

(資料5)

研究計画書 「周産期心筋症（産褥心筋症）における遺伝子解析研究」

1) 研究協力の任意性及び撤回の自由

この研究への協力の同意は被験者の自由意思で決める。同意されなくても、被験者の不利益になるようなことはない。いったん同意した場合でも、被験者が不利益を受けることなく、いつでも同意を取り消すことができる。

2) 研究の目的

2)-1 研究の背景

周産期心筋症（産褥心筋症）は、妊産婦死亡の非常に重要な原因の一つであるにも関わらず、その疾患概念はあまり周知されておらず、かつ病因についてもほとんど分かっていない。そこで、本研究グループでは、平成 20 年 11 月に当センター倫理委員会の承認を受け、平成 21 年に後ろ向き全国調査（「妊娠関連の心筋症（周産期心筋症・産褥心筋症）の発症に関する研究」）を、平成 22 年 10 月からは前向き症例登録研究（「周産期心筋症（産褥心筋症）の発症に関する前向き研究」（M22-46））を実施している。後ろ向き調査では、102 症例の登録を得、結果、本邦における周産期心筋症患者の 43% に高血圧症（妊娠高血圧症候群または慢性高血圧症）が合併していること、高血圧症合併患者と非合併患者の急性期心機能や、母体死亡も含めた急性期予後は同等であるにも関わらず、退院できた症例では、高血圧合併患者の方が 1 年後の心機能予後が良いことが判明した。この結果から、周産期心筋症のハイリスクである高血圧合併妊婦において、常に周産期心筋症を念頭に置いて診療に当たることにより、心不全の早期診断治療のみならず、予防が出来る可能性が示唆された。また、拡張型心筋症や心筋炎など病因雑多な患者が混じっていると考えられる周産期心筋症の中で、高血圧合併群は独自の病態を持つ可能性が大いに考えられた。

一方、遺伝性心筋症の遺伝子保因者が、周産期心筋症の診断定義に当てはまる形で心不全を発症していることが相次いで報告され（2010 Circulation）、これまで周産期心筋症とされてきた患者の一部はやはり拡張型心筋症であることが、遺伝子レベルで判明してきている。そこで、拡張型心筋症や心筋炎といった異なる疾患の患者を排除し、真の周産期心筋症の病因・病態を解明するためには、拡張型心筋症の遺伝性素因を有する患者を把握し、それ以外の、特に最大多数を占める高血圧合併周産期心筋症の病態に迫る必要があると考える。

当センター研究所では、ANP(心房性利尿ペプチド)・BNP(脳性利尿ペプチド)の受容体である Guanylyl cyclase (GC)-A 受容体を欠損した遺伝子改変マウスが、高血圧モデルマウスとして研究されている。本研究グループは、この遺伝子改変マウスの雌が、妊娠授乳に伴って血圧上昇と心拡大・心肥大を示し、高血圧合併周産期心筋症モデルとなりえることを見出した。GC-A 遺伝子多型((CT)n=6 polymorphism)は日本人における高血圧発症因子として報告されており、その保因頻度も一般人口において 100-200 人に 1 人と高い。そこで、本研

究では、周産期心筋症患者における GC-A 遺伝子や家族性拡張型心筋症の主な原因遺伝子などの解析を行い、当該疾患における遺伝因子解明を目指す。本研究の成果は、疾患特異的な診断検査の開発や、ハイリスク群の早期診断・予防、更には病態解明と新たな治療法開発の基盤になると考える。

2)-2 研究の目的

周産期心筋症は、疾患定義が曖昧であり、一部拡張型心筋症や心筋炎など他の病因を持つ患者が含まれてしまうという雑多性も影響して、いまだ病因の解明に至っていない。一方、わが国における疫学調査からは、高血圧合併周産期心筋症が、独自の病態をもつことが示唆されている。

そこで本研究では対象患者における拡張型心筋症原因遺伝子と高血圧合併周産期心筋症に関与すると考えられる遺伝子について解析を行い、真の当該疾患における遺伝因子解明を目指す。

2)-3 研究デザイン

多施設共同遺伝子解析研究

(周産期心筋症(産褥心筋症)の発症に関する前向き研究(M22-46)にも連携)

3) 研究責任者及び研究組織

1. 研究責任者：国立循環器病研究センター 周産期・婦人科医長 桂木 真司
2. 分担研究者：国立循環器病研究センター 周産期・婦人科医師 神谷千津子
国立循環器病研究センター 動脈硬化代謝部医長 岸本 一郎
国立循環器病研究センター研究所 生化学部室長 徳留 健
国立循環器病研究センター研究所 再生医療部研究員 大谷 健太郎

4) 研究の対象及び方法

4)-1 対象

対象施設：当センターと平成22年10月から実施している前向き症例登録研究協力施設（平成23年7月現在、A病院、B病院、C病院、D病院。今後新たに参加する施設については、順次倫理委員会へ変更申請を行い、承認を得る）

