

## 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%)認めしたが、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)大郷恵子「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

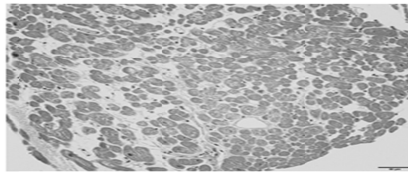
- Felcerら
  - PPCM 42 症例 右室心内膜心筋生検。
  - 発症から生検までの平均期間(は 24 日 (3 - 610 日))
  - The Dallas Criteria による評価
  - 26 症例(62%)で myocarditis もしくは borderline myocarditis を認めた。
  - 心筋炎の有無によって転帰に相違はなかった。

|                        | 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                        |         |

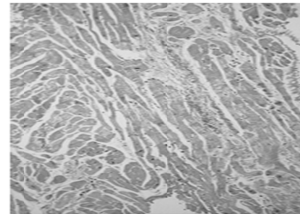
Felzer DC, Jager SL, Kales E, et al. Myocarditis and long-term survival in patients with peripartum cardiomyopathy. Am Heart J 2006; 150: 178-83

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%)  |