

試料等の取扱い(破棄・変更)依頼書

国立循環器病研究センター 病院長 殿

私は、貴センターの「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)に関して協力することに同意しておりましたが、この度、前回の同意に関して下記のとおり一部変更しますので、対象となる私の試料の取扱い及びそれに付随する全ての情報を適切に処理して頂きますようお願いいたします。

記

- 当該研究中の試料及び情報を全て破棄、削除してください。
- 当該研究終了後の試料及び情報を全て破棄、削除してください。
- 試料は当該研究に関連する他の研究にのみ、使用してください。
- 試料は医学的研究を行うために使用してください。

平成 年 月 日

氏 名 _____
(署名または記名・押印)

(代諾者の場合)

氏 名 _____ (協力者との関係 _____)
(署名または記名・押印)

住 所 _____
電話番号 () - _____

(以下は国立循環器病研究センターが記入します。試料等の廃棄が完了後、本用紙の写しをお送り致します。)

上記のごとく、_____様 (ID番号 _____) から申し出がありましたので、当該研究のために収集した試料の廃棄及びそれに付随する全ての情報の削除等の手続きをお願いいたします。

研究計画責任者： _____ (署名または記名・押印)

同意の説明を行った医師： _____

上記の個人情報および同意書が無効化されたことを確認しました。

平成 年 月 日

個人情報管理者： _____ (署名または記名・押印)

上記の検体が廃棄されたことを確認しました。

平成 年 月 日

検体管理責任者： _____ (署名または記名・押印)

上記の情報が削除されたことを確認しました。

平成 年 月 日

解析責任者： _____ (署名または記名・押印)

_____様の試料の廃棄およびそれに付随する全ての情報の削除・無効化の手続きが全て完了したことを確認しました。

平成 年 月 日

研究責任者： _____ (署名または記名・押印)

「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. 本文書は〇〇病院（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とす。
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

(資料1-③)

(様式1)

国立循環器病センター高度先駆的医療・研究審査申請書

平成 21 年 6 月 10日

国立循環器病センター

高度先駆的医療・研究専門委員会委員長 殿

申請者名 池田 智明
所 属 周産期治療科
職 名 部長 印

国立循環器病センター高度先駆的医療・研究専門委員会規程による審査を申請します。

1. 課題名	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		
2. 代表者名	池田 智明	所属 周産期治療科	職名 部長
3. 共同担当者	神谷 千津子	国立循環器病センター周産期治療科	医員
	植田 初江	国立循環器病センター病理検査室	医長
	根木 玲子	国立循環器病センター周産期治療科	医長
	桂木 真司	国立循環器病センター周産期治療科	医長
	山中 薫	国立循環器病センター周産期治療科	医員
	上田 恵子	国立循環器病センター周産期治療科	医員
	吉松 淳	大分大学医学部地域医療・産婦人科	教授
	石田 充代	明治大学農学部生命科学科	特任講師
4. 概要（具体的に記載すること）	<p>心疾患合併妊娠は、妊産婦死亡にもつながる高危険性妊娠である。循環器医療や新生児医療の発展に伴ってその症例数は増加し、わが国では年間約5000例（全分娩の0.5%）と推定されている。当科では年間約100症例の心疾患合併妊娠を診療しているが、中には、妊娠・分娩・産褥を通して、心機能が悪化する症例もある。妊娠・分娩期の心機能増悪は、循環血漿量の増大や頻脈といった妊娠に伴う循環動態の変化により惹起される。一方、産褥期の心機能の悪化は、育児・授乳などの労作性ストレスによると推測されてきた。</p> <p>2007年、周産期（産褥性）心筋症患者において、異型プロラクチンが心筋障害に関与すると報告された（参考文献1）。同報告では、まず周産期心筋症モデルマウス（STAT3という酸化ストレスを抑制するタンパクを心筋特異的にノックアウトしたマウスで、出産することにより、拡張型心筋症の病態を示すようになるもの）において、カテプシンDという酵素が増産され、これが血中のプロラクチンを断片化し、心筋の代謝障害や、血管内皮細胞のアポトーシスを誘発し微小循環障害を惹起する異型プロラクチンが産生されていることを示した。そして実際に、異型プロラクチンが、正常産褥婦では産生されていないのに対し、周産期心筋症患者では産生されていることを証明した。産褥期の心機能増悪例で、母乳授乳を中止すると改善が見られる症例をいくつも経験してきた我々は、周産期心筋症のみならず、心血管疾患合併妊娠症例の一部においても、異型プロラクチンが心筋障害に関与しているのではないかと予測する。また、妊娠高血圧症候群患者においても、異型プロラクチンが発現しているとの報告があり（参考文献2）、妊娠高血圧症候群と周産期心筋症</p>		

