

# 妊娠契機に発症し、エポプロステノールとシルデナフィル併用療法で帝王切開術を乗り越えた特発性肺動脈性肺高血圧症の1例

Successful Management of Pregnancy in a Patient with Idiopathic Pulmonary Artery Hypertension with Combination Therapy Epoprostenol and Sildenafil

星野 慈恵<sup>1</sup> 芹澤 直紀<sup>1,\*</sup> 志賀 剛<sup>1</sup> 鈴木 豪<sup>1</sup> 弓野 大<sup>1</sup> 吉崎 真澄<sup>2</sup> 清野 雄介<sup>3</sup> 牧野 康男<sup>4</sup>  
松田 義雄<sup>4</sup> 野村 実<sup>3</sup> 中西 敏雄<sup>5</sup> 萩原 誠久<sup>1</sup>

Yoshie HOSHINO, MD<sup>1</sup>, Naoki SERIZAWA, MD<sup>1,\*</sup>, Tsuyoshi SHIGA, MD<sup>1</sup>, Tsuyoshi SUZUKI, MD<sup>1</sup>, Dai YUMINO, MD<sup>1</sup>, Masumi YOSHIZAKI, MD<sup>2</sup>, Yusuke SEINO, MD<sup>3</sup>, Yasuo MAKINO, MD<sup>4</sup>, Yoshio MATSUDA, MD<sup>4</sup>, Minoru NOMURA, MD<sup>3</sup>, Toshio NAKANISHI, MD, FJCC<sup>5</sup>, Nobuhisa HAGIWARA, MD<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 東京女子医科大学循環器内科, <sup>2</sup> 立正佼成会附属佼成病院循環器内科, <sup>3</sup> 東京女子医科大学麻酔科, <sup>4</sup> 東京女子医科大学母子総合医療センター, <sup>5</sup> 東京女子医科大学循環器小児科

## 要約

28歳女性。妊娠29週にNYHA心機能分類Ⅲ度を伴う特発性肺動脈性肺高血圧症（肺動脈圧95/53（68）mmHg，肺血管抵抗1,096 dyne・sec・cm<sup>-5</sup>）と診断，30週に全身麻酔下帝王切開術を行い，児（1,254 g）を出産した。術直後よりSwan-Ganzカテーテル監視下にエポプロステノール持続点滴を開始し19.5 ng/mg/分まで漸増した。一時NYHA心機能分類Ⅳ度まで増悪したがシルデナフィル60 mgを併用し，24日目には肺動脈圧71/29（46）mmHg，肺血管抵抗699 dyne・sec・cm<sup>-5</sup>と低下した。現在，NYHA心機能分類Ⅱ度（6分間歩行距離500 m）で外来にて継続加療中である。肺高血圧症患者は周産期死亡率が高く妊娠は禁忌であるが，妊娠契機に診断されることがある。今回，特発性肺動脈性肺高血圧症妊婦の出産に成功し，エポプロステノールとシルデナフィル投与で良好な転機を辿った症例を経験したので報告する。

<Keywords> 肺動脈性肺高血圧  
妊娠

シルデナフィル  
エポプロステノール

J Cardiol Jpn Ed 2010; 5: 218 – 222

## はじめに

特発性肺動脈性肺高血圧症（Idiopathic Pulmonary Artery Hypertension: IPAH）は若年女性に好発し，周産期の母体死亡率は30%–50%と高値である<sup>1)</sup>。そのため妊娠は原則禁忌とされている<sup>2)</sup>。しかし，妊娠前に肺高血圧症が診断されておらず，妊娠経過中に症状が増悪し，初めて診断される例もある。とくに妊娠中期以降で診断されたこのような例では，妊娠の継続および中断のいずれもが母体にとってハイリスクとなり，母子ともに安全に救命しうる治療法はない。

今回われわれは妊娠15週で息切れ症状が出現し，第29週にIPAHと診断され，第30週に全身麻酔下に帝王切開術

を行った例を経験した。周術期に一酸化窒素（NO）・エポプロステノール・シルデナフィルを使用することで，乗り切ることができた貴重な例として報告する。

## 症例

**症例** 28歳女性，身長157 cm，体重48 kg。

**主訴**：息切れ，咳嗽。

**既往歴**：前兆を伴う片頭痛。

**分娩歴**：0経妊0経産。

**家族歴**：父が痛風。膠原病なし，特発性肺動脈性肺高血圧症なし。

**現病歴**：これまで片頭痛以外の既往疾患はなかった。学生時からの健康診断では異常を指摘されたことがなく，日常生活も特に制限なく過ごしていた。妊娠5週頃より2階分の階段昇降で息切れを自覚するようになった。妊娠12週の

\* 東京女子医科大学循環器内科

162-8666 東京都新宿区河田町8-1

E-mail: seriman197733@gmail.com

2009年12月7日受付，2010年1月31日改訂，2010年2月4日受理

表 薬物治療と血行動態の推移.

