

201128102A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

わが国初の周産期心筋症の  
診断治療指針を作成するための臨床研究

平成 23 年度

総括・分担研究報告書

平成 24(2012)年 3 月

研究代表者 神谷 千津子

(独立行政法人国立循環器病研究センター)

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

わが国初の周産期心筋症の  
診断治療指針を作成するための臨床研究

平成 23 年度

総括・分担研究報告書

平成 24(2012)年 3 月

研究代表者 神谷 千津子

(独立行政法人国立循環器病研究センター)

# 目 次

## I. 総括研究報告書

「わが国初の周産期心筋症の診断治療指針を作成するための臨床研究」 神谷 千津子.....	1
(資料 1) PREACHER 途中成果報告	
(資料 2) 第 76 回日本循環器学会・学術集会における「周産期心筋症ミーティングについて」	
(資料 3) 海外との国際協力体制の構築について	
(資料 4) 検体検査報告書 (登録医用)	
(資料 5) 「周産期 (産褥) 心筋症患者における遺伝子解析研究」研究計画書	
(資料 6) 「周産期 (産褥) 心筋症患者における遺伝子解析研究」説明文書及び同意書等	

## II. 分担研究報告書

「周産期心筋症全国多施設前向き症例登録研究の推進について」 池田 智明.....	51
(資料 1) UMIN 臨床試験登録情報	(資料 5) 検体処理方法について
(資料 2) 日本循環器学会支援大規模臨床試験 HP	(資料 6) データシート
(資料 3) PREACHER 登録画面	(資料 7) PREACHER 広報用パンフレット
(資料 4) プロトコール表	(資料 8) 参考文献 3 編

「バイソンヒビンと心血管障害」 石田 充代.....	107
-------------------------------	-----

「妊娠・授乳期間における内因性 ANP・BNP の心保護作用に関する研究」 大谷 健太郎.....	135
--	-----

III. 学会発表資料.....	139
------------------	-----

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	167
-------------------------	-----

V. 研究成果の刊行物・別刷.....	169
---------------------	-----

# I .総括研究報告書

## わが国初の周産期心筋症の診断治療指針を作成するための臨床研究

研究代表者 神谷 千津子 国立循環器病研究センター周産期・婦人科部

### 研究要旨

周産期心筋症（産褥心筋症）は健常妊産褥婦に発症する原因不明の難治性致死性疾患であるが、わが国においては、縦割り診療体制の下、産科と循環器科間の医療空白となり、疾患概念すら周知されていない。そこで我々は複科融合の診療研究体制を組み、全国症例登録システム（1478 認定医専門施設）を構築して、平成 21 年度にわが国初の周産期心筋症の全国後方視的症例調査を実施した。その結果 102 症例が登録され、この 40%が死亡/慢性心不全化する一方、初診時心機能が予後と関連しており、早期の発見治療が予後改善に繋がると考察された（主研究成果は、平成 23 年 8 月 *Circulation Journal* に発表）。

本研究では、この成果を更に発展させ、わが国初の周産期心筋症の診断治療指針の作成基盤づくりを目的とし、前方視的大規模臨床研究を平成 22 年 10 月より開始した。平成 23 年度は、この前向き症例登録研究を推進し（平成 24 年 3 月現在 22 症例登録）、診断検査の探索や新規治療法の有効性検討を行った。得られた知見は、途中経過として、日本循環器学会、日本産婦人科学会で発表した。また、モデル動物基礎研究の成果を踏まえて、周産期心筋症の遺伝子検索を開始した。今後、海外との協力も行いながら、症例登録研究を継続していく。

### 研究分担者氏名・所属機関名・職名

池田智明・三重大学大学院医学系研究科・病態解明医学講座 生殖病態生理学・教授  
植田初江・独立行政法人国立循環器病研究センター・臨床検査部病理科・部長  
岸本一郎・独立行政法人国立循環器病研究センター・糖尿病・代謝内科・医長  
石田充代・明治大学農学部生命科学科・特任講師  
神谷厚範・独立行政法人国立循環器病研究センター研究所・循環動態制御部・研究員  
大谷健太郎・独立行政法人国立循環器病研究センター研究所・再生医療部・研究員

### A. 研究目的

妊娠に関連して発症する周産期心筋症は、わが国における妊産婦死亡の原因として重要な疾患である。しかし、疾患の特徴上、産科と循環器科の境界領域に属し、医療空白であるため、疾患概念すら周知されておらず、わが国におけるリスクファクターや予後などの臨床像はほとんど明らかにされていなかった。

そこで本研究班は、平成 21 年厚生労働省科学研究(難治性疾患克服研究事業)「わが国初の周産期心筋症の全国後方視的・前方視的症例調査に関する研究」において、初の後方視的全国調査を施行し、102 症例

の登録を得た。結果、我が国における発症率は約2万出産に1例、高齢、高血圧合併・多胎妊娠・子宮収縮抑制薬の使用が危険因子であった。

息切れ、体重増加などの心不全症状が、健常妊産褥婦も訴える症状である上、初診医のほとんどが普段心不全患者を見慣れない産科などの医師であることが判明し、診断遅延の可能性が示唆された。

約1割が最重症(死亡もしくは心臓移植待機)、約3割が慢性期にも心機能低下が残存していた。

これらの結果を踏まえ、後方視的全国調査では十分に明らかにならなかった診断治療指針作成の基盤となる各種項目についての検討や検体集積を行う、前方視的全国調査を平成22年10月より開始し、ひきつづき下記の点について明らかにしていくことを目的とした。

**【大規模臨床研究】**危険因子の詳細や、発症・重症度・治療感受性・長期予後等との関連を検討する。また、欧州・アフリカの大規模臨床研究との協力体制を構築する。

**【診断指針】**患者検体(血清・組織)の集約的検査システムを構築し、生化学遺伝子病理解析等を行う。一般心不全で有用な簡易検査(血清BNP・心筋逸脱酵素・SpO<sub>2</sub>等)および心臓超音波検査の値は、正常な妊娠分娩産褥でも変動するため、この正常値を解明した上で病態値を調べ、cutoff値を決定する。検査値と危険因子を統合スコア化し、診断指針作成を目指す。

