

## CORRESPONDENCE

# Elevated vasoinhibin derived from prolactin and cathepsin D activities in sera of patients with preeclampsia

*Hypertension Research* (2015) 38, 899–901; doi:10.1038/hr.2015.99; published online 17 September 2015

Preeclampsia (PE) is a pregnancy-related disease characterized by high blood pressure and proteinuria. Although the precise pathogenic mechanisms remain unclear, aplasia of the placental helicine artery is considered to be a potential cause of PE. Moreover, several biomarkers, such as soluble fms-like tyrosine kinase and placental growth factor, have been suggested to predict PE.<sup>1,2</sup>

Prolactin, a 23-kDa hypophyseal polypeptide hormone, has an angiogenic function. However, a 16-kDa fragment of N-terminal prolactin, which is cleaved by enzymes, such as cathepsin D (CathD), has anti-angiogenic functions.<sup>3</sup> Cleaved growth hormone and placental lactogen also exert anti-angiogenic effects, and these residues are designated as vasoinhibins.

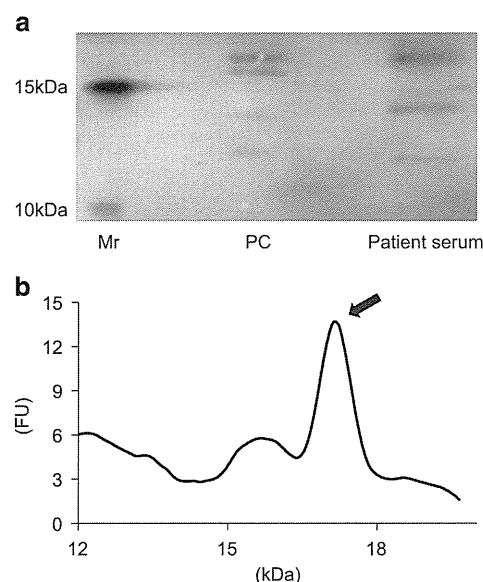
Recent studies have detected vasoinhibin derived from prolactin (PRL-V) in urine, amniotic fluid, placental and serum samples of patients with PE.<sup>4,5</sup> Placental protein expression of CathD was increased more in PE patients than healthy controls.<sup>6</sup> Thus, PRL-V is suspected as one of the contributing factors to PE. However, PRL-V values and CathD activity in the sera of PE patients remained unknown. The aim of the present study was to quantify PRL-V and to measure CathD activity in the sera of PE patients compared with healthy pregnant women. This study was approved by the Ethical Committee at the National Cerebral and Cardiovascular Center in Osaka, Japan, and was performed with the informed consent of all participants.

Seven healthy pregnant women (control group) and nine patients with PE (PE group) participated in the study. Sera and urine samples were collected from participants in the early morning at three separate time

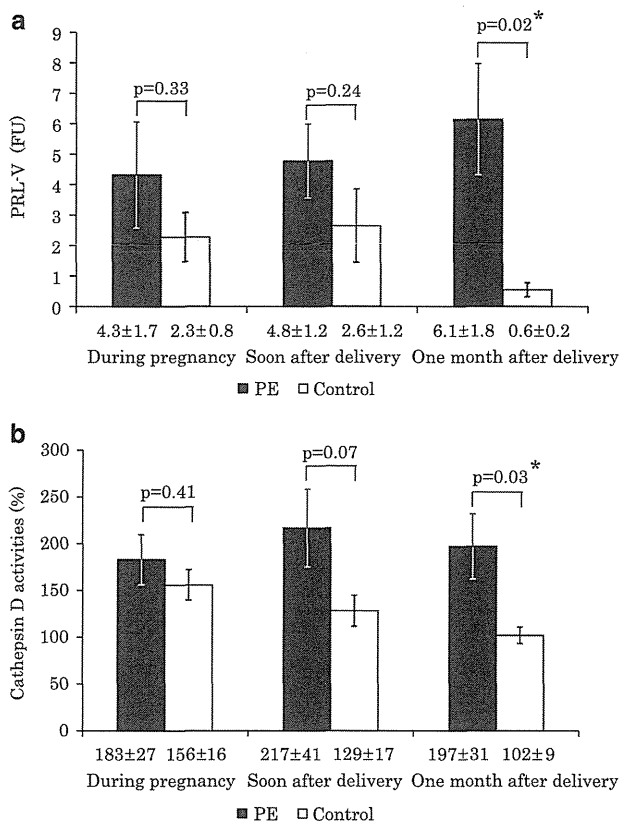
points: antepartum (specifically after the diagnosis of PE in the PE group), soon after delivery and 1 month after delivery. The diagnosis and severity of PE were determined by the physicians' clinical judgments according to the National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on high blood pressure in pregnancy.<sup>7</sup>

The quantification method of serum PRL-V was developed in the study on the basis of a previous method.<sup>8</sup> Serum was

pretreated with an Albumin/IgG Removal Kit (Merck, Darmstadt, Germany), and immunoprecipitated by the human prolactin polyclonal antibody, anti-hPRL-IC-5, CYTO (National Hormone and Peptide Program, Torrance, CA, USA), according to the protocol recommended by the manufacturer. Immunoprecipitated samples were applied to western blotting with an antibody that detected N-terminal of prolactin (anti-hPRL monoclonal antibody clone 5602, Diagnostics



**Figure 1** Sample images of vasoinhibin derived from prolactin (PRL-V) measurements. (a) Western blot analysis. A western blot analysis of immunoprecipitated serum from a patient with the N-terminal prolactin antibody. Serum bands in the patient serum were detected at ~12, 14.5 and, especially, 17 kDa. Positive control (PC: human prolactin+bovine CathD citrate phosphate buffer, 37 °C, 10 min) bands were detected at 12, 14, 16 and 17 kDa. (Mr, molecular weight marker). (b) Electrophoretic waveform by Bioanalyzer. A capillary electrophoresis analysis of the same immunoprecipitated serum in a. The vertical axis shows fluorescence units (FU) and the horizontal axis shows the molecular weight of PRL-V. The peak of the electrophoretic waveform was at 17 kDa (arrow). The PRL-V value was quantified with the peak FU. The background FU was subtracted from the peak FU; thus, the PRL-V value was 8.8 FU in this case.



**Figure 2** Vasoinhibin derived from prolactin (PRL-V) values and cathepsin D activities in the study participants. (a) PRL-V values in the preeclampsia (PE) and control groups. The white bar shows PRL-V values in the control group and the black bar shows those in the PE group. The vertical axis shows the fluorescent unit of PRL-V (mean ± s.e.m., \* $P < 0.05$  vs. control). (b) Cathepsin D activity in the PE and control groups. The white bar shows cathepsin D activity in the control group and the black bar shows that in the PE group (mean ± s.e.m., \* $P < 0.05$  vs. control).

Biochem Canada, Dorchester, Ontario, Canada; Figure 1a). Moreover, the same samples were also applied to the Agilent Protein 80 Kit (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) and Bioanalyzer (Agilent Technologies) to quantify PRL-V. The peak height of the electrophoretic waveform was indicated as the PRL-V amount (Figure 1b). Each assay was performed in duplicate and the mean values were used for the analysis.

CathD activity was measured by the SensoLyte 520 Cathepsin D Activity Assay Kit (Anaspec, Fremont, CA, USA). The serum of a healthy non-pregnant woman was used as the calibrator in all assays, and CathD activity in participants is presented as a percentage of the calibrator activity. Each assay was performed in triplicate and the mean values were used for the analysis.

Data are expressed as the mean ± s.e.m. Student's *t*-test and the Pearson correlation coefficient were performed.

