

4 周産期(産褥)心筋症 (peripartum cardiomyopathy)

周産期心筋症は妊娠末期から産褥6カ月以内に発症する原因不明の心筋症で、先行する心疾患がなく、他の原因となる心疾患もないことが特徴である。アメリカでは2,000～5,000分娩に1例の発症率であるが、2009年にわが国において行った臨床調査では、約20,000分娩に1例の発症率であった。

周産期心筋症の病因についてはさまざまな説があり、いまだ原因不明である。病態が拡張型心筋症によく類似していることから、診断基準の項で述べたように、もともと特発性拡張型心筋症が潜在しており、それが妊娠・出産の心負荷により顕在化したという説や、心筋炎であるという説もある。しかしながら、特発性拡張型心筋症や心筋炎の発症率よりもかなり高率で妊産褥婦に発症することから、National Institutes of Health (NIH, アメリカ国立衛生研究所)のワークショップ・グループにおいても、妊娠自体が発症に関与している別な病態と結論づけられている¹³⁰⁾。最近では、異型プロラクチンが発症に関与しているという報告が出された¹³¹⁾。

疾病原因はいまだ特定されていないが、数々の危険因子については報告されてきている。まず、診断基準を提唱したDemakisらは、多産、高齢、多胎、妊娠高血圧症、黒人を危険因子としてあげている。ほかに、子宮収縮抑制薬の使用や慢性高血圧合併、喫煙、肥満なども、患者群で有意に多いことが指摘されている¹³²⁾。

当初、診断基準を提唱したDemakisらは、半数は心機能が正常に回復し、半数は心機能低下が残存すると報告した¹³³⁾。後者の一部が重症化し、死亡もしくは心移植を受けることとなる。その後、さまざまな国や施設で検討されたが、左室機能が改善する率が7～50%、死亡率が4～80%と、報告ごとに大きく異なっており、人種や医療水準の違いが影響していると考えら

れる。最近の欧米からの報告では、死亡率が3～6%であり、依然、重症例は致死的であると考へ、慎重に治療に当たる必要があるだろう。

また、2006年のAmosらの報告によると、発症後平均約4年間の追跡期間で、約6割が心機能改善し、残りの4割が心機能低下、最重症の1割は心機能が増悪したため心移植が必要であった。心移植により、死亡例は1例も認めなかった。Amosらは、左心補助装置や心移植により死亡例がなかったこと、適切な内科治療(対象患者の9割がACE阻害薬、6割がβ遮断薬を内服)により、心機能改善例がこれまでの報告よりも多かったことをあげて、周産期心筋症の予後が改善してきていると結論づけている¹³²⁾。

これまでに、予後予測因子として、初診時もしくは発症2カ月後の左室駆出率、左室拡張末期径、左室内血栓の有無、人種などがあげられている¹³²⁾。

臨床症状は呼吸困難、浮腫、せきなどの急性心不全症状を呈し、診断時には、左室の収縮能低下を伴う。治療については、一般的な心不全に対する治療が広く行われている。重症例では、急性期にカテコラミンに加え、IABP(大動脈内バルーンポンピング)やPCPS(経皮的心肺補助装置)を使用する。慢性期には、ACE阻害薬やβ遮断薬、利尿薬などの内服治療が行われるが、治療抵抗性の症例では、心臓移植や死に至ることもある。また心不全に対する対症療法以外にも、心筋炎を疑う症例での免疫抑制剤の使用や、最近では抗プロラクチン療法などの報告もある^{134)～136)}。

- 131) Hilfiker-Kleiner, D., Kaminski, K., Podewski, E. et al. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell*. 128(3), 2007, 589-600.
- 132) Amos, AM., Jaber, WA., Russell, SD. Improved outcomes in peripartum cardiomyopathy with contemporary. *Am Heart J*. 152(3),2006,509-13.
- 133) Demakis, JG., Rahimtoola, SH., Sutton, GC. et al. Natural course of peripartum cardiomyopathy. *Circulation*. 44(6), 1971, 1053-61.
- 134) Hilfiker-Kleiner, D., Meyer, GP., Schieffer, E. et al. Recovery from postpartum cardiomyopathy in 2 patients by blocking prolactin release with bromocriptine. *J Am Coll Cardiol*. 50(24), 2007, 2354-5.
- 135) Meyer, GP., Labidi, S., Podewski, E. et al. Bromocriptine treatment associated with recovery from peripartum cardiomyopathy in siblings: two case reports. *J Med case reports*. 4, 2010, 80.
- 136) Sliwa, K., Blauwet, L., Tibazarwa, K. et al. Evaluation of bromocriptine in treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy. A proof-of-concept pilot study. *Circulation*. 121, 2010, 1465-73.



Different Characteristics of Peripartum Cardiomyopathy Between Patients Complicated With and Without Hypertensive Disorders

— Results From the Japanese Nationwide Survey
of Peripartum Cardiomyopathy —

Chizuko A. Kamiya, MD; Masafumi Kitakaze, MD, PhD; Hatsue Ishibashi-Ueda, MD, PhD;
Satoshi Nakatani, MD, PhD; Toyooki Murohara, MD, PhD;
Hitonobu Tomoike, MD, PhD; Tomoaki Ikeda, MD, PhD

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: A retrospective, nationwide survey of PPCM in 2007 and 2008 all over Japan was performed and the 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 babies were 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 a shorter hospital stay and a higher left ventricular ejection fraction at last follow up.

Conclusions: PPCM complicated with HD had different clinical characteristics from those without HD. This condition might be a unique subset of PPCM that is characterized by relatively swift recovery except in the cases of death. In order to prevent severe heart failure and maternal death, peripartum women should be treated with HD cautiously and must immediately undergo a cardiac examination as needed. (*Circ J* 2011; **75**: 1975–1981)

Key Words: Cardiomyopathy; Heart failure; Hypertension; Pregnancy; Prognosis

Peripartum cardiomyopathy (PPCM) and pregnancy-associated cardiomyopathy are rare but life-threatening conditions that occur during the peripartum period in previously healthy women. Although its etiology remains unknown, potential risk factors include advanced maternal age, multiparity, multiple gestation, African descent, use of tocolytic agents, preeclampsia, and chronic hypertension.^{1–3} Next to African descent, Asian populations showed the second highest incidence of PPCM in a study performed in Southern California,⁴ but there was no nationwide survey

about PPCM in Asian countries. Hypertensive disorders complicating pregnancy (HD) are observed in up to 60% of PPCM patients,⁵ but few studies have analyzed the differences in clinical characteristics between PPCM patients with and without HD. Therefore, this study was performed: (1) to characterize PPCM in Japanese women; and (2) to evaluate whether complications of PPCM with hypertension affects the prognosis for this condition.

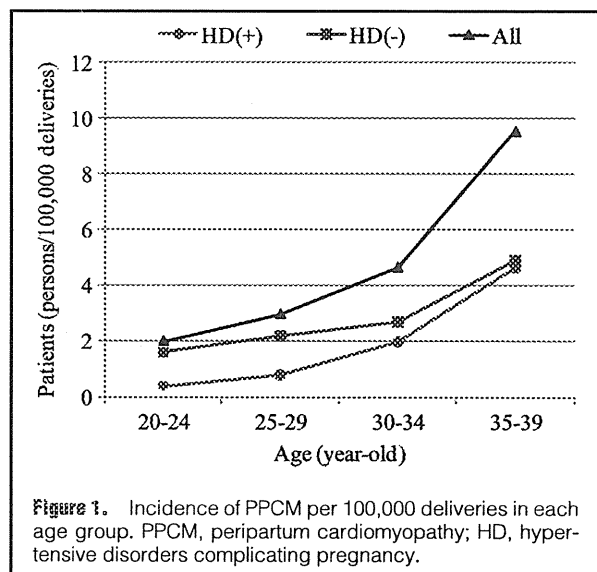
Received December 3, 2010; revised manuscript received February 22, 2011; accepted March 24, 2011; released online May 27, 2011 Time for primary review: 21 days

Department of Perinatology and Gynecology (C.A.K., T.I.), Department of Cardiology (M.K.), Department of Pathology (H.I.-U.), National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita; Division of Functional Diagnostics, Department of Health Sciences, Osaka University Graduate School of Medicine, Suita (S.N.); Department of Cardiology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya (T.M.); and Sakakibara Heart Institute, Fuchu (H.T.), Japan

Mailing address: Chizuko A. Kamiya, MD, Department of Perinatology and Gynecology, National Cerebral and Cardiovascular Center, 5-7-1 Fujishiro-dai, Suita 565-8565, Japan. E-mail: chiz@hsp.ncvc.go.jp

ISSN-1346-9843 doi:10.1253/circj.CJ-10-1214

All rights are reserved to the Japanese Circulation Society. For permissions, please e-mail: cj@j-circ.or.jp



Editorial p1827

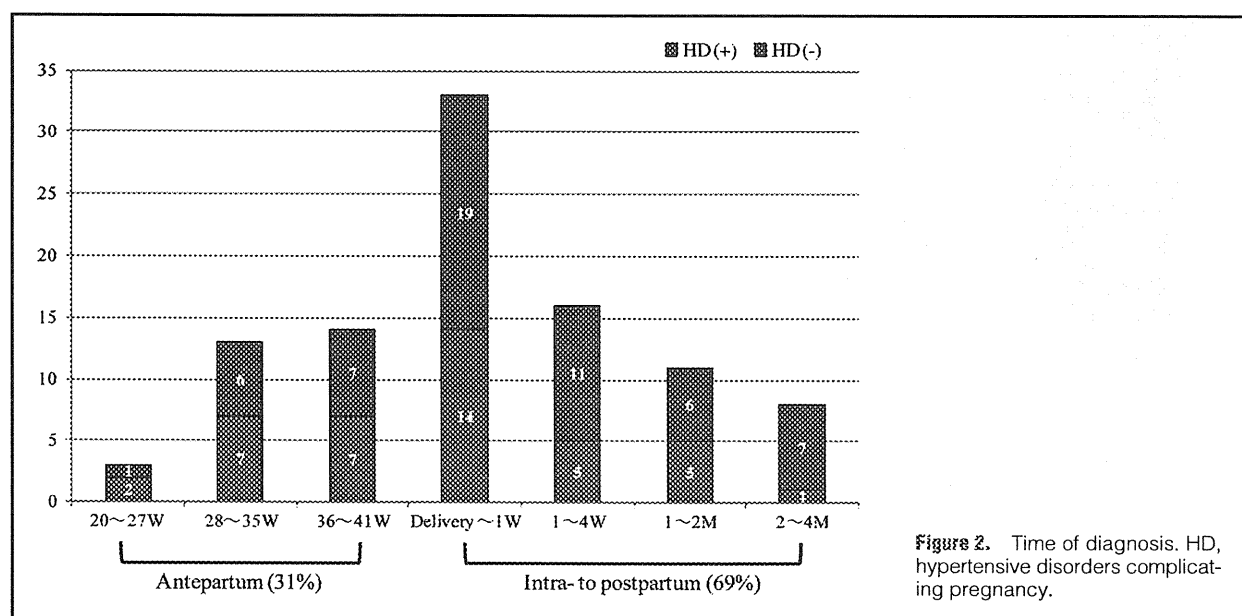
Methods

A questionnaire survey of 1,444 professional medical organizations in Japan, including 1,030 departments of cardiology, 1,025 departments of obstetrics, and 431 emergency departments, was performed to identify patients with PPCM who were newly managed from January 2007 to December 2008. The diagnosis of PPCM was based on the following criteria: (1) development of heart failure during pregnancy or within the first 5 postpartum months; (2) no determinable etiology for cardiac failure; (3) no history of heart disease prior to pregnancy; (4) reduced left ventricular contraction based on a left ventricular ejection fraction (LVEF) <50% and/or a percent fractioning shortening (%FS) <30%. We modified the

