

201128102B

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 22 年度～23 年度  
総合研究報告書

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 22 年度～23 年度

総合研究報告書

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)

## I. 総合研究報告書

「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
--	---

## II. 資料

### (資料 1) 倫理委員会申請書類・研究計画書・説明文書及び同意書

①「周産期心筋症（産褥心筋症）の発症に関する前向き研究」 .....	9
②「周産期（産褥）心筋症患者における遺伝子解析研究」 .....	21
③「周産期（産褥性）心筋症・心疾患合併妊娠・妊娠高血圧症患者における 異型プロラクチン動態に関する研究」 .....	36

(資料 2) PREACHER 途中経過報告（第 76 回日本循環器学会学術集会において配布） .....	48
---	----

(資料 3) 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 .....	21
---	----

(資料 4) PREACHER 途中経過報告ポスター（第 64 回日本産科婦人科学会学術講演会にて掲示） .....	66
--	----

(資料 5) 日本循環器学会支援大規模臨床試験ホームページ .....	67
-------------------------------------	----

7 (資料 6) 海外との国際協力体制の構築について .....	68
-------------------------------------	----

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	71
---------------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷 .....	75
-----------------------	----

# I .総合研究報告書

## 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 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、わが国の状況は深刻で、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、平成 21 年度にわが国初の全国後方視的症例調査を実施した。結果、40%の患者が死亡/慢性心不全化する一方、最大危険因子である妊娠高血圧症や初診時心機能が予後と相関し、早期の発見治療が予後改善に繋がることが判明した。この成果を基に、本研究は、患者予後改善を目指した診断治療指針作成を目標とし、前方視的全国多施設症例研究による①危険因子と長期予後の詳細把握、②既存スクリーニング検査の cutoff 値と新規診断検査の開発、③新規治療法の有効性検討、を軸に、④モデル動物と、患者検体による遺伝子を含めた病因病態の解明研究、⑤疾患概念の周知と医療連携システムの構築、⑥臨床調査における国際協力体制の構築、を計画した。研究は予定通りに進捗しており、現在 22 例が症例登録され、患者検体検査や、新規治療の予後検討、モデル動物による治療効果確認、国際協力体制の構築など、成果を着実に得ている。

### 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

母体間接死亡原因第 1 位の疾患である。しかしながら、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。さらに、妊娠という特殊な状況下であるため、心不全を発症しても気づかれにくく、初診医も心不全診療に不慣れな産科医である場合が多いため、診断遅延につながっている可能性がある。一方、早期診断早期治療が、予後改善に果たす役割は大きく、病因解明や治療開発研究とともに、疾患概念や診断検査の普及が急務の課題である。そこで本研究は、平成 21 年度の全国後方視的症例調査結果を基に、患者予後改善を目指した診断治療指針作成のための、前方視的全国多施設症例研究やモデル動物実験も含めた病因病態解明研究を行う。また、疾患概念の普及と医療連携システムの構築、臨床調査における国際協力体制の構築、を目的とした。

### A. 研究目的

健常な妊産褥婦が突然発症する周産期心筋症は、原因不明の希少難治性疾患であり、母体死亡調査研究の先進国である英国においては、

## B. 研究方法

### ①前方視的全国多施設症例研究 (神谷、池田)

後方視的全国調査では不十分であった危険因子の詳細解明と長期予後追跡、また、後述の患者検体研究や新規治療法の有効性を検討するため、前方視的全国多施設症例研究を、平成22年10月国立循環器病研究センター倫理委員会にて研究承諾を得、開始した。”PREACHER study: PREgnancy Associated Cardiomyopathy and Hypertension - Essential Study”として平成23年UMIN-CTRに登録、日本循環器学会の大規模臨床試験支援を得た。

本研究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< 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

本研究ホームページ(URL: <http://www.周産期心筋症.com>)により、インターネットで症例を登録する。診断時、2週後、3ヶ月後、6ヶ月後、1年後に、患者背景、発症時の状況、各時点における心機能や各種検査結果、治療内容のデータを前向きに収集する。疾患概念の普及も兼ね、研究の周知を図るため、下記循環器・産科関連学会において、広報活動を行った。

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)

### ②既存検査のcutoff値と新規診断検査の検討

(神谷、石田、植田、池田)

