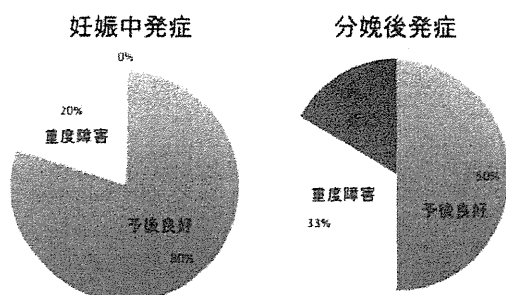
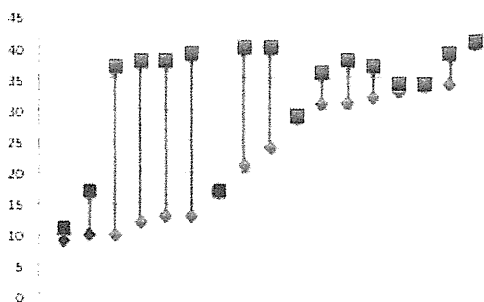


発症時期別に予後を解析すると、妊娠中発症では重度障害が20%、死亡は認めなかった。分娩後発症では死亡が1例みられ、重度障害を含めると50%が予後不良であった。



発症から分娩まで経過を見ると特徴的なのは妊娠30週以降の発症でも妊娠の延長が図られていることである。出血性脳卒中では妊娠25週以前では妊娠の延長が図られていたがそれ以降ではほぼ発症と同時に分娩されている。梗塞性脳卒中の場合、23例中20例の発症時のJCSが0-Iであり、比較的、意識障害は軽症であることがその理由として考えられる。



発症週数と分娩週数 (赤四角は発症週数、青菱形は分娩週数、黒抜きは生児を得られなかった症例)

2) 分娩方法

分娩方法は帝王切開が7例、経膣分娩が6例で帝王切開率は53.8%であった(50%, 2006年)。9週、10週、17週に発

症した3例は流産している。分娩後発症の6例では4例が経膣分娩、2例が帝王切開後の発症であった。出血性に比べると経膣分娩される率が高い(帝王切開率、脳実質内出血88%、くも膜下出血70.5%)。前項で述べたように、発症から分娩まである程度の経過があり、症状の安定を待って経膣分娩ができる状況の症例が多かったと考えられる。

3) 背景因子

妊娠高血圧症候群を3例(13.0%)に認めた(6.7%, 2006年)。妊娠高血圧症候群は血圧の上昇による脳出血の危険因子であるが、脳梗塞における発症危険因子でもある。2006年の調査でも最も多い背景因子で6.7%に認められている。前回の調査ではみられなかったが、今回、心疾患を3例に認めた。心疾患では不整脈や収縮力低下から血流が停滞し血栓症の危険が増すことが知られている。糖尿病を1例で認めているが前回の調査でも1例の登録があった。

他の既知の危険因子である喫煙は無く、抗リン脂質抗体症候群も認めなかった。また、脳動静脈奇形やもやもや病もみられなかった。

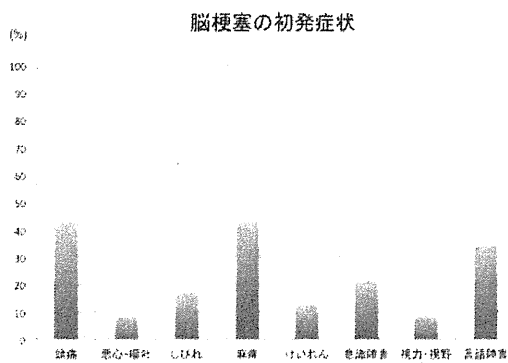
	n	(%)
妊娠高血圧症候群	3	(13.0%)
心疾患 (不整脈を含む)	3	(13.0%)
偏頭痛	2	(8.7%)
糖尿病	1	(4.3%)
Protein C 低下症	1	(4.3%)

4) 症状、治療

初発症状では頭痛、麻痺が最も多く、10例(43.5%)で認められた。次いで言語障害8例(34.8%)、意識障害5例(21.7%)

が認められた。脳梗塞では脳出血と違い、症状の主体は頭痛や麻痺で意識障害は多くない。

治療としては血栓除去術が1例、血行再建術が1例記載されている。血栓溶解療法が1例で記載されているがTPAであったかは不明である。



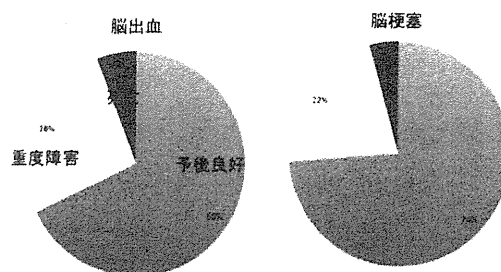
5) 診断

診断にはMRIが23例中20例で行なわれている。CTが同時に行なわれていたのは11例でMRIのみは9例、CTのみであったのは3例であった。

診断までの時間は3時間以内が8例(36.4%)、3時間以降が14例(63.6%)、(不明1例)であった。2006年の調査では3時間以内に診断されたのは22.7%であったことから、やや早期診断されてきている傾向が見られるが脳出血に比べて診断が遅い。診断までの時間と予後を検討すると、3時間以内では75%が良好な予後を得ているが、3時間以降では67%に低下する。また、死亡例も3時間以降の診断であった。脳梗塞では症状が激烈でないことから早期診断への動機付けが弱い可能性があるが、むしろ脳出血より予後に影響する可能性もあり、脳梗塞でも早期の診断を現状より心がけなくてはならないと考える。

6) 予後

前述したが脳梗塞の予後は脳出血の比較して良好であった。



死亡例は1例のみで妊娠37週で経膈分娩、分娩後発症であった。頭痛は無く、けいれんと意識障害で院外で発症(JCS II-30)、内科に搬送されたが診断には24時間以降かかっていた。保存的療法で退院時に死亡している。

(4) まとめ

脳出血は2006年の予後不良率60.6%に対して今回は32%と大幅に改善している。脳梗塞は2006年の36.8%に対して26%とこちらも改善がみられている。今回の調査では対象を全国の地域、総合周産期母子医療センター、大学病院としており悉皆性に欠ける部分がある。しかし、脳出血の早期診断率の向上がみられていることなど前回からの変化がいくつかの点で認められた。

搬送に関しては前回の調査では脳出血の71.8%が産婦人科に搬送されていた。脳外科が10.3%、救急は15.4%であった。今回は脳出血が院外で発症した場合の最初の搬送先は44.1%が産婦人科、41.2%が救急、11.8%が脳外科であった。以前に比べて救急への搬送が増加していることが分かる。救急に搬送された場合、産婦人科に比べて診断が早く、手術率の高さからスムーズに脳外科に転送されていることが示唆される。脳血管障害という緊急性を要し専門性の求められる疾患が妊婦

であるために診断や治療に不慣れな産婦人科に搬送されることのデメリットは回避されつつあると思われる。

妊娠高血圧症候群の合併例が多いこと、その場合の予後が相対的に悪いということなど前回の結果を追認するものも多く認めた。脳出血の発症部位や程度により予後がある程度規定されてしまうという点に関しても今回追認できた事項である。一旦発症した脳出血の予後を改善することは難しい。どのような症例で発症しているのかを精査し、予防に関するストラテジーを研究することが必要であると考ええる。

