

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¹¹⁷⁾より)

臨床経過の国際比較を示す¹¹⁵⁾。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⁷⁸⁾。

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¹²⁾。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え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.

妊娠高血圧症候群と関連する疾患 ④

産褥(周産期)心筋症

神谷千津子*¹ 池田智明*²

産褥(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、拡張型心筋症に類似した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高くはないが、治療が遅れると母体死亡にも繋がるため、妊娠産褥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。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、妊娠高血圧と心筋症の関連が注目されてきている。

はじめに

産褥(周産期)心筋症(PPCM)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。危険因子として、高齢、多産婦、多胎妊娠、妊娠高血圧症候群(PIH)、慢性高血圧症、子宮収縮抑制剤の使用、人種(アフリカ系)などが知られている。なかでも、先進国においては、PPCM患者の約4割がPIHを合併しており、その関連が注目されている。本稿では、PPCMの疾患概要に加え、PIHとの関連について取り上げる。

1. 診断

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)¹⁾。

現時点ではPPCMに特化した検査所見はなく、あくまで除外診断である。このことを念頭におき、妊娠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することが重要である。

2. 危険因子

診断基準を提唱したDemakisらは、多産、高齢、多胎、PIH、アフリカ系人種を危険因子として挙げている²⁾。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。

2009(平成21)年に行った全国アンケート調査結果では、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³⁾。1万~2万出産に1例の発症率であり、約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、

*1 Chizuko Kamiya 国立循環器病センター周産期・婦人科

*2 Tomoaki Ikeda 三重大学医学部産科婦人科

表1 産褥(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 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%

* : NHLBI ; National Heart, Lung, and Blood Institute

(文献 1 より引用)

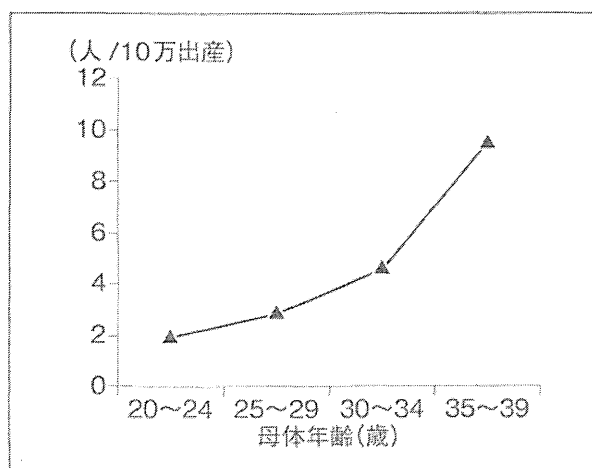


図1 わが国における周産期心筋症の10万出産あたりの年齢別発症率 (文献 3 より引用)

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。

わが国における年齢別発症率を図1に示す。全国調査では, 加齢のほか, 慢性高血圧やPIHの合併, 子宮収縮抑制剤の使用や多胎が危険因子として挙げられた。表2に患者背景や臨床経過の国際比較を示す³⁾¹⁾。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。

先進諸国において, PIHはPPCMの最大危険因子である。22研究, 979人を検討したreviewでは, PPCM患者の37%がPIHを合併しており, この率は人種間で同等であった⁵⁾。また, PIHも含め, 前述の危険因子を複数持つPPCM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。

3. 病 因

周産期心筋症の病因については様々な説があり, いまだ原因不明である。病態が拡張型心筋症に類似していることから, 妊娠・出産の心負荷により潜在していた拡張型心筋症が顕在化したものや, 心筋炎であるという説もあるが, アメリカ NIH の workshop group においても, 特発性拡張型心筋症や心筋炎の発症率よりも高率で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⁶⁾。

以下, 病因についてのいくつかの説を取り上げて解説する。特に近年注目を集めているプロラクチンや血管新生障害との関連は, PIHとPPCMを結び付けるものでもあり, 非常に興味

表2 患者背景、臨床経過の国際比較

	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
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
慢性高血圧・妊娠高血圧症候群の合併(%)	42	43	2	4
子宮収縮抑制剤の使用(%)	14	19	9	0
多胎妊娠(%)	15	13	6	6
死亡率(%)	4	9	15	15

*：初産婦を1として算出

(文献5, 6より引用)

深い。

■ ウイルス感染説

これまでに最も報告が多いのがウイルス性心筋炎説である。妊娠中は免疫反応が低下しており、未感染のウイルスに感染した際に心筋炎を起こしやすい、もしくは既感染のウイルスによる炎症再燃が起こりやすい状態と考えられる。実際に、PPCM患者の心筋生検標本の病理診断から心筋炎が疑われる確率は、8~78%と報告されている。報告ごとに確率が大きく異なっているのは、心不全発症から心筋生検施行までの期間の長さの違いや、病理診断でボーダーライン心筋炎と診断された症例も含めるかどうかの違いによるとされる。2005年 Bultmannらは、心筋生検で得られた組織にてウイルスのゲノム解析を施行した結果、PPCM患者の約30%に間質の炎症所見(CD3+Tリンパ球やCD68+マクロファージの間質浸潤)とPCR法にてウイルス遺伝子を認めたと報告した。一方、そのほかの心筋症患者においても同じく約30%にPCR法にてウイルス遺伝子を認めたが、間質の炎症所見は認めなかった。PPCM患者におけるウイルス陽性例と陰性例との間に心機能も含めた母体予後の差はなかった⁷⁾。

