

周産期心筋症のレジストリ研究と成果報告

吉松 淳

国立循環器病研究センター 周産期・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た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てるシステムを構築し、推進している。2017 年 3 月現在 119 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た産科医であった。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ー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

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。

C. 研究結果

2017年3月現在 119 症例の登録を得ている。2016年12月までの 95 症例で途中結果解析を行った(下表)。

分娩方法：経膈分娩 41 人
帝王切開 54 人

診断時期：妊娠中 13 人

分娩～産褥 1 週間	40 人
産褥 2 週～1 か月	22 人
産褥 1～2 か月	11 人
産褥 2～3 か月	5 人
産褥 3～4 か月	3 人
産褥 4～5 か月	1 人

診断時 NYHA: 2 人、 10 人
27 人、 55 人

新規治療法としての抗プロラクチン療法 (APT) について：

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】

1 年間の経過観察を終えた 75 人中、APT が施行された 34 人、施行されなかった 41 人の比較検討を行った。

	PREACHER 2016年12月 n=95	日本 2009年 n=102	ドイツ 2012年 n=115	アメリカ 2005年 n=100	南アフリカ 2005年 n=100
発症率	-	1/20,000	-	1/2,289	1/1,000
平均年齢(才)	34.4	32.7	34	30.7	31.6
平均妊娠回数(回)*	1.7	1.7	2	2.6	3
初産婦(%)	57	55	-	37	20
アフリカ系人種(%)	0	0	-	19	100
危険因子					
妊娠関連高血圧症(%)	41	42	45	43	2
子宮収縮抑制剤(%)	21	14	4	19	9
多胎妊娠(%)	9	15	15	13	6

【APTの有無による心機能予後】

診断時左室駆出率(LVEF)は、APT 非施行群で33.8%に対し、APT 施行群は25.7%($p=0.002$)と、APT 施行群のほうがより低心機能であった。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が、診断時心機能に差があったにもかかわらず、3ヵ月後以降の心機能には両群間で差を認めなかった。しかしながら、多変量解析による検討では診断時LVEFのみが1年後の心機能規定因子であり、観察研究ではAPTの有効性は明らかではなかった。今後、Propensity matchingによる解析や、介入研究の必要があると考えられる。

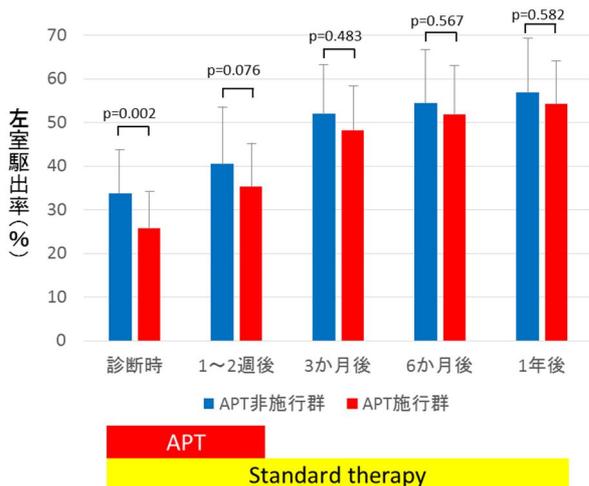


図3. APTの有無とLVEFの推移

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、登

録医に報告するとともに、関連学会での無料配布を行った。

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られる。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

特になし

1. 論文発表

- 1) 吉松淳「合併症妊娠(内科疾患)」今日の治療指針 2017 年版. 高久史磨、矢崎義雄監修,北原光夫、上野文昭、越前宏俊編集,1282-4, 医学書院, 2017.
- 2) 陌間亮一、神谷千津子、吉松淳「心疾患合併妊娠と食事療法」周産期医学, 46(12): 1530-33, 2016.