criteria established by Demakis and Rahimtoola¹ and those recommended by a workshop convened by the National Heart Lung and Blood Institute and the Office of Rare Diseases of the National Institute in Health.⁶ Although classic diagnostic criteria of PPCM by Demakis and Rahimtoola limited the diagnosis to the last gestational month and first 5 months after delivery, Elkayam et al reported that clinical presentation and outcome of patients diagnosed early in pregnancy were similar to those of patients with traditional PPCM.⁷ We included patients who developed heart failure during pregnancy and during the first 5 months after delivery in the present study, which was based on the report by Elkayam et al.

Age, parity, complications of pregnancy, time of diagnosis, symptoms, time and route of delivery, outcomes of mother and infant, length of hospital stay, and therapeutic information were collected as background data. Echocardiographic parameters and serum brain natriuretic peptide (BNP) levels at diagnosis, at hospital discharge, and at the last follow up were also obtained. If the patients were complicated with HD, the type and severity of hypertension, and the duration between the onset of HD and diagnosis of PPCM were also recorded.

HD were categorized according to the National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on high blood pressure (BP) in pregnancy as: (1) gestational hypertension: systolic BP ≥ 140 mmHg or diastolic BP ≥ 90 mmHg for the first time during pregnancy, and no proteinuria (PU); (2) preeclampsia: systolic/diastolic BP $\geq 140/90$ mmHg after 20 weeks' gestation and PU ≥ 300 mg/day or $\geq 1+$ dipstick; (3) eclampsia: seizures that cannot be attributed to other causes in a woman with preeclampsia; (4) preeclampsia superimposed on chronic hypertension: new-onset PU ≥ 300 mg/day in hypertensive women without PU before 20 weeks' gestation or a sudden increase in PU or BP in women with hypertension and PU before 20 weeks' gestation; and (5) chronic hypertension: systolic/diastolic BP $\geq 140/90$ mmHg before pregnancy or diagnosed before 20 weeks' gestation.⁸ The severity of preeclampsia was defined as mild for systolic/diastolic BP $\geq 140/90$ mmHg and severe for systolic/diastolic BP $\geq 160/110$ mmHg. PU was defined as mild for >300 mg/day and severe for >2.0 g/day. The number of deliveries in Japan in



	HD (+) (n=42)	HD (-) (n=60)	P value*
Age (years)	33.8±4.2	31.9±4.1	<0.05
Parity	1.62±1.17	1.67±0.78	NS
Tocolytic therapy	6	8	NS
Twin pregnancy	7	8	NS
HD	42 (100%)	0	<0.0001
Gestational weeks of delivery (weeks)	36.4±3.7	37.5±2.4	NS
Route of delivery			
Vaginal delivery	8	27	
Cesarean section	34	29	<0.01
Medications at discharge			
ACE-I/ARB	26 (67%)	33 (63%)	NS
β -blocker	22 (56%)	30 (58%)	NS
Diuretics	26 (67%)	29 (56%)	NS
Anticoagulant	11 (28%)	11 (21%)	NS

PPCM, peripartum cardiomyopathy; HD, hypertensive disorders complicating pregnancy; NS, not significant; ACE-I, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker.

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

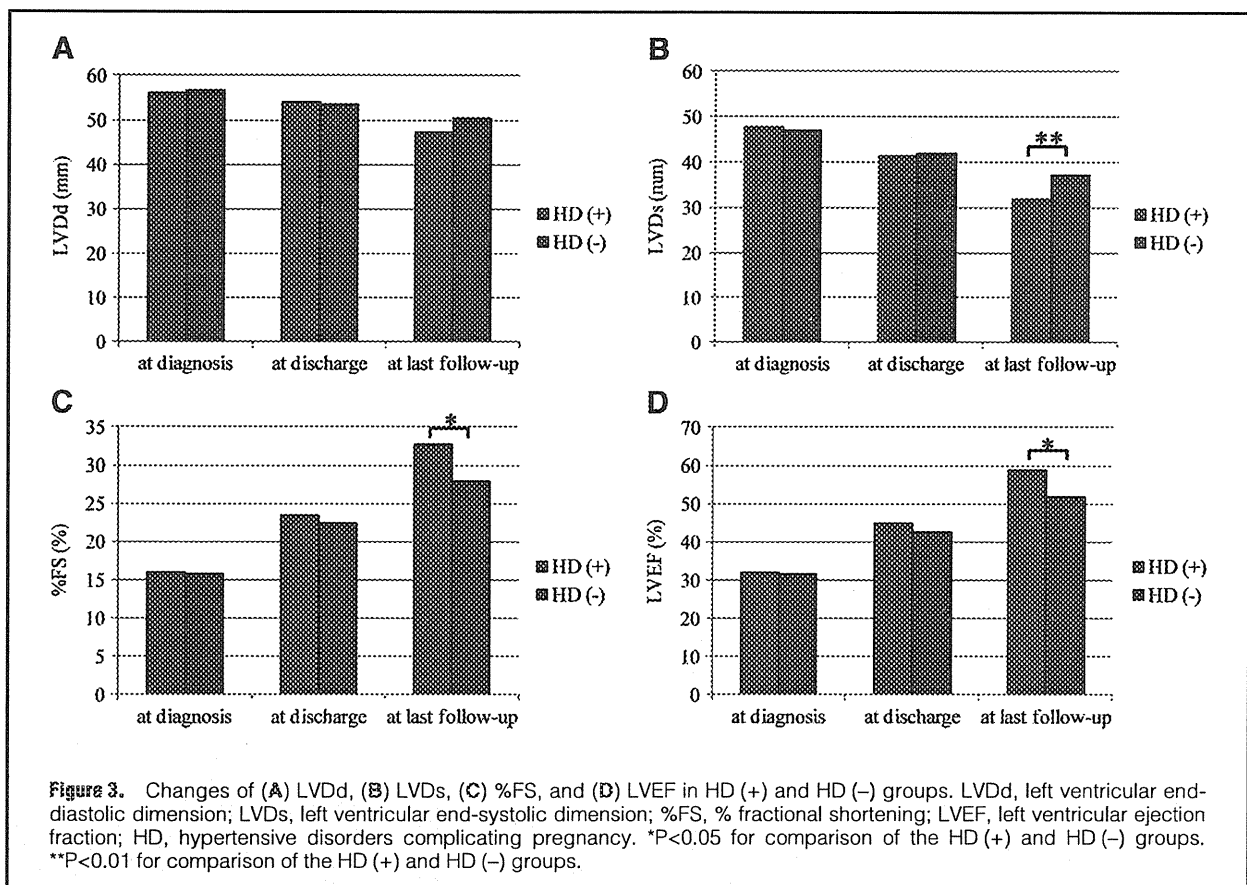


Figure 3. Changes of (A) LVDd, (B) LVDs, (C) %FS, and (D) LVEF in HD (+) and HD (-) groups. LVDd, left ventricular end-diastolic dimension; LVDs, left ventricular end-systolic dimension; %FS, % fractional shortening; LVEF, left ventricular ejection fraction; HD, hypertensive disorders complicating pregnancy. *P<0.05 for comparison of the HD (+) and HD (-) groups. **P<0.01 for comparison of the HD (+) and HD (-) groups.

each age group were taken from national statistics published by the Ministry of Health, Labour and Welfare.

Statistical significance was evaluated using paired and unpaired Student t-tests for comparisons between means. A chi-square test and a Fisher exact test were used for categorical data. Two-way ANOVA and correlation coefficient anal-

ysis were also used. Multivariate analysis was done to examine the correlations of length of hospital stay and LVEF at last follow up with variables such as age, parity, time of diagnosis, tocolytic therapy, twin pregnancy, HD and LVEF at diagnosis, which are considered as risk factors. All data were expressed as the mean \pm standard deviation. Statistical signifi-