周産期心筋症は疾患特異的検査が無く、診断に混乱を来している。本研究班は、①に付加して患者検体(血液・組織)の集約的解析システムを構築し、近年有力な発症機序として報告された異型プロラクチンとその切断酵素(カテプシンD活性)の測定系を確立した。患者検体においてこれらの診断上意義を検討する。同様に組織検体も、免疫染色を含めた特殊病理検査を行い、疾患特異所見の発見を目指す。また、スクリーニングに有用な血漿BNP値は、正常例においても、妊娠分娩産褥で変動するため、この正常値を解明した上で病態値を調べる。心臓超音波検査についても心臓のサイズは欧米人と異なるため、わが国の症例から正常値と病態値を決定する。

### ③新規治療法の有効性検討 (神谷、池田)

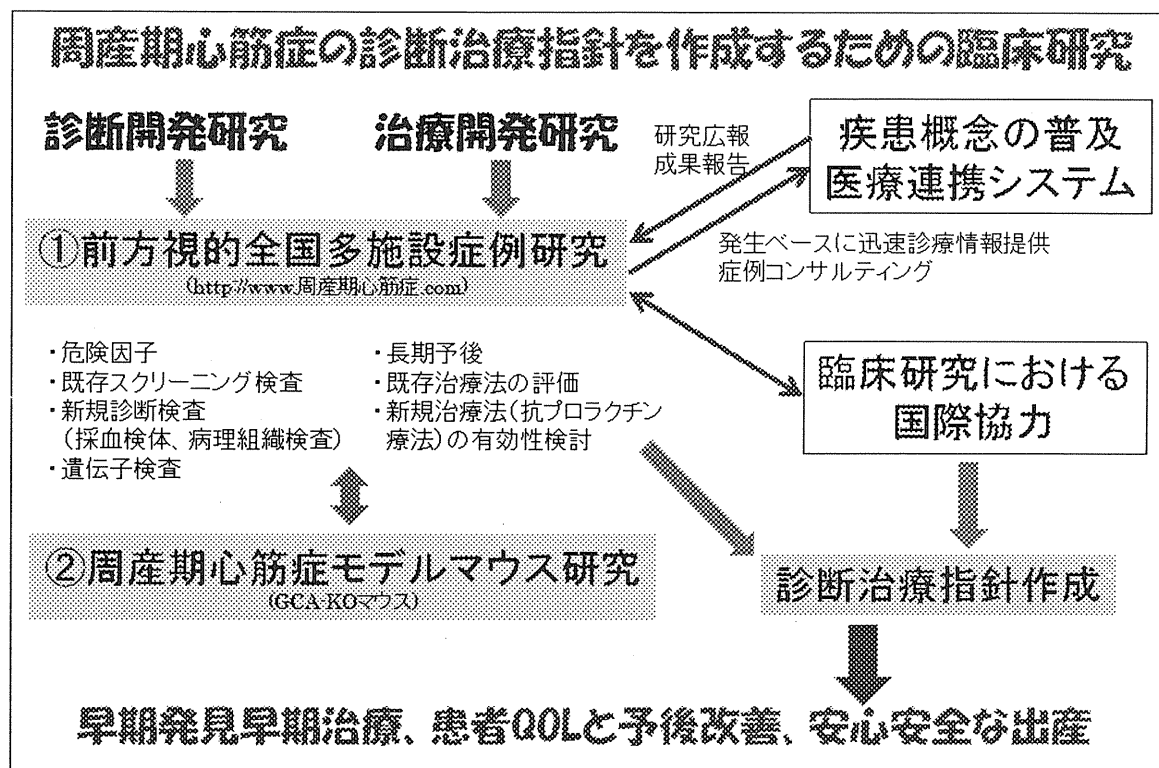
平成22年に小数例で有効性が報告された抗プロラクチン療法は、わが国でも一部実施されている。第一段階として非介入的に、この新規治療法の安全性・有効性を検討する。

### ④モデル動物・遺伝子研究 (大谷、岸本、神谷、池田、神谷<sup>原</sup>)

本研究班は、ANPの受容体であるGC-A受容体を欠損した遺伝子改変マウス(雌)が、妊娠に伴って周産期心筋症様症状を示すことを見出した。このモデル動物による病因病態解明基礎研究を行う。また患者検体によるGC-Aを始めとした関連遺伝子検査について、平成23年7月に倫理委員会承認を得、開始した。

### ⑤概念普及と連携システム構築(神谷、池田)

早期診断治療が、予後改善に大きな役割を果たすため、①の広報や学会・学術誌を通じて、疾患概念の普及を率先して行う。広く情報発信するとともに、①の新規症例登録時に双方向性に迅速に情報提供を行うことで、患者診療の質の向上を図る。専門家育成、指針



