

Review

〈スペシャリストシリーズ：2. 小児循環器医も知っておくべき ACHD 診療のトピックス〉

チアノーゼ性心疾患術後の女性の妊娠

神谷 千津子

国立循環器病研究センター 産婦人科

Pregnancy in Women after Surgery for Cyanotic Heart Disease

Chizuko Aoki-Kamiya

Department of Obstetrics and Gynecology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan

Due to improved long-term prognosis for patients with congenital heart disease (CHD), more women with CHD, including those who have undergone surgical repair or palliation for cyanotic heart disease, reach reproductive age and wish to become pregnant. Such women have a high risk of perinatal cardiovascular events, including heart failure and arrhythmia, because of the substantial changes in maternal hemodynamics. This trend is particularly pronounced in women with cyanotic heart disease, even after surgery, and there is a wide range of pathological factors that must be considered, including the underlying disease, surgical technique, presence or absence of residual lesions, and comorbidities. Therefore, to reduce the risk to mother and child, perinatal medical care tailored to each woman's condition and severity is necessary. Furthermore, changes in women's lifestyles have led to advanced maternal age, so the risk of obstetric complications requires greater consideration. Preconception counseling and perinatal management by a specialized medical care team are essential in high-risk cases.

Keywords: cyanotic heart disease, pregnancy, Fontan circulation, heart failure, arrhythmia

長期予後の向上を背景に、先天性心疾患を持つ女性の多くが生殖年齢に達し、妊娠を希望するようになった。そのなかには、チアノーゼ性心疾患に対する修復術後や姑息術後の女性も含まれる。周産期の母体循環動態の変化は大きく、心不全や不整脈などの心血管合併症リスクが増大するが、チアノーゼ性心疾患術後の女性では、その傾向が顕著である。チアノーゼ性心疾患術後の女性においては、原疾患や手術術式、遺残病変や併存症の有無など、その病態が多岐にわたる。妊娠分娩時の母児リスクを軽減するためには、個々の病態に応じたテーラーメイドな周産期医療が必要である。さらに、女性を取り巻くライフスタイルの変化から、妊婦の高齢化が進み、産科合併症のリスクにもより多くの配慮が必要である。ハイリスク例においては、プレコンセプションカウンセリングの実施と、専門的チーム医療による周産期管理が必須である。

はじめに

妊娠分娩期に母体循環動態は大きく変動する。そのため、先天性心疾患をもつ女性では、心不全や不整脈などの心血管合併症の発生リスクが高まる。同時に、早産などの産科合併症や低出生体重などの児の合併症

リスクも、既往のない女性に比して高い。なかでも、先天性心疾患合併妊娠において、「チアノーゼ性心疾患」は修復の有無にかかわらず、母体心血管合併症のリスク因子の一つである¹⁾。チアノーゼ性心疾患をもつ患者の長期予後は、修復術や姑息術により大いに改善した。妊娠を希望する同疾患術後の女性も増加して

著者連絡先：神谷千津子 (E-mail: chiz@ncvc.go.jp)

〒564-8565 大阪府吹田市岸辺新町 6-1 国立循環器病研究センター 産婦人科

doi: 10.9794/jspccs.40.243

いる。チアノーゼ性心疾患術後の女性への、プレコンセプションケアやポストコンセプション、すなわち実際に妊娠分娩するにあたっての留意点を総説する。

妊娠分娩期の母体循環器系変化と 心血管合併症リスク

循環血漿量や心拍数の増加、凝固能亢進や血管脆弱化など、妊娠分娩期の母体循環動態や心血管系の変化は大きい。変化にあわせて心血管合併症も発症頻度が上がるため、これらの変化と変化する時期を知り、周産期診療を行うことが、心血管合併症の予防や早期診断に役立つ²⁾。