対象疾患：周産期心筋症患者

本研究における周産期心筋症とは以下のように定義する。

- 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、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 (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

4)-2 方法

当院で経過観察中の周産期心筋症患者(新規・既往を問わず)と、前向き症例登録研究協力患者において、患者さん用説明文書(別紙1)に基づいた十分な説明のもとに同意(別紙2)が得られた場合に、静脈血 10mL を採取し、遺伝子解析を行う。

4)-3 研究実施手順

研究の目的及び要件について主治医が患者に説明し、患者には研究に対する質問の機会及び研究参加の意思確認の為の時間を十分に与える。その後、署名した同意文書を取得する。

試料提供者から提供された試料は、連結可能匿名化した後に、血球試料から DNA を調製し、GCA 関連遺伝子の変異および多型、DCM 関連遺伝子(LMNA, TNNT2 など)を解析する。

他機関で採取された患者試料は国立循環器病研究センター研究所に持ち込む前に匿名化し、国立循環器病研究センター研究所にて遺伝子解析をする。外部から試料を移入する場合は、添付書類のような Material transfer agreement (MTA)を取り交わす。

4)-4 調査・検査項目

【病歴】発症時の年齢、経産回数、身長、体重、妊娠前の合併症(高血圧など)、家族歴、喫煙歴、妊娠経過、妊娠中の合併症(妊娠高血圧症候群など)、分娩方法、発症時期、発症時体重、血圧

【心機能データ】診断時の NYHA / LVDd/Ds / %FS / LVEF / BNP
退院時の NYHA / LVDd/Ds / %FS / LVEF / BNP、内服薬
1年後の NYHA / LVDd/Ds / %FS / LVEF / BNP、内服薬
検体採取時の NYHA / LVDd/Ds / %FS / LVEF / BNP、内服薬

【遺伝子関連】GC-A 関連遺伝子、DCM 関連遺伝子(LMNA, TNNT2 など)(今後新たに候補遺伝子となったものについては、その都度倫理委員会への変更申請を行い、承認を得た上で実施する。)

4)-5 目標症例数

目標症例数：30 例

(前向き症例登録では、年間約 10 例の登録を見込んでいる。その半数で遺伝子解析の同意を得られると仮定し、かつ当センターにおける患者概数より計 30 例と設定する。)

5) 研究管理に関する事項

5)-1 研究計画書の遵守

患者の人権などの倫理性を担保し、研究の質を維持するために、研究計画書を遵守して、本研究を行う。

5)-2 脱落および中止の基準

5)-2-1 脱落の基準

次のいずれかに該当する場合は脱落例とする。

- ・ 研究参加辞退の被験者
- ・ 同意撤回の被験者

5)-2-2 中止の基準

次のいずれかに該当する場合は本研究を中止する。

- ・ 研究全体が中止された場合
- ・ その他の理由により、医師が研究を中止することが適当と判断した場合

5)-3 研究の中止・中断・継続の検討

主任研究者は、1) 予定症例数を達成することが困難と判断された時、2) 倫理委員会等による実施計画書などの指示に対して受け入れが困難な時、研究実施を中止・中断・継続するか否かを検討する。

5)-4 症例報告書の作成と報告

症例報告書の作成と報告は研究責任者、分担研究者の責務である。研究責任者は本研究の実施状況について定期的に文書で報告を行う。分担研究者は本試験に登録した全症例について症例報告書を作成し、また、データの質の確保に努める。

5)-5 問題発生時の対応

研究参加者・被検者からの問い合わせには、研究責任者、研究分担者が中心となって対応する。また、不測の事態が生じた場合は、研究責任者が、国立循環器病研究センター倫理委員会に問題点と対応処置を諮るようにする。

6) 研究期間

倫理委員会承認時から平成27年3月31日までを予定している。提供者が、試料を新たに計画・実施される遺伝子研究に使用されることに同意を表明したのに関しては長期間保存し、試料を遺伝的素因の研究以外の目的に用いる場合は、改めてその研究計画書を倫理審査委員会において承認を受ける。

7) 予測される危険性

採血については、出来るだけ診療上必要と判断されるときに同時に検体採血（検体量10mL）も施行することとし、本研究のためだけに侵襲的検査をすることが少ないように配慮する。また、個人情報については、データを匿名化して保存し、情報漏洩が無いように、細心の注意を払う。

8) 被験者の利益及び不利益

利益：周産期心筋症の既往患者は、次回妊娠がハイリスクとされ、心機能回復後の内服継続をどうするかも現時点では判断根拠となるものが少ない。

本研究結果によって、次回妊娠の可否や内服継続の判断がしやすくなるなどの利益があると考えられる。遺伝的素因が判明した場合に、本人だけではなく血縁者の発症予防や、早期診断などができる可能性がある。