■ 異常免疫反応説

妊娠中、胎児由来の造血細胞のキメラが母体

血液中出现することが知られている。このような胎児由来の細胞が心筋内に生着し、免疫反応が低下している妊娠中には炎症を起こさなかったものが、出産後免疫反応が回復するとともに抗原と認識され、局所的な炎症を引き起こす可能性が考えられている⁸⁾。特発性心筋症患者とPPCM患者において、血清中の心筋蛋白に対する自己抗体量を測定したところ、後者で有意に抗体量が多かったとの報告がある。

■ 妊娠に伴う循環負荷への反応説

妊娠中、循環血液量や心拍出量は増大し、血管抵抗は減少する。このような循環生理の変化に伴い、正常心においても妊娠後期から産褥にかけて一過性に心収縮力が低下することが報告されている⁹⁾。このような変化が過剰に発現した結果、PPCMを発症するという仮説もあるが、これを証拠づける報告はまだない。

■ 切断プロラクチン説

2007年に Hilfiker-Kleinerらは、切断プロラクチンが心筋血管を障害し、心筋症を発症させているというモデル動物基礎実験に基づいた研究結果を報告した。心筋で酸化ストレスを抑制し、血管新生に関与している蛋白であるSTAT3の発現を抑制したマウス(心筋のSTAT3蛋白ノックアウトマウス)のメスが、出産後に心筋症を発症していることに注目し、そ

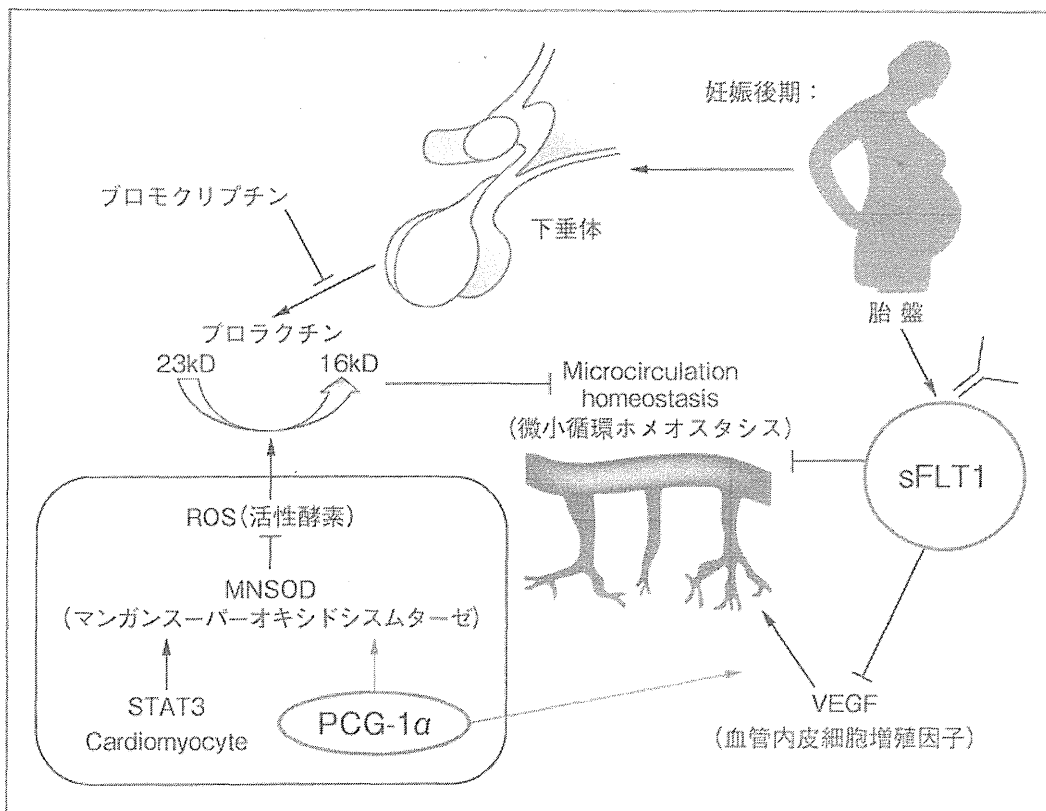


図2 血管新生障害と産褥(周産期)心筋症

(文献 12 より引用)

の機序の解明を行った。当該マウスにおいては、心筋内酸化ストレスが上昇し、カテプシンDが産生・活性化され、血中のプロラクチン(約23 kDa)を切断する。切断プロラクチン(約16 kDa)は、心筋細胞の代謝障害や血管内皮細胞のアポトーシスを引き起こすことが知られており、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すると心筋症を発症しないことから、切断プロラクチンが心筋症発症の原因ではないかと推測された。実際のPPCM患者の血清中にも切断プロラクチンが出現していることが併せて報告された¹⁰⁾。

