

### 妊娠・授乳期間における 内因性ANP・BNPの心保護作用

国立循環器病研究センター研究所  
 再生医療部・生化学部

大谷健太郎<sup>1)</sup>, 徳留 健<sup>2)</sup>, 岸本一郎<sup>2)</sup>,  
 寒川賢治<sup>2)</sup>, 池田智明<sup>1)</sup>

### ナトリウム利尿ペプチドファミリー及びその受容体

Ligands: ANP, BNP, CNP  
 Receptors: GC-A, GC-B

- ANP・BNPは共通受容体であるGuanylyl Cyclase-A (GC-A)に結合し、種々の作用を発揮する。

- GC-Aの遺伝子欠損マウス (GC-A<sup>-/-</sup>) は、食塩非感受性高血圧および心肥大を呈する。  
*(Nature 1995)*
- GC-A<sup>-/-</sup>の心肥大は血圧非依存性である。  
*(PNAS 2001)*
- ANPやGC-Aなどのナトリウム利尿ペプチド系遺伝子多型を有するヒトでは、高血圧・心肥大が起こりやすい。  
*(J Am Coll Cardiol 2006, Nature 2011)*

### ANPのプロセシング酵素・Corinの遺伝子欠損マウス (Corin-KO)は妊娠中に顕著な血圧上昇を呈する

Systolic blood pressure (mmHg)

WT (open circles), Corin-KO (filled circles)

Pregnancy stages: Pre-pregnancy, E4.5, E8.5, E11.5, E15.5, E18.5, 24~48時間

*PNAS 2005; 102: 785-90*

しかし、GC-A<sup>-/-</sup>が妊娠および授乳期間にどのような表現形を呈するかは未だ不明である。

### 目的

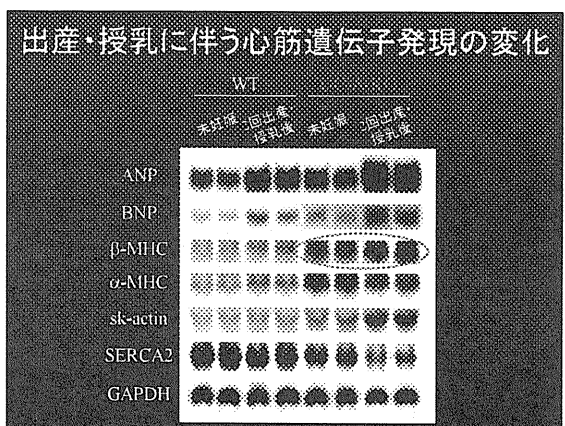
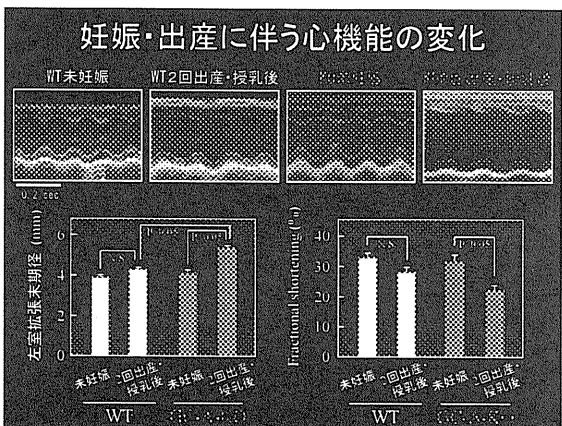
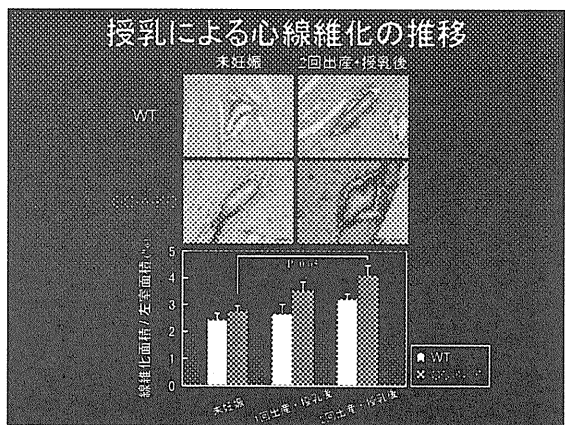
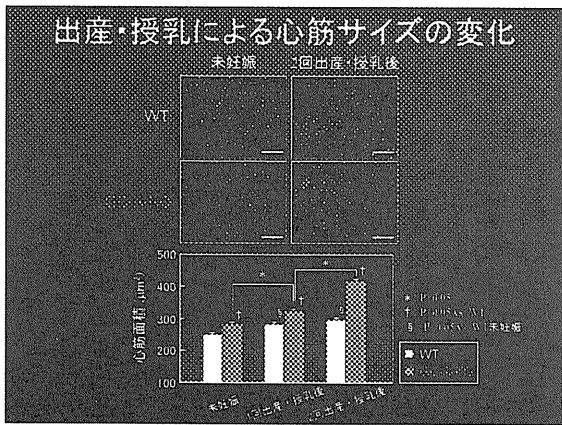
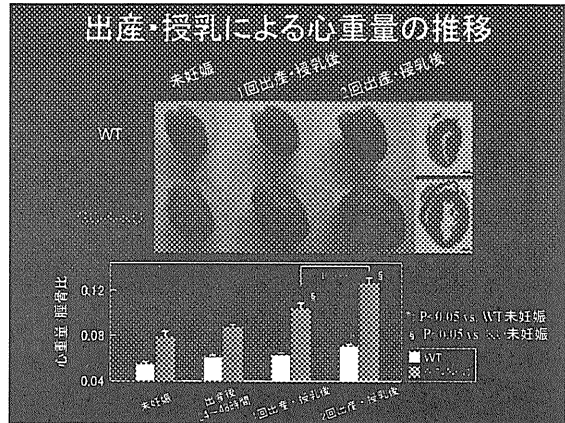
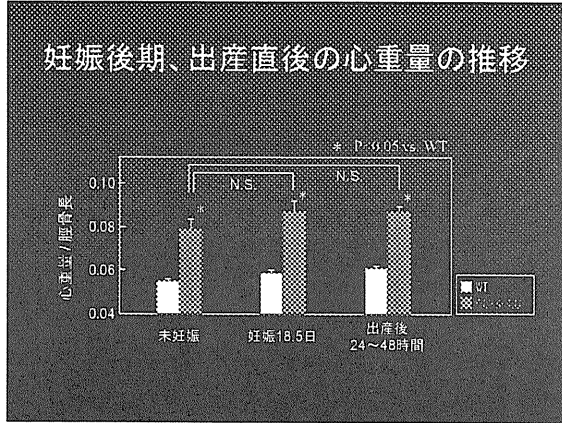
妊娠・授乳期間における GC-A<sup>-/-</sup>の心血管系フェノタイプ変化を調べることで、内因性ANP・BNPの妊娠・授乳期間における生理的意義を検討する。

### 授乳期間における血圧の変化

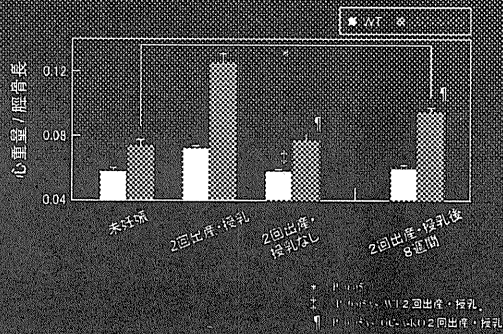
Systolic blood pressure (mmHg)

WT (open circles), GC-A<sup>-/-</sup> (filled circles)

