

# 人工弁置換後妊娠・分娩例 の 21 名, 24 妊娠の予後に 関する研究

# Fifteen-year experience with 24 pregnancies as- sociated with prosthetic valve replacements

上塚 芳郎  
東館 紀子  
青崎 正彦  
松村 研二  
福井 尚見  
岩出 和徳  
小柳 仁  
中林 正雄  
細田 瑳一

Yoshio UETSUKA  
Noriko HIGASHIDATE  
Masahiko AOSAKI  
Kenji MATSUMURA  
Takami FUKUI  
Kazunori IWANE  
Hitoshi KOYANAGI  
Masao NAKABAYASHI  
Saichi HOSODA

## Summary

During the past 15 years, we followed 21 patients with prosthetic heart valves who experienced a total of 24 pregnancies at mean age of  $31.3 \pm 3.6$  years. The course of these patients and their pregnancies were reviewed to evaluate the problems associated with prosthetic heart valves and anticoagulation. Among the 21 patients, the aortic valve (AV) had been replaced in 10 (12 pregnancies), the mitral valve (MV) in nine (10 pregnancies), AV+MV in one (one pregnancy), and the tricuspid valve (TV) in one (one pregnancy). The implanted prosthetic valves were mechanical type in 16 cases (Björk-Shiley 15, Starr-Edwards 1) and bioprosthetic type in six (Hancock 5, Ionescu-Shiley 1).

With the exception of one case of intra-uterine fetal death probably related with warfarin therapy, all the patients with bioprosthetic valves underwent successful deliveries. Anticoagulant therapy was employed for 11 pregnancies; warfarin for 10 and subcutaneous heparin for one. No anticoagulant therapy was performed for 13 pregnancies. Ten of the 21 mothers had atrial fibrillation.

Eighteen pregnancies (67%) culminated in uneventful deliveries for both mothers and infants. Three mothers (13%) died of thromboembolic complications; two of cerebrovascular accidents and one of acute heart failure caused by thrombus on the replaced valve. All of them had Björk-Shiley valves. Oral warfarin was administered in one of the three, heparin in one and no anticoagulant in the remaining one. Massive maternal bleeding occurred in two cases (8%). There were three cases (12%) of intra-uterine fetal death which were caused by intracranial hemorrhages.

In conclusion, anticoagulation with oral warfarin carries potential risks of teratogenicity and causes bleeding complications such as intracranial hemorrhages. A low-dose of heparin injection (10,000~15,000 units per day) seems undependable for protection against thromboembolism.

東京女子医科大学附属  
日本心臓血圧研究所 循環器内科  
東京都新宿区河田町 8-1 (〒162)

The Heart Institute of Japan, Tokyo Women's Medical  
College, Kawadacho 8-1, Shinjuku-ku, Tokyo 162

Received for publication May 24, 1989; accepted September 28, 1989 (Ref. No. 36-224)

**Key words**

Prosthetic valve      Pregnancy      Anticoagulation

はじめに

人工弁患者にとって、妊娠は大きな危険を伴うことは言うまでもない。心機能上の問題から心不全を発症するリスクはもとより、妊娠中は凝固能が亢進するために、もともと血栓塞栓症合併の頻度が高い人工弁患者においては<sup>1)</sup>、いかに安全に抗凝血薬療法を行うかが問題となってくる。また抗凝血薬として用いられるクマリン系経口抗凝血薬ワーファリンの胎盤通過性による催奇型の問題は、妊婦母体にかかわる重要な問題である<sup>2)</sup>。今回我々は、当院において人工弁置換を行った約2,000例の症例中から、21名、24妊娠を対象とし、母児の予後に検討を加えた。

