

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

一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。

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
 左室駆出率(EF:ejection fraction) < 50%
 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

分娩方法：経膣分娩 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

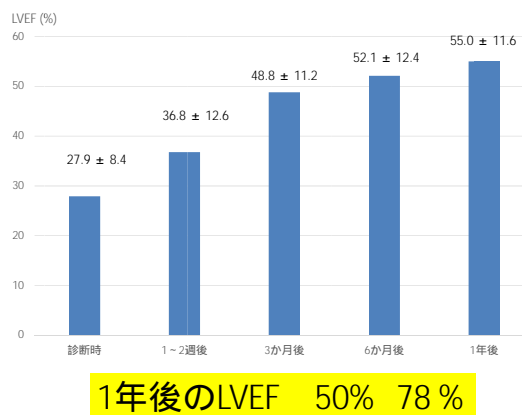
診断時 NYHA: 2人、10人
 18人、45人

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。

平均左室駆出率(LVEF)の推移(図2)

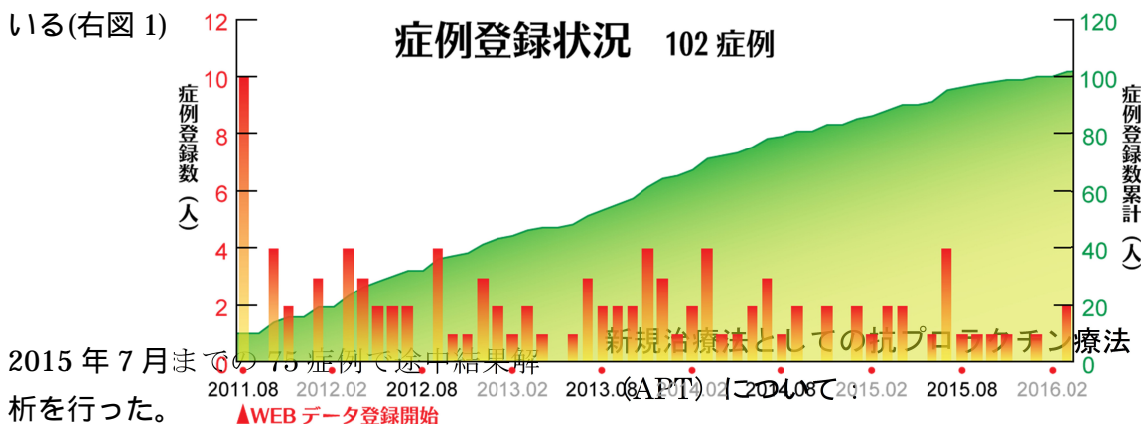
平均左室駆出率(LVEF)の推移



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)

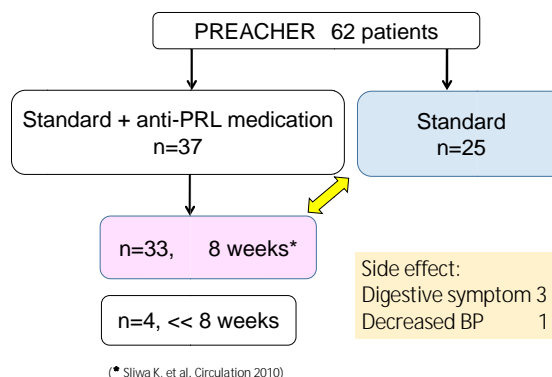


Hilfiker らは、心筋特異的に STAT3 蛋白をノックアウトした雌マウスにおいて、妊娠出産を契機として高率に心筋症・心不全を発症することに注目し、周産期心筋症の発症メカニズムについての研究結果を報告した (Cell, 2007)。当該マウスでは、心筋でカテプシン D という蛋白分解酵素が発現亢進し、血中でプロラクチンを切断する。切断プロラクチンは血管新生に対して抑制的に作用することが知られており、この切断プロラクチンが血管内皮細胞を傷害することにより心筋症を発症すると考えられた。また、このマウスに抗プロラクチン薬であるプロモクリプチンを投与した上で妊娠分娩させると心筋症を発症しないこと、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

