

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業） 分担研究報告書

周産期心筋症の予後予測マーカー開発

研究分担者 神谷 千津子 国立循環器病研究センター 産婦人科部・医長

研究要旨：周産期心筋症は、心筋疾患既往のない健常女性が、妊娠から産後にかけて心機能低下・心不全を発症する、母体間接死亡原因の上位疾患である。拡張型心筋症に類似した病態を呈するが、心機能予後は二分化している。すなわち、約6割の患者が正常心機能に回復する一方、約4割の患者は心機能低下が残存し、重症例では母体死亡や心臓移植に至る。このような心機能予後の差違は、薬物治療の継続や次回妊娠リスクの評価などの診療方針に大きく影響し、臨床上の混乱を来している。

周産期心筋症は、他に心機能低下を来す原因疾患が無い場合に診断される除外診断病名であるため、「多様な疾患背景を含む疾患群」と捉えられる。これまでの国内外の臨床-基礎研究で得られた知見から得た「多様な疾患背景」として、①遺伝要因、②妊娠特異的血管障害因子、③心筋炎症、が挙げられる。本研究では、これら三病態と周産期心筋症の心機能予後の関連を解析し、予後予測マーカーとしての有用性を検討する。本研究成果により、予後に関連する病態が明らかになれば、病態に応じた診療方針の選択が可能となり、改定診療ガイドラインへの反映を目指す。

A. 研究目的

周産期心筋症は、心筋疾患の既往のない妊産婦が、心機能低下・心不全を発症する特異な心筋症である。母体間接死亡原因の上位疾患にもかかわらず、産科と循環器科の境界にあり、長年疾患概念の周知が不十分であった。そこで、厚生労働省科学研究難治性疾患政策研究事業の一環として、本邦初の診療指針を作成し、日本産科婦人科学会、日本心不全学会の評価賛同のもと、「周産期心筋症診療の手引き」を出版した（中外医学社、2019年4月1日発行）¹。しかしながら、診断基準、発症率、危険因子や予後についての解説が多くを占め、治療については知見が少なく、一般的心不全治療と新規治療の試みを解説するのみであった。

周産期心筋症は、拡張型心筋症に類似した病態を呈するが、心機能予後は二分化している。すなわち、約6割の患者が正常心機能に回復する一方、約4割の患者は心機能低下が残存し、重症例では母体死亡や心臓移植に至る。このような心機能予後の差違は、薬物治療の継続や次回妊娠リスクの評価などの診療方針に大きく影響すると予測されるが、エビデンスの蓄積が不十分であり、臨床上の混乱を来している。

周産期心筋症は、他に心機能低下を来す原因疾患が無い場合に診断される除外診断病名であるため、「多様な疾患背景を含む疾患群」と捉えられる。病態解明研究は道半ばであるが、これまでの国内の臨床-基礎研究から、以下の三病態の関与が示唆される。

① 遺伝要因

日米独の国際遺伝子解析研究により、拡張型心筋症関連遺伝子の機能喪失型変異を患者の15%に認め、変異陽性率が拡張型心筋症コホートと相同であること、その多くが心筋収縮蛋白タイチン

遺伝子の変異であること(New Engl J Med. 2016)²、タイチン遺伝子のtruncating変異の有無により長期予後には差を認めないこと(Circulation 2021)³、を報告した。

② 妊娠特異的血管障害因子

海外から病因の可能性が報告されている微小血管障害性の切断プロラクチンの定量測定系を確立し、妊娠高血圧症候群や周産期心筋症患者血清中では増加していることを報告した(Hypertension Re. 2015)⁴。

③ 心筋炎症

国立循環器病研究センターで高血圧症モデルとして研究されてきたNa利尿ペプチド受容体K0マウスの雌が、分娩後母乳分泌に伴って心筋症を発症していることから、周産期心筋症モデルと考えられた。その機序として、血中アルドステロン濃度の上昇がIL-6を主とする心筋炎症を惹起し、不可逆的な心筋線維化を来している可能性が強く示唆されることを報告した(Circulation, 2020)⁵。

本研究では、これら三病態と周産期心筋症の心機能予後の関連を解析し、予後予測マーカーとしての有用性を検討する。予後に関連する病態が明らかになれば、病態に応じた診療方針の選択が可能となり、改定診療指針への反映を目指す。