対 象

1973年から1987年の間に当院で人工弁置換術を受けた約2,000例中、21名の妊娠症例(24妊娠)を対象とした。患者の内訳は、大動脈弁置換(AVR)が10名(12妊娠)、僧帽弁置換(MVR)が9名(10妊娠)、2弁置換(AVR+MVR)1名(1妊娠)、三尖弁置換(TVR)1名(1妊娠)であった。置換弁の弁種別ではBjörk-Shiley弁が14名(15妊娠)、Starr-Edwards弁が1名(2妊娠)、SJM弁が1名(1妊娠)生体弁ではHancock弁が4名(4妊娠)、Ionescu-Shiley弁が1名(1妊娠)の合計21名、24妊娠である。なお、詳細な患者のプロフィールをTable 1に示した。このうち妊娠経過中に全く抗凝血薬療法を行わなかった症例が13妊娠あり、10妊娠はワーファリン投与を行い、残りの1妊娠にはヘパリンの皮下注を行った。なお、ヘパリンの投与量は1日量として10,000~15,000単位とし、活性化プロトロンビン時間(APTT)を平常の1.5~2倍となるようにコントロールした。

結 果

分娩様式としては、正常の経膈分娩が16例、吸引、鉗子分娩が6例、帝王切開による分娩が2例であった。母児の予後に関しては、母児ともに正常に経過したもの16例(67%)、母体死亡3例(13%)、母体の大量出血2例(8%)、胎児死亡3例(12%)であった。母体死亡の原因は、いずれも血栓塞栓症または血栓弁によるものであり、胎児死亡の原因は、全例ワーファリンによると思われる頭蓋内出血による子宮内死亡(IUFD)であった(Table 2)。

症 例 例 示

以下に1つの異なった結果を得た人工弁置換後の妊娠症例について記述する。

症例: 35歳, 女性 (Case 21)

大動脈弁置換後12年目で妊娠を試み、無事に女兒を出産したが、分娩12日後に血栓弁により死亡した(Fig. 1)。妊娠時の年齢は35歳で、22歳のときにリウマチ性大動脈弁狭窄症に対し、大動脈弁人工弁置換術を受けた。使用人工弁は、Björk-Shiley弁21mm、術後は順調で、当院に外来通院し、ワーファリンによる抗凝血薬療法を受けていたが、入院4年前に妊娠希望にて同薬剤の服用を中止した。以後、ジピリダモール300mg/日を服用し1985年3月から今回の妊娠に備え、ヘパリン10,000単位/日の皮下注射を受けていた。妊娠は24週目以降はヘパリンの投与量を15,000単位に増量、予定日より2日遅れて健康な女兒を正常経膈分娩した。しかし、その12日後、血栓弁による急性心不全で死亡した(Fig. 2)。

症例: 34歳, 女性 (Case 23)

13歳のときにリウマチ熱に罹患し、当院において僧帽弁逆流症と診断された。24歳のときに心不全のため近医に入院、その後はフロセミド40mg/

Table 1. Profile of pregnant patients with prosthetic heart valves

No.	Case	Year	Age (yrs)	OP	Valve	Type of anticoagulation	af	Type of delivery	Baby's weight (g)	Outcome of pregnancy
1	MK	1973	26	MVR	BS	W	+	breech	1160	IUFD
2	KM	1975	26	AVR	BS	W	-	CS	3225	Intraabdominal bleeding
3	YE-1	1975	33	AVR	BS	-	-	suction	2970	
4	NO-1	1976	29	MVR	SE	W	+	breech	1915	Massive bleeding
5	YE-2	1978	37	AVR	BS	-	-	normal	2760	
6	YT	1978	37	{MVR AVR	{H BS	W	+	suction	2410	
7	MO	1978	27	AVR	BS	-	-	normal	3030	
8	EM	1979	30	MVR	BS	-	+	normal	2764	
9	KO	1979	35	MVR	H	W	+	normal	2296	IUFD
10	TO	1979	29	AVR	BS	-	-	breech	2870	
11	MO-1	1979	27	AVR	BS	-	-	normal	3154	
12	FU	1979	36	MVR	H	-	+	suction	3040	
13	YH	1980	32	AVR	BS	-	+	normal	3385	
14	YR	1980	31	MVR	H	-	-	suction	3010	
15	YT	1980	28	MVR	BS	-	+	suction	3121	Maternal death due to TE (1 month later)
16	SS	1980	29	MVR	BS	W	-	normal	2417	Maternal death due to TE (3 days later)
17	MA	1981	36	AVR	BS	W	-	normal	1822	
18	CK	1982	28	AVR	H	-	-	normal	2545	
19	MO-2	1982	30	AVR	BS	-	-	normal	2933	
20	NO-2	1982	34	MVR	SE	W	+	breech	3173	
21	SK	1985	34	AVR	BS	H	-	forceps	3085	Maternal death due to TE (12 days later)
22	YY	1986	33	TVR	IS	-	-	normal	2444	
23	IN	1987	34	MVR	SJM	W	+	CS	2582	
24	TI	1987	29	AVR	BS	W	-	normal	2750	IUFD