作成のため、循環器・産科の複科融合ワーキンググループを創設する。

#### ⑥国際協力体制の構築(神谷)

希少難治性疾患であり、臨床研究や普遍的診断基準の作成においては、国際協力が必要不可欠である。まずは欧米との協力体制を構築する。

以上、本研究方法の概要を上図に示す。

(倫理面への配慮)

本研究は臨床研究に関する倫理指針、疫学研究に関する倫理指針、動物実験等の実施に関する基本指針、ゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針など関連法令・指針などを遵守して実施している。前方視的全国多施設症例研究、遺伝子解析研究、正常妊産褥婦における血漿BNP・心臓超音波検査については、国立循環器病研究センター倫理委員会の承認を得た上で、患者または家族への十分な説明の上、書面による同意を

受けて実施した情報を用いている(資料1)。なお、遺伝子解析研究においては、患者登録施設においても倫理委員会の承認を得てから、施行している。

#### C. 研究結果

研究全体の進捗状況、成果を次項の図に示す。

#### ①前方視的全国多施設症例研究

広報活動の成果もあり、2012年3月までに北海道から九州に至る全国19施設から22症例の登録を得た。内訳は、診療データのみ収集6例、血液検体収集15例、組織検体収集4例、途中不参加1例である。初回参加施設においては、可能な限り主任研究者神谷が直接初期診察に携わり、診断の正当性を確認した。

平成24年3月17日、日本循環器学会学術総会会場において、途中経過報告書(資料2)を無料配布するとともに、「周産期心筋症ミーティング」を開催し、報告・討論を行った(資料3)。産婦人科学会においても、ポスター掲示による途中経過報告を行った(資料4)

# 研究の進捗状況

◎ = 実施済 ○ = 現在進行中 △ = 今後予定

## 前方視的全国多施設症例研究

### 診断開発研究

### 治療開発研究

### 医療連携システム改善

## 周産期心筋症モデルマウス研究

## 疾患概念普及と国際協力

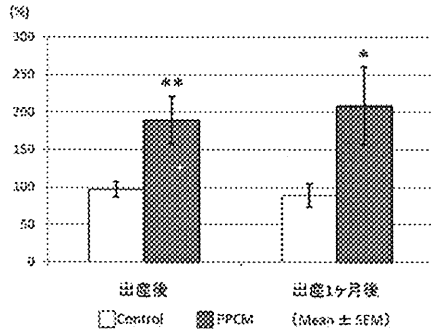
- ◎ 症例登録(2011年現在16例)
- 危険因子・長期予後の詳細把握(現在データ収集中)
- 既存検査正常値・cutoff値(現在データ収集中)
- ◎~○ 新規診断検査(カテプシンD活性・異型プロラクチン検査は有用。病態値や組織検体については、更なるデータ収集中)
- 遺伝子検査(現在検体収集中)
- ◎ 既存治療法の評価(抗凝固療法重要)
- ◎~△ 抗プロラクチン療法の有効性検討(安全に、全例回復。更なる症例収集と今後医師主導治験→薬事承認が課題)
- ◎ 迅速診療情報提供(インターネット)
- ◎ 症例コンサルティング(9例で実施)
- △ 複科融合ワーキンググループ

- ◎ 抗プロラクチン療法の有効性証明
- △ 病因病態解明

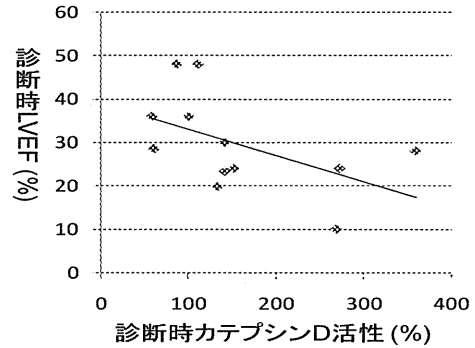
- ◎~○ 学会・学術誌における発表
- ◎ 患者・家族への情報発信(新聞・インターネット・小冊子)
- ~△ 独・南阿との共同研究
- △ ヨーロッパ心臓病学会症例登録参加