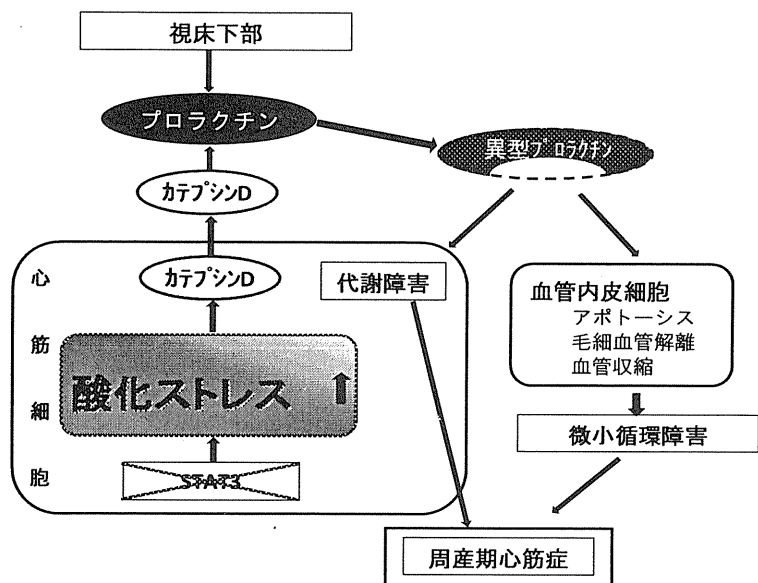
も密接に関わっていることから、これらに共通の病因・病態として、異型プロラクチンの関与がクローズアップされてきている。そこで、本研究では、周産期心筋症・心疾患合併妊娠・妊娠高血圧症候群症例において、異型プロラクチンと、その心筋障害カスケード上にある酵素活性などを測定し、臨床経過と照合して、プロラクチン分泌ひいては母乳授乳の安全性を検討し、本疾患妊産褥婦の予後向上に繋げていきたい。

(1) 目的

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。心疾患合併妊娠は、妊産婦死亡にもつながる高危険性妊娠である上、循環器医療や新生児医療の発展に伴ってその症例数は増加し、わが国では年間約5000例(全分娩の0.5%)と推定されている。当科では年間約100症例の心疾患合併妊娠を診療しているが、中には、妊娠・分娩・産褥を通して、心機能が悪化する症例もある。妊娠・分娩期の心機能増悪は、循環血漿量の増大や頻脈といった妊娠に伴う循環動態の変化により惹起される。一方、産褥期の心機能の悪化は、育児・授乳などの労作性ストレスによると推測されてきた。

2007年、周産期心筋症患者において、異型プロラクチンが心筋障害に関与すると報告された(参考文献1、図1)。産褥期の心機能増悪例で、母乳授乳を中止すると改善が見られる症例をいくつも経験してきた我々は、心血管疾患合併妊娠症例の一部においても、異型プロラクチンが心筋障害に関与しているのではないかと考える。また、我々の行っている妊娠関連の心筋症の発症に関する全国調査(当院倫理委員会承認番号:M20-41)の結果や過去の報告から、周産期心筋症患者の約4割

に妊娠高血圧症候群が合併することが分かっている。この二つの疾患の間に、共通する病因・病態があると予測されるが、2008年、重症妊娠高血圧症候群患者の尿中にも異型プロラクチンが検出され、重症度や母体予後と相関していたとの報告が出された(参考文献2)。このような背景をもとに、本研究では、周産期心筋症・心疾患合併妊娠・妊娠高血圧症候群症例において、血清と尿中の異型プロラクチンと、その心筋障害カスケード上にある酵素活性、酸化ストレスなどを測定し、臨床経過、血清心不全マーカーや心臓超音波検査などと照合する。心疾患合併妊娠症例において、異型プロラクチン出現と産褥期心機能悪化の関与が証明されれば、出産後に異型プロラクチンを測定し、母乳授乳の安全性を検討する臨床的意義がある。また、すでに周産期心筋症例では、抗プロラクチン療法を施行し、予後改善されたとの報告が海外から出されつつあるが(参考文献3)、異型プロラクチンが周産期心筋症と妊娠高血圧症候群に共通した病因であれば、後者においても抗プロラクチン療法という新たな治療法が確立できる。さらに、異型プロラク



【図1】異型プロラクチンによる周産期心筋症発症のメカニズム
STAT3 (心筋で酸化ストレスを抑制する蛋白) の発現を抑制することにより、心筋内で酸化ストレスが増加、カテプシン D という酵素が増産される。このカテプシン D により、血中のプロラクチンが異型プロラクチンに変化し、内皮細胞のアポトーシスや毛細血管解離、心筋内の代謝障害を引き起こし、心筋症が発症する。

