

図5. 出産・授乳に伴う心線維化の推移

未妊娠の時点では、WT及びGC-A-KOマウスの間で肺重量に差は認められなかった。WTマウスでは出産・授乳を繰り返しても肺重量に有意な変化は認められなかったが、GC-A-KOでは出産・授乳を経験することで有意な肺重量の増加が認められた(図6)。

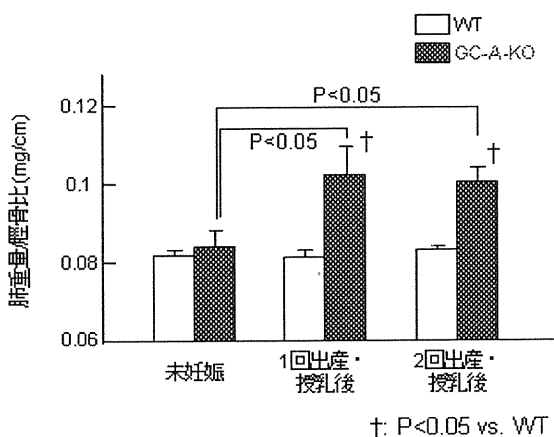


図6. 出産・授乳に伴う肺重量の推移

4. 産褥期における母体心機能

2回出産・授乳を経験することで、WTマウスにおいても若干の心収縮力の低下が認められた。しかしながら、GC-A-KOマウスでは2回出産・

授乳により有意な心室壁厚の増大、左室腔の拡大及び心収縮力の低下が認められた(図7)。

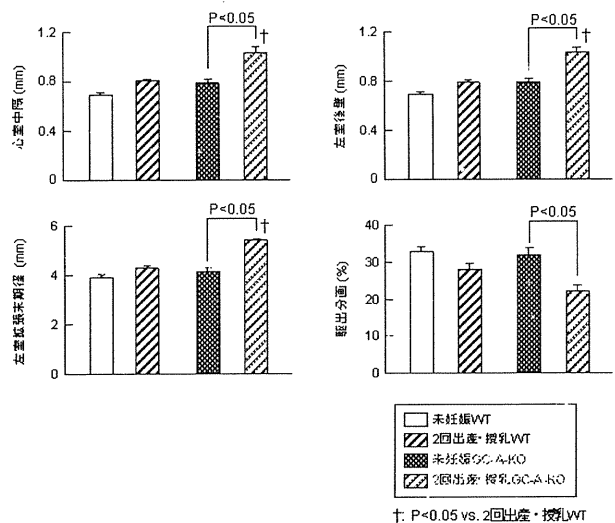


図7. 出産・授乳の心機能への影響

5. 授乳による影響

出産直後に胎児を隔離し、授乳させなかった母親マウスにおいて心重量・肺重量を計測したところ、出産・授乳に伴う心肥大及び肺重量の増加は、WT・GC-A-KOマウスのいずれにおいても有意に抑制された(図8)。

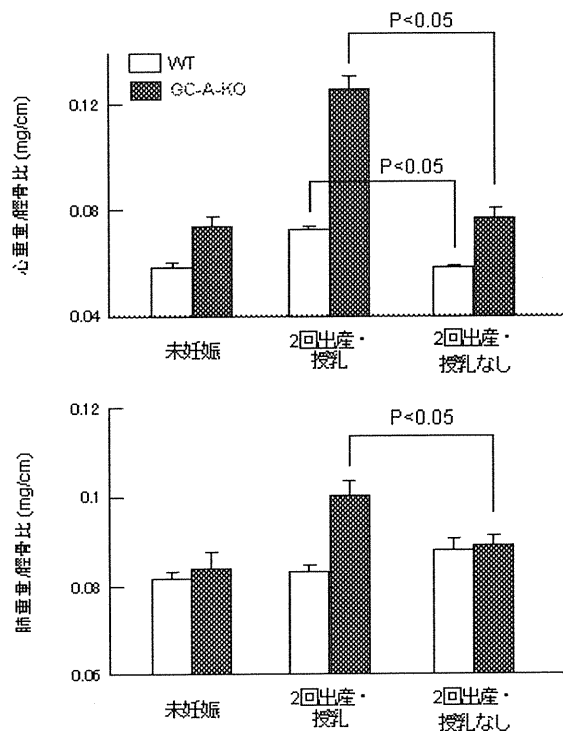


図8. 心臓及び肺リモデリングへの授乳の影響

D. 考察

これまで、産褥期及び周産期疾患におけるANP・BNP/GC-Aシステムの生理的及び病態生理的意義についてはほとんど検討されていない。本研究の結果より、内因性ANP・BNP/GC-Aシステムが産褥期、特に授乳期に心保護的な生理作用を有している可能性が示唆された。

ANPのプロセッシング酵素であるCorin-KOマウスが妊娠中に有意な血圧上昇を呈することが報告されたことから、ANP・BNPの共通の受容体であるGC-A-KOマウスでも妊娠高血圧様の表現型を呈することが予想された。しかし、本研究の結果の如く、GC-A-KOマウスはCorin-KOマウスと異なり、妊娠高血圧症候群よりもむしろ産褥心筋症様の表現型を呈することが明らかとなった。また、その心臓リモデリングは出産・授乳回数を重ねることで増悪することも明らかとなった。授乳を回避することでGC-A-KOマウスにおける産褥期心臓リモデリングが有意に抑制されたことから、GC-A-KOマウスの産褥期心肥大におけるプロラクチンの関与が考えられる。近年、16kDaプロラクチンが産褥心筋症の一因であるという報告がなされており(*Cell*, 2007)、実際に産褥心筋症患者血清から16kDaプロラクチンが検出されたという報告もある。今後ANP・BNP/GC-Aシステムと16kDaプロラクチンとの関連について引き続き検討していく予定である。

E. 結論

本研究の結果より、内因性ANP・BNP/GC-Aシステムの産褥期、特に授乳期間における心保護作用が明らかとなった。近年、妊娠高血圧症候群や子癇前症患者において、ANP・BNP/GC-Aシステム関連遺伝子の遺伝子多型が存在することが報告されている。今後、産褥心筋症を始めとした他の周産期疾患とANP・BNP/GC-Aシステム関連遺伝子との関係について調べることは、臨床に非常に有用である可能性があると思われる。

F. 研究発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

1. 大谷健太郎、徳留健、岸本一郎、寒川賢治、池田智明「妊娠・授乳期間における内因性ANP・BNPの心保護作用」第40回日本心脈管作動物質学会 2011年2月 香川