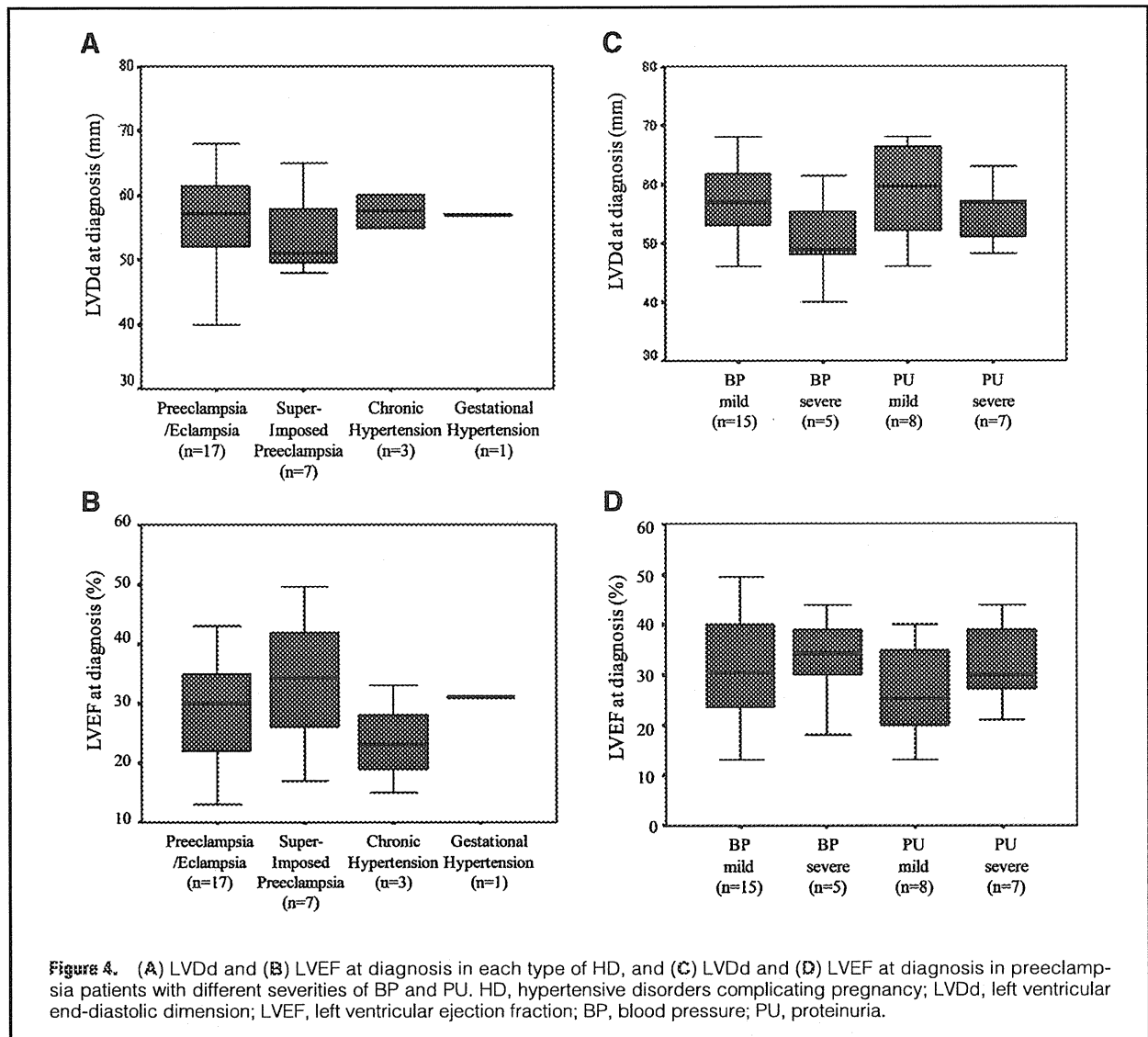


Figure 4. (A) LVDd and (B) LVEF at diagnosis in each type of HD, and (C) LVDd and (D) LVEF at diagnosis in preeclampsia patients with different severities of BP and PU. HD, hypertensive disorders complicating pregnancy; LVDd, left ventricular end-diastolic dimension; LVEF, left ventricular ejection fraction; BP, blood pressure; PU, proteinuria.

cance was defined as a P value <0.05. A software package (SPSS 11.0; SPSS, Chicago, IL, USA) was used for statistical analysis.

The Ethics Committee at the National Cerebral and Cardiovascular Center in Osaka, Japan approved the study in November 2008.

Results

Clinical Characteristics of All Patients

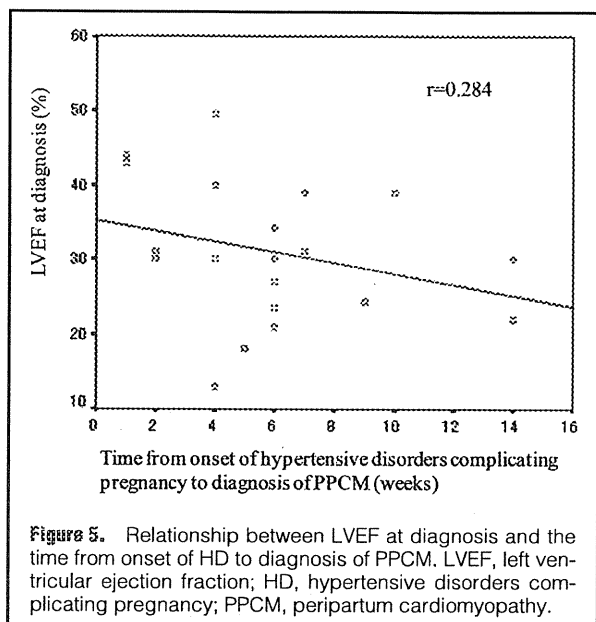
Out of 1,444 institutes, 1,049 (73%) responded. These responses included 102 cases fulfilling the inclusion criteria for PPCM. The estimated incidence of PPCM in Japan was 1/20,000 births. The mean age of the patients was 32.7 years old, with a range of 22–43 years old. Fifty-four percent of patients were primiparous women and the mean parity was 1.65 ± 0.96 . Tocolytic agents were used during pregnancy in 14%, twin pregnancy occurred in 15%, and HD was present in 42% of PPCM patients.

Diagnosis of PPCM was established antepartum in 31% and intra to postpartum in 69%. One-third of patients were

diagnosed intrapartum to within 1 week after delivery. The major symptoms at onset were dyspnea in 80%, cough in 37%, and edema in 37%. With those complaints, 63% of patients were initially seen by an obstetrician and 12% of patients were seen by a general physician, and then referred to cardiologists. Only 9% were primarily seen by a cardiology specialist.

At diagnosis, an echocardiography showed the following mean values: left ventricular end-diastolic dimension (LVDd) 56.5 ± 7.1 mm, left ventricular end-systolic dimension (LVDs) 47.8 ± 8.1 mm, %FS $15.8 \pm 7.0\%$, and LVEF $31.6 \pm 12.0\%$. The mean serum BNP level was elevated to $1,258 \pm 1,028$ pg/ml. There were only 4 patients whose serum BNP level was under 100 pg/ml.

The mortality rate was 4%. One patient who was at 34 weeks' gestation died from pulmonary edema on the day of admission, 1 patient died from acute heart failure 1 day after an emergency Caesarean section was performed because of obstructed labor at 37 weeks' gestation, 1 died from cardiac arrest 2 days after vaginal delivery despite implementation of percutaneous cardiopulmonary support, and another died



from worsening chronic heart failure more than 6 months after diagnosis.

Additionally, 2% of patients had severely deteriorated left ventricular function that required treatment with a left ventricular assist system (LVAS); 3% were transferred to other hospitals and no data were available for their prognosis; and further prognostic data for another 2% were not available. For the other 89% (91 patients), discharge from hospital occurred after a mean stay of 34.6 days. The clinical findings at discharge included mean values of LVDd 53.7 ± 7.7 mm, LVDs 41.8 ± 9.7 mm, %FS $22.8 \pm 8.9\%$, and LVEF $43.6 \pm 14.1\%$. The mean serum BNP at discharge was 211 ± 277 pg/ml.

The mean follow-up period was 9.6 ± 6.5 months for the 82 of 91 discharged patients. Echocardiography improved significantly, with values of LVDd 49.0 ± 6.1 mm, LVDs 34.8 ± 8.2 mm, %FS $29.6 \pm 8.3\%$, and LVEF $54.6 \pm 13.6\%$, and the mean serum BNP level had significantly decreased to 44 ± 103 pg/ml. Sixty-three percent of patients recovered their LVEF over 50% after 6 months.

Comparison Between Patients With and Without HD

A total of 42 patients were complicated with HD in pregnancy [HD (+) group] and 60 patients did not have this complication [HD (-) group]. Hypertensive subcategories of PPCM patients are as follows: 18 patients with preeclampsia, 11 with preeclampsia superimposed on chronic hypertension, 3 with chronic hypertension, 1 with gestational hypertension, 1 with eclampsia, and 8 with an unknown subcategory. The incidence of PPCM per 100,000 deliveries (Figure 1) increased with maternal age, especially in the HD (+) group. This incidence was more than 10 times higher in 35- to 39-year-old women than in 20- to 24-year-old women in the HD (+) group (4.7 vs. 0.4 per 100,000 births, respectively), but only 3 times higher in the HD (-) group (4.91 vs. 1.59 per 100,000 births, respectively). The time of diagnosis of PPCM in the HD (+) and HD (-) groups showed a similar tendency (Figure 2). The clinical backgrounds of the HD (+) and HD (-) groups are compared in Table 1. Patients in the HD (+) group were significantly older and underwent a Caesarean section more frequently than those in the HD (-) group. At diagnosis, the

	Standardized coefficient	P value*
Age	0.074	0.509
Parity	-0.088	0.418
Antepartum onset	-0.002	0.988
Tocolytic therapy	0.134	0.219
Twin pregnancy	-0.199	0.072
HD	-0.248	0.027
LVEF at diagnosis	-0.420	<0.001

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

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

	Standardized coefficient	P value*
Age	0.214	0.420
Parity	-0.069	0.116
Antepartum onset	-0.079	0.552
Tocolytic therapy	-0.101	0.476
Twin pregnancy	0.131	0.353
HD	0.277	0.042
LVEF at diagnosis	0.335	0.011
Follow-up period	0.054	0.686

Abbreviations as per Table 2.

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

2 groups had similar cardiac dimensions, systolic functions, and BNP levels; LVDd were 56.1 ± 6.7 mm vs. 56.8 ± 7.3 mm, LVDs were 47.1 ± 7.3 mm vs. 48.3 ± 8.6 mm, %FS were $16.0 \pm 6.7\%$ vs. $15.8 \pm 7.2\%$, LVEF were $31.9 \pm 10.2\%$ vs. $31.5 \pm 13.2\%$, and serum BNP were $1,114 \pm 884$ pg/ml vs. $1,353 \pm 1,112$ pg/ml in each HD (+) and HD (-) group, respectively.

Two deaths occurred in both the HD (+) and the HD (-) groups and 2 patients with LVAS in the HD (-) group also died. Among the discharged patients, the hospitalization period was shorter in the HD (+) group than in the HD (-) group (26.9 vs. 40.9 days). Use of medications at discharge was similar in the 2 groups (Table 1).

The mean observation periods were 7.9 months in the HD (+) group and 10.9 months in the HD (-) group. In a shorter period, cardiac parameters such as LVDs, %FS, and LVEF showed significantly greater improvement in the HD (+) group compared to the HD (-) group (Figure 3).

Both LVDd and LVEF at diagnosis, reflecting the degree of cardiac dysfunction, showed no significant relationship with the type of hypertension or severity of BP and PU (Figure 4). There was also no significant relationship of LVEF at diagnosis with the duration from onset of preeclampsia or superimposed preeclampsia to onset of heart failure, but there was a weak correlation of a longer duration of preeclampsia with a lower LVEF at diagnosis ($r=0.284$; Figure 5).

Factors Associated With the Length of Hospitalization and LVEF at Last Follow up

Table 2 shows the factors that correlate with the length of hospitalization among discharged patients. The better LVEF at diagnosis strongly predicts shorter hospitalization. HD is also associated with shorter hospital stay. Other risk factors such as age, parity, twin pregnancy, tocolytic therapy show no significant effect on the length of hospitalization. Table 3

shows the factors that correlate with LVEF at last follow up. Both LVEF at diagnosis and HD predict LVEF at last follow up.