チン測定が臨床応用されれば、妊娠高血圧症候群、周産期心筋症の早期診断の一助となる可能性もあり、本疾患妊産褥婦の予後向上に繋がると考える。

(2) 対象及び方法

対象施設：国立循環器病センター周産期治療科

対象疾患：①心疾患合併妊娠症例 50例
②妊娠高血圧症候群症例 30例
③周産期心筋症症例 10例
④コントロールとしての正常妊娠症例 10例

研究方法：①心疾患合併妊娠症例：妊娠後期・分娩後・産褥1ヶ月
②妊娠高血圧症候群症例：当院入院時・分娩後・産褥1ヶ月
③周産期心筋症症例：当院入院時（・分娩後・産褥1ヶ月・抗プロラクチン療法施行時・施行後）・退院時・退院後1ヶ月
④コントロールとしての正常妊娠症例：妊娠後期・分娩後・産褥1ヶ月

上記タイミングで患者体重・血圧・心拍数のデータを収集し、血清・24時間尿検体を採取して、下記項目を計測する。疾患症例（①～③）においては、同じタイミングで心臓超音波検査を施行する。また、同意を得られた症例では、分娩後と産褥1ヶ月に母乳も採取する。

【検体検査項目】血清：プロラクチン（23kDa, 16kDa*）、カテプシンD活性、トロンビン、MMP、oxLDL、MnSOD、BNP、hANP、カテコラミン3分画、レニン、アンギオテンシンI・II、アンギオテンシノーゲン、エストロゲン（E2, E3）、プロゲステロン、オキシトシン、AST、ALT、LDH、BUN、Cr、UA、PLT、RBC、Hb、Ht

尿中：プロラクチン（23kDa, 16kDa*）、カテプシンD活性、トロンビン、MMP、TP

母乳中：プロラクチン（23kDa, 16kDa*）、カテプシンD活性、トロンビン、MMP

*16kDaプロラクチン＝異型プロラクチン

(3) 実施場所及び実施期間

実施場所：国立循環器病センター周産期治療科（情報収集、検体収集・検査、超音波検査）
明治大学農学部生命科学科（検体検査）

実施期間：倫理委員会承認後～平成24年3月31日までを実施期間とする。

(4) 研究経費の取り扱い

本研究は、研究責任者である池田智明の研究費（厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）「乳幼児死亡と妊産婦死亡の分析と提言に関する研究」課題番号H21-子ども一般-006、主任研究者 池田智明）もしくは研究分担者である神谷千津子の研究費（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全国後方視的・前方視的症例調査に関する研究」課題番号H21-難治一般-162、主任研究者 神谷 千津子）より支出される。

(5) 審査を希望する理由

本研究は、観察研究である。尿検体採取については侵襲が少ないと考えるが、採血検体も必要とするためその侵襲性についてと、正常症例についても、コントロールとして情報収集・検体採取を施行するため、これらの倫理的配慮について審査を希望する。

5. 人間を直接対象とした医学研究及び医療行為における倫理的配慮について

(1) 医学研究及び医療行為の対象とな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「臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日）」に従って作成されている。事前に本研究の主旨を、被験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。検体検査を分担する明治大学農学部においては、匿名化し、検体番号のみで識別された検体を使用する。得られたデータは匿名化して保存し、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。

(2) 医学研究及び医療行為の対象となる個人への利益と不利益

利益：検査異常がある場合を除き、調査対象の個人に対しての、直接利益はないと考えられる。

不利益：疾患症例に於いては、通常の採血・尿検査と同時に検体採取する予定であるが、コントロールである正常例に於いては、採血検体を頂くため、侵襲を加えることとなる。それ以外の不利益は特にないと考える。

(3) 医学的貢献度

本研究によって、周産期心筋症・心疾患合併妊娠・妊娠高血圧症候群における、病因・病態の一部が解明されれば、プロラクチン分泌については母乳授乳の安全性を検討し、必要に応じて抗プロラクチン療法などを取り入れ、本疾患妊産褥婦の予後が向上すると考える。

(4) 医学研究及び医療行為の対象となる個人に理解を求め同意を得る方法

厚生労働省・文部科学省の「臨床研究に関する倫理指針」（第4 インフォームド・コンセント欄を参照）によれば、観察研究においても、「ア」人体から採取された試料等を用いる場合：研究者等は、文書により説明し、文書により同意を受ける方法により、被験者からインフォームド・コンセントを受けなければならない。ただし、試料等の採取が侵襲性を有しない場合には、文書による説明及び文書による同意に代えて、説明の内容及び被験者から受けた同意に関する記録を作成することができる。」と記載されている。本研究では、採血検体も採取するため、同倫理指針に従った文書（添付文書1）により同意を得る。

- 参考文献1 Denise Hilfiker-Kleiner et al. A Cathepsin D-cleaved 16kDa Form of Prolactin Mediates Postpartum Cardiomyopathy. Cell 128, 589-600
- 参考文献2 Alfredo Leanos-miranda et al. Urinary Prolactin as a Reliable Marker for Preeclampsia, Its Severity, and the Occurrence of Adverse Pregnancy Outcomes. J Clin Endocrinol Metab. 93(7):2492-99
- 参考文献3 Denise Hilfiker-Kleiner et al. Recovery from Postpartum Cardiomyopathy in 2 patients by Blocking Prolactin Release with Bromocriptine. JACC 50(24), 2354-55