The average blood pressures of control and PE groups were  $108 \pm 3/66 \pm 3$  and  $155 \pm 4/$

$95 \pm 4$  mm Hg in antepartum,  $113 \pm 5/73 \pm 5$  and  $127 \pm 4/75 \pm 3$  mm Hg soon after delivery and  $113 \pm 4/70 \pm 3$  and  $129 \pm 4/81 \pm 3$  mm Hg 1 month after delivery, respectively (seven patients in the PE group were treated with anti-hypertensive medication soon after delivery; one patient was treated with methyldopa; four patients were treated with nifedipine and two patients were treated with nicardipine). The average proteinuria of control and PE groups were  $85 \pm 23$  and  $205 \pm 91$  mg dl<sup>-1</sup> in antepartum. The PRL-V values were slightly higher in the PE group than the control group in antepartum and soon after delivery. However, these values were significantly higher in the PE group than the control group 1 month after delivery (Figure 2a).

CathD activities were slightly higher in the PE group than the control group in antepartum and soon after delivery. CathD activity remained significantly higher in the PE group, whereas it had decreased in the control group 1 month after delivery (Figure 2b).

PRL-V values in antepartum were higher in patients with severe PE ( $5.62 \pm 2.61$  fluorescence unit (FU),  $n = 6$ ) than patients with mild PE ( $2.15 \pm 1.33$  FU,  $n = 3$ ) but were not significant ( $P = 0.37$ ). There were positive correlations between PRL-V and total protein ( $r = 0.75$ ,  $P = 0.05$ ) and albumin ( $r = 0.75$ ,  $P = 0.05$ ) in pooled urine. CathD activities correlated with systolic ( $r = 0.77$ ,  $P = 0.07$ ) and diastolic blood pressures ( $r = 0.75$ ,  $P = 0.16$ ).

Quantitative detection of PRL-V has been considered to be technically difficult because of the very small amount of PRL-V in serum. This was the first study to quantify serum PRL-V in PE patients, and these results were consistent with previous findings by western blotting analyses.<sup>5,6</sup> Because PRL-V has been investigated in other diseases, such as diabetic retinopathy<sup>8</sup> and peripartum cardiomyopathy,<sup>9</sup> our method may be applicable for elucidating the pathogenic mechanisms for these diseases as well as PE.

PRL-V values and CathD activities were higher in PE patients than healthy controls at all periods, particularly at 1 month after delivery. Although both values 1 month after delivery were decreased in the control group, they remained at a high level in the PE group. PE is usually improved after delivery, whereas vascular dysfunction has been observed late after delivery.<sup>10</sup> Moreover, PE is known as a major risk factor of peripartum cardiomyopathy, which often develops after delivery. Thus, PRL-V may be involved in such vascular disorders or cardiac dysfunction in postpartum women.

As one of the study limitations, the number of samples in this study was small. Further larger studies are required to confirm these results.

**CONFLICT OF INTEREST**

The authors declare no conflict of interest.

Ryojun Nakajima<sup>1</sup>, Michiyo Ishida<sup>1</sup>, Chizuko A Kamiya<sup>2</sup>, Jun Yoshimatsu<sup>2</sup>, Mika Suzuki<sup>1</sup>, Asuka Hirota<sup>1</sup>, Tomoaki Ikeda<sup>3</sup> and Toshio Harigaya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Functional Anatomy, Department of Life Sciences, Faculty of Agriculture, Meiji University, Kawasaki, Japan; <sup>2</sup>Department of Perinatology and Gynecology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Japan and <sup>3</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Mie University Graduate School of Medicine, Tsu, Japan

E-mail: ryojun@meiji.ac.jp

- 1 Ohkuchi A, Hirashima C, Takahashi K, Suzuki H, Matsubara S, Suzuki M. Onset threshold of the plasma levels of soluble fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor ratio for predicting the imminent onset of preeclampsia within 4 weeks after blood sampling at 19-31 weeks of gestation. *Hypertens Res* 2013; **36**: 1073-1080.
- 2 Kulmala L, Phupong V. Combination of plasma-soluble fms-like tyrosine kinase 1 and uterine artery Doppler for the prediction of preeclampsia in cases of elderly gravida. *Hypertens Res* 2014; **37**: 538-542.
- 3 Clapp C, Aranda J, Gonzalez C, Jeziorski MC, de la Escalera GM. Vasoinhibins: endogenous regulators of angiogenesis and vascular function. *Trends Endocrinol. Metab* 2006; **17**: 301-307.
- 4 Leanos-Miranda A, Marquez-Acosta J, Cardenas-Mondragon GM, Chinolla-Arellano ZL, Rivera-Leanos R, Bermejo-Huerta S, Romero-Arauz JF, Alvarez-Jimenez G, Ramos-Leon JC, Ulloa-Aguirre A. Urinary prolactin as a reliable marker for preeclampsia, its severity, and the occurrence of adverse pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93**: 2492-2499.
- 5 Gonzalez C, Parra A, Ramirez-Peredo J, Garcia C, Rivera JC, Macotela Y, Aranda J, Lemini M, Arias J, Ibarungoitia F, De la Escalera GM, Clapp C. Elevated vasoinhibins may contribute to endothelial cell dysfunction and low birth weight in preeclampsia. *Lab Invest* 2007; **87**: 1009-1017.
- 6 Kim YN, Kim HK, Warda M, Kim N, Park WS, Prince ADB, Jeong DH, Lee DS, Kim KT, Han J. Toward a better understanding of preeclampsia: comparative proteomic analysis of preeclamptic placentas. *Proteomics Clin Appl* 2007; **1**: 1625-1636.
- 7 Gifford RW, August PA, Cunningham G, Green LA, Lindheimer MD, McNellis D, Roberts JM, Sibai BM, Taler SJ, Natl High Blood Pressure Educ P. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; **183**: S1-S22.
- 8 Triebel J, Huefner M, Ramadori G. Investigation of prolactin-related vasoinhibin in sera from patients with diabetic retinopathy. *Eur J Endocrinol* 2009; **161**: 345-353.
- 9 Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, Bonda T, Schaefer A, Sliwa K, Forster O, Quint A, Landmesser U, Doerries C, Luchtefeld M, Poli V, Schneider MD, Balligand JL, Desjardins F, Ansari A, Struman I, Nguyen NQN, Zschemisch NH, Klein G, Heusch G, Schulz R, Hilfiker A, Drexler H. A cathepsin D-cleaved 16 kda form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell* 2007; **128**: 589-600.
- 10 Agatista PK, Ness RB, Roberts JM, Costantino JP, Kuller LH, McLaughlin MK. Impairment of endothelial function in women with a history of preeclampsia: an indicator of cardiovascular risk. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; **286**: H1389-H1393.

# 12 産褥(周産期)心筋症

## peripartum cardiomyopathy

### 疾患概要と病態生理

- 産褥(周産期)心筋症とは、心疾患既往のない女性が、妊娠・産褥期に拡張型心筋症様の心機能低下(左室駆出率<45%)をきたし、心不全を発症する心筋症であり<sup>1,2)</sup>、二次性心筋症の一つに挙げられている。
- 疾患特異的な診断項目がなく、あくまで除外診断である。一部に拡張型心筋症の遺伝背景を持つものも含まれている。
- 原因は特定されていないが、炎症性、ウイルス性、自己免疫性などの説に付け加え、近年、切断プロラクチンによる血管障害によるとする説が報告されている<sup>3)</sup>。
- 妊娠に伴うダイナミックな循環変化(表1)に、上記のような機序が加わり、心筋症、心不全を発症すると考えられている。
- 心不全の診断時期は分娩から産後1カ月の間が最も多く、7割の患者が産後発症である(図1)<sup>4)</sup>。妊娠中に発症した3割の患者では、子宮内胎児死亡や早産など胎児予後にも関連する。
- 危険因子として、高齢妊娠、妊娠高血圧症候群の合併、多胎妊娠、子宮収縮抑制剤の使用などが知られている。