Discussion

This nationwide study of PPCM in Japan is the first performed on an Asian population. The current study covered specialized obstetrics, cardiology and emergency departments from all over Japan, which suggests that our data are representative of the clinical features of PPCM. Interestingly, the background, risk factors, and prognosis of all cases were similar to a report from the USA in 2005.⁷ This suggests that the etiology of PPCM might be similar in the USA and Japan beyond the difference of ethnicity, and we consider that this may be because both countries have similar medical standards and trend of pregnancy such as increased maternal age and a rate of artificial fertilization. However the incidence of PPCM in Japan is lower than that in the USA (1/20,000 births vs. 1/3,000–4,000 births).⁷ Several reasons like ethnicity and lifestyle might attribute to this discrepancy, and there is a possibility that some patients are undiagnosed in Japan.

In our patient population, HD in pregnancy was the major complication of PPCM. Previous studies have found incidences of hypertensive states in PPCM ranging from 2 to 68%.^{5,9,10} The incidence in this study was 41%, which is similar to the rates of 43% for HD found in the study by Elkayam et al,⁷ 46% for hypertension in the study by Modi et al,¹¹ and 22% for preeclampsia in the study by Demakis et al,¹² respectively, and quite different from those found in Haiti (4%)¹³ and South Africa (2%).¹⁰ This might be explained by differences in race, lifestyle, and medical standards.

It remains controversial as to whether patients complicated with preeclampsia should be included in cases of PPCM. It is well known that preeclampsia affects organs including the brain, liver, kidney, and the hematopoietic system, and that these effects are usually reversible. However, it is generally thought that the heart is spared from deterioration in hypertension in pregnancy. In cases of preeclampsia, cardiac function is generally well maintained, based on previous studies using echocardiography (the findings include an increased afterload caused by hypertension and a diminished preload that is changeable depending on the degree of hydration).^{14–16} A recent echocardiographic study by Rafik Hamad et al¹⁷ showed that the E/E' ratio (where E is the early transmitral diastolic flow velocity, and E' is the early diastolic myocardial velocity) was elevated in preeclampsia patients compared with normal pregnant controls, indicating impaired diastolic left ventricular function. This impairment on echocardiography was accompanied by increased blood levels of amino-terminal pro-BNP, cystatin C, and several other cardiovascular biomarkers. It seems reasonable to hypothesize that impairment of diastolic function precedes impairment of systolic function, which is characteristic of PPCM, as in hypertensive cardiomyopathy aggravated to the end-stage dilated phase. However, our data showed no relationship between the severities of cardiac systolic dysfunction and hypertension, which appears contradictory. Because our data showed severe deterioration of left ventricular function in patients with HD as well as those without HD, it is reasonable to consider that these patients were suffering from cardiomyopathy. Also, a weak correlation of a longer duration of preeclampsia with a lower LVEF at diagnosis might suggest that hypertension might increase the severity of PPCM in the acute phase.¹⁸

Several theories have been proposed for the pathophysio-

logical mechanism underlying the development of PPCM; this includes an autoimmune disorder,^{19,20} viral myocarditis,²¹ pregnancy-induced cardiac stress (hypervolemia, elevated heart rate, and thrombophilia²²), and ethnic susceptibility.^{2,6} In a recent study, van Spaendonck-Zwarts et al reported that a subset of PPCM is an initial manifestation of familial DCM.²³ Morales et al also reported that a proportion of PPCM and pregnancy-associated cardiomyopathy cases results from a genetic cause.²⁴ Heterogeneity is a common element in the pathogenesis of PPCM. In this study, the PPCM patients with HD had a shorter hospital stay than those without HD. The 2 groups of patients had the same left ventricular size and systolic dysfunction at diagnosis and at discharge. In contrast, parameters such as LVDs, %FS, and LVEF at the last follow up showed greater improvement in the hypertensive patients. Ntusi and Mayosi reviewed the etiology and risk factors of PPCM and mentioned that PPCM patients with HD showed good left ventricular recovery at 6 months.²⁵ But there has been no data to prove this concept except the current study. As supported by these data, PPCM with HD seems to be a characteristic subset of PPCM.

Recent data have shown that increased oxidative stress is proposed to aggravate proteolysis of full-length prolactin, and subsequently the 16kDa prolactin fragment, a cardiotoxin and endotheliotoxin, might contribute to the deterioration of PPCM.²⁶ Moreover, urinary prolactin and their isoforms of 14 and/or 16kDa prolactin are increased in preeclampsia patients.²⁷ Reuwer et al proposed a recent hypothesis for the increased co-existence of PPCM and preeclampsia based on the pathophysiology of the 2 conditions sharing the same molecular pathway.²⁸ The current study might suggest that hypertension in pregnancy is not causative in the development of PPCM, but that a hypertensive state and PPCM are associated with other common factors.

In our study, the rate of death was similar between PPCM patients with and without HD. Goland et al reported predictors of major adverse events (MAE; death, heart transplantation, temporary circulatory support, cardiopulmonary arrest, request for intensive care, thromboembolic complication, or implantation of pacemaker and implantable cardioverter) among PPCM patients, and only baseline LVEF and non-Caucasian background were significant predictors.²⁹ This result can apply to the current study. We cannot prevent PPCM in patients complicated with HD because of MAE at the acute phase because their cardiac functions were severely deteriorated; this was also the case for those patients without HD. Thus, identification of patients who might develop PPCM might allow early intervention or prevention of the condition.

It is often difficult to diagnose whether a pregnant woman complaining of dyspnea or edema has heart failure or not. From a practical clinical point of view, we might suggest the use of the serum BNP level to diagnose heart failure in PPCM patients, as well as a chest X-ray. Moreover, we should treat peripartum women, especially those who are older in age, with HD cautiously and they should immediately undergo a cardiac examination to rule out PPCM as needed.

Acknowledgments

We are grateful to all the doctors who registered their patients in this nationwide survey. This work was supported by the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare Research Grants.

Disclosures

None.

References

- Demakis JG, Rahimtoola SH. Peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 1971; **44**: 964–968.
- Sliwa K, Fett J, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Lancet* 2006; **368**: 687–693.
- Selle T, Renger I, Labidi S, Bultmann I, Hilfiker-Kleiner D. Reviewing peripartum cardiomyopathy: Current state of knowledge. *Future Cardiol* 2009; **5**: 175–189.
- Brar SS, Khan SS, Sandhu GK, Jorgensen MB, Parikh N, Hsu JW, et al. Incidence, mortality, and racial differences in peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2007; **100**: 302–304.
- Witlin AG, Mabie WC, Sibai BM. Peripartum cardiomyopathy: Anonymous diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 1997; **176**: 182–188.
- Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, Hsia J, Oakley CM, Hosenpud JD, et al. Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. *JAMA* 2000; **283**: 1183–1188.
- Elkayam U, Akhter MW, Singh H, Khan S, Bitar F, Hameed A, et al. Pregnancy-associated cardiomyopathy: Clinical characteristics and a comparison between early and late presentation. *Circulation* 2005; **111**: 2050–2055.
- Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; **183**: S1–S22.
- Sliwa K, Skudicky D, Bergemann A, Candy G, Puren A, Sareli P. Peripartum cardiomyopathy: Analysis of clinical outcome, left ventricular function, plasma levels of cytokines and Fas/APO-1. *J Am Coll Cardiol* 2000; **35**: 701–705.
- Sliwa K, Forster O, Libhaber E, Fett JD, Sundstrom JB, Hilfiker-Kleiner D, et al. Peripartum cardiomyopathy: Inflammatory markers as predictors of outcome in 100 prospectively studied patients. *Eur Heart J* 2006; **27**: 441–446.
- Modi KA, Illum S, Jariatul K, Caldito G, Reddy PC. Poor outcome of indigent patients with peripartum cardiomyopathy in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2009; **201**: 171e1–e5.
- Demakis JG, Rahimtoola SH, Sutton GC, Meadows WR, Szanto PB, Tobin JR, et al. Natural course of peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 1971; **44**: 1053–1061.
- Fett JD, Christie LG, Carraway RD, Murphy JG. Five-year prospective study of the incidence and prognosis of peripartum cardiomyopathy at a single institution. *Mayo Clin Proc* 2005; **80**: 1602–1606.
- Lang RM, Pridjian G, Feldman T, Neumann A, Lindheimer M, Borow KM. Left ventricular mechanics in preeclampsia. *Am Heart J* 1991; **121**: 1768–1775.
- Simmons LA, Gillin AG, Jeremy RW. Structural and functional changes in left ventricle during normotensive and preeclamptic pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; **283**: H1627–H1633.
- Bamfo JE, Kametas NA, Chambers JB, Nicolaidis KH. Maternal cardiac function in normotensive and pre-eclamptic intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **32**: 682–686.
- Rafik Hamad R, Larsson A, Pernow J, Bremme K, Eriksson MJ. Assessment of left ventricular structure and function in preeclampsia by echocardiography and cardiovascular biomarkers. *J Hypertens* 2009; **27**: 2257–2264.
- Kai H, Kudo H, Takayama N, Yasuoka S, Kajimoto H, Imaizumi T. Large blood pressure variability and hypertensive cardiac remodeling: Role of cardiac inflammation. *Circ J* 2009; **73**: 2198–2203.
- Gleicher N, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy, an autoimmune manifestation of allograft rejection? *Autoimmun Rev* 2009; **8**: 384–387.
- Yoshikawa T, Baba A, Nagatomo Y. Autoimmune mechanisms underlying dilated cardiomyopathy. *Circ J* 2009; **73**: 602–607.
- Bultmann BD, Klingel K, Nabauer M, Wallwiener D, Kandolf R. High prevalence of viral genomes and inflammation in peripartum cardiomyopathy. *Am J Obstet Gynecol* 2005; **193**: 363–365.
- Nishi I, Ishimitsu T, Ishizu T, Ueno Y, Suzuki A, Seo Y, et al. Peripartum cardiomyopathy and biventricular thrombi. *Circ J* 2002; **66**: 863–865.
- van Spaendonck-Zwarts KY, van Tintelen JP, van Veldhuisen DJ, van der Werf R, Jongbloed JD, Paulus WJ, et al. Peripartum cardiomyopathy as a part of familial dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2010; **121**: 2169–2175.
- Morales A, Painter T, Li R, Siegfried JD, Li D, Norton N, et al. Rare variant mutations in pregnancy-associated or peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 2010; **121**: 2176–2182.
- Ntusi NB, Mayosi BM. Aetiology and risk factors of peripartum cardiomyopathy: A systematic review. *Int J Cardiol* 2009; **131**: 168–179.
- Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, Bonda T, Schaefer A, Sliwa K, et al. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell* 2007; **128**: 589–600.
- Leanos-Miranda A, Marquez-Acosta J, Cardenas-Mondragon GM, Chinolla-Arellano ZL, Rivera-Leanos R, Bermejo-Huerta S, et al. Urinary prolactin as a reliable marker for preeclampsia, its severity, and the occurrence of adverse pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93**: 2492–2499.
- Reuwer AQ, Reuwer PJ, van der Post JA, Cramer MJ, Kastelein JJ, Twickler MT. Prolactin fragmentation by trophoblastic matrix metalloproteinases as a possible contributor to peripartum cardiomyopathy and pre-eclampsia. *Med Hypotheses* 2010; **74**: 348–352.
- Goland S, Modi K, Bitar F, Janmohamed M, Mirocha JM, Czer LSC, et al. Clinical profile and predictors of complications in peripartum cardiomyopathy. *J Card Fail* 2009; **15**: 645–650.