(注意事項) ○研究の概要書（計画書）○患者説明文書・同意書は必ず添付すること。

研究計画書

「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」

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、対象患者本人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、本人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

心疾患合併妊娠は、妊産婦死亡にもつながる高危険性妊娠である。循環器医療や新生児医療の発展に伴ってその症例数は増加し、わが国では年間約5000例（全分娩の0.5%）と推定されている。当科では年間約100症例の心疾患合併妊娠を診療しているが、中には、妊娠・分娩・産褥を通して、心機能が悪化する症例もある。妊娠・分娩期の心機能増悪は、循環血漿量の増大や頻脈といった妊娠に伴う循環動態の変化により惹起される。一方、産褥期の心機能の悪化は、育児・授乳などの労作性ストレスによると推測されてきた。

2007年、周産期（産褥性）心筋症患者において、異型プロラクチンが心筋障害に関与すると報告された。産褥期の心機能増悪例で、母乳授乳を中止すると改善が見られる症例をいくつも経験してきた我々は、周産期心筋症のみならず、心疾患合併妊娠症例の一部においても、異型プロラクチンが心筋障害に関与しているのではないかと予測した。また、妊娠高血圧症候群患者においても、異型プロラクチンが発現しているとの報告があり、妊娠高血圧症候群と周産期心筋症も密接に関わっていることから、これらに共通の病因・病態として、異型プロラクチンの関与がクローズアップされてきている。そこで、本研究では、周産期心筋症・心疾患合併妊娠・妊娠高血圧症候群症例において、異型プロラクチンと、その心筋障害カスケード上にある酵素活性などを測定し、臨床経過と照合して、プロラクチン分泌については母乳授乳の安全性を検討し、本疾患妊産褥婦の予後向上を目指す。

3) 研究責任者及び研究組織

- (1) 研究責任者：国立循環器病センター周産期・婦人科部 医長 桂木 真司
(2) 研究協力者：神谷 千津子 国立循環器病センター周産期・婦人科部 医員
植田 初江 国立循環器病センター病理検査室 医長
根木 玲子 国立循環器病センター周産期・婦人科部 医長
山中 薫 国立循環器病センター周産期・婦人科部 医員
上田 恵子 国立循環器病センター周産期・婦人科部 医員
吉松 淳 大分大学医学部地域医療・産婦人科 教授
石田 充代 明治大学農学部生命科学科 特任講師

4) 研究の対象及び方法

- (1) 対象 ①心疾患合併妊娠症例 50例
②妊娠高血圧症候群症例 30例
③周産期心筋症症例 10例
④コントロールとしての正常妊娠症例 10例

(2) 方法

- ①心疾患合併妊娠症例：妊娠後期・分娩後・産褥1ヶ月
②妊娠高血圧症候群症例：当院入院時・分娩後・産褥1ヶ月

③周産期心筋症症例：当院入院時（・分娩後・産褥1ヶ月・抗プロラクチン療法施行時・施行後）・退院時・退院後1ヶ月

④コントロールとしての正常妊娠症例：妊娠後期・分娩後・産褥1ヶ月

上記タイミングで患者身長・体重・血圧・心拍数のデータを収集し、血清・24時間尿検体を採取して、下記項目を計測する。疾患症例（①～③）においては、同じタイミングで心臓超音波検査を施行する。また、同意を得られた症例では、分娩後と産褥1ヶ月に母乳も採取する。

【検体検査項目】血清：プロラクチン（23kDa, 16kDa*）、カテプシンD活性、MMP、トロンビン、oxLDL、BNP、hANP、カテコラミン3分画、レニン、アンギオテンシンI・II、アンギオテンシノーゲン、エストロゲン（E2, E3）、プロゲステロン、オキシトシン、AST、ALT、LDH、BUN、Cr、UA、PLT、RBC、Hb、Ht

尿中：プロラクチン（23kDa, 16kDa*）、カテプシンD活性、MMP、トロンビン、TP

母乳中：プロラクチン（23kDa, 16kDa*）、カテプシンD活性、MMP、トロンビン

*16kDaプロラクチン=異型プロラクチン

国立循環器病センター周産期治療科において、上記疾患患者と、コントロールとしての正常例において情報収集、検体収集と検査、超音波検査を施行し、異型プロラクチンなどについては、共同研究者である明治大学農学部生命科学科の研究室において測定・検査を行っていく予定である。

5) 問題発生時の対応

被験者からの問い合わせには、主任研究者または調査担当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、主任研究者が、国立循環器病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