表1 正常妊娠による循環変化

循環血漿量	妊娠初期から徐々に増加。 妊娠30週前後で非妊時の+50%
心拍数	妊娠初期から徐々に増加。 妊娠後期で非妊時の+20%
1回心拍出量	妊娠中期以降最大。 非妊時の+30%
心拍出量	妊娠初期から徐々に増加。 妊娠30週前後で非妊時の+50%
血圧	妊娠初期～中期に低下。妊娠後期にやや上昇
血管抵抗	妊娠中は低下

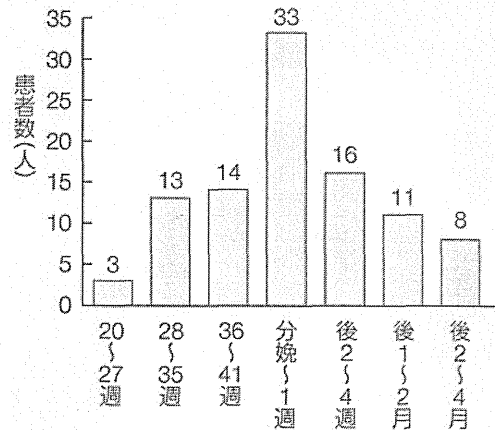


図1 日本における周産期心筋症の診断時期

### 身体所見

- 他の収縮不全による心不全患者と同様、呼吸困難、浮腫、咳嗽などのうっ血性心不全症状を訴えることが多い。
- 労作時息切れや体重増加など、症状が軽微なうちは、健常妊産褥婦でも訴える症状であるため、診断が遅延する場合がある。患者の多くが、診断時NYHAⅢ～Ⅳ度であり、致死性不整脈やショック、意識障害などの重篤な症状をきっかけに診断がつくものもある。
- 視診・触診：頸静脈怒張、全身浮腫、肝腫大、四肢チアノーゼ、低血圧、泡沫状痰など
- 聴診：湿性ラ音、喘鳴、Ⅲ音やⅣ音など。

## 心電図

- 軽微な ST や T 波異常や、前胸部誘導での R 波減高などを認めることが多い。心筋梗塞や心筋炎のような ST-T 変化に乏しいのが特徴である。
- 心室頻拍や心室細動が出現し、産褥心筋症と診断される症例もある (図2)。

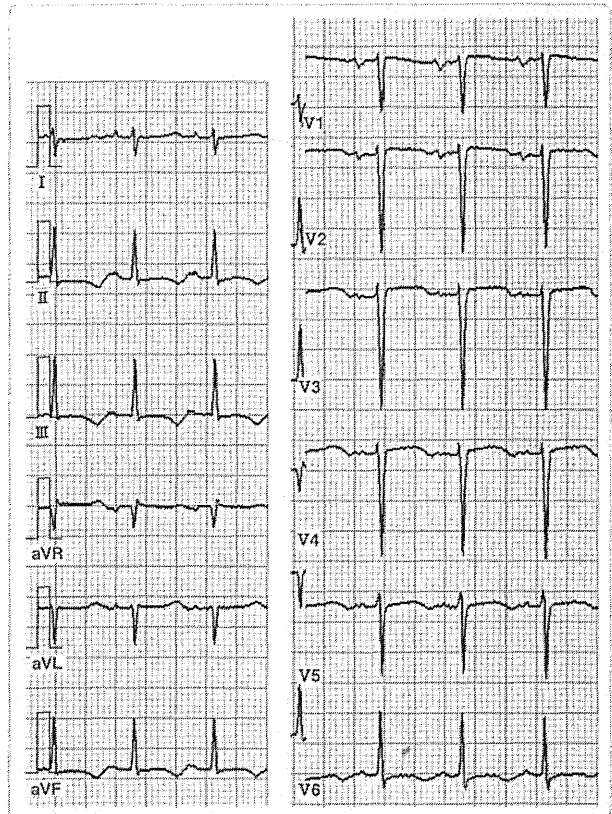


図2 心電図

心拍数 111/分。R波減高 (V2~V4)、陰性T波 (II, aVF)、左房負荷P波 (II, V1)の所見を認める。

## 胸部レントゲン

- 心拡大と、急性期には、肺うっ血、胸水を認める (図3)。

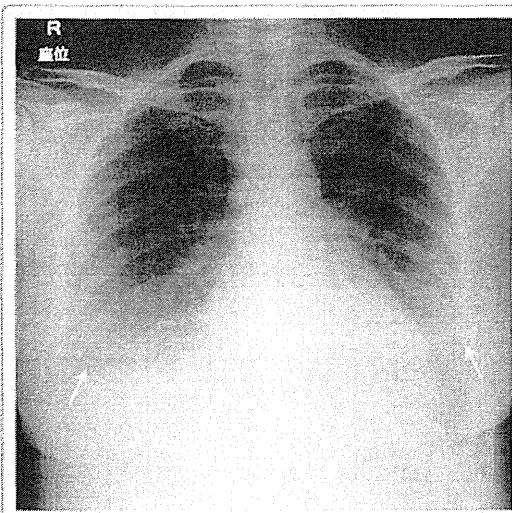


図3 胸部レントゲン

心拡大と胸水貯留(矢印)、肺うっ血を認める。

## 治療法

- 一般的な心不全に対する治療が広く行われている。
- 5 ~ 10 % 程度の患者で、経皮的心肺補助装置 (percutaneous cardiopulmonary support, PCPS) や大動脈内バルーンポンピング (intra-aortic balloon pumping, IABP) の機械的サポートが必要となる。治療抵抗性の症例では、左室補助人工心臓 (left ventricular assist device, LVAD) を装着して、心臓移植待機となる。
- ACE 阻害薬や  $\beta$  遮断薬、利尿剤などの内服治療が行われるが、ACE 阻害薬は妊娠中の使用が禁忌 (胎児の腎機能障害) となっているため、注意が必要である。
- 切断プロラクチンが発症に関与しているとの報告を受け、プロモクリプチンによる抗プロラクチン療法が開始され、その効果が検討されている<sup>5)</sup>。
- 低心機能例では、抗凝固療法も必要となる。
- 約 1 割の患者が死亡もしくは心臓移植待機となる一方、慢性期には、約 6 割の患者が正常心機能に回復し、残りの患者では心機能低下が残存する。



## Pitfall

妊娠中から産褥期にかけて血液凝固能は亢進する。産褥心筋症にしばしば左室内血栓が合併し、予後増悪因子でもある。LVEF < 35% の症例では、抗凝固療法の併用が考慮されるが、妊娠中に診断されて分娩を予定している症例や、帝王切開術中から術直後に診断されたような症例では、出血リスクも増加するため、慎重な投与が必要である。

- 心循環系のダイナミックな変化を受け、正常妊娠においても、心エコー上の変化がみられる (表2)。

表2 正常妊娠でみられる心エコー上の変化

<ul style="list-style-type: none"> <li>● 左室径の軽度拡大</li> <li>● 左室壁厚の増大</li> </ul>	} 左室重量の増大
● 収縮能の軽度増加	
● 左心房・右心房・右室の軽度拡大	
● 僧帽弁、三尖弁、肺動脈弁逆流の出現・軽度増加	
● 少量の心膜液貯留	

- 産褥心筋症では主に左室拡大と収縮能低下を認める (図4)。
- 短期間で心機能が回復する症例も多く、経時的に心エコー検査を行う (図5 図6 表3)。
- 三尖弁逆流最大速度の増加から、肺高血圧が推定される (図7)。
- 下大静脈径は、妊娠後期には子宮の増大に伴って狭小化しているため、妊娠中に発症した症例では、必ずしも下大静脈径が右房圧と相関していない場合がある。径の拡大を認めれば、右房圧上昇を強く疑う (図8)。
- 左室流入血流速波形パターンの異常など、拡張障害も合併していることが多い。