OP=operation; MVR=mitral valve replacement; AVR=aortic valve replacement; TVR=tricuspid valve replacement; BS=Björk-Shiley valve; SJM=St. Jude Medical valve; SE=Starr-Edwards valve; H=Hancock valve; IS=Ionescu-Shiley valve; af=atrial fibrillation; W=warfarin; H=heparin; CS=Caesarian section; IUFD=intra-uterine fetal death; TE=thromboembolic complications. Initials with a number on their right mean the patient delivered twice during this study, the first time indicated by -1 and the second time, by -2.

Table 2. The incidence of major complications among pregnant patients

	No. of cases (%)	Cause of death	Cases receiving oral warfarin
No complication	16 (67)		4
Maternal death	3 (13)	Thromboembolic complications	
Massive bleeding (mother)	2 ( 8)		2
Fetal death	3 (12)	Intracranial hemorrhage	3
Total	24(100)		9

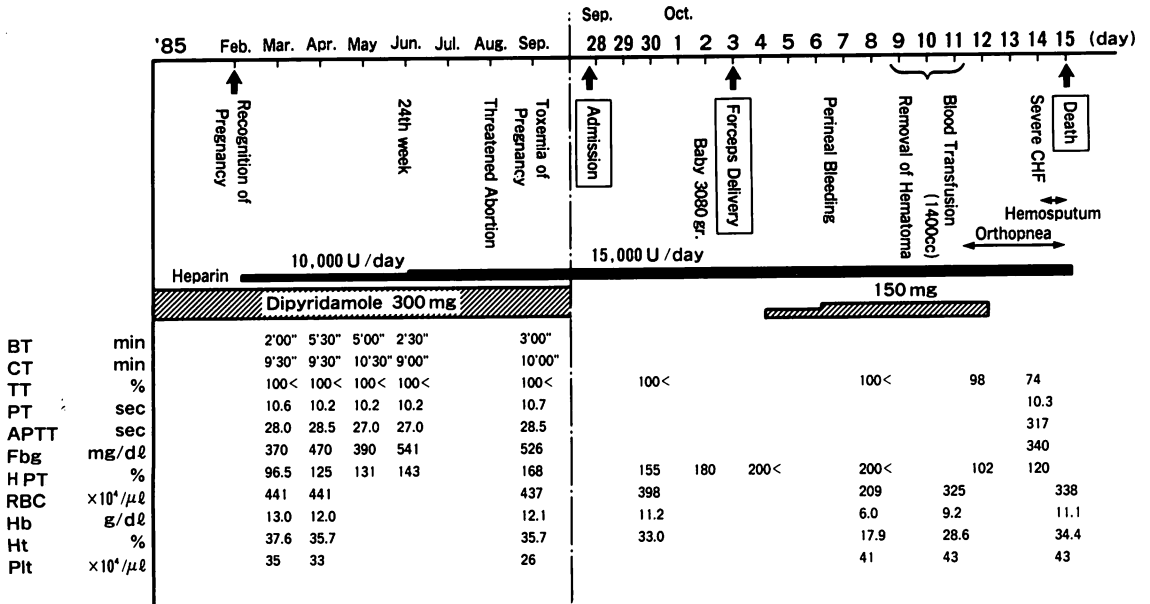


Fig. 1. Clinical course of Case 21.