**【治療指針】**一般心不全医療を基に、周産期心筋症に特化した治療指針の作成を目指す。アンギオテンシン関連薬剤の催奇性や、利尿剤、血管拡張剤の安全性、及び治

療の鍵と期待される交感神経β遮断剤は、量・期間・効果を詳細検討する。新規医療としての抗プロラクチン療法の有用性を調べる。

**【モデル動物基礎実験と、遺伝子解析】**モデル動物基礎実験(GCA-KOマウス)の成果を基にした、遺伝子(高血圧、DCM関連遺伝子など)解析研究を行い、病因に迫る。

上記項目について倫理面に配慮し、研究を遂行する。

## B. 研究方法

**【大規模臨床研究】**平成22年に引き続き、前向き症例登録研究を実施する。

- ① 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
- ② 左室駆出率(EF: ejection fraction)<50%
- 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

上記を診断基準(②のEFは45%以下とすることも多いが、まずは症例を広く集める目的で、今回は50%とした)として、インターネットで、新規発症ベースで症例登録を行う。既往歴や妊娠経過、現症、診断時、1~2週間後、3ヶ月後、半年後、1年後の心機能などのデータを集積・解析する。

得られた結果は、迅速に登録医に報告すると共に、途中経過も、逐次学会などで広く報告していく。

欧米の症例登録調査との協調を図る。

**【診断指針】**上記登録症例で、診断時、1~2週間後、3ヶ月後、半年後、1年後に検体を採取し、BNP、心筋逸脱酵素、カテコラミン、レニン、アンギオテンシン

に付け加えて、病因と推測される切断プロラクチン、その切断酵素であるカテプシン D 活性など、疾患特異的因子の可能性をもつものを測定する。

これらの結果を基に、診断フローチャートを暫定作成する。

**【治療指針】**これまでの心不全治療（利尿剤、ACE 阻害剤、ARB、 $\beta$  遮断薬、カテコラミン、IABP・PCPS 等のメカニカルサポートなど）、抗凝固療法の必要性について、予後と合わせて検討する。また、抗プロラクチン療法の有効性について、後方視的・前方視的全国調査結果をあわせ、検討する。

**【モデル動物基礎実験と、遺伝子解析】**平成 22 年に本研究班は、高血圧モデルである GC-A 受容体欠損マウスが、産褥期に心拡大と心機能低下を来し、周産期心筋症モデルマウスとなり得ることを発見した。抗プロラクチン療法の有効性検討を含め、本モデルマウス研究を進めるとともに、患者における GCA を含めた DCM・高血圧関連遺伝子検索を実施する。

## C. 研究結果

**【大規模臨床研究】**研究を告知し、質を高めるため、UMIN 臨床試験登録に登録し、日本循環器学会の大規模臨床試験支援を受けた。

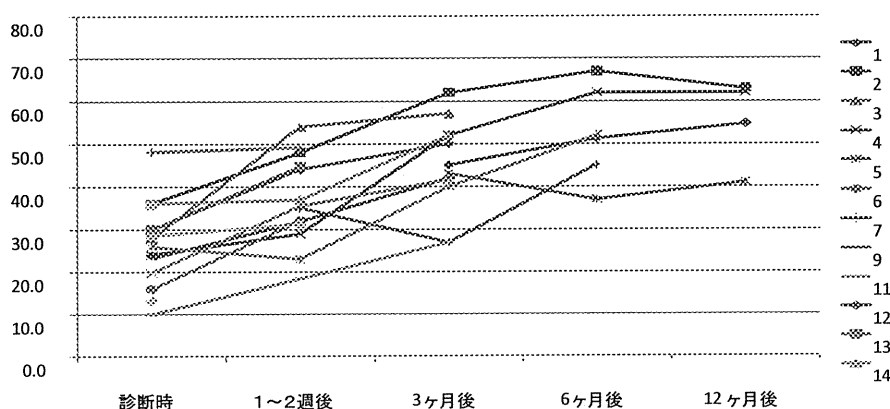
平成 23 年 3 月までに 22 例の登録を得ている（うち、データ登録のみ 3 例、病理組織検査 4 例、途中棄権 1 例）。

20 例での解析では、平均年齢 31.2 歳、初産婦が 60%、妊娠高血圧症合併 50%、子宮収縮抑制剤使用 15%、多胎妊娠 5% であり、心エコー上の診断時心機能もあわせ、後方視的調査結果と患者背景は相同であった。

全例心機能は回復しているが、人工補助心臓(LVAS)装着例が 1 例あった（図 1）。

診断指針・治療指針に関する検査結果を含め、2012 年 3 月日本循環器学会で途中経過報告書(資料 1)を配布した。また、明治大学、国立循環器病研究センター研究所と共同で、成果報告会を行った。（資料 2）

