

	③他に心不全の原因となるものがない
	④左室駆出率 (LVEF) < 45%もしくは左室短縮率 (%FS) < 30%
ヨーロッパ心臓病学会 の心不全部門の産褥 (周 産期) 心筋症ワーキング グループ	①妊娠の最後のほうから産後数カ月までの間に、左室収縮機能障害により心不全を呈する、特発性心筋症 ②そのほかに心不全の原因がない (常に除外診断である) ④左室はあまり拡張していないが、ほぼ全例で左室駆出率 (LVEF) < 45%

3. 疾患概要

【発症頻度と危険因子】

わが国における周産期心筋症の新規発症患者数は 50 人~/年であり、1~2 万出産に 1 例の発症率と考えられる。約 2~3000 出産に 1 例の発症率である米国など、既に報告のある他国に比し低値であるが、その原因として、人種差や多産の減少、生活習慣 (妊娠年齢期の女性の高血圧が少ないなど) の差異に付け加え、未診断症例がある可能性もある。妊婦の高齢化、生殖技術の向上、診断率の向上を背景に、米国では年々発症率が増加している。わが国においても、同様の傾向があるため、今後の増加が見込まれる。

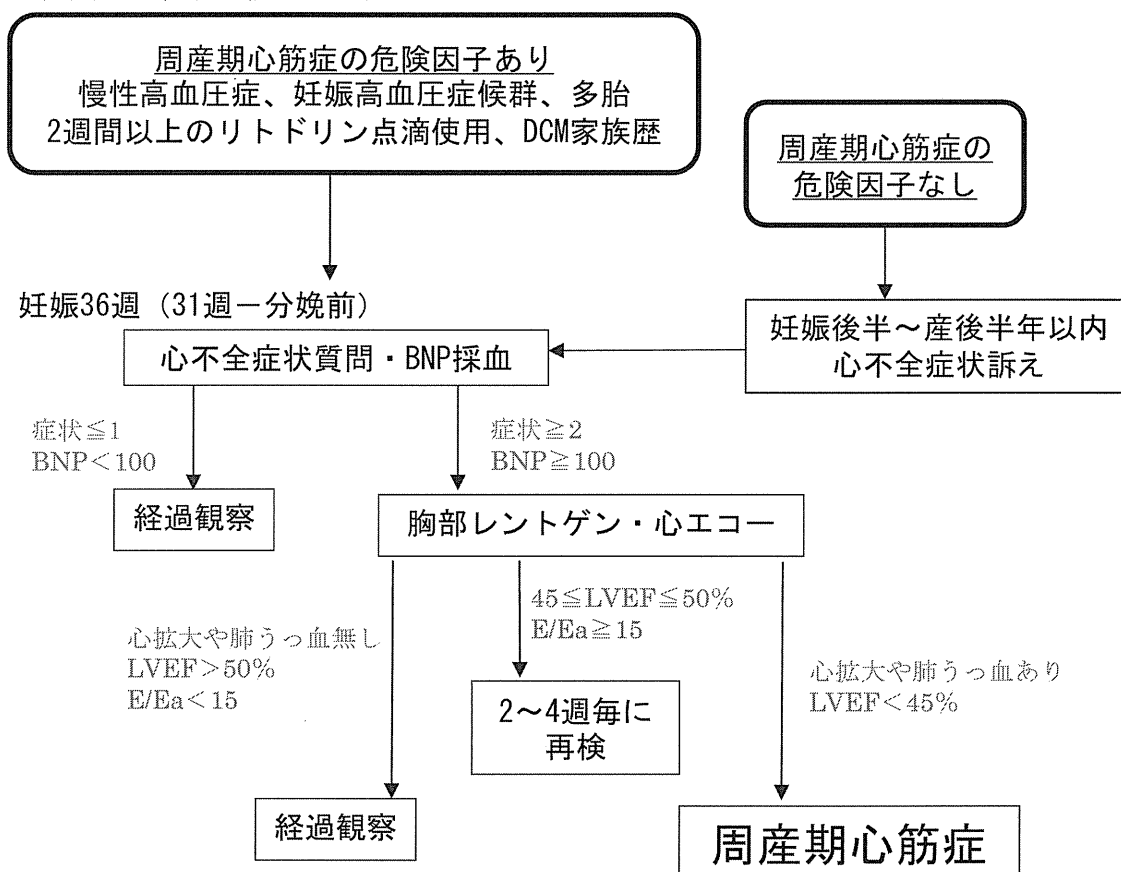
下表に患者背景や臨床経過の国際比較を示す。多産、高齢、多胎、妊娠高血圧症候群、子宮収縮抑制剤の使用や慢性高血圧合併、喫煙なども患者群で有意に多いことがこれまでに指摘されている。これら危険因子の合併率は、欧米と同等であり、日本と欧米の周産期心筋症の臨床像は相同である。また、少子化のわが国においては、患者の半数以上が初産婦である点にも注意が必要である。

	日本 ¹	ドイツ ²	アメリカ ³	南アフリカ ³
	2009	2012	2005	2005
	n=102	n=115	n=100	n=100
発症率	1/15,000	-	1/2,289	1/1,000
平均年齢 (歳)	32.7	34	30.7	31.6
平均経産回数	1.7	2	2.6	3
初産婦 (%)	55	-	37	20
危険因子				
妊娠高血圧症候群 (%)	42	45	43	2
子宮収縮抑制剤 (%)	14	4	19	9

多胎妊娠 (%)	15	15	13	6
死亡率 (%)	4			
慢性心不全化 (NYHA II ≤) (%)	30	2	9	15

4. ハイリスク症例における早期診断法

(本研究成果を記載。下に例)



5. 病理組織学的診断

6. 画像診断 (MRI など)

7. ゲノム解析

Ⅱ.分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

周産期心筋症の前向き症例登録研究と成果報告

吉松 淳 / 池田 智明

国立循環器病研究センター / 三重大学医学部産科婦人科

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、周産期心筋症（産褥心筋症）については、その疾患概念すら周知されておらず、特に、通常の診療対象として心筋症患者を診る機会がほとんどない産婦人科医の中でその傾向が顕著である。心不全症状と正常妊産褥婦が訴える症状との鑑別が困難である上、心不全発症時の初診医の多くが、普段心不全診療に不慣れな産科医や一般内科医などであり、その結果、診断遅延を来たしかねない。この現状を踏まえ、本研究班では平成 22 年より、発症ベースでの症例登録研究を開始した。これによりデータ、採血・組織検体などの集約化を行うだけでなく、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つシステムを構築し、推進している。2016 年 3 月現在 102 症例の登録を得、途中結果解析を行い、日本産婦人科学会や日本循環器学会などの関連学会で報告を行っている。本研究から得られた病理所見、遺伝子探索結果など、診断ガイドラインに掲載予定である。