吉田論文に対するEditorial Comment

神谷千津子

国立循環器病研究センター周産期・婦人科

周産期(産褥)心筋症は、健常妊産褥婦に発症する原因不明の心筋症である。重症例では母児の生命にもかかわる重要疾患であるが、わが国では発症数が少なく(約2万分娩に1例)¹⁾、産科と循環器の境界領域にあたるため、疾患概念すら十分に周知されていない。

診断については、論文中にもあるようにDemakisの分類が頻用されているが、あくまでも除外診断である。よって従来から、妊娠による循環、ホルモン負荷により心不全症状が出てきた、潜在性特発性拡張型心筋症の可能性が指摘されてきた。遺伝子診断の進歩により、周産期心筋症と診断された一部の患者が、やはり家族性拡張型心筋症の遺伝子を持つことが、2010年、相次いで報告された²⁾³⁾。しかしながら、半数以上の症例においては心機能が正常範囲に回復すること、同年代における特発性拡張型心筋症の発症率よりも高率で妊産褥婦に発症すること、などから、妊娠自体が発症に関与している別な病態として「周産期心筋症」は存在すると考えられている。今後、周産期心筋症の病因・病態を追求する際には、拡張型心筋症や心筋炎などの他疾患をきちんと除外してから、取り組むことが必要であると考えられる。

周産期心筋症の危険因子として、多産、高齢、多胎、人種、妊娠高血圧症候群や慢性高血圧症の合併、子宮収縮抑制薬の使用、喫煙などがあげられてきた。2009年に実施したわが国初の全国調査結果では、患者の4割以上に高血圧の合併を認めた。興味深いことに、高血圧合併患者と非合併患者を比較すると、急性期には同程度の心機能低下を認め、母体死亡率(約4%)も同じであったが、慢性期には、高血圧合併患者のほうがより早く、より大きく心機能の回復を認めるという結果であった¹⁾。本論文で報告されて

いる症例1も、高齢、双胎妊娠、妊娠高血圧症候群合併、子宮収縮抑制薬の使用と、危険因子を多く持つ典型的な例であり、急性期を脱した後の心機能回復度も速い。吉田らも考察で述べているように、このような病態が周産期心筋症に含まれるか議論されている場合もあるが、筆者としては、診断の是非よりも、このような患者こそ、早期発見・早期治療で急性期の母体死亡を回避できるばかりか、発症予防の可能性すら持つ群であると考察している。また、症例2においては危険因子を持たないものの、適切な治療により急性期を脱し、心機能回復している。「周産期心筋症」の疾患概念、すなわち既往のない妊産褥婦に心不全が起こり得るということを知り、早急に診断、治療を開始することの重要性を報告している本論文は貴重であろう。

最近では、病因としての異型プロラクチン説、それを受けた新規治療としての抗プロラクチン療法などが提唱されている。米国ですでに指摘されているように、妊婦の高齢化や生殖医療技術の導入による多胎妊娠の増加などにより、わが国の患者数が増加する可能性が考慮される。今後の本疾患への取り組みが大いに期待される。

文 献

- 1) Kamiya CA, Kitakaze M, Ishibashi-Ueda H, et al: Different Characteristics of Peripartum Cardiomyopathy Between Patients Complicated With and Without Hypertensive Disorders. *Circ J* 2011; 75: 1975-1981
- 2) van Spaendonck-Zwarts KY, van Tintelen JP, van Veldhuisen DJ, et al: Peripartum cardiomyopathy as a part of familial dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2010; 121: 2169-2175
- 3) Morales A, Painter T, Li R, et al: Rare variant mutations in pregnancy-associated or peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 2010; 121: 2176-2182

症例

重症心不全を呈し、集中治療で回復し得た 周産期心筋症の2症例

Peripartum cardiomyopathy could be treated with intensive care :
A report of two cases

吉田昌平 松原隆夫 安田敏彦 三輪健二 井上 勝 寺本了太
岡田寛史 金谷法忍

石川県立中央病院循環器内科

《Abstract》

重症心不全を呈した周産期心筋症から回復し得た2症例を経験したので報告する。

症例1: 30歳代後半, 1経産の女性。妊娠36週に帝王切開で双胎を分娩。同日夕方から急激な呼吸困難を認め、当院に救急搬送された。来院時SpO₂ 50%, 収縮期血圧50mmHgとショック状態。肺うっ血は著明でEF 20%台と高度の壁運動異常を認め、周産期心筋症による心不全と診断して直ちに挿管。集中治療室に入室した。輸血, 持続的血液濾過透析を要したが第9病日に人工呼吸を離脱。第27病日に退院とし、その後、外来通院を行っており、EFは60%と心機能の正常化を認めている。

症例2: 20歳代前半, 初産の女性。正期産, 経膈分娩で女兒を出産。産後7日目の夜間, 急激に呼吸困難を自覚したために当院救急外来を受診した。SpO₂ 66%, 胸部X線写真で高度の心拡大と肺うっ血あり。心エコー上EF 35%と全周性の壁運動低下を認め、周産期心筋症による心不全と診断し、気管挿管後, 集中治療室に入室した。フロセミド, カルペリチドの静脈内投与で心不全は改善。第10病日には人工呼吸器を離脱できた。内服には利尿薬, βブロッカー, ARBを追加して退院とした。心機能はEF 56%と改善を認めており、現在外来で経過観察中である。

Shohei Yoshida, Takao Matsubara,
Toshihiko Yasuda, Kenji Miwa,
Masaru Inoue, Ryouta Teramoto,
Hirohumi Okada, Hounin Kanaya

Division of Cardiology, Ishikawa Prefectural Hospital

Key words

- 周産期心筋症
- 集中治療

(2010.10.6 原稿受領; 2010.11.24 採用)

(日本循環器学会第120回
東北地方会 推薦演題)

● 症例1

患者: 35歳, 女性。1経妊1経産。

主訴: 呼吸困難。

既往歴: 特記すべきものなし。

嗜好歴: 喫煙あり(10本/日×17年間)。

現病歴: 体外受精で双胎を妊娠。妊娠32週より体重増加, 蛋白尿, 高血圧を認め、妊娠高血圧の診断で前医に管理入院としており、子宮収縮抑制薬の内

服を行っていた。入院後も徐々に胸水が増加, 肺うっ血の増悪を認め、心エコー上, 左室収縮力の低下を指摘された。妊娠36週4日に帝王切開で双胎を分娩。術中麻酔記録ではバイタルに異常を認めなかった。術後1時間から急激な呼吸困難を認め、SpO₂ 80% (15L/分リザーバーマスク下)と低下。心不全を疑われて当院に救急搬送, 緊急気管挿管後, 集中治療室入室となった。

入院時所見: 橈骨動脈触知せず。心拍数148/分・

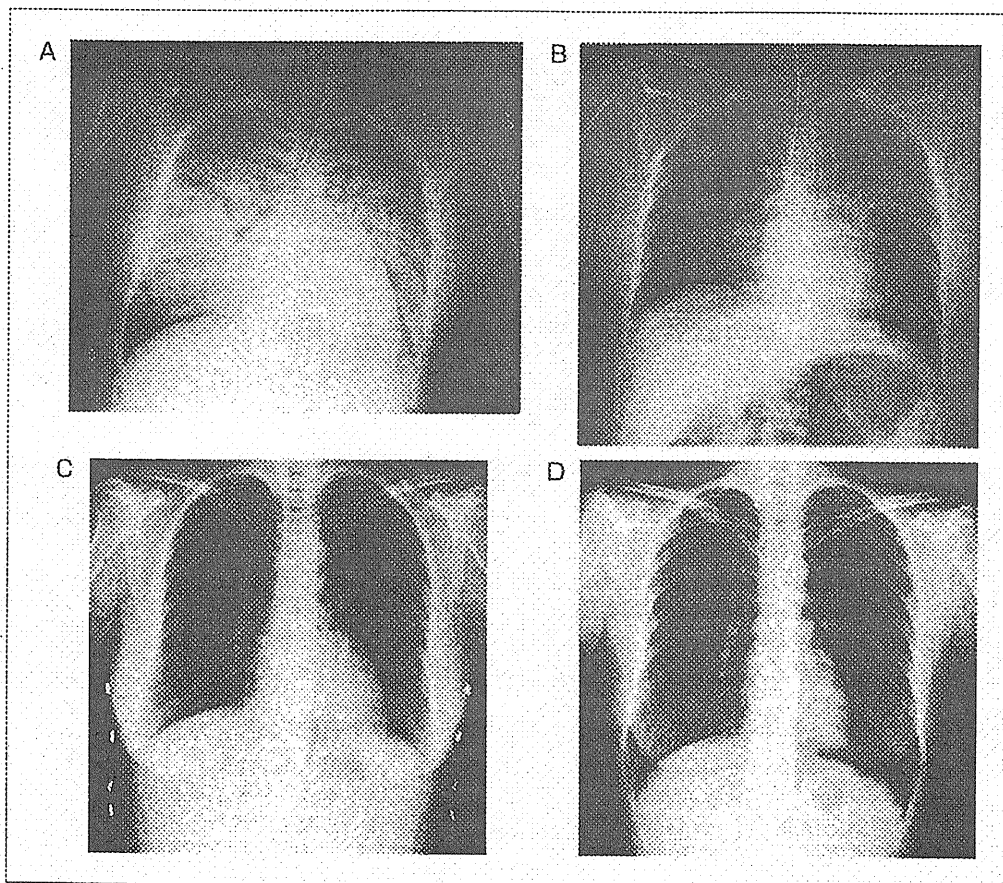


図1
胸部X線写真での経過
A：入院時(挿管後)
B：第3病日
C：退院時
D：3年後
入院中に $1,160\text{pg/mL}$ であった
BNPは、3年後の現在は 5.8pg/mL まで改善している。