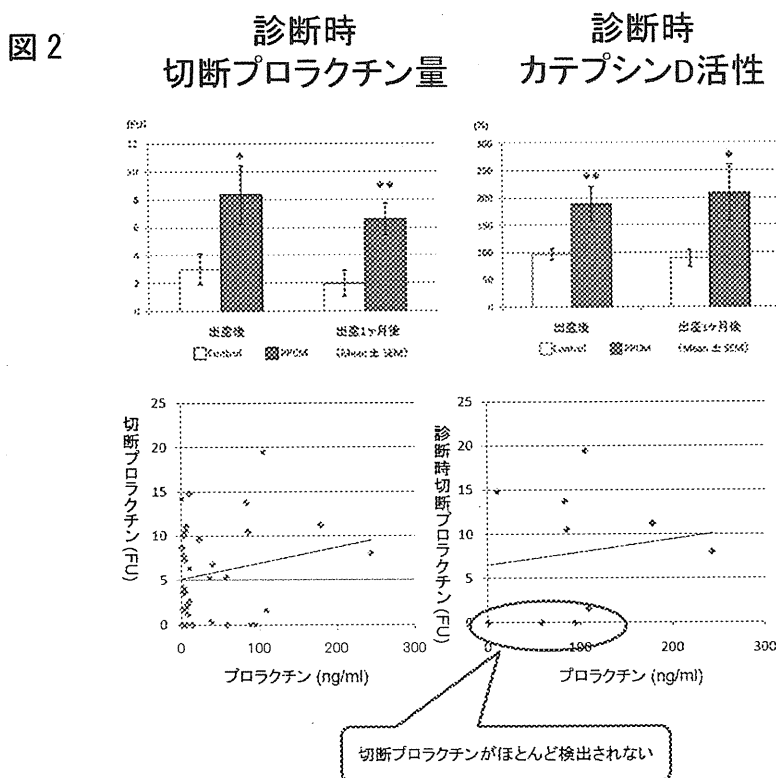
図 1) 左室駆出率の変化



【海外協力体制の構築】周産期心筋症の南アフリカにおける発症率は1000人に1人と高値であり、患者数が多い。長年、南アフリカにおける周産期心筋症について臨床研究を行ってきたSliwa医師は、本疾患の世界的権威である。Sliwa医師を中心に、ヨーロッパ心臓病学会（ESC）では2012年より、周産期心筋症レジストリーを開始する。そこで、症例レジストリーを国際協力のもとに実施していくため、2011年10月主任研究者である神谷は、研究打ち合わせと、当該地における臨床実態を学ぶために南アフリカを訪問した（資料3）。南アフリカ、ハイチなどからの報告と、米国、日本からの報告では、危険因子など、患者背景に違いがあること、特に妊娠高血圧合併例に関して、活発な意見交換を行った。また、本研究とESCレジストリーを協調して実施していくことで、合意を得た。

【診断指針】診断時のBNP値は平均887pg/mlと、高値であった。また、切断プロラクチン量、カテプシンD活性においても、正常妊婦に比して有意に上昇していた（図2）。また、血中総プロラクチン量と切断プロラクチン間は比例傾向にあったが、有意ではなかった。注目すべきは、診断時に切断プロラクチンを検出しない症例が4例あり、うち3例は、心不全診断時に他の心疾患（心室性期外収縮の散発、前日発症の上室性頻拍、ファロー四徴症術後）があり、周産期心筋症との診断を迷う症例であった。この結果から、切断プロラクチンが疾患特異的な診断検査となる可能性が示唆された。

これらの検査結果は、報告書形式で、登録医にお知らせした（資料4）。

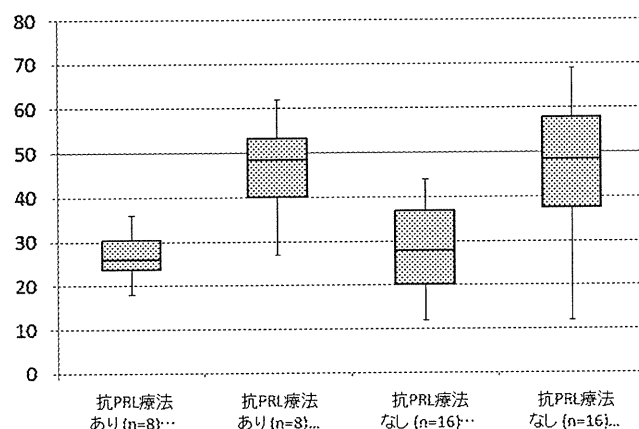




【治療指針】急性期の抗プロラクチン療法（プロモクリプチンや、カベルゴリン内服）は、12例で施行された。うち1例で消化器症状（嘔気・嘔吐）が強く、内服を中止した。それ以外の明らかな副作用や合併症を認めなかった。抗プロラクチン療法あり群8例（前向き症例登録より、3か月のフォロー終了症例）、抗プロラクチン療法なし群16例（前向き症例登録と、平成21年の後ろ向き調査で3ヵ月後の心機能が登録されていた症例）で比較すると、診断時心機能は、あり群で平均LVEF 27%（18%～36%）、なし群で平均LVEF 29%（15%～44%）、3ヵ月後心機能は、あり群で平均LVEF 47%（27%～62%）、なし群で平均LVEF 46%（12%～69%）であった（図3）。初診時、3ヵ月後に有意差を認めなかったが、あり群では全例心機能が回復したのに対し、なし群では2例、心機能低下もしくは不変例があった。この結果については、2012年5月に開催される国際学会“Clinical Problem in Pregnancy”で発表する。

また、もう一つの重要な急性期治療のひとつに抗凝固療法が挙げられる。そこで、後ろ向き全国調査の登録102例を対象に、血栓合併例と非合併例における患者背景や心機能を比較し、リスク因子や心機能予後を比較検討した。結果、4例に心内血栓が合併し、血栓合併例は非合併例に比し診断時左室径が大きく（拡張末期径(LVDd): 61.8mm vs 56.3mm、収縮末期径(LVDs) : 53.5mm vs 47.6mm)、左室収縮力が低下（短縮率(%FS): 13.0% vs 16.0%、駆出率(LVEF): 25.3% vs 31.6%）している傾向にあった。約10ヵ月後の最終経過観察時には、合併例は非合併例に比し有意に左室が拡大し（LVDd : 58.0mm vs 48.8mm、LVDs : 48.0mm vs 34.5mm）、収縮力が低下したまま（%FS: 18.3% vs 30.6%、LVEF: 37.3% vs 55.7%）であった。よって、周産期心筋症患者で診断時に重度の心拡大と心収縮力低下を認める場合には、急性期の積極的な抗凝固療法が推奨されると考えられた。この結果は、2012年4月の日本産婦人科学会で発表した。