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。わが国初の全国調査結果より、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、迅速情報提供を行うことを目的とする。

また、本研究で得られた成果をまとめ、診断ガイドラインに反映する。

B. 研究方法

前方視的全国調査を施行するにあたり、2010年10月、国立循環器病研究センターの倫理委員会にて研究承諾を得た。後方視的全国調査結果や、世界的症例調査の診断基準を参考とし、本全国調査対象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

研究名を「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、UMIN臨床試験登録に登録した(UMIN臨床試験登録ID：000005629)。また、日本循環器学会の大規模臨床試験後援を受けている(症例登録医に専門医更新単位が付与されるなどの学会支援あり)。

症例登録のためのホームページを作成し(<http://www.周産期心筋症.com>)、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を可能にしている。

2015年7月までの75症例で途中結果解析を行った。

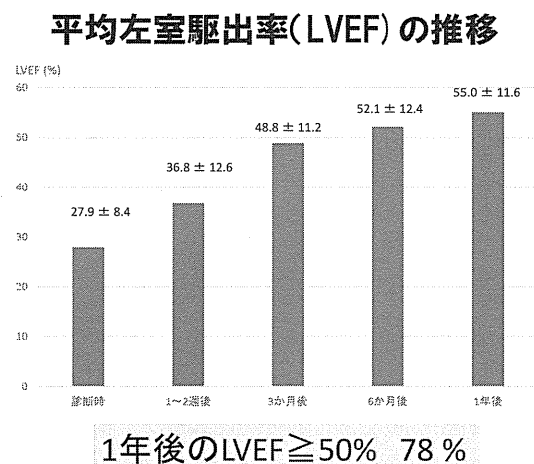
分娩方法：経陰分娩 32人
帝王切開 43人

診断時期：妊娠中 13人

分娩～産褥1週間 30人
産褥2週～1か月 16人
産褥1～2か月 9人
産褥2～3か月 4人
産褥3～4か月 3人

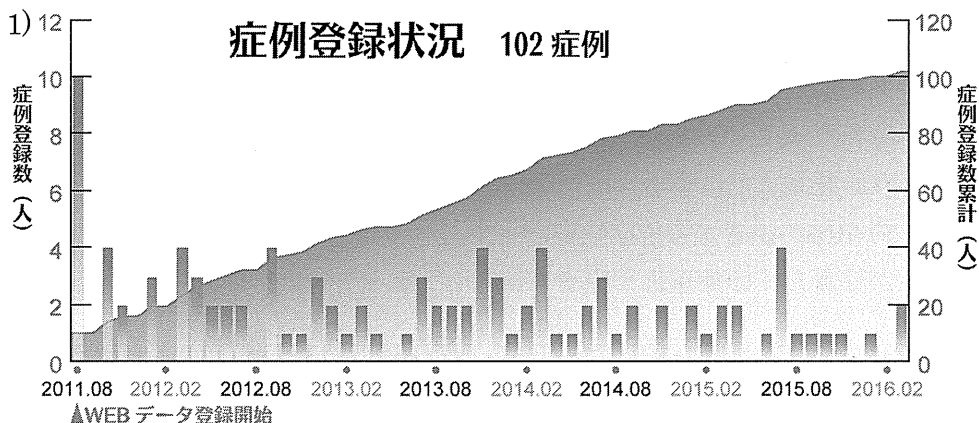
診断時 NYHA: I 2人、II 10人
III 18人、IV 45人

平均左室駆出率(LVEF)の推移(図2)



C. 研究結果

2016年3月現在102症例の登録を得ている(右図1)



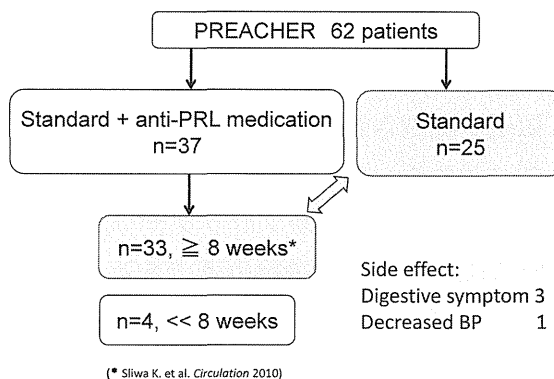
新規治療法としての抗プロラクチン療法 (APT) について：

Hilfiker らは、心筋特異的に STAT3 蛋白をノックアウトした雌マウスにおいて、妊娠出産を契機として高率に心筋症・心不全を発症することに注目し、周産期心筋症の発症メカニズムについての研究結果を報告した (Cell, 2007)。当該マウスでは、心筋でカテプシン D という蛋白分解酵素が発現亢進し、血中でプロラクチンを切断する。切断プロラクチンは血管新生に対して抑制的に作用することが知られており、この切断プロラクチンが血管内皮細胞を傷害することにより心筋症を発症すると考えられた。また、このマウスに抗プロラクチン薬であるブロモクリプチンを投与した上で妊娠分娩させると心筋症を発症しないこと、実際の周産期心筋症患者の血清中にも切断プロラクチンが存在しており、周産期心筋症既往患者の次回妊娠時にブロモクリプチンを投与すると、心筋症発症を予防できることもあわせて報告した。そこで、本研究では抗プロラクチン療法 (APT) が、周産期心筋症の治療として有効か、観察研究を実施している。

【APT の有無による症例内訳】

45 人中、APT が施行されたのが 37 人、施行されなかったのが 25 人であった。また、APT 施行群のうち 4 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ール通り、急性期に 8 週間の APT を実施されたのは、33 人であった (図 3)。

図 3. APT 症例うちわけ

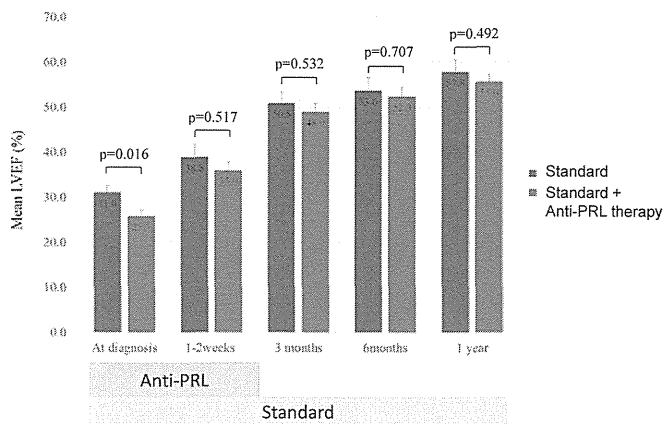


副作用として、消化器症状 (嘔気) 3 人、血圧低下 1 人認めた。

【APT の有無による心機能予後】

APT 非施行群(25 人)と、スタンダードな APT 施行群 (33 人) の心機能予後を比較すると、診断時左室駆出率(LVEF)は、APT 非施行群で 31.0%に対し、APT 施行群は 25.7%($p=0.016$)、と、APT 施行群のほうが低心機能であった。これは、より重症例で新規治療を実施する傾向があるためと考えられた。診断時心機能に差があったにもかかわらず、2 週間以降の心機能には両群間で差がなく、APT 施行により、急性期の心機能改善効果が期待できた(図 4)。しかしながら、1 年後の心機能回復度には両群間で差がなかった。