循環血漿量の増加

循環血漿量は妊娠初期から中期にかけて大幅に増加し、妊娠 30 週前後には非妊娠時の約 1.5 倍になる。この容量負荷の増大に対して、狭窄性疾患や肺高血圧症、心機能低下症例では心不全の出現や低心拍出量に注意する。分娩時には、陣痛すなわち子宮収縮ごとに静脈還流量が 300~500 mL、心拍出量が 15~25% 増加する。分娩直後には速やかに子宮が収縮し、妊娠後半の増大子宮による下大静脈の圧迫が解除され、さらに急激な静脈還流量の増加が起こる。分娩後もしばらくは容量負荷の状態が続き、4~6 週間をかけて非妊娠時と同等の状態に回復する。このような循環血漿量の変化を背景に、妊産婦の心不全は、妊娠 20~30 週と分娩~産後 1 か月に好発する³⁾。特に、妊娠 20~30 週は器質的心疾患をもつ妊婦で、分娩~産後 1 か月は周産期心筋症や心筋梗塞など後天性心疾患を発症した産婦での心不全診断が多い³⁾。このような特徴を踏まえ、チアノーゼ性心疾患術後の女性では、特に妊娠中期以降、心不全合併症に留意する。

心拍数の増加

妊娠中は交感神経活性が亢進し、心拍数は非妊娠時の約 1.2 倍に増加する。悪阻を伴う妊娠初期から不整脈合併症は散見されるが、特に妊娠中期以降、その頻度が増加する⁴⁾。一方、産後は妊娠中の交感神経活性がとれ、副交感神経の活性が優位となり、徐脈傾向や、徐脈性不整脈の増悪をしばしば認める⁵⁾。チアノーゼ性心疾患術後の妊産婦においては、頻脈性・徐脈性不整脈の両方の出現・増悪に注意する。妊娠分娩期の不整脈合併症の発生率は、時代とともに増加傾向にある⁴⁾。これはチアノーゼ性心疾患を含む開心術後の女性の妊娠が増えたことや、妊婦の高年齢化などが一因と考えられる。

凝固能の亢進

妊娠中は凝固因子が増産され、活性が亢進する。妊娠初期は悪阻による脱水、妊娠後期は増大子宮による下大静脈圧迫という要素が加わり、非妊娠時よりも血栓塞栓症を発症しやすい。チアノーゼ性心疾患術後の女性で血栓リスクが高い場合は、周産期にも綿密な抗凝固療法が必要である。しかしながら、妊娠中の抗凝固薬の使用は、母児リスクを伴う。ワルファリンは催奇形性と胎盤移行性を持つため胎児リスクが大きく、代替にヘパリンを使用すると、母体血栓や出血合併症のリスクが増加する。直接経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulant: DOAC) の妊娠中使用における安全性は、まだ確立されていない^{2,6)}。

血管壁の脆弱化

妊娠時には、エストロゲンなどの影響で大動脈壁の中膜が変性するうえ、循環血漿量や心拍数の増加に伴い血管にかかる物理的ストレスが増大する。これらの変化を背景に、一部の先天性心疾患をもつ女性において、妊娠分娩期に大動脈が有意に拡張する⁷⁾。チアノーゼ性心疾患術後の女性で大動脈最大径が 50 mm を超える場合には、妊娠前に血管置換術の適応について検討する。50 mm 未満の症例においても慎重な周産期の経過観察が必要である。

プレコンセプションケア・カウンセリング

生殖年齢にある女性とそのパートナーが自分たちの生活や健康に向き合う「プレコンセプションケア」の重要性が提唱されている。先天性心疾患をもつ女性において、個々の成熟度にもよるが、妊娠についての情報提供を十代から開始することが好ましい⁸⁾。また、具体的に妊娠を考える際には、循環器精査とプレコンセプションカウンセリングの実施が推奨される。本人とパートナー・家族が、妊娠分娩とそのリスクについて正しい知識を得ることは、不要な妊娠中絶の回避や、より良い周産期管理につながる。Fig. 1 に、心精査とプレコンセプションカウンセリングで伝えるべき事項を示す。チアノーゼ性心疾患術後の女性においては、幼少期に手術を受けたのちの経過が良好で、自身の疾患やこれまでに受けた手術やインターベンションの詳細、現在の病状や将来展望についての知識が不十分な場合がある。必要時にはカウンセリングの中で、これら病歴や長期予後についての情報提供も行う。日本、ドイツ、ハンガリーの 3 か国における先天性心疾患を持つ女性を対象にした妊娠についての調査で

妊娠リスク評価のための検査	
<ul style="list-style-type: none"> 胸部レントゲン 心電図・Holter心電図 血液検査 (BNP/NT-proBNP含む) 心エコー検査 ハイリスク例では必要に応じて	ガイドライン、既報論文 mWHO分類 ^{2,6)} 、各スコア ^{1,4)}
妊娠リスク評価:	
主なプレコンセプションカウンセリング項目	
<ul style="list-style-type: none"> 母体リスク (心血管合併症、産科合併症) 想定される妊娠経過 (診察頻度、分娩方法など) 想定される産後経過、育児支援の必要性 母体長期予後 胎児リスク (薬の影響、早産による未熟性など) 遺伝 卵巣機能 避妊 	