2. 学会発表

- 1) 澤田雅美、神谷千津子、大門篤史、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「心疾患合併妊娠における分娩時心拍出量」第 18 回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会 1.16-17/16 大阪
- 2) 吉松淳、金川武司、荻田和秀、中本收、立花大介、笠松敦、野々垣多可史、中後聡、竹村昌彦、光田信明「大阪府における妊産婦死亡の検討」第 68 回日本産科婦人科学会学術講演会 4.21-24/16 東京
- 3) 岩永直子、大門篤史、澤田雅美、井出哲弥、佐藤浩、堀内縁、三好剛一、神谷千津子、舟田里奈、釣谷充弘、根木玲子、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 68 回日本産科婦人科学会学術講演会 4.21-24/16 東京
- 4) 吉松淳「大阪府における妊産婦死亡の実態」母体保護法指定医師研修会(大阪府) 特別講演 7.23/16 大阪
- 5) 吉松淳「妊産婦死亡の現状」第 2 回日本小児循環器集中治療研究会 11.12/16 大阪

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

PREACHER NEWS LETTER

2017.03 第5号

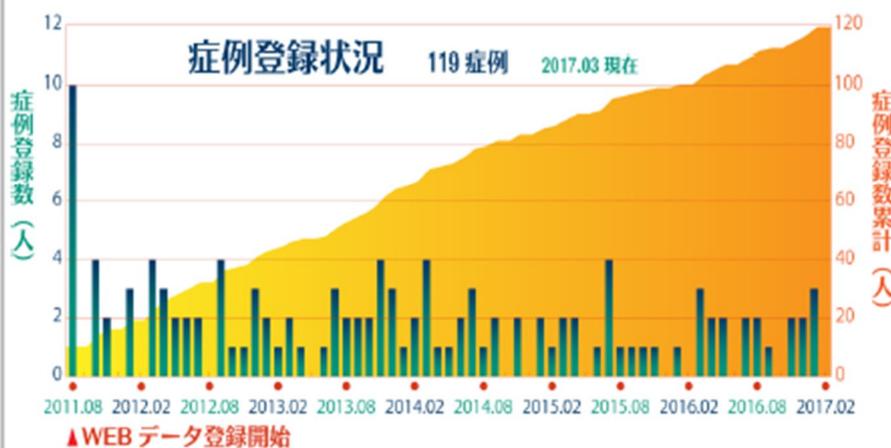
研究にご協力いただき
誠にありがとうございます。
ます。

第5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
病理所見報告	3
次回妊娠予定	3
周産期心筋症 Up To Date	4



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

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

2 途中結果報告

● 国際間での患者背景、臨床経過の比較

	PREACHER 2016年12月 n=95	日本 2009年 n=102	ドイツ 2012年 n=115	アメリカ 2005年 n=100	南アフリカ 2005年 n=100
発症率	-	1/20,000	-	1/2,289	1/1,000
平均年齢(才)	34.4	32.7	34	30.7	31.6
平均妊娠回数(回)*	1.7	1.7	2	2.6	3
初産婦(%)	57	55	-	37	20
アフリカ系人種(%)	0	0	-	19	100
危険因子					
妊娠関連高血圧症(%)	41	42	45	43	2
子宮収縮抑制剤(%)	21	14	4	19	9
多胎妊娠(%)	9	15	15	13	6

*初産婦を1として算出しています。

分娩方法: 経膈分娩 41人、帝王切開 54人

診断時期: 妊娠中 13人、分娩～産褥1週間 40人、産褥2週～1か月 22人、
産褥1～2か月 11人、産褥2～3か月 5人、産褥3～4か月 3人、
産褥4～5か月 1人