不利益：本研究では、誰の遺伝子を解析した結果であるかが管理担当医以外にはわからないように、匿名化などを行って、個人情報 を 厳重に管理する。しかし、遺伝子解析の結果によっては、就職・結婚・保険などへの加入など、様々な法的社会的問題を招く可能性があり、こうした不利益が起こらないよう、十分注意し、管理体制を組織する。それ以外の不利益は特にないと考える。

9) 個人情報の保護の方法

本研究が対象とする試料等に付随する個人情報は、個人情報管理者である、国立循環器病研究センター研究所副所長 妙中義之において管理され、保護される。採血は、各施設の主治医もしくは検査部が行う。センター内においては試料採血・保管の際に、センター外施設にあっては、試料移送の際に割り付け番号により匿名化を行う。匿名化のタイミングは採取した後であり DNA を調製する前である。即ち、匿名化された試料から DNA を調製する。試料（血液、抽出した DNA）は、再生医療部内冷凍庫に保管する。全ての試料は連結可能匿名化する。再連結は分担研究者 神谷千津子により行う。外部へ試料を移送する場合や、外部から試料を移入する場合は、添付書類のような **Material transfer agreement (MTA)** を取り交わす。データの保管は、パスワードで守られたコンピュータで管理する。コンピュータは鍵のかかる場所に保管する。利用目的が変更された場合は、個人情報の取得に明示された利用目的の変更が合理的な範囲を超えると判断できる場合には、再同意を取得する。

10) 費用負担に関する事項

この研究はBNP測定、心臓超音波検査については通常診療の範囲内で行われる。その費用は被験者の負担となる。通常診療範囲外の検体検査費用は、当該研究費（厚生労働科学研究補助金 難治性疾患克服事業「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」研究代表者 神谷千津子）などから支出される。

11) 知的財産権に関する事項

将来、研究の成果が知的財産権を生み出す可能性があり、その場合、当該知的財産権は国や研究者などに属し、被験者には帰属しないことを説明者が被験者に説明する。

12) 倫理的配慮

本研究計画は、厚生労働省・文部科学省・経済産業省の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従って作成されている。事前に本研究の主旨

を、被検者に十分に説明したうえで実施する。また、得られたいかなる個人情報についても秘密が厳守されることを保証する。

13) 遺伝情報の開示に関する考え方

本研究は、周産期心筋症の遺伝的背景を明らかにする研究である。患者は、本遺伝子異常により通常は疾患に罹患するものではなく、本遺伝子異常がこれら疾患のリスクを上げていると考えられる。したがって、個人の遺伝子解析の結果はその人の健康状態などを評価するための情報としては不十分であるので、基本的には遺伝子解析結果を開示しない。しかし、本人が開示を希望した場合もしくは遺伝子情報が治療に関して重要な情報と考えられる場合は開示する。

14) 研究実施前提供試料等を使用する場合の同意の有無、内容、提供時期、三省指針への適合性

研究実施前提供試料は使用しない。

15) 試料等または遺伝情報を外部の機関に提供する場合や研究の一部を委託する場合の匿名化の方法等の事項（契約の内容を含む）

外部機関に遺伝子解析を委託する場合は、その都度倫理委員会に報告する。これらの試料は全て連結可能匿名化して行う。

16) 試料等の保存方法およびその必要性

試料等は、研究期間中は、国立循環器病研究センター再生医療部において保存する。

17) 試料等の廃棄方法およびその際の匿名化の方法

試料等の廃棄が必要な場合は、匿名化番号などをコンピューター上から完全に削除し、試料は分解して流すなどの方法により廃棄する。試料等の取扱い（破棄・変更）依頼書においては、本人の意思確認が困難な場合に限り、夫・両親・兄弟姉妹による代諾も可能とする。

18) 遺伝カウンセリングの必要性及びその体制

拡張型心筋症関連遺伝子などに対する遺伝カウンセリングの体制を整えている。

19) 独立行政法人個人情報保護法に基づく追記事項

得られたいかなる個人情報についても秘密が厳守されることを保証する。また、利用者識別を確実にし不要・不法なアクセスを防止する等、データの安全管理については厳重に実施する。統計結果を公開する際には、個人が特定されない項目を集計・解析したもののみ、発表する。

(資料6)

「周産期（産褥）心筋症患者における遺伝子解析研究」についての説明文書

【研究への協力の任意性と撤回の自由】

この研究への協力の同意はあなたの自由意思で決めてください。強制いたしません。同意しなくてもあなたの不利益になるようなことは一切ありません。

また、一旦同意した場合でも、あなたが不利益を受けることなく、いつでも同意を撤回することができます。その場合は、それまでに得られた検査結果を研究に使用することはありません。ただし、同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されていた場合など、検査結果などを廃棄することができない場合があります。

