

表 1 周産期心筋症の診断基準

	診断基準
ヨーロッパ心臓病学会の心筋症分類	非家族性で拡張型心筋症の遺伝背景を持たない、妊娠に関連した心筋症
アメリカ心臓協会の心筋症の分類と診断基準	左室機能障害と拡張，心不全を呈する，希少性後天性の原発性心筋症
米国NHLBIと希少疾患対策局のワークショップ	①分娩前1か月から分娩後5か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 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か月までの間に，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%

NHLBI : National Heart, Lung, and Blood Institute

(文献²⁾より)

影における胎児被ばく量は0.01 mGy未満とごく低値であるため，心不全を疑えば積極的に行ってよい検査である。

また，12誘導心電図は，心筋梗塞や心筋炎などほかの疾患との鑑別に欠かせない。心筋梗塞や心筋炎では，それぞれに特異的なSTやT波の異常を認めるのに対し，周産期心筋症では，低電位やR波減高といった非特異的所見しかないのが特徴である。

心エコー検査では，血行動態や心ポンプ機能の異常，心拍出量低下の存在を知るとともに，原因疾患についての所見が得られる。心筋梗塞やたこつぼ心筋症では，局所的な壁運動低下を認めるが，周産期心筋症ではびまん性壁運動低下を認める。また，少量～中等量の心嚢液貯留をしばしば認める。拡張型心筋症と違い，壁が菲薄化していないのも特徴である(菲薄化している症例では，拡張型心筋症を疑ってもよいと，筆者は考えている)。

血液検査では，動脈血液ガス分析により呼吸不全やアシドーシスを診断する。可能であれば酸素投与前に採血を行った後に速やかに酸素を投与する。心筋逸脱酵素であるCK(CK-MB)やトロポニンTの上昇は急性心筋梗塞の存在を強く示唆する。また，トロポニンTやIは急性心不全単独でも30～50%の患者で少量上昇するため，周産期心筋症患者においても，ごく少量の上昇を認める。貧血の有無，電解質異常や腎・肝機能検査，感染や炎症の有無，なども心不全の原因疾患を診断する上で重要である。

肺うっ血が明らかな急性心不全では，ほとんどすべての患者で血漿脳性利尿ペプチド(BNP)値が100 pg/ml以上に上昇しており，心不全マーカーとして日常臨床で頻用されている。特に自覚症状，身体所見より軽度の心不全を疑うが，X線設備がない産科クリニックなどにおいて，BNPやその前駆体であるNT-Pro BNP値は，心不全の簡便なスクリーニング検査となりうる。実際に，平成21年の全国調査における周産期心筋症患者の心不全診断時BNP値の平均は1,258 pg/ml(参考正常値：約18 pg/ml未満)であり，非常に高値であった。また，BNPが100 pg/ml未満の患者は全体のわずか4%であった¹⁾。

2. 周産期心筋症の診断

周産期心筋症の診断は，1971年にDemakisらが最初に提唱した診断基準をもとに，心エコー上の左室収縮能低下や拡大所見の具体的な数値をつけ加えたものが使用されているが，いまだ画一的な診断基準の確立には至っていない(表1)²⁾。その中で，左室収縮能低下の指標として，左室駆出率(LVEF) < 45%が頻用されてきている。現時点では，周産期心筋症に特化した所見はなく，あくまで除外診断である。そのため，妊産褥婦で急性心不全と診断すれば，心筋梗塞や心筋炎などの鑑別疾患を除外し，ほかに原因がない場合に，周産期心筋症と診断する。しかしながら，拡張型心筋症との鑑別は両疾患ともに特異的検査項目が確立されていないことから，非常に困難である。拡張型心筋症および臨床的に類似する心筋症の診断手順を図2に示す³⁾。一部の拡

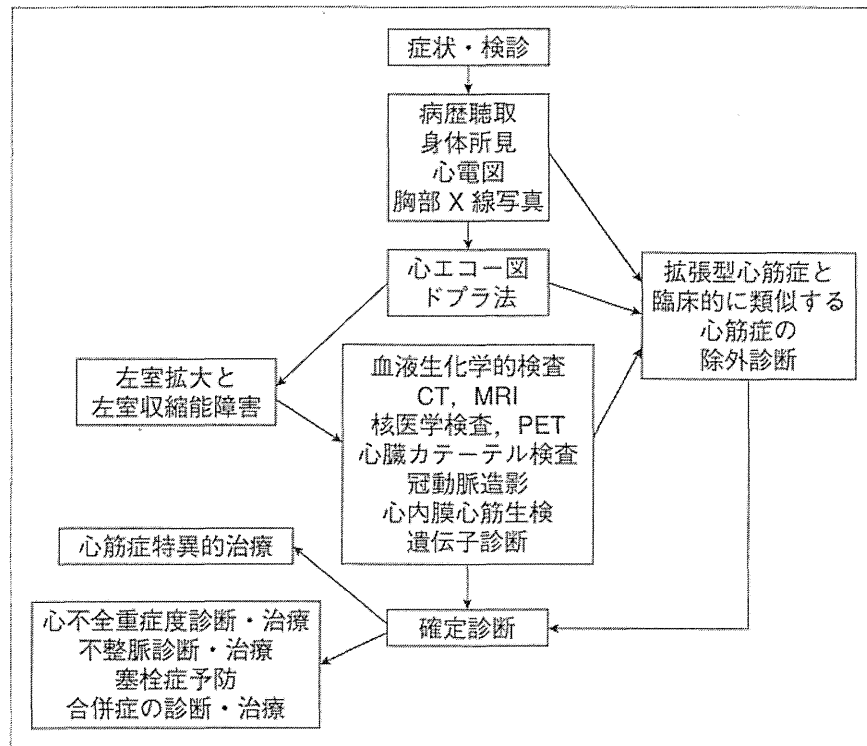


図2 拡張型心筋症および臨床的に類似する心筋症の診断手順
〔循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 拡張型心筋症ならびに関連する二次性心筋症の診療に関するガイドライン. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_tomoike_h.pdf(2015年8月閲覧)〕

張型心筋症では原因遺伝子が判明しているため、今後、遺伝子診断による鑑別も可能となろう。また、近年さまざまな疾患のバイオマーカーとして注目されているmicroRNAに関して、miRNA-146aが周産期心筋症患者者に特異的に認められたとの報告がある⁴⁾。

発症頻度と危険因子

平成21年の調査では、わが国における周産期心筋症の新規発症患者数は50人/年であった¹⁾。1~2万出産に1例の発症率であり、約2,000~3,000出産に1例の発症率である米国など、すでに報告のある他国に比べ低値であった。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考えられる。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。

診断基準を提唱したDemakisらは、多産、高齢、

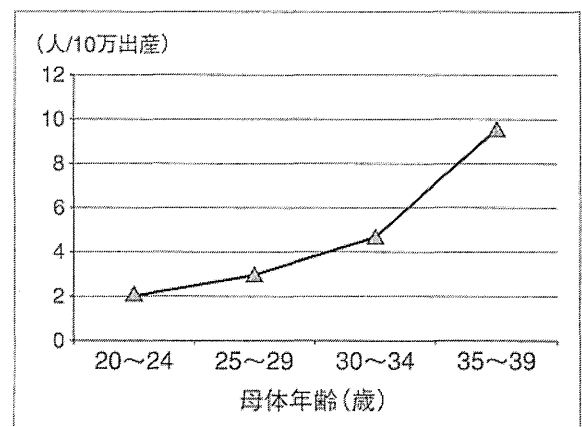


図3 わが国における周産期心筋症の10万出産あたりの年齢別発症率 (文献¹⁾より)