また、2008年には、PIHの患者においても有意に切断プロラクチンの増加を認めることが報告され¹¹⁾、両疾患を関係づける一因子と考えられた。

5 血管新生阻害説

2012年、Pattenらは、VEGF(血管内皮細胞増殖因子)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。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障害することで、微小循環障害をきたし、PPCMが発症するのではないかと推測している(図2)。

PPCMの临床上、また病因探求の際に重要な点は、「現時点では、除外診断であるため、あくまでheterogeneousな疾患である」ということである。PIH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が、今後の課題である。

4. 心不全の発症時期と症状

わが国においては、妊娠中に心不全と診断さ

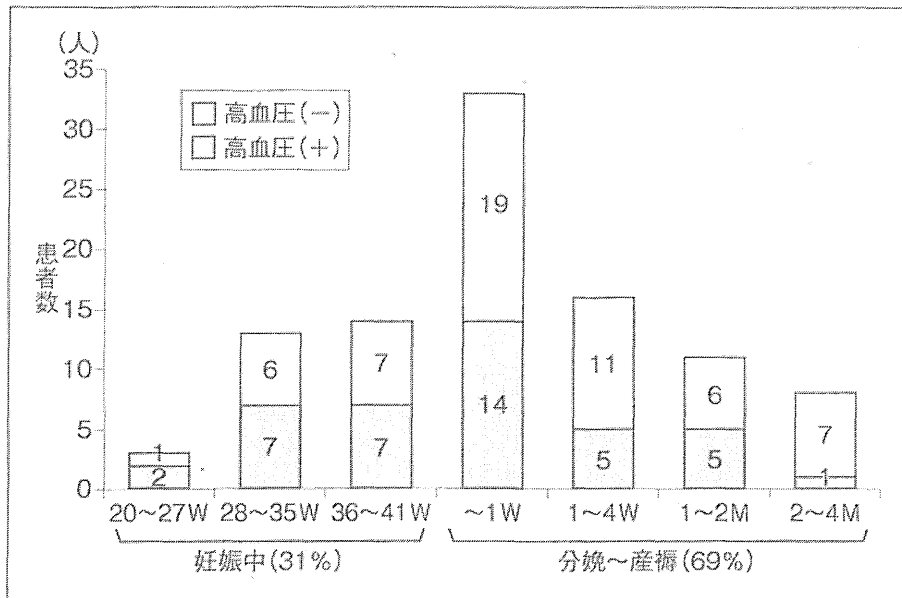


図3 妊娠高血圧の有無と産褥(周産期)心筋症の診断時期 (文献3より引用)

れる患者が約3割、産褥に診断される患者が約7割であり、特に分娩～産後1週間が最も多い。また、PIHの合併の有無で、発症時期に違いを認めなかった(図3)³⁾。妊娠中に心不全を発症した患者では、子宮内胎児死亡や早産児など、児の予後も不良である。

症状は、息切れ、咳、浮腫、倦怠感、動悸、体重増加などであり、正常妊産褥婦でも訴える症状が多い。そのため、症状だけから異常と判断することは、難しいと考えられる。危険因子を含めた患者背景を理解し、PPCMを疑えば、積極的な心不全スクリーニングが有用である。

5. 診断検査

うっ血性心不全や心拡大の診断に胸部X線検査を行う。心筋梗塞など、原因疾患の鑑別には、12誘導心電図も欠かせない。心エコー検査では、まず左室収縮機能の低下をとらえ、肺高血圧の程度や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。CK、特に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ため、鑑別診断用に測定する。ほとんどの患者で心不全マーカーである血漿BNPやNT-Pro BNPが上昇しているため、心不全の検出に有用である。特に自覚症