診断時 NYHA: I 2人、II 10人、III 27人、IV 55人

● 抗プロラクチン療法 (APT) について

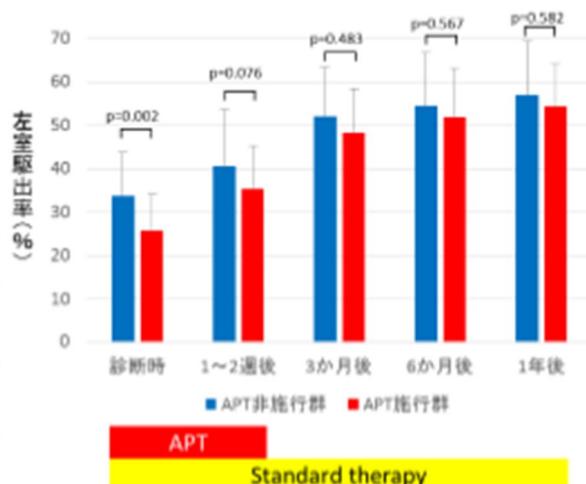
抗プロラクチン療法 (APT) は、主治医の判断のもとに実施し、本症例登録研究は、観察研究の位置づけで APT の有効性検討を行っています。

【 APT の有無による心機能予後 】

APT 非施行群(34人)と、スタンダードな APT 施行群(41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 33.8%に対し、APT 施行群は 25.7%($p=0.002$)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、3ヵ月後以降の心機能には両群間で差がありませんでした。

多変量解析による検討では診断時 LVEF のみが1年後の心機能規定因子でした。



周産期心筋症の心筋病理所見

3

欧米の報告では周産期心筋症と診断された患者の約 30~60% に Dallas 基準における myocarditis もしくは borderline myocarditis を認め (Am Heart J 2000; 140: 785-91)、周産期心筋症の病態に心筋炎が関与しているという説の根拠になっています。今回、国立循環器病研究センターと三重大で 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いました。

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の平均は 22.8% でした。19 例中 9 例が妊娠高血圧症候群を合併し、2 例が拡張型心筋症の家族歴を有していました。検討した心筋組織は、18 例が右室内膜心筋生検標本、1 例が左室補助装置(LVAS)装着時の切除心筋でした。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ました。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±6.5% でした。間質水腫や脂肪浸潤を伴う症例も認めました。心筋炎の有無については、Dallas 基準における borderline myocarditis とする症例が 2 例(11%)ありましたが、いずれも心筋傷害後は認めませんでした。

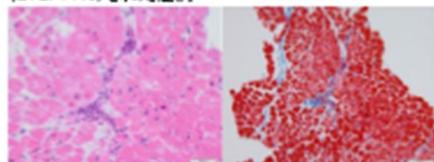
総じて、周産期心筋症の組織学的所見は、心筋細胞肥大、心筋細胞の変性、間質の線維化、脂肪浸潤など、拡張型心筋症に類似する非特異的所見であり、その程度は症例により様々でありました。borderline myocarditis (最も軽い炎症)は 1 割に認められるのみでした。

現在、上記症例に PREACHER 症例も追加し、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評価しています。また、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、さらに詳細な検討を行っています。

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 (正常値 10~15)
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%)
心筋炎	0/19
境界型心筋炎	2/19(11%)

【心筋組織所見の一例】

妊娠 37 週に妊娠高血圧症候群を発症し、妊娠 38 週に帝王切開、産後 4 日目に周産期心筋症と診断(LVEF14%)された症例



心筋細胞の軽度~中等度肥大と軽度線維化を認めた。線維化は血管周囲に軽度であり、間質水腫が主体の像であった。活動性心筋炎や二次性心筋症の所見を認めず、心機能は半年後に正常化した。

事務局からお知らせ

PREACHER 症例で病理組織もご提供いただいた場合には、個別に国立循環器病研究センター病理部から、報告書を送らせていただいております。お受け取りになっていない場合は、事務局にお問い合わせください

次回妊娠について

各国からの報告のまとめ(下表)では、周産期心筋症と診断後心機能が正常化した症例での、次回妊娠の再発率は 27%、心機能低下残存症例における再発率は 48% でした (JACC 2014;64:1629-36)。