2. 大谷健太郎、徳留健、岸本一郎、寒川賢治、池田智明「妊娠・授乳期間における内因性ANP・BNPの心保護作用」第15回日本心血管内分泌代謝学会 2011年11月 大阪

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

研究協力者：

国立循環器病研究センター研究所

生化学部 徳留 健

再生医療部 池田 智明

山原 研一

Ⅲ.学会発表資料

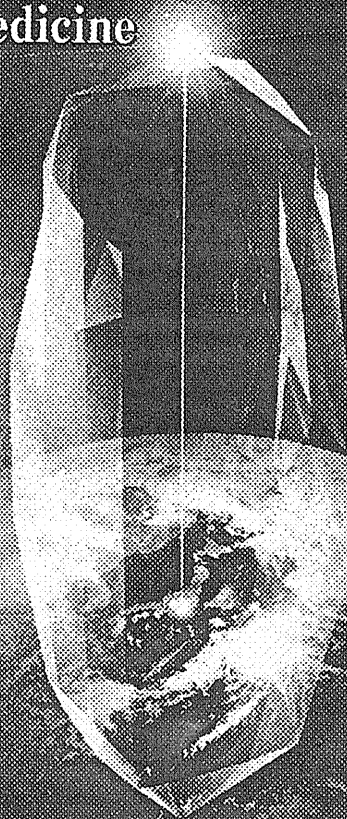


The 75th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society

PROGRAM JCS2011

Design the Future in
Cardiovascular Medicine

世界を先導する
循環器病学をめざして



JCS2011

東日本大震災の影響で会期が延期
平成23年8月3日(水)～4日(木)開催



March 18[Fri] - **20**[Sun], 2011
Pacifico Yokohama

Oral Presentation (English) 35 (M)

Room11 (Pacifico Yokohama, Conference Center 4F 414+415) 8:10-9:40

August
4
AM

Heart Failure (Clinical) 3

Chairpersons :

Mahoto Kato (Department of Cardiology, Nihon University School of Medicine, Tokyo)

Minoru Yoshiyama (Department of Internal Medicine and Cardiology, Osaka City University Medical School, Osaka)

OE-206 Serum Levels of Placental Growth Factor is Associated with Left Ventricular Hypertrophy in Men

Nobutoyo Masunaga (Department of Cardiovascular Medicine, National Hospital Organization Kyoto Medical Center, Kyoto)

OE-207 Usefulness of High-sensitive Cardiac Troponin T for Evaluating the Activity of Cardiac Sarcoidosis

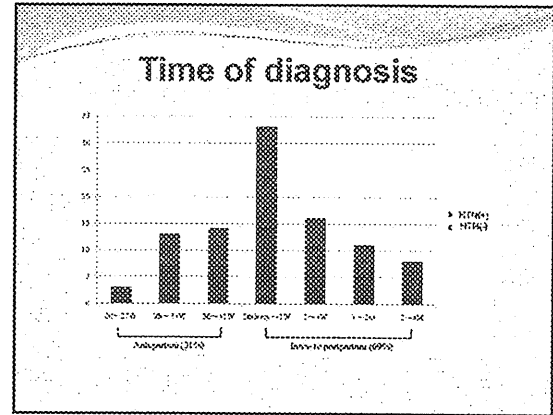
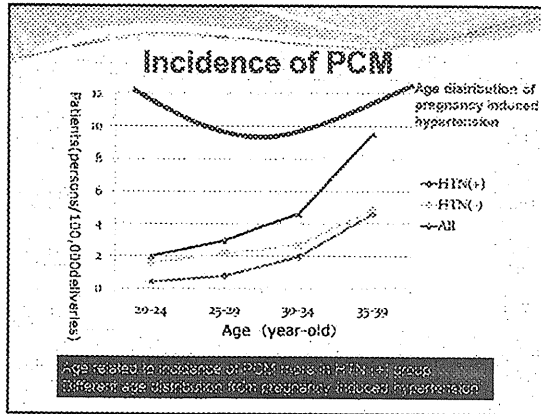
Yuichi Baba (Department of Medicine and Geriatrics, Kochi Medical School, Kochi)

OE-208 Different Characteristics of Pregnancy-Associated or Peripartum Cardiomyopathy between Complicated with and without Hypertensive Disorders

Chizuko Kamiya (Department of Perinatology and Gynecology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka)

OE-209 Impact of Compound Heterozygous Mutation on Phenotypes in Hypertrophic Cardiomyopathy: From the Analysis of Myosin-binding Protein C Gene Mutation Carriers

Akihiko Hodatsu (Division of Cardiology, Kanazawa University Graduate School of Medical Science, Kanazawa)



Patients' characteristics

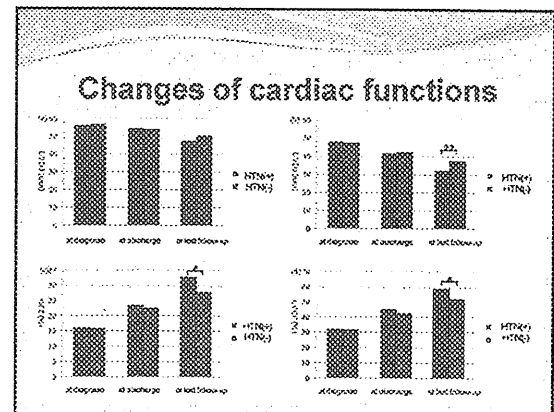
	HTN (+) (n=42)	HTN (-) (n=60)	
Age (y.o.)	33.8 ± 4.2	31.9 ± 4.1	p<0.05
Parity	1.62 ± 1.17	1.67 ± 0.78	ns
Smoker	11 (26%)	9 (15%)	ns
Tocolytic therapy	6 (14%)	8 (14%)	ns
Twin pregnancy	7 (17%)	8 (14%)	ns
Hypertensive disorders complicated pregnancy	42 (100%)	0	p<0.01
Gestational weeks(weeks)	36.4 ± 3.7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

Findings at diagnosis

	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	15.6 ± 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	40.9 ± 36.2	p<0.05
Medications at discharge			
ACE-I/ARB	26 (67%)	34 (63%)	ns
β blocker	22 (55%)	30 (56%)	ns
Diuretics	24 (62%)	29 (54%)	ns
Anticoagulant	11 (28%)	11 (20%)	ns