【研究目的】

周産期心筋症（産褥心筋症）は、これまで全く心臓病の既往のない健康な女性が、妊娠・出産を契機に心不全を発症し、最重症の場合死亡にも至る深刻なご病気です。平成21年に行った調査では、わが国における発症率は約2万分娩に1人でありましたが、欧米では約3千分娩に1人と高率であります。この発症率の違いは、わが国では病気の存在が知られていないために、診断が十分なされていない可能性も考えられています。

周産期心筋症の原因は現時点では分かっていません。しかしながら、妊娠・分娩・産後の時期に心不全を発症し、検査上心臓が拡大して動きが低下している方が、周産期心筋症と診断されるため、原因が異なる病気が一様に診断されている可能性もあります。たとえば、もともと拡張型心筋症の方が、妊娠・出産を契機に心不全を発症されたような場合です。そこで、本研究では、周産期心筋症の患者様にご協力頂き、臨床経過について調査をするとともに、血液による遺伝子検査を行い、拡張型心筋症や周産期心筋症の最大危険因子である高血圧の発症に関する遺伝子の検査を行い、病因の解明や診断検査の開発を目指すものであります。

《遺伝子とは》

遺伝子とは人間の身体をつくる設計図に相当するもので、ヒトには約3万個の遺伝子があると考えられています。人間の身体は、細胞と呼ばれる基本単位からなり、この細胞の中の核とよばれる部分に染色体があり、そこでDNAが遺伝子として働いています。人間の身体は、この遺伝子の指令に基づいて維持されています。

《遺伝子と病気》

ほとんどすべての病気は、その人の生まれながらの体質（遺伝素因）と病原体、生活習慣などの影響（環境因子）の両者が合わさって起こります。遺伝素因と環境因子のいずれか一方が病気の発症に強く影響しているものもあれば、がんや動脈硬化などのように両者が複雑に絡み合って生じるものもあります。遺伝素因は遺伝子の違いに基づくものですが、遺伝子の違いがあればいつも病気になるわけではなく、環境因子との組合せが重要です。

《遺伝子解析研究への協力について》

この研究は、周産期心筋症という病気に関係があると考えられる遺伝子などについて、その作りや働きを調べ、それらの病気に遺伝子が関係しているかどうかを調べることを目的としています。

【研究方法】

血液を通常の採血と同じ方法で約10ml採血します。採血にともなう身体の危険はほとんどありません。その血液から遺伝子（DNA）をとりだして、拡張型心筋症や高血圧症に係る遺伝子の変化の有無を調べます。見つかった遺伝子の変化の意義を把握するために、

臨床症状や通常の診療で行う臨床検査結果（血液検査、心臓超音波検査、心臓カテーテル検査など）の情報および予後を調査いたします。

遺伝子解析は国立循環器病研究センター研究所が担当します。また、血液、DNAなどの検体の保存も国立循環器病研究センター研究所で行います。

【研究計画書等の開示】

あなたが希望される場合、この研究の研究計画の内容を見ることができます。

【予測される危険性及びその対応】

採血は通常行われるものと同じで、身体の危険性はほとんどありません。侵襲を少なくするために、出来るだけ、診療上必要な採血と同時に行わせていただきます。

【研究協力者にもたらされる利益及び不利益】

遺伝子解析の結果、原因遺伝子の解明がなされれば、将来、同じような病気に苦しむ人々の早期発見、早期治療による重篤な合併症の予防が期待されます。この情報をもとに、患者さん本人だけでなく血縁者の方にも、病気の予防や、早期診断を試みることができる可能性があります。また、次回妊娠のリスク評価や内服治療の適応について判断する材料になる可能性もあります。

一方で、個人情報として、遺伝子情報は遺伝的素因を明らかにするものです。そのため取り扱いによっては、試料提供者にとって様々な法的社会的問題を招く可能性があります。

こうした不利益が起らないような管理体制を組織していますし、仮に起こったとしても適切な対処をいたします。

【個人情報の保護】

遺伝子解析結果は、基本的な個人情報の一つですので、厳重に保護されるべきものです。個人情報は遺伝子を調べる段階の前で、誰のものかわからないように匿名化され、国立循環器病研究センター内で、個人情報と検体はそれぞれ別の場所、別のものが管理します。

得られた解析結果は厳重に保管され秘密は守られます。また、個人情報と解析結果を結び付けることができる者を別にしており、この研究で利用される個人情報のすべては、独立行政法人個人情報保護法につき、適正に管理されます。

また、試料等または遺伝情報を外部の機関に提供する必要がある場合は、適切な計画書を作成し、倫理委員会等で承認が得られたのち、匿名化符号のみをつけた試料の受け渡しを行います。個人情報の受け渡しを行うことはありません。

【遺伝子解析結果の公表】

本研究では、未だ疾病との因果関係がはっきりしていない遺伝子についての検査であるため、原則的に結果はお伝えしません。しかしながら、研究の途上、結果をお知らせした方が有益であると判断された場合には、この限りではありません。