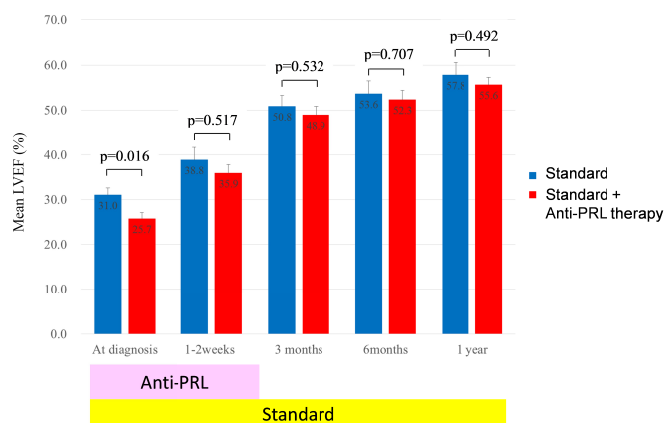


副作用として、消化器症状 (嘔気) 3人、血圧低下 1人認めた。

【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

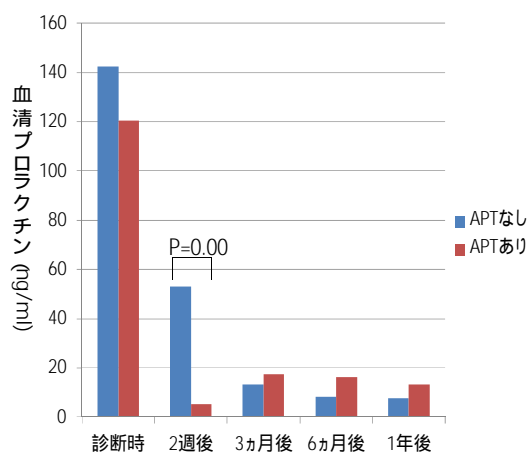
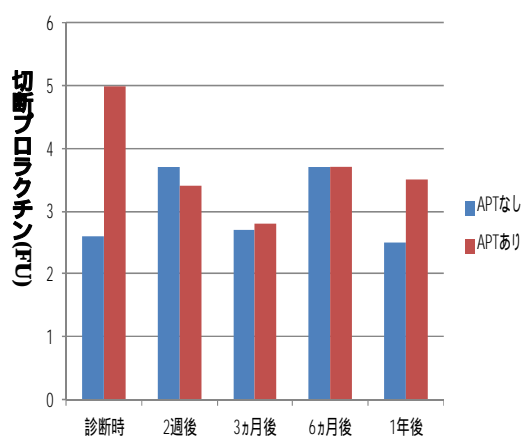


図5b . APTの有無と切断プロラクチン値



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會に合わせ、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える。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

(資料1)

PREACHER NEWS LETTER

2016.03 第4号

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

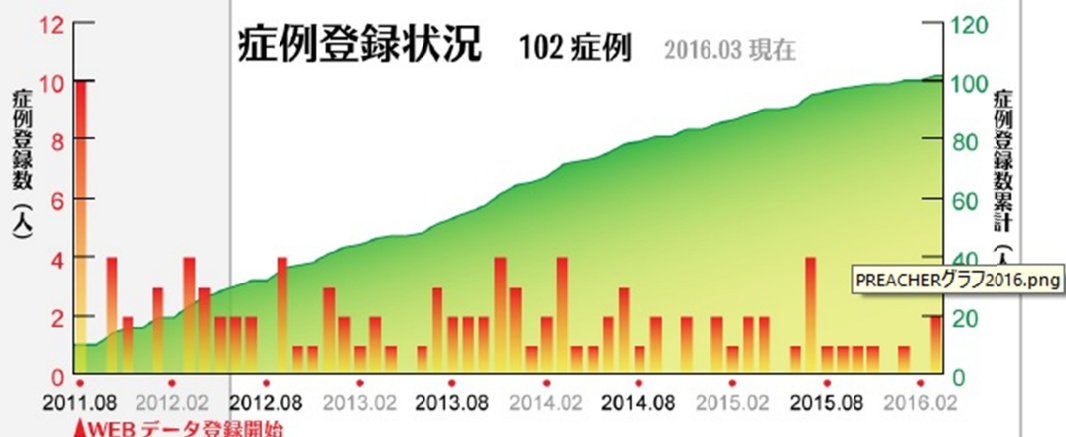
目次

| | |
|-------------------|---|
| 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。(Siwa K, et al. *Lancet*. 2006より引用改変)

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) について

3

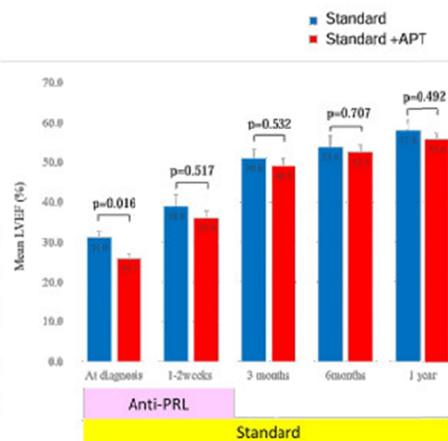
抗プロラクチン療法 (APT) は、主治医の判断のもとに実施し、本症例登録研究は、観察研究の位置づけで APT の有効性検討を行っています。

【 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 sFtl1 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 | |
| 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/>) をご覧下さい。

◆ 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2-2-19
TEL: 06-6133-5739
FAX: 06-6133-5769
E-mail: preacher@ahit.co.jp

(資料2)

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.nccvc.go.jp