

周産期心筋症のレジストリ研究と成果報告

分担研究者 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。2018 年 3 月現在 129 症例（うちドロップアウトなどの除外症例 16、検体あり症例 88）の登録を得、途中結果解析を行い、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

2018年3月現在 129 症例の登録を得ている。ドロップアウト症例や除外症例を除き、2017年12月までに 101 症例の1年経過観察を終えた。

診断時期：妊娠中 14人

分娩～産褥1週間	42人
産褥2週～1か月	24人
産褥1～2か月	12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
31人、 58人

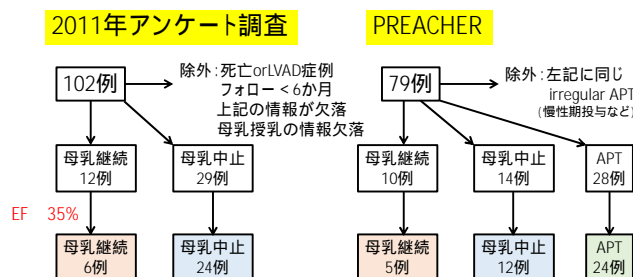
新規治療法としての抗プロラクチン療法 (APT) について：

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、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、propensity score matching による患者背景を突合させた有効性検討を行った (下図)。得られた結果は、研究協力医師を対象にした第5回、第6回周産期心筋症ミーティングで報告した (平成29年7月、平成30年3月)。成果は今後、論文発表を予定している。

Propensity score matching

同じ傾向スコア同士をペアとして対応させて解析

年齢、危険因子 (妊娠高血圧症候群、多胎、塩酸リトドリン使用、DCM家族歴)、診断時LVdD/ds、診断時LVEF、内服薬



また、日本における周産期心筋症既往を持つ女性の次回妊娠アウトカムについて、初めて検討し(資料1)、結果を診療ガイドラインへ反映した。

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について、患者背景を揃えるために Propensity score matching 手法を使って、解析した。結果は追って、医学誌等での報告を予定する。

また、これまでの研究成果を踏まえた、診療ガイドラインを作成した。

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、診療ガイドラインを作成できた。

今後、妊婦の高年化に伴い、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(アメリカでは、年々発症数が増えているうえ、人種的に近い韓国における病名調査では、日本における推定[1.5万~2万分娩分の1]の約10倍[1700万分娩分の1]の発症率との報告がでた)。わが国における発症率の低さは、調査方法(後方視的アンケート調査)に大いに起因するが、一部は、未診断例が多いためかもしれない。診療ガイドラインは、多くの患者の早期診断・治療に役立つと考えられる。

G. 研究発表

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) 桂木真司、吉松淳、池田智明「循環器疾患合併妊婦の妊娠・分娩管理 c.血管系疾患」Heart View, 21(4): 85-95, 2017.

- 3) 神谷千津子、吉松淳「周産期心筋症」産婦人科の実際, 67(1), 1-5, 2018

2. 学会発表

- 1) 神谷千津子、堀内縁、中西篤史、三好剛一、上田優輔、釣谷充弘、陌間亮一、岩永直子、根木玲子、吉松淳「周産期(産褥)心筋症の次回妊娠予後の検討」第69回日本産科婦人科学会学術講演会 4.13-16/17 広島
- 2) 吉松淳「Peripartum Cardiomyopathy」第65回日本心臓病学会学術集会 JCC-ACC ジョイントシンポジウム 9.29-10.1/17 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
特になし

周産期心筋症の 次回妊娠予後の検討


Subsequent Pregnancies in Japanese Women
with the Prior History of Peripartum Cardiomyopathy

背景 周産期心筋症とは

(Demakis et al. Circulation. 1971 定義)

- ① 分娩前1ヶ月(妊娠中)から産後5ヶ月(半年)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 左室収縮能が低下
(左室駆出率(LVEF)<45%)

