

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 17 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462468

研究課題名(和文) 周産期心筋症ハイリスク群同定を目指した臨床的有用性の高いリスク因子抽出の研究

研究課題名(英文) Pathophysiological Changes in Platelet Function AND Morphofunctional Cardiac Changes in Pregnant Women

研究代表者

山田 崇弘 (Yamada, Takahiro)

北海道大学・医学研究科・特任准教授

研究者番号：20419948

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：周産期心筋症は、妊娠中から産後にかけて突然の心不全をきたす、妊産婦死亡の原因となる疾患である。本研究では、まず妊娠中の循環動態を観察し、心不全を診断するのに必要な、バイオマーカーや心エコー指標の正常妊娠中・産後の基準値を策定した。次に、正常妊娠と比較して妊娠高血圧症候群や双胎妊娠でどのような循環動態の違いがあるのかを解明し、心不全早期発見のためのバイオマーカーによるスクリーニング方法の一つの提言を行った。本研究成果は、妊娠中・産後の心不全がより簡便に早期発見され、周産期心筋症を発見する一つの端緒を開くものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Peripartum cardiomyopathy is a life-threatening pregnancy-associated cardiomyopathy with abrupt heart failure. At first, we established reference values for various echocardiographic parameters and biomarkers specific for trimesters of pregnancy and postpartum period. We also revealed the hemodynamic differences between normal pregnancy and hypertensive disorders of pregnancy or twin pregnancy. Finally, we proposed a new screening method by biomarkers in order to find in early stage of heart failure. These results will contribute to early detection and diagnosis of peripartum cardiomyopathy.

研究分野：周産期医学

キーワード：周産期心筋症 妊娠高血圧 妊娠高血圧腎症 双胎妊娠 血小板機能

1. 研究開始当初の背景

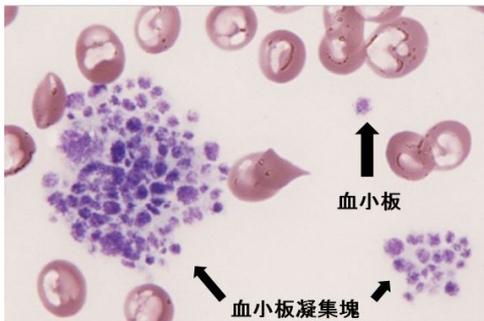
(1) 周産期心筋症は、心疾患既往のない妊婦が妊娠中期以降～産後にかけて突然の心不全をきたす、妊産婦死亡の一大原因疾患である。しかし、発症頻度は妊婦の 0.03-0.3% と稀な疾患であるため広く認知されていないことや、分娩前後には疲れやすい、浮腫むといった心不全様の症状が頻りに認められることから、臨床症状や妊婦の訴えのみから周産期心筋症を積極的に疑うことは難しい。そして、妊娠中の心臓バイオマーカーの基準値がないため、血液検査から心臓の異常を見つけることも困難である。

(2) 周産期心筋症のリスク因子である妊娠高血圧症候群では血小板機能の変化が生じていると考えられている。しかし、血小板凝集能検査は操作が比較的煩雑で時間的な制約もあり、一般的施設での実施は困難で研究が進んでおらず、妊娠中の血小板機能の変化については詳しくわかっていない。

2. 研究の目的

(1) 妊娠中の心エコー指標、バイオマーカーの基準値を策定するとともに、周産期心筋症の早期発見につながる心エコー検査の必要性をバイオマーカーでスクリーニングする方法の作成を目的とした。

(2) 全自動血液分析装置 CELL-DYN Sapphire で測定することができる、クエン酸ナトリウム採血管中の血小板凝集塊形成について検討することで血小板活性化を評価することを目的とした。



3. 研究の方法

(1) 2014年4月～2016年3月の間に北海道大学病院で分娩した妊婦に参加を呼びかけ、本臨床研究に参加したのは195名であった。検査時期は妊娠初期(妊娠12週前後)、妊娠中期(妊娠24週前後)、妊娠後期(妊娠36週前後)、産後早期(産後3日前後)、産後1ヶ月、産後3ヶ月とし、心エコー検査と血液検査を同時に行った。

(2) 33名の妊婦初期(妊娠 11.0 ± 1.0 週)の健常妊婦および11名の健康な非妊娠婦人の血液を解析した。採血後、クエン酸ナトリウム採血管中で形成される血小板凝集塊数について採血後15, 30, 45, 60, 75, 90分後の経