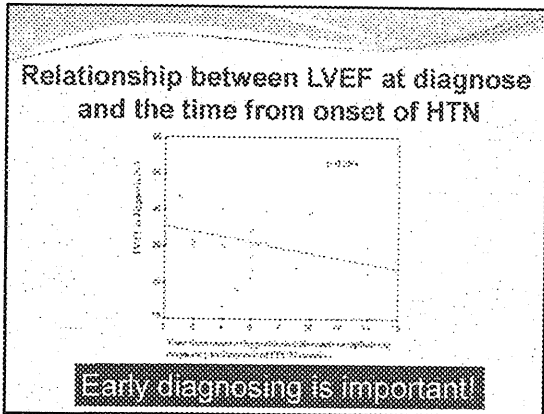
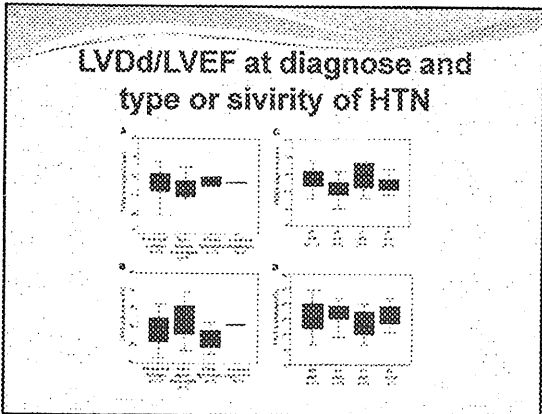


Table 3. Factors Correlated with the Length of Hospitalization

	Standardized coefficient	P value*
Age	0.074	0.859
Parity	-0.588	0.418
Antepartum onset	-0.602	0.382
Tocolytic therapy	0.134	0.219
Twin pregnancy	0.191	0.522
HTN	-0.248	0.002
LVEF at diagnose	-0.225	<0.001

HTN, hypertensive disorders complicating pregnancy; LVEF, left ventricular ejection fraction.
*P value for comparison of the HTN (+) and HTN (-) groups.

Table 4. Factors Correlated with LVEF at Last Follow up

	Standardized coefficient	P value*
Age	-0.214	0.405
Parity	-0.269	0.116
Antepartum onset	-0.279	0.282
Tocolytic therapy	-0.101	0.470
Twin pregnancy	0.191	0.353
HTN	0.277	0.042
LVEF at diagnose	0.285	0.014
Follow-up period	0.054	0.620

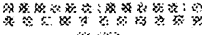
Abbreviations as per Table 2.
*P value for comparison of the HTN (+) and HTN (-) groups.

Conclusions

PCM complicated with HTN had different clinical characteristics from those without. This condition may be a unique subset of PCM that is more dependent on age and is characterized by relatively swift recovery after acute phase. We should cautiously treat aged pregnant women with HTN and immediately undergo a cardiac examination to rule out PCM as needed.

Acknowledgement

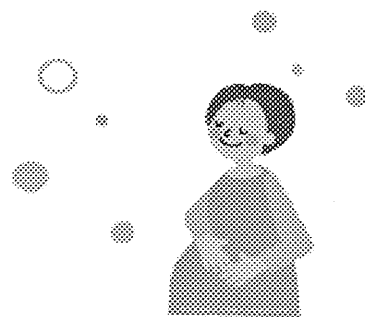
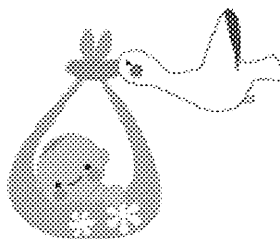
Thank you for 116 doctors to register their patients.
Thank you for all departments to replay this survey.


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

母体期心筋症.com





JSOG 2011

The 63rd Annual Congress of the Japan Society of
Obstetrics and Gynecology

第63回日本産科婦人科学会学術講演会

プログラム

会期

平成23年8月29日(金)～31日(日)

会場

大阪国際会議場 リーカロイヤルホテル大阪

学術委員会

福谷 典 (大阪大学産科婦人科学教授)

2011 大阪

P1-13- 10. 胎盤特異的 microRNA の発現は子宮内胎児発育遅延と関連する

東島 愛(長崎大) 他

10:20~11:10

Group 22 妊娠・分娩・産褥の生理・病理 5 PIH

座長：川崎医科大学 中井祐一郎

P1-13- 11. 子宮内胎児発育遅延を合併した早発型妊娠高血圧症候群に特機的管理をおこなうことは有用か
福嶋恒太郎(九州大) 他

P1-13- 12. 当院にて妊娠初期から管理した双胎妊娠における妊娠高血圧症候群症例の臨床的特徴
新垣達也(聖隷浜松病院総合周産期母子医療センター) 他

P1-13- 13. 妊娠中期の子宮動脈両側 notches 出現と平均血圧レベルは、血管新生関連因子異常を介して、妊娠高血圧腎症を発症させる
平嶋周子(自治医大) 他

P1-13- 14. 血管新生関連因子と妊娠高血圧腎症発症リスク：妊婦コホート 1521 例の前方追跡研究
大口昭英(芳賀赤十字病院) 他

P1-13- 15. 当院における妊娠高血圧症候群の分娩方法に関する検討
野平知良(東京医大八王子医療センター) 他

P1-13- 16. 当院で経験した HELLP 症候群の後方視検討
高橋顕雅(大津市民病院) 他

P1-13- 17. 妊娠高血圧症候群発症予知に対する動脈スティフネスと子宮動脈波形の併用効果の前方視的解析
富松拓治(大阪大) 他

P1-13- 18. 妊娠高血圧症候群重症例における浮腫の意義についての検討
水野吉章(近畿大) 他

P1-13- 19. 妊娠高血圧腎症胎盤における PIGF, sVEGFR1, HIF, MTF-1 mRNA 発現とその相関
前林亜紀(日本大) 他

P1-13- 20. 妊娠高血圧症候群での母体腎動脈血流の検討
岡本治美(藤田保健衛生大) 他

11:10~12:00

Group 23 妊娠・分娩・産褥の生理・病理 6 PIH・他

座長：国立成育医療研究センター周産期診療部 塚原 優己

P1-13- 21. 妊娠三半期後期における D-dimer 値の検討
竹内 梓(横浜市立大市民総合医療センター) 他

P1-13- 22. 産褥期の尿失禁に対する骨盤支持ベルトの効果
合阪幸三(東京・浜田病院) 他

P1-13- 23. Endoglin は uPA を介して Extravillous trophoblast 浸潤を抑制する
真野由紀雄(名古屋大) 他

P1-13- 24. 妊娠高血圧腎症 HP 型では、母体の中枢神経合併症は重症収縮期高血圧に、HELLP 症候群関連した合併症は重症拡張期高血圧と重症蛋白尿 (5g/日以上) に関連していた
中本 取(大阪市立総合医療センター) 他