状、身体所見より軽度の心不全を疑うが、X線設備がないクリニックなどにおいて、BNP(NT-Pro BNP)値は、簡便な心不全診断マーカーとなりうる。

除外診断であるため、PPCMに特異的な診断検査は確立されていない。最近、mRNA-146aが疾患特異的であるとの報告がある¹³⁾。

6. 治療法

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

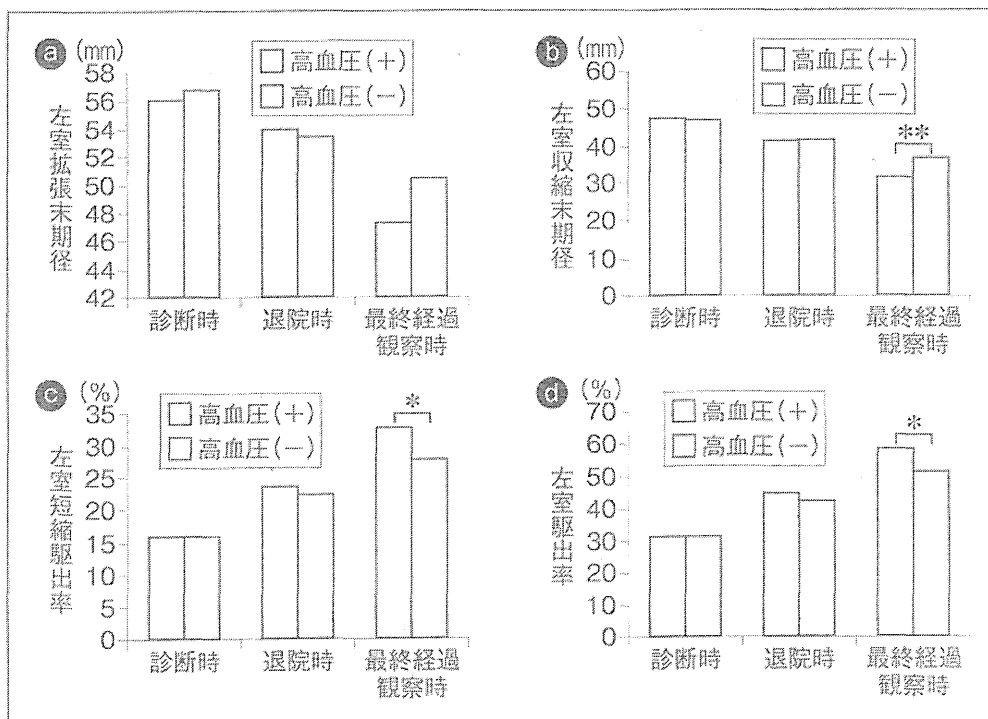


図4 高血圧の有無と左室径, 左室収縮能の推移

(文献3より引用)

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¹⁴⁾。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。

7. PIH合併の有無と予後

これまでに, 予後予測因子として, 初診時もしくは発症2カ月後の左室駆出率, 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(図4)。ドイツの全国調査でも同じ傾向を認めており¹⁵⁾, 今後, PIHとPPCMを合併した患者群での, 病因・病態の解明が望まれる。

おわりに

PPCMにおいては, 診断時の心機能が予後に影響するため, 早期診断, 早期治療が及ぼす効果は大きい。高齢, PIH, 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, PPCM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) 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
- 2) Demakis JG, Rahimtoola SH : Peripartum cardiomyopathy. Circulation 44 : 964-968, 1971
- 3) 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
- 4) Sliwa K et al : Peripartum cardiomyopathy. *Lancet* 368 : 687-693, 2006
 - 5) Bello N et al : The relationship between preeclampsia and peripartum cardiomyopathy : a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 62 : 1715-1723, 2013
 - 6) 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
 - 7) Bullmann BD et al : High prevalence of viral genomes and inflammation in peripartum cardiomyopathy. *Am J Obstet Gynecol* 193 : 363-365, 2005
 - 8) Ansari AA et al : Immunologic dialogue between cardiac myocytes, endothelial cells, and mononuclear cells. *Clin Immunol Immunopathol* 68 : 208-214, 1993
 - 9) Geva T et al : Effects of physiologic load of pregnancy on left ventricular contractility and remodeling. *Am Heart J* 133 : 53-59, 1997
 - 10) Hilfiker-Kleiner D et al : A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell* 128 : 589-600, 2007
 - 11) Leanos-Miranda A et al : Urinary prolactin as a reliable marker for preeclampsia, its severity, and the occurrence of adverse pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* 93 : 2492-2499, 2008
 - 12) Patten IS et al : Cardiac angiogenic imbalance leads to peripartum cardiomyopathy. *Nature* 485 : 333-338, 2012
 - 13) Halkein J et al : MicroRNA-146a is a therapeutic target and biomarker for peripartum cardiomyopathy. *J Clin Invest* 123 : 2143-2154, 2013
 - 14) 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
 - 15) Haghikia A et al : Phenotyping and outcome on contemporary management in a German cohort of patients with peripartum cardiomyopathy. *Basic Res Cardiol* 108 : 366, 2013

●オミックス

日本心脈管作動物質学会研究奨励賞受賞論文

1

授乳期における内因性心臓ナトリウム利尿ペプチド系による心保護作用のメカニズム解析

大谷 健太郎¹⁾, 徳留 健²⁾, 岸本 一郎²⁾, 池田 智明¹⁾³⁾, 中尾 一和⁴⁾, 寒川 賢治²⁾

¹⁾国立循環器病研究センター研究所 再生医療部, ²⁾国立循環器病研究センター研究所 生化学部

³⁾三重大学大学院 医学系研究科 臨床医学系講座 産科婦人科学, ⁴⁾京都大学大学院 医学研究科 メディカルイノベーションセンター

I. 序言

心房性・脳性ナトリウム利尿ペプチド (ANP・BNP) は共通の受容体guanylyl cyclase-A (GC-A) を介して、血管拡張・ナトリウム利尿・心臓リモデリング抑制・虚血組織における血管新生促進等の多彩な生理作用を有する、心臓で産生・分泌される循環ホルモンである¹⁾。近年、世界的規模のゲノムワイド解析により、ヒトにおいてANP・BNP関連遺伝子座における変異が心血管疾患のリスク因子であることが明らかにされた²⁾。また先般、妊娠高血圧症候群や子癩前症などの周産期疾患患者においても、ナトリウム利尿ペプチド系の遺伝子多型の存在が報告されている³⁾。

妊娠・出産により、女性の体内では血漿量の増減や心拍数の増加などの様々な血行動態の変化が生じることが知られている。妊娠中に増大した血漿および血中ナトリウムは、出産後徐々に排出されることが知られており、そこにはナトリウム利尿ペプチドが関与していると従来考えられている。また、妊娠高血圧症候群や子癩前症患者では、血中ナトリウム利尿ペプチド濃度が高値を呈することがこれまでに報告されている⁴⁻⁵⁾。しかし、周産期における内因性ANP・BNP/GC-A系の生理学的意義については、いまだ不明な点が多く残されている。