倫理委員会承認後～平成24年3月31日までを予定している。

7) 研究計画等の概要

周産期心筋症・心疾患合併妊娠、妊娠高血圧症候群は、母体の命を脅かす疾患である。このような疾患患者の病因・病態において、異型プロラクチンがどのように関与しているかを明らかにする研究である。

8) 予測される危険性

採血検体を必要とするため、侵襲性がある。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。

9) 被験者の利益及び不利益

利益：検査異常がある場合を除き、調査対象の個人に対しての、直接利益はないと考えられる。

不利益：疾患症例に於いては、通常診療の採血・尿検査と同時に検体採取する予定であるが、コントロールである正常例に於いては、採血検体を頂くため、侵襲を加えることとなる。それ以外の不利益は特にないと考える。

10) 費用負担に関する事項

この研究は、疾患症例においては一部の採血検査、尿検査、心臓超音波検査については

通常の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。異型プロラクチンを含む、通常診療範囲外の検査と正常症例においては、検査費用は研究費により賄う。なお、この研究による交通費、謝金等の支給は行わない。

なお、本研究費とは、池田智明の研究費（厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）「乳幼児死亡と妊産婦死亡の分析と提言に関する研究」課題番号H21-子ども一般-006、主任研究者 池田智明）もしくは研究分担者である神谷千津子の研究費（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全国後方視的・前方視的症例調査に関する研究」課題番号H21-難治一般-162、主任研究者 神谷 千津子）より支出される。

11) 知的所有権に関する事項

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・文部科学省の「臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日）」に従って作成されている。事前に本研究の主旨を、被験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。検体検査を分担する明治大学農学部においては、匿名化し、検体番号のみで識別された検体を使用する。得られたデータは匿名化して保存し、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。

13) 行政機関個人情報保護法に基づく追記事項

集積するデータに個人を特定できる情報を含めない。また、利用者識別を確実にし、不要・不法なアクセスを防止していること等、データの安全管理については国立循環器病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に準じて実施する。個人情報の取得に明示された利用目的の変更が倫理的範囲を超えると考えられる場合には被験者の再同意を取得する。

「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」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・心疾患合併妊娠・妊娠高血圧症は、母体の命にも関わる重大な病気です。近年、周産期心筋症や妊娠高血圧症の病気の発生に、妊娠や授乳中に増加するプロラクチンというホルモンが関係している可能性があるという報告がありました。これは、正常なプロラクチンであれば、妊娠を継続させ、母乳を分泌させるのですが、一部の女性では、異常な形のプロラクチン（異型プロラクチン）が体内で作られ、心筋障害を起こしたり、血圧を上昇させたりしている、というものです。また、心血管疾患合併妊娠の患者様の中には、授乳期に症状が増悪する方もおられ、これにも異型プロラクチンが関与している可能性があります。そこで、本研究では、上記疾患の患者様と、病気を発症していない方にご協力頂き、異型プロラクチンが、血液中や尿中に出現していないかどうかを検査し、患者様においては、その病状との関係を調査するものであります。

【研究方法】 本研究の対象となる方と、検査時期です。

- ①心疾患合併妊娠の方は妊娠後期・分娩後・産褥1ヶ月
- ②妊娠高血圧症候群の方：当院入院時・分娩後・産褥1ヶ月
- ③周産期心筋症の方：当院入院時（・分娩後・産褥1ヶ月・抗プロラクチン療法施行時・施行後）・退院時・退院後1ヶ月
- ④ご病気をお持ちでない方：妊娠後期・分娩後・産褥1ヶ月

以上のタイミングで、体重・血圧・心拍数測定と、血液・24時間尿検査を行います。①～③の方においては、同じタイミングで心臓超音波検査を施行いたします。

また、追加のご同意を頂ければ、分娩後と産褥1ヶ月時に、母乳中のプロラクチン等についても検査を施行いたします。

【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】

患者様においては、採血検査・尿検査は、診療上の検査とタイミングをあわせて行います。ご病気をお持ちでない方におきましては、妊娠後期と産褥1ヶ月には、診療上必要の無い採血検査をお願いするため、針を刺すという侵襲が伴うと考えます。

患者様におきまして施行する超音波検査については、あなたやあなたの赤ちゃんに危険性や問題が発生することはありません。

【研究協力者にもたらされる利益及び不利益】

この研究の結果があなたにもたらす直接的な利益はないと考えられます。ただし、患者様にとっては、この研究の結果、あなたの病気に関して、早期診断が出来たり、新たな治療法が考え出されたりすることがあるかもしれません。ご病気をお持ちでない方には、静脈血管に針をさして採血するという侵襲的な検査をお願いすることになります。

【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、謝金等の支給は行いません。

【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、あなたは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。