P1-13- 25. 妊婦と夫の胎児期における PIH 発症と将来的な PIH 発症リスクとの関連について一母子手帳記録の解析より一
佐藤加寿子(埼玉医大) 他

P1-13- 26. L-NAME 投与による胎盤形成不全発症動物における血管内皮機能異常の研究
山本珠生(名古屋市立大) 他

P1-13- 27. 妊娠高血圧症候群が合併した周産期(産褥) 心筋症患者の予後
神谷千津子(国立循環器病研究センター) 他

プ
ー
ロ
グ
ラ
ム
2
9
日
月

妊娠高血圧症候群を合併した 周産期(産褥)心筋症患者の予後

国立循環器病研究センター
周産期・婦人科
神谷 千津子
池田 智明

周産期心筋症とは (Goncalves et al. Circulation 1973)

- ① 分娩前1ヶ月から分娩後5ヶ月以内に新たに心不全の症状が出現
- ② 心疾患の既往がない
- ③ 他に心不全の原因となるものがない
- ④ 左室収縮能が低下

母体死亡につながる重要な疾患だが、わが国では大規模な調査が行われたことがなく、実態不明

↓
後ろ向き全国調査を施行

国際比較

	日本 2009年 n=102	アメリカ 2005年 n=100	南アフリカ 2005年 n=100	ハイチ 2005年 n=98
平均年齢(才)	32.7	30.7	31.6	31.8
平均妊娠回数(回)	1.7	2.6	3	4.3
初産婦(%)	55	37	20	24
アフリカ系人種(%)	0	19	100	98
高血圧・妊娠高血圧症候群の合併(%)	42	43	2	4
子宮収縮抑制剤の使用(%)	14	19	9	0
多胎妊娠(%)	15	13	6	6
死亡率(%)	4	9	15	15

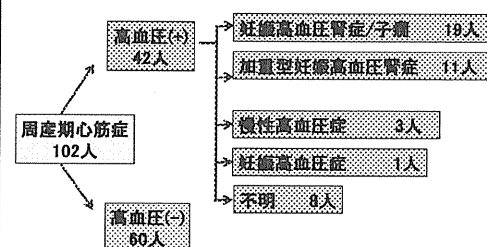
(Sliwa K, et al. Lancet. 2006より引用改変)

心機能回復あり:最終診察時の左室短縮率 $\geq 30\%$
心機能回復なし:最終診察時の左室短縮率 $< 30\%$

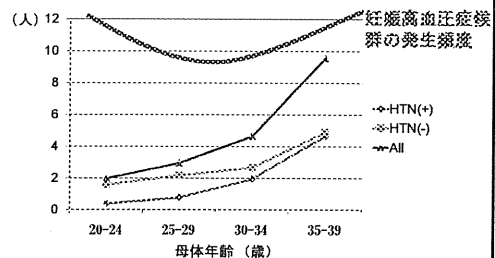
	心機能回復あり (n=45)	心機能回復なし (n=45)	p-value
初診時左室短縮率(mm)	53.7 \pm 7.3	59.0 \pm 8.2	$p < 0.01$
初診時左室短縮率(mm)	45.1 \pm 8.8	59.2 \pm 7.5	$p < 0.05$
初診時左室短縮率(%)	16.4 \pm 7.3	15.3 \pm 6.9	ns
初診時左室駆出率(%)	33.1 \pm 12.1	29.4 \pm 12.5	ns
喫煙歴あり	10人	4人	ns
子宮収縮抑制剤の使用	5人	5人	ns
多胎妊娠	8人	4人	ns
妊娠関連高血圧症合併	25人	7人	$p < 0.05$

先進国においては最大の危険因子であり、また、最終心機能予後にも関連する妊娠関連高血圧症と、周産期心筋症について検討した

妊娠関連高血圧症のうちわけ



10万出産あたりの年齢別発症率



高血圧合併患者のほうが、年齢増加とともに発症率も増加する割合が大きい
妊娠高血圧症候群の年齢別発症頻度と分布が異なる

患者背景と初診時心機能

	高血圧(+) (n=42)	高血圧(-) (n=60)	P
年齢(歳)	32.9 ± 4.2	31.8 ± 4.1	P = 0.35
分娩週数(週)	36.4 ± 3.7	37.5 ± 2.4	ns
診断時期: 妊娠中/分娩後	17/25	14/43	ns
分娩方法: 帝王切開/経陰分娩	34/8	29/27	P < 0.01
初診時左室拡張末期径 (mm)	56.1 ± 6.7	56.8 ± 7.3	ns
初診時左室収縮末期径 (mm)	47.1 ± 7.3	48.3 ± 8.6	ns
初診時左室短縮率 (%)	16.0 ± 6.7	15.8 ± 7.2	ns
初診時左室駆出率 (%)	31.9 ± 10.2	31.5 ± 13.2	ns
初診時血清BNP (pg/ml)	1114 ± 884	1353 ± 1112	ns

短期予後

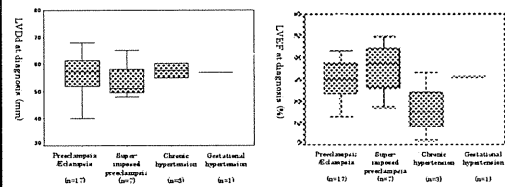
	高血圧(+) (n=42)	高血圧(-) (n=60)	P
死亡 / 左心補助装置装着	2 / 0	2 / 2	ns
退院患者において:			
入院経路(日)	28.9 ± 13.3	40.9 ± 39.2	p < 0.05
退院時左室拡張末期径 (mm)	54.3 ± 6.9	53.5 ± 8.4	ns
退院時左室収縮末期径 (mm)	41.8 ± 8.4	42.0 ± 10.8	ns
退院時左室短縮率 (%)	23.3 ± 7.1	22.4 ± 10.0	ns
退院時左室駆出率 (%)	44.8 ± 12.6	42.6 ± 15.7	ns
退院時血清BNP (pg/ml)	222 ± 312	238 ± 291	ns