Lactation stages: 未妊婦, E4.5, E8.5, E11.5, E15.5, E18.5, 出産後 24~48時間



## 産褥期心肥大における授乳の影響



## まとめ

- Corin-KOとは異なり、*Corin*<sup>+/+</sup>では妊娠に伴う血圧上昇は認められなかった。
- *Corin*<sup>+/+</sup>では授乳終了時に顕著な心肥大・心線維化及び心機能の低下を認めた。また、心肥大・心線維化は出産・授乳を重ねることで増悪した。
- 授乳を止めることで、*Corin*<sup>+/+</sup>における産褥期の心肥大は有意に抑制された。
- 心肥大は、WTでは授乳終了8週後にはほぼ完全に退縮したのに対し、*Corin*<sup>+/+</sup>では残存していた。

## 結語

内因性ANP・BNPは妊娠・授乳期間において心保護的に作用している可能性が示唆された。

## バソインヒビンと血管障害

明治大学農学部生命科学科  
石田 充代

### 古典的ホルモンとしてのプロラクチン

プロラクチン放出因子

・成長ホルモン・プロラクチンファミリーに属する分子量約23kDaのペプチドホルモン  
妊娠時の乳腺の発達と成長、分娩後の乳汁の産生と維持に関与  
・高プロラクチン血症に至ると、女性では無排卵、男女共に不妊  
治療に際しては、脳下垂体腫瘍を摘出、脳下垂体腫瘍に由来するプロラクチン分泌を抑制する薬剤を用いる

### バソインヒビンと産生プロテアーゼ

・プロラクチン  
・成長ホルモン  
・胎盤性ラクタゲン

・カテプシンD  
・MMP  
・BMP1  
・プラスミン  
・サブチリシン  
・キモトリプシン

バソインヒビン  
N末端側断片  
14~18kDa

■カテプシン D  
リソソームに分布し酸性至過pH  
エンドペプチターゼ  
アスパラギン酸プロテアーゼ

### バソインヒビンとプロラクチン

プロラクチン

カテプシンDなど

バソインヒビン

血管内皮細胞にて  
増殖や遊走を促進  
血管新生因子

血管内皮細胞にて  
増殖や遊走を阻害  
抗血管新生因子

### バソインヒビンと周産期心筋症

心筋細胞  
・代謝障害

血管内皮細胞  
・アポトーシス促進  
・血管新生阻害  
・血管拡張抑制

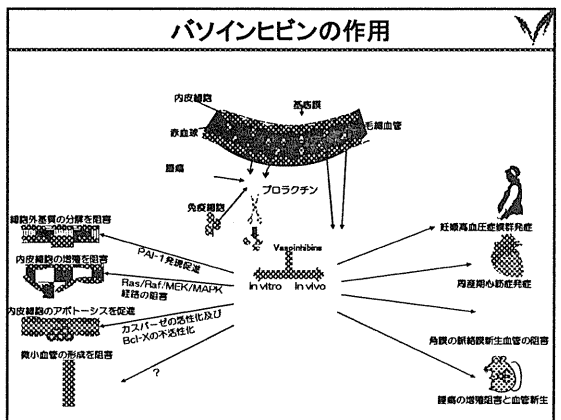
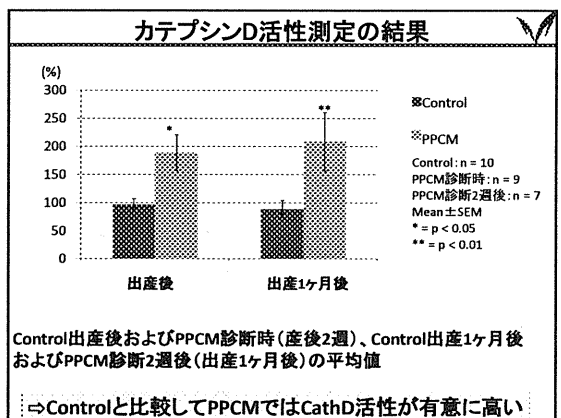
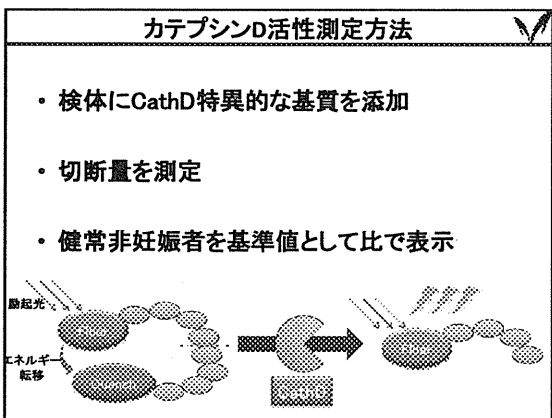
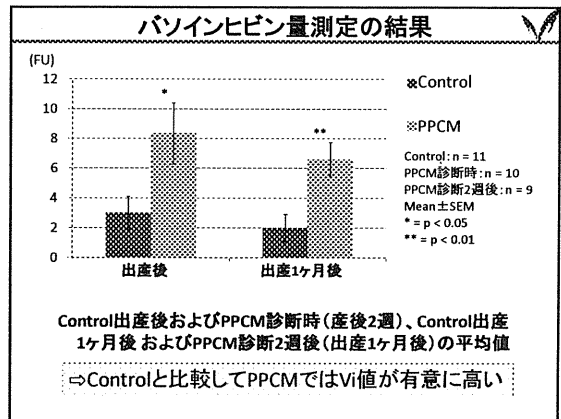
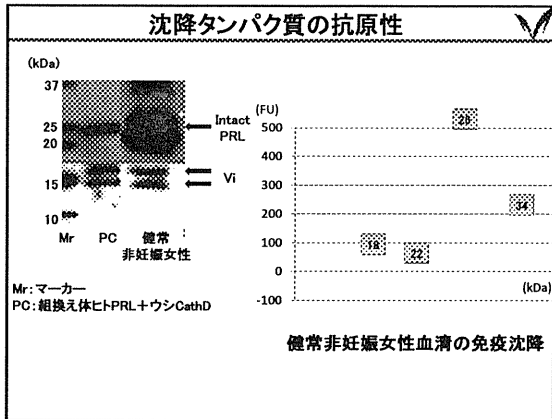
周産期心筋症 ← 微小循環障害

(Denise Hilliker-Kleiner et al. Cell, 2007)

### バソインヒビン量測定方法

- ▶ ヒトPRL抗体によりIVIを免疫沈降
- ▶ キャピラリー電気泳動により検出
- ▶ 波形グラフのFluorescence unit (FU)でタンパク量、分子量を算出

(FU)  
77  
17  
12  
7  
2  
3  
22.25 23.75 25.25 26.75 28.25 29.75  
検出時間(s)



### Material & Method : Samples

- 健常妊娠者 (Control 12例)  
出産前、出産直後、出産1ヶ月後
- PIH (9例)  
出産前、出産直後、出産1ヶ月後
- PPCM (10例)  
診断時 (出産2週後)、  
診断2週後 (出産1ヶ月後)、  
診断3ヶ月後、診断半年後、  
診断1年後  
PRL抑制処置6例

### Results: Measurement of Vi

Control: n = 12  
未処置: n = 3  
PRL抑制処置: n = 6  
Mean ± SEM

PRL抑制処置の有無によるVi値の変化  
Control: 健常妊娠出産1ヶ月後  
未処置: PRL抑制処置なしPPCM診断2週後 (出産1ヶ月後)  
PRL抑制処置: PRL抑制処置をしたPPCM診断2週後 (出産1ヶ月後)