多胎、妊娠高血圧症候群、アフリカ系人種を危険因子としてあげている。ほかに、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指摘されている。

わが国における年齢別発症率を図3に示す。わが国においても、加齢、慢性高血圧や妊娠高血圧症候群の合併、子宮収縮抑制剤の使用や多胎が危険因子と考えられた。表2に患者背景や

表2 周産期心筋症の患者背景の国際比較

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

* 初産を1とする。

(文献¹⁷⁾より)

臨床経過の国際比較を示す¹⁵⁾。危険因子の合併率は、米国と同等であり、日本と米国の周産期心筋症の臨床像が相似していることが判明した。また、従来多産婦に多いとされてきたが、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った¹⁾。

先進諸国において、妊娠高血圧症候群は周産期心筋症の最大危険因子である。22研究、979人を検討したreviewでは、周産期心筋症患者の37%が妊娠高血圧症候群を合併しており、この率は人種間で同等であった⁶⁾。また、妊娠高血圧症候群も含め、前述の危険因子を複数持つ患者が多いことから、このような背景を持つ妊婦に対する早期スクリーニング検査の有用性が示唆される。

病 因

周産期心筋症の病因についてはさまざまな説があるが、いまだ原因は不明である。従来、自己免疫反応によるものやウイルス感染といった説に加え、病態が拡張型心筋症に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・出産に伴う心負荷により顕在化したという説があった。実際、周産期心筋症患者のDNA検索により、拡張型心筋症の原因遺伝子が見つかることも報告されている⁷⁾⁸⁾。

しかしながら、すべてが拡張型心筋症で説明されるわけではない。アメリカNIHのワークショップ・グループも、同年代女性における拡張型心筋症の発症率よりもかなり高率に妊産褥婦に発症することから、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⁹⁾。

近年、モデル動物による基礎実験をもとに、新たな病因についての報告が相次いでいる。

1. 切断プロラクチン説

2007年にHilfiker-Kleinerらは、心筋内酸化ストレスが増加するモデルマウスの雌が、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着目し、周産期心筋症モデルとしてその発症メカニズムを報告した¹⁰⁾。心筋内酸化ストレスの増加は、蛋白分解酵素であるカテプシンDの活性亢進を惹起する。この蛋白分解酵素が血中で、周産期に高濃度となる乳汁分泌ホルモン、プロラクチンを切断化する。切断化されたプロラクチン(切断プロラクチン)は血管新生を抑制するなど、血管障害性をもつことが知られており、心筋症の発症に関与すると考えられた。また、このマウスに抗プロラクチン薬であるプ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プロモクリプチンを投与すると、心筋症の発症が予防できることもあわせて報告した。

2. 血管新生阻害説

2012年、Pattenらは、血管内皮細胞増殖因子(VEGF)などの分泌を促すことで血管新生に関与するPGC-1 α を心筋特異的にノックアウトしたマウスが、複数回の妊娠・出産により、妊娠高血圧症候群と心筋症を発症すると報告した¹¹⁾。興味深いことに、このモデルマウスにVEGFを投与しても心筋症の発症は抑制されないのだが、VEGF

表3 周産期心筋症患者の次回妊娠・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 \geq 50%，Group 2：心筋症発症後の心機能低下群：LVEF $<$ 50%
(文献¹³⁾より)

に加えてプロモクリプチンを投与すると、心筋症の発症が抑制される、という。そこで、切断プロラクチンの産生やVEGFの減少など、複数の因子が血管新生を抑制することで、周産期心筋症が発症するのではないか、と推測されている。

病因については、基礎実験による探索研究がようやく始まったところ、といっても過言ではない。臨床上や病因を探る上で重要な点は、「周産期心筋症はheterogeneousな疾患である」ということである。妊娠高血圧症候群や、拡張型心筋症など異なる背景の患者が混在している。これら背景の異なる患者が、別々の病態を持つのか、それとも、切断プロラクチンなどの共通の病態を持つのかを証明することは、今後の課題である。

治療

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治療に加え、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、利尿剤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。

これまで、心不全に対する対症療法以外に、自己免疫性心筋炎を疑う症例でのステロイド・免疫抑制剤の使用や、大量 γ グロブリン療法などが試みられてきたが、明確な治療効果は得られていない。近年、新規治療法として、前述の切断プロラクチン病因説に基づき、抗プロラクチン療法が提唱されている。2010年にSliwaらが南アフリカにおける周産期心筋症患者20人を、標準治療にプロモクリプチンを投与した群(PPCM-Br群：10人)と標準治療のみの群(PPCM-Std群：10人)の2群に分け、半年間予後を追跡したとこ

ろ、死亡率はPPCM-Br群10%に対しPPCM-Std群で40%、生存者の半年後のLVEFはPPCM-Br群58%に対しPPCM-Std群で36%と、予後に大きな差を認めた¹³⁾。しかし、対照であるPPCM-Std群の予後が一般に比べて悪すぎるとの指摘もあり、今後のさらなる検討が待たれるところである。

予 後

当初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。後者の一部が重症化し、死亡もしくは心臓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。平成21年のわが国における調査では、約1割が死亡もしくは心臓移植待機となり、約3割が慢性期に心機能低下が残存していた¹⁾。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。

これまでに、予後予測因子として、初診時もしくは発症2か月後の左室駆出率、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。わが国における全国調査からは、妊娠高血圧症候群に合併した周産期心筋症患者は、慢性期に心機能が回復しやすいことが判明した。ドイツの全国調査でも同じ傾向を認めており¹³⁾、今後、妊娠高血圧症候群と周産期心筋症を合併した患者群での、病因・病態の解明が望まれる。

再妊娠による再発率

妊娠・分娩が本疾患の発症・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 \geq

50%)23人と心機能低下群(Group 2 : LVEF<50%)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3)。一方, 児の予後については, Group 1で3人(13%), Group 2で6人(50%)が早産にいたったが, 新生児死亡例はなかった¹⁴⁾。その後の症例数を増やした検討でも, 再発率, 予後はほぼ同様の結果であった。以上から, 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。実際に心血管疾患合併妊娠についてのヨーロッパ心臓病学会ガイドラインでも, 妊娠禁忌とされる病態の一つに「Previous peripartum cardiomyopathy with any residual impairment of left ventricular function」と記載されている¹⁵⁾。一方, 心機能回復症例においては, 再発リスクを十分に理解したうえで, 再妊娠が許容とされてきている。

