology,2015;317146

24.Bello N, Hurtado Rendon I, Arany Z. The relationship between Preeclampsia and Peripartum Cardiomyopathy:a Systematic Review and Meta-Analysis. J Am J Coll Cardiol 2013;62:1715-1723

25.Levine RJ,Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. N Engl J Med 2004;350:672-683

26.Fett JD, Christie LG, Carraway RD, et al. Five-year prospective study of the incidence and prognosis of peripartum cardiomyopathy at a single institution. Mayo Clin Proc. 2005; 80:1602-1606

27. Bdolah Y, Lam C, Rajakumar A, et al. Twin pregnancy and the risk of preeclampsia bigger placenta or relative ischemia? Am J

Obstet Gynecol. 2008;198:428:421-426

28. Droge L, Herraiz I, Zeisler H, et.al.
Maternal serum sFlt-1/PIGF ratio in twin
pregnancies with and without pre-eclampsia
in comparison with singleton pregnancies.
Ultrasound Obstet Gynecol. 2015 ;45(3):286-
293

29.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

30. Balla P, Betti I, Mangialavori G, et al.
Peripartum cardiomyopathy presenting with
predominant left ventricular diastolic
dysfunction: efficacy of bromocriptin. Case
Rep Med. 2012;2012:476903

31.神谷千津子 周産期心筋症、心臓 46
2014;11:1420-1422

32.Elkayam U,Tummala PP, Rao K, et al.
Maternal and fetal outcome of subsequent
pregnancies in women with peripartum
cardiomyopathy. N Engl J Med
2001;344:1567-1571