	術前	分娩時	分娩後	術後1日	術後2日	術後7日	術後14日	術後24日
薬物療法								
NO, ppm	0	20	0	0	0	0	0	0
ドブタミン, $\gamma$	0	3	3	3	3	1	0.5	0
エポプロステノール, ng/kg/min	0	0	4	4	4	10.5	16.5	19.5
シルデナフィル, mg	0	0	0	20	60	60	60	60
血行動態								
心拍数, bpm	86	108	102	104	102	94	79	71
体血圧 (平均), mmHg	118/71(87)	83/49(60)	129/22(88)	100/52(65)	115/54(68)	103/62(75)	92/57(69)	105/68(71)
肺動脈圧 (平均), mmHg	95/53(68)	106/58(74)	99/49(66)	114/51(72)	130/55(80)	120/57(78)	85/40(58)	71/29(46)
肺動脈楔入圧, mmHg	14	N/A	N/A	N/A	N/A	15	12	10
右房圧, mmHg	10	14	2	3	4	11	10	7
心拍出量, $\ell$ /min	3.9	3.3	4.2	4.1	5.2	5.0	4.4	4.1
肺血管抵抗, $\text{dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$	1096	1455	984	1132	1015	1000	838	699
全身血管抵抗, $\text{dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$	1564	1123	1638	1210	987	1015	1075	1243
BNP, pg/ml	161	N/A	N/A	N/A	N/A	206	111	12

術直後からエポプロステノールを漸増し、術後1日目よりシルデナフィル併用療法を開始したところ徐々に肺血管抵抗と心拍出量の改善を認めた。さらにエポプロステノールを漸増により肺血管抵抗が低下し、心拍出量が維持され、ドブタミンは中止可能となり、慢性期には著明な肺動脈圧、肺血管抵抗の改善を認めている。

BNP：脳性ナトリウム利尿ペプチド。

妊婦健診では特に異常を指摘されなかった。妊娠15週頃より会話時に咳嗽が出現することがあった。妊娠25週になると咳嗽の頻度が増加し、500 m程度の平地歩行でも呼吸困難感を自覚するようになった。このため、近医（一般内科）を受診したところ、感冒と診断され麦門冬湯を処方されたが、症状は改善しなかった。妊娠27週の妊婦健診で心電図異常を指摘され、近医（循環器内科専門医）を紹介、同医で心エコー検査を施行したところ肺高血圧を認めたため当科紹介となった。当科初診時、妊娠29週、NYHA心機能分類Ⅲ度、心電図にて右軸偏位、右室負荷所見、心エコー検査で著明な肺高血圧（>80 mmHg）を認め、当科緊急入院となった。

入院時現症：血圧100/62 mmHg、脈拍100回/分、整、体温36.4℃、呼吸回数30回/分。心音Ⅱp亢進、Ⅲ音なし、Ⅳ音なし、心雑音なし。頸静脈怒張あり。肺音清。肝脾腫なし。四肢Raynaud症状なし、皮疹なし、軽度下腿浮腫あり。