症例登録施設

京都府立医科大学附属病院
足利赤十字病院
市立福知山市民病院
豊橋市民病院
福井県立病院
名古屋第二赤十字病院
岩手県立中央病院
医学部
新潟大学
川崎市立川崎病院
名古屋第一赤十字病院
飯塚病院
宮崎市郡医師会病院
熊本赤十字病院
横浜市立大学附属市民総合医療センター
沖縄県立南部医療センター・こども医療センター
兵庫県立塚口病院
NTT 東日本関東病院
奈良県立医科大学
広島大学病院
総合病院土浦協同病院
山形済生病院
大久保 義則さ府立母子保健総合医療センター

呉医療センター・中国がんセンター
国際医療福祉大学病院
大阪市立大学医学部附属病院
太田記念病院
浜松医科大学
平鹿総合病院
津山中央病院
長崎市立市民病院
国立病院機構九州医療センター
武蔵野赤十字病院
独立行政法人国立病院機構東京医療センター
神戸大学
名古屋大学医学部付属病院
埼玉医科大学総合医療センター
浜松医科大学付属病院
NTT 東日本札幌病院
久留米大学病院
神戸市立医療センター中央市民病院
大分大学医学部附属病院
福岡赤十字病院
東邦大学医療センター大森病院
熊本市市民病院
山口大学医学部附属病院
三重中央医療センター

聖マリア病院
鹿児島市立病院
熊本大学医学部附属病院
岡山赤十字病院
名古屋大学医学部附属病院
日本大学附属板橋病院
岐阜県立多治見病院
長崎大学病院
独立行政法人国立病院機構岡山医療センター
山形大学医学部附属病院
弘前大学医学部
県立宮崎病院
熊本労災病院
手稲溪仁会病院
和歌山県立医科大学
埼玉医科大学病院
聖母病院
岩手県立二戸病院
千葉大学医学部附属病院
北見赤十字病院
釧路赤十字病院
杏林大学医学部附属病院
慶應義塾大学病院
横浜南共済病院
大阪府済生会吹田病院

仙台医療センター
日本医科大学多摩永山病院
聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院
ベルランド総合病院
東北大学病院
筑波大学附属病院

周産期心筋症全国多施設前向き症例登録研究

研究協力者 神谷 千津子 国立循環器病研究センター 周産期・婦人科 医師

研究要旨

未曾有の少子高齢化が進行するわが国にとって、安心安全な妊娠出産産褥を実現する医療は極めて重要である。周産期医療では、救急体制の不備に加え、難治性周産期疾患も依然として母子の生命予後を脅かしている。とりわけ、母体間接死亡原因の上位に挙げられる周産期心筋症（産褥心筋症）は、産科と循環器科の境界領域に属する疾患であるため、疾患概念すら十分に周知されておらず、疾患原因も特定されていない。そこで、疾患概念の普及を図るとともに、病因・病態に迫るため、発症ベースでの全国多施設前向き症例登録を実施している。本研究では、データ、採血・組織検体などの集約化を行い、病態・病因解明に向けた研究を行うだけでなく、研究事務局より疾患・治療情報を迅速に主治医へ送付し、患者の予後向上に役立てるシステムを構築、推進している。また、近年報告のあった抗プロラクチン療法の有効性を検討する観察研究も併せて実施し、本研究により、母体死亡の減少の実現を目指す。

共同研究者

国立循環器病研究センター・臨床検査部病理・部長・植田初江
国立循環器病研究センター・研究所・再生医療部・研究員・大谷健太郎
明治大学農学部・生命科学科・生体機構学研究室・特任講師・石田充代

実施すると共に、疾患・治療情報を国内に普及させ、新規症例発生時には、迅速情報提供を継続して行うことを目的とする。

また、2010年より、新規治療法として抗プロラクチン療法が提唱されており、実施症例も増加してきている。本研究では、観察研究として同治療法の安全性や有効性の検討を行う。

A. 研究目的

周産期心筋症は、母児の命にかかわる重要な疾患であるが、わが国においては、その疾患概念すら周知されていないのが現状である。平成21年のわが国初の後方視的全国調査結果より、60%以上の患者において、心不全発症時の初診医が、普段心不全診療に不慣れな産科医であった。これは、患者が妊娠産褥婦であるという周産期心筋症の特異性を反映している。また、患者の40%が妊娠高血圧症候群、各15%が双胎妊娠または切迫早産を合併しており、約70%の患者が合併症妊娠として、産科医が注意して診療を行う患者であることも判明した。

本研究は、全国多施設前向き症例登録により、後方視的全国調査では、明らかでなかった危険因子の詳細や予後の把握のためのデータ集積、診断検査開発や病因に迫る採血・組織・遺伝子検体の集約化を

B. 研究方法

平成22年10月、国立循環器病研究センター倫理委員会の研究承諾を得、全国多施設前向き症例登録研究を開始した。本研究における診断基準は下記のように定義した。

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

研究名「周産期(産褥)心筋症の発症に関する前向き研究」、略称をPREACHER(PREgnancy Associated Cardiomyopathy and Hypertension Essential Research)として、UMIN臨床試験登録を行っている(登録ID: 000005629)。また、日本循環器学会の大規模臨床試

験後援も受けている。

症例登録は専用ホームページ (<http://www.周産期心筋症.com>)にて行い、また、双方向性に同ホームページから疾患情報ホームページへのアクセスや、疾患についての説明文書のダウンロードも可能である。

登録症例においては、診断時、1～2週後、3ヶ月後、6ヶ月後、1年後の5回、データシートと採血検体の回収を行う。心筋生検施行例は、組織検体も集約する。

収集した検体では、2007年に周産期心筋症の病因の可能性が報告された切断プロラクチン(vasoinhibin; Vi)や、プロラクチン切断酵素であるカテプシン活性を測定し、病因の可能性や診断検査として有用かどうかを検討する。

治療内容についても詳細に調査し、近年報告のあった抗プロラクチン療法施行例における副作用の有無を確認し、非施行例との予後比較検討を行う。

（倫理面への配慮）

研究の対象とする個人の個人情報の擁護

本研究計画は、厚生労働省・文部科学省の「臨床研究に関する倫理指針(平成20年7月31日改正)」に従って作成されている。事前に本研究の主旨を、研究調査施設に十分に説明したうえで実施する。また、得られたいかなる個人情報についても秘密が厳守されることを保証する。

被験者に理解を求め同意を得る方法

説明と同意文書にて、主治医より説明を行い、同意を得ることとする。

個人情報の保護への取り組み

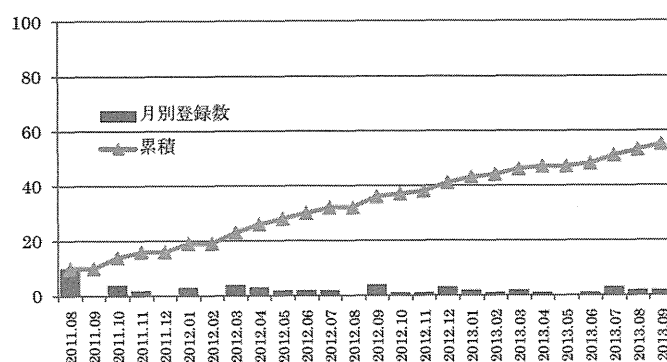
得られたいかなる個人情報についても秘密が厳守されることを保証する。統計結果を公開する際には、個人が特定されない項目を集計・解析したもののみ、発表する。