This 34-year-old woman received a prosthetic valve replacement at age 22. She gave birth to a healthy child at age 34 years, but died of thrombosed prosthetic valve 12 days later. She was given heparine 10,000 unit/day subcutaneously with dipyridamole (300 mg/day) before her pregnancy was diagnosed. Her clinical course was uneventful until the final days of her pregnancy. Symptoms of congestive heart failure appeared about 9 days after delivery and she died on the 12th post-delivery day.

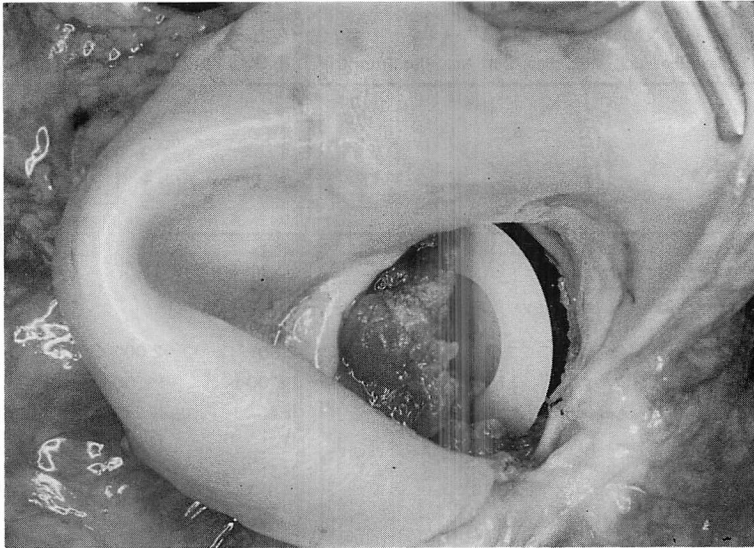
BT=bleeding time; CT=clotting time; TT=thrombo test; PT=prothrombin time; APTT=activated partial thromboplastin time; Fbg=fibrinogen; HPT=hepaplantin test; RBC=red blood cells; Hb=hemoglobin; Ht=hematocrit; Plt=platelet.

日, ジゴキシン 0.25 mg/日の投与を受け, NYHA の機能分類で II 度の状態にあった. 26 歳のときから心房細動となり, カテーテル検査の結果, 主肺動脈圧 58/32 mmHg, 平均肺動脈楔入圧 24 mmHg, 心拍出量 3.09 l/分, 左室造影では僧帽弁逆流 Sellors 分類 III 度が認められたため, 1981 年 10 月, 僧帽弁置換術 (MVR) を施行した. 術後のカテーテル検査では主肺動脈圧は 29/12 mmHg, 平均肺動脈楔入圧は 11 mmHg と改善を示した. 以後, トロンボテスト値で約 20% になるよう, ワーファリンによる抗凝血薬療法を行った. また, 同時にチクロピジン 300 mg/日も併用投与され, 来院通院していたが, 偶然妊娠してしまったため, 妊娠 4 カ月目で当院産科を受診した. すでに妊娠第 1 期を過ぎていたため, ワー

ファリンの投与は継続することとし, チクロピジン投与のみ中止とした. 分娩 2 週間前から計画的にワーファリンを減量し, ヘパリンの点滴静注に置き換えてから分娩に持っていくこととしていたが, ワーファリン減量開始後 3 日目で陣痛が始まったため, 予定日より 10 日早く, 帝王切開にて男児を娩出した (Fig. 3). 分娩後も特に合併症はなく, 母児ともに異常はみられなかった. 本例は妊娠に気付くのが遅く, ワーファリンの催奇型性で最も問題のある妊娠第 1 期はすでに過ぎていた. しかしながら娩出された男児に奇型は全く認められなかった.