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. -Results from the Japanese Nationwide survey of peripartum cardiomyopathy-. *Circ J* 2011 ; 75 : 1975.
- 2) Sliwa K, Hilfiker-Kleiner D, Petrie MC, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy : a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2010 ; 12 : 767.
- 3) 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2009-2010年度合同研究班報告). 拡張型心筋症ならびに関連する二次性心筋症の診療に関するガイドライン. URL : http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_tomoike_h.pdf.
- 4) Halkein J, Tabruyn SP, Ricke-Hoch M, et al. MicroRNA-146a is a therapeutic target and biomarker for peripartum cardiomyopathy. *J Clin Invest* 2013 ; 123 : 2143.
- 5) Sliwa K, Fett J, Elkayam U. Peripartum cardiomyopathy. *Lancet* 2006 ; 368 : 687.
- 6) Bello N, Rendon IS, Arany Z. The relationship between pre-eclampsia and peripartum cardiomyopathy : a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013 ; 62 : 1715.
- 7) Morales A, Painter T, Li R, et al. Rare variant mutations in pregnancy-associated or peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 2010 ; 121 : 2176.
- 8) 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.
- 9) Pearson GD, Veille JC, Rahimtoola S, 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.
- 10) Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, et al. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell* 2007 ; 128 : 589.
- 11) Patten IS, Rana S, Shahul S, et al. Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. *Nature* 2012 ; 485 : 333.
- 12) Sliwa K, Blauwet L, Tibazarwa K, et al. Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy : a proof-of-concept pilot study. *Circulation* 2010 ; 121 : 1465.
- 13) Haghikia A, Podewski E, Libhaber E, et al. Phenotyping and outcome on contemporary management in a German cohort of patients with peripartum cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 2013 ; 108 : 366.
- 14) 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.
- 15) Regitz-Zagrosek V, Lundqvist CB, Borghi C, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2011 ; 32 : 3147.

各論：疾患

周産期心筋症

神谷千津子*

周産期心筋症とは、心疾患の既往のなかった女性が、妊娠・産褥期に心不全を発症し、検査上、心拡大と心収縮力の低下を認める特異な心筋症である。日常診療の場で遭遇する頻度は必ずしも多くはないが、治療が遅れると母体死亡にもつながるため、妊産婦の呼吸困難や浮腫などの訴えに対して、鑑別診断の1つとして挙げなくてはならない疾患である。高齢、多産婦、多胎、慢性高血圧症、妊娠高血圧症候群、子宮収縮抑制剤の使用などが危険因子として知られている。なかでも、妊娠高血圧症候群は最大危険因子であり、約4割の患者が合併している。近年、モデル動物による基礎研究結果も複数報告され、血管障害と心筋症の関連が注目されてきている。

はじめに

周産期心筋症は、心疾患の既往のなかった女性が、妊娠・産褥期に突然心不全を発症し、重症例では死亡に至る重篤な疾患である。息切れ、体重増加、浮腫などの心不全症状は、健常妊産婦も訴える症状であり、診断遅延の要因となっている。特に高齢、多胎、妊娠高血圧症候群などの危険因子を持つ妊産婦では、上記症状がないか注意し、過度の症状を認めれば心不全を念頭において診療することが大切である。

1. 診断

1 急性心不全の診断

平成21年に行った周産期心筋症の全国調査では、妊娠中に心不全と診断された患者が3割、産褥に診断された患者が7割であった。分娩～産後1週間が最も多く、3分の1を占めた(図1)。周産期心筋症診断時の症状は息切れ80%、咳37%、浮腫37%、倦怠感24%、動悸20%、

体重増加16%、意識障害7%、ショック5%、胸痛5%、眩暈2%、頭痛2%、発熱1%、致死性不整脈1%、背部痛1%、けいれん1%の順であった(重複回答あり)¹⁾。息切れ、浮腫、動悸や体重増加は、健常妊産婦でも訴える症状であるため、診断遅延に陥りやすい。息切れ、浮腫、倦怠感などの症状を訴える後述の危険因子を持つ妊産婦においては、積極的な心不全スクリーニングが有用と考えられる。

図2に急性心不全の診断治療手順を示す²⁾。画像検査として、うっ血性心不全の診断に胸部X線は必須である。また、12誘導心電図は、心筋梗塞など原因疾患の鑑別に欠かせない。心エコー検査では、血行動態や心ポンプ機能の異常、心拍出量低下の存在を知るとともに、原因疾患についての所見が得られる。血液検査では、動脈血液ガス分析により呼吸不全やアシドーシスを診断する。可能であれば酸素投与前に採血を行った後に速やかに酸素を投与する。CK、特にCK-MBやトロポニンTの上昇は急性