長期予後

	高血圧(+) (n=42)	高血圧(-) (n=60)	P
観察期間(月)	7.9 ± 5.8	10.9 ± 6.9	p=0.057
最終診察時左室拡張末期径 (mm)	47.4 ± 5.5	50.5 ± 6.4	p=0.055
最終診察時左室収縮末期径 (mm)	32.0 ± 8.1	37.2 ± 8.1	p < 0.01
最終診察時左室短縮率 (%)	32.8 ± 8.3	27.9 ± 10.4	p < 0.05
最終診察時左室駆出率 (%)	52.8 ± 9.2	51.8 ± 14.3	p < 0.05
最終診察時血清BNP (pg/ml)	17 ± 19	119 ± 351	ns

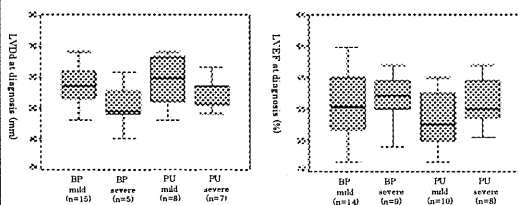
長期的には、高血圧合併患者の方がより心機能が改善していた
→急性期を過ぎれば、reversibleな心機能低下?

妊娠関連高血圧症の分類と初診時心機能



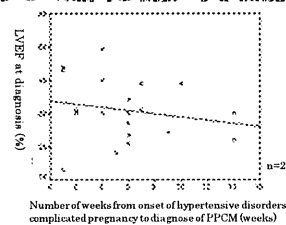
妊娠関連高血圧症の分類と初診時心機能(左室拡張末期径(LVDd)、左室駆出率(LVEF))は無関係

高血圧・蛋白尿の重症度と初診時心機能



高血圧・蛋白尿の重症度と初診時心機能(左室拡張末期径(LVDd)、左室駆出率(LVEF))は無関係

妊娠高血圧症候群発症から心不全診断までの期間と初診時心機能



高血圧発症から心不全診断までの期間が長いほど、初診時心機能が低下している→高血圧合併例で心機能スクリーニングが果たす役割は大きい?

まとめと考察

- 妊娠関連高血圧症は、周産期心筋症の最大危険因子である。特に高齢妊婦において発症率が高い。
- 高血圧合併した心筋症患者の方が、入院日数が短く、長期的には心機能改善度が高かった。
→周産期心筋症の中で、独自の病態を持つ可能性。
- 高血圧の種類や重症度と、心機能は相関していなかった。一方、高血圧発症から心不全診断までの期間が長いほど、診断時心機能が低い傾向があった。
→早期発見早期治療により、予後改善の可能性。



日本心臓病学会誌

Journal of Cardiology – Japanese Edition

第59回 日本心臓病学会学術集会
抄録集

Abstracts of 59th Annual Scientific Session of
the Japanese College of Cardiology
Kobe, Sep. 23-25, 2011

Volume 6
Supplement I, 2011

日本心臓病学会

日心臓病学会誌
J. Cardiol. Jpn. Ed.

YIA YIA選考会

選考委員：永井 良三 (FJCC) (委員長)、鄭 忠和 (FJCC) (理事長)、
吉田 清 (FJCC) (副委員長)、赤阪 隆史 (FJCC)、石田 良雄 (FJCC)、
後藤 葉一 (FJCC)、米田 正始 (FJCC)、佐田 政隆 (FJCC)、
下川 宏明 (FJCC)、森 一博 (FJCC)、山岸 正和 (FJCC)、吉村 道博 (FJCC)

(50音順・敬称略)

1 Relationship Between Clinical Outcomes and Unintentional Pulmonary Vein Isolation During Substrate Ablation of Atrial Fibrillation Guided Solely by Complex Fractionated Atrial Electrogram Mapping

¹慶応義塾大学大学院 循環器・呼吸器・代謝内科学, ²慶応義塾大学病院 臨床検査部

入来 泰久¹, 石田 実雅¹, 橘谷 直也¹, 市来 仁志¹, 奥井 英樹¹, 二宮 雄一¹, 前之園 隆一², 松下 毅彦¹, 宮田 昌明¹, 渡崎 秀一¹, 鄭 忠和¹

BACKGROUND: Controversy exists as to whether AF ablation guided solely by CFAE has a good outcome despite not requiring PV isolation (PVI).

OBJECTIVE The purpose of this study was to evaluate the effectiveness of atrial fibrillation (AF) ablation solely guided by targeting complex fractionated atrial electrogram (CFAE) areas, and to determine whether its clinical efficacy has any relationship with unintentionally isolating the pulmonary vein (PV).

METHODS: We studied 100 consecutive patients (ages 59 ± 11 years; 54 with paroxysmal, 35 persistent, and 11 long-standing persistent AF), who underwent CFAE-ablation. PV potential (PVP) was recorded before and after ablation. After excluding 39 patients in whom sinus rhythm could not be maintained before ablation by internal cardioversion and/or who had a history of PVI(s), PVPs were analyzed.

RESULTS: AF was terminated during ablation in 98% of paroxysmal, 80% of persistent, and 55% of long-standing persistent AF patients. Nifedipine (0.3-0.6 mg/kg) was administered in 30%, 57%, and 83%, respectively. The common areas of CFAE around the PVs were anterior to the right PVs, posterior to the left PVs, and at the ridge of the left atrial appendage. Among 215 PVs in 61 patients (42 paroxysmal, 19 persistent), only 17 PVs (8%) were accidentally isolated. The atrial potential to PVP was prolonged (>30 msec) in 13% of PVs. After at least 6 months of follow-up (1.6 ± 5 months), 72% of paroxysmal (1.0% with drug), 60% of persistent (38% with drug), and 45% of long-standing (40% with drug) AF patients were free from atrial arrhythmia in one session.

CONCLUSION: CFAE-ablation terminated AF without isolating PVs in a high percentage of patients, and yields excellent clinical outcomes.