⇒PPCMにおいて、PRL抑制処置によりVi値は減少する

### Results: Measurement of Vi

Control: n = 11  
PIH: n = 9  
Mean ± SEM

ControlとPIHの出産前、出産後、出産1ヶ月後の平均値

⇒Controlと比較してPIHではVi値が高い傾向にある

### Results: Measurement of Vi

Group	Time Point	n	Molecular Weight			
			16kDa	14kDa	10kDa	8kDa
Control	出産前	12	0%	41.7%	33.3%	8.3%
	出産直後	12	0%	25.0%	58.3%	16.7%
	出産1ヶ月後	12	0%	25.0%	41.7%	8.3%
PIH	出産前	9	0%	22.2%	69.0%	0%
	出産直後	9	0%	22.2%	58.3%	0%
	出産1ヶ月後	9	0%	22.2%	72.2%	0%
PPCM	診断時	10	0%	10.0%	10.0%	0%
	診断2週後	9	22.2%	0%	100%	0%
	診断3ヶ月後	6	0%	16.7%	100%	0%
	診断半年後	4	25.0%	0%	100%	0%
	診断1年後	2	0%	0%	100%	0%

検出されたViの分子量と、検出された検体の割合

⇒PPCMで主に検出されるViは16kDaである

### Results: CathD Activity Assay

Control: n = 10  
PIH: n = 9  
Mean ± SEM

ControlとPIHの出産前、出産後、出産1ヶ月後の平均値

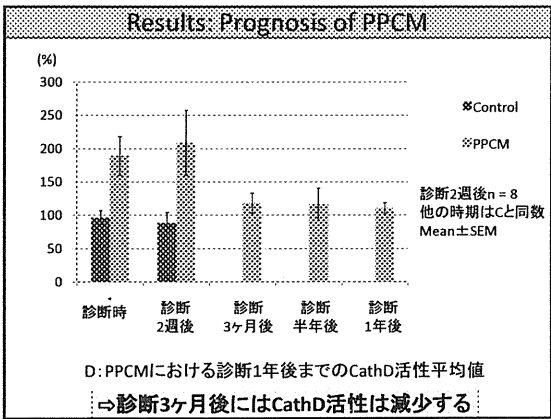
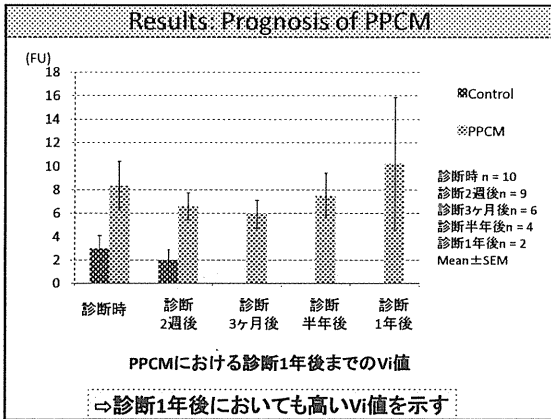
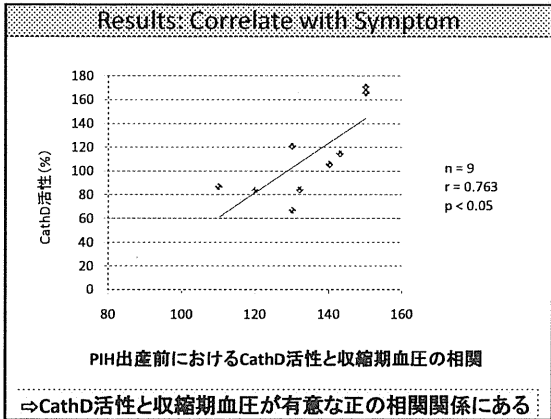
⇒Controlと比較してPIHではCathD活性が高い傾向にある

### Results: Correlate with Symptom

n = 5  
r = -0.946  
p < 0.01

PPCM診断時におけるVi値と左室短縮率の相関

⇒Vi値と左室短縮率が有意な負の相関関係にある



### Conclusion

- PPCMではVi値、CathD活性が有意に高い
- PIHではVi値、CathD活性ともに高い傾向にある
- PPCM発症に関与するViはCathDによって産生される
- PPCMでは心機能とViが、PIHでは血圧とCathD活性が相関する
- PPCMは発症以前からViが高い可能性がある

発症リスクの指標: Vi→8FU、CathD活性→190%

**PREACHER**  
 (PREgnancy Associated Cardiomyopathy and  
 Hypertension Essential Resarch)  
**途中経過報告**  
 ~検体検査結果、新規治療法の効果検討~

### 患者背景

	PREACHER 2010年10月~ n=22	日本 2009年 n=102	アメリカ 2006年 n=100	南アフリカ 2005年 n=100	ハイチ 2005年 n=98
発症率		1/20,000	1/2,288	1/1,000	1/299
平均年齢(才)	31.2	32.7	30.7	31.6	31.8
平均妊娠回数(回)*	1.4	1.7	2.6	3	4.3
初産婦(%)	70	55	37	20	24
アフリカ系人種(%)	0	0	19	100	98
危険因子					
妊娠関連高血圧症(%)	50	42	43	2	4
子宮収縮抑制剤(%)	15	14	19	9	0
多胎妊娠(%)	5	15	13	6	6

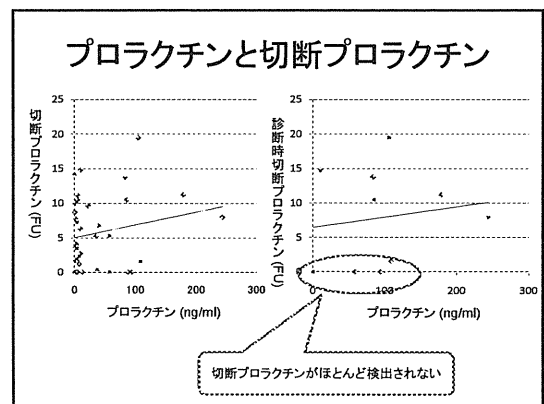
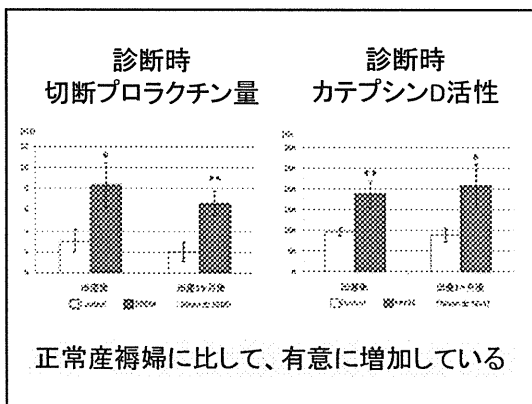
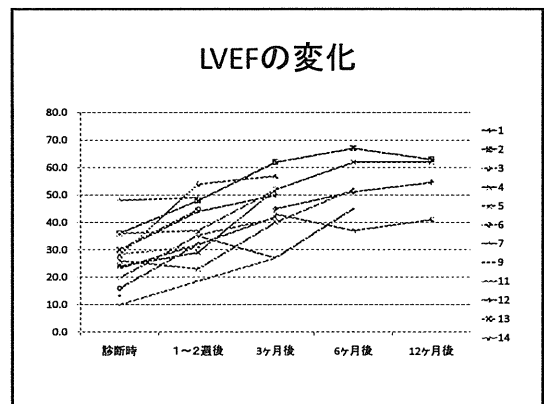
\*初産を1とする

【特記事項】 広く症例を集める目的で、  
 ①循環器疾患の既往があり、妊娠前に心エコーで左室収縮能が保たれていた症例(PAC、  
 I AVB\*、TOF修復術後・遺残病変なし；各1名)  
 ②心不全診断時に不整脈が合併していた症例(AT\*、PVC；各1名)  
 \*同一症例