* Chizuko Kamiya 国立循環器病研究センター周産期・婦人科

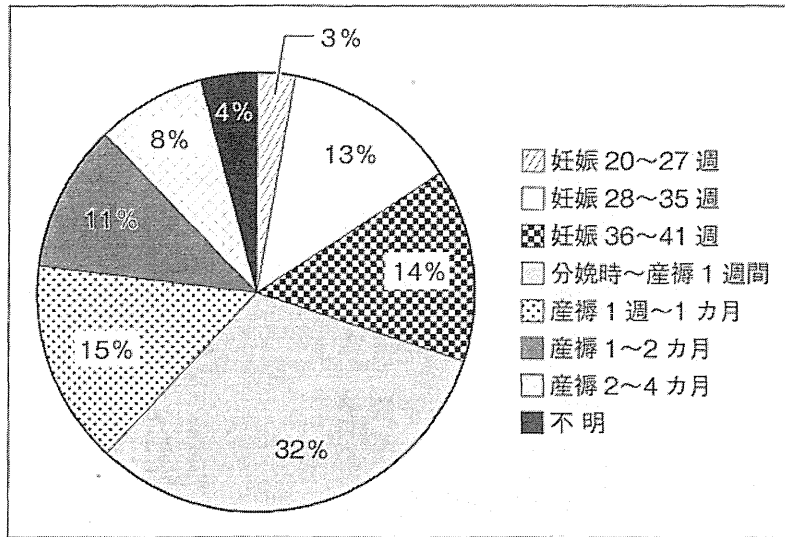


図1 わが国における周産期心筋症患者の心不全診断時期

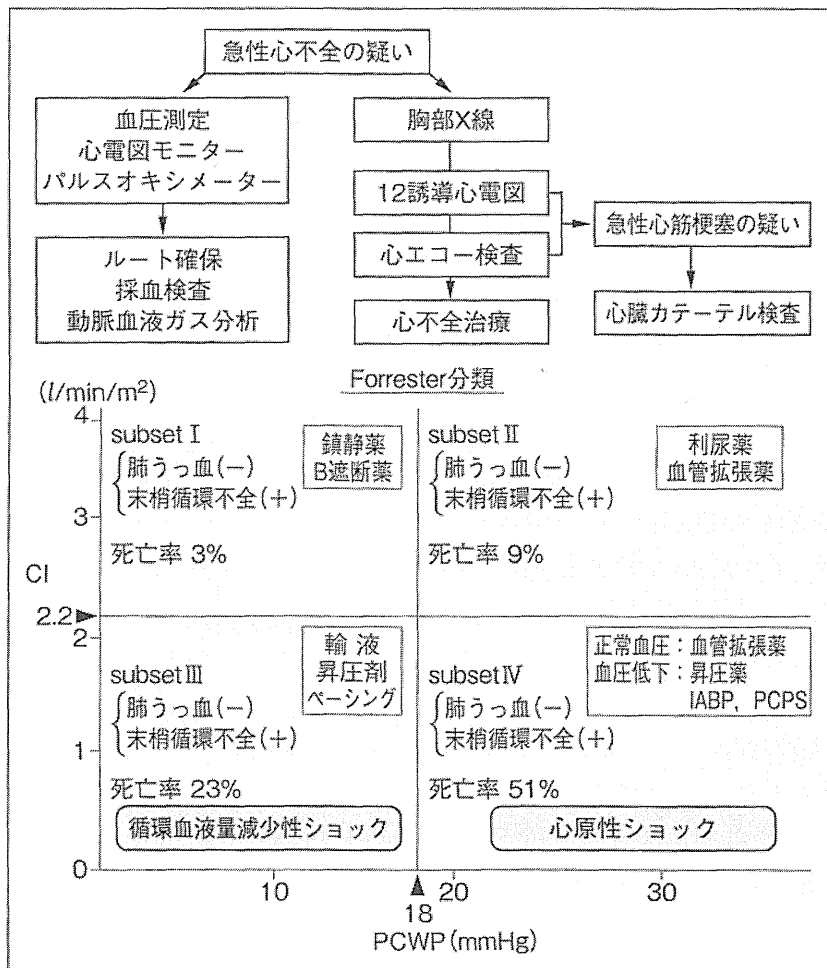


図2 急性心不全の診断治療手順

心筋梗塞の存在を強く示唆する。また、トロポニンTやIは急性心不全単独でも30~50%の患者で軽度上昇する。貧血の有無、電解質異常や

腎・肝機能検査、感染や炎症の有無、なども心不全の原因疾患を診断する上で重要である。

肺うっ血が明らかな急性心不全では、ほとん

表1 周産期心筋症の診断基準

	診断基準
ヨーロッパ心臓病学会の心筋症分類	非家族性で拡張型心筋症の遺伝背景を持たない、妊娠に関連した心筋症
アメリカ心臓協会の心筋症の分類と診断基準	左室機能障害と拡張，心不全を呈する，希少性後天性の原発性心筋症
米国 NHLBI と希少疾患対策局のワークショップ	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 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) ③ 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%

NHLBI : National Heart, Lung, and Blood Institute

どすべての患者で血漿脳性利尿ペプチド(BNP)値が100 pg/ml以上上昇しており，心不全マーカーとして日常臨床で頻用されている。特に自覚症状，身体所見より軽度の心不全も疑うが，X線設備がない産科クリニックなどにおいて，BNPやその前駆体であるNT-Pro BNP値は，心不全の簡便なスクリーニング検査となりうる。実際に，2009(平成21)年の全国調査における周産期心筋症患者の心不全診断時BNP値の平均は1,258 pg/ml(参考正常値：約18 pg/ml未満)であり，非常に高値であった。また，BNPが100 pg/ml未満の患者は全体のわずか4%であった¹⁾。

2 周産期心筋症の診断

周産期心筋症の診断は，1971年にDemakisらが最初に提唱した診断基準をもとに，心エコー上の左室収縮能低下や拡大所見の具体的な数値を付け加えたものが頻用されているが，いまだ画一的な診断基準の確立には至っていない(表1)³⁾。現時点では，周産期心筋症に特化した所見はなく，あくまで除外診断である。そのため，妊産褥婦で急性心不全を診断すれば，心筋梗塞や心筋炎など，鑑別疾患をきちんと除外し，ほかに原因がない場合に，周産期心筋症と

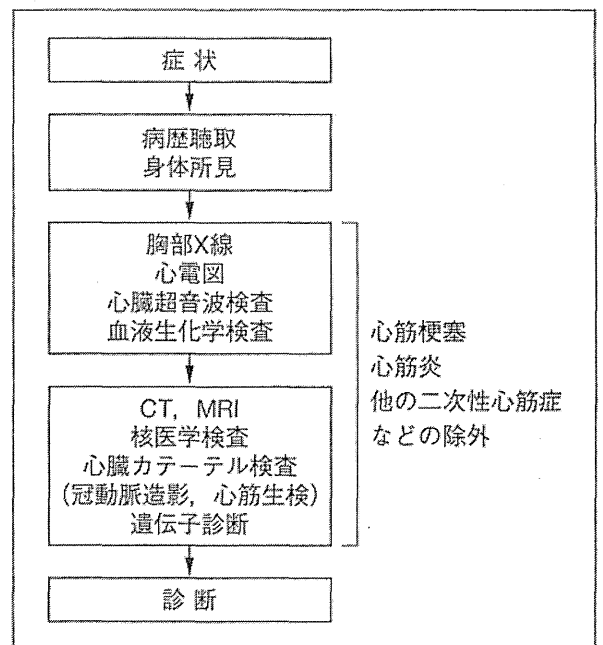


図3 心筋症の診断手順

診断する。周産期心筋症の診断手順を図3に示す⁴⁾。

拡張型心筋症との鑑別は困難であるが，画像所見，組織所見，慢性期経過などから判断せざるをえない。一部の拡張型心筋症では原因遺伝子が判明しているため，今後，遺伝子診断による鑑別も可能となろう。また，近年様々な疾患

のバイオマーカーとして注目されている microRNA に関して、miRNA-146a が周産期心筋症患者に特異的に認められたとの報告がある⁵⁾。

2. 発症頻度と危険因子

2009(平成 21)年の調査では、わが国における周産期心筋症の新規発症患者数は 50 人/年であった¹⁾。1 万~2 万出産に 1 例の発症率であり、約 2,000~3,000 出産に 1 例の発症率である米国など、すでに報告のある他国に比し低値であった。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考えられる。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。

診断基準を提唱した Demakis らは、多産、高齢、多胎、妊娠高血圧症候群、アフリカ系人種を危険因子として挙げている⁶⁾。ほかに、子宮収縮抑制剤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。

わが国における年齢別発症率を図 4 に示す。

わが国においても、加齢、慢性高血圧や妊娠高血圧症候群の合併、子宮収縮抑制剤の使用や多胎が危険因子と考えられた。表 2 に患者背景や臨床経過の国際比較を示す¹⁷⁾。危険因子の合併率は、米国と同等であり、日本と米国の周産期心筋症の臨床像が相似していることが判明した。また、従来多産婦に多いとされてきたが、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った。

3. 病 因

周産期心筋症の病因については様々な説があ

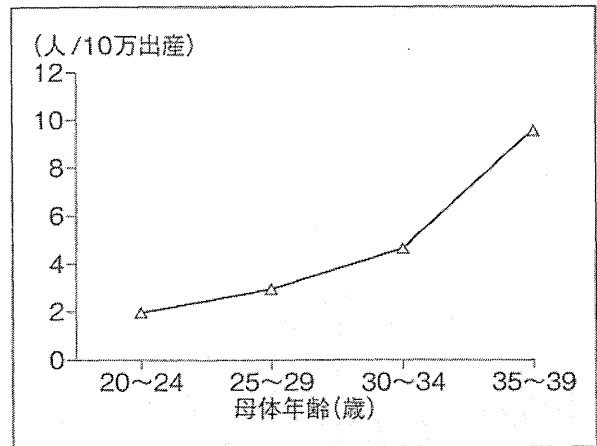


図4 わが国における周産期心筋症の10万出産あたりの年齢別発症率

表2 周産期心筋症の患者背景の国際比較

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

*: 初産を 1 とする

るが、いまだ原因は不明である。従来、自己免疫反応によるものやウイルス感染といった説に加え、病態が拡張型心筋症に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・出産に伴う心負荷により顕在化したという説があった。実際、周産期心筋症患者のDNA検索により、一部に拡張型心筋症の原因遺伝子が見つかることも報告されている⁸⁾⁹⁾。