C. 研究結果

全体解析結果:

平成25年12月末で54症例の登録を得た(図1)。うち診断基準に適合しない(心疾患の既往や途中棄権など)9例を除外し、45例で検討をした。

図1. 症例登録状況



患者の平均年齢は33.8歳で、53%が初産婦であった。危険因子として、妊娠高血圧症候群の合併を36%、切迫早産治療を24%、多胎妊娠を7%に認めた。

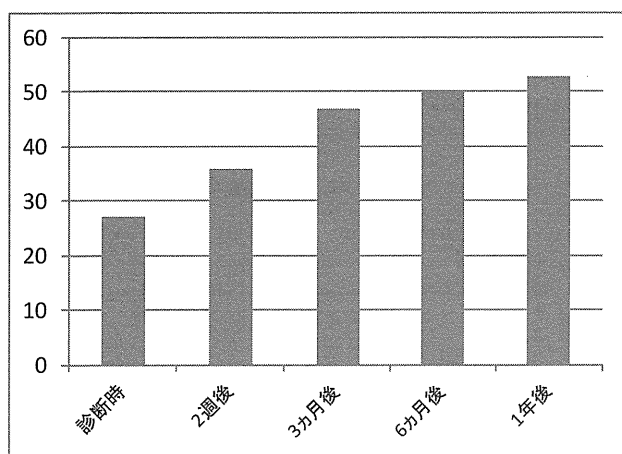
診断時期は妊娠中9人、分娩～産褥1週間14人、産褥2週～1か月13人、産褥1～2か月3人、産褥2～3か月4人、産褥3～4か月2人であった。診断時のNYHA(New York Heart Associationの心不全分類)は、class IVが28人、class IIIが14人と、ほとんどの患者が重度の心不全状態であった。

分娩方法は経膈分娩が22人、帝王切開が23人で、帝王切開の理由が母体心不全・心筋症が8人、妊娠高血圧症候群が5人、産科適応が9人、不明が1人であった。

登録症例に死亡例は無かったが、補助人工心臓を装着した患者が2人いた。

心機能の主な指標である左室駆出率(LVEF)の平均は、診断時27.1 ± 7.8%、2週後35.9 ± 11.9%、3ヵ月後47.0 ± 11.5%、6ヵ月後50.1 ± 13.1%、1年後52.7 ± 11.2%と、1年で正常に近い値まで回復していた(図2)。6ヵ月後(n=32)の時点でLVEFが50%以上に回復していたのが59.4%(19人)であった。2009年に行った後ろ向き全国調査では、退院症例における半年後のLVEF ≥ 50%の患者が63%であったので、心機能予後は当時とほぼ同じであると考えられる。また、1年後(n=28)の時点でLVEFが50%以上に回復していたのが67.9%(19人)であった。

図 2. 平均左室駆出率(%) の推移:



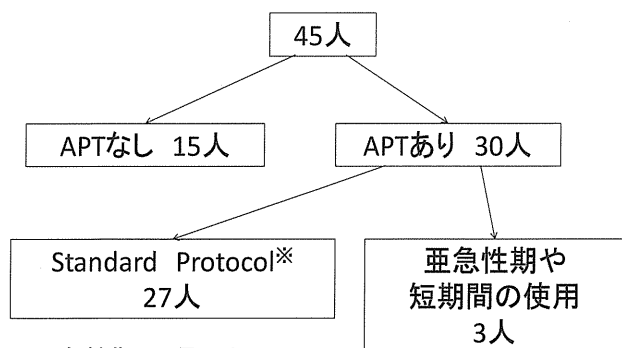
以上より、2009 年の後ろ向きアンケート調査(患者数 102 人)と、今回の前向き研究(45 人)を比較し、患者背景、危険因子の合併率、心機能予後がほぼ同じであることから、我が国における周産期心筋症の臨床像を、確実に同定できたと考えられた。

抗プロラクチン療法(ATP)の有効性検討:

ATP は、主治医の判断のもと、患者家族の同意を得て実施することとし、本症例登録研究は、観察研究の位置づけで ATP の有効性検討を行った。

まず、症例の内訳として、45 人中、30 人に ATP が実施され、15 人は ATP の実施なく経過観察された。また、ATP 施行群のうち 3 人は、亜急性期から慢性期の使用や、短期間の施行であり、欧州から報告のあったプロトコル通り、急性期に 8 週間の ATP を実施されたのが、27 人であった(図 3)。

図 3. ATP の有無による症例内訳

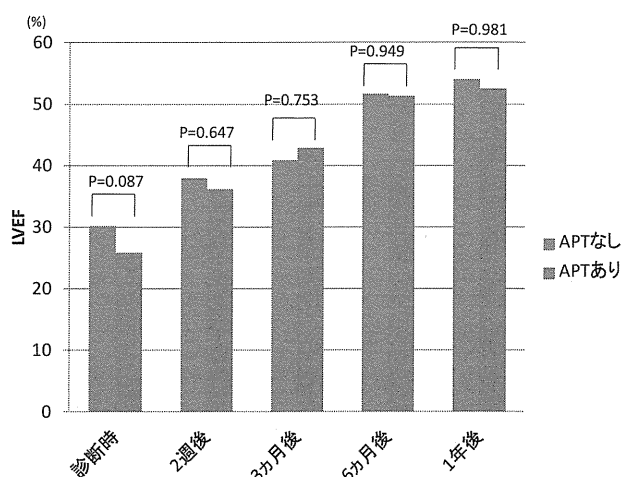


※急性期に8週以上
抗プロラクチン療法を施行

ATP 施行群では 3 人に消化器症状(嘔気)の副作用を認めた。

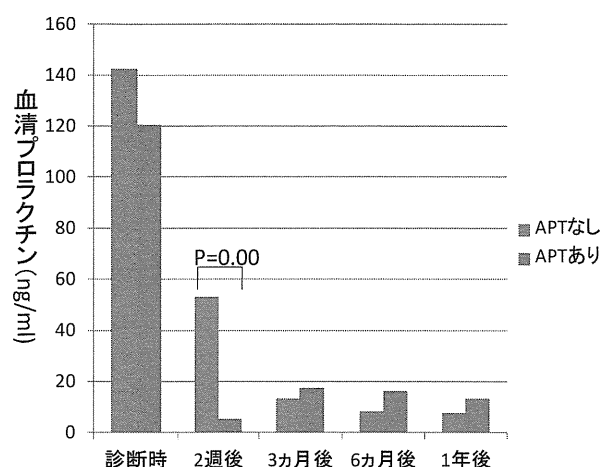
ATP 非施行群(15 人)と、スタンダードな ATP 施行群(27 人)の心機能予後を比較した。診断時左室駆出率(LVEF)は、ATP 非施行群で 30.2%に対し、ATP 施行群は 25.8%($p=0.087$)、診断時左室短縮率は、ATP 非施行群 15.2%に対し、ATP 施行群では 12.6%($p=0.049$)と、ATP 施行群のほうがより低心機能であった(図 4)。これは、心機能の低い症例ほど、考えられるすべての治療を実施する傾向にあるためと考えられる。このように、診断時心機能に差があったにもかかわらず、2 週後以降の心機能には両群間で差がなく、ATP には、急性期の心機能改善効果が期待できる結果であった。しかしながら、1 年後の予後には両群間で差がなく、かつ、2009 年の全国調査(ATP についての報告は 2010 年のため、ATP 施行症例は 1 例もなし)と比較しても、半年から 1 年後の予後に差がないことから、長期予後改善効果については、本観察研究では確認されなかった。