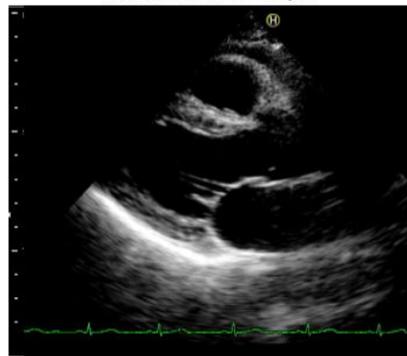
時的变化をみた。さらに59名の単胎妊娠と17名の双胎妊娠妊婦について同様の検査を行った。

4. 研究成果

(1) 正常妊娠では循環血液量が約40%増加するが、それに伴い各種心エコー指標やバイオマーカーが変化することが確認された。妊娠中はエストロゲン、プロゲステロンの分泌が亢進するため、この作用も影響し心筋は肥大し、左心室は拡大した。また、循環血液量の増加を反映して左心房は拡大し、心拍出量も増加した。

妊娠高血圧症候群と正常妊娠の妊婦を比較すると、妊娠高血圧症候群では左心室が肥大し拡張機能が低下していた。また、心不全のマーカーであるヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)や、心筋梗塞のマーカーである高感度トロポニンIは妊娠高血圧症候群で上昇しており、心臓の容量負荷や心筋細胞の障害が起きていることが示唆された。

健常妊婦：
拡張末期の心臓



重症妊娠高血圧症候群：
拡張末期の心臓

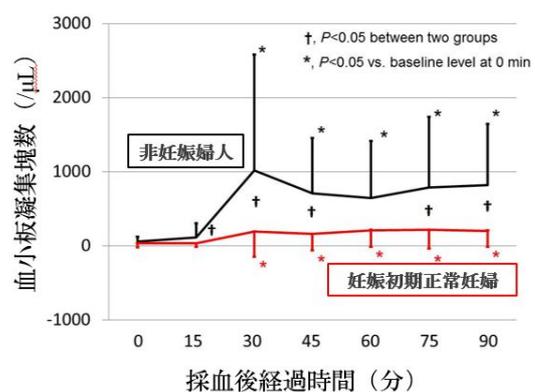
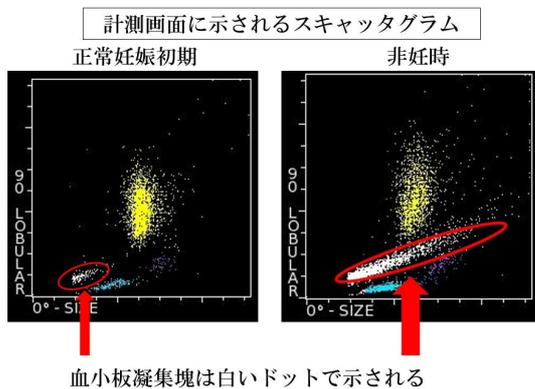


妊娠中の体重増加や妊娠後期の左房は双胎妊娠で大きかった。また、BNPは双胎の分娩前後で単胎より双胎妊娠で高値を示した。これから、妊娠中も循環血液量の増加は双胎妊娠で大きいことが示唆された。

妊娠中・産後の心不全に先行して現れると考えられる心エコー検査上の異常所見を規定し、これらの異常所見を血液検査で見つけるバイオマーカーを検討した。その結果、高感度トロポニンIとBNPは同等な診断精度で

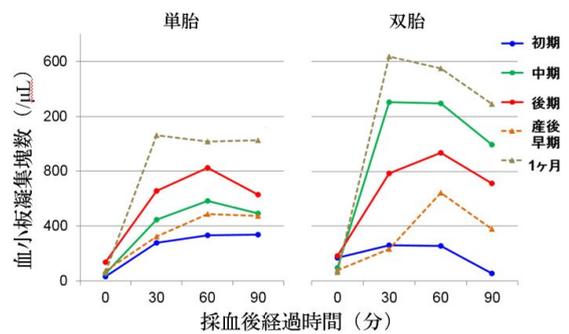
これらの異常を見つけることができることが示唆された。これらのバイオマーカーを適切に使用することで、心エコー検査を行うことができない施設でも妊娠中の心不全を早期に見つけることができるようになる可能性が示唆された。

(2) 採血後にクエン酸ナトリウム採血管中で形成される血小板凝集塊数は平均血小板容積と正の相関 ($r=0.46, p<0.01$) を示した。これは、平均血小板容積が大きいほど血小板機能が亢進していることが知られており、血小板凝集塊数が血小板機能を反映することが示唆された。妊娠初期の妊婦では非妊婦人に比べ血小板凝集塊数が減少しており (採血後 30 分: 196 ± 343 vs $1018 \pm 1566 / \mu\text{L}$)、血小板機能が妊娠初期に抑制されていることが示唆された。この結果は、妊娠初期の血小板機能は非妊婦人に比べて抑制され、妊娠初期の微小な胎盤での循環に寄与する生理的变化であると推測された。



