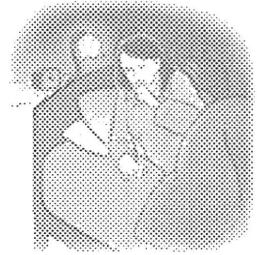


咳

喘息を患ったことがないのに、夜寝ているときに咳が出たり、息を吐くときにゼイゼイという雑音がしたりします。

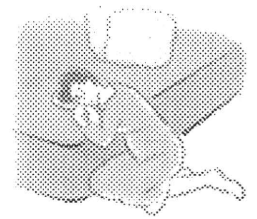
周産期心筋症と診断された方のうち、約 **37%**がこの症状により医療機関を受診しています。



倦怠感（けんたいかん）

からだのだるくなったり、元気が出なくなったり、疲れやすくなったりします。

周産期心筋症と診断された方のうち、約 **24%**がこの症状により医療機関を受診しています。



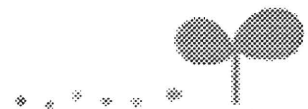
体重増加

妊娠中、胎児の成長とともにお母さんの体重は増えますが、1週間に0.5～1kg以上も体重が増加し、むくみがひどくなるが続く場合には、心不全状態にある可能性があります。心不全状態では腎臓からの水分の排出が落ち、からだの中に水分が溜まって体重が増加するためです。

周産期心筋症と診断された方のうち、約 **16%**がこの症状により医療機関を受診しています。



息切れ、浮腫（むくみ）、倦怠感などの症状は、多くの妊婦さんが経験する症状でもあります。しかし、妊娠中から分娩後 5 ヶ月までの期間に、これらの症状の程度が重く、どんどん悪くなっているように感じる場合には、周産期心筋症である可能性があります。心不全状態では、すべての症状が同時に起きるわけではなく、さまざまな組み合わせで症状が現れます。



周産期心筋症の検査

心不全の症状が現れて医療機関で受診すると、血圧、脈拍、聴診などの検査に加え、心電図、胸部レントゲン、心臓超音波検査（心エコー検査）、血液検査、必要に応じて心臓カテーテル検査などを受けることになります。

ここでは、代表的な検査である心電図検査、心臓超音波検査、心臓カテーテル検査について説明します。

（１）心電図検査

心電図検査は、両手足と胸にいくつか電極をつけ、そこから心臓で発生する微小な電気を記録する検査です。痛みを伴うことはなく、検査は短時間で終了します。心電図検査では、４つある心臓の部屋のうち、どの部屋に負荷がかかっているのか、リズムの乱れ（不整脈）があるか、心筋梗塞や心筋炎などの特徴的な変化があるかを調べます。

（２）胸部レントゲン

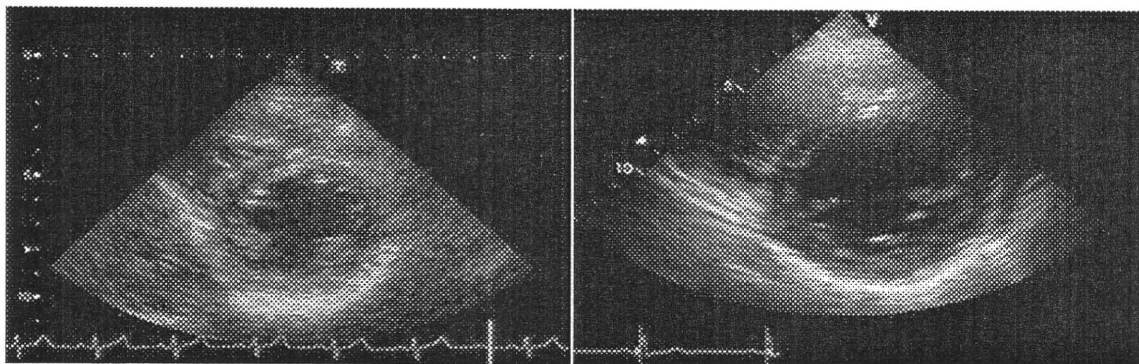
心臓の大きさや肺に水がたまっているかなど、心不全の状態を評価できる検査の一つです。通常の胸部レントゲン検査（腹部遮へいなし）により、胎児が受ける放射線量は0.01mSV（ミリシーベルト）未満とされています。胎児に影響を与える放射線量は100mSV以上とされており、妊娠中でも安全に行える検査です。

（３）心臓超音波検査（心エコー検査）

心臓超音波検査は、人間の耳には聞こえないくらいの高周波数の超音波を利用して、心臓の動きを見る検査です。妊婦検診でも超音波検査を用いて胎児を診るように、超音波検査は人体にほぼ無害で、痛みもありません。この検査では、心臓の大きさ、形、心臓の壁の厚さ、動き方、さらに血液の流れる速度や方向により心臓の弁の状態などがわかります。



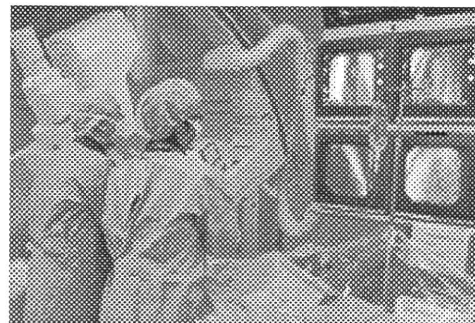
正常産後1週間（左）と周産期心筋症（右）の心エコー検査（左室断面）画像



周産期心筋症の心臓は拡大しており、動きも低下している。

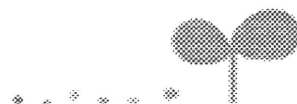
（４）心臓カテーテル検査

カテーテルは細いチューブのことです。このチューブを太ももの付け根か、腕や首などの動脈か静脈から挿入し、血管に沿って先端を心臓までもっていき、心臓の中の小部屋や血管を撮影したり、心臓の中の圧を測ったりする検査を心臓カテーテル検査といいます。この検査は局所麻酔で行います。



カテーテル検査では、造影剤を注入することにより、心臓（心室）の大きさや動き方、心臓を栄養して入る血管（冠状動脈）の状態などを知ることができます。また、心臓や血管内の圧を測ることもできます。このように、心臓の中の小部屋の撮影や、心臓の中の圧を測ることを組み合わせて検査することにより、心不全の状態を正確に診断するためのさまざまな項目を調べることができます。