検査所見：胸部レントゲンで心拡大（心胸比57%）、両肺動脈影の拡大と左右第2弓の突出を認めた。心電図は心拍

数100 bpmで+120度の右軸偏位であり、Ⅲ、V1誘導にてSTの低下および陰性T波を認めた。血液検査所見にて血算、肝腎機能異常なく、尿酸6.1 mg/dl、BNP160.5 pg/mlと上昇を認めた。リウマトイド因子、抗核抗体、抗カルジオリピン抗体はいずれも陰性であった。動脈血液ガス(室内気)はpH 7.485、 $\text{pCO}_2$  19.9 mmHg、 $\text{pO}_2$  66.3 mmHg、 $\text{HCO}_3^-$  15.1 mmol/ $\ell$ 、BE -5.2 mmol/ $\ell$ 、 $\text{SpO}_2$  94.1%と酸素飽和度の低下を認めた。経胸壁心エコーでは右房・右室・肺動脈の拡大、心室中隔の左室側への圧排所見を認めた。ドプラエコーで三尖弁逆流血流速度より算出した推定肺動脈圧は102 mmHgであり、明らかな心内シャントは認めなかった。胸部CTにて呼吸器疾患を示唆する肺野異常陰影や線維化病変は認めなかった。肺血流シンチグラフィでは肺血栓塞栓症を示唆する所見は認めなかった。腹部CT・腹部エコーでは肝腫大や門脈圧亢進を示唆する所見はなく、下肢静脈エコーで深部静脈血栓を認めなかった。第5入院病日に行ったカテテル検査では右房圧10 mmHg、肺動脈楔入圧14 mmHg、

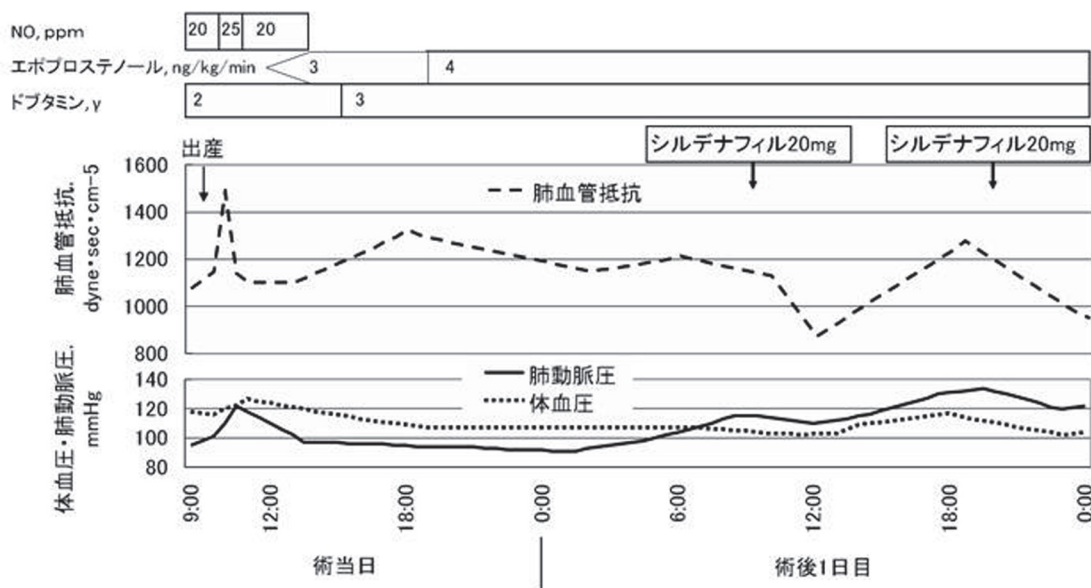


図 帝王切開術直前から2日間の薬物治療と血行動態の変化。

右心カテーテル監視下で麻酔導入後からNO, ドブタミンを開始し, 血管抵抗の低下と心拍出量の維持を行った。術中, 肺動脈圧・肺血管抵抗は一過性に上昇を認めたが, 分娩後には低下した。術直後よりエポプロステノール開始したが, 術後1日目に肺動脈圧が上昇し体血圧を上回る傾向にあったためシルデナフィル単回投与を行ったところ体血圧を下げることなく肺血管抵抗の低下, 心拍出量増加などの急性効果を認めた。

肺動脈圧95/53 (68) mmHg, 体血圧118/71 (87) mmHg, 心拍出量3.9 l/min, 心係数2.7 l/m<sup>2</sup>, 肺血管抵抗1,096 dyne·sec·cm<sup>-5</sup> (正常値20-130 dyne·sec·cm<sup>-5</sup>), 体血管抵抗1,563 dyne·sec·cm<sup>-5</sup> (正常値700-1600 dyne·sec·cm<sup>-5</sup>)であった(表)。血液サンプリングではO<sub>2</sub> step upは認めなかった。