### 診断時検査所見

- Mean LVDd 56.9 mm (56.5mm)
- Mean LVDs 48.8mm (47.9mm)
- Mean %FS 14.4% (15.8%)
- Mean EF 28.5% (31.6%)
- Mean BNP 887.3pg/ml (1258pg/ml)

( )内は2009年後向き調査の値



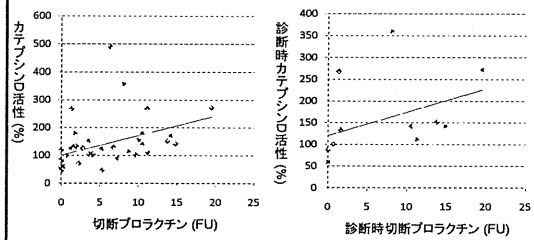


## 切断プロラクチンは診断検査に有用？

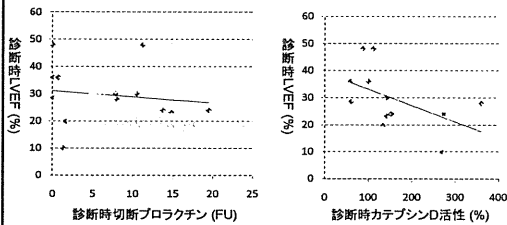
— 診断時検体で切断プロラクチンがほとんど検出されなかった4例

- ① 29歳 I AVB (妊娠前UCGIにて正常心機能、スポーツマンハート)  
 双胎妊娠、ウテミン使用  
 32週3日 HR150(AT)⇒翌日CHF、LVEF 36%  
 \* 妊娠中採血であり、プロラクチンも1未満と低値
- ② 26歳 TOF術後、PMI後 (妊娠前UCGIにてLVEF 55%)  
 37週～ 妊娠高血圧性腎症、産後2週でCHF、LVEF 28.5%
- ③ 26歳 妊娠糖尿病、産科適応で帝王切開時にPVC頻発  
 ⇒LVEF 48%、産後Holter PVC1万発/日程度
- ④ 29歳 35週～妊娠高血圧性腎症、分娩時子癇、脳出血  
 分娩後CHF、LVEF 36%

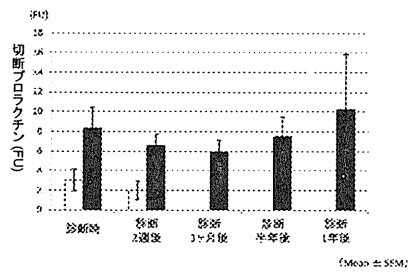
## 切断プロラクチンとカテプシンD活性



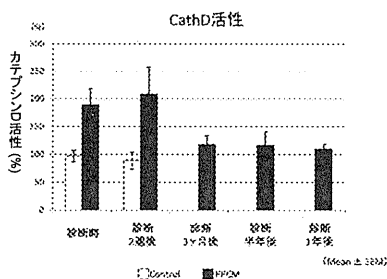
## 診断時心機能と切断プロラクチン/ カテプシンD活性



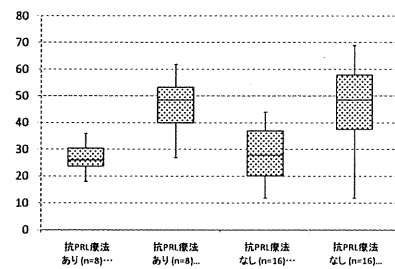
## 切断プロラクチン量の推移



## カテプシンD活性の推移



## 抗プロラクチン療法の有無での 心機能変化



## 病理組織結果(4例)

炎症細胞浸潤やほかの二次性心筋症の所見なし



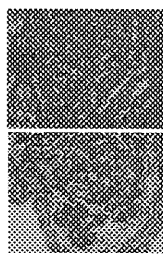
回復症例



心機能低下例



TOF術後例



LVAS例

## まとめ

- 切断プロラクチン、カテプシンD活性は、登録患者で有意に増加していた。
- 切断プロラクチン量は、慢性期に再度増加傾向にあるが、カテプシンD活性は、慢性期にはほぼ正常となる。
- 抗プロラクチン療法実施の有無による、3ヶ月後心機能に有意差は無かったが、実施群では、急性期には全員が心機能が改善傾向にあった。

## PREACHER

- GCAなどの遺伝子検索を開始  
(2011年9月国循倫理委員会承認。国循2症例参加)

- カベルゴリンによる抗プロラクチン療法の治験もしくは介入研究を準備

### 周産期心筋症ネットワークの設立

## 謝辞

明治大学農学部 石田光代先生・中島亮嗣さん・原田翔鳥さん・藤田つかささん	名古屋赤十字病院 宮崎誠先生・丹羽純子先生
公立豊岡病院 豊田誠先生	岐阜大学医学部付属病院高次救命治療センター 牛越博昭先生・森下雄太郎先生
道徳大学医学部付属病院 高橋善生先生・駒岡花子先生	埼玉医科大学病院 新澤誠先生
徳島県立病院 好生館 荒木保博先生・甘利香織先生・塩見哲也先生	明石医療センター 河田正仁先生・宇津賢三先生
自治医科大学 江口和男先生	大田府急性期・総合医療センター 小西健先生
埼玉医科大学総合医療センター 一瀬敏一郎先生	東京医科大学病院 西澤尚介先生
志小牧市立病院 小松博史先生	三重大学医学部付属病院 中島寛先生
香川大学医学部付属病院 石川かおり先生	済生会二日市病院 吉田轟輔先生
国立循環器病研究センター 研究所 大谷謙太郎先生・佐野健先生・厚木一郎先生	(続不明)

### (資料 3)

2012 年より、European Society of Cardiology における心不全症例登録の一環として、周産期心筋症レジストリーが開始される。PREACHER 症例も参加予定である。

#### EURObservational Research Programme The new programme of surveys and registries

---

Europe needs reliable data on cardiovascular (CV) disease and the European Society of Cardiology (ESC) is the body which should provide such data. Surveys and Registries (S&R) are essential to assess CV epidemiology, diagnostic/therapeutic processes and adherence to Guidelines.

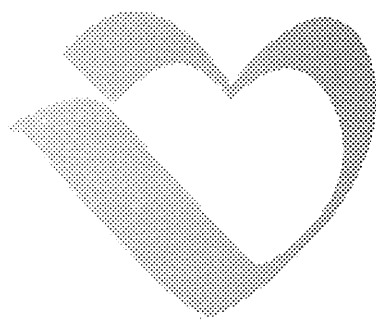
In 2009 the ESC Observational Research Programme (EORP) was launched. The aim of this new programme, of Surveys & Registries, is to provide a better understanding of medical practice based on observational data collected with more robust methodological procedures. The main features of the Eurobservational Research Programme are:

- ✦ Use of appropriate methodological procedures
- ✦ Network of volunteer centres appointed by ESC constituent bodies
- ✦ Use on-line electronic CRF allowing user friendly web based data entry
- ✦ Full involvement of the ESC National Societies and relevant ESC Constituent Bodies

#### Ongoing and planned studies

---

Study	ESC	ESC	ESC
Heart Failure pilot	Heart Failure pilot	Heart Failure long term (FFCM)	Heart Failure long term (FFCM)
Pregnancy & Heart Disease I	Pregnancy & Heart Disease I	Pregnancy & Heart Disease I	Pregnancy & Heart Disease II
	Atrial Fib. Ablation pilot	Atrial Fib. Ablation pilot	Atrial Fib. Ablation long term
		TransCatheter Valve Treatment pilot	TransCatheter Valve Treatment pilot
			Angioplasty pilot
			Cardiomyopathies pilot
			Atrial Fibrillation Genes pilot
			EuroAspire IV