【個人情報の保護に関すること】

検査データは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。個人情報は解析を行う際には匿名化され、個人情報と診療情報は別になります。この研究により得られた成果は学会発表や雑誌、データベースなどで公表されることがありますが、その際には匿名化により個人の特定はできなくなります。得られた解析結果は厳重に保管され、秘密は守られます。この研究で利用される個人情報のすべては、行政機関個人情報保護法に基づき適正に管理されます。また、この研究での血液検査・尿検査・乳汁検査の一部は、他大学の研究室で行います。

他大学へ検体を送付する時点で、匿名化し、個人情報が漏洩しないよう細心の注意を払います。

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：国立循環器病センター

吹田市藤白台 5-7-1 TEL(06)6833-5012

周産期科医長 桂木 真司(内線 8735)

「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」についての同意書

国立循環器病センター 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」（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
- ・ 研究目的及び内容
- ・ 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
- ・ 費用負担に関する事
- ・ 知的所有権に関する事
- ・ 倫理的配慮
- ・ 個人情報保護に関する事
- ・

研究協力内容としては、

- 採血検査、尿検査、（心臓超音波検査）、について参加します。
- 採血検査、尿検査、（心臓超音波検査）、乳汁検査について参加します。

平成 年 月 日

氏 名 _____

（署名または記名・押印）

住 所 _____

電話番号 () _____

(資料 2)

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：経膣 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/cvdfinfo/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)

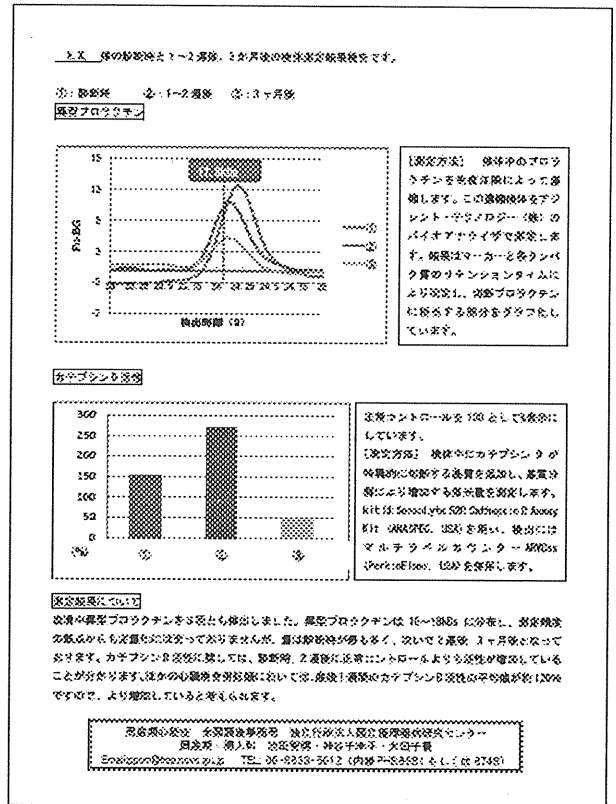
検体検査は、プロラクチン、切断プロラクチン、カテプシンD活性、レニン活性、アルドステロン、カテコラミンなどを実施しています。右記のような報告書で、担当医師に結果報告を行っています。


急性期の抗プロラクチン療法(ブロモクリプチンや、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)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%)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お願いいたします。





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.ncvc.go.jp

(資料 3)

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

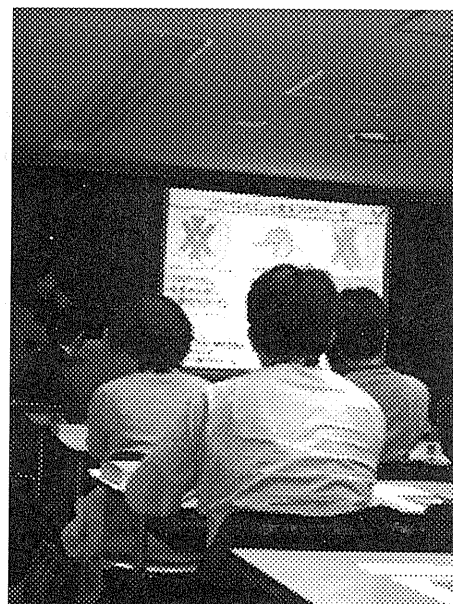
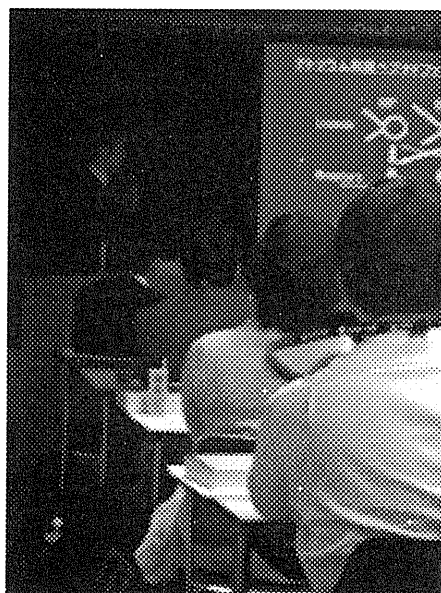
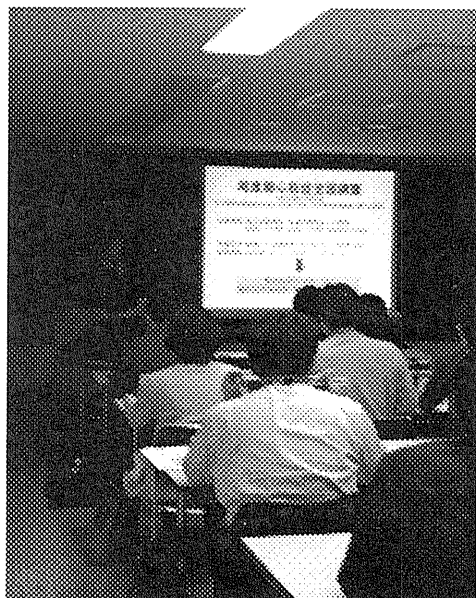
主 催：周産期心筋症全国調査事務局

