

主論文の要旨

**Different Characteristics of Peripartum
Cardiomyopathy Between Patients Complicated
With and Without Hypertensive Disorders
—Results From the Japanese Nationwide Survey of
Peripartum Cardiomyopathy—**

〔 高血圧症の有無により、周産期心筋症の臨床経過は異なる
—周産期心筋症全国調査結果— 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
病態内科学講座 循環器内科学分野

(指導：室原 豊明 教授)

神谷 千津子

【目的】

医学の長足の進歩にも関わらず、周産期（産褥）心筋症は、依然母児の生命を脅かす難治性疾患である。欧米では、妊産褥婦間接死亡原因の主要疾患として、臨床疫学調査、予後研究、病因解明研究などが行われてきた。一方、産科と循環器科の境界領域に属する疾患であり、症例数も多くないことから、わが国においては症例報告が散見されるのみで、疾患概念すら十分周知されていない状況である。そこで、本研究はわが国初の後方視的全国症例調査を実施し、発症率をはじめとした臨床像を明らかにすることを目的とする。また、その予後を検討する上で、最大危険因子である妊娠関連高血圧症合併の有無によるサブ解析を行う。

【方法】

これまでの報告を参考に、本研究における周産期心筋症の定義は以下のように定めた。

- ① 妊娠中から分娩後 5 ヶ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 左室収縮能が低下（左室駆出率(LVEF)<50% , 左室短縮率(%FS)<30%)

国立循環器病センター倫理委員会の承認を受け、全国の産科、循環器科、救急科専門医認定施設 1444 病院を対象に、2007 年～2008 年の 2 年間に発症し、医療機関で診断を受けた周産期心筋症患者についての後方視的症例調査を実施した。

【結果】

全症例の臨床的特徴

調査依頼総数の 73%にあたる 1049 病院より、回答を得た。重複登録例を除いて総症例数は 102 例、推定発症率は約 2 万分娩に 1 例であった。患者の平均年齢は 32.7 歳で、54%が初産婦であった。厚生労働統計値を参考に、年齢別発症率をみると(図 1)、年齢の増加とともに発症率も増加していた。

患者背景として、妊娠関連高血圧症の合併(42%)、多胎妊娠(15%)、切迫早産に対する子宮収縮抑制剤の使用(14%)を認め、一般的な合併頻度よりも患者群における合併頻度が高いため、既知の報告とあわせ、これらは危険因子であると考えられた。

31%が妊娠中に、69%が分娩時もしくは分娩後に心不全を発症した。特に分娩時から分娩後 1 週間以内の発症が 32%と最も多かった。心不全診断時の主訴は、呼吸困難、咳、浮腫、倦怠感、動悸、体重増加が多く、63%の症例において初診医が産婦人科医であった。一方、初診時に循環器科医が診察した症例はわずか 9%であった。発症時の心機能は、平均左室拡張末期径(LVDd)が $56.5 \pm 7.1\text{mm}$ 、平均左室収縮末期径(LVDs)が $47.8 \pm 8.1\text{mm}$ と拡大、平均%FS が $15.8 \pm 7.0\%$ 、平均 LVEF が $31.6 \pm 12.0\%$ と低下、平均血清 BNP 値は $1,258 \pm 1,028 \text{ pg/ml}$ と高値であった。初診時の BNP 値が 100 pg/ml 未満の症例はわずか 4 例であった。

児の予後は、妊娠中に心不全を発症した症例において、子宮内胎児死亡 3 例、胎児

発育遅延、新生児仮死が各 1 例であった。母体予後は、死亡が 4 例、左室補助装置装着し心移植待機例が 2 例であった。退院症例における平均入院期間は 34.6 日であった。平均観察期間 10 カ月の後には、平均 LVDd 49.0 ± 6.1 mm、平均 LVDs 34.8 ± 8.2 mm、平均 %FS 29.6 ± 8.3 %、平均 LVEF 54.6 ± 13.6 %であった。66%の患者において LVEF が 50%以上に回復していた。