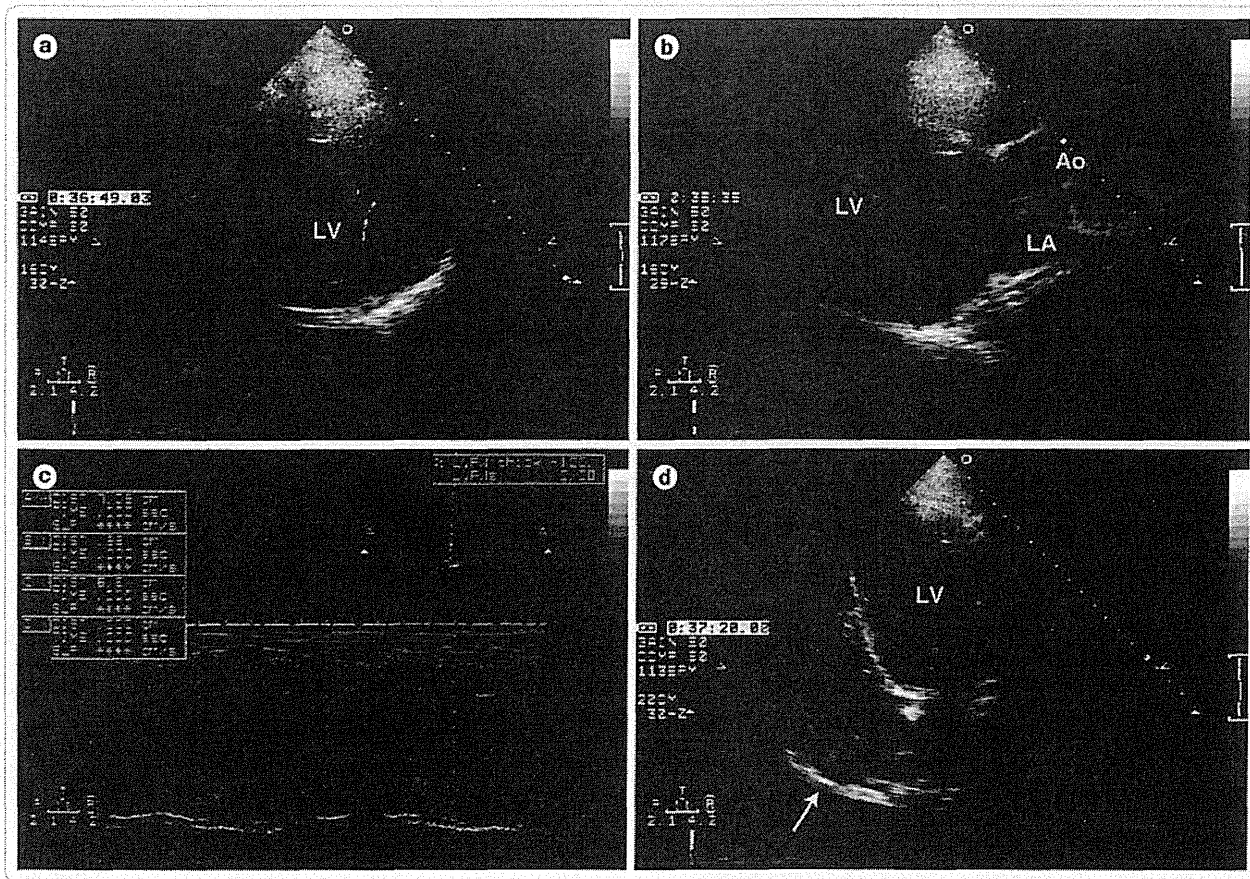


図4 産褥心筋症診断時の心エコー図

a: 胸骨左縁左室短軸断面. b: 胸骨左縁左室長軸断面. c: Mモード. d: 心尖部四腔断面.

左室拡張末期径 (LVDd) / 左室収縮末期径 (LVDs) 71/65 mm, 左室内径短縮率 (%FS) 8%. 左室の著明な拡大と壁運動の低下、少量心膜液 (矢印) 貯留を認めた.

Ao: 大動脈, LA: 左房, LV: 左室

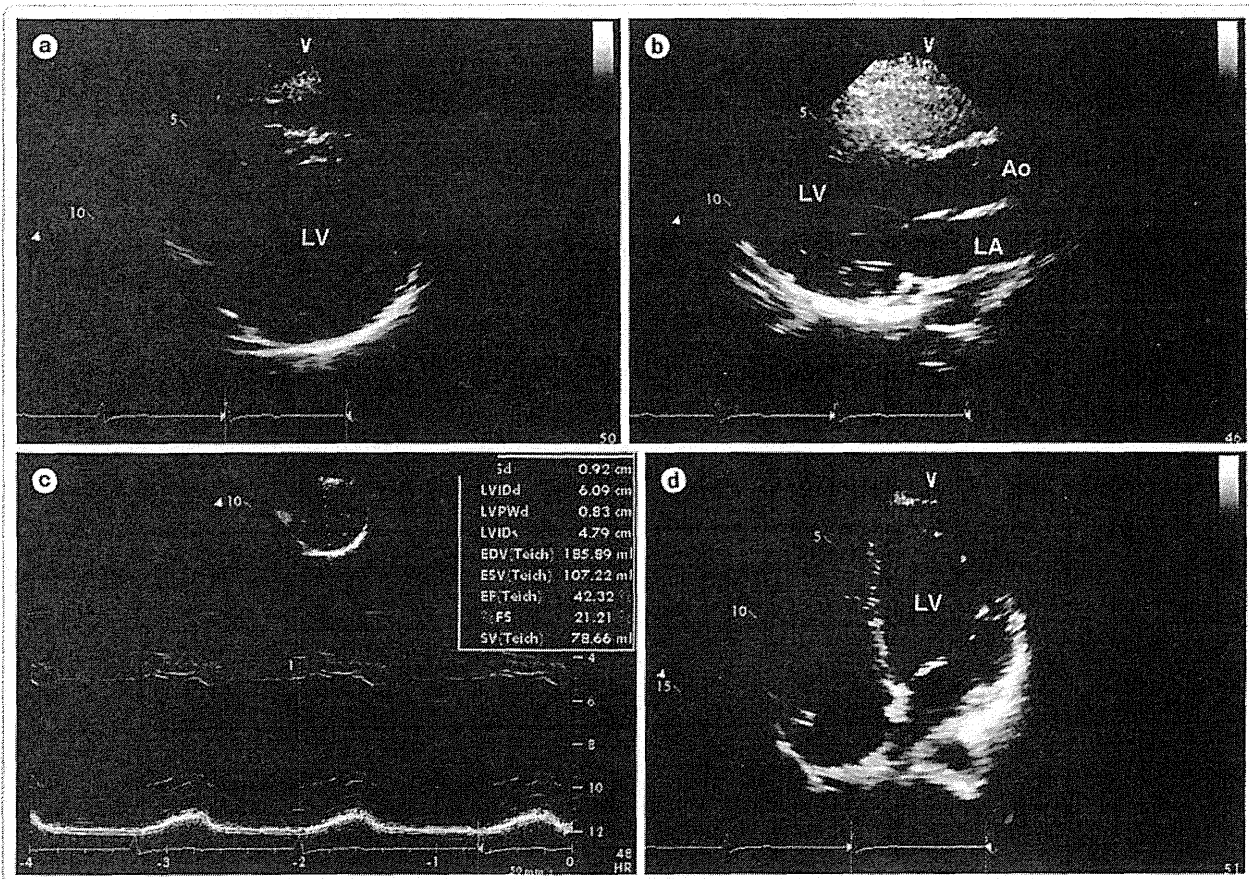


図5 動画 図4の症例における3カ月後の心エコー図

a: 胸骨左縁左室短軸断面, b: 胸骨左縁左室長軸断面, c: Mモード, d: 心尖部四腔断面.

LVDd/LVDs 61/48 mm, %FS 21%. 左室の縮小と壁運動の改善を認めた.

