

妊娠中に診断され無事出産し得た高安動脈炎合併妊娠の 1 例

著者	笹ヶ迫 奈々代, 山西 優紀夫, 小嶋 一司, 山田 香, 山本 小百合, 露木 大地, 川村 温子, 山西 恵, 袴田 康弘, 小阪 謙三
雑誌名	静岡産科婦人科学会雑誌
巻	7
号	2
ページ	18-25
発行年	2018-09
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003436

妊娠中に診断され無事出産し得た高安動脈炎合併妊娠の1例

A case of successful maternal and fetal outcome in Takayasu arteritis diagnosed during pregnancy

静岡県立総合病院産婦人科¹⁾ 総合内科²⁾

笹ヶ迫奈々代¹⁾ 山西優紀夫¹⁾ 小嶋一司¹⁾ 山田香¹⁾ 山本小百合¹⁾ 露木大地¹⁾
川村温子¹⁾ 山西恵¹⁾ 袴田康弘²⁾ 小阪謙三¹⁾

Department of Obstetrics and Gynecology, Shizuoka General Hospital
Nanayo SASAGASAKO, Yukio YAMANISHI, Kazushi KOJIMA, Kaori YAMADA,
Sayuri YAMAMOTO, Daichi TSUYUKI, Atsuko KAWAMURA, Megumi YAMANISHI,
Kenzo KOSAKA

Department of General Internal Medicine, Shizuoka General Hospital
Yasuhiro HAKAMATA

キーワード : Takayasu arteritis、pregnancy、aspirin、fetal ductus arteriosus、cesarean section

〈概要〉

高安動脈炎は、若い女性に好発する動脈の炎症を主体とする結合組織病で、その妊娠・出産の報告は少ない。

症例は28歳1妊0産、妊娠26週で切迫早産の診断で前医に入院となった。入院中血圧の左右差を認め、高安動脈炎と診断され、妊娠33週でプレドニゾロン内服開始され、妊娠34週で当院に転院搬送となった。精査の結果、中等度の大動脈弁逆流、左鎖骨下動脈の高度狭窄を認め、低用量アスピリン、ヘパリンカルシウムを開始した。経過中胎児動脈管径は2.5mm前後で、右心負荷所見も認めなかったが、羊水減少傾向で妊娠36週0日全身麻酔下に帝王切開術を施行した。児は体重2248gの男児で、Apgar score 7/9、臍帯動脈血pH 7.303で、早産低出生体重児のため当院小児科に入院となった。術後抗血栓剤を再開し、術後8日目に母子共に退院となった。

妊娠後期の低用量アスピリン投与について

は、胎児や胎盤の循環動態には影響しないという報告があり、リスクに応じて投与が考慮される。

〈Abstract〉

Takayasu arteritis is a connective tissue disease characterized by inflammation of arterial walls; it is chiefly prevalent in young women. However, there is little information on the effects of the disease on pregnancy and delivery.

A 28-year-old, gravida 1, para 0 woman was hospitalized at 26 weeks with threatened preterm labor in another hospital. Her upper limb blood pressure asymmetry led to a diagnosis of Takayasu arteritis. Administration of prednisolone was started at 33 weeks and she was transported to our hospital at 34 weeks. On detailed examination, she was found to have moderate aortic regurgitation and severe

stenosis of the left subclavian artery.

Treatment with low-dose aspirin and heparin calcium was started. Although the diameter of the ductus arteriosus remained about 2.5 mm and no abnormal findings, including right heart failure, were observed in ultrasonography, she underwent a Caesarean section under general anesthesia at 36 and 0/7 weeks because of a tendency to oligohydramnios. A male infant with a birthweight of 2248 g, APGAR scores of 7 and 9 at 1 and 5 minutes, respectively and umbilical-artery blood pH values of 7.303 was admitted to our pediatric facility with a diagnosis of preterm and low birth weight infant. Administration of antithrombotic agents was recommenced after surgery. The patient and her infant were discharged on the eighth postoperative day.

It has been reported that administration of low-dose aspirin during late pregnancy had no effects on uterine and fetal blood flow during pregnancy. This can be taken into consideration according to the risk factors seen in each patient.