しかしながら、すべてが拡張型心筋症で説明されるわけではない。アメリカ NIH のワークショップ・グループも、同年代女性における拡張型心筋症の発症率よりもかなり高率に妊産褥婦に発症することから、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¹⁰⁾。

近年、モデル動物による基礎実験を基に、新たな病因についての報告が相次いでいる。

1 切断プロラクチン説

2007年に Hilfiker-Kleiner 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報告した¹¹⁾。同マウスでは、心筋でのカテプシン D という蛋白分解酵素の発現亢進により、血中で 23 kDa のプロラクチンが切断され 16 kDa のプロラクチンが増加していた。16 kDa の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プ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プロモクリプチンを投与すると、心筋症の発症を予防できることもあわせて報告した。

2 血管新生阻害説

2012年、Patten らは、VEGF などの分泌を促すことで血管新生に関与する PGC-1 α を心筋特異的にノックアウトしたマウスが、複数回の妊

娠・出産により、妊娠高血圧症候群と心筋症を発症すると報告した¹²⁾。興味深いことに、このモデルマウスに VEGF を投与しても心筋症の発症は抑制されないのだが、VEGF に加えてプロモクリプチンを投与すると、心筋症の発症が抑制される、という。そこで、切断プロラクチンの産生や VEGF の減少など、複数の因子が血管新生を抑制することで、周産期心筋症が発症するのではないかと推測されている。

病因については、基礎実験による探索研究がようやく始まったところ、といっても過言ではない。临床上や病因を探る上で重要な点は、「周産期心筋症は heterogeneous な疾患である」ということである。妊娠高血圧症候群や拡張型心筋症など、異なる背景の患者が混在している。これら背景の異なる患者が、別々の病態を持つのか、それとも、切断プロラクチンなどの共通の病態を持つのかを証明することは、今後の課題である。

4. 治療

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治療に加え、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、利尿剤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。

これまで、心不全に対する対症療法以外に、自己免疫性心筋炎を疑う症例でのステロイド・免疫抑制剤の使用や、大量 γ グロブリン療法などが試みられてきたが、明確な治療効果は得られていない。近年、新規治療法として、前述の切断プロラクチン病因説に基づき、抗プロラクチン療法が提唱されている。2010年に Sliwa らが南アフリカにおける周産期心筋症患者 20 人を、標準治療にプロモクリプチンを投与した群 (PPCM-Br 群: 10 人) と標準治療のみの群 (PPCM-Std 群: 10 人) の 2 群に分け、半年間予後を追跡したところ、死亡率は PPCM-Br 群 10% に対し PPCM-Std 群で 40%、生存者の半年

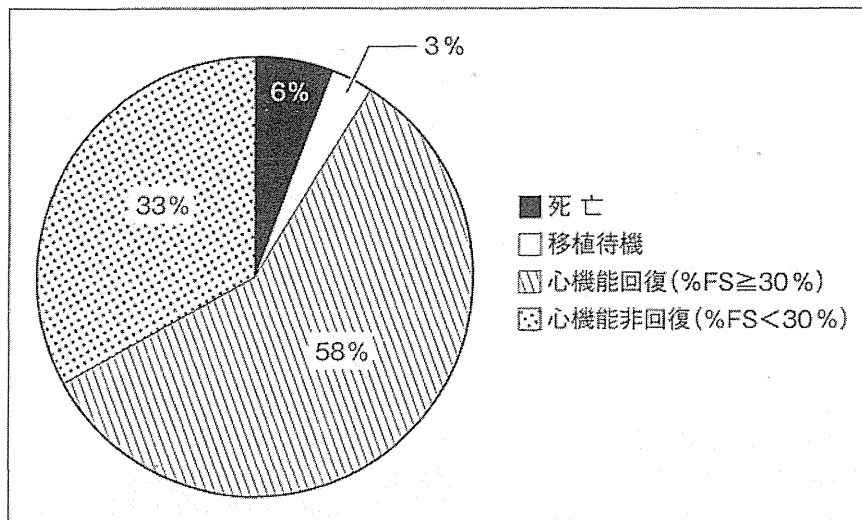


図5 わが国における周産期心筋症患者の予後

後の左室駆出率(LVEF)は PPCM-Br 群 58% に対し PPCM-Std 群で 36% と、予後に大きな差を認めた¹³⁾。しかし、対照である PPCM-Std 群の予後が一般に比べて悪すぎるとの指摘もあり、今後のさらなる検討が待たれるところである。

5. 予 後

当初 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。後者の一部が重症化し、死亡もしくは心臓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 7~50%、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。2009 年のわが国における調査では、約 1 割が死亡もしくは心臓移植待機となり、約 3 割が慢性期に心機能低下が残存していた(図 5)¹⁾。依然、重症例は致死的であると考え慎重に治療にあたる必要があるだろう。

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(LVDd)、左室内血栓の有無、人種などが挙げられている。わが国における全国調査からは、妊娠高血圧症候群に合併した周産期心筋症患者は、慢性期に心機能が回復しやすいことが判明した。

おわりに

周産期心筋症では、診断時心機能が予後と相関するとの報告があり、早期診断、早期治療が及ぼす効果は大きいと考えられる。高齢、妊娠高血圧症候群、多胎などの危険因子を持ち、息切れ、過度な浮腫・体重増加、動悸を訴える妊産褥婦の診察においては、周産期心筋症も鑑別疾患に挙げ、心不全マーカーである BNP 測定などを活用しながら、診療にあたることが重要である。

文 献

- 1) Kamiya CA et al : Different characteristics of peripartum cardiomyopathy between patients complicated with and without hypertensive disorders. -Results from the Japanese Nationwide survey of peripartum cardiomyopathy. Circ J 75 : 1975-1981, 2011
- 2) JCS Joint Working Group : Guidelines for treatment of acute heart failure(JCS 2011). Circ J 77 : 2157-2201, 2013
- 3) Sliwa K et al : Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy : a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripartum cardiomyopathy. Eur J Heart Fail 12 : 767-778, 2010