臨床経過:カテーテル検査より肺動脈性肺高血圧症と診断した。その原因として, 膠原病, 肺血栓塞栓症, 先天性心疾患, 肺疾患, 肝疾患などの存在はなく, 二次性肺高血圧症は否定的であることから, IPAHと診断した。経過から妊娠を契機に症状増悪し(NYHA心機能分類Ⅲ度), 著明な肺高血圧を認めることから, これ以上の妊娠継続は困難であると判断した。胎児発育は30週相当と順調であり, 肺成熟促進のため分娩2日前よりステロイド投与を行い, 帝王切開術を行う方針とした。第5入院病日(妊娠30週4日)Swan-Ganzカテーテルを留置し, 血行動態監視を行いながら帝王切開術を施行した。麻酔は確実な鎮痛作用と血行動態への影響を考慮し全身麻酔を選択した。ミダゾラム4 mg, ロクロニウム50 mg, フェンタニル200 μgで麻酔導入し, 維持麻酔はセボフルラン・フェンタニルで行った。挿管後NO吸入開始し(20 ppm), 循環補助としてドブタミン3 μg/minを使用した。胎盤娩出後より肺動脈圧が徐々に上昇し体血圧とほぼ

等圧となり, 肺血管抵抗も1,400 dyne·sec·cm<sup>-5</sup>まで上昇したためNOを増量し(25 ppm)たところ, 肺血管抵抗は減少した。CCUに入床し, 呼吸状態安定していたため直前よりエポプロステノールを1 ng/kg/分で開始し, 抜管した。抜管とともにNO吸入は中止し, Swan-Ganzカテーテルで血行動態監視しながらエポプロステノールを0.5 ng/kg/分ずつ増量したが, 血行動態は安定して経過していた(図)。

術後1日目に心拍出量および体血圧は安定していたが, 肺動脈圧が114/51 (72) mmHgと上昇し体血圧を上回る傾向にあったため, エポプロステノールに加えシルデナフィル20 mgを投与したところ, 約90分後より肺血管抵抗の減少と心拍出量の増加を認め, その効果は5時間にわたり持続した(図)。この間, 体血圧の有意な低下は認めず, シルデナフィルの急性効果として血行動態に対して有用と考えられたため, 1日60 mg分3で投与を開始した。術後2日目より出血量が減少したため抗凝固療法(ヘパリン)を開始しAPTT比1.5-2.0倍で調整した。術後2日目には肺動脈圧が143/70 (98) mmHgとなり, 肺血管抵抗は術後最も高値を示していたが, 心拍出量は保たれており, 利尿も良好で呼吸状態も安定していた(図)。このため, 循環動態はシルデナフィル併用下, エポプロステノールで管理していく方針とし, 心

エコーでの推定肺動脈圧が評価可能であることから術後2日にSwan-Ganzカテーテルを抜去した。

術後4日目、ドブタミンを0.5 $\mu$ まで減量したところ呼吸困難を訴え、中心静脈圧上昇、酸素化増悪を認めた。ドブタミン減量による右心不全増悪と考え1 $\mu$ に再増量したところ、状態は改善した。さらに血管拡張による右心負荷軽減が必要と考え、エポプロステノールを漸増した。術後7日目（エポプロステノール10.5 ng/kg/分）のSwan-Ganzカテーテル検査では、肺動脈圧は体血圧を上回り、肺血管抵抗も依然高値であったものの、術後14日目（エポプロステノール16.5 ng/kg/分）にはともに改善しており、術後15日目にドブタミンを中止した。その後さらにエポプロステノールの増量を行い、術後24日目（エポプロステノール19.5 ng/kg/分）には血行動態の更なる改善を認めた(表)。また、心エコー検査で来院時著明な中隔壁の左室圧排所見を認めていたが、術後35日目には消失した。

なお、エポプロステノールの副作用として10 ng/kg/分に増量したところで、一時的に頭痛と顎関節痛を強く訴えたが、経過とともに改善し、その後の増量を行っても症状悪化は認めなかった。術後86日目の6分間歩行距離（室内気）は500 m、NYHA心機能分類Ⅱ度であり、術後89日目に退院となった。現在もエポプロステノール19.5 ng/kg/分、シルデナフィル60 mg、在宅酸素2 $\ell$ /分投与しているが、NYHA心機能分類Ⅱ度で経過しており、家事、育児をしながら外来通院している。