考 按

妊娠と人工弁置換合併の問題は, 心臓外科学の



**Fig. 2. Thrombotic occlusion of Björk-Shiley prosthetic valve in Case 21.**

A view from the aortic aspect. The disc of the prosthetic valve is nearly invisible because of a large thrombus.

発展と産科学の発展により、近年特にその病像が注目されるようになってきている。特に人工弁置換そのものにより血栓塞栓症の頻度が増加し、ことに非妊娠時に比べ、妊娠中は6ヵ月頃より凝固能が1.5~2倍亢進することが知られており、適切な抗凝固療法が行われるか否かが、最も予後に影響を与える<sup>3,4)</sup>。

人工弁のうち、生体弁では血栓塞栓症の頻度が比較的lowく、クマリン系抗凝血薬であるワーファリンの投与を必要としない場合が多い。したがって、生体弁による分娩の成功例は数多く報告されている<sup>5)</sup>。一方、機械弁では抗血栓性に問題があるため、原則としてワーファリンの内服が必要とされる。しかし、Hallら<sup>6)</sup>によると、ワーファリンは胎盤通過性を持つため胎児にembryopathyを生じる危険性があり、その危険度は妊娠第1期は5%、第2期および第3期には2%と言われている。またそのembryopathyには、小頭症、視神経萎縮、phakomeliaなどがある。またワーファリン服用者における自然流産の頻度は50%と

も言われており、本剤の使用は非常に問題が多いと言わざるを得ない。さらに、胎児の周産期死亡も、同じHallらの報告では12%に認められ、これは通常の2%に比べ明らかに高値である。この原因としては、本研究の結果からも明らかなように、頭蓋内出血などが原因として考えられた。

ワーファリンに代わる抗凝固療法として、ヘパリンが推奨されているが<sup>7)</sup>、通常、full doseの抗凝固療法に用いられる投与量は、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)をコントロール値の2倍に延長させる30,000~40,000単位/日とされるが、最近はいわゆるヘパリン少量投与療法(5,000単位×2~3回)が行われるようになった<sup>8)</sup>。ヘパリンはワーファリンと異なり胎盤通過性を持たないが、長期に用いられると骨粗鬆症などを生じることがある<sup>9)</sup>。加えて、今回の呈示症例のごとく、ヘパリンの15,000単位/日の投与では、血栓症の予防効果が不十分であると言わざるを得ない。したがって妊娠時の人工弁置換例に対する理想的な抗凝固療法は、まだ模索中の段階に