Fig. 1 妊娠リスク評価のための検査項目と主なプレコンセプションカウンセリング項目

BNP, brain natriuretic peptide; CT, computed tomography; NT-pro-BNP, N-terminal pro brain natriuretic peptide; MRI, magnetic resonance imaging

は、妊娠リスクについての事前の情報提供がほとんどなかった事例が33%であった。国別検討においては、ドイツ34%、ハンガリー27%に比較して、日本が40%と、事前の情報提供がほとんどなかった割合が最多であった⁹⁾。プレコンセプションケア・カウンセリングの普及が、喫緊の課題である。

母体のリスク

Modified WHO分類は、循環器疾患合併妊娠のリスクを層別化したものであり、各診療ガイドラインなどにも掲載されている (Table 1)^{2,6,10)}。チアノーゼ心疾患術後においては、合併症のないファロー四徴症がclass II、状態の良いFontan術後やほかの複雑先天性心疾患がclass IIIに分類される。欧州心臓病学会ガイドラインには、母体心血管合併症の発生率が、class I: 2.5~5%, class II: 5.7~10.5%, class II-III: 10~19%, class III: 19~27%, class IV: 40~100%と記載されている⁶⁾。同ガイドラインにおいてclass III以上の女性においては、プレコンセプションカウンセリングと周産期管理は、循環器疾患合併妊娠の専門診療施設で実施することが推奨されている⁶⁾。

先天性心疾患を合併した1,302妊娠の検討から作成されたZAHARA scoreでは、(1)不整脈の既往

1.5点、(2)妊娠前の循環器薬内服1.5点、(3)妊娠前NYHA \geq II度0.5点、(4)体心室の閉塞病変 (PG $>$ 50mmHgまたはAVA $<$ 1.0cm²) 2.5点、(5)中等度から重度の体心室・肺心室の房室弁逆流 各0.75点、(6)機械弁置換後4.25点、(7)チアノーゼ性心疾患1点をリスク因子として挙げ、あてはまる因子の点数の合算により、妊娠中の母体心血管イベントの発症率が、0.5点以下=3%、0.5~1.5点=8%、1.5~2.5点=18%、2.5~3.5点=43%、3.5点以上=70%と予測している¹⁾。ほかに、不整脈や後天性心疾患を含む心血管疾患をもつ母体の心血管合併症リスクを予測するCARPREG II score⁴⁾や、運動耐容能検査が妊娠リスク評価に有効との報告¹¹⁾もある。

児のリスク

チアノーゼ性心疾患術後の女性においては、流早産や在胎週数過小児や胎児新生児死亡のリスクが高い¹²⁾。特にFontan術後の女性では早産率が高く、未熟児のリスクについても事前に説明する。児の合併症の危険因子として、妊娠高血圧症候群や多胎妊娠、喫煙などの産科的ハイリスク因子に加え、複雑性先天性心疾患、妊娠中の心拍出量増加を認めない症例や薬物治療を継続している症例などが挙げられる^{13,14)}。そのほか、母体が先天性心疾患を有する場合の親子繰り返し頻度が3~5%程度であること¹⁵⁾、現在の使用薬剤の児への影響の有無について説明する。児に影響のある薬剤を内服している場合に、休薬または別の薬剤に代替可能か、内服継続すべきかについて検討し、カウンセリングを行う。主な循環作動薬の妊娠中内服については、添付文書や各ガイドライン^{2,6)}を参照し、必要時には薬剤師と連携して説明・調整を行う。

主な疾患や病態ごとの妊娠リスク

ファロー四徴症修復術後

有意な遺残病変のない術後女性では、合併症無く妊娠分娩を終えることが多い。周産期の心血管合併症の危険因子として、心室中隔欠損遺残、中等度から重度の肺動脈弁狭窄や逆流、大動脈弁逆流、肺高血圧、大動脈拡大、心機能低下、頻拍性不整脈の既往や心拡大などが報告されている^{2,16,17)}。肺動脈弁狭窄や逆流に対する肺動脈弁置換術を適切な時期に施行する重要性が指摘されており¹⁸⁾、介入適応がある症例では、妊娠前に施行することが好ましいと考えられる。