〈緒言〉

高安動脈炎は、主に若い女性に発症する結合組織病（膠原病）で、動脈の炎症を主体とし、動脈の狭窄や閉塞により症状が出現する。妊娠・出産の報告はあるが、多数例の報告は認められず、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でも明確な指針は示されていない¹⁾。今回われわれは妊娠中に高安動脈炎と診断され無事出産に至った1例を経験したので報告する。

〈症例〉

症例は28歳1妊0産、既往歴、家族歴、アレルギーに特記すべき事項はない。2年前に感冒で近医受診した際に脈の左右差を指摘されていたが精査はされなかった。また、妊娠前から立位になったときのふらつき、失神前症状、耳鳴の自覚があった。

クロミフェン内服とタイミング療法で妊娠が成立し、妊娠25週で腹部緊満感あり、リトドリン内服開始となった。頸管長短縮傾向のため里帰り先の前医を妊娠26週で受診し、頸管長25.4mmで切迫早産の診断で入院となり、リトドリン点滴が開始された。入院経過中右上肢収縮期血圧120mmHg程度、左上肢収縮期血圧70mmHg程度と左右差を認め、前医の内科で精査の結果、CRP 1.50 mg/dl、赤血球沈降速度（1時間値）74mmと炎症所見があり、各種抗体は陰性、頸動脈超音波検査で両側総頸動脈の軽度狭窄を認めることから、高安動脈炎と診断された。妊娠33週6日よりプレドニゾロン30mg/日内服開始となり、妊娠34週2日周産期管理目的に当院に転院搬送となった。

入院時身体所見は、身長150 cm、体重44.0 kg、右上肢血圧118/52 mmHg、左上肢血圧77/43 mmHg。両側頸動脈雑音あり。心音整で明らかな雑音なし。呼吸音雑音なし。左橈骨動脈は触知できなかったが、右橈骨動脈と両側足背動脈は触知した。膣分泌物白色少量、子宮口閉鎖、エラスターゼ陰性。経膣超音波検査で頸管長24.6mm、funnelingは認めなかった。経腹超音波検査で、第一頭位、胎児推定体重は2132 g (-0.7SD)、AFI (Amniotic fluid index) 6.45 cm、明らかな胎児奇形や血流異常は認めなかった。血液検査では、白血球数6200 / μ L、Hb 10.5 g/dl、血小板数251000

/ μ L、CRP 0.54 mg/dl、赤血球沈降速度 (1時間値) 28 mm であった。心臓超音波検査で中等度の大動脈弁逆流、頭部 MRA で左鎖骨下動脈の高度狭窄あるいは閉塞を認めた (図 1)。



図 1 頭部 MRA

眼底検査、心電図、胸部 X 線は異常なかった。また、前医の腹部超音波検査で可視範囲内には異常所見は認められていなかった。

以上より、高安動脈炎病期 IIa と診断した。当院では無痛分娩を行っていないことから、経膈分娩時の血圧上昇による脳出血や心不全のリスクを考慮し、妊娠 37 週で選択的帝王切開術予定とした。入院後、当院総合内科医師により動脈狭窄の増悪予防目的でアスピリン 100 mg 1 回 1 錠 1 日 1 回を開始され、ステロイド投与と長期安静による血栓形成予防目的でヘパリンカルシウム皮下注射 1 回 5000 単位 1 日 2 回も開始された。入院後徐々に左橈骨動脈が触知できるようになり、毎日の両側上下肢血圧測定でも上肢血圧の左右差は残存していたものの高血

圧や下肢の血圧低下は認めなかった。アスピリン内服に伴い胎児動脈管閉鎖のリスクがあると考えられたため、毎日胎児動脈管径計測を行った。胎児動脈管は 2.5 mm 前後と細目で推移していたが狭窄の増悪は認めず、右心負荷の所見や NST (Non-stress test) 異常も認めなかった。

妊娠 35 週 6 日に AFI 4.90 cm と羊水減少傾向であり、胎児機能不全が疑われ、母体合併症も考慮して早期のターミネーションが望ましいと判断した。妊娠 36 週 0 日にアスピリンとヘパリンカルシウムを中止し、全身麻酔下で帝王切開術を施行した。母体の大動脈弁逆流があるため、手術時の抗生剤は感染性心内膜炎予防として ABPC/SBT (アンピシリン/スルバクタム) を使用した。手術時間は 51 分、出血量は 420ml であった。2248 g の男児を Apgar score 7 点 (筋緊張-1 点、皮膚色-2 点) /9 点 (皮膚色-1 点)、臍帯動脈血 pH 7.303 で娩出した。早産低出生体重児のため当院小児科に入院となった。