本研究の目的は、雌性野生型マウス (WT) および GC-A 遺伝子欠損マウス (GC-A-KO) における妊娠・授乳期間での心血管系の表現型を比較検討することによ

り、内因性ANP・BNP/GC-A系の妊娠・授乳期間における生理的意義について検討することである。

II. 実験方法と結果

全ての動物実験は、国立循環器病研究センター動物実験委員会の承認を受けて行った。

1) 妊娠・授乳期における血圧の経時的観察

WTおよびGC-A-KOの血圧を、妊娠前、妊娠中 (4.5日, 8.5日, 11.5日, 15.5日, 18.5日)、産後 (1~2日, 1週間おきに4週間目まで) に亘り、ソフトロン社製BP-98Aを用いて非観血的手法により測定した。過去の報告と同様にGC-A-KOの収縮期血圧はWTよりも有意に高かったが⁶⁻⁷⁾、妊娠期および授乳期を通して、WT・GC-A-KOともに血圧の有意な変動は認めなかった (図1)。

2) 周産期における心血管系の表現型変化

妊娠前、妊娠後期 (18.5日目)、出産直後 (1~2日)、授乳4週目における、WTおよびGC-A-KOの心重量の比較検討を行った。妊娠・授乳中は体液量の増大に伴う

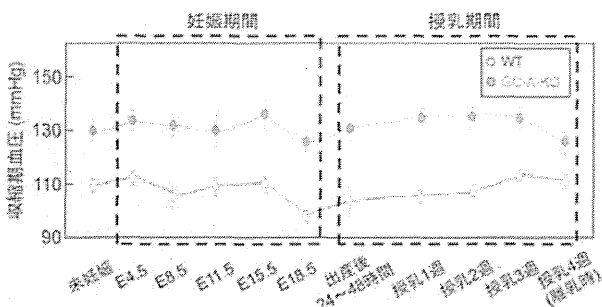


図1. 妊娠・授乳期間における血圧の経時的推移

* 1) 国立循環器病研究センター研究所 再生医療部

* 2) 国立循環器病研究センター研究所 生化学部 (〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5丁目7番1号)

* 3) 三重大学大学院 医学系研究科 臨床医学系講座 産科婦人科学 (〒514-8507 三重県津市江戸橋2丁目174番地)

* 4) 京都大学大学院 医学研究科 メディカルイノベーションセンター (〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町33)