図 4. APT の有無と LVEF の推移



【APTの有無によるプロラクチンと切断プロラクチン値の変化】

APTにより、血清プロラクチンは有意に産生抑制されていたが(図5a)、切断プロラクチン値は変化していなかった

(図5b)。血中切断プロラクチン量は非常に微量であり、検出困難である。本結果は、APTの有効性について考えるうえで、重要な結果であると考えられた。

図5a. APTの有無とプロラクチン値

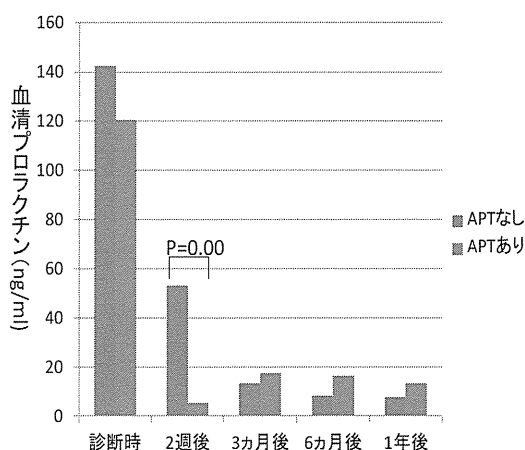
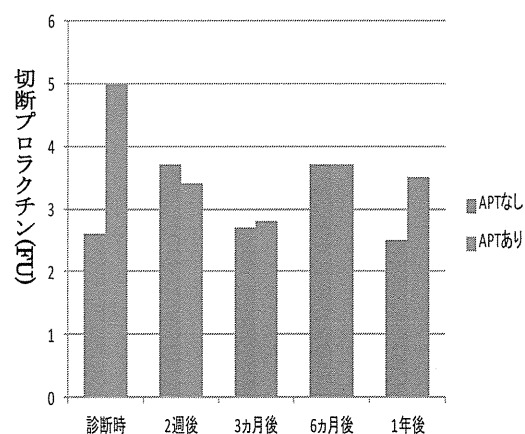


図5b. APTの有無と切断プロラクチン値



これらの結果は、関連学会で報告するとともに、News Letter (添付資料1)として発行し、関連学会での無料配布を行った。また、2016年3月19日に、第

80回日本循環器学会学術集会に合わせ、第2回周産期心筋症セミナー(添付資料2)を開催した。

D. 考察

周産期心筋症の前向き症例登録制度を継続して行い、主治医の協力を得て、着実に症例数は増加している。

新規治療としての抗プロラクチン療法の有効性は、有意差は無いものの、急性期治療効果を認め、また、大きな副作用を認めないことから、安全に行えると考えられる。しかしながら、慢性期予後に差がなく、治療中の切断プロラクチン量にも差がなかった。有効性の証明のためには、今後、介入研究が必要と考えられた。

E. 結論

周産期心筋症全国症例登録研究を継続して行った。

本研究を通じて集積された病理検体や遺伝子検体から新たな知見も得られており、これらの成果を基盤として、診断ガイドラインを作成する。

今後、妊婦の高齢化に伴い、わが国においても周産期心筋症の症例数の増加が予測される(現に、アメリカでは、年々発症数が増えていると報告されている)。本研究結果をもとにした診断ガイドライン作成が急務の課題である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 吉松淳「ハイリスク妊婦の管理」 臨床婦人科産科 69(4);325-329,2015
- 2) 吉松淳「動悸を訴える妊婦を見逃すな」

- 周産期医学 45(6);719-722,2015
2. 学会発表
- 1) 澤田雅美、神谷千津子、永易洋子、田中佳世、井出哲弥、三好剛一、田中博明、釣谷充弘、吉田昌史、岩永直子、根木玲子、吉松淳「心疾患合併妊娠における感染性心内膜炎の予防について」第 67 回日本産科婦人科学会学術集会 4.9-12/15 横浜
 - 2) 吉松淳「Management of Pregnant Women with Cardiovascular Disease」第 79 回日本循環器学会学術集会 ミート・ザ・エキスパート 4.24-26/15 大阪
 - 3) 三好剛一、桑鶴知一郎、永易洋子、澤田雅美、佐藤浩、堀内縁、吉田昌史、釣谷充弘、岩永直子、吉松淳、黒寄健一「胎児先天性心疾患における心不全と血液データ異常に関する検討」第 51 回日本周産期・新生児医学会学術集会 7.10-12/15 福岡
 - 4) 岩永直子、澤田雅美、桑鶴知一郎、井出哲弥、佐藤浩、堀内縁、三好剛一、釣谷充弘、吉田昌史、吉松淳「24 時間自由行動下血圧を用いた周産期予後予測」第 51 回日本周産期・新生児医学会学術集会 7.10-12/15 福岡
 - 5) 吉松淳「周産期領域での遠隔診断」第 5 回小児循環器遠隔医療研究会 7.16/15 東京
 - 6) 吉松淳「周産期心筋症への対応」静岡県母性衛生学会 第 28 回学術集会 9.6/15 静岡
 - 7) 岩永直子、桑鶴知一郎、澤田雅美、佐藤浩、堀内縁、釣谷充弘、神谷千津子、吉松淳「心疾患合併妊婦の妊娠高血
- 圧症候群発症に関する検討」第 36 回日本妊娠高血圧学会学術集会 9.11-12/15 札幌
- 8) 澤田雅美、佐藤浩、堀内縁、三好剛一、釣谷充弘、岩永直子、根木玲子、吉松淳「妊娠 20 週以前の血圧と妊娠高血圧症候群の発症に関する検討」第 36 回日本妊娠高血圧学会学術集会 9.11-12/15 札幌
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
特になし
 2. 実用新案登録
特になし
 3. その他
特になし