## HEART FAILURE ASSOCIATION OF THE ESC

**COMMITTEE / STUDY GROUP NAME:**  
**Study Group on Peripartum Cardiomyopathy**  
**Coordinators: B. Pieske & K. Sliwa**

[www.escardio.org/HFA](http://www.escardio.org/HFA)



### ESC HFA PPCM Registry: Proposed Start End of 2011 N=1000 patients

#### European Society of Cardiology Members Countries

1. Proposal for a PPCM Registry was submitted in September 2010
2. Subcommittee of the PPCM Study group (8 members) met at the ESC HF Winter Meeting, held 26<sup>th</sup> and 28<sup>th</sup> January to agree on data to be collected, proposal and CRFs
3. All documents circulated to entire group in January 2011
4. Group looked at a first version of 'mock website' at the ESC HF Gothenburg meeting
5. Group meet again Sunday 28<sup>th</sup> August, ESC meeting

[www.escardio.org/HFA](http://www.escardio.org/HFA)





## Access

The questionnaire will be accessed through the Heart Failure Association (HFA) of the ESC website, or directly by using a web address which will bring specialists to the log-in page of the questionnaire

The front page will contain the mandatory key questions qualifying a patient as potential PPCM

- Peripartum stage
- Signs and/or symptoms of heart failure
- Ejection fraction <45%

If all points are checked, the next page opens with the registry data collection. This will ensure that mainly patients with suspected PPCM will be entered. Collecting data on the differential diagnosis of other pregnancy-related cardiovascular problems will be limited. The committee suggests a link that directs the entries to the pregnancy registry and may vice versa.

[www.escardio.org/HFA](http://www.escardio.org/HFA)



## EURObservational Research Programme

The screenshot shows a web-based data collection form for Peripartum Cardiomyopathy. The form is titled "Peripartum Cardiomyopathy Patient Characteristics" and includes the following sections:

- Inclusion Criteria:**
  - Female of at least 15 years old
  - Unexplained heart failure developed mainly by the end of pregnancy or in the first 6 weeks post-partum
  - Echocardiography with left ventricular ejection fraction <45%
  - No obvious other cardiac pathology
- 1.1 Basic Information:**
  - Consent:** Yes (checked) / No
  - Age:** [input field]
  - Discharge status:** Alive (checked) / Dead
  - Date of 1st hospitalisation:** dd/mm/yyyy [input field]
  - Discharge registry ID:** [input field]
  - Type of patient:** Outpatient (checked) / Hospital
  - Date of birth:** dd/mm/yyyy [input field]
  - Weight:** [input field] kg
  - Sex:** Female (checked) / Male
  - Source Origin:** [input field]
  - Source location:** [input field]
  - Source:** [input field]
  - Class of heart:** [input field]

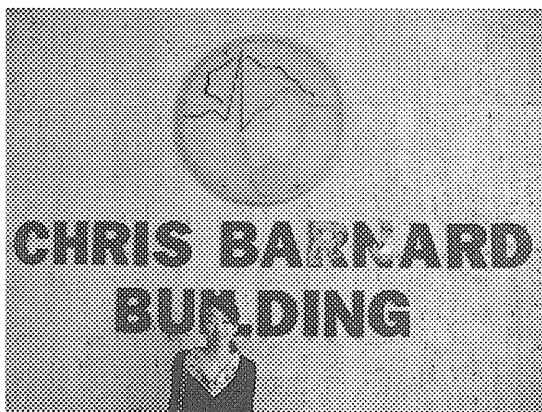
[www.escardio.org](http://www.escardio.org)

Characteristics - Screen 1

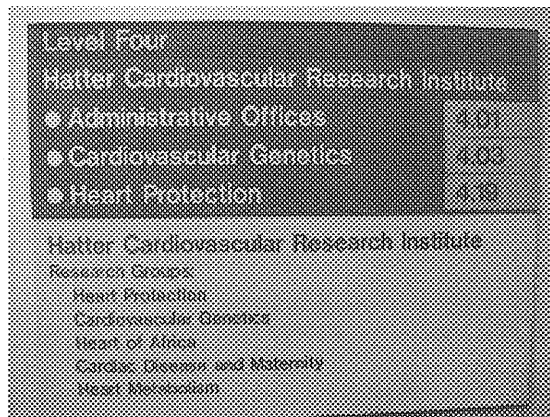


2011年10月3～6日 南アフリカ ケープタウン大学

Hatter Cardiovascular Research Institute 訪問 (Professor Karen Sliwa 訪問)



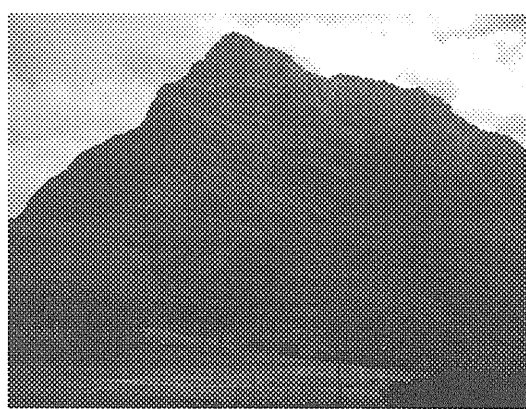
University of Cape Town  
Chris Barnard Building



左記建物の4階に Hatter Institute



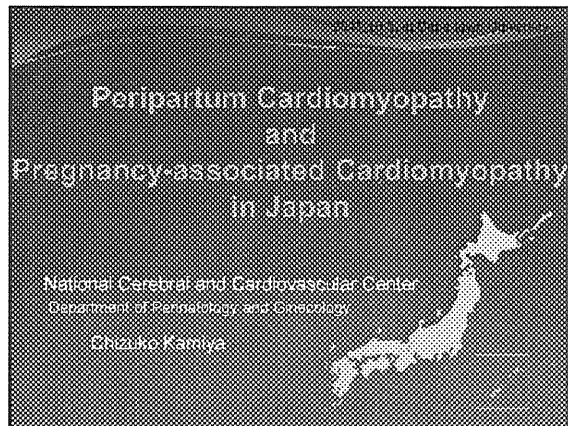
別室でわが国における周産期心筋症の実態について発表後、研究所メンバーと meeting 活発な討論を行った。



研究室の窓からの眺望



Hatter Cardiovascular Research Institute の director であり、周産期心筋症の世界的権威である Prof. Karen Sliwa と。ケープタウン大学病院で、周産期心筋症も含めた心疾患合併妊娠外来を見学するとともに、ヨーロッパ心臓病学会で2012年に開始する周産期心筋症レジストリーと共同で研究を行うことを打ち合わせた。



### Background

Although Asian population showed the second highest risk of peripartum cardiomyopathy (PPCM) in Southern California, little was known about the characteristics of this disease in Japan. We performed a nationwide survey of PPCM cases in 2007 and 2008 supported by Ministry of Health, Labor and Welfare.