整。SpO₂ 80% (気管挿管後FiO₂ 1.0)，下腿浮腫あり。

血液データ：WBC $13,500/\text{mm}^3$ ，TP 3.6g/dL ，BNP $1,160\text{pg/mL}$ 。肝機能・腎機能は異常なし。血液ガス分析(挿管後FiO₂ 1.0)：pH 7.401，PCO₂ 38.4mmHg ，PO₂ 50.1mmHg ，HCO₃⁻ 23.4mmol/L 。

胸部X線写真：心胸郭比(cardiothoracic ratio；CTR) 59%，著明な肺うっ血と両側胸水を認めた(図1A)。

心エコー：左室駆出率(left ventricular ejection dimension；LVEF)約20%。

入院後経過：入院時所見より周産期心筋症と診断し，挿管後血圧の上昇を認めたためにフロセミド，イソソルビド，ドパミン，カルベリチド(hANP)を使用して加療した。しかしながら徐々に血圧，尿量が低下。ドパミンを増量しても利尿が得られなかったために，第3病日より持続的血液濾過透析(continuous

arteriovenous hemofiltration；CAVH)，血液透析(hemodialysis；HD)を開始した。また，帝王切開後の後腹膜血腫による著明な貧血(Hb 6.8g/dL)，妊娠高血圧症候群による低蛋白血症に対してCHDF下にアルブミン点滴，輸血(合計12単位)を施行した。CHDF施行当日より利尿が得られ，一時Cr 2.78g/dL まで悪化した腎機能も回復した。第6病日にはHDを離脱。第10病日には人工呼吸器より離脱し，カンデサルタン内服を開始した。第14病日に施行した心エコーでは左室拡張終期径(left ventricular end-diastolic dimension；LVDD)/左室収縮終期径(left ventricular end-systolic dimension；LVDS) $57/46\text{mm}$ ，LVEF 36%(図2A)と急性期と比較して回復。第24病日の心臓カテーテル検査ではLVEF 49%とさらに改善を認めた。同時に施行した心筋生検では心筋細胞の軽度の肥大は認めるものの，高度の炎症所

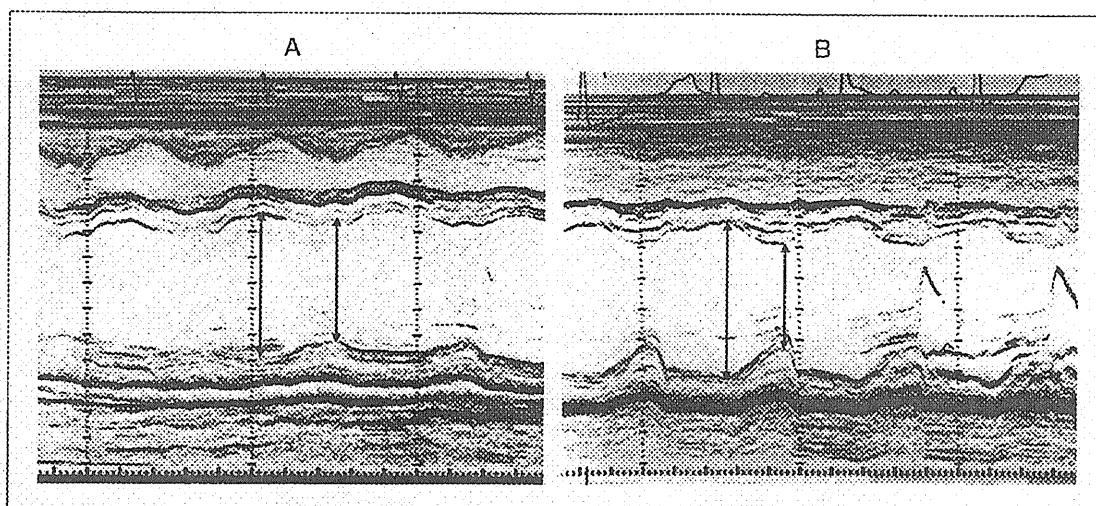


図2 心エコーでの経過

A：第14病日の心エコー検査；LVDd/LVDs=57/46mm，LVEF 36%と左室径の拡大，左室収縮能の低下を認めた。

B：半年後；LVDd/LVDs 52/37mm，LVEF 60%と明らかに改善した。

見や線維化は認めず，非特異的な所見であった。第29病日に退院となった。退院直後の胸部X線写真では，CTR 48% (図1C)と心拡大は改善して，退院後外来で経過を追っていた。半年後の心エコーではLVDd/LVDs 52/37mm，LVEF 60% (図2B)と左室径，左室収縮能の改善を認めており，3年後の現在は内服を中止し，BNP 5.8pg/mL，CTR 38%と正常化している (図1D)。

● 症例2

患者：24歳，女性。初産。

主訴：呼吸困難。

既往歴：6～7歳時，腎臓疾患 (詳細不明)で通院歴あり。

嗜好歴：喫煙なし，飲酒なし。

現病歴：自然妊娠，妊娠経過も順調で39週で女兒を出産。産褥6日目から咳嗽を認め，7日目未明に急激な呼吸困難を自覚し，当院救急を受診。来院時SpO₂ 70%と低下。リザーバーマスク換気下でも十分な酸素化が得られなかったため，気管挿管を行い集中治療室に入院となった。

入院時所見：血圧170/115mmHg，心拍数173/分。

整。SpO₂ 66% (通常呼吸)。両側全肺野に喘鳴を聴取，下腿浮腫なし。

血液データ：WBC 15,100/mm³，NT-proBNP 2,070 pg/mL。肝機能，腎機能，電解質は異常なし。

胸部X線写真：CTR 68%，両側胸水，肺うっ血が著明 (図3A)。

心エコー：LVDd/LVDs 53/45mm，LVEF 31.9% (図4A)。

入院後経過：ICU入室後hANP，ドブタミン，利尿薬を使用。喉頭浮腫のために再挿管を要したが，第10病日に人工呼吸器より離脱。その後，フロセミド，カルベジロール，スピロラクトン，カンデサルタンの内服を開始した。第25病日の心臓カテーテル検査ではLVEF 41%と改善。第32病日に退院となり，外来で経過を追っている。退院10カ月後の現在はカルベジロール，スピロラクトンのみの内服とし，心エコーではLVDd/LVDs 50/31mm，LVEF 67% (図4B)と左室収縮能の改善を認め，胸部X線上は，CTR 43%，NT-proBNPも80pg/mLと正常化している (図3C)。

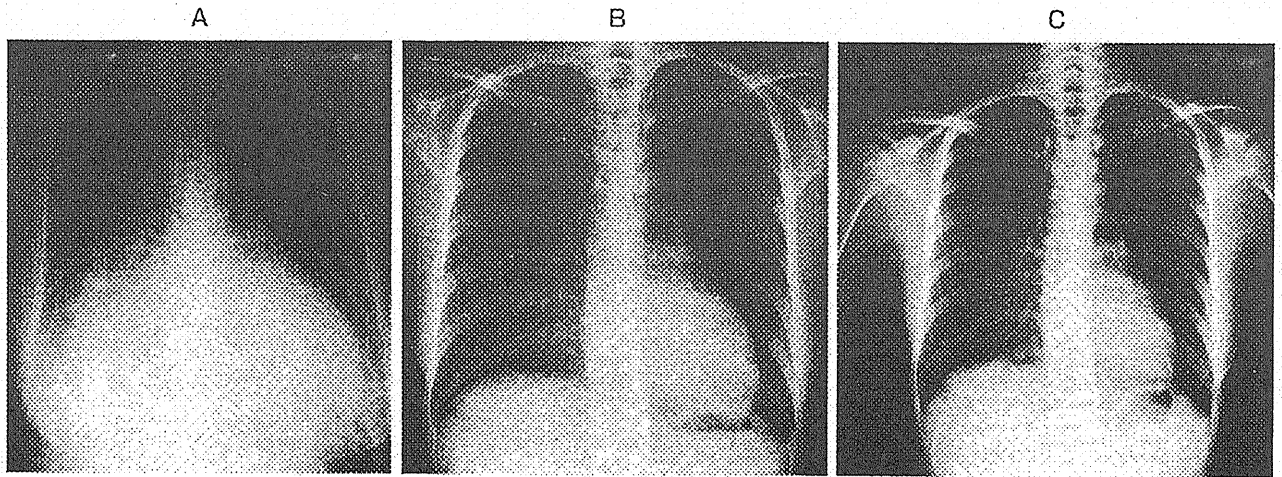


図3 胸部X線写真での経過

A:入院時, B:退院時, C:6カ月後

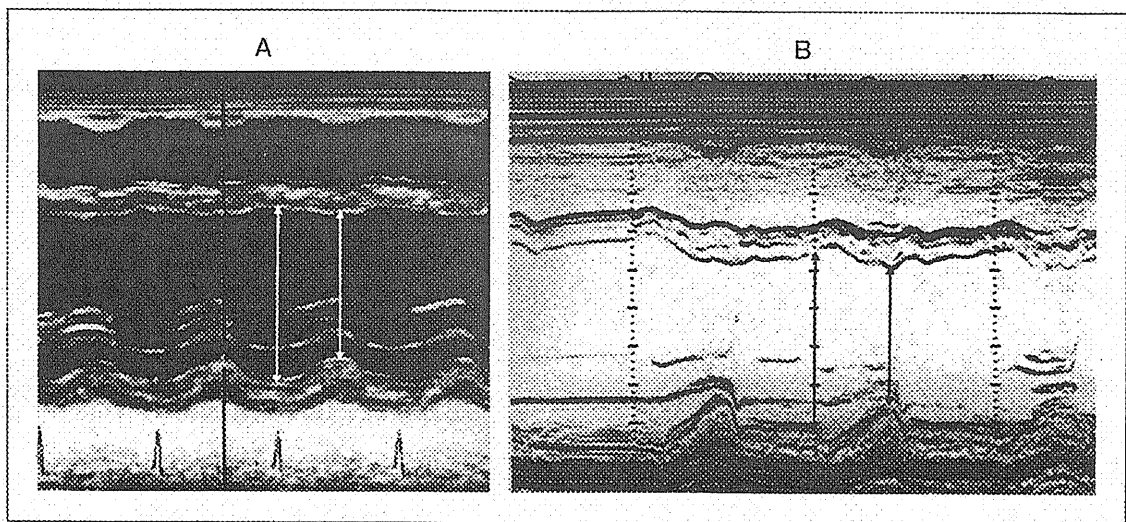


図4 心エコーでの経過

A:第9病日; LVDd/LVDs=57/46mm, LVEF 36%

B:4カ月後; LVDd/LVDs 52/37mm, LVEF 60%

◎ 考察

周産期心筋症(peripartum cardiomyopathy; PPCM)の診断基準としては, Demakisらの提唱したもの²⁾を1999年にHibbardらが改編した, ①妊娠の最終月から5カ月後までの間に発症, ②心疾患歴がない, ③心不全となるそのほかの原因がない, ④心エコー上

LVEF<45%, 左室短縮率<30%のどちらかもしくはその両方, かつLVDd/体表面積>2.7cm/m²が採用されている²⁾. 本症例はどちらもその診断基準を満たしており, 周産期心筋症と診断した.