術後に胸部症状を認めたが、心臓超音波検査、BNP (Brain natriuretic peptide) は増悪しなかった。術直後にヘパリンカルシウム皮下注射 2500 単位を投与し、同日夜からヘパリンカルシウム皮下注射 1 回 5000 単位 1 日 2 回を再開した。術後 1 日目にアスピリン 100 mg 1 回 1 錠 1 日 1 回を再開した。術直後に創部から持続出血を認めたが、ガーゼ圧迫で術後 1 日目には止血された。ヘパリンカルシウムは術後 7 日目に中止した。児は呼吸障害と低血糖を認めたが、心臓をはじめ全身に異常を認めなかった。経過は良好であり、術後 8 日目に母子ともに退院となった。母体は術後も引き続き当院総合内科で精査加療を行っている。

〈考察〉

高安動脈炎とは、大動脈とその分枝、肺動脈の壁における慢性炎症病態であり、血管の狭窄や閉塞が様々な臨床像を呈する。日本人に多く、有病割合は51/100万人と言われている。日本での男女比は1:5で、発症年齢は15~20歳代に大きなピークがあるものの、全体で40歳以上の発症は約4割を占めている²⁾。症状は、早期例では発熱、後頭部や肩の痛みなど非特異的な症状であり、血管狭窄が進むと、脳虚血による失神発作、耳鳴、網膜虚血による視力障害、大動脈閉鎖不全による心不全、狭心症、腎血管性高血圧、脈消失、下肢の間欠性跛行を生じる。血液検査でCRPの上昇と赤血球沈降速度の亢進、CTやMRI、FDG-PET (Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography)、超音波検査で血管病変を認める。治療は、ステロイドやその他免疫抑制剤による進行抑制、炎症血管壁での血栓傾向予防のための抗血小板療法、高血圧・心不全・狭心症に対する保存療法、内科的治療で対処できない場合には血行再建術・腎血管拡張術などの外科的治療を組み合わせる。ステロイド減量とともに高率に再燃する³⁾。

妊娠中に増加するプロゲステロンはヘルパーT細胞の亜集団Th2から産生されるサイトカインを誘導し、Th1から産生される細胞障害性サイトカインを抑制する。一方、高安動脈炎においては、Th1関連サイトカインが血管炎の発症に主要な役割を演じていることから、理論的には妊娠中は高安動脈炎の病態が改善することになり、実際妊娠中に高安動脈炎自体が増悪したとする報告は少ない⁴⁾。ただし、高安動脈炎の場合、妊娠中の母体の循環血漿量や心拍出量の増加への適応がうまくいかず、もともと

合併していた高血圧が増悪、あるいは妊娠高血圧症候群を併発する頻度が高い。また、動脈病変の増悪や大動脈解離、肺高血圧、心不全、腎機能障害、流産、低出生体重児などのリスクがあるため、慎重な妊娠・分娩管理が必要である⁵⁾。

NIH (National Institutes of Health) score > 1の活動性の高安動脈炎合併妊娠の39症例とNIH score ≤ 1非活動性の高安動脈炎合併妊娠の59症例を集めた報告では、活動性の高安動脈炎合併妊娠の症例で合併症が多く、妊娠高血圧症候群が18例 vs 3例 (46% vs 5%)、子癇が3例 vs 0例 (8% vs 0%)、動脈狭窄あるいは閉塞が8例 vs 0例 (21% vs 0%)、全体的な産科あるいは母体合併症の頻度は35例 vs 17例 (90% vs 29%)であった⁶⁾。NIH scoreとは、1) 新規の虚血症状 (跛行、血管雑音、脈あるいは血圧の左右差、頸動脈痛、脈の消失)、2) 超音波検査あるいはMRI画像上の新規の血管病変あるいは既存の血管病変の増悪、3) 全身の臨床所見 (体重減少、発熱、筋肉痛)、4) 赤血球沈降速度の亢進あるいはCRPの上昇の4項目を各々1点とした、疾患活動性を評価するスコアである。ただし、妊娠中赤血球沈降速度は亢進しているため、CRPをモニタリングすることが望ましい⁷⁾。このように、活動性の状態で妊娠すると合併症が増加するため、妊娠前に高安動脈炎の診断がなされている症例では、炎症が比較的沈静している時期に計画妊娠することが望ましい。本症例は、妊娠中に診断されたためNIH scoreでの活動性の評価は困難であるが、治療開始後炎症所見は改善傾向で左橈骨動脈の脈も触知できるようになったことから、ある程度コントロールがついていたものと思われる。経過中血圧の上昇など認め