## 考 察

本症例では妊娠中期に重症IPAHと診断され、妊娠困難と判断したため妊娠30週に帝王切開を行った。術中より肺動脈圧、肺血管抵抗の著明な上昇を認めたが、積極的な血管拡張薬（NO、エポプロステノール、シルデナフィル）の投与を行うことで、周術期の管理を行うことができた。

肺高血圧は妊娠によって病態が増悪し、周産期死亡率が高いことが知られている<sup>1)</sup>。その原因として、妊娠、分娩に伴う生理的反応に対し、すでに肺高血圧を生じりモデリングを生じている肺血管、右心機能の忍容性が得られず血行動態の破綻を来たすためである<sup>1)</sup>。一般に、妊娠初期から全期に渡って循環血液量は増加し、非妊娠時に比し、妊娠後期には30%-50%増しとなる<sup>3)</sup>。また、分娩後は、子宮による下大静脈の圧迫解除、子宮収縮による子宮内血流の体循

環への移動により更に静脈灌流が増加し、心拍出量は非妊娠時の10%-65%増加するとされている<sup>4)</sup>。さらに分娩後はプロスタグランジンF<sub>2 $\alpha$</sub> などの血管収縮作用ホルモンが増加するため肺血管抵抗は上昇する<sup>5)</sup>。そのうえ、凝固能も亢進するため、微小血栓も肺血管抵抗上昇を悪化させる要因となる<sup>6)</sup>。妊娠分娩に伴うこれらの変化は肺高血圧の病態増悪の原因となるが、循環血液量は分娩から24時間ほどで非妊娠時に戻るとされ、血行動態が完全に正常化するには数週間必要とされている<sup>3)</sup>。本例は肺高血圧による自覚症状の急激な増悪を認め、診断時のNYHA心機能分類はⅢ度であり、肺動脈圧と体血圧がほぼ等圧となっていた。この時点で心拍数100回/分の頻脈、右心不全症状と低酸素血症を伴う呼吸困難があり、これ以上の妊娠継続は循環動態の悪化を招き、母子とも致死的状态となると判断した。一方、分娩時に母体には急激な血行動態の変化、出血による血圧低下、急速な右心不全と全身状態の悪化を来たす危険性があるため、経皮的心肺補助装置の準備を行ったうえで第5入院病日（妊娠30周）に帝王切開術を施行することとした。

肺高血圧に対する麻酔法については確立しておらず、全身麻酔、硬膜外麻酔、脊髄くも膜下麻酔、硬膜外麻酔併用も膜下麻酔などの報告があるが、今回は確実な鎮痛作用と血行動態への影響、周術期の抗凝固療法ならびにエポプロステノールの抗血小板作用を考慮し全身麻酔を選択した<sup>7)</sup>。

本症例では帝王切開術中よりNO、術後からエポプロステノール、シルデナフィルを投与した。術直後より約1週間は肺動脈圧が体血圧を上回る状態が続き、酸素飽和度もpO<sub>2</sub> 69.7 mmHg、SpO<sub>2</sub> 96.8%（リザーバーマスク8 $\ell$ /分）と肺循環の改善を図りたくも血管拡張薬の使用に苦慮した。エポプロステノールはcAMP濃度を増加させることで血管拡張作用を有する肺高血圧症に対する治療薬として最も確立した薬で、静脈投与による確実な薬物投与が可能であり、半減期も短いことから、本例のような血行動態の細かい管理が必要な状況では有用であると考えられる。また、エポプロステノールは抗血小板作用も有するため、分娩後の血栓形成による病態増悪に対しても効果が期待できる。しかし、エポプロステノールの問題として体血圧の低下があり、このような術後刻々と変動する循環動態に対して用量設定は限界があった。そこでわれわれは翌日の経口摂取が可能となった時点よりシルデナフィルを併用した。シルデナフィルはcGMPを分解促進するPDE5を阻害することにより血管平滑筋細胞