## △ 診断治療指針作成

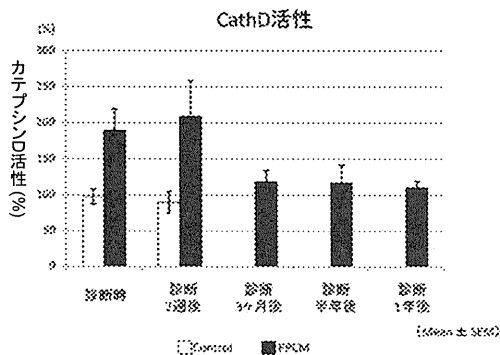
(図 1) 診断時カテプシン D 活性



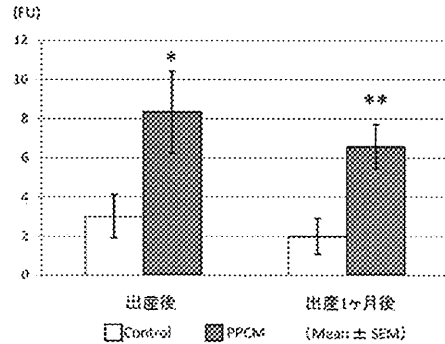
(図 2) 診断時カテプシン D 活性と左室駆出率



(図 3) カテプシン D 活性の推移



(図 4) 診断時切断プロラクチン





## ②既存検査のcutoff値と新規診断検査の検討

正常妊産褥婦におけるカテプシンD活性は平均95.7(39.2-209.8)%に対し、患者検体においては平均201.5(58.2-359.1)%と有意に高値であった(図1)。診断時のカテプシンD活性値と左室駆出率は相関関係にあり(図2)、慢性期に同値は低値となる(図3)ことから、心不全の活動性の指標と考察された。異型プロラクチンも、検出量は患者群が正常群を大きく上回っており、診断検査に有用と考えられる(図4)。

正常妊産褥婦における心エコー検査は70人に施行し、妊娠後期から産後1~2か月における正常左室拡張末期径(LVDd)は平均46.7mm、左室収縮末期径(LVDs)は平均28.9mm、左室短縮率(%FS)は平均38.0%、左室駆出率(LVEF)は平均63.7%であった。患者群においては、LVDd56.7mm、LVDs47.9mm、%FS15.8%、LVEF31.6%であったが、LVDdが50mm未満の患者も全体の2割を占めており、心拡大だけでは心筋症を診断できない=心不全が無い状態での胸部レントゲン撮影では、診断に至らない場合もあると推察される。

正常妊産褥婦14人におけるBNP値は妊娠後期から産後1か月で平均56(感度以下-158)pg/dlであるのに対し、患者の診断時BNP値は平均1258(28-4458)pg/dlであった。今後正常例での測定数を増やし、sensitivity/specificityを求めた上でのcutoff値を設定する。

## ③既存・新規治療法の有効性検討

①の登録症例中8例が抗プロラクチン療法を施行した。これら新規治療群8例と、平成21年度の後方視的調査で診断3ヶ月後の心機能検査結果が得られた16例(新規治療無)を比較し途中解析した。患者背景に差はなく、診断時LVEFも新規治療群29(18-33)%、新規治療無群29(15-44)%と同等であった。3ヶ月後のLVEFは各々49(40-62)%、46(12-69)%と有意差はでなかったが、新規治療群では全例心機能回復を認め、急性期治療の有効性が示唆

された。本途中解析結果は、平成24年に開催される国際学会The 2nd International Congress on Cardiac Problems in Pregnancyで発表予定である。

また、既存療法の中では、低心機能例における抗凝固療法の重要性が後方視的研究結果のサブ解析から判明し、平成24年4月日本産婦人科学会で発表した。

## ④モデル動物・遺伝子研究

GC-A受容体欠損マウス研究では、泌乳期に最も心拡大が進行し心不全に至ること、初回妊娠よりも複数回妊娠で更なる悪化がみられること、抗プロラクチン療法により心拡大が抑制されることが判明した(平成23年第40回心臓血管作動物質学会発表)。関連遺伝子検査も倫理委員会の承認を得、現在3例の登録を得ている。

## ⑤概念普及と連携システムの構築

平成21年の研究結果はCirculation Journalに掲載された。同内容は、平成23年心臓病学会YIA優秀賞を獲得した。その他、学会・学術誌における発表を率先して行い、平成24年3月日本循環器学会学術大会では、二次性心筋症シンポジウムで発表予定である。また、日本循環器学会の支援を得、同ホームページに本研究が掲載されるとともに(<http://www.j-circ.or.jp/rinshoshiken/preacher.htm>、資料5)、症例登録医には専門医更新単位が付与される。

迅速な診療情報提供としては、本研究サイトで、診療情報のダウンロードを可能にした。登録直後に登録医と連携をとり、個別症例コンサルトも実践した(22例中13例で実施)。

2012年3月17日、第1回周産期心筋症ミーティングにおいては、成果報告を行うと同時に、疾患スクリーニングのための共同研究、ワーキンググループの発足準備を行った。