図4. ATP の有無と LVEF の推移



そこで、ATP の有無と血清プロラクチン量を検討した。治療群における 2 週後のプロラクチンは有意に低下していたが、3 か月以降は、非治療群と治療群でプロラクチン値が変わらなかった(図 5)。現在、抗プロラクチン薬を 8 週間使用するプロトコルが提唱されているが、治療期間の延長も検討される結果と考察する。

図 5. ATP 有無と血清プロラクチン値



本研究の途中経過については、日本循環器学会（資料 1）や日本産婦人科学会（資料 2）の学術集会で発表するとともに、研究広報ブースに大きくポスター掲示（資料 3）、テイクアウトフリーの報告書（資料 4）として配布した。

また、症例登録医師へは、検査結果報告のみならず、定期的に News letter（資料 5）を送付し、連携をとっている。

D. 考察

2009 年の後ろ向き全国調査では、4%の mortality であったが、本研究登録症例において、死亡例は無かった。当該疾患では急性期死亡もしくは慢性心不全の進行による遠隔期死亡が多く、発症から 1 年間の前向き登録研究では、これら死亡例が登録されにくいと考えられた。実際、本研究に登録は無いものの、母体死亡研究においては周産期心筋症と診断されている症例も目にする。一方、7 割の症例が 1 年後には正常心機能に回復し、3 割の症例は心機能低下残存していた。これは、2009 年の後ろ向き全国調査と全く同じ結果であった。

新規治療法として世界的に注目されている抗プロラクチン療法については、急性期の心機能改善効果が期待できる結果であった。しかしながら、長期予後改善効果については、未だ不明である。プロラクチン値は 3 ヶ月以降、抗プロラクチン療法の有無に関わらず値が同じであり、抗プロラクチン療法の現行プロトコールの変更も考えられる。

E. 結論

周産期心筋症についての全国多施設前向き症例登録研究をおこなっている。これまでに 54 症例の登録を得た。本研究と 2009 年の後ろ向き研究の、患者背景、危険因子合併率、予後は相同しており、両研究成果により、我が国における周産期心筋症の臨床像が確立された。

新規治療法としての抗プロラクチン療法により、急性期の心機能回復度は大きい一方、1 年後の心機能には影響しない可能性が示唆された。しかしながら、観察研究であるため、今後、介入研究が必要と考える。

本研究の成果により、希少難治性疾患である周産期心筋症についての疾患概念が普及し、これまで、専門家のいなかった当該疾患について、興味を持つ医師が増加してきている。

周産期心筋症の診断基準が除外診断であるため、心筋症や心筋炎など、種々雑多な疾患が混在していると考えられる。その中で、疾患特異的な病因・病態を解明し、有効な治療法を確立するためには、多症例の検討が必須である。今後も長期にわたって、全国多施設共同症例登録研究を継続する必要がある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanaka H, Tanaka K, Kamiya C, Iwanaga N, Katsuragi S, Yoshimatsu J「Analysis of Anticoagulant Therapy by Unfractionated Heparin During Pregnancy After Mechanical Valve Replacement」Circulation Journal, 2014 in press
- 2) 神谷千津子「妊娠中の心機能モニタリング」循環器専門医 2014 in press
- 3) 神谷千津子「心筋・心膜疾患 15.産褥(周産期)心筋症」心エコーハンドブック 2014 in press
- 4) 神谷千津子, 池田智明「産褥(周産期)心筋

- 症」産婦人科の実際;2014 in press
- 5) 神谷千津子「妊産婦循環器疾患治療の注意点」循環器内科 75(2),2014 in press
 - 6) Katsuragi S, Kamiya C, Yamanaka K, Neki R, Miyoshi T, Iwanaga N, Horiuchi C, Tanaka H, Yoshimatsu J, Niwa K, Ikeda T「Risk factors for maternal and fetal outcome in pregnancy complicated by Ebstein anomaly」American Journal of Obstetrics & Gynecology 209(5) :452e1-6,2013
 - 7) 神谷千津子「先天性心疾患の妊娠出産における周産期管理の問題点と対応:分娩方法、分娩時管理、産後管理」Heart View 17(9),2013
 - 8) Miyoshi T, Katsuragi S, Ikeda T, Horiuchi C, Kawasaki K, Kamiya C, Sasaki Y, Osato K, Neki R, Yshimatsu J「Retrospective Review of thoracoamniotic Shunting Using a Double-Basket Catheter for Fetal Chylothorax」Fetal Diagnosis and Therapy 34(1):19-25,2013
 - 9) 神谷千津子「成人先天性心疾患患者の特徴と置かれている状況」「成人先天性心疾患患者の妊娠・出産リスク」ハートナーシング 26(7):96-108,2013
 - 10) 三ツ浪真紀子、辻俊一郎、井上貴至、喜多伸幸、高橋健太郎、神谷千津子、池田智明、村上節「周産期心筋症を発症した長期透析妊婦の1例」産婦人科の進歩 65(2):139-145,2013
 - 11) Miyoshi T, Kamiya C「Safty and Efficary of implantable Cardioverter-Defibrillator During Pregnancy and After Delivery」Circulation Journal 77(5):1166-1170,2013
 - 12) Kamiya C「(Editorial) Pregnancy-Related Acute Myocardial Infarction in Japan」Circulation Journal 77(3):606-607,2013
 - 13) 神谷千津子「妊娠と心疾患」心エコー14(3):254-263,2013
 - 14) 岡本敦子、三好剛一、桂木真司、根木玲子、山中薫、梅川孝、小林良成、堀内縁、神谷千津子、井出哲弥、田吹邦雄、吉原史樹、中村敏子、吉松淳「症例報告:慢性高血圧症に降圧剤を使用し胎盤早期剥離-DIC 後に腎障害が遷延した症例」産婦人科の進歩 65(1):69-74 2013
 - 15) 神谷千津子「周産期心筋症を識る一切断プロラクチンの役割ー」Heart View 17 (3):84-88 2013
 - 16) 神谷千津子「成人先天性心疾患の妊娠出産一般の妊娠出産とどのように違い、どう対応するか」呼吸と循環 61(3):216-223,2013
 - 17) Ohuchi H, Tanabe Y, Kamiya C, Noritake K, Yasuda K, et al「Cardiopulmonary Variables During Exercise Predict Pregnancy Outcome in Women With Congenital Heart Disease」Circulation Journal. 77(2):470-476, 2013
2. 学会発表
- 1) Chizuko Kamiya 「Successful Aortic Replacements in Pregnant Women with Marfan Syndrome」 The Third International Congress on Cardiac Problems in Pregnancy、2月/’14 Italy
 - 2) 神谷千津子 ミートザエキスパート「心疾患患者の妊娠出産の管理はどのようにするか」第78回日本循環器学会総会・学術集会 3月/’14 東京
 - 3) 神谷千津子 教育セッションⅢ「妊娠中の心機能モニタリング」第78回日本循環器学会総会・学術集会 3月/’14 東京
 - 4) 神谷千津子、吉松淳「成人先天性心疾患を持つ女性の妊娠・出産～診療体制の変遷と今後の課題～」第61回日本心臓病学会学術集会 9.20/’13
 - 5) 神谷千津子「周産期心筋症における抗プロラクチン療法の有効性についての研究:全国多施設前向き共同研究」第65回日本産科婦人科学会学術講演会 5.11/’13 北海道