疾患特異的項目なし=除外診断
Heterogeneousな疾患群



背景 先進国では同じ臨床像

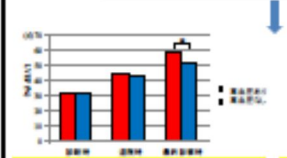
	日本 2009年 n=102	ドイツ 2012年 n=115	アメリカ 2005年 n=100	南アフリカ 2005年 n=100
発症率	1/20,000	-	1/2,289	1/1,000
平均年齢(才)	32.7	34	30.7	31.6
平均妊娠回数(回)*	1.7	2	2.6	3
初産婦(%)	55	-	37	20
アフリカ系人種(%)	0	-	19	100
危険因子				
妊娠関連高血圧症(%)	42	45	43	2
子宮収縮抑制剤(%)	14	4	19	9
多胎妊娠(%)	15	15	13	6

*初産を1とする (Garriga et al. Circulation Journal 2011)

背景 異なる背景で異なる予後

約1割:最重症(死亡、移植待機)
約3割:心機能低下残存
約6割:心機能正常化

疾患背景ごとに検討



	多胎妊娠合併例 高血圧(%)=46	多胎妊娠合併例 高血圧あり(n=21)	P値
発症率	30 ± 6	28 ± 6	0.26
分娩回数	2.1 ± 1.2	2.1 ± 1.5	0.92
高血圧症	35 (51%)	1 (9%)	0.008
LVEF(%)	35 ± 9	30 ± 12	0.16
1例数	54 ± 8	44 ± 17	0.009

妊娠高血圧症候群合併例 心機能正常化しやすい
拡張型心筋症関連遺伝子変異陽性で心機能低下残存

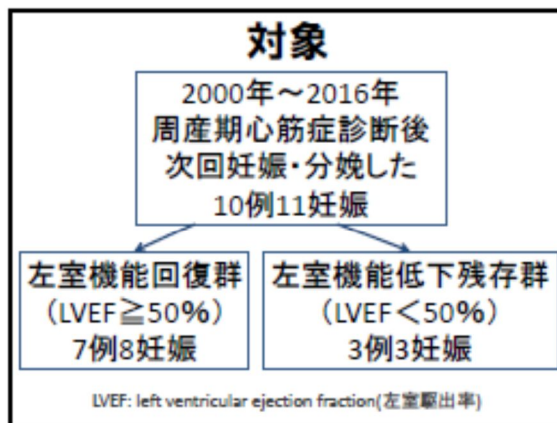
(Garriga et al. Circulation Journal 2011) (Watanabe et al. NMB 2014)

背景 これまでの報告のreview 次回妊娠リスク

	左室機能回復 (98人)	左室機能低下残存 (93人)
妊娠中心機能低下	18/66 (27%)	40/84 (48%)
心不全症状あり	20/63 (32%)	22/45 (49%)
産後も心機能低下が残存	9/71 (13%)	36/93 (39%)
母体死亡	0/71 (0%)	11/67 (16%)

(Hayashi et al. JACC 2014)

本邦における次回妊娠リスクや臨床背景との検討はされていない



患者背景(周産期心筋症診断時)

	回復群 (n=7)	低下残存群 (n=3)
年齢(歳)	30.3 ± 5.1	30.3 ± 2.1
初産/経産(人)	6/1	1/2
診断時LVEF(%)	32.3 ± 11.0	39.3 ± 2.1
心筋症家族歴	0	0
危険因子あり(人)	5	1
(重複あり)		
妊娠高血圧症候群	4	1
多胎妊娠	2	0
切迫早産治療	1	1

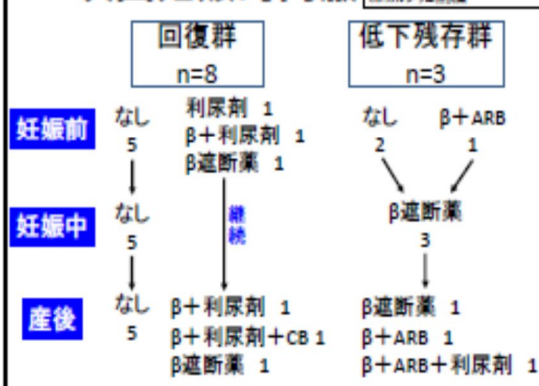
心機能回復群に危険因子ありの人が多い

患者背景(次回妊娠時)