図3) 抗プロラクチン療法の有無での心機能変化



## 【モデル動物基礎実験と、遺伝子解析】

周産期心筋症モデルである、GC-A 受容体欠損マウスについて、国立循環器病研究センター研究所と共同研究を推進した（結果は、分担研究報告書を参照）。本結果を受け、当該疾患患者における遺伝子検索研究について、2011年7月、国立循環器病研究センター倫理委員会の承認を受け、検索を開始している（資料5）。

## 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、着実に症例数の増加をみた。登録症例においては、可能な範囲で、主任研究者自らが急性期に患者診察を行うことで、診断が困難な周産期心筋症において、質の高い症例登録が出来ていると考える。

検体検査結果から、切断プロラクチンが特異診断検査として有用である可能性などが示唆され、今後症例数を増やしての詳細な検討が待たれる。また、組織診断も4例集まってきており、結果検討が期待される。

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る。また、心不全診断時に、帝王切開術後状態であるなど、低心機能に対する抗凝固療法が忘れられがちであるが、血栓を伴う症例は予後不良であり、急性期から適切な抗凝固療法が推奨される。これについては、学会や雑誌上に報告、周知を図っていく予定である。

モデル動物による基礎実験では、やはり

授乳が心拡大・心機能低下に関連していることが判明し、当該疾患の治療を考えていく上で大きな成果を得た。今後、遺伝子検索も含め、病因・病態解明につなげていきたい。

## E. 結論

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今後予測される（現に、アメリカでは、年々発症数が増えていることが報告されている）。本研究は、わが国において平成20年に初の全国調査を行い、22年から前向き症例登録を開始し、臨床疫学情報を得るとともに、疾患概念の普及に大いなる役割を果たした。リスクを把握し、予防もしくは早期発見早期治療にむけた取り組みが必須であり、本研究結果をもとにした診断・治療ガイドライン作成が急務の課題である。また、新規治療法についても、その有効性がある程度確認できるようであれば、高度先進医療承認に向けた取り組みを行っていく。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. S Katsuragi, A Omoto, C Kamiya, K Ueda, Y Sasaki, K Yamanaka, R Neki, J Yoshimatsu, K Niwa and T Ikeda 「Risk factors for maternal outcome in pregnancy complicated with dilated cardiomyopathy」 Journal of Perinatology 32:170-175, 2012

2. K Niwa, T Ikeda, C Kamiya et al

- 「Guidelines for Indication and Management of Pregnancy and Delivery in Women with Heart Disease (JCS 2010): digest version」 *Circulation Journal*76(8):240-260,2012
3. 神谷千津子、池田智明「手術未施行例の成人先天性心疾患と妊娠・出産の心エコー」 *心エコー* 13(3):260-265,2012
4. Chizuko A. Kamiya, Tadashi Iwamiya, Reiko Neki, et al 「Outcome of Pregnancy and Effects on the Right Heart in Women with Repaired Tetralogy of Fallot」 *Circulation Journal* 76(4):957-963,2012
5. 神谷千津子「合併症妊娠～循環器疾患～」症例から学ぶ周産期診療ワークブック 2012 in press
6. Shinji Katsuragi, Keiko Ueda, Reiko Neki, Chizuko Kamiya, et al 「Pregnancy-Associated Aortic Dilatation or Dissection in Japanese Women With Marfan Syndrome」 *Circulation Journal* 75(11):2545-2551,2011
7. 村田雄二編、神谷千津子分担執筆「合併症妊娠 改訂3版—第7章 心血管疾患—」メディカ出版 94-105,2011
8. 神谷千津子「産褥心筋症による心不全」 *心臓外科 Knack&Pitfalls* 2011, in press
9. Chizuko A. Kamiya, Masafumi Kitakaze, Hatsue Ueda, et al 「Different Characteristics of Peripartum Cardiomyopathy between Complicated with and without Hypertensive Disorders ～Results from Japanese Nationwide Survey of Peripartum Cardiomyopathy～」 *Circulation Journal*. 75(8): 1975-1981, 2011
- 1095,2011
10. 神谷千津子「心臓病患者の妊娠・分娩の際のリスク評価をどう行い管理するか」 *Heart View* 43 (8) 1095:2011
11. 神谷千津子「吉田論文に対する Editorial Comment」 *心臓* 43(8):
12. 神谷千津子「妊娠がハイリスクとなる先天性心疾患を教えてください」 *小児内科* 43 (増刊号) :648-651,2011
2. 学会発表
- 【招待講演】
1. 神谷千津子「二次性心筋症による心不全」シンポジスト: 第14回日本心不全学会学術集会(11/10/14)鹿児島
2. 神谷千津子 シンポジウム「妊娠と心臓病」座長: 第13回日本成人先天性心疾患学会 (12/1/13)東京
3. 神谷千津子「A Stereotype Regarding Peripartum Cardiomyopathy Complicated with or without Hypertensive Disorders Should be Corrected」 第59回日本心臓病学会学術集会 YIA 優秀賞受賞論文(11/9/23)神戸
- 【学会・研究会発表】
1. Chizuko Kamiya 「Three Cases of “Suspected Peripartum Cardiomyopathy” Patients with Previous History of Heart Disease Who Had Been Observed Normal Left Ventricular Function」 The Second International Congress on Cardiac Problems in Pregnancy 2012年5月(予定)ベルリン
2. Chizuko Kamiya 「Prognosis of Peripartum Cardiomyopathy before and

after Introduction of Bromocriptine  
Therapy ~Progress Report of Japanese  
Nationwide Prospective Survey for  
Peripartum Cardiomyopathy~」 The  
Second International Congress on  
Cardiac Problems in Pregnancy 2012 年 5  
月 (予定) ベルリン

3. 神谷千津子「周産期心筋症における心内  
血栓の合併リスクと心機能予後の検討」第  
64 回日本産科婦人科学会学術講演会  
(12/4/14) 神戸

4. 神谷千津子「A Stereotype Regarding  
Peripartum Cardiomyopathy  
Complicated with or without  
Hypertensive Disorders Should be  
Corrected: Results from Japanese  
Nationwide Survey」第 76 回日本循環器学  
会学術集会・総会(12/3/16)福岡