【遺伝子解析研究終了後の試料等の取り扱いについて】

あなたの血液は、この研究にのみ使わせて頂きますが、もし、あなたが同意して頂けるなら、血液から抽出したDNAあるいは血液から作製された試料は、将来の研究のための貴重な資源として、研究終了後も、誰のものかわからない状態にして保存させて頂きたいと考えています。将来この試料を研究に用いるときには、改めて倫理委員会の審議を経て承認された後に使用します。あなたの試料を本研究の終了後保管させて頂くことに同意されるか、廃棄を希望されるかを同意書にご記入ください。なお、保管に同意して頂いた

場合でも、いつでも変更できますから、担当医までお気軽にご相談ください。

【遺伝カウンセリングの体制について】

国立循環器病研究センターでは遺伝子カウンセリングについて、専門のスタッフによる対応を行っています。また、他の施設への紹介も出来ますので、疑問な事や相談の必要がありましたら、お気軽に担当医にご相談ください。

【費用負担に関すること】

この研究に必要な検査費用は、厚生労働省の科学研究費から支出されますが、研究以外のあなたの妊娠・出産に対する通常の診療費については、これまで通りあなたの負担となります。なお、この研究による交通費、謝金等の支給はありません。

【知的所有権に関すること】

この研究の結果として特許権等が生じる可能性があります、その権利は研究機関、共同研究機関及び研究遂行者などに属し、あなたには属しません。また、その特許権等に関して経済的利益が生じる可能性があります、これらについても権利はありません。

【倫理的配慮】

この研究は、倫理委員会などで研究計画書の内容及び実施の適否等について、科学的及び倫理的な側面が審議され承認されています。また、研究計画の変更、実施方法の変更が生じる場合には適宜審査を受け、安全性と人権に最大の配慮をいたします。

平成 年 月 日
(説明者)
所 属
氏 名

_____ (署名または記名・押印)

お問い合わせ先：国立循環器病研究センター

大阪府吹田市藤白台 5-7-1 TEL(06)6833-5012
周産期・婦人科医長 桂木 真司 (内線 8735)
神谷 千津子(内線 8681)

「周産期（産褥）心筋症患者における遺伝子解析研究」についての同意書

国立循環器病研究センター 病院長 殿

私は、当該研究の目的、内容、安全性及び危険性等について、説明文書に基づき説明しました。

平成 年 月 日

(説明者) 所 属

氏 名 _____

(署名または記名・押印)

私は、「周産期（産褥）心筋症患者における遺伝子解析研究」（主任研究者 桂木真司）に関して、その目的、内容、利益及び不利益を含む下記の事項について担当者から説明文書を用いて説明を受け、理解しました。また、同意した後であっても、いつでも同意を撤回できること、そのことによって何ら不利益を生じないこと、疑問があればいつでも質問できることについても説明を受け納得しました。

つきましては、私自身の自由意思により研究への協力に同意します。

- ・ 研究への協力の任意性と撤回の自由
- ・ 研究目的
- ・ 研究方法
- ・ 研究計画書等の開示
- ・ 予測される危険性及びその対応
- ・ 研究協力者にもたらされる利益及び不利益
- ・ 個人情報の保護
- ・ 遺伝子解析結果の公表
- ・ 遺伝子解析研究終了後の試料等の取り扱いについて
- ・ 遺伝カウンセリングの体制について
- ・ 費用負担に関すること
- ・ 知的所有権に関すること
- ・ 倫理的配慮

遺伝子結果について：本研究では結果はお知らせいたしません。ただし、研究の過程で病気との関係が見つかり、あなたがその結果を知ることが有益であると判断される場合、医師からあなたにその結果の説明を受けるか否かについて、問い合わせることがあります。（□の中にレ点を付けてください）

- 問い合わせを希望する。
- 問い合わせを希望しない。

遺伝子解析終了後の試料の取り扱いについて（□の中にレ点を付けてください）

試料は当該研究にのみ使用され、研究終了後破棄してください。

試料は当該研究終了後も 上記病気に関連する他の研究を行うために管理保存され、
使用してください。

試料は当該研究終了後も医学的研究を行うために管理保存され、使用してください。

平成 年 月 日

氏 名 _____
(署名または記名・押印、ご家族の代筆可)

住 所 _____

電話番号 () _____

「周産期（産褥）心筋症患者における遺伝子解析研究」

における試料等の提供に関する

合意文書（Material Transfer Agreement）

1. 本文書は〇〇大学（以下、甲）と国立循環器病研究センター（以下、乙）の間で授受される周産期心筋症遺伝子解析研究に係る遺伝子検体の取り扱いについて定めるものである。
2. 本文書が対象とする遺伝子検体は、周産期心筋症遺伝子検索の目的で甲が収集し、かつ適切に取得されたものであることを甲が保証したものである。
3. 甲は匿名化した遺伝子検体を乙に分与する。分与の数、時期、方法については別に定める。
4. 乙は提供された遺伝子検体を用い、2項に掲げた目的のための遺伝子解析を行うことができる。
5. 乙が定める遺伝子検体管理者は、甲から提供された遺伝子検体及びその解析結果を「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」（3省共通指針）及び本文書に基づいて適切に管理するものとする。
6. 乙は、研究終了後の残余の遺伝子検体を甲に返却するものとする。