大血管転位修復術後

SenningやMustard術後例においては、不整脈合併症や早産、低出生体重児のリスクが大きい。また、

Table 1 modified WHO 分類を用いた母体心血管リスク評価^{2, 6, 10)}

リスク分類	妊娠リスク	好ましい診療体制	該当疾患
I	母体死亡率の増加無し 母体合併症率の増加無しもしくは軽度増加	地域病院	・軽症肺動脈狭窄／動脈管開存／僧帽弁逸脱 ・良好な単純病変修復術後（心房中隔欠損，心室中隔欠損，動脈管開存，肺静脈還流異常など）
II	母体死亡率の軽度増加と母体合併症率の中等度増加	地域病院	・経過良好で合併症のない 未修復心房中隔欠損／心室中隔欠損 Fallot 四徴修復術後
II～III	母体死亡率と母体合併症率の中等度増加	高次病院	・軽度左室機能低下（左室駆出率>45%） ・大動脈二尖弁（大動脈拡張<45mm） ・大動脈縮窄症術後
III	母体死亡率の有意な増加と母体合併症率の重度増加。 専門家の妊娠前カウンセリングが必要。妊娠の際には 専門チームの診療が必要	循環器疾患合併 妊娠のエキス パート病院	・体心室右室 ・良好な状態で合併症のない Fontan 術後 ・未修復チアノーゼ疾患 ・その他の複雑型先天性心疾患 ・大動脈二尖弁（大動脈拡張 45～50mm）
IV	母体死亡率の極度の増加と母体合併症率の重度増加。 妊娠は禁忌。妊娠の際は中絶を考慮。妊娠継続の際は、 III に準ずる	循環器疾患合併 妊娠のエキス パート病院	・肺動脈性高血圧症 ・重症心機能低下（左室駆出率<35～40% ¹⁾ ，<30% ²⁾ ， NYHA III-IV 度） ・大動脈二尖弁（大動脈拡張>50mm） ・重症未治療大動脈縮窄 ・機械弁置換後 ¹⁾

妊娠を契機として心不全症状の悪化や体心室右室の拡大進行と機能低下，三尖弁逆流の増加を認める症例がある¹⁹⁾。Jatene 術後症例の周産期予後は比較的よいが，高度弁逆流や大動脈拡張例，冠動脈病変がある症例では注意が必要である²⁰⁾。

Fontan 術後

Fontan 術後の女性の妊娠リスクは，「良好な状態で，合併症のない Fontan 術後」が前述の modified WHO 分類 class III，「(有意な) 合併症をもつ Fontan 術後」が class IV に分類される⁶⁾。class IV に適合する具体的な状態として，①酸素飽和度<85%，②心室機能低下，③中等度～重度の房室弁逆流，④難治性不整脈，⑤蛋白漏出性胃腸症が挙げられている⁶⁾。

Fontan 術後の女性 133 人 255 妊娠のシステマティックレビューでは，流産率が高く（流産：45%，人工妊娠中絶：7%，死産：1%，子宮外妊娠：1%），生児を得たのは 115 妊娠（45%）と半数以下であった。母体心血管合併症は，上室性不整脈を 8.4%，心不全を 3.9% に認め，母体死亡症例はなかった。産科合併症では産後出血を 14% に認め，抗凝固療法との関連が疑われた。児の予後は，早産が 59%，在胎不当体重過小が 20%，新生児死亡が 5% であった。また，先天性心疾患を持つ児は 5% であった²¹⁾。Fontan 術後の妊娠における胎盤を検討した研究では，胎盤重量が低く，慢性絨毛膜下血腫や組織学的低酸素性変化の

頻度が高いという特徴を認めており²²⁾，母体の低心拍出量や低酸素状態が，妊娠予後の悪化につながる可能性が示唆される。

Fontan 術後の女性の妊娠中の抗凝固療法や抗血小板療法については統一した見解がなく，症例の積み重ねが必要である。前出のシステマティックレビューでは，妊娠前の不整脈や血栓塞栓症の既往を持つ症例や妊娠中に新規に不整脈が出現した症例では，抗凝固療法を推奨するとしている²¹⁾。