5. 神谷千津子「妊娠高血圧症候群が合併し  
た周産期 (産褥) 心筋症患者の予後」第 63  
回日本産科婦人科学会学術講演会(11/8/29)  
大阪

6. 神谷千津子「Different Characteristics  
of Peripartum Cardiomyopathy between  
Complicated with and without  
Hypertensive Disorders」第 75 回日本循環  
器学会学術集会・総会(11/8/4)横浜

7. Chizuko Kamiya「Nationwide Survey of  
Peripartum Cardiomyopathy in Japan」  
Society for Maternal-Fetal Medicine 31<sup>st</sup>  
Annual Meeting (11/2/12)サンフランシス  
コ

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

研究協力者：

室原 豊明・名古屋大学大学院医学系研  
究科 分子総合医学専攻病態内科学循環  
器内科学・教授

中谷 敏・大阪大学大学院医学系研究科  
保健学専攻機能診断科学講座・教授

中嶋 亮順・明治大学農学部生命科学  
科・大学院生

大田 千景・独立行政法人国立循環器病  
研究センター・周産期婦人科部・研究補  
助看護師

(資料1)

## 平成 21 年 妊娠関連の心筋症(周産期心筋症 産褥心筋症)の発症に関する全国多施設共同研究結果報告

妊娠関連の心筋症(周産期心筋症、産褥心筋症)は、わが国における妊産婦死亡の非常に重要な原因の一つですが、これまで実態は明らかではありませんでした。周産期心筋症全国調査事務局では、厚生労働科学研究の一環として、平成 21 年に後ろ向き全国調査を実施しました。結果、平成 19~20 年の 2 年間に新規発症した 102 例の登録を得ました。ご協力いただいた先生方には、心より御礼申し上げます。

発症率：約 2 万分娩に 1 例

発症時の平均年齢：32.7 歳 (22-43 歳)

危険因子：高齢

妊娠高血圧症候群の合併

多胎妊娠

子宮収縮抑制剤の使用

分娩歴：初産婦 54%、経産婦 42%

分娩方法：経膈 34%、帝王切開 62%

診断時期：妊娠中 30%、産後 56%

診断時主訴：息切れ 80%、咳 37%、

浮腫 37%、倦怠感 24%、動悸 20%など

診断時所見：平均 LVDd 56.5mm、平均 LVDs 47.9mm、平均%FS 15.8 %

平均 LVEF 31.6%、平均 BNP 値 1258 pg/ml

予後：死亡 4%、心移植待機 2%、軽快退院 88%、転院などで不明 6%

心機能予後：退院症例では、平均 9.6 カ月の経過観察期間ののち、約 3 割に心機能低下が残存。また、最大危険因子である高血圧症について検討したサブ解析では、高血圧症が合併した患者の方が、入院期間が短く、心機能の回復度が大きいことが分かりました。

([http://www.ncvc.go.jp/cvdinfo/pro/peripartum\\_cardiomyopathy.html](http://www.ncvc.go.jp/cvdinfo/pro/peripartum_cardiomyopathy.html) Circulation Journal 2011: 1975-81)

以上の結果を踏まえて、危険因子の詳細把握、病因研究(切断プロラクチン等測定)、新規治療法(抗プロラクチン療法)の有効性検討、モデル動物結果に基づいた遺伝子検索(GCA遺伝子やDCM関連遺伝子)のために、前向き症例登録調査を実施しています

周産期(産褥)心筋症の発症に関する症例登録調査

# PREACHER

(PREgnancy Associated Cardiomyopathy and Hypertension - Essencial STUDY)

途中経過は裏へ

# 周産期(産褥)心筋症の発症に関する症例登録調査 PREACHER 途中経過報告

登録症例数 20例 (うち、データ登録のみ3例)

検体検査数 34検体、病理組織検査数 2例、遺伝子検査数 2例 (2012年3月1日現在)

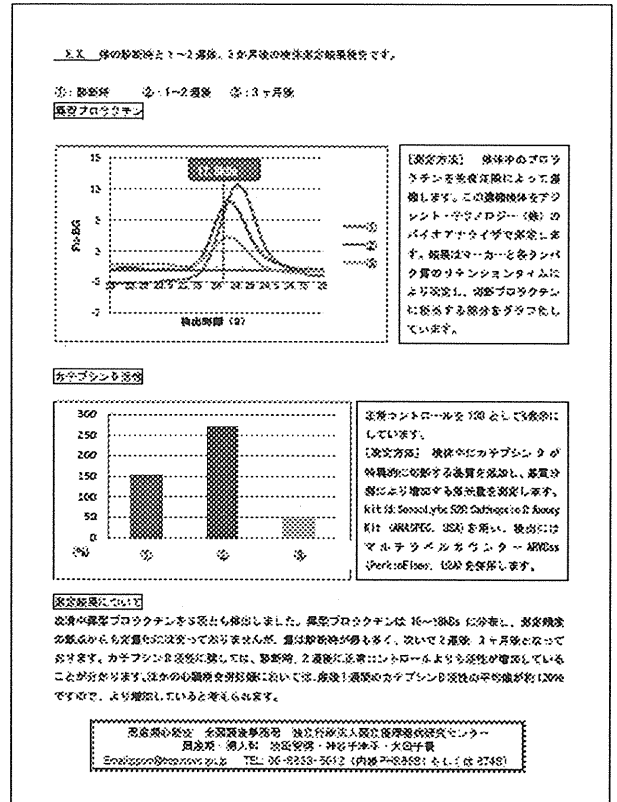
検体検査は、プロラクチン、切断プロラクチン、カテプシンD活性、レニン活性、アルドステロン、カテコラミンなどを実施しています。右記のような報告書で、担当医師に結果報告を行っています。