周産期 2015NL

研究にご協力いただき
誠にありがとうございます
ます。

第4号 News Letter
をお届けします

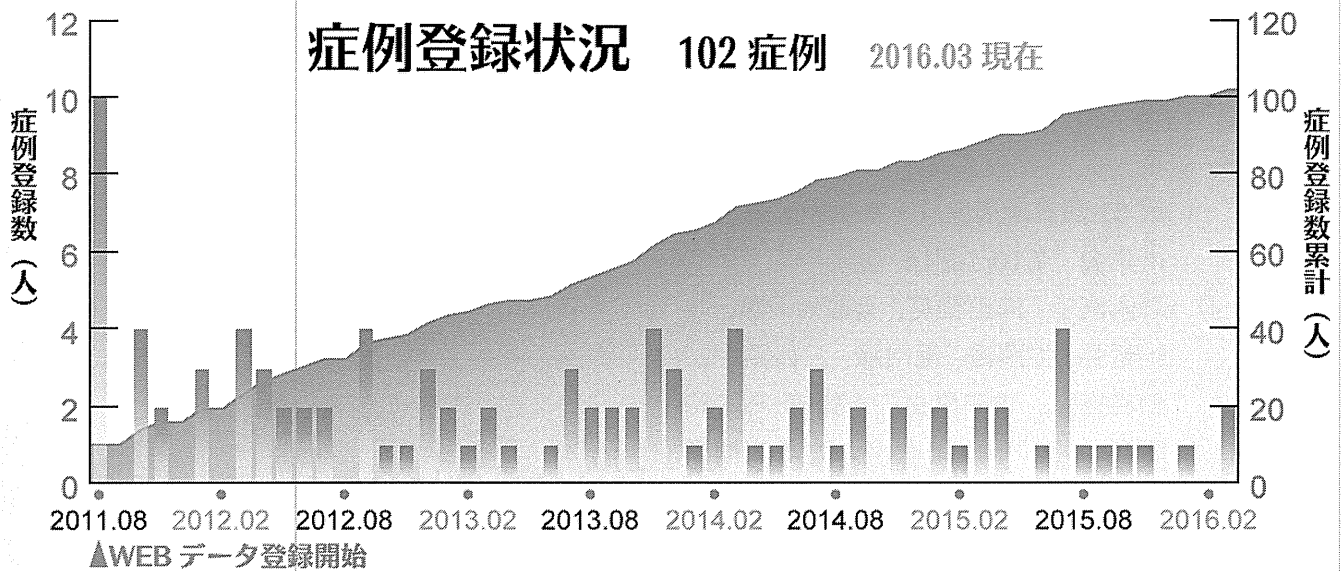
目次

症例登録状況	1
途中経過報告	2
抗プロラクチン療法	3
遺伝子解析途中経過報告	3
周産期心筋症 Up To Date	4
お問い合わせ先	4

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

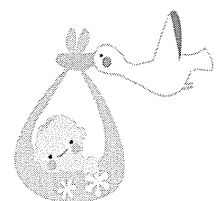
妊娠関連の心筋症（周産期心筋症、産褥性心筋症）は、
稀少疾患ではありますが、
妊産婦死亡の重要な原因の一つです



たくさんの先生方にご協力を頂き、順調に症例数が増加しています

登録対象

- ① 妊娠中または妊娠終了後5カ月以内に新たに心不全の症状が出現、もしくは、心エコー上 左室機能の低下を認めた症例
- ② 左室駆出率(EF) < 45%
- 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



2 途中結果報告

● 国際間での患者背景、臨床経過の比較

	PREACHER 2015年7月 n=75	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)	36.1	32.7	30.7	31.6	31.8
平均妊娠回数*(回)	1.7	1.7	2.6	3	4.3
初産婦(%)	59	55	37	20	24
アフリカ系人種(%)	0	0	19	100	98
慢性高血圧・妊娠高血 圧症候群の合併(%)	40	42	43	2	4
切迫早産治療(%)	20	14	19	9	0
多胎妊娠(%)	5	15	13	6	6
死亡率(%)	0	4	9	15	15

*初産婦を1として算出しています。(Sliwa K, et al. *Lancet*. 2006 より引用改変)

分娩方法: 経膈分娩 32人、帝王切開 43人

診断時期: 妊娠中 13人、分娩～産褥1週間 30人、産褥2週～1か月 16人、
産褥1～2か月 9人、産褥2～3か月 4人、産褥3～4か月 3人

診断時 NYHA: I 2人、II 10人、III 18人、IV 45人

● 平診断時心エコー所見 ～正常妊娠との比較～

正常産後1ヶ月の女性79人の値と比較しました

	PREACHER (n=75)	正常産後1ヶ月* (n=79)
左室拡張末期径(mm)	55.3 ± 5.7	45.7 ± 6.5
左室収縮末期径(mm)	47.6 ± 6.7	28.6 ± 4.5
左室短縮率(%)	14.1 ± 5.4	36.6 ± 6.2
左室駆出率(%)	28.5 ± 8.9	61.5 ± 9.4
心室中隔厚(mm)	8.5 ± 1.4	6.4 ± 1.4
左室後壁厚(mm)	8.7 ± 1.5	6.9 ± 1.3
左室流入血流		
E/A	1.8 ± 1.0	1.5 ± 0.4
DcT(msec)	137 ± 54	165 ± 36
拘束型	57%	16%
偽正常型	10%	16%
弛緩障害型	10%	3%
正常型	10%	57%
判定不能	13%	8%

(*Yokogawa J, Kamiya C, et al. The 87th academic meeting of JSUM, 2014)

正常コントロールよりも壁が分厚い傾向にありました

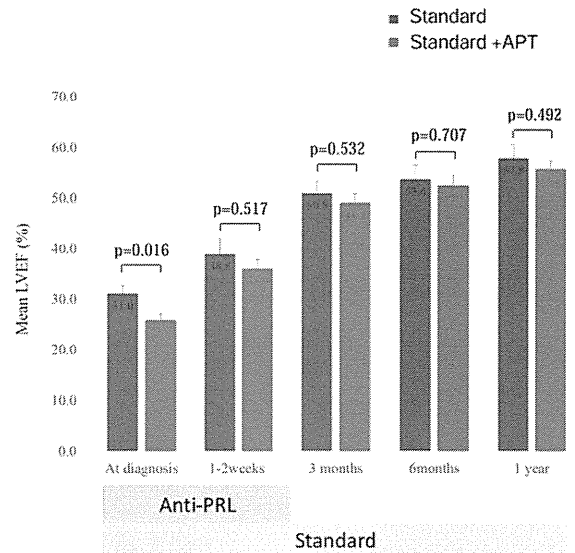
抗プロラクチン療法 (APT) は、主治医の判断のもとに実施し、本症例登録研究は、観察研究の位置づけで APT の有効性検討を行っています。

【 APT の有無による心機能予後 】

APT 非施行群(28 人)と、スタンダードな APT 施行群(33 人)の心機能予後を比較しました。診断時左室駆出率(LVEF)は、APT 非施行群で 32.0%に対し、APT 施行群は 24.9%($p=0.003$)と、APT 施行群のほうがより低心機能でありました。

これは、より重症例で新規治療を実施する傾向があるためと考えられます。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、APT 施行により、急性期の心機能改善効果が期待できる結果でした。