妊娠関連高血圧症合併の有無による比較

妊娠関連高血圧症の合併を 42 人に認めた。高血圧症の内訳は、妊娠高血圧性腎症 18 人、加重型妊娠高血圧性腎症 11 人、本態性高血圧症 3 人、妊娠高血圧症 1 人、子癇 1 人、不明 8 人であった。高血圧合併の有無によるサブ解析では、発症率が、35 歳以上の高血圧合併妊産褥婦では 1 万分娩に 1 人と最も高値であった。発症時期は高血圧合併例、非合併例ともに同様の傾向を示した (図 2)。

患者背景では、年齢と帝王切開率に差を認めた(表 1)。使用薬剤については、合併例と非合併例で差を認めなかった。

高血圧合併例、非合併例ともに 2 例の母体死亡を認めた。診断時の平均 LVDd、LVDs、%FS、LVEF に差がなかったにもかかわらず、入院期間は高血圧合併例が平均 26.9 日であったのに対し、非合併例は平均 40.9 日であり、最終診察時の左室径、心機能ともに高血圧合併群がより改善していた(図 3)。妊娠高血圧症候群の重症度(血圧、蛋白尿)と診断時の心機能や心拡大の程度には、関連が見られなかった。しかしながら、妊娠高血圧症候群患者において、高血圧を診断されてから心不全を診断されるまでの期間が長い症例ほど、診断時の LVEF が低下している傾向が見られた($r=0.284$ 、図 4)。

多変量解析においても、入院日数と最終観察時の LVEF について、診断時の LVEF と高血圧合併が独立した予後規定因子であった(表 2、表 3)。

【考察】

本研究は、アジア人種で初となる周産期心筋症についての全国調査の結果である。患者背景や危険因子は 2005 年の米国調査結果と相似しており、共通の臨床像を持つことが明らかになった。しかしながら、米国での発症率が約 3000 分娩に 1 例であるのに対し、わが国においては約 2 万分娩に 1 例と少なく、人種差や生活環境の違いに付け加え、未診断例が含まれている可能性も考えられた。

妊娠関連高血圧症は、周産期心筋症の最大危険因子である。従来、妊娠高血圧症候群を合併し、心機能低下と心不全をきたした症例を、周産期心筋症に含めるかどうかは、議論されてきた。しかしながら、大多数の妊娠高血圧症候群患者の心機能が正常であるのに対し、ごく一部の患者で心機能が極度に低下し、心不全を発症することや、本研究結果で、妊娠高血圧症候群の重症度と心機能の重症度は相関しないことなどから、妊娠高血圧症候群を合併し、心機能低下と心不全をきたした症例も「心筋症」を発症していると考えてよいのではないかと考察する。

周産期心筋症の病因は未解明であり、実臨床上は拡張型心筋症や心筋炎なども含ま

れている雑多な疾患と考えられる。その中で、高血圧が合併した周産期心筋症患者は、診断時の重症度が同等で、急性期母体死亡率も同じであるにもかかわらず、長期的には心機能回復率が高かった。このような臨床像の違いは、未だ原因不明である周産期心筋症においては、独自の発症メカニズムを持つ群である可能性が示唆される。

近年、心筋細胞内の活性酸素量が増加すると、妊産褥婦で分泌が増加しているプロラクチンが酵素切断を受け、この切断プロラクチンが血管障害性などを持つため、周産期心筋症が惹起されるとの、新たな病因説が提唱された。また、妊娠高血圧症候群患者においても尿中の切断プロラクチンが増加している、との報告がある。切断プロラクチンは両疾患に共通する病因となりえるかも知れない。

呼吸困難感や浮腫は、正常妊産褥婦も訴える症状であり、心不全を発症しているかどうかを判断するのは難しい。その際に、血清 BNP 測定は、胸部レントゲンのように有用な検査と考える。さらに、高齢高血圧合併妊婦などの、周産期心筋症の危険因子をもつ妊婦においては、周産期心筋症の合併を常に念頭に置いて注意深く診察を行っていくことが重要である。

【結論】

周産期心筋症は重症例では母児ともに致死的な疾患である。高血圧の有無で慢性期の心機能予後が異なるが、急性期の心機能や死亡率に差はなく、高齢、妊娠関連高血圧の合併、多胎妊娠、子宮収縮抑制剤の長期使用などの危険因子を持つ妊産褥婦では、注意深く診察し、必要に応じて心不全検査を行うことが望ましい。