ず、母体合併症は発生しなかった。

分娩方法については、経膈分娩中の血圧上昇によって頭蓋内出血をきたした症例が報告されており、分娩時の怒責を避けるために、鉗子分娩・吸引分娩による第2期の短縮や無痛分娩が望ましいとされている⁸⁾。石川らの指針によると、高安動脈炎合併妊婦の産科的適応以外での選択的帝王切開術の推奨条件は、表1のようになっている⁹⁾。また、この高安動脈炎の重症度分類とは、表2に示したものである。

さらに、Wongらが高安動脈炎13症例の30妊娠を分析して作成した高安動脈炎合併妊婦の新生児予後スコアでは、4点以上の場合、30パーセント以下の出生体重であり、子宮内胎児発育遅延のハイリスク症例としている¹⁰⁾ (表3)。

本症例は、病期IIaであり、産科適応以外での選択的帝王切開術の推奨条件には当てはまらず、高安動脈炎合併妊婦の新生児予後スコアも2点であったが、当院で無痛分娩が行われていないことから帝王切開術を選択した。

血管炎症候群の診療ガイドラインによると、有意な狭窄性病変がある患者では、禁忌がないかぎり抗血小板薬の内服が望ましいとされている¹¹⁾。本症例でも両側総頸動脈の軽度狭窄と左鎖骨下動脈の高度狭窄あるいは閉塞を認め、抗血小板薬として低用量アスピリンの投与が必要と考えられた。非ステロイド性抗炎症薬は、胎児動脈管を閉鎖させるリスクがあり、一般的に妊娠後期での投与は禁忌とされている。低用量アスピリンについても、日本の添付文書では産前12週の妊婦には投与が禁忌とされているが、妊娠後期の使用は胎児、新生児へ影響を与えないという報告があり^{12) 13)}、欧米では妊娠高血圧腎症ハイリスク症例に対して妊娠36週

あるいは分娩直前まで投与しているため¹⁴⁾、国内でも必要と判断される例では患者の同意を得て長期で使用する場合がある。ただし、手術の1週間前の使用で手術時の失血量が有意に増加するという報告があるため、添付文書上「手術前1週間以内の患者には慎重に投与すること」とされている¹⁵⁾。胎児動脈管狭窄を生じると、動脈管血流速度の上昇や三尖弁逆流などの右心負荷所見を認める¹⁶⁾。本症例では、患者に低用量アスピリンによる胎児動脈管狭窄と出血量増加のリスクを説明した上で、連日胎児動脈管の評価を行い、手術直前まで内服を継続した。胎位の影響で動脈管血流速度の測定が困難であったため、胎児動脈管径を測定し、2.5mm前後で推移していた。妊娠36週での動脈管径の正常範囲は3.5~7.5mm (平均5mm) とされており¹⁷⁾、細い状況であったが径の明らかな狭小化は認めず、右心負荷所見を呈するほどの胎児循環動態の悪化は認めなかった。アスピリンの作用機序としては胎児動脈管狭窄を生じる可能性はあるが、抗血小板作用を期待する低用量のアスピリンであれば胎児動脈管狭窄に至るリスクは低い可能性が考えられる。妊娠中期および後期での低用量アスピリンとプラセボのランダム化比較試験では、子宮動脈・臍帯動脈・中大脳動脈・大動脈・動脈管・房室弁に影響は見られなかった¹⁶⁾。また、妊娠後期の低用量アスピリンの使用で胎児、新生児への影響は認められなかったと報告されている^{12) 13)}。母体合併症により妊娠後期に低用量アスピリン投与が必要な症例では、胎児の状態を評価し慎重に経過観察すれば、安全に投与できる可能性がある。ただし、本症例のように帝王切開の症例であれば、手術直前までの低用量アスピリンの投与による出血量の増加が危惧さ

表1 高安動脈炎合併妊婦の産科的適応以外での選択的帝王切開術の推奨条件⁹⁾

産科的適応以外での選択的帝王切開術の推奨条件
●分娩時収縮期血圧の著しい上昇 (40 mmHg 以上の収縮期血圧上昇)
●病期Ⅱb あるいはⅢで両側上肢の血圧測定不可