## ⑥国際協力体制の構築

平成 24 年には、ヨーロッパ心臓病学会で周産期心筋症の症例登録研究が開始予定である(資料 6)が、その統括研究者である、周産期心筋症についての世界的権威、南アフリカ Cape Town 大学の Sliwa 教授との共同研究打ち合わせを行い、本研究も同登録研究に参加する予定である。また、切断プロラクチンを含めた診断検査については、すでに Hannover 大学(独) Hilfiker-Kliner 教授との共同研究を行っている。

#### D. 考察

本研究により、下記の事項がすでに達成、もしくは今後達成すると考えられる。

##### 1) 疾患概念の普及

周産期心筋症が医療従事者や社会に広く知られ、早期発見早期治療に繋がる。

##### 2) 診断治療指針の開発

当該疾患の臨床実態、長期予後、危険因子、正常妊産婦との鑑別を可能とする具体的な検査方法や診断指針、一般心不全を基とした治療指針を開発することにより、母体死亡減少も含め、患者予後が改善される。

##### 3) 症例登録制度および患者検体の集積検査体制の整備

疾患コホートを定義した上での治療成績データの集積、患者検体の大規模かつ均一高精度な解析、さらに臨床像との相補的解析が、病態の解明や診断治療の確立に貢献する。また個別コンサルトを含め、診療情報を迅速に医療従事者に提供することで、診療の質向上につながっている。

##### 4) 国内専門家の養成

周産期心筋症は、循環器科と産科の境界領域ゆえの医療空白であり、国内に専門家がいな

い。本研究は、両科横断的な専門知識や診療

能力を持つ専門家を養成する基盤となる。  
5) 遺伝子解析やモデル動物による病因究明  
当該疾患は原因不明であるが、本研究班の開発した GC-A 受容体欠損マウスは、周産期心筋症様を示す。実際の患者でこのような遺伝子解析を行うとともに薬剤介入研究が胎児への影響のため困難な中、このマウスをモデルとした病態解析や治療開発の基礎研究が、新たな医療に繋がるよう期待される。

#### E. 結論

本研究は、循環器・産科領域における希少難治性疾患であり、これまで疾患概念すら周知されてこなかった周産期心筋症の診断治療指針作成を目標として、多施設症例登録やモデル動物実験による診断・治療開発研究、疾患概念の普及、よりよい医療連携システムの構築、臨床研究における国際協力の構築を実行し、着実な成果をあげている。

#### F. 研究発表（周産期心筋症）

##### 1. 論文発表

1. 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

2. 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

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. 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-」メデイカ出版 94-105,2011

5. 神谷千津子「吉田論文に対する Editorial Comment」心臓 43(8): 1095,2011

6. 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;2011

7. 神谷千津子、瀧原圭子「周産期心筋症(産褥心筋症)」総合臨床 59(8):1809-1814, 2010

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. 池田義彦、植田初江「心内膜心筋生検の役割二次性心筋症を中心として」医学のあゆみ心不全研究と臨床の最前線 232:421-426,2010

12. 神谷千津子、「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 769-774,2009

13. 神谷千津子「産褥性心筋症」循環器診療マニュアル 228-231,2009

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. 神谷千津子「周産期心筋症について-最近の知見から-心臓 41 (4),2009

17. Kamiya C, Nakatani S, Hashimoto S, et al 「Role of Echocardiography in Assessing Pregnant Women With and Without Heart Disease」 J ECHOCARDIOGRAPHY 6(2),2008

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

8. 神谷千津子「周産期(産褥)心筋症の疫学  
と臨床」国立循環器病研究センター第17回専  
門医療連携室公開講座(10/11/10)大阪

9. 神谷千津子「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(10/10/16)東京

10. 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  
(10/9/17)東京

11. 神谷千津子「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 (10/4/23)東京

12. 神谷千津子「Nationwide Survey of  
Peripartum Cardiomyopathy in Japan」  
第74回日本循環器学会総会・学術集会(10/3/7)  
京都

13. Chizuko Kamiya「Nationwide Survey of  
Peripartum Cardiomyopathy in Japan」  
First International Congress on Cardiac  
Problems in Pregnancy (10/2/27)スペイン

14. 神谷千津子「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 (10/2/20)東京

15. 神谷千津子「産褥心筋症：全国アンケート  
の途中結果」第4回国立循環器病センター周産  
期サマーセミナー (09/7/25)大阪

16. 神谷千津子「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 (09/11/27)大阪

#### G. 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

## II. 資料

(資料 1-①)  
(様式 1)