上記の申し合せにつき合意する。

甲：〇〇〇〇

乙：国立循環器病研究センター

研究責任者

研究責任者

平成 年 月 日

平成 年 月 日

印

印

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

研究分担者 池田 智明 三重大学医学部 生殖病態生理学

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な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、引き続き、疾患概念の普及を図るとともに、発症ベースでの全国多施設前向き症例登録を開始した。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つシステムを構築、推進した。

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な産科医であった。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。

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。

- 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

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、資料1)。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、資料2)。

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>、資料3)、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た。PREACHER研究のプロトコル表(資料4)、検体処理方法説明書(資料5)、データシート(資料6)、病理医への組織プレパラート提供依頼書についても、ホームページからダウンロード可能とした。

C. 研究結果

下記学会などで、広く症例登録研究についての広報を行った(資料7)。

第84回日本超音波学会学術集会(平成23年5月東京)、第68回九州連合産科婦人科学会(6月沖縄)、第121回日本産婦人科学会関東連合地方部会学術集会・総会(6月東京)、第124回近畿産科婦人科学会総会・学術集会(6月和歌山)、第75回日本循環器学会総会・学術集会(8月横浜)、第63回日本産科・婦人科学会総会・学術講演会(8月大阪)、第59回日本心臓病学会学術集会(9月神戸)、第15回日本心不全学会学術総会(10月鹿児島)、第32回日本妊娠高血圧学会学術集会(10月金沢)、第76回日本循環器学会総会・学術集会(平成24年3月福岡)

結果、2012年3月までに22例の登録を得ている。

また、国立循環器病研究センターホームページ循環器病情報サービスに専門医向け疾患情報(<http://www.ncvc.go.jp/cvdinfo/disease/pro/peripartum-cardiomyopathy.html>)を掲載するとともに、電話、メールでの診断・診療法についての問い合わせに対応、参考文献(資料8など)送付を行った。

D. 考察

多くの症例登録、問い合わせを頂き、疾患概念が周知されてきていると同時に、特に、新規治療法である抗プロラクチン療法についての問い合わせが非常に多く、有効性の確認が早急に必要である。また、興味を持つ医師が増加し、循環器科、産科などの複合科にわたる学際的ワーキンググループ発足の準備が整った。

インターネットを通じて、該当疾患患者からの問い合わせもあり、希少疾患についての情報提供の役割も果たしていると考えられる。

E. 結論

本研究の成果により、希少難治性疾患である周産期心筋症についての疾患概念が普及し、これまで、専門家のいなかった当該疾患について、興味を持つ医師が増加した。

疾患特異的な病因・病態の解明や、新規治療法の有効性の検討など、課題は山積しており、今後も長期にわたって、全国多施設前向き共同研究を継続する必要がある。

F. 研究発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1.論文発表 (周産期心筋症)

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 Journal76(8):240-260,2012

3. 神谷千津子、池田智明「症例から学ぶ周産期診療ワークブック:合併症妊娠～循環器疾患～」2012; 6. in press

4.Kanayama N, Inori J, Ishibashi-Ueda H, Takeuchi M, Nakayama M, Kimura S, Matsuda Y, Yoshimatsu J, Ikeda T.

「Maternal death analysis from the Japanese autopsy registry for recent 16 years.」
J Obstet Gynaecol Res. 37(1):58-63, 2011.

5. Chizuko A. Kamiya, Masafumi Kitakaze, Hatsue Tomoaki Ikeda, 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

6. 村田雄二編、神谷千津子、池田智明分担執筆「合併症妊娠 改訂3版—第7章 心血管疾患—」
メディカ出版 2011 : 94-105

7. 神谷千津子、池田智明「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;2011

8. 神谷千津子、池田智明「周産期における重要な循環器疾患—周産期心筋症(産褥心筋症)—」
週刊日本医事新報 4497 : 50-54, 2010.