急性期の抗プロラクチン療法(プロモクリプチンや、カベルゴリン内服)は、12例で施行されています。うち1例で消化器症状(嘔気・嘔吐)が強く、内服中止しています。抗プロラクチン療法あり群8例(PREACHER、3か月のフォロー終了症例)、抗プロラクチン療法なし群16例(PREACHERと、平成21年の後ろ向き調査で3ヵ月後の心機能が登録されていた症例)と比較すると、診断時心機能は、あり群で平均LVEF 27%(18%~36%)、なし群で平均LVEF 29%(15%~44%)、3ヵ月後心機能は、あり群で平均LVEF 47%(27%~62%)、なし群で平均LVEF 46%(12%~69%)となっています。

今のところ、上記消化器症状以外、抗プロラクチン療法に伴う合併症は認めていません。

また、本研究班では、ANP・BNPの受容体であるGC-A受容体欠損マウス(高血圧モデルマウス)の雌が、妊娠授乳に伴って心筋症を発症することを見出しました。GC-A遺伝子多型は、日本人における高血圧発症因子とされ、その保因頻度も一般人口において100-200人に1人と高値です。そこで、GC-Aを含めた遺伝子検索を開始しています。

本研究は、厚生労働科学研究の一環として行い、2010年10月に国立循環器病研究センター倫理委員会の承認を受けて施行しています。お問い合わせ・ご意見等ありましたら、下記事務局までよろしく願いたします。





周産期心筋症全国調査事務局 (池田 智明、神谷 千津子)

〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1

国立循環器病研究センター 周産期・婦人科

TEL : 06(6833)5012 Fax : 06(6872)7486 ppcm@hsp.nccvc.go.jp

(資料 2)

第 76 回日本循環器学会学術総会・学術集会 関連会合

### 周産期心筋症ミーティング開催のご案内

このたび「第 76 回日本循環器学会学術総会・学術集会」会期中に平成 21 年度に実施致しました周産期（産褥）心筋症全国調査結果及び、現在施行している症例登録調査（英略名 PREACHER）（WEB <http://www.周産期心筋症.com>）途中結果のご報告、周産期心筋症をめぐる基礎研究の成果発表・意見交換会を下記の通り開催致します。

ランチョンセミナーの時間帯に重なりますので、当会場ではランチョンのお弁当をご用意致しております。ご多忙かとは存じますが、お誘い合わせの上是非ご参加頂きますようお願い申し上げます。

周産期心筋症全国調査 事務局  
国立循環器病研究センター 池田 智明、神谷千津子

記

**日時：平成 24 年 3 月 17 日（土）13：00～13：45**  
**（開場 12：50）**

会 場：サンパレス福岡 4 階 第 5 会議室（福岡市博多区築港本町 2-1）

会合名：周産期心筋症に関する全国研究

主 催：周産期心筋症全国調査事務局

#### プログラム

13:00-13:10 周産期心筋症の疾患概念と臨床実態（後ろ向き全国調査結果報告）

国立循環器病研究センター 周産期・婦人科部 神谷 千津子

13:10-13:27 バソインヒビンと血管障害

明治大学 農学部生命科学科 石田 充代

13:27-13:25 妊娠・授乳期間における内因性 ANP・BNP の心保護作用

国立循環器病研究センター 再生医療部 大谷 健太郎

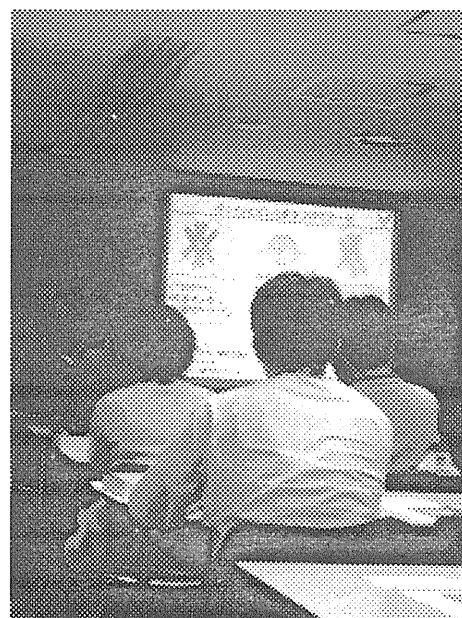
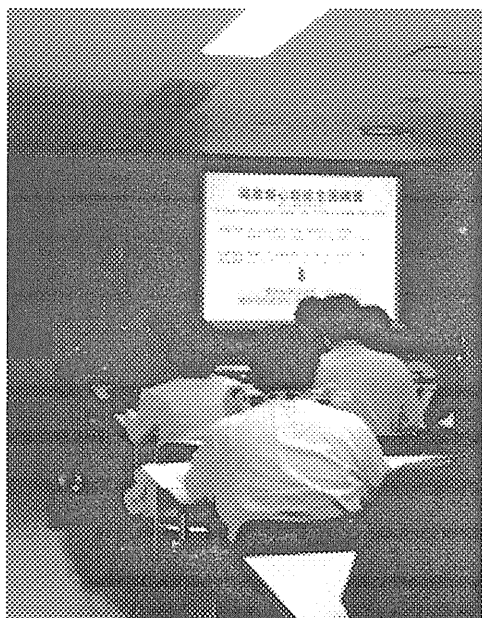
13:25-13:35 全国前向き症例研究(PREACHER)途中経過報告

～検体検査結果、新規治療法の効果の検討～

国立循環器病研究センター 周産期・婦人科部 神谷 千津子

13:35- 質疑応答・意見交換会

第76回日本循環器学会・学術集会 関連会合 「周産期心筋症ミーティング」  
平成24年3月17日（土） 於：福岡サンパレス 第5会議室



【参加施設】

明石医療センター・沖縄赤十字病院・香川大学医学部附属病院・岐阜大学医学部附属病院・公立山城病院  
国立循環器病研究センター・済生会二日市病院・自治医科大学附属病院・聖隷三方原病院・聖路加国際病院  
苫小牧市立病院・トヨタ記念病院・長崎大学病院・福岡青州会病院 （五十音順・敬称略）