## 研究許可申請書

提出日 平成 22 年 9 月 17 日

国立循環器病研究センター総長 殿

申請者 所属 周産期・婦人科  
(研究責任者) 職名 部長  
氏名 池田 智明 印

国立循環器病研究センター倫理委員会規程第 7 条第 1 項に基づき、以下のとおり新規研究の実施につき、許可申請いたします。

<b>1 研究課題名</b> 周産期心筋症（産褥心筋症）の発症に関する前向き研究															
<b>2 当センターにおける共同研究者（研究責任者以外を記載）</b> <table><thead><tr><th>所属（施設名、部署名）</th><th>職名</th><th>氏名</th></tr></thead><tbody><tr><td>国立循環器病研究センター病院</td><td>周産期・婦人科</td><td>医師 神谷 千津子</td></tr><tr><td>国立循環器病研究センター病院</td><td>臨床検査部病理</td><td>医長 植田 初江</td></tr><tr><td>国立循環器病研究センター病院</td><td>動脈硬化代謝部</td><td>医長 岸本 一郎</td></tr><tr><td>国立循環器病研究センター病院</td><td>心臓血管内科</td><td>部長 北風 政史</td></tr></tbody></table>	所属（施設名、部署名）	職名	氏名	国立循環器病研究センター病院	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病院	臨床検査部病理	医長 植田 初江	国立循環器病研究センター病院	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病院	心臓血管内科	部長 北風 政史
所属（施設名、部署名）	職名	氏名													
国立循環器病研究センター病院	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病院	臨床検査部病理	医長 植田 初江													
国立循環器病研究センター病院	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病院	心臓血管内科	部長 北風 政史													
<b>3 当センター内の連絡窓口</b> ◎氏名 神谷 千津子 内線番号 <u>8681</u> メールアドレス <u>chiz@hsp.ncvc.go.jp</u>															
<b>4 添付書類</b> <input checked="" type="checkbox"/> 研究実施計画書 <input checked="" type="checkbox"/> 説明・同意文書 <input checked="" type="checkbox"/> 質問票（ <u>目記式</u> 、インタビュー式） <input checked="" type="checkbox"/> その他 <u>参考資料 1：周産期心筋症全国多施設共同研究結果報告（第一報）</u> <u>国立循環器病研究センター臨床研究開発部データマネジメントに関わる標準業務手順書</u> <input type="checkbox"/> 「迅速審査・付議不要適用条件確認書」（様式 3）															

<b>事務局記載欄（本欄は記載しないでください）</b> 研究課題番号： _____ 案件番号： _____ 審査開始日： _____ 年 月 日 コメント： _____	<b>試験デザイン</b> <input type="checkbox"/> 無対照臨床試験 <input type="checkbox"/> コホート研究（既存資料） <input type="checkbox"/> 比較対照臨床試験 <input type="checkbox"/> コホート研究（前向き） <input type="checkbox"/> 横断研究 <input type="checkbox"/> 症例対照研究 <input type="checkbox"/> 登録研究 <input type="checkbox"/> その他※アウトカム研究に <input type="checkbox"/> 該当する <input type="checkbox"/> 該当しない _____	受領印
---	--	-----

## 5 研究区分/属性

- ・ 研究期間 研究許可日～平成 25 年 3 月 31 日  
(エントリー期間：研究許可日～平成 24 年 3 月 31 日)
- ・ 適用となる指針 臨床研究に関する倫理指針  
疫学研究に関する倫理指針  
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針  
遺伝子治療臨床研究に関する指針  
ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する倫理指針  
ヒトES細胞の樹立及び使用に関する倫理指針  
特定胚の取扱いに関する指針
- ・ 介入の有無 有 無 ※有の場合は以下より種別を選択  
医薬品 医療機器 手術 放射線 看護ケア 栄養指導  
その他 \_\_\_\_\_
- ・ 人由来の材料の利用の有無 有（侵襲性あり） 有（侵襲性なし） 無
- ・ 既存資料等の利用の有無 既存資料など以外の情報に関わる資料 既存資料のみ
- ・ 研究資金の有無 有 無 ※有の場合は以下より資金源の種別を選択し、() 内に主任研究者/研究代表者名と所属を付記すること  
厚生労働科学研究費 (神谷千津子、周産期・婦人科 )  
厚生科研以外の公的研究費 ( , )  
循環器病研究開発費 ( , )  
財団研究費 ( , )  
受託研究費・共同研究費 ( , )  
その他 \_\_\_\_\_ ( , )
- ・ 単施設研究/多施設共同研究の別 単施設研究（センター内の複数施設を含む）  
多施設共同研究（主任研究者 分担研究者）
- ・ 予定登録数 研究全体の予定： 50  
当センターにおける予定： 5
- ・ 匿名化の有無 連結不可能匿名化 連結可能匿名化 匿名化しない
- ・ データマネジメントの有無 有（場所 \_\_\_\_\_） 無
- ・ モニタリングの有無 有 無
- ・ インフォームド・コンセントの有無 有 無 ※有の場合は以下のどちらか選択  
文書による同意  
説明内容および被験者から受けた同意に関する記録作成
- ・ 健康被害に対する補償の有無 有 無 ※有の場合は以下のどちらか選択  
補償保険での対応  
保険診療内での対応  
その他 \_\_\_\_\_
- ・ 利益相反の有無 有 無
- ・ 臨床試験登録の有無 有 登録予定 無 ※有の場合は登録先/登録 No. を以下に記載  
登録先：UMIN-CTR 日本医師会治験促進センター JAPIC  
登録 No. : \_\_\_\_\_

