

令和 5 年 5 月 31 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18K08109

研究課題名（和文）妊娠によるFontan循環と胎児循環の変化メカニズムの解明

研究課題名（英文）Hemodynamic in pregnant women and fetus in Fontan circulation

研究代表者

永田 弾（Nagata, Hazumu）

九州大学・大学病院・講師

研究者番号：20570790

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：妊娠前のFontan循環としては比較的安定している症例が多かった。Fontan循環における妊娠においては、不整脈の出現はなかったものの、心不全の出現などのイベントがみられた。抗凝固療法を行っており、血栓イベントはなかったものの、出血性イベントが起こる傾向にあった。房室弁逆流や、BNPの上昇などもみられ、全体として、妊娠による循環血漿量の上昇がフォンタン循環へ影響を与えていることが示唆された。新生児は早産、低出生体重の傾向にあることがわかった。胎児においては、Tei-indexが上昇している傾向にあり、胎盤循環の影響が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Fontan術後の予後が改善されてくる中で、成人に到達する患者も増加しておきており、小児から成人へという従来の移行期医療に加え、先天性心疾患患者が妊娠し出産をするという周産期における移行期医療も重要性が増している。しかしながら、どのように管理するのが適切なのかはまだ確立されていない。本研究によって、Fontan循環での妊娠による血行動態の変化や妊娠の転帰の一部を明らかにすることができ、今後の治療方針の確立につながるという意味で意義があったと考える。

研究成果の概要（英文）：This cohort had relatively stable Fontan circulation. However, heart failure occurred during pregnancy. There was no arrhythmia event. Anticoagulated therapy was performed during pregnancy, although there were no thrombotic events, hemorrhagic complications were important issue. Circulating plasma may impact on Atrioventricular valve regurgitation and elevated BNP. Neonates tended to be born prematurely and with low birth weight. In the fetuses, the Tei-index tended to be elevated, suggesting the influence of placental circulation.

研究分野：Cardiology

キーワード：Fontan 妊娠

1. 研究開始当初の背景

医療の進歩とともに以前は救命できなかった先天性心疾患患児も、成人期に到達できるようになってきた。機能的単心室では右心バイパス手術である Fontan 手術を行う。Fontan 手術成績も経年的に上昇してきている。それに伴い、出産可能な年齢に到達する Fontan 女性患者も増加している。当院では先天性心疾患患者の妊娠管理をチームで行っている。

Fontan 患者の妊娠は AHA の提言によると 群に位置づけられており、死亡率や罹患率が著しく上昇する疾患グループとなっている。実際に、当院では、妊娠中や分娩後に房室弁逆流が増悪し、心不全を呈した症例も経験した。しかしながら、全ての Fontan 患者の妊娠がそのような経過をたどるとは限らず、基礎となっている病態によって妊娠の予後は異なると予想された。

また、Fontan 患者では抗血小板薬、抗凝固薬の投与が行われているが、妊娠後にそれらを一旦中止し、ヘパリン投与に変更することが一般的に行われている。妊娠中は過凝固に傾くことから抗凝固療法は必須であるが、それに伴う出血性合併症も少なくない。しかしながら、Fontan 妊娠中の凝固系の変化については明らかになっておらず、どのようなコントロールが適切かはまだ定まっていない。

Fontan 患者の妊娠では子宮内発育遅延や早産・低出生体重のリスクが高く、生存だけでなくその後の児の神経学的予後に大きく影響を及ぼす。しかしながら、妊娠を通して胎児循環にどのような影響を与えているのかはまだ解明されていない。

2. 研究の目的

妊娠による Fontan 循環の変化について明らかにすること。

3. 研究の方法

・Fontan 術後で妊娠した患者さんを対象に、妊娠による血行動態の変化をいくつかの modality を用いて検討する。

4. 研究成果

妊娠時年齢の中央値は 20 歳代で、産科への紹介週数は妊娠早期であり、妊娠と確定しすぐの週数であった。母体原疾患は三尖弁閉鎖が最も多く 70% を占めていた。Fontan 手術は中央値 10 歳代で行われており、現在の一般的な Fontan 手術時年齢も遅い傾向にあった。Fontan 術式はラテラルトンネル法と EC 法が約半数ずつであった。

妊娠前の NYHA は全例でクラス 1、酸素飽和度は 95%、胸部 X 線での心胸胸郭比 44%、駆出率は 66%、心房性ナトリウムペプチド (BNP) 20 pg/ml、中心静脈圧 (CVP) は 9 mmHg であった。

妊娠前の血行動態としては CVP も高くはなく、有症状の例も少なく、全体として比較的安定した Fontan 循環であると考えられた。

全妊娠中の自然流産の割合は一般集団よりも高い頻度であることが示唆された。

妊娠継続できた例の中で、息切れなどの心不全症状の出現、出血性イベント、房室弁逆流の増悪などが母体合併症としてみられた。過去の報告では不整脈の出現が最も多いとされていたが、今回の研究では不整脈の出現はなかった。また、血栓イベントも過去の研究で報告されているが、本研究では血栓イベントの出現はなかった。また死亡例もなかった。