### Criteria for inclusion of patients

Peripartum cardiomyopathy and pregnancy-associated cardiomyopathy

- development of heart failure during pregnancy or within the first 5 postpartum months
- absence of a determinable etiology for the cardiac failure
- absence of demonstrable heart disease prior to pregnancy
- reduced left ventricular contraction (Left ventricular ejection fraction (LVEF) < 50% and/or % fractioning shortening (%FS) < 30%)

### Methods

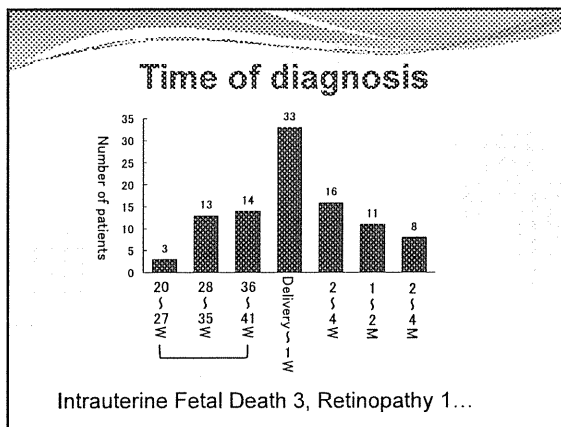
- Internet registration
- Survey 1478 hospitals, 2486 departments -1025 obstetrics, 1030 cardiology, 431 emergency

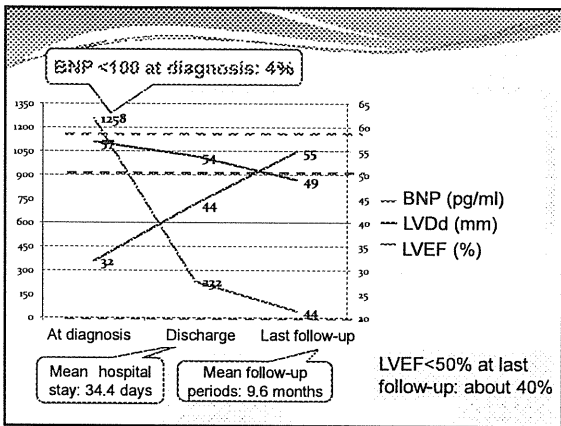
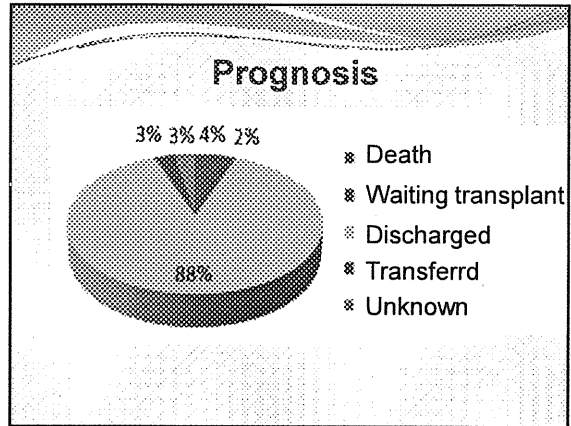
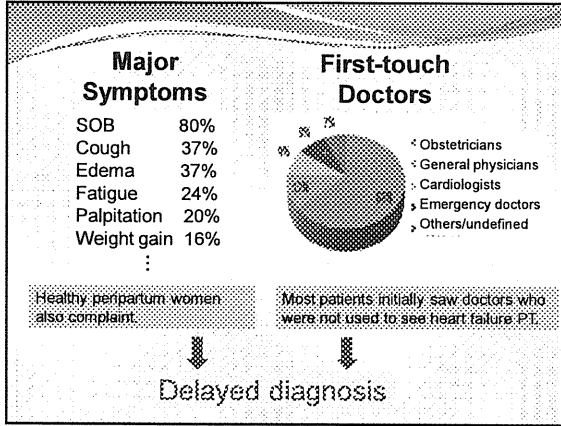
**Questionnaires:**  
Age of onset, parity, past medical history, family history, smoking history, course of pregnancy, complications in pregnancy, delivery route, newborn's outcome, onset time and initial symptoms, NYHA/LVD/DS, %FS, LVEF/BNP at diagnosis, at discharged and at last follow-up, treatment, outcomes.

### 102 patients/2 years (1/20,000 deliveries)

	Haiti, 2005 (n=98)	South Africa, 2005 (n=100)	USA, 2005 (n=100)	Japan, 2009 (n=102)
Age (years)	31.8 (8.1, 19-51)	31.6 (6.8, 18-45)	30.7 (5.4, 16-43)	32.7 (4.2, 22-43)
Gravidity	4.3 (1-10)	3 (1-7)	2.6 (1-10)	1.65 (1-6)
Primigravidae	24 (24.5%)	20 (20%)	37 (37%)	55 (54%)
Hypertension /toxemia	4 (4%)	2 (2%)	43 (43%)	42 (41%)
Use of tocolytic agents	0	9 (9%)	19 (19%)	14 (14%)
African descent	98 (100%)	100 (100%)	19 (19%)	0
Twin pregnancy	6 (6%)	6 (6%)	13 (13%)	15 (15%)
Mortality	15 (15.3%)	15 (15%)	9 (9%)	4 (4%)

(Karen Sliwa, James Fett, Uri Elkayam. Peripartum cardiomyopathy. Lancet 2006; 368:687-93)

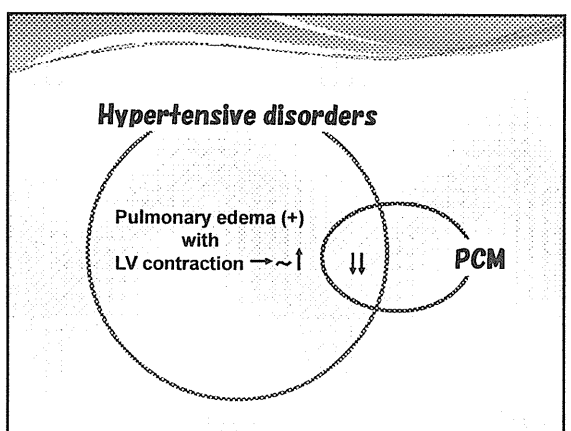
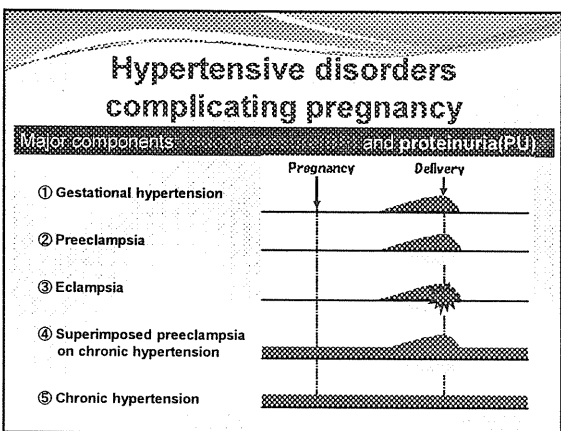