これ以外にも、カテーテル検査により、心筋炎や心筋症の診断のための心筋生検検査（心室の壁のごく一部をとってきてその性状を顕微鏡で調べる）を行うこともあります。





周産期心筋症の治療

周産期心筋症の治療については、一般的な心不全と同様の治療が広く行われています。

(1) 薬を用いた治療

薬物治療として、ACE 阻害薬や β 遮断薬、利尿薬が多く用いられます。

ACE 阻害薬、ARB

ACE 阻害薬（アンギオテンシン変換酵素阻害薬）やARB（アンギオテンシン II 受容体拮抗薬）は血管を拡張し、心臓の負担を軽くする薬です。ACE 阻害薬は心不全に伴う症状を和らげる作用の他に、心不全状態が進行することを抑える作用があるため、心不全治療でよく使われる薬です。ただし、副作用として空咳（たんの出ない咳）が出ることがあります。また、胎児への影響があるため、妊娠中に使ってはいけないことになっています。一般的に使われているおくすりの名前としては、レニベース、タナトリル、ニューロタン、ディオバンなどがあります。

β 遮断薬

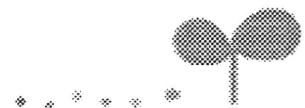
β 遮断薬は、心臓の交感神経活動を抑制して、慢性的に心不全に陥っている心臓を長持ちさせる作用を持っています。私たちの心臓は交感神経と副交感神経という自律神経によって調節されています。興奮したときに活発になるのが交感神経で、心拍数（脈拍）を上げたり心臓の収縮力を強めたりするように作用します。心不全では低下した心臓のポンプ機能を補うために、交感神経の活動が活発になります。これは短期的には心臓の機能を保つように作用しますが、長期にわたると逆に心臓の機能を悪化させてしまうため、 β 遮断薬を利用します。不整脈を抑える作用もあります。一般的に使われているおくすりの名前としては、アーチスト、ロプレソール、テノーミン、メインテートなどがあります。

利尿薬

利尿薬は、体内に溜まった水分を尿として排出させる薬です。利尿薬にはさまざまな薬がありますが、もっとも使われるのはフロセミドです。その他に、スピロラクトンという薬なども使われます。

(2) 機械を用いた治療

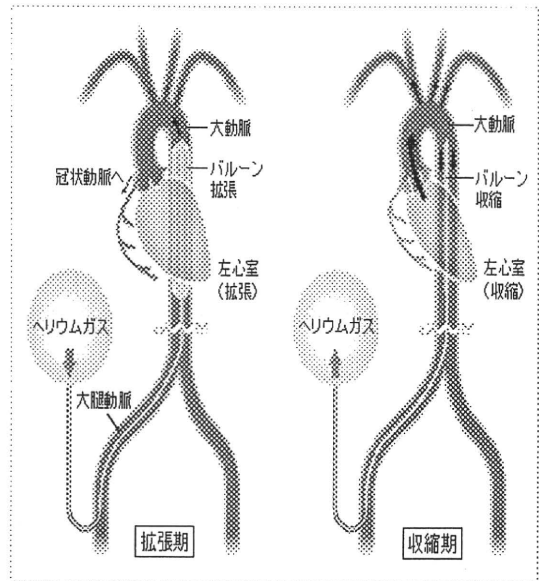
心不全状態が重い場合には慎重な治療が必要となります。適切な薬を用いた治療とともに、大動脈内バルーンポンプ（intraaortic balloon pump ; IABP）や経皮的心肺補助装置（percutaneous cardiopulmonary support ; PCPS）といった心臓の機能を補助する機械を用いた治療を行います。



大動脈内バルーンポンプ (IABP)

大動脈内バルーンポンプ (IABP) とは、心臓から全身へ血液を運ぶ大動脈内で、心臓が拡張するとき膨らみ、収縮するときに閉じるバルーンを用いた治療です。

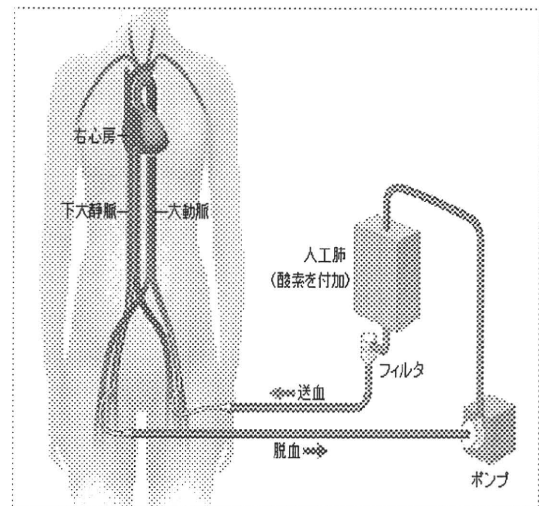
心臓に栄養を運ぶ冠状動脈は、大動脈の付け根から心臓の表面を這うようにして走行します。心臓が拡張している間、大動脈と心臓は弁によって遮断されています。このとき、大動脈の付け根で血液は心臓の方へと逆流し、冠状動脈に流れ込みます。大動脈内バルーンポンプでは、拡張期にバルーンが膨らむことで逆流する血液が増えて冠状動脈への血流が改善し、心臓が酸欠状態となって



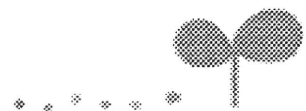
機能が落ちることを防ぎます。また、心臓が収縮するときにバルーンが閉じることで、大動脈には急激な陰圧がかかります。この陰圧により、血液は心臓から全身へと引き出され、心臓の血液を押し出す機能を助けます。

経皮的心肺補助装置 (PCPS)

経皮的心肺補助装置 (PCPS) とは、ポンプを使って太ももの静脈から血を抜きとり、抜き取った血液に人工肺の中で酸素を加え、太ももの動脈を通して体内に戻す機械です。心臓の血液を押し出す機能が落ちると、肺に行く血液量も減ります。肺に流れてきた血液は酸素を加えられますが、肺に行く血液が減ると血液中の酸素の量も減ってしまいます。この機械は心不全状態で減っている血液中の酸素の量を増やし、全身へ送るように補助します。



上記以外に、プロラクチン (乳汁分泌ホルモン) というホルモンの産生を抑える薬剤が周産期心筋症治療に効果をもつとの報告が、最近ヨーロッパから出されましたが、大きな規模ではまだ実証されていない段階です。





周産期心筋症の経過

多くの方が治療によって回復されますが、重篤な方では命にかかわったり、心臓移植待機となったりします。

平成21年に行った全国調査では、9割の方が心不全改善し退院されている一方、1割の方が死亡もしくは心臓移植待機となっていました。また、心不全が改善しても、全体の約3割の方においては心機能低下が残り、慢性化する可能性があることが分かりました。