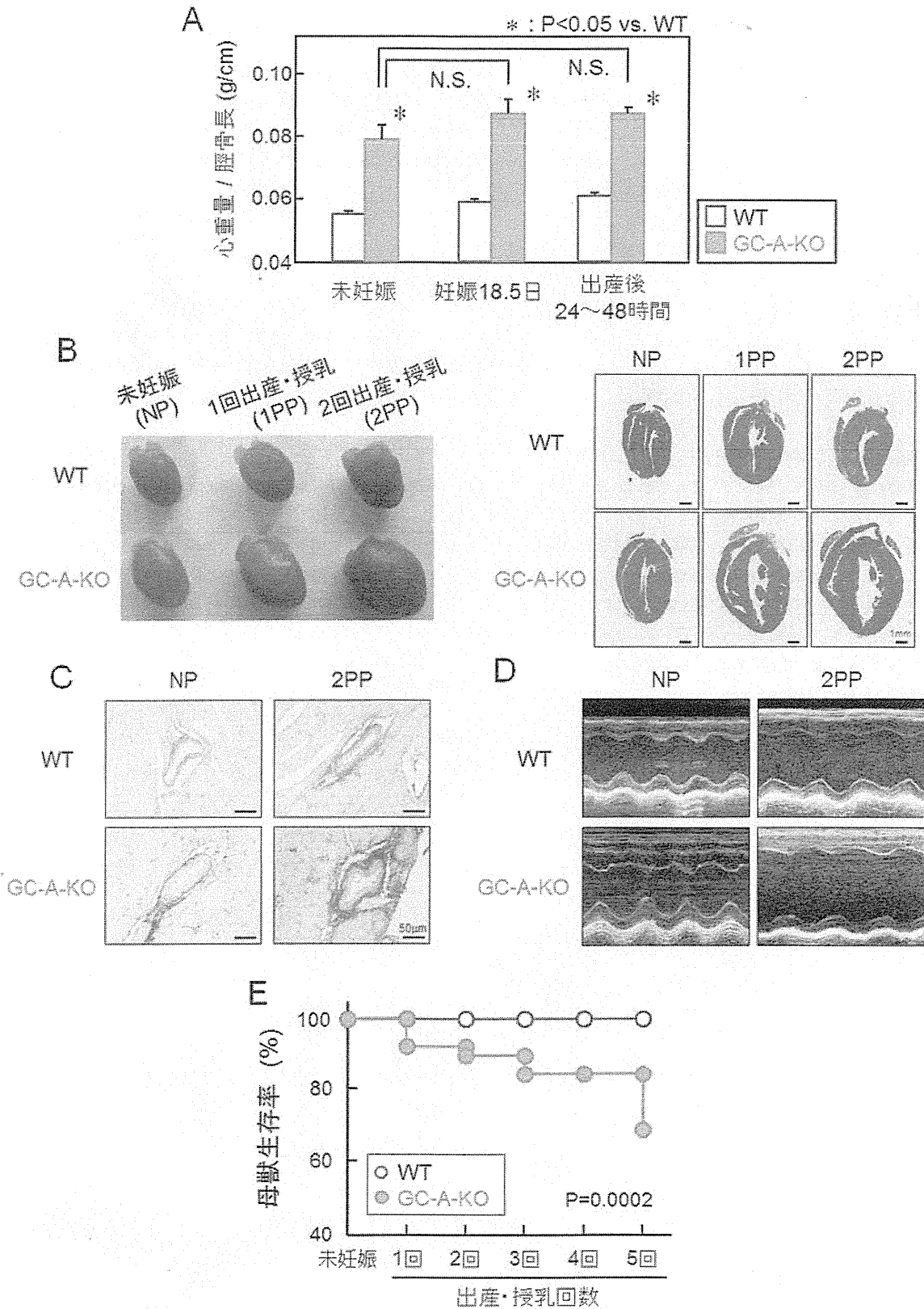


図2. GC-A-KOは出産・授乳を重ねることにより、周産期心筋症様の心線維化・心機能低下を伴う心肥大を呈する

体重の変化が大きいため、心重量の標準化は体重ではなく、脛骨長を用いて行った。また、授乳4週目における心線維化をシリウスレッド染色により、母獣の心機能を経胸壁心エコー図法（VisualSonics社Vevo2100を使用）により評価した。GC-A-KOの心重量はWTに比し、未妊娠時で既に有意に大であったが⁶⁻⁷⁾、WTとGC-A-KOのいずれにおいても妊娠後期および出産直後には心重量に変化は認められなかった(図2A)。しかし、出産・授乳を連続的に繰り返すことにより、WTでも若干の心肥大を認めたが、GC-A-KOでは心線維化・心機能低下を伴う、周産期心筋症様の顕著な心肥大を呈することが明らかとなった(図2B, 2C, 2D)。また、出産・授乳の繰り返しにより、母獣生存率がGC-A-KOでのみ有意に低下することが明らかとなった(図2E)。

3) GC-A-KOにおける産褥期心肥大への授乳の影響

GC-A-KOでは産褥期に心肥大が惹起されることが明らかとなったが、その心肥大が授乳により惹起されていることを確認するため、出産直後に仔獣を強制的に離乳させることで心肥大が抑制されるか否かについて検討を行った。その結果、WTとGC-A-KOのいずれにおいても、授乳を回避することで未妊娠時と同程度の心重量を呈したことから、産褥期心肥大は授乳により惹起されていることが明らかとなった(図3)。

近年、乳汁分泌ホルモンであるプロラクチン(PRL)の切断片(16kDa-PRL; 異型PRL)による血管新生阻害および血管収縮が、周産期心筋症の一因であると報告された⁸⁾。そこで、GC-A-KOにおける授乳期心肥大へのPRLおよび異型PRLの影響を検討するために、授乳期間のみにPRL分泌抑制薬であるプロモクリプチンを飲水投与し、心肥大が抑制されるか否かについて検討を行った。その結果、プロモクリプチン投与により、GC-A-KOにおける授乳期心肥大は有意に抑制された(図3)。このことから、GC-A-KOにおける授乳期心肥大に異型PRLが関与している可能性が示唆された。次に、未妊娠時あ

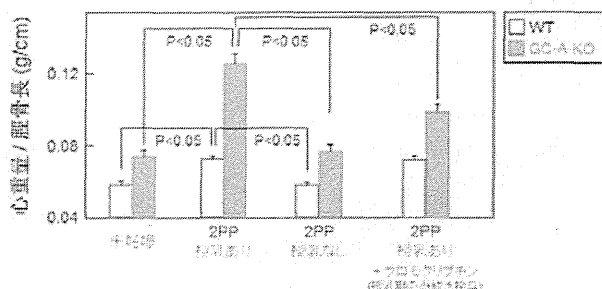


図3. GC-A-KOにおける産褥期心肥大への授乳およびプロラクチンの影響

るいは出産後に異型PRLを投与することで、WTおよびGC-A-KOにおいて心肥大の出現あるいは授乳期心肥大の増悪が認められるか否かについて検討を行ったが、異型PRLを投与しても心重量に何も影響を及ぼさなかった(図4)。このことから、異型PRLはGC-A-KOの授乳期心肥大には無関係であると考えられた。

4) 細胞特異的GC-A欠損マウスによる検討

次に、どの細胞・組織におけるGC-A遺伝子欠損が授乳期心肥大に寄与しているかについて、Cre/loxPシステムを利用して作製した細胞特異的GC-A欠損マウスを用いて検討を行った。その結果、血管内皮細胞、心筋細胞および遠位側尿管細胞におけるANP・BNP/GC-A系が授乳期に心保護的な作用を有する可能性が示唆された(図5)。