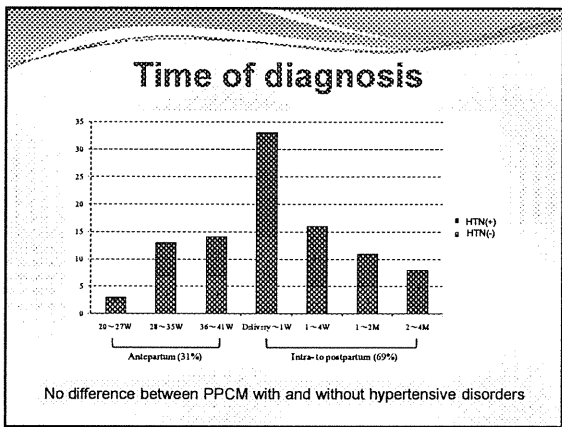
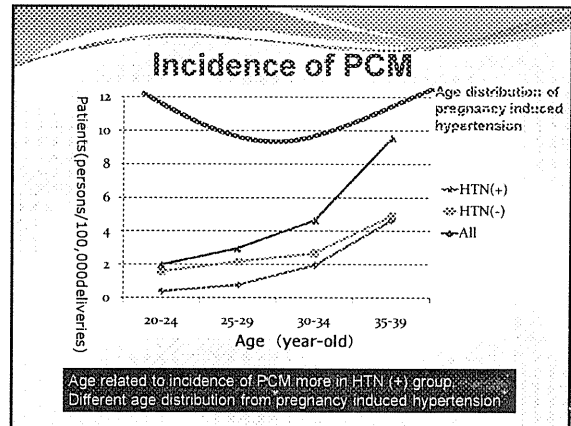
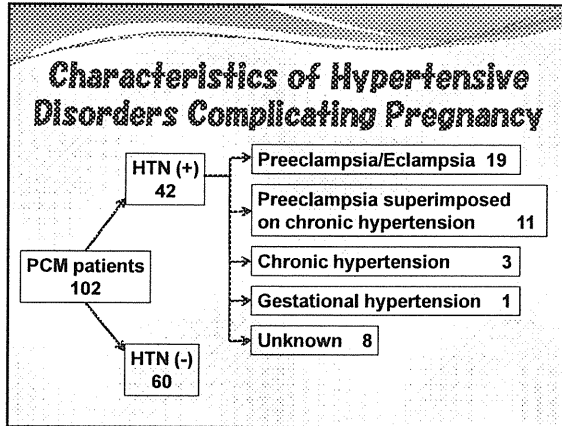
### Factors associate with cardiac prognosis

	LVEF ≥ 50% at last follow-up (n=45)	LVEF <50% at last follow-up (n=45)	p-value
LVDd at diagnosis (mm)	53.7 ± 7.3	58.8 ± 6.2	p < 0.01
LVDs at diagnosis (mm)	45.1 ± 8.4	50.2 ± 7.5	p < 0.05
%FS at diagnosis (%)	16.4 ± 7.3	15.3 ± 6.9	ns
LVEF at diagnosis (%)	33.1 ± 12.1	29.4 ± 12.5	ns
Use of tocolytic agents	5	5	ns
Twin pregnancy	8	4	ns
Hypertension/toxemia	25	7	p < 0.05

Sub-analyzed PPCM with and without hypertensive disorders complicating pregnancy







### Patients' characteristics

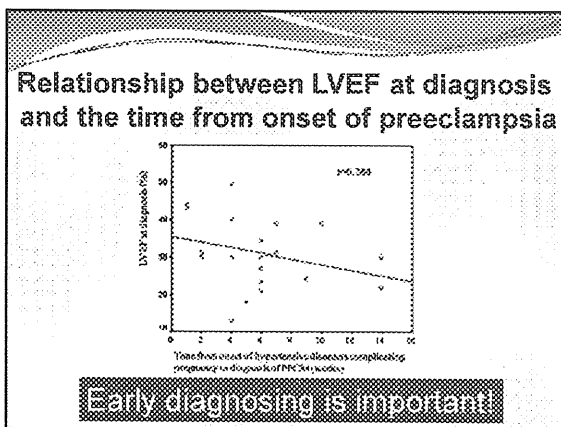
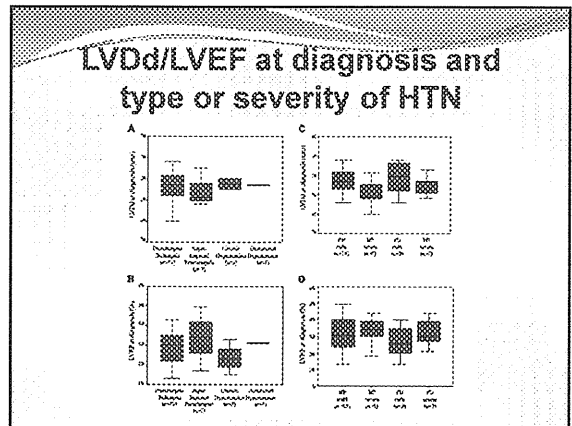
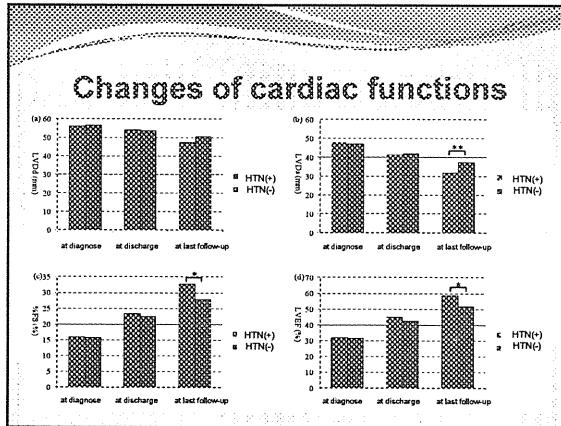
	HTN (+) (n=42)	HTN (-) (n=60)	
Age (y.o.)	33.8 ± 4.2	31.9 ± 4.1	p<0.05
Parity	1.62 ± 1.17	1.67 ± 0.78	ns
Smoker	11 (26%)	9 (15%)	ns
Tocolytic therapy	6 (14%)	8 (14%)	ns
Twin pregnancy	7 (17%)	8 (14%)	ns
Hypertensive disorders complicated pregnancy	42 (100%)	0	p<0.01
Gestational weeks(weeks)	36.4 ± 3.7	37.5 ± 2.4	ns
C-Section/NVD	34/8	29/27	p<0.01

### Findings at diagnose

	HTN (+)(n=42)	HTN (-)(n=60)	
NYHA Class I	0	3	
Class II	2	9	
Class III	12	12	ns
Class IV	25	31	
Unknown	3	5	
LVDd at diagnose (mm)	56.1 ± 6.7	56.8 ± 7.3	ns
LVDs at diagnose (mm)	47.1 ± 7.3	48.3 ± 8.6	ns
%FS at diagnose (%)	16.0 ± 6.7	15.8 ± 7.2	ns
LVEF at diagnose (%)	31.9 ± 10.2	31.5 ± 13.2	ns
BNP at diagnose (pg/ml)	1,114 ± 884	1,353 ± 1,112	ns

### Prognosis and medications at discharge

	HTN (+)(n=42)	HTN (-)(n=60)	
Death / LVAS	2 / 0	2 / 2	ns
Length of hospitalization (days)	26.9 ± 13.3	40.3 ± 36.2	p<0.05
Medications at discharge			
ACE-I/ARB	26 (67%)	34 (63%)	ns
β blocker	22 (56%)	30 (56%)	ns
Diuretics	24 (62%)	29 (54%)	ns
Anticoagulant	11 (28%)	11 (20%)	ns



### Table 2. Factors Correlated with the Length of Hospitalization

Factor	Standardized coefficient	P value*
Age	0.074	0.528
Parity	-0.085	0.418
Antepartum onset	-0.052	0.958
Tocolytic therapy	0.134	0.212
Term pregnancy	-0.185	0.072
HD	-0.245	0.027
LVEF at diagnosis	-0.220	<0.001

HD, hypertensive disorders complicating pregnancy; LVEF, left ventricular ejection fraction.

\*P value for comparison of the HD (+) and HD (-) groups.

### Table 2. Factors Correlated with LVEF at Last Follow-up

Factor	Standardized coefficient	P value*
Age	0.214	0.420
Parity	-0.089	0.118
Antepartum onset	-0.079	0.562
Tocolytic therapy	-0.121	0.478
Term pregnancy	0.121	0.352
HD	0.277	0.042
LVEF at diagnosis	0.335	0.011
Follow-up period	0.054	0.828

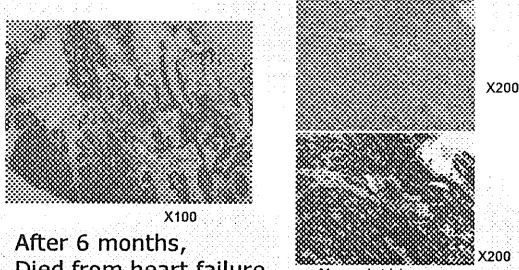
Abbreviations as per Table 2.