- 4) 拡張型心筋症ならびに関連する二次性心筋症の診療に関するガイドライン. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン 2011.
- 5) Halkein J et al : MicroRNA-146a is a therapeutic target and biomarker for peripartum cardiomyopathy. *J Clin Invest* 123 : 2143-2154, 2013
- 6) Demakis JG, Rahimtoola SH : Peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 44 : 964-968, 1971
- 7) Sliwa K et al : Peripartum cardiomyopathy. *Lancet* 368 : 687-693, 2006
- 8) Morales A et al : Rare variant mutations in pregnancy-associated or peripartum cardiomyopathy. *Circulation* 121 : 2176-2182, 2010
- 9) van Spaendonck-Zwarts KY et al : Peripartum Cardiomyopathy as a part of familial dilated cardiomyopathy. *Circulation* 121 : 2169-2175, 2010
- 10) Pearson GD et al : Peripartum cardiomyopathy : National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review. *JAMA* 283 : 1183-1188, 2000
- 11) Hilfiker-Kleiner D et al : A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell* 128 : 589-600, 2007
- 12) Patten IS et al : Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. *Nature* 485 : 333-338, 2012
- 13) Sliwa K et al : Evaluation of bromocriptine in the treatment of acute severe peripartum cardiomyopathy : a proof-of-concept pilot study. *Circulation* 121 : 1465-1473, 2010

6

識る

妊娠と循環器疾患を識る

Obstetric knowledge for cardiologists

神谷千津子 (国立循環器病研究センター周産期・婦人科)

妊娠・出産を通じ、母体循環動態はダイナミックに変化する。近年、先天性心疾患の治療成績の向上や、遺伝性不整脈、結合組織病など若年で診断される循環器疾患が増え、循環器疾患合併妊娠数も増加傾向にある。「心臓病をもっているから、妊娠・出産は不可能」と一律に禁止されていた時代は過ぎ、多くの循環器疾患をもつ女性において、妊娠・出産が比較的安全に行えること、その反面、一部の病態では非常にリスクが高いことがわかってきた。周産期予後に関するエビデンスも構築されつつあり、各疾患・病態に応じた細やかなリスク評価も可能となってきた。一方、産科と循環器科の境界領域であることや、女性特有の事象であることから、両科に共通した診療知識を持ち合わせることは難しい。そこで、本稿では、循環器疾患合併妊娠の診療において、循環器医が識っているとより理解が深まるであろう産科的知識と、妊娠に特化した循環器疾患(妊娠高血圧症候群と周産期心筋症)について解説する。

● keywords

妊娠、循環器疾患、産科薬剤、妊娠高血圧症候群、周産期(産褥)心筋症

妊娠・出産の流れ

妊娠母体では、循環器系を含めさまざまな生理的変化が起こる(図1)。これらの生理的変化を踏まえた合併妊娠診療が求められる。

妊娠・出産の流れと主な循環動態の変化を図2に示す。そのなかで、いくつかのキーとなる妊娠週数を挙げる。

妊娠4～5週：市販の妊娠検査薬で陽性(ワルファリンなどの催奇形性をも

つ薬剤使用症例では、妊娠4～5週での薬剤中止または切り替えを推奨)。

妊娠5週：胎嚢確認。妊娠成立。

妊娠6週：胎芽心拍動確認。

妊娠5～11週(器官形成期)：薬剤を含む催奇形因子に曝露した場合、胎児の奇形リスクが上昇する。

妊娠22週未満：妊娠22週未満までは「胎外生存不可能期間」であり、母体保護法の下に人工妊娠中絶が可能である。その際、妊娠11週までは子宮内容

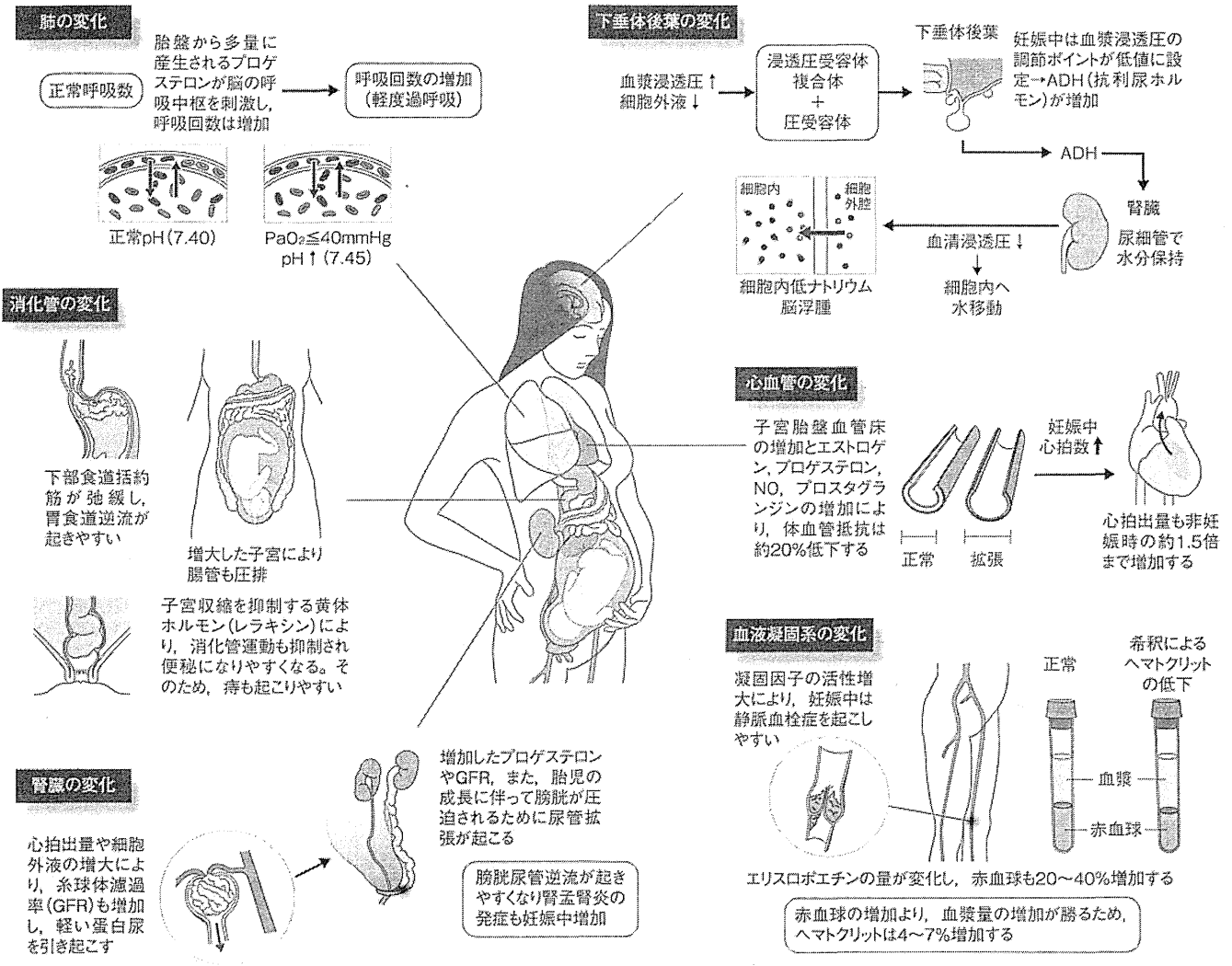


図1 妊娠母体の生理的变化

除去術を行い、12週以降はプロスタグランジン製剤で子宮収縮させ、娩出する。母体侵襲度の観点から、妊娠中絶を考慮する場合にはできるだけ妊娠11週までに決定・施行する。