Ao: 大動脈, LA: 左房, LV: 左室

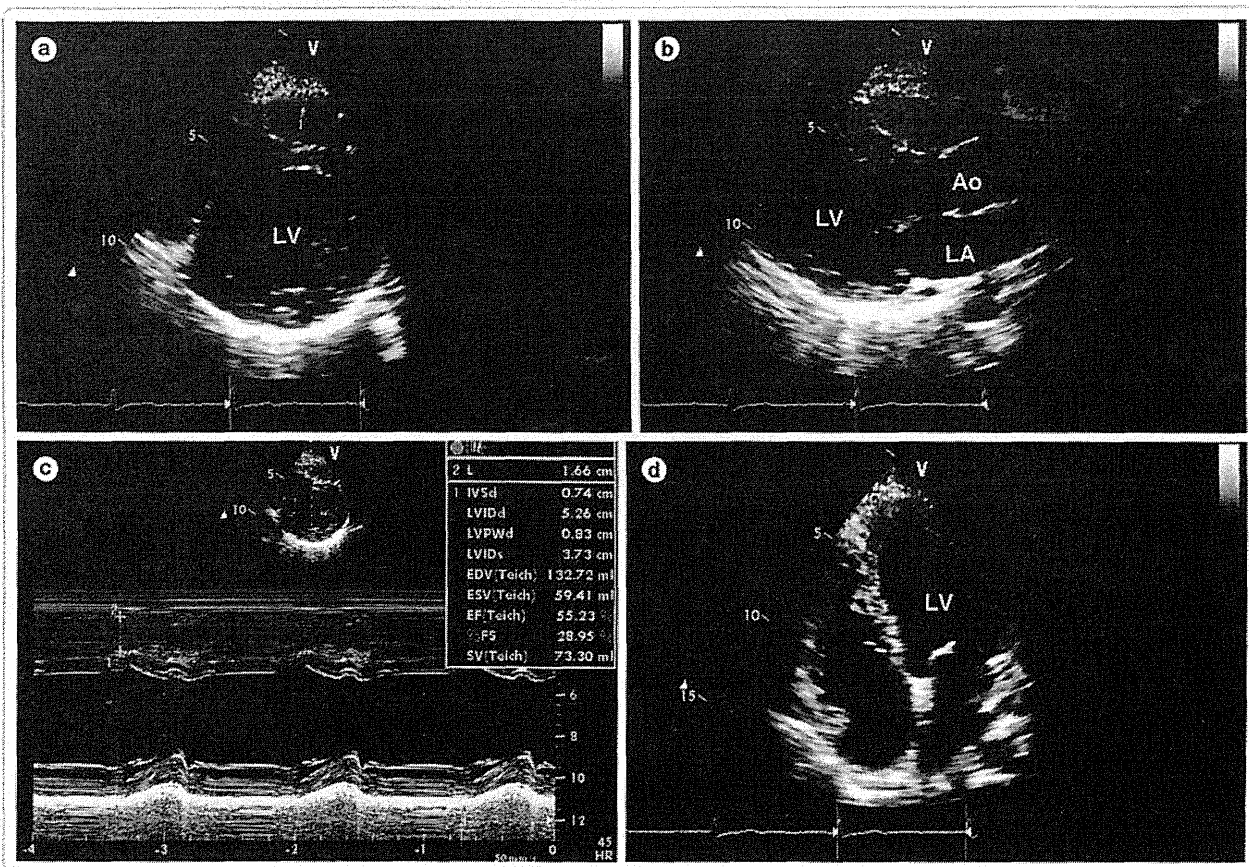


図6 動画 図4の症例における1年後の心エコー図

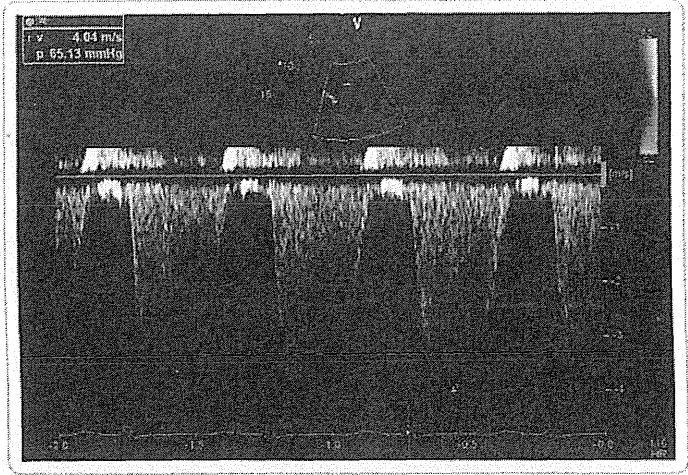
a: 胸骨左縁左室短軸断面, b: 胸骨左縁左室長軸断面, c: Mモード, d: 心尖部四腔断面.

LVDd/LVDs 53/37 mm, %FS 29%. 心室径, 壁運動はほぼ正常化している.

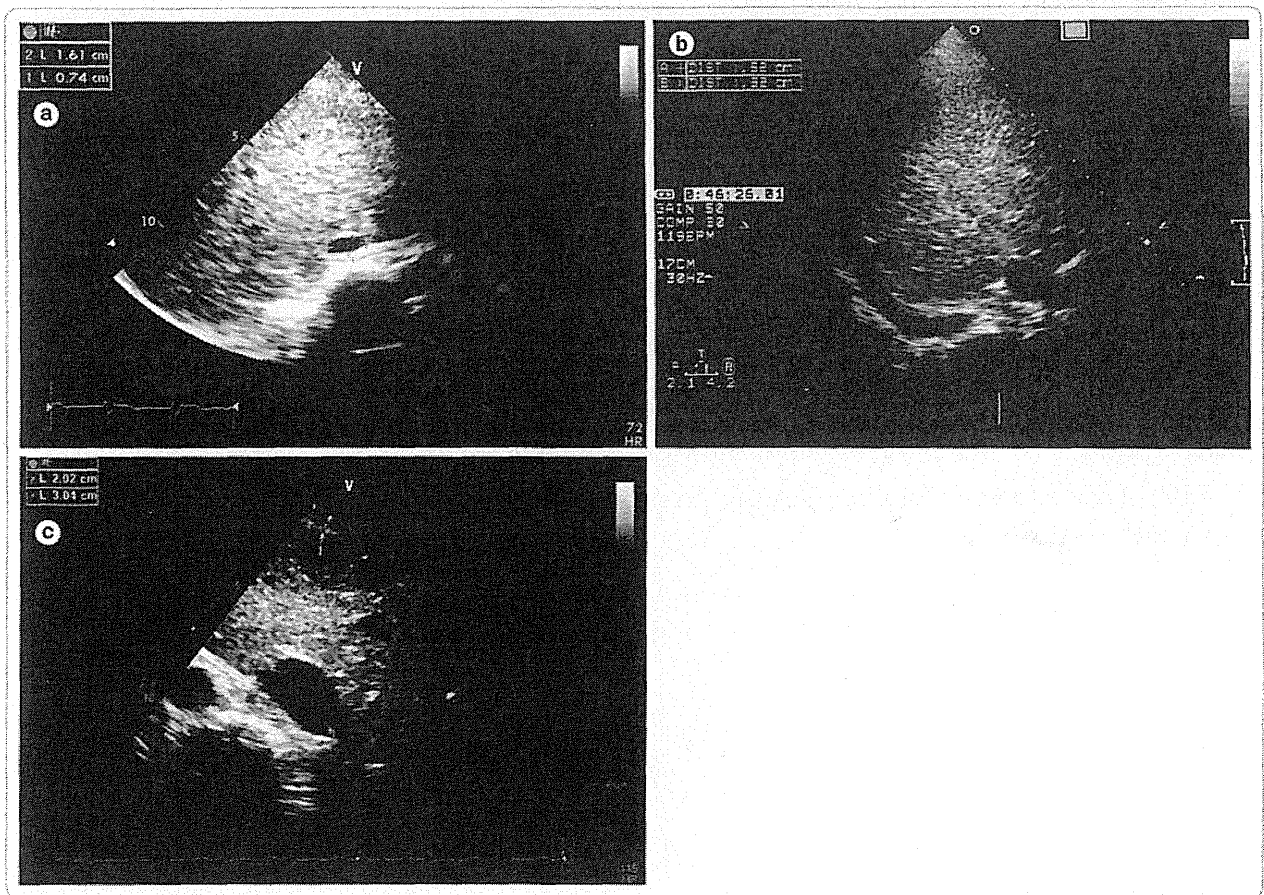
Ao: 大動脈, LA: 左房, LV: 左室

**表3** 診断時と慢性期(平均約10カ月後)の心エコー指標と血清BNPの平均値<sup>4)</sup>

	診断時	慢性期
LVDd(mm)	56.5	49.0
LVDs(mm)	47.9	34.8
LVEF(%)	31.6	54.6
血清BNP(pg/ml)	1,258	44