本疾患の頻度は, アメリカの発症率調査において1990~2002年の間に3,189例に1例の発症率であったが³⁾, 白人, 黒人, ヒスパニック, アジア人はそれぞ

れ4,075:1, 1,421:1, 9,861:1, 2,675:1と明らかに人種差が認められた⁴⁾。しかしながら、本疾患に関して、日本国内ではいまだ正確な統計は出されておらず、現在、国立循環器病研究センターの神谷らによって、2007~08年の新規発症例を対象とした、全国多施設共同研究が行われており、その結果が待たれるところである⁵⁾。

PPCMの原因としては、今までに最も報告の多いウイルス心筋炎説をはじめとして、異常免疫反応説、妊娠による循環動体の変化への異常反応説、心筋アポトーシス増加説、サイトカインによる炎症説、栄養不良説、遺伝説、プロラクチン、そのほかの卵巣ホルモンなどの内分泌異常説、交感神経過緊張説、心筋虚血説など多くの仮説が提唱されている⁶⁾。しかしながら、いまだPPCMの患者すべてに当てはまるような単一の原因は同定されておらず、おそらくは複合的な原因によるものであると現時点では考察される。本症例においても明らかな原因は同定できなかった。

それに対して、種々の危険因子については提唱されており、早産防止薬の長期使用、年齢、多胎、経産婦などがあげられる⁷⁾。早産防止薬の長期使用⁸⁾は、周産期の肺水腫のみならず、左室壁運動異常にも関与していることが知られている。本症例1でも、リトドリンの長期使用が認められた。β受容体刺激を介した副作用には頻脈や、高血糖、低カリウム血症、水分貯留などが認められるが、非妊婦では心不全用の合併症を引き起こすことがない。①循環血液量が多く、過負荷になりやすいこと、②β刺激薬の長期使用により頻脈が遷延し、血中のアルブミン量が減少して膠質浸透圧が低下すること、③アルドステロンと抗利尿ホルモンの分泌の増加が結果としてナトリウムと自由水の排泄を阻害することといった機序がからみ、妊婦において、特に、心不全を引き起こしやすい可能性が指摘されている⁷⁾⁹⁾。

従来、高齢であることがPPCMのリスクであるといわれてきたが、最近では妊娠が可能な年齢の中で高齢過ぎる場合のみでなく、若年過ぎる場合にもリ

スクとなり得るという報告が主流である⁶⁾。


本症例1では、妊娠高血圧症候群を呈した。以前の報告では、PPCMのリスクとして妊娠高血圧症候群があげられており、当初のDemakisらの報告ではその22%が妊娠関連の高血圧症を呈していたが¹⁾、PPCMとは異なった病態であるとする意見もある。その理由としては左室機能、左室径が完全に回復するのがPPCM患者では3割に過ぎないことに対して、妊娠関連の高血圧を合併する症例ではさらに多く、ほとんど後遺症も残すことがないことをあげている⁶⁾。しかしながら、今後、明らかになってくる可能性はあるが、現時点ではPPCM自体病態の解明がなされておらず、本稿では、診断基準に則って報告した。

以前の報告では、致死率は4~80%、左室機能の改善する率は7~50%と幅は認められるものの高率であった。しかし近年、発症後43カ月でEF>50%と回復したのが45%で、10%が心移植に移行。死亡症例は55症例中1例もなく、PPCMの予後は改善しているとする報告もみられる¹⁰⁾。その理由としてACE阻害薬、βブロッカーを使用した適切な内科治療¹⁰⁾や、心移植、心移植までの左心補助装置、両心補助装置の埋め込みが普及した結果¹¹⁾と考えられるが、現在の日本においては、内科的治療不応例全例への心移植の施行は非現実的で、本症例のような重症例は依然致命的であり、発症早期に適切な治療を施す必要がある。なお、回復後の慢性期には薬剤投与を中止しても再発がみられることはない¹⁰⁾。

本疾患においては、再妊娠時も高率で再発が起こり得る。特に、初発時の慢性期にLVEFの低下が持続している症例においては回復した症例よりも有意に再発率が高く、死亡率も高い。本症例では2症例ともLVEFは回復しているが、回復例においても17~26%に心不全の再発が認められ¹²⁾¹³⁾、次回妊娠は、努めて回避すべきと考える。

● 結語

重症心不全で発症し、集中治療を経て回復し得た周産期心筋症を経験した。現在も良好な経過をたどっ



ており，稀々な症例の良好な経過の典型例であり文献的考察を加え報告した。

文 献

- 1) Demakis JG, Rahimtoola SH : Peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 1971 ; 44 : 964-968
- 2) Hibbard JU, Lindheimer M, Lang RM : A modified definition for peripartum cardiomyopathy and prognosis based on echocardiography. *Obstet Gynecol* 1999 ; 94 : 311-316
- 3) Mielniczuk LM, Williams K, Davis DR, et al : Frequency of peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006 ; 97 : 1765-1768
- 4) Brar SS, Khan SS, Sandhu GK, et al : Incidence, mortality, and racial differences in peripartum cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2007 ; 100 : 302-304
- 5) 神谷千津子 : 心臓病をもった女性の妊娠と分娩 周産期心筋症について - 最近の知見から. *心臓* 2009 ; 41 : 395-400
- 6) Ntusi NB, Mayosi BM : Aetiology and risk factors of peripartum cardiomyopathy : a systematic review. *Int J Cardiol* 2009 ; 131 : 168-179
- 7) Cruz MO, Briller J, Hibbard JU : Update on peripartum cardiomyopathy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2010 ; 37 : 283-303
- 8) Bassett JM, Burks AH, Levine DH, et al : Maternal and fetal metabolic effects of prolonged ritodrine infusion. *Obstet Gynecol* 1985 ; 66 : 755-761
- 9) Pisani RJ, Rosenow EC 3rd : Pulmonary edema associated with tocolytic therapy. *Ann Intern Med* 1989 ; 110 : 714-718
- 10) Amos AM, Jaber WA, Russell SD : Improved outcomes in peripartum cardiomyopathy with contemporary. *Am Heart J* 2006 ; 152 : 509-513
- 11) Zimmerman H, Bose R, Smith R, Copeland JG : Treatment of peripartum cardiomyopathy with mechanical assist devices and cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 2010 ; 89 : 1211-1217
- 12) Elkayam U, Tummala PP, Rao K, et al : Maternal and fetal outcomes of subsequent pregnancies in women with peripartum cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1567-1571
- 13) Fett JD, Fristoe KL, Welsh SN : Risk of heart failure relapse in subsequent pregnancy among peripartum cardiomyopathy mothers. *Int J Gynaecol Obstet* 2010 ; 109 : 34-36



周産期心筋症（産褥心筋症）

国立循環器病研究センター周産期・婦人科 *部長

神谷千津子（かみやちづこ） *池田 智明（いけだともあき）

【要旨】

周産期心筋症とは、心疾患既往のない女性が妊娠・産褥期に心機能低下を来し、急性心不全を発症する特異な心筋症である。日本では年来、産褥心筋症と呼ばれてきたが、妊娠期に発症する例もあり、Peripartum cardiomyopathyを直訳して周産期心筋症とも呼ばれるようになってきた。日常診療の場で遭遇する頻度は高くないが、治療が遅れると致死的でもあるため、妊産婦の呼吸困難や急激な体重増加、浮腫などの訴えに対して、鑑別診断の一つとして挙げなくてはならない疾患である。

1. 診断基準

診断基準としては、1971年に Demakisら¹⁾が提唱した、「①分娩前1カ月から分娩後5カ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ほかに心不全の原因となるものがない」

を基に、心エコー上の左室収縮能低下の所見を加えて、「④左室駆出率（LVEF）45～55%未満、左室内径短縮率30%未満」などが広く用いられている。

もともと、分娩前1カ月よりも以前に心不全を発症した症例では、自覚症状のなかった拡張型心筋症

患者に妊娠による循環負荷、またはホルモン負荷により心不全症状が現れてきたということを否定しえないため、①項が設定されていた。

しかし、2005年に Elkayamら²⁾は、妊娠・産褥期に心筋症を発症した123症例のうち約5分の1（23症例）が診断基準に含まれていない分娩前1カ月よりも前の発症であり、その患者背景、発症時の臨床所見、予後などは、従来の診断基準に合致する周産期心筋症症例とほぼ同等であったと報告した。この結果を基に、分娩前1カ月以前の発症の患者も含むよ

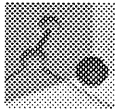
◆キーワード

周産期心筋症
産褥心筋症
心不全
妊 娠

う、①項を「妊娠中から分娩後5カ月以内」と変更する動きもある。

2. 発症頻度

1990～2002年の米国全土の人口ベース発症率調査においては、3189出産に1例の確率で周産期心筋症の発症を認めた³⁾。興味深いことに、1990～93年が4350出産に1例の確率であったのが、2000～02年では、2229出産に1例と、年々発症率が増加してきている。その要因について筆者らは、妊婦の高齢化と多胎妊娠の増加傾向に加えて、医療従事者における疾患認識が向



上し、診断数も増加したためと推測している。

従来、ハイチや南アフリカなど中南米・アフリカの一部の国においては周産期心筋症を高頻度に認め、黒人に多い傾向があると報告されてきた。実際に、南カリフォルニアでの周産期心筋症発症率を人種別にまとめた報告⁴⁾によると、黒人、アジア人、白人、ヒスパニックの順であり、それぞれ1421例、4075例、2675例、9861例、4075例の出産に1例、9861例の出産に1例の発症率であった。

日本においては2009年に全国調査を行い、出産約2万例に1例の発症率であることが判明した(後述)。欧米の発症率に比し、かなり低値である。その原因として人種や生活習慣(妊娠年齢期の女性の肥満・高血圧が少ないなど)の差異だけでなく、疾患概念が普及しておらず、未診断症例がある可能性も考慮される。