プレコンセプションカウンセリングでは，以上のリスクについて，これまでの妊娠予後についての既報と自施設での経験なども踏まえて，説明する。妊娠・育児が長期予後に影響する可能性については，未だわかっていないことが多いが，育児のサポート体制の重要性についても言及し，パートナーや家族の十分な理解を得ることも大切である。また，妊娠を望まない場合には，適切な避妊法についての情報提供を行う。

周産期診療

妊娠中の循環器検査

ダイナミックに変化する母体循環動態にあわせ，経時的な循環器検査が必要である。

心エコー検査は，非侵襲的で情報量が多く，妊娠の

進行に伴い繰り返し評価できる、妊娠中に最も適した循環器検査である。低～中等度リスクの循環器疾患合併妊娠においては、妊娠前もしくは妊娠初期と、妊娠による循環血漿量の増加がほぼピークに達する 20 週後半～30 週頃に心エコー検査を行い、あとはリスクや自覚症状に応じて検査を追加する。増大子宮による腹部静脈の圧迫は、静脈還流量にも影響する。妊娠後期の妊婦では体位による心拍出量の変動が大きく、左側臥位では仰臥位の約 10～20% 多い²³⁾。そのため、後期妊婦においては、体位で心エコー検査値が異なる可能性を念頭に置く。検査時は、仰臥位低血圧症候群のリスクがあるため、長時間の仰臥位を回避する。

ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide: BNP) やヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント (N-terminal pro-brain natriuretic peptide: NT pro-BNP) は、心不全の診断や重症度評価、予後予測目的に広く測定・利用されている。循環血漿量の増加を反映し、正常妊娠でも BNP は平均で 2 倍程度増加するが、心疾患合併妊娠では有意に高値である。心疾患合併妊娠における BNP > 100 pg/mL や、先天性心疾患合併妊娠において妊娠 20 週時に測定した NT pro-BNP > 128 pg/mL であれば、母体の心血管合併症のリスクが高いと報告されている^{24, 25)}。

分娩の管理

分娩時は母体血行動態が急激に変化するため、特別な注意が必要である。経膈分娩は、帝王切開よりも出血や感染、静脈血栓症・肺塞栓症のリスクが低く、先天性心血管疾患合併妊娠においても経膈分娩が第一選択である。例外的に、母体疾患の適応で帝王切開術となる疾患・病態について、本邦のガイドラインでは、①心機能低下、②血圧変動がきっかけで循環動態が破綻しやすい場合 (Marfan 症候群、有意な大動脈縮窄、大動脈弁狭窄、高度肺動脈狭窄、Fontan 術後)、③肺高血圧、④コントロールが困難な不整脈、⑤機械弁 (抗凝固薬のコントロール不良)、⑥チアノーゼを呈する場合、を挙げている²⁾。一方、ヨーロッパ心臓病学会のガイドラインでは、母体疾患の適応で帝王切開術となる疾患・病態について、①経口抗凝固薬内服中、②高度大動脈病変、③重症急性心不全の三病態のみを挙げている⁶⁾。Fontan 術後の女性を含め、十分なエビデンスが確立されていない領域であり、施設ごと、症例ごとに最も適切と考えられる分娩方法を選択すべきと考える。

経膈分娩時には、適切なモニタリングと全身管理、

適用症例においては硬膜外麻酔による鎮痛が必要である。硬膜外麻酔には、鎮痛効果に加え、血管抵抗を下げ、末梢血管床を増やすことで分娩直後の急激な前負荷増大を緩和する作用がある。本邦のガイドラインでは、経膈分娩時硬膜外麻酔の良い適応として、①頻脈性不整脈、②虚血性心疾患、③大動脈病変 (Marfan 症候群など)、④僧帽弁狭窄症、⑤肺動脈性肺高血圧、⑥ Fontan 循環などを挙げている²⁾。

帝王切開時の麻酔法については、局所麻酔が全身麻酔よりも出血量が少ないなどのメリットが多い。先天性心疾患を持つ女性の帝王切開時麻酔法の検討では、術中から産後の心血管合併症は、疾患重症度の高い症例で起きやすく、麻酔方法との関連は認めなかった²⁶⁾。分娩方法と同様、麻酔方法についても施設ごとに最も安全に行えると考えられる方法を選択すべきであろう。

妊娠出産のその後

産後早期の留意点

産後早期は、循環動態の変動が特に大きいことに加え、分娩時出血後のさらなる凝固能亢進と貧血の進行、エストロゲンやオキシトシンなど妊娠や授乳に関連したホルモンの大幅な増減が起きる。母体心血管合併症の好発期である。