## 6 研究の概要

### 6.1 背景（研究実施の根拠）（記載必須）

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、国内の発症状況、治療や転帰についてもこれまで把握されてこなかった。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19～20年に発生した周産期心筋症例について、全国の周産期施設、救命救急センターおよび循環器専門医研修施設に対して、初発時および受診時の状況、母児の予後などの後ろ向きアンケート調査を実施した。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、早期の発見治療が予後改善に繋がることが判明した。しかしながら、呼吸困難・浮腫等の心不全症状を正常妊娠と鑑別困難な上、初診医の75%は心不全に不案内な産科医や一般医であった（参考資料1）。一方、世界的には、欧米諸国で前向き症例登録が開始するとともに、病因解明、新たな治療法開発につながる基礎・臨床研究の報告もなされ始めている。また、前述の後ろ向き調査では、長期予後が不明であり、かつ、解析結果から得られた危険因子（慢性高血圧症の既往、多胎妊娠、子宮収縮抑制剤の投与、妊娠高血圧症候群合併、帝王切開など）や、簡便なスクリーニング検査としてのBNPの有用性などについての詳細な考察が不可能であった。そこで、これらの点を明らかにするとともに、国際的症例登録に参加、検体集積による病因解明研究のために、本研究の実施が必要不可欠である。

### 6.2 目的・方法・対象

- 研究実施計画書に計画書の内容をまとめた「研究概要」の章があり、以下の情報が全て記載されている（本項の記載は省略）
- 研究実施計画書に計画書の内容をまとめた「研究概要」の章なし

#### 1) 目的

周産期心筋症は原因不明であるものの、早期発見早期治療すれば予後の改善に繋がることが分かってきた。そこで本研究では前向き臨床調査研究を行い、長期予後や詳細な危険因子の解明、簡易検査（血清BNP等）およびそのほかの診断にかかわる検査項目を決定し、診断時期、治療による予後の違いなどを明らかにする。また同意を得られた場合に、登録症例検体（血清・組織）の集積検査を行う。

#### 2) 方法

調査依頼状と調査項目を昨年度全国調査でご協力いただいた100施設に送付し、各種学会などで、前方視的症例調査の広報を行う。新規症例が出た時点で、本研究連絡窓口へ、電話もしくはメールにて連絡をもらい、再度調査票と説明・同意文書をこちらからFaxもしくはメールで送付する。回答も、Faxもしくはメールにより得る。経過観察は1年間行う。回答漏れをチェックするために、得られた情報は、連結可能匿名化とする。また、検体（血清・組織）においては、宅配便にてのやり取りとする。

#### 3) 対象

対象施設：2009年の周産期心筋症症例登録にご協力いただいた約100施設

対象疾患：今回対象とす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



## 7 倫理的事項

### 7.1 研究の対象とする個人の人権の擁護

本研究計画は、厚生労働省・文部科学省の「疫学研究に関する倫理指針(平成19年11月1日)」に従って作成されている。事前に本研究の主旨を、アンケート調査施設に十分に説明したうえで実施する。

### 7.2 被験者に理解を求め同意を得る方法

別紙説明と同意文書にて、主治医より説明を行い、同意を得ることとする。

### 7.3 研究によって生ずる個人への不利益と医学上の利益又は貢献度の予測

調査内容は、研究に支障がない範囲で、個人を特定できる情報をできるだけ排除した。個人情報漏洩の恐れは少ないものとする。また、採血については、診療上必要と判断されるときに同時に検体採血も施行していただくこととし、組織検体についても、診療上必要とし、心筋生検を行った場合にのみ、集積することとする。それ以外の不利益は特にはないとする。