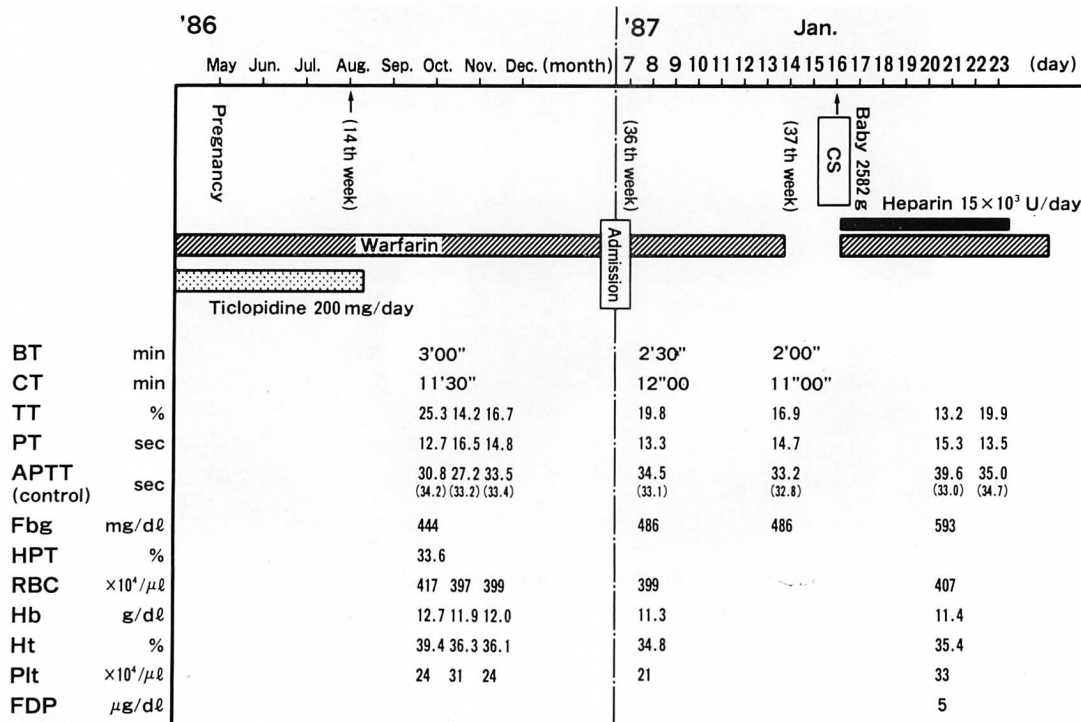


Fig. 3. Clinical course of Case 23.

This 34-year-old woman had been receiving oral warfarin and ticlopidine, until her pregnancy was recognized. She successfully delivered a healthy child who appeared to be unaffected by these drugs.

BT=bleeding time; CT=clotting time; TT=thrombo test; PT=prothrombin time; APTT=activated partial thromboplastin time; Fbg=fibrinogen; HPT=hepaplantin test; RBC=red blood cells; Hb=hemoglobin; Ht=hematocrit; Plt=platelet; FDP=fibrin degradation product.

ある。

最近, Salazar らはワーファリンの催奇型が問題になる第13週まではヘパリン皮下注射による抗凝固療法を実施し, 第14週から37週まではワーファリンの内服を行い, 再び分娩の近くなった第38週以降にはヘパリンの皮下注射に変更するという方法を推奨している<sup>10)</sup>。

分娩の時期については, 現在の新生児学のレベルでは, 第34週以降であれば児の生存が可能であるため, 早め入院させて分娩にもっていくことが良いと考えられている。分娩様式は, 心疾患を持つ妊婦の分娩は, 教科書的には経膈分娩とい

うことになっており, これは帝王切開時の急激な静脈還流障害が大きな問題とされているからである。しかし, 分娩時の心臓カテーテルによる最近の成績からみると, 管理された帝王切開が有利な場合があり得るので, 当院産婦人科では, 帝王切開を積極的にやっている。また, 抗凝固療法を受けている場合, 経膈分娩では, 胎児が産道を通ずる際, 圧迫による頭蓋内出血の可能性も無視できない。本論文の症例21のように会陰部切開からの出血も厄介な問題である<sup>11)</sup>。

人工弁患者の妊娠を許可すべきか否かという問題に対しては, 我々は原則としては機械弁症例に

対しては許可すべきではないと考えている。これは今回の研究で、母児合わせて死亡率が 26% にもものぼることから裏づけられる。しかし、あえて妊娠を許可するとするならば、1) 生体弁症例、2) 心不全の存在しない心胸比 60% 以下の例、3) 洞調律例、4) 血栓塞栓症の既往のない症例、5) 単弁置換のような症例がその対象になると考える。