妊娠20週～：妊娠20週以降に血圧や血糖の上昇を認めた場合、妊娠高血圧

症候群や妊娠糖尿病の診断となる。

妊娠34週：妊娠34週以降の早産児の予後は、正常産児とほぼ変わらなくなる。

妊娠37週～42週未満：正常産。

妊娠に関連したホルモンと母体循環動態への影響について、表1に示す。

産科で使用される主な薬剤と循環動態への影響

(1) 排卵誘発薬

生殖医療の発展に伴い、不妊治療による妊娠が増加している。卵巣機能不全や、人工授精・体外受精の受精率

		妊娠初期												妊娠中期												妊娠後期																			
		第1月			第2月			第3月			第4月			第5月			第6月			第7月			第8月			第9月			第10月			第11月													
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43
胎児の成長	排卵受精	器官形成期												胎盤完成												早産												正常産			過期産				
	胎嚢 胎芽心拍動	頭暈長より 分娩予定日 決定																								肺の構造 完成			肺が成熟																
母体の変化	妊娠反応 陽性													胎動出現												心拍出量 ピーク			心拍数ピーク																
	悪阻	血栓性素因保有者の血栓好発時期												妊娠高血圧症候群 妊娠糖尿病の発症												心疾患患者の 心不全好発時期																			

図2 妊娠・出産の流れ

表1 妊娠に関連したホルモンと母体循環動態への影響

ヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG)	受精後早期から栄養膜細胞で合成され、著増するため、妊娠検査に使用される。黄体形成ホルモン(LH)と似た生理活性をもち、妊娠成立後に黄体機能を維持させる作用をもつ。甲状腺刺激作用もあるため、一過性に甲状腺機能亢進を引き起こすことがある。黄体からのリラキシン産生を促進し、子宮血管拡張や子宮平滑筋の弛緩作用をもつといわれている
ヒト胎盤性ラクタゲン (hPL)	受精後早期から栄養膜細胞で合成される。プロラクチンと類似の構造をもち、成長ホルモンと似た作用をもつ。脂肪を分解して胎児の栄養源となる遊離脂肪酸を増加させ、胎児の成長に必要なアミノ酸代謝を上げるとともに、血管新生作用をもつ
リラキシン	妊娠早期には黄体で産生され、hCGと同じような増加を認める。その後、子宮や胎盤で産生され、子宮や膈、恥骨結合などの細胞外マトリックスのリモデリングや、腎血流量の増加、浸透圧低下などに関与する
プロゲステロン	妊娠8週以降主に胎盤で産生され、妊娠後期には、非妊時黄体産生量の10~5,000倍まで増加する。妊娠中の排卵抑制、子宮筋弛緩による妊娠維持、乳汁分泌の準備(乳腺の肥大)などに作用する。特に妊娠初期には、プロゲステロン分泌不十分で、流産のリスクがある。血中濃度の急激な低下が、陣痛開始を促す
エストロゲン	非妊時に主に分泌されるのはE ₂ (エストラジオール)であるが、妊娠中はE ₃ (エストリオール)も多く分泌される。子宮筋を弛緩させ、子宮血流を増大し妊娠維持の作用をもつ。乳汁分泌の準備や妊娠末期に子宮頸管熟化作用をもつ。QT時間の延長や血管壁の脆弱性に関与すると考えられている
プロラクチン	エストロゲンや甲状腺刺激ホルモンの影響で妊娠中から増加し、乳腺の発達や産後の乳汁分泌に作用する。近年、後述の周産期心筋症の発症に関与しているとの報告がある

向上のために、排卵誘発薬を使用する
 場合が多いが、血栓症や卵巣過剰刺
 激症候群 (ovarian hyper-stimulation
 syndrome ; OHSS) の合併に注意が必要
 である。また、多胎妊娠の確率が増
 加するため、心機能低下例などハイリ
 スク妊娠では勧められない。

内服薬のクロミフェン酸塩
 は、間脳で黄体形成ホルモン放出ホル
 モンの分泌を促し、その結果、下垂体
 から卵胞刺激ホルモンが分泌され、排
 卵を起こす。弱いエストロゲン作用を
 もち、血栓性素因をもつ女性におい
 て、血栓症の合併が報告されている。

注射薬のhMG(下垂体性ゴナドトロピ
 ン)製剤は卵巣を直接刺激することに
 よって排卵を起こすため、妊娠率も高
 いが、OHSSや多胎の合併率も高い。

(2)子宮収縮抑制薬

わが国で最も汎用されている子宮収

縮抑制薬(切迫早産治療薬)は、 β 受容体刺激薬(塩酸リトドリン)である。現在日本で使用できる薬剤のなかで切迫早産予防効果が最大であるが¹⁾、母体心拍数を上げ、不整脈や心不全の誘因となりえるため、循環器疾患患者での使用は推奨されない。欧米では心血管合併症リスクが高いため、一般妊婦にも使用されなくなっている。

硫酸マグネシウムは心疾患合併妊婦でも、使用できる子宮収縮抑制薬であるが、その切迫早産予防効果は、十分確立されていない。表2に主な子宮収縮抑制薬の効能効果をあげる。

(3)子宮収縮促進薬

陣痛誘発や微弱陣痛の場合に、子宮収縮促進薬が使用される。安全性と有効性から、オキシトシンとプロスタグランジンが主に使用されている。

オキシトシンの感受性は妊娠週数によって異なり、個人差も大きい。投与時間が8~10時間を超えると、感受性は低下し、投与量を増やしても有効陣痛を得られないことが多い。分娩促進中には、分娩監視装置を使用し、医師や助産師の母児観察が必須である。

分娩子宮からの出血は、血小板などによる一般的な止血機序ではなく、子宮収縮による機械的圧排で止血されるため、産後の速やかな子宮収縮が必須である(子宮収縮が不十分で出血量が増加することを弛緩出血という)。産後の子宮弛緩に対して、オキシトシンやエルゴメトリンが使用されるが、オキシトシンの急速静注は血圧低下や心拍数増加を伴うため、循環器疾患合併妊婦では緩徐に投与することが推奨される²⁾。エルゴメトリンは血管攣縮作用が知られており、冠攣縮性狭心症の患

者では使用禁忌である。

妊娠中の循環器検査について

(1)心エコー検査

妊娠母体の血行動態を評価するうえで、非侵襲的かつ情報量の多い心エコー検査は非常に有用である。妊娠後期には、子宮の増大に伴って下大静脈が圧迫され、右房流入部位において血管径が縮小していることが多い。腹部静脈の圧迫は循環血液量にも関係し、左側臥位では仰臥位の約10~20%多い。約1割の後期妊婦では、仰臥位低血圧をきたすこともあるため、長時間の仰臥位での検査には注意が必要である。