医学的貢献度としては、本研究によって、わが国における周産期心筋症の発症と診療的対応の状況が明らかになり、その早期診断と治療法の指針を作成する基礎資料となる。さらに、心不全治療施設と周産期施設との有効なネットワークを構築することに役立ち、最終的に妊産婦死亡の減少につながると期待される。

### 7.4 個人情報の保護への取り組み

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。統計結果を公開する際には、アンケート質問事項のうち、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。

注意事項：本様式の項目を記載するにあたっては、できるだけ簡潔に記載すること。

## 研究計画書

### 「周産期心筋症（産褥心筋症）の発症に関する前向き研究」

#### 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、国内の発症状況、治療や転帰についてもこれまで把握されてこなかった。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19～20年に発生した周産期心筋症例について、全国の周産期施設、救命救急センターおよび循環器専門医研修施設に対して、初発時および受診時の状況、母児の予後などの後ろ向きアンケート調査を実施した。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、早期の発見治療が予後改善に繋がることが判明した。しかしながら、呼吸困難・浮腫等の心不全症状を正常妊娠と鑑別困難な上、初診医の75%は心不全に不案内な産科医や一般医であった（参考資料1）。一方、世界的には、欧米諸国で前向き症例登録が開始するとともに、病因解明、新たな治療法開発につながる基礎・臨床研究の報告もなされ始めている。また、前述の後ろ向き調査では、長期予後が不明であり、かつ、解析結果から得られた危険因子（慢性高血圧症の既往、多胎妊娠、子宮収縮抑制剤の投与、妊娠高血圧症候群合併、帝王切開など）や、簡便なスクリーニング検査としてのBNPの有用性などについての詳細な考察が不可能であった。そこで、これらの点を明らかにするとともに、国際的症例登録に参加、検体集積による病因解明研究のために、本研究の実施が必要不可欠である。

##### 2)-2 研究の目的

周産期心筋症は原因不明であるものの、早期発見早期治療すれば予後の改善に繋がることが分かってきた。そこで本研究では前向き臨床調査研究を行い、長期予後や詳細な危険因子の解明、簡易検査（血清BNP等）およびそのほかの診断にかかわる検査項目を決定し、診断時期、治療による予後の違いなどを明らかにする。また同意を得られた場合に、登録症例検体（血清・組織）の集積検査を行う。

## 2)-3 研究デザイン

多施設共同前向き観察研究

## 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 臨床検査部病理医長 植田 初江  
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 心臓血管内科部長 北風 政史

## 4) 研究の対象及び方法

### 4)-1 対象

対象施設：主に2009年の周産期心筋症症例登録にご協力いただいた約100施設

対象疾患：今回対象とす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

調査依頼状と調査項目を昨年度全国調査でご協力いただいた 100 施設に送付し、各種学会などで、前方視的症例調査の広報を行う。新規症例が出た時点で、本研究連絡窓口へ、電話もしくはメールにて連絡をもらい、再度調査票と説明・同意文書をこちらから Fax もしくはメールで送付する。回答も、Fax もしくはメールにより得る。経過観察は 1 年間行う。回答漏れをチェックするために、得られた情報は、連結可能匿名化とする。具体的には、主治医による登録時には、氏名の登録は行わず、生年月のみの登録とする。登録番号を与え、データ・検体管理は登録番号で行う。主治医と登録番号の対応表は事務局（神谷）が周産期病棟データ管理室内で管理し、回答漏れがあった場合には、事務局から主治医へ問い合わせる。また、検体（血清・組織）においては、宅配便にてのやり取りとする。

### 4)-3 研究実施手順

診断後早期に研究の目的及び要件について主治医が患者（もしくは、本人からの同意取得が困難な重症例では患者家族）に説明し、患者（もしくは家族）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。

#### 4)-4 観察・検査項目

	入院時	1~2 週間後	3ヶ月後	6ヶ月後	1年後
症例登録の判断	○				
説明と同意	○				
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*	○	○	○	○	○

\*プロラクチン、甲状腺刺激ホルモン、BNP、カリウム、ナトリウム、クレアチニン、クレアチニンキナーゼ、トロポニン-T、血糖、肝トランスアミラーゼ、 $\gamma$ GTP、CRP、血球検査（白血球、赤血球、血小板数など）、異型プロラクチン、カテプシンD活性

#### 4)-5 観察期間

1年間

#### 4)-6 目標症例数

目標症例数：50例

#### 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
- ・登録以降来院しない被験者

###### 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