B. 研究方法

周産期心筋症患者の ①遺伝要因、②妊娠特異的血管障害因子、③心筋炎症の三病態と心機能予後の関連を検討する。

① 遺伝要因

心筋症関連遺伝子以外に、心筋症の発症に関与可能性のある遺伝子を抽出すると共に、心機能予

後との関連を検討する。

③ 心筋炎症

患者血液検体、心筋組織検体をもとに、炎症バイオマーカーと心機能予後について検討する。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則、人を対象とする医学研究に関する倫理指針ならびに本邦における法的規制要件を遵守する。すでに国立循環器病研究センター倫理委員会の承認を得ており、インフォームド・コンセントを全例取得したうえでやっている。症例登録においては、個人、施設のパライバシー保護は最優先とし、個人情報(氏名、生年月日、住所など、個人を特定できる情報)は調査項目としない。

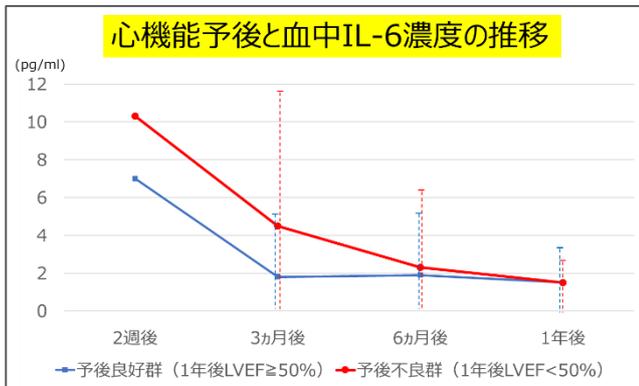
C. 研究結果

① 遺伝要因

令和5年度は新たに7検体を採取し、計56検体での検討を進めている。

③ 心筋炎症

ヒト患者血中において予後不良重症例ではIL-6等の炎症性マーカーが診断3ヵ月後まで上昇していること(下図)を明らかにし、心筋組織においては炎症性リモデリング蛋白tenascin Cの発現が心機能予後に関連することを学会報告した(日本循環器学会, 2023)。



D. 考察

これまで周産期心筋症患者の1回採血において、IL-6値と心機能予後を検討する報告はあったが、経時的変化をみた研究はなく、本研究が世界初である。心機能予後不良群でより長期に炎症性マーカーの上昇を認める本研究結果は、reasonableと考えられる。

E. 結論

令和5年度は、血中IL-6濃度などの炎症性バイオマーカーが予後予測のうえで有用な可能性が示唆された。令和6年度には、遺伝要因の検討を終え、三病態と心機能予後についての複合的検討

を計画する。

F. 健康危険情報

総括研究報告書に記載

G. 研究発表

1. 論文発表(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
令和5年度は該当なし

引用文献として

1. 神谷千津子, 他 厚生労働科学研究(難治性疾患政策研究事業)「周産期(産褥性)心筋症の、早期診断検査確立研究の継続と診断ガイドライン作成」班, 周産期心筋症の手引き 中外医学社, 2019
2. Ware JS, Li J, Mazaika E, ... Kamiya CA, ... Arany Z, IMAC-2 and IPAC Investigators. Shared Genetic Predisposition in Peripartum and Dilated Cardiomyopathies. N Engl J Med 374(3):233-241, 2016
3. Goli R, Li J, Brandimarto J, ... Kamiya CA, ... McNamara DM; IMAC-2 and IPAC Investigators. Genetic and Phenotypic Landscape of Peripartum Cardiomyopathy. Circulation 143(19): 1852-1862, 2021
4. Nakajima R, Ishida M, Kamiya CA, et al. Elevated Vasoinhibin Derived from Prolactin and Cathepsin D Activities in Sera of Patients with Preeclampsia. Hypertens Res 38(12): 899-901, 2015
5. Otani K, Tokudome T, Kamiya CA, et al. Deficiency of Cardiac Natriuretic Peptide Signaling Promotes Peripartum Cardiomyopathy-Like Remodeling in the Mouse Heart. Circulation 141(7):571-588,2020

2. 学会発表

- 1) 神谷千津子「周産期心筋症の診断と治療」第51回日本集中治療医学会学術集会 2024/3/16 札幌
- 2) 神谷千津子「周産期心筋症の診断と治療」第27回日本心不全学会学術集会 2023/10/7 横浜
- 3) 神谷千津子「周産期心筋症の臨床と次回妊娠リスク」第71回日本心臓病学会学術集会 2023/09/8 東京
- 4) 神谷千津子「周産期心筋症」第59回日本周産期・新生児医学会学術集会 2023/7/10 名古屋

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