一般的に、母乳授乳により母体の将来的な疾患リスク、すなわち乳がん²⁷⁾ や子宮体がん²⁸⁾、糖尿病や高血圧リスクが軽減される²⁹⁾。一方、心疾患合併母体においては、授乳行為も含めた育児負担による心不全の増悪が懸念されてきた。しかしながら、先天性心疾患をもつ産婦のコホート研究では、産後亜急性期から半年後にかけての心血管合併症に関連する因子は疾患重症度と内服治療であり、母乳授乳は関連していなかった³⁰⁾。しかしながら、周産期心筋症や周産期関連の大動脈解離症例などでは、母乳分泌に関連するプロラクチンやオキシトシンが心血管障害をきたす可能性が指摘されており^{31, 32)}、重症心疾患をもつ女性における母乳授乳の安全性についてはいまだ明らかでない。重症例では無理のない範囲で母乳授乳を行うよう指導し、心機能低下や心不全兆候が出現すれば、中止を考慮する。

産後遠隔期の留意点

大きな循環変動を伴う妊娠出産は、母体にとっての心血管負荷試験の側面を持つ。結果、周産期に心血管合併症を発症した女性は、産後数年間に心血管合併

症を発症しやすいことが複数報告されている³³⁻³⁵⁾。産後は育児で多忙となり、自身の通院が滞りがちになる。産科からかかりつけ主科への確実な引き継ぎと、通院自己中断をなくす取り組みが必要である。

繰り返しになるが、妊娠・育児が長期予後に影響する可能性については、未だわかっていないことが多い。長期予後を踏まえた妊娠リスクの情報提供と、周産期管理ができるよう、今後のエビデンス構築が望まれる。