2 Disease characterization using long QT syndrome-specific induced pluripotent stem cells

¹慶應義塾大学医学部 循環器内科, ²慶應義塾大学医学部 総合医科学研究センター, ³名古屋大学医学部 環境医学研究所 心電学分野

江藤 徹¹, 湯浅 慎介^{1,2}, 鈴木 智之³, 八戸 宏二郎¹, 山川 裕之¹, 相澤 義泰¹, 村田 光繁¹, 三好 俊一郎¹, 神谷 香一郎³, 福田 憲一¹

{Background} Although previous reports have indicated that long QT syndrome-specific iPSCs (LQTS-iPSCs)-derived cardiomyocytes recapitulated disease phenotypes, those patients were previously diagnosed with mutated channel profiles. In reality, most patients have no such specific information. To address whether iPSCs could be used for personalized disease characterization, we generated iPSCs from a sporadic LQTS patient with unknown disease cause. **{Methods and Results}** (1) We generated iPSCs from control (n = 2) and a patient with LQTS, and differentiated into cardiomyocytes through embryoid body (EB) formation. (2) Electrophysiological analysis of the LQTS-iPSCs-derived EBs using multi electrode array system revealed that the duration of the field potential (FPD) was markedly prolonged compared with the control (388.9 ± 44.3 msec vs 202.3 ± 15.3 msec, P<0.01). (3) We tested several drugs affecting QT prolongation to clarify the electrophysiological properties. The IKr blocker E4031 significantly prolonged FPD (% change 1.21 ± 0.02, P<0.01) and induced frequent severe arrhythmia, not only early-after depolarization (n = 8/16 vs n = 1/16) but also torsades de pointes-like arrhythmia, only in LQTS (n = 4/16 vs n = 0/16). The IKs blocker, chromanol 293B did not prolong FPD in LQTS but it significantly prolonged FPD in the control (% change 1.09 ± 0.04, NS vs 1.44 ± 0.07, P<0.01), suggesting the involvement of IKs disturbance in the patient. Isoproterenol induced ventricular tachycardia-like arrhythmia only in LQTS, which was blocked by propranolol. These data strongly suggested a functional impairment in the patient's IKs channel; genotype analysis for KCNQ1 gene revealed a novel heterozygous mutation, 1893delC. (4) Patch clamp analysis and immunostaining confirmed a dominant-negative role for 1893delC in IKs channel through a trafficking deficiency. **{Conclusions}** Sporadic LQTS-iPSCs-derived cardiomyocytes recapitulated the disease phenotypes, and they can be utilized for identification of the disease cause and genotype. This study demonstrated that iPSCs could be useful to characterize the disease, drug responses, diagnosis and genotyping in patients with sporadic LQTS, which in turn may facilitate medical therapies in the clinical settings.

3 A Stereotype Regarding Peripartum Cardiomyopathy Complicated with or without Hypertensive Disorders Should be Corrected: Results from Japanese Nationwide Survey of Peripartum Cardiomyopathy

¹国立循環器病研究センター周産期婦人科部, ²心臓血管内科, ³臨床検査部病理科, ⁴大阪大学大学院医学系研究科保健専攻機能診断科学講座, ⁵名古屋大学大学院医学系研究科分子総合医学専攻病態内科学循環器内科学, ⁶藤原記念病院

榎谷 千津子¹, 北風 政史², 糖田 初江³, 中谷 敏⁴, 室原 豊明⁵, 反池 仁暢⁶, 池田 智明¹

Background: There has been no nationwide survey concerning peripartum cardiomyopathy (PPCM) among the Asian population, and clinical profiles of PPCM complicated with hypertensive disorders complicating pregnancy (HD) as the major risk factor of PPCM have not been characterized.

Methods and Results: We performed a retrospective nationwide survey of PPCM in 2007 and 2008 all over Japan and clinical characteristics were compared between patients with and without HD. We obtained data for 102 patients. HD during pregnancy occurred in 42 patients (41%). Patients with HD were older than those without HD (33.8 vs. 31.9 years old, $p < 0.05$) and delivered more frequently by Caesarean section (81% vs. 52%, $p < 0.01$). Although cardiac parameters at diagnosis were similar in patients with and without HD, patients with HD were hospitalized for a shorter period and had better cardiac function after 7 months. Multivariate regression analysis revealed that HD was independently associated with shorter hospital stay and higher left ventricular ejection fraction at last follow-up.

Conclusions: PPCM complicated with HD had different clinical characteristics from those without. This condition may be a unique subset of PPCM that is characterized by relatively swift recovery except the cases of death. In order to prevent from severe heart failure and maternal death, we should treat peripartum women with HD cautiously and must immediately undergo a cardiac examination as needed.

4 Diagnostic Implication of Change in B-type Natriuretic Peptide for Prediction of Subsequent Target Lesion Revascularization (TLR) Following Deployment of Drug-Eluting Stent (DES)

東京大学医学部附属病院 循環器内科

荷見 映理子, 岩田 洋, 興梠 賢英, 真鍋 一郎, 絹川 弘一郎, 安楽 治郎, 澤城 大悟, 高橋 政夫, 藤田 英雄, 平田 恭徳, 永井 良三

Background

Even in recent drug-eluting stent (DES) era, in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention (PCI) is still of a great concern for patients with complex background. As coronary angiography might be an invasive approach in such patients, a less invasive parameter with high specificity and sensitivity to detect restenosis has been required. Thus, the objective of this study is to assess the clinical implication of temporal change in plasma BNP levels might be a useful indicator of restenosis in patients after PCI using DES.

Patients and Methods

847 consecutive and asymptomatic patients having 1539 lesions with significant coronary artery disease, whose baseline and follow-up data of both angiography and plasma BNP levels were available, undergone elective PCI using sirolimus-eluting stent (SES) between January 1, 2005 and December 31, 2009 at single institution were analyzed. All clinical data was retrospectively collected as the institutional database (University of Tokyo Catheter Database System; UT-CDS) and the primary endpoint used in this study was subsequent target-lesion revascularization (TLR) within 600 days after PCI.

Results

Overall incidence of subsequent TLR was 10.5% ($n=162$) of lesions and in 13.8% ($n=117$) of patients. Although there was no significant difference in both baseline (TLR+ vs. TLR- 107.2 ± 172.2 vs. 96.2 ± 175.5 pg/mL, $P=0.53$) and follow-up plasma BNP levels (TLR+ vs. TLR- 38.5 ± 111.6 vs. 68.5 ± 220.0 pg/mL, $P=0.35$) between patients with and without subsequent TLR, ratio of follow-up to baseline BNP was significantly higher in TLR+ patients (TLR+ vs. TLR- 1.55 ± 1.58 vs. 1.07 ± 1.04 , $P < 0.001$). Multivariate analysis using logistic regression model showed BNP elevation during follow-up was an independent predictor of TLR (adjusted odds ratio (aOR): 1.70, 95% CI: 1.11-2.61, $P=0.015$). Furthermore, a closer relationship between BNP elevation more than 2-folds and subsequent TLR was found (aOR: 2.95, 95% CI: 1.73-5.04, $P < 0.001$).