H. 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

該当なし

Prognosis of Peripartum Cardiomyopathy with and without Anti-prolactin Therapy: Progress Report of the Japanese Nationwide Prospective Survey of Peripartum Cardiomyopathy

周産期(産褥)心筋症に対する新規治療法(抗プロラクチン療法)の効果検討～全国前向き症例登録研究の途中結果報告～

国立循環器病研究センター 周産期・婦人科 神谷 千津子 吉松 淳
三重大学医学部 産科婦人科 池田 智明



日本循環器学会 COI 開示

筆頭発表者名: 神谷 千津子

演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

周産期(産褥)心筋症とは

(Demakis JG. Circulation. 1971)

- ① 分娩前1ヶ月(もしくは妊娠中)から産後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

主な母体間接死亡原因の一つ

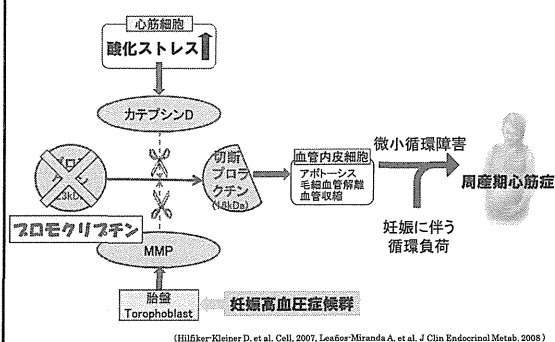


2009年後向きアンケート調査結果

2007～2008年に新規発症した周産期心筋症患者 102例

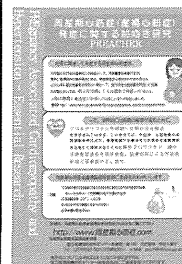
- 日本における発症率は1/1～2万分娩
- 危険因子: 高齢、妊娠関連高血圧症、多胎、子宮収縮抑制剤の使用
- 6割が心機能正常化、3割が心機能低下残存、1割が死亡・心移植待機などの最重症例
- 多彩な病態が含まれ、危険因子(特に妊娠関連高血圧症)の有無で心機能予後が異なる

プロラクチンと周産期心筋症



多施設共同前向き症例登録

PREACHER STUDY
(PREgnancy Associated Cardiomyopathy and Hypertension - Essential STUDY)



- 危険因子についての詳細把握
- 切断プロラクチン等測定
- 新規治療法(抗プロラクチン療法)の有効性を検討
- 遺伝子検索(GCA遺伝子やDCM関連遺伝子)
- 長期予後の把握

患者背景

	PREACHER 2013年2月 n=39	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)	33.8	32.7	30.7	31.6	31.8
平均妊娠回数(回)*	1.6	1.7	2.6	3	4.3
初産婦(%)	64	55	37	20	24
アフリカ系人種(%)	0	0	19	100	98
危険因子	36				
妊娠関連高血圧症(%)	13	42	43	2	4
子宮収縮抑制剤(%)	8	14	19	9	0
多胎妊娠(%)	0	15	13	6	6

*初産をとする

(Silva K. et al. Lancet. 2006より引用改変)

【特記事項】

- ①心疾患の既往があり、妊娠前もしくは妊娠中に心エコーで正常左室収縮能を確認していた症例(PAC, PVC, TOF修復術後・遺残病変なし、DCM(?); 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)
- ③拡張型心筋症の家族歴, 3名

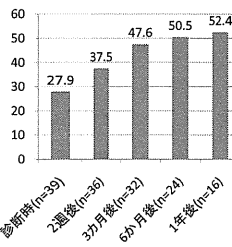
診断時期

診断時NYHA

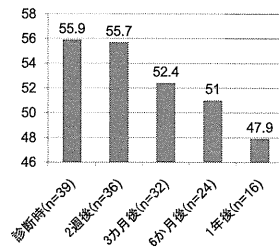
- 妊娠中 12人
(31-36週7人、37週~5人) I 4人
- 分娩~産褥1週間 10人 II 2人
- 産褥2週~1か月 11人 III 8人
- 産褥1~2か月 3人
- 産褥2~3か月 2人 IV 25人
- 産褥3~4か月 1人

心エコー検査値の推移

平均LVEF (%)



平均LVDd (mm)

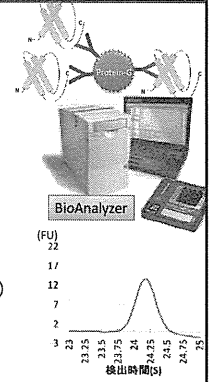


バソインヒピン量測定方法

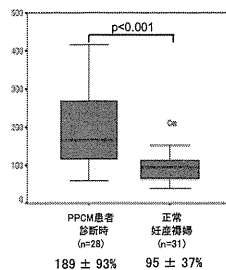
▶ ヒトPRL抗体によりViを免疫沈降

▶ キャピラリー電気泳動により検出

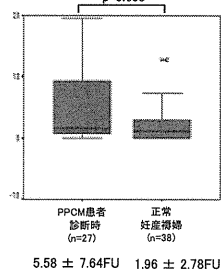
▶ 波形グラフのFluorescence unit (FU)でタンパク量、分子量を算出



診断時 カテプシンD活性

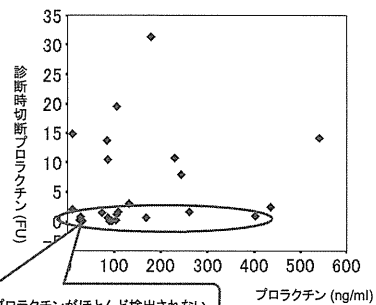


診断時 切断プロラクチン量



正常産褥婦に比して、有意に増加している

診断時プロラクチンと切断プロラクチン

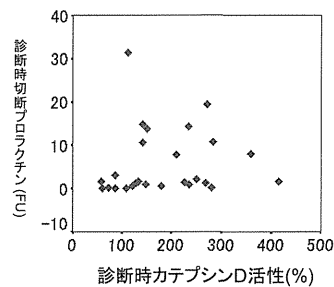


切断プロラクチンは診断検査に有用？

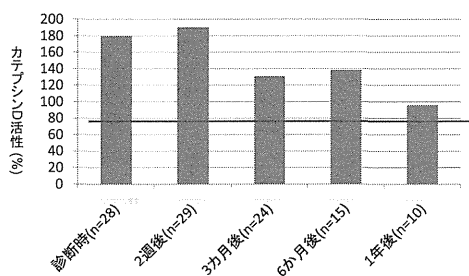
診断時検体で切断プロラクチン<1.0FUの9例のうち6例が
周産期心筋症と診断してよいか迷う症例