### 要 約

過去 15 年間に人工弁置換後妊娠の 21 症例、24 妊娠を経験した。出産時の平均年齢は  $31.3 \pm 3.6$  歳であった。これら症例は人工弁置換後という特殊状況にあるため、単に心機能の問題のみならず、抗凝血薬療法に関する問題が多々提起された。24 妊娠の内訳は大動脈弁人工弁置換 (AVR) 例 12 例、僧帽弁人工弁置換 (MVR) 例 10 例、AVR + MVR の 2 弁置換 1 例、三尖弁人工弁置換例 1 例であった。

使用機械弁は Starr-Edwards 弁 1 例と SJM 弁の 1 例を除いて、他はすべて Björk-Shiley 弁であった。5 例の生体弁症例には主に Hancock 弁が用いられたが、子宮内胎児死亡の 1 例を除き、全例無事に出産した。24 妊娠中 11 妊娠では抗凝血薬療法を行い、残る 13 例には全く行わなかった。抗凝血薬療法の内訳は、10 妊娠にワーファリン、1 妊娠にはヘパリンの皮下注射であった。21 症例中、10 例に心房細動が認められた。

16 妊娠 (67%) が母子ともに無事に出産を行うことができた。3 例 (13%) の母親が血栓塞栓症のため死亡、脳塞栓症が 2 例、血栓弁 1 例であった。この 3 例中抗凝血薬療法を行わなかった症例が 1 例認められた。母体の大出血が 2 例 (8%) に認められた。児の死亡は 3 例 (12%) で、原因は頭蓋内出血であった。これらはワーファリンによる抗凝血薬療法と関係が深いと考えられた。ワーファリンによる抗凝血薬療法は、催奇形性あるいは母児に出血傾向を来すなどの問題が多い。しかしな

がら、ヘパリンの皮下注射療法にも問題点が多く、今回も 1 例を血栓弁にて失った。

以上に鑑み、人工弁置換後妊娠症例には、個々のケースごとに慎重な態度が重要であると結論される。

### 謝 辞

稿を終えるにあたり、資料を提供していただいた東京女子医大産婦人科教室の東館紀子助手および武田彦彦教授に感謝いたします。

### 文 献

- 1) Pumphrey CW, Fuster V, Chesebro JH: Systemic thrombo-embolism in valvular heart disease and prosthetic heart valves: Mod Concepts in Cardiovas Dis **51**: 131-136, 1982
- 2) Fourie DT, Hay IT: Warfarin as a possible teratogen. S Afr Med J **49**: 2081-2083, 1975
- 3) Stirling Y, Woolf L, North Wrs, Seghatchian MJ, Meade TW: Hemostasis in normal pregnancy. Thromb Haemostas **52**: 176-218, 1984
- 4) Ygge J: Changes in blood coagulation and fibrinolysis during the puerperium. Am J Obstet Gynecol **104**: 2-12, 1969
- 5) Nunez L, Larrea JL, Gil Aguado M, Reque JA, Matorras R, Minguez JA: Pregnancy in 20 patients with bioprosthetic valve replacement. Chest **84**: 26-28, 1983
- 6) Hall JG, Pauli RM, Wilson KM: Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. Am J Med **68**: 122-140, 1980
- 7) Hirsh J, Cade JF, Gallus AS: Anticoagulants in pregnancy: A review of indications and complications. Am Heart J **83**: 301-305, 1972
- 8) Wang RYC, Lee PK, Chow JSF, Chen WWC: Efficacy of low-dose, subcutaneously administered heparin in treatment of pregnant women with artificial heart valves. Med J Aust **2**: 126-128, 1983
- 9) Gervin AS: Complication of heparin therapy. Surg Gynecol Obstet **140**: 789-796, 1975
- 10) Salazar E, Zajarias A, Gutierrez N, Iturbe I: The problem of cardiac valve prostheses, anticoagulants, and pregnancy. Circulation **70** (Suppl I): 169-177, 1984
- 11) Harrison EC, Roschke EJ: Pregnancy in patients with cardiac valve prostheses. Clin Obstet Gynecol **18**: 107-123, 1975