5) GC-A-KOにおける授乳期心肥大へのRAAS系の関与

従来からANP・BNP/GC-A系はレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAAS系)による心臓リモデリングに対して抑制的に作用していることが知ら

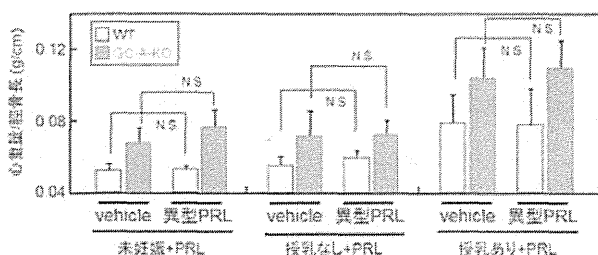


図4. 異型PRL投与による検討

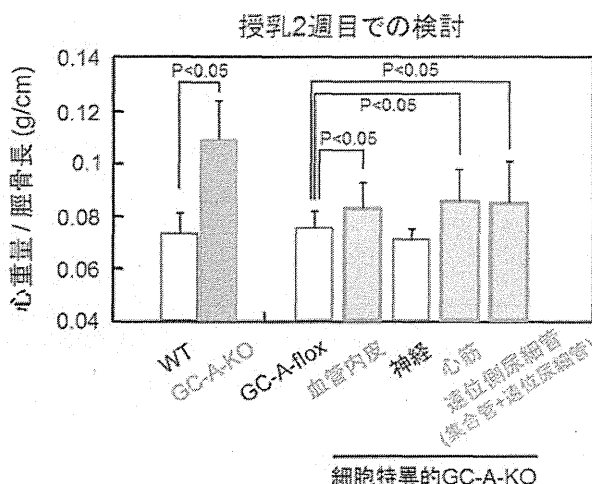


図5. 細胞特異的GC-A遺伝子欠損マウスにおける授乳期心肥大の比較

れている⁹⁻¹⁰⁾。そのため、GC-A-KOにおける授乳期心肥大・心機能低下がRAAS系の亢進により引き起こされている可能性がある。そこで、アンジオテンシンII受容体(AT1a)遺伝子およびミネラルコルチコイド受容体(MR)遺伝子の遺伝子欠損マウスを用いて、授乳期心肥大におけるRAAS系の関与について検討を行った。MR遺伝子の完全欠損マウスは胎性致死となるため¹¹⁾、MR floxマウスを用いて細胞特異的MR遺伝子欠損マウスを作製して検討を行った。WTにおける授乳期血漿レニン活性には、未妊娠時と比べて有意な変化は認められなかった。また、AT1a-KOでは授乳2週目にWTと同程度の心肥大を呈したことから、授乳期心肥大へのアンジオテンシンII/AT1aシグナルの関与は少ないと考えられた(図6A)。一方、WTおよびGC-A-KOのいずれにおいても、授乳に伴い血中アルドステロン濃度は上昇した。授乳2週目で比較すると、GC-A-KOではWTに比し、有意に血中アルドステロン濃度が高値であった。このことから、授乳期心肥大へのアルドステロンの関与の可能性が示唆された。細胞特異的MR遺伝子欠損マウスでは、神経細胞でMRを欠損させたマウスにおいて有意な授乳期心肥大の抑制効果が認められた(図6B)。このことから、授乳期における心肥大の形成に神経系MRシグナルが関与している可能性が示唆された。

III. 考察と将来の展望

本研究の結果、GC-A-KOでは授乳によって心線維化・心機能低下を伴う周産期心筋症様の顕著な心肥大を呈したことから、内因性ANP・BNP/GC-A系は授乳期に心保護的に作用している可能性が示唆された。また、異型PRLおよびアンジオテンシンIIシグナルは、授乳期心肥大の原因因子としては否定的であった。内因性ANP・BNP/GC-A系による授乳期心保護作用は、①アルドステロン分泌抑制および②神経系MRシグナルの抑制によるものであると推察された。ANP・BNP/GC-A系によるアルドステロンの産生抑制についてはこれまでに報告

があるが¹²⁾、神経系MRシグナルをどのように抑制しているかについては、今後さらに検討が必要だと思われる。

GC-A-KOでは妊娠・授乳期間を通じて血圧に大きな変動は認めなかったが、ANPのプロセシング酵素であるCorinの遺伝子欠損マウスが妊娠中に顕著な血圧上昇を呈することが近年報告されている¹³⁾。同じANP/GC-A系を対象としているにも拘らず、心血管系フェノタイプに乖離が認められる点については、今後さらに検討を進め、その差異について明らかにする必要があると思われる。

周産期心筋症は、心疾患既往のない健常女性が産褥期に心機能低下を来し、心不全を発症する母体間接死亡原因の上位疾患である。原因は諸説考えられているが、現在においても特定されるに至っておらず、治療も対症療法が行われているのが現状である。昨今、異型PRLが周産期心筋症の原因であると報告されたことを受けて、プロモクリプチンを用いた周産期心筋症の治療の試みが世界的に開始されつつある。しかし、現在のところ本邦ではプロモクリプチンの妊娠期および産褥期高血圧患者に対する投与は推奨されていない。一方、ANPは急性心不全の治療薬として既に臨床応用されており、周産期心筋症に対する根本的治療薬としての有用性が確認できれば、早期の臨床応用が期待できる。