次に行った単胎妊娠と双胎妊娠の比較では、採血後 60 分の血小板凝集塊数は妊娠中期に双胎で高値を示し (1297 ± 1600 vs $497 \pm 432 / \mu\text{L}$, $p=0.04$)、妊娠後期には双胎で血小板数は低値となった (181 ± 43 vs $229 \pm 62 \times 10^9 / \mu\text{L}$, $p<0.01$)。双胎では妊娠初期の血小板機能の抑制が妊娠中期に解除され、妊娠後期の血小板減少の一因となることが示唆された。

双胎妊娠では妊娠中期に血小板機能の抑制が解除されるのに対し、単胎妊娠では後期に抑制が解除され、これらは分娩時出血に備えた生理的变化であると考えられた。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 5 件)

Umazume T, Morikawa M, Yamada T, Minakami H. Changes in echocardiography and blood variables during and after development of Ballantyne syndrome. *BMJ Case Rep.* 2016 Jun 21;2016. doi: 10.1136/bcr-2016-216012

Umazume T, Yamada T, Morikawa M, Ishikawa S, Furuta I, Koyama T, Matsuno K, Minakami H. Platelet reactivity in twin pregnancies. *Thromb Res.* 2016 Feb;138:43-8. doi: 10.1016/j.thromres.2015.12.019

Umazume T, Yamada T, Morikawa M, Ishikawa S, Furuta I, Koyama T, Matsuno K, Minakami H. Platelet aggregation in citrated whole blood of the first trimester of pregnancy. *Clin Chim Acta.* 2015 Aug 25;448:60-4. doi: 10.1016/j.cca.2015.06.011

Umazume T, Yamada T, Ishikawa S, Yamada T, Furuta I, Morikawa M, Yamada S, Minakami H. Prospective study on changes in blood variables in pregnant women at higher risk of peripartum cardiomyopathy. *ESC Heart Failure* 2015; 2: 208–215. DOI: 10.1002/ehf2.12050

Umazume T, Yamada T, Yamada S, Minakami H. Peripartum cardiomyopathy in a woman with preeclampsia with twin pregnancy. *BMJ Case Rep.* 2014 Nov 20;2014. doi: 10.1136/bcr-2014-208186

〔学会発表〕(計 27 件)

Umazume T, Yamada S, Yamada T, Hayashi T, Murai D, Iwano H, Tsutsui H, Minakami H. Difference in changes in echocardiographic parameters and biomarkers in women undergoing elective caesarean vs vaginal delivery. *American Heart Association Scientific Sessions* 2016. 2016.11.15 [New Orleans (USA)]

Umazume T, Yamada S, Yamada T, Hayashi T, Murai D, Iwano H, Tsutsui H, Minakami H. Yamada S. Alterations

in Cardiac Morphology and Function in Pregnancy and Their Association with Cardiovascular Biomarkers. European Society of Cardiology Congress 2016. 2016.08.30 [Roma (Italy)]

Umazume T, Yamada T, Yamada S, Akaishi R, Koyama T, Ishikawa S, Morikawa M, Minakami H. Echocardiographic Findings Before and After Peripartum Cardiomyopathy in a Preeclampsia Woman with Twin Pregnancy. 4th International Congress on Cardiac Problems in Pregnancy. 2016.02.28 [Las Vegas (USA)]

Umazume T, Yamada T, Furuta I, Akaishi R, Koyama T, Ishikawa S, Morikawa M, Cho K, Masauji N, Matsuno K, Minakami H. Assessment of platelet reactivity in pregnancy using a light scattering method. FIGO 2015 Congress. 2015.10.07 [Vancouver (Canada)]

6 . 研究組織

(1)研究代表者

山田 崇弘 (YAMADA, Takahiro)
北海道大学 医学研究科 特任准教授
研究者番号 : 20419948

(2)研究分担者

水上 尚典 (MINAKAMI, Hisanori)
北海道大学 医学研究科 特任教授
研究者番号 : 40102256

森川 守 (MORIKAWA, Mamoru)
北海道大学 医学研究科 准教授
研究者番号 : 00374380

古田 伊都子 (FURUTA, Itsuko)
北海道大学 医学研究科 助手
研究者番号 : 70238682