循環器疾患合併妊婦においては、妊娠直前あるいは妊娠による循環変化がまだ軽微である妊娠初期に、最初の心

表2 子宮収縮抑制剤の効能効果

薬剤	効能	分娩遅延効果	副作用	これまでの研究
β 受容体作動薬	cAMP減少	2~7日	心血管系 代謝系	RCT メタ解析
NOドナー	cGMP増加	2日	心血管系	Small series
硫酸マグネシウム	細胞内Ca ²⁺ の減少	(-) 胎児の脳保護	神経系 代謝系 周産期死亡	RCT, メタ解析 RCT
プロスタグランジン合成阻害薬	gapジャンクション 細胞内Ca ²⁺ の減少	2~7日	消化器系 児の腎機能 PDA早期閉鎖	RCT, メタ解析
Ca拮抗薬	細胞内Ca ²⁺ の減少	7日 新生児死亡減少	心血管系	no placebo RCT comparative RCT
プロゲステロン	細胞内Ca ²⁺ の減少 プロスタグランジン合成を低下	ハイリスク妊婦において早産を減少	鎮静作用 肝細胞障害	RCT

エコー検査を行い、妊娠リスクのアセスメントを行う。低リスク患者の場合、心負荷が最大に近づく妊娠30週前後に再検し、改めて血行動態の評価を行う。高リスク患者や、自覚症状の出現を認めた際は、さらに頻回のアセスメントが必要である。例えば、大動脈径が40mm以上のMarfan症候群妊婦では、2週間ごとに超音波検査による大動脈径測定が望ましい。

(2)胸部X線検査、心臓カテーテル検査、心臓CT検査

肺うっ血や右心拡大の評価など、胸部X線検査が有用なことも多いが、放射線被ばくの問題から、診療上有益と判断した場合にのみ、施行すべきである。胎児線量が100mGy未満では、被ばくによる胎児の発達遅滞、中枢神経障害、奇形のリスクの増大は、現在のところ認められていない。診断手法から受けるおおよその胎児線量を表3に示す³⁾。

表3 通常の診断手法から受けるおおよその胎児線量(文献3より引用改変)

検査	105(mGy)	15(mGy)
従来型X線検査		
腹部	1.4	4.2
骨盤	1.1	4
胸部	<0.01	<0.01
CT		
腹部	8.0	49
骨盤	25	79
胸部	0.06	0.96
頭部	<0.005	<0.005

(3)MRI検査

放射線被ばくがないという点で、妊娠中の心臓MRI検査は安全度が高いと考えられる。右心系の評価や、複雑心奇形・術後症例などでは、心臓超音波検査による評価が困難な場合があるが、心臓MRI検査は、このような場合であっても、心室容積や血行動態の評価に有用と考えられる。MRI検査の胎児への危険性(熱・騒音・磁場などの影響)の詳細についてはわかっていないため、妊娠13週以降に施行することが望ましい。

(4)心電図検査

正常妊娠では、心電図上に明らかな変化は認められない。ただし、心臓の位置変化に伴い、心臓の電気軸が左方に変位する。妊娠中、心拍数や循環血量の増加に伴い、期外収縮や頻脈性不整脈の頻度は増加する。

妊娠に特化した循環器疾患

(1)妊娠高血圧症候群

妊娠高血圧症候群とは、妊娠20週以降、分娩後12週まで高血圧がみられる場合、または高血圧に蛋白尿を伴う場合のいずれかで、かつこれらの症状が単なる妊娠の偶発合併症によるものではないものをいう。病型分類を表4に示す。高血圧、蛋白尿の程度によって軽症・重症に分類され、また、妊娠32週未満に発症するものを早発型、32週以降に発症するものを遅発型とする。発症機序として、妊娠初期に子宮らせん動脈の形成異常が生じ、慢性的な胎盤虚血により、胎盤から多くの血管作動物質が産生され、血圧上昇や腎機能障害が出現すると考えられている。

全妊娠の7~10%に合併するとされ、高齢、高血圧などの家族歴、慢性高血圧や糖尿病合併妊娠、初産婦、多胎妊娠などが危険因子として知られている。重症度と妊娠週数に応じて降圧治療も行うが、妊娠終了しなければ根本的治療とはならないため、重症例や、軽症でも臨月に入れば、積極的に分娩とする。降圧治療の際には、急激な降圧により子宮胎盤循環が阻害され、胎児機能不全を惹起させる可能性があるため、厳重なモニタリングを行う。

(2)周産期心筋症

周産期(産褥性)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きたし、急性心不全を発症する二次性心筋症の一つである。汎用

表4 妊娠高血圧症候群の病型分類

妊娠高血圧腎症 (pre-eclampsia)	妊娠20週以降に初めて高血圧が発症し、かつ蛋白尿を伴うもので、分娩後12週までに正常に復する場合
妊娠高血圧 (gestational hypertension)	妊娠20週以降に初めて高血圧が発症し、分娩後12週までに正常に復する場合
加重型妊娠高血圧腎症 (superimposed pre-eclampsia)	①高血圧症が妊娠前あるいは妊娠20週までに存在し、妊娠20週以降蛋白尿を伴う場合 ②高血圧と蛋白尿が妊娠前あるいは妊娠20週までに存在し、妊娠20週以降、いずれか、または両症状が増悪する場合 ③蛋白尿のみを呈する腎疾患が妊娠前あるいは妊娠20週までに存在し、妊娠20週以降に高血圧が発症する場合
子癇 (eclampsia)	妊娠20週以降に初めて痙攣発作を起こし、てんかんや二次性痙攣が否定されるもの。痙攣発作の起こった時期により、妊娠子癇・分娩子癇・産褥子癇とする

されている診断基準は、「①分娩前1カ月～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、④左室機能の低下(駆出率<45%など)」であるが、現段階では疾患特異的な診断項目がなく、あくまで除外診断である。そのため、拡張型心筋症や心筋炎などさまざまな背景をもつ

患者が含まれていると考えられる。高齢、妊娠高血圧症候群、慢性高血圧症、多胎妊娠、子宮収縮抑制薬の使用などが危険因子として知られている。

約1割に母体死亡、心臓移植待機例を認める一方、6割の患者が正常心機能に回復する。心不全診断時や2カ月後の左室駆出率や、心内血栓の合併、人種などが慢性期の心機能予後予測

因子とされている。日本の調査から、妊娠高血圧症候群を背景とした周産期心筋症患者は、心機能回復度が高いこともわかっている⁴⁾。

原因不明であるが、近年、切断プロラクチンや血管新生阻害因子が発症に関与している、との報告がある^{5,6)}。

文献

- Hubinont C, Debieve F: Prevention of Preterm Labour: 2011 Update on Tocolysis. J of Pregnancy 2011: 941057, 2011.
- Steer PJ, Gatzoulis MA, Baker P: Heart disease and Pregnancy. RCOG Press, London, 2006, p301.
- Sharp C, Shrimpton JA, Bury RF, et al: Diagnostic Medical Exposures: Advice on Exposure to Ionising Radiation during Pregnancy. National Radiological Protection Board, 1998.
- Kamiya C, Kitakaze M, Ishibashi-Ueda H, et al: Different characteristics of peripartum cardiomyopathy between patients complicated with and without hypertensive disorders. -Results from the Japanese Nationwide survey of peripartum cardiomyopathy-. Circ J 75: 1975-1981, 2011.
- Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, et al: A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. Cell 128: 589-600, 2007.
- Patten IS, Rana S, Shahul S, et al: Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. Nature 485: 333-338, 2012.