- ① 10年以上前に心エコーで軽度心拡大とLVEF 45%を指摘。
その後心機能改善し、妊娠直前には正常範囲。
- ② TOF術後(妊娠前UGIにてLVEF 55%)
37週～ 妊娠高血圧性腎症、産後2週でCHF、LVEF 28%
- ③ 妊娠糖尿病、帝王切開後にPVC頻発(約1万/日)、LVEF 48%
- ④ 双胎妊娠、ウテメリン使用
32週3日 HR150(AT)⇒翌日CHF、LVEF 36%
- ⑤ DCM家族歴あり
- ⑥ 妊娠ECGスクリーニングで低電位。心エコー施行し、LVEF 46%
その後妊娠経過を見るも増加なし

切断プロラクチンとカテプシンD活性

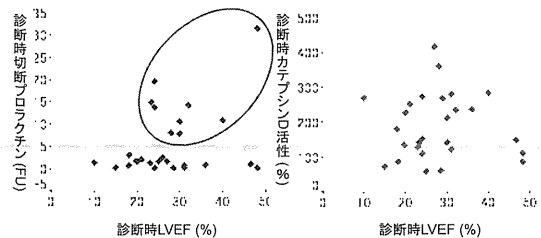


カテプシンD活性の推移

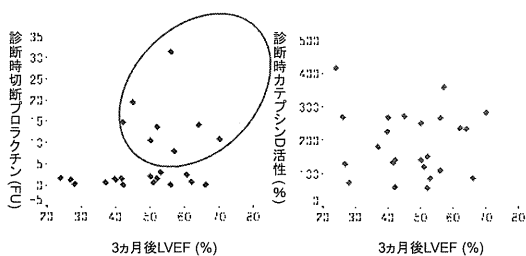


Activeな心不全を反映

診断時心機能と 診断時切断プロラクチン/カテプシンD活性



3か月後心機能と 診断時切断プロラクチン/カテプシンD活性



抗プロラクチン療法の有無

抗プロラクチン療法(うち3か月フォローのある人数):

- ・なし(no-APT群) 12人(9人)
- ・急性期に8週間あり*(standard-APT群) 24人(21人)
- ・短期間や慢性期にあり(nonstandard-APT群) 3人(3人)

* Sliwa K. et al. Circulation 2010

使用薬剤:プロモクリプチン 18人

カベルゴリン 4人

テルグリニド 3人

周産期(産褥)心筋症における
抗プロラクチン療法の有効性についての研究
～全国多施設前向き共同研究の途中結果報告～

国立循環器病研究センター 周産期・婦人科
神谷 千津子、吉松 淳
三重大学医学部 産科婦人科
池田 智明

第65回日本産科婦人科学会学術講演会
利益相反状態の開示

筆頭演者氏名: 神谷 千津子
所属: 国立循環器病研究センター 周産期・婦人科

私の今回の演題に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。

周産期(産褥)心筋症とは

(Demakis JG. Circulation. 1971)

- ① 分娩前1ヶ月(もしくは妊娠中)から産後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

主な母体間接死亡原因の一つ

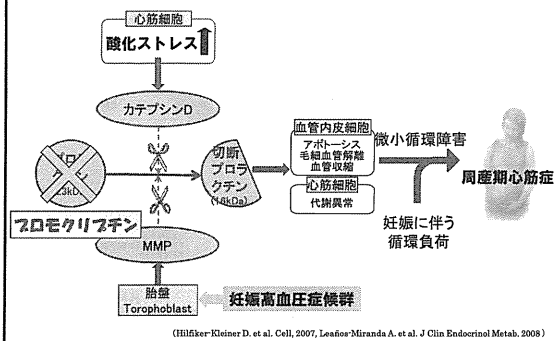


2009年後向きアンケート調査結果

2007～2008年に新規発症した周産期心筋症患者 102例

- 日本における発症率は1/1～2万分娩
- 危険因子: 高齢、妊娠に関連した高血圧症、多胎、子宮収縮抑制剤の使用
- 6割が心機能正常化、3割が心機能低下残存、1割が死亡・心移植待機などの最重症例
- 危険因子(特に妊娠に関連した高血圧症)の有無で心機能予後が異なる

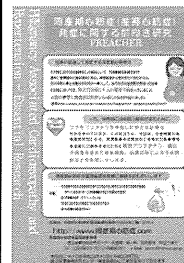
プロラクチンと周産期心筋症



多施設共同前向き症例登録

PREACHER

(PREgnancy Associated Cardiomyopathy and Hypertension - Essential STUDY)



- 危険因子についての詳細把握
- 切断プロラクチン等測定
- 新規治療法(抗プロラクチン療法)の有効性を検討
- 遺伝子検索(GCA遺伝子やDCM関連遺伝子)
- 長期予後の把握

2010年10月 国立循環器病研究センター倫理委員会承認
UMIN臨床試験登録ID: 000005629
日本循環器学会大規模臨床試験支援プロジェクト

患者背景

	PREACHER 2013年2月 n=39	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)	33.8	32.7	30.7	31.6	31.8
平均妊娠回数(回)*	1.6	1.7	2.6	3	4.3
初産婦(%)	64	55	37	20	24
アフリカ系人種(%)	0	0	19	100	98
危険因子	36				
妊娠関連高血圧症(%)	13	42	43	2	4
子宮収縮抑制剤(%)	8	14	19	9	0
多胎妊娠(%)	0	15	13	6	6

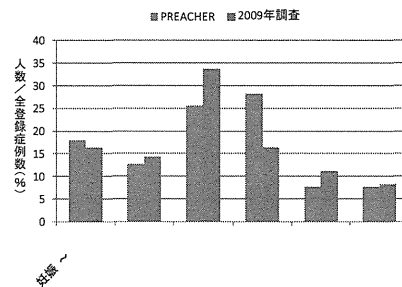
*初産を1とする

(Siwa K. et al. Lancet. 2006より引用改変)

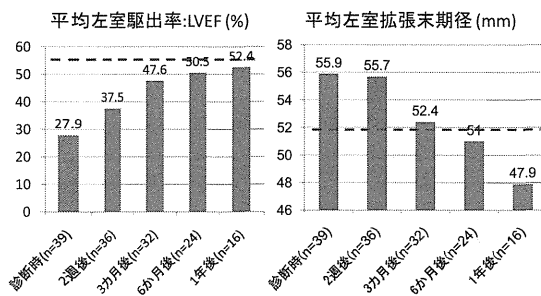
【特記事項】

- ①心疾患の既往があり、妊娠前もしくは妊娠中に心エコーで正常左室収縮能を確認していた症例(PAC, PVC, TOF修復術後・遺残病変なし、心筋症疑い、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)
- ③拡張型心筋症(DCM)の家族歴、3名

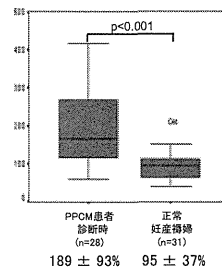
診断時期



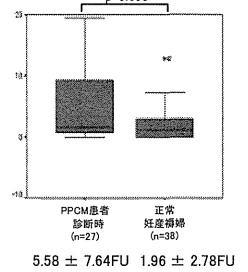
心エコー検査値の推移



診断時 カテプシンD活性

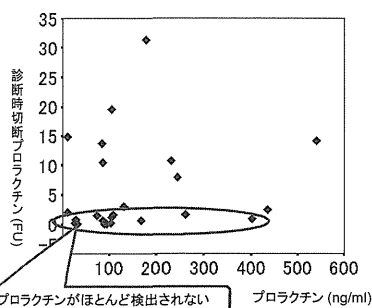


診断時 切断プロラクチン量



正常産褥婦に比して、有意に増加

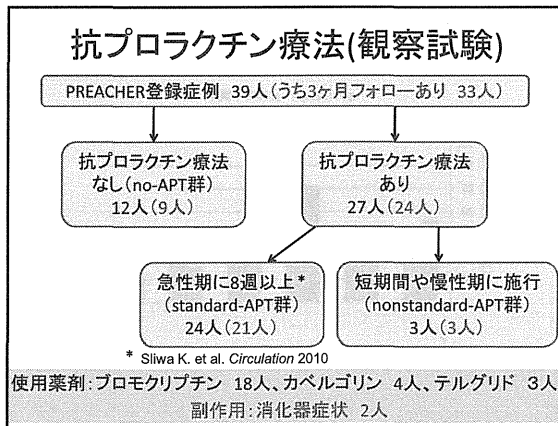
診断時プロラクチンと切断プロラクチン



切断プロラクチンは診断検査に有用か？

診断時検体で切断プロラクチン<math><1.0FU</math>の9例のうち6例が
周産期心筋症と診断してよいか迷う症例

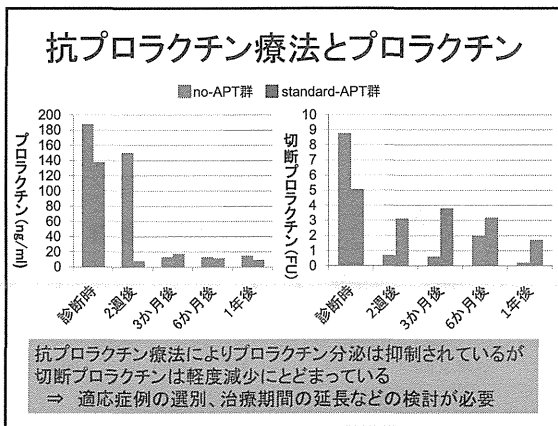
- ① 10年前に心エコーで軽度心拡大とLVEF 45%を指摘
翌年には心機能改善し、妊娠前年には正常
- ② TOF術後(妊娠前UCGIにてLVEF 55%)
37週～ 妊娠高血圧性腎症、産後2週でCHF、LVEF 28%
- ③ 満期帝王切開後にPVC頻発(約1万/日)、LVEF 48%
- ④ 双胎妊娠、ウテメリン使用
32週3日 HR150(AT)⇒翌日CHF、LVEF 36%
- ⑤ 拡張型心筋症(DCM)の家族歴
- ⑥ 妊娠中心電図で低電位⇒心エコー上LVEF 46%
その後妊娠経過を見るも増加なし



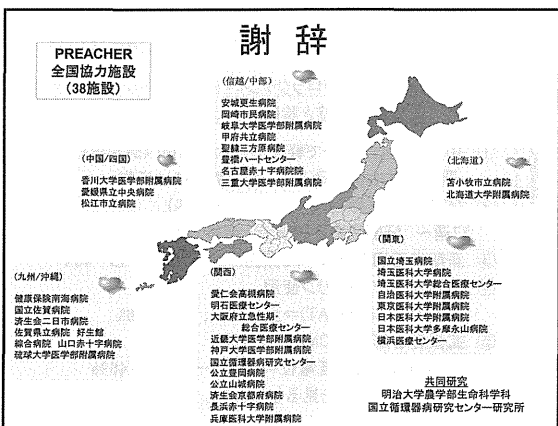
抗プロラクチン療法の有無と診断時・3カ月後LVEFの推移:

	no-APT 群 (n=9)	standard-APT 群(n=21)	nonstandard-APT 群(n=3)
平均診断時 LVEF (%)	35.1 ± 9.6*	24.9 ± 5.7*	17.7 ± 9.3*
平均3カ月後 LVEF (%)	51.1 ± 13.8	47.2 ± 11.6	33.3 ± 6.1*

* 有意差あり(p<0.05)



- ### まとめ
- 切斷プロラクチン、カテプシンの活性は、登録患者で有意に増加していた
 - 切斷プロラクチン陰性患者の多くが、周産期心筋症の診断に迷う症例であった
 - 抗プロラクチン療法で、重篤な副作用はなかった
 - 診断時心機能は、抗プロラクチン療法実施群が、非実施群より低いにもかかわらず、3ヶ月後心機能に有意差は無かった
 - 抗プロラクチン療法により、プロラクチン産生は抑制されたが切斷プロラクチンは軽度減少のみであった
- もともとHeterogeneousな疾患
さらに症例を増やし、サブグループ別の検討が必要



周産期心筋症全国調査PREACHER途中経過報告

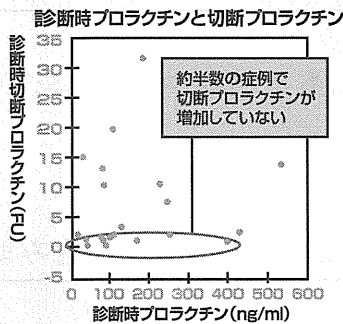
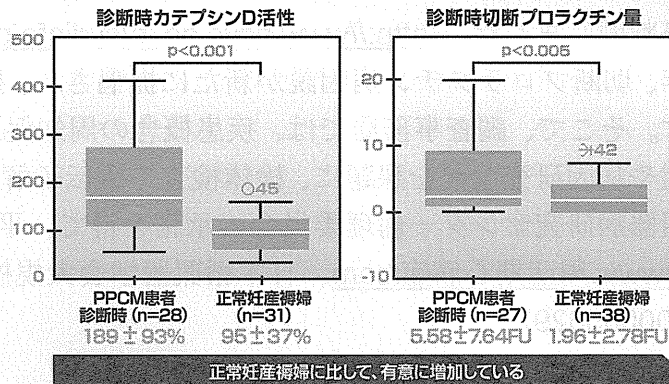
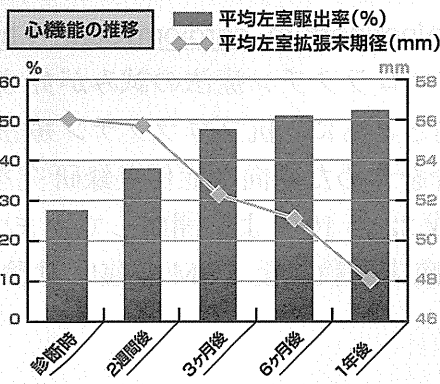
PREgnancy Associated Cardiomyopathy and Hypertension Essential Research

患者背景	PREACHER 2010.10~ / n=39	日本 2009 / n=102	アメリカ 2005 / n=100	南アフリカ 2005 / n=100	ハイチ 2005 / n=98
平均年齢(才)	33.8	32.7	30.7	31.6	31.8
平均妊婦回数(回)*	1.6	1.7	2.6	3	4.3
初産婦(%)	64	55	37	20	24
アフリカ系人種(%)	0	0	19	100	98

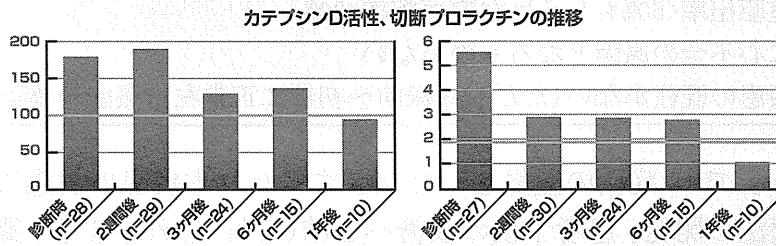
2013年2月末までに39症例のご登録を頂いています

*初産を1とする

PREACHER	日本	アメリカ	南アフリカ	ハイチ
発症率 1/20,000	発症率 1/2,289	発症率 1/2,289	発症率 1/1,000	発症率 1/299
危険因子(%)	危険因子(%)	危険因子(%)	危険因子(%)	危険因子(%)
妊婦間連高血圧 36%	妊婦間連高血圧 42%	妊婦間連高血圧 43%	妊婦間連高血圧 2%	妊婦間連高血圧 4%
子宮収縮抑制剤 13%	子宮収縮抑制剤 14%	子宮収縮抑制剤 19%	子宮収縮抑制剤 9%	子宮収縮抑制剤 0%
多胎妊娠 8%	多胎妊娠 15%	多胎妊娠 13%	多胎妊娠 6%	多胎妊娠 6%



切断プロラクチン、カテシニンD活性ともに、1年後には正常範囲に戻っています。カテシニンD活性値は急性期に増加し、慢性期に正常化するパターンを、ほとんどの症例で認めます。切断プロラクチン値はばらつきが大きく、一部で検出されない症例があることから heterogeneousな疾患背景が反映されているのかもしれない。



抗プロラクチン療法

抗プロラクチン療法 (うち3ヶ月フォローのある人数)

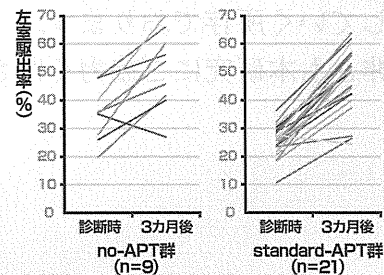
- なし (no-APT群) 12人 (9人)
- 急性期に8週間あり* (standard-APT群) 24人 (21人)
- 短期間や慢性期にあり (nonstandard-APT群) 3人 (3人)

*Silva et al. Circulation 2010

使用薬剤: プロモクリプチン18人
カベルゴリン4人
テルグリド3人

	no-APT群 (n=9)	standard-APT群 (n=21)	nonstandard-APT群 (n=3)
平均診断時左室駆出率(%)	35.1 ± 9.6*	24.9 ± 5.7*	17.7 ± 9.3*
平均3ヶ月後左室駆出率(%)	51.1 ± 13.8	47.2 ± 11.6	33.3 ± 11.6

*有意差あり (p < 0.05)



診断時心機能に有意差があり、抗プロラクチン療法の有効性は評価できませんでした。診断時に心機能が良好(左室駆出率 ≥ 40%)の症例を省くと、no-APT群 (n=6) の診断時平均左室駆出率 30.0%、3ヶ月後平均左室駆出率 44.7% に対し、standard-APT群 (n=21) の診断時平均左室駆出率 24.9%、3ヶ月後平均左室駆出率 47.2% でした。

現在、PREACHERでは

- ・上記検査結果をできるだけ迅速にお知らせしています
 - ・高血圧関連遺伝子などの遺伝子検査を開始しました
- 希少疾患であり、病態やスクリーニング、診断検査の確立、次回妊娠リスク評価などの解明のためには、多施設共同研究が必要です。
- ご協力を何卒よろしくお願い申し上げます。

【謝辞】 北海道大学病院 / 苫小牧市立病院 / 自治医科大学附属病院 / 埼玉医科大学病院 / 国立埼玉病院 / 東京医科大学病院 / 日本医科大学附属病院 / 日本医科大学多摩永山病院 / 横浜医療センター / 甲府共立病院 / 聖隷三方原病院 / 岡崎市民病院 / 豊橋ハートセンター / 安城厚生病院 / 名古屋第一赤十字病院 / 岐阜大学医学部附属病院 / 済生会京都府病院 / 三重大学医学部附属病院 / 国立循環器病研究センター / 大阪府立急性期・総合医療センター / 近畿大学医学部附属病院 / 神戸大学医学部附属病院 / 兵庫医科大学病院 / 明石医療センター / 公立豊岡病院 / 松江市立病院 / 山口赤十字病院 / 香川大学医学部附属病院 / 愛媛県立中央病院 / 済生会二日市病院 / 佐賀県立病院好生館 / 健康保険南海病院 / 琉球大学医学部附属病院

周産期（産褥）心筋症全国多施設前向き症例登録研究

PREACHER

(PREgnancy-Associated Cardiomyopathy and Hypertension Essential Research)

途中結果報告

妊娠関連の心筋症（周産期心筋症、産褥性心筋症）は、稀少疾患ではありますが、妊産婦死亡の重要な原因の一つです。平成 21 年の全国アンケート調査では、

- ① わが国においては約 1～2 万分娩に 1 例
- ② 高齢、妊娠高血圧症候群や慢性高血圧の合併、多胎妊娠、切迫早産治療が危険因子
- ③ 6 割が心機能正常化、3 割が心機能低下残存、1 割が死亡や心移植待機など最重症
- ④ これらの臨床背景・経過は、欧米からの報告と相似

などが判明しました。http://www.ncvc.go.jp/cvdinfo/pro/peripartum_cardiomyopathy.html

近年、切断プロラクチン病因説が新たに提唱され、抗プロラクチン療法の試みが始まっています。そこで、調査事務局では、疾患概念の周知促進とともに、抗プロラクチン療法の効果検討や病因研究などを課題に、検体検査や遺伝子解析を含めた前向き症例登録研究を、国立循環器病研究センター倫理委員会の承諾を得て、平成 22 年 10 月より開始しています。

<http://www.周産期心筋症.com>、日本循環器学会大規模臨床試験後援、UMIN-臨床試験登録 ID : 000005629)

《診断基準》

- 妊娠中または妊娠終了後5ヵ月以内に新たに心不全の症状が出現、もしくは心エコー上左室機能の低下を認めた症例
- 左室駆出率<50%もしくは左室短縮率<30%
- 他に心不全の原因となるものがない
- 心疾患の既往がない(ただし妊娠前～初期に正常左室機能を確認している症例は今回含みました)

これまで 39 症例の登録をいただきました。本疾患の病態に迫るとともに、診断検査や新規治療法の開発、患者予後の改善へと結び付けられるよう、調査事務局としては継続して努力をしていく所存であります。

是非とも本研究にご協力くださいますよう、お願い申し上げます。

平成 25 年 3 月 12 日

周産期心筋症全国多施設共同症例登録研究事務局

国立循環器病研究センター 周産期・婦人科内

池田 智明

神谷 千津子

Tel: 06-6833-5012(内線 8681, 8746), E-mail: ppcm@ncvc.go.jp