以上、14施設・19名の先生方に御参加頂きました。




**周産期(産褥)心筋症の  
 疾患概念と臨床実態**  
 (後ろ向き全国調査結果報告)

国立循環器病研究センター 周産期・婦人科  
 神谷 千津子

**周産期(産褥)心筋症とは**  
 (Demakis JG. *Circulation*. 1971; 43:2659-2665)

- ① 分娩前1ヶ月(妊娠中)から後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

主な母体間接死亡原因の一つ(英国)



**周産期心筋症全国調査**  
 厚生労働科学研究費  
 「わが国初の周産期心筋症の全国後方視的・前方視的症例調査に関する研究」

対象施設: 全2486診療科、各専門医認定1478施設  
 循環器(1030施設) 周産期(1025施設) 救命救急(431施設)

対象患者: 新規心不全発症例(2007年1月~2008年12月)  
 登録期間: 2009年1月から6月30日(インターネット)

↓

最終結果回収率 73%  
 最終症例登録数(重複登録除く) 102例

ご協力いただいた先生方、  
 どうもありがとうございました

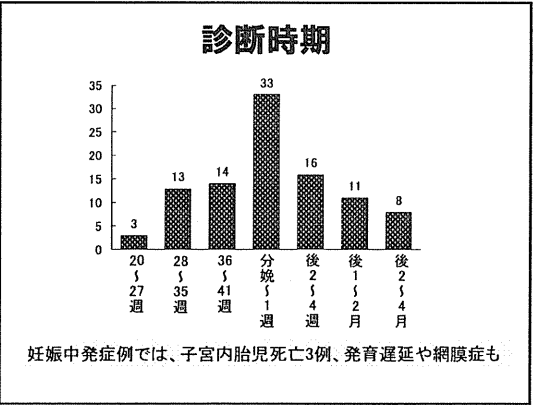


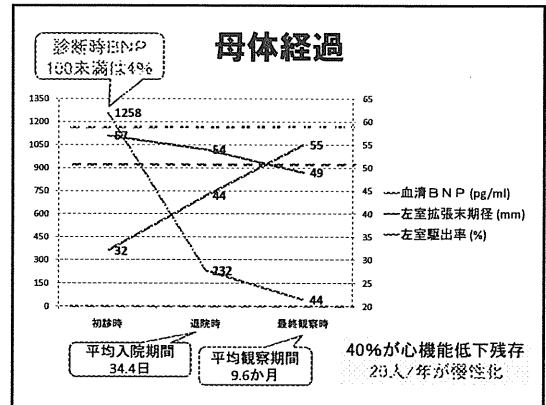
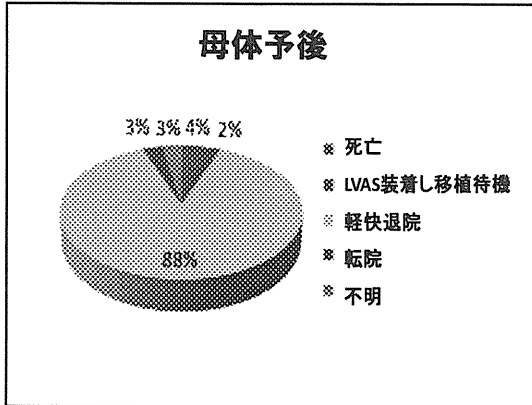
(<http://www.nccv.go.jp/evdinfo/disease/pro/peripartum-cardiomyopathy.html>)  
 (Kamiya C. et al. *Circulation Journal*. 2011; 75(8): 1975-81)

**国際比較**  
 (発症率・患者背景・危険因子)

	日本 2009年 n=102	アメリカ 2005年 n=100	南アフリカ 2005年 n=100	ハイチ 2005年 n=98
発症率	1/20,000出産	1/2,289出産	1/1,000出産	1/299出産
平均年齢(才)	32.7	30.7	31.6	31.8
平均妊娠回数(回)*	1.7	2.5	3	4.3
初産婦(%)	55	37	20	24
アフリカ系人種(%)	0	19	100	98
危険因子				
妊娠関連高血圧症(%)	42	43	2	4
子宮収縮抑制剤(%)	14	19	9	0
多胎妊娠(%)	15	13	6	6

\*初産を1とする (Siwka K, et al. *Lancet*. 2006より引用改変)



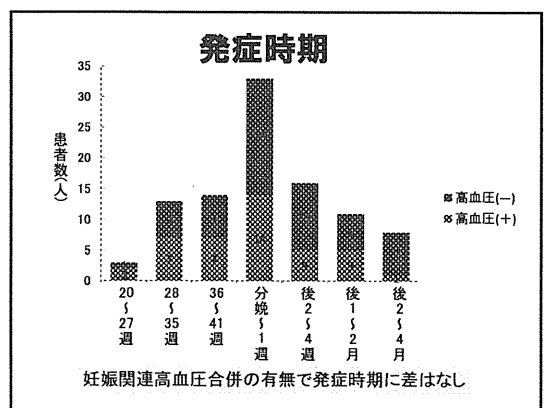
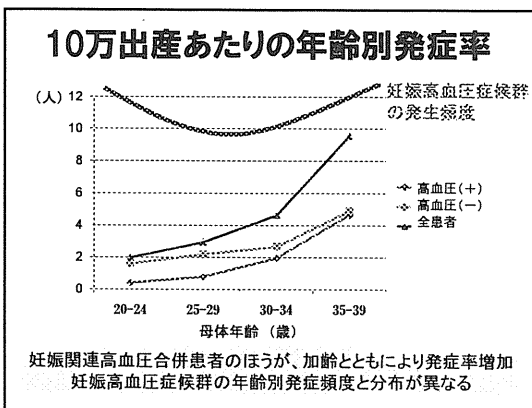
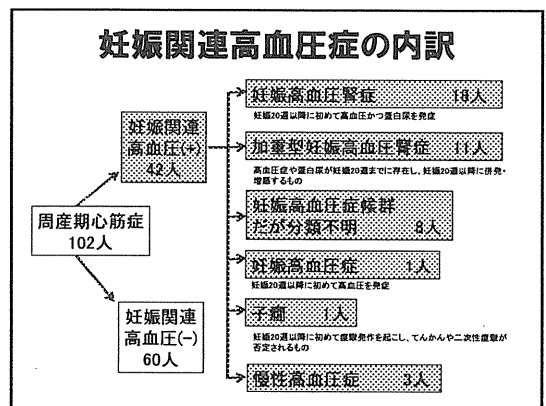