**図7** 動画 三尖弁逆流最大速度の増加



**図8** 正常妊娠後期と産褥心筋症診断時の下大静脈

- a: 正常妊娠後期の下大静脈。虚脱(collapse)気味である。
- b: 妊娠中に診断された症例。胸腹水も貯留していたが、増大子宮による圧排で、下大静脈径は $19 \times 13$  mmと拡張を認めない。
- c: 産後に診断された症例。30 × 20 mmと下大静脈の著明な拡張と呼吸性変動の消失を認めた。



# 検査の進め方

Bモード法 ⇒基礎と撮り方 ㊦14, 27, 86		Mモード法 ⇒基礎と撮り方 ㊦32, 78	ドプラ法 ⇒基礎と撮り方 ㊦36, 96		
			カラー	パルス	連続波
胸骨左縁 左室長軸 断面	<input type="checkbox"/> 左室拡大 <input type="checkbox"/> 左室壁厚 <input type="checkbox"/> 心拍出量：左 室流出路径	<input type="checkbox"/> 左室径 <input type="checkbox"/> 左室壁厚 <input type="checkbox"/> 左房径 <input type="checkbox"/> 大動脈径	<input type="checkbox"/> 僧帽弁逆流		
胸骨左縁 左室短軸 断面	<input type="checkbox"/> 左室拡大 <input type="checkbox"/> 左室壁厚 <input type="checkbox"/> 左室壁運動 <input type="checkbox"/> 心膜液				
右室流入路 長軸断面	<input type="checkbox"/> 右心系拡大		<input type="checkbox"/> 三尖弁逆流		<input type="checkbox"/> 三尖弁逆流速度
右室流出路 長軸断面			<input type="checkbox"/> 肺動脈弁逆流		<input type="checkbox"/> 肺動脈弁逆流拡張 早期・末期速度
心尖部 四腔断面	<input type="checkbox"/> 心拡大 <input type="checkbox"/> modified Simpson 法	<input type="checkbox"/> TAPSE	<input type="checkbox"/> 僧帽弁逆流 <input type="checkbox"/> 三尖弁逆流	<input type="checkbox"/> 左室流入血流速度波形 <input type="checkbox"/> 僧帽弁輪速度波形	<input type="checkbox"/> 三尖弁逆流速度 <input type="checkbox"/> 僧帽弁逆流血流速 波形(dP/dt)
心尖部 二腔断面	<input type="checkbox"/> modified Simpson 法				
心尖部 長軸断面			<input type="checkbox"/> 僧帽弁逆流	<input type="checkbox"/> 心拍出量：左室流出路 血流速度波形(TVI)	
心窩部下 大静脈	<input type="checkbox"/> 下大静脈径・ 呼吸性径変動				

下線：計測項目

TAPSE：tricuspid annular plane systolic excursion(三尖弁輪収縮期移動距離)

僧帽弁逆流 ⇒心臓弁膜症 ㊦60

三尖弁逆流 ⇒心臓弁膜症 ㊦72

肺動脈弁逆流 ⇒心臓弁膜症 ㊦84

## 文献

- 1) Demakis JG, et al: Peripartum cardiomyopathy. Circulation 44: 964-968, 1971
- 2) 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
- 3) Hilfiker-Kleiner D, et al: A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. Cell 128: 589-600, 2007
- 4) 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. Circulation J 75: 1975-1981, 2011
- 5) 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

## 久馬論文に対する Editorial Comment

神谷千津子

国立循環器病研究センター 周産期・婦人科

### 周産期心筋症と妊娠高血圧症候群

周産期心筋症 (PPCM) は、「原因不明の妊産褥婦の心収縮力低下、心不全」と定義される除外診断名であり、heterogeneous な疾患群である。危険因子として、高齢、妊娠高血圧症候群、多胎妊娠や子宮収縮抑制剤 ( $\beta$  刺激薬) の使用などが知られている。中でも、妊娠高血圧症候群を背景とした PPCM は、心機能が回復しやすく、heterogeneous な疾患群の中でも、ユニークな小集団と捉えられる<sup>1)</sup>。久馬論文でも、PPCM の 8 割が妊娠高血圧症候群を合併しており、1 年以内に心機能が正常化している。

近年、妊娠高血圧症候群の発症機序は、胎盤形成期の子宮らせん動脈形成不全が、恒常的胎盤虚血を引き起こし、この虚血胎盤から sFlt1 をはじめとする血管新生障害因子が増産され、母体の全身血管障害をきたすため、と考えられている。Patten らは、心筋での血管内皮細胞増殖因子分泌低下をきたすモデルマウスが、微小循環障害を背景に、妊娠高血圧症候群と心筋症を発症する、と報告した<sup>2)</sup>。いまだ原因不明の PPCM において、妊娠高血圧症候群との共通病態解明の試みは、とても重要である。

### HFpEF 症例と PPCM の病態

久馬らは、周産期に肺水腫をきたした症例を、心収縮能保持群 (pEF 群) と低下群 (PPCM 群) に分けて検討し、非常に興味深い結果である。産科出血は短時間に大量出血が起こるため、輸血量が多い上、輸血速度も速い。pEF 群の中でも輸血症例は、血管内 volume over と血管透過性亢進を反映した臨床データである。一方、無輸血の pEF 患者と PPCM 群は、妊娠高血圧症候群や多胎の合併など、臨床背景が類似している。妊娠高血圧症候群の病勢極期には、血管透過性亢進による third space への体液移動が起

こり、血管内虚脱となる。久馬らの心エコーデータ、BNP の比較的 low 値などは、この病態を反映していると考えられる。その後、病勢安定とともに、third space から血管内へ体液がシフトし、血管内 volume が増加する。このような病態変化を反映して、pEF 群の延長上に PPCM 群があるのか、もともと、pEF 群と PPCM 群は、異なる病態をもつのか、という問いが生じる。もし、両群が同じ病態の延長線上にあるならば、third space への体液貯留が著明であった妊娠高血圧症候群患者で、病勢安定期に心スクリーニングを行うことは、PPCM の早期診断につながるかもしれない。

### ハイリスク妊娠における PPCM 発症率

日本における PPCM 発症率は 1~2 万分娩に 1 例と希少である。しかしながら、周産期集中管理が完備され、地域のハイリスク妊娠診療を行う久馬らの施設において、PPCM 発症率は 1500 分の 1 であった。このように、地域の総合周産期センターや大学病院などのハイリスク妊娠診療施設では、PPCM は決して「稀な疾患」ではない。縦割り診療ではなく、産科—循環器間の協力体制の構築が、患者予後向上に大いに役立つだろう。

### 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 : 1975-1981
- 2) Patten IS, Rana S, Shahul S, et al : Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. *Nature* 2012 ; 485 : 333-338

## 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

#### ■ 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)<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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