以前我々はGC-A遺伝子のプロモーター領域に遺伝子多型を有する人では高血圧・心肥大を呈しやすいことを報告した¹⁴⁾。本研究の結果から、我々は周産期心筋症患者がANP・BNP/GC-A関連遺伝子の遺伝子多型を有する可能性を考えている。そこで、我々と共同研究を行っている国立循環器病研究センター周産期・婦人科は、当施設の倫理委員会に「周産期心筋症とナトリウム利尿ペプチド関連遺伝子多型との関連を検討する臨床研究」の申請を行い、既に承認を得ている。今後、ヒト検体を用いたANP・BNP/GC-A関連遺伝子の遺伝子多型性解析を進めていくことで、周産期心筋症の原因究明とその新たな治療法の開発につながるものと期待している。

謝辞

本研究は独立行政法人国立循環器病研究センター循環器病研究開発費(24-6-20)の支援を受けて行われました。今回本稿を執筆する機会を与えて頂いた日本心臓血管作動物質学会に深謝致します。

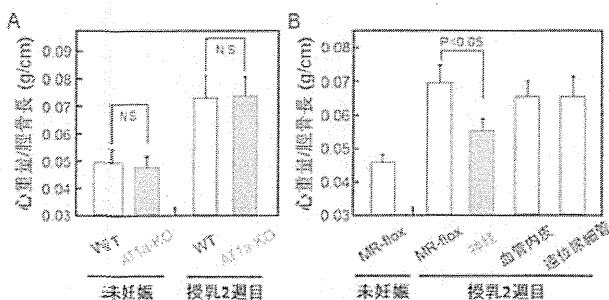


図6. 授乳期心肥大におけるRAAS系の関与

文 献

1. Potter LR, Abbey-Hosche S, Dickey DM. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphatase-dependent signaling functions. *Endcr Rev* 2006 ; 27 : 47-72.
2. Ehret GB, Munroe PB, Rice KM, Bochud M, Johnson AD, Chasman DI, et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature* 2011 ; 478 : 103-109.
3. Cui Y, Wang W, Dong N, Lou J, Srinivasan DK, Cheng W, et al. Role of corin in trophoblast invasion and uterine spiral artery remodelling in pregnancy. *Nature* 2012 ; 484 : 246-250.
4. Castro LC, Hobel CJ, Gornbein J. Plasma levels of atrial natriuretic peptide in normal and hypertensive pregnancies : a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1994 ; 171 : 1642-1651.
5. Thomsen JK, Storm TL, Thamsborg G, De Nully M, Bodker B, Skouby S. Atrial natriuretic peptide concentration in pre-eclampsia. *Br Med J* 1987 ; 294 : 1508-1510.
6. Lopez MJ, Wong SK, Kishimoto I, Dubois S, Mach V, Friesen J, et al. Salt-resistant hypertension in mice lacking the guanylyl cyclase-A receptor for atrial natriuretic peptide. *Nature* 1995 ; 378 : 65-68.
7. Oliver PM, Fox JE, Kim R, Rockman HA, Kim HS, Reddick RL, et al. Hypertension, cardiac hypertrophy, and sudden death in mice lacking natriuretic peptide receptor A. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997 ; 94 : 14730-14735.
8. Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, Bonda T, Schaefer A, Sliwa K, et al. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell* 2007 ; 128 : 589-600.
9. Li Y, Kishimoto I, Saito Y, Harada M, Kuwahara K, Izumi T, et al. Guanylyl cyclase-A inhibits angiotensin II type 1 A receptor-mediated cardiac remodeling, an endogenous protective mechanism in the heart. *Circulation* 2002 ; 106 : 1722-1728.
10. Tokudome T, Horio T, Kishimoto I, Soeki T, Mori K, Kawano Y, et al. Calcineurin-nuclear factor of activated T cells pathway-dependent cardiac remodeling in mice deficient in guanylyl cyclase A, a receptor for atrial and brain natriuretic peptides. *Circulation* 2005 ; 111 : 3095-3104.
11. Berger S, Bleich M, Schmid W, Cole TJ, Peters J, Watanabe H, et al. Mineralocorticoid receptor knockout mice : pathophysiology of Na⁺ metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998 ; 95 : 9424-9429.
12. Matsuoka H, Ishii M, Sugimoto T, Hirata Y, Sugimoto T, Kangawa K, et al. Inhibition of aldosterone production by alpha-human atrial natriuretic polypeptide is associated with an increase in cGMP production. *Biochem Biophys Res Commun* 1985 ; 127 : 1052-1056.
13. Chan JC, Knudson O, Wu F, Morser J, Dole WP, Wu Q. Hypertension in mice lacking the proatrial natriuretic peptide convertase corin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005 ; 102 : 785-790.
14. Usami S, Kishimoto I, Saito Y, Harada M, Kuwahara K.

Nakagawa Y, et al. Association of CT dinucleotide repeat polymorphism in the 5'-flanking region of the guanylyl cyclase (GC)-A gene with essential hypertension in the Japanese. *Hypertens Res* 2008 ; 31 : 89-96.