3. 病因

周産期心筋症の病因については様々な説があり、未だ原因不明で

ある。

診断基準の項で述べたように、病態が拡張型心筋症によく類似していることから、もともと拡張型心筋症が潜在しており、それが妊娠・出産の心負荷により顕在化したという説や、心筋炎であるという説もある。しかしながら、周産期心筋症は拡張型心筋症や心筋炎の発症率よりかなり高率で妊娠婦に発症する。このため、米国国立衛生研究所のワークショップグループにおいても、妊娠自体が発症に関与している別な病態と結論づけられている⁵⁾。

以下、病因についてのいくつかの説を取り上げて解説する。

(1) ウイルス感染説

妊娠中は免疫反応が低下しており、未感染のウイルスに感染した際に心筋炎を起こしやすい、もしくは既感染のウイルスによる炎症再燃が起こりやすい状態と考えられる。実際に、周産期心筋症患者の心筋生検標本の病理診断から心筋炎が疑われる確率は、87.8%と報告されている。報告ごとに確率が大きく異なっているのは、心

不全発症から心筋生検施行までの期間の長さの違いや、病理診断でボーダーライン心筋炎と診断された症例も含めるかどうかの違いによるとされる。

2005年、Bultmannら⁶⁾は、心筋生検で得られた組織にてウイルスのゲノム解析を施行し、周産期心筋症患者の約30%に間質の炎症所見(CD3陽性Tリンパ球やCD68陽性マクロファージの間質浸潤)とPCR(ポリメラーゼ連鎖反応)法にてウイルス遺伝子を認めた。一方、対照群として拡張型心筋症など、その他の心筋症患者においても同様の検査を実施し、同じく約30%にPCR法にてウイルス遺伝子を認めたが、間質の炎症所見は認めなかった。また、周産期心筋症患者におけるウイルス陽性例と陰性例との間に、心機能も含めた母体予後の差はなかったと報告した。

(2) 異常免疫反応説

これまでに、妊娠中、胎児由来の造血細胞のキメラが母体血液中に出現することが知られている。このような胎児由来の細胞が心筋

内に生着し、免疫反応が低下している妊娠中には炎症を起こさなかったものが、出産後免疫反応が回復するとともに抗原と認識され、局所的な炎症を引き起こす可能性が考えられている⁷⁾。

特発性拡張型心筋症患者と周産期心筋症患者において、血清中心筋蛋白に対する自己抗体量を測定したところ、後者で有意に抗体量が多かったとの報告⁵⁾がある。

(3) 妊娠に伴う循環負荷への反応説

妊娠中、循環血液量や心拍出量は増大し、血管抵抗は減少する。このような循環生理の変化に伴い、正常心においても妊娠後期から産褥にかけて一過性に心収縮力が低下することが報告⁸⁾されている。このような変化が過剰に発現した結果、周産期心筋症を発症するという仮説もあるが、これを証拠づける報告は未だない。

(4) 内分泌異常説

2007年にHilker-Kleinerら⁹⁾は、異型プロラクチンが心筋を障害し、心筋症を発症させているという研究結果を報告した。彼

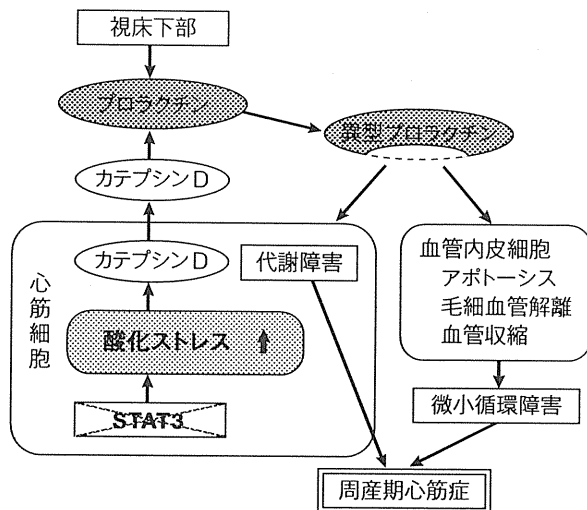


図1 異型プロラクチンによる周産期心筋症発症のメカニズム

STAT3 (心筋で酸化ストレスを抑制し、血管新生に関与している蛋白)を抑制することにより、心筋内で酸化ストレスが増加し、カテプシンDという酵素が増産される。このカテプシンDにより、血中のプロラクチンが異型プロラクチンに変化し、血管内皮細胞のアポトーシスや毛細血管解離、心筋内の代謝障害を引き起こし、心筋症が発症する。

(文献⁹⁾より改変引用)

らは周産期心筋症モデルマウス (心筋のSTAT3蛋白ノックアウトマウス)において、心筋内酸化ストレスが上昇し、カテプシンDという酵素が産生され、これが血中のプロラクチンを異型プロラクチンに切断し、この異型プロラクチンが心筋細胞の代謝障害や血管内皮細胞のアポトーシスを引き

起こしていることを同定した(図1)。

また、このマウスに抗プロラクチン薬であるプロモクリプチン(チン薬)を投与すると心筋症を発症しないことが、実際の周産期心筋症患者の血清中にも異型プロラクチンが出現していることも併せて報告した。その後、プロモクリプチン(抗プロラクチン)療法が有効であると報告が複数あり^{10) 12)}、症例数を増やした検討が待たれている。以上、病因については諸説紛々であり、今後のさらなる研究が望まれるところである。

4. 危険因子

前述のように、疾病原因は未だ特定されていないが、数々の危険因子については報告されてきている。

まず、診断基準を提唱したD. J. Pittら¹⁾は、多産、高齢、多胎、妊娠高血圧症候群、黒人を危険因子として挙げている。ほかに、子宮収縮抑制薬の使用や慢性高血圧合併、喫煙、肥満なども、患者群で有意に多いことが指摘されている¹³⁾。

日本においては、2009年の全国調査で、高齢、慢性高血圧や妊娠高血圧症候群の合併、子宮収縮抑制薬の使用や多胎が危険因子であることが判明した。

5. 予後

当初Demakisら¹⁴⁾は、半数は心機能が正常に回復し、半数は心機能低下が残存すると報告した。後者の一部が重症化し、死亡もしくは心移植を受けることとなる。その後、様々な国や施設で検討されたが、左室機能が改善する率が7

5%、死亡率が4~80%と、報告ごとに大きく異なっており、人種や医療水準の違いが影響していると考えられる。

最近の欧米からの報告では、死亡率が3~6%である。依然、重症例は致死的であると考え、慎重に治療に当たることが必要であろう。

また、2006年のPittら¹⁾の報告¹³⁾によると、発症後平均約4年間の追跡期間で、約6割が心機能改善し、残りの4割が心機能低下、最重症の1割が心機能増悪して心移植が必要であった。心移植により、死亡例は1例も認めなかったという。彼らは、左心補助装置や心移植により死亡例がなかったこと、適切な内科治療(対象患者の9割がACE阻害薬、6割がβ遮断薬を内服)により心機能改善例がこれまでの報告よりも多かったことを挙げて、周産期心筋症の予後が改善してきていると結論づけている。

これまでに、予後予測因子として、初診時もしくは発症2カ月後のLVEF、左室拡張末期径(LVEDd)、左室内血栓の有無、人



表1 周産期心筋症患者の再妊娠・出産時における母体合併症の発生率

	心不全症状の出現	周産期における20%以上のLVEF低下	再妊娠前と比較し、最終経過観察時のLVEF低下	死亡
Group 1 (23人)	6人 (26%)	4人 (17%)	2人 (9%)	0人
Group 2 (12人)	6人 (50%)	4人 (33%)	5人 (42%)	3人 (25%)

LVEF：左室駆出率

Group 1=心筋症発症後の心機能改善群：LVEF ≥ 50%

Group 2=心筋症発症後の心機能低下群：LVEF < 50%

(文献¹⁶⁾より改変引用)

種などが挙げられている¹³⁾。

6. 治療法

周産期心筋症の治療については、一般的な心不全に対する治療が広く行われている。

重症例では、急性期にカテコラミンに加え、大動脈内バルーンポンピング (IABP) や経皮的心肺補助装置 (PCPS) を使用する。慢性期には、ACE阻害薬やβ遮断薬、利尿薬などの内服治療を行うが、治療抵抗性の症例では、心臓移植や死に至ることもある。また心不全に対する対症療法以外にも、心筋炎を疑う症例での免疫抑制薬の使用や、前述の抗プロラクチン療法などの報告もある。

慢性期の心機能回復例における内服治療の中止については、明確な基準はない。ACE阻害薬とβ遮断薬を併用し、心機能が回復した周産期心筋症患者において、どちらか一方を中止した6人と両薬を中止した5人の全員が、平均2・5年の経過観察中、心機能は保たれたままであったとの報告¹⁴⁾がある一方、心機能回復例でも心室細動などが原因で突然死するこゝとがあり、長期に経過観察が必要との報告¹⁵⁾もある。

7. 再妊娠による再発率

妊娠・分娩が周産期心筋症の発

症・進行に関与していると考えられるため、周産期心筋症既往者の再妊娠については、高いリスクが伴う。

次子を分娩した周産期心筋症既往患者35人を、心筋症発症後の心機能改善群 (Group 1: LVEF 50%以上) 23人と心機能低下群 (Group 2: LVEF 50%未満) 12人に分けて解析した結果、心不全発症例が Group 1で6人 (26%)、Group 2で6人 (50%) であった。Group 1で死亡例はなかった一方、Group 2では3人 (25%) が死亡した (2人が突然死、1人が心不全死) (表1)。

一方、児の予後については、Group 1で3人 (13%)、Group 2で6人 (50%) が早産に至ったが、新生児死亡例はなかった¹⁶⁾。

これらの結果を踏まえ、周産期心筋症発病後、慢性期にも心機能低下が持続している症例においては、再妊娠は回避すべきであると考えられる。しかしながら、心機能改善症例においてどう対応するかは、まだ一定した見解のないところである。

8. 日本における周産期心筋症の実態

筆者らは、厚生労働省科学研究の一環として、2009年に全国2486の産科、循環器科、救急専門医認定施設を対象に、2007年からの2年間に周産期心筋症と診断され、治療を受けた患者を対象としたアンケート調査を実施した。

前述のように日本における発症率は約2万出産に1例であった。ただし、母体年齢とともに発症率は増加し、20〜24歳では5万出産に1例であったが、35〜39歳では1万出産に1例であった。

また、子宮収縮抑制薬の使用 (14%)、多胎妊娠 (15%)、慢性高血圧や妊娠高血圧症候群の合併 (42%) などが危険因子として挙げられた。従来、多産婦に多いとされてきたが、少子高齢化の反映か、日本においては初産婦が過半数を占めていた。

発症時期としては、分娩直後から産褥1週間以内が最も多く、妊娠中発症が約3割、分娩〜産褥発