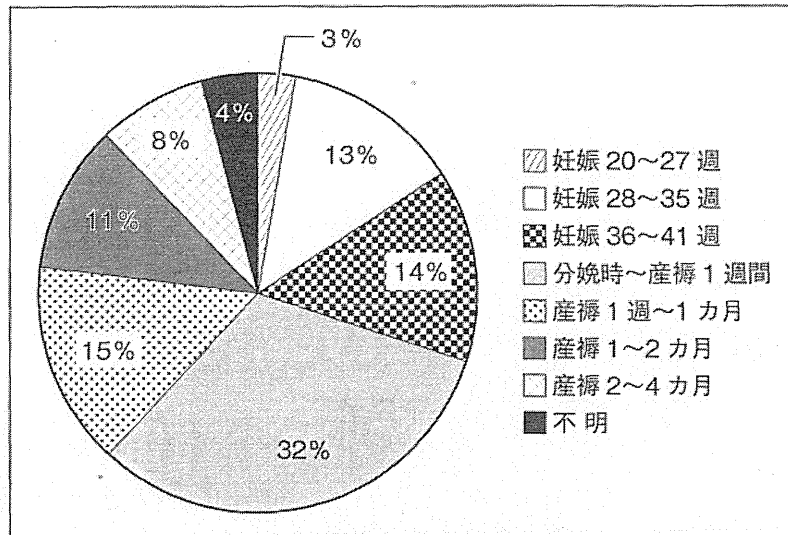


図1 わが国における周産期心筋症患者の心不全診断時期

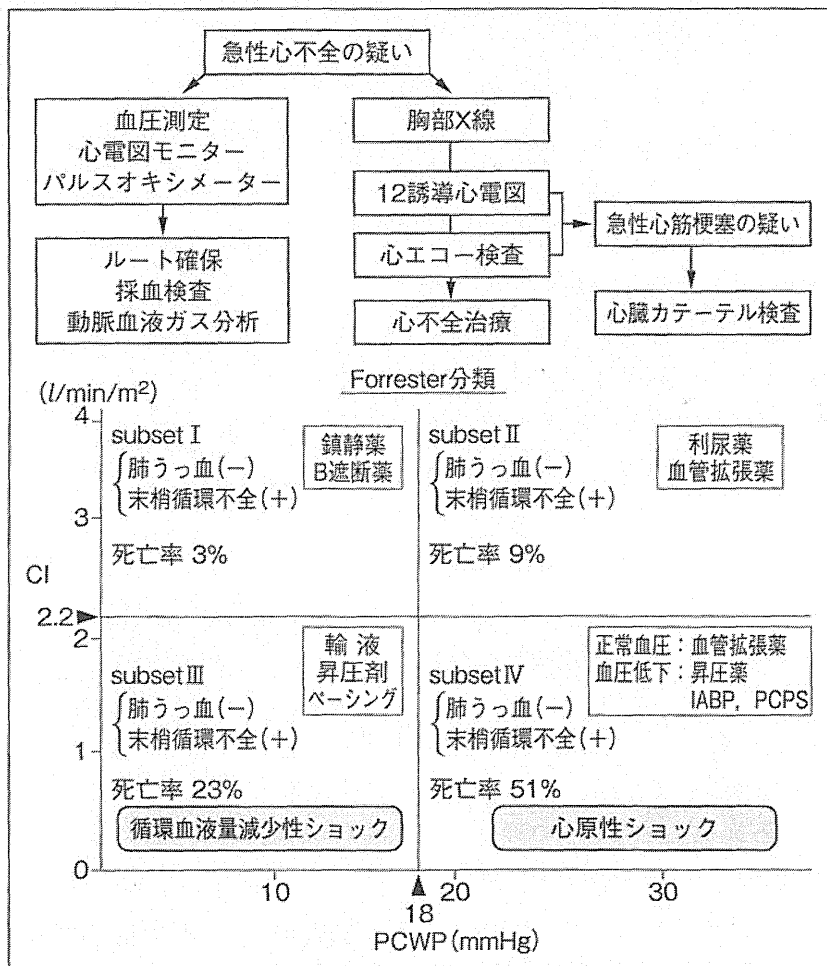


図2 急性心不全の診断治療手順

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

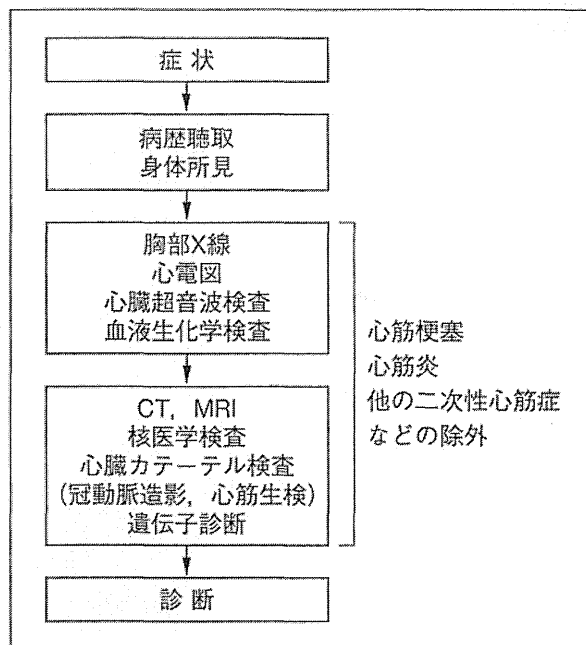
	診断基準
ヨーロッパ心臓病学会の心筋症分類	非家族性で拡張型心筋症の遺伝背景を持たない、妊娠に関連した心筋症
アメリカ心臓協会の心筋症の分類と診断基準	左室機能障害と拡張，心不全を呈する，希少性後天性の原発性心筋症
米国 NHLBI と希少疾患対策局のワークショップ	① 分娩前1カ月から分娩後5カ月以内に新たに心不全の症状が出現 ② 心疾患の既往がない ③ 他に心不全の原因となるものがない ④ 左室駆出率(LVEF) < 45%もしくは左室短縮率(%FS) < 30%
ヨーロッパ心臓病学会の心不全部門の産褥(周産期)心筋症ワーキンググループ	① 妊娠の最後のほうから産後数カ月までの間に，左室収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<sup>1)</sup>。

**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)<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。

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<sup>5)</sup>。

## 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<sup>1)</sup>。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<sup>6)</sup>。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<sup>1)7)</sup>。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

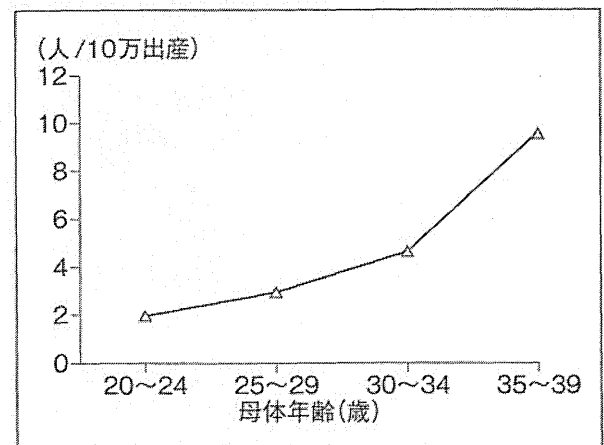


図 4 わが国における周産期心筋症の 10 万出産あたりの年齢別発症率

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<sup>8)9)</sup>。

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<sup>10)</sup>。

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<sup>11)</sup>。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 $\alpha$  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<sup>12)</sup>。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(大動脈内バルーンパンピング)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  $\beta$  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  $\gamma$  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