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; *Bravo* et al. *Circulation* 29:95)

- 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

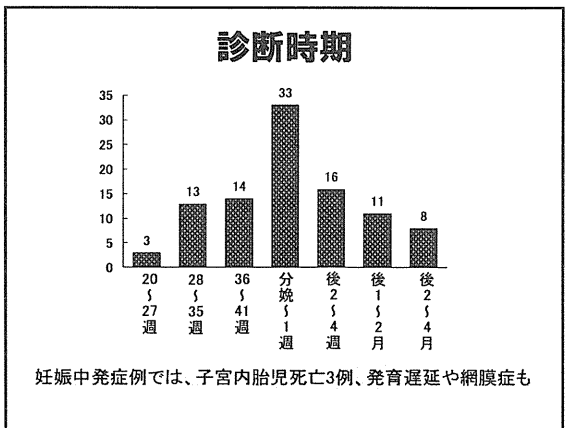


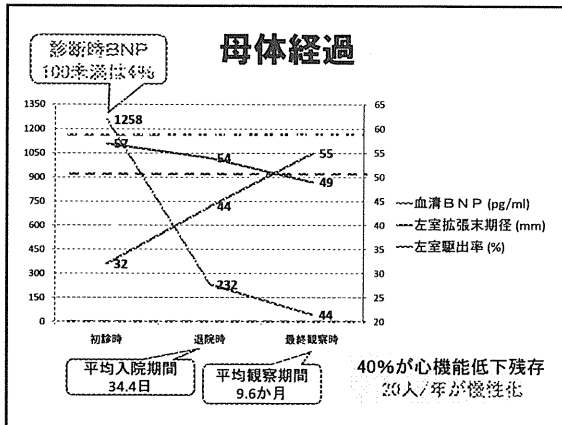
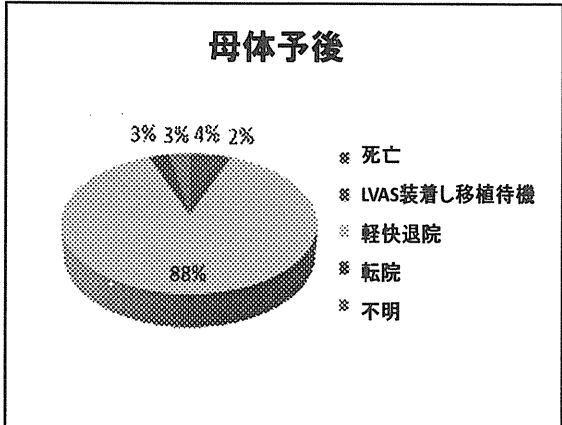
http://www.nccv.jp/cv/info/disease/pro/peripartum_cardiomyopathy.html
 (Kamiya C. et al. *Circulation Journal*. 2011; 75(8):1975-81)

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	2.6	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 (Sliwa K, et al. *Lancet*. 2006より引用改変)