	左室機能正常 (LVEF ≥ 50%) (98 人)	左室機能低下残存 (LVEF < 50%) (93 人)
妊娠中左室機能低下	18/66 (27%)	40/84 (48%)
心不全症状あり	20/63 (32%)	22/43 (49%)
産後も左室機能低下が残存	9/71 (13%)	36/93 (39%)
母体死亡	0/71 (0%)	11/67 (16%)

国立循環器病研究センターにおける次回妊娠 11 例 12 妊娠の検討では、周産期心筋症診断時の LVEF は 33±11%、8 例が危険因子(妊娠高血圧症候群、多胎妊娠、ウテメリン使用)を有していました。診断から次回妊娠までの期間は 4.5±2.3 (1-8.5) 年、年齢は 34.2±2.8(27-40)歳、6 例が妊娠中に薬物療法を行いました。分娩週数は 37.3±1.7(34-40)週、4 例が母体適応で早産となり(LVEF の低下 2 例、狭心 1 例、心室拡張時留 1 例)、硬膜外麻酔併用経陰分娩が 7 妊娠、既往帝王切開による帝王切開分娩が 5 妊娠でした。1 例が産後血圧上昇を認め、その後慢性化した。

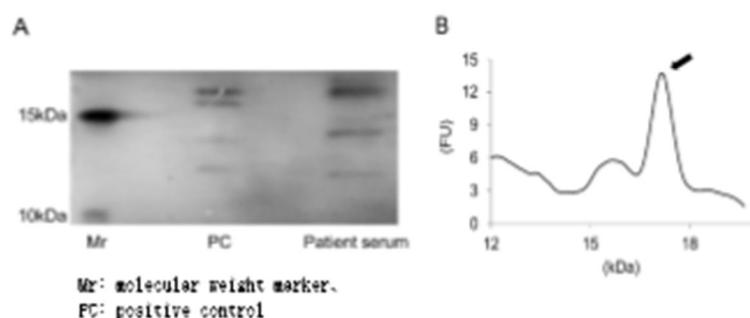
次回妊娠の経過を心機能回復群(平均左室駆出率 LVEF ≥ 50%、8 例 9 妊娠)と心機能低下残存群(LVEF < 50%、3 例 3 妊娠)に分けて検討すると、心機能回復群では、2 例 3 妊娠で妊娠前からの内服薬(β遮断薬 2 例、利尿剤 1 例)を妊娠中も継続し、全症例において周産期心筋症の再発や心不全の発症を認めませんでした。心機能低下残存群の 3 例 3 妊娠では、全例妊娠中にβ遮断薬が導入されました。うち 2 例では、妊娠中更なる LVEF の低下を認めましたが、心不全の合併はなく、分娩後、妊娠前と同等まで心機能は改善しました(日本産科婦人科学会学術集会、2017 年)。

以上から、心機能回復群では、再発リスクはあるが、重篤化症例は比較的少ないと考えられます。一方、心機能低下残存群では、更なる心機能低下や母体死亡リスクもあるため、各ガイドラインでも妊娠は勧められない、とされています。