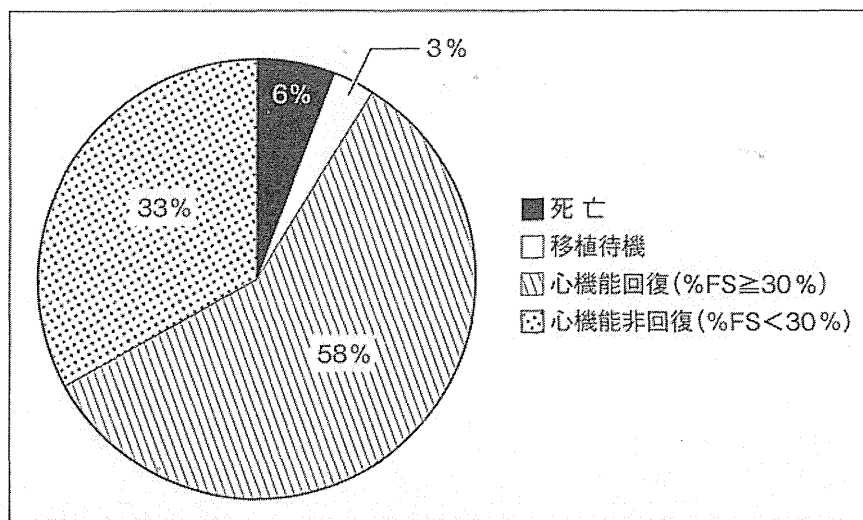


図5 わが国における周産期心筋症患者の予後

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<sup>13)</sup>。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)<sup>1)</sup>。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、診療にあたるのが重要である。

## 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

## 特集

## 希少な心血管疾患を見直す

## 周産期(産褥)心筋症\*

神谷千津子\*\*

Key Words : peripartum cardiomyopathy, heart failure, pregnancy

## はじめに

周産期(産褥)心筋症は、心疾患既往のない女性が、妊娠・産褥期に心不全を発症し、重症例では死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、健常妊産褥婦も訴える症状であり、診断遅延の要因となっている。妊娠高血圧症候群、高齢、多胎、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。これらの危険因子を持つ妊産褥婦では、心不全症状の訴えがないか注意し、過度の症状を認めれば、心不全を念頭において検査をすすめることが大切である。

## 診 断

## 1. 急性心不全の診断

従来、産褥心筋症と呼ばれていたが、妊娠中に心不全診断される症例もあり、英語のperipartum cardiomyopathyを直訳し、周産期心筋症と呼ぶようになってきている。平成21年に行った全国アンケート調査では、妊娠中に心不全と診断された患者が3割、分娩から産後に診断された患者が7割であった。なかでも、分娩から産後1週間以内が最も多く、3分の1を占めた(図1)。

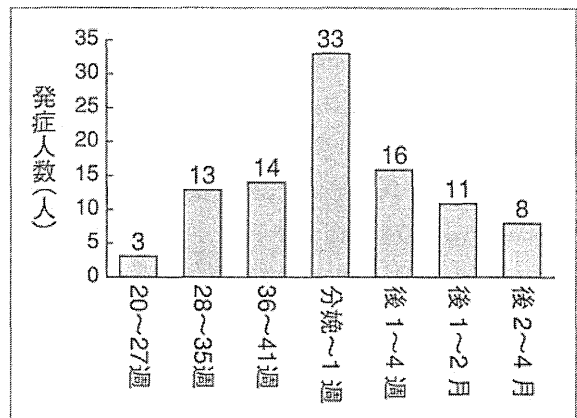


図1 わが国における周産期心筋症患者の心不全診断時期 (文献<sup>1)</sup>より)

診断時の症状は、息切れ80%、咳37%、浮腫37%、倦怠24%、動悸20%、体重増加16%、意識障害7%、ショック5%、胸痛5%の順であった(重複回答あり)<sup>1)</sup>。息切れ、浮腫、動悸や体重増加は、健常妊産褥婦でも訴える症状であるため、診断遅延に陥りやすい。後述の危険因子とあわせ、息切れ、浮腫、倦怠感などの症状を訴える危険因子を持つ妊産褥婦においては、積極的な心不全スクリーニングが有用と考えられる。

画像検査として、うっ血性心不全の診断に胸部X線が有用である。胎児の放射線被ばくの問題から、妊婦のX線検査は躊躇されやすい。しかしながら、問題となる胎児被ばく量は最低でも50 mGy以上であるのに対し、母体胸部X線撮

\* Peripartum cardiomyopathy.

\*\* Chizuko A. KAMIYA, M.D.: 国立循環器病研究センター周産期・婦人科〔〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1〕; Department of Perinatology and Gynecology, National Cerebral and Cardiovascular Center, Suita, Osaka 565-8565, JAPAN

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<sup>2)</sup>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<sup>1)</sup>。

## 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)<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。一部の拡

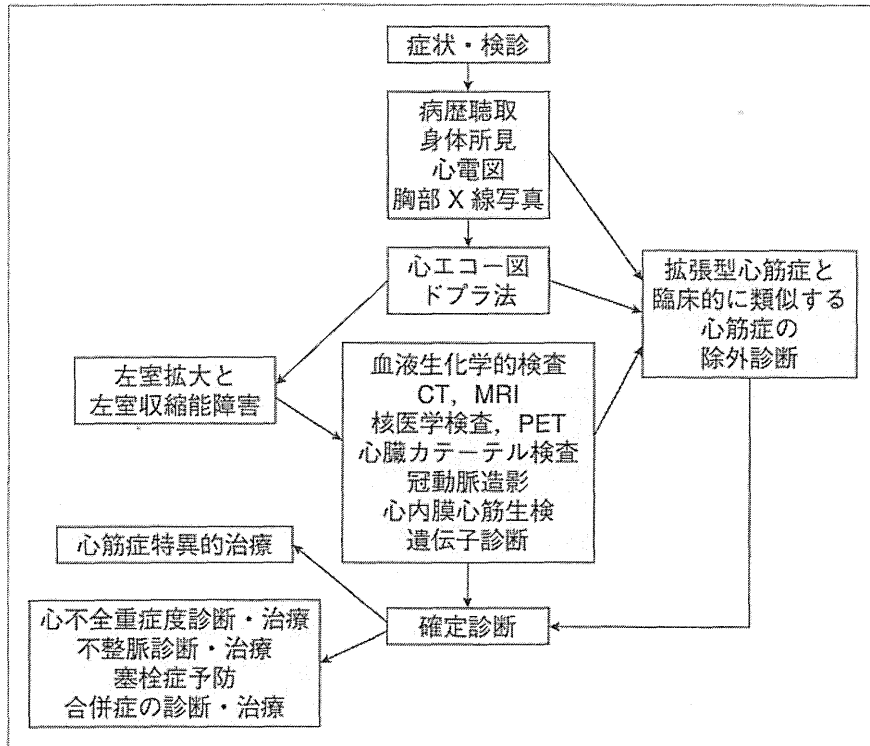


図2 拡張型心筋症および臨床的に類似する心筋症の診断手順  
 [循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 拡張型心筋症ならびに関連する二次性心筋症の診療に関するガイドライン. [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011\\_tomoike\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_tomoike_h.pdf)(2015年8月閲覧)]

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<sup>4)</sup>。

### 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<sup>4)</sup>。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、

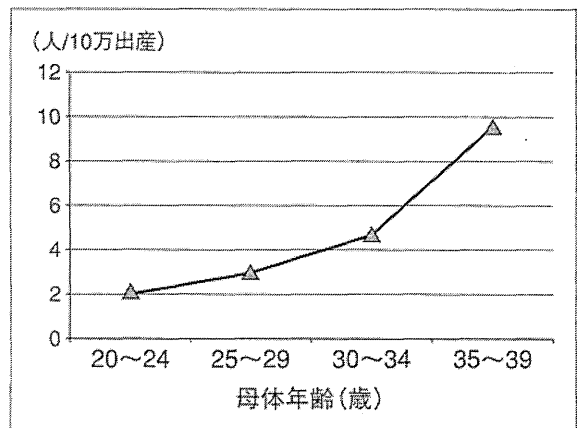


図3 わが国における周産期心筋症の10万出産あたりの年齢別発症率 (文献<sup>4)</sup>より)

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