回復し退院された方においては、わが子を目の前にすると、どうしても育児を優先してしまうのが親心です。しかしながら、育児は心臓に負担をかけることばかりです。ご本人が無理のないよう、周囲の家族がしっかりと育児を手伝うサポート体制を築いていただくことが大切です。

一度周産期心筋症を発症された方が、次回妊娠される場合には、やはりリスクを伴います。特に、心機能が低下したままの女性にとって、次の妊娠は、命取りになりかねません（詳細は、冒頭に述べましたホームページをご覧ください）。心機能が回復している方が再び妊娠するのを避けるべきかどうかについては、一定した指針はまだありません。周産期心筋症を発症された方で再び妊娠することを考えている方は、医療機関に相談されることをお勧めします。



【おわりに】

周産期心筋症は、重篤な場合には母児の命にもかかわる病気です。

しかし残念ながら、この病気の原因を含め、分かっていないことがほとんどです。

また、病気を確定するための特別な検査もなく、ほかの病気（拡張型心筋症や心筋炎など）と区別がつかないことも多々あります。

そこで、この病気をくわしく調べるために、厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業の一環として現在患者さんの経過を調査し、採血検査を行う全国調査を行っています。

わが国では年間 50 人あまりしか発症していない稀なご病気です。

新たに発症された方におかれましては、病因の解明と、今後の診断治療の開発につながるために是非ともご協力をお願い申し上げます。

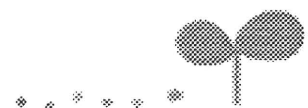
（本全国調査については、平成 22 年 10 月 22 日に国立循環器病研究センター倫理委員会にて承認をうけております）

平成 22 年 10 月 22 日

国立循環器病研究センター 周産期・婦人科

池田 智明

神谷 千津子



周産期（産褥）心筋症の発症に関する登録研究についてのプロトコール

登録後、採血のポイントは、診断後、1～2週間、3ヶ月、6ヶ月、1年となります。

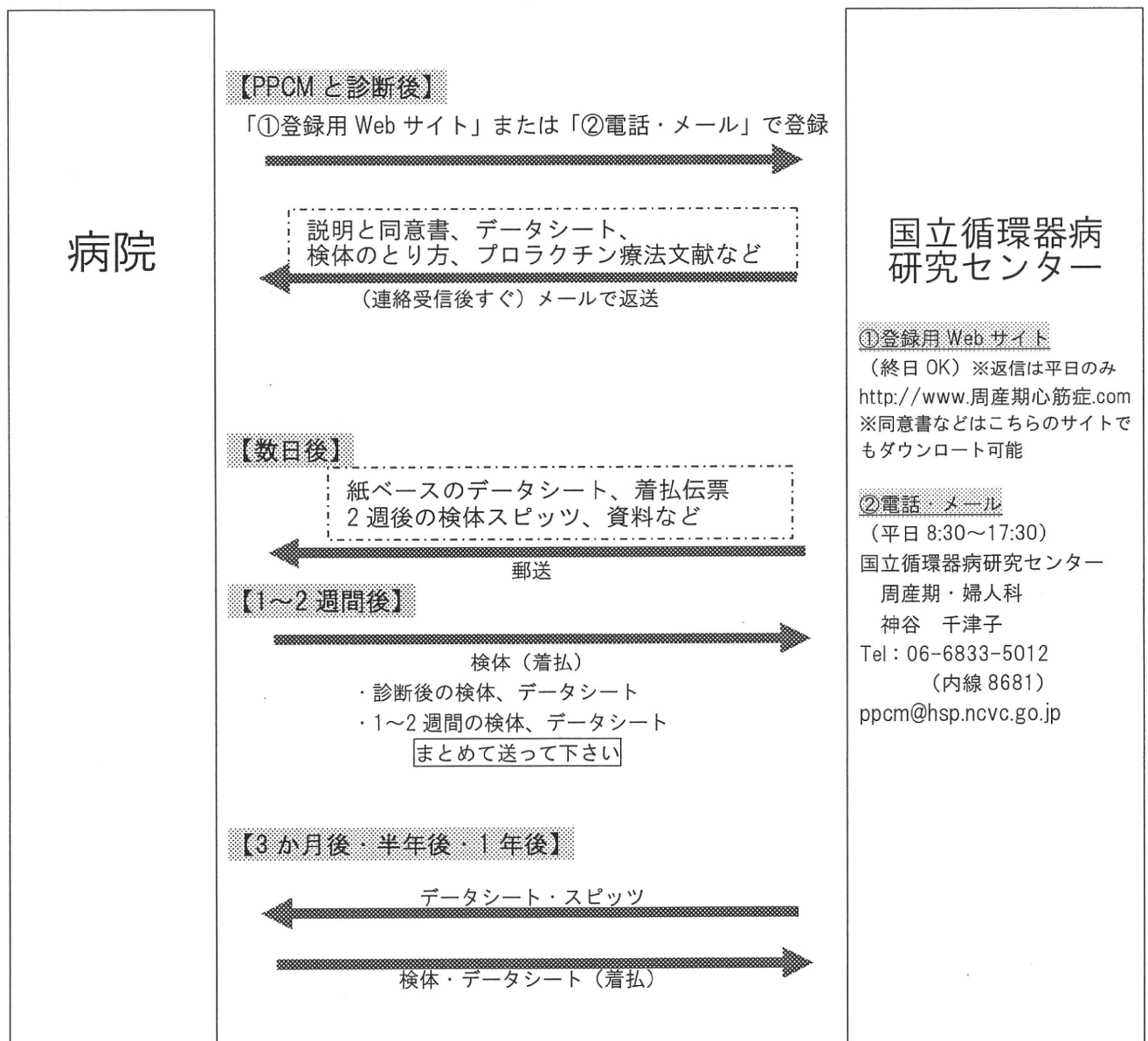
各時期に研究用採血をルーチン採血（下記項目）と一緒に施行してください。

研究用検体を郵送いただく際に、ルーチン採血の結果・心エコー・心電図結果を同封してください。

（データがなければ不要です）

☆ルーチン採血項目

カリウム、ナトリウム、クレアチニン、BUN、クレアチニンキナーゼ、トロポニン-T、
血糖、肝トランスアミラーゼ（AST,ALT）、γGTP、CRP、血球検査（白血球、赤血球、血小板数）





PPCM(周産期心筋症)