Conclusion

Periodic measurement of plasma BNP levels after PCI and comparison with that before procedure might be a useful and non-invasive approach to predict restenosis need for revascularization even in asymptomatic patients receiving DES.

A Stereotype Regarding Peripartum
Cardiomyopathy Complicated with or without
Hypertensive Disorders Should be Corrected

**最大危険因子である高血圧症は、
周産期心筋症の概念を覆す**

～わが国初の全国症例調査結果～

国立循環器病研究センター 周産期婦人科部¹、心血管内科²、臨床検査部病理科³、
大阪大学大学院医学系研究科保健専攻機能診断科学講座⁴、名古屋大学大学院
医学系研究科分子総合医学専攻病態内科学循環器内科学⁵、榊原記念病院⁶

神谷 千津子¹、北風 政史²、植田 初江³、中谷 敏⁴
室原 豊明⁵、友池 仁暢⁶、池田 智明¹

周産期(産褥)心筋症とは

(Demakis JG. *Circulation*. 1971)

- ① 分娩前1ヶ月から後5ヶ月以内に新たに心不全の症状が出現
- ② 心疾患の既往がない
- ③ 他に心不全の原因となるものがない
- ④ 左室収縮能が低下

母体間接死亡原因の第1位



診療上の問題点

- 日本、アジアにおける臨床実態は不明。
(世界的にも米国で全国調査が行われたのみ)
- 病因が不明。疾患概念の混乱。
(疾患特異因子が無く、拡張型心筋症と鑑別困難)
- 産科と循環器の境界領域にある希少疾患。
(認知度が低く、専門家育ちにくい)

周産期心筋症全国調査

厚生労働科学研究費

「わが国初の周産期心筋症の全国後方視的・前方視的症例調査に関する研究」
(研究代表者: 神谷 千津子)

対象施設: 全2486診療科、各専門医認定1478施設
循環器(1030施設)周産期(1025施設)救命救急(431施設)

対象患者: 新規心不全発症例(2007年1月～2008年12月)
登録期間: 2009年1月から6月30日(インターネット)



最終結果回収率 73%
最終症例登録数(重複登録除く) 102例

(Kamiya C. et al. *Circulation Journal*. 2011; 75(8):1975-81)

(<http://www.ncvc.go.jp/cvdinfo/disease/pro/peripartum-cardiomyopathy.html>)

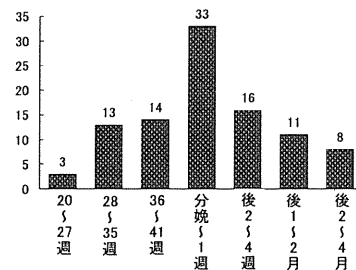
**国際比較
(発症率・患者背景・危険因子)**

	日本 2009年 n=102	アメリカ 2005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出産	1/2,289出産	1/1,000出産	1/299出産
平均年齢(才)	32.7	30.7	31.6	31.8
平均妊娠回数(回)*	1.7	2.6	3	4.3
初産婦(%)	55	37	20	24
アフリカ系人種(%)	0	19	100	98
危険因子				
妊娠関連高血圧症(%)	42	43	2	4
子宮収縮抑制剤(%)	14	19	9	0
多胎妊娠(%)	15	13	6	6

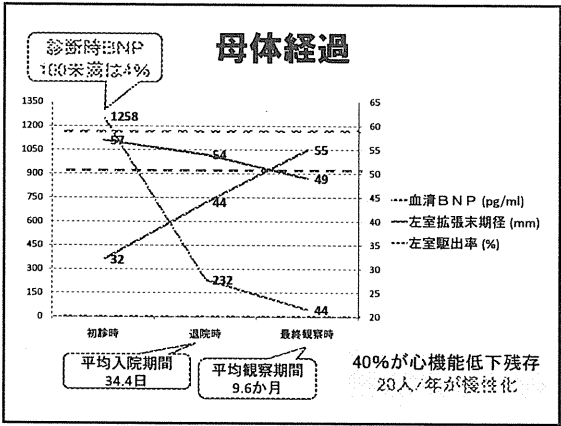
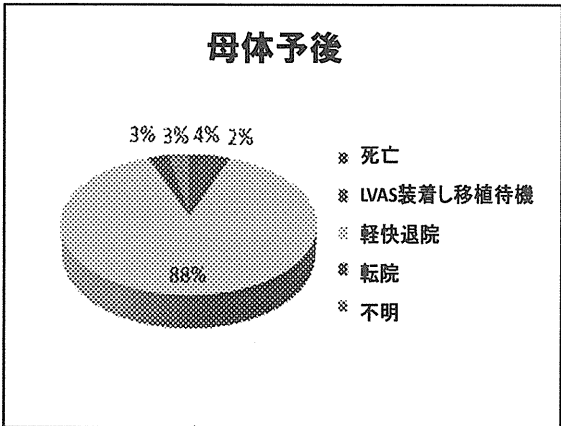
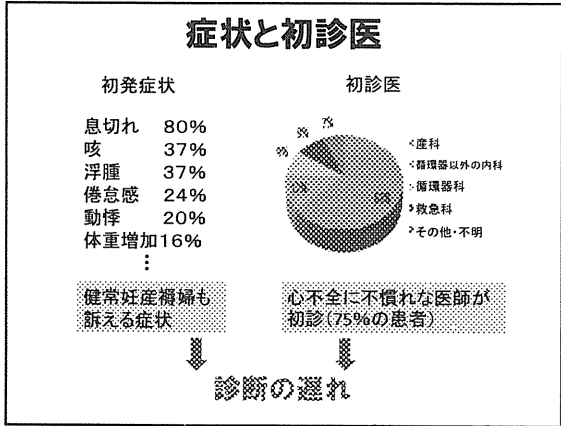
*初産を1とする

(Sliwa K, et al. *Lancet*. 2006より引用改変)