9. 神谷千津子、池田智明、野々木宏 「母体救急搬送～急性心不全～」
臨床婦人科産科64 (1) 38-42,2010

10. 菅幸恵、神谷千津子、池田智明「心疾患合併妊婦の周産期管理」
産婦人科治療 100(2):125-135,2010

11.吉松淳、池田智明. 治療の進歩 母体死亡

- の更なる減少を目指して. 母子健康情報. 61: 69-73. 2010
12. 井出哲弥、佐々木禎仁、池田智明. [妊娠のリスク診断と管理の実際2.妊娠中・後期のチェックポイント7]偶発徴候のリスク評価と対応. 臨床婦人科産科. 64(10): 1425-29, 2010
 13. 神谷千津子、池田智明「心疾患合併患者の妊娠と周産期管理」循環器診療マニュアル 2009; 769-774
 14. 加藤壮介、神谷千津子、池田智明「ケーススタディ 10 周産期心筋症」周産期医学 1357-1361,2009
 15. 玉田将、神谷千津子、池田智明「周産期心筋症」産婦人科の実際 58(12):1963-1967,2009
 16. 池田智明「周産期医療システムの再構築産科救命救急への対応」産婦人科の実際 金原出版株式会社 58(6):875-880,2009
 17. 池田智明「産科医と麻酔科医のさらなる連携のために:母体死亡研究班の成果と新しい胎児心拍数パターン評価法」麻酔 克誠堂出版 vol.58 増刊号 S21-31,2009
2. 学会発表
1. 神谷千津子、池田智明「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 4.14/12 神戸
 2. 神谷千津子、池田智明「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 3.16/12 福岡
 3. 神谷千津子、池田智明「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 8.29/11 大阪
 4. 神谷千津子、池田智明「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 8.4/11 横浜
 5. Chizuko Kamiya、Tomoaki Ikeda 「Nationwide Survey of Peripartum Cardiomyopathy in Japan」 Society for Maternal-Fetal Medicine 31st Annual Meeting 2.12/11 サンフランシスコ
 6. 神谷千津子、池田智明「妊娠高血圧症候群を合併した周産期心筋症患者の予後の解析」第31回日本妊娠高血圧学会 10.16/10 東京
 7. 池田智明「妊産婦と循環器疾患 ~心血管疾患合併妊娠、周産期(産褥)心筋症のup to date ~」第58回日本心臓病学会学術集会 9.17/10 東京
 8. 神谷千津子、池田智明「我が国における周産期心筋症の実態」第62回日本産科婦人科学会総会・学術講演会 4.23/10 東京
 9. 神谷千津子、池田智明「Nationwide Survey of Peripartum Cardiomyopathy in Japan」第74回日本循環器学会総会・学術集会 3.7/10 京都
 10. Chizuko Kamiya、Tomoaki Ikeda 「Nationwide Survey of Peripartum Cardiomyopathy in Japan」 First International Congress on Cardiac Problems in Pregnancy 2.27/10 スペイン
 11. 神谷千津子、池田智明「わが国における周産期心筋症(産褥心筋症)の実態」日本性差医学・医療学会第3回学術集会 2.20/10 東京
 12. 神谷千津子、池田智明「我が国における周産期心筋症の実態」第31回心筋生検研究会 11.27/09 大阪
 13. 大谷健太郎、徳留健、岸本一郎、寒川賢治、池田智明「妊娠・授乳期間における内因性 ANP・BNPの心保護作用」第40回日本心臓血管作動物質学会 2011年2月 香川
 14. 大谷健太郎、徳留健、岸本一郎、寒川賢治、池田智明「妊娠・授乳期間における内因性 ANP・BNPの心保護作用」第15回日本心血管内分泌代謝学会 2011年11月 大阪
 15. 吉松淳、池田智明、池ノ上克、岡村州博、末原則幸、中林正雄、照井克生、岡井崇、金山尚裕、植田初江、竹内真、中山雅弘、松田義雄、木村聡「妊産婦死亡の原因究明に関する厚生労働省研究班の活動ー妊産婦の安全確保への取り組みー妊産婦死亡を防ぐためにー」第28回日本周産期・新生児医学会 周産期学シンポジウム1.16/

10京都

- 16.池田智明「わが国の妊産婦死亡の原因と評価」
SSニューイヤーセミナー 1.31/10 東京
- 17.池田智明「妊産婦死亡の原因究明と予防策」
大阪産婦人科医会平成21年度第2回研修会
2.20-21/10 大阪
- 18.池田智明「わが国の妊産婦死亡の原因究明と予防策」平成22年度日本産婦人科学会秋田地方部
会 4.29/10 秋田
- 19.池田智明「妊産婦死亡について一日産婦学会と
厚労省の立場から」平成22年度日産婦学会富
山地方部会 11.4/10 富山
- 20.池田智明「妊産婦死亡の原因分析・評価につい
て」第19回（平成22年度）全国支部医療安全担
当者連絡会 11.23/10 東京

G. 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

(資料1)

UMIN UMIN CTR 臨床試験登録情報の閲覧

[BACK](#) [TOP](#) [UMIN-CTRホーム](#) [用語の説明\(簡易版\)](#) [用語の説明\(詳細版\)](#)—準備中— [FAQ](#)

試験進捗状況 : 一般募集中/Open public recruiting
(参加医療機関受診により、基準を満たせば被験者となれる)