データシート

診断日付： _____ 年 _____ 月 _____ 日

患者イニシャル (姓・名)： _____ 様

患者生年月： _____ 年 _____ 月

患者年齢： _____ 歳

医療機関名および担当科： _____

担当医師： _____

ご連絡先： Tel： _____ Fax： _____

e-mail： _____ @ _____

1. 病歴

1.1 今回の妊娠について

1.1.1. 体重 (妊娠前)： _____ kg 妊娠後 (最大)： _____ kg

1.1.2. 身長： _____ cm

1.1.3. (妊娠中であれば) 出産予定日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

1.1.4. 妊娠中の症状： _____

1.1.5. 分娩後の症状： _____

1.1.6. 分娩方法と合併症： _____

1.1.7. 分娩後であれば、母乳による授乳中ですか？ はい いいえ

1.2 これまでの妊娠について 妊娠回数： _____ 経産回数： _____

1.2.1. 今回妊娠時合併症と症状 (経産婦のみ)

妊娠高血圧症候群：	<input type="checkbox"/>	慢性高血圧：	<input type="checkbox"/>
糖尿病：	<input type="checkbox"/>	肥満：	<input type="checkbox"/>
NYHA-class：	<input type="checkbox"/>	息切れ：	<input type="checkbox"/>
狭心症、胸痛：	<input type="checkbox"/>	浮腫：	<input type="checkbox"/>
うっ血：	<input type="checkbox"/>	眩暈：	<input type="checkbox"/>
心臓性失神：	<input type="checkbox"/>	その他：	_____

1.2.2. これまでの妊娠と今回の妊娠の間にパートナーの変更はありましたか？ (経産婦のみ)

はい いいえ

1.3 既往歴

がん、Anthracycline での化学療法： _____

自己免疫疾患： _____ その他： _____



PPCM(周産期心筋症)

1.4 家族歴

1.4.1. 心疾患： _____

1.4.2. 母、祖母、姉妹、従姉妹らの妊娠経過の異常 _____

1.5 たばこは吸いますか？ はい いいえ

1.6 入院治療中ですか？

はい→ いつ？ _____ どのような治療？ _____

データ採取プロトコール

	入院時	1~2 週間後	3ヶ月後	6ヶ月後
症例登録の判断	×			
説明と同意	×			
病歴聴取	×	×	×	×
身体所見	×	×	×	×
バイタル測定	×	×	×	×
NYHA 分類	×	×	×	×
心電図	×	×	×	×
心エコー検査	×	×	×	×
血液検査*	×	×	×	×
研究用血液サンプルの送付 (MRI (撮影可能な場合のみ))	×	×	×	×

* Prolactin, TSH, BNP, K, Na, creatinine, CK, Troponin-T, glucose, GOT, GPT, gamma GT, CRP, 血算 (WBC, RBC, Hb, Ht, Plt)

抗プロラクチン療法のプロトコール

ブロモクリプチン

投与開始から2週間	2.5mg	×	2回/日	} 計8週間
3~8週間 (計6週間)	2.5mg	×	1回/日	



2. 入院時データ

2.1 心エコー

2.1.1. EF[%] : _____ FS[%] : _____ LVEDD[mm] : _____ LVESD[mm] : _____

2.2 MRI

2.3 血液検査

Prolactin, TSH, BNP, K, Na, creatinine, CK, Troponin-T, glucose, GOT, GPT, gamma GT, CRP, 血算 (WBC, RBC, Hb, Ht, Plt)

2.4 研究用血液サンプル

2.4.1. EDTA 入りスピッツの血漿、クエン酸入りスピッツの血漿、血清各 5ml を 1,500 回転で 10 分間遠心にかけ、上澄を別のバイアルへ移し-20℃で凍結

2.4.2. 1ml の血液を-20℃で凍結

2.4.3. ドライアイス入り発泡スチロールパックで下記住所へ着払い送付

〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1

国立循環器病研究センター 周産期・婦人科 神谷千津子

06-6833-5012 (内線 8681) chiz@hsp.nccvc.go.jp

2.5 NYHA-class : _____

2.6 投薬

2.6.1. ACE 阻害剤 : 薬剤名 : _____ 服用量 : _____

2.6.2. ARB : 薬剤名 : _____ 服用量 : _____

2.6.3. β ブロッカー : 薬剤名 : _____ 服用量 : _____

2.6.4. 利尿剤 : 薬剤名 : _____ 服用量 : _____

2.6.5. 抗凝固療法 : 薬剤名 : _____ 服用量 : _____

2.6.6. ジギタリス : 薬剤名 : _____ 服用量 : _____

2.6.7. スピロノラクトン : 薬剤名 : _____ 服用量 : _____

2.6.8. 抗プロラクチン療法 : プロモクリプチン 服用量 : _____

カベルゴリン 服用量 : _____

入院 _____ 日目



PPCM(周産期心筋症)

3. 1~2週間後のデータ

3.1 心エコー

3.1.1. EF[%] : _____ FS[%] : _____ LVEDD[mm] : _____ LVESD[mm] : _____

3.2 研究用血液サンプル

- 3.2.1. EDTA入りスピッツの血漿、クエン酸入りスピッツの血漿、血清各 5ml を 1,500 回転で 10 分間遠心にかけ、上澄を別のバイアルへ移し-20℃で凍結
- 3.2.2. 1ml の血液を-20℃で凍結
- 3.2.3. ドライアイス入り発泡スチロールパックで下記住所へ着払い送付

〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1
国立循環器病研究センター 周産期・婦人科 神谷千津子
06-6833-5012 (内線 8681) chiz@hsp.nccc.go.jp

3.3 NYHA-class : _____

3.4 投薬

- 3.4.1. ACE 阻害剤 : 薬剤名 : _____ 服用量 : _____
- 3.4.2. ARB : 薬剤名 : _____ 服用量 : _____
- 3.4.3. β ブロッカー : 薬剤名 : _____ 服用量 : _____
- 3.4.4. 利尿剤 : 薬剤名 : _____ 服用量 : _____
- 3.4.5. 抗凝固療法 : 薬剤名 : _____ 服用量 : _____
- 3.4.6. ジギタリス : 薬剤名 : _____ 服用量 : _____
- 3.4.7. スピロノラクトン : 薬剤名 : _____ 服用量 : _____

3.4.8. 抗プロラクチン療法 プロモクリプチン 服用量 : _____
 カベルゴリン 服用量 : _____

入院 _____ 日目

3.5 リハビリ

いつから? _____ どれくらいの間? _____



PPCM(周産期心筋症)