しかしながら、1 年後の心機能には両群間で差がなく、今後、治療条件(開始時期、治療期間、使用薬剤)をそろえた介入試験も必要と考えられます。



遺伝子解析途中経過報告

周産期心筋症と拡張型心筋症

周産期心筋症は除外診断病名であるため、元来 heterogeneous な疾患群です。拡張型心筋症の家系に周産期心筋症と診断される症例が含まれていること^{1,2}などから、以前より拡張型心筋症との overlap があると考えられてきました。

アメリカ、ドイツ、日本 3 か国の周産期心筋症患者 172 人において、拡張型心筋症関連 43 遺伝子をスクリーニング検査したところ、26 人(15%)が陽性でした³。この陽性率は、拡張型心筋症コホートにおける陽性率 17%(332 患者中 55 人)と相同であり、一般コホートにおける 4.7%より有意に高値でした。中でもタイチン遺伝子異常を持つ者が 3 分の 2 を占め、アメリカの周産期心筋症コホート研究である IPAC study では、タイチン遺伝子異常を持つ 11 人と持たない 68 人を比較したところ、最大危険因子である妊娠高血圧症候群の合併が、持たない群に圧倒的に多く、また、タイチン遺伝子異常を持つ者の 1 年後の心機能は、有意に低いことが判明しました(表)。

拡張型心筋症関連遺伝子を持つ患者と、妊娠高血圧症候群などを背景とする患者が、共通の病態(切断プロラクチンや sFlt1 などの周産期に関連した血管障害因子)により心不全を発症しているのかは未だ不明ですが、慢性期予後には、遺伝子背景が関与しているといえそうです。

表. タイチン遺伝子異常の有無による周産期心筋症の臨床像比較(IPAC study)³

	タイチン遺伝子異常 なし (n=68)	タイチン遺伝子異常 あり (n=11)	P 値
年齢	30 ± 6	28 ± 6	0.25
妊娠回数	2.8 ± 1.9	2.9 ± 2.3	0.84
分娩回数	2.1 ± 1.2	2.1 ± 1.5	0.92
心筋症の家族歴	7 (10%)	1 (9%)	1.00
高血圧症	35 (51%)	1 (9%)	0.009
双胎妊娠	15 (22%)	1 (9%)	0.45
左室駆出率			
研究参加時	35 ± 9	30 ± 12	0.14
1 年後	54 ± 8	44 ± 17	0.005

- Morales A, et al. Circulation 121:2176-82, 2010
- van Spaendonck-Zwarts KY, et al. Circulation 121: 2169-75, 2010
- Ware et al. NEJM 2016 Epub ahead

4 周産期心筋症 Up To Date

本号発行直前の最新情報です。

2016年2月27日～3月1日、The 4th International Congress on Cardiac Problems in Pregnancy (CPP2016)が米国で開催されました。周産期心筋症の権威である Uri Elkayam 先生が主催する国際学会であり、最終日の周産期心筋症セッションでは、様々な国から最新の情報が発表されました。

◇ 抗プロラクチン療法

カナダの後ろ向き検討で、抗プロラクチン療法を施行した患者 11 人と非施行患者 40 人の心機能変化を比較しました。施行群の診断時 LVEF が有意に低いものの、その後は差がなく、PREACHER 研究と全く同じ結果でした。

◇ レプチンと周産期心筋症

アメリカの IPAC 研究では、肥満を合併した患者の LVEF 回復度が悪く、血管炎症作用を持つレプチンが、肥満合併患者群で高値でした。周産期心筋症の発症にはあまり関与していないが、心機能予後を悪くする因子の一つかもしれない、との推論でした。

◇ 周産期心筋症と心臓移植

アメリカの心臓移植後 84 人 143 妊娠の調査研究の中で、周産期心筋症患者は 7 人 11 妊娠でした。妊娠中使用した免疫抑制剤はシクロスポリン 4 妊娠、タクロリムス 7 妊娠でした。妊娠転帰は、出産 7、自然/人工流産 4 でした。腎移植後妊娠における拒絶反応が 5%未満であるのに対し、4 妊娠(36%)で拒絶反応を認めましたが、心臓移植後症例は定期的に心筋生検を行うため、拒絶反応数が多く出るのでは、との考察でした。また、他の心疾患による心臓移植後妊娠と比較して、妊娠中拒絶反応の率は同じでした。周産期に特異的に心機能低下や心不全は起こらなかったそうです。7 人の妊娠後経過(平均 10 年)ですが、不変 2 人、心機能低下 1 人、死亡 4 人でした。現在の米国心臓移植後の 10 年生存率が 5 割であり、妊娠した 7 人の経過は、有意に悪いものではない、とのことでした。さすが、アメリカならではの新知見です！

事務局からお知らせ

～ 遺伝子検査について ～

PREACHER 研究への症例登録の有無に関わらず、周産期心筋症の既往がある女性に遺伝子研究へのご協力をお願いしています(検査結果は非開示)。詳細は PREACHER WEB(<http://周産期心筋症.com/>)をご覧ください。

◆ 研究について ◆

周産期心筋症全国調査 事務局
神谷 千津子 / 池田 智明

(国立循環器病研究センター周産期・婦人科 / 三重大学)

〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1

TEL: 06-6833-5012 (内線: 8681)

E-mail: ppcm@ml.ncvc.go.jp

◆ 症例登録システムについて ◆

EDC データセンター
(AHIT 株式会社)

〒530-0001 大阪市北区梅田 2-2-2-19

TEL: 06-6133-5739

FAX: 06-6133-5769

E-mail: preacher@ahit.co.jp

第2回周産期心筋症ミーティングプログラム

3月19日(土) 11:20-13:00 (開場 11:10)

ウエスティンホテル仙台 エルミタージュ

- 11:20-11:25 Opening remarks 三重大学 産科婦人科 池田 智明先生
- 11:25-11:40 「周産期心筋症全国症例登録研究(PREACHER)の途中経過報告」
国立循環器病研究センター 周産期・婦人科部 神谷 千津子
- 11:40-11:55 「周産期心筋症の病理組織解析結果」
国立循環器病研究センター 病理部 大郷 恵子先生
- 11:55-12:10 「周産期心筋症の遺伝子解析結果」
国立循環器病研究センター研究所 再生医療部 大谷 健太郎先生
- 12:10-12:20 「LAMIN 陽性女性の妊娠出産」
三重大学 産科婦人科 二井 理文先生
- 12:20-12:30 「周産期心筋症症例の発症前後心エコー所見：妊婦の正常心形態・機能と比較して」
北海道大学 産科生殖医学分野 馬詰 武先生
- 12:30-12:45 「周産期心筋症の最大危険因子である妊娠高血圧症候群について～24時間血圧測定の意義～」
自治医科大学 循環器内科 江口 和男先生
- 12:45-12:55 「ハイリスク妊婦における心不全スクリーニング検査研究～PREACHER II～」
国立循環器病研究センター 周産期・婦人科部 神谷 千津子
- 12:55-13:00 Closing remarks 三重大学 産科婦人科 池田 智明先生