内のcGMPを増加させ肺動脈圧・血管抵抗を低下させ、肺動脈性肺高血圧症患者の症状、血行動態や運動耐用能を改善させる<sup>8)</sup>。内服薬ではあるが、最大血中濃度到達時間が短く、内服後15分で血管拡張がみられ、約1時間でプラトーに達すると報告されており<sup>9)</sup>、肺血管に対する選択性も高く<sup>10)</sup>、本症例においても20 mg単回投与後30分-1時間程度で体血圧を下げることなく、肺血管抵抗の低下、心拍出量増加などの急性効果を認めた(図)。また、シルデナフィルは肺循環に対する直接作用以外にも子宮動脈拡張作用を有していることから、分娩後の急激な子宮収縮による静脈還流の増大による肺血管抵抗の上昇に対しても有用であったと考えられた<sup>11)</sup>。

肺高血圧症治療に関してはgoal-oriented therapyとして併用療法も行われ、単独投与を上回る改善が報告されており、エポプロステノールとシルデナフィル併用療法においても急性期の血行動態の改善のみならず<sup>12)</sup>、慢性期の運動耐用能、血行動態の改善や症状増悪の予防効果が認められたと報告されている<sup>13)</sup>。本例のように肺動脈圧が体血圧を上回るような重篤な状態においても、エポプロステノールとシルデナフィルの併用投与は血行動態を悪化や子宮収縮不全による出血なども認めることなく、乗り切ることができた。しかし、本例は母子ともに順調に経過したが、肺高血圧例の妊娠出産は危険が大きいことは変わりがない。妊娠可能な女性への健診および妊娠初期の妊婦健診では詳細な問診が必要と思われる、循環器疾患が疑われる症例では心電図を含めた慎重な評価や早期の専門家へのコンサルトが重要であると考えられる。

また、今回妊娠30週での早産であったが、児は1,254 gで出産し先天奇形や臓器障害を認めず、現在発達経過は良好である。

## まとめ

今回、われわれは妊娠29週に重症肺高血圧症と診断されたIPAH患者に対し、30週で帝王切開術を行い、周術期からエポプロステノールおよびシルデナフィル併用療法を行うことで母子ともに救命することができた。

## 文献

1) Weiss BM, Zemp L, Seifert B, Hess OM. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol*

- 1998; 31: 1650-1657.
- 2) 中澤誠, 青見茂之, 赤木禎治, 笠貫宏, 千葉喜英, 丹羽公一郎, 松岡瑠美子, 松田義雄, 宮武邦夫, 山口巖, 石井徹子, 池ノ上克, 今泉勉, 上塚芳郎, 川副泰隆, 河野了, 篠原徳子, 武安法之, 照井克生, 中谷敏, 野村実, 萩原誠久, 姫野和家子, 越後茂之, 高本眞一, 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(2003-2004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. *Circ J* 2005; 69 (Suppl. IV) : 1267-1328.
- 3) Madden BP. Pulmonary hypertension and pregnancy. *Int J Obstet Anesth* 2009; 18: 156-164.
- 4) Ueland K, Metcalfe J. Circulatory changes in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1975; 18: 41-50.
- 5) Dagher E, Dumont L, Chartrand C, Blaise G. Effects of PGE1 in experimental vasoconstrictive pulmonary hypertension. *Eur Surg Res* 1993; 25: 65-73.
- 6) Pechet L, Alexander B. Increased clotting factors in pregnancy. *N Engl J Med* 1961; 265: 1093-1097.
- 7) Bonnin M, Mercier FJ, Sitbon O, Roger-Christoph S, Jais X, Humbert M, Audibert F, Frydman R, Simonneau G, Benhamou D. Severe pulmonary hypertension during pregnancy: mode of delivery and anesthetic management of 15 consecutive cases. *Anesthesiology* 2005; 102: 1133-1137; discussion 1135A-1136A.
- 8) Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148-2157.
- 9) Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N, Seeger W, Grimminger F. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002; 136: 515-522.
- 10) Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, Olschewski H, Haredza P, Karadas B, Schermuly RT, Weissmann N, Seeger W, Grimminger F. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1488-1496.
- 11) Sher G, Fisch JD. Vaginal sildenafil (Viagra): a preliminary report of a novel method to improve uterine artery blood flow and endometrial development in patients undergoing IVF. *Hum Reprod* 2000; 15: 806-809.
- 12) Kuhn KP, Wickersham NE, Robbins IM, Byrne DW. Acute effects of sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension receiving epoprostenol. *Exp Lung Res* 2004; 30: 135-145.
- 13) Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE, Engel PJ, Kramer MR, Burgess G, Collings L, Cossons N, Sitbon O, Badesch DB. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149: 521-530.