4. 3ヶ月のデータ

4.1 心エコー

4.1.1. EF[%] : _____ FS[%] : _____ LVEDD[mm] : _____ LVESD[mm] : _____

4.2 血液分析

Prolactin, TSH, BNP, K, Na, creatinine, CK, Troponin-T, glucose, GOT, GPT, gamma GT, CRP, 血算 (WBC, RBC, Hb, Ht, Plt)

4.3 研究用血液サンプル

- 4.3.1. EDTA 入りスピッツの血漿、クエン酸入りスピッツの血漿、血清各 5ml を 1,500 回転で 10 分間遠心にかけて、上澄を別のバイアルへ移し-20℃で凍結
- 4.3.2. 1ml の血液を-20℃で凍結
- 4.3.3. ドライアイス入り発泡スチロールパックで下記住所へ着払い送付

〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1
国立循環器病研究センター 周産期・婦人科 神谷千津子
06-6833-5012 (内線 8681) chiz@hsp.ncvc.go.jp

4.4 投薬

- 4.4.1. ACE 阻害剤 : 薬剤名 : _____ 服用量 : _____
- 4.4.2. ARB : 薬剤名 : _____ 服用量 : _____
- 4.4.3. β ブロッカー : 薬剤名 : _____ 服用量 : _____
- 4.4.4. 利尿剤 : 薬剤名 : _____ 服用量 : _____
- 4.4.5. 抗凝固療法 : 薬剤名 : _____ 服用量 : _____
- 4.4.6. 抗プロラクチン療法 プロモクリプチン 服用量 : _____
 カベルゴリン 服用量 : _____

どれくらいの間? _____



5. 6ヶ月のデータ

5.1 心エコー

5.1.1. EF[%] : _____ FS[%] : _____ LVEDD[mm] : _____ LVESD[mm] : _____

5.2 MRI

5.3 血液検査

Prolactin, TSH, BNP, K, Na, creatinine, CK, Troponin-T, glucose, GOT, GPT, gamma GT, CRP, 血算 (WBC, RBC, Hb, Ht, Plt)

5.4 研究用血液サンプル

5.4.1. EDTA 入りスピッツの血漿、クエン酸入りスピッツの血漿、血清各 5ml を 1,500 回転で 10 分間遠心にかけて、上澄を別のバイアルへ移し-20℃で凍結

5.4.2. 1ml の血液を-20℃で凍結.

5.4.3. ドライアイス入り発泡スチロールパックで下記住所へ着払い送付

〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1

国立循環器病研究センター 周産期・婦人科 神谷千津子

06-6833-5012 (内線 8681) chiz@hsp.nvcv.go.jp

5.5 投薬

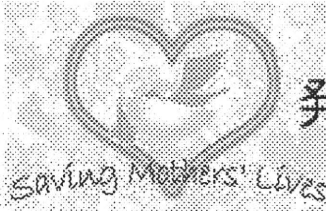
5.5.1. ACE 阻害剤 : 薬剤名 : _____ 服用量 : _____

5.5.2. ARB : 薬剤名 : _____ 服用量 : _____

5.5.3. βブロッカー : 薬剤名 : _____ 服用量 : _____

5.5.4. 利尿剤 : 薬剤名 : _____ 服用量 : _____

5.5.5. 抗凝固療法 : 薬剤名 : _____ 服用量 : _____



周産期心筋症（産褥心筋症）の 発症に関する前向き研究のご案内 — PPCM Registry —

妊娠に関連して発症する周産期心筋症は、わが国における妊産婦死亡の原因として、大変重要な疾患ですが、産科と循環器科の境界領域にあり、疾患概念すら周知されておられません。そこで、2009年に厚生労働科学研究の一環として、後ろ向き全国調査を実施いたしました。

結果、わが国においては約 2 万分娩に 1 人の確率で発症していること、4 割の患者に高血圧が合併していることなどが判明しました。

(http://www.ncvc.go.jp/cvdinfo/pro/peripartum_cardiomyopathy.html)

一方、世界的には病因の解明が進むと共に、プロモクリプチンを使用した新たな治療法も注目されています。この状況下に、今回は全国規模の発症登録研究により、医療情報を提供するとともに、異型プロラクチンを含めた検体検査や治療法による予後検討を実施いたします。

ご協力のお願い

本研究は、周産期心筋症の早期診断・治療法の確立だけでなく、周産期施設と心不全治療施設との有効なネットワークの構築に寄与し、最終的に妊産婦死亡を減少させるものと期待されます。是非とも本研究にご協力くださいますようお願いいたします。

対象 ①妊娠中または妊娠終了後5カ月以内に新たに心不全の症状が出現、もしくは心エコー上左室機能の低下を認めた症例
②左室駆出率（EF）<50%
③他に心不全の原因となるものがない
④心疾患の既往がない

エントリー期間

平成24年3月31日まで

詳細は周産期心筋症全国調査症例登録のWEBをご覧ください

<http://www.周産期心筋症.com>

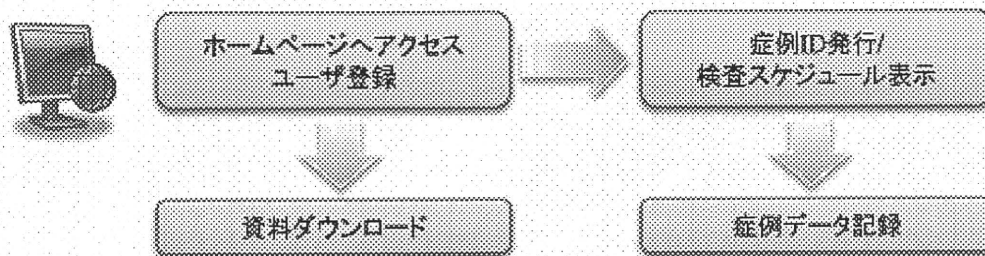
周産期心筋症前向き調査事務局
国立循環器病研究センター周産期・婦人科 池田智明 神谷千津子
Tel (06)6833-5012(内線8681)

e-Mail: ppcm@hsp.ncvc.go.jp

2009年～ 全国調査協力施設 (90施設)



参加登録から症例登録までの手順



周産期心筋症全国調査症例登録のWEBをご覧ください

<http://www.周産期心筋症.com>

Rare Variant Mutations in Pregnancy-Associated or Peripartum Cardiomyopathy

Ana Morales, MS, CGC; Thomas Painter, BS; Ran Li, BS; Jill D. Siegfried, MS, CGC; Duanxiang Li, MD, MS; Nadine Norton, PhD; Ray E. Hershberger, MD

Background—The term *peripartum cardiomyopathy* (PPCM) describes dilated cardiomyopathy (DCM) without known cause that occurs during the last month of pregnancy to 5 months postpartum. A related term, *pregnancy-associated cardiomyopathy* (PACM), refers to DCM onset earlier in pregnancy. Multiple studies have focused on inflammatory, immunologic, and environmental causes. An alternative hypothesis is that PPCM and PACM result, in part, from a genetic cause. In this study, we sought to test the hypothesis that rare DCM-associated mutations underlie a proportion of PACM or PPCM cases.