### 心機能回復に関与する因子

心機能回復あり:最終診察時の左室短縮率 $\geq$ 30%  
心機能回復なし:最終診察時の左室短縮率 $<$ 30%

	心機能回復あり (n=45)	心機能回復なし (n=45)	p-value
初診時左室拡張末期径 (mm)	53.7 $\pm$ 7.5	55.8 $\pm$ 6.2	$<$ 0.01
初診時左室収縮末期径 (mm)	45.1 $\pm$ 8.4	50.2 $\pm$ 7.5	$<$ 0.05
初診時左室短縮率 (%)	16.4 $\pm$ 7.3	15.3 $\pm$ 6.9	ns
初診時左室駆出率 (%)	33.1 $\pm$ 12.1	29.4 $\pm$ 12.5	ns
喫煙歴あり	10人	4人	ns
子宮収縮抑制剤の使用	5人	5人	ns
多胎妊娠	8人	4人	ns
妊娠関連高血圧症発症	23人	7人	

最大危険因子であり、また、最終心機能予後にも関連する妊娠関連高血圧症と、周産期心筋症について検討した



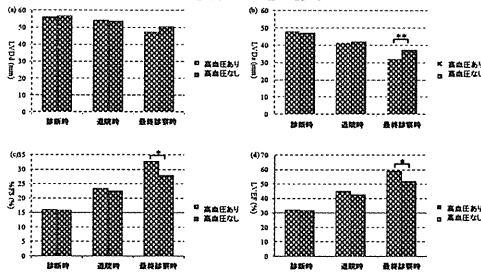
### 患者背景と初診時心機能

	高血圧(+) (n=42)	高血圧(-) (n=60)	
年齢(歳)	33.3 ± 4.2	31.8 ± 4.1	P < 0.35
経産回数(回)	1.62 ± 1.17	1.67 ± 0.78	ns
分娩週数(週)	36.4 ± 3.7	37.5 ± 2.4	ns
子宮収縮抑制剤の使用(人)	6 (14%)	8 (14%)	ns
双胎妊娠(人)	7 (17%)	8 (14%)	ns
分娩方法:帝王切開/経産分娩	34/8	29/27	P < 0.01
初診時左室拡張末期径(mm)	56.1 ± 6.7	56.8 ± 7.3	ns
初診時左室収縮末期径(mm)	47.1 ± 7.3	48.3 ± 8.6	ns
初診時左室短縮率(%)	16.0 ± 6.7	15.8 ± 7.2	ns
初診時左室駆出率(%)	31.9 ± 10.2	31.5 ± 13.2	ns
初診時血清BNP(pg/ml)	1114 ± 884	1353 ± 1112	ns

### 短期予後

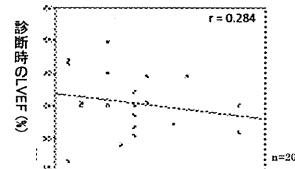
	高血圧(+) (n=42)	高血圧(-) (n=60)	
死亡 / 左心補助装置装着	2 / 0	2 / 2	ns
退院患者において:			
入院日数(日)	25.9 ± 13.3	45.9 ± 35.2	p < 0.05
退院時内服薬			
ACE-I/ARB	26 (67%)	34 (63%)	ns
β 阻害剤	22 (56%)	30 (56%)	ns
利尿剤	24 (62%)	29 (54%)	ns
抗凝固療法	11 (28%)	11 (20%)	ns

### 心機能予後



妊娠関連高血圧合併患者の方が心機能予後が良い  
(多変量解析でも入院日数短く、最終診察時予後が良かった)

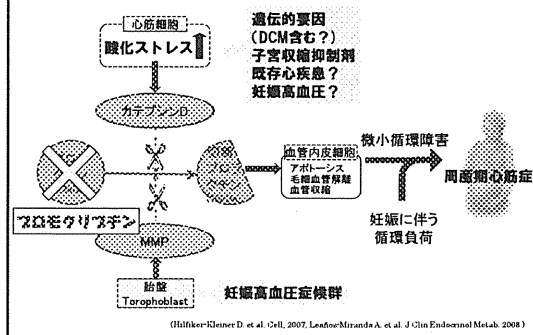
### 妊娠高血圧症候群発症から心不全診断までの期間と診断時心機能は弱い相関



妊娠関連高血圧症発症からPPHM診断までの期間(週)

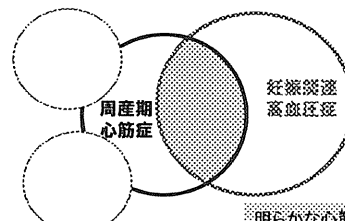
高血圧合併(高齢)妊産婦では積極的な心機能スクリーニングが早期診断・予後改善につながる

### プロラクチンと周産期心筋症



### 周産期心筋症 =

現段階では、疾患特異的な診断項目がなく、除外診断 Heterogeneousな疾患



病因・疾患特異的因子の研究上 拡張型心筋症(DCM)や心筋炎は 周産期心筋症から除外すべき

明らかな心筋炎は除外 できていないが NYHA I の DCM 患者 が産後1~5か月に 心不全??

## 疑問点

- 切断プロラクチンが真の病因であるか。  
(鶏が先か卵が先か？心不全の結果を見ていないか？)
- プロモクリプチンは有効か。  
(PILOT studyのみ。米国では産後使用注意のお薬)

### 前向き症例登録研究(PREACHER)

明治大学農学部、国立循環器病研究センター研究所と共同研究

- ・患者検体で切断プロラクチン・カテプシンD活性を測定
- ・独自のモデル動物での検証