	回復群 (n=8)	低下残存群 (n=3)
年齢(歳)	34.0 ± 2.7	33.7 ± 0.6
周産期心筋症診断 から次回妊娠まで(年)	4.2 ± 2.4	3.7 ± 1.6
併存症	慢性高血圧 1	
妊娠前内服治療あり(人)	3	1
次回妊娠時LVEF(%)*	58 ± 6	45 ± 4
次回妊娠時LVDd(mm)*	46 ± 4	51 ± 7
次回妊娠時LVDs(mm)*	32 ± 3	38 ± 5

LVDd: 左室拡張末期径、LVDs: 左室収縮末期径 *妊娠前もしくは妊娠初期(〜14週)の値

次回妊娠時内服

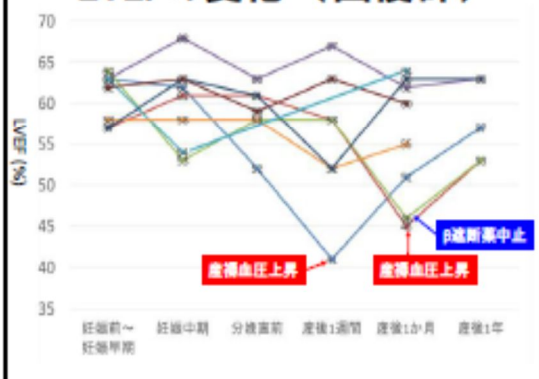


産科・新生児アウトカム

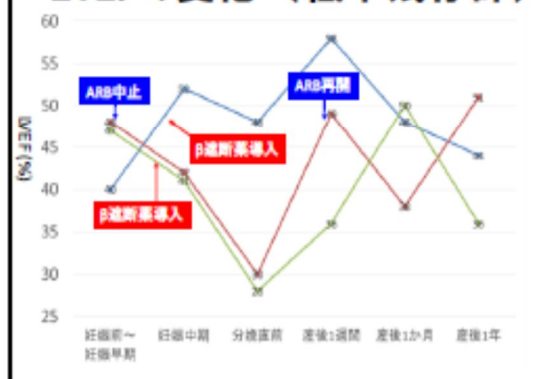
	回復群 (n=8)	低下残存群 (n=3)
分娩週数(週)	38.0 ± 1.3	35.9 ± 1.0
早産(人)	1	3
帝王切開(人)	4	1
(産科/心疾患適応)	(4/0)	(1/0)
周産期合併症(人)	産後血圧上昇 1	弛緩出血 1
出生時体重(g)	2803 ± 448	2279 ± 109
Small for date(人)	0	0

低下残存群は全例37週未満で分娩管理

LVEFの変化(回復群)



LVEFの変化(低下残存群)



次回妊娠リスク

	正常化群 (n=8)	低下残存群 (n=3)
妊娠～産直後心機能低下 (LVEF<45% or さらに低下)	1	2
心不全症状あり	0	0
1年後も心機能低下が残存 (LVEF<45% or さらに低下)	0	1
母体死亡	0	0

心機能低下例はあったが、心不全の合併は無し
低下残存群に慢性期も心機能が低下した一例あり

結論

正常化群では、

- 産褥期血圧上昇とともにLVEF<45% 1例
- 内服なし症例でも心機能低下再発なし
- 全症例で、1年後心機能は回復(LVEF>50%)

低下残存群では、

- 妊娠中さらに心機能低下 2例、うち1例が1年後にも更なる心機能低下が残存

全例で、

- 前向き診療で、心不全や母体死亡の合併なし