Methods and Results—A systematic search of our DCM database designed for family-based genetic studies was undertaken for cases associated with pregnancy and the postpartum period; in the identified cases, clinical and molecular genetic data, including exonic and near intron/exon boundaries of DCM genes, were analyzed. Of 4110 women from 520 pedigrees in the Familial Dilated Cardiomyopathy Research Project database, we identified 45 cases of PPCM/PACM. Evidence of familial clustering with DCM was present in 23 unrelated cases. Of the 45 cases, 19 had been resequenced for known DCM genes, and 6 carried mutations. Five had PPCM, of which 3 were familial with mutations found in *MYH7*, *SCN5A*, and *PSEN2*, and 2 were sporadic with mutations in *MYH6* and *TNNT2*. One case had PACM and carried a mutation in *MYBPC3*.

Conclusions—These findings suggest that a proportion of PPCM/PACM cases results from a genetic cause. (*Circulation*. 2010;121:2176-2182.)

Key Words: cardiomyopathy ■ genetics ■ pregnancy complications

In 1971, Demakis et al introduced the term *peripartum cardiomyopathy* (PPCM) and proposed diagnostic criteria, as follows: heart failure onset in the last month of pregnancy or within 5 months postpartum; no determinable cause for the cardiac failure; and no heart disease before the last month of pregnancy.^{1,2} Since then, additional diagnostic criteria have been added, including reduced left ventricular ejection fraction and left ventricular enlargement.³ A related term, *early pregnancy-associated cardiomyopathy* (PACM), was used in a study to refer to onset occurring before the last month of pregnancy.⁴ In that study, the clinical characteristics of 23 women identified as having PACM (earliest diagnosis reported at week 17 gestational age) were compared with those of 100 women with PPCM; no clinical differences were observed between groups.⁴ Phenotypically, PPCM and PACM are indistinguishable from dilated cardiomyopathy (DCM), which is characterized by systolic failure and left ventricular enlargement. Thus, PPCM and PACM can be conceived as phenotypic descriptors for DCM occurring during or after pregnancy.

Editorial on p 2157 Clinical Perspective on p 2182

Considerable recent work has established a genetic basis for a proportion of DCM of unknown cause,⁵ but a genetic hypothesis for PPCM/PACM has not been tested formally. However, several lines of evidence suggest that some proportion of PPCM may result from a genetic cause. Familial clustering of PPCM has been noted,^{6–11} from which possible genetic cause may be inferred. In addition, a novel mutation in *MYBPC3* in postpartum DCM¹² and a mutation in *PDLIM3* in a woman with PACM¹³ have been reported. Furthermore, female mice with a deletion of *STAT3* develop PPCM, and *STAT3* mediates hypertrophy and myocardial angiogenesis and protects the heart from oxidative stress.¹⁴ DCM, after identifiable causes have been excluded (otherwise known as idiopathic dilated cardiomyopathy [IDC]), is familial (familial dilated cardiomyopathy [FDC]) in 20% to 35% of cases,⁵ and rare variant mutations in >30 genes have been implicated in causing familial and some apparently sporadic cases.¹⁵

Received December 11, 2009; accepted March 24, 2010.

From the Cardiovascular Division, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Fla.

Correspondence to Ray E. Hershberger, MD, Biomedical Research Building (R-125), Room 811, University of Miami Miller School of Medicine, 1501 NW 10th Ave, Miami, FL 33136. E-mail rershberger@med.miami.edu

© 2010 American Heart Association, Inc.

Circulation is available at <http://circ.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.931220

Therefore, to test the hypothesis that rare variant DCM mutations underlie a proportion of PPCM/PACM cases, a systematic search of our DCM database designed for family-based genetic studies was undertaken for cases associated with pregnancy and the postpartum period. In the identified cases, available clinical and molecular genetic data were analyzed.

Methods

Patient Population

Subjects with IDC (with or without FDC) were enrolled, as described previously.¹⁶ Written informed consent was obtained. A blood sample was obtained for genetic research. Medical family history was obtained, and a pedigree was constructed. Medical records were obtained to confirm IDC and assign familial or sporadic status. IDC was defined as left ventricular enlargement with systolic dysfunction, with coronary artery disease, cardiotoxic exposures, and other known causes ruled out.¹⁶ FDC cases were defined as those in which the patient and at least 1 relative had IDC. Kindreds with confirmed and probable familial disease were classified as having FDC. Individuals with a negative family history or possible FDC were classified as sporadic.¹⁶ Patient information was stored in Progeny, a relational database (Progeny Software, South Bend, Ind).

Database Query and Medical Records Review

A database query among 4110 women whose data were part of the FDC study cohort, from either enrollment or reported family history, was conducted for DCM cases associated with pregnancy and the postpartum period. Medical records and family history were reviewed for each of the identified cases.

Selection Criteria

Cases were selected if medical records or family history intake indicated a diagnosis or history of PPCM or PACM. All available medical records were reviewed for onset during pregnancy or 5 months after pregnancy and for cardiovascular data indicating an ejection fraction <50% and/or M-mode fraction <30% and left ventricular end-diastolic dimension >97.5th percentile based on a gender- and height-based method,¹⁷ as reported previously.¹⁶

Genetic Data

Genetic data from comprehensive resequencing studies were available from 19 unrelated subjects; all coding exons and near intron/exon boundaries underwent bidirectional capillary-based Sanger sequencing, as described previously.^{15,18–20} Fourteen cases were resequenced for 14 genes, including *CSRP3*, *LDB3*, *MYH7*, *SCN5A*, *TCAP*, *TNNT2*, *LMNA*, *PSEN1*, and *PSEN2*, as reported,^{15,18,19} as well as *MYBPC3*, *MYH6*, *TNNIC*, *TNNI3*, and *TPM*.²⁰ An additional case was resequenced for the aforementioned genes except for *LMNA*, *PSEN1*, and *PSEN2*. One case was resequenced for all genes except for *PSEN1* and *PSEN2*. One case was only sequenced for the *LMNA* gene. Another case was resequenced for *LMNA*, *PSEN1*, *PSEN2*, *MYBPC3*, *MYH6*, *TNNIC*, *TNNI3*, and *TPM*. Her father, who had IDC, was resequenced for the remaining 6 of 14 genes (*CSRP3*, *LDB3*, *MYH7*, *SCN5A*, *TCAP*, and *TNNT2*). One case was only sequenced for the *SCN5A* mutation identified in a relative with DCM.