UMIN試験ID : UMIN00005629
試験名 : 周産期心筋症(産褥心筋症)の発症に関する前向き研究
登録日(=情報公開日) : 2011/05/26
最終データ内容更新日時 : 2011/05/23 16:52:16

※ 本ページ掲載の情報は、臨床試験に関する情報公開を目的として、UMINが運営しているUMIN臨床試験登録システムに提供された臨床試験情報です。
※ 特定の医薬品や治療法等については、医療関係者や一般の方に向けて広告することは目的としていません。

基本情報 (Basic information)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
試験名 (Official scientific title of the study)	周産期心筋症(産褥心筋症)の発症に関する前向き研究	Pregnancy Associated Cardiomyopathy and Hypertension—Essential Research
試験簡略名 (Title of the study (Brief title))	周産期心筋症(産褥心筋症)の発症に関する前向き研究	PREACHER
試験実施地域 (Region)	日本/Japan	

対象疾患(Condition)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
対象疾患名 (Condition)	周産期心筋症(産褥心筋症)	Peripartum Cardiomyopathy and Pregnancy Associated Cardiomyopathy
疾患区分1 (Classification by specialty)	循環器内科学/Cardiology 産婦人科学/Obstetrics and gynecology	
疾患区分2 (Classification by malignancy)	悪性腫瘍以外/Others	
ゲノム情報の取扱い (Genomic information)	いいえ/NO	

目的(Objectives)		
項目(Item)	日本語(Japanese)	英語(English)
目的1 (Narrative objectives1)	妊娠に関連して発症する周産期心筋症は、妊産婦死亡の原因として重要な疾患であるが、わが国においては疾患概念すら周知されていない。そこで平成21年度、厚生科学研究として初の後方視的全国調査を実施し、発症率(約2万分娩に1例)、危険因子(高齢、高血圧合併、多胎、子宮収縮抑制剤の使用)、問題点(息切れ・むくみなどの心不全症状が、正常妊婦も訴える症状と類似していること、初診医の大多数が産科医や一般内科医であり、普段心不全診療に携わっていないこと)などを明らかにした。本研究では、後方視的調査では十分に検討できなかった既往歴・危険因子(特に高血圧)の詳細や治療成績、長期予後、心エコー・血清検査を中心とした各種診断検査の診断outoff値について検討するため、前方視的全国調査研究を行う	Although peripartum cardiomyopathy and pregnancy associated cardiomyopathy are life-threatening cardiomyopathy, little was known about the characteristics of this disease in Japan. We performed a nationwide questionnaire survey of PPCM cases in 2007 and 2008 and incidence (1/20,000 deliveries), risk factors (age, complication of hypertension, multiple births, and tocolytic therapy), and several clinical problems became clear. In this prospective study, we investigate further about detail medical histories, risk factors (especially hypertension), long term outcomes, treatment, and laboratory parameters.
目的2 (Basic objectives2)	その他/Others	
目的2-その他詳細 (Basic objectives - Others)	臨床疫学研究	Clinical epidemiology research
試験の性質1 (Trial characteristics_1)	探索的/Exploratory	
試験の性質2 (Trial characteristics_2)	実務的/Pragmatic	

試験のフェーズ (Developmental phase)	該当せず/Not applicable
----------------------------------	---------------------

評価 (Assessment)		
項目 (Item)	日本語 (Japanese)	英語 (English)
主要アウトカム評価項目 (Primary outcomes)	経過観察: 1年間 検査回数: 入院時/1~2週間後/3ヶ月後/6ヶ月後/1年後の計5回	-One year follow-up (at diagnosis, 1-2 weeks later, 3 months later, 6 months later, 1 year later)
	【検査項目】 ・病歴聴取 ・身体所見 ・血圧・脈拍 ・心電図 ・心エコー検査 ・血液検査	-medical history -in cases with hypertension details of clinical course of pregnancy -vitals -ECG -UCG -laboratory data
副次アウトカム評価項目 (Key secondary outcomes)		

基本事項 (Base)		
項目 (Item)	日本語 (Japanese)	英語 (English)
試験の種類 (Study type)	観察/Observational	

試験デザイン (Study design)		
項目 (Item)	日本語 (Japanese)	英語 (English)
基本デザイン (Basic design)		
ランダム化 (Randomization)		
ランダム化の単位 (Randomization unit)		
ブラインド化 (Blinding)		
コントロール (Control)		
層別化 (Stratification)		
動的割付 (Dynamic allocation)		
試験実施施設の考慮 (Institution consideration)		
ブロック化 (Blocking)		
割付コードを知る方法 (Concealment)		

介入 (Intervention)		
項目 (Item)	日本語 (Japanese)	英語 (English)
群数 (No. of arms)		
介入の目的 (Purpose of intervention)		
介入の種類 (Type of intervention)		
介入1 (Interventions/Control 1)		
介入2 (Interventions/Control 2)		
介入3 (Interventions/Control 3)		