利益相反

本稿について、申告すべき利益相反 (COI) はない。

引用文献

- 1) Drenthen W, Boersma E, Balci A, et al: ZAHARA Investigators: Predictors of pregnancy complications in women with congenital heart disease. *Eur Heart J* 2010; **31**: 2124–2132
- 2) 日本循環器学会/日本産科婦人科学会合同ガイドライン：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 (2018年改訂版). https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2018_akagi_ikeda.pdf
- 3) Ruys TP, Roos-Hesselink JW, Hall R, et al: Heart failure in pregnant women with cardiac disease: Data from the ROPAC. *Heart* 2014; **100**: 231–238
- 4) Silversides CK, Grewal J, Mason J, et al: Pregnancy outcomes in women with heart disease: The CARPREG II study. *J Am Coll Cardiol* 2018; **71**: 2419–2430
- 5) Nakashima A, Miyoshi T, Aoki-Kamiya C, et al: Predicting postpartum cardiac events in pregnant women with complete atrioventricular block. *J Cardiol* 2019; **74**: 347–352
- 6) Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al: ESC Scientific Document Group: 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018; **39**: 3165–3241
- 7) Horiuchi C, Kamiya CA, Ohuchi H, et al: Impact of pregnancy on aortic root in women with repaired conotruncal anomalies. *Pediatr Cardiol* 2019; **40**: 1134–1143
- 8) Steer PJ, Gatzoulis MA: *Heart Disease and Pregnancy*. 2nd ed. Cambridge University Press, 2016
- 9) Koerten MA, Niwa K, Szatmári A, et al: Frequency of miscarriage/stillbirth and terminations of pregnancy among women with congenital heart disease in Germany, Hungary and Japan. *Circ J* 2016; **80**: 1846–1851
- 10) Canobbio MM, Warnes CA, Aboulhosn J, et al: American Heart Association Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Council on Quality of Care and Outcomes Research: Management of pregnancy in patients with complex congenital heart disease. *Circulation* 2017; **135**: e50–e87
- 11) Ohuchi H, Tanabe Y, Kamiya C, et al: Cardiopulmonary variables during exercise predict pregnancy outcome in women with congenital heart disease. *Circ J* 2013; **77**: 470–476
- 12) Drenthen W, Pieper PG, Roos-Hesselink JW, et al: ZAHARA Investigators: Outcome of pregnancy in women with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; **49**: 2303–2311
- 13) Rahnama N, Jamaa NB, Colson A, et al: Pregnancy in women with congenital heart disease: New insights into neonatal risk prediction. *Am Heart J* 2024; **273**: 148–158
- 14) Wald RM, Silversides CK, Kingdom J, et al: Maternal cardiac output and fetal Doppler predict adverse neonatal outcomes in pregnant women with heart disease. *J Am Heart Assoc* 2015; **4**: e002414
- 15) Konishi TY, Yoshimatsu J, Sawada M, et al: Recurrent congenital heart disease among neonates born to mothers with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2019; **40**: 865–870
- 16) Balci A, Drenthen W, Mulder BJ, et al: Pregnancy in women with corrected tetralogy of Fallot: Occurrence and predictors of adverse events. *Am Heart J* 2011; **161**: 307–313
- 17) Kamiya CA, Iwamiya T, Neki R, et al: Outcome of pregnancy and effects on the right heart in women with repaired tetralogy of fallot. *Circ J* 2012; **76**: 957–963
- 18) Bokma P, Geva T, Sleeper LA, et al: Improved outcomes after pulmonary valve replacement in repaired tetralogy of Fallot. *J Am Coll Cardiol* 2023; **81**: 2075–2085
- 19) Guédès A, Mercier LA, Leduc L, et al: Impact of pregnancy on the systemic right ventricle after a Mustard operation for transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol* 2004; **44**: 433–437
- 20) Horiuchi C, Kamiya CA, Ohuchi H, et al: Pregnancy outcomes and mid-term prognosis in women after arterial switch operation for dextro-transposition of the great arteries: Tertiary hospital experiences and review of literature. *J Cardiol* 2019; **73**: 247–254
- 21) Ropero AG, Baskar S, Roos Hesselink JW, et al: Pregnancy in women with a Fontan circulation: A systematic review of the literature. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2018; **11**: e004575
- 22) Konishi TY, Ogo KO, Kamiya CA, et al: Clinicopathologic study of placentas from women with a Fontan circulation. *Circ J* 2021; **86**: 138–146
- 23) Rossi A, Cornette J, Johnson MR, et al: Quantitative cardiovascular magnetic resonance in pregnant women: Cross-sectional analysis of physiological parameters throughout pregnancy and the impact of the supine position. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011; **13**: 31–37
- 24) Tanous D, Siu SC, Mason J, et al: B-type natriuretic peptide in pregnant women with heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2010; **56**: 1247–1253
- 25) Kampman MA, Balci A, van Veldhuisen DJ, et al: ZAHARA II investigators: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predicts cardiovascular complications in pregnant women with congenital heart disease. *Eur Heart J* 2014; **35**: 708–715
- 26) Tsukinaga A, Yoshitani K, Kubota Y, et al: Anesthesia for cesarean section and postpartum cardiovascular events in congenital heart disease: a retrospective cohort study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2021; **35**: 2108–2114
- 27) Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanal-

- ysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet* 2002; **360**: 187–195
- 28) Jordan SJ, Na R, Johnatty SE, et al: Breastfeeding and endometrial cancer risk: An analysis from the epidemiology of endometrial cancer consortium. *Obstet Gynecol* 2017; **129**: 1059–1067
 - 29) Rameez RM, Sadana D, Kaur S, et al: Association of maternal lactation with diabetes and hypertension: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019; **2**: e1913401
 - 30) Matsuzaka Y, Kamiya CA, Konishi TY, et al: Breastfeeding and postpartum outcomes among women with congenital heart disease. *Int J Cardiol Congenit Heart Dis* 2021; **4**: 100167
 - 31) Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, et al: A cathepsin D-cleaved 16kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell* 2007; **128**: 589–600
 - 32) Habashi JP, MacFarlane EG, Bagirzadeh R, et al: Oxytocin antagonism prevents pregnancy-associated aortic dissection in a mouse model of Marfan syndrome. *Sci Transl Med* 2019; **11**: eaat4822
 - 33) Balint OH, Siu SC, Mason J, et al: Cardiac outcomes after pregnancy in women with congenital heart disease. *Heart* 2010; **96**: 1656–1661
 - 34) Kampman MA, Balci A, Groen H, et al: ZAHARA II investigators: Cardiac function and cardiac events 1-year postpartum in women with congenital heart disease. *Am Heart J* 2015; **169**: 298–304
 - 35) Konishi TY, Kamiya CA, Shionoiri T, et al: Pregnancy outcomes in women with dilated cardiomyopathy: Peripartum cardiovascular events predict post delivery prognosis. *J Cardiol* 2021; **77**: 217–223