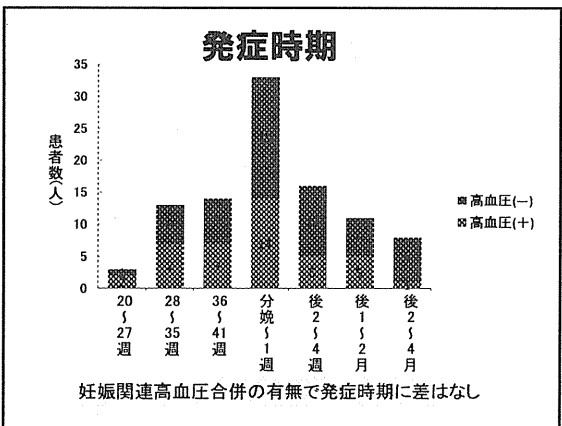
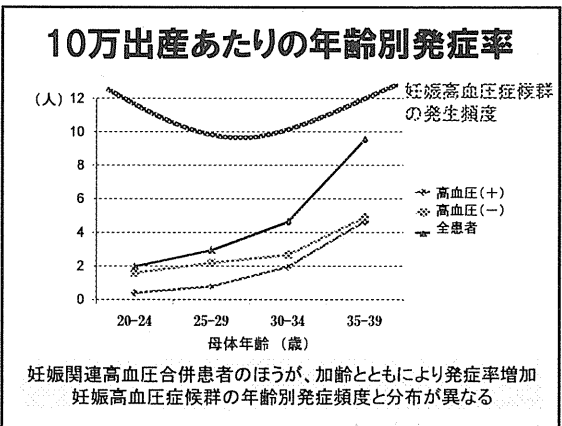
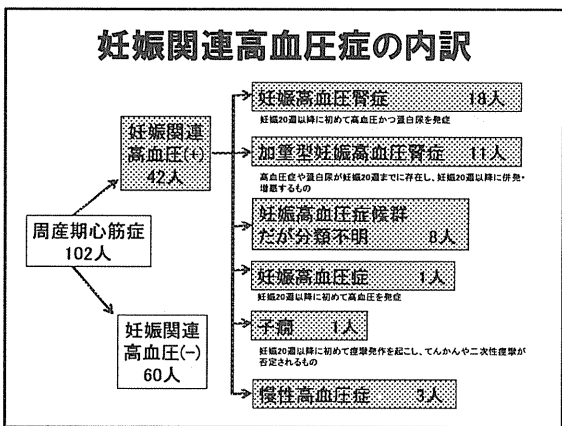


心機能回復に関する因子

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 7.3	59.0 \pm 8.2	$p < 0.01$
初診時左室収縮末期径 (mm)	45.1 \pm 9.4	50.2 \pm 7.5	$p < 0.05$
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

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



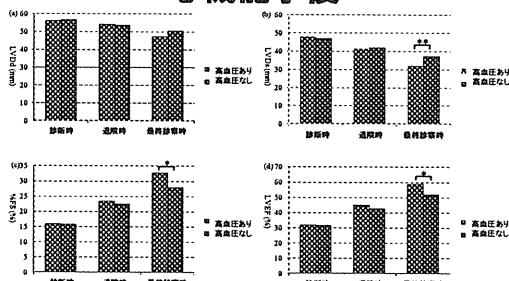
患者背景と初診時心機能

	高血圧(+) (n=42)	高血圧(-) (n=60)	
年齢(歳)	33.8 ± 4.2	31.9 ± 4.1	P < 0.05
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/経陰分娩	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(μg/ml)	1114 ± 884	1353 ± 1112	ns

短期予後

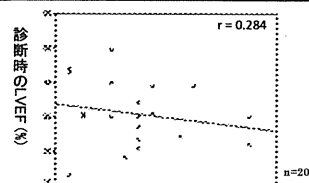
	高血圧(+) (n=42)	高血圧(-) (n=60)	
死亡 / 左心補助装置装着	2 / 0	2 / 2	ns
退院患者において:			
入院日数(日)	26.9 ± 13.3	49.9 ± 36.2	p < 0.05
退院時内服薬			
ACE-I/ARB	26 (67%)	34 (63%)	ns
β 阻害剤	22 (56%)	30 (56%)	ns
利尿剤	24 (62%)	29 (54%)	ns
抗凝固療法	11 (28%)	11 (20%)	ns

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)

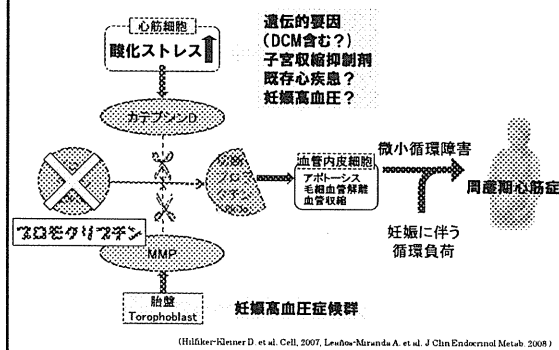
妊娠高血圧症候群発症から心不全診断までの期間と診断時心機能は弱い相関



妊娠関連高血圧症発症からPPCM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

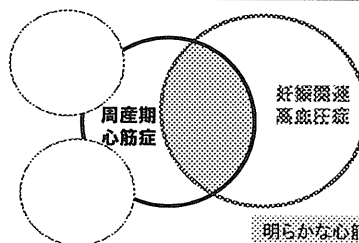
プロラクチンと周産期心筋症



(Hilker-Reiner D et al. Cell, 2007; Lebow-Niranda A et al. J Clin Endocrinol Metab, 2008)

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 できているはず 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