妊娠中の抗凝固の方法として、ヘパリン投与を行った。妊娠確認後にワーファリン内服を中止し、ヘパリン持続静注を開始した。ハイリスク (不整脈合併、血栓既往、肺動脈主管部盲端など) の症例では入院にて持続投与を継続し、ハイリスク以外の症例では、悪阻が軽度もしくは悪阻症状消失後に連日皮下注射+アスピリン内服に変更し、外来管理もしくは入院での外出外泊可とした。妊娠 22 週から 24 週以降で再度入院としてヘパリン持続静注に切替えることとした。症例によって病状や家庭状況が異なるため、以上を大まかな方針として個々の症例で抗凝固の方法を検討した。

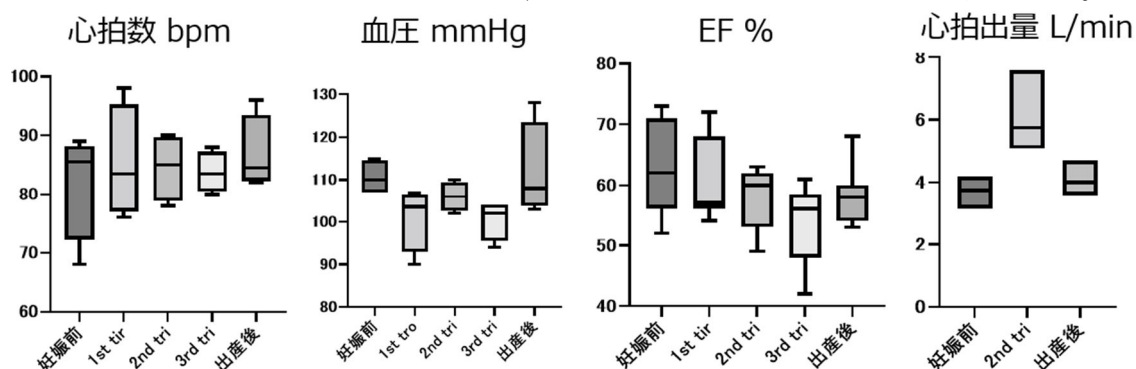
分娩の多くが帝王切開であり、骨盤位や前置胎盤による適応であった。陣痛発来後は分娩による心負荷を軽減する目的で無痛分娩を選択することもあった。

出生した新生児について、早産・低出生体重の傾向にあった。新生児の合併症は呼吸窮迫症候群や仮死が含まれたが、予後に影響するような合併症ではなかった。先天性心疾患の診断で外科治療を行った児も含まれた。

妊娠中の血行動態としては、心拍数は妊娠中期から後期にかけて上昇傾向になり、血圧は妊娠後少し低下する傾向であった。心機能について、駆出率は週数経過とともに低下する傾向にあった。心拍出量は妊娠中期で妊娠前の1.5倍程度に増加し、分娩後に元に戻るという傾向にあった。BNPは妊娠中期にもっとも高値を示す傾向にあった。妊娠による循環血漿量の増加はFontan循環に影響を与えていると考えられた。

妊娠中の凝固系については、D-dimerが妊娠中は軽度上昇みられたが、分娩後には正常値に戻っていた。今回の研究コホートでは上述のように血栓イベントはなかった。

胎児については、先天性心疾患の有無についてスクリーニングを行うとともに、心機能について、明らかな収縮能低下はみられなかったが、Tei indexを用いるとやや上昇している傾向にあり、Fontan-胎盤循環の影響も示唆された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nagata Hazumu, Yamamura Kenichiro, Matsuoka Ryohei, Kato Kiyoko, Ohga Shouichi	4. 巻 64
2. 論文標題 Transition in cardiology 2: Maternal and fetal congenital heart disease	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 e15098-15098
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ped.15098	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamamura Kenichiro, Nagata Hazumu, Sakamoto Ichiro, Tsutsui Hiroyuki, Ohga Shouichi	4. 巻 64
2. 論文標題 Transition in cardiology 1: Pediatric patients with congenital heart disease to adulthood	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pediatrics International	6. 最初と最後の頁 e15096-15096
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ped.15096	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Morita Aoi, Kido Saki, Hachisuga Masahiro, Nagata Hazumu, Hidaka Nobuhiro, Kato Kiyoko	4. 巻 20
2. 論文標題 Twin pregnancy complicated by total placenta previa in a Fontan-palliated patient: A case report	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Case Reports in Women's Health	6. 最初と最後の頁 e00085 ~ e00085
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.crwh.2018.e00085	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 永田 弾
2. 発表標題 Fontan術後の妊娠と出産 九州大学の経験から
3. 学会等名 第123回日本循環器学会九州地方会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永田 弾
2. 発表標題 九州大学病院でのFontan患者の妊娠における経過と問題点
3. 学会等名 第58回日本小児循環器学会総会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	山崎 誘三 (Yamazaki Yuzo) (00643347)	九州大学・大学病院・助教 (17102)	
研究分担者	坂本 一郎 (Sakamoto Ichiro) (90616616)	九州大学・大学病院・学術研究員 (17102)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------