Results

Clinical Data

A search of 4110 women from 520 families enrolled in the Familial Dilated Cardiomyopathy Research Project cohort identified 45 cases with PPCM/PACM (Table 1). This group includes 2 first cousins, 2 sisters, and a half-aunt/half-niece pair for a total of 42 unrelated cases. Of the 42 unrelated cases, 23 had familial disease, and 12 were apparently

Table 1. Subject Demographics

	All Cases	PPCM	PACM
Race, ethnicity, age, and parity			
No. of cases	45	19	8
Race and ethnicity			
Non-Hispanic white	24	12	4
Hispanic white	5	2	1
Non-Hispanic black	10	5	2
Non-Hispanic American Indian/Alaska Native	1	0	1
Unknown	5	0	0
Age at diagnosis, median (n), y	27 (33)	28 (19)	25 (8)
Parity, mean (n)	1.58 (33)	2 (19)	0.625 (8)
Parity, range	0–7	0–7	0–3
Familial or sporadic disease in unrelated cases who had family data available for analysis			
All	35	18	8
FDC	23	11	6
IDC	12	7	2

sporadic. The remaining 7 unrelated cases had insufficient family data to be categorized. Nineteen women met PPCM criteria. Two of these 19 PPCM cases were sisters; their mother had DCM (diagnosed at age 60 years). Eight other cases met criteria for PACM. For the remaining 18 cases, insufficient clinical data were available for cases to be categorized (Table 1).

Medical records were available for 32 cases, and cardiovascular characteristics of these cases are provided (Table 2).

Pedigree and Genetic Data

Genetic data were available for 19 (13 familial, 6 sporadic) of the 42 unrelated cases. The remaining cases were not sequenced because either the family’s proband was sequenced and a mutation was not found or the subject was not enrolled in the FDC study so that the subject’s DNA was not available when the sequencing occurred. Nonsynonymous mutations were identified in 6 cases, each from different genes^{15,19–21}

Table 2. Clinical Characteristics of Cases With Cardiovascular Functional Data

Clinical presentation, n	32
Heart failure	26
Arrhythmia	11
Other (fever, infection, nausea)	3
Echocardiographic findings, n	
Left ventricular end-diastolic dimension, mm, n, mean±SD	24, 62.6±7.3
Left ventricular end-diastolic dimension Z score, n, mean±SD	21, 4.8±1.7
Ejection fraction, n, mean±SD	24, 23.9±11.1