4 周産期心筋症 Up-to-date

切断プロラクチンの定量測定と妊娠高血圧症候群での検討

プロラクチン(Prolactin: PRL)とは下垂体前葉から分泌される分子量約 23kDa のペプチドホルモンです。構造と機能の類似性から、成長ホルモン(Growth hormone: GH)と胎盤性ラクトゲン(Placental lactogen: PL)と同一の GH/PRL ファミリーに属し、乳腺の発達、乳汁の産生、妊娠の維持など、生殖や哺育に深く関わるホルモンです。これ以外にも 300 にもおよぶ機能があることが知られており、そのひとつに血管新生があります。特に、妊娠時の胎盤や胎児における血管新生と血液循環制御に寄与していると考えられています。切断プロラクチンとは PRL が N 末端側を含む 11-18kDa で酵素 (Cathepsin D, Matrix metalloproteinase (MMP)-1, 2, 3, 8, 9, 13, Bone morphogenetic protein 1 (BMP-1) など) により切断された、抗血管新生作用を示す異型の総称です。切断プロラクチンは PRL 受容体と結合しますが、その結合は非常に弱く、PRL と同様のシグナル伝達は起こらないとされています。また、血管内皮細胞の膜表面に強力に結合し、血管発芽抑制、遊走抑制、増殖抑制、アポトーシス誘導を行うことで血管新生を抑制し、一酸化窒素の産生を抑制することで血管収縮を引き起こすことが分かっています。このような抗血管新生作用が、周産期心筋症の発症に関与する可能性が示唆されています。そこで、PREACHER 研究では、明治大学農学部との共同研究により、血清中切断プロラクチンの定量測定法を開発しました(下図)。



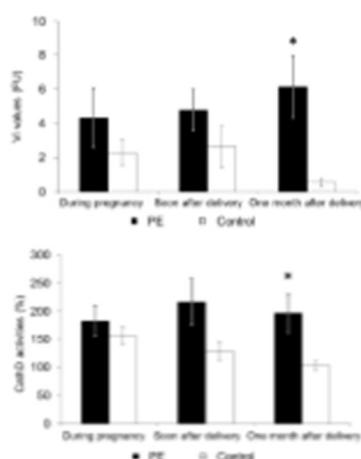
(A) 免疫沈降後妊娠高血圧症候群患者血清の western blotting 解析: 患者血清において 12, 14, 6, 17 kDa にバンドが検出された。

(B) Bioanalyzer によるキャピラリー電気泳動解析: 縦軸は切断プロラクチン量を表す Fluorescent unit (FU) であり、横軸は分子量を示す。矢印で示した波長のピークの分子量は 17 kDa である。VI 量をピークから background を補正して算出すると、本図では 8.8 FU を示す。

妊娠高血圧患者でも血中切断プロラクチンは増加

妊娠高血圧症候群は周産期心筋症の最大危険因子であり、周産期心筋症全患者の約 4 割が合併しています。そこで、妊娠高血圧症候群患者と健康妊産婦の血清中切断プロラクチン測定を行ったところ、切断プロラクチン量は、妊娠中 (4.32 ± 1.74 FU vs. 2.28 ± 0.80 FU, $P=0.33$)、出産直後 (4.78 ± 1.2 FU vs. 2.64 ± 1.2 FU, $P=0.24$) と妊娠高血圧症候群患者が健康妊産婦よりも高い傾向にありました。さらに出産 1 ヶ月後、健康妊産婦では妊娠中よりも低下した一方、妊娠高血圧症候群患者ではさらに増加していました (6.14 ± 1.8 FU vs. 0.55 ± 0.23 FU, $P<0.05$)。

また、CathD 活性も同様に、健康と比較して妊娠高血圧症候群患者では、妊娠中 (183.3 ± 26.8 % vs. 156.1 ± 16.3 %, $P=0.41$)、出産直後 (217.2 ± 41.4 % vs. 128.5 ± 16.5 %, $P=0.07$)、出産 1 ヶ月後 (197.1 ± 34.7 % vs. 102.3 ± 8.8 %, $P<0.05$) と高値でした。(Hypertension Research (2015) 38, 899-901)



事務局からお知らせ

これまでヒト PRL のポリクローナル抗体 (anti-hPRL-1C-5, CYTO (National Hormone & Peptide Program, New York, USA)) を使用した免疫沈降による血清処理を行ってきましたが、本 PRL 抗体の供給が停止してしまい、現在、別の PRL 抗体を用いた血清処理法を検討中です。そのため、2016 年以降の登録症例では、切断プロラクチン測定が大幅に遅れています。大変ご迷惑をおかけしますが、ご了承お願いいたします。

～ 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/>)をご覧ください