表2 高安動脈炎重症度分類⁹⁾

Type	合併症*
I	なし
II	単一合併症
II a 非重症群	
II b 重症群 (下記の4項目のいずれかが当てはまる場合)	
・高安網膜症; 網膜小動脈瘤の発生	
・二次性高血圧; 収縮期血圧 200 mmHg 以上	
・大動脈閉鎖不全; Seller 分類Ⅲ度以上	
・動脈瘤; 元の動脈直径の2倍を超える拡大	
III	複合合併症
合併症*; 高安網膜症、二次性高血圧、動脈弁閉鎖不全、動脈瘤	

表3 高安動脈炎合併妊婦の新生児予後スコア¹⁰⁾

スコア	0	1	2
腹部大動脈病変	なし	あり	あり+腎動脈病変合併
適切な治療の開始時期	妊娠初期	中期	後期
最高平均血圧 (mmHg)	< 100	101~130	> 130
妊娠高血圧腎症・加重型妊娠高血圧腎症	なし	妊娠後期	妊娠初期・中期

れる。本症例では術中出血量の増加はなかったが、術後の創部出血を認めた。ガーゼ圧迫で止血を得たため抗血栓療法は継続した。他、抗血栓療法を中止するほどの合併症はなかったが、慎重な周術期管理が望まれる。

また、本症例では明らかな胎児奇形、胎児発育不全、妊娠高血圧症候群などはなく、羊水が減少傾向であった原因は明らかでない。高安動脈炎自体が羊水過少を引き起こすという報告はないが、周産期リスクが高いことから、羊水量を含め、頻回の胎児 well-being 評価は必要と考えられる。

〈結論〉

今回われわれは妊娠中に高安動脈炎と診断され、妊娠後期にステロイドと低用量アスピリン投与を行いながら無事出産に至った1例を経験した。

妊娠後期の低用量アスピリン投与については、添付文書上では産前12週の投与が禁忌とされているが、妊娠後期に投与しても胎児や胎盤の循環動態には影響を与えないという報告があり、母体合併症に応じて投与を継続することは母児の全身状態に注意した上で許容される。

〈参考文献〉

- 1) 2009年度合同研究班. 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) : 44-45
- 2) 渡部芳子. 高安動脈炎 日血管外会誌 2017 ; 26 : 25-31
- 3) 三森明夫. 膠原病診療ノート 第3版 11章 血管炎症候群 3 高安動脈炎 日本医事新報社, 2013 ; 394-402
- 4) Ishikawa K, Matsuura S. Occlusive thromboaropathy (Takayasu's disease) and pregnancy. Clinical course and management of 33 pregnancies and deliveries. Am J Cardiol 1982 ; 50 : 1293-300
- 5) 宮坂尚幸. 高安病患者の妊娠と出産—安全な妊娠分娩管理のために. 医のあゆみ 2010 ; 233 : 297-301
- 6) Comarmond C, Mirault, T, Biard L, et al. Takayasu Arteritis and Pregnancy. Arthritis Rheumatol 2015 ; 67 : 3262-3269
- 7) Zhang Y, Li Y, Zhang J. Clinical analysis: 13 cases of pregnancy complicated with Takayasu arteritis. Ginekol Pol 2017 ; 88 : 654-661
- 8) 出口可奈, 谷村憲司, 園山綾子, 他. 良好な転機を得た高安病合併妊娠の4症例 産婦の進歩 2013 ; 65 : 408-413
- 9) Ishikawa K. Natural history and classification of occlusive thromboaropathy (Takayasu's disease) . Circulation 1978 ; 57 : 27-35
- 10) Wong VC, Wang RY, Tse TF. Pregnancy and Takayasu's arteritis. Am J Med 1983 ; 75 : 597-601
- 11) 合同研究班. 血管炎症候群の診療ガイドライン (2017年改訂版) II. 高安動脈炎 7.2.2. 抗血小板薬 : 23-24
- 12) CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. Lancet (London, England) 1994 ; 343 : 619-29

- 13) Di Sessa TG, Moretti ML, Khoury A, et al. Cardiac function in fetuses and newborns exposed to low-dose aspirin during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994 ; 171 : 892-900
- 14) ACOG Committee Opinion No. 743: Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2019 ; 132(1) : e44-e52
- 15) 三大寺紀子, 中島研. 不育症の治療は可能か? *薬局* 2017 ; 68 : 172-176
- 16) Grab D, Paulus WE, Erdmann M, et al. Effects of low-dose aspirin on uterine and fetal blood flow during pregnancy: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000 ; 15 : 19-27
- 17) 川瀧元良. 胎児心エコーのすべて *メジカルビュー社*, 2017 ; 61