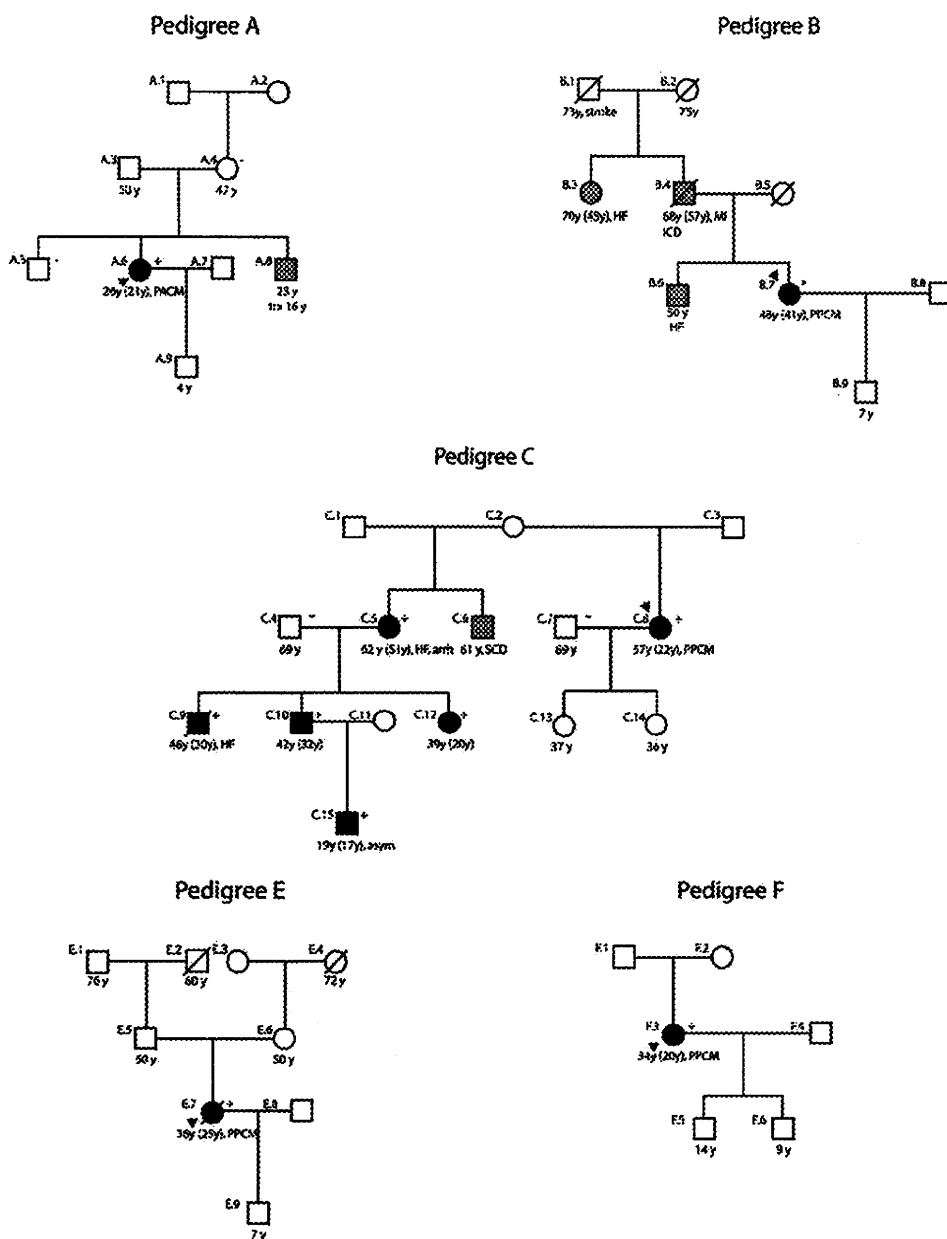


Figure. PPCM/PACM pedigrees associated with DCM mutations. Pedigrees have been labeled by letter, which correspond to their respective mutation as shown in Table 3. Pedigree D has been published previously and is not shown.¹⁹ Squares represent male subjects; circles, female subjects. An arrowhead denotes the proband. A diagonal line marks deceased individuals. Solid symbols indicate confirmed or possible PPCM/PACM or IDC with or without heart failure; shaded symbols represent a family history suggestive of DCM that was not confirmed by medical records. Open symbols represent unaffected individuals. For PPCM/PACM or IDC cases, the current age or age at death, the age at diagnosis (in parentheses), and the clinical presentation are shown. The presence or absence of a mutation is indicated by a + or – symbol, respectively. An asterisk represents a homozygous or hemizygous subject. Arrh indicates arrhythmia; asym, asymptomatic; HF, heart failure; ICD, implantable cardioverter-defibrillator; MI, myocardial infarction; SCD, sudden cardiac death; and trx, heart transplant.

(Figure and Table 3): myosin binding protein C (*MYBPC3*),²⁰ β -myosin heavy chain 7 (*MYH7*),¹⁵ cardiac troponin T2 (*TNNT2*),^{15,21} α -myosin heavy chain 6 (*MYH6*),²⁰ sodium channel, voltage-gated, type V, α -subunit (*SCN5A*),¹⁵ and presenilin 2 (*PSEN2*).¹⁹ Medical records confirmed a PPCM diagnosis in 5 of the 6 cases with mutations. These 5 cases included 3 with familial disease (pedigree B, *MYH7*; pedigree C, *SCN5A*; and pedigree D, *PSEN2*) and 2 with sporadic disease (pedigree E, *MYH6*, and pedigree F, *TNNT2*). One,

who carried a *MYBPC3* mutation,²⁰ met PACM criteria (pedigree A) and had familial disease.

Pedigrees With Familial Disease

Pedigree A

The proband, of non-Hispanic white ethnicity, presented with shortness of breath and pedal edema. She had advanced heart failure and required urgent cardiac transplant within 1 month postpartum. A diagnosis of PACM was made (Table 3). She

Table 3. Clinical Characteristics of PPCM/PACM Cases and Family Members With DCM Mutations

Subject	Gender	Diagnosis	Age at Diagnosis, y	Gestational Age at Diagnosis (PPCM or PACM Cases)	Parity	ECG/Arrhythmia	LVEDD, mm (Z Score)	Ejection Fraction, %	Comment
Pedigree A (FDC): MYBPC3 Arg272Cys²⁰									
A.6	F	PACM	21	34 wk	0	Sinus tachycardia, poor R-wave progression	66 (5.6)	10	
Pedigree B (FDC): MYH7 Gly1808Ala¹⁵									
B.7	F	PPCM	40	1 wk postpartum	1	Tachycardia, IVCD, poor R-wave progression, LAE, NSSTT	64 (4.5)	15	Homozygous or hemizygous mutation
Pedigree C (FDC): SCN5A Arg222Gln¹⁵									
C.8	F	PPCM	22	Post delivery	2	Atrial ectopic rhythm	NA	35	
C.5	F	IDC	51	NA	3	LAE, PACs, PVCs	57 (3.7)	30	HF
C.9	M	IDC	30	NA	NA	LBBB	84 (7.1)	15	HF, ICD
C.10	M	IDC	32	NA	NA	Bigeminy	74 (5.6)	18	HF, ICD
C.12	F	IDC	20	NA	0	NA	70 (6.6)	15	HF, ICD
C.15	M	IDC	17	NA	NA	Multifocal PVCs, bigeminy	78 (6.3)	13	Presented with arrhythmia
Pedigree D (FDC): PSEN2 Ser130Leu¹⁹									
	F	PPCM	37	2 wk postpartum	7	Sinus tachycardia, NSSTT	69 (5.8)	18	
Pedigree E (IDC): MYH6 Arg568Cys²⁰									
E.7	F	PPCM	25	Few days postpartum	1	NA	62.5 (4.9)	Reduced	
Pedigree F (IDC): TNNT2 Arg159Gln^{15, 21}									
F.3	F	PPCM	20	1 wk postpartum	1	NA	NA	NA	

LVEDD indicates left ventricular end-diastolic dimension; IVCD, intraventricular conduction delay; LAE, left atrial enlargement; NSSTT, nonspecific ST-T wave changes; NA, not applicable; PAC, premature atrial complex; PVC, premature ventricular complex; HF, heart failure; LBBB, left bundle-branch block; and ICD, implantable cardioverter-defibrillator.

carried a *MYBPC3* Arg272Cys variant (absent in 246 controls) that was not detected in her unaffected mother or brother.²⁰ This variant has been reported previously in 1 subject with DCM.²²

Pedigree B

The proband, of non-Hispanic black ethnicity, presented with progressive dyspnea that began in the last trimester of pregnancy. PPCM was diagnosed (Table 3). She was homozygous or hemizygous for a nonsynonymous *MYH7* Gly1808Ala variant not seen in 253 controls.¹⁵ According to pedigree intake, she had a family history consistent with FDC; however, DNA from her reportedly affected relatives was not available, and therefore segregation could not be assessed.

Pedigree C

The proband, of non-Hispanic white ethnicity, presented with palpitations, dyspnea on exertion, and dizzy spells after the birth of her second child. PPCM was diagnosed (Table 3). She carried a *SCN5A* (Arg222Gln) variant absent in 253

controls.¹⁵ The variant segregated in family members with DCM.

Pedigree D

The proband, of non-Hispanic white ethnicity, presented with severe shortness of breath and orthopnea 2 weeks postpartum. PPCM was diagnosed. Complaints of leg edema and intermittent chest pain noticed during the eighth month of pregnancy were attributed to normal pregnancy stress. A *PSEN2* Ser130Leu variant that was absent in 413 controls was identified; it segregated with DCM in the family. The pedigree and molecular and functional data have been published previously.¹⁹

Pedigrees With Sporadic Disease

Pedigree E

The proband, a Hispanic white woman, developed shortness of breath and edema a few days after delivery of her first child. Chest x-ray showed cardiomegaly. She was diagnosed with PPCM (Table 3). A biventricular assist device was implanted, and she eventually required heart transplantation.