\*P value for comparison of the HD (+) and HD (-) groups.

**33 y.o. G0P0**  
 25<sup>th</sup> weeks of gestation: Cough → treated for asthma  
 29<sup>th</sup>: started of tocolytic agents  
 34<sup>th</sup>: dyspnea and excessive edema → congestive heart failure, preeclampsia (BP 145/95, proteinuria(+++))  
 UCG: LVDd/LVs 71/65mm, %FS 8%

After 1 year, LVEF > 50% — 100µm

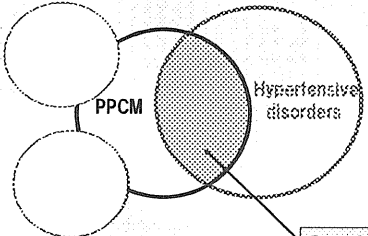
44 y.o. G5P5  
 2 months postpartum: Orthopnea and chest pain → congestive heart failure and shock → IABP treatment  
 UCG: LVDd/De 62/57mm, %FS 8%



After 6 months,  
 Died from heart failure

Masson's trichrome

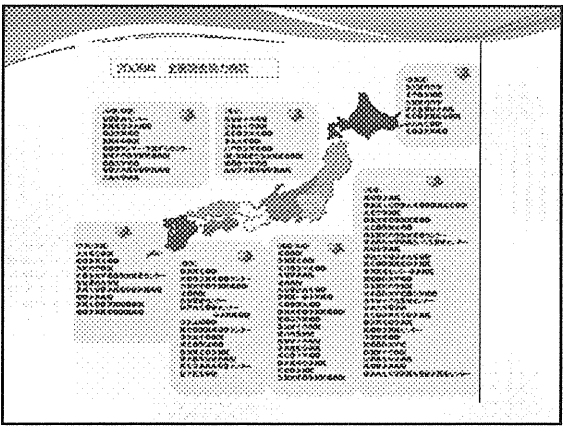
PPCM = No "Disease-specific" findings  
 Heterogeneous



We have to exclude DCM & myocarditis to know "what is the real PPCM"

### Conclusion and discussion

- Incidence of PPCM in Japan is 1 par 20,000 deliveries. More than half of patients are primiparous women. Risk factors and prognoses are similar to recent reports in US.
- The period of hospitalization was shorter and cardiac functions were recovered better in patients with hypertensive disorders.
- LVEF at diagnosis showed no relationship with the category of hypertension or the severity of blood pressure or proteinuria. There is weak correlation between LVEF at diagnosis and the time from onset of preeclampsia.
- PPCM may have different predisposing factors and pathological conditions. Hypertension seems to be a characteristic categorical subset. We need further investigation.



胎産期心筋症(産後心筋症)の発症に關する研究

PREACHER study  
 (PREgnancy Associated Cardiomyopathy and Hypertension – Essential Research)

Further investigation about


- ✓ risk factors
- ✓ screening tests (BNP etc.)
- ✓ Long-term outcome
- ✓ cause of disease (blood sample, pathological specimen)
- ✓ effect of new treatment; anti-prolactine therapy
- ✓ genetic background ⇒ distinguish from DCM

www.産後心筋症.com

### Thank you for your attention!

National Cerebral and Cardiovascular Center  
 Department of Perinatology

- Treatment of over 100 pregnancies complicated with cardiovascular diseases annually
- Main center for the investigation about maternal and neonatal death in Japan
- Team of many OBGY doctors and 1 cardiologist

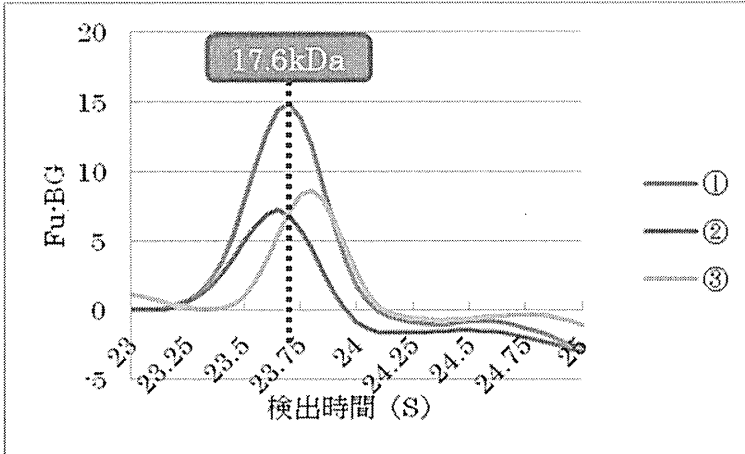


## (資料 4)

様の検体測定結果報告です。

① 診断時 ② : 1~2 週後 ③ : 3 ヶ月後 ④ : 6 ヶ月後 ⑤ : 1 年後

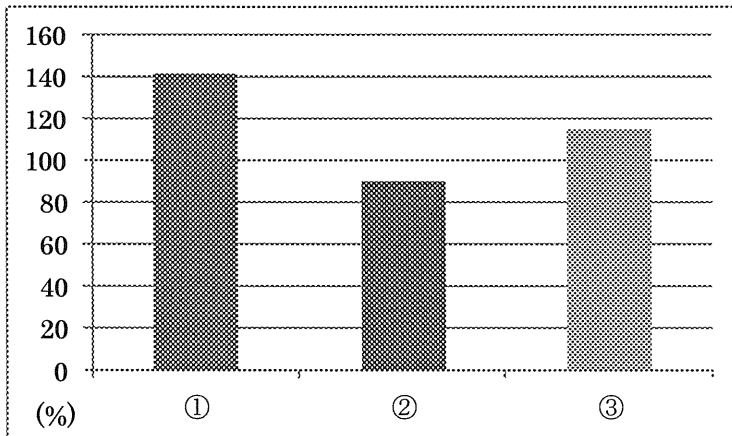
### 切断プロラクチン



[測定方法] 検体中のプロラクチンを免疫沈降によって濃縮します。この濃縮検体をアジレント・テクノロジー (株) のバイオアナライザで測定します。結果はマーカーと各タンパク質のリテンションタイムにより同定し、切断プロラクチンに相当する部分をグラフ化しています。

血漿中プロラクチン量は①10.05、②3.95、③0.46 (いずれも単位は ng/ml) でした。

### カテプシン D 活性



正常コントロールを 100 として%表示にしています。

[測定方法] 検体中にカテプシン D が特異的に切断する基質を添加し、基質分解により増加する蛍光量を測定します。Kit は Sensolyte 520 Cathepsin D Assay Kit (ANASPEC, USA) を使い、検出にはマルチラベルカウンター ARV0sx (PerkinElmer, USA) を使用します。

### 測定結果について

切断プロラクチン量は、①でかなり高値となっています (周産期心筋症例の診断時検体のピークの平均値が約 8FU)。②③においても、他症例より高値であり、心機能の回復が緩徐であることと関連があるかもしれません (今後、更に症例を増やして検討していきます)。カテプシン D 活性は、他症例の結果も踏まえると、病勢を反映している傾向があります。こちらは、②、③では正常に近い値となっており、心不全の安定化が考慮されます。

周産期心筋症 全国調査事務局 独立行政法人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  
Email:ppcm@ml.ncvc.go.jp TEL: 06-6833-5012 (内線 PHS:8681 もしくは 8746)