診断時期



妊娠中発症例では、子宮内胎児死亡3例、発育遅延や網膜症も

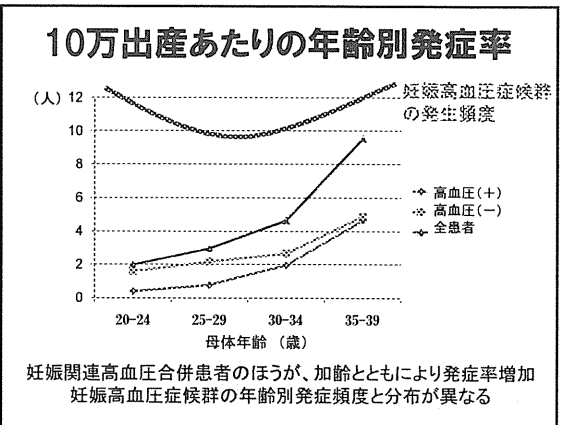
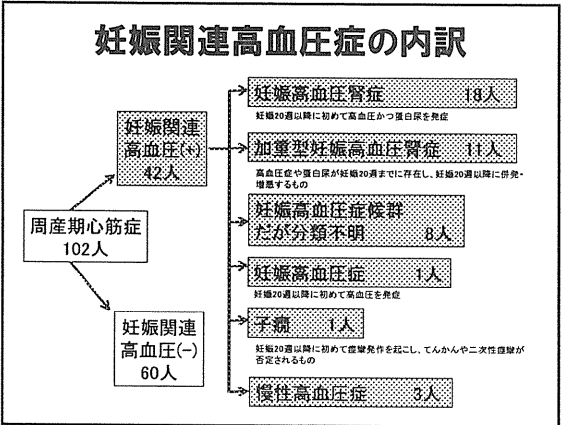


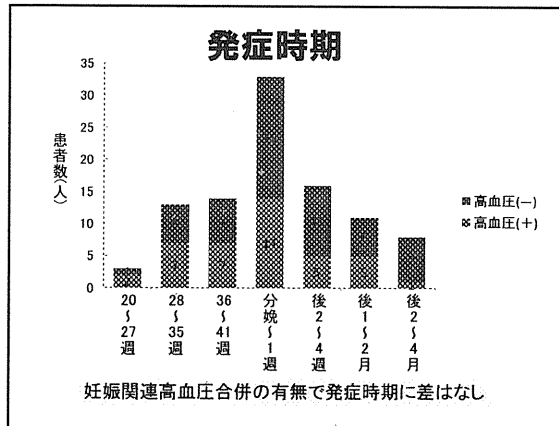
心機能回復に関する因子

心機能回復あり: 最終診察時の左室短縮率 \geq 30%
心機能回復なし: 最終診察時の左室短縮率 $<$ 30%

	心機能回復あり (n=45)	心機能回復なし (n=45)	p-value
初診時左室拡張末期径 (mm)	53.7 \pm 7.3	54.0 \pm 6.2	$p < 0.01$
初診時左室収縮末期径 (mm)	45.1 \pm 3.4	50.2 \pm 7.5	$p < 0.05$
初診時左室短縮率 (%)	16.4 \pm 7.3	15.3 \pm 6.9	ns
初診時左室駆出率 (%)	33.1 \pm 12.1	29.4 \pm 12.5	ns
喫煙歴あり	10人	4人	ns
子宮収縮抑制剤の使用	5人	5人	ns
多胎妊娠	6人	4人	ns

最大危険因子であり、また、最終心機能予後にも関連する妊婦関連高血圧症と、周産期心筋症について検討した



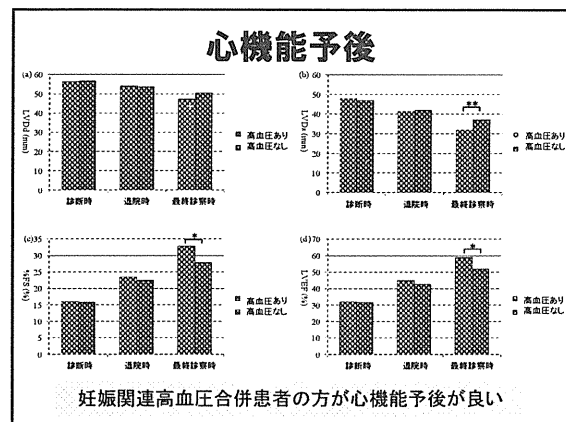


患者背景と初診時心機能

	高血圧(+) (n=42)	高血圧(-) (n=60)	p-value
年齢(歳)	32.8 ± 4.2	31.8 ± 4.1	P < 0.05
経産回数(回)	1.62 ± 1.17	1.67 ± 0.78	ns
分娩週数(週)	36.4 ± 3.7	37.5 ± 2.4	ns
子宮収縮抑制剤の使用(人)	6 (14%)	8 (14%)	ns
双胎妊娠(人)	7 (17%)	8 (14%)	ns
分娩方法: 帝王切開/経陰分娩	34/8	29/31	P < 0.01
初診時左室拡張末期径 (mm)	56.1 ± 6.7	56.8 ± 7.3	ns
初診時左室収縮末期径 (mm)	47.1 ± 7.3	48.3 ± 8.6	ns
初診時左室短縮率 (%)	16.0 ± 6.7	15.8 ± 7.2	ns
初診時左室駆出率 (%)	31.9 ± 10.2	31.5 ± 13.2	ns
初診時血清BNP (pg/ml)	1114 ± 884	1353 ± 1112	ns

短期予後

	高血圧 (+) (n=42)	高血圧 (-) (n=60)	p-value
死亡 / 左心補助装置装着	2 / 0	2 / 2	ns
退院患者において:			
入院日数(日)	25.9 ± 13.3	43.9 ± 36.2	p < 0.05
退院時内服薬			
ACE-I/ARB	26 (67%)	34 (63%)	ns
β 阻害剤	22 (56%)	30 (56%)	ns
利尿剤	24 (62%)	29 (54%)	ns
抗凝固療法	11 (28%)	11 (20%)	ns



入院日数に関与する因子についての多変量解析

因子	標準化係数	p-value
年齢	0.074	0.509
経産回数	-0.088	0.418
産後発症	-0.002	0.988
子宮収縮抑制剤の使用	0.134	0.219
双胎妊娠	-0.199	0.072
妊娠関連高血圧症	-0.248	<0.001
診断時LVEF	-0.420	<0.001

LVEF: 左室駆出率

最終診察時LVEFに関与する因子についての多変量解析

因子	標準化係数	p-value
年齢	0.214	0.420
経産回数	-0.069	0.116
産後発症	-0.079	0.552
子宮収縮抑制剤の使用	-0.101	0.476
双胎妊娠	0.131	0.353
妊娠関連高血圧症	0.377	<0.001
診断時LVEF	0.335	0.011
経過観察期間	0.054	0.686

LVEF: 左室駆出率