以上

会場： ウェスティンホテル仙台 (住所：仙台市青葉区一番町 1-9-1 電話：022-722-1234)

アクセス： 地下鉄南北線 仙台駅南2番出口より、徒歩約6分。

JR 仙台駅西口より、徒歩約9分。JR 仙石線 あおば通駅2番出口より、徒歩約8分。

国立循環器病研究センター
周産期・婦人科 神谷 千津子
住所：大阪府吹田市藤白台 5-7-1
電話：06-6833-5012(内 8681)
E-mail: ppcm@ml.ncvc.go.jp

周産期心筋症の病理組織研究

分担研究者 植田初江 国立循環器病研究センター臨床検査部病理
研究協力者 大郷恵子 同上

研究要旨 周産期心筋症は心疾患の既往のない妊産婦が妊娠中および産褥期に重篤な心不全を発症する疾患で、病因は不明であるが多因子と推定されている。欧米での組織学的検討では心筋炎も高率に報告されているが、稀な疾患であることから、日本人の周産期心筋症患者における組織学的な心筋炎の合併率や、心筋炎以外の組織学的特徴は明らかにされていない。そこで、本研究では当院および三重大学において心筋生検を施行した周産期心筋症 19 例を対象とし、臨床所見、組織学的所見を後ろ向きに検討した。平均年齢は 35.8 歳で初回生検施行時の左室駆出率の平均は約 20%であった。組織学的に 16 例で中等度以上の心筋細胞の肥大を認め、心筋細胞の変性を伴っていた。間質内には 9 例に中等度以上の間質性線維化を認め、間質水腫や脂肪浸潤を伴う症例も認めた。心筋炎に関しては心筋傷害像を伴わない borderline myocarditis を 2 例に認めるのみであった。日本人における周産期心筋症は拡張型心筋症と類似した組織像をとる症例が主体であった。線維化など組織学的パラメーターが予後と関連するかなどについて症例を追加しさらなる検討が必要である。

A. 研究目的

周産期心筋症は心疾患の既往のない妊産婦が妊娠中および産褥期に重篤な心不全を発症する疾患である。約半数は改善するが死亡例や拡張型心筋症様の慢性心不全に移行する重症例もみられる。その病因は不明であるが多因子と推定されている。本研究の目的は日本人における周産期心筋症の病理組織学的特徴を明らかにすることである。

B. 研究方法

2001 年から 2015 年までに心筋生検を施行した周産期心筋症 19 例(当院 18 例、三重大学 1 例)を対象とし、臨床背景を調べると共に、HE 染色およびマッソントリクローム染色標本を用いて組織学的検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は「人を対象とする医学系研究に関する

倫理指針」に基づき、個人情報の保護に留意して行った。

C. 研究結果

周産期心筋症患者 19 例の平均年齢は 34.7 歳で、初回生検施行時の左室駆出率 (LVEF) の平均は 22.8%であった。詳細な臨床情報の得られた 17 例中 9 例 (52%) に妊娠高血圧症候群を合併していた。また 19 例中 2 例が拡張型心筋症の家族歴を有していた。これらの臨床背景は、本邦における周産期心筋症の全国調査結果 (2009 年) と類似する所見であった。検討可能な検体の内訳は、18 例が右室心内膜心筋生検検体、1 例が左室補助装置 (LVAS) 装着時の切除心筋であった。組織学的に 16 例 (84%) で中等度以上の心筋細胞の肥大を認め、9 例 (47%) に心筋細胞の空胞変性を伴っていた。間質内には 9 例 (47%) に中等度以上の間質性線維化を認め、線維化率 (面積) は平均 $12.2 \pm 6.5\%$ であった。間質水腫や

脂肪浸潤を伴う症例も認めた。心筋炎の有無については、Dallas 基準における borderline myocarditis とする症例は2例(11%)認めたが、いずれも心筋傷害像は認めなかった。

D. 考察

本研究における周産期心筋症の組織学的特徴は、心筋細胞肥大、心筋細胞の変性、間質の線維化、脂肪浸潤等、拡張型心筋症に類似する非特異的所見であり、その程度は症例により様々であった。欧米の報告では周産期心筋症の約 30~60 % に Dallas 基準における myocarditis もしくは borderline myocarditis を認めている (Am Heart J 2000 ; 140 : 785-91) が、本研究では borderline myocarditis を 2 例(11%) に認めるのみであった。その理由として、生検時期の違いやサンプリングエラーの可能性の他、妊娠高血圧症候群の合併例が多いなどの日本人における周産期心筋症の特徴を反映している可能性が考えられる。今後、免疫染色により炎症細胞数を計測して炎症の有無をより正確に評価する他、炎症や組織リモデリングに関連するテネイシンCの免疫組織学的発現を検討する予定である。またさらに症例を蓄積して初回生検時の組織学的パラメーターが臨床経過や予後に影響するか検討予定である。

E. 結論

本研究において日本人の周産期心筋症の組織学的特徴は、拡張型心筋症類似の非特異的所見が主体であることが明らかになった。組織学的所見と予後との関連について更なる検討が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

①中嶋絢子、中嶋安曜、大郷恵子、菅野康夫、松本学、大塚文之、松山高明、池田善彦、神谷千津

子、吉松淳、池田智明、今中恭子、安斉俊久、植田初江. 周産期心筋症の心筋生検における組織学的検討. 第 37 回心筋生検研究会、神戸、12 月、2015.

②中嶋絢子、大郷恵子ら「Histological Expression of Tenascin-C in Myocardium could be a Predictor of Poor Recovery of Left Ventricular Function in Peripartum Cardiomyopathy」第 80 回日本循環器学会学術集会 仙台、3 月 18 日、2016.

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

これまでの組織学的検討の報告

- Felcerら、
 - PPCM 42 症例 右室心内膜心筋生検。
 - 発症から生検までの平均期間は 24 日 (3 – 610 日)
 - The Dallas Criteria による評価
 - 26 症例 (62%) で myocarditis もしくは borderline myocarditis を認めた。
 - 心筋炎の有無によって転帰に相違はなかった。

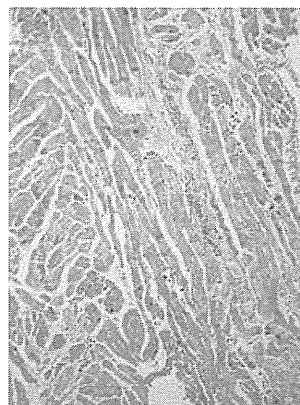
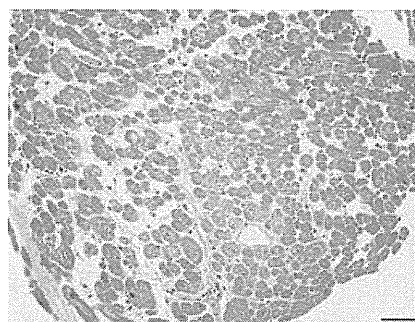
	Survivors (n=36)	Death/transplantation (n=6)	P value
Myocarditis	16/19	3/19	0.48
Borderline myocarditis	7/7	0/7	
None	13/16	3/16	

Felcer DM, Jager CJ, Kessler B, et al. Myocarditis and long-term survival in peripartum cardiomyopathy. Am Heart J 2000; 140:788-93

発症後約2年で心移植となった周産期心筋症例の組織像(30歳代、診断時 LVEF 20%)

発症後約2ヶ月
初回生検

発症後約5ヶ月
LVAS装着 左室心尖部



PPCMの心筋組織所見(n=19)

中等度以上の心筋肥大	16 / 19 (84%)
平均心筋細胞径(μm)	20.2 ± 3.3
空胞変性	9 / 19 (47%)
中等度以上の間質性線維化	9 / 19 (47%)
線維化率(%)	12.2 ± 6.5
間質水腫	6 / 19 (32%)
myocarditis	0 / 19 (0%)
Borderline myocarditis	2 / 19 (11%)

周産期心筋症の遺伝子研究

分担研究者 大谷健太郎 国立循環器病研究センター研究所

研究要旨 近年、周産期疾患におけるナトリウム利尿ペプチド系の病態生理学的役割に注目が集まっている。本研究では、周産期疾患の中でも未だ原因不明かつ母体間接死亡原因の上位疾患である周産期心筋症におけるナトリウム利尿ペプチド系の関与について、周産期心筋症患者ゲノムを用いた遺伝子多型解析により検討した。その結果、正常産婦に比し、周産期心筋症患者ではナトリウム利尿ペプチドクリアランス受容体の2カ所の遺伝子座において高頻度に一塩基変異が存在することが明らかとなった。

A. 研究目的

周産期心筋症は心疾患既往のない女性が産褥期に心不全を発症する原因不明の母体間接死亡原因の上位疾患であり、現時点での治療法は対症療法に限られている。

心臓で産生・分泌される循環ホルモン ANP・BNP(心房性・脳性ナトリウム利尿ペプチド)は、循環器領域において利尿・ナトリウム利尿、血管拡張等の様々な生理作用を有する。先般、我々は ANP・BNP の共通の受容体 Guanylyl Cyclase-A (GC-A)の遺伝子欠損マウス(GC-A-KO)が、授乳によって有意な心機能低下を伴う心肥大・心線維化を呈する事を見出した。産褥期に母体心に急激な変化が認められることから、GC-A-KO は周産期心筋症のモデルマウスである可能性が考えられ、また、ANP・BNP/GC-A 系は周産期心筋症に対する治療標的となり得る可能性がある。

また、近年の世界的規模のゲノムワイド研究により、ナトリウム利尿ペプチド系関連遺伝子座における遺伝子変異が、妊娠高血圧症候群や子癩前症などの周産期疾患患者で認められることが明らかとなってきており、周産期心筋症にナトリウム利尿ペプチド系が関与している可能性は十分に考えられる。

本研究では、国立循環器病研究センター周産期・婦人科との共同研究により、周産期心筋症患

者ゲノムにおけるナトリウム利尿ペプチド関連遺伝子の多型解析を行うことで、周産期心筋症におけるナトリウム利尿ペプチド系の関与について明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

書面により同意を受けた周産期心筋症患者 22 例および正常産婦 35 例から得られたゲノム DNA を用い、過去に高血圧および心肥大との関連が報告されているナトリウム利尿ペプチド関連遺伝子(GC-A、Corin、ANP/BNP)の遺伝子型を精査した。

また、ナトリウム利尿ペプチドクリアランス受容体(NPR3)の遺伝子変異が高血圧・心血管疾患のリスク因子との報告が近年なされているため、周産期心筋症患者ゲノムにおける NPR3 の遺伝子変異についても併せて検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は臨床研究に関する倫理指針、ゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針など関連法令・指針などを遵守して実施した。遺伝子解析研究については、国立循環器病研究センター倫理委員会の承認を得、患者または家族への十分な説明の上、書面による同意を受けて実施した。また、患者登録施設においても同様に倫理委員会の承認、書面による同意を得た上で実施した。

C. 研究結果

<GC-A遺伝子>

周産期心筋症患者DNA(n=18)にて検討したところ、GC-A遺伝子には過去に報告されている遺伝子変異(CT配列の繰り返し、Insertion/Deletion、一塩基変異)は認められなかった(図1)。

図1. GC-A遺伝子の多型解析結果

		Genotype	PPCM, n=18
(CT)n		(CT) ₆	0 (0%)
		(CT) ₁₀	16 (89%)
		(CT) ₁₁	2 (11%)
Insertion/Deletion	挿入/欠失ともに検出されず		
SNP (rs13306004)		Genotype	PPCM, n=18
		GG (Major)	18 (100%)
		AG	0 (0%)
		AA (Minor)	0 (0%)

<Corin遺伝子>

Corin遺伝子についても、周産期心筋症患者DNA(n=18)にて過去に高血圧との関連が報告されている遺伝子変異を精査したが、一塩基変異は認められなかった(図2)。

図2. Corin遺伝子の多型解析結果

		Genotype	PPCM, n=18
rs75770792		GG (Major)	18 (100%)
		AG	0 (0%)
		AA (Minor)	0 (0%)
rs111253292		TT (Major)	18 (100%)
		CT	0 (0%)
		CC (Minor)	0 (0%)

<ANP/BNP遺伝子>

周産期心筋症患者DNA(n=22)および正常産婦DNA(n=35)にて検討したが、ANP/BNP遺伝子の一塩基変異については2群間で有意な差を認めなかった(図3)。

図3. ANP/BNP遺伝子の多型解析結果

		Genotype	PPCM, n=22	Control, n=35
rs17367504		AA (Major)	19 (86%)	30 (86%)
		GA	3 (14%)	4 (11%)
		GG (Minor)	0 (0%)	1 (3%)

<NPR3遺伝子>

周産期心筋症患者DNA(n=22)および正常産婦DNA(n=35)にて検討したところ、正常産婦群に比し、周産期心筋症患者群では2カ所の遺伝子座において一塩基変異を有する割合が有意に高値であった(図4)。また、正常産婦・周産期心筋症患者ともに、片方の遺伝子座にて一塩基変異を認めた場合は、もう一方の遺伝子座においても一塩基変異を有していた。

図4. NPR3遺伝子の多型解析結果

		Control (n=35)	PPCM (n=22)	χ^2 検定
rs1173771	AA (Major)	9 (26%)	1 (5%)	P=0.0486
	GA	15 (43%)	8 (36%)	
	GG (Minor)	11 (31%)	13 (59%)	
rs1173766	TT (Major)	9 (26%)	1 (5%)	P=0.0486
	CT	15 (43%)	8 (36%)	
	CC (Minor)	11 (31%)	13 (59%)	

D. 考察

本研究の結果、周産期心筋症患者ではNPR3遺伝子の2カ所の遺伝子座において一塩基変異を有する割合が有意に高値であったことから、周産期心筋症とナトリウム利尿ペプチド系の関与の可能性が示唆された。しかし、周産期心筋症の原因遺伝子としてはNPR3遺伝子単独では説明することは難しく、今後GC-A-KOを用いた基礎研究の結果を踏まえた上での、更なる検討が必要だと考えられる。現在のところ、GC-A-KOでは授乳期に①アルドステロンの分泌亢進、②心臓でのIL-6の発現亢進といった現象が見つかってきており、周産期心筋症患者における血中のアルドステロンやIL-6濃度の測定は非常に意義が大きいと考えられる。

E. 結論

これまでの基礎研究の結果、および本研究における遺伝子解析の結果から、ナトリウム利尿ペプチド系が周産期心筋症の治療標的になり得る可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshihara F, Tokudome T, Kishimoto I, Otani K, Kuwabara A, Horio T, Kawano Y, Kangawa K : Aggravated renal tubular damage and interstitial fibrosis in mice lacking guanylyl cyclase-A (GC-A), a receptor for atrial and B-type natriuretic peptides. Clin Exp Nephrol 19(2):197-207、2015.
- 2) Nojiri T, Hosoda H, Tokudome T, Miura K, Ishikane S, Otani K, Kishimoto I, Shintani Y, Inoue M, Kimura T, Sawabata N, Minami M, Nakagiri T, Funaki S, Takeuchi Y, Maeda H, Kidoya H, Kiyonari H, Shioi G, Arai Y, Hasegawa T, Takakura N, Hori M, Ohno Y, Miyazato M, Mochizuki N, Okumura M, Kangawa K. Atrial natriuretic peptide prevents cancer metastasis through vascular endothelial cells. Proc Natl Acad Sci USA 112(13):4086-91、2015.
- 3) Mao Y, Tokudome T, Kishimoto I, Otani K, Nishimura H, Yamaguchi O, Otsu K, Miyazato M, Kangawa K. Endogenous ghrelin attenuates pressure overload-induced cardiac hypertrophy via a cholinergic anti-inflammatory pathway. Hypertension 65(6):1238-44、2015.
- 4) Tokudome T, Kishimoto I, Shindo T, Kawakami H, Koyama T, Otani K, Nishimura H, Miyazato M, Kohno M, Nakao K, Kangawa K. Importance of endogenous atrial and brain natriuretic peptides in murine embryonic vascular and organ development. Endocrinology 157(1):358-67、2016.

2. 学会発表

- 1) 大谷健太郎、徳留健、岸本一郎、池田智明、中尾一和、寒川賢治：授乳はアルドステロン/ミネラルコルチコイド系を活性化し心臓リモデリングを来す。第 88 回日本内分泌学会学術総会、東京、4月 23-25 日、2015 年。
- 2) 大谷健太郎、徳留健、岸本一郎、西村博仁、寒川賢治：心臓ナトリウム利尿ペプチドシグナルの欠損は授乳期に産褥心筋症を惹起する。第 51 回高血圧関連疾患モデル学会学術総会、大阪、10月 30-31 日、2015 年。
- 3) 大谷健太郎、徳留健、西村博仁：周産期心筋症の遺伝子解析結果。第 2 回周産期心筋症ミーティング、仙台、3月 19 日、2016 年。

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

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
西村博仁

国立循環器病研究センター 動脈硬化・糖尿病
内科
岸本一郎

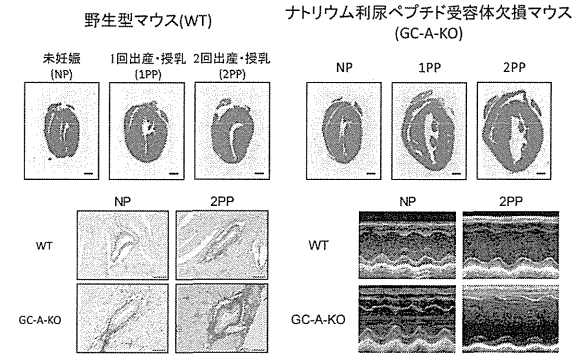
周産期心筋症の遺伝子解析結果

国立循環器病研究センター研究所
 1)再生医療部、2)生化学部

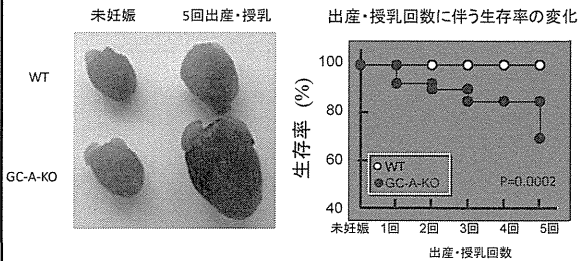
大谷健太郎¹⁾、徳留 健²⁾、西村博仁²⁾

2016/03/19, 周産期心筋症ミーティング

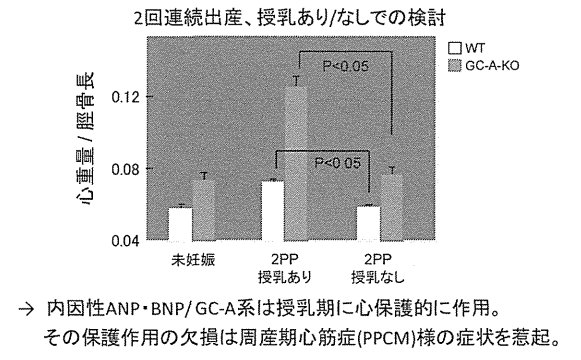
ナトリウム利尿ペプチドシグナルの欠損は産褥期に心線維化・心機能低下を伴う心肥大を呈する



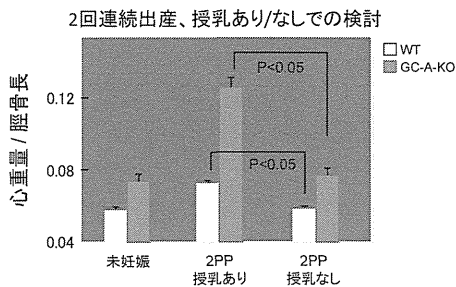
出産・授乳の反復によりGC-A-KOの母体生存率は有意に低下する



GC-A-KOにおける産褥期心肥大への授乳の影響



GC-A-KOにおける産褥期心肥大への授乳の影響



→ 内因性ANP・BNP/GC-A系は授乳期に心保護的に作用。その保護作用の欠損は周産期心筋症(PPCM)様の症状を惹起。

GC-A遺伝子の遺伝